

Clorinas em Terapia Fotodinâmica – Síntese e aplicações

Calvete, Mário J. F.;* Gomes, Ana. T. P. C.; Moura, Nuno M. M.

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (2), 92-103. Data de publicação na Web: 8 de Abril de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

Chlorins in Photodynamic Therapy – Synthesis and applications

Abstract: Porphyrins have already demonstrated its potentiality in several scientific areas, with emphasis to medicinal applications, like Photodynamic Therapy (PDT). Over the last years, the efforts to develop methods able to convert porphyrins in new derivatives with adequate structural and spectroscopic characteristics to become efficient PDT photosensitizers have been outstanding. In this work we review chlorins role in PDT as well as synthesis of these derivatives, always taking into account its potential to be therapeutically used as agents against cancer.

Keywords: chlorins; photodynamic therapy; PDT; porphyrins; cycloaddition reactions

Resumo

As porfirinas já demonstraram grandes potencialidades em vários campos científicos, com principal destaque para aplicações medicinais como a Terapia Fotodinâmica (TFD). Nos últimos anos, vários esforços para o desenvolvimento de novos métodos capazes de converter porfirinas em derivados com características estruturais e espectroscópicas adequadas para uma potencial aplicação tem sido realizados. Neste trabalho é apresentada uma pequena revisão do papel das clorinas em TFD, bem como sua síntese e potencial aplicação destes agentes na terapia do câncer.

Palavras-chave: clorinas; terapia fotodinâmica; TFD; porfirinas; reações de cicloadição

*Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193, Aveiro, Portugal

E-mail para correspondência: mario.calvete@ua.pt

DOI: [10.5935/1984-6835.20090012](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090012)

Clorinas em Terapia Fotodinâmica – Síntese e aplicações

Mário J. F. Calvete,* Ana T. P. C. Gomes, Nuno M. M. Moura

Unidade de Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares (QOPNA), Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193, Aveiro, Portugal

*mario.calvete@ua.pt

Recebido em 6 de fevereiro de 2009

1. Introdução

2. Síntese de hidroporfirinas

2.1. Redução de porfirinas

2.2. Oxidação de porfirinas

2.3. Reações de cicloadição com porfirinas: síntese de clorinas

3. Conclusões

1. Introdução

Devido as suas propriedades químicas e físicas as substâncias porfirínicas podem ser exploradas em áreas distintas. No entanto, é na medicina que o uso destas substâncias ganha maior destaque, uma vez que podem ser aplicadas com sucesso em TFD (Terapia Fotodinâmica), na detecção de tecidos neoplásicos e na inibição de agentes virais presentes no sangue. Tem sido também avaliada a sua aplicabilidade como agentes intercalantes do DNA, no tratamento de doenças da pele (acne, eczema, psoríase, entre outras), arteriosclerose, artrites e na degeneração da mácula da retina.¹⁻⁶

A TFD tem sido usada no tratamento de tumores e o primeiro passo desta terapia envolve a administração, geralmente intravenosa, do fotossensibilizador que se liga às lipoproteínas de baixa densidade da corrente sanguínea. Uma vez que as células tumorais possuem maior quantidade de lipoproteínas de baixa densidade do que as células normais e como, apesar da elevada irrigação sanguínea, a drenagem linfática é reduzida, o fotossensibilizador concentra-se nestes tecidos e apresenta eliminação mais lenta. O fotossensibilizador é então ativado com luz a um determinado comprimento de onda onde absorve extensamente comparado com os crómoforos endógenos. Quando

ativado, o fotossensibilizador converte o oxigênio molecular (estado tripleto) em oxigênio singleto, que reage imediatamente com os componentes celulares vitais, conduzindo à morte celular.^{7,8}

Esta terapia está gradualmente se tornando uma das abordagens médicas mais usadas e recebeu a aprovação regulamentar para o tratamento de várias doenças em todo o mundo, especialmente a degeneração da mácula da retina e alguns tumores sólidos. No entanto, o uso da TFD é limitado devido a alguns efeitos indesejáveis, como por exemplo, a fraca especificidade na biodistribuição e ainda na prolongada acumulação do fotossensibilizador em tecidos não-neoplásicos.^{9,10}

Os fotossensibilizadores de 1ª geração, como o Photofrin®, apesar de serem amplamente usados no tratamento de vários tipos de cânceres ou condições pré-cancerígenas, apresentaram algumas desvantagens. Destas destacam-se a prolongada fotossensibilidade cutânea, a baixa seletividade pelo tecido tumoral e a banda de absorção onde a droga é fotoativada (região do vermelho) é fraca, não se encontrando na região ideal do espectro. Além disso, grande parte destes fotossensibilizadores são misturas de composição variável, não tendo sido possível isolar nem caracterizar a principal substância ativa.⁹⁻¹²

Na tentativa de corrigir as falhas dos fotossensibilizadores de 1ª geração, têm-se desenvolvido novos derivados que se revelem mais seletivos e ativos que aqueles já disponíveis no mercado. Surgem, então, os fotossensibilizadores de 2ª geração. Estas substâncias apresentam algumas diferenças quando comparadas com as primeiras, tanto nos intervalos entre a administração do fotossensibilizador e a irradiação do tecido neoplásico, quanto no que se refere à dose de fotossensibilizador administrada e luz requerida para provocar necrose. A síntese destes fotossensibilizadores permitiu estabelecer as características ideais para que um composto possa ser usado em TFD, tais como:^{9,13-15}

- *solubilidade adequada nos fluidos corporais, o que condiciona tanto o seu transporte como o tempo de retenção;*
- *elevada seletividade para o tecido neoplásico em relação ao tecido normal;*
- *não possuir toxicidade na ausência da luz;*
- *absorver perto do vermelho do espectro do visível ($\lambda > 650$ nm), já que a radiação deste comprimento de onda tem maior poder de penetração nos tecidos;*
- *elevado rendimento de oxigênio singleto, e por isso deverá possuir um estado excitado tripleto com tempo de vida e energia adequados;*
- *não sofrer degradação pela luz, já que tal se pode refletir negativamente no rendimento quântico do oxigênio singleto;*
- *síntese curta e de elevado rendimento;*
- *ser uma substância pura e de composição constante;*
- *e, fundamentalmente,*
- *que provoque necrose dos tecidos neoplásicos.*^{9,13,14,16}

Alguns destes fotossensibilizadores de 2ª geração são derivados de porfirinas reduzidas (clorinas, bacterioclorinas), benzoporfirinas, ftalocianinas e naftalocianinas. Estas são substâncias que apresentam algumas propriedades fotofísicas desejáveis, como é o caso das clorinas e as bacterioclorinas com uma banda de absorção intensa entre 660-690 nm e 730 nm, respectivamente; as ftalocianinas e naftalocianinas apresentam uma banda intensa entre 670 nm e 820 nm e as benzoporfirinas que apresentam grande aptidão para se localizarem rapidamente nas células neoplásicas.^{13,16,17}

Assim, chegou-se à conclusão que o uso de fotossensibilizadores que absorvam a um comprimento de onda mais longo originaria uma superior penetração da luz, assim como um maior efeito terapêutico.

As clorinas são uma classe de substâncias tetrapirrólicas, normalmente resultantes das porfirinas por saturação de uma dupla ligação na periferia do sistema macrocíclico (Figura 1). Apesar das porfirinas e clorinas terem muitas semelhanças, a redução de um anel pirrol provoca uma alteração na simetria da molécula assim como na sua conjugação, dando origem a alterações de grande importância para as aplicações destas substâncias em TFD.¹⁷⁻¹⁹

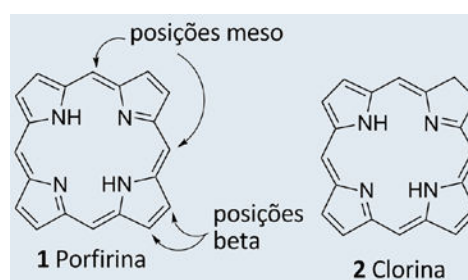


Figura 1. Estrutura química de porfirinas e clorinas

Quando comparadas com as propriedades espectroscópicas das porfirinas, as clorinas possuem um deslocamento para a região do vermelho no espectro de UV-vísivel da última banda Q, assim como, um aumento o coeficiente de extinção molar desta banda.^{17,18,19} Esta característica faz com que as clorinas absorvam fortemente na região do azul e do vermelho do espectro de UV-Vis, enquanto que as porfirinas absorvem fortemente na zona do azul, fazendo com que a cor das porfirinas seja vermelha e a das clorinas verde. Esta importante característica dos fotossensibilizadores de 2ª geração, faz com que as clorinas se destaquem, como por exemplo os derivados sintéticos já introduzidos no mercado, Foscan® (4, Esquema 1), LS11® e Photochlor® (Tabela 1).¹⁶

Como fotossensibilizadores que absorvem luz em comprimentos de onda muito longos, as clorinas podem eventualmente ser muito empregadas no tratamento de tumores altamente pigmentados. Devido ao fato de serem formas reduzidas das porfirinas, existe a possibilidade das clorinas se oxidarem no processo, razão pela qual normalmente apresentam substituintes volumosos ou anéis exocíclicos junto ao anel reduzido, de forma este processo oxidativo.^{17,20}

A síntese de clorinas é tipicamente baseada em três estratégias: a síntese total, a modificação de produtos naturais e ainda a derivatização de porfirinas.²¹ Estes métodos de síntese têm sido

extensivamente revistos nos últimos anos, de modo que neste artigo de revisão focaremos apenas as reações de transformação de porfirinas em clorinas.

Tabela 1. Alguns fotossensibilizadores aprovados para TFD

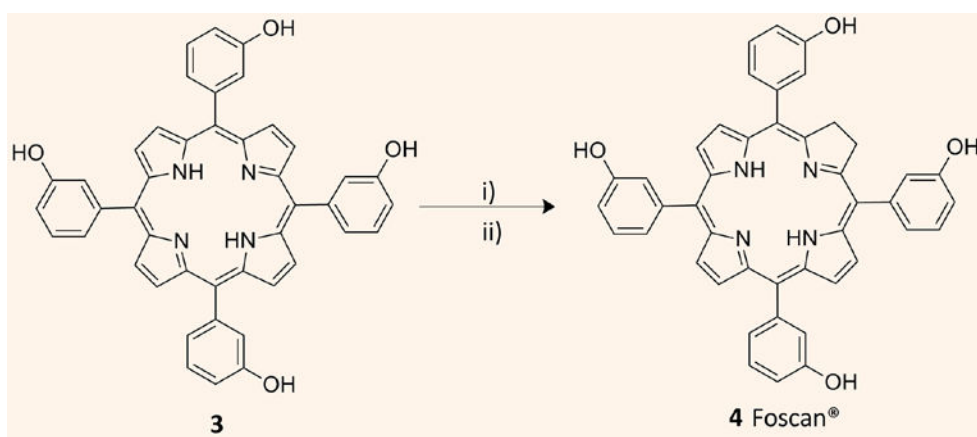
Tipo	Fotossensibilizador	Substância	Produtor	Website
Porfirina	Photofrin®	HpD	Axcan Pharma, Inc.	www.axcan.com
Porfirina	Levulan®	ALA	DUSA Pharmaceuticals, Inc	www.dusapharma.com
Porfirina	Metvix®	M-ALA	PhotoCure ASA	www.photocure.com
Porfirina	Visudyne®	Verteporfina	Novartis Pharmaceuticals	www.visudyne.com
Texafirina	Antrin®	Lutexafirina	Pharmacylics	www.pharmacylics.com
Clorina	Foscan®	Temoporfina	Biolitec Pharma Ltd.	www.biolitecpharma.com
Clorina	LS11®	Talaporfina	Light Science	www.lightsciences.com
Clorina	Photochlor®	HPPH	RPCI	www.roswellpark.org
Corante	Photosens®	Ftalocianina	General Physics Institute	www.gpi.ru

2. Síntese de hidroporfirinas

2.1. Redução de porfirinas

A redução de porfirinas é um dos mais antigos métodos disponíveis para a obtenção de clorinas. A transformação de porfirinas nas respectivas clorinas pode ser realizada sob condições de hidrogenação catalítica com H₂/Pd ou com *p*-toluenossulfonil-

hidrazina na presença de uma base. Este último reagente acaba por ter um papel importantíssimo na química das clorinas, especialmente para o caso de porfirinas *meso*-substituídas (Figura 1). Um exemplo desta aplicação envolve a síntese da tetrakis(*m*-hidroxifenil) clorina (*m*-THPC, Foscan®, tabela 1) através da redução da porfirina correspondente (Esquema 1).^{11,17,22}



Esquema 1. Síntese do fotossensibilizador *m*-THPC, Foscan®
i) TsNHNH₂, KOH, piridina, 100 °C; ii) *o*-cloranil, acetato de etila, 20 °C

Esta metodologia foi também usada, muito recentemente, na síntese de um derivado conjugado da *m*-THPC com ácido fólico (Figura 2). O ácido fólico é uma vitamina capaz de transportar agentes bioativos especificamente para o receptor fólico (RF),

uma proteína associada a células cancerígenas. Através de fluorimetria de fibra óptica, este conjugado porfirínico apresentou elevada acumulação e seletividade em tumores KB.²³

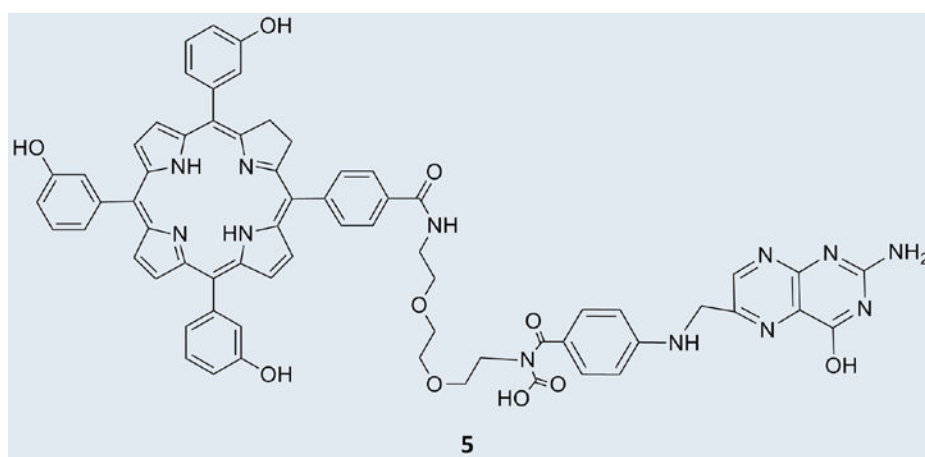
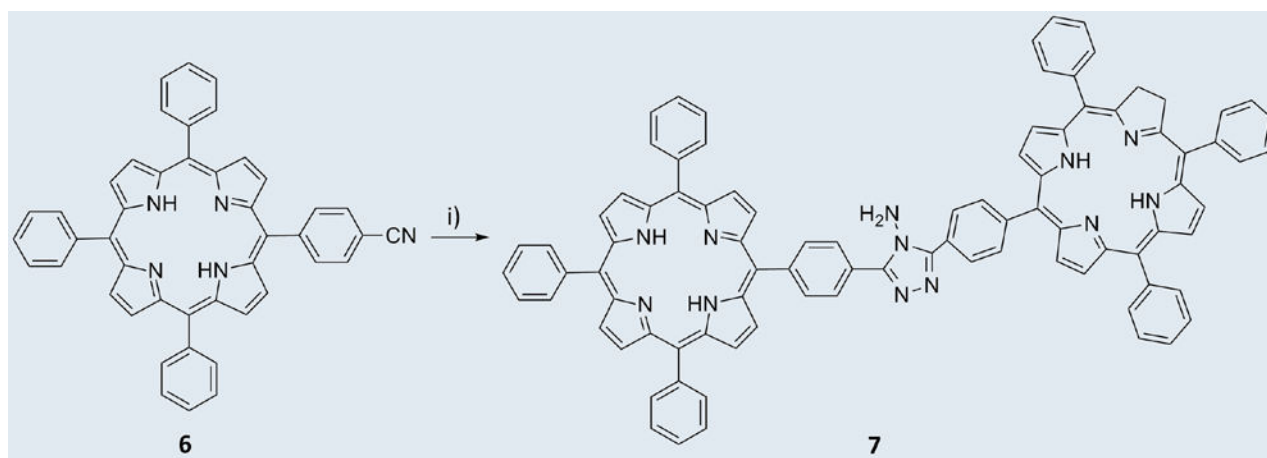


Figura 2. Conjugado de *m*-THPC com ácido fólico

Em 2003, foi relatada a síntese de uma díade porfirina-clorina ligadas por 4-amino-1,2,4-triazol, construída através da reação da 5-(4-cianofenil)-10,15,20-trifenilporfirina com hidrazina hidratada em DMF (Esquema 2). Foi demonstrado que nestas

condições a redução de uma unidade de porfirina é realizada pela hidrazina utilizada. Este foi o primeiro caso referenciado do uso de hidrazina como um método de redução de porfirinas a clorinas.²⁴

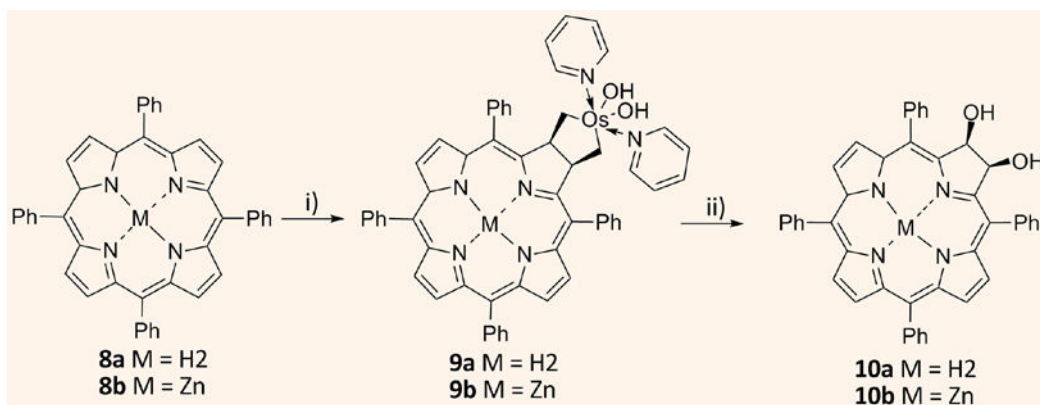


Esquema 2. Síntese de uma díade porfirina-clorina
i) $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{-H}_2\text{O}$, DMF, 125°C

2.2. Oxidação de porfirinas

Apesar da oxidação de porfirinas por OsO_4 já ter sido relatada há mais de 60 anos, apenas em 1995 a oxidação de porfirinas *meso*-substituídas ficou conhecida, pela adição de uma quantidade estequiométrica de OsO_4 à tetrafenilporfirina, formando a 2,3-*vic*-di-hidroxi-*meso*-tetrafenilclorina (Esquema 3). A utilidade desta metodologia oxidativa

foi empregada na síntese de clorinas e bacterioclorinas, candidatas promissoras para o uso em TFD.^{17,25} Contudo, a necessidade de utilização de reagentes caros e perigosos como o OsO_4 , tem contribuído para que este método de preparação de clorinas seja substituído por outros, como as reações de cicloadição com porfirinas, que será descrito a seguir.



Esquema 3. Síntese de 2,3-*vic*-di-hidroxi-*meso*-tetrafenilclorina *via* oxidação por OsO₄
i) OsO₄, piridina; ii) H₂S

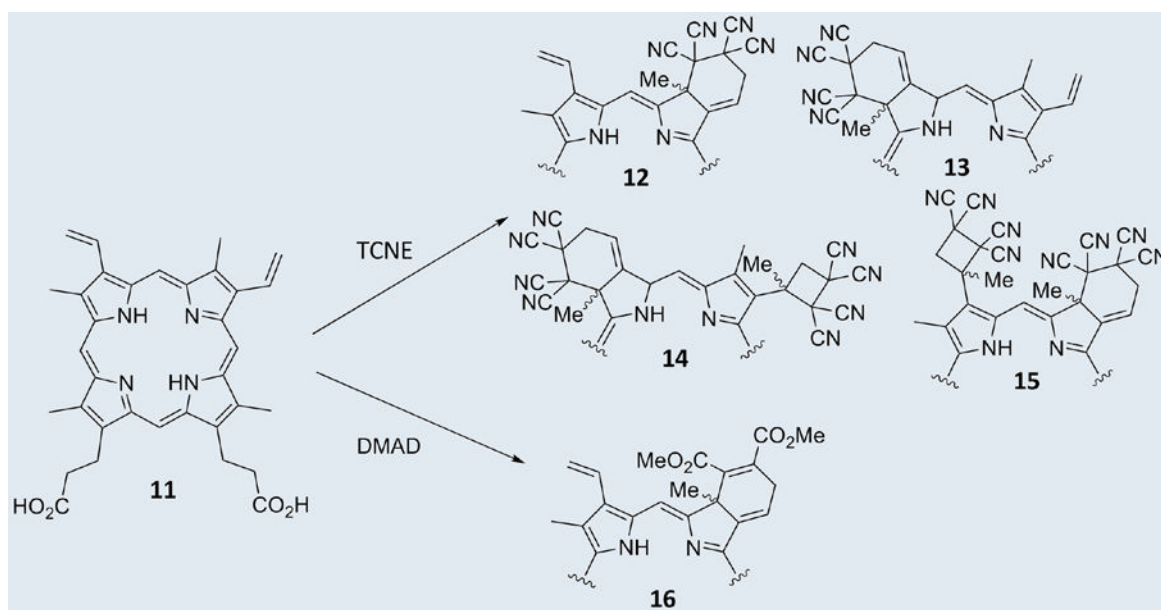
2.3. Reações de cicloadição com porfirinas: síntese de clorinas

Porfirinas apresentando grupos substituintes adequados podem participar de reações pericíclicas como dienos, dienófilos, dipolarófilos e ainda como 1,3-dipolos. Adicionalmente, também podem participar de 1,5-eletrociclizações e reações queletrópicas com carbenos. Estas reações originam derivados porfirínicos potencialmente ativos biologicamente, como é o caso das clorinas.²⁶

As reações de cicloadição de porfirinas foram já bastante estudadas, havendo na literatura muitos trabalhos sobre este tema, por isso serão abordadas apenas aquelas que originam clorinas a partir de porfirinas.

Porfirinas substituídas com grupos vinila nas posições β -pirrólicas podem atuar como dienos em

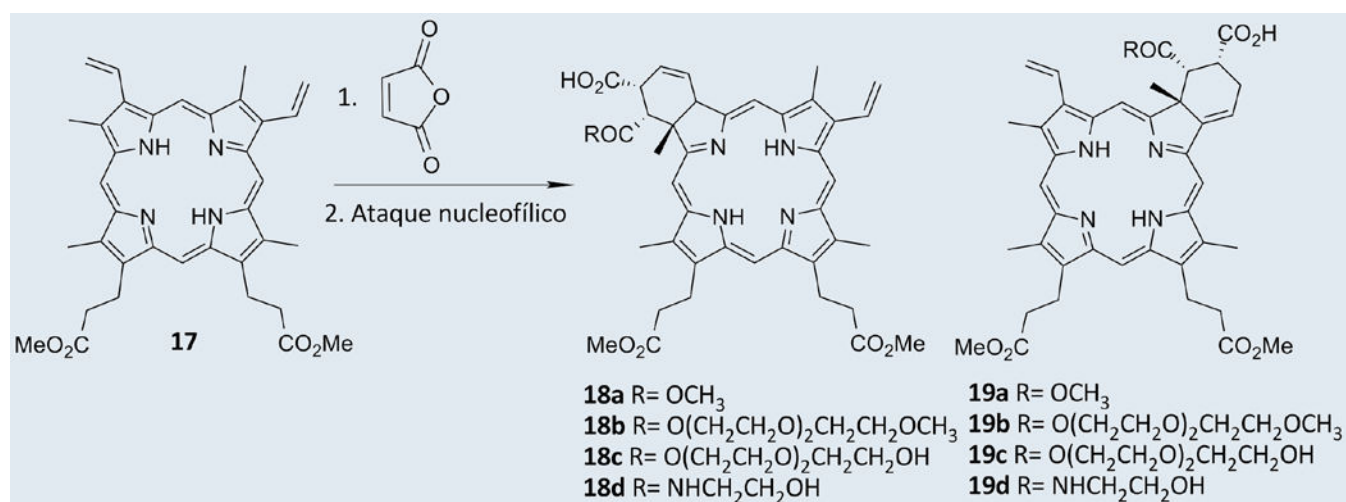
reações de Diels-Alder. Os primeiros trabalhos publicados usando uma vinil-porfirina aconteceram nos anos 80, quando a protoporfirina-IX foi usada como dieno em reações de Diels-Alder com tetracianoetileno (TCNE) e com acetilenodicarboxilato (DMAD). Dos vários produtos de cicloadição [2+2] e [4+2], destacam-se os mono-adutos das reações de cicloadição [2+2], que originam clorinas (Esquema 4).²⁶⁻³⁰ Este foi o primeiro exemplo de transformação de porfirinas em clorinas através de reações de cicloadição. Mais tarde, foi demonstrado que complexos de níquel com porfirinas tetra *meso*-substituídas com um grupo vinila numa posição β-pirrólica, apresentam elevada reatividade quando são usados como dienos em reações de Diels-Alder com TCNE e DMAD, obtendo-se as clorinas resultantes da reação de cicloadição.^{26,31,32}



Esquema 4. Síntese de vários derivados de clorina a partir da reação da protoporfirina-IX com TCNE e DMAD

Esta abordagem vem sendo usada na obtenção de novas clorinas a partir da protoporfirina-IX ou clorofilas para posterior uso como fotossensibilizadores em TFD.^{17,26} Recentemente, foi descrita a preparação de clorinas anfífilas derivadas do éster dimetílico da protoporfirina-IX, através da reação de Diels-Alder de um de seus grupos vinila com o anidrido maleico, seguida de ataque nucleofílico do

aduto formado, de modo a produzir as respectivas benzoclorinas (Esquema 5), análogas dos Visudin® (mistura de benzoclorinas já comercializadas) regioseletivamente. Os estudos fotofísicos destes compostos mostram que estes possuem características adequadas para serem aplicados em TFD.³²



Esquema 5. Síntese de derivados de clorina a partir de reação de Diels-Alder e ataque nucleofílico à protoporfirina-IX

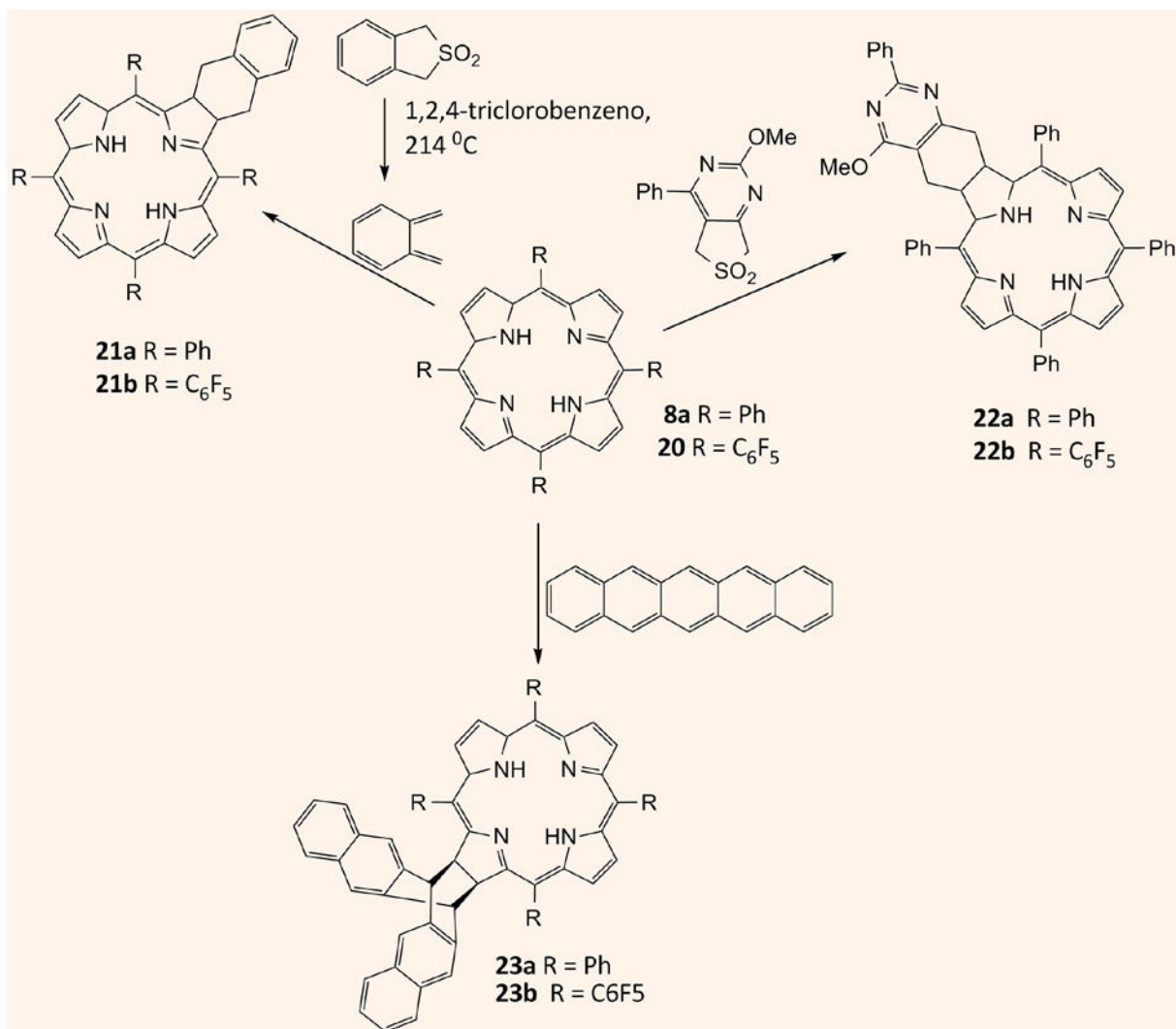
Verificou-se, também, que porfirinas simétricas *meso*-substituídas reagem como dienófilos, originando clorinas como produtos principais, através da reação de Diels-Alder com ortoquinobenzodimetanos, com hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como o pentaceno (Esquema 6). A principal desvantagem destas reações reside no fato de não se conseguir evitar a oxidação destas clorinas a porfirinas, o que pode ser evitado pela introdução de grupos retiradores de elétrons na estrutura das porfirinas.^{17,26} Recentemente, foi também verificado que o uso de radiação micro-ondas encurta o tempo destas reações.³³

As porfirinas participam, também, de reações de cicloadição 1,3-dipolar tanto como dipolarófilos como 1,3-dipolos. Esta é uma das reações mais estudadas envolvendo porfirinas.

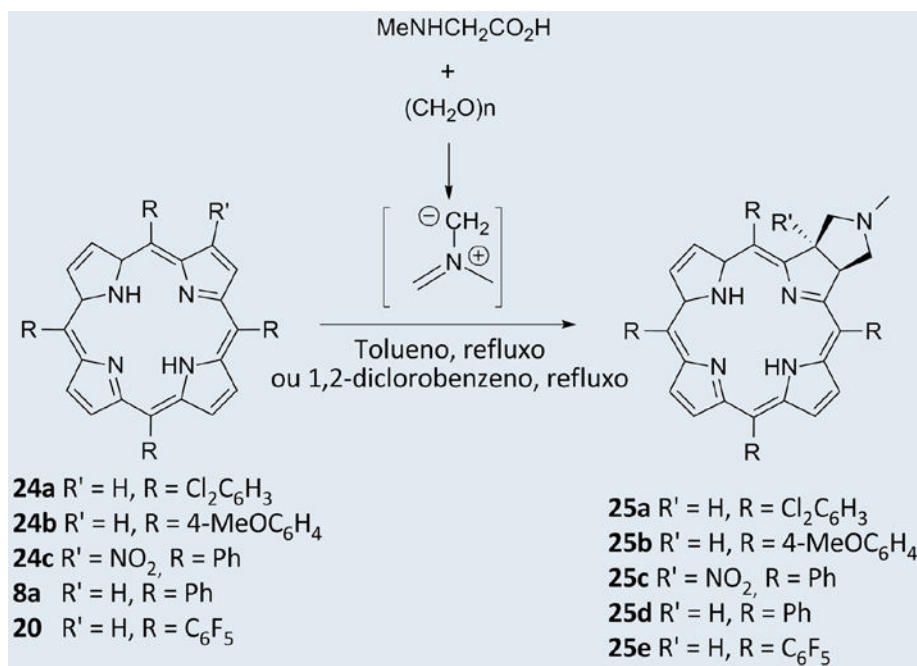
No caso em que participam como dipolarófilos, as porfirinas podem reagir com vários 1,3-dipolos, como íldeos azometino, nitronas, diazoalcanos e íldeos carbonílicos originando clorinas. Por exemplo, em 1999 foi publicado o primeiro estudo da reatividade de porfirinas *meso*-substituídas com íldeos azometino, gerados *in situ* através de paraformaldeído e sarcosina.³⁴ Neste estudo,

mostrou-se que porfirinas com grupos retiradores de elétrons nas posições *meso* são mais reativas, obtendo-se clorinas com maiores rendimentos. Recentemente, a influência da adição de grupos retiradores de elétrons nas posições β na regioseletividade desta reação foi também estudada (Esquema 7).³⁵ Estas reações foram também estendidas quanto ao uso de outros aminoácidos como a prolina ou a hidroxiprolina, e a outros aldeídos aromáticos e alifáticos, resultando na formação de várias clorinas funcionalizadas.^{17,37}

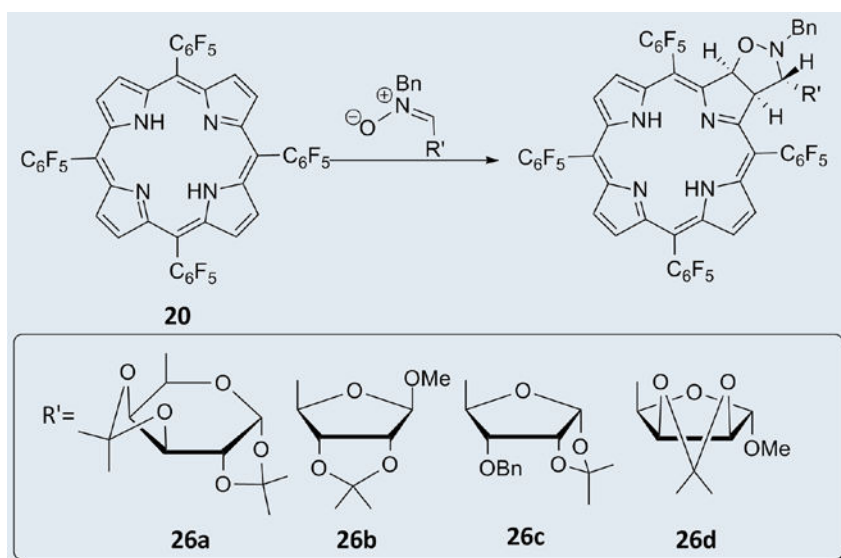
Esta metodologia permitiu também a síntese de glico-clorinas através da reação 1,3-dipolar da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina com nitronas derivadas de açúcares, originando isoxazolidinas fundidas com clorinas (Esquema 8). A introdução de unidades glicosídicas em macrociclos tetrapirrólicos tornou-se uma abordagem muito importante para o uso destes compostos em TFD, uma vez que as subunidades de hidratos de carbono podem interagir com receptores específicos da superfície da membrana celular, podendo ajudar a introdução de conjugados porfínicos na célula devido a endocitose mediada por receptores e aumentar a seletividade da sua acumulação em tecidos tumorais.^{13,37}



Esquema 6. Síntese de derivados de clorina por reações de Diels-Alder com porfirinas *meso*-substituídas



Esquema 7. Síntese de clorinas utilizando íldeos azetino

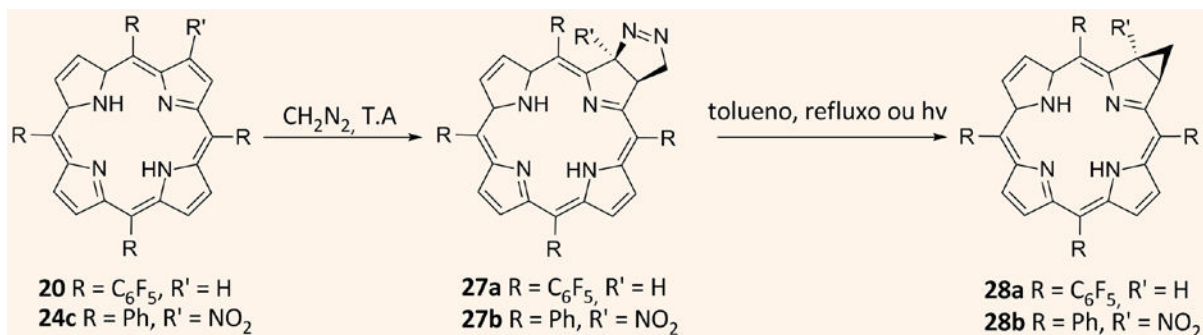


Esquema 8. Síntese de clorinas substituídas com açúcares explorando a reação com nitronas

Recentemente foi publicado o estudo mecanístico realizado sobre a seletividade de cicloadições 1,3-dipolares em *meso*-tetra-arilporfirinas com íldeos azometino e N-metilnitronas.³⁶

A reação de porfirinas com diazometano e subsequente extrusão do nitrogênio originando

clorinas fundidas com um anel de ciclopropano também foi relatada, cabendo destacar que a presença de um grupo nitro em posição β permitiu a obtenção de apenas uma clorina, prevenindo reações subsequentes (Esquema 9).³⁸

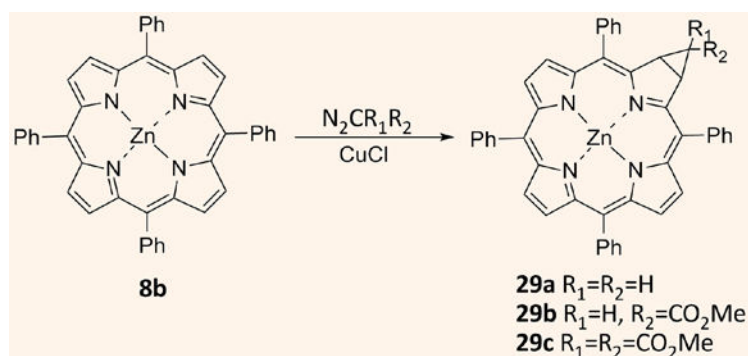


Esquema 9. Síntese de clorinas ciclopropanadas por reação de porfirinas com diazometano

Um estudo detalhado foi também realizado para reações de óxidos de nitrila com porfirinas para a obtenção de clorinas.³⁹ Mais recentemente foram também descritas reações com outros óxidos de nitrila, tanto aromáticos como alifáticos gerados *in situ*, originando isoxalino-clorinas.⁴⁰

Clorinas podem ser obtidas por reações queletrópicas de porfirinas com diazo compostos. A primeira referência a este método de preparação de clorinas data de 1972 quando Callot fez a adição de carbenos gerados *in situ* ao *meso*-tetrafenilporfirinato

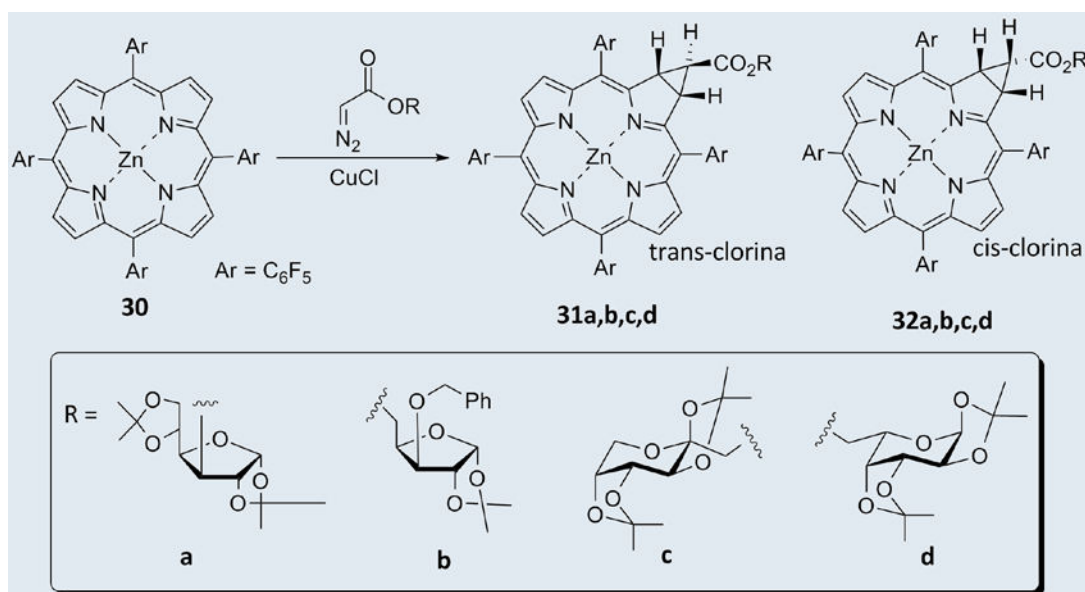
de zinco catalisada por CuCl. Desta reação foram obtidos majoritariamente o produto *trans* de monociclopropanação (clorinas) (Esquema 10).^{26,41} Já em 2008, este tema foi revisto e mostrou-se que o uso de porfirinas com grupos retiradores de elétrons nas posições *meso*, e.g. tetraquis-pentafluorofenilporfirinato de zinco, na reação com o diazoacetato de etila na presença de CuCl, aumenta significativamente o rendimento das clorinas formadas.⁴²



Esquema 10. Ciclopropanação de porfirinas com derivados de diazometano substituídos

Recentemente esta metodologia foi ainda aplicada na síntese de glico-clorinas a partir de diazo compostos com unidades glicosídicas na presença de CuCl (Esquema 11).⁴³ As *trans*-clorinas obtidas, depois da etapa de desmetalacão e remoção dos grupos isopropilidenos das unidades glicosídicas, mostraram

ser melhores geradoras de oxigênio singleto do que o azul-de-metileno. Estas reações podem ser consideradas como uma nova estratégia sintética para a preparação de glico-clorinas como potenciais aplicações em TFD.



Esquema 11. Síntese de glico-clorinas a partir de diazo compostos com unidades glicosídicas

3. Conclusões

O uso de porfirinas como fotossensibilizadores para o tratamento de tumores malignos foi aprovado já em vários países. Nos últimos anos, vários são os estudos que visando a síntese de novos derivados porfirínicos com características adequadas para poderem ser usados em TFD, principalmente na síntese de clorinas. Estes compostos preenchem os principais requisitos de um fotossensibilizadores de 2ª geração, suplantando as principais desvantagens daqueles de 1ª geração.

Estratégias sintéticas que envolvem a redução, a oxidação e a reações de cicloadição com porfirinas são possivelmente os métodos mais acessíveis para a obtenção de clorinas, porém muitos outros existem, como a substituição eletrofílica e a adição nucleofílica a porfirinas, a transformação de hidroporfirinas e mesmo a síntese total destes compostos usando a química dos dipirrolometanos.¹⁷ Contudo, a síntese de clorinas em maior escala continua a ser um problema devido, por exemplo, ao alto custo de alguns reagentes (*e.g.*, OsO₄), rendimentos não muito satisfatórios e dificuldades nos processos de purificação. A utilização de porfirinas *meso*-

substituídas como dienófilos e dipolarófilos tornou-se uma dos caminhos mais acessíveis para a síntese de clorinas, devido à relativa facilidade de preparação dos intermediários e sua estabilidade. A adequada introdução de grupos retiradores de elétrons permitiu isolar clorinas resistentes a oxidação, um dos maiores problemas encontrados até esta data.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade de Aveiro e ao grupo de Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares. MJFC agradece à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e FCT/FEDER pelo apoio financeiro (bolsa de pós-doutoramento SFRH/BPD/26775/2006 e projeto POCI/DG/QUI/82011/2006, respectivamente). ATPCG agradece à FCT pela bolsa de doutoramento SFRH/BD/38528/2007. NMMM agradece à FCT pela sua bolsa de doutoramento SFRH/BD/44630/2008.

Referências Bibliográficas

- ¹ Cavaleiro, J. A. S.; Smith, K. M. *Rev. Port. Quim.* **1989**, *31*, 29.
- ² Ortega, Y. R.; Toledano, C. A.; Rosales, D. R.; Sandoval, A. S.; Vergara, E. G.; Ulloa, R. Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 667. [CrossRef]
- ³ Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y.; Hayashida, O. *Chem. Ber.* **1996**, *96*, 721. [CrossRef]
- ⁴ Purrello, R.; Gurrieri, S.; Lauceri, R. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*, 683. [CrossRef]
- ⁵ Carre, V.; Gaud, O.; Sylvain, I.; Bourdon, O.; Spiro, M.; Blais, J.; Granet, R.; Krausz, P.; Guilloton, M. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1999**, *48*, 57. [CrossRef]
- ⁶ Ben Amor, T.; Tronchin, M.; Bortolotto, L.; Verdiglione, R.; Jori, G. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *67*, 206. [PubMed]
- ⁷ Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151. [CrossRef]
- ⁸ Jori, G.; Berg, K.; Young, A. R.; *The fundamental Bases of Phototherapy*, OEMF spa: Milano, 1996.
- ⁹ Josefsen L. B.; Boyle, R. W. *Brit. J. Pharmacol.* **2008**, *154*, 1. [CrossRef]
- ¹⁰ Awan, M. A.; Tarin, S. A. *Surgeon* **2006**, *4*, 231. [Link]
- ¹¹ Bonnett, R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 19. [CrossRef]
- ¹² Disponível em: <<http://www.photobiology.com>>. Acesso em: 15 Janeiro 2009.
- ¹³ Bonnett, R.; *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers: Amsterdam, 2000.
- ¹⁴ Via, L. D.; Magno, S. M. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1405. [PubMed]
- ¹⁵ Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X. H.; Childs, C. J. H.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2004**, *1*, 27. [CrossRef]
- ¹⁶ Bose, B.; Dube, A. J. *Photochem. Photobiol. B: Biology* **2008**, *93*, 32. [CrossRef]
- ¹⁷ Galezowski, M.; Gryko, D. T. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1310. [CrossRef]
- ¹⁸ Pandey, R. K.; Zheng, G.; Em *The Porphyrin Handbook- Applications: Past, Present and Future*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., ed.; Academic Press: New York, 2000, vol. 6.
- ¹⁹ Strachan, J. -P.; O'Shea, D. F.; Balasubramanian, T.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3160. [CrossRef]
- ²⁰ Stockert, C.; Cañete, M.; Juarranz, A.; Villanueva, A.; Horobin, R. W.; Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Nonell, S. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 997. [CrossRef]
- ²¹ Sergeeva, N.; Shaker, Y. M.; Finnigan, E. M.; McCabe, T.; Senge, M. O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12454. [CrossRef]
- ²² Varamo, M.; Loock, B.; Maillard, P.; Grierson, D. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4689. [CrossRef]
- ²³ Gravier, J.; Schneider, R.; Frochot, C.; Bastogne, T.; Schmitt, F.; Didelon, J.; Guillemin, F.; Barberi-Heyob, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3867. [CrossRef]
- ²⁴ Genady, A. R.; Gabel D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2915. [CrossRef]
- ²⁵ a) Sutton, J. M.; Fernandez, N.; Boyle, R. W. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 655; [CrossRef] b) Sutton, J. M.; Clarke, O. J.; Fernandez, N.; Boyle, R. W. *Bioconjug. Chem.* **2002**, *13*, 249 [CrossRef]; c) MacAlpine, J. K.; Boch, R.; Dolphin, D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, *6*, 146; [ChemPort] d) Brückner, C.; Dolphin, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9425. [CrossRef]
- ²⁶ Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C. *Arkivoc* **2003**, *14*, 107. [Link]
- ²⁷ Inhoffen, H. H.; Brockmann, H.; Bliesener, K.-M. *Ann. Chem.* **1969**, *730*, 173.
- ²⁸ DiNello, R. K.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5196. [CrossRef]
- ²⁹ a) Morgan, A. R.; Pangka, V. S.; Dolphin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1047 [CrossRef]; b)

- Pangka, V. S.; Morgan, A. R.; Dolphin, A. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 1094. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Vicente, M. G. H.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3569. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Faustino, M. A. F.; Lacerda, P. S.; Silva, A. M. G. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 527. [[CrossRef](#)]
- ³² Oliveira, K. T.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Neri, C. R.; Garcia, V. S.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8709. [[CrossRef](#)]
- ³³ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Kappe, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4723. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.* **1999**, 1767. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2306. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A. *Synlett* **2005**, 857. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Zheng X.; Pandey R. Q. *Anti-cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 241. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ a) Desjardins, A.; Flemming, J.; Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2622; [[CrossRef](#)] b) Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2002**, 1155. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ a) Liu, X. G.; Feng, Y. Q.; Chen, X.; Li, F.; Li, X. G. *Synlett* **2005**, 1030; [[CrossRef](#)] b) Li, X. F.; Zhuang, J. P.; Li, Y. L.; Liu, H. B.; Wang, S.; Zhu, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1555. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ a) Liu, X. G.; Feng, Y. Q.; Hu, X. F.; Li, X. G. *Synthesis* **2005**, 3632; [[CrossRef](#)] b) Ostrowski, S.; Wyrebek, P.; Mikus, A. *Heterocycles* **2006**, *68*, 885; [[ChemPort](#)] [[Link](#)] c) Gryko, D. T.; Galezowski, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1749. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Callot, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1011. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Gomes, A. T. P. C.; Leão, R. A.; Alonso, C. M. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Pinheiro, S.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S.; *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2270. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Gomes, A. T. P. C.; Leão, R. A.; Silva, F. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Pinheiro, S.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; *Rev. Virtual Quim.* |Vol 1| |No. 2| |92-103|
- Cavaleiro, J. A. S. *J. Porphyrins Phtalocyanines* **2009**, no prelo.