

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

STEPHANIE MELISSA SIU LÓ

**SÍNTESE DE PORFIRINAS E GLICOPORFIRINAS: UTILIZAÇÃO DO DIÓXIDO DE
SELÊNIO (SeO₂) COMO AGENTE OXIDANTE**

**CURITIBA
2011**

STEPHANIE MELISSA SIU LÓ

SÍNTESE DE PORFIRINAS E GLICOPORFIRINAS: UTILIZAÇÃO DO DIÓXIDO DE SELÊNIO (SeO₂) COMO AGENTE OXIDANTE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra M. W. Barreira

**CURITIBA
2011**

Nada disso seria possível sem a presença das pessoas que me permitiram escolher. Dedico este trabalho a meus pais: Antonio Ló e Siu Ló; e minha irmã Stella Ló.

AGRADECIMENTOS

A Deus e minha família que sempre estiveram presentes em minha vida.

Ao meu orientador prof. Alan pela oportunidade, paciência, confiança e amizade, pelos ensinamentos e apoio constante durante essa caminhada.

À minha co-orientadora prof^a. Sandra pela amizade, confiança, conselhos e incentivo.

Ao prof. Diogo pelas contribuições dadas a este trabalho.

Aos professores Miguel e Maria Eugênia que disponibilizaram o laboratório da Bioquímica para a realização desta pesquisa.

Aos meus amigos de laboratório Íris, Jú, Amanda, Andréia, Camila, Gabi e Cristiano pela ajuda e companheirismo.

Aos amigos Arqui e Dani pelas brincadeiras e risadas.

Aos membros da Comissão Examinadora da minha dissertação: Prof^a. Dr^a. Ângela Trindade e Prof. Dr. Diogo Ducatti.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, REUNI, Fundação Araucária, CNPq e Pronex-Carboidratos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 Objetivo Geral.....	16
1.1.2 Objetivo Específico.....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1 QUÍMICA DAS PORFIRINAS.....	22
2.2 APLICAÇÕES DE PORFIRINAS.....	24
2.2.1 Terapia Fotodinâmica.....	25
2.3 SÍNTESE DE PORFIRINAS.....	29
2.4 AGENTES OXIDANTES UTILIZADOS NA SÍNTESE DE PORFIRINAS.....	32
2.4.1 Oxidação heterogênea na síntese de porfirinas.....	34
2.5 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS.....	35
2.5.1 Derivados glicoporfirínicos a partir de protoporfirina IX.....	36
2.5.2 Glicosilação direta de porfirinas com doadores glicosídeos.....	38
2.5.2.1 Porfirinas O-glicoconjugadas.....	38
2.5.3 Síntese de porfirinas meso-glicoarila substituídas a partir de precursores pirrólicos e aldeídos.....	39
2.5.3.1 Síntese de O-glicoarilporfirinas a partir da condensação de pirrol com derivados aldeídos glicosídeos.....	39
2.5.3.2 Porfirinas contendo porção açúcar diretamente ligado ao macrociclo.....	42
3 MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1 MÉTODOS GERAIS.....	44
3.1.1 Purificação dos produtos.....	44
3.1.1.1 Cromatografia em camada delgada (sílica).....	44
3.1.1.2 Cromatografia de sílica sob pressão (" <i>dry flash chromatography</i> ").....	44
3.1.2 Caracterização estrutural dos produtos.....	44
3.1.2.1 Ressonância magnética nuclear.....	44
3.1.2.1.1 Aspectos gerais e técnicas de ressonância magnética nuclear monodimensionais.....	44
3.1.2.1.2 Técnicas de Ressonância magnética nuclear Bidimensionais.....	45
3.1.2.1.2.1 COSY (<i>Correlation Spectroscopy</i>).....	45

3.1.2.1.2.2 HSQC (<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy</i>).....	45
3.1.2.2 Ionização por <i>electrospray</i> acoplada a espectrometria de massa (ESIMS).....	46
3.1.2.3 Ponto de fusão.....	46
3.1.2.4 Ultravioleta-visível.....	46
3.2 SÍNTESE DOS AÇÚCARES.....	47
3.2.1 Síntese dos azido açúcares.....	47
3.2.1.1 Preparação do penta-acetato de β -D-Galp.....	47
3.2.1.2 Preparação do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-cloro- α -D-Galp.....	48
3.2.1.3 Preparação do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido- β -D-Galp.....	49
3.2.1.4 Preparação do 2,3,4-tri-O-acetil-6-tosil- α -D-Galp de metila.....	49
3.2.1.5 Preparação do 2,3,4-tri-O-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila.....	50
3.2.2 Síntese dos derivados glicosídeos dietilditioacetal.....	51
3.2.2.1 Síntese da galactose dietilditioacetal.....	51
3.2.2.2 Síntese do 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactose dietilditioacetal.....	52
3.2.2.3 Síntese do 2,3,4,5,6-penta-O-acetaldeído-D-galactose.....	52
3.2.3 Síntese dos dipirrometanos.....	53
3.2.3.1 Síntese do 5-fenildipirrometano.....	53
3.2.3.2 Síntese do 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol dipirrometano.....	54
3.3 SÍNTESE DE PORFIRINAS.....	55
3.3.1 Otimização do método de síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina.....	55
3.3.2 Preparação da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina segundo Gonsalves, Varejão, Pereira.....	55
3.3.3 Preparação da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina utilizando 5-fenildipirrometano e benzaldeído.....	56
3.3.4 Síntese de 5,10,15,20-Tetraquis(<i>p</i> -metoxifenil)porfirina.....	56
3.3.5 Síntese de 5,10,15,20-Tetraquis(<i>p</i> -clorofenil)porfirina.....	57
3.3.6. Síntese de 5,10,15,20-Tetraquis(<i>p</i> -acetoxifenil)porfirina.....	58
3.3.7 Síntese de 5,10,15,20-Tetraquis(2-naftil)porfirina.....	59
3.3.8 Síntese da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de cobre(II).....	59
3.3.9 Síntese da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina.....	60
3.4 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS.....	61

3.4.1 Tentativa de síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina[1,2,3]triazol[4,5b] galactopiranosídeo.....	61
3.4.2 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol porfirina.....	62
3.4.3 Síntese da 5,10-[bis(fenil)]-10 α ,20 β -[bis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol] porfirina.....	63
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	64
4.1 SÍNTESE DE PORFIRINAS.....	64
4.1.1 Otimização da síntese da TPP.....	64
4.1.2 Síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas utilizando SeO ₂	71
4.2 SÍNTESE DOS AÇÚCARES.....	73
4.2.1 Síntese dos azido açúcares.....	73
4.2.1.1 Preparação do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido- β -D-Galp.....	73
4.2.1.2 Preparação do 2,3,4-tri-O-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila.....	75
4.2.2 Síntese dos derivados glicosídeos dietilditioacetal.....	75
4.2.2.1 Síntese de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldeído-D-galactose.....	75
4.3 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS.....	78
4.3.1 Tentativa de síntese de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina[1,2,3]triazol[4,5b] galactopiranosídeo.....	78
4.3.2 Síntese das glicoporfirinas delineadas nas estratégias c.2, c.3 e c.4.....	79
5 CONCLUSÕES.....	86
REFERÊNCIAS.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Numeração das posições para nomenclatura do macrociclo porfirínico segundo Fischer (A) e a IUPAC (B).....	22
Figura 2: Derivados porfirínicos reduzidos.....	23
Figura 3: Diagrama de Jablonski modificado.....	26
Figura 4: Estrutura química do fármaco contido no medicamento Photofrin®, ressaltando a formação de uma ligação tipo éter entre duas unidades de porfirina.....	28
Figura 5: Estrutura química de exemplos de porfirinas tetraglicosiladas.....	39
Figura 6: Espectro de RMN ^1H - ^1H -COSY do composto 52	82
Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C - ^1H -HSQC do composto 52	83
Figura 8: Espectro de RMN ^1H - ^1H -COSY do composto 63	84
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C - ^1H -HSQC do composto 63	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese de TPP (53) utilizando diferentes agentes oxidantes.....	67
Tabela 2: Otimização das condições de síntese de TPP (53) utilizando BBr ₃ e SeO ₂	68
Tabela 3: Otimização das condições de síntese de TPP (53) utilizando BF ₃ O(Et) ₂ e SeO ₂	69
Tabela 4: Otimização das condições de síntese de TPP (53) utilizando I ₂ e SeO ₂	70
Tabela 5: Síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas utilizando diferentes aldeídos.....	72
Tabela 6: Condições experimentais testadas na formação do anel triazólico entre a porfirina e o azido açúcares.....	79
Tabela 7: Condições experimentais testadas para a síntese de novas glicoporfirinas.....	80

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Processos de síntese de porfirinas <i>meso</i> -substituídas.....	29
Esquema 2: Condições de Lindsey para a síntese em duas etapas da TPP.....	31
Esquema 3: Desidrogenações sucessivas para a obtenção de porfirinas a partir de porfirinogênios. Neste exemplo, o <i>p</i> -cloranil (quinona de alto potencial) é utilizado como oxidante.....	33
Esquema 4: Síntese dos compostos 7, 8, 9, 10, 11 e 12	37
Esquema 5: Síntese do composto 17	38
Esquema 6: Síntese de 2-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-acetil- β -D-maltosil)benzaldeído	40
Esquema 7: Síntese do composto 28	41
Esquema 8: Síntese dos compostos 19 a,b,c	41
Esquema 9: Síntese do composto 21	42
Esquema 10: Síntese dos derivados glicodipirrometanos.....	42
Esquema 11: Síntese dos derivados glicoporfirínicos 35-40	43
Esquema 12: Formação da TPP (53) a partir da condensação de pirrol e benzaldeído.....	65
Esquema 13: Estequiometria da reação de oxidação do porfirinogênio a tetra-arilporfirina.....	67
Esquema 14: Síntese de TPP (53) através da condensação de 5-fenildipirrometano (51) e benzaldeído, seguido da oxidação por SeO ₂	71
Esquema 15: Formação do penta-acetato de β -D-Galp (42) a partir da D-galactose (41).....	73
Esquema 16: Síntese do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-cloro- α -D-Galp (43).....	74
Esquema 17: Síntese do composto 44	74
Esquema 18: Síntese do 2,3,4-tri-O-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila (47).....	75
Esquema 19: Síntese do composto 2,3,4,5,6-penta-O-acetilaldeído-D-galactose (50).....	76
Esquema 20: Mecanismo de formação da galactose dietilditioacetal (48) a partir da galactose (41).....	77

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac: Acetil

Ac₂O: Anidrido acético

Ag₂CO₃: Carbonato de prata

Ar: Aromático

BF₃O(Et)₂: Trifluoreto de boro eterato

CD₃OD: Metanol deuterado

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

CH₂Cl₂: Diclorometano

CHCl₃: Clorofórmio

COSY: Correlation Spectroscopy

CsF: Fluoreto de césio

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

ESIMS: Eletrospray Ionization Mass-Spectrometry

EtSH: Etanotiol

H₂SO₄: Ácido sulfúrico

H₅IO₆: Ácido periódico

HCl: Ácido clorídrico

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy

H_z: Hertz

I₂: Iodo

J: Constante de acoplamento

LiCO₃: carbonato de lítio

MnO₂: Dióxido de manganês

N₂: Gás nitrogênio

NaOH: Hidróxido de sódio

Na₂SO₃: Sulfito de sódio

Na₂SO₄: Sulfato de sódio

Ph: Fenil

PDT: Terapia fotodinâmica

***p*-cloranil**: Tetracloro-1,4-benzoquinona

RMN ¹³C: Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN ¹H: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

SeO₂: Dióxido de selênio

TBAB: Brometo de tetrabutilamônio

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetra-hidrofurano

UV: Ultravioleta

RESUMO

A síntese de glicoporfirinas atrai grande interesse devido às suas aplicações, tais como na terapia fotodinâmica do câncer e inativação de micro-organismos. *Meso*-tetra-arilporfirinas podem ser sintetizadas a partir de pirrol e aldeídos, numa reação catalisada por um ácido (normalmente, $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ ou TFA), seguindo-se de uma oxidação (com DDQ ou *p*-cloranil). Neste trabalho, o passo oxidativo foi realizado com o SeO_2 , um oxidante heterogêneo, ao invés das quinonas tradicionalmente utilizadas, DDQ ou *p*-cloranil. Foram avaliadas as quantidades de $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ ou I_2 necessárias para a etapa inicial de condensação em combinação com um excesso de SeO_2 , definindo as novas condições de síntese de porfirinas, as quais empregaram benzaldeído e pirrol (ou 5-fenildipirrometano) como materiais iniciais. As condições brandas de reação aliadas à simplicidade da purificação dos produtos, torna este método uma boa opção para a síntese deste tipo de composto. Além disso, dois compostos inéditos na literatura foram sintetizados: 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitoldipirrometano e 5,10-[bis(fenil)]-10 α ,20 β -[bis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol]porfirina.

Palavras-chaves: *meso*-tetra-arilporfirinas, dióxido de selênio, oxidação heterogênea, oxidação do porfirinogênio, porfirinas

ABSTRACT

The synthesis of glycoporphyrins attracts widespread interest because of their potential applications as photodynamic cancer therapy and inactivation of microorganisms. *Meso*-tetraarylporphyrins are synthesized from pyrrole and aldehydes by the use of catalytic amounts of $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ or TFA and DDQ or *p*-chloranil as oxidant, in a two-step, one flask procedure. In this work, the oxidative step was herein conducted with heterogeneous oxidant SeO_2 instead of the usual quinones DDQ or *p*-chloranil. Evaluation of $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ or I_2 amount for the condensation first step combined with excess of SeO_2 defined porphyrin synthesis conditions employing benzaldehydes and pyrrole (or 5-phenyldipyrromethane) as starting materials. The simplicity of the workup, allied with reaction mild conditions, makes this method a good option for the synthesis of this kind of compound. Furthermore, two new compounds were synthesized: 5-(1-deoxy)-,2,3,4,5,6-*O*-acetyl-D-galactitol dipyrromethane and 5,10-[bis(phenyl)]-10 α ,20 β -[bis(1-deoxy)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetyl-D-galactitol] porphyrin.

Keywords: *meso*-tetraarylporphyrins, selenium dioxide, heterogeneous oxidation, porphyrinogen oxidation, porphyrins.

1 INTRODUÇÃO

Porfirinas e glicídios constituem duas classes de biomoléculas que desempenham papéis fundamentais nos organismos vivos. Ao longo dos últimos séculos, o homem tem investigado não só a ocorrência de tais compostos, mas também suas importâncias nos processos naturais (DOLPHIN, 1978).

Em 1844, Verdeil foi capaz de converter a clorofila em um pigmento vermelho e isso levou-o a sugerir uma relação estrutural entre a clorofila e o heme (pigmento vermelho do sangue). Isto foi posteriormente confirmado por Hoppe-Seyler em 1879 (DOLPHIN, 1978)

Hans Fischer, em 1929, estabeleceu a característica macrocíclica tetrapirrólica de tais compostos com a síntese do heme, uma protoporfirina IX complexada com ferro. Isto fez com que este pesquisador recebesse o prêmio Nobel em 1930 (DOLPHIN, 1978).

Durante as décadas seguintes, vários grupos de pesquisa dedicaram esforços para o estabelecimento de novas e eficientes metodologias sintéticas e de identificação estrutural para esses compostos vitais (DOLPHIN, 1978).

O grande interesse nas porfirinas baseia-se na sua importância biológica e na possibilidade de serem aplicados em áreas distintas, como as de catálise química (LEE; HUPP, 2006; SIMONNEAUX *et al.*, 2006), catálise enzimática (MURAKAMI *et al.*, 1996), transportadores artificiais de oxigênio (KOMATSU *et al.*, 2005) e sensores químicos (LEE; HUPP, 2006; PURRELLO; GURRIERI; LAUCERI, 1999).

Visando aplicações medicinais, as porfirinas têm sido intensamente estudadas desde meados da década de 1970 como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica destinada a doenças infecciosas, oncológicas, cardiovasculares, dermatológicas e oftálmicas, e em ensaios clínicos como fotomarcadores no diagnóstico do câncer por fluorescência (PAPAZOGLU, 1995; MIYOSHI *et al.*, 2004) e aplicações em RMN por imagens (BRADSHAW *et al.*, 1998).

A terapia fotodinâmica (PDT) é um procedimento que envolve a administração tópica ou sistêmica de um fotossensibilizador seguido de uma iluminação seletiva na lesão alvo com luz visível, o qual desencadeia danos oxidativos e subsequente morte celular na área alvo (CALZAVARA-PINTON; VENTURINI; SALA, 2005).

Devido à falta de seletividade/afinidade dos fotossensibilizadores de primeira geração, a terapia fotodinâmica pode originar muitas vezes toxicidade nas células sãs. Esta toxicidade pode ser traduzida em sensibilidade cutânea durante várias semanas quando os pacientes são expostos à luz solar (BONNET,1995). Em consequência deste efeito, têm-se desenvolvido estratégias para aumentar a acumulação destes fotossensibilizadores em células-alvo. Este objetivo vem sendo alcançado através da conjugação dos fotossensibilizadores (por exemplo, porfirinas) com outras biomoléculas, tais como: açúcares (CHEN *et al.*, 2004; TOMÉ *et al.*, 2005; LAVILLE *et al.*, 2006; SOL *et al.*, 2006), aminoácidos (TOMÉ *et al.*, 2004; SIBRIAN-VAZQUEZ *et al.*, 2005) e anticorpos monoclonais (MEW *et al.*, 1985) ou através da ligação a moléculas transportadoras que “entregam” os fotossensibilizadores às células-alvo (CANDIDE *et al.*, 1986; LABIB *et al.*, 1991).

Estudos realizados nos últimos anos mostraram que conjugados porfirinas-carboidratos (derivados glicoporfirínicos) demonstraram ótimos resultados como sensibilizadores eficientes para a PDT do câncer (LAVILLE *et al.*, 2003; SOL *et al.*, 2006) e na fotoinativação de alguns vírus (TOMÉ *et al.*, 2005). Estes compostos exibiram várias propriedades importantes devido à sua anfifilicidade e múltiplas funcionalidades. A propriedade mais importante até então comprovada foi a sua elevada solubilidade em água e outros líquidos, conferida pela porção glicídica. Além disso, a porção açúcar poderia estar envolvida no reconhecimento celular, podendo interferir na seletividade da ação do macrociclo (ONO; BOUGAUCHI; MARUYAMA,1992)

O processo sintético mais comum para a obtenção de porfirinas envolve a reação entre pirrol e um aldeído, catalisado por um ácido para a formação do porfirinogênio. A etapa seguinte é a oxidação do porfirinogênio em porfirina. Neste passo, os agentes oxidantes descritos na literatura apresentam custo elevado e/ou dificultam a purificação do produto de reação. As metodologias para a síntese de porfirinas também apresentam baixos rendimentos.

No intuito de contribuir com o desenvolvimento desta área promissora, a qual se apresenta como um campo em crescimento, o presente trabalho visou o aprimoramento da síntese de porfirinas e seus glicoconjugados. Além de uma nova estratégia que utiliza moléculas precursoras para alcançar uma estrutura contendo os núcleos porfirínico e carboidrato, foi estabelecida a aplicação do dióxido de selênio (SeO₂) na etapa oxidativa da síntese de compostos porfirínicos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

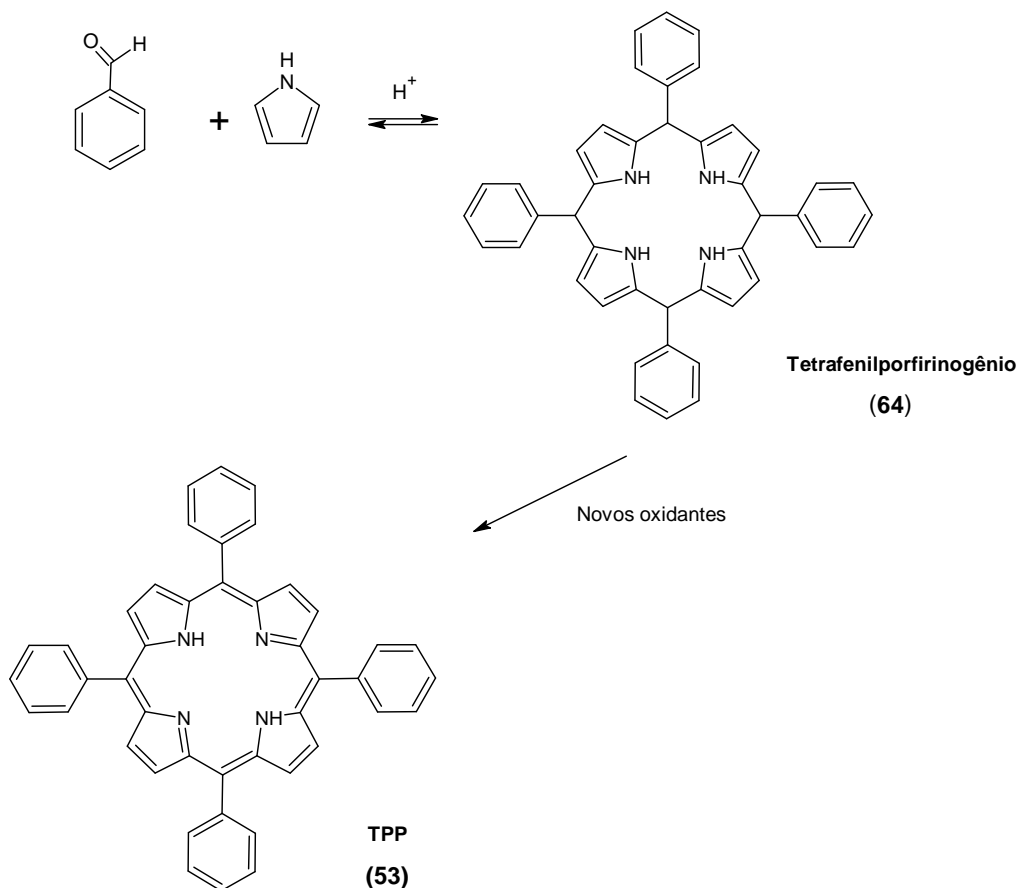
Desenvolver novos processos de síntese para obtenção de porfirinas e glicoporfirinas.

1.1.2 Objetivo Específico

- Preparar materiais iniciais glicídicos para síntese de glicoporfirinas: azido açúcares peracetilados e glicosídeos aldeídos.
- Estabelecer a utilização do oxidante heterogêneo dióxido de selênio para a síntese de porfirinas.
- Determinar condições apropriadas para geração dos núcleos porfirínicos.
- Desenvolver vias sintéticas para inserção de porções glicídicas no núcleo porfirínico.

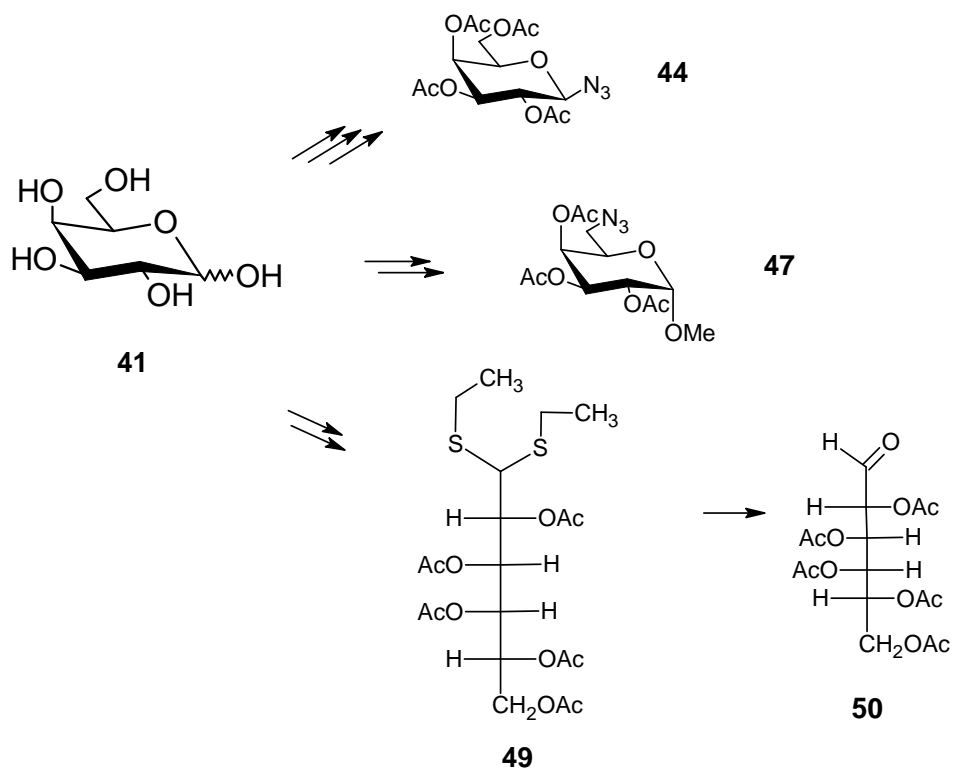
As reações abaixo representam as estratégias de síntese para obtenção das glicoporfirinas a serem preparadas neste trabalho.

(a) Encontrar um agente oxidante heterogêneo que seja capaz de converter o tetrafenilporfirinogênio em tetrafenilporfirina.

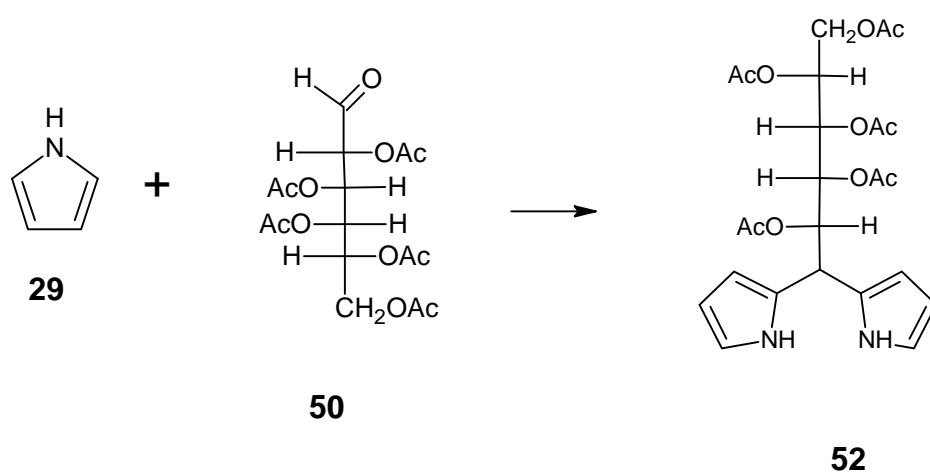


(b) Síntese dos azido açúcares, aldeído e dipirrometano para síntese de novas glicoporfirinas.

(b.1)

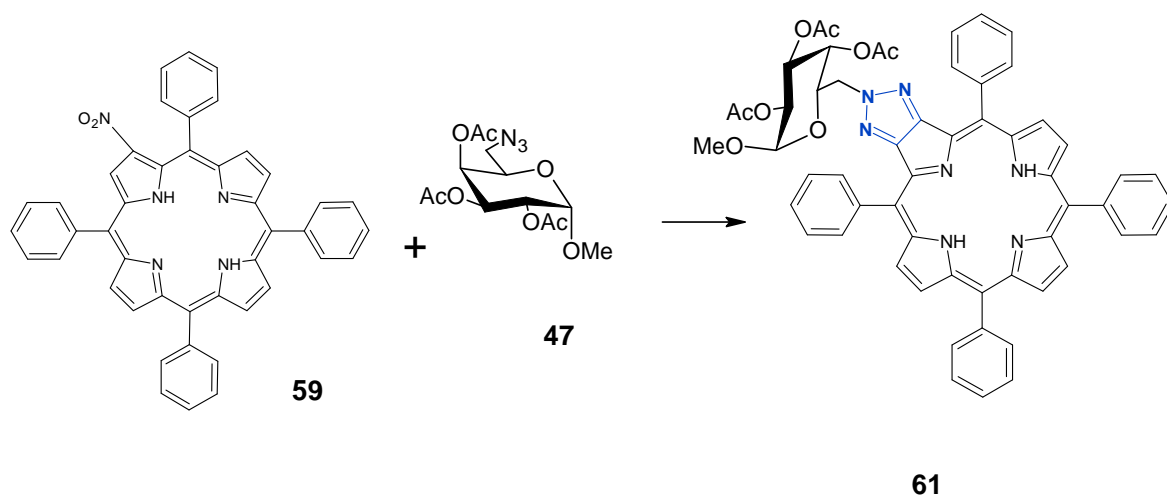
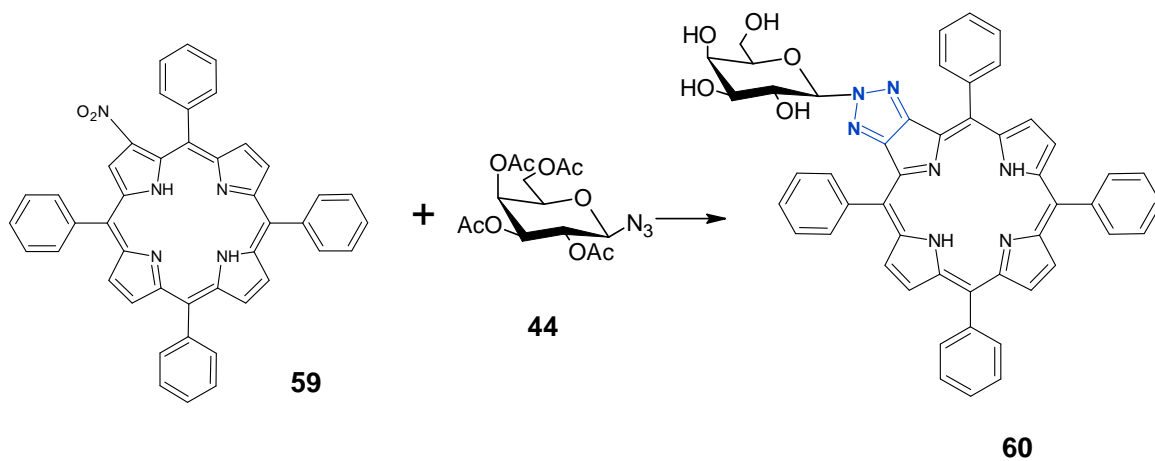


(b.2)

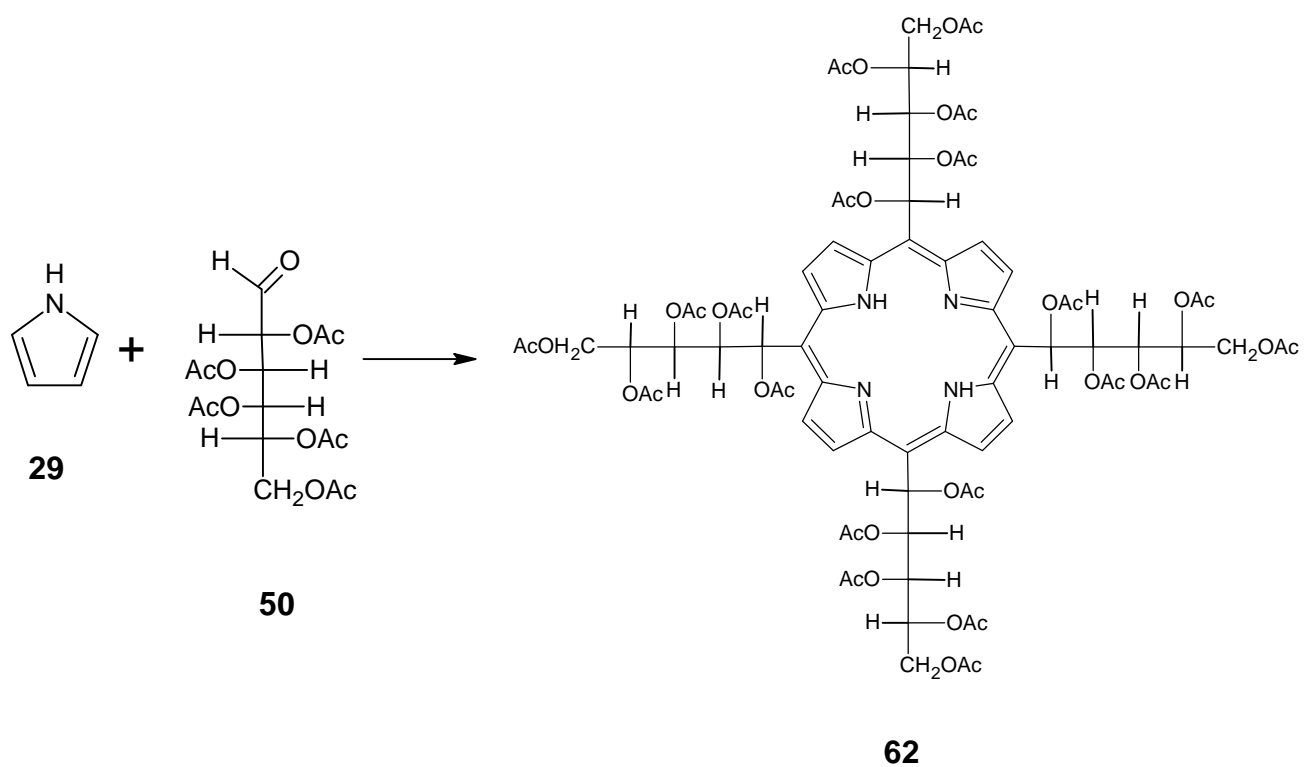


(c) Síntese de novas glicoporfirinas

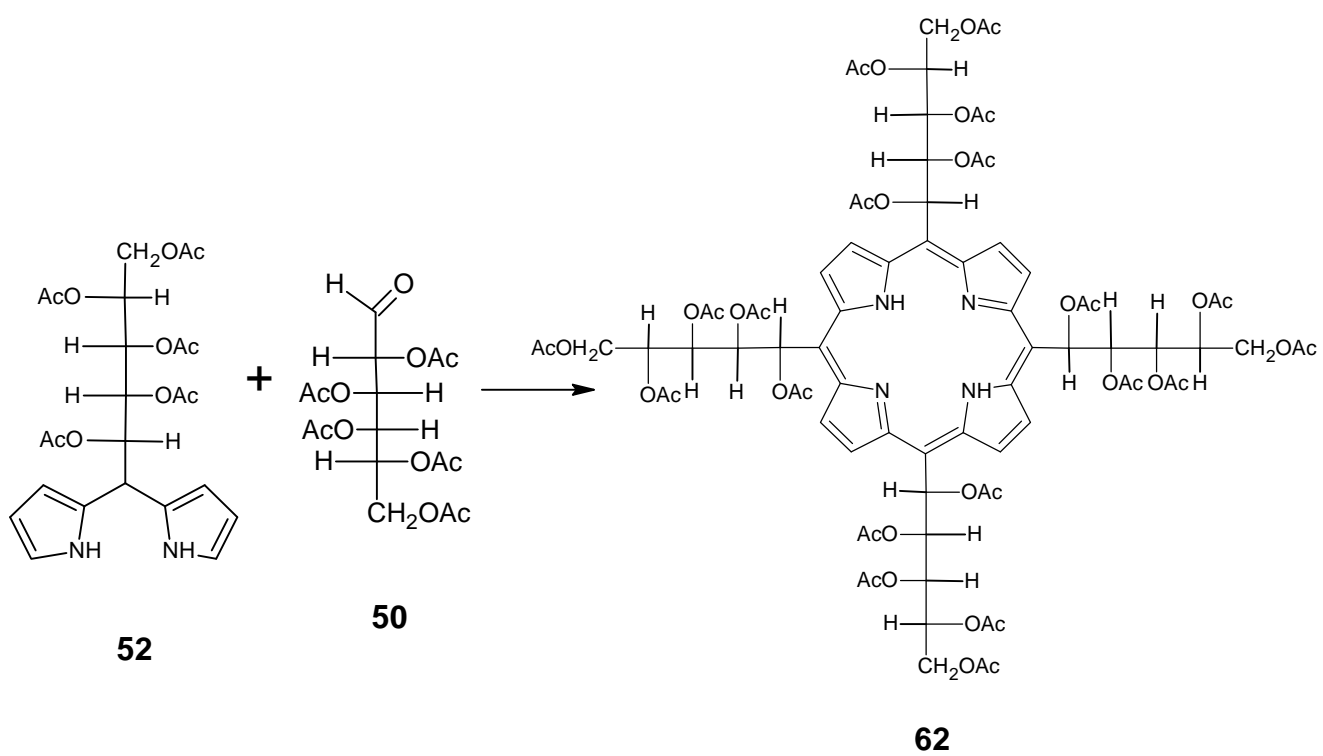
(c.1)



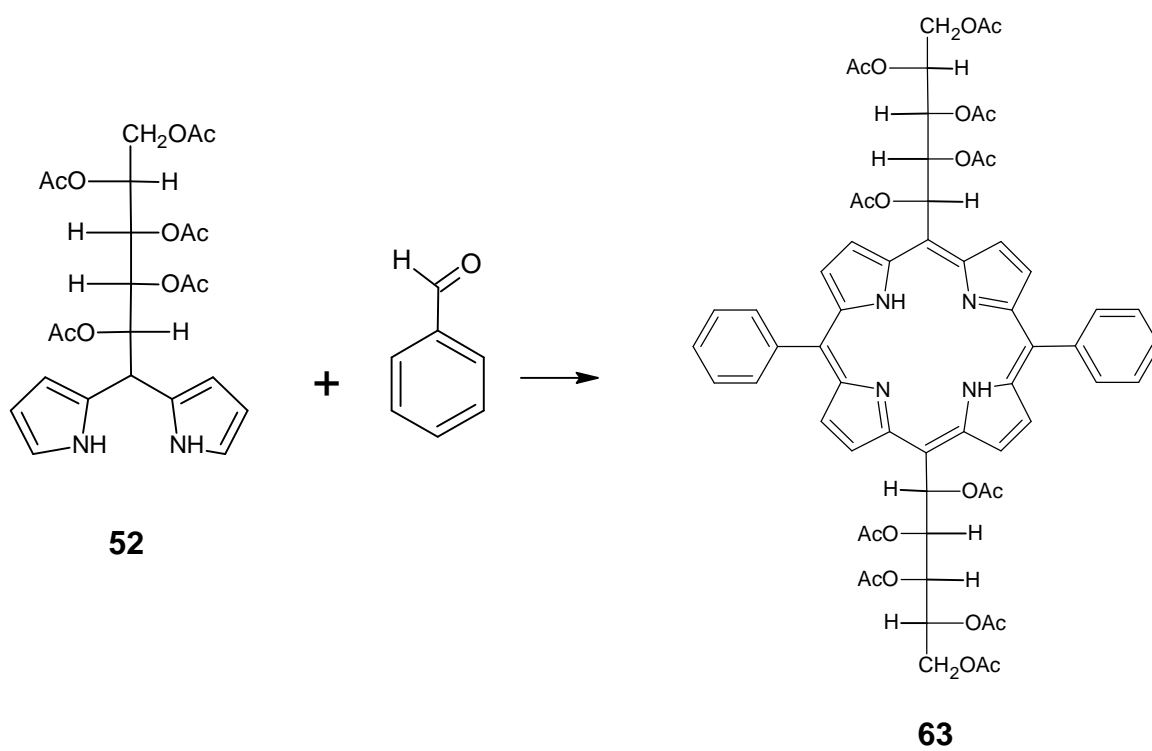
(c.2)



(c.3)



(c.4)



2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 QUÍMICA DAS PORFIRINAS

As porfirinas e seus derivados são compostos tetrapirrólicos, uma vez que são constituídos por quatro anéis pirrólicos ligados entre si por pontes metínicas (=CH-), formando assim um macrociclo, o qual apresenta um espaço apropriado para acomodar íons metálicos. Os representantes mais comuns desta classe de compostos são o grupo heme, que contém ferro, a clorofila, que contém magnésio, e os pigmentos biliares.

Existem vários sistemas de nomenclatura para o macrociclo porfirínico (FIGURA 1), sendo dois os mais importantes: o decorrente da escola de Fischer, que tem como base uma nomenclatura trivial, e o proposto pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), que tem em vista maior uniformização dos nomes destes macrociclos (SMITH, 1975; BONNET, 1978).

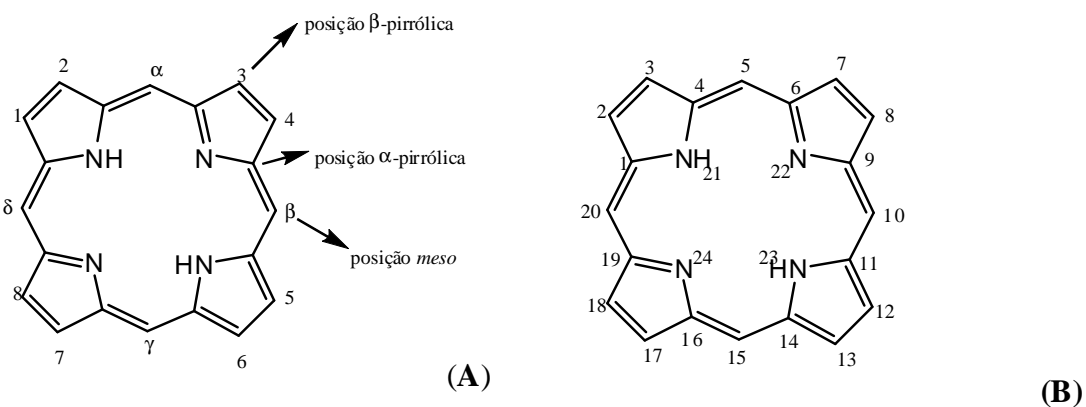


Figura 1 – Numeração das posições para nomenclatura do macrociclo porfirínico segundo Fischer (A) e a IUPAC (B) (SMITH, 1975; BONNET, 1978)

Na FIGURA 1A encontra-se descrita a numeração de um macrociclo porfirínico de acordo com o sistema de Fischer, onde os carbonos externos dos anéis pirrólicos são numerados de 1 a 8, posições também designadas por β -pirrólicas. As pontes metínicas (posições interpirrólicas) são designadas pelas letras gregas α , β , γ , δ e são também designadas por posições meso. A comissão da IUPAC recomendou um sistema no qual todos os átomos, tanto os de carbono quanto os de nitrogênio fossem numerados, de 1 a 24, como indicado na FIGURA

1B. Os hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio encontram-se no N-21 e N-23, por convenção (SMITH, 1975; BONNET, 1978).

As porfirinas são sistemas aromáticos de 22 elétrons π , embora só 18 deles contribuam para a sua aromaticidade. Os 4 elétrons π que não contribuem para a aromaticidade do macrociclo têm caráter de dupla ligação. A existência destes 4 elétrons π permite a formação de clorina, isobacterioclorina e bacterioclorina (FIGURA 2), sem que a aromaticidade do macrociclo se perca. Por cristalografia esses compostos apresentam estrutura planar. (MARCH,1992).

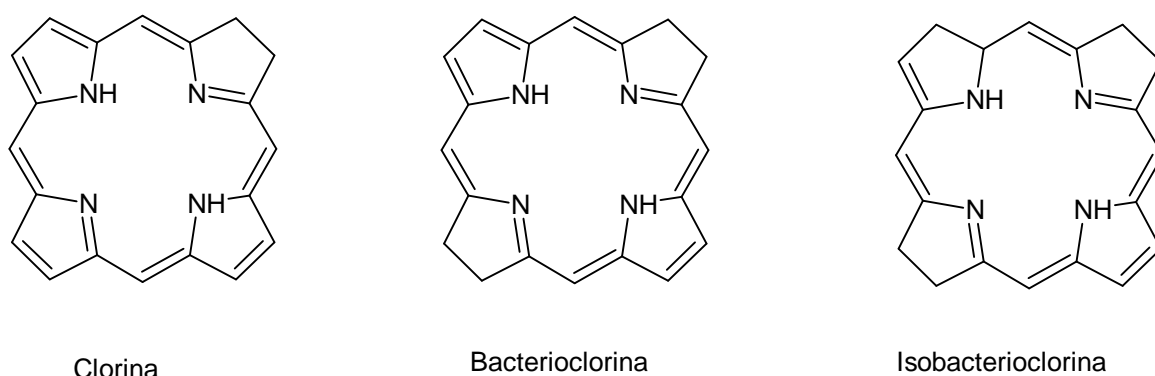


Figura 2 - Derivados porfirínicos reduzidos (MARCH, 1992)

Os espectros na região do visível típico de porfirinas são caracterizados pela presença de uma banda característica, a cerca de 400 nm, denominada banda Soret, com um coeficiente de extinção molar muito elevado e ainda outras bandas satélites, de menor intensidade e em maiores comprimentos de onda, denominadas bandas Q. 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 ser relacionados, no caso de macrociclos não complexados, com os substituintes presentes nas posições *meso* e β -pirrólicas, ou, no caso de complexos, com a estabilidade do íon metálico central (SMITH, 1975; BONNET, 1978).

2.2 APLICAÇÕES DAS PORFIRINAS

As porfirinas e seus derivados têm aplicação em vastíssimas áreas, tais como: catálise química (LEE; HUPP, 2006; SIMONNEAUX *et al.*, 2006), catálise enzimática (MURAKAMI *et al.*, 1996), sensores químicos (PURRELLO; GURRIERI; LAUCERI, 1999; LEE; HUPP, 2006), cristais líquidos (WANG; BRUCE, 1996; ARUNKUMAR; BHYRAPPA; VARGUESE, 2006), fungicidas (CARRÉ *et al.*, 1999; FRIEDBERG *et al.*, 2001; SMIJS *et al.*, 2004) e inseticidas (REBEIZ *et al.*, 1990).

São também utilizados como transportadores artificiais de oxigênio (KOMATSU *et al.*, 2005), no diagnóstico de neoplasias (PAPAZOGLU, 1995; MIYOSHI *et al.*, 2004), na esterilização do sangue (TRANNOY *et al.*, 2004) e ainda na fotoinativação de bactérias (HAMBLIN *et al.*, 2002), fungos (CORNICK *et al.*, 2009) e vírus (ASANAKA *et al.*, 1989; VZOROV *et al.*, 2002; TOMÉ *et al.*, 2005). No entanto, encontram a sua aplicação mais importante na medicina, na qual já são utilizados, com sucesso, no tratamento de certos tumores por terapia fotodinâmica (YAMAMOTO *et al.*, 1999).

A terapia fotodinâmica também tem sido usada no tratamento da psoríase (BOEHNCKE; ELSHORST-SCHMIDT; KAUFMANN, 2000), degeneração macular da retina, na inativação de micro-organismos e vírus (TOMÉ *et al.*, 2005), acne (ITOH *et al.*, 2001; ASHKENAZI *et al.*, 2003), artrite (TRAUNER; HASAN, 1996) e aterosclerose (ROCKSON *et al.*, 2000).

Recentemente Bonnet *et al.* descreveram a imobilização de porfirinas e ftalocianinas em quitosana resultando em um material polimérico para o tratamento da água (BONNET *et al.*, 2006). A descoberta e reuso de um agente antimicrobiano polimérico abre a possibilidade de usar metodologias em grande escala e processo contínuo para tratamento do esgoto (CARVALHO *et al.*, 2007). O método mais comum no tratamento de efluentes é a cloração, a qual inativa bactérias e vírus. Entretanto, a utilização maciça deste método leva a formação de subprodutos com potencial danos à saúde. Além disso, o cloro reage com componentes orgânicos afetando o gosto e cheiro da água. Portanto, polímeros contendo unidades porfirínicas são promissores no tratamento da água potável e efluentes, pois são eficazes na inativação de células microbianas sem a formação de produtos potencialmente tóxicos ou que afetem as características organolépticas da água (COSTA *et al.*, 2008).

2.2.1 Terapia Fotodinâmica

Há mais de 4.000 anos atrás os egípcios deram início a terapia fotodinâmica através da ingestão de plantas (contendo os psoralenos) e luz solar para tratar doenças como o vitiligo (STERNBERG; DOLPHIN, 1998).

Em 1900, Raab descreveu a ação do corante acridina e luz solar sobre *Paramecia*, demonstrando que este organismo unicelular pode morrer sob essas condições (RAAB, 1900). Em 1903, Trappeiner utilizou a aplicação tópica do corante eosina e exposição à luz para o tratamento de câncer de pele (VON TRAPPEINER; JESIONEK, 1903). Em 1913, Meyer-Betz fez uma auto-injeção de 200 mg de hematoporfirina, não sofrendo efeito imediato. Porém, ao se expor à luz, teve fotossensibilidade na pele por vários meses. Policard, em 1925, analisou a capacidade das porfirinas em produzir efeitos fototóxicos em tecidos, principalmente em tumores malignos (STERNBERG; DOLPHIN, 1998).

A partir da década de 70, várias preparações de derivados porfirínicos começaram a ser testadas para o uso na PDT. Embora os fotossensibilizadores de primeira geração como os derivados hematoporfirínicos e suas variantes comerciais (Photofrin[®], Photosan[®], Photogem[®] e Photocarcinorin[®]) apresentem desvantagens, estes têm sido utilizados extensivamente em trabalhos experimentais clínicos. Dentre estas desvantagens destacam-se a baixa seletividade, sensibilização da pele por algumas semanas e uma fraca banda de absorção na região vermelho do espectro visível em 630 nm (comprimento de onda necessário para excitação do fotossensibilizador). Além disso, estes produtos correspondem a misturas complexas, não sendo possível isolar um único composto altamente ativo. Isto faz com que a síntese e atividade biológica seja de difícil reprodução (BONNET, 1995).

O Photofrin[®] foi aprovado em muitos países (EUA, Canadá, França, Japão entre outros) para tratamentos de câncer de baço, esôfago, gástrico, cérvico e pulmões e várias outras doenças (YAMAMOTO *et al.*, 1999). Porém, devido as suas características não ideais para fotossensibilizador, vários outros compostos foram sintetizados e estão em testes clínicos (BONNET, 1995).

As características de um fotossensibilizador ideal para aplicação na PDT são:

- Elevada pureza;
- Caráter anfifílico, sendo solúvel em água, mas contendo uma porção hidrofóbica para facilitar a penetração nas células (BONNET, 1995);
- Baixa toxicidade na ausência de luz;
- Fotossensibilidade não prolongada;
- Farmacocinética favorável (rápida eliminação do corpo);
- A síntese do fotossensibilizador deve ser relativamente simples;
- Produto comercial de alta estabilidade;
- Facilidade de manuseio sintético que permita efetuar modificações para otimizar as propriedades desejáveis;
- Alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável (seletividade);
- Forte absorção de luz na região acima de 650 nm, onde a luz apresenta maior penetração no tecido;
- Alto rendimento do fotossensibilizador no estado excitado tripleto;
- Gerar $^1\text{O}_2$ com um rendimento apreciável (STERNBERG; DOLPHIN, 1998).

O processo de fotossensibilização é mostrado no diagrama de Jablonski modificado (FIGURA 3), o qual apresenta as diversas transições que um elétron sofre após passar ao estado excitado.

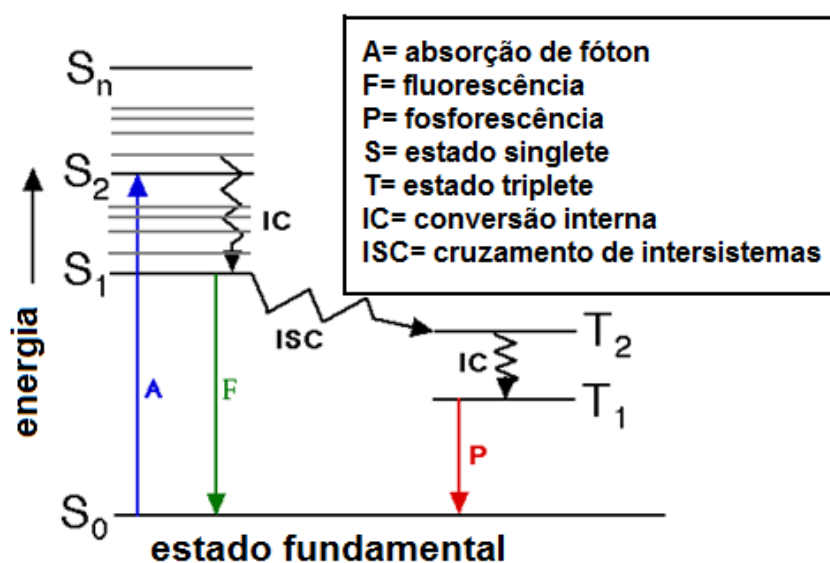


Figura 3 - Diagrama de Jablonski modificado (BONNETT,1995)

Este processo pode ser explicado pela capacidade que o macrociclo porfirínico possui em absorver energia no espectro de visível, passando do seu estado fundamental de singlete (S_0) para um estado excitado (S_1) cujo tempo de vida é da ordem dos nanossegundos. Em princípio, o elétron poderia passar a outros estados excitados singlete, com tempo de vida na ordem de picossegundos, no entanto, processos de conversão interna conduzem a porfirina ao estado excitado de singlete menos energético (S_1). Existem vias diferentes de retorno ao estado fundamental de singlete:

- 1) Decaimento não radiativo, onde a energia é libertada sob a forma de calor.
- 2) Decaimento radiativo por emissão de luz (fluorescência) de comprimento de onda superior à luz absorvida.
- 3) Conversão num estado excitado triplete (T_2) através de um fenômeno designado como cruzamento de intersistemas (ISC). Depois, o decaimento para o estado S_0 pode ocorrer por via radiativa, com emissão de fosforescência e implicando em uma inversão de spin, ou por via não radiativa podendo causar modificações químicas em substratos biológicos.

Quando o fotossensibilizador está no estado triplete podem ocorrer danos celulares através de dois mecanismos:

a) Mecanismo do tipo I – O fotossensibilizador que se encontra no estado excitado triplete reage diretamente com moléculas que estão próximas por processos de transferência de elétrons formando radicais livres. No caso em que o oxigênio é o substrato, forma-se o ânion superóxido (O_2^-).

b) Mecanismo do tipo II – O fotossensibilizador no estado excitado triplete transfere a sua energia para o oxigênio molecular no estado fundamental de triplete (3O_2), convertendo-o em oxigênio singlete (1O_2). Supõe-se que o oxigênio singlete seja a espécie mais envolvida na destruição do alvo (DEROSA; CRUTCHLEY, 2002).

O oxigênio singlete é uma espécie altamente reativa e oxidante, reagindo indiscriminadamente com uma série de biomoléculas que constituem as membranas de organelas celulares como, por exemplo: lipídios insaturados, colesterol e aminoácidos. Dado que as membranas celulares desempenham importantes funções biológicas, tais como delinear e organizar os sistemas biológicos, danos em

suas estruturas podem levar à destruição do sistema vascular de um tumor ou à inativação de micro-organismos (BONNET, 1995).

Entre os vários tipos de fotossensibilizadores usados na PDT, as porfirinas são as mais extensivamente estudadas e aprovadas para o uso clínico (TOMÉ *et al.*, 2005). Photofrin[®] é um exemplo de porfirina de uso clínico. Este medicamento é uma mistura complexa de dímeros e oligômeros variando de dois a nove unidades de hematoporfirina (FIGURA 4). A maioria das ligações entre as unidades é éter, porém também existem ligações carbono-carbono (DEROSA; CRUTCHLEY, 2002).

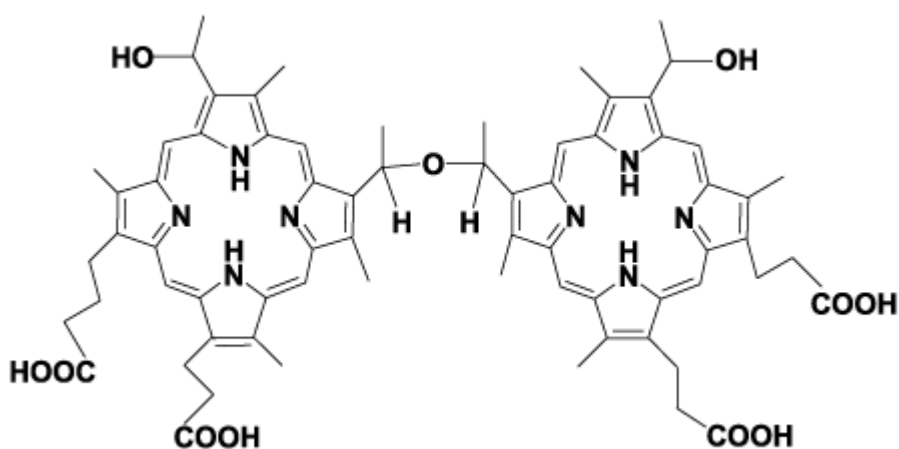
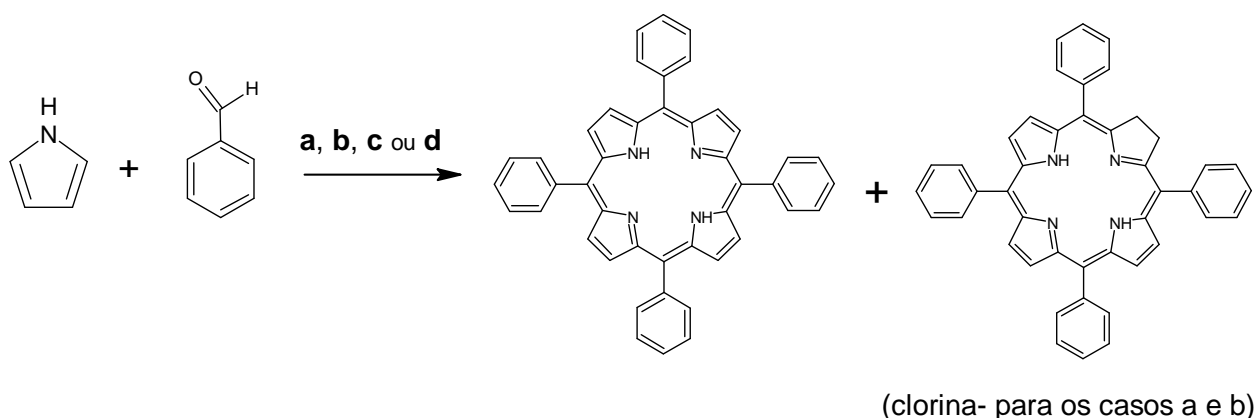


Figura 4- Estrutura química do fármaco contido no medicamento Photofrin[®], ressaltando a formação de uma ligação tipo éter entre duas unidades de porfirina (SIMPLICIO; MAIONCHI; HIOKA,2002).

É documentado que, em geral, bactérias Gram-positivas são eficientemente fotoinativadas por uma variedade de porfirinas, porém as bactérias Gram-negativas são usualmente resistentes à ação de fotossensibilizadores neutros (BONNET *et al.*,1993; MERCHAT *et al.*, 1996). Entretanto, porfirinas catiônicas ou análogos têm mostrado eficiente na fotoinativação tanto de bactérias Gram-negativas quanto de Gram-positivas (MERCHAT *et al.*, 1996). A carga positiva promove a ligação eletrostática da porfirina com a carga negativa da membrana externa da bactéria Gram-negativa, induzindo danos que aumentam a penetração do fotossensibilizador (MALIK; LADAN; NITZAN, 1992).

2.3 SÍNTESE DE PORFIRINAS

A primeira referência à síntese de porfirinas *meso*-substituídas deve-se a Rothemund, em 1935, que preparou mais de trinta porfirinas, entre as quais a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) (ROTHEMUND,1936). Esta síntese foi realizada através do aquecimento de pirrol e benzaldeído em piridina a 220°C durante 48 horas em condições anaeróbicas (ESQUEMA 1). Apesar deste método ser bastante simples, os produtos eram obtidos com rendimentos muito baixos (inferior a 5%) e normalmente as porfirinas encontravam-se contaminadas com a correspondente clorina (ROTHEMUND, 1939). Com adição de acetato de zinco nestas reações constatou-se um aumento no rendimento para cerca de 10% (BALL; DOROUGH; MALVIN, 1946).



a: Condições de Rothemund: piridina, 220°C, 48h, 5%

b: Condições de Adler e Longo: CH₃CH₂CO₂H, 141°C, 30 minutos, 20%

c. Condições de Lindsey: 1. CH₂Cl₂, t.a., BF₃, N₂; 2. DDQ, 40%

d. Condições de Rocha Gonsalves: C₆H₅NO₂, CH₃CO₂H, 120°C, 1 h, 20%

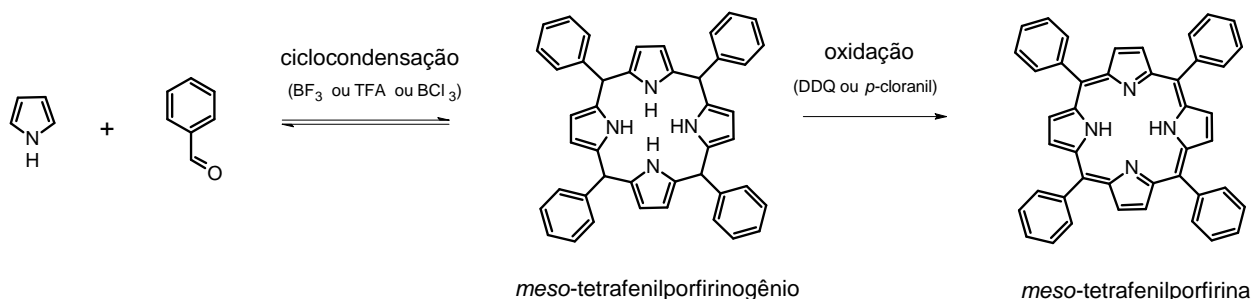
Esquema 1 - Processos de síntese de porfirinas *meso*-substituídas

Os baixos rendimentos obtidos nas condições de Rothemund levaram, mais tarde, Adler e Longo a alterar as condições de condensação. Neste caso esta reação ocorria em meio ácido e em condições aeróbicas. Assim, a TPP foi obtida refluxando pirrol e benzaldeído em ácido propiônico durante 30 minutos a 141°C,

obtendo-se o produto final na forma cristalina diretamente do meio reacional com rendimento acima de 20% (ESQUEMA 1b). No entanto, o macrociclo porfirínico encontrava-se também contaminado com a respectiva clorina, embora em pequenas quantidades (ADLER *et al.*, 1967).

A metodologia de Adler-Longo apresentava certos problemas, entre eles: (a) falhas com aldeídos sensíveis devido às duras condições reacionais, (b) produção de uma grande quantidade de alcatrão dificultando a purificação, especialmente com aquelas porfirinas que não cristalizavam ou precipitavam no final da reação e (c) baixa reprodutibilidade lote-a-lote (LINDSEY *et al.*, 1987).

Com isso, Lindsey e colaboradores entre 1979 e 1986 desenvolveram uma metodologia de síntese complementar ao procedimento de Adler-Longo que se baseava no fato do intermediário de síntese da TPP, o *meso*-tetrafenilporfirinogênio, ser termodinamicamente favorável quando o pirrol e o benzaldeído são condensados nas condições apropriadas (ESQUEMA 1c). Este tipo de síntese é realizado em duas etapas: inicialmente o pirrol e o aldeído condensam numa solução de diclorometano seco na presença de um catalisador ácido (BF₃, TFA ou BCl₃), a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio e protegido da luz. Numa segunda fase, o porfirinogênio formado é oxidado por adição de um agente oxidante (DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona ou *p*-cloranil – tetracloro-1,4-benzoquinona) originando a correspondente porfirina livre dos derivados reduzidos (LINDSEY *et al.*, 1987 – ESQUEMA 2). Apesar desta síntese ser executada em dois passos distintos (ciclocondensação seguida de oxidação), o processo é realizado em um mesmo recipiente sem a necessidade de qualquer procedimento de purificação entre as duas etapas (“*two-step, one-flask synthesis*”). Este método de síntese pode ser considerado uma evolução na síntese de porfirinas, uma vez que o mesmo é conduzido em temperatura ambiente e na presença de baixas concentrações de ácido catalisador. Essas condições brandas permitem a utilização de aldeídos sensíveis, o que é praticamente inviável com os métodos anteriores.



Esquema 2 – Condições de Lindsey para a síntese em duas etapas da TPP.

Posteriormente, Gonsalves e colaboradores demonstraram que é possível preparar, num só passo, porfirinas *meso*-tetra-arylssubstituídas com bons rendimentos e sem estarem contaminadas com a respectiva clorina, por condensação do pirrol e do benzaldeído numa mistura de ácido acético ou ácido propiônico com 30% de nitrobenzeno a 120°C , durante uma hora e em condições aeróbicas. A exemplo dos métodos de Rothmund e Adler-Longo, este procedimento também envolve a utilização de altas temperaturas. Entretanto, o método de Gonsalves apresenta-se particularmente útil quando é requerida a utilização de benzaldeídos contendo grupos de alta polaridade, os quais não fornecem seus respectivos derivados porfirínicos nas condições tradicionais de Lindsey (ESQUEMA 1d) (GONSALVES; VAREJÃO; PEREIRA, 1991).

Mesmo com o constante esforço dedicado ao desenvolvimento dos processos sintéticos para o preparo de porfirinas, os baixos rendimentos ainda constituem uma característica marcante na obtenção destes compostos. Os métodos tradicionais, que incluem os procedimentos de Rothmund, Adler-Longo, Lindsey, Rocha-Gonsalves e adaptações, alcançam rendimentos máximos que não chegam aos 50% (dentre estes, o método de Lindsey proporciona os maiores rendimentos). Assim, vários grupos de pesquisa têm dedicado esforços para o estabelecimento de novas e mais eficientes metodologias sintéticas para a obtenção de macrociclos porfirínicos.

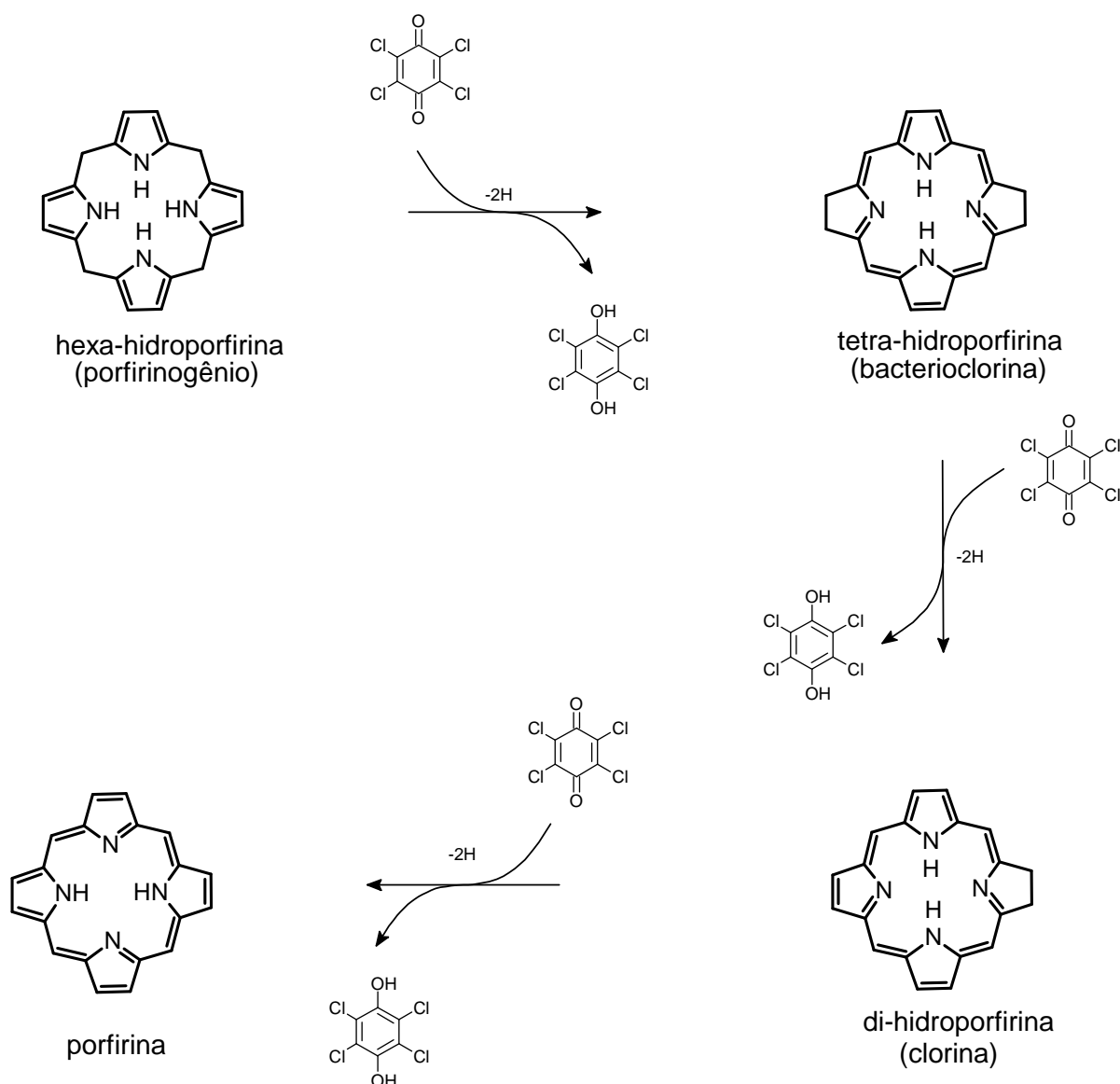
Neste contexto, Sharghi e Nejad (2004) testaram vários catalisadores e mostraram que o $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ apresentava atividade na condensação do pirrol e aldeído para a formação do porfirinogênio. Em seguida, a oxidação ocorria em condições aeróbicas por 4 horas a 39°C para a geração da porfirina. Apesar deste

procedimento levar a rendimentos superiores a 50%, o catalisador utilizado apresenta custo elevado e é de difícil manuseio.

Alguns métodos recentes empregam o uso de micro-ondas na etapa de ciclocondensação e/ou durante a oxidação (NASCIMENTO; GONSALVES; PINEIRO, 2010; BOËNS *et al.*, 2010). Estes procedimentos reduzem notavelmente os tempos de reação, mantendo rendimentos comparáveis às suas versões originais (em ausência de micro-ondas). Entretanto, o uso de equipamentos de micro-ondas pode levar a algumas limitações em relação à síntese em grandes escalas.

2.4 AGENTES OXIDANTES UTILIZADOS NA SÍNTESE DE PORFIRINAS

Considerando os principais métodos de síntese de porfirinas – métodos de Rothmund, Adler *et al.*, Rocha-Gonsalves *et al.*, e Lindsey *et al.* - nas três primeiras metodologias a ciclocondensação e oxidação ocorrem simultaneamente. Já a condição de Lindsey consiste em 2 passos, sendo que no segundo passo adiciona-se um agente oxidante para a conversão do porfirinogênio em porfirina, o que ocorre através de sucessivas desidrogenações (ESQUEMA 3). Como o processo em dois passos proporciona rendimentos relativamente bons, variações da metodologia de Lindsey vêm sendo frequentemente encontradas na literatura. Assim, além das quinonas de alto potencial (DDQ e *p*-cloranil – ESQUEMA 3) utilizadas no método de Lindsey, outros agentes oxidantes vêm sendo estudados recentemente para a síntese de porfirinas.



Esquema 3 - Desidrogenações sucessivas para a obtenção de porfirinas a partir de porfirinogênios. Neste exemplo, o *p*-cloranil (quinona de alto potencial) é utilizado como oxidante.

A principal motivação na substituição das quinonas tradicionalmente utilizadas na síntese de porfirinas deriva do fato do alto custo destes compostos e de complicações que os mesmos causam nos processos de purificação dos produtos de reação.

Johnstone *et al.* alteraram as condições oxidativas do método de Lindsey através da substituição do DDQ por uma solução de H_2O_2 em ácido acético. A mistura era mantida a temperatura ambiente, por uma hora, obtendo rendimento de 12 a 40% dependendo do aldeído utilizado (JOHNSTONE *et al.*, 1996).

Em 2009, Liu *et al.* prepararam *meso*-tetra-arilporfirinas utilizando pirrol, aldeído e iodo (catalisador), a temperatura ambiente, para a formação do porfirinogênio. O passo seguinte consistia na oxidação do porfirinogênio em porfirina através do ácido *o*-iodoxibenzóico por 4 horas a 39°C (LIU *et al.*, 2009).

2.4.1 Oxidação heterogênea na síntese de porfirinas

Catálise heterogênea é o termo que descreve as situações onde o catalisador (oxidante, neste caso) encontra-se numa fase diferente dos outros componentes constituintes do meio reacional. Nestas reações, as diferentes fases podem consistir em fase gasosa, líquida ou sólida, ou ainda, em fase oleosa ou aquosa. Na prática, entretanto, a maioria dos oxidantes heterogêneos consistem em óxidos metálicos sólidos imiscíveis em meios reacionais líquidos.

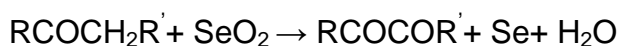
A oxidação heterogênea oferece importantes vantagens em relação aos processos homogêneos, onde destacam-se: (a) fácil remoção, a partir do meio reacional, do oxidante que pode ser utilizado em grande excesso e (b) possibilidade de recuperação do oxidante consumido para posterior reuso (MA; ZAERA, 2006).

Existe apenas um exemplo de oxidação heterogênea na síntese de porfirinas. Em 2010, Nascimento e colaboradores utilizaram o MnO_2 na etapa oxidativa da síntese em duas etapas de porfirinas. Neste caso, a ativação do processo de reação por micro-ondas mostrou-se muito importante para uma reação rápida, uma vez que na ausência deste tipo de ativação eram necessárias 16 horas (a 40°C) para que a oxidação ocorresse (NASCIMENTO; GONSALVES; PINEIRO, 2010). O MnO_2 é um agente oxidante brando. Este composto é utilizado na oxidação de álcoois secundários aromáticos em cetonas, aminas terciárias em compostos carbonílicos e grupo metileno alílico em cetonas insaturadas. Além disso, converte álcoois alílicos em aldeídos e cetonas (WALKER; HIEBERT, 1967).

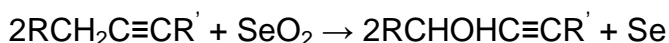
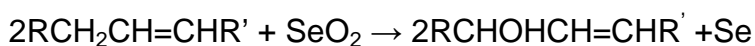
A exemplo do MnO_2 , o SeO_2 também é um agente oxidante brando. A maioria das oxidações conduzidas com o SeO_2 é realizada próxima a temperatura de ebulição do solvente. Entre os solventes mais utilizados em reações envolvendo o SeO_2 destacam-se o dioxano, ácido acético, anidrido acético, etanol, água e benzeno. Este oxidante é solúvel em H_2O , porém insolúvel em solventes orgânicos com exceção dos álcoois. Portanto é presumível que o mesmo possa potencialmente ser utilizado como um oxidante heterogêneo na síntese de porfirinas.

O SeO_2 é tradicionalmente utilizado em uma série de reações de oxidação em química orgânica:

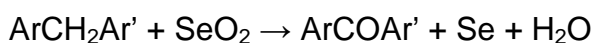
- na conversão de grupos metila ou metileno em grupos carbonílicos como mostrado nas equações a seguir:



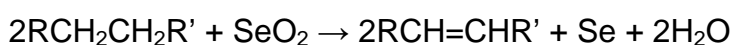
- o átomo de carbono α -metilênico de olefinas e acetilenos são oxidados a alcoóis insaturados.



- grupos metila ou metileno ligado a anel aromático ou heterocíclico são também convertidos em grupo carbonílico.



O SeO_2 também é utilizado em reações de desidrogenação. Tais reações ocorrem geralmente em sistemas em que dois átomos de carbono, carregando átomos de hidrogênio, estão situados entre grupo carbonila, grupo éster, núcleo aromático ou entre carbono ligados por dupla ligação (RABJOHN, 1949; WAITKINS, CLARK, 1945).



2.5 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS

Vários grupos de pesquisa estão envolvidos na modificação estrutural das porfirinas com objetivo de gerar compostos com propriedades fotofísicas e hidrofóbicas/hidrofílicas requeridas para um fotossensibilizador ideal. Porfirinas

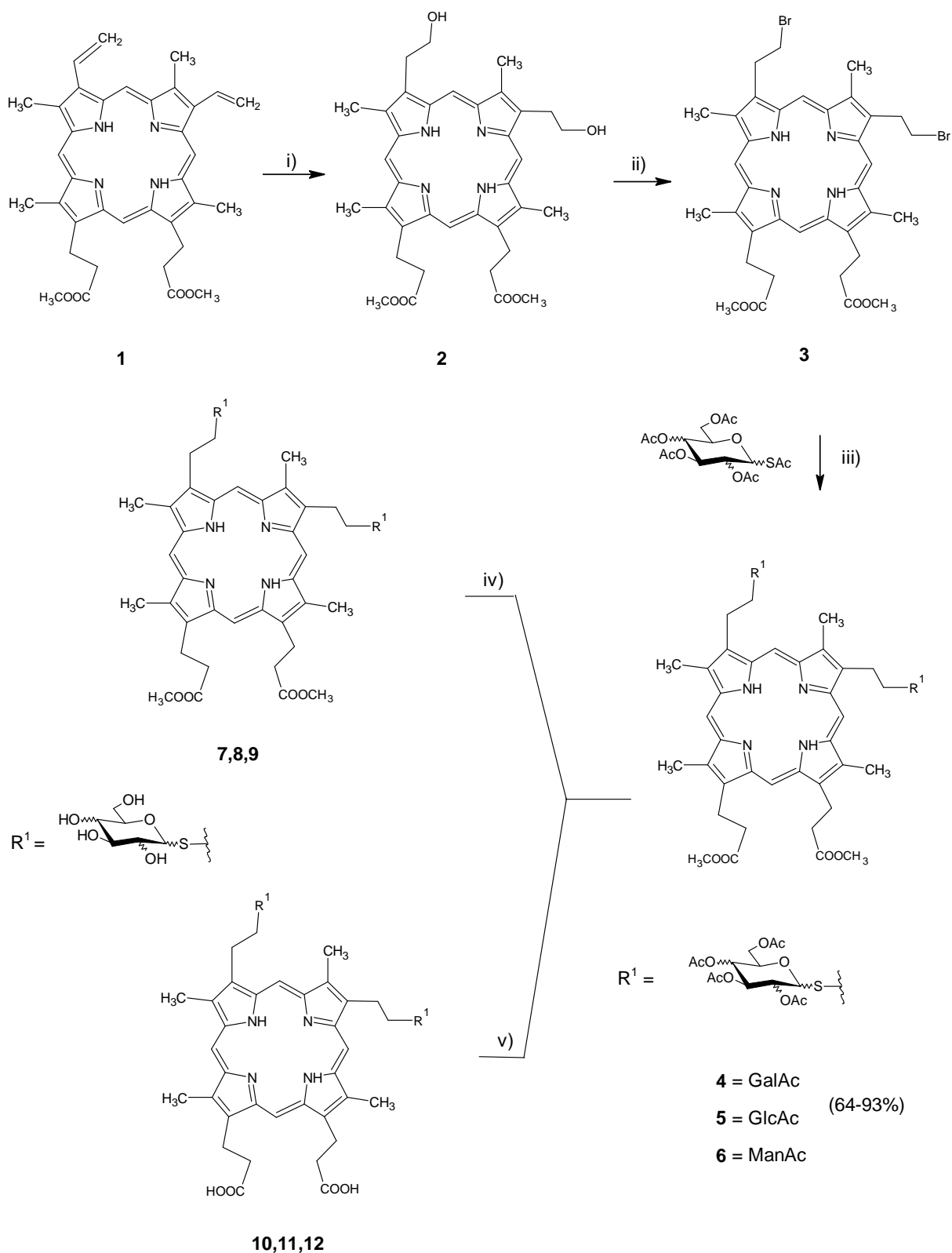
contendo uma porção carboidrato têm sido descritas como fotossensibilizadores eficientes para serem usados na PDT (TOMÉ, 2005).

A síntese de glicoporfirinas pode se dar pela glicosilação direta de uma porfirina obtida a partir de fontes naturais (ver 2.5.1) ou síntese (ver 2.5.2), ou síntese química a partir de reagentes adequados que incorporem um glicoconjugado (2.5.3).

Muitos derivados glicoporfirínicos foram preparados por formação de amida ou éster, éter ou tioéter e aminas entre a porfirina e a porção açúcar. Em todos os casos os grupos hidroxila dos açúcares foram protegidos durante a síntese por grupos adequados. Estes grupos permitem uma purificação mais fácil dos produtos.

2.5.1 Derivados glicoporfirínicos a partir de protoporfirina IX

A preparação de porfirinas tioglicosiladas obtidas usando protoporfirina IX como material inicial é um exemplo de síntese através da modificação de uma porfirina natural. Protoporfirina IX (dimetil éster) **1** foi sintetizada por esterificação da protoporfirina IX em H₂SO₄/metanol por 18 horas a 10°C no escuro. O éster dimetílico **1** obtido foi convertido a iso-hematoporfirina **2** (ESQUEMA 4) por tratamento de **1** com nitrato de tálio (III) em metanol dando a bis(2,2-dimetoxietil)-deuteroporfirina a qual foi reativada com ácido fórmico. A bromação de **2** foi realizada em temperatura ambiente pela reação da iso-hematoporfirina com brometo de tionila na presença de carbonato de potássio por 5 horas. O composto **3** foi obtido após a desmetalização do tálio com HCl. Ao composto **3** foram adicionados três diferentes tioglicosídeos em DMF de acordo com o método de Bennett. Após a remoção dos grupos protetores (O-acetila), foram obtidos os compostos **7-12** (SYLVAIN *et al.*, 2002).



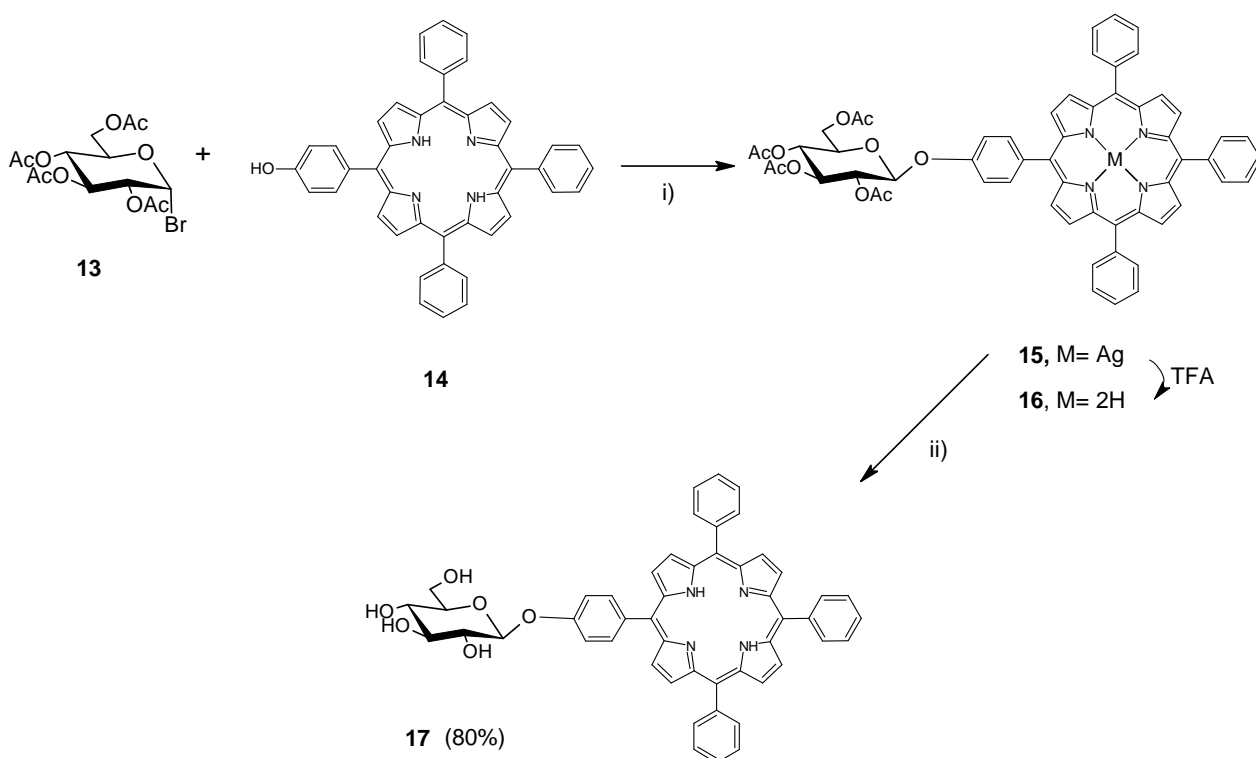
Esquema 4 – Síntese dos compostos **7**, **8**, **9**, **10**, **11** e **12**. Condições experimentais: i) a) $Tl(NO_3)_3/MeOH$, b) $HCOOH$, c) $NaBH_4$; ii) $SOBr_2/ K_2CO_3$; iii) $(C_2H_5)_2NH/ DMF$; iv) $MeONa/MeOH$; v) KOH (SYLVAIN et al., 2002)

2.5.2 Glicosilação direta de porfirinas com doadores glicosídeos

Glicosilação direta de *meso*-arilporfirinas substituídas é outra estratégia sintética para obter glicoporfirinas. Várias O- e S-glicoporfirinas têm sido preparadas desta maneira.

2.5.2.1 Porfirinas O-glicoconjugadas

De acordo com Tomé *et al.* (2005), a 5-*p*-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirina (**14**) foi sintetizada a partir da reação cruzada de Rothemund usando um benzaldeído apropriado e pirrol em refluxo com ácido acético e nitrobenzeno. A glicoporfirina **15** foi obtida a partir da reação da 5-*p*-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirina (**14**) com 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bromo- α -D-glucopiranosose (**13**) na presença de carbonato de prata. Após a desmetalacão e desbloqueio das hidroxilas da porção glicídica, obteve-se o composto **17** (ESQUEMA 5). Este é um exemplo de síntese de uma glicoporfirina na qual a ligação da porção porfirínica e glicídica é feita através de um átomo de oxigênio.



Esquema 5 – Síntese do composto **17**. Condições experimentais: i) Ag_2CO_3 ; ii) NaOMe (TOMÉ *et al.*, 2005).

2.5.3 Síntese de porfirinas *meso*-glicoarila substituídas a partir de precursores pirrólicos e aldeídos

Metodologias sintéticas que conduzem às porfirinas *meso*-arila substituídas, as quais não possuem substituintes na posição β , são bem conhecidos na literatura (CASIRAGHI *et al.*, 1994; SOL *et al.*, 1997).

Há dois caminhos para se obter este tipo de composto: (a) condensação do aldeído glicosilado com pirrol ou dipirilmétanos e (b) glicosilação direta com uma porfirina.

2.5.3.1 Síntese de O-glicosilporfirinas a partir da condensação de pirrol com derivados aldeídos glicosídeos

As porfirinas tetraglicosiladas **18-21** (FIGURA 5) são exemplos de compostos que podem ser sintetizados pela reação de um benzaldeído *orto*-substituído, tendo o açúcar protegido, com pirrol. Este último procedimento permite obter porfirinas glicosiladas diretamente com β -D-glicopiranoose e β -D-maltose ligadas à posição *orto* dos grupos *meso*-fenila (MAILLARD *et al.*, 1993).

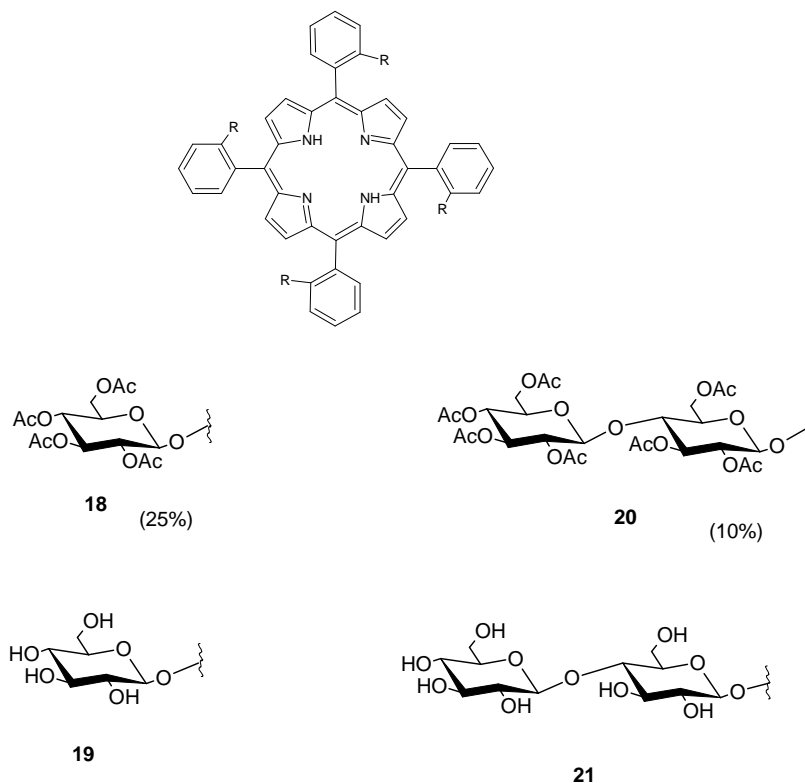
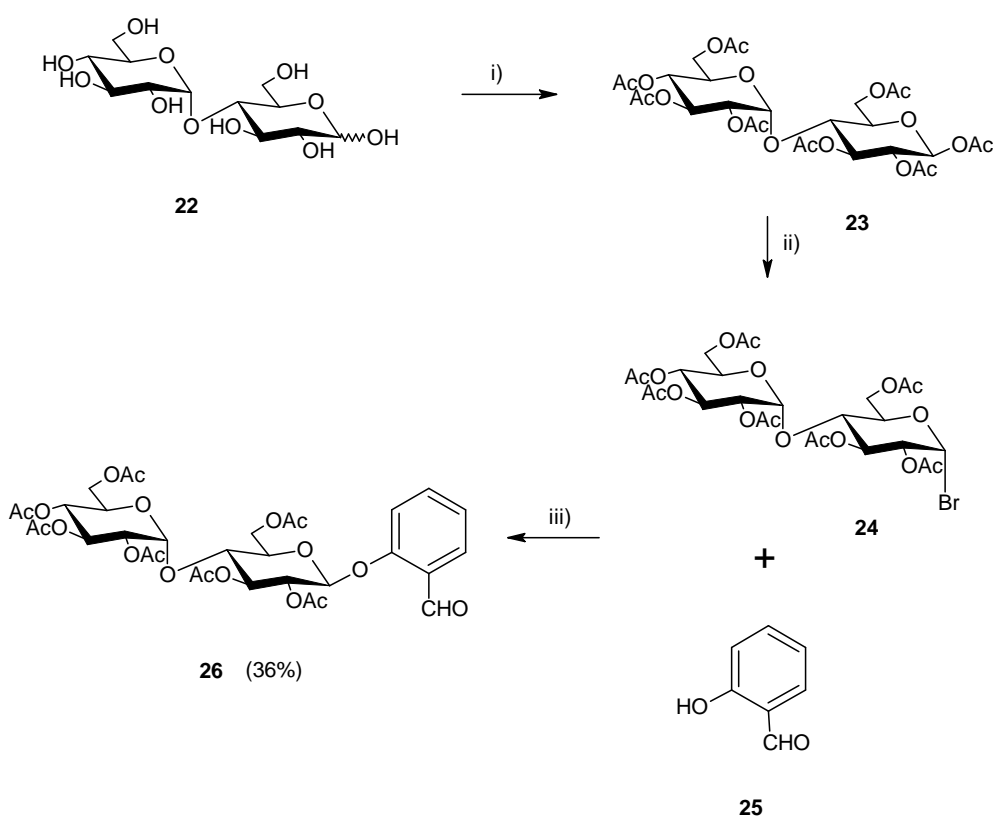


Figura 5 - Estrutura química de exemplos de porfirinas tetraglicosiladas (MAILLARD *et al.*, 1993).

Para a síntese do composto 2-(2,3,4,6-tetra-acetil- β -D-glucosil)benzaldeído (**28**), reagiu-se o composto 2- β -D-glucosilbenzaldeído (**27**) na presença de anidrido acético e piridina a -10°C (ESQUEMA). Posteriormente, o composto **28** foi usado para preparar o composto **18** (ESQUEMA).

Para sintetizar a porfirina **20** deve ser primeiramente preparado o 2-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-acetil- β -D-maltosil)benzaldeído (**26**).

Tratamento da maltose **22** em uma mistura de anidrido acético e piridina em 0°C por 3 dias levou ao derivado acetila **23**, o qual foi transformado para α -bromoacetilmaltose **24** por reação com HBr/ácido acético. O 2-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-acetil- β -D-maltosil)benzaldeído (**26**) foi obtido pela reação de *o*-hidroxibenzaldeído (**25**) com o composto **24** em fase heterogênea (mistura de hidróxido de sódio aquoso, diclorometano e TBAB) (ESQUEMA 6).

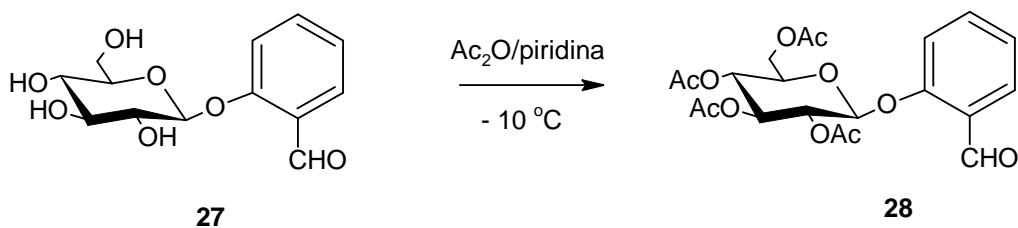


Esquema 6 – Síntese de 2-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-acetil- β -D-maltosil)benzaldeído (**26**). Condições experimentais: i) Ac₂O, piridina, 0°C , 3 dias; ii) HBr, AcOH, t.a., 3h; iii) NaOH (aq), TBAB, CH₂Cl₂, t.a., 3 dias (MAILLARD *et al.*, 1993)

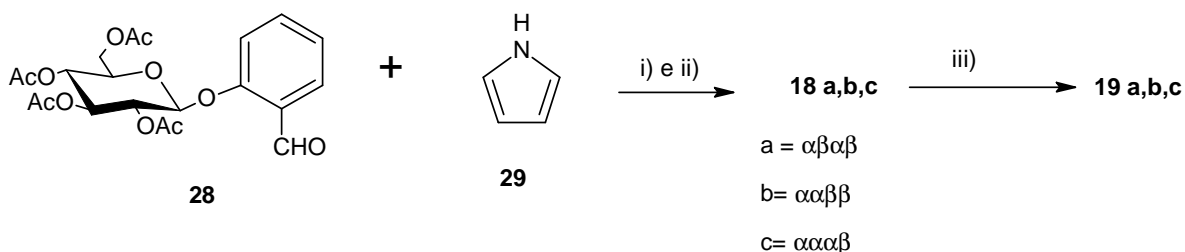
As *meso*-5,10,15,20-tetraquis(o-glicosilfenil)porfirinas **18** e **20** foram obtidas pelo método de Lindsey, o que consistiu na condensação do aldeído glicosilado **28** e **26** e pirrol (**29**) na presença de $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ em diclorometano a temperatura ambiente. A etapa de oxidação foi conduzida com DDQ ou *p*-cloranil resultando na porfirina (ESQUEMA 7).

Análise por cromatografia de camada delgada (CCD) do derivado tetraglicosilado **18** mostrou que este contém três atropoisômeros. Os três compostos foram identificados por ressonância nuclear magnética de ^1H como atropoisômeros $\alpha\beta\alpha\beta$, $\alpha\alpha\beta\beta$, $\alpha\alpha\alpha\beta$.

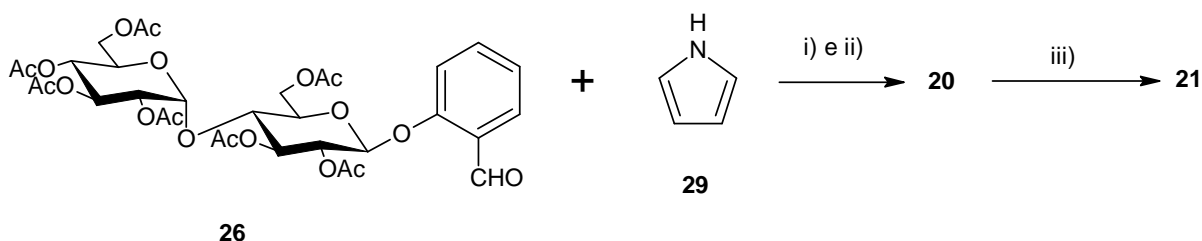
As glicoporfirinas **18** e **20** foram tratadas com metóxido de sódio em metanol, formando glicoporfirinas livres **19** e **21** respectivamente (ESQUEMA 7), sem mudança das configurações absolutas e a natureza química dos açúcares. (MAILLARD *et al.*, 1993).



Esquema 7 – Síntese do composto **28** (MAILLARD *et al.*, 1993)



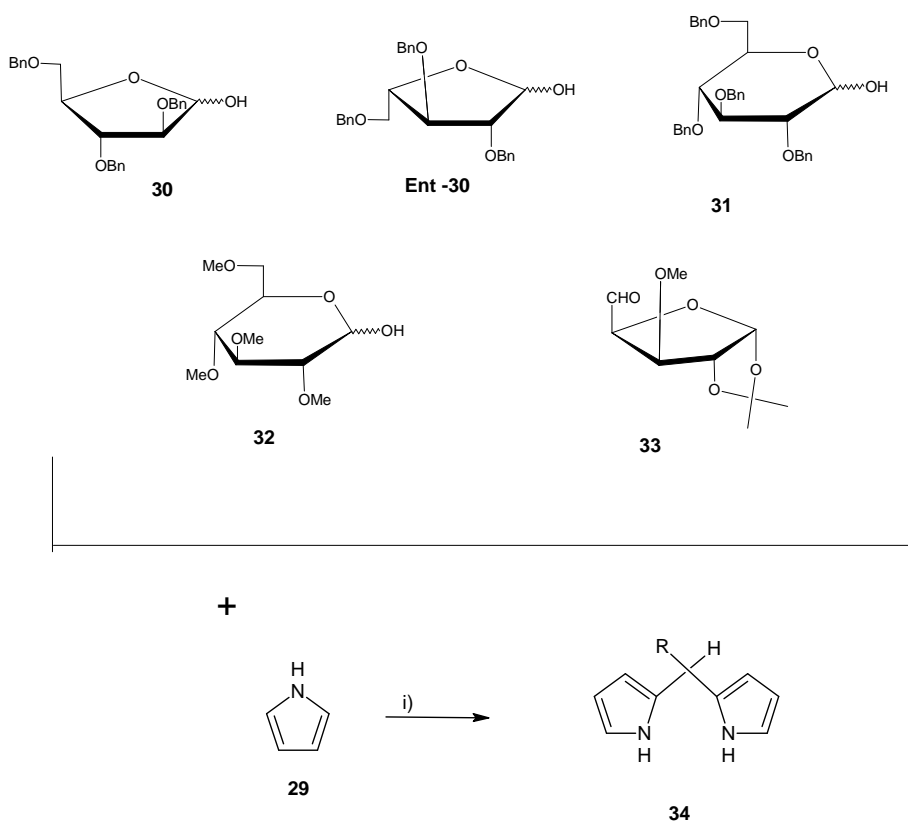
Esquema 8 – Síntese dos compostos **19 a,b,c**. Condições experimentais: i) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; ii) DDQ ou *p*-cloranil; iii) $\text{MeONa}, \text{MeOH}, \text{t.a.}$ (MAILLARD *et al.*, 1993)



Esquema 9 – Síntese do composto **21**. Condições experimentais: i) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; ii) DDQ ou *p*-cloranil; iii) $\text{MeONa}, \text{MeOH}$, t.a. (MAILLARD et al., 1993).

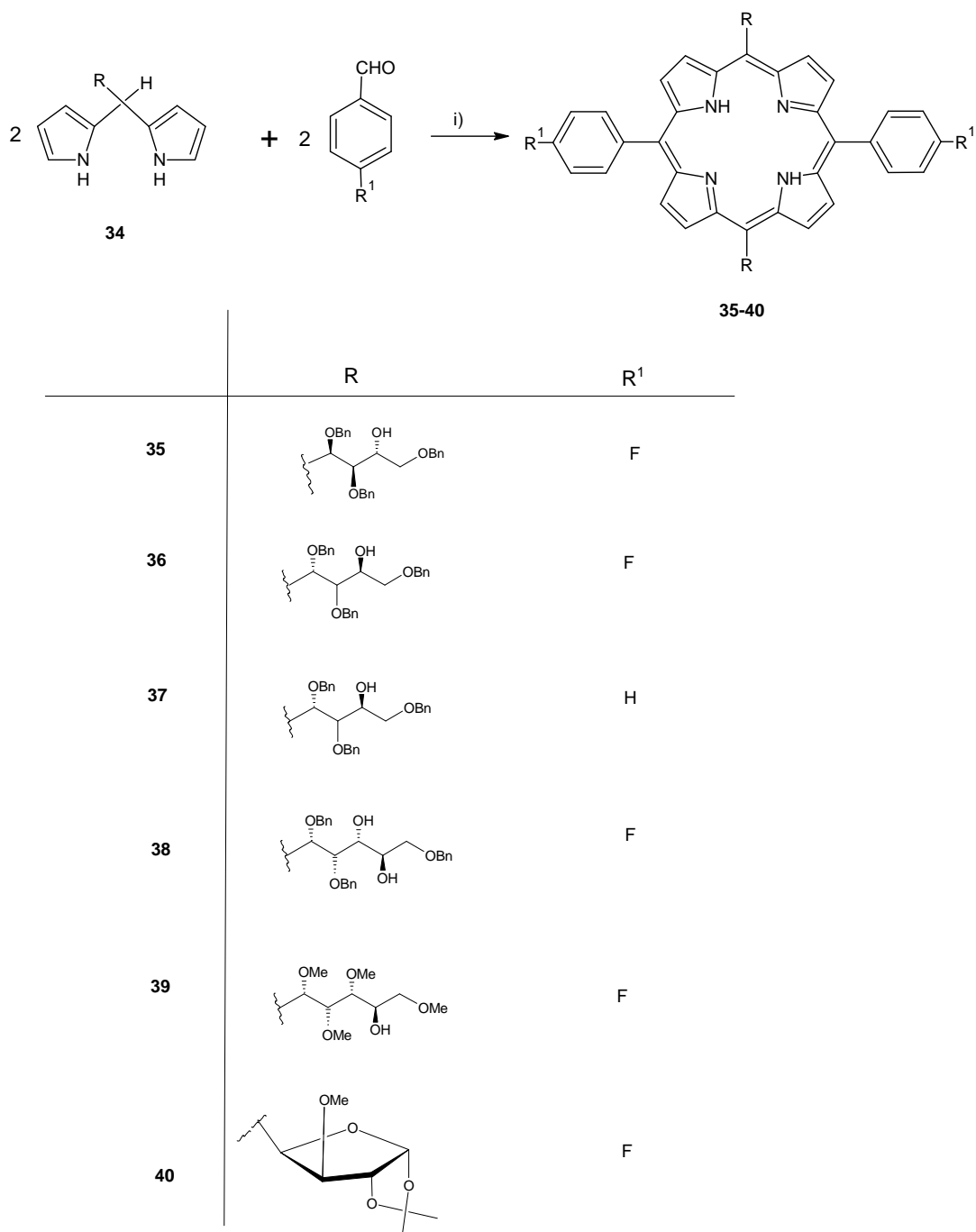
2.5.3.2 Porfirinas contendo porção açúcar diretamente ligado ao macrociclo

A condensação de aldoses furanosila e piranosila **30-33** com pirrol pode ser efetuada com diclorometano, em temperatura ambiente na presença de cloreto de estanho durante uma hora de reação. O resfriamento do meio reacional com bicarbonato de sódio e subsequente purificação em coluna cromatográfica gera o dipirrimetano **34** (ESQUEMA 8) (CASIRAGHI et al., 1994).



Esquema 10 – Síntese dos derivados glicodipirrometanos. Condições experimentais: i) CH_2Cl_2 , SnCl_4 , t.a, 1h, NaHCO_3 (CASIRAGHI et al., 1994)

Um exemplo de síntese de glicoporfirinas com a porção açúcar ancoradas no carbono *meso* do macrociclo por meio de ligações carbono-carbono foram obtidos por condensação de unidades de dipirrimetano **34**, com 4-fluorobenzaldeído ou benzaldeído, em diclorometano no escuro e sob uma atmosfera argônio, na presença de ácido trifluoroacético ou BF₃ eterato. Os porfirinogênios intermediários foram oxidados com DDQ e as porfirinas **35-40** foram obtidas (ESQUEMA 9) (CASIRAGHI *et al.*, 1994).



Esquema 11 – Síntese dos derivados glicoporfirínicos **35-40**. Condições experimentais: i) (a) TFA ou BF₃OEt₂, CH₂Cl₂, t.a., argônio; (b) DDQ (CASIRAGHI *et al.*, 1994).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MÉTODOS GERAIS

3.1.1 Purificação dos produtos

3.1.1.1 Cromatografia em camada delgada (sílica)

As cromatografias de camada delgada analítica (CCD) foram realizadas em Sílica Gel em folhas de alumínio 60 F254 (Merck) utilizando misturas de solventes medidas em base de v/v. Após cromatografia, os açúcares foram visualizados através de borrifamento com solução de orcinol 0,5% em etanol/H₂SO₄ conc. (20/1) e aquecimento até o aparecimento de coloração. Já para os compostos que apresentam coloração não foi necessário um revelador.

3.1.1.2 Coluna de sílica sob pressão (“*dry flash chromatography*”)

Para purificação preparativa dos compostos foi utilizada cromatografia em coluna de sílica sob pressão (“*dry flash chromatography*”) em Sílica Gel de grau CCD 60 (Merck). A quantidade de sílica e o tamanho da coluna foram selecionados de acordo com a relação descrita por Still, Kahn e Mitra (1978).

3.1.2 Caracterização estrutural dos produtos

3.1.2.1 Ressonância magnética nuclear

3.1.2.1.1 Aspectos gerais e técnicas de ressonância magnética nuclear monodimensionais.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos com o espectrômetro BRUKER Avance DRX 400 operando na frequência base de 400,13 MHz e 100,63 MHz para os núcleos de ¹H e ¹³C, respectivamente.

Os assinalamentos e as magnitudes das constantes de acoplamento foram obtidos a partir dos espectros de RMN de ¹H através de análises de primeira ordem.

A aparência dos sinais foi indicada pelas abreviaturas b, s, d, t, q, p, e m para “broad”, singlete, duplete, triplete, quarteto, penteto e multiplete.

As amostras foram solubilizadas em solventes deuterados (D_2O , $CDCl_3$ entre outros) e colocadas em tubos de 5 mm de diâmetro para análise a temperaturas entre $25^\circ C$ e $50^\circ C$.

Os deslocamentos químicos expressos em ppm, foram determinados utilizando-se os seguintes padrões internos:

- Me_4Si (0,00 ppm para 1H e ^{13}C) ou acetona (2,23 ppm e 30,2 ppm, 1H e ^{13}C , respectivamente)
- sinal central dos solventes deuterados: $CDCl_3$ (7,27 ppm e 77,23 ppm, 1H e ^{13}C , respectivamente); acetona- d_6 (2,05 ppm e 29,92 ppm, 1H e ^{13}C , respectivamente); CD_3OD (3,31 ppm e 49,1 ppm, 1H e ^{13}C , respectivamente).

3.1.2.1.2 Técnicas de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensionais

3.1.2.1.2.1 COSY (*Correlation Spectroscopy*)

Esta técnica homonuclear foi utilizada para correlacionar os deslocamentos químicos dos núcleos de 1H vicinais acoplados. Assim, o H-1 de um monossacarídeo apresentará acoplamento com o H-2 da mesma unidade, sendo possível observar esta interação na forma de um pico cruzado entre os mesmos sinais, quantificar esta interação através da determinação da constante de acoplamento (J) e ainda determinar o deslocamento químico do H-2 a partir do H-1. Desta forma a partir do sinal de H-2, pode-se determinar o H-3 e assim sucessivamente ao longo do anel, salvo algumas particularidades apresentadas pelas diferentes unidades monossacarídicas.

3.1.2.1.2.2 HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy*)

Técnica heteronuclear que fornece basicamente a mesma informação que o HMQC, ou seja, correlações entre os núcleos de ^{13}C e 1H . Entretanto, o experimento de HSQC não é afetado pelos acoplamentos $1H-1H$, gerando espectros com melhor resolução. A desvantagem em relação ao HMQC é a maior complexidade da

sequência de pulso do HSQC, levando a uma maior suscetibilidade para a perda de sinal devido à maior probabilidade de erros nos intervalos dos pulsos.

3.1.2.2 Ionização por *electrospray* acoplada a espectrometria de massa (ESIMS)

Os experimentos de ESIMS foram realizados no espectrômetro MICROMASS QUATTRO LC-MS/MS de triplo quadrupolo. A aquisição e processamento de dados foram feitos utilizando o programa MASLYNX 3.5.

Para realização das análises as amostras foram diluídas (100 µg/mL) em misturas constituídas de metanol, clorofórmio e/ou água e introduzidas no espectrômetro através de uma seringa acoplada a bomba (KD Scientific Inc.). N₂ foi usado como gás de nebulização (83 L/h) e desolvatação (309 L/h). A fonte é operada a 150°C e a temperatura de desolvatação é mantida a 250°C.

Para a determinação dos íons pais no modo positivo, os parâmetros foram: 5,0 kV (capilar) e 50 V (cone). Para o modo negativo o capilar e o cone foram ajustados a 4,0 kV e 100 V respectivamente. Em ambos os modos, a pressão foi mantida a $1,1 \times 10^{-5}$ mBar para o analisador e $2,0 \times 10^{-5}$ mBar para célula de gás.

3.1.2.3 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se o aparelho Koffler. Os resultados não foram corrigidos.

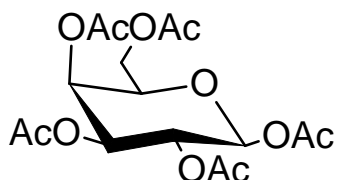
3.1.2.4 Ultravioleta-visível

Para realização das análises as amostras foram diluídas (2 µg/mL) em diclorometano. Os espectros de UV-visível foram obtidos no espectrofotômetro Shimadzu UV-1800.

3.2 SÍNTESE DOS AÇÚCARES

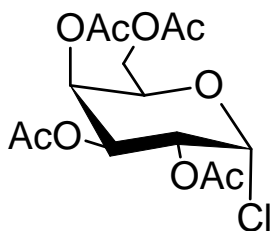
3.2.1 Síntese dos azido açúcares:

3.2.1.1 Preparação do penta-acetato de β -D-Galp (**42**)



Uma suspensão de 5 g de acetato de sódio (0,0609 mol) em 70 mL (0,7404 mol) de anidrido acético foi aquecida em chama até ebulição em um balão de fundo redondo, seguido de adição de 300 mg de D-galactose (**41**). A mistura resultante foi mantida sob suave agitação até o consumo completo do açúcar adicionado (desaparecimento do precipitado branco). Pequenas porções de D-galactose foram gradativamente adicionadas evitando o acúmulo de sólidos com o uso esporádico de chama para a ativação da reação. Após a adição da quantidade total do açúcar **41** (10 g ou 0,0555 mol), a solução resultante foi levada a ebulição total por alguns segundos seguido de adição de 200 mL de gelo moído. A suspensão resultante foi mantida em repouso por 3 h e o produto desejado foi obtido como cristais através de filtração a vácuo e lavagem com água destilada gelada. O produto foi recristalizado em 100 mL de etanol 95% a quente e filtrado através de funil. Após purificação, penta-acetato de β -D-Galp apresentou-se como cristais incolores, com rendimento de 28%. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 5,70 (d, 1H, $J_{1,2}= 8,4$ Hz, H-1), 5,42 (dd, 1H, $J_{3,4}= 3,3$ Hz, H-4), 5,33 (dd, 1H, $J_{2,3}= 10,40$ Hz, H-2), 5,08 (dd, 1H, H-3), 4,19-4,03 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-5), 2,16, 2,11, 2,04, 1,99 (4s, 15H, COCH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 170,1, 169,9, 169,8, 169,7, 168,9 (C=O), 92,2 (C-1), 71,7 (C-5), 70,8 (C-3), 67,9 (C-2), 66,8 (C-4), 61,0 (C-6), 20,8, 20,6, 20,6, 20,6, 20,5 (CH_3 acetil).

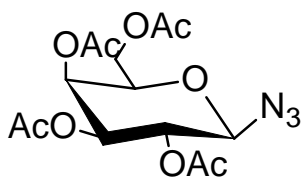
3.2.1.2 Preparação do 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-cloro- α -D-Galp (**43**)



Penta-acetato de β -D-Galp (**42**) (6,03 g ou 0,0154 mol) foi dissolvido em 30 mL de clorofórmio em um balão de fundo redondo de 250 mL acoplado a um condensador, o qual encontrava-se protegido da umidade da atmosfera através de um tubo preenchido com cloreto de cálcio anidro. A solução de 1,75 mL (0,0159 mol) de tetracloreto de titânio em 10,50 mL de clorofórmio foi adicionada ao meio reacional e mantida sob agitação. A solução foi refluxada por 3 horas, diluída em uma mistura de água e gelo (60 mL) e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada duas vezes com 100 mL de água, seca com cloreto de cálcio e concentrada no rotaevaporador até a formação de um xarope.

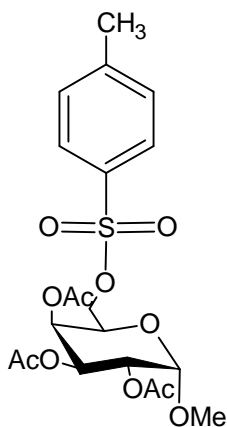
O xarope obtido foi dissolvido em 15 mL de éter etílico e em seguida foi adicionado éter de petróleo até o aparecimento de turbidez na solução. A solução foi mantida na geladeira e o produto desejado foi obtido como cristais incolores, os quais foram lavados com éter gelado e seco em estufa (35% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 6,36 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,3$ Hz, H-1), 5,51 (b, 1H, H-4), 5,41 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2,67$ Hz, H-3), 5,24 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,7$ Hz, H-2), 4,51 (t, 1H, $J = 5,96$ Hz, H-5), 4,20-4,06 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2,15, 2,11, 2,05, 2,01 (4s, 12H, COCH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 170,2, 170,1, 169,9, 169,7 (C=O), 91,2 (C-1), 69,3 (C-5), 67,8 (C-4), 67,2 (C-3), 67,1 (C-2), 61,0 (C-6), 20,6, 20,6, 20,5, 20,5 (CH_3 acetil).

3.2.1.3 Preparação do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido- β -D-Galp (44)



A uma solução do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-cloro- α -D-Galp (**43**) (1,91 g ou 0,0052 mol) em 19 mL de acetona adicionou-se 0,40 g (0,0061 mol) de azida sódica dissolvida em 5 mL de água. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, em temperatura ambiente por cerca de 19 horas, seguida de 4 horas de refluxo. Os solventes foram evaporados a pressão reduzida. Ao sólido formado foi adicionada água e procedeu-se a extração com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com água (2X) e concentrada. O produto foi cristalizado em metanol a quente e filtrado através de funil. Após a purificação, o produto apresentou-se como cristais incolores com rendimento de 67%. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 5,41 (b, 1H, H-4), 5,15 (b, 1H, H-2), 5,03 (b, 1H, H-3), 4,59 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,32$ Hz, H-1), 4,16 (b, 2H, H-6a, H-6b), 4,00 (b, 1H, H-5), 2,16, 2,08, 2,05, 1,98 (4s, 12H, COCH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 170,2, 170,0, 169,9, 169,2 (C=O), 88,2 (C-1), 72,8 (C-5), 70,7 (C-3), 68,1 (C-2), 66,8 (C-4), 61,2 (C-6), 20,6, 20,5, 20,5, 20,4 (CH_3 acetil).

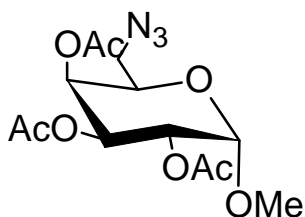
3.2.1.4 Preparação do 2,3,4-tri-O-acetil-6-tosil- α -D-Galp de metila (46)



Em um balão de fundo redondo contendo 6-tosil- α -D-Galp de metila (**45**) (1 g ou 0,00287 mol) foram adicionados piridina (5 mL) e anidrido acético (5 mL). A

mistura foi mantida a temperatura ambiente sob agitação por 18 horas. Após esse tempo, o balão volumétrico foi colocado sobre o gelo. O meio reacional foi diluído com água e extraído com clorofórmio. A fase clorofórmica foi lavada com sulfato de cobre 5%, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por “*flash chromatography*” utilizando como eluente acetato de etila/hexano (5:7). O produto foi obtido com 82% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7,77-7,35 (dd, 4H, Ar-H), 5,39 (b, 1H, $J_{3,4} = 3,0\text{Hz}$, H-4), 5,29 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,8\text{Hz}$, H-3), 5,08 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3,46\text{Hz}$, H-2), 4,94 (d, 1H, H-1), 4,21-4,10 (b, 1H, H-5), 4,07 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 10,1\text{Hz}$, H-6a), 4,00 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5,7\text{Hz}$, H-6b), 3,36 (s, 3H, OCH_3), 2,46 (s, 3H, ArCH_3), 2,07, 2,05, 1,96 (3s, 9H, CH_3CO). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 170,3, 169,9, 169,7 (C=O), 145,1, 132,6, 129,9, 128,0 (Ar-CH), 97,1 (C-1), 67,9, 67,9, 67,3, 66,9, 66,1 (C-2,3,4,5,6), 55,6 (CH_3O), 21,6 (ArCH_3), 20,7, 20,5, 20,4 (CH_3 acetil).

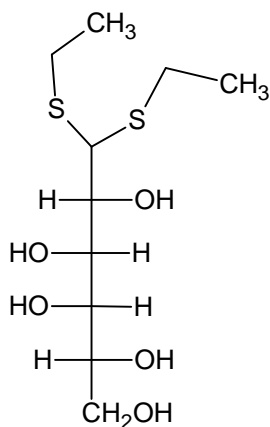
3.2.1.5 Preparação do 2,3,4-tri-O-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila (**47**)



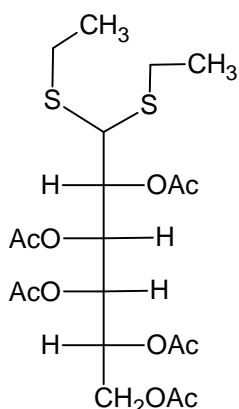
Em um balão de fundo redondo contendo 2,3,4-tri-O-acetil-6-tosil- α -D-Galp de metila (**46**) (0,9985 g ou 0,0021 mol) foram adicionados NaN_3 (164 mg ou 0,0025 mol) e DMSO (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 65°C por uma noite. Após esse tempo, foi adicionada água e procedeu-se a extração com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água (2X) e concentrada. O resíduo foi purificado por “*flash chromatography*” utilizando como eluente acetato de etila/hexano (1:3). O produto foi obtido com 41% de rendimento. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 5,39 (b, 1H, H-4), 5,34 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,7\text{ Hz}$, H-3), 5,15 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3,5\text{ Hz}$, H-2), 5,02 (d, 1H, H-1), 4,12 (b, 1H, H-5), 3,47 (s, 3H, CH_3O), 3,45 (b, 1H, H-6a), 3,15 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 12,7\text{ Hz}$, H-6b), 2,16, 2,09, 1,98 (3s, 9H, CH_3CO). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 170,3, 170,0, 169,9 (C=O), 97,2 (C-1), 69,0, 68,1, 67,9, 67,5 (C-2,3,4,5), 55,6 (CH_3O), 50,8 (C-6), 20,6, 20,5 (CH_3 acetil).

3.2.2 Síntese dos derivados glicosídeos dietilditioacetetal

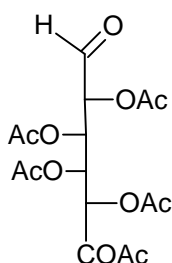
3.2.2.1 Síntese da galactose dietilditioacetetal (**48**)



Em uma mistura sob agitação a 0°C contendo galactose (5 g ou 0,0278 mol) e HCl concentrado (7,5 mL ou 0,0904 mol) foi adicionado vagorosamente etanotiol (5 mL ou 0,0675 mol). Após uma hora de reação, a mistura se solidificou em uma massa branca. Em seguida, foi adicionado gelo e água gelada. A massa branca obtida foi filtrada e seca no liofilizador. O material foi cristalizado em 40 mL de etanol 95% a quente, recristalizado em 200 mL de água quente e filtrado através de funil. Após a purificação, o composto **48** foi obtido com 29% de rendimento. RMN ^1H (CD_3OD) (ppm): 4,14 (dd, 1H, $J_{2,3} = 1,3$ e $J_{3,4} = 9,1\text{Hz}$, H-3), 4,08 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,2\text{ Hz}$, H-1), 3,92 (b, 1H, H-5), 3,88 (dd, 1H, H-2), 3,67 (b, 1H, H-4), 3,65 (s, 1H, H-6a), 3,64 (s, 1H, H-6b), 2,64-2,80 (m, 4H, CH_2CH_3), 1,24-1,29 (m, 6H, CH_2CH_3). RMN ^{13}C (CD_3OD) (ppm): 72,9 (C-2), 71,9 (C-5), 71,9 (C-4), 71,1 (C-3), 65,1 (C-6), 56,5 (C-1), 25,5, 25,4 (2C, CH_2CH_3), 14,9, 14,8 (2C, CH_2CH_3).

3.2.2.2 Síntese do 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactose dietilditioacetal (**49**)

Galactose dietilditioacetal (**48**) (2,24 g ou 0,0078 mol) foi dissolvida em piridina (7,8 mL) sob agitação a 0°C. Próximo da solubilização total da galactose ditioacetal, foi adicionado anidrido acético (11,2 mL) gradualmente. Esta adição causou a separação de uma quantidade de sólido considerável. A mistura foi mantida a 0°C por uma hora e em seguida deixada por 18 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 500 mL de gelo. O produto foi obtido como cristais, os quais foram lavados com água e secos em liofilizador (95% de rendimento). RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 5,77 (dd, 1H, J_{2,3}= 1,8 e J_{3,4}= 9,5 Hz, H-3), 5,24 (dd, 1H, J_{4,5}= 2,2 Hz, H-4), 5,20 (b, 1H, H-5), 5,16 (dd, 1H, J_{1,2}= 8,0 Hz, H-2), 4,28 (dd, 1H, J_{6a,6b}= 11,7 Hz, H-6a), 3,88-3,81 (m, 2H, H-6b, H-1), 2,73-2,55 (m, 4H, SCH₂CH₃), 2,12, 2,10, 2,00 (3s, 15H, COCH₃), 1,26-1,19 (m, 6H, SCH₂CH₃).

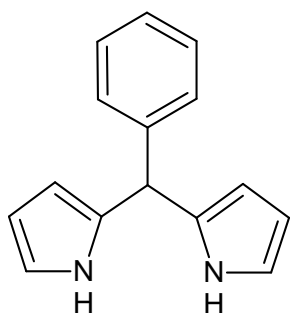
3.2.2.3 Síntese do 2,3,4,5,6-penta-O-acetilaldeído-D-galactose (**50**)

Em uma mistura sob agitação a 0 °C contendo 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactose ditioacetal (**49**) (0,1 g ou 0,2 mmol), THF (0,4 ml) e éter etílico (1 mL) foi adicionado vagorosamente uma solução de ácido periódico (0,0912 g ou 0,4 mmol)

em THF (0,2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 45 minutos, diluída com tampão fosfato 0,1M pH 7,0 (20 mL) e extraída com clorofórmio (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de sulfito de sódio 10% (3X 25 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer o produto desejado (30% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 9,44 (s, 1H, H-1), 5,63 (dd, 1H, $J_{3,4}= 1,6$ e $J_{2,3}= 9,8$ Hz, H-3), 5,46 (dd, 1H, $J_{1,2}= 1,8$ Hz, H-2), 5,35 (ddd, $J_{4,5}= 1,7$, $J_{5,6a}= 5,3$ e $J_{5,6b}= 7,4$ Hz, H-5) 5,25 (d, 1H, H-4), 4,27 (dd, 1H, $J_{6a,6b}= 11,6$ Hz, H-6a), 3,90 (dd, 1H, H-6b), 2,20, 2,11, 2,10, 2,04, 2,03 (s, 15H, COCH_3).

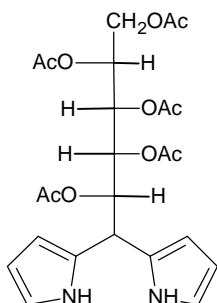
3.2.3 Síntese dos dipirrometanos:

3.2.3.1 Síntese do 5-fenildipirrometano (**51**)



O 5-fenildipirrometano foi preparado num balão de fundo redondo, contendo 8,7 mL de pirrol (0,125 mol), 0,5 mL de benzaldeído (5 mmol) e 38 μL de TFA (0,5 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética a 50°C , por 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com 10 mL de clorofórmio, lavada com uma solução de NaOH 0,1 M, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O produto foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente diclorometano/hexano (1:2) (55% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7,92 (b, 2H, NH), 7,35-7,20 (m, 5H, ArH), 6,70 (dd, 2H, H-1), 6,16 (dd, 2H, H-2), 5,93 (b, 2H, H-3), 5,48 (s, 1H, *meso*-H). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 142,1, 132,5, 128,6, 128,4, 127,0, 117,2, 108,5, 107,2, 44,0.

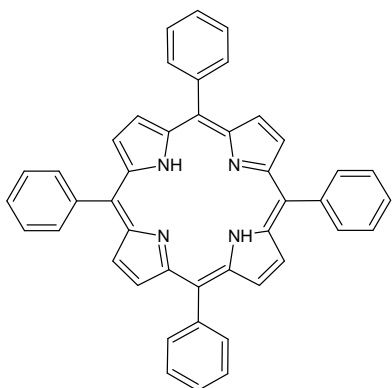
3.2.3.2. Síntese do 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol dipirrometano (**52**)



O composto **52** foi preparado num balão de fundo redondo, contendo 0,15 g (0,34 mmol) de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldeído-D-galactose (**50**), 60 μ L de pirrol (8,5 mmol) e 5 μ L de TFA (0,07 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética à 50°C, por 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com 10 mL de clorofórmio, lavada com uma solução de NaOH 0,1 M, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O produto foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente acetato de etila/hexano (5:7)(27% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8,52-8,29 (b, 2H, NH), 6,69 (b, 1H, H-1 pirrol), 6,12 (b, 1H, H-2 pirrol), 6,03 (b, 1H, H-3 pirrol), 5,46 (b, 1H, H-2), 5,43 (b, 1H, H-3), 5,27 (dd, 1H, H-4), 4,32 (d, 1H, *meso*-H), 4,26 (dd, 1H, H-6a), 3,79 (dd, 1H, H-6b), 2,09, 2,01, 2,01, 2,00, 1,90 (s, 15H, COCH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 171,3-169,9 (C=O), 128,8-127,5 (C-4 pirrol), 118,0, 117,7 (C-1 pirrol), 108,9-108,5 (C-2 pirrol), 106,9 (C-3 pirrol), 71,8 (C-2), 68,9 (C-3), 68,3 (C-4), 68,0 (C-5), 62,5 (C-6), 39,8 (C-*meso*), 21,1-20,0 (CH_3 acetil). ESIMS: m/z 221 $[\text{M-H}]^+$.

3.3 SÍNTESE DE PORFIRINAS

3.3.1 Otimização do método de síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**53**)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado diclorometano, benzaldeído, catalisador e gotejado lentamente pirrol. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado o agente oxidante. Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. Em seguida, procedeu-se a purificação do produto em coluna de sílica utilizando como eluente diclorometano/hexano (1:2).

Várias condições de síntese de TPP (**53**) foram investigadas como listado na Tabela 1 (pág. 67), Tabela 2 (pág. 68), Tabela 3 (pág. 69) e Tabela 4 (pág. 70).

3.3.2 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**53**) segundo Gonsalves, Varejão, Pereira, 1991

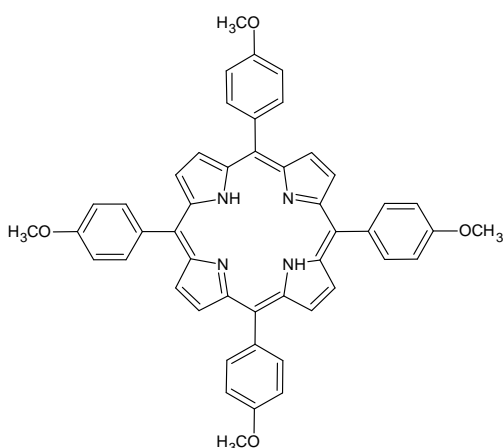
A 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**53**) foi preparada num balão de fundo redondo com duas bocas, contendo 150 mL de ácido acético glacial (2,62 mol) e 75 mL de nitrobenzeno (0,73 mol) mantido em banho maria. Ao atingir 120°C foi adicionado 3 mL de benzaldeído (0,0288 mol), seguido da adição de 2 mL de pirrol (0,0288 mol) gota a gota durante cerca de 10 minutos. A reação foi mantida por uma hora sob refluxo em agitação magnética. Após esse tempo, resfriou-se a reação à 50°C e adicionou-se 300 mL de metanol para a cristalização do produto desejado. O tempo de cristalização foi de quatro dias. Após este tempo, filtrou-se a solução em

um funil com algodão e lavou-se com metanol até que o metanol passasse límpido pelo algodão. A porfirina foi recuperada lavando-se o algodão com clorofórmio. O excesso de solvente foi removido e submeteu-se o material a uma recristalização em metanol (20% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8,89 (s, 8H, pirrol), 8,25 (b, 8H, *o*-Ph), 7,79-7,77 (b, 12H, *p* e *m*-Ph), -2,70 (s, 2H, NH). ESIMS: m/z 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (nm): 417.

3.3.3 Preparação da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**53**) utilizando 5-fenildipirrometano (**51**) e benzaldeído

A 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**53**) foi preparada num balão de fundo redondo, contendo 10 mL de CH_2Cl_2 , 0,222 g de 5-fenildipirrometano (**51**) (1 mmol) e $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ (7 mM; 0,07 mmol). Nesta mistura, foi gotejado lentamente 100 μL de benzaldeído (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 1,6644 g (15 mmol) de SeO_2 . Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente diclorometano/hexano (1:2) (65% de rendimento).

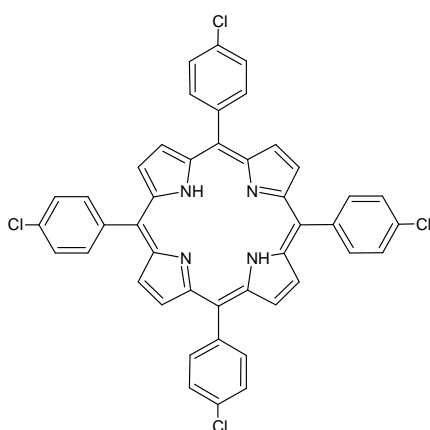
3.3.4 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina (**54**)



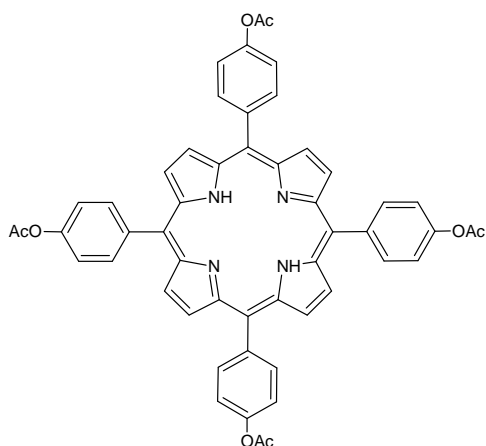
A 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina (**54**) foi preparada um balão de fundo redondo, contendo 10 mL de CH_2Cl_2 , 0,1362 g de *p*-metoxibenzaldeído (1 mmol) e $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ (7 mM; 0,07 mmol). Nesta mistura, foi gotejado lentamente

70 μL de pirrol (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 1,6644 g de SeO_2 (15 mmol). Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente clorofórmio/hexano (3:2) (18% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8,86 (s, 8H, pirrol), 8,13 (d, 8H, $J=8,4$ Hz, H-2,6 do Ph), 7,29 (d, 8H, H-3,5 do Ph), 4,10 (s, 12H, CH_3O), -2,73 (b, 2H, NH). ESIMS: m/z 736 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (nm): 421.

3.3.5 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(*p*-clorofenil)porfirina (**55**)

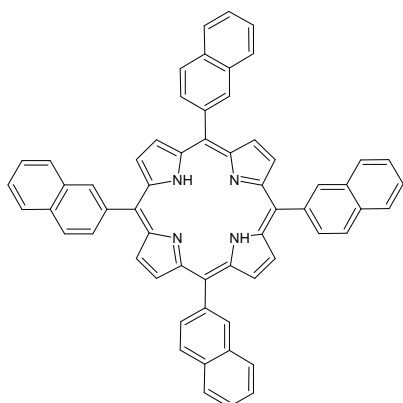


A 5,10,15,20-tetraquis(*p*-clorofenil)porfirina (**55**) foi preparada um balão de fundo redondo, contendo 10 mL de CH_2Cl_2 , 0,1406 g de *p*-cloro benzaldeído (1 mmol) e $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ (7 mM; 0,07 mmol). Nesta mistura, foi gotejado lentamente 70 μL de pirrol (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 1,6644g (15 mmol) de SeO_2 . Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente clorofórmio/hexano (1:2) (34% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8,84 (s, 8H, pirrol), 8,13 (d, 8H, $J=8,1$ Hz, *o*-Ph), 7,74 (d, 8H, *m*-Ph), -2,83 (s, 2H, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 140,4, 135,5, 134,4 (C-), 131,2, 127,1 (C- β -pirrólico), 118,9 (C-5,10,15,20). ESIMS: m/z 753 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (nm): 418.

3.3.6 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(*p*-acetoxifenil)porfirina (**56**)

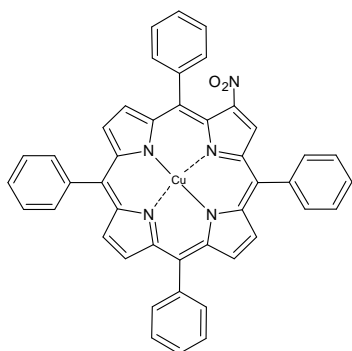
A 5,10,15,20-tetraquis(*p*-acetoxifenil)porfirina (**56**) foi preparada em um balão de fundo redondo, contendo 10 mL de CH₂Cl₂, 0,1642 g de *p*-acetoxibenzaldeído (1 mmol) e BF₃O(Et)₂ (7 mM; 0,07 mmol). Nesta mistura, foi gotejado lentamente 70 µL de pirrol (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 1,6644 g (15 mmol) de SeO₂. Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente clorofórmio/éter etílico/hexano (5:2:4) (26% de rendimento). RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 8,89 (s, 8H, pirrol), 8,22 (d, 8H, J=8,4Hz, *o*-Ph), 7,51 (d, 8H, *m*-Ph), 2,50 (s, 12H, COCH₃), -2,79 (s, 2H, NH). ESIMS: *m/z* 848 [M+H]⁺. UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 418.

3.3.7 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(2-naftil)porfirina (**57**)



A 5,10,15,20-tetraquis(2-naftil)porfirina (**57**) foi preparada em um balão de fundo redondo, contendo 10 mL de CH_2Cl_2 , 0,1562 g de 2-naftaldeído (1 mmol) e $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ (7 mM; 0,07 mmol). Nesta mistura, foi gotejado lentamente 70 μL de pirrol (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado 1,6644 g (15 mmol) de SeO_2 . Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente clorofórmio/hexano (1:1) (51% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8,88 (s, 8H, pirrol), 8,70-7,70 (m, 28H, H-naftil), -2,50 (s, 2H, NH). ESIMS: m/z 816 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (nm): 424.

3.3.8 Síntese da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de cobre (II) (**58**)

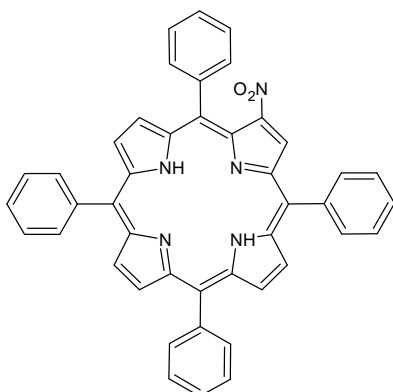


A uma solução de TPP (**53**) (500 mg; 810 μmol) em 500 mL de clorofórmio adicionou-se 500 mg de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,1 mmol) dissolvidos em 50 mL de

anidrido acético e 10 mL de ácido acético. A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante cerca de 15 horas. Os solventes foram evaporados a pressão reduzida e o resíduo obtido dissolvido em clorofórmio. A solução obtida foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, lavou-se a fase orgânica com água destilada e procedeu-se à extração dos compostos orgânicos com clorofórmio. A solução orgânica foi seca através de Na_2SO_4 anidro e evaporada no rotaevaporador.

O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária e tolueno/hexano (2:1) como eluente. Da separação cromatográfica foi isolada primeiro a CuTPP e de seguida 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de cobre (II) (I) com rendimento de 89%.

3.3.9 Síntese da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (59)



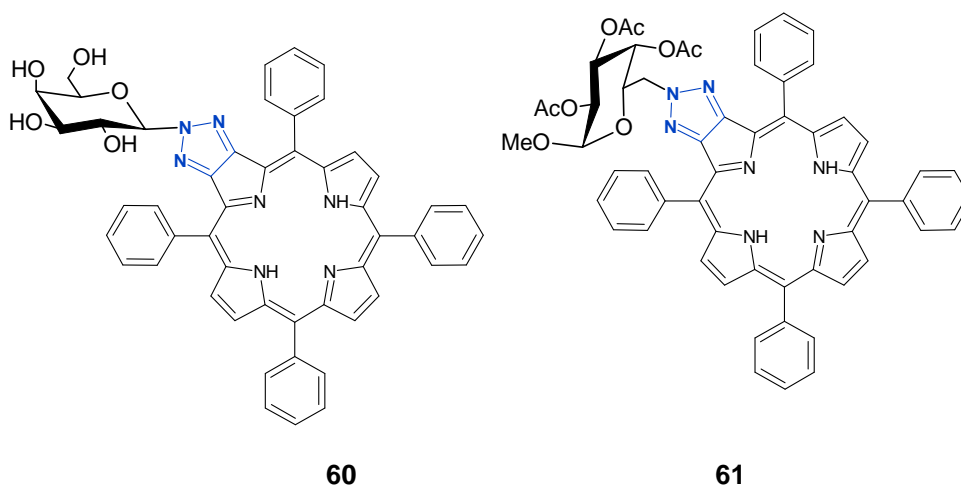
A uma solução de 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de cobre (II) (58) (200 mg) em diclorometano (50 mL) foi adicionado lentamente 5 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação intensa, durante cerca de 10 minutos até a descomplexação.

A mistura reacional foi neutralizada com carbonato de sódio, lavada com água destilada e extraída com clorofórmio. A solução orgânica foi seca através de Na_2SO_4 num funil com algodão e o solvente removido no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária e tolueno/hexano (8:2) como eluente (100% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 9,05 (s, 1H, H-3), 9,02, 8,95, 8,91, 8,89 (4d, 4H, H-7,8,17,18), 8,72 (b, 2H, H-12,13),

8,27-8,18 (m, 8H, H-2,6 do Ph), 7,82-7,69 (m, 12H, H-3,4,5 do Ph), -2,63 (s, 2H, NH).
ESIMS: m/z 660 $[M+H]^+$.

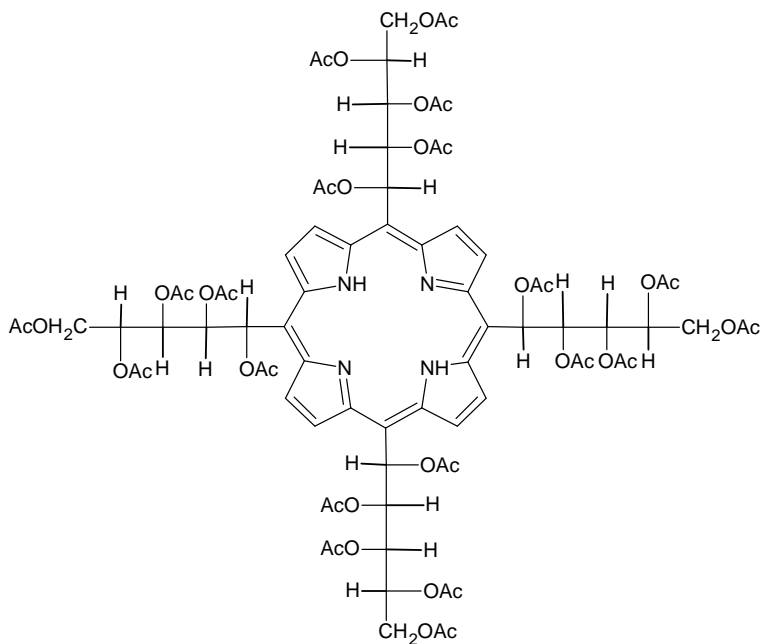
3.4 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS

3.4.1 Tentativa de síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina[1,2,3]triazol[4,5b] galactopiranosídeo (**60** e **61**)



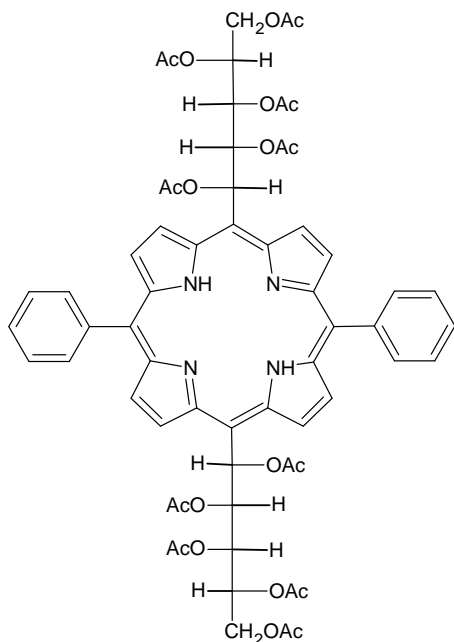
A síntese de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina[1,2,3]triazol[4,5b]galactopiranosídeo foi realizada utilizando 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, azido açúcar dissolvidos em um solvente. O meio reacional foi mantido sob agitação por 24 horas. As condições experimentais testadas foram listadas na Tabela 6 (pág. 79).

3.4.2 Tentativa de síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol porfirina (**62**)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado CH_2Cl_2 , dipirrometano **52** e/ ou composto **50** e TFA. A mistura resultante foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente. Após o tempo de condensação descrito na Tabela 7, entradas 1, 2 e 3, foi adicionado 15 mmol de SeO_2 . Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado a pressão reduzida.

3.4.3. Síntese da 5,10-[bis(fenil)]-10 α ,20 β -[bis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol]porfirina (**63**)



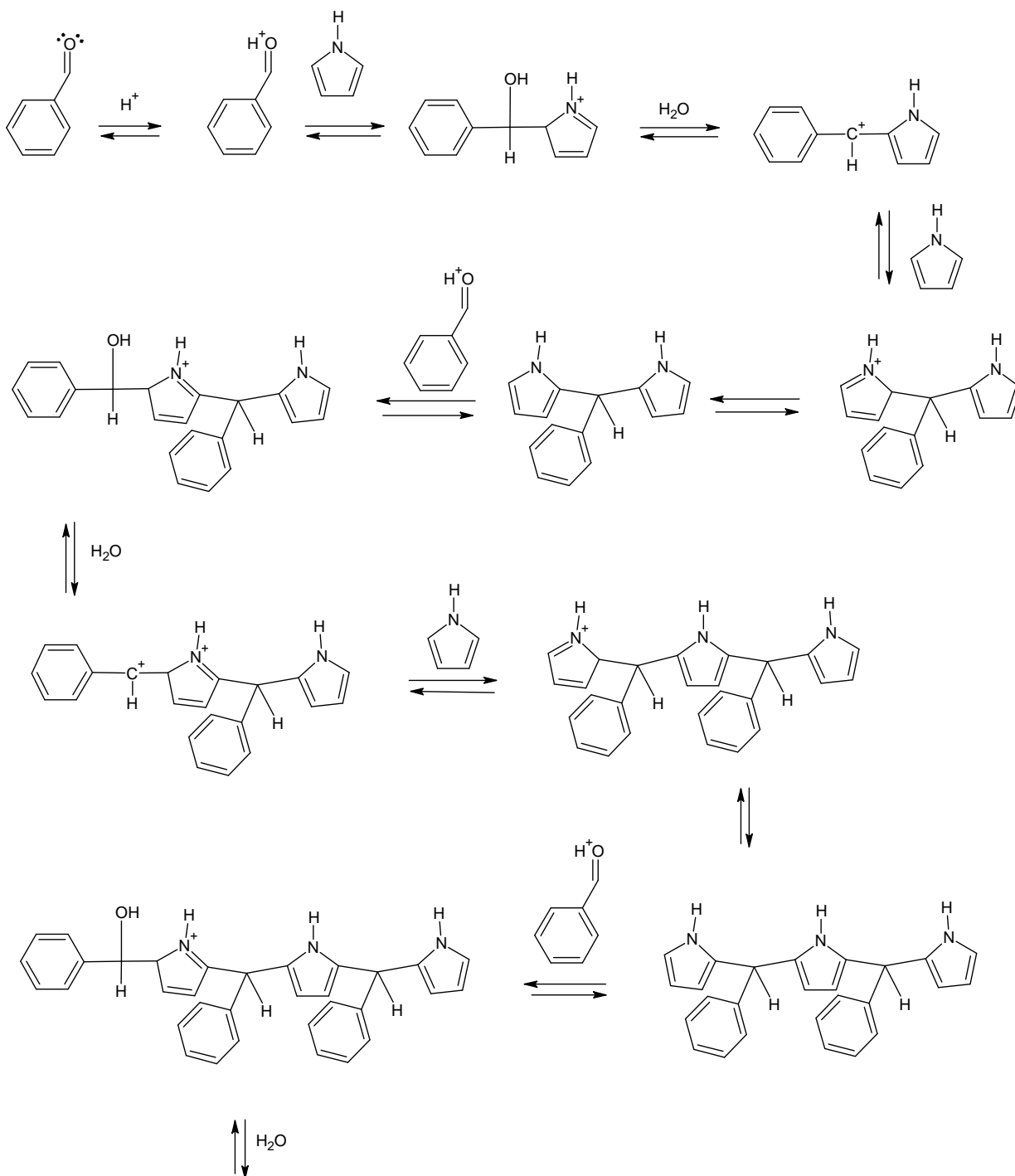
Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,31 g (0,61 mmol) de 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol dipirrometano; 129 mL de CH₂Cl₂; 62 μ L (0,61 mmol) de benzaldeído e 48 μ L (0,61 mmol) de TFA. A mistura resultante foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por três horas. Após este tempo, foi adicionado 1,02 g (9,51 mmol) de SeO₂. Após uma hora, a reação foi interrompida filtrando o meio reacional em Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de sílica utilizando como eluente acetato de etila/hexano (1:2), 5% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 9,88-9,83 (d, 2H, H- β -pirrol), 9,63-9,57 (d, 2H, H- β -pirrol), 8,98-8,85 (m, 4H, H- β 'pirrol), 8,65 (b, 2H, H-1), 8,38-8,02 (b, 4H, *o*-Ph), 7,90-7,69 (b, 6H, *m* e *p*-Ph), 6,59-6,31 (b, 2H, H-2), 5,80 (b, 2H, H-3), 5,49 (b, 2H, H-4), 4,21 (dd, 2H, H-5a), 3,75 (b, 2H, H-5b), 2,36-1,2 (b, 30H, CH₃ acetil), -2,86 (s, 2H, NH). RMN ¹³C (CDCl₃) (ppm): 135,7-130,9 (4C, C- β 'pirrol), 134,4 (2C, *o*-Ph), 131,8-126,0 (4C, C- β -pirrol), 128,9-125,7 (6C, *m* e *p*-Ph), 74,3 (2C, C-1), 73,0 (2C, C-2), 69,6 (2C, C-3), 68,1 (2C, C-4), 62,2 (2C, C-5), 30,7-18,9 (10C, CH₃ acetil). Não foram assinalados C meso, C' meso e C=O (assinalamento ¹³C realizado com base no experimento de HSQC). ESIMS: *m/z* 1184 [M+H]⁺.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DE PORFIRINAS

4.1.1 Otimização da síntese da TPP (53)

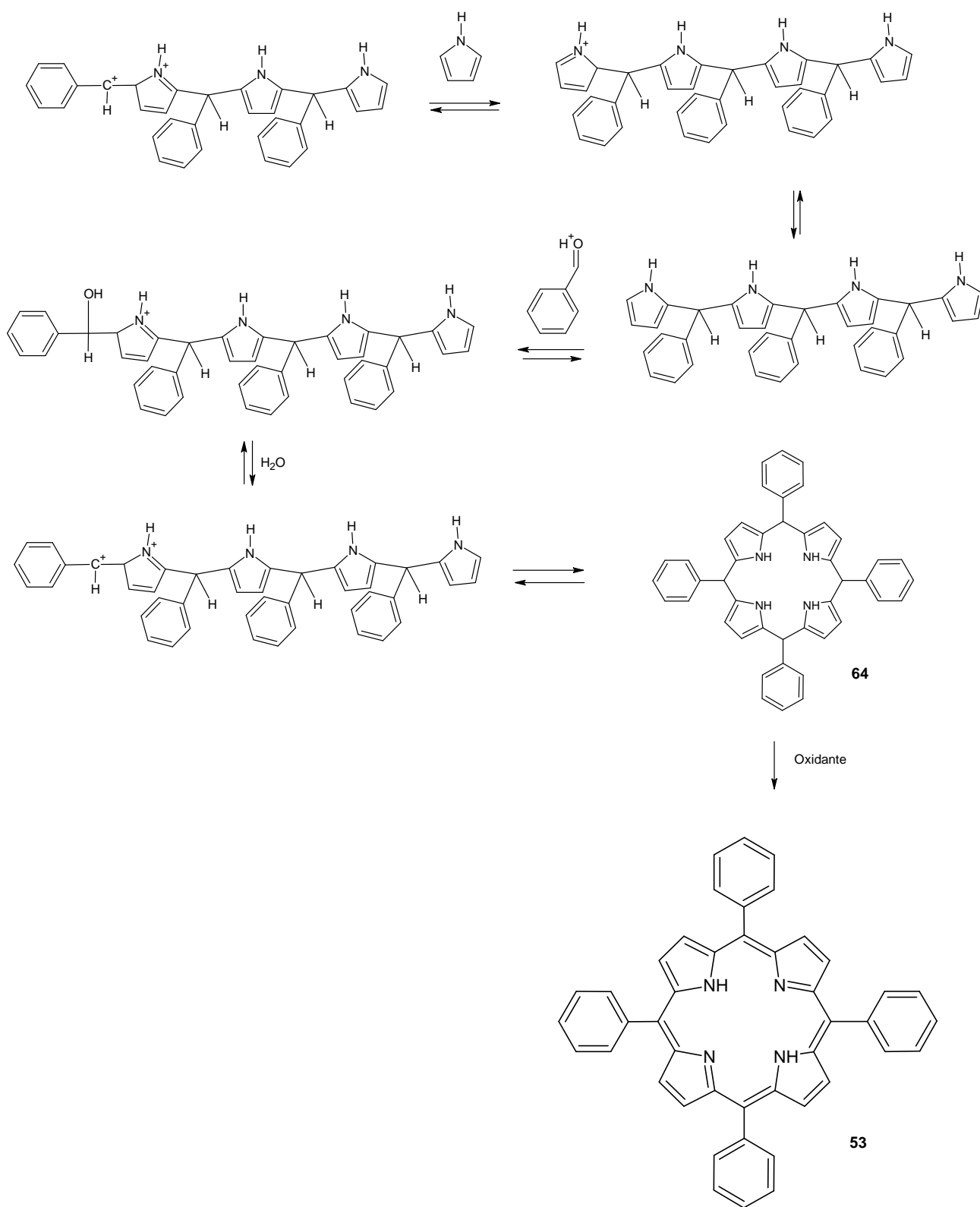
Para otimização das condições de síntese de porfirinas, este trabalho baseou-se nas condições de Lindsey *et al.* (1987). A preparação das *meso*-tetra-arilporfirinas segundo esta metodologia consiste em dois passos. Primeiramente, pirrol e benzaldeído reagem reversivelmente para formar o tetrafenilporfirinogênio a temperatura ambiente, em meio ácido. Na segunda etapa, ocorre a conversão irreversível do tetrafenilporfirinogênio à tetrafenilporfirina pela adição de um agente oxidante (DDQ ou *p*-cloranil). O mecanismo desta síntese é mostrado no Esquema 12.



Continua

Esquema 12 – Formação da TPP (53) a partir da condensação de pirrol e benzaldeído

Continuação:



Esquema 12 – Formação da TPP (53) a partir da condensação de pirrol e benzaldeído (continuação)

Os agentes oxidantes utilizados nas condições de Lindsey são solúveis no meio reacional, dificultando assim, a purificação do produto. Dessa forma, um dos objetivos deste trabalho foi encontrar um agente oxidante heterogêneo, que fosse eficiente em temperatura ambiente, barato e que não interferisse na purificação dos produtos de reação.

Assim, foram testados dois agentes oxidantes heterogêneos (MnO_2 e SeO_2) para a síntese de TPP (**53**), como mostrado na Tabela 1:

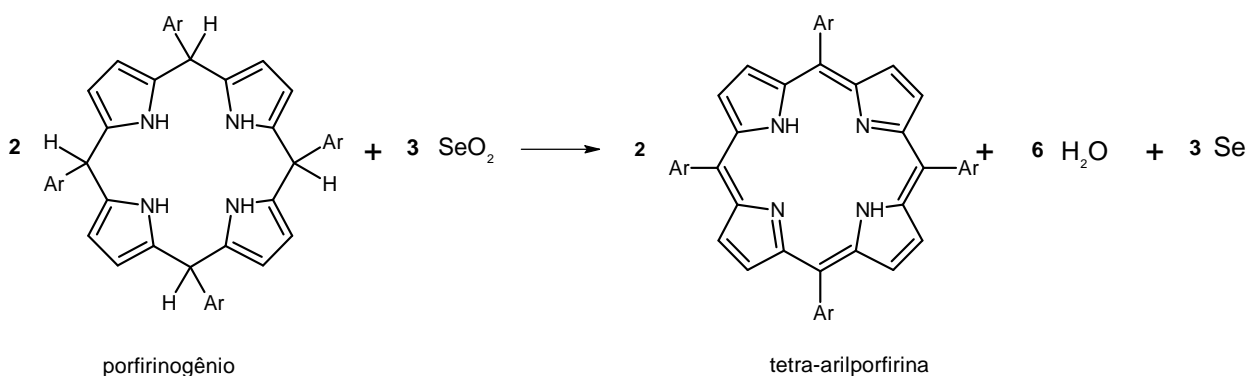
Tabela 1: Síntese de TPP (**53**) utilizando diferentes agentes oxidantes

Entrada	Agente oxidante (mmol)	Pirrol, benzaldeído (mmol)	Ácido (BBr_3) (mmol)	Rendimento
1	MnO_2 (10)	1	0,1	Não ocorreu
2	SeO_2 (10)	1	0,1	12%

Entre os oxidantes testados nas condições estabelecidas, somente o SeO_2 foi capaz de converter o porfirinogênio (**64**) à tetrafenilporfirina (**53**) com 12% de rendimento (Tabela 1, entrada 2).

O SeO_2 é um composto muito utilizado em reações de oxidações (LAROCC, 1999; RABJOHN, 1949; WAITKINS; CLARK, 1945). Este reagente é um oxidante heterogêneo barato, facilmente removido do meio reacional e ainda não há relatos da sua utilização na síntese de porfirinas.

A estequiometria de reação para a formação de uma porfirina, utilizando o SeO_2 como oxidante, é mostrado no Esquema 13:



Esquema 13- Estequiometria da reação de oxidação do porfirinogênio a tetra-arilporfirina

O rendimento da síntese de porfirinas é dependente de vários fatores, entre os quais incluem o período de condensação, concentração do ácido, pirrol, benzaldeído, assim como também a presença de água nos solventes, escolha do oxidante e catalisador ácido (Lindsey *et al.*, 1987). Desse modo, o estudo foi iniciado avaliando a concentração ideal do catalisador ácido BBr_3 como mostrado na Tabela 2:

Tabela 2: Otimização das condições de síntese de TPP (**53**) utilizando BBr_3 e SeO_2

Entrada	Diclorometano (mL)	Pirrol, benzaldeído (mmol)	BBr_3 (mM)	SeO_2 (mmol)	Rendimento
1	10	1	10	10	12%
2	10	1	7	10	16%
3	10	1	5	10	22%
4	10	1	2,5	10	20%
5	10	1	1	10	11%
6	10 ^{*1}	1 ^{*1}	5 ^{*1}	10 ^{*1}	13%
7	10 [*]	1 [*]	5 [*]	10 [*]	11%
8	20	1	5	10	8%
9	5	1	5	10	7,6%

*Adicionados ao mesmo tempo e mantidos em temperatura ambiente

*¹ Mantido em refluxo

Obteve-se a TPP com rendimento de 16% e 22% (Tabela 2, entradas 2 e 3) ao utilizar uma concentração de 7 mM e 5 mM respectivamente, de BBr_3 . O estudo foi prosseguido, diminuindo a concentração do ácido. Esta alteração teve como consequência um decréscimo dos rendimentos na formação da TPP (Tabela 2, entradas 4 e 5).

O passo seguinte correspondeu ao teste da condição em que todos os reagentes fossem adicionados ao mesmo tempo, na tentativa que houvesse o deslocamento do equilíbrio químico da reação para a síntese de TPP (**53**). Entretanto, isto não ocorreu visto que o rendimento diminuiu (Tabela 2, entrada 7).

Como se pode constatar a reação realizada em refluxo apresentou 13% de rendimento do composto **53**, mostrando assim, que o aumento da temperatura prejudicou a reação (Tabela 2, entrada 6). Ao alterar a quantidade do solvente, mas

mantendo a concentração do ácido em 5 mM verificou-se que ocorreu uma diminuição nos rendimentos de TPP. Isso porque ocorreu uma alteração na concentração do pirrol e benzaldeído no meio reacional reduzindo assim o rendimento (Tabela 2, entrada 8 e 9).

As condições ideais encontradas para a obtenção da TPP a temperatura ambiente, com o uso do ácido BBr_3 , foi a mistura de 1 mmol de pirrol, 1 mmol de benzaldeído em 10 mL de diclorometano, 0,05 mmol de BBr_3 e 10 mmol de SeO_2 .

Devido à dificuldade de importação e de manipulação do BBr_3 , este ácido foi substituído por $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$. Dessa maneira, foi necessário realizar o estudo da concentração ótima do ácido, assim como as dos reagentes pirrol, benzaldeído e SeO_2 (Tabela 3).

Tabela 3: Otimização das condições de síntese de TPP (**53**) utilizando $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ e SeO_2

Entrada	Diclorometano (mL)	Benzaldeído (mmol)	Pirrol (mmol)	$\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$ (mM)	SeO_2 (mmol)	rendimento
1	10	1	1	10	10	28%
2	10	1	1	7	10	45%
3	10	1	1	5	10	41%
4	10	1	1	2,5	10	15%
5	10	1	1,3	7	10	36%
6	10	1,3	1	7	10	44%
7	100	1	1	7	10	14%
8	1	1	1	7	10	2%
9	10	1	1	7	5	34%
10	10	1	1	7	15	56%
11	10	1	1	7	20	29%

A pesquisa foi iniciada alterando a concentração do ácido. Nota-se que a concentração ideal do ácido encontrada foi 7 mM (Tabela 3, entrada 2), na qual o rendimento obtido foi de 45%.

Outra situação investigada foi utilizar excesso de pirrol (Tabela 3, entrada 5) e benzaldeído (Tabela 3, entrada 6) no meio reacional. Porém, verificou-se que quantidades equimolares destes materiais de partida levaram a um melhor

rendimento. Diluindo ou concentrando pirrol e benzaldeído no meio reacional não levaram ao acréscimo de rendimento (Tabela 3, entrada 7 e 8). Assim, a melhor diluição encontrada para os materiais de partida foram 10^{-1} M.

A maioria das oxidações descritas utilizando o SeO_2 são realizadas em altas temperaturas (RABJOHN, 1949; WAITKINS; CLARK, 1945). Neste trabalho, a oxidação do porfirinogênio foi obtida utilizando-se um excesso de SeO_2 em temperatura ambiente. Entretanto, mesmo nestas condições brandas, verificou-se que havia um limite de excesso de SeO_2 a ser adicionado. Isso pode ser notado pela comparação das entradas 2, 9, 10 e 11 (Tabela 3), na qual a quantidade de SeO_2 acrescentada ao meio reacional, no passo da oxidação, foi investigada. Notou-se que ocorreu o aumento do rendimento até uma quantidade de 15 mmol de SeO_2 adicionado (56% de rendimento). Ao se utilizar 20 mmol de SeO_2 , o rendimento diminuiu para um valor abaixo daquele obtido com 5 mmol.

Estudos recentes na síntese de porfirinas demonstraram que o iodo molecular (I_2) pode ser utilizado como catalisador na etapa da condensação do pirrol e aldeído (LIU *et al.*, 2009; LUCAS *et al.*, 2008). Visto que se tratava de um reagente de baixo custo, decidimos combinar o iodo (etapa de condensação) e o SeO_2 (etapa oxidativa). Então, foi necessário avaliar a melhor concentração do catalisador no meio reacional (Tabela 4).

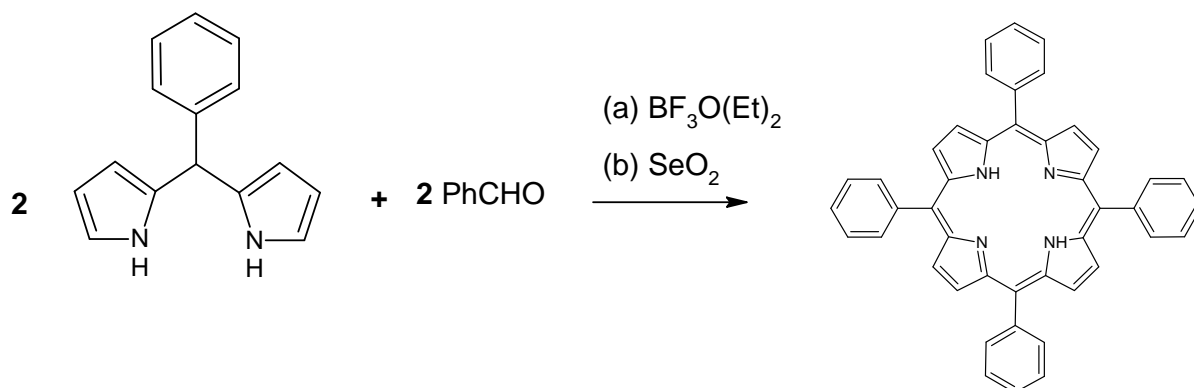
Tabela 4: Otimização das condições de síntese de TPP (**53**) utilizando I_2 e SeO_2

Entrada	Diclorometano (mL)	Benzaldeído (mmol)	Pirrol (mmol)	I_2 (mM)	SeO_2 (mmol)	rendimento
1	10	1	1	2,5	15	36%
2	10	1	1	1,2	15	35%
3	10	1	1	0,6	15	0,5%

Verificou-se que a melhor concentração apresentada foi de 1,2 mM. Notou-se que ao concentrar este catalisador, também aumentava a dificuldade de purificação do produto.

Segundo Littler, é possível obter porfirinas através da reação entre dipirrometano e aldeído (LITTLER *et al.*, 1999). Com objetivo de avaliar se o SeO_2 era útil em uma condição diferente da condensação de pirrol e aldeído, uma reação

entre 5-fenildipirrometano e benzaldeído foi realizada (ESQUEMA 14). Nesta reação, a TPP (**53**) foi obtida com 65% de rendimento, o qual foi superior em comparação com a condição de condensação entre pirrol e benzaldeído (Tabela 3, entrada 10). Neste caso, o maior rendimento pode ser explicado pela menor complexidade da reação entre dipirrometanos e aldeídos em comparação com a condensação do pirrol e aldeídos.



Esquema 14- Síntese de TPP (**53**) através da condensação de 5-fenildipirrometano (**51**) e benzaldeído, seguido da oxidação por SeO₂.

O uso do SeO₂ na oxidação do porfirinogênio à porfirina apresentou eficiência superior em comparação aos agentes oxidantes tradicionais, DDQ e *p*-cloranil. O SeO₂ apresentou vantagens sobre as quinonas, entre as quais se destacam o baixo custo e a fácil remoção do meio reacional por filtração. Dessa maneira, o oxidante utilizado em excesso não gerou dificuldades na purificação do produto. Além disso, neste trabalho foi mostrado que é possível combinar outros catalisadores com o SeO₂ para a obtenção de porfirinas.

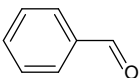
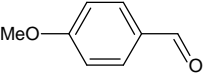
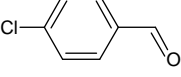
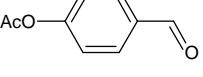
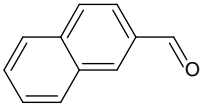
4.1.2 Síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas utilizando SeO₂

A melhor condição encontrada para a obtenção de TPP (**53**) com o uso do ácido BF₃O(Et)₂ (Tabela 3, entrada 10) foi aplicada a diferentes aldeídos (Tabela 4). As condições ideais encontrada para a obtenção de TPP com o uso do ácido BF₃O(Et)₂ foi a mistura de 1 mmol de pirrol, 1 mmol do aldeído em 10 mL de diclorometano, 0,07 mmol do ácido e 15 mmol de SeO₂.

Foram avaliados os efeitos de grupos doadores e retiradores de elétrons nos benzaldeídos substituídos através dos rendimentos de síntese das *meso*-tetra-

arilporfirinas. O maior rendimento obtido foi observado na reação utilizando benzaldeído não substituído (**53**, 56%), seguido de benzaldeídos substituídos por grupos fracamente retiradores de elétrons (**57**, 51%) ou fracamente doadores de elétrons (**55**, 34%). Em seguida, os grupos com moderado ou fortemente doadores de elétrons apresentaram rendimentos de 26% (**56**) e 18% (**54**) respectivamente (Tabela 5). Existe na literatura um conflito quanto ao efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons nos benzaldeídos substituídos na síntese de porfirinas. Por exemplo, Sharghi *et al.* e Liu *et al.* obtiveram melhores rendimentos ao utilizarem grupos doadores de elétrons ligados ao benzaldeído (SHARGHI *et al.*, 2004; LIU *et al.*, 2009), enquanto Boëns e colaboradores obtiveram resultados opostos (BOËNS *et al.*, 2010). No presente trabalho, foi constatado que quanto menor é a influência exercida pelo substituinte do benzaldeído, maior é o rendimento da *meso*-tetra-arilporfirina resultante.

Tabela 5: Síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas utilizando diferentes aldeídos

Composto	Aldeído	rendimento
53		56%
54		18%
55		34%
56		26%
57		51%

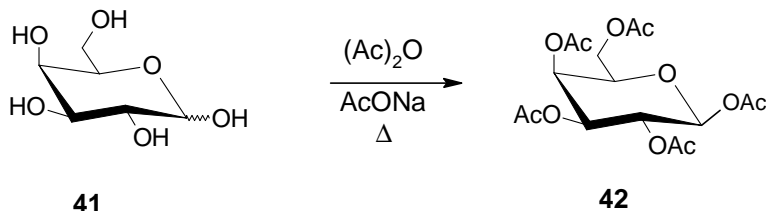
4.2 SÍNTESE DOS AÇÚCARES

O presente trabalho foi iniciado através da síntese dos precursores glicídicos sintéticos que foram posteriormente utilizados na síntese (e nas tentativas de síntese) das glicoporfirinas delineadas neste trabalho.

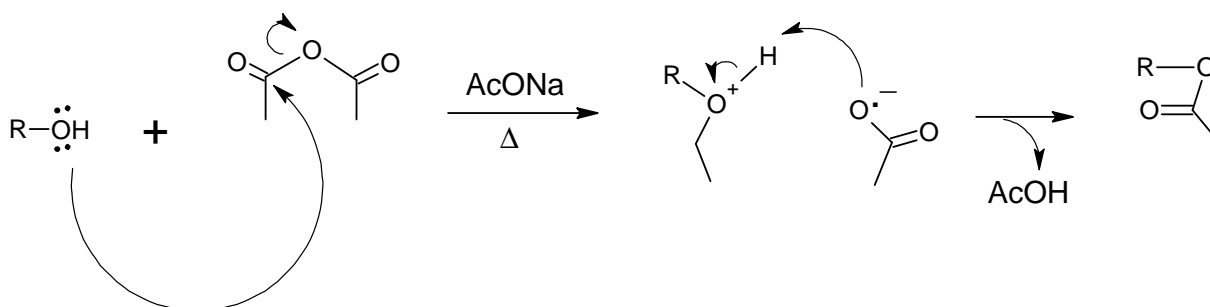
4.2.1 Síntese dos azido açúcares:

4.2.1.1 Preparação do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-β-D-Galp (44)

O composto 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-β-D-Galp (**44**) foi sintetizado em três etapas a partir de D-galactose. O primeiro passo consistiu na peracetilação da galactose com anidrido acético na presença de acetato de sódio em altas temperaturas. Com estas condições, onde a formação do anômero β é altamente favorecida, foi produzido o β-D-Galp com 28% de rendimento (composto **42** - ESQUEMA 15).



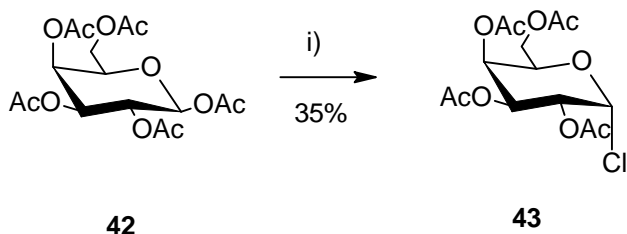
Mecanismo:



Esquema 15- Formação do penta-acetato de β-D-Galp (**42**) a partir da D-galactose (**41**)

O próximo passo consistiu na síntese do doador glicosil, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-cloro-α-D-Galp (**43**) (ESQUEMA 16). Esta reação é classicamente realizada

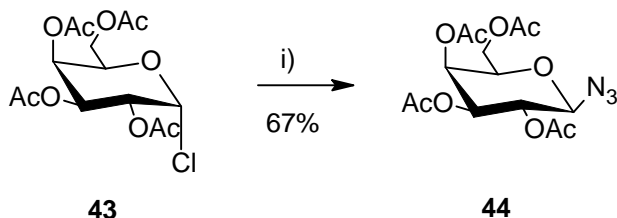
através do método de WOLFROM & THOMPSON (1963). A síntese foi iniciada tratando o composto **42** com o tetracloreto de titânio em clorofórmio. Nestas condições ocorreu uma substituição do grupo acetoxi em C-1 pelo íon cloreto, fornecendo o composto **43** com 35% de rendimento na forma de cristais incolores.



Esquema 16 – Síntese do 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-cloro- α -D-Galp (**43**). Condições experimentais: i) $\text{TiCl}_4/\text{CHCl}_3$; refluxo; 3h

A reação entre o composto **43** e NaN_3 em acetona e água forneceu o produto 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido- β -D-Galp (**44**) (ESQUEMA 17). Nesta etapa, ocorreu substituição do cloro pelo grupo azido.

Em condições anidras, ocorre uma baixa solubilidade do NaN_3 , gerando uma baixa conversão do haleto de galactosil em galactosil azida. Assim, a presença da água nesta reação é fundamental, tendo em vista que a água favorece a solubilização do NaN_3 , aumentando a concentração do íon azida no meio reacional. Desse modo, uma maior concentração disponível do íon azida no meio reacional, leva a um maior rendimento de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido- β -D-Galp. O rendimento alcançado na preparação do composto **44** foi de 67%.

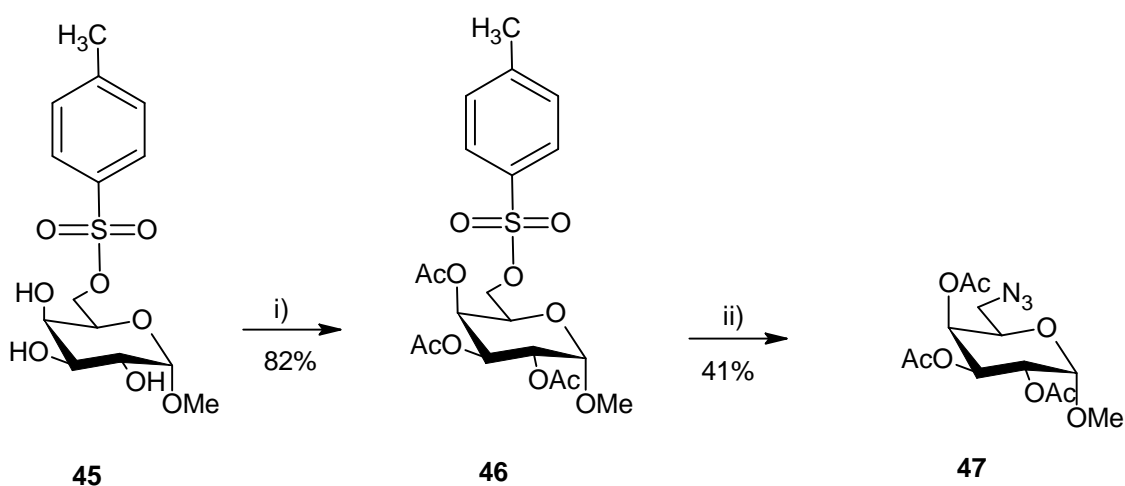


Esquema 17 – Síntese do composto **44**. Condições experimentais: i) Acetona, NaN_3 , H_2O , t.a., 19h, refluxo, 4h.

4.2.1.2 Preparação do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila (**47**)

O 6-tosil- α -D-Galp de metila (**45**) foi peracetilado em uma mistura de anidrido acético e piridina a temperatura ambiente. O composto 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-tosil- α -D-Galp de metila (**46**) foi obtido com 82% de rendimento.

A etapa seguinte consistiu na reação entre composto (**46**) e NaN_3 em DMSO, obtendo o composto **47** com um rendimento de 41% com aspecto de um xarope amarelo (ESQUEMA 18).



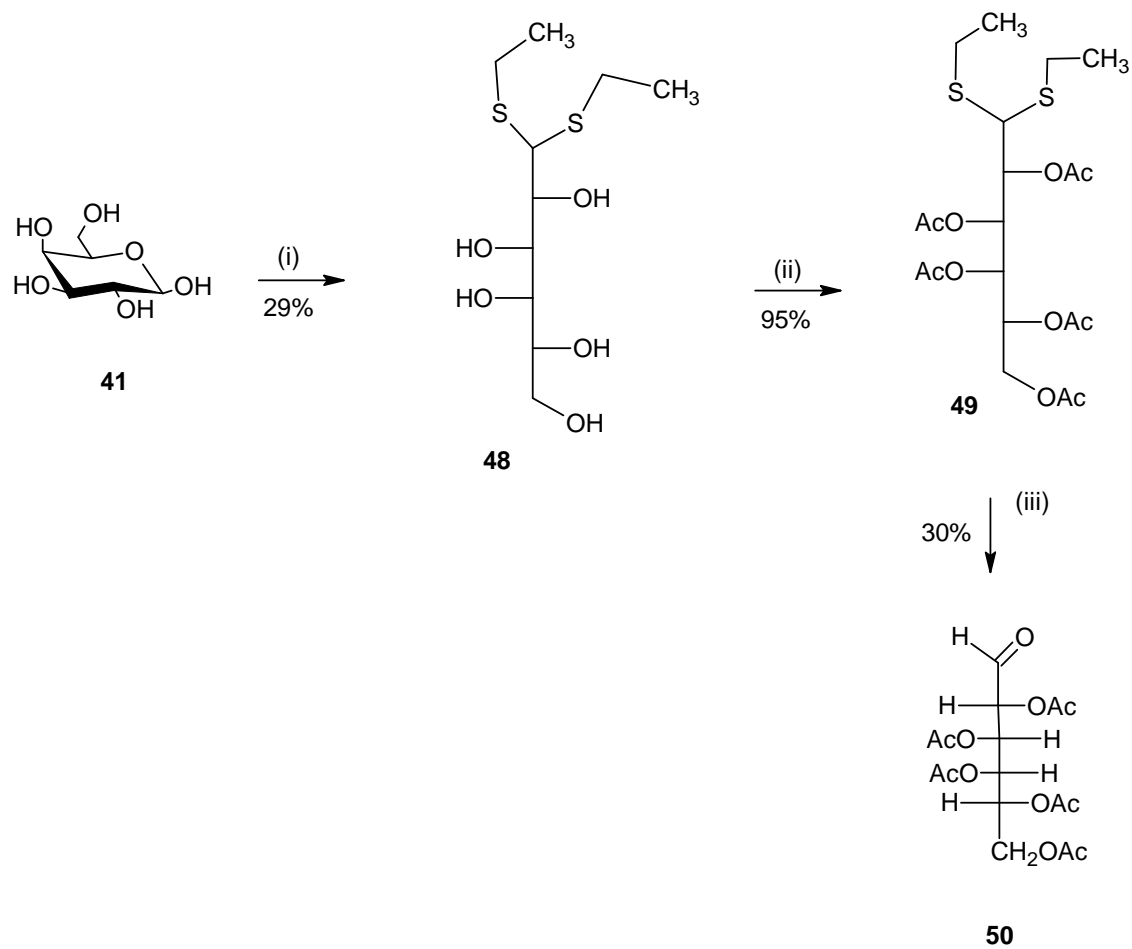
Esquema 18 – Síntese do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-azido- α -D-Galp de metila (**47**). Condições experimentais:

i) Ac_2O , piridina, t.a., 18h; ii) NaN_3 , DMSO, 65°C , de um dia para outro.

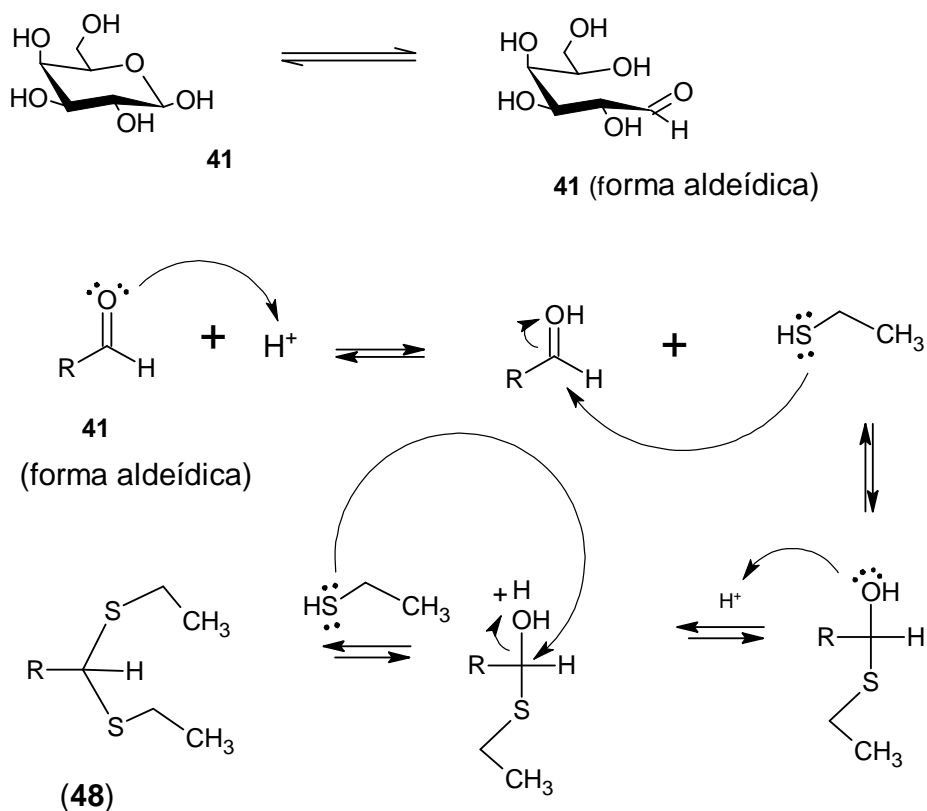
4.2.2 Síntese dos derivados glicosídeos dietilditioacetal

4.2.2.1 Síntese do 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-aldeído-D-galactose (**50**)

O composto 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetilaldeído-D-galactose (**50**) foi sintetizado em três etapas a partir de D-galactose (**41**) (ESQUEMA 19). O primeiro passo consistiu na reação entre D-galactose, etanotiol e HCl concentrado (ESQUEMA 19). Nestas condições foi obtido o composto **48** na forma de cristais com rendimento de 29%. O mecanismo desta reação é mostrado no Esquema 20.



Esquema 19- Síntese do composto 2,3,4,5,6-penta-O-acetaldeído-D-galactose (**50**). Condições experimentais: (i) HCl concentrado, EtSH, 0 °C; (ii) Ac₂O, piridina, t.a., 18 h; (iii) H₅IO₆, THF-Et₂O, 0 °C.



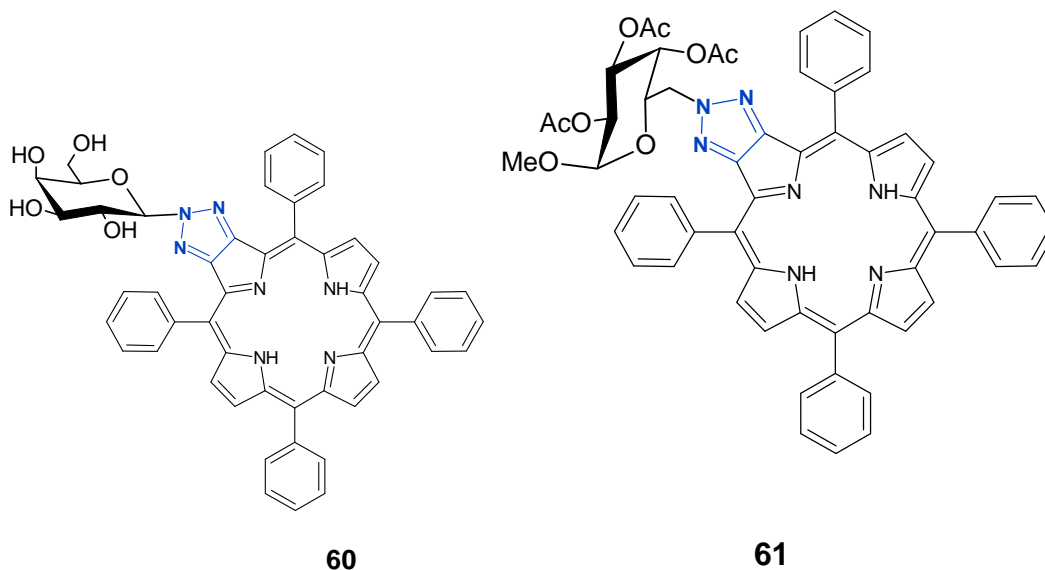
Esquema 20 – Mecanismo de formação da galactose dietilditioacetal (48) a partir da galactose (41)

O segundo passo foi a peracetilação do composto 48 com anidrido acético na presença de piridina em temperatura ambiente. O composto 49 foi obtido com 95% de rendimento na forma de cristais.

Como última etapa para alcançar o aldeído 50, o composto 49 foi hidrolisado utilizando ácido periódico em uma mistura de tetra-hidrofurano/éter (SHI; KHANAPURE; ROKACH, 1996). Dessa forma, evitou-se o uso de sais tóxicos de mercúrio, reagentes amplamente utilizados na clivagem de grupos ditioacetal. A hidrólise do composto 49 forneceu o aldeído 50 em 30% de rendimento.

4.3 SÍNTESE DE GLICOPORFIRINAS

4.3.1 Tentativa de síntese de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina[1,2,3]triazol[4,5b] galactopiranosídeo (**60** e **61**) (de acordo com a estratégia c.1 – Materiais e Métodos, p. 19).



De acordo com Lacerda e colaboradores (2006), é possível gerar um anel triazólico, condensado a um dos anéis pirrólicos de uma porfirina, através da reação de *meso*-tetra-arilporfirinas nitradas (em posição β -pirrólica) frente ao ânion azido (LACERDA *et al.*, 2006). Assim, foram realizadas tentativas de conjugar uma porção glicídica com uma porção porfirínica através da reação de uma nitroporfirina e um azido açúcar. Para a obtenção da porfirina nitrada, inicialmente foi sintetizada a TPP (**53**) segundo o método de Gonsalves (1991), item 3.3.2, p.55 . A reação seguinte foi a nitração do C-2 (posição β -pirrólica) da porfirina utilizando $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ na presença de anidrido acético e ácido acético item 3.3.8, p.59 . A metaloporfirina obtida foi então sujeita a uma reação de descomplexação, uma vez que a nitroporfirina (**59**) foi utilizada no passo seguinte na sua forma livre item 3.3.9, p.60. A remoção do átomo de cobre foi efetuada em diclorometano e H_2SO_4 . Diversas condições de reação foram testadas para efetuar a reação entre a nitroporfirina **59** e os azido açúcares **44** ou **47** (TABELA 6). Entretanto, em nenhuma destas condições de síntese foi formado o produto desejado.

Tabela 6- Condições experimentais testadas na formação do anel triazólico entre a porfirina e o azido açúcares.

Porfirina (mmol)	Azido açúcar (mmol)	Solvente (mL)	Catalisador (mmol)	Temperatura (°C)	Resultado
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMSO (1)	CsF (0,0065)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMSO (1)	TBAB (0,0031)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMSO (1)	LiCO ₃ (0,0149)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMSO (1)	Ag ₂ CO ₃ (0,0036)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMF (1)	CsF (0,0065)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMF (1)	TBAB (0,0031)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMF (1)	LiCO ₃ (0,0149)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,0053)	DMF (1)	Ag ₂ CO ₃ (0,0036)	97	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,016)	DMSO (1)	–	70	Não ocorreu
59 (0,003)	44 (0,016)	DMF (1)	–	70	Não ocorreu
59 (0,003)	47 (0,0057)	DMSO (1)	–	85	Não ocorreu
59 (0,003)	47 (0,0057)	DMF (1)	–	85	Não ocorreu

4.3.2. Síntese das glicoporfirinas delineadas nas estratégias c.2, c.3 e c.4 (Materiais e Métodos, p. 20 e 21)

Foram realizadas três tentativas para sintetizar a 5,10,15,20-tetraquis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galactitol porfirina (**62**) (Tabela 7, entrada 1, 2 e 3). Na primeira tentativa, a reação entre o pirrol e o aldeído **50** foi realizada de acordo com o procedimento estabelecido na Tabela 3, entrada 10. Nestas condições não se obteve o produto desejado. Na segunda tentativa alterou-se o tempo de condensação entre pirrol e o aldeído **50**, porém também não houve formação do produto.

Tabela 7: Condições experimentais testadas para a síntese de novas glicoporfirinas (as quantidades dos reagentes foram adaptadas a 1 mmol para facilitar a comparação).

Entrada (produto)	Pirrol (mmol)	Aldeído 50 (mmol)	Dipirrometano 52 (mmol)	Benzaldeído	CH ₂ Cl ₂ (mL)	BF ₃ O(Et) ₂ (mM)	TFA (mM)	Tempo de condensação (min)	Resultado
1 (62)	1	1	-	-	10	7	-	30	-
2 (62)	1	1	-	-	10	7	-	240	-
3 (62)	-	1	1	-	210	-	4,75	180	-
4 (63)	-	-	1	1	210	-	4,75	180	5%

Devido a menor complexidade de reação entre dipirrometanos e aldeídos em comparação com a condensação do pirrol e aldeídos, investigou-se a síntese de glicoporfirinas através de uma reação entre dipirrometano **52** e o aldeído **50** (Tabela 7, entrada 3). No entanto, não houve a formação do composto **62**.

Outra situação investigada foi sintetizar uma glicoporfirina utilizando dipirrometano **52** e benzaldeído (Tabela 7, entrada 4). Segundo Casiraghi *et al.*, ao utilizar o ácido BF₃O(Et)₂ na etapa de condensação, formam-se dois tipos de isômeros enquanto o TFA leva à formação de um único produto. Dessa forma, escolheu-se como catalisador o TFA. Nesta síntese foi obtido a glicoporfirina **63** com um rendimento de 5%. É importante comentar que este rendimento, apesar de baixo, é compatível com os rendimentos descritos na literatura para C-glicoporfirinas (3 a 16%) (CASIRAGHI *et al.*, 1994).

A formação do composto **63** e não do composto **62** é explicado pelo tipo de aldeído utilizado. Para sintetizar o composto **63**, reagiu-se um aldeído aromático, que pelo efeito de ressonância torna o C-1 do aldeído mais reativo do que o C-1 do açúcar.

Como os compostos **52** e **63** são inéditos na literatura, seus assinalamentos de RMN de ¹³C e ¹H foram determinados com auxílio das técnicas de ressonância magnética nuclear bidimensionais COSY e HSQC. Através do COSY foi possível correlacionar os deslocamentos químicos dos núcleos de ¹H vicinais acoplados. Já pelo HSQC determinou-se as correlações entre os carbonos e hidrogênios diretamente ligados (FIGURAS 6, 7, 8 e 9).

O espectro do COSY do composto **63** mostrou que os sinais gerados pela ressonância de prótons centrais N-H surgem deslocados para campos mais altos (δ entre -2 e -3 ppm) que o sinal gerado pela ressonância dos prótons do TMS (zero

arbitrário para medidas de RMN em soluções não aquosas), devido à forte blindagem que estes prótons sofrem por parte da densidade eletrônica que existe em torno do macrociclo. Foi verificado o efeito contrário no exterior do macrociclo, onde a corrente eletrônica do anel desprotege os prótons *meso* e prótons β -pirrólico, surgindo sinais correspondentes à ressonância destes em desvios químicos entre δ 7 e 10. Desse modo, a mesma corrente eletrônica protege os prótons no interior do macrociclo e desprotege os prótons externos do macrociclo.

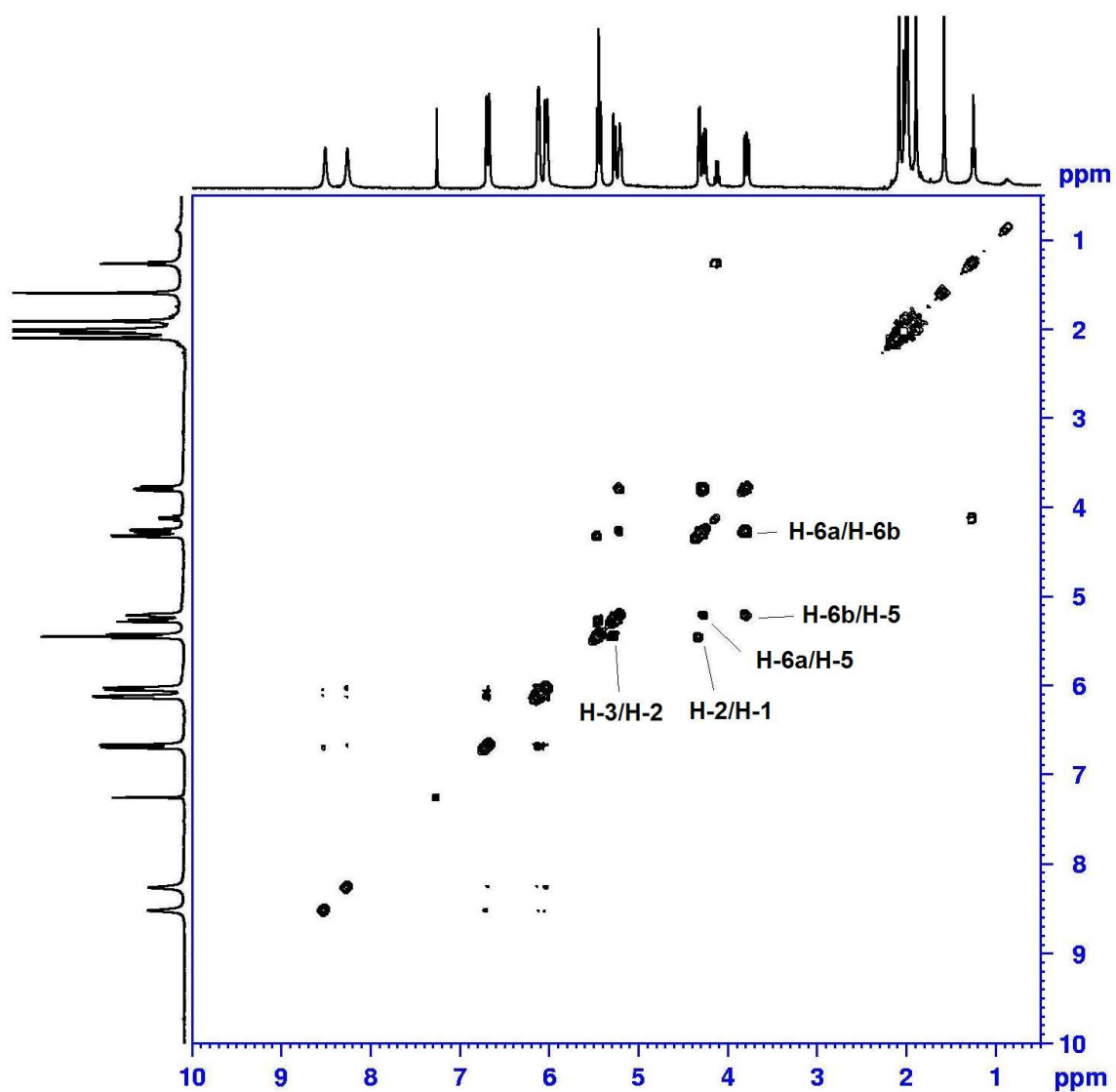
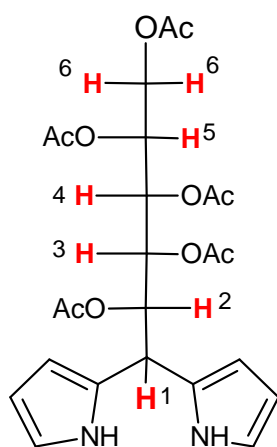
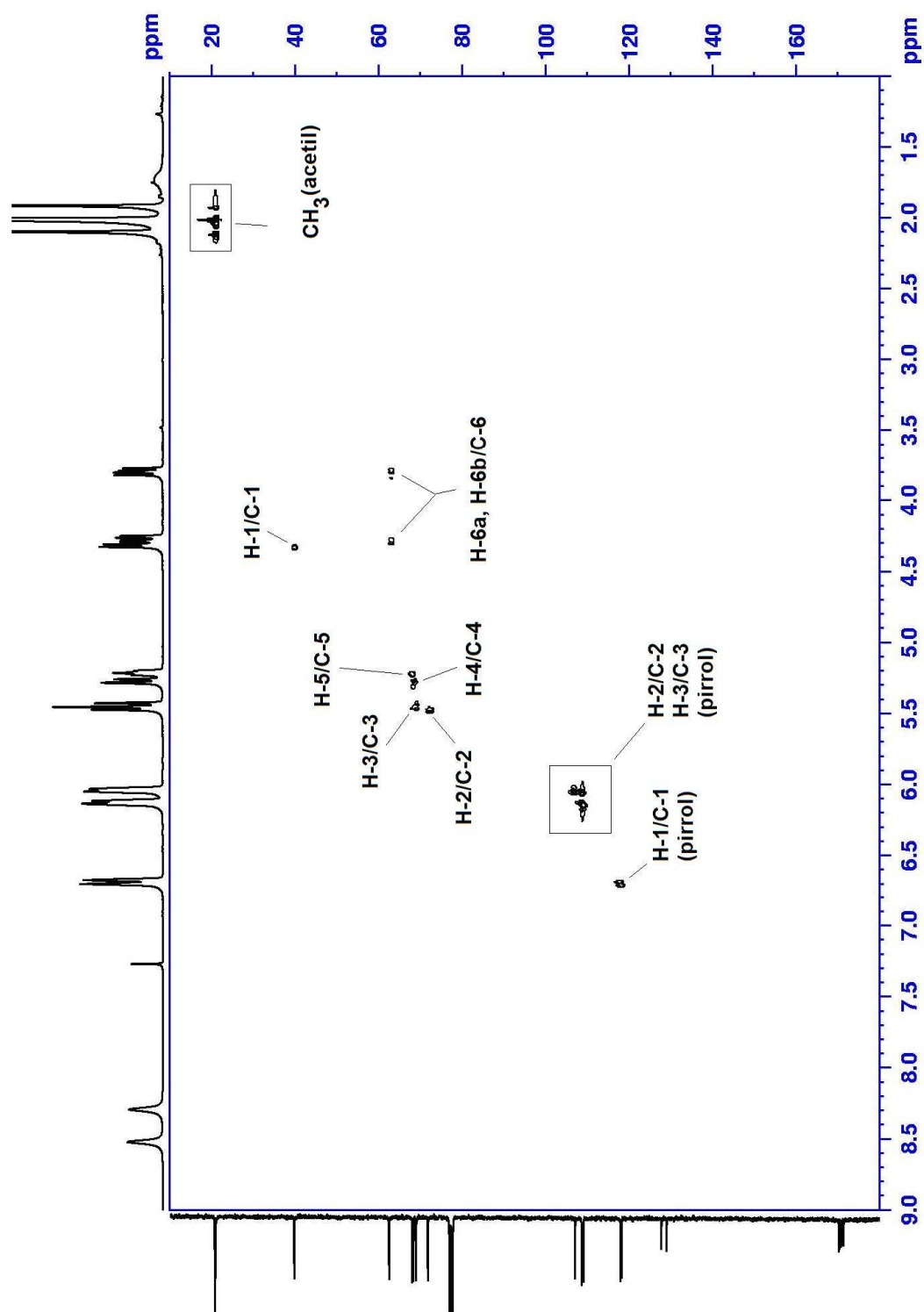


Figura 6 – Espectro de RMN ^1H - ^1H -COSY do composto **52**



Figura 7- Espectro de RMN ^{13}C - ^1H -HSQC do composto 52

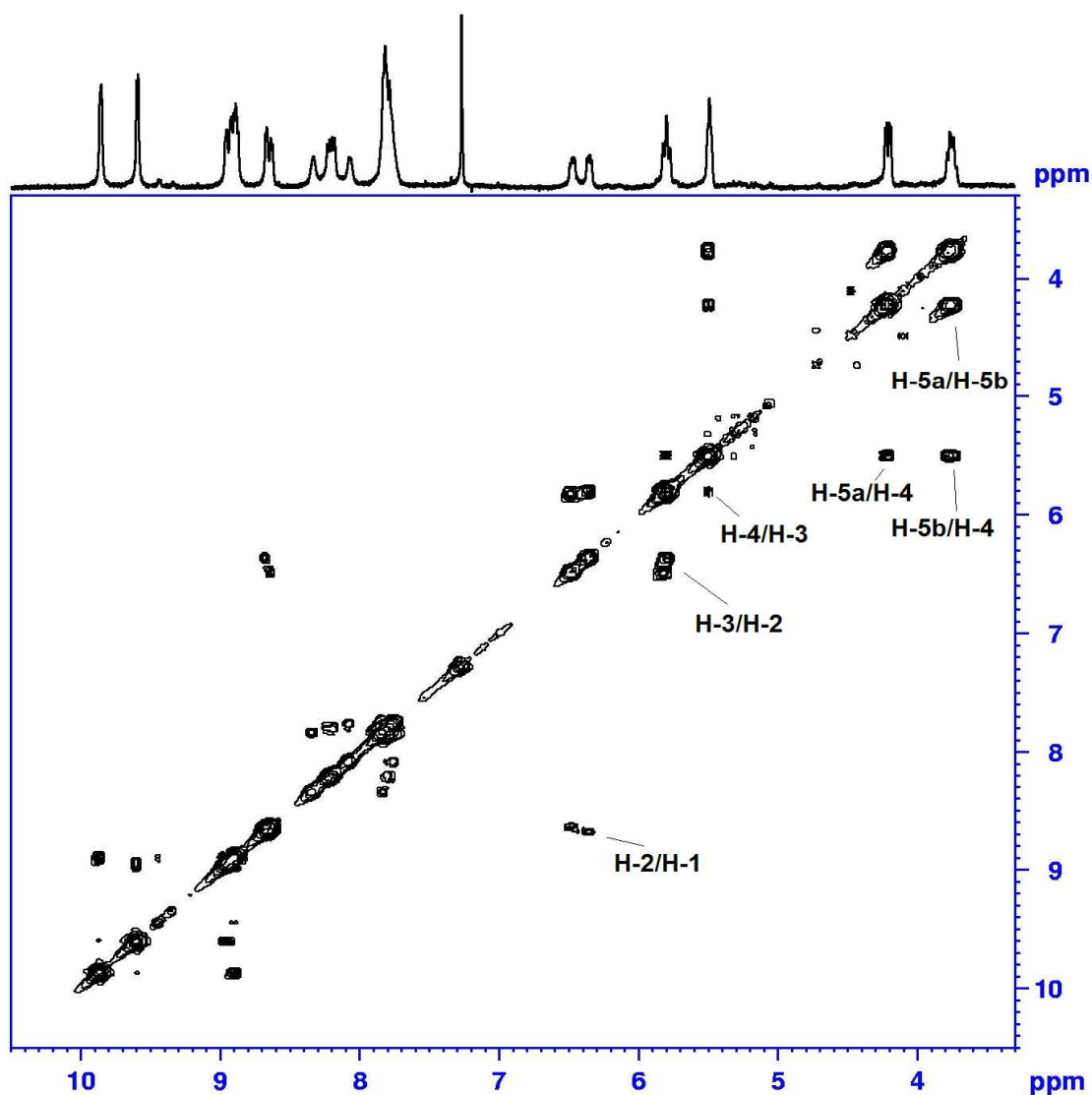
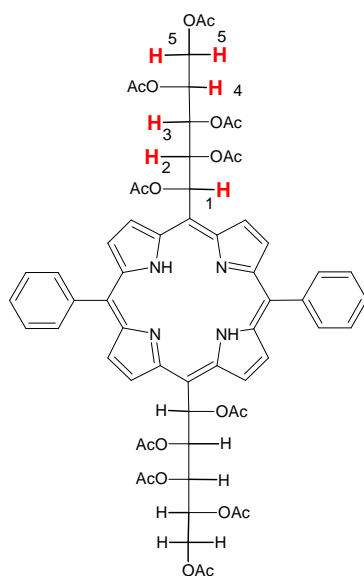


Figura 8 – Espectro de RMN ^1H - ^1H -COSY do composto 63



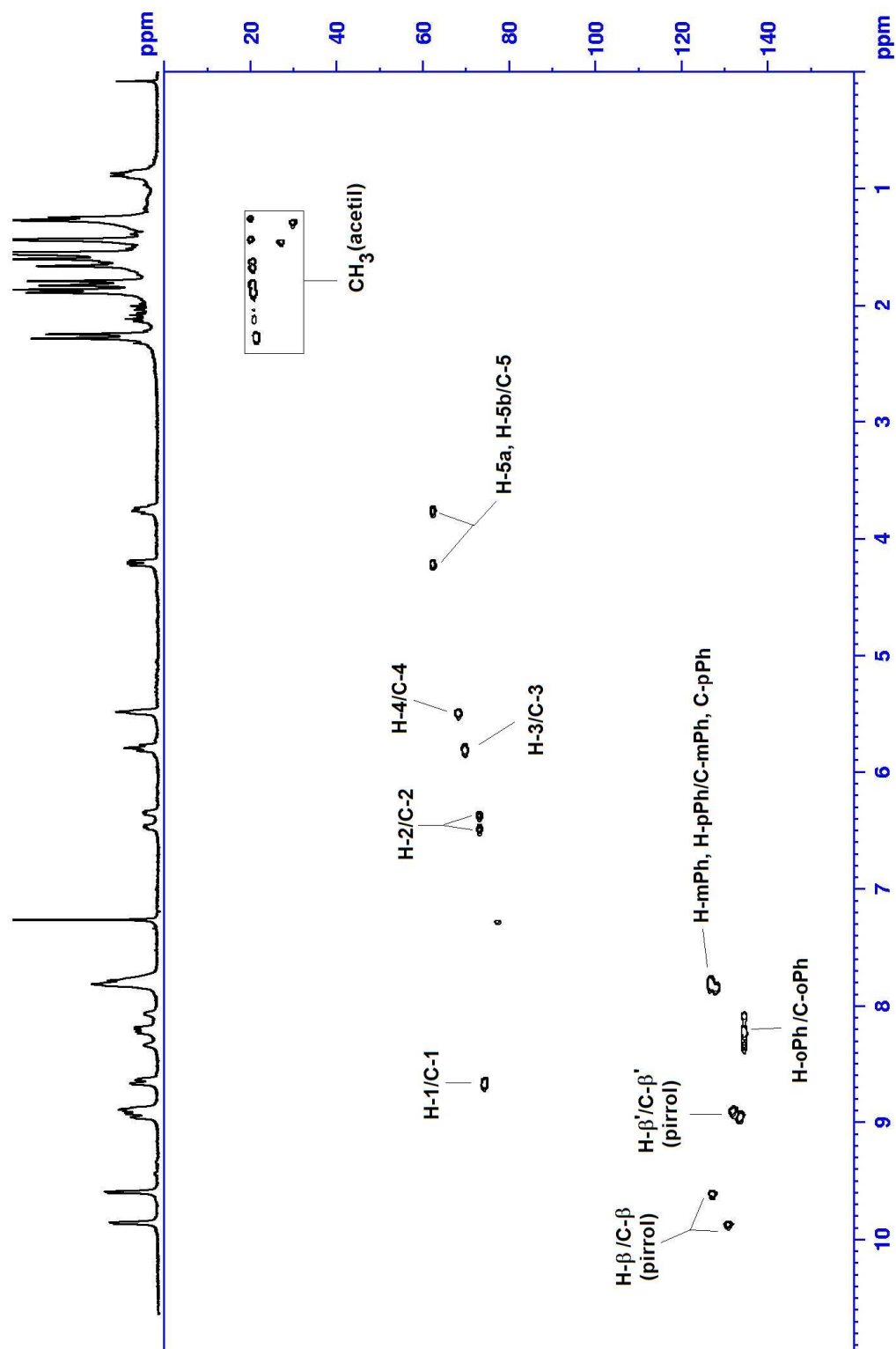


Figura 9- Espectro de RMN ^{13}C - ^1H -HSQC do composto **63**

5 CONCLUSÕES

O SeO_2 apresentou eficiência superior aos agentes oxidantes tradicionais, DDQ ou *p*-cloranil, na oxidação do porfirinogênio à porfirina. Além disso, apresenta outras vantagens sobre as quinonas tradicionalmente utilizadas, entre as quais se destacam o baixo custo e a fácil remoção do meio reacional por filtração. Este oxidante foi aplicado com sucesso para síntese de vários exemplos de *meso*-tetra-arilporfirinas e de uma glicoporfirina.

Na síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas foi constatado que quanto menor é a influência exercida pelo substituinte do benzaldeído, maior é o rendimento obtido.

Ainda, neste trabalho foram obtidos dois compostos inéditos na literatura: 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol dipirrometano e 5,10-[bis(fenil)]-10 α ,20 β [bis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol]porfirina.

O composto 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol dipirrometano foi obtido através da reação entre 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetilaldeído-D-galactose e excesso de pirrol.

A reação entre 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol dipirrometano e benzaldeído resultou na formação da 5,10-[bis(fenil)]-10 α ,20 β -[bis(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol]porfirina.

Diferentes condições de síntese ainda foram testadas para obtenção da 5,10,15,20-tetraquis(1-desoxi)2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol porfirina:

- Condensação direta entre 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetilaldeído-D-galactose e pirrol
- Reação entre 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetilaldeído-D-galactose e 5-(1-desoxi)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactitol dipirrometano.

Porém, em nenhuma destas condições de síntese foi formado o produto.

Além disso, foram realizadas tentativas de síntese de porfirinas ligadas a porção carboidrato através do anel triazólico:

- 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-azido- β -D-Galp
- 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-azido- α -D-Galp

Entretanto, em nenhuma condição de síntese foi formado o produto.

REFERÊNCIAS

ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J.; KORSAKOFF, L. A. Simplified synthesis for *meso*-Tetraphenylporphin. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.32, p. 476, 1967.

ARUNKUMAR, C.; BHYRAPPA, P.; VARGHESE, B. Synthesis and axial ligation behaviour of sterically hindered Zn(II)-porphyrin liquid crystals. **Tetrahedron Letters**, Elmosford, v. 47, p. 8033-8037, 2006.

ASANAKA, M.; KURIMURA, T.; TOYA, H.; OGAKI, J.; KATO, Y. Anti-HIV activity of protoporphyrin. **AIDS**, London, v. 3, p. 403, 1989.

ASHKENAZI, H.; MALIK, Z.; HARTH, Y.; NITZAN, Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 35, p. 17-24, 2003.

BALL, R. H.; DOROUGH, G. D.; CALVIN, M. A Further Study of the porphine-like products of the reaction of benzaldehyde and pyrrole. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 68, p. 2278-2281, 1946.

BOEHNCKE, W. H.; ELSHORST-SCHMIDT, T.; KAUFMANN, R. Systemic Photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 136, p. 271-272, 2000.

BOËNS, B.; FAUGERAS, P.A.; VERGNAUD, J.; LUCAS, R.; TESTE, K.; ZERROUKI, R. Iodine-catalyzed one-pot synthesis of unsymmetrical *meso*-substituted porphyrins. **Tetrahedron**, v. 66, p.1994-1996, 2010.

BONNET, R. **The porphyrins**, D. Dolphin, Ed., Academic Press, Nova Iorque, v.1, cap.1, 1978.

BONNET, R.; BUCKLEY, D. G.; BURROW, T.; GALIA, A. B. B.; SAVILLE, B.; SONGCA, S. P. Photobactericidal materials based on porphyrins and phthalocyanines. **Journal of materials chemistry**, Cambridge, v. 3, p. 323-324, 1993.

BONNET, R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. **Chemical Society Reviews**, London, v. 24, p. 19-33, 1995.

BONNET, R.; KRYSTEVA, M. A.; LALOV, I. G.; ARTARSKY, S. V. Water disinfection using photosensitizers immobilized on chitosan. **Water Research**, New York, v. 40, p. 1269-1275, 2006.

BRADSHAW, J. E.; GILLOGLY, K. A.; WILSON, L. J.; KUMAR, K.; WAN, X.; TWEEDELE, M. F.; HERNANDEZ, G.; BRYANT, R. G. New non-ionic water-soluble porphyrins: evaluation of manganese(III) polyhydroxylamide porphyrins as MRI contrast agents. **Inorganica Chimica Acta**, Lausanne, v. 275-276, p. 106-116, 1998.

CALZAVARA-PINTON, P. G.; VENTURINI, M.; SALA, R. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infections of the skin. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 78, p. 1-6, 2005.

CANDIDE, C.; MORLIÈRE, P.; MAZIÈRE, J. C.; GOLDSTEIN, S.; SANTUS, R.; DUBERTRET, L.; REYFTMANN, J. P.; POLONOVSKI, J. In vitro interaction of the photoactive anticancer porphyrin derivative photofrin II with low density lipoprotein, and its delivery to cultured human fibroblasts. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 207, p. 133-138, 1986.

CARRÉ, V.; GAUD, O.; SYLVAIN, I.; BOURDON, O.; SPIRO, M.; BLAIS, J.; GRANET, R.; KRAUSZ, P.; GUILLOTON, M. Fungicidal properties of meso-arylglycosylporphyrins: influence of sugar substituents on photoinduced damage in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 48, p. 57-62, 1999.

CARVALHO, C. M. B.; GOMES, A. T. P. C.; FERNANDES, S. C. D.; PRATA, A. C. B.; ALMEIDA, M. A.; CUNHA, M. A.; TOMÉ, J. P. C.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; LIN, Z.; RAINHO, J. P.; ROCHA, J. Photoinactivation of bacteria in wastewater by porphyrins: bacterial β -galactosidase activity and leucine-uptake as methods to monitor the process. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 88, p. 112-118, 2007.

CASIRAGHI, G.; CORNIA, M.; ZANARDI, F.; RASSU, G.; RAGG, E.; BORTOLINI, R. Synthesis and characterization of porphyrin-sugar carbon conjugates. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 59, p. 1801-1808, 1994.

CHEN, X.; HUI, L.; FOSTER, D. A.; DRAIN, C. M. Efficient Synthesis and Photodynamic Activity of porphyrins-saccharide conjugates: targeting and incapacitating cancer cells. **Biochemistry**, New York, v. 43, p. 10918-10929, 2004.

CORNICK, M. P.; ALVAREZ, M. G.; ROVERA, M.; DURANTINI, E. N. Photodynamic inactivation of *Candida albicans* sensitized by tri- and tetra- cationic porphyrin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 44, p. 1592-1599, 2009.

COSTA, L.; ALVES, E.; CARVALHO, C. M. B.; 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. Sewage bacteriophage photoinactivation by cationic porphyrins: a study of charge effect. **Photochemical & Photobiological Sciences**. v. 7, p. 415-422, 2008.

DEROSA, M. C.; CRUTCHLEY, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 233- 234, p. 351-371, 2002.

DOLPHIN, D. **The Porphyrins**. Academic Press, New York, 1978.

FRIEDBERG, J. S.; SKEMA, C.; BAUM, E. D.; BURDICK, J.; VINOGRADOV, S. A.; WILSON, D. F.; HORAN, A. D.; NACHAMKIN, I. In vitro effects of photodynamic

therapy on *Aspergillus fumigatus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 48, p. 105-107, 2001.

GONSALVES, A. M. d'A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B; PEREIRA, M. M. Some new aspects related to the synthesis of *meso*-substituted porphyrins. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Albuquerque, v. 28, p. 635-640, 1991.

HAMBLIN, M. R.; O'DONNELL, D. A.; MURTHY, N.; RAJAGOPALAN, K.; MICHAUD, N.; SHERWOOD, M. E.; HASAN, T. Polycationic photosensitizer conjugates: effects of chain length and Gram classification on the photodynamic inactivation of bacteria. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 49, p. 941-951, 2002.

ITOH, Y.; NINOMIYA, Y.; TAJIMA, S.; ISHIBASHI, A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical δ -aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 144, p. 575-579, 2001.

JOHNSTONE, R. A. W.; NUNES, M. L. P. G.; PEREIRA, M. M.; GONSALVES, A. M. R.; SERRA, A. C. Improved syntheses of 5,10,15,20-tetrakisaryl- and tetrakisalkylporphyrins. **Heterocycles**, v. 43, p. 1423-1437, 1996.

KOMATSU, T.; OHMACHI, N.; NAKAGAWA, A.; ZUNSZAIN, P. A.; CURRY, S.; TSUCHIDA, E. O₂ and CO binding properties of artificial hemoproteins Formed by complexing iron protoporphyrin IX with human serum albumin mutants. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 127, p.15933-15942, 2005.

LABIB, A.; LENAERTS, V.; CHOUINARD, F.; LEROUX, J. C.; OUELLET, R.; VAN LIER, J. E. Biodegradable nanospheres containing phthalocyanines for targeted photodynamic tumor therapy. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 8, p. 1027-1031, 1991.

LACERDA, P. S.S.; SILVA, A. M.G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G.P. M.S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; LLAMAS-SAIZ, A. L. [1,2,3]Triazolo[4,5-b]porphyrins: new building blocks for porphyrinic materials. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 5487-5491, 2006.

LAROCK, R. C. **Comprehensive Organic Transformations**, 2^a ed. Wiley-Vch: New York, 1999, p. 187-190.

LAVILLE, I.; FIGUEIREDO, T.; LOOCK, B.; PIGAGLIO, S.; MAILLARD, P.; GRIERSON, D. S.; CARREZ, D.; CROISY, A.; BLAIS, J. Synthesis, cellular internalization and photodynamic activity of glucoconjugated derivatives of tri and tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 11, p. 1643–1652, 2003.

LAVILLE, I.; PIGAGLIO, S.; BLAIS, J. C.; DOZ, F.; LOOCK, B.; MAILLARD, P.; GRIERSON, D. S.; BLAIS, J. Photodynamic efficiency of diethylene glycol-linked glycoconjugated porphyrins in human retinoblastoma cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 49, p. 2558-2567, 2006.

LEE, S. J.; HUPP J. T. Porphyrin- cointaining molecular squares: design and applications. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 250, p. 1710-1723, 2006.

LITTLER, B. J.; MILLER, M. A.; HUNG, C.; WAGNER, R. W.; O'SHEA, D. F.; BOYLE, P. D.; LINDSEY, J. S. Refined synthesis of 5-substituted dipyrromethanes. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 64, p. 1391-1396, 1999.

LIU, F.; DUAN, L.; WANG, Y.; ZHANG, Q.; WANG, J. Efficient synthesis of *meso*-tetraarylporphyrins using I₂ as catalyst and IBX as oxidant. **Synthetic Communications**, v. 39, p. 3990-3998, 2009.

LUCAS, R.; VERGNAUD, J.; TESTE, K. ZERROUKI, R.; SOL, V. KRAUSZ, P. A facile and rapid iodine-catalyzed *meso*-tetraphenylporphyrin synthesis using microwave activation. **Tetrahedron Letters**. v. 49, p. 5537-5539, 2008.

LYNDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C.; MARGUERETTAZ, A. M. Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 52, p. 827-836, 1987.

MA, Z.; ZAERA, F. Heterogeneous catalysis by metals, **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**, John Wiley, 2006.

MAILLARD, P.; GUERQUIN-KERN, J. L.; HUEL, C.; MOMENTEAU, M. Glycoconjugated porphyrins. 2. Synthesis of sterically constrained polyglycosylated compounds derived from tetraphenylporphyrins. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 58, p. 2774-2780, 1993.

MALIK, Z.; LADAN, H.; NITZAN, Y. Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 14, p. 262-266, 1992.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry**, 4^a edição, Wiley, New York, 1992.

MERCHAT, M.; BERTOLINI, G.; GIACOMINI, P.; VILLANUEVA, A.; JORI, G. Meso-substituted cationic porphyrins as efficient photosensitizers of Gram-positive and Gram-negative bacteria. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 32, p. 153-157, 1996.

MEW, D.; LUM, V.; WAT, C. K.; TOWERS, G. H. N.; SUN, C. H. C.; WALTER, R. J.; WRIGHT, W.; BERNIS, M. W.; LEVY, J. G. Ability of specific monoclonal antibodies and conventional antisera conjugated to hematoporphyrin to label and kill selected Cell lines subsequent to light activation. **Cancer Research**, Baltimore, v. 45, p. 4380-4386, 1985.

MIYOSHI, N.; OGASAWARA, T.; NAKANO, K.; TACHIHARA, R.; KANEKO, S.; SANO, K.; FUKUDA, M.; HISAZUMI, H. In light of recent developments, application of fluorescence spectral analysis in tumor diagnosis. **Applied Spectroscopy Reviews**, New York, v. 39, p. 437-455, 2004.

MURAKAMI, Y.; KIKUCHI, J.; HISAEDA, Y.; HAYASHIDA, O. Artificial enzymes. **Chemical Reviews**, Washington, v. 96, p. 721-758, 1996.

NASCIMENTO, B. F. O.; GONSALVES, A. M. R.; PINEIRO, M. MnO₂ instead of quinones as selective oxidant of tetrapyrrolic macrocycles. **Inorganic Chemistry Communications**. v. 13, p. 395–398, 2010.

ONO, N.; BOUGAUCHI, M.; MARUYAMA, K. Water-soluble porphyrins with four sugar molecules. **Tetrahedron Letters**, Elmsford, v. 33, p. 1629- 1632, 1992.

PAPAZOGLU, T. G. Malignancies and atherosclerotic plaque diagnosis-is laser induced fluorescence spectroscopy the ultimate solution? **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 28, p. 3-11, 1995.

PURRELLO, R.; GURRIERI S.; LAUCERI R. Porphyrin assemblies as chemical sensors. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 190-192, p. 683-706, 1999.

RAAB, O. On the effect of fluorescent substances on infusoria. **Z. Biol.** v. 39, p. 524-526, 1900.

RABJONH, N. **Organic Reaction**. John Wiley & Sons, Inc.: New York. vol. 5, p. 331-386, 1949.

REBEIZ, C. A.; JUVIK, J. A.; REBEIZ, C. C.; BOUTON, C. E.; GUT, L. J. Porphyrin insecticides: 2. 1,10- phenanthroline, a potent porphyrin insecticide modulator. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, San Diego, v. 36, p. 201-207, 1990.

ROCKSON, S. G.; LORENZ, D. P.; CHEONG, W. F.; WOODBURN, K. W. Photoangioplasty: an emerging clinical cardiovascular role for photodynamic therapy. **Circulation**, Baltimore, v. 102, p. 591-596, 2000.

ROTHERMUND, P. A new porphyrin synthesis. The synthesis of porphin. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 58, p. 625-627, 1936.

ROTHERMUND, P. Porphyrin studies. III. The structure of the porphine ring system. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 61, p. 2912- 2915, 1939.

SHARGHI, H.; NEJAD, A. H. Novel synthesis of meso-tetraarylporphyrins using $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ under aerobic oxidation. **Tetrahedron**. v. 60, p. 1863- 1868, 2004.

SHI, X-X; KHANAPURE, S. P.; ROKACH, J. Deblocking of dithioacetals and oxathioacetals using periodic acid under mild nonaqueous conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 4331-4334, 1996.

SIBRIAN-VAZQUEZ, M.; JENSEN, T. J.; FRONCZEK, F. R.; HAMMER, R. P.; VICENTE, M. G. H. Synthesis and characterization of positively charged porphyrin peptide conjugates. **Bioconjugate Chemistry**, Washington, v. 16, p. 852-863, 2005.

SIMONNEAUX, G.; MAUX, P. L.; FERRAND, Y.; RAULT-BERTHELOT, J. Asymmetric heterogeneous catalysis by metalloporphyrins. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 250, p. 2212- 2221, 2006.

SIMPLICIO, F. I.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N. Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. **Química Nova**, v. 25, p. 801-807, 2002.

SMIJS, T. G. M.; VAN DER HAAS, R. N. S.; LUGTENBURG, J.; LIU, Y.; JONG, R. L. P.; SCHUITMAKER, H. J. Photodynamic treatment of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and *Microconidia* with porphyrin photosensitizers. **Photochemistry and Photobiology**, Oxford, v. 80, p. 197-202, 2004.

SMITH, K.M. **Porphyrins and metalloporphyrins**, K.M. Smith, Ed., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdã, cap. 1, 1975.

SOL, V.; BLAIS, J. C.; BOLBACH, G.; CARRÉ, V.; GRANET, R.; GUILLOTON, M.; SPIRO, M.; KRAUSZ, P. Toward glycosylated peptidic porphyrins: a new strategy for PDT? **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 6391-6394, 1997.

SOL, V.; CHALEIX, V.; CHAMPAVIER, Y.; GRANET, R.; HUANGA, Y. M.; KRAUSZ, P. Glycosyl bis-porphyrin conjugates: Synthesis and potential application in PDT. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 14, p. 7745-7760, 2006.

SYLVAIN, I.; ZERROUKI, R.; GRANET, R.; HUANG, Y. M.; LAGORCE, J. F.; GUILLOTON, M.; BLAIS, J. C.; KRAUSZ, P. Synthesis and biological evaluation of thioglycosylated porphyrins for an application in photodynamic therapy. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 10, p. 57-69, 2002.

STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. **Tetrahedron**, v. 54, p. 4151-4202, 1998.

STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatography technique for preparative separations with moderate resolution. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 43, p. 2923-2925, 1978.

TOMÉ, J. P. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; SONCIN, M.; MAGARAGGIA, M.; FERRO, S.; JORI, G. Synthesis and antibacterial activity of new poly-S-lysine-porphyrin conjugates. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 47, p. 6649-6652, 2004.

TOMÉ, J. P. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; MENDONÇA, A. F.; PEGADO, I. N.; DUARTE, R.; VALDEIRAB, M. L. Synthesis of glycoporphyrin derivatives and their antiviral activity against herpes simplex virus types 1 and 2. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 13, p. 3878-3888, 2005.

TRANNOY, L. L.; LAGERBERG, J. W. M.; DUBBELMAN, T. M. A. R.; SCHUITMAKER, H. J.; BRAND, A. Positively charged porphyrins: a new series of photosensitizers for sterilization of RBCs. **Transfusion**, Malden, v. 44, p. 1186-1196, 2004.

TRAUNER, K. B.; HASAN, T. Photodynamic treatment of rheumatoid and inflammatory arthritis. **Photochemistry and photobiology**, Oxford, v. 64, p. 740-750, 1996.

VON TAPPEINER, H.; JESIONEK, A. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden Stoffen. **Munch. Med. Wochenschr.** v. 47, p. 2042-2044, 1903.

VZOROV, A. N.; DIXON, D. W.; TROMMEL, J. S.; MARZILLI, L. G.; COMPANS, R. W. Inactivation of human immunodeficiency virus Type 1 by Porphyrins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, v. 46, p. 3917-3925, 2002.

YAMAMOTO, H.; OKUNAKA, T.; FURUKAWA, K.; HIYOSHI, T.; KONAKA, C.; KATO, H. Photodynamic therapy for cancers. **Current Science.** v. 77, p. 894- 906, 1999.

WAITKINS, G. R.; CLARK, C. W. Selenium dioxide: preparation, properties, and use as oxidizing agent. **Chemical Reviews.** v. 36, p. 235-289, 1945.

WALKER, D.; HIEBERT, J. D. 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and its reactions. **Chemical Reviews.** v. 67, p. 153-195, 1967.

WANG, Q. M.; BRUCE, D. W. Synthesis of calamitic liquid crystalline porphyrins with lateral aromatic branches. **Tetrahedron Letters**, Elmsford, v. 37, p. 7641-7644, 1996.

WOLFROM, M. L.; THOMPSON, A. Acetylation. In: **Methods in Carbohydrate Chemistry.** New York: Academic Press. v. 2, p. 210-215, 1963.