

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

**“ABORDAGENS SINTÉTICAS VISANDO A
PREPARAÇÃO DE BACTERIOCLORINAS DE ALTA
CONJUGAÇÃO”**

Francisco Fávaro de Assis*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Kleber Thiago de Oliveira

*** Bolsista FAPESP**

São Carlos - SP
2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A848a Assis, Francisco Fávoro de
Abordagens sintéticas visando a preparação de
bacterioclorinas de alta conjugação / Francisco
Fávoro de Assis. -- São Carlos : UFSCar, 2016.
297 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2016.

1. Síntese orgânica. 2. Bacterioclorinas. 3.
Acoplamento cruzado. 4. Infravermelho próximo. I.
Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Francisco Favaro de Assis, realizada em 12/02/2016:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Alcindo Aparecido dos Santos

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
USP

Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha
UFABC

Arlene Gonçalves Corrêa

Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa
UFSCar

Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva

Profa. Dra. Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva
UFSCar

**Dedico a toda a minha família que sempre
acreditou em mim e sempre me apoiou
em todos os momentos da minha vida**

**Para ser feliz faça escolhas que te permitam fazer o que gosta,
ficar ao lado de quem você ama e jamais perder os vínculos com
aqueles que sempre se importaram com você, pois a solidão é a
pior das chagas que o ser humano pode carregar.**

(Francisco F. de Assis)

Gostaria de agradecer ao professor Kleber, o “KTO”, por toda a minha formação profissional como químico orgânico sintético, desde a minha iniciação científica até o término deste trabalho de doutorado, como também pela grande amizade ao longo de todo este tempo.

Aos professores Timothy J. Brocksom, o “Tim”, e Marco A. B. Ferreira, o “boi”, pelos excelentes conselhos e colaborações realizadas ao longo deste trabalho.

Aos amigos e amigas do Laboratório de Química Bio-orgânica (LQBO), pelo companheirismo, amizade e sugestões feitas ao longo destes últimos três anos.

Ao professor Antonio G. Ferreira, o “giba”, e à técnica Luciana Vizotto, do laboratório de ressonância magnética nuclear do DQ-UFSCar, por todas as análises de RMN.

À professora Rose M. Carlos, ao doutorando Eldevan S. Silva e a mestranda Débora E. S. Silva, do Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (LaFIB) do DQ-UFSCar, pelas análises de espectroscopia de fluorescência.

Ao professor Norberto P. Lopes e os técnico(a)s José C. Tomaz e Jacqueline N. Mendonça, do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS) da FCFRP-USP, pelas análises de espectrometria de massas de alta resolução.

A todas as pessoas que de uma forma ou de outra contribuíram para a execução deste trabalho.

A todos os amigos de São Carlos e Jardinópolis que de alguma forma contribuíram positivamente sobre o meu perfil profissional e/ou pessoal.

A minha mãe Rosa Maria, minha avó Angelina, meu irmão Flávio e meu tio José Luis. Essas pessoas sempre me apoiaram e acreditaram em mim fazendo com que eu me tornasse tudo aquilo que sou hoje.

Ao meu pai Valmir e meu avô Antônio que apesar de não estarem mais comigo sei que ainda cuidam de mim com muito amor e carinho.

A minha namorada Chauana, que antes de tudo sempre foi uma grande amiga e pessoa de caráter ímpar que aos poucos conquistou meu coração e que sempre me apoiou em todos os momentos.

A FAPESP pela bolsa concedida, ao CNPq e a CAPES pelo apoio financeiro.

A Universidade Federal de São Carlos por toda a infraestrutura e pela oportunidade de realizar e desenvolver este trabalho de doutorado.

E mais que tudo a DEUS, por sempre ter me iluminado para que eu fizesse as melhores escolhas no decorrer da minha vida.

Lista de Abreviaturas

2,6-DTBP – 2,6-Di-*terc*-butilpiridina

CAN – Nitrato de cério(IV) e amônio

CG – Cromatografia gasosa

CG-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

CHD – 1,3-Ciclohexadieno

*g*COSY – *gradient Correlation Spectroscopy*

DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC – *N,N'*-diciclohexilcarbodi-imida

DCE – 1,2-Dicloroetano

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

*g*HMBC – *gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (spectroscopy)*

*g*HSQC – *gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation (spectroscopy)*

HBTU – *O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio

HOMO – Orbital Ocupado de Maior Energia

HRMS – Espectrometria de Massas de Alta Resolução

LUMO – Orbital Desocupado de Menor Energia

NBS – *N*-Bromossuccinimida

NIR – Infravermelho próximo

PDT – Terapia Fotodinâmica

PEI – Polietilenamina

R_f – Fator de retenção na TLC

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TFA – Ácido trifluoracético

THF – Tetrahidrofurano

TIPSCl – Cloreto de tri-isopropilsilil

TLC – Cromatografia em camada delgada

TMSOTf – Triflato de trimetilsilano

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

Lista de Tabelas

TABELA 1: Condições reacionais testadas na obtenção do composto 89	85
TABELA 2: Condições reacionais testadas na obtenção do composto 90	87
TABELA 3: Condições reacionais testadas na preparação do composto 91	93
TABELA 4: Valores de λ_{\max} e ϵ para as bandas B_y , B_x , Q_x e Q_y das bacterioclorinas 91, 95, 171 e 176	124
TABELA 5: Orbitais de fronteira obtidos para os compostos 91, 95, 171, 176 e 186	126
TABELA 6: Valores de λ_{Q_y} , λ_{em} e Φ_f para as bacterioclorinas 91, 95, 171 e 176	130
TABELA 7: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto 91	188
TABELA 8: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto 95	188
TABELA 9: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto 171	189
TABELA 10: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto 176	189
TABELA 11: Dados empregados na obtenção de Φ_f	191

Lista de Figuras

FIGURA 1: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de porfirinas e bacterioclorinas.	xxv
FIGURA 2: Espectros de absorção em CH ₂ Cl ₂ (esquerda) de emissão em tolueno (direita) dos compostos xii , xvi-xviii	xxix
FIGURA 3: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de porfirinas, clorinas, isobacterioclorinas e bacterioclorinas.	3
FIGURA 4: Núcleo estrutural básico de porfirinas e bacterioclorinas e seus respectivos espectros de absorção.	4
FIGURA 5: Orbitais de fronteira do sistema porfirínico (A) e atribuição de orientação da polarização das transições entre eles (B).	5
FIGURA 6: Orbitais de fronteira do sistema bacterioclorínico (A) e atribuição de orientação da polarização das transições entre eles (B).	8
FIGURA 7: Estruturas dos diferentes tipos de bacterioclorofilas.	12
FIGURA 8: Estruturas de ressonância de clorinas do tipo base-livre.	28
FIGURA 9: Estruturas de dibenzodipirrometenos de boro e de tetrabenzoporfirinas.	34
FIGURA 10: Estruturas dos compostos das bacterioclorinas estudadas no tratamento <i>in vitro</i> de células do tipo HeLa.	41
FIGURA 11: Estruturas dos compostos 77 e 78	42
FIGURA 12: Cromatograma da mistura de produtos obtida da reação do pirrol 103 com AlCl ₃ e Br ₂	52
FIGURA 13: Espectros de massa dos produtos A e B.	53
FIGURA 14: Representação das TLCs obtidas após a finalização da reação de formilação do composto 81	57
FIGURA 15: Espectro de RMN de ¹ H do produto C.	58
FIGURA 16: Espectro de RMN de ¹ H do produto D.	59
FIGURA 17: Possíveis estruturas para os produtos C e D.	60
FIGURA 18: Cromatograma e espectros de massa obtidos para o produto E.	61
FIGURA 19: Representação da TLC obtida na reação do composto 84 com <i>n</i> -BuLi e ClCO ₂ Me.	63
FIGURA 20: Cromatograma e espectros de massa obtidos para o produto F.	64
FIGURA 21: Espectro de RMN de ¹ H da mistura dos compostos 108 e 109 e suas respectivas estruturas.	65

FIGURA 22: Expansões do espectro de RMN de ^1H da mistura dos compostos 108 e 109 .	66
FIGURA 23: Espetro de RMN de ^1H do pirrol 83 em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.	74
FIGURA 24: Cromatograma e espectro de massas obtidos para o pirrol 83 .	75
FIGURA 25: Sinal de RMN do hidrogênio da posição α ao grupo nitro no composto 89 .	83
FIGURA 26: Sinais de RMN dos hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao anel pirrólico no composto 89 .	84
FIGURA 27: Espetro de UV-Vis em CH_2Cl_2 da alíquota reacional retirada do primeiro teste para obtenção da bacterioclorina 91 .	90
FIGURA 28: Espetro de RMN de ^1H da bacterioclorina 91 em CDCl_3 .	91
FIGURA 29: Espectros de RMN de ^1H dos produtos G e H.	105
FIGURA 30: Estruturas sugeridas para os produtos G e H.	106
FIGURA 31: Espetro de RMN de ^1H do composto 95 .	111
FIGURA 32: Produto obtido no teste reacional com a acrilonitrila (93).	114
FIGURA 33: Produto obtido no teste reacional com a 4-vinilpiridina (94).	115
FIGURA 34: Espectros de absorção das bacterioclorinas 91 , 95 , 171 e 176 em CH_2Cl_2 .	123
FIGURA 35: Estrutura do composto 186 .	125
FIGURA 36: Diagrama de energias relativas dos orbitais de fronteira encontrados para os compostos 91 , 95 , 171 , 176 e 186 .	127
FIGURA 37: Espectros de emissão dos compostos 91 , 95 , 171 e 176 em tolueno.	129
FIGURA 38: Espetro obtido no primeiro teste reacional realizado para se tentar obter o composto 98 .	134
FIGURA 39: Reator fotoquímico utilizado na tentativa de obtenção do composto 98 com irradiação abaixo de 420 nm.	136
FIGURA 40: Foto tirada do sistema montado com lâmpada de LED na tentativa de obtenção do composto 98 .	137
FIGURA 41: Estruturas dos possíveis produtos formados na reação de 91 com 191 .	140
FIGURA 42: Possíveis conformações adotadas pelo dieno 191 .	141
FIGURA 43: possível conformação adotada pelos intermediários formados na reação de 91 com 191 .	141
FIGURA 44: Espetro de RMN de ^1H do composto 103 .	193

FIGURA 45: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103	194
FIGURA 46: Espectro de massa de baixa resolução do composto 103	195
FIGURA 47: Espectro de RMN de ^1H do composto 104	196
FIGURA 48: Espectro de RMN de ^1H do composto 80	197
FIGURA 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 80	198
FIGURA 50: Espectro de massa de baixa resolução do composto 80	199
FIGURA 51: Espectro de RMN de ^1H do composto 81	200
FIGURA 52: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 81	201
FIGURA 53: Espectro de DEPT-135 do composto 81	202
FIGURA 54: Espectro de infravermelho do composto 81	203
FIGURA 55: Espectro de massa de baixa resolução do composto 81	204
FIGURA 56: Espectro de RMN de ^1H do composto 84	205
FIGURA 57: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84	206
FIGURA 58: Espectro de DEPT-135 do composto 84	207
FIGURA 59: Espectro de infravermelho do composto 84	208
FIGURA 60: Espectro de massa de baixa resolução do composto 84	209
FIGURA 61: Espectro de RMN de ^1H do composto 85	210
FIGURA 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85	211
FIGURA 63: Espectro de DEPT-135 do composto 85	212
FIGURA 64: Espectro de RMN de ^1H do composto 110	213
FIGURA 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110	214
FIGURA 66: Espectro de DEPT-135 do composto 110	215
FIGURA 67: Espectro de RMN de ^1H do composto 111	216
FIGURA 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 111	217
FIGURA 69: Espectro de DEPT-135 do composto 111	218
FIGURA 70: Espectro de massa de alta resolução do composto 111	219
FIGURA 71: Espectro de RMN de ^1H do composto 112	220
FIGURA 72: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112	221
FIGURA 73: Espectro de DEPT-135 do composto 112	222
FIGURA 74: Espectro de infravermelho do composto 112	223
FIGURA 75: Espectro de massa de alta resolução do composto 112	224
FIGURA 76: Espectro de RMN de ^1H do composto 83	225

FIGURA 77: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 83	226
FIGURA 78: Espectro de massa de alta resolução do composto 83	227
FIGURA 79: Espectro de RMN de ^1H do composto 87	228
FIGURA 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 87	229
FIGURA 81: Espectro de infravermelho do composto 87	230
FIGURA 82: Espectro de massa de alta resolução do composto 87	231
FIGURA 83: Espectro de RMN de ^1H do composto 88	232
FIGURA 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 88	233
FIGURA 85: Espectro de DEPT-135 do composto 88	234
FIGURA 86: Espectro de massa de alta resolução do composto 88	235
FIGURA 87: Espectro de RMN de ^1H do composto 51	236
FIGURA 88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 51	237
FIGURA 89: Espectro de RMN de ^1H do composto 89	238
FIGURA 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89	239
FIGURA 91: Espectro de DEPT-135 do composto 89	240
FIGURA 92: Espectro de gCOSY do composto 89	241
FIGURA 93: Espectro de gHSQC do composto 89	242
FIGURA 94: Espectro de massa de alta resolução do composto 89	243
FIGURA 95: Espectro de RMN de ^1H do composto 90	244
FIGURA 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90	245
FIGURA 97: Espectro de massa de alta resolução do composto 90	246
FIGURA 98: Espectro de RMN de ^1H do composto 91	247
FIGURA 99: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 91 com as expansões (a).	248
FIGURA 100: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 91 com as expansões (b).	249
FIGURA 101: Espectro de gHSQC do composto 91	250
FIGURA 102: Espectro de gHMBC do composto 91	251
FIGURA 103: Expansões do espectro de gHMBC do composto 91	252
FIGURA 104: Espectro de massa de alta resolução do composto 91	253
FIGURA 105: Espectro de RMN de ^1H do composto 95 com as expansões (a).	254

FIGURA 106: Espectro de RMN de ^1H do composto 95 com as expansões (b).	255
FIGURA 107: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 95 com as expansões (a).	256
FIGURA 108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 95 com as expansões (b).	257
FIGURA 109: Espectro de DEPT-135 do composto 95	258
FIGURA 110: Espectro de gHSQC do composto 95	259
FIGURA 111: Espectro de gHMBC do composto 95	260
FIGURA 112: Expansões do espectro de gHMBC do composto 95	261
FIGURA 113: Expansão do espectro de gHMBC do composto 95	262
FIGURA 114: Espectro de massa de alta resolução do composto 95	263
FIGURA 115: Espectro de RMN de ^1H do composto 171	264
FIGURA 116: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 171 com as expansões (a).....	265
FIGURA 117: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 171 com as expansões (b).	266
FIGURA 118: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 171 com as expansões (c).....	267
FIGURA 119: Espectro de gHSQC do composto 171	268
FIGURA 120: Espectro de gHMBC do composto 171	269
FIGURA 121: Expansão do espectro de gHMBC do composto 171	270
FIGURA 122: Espectro de massa de alta resolução do composto 171	271
FIGURA 123: Espectro de RMN de ^1H do composto 176 com as expansões (a).	272
FIGURA 124: Espectro de RMN de ^1H do composto 176 com as expansões (b).	273
FIGURA 125: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 176 com as expansões (a).....	274
FIGURA 126: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 176 com as expansões (b).	275
FIGURA 127: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 176 com as expansões (c).....	276
FIGURA 128: Espectro de gHSQC do composto 176	277
FIGURA 129: Espectro de gHSQC do composto 176	278

FIGURA 130: Expansões do espectro de gHMBC do composto 176	279
FIGURA 131: Expansão do espectro de gHMBC do composto 176	280
FIGURA 132: Espectro de massa de alta resolução do composto 176	281
FIGURA 133: Espectro de RMN de ^1H do composto 190	282
FIGURA 134: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 190	283
FIGURA 135: Espectro de RMN de ^1H do composto 191	284
FIGURA 136: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 191	285

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1: Síntese do pirrol v	xxvi
ESQUEMA 2: Obtenção do pirrol vii	xxvi
ESQUEMA 3: Síntese do composto xi	xxvii
ESQUEMA 4: Obtenção da bacterioclorina xii	xxvii
ESQUEMA 5: Obtenção dos compostos xvi-xviii através de reações de acoplamento cruzado com Pd.....	xxviii
ESQUEMA 6: Produção do Clorofilídeo <i>a</i> a partir da Protoporfirina IX.	10
ESQUEMA 7: Isolamento da bacteriofeofitina <i>a</i> e conversão do mesmo no composto 2	14
ESQUEMA 8: Modificações estruturais efetuadas em um derivado de BChl- <i>a</i>	15
ESQUEMA 9: Obtenção das bacteriopurinas 11 e 12 e conversão das mesmas na bacteriopurpurinimida 15	16
ESQUEMA 10: Síntese de derivados hidrossolúveis de BChl- <i>a</i>	18
ESQUEMA 11: Obtenção de bacterioclorinas através da redução de porfirinas.	20
ESQUEMA 12: Síntese de tetra-hidroxibacterioclorinas a partir das correspondentes porfirinas, utilizando-se OsO ₄	21
ESQUEMA 13: Síntese de bacterioclorinas através de reações 1,3-dipolares..	22
ESQUEMA 14: Síntese de clorinas e bacterioclorinas através de reações 1,3-dipolares utilizando o óxido de nitrila 31	23
ESQUEMA 15: Síntese de clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas derivadas das porfirinas 35 e 39 mediante reação com os dipolos 37 e 31 , respectivamente.	25
ESQUEMA 16: Síntese de bacterioclorinas através de uma ciclo-adição do tipo [8 π +2 π].	27
ESQUEMA 17: Síntese de di-hidroclorinas pelo método de Lindsey.	30
ESQUEMA 18: Síntese de bacterioclorinas pela abordagem de Lindsey.	31
ESQUEMA 19: Bacterioclorinas funcionalizadas preparadas pelo grupo de Lindsey.	32
ESQUEMA 20: Uso da reação de Heck-Mizoroki seguida de aromatização <i>one-pot</i> na síntese de tetrabenzoporfirinas.	36

ESQUEMA 21: Síntese de bacterioclorinas <i>bis</i> -imidás (valores de ϵ não encontrados).	37
ESQUEMA 22: Síntese de bacterioclorinas do tipo chalconas (valores de ϵ não encontrados).	38
ESQUEMA 23: Preparação do Redaporfin.	40
ESQUEMA 24: Abordagens propostas para sintetizar o pirrol 83	45
ESQUEMA 25: Síntese da bacterioclorina 91 a partir do pirrol 83	46
ESQUEMA 26: Abordagem para a síntese de dibenzobacterioclorinas, fazendo uso da reação de Heck.	47
ESQUEMA 27: Abordagem para a síntese de difenantrobacterioclorinas, fazendo uso da reação de Suzuki.	48
ESQUEMA 28: Obtenção do pirrol 83 , descrita por Roques.	50
ESQUEMA 29: Preparação do pirrol 103	51
ESQUEMA 30: Tentativa de obtenção do composto 83 a partir de 103	52
ESQUEMA 31: Obtenção do composto 80	54
ESQUEMA 32: Obtenção do composto 81	55
ESQUEMA 33: Tentativa de formilação do pirrol 81	55
ESQUEMA 34: Esquema genérico de remoção do grupo TIPS e formação do pirrol 105	60
ESQUEMA 35: Preparação do pirrol 84	62
ESQUEMA 36: Reação do pirrol 84 com <i>n</i> -BuLi e ClCO ₂ Me.	63
ESQUEMA 37: Hipóteses de formação dos compostos 108 e 109	67
ESQUEMA 38: Obtenção do pirrol 85 utilizando PhLi.	68
ESQUEMA 39: Nova abordagem sintética proposta para a síntese do pirrol 83	69
ESQUEMA 40: Abordagem proposta para a preparação do pirrol 110	70
ESQUEMA 41: Preparação do pirrol 110	71
ESQUEMA 42: Preparação do pirrol 111	71
ESQUEMA 43: Preparação do pirrol 112	72
ESQUEMA 44: Obtenção do pirrol 83	73
ESQUEMA 45: Proposta de mecanismo para a obtenção do pirrol 83	77
ESQUEMA 46: Obtenção do pirrol 87	78
ESQUEMA 47: Obtenção do pirrol 88	79
ESQUEMA 48: Preparação da cetona 51	79

ESQUEMA 49: Mecanismo de formação da cetona 51	81
ESQUEMA 50: Obtenção do composto 89	82
ESQUEMA 51: Obtenção do composto 90	86
ESQUEMA 52: Proposta de mecanismo para a formação do composto 90	88
ESQUEMA 53: Obtenção da bacterioclorina 91	89
ESQUEMA 54: Mecanismo de formação da bacterioclorina 91	92
ESQUEMA 55: Síntese do pirrol 112 em larga escala.	94
ESQUEMA 56: Obtenção do pirrol 87 através das duas abordagens desenvolvidas.	95
ESQUEMA 57: Abordagem alternativa para a preparação do composto 89	96
ESQUEMA 58: Abordagem alternativa para a obtenção do composto 90	98
ESQUEMA 59: Representação da maior escala empregada na obtenção da bacterioclorina 91 a partir do composto 90	99
ESQUEMA 60: Ciclo catalítico geral envolvido em quase todas as reações de acoplamento cruzado com Pd.....	101
ESQUEMA 61: Ciclo catalítico envolvendo o acoplamento de Heck.	102
ESQUEMA 62: Primeiro teste reacional realizado com a bacterioclorina 91 e acrilato de metila (92).	103
ESQUEMA 63: Mecanismo proposto por Lee para justificar a perda de halogênio, e inserção de hidrogênio em haletos de arila, mediante tratamento com paládio zero e formaldeído.	108
ESQUEMA 64: Segundo teste reacional realizado com a bacterioclorina 91 e acrilato de metila (92).	109
ESQUEMA 65: Tentativa de obtenção dos compostos 96 e 97	113
ESQUEMA 66: Obtenção do composto 171	116
ESQUEMA 67: Tentativas de obtenção dos compostos 176-179	117
ESQUEMA 68: Tentativa de obtenção do composto 182	120
ESQUEMA 69: Tentativa de obtenção do composto 185	121
ESQUEMA 70: Tentativa e obtenção do composto 98 por aquecimento em tubo de alta pressão.	132
ESQUEMA 71: Tentativa de obtenção do composto 98 pela via fotoquímica.	135
ESQUEMA 72: Proposta sintética alternativa para se tentar obter o composto 98	138

ESQUEMA 73: Obtenção do dieno 191 a partir do propiolato de metila (189).	139
ESQUEMA 74: Tentativa de obtenção do composto 98 utilizando o dieno 191	139
ESQUEMA 75: Proposta de obtenção da difenantrobacterioclorina 102 utilizando a diborana 101	142
ESQUEMA 76: Mecanismo da reação de Bergman.....	143
ESQUEMA 77: Tentativa de obtenção do composto 197	143
ESQUEMA 78: Proposta sintética para obtenção da bacterioclorina 199	148
ESQUEMA 79: Proposta sintética de obtenção de derivados de bacterioclorinas a partir de 199	149

Sumário

Resumo	xxv
Abstract	xxx
1 – Introdução	2
1.1 – Estrutura Eletrônica e Propriedades de Absorção	4
1.2 – Bacterioclorinas e Suas Fontes.....	9
1.2.1 – Ocorrências Naturais	9
1.2.2 – Modificações Estruturais.....	13
1.3 – Síntese e Bacterioclorinas	19
1.3.1 – Redução de Porphirinas.....	19
1.3.2 – Reações de <i>bis</i> -Hidroxilação.....	20
1.3.3 – Reações de Cicloadição	21
1.3.4 – Síntese Total de Bacterioclorinas.....	29
1.4 – Sistemas de Alta Conjugação e suas Principais Vias de Síntese	33
1.5 – Exemplos de Aplicações	39
1.5.1 – Terapia Fotodinâmica.....	39
1.5.2 – Células Solares.....	42
1.6 – Considerações Gerais.....	43
2 – Objetivos.....	43
3 – Plano de Pesquisa	45
4 – Resultados e Discussão.....	50
4.1 – Síntese do Pirrol 83	50
4.1.1 – Método Encontrado na Literatura	50
4.1.2 – Abordagem A.....	54
4.1.3 – Abordagem B.....	62
4.1.4 – Nova Abordagem Proposta	69
4.2 – Síntese da bacterioclorina 91.....	78
4.3 – <i>Scale up</i> da Síntese da Bacterioclorina 91.....	93
4.4 – Reações de Acoplamento Cruzado com Paládio	100
4.4.1 - Acoplamento de Heck.....	103
4.4.2 – Acoplamento de Sonogashira	115

4.4.3 – Outros Tipos de Acoplamento Testados	119
4.5 – Propriedades Fotofísicas dos Compostos 91, 95, 171 e 176	123
4.5.1 – Espectros de Absorção	123
4.5.2 – Estudos Computacionais	125
4.5.3 – Espectros de Emissão	128
4.6 – Tentativas de Obtenção das Dibenzobacterioclorinas.....	131
4.6.1 – Tentativas de Eletrociclicização/Aromatização com o Composto 95	131
4.6.2 – Abordagem Alternativa para se Tentar Obter a Dibenzobacterioclorina 98.....	138
4.6.3 – Tentativas de Obtenção da Dibenzobacterioclorina 197 pela Reação de Bergman	142
4.7 – Considerações Finais.....	145
4.8 – Outras Publicações Obtidas e Trabalhos Apresentados em Congressos.....	146
5 – Conclusões.....	145
6 – Perspectivas Futuras	147
7 – Parte Experimental	151
7.1 – Generalidades	151
7.2 – Procedimento Experimental.....	154
7.2.1 – Obtenção do 1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldeído (103)	154
7.2.2 – Obtenção do 1-(tri-isopropilsilil)-1 <i>H</i> -pirrol (80).....	156
7.2.3 – Obtenção do 3,4-dibromo-1-(tri-isopropilsilil)-1 <i>H</i> -pirrol (81)	157
7.2.4 – Obtenção do 2,3,4-tribromo-1-(tri-isopropilsilil)-1 <i>H</i> -pirrol (84) ...	158
7.2.5 – Obtenção do 3,4-dibromo-1-(tri-isopropilsilil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxilato de metila (85)	159
7.2.6 – Obtenção do 2-metil-1 <i>H</i> -pirrol (110).....	160
7.2.7 – Obtenção do 2-metil-1-(tri-isopropil)-1 <i>H</i> -pirrol (111)	161
7.2.8 – Obtenção do 3,4-dibromo-2-metil-1-(tri-isopropil)-1 <i>H</i> -pirrol (112)	162
7.2.9 – Obtenção do 3,4-dibromo-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldeído (83).....	164
7.2.10 – Obtenção do (<i>E</i>)-3,4-dibromo-2-(2-nitrovinil)-1 <i>H</i> -pirrol (87)	165
7.2.11 – Obtenção do pirrol 87 a partir de 112.....	167
7.2.12 – Obtenção do 3,4-dibromo-2-(2-nitro-etil)-1 <i>H</i> -pirrol (88).....	168

7.2.13 – Síntese da 1,1-dimetóxi-4-metilpent-3-en-2-ona (51)	169
7.2.14 – Obtenção 6-(3,4-dibromo-1H-pyrrol-2-yl)-1,1-dimethoxy-4,4-dimethyl-5-nitrohexan-2-one (89)	170
7.2.15 – Obtenção do composto 89 a partir de 87	172
7.2.16 – Obtenção da 7,8-dibromo-2,3-di-hidro-1-(1,1-dimetóximetil)-3,3-dimetildipirina (90)	173
7.2.17 – Obtenção do composto 90 a partir de 87	175
7.2.18 – Obtenção da 7,8,17,18-tetrabromo-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (91)	177
7.2.19 – Obtenção da (E,E,E,E)-7,8,17,18-tetra(3-metóxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (95)	179
7.2.20 – Obtenção da 7,8,17,18-tetra(feniletinil)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (171)	181
7.2.21 – Obtenção da 7,8,17,18-tetra((4-metóxfenil)etinil)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (176)	183
7.2.22 – Obtenção do 2-(tributilestanil)acrilato de metila (190)	185
7.2.23 – Obtenção do 2,3-dimetilenossuccinato de dimetila (191)	186
7.2.24 – Obtenção dos coeficientes de absorvidade molar (ϵ)	187
7.2.25 – Obtenção dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f)	190
8 – Espectros de RMN, IV e Massas	193
8.1 – Composto 103	193
8.2 – Composto 104	196
8.3 – Composto 80	197
8.4 – Composto 81	200
8.5 – Composto 84	205
8.6 – Composto 85	210
8.7 – Composto 110	213
8.8 – Composto 111	216
8.9 – Composto 112	220
8.10 – Composto 83	225
8.11 – Composto 87	228
8.12 – Composto 88	232
8.13 – composto 51	236
8.14 – Composto 89	238

8.15 – Composto 90.....	244
8.16 – Composto 91.....	247
8.17 – Composto 95.....	254
8.18 – Composto 171.....	264
8.19 – Composto 176.....	272
8.20 – Composto 190.....	282
8.21 – Composto 191.....	284
9 – Referências Bibliográficas	286

Resumo

Abordagens Sintéticas Visando a Preparação de Bacterioclorinas de Alta Conjugação

Bacterioclorinas são derivados porfirinóides contendo duas das duplas ligações periféricas reduzidas (FIGURA 1). Estes compostos tem, como característica principal, a presença de bandas de absorção intensas próximas à região do infravermelho próximo (NIR, 750-900 nm) (FIGURA 1). Tal propriedade os torna atrativos para estudos nas áreas de fotomedicina, dispositivos solares, entre outras. Desde o início, este trabalho de doutorado teve como foco a síntese de novos derivados de bacterioclorinas contendo grupos cromóforos conjugados nas posições β não reduzidas do anel, a fim de deslocar as bandas de absorção para maiores comprimentos de onda dentro da região do NIR.

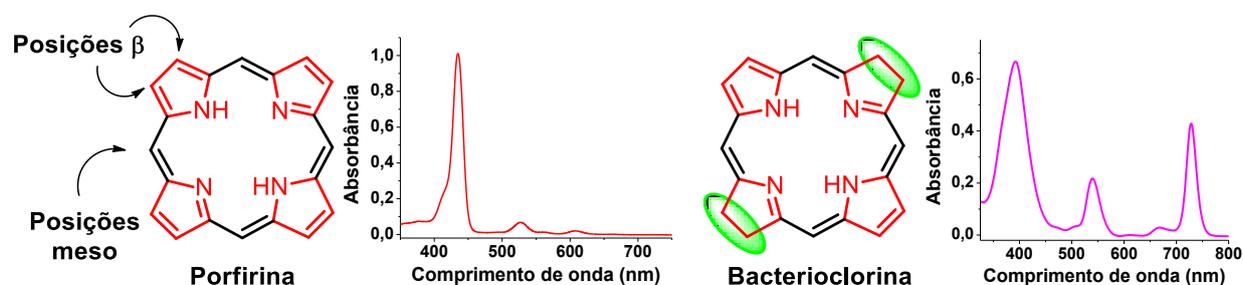
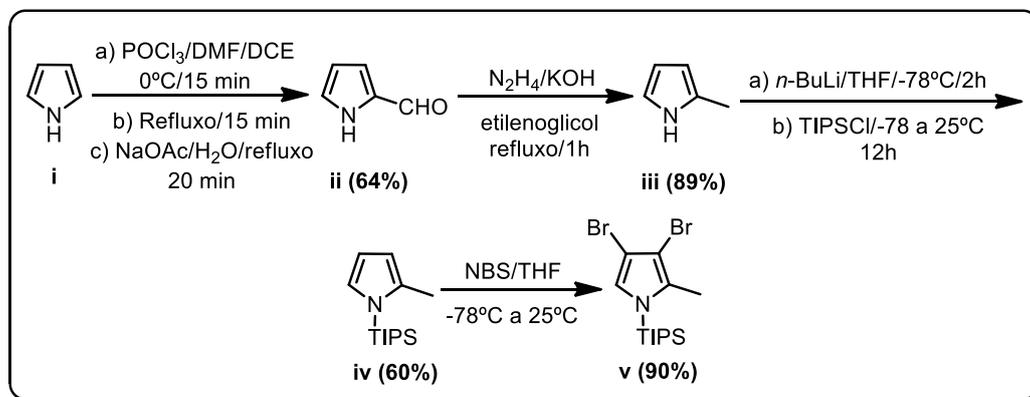


FIGURA 1: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de porfirinas e bacterioclorinas.

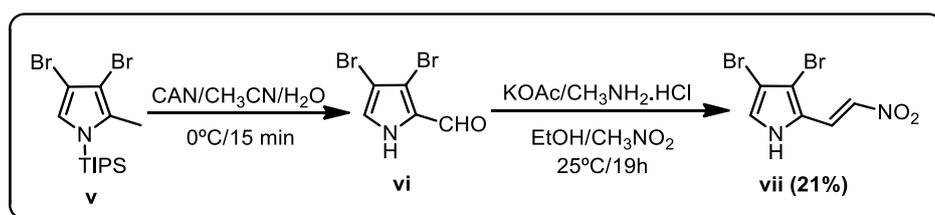
A síntese de tais compostos foi iniciada a partir do pirrol **i**, o qual foi convertido no aldeído **ii** através da reação de Vilsmeier-Haack (ESQUEMA 1). O aldeído **ii** foi então reduzido pelo uso de hidrazina/KOH em refluxo de etilenoglicol (Wolff-Kishner), levando assim ao 2-metilpirrol (**iii**). O composto **iii** foi então tratado com *n*-BuLi a -78°C , seguido da adição de cloreto de

triisopropilsilil (TIPSCl) e posterior agitação a 25°C por 12h, fornecendo o pirrol **iv**. O composto **iv** foi bromado seletivamente nas posições β do anel pelo uso de NBS a -78°C em THF, levando ao dibromo-pirrol **v** (ESQUEMA 1).



ESQUEMA 1: Síntese do pirrol **v**.

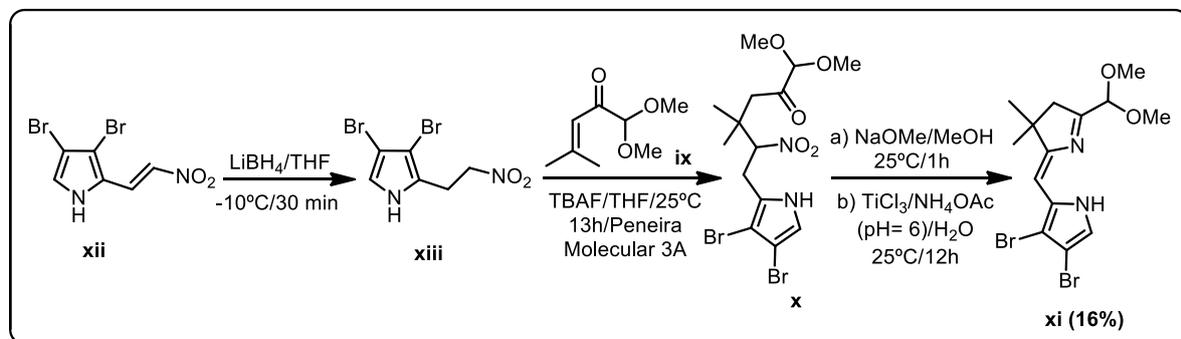
Uma vez obtido, o composto **v** foi convertido no dibromoaldeído **vi** pela reação com nitrato de cério(IV) e amônio (CAN) em CH₃CN/H₂O a 0°C (ESQUEMA 2). O composto **vi** foi utilizado na etapa seguinte sem purificação, onde foi tratado com CH₃NH₂.HCl, KOAc e CH₃NO₂ em EtOH absoluto a 25°C, rendendo assim o nitro-pirrol **vii** (ESQUEMA 2).



ESQUEMA 2: Obtenção do pirrol **vii**.

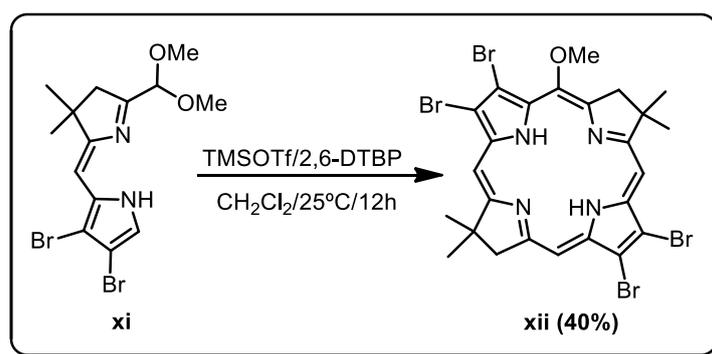
Adaptando-se a metodologia desenvolvida por Lindsey para a síntese de bacterioclorinas, o pirrol **vii** foi reduzido pelo uso de LiBH₄ em THF a -10°C, levado ao composto **viii**, o qual foi reagido (sem purificação) com a cetona **ix** na presença de fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF) em THF a 25°C. O produto bruto contendo a nitro-cetona **x** foi então submetido a uma etapa de ciclização redutiva utilizando-se primeiramente NaOMe para gerar o ânion em

posição α ao grupo nitro, o qual foi tratado com TiCl_3 em meio aquoso tamponado (pH=6). O composto **xi** foi obtido com 16% de rendimento global após 3 etapas (ESQUEMA 3).



ESQUEMA 3: Síntese do composto **xi**.

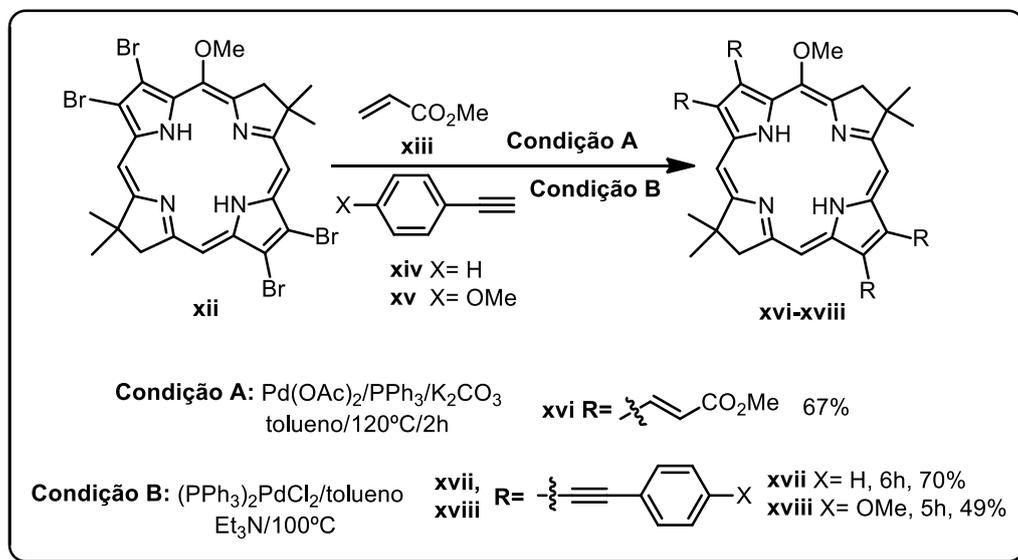
O composto **xi** foi empregado na obtenção direta da tetrabromobacterioclorina **xii** (ESQUEMA 4) pelo tratamento com triflato de trimetilsilil (TMSOTf) e 2,6-di-*terc*-butilpiridina (2,6-DTBP) em CH_2Cl_2 anidro a 25°C, obtendo-se **xii** em 40% de rendimento (ESQUEMA 4). A bacterioclorina **xii** foi utilizada como plataforma de síntese dos novos derivados com absorções na região do infravermelho próximo (NIR) através do uso dos acoplamentos de Heck e Sonogashira.



ESQUEMA 4: Obtenção da bacterioclorina **xii**.

A reação de **xii** com o acrilato de metila (**xiii**) na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 e K_2CO_3 em tolueno a 120°C (tubo de alta pressão) levou, seletivamente, ao produto **xvi** em 67% de rendimento. Utilizando-se

fenilacetileno (**xiv**) e 4-etinilanisol (**xv**), na presença de $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, Et_3N /tolueno, os produtos de Sonogashira **xvii** e **xviii** foram obtidos com rendimentos de 70% e 49%, respectivamente (ESQUEMA 5).



ESQUEMA 5: Obtenção dos compostos **xvi-xviii** através de reações de acoplamento cruzado com Pd.

Como pode ser observado na FIGURA 2, todos os produtos obtidos por acoplamento cruzado apresentaram bandas de absorção acima de 800 nm, suprimindo nossas expectativas neste trabalho. As análises de fluorescência destes compostos revelaram a mesma tendência, o que mostra que além de bons cromóforos, estes derivados são também fluoróforos que emitem na região do NIR.

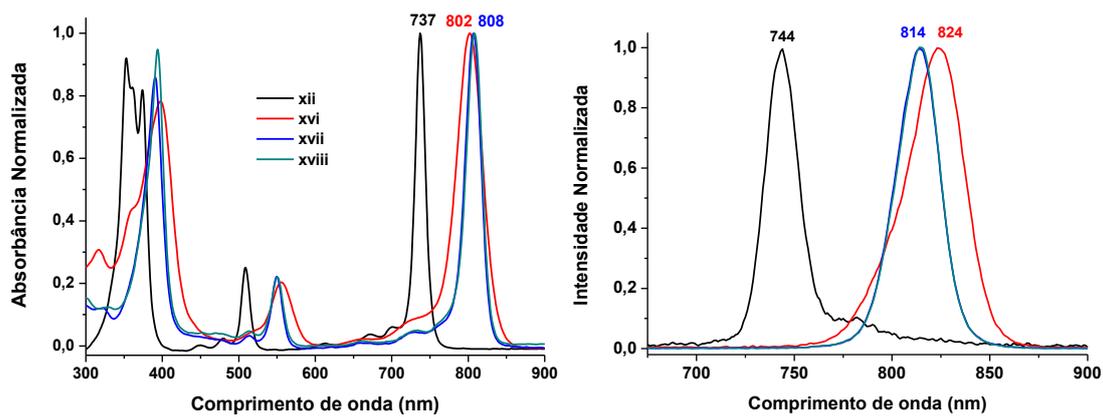


FIGURA 2: Espectros de absorção em CH_2Cl_2 (esquerda) de emissão em tolueno (direita) dos compostos **xii**, **xvi-xviii**.

Abstract

Synthetic Approaches Aiming at the Preparation of High Conjugated Bacteriochlorins

Bacteriochlorins are porphyrin derivatives containing two reduced peripheral double bonds (FIGURE 1). These compounds present, as their main properties, intense absorption bands close to the Near Infrared (NIR, 750-900 nm) (FIGURE 1). Such properties make them attractive for studies in photomedicine, solar devices and many others. Since the beginning, this research was focused in the synthesis of new bacteriochlorin derivatives, thus containing conjugated chromophore groups at non-reduced β positions, in order to redshift the absorption bands into the NIR.

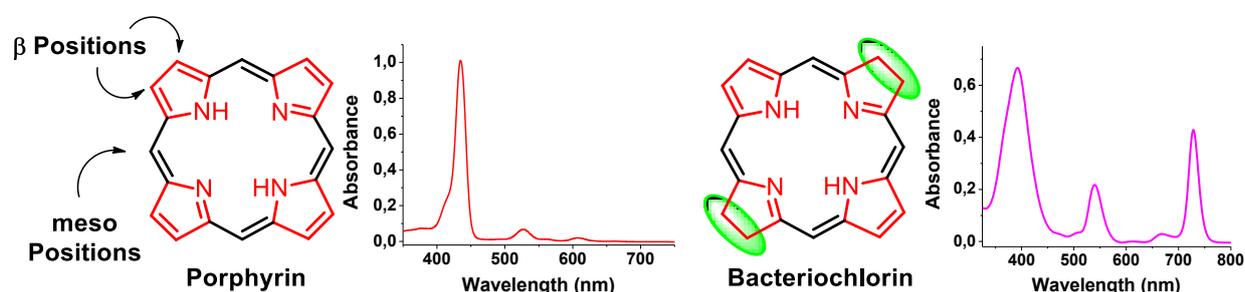
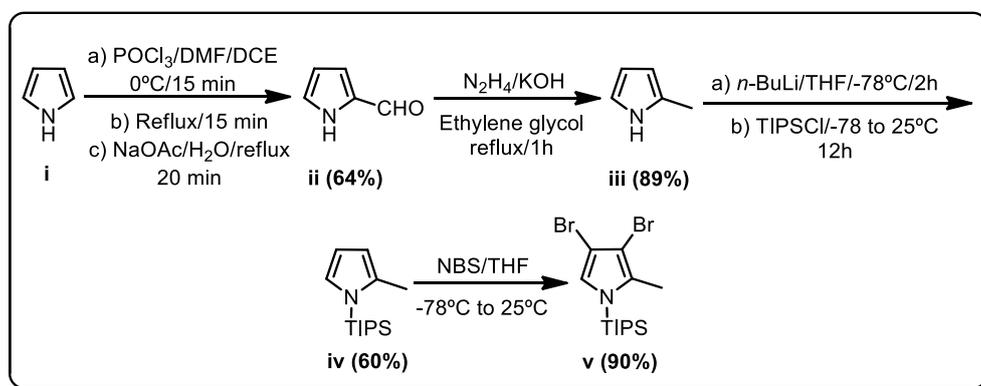


FIGURE 1: Porphyrin and bacteriochlorin core structures and their corresponding absorption spectra.

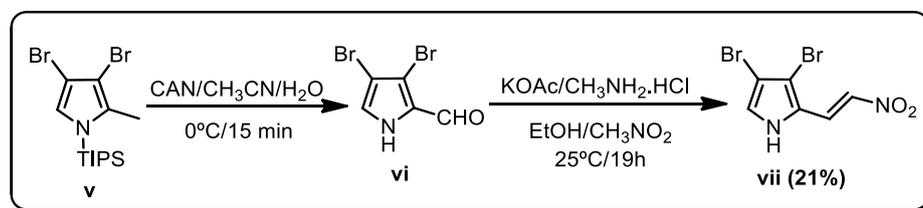
The synthesis of the desired compounds was initiated from pyrrole **i**, which was converted to aldehyde **ii** through the Vilsmeier-Haack formylation (SCHEME 1). Aldehyde **ii** was reduced by refluxing it in ethylene glycol, in the presence of hydrazine/KOH (Wolff-Kishner), leading to 2-methylpyrrole (**iii**). Compound **iii** was treated with *n*-BuLi at -78°C , followed by the addition of triisopropylsilyl chloride (TIPSCl) at 25°C for 12h, furnishing pyrrole **iv**.

Compound **iv** was selectively brominated at β positions by using NBS at -78°C in THF, leading to dibromopyrrole **v** (SCHEME 1).



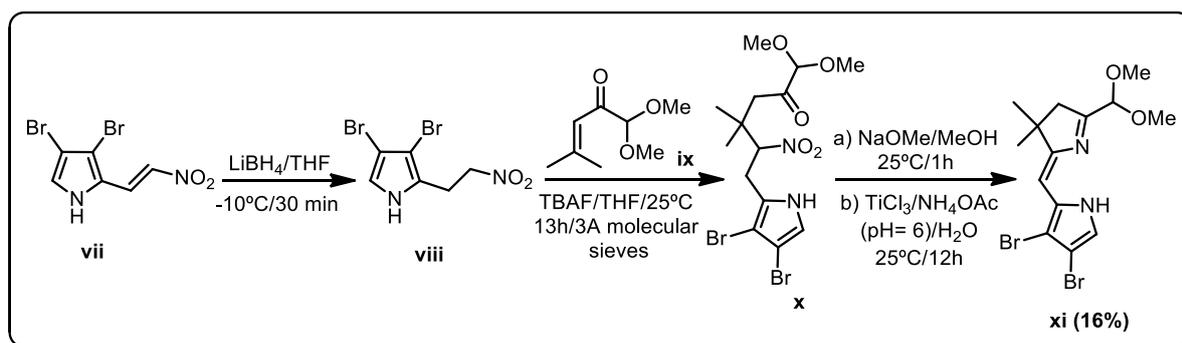
SCHEME 1: Synthesis of pyrrole **v**.

As soon as compound **v** was obtained, it was converted to dibromoaldehyde **vi** by using ammonium cerium(IV) nitrate (CAN) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ at 0°C (SCHEME 2). Compound **vi** was used in the next step without purification, and was treated with $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, KOAc and CH_3NO_2 in EtOH at 25°C , leading to nitropyrrole **vii** (SCHEME 2).



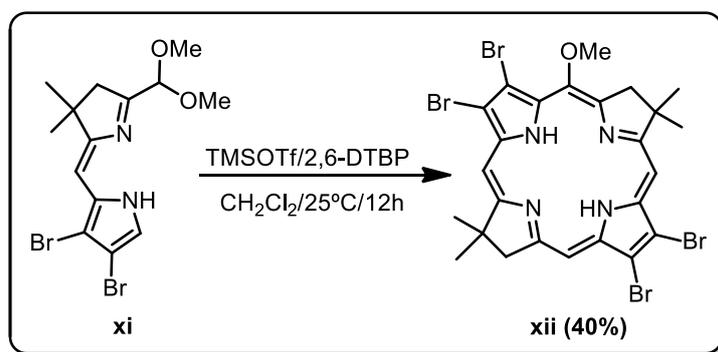
SCHEME 2: Preparation of pyrrole **vii**.

Adapting the methodology developed by Lindsey about the synthesis of bacteriochlorins, pyrrole **vii** was reduced by using LiBH_4 in THF at -10°C , leading to compound **viii**, which was reacted (without purification) with ketone **ix** in the presence of tetrabutylammonium fluoride (TBAF) in THF at 25°C . The product containing nitroketone **x** was submitted to a reductive cyclization step using first NaOMe, to generate the nitro-enolate, and then treated with TiCl_3 in buffered aqueous solution (pH=6). Compound **xi** was obtained with 16% yield after 3 steps (SCHEME 3).



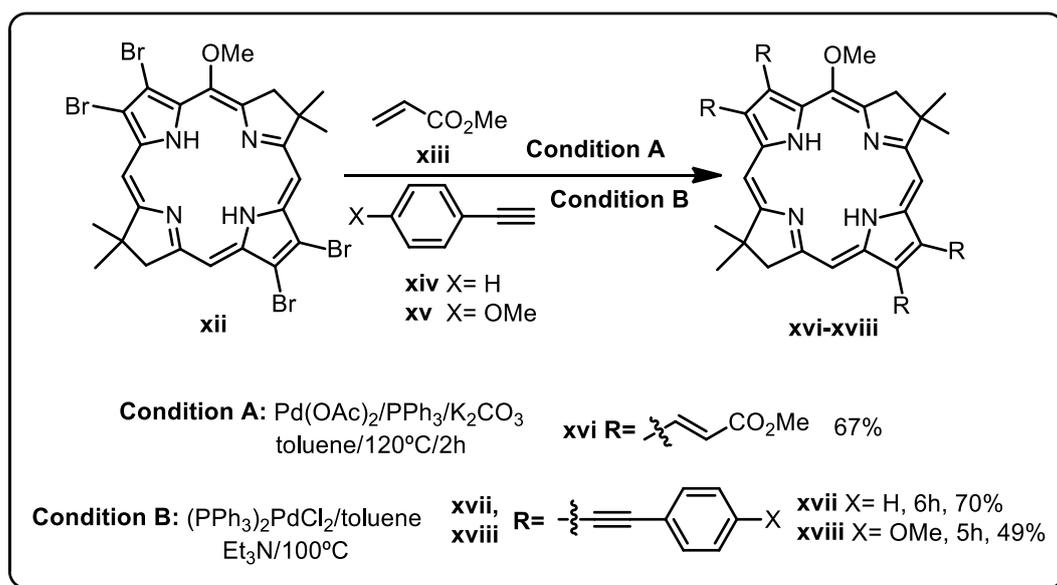
SCHEME 3: Synthesis of compound **xi**.

Compound **xi** was used in the direct obtainment of tetrabromobacteriochlorin **xii** (SCHEME 4) by the treatment with trimethylsilyl triflate (TMSOTf) and 2,6-di-*tert*-butylpyridine (2,6-DTBP) in anhydrous CH_2Cl_2 at 25°C, leading to **xii** in 40% yield (SCHEME 4). Bacteriochlorin **xii** was used as a template for the obtainment of new derivatives with absorptions in the NIR through the use of Heck and Sonogashira cross-coupling reactions.



SCHEME 4: Preparation of bacteriochlorin **xii**.

The reaction of **xii** with methyl acrylate (**xiii**) in the presence of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 and K_2CO_3 in toluene at 120°C (high pressure tube) led, selectively, to product **xvi** in 67% yield. Using phenylacetylene (**xiv**) and 4-ethynylanisole (**xv**), in the presence of $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, Et_3N /toluene, Sonogashira products **xvii** e **xviii** were obtained in 70% and 49% yield, respectively (SCHEME 5).



SCHEME 5: Preparation of compounds **xvi-xviii** through Pd cross-coupling reactions.

As can be seen in FIGURE 2, all the products obtained by cross-coupling reactions presented absorption bands above 800 nm, fulfilling our prospects. Fluorescence analyses revealed the same tendency with emission in the NIR region.

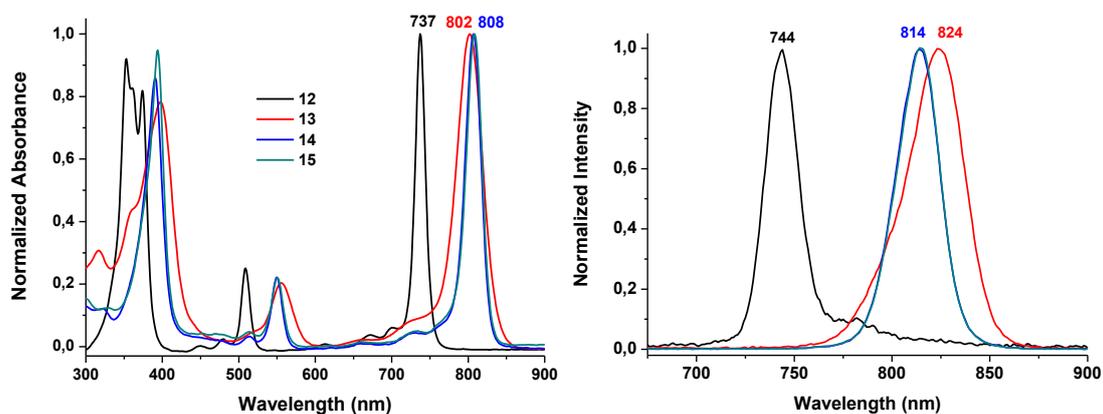


FIGURE 2: Absorption (left, CH₂Cl₂) and emission spectra (right, toluene) of compounds **xii, xvi-xviii**.

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

Derivados porfirinóides tem ganhado cada vez mais destaque dentro de áreas como a fotomedicina, catálise e ciências de materiais.^{1,2,3,4} Muitos destes compostos podem ser obtidos facilmente a partir de fontes naturais baratas e de fácil acesso,⁵ como também sintetizados por diversas metodologias.⁶

Os principais derivados porfirinóides encontrados na literatura são: as clorinas, isobacterioclorinas e bacterioclorinas. Nas clorinas, uma das posições periféricas do anel encontra-se reduzida, ao passo que nas isobacterioclorinas e bacterioclorinas temos duas posições reduzidas (FIGURA 3). Nas isobacterioclorinas as posições reduzidas encontram-se em unidades pirrólicas vizinhas na estrutura, ao passo que nas bacterioclorinas a redução ocorre em unidades pirrólicas opostas (FIGURA 3).

É importante mencionar que nos quatro casos trata-se de compostos aromáticos. No caso das porfirinas temos 22 elétrons π , nas clorinas 20 e nas isobacterioclorinas e bacterioclorinas temos 18 elétrons π . No caso das clorinas, a exemplo do que ocorre com as isobacterioclorinas e bacterioclorinas, o sistema aromático é composto por 18 elétrons π , sendo que um dos pares de elétrons da estrutura (uma das duplas ligações periféricas) encontra-se apenas conjugado ao sistema aromático. A redução de uma terceira posição do anel levaria a perda de conjugação do sistema e, portanto, a perda de aromaticidade.

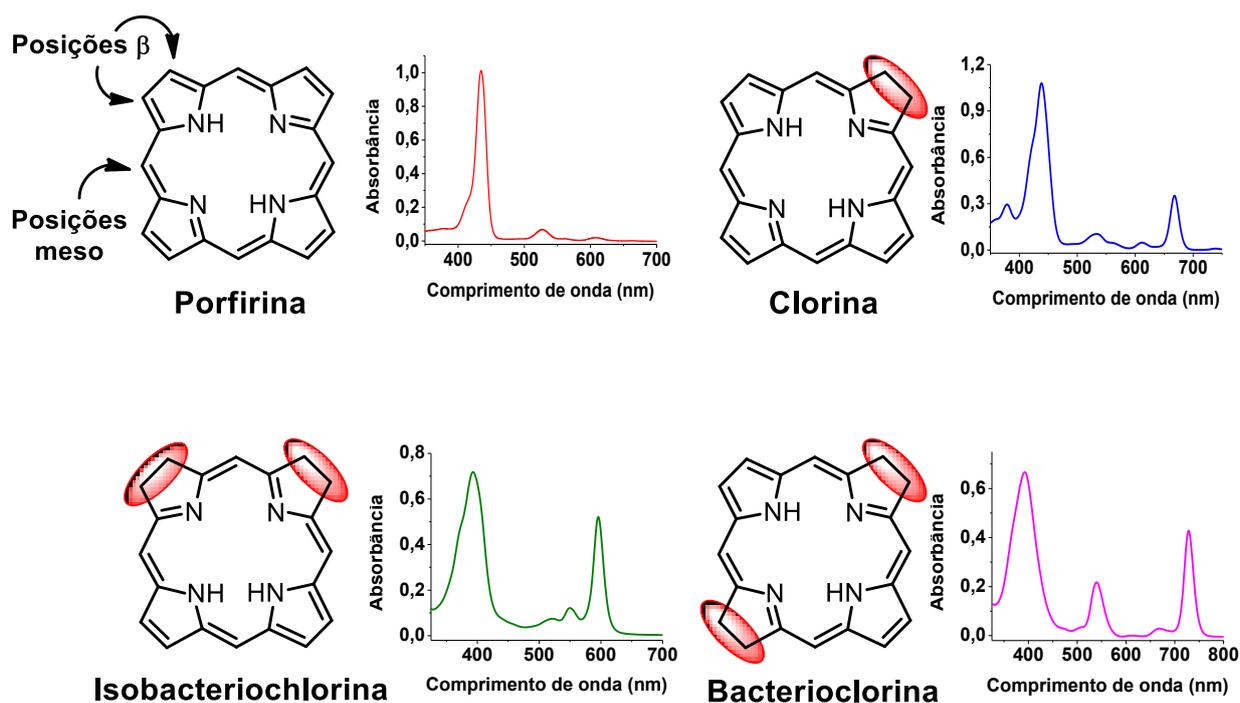


FIGURA 3: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de porfirinas, clorinas, isobacterioclorinas e bacterioclorinas.

Como é possível observar na FIGURA 3, as bacterioclorinas apresentam um espectro de absorção bastante abrangente, tendo início na região do visível (em torno de 350-400 nm) e chegando perto da região do infravermelho próximo (em torno de 750 nm).

Estes compostos apresentam quatro bandas principais em seu espectro de absorção. Na região entre 350-400 nm encontram-se as bandas B_y (menor comprimento de onda) e B_x (maior comprimento de onda), também chamadas de bandas Soret, em analogia às porfirinas. Em muitos casos é comum observar a presença de uma única banda nesta região do espectro, decorrente da sobreposição das bandas B_y e B_x , denominada agora de banda B. Em torno de 500-550 nm encontra uma banda de menor intensidade, denominada de banda Q_x . Por fim, na região de 720-750 nm encontra-se uma banda de intensidade comparável às bandas Soret (em alguns casos até mais intensa), denominada de banda Q_y .

É importante salientar que a presença da banda Q_y é o motivo pelo qual estes compostos tem ganhado tanto destaque dentro da área de fotossensibilizadores, sendo alvo de vários tipos de estudos, como já mencionado anteriormente. Além do mais, pode-se dizer que somente a partir de 2005 a comunidade científica começou a voltar seus olhares para importância e potencial desta classe de compostos, a qual se tornou motivo de inspiração de importantes grupos de pesquisa ao redor de todo o mundo.^{6,7, 8,9,10} Sendo assim, ainda existe uma busca crescente por novos derivados de bacterioclorinas contendo absorções ainda mais deslocadas para a região do infravermelho próximo, em especial, na região de 800 nm.

1.1 – Estrutura Eletrônica e Propriedades de Absorção

Como mostrado anteriormente na FIGURA 3, a diferença estrutural entre as bacterioclorinas e as porfirinas resume-se à ausência de duas das duplas ligações localizadas em unidades pirrólicas opostas na estrutura (FIGURA 4). A pergunta que frequentemente nos fazemos é: “por que essa diferença estrutural tão simples resulta em tamanha diferença das propriedades de absorção do composto?”

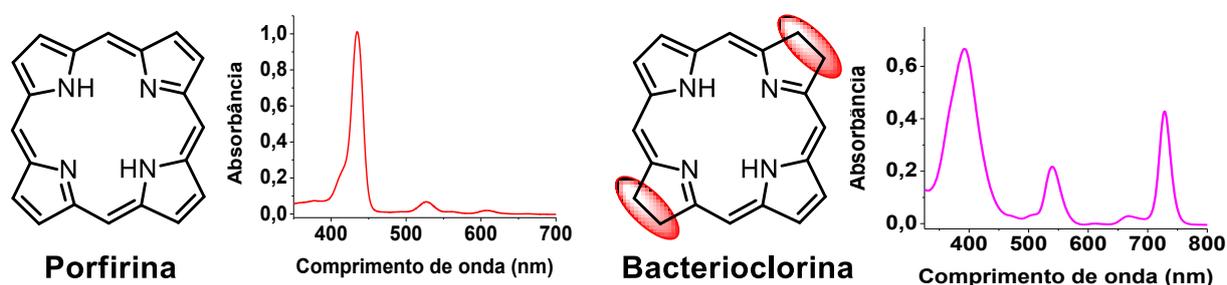


FIGURA 4: Núcleo estrutural básico de porfirinas e bacterioclorinas e seus respectivos espectros de absorção.

Baseando-se em outros estudos acerca das propriedades eletrônicas das porfirinas, Gouterman¹¹ desenvolveu um modelo denominado *four orbital model*, capaz de explicar porque essas moléculas se comportam dessa maneira. No modelo de Gouterman as bandas presentes no espectro de absorção de um sistema porfirínico originam-se de transições eletrônicas entre os quatro orbitais de fronteira: HOMO-1, HOMO, LUMO e LUMO+1 (FIGURA 5A).

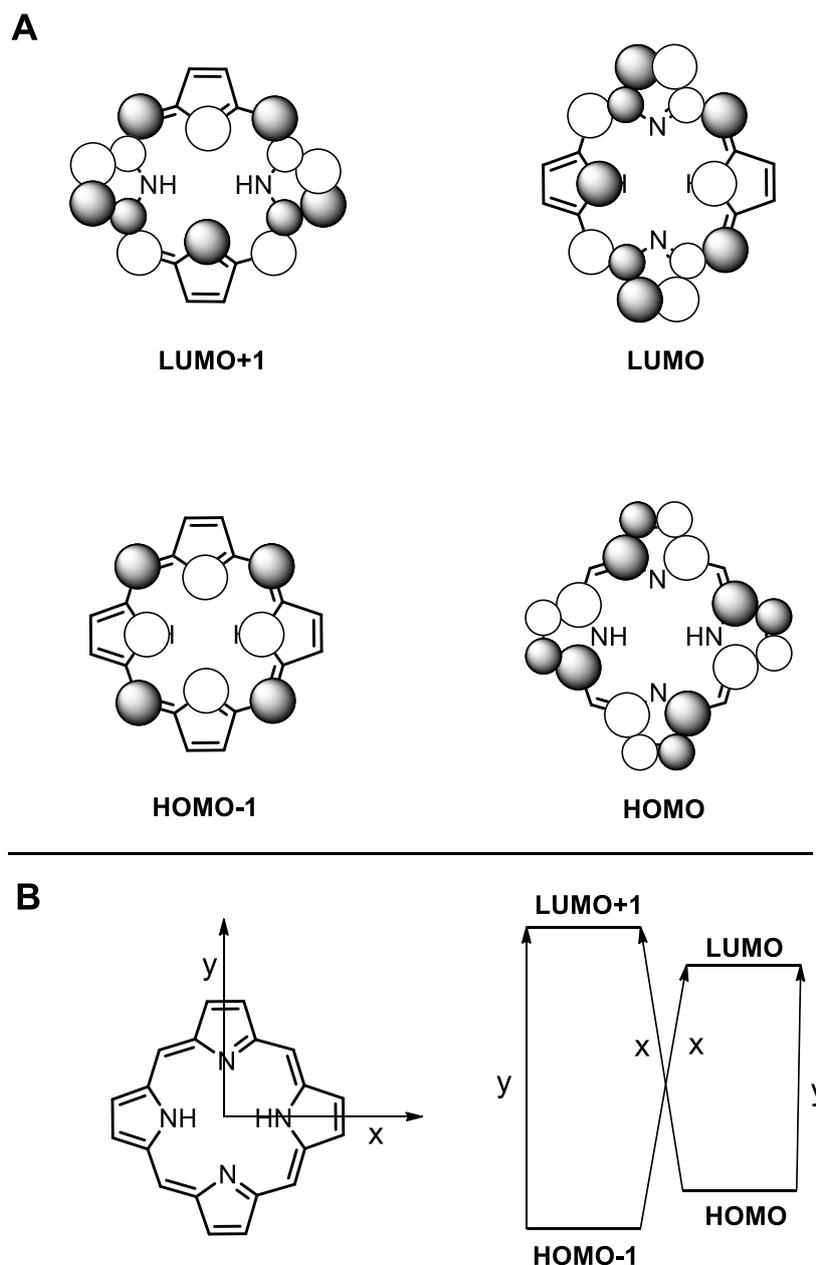


FIGURA 5: Orbitais de fronteira do sistema porfirínico (A) e atribuição de orientação da polarização das transições entre eles (B).

Neste modelo, as transições HOMO-1 \rightarrow LUMO e HOMO \rightarrow LUMO+1 são polarizadas ao longo do eixo X da molécula, ao passo que as transições HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 e HOMO \rightarrow LUMO são polarizadas ao longo do eixo Y (FIGURA 5B), ou seja, as duas primeiras transições levam à formação de um vetor de momento de dipolo transiente paralelo ao eixo X, ao passo que as duas outras levam à formação do mesmo tipo de vetor, porém, paralelo ao eixo Y.

Os termos B e Q, utilizados para se referir às transições, referem-se na verdade ao tipo de estado excitado associado a cada transição. No caso das transições B, estas levam a estados excitados permitidos por simetria, ao passo que as transições Q levam a estados excitados proibidos pelas mesmas regras. No caso das porfirinas, a banda Soret (de maior intensidade) é composta por ambas as transições B_y e B_x, ao passo que as bandas de menor intensidade correspondem à Q_y e Q_x e seus respectivos harmônicos vibracionais.¹¹

No caso das bacterioclorinas os orbitais de fronteira assemelham-se aos das porfirinas (FIGURA 6). Se assumirmos que as posições reduzidas localizam-se ao longo do eixo X da molécula, então os orbitais afetados serão somente o HOMO e o LUMO+1, pois apenas eles possuíam densidade eletrônica nestas posições (FIGURA 6). A redução das duplas ligações reduz o número de átomos sobre os quais a densidade de eletrônica é distribuída na molécula, o que faz com que estes novos orbitais tenham energia maior do que os orbitais parentais das porfirinas.

Isto explica o deslocamento batocrômico das bandas Q, pois uma vez que o orbital HOMO tem sua energia elevada, ocorre redução do *gap* HOMO-LUMO, o qual corresponde à transição Q_y. O mesmo vale para a transição Q_x, a qual corresponde ao *gap* HOMO-LUMO+1. No caso das bandas B ocorre o inverso, pois, com o aumento da energia do orbital LUMO+1, ocorre

também o aumento do *gap* HOMO-1-LUMO+1, correspondente à transição B_y . A banda B_x praticamente não é afetada pela redução das duplas ligações (FIGURA 6).

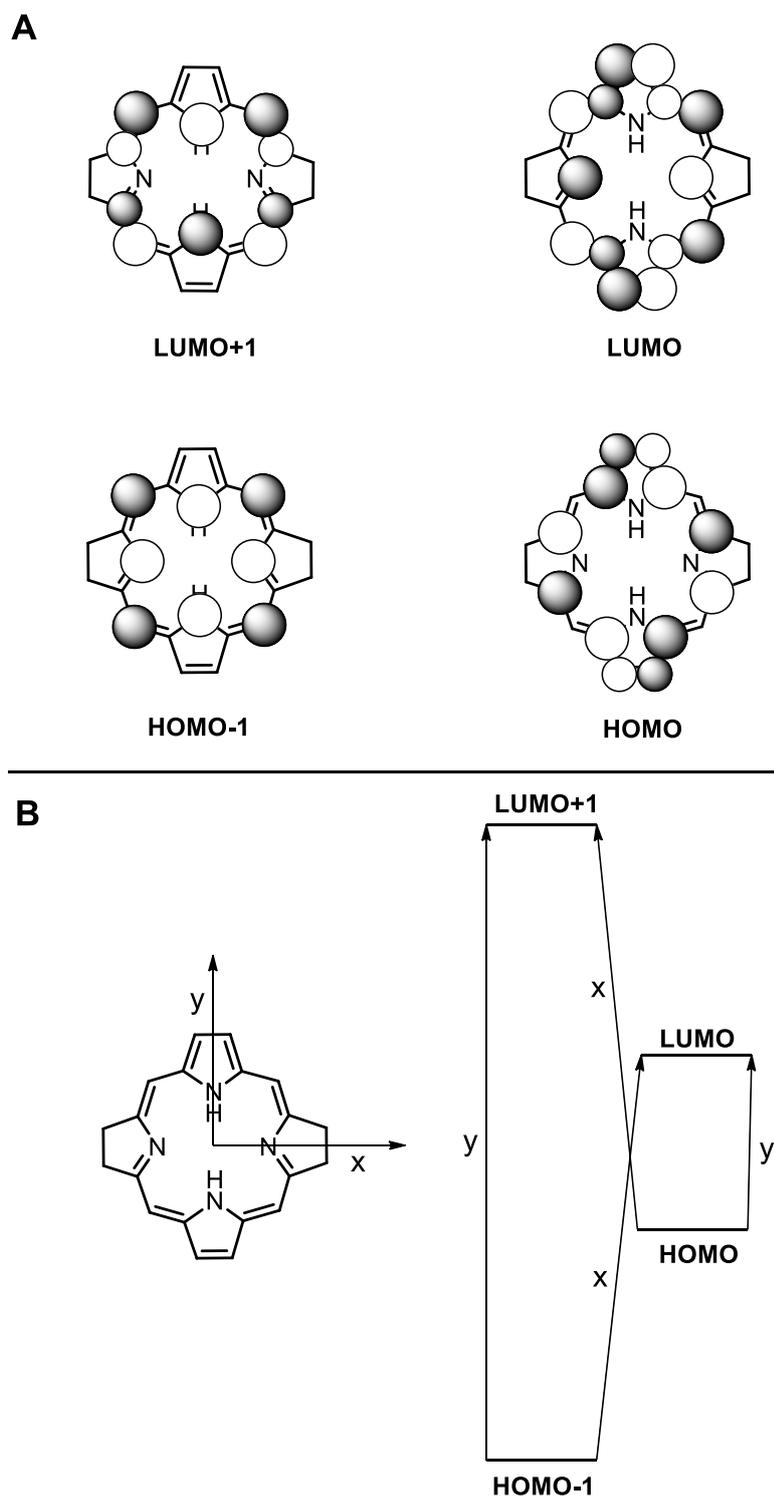


FIGURA 6: Orbitais de fronteira do sistema bacterioclorínico (A) e atribuição de orientação da polarização das transições entre eles (B).

Outro efeito que devemos levar em consideração é a intensidade relativa das bandas. Esta questão é abordada por Gouterman sobre o ponto de

vista da teoria da perturbação, envolvendo um raciocínio matemático bastante complexo, cuja discussão foge aos propósitos deste texto. O mais importante é a conclusão obtida pelo autor: o aumento do *gap* energético entre as transições proibidas (Q) e as transições permitidas (B) (que pode ser traduzido, de forma mais simples, na diferença de energia entre as bandas Q e B no espectro de absorção da molécula) faz com que as transições proibidas se tornem mais intensas.

Isso explica a razão pela qual as bacterioclorinas apresentam uma banda Q_y com praticamente a mesma intensidade que as bandas B, sendo em alguns casos até maior.¹²

1.2 – Bacterioclorinas e Suas Fontes.

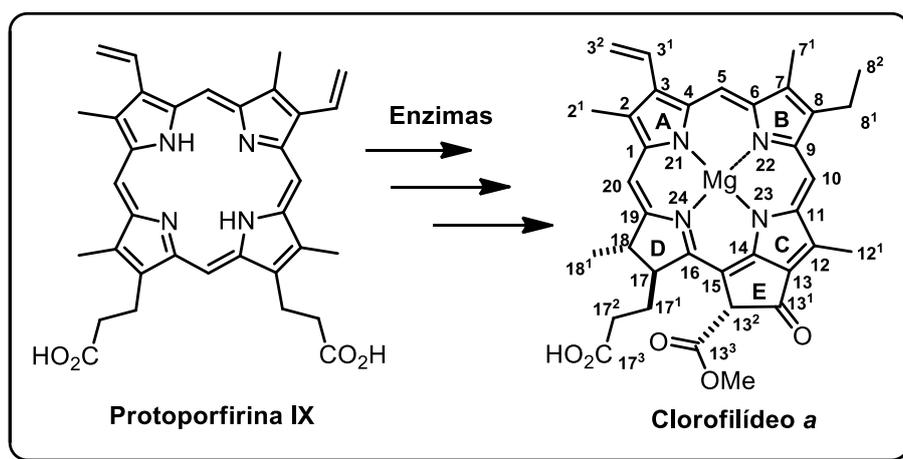
1.2.1 – Ocorrências Naturais

Na natureza estes compostos são encontrados em alguns microrganismos e são denominados como bacterioclorofilas. Da mesma forma que as clorofilas, as bacterioclorofilas são pigmentos que participam do processo de conversão de energia luminosa em energia química (fotossíntese). Ao passo que as clorofilas ocorrem majoritariamente em organismos vegetais, as bacterioclorofilas são encontradas em organismos bacterianos como as cianobactérias, proteobactérias, dentre outras.¹³

A biossíntese desses compostos, em organismos bacterianos, tem como ponto de partida a Protoporfirina IX (PpIX) (ESQUEMA 6).¹³ Podemos entender que se trata de um precursor estratégico para a produção de clorofilas e bacterioclorofilas, uma vez que várias das funcionalizações encontradas nos produtos finais já estão presentes na Protoporfirina IX, como a presença dos

grupos metil e etil nas posições 2, 3, 7 e 8, o resíduo de propionato na posição 17 e os grupos metil nas posições 12 e 18.

A partir da PpIX, uma sequência de reações enzimáticas leva à produção do clorofilídeo *a*, um composto que servirá como precursor comum para todos os tipos de clorofilas e bacterioclorofilas, produzidas em meio bacteriano (ESQUEMA 6).¹³



ESQUEMA 6: Produção do Clorofilídeo *a* a partir da Protoporfirina IX.

Dentre todos os diferentes tipos de bacterioclorofilas, a bacterioclorofila *a* (BChl-*a*) é a mais abundante (FIGURA 7).¹⁴ A BChl-*a* pode ser obtida a partir de bactérias purpuras por simples extração com acetona/metanol. De forma semelhante ao que ocorre com a clorofila *a*, a presença do íon Mg^{2+} confere um alto grau de fotossensibilidade a este composto e, por esta razão, é comumente removido logo em seguida da extração por tratamento em meio ácido.¹⁴

Na bacterioclorofila *b* (BChl-*b*), sua estrutura se difere da BChl-*a* com relação ao substituinte na posição 8 do anel e pode ser encontrado como principal pigmento em bactérias verdes do tipo *Rhodospseudomonas viridis*.^{15,16}

Bactérias verdes fotossintéticas também são capazes de produzir bacterioclorofilas *c/d/e*, e podem ser utilizadas como fontes para a extração

destes compostos, os quais são separados utilizando cromatografia de alta performance (HPLC).¹⁷ Como podemos observar na FIGURA 7, estes três compostos são, na verdade, misturas nas quais ocorre variação dos grupos ligados ao anel na posição 8 e das cadeias esterificadas na carboxila da posição 17¹.

Uma característica comum a estes três compostos é o fato de que todos eles ocorrem na forma de diastereoisômeros, como sugerido pela não especificação da estereoquímica do grupo hidroxila presente na posição 3² (FIGURA 7). As razões estereoisoméricas de cada um destes compostos varia entre os tipos de organismos que os produzem.¹⁷

No caso da bacterioclorofila *f* (BChl-*f*), é possível notar a grande semelhança com relação a BChl-*e*, a qual se diferencia apenas pela ausência do grupo metil na posição 20 do anel principal (FIGURA 7). Trata-se de um composto que ocorre em pequenas quantidades apenas como intermediário no processo biossintético de produção da BChl-*e* e que, até o presente momento, só foi obtido sinteticamente.¹⁸

Em bactérias do gênero *Heliobacterium*, o principal pigmento encontrado nos centros reacionais captadores de luz é a bacterioclorofila *g* (BChl-*g*). Este composto se assemelha à BChl-*b* principalmente devido à presença do grupo etileno na posição 8 do anel principal (FIGURA 7). Trata-se de um composto bastante fotossensível e que tem como fotoproduto principal a clorofila *a*, obtida pela fotoisomerização da dupla exocíclica na posição 8, gerando o isômero do tipo clorina.^{19,20}

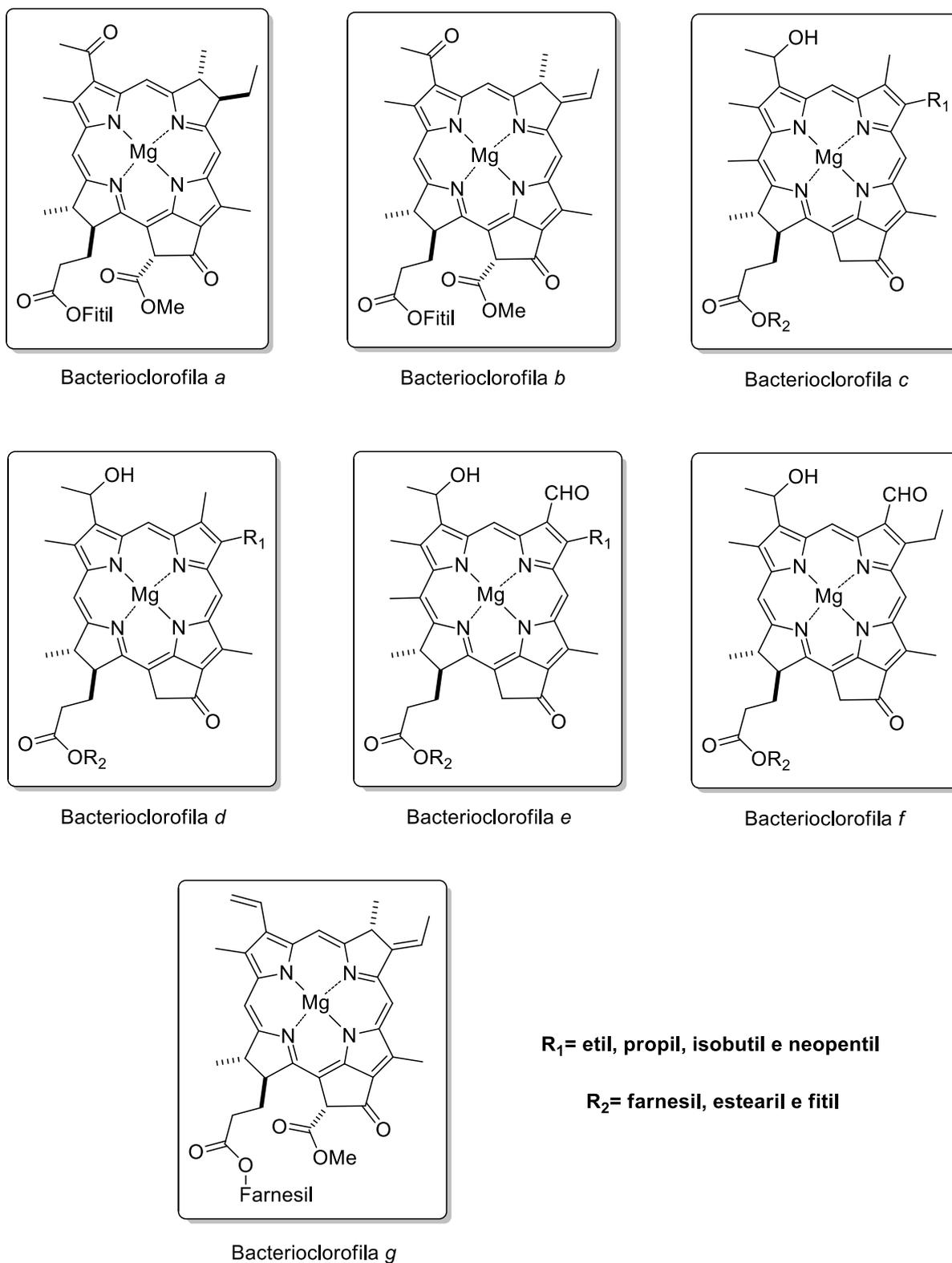
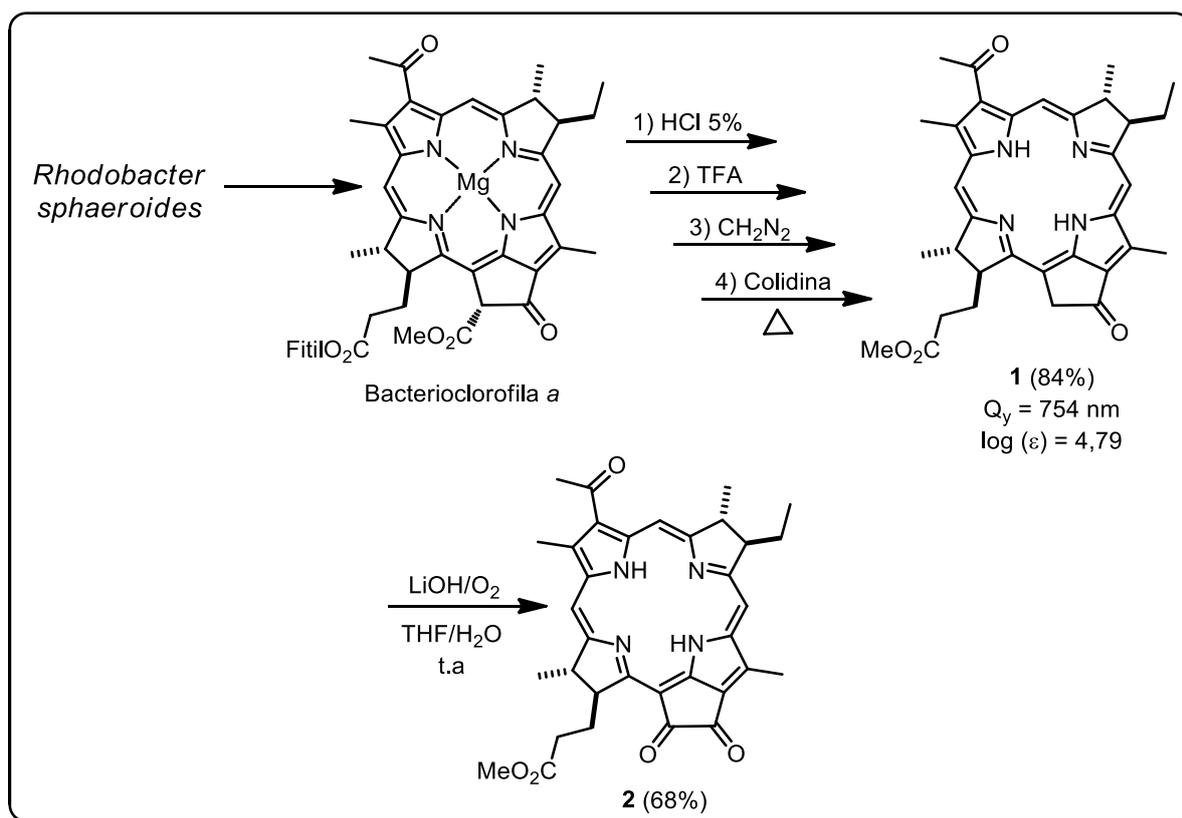


FIGURA 7: Estruturas dos diferentes tipos de bacterioclorofilas.

1.2.2 – Modificações Estruturais

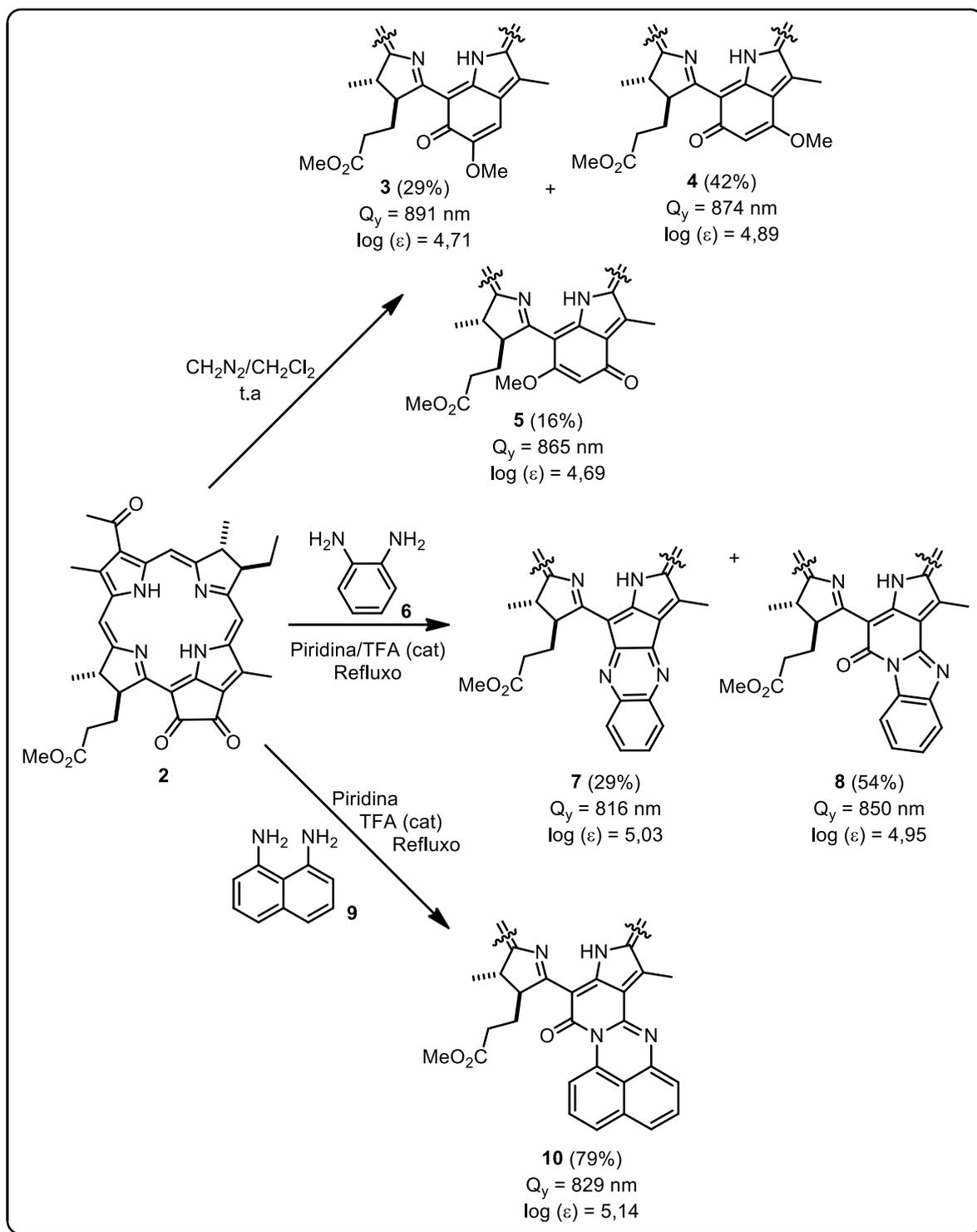
Uma das estratégias sintéticas mais utilizadas na preparação de novos derivados do tipo bacterioclorinas é a modificação estrutural dos pigmentos naturais obtidos a partir de micro-organismos bacterianos, como já mencionado anteriormente. Na maior parte dos casos, as modificações propostas têm como objetivo aumentar a solubilidade desses compostos em água, através da inserção de grupos hidrofílicos, visando sua aplicabilidade como potenciais fármacos para estudos em Terapia Fotodinâmica (PDT). Outra transformação muito comum é a conversão do anel E, para anéis de seis membros com diferentes funções orgânicas, a fim de promover o deslocamento batocrômico das bandas de absorção do composto.

Na natureza, a BChl-a pode ser obtida a partir da bactéria *Rhodobacter sphaeroides* mediante simples extração com acetona/metanol.¹⁴ Este composto apresenta um alto grau de fotossensibilidade devido à presença do íon Mg^{2+} . Por esse motivo, Pandey e colaboradores²¹ reportaram o tratamento do extrato bruto da BChl-a com solução aquosa de HCl 5%, de forma que o produto final do isolamento foi a bacteriofeofitina *a* (ESQUEMA 7). A porção éster contendo o grupo Fitol foi também hidrolisada mediante tratamento com TFA, seguido de CH_2N_2 , levando então ao éster metílico que, após aquecimento em colidina, sofreu uma descarboxilação do éster metílico ligado ao anel exocíclico do macrociclo (ESQUEMA 7). Uma vez obtido, o composto **1** foi tratado com LiOH em THF/ H_2O , rendendo a bacterioclorina **2**.



ESQUEMA 7: Isolamento da bacteriofeofitina *a* e conversão do mesmo no composto **2**.

Estes mesmo autores²¹ demonstraram ainda a síntese de novos derivados de BChl-*a* obtidos através da reação do composto **2** com diazometano e com as diaminas **6** e **9** (ESQUEMA 8). No caso das reações com diazometano os autores relataram a obtenção de uma mistura constituída pelos compostos **3**, **4** e **5**. A expansão do anel E levou a um deslocamento batocrômico da banda Q_y para estes derivados. Os compostos **3**, **4** e **5** apresentaram absorções em 891, 874 e 865 nm, respectivamente. Quando comparados com o composto **1** (754 nm), é possível concluir que se trata de deslocamentos bastante significativos.

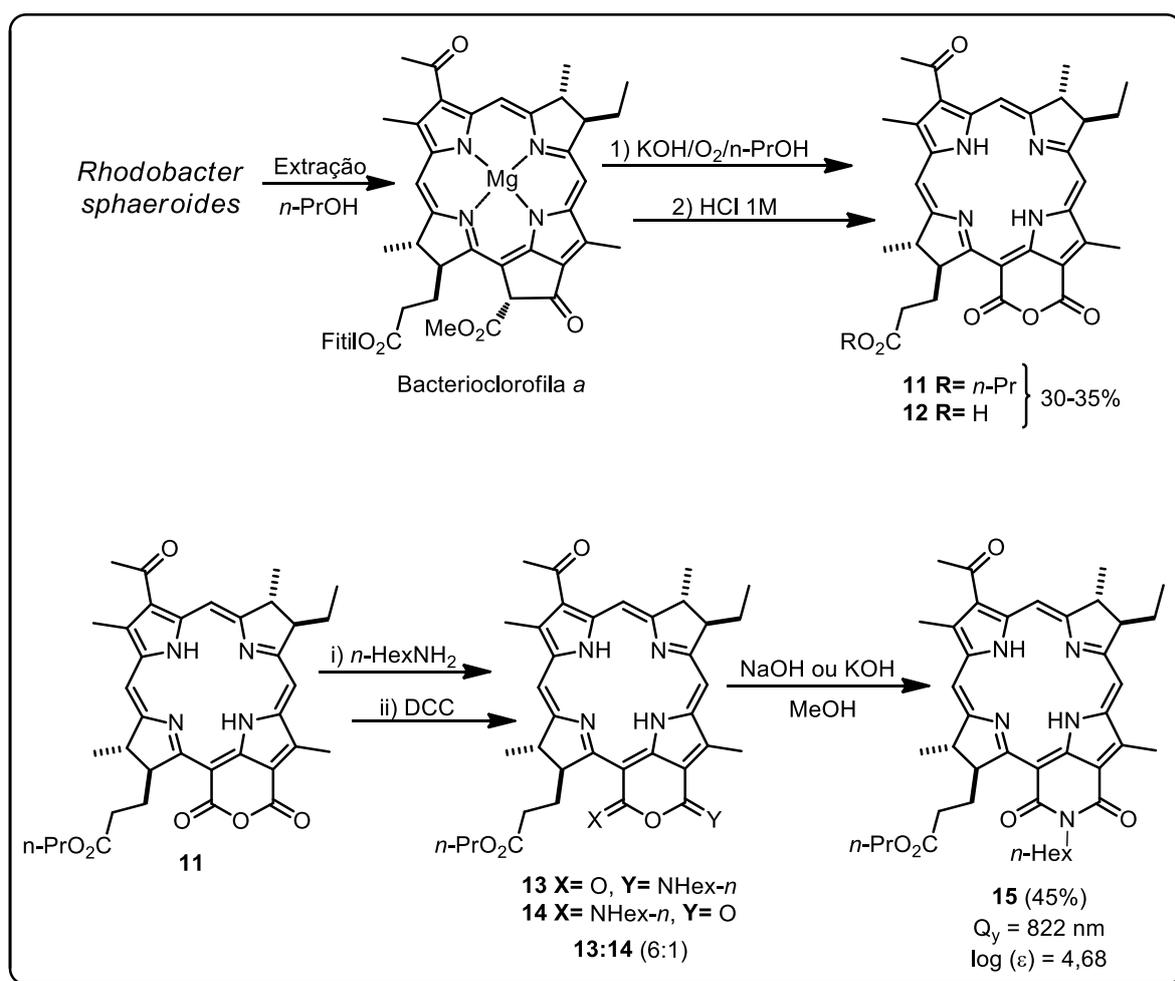


ESQUEMA 8: Modificações estruturais efetuadas em um derivado de BChl-a.

Os compostos **7**, **8** e **10** também apresentaram bandas mais deslocadas para regiões de maior comprimento de onda (816 nm para **7**, 850 nm

para **8** e 829 nm para **10**). Em todos os casos os autores relataram o aumento da intensidade das bandas, fenômeno conhecido como efeito hipercrômico.²¹

Em outro trabalho, os mesmo autores reportaram o isolamento da BChl-*a* de forma semelhante ao que já foi descrito anteriormente, seguido de conversão da mesma (na forma de extrato bruto) nas bacteriopurpurinas **11** e **12** (ESQUEMA 9).²²



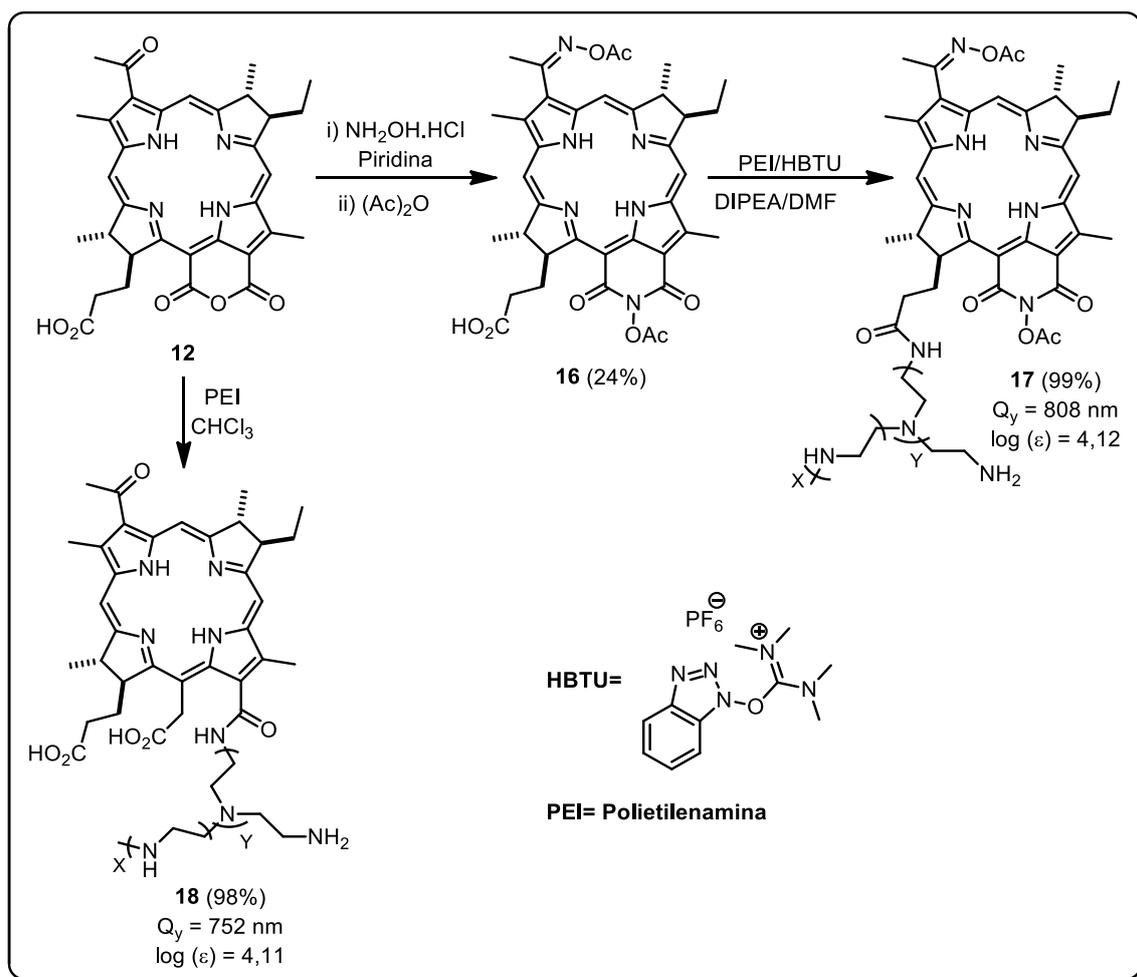
ESQUEMA 9: Obtenção das bacteriopurpurinas **11** e **12** e conversão das mesmas na bacteriopurpurinimida **15**.

O composto **11** foi tratado com *n*-HexNH₂, seguido de *N,N*-diciclohexilcarbodi-imida (DCC), gerando uma mistura composta pelos derivados de isoimida **13** e **14** na proporção de 6:1, respectivamente. Estes

compostos apresentaram absorções em 804 (**13**) e 796 nm (**14**). A mistura foi tratada com solução de NaOH ou KOH em MeOH, levando então à bacteriopurpurinimida **30** em 45% de rendimento, deslocando a banda Q_y para 822 nm (ESQUEMA 9).²²

No trabalho desenvolvido pelo grupo de Sol,¹ os autores relatam o uso de bacterioclorinas e bacteriopurpurinimidas, obtidas a partir da BChl-*a* (da mesma forma como descrito por Pandey²²), como potenciais fotossensibilizadores para uso em PDT. A fim de obter compostos hidrossolúveis com absorções adequadas na região do infravermelho próximo, os autores efetuaram a incorporação de unidades de polietilenamina (PEI) na bacteriopurpurina **12** (ESQUEMA 10). O polímero de PEI foi incorporado de forma covalente, através da condensação de um dos resíduos NH_2 nele presente, com a carboxila presente em **12** ou através de abertura do anel anidrido (ESQUEMA 10).

No caso da abertura do anel anidrido, o composto **12** foi simplesmente reagido com PEI em clorofórmio à temperatura ambiente levando à formação de **18** em rendimento quantitativo, segundo os autores.¹ Para efetuar a incorporação do polímero através do grupo carboxila, o composto **12** teve que ser previamente modificado para evitar a abertura do anel E. O anel anidrido foi então convertido em uma imida, pelo uso de hidroxilamina, seguido de acilação *in situ*, gerando a bacteriopurpurinimida **16**.



ESQUEMA 10: Síntese de derivados hidrossolúveis de BChl-*a*.

Uma vez que o anel do tipo imida é muito mais resistente ao ataque de espécies nucleofílicas, o composto **17** pode ser obtido pela reação de **16** com a PEI, na presença de hexafluorofostato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU).¹ Apesar de ambos os compostos apresentarem boa solubilidade em meio aquoso, a bacteriopurpurinimida **17** foi que a apresentou bandas de absorção mais deslocadas para a região de maior comprimento de onda. Para este composto a banda Q_y apresentou absorção máxima em 808 nm, ao passo que para o composto **18** essa banda se manteve em 752 nm.

De forma geral, estas são as principais estratégias sintéticas utilizadas na preparação de novos fotossensibilizadores a partir de derivados porfirinóides de origem natural.

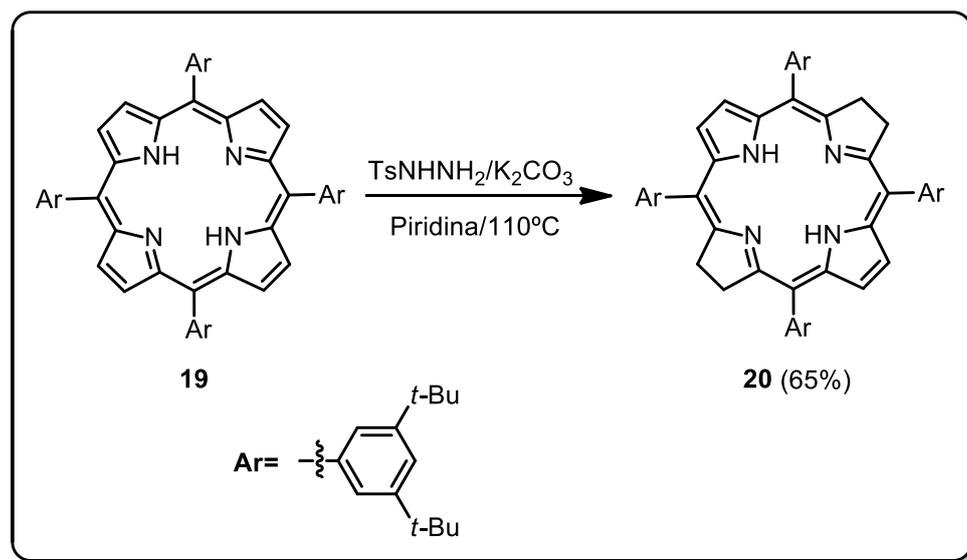
Neste texto estão apresentadas apenas algumas informações gerais sobre bacterioclorinas de origem natural. É importante ressaltar que cada um dos tipos de compostos aqui apresentados (BChl-*a*, BChl-*b*, BChl-*c*...) possuem diversos tipos de subestruturas (por exemplo: BChl-*a_F*, BChl-*a_P*...), cuja denominação varia a partir do tipo de cadeia que se encontra esterificada na carboxila da posição 17³.

1.3 – Síntese e Bacterioclorinas

1.3.1 – Redução de Porfirinas

De uma forma geral a obtenção de novos derivados do tipo bacterioclorina tem como ponto de partida compostos porfirínicos equivalentes. Uma das maneiras mais intuitivas de se obter tais compostos a partir de porfirinas é justamente a redução das duplas periféricas, através da inserção de átomos de hidrogênio.

Ao contrário dos procedimentos gerais de hidrogenação com Pd/C, em porfirinas este tipo de transformação é comumente efetuada utilizando-se reagentes redutores específicos. Utilizando a metodologia desenvolvida por Whitlock,²³ Burn²⁴ e colaboradores reportaram a obtenção da bacterioclorina **35** através da redução da tetra-arilporfirina correspondente **34**, utilizando *p*-toluenossulfonilhidrazida (TsNHNH₂) como agente redutor (ESQUEMA 11).



ESQUEMA 11: Obtenção de bacterioclorinas através da redução de porfirinas.

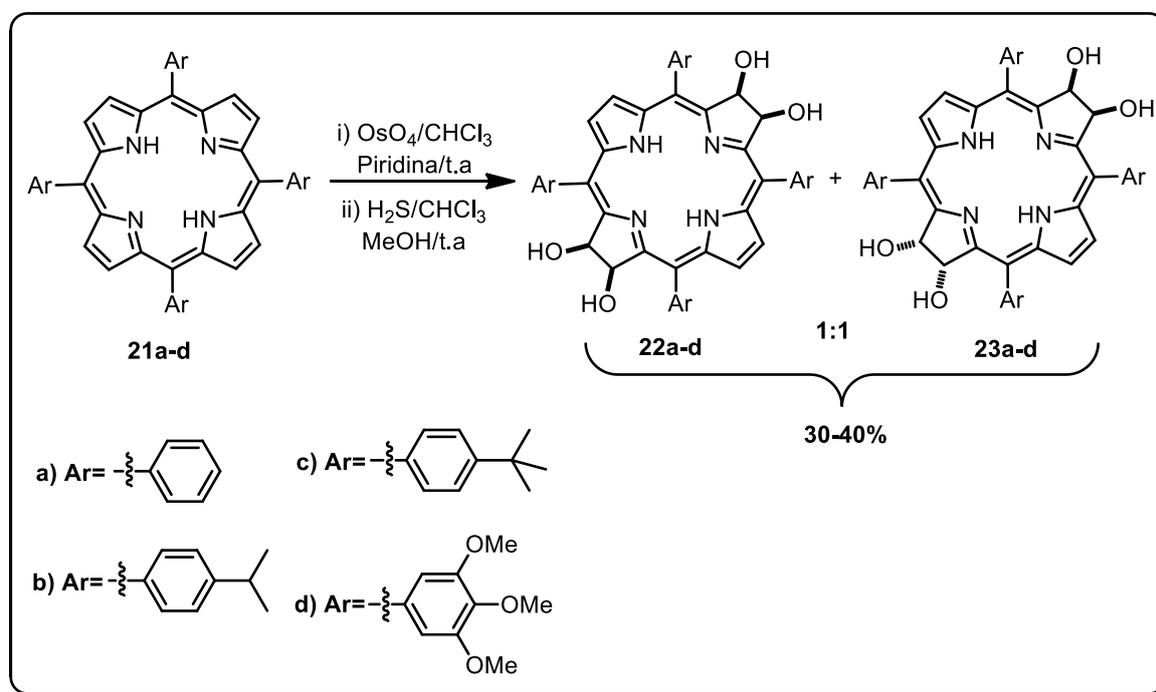
Apesar de simples, esta metodologia trás alguns inconvenientes como: i) formação de produtos de redução parcial do tipo clorinas, ii) formação de subprodutos polirreduzidos, v) extrema dificuldade de separação dos compostos obtidos, iv) o produto de interesse tende a se reoxidar levando aos materiais de partida e a outros produtos.

1.3.2 – Reações de *bis*-Hidroxilação

O uso de reações de *bis*-hidroxilação em porfirinas começou a ser explorado em 1940 por Fischer.²⁵ Ao contrário do que geralmente se vê em reações deste tipo, no caso de porfirinas utilizam-se quantidades equimolares de OsO₄, pois o uso de reagentes de reoxidação *one-pot* do catalisador, como o K₃[Fe(CN)₆], pode promover a oxidação das posições β dos produtos hidroxilados, levando às correspondentes porfirinas hidroxiladas.

Como podemos ver no trabalho publicado pelo grupo de Brückner,²⁶ este tipo de reação leva à formação de misturas de diastereoisômeros *cis* e

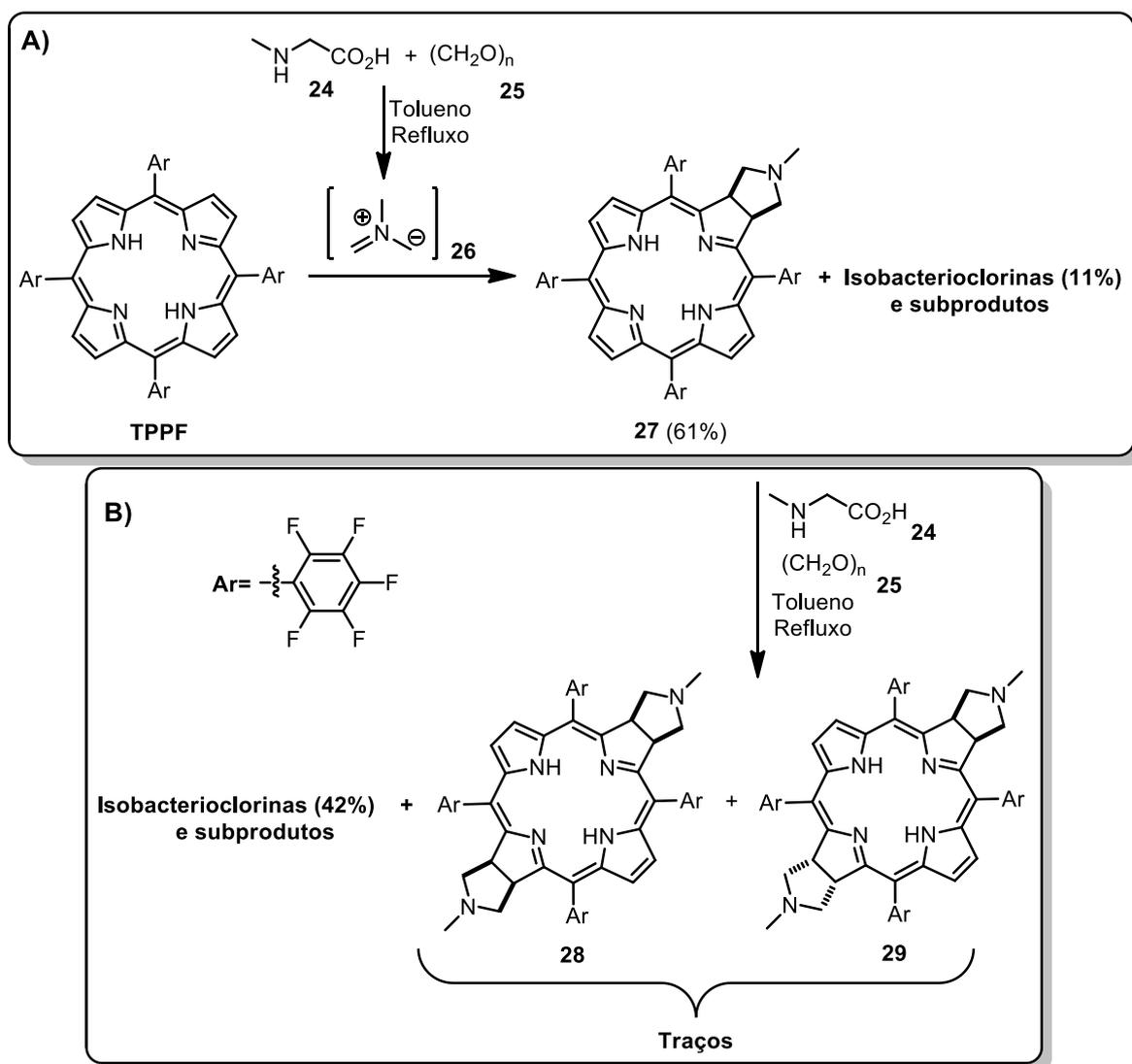
trans, geralmente em proporções 1:1 e em rendimentos moderados (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12: Síntese de tetra-hidroxibacterioclorinas a partir das correspondentes porfirinas, utilizando-se OsO_4 .

1.3.3 – Reações de Cicloadição

Dentre as reações de cicloadição, as reações 1,3-dipolares foram as mais exploradas na obtenção de derivados porfirínicos do tipo clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina. O primeiro relato do uso desta reação em sistemas porfirínicos, foi feito por Cavaleiro²⁷ em 1999. Neste trabalho, os autores reagiram a *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (TPPF) com o ileto de azometino metílico **26**, gerado a partir da *N*-metilglicina (**24**) e *p*-formaldeído (**25**) (ESQUEMA 13).



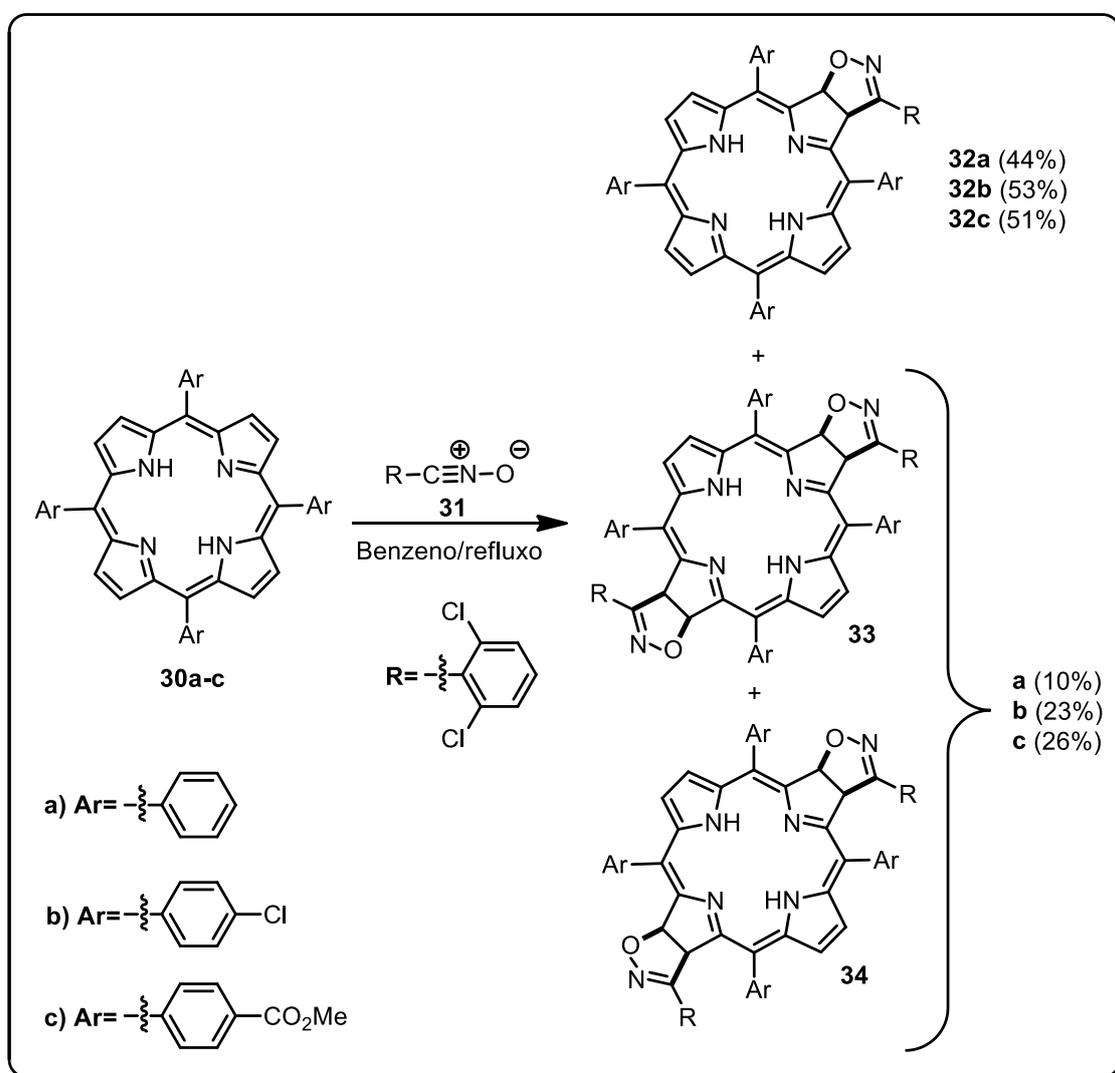
ESQUEMA 13: Síntese de bacterioclorinas através de reações 1,3-dipolares.

Foi relatada a obtenção apenas da clorina **27** e de um par diastereoisomérico de isobacterioclorinas, de tal forma que não foi observada a formação de bacterioclorinas (ESQUEMA 13A). Apenas quando os autores isolaram a clorina **27** e a utilizaram como substrato, frente às mesmas condições reacionais, foi possível observar a formação dos compostos do tipo bacterioclorinas, porém, apenas na forma de traços (ESQUEMA 13B).²⁸

Outro exemplo de bacterioclorinas obtidas através deste tipo de metodologia foi publicado pelo grupo de Zhu.²⁹ Neste caso os autores utilizaram um tipo diferente de dipolo, o óxido de nitrila **25** (ESQUEMA 14). Assim como

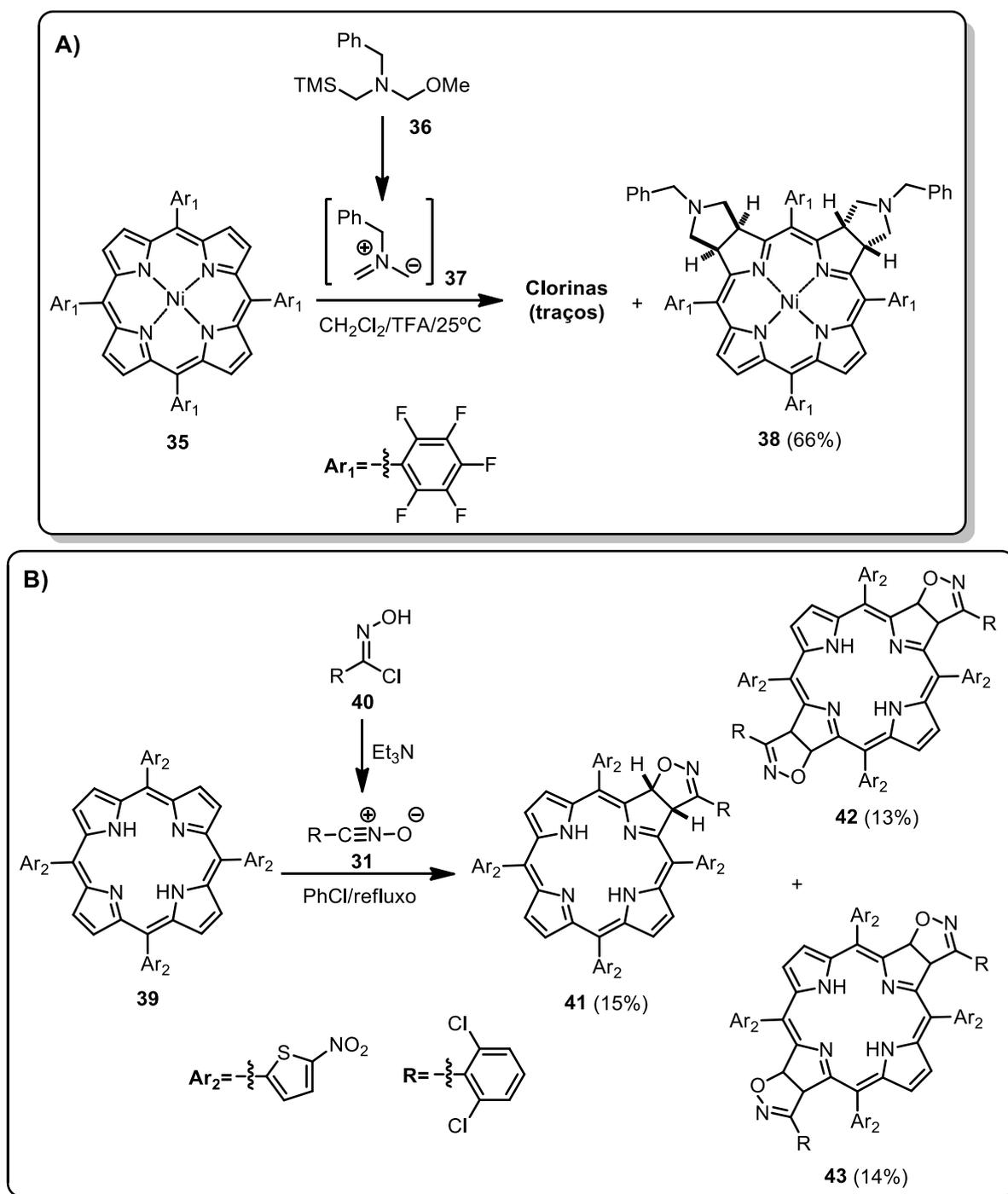
nos trabalhos realizados por Cavaleiro,^{27,28} os autores observaram a formação de misturas de mono e *bis*-adutos. Entretanto, os *bis*-adutos obtidos neste caso foram compostos do tipo bacterioclorinas, e não isobacterioclorinas, como relatado nos estudos de Cavaleiro que utilizou outro tipo de dipolo.^{27,28}

Contudo, apesar de ter sido possível obter esse tipo de composto através de uma metodologia de reações 1,3-dipolares, podemos observar que os rendimentos foram baixos (10-26%), mesmo para porfirinas contendo grupos retiradores de elétrons (ESQUEMA 14).



ESQUEMA 14: Síntese de clorinas e bacterioclorinas através de reações 1,3-dipolares utilizando o óxido de nitrila **31**.

Nosso grupo de pesquisa também realizou alguns estudos acerca de reações 1,3-dipolares envolvendo porfirinas meso-substituídas com grupos pentafluorofenil e α -nitrotienil (ESQUEMA 15). No primeiro caso, a Ni(II)-TPPF **35** foi reagida com o ileto de azometino benzílico **37**, gerado a partir de **36**, obtendo-se como produto principal a isobacterioclorina **38** (ESQUEMA 15A).³⁰

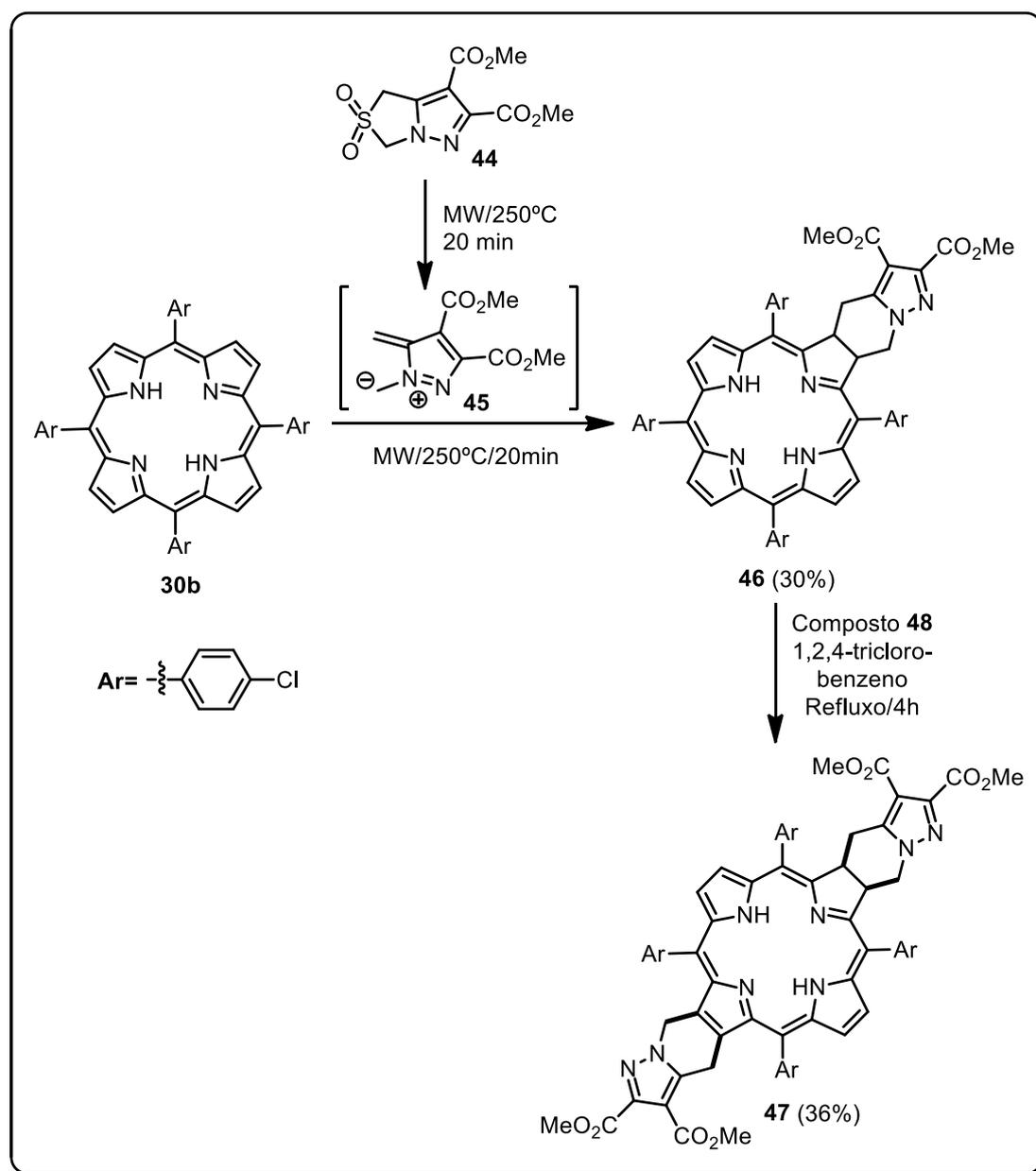


ESQUEMA 15: Síntese de clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas derivadas das porfirinas **35** e **39** mediante reação com os dipolos **37** e **31**, respectivamente.

Em um trabalho posterior, a porfirina **39** foi reagida com o óxido de nitrila **31**, gerado a partir da oxima **40**, levando à uma mistura composta pela

clorina **41** e as bacterioclorinas **42** e **43**, em rendimentos da mesma faixa que aqueles obtidos por Zhu²⁹ (ESQUEMA 15B).³¹

Além de reações 1,3-dipolares, outros tipos de reações de cicloadição já foram utilizados na preparação de bacterioclorinas. O grupo de Pinho e Melo³² publicou um trabalho sobre a síntese de clorinas e bacterioclorinas, através de uma cicloadição do tipo $[8\pi + 2\pi]$. Os autores relataram o uso de um tipo diferente de dipolo. Desta vez, foi utilizado uma espécie 1,7-dipolar de 8 elétrons π (ESQUEMA 16).



ESQUEMA 16: Síntese de bacterioclorinas através de uma ciclo-adição do tipo $[8\pi + 2\pi]$.

O dipolo **45** foi gerado a partir da sulfona **44** mediante aquecimento em micro-ondas por 20 min e reagido com a porfirina **30b**. Como resultado, os autores relataram a obtenção apenas do mono-aduto, a clorina **46**, sem quaisquer traços que indicassem a formação de *bis*-adutos (bacterioclorinas ou isobacterioclorinas) (ESQUEMA 16). De forma similar ao que foi descrito por

Cavaleiro,²⁸ a obtenção da bacterioclorina **47** só foi possível partindo-se da clorina **46**.

Todos os trabalhos mostrados anteriormente corroboram com o modelo proposto por Brückner e colaboradores, onde clorinas (e também porfirinas) que não se encontram complexadas a íons metálicos (base-livre) tendem a fornecer bacterioclorinas, e clorinas complexadas a íons metálicos (metaloclorinas) tendem a produzir isobacterioclorinas.³³ Segundo os autores, dentre os fatores que contribuem para a seletividade deste tipo de reação, podemos citar a presença dos átomos de hidrogênio internos presentes no caso de clorinas do tipo base-livre (FIGURA 8).

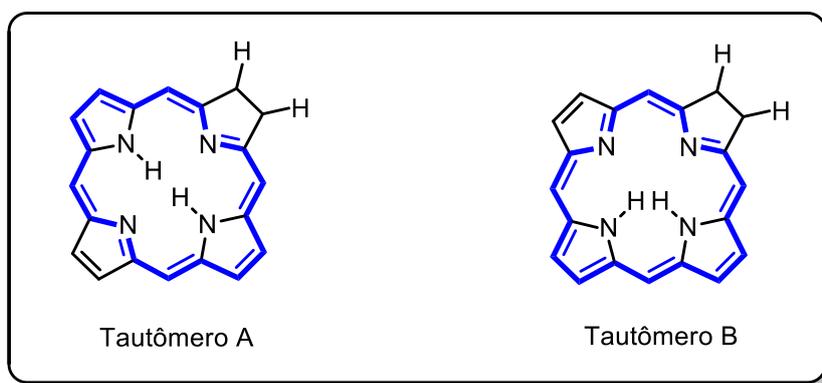


FIGURA 8: Estruturas de ressonância de clorinas do tipo base-livre.

No caso do tautômero A, este é cerca de 34,0 kJ mais estável do que B, devido a uma menor interação estérica entre os hidrogênios internos, fazendo com que a dupla ligação disponível para redução encontre-se localizada no anel pirrólico oposto ao que já se encontra reduzido. No caso de metaloclorinas as interações estéricas entre os hidrogênios internos não existem, fazendo com que as isobacterioclorinas sejam termodinamicamente mais estáveis, segundo os estudos computacionais realizados pelos autores.³³

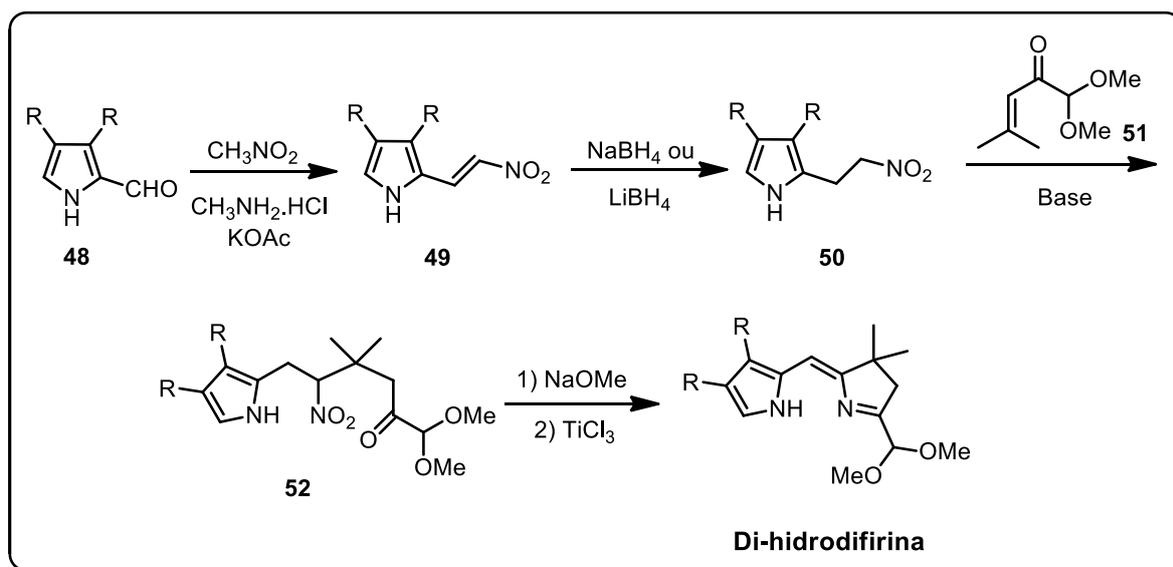
Analisando os exemplos aqui apresentados fica evidente que nem sempre é possível obter bacterioclorinas diretamente a partir de porfirinas. Em

muitos casos é necessário isolar a clorina para depois utiliza-la como substrato frente às mesmas condições reacionais, para que então seja possível obter *bis*-adutos. Mesmo assim, não há garantias de que compostos do tipo bacterioclorinas sejam exclusivamente/preferencialmente formados, em detrimento das isobacterioclorinas. Outro fator que torna esse tipo de abordagem menos atrativa são os rendimentos baixos à moderados. Além do que, frequentemente são obtidas misturas de produtos e subprodutos de difícil separação, o que acarreta uma serie de desvantagens como: rendimentos baixos devido à perdas durante a separação, processos longos e exaustivos, dificuldade com relação à caracterização dos compostos, além de outros.

1.3.4 – Síntese Total de Bacterioclorinas

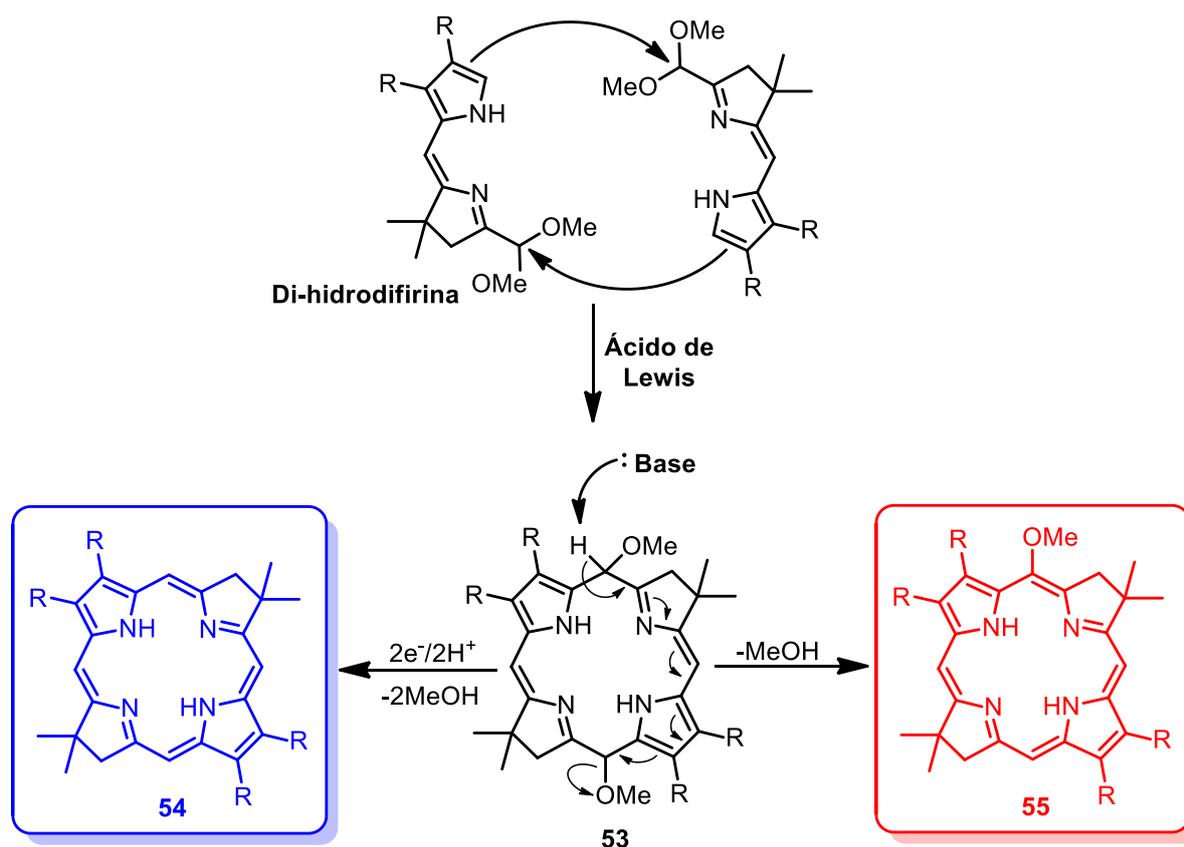
Em 2005, o grupo de Lindsey^{34,35} publicou o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de bacterioclorinas estáveis, e sem a possibilidade de haver formação de clorinas ou isobacterioclorinas durante o processo. Trata-se de uma adaptação da metodologia já existente de síntese de clorinas,^{36,37} desenvolvida pelo mesmo grupo com base no trabalho desenvolvido por Battersby^{38,39} na década de 80.

Esta abordagem faz uso de derivados pirrólicos denominados di-hidroclorinas, os quais podem ser obtidos a partir de pirróis contendo um grupo aldeído na posição α do anel (ESQUEMA 17).



ESQUEMA 17: Síntese de di-hidrodifirinas pelo método de Lindsey.

Basicamente os autores realizaram a conversão do grupo aldeído em um nitroalceno pela reação do tipo Mannich com CH_3NO_2 na presença de $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ e KOAc . Em seguida, foi realizada a redução do nitroalceno, seguida de reação com a cetona **51**, na presença de uma base apropriada. A nitro cetona **52** foi tratada com NaOMe , promovendo a formação do ânion na posição α ao grupo nitro, sendo posteriormente reduzido mediante o uso de TiCl_3 . Durante a redução no grupo nitro ocorre também a ciclização do mesmo com o grupo cetona (ciclização redutiva do tipo McMurry), levando então à di-hidrodifirina de interesse (ESQUEMA 17). A etapa final da síntese consistiu no tratamento da di-hidrodifirina com um ácido de Lewis apropriado, promovendo a hidrólise parcial do grupo acetal, levando à condensação de duas moléculas da di-hidrodifirina (ESQUEMA 18).



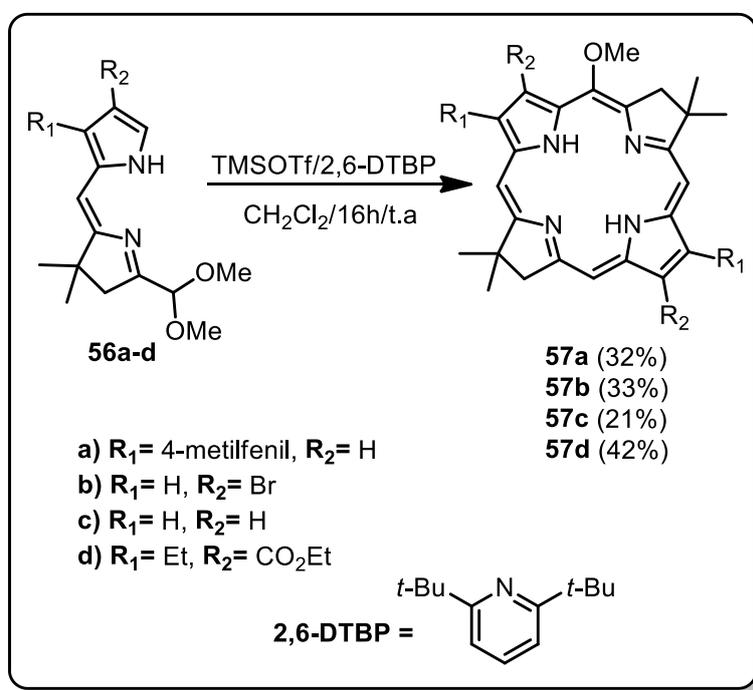
ESQUEMA 18: Síntese de bacterioclorinas pela abordagem de Lindsey.

Na reação entre duas moléculas de di-hidrodifirina, mediada por um ácido de Lewis (ESQUEMA 18), a porção nucleofílica de uma delas (o anel pirrólico) ataca a parte eletrofílica da outra (a função acetal parcialmente hidrolisada). Uma vez formado o sistema cíclico **53**, este pode dar origem a dois tipos de bacterioclorinas diferentes. Uma bacterioclorina do tipo **54** pode ser formada pela redução do intermediário **53** com perda de ambos os grupos metóxi. Na presença de uma base pode ocorrer a abstração do próton vizinho a um dos grupos metóxi, levando à eliminação do outro, obtendo-se assim uma bacterioclorina do tipo **55**.

Como é possível perceber, a presença do grupo dimetil geminal é o que confere estabilidade às bacterioclorinas formadas, pois esses grupos impedem que as posições reduzidas sejam oxidadas, o que levaria às correspondentes clorinas e porfirinas. O fato desta síntese não levar à formação

de clorinas e isobacterioclorinas, como nos exemplos mostrados anteriormente, deve-se à forma orientada que a síntese foi planejada

No ESQUEMA 19 estão representadas algumas das bacterioclorinas sintetizadas pelo grupo de Lindsey³⁵ através desta metodologia. Em alguns casos os autores relataram a obtenção de ambas as bacterioclorinas contendo ou não o grupo metóxi. Entretanto, na maior parte dos estudos realizados pelo grupo, os compostos contendo o grupo metóxi foram obtidos exclusivamente ou em melhor rendimento do que aqueles que não continham este grupo.



ESQUEMA 19: Bacterioclorinas funcionalizadas preparadas pelo grupo de Lindsey.

As principais vantagens da abordagem de Lindsey são: i) grande tolerabilidade de grupos funcionais, permitindo a obtenção de diversos compostos; ii) estabilidade das bacterioclorinas formadas, devido à presença do grupo dimetil geminal; iii) as bacterioclorinas são obtidas como único tipo de produto, sem a possibilidade de formação de clorinas ou isobacterioclorinas. Em muitos casos os rendimentos ainda são baixos ou moderados, mas o fato de se

poder trabalhar de modo direito, ignorando as purificações em algumas etapas e, com um “*scale up*” de dezenas de mmols⁴⁰ são pontos que tornam essa metodologia muito atrativa para a preparação de compostos do tipo bacterioclorinas.

1.4 – Sistemas de Alta Conjugação e suas Principais Vias de Síntese

O termo “compostos de alta conjugação” (ou “conjugação estendida”), normalmente refere-se à estruturas polipirrólicas (duas unidades pirrólicas ou mais), as quais possuem anéis aromáticos fundidos às posições β . A preparação desses tipos de compostos, a partir de seus análogos com menor extensão de conjugação, tem como principal objetivo modular as propriedades fotofísicas dos mesmos. Um dos principais efeitos obtidos ao se efetuar o aumento de conjugação nesses compostos é o deslocamento das bandas do espectro de absorção para maiores comprimentos de onda. Podemos citar também o aumento do rendimento quântico de fluorescência.⁴¹

Tais efeitos são importantes, pois tornam esses compostos bons candidatos aos estudos enquanto fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica, biomarcadores fluorescentes, compostos antena em células solares, dentre outros. Uma descrição mais detalhada sobre o assunto pode ser encontrada na literatura em artigos de revisão ou mesmo trabalhos específicos.^{41,42,43}

Dois bons exemplos são as estruturas já bastante conhecidas dos dipirrometenos de boro e de algumas porfirinas (FIGURA 8). Ao incorporar anéis benzênicos nas posições β dessas moléculas, obtêm-se então compostos de

conjugação estendida, neste caso os dibenzodipirrometenos de boro e as tetrabenzoporfirinas (FIGURA 9).⁴³

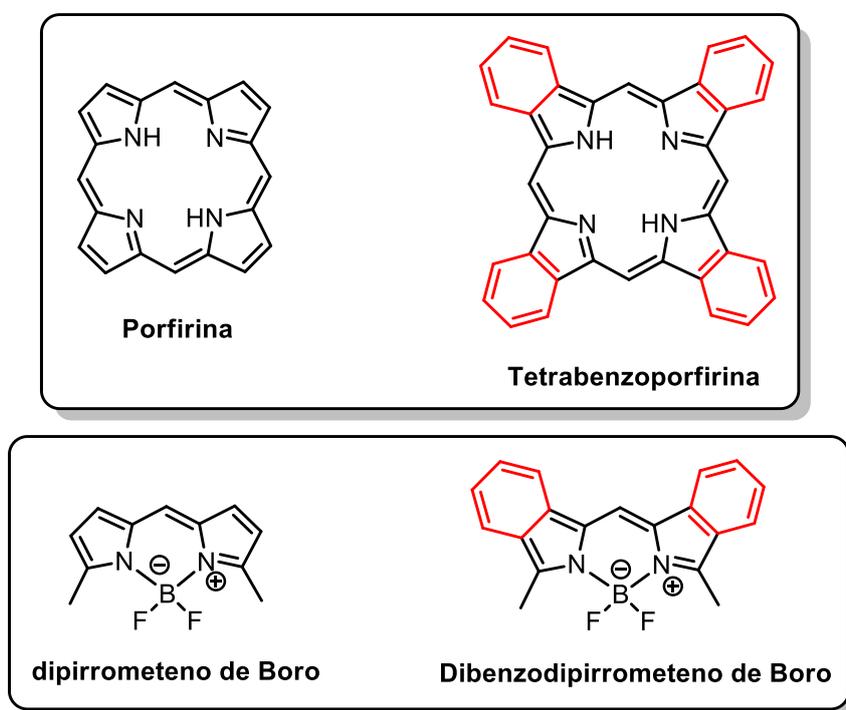


FIGURA 9: Estruturas de dibenzodipirrometenos de boro e de tetrabenzoporfirinas.

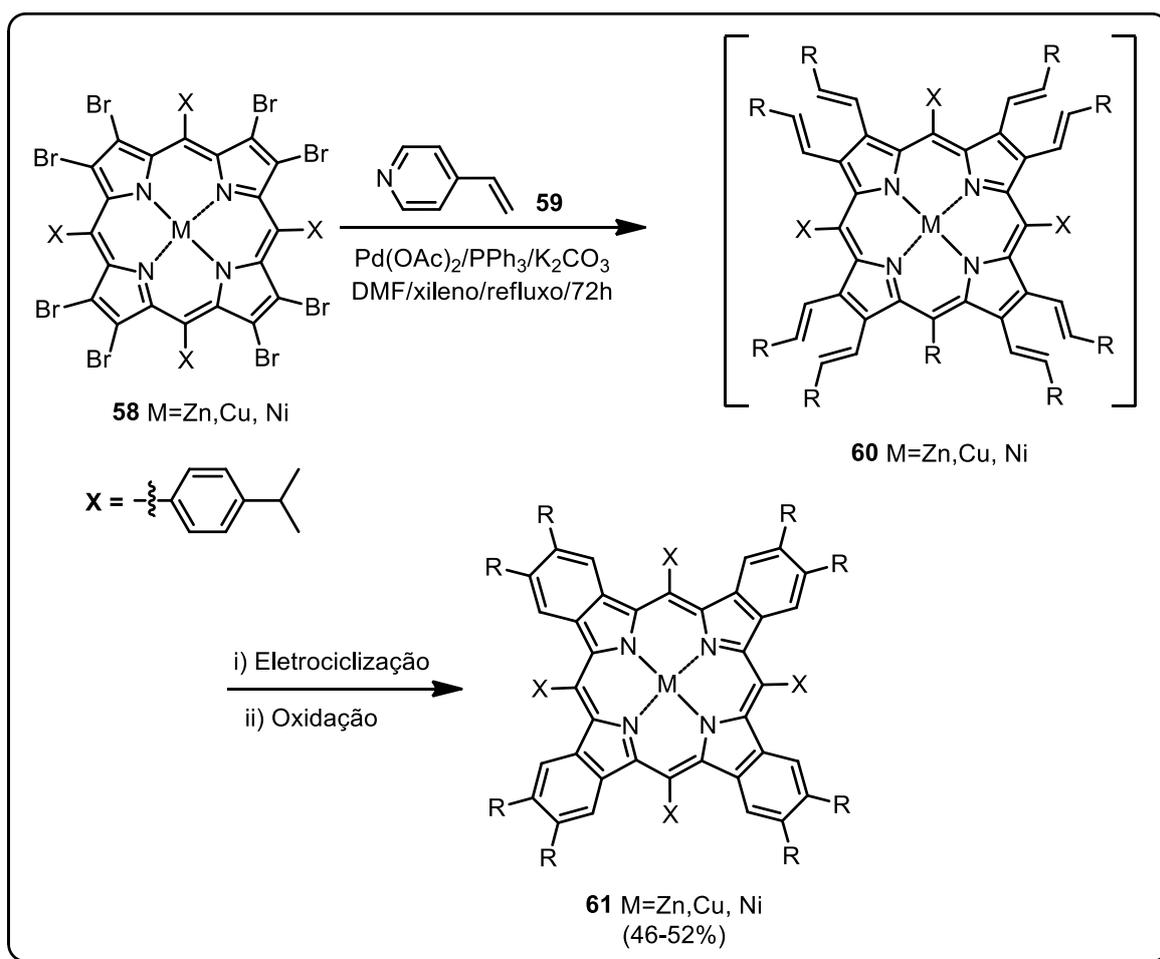
Em boa parte dos casos o anel aromático periférico é obtido após reações de retro Diels-Alder^{43,44} ou de oxidação de cadeias cíclicas saturadas.^{43,42} Em ambos os casos requer-se a preparação de pirróis previamente funcionalizados adequados a estas transformações, envolvendo rotas sintéticas multi-etapas.

Uma abordagem bem mais direta e simples foi utilizada por Jiang e colaboradores⁴⁵ na obtenção da tetrabenzoporfirinas **61a, b, c**. Partindo de uma série de porfirinas previamente bromadas em todas as posições β do anel, os autores realizaram a reação de acoplamento de Heck-Mizoroki com a 4-vinilpiridina (**59**) (ESQUEMA 20). No produto **60**, cada uma das porções periféricas do tipo hexatrieno, recém-formadas, sofre uma reação de eletrociclização seguida de oxidação, gerando os compostos **61a, b, c**. Vale

salientar que se trata de um conjunto de 16 reações (oito acoplamentos, quatro eletrociclicações e quatro oxidações) ocorrendo *one pot*.

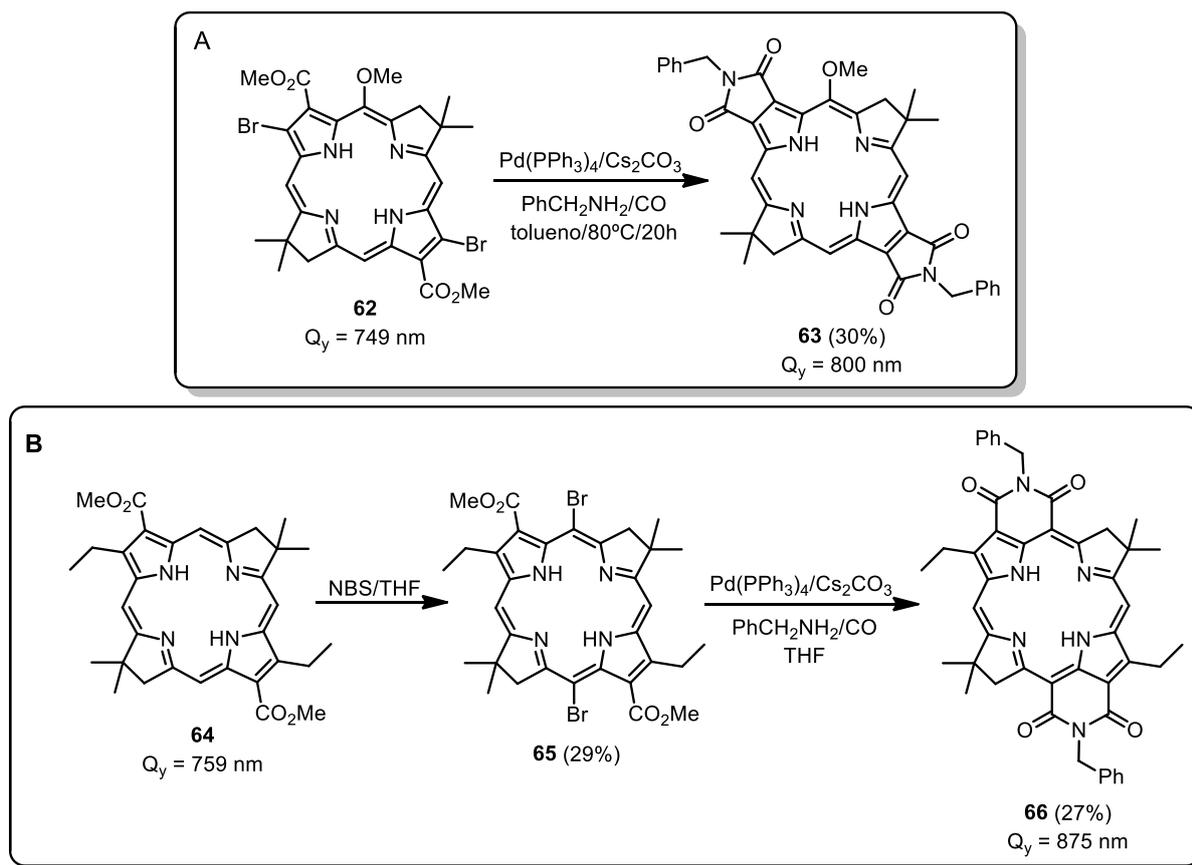
A conversão de porfirinas nos respectivos tetrabenzó-derivados acarreta em deslocamento batocrômico de até 100 nm da banda Soret, a qual passa a localizar-se em torno de 500 nm.⁴⁵ Entretanto, a maior das vantagens decorrente da incorporação dos anéis aromáticos periféricos é a intensificação da última banda Q (650-680 nm), de intensidade bem menor nas porfirinas.

É importante salientar que esta abordagem nunca foi executada num sistema de bacterioclorina, representando um nicho reacional inexplorado de grande interesse para a obtenção de novos derivados de bacterioclorinas contendo anéis aromáticos fundidos às posições β não reduzidas, o que representaria uma nova classe de compostos de conjugação estendida.



ESQUEMA 20: Uso da reação de Heck-Mizoroki seguida de aromatização *one-pot* na síntese de tetrabenzoporfirinas.

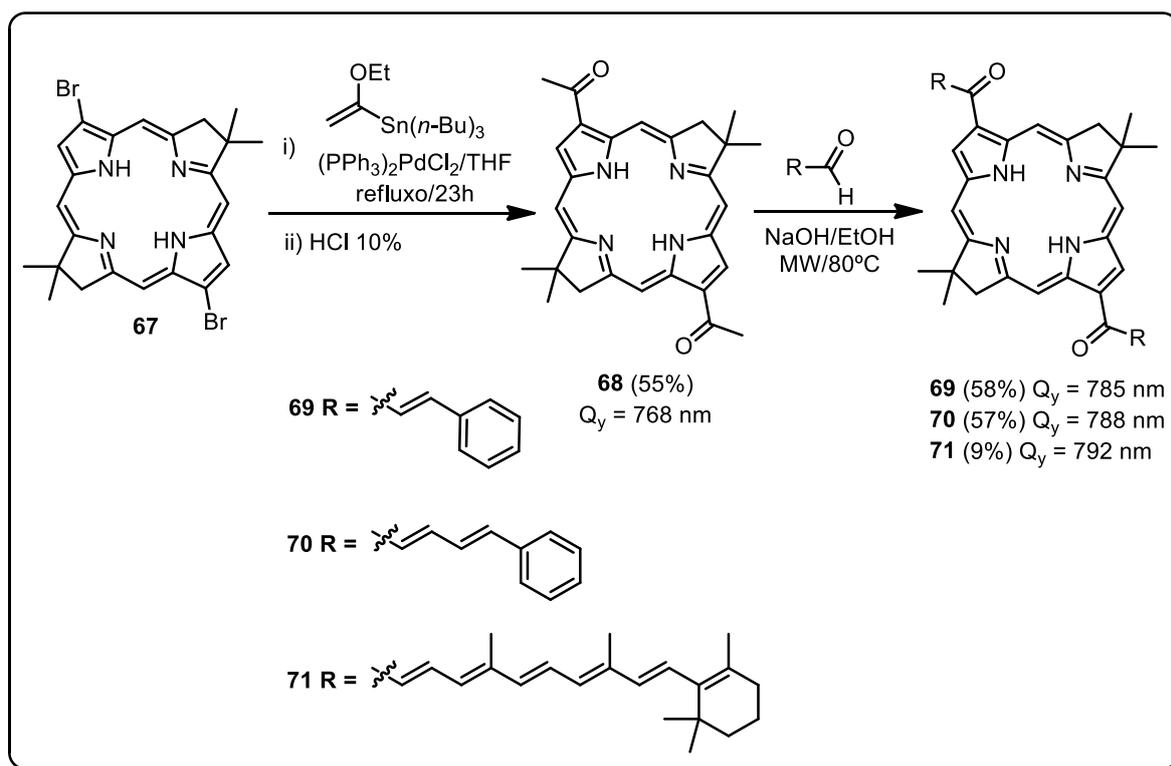
Vairaprakash e colaboradores⁴⁶ relataram a obtenção de bacterioclorinas contendo anéis imida de cinco membros fundidos às posições β , bem como anéis imida de seis membros fundidos entre as posições β e meso (ESQUEMA 21). Em ambos os casos as bacterioclorinas de partida **62** e **64** foram obtidas através da metodologia sintética de Lindsey.^{47,35} As posições dos grupos carbóximetil e brometo é o que determina onde e qual o tamanho do anel que será formado, uma vez que isso ocorre mediante reação destes grupos com CO na presença de catálise Pd e de uma amina primária (ESQUEMA 21).



ESQUEMA 21: Síntese de bacterioclorinas *bis*-imidás (valores de ϵ não encontrados).

Os compostos **63** e **66** apresentaram bandas Q_y em 800 e 875 nm, respectivamente, o que representa deslocamentos batocrômicos de 51 e 116 nm quando comparados com as respectivas bacterioclorinas de partida **62** e **64**.

O grupo de Lindsey⁴⁸ relatou o uso de outra abordagem para o aumento de conjugação em bacterioclorinas, o qual remete à extensão linear da conjugação, através da incorporação de fragmentos orgânicos contendo carbonilas conjugadas, formando bacterioclorinas do tipo chalconas (ESQUEMA 22). A diacetilbacterioclorina **68** foi preparada a partir do precursor dibromado **67**, o qual já havia sido relatado pelo mesmo grupo em trabalhos anteriores.¹⁰ O composto **68** foi reagido com diferentes aldeídos conjugados em condições de micro-ondas na presença de NaOH em EtOH, levando a obtenção dos compostos **69-71** (ESQUEMA 22).⁴⁸



ESQUEMA 22: Síntese de bacterioclorinas do tipo chalconas (valores de ϵ não encontrados).

No caso das bacterioclorinas do tipo chalconas, o deslocamento batocrômico observado foi bem menos significativo do que para a incorporação dos anéis imida. Os compostos **69**, **70** e **71** apresentaram bandas Q_y em 785, 788 e 792 nm, respectivamente. Estes valores correspondem a deslocamentos de 17, 20 e 24 nm, quando comparados com a bacterioclorina precursora **68**. Era de se esperar que o composto **71** apresentasse valores de deslocamento bastante pronunciados quando comparado a **69** e **70**. Provavelmente, a presença do grupo carbonila faz com que a conjugação entre o núcleo bacterioclorínico e o fragmento recém-incorporado seja pouco eficiente.

É importante mencionar que estes não são os únicos trabalhos acerca de modificações estruturais de bacterioclorinas visando o deslocamento batocrômico das bandas de absorção (com ênfase na banda Q_y) através da extensão da conjugação do sistema. Outros trabalhos envolvendo reações de

Sonogashira⁴⁹ e síntese de *dyads*⁵⁰ têm levado à obtenção de novos compostos com propriedades bastante interessantes.

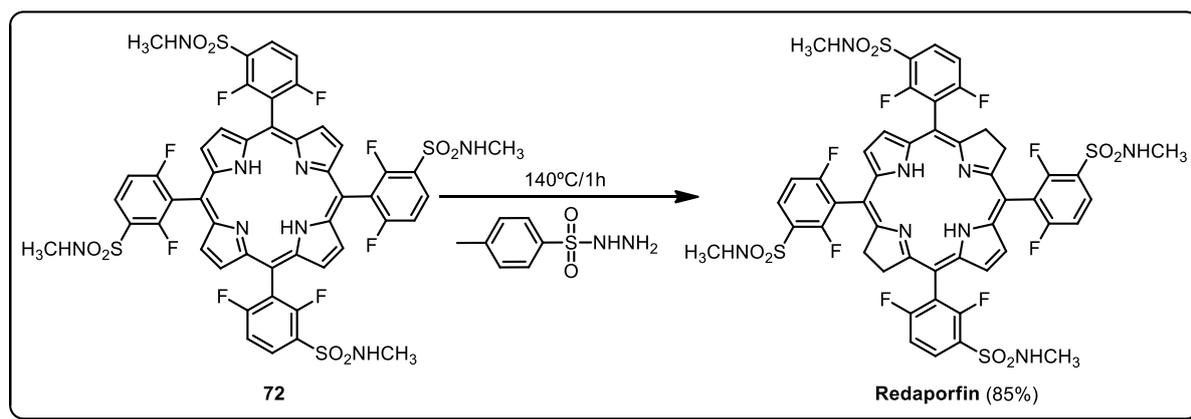
1.5 – Exemplos de Aplicações

1.5.1 – Terapia Fotodinâmica

Dentre as aplicações encontradas para estes compostos, a Terapia Fotodinâmica (PDT) destaca-se como sendo a mais explorada. Esta terapia baseia-se na utilização de uma droga (fotossensibilizador), a qual é excitada por irradiação com uma fonte de luz apropriada, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS) responsáveis pela destruição dos tecidos doentes.⁶

As bacterioclorinas são candidatos atrativos ao uso como fotossensibilizadores devido a suas absorções intensas na região do infravermelho próximo (NIR), o que permite que elas sejam excitadas utilizando fontes de luz de comprimento de onda elevados, as quais apresentam maior penetrabilidade nos tecidos, permitindo tratar lesões mais profundas de maneira mais eficiente.

O exemplo mais recente do uso de bacterioclorinas em estudos de PDT refere-se ao composto denominado de Redaporfin, desenvolvido pelo grupo de Arnaut^{51,52} da universidade de Coimbra, Portugal. Trata-se de uma bacterioclorina na qual as posições *meso* contem anéis benzênicos funcionalizados com átomos de flúor e grupos sulfonamida (ESQUEMA 23). Surpreendentemente, a síntese do composto Redaporfin foi realizada com eficiência partindo-se da porfirina correspondente, mediante redução sem solvente com *p*-toulenoossulfonilhidrazida, obtendo-se o composto de interesse em 85% (ESQUEMA 23).⁵¹



ESQUEMA 23: Preparação do Redaporfin.

Os autores relataram os resultados de testes *in vivo* com ratos, nos quais foram implantados tumores subcutâneos do tipo S91.⁵¹ Foi feita a administração intravenosa de 2 mg/kg do fotossensibilizador Redaporfin e, após uma única irradiação com laser em 750 nm, houve o desaparecimento completo dos tumores nos dias seguintes à irradiação. Também foi observado um retardo médio de crescimento do tumor de 50 dias, com relação ao controle utilizado, o que pode ser considerado como bastante satisfatório. Em outro trabalho o mesmo grupo publicou um tratamento de ratos implantados com células cancerígenas do tipo CT26,⁵² considerada uma das mais resistentes ao tratamento por PDT. Neste caso houve uma taxa de cura de 86% com uma taxa de reincidência muito baixa após nova exposição dos animais curados ao mesmo tipo de células cancerígenas.

Atualmente o Redaporfin se encontra em fases de teste clínicos 1 e 2 com pacientes de câncer de cabeça e pescoço em hospitais portugueses. Tais testes têm sido liderados pela empresa Luzitin AS, criada, em parte, pelos próprios criadores do Redaporfin, justamente com o propósito de liderar os testes com esta molécula. Acredita-se que dentro de três ou quatro anos o Redaporfin estará disponível comercialmente como o primeiro fármaco do tipo bacterioclorina para tratamentos de câncer por PDT. Até o presente momento, a

maior parte dos fármacos disponíveis para tratamento por PDT consistem em compostos do tipo porfirina (Photofrin[®]) e clorina (Foscan[®], Visudine[®]).⁶

Outro exemplo importante a ser destacado remete à cianobacterioclorinas preparadas pelo grupo de Lindsey,⁵³ contendo, ou não, átomos metálicos coordenados (FIGURA 10).

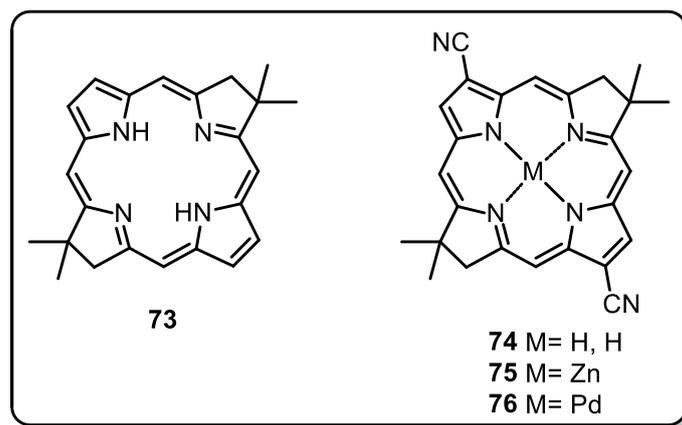


FIGURA 10: Estruturas dos compostos das bacterioclorinas estudadas no tratamento *in vitro* de células do tipo HeLa.

Hamblin⁵⁴ e colaboradores testaram a atividade fotodinâmica destes compostos *in vitro* em células do tipo HeLa de câncer cervical. Estes autores estudaram a diluição desses compostos em solventes orgânicos (*N,N*-dimetilaetamina e THF) na presença de sêrum bovino, bem como em meio micelar. De forma geral foi relatado que o encapsulamento das bacterioclorinas em micelas levou a diminuição da agregação e aumento da atividade fotodinâmica (diminuição do LD₅₀) dos compostos em até dez vezes, comparado com os resultados observados para simples diluição. Comparando os resultados obtidos para os compostos **74-76** com aqueles obtidos para o composto **73**, os autores também concluíram que a incorporação de grupo ciano se mostrou uma estratégia eficiente para aumentar a atividade fotodinâmica dos fotossensibilizadores levando a um aumento da atividade fotodinâmica.

Além dos exemplos citados aqui, derivados de bacterioclorofila *a*, bem como outras bacterioclorinas sintéticas tem sido alvo de estudos como fotossensibilizadores para PDT e podem ser mais extensamente revisados na literatura citada.^{55,56}

1.5.2 – Células Solares

Outro campo da ciência do qual as bacterioclorinas tem sido alvo de estudos é na confecção de células solares sensibilizadas por corantes. Uma das principais características das bacterioclorinas é que elas possuem um espectro de absorção bem amplo, o qual se estende desde o início do visível até o infravermelho próximo, permitindo um melhor aproveitamento da radiação solar.

O grupo de Sasaki⁵⁷ publicou alguns resultados de um estudo feito com derivados de bacterioclorofila (FIGURA 11). Dentre os compostos estudados, o composto **77** foi o que se mostrou mais eficiente, pois apresentou um valor de η (coeficiente de eficiência de conversão de energia solar para energia elétrica) igual a 6,6%, ao passo que o valor máximo obtido para o derivado **78** foi de 3,9%.

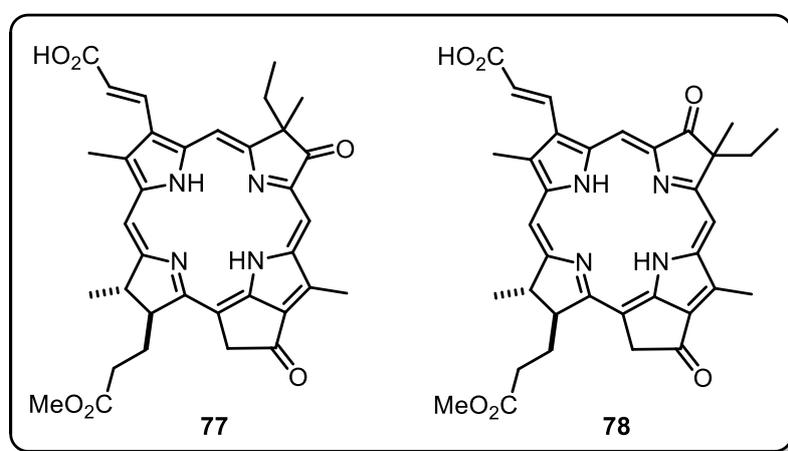


FIGURA 11: Estruturas dos compostos **77** e **78**.

Outros trabalhos envolvendo diferentes derivados de bacterioclorofilas e bacterioclorinas sintéticas também reportaram resultados semelhantes de η para estas moléculas.^{58,59}

1.6 – Considerações Gerais

Como pôde ser visto os compostos do tipo bacterioclorinas apresentam elevado grau de interesse enquanto fotossensibilizadores e, principalmente, ainda possuem algumas limitações de acesso sintético por quaisquer que sejam as abordagens já desenvolvidas. A abordagem de Lindsey é, sem duvidas, a mais divergente (DOS – *diversity oriented synthesis*) do ponto de vista sintético possibilitando gerar inúmeros compostos a partir de *templates* muito estáveis e funcionalizáveis. Desta forma, neste trabalho procuraremos explorar alguns destes aspectos e acessos a novas estruturas hipotéticas e de alta conjugação, visto que a química e a fotofísica de novas moléculas com este perfil podem render propriedades relevantes e de grande interesse não somente em medicina mas, principalmente, no ramo da fotocatalise, tema em atual e crescente exploração.

OBJETIVOS

2 – Objetivos

Este trabalho tem como parte de seus objetivos a preparação de uma estrutura inédita do tipo bacterioclorina, adaptando-se a metodologia desenvolvida pelo grupo de Lindsey. Tal composto deverá conter quatro átomos de bromo nas posições β não reduzidas, permitindo a inserção de um maior número de substituintes na região periférica do anel.

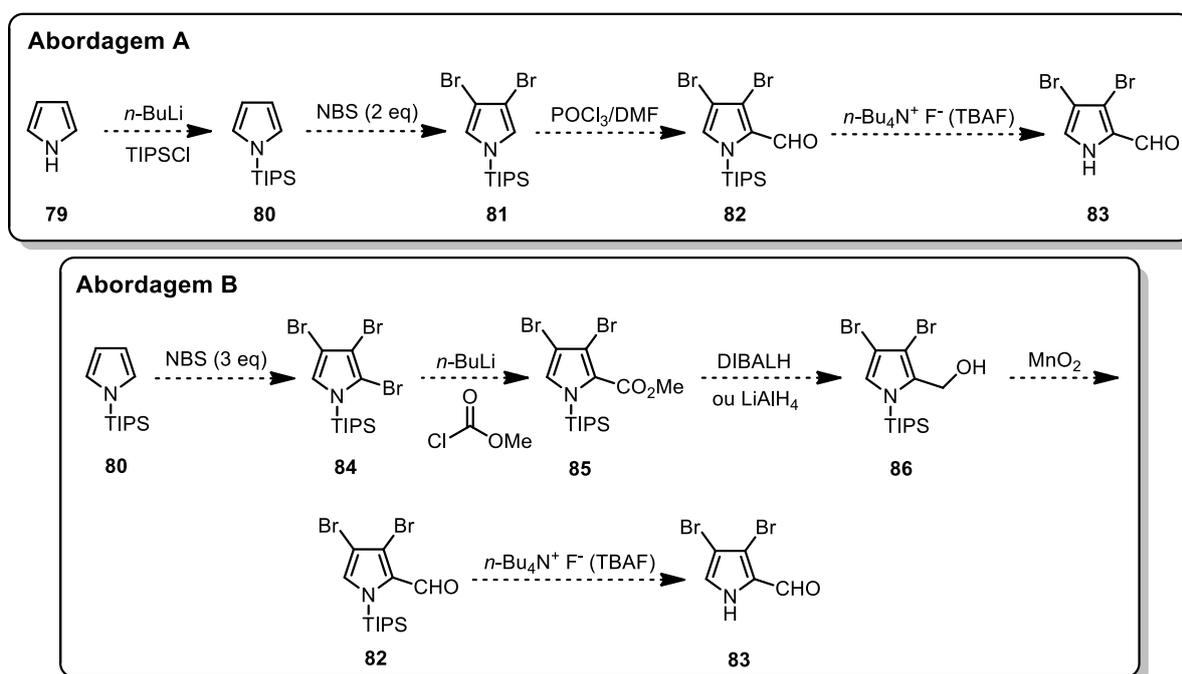
A possibilidade de introduzir um número maior de substituintes ao anel bacterioclorínico deverá permitir a modulação das propriedades fotofísicas dos compostos obtidos, visando à obtenção de compostos com absorções na região do infravermelho próximo.

Como já foi mencionado anteriormente, as reações de acoplamento organometálico podem ser utilizadas como uma excelente ferramenta na obtenção de derivados porfirínicos com anéis aromáticos fundidos às posições β . Diante disto, pretendemos investir esforços na aplicação de tal abordagem em sistemas de bacterioclorinas, a fim de obter compostos de conjugação estendida com absorções na região de 800 nm.

PLANO DE PESQUISA

3 – Plano de Pesquisa

O plano de pesquisa inicialmente elaborado tinha como ponto de partida a síntese do pirrol **83** como principal bloco construtor a ser utilizado na síntese da bacterioclorina tetrabromada **91**. Para tanto, sugerimos a preparação de **83** por duas abordagens diferentes (A e B), partindo ambas do pirrol **79** (ESQUEMA 24).



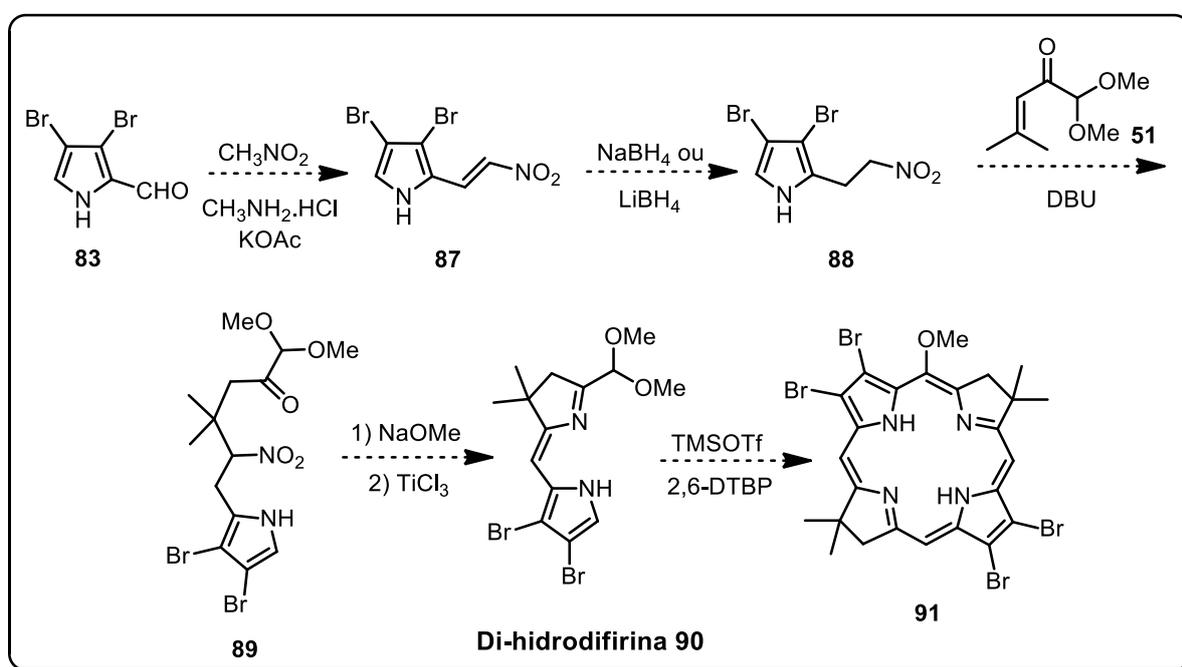
ESQUEMA 24: Abordagens propostas para sintetizar o pirrol **83**.

Na primeira abordagem partiríamos do pirrol **79**, ao qual seria incorporado o grupo tri-isopropilsilil (TIPS) e, em seguida, realizada a bromação seletiva das posições β pirrólicas (ESQUEMA 24). Uma vez obtido, o composto **81** seria submetido à reação de formilação de Vilsmeier-Haack, levando então ao composto **82** o qual, mediante tratamento com TBAF, forneceria o pirrol de interesse (composto **83**).

Na segunda abordagem foi proposta a síntese de **84** (obtido a partir de **79** da mesma forma que está descrito na primeira abordagem), o qual é

bromado, não somente nas posições β , como também em uma das posições α do anel aromático (ESQUEMA 24). Uma vez obtido o composto **84**, seria feita a litiação seletiva do grupo brometo da posição α pirrólica, seguida de carbometoxilação, levando assim ao pirrol **85**. A porção éster deste composto poderia ser reduzida, levando ao álcool correspondente, o qual poderia ser convertido no correspondente aldeído, mediante tratamento com um agente oxidante brando, como por exemplo, o MnO_2 . Por fim, a remoção do grupo de silício levaria ao composto **83**.

Tendo em mãos o pirrol **83**, a função aldeído deste composto poderia ser convertida no nitroalceno correspondente, o qual seria reduzido, gerando então o pirrol **88** (ESQUEMA 25). Ao ser tratado com uma base fraca, o composto **88** se torna apto a realizar uma adição 1,4 na cetona **51**, produzindo então o composto **89**.



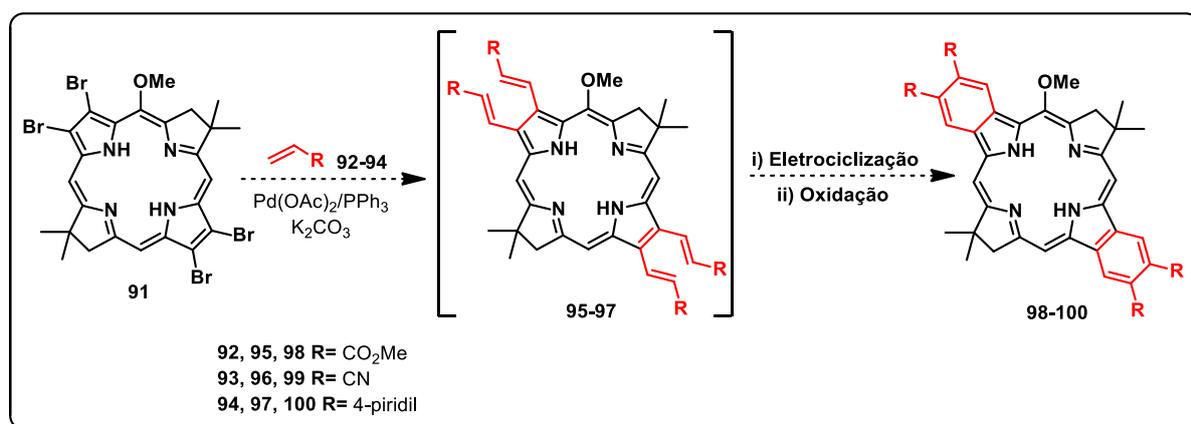
ESQUEMA 25: Síntese da bacterioclorina **91** a partir do pirrol **83**.

A partir do composto **89** seria possível efetuar uma reação de ciclização redutiva entre a função nitro e cetona, obtendo-se assim a di-

hidrodifirina **90**. O composto **90** serviria como precursor direto da bacterioclorina **91**, a qual poderia ser obtida após tratar o composto **90** com TMSOTf e 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2,6-DTBP) (ESQUEMA 25).

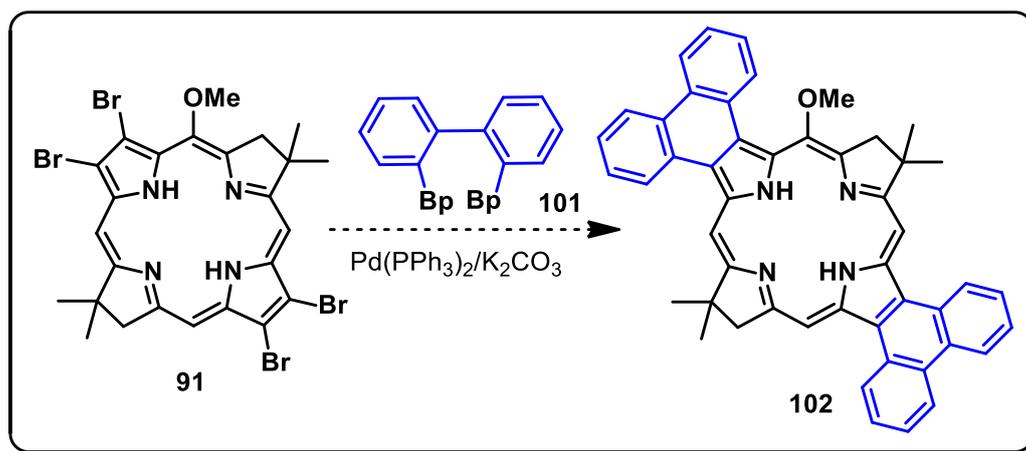
Além da síntese da nova bacterioclorina **91**, foram propostas duas abordagens envolvendo as reações de acoplamento cruzado de Heck e Suzuki (ESQUEMAS 26 e 27), visando obter novos compostos de conjugação estendida.

No caso da abordagem envolvendo a reação de Heck, propôs-se realizar o acoplamento de diferentes olefinas com a bacterioclorina **91**, a fim de que os produtos formados pudessem ser convertidos nos compostos **98-100**, contendo anéis aromáticos fundidos às posições periféricas não reduzidas do sistema bacterioclorina (ESQUEMA 26).



ESQUEMA 26: Abordagem para a síntese de dibenzobacterioclorinas, fazendo uso da reação de Heck.

A abordagem envolvendo a reação de Suzuki faria uso da *bis*-fenilborana **101**, levando assim ao composto **102**, contendo porções do tipo fenantreno fundidas às posições não reduzidas do anel principal (ESQUEMA 27).



ESQUEMA 27: Abordagem para a síntese de difenantroclorinas, fazendo uso da reação de Suzuki.

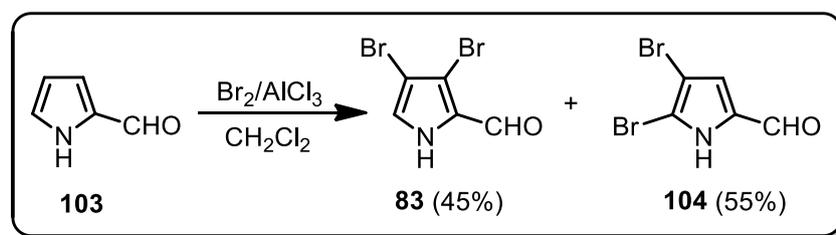
RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 – Resultados e Discussão

4.1 – Síntese do Pirrol **83**

4.1.1 – Método Encontrado na Literatura

Em 1971 o grupo de Roques⁶⁰ relatou a obtenção do pirrol **83** mediante tratamento do pirrol **103** com Br₂ na presença de excesso de AlCl₃. De acordo com os autores, o pirrol **83** foi obtido juntamente com seu regioisômero, o composto **104**, na proporção de aproximadamente 1:1 (ESQUEMA 28).⁶⁰



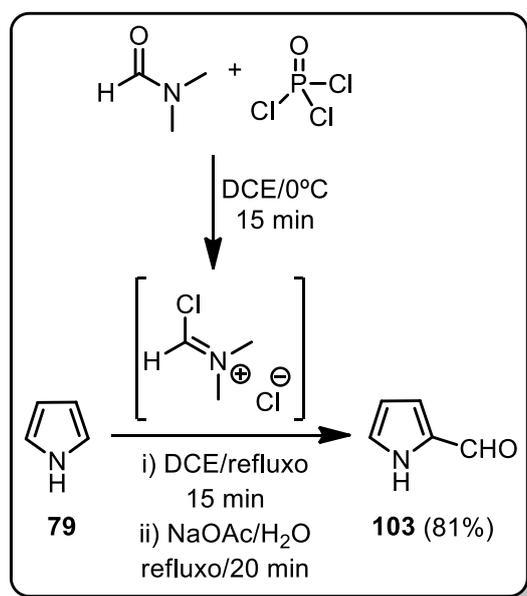
ESQUEMA 28: Obtenção do pirrol **83**, descrita por Roques.

Apesar desta abordagem envolver um numero bem menor do etapas do que aquelas propostas por nós, ela sofre de algumas desvantagens relatadas pelos autores como: i) o pirrol **83** é obtido na forma de produto minoritário devido a sua cinética de formação ser mais lenta que a do composto **104**, ii) ambos os compostos possuem valores praticamente idênticos de R_f, tornando inviável sua separação por métodos convencionais de cromatografia. Neste caso os próprios autores relatam uma separação por CG preparativa.

Apesar disso, decidimos testar o método de Roques com o intuito de avaliar a possibilidade de contornar as inviabilidades descritas pelos autores.

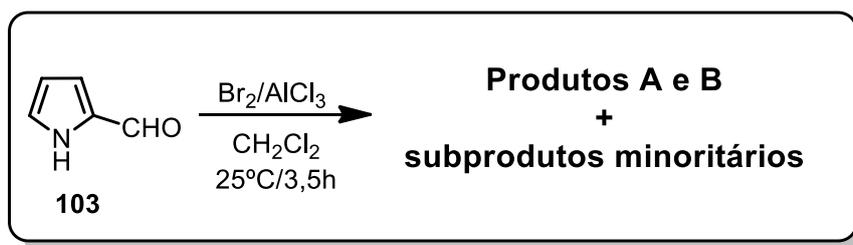
O pirrol **103** foi preparado a partir de **79** pela formilação de Vilsmeier-Haack. O reagente de Vilsmeier foi preparado mediante reação entre

DMF anidro e POCl_3 recém destilado a 0°C . O reagente foi diluído em 1,2-dicloroetano (DCE) anidro e utilizado dessa forma. Foi preparada uma solução do composto **79**, também em DCE anidro a 0°C , na qual foi adicionado o reagente de Vilsmeier recém-preparado (ESQUEMA 29).^{61,62} A mistura foi levada ao refluxo por 15 min. Adicionou-se uma solução de NaOAc (excesso) e manteve-se o refluxo por mais 20 min. O pirrol **103** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica em 81% de rendimento (ESQUEMA 29).



ESQUEMA 29: Preparação do pirrol **103**.

Seguindo o procedimento de Roques, o pirrol **103** foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidro a 0°C e adicionou-se 2,1 eq. de AlCl_3 . Após cerca de 20 min foram adicionados 2,1 equiv. de Br_2 , gota a gota. A mistura foi agitada a aproximadamente 25°C em atmosfera de argônio e monitorada por TLC. Após 1h, verificou-se que não havia mais material de partida e notou-se a presença de uma mistura de dois produtos parcialmente sobrepostos. Após 3,5h o perfil reacional se manteve o mesmo. A reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30: Tentativa de obtenção do composto **83** a partir de **103**.

Após a extração, o produto bruto foi analisado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) e o cromatograma obtido mostrou a presença de dois produtos majoritários, exatamente como foi observado na análise por TLC (FIGURA 12).

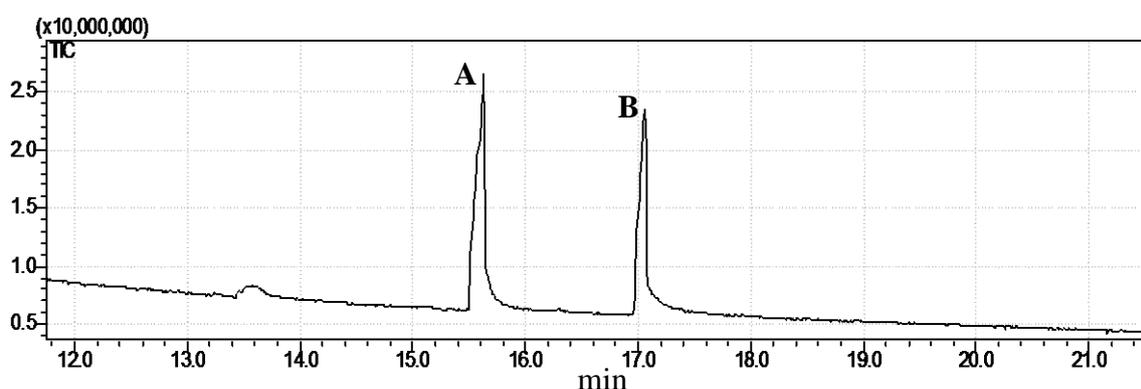


FIGURA 12: Cromatograma da mistura de produtos obtida da reação do pirrol **103** com AlCl_3 e Br_2 .

Os espectros de massa de ambos os produtos (FIGURA 13) são muito semelhantes e ambos contem o íon molecular com m/z 253, como esperado para os compostos **83** e **104**. Apesar das nossas tentativas, não foi possível encontrar um eluente capaz de proporcionar um perfil adequado para separação em coluna ou mesmo por cromatografia em camada delgada preparativa.

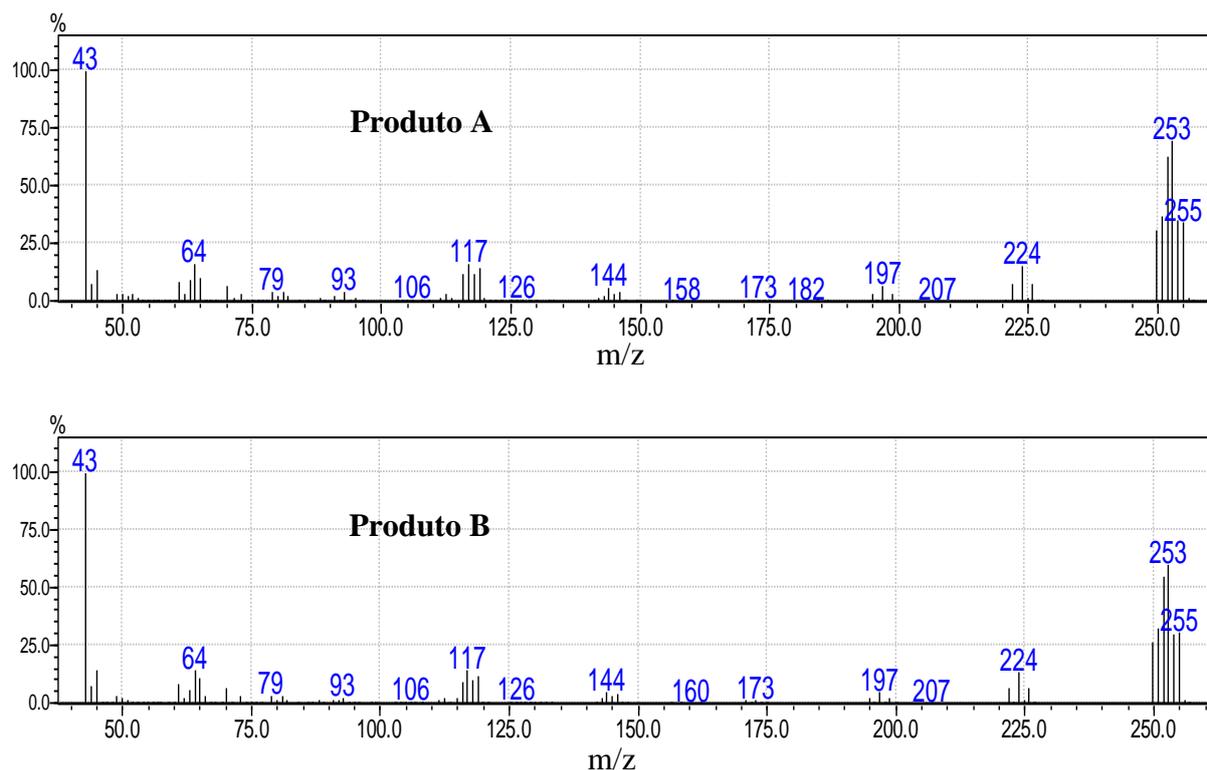


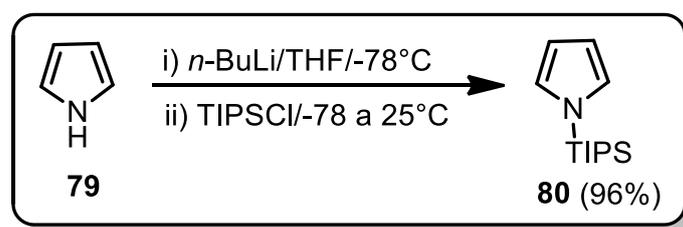
FIGURA 13: Espectros de massa dos produtos A e B.

A fim de efetuar uma caracterização mais completa dos produtos obtidos, foi feita uma filtração em *plug* de sílica com o intuito de remover os subprodutos de maior polaridade para então efetuar uma análise de RMN de ^1H da mistura. A sílica utilizada foi de 70-230 mesh, pois devido a experiências anteriores em nosso grupo, percebemos que pirróis, substituídos ou não, são instáveis em contato com sílica de 230-400 mesh, utilizada em cromatografia flash. Ainda assim observamos que o produto B sofreu degradação em contato com a sílica durante a filtração, restando apenas o produto A. A análise de RMN de ^1H do produto mostrou que se tratava do composto **104** (ver sessão de espectros). No caso do produto B, não ficou clara qual seria sua estrutura.

Sendo assim, decidimos não investir mais esforços nesta metodologia e nos atermos àquelas propostas no início do trabalho.

4.1.2 – Abordagem A

O pirrol **79** foi tratado com *n*-BuLi em THF a -78°C , seguido da adição de cloreto de tri-isopropilsilano (TIPSCl). Após a adição, aguardou-se até que a temperatura atingisse aproximadamente 25°C (temperatura ambiente). O composto **80** foi obtido em 96% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (ESQUEMA 31).⁶³

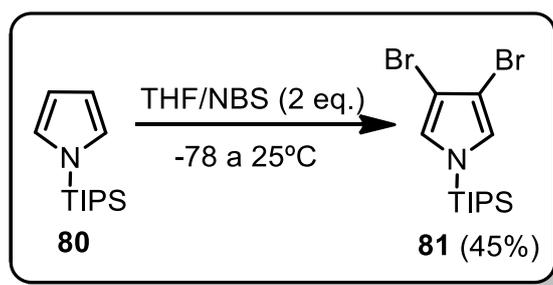


ESQUEMA 31: Obtenção do composto **80**.

Neste caso, a função do grupo TIPS é atuar, não somente como grupo protetor, mas também como grupo direcionador para a próxima reação a ser executada, favorecendo as bromações de **80** nas posições β devido ao seu grande volume (impedimento estérico próximo às posições α). (ESQUEMA 32).

Outros grupos volumosos de silício, como *tert*-butildimetilsilil (TBDMS) e *tert*-butildifenilsilil (TBDPS) não foram testados, pois, acredita-se que estes grupos não são uniformemente volumosos como o grupo TIPS, podendo não se mostrar tão eficientes. Além do mais, não foi encontrado nenhum procedimento na literatura que relatasse o uso de algum destes grupos neste tipo de reação.

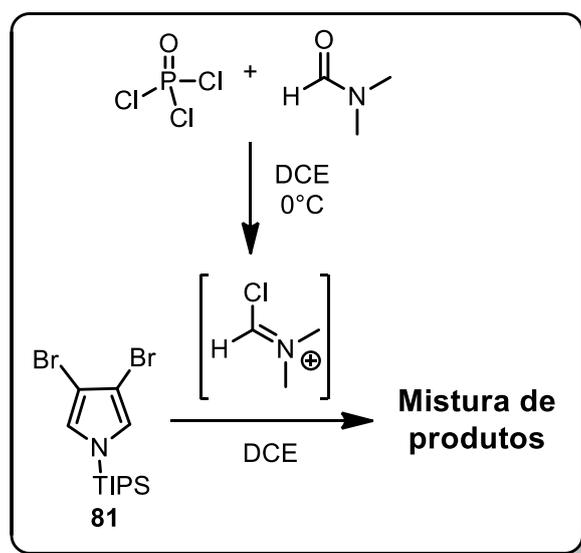
Na etapa seguinte, o pirrol **80** foi submetido ao tratamento com dois equivalentes de *N*-bromossuccinimida (NBS) em THF a -78°C . Como resultado, o dibromopirrol **81** foi obtido em 45% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (ESQUEMA 32).⁶³



ESQUEMA 32: Obtenção do composto **81**.

Tendo obtido o dibromopirrol **81**, iniciamos os testes de formilação empregando o método de Vilsmeier-Haack.

O reagente de Vilsmeier foi preparado da mesma forma descrita anteriormente.^{61,62} Foi preparada uma solução do composto **81**, também em DCE anidro a 0°C, na qual foi adicionado o reagente de Vilsmeier recém-preparado (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33: Tentativa de formilação do pirrol **81**.

Inicialmente adicionou-se 1,5 equivalentes do reagente à solução contendo o pirrol **81** a 0°C, sob atmosfera de argônio. A reação foi monitorada a cada 30 min por TLC. Após 2h a 0°C verificou-se que ainda havia muito material de partida, além do surgimento de um produto próximo à base. A

temperatura foi então elevada para aproximadamente 25°C (temperatura ambiente). Após cerca de 12h (uma noite) concluiu-se que nada havia mudado.

A mistura foi resfriada novamente a 0°C e mais um equivalente do reagente de Vilsmeier (preparado novamente) foi adicionado. A reação foi mantida a 0°C por 1h sem sinais e evolução (baseado em TLC). A temperatura foi elevada até aproximadamente 25°C e, após 2h, o material de partida ainda não havia sido consumido. A temperatura foi então elevada para 50°C. Após 1h o perfil reacional manteve-se o mesmo, porém, foi possível notar por TLC que o material de partida já se encontrava em menor proporção comparado ao possível produto mais polar (presente próximo à base da TLC). A temperatura foi elevada para 60°C e depois para 80°C. Após 1h a 80°C praticamente todo o material de partida havia sido consumido e ainda era possível observar a presença do composto próximo à base.

A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NaOAc (excesso) e mantida a 80°C por mais 1h. A reação foi extraída com CH₂Cl₂ e H₂O. Até então, todas as análises por TLC haviam sido feitas utilizando hexano puro como eluente, devido à baixa polaridade do material de partida. Quando o eluente foi alterado para hex:AcOEt (9:1), a fim de elevar o R_f do composto formado para facilitar a purificação, a mancha que antes encontrava-se próxima à base se dividiu em três diferentes compostos (FIGURA 14). Os produtos C, D e E foram separados e isolados por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel e hex:AcOEt (9:1).

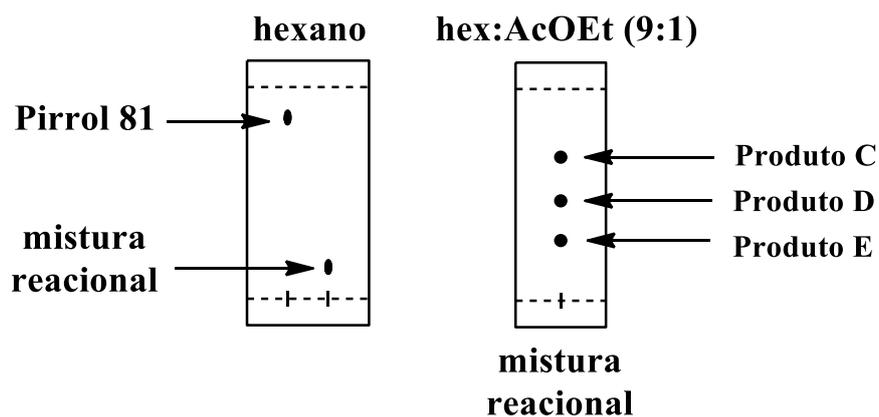


FIGURA 14: Representação das TLCs obtidas após a finalização da reação de formilação do composto **81**.

As massas obtidas para cada um dos compostos variou de 0,5 a 1,0 mg. Estes valores podem ser considerados muito baixos, uma vez que se partiu de 50 mg do pirrol **81**. Isso indica que grande parte do substrato foi degradado durante a reação. Apenas os produtos C e D puderam ser analisados por RMN de ^1H (FIGURAS 15 e 16). O produto E foi analisado por CG-MS (FIGURA 18), pois se mostrou insuficiente para a análise de RMN de ^1H .

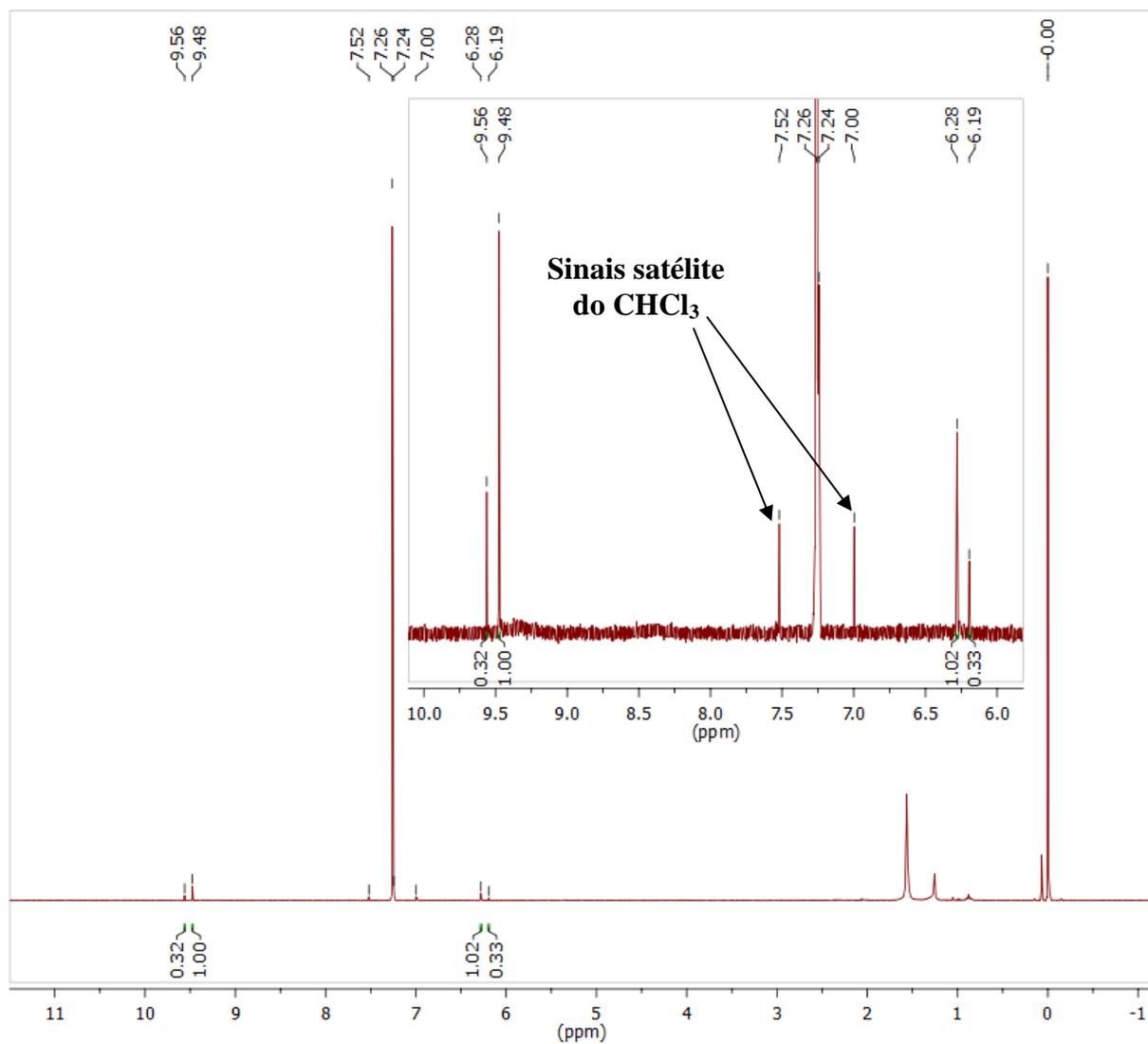


FIGURA 15: Espectro de RMN de ^1H do produto C.

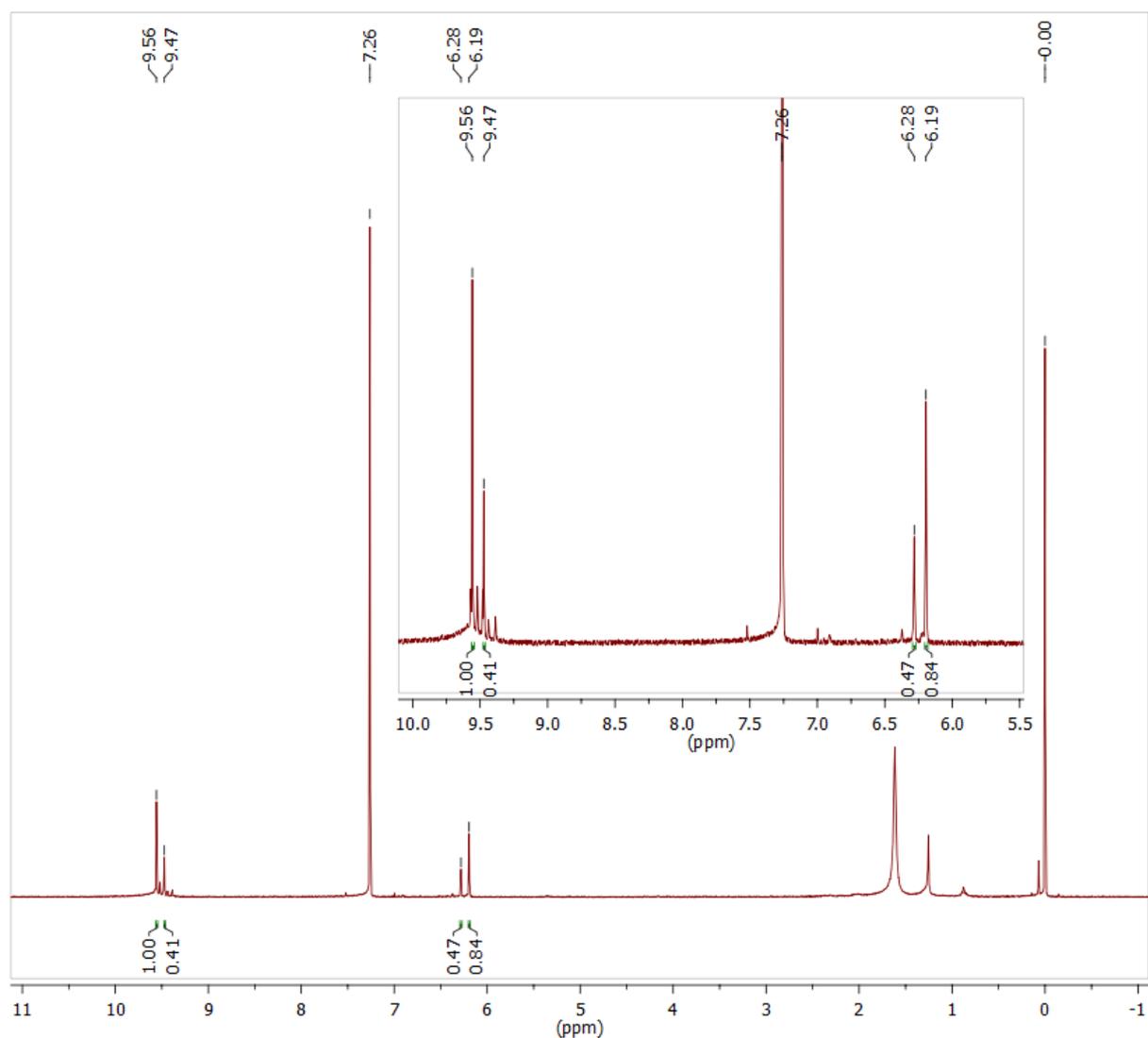
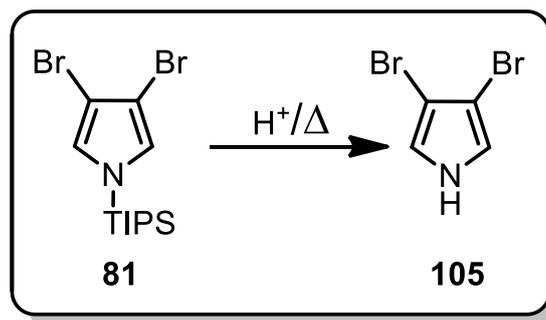


FIGURA 16: Espectro de RMN de ^1H do produto D.

Como pode ser observado nos espectros de RMN, nenhum dos produtos analisados contem o grupo TIPS. A remoção do grupo TIPS pode ter sido ocasionada pelo meio ácido proporcionado pelas condições de formilação e pelo aumento da temperatura, pois sabe-se que grupos protetores de silício tem baixa tolerabilidade a meios ácidos sob condições de aquecimento (ESQUEMA 34).⁶⁴



ESQUEMA 34: Esquema genérico de remoção do grupo TIPS e formação do pirrol **105**.

A perda do grupo TIPS se mostrou um grande problema nesta etapa, pois sabe-se que o pirrol **105** apresenta baixa estabilidade sob condições de temperatura relativamente elevada (acima de 40°C).⁶³ Esta provavelmente foi a razão pela qual obteve-se tão pouca quantidade dos produtos C, D e E. Entretanto, o aumento de temperatura se fez necessário, pois em condições mais brandas (0°C e temperatura ambiente) o pirrol **81** se mostrou inerte às condições reacionais utilizadas. Em ambos os espectros pode ser notada a presença de sinais correspondentes a hidrogênios aromáticos típicos de pirróis (6,0-6,5 ppm), bem como hidrogênios típicos do grupo aldeído (9,3-9,7 ppm). Isso indica que, provavelmente, a porção que restou do pirrol **105** sofreu uma ou até mesmo duas formilações. Outro ponto importante a ser notado é que cada um desses sinais aparece aos pares, indicando que, provavelmente, não se trata de produtos puros, mas sim, de misturas. Sendo assim, cogitamos possíveis estruturas para os produtos C e D (FIGURA 17).

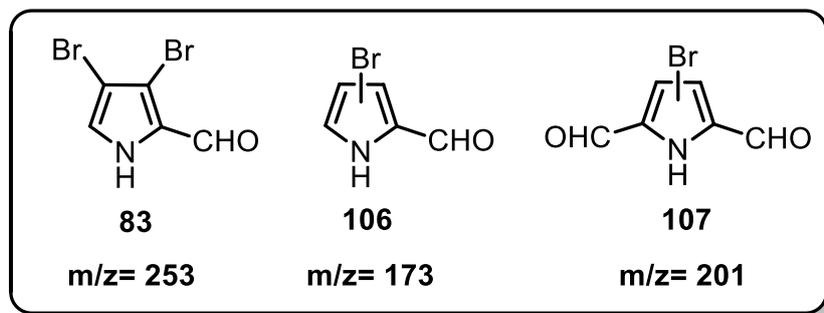


FIGURA 17: Possíveis estruturas para os produtos C e D.

No cromatograma obtido do produto E (FIGURA 18) notou-se, de forma semelhante ao que foi observada para C e D, que se tratava de uma mistura de compostos. Os espectros de massa de E' e E'' apresentaram íons moleculares com valores incompatíveis com quaisquer das estruturas mostradas na FIGURA 17 e também não apresentaram padrão isotópico típico da presença de bromo (FIGURA 18).

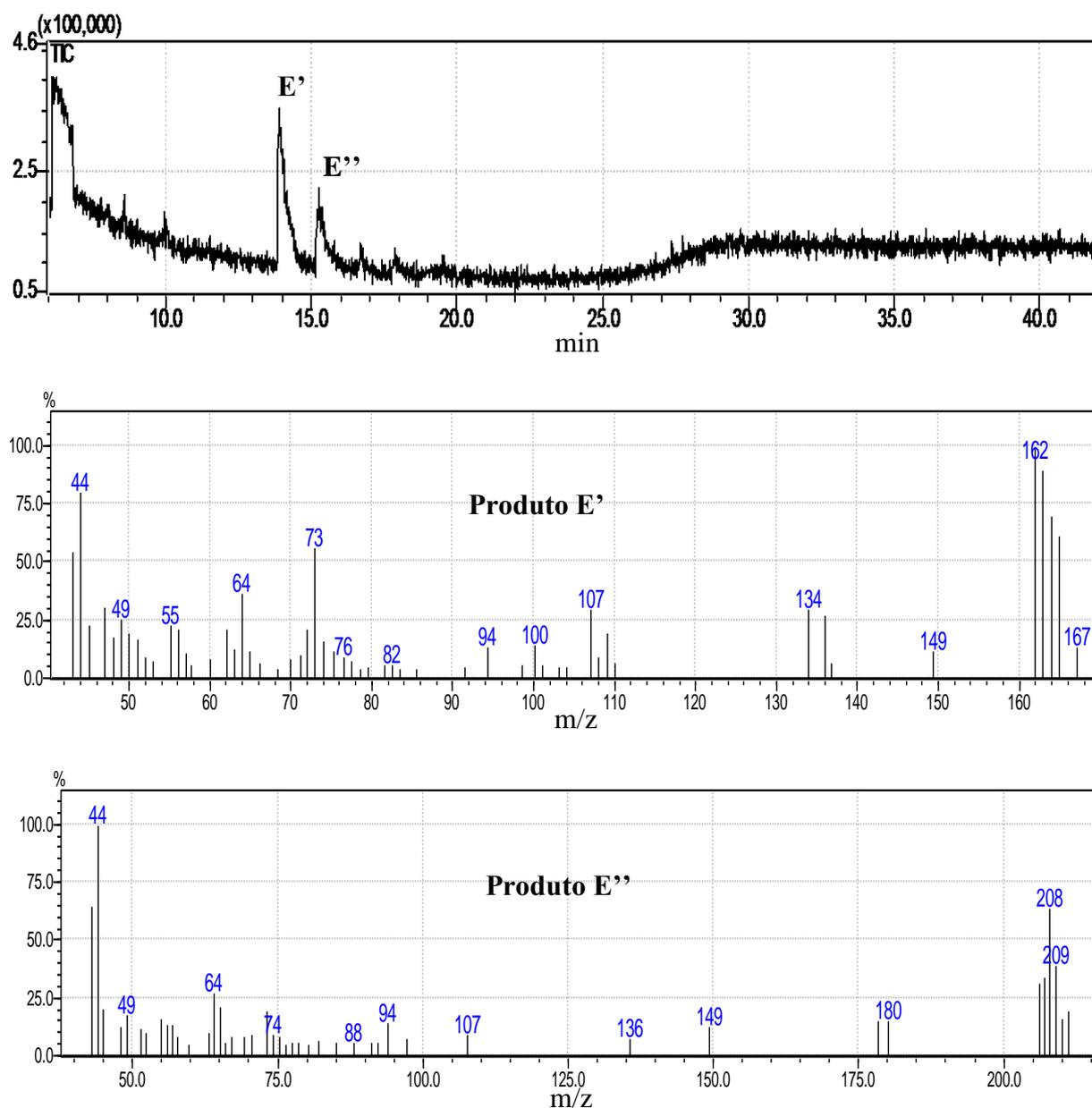
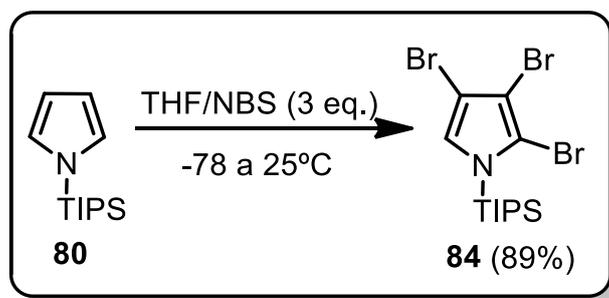


FIGURA 18: Cromatograma e espectros de massa obtidos para o produto E.

Diante do fato do pirrol **81** ter se mostrado inerte às condições de formilação, associado à alta instabilidade do composto **105** e à baixa seletividade da reação, evidenciada pela formação de um grande número de compostos formilados, decidimos não investir mais esforços nesta abordagem.

4.1.3 – Abordagem B

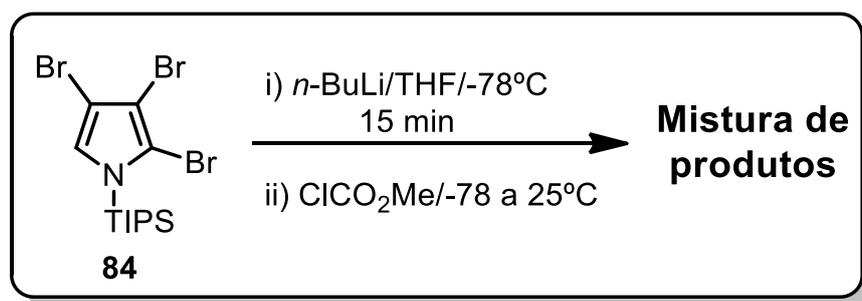
O pirrol **80** foi tratado com três equivalentes de NBS em THF a -78°C. O pirrol **84** foi obtido em 89% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (ESQUEMA 35).



ESQUEMA 35: Preparação do pirrol **84**.

Tendo obtido o pirrol **84**, a próxima etapa consistiu na troca halogênio/lítio seletiva na posição α , seguido de carbometoxilação com cloroformato de metila (ESQUEMA 36).

O pirrol **84** foi dissolvido em THF anidro sob atmosfera de argônio a -78°C. Adicionou-se um equivalente de *n*-BuLi e após 15 min foram adicionados cinco equivalentes de ClCO₂Me, recém destilado.⁶³ A temperatura foi lentamente elevada até cerca de 25°C (temperatura ambiente) (ESQUEMA 36). A análise feita por TLC revelou que havia, aparentemente, muito pouco material de partida presente na mistura reacional. Notou-se também a presença do dibromopirrol **81**, além de outro composto próximo à base (FIGURA 19).



ESQUEMA 36: Reação do pirrol **84** com *n*-BuLi e ClCO₂Me.

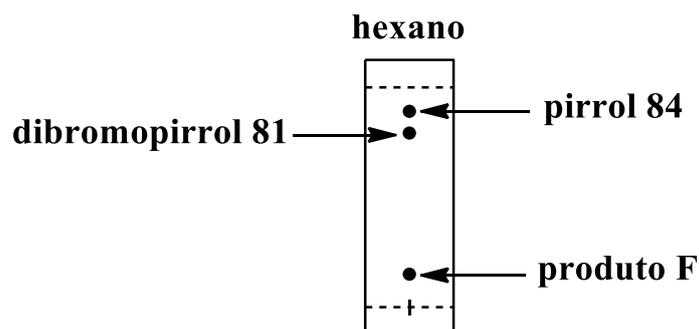


FIGURA 19: Representação da TLC obtida na reação do composto **84** com *n*-BuLi e ClCO₂Me.

A reação foi extraída com CH₂Cl₂ e H₂O. Os compostos foram isolados por coluna cromatográfica utilizando-se hexano como eluente. O material de partida remanescente e o composto **81** saíram misturados devido à grande proximidade dos valores de R_f. O eluente foi então alterado para hex:AcOEt (9:1) para facilitar a saída produto formado. A análise de RMN de ¹H da mistura confirmou que se tratava, de fato, do dibromopirrol **81** e que, apenas resquícios do composto **84** estavam presentes.

O produto F (FIGURA 19) foi analisado por CG-MS e o cromatograma obtido mostrou que se tratava de uma mistura de compostos (FIGURA 20).

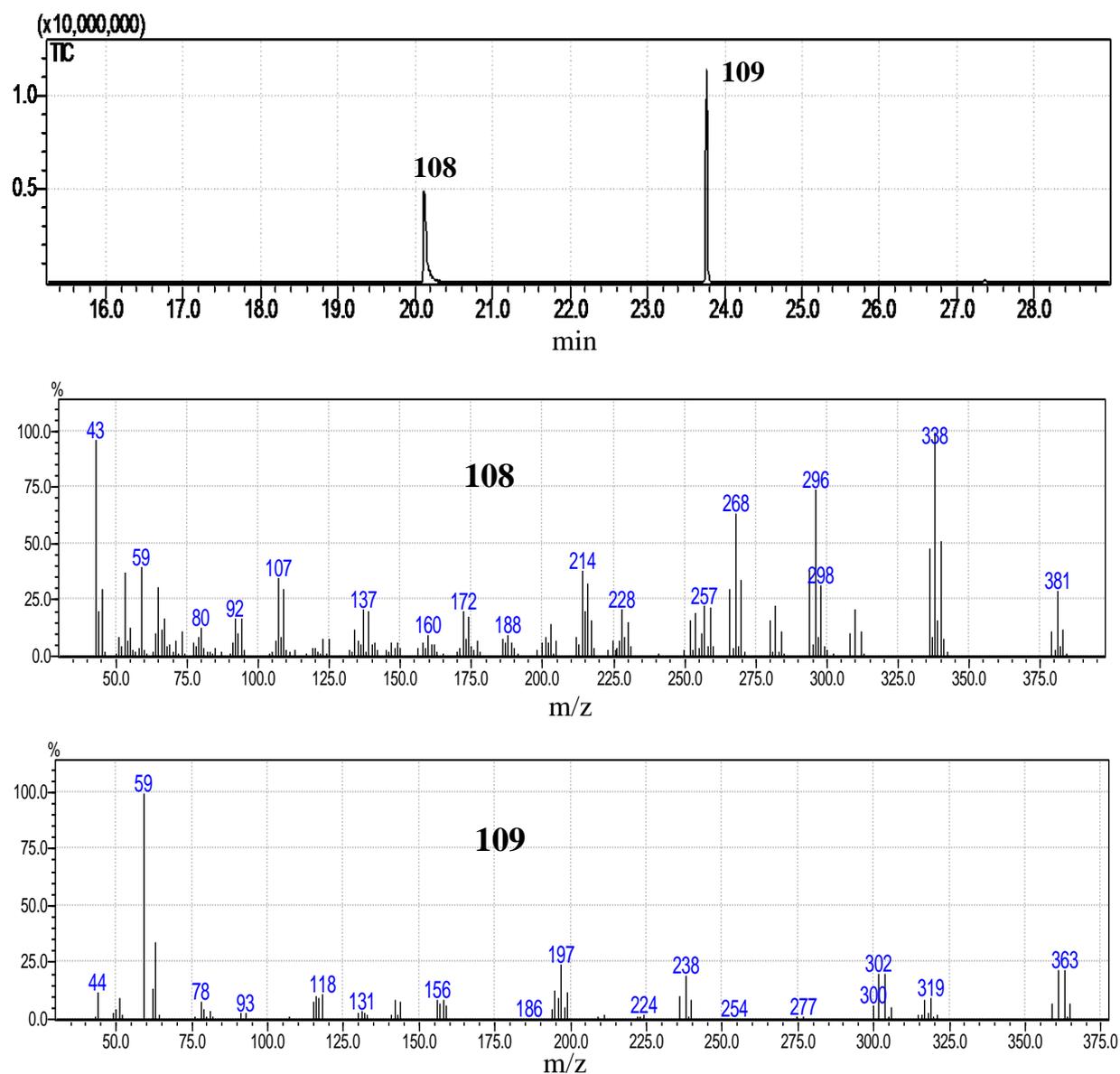


FIGURA 20: Cromatograma e espectros de massa obtidos para o produto F.

Analisando os espectros de massas obtidos para cada um dos compostos mostrados no cromatograma, podemos observar que o composto **108** apresenta um padrão isotópico típico para uma molécula contendo dois átomos de bromo (FIGURA 20). Outro ponto importante a ser notado é o valor de massa do íon molecular, que neste caso é idêntico ao valor encontrado para o dibromopirrol **81** ($m/z=381$).

No caso do composto **109**, podemos concluir que nenhum dos três átomos de bromo foi perdido, devido ao padrão isotópico observado. O íon

molecular para este composto apresenta um valor de massa de 363, bem menor do que o valor encontrado para o pirrol **84** ($m/z= 460$), indicando que, provavelmente, ocorreu a perda do grupo TIPS durante a reação. A mistura dos compostos **108** e **109** também foi analisada por RMN de ^1H (FIGURAS 21 e 22).

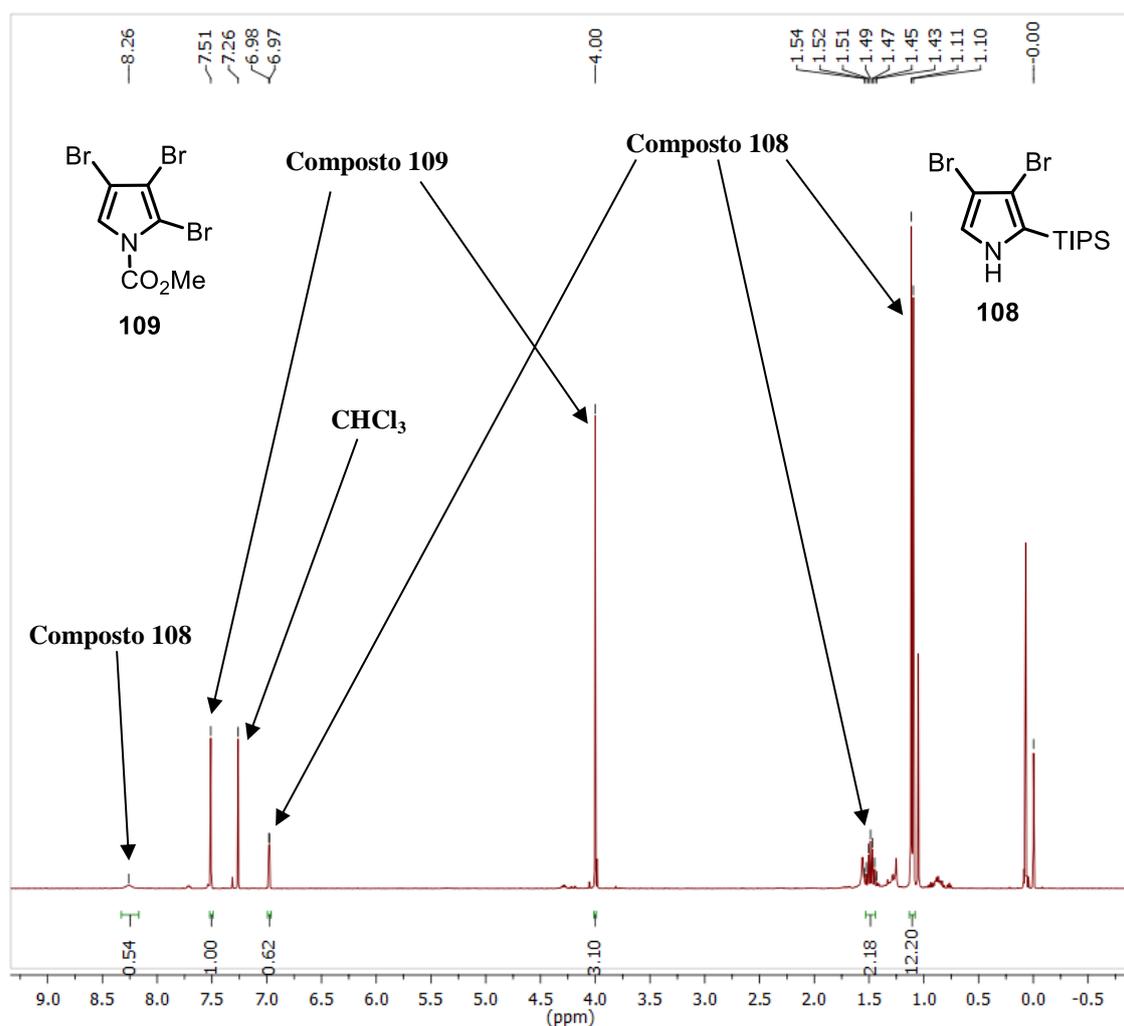


FIGURA 21: Espectro de RMN de ^1H da mistura dos compostos **108** e **109** e suas respectivas estruturas.

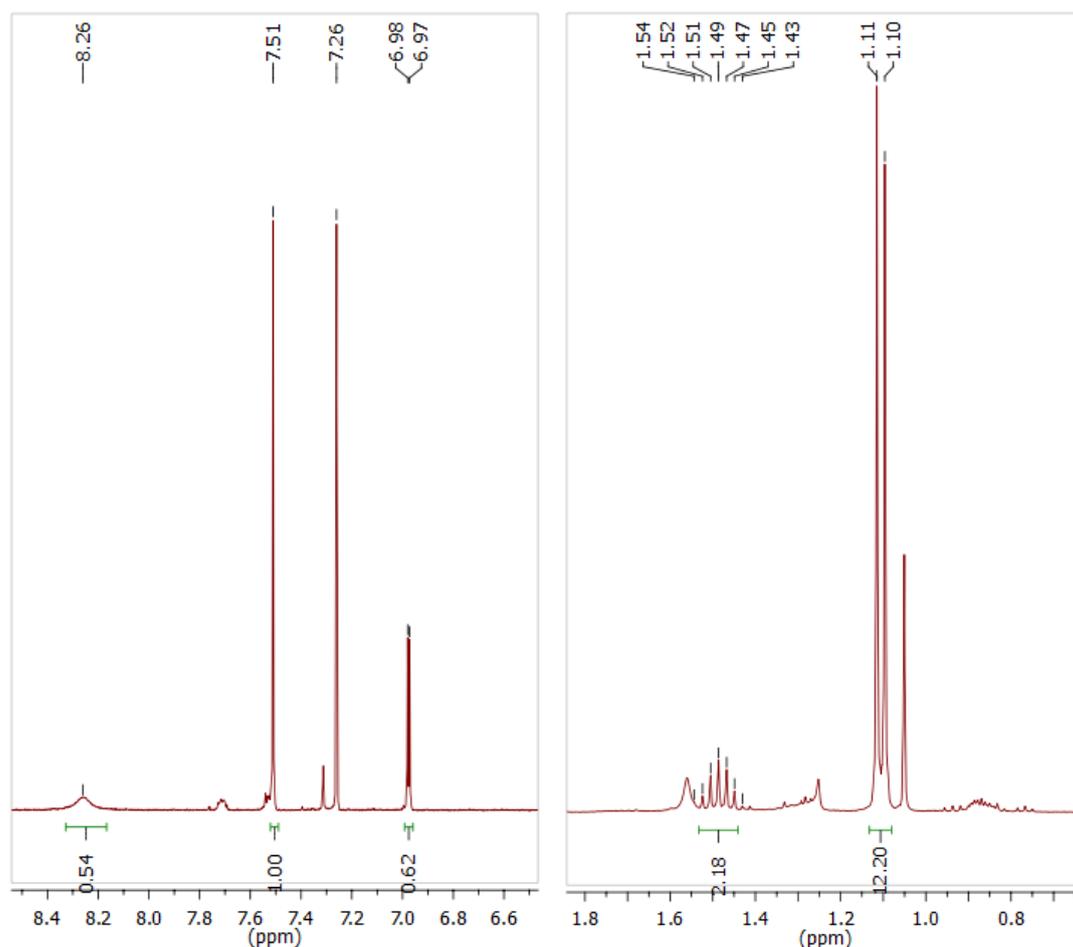
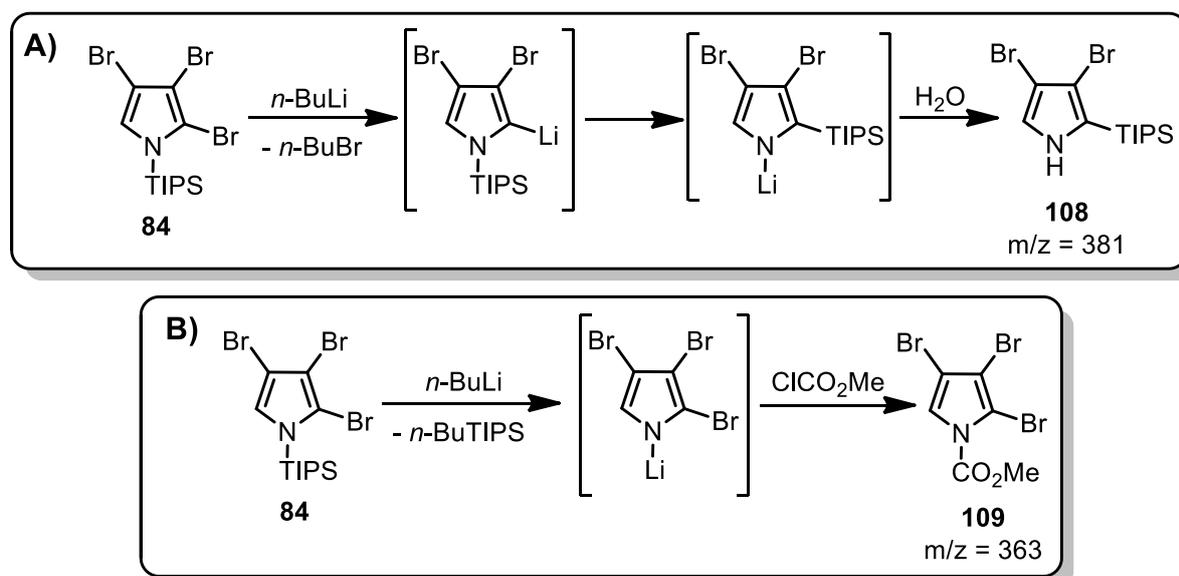


FIGURA 22: Expansões do espectro de RMN de ^1H da mistura dos compostos **108** e **109**.

Como podemos observar pelo espectro de RMN de ^1H da mistura, o composto minoritário (composto **108**) apresenta os sinais característicos do grupo TIPS, bem como um duplete em 6,98 ppm e um singlete largo em 8,26 ppm. Esses dados corroboram com a hipótese de que a troca bromo/lítio ocorreu exclusivamente na posição α do pirrol **84** e que, em seguida, ocorreu a migração do grupo TIPS para esta posição. (ESQUEMA 37A)

No caso do composto majoritário (composto **109**), apenas dois sinais são observados no espectro de RMN de ^1H . Um deles é um singlete localizado em 7,51 ppm e o outro é também um singlete, agora em 4,00 ppm. Este composto não apresenta os sinais característicos para o grupo TIPS, bem

como o sinal alargado, típico do grupo NH, não está presente. O singlete encontrado em 4,00 ppm, contendo três hidrogênios, é típico de ésteres metílicos. Sendo assim, este composto provavelmente foi formado pelo ataque de *n*-BuLi ao grupo TIPS do pirrol **84**, formando um ânion no átomo de nitrogênio do anel pirrólico. Este ânion, por sua vez, reagiu com o cloroformato de metila presente no meio reacional, levando então à formação do composto **109** (ESQUEMA 37B).



ESQUEMA 37: Hipóteses de formação dos compostos **108** e **109**.

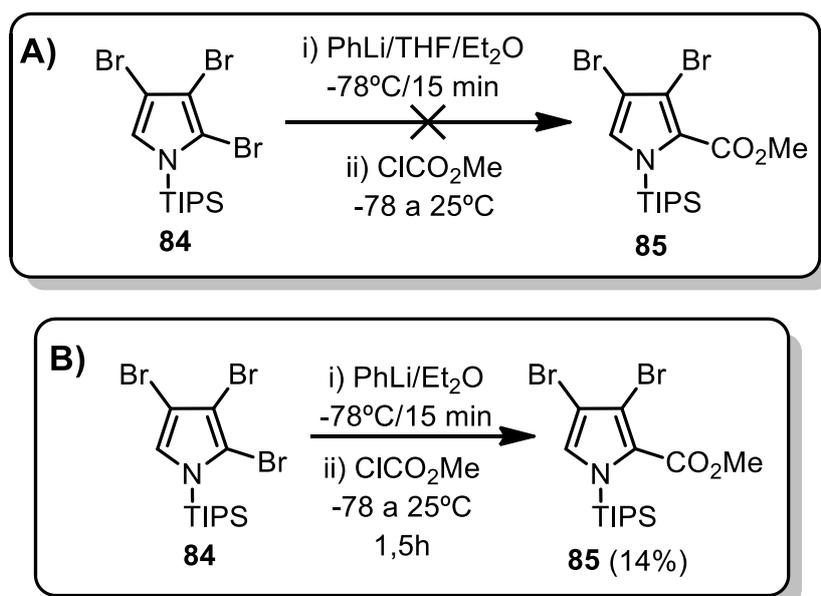
No trabalho publicado por Muchowski e colaboradores⁶³ os autores já haviam mencionado formação do produto **108** nesta reação. Esta migração é conhecida como rearranjo de Brook. A formação do composto **109** também não é improvável, uma vez que se sabe que *n*-BuLi pode atuar como nucleófilo em certas ocasiões. Já a formação do dibromopirrol **81** como produto majoritário indica que, apesar da troca bromo/lítio ter ocorrido com sucesso, ocorreu a protonação do intermediário formado no meio reacional.

A princípio, este resultado poderia ser atribuído uma baixa reatividade do intermediário α -organilítio, fazendo com que o mesmo se mantivesse inerte na presença do ClCO₂Me, originando o composto **81** após o

quench da reação. Em nenhuma das tentativas executadas foi possível obter o pirrol **85**.

Em outro trabalho encontrado, os autores descreveram a obtenção do pirrol **85** utilizando PhLi em Et₂O anidro.⁶⁵ Para testar esta metodologia foi necessário preparar uma solução de PhLi em Et₂O, partindo-se de PhBr e Li metálico.⁶⁶

A reação foi executada de forma semelhante ao que foi descrito quando se utilizou *n*-BuLi, utilizando THF como solvente. Os resultados obtidos foram os mesmos que anteriormente (ESQUEMA 38A). Em uma segunda tentativa, utilizou-se a própria solução de PhLi em Et₂O como solvente da reação, a fim de evitar ao máximo quaisquer resquícios de umidade que pudessem ser introduzidos no sistema. Como resultado, não foi observada a formação da mistura dos compostos **108** e **109** e observou-se a formação de um novo produto. A presença de material de partida remanescente e do dibromopirrol **81** também foram confirmadas neste teste reacional (ESQUEMA 38B).

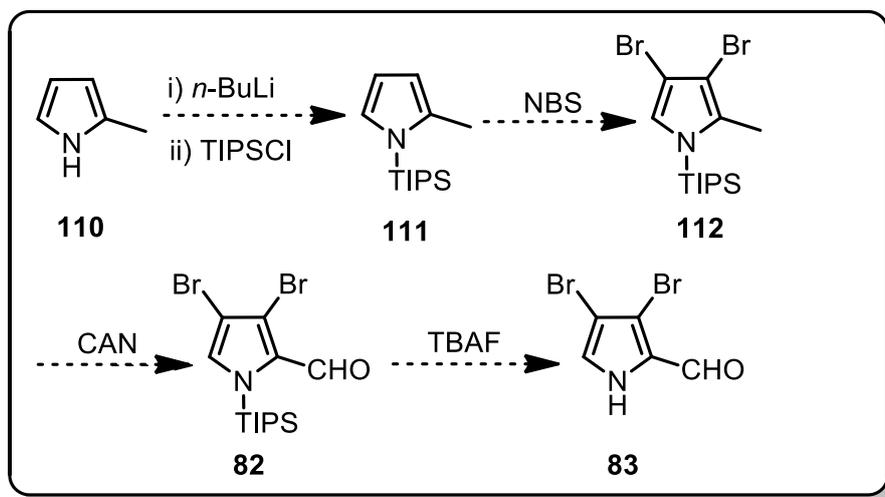


ESQUEMA 38: Obtenção do pirrol **85** utilizando PhLi.

O produto formado foi analisado por RMN de ^1H e CG-MS, comprovando que se tratava do composto **85**. No entanto, o rendimento obtido nesta reação foi de 14%. Apesar de termos conseguido obter o composto de interesse, esta metodologia não apresentou boa reprodutibilidade, principalmente frente a aumentos de escala. Levando em consideração os insucessos obtidos com *n*-BuLi e os problemas enfrentados com PhLi, concluímos que seria inviável prosseguirmos com esta abordagem sintética.

4.1.4 – Nova Abordagem Proposta

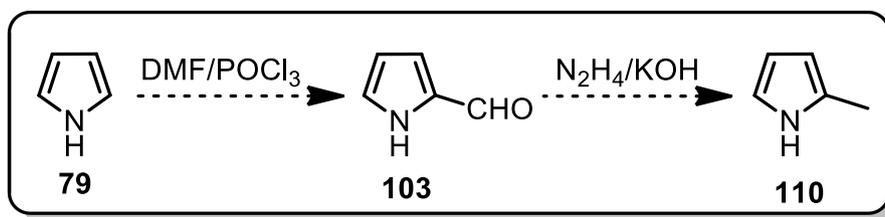
Frente aos resultados até então obtidos, foi proposta uma nova abordagem sintética para a síntese do pirrol **83** (ESQUEMA 39).



ESQUEMA 39: Nova abordagem sintética proposta para a síntese do pirrol **83**.

A principal diferença desta nova abordagem, com relação àquelas anteriormente propostas, está na forma em que o grupo aldeído será incorporado no produto final. Parte-se aqui, de um pirrol contendo um substituinte metil em uma das posições α , o qual será posteriormente oxidado empregando metodologias específicas para este tipo de transformação.⁶⁷

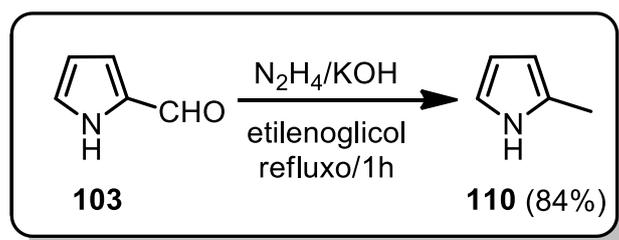
O composto **110** encontra-se disponível comercialmente, entretanto, pode ser obtido apenas através de importação e a grande maioria dos fornecedores encontrados foram empresas situadas no continente asiático. Sabe-se que, adquirir compostos químicos de empresas deste tipo implica em um grande tempo de espera pela entrega do produto, dentre outras dificuldades. Tendo em vista que o pirrol não substituído já apresenta relativa instabilidade, mesmo se armazenado a baixas temperaturas, e que a presença de grupos doadores tende a aumentar esta instabilidade, decidimos que seria inviável adquirir o composto **110** a partir de fontes comerciais. Sendo assim, foi proposta uma abordagem para a preparação do pirrol **110** (ESQUEMA 40).



ESQUEMA 40: Abordagem proposta para a preparação do pirrol **110**.

A preparação do pirrol **103** a partir de **79** foi executada como descrito anteriormente (ESQUEMA 29).

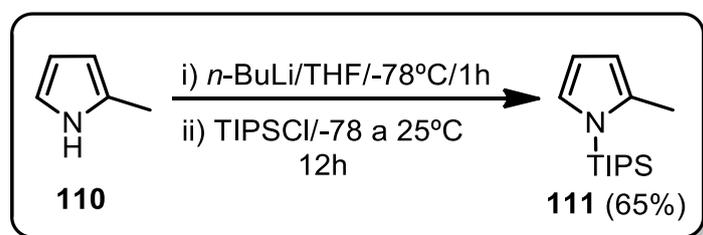
O pirrol **103** foi tratado com N₂H₄ hidratada e KOH em etilenoglicol. A mistura foi levada ao refluxo por 1h e o produto de interesse obtido em 67% de rendimento, através de destilação fracionada sob pressão reduzida.⁶⁸ Este rendimento foi otimizado para 84% ao efetuar a etapa de destilação sem pressão reduzida (ESQUEMA 41). Devido ao fato do pirrol **110** ser relativamente volátil, é provável que parte do composto estivesse sendo perdido devido ao vácuo feito no sistema. Assim como previsto, o pirrol **110** apresentou baixa estabilidade, mesmo quando armazenado em freezer (-20°C), devendo ser utilizado em no máximo dois dias na próxima etapa.

**ESQUEMA 41:** Preparação do pirrol **110**.

A inserção do grupo TIPS foi efetuada de forma semelhante ao procedimento já descrito anteriormente. O pirrol **110** foi tratado com *n*-BuLi em THF a -78°C por 10 min e, em seguida, adicionou-se o TIPSCl.⁶³ A temperatura foi lentamente elevada até cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante 1h. O pirrol **111** foi obtido em 46% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

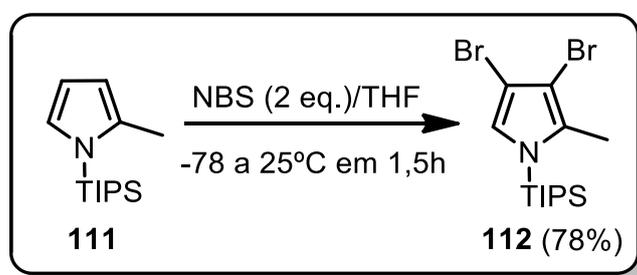
Acredita-se que o impedimento estérico gerado pelo grupo CH_3 dificulte a remoção do próton do grupo NH e, principalmente, o ataque do anión gerado ao átomo de silício, o qual já se encontra cercado por três grupos isopropil.

Em outros experimentos, o tempo de espera entre a adição do *n*-BuLi e do TIPSCl foi de 1h a -78°C e a reação foi mantida sob agitação durante 12h após atingir a temperatura ambiente, levando a um rendimento de 65% (ESQUEMA 42). Tempos de espera ainda maiores foram testados, porém, sem produzir nenhuma variação significativa de rendimento.

**ESQUEMA 42:** Preparação do pirrol **111**.

O composto **112** foi preparado mediante tratamento do pirrol **111** com NBS (2 eq.) a -78°C em THF (ESQUEMA 43).⁶³ O composto **112** foi obtido em 78% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. Assim como **110**, o pirrol **112** apresentou baixa estabilidade mesmo quando armazenado a baixa temperatura.

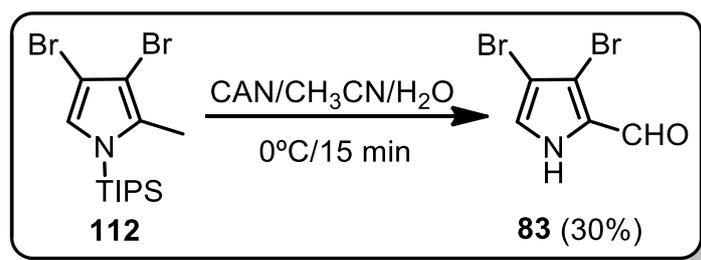
Vale acrescentar também, que os pirróis **111** e **112** foram purificados utilizando sílica-gel do tipo 70-230 mesh, uma vez que ambos sofreram total degradação mediante o uso de sílica-gel de 230-400 mesh, utilizada em procedimentos de purificação por cromatografia flash.



ESQUEMA 43: Preparação do pirrol **112**.

Em princípio, a próxima etapa consistiria na oxidação seletiva do grupo CH_3 ligado ao anel pirrólico, mediada por nitrato de cério(IV) e amônio (CAN), seguida de uma segunda etapa onde seria efetuada a remoção do grupo TIPS, mediante uso de fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF) (ESQUEMA 39). Entretanto, o uso do CAN permitiu que ambas as reações ocorressem *one pot*, tornando mais curta a rota de obtenção do pirrol **83**.

A obtenção do pirrol **83** ocorreu mediante do tratamento do composto **112** com CAN em uma mistura de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1) a 0°C por 15 min (ESQUEMA 44).



ESQUEMA 44: Obtenção do pirrol **83**.

O produto foi isolado por coluna cromatográfica e analisado por RMN de ¹H e CG-MS (FIGURAS 23 e 24). No espectro de RMN de ¹H é possível notar a presença de um dubleto em 7,46 ppm, cujo valor da constante de acoplamento (*J*) é de 1,0 Hz, compatível com o que se espera para o hidrogênio da posição α do composto **83**, o qual pode apresentar acoplamento com o hidrogênio do grupo NH. O outro dubleto em 9,58 ppm corresponde ao hidrogênio do grupo CHO, o qual também apresenta acoplamento com o hidrogênio ácido do anel. O hidrogênio do grupo NH aparece na forma de um singlete largo em 11,55 ppm (FIGURA 23).

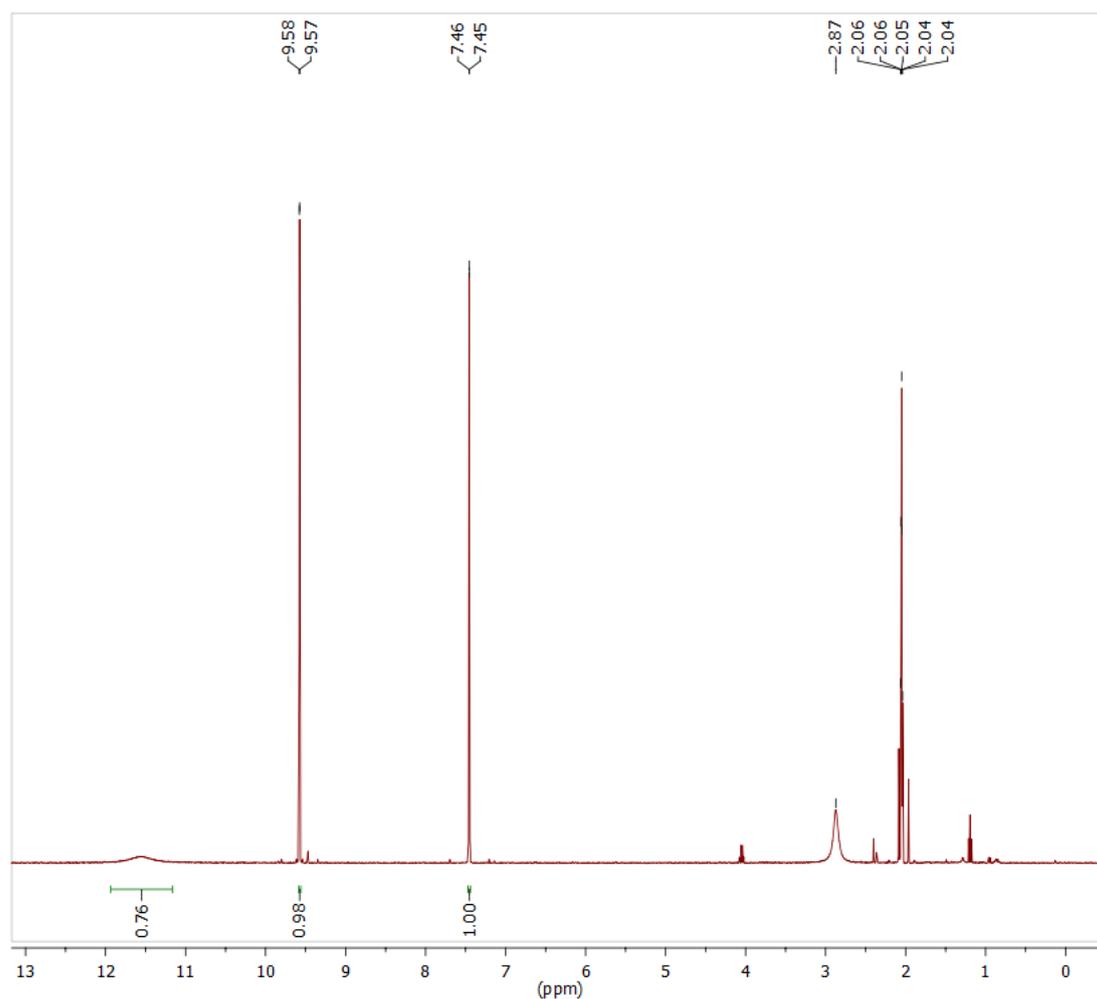


FIGURA 23: Espectro de RMN de ^1H do pirrol **83** em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

No espectro de massas nota-se a presença do íon molecular com m/z 253, o qual apresenta padrão isotópico de 1:2:1, sendo que cada um dos picos de menor intensidade difere do pico central por 2 unidades de massa, como já era esperado para o composto **83** (FIGURA 24).

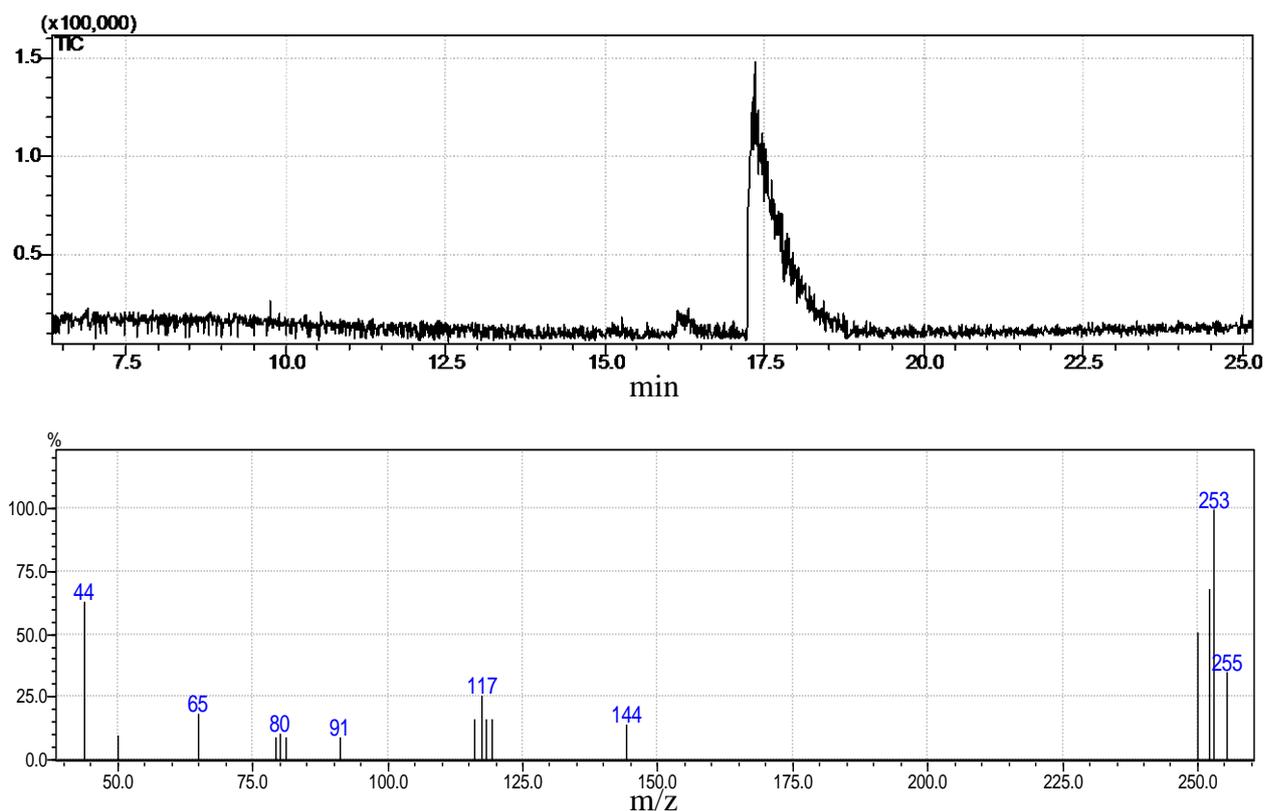


FIGURA 24: Cromatograma e espectro de massas obtidos para o pirrol **83**.

O pirrol **83** também foi caracterizado por RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (ver sessão de espectros).

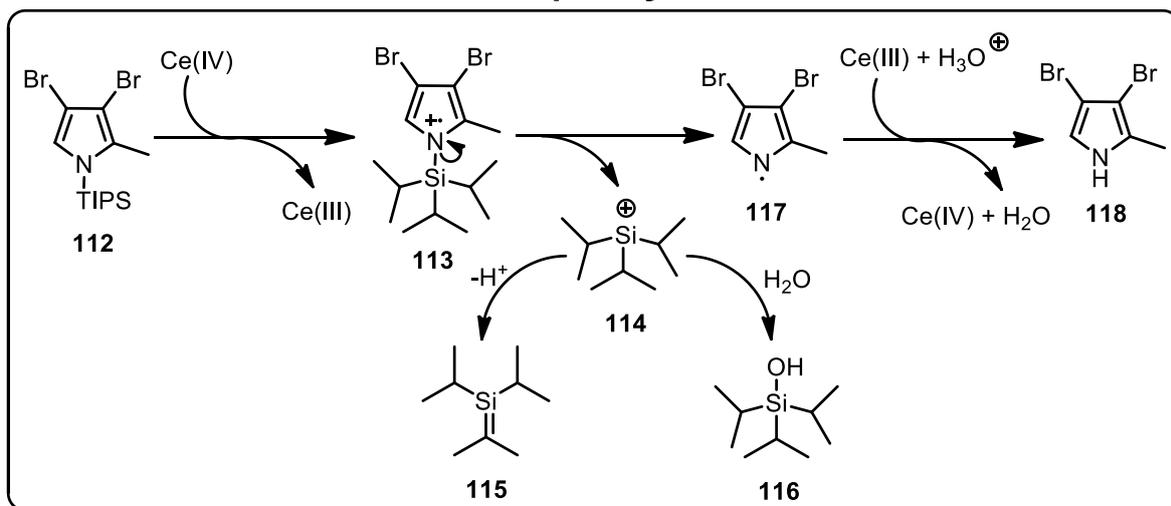
Não há relatos, na literatura, de estudos de mecanismos acerca da oxidação de posições benzílicas utilizando CAN. Entretanto, no livro publicado por Mijs e De Jonge⁶⁹ a respeito de oxidação de compostos orgânicos com metais de transição, os autores relatam que oxidações com compostos de Ce(IV) ocorrem por processos envolvendo a transferência de 1 elétron, nos quais são formados cátions radicais que rapidamente são oxidados, levando à formação do carbocátion mais estável, o qual reage com espécies nucleofílicas presentes no meio reacional.

Baseado nestes relatos foi feita uma proposta para explicar como ocorre a remoção do grupo TIPS e formação do grupo CHO (ESQUEMA 45).

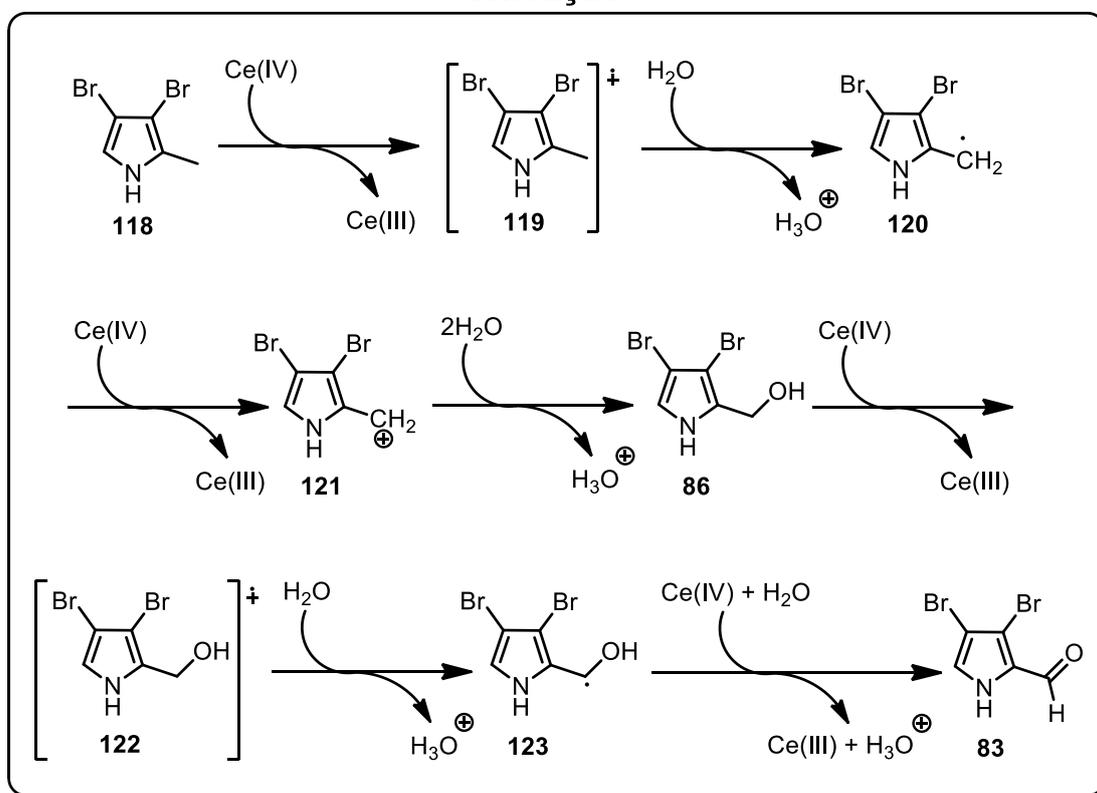
A remoção do grupo TIPS seria iniciada pela retirada de um elétron do composto **112**, levando à formação do cátion-radical **113**. Este intermediário passaria por um processo de fragmentação, levando à perda do grupo TIPS com a formação de um cátion “terciário” no átomo de silício, o qual pode ser convertido no composto **115** por eliminação de H⁺, ou em **116** por adição de H₂O (ESQUEMA 45). A formação de um produto de eliminação (**115**) é bem menos provável, pois a ligação π C-Si é pouco estável devido à baixa eficiência de sobreposição lateral entre os orbitais da camada 2 do carbono e os orbitais da camada 3 do silício.

Após a formação do cátion **113**, também seria formado o radical **117**, o qual, após redução por um íon Ce(III), seguido de captura de H⁺, levaria ao pirrol **118**.⁷⁰ Uma vez formado, o composto **118** poderia ser oxidado por outro íon Ce(IV) presente no meio reacional, gerando o cátion-radical **119**. A remoção de um próton de **119**, deveria levar ao radical **120** que, após ser oxidado por outro íon Ce(IV), levaria ao carbocátion **121**, o qual daria origem ao pirrol **86** (ESQUEMA 45). Uma vez formado, o composto **86** poderia ser oxidado por mais um íon Ce(IV), gerando o cátion-radical **122** que, em seguida, seria convertido no radical **123**, mediante remoção um próton. Como etapa final, a oxidação de **123**, seguida da remoção de um próton, levaria ao pirrol **83**.

Desproteção



Oxidação



ESQUEMA 45: Proposta de mecanismo para a obtenção do pirrol **83**.

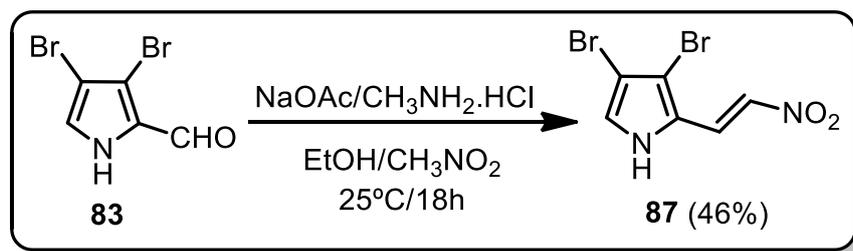
Vale reforçar que esta é uma proposta baseada apenas em relatos encontrados na literatura sobre quais os caminhos que esse tipo de reação geralmente segue. Nenhum estudo experimental ou computacional foi realizado para confirmar as ideias aqui propostas. Todos os intermediários apresentados

foram propostos de acordo com as regras de estabilidade de carbocátions e radicais, priorizando sempre a formação dos intermediários mais estáveis possíveis.

4.2 – Síntese da bacterioclorina 91

Após realizar a síntese do pirrol **83**, foi dado início à síntese da bacterioclorina **91** pela rota sintética proposta (ESQUEMA 25).

Inicialmente, o pirrol **83** foi convertido no composto **87** pela reação com CH_2NO_2 , na presença de $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$ em EtOH a temperatura ambiente (ESQUEMA 46). O pirrol **87** foi obtido em 46% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

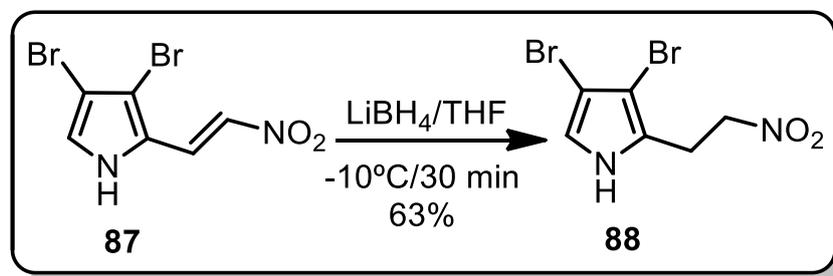


ESQUEMA 46: Obtenção do pirrol **87**.

Vale a pena mencionar que dentre todos os compostos até então obtidos o pirrol **87** foi o que demonstrou maior estabilidade, podendo ser armazenado a temperatura ambiente sem sofrer nenhum tipo de degradação, além de se mostrar resistente à purificação com sílica-gel 230-400 mesh (cromatografia flash).

Este comportamento já era esperado, uma vez que se sabe que a presença de grupos retiradores de elétrons ligados diretamente ou conjugados ao anel aromático, geralmente conferem maior estabilidade aos compostos deste tipo.

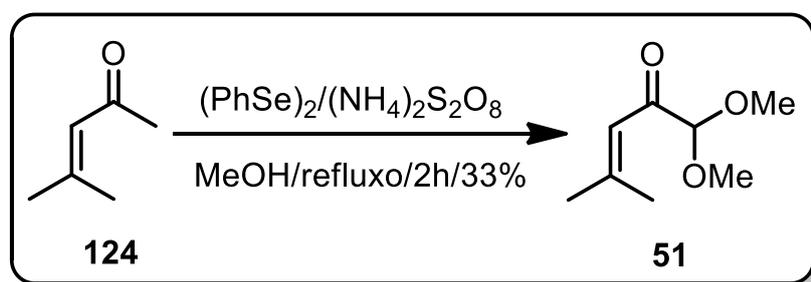
O composto **87** foi reduzido através do uso de LiBH_4 em THF a -10°C . O pirrol **88** foi obtido após purificação em coluna cromatográfica com sílica-gel (70-230 mesh) em 63% de rendimento (ESQUEMA 47).



ESQUEMA 47: Obtenção do pirrol **88**.

Após a quebra da conjugação entre o grupo nitro e o anel pirrólico, o composto **88** apresentou estabilidade bem menor do que **87** e até mesmo menor do que **110** e **112**, de forma que teve que ser utilizado imediatamente após sua preparação na próxima etapa.

A etapa seguinte consistiu na geração do ânion vizinho ao grupo nitro, e adição do mesmo à posição β da cetona **51**. A cetona **51** foi preparada a partir do óxido de mesitila (**124**), mediante oxidação com $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ e $(\text{PhSe})_2$ catalítico, em MeOH anidro sob refluxo (ESQUEMA 48).³⁴ A cetona **51** foi obtida em 33% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.

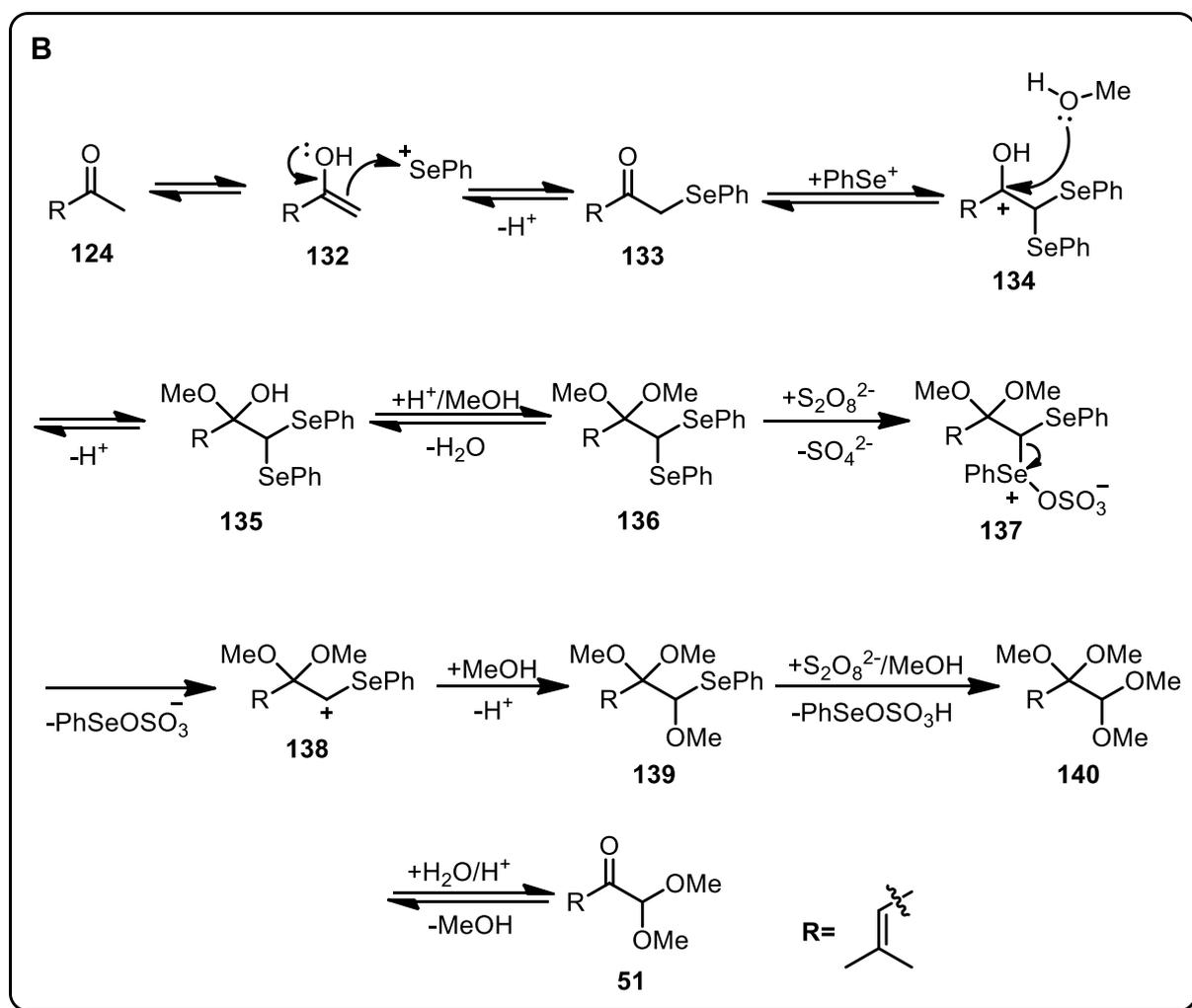
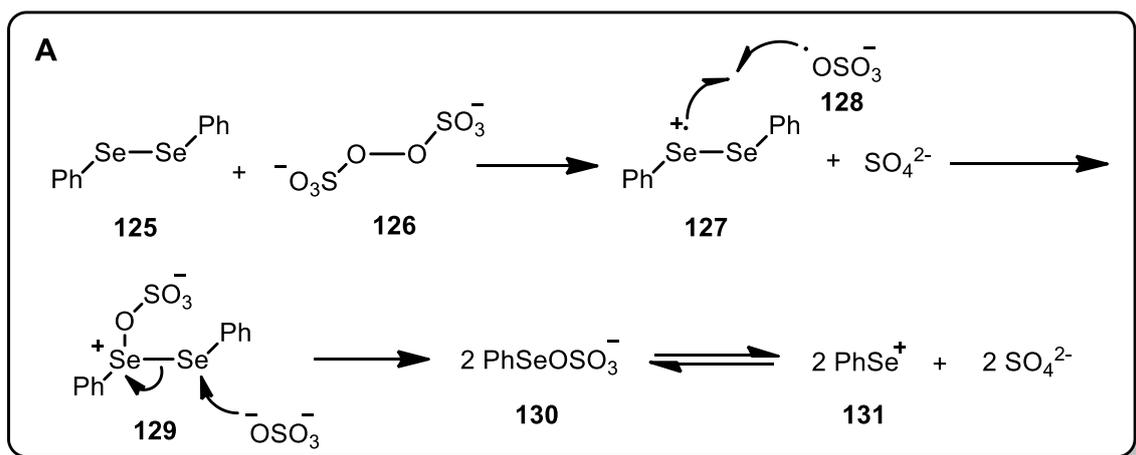


ESQUEMA 48: Preparação da cetona **51**.

Nesta reação o $(\text{PhSe})_2$ é utilizado como fonte de cátions fenilselenônio **131**, os quais são gerados pela oxidação de **125** mediante a ação do ânion $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ (ESQUEMA 49A).⁷¹

Uma vez formado, o cátion **131** deverá reagir com a forma enólica do composto **124**, levando à formação da cetona **133**, a qual passa novamente por este processo, gerando o hemiacetal **135** (ESQUEMA 49B). Após a perda de uma molécula de água e entrada de uma molécula de metanol, forma-se o cetal **136**, o qual é oxidado por mais um equivalente de $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$.⁷¹

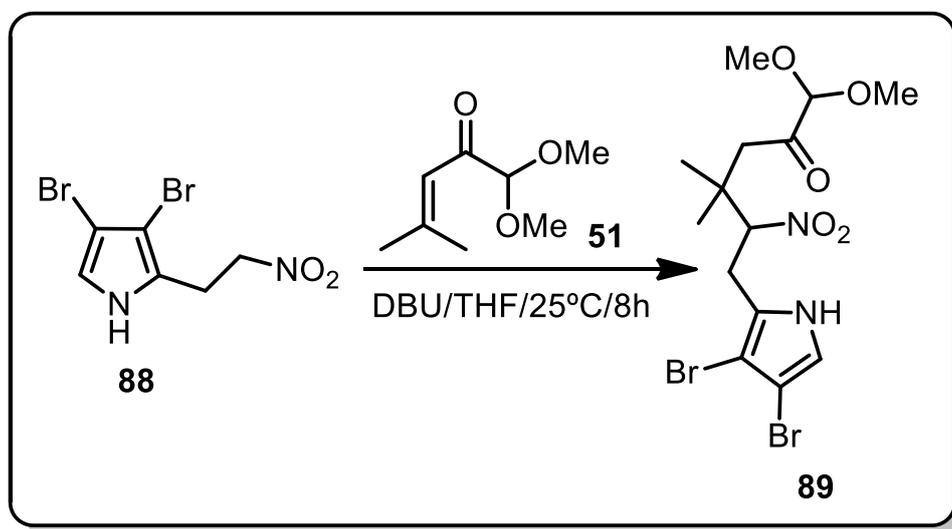
Após a formação do intermediário **137** ocorre a perda de PhSeOSO_3^- , levando à formação do carbocátion **138**. Este cátion reage com uma molécula de MeOH para formar o intermediário **139**, o qual passa novamente pelo processo de oxidação para chegar então ao dicetal **140** (ESQUEMA 49B). A hidrólise seletiva de **140** leva então ao composto **51**.⁷¹



ESQUEMA 49: Mecanismo de formação da cetona **51**.

O pirrol **88** foi reagido com 3 equivalentes da cetona **51** na presença de 3 equivalentes de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) em THF anidro

a temperatura ambiente (ESQUEMA 50).^{34,40} Após 1h a TLC revelou que ainda havia material de partida presente no meio reacional, como também um produto com um R_f pouco menor do que o material de partida, além de compostos aderidos à base.



ESQUEMA 50: Obtenção do composto **89**.

A mistura reacional foi mantida sob as mesmas condições por mais 7h e ainda assim o perfil reacional observado foi o mesmo. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH_4Cl e extraída com AcOEt . Foi feita uma purificação por coluna cromatográfica, com o intuito de isolar o produto formado.

O produto foi isolado e analisado por RMN de ^1H . No espectro obtido, pôde-se confirmar a obtenção do composto **89**. Além dos sinais característicos do anel pirrólico (6,70 ppm; d; $J= 3,1$ Hz) e do grupo NH (8,47 ppm; s.l), foi possível notar também a presença de um duplo dubleto em 5,18 ppm ($J_1= 11,5$ Hz; $J_2= 2,7$ Hz), o qual foi atribuído ao hidrogênio da posição α ao grupo nitro (FIGURA 25).

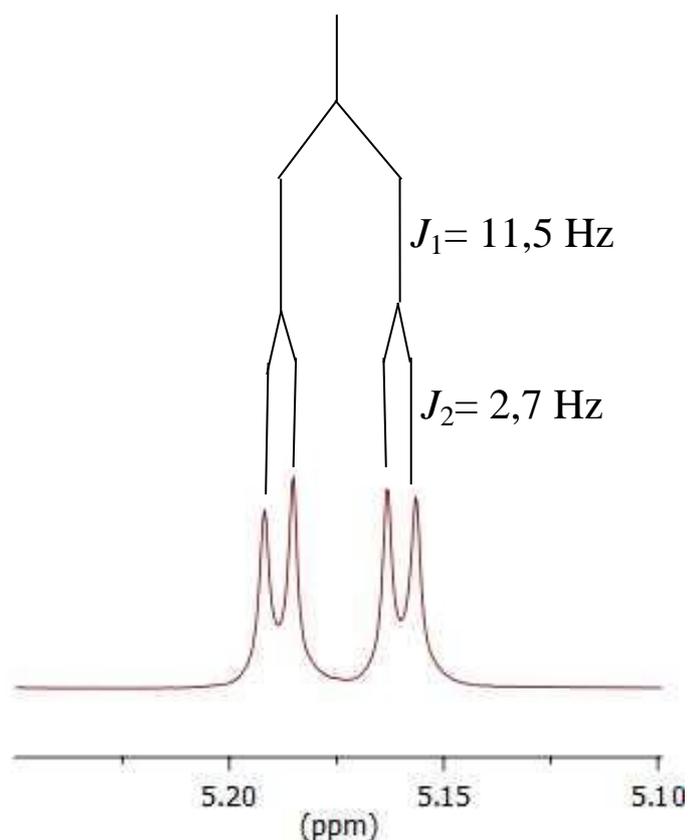


FIGURA 25: Sinal de RMN do hidrogênio da posição α ao grupo nitro no composto **89**.

Em 3,12 ppm e 3,32 ppm foram observados mais dois duplos dubletos. O primeiro deles com $J_1=15,4 \text{ Hz}$ e $J_2= 2,7 \text{ Hz}$ e o segundo com $J_1=15,4 \text{ Hz}$ e $J_2= 11,5 \text{ Hz}$. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios do grupo CH_2 ligado ao anel pirrólico (FIGURA 26).

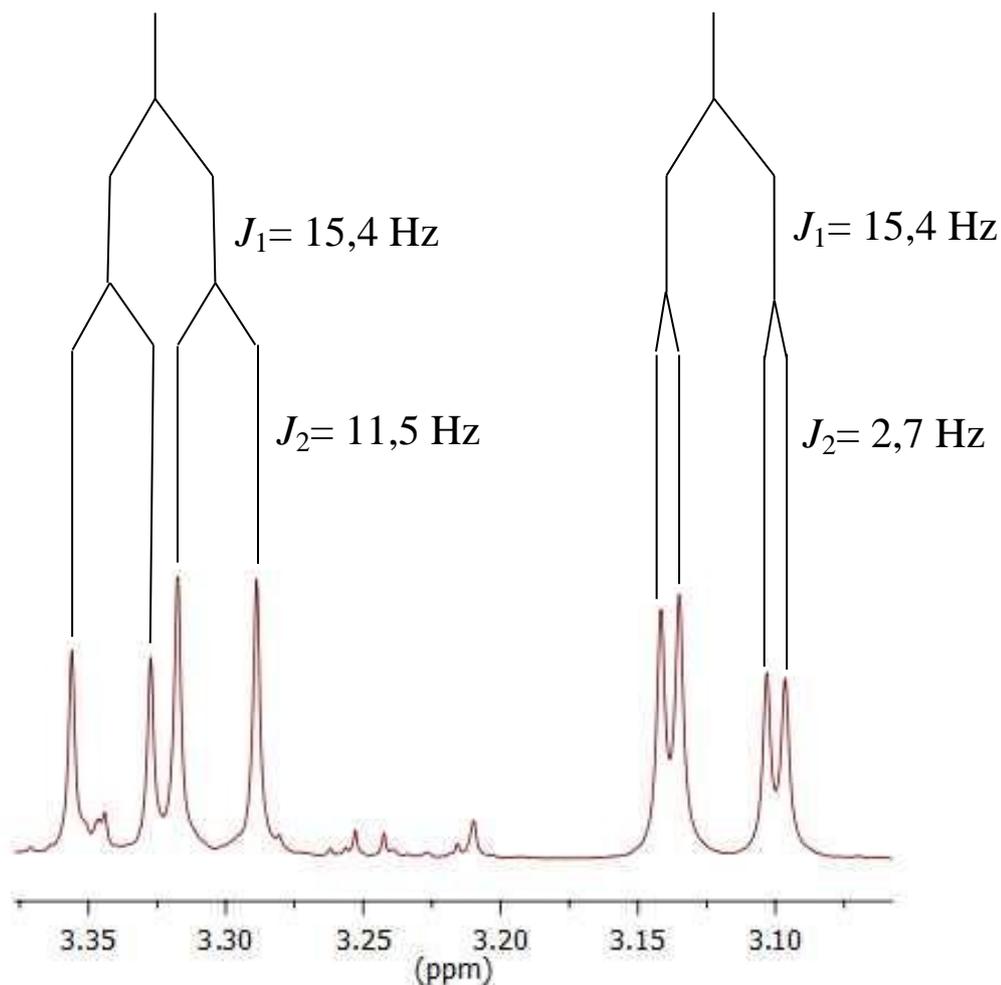


FIGURA 26: Sinais de RMN dos hidrogênios do grupo CH₂ ligado ao anel pirrólico no composto **89**.

Os sinais característicos do grupo dimetil geminal foram encontrados em 1,15 ppm e 1,27 ppm, e os grupos OMe em 3,42 ppm e 3,43 ppm. Em 4,37 ppm foi encontrado um singlete correspondente ao hidrogênio vizinho dos grupos OMe. Em 2,62 ppm e 2,73 ppm foram encontrados dois dubletos correspondentes aos hidrogênios do grupo CH₂ vizinho da carbonila, ambos com $J = 18,8$ Hz, típico de acoplamento geminal. Todas as atribuições foram confirmadas mediante análises RMN de ¹³C e técnicas de correlação ¹H-¹³C e ¹³C-¹H (ver sessão de espectros).

Neste experimento não foi possível calcular o rendimento do composto **89**, pois, devido à grande proximidade dos valores de R_f , grande parte do produto ficou misturada ao material de partida remanescente após a purificação por coluna. Devido à baixa escala em que a reação havia sido executada, optou-se por não investir esforços na purificação da fração contendo **88** e **89**.

Estudamos o efeito da variação das quantidades de reagentes (cetona **51** e BDU), a fim de levar à conversão total do material de partida, evitando assim, problemas na separação do produto de interesse e possibilidade de aumento do rendimento da reação (TABELA 1).

TABELA 1: Condições reacionais testadas na obtenção do composto **89**.

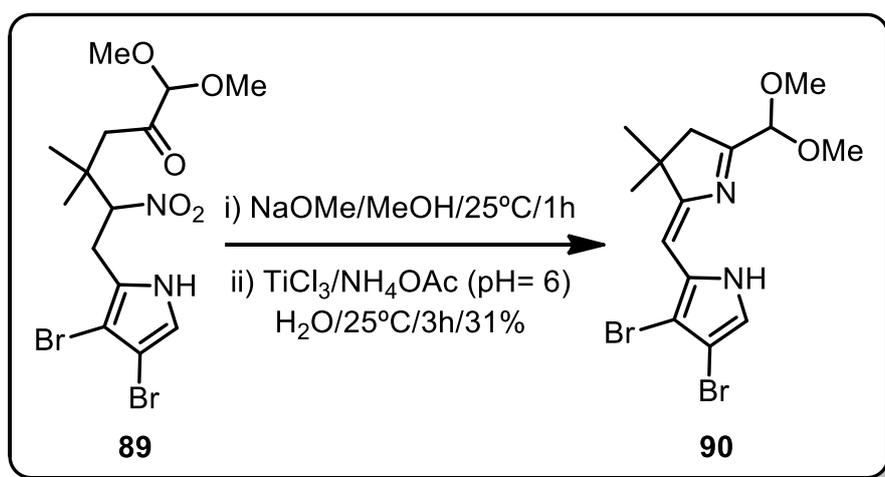
Teste	Pirrol 88 (mg/mmol)	Cetona 51 (eq.)	DBU (eq.)	Rend. (%)
1	73,4/0,284	10	10	36
2	631/2,12	6	6	37
3	311/1,04	6	3	40

Todos os experimentos foram realizados à 25°C por um período de 13h em THF.

Em todos os testes listados na TABELA 1 houve total conversão do material de partida, como também a formação apreciável de subprodutos de degradação, o que é de se esperar, uma vez que os ambos, material de partida e produto, apresentam baixa estabilidade. Por esta razão, nenhum experimento foi realizado sob condições de aquecimento. Os valores de rendimento obtidos foram muito próximos um do outro, de forma que as condições empregadas na entrada 3 foram definidas como sendo as melhores, pois permitem o uso de menor quantidade de reagentes.

Os rendimentos obtidos podem ser considerados como bastante satisfatórios, uma vez que se trata de um equilíbrio, no qual a formação do produto é desfavorecida, do ponto de vista termodinâmico, devido à formação do centro quaternário vizinho ao grupo nitro.

Na etapa seguinte, o composto **89** foi submetido a uma reação de ciclização redutiva do tipo McMurry, visando à obtenção de **90**. Inicialmente, o composto **89** foi tratado com NaOMe/MeOH, a temperatura ambiente, a fim de promover a formação do ânion na posição α ao grupo nitro, durante 1h. Em um segundo passo, a solução contendo o ânion nitronato foi adicionada a uma solução aquosa de TiCl_3 , previamente desoxigenada e tamponada pela adição de NH_4OAc (pH=6) (ESQUEMA 51).^{34,40} A mistura foi mantida em agitação sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente.



ESQUEMA 51: Obtenção do composto **90**.

Após 3h notou-se (por TLC) que não havia mais material de partida presente no meio reacional. Observou-se também a presença de vários compostos minoritários próximos à base e um produto majoritário de R_f maior que o material de partida. O produto foi isolado por coluna cromatográfica e, mediante análise de RMN de ^1H , foi confirmado que se tratava do composto **90**, cujo rendimento foi de 31%.

Ao contrario do que foi observado no caso de **89**, no espectro de RMN de ^1H do composto **90** foi possível notar a ausência dos sinais mostrados nas FIGURAS 25 e 26, como também a presença de um singlete em 5,88 ppm, correspondente ao hidrogênio da dupla ligação formada entre os dois anéis de cinco membros.

De forma semelhante ao que foi feito para o composto **89**, foram realizados alguns testes variando o tempo reacional após a adição da solução contendo do ânion nitronato à solução de TiCl_3 , a fim de tentar elevar o rendimento desta etapa (TABELA 2). Em todos os testes realizados as condições de temperatura e equivalentes molares dos reagentes foram mantidas as mesmas.

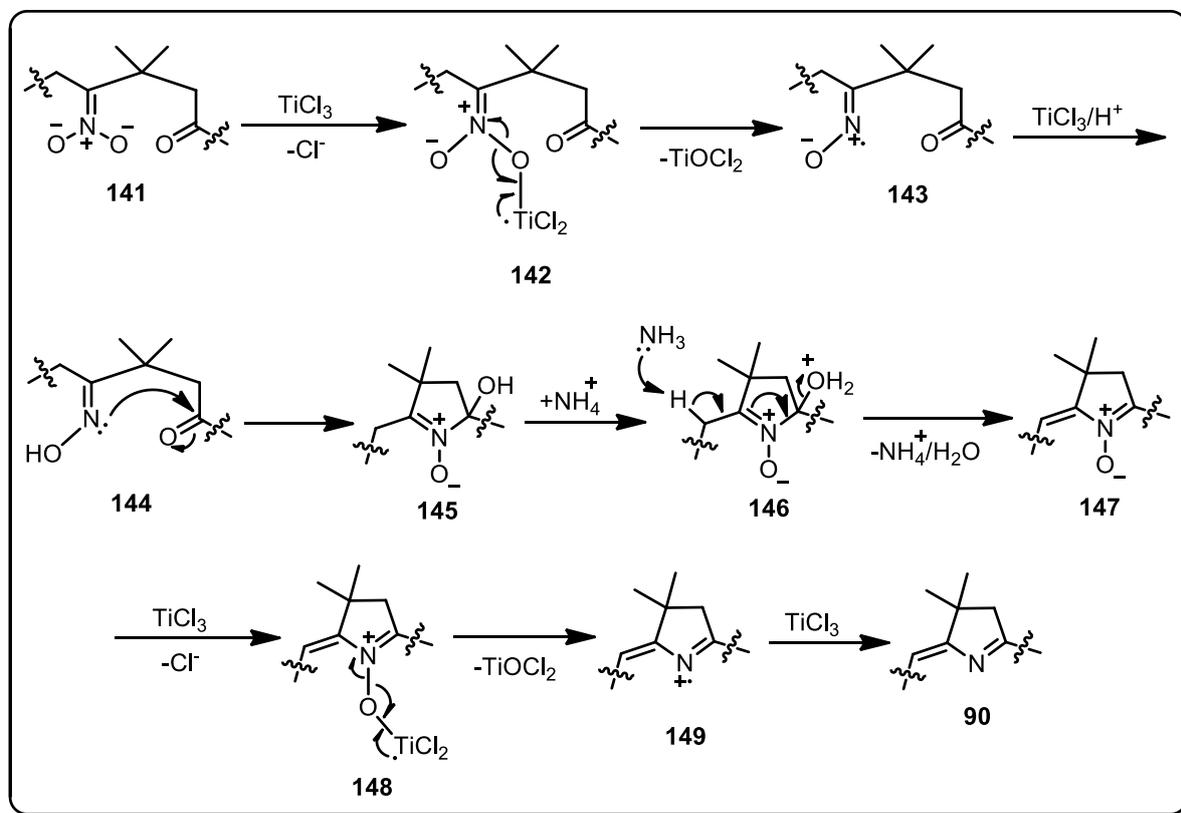
TABELA 2: Condições reacionais testadas na obtenção do composto **90**.

Teste	Composto 89 (mg/mmol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	364/0,797	14	35
2	389/0,853	6,0	39
3	63,9/0,140	3,0	31
4	355/0,778	1,5	12

O melhor tempo reacional foi de 6h, sendo que, tempos menores levaram a rendimentos também menores e tempos maiores não fizeram diferença alguma.

De forma semelhante à reação de McMurry, de formação de alcenos, não há relatos de estudos mecanísticos bem aprofundados acerca da reação de ciclização redutiva utilizada na obtenção do composto **90**. Em um trabalho publicado em 1973,⁷² o próprio McMurry discorre a respeito dos possíveis intermediários formados neste tipo de reação. Partindo destas

informações, foi elaborada uma proposta de mecanismo para explicar a formação de tais intermediários e, por consequência, do composto **90** (ESQUEMA 52).



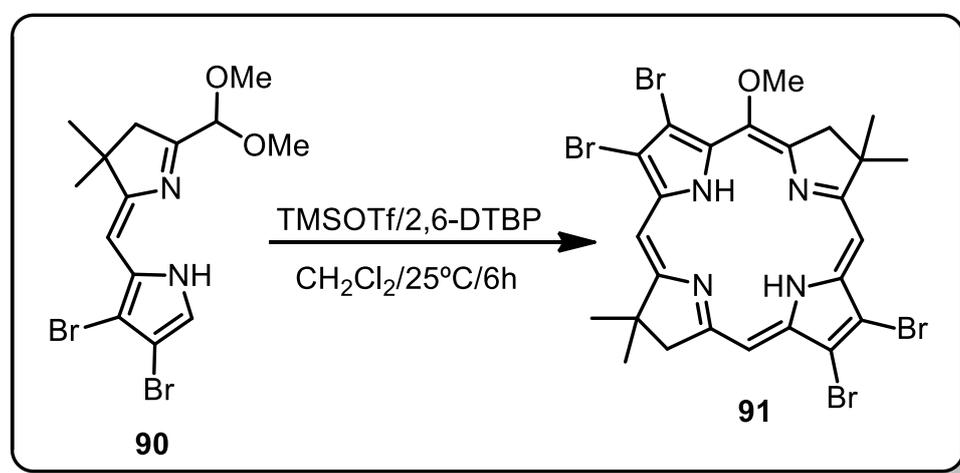
ESQUEMA 52: Proposta de mecanismo para a formação do composto **90**.

Após ser tratado com NaOMe, o composto **89** é desprotonado, levando à formação do ânion nitronato **141**. Um dos oxigênios do ânion **141** atacaria uma molécula de TiCl_3 , levando ao intermediário **142**. Em seguida, o átomo de titânio(III) disponibilizaria o único elétron presente em sua camada de valência ($[\text{Ar}]4s^1$) para formar uma ligação com o átomo de oxigênio ao qual está ligado. Isso levaria a uma cisão homolítica da ligação N-O, levando à formação do cátion-radical **143** (ESQUEMA 52).

O intermediário **143** seria reduzido por outra molécula de TiCl_3 , levando à oxima **144**. O ataque do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio ao grupo carbonila, seguido de eliminação de uma molécula de água,

levaria ao *N*-óxido **147**. Este intermediário se ligaria a outra molécula de TiCl_3 , e ocorreria o mesmo processo de oxidação descrito no primeiro passo da proposta, gerando o cátion-radical **149**. O composto **90** seria formado após redução deste intermediário por outra molécula de TiCl_3 (ESQUEMA 52).

Após obter o composto **90** foi dado início aos testes para a obtenção da bacterioclorina **91** (ESQUEMA 53). Seguindo a metodologia descrita por Lindsey,^{34,40} o composto **90** foi tratado com 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2,6-DTBP) e triflato de trimetilsilano (TMSOTf) em CH_2Cl_2 anidro. A mistura foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio a temperatura ambiente.



ESQUEMA 53: Obtenção da bacterioclorina **91**.

Após 2,5h de reação foi verificado (por TLC) que não havia mais material de partida presente no meio reacional. Notou-se também a presença de um produto de coloração verde. A análise de UV-Vis de uma alíquota retirada da mistura reacional revelou a presença de bandas características de compostos do tipo bacterioclorinas (FIGURA 27). Após 6h a mistura reacional foi concentrada e o produto foi isolado por coluna cromatográfica.

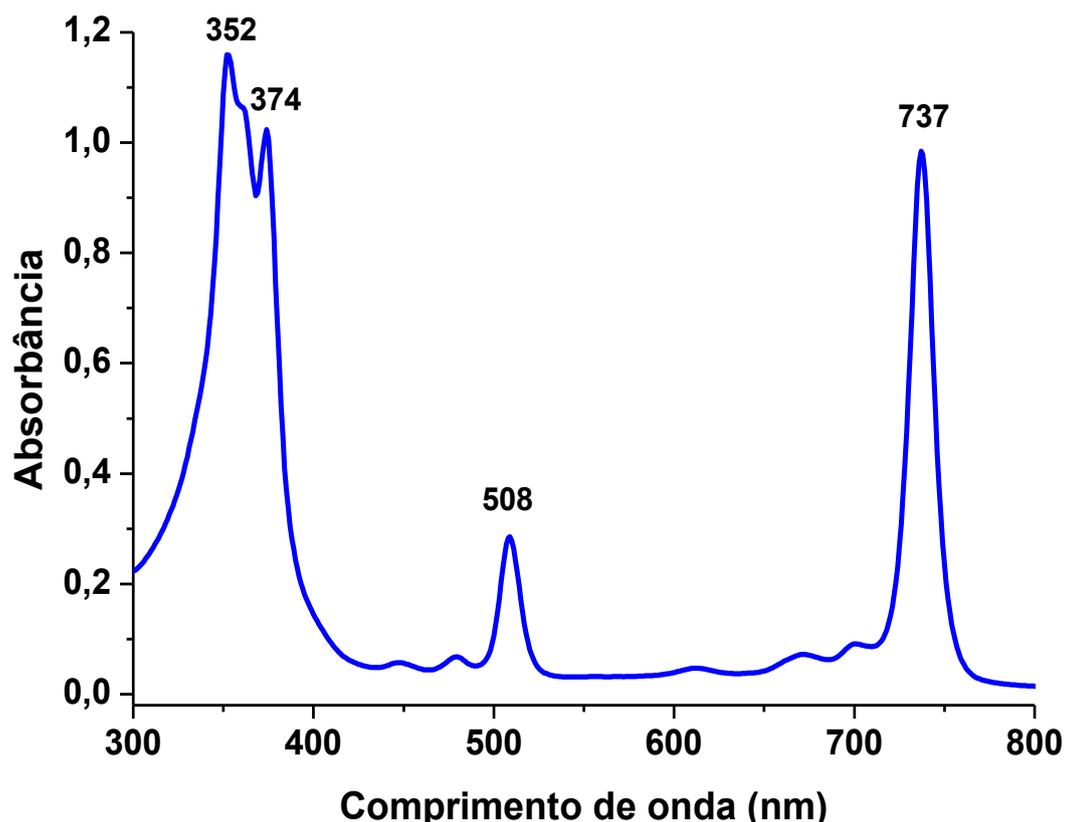


FIGURA 27: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 da alíquota reacional retirada do primeiro teste para obtenção da bacterioclorina **91**.

O espectro de RMN de ^1H do produto apresentou todos os sinais esperados para a bacterioclorina **91** (FIGURA 28). Os sinais na região entre 8,5-9,0 ppm foram atribuídos aos hidrogênios das posições *meso* do composto **91**. Entre 4,30-4,37 ppm foram observados dois singletos parcialmente sobrepostos, correspondentes aos hidrogênios dos grupos CH_2 da molécula, os quais estão desblindados devido à corrente de anel gerada pelo núcleo aromático.

Bem próximo a esses sinais, foram observados o singlete esperado para o grupo metoxila, ligado à posição 5 do anel. Próximo de 2 ppm pode-se observar os sinais típicos dos grupos CH_3 geminais da molécula e, na região negativa do espectro, próximo a -1,5 ppm, foi possível identificar os sinais esperados para os grupos NH , uma vez que estes núcleos encontram-se blindados pela corrente de anel. A bacterioclorina **91** foi completamente

caracterizada por RMN de ^{13}C e técnicas de correlação ^1H - ^1H e ^{13}C - ^1H , além de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

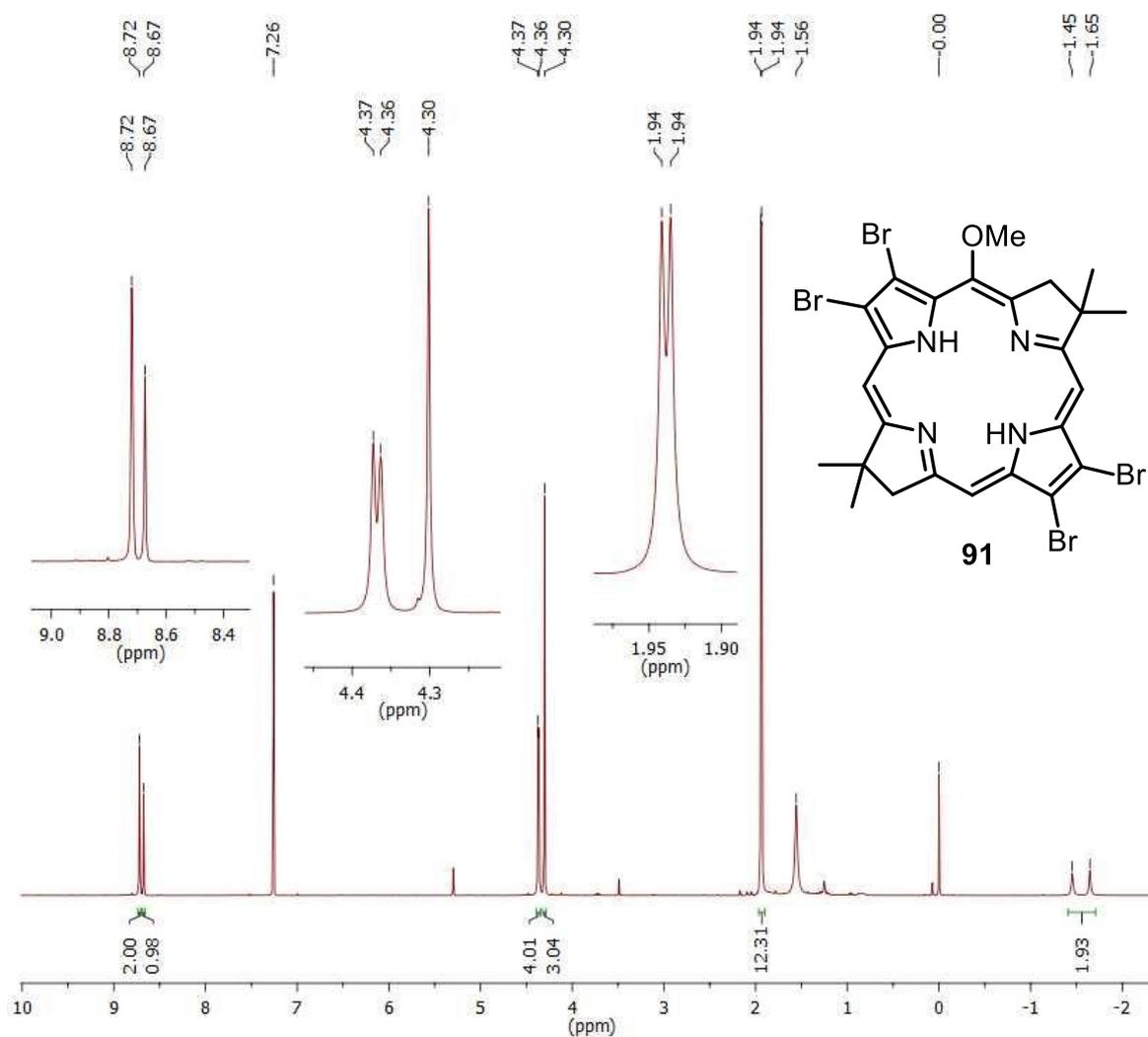
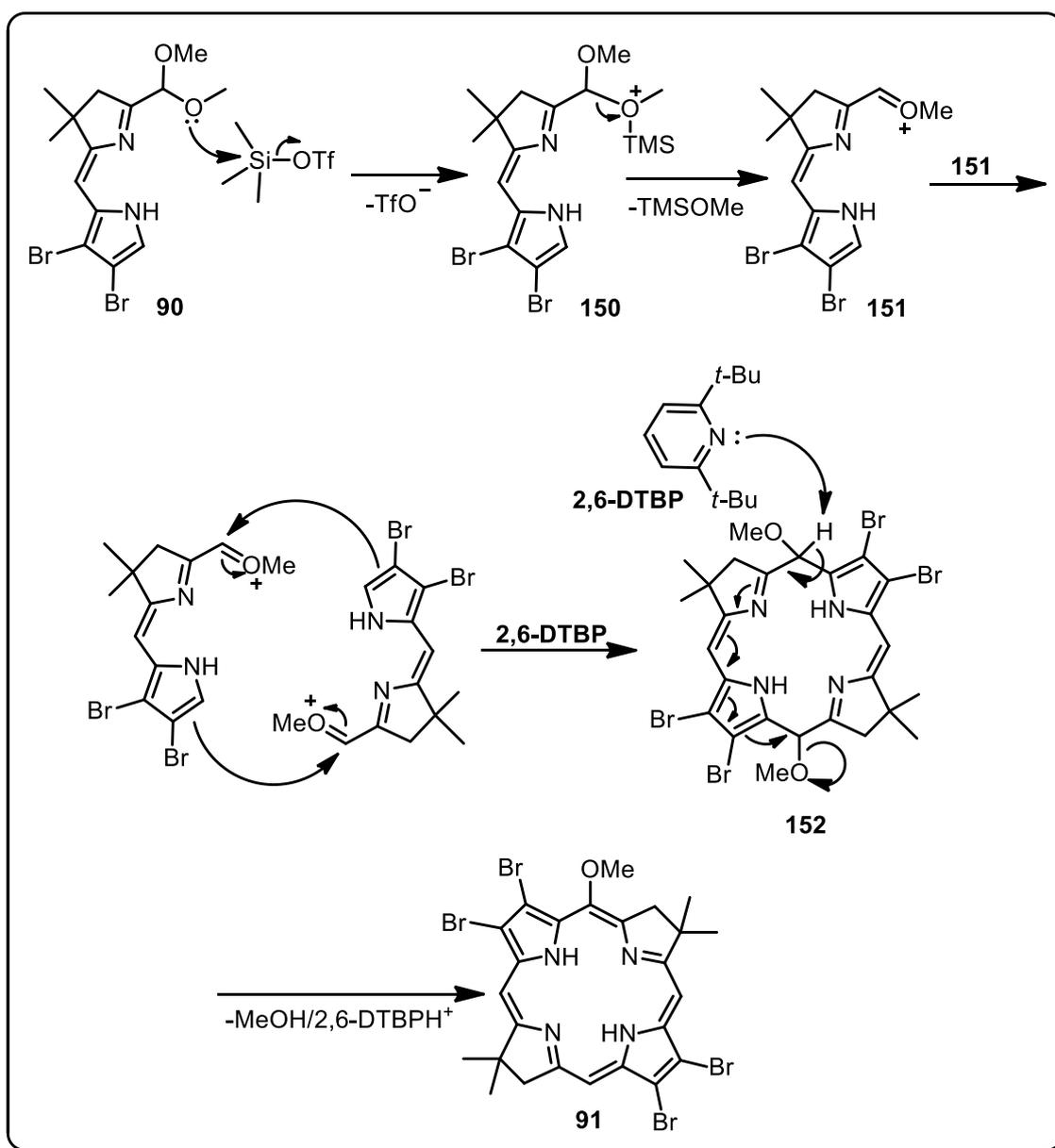


FIGURA 28: Espectro de RMN de ^1H da bacterioclorina **91** em CDCl_3 .

O mecanismo de formação da bacterioclorina **91** encontra-se apresentado no ESQUEMA 54.



ESQUEMA 54: Mecanismo de formação da bacterioclorina **91**.

Nesta proposta, primeiramente é sugerida a hidrólise parcial do grupo acetal do composto **90**, mediante a ação do TMSOTf, levando ao intermediário **151** (ESQUEMA 54).^{34,40} Na sequência, sugere-se a condensação de duas moléculas de **151**, gerando o composto **152**. Mediante a ação da 2,6-DTBP, possivelmente deve ocorrer a eliminação de uma molécula de MeOH do composto **152**, levando à formação da bacterioclorina **91**.

Neste primeiro teste não foi possível calcular o rendimento, pois a análise de RMN revelou que ainda havia algumas impurezas na amostra e a pouca quantidade de massa obtida (cerca de 5 mg de massa bruta) não tornou viável continuar investindo esforços para purificar a amostra.

Nos testes seguintes, foi feito um estudo variando o tempo reacional para a formação de **91**. Maiores cuidados foram tomados durante o processo de purificação, permitindo que a bacterioclorina **91** fosse obtida livre de impurezas e em rendimentos bastante satisfatórios (TABELA 3).

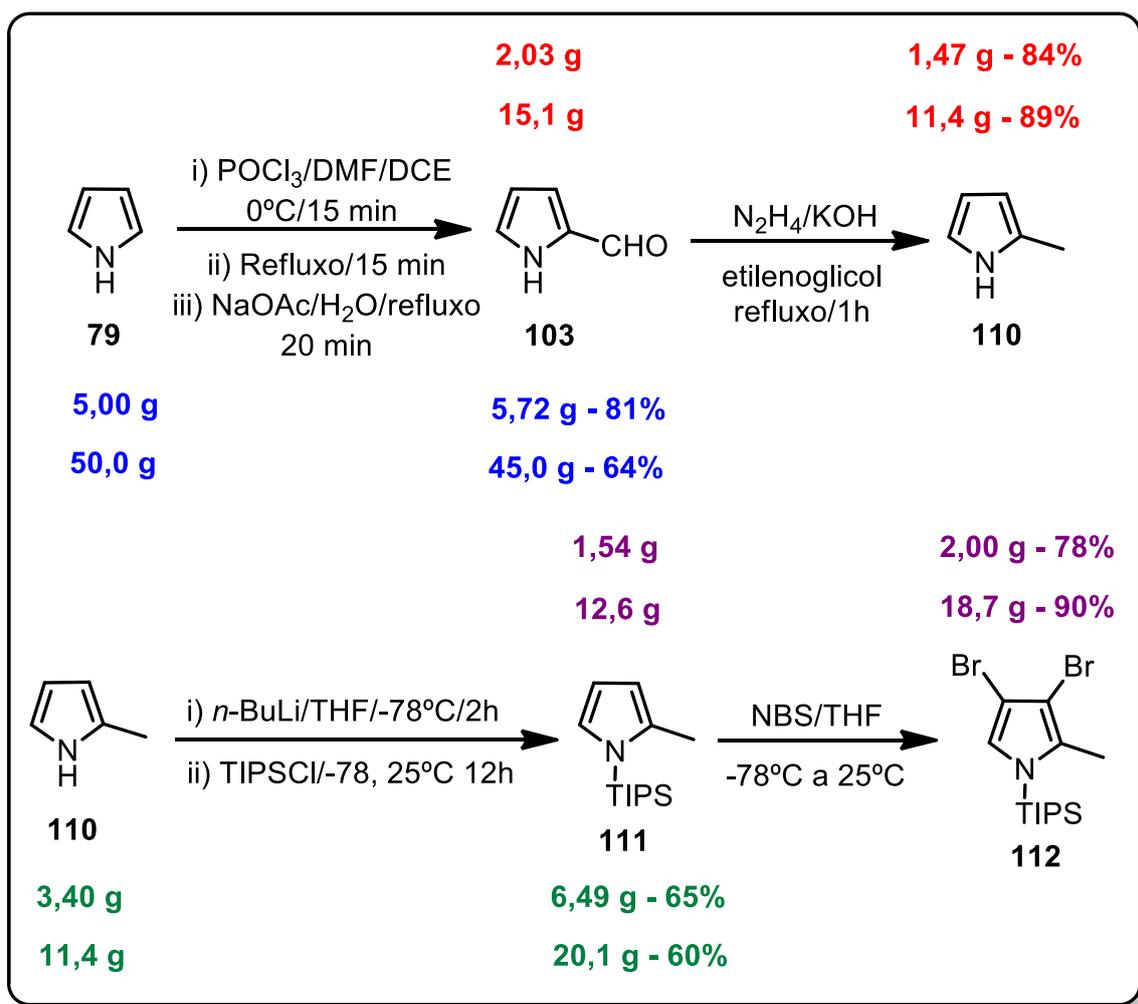
TABELA 3: Condições reacionais testadas na preparação do composto **91**.

Teste	Composto 90 (mg/mmol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	52,0/0,128	12	40
2	37,1/0,092	18	32
3	134/0,330	30	20

4.3 – *Scale up* da Síntese da Bacterioclorina **91**

Levando em conta o número de etapas necessárias para obter o composto **91**, se fez necessário realizar um estudo de *scale up* da rota sintética, a fim de permitir a produção de quantidades razoáveis de **91**, sem grande perda de eficiência em cada uma das etapas.

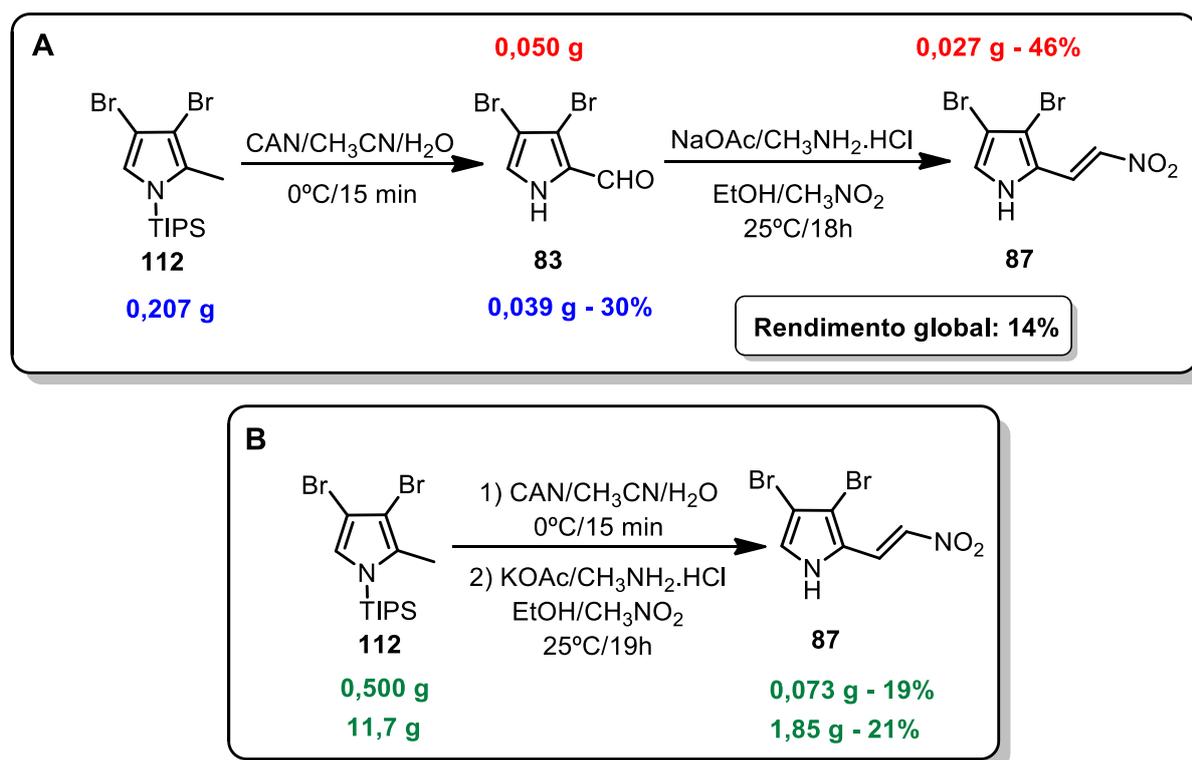
Partindo dessa ideia, toda a rota sintética ate se chegar ao pirrol **87** foi adaptada para um aumento considerável de escala (ESQUEMAS 55 e 56).



ESQUEMA 55: Síntese do pirrol **112** em larga escala.

A rota sintética ate se chegar ao pirrol **112** apresentava um rendimento global de 34% em escala mais baixa (ESQUEMA 55). Ao elevar a escala de trabalho foi possível obter quase 10 vezes mais do composto **112** do que se obtinha anteriormente, com rendimento global de 31%, utilizando processos de purificação rápidos e simples como cristalização, destilação e filtração em *plug* de sílica-gel (ver sessão de parte experimental).

A etapa de conversão de **112** para **83** não foi adaptada para se trabalhar em escalas maiores, pois logo encontrou-se uma abordagem alternativa para a obtenção do composto **87** que não fazia necessário o isolamento de **83** na sua forma pura (ESQUEMA 56).



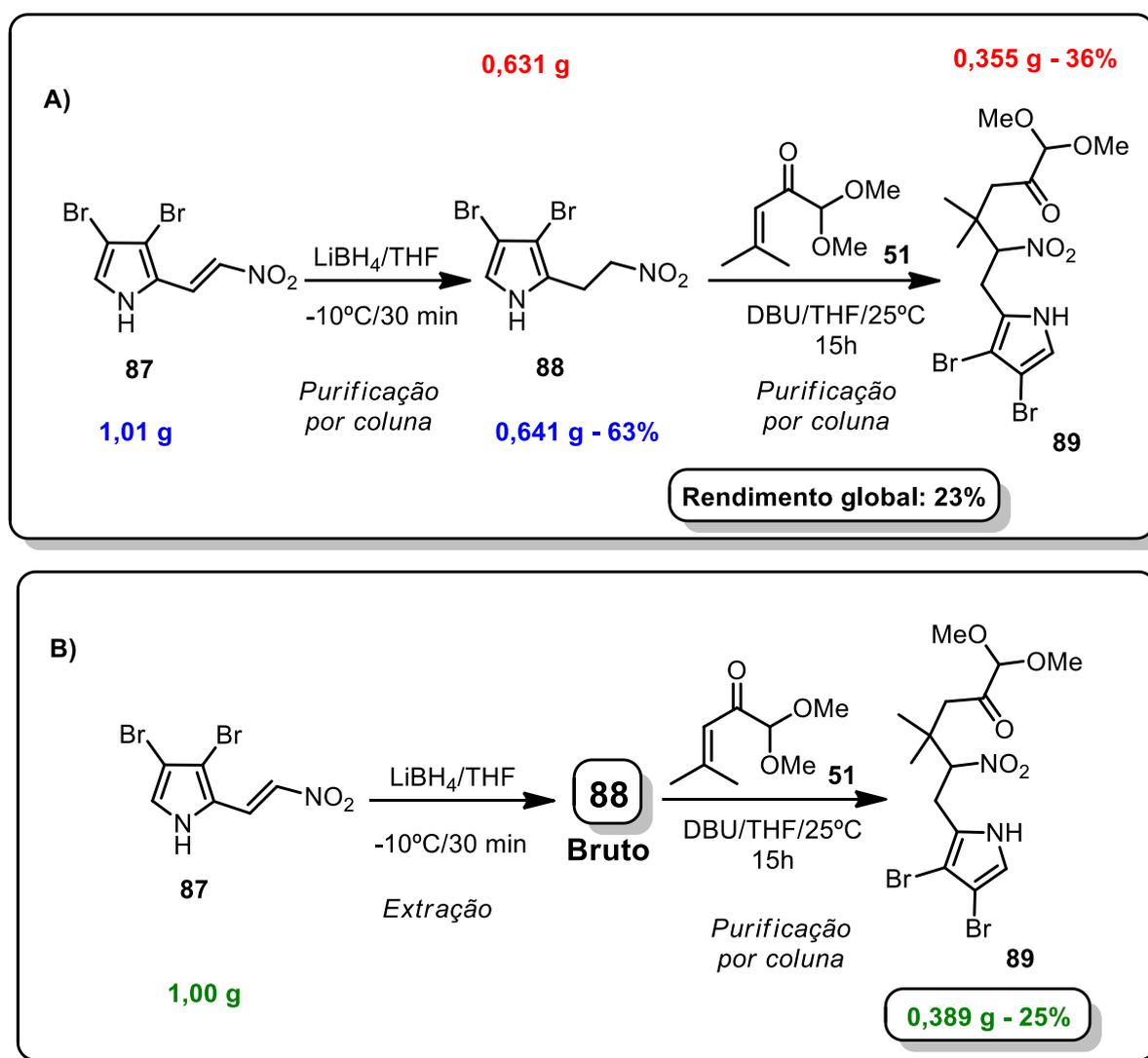
ESQUEMA 56: Obtenção do pirrol **87** através das duas abordagens desenvolvidas.

Para o caso em que o composto **83** é isolado por coluna cromatográfica, o rendimento global de **87**, após as duas etapas, é de 14% (ESQUEMA 56A). Ao eliminar a etapa de purificação por coluna, o composto **83** foi utilizado na sua forma bruta após o término do processo de extração (ESQUEMA 56B). Esta abordagem se mostrou mais viável, pois além de eliminar a necessidade de utilização de coluna, o rendimento global das duas etapas foi de 19%. Ao se elevar a escala de trabalho o rendimento global foi de 21% (ESQUEMA 56B).

A etapa de redução do pirrol **87** com LiBH_4 não apresentou melhora ou decréscimo de rendimento, nem necessidade de adaptação das condições reacionais frente a um aumento de escala. Já na preparação do composto **89**, a partir de **88**, foi necessário utilizar um número maior de equivalentes de base

(DBU) para que pudéssemos manter os rendimentos obtidos dentro dos valores até então encontrados (TABELA 1).

Assim como na conversão de **112** para **87**, a obtenção do composto **89** se mostrou mais viável partindo de **87** e utilizando o pirrol **88** na sua forma bruta (ESQUEMA 57B). Na abordagem A, o rendimento global é de 23%, ao passo que na abordagem B o rendimento é de 25% e não há necessidade de purificação por coluna após a primeira etapa.



ESQUEMA 57: Abordagem alternativa para a preparação do composto **89**.

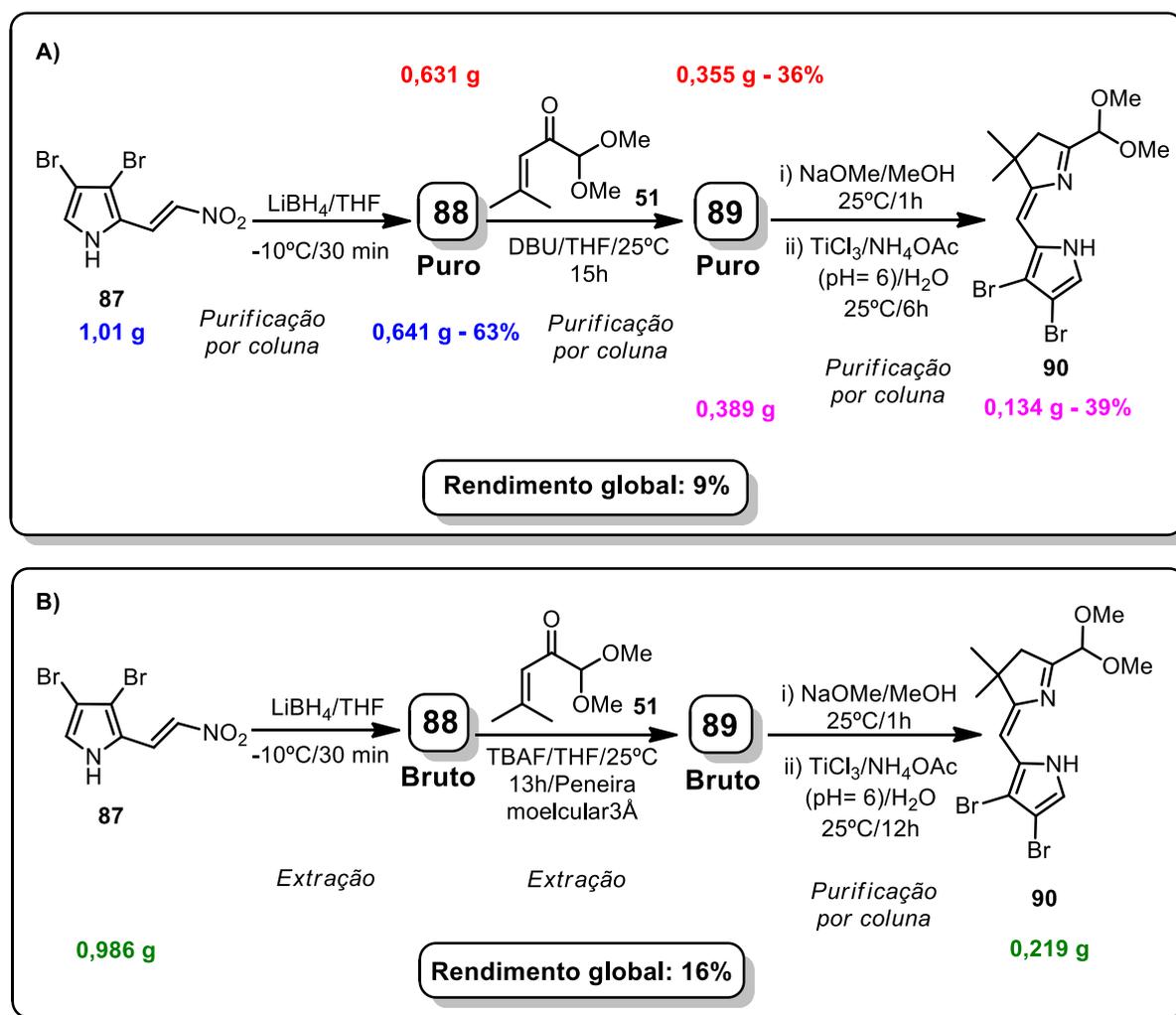
Para cada grama do pirrol **87** deve-se utilizar 3,16 g da cetona **51**, sendo que cerca de 70% de **51** ainda está presente no produto bruto após o

término da reação. Uma vez que se trata de um composto de alto valor agregado, e para que não interfira na etapa seguinte, o excesso de **51** deve ser removido/recuperado por coluna cromatográfica para que o composto **89** possa ser utilizado na próxima etapa da rota sintética.

Entretanto, em um dos trabalhos publicados pelo grupo de Lindsey,⁴⁰ os autores descrevem a utilização de TBAF para promover a adição de nitrocompostos a cetona **51**.

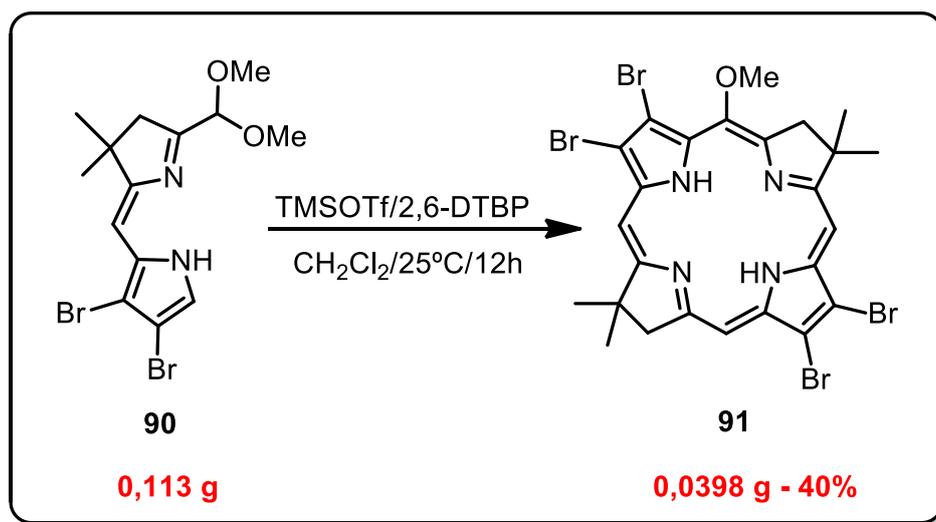
A exemplo do que está descrito, o produto bruto de **88** foi tratado com TBAF e peneira molecular 3Å em THF anidro a temperatura ambiente. Neste caso, utilizou-se apenas 1,2 equivalentes da cetona **51**, de forma que o composto **89** foi obtido praticamente livre da presença de **51**. Nessas condições, o produto bruto de **89** foi tratado com NaOMe, seguido de reação com TiCl₃ em meio tamponado, assim como descrito anteriormente (ESQUEMA 58B).

Essa abordagem permitiu que o composto **89** fosse empregado na sua forma bruta, evitando a necessidade de utilização de coluna cromatográfica nesta etapa. O uso de menos equivalentes da cetona **51** também foi uma das vantagens a serem destacadas pois, como já mencionado anteriormente, trata-se de um composto de alto valor agregado. Além dos pontos já citados, essa abordagem permitiu obter o composto **90** em 16% de rendimento global após três etapas, ao passo que a abordagem antes utilizada resultava em um rendimento de 9% (ESQUEMA 58).



ESQUEMA 58: Abordagem alternativa para a obtenção do composto **90**.

A escala máxima de trabalho em que se pode obter a bacterioclorina **91** foi relativamente pequena, pois, uma vez que o composto **90** é pouco estável não é conveniente acumular quantidades maiores do mesmo para prosseguir na rota sintética. Por esta razão não foi possível escalonar a etapa de obtenção da bacterioclorina **91** (ESQUEMA 59).



ESQUEMA 59: Representação da maior escala empregada na obtenção da bacterioclorina **91** a partir do composto **90**.

Após otimizar todas as etapas da rota sintética, obteve-se um rendimento global de 0,41% partindo do pirrol **79** até se chegar à bacterioclorina **91**. Sendo assim, partindo de 50,0 g de pirrol (**79**) seria possível obter cerca de 1,1 g de **91**, após um total de 10 etapas. Estes últimos dados parecem bastante desanimadores quando observados apenas pelas perspectivas dos números, entretanto, a sofisticação e desafios cumpridos para a síntese da bacterioclorina **91**, em nossa opinião, justificam todo este investimento de tempo. É importante mencionar que várias das etapas reacionais apresentadas em nossa abordagem sintética tiveram como modelo a síntese de Lindsey^{34,40} para sistemas similares incluindo algumas modificações ou adaptações de procedimentos. Nossos rendimentos das etapas intermediárias não foram, via de regra, menores que da literatura reportada, pelo contrário, foram em muitos casos maiores, sem contar que o pirrol **83** (intermediário chave da rota) é mais funcionalizado (dois átomos de bromo).

4.4 – Reações de Acoplamento Cruzado com Paládio

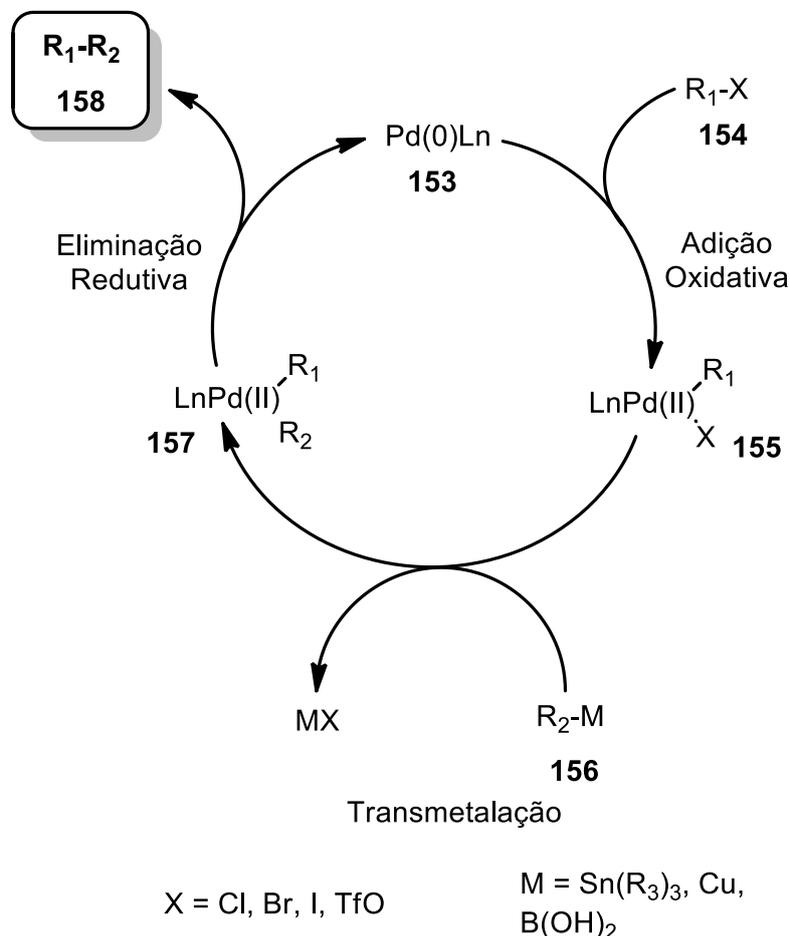
As reações de acoplamento cruzado com Pd estão entre as ferramentas sintéticas mais poderosas que podemos encontrar para efetuar a formação de ligações C-C. Dentre os diversos tipos de acoplamentos de que se tem conhecimento, é possível citar alguns exemplos que certamente figuram entre os mais conhecidos:

- **Sonogashira:** frequentemente utilizada para a formação de ligações C(sp²)-C(sp) mediante a reação entre haletos de arila e alcinos terminais.
- **Suzuki:** frequentemente utilizada para a formação de ligações C(sp²)-C(sp²) mediante a reação entre haletos de arila e ácidos borônicos ou boronatos.
- **Heck:** frequentemente utilizada para a formação de ligações C(sp²)-C(sp²) mediante a reação entre haletos de arila e olefinas.

De forma geral, o ciclo catalítico envolvido em reações de acoplamento cruzado com Pd é bastante semelhante independente da reação que se está trabalhando (ESQUEMA 60).⁷³ A espécie de paládio que dá início ao ciclo catalítico contém o metal em seu estado de oxidação zero, de forma que, quando se utiliza sais de Pd(II) é necessário que ocorra uma etapa de pré-ativação do catalisador.

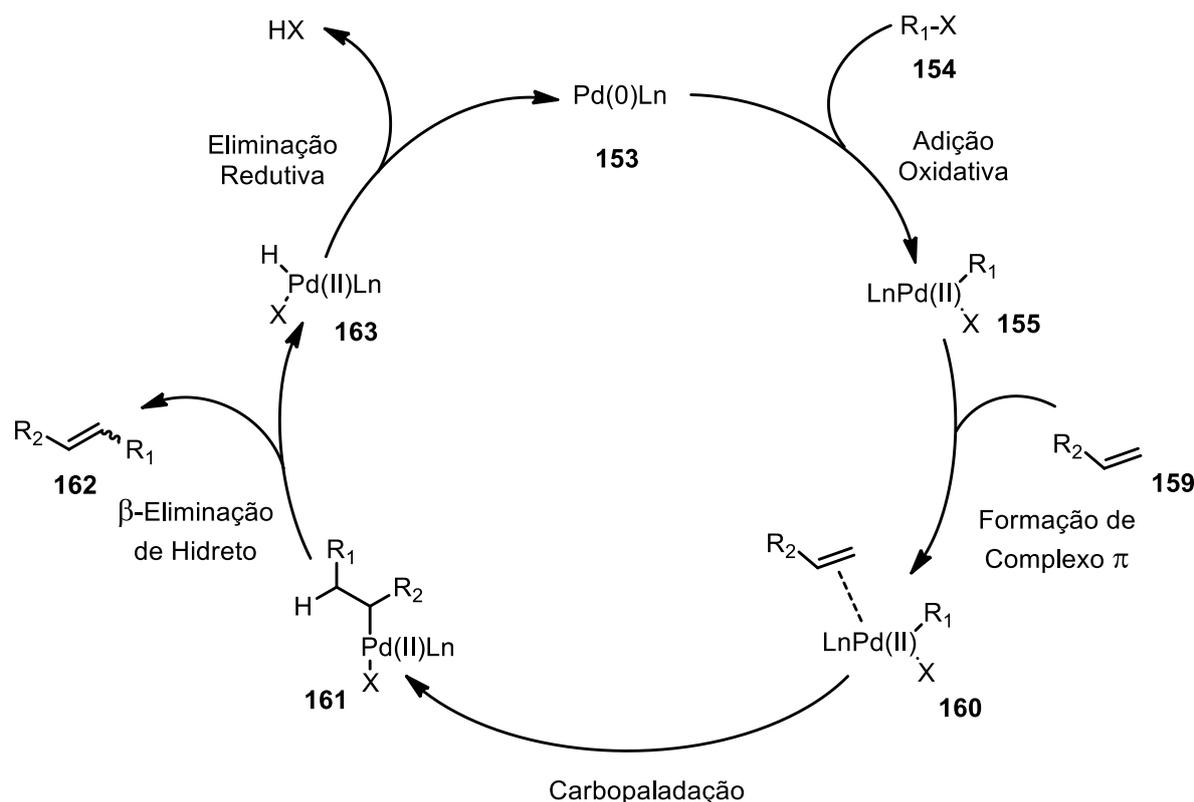
Uma vez presente no meio reacional, a espécie catalítica **153** reage como o substrato R₁-X em uma etapa de adição oxidativa em que se forma uma espécie contendo Pd(II) (**154**) (ESQUEMA 60). Na sequência, ocorre a reação desta espécie de paládio com o componente R₂M em uma etapa de transmetalção, onde o grupo R₂ de R₂M substitui o grupo X ligado ao átomo de paládio, levando à formação do intermediário **155**. Na etapa final do ciclo

catalítico, o intermediário **155** passa por uma etapa de eliminação redutiva, formando o produto R_1-R_2 e regenerando a espécie de Pd(0) para que o ciclo possa ser reiniciado.



ESQUEMA 60: Ciclo catalítico geral envolvido em quase todas as reações de acoplamento cruzado com Pd.

No caso do acoplamento de Heck, o ciclo catalítico difere em três pontos daquele mostrado no esquema anterior: a etapa que sucede a adição oxidativa é a formação de um complexo π com a olefina, seguida de uma etapa de carbopalação e, por último, uma etapa de β -eliminação de hidreto (ESQUEMA 61).



ESQUEMA 61: Ciclo catalítico envolvendo o acoplamento de Heck.

Neste caso, a regioquímica da reação é determinada na etapa de carbopaladação: se R_2 é um grupo retirador de densidade eletrônica, então a migração de R_1 ocorre, preferencialmente, para o carbono vizinho do qual está ligado R_2 ; caso R_2 seja um grupo doador de densidade eletrônica então R_1 migrará, preferencialmente, para o mesmo carbono ao qual se encontra ligado o grupo R_2 . A estereoquímica da reação é definida na etapa de β -eliminação: a formação do isômero *trans* é geralmente favorecida a fim de minimizar as interações estéricas nesta etapa, a qual requer que o átomo de paládio e o hidrogênio a ser eliminado estejam em *syn*.

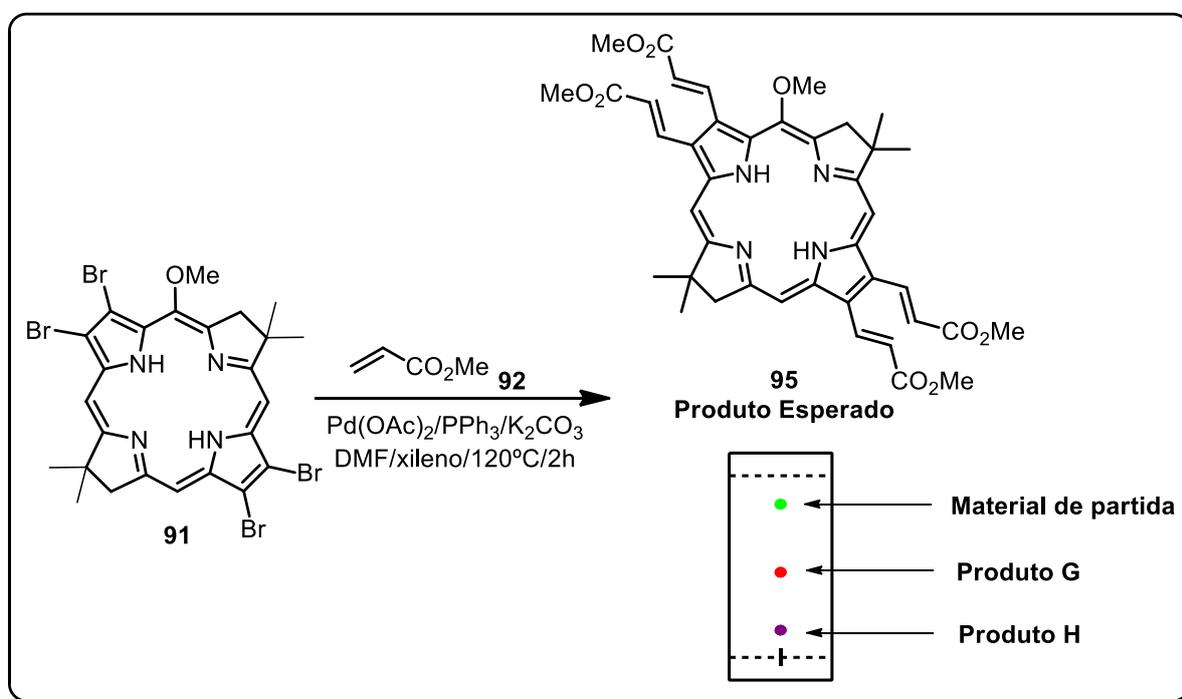
Discussões mais aprofundadas a respeito aspectos mecanísticos, seletividade e particularidades envolvendo reações de acoplamento cruzado com Pd estão além dos objetivos deste texto, mas podem facilmente ser encontradas na literatura em trabalhos específicos e de revisão.^{74,75}

4.4.1 - Acoplamento de Heck

Após a síntese da bacterioclorina **91**, iniciaram-se os testes de acoplamento de Heck, utilizando primeiramente o acrilato de metila (**92**).

Adaptando metodologias já descritas na literatura,^{45,76} utilizou-se um tubo de alta pressão do tipo “Ace Glass” com tampa de rosca, ao invés de um tubo de Schlenk, como está descrito por vários autores.

A bacterioclorina **91** foi reagida com acrilato de metila (**92**) (excesso de 50 equiv.) na presença de Pd(OAc)₂ (0,5 equiv.), PPh₃ e K₂CO₃. Como solvente, foi utilizada uma mistura de xileno/DMF, ambos anidros, em uma proporção de 1:1. A mistura foi desoxigenada utilizando banho de ultrassom e purga com argônio, antes que se iniciasse o aquecimento. A mistura foi aquecida a 120°C e, após 2h, a coloração verde (material de partida - bacterioclorina **91**) havia desaparecido (ESQUEMA 62).



ESQUEMA 62: Primeiro teste reacional realizado com a bacterioclorina **91** e acrilato de metila (**92**).

A mistura apresentava agora uma coloração vermelha bastante intensa. A TLC revelou que, aparentemente, havia muito pouco material de partida presente no meio reacional, além da presença de dois produtos, ambos com valores de R_f inferiores ao material de partida (ESQUEMA 62). A mistura foi purificada por coluna cromatográfica com sílica-gel e ambos os produtos foram isolados e analisados por RMN de ^1H (FIGURAS 29 e 30).

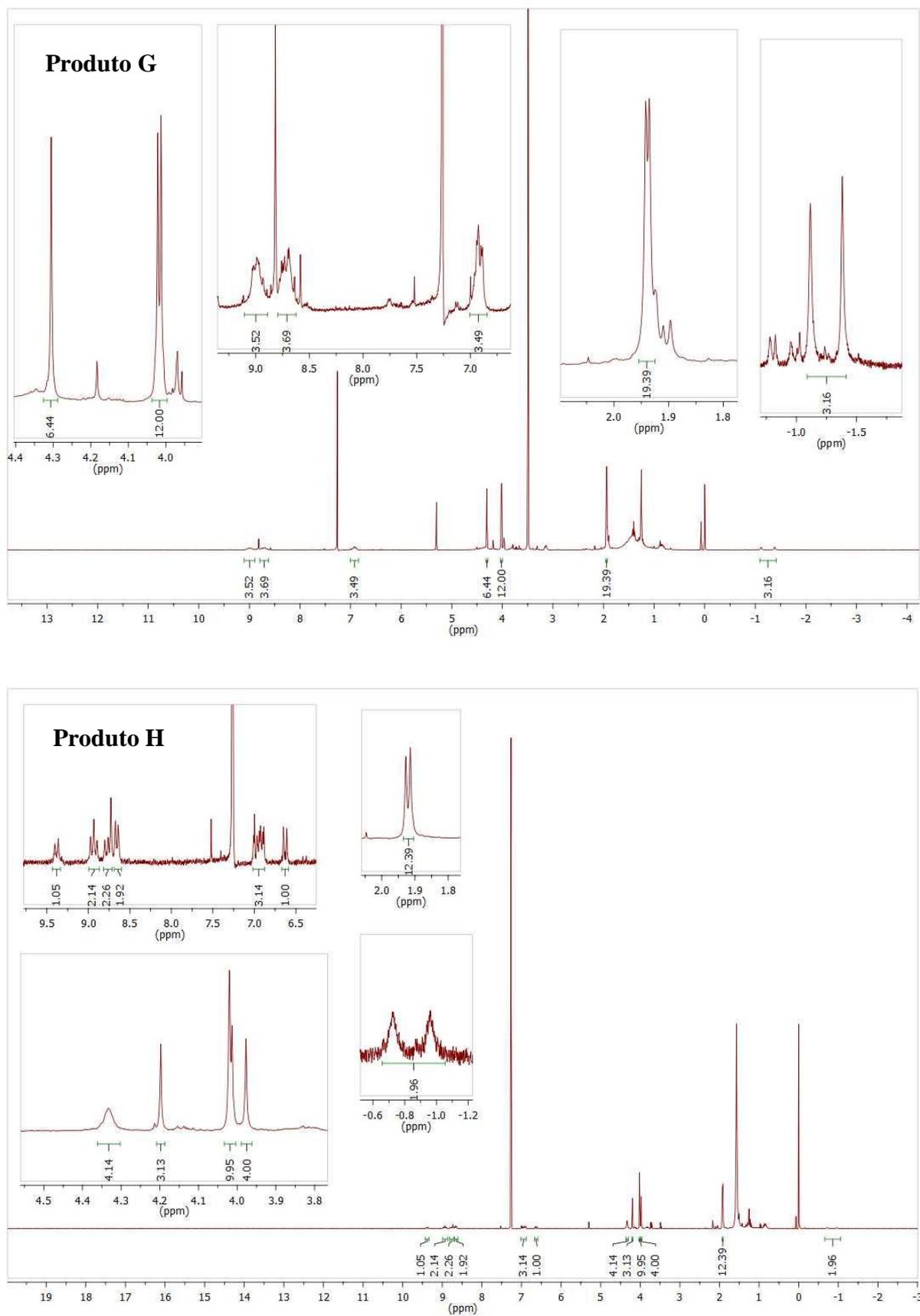


FIGURA 29: Espectros de RMN de ^1H dos produtos G e H.

Observando os espectros mostrados na FIGURA 29 é possível notar pela diluição/ruídos no espectro de RMN de ^1H que ambos os produtos foram obtidos em pequena quantidade em massa (aprox. 1-2 mg), o que já era esperado, uma vez que de apenas 5,0 mg de **91** foram utilizados neste teste.

No espectro do produto G é possível notar que na região entre 3,9 e 4,4 ppm existem menos sinais do que o esperado para o produto de interesse, com os grupos acrilato ligados onde antes existiam os átomos de bromo (ESQUEMA 62). Ao assumir que aqueles sinais correspondem aos 15 hidrogênios correspondentes aos grupos CH_3 ligados aos átomos de oxigênio na molécula, e também aos grupos CH_2 do núcleo principal, então todas as outras integrais do espectro apresentam valores incoerentes com aqueles esperados. Isto sugere que se trata de uma mistura de produtos parciais de acoplamento, além de produtos onde o átomo de bromo foi substituído por hidrogênio (FIGURA 30).

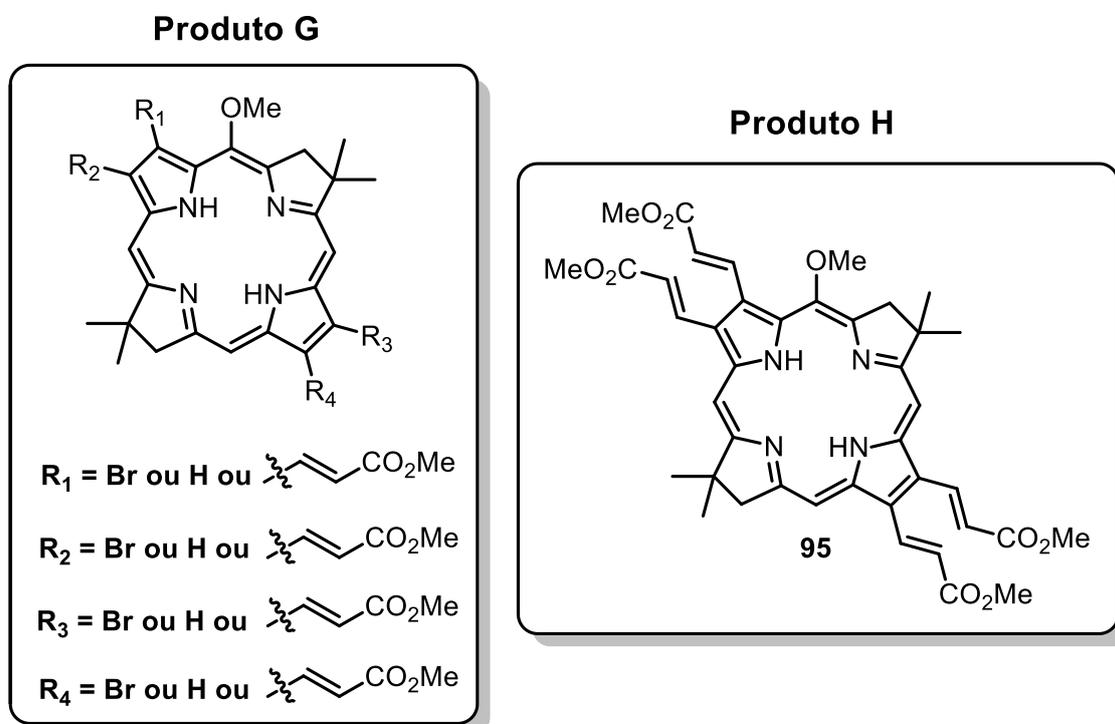
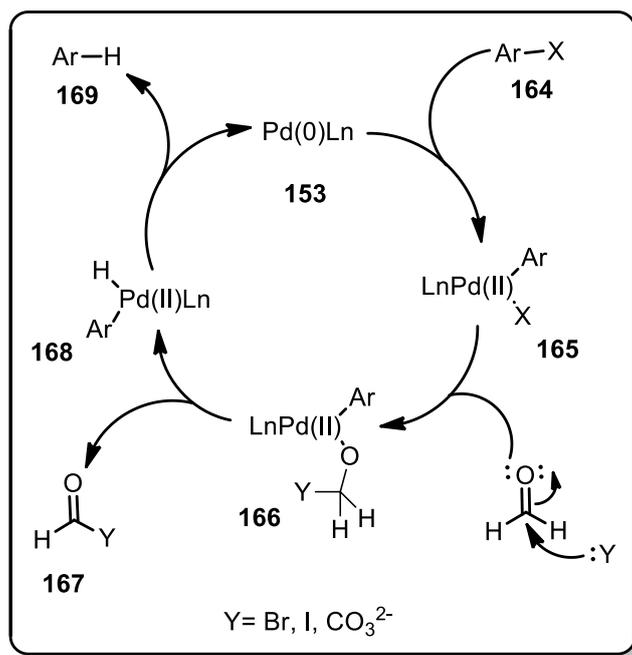


FIGURA 30: Estruturas sugeridas para os produtos G e H.

Já no caso do produto H, não somente os valores das integrais, como também o número de sinais presentes em cada região do espectro está muito mais coerente com o esperado para o produto de interesse **95** (FIGURA 30).

Devido às experiências de outros trabalhos de nosso grupo na mesma época em que esta etapa do trabalho vinha sendo realizada, nos atentamos ao fato de que o uso de DMF pode levar à inserção de átomos de hidrogênio no lugar de bromo, quando se utiliza derivados bromados.

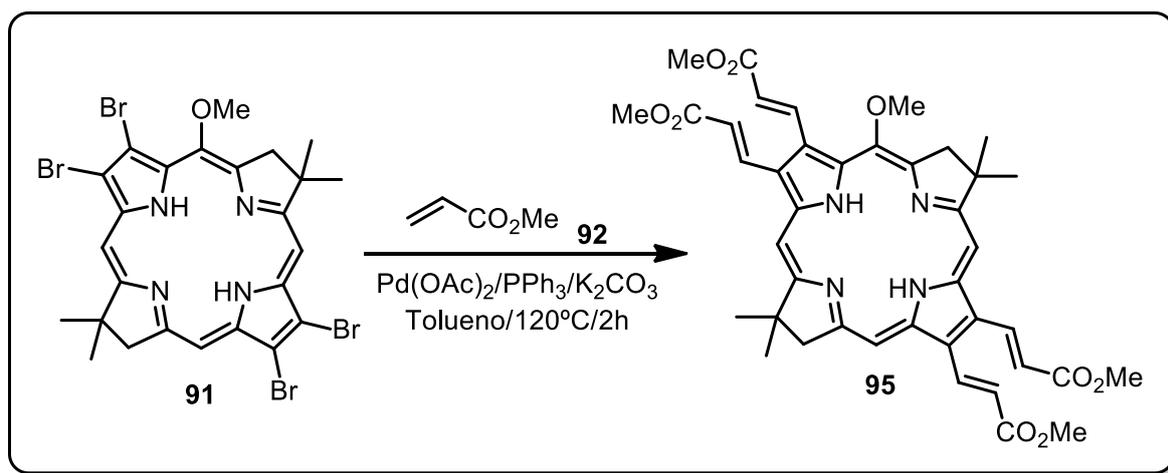
Isto ocorre porque, como se sabe, o DMF tende a se decompor a altas temperaturas (acima de 80-90°C), levando à formação de dimetilamina e formaldeído. Na literatura⁷⁷ é demonstrado que, na presença de formaldeído e Pd(0), haletos aromáticos tendem a sofrer perda do átomo de halogênio, com inserção de um átomo de hidrogênio em seu lugar. O esquema abaixo mostra com mais detalhes o mecanismo proposto.



ESQUEMA 63: Mecanismo proposto por Lee para justificar a perda de halogênio, e inserção de hidrogênio em haletos de arila, mediante tratamento com paládio zero e formaldeído.

Primeiramente, o haleto de arila realiza uma etapa de adição oxidativa com o átomo de Pd(0). Em seguida, o formaldeído é atacado pela base presente no meio reacional e o ânion nucleofílico resultante ataca o átomo de paládio. Ocorre então uma β -eliminação de hidreto, seguido de uma etapa de eliminação reductiva (ESQUEMA 63).

Sendo assim, decidimos eliminar o DMF dos testes de acoplamento com paládio. No teste seguinte apenas tolueno foi utilizado como solvente (ESQUEMA 64).



ESQUEMA 64: Segundo teste reacional realizado com a bacterioclorina **91** e acrilato de metila (**92**).

Neste caso não foi observada a presença de material de partida remanescente e foi possível observar apenas um produto de R_f compatível com o produto H obtido no teste anterior (FIGURA 30). A reação foi interrompida e o produto formado foi isolado por coluna cromatográfica da mesma forma que foi feito anteriormente. O composto foi isolado na forma de um sólido roxo e, após a análise de RMN de ¹H ainda apresentava algumas impurezas. O sólido foi lavado com pentano e analisado novamente. Além de observar a remoção das impurezas remanescentes, foi possível constatar que se tratava, de fato, do produto de interesse **95**, proveniente de 4 reações de acoplamento consecutivas (FIGURA 31).

Na região entre 3,8-4,5 ppm (FIGURA 31) encontram-se um conjunto de singletos parcialmente sobrepostos, correspondentes aos hidrogênios dos grupos CH₃ ligados aos átomos de oxigênio e aos grupos CH₂ das posições reduzidas do anel. Assim como no caso da bacterioclorina **91**, os sinais em torno de 2,0 ppm e -1,0 ppm correspondem aos grupos CH₃ geminais e aos grupos NH, respectivamente. A parte que mais chama a atenção do espectro é na região acima 6,0 ppm. Nas regiões entre 6,5-7,1 ppm e 8,5-9,5 ppm é possível notar a presença de dois conjuntos de sinais, dentre os quais três deles

correspondem aos hidrogênios das posições *meso* do anel (8,64, 8,68 e 8,72 ppm). Os demais sinais correspondem aos hidrogênios das duplas ligações provenientes dos grupos acrilato. Tratam-se de dubletos com constante de acoplamento (J) variando entre 16,0-16,3 Hz, o que mostra que as reações foram 100% estereosseletivas, favorecendo o isômero *trans*. Análises de RMN utilizando espectroscopia de correlação ^{13}C - ^1H (HMBC) mostraram que os dubletos presentes na região de 9,0 ppm correspondem aos hidrogênios das posições vizinhos ao anel aromático, ao passo que os sinais próximos a 7,0 ppm correspondem aos hidrogênios vizinhos aos grupos carboxilas dos ésteres metílicos (FIGURA 31) (ver sessão de espectros).

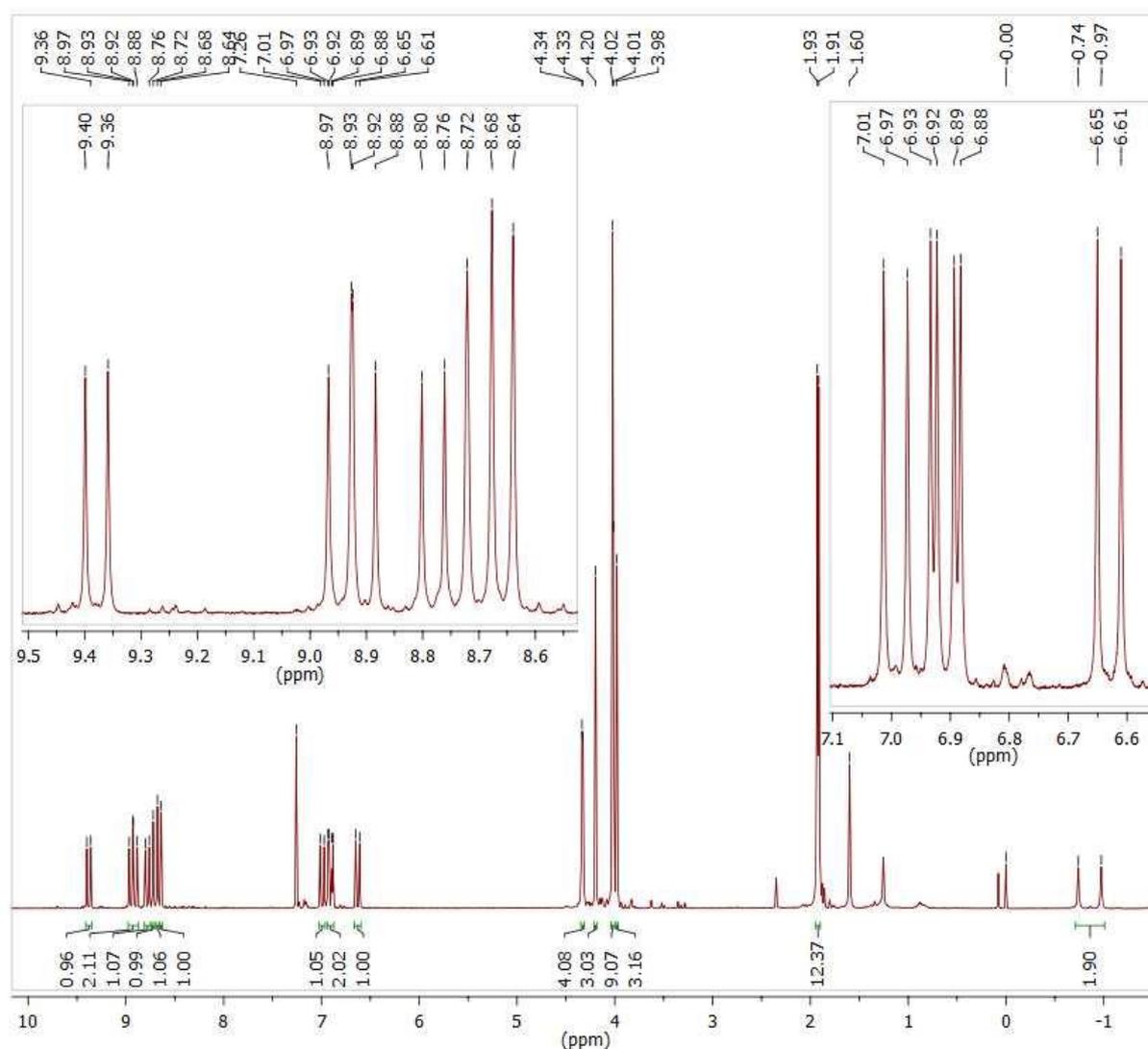


FIGURA 31: Espectro de RMN de ¹H do composto **95**.

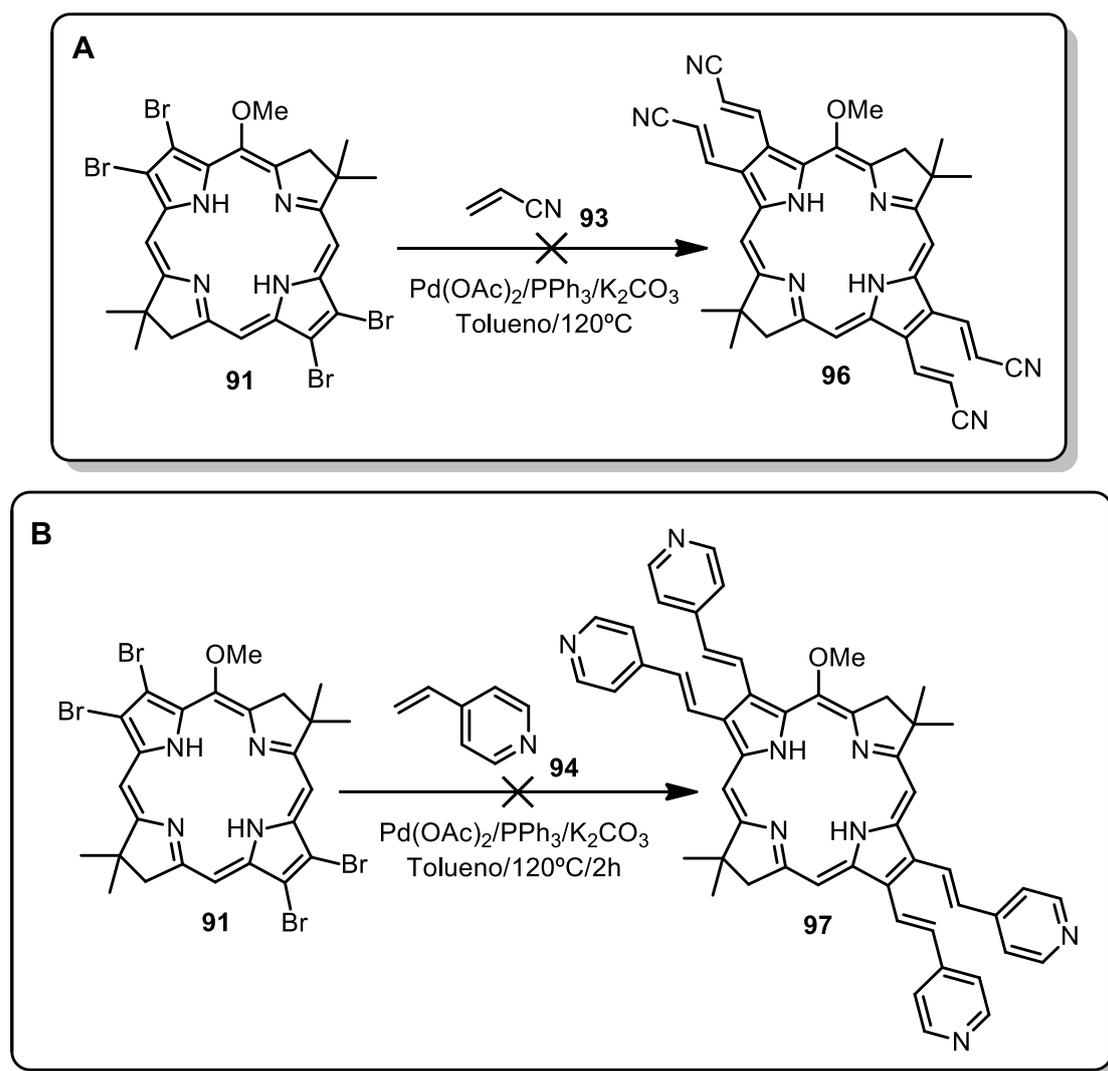
O composto **95** foi obtido em 28% de rendimento para este segundo teste realizado. Notou-se que, durante o processo de purificação por coluna, o eluente até então utilizado (hexano:AcOEt/8:2) não era adequado para este caso, pois grande parte do produto ficava espalhado por toda a coluna. Ao utilizar a mistura CH₂Cl₂:hexano:AcOEt (6,5:3:0,5) como eluente, obteve-se um rendimento de 67% para o composto **95**. Valores como este podem ser considerados muito bons, pois representam um valor médio de 90% para cada um dos quatro acoplamentos realizados *one pot* na mesma molécula.

O composto **95** foi completamente caracterizado por RMN (^1H , ^{13}C), UV-Vis, e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) (ver sessão de espectros).

Após o sucesso na obtenção do composto **95**, a acrilonitrila (**93**) e a 4-vinilpiridina (**94**) também foram utilizadas em tentativas de acoplamento com a bacterioclorina **91**. (ESQUEMA 65). As mesmas condições empregadas na obtenção do composto **95** foram utilizadas, entretanto, os resultados obtidos foram diferentes.

No primeiro teste utilizando a acrilonitrila (**93**) foi verificado (por TLC) que após 2h ainda havia material de partida presente no meio reacional, bem como dois novos produtos, de forma semelhante ao que foi observado nos primeiros testes com acrilato de metila (ESQUEMA 65A). Após um total de 5h foi notada apenas a presença de um dos produtos anteriormente observados, sendo que não havia mais material de partida. A reação foi interrompida e o produto foi isolado por coluna cromatográfica e analisado por RMN de ^1H .

A análise do espectro obtido mostrou claramente que se tratava de uma mistura contendo produtos onde a olefina não havia se ligado às quatro posições possíveis do anel (FIGURA 32).



ESQUEMA 65: Tentativa de obtenção dos compostos **96** e **97**.

Na tentativa de convertermos aqueles compostos no produto de interesse (composto **96**), a mistura foi re-submetida às mesmas condições iniciais de reação, permanecendo assim por cerca de mais 12h (uma noite). Após este período não foi observada nenhuma mudança pela análise de TLC. A análise de RMN de ^1H também não forneceu resultados diferentes daqueles já observados.

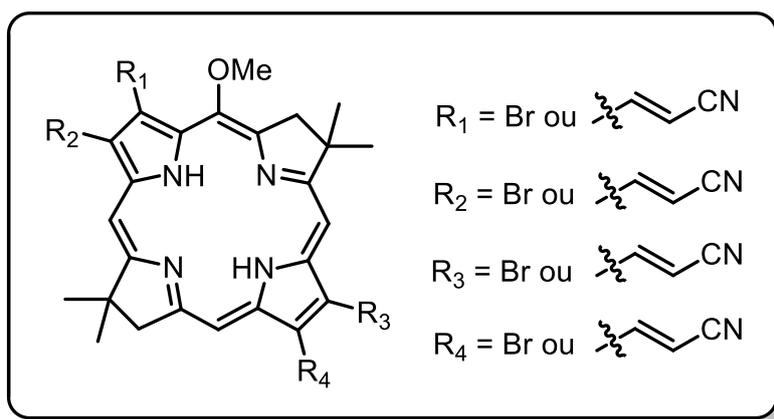


FIGURA 32: Produto obtido no teste reacional com a acrilonitrila (**93**).

Num segundo teste realizado, foi utilizado o dobro de equivalentes (100 equiv.) de acrilonitrila (**93**). A mistura foi mantida a 120°C por 15h. Entretanto, os resultados obtidos foram os mesmos.

Os resultados foram semelhantes para a 4-vinilpiridina (**94**) (ESQUEMA 65B). Após 2h sob as mesmas condições reacionais já descritas, ainda havia material de partida presente no meio reacional, bem como um produto bastante polar (base da TLC). Após um total de 4h todo o material de partida havia sido consumido.

Diferentes eluentes foram testados a fim de elevar os R_f (s) do(s) produto(s) aderidos à base. Utilizando a mistura CH_2Cl_2 :hexano:MeOH (6,5:3:0,5) foi possível verificar que havia três produtos aderidos à base, sendo um deles visivelmente majoritário. Este produto foi isolado por coluna cromatográfica e analisado por RMN de ^1H . Assim como no caso da reação anterior com a acrilonitrila, foi concluído que se tratava de uma mistura de compostos com 1, 2, 3 e 4 unidades da olefina ligadas ao anel central (FIGURA 33).

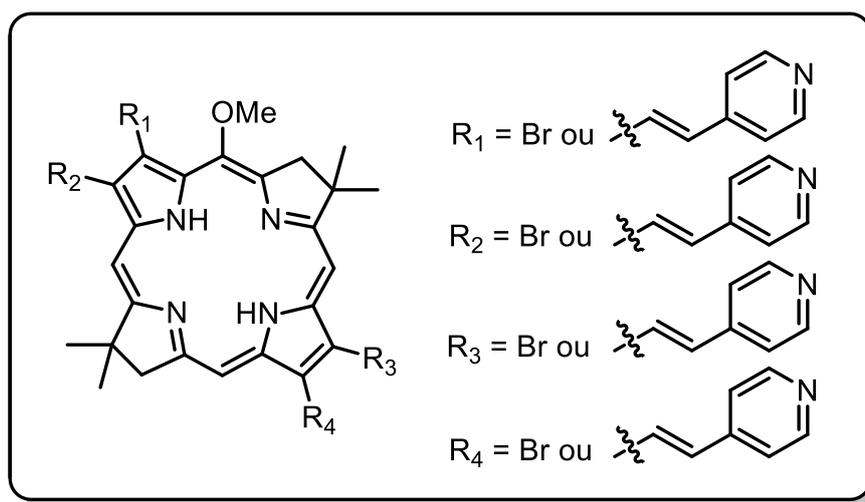


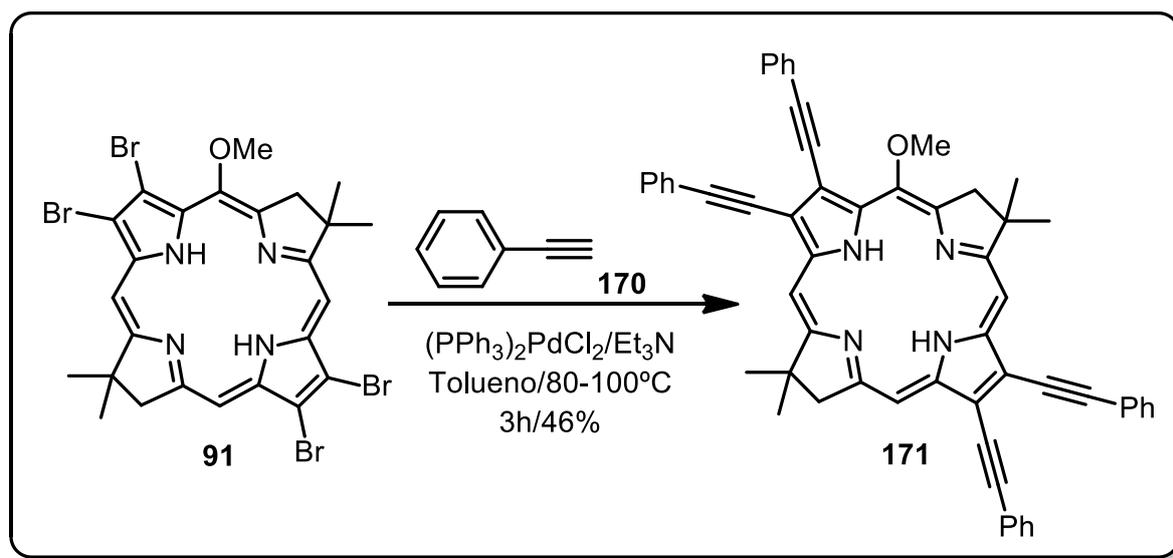
FIGURA 33: Produto obtido no teste reacional com a 4-vinilpiridina (**94**).

Diante destes resultados foi decidido que seria conveniente tentar trabalhar com outros tipos de acoplamentos com paládio, diferentes do acoplamento de Heck.

4.4.2 – Acoplamento de Sonogashira

Este tipo de acoplamento já foi estudado em porfirinas⁷⁸ e bacterioclorinas,^{49,50} apresentando resultados interessantes no que diz respeito ao deslocamento batocrômico das bandas de absorção dos compostos.

A bacterioclorina **91** foi reagida com fenilacetileno (**170**) (8 equiv.) na presença de (PPh₃)₂PdCl₂ (0,5 equiv.), utilizando tolueno como solvente e Et₃N como base e co-solvente (ESQUEMA 66). Assim como nos outros testes de acoplamento com paládio, as reações foram feitas em tubo de alta pressão, sempre efetuando o processo de remoção do oxigênio através de banho de ultrassom.



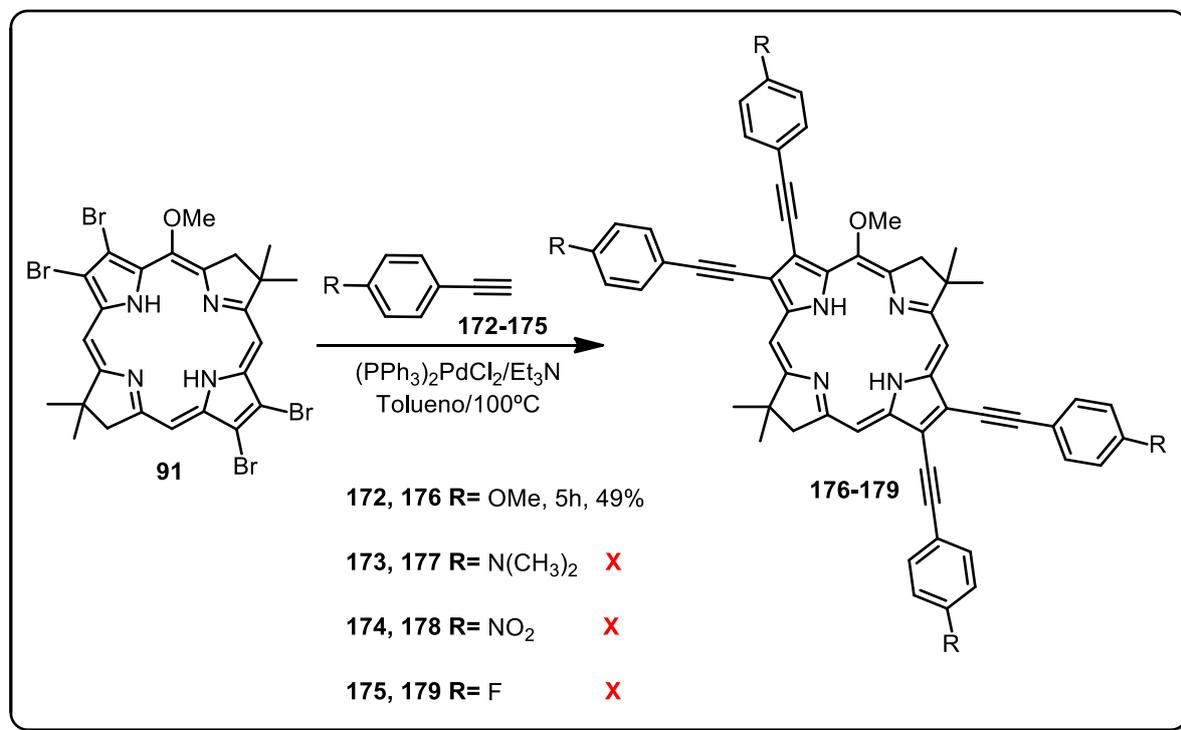
ESQUEMA 66: Obtenção do composto **171**.

Após 1h a 80°C a análise por TLC mostrou que havia apenas material de partida presente na mistura reacional, sem que fosse possível notar a presença de qualquer produto. A temperatura foi elevada até 100°C e após mais 1h notou-se uma mudança de cor, de verde para vermelho e foi verificado que não havia mais material de partida no meio reacional. Verificou-se também a presença de uma mistura de compostos em que não era possível notar um produto majoritário. Após mais 1h a 100°C foi possível notar que um, dentre os compostos já presentes anteriormente (o mais polar deles), era agora o produto majoritário.

A reação foi interrompida e o produto majoritário foi isolado por coluna cromatográfica e analisado por RMN de 1H . O espectro obtido mostrou que se tratava do produto de interesse **171**, isolado com 46% de rendimento (ESQUEMA 66).

Em um segundo teste realizado, a mistura reacional foi mantida a 100°C por 6h, o que resultou em um rendimento de 70% para o composto **171**.

Além de fenilacetileno, outros alcinos aromáticos terminais também foram testados frente ao acoplamento de Sonogashira com a bacterioclorina **91** (ESQUEMA 67).



ESQUEMA 67: Tentativas de obtenção dos compostos **176-179**.

No caso da 4-etinil-*N,N*-dimetilaniлина (**173**) os resultados obtidos foram semelhantes aqueles encontrados para as reações de Heck envolvendo acrilonitrila (**93**) e 4-vinilpiridina (**94**) (FIGURAS 32 e 33). O material de partida foi inteiramente consumido e houve formação de diversos produtos sem que fosse possível classificar qualquer um como sendo majoritário. Um desses produtos, de coloração semelhante àquela apresentada pelo composto **160**, foi isolado e analisado por RMN de ¹H. Entretanto, o espectro se mostrou de difícil interpretação e claramente indicou a existência de uma mistura complexa.

Quando se utilizou o 1-etinil-4-nitrobenzeno (**174**) houve formação de um sólido escuro, acompanhado de descoloração do meio reacional líquido. Em princípio, acreditou-se que o precipitado formado se tratava do produto de

interesse **178** (ESQUEMA 67), uma vez que é conhecido que compostos contendo grupos nitro tendem a apresentar baixa solubilidade em solventes orgânicos pouco polares. O precipitado foi coletado por filtração e sua solubilidade foi testada frente a diversos solventes como CH₂Cl₂, CHCl₃, MeOH, THF, MeCN, DMF, DMSO, H₂O e até mesmo em soluções acidificadas pela adição de ácido trifluoracético (TFA), não sendo solúvel em nenhum deles. Diante disso, foi decidido que a utilização de **174** não se mostrou viável, pois, mesmo que se tratasse do composto de interesse, o fato de apresentar solubilidade bastante limitada foge totalmente aos propósitos do trabalho.

No caso do 1-etilnil-4-fluorobenzeno (**175**) foi observado o consumo total do material de partida, bem como formação de um produto majoritário, juntamente com alguns subprodutos. Percebeu-se que ao tentar isolar este produto utilizando coluna cromatográfica com sílica-gel, o mesmo apresentou sinais de degradação, evidenciado pelo surgimento de novos subprodutos. Estratégias como a adição de trietilamina ao eluente, cristalização e a utilização de cromatografia em camada delgada preparativa foram exploradas sem nenhum sucesso.

Ao utilizar o 4-etinilanisol (**172**) os resultados foram diferentes. A reação apresentou comportamento semelhante àquela em que foi utilizado fenilacetileno (**170**), com conversão total do material de partida e formação de apenas um produto. Após purificação por coluna cromatográfica com sílica-gel, o composto **176** foi isolado em 49% de rendimento (ESQUEMA 67) e sua estrutura foi confirmada por análise de RMN de ¹H.

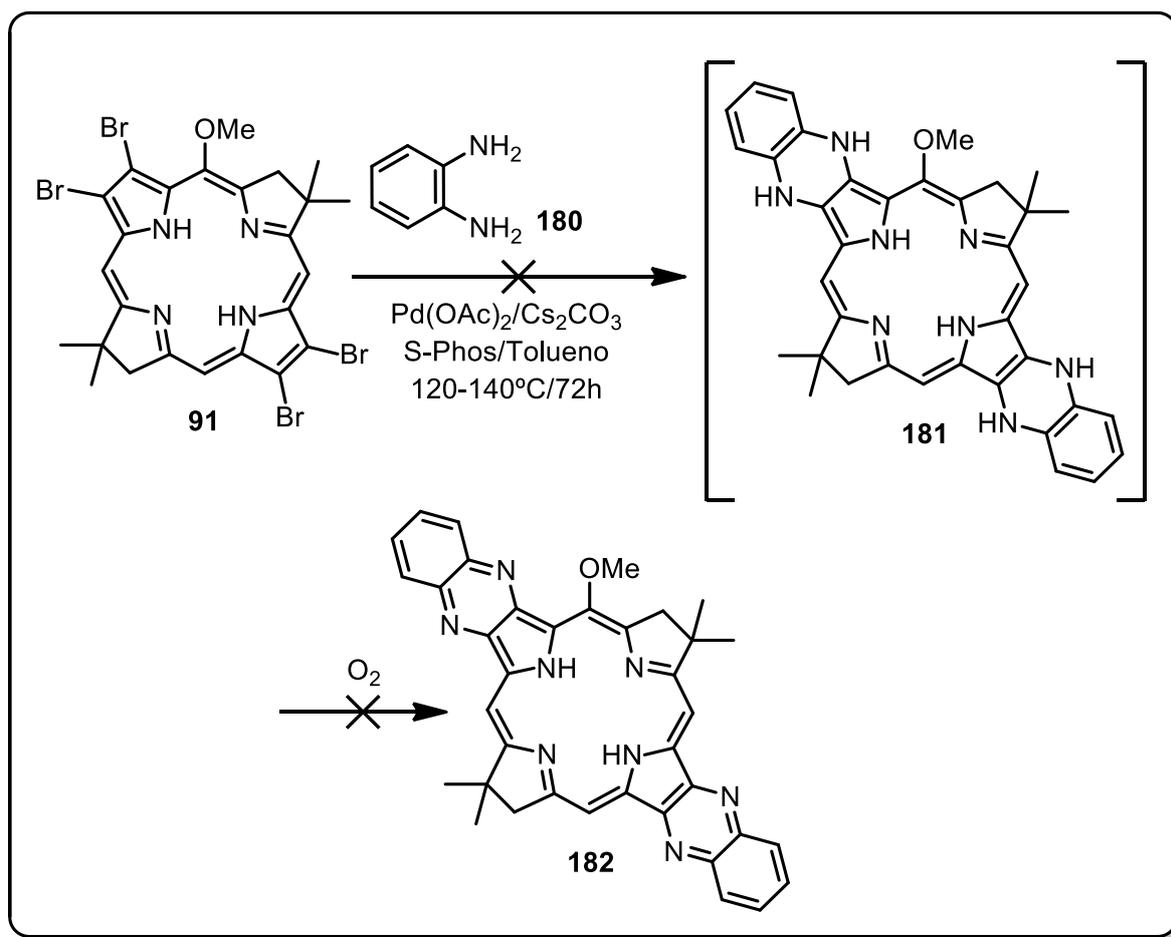
Vale ressaltar que assim como no caso do composto **95**, a obtenção de **171** e **176** representa rendimentos médios de aproximadamente 91 e 84%, respectivamente, para cada um dos quatro acoplamentos que ocorrem *one pot*. Ambos os compostos **171** e **176** foram completamente caracterizados por RMN

(^1H e ^{13}C), UV-Vis e espectrometria de massas de alta resolução HRMS (ver sessão de espectros).

4.4.3 – Outros Tipos de Acoplamento Testados

Além dos acoplamentos de Heck e Sonogashira, a bacterioclorina **91** também foi empregada em testes envolvendo os acoplamentos de Buchwald-Hartwig e Stille.

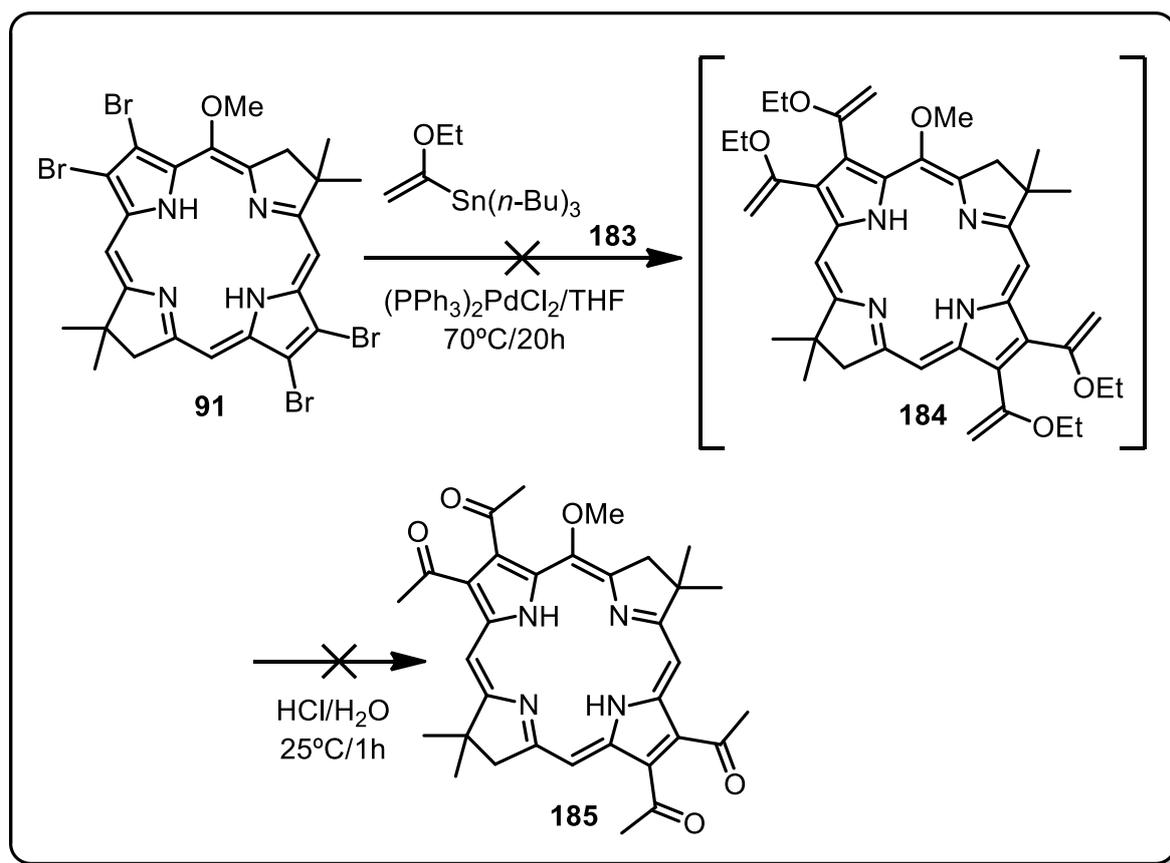
No caso do acoplamento de Buchwald-Hartwig, a diamina **180** foi reagida com **91** na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibisfenil (S-Phos) e Cs_2CO_3 , utilizando tolueno como solvente (ESQUEMA 68).⁷⁹ O objetivo era que o produto de acoplamento (composto **181**) fosse convertido no derivado **182**, mediante oxidação *in situ*. Antes que o aquecimento fosse iniciado, a mistura foi desoxigenada e purgada com argônio assim como já foi descrito anteriormente. Uma vez que o composto **181** tivesse sido formado, o sistema seria preenchido com ar atmosférico ou até mesmo saturado com O_2 , permitindo que o composto **182** fosse formado.



ESQUEMA 68: Tentativa de obtenção do composto **182**.

Inicialmente, a mistura reacional foi aquecida a 120°C por cerca de 6h, sem nenhuma evidência de formação de produto. A temperatura foi elevada para 140°C e após 24h os resultados foram os mesmos (ESQUEMA 68). O sistema foi preenchido com atmosfera de O₂ e a temperatura foi mantida a mesma. A reação foi monitorada por mais 48h, durante as quais foi possível notar apenas a degradação da bacterioclorina **91**, sem que houvesse formação de qualquer produto.

No caso do acoplamento de Stille, a bacterioclorina **91** foi reagida com oito equivalentes da estanana **183** na presença de (PPh₃)₂PdCl₂, utilizando THF como solvente (ESQUEMA 69).¹⁰



ESQUEMA 69: Tentativa de obtenção do composto **185**.

A utilização da estanana **183** deveria levar à formação do intermediário **184**, o qual seria convertido na bacterioclorina **185**, mediante hidrólise ácida (ESQUEMA 69). Uma vez obtido, o composto **185** deveria possibilitar a introdução de unidades auxocrômicas através de reações nos grupos carbonila, permitindo assim a modulação das propriedades fotofísicas dos compostos.

A mistura reacional foi aquecida a 70°C e, após 1h, ficou evidente que todo o material de partida havia sido consumido, levando à formação de um conjunto de produtos com valores de R_f muito próximos. Além da formação dos produtos, foi possível notar que boa parte do material havia sido degradado. A reação foi mantida nessa mesma temperatura por mais algumas horas a fim de verificar se haveria conversão dos produtos, até então presentes, em um produto majoritário. A reação foi monitorada e, à medida que não se observava nenhuma

mudança, mais equivalentes da estanana **183** foram adicionados periodicamente. Entretanto, após cerca de 20h nada havia mudado. A mistura reacional foi trazida à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa HCl 10% v/v para tentar promover a hidrólise das porções éteres enólicos de **184**, caso este composto tivesse sido formado. Após 1h a temperatura ambiente, todo o material havia sido degradado.

Frente a esses resultados e à altura em que nos encontrávamos no trabalho, decidimos que era hora de focar nossos esforços na avaliação das propriedades fotofísicas dos compostos até então obtidos e na obtenção dos sistemas do tipo dibenzobacterioclorinas.

4.5 – Propriedades Fotofísicas dos Compostos 91, 95, 171 e 176

4.5.1 – Espectros de Absorção

Como parte da caracterização fotofísica, tanto a bacterioclorina **91**, como também as demais bacterioclorinas obtidas por acoplamento cruzado, tiveram seus espectros de absorção adquiridos (FIGURA 34) e o coeficiente de absortividade molar (ϵ) foi calculado para cada uma das bandas apresentadas nos espectros (TABELA 4) (ver parte experimental para detalhes de procedimento).

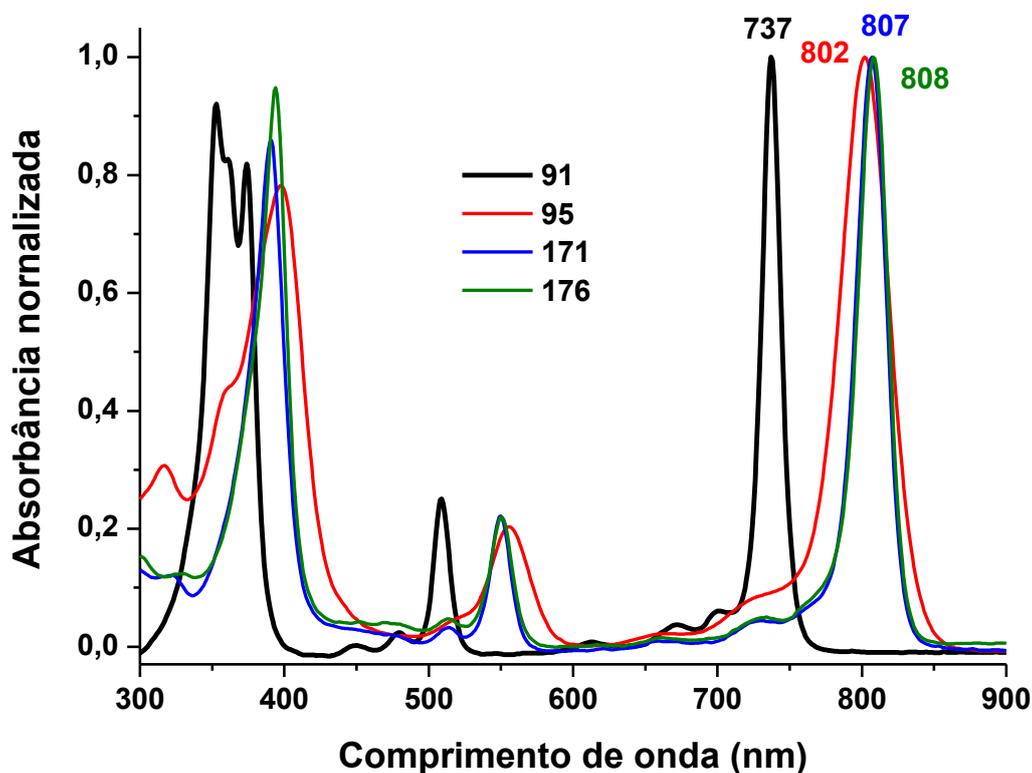


FIGURA 34: Espectros de absorção das bacterioclorinas **91**, **95**, **171** e **176** em CH_2Cl_2 .

No espectro de absorção da bacterioclorina **91** (FIGURA 34, linha preta) as bandas B_y , B_x e Q_x encontram-se em 353 nm, 374 nm, e 509 nm, respectivamente. A banda Q_y é a que mais chama a atenção, e nesse caso se

localiza em 737 nm (TABELA 4). Dentre os valores de ϵ obtidos para cada uma das bandas de **91**, a banda Q_y foi a que mais se sobressaiu, com $\epsilon = 107.118$ (TABELA 4). No caso das bacterioclorinas obtidas por acoplamento cruzado, é possível observar uma sobreposição das bandas Soret (B_y e B_x) e um deslocamento batocrômico para todas as bandas. O composto **95** (FIGURA 34, linha vermelha) apresentou uma banda Q_y bastante deslocada, em 802 nm (TABELA 4). No caso deste composto, o deslocamento para o vermelho foi acompanhado de um efeito hipsocrômico, sendo que todas as bandas apresentaram valores de ϵ inferiores àqueles encontrados para **91**.

TABELA 4: Valores de λ_{\max} e ϵ para as bandas B_y , B_x , Q_x e Q_y das bacterioclorinas **91**, **95**, **171** e **176**.

Composto	$\lambda_{B_y}, \lambda_{B_x}$ (nm)	$\log(\epsilon)_{B_y, B_x}$	λ_{Q_x} (nm)	$\log(\epsilon)_{Q_x}$	λ_{Q_y} (nm)	$\log(\epsilon)_{Q_y}$
91	353,374	5,00; 4,95	509	4,49	737	5,03
95	398	4,85	556	4,27	802	4,95
171	391	5,15	550	4,58	807	5,21
176	394	5,23	550	4,61	808	5,25

Todas as medidas foram feitas em CH_2Cl_2 a 20°C.

No caso dos compostos **171** (FIGURA 34, linha azul) e **176** (FIGURA 34, linha verde), ambos também apresentaram bandas de absorção deslocadas para a região de maior comprimento de onda com valores 807 nm e 808 nm para Q_y , respectivamente (TABELA 4). Por outro lado, ao contrario do que foi observado para o composto **95**, observou-se um efeito hiperocrômico em todas as bandas de **171** e **176**, quando comparados com a bacterioclorina **91**. No caso da banda Q_y , os valores de ϵ encontrados para **171** e **176** foram 163.582 e 177.847, respectivamente (TABELA 4).

4.5.2 – Estudos Computacionais

Com o intuito de explicar melhor o comportamento observado para os compostos **91**, **95**, **171** e **176**, estudos computacionais utilizando métodos mecânico quânticos do tipo *Density Functional Theory* (DFT) e *Time Demanding-Density Functional Theory* (TD-DFT) foram realizados em colaboração com o professor Marco Antonio Barbosa Ferreira, do DQ-UFSCar. Através dos cálculos, foi possível estimar o formato e energia dos orbitais moleculares de fronteira, de acordo com o modelo de Gouterman¹¹ (TABELA 5 e FIGURA 36).

Para melhor entender o efeito causado pela incorporação de substituintes nas posições β , os mesmos tipos de cálculos foram realizados para o composto **186**, o qual já foi previamente reportado por Lindsey³⁵ (FIGURA 35).

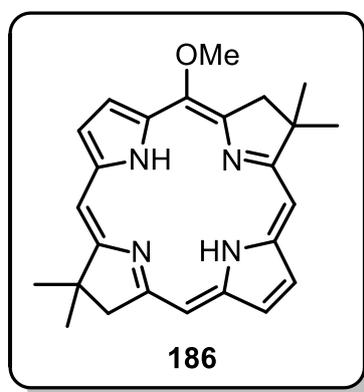
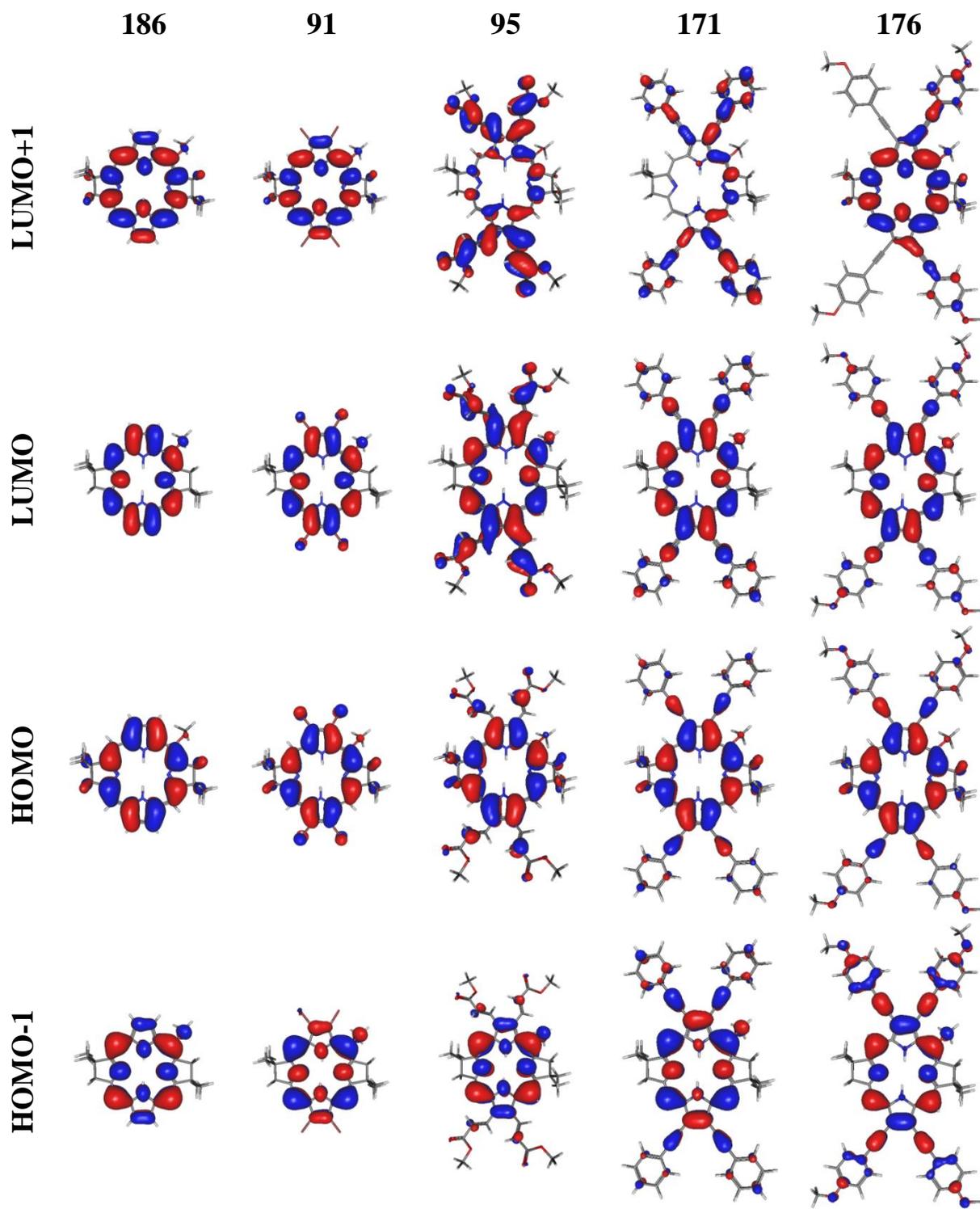


FIGURA 35: Estrutura do composto **186**.

TABELA 5: Orbitais de fronteira obtidos para os compostos **91**, **95**, **171**, **176** e **186**.



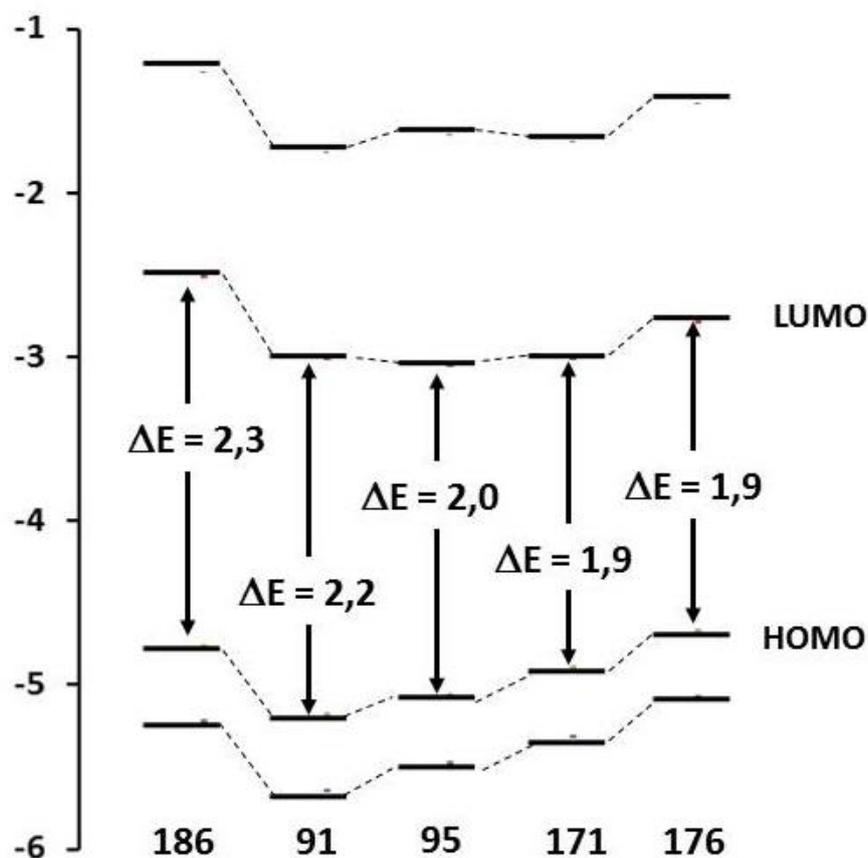


FIGURA 36: Diagrama de energias relativas dos orbitais de fronteira encontrados para os compostos **91**, **95**, **171**, **176** e **186**.

Quando se compara as energias dos orbitais de **186** e **91** (FIGURA 36) nota-se que a presença dos quatro átomos de bromo leva a uma redução da energia de todo o conjunto orbitalar, de tal forma que alteração do *gap* energético HOMO → LUMO não é tão expressiva.

Quando o composto **186** é comparado com **95**, **171** e **176** é possível ver claramente que a presença dos substituintes afeta bem mais os orbitais LUMO e LUMO+1 do que os orbitais HOMO-1 e HOMO (FIGURA 36). No caso de **95** e **171**, nota-se que os orbitais LUMO têm energias bem semelhantes, comparável ao mesmo orbital em **91**. Entretanto, observa-se uma tendência crescente das energias de HOMO de **91** para **171**. Uma vez que também foi confirmado através dos cálculos que a banda Q_y é oriunda, quase 100%, da

transição HOMO \rightarrow LUMO, pode-se dizer que os resultados obtidos através dos cálculos estão em concordância com o que foi visto experimentalmente.

No caso do composto **176**, o orbital HOMO permanece praticamente inalterado, quando comparado com **186**, ao passo que o LUMO é afetado de forma menos acentuada ao que foi visto para **95** e **171** (FIGURA 36). Como consequência, o *gap* energético se manteve praticamente idêntico ao que foi obtido para **171**, exatamente como foi observado nos espectros mostrados na FIGURA 34, onde **171** e **176** possuem o mesmo valor de λ_{max} para Q_y .

4.5.3 – Espectros de Emissão

Os espectros de emissão **91**, **95**, **171** e **176** também foram adquiridos (FIGURA 37) e o rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) foi calculado para cada um dos compostos, utilizando como padrão a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) (TABELA 6). Os espectros de emissão mostraram uma única banda, cujo comprimento de onda máximo (λ) apresentou valores próximos daqueles obtidos para Q_y , (FIGURA 37). Este comportamento já era esperado, pois já havia sido relatado em diversos trabalhos envolvendo compostos desta classe.^{46,49,50} Vale ressaltar que todas as medidas de emissão foram efetuadas utilizando tolueno como solvente, uma vez que Φ_f tende a ser maior para solventes menos polares.⁸⁰ Todos os compostos tiveram seus respectivos Φ_f calculados (TABELA 6).

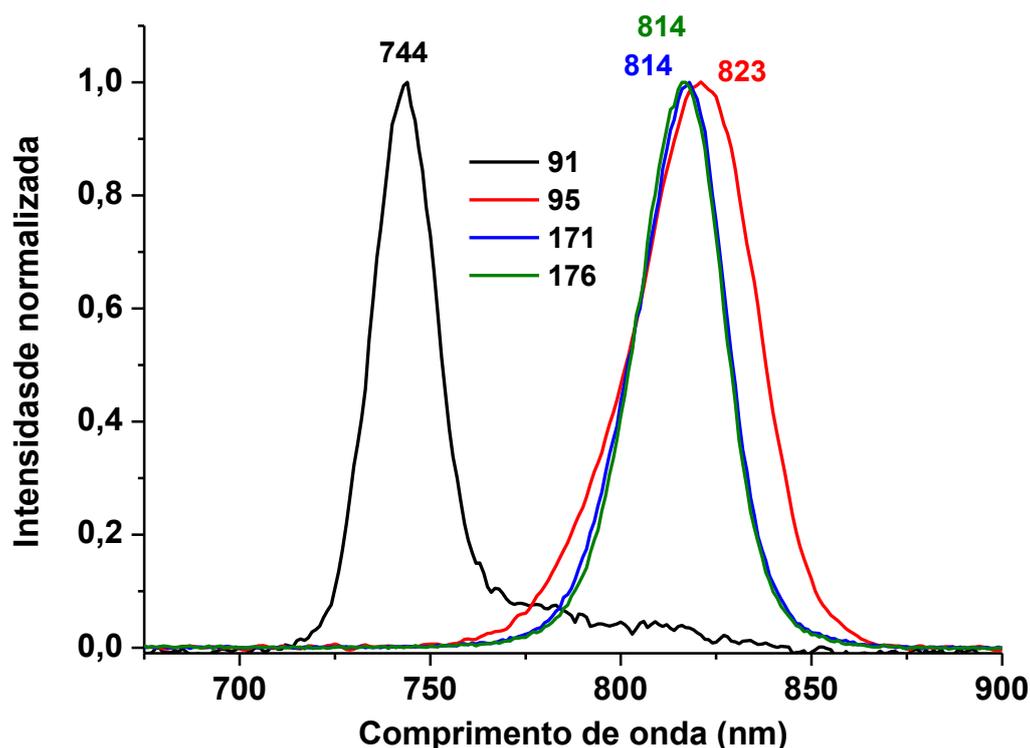


FIGURA 37: Espectros de emissão dos compostos **91**, **95**, **171** e **176** em tolueno.

No caso de **91**, o λ_{em} foi encontrado em 744 nm, com um deslocamento de Stokes de 6 nm (TABELA 6), levando em consideração λ_{abs} (738 nm) para Q_y em tolueno. O composto **91** mostrou ser o menos emissivo dentre os quatro novos derivados, com $\Phi_f = 0,005$. O composto **95** foi o que apresentou o maior deslocamento de Stokes (19 nm), com o máximo de emissão em 823 nm em tolueno. Este composto apresentou $\Phi_f = 0,028$, o qual é quase seis vezes maior que o valor obtido para **91**. No caso dos compostos **171** e **176**, os dados de emissão seguem a mesma tendência observada no caso da absorção (TABELA 6). Ambos os compostos apresentaram λ_{em} em 814 nm e λ_{abs} em 806 nm em tolueno. Sendo assim, o deslocamento de Stokes foi de 8 nm para ambos os compostos. Os valores de Φ_f obtidos para **171** e **176** foram ligeiramente diferentes. No caso de **171**, $\Phi_f = 0,054$ e para **176**, $\Phi_f = 0,059$. Os valores encontrados para Φ_f não são incomuns nesta classe de compostos e podem

indicar que grande parte da energia absorvida é transferida para o estado triplete excitado, através de cruzamento intersistemas, ou dissipada na forma de calor.

TABELA 6: Valores de λ_{Qy} , λ_{em} e Φ_f para as bacterioclorinas **91**, **95**, **171** e **176**.

Composto	λ_{Qy} (nm)	λ_{em} (nm)	Deslocamento de Stokes (nm)	Φ_f
91	738	744	6	0,005
95	804	823	19	0,028
171	806	814	8	0,054
176	806	814	8	0,059

Todas as medidas foram feitas em tolueno a 20°C.

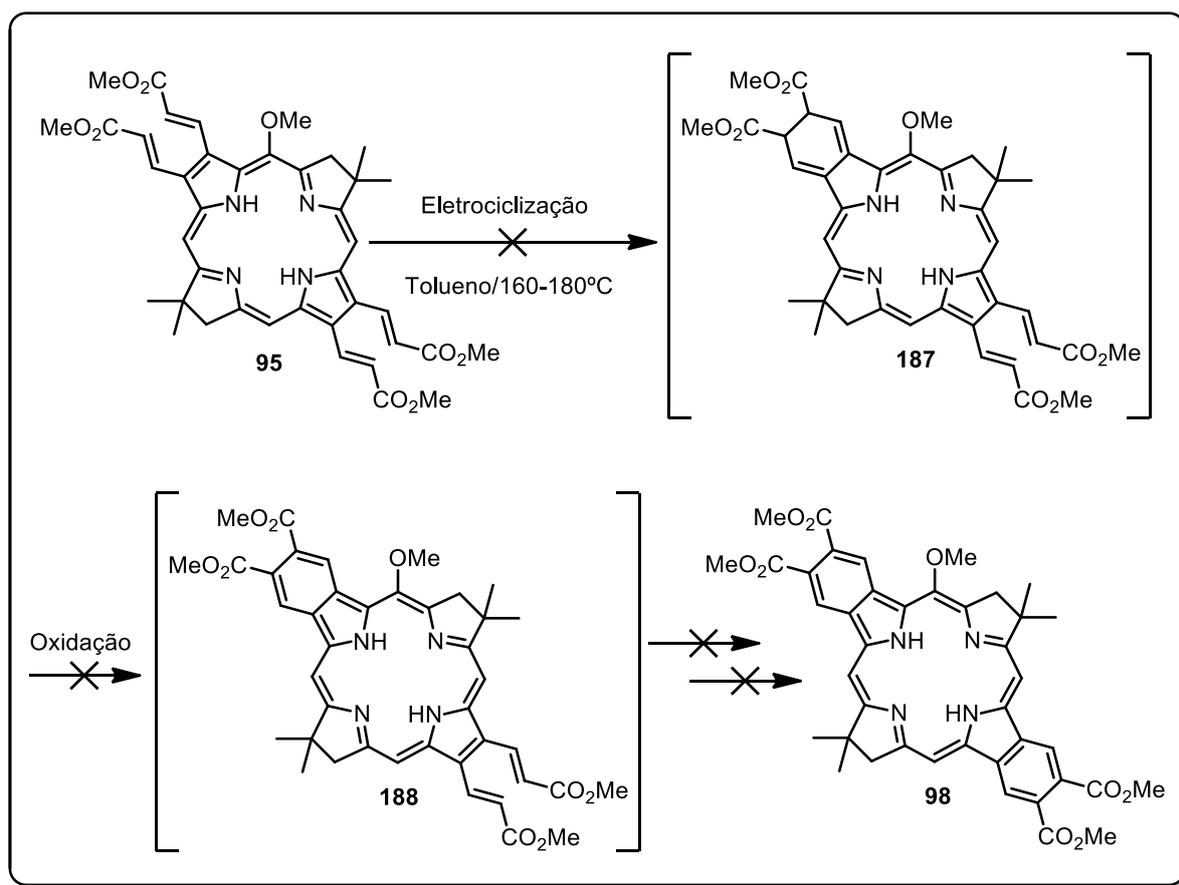
4.6 – Tentativas de Obtenção das Dibenzobacterioclorinas

4.6.1 – Tentativas de Eletrociclização/Aromatização com o Composto 95

Nos exemplos de eletrociclização/aromatização envolvendo porfirinas, utiliza-se sempre a via térmica,^{45,76} uma vez que isso permite efetuar as reações de acoplamento seguidas de eletrociclização/aromatização *one pot*.

No caso da bacterioclorina **91**, não havia como prever seu comportamento frente à reação de Heck, ou se ela, ou o composto **95**, seriam estáveis o suficiente para suportar as altas temperaturas empregadas para promover o processo de eletrociclização/aromatização. Por esta razão, optamos primeiramente por tentar obter o produto de acoplamento, para depois tentar convertê-lo no composto **98**. Obviamente, uma vez que se obtivesse sucesso em ambas as etapas, a conversão direta de **91** para **98** também seria testada.

Nas reações deste tipo envolvendo porfirinas, as temperaturas empregadas são da ordem de 150-160°C.^{45,76} Espera-se que no caso de **95** essas temperaturas sejam da mesma ordem ou ainda maiores, pois para que ocorra o processo de eletrociclização é necessário quebrar a aromaticidade do composto, o que não ocorre no caso das porfirinas. Sendo assim, o composto **95** foi dissolvido em tolueno anidro e, utilizando ainda o tubo de alta pressão, aquecido a 160°C (ESQUEMA 70).



ESQUEMA 70: Tentativa de obtenção do composto **98** por aquecimento em tubo de alta pressão.

A reação foi monitorada por UV-Vis, pois a TLC dificilmente forneceria resultados conclusivos, uma vez que se espera que o material de partida e o produto desejado possuam valores de R_f bastante semelhantes.

Em princípio, esperava-se que o composto **98** apresentasse bandas mais deslocadas para o vermelho, se comparado com **95**. Após 2h a 160°C foi verificado que nada havia mudado no espectro de UV-Vis da mistura reacional, o qual continha apenas bandas características do material de partida.

É importante ressaltar que as etapas de eletrrociclicação representam equilíbrios, nos quais os produtos são certamente muito menos favorecidos que os respectivos materiais de partida, devido à quebra da aromaticidade (ESQUEMA 70). As etapas de oxidação são as responsáveis por deslocar os

equilíbrios na direção do produto de interesse, uma vez que levam à re-aromatização do sistema.

Foi considerada a hipótese de que poderia haver muito pouco, ou até mesmo nenhum oxigênio presente no meio reacional, pois o tolueno utilizado havia sido previamente tratado. Borbulhou-se oxigênio na mistura reacional por cerca de 5 min e após mais 3h a 160°C os resultados ainda foram os mesmos.

A temperatura foi elevada para 180°C. A mistura reacional permaneceu nesta temperatura por cerca de 12h (uma noite). A análise de UV-Vis revelou que as bandas de absorção se deslocaram para menor comprimento de onda. No caso da banda Q_y , esta foi de 802 para 778 nm. Isto poderia ser um indicativo de degradação do material de partida.

A TLC mostrou a presença de um produto de R_f compatível com o material de partida e uma pequena indicação de material um pouco mais aderido à base. O produto foi isolado por coluna e analisado por UV-Vis e RMN de ^1H . O espectro de UV-Vis ficou idêntico àquele obtido anteriormente e o espectro de RMN revelou se tratar de uma mistura bastante complexa de produtos provenientes da degradação do material de partida (FIGURA 38).

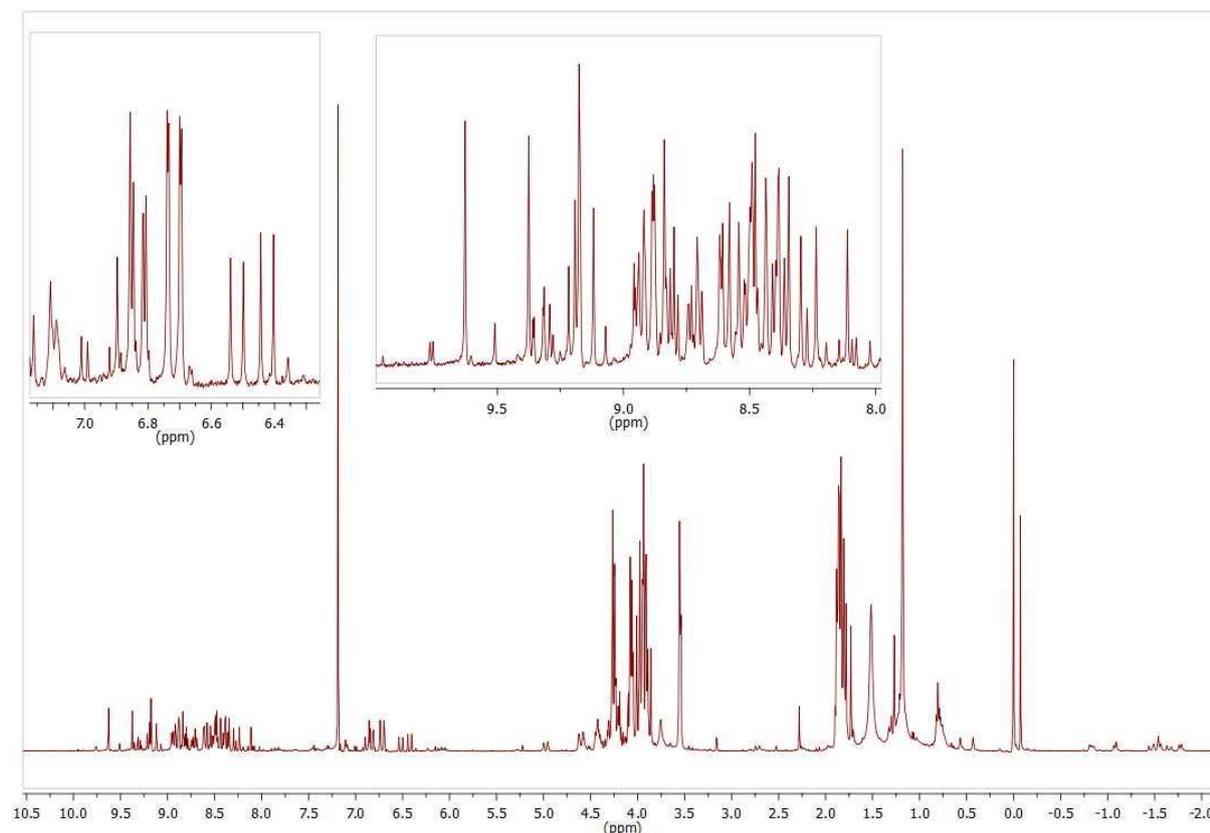


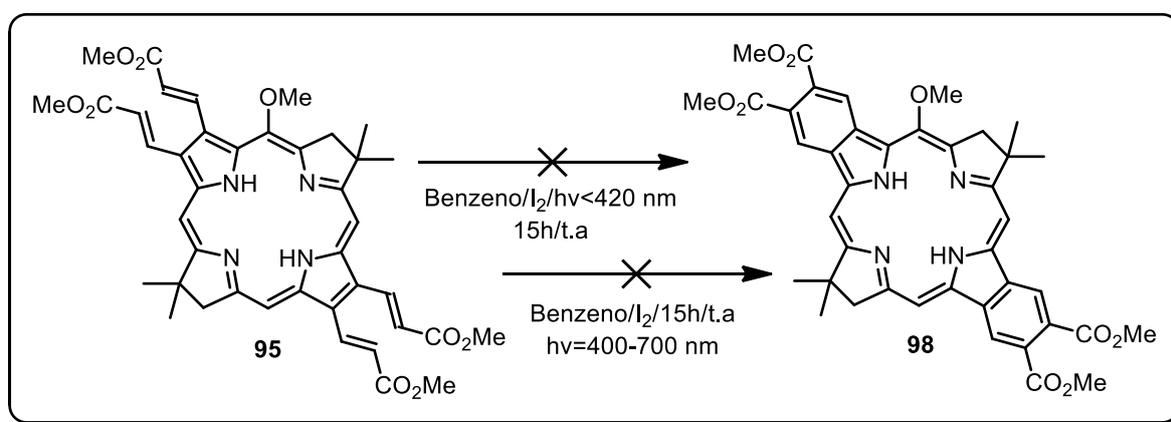
FIGURA 38: Espectro obtido no primeiro teste reacional realizado para se tentar obter o composto **98**.

Frente a esses resultados, ficou claro que a via térmica não era adequada para a obtenção e **98**. Como alternativa, optamos por tentar obter o composto **98** pela via fotoquímica. Sabe-se que compostos do tipo bacterioclorinas são capazes de produzir oxigênio singlete, bem como outras espécies reativas de oxigênio, quando são excitados por uma fonte luz. As espécies de oxigênio produzidas poderiam levar à degradação, tanto do material de partida, quanto do produto formado, uma vez que não existem outros compostos presentes no meio reacional que possam reagir com essas espécies de oxigênio.

Frente a isso, adaptamos uma metodologia encontrada na literatura na qual os autores relatam a eletrociclicização/aromatização de compostos

tribenzênicos, formando sistemas do tipo trifenileno, utilizando iodo molecular como agente oxidante.⁸¹

O composto **95** foi dissolvido em benzeno anidro (0,014 mol/L) juntamente com excesso de iodo molecular (ESQUEMA 71). A mistura foi desoxigenada em banho de ultrassom e transferida para uma cubeta de quartzo com tampa. Utilizamos um reator fotoquímico capaz de fornecer radiação em toda a região do UV ($\lambda \leq 420$ nm) (FIGURA 39).



ESQUEMA 71: Tentativa de obtenção do composto **98** pela via fotoquímica.

A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e irradiação por um período total de 10h, sem que nenhuma mudança fosse observada, tanto na TLC quanto no espectro de UV-Vis. A cubeta foi aberta para que pudesse haver entrada de oxigênio e mesmo assim, após mais 5h nada mudou. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi analisado por RMN de ¹H. O espectro obtido mostrou que se tratava, de fato, de material de partida intacto.



FIGURA 39: Reator fotoquímico utilizado na tentativa de obtenção do composto **98** com irradiação abaixo de 420 nm.

Como opção alternativa, foi utilizada uma lâmpada de LED de 16W de potencia, a qual emitia radiação na faixa de 400 a 700 nm (FIGURA 40). A mistura reacional foi preparada exatamente como descrito anteriormente, exceto pelo fato de que neste caso a mistura foi mantida no tubo de vidro, pois o mesmo é transparente à luz visível.



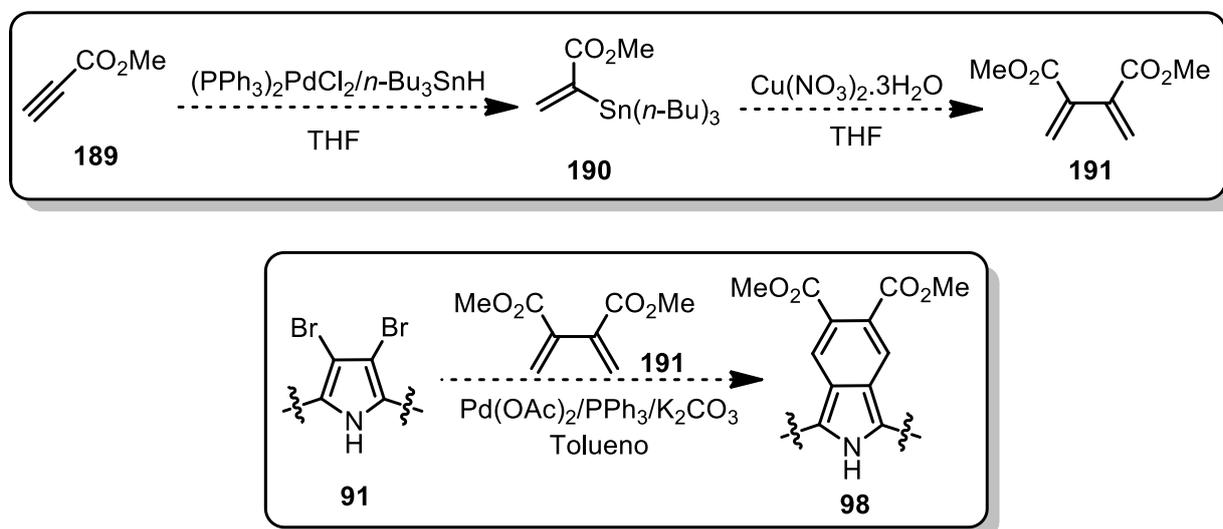
FIGURA 40: Foto tirada do sistema montado com lâmpada de LED na tentativa de obtenção do composto **98**.

A reação foi mantida sob agitação e irradiação por um total de 18h. Neste caso, foi observado que a lâmpada provocou um pequeno aquecimento ambiente ao redor do tubo, chegando por volta dos 40°C. Assim como no caso anterior, as análises por UV-Vis não mostraram nenhuma mudança e RMN do produto bruto levou à mesma conclusão obtida anteriormente.

Frente a esses resultados, concluímos que o processo de eletrociclicização era inviável para este tipo de sistema e que deveríamos buscar outras alternativas para tentar obter as dibenzobacterioclorinas de interesse.

4.6.2 – Abordagem Alternativa para se Tentar Obter a Dibenzobacterioclorina 98

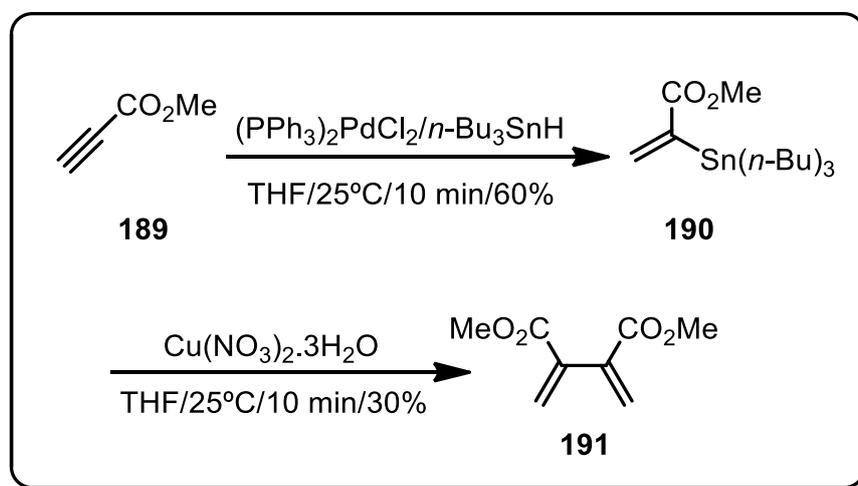
Uma vez que a abordagem envolvendo as reações de eletrociclicização/aromatização não tiveram sucesso, uma nova proposta sintética foi elaborada para se tentar obter o composto **98**. A nova proposta envolve a preparação do dieno **191**, a partir do propiolato de metila (**189**). Uma vez obtido, este composto seria reagido com a bacterioclorina **91** em condições de acoplamento de Heck, levando assim à dibenzobacterioclorina **98** (ESQUEMA 72).



ESQUEMA 72: Proposta sintética alternativa para se tentar obter o composto **98**.

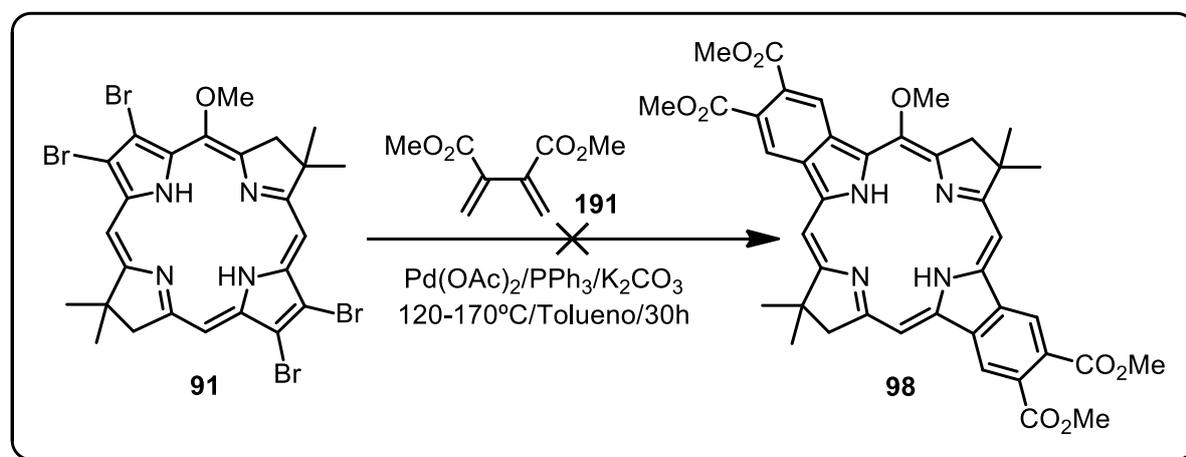
O propiolato de metila (**189**) foi tratado com $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ na presença de $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ em THF anidro à temperatura ambiente, rendendo o

composto **190** em 60% de rendimento (ESQUEMA 73). Ao tratar o composto **190** com $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, obteve-se o dieno **191** com 30% de rendimento.



ESQUEMA 73: Obtenção do dieno **191** a partir do propiolato de metila (**189**).

O dieno **191** (10 equiv.) foi reagido com a bacterioclorina **91** empregando as mesmas condições utilizadas na reação com acrilato de metila (ESQUEMA 74). Após 1h a 120°C muito pouco material de partida havia sido consumido. A temperatura foi elevada para 140°C e após mais 1h nada havia mudado. Adicionou-se mais 20 equivalentes do dieno **191** e após 2h não havia mais material de partida. O espectro de UV-Vis mostrou uma banda majoritária em 754 nm e outra minoritária em 786 nm.



ESQUEMA 74: Tentativa de obtenção do composto **98** utilizando o dieno **191**.

O material de partida apresenta a banda Q_y em 737 nm, ou seja, as bandas formadas no decorrer da reação correspondem a deslocamentos batocrômicos de 17 nm e 49 nm. Acredita-se que esses deslocamentos sejam incompatíveis com a formação do composto **98**. Provavelmente, a banda de menor comprimento de onda (754 nm) corresponde ao produto **192** e a banda de maior comprimento de onda (786 nm) ao produto **193** (FIGURA 41). A TLC também confirmou a presença de dois produtos, além de uma mancha escura aderida à base, indicando, provavelmente, a degradação dos materiais.

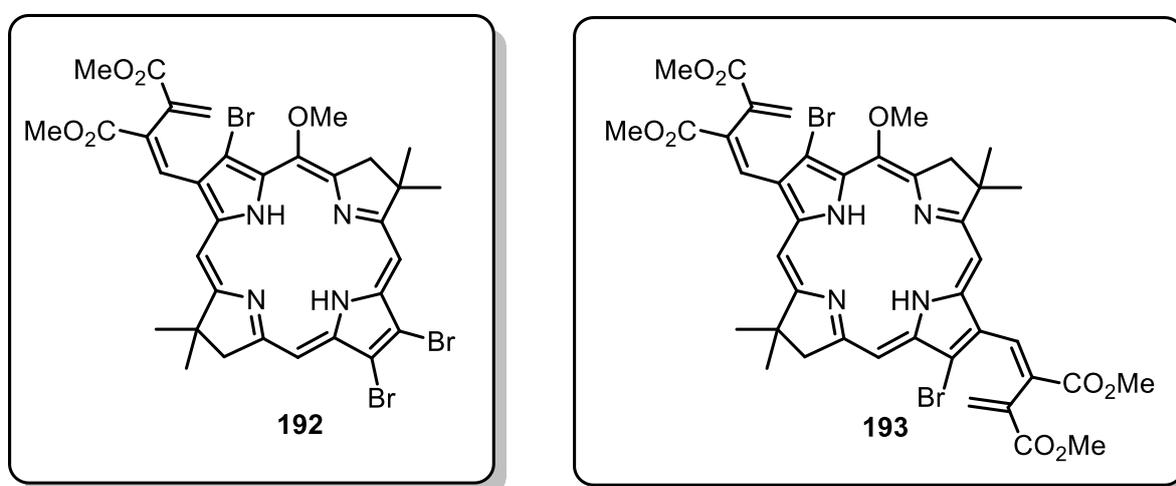


FIGURA 41: Estruturas dos possíveis produtos formados na reação de **91** com **191**.

A temperatura foi elevada para 160°C e após cerca de 12h nada havia mudado, exceto que a quantidade de material aderido à base da TLC parecia ter aumentado. Adicionou-se mais 20 equivalentes do dieno **191** e a temperatura foi elevada para 170°C. Após 8h observou-se degradação completa dos produtos.

Acredita-se que o comportamento observado pode ser justificado em termos da conformação preferencial adotada por **191**. Sabe-se que em compostos desse tipo a conformação escalonada é a de menor energia (FIGURA 42).

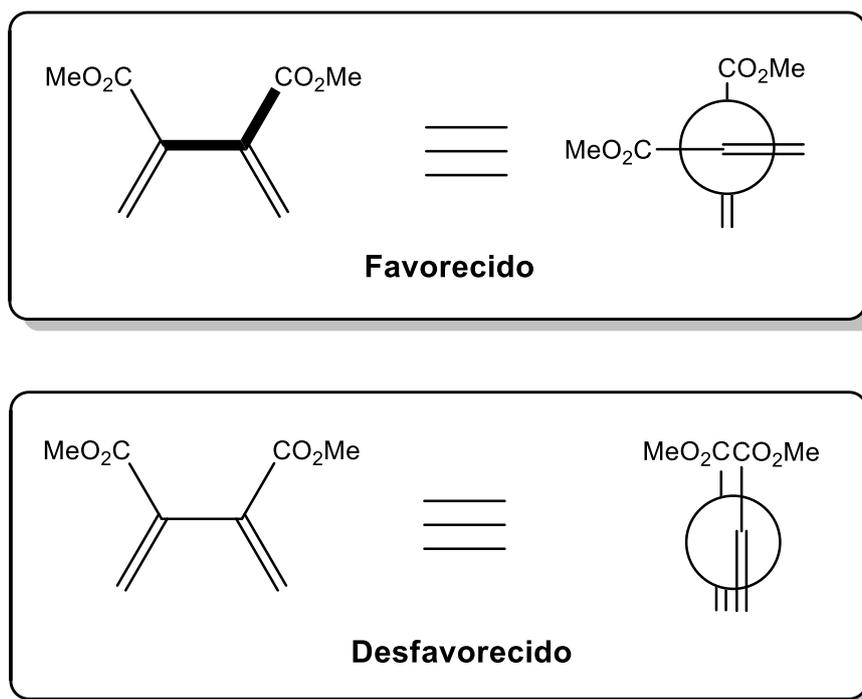


FIGURA 42: Possíveis conformações adotadas pelo dieno **191**.

Sendo assim, uma vez que qualquer um dos intermediários **192** e/ou **193** são formados durante a reação, a dupla ligação que não reagiu permanece orientada de forma desfavorável para que o segundo acoplamento ocorra, impedindo a reação de prosseguir na direção do produto de interesse (FIGURA 43).

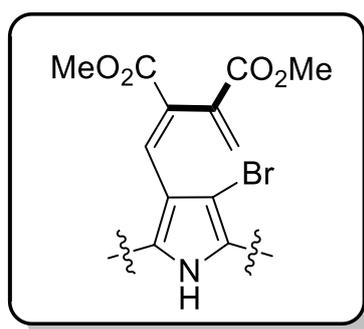
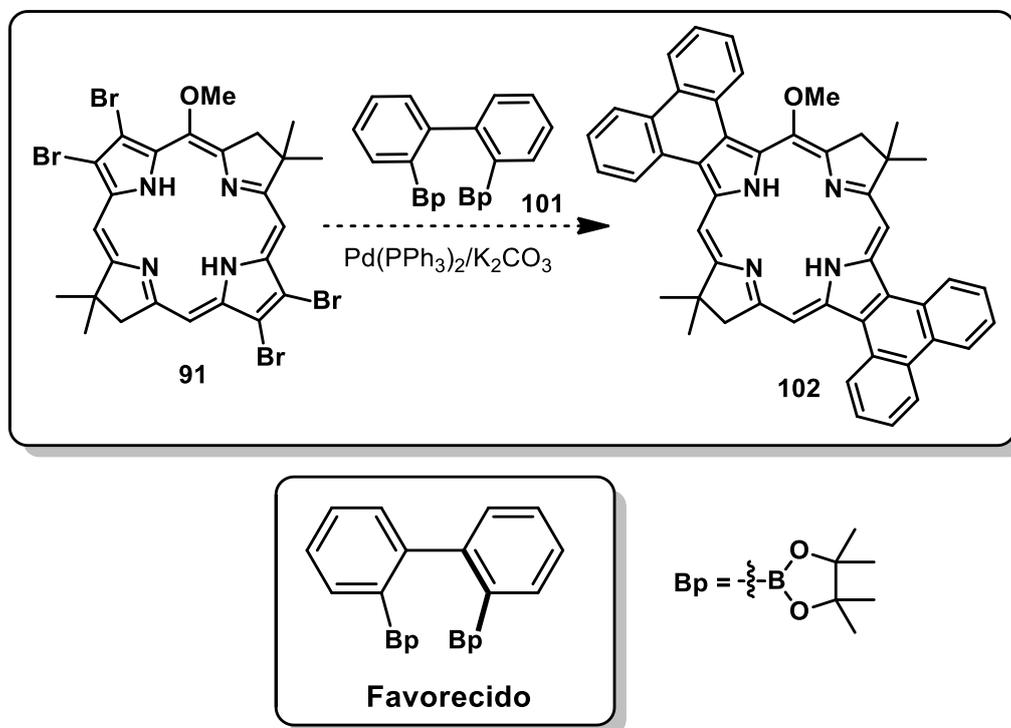


FIGURA 43: possível conformação adotada pelos intermediários formados na reação de **91** com **191**.

Os resultados obtidos com o dieno **191** levantam sérias dúvidas a respeito da proposta de obtenção da difenantrobacterioclorina **102** (ESQUEMA

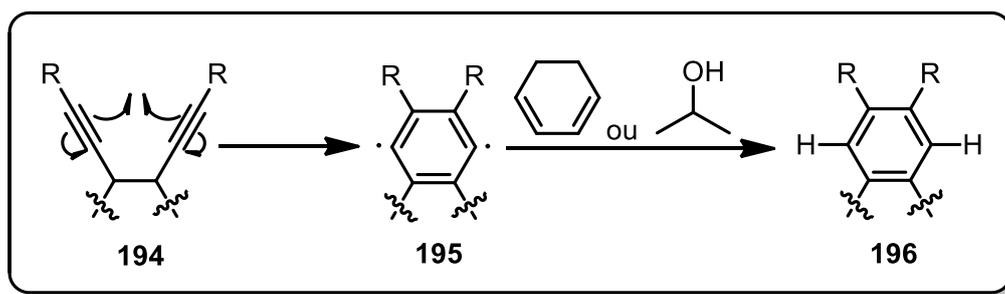
75). Assim como no caso de **191**, a diborana **101** também adota uma conformação do tipo escalonada, o que deve resultar nos mesmos problemas já observados nas tentativas envolvendo o dieno **191**.



ESQUEMA 75: Proposta de obtenção da difenantrobacterioclorina **102** utilizando a diborana **101**.

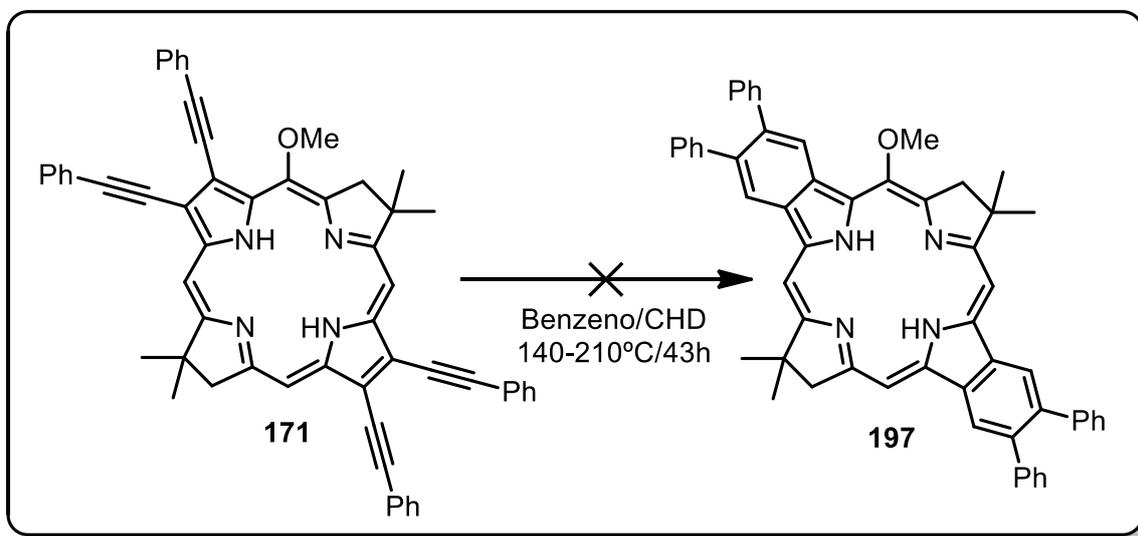
4.6.3 – Tentativas de Obtenção da Dibenzobacterioclorina **197** pela Reação de Bergman

Assim como as reações eletrocíclicas, a reação de Bergman pode ser efetuada por via térmica ou fotoquímica. A reação faz uso de alcenos ou compostos aromáticos, substituídos com grupos acetilenos em posições vizinhas da dupla ligação ou do anel. O mecanismo é concertado e envolve a formação de um di-radical benzenóide (ESQUEMA 76).⁸² Uma vez formado, este intermediário captura radicais de hidrogênio de uma fonte apropriada presente no meio reacional, levando ao produto de interesse.



ESQUEMA 76: Mecanismo da reação de Bergman.

Desta forma, ainda dentro da perspectiva de obtenção de um derivado do tipo benzobacterioclorina, o composto **171** foi dissolvido em benzeno anidro e a mistura foi desoxigenada como já descrito nos procedimentos de reações de acoplamento com paládio. Só então foi feita a adição do 1,3-ciclohexadieno (CHD), pois, como este composto é muito volátil, ele poderia ser removido durante o processo de retirada do oxigênio com banho de ultrassom. A reação foi realizada em tubo de alta pressão e a mistura foi aquecida a 120°C (ESQUEMA 77).



ESQUEMA 77: Tentativa de obtenção do composto **197**.

Após 2h a análise de UV-Vis mostrou apenas as bandas características do material de partida. A temperatura foi elevada para 140°C e após 3h os resultados ainda foram os mesmos. A temperatura foi elevada novamente, agora

para 160°C. Mesmo após 14h a esta temperatura nada havia mudado. A mistura chegou a ser aquecida até 210°C por 24h, sempre adicionando um pouco mais de CHD após algumas horas, pois o mesmo poderia ser removido da mistura reacional frente às altas temperaturas empregadas.

Mesmo assim não foi possível observar a formação do produto de interesse. Ao analisar o produto bruto por RMN de ^1H , foi verificado que se tratava, na verdade, de uma mistura de produtos de degradação.

Diante destes resultados foi possível concluir que a obtenção de derivados do tipo dibenzobacterioclorinas requer um novo planejamento sintético (podendo ou não envolver o composto **91**). Uma vez que este trabalho de doutorado já se encontrava em fase final, esta tarefa deverá figurar como foco de outros trabalhos futuros do Laboratório de Química Bio-Orgânica.

4.7 – Considerações Finais

Devido ao tempo até então investido e frente aos resultados obtidos até este ponto, decidimos que não era viável continuar investindo esforços em tentativas de obtenção de derivados do tipo dibenzobacterioclorinas, pelo menos não neste momento. A síntese da bacterioclorina **91**, a obtenção dos compostos **95**, **171** e **176** através de acoplamento cruzado com Pd, bem como a avaliação preliminar das propriedades fotofísicas de todos os derivados do tipo bacterioclorinas foram alvo de uma publicação no Organic & Biomolecular Chemistry, publicado pela Royal Society of Chemistry.

Organic & Biomolecular Chemistry



PAPER

[View Article Online](#)
[View Journal](#)



Cite this: DOI: 10.1039/c5ob02228b

NIR bacteriochlorin chromophores accessed by Heck and Sonogashira cross-coupling reactions on a tetrabromobacteriochlorin derivative†

Francisco F. de Assis, Marco A. B. Ferreira, Timothy J. Brocksom and Kleber T. de Oliveira*

The synthesis of a new tetrabromobacteriochlorin **BCBr₄** is reported having the 3,4-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde (**10**) as the major precursor. The **BCBr₄** was successfully employed in Pd cross-coupling reactions with methyl acrylate, phenyl acetylene and 4-ethynylanisole. In all three cases, the desired tetra-coupled products were obtained in good to excellent yields, and present a significant red shift in the UV-Vis bands above 800 nm. DFT and TD-DFT theoretical analyses of the NIR bacteriochlorin chromophores were performed in order to evaluate the effect of β substitution on their electronic structures.

Received 28th October 2015,
Accepted 3rd December 2015

DOI: 10.1039/c5ob02228b

www.rsc.org/obc

4.8 – Outras Publicações Obtidas e Trabalhos Apresentados em Congressos

Além do trabalho destacado anteriormente, também conseguimos outras publicações em conjunto com outros membros do grupo e também mediante colaboração com o grupo da professora Ana M. Pires, da UNESP Presidente Prudente.

- De OLIVEIRA, K. T.; SOUZA, J. M.; GOBO, N. R. S.; ASSIS, F. F.; BROCKSOM, T. J. “Basic concepts and applications of porphyrins, chlorins and phthalocyanines as photosensitizers in photonic therapies” *Revista Virtual de Química* **2015**, 7, 310.
- CAMACHO, S. A.; AOKI, P. H. B.; DE ASSIS, F. F.; PIRES, A. M.; DE OLIVEIRA, K. T.; AROCA, R. F.; CONSTANTINO, C. J. L. “Co-deposition of gold nanoparticles and metalloporphyrin using the langmuir-blodgett (lb) technique for surface-enhanced raman scattering (SERS)” *Appl. Spectrosc.* **2015**, 69, 451.
- De OLIVEIRA, K. T.; MOMO, P. B. ASSIS, F. F.; FERREIRA, M. A. B.; BROCKSOM, T. J. “Chlorins: natural sources, synthetic developments and main applications” *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 42.
- DE SOUZA, J. M.; DE ASSIS, F. F.; CARVALHO, C. M. B.; CAVALEIRO, J. A. S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis of non-aggregating chlorins and isobacteriochlorins from meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: a study using 1,3-dipolar cycloadditions under mild conditions” *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1491.
- CAMACHO, S. A.; AOKI, P. H. B.; ASSIS, F. F.; PIRES, A. M.; OLIVEIRA, K. T.; CONSTANTINO, C. J. L. “Supramolecular arrangements of an organometallic forming nanostructured films” *Materials Research* **2014**, 17, 1375.

Durante seu desenvolvimento, este trabalho foi divulgado em vários congressos científicos de caráter nacional e internacional.

- 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. “Synthesis of new bacteriochlorin derivatives with long-wavelength absorption” Buzios - Brasil, **2015**.
- 15th International Photodynamic Association World Congress. “Synthesis of a new bacteriochlorin derivative with long-wavelength absorption: A potential dye for use as a photosensitizer” Rio de Janeiro - Brasil, **2015**.
- Eighth International Conference on Porphyrins & Phthalocyanines. “Synthesis of 3,4-dibromo-2-(2-nitroethyl)-1*H*-pyrrole: a precursor for the synthesis of tetrabromobacteriochlorins” Istanbul - Turquia, **2014**.
- 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. “Synthesis of 3,4-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde: a building block for preparation of tetrabromobacteriochlorins” Campos do Jordão – Brasil, **2013**.

Conclusões

5 – Conclusões

A síntese da tetrabromobacterioclorina **91** foi efetuada com sucesso em um total de 10 etapas com 0,41% de rendimento global. Quando comparada a sínteses totais de produtos naturais mais complexos, fica evidente que nossa abordagem não parece tão atrativa, porém, dentro da química de derivados porfirínicos esta pode ser considerada uma síntese sofisticada e de alto nível de inovação.

Vale ressaltar ainda que a síntese do pirrol **83**, utilizado como bloco construtor para **91**, também representou um desafio sintético relevante e que os estudos de aumento de escala, realizados nas etapas iniciais da obtenção de **83**, foram cruciais para permitir a viabilidade da rota sintética até **91**.

Apesar da existência de outros compostos com bandas de absorção ainda mais deslocadas para o vermelho, os compostos **95**, **171** e **176** representam uma grande contribuição para a química de cromóforos de NIR. Além do mais, esses compostos constituem novas arquiteturas moleculares de interesse. Também este é o primeiro relato de em que reações de acoplamento cruzado envolvendo bacterioclorinas ocorrem nas quatro posições β não reduzidas do anel.

Vale ressaltar ainda, que esta é a primeira vez que a reação de Heck é empregada em sistemas do tipo bacterioclorinas. No que diz respeito à tetrabromobacterioclorina **91**, seu potencial de gerar novos compostos com absorção no NIR ainda não foi completamente explorado, de forma que vários outros tipos de acoplamentos podem ser testados, visando a maximização do portfólio molecular que este composto pode fornecer.

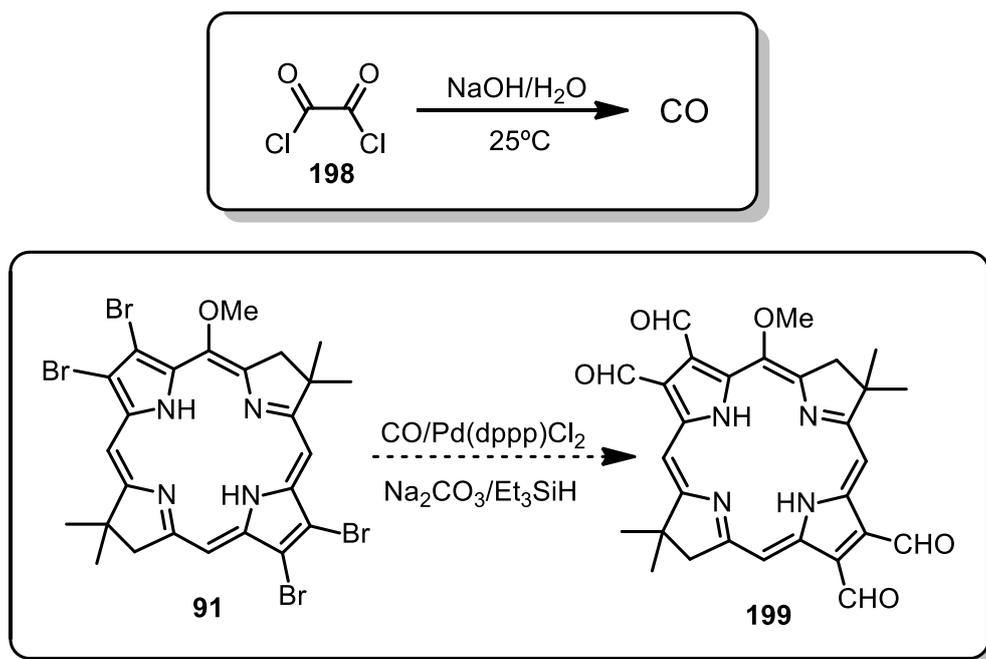
Perspectivas Futuras

6 – Perspectivas Futuras

Uma abordagem bastante interessante que ainda é possível explorar com a bacterioclorina **91** é o uso de reações de carbonilação mediadas por paládio. Esse tipo de reação utiliza monóxido de carbono gasoso, o qual geralmente é borbulhado pela solução contendo o substrato e o catalisador de paládio, ou simplesmente aplicando uma atmosfera de CO sobre a mistura reacional.

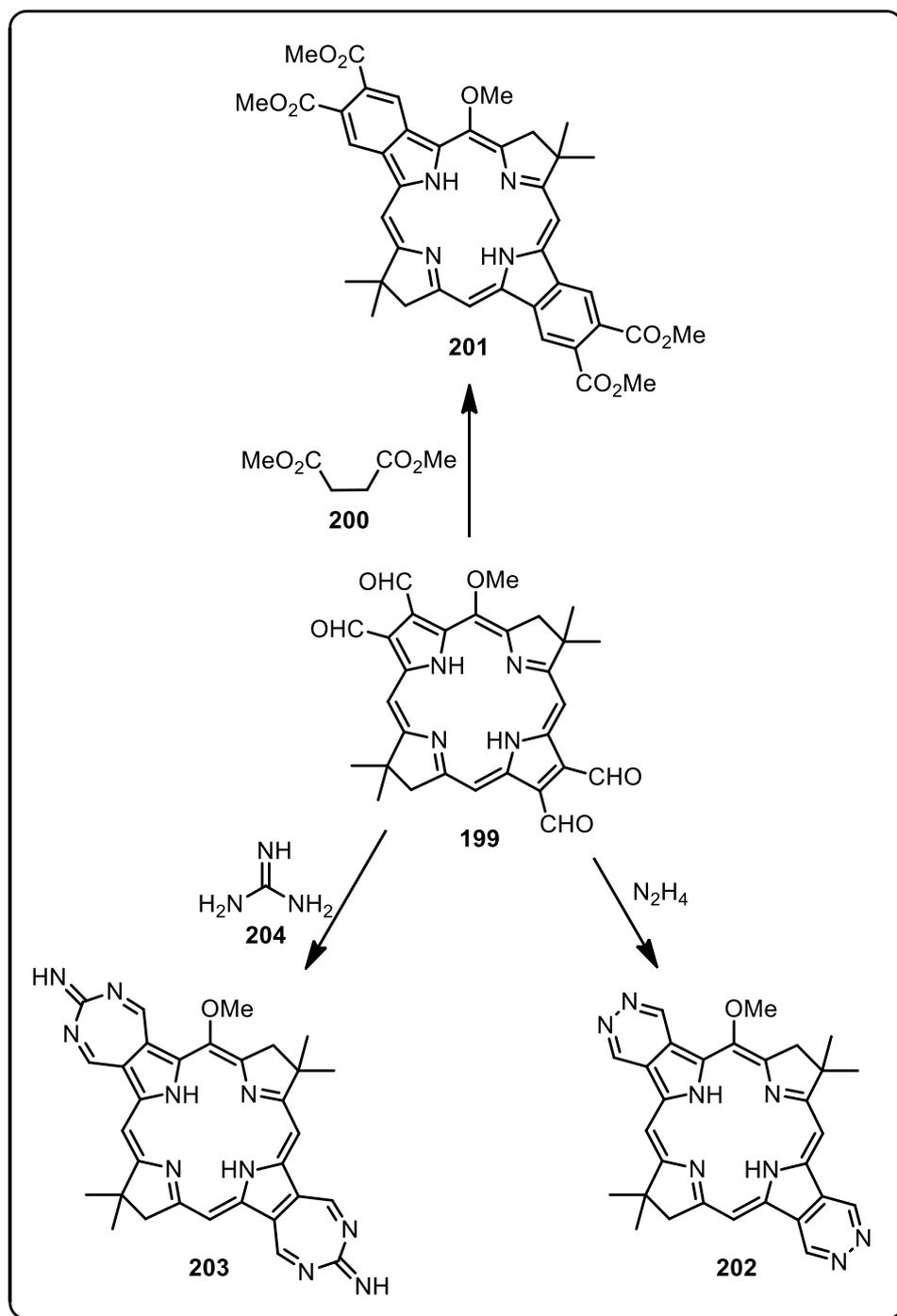
Recentemente, Ulven⁸³ desenvolveu uma nova metodologia, na qual o CO é gerado *ex situ*, ou seja, em um vaso reacional separado daquele que contém a mistura reacional, capturado, e então utilizado na forma de atmosfera sobre a mistura reacional. As vantagens dessa nova metodologia são: i) o CO é gerado a partir do cloreto de oxalila (**198**), o qual é muito mais acessível quando comparado a outros reagentes que também podem ser utilizados com o mesmo intuito; ii) o gás é gerado em pequena quantidade, não mais do que o necessário para se possa executar a reação.

A bacterioclorina **91** poderia ser convertida no seu respectivo derivado tetraformilado **199**, mediante uso do CO, gerado a partir do $(\text{COCl})_2$, $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 e Et_3SiH (ESQUEMA 78).



ESQUEMA 78: Proposta sintética para obtenção da bacterioclorina **199**.

O composto **199** deve apresentar bandas consideravelmente deslocadas, uma vez que os grupos CHO são retiradores de elétrons. Entretanto, o ponto mais atrativo de **199** é a possibilidade de convertê-lo em diversos outros derivados, incluindo as dibenzobacterioclorinas de interesse deste trabalho, como também outros compostos semelhantes (ESQUEMA 79).



ESQUEMA 79: Proposta sintética de obtenção de derivados de bacterioclorinas a partir de **199**.

Parte Experimental

7 – Parte Experimental

7.1 – Generalidades

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

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

Os espectros de massas de baixa resolução e os cromatogramas foram obtidos em um equipamento CGMS QP5000 Shimadzu®. Coluna capilar: GC OPTIMA® 5 (5% fenil, 95% dimetilpolisiloxano), diâmetro interno 0,25

mm, espessura do filme 0,25 µm, comprimento de 30 metros – MACHEREY-NAGEL®. Espectrômetro de Massas: ionização por impacto.

Os espectros de UV-Vis foram adquiridos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 25 utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

Os espectros de emissão de fluorescência foram adquiridos em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301_{PC} utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

As cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel Aldrich® (70–230 mesh) para a maioria dos compostos. Apenas o composto **7** foi purificado por cromatografia flash utilizando sílica-gel Aldrich® (230–400 mesh). As cromatografias em camada delgada (TLC) foram realizadas utilizando folhas de alumínio impregnadas com sílica-gel Merck 60 F₂₅₄ (1 mm).

Os espectros de massas de alta resolução de todos os compostos, com exceção de **95** e **171**, foram obtidos em um espectrômetro Brüker Daltonics MicroTOF Q II com ionização por eletrospray com capilaridade: 3,500 V, pressão do gás nebulizador: 0,4 Bar, fluxo de gás: 4,0 L/min e temperatura do gás: 180 °C.

O espectro de massas de alta resolução do composto **95** foi obtido em um espectrômetro Brüker Daltonics MicroTOF Ic com ionização por eletrospray com capilaridade: 4,000 V, pressão do gás nebulizador: 0,4 Bar, fluxo de gás: 5,0 L/min e temperatura do gás: 180 °C.

O espectro de massas de alta resolução do composto **171** foi obtido em um espectrômetro Brüker Daltonics MALDI-TOF/TOF Ultraflex extreme com PIE: 110 ns, frequência do laser: 1,000 Hz, IS1: 25 kV e IS2: 22,4 kV.

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

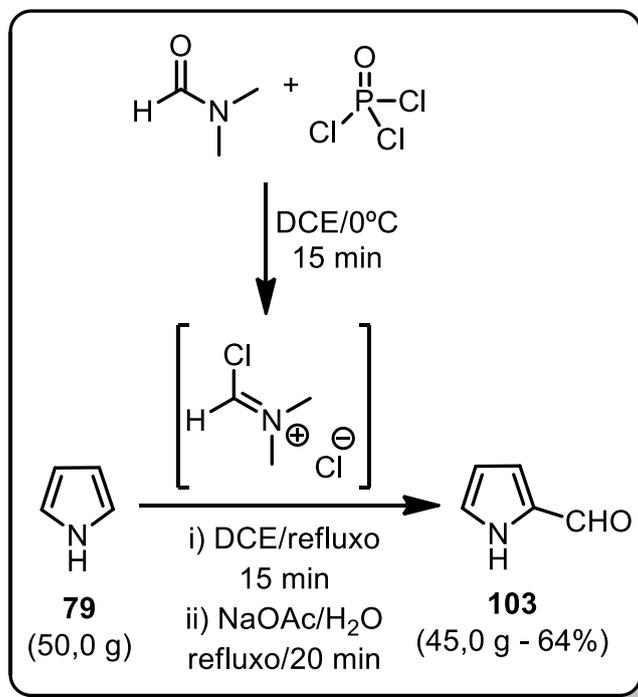
Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores da marca Büchi.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁸⁴

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

7.2 – Procedimento Experimental

7.2.1 – Obtenção do 1*H*-pirrol-2-carbaldeído (103)



Preparação do reagente de Vilsmeier-Haack: Em um balão de fundo redondo com atmosfera de nitrogênio foram adicionados 64,0 mL (825 mmol) de DMF anidro. O sistema foi resfriado a 0°C e colocado sob agitação. Utilizando um funil de adição, foram adicionados 76,0 mL (825 mmol) de POCl₃ recém destilado (a adição durou de 20 a 25 min). Após a adição, a mistura foi mantida a 25°C por 15 min. Foram adicionados 180 mL de DCE anidro e, em seguida, a mistura foi novamente resfriada a 0°C.

Formilação do pirrol 79: O pirrol 79 (50,0 g/745 mmol) foi dissolvido em 180 mL de DCE anidro. Esta solução foi adicionada à solução do reagente de Vilsmeier (ainda a 0°C), utilizando um funil de adição (a adição durou de 25 a 30 min). Após o termino da adição, a mistura foi levada ao refluxo por 15 min. A mistura foi novamente resfriada a 0°C e adicionou-se 600 mL (4,10 mol) de uma solução 6,83 mol/L de NaOAc.3H₂O. A mistura foi então levada ao refluxo

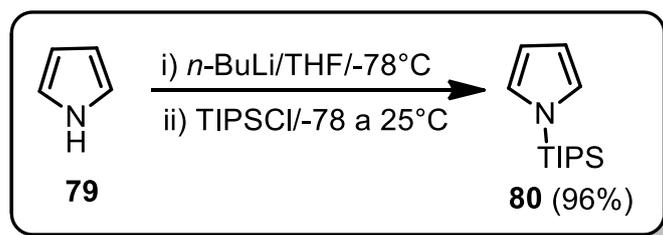
novamente por 20 min. Após este período, a mistura foi resfriada novamente até cerca de 25°C e adicionada, gota a gota, a uma solução saturada de NaHCO₃ contendo um grande excesso de corpo de fundo, sob agitação e a 0°C. Após neutralizar o ácido formado, a mistura foi filtrada e transferida para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2X 200 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 30°C. O produto bruto foi pré-purificado por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hex:AcOEt (9:1) como eluente. Após a remoção do solvente (efetuada por aquecimento a 30°C sob pressão reduzida) obteve-se um óleo marrom que foi mantido em freezer por uma noite, formando então um sólido cristalino da mesma cor. Este foi lavado três vezes com hexano, levando então à obtenção do pirrol **103** na forma de um sólido branco em 64% (45,0 g/473 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 6,35 (d.t, $J= 3,8$ Hz, $J= 2,4$ Hz, 1H); 7,02 (m, 1H); 7,19 (sept.1, $J= 1,3$ Hz, 1H); 9,51 (s.1, $J= 1,0$ Hz, 1H); 10,56 (s.1, 1H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 111,3; 121,9; 127,0; 132,8; 179,5.

Ms: m/z (intensidade relativa): 66,00 (76,91%); 94,05 (65,93%); 95,05 (100%).

PF: obtido: 42,6-43,4°C; literatura: 43-46°C.⁸⁵

7.2.2 – Obtenção do 1-(tri-isopropilsilil)-1*H*-pirrol (**80**)

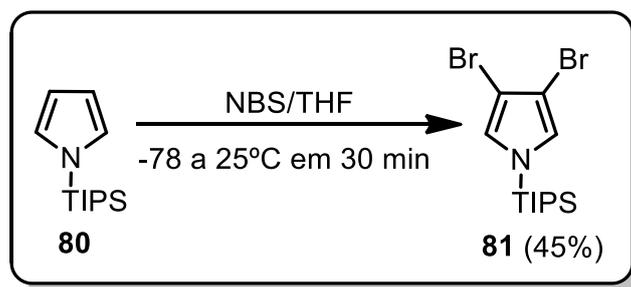


Procedimento: 1,0 mL (14,4 mmol) do pirrol **79** foi dissolvido em 25 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio e agitação. A mistura reacional foi resfriada a -78°C e, em seguida, adicionou-se lentamente 6,8 mL (17,1 mmol) de uma solução 2,52 mol/L de *n*-BuLi. Após 10 min adicionou-se lentamente 3,1 mL (14,5 mmol) de TIPSCl. Após a adição, a temperatura do sistema foi elevada lentamente (cerca de 1h) até 25°C. O solvente foi removido sob vácuo a 25°C e o resíduo foi extraído com AcOEt (3X 20 mL) e H₂O (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificando por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano como eluente. O composto **80** foi obtido na forma de um líquido incolor em 96% (3,08 g/13,8 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 18H); 1,45 (sept, *J*= 8,0 Hz, 3H); 6,31 (t.l, *J*= 4,0 Hz, 2H); 6,80 (t.l, *J*= 4,0 Hz, 2H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 11,7; 17,8; 110,0; 124,0.

Ms: m/z (intensidade relativa): 59 (55,16%); 110 (43,67%); 124 (40,11%); 152 (48,03%); 180 (100%); 223 (58,40%).

7.2.3 – Obtenção do 3,4-dibromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol (81)



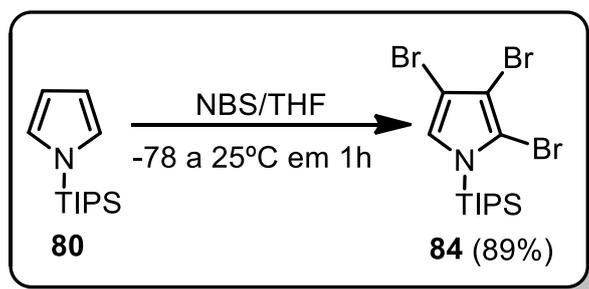
Procedimento: 164 mg (0,730 mmol) do pirrol **80** foram dissolvidos em 2,2 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio e agitação. A mistura reacional foi resfriada a -78°C e adicionou-se 260 mg (1,46 mmol) de NBS. A temperatura foi elevada lentamente (cerca de 30 min) até 25°C. A mistura foi extraída com Et₂O (3X 10 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificando por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano como eluente. O composto **81** foi obtido na forma de um sólido branco em 45% (126 mg/0,330 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,09 (d, *J*= 8,0 Hz, 18H); 1,40 (sept, *J*= 8,0 Hz, 3H); 6,72 (s, 2H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 11,4; 17,6; 100,9; 123,7.

Ms: *m/z* (intensidade relativa): 43,05 (100%); 59,05 (96,07%); 137 (84,38%); 339 (46,37%); 381,05 (39,55%).

IV: λ_{max}: (KBr): 1.083 cm⁻¹; 1.256 cm⁻¹; 1.459 cm⁻¹; 2.848 cm⁻¹; 2.866 cm⁻¹; 2.948 cm⁻¹.

7.2.4 – Obtenção do 2,3,4-tribromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol (84)



Procedimento: 1,00 g (4,48 mmol) do pirrol **80** foi dissolvido em 11 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio e agitação. A mistura reacional foi resfriada a -78°C e adicionou-se 2,55 g (14,3 mmol) de NBS. A temperatura foi elevada lentamente (cerca de 1h) até 25°C. A mistura foi extraída com hexano (3X 20 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificando por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano como eluente. O composto **84** foi obtido na forma de um sólido branco em 89% (1,84 g/4,01 mmol) de rendimento.

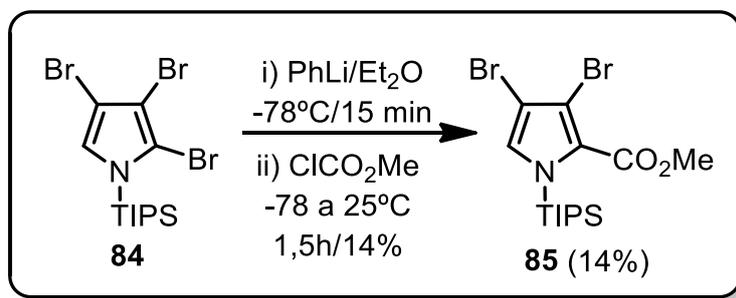
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,14 (d, J = 8,0 Hz, 18H); 1,68 (sept, J = 8,0 Hz, 3H); 6,87 (s, 1H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 12,8; 18,0; 100,5; 105,0; 105,3; 125,7.

Ms: m/z (intensidade relativa): 59,05 (100%); 87,10 (27,87%); 115,10 (40,77%); 458,90 (9,52%).

IV: λ_{max} : (KBr): 2.950 cm⁻¹; 2.869 cm⁻¹; 1.461 cm⁻¹; 1.266 cm⁻¹; 1.137 cm⁻¹; 1.003 cm⁻¹.

PF: obtido: 42,5-43,8°C; literatura: 46°C.⁶³

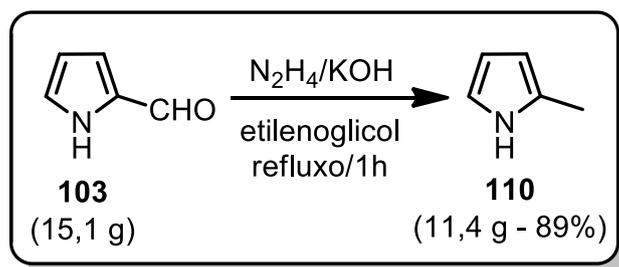
7.2.5 – Obtenção do 3,4-dibromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (**85**)



Procedimento: Adicionou-se 100 mg (0,217 mmol) do pirrol **84** em balão de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio. O sistema foi resfriado a -78°C e então foram adicionados 3,0 mL (0,60 mmol) de uma solução 0,20 mol/L de PhLi em Et₂O. O sistema foi colocado sob agitação e após 10 min adicionou-se 0,10 mL (1,3 mmol) de ClCO₂Me. Após a adição, o banho criogênico foi removido e a temperatura da reação elevada rapidamente até 25°C. Após 1,5h a reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2X 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo a 30°C. O composto foi isolado por cromatografia em coluna com sílica-gel utilizando hexano:AcOEt (9,5:0,5). O composto **85** foi obtido na forma de um sólido branco em 14% (13,7 mg/31,2 μmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,11 (d, *J*= 8,0 Hz, 18H); 1,68 (sept, *J*= 8,0 Hz, 3H); 3,87 (s, 3H); 7,09 (s, 1H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 13,4; 18,3; 51,6; 103,4; 109,7; 125,7; 130,6.

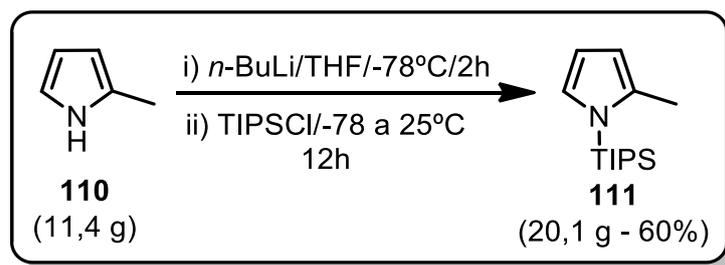
7.2.6 – Obtenção do 2-metil-1H-pirrol (110)



Procedimento: 15,1 g (159 mmol) do pirrol **103** foram dissolvidos em 180 mL de etilenoglicol sob agitação. Adicionou-se 36,2 g (549 mmol) de KOH e 25,5 mL (648 mmol) de uma solução aquosa 78-82% de N_2H_4 , respectivamente. A mistura foi levada ao refluxo por 1h. Após este período o pirrol **110** foi extraído da mistura reacional por destilação fracionada. Obteve-se uma mistura bifásica do composto **110** e H_2O . O produto foi separado da água com auxílio de pipeta e obtido em 89% (11,4 g/141 mmol) de rendimento.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400,15 MHz) δ (ppm): 2,33 (s, 3H); 5,96 (s, 1H); 6,18 (d.l, $J= 1,7$ Hz, 1H); 6,70 (d.l, $J= 1,4$ Hz, 1H); 7,90 (s.l, 1H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100,62 MHz) δ (ppm): 12,8; 105,8; 108,4; 116,2; 127,5.

7.2.7 – Obtenção do 2-metil-1-(tri-isopropil)-1*H*-pirrol (**111**)



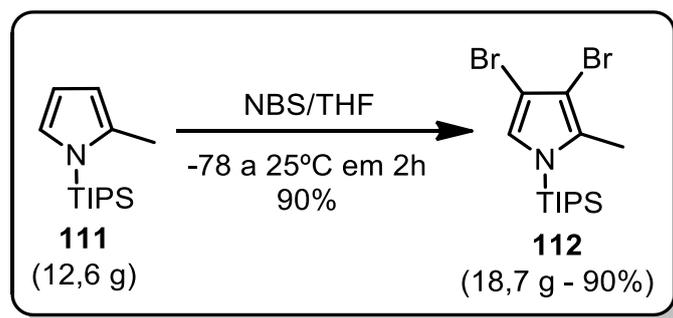
Procedimento: 3,40 g (41,9 mmol) do pirrol **110** foram dissolvidos em 30 mL de THF anidro sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi colocada sob agitação e resfriada a -78°C. Adicionou-se 19,6 mL (46,1 mmol) de uma solução 2,35 mol/L de *n*-BuLi. A mistura foi mantida nessa temperatura por 1h e, em seguida, adicionou-se 10,2 mL (46,1 mmol) de TIPSCl. A temperatura foi lentamente elevada até cerca de 25°C (temperatura ambiente) e mantida nessas condições por cerca de 12h (uma noite). O solvente foi parcialmente removido utilizando um jato de N₂ e o resíduo foi extraído com hexano (2X 100 mL) e H₂O (100 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificando por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano como eluente. O pirrol **111** foi obtido na forma de um líquido incolor em 65,2% (6,49 g/27,3 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 18H); 1,52 (sept, *J*= 8,0 Hz, 3H); 2,33 (s, 3H); 6,00 (s, 1H); 6,15 (t.l, *J*= 2,1 Hz, 1H); 6,74 (q.l, *J*= 2,1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 12,9; 15,5; 18,2; 109,2; 110,9; 124,9; 133,3.

HRMS-ESI-TOF: *m/z* calcd para C₁₄H₂₇NSi [M + H]⁺ 238,1991; encontrado 238,1993.

Ms: *m/z* (intensidade relativa): 59,05 (100%); 111,05 (48,90%); 153,10 (49,44%); 194,15 (65,51%); 237,20 (47,51%).

7.2.8 – Obtenção do 3,4-dibromo-2-metil-1-(tri-isopropil)-1H-pirrol (112)



Procedimento: 12,6 g (52,9 mmol) do pirrol **111** foram dissolvidos em 80 mL de THF anidro sob agitação. A mistura foi resfriada a -78°C e adicionou-se 19,0 g (106 mmol) de NBS. A temperatura foi elevada lentamente (cerca de 2h) até aproximadamente 25°C (temperatura ambiente). A mistura foi diluída com hexano e lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2X 400 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 25°C . O produto bruto foi purificado por filtração em um *plug* de sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano como eluente. O pirrol **112** foi obtido na forma de um sólido branco em 90% (18,7 g/47,3 mmol) de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,12 (d, $J= 7,5$ Hz, 18H); 1,49 (sept, $J= 7,6$ Hz, 3H); 2,31 (s, 3H); 6,74 (s, 1H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 12,8; 14,5; 18,0; 99,8; 102,0; 123,1; 131,1.

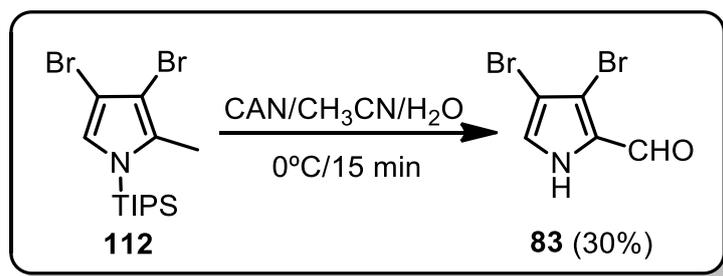
HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NSi}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 396,0181; encontrado 396,0176.

Ms: m/z (intensidade relativa): 59,05 (100%); 73,05 (50,33%); 115,10 (27,27%); 137,00 (24,57%); 311,00 (21,39%); 353,05 (18,41%); 380,05 (15,38%); 395,10 (28,48%).

IV: λ_{max} : (KBr): 2.971 cm^{-1} ; 2.947 cm^{-1} ; 2.866 cm^{-1} ; 1.461 cm^{-1} ; 1.285 cm^{-1} ; 1.073 cm^{-1} .

PF: obtido: 64,6-66,0°C; literatura: 63°C.⁶³

7.2.9 – Obtenção do 3,4-dibromo-1*H*-pirrol-2-carbaldeído (**83**)



Procedimento: 207 mg (0,52 mmol) do pirrol **112** foram dissolvidos em 15 mL de CH₃CN sob agitação. Em seguida, adicionou-se 3,0 mL de H₂O. A mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se 2,16 g (3,86 mmol) de CAN. Após 15 min a reação foi finalizada pela adição de 50 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com AcOEt (2X 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh) utilizando hex:AcOEt (8:2) como eluente. O pirrol **83** foi obtido na forma de um sólido amarelo em 30% (39,4 mg/0,16 mmol) de rendimento.

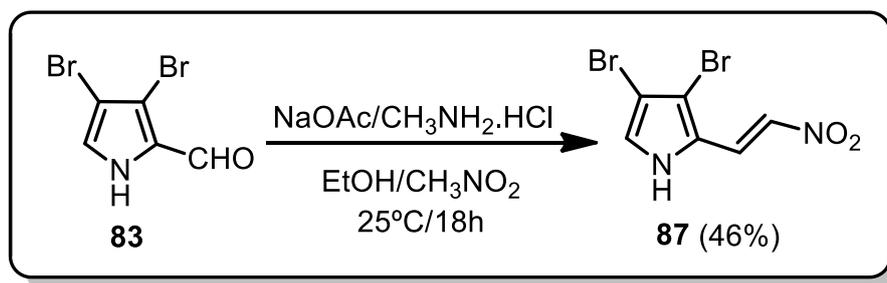
RMN de ¹H (Acetona-d₆, 400,15 MHz) δ (ppm): 7,46 (d.l, *J*= 1,0 Hz, 1H); 9,58 (d.l, *J*= 1,0 Hz, 1H); 11,55 (s.l, 1H). **RMN de ¹³C** (Acetona-d₆, 100,62 MHz) δ (ppm): 101,8; 110,1; 126,9; 130,8; 178,6.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para C₅H₃Br₂NO [M + Na]⁺ 275,8459; encontrado 275,8452.

Ms: m/z (intensidade relativa): 64,15 (26,82%); 117,15 (30,96%); 146,20 (13,33%); 223,95 (17,60%); 252,80 (100%).

PF: se decompõe acima de 130°C.

7.2.10 – Obtenção do (E)-3,4-dibromo-2-(2-nitrovinil)-1H-pirrol (87)



Procedimento: 50 mg (0,20 mmol) do pirrol **83** foram dissolvidos em 1,0 mL de EtOH anidro. Em seguida, adicionou-se 10,7 mg (0,16 mmol) de CH₃NH₂·HCl, 13,0 mg (0,16 mmol) de NaOAc anidro e 32,0 µL (0,59 mmol) de CH₃NO₂. A mistura foi mantida sob agitação a aproximadamente 25°C (temperatura ambiente) por 18h em atmosfera de argônio. A reação foi finalizada pela adição de H₂O (10 mL) e extraída com AcOEt (2X 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 30°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel (230-400 mesh), utilizando hex:AcOEt (8:2) como eluente. O pirrol **87** foi obtido na forma de um sólido amarelo-escuro em 46% (27,0 mg/91,2 µmol) de rendimento.

RMN de ¹H (Acetona-d₆, 400,15 MHz) δ (ppm): 7,46 (s, 1H); 7,87 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H); 7,92 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H); 11,66 (s.l, 1H). **RMN de ¹³C** (Acetona-d₆, 100,62 MHz) δ (ppm): 102,5; 109,6; 126,4; 126,5; 126,7; 134,5.

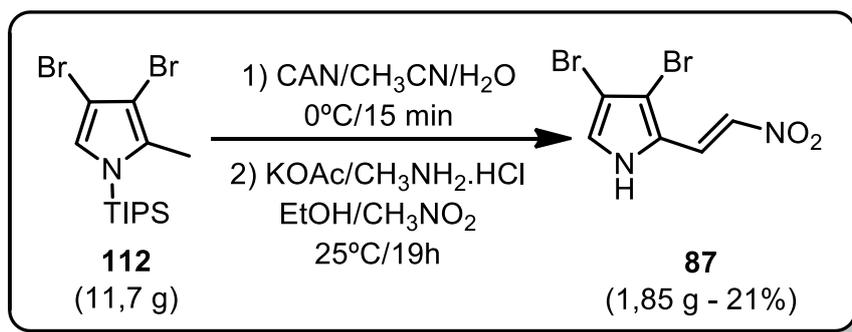
HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para C₆H₄Br₂N₂O₂ [M + H]⁺ 296,8697; encontrado 296,8692.

Ms: m/z (intensidade relativa): 43,10 (100%); 63,10 (21,34%); 171,10 (11,35%); 225,05 (11,07%); 253,05 (29,05%); 296,10 (12,55%).

IV: λ_{max}: (KBr): 3.257 cm⁻¹; 1.627 cm⁻¹; 1.324 cm⁻¹; 1.296 cm⁻¹; 1.265 cm⁻¹; 936 cm⁻¹.

PF: se decompõe acima de 135°C.

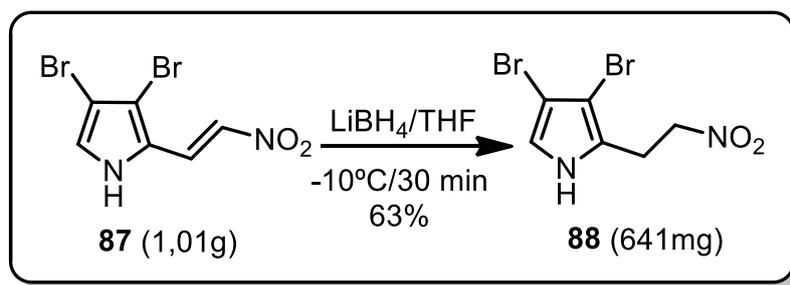
7.2.11 – Obtenção do pirrol **87** a partir de **112**



1ª Etapa: 11,7 g (29,6 mmol) do pirrol **112** foram dissolvidos em 880 mL de CH_3CN sob agitação. Em seguida, adicionou-se 180 mL de H_2O . A mistura foi resfriada a 0°C sob agitação e adicionou-se o 123 g (220 mmol) de CAN. Após 15 min a reação foi finalizada pela adição de 600 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . A mistura foi filtrada a vácuo utilizando um funil de vidro de placa sinterizada. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com uma solução saturada de NaCl (2X 200 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com AcOEt (200 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 25°C . O produto bruto foi obtido na forma de um óleo escuro e foi submetido à próxima etapa.

2ª Etapa: O produto bruto obtido da etapa anterior foi dissolvido em 23,5 mL de EtOH absoluto. Em seguida, adicionou-se 1,60 g (23,7 mmol) de $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, 2,33 g (23,7 mmol) de KOAc anidro, e 1,60 mL (29,6 mmol) de CH_3NO_2 . A mistura foi mantida sob agitação a aproximadamente 25°C (temperatura ambiente) por 19h. A reação foi finalizada pela adição de H_2O (100 mL) e extraída com AcOEt (2X 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 30°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel (230-400 mesh), utilizando hex: AcOEt (8:2) como eluente. O pirrol **87** foi obtido na forma de um sólido amarelo-escuro em 21% (1,85 g/6,25 mmol) de rendimento total após as duas etapas.

7.2.12 – Obtenção do 3,4-dibromo-2-(2-nitro-etil)-1H-pirrol (88)

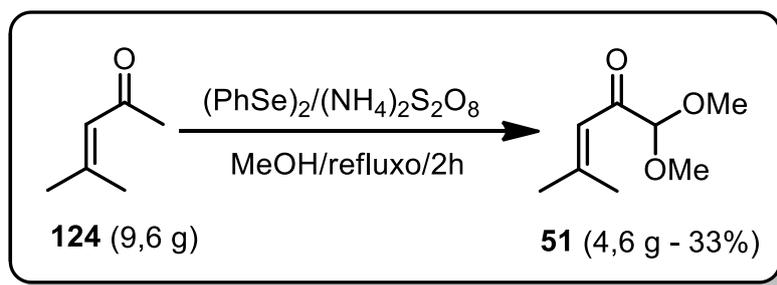


Procedimento: 1,01 g (3,40 mmol) do pirrol **87** foram dissolvidos em 20 mL de THF anidro. A mistura foi resfriada a -10°C e adicionou-se 117 mg (5,10 mmol) de LiBH₄. A mistura foi mantida sob agitação a -10°C e atmosfera de argônio por 30 min. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH₄Cl (50 mL) e extraída com AcOEt (2X 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. A produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano:AcOEt (8:2). O pirrol **88** foi obtido na forma de um óleo amarelo em 63% (641 mg/2,15 mmol) de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 3,31 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H); 4,59 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H); 6,76 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H); 8,48 (s.l, 1H). **RMN** de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 24,6; 74,0; 99,2; 99,3; 117,7; 124,9.

HRMS-ESI-TOF: *m/z* calcd para C₅H₆Br₂N₂O₂ [M + Na]⁺ 320,8673; encontrado 320,8675.

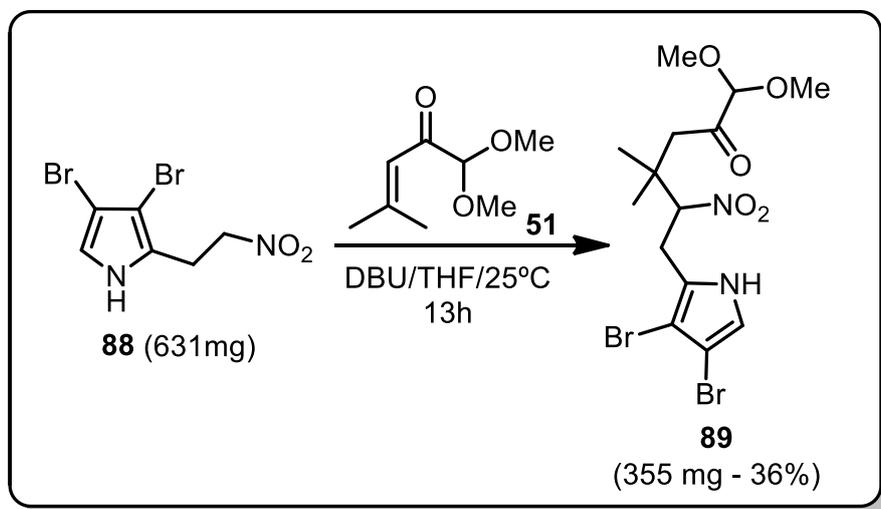
7.2.13 – Síntese da 1,1-dimetóxi-4-metilpent-3-en-2-ona (51)



Procedimento: 10,0 mL (87,4 mmol) do óxido de mesitila (**124**) foram dissolvidos em 650 mL de MeOH anidro sob agitação em atmosfera de argônio. Adicionou-se 2,78 g (8,74 mmol) de (PhSe)₂, seguido de 61,0 g (262 mmol) de (NH₄)₂S₂O₈. A mistura foi levada ao refluxo por 2h. Após este período, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo a 40°C até um volume de aproximadamente 200 mL. Adicionou-se H₂O (200 mL) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2X 150 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 40°C e purificada por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano:AcOEt (9:1) como eluente. O composto **51** foi obtido em 33% (4,60 g/29,1 mmol) de rendimento na forma de um óleo esverdeado.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,96 (d, J = 1,0 Hz, 3H); 2,20 (t, J = 0,9 Hz, 3H); 3,42 (s, 6H); 4,49 (s, 1H); 6,37 (m, 1H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 21,3; 28,1; 54,5; 104,5; 119,0; 160,2; 194,1.

7.2.14 – Obtenção 6-(3,4-dibromo-1H-pyrrol-2-yl)-1,1-dimethoxy-4,4-dimethyl-5-nitrohexan-2-one (89)

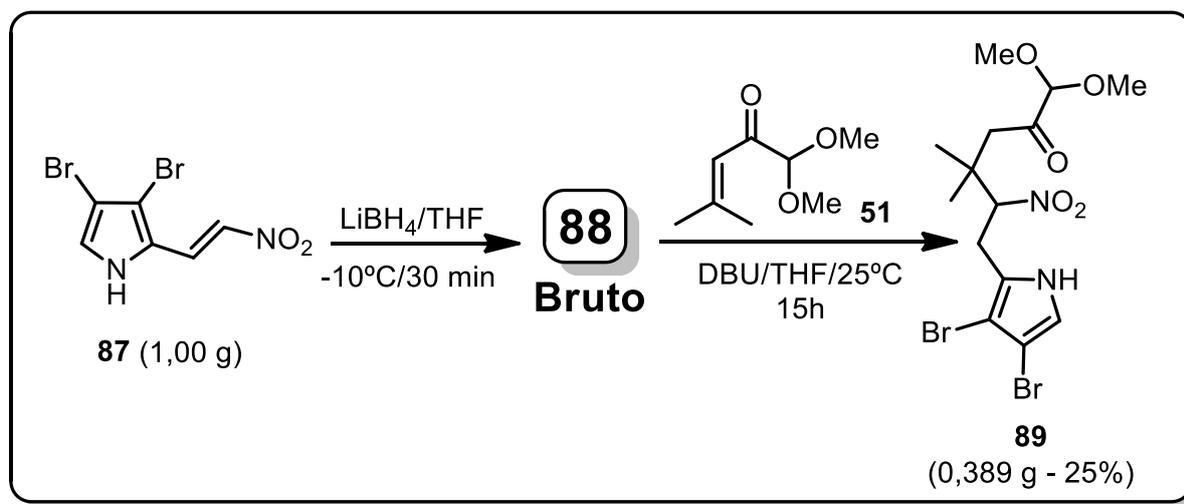


Procedimento: 2,01 g (12,7 mmol) da cetona **88** foram dissolvidos em 8,0 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio. Essa solução foi adicionada a um balão contendo 631 mg (2,12 mmol). Adicionou-se então 1,9 mL (12,7 mmol) de DBU. A mistura reacional foi mantida sob agitação a aproximadamente 25°C (temperatura ambiente) por 13h. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH₄Cl (100 mL) e extraída com com AcOEt (100 mL). A Fase orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel utilizando hexano:AcOEt (8:2) como eluente. O composto **89** foi obtido com 36% (355 mg/0,778 mmol) de rendimento na forma de um óleo marrom.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,15 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,62 (d, J = 18,8 Hz, 1H); 2,73 (d, J = 18,8 Hz, 1H); 3,12 (d.d, J_1 = 15,4 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H); 3,32 (d.d, J_1 = 15,4 Hz, J_2 = 11,5 Hz, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 4,37 (s, 1H); 5,18 (d.d, J_1 = 11,5 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 8,47 (s.l, 1H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 23,9; 24,2; 26,1; 36,4; 44,8; 55,1; 55,2; 93,3; 99,0; 99,4; 104,6; 117,7; 124,6; 203,4.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $C_{14}H_{20}Br_2N_2O_5$ $[M + Na]^+$ 478,9616;
encontrado 478,9604.

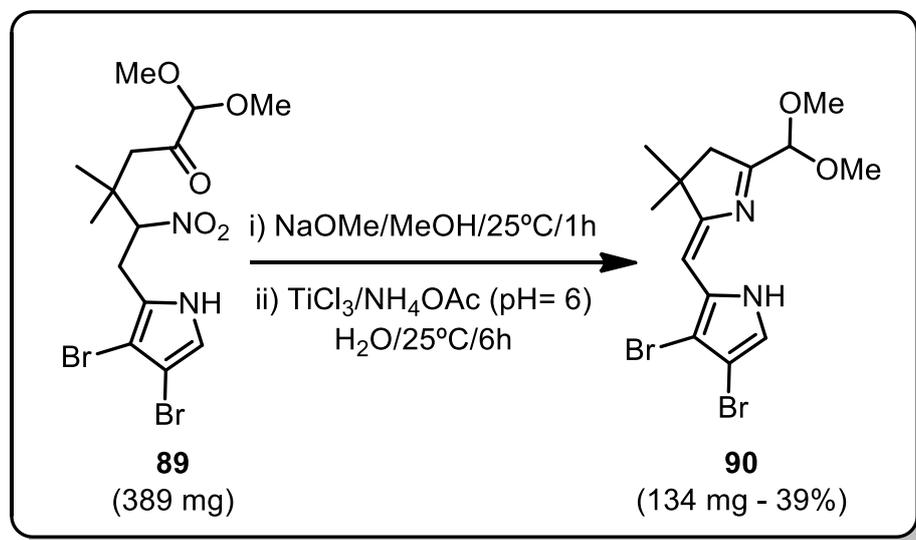
7.2.15 – Obtenção do composto **89** a partir de **87**



1ª Etapa: 1,00 g (3,39 mmol) do pirrol **87** foram dissolvidos em 20 mL de THF anidro. A mistura foi resfriada a -10°C e adicionou-se 116 mg (5,08 mmol) de LiBH_4 . A mistura foi mantida sob agitação a -10°C e atmosfera de argônio por 30 min. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com AcOEt (2X 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 25°C . O produto bruto foi obtido na forma de um óleo marrom-escuro e foi submetido à próxima etapa.

2ª Etapa: 3,16 g (20,0 mmol) da cetona **51** foram dissolvidos em 13,0 mL de THF anidro. Essa solução foi adicionada a um balão contendo o produto bruto obtido na etapa anterior. Adicionou-se 3,0 mL (20,0 mmol) de DBU. A mistura reacional foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C (temperatura ambiente) por 15h. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH_4Cl (100 mL) e extraída com AcOEt (100 mL). A Fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 25°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano: AcOEt (8:2) como eluente. O composto **89** foi obtido com 25% (389 mg/0,853 mmol) de rendimento total após as duas etapas na forma de um óleo marrom.

7.2.16 – Obtenção da 7,8-dibromo-2,3-di-hidro-1-(1,1-dimetóximetil)-3,3-dimetildipirina (**90**)

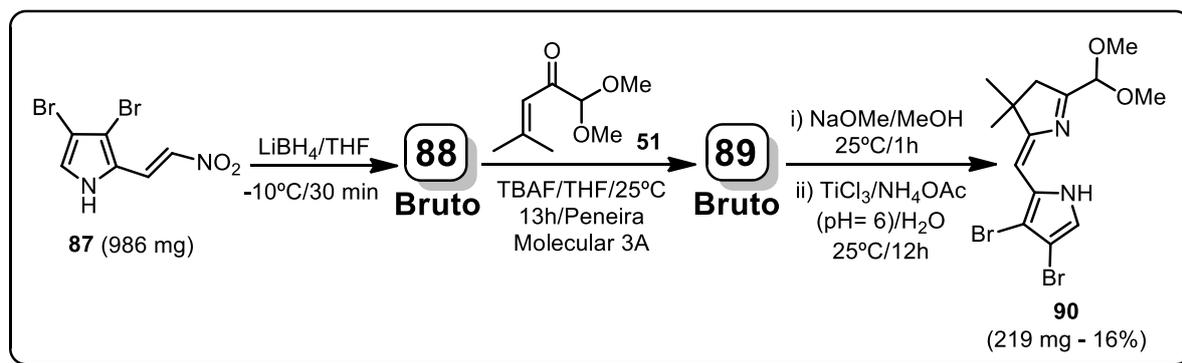


Procedimento: 389 mg (0,853 mmol) do composto **89** foram dissolvidos em 4,0 mL de THF anidro. Adicionou-se 2,0 mL (4,3 mmol) de uma solução de NaOMe em MeOH anidro. A mistura foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C por 1h. Em paralelo, 6,2 mL (4,8 mmol) de uma solução aquosa comercial de TiCl₃ ~ 10% Wt em HCl 20-30% Wt foram diluídos em H₂O destilada (34 mL), a qual havia sido previamente desoxigenada em banho de ultrassom e purgada com argônio. Adicionou-se 26,2 g (340 mmol) de NH₄OAc para manter o pH do meio em aproximadamente 6. A solução contendo o composto **89** foi adicionada, gota a gota, à mistura contendo o TiCl₃. Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C por 6h. A reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e extraída com AcOEt (2X 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano:AcOEt (8:2) como eluente. O composto **90** foi obtido na forma de um óleo amarelo em 39% (134 mg/0,330 mmol) de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,23 (s, 6H); 2,63 (s, 2H); 3,44 (s, 6H); 5,01 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,85 (d, $J= 3,0$ Hz, 1H); 10,89 (s.l, 1H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 29,0; 29,7; 40,4; 48,4; 54,5; 99,1; 99,3; 102,4; 104,7; 118,5; 129,1; 162,1; 176,3.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 428,9612; encontrado 428,9602.

7.2.17 – Obtenção do composto 90 a partir de 87



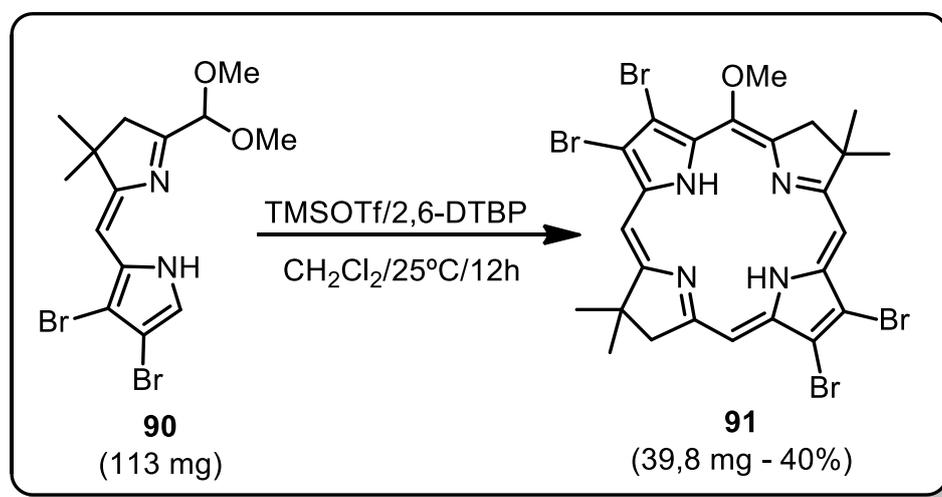
1ª Etapa: 986 mg (3,33 mmol) do pirrol **87** foram dissolvidos em 20 mL de THF anidro. A mistura foi resfriada a -10°C e adicionou-se 116 mg (5,08 mmol) de LiBH₄. A mistura foi mantida sob agitação a -10°C e atmosfera de argônio por 30 min. A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NH₄Cl (50 mL) e extraída com AcOEt (2X 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi obtido na forma de um óleo marrom-escuro e foi submetido à próxima etapa.

2ª Etapa: O produto bruto contendo o pirrol **88** foi misturado com 631 mg (3,99 mmol) da cetona **51** e, em seguida, foram dissolvidos em 7,0 mL de uma solução 0,95M de TBAF (2,17 g/6,66 mmol) em THF anidro. Adicionou-se 688 mg de peneira molecular 3A em pó e a mistura foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio por 13h. A reação foi extraída com AcOEt (2X 100 mL) e H₂O (200 mL). A Fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo a 25°C. O produto bruto foi obtido na forma de um óleo marrom-escuro e foi submetido à próxima etapa.

3ª Etapa: O produto bruto contendo o composto **89** foi dissolvido em 4,0 mL de THF anidro. Adicionou-se 5,0 mL (10,0 mmol) de uma solução de NaOMe em MeOH anidro. A mistura foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C por 1h. Em paralelo, 25,8 mL (20,0 mmol) de uma

solução aquosa comercial de TiCl_3 ~ 10% Wt em HCl 20-30% Wt foram diluídos em H_2O destilada (138 mL), a qual havia sido previamente desoxigenada em banho de ultrassom e purgada com argônio. Adicionou-se 101,0 g (1,31 mol) de NH_4OAc para manter o pH do meio em aproximadamente 6. A solução contendo o composto **89** foi adicionada, gota a gota, à mistura contendo o TiCl_3 . Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C por 12h. A reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 (200 mL) e extraída com AcOEt (2X 200 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 25°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano:AcOEt (8:2) como eluente. O composto **90** foi obtido em 16% (134 mg/0,330 mmol) de rendimento total após as três etapas na forma de um óleo amarelo.

7.2.18 – Obtenção da 7,8,17,18-tetrabromo-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (**91**)



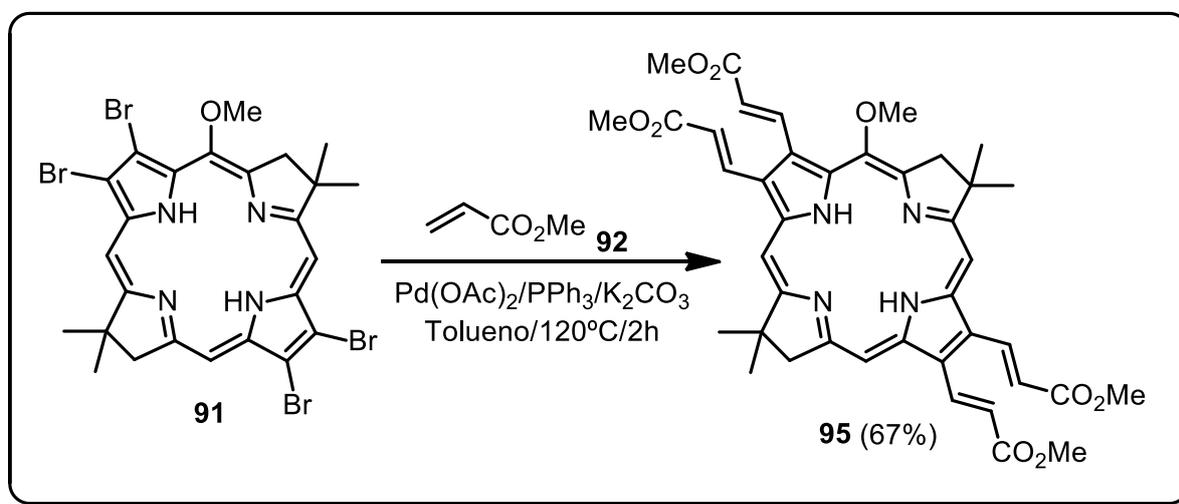
Procedimento: 113 mg (0,279 mmol) do composto **90** foram dissolvidos em 15,5 mL de CH_2Cl_2 anidro. Adicionou-se 1,3 mL (5,5 mmol) da 2,6-di-*terc*-butilpiridina, seguido de 254 μL (1,38 mmol) de TMSOTf. A mistura foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio a aproximadamente 25°C por 12h. A mistura foi concentrada sob vácuo a 25°C e submetida à purificação por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando CH_2Cl_2 :hexano (8:2). O composto obtido foi cristalizado com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. O composto **91** foi obtido na forma de um sólido verde cristalino em 40% (39,8 mg/0,056 mmol) de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): -1,65 (s, 1H); -1,45 (s, 1H); 1,94 (s, 12H); 4,30 (s, 3H); 4,36 (s, 4H); 8,67 (s, 1H); 8,72 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 30,8; 31,0; 45,8; 45,9; 47,3; 51,6; 64,3; 95,9; 96,0; 96,9; 107,8; 114,4; 114,6; 115,5; 126,4; 131,7; 133,4; 133,9; 135,3; 155,4; 162,1; 170,7; 171,2.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 716,8721; encontrado 716,8701.

PF: se decompõe acima de 160°C.

7.2.19 – Obtenção da (E,E,E,E)-7,8,17,18-tetra(3-metóxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (95)



Procedimento: 10,0 mg (14,0 μmol) da bacterioclorina **91** foram adicionados dentro do tubo de alta pressão, seguidos de 1,6 mg (7,0 μmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4,7 mg (18,0 μmol) de PPh_3 , 8,0 mg (58,0 μmol) de K_2CO_3 e, por ultimo, 64 μL (698 μmol) do acrilato de metila (**92**). O tubo foi tampado com septo e purgado com argônio. Adicionou-se 5,0 mL de tolueno anidro. Para remover o oxigênio presente na mistura reacional, o tubo foi levado a um banho de ultra-som por 15 min, sendo purgado com argônio durante todo este período. O septo foi removido sob fluxo de argônio e a tampa do tubo foi rosqueada rapidamente. A mistura reacional foi aquecida a 120°C sob agitação durante 2h. Após este período, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando CH_2Cl_2 :hexano:AcOEt (6,5:3:0,5) como eluente. Após lavagem com pentano, o composto **95** foi obtido na forma de um solido roxo em 67% (6,9 mg/9,4 μmol) de rendimento.

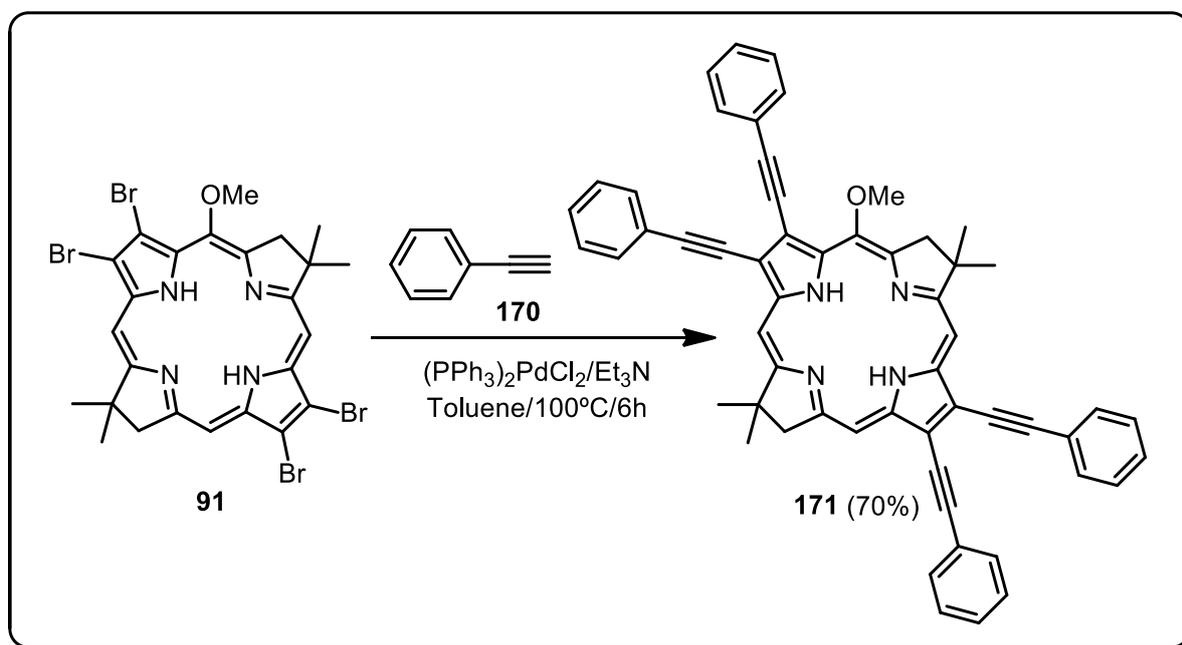
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): -0,97 (s, 1H); -0,74 (s, 1H); 1,91 (s, 6H); 1,93 (s, 6H); 3,98 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,02 (s, 6H); 4,20 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 6,63 (d, $J= 16,1$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J= 16,0$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J= 16,1$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J= 16,2$ Hz, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,72 (s,

1H); 8,78 (d, $J= 16,2$ Hz, 1H); 8,90 (d, $J= 16,3$ Hz, 1H); 8,95 (d, $J= 16,2$ Hz, 1H); 9,38 (d, $J= 16,1$ Hz, 1H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 30,8; 45,8; 46,0; 47,7; 51,7; 51,9; 52,1; 63,6; 95,6; 96,6; 124,6; 124,7; 125,0; 126,3; 126,6; 127,0; 127,8; 129,0; 134,0; 134,6; 135,0; 136,7; 136,9; 137,0; 138,5; 140,0; 157,4; 162,4; 167,2; 167,3; 171,8; 172,4.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 759,3006; encontrado 759,2996

PF: se decompõe acima de 200°C.

7.2.20 – Obtenção da 7,8,17,18-tetra(feniletinil)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (**171**)



Procedimento: 10,0 mg (14,0 μmol) da bacterioclorina **91** foram adicionados dentro do tubo de alta pressão, seguidos de 5,0 mg (7,0 μmol) de $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ e 13 μL (117 μmol) de fenilacetileno (**170**). O tubo foi tampado com septo e purgado com argônio. Adicionou-se então 2,8 mL de tolueno e 1,4 mL de Et_3N , ambos anidros. Para remover o oxigênio presente na mistura reacional, o tubo foi levado a um banho de ultra-som por 15 min, sendo purgado com argônio durante todo este período. O septo foi então removido sob fluxo de argônio e a tampa do tubo foi rosqueada rapidamente. A mistura reacional foi aquecida a 100°C sob agitação durante 6h. Após este período, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica com sílica-gel utilizando CH_2Cl_2 :hexano (1:1) como eluente. O composto **171** foi obtido na forma de um sólido roxo em 70% (7,8 mg/9,7 μmol) de rendimento.

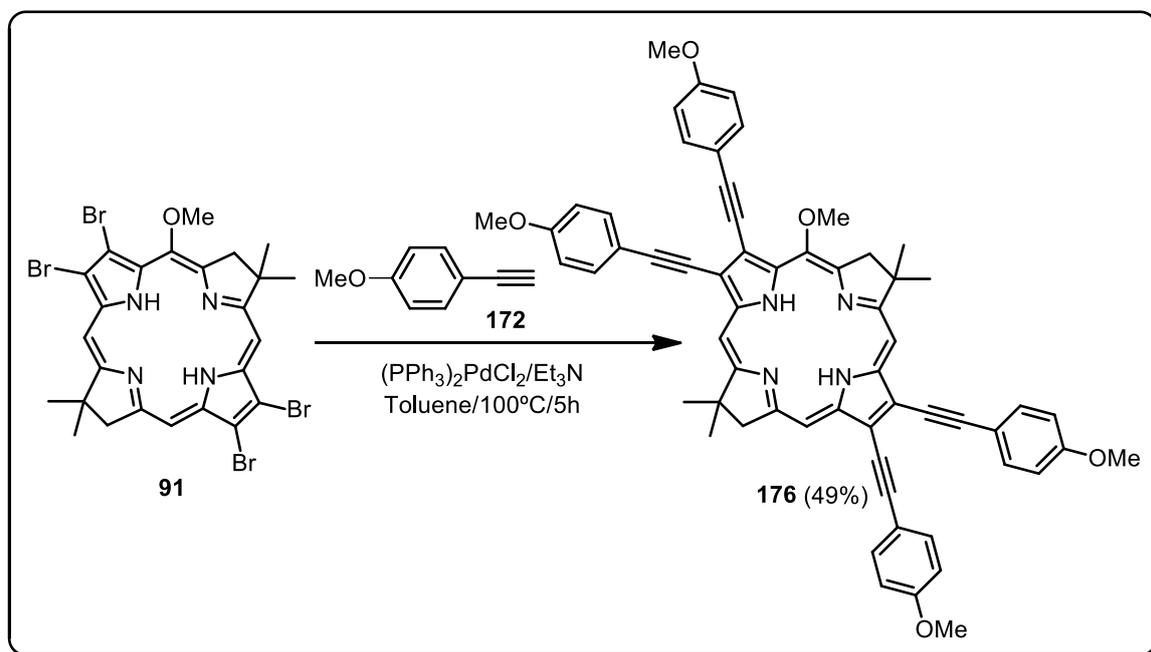
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): -1,19 (s, 1H); -0,99 (s, 1H); 1,98 (s, 12H); 4,37 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,50 (s, 3H); 7,48-7,53 (m, 12H); 7,90-7,94 (m,

8H); 8,79 (s, 1H); 8,81 (s, 2H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 30,8; 31,0; 45,8; 47,4; 51,6; 64,4; 83,8; 83,9; 84,4; 86,5; 95,5; 95,7; 96,8; 97,6; 99,7; 100,0; 100,3; 114,3; 118,4; 118,5; 119,4; 123,6; 124,0; 124,4; 128,3; 128,5; 128,6; 128,7; 128,8; 130,8; 131,8; 131,9; 135,5; 136,1; 137,1; 137,4; 156,0; 162,3; 171,3; 171,6.

HRMS-MALDI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{57}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 800,3509; encontrado 800,3473.

P.F.: se decompõe acima de 200°C.

7.2.21 – Obtenção da 7,8,17,18-tetra((4-metóxfenil)etnil)-5-metóxi-2,2,12,12-tetrametilbacterioclorina (**176**)



Procedimento: 10,0 mg (14,0 μ mol) da bacterioclorina **91** foram adicionados dentro do tubo de alta pressão, seguidos de 5,0 mg (7,0 μ mol) de $(PPh_3)_2PdCl_2$ e 30 μ L (224 μ mol) de 4-etnilanisol (**172**). O tubo foi tampado com septo e purgado com argônio. Adicionou-se então 2,8 mL de tolueno e 1,4 mL de Et_3N , ambos anidros. Para remover o oxigênio presente na mistura reacional, o tubo foi levado a um banho de ultra-som por 15 min, sendo purgado com argônio durante todo este período. O septo foi então removido sob fluxo de argônio e a tampa do tubo foi rosqueada rapidamente. A mistura reacional foi aquecida a 100°C sob agitação durante 5h. Após este período, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica com sílica-gel utilizando CH_2Cl_2 :hexano (7:3) como eluente. O composto **176** foi obtido na forma de um sólido roxo em 49% (6,3 mg/6,8 μ mol) de rendimento.

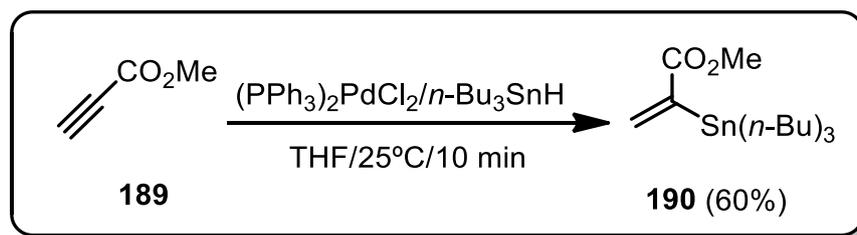
RMN de 1H ($CDCl_3$, 400,15 MHz) δ (ppm): -1,25 (s, 1H); -1,05 (s, 1H); 1,97 (s, 12H); 3,91 (s, 3H); 3,92 (s, 6H); 3,93 (s, 3H); 4,36 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,48 (s,

3H); 7,04-7,07 (m, 8H); 7,82-7,87 (m, 8H); 8,76 (s, 1H); 8,79 (s, 2H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 30,8; 31,0; 45,7; 45,8; 47,4; 51,6; 55,4; 64,3; 82,3; 82,8; 83,3; 95,4; 95,5; 96,6; 97,5; 99,5; 99,9; 100,2; 114,2; 114,3; 115,8; 118,4; 130,6; 133,2; 133,3; 133,4; 135,4; 136,0; 137,0; 137,4; 155,6; 159,7; 159,9; 160,0; 162,0; 170,9; 171,3.

HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{61}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 921,4016; encontrado 921,4017.

P.F.: Se decompõe acima de 200°C.

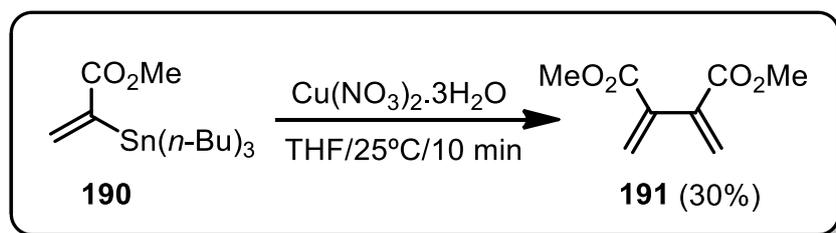
7.2.22 – Obtenção do 2-(tributilestanil)acrilato de metila (**190**)



Procedimento: 28,6 mg (0,04 mmol) foram suspensos em 6,0 mL de THF anidro. Adicionou-se 180 μ L (2,00 mmol) do propiolato de metila (**189**), seguido de 0,67 mL (2,4mmol) do $n-Bu_3SnH$, gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação em atmosfera de argônio por 10 min. A mistura foi concentrada sob fluxo de N_2 e submetida à purificação por coluna cromatográfica com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano: CH_2Cl_2 (9:1) como eluente. O composto **190** foi obtido na forma de um óleo incolor em 60% (450,6 mg/1,20 mmol) de rendimento.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400,15 MHz) δ (ppm): 0,89 (t, $J= 7,3$ Hz, 9H); 0,96-1,06 (m, 6H); 1,31 (sext, $J= 7,4$ Hz, 6H); 1,45-1,57 (m, 6H); 3,73 (s, 3H); 5,93 (d, $J= 2,7$ Hz, 1H, $J_{Sn}= 53,2$ Hz); 6,90 (d, $J= 2,6$ Hz, 1H, $J_{Sn}= 109,0$ Hz,). **RMN** de ^{13}C ($CDCl_3$, 100,62 MHz) δ (ppm): 10,0; 13,7; 27,2; 28,9; 51,7; 139,8; 145,9; 171,0.

7.2.23 – Obtenção do 2,3-dimetilenossuccinato de dimetila (**191**)



Procedimento: 287,0 mg (116 mmol) de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ foram dissolvidos em 1,0 mL de THF anidro e, em seguida, adicionou-se uma solução do composto **190** (436,0 mg /1,16 mmol), também em 1,0 de mL THF anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de argônio por 10 min. A mistura foi diluída em AcOEt (20 mL), lavada com solução aquosa de NH_3 5% (2X 15 mL), H_2O (15 mL) e solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo a 30°C . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica-gel (70-230 mesh), utilizando hexano:AcOEt (9:1) como eluente. O composto **191** foi obtido na forma de um óleo incolor em 30% (57,2 mg/0,34 mmol) de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 3,77 (s, 6H); 5,82 (d, $J= 1,17$ Hz, 2H); 6,28 (d, $J= 1,15$ Hz, 2H). **RMN** de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 52,2; 127,9; 138,5; 166,2.

7.2.24 – Obtenção dos coeficientes de absorvidade molar (ϵ)

Procedimento Geral

Os valores de ϵ foram obtidos dissolvendo uma massa conhecida de composto (~1,00 mg) em um balão volumétrico preenchido com CH_2Cl_2 . Outras soluções foram preparadas mediante diluições da primeira solução. Cada uma das soluções teve seu espectro de absorção adquirido e os valores de absorção foram plotados vs. os valores de concentração para cada banda, individualmente. Todos os gráficos obtidos estão de acordo com a Lei de Lambert-Beer,⁸⁶ fornecendo retas com $R^2 > 0,98$. A partir de cada gráfico obtido, o valor do coeficiente linear da reta corresponde ao ϵ para a banda que se está analisando e é obtido por meio da equação (1).

$$A = \epsilon \cdot b \cdot l \quad \text{Equação (1)}$$

Na equação (1) A é a absorbância, b é a concentração e l é o comprimento caminho ótico. As tabelas abaixo mostram os valores de concentração das soluções preparadas, bem como as absorbâncias correspondentes.

TABELA 7: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto **91**.

Concentração $\times 10^{-5}$ (mol/L)	Abs B_y (353 nm)	Abs B_x (374 nm)	Abs Q_x (509 nm)	Abs Q_y (737 nm)
2,79	-	-	0,84	-
2,09	-	-	0,62	-
1,40	-	-	0,41	-
0,838	0,87	0,77	0,24	0,94
0,698	0,71	0,63	0,19	0,77
0,503	0,55	0,50	-	0,59
0,335	0,36	0,32	-	0,39

$\epsilon_{353} = 98.948 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{374} = 86.560 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{509} = 30.865 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$,
 $\epsilon_{737} = 107.118 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

TABELA 8: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto **95**.

Concentração $\times 10^{-5}$ (mol/L)	Abs B_y/B_x (398 nm)	Abs Q_x (556 nm)	Abs Q_y (802 nm)
4,78	-	0,89	-
3,58	-	0,67	-
2,39	-	0,44	-
1,19	0,83	0,22	1,06
0,952	0,66	0,17	0,84
0,669	0,45	-	0,57
0,478	0,33	-	0,41
0,287	0,19	-	0,25

$\epsilon_{398} = 69.306 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{556} = 18.795 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{802} = 88.341 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

TABELA 9: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto **171**.

Concentração x 10 ⁻⁵ (mol/L)	Abs B _y /B _x (391 nm)	Abs Q _x (550 nm)	Abs Q _y (807 nm)
2,42	-	0,90	-
1,81	-	0,66	-
1,21	-	0,44	-
0,604	0,85	0,22	0,99
0,423	0,58	0,14	0,68
0,314	0,43	-	0,51
0,202	0,29	-	0,35
0,157	0,20	-	0,24

$\epsilon_{391} = 142.333 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{550} = 37.633 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{807} = 163.582 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

TABELA 10: Dados empregados na obtenção de ϵ para o composto **176**.

Concentração x 10 ⁻⁵ (mol/L)	Abs B _y /B _x (394 nm)	Abs Q _x (550 nm)	Abs Q _y (808 nm)
2,12		0,85	
1,59		0,63	
1,06		0,42	
0,530	0,89	0,21	0,94
0,371	0,60	0,13	0,64
0,276	0,45	0,10	0,49
0,191	0,30		0,33
0,138	0,22		0,24

$\epsilon_{394} = 170.961 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{550} = 40.661 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{808} = 177.847 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

7.2.25 – Obtenção dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f)

Procedimento Geral

Os valores de Φ_f foram obtidos comparando as áreas sob as curvas dos espectros de fluorescência dos compostos com a área sob a curva dos espectros de fluorescência do padrão utilizado. Foram preparadas soluções de cada um dos compostos em tolueno e as absorbâncias nos comprimentos de onda de excitação (λ_{ex}) foram ajustadas entre 0,1 e 0,2. O oxigênio foi removido das soluções borbulhando argônio. Os espectros de fluorescência foram adquiridos usando $\lambda_{ex} = 510$ nm para **91** e $\lambda_{ex} = 550$ nm para **95**, **171** e **176**. A *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) foi usada como padrão. No caso da TPP, os espectros de fluorescência foram adquiridos sem remoção do oxigênio para ambos os λ_{ex} e o valor de 0,07 foi usado como Φ_f^{Std} . Os valores de Φ_f foram calculados utilizando a equação (2).

$$\Phi_f = \Phi_f^{Std} \frac{F \cdot A_{Std}}{F_{Std} \cdot A} \quad \text{Equação (2)}$$

Na equação (2) Φ_f^{Std} é o rendimento quântico de fluorescência do padrão, F e F_{Std} são as áreas obtidas a partir dos espectros de fluorescência das amostras e do padrão, respectivamente. A e A_{Std} correspondem à absorbância. A tabela abaixo mostra os dados de área e absorbância obtidos para os espectros de fluorescência de cada composto e para o padrão em ambos os λ_{ex} .

TABELA 11: Dados empregados na obtenção de Φ_f para **91, 95, 171 e 176**.

Composto	Absorbância	Área
TPP $\lambda_{\text{ex}} = 510$	0,14529	6005,189
TPP $\lambda_{\text{ex}} = 550$	0,18852	8902,858
91	0,13014	370,905
95	0,14986	2803,559
171	0,15405	5622,031
176	0,15636	6184,829

Espectros de RMN, IV e Massas

8 – Espectros de RMN, IV e Massas

8.1 – Composto 103

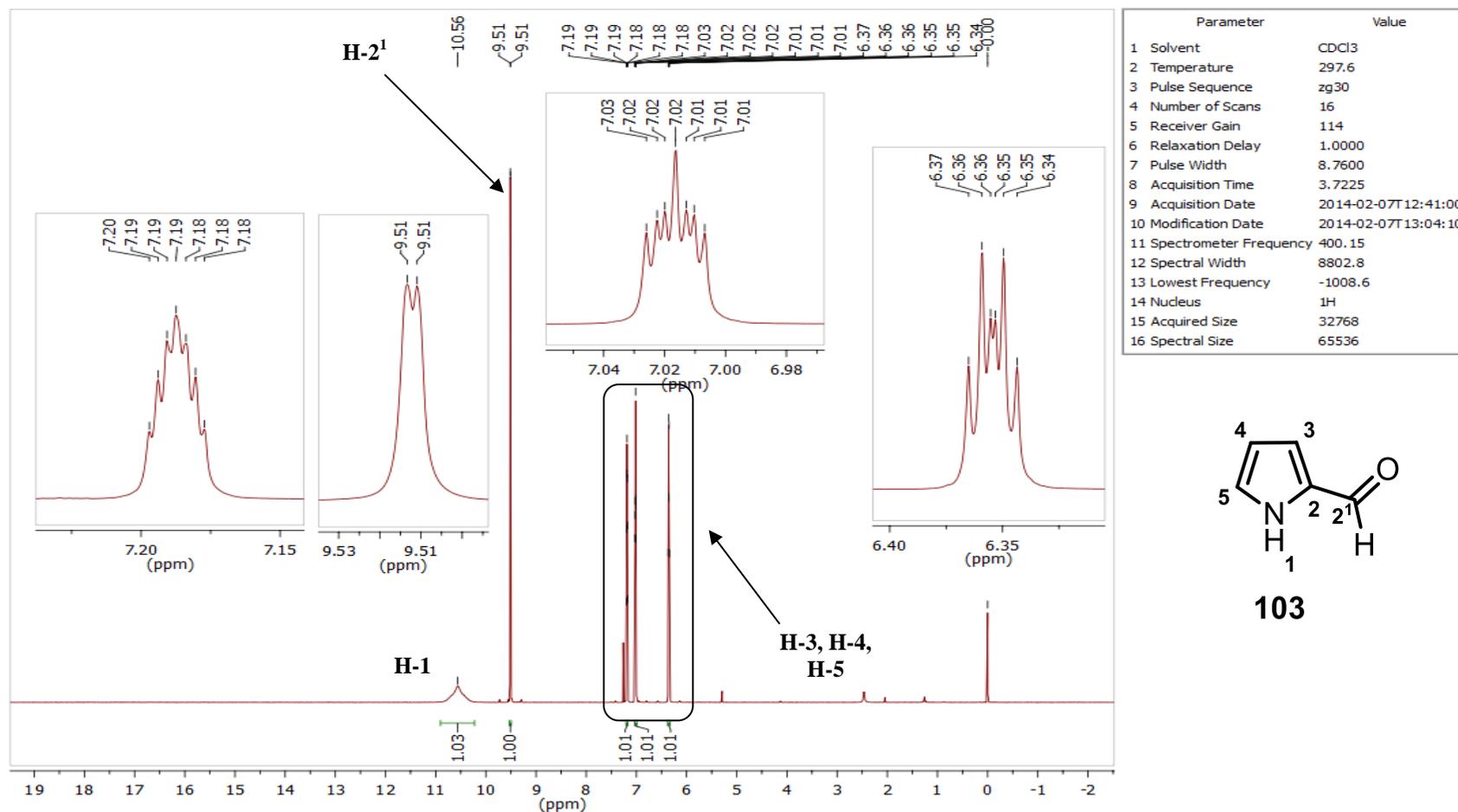


FIGURA 44: Espectro de RMN de ^1H do composto **103**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

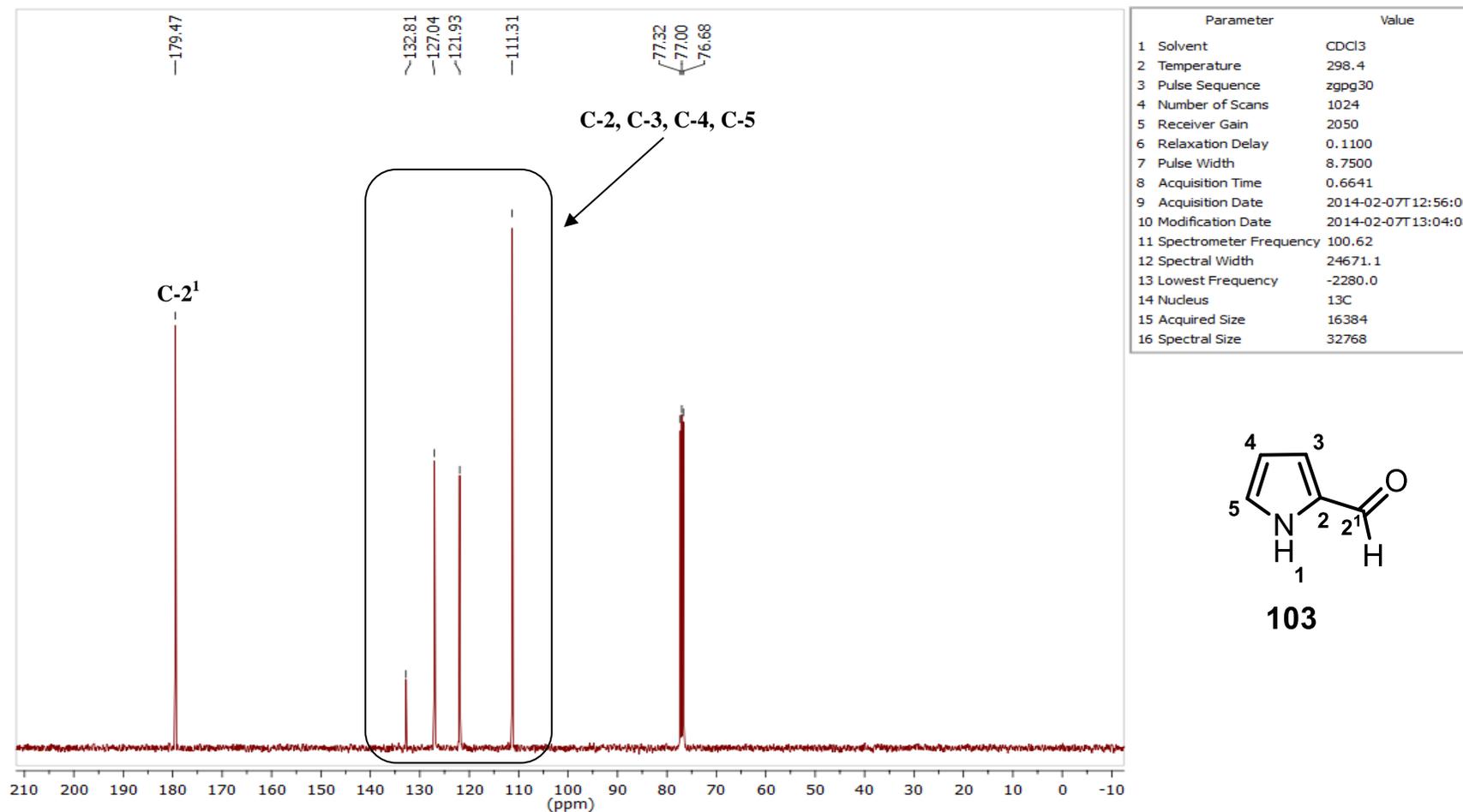


FIGURA 45: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **103**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

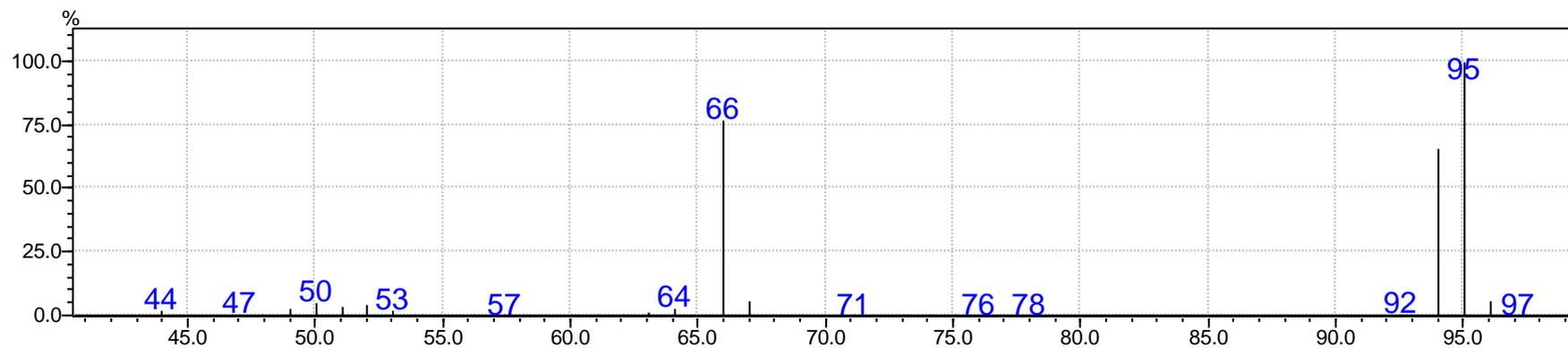
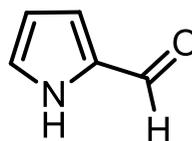


FIGURA 46: Espectro de massa de baixa resolução do composto **103**.



103

Formula molecular: C₅H₅NO
Massa exata: 95.0371 (100.0%)

8.2 – Composto 104

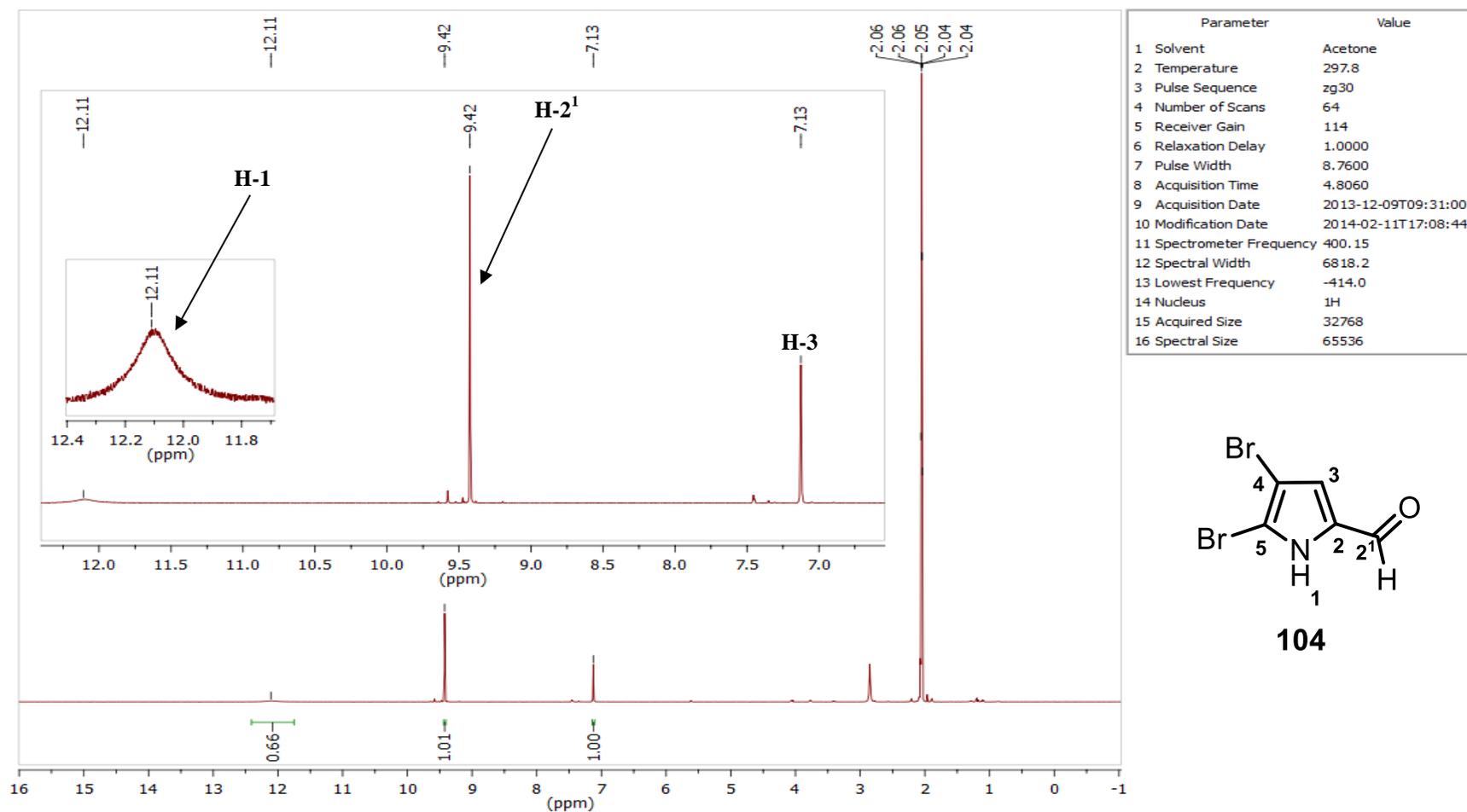


FIGURA 47: Espectro de RMN de ¹H do composto **104**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.3 – Composto 80

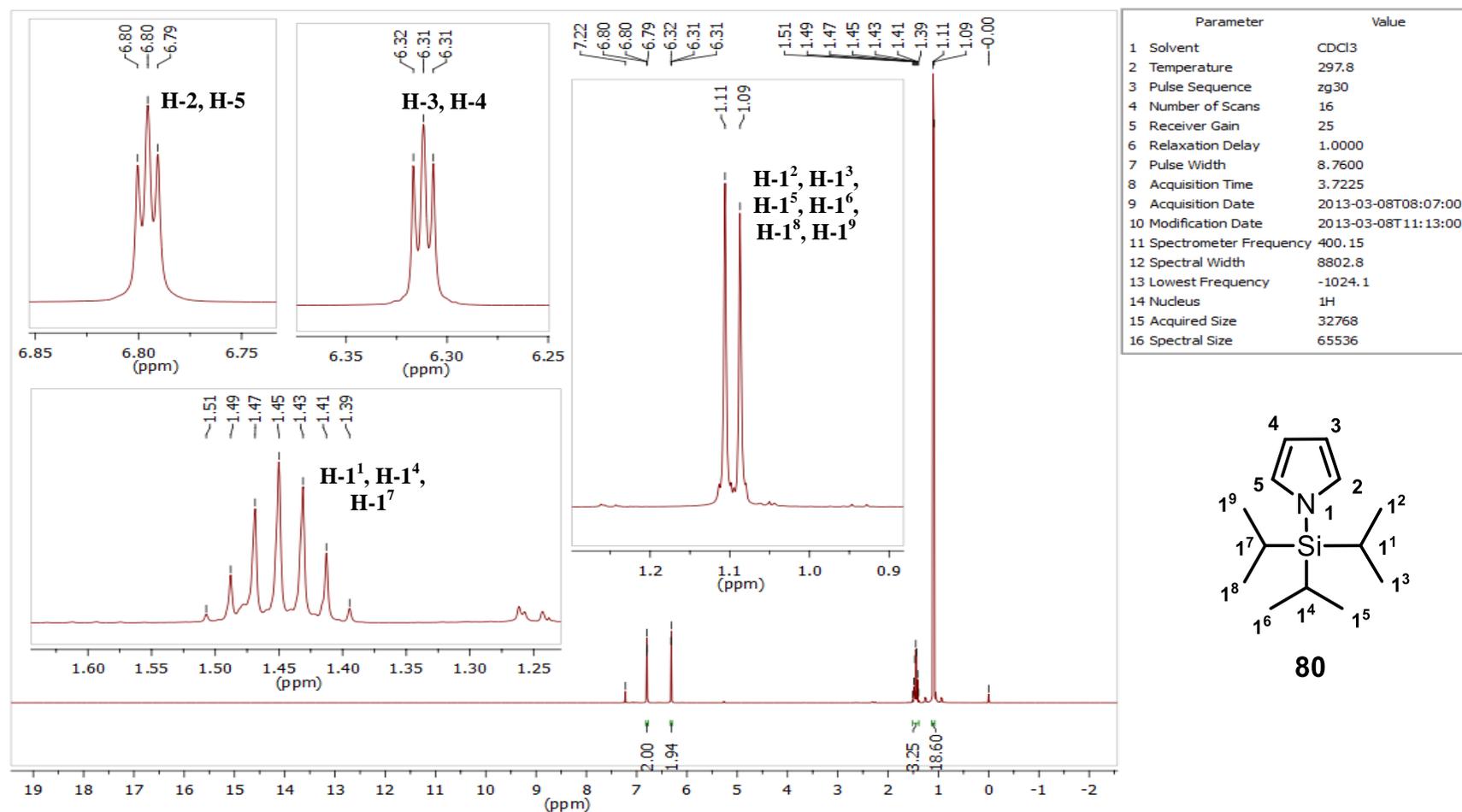


FIGURA 48: Espectro de RMN de ¹H do composto 80.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

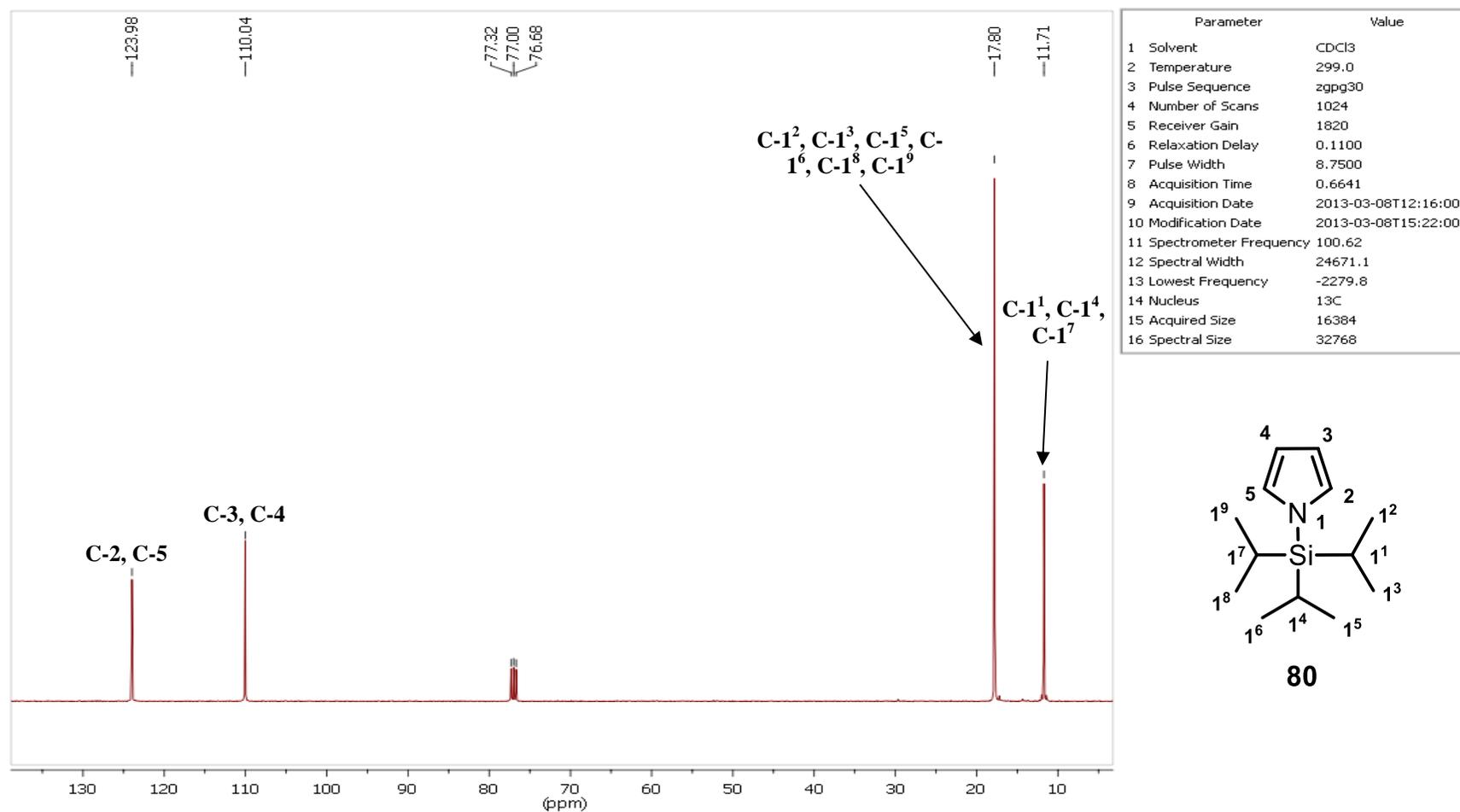


FIGURA 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **80**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

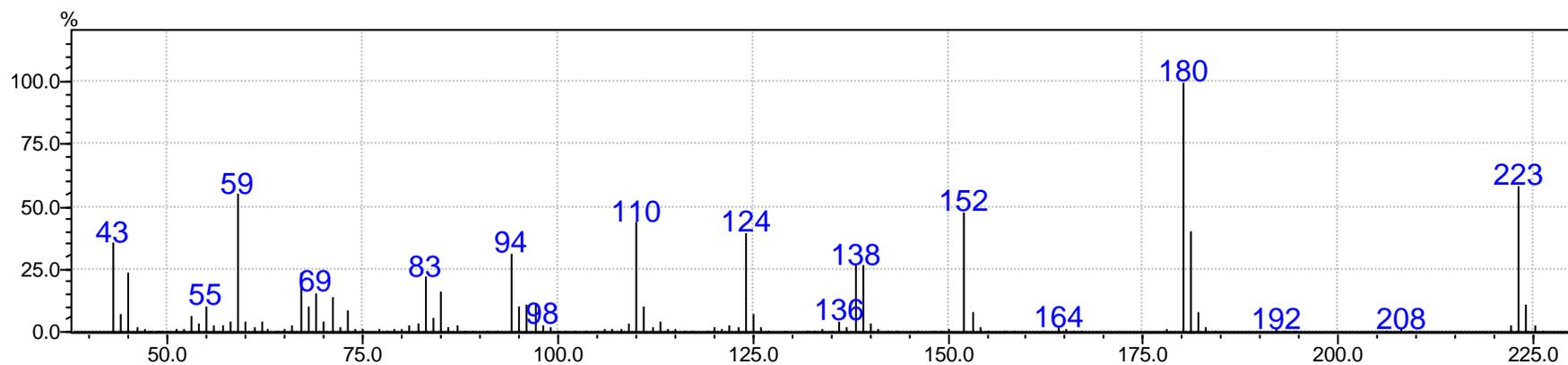
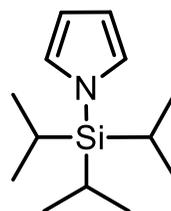


FIGURA 50: Espectro de massa de baixa resolução do composto **80**.



80

Chemical Formula: $C_{13}H_{25}NSi$

Exact Mass: 223,1756

8.4 – Composto 81

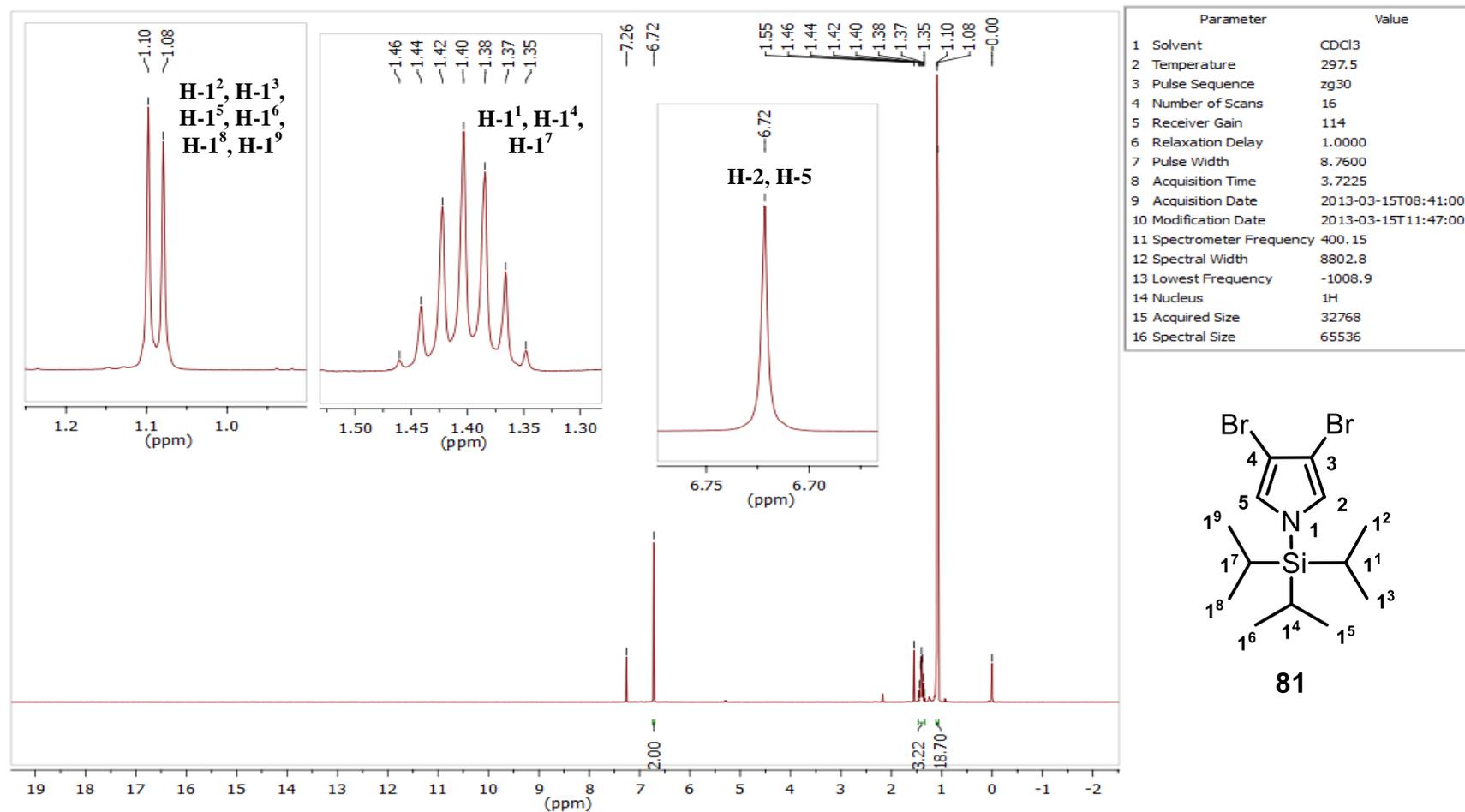


FIGURA 51: Espectro de RMN de ¹H do composto **81**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

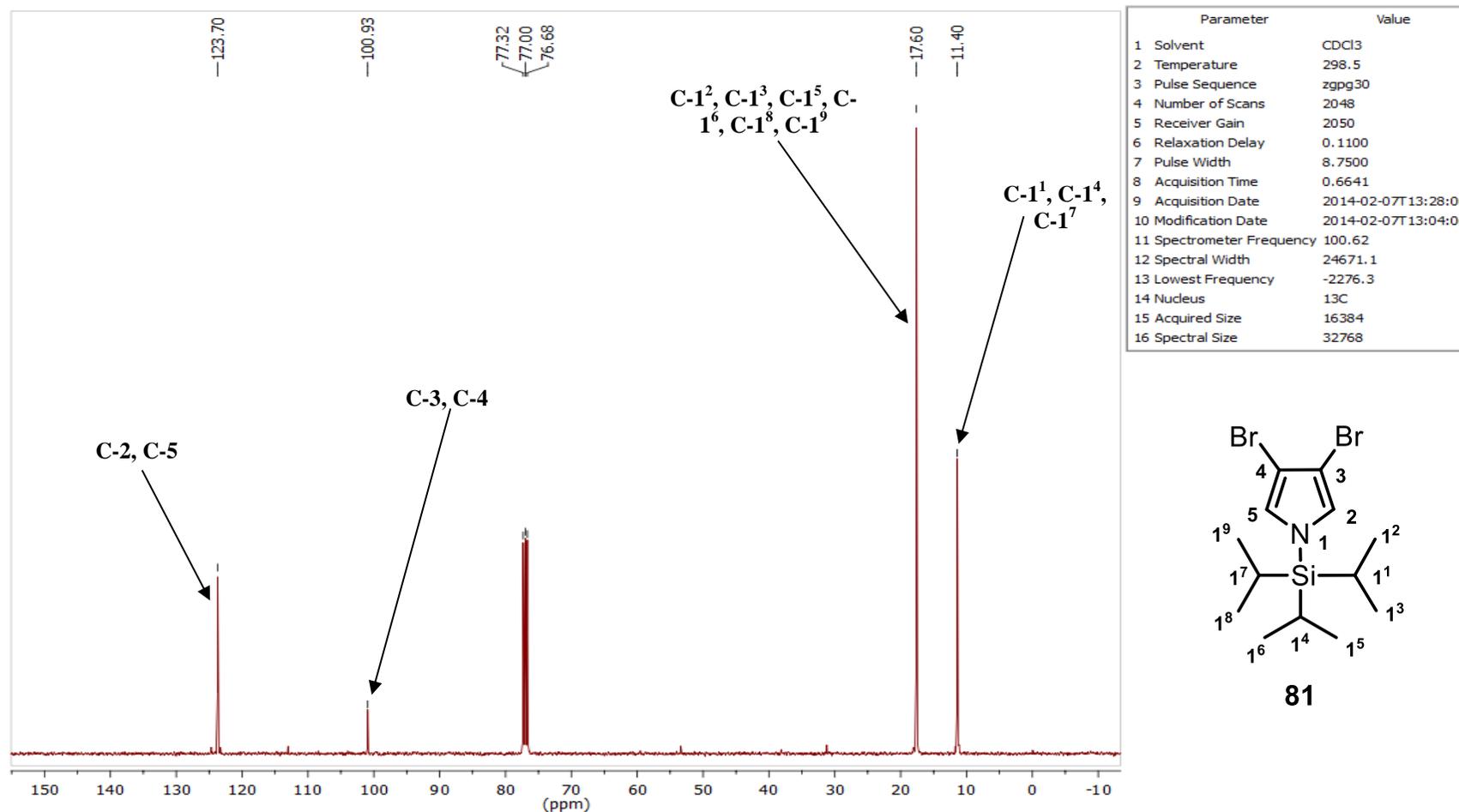


FIGURA 52: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **81**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

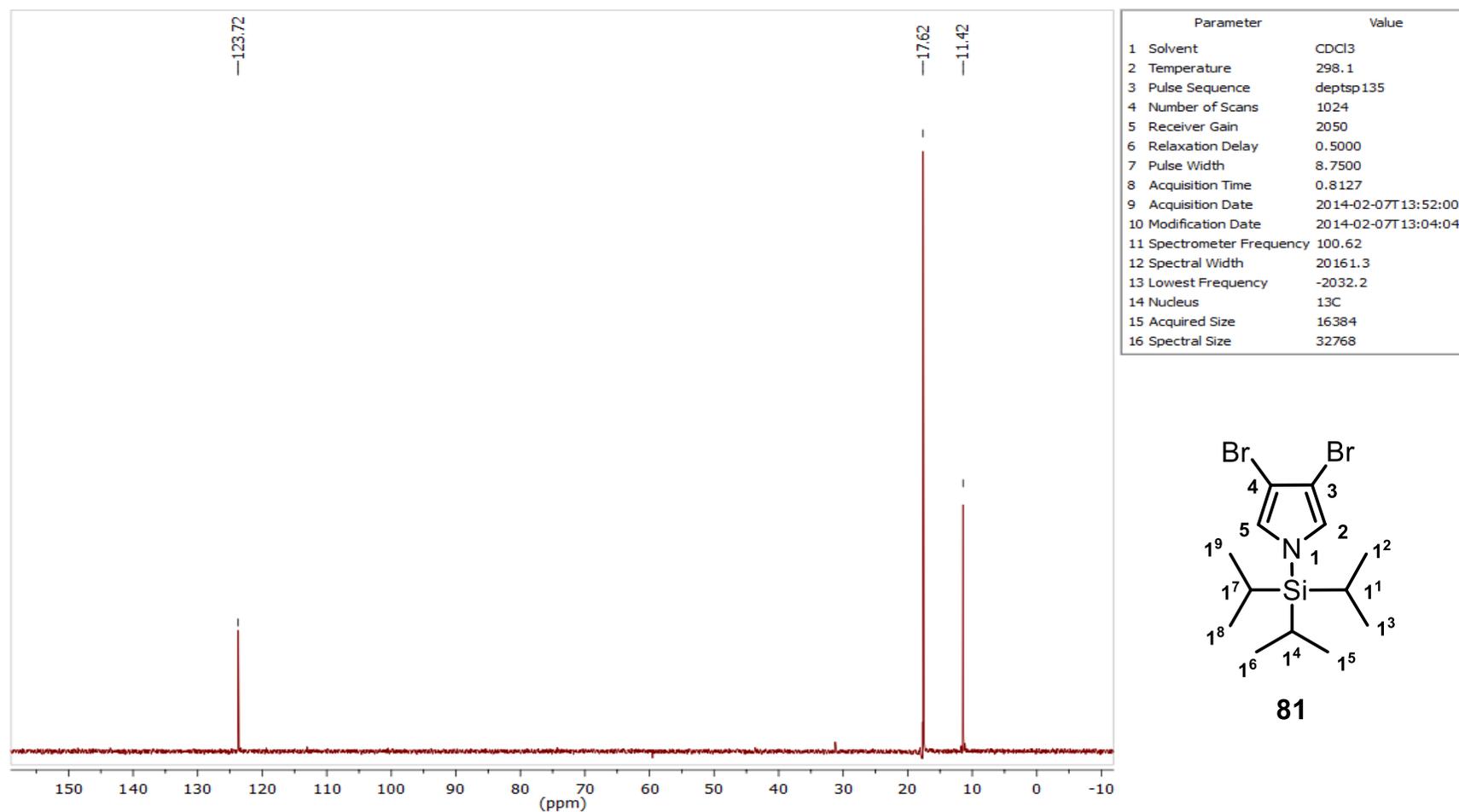


FIGURA 53: Espectro de DEPT-135 do composto **81**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

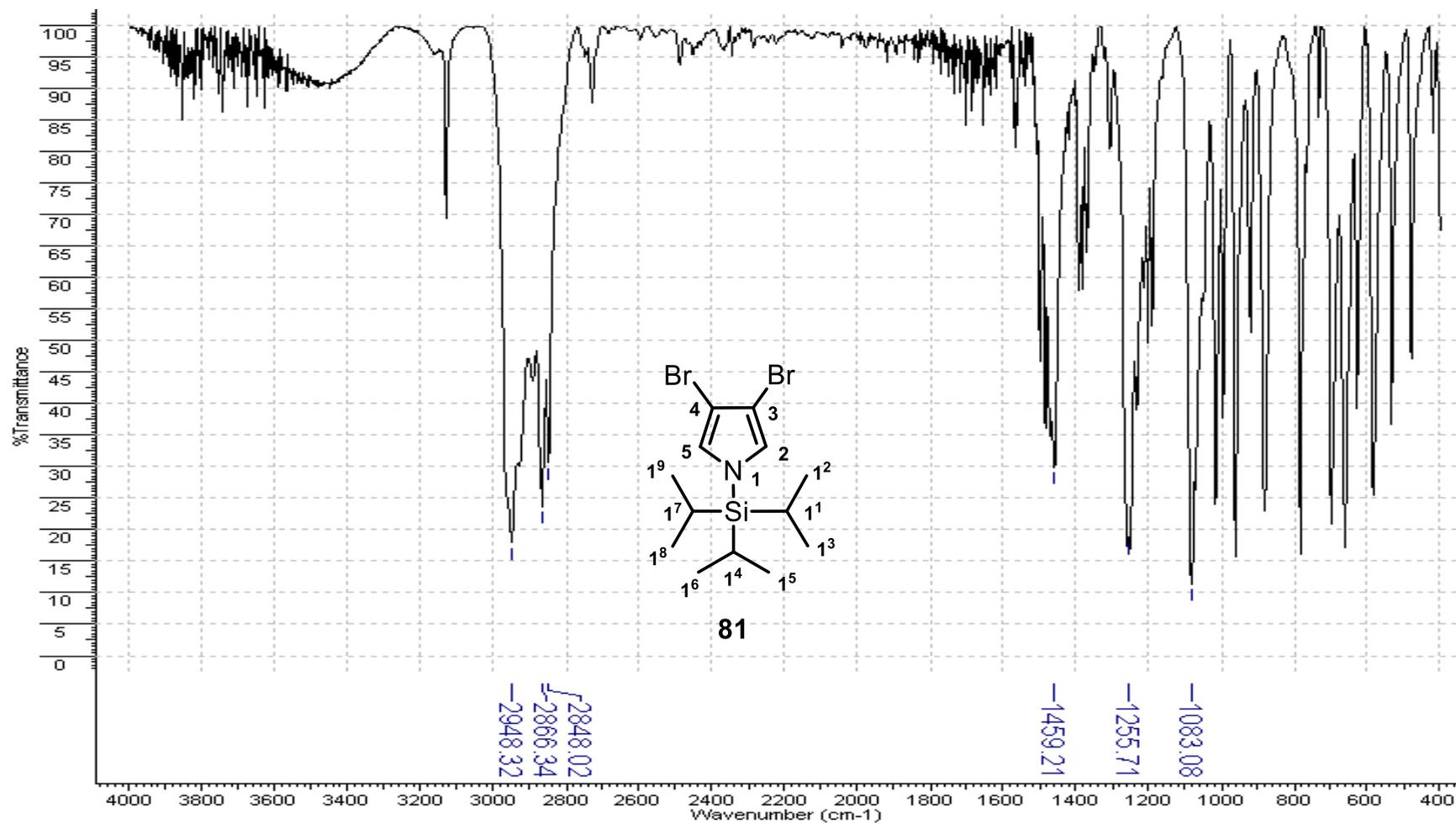


FIGURA 54: Espectro de infravermelho do composto **81**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

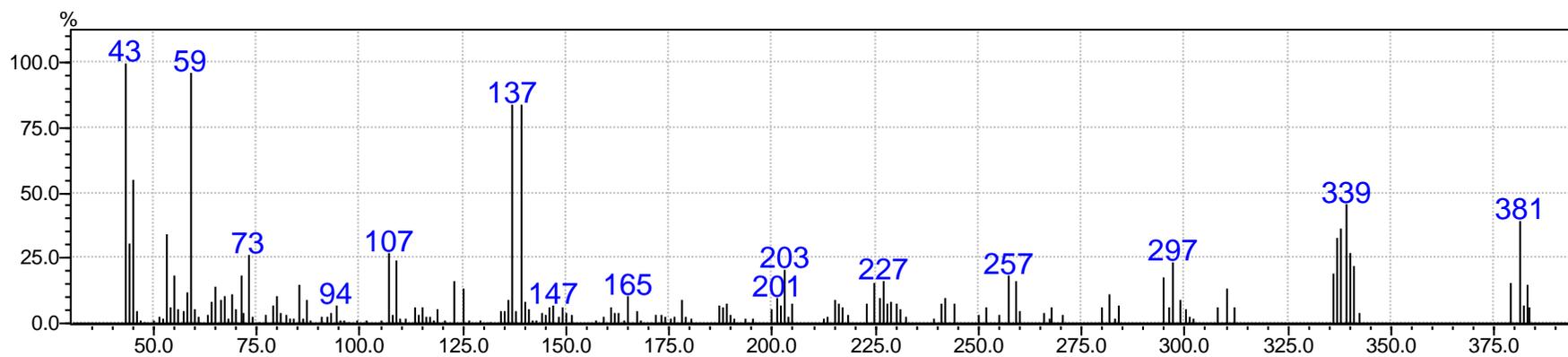
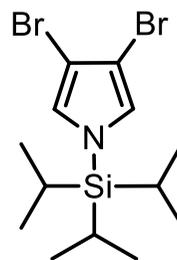


FIGURA 55: Espectro de massa de baixa resolução do composto **81**.



81

Fórmula molecular: $C_{13}H_{23}Br_2NSi$

Massa exata: 380.9946 (100.0%)

8.5 – Composto 84

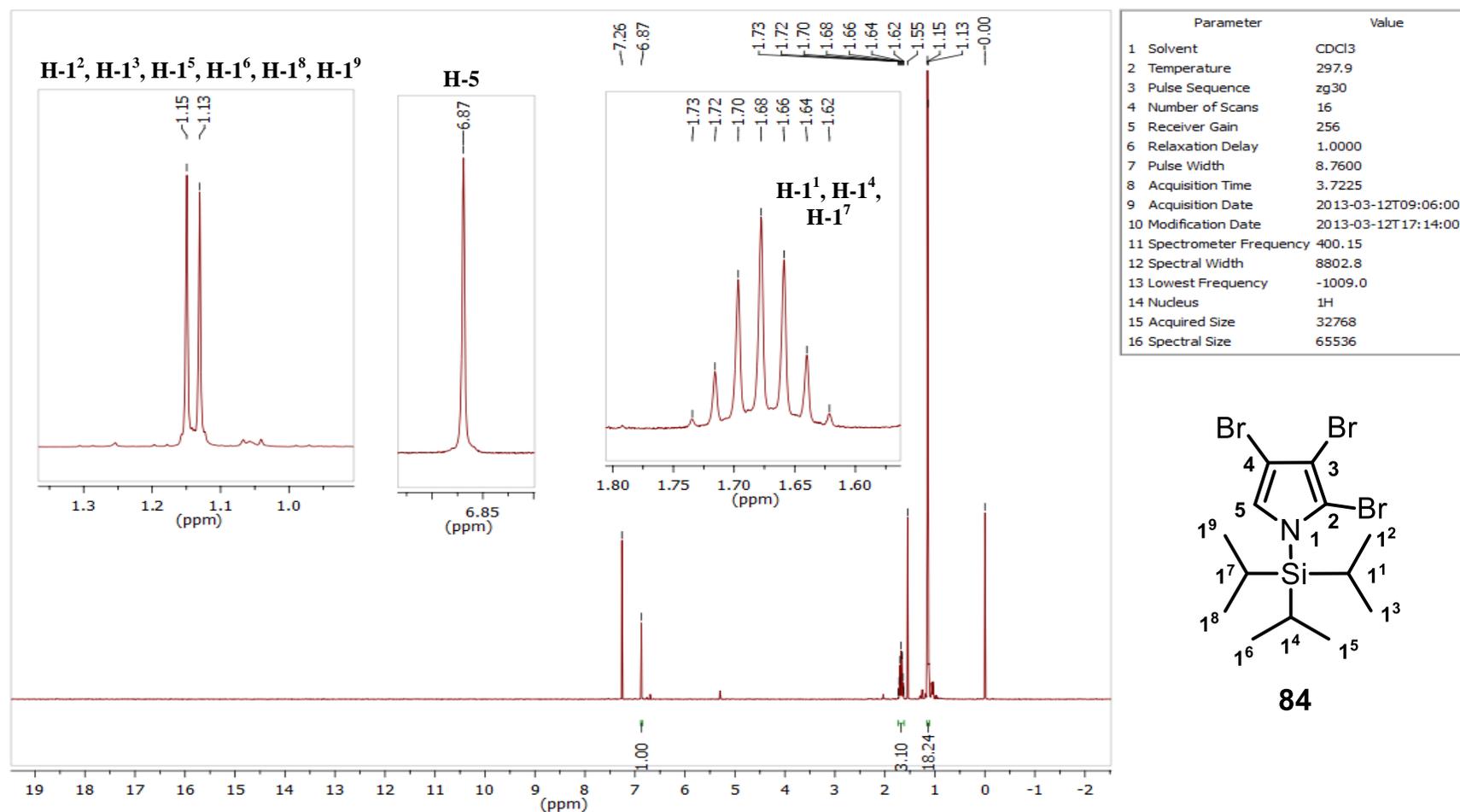


FIGURA 56: Espectro de RMN de ¹H do composto **84**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

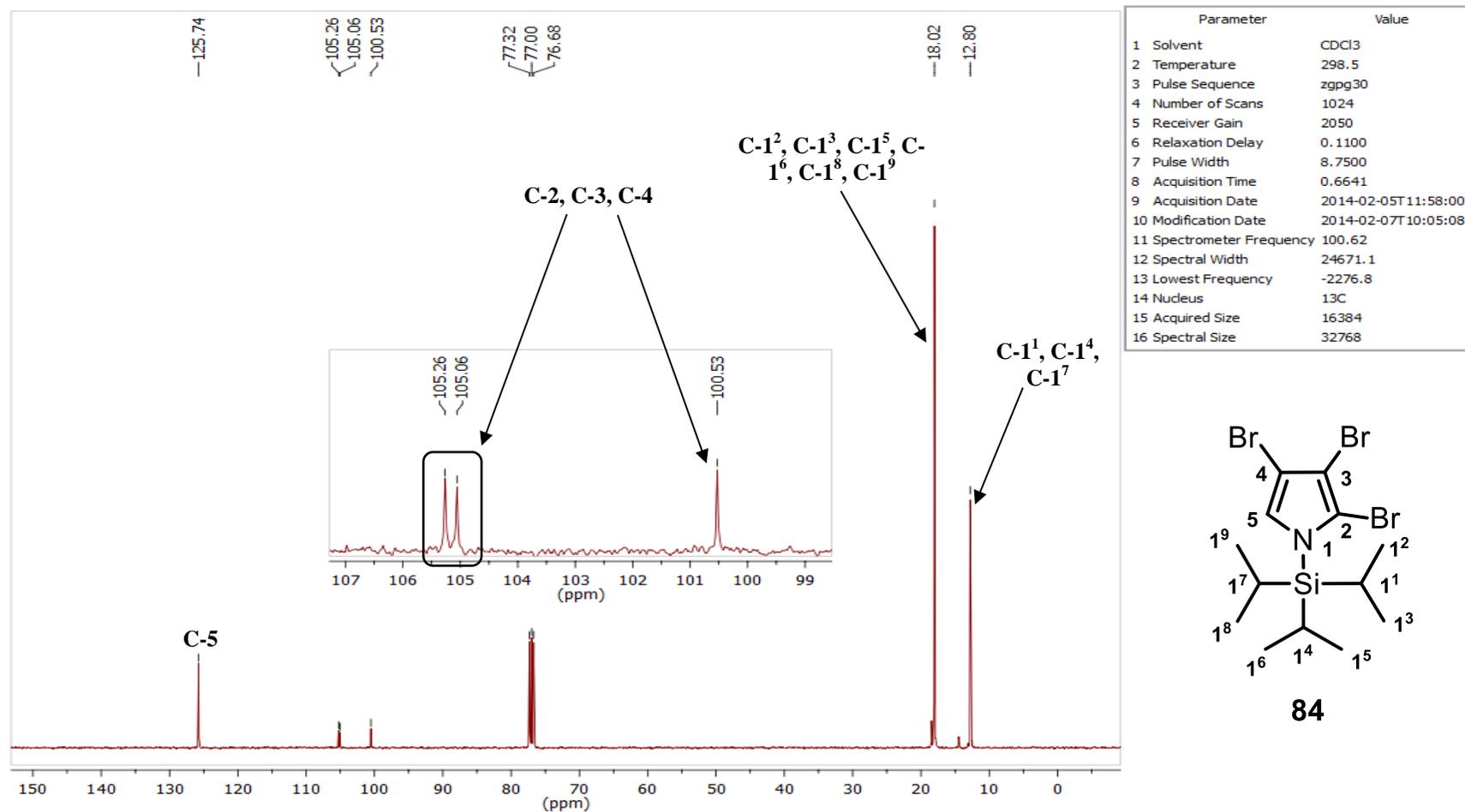


FIGURA 57: Espectro de RMN de ¹³C do composto **84**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

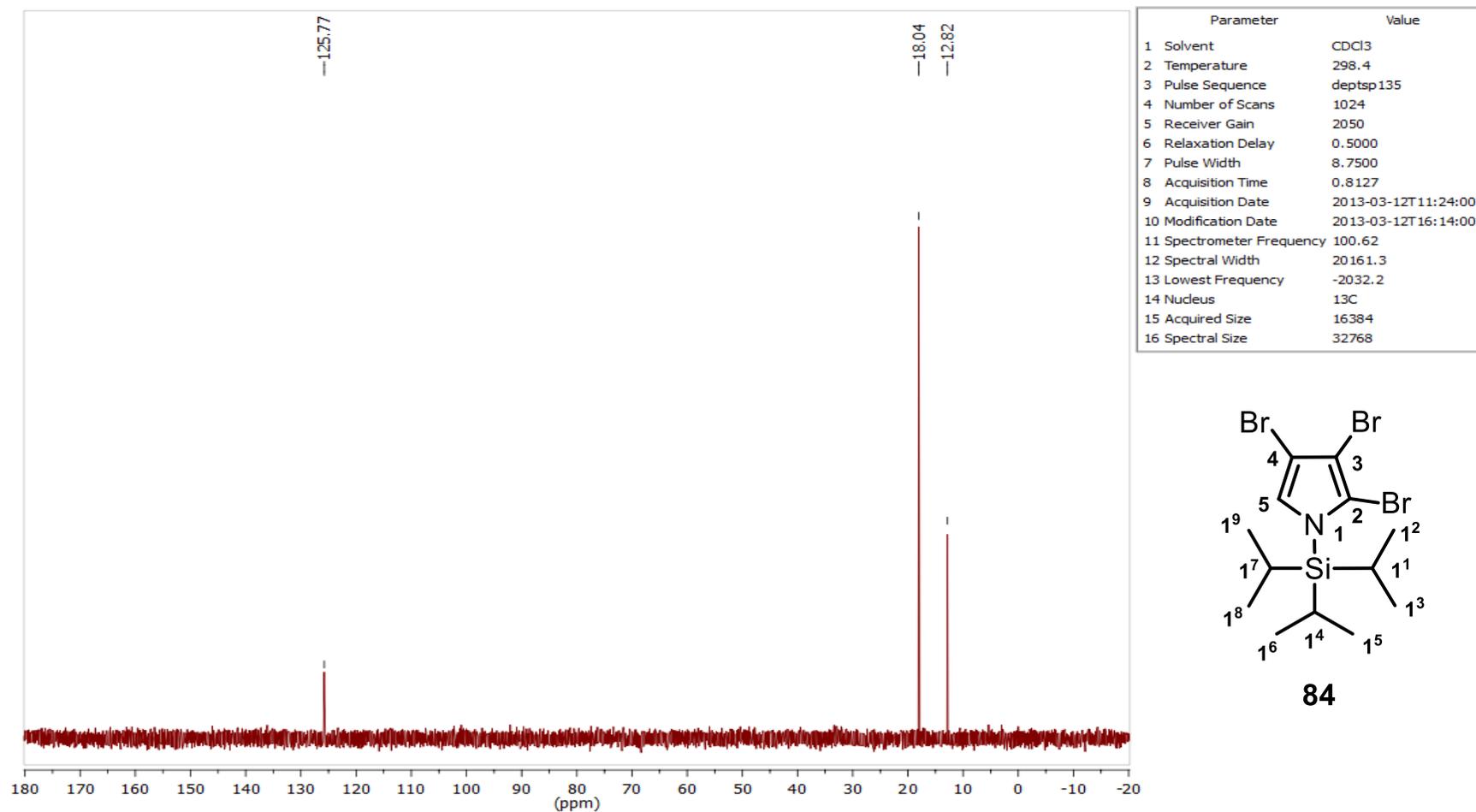


FIGURA 58: Espectro de DEPT-135 do composto **84**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

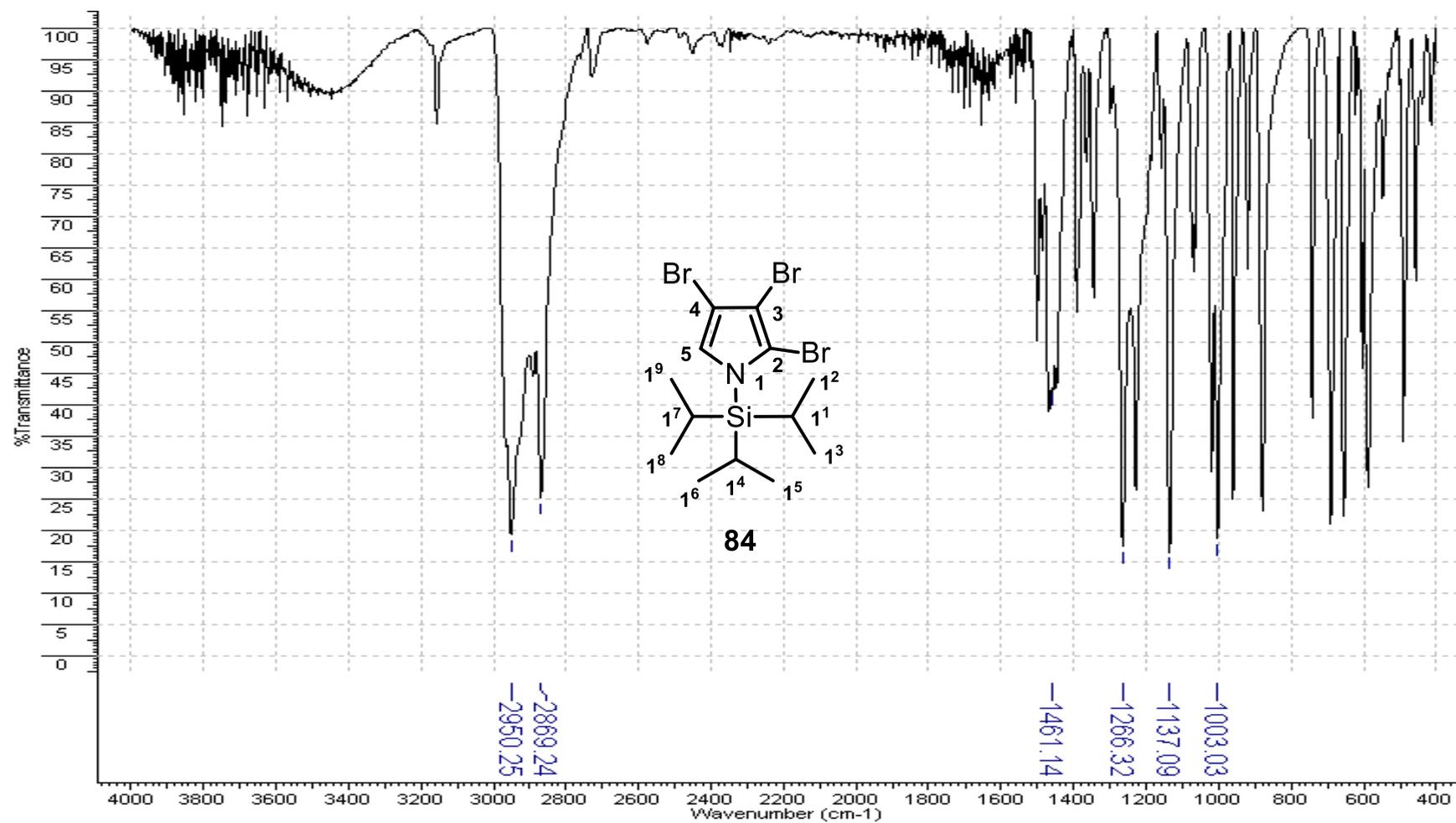


FIGURA 59: Espectro de infravermelho do composto **84**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

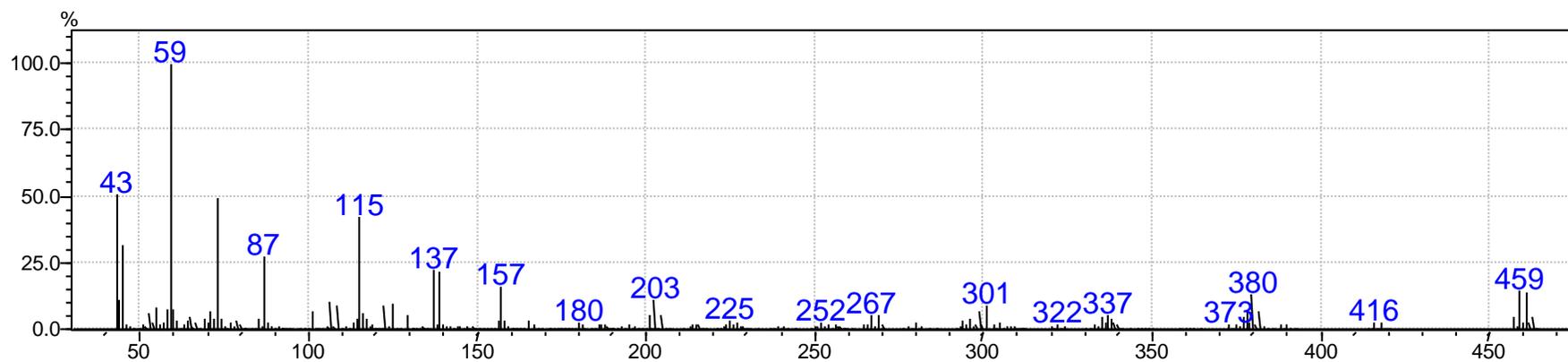
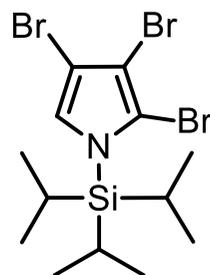


FIGURA 60: Espectro de massa de baixa resolução do composto **84**.



84

Fórmula molecular: $C_{13}H_{22}Br_3NSi$

Massa exata: 458,9051 (100.0%)

8.6 – Composto 85

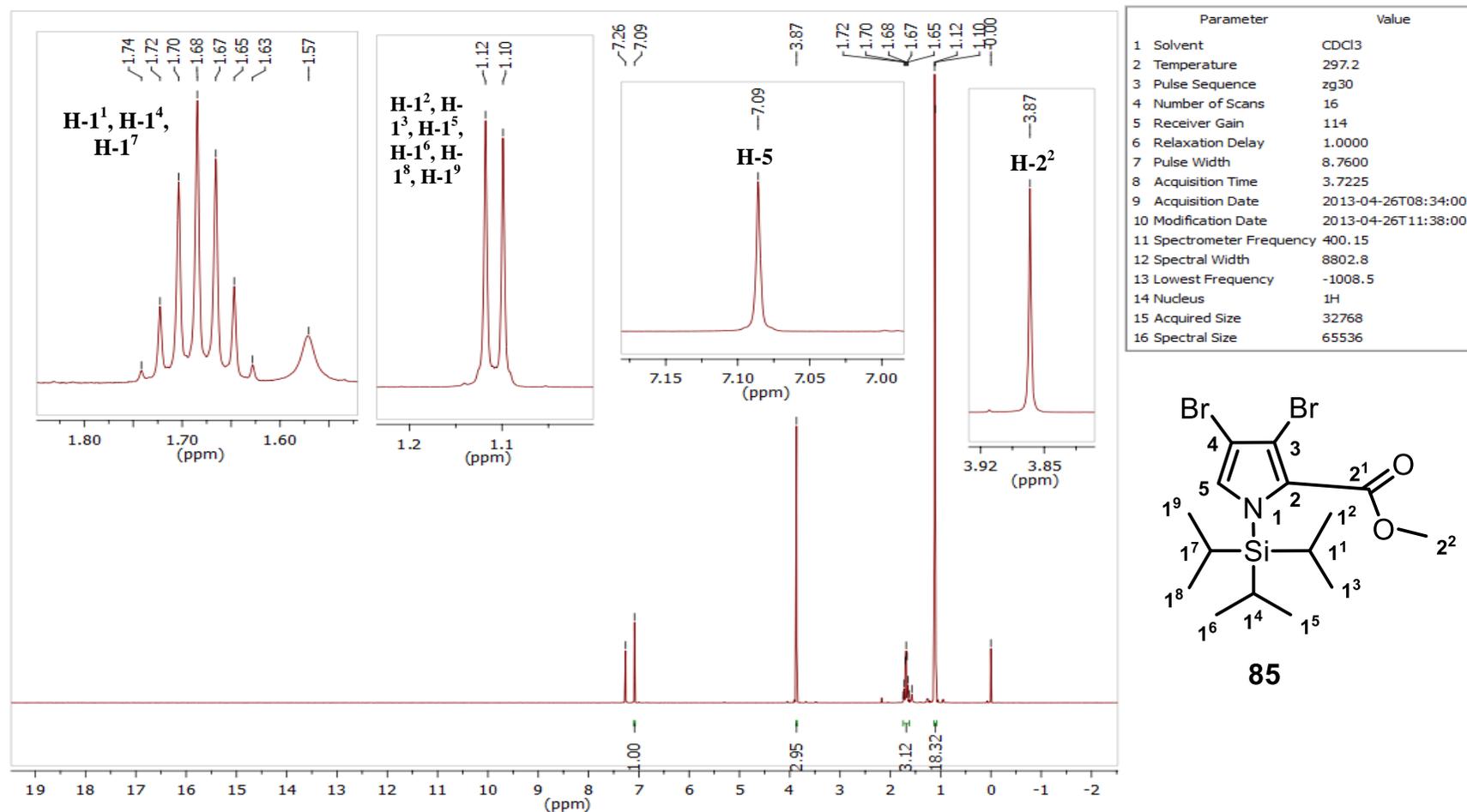


FIGURA 61: Espectro de RMN de ¹H do composto 85.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

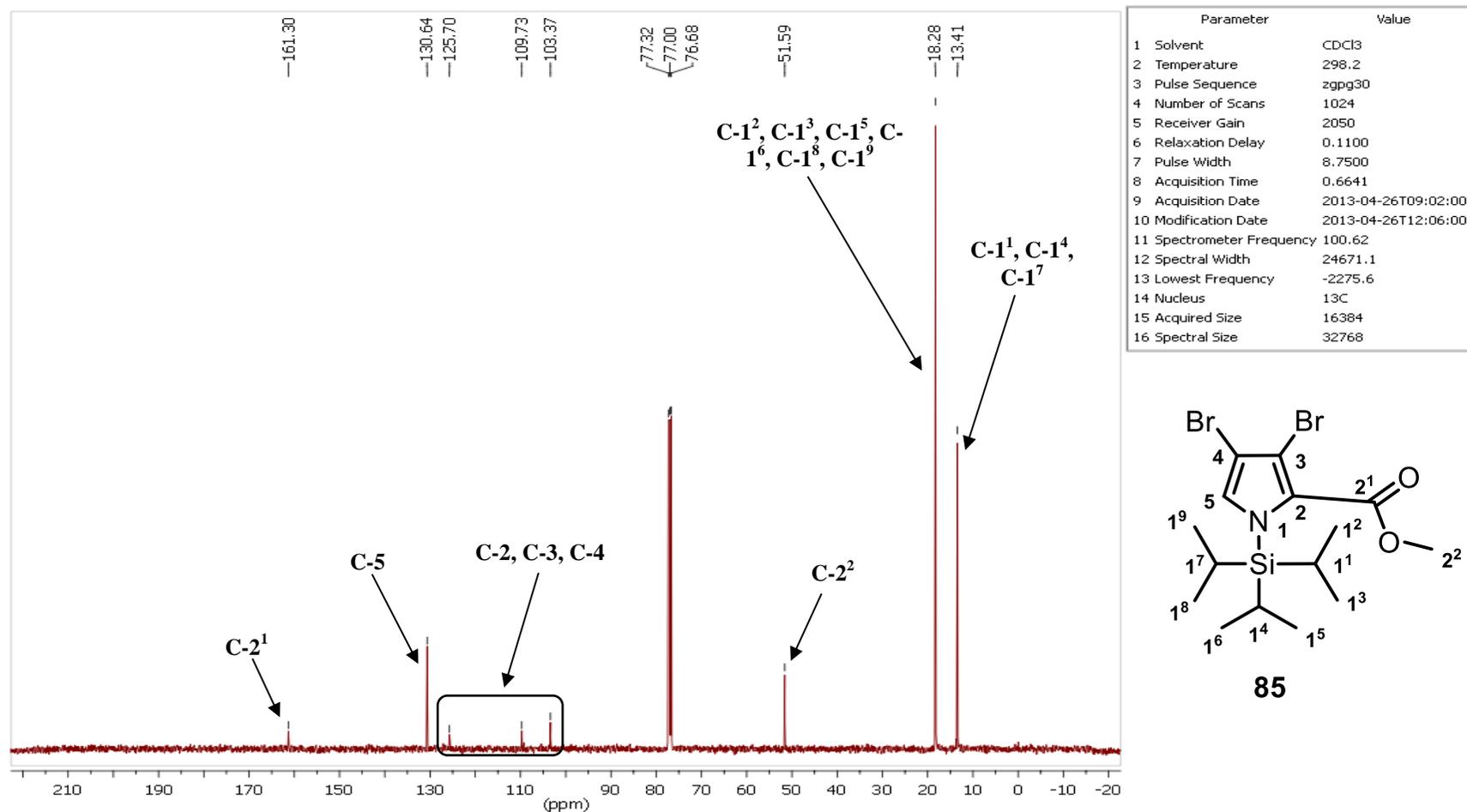


FIGURA 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

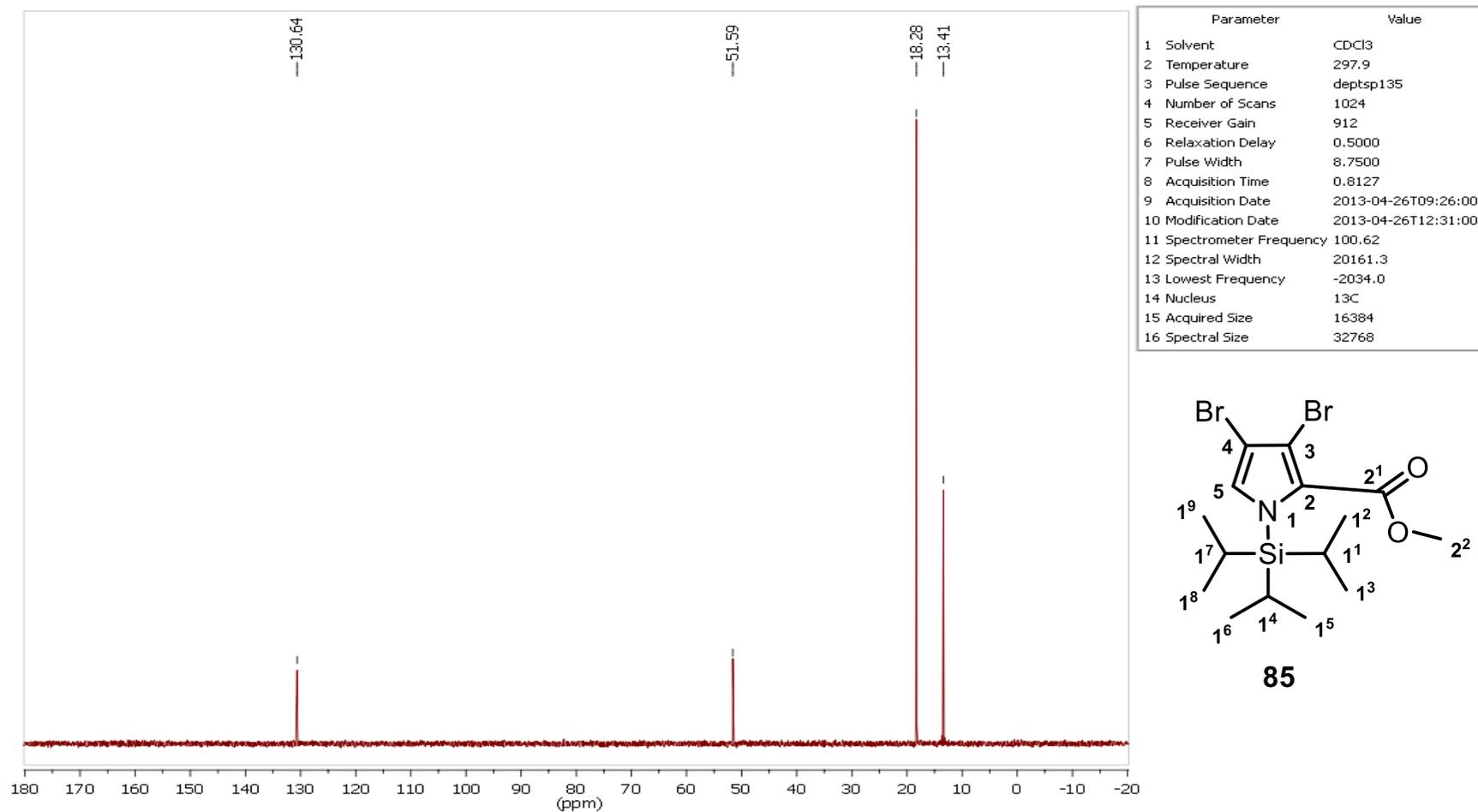


FIGURA 63: Espectro de DEPT-135 do composto **85**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.7 – Composto 110

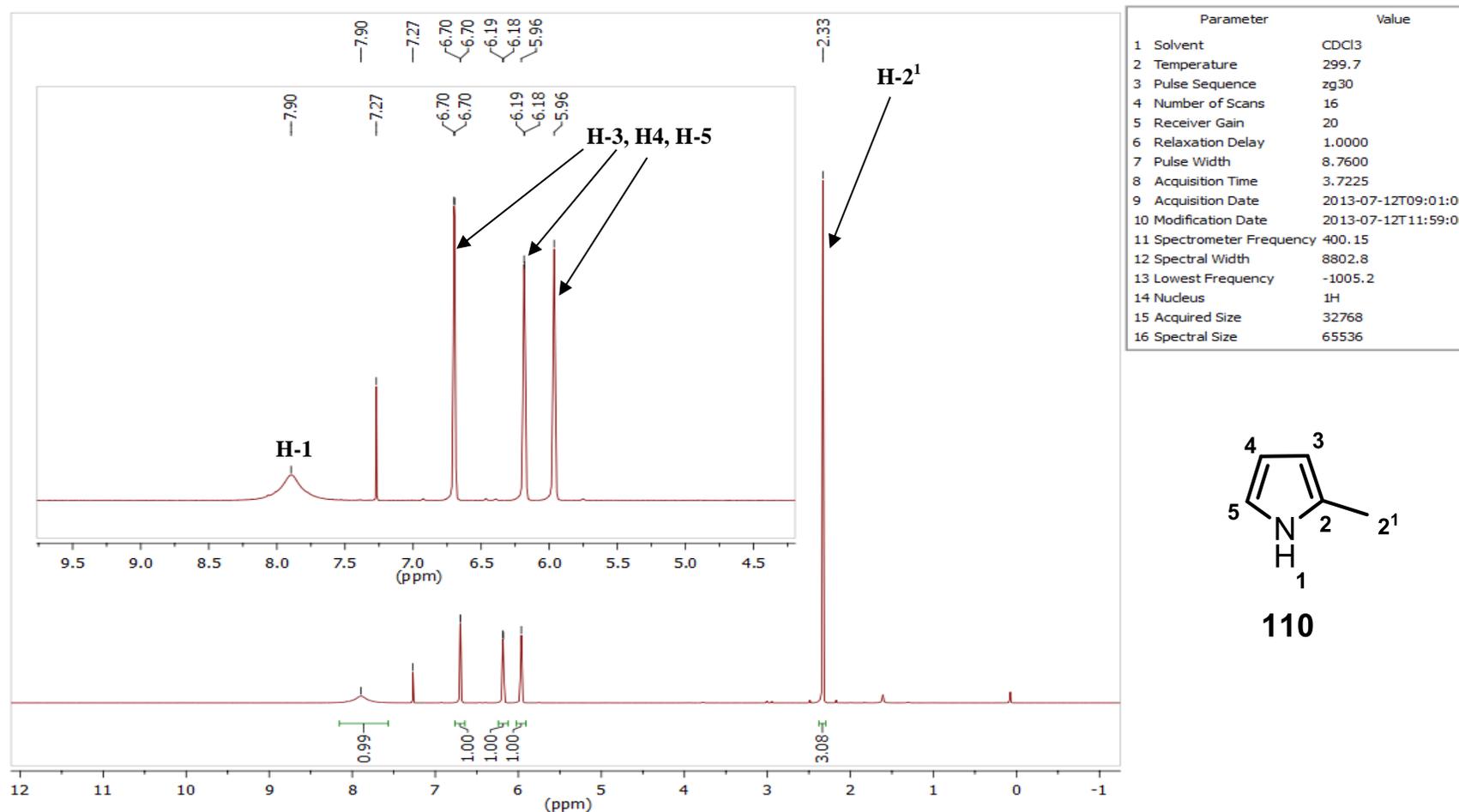


FIGURA 64: Espectro de RMN de ¹H do composto 110.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

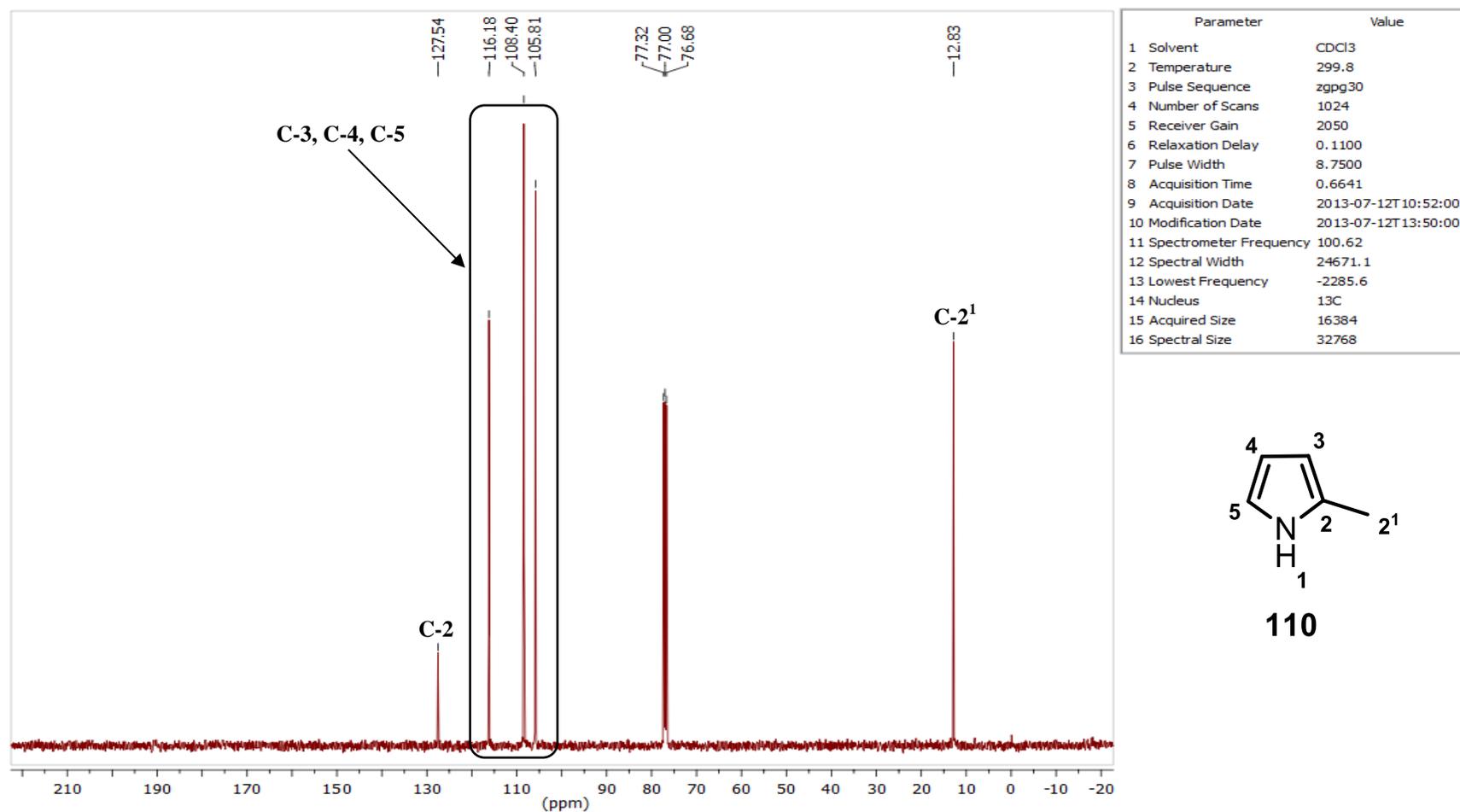


FIGURA 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

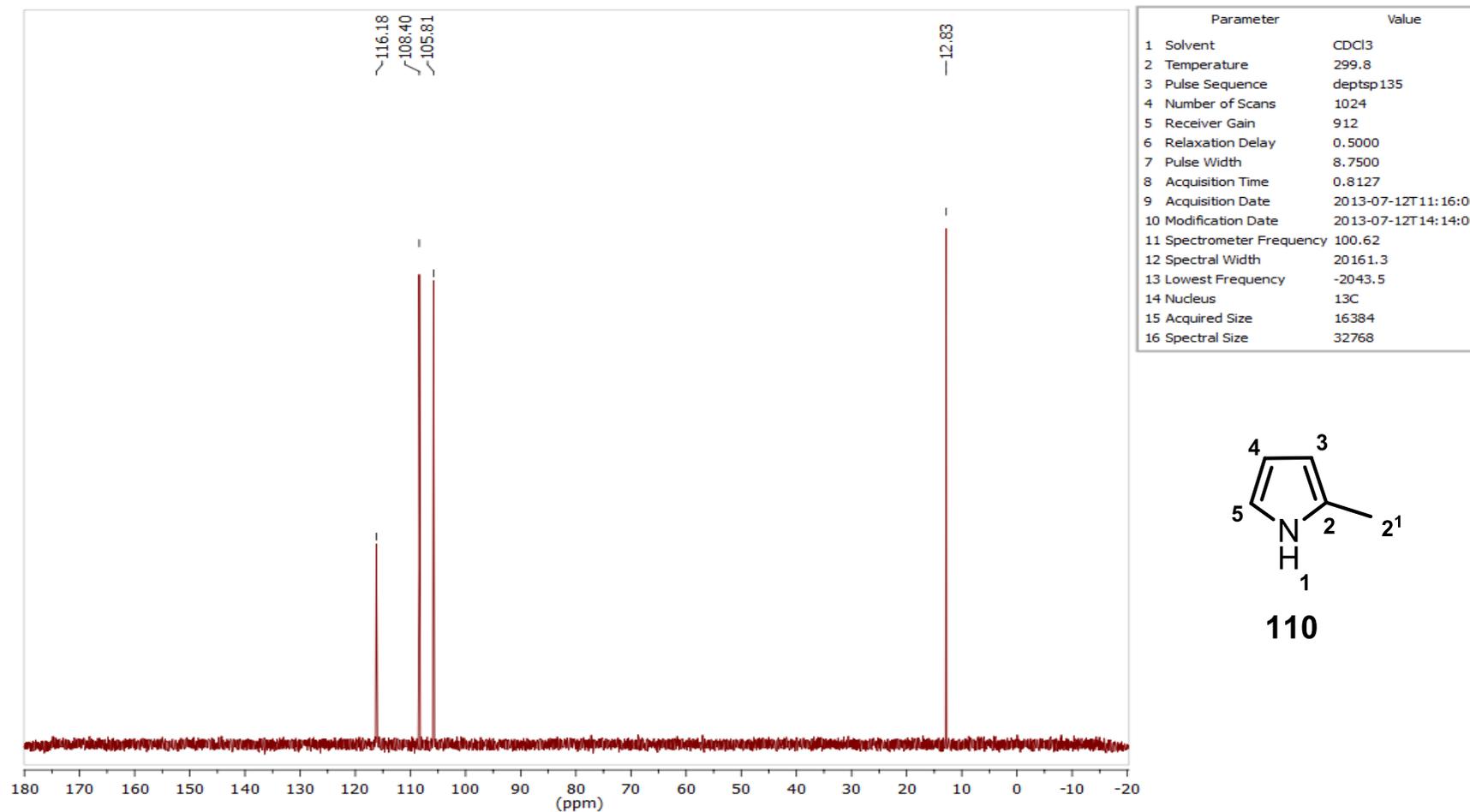


FIGURA 66: Espectro de DEPT-135 do composto **110**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.8 – Composto 111

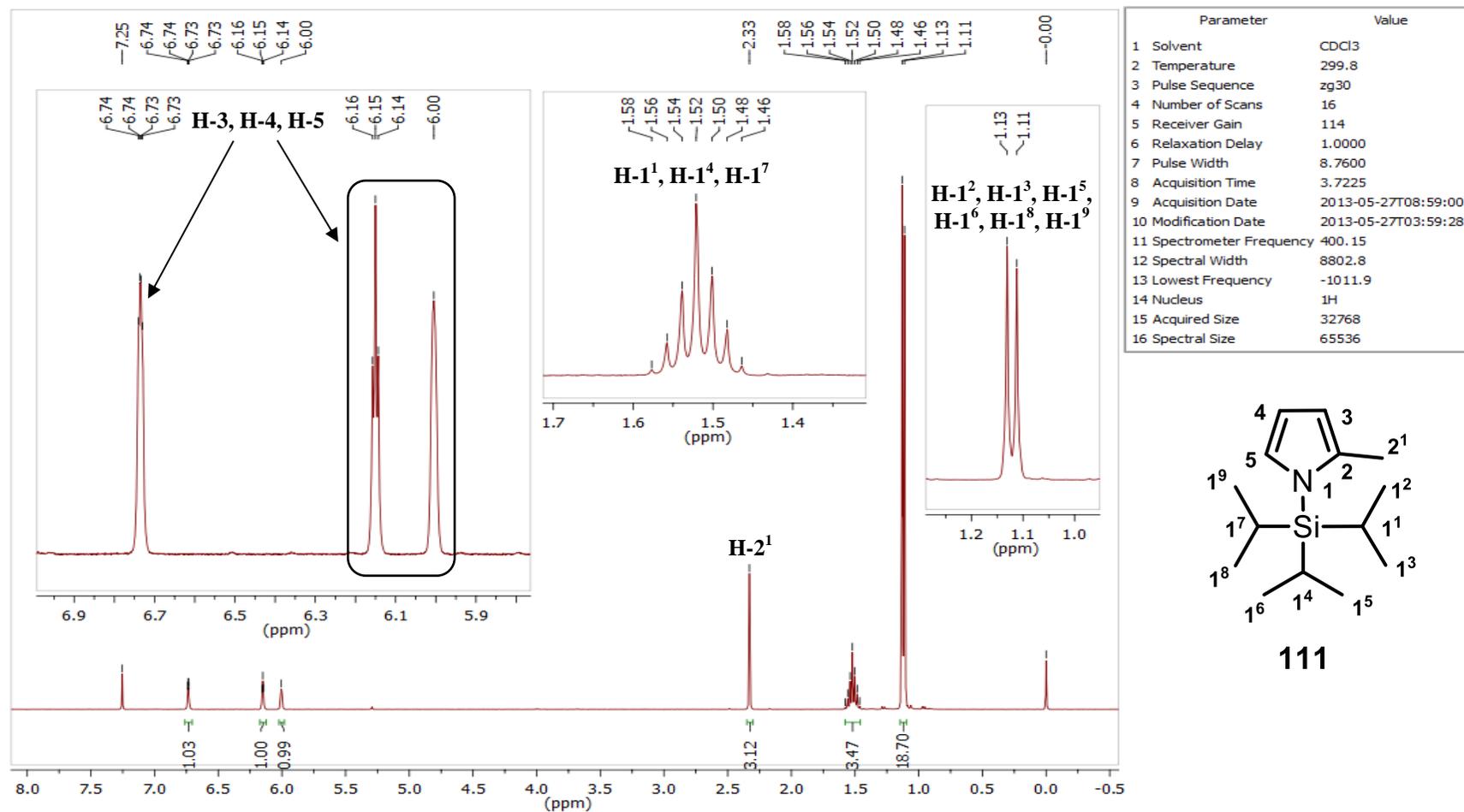


FIGURA 67: Espectro de RMN de ^1H do composto **111**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

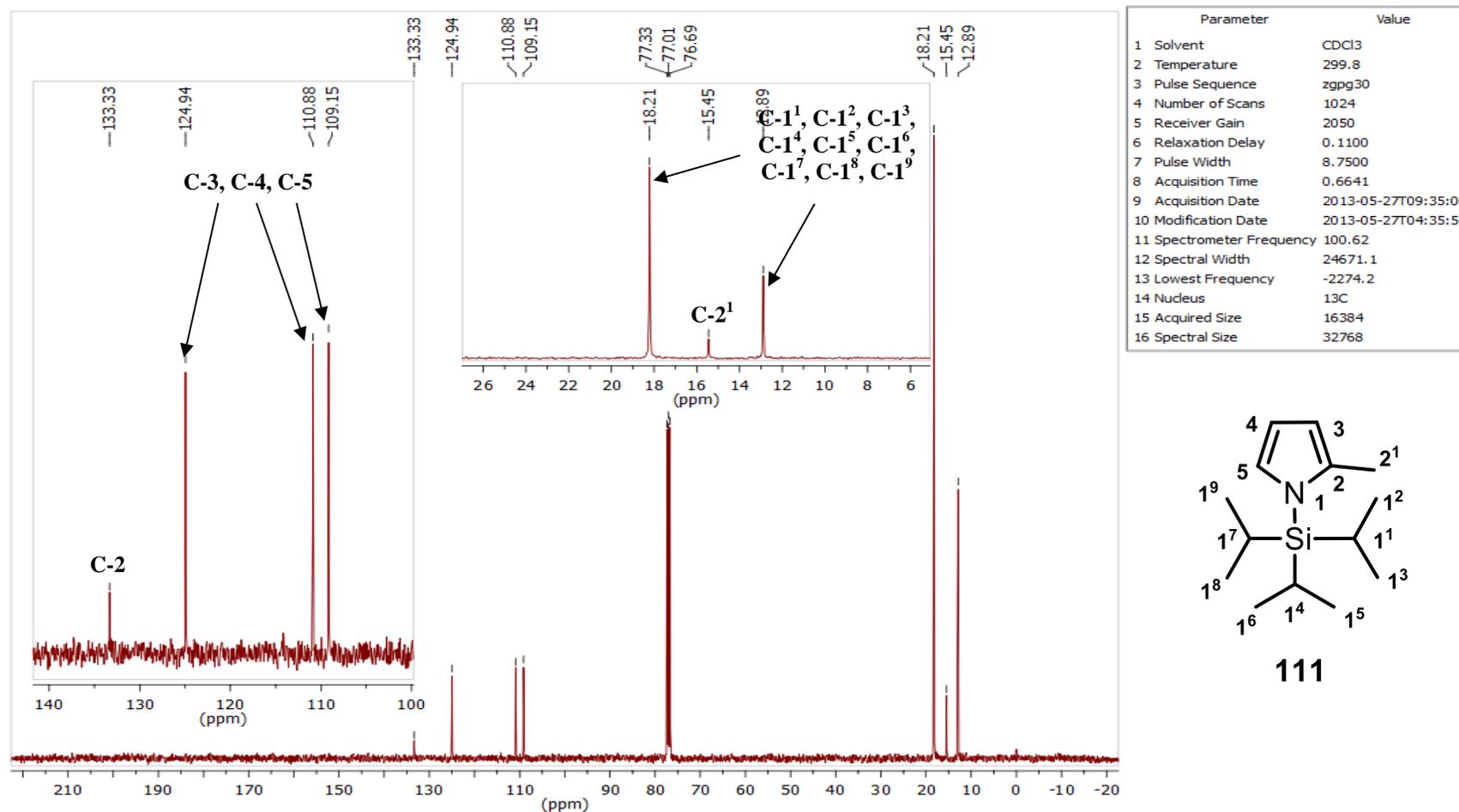


FIGURA 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **111**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

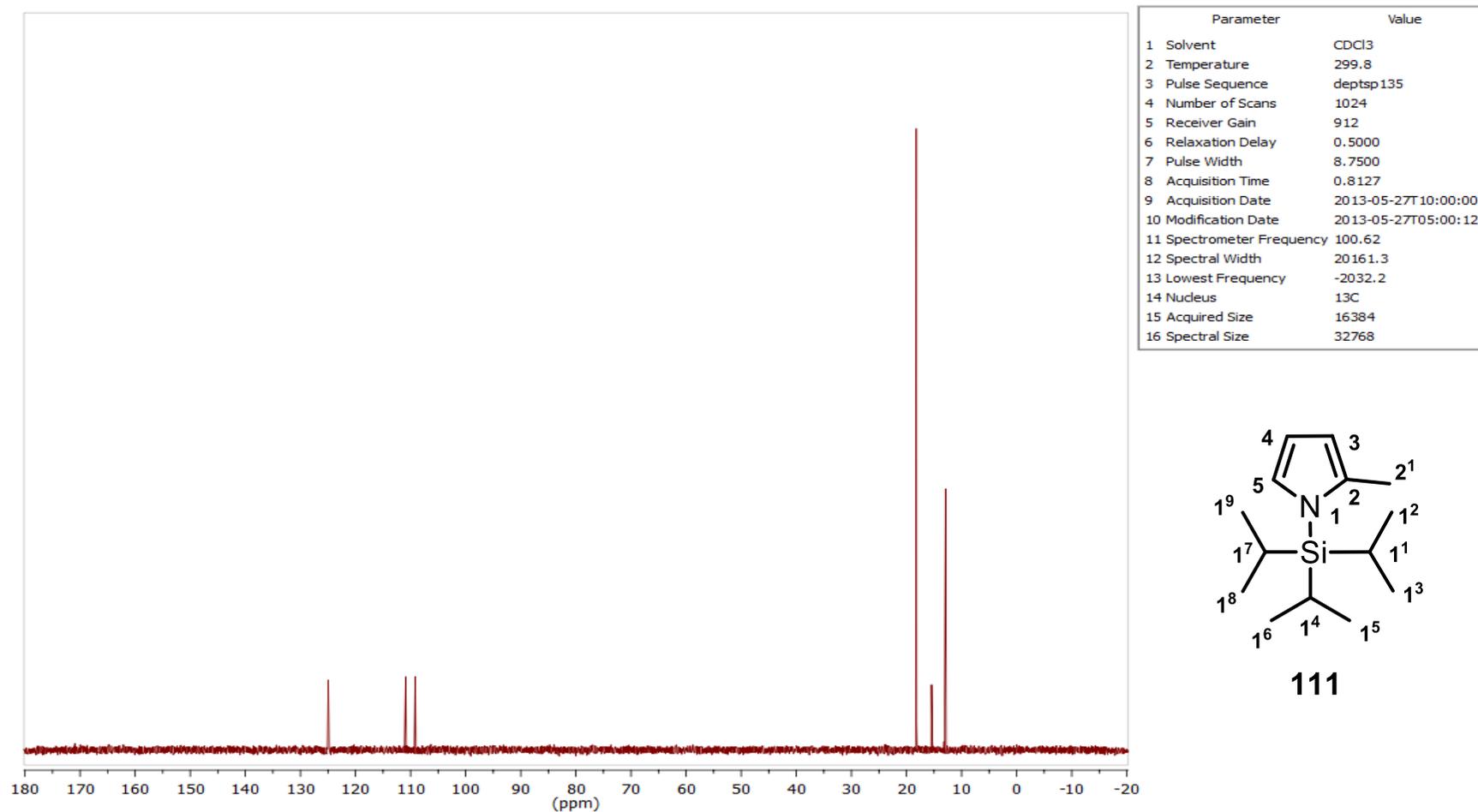


FIGURA 69: Espectro de DEPT-135 do composto **111**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

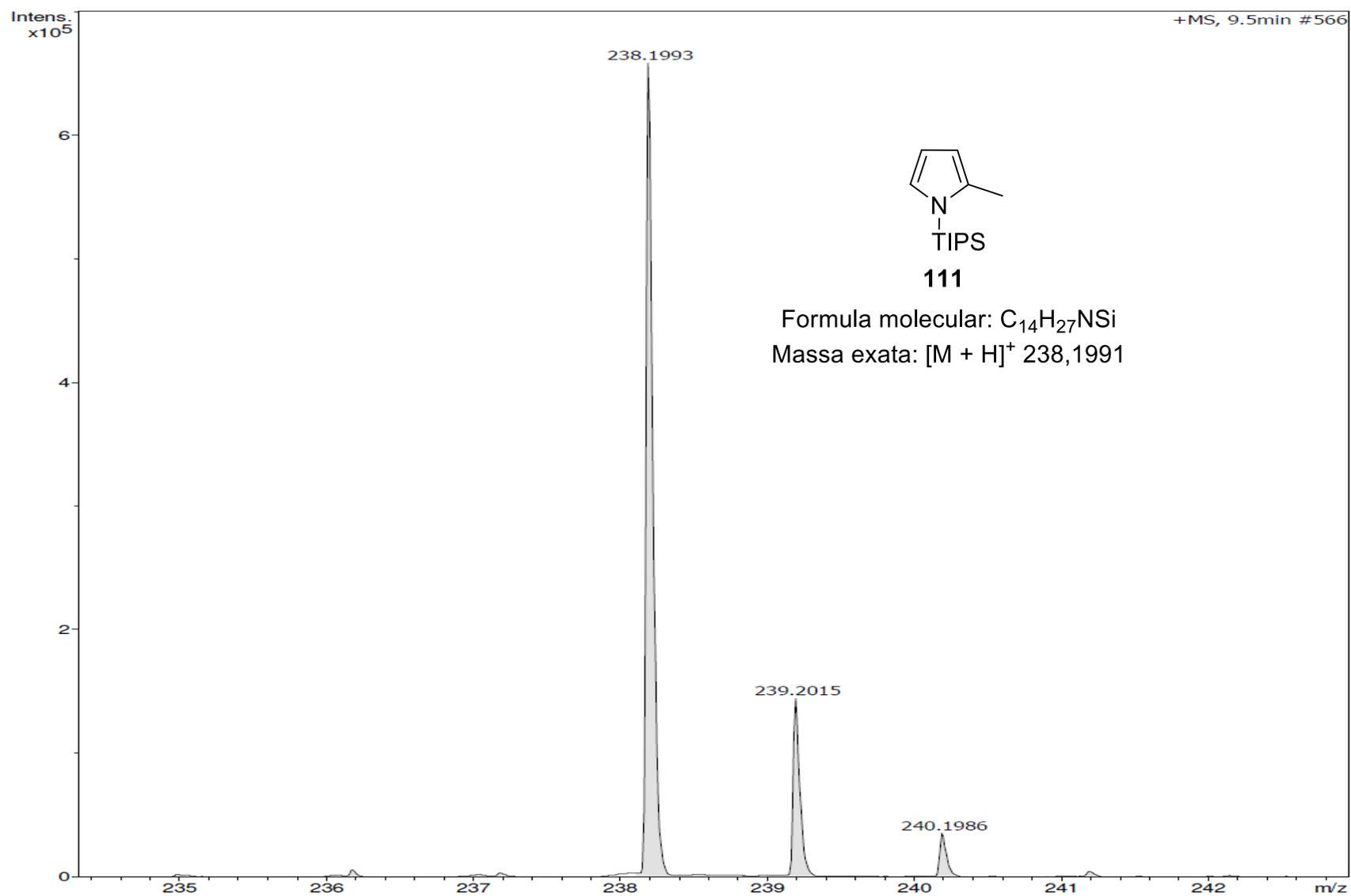


FIGURA 70: Espectro de massa de alta resolução do composto **111**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.9 – Composto 112

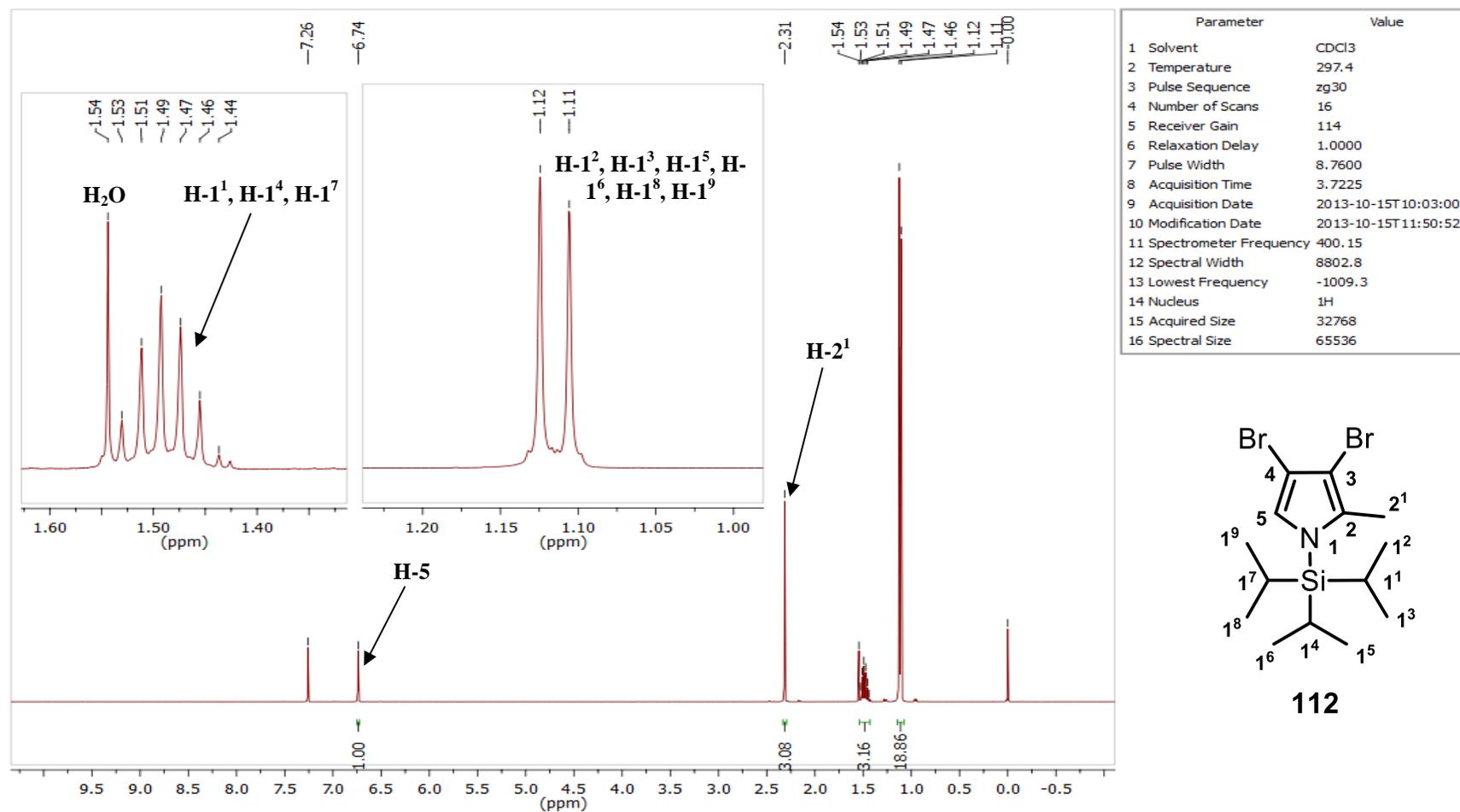


FIGURA 71: Espectro de RMN de ¹H do composto 112.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

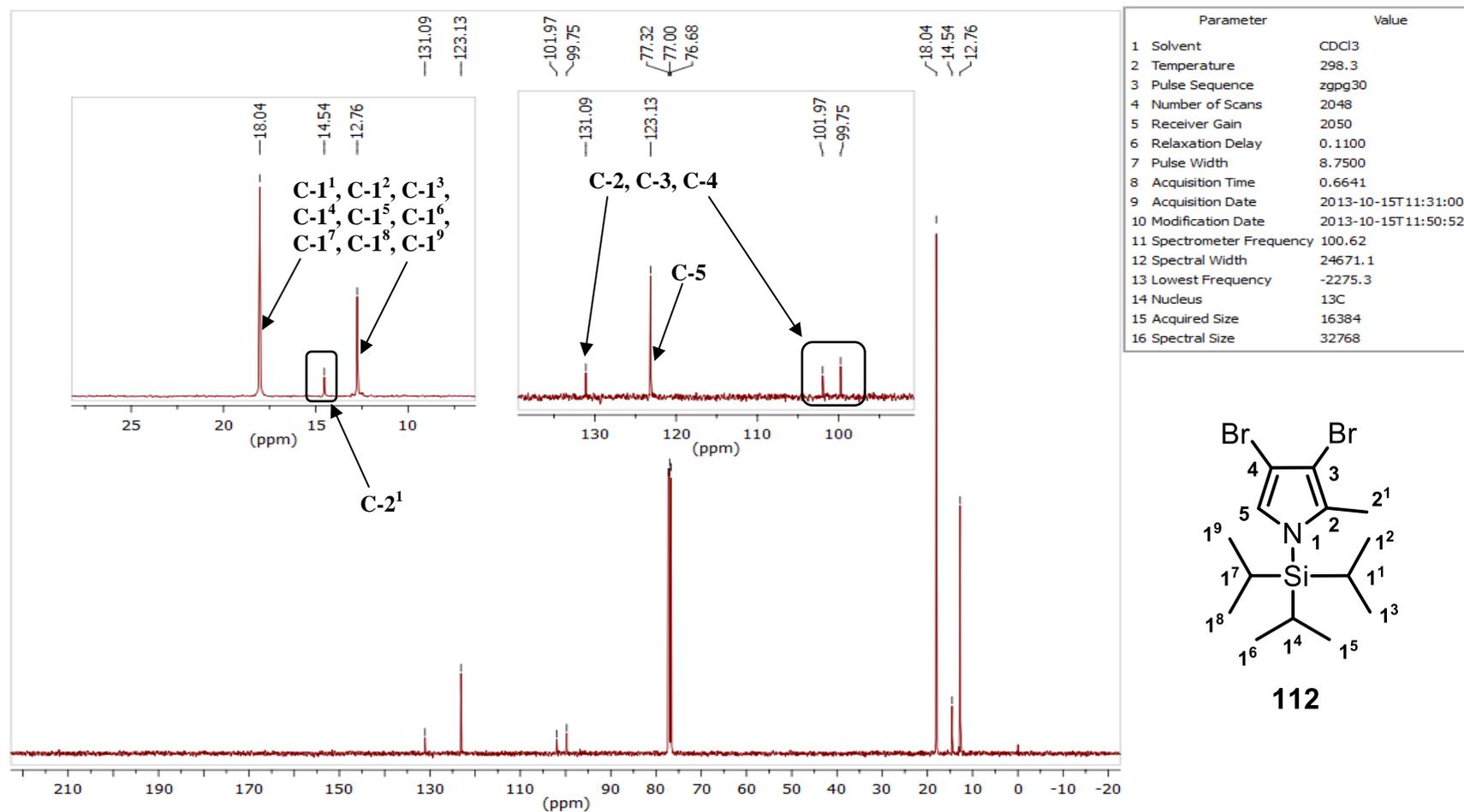


FIGURA 72: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

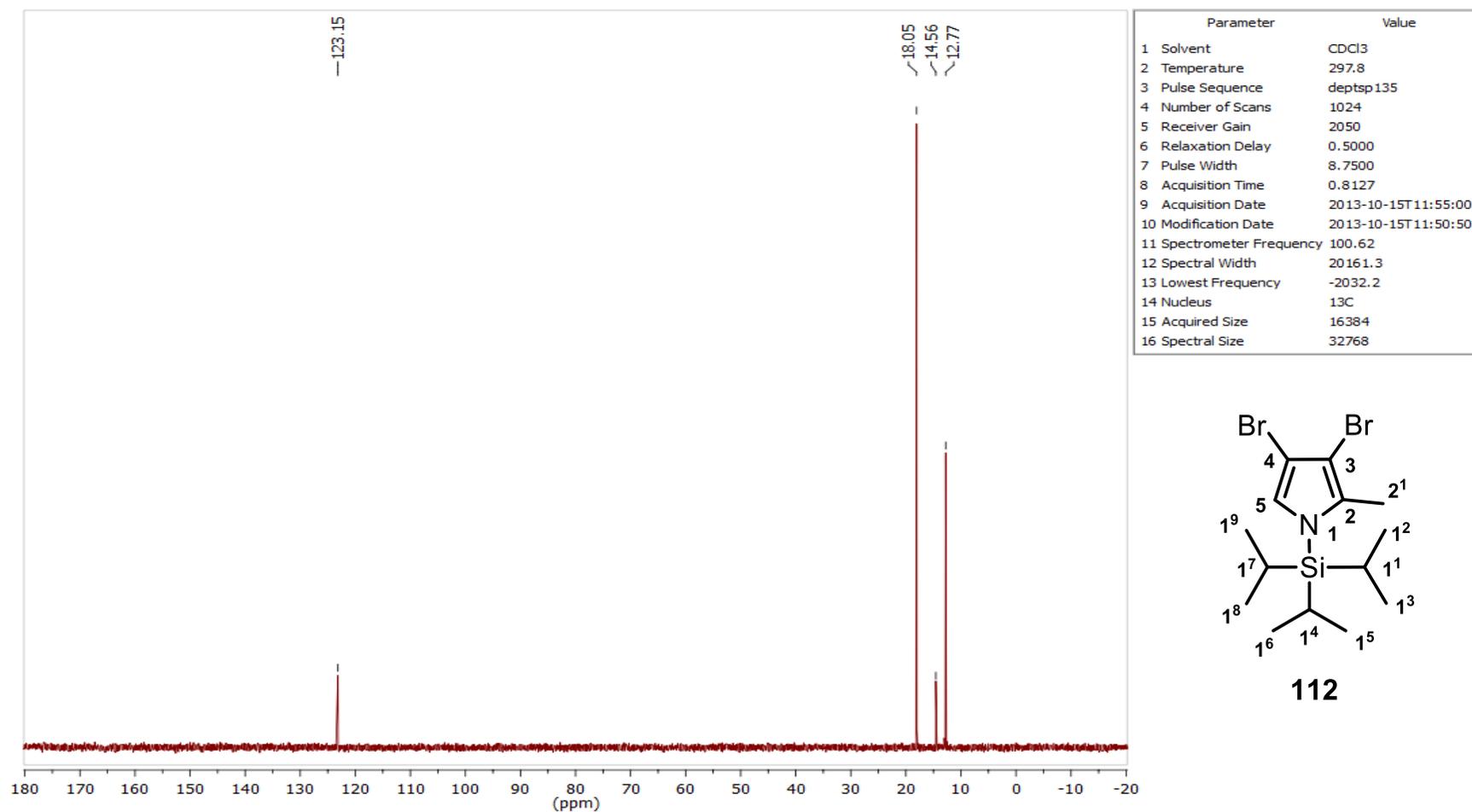


FIGURA 73: Espectro de DEPT-135 do composto **112**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

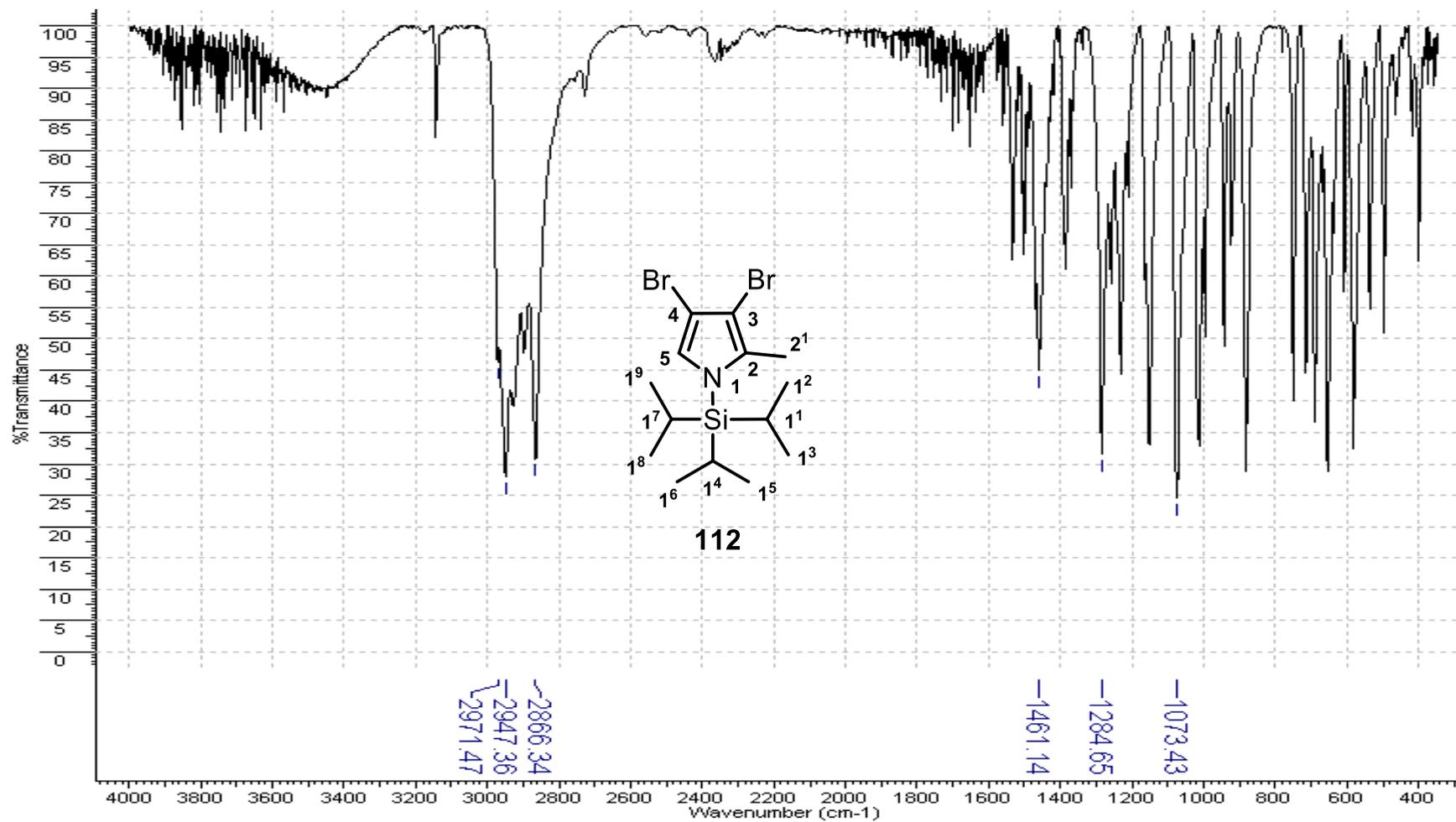


FIGURA 74: Espectro de infravermelho do composto 112.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

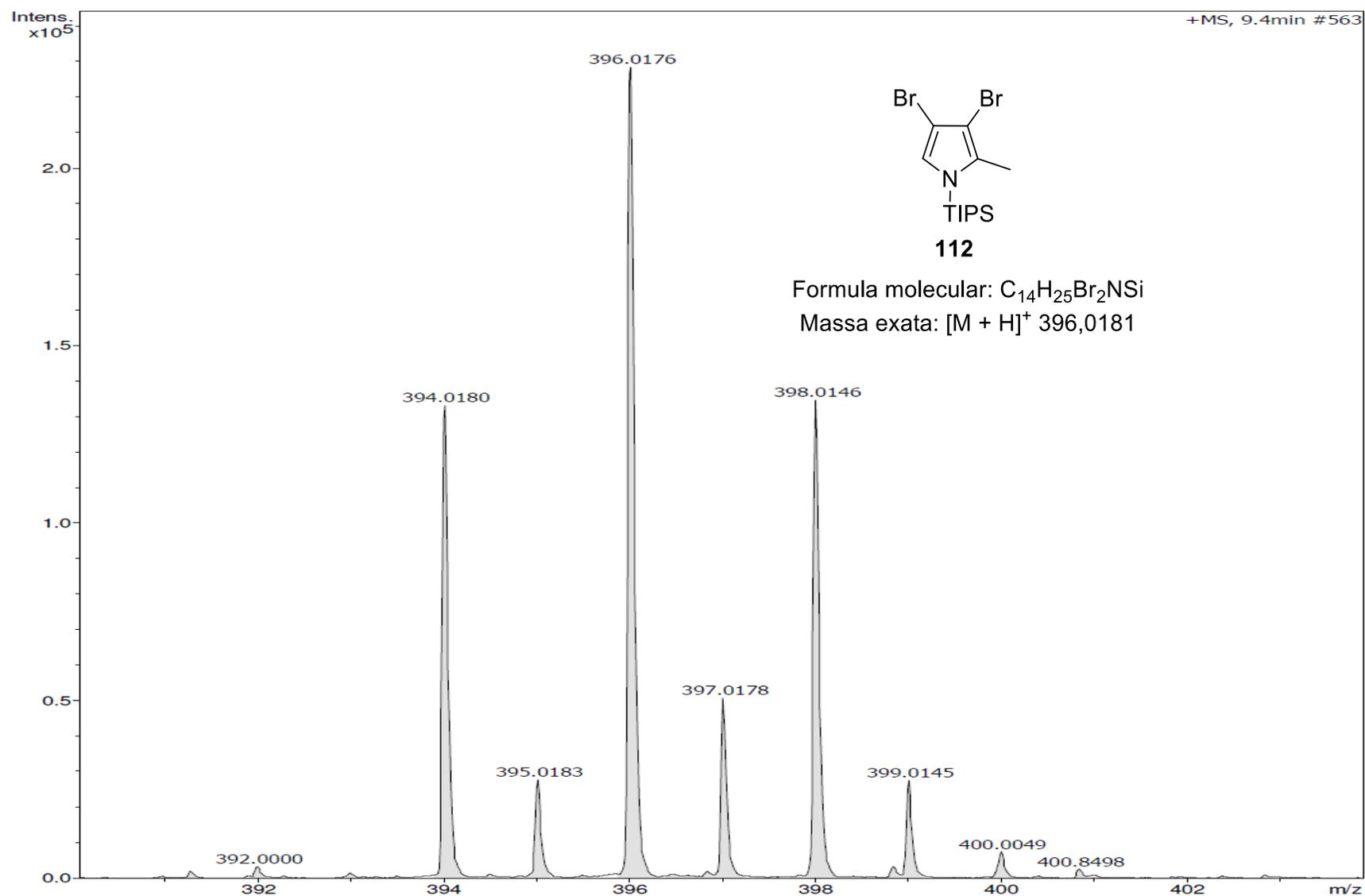


FIGURA 75: Espectro de massa de alta resolução do composto **112**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.10 – Composto 83

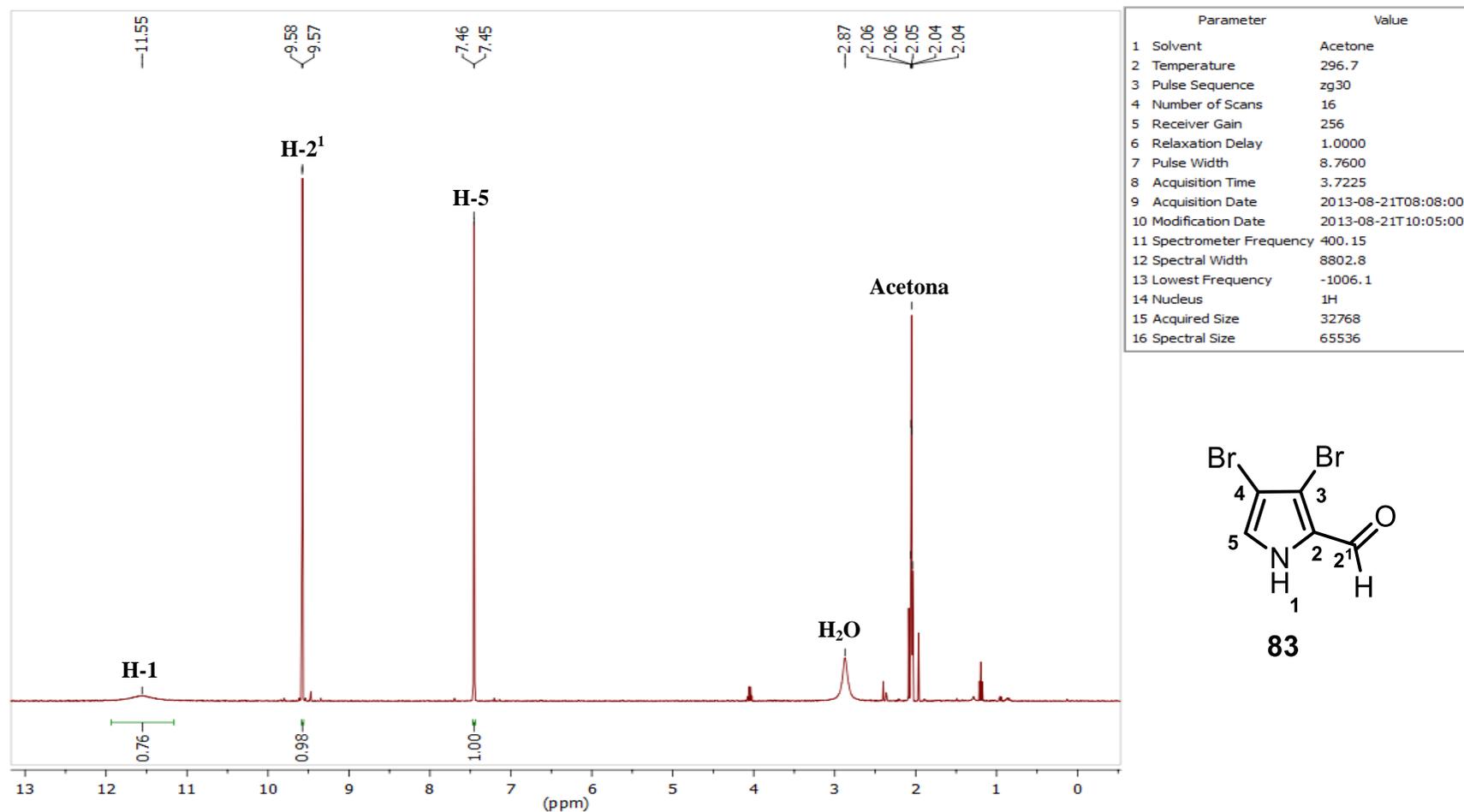


FIGURA 76: Espectro de RMN de ^1H do composto **83**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

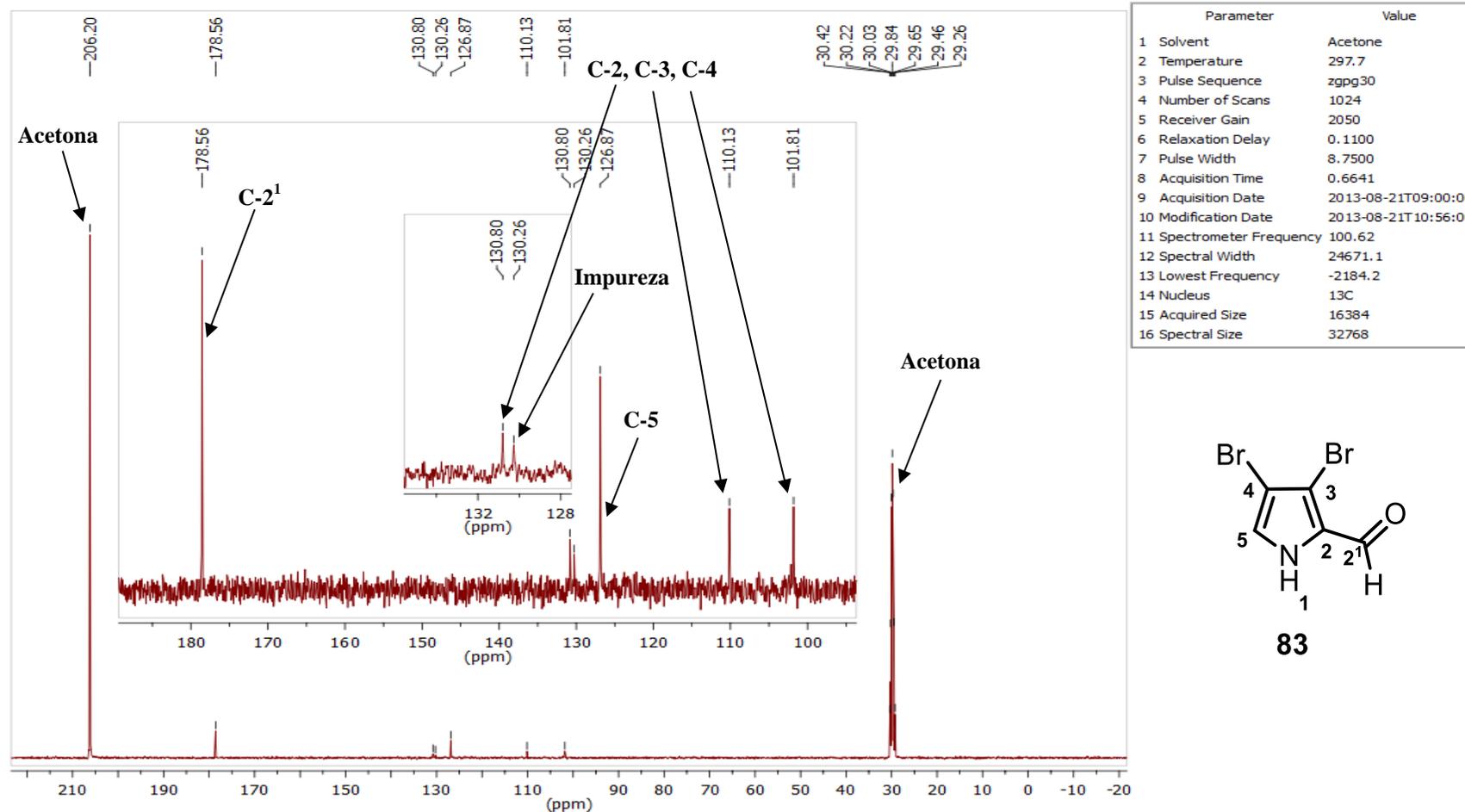


FIGURA 77: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 83.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

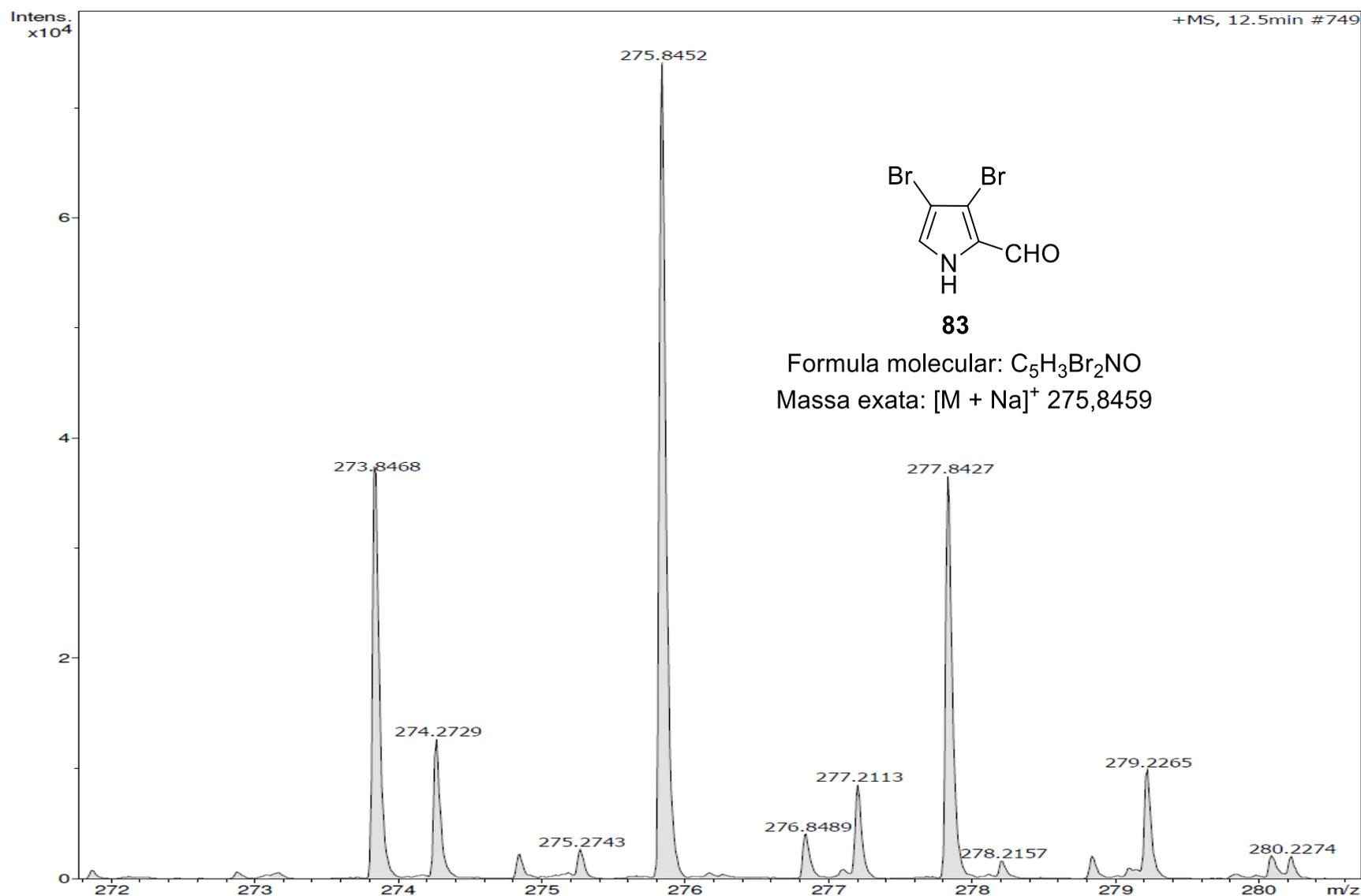


FIGURA 78: Espectro de massa de alta resolução do composto **83**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.11 – Composto 87

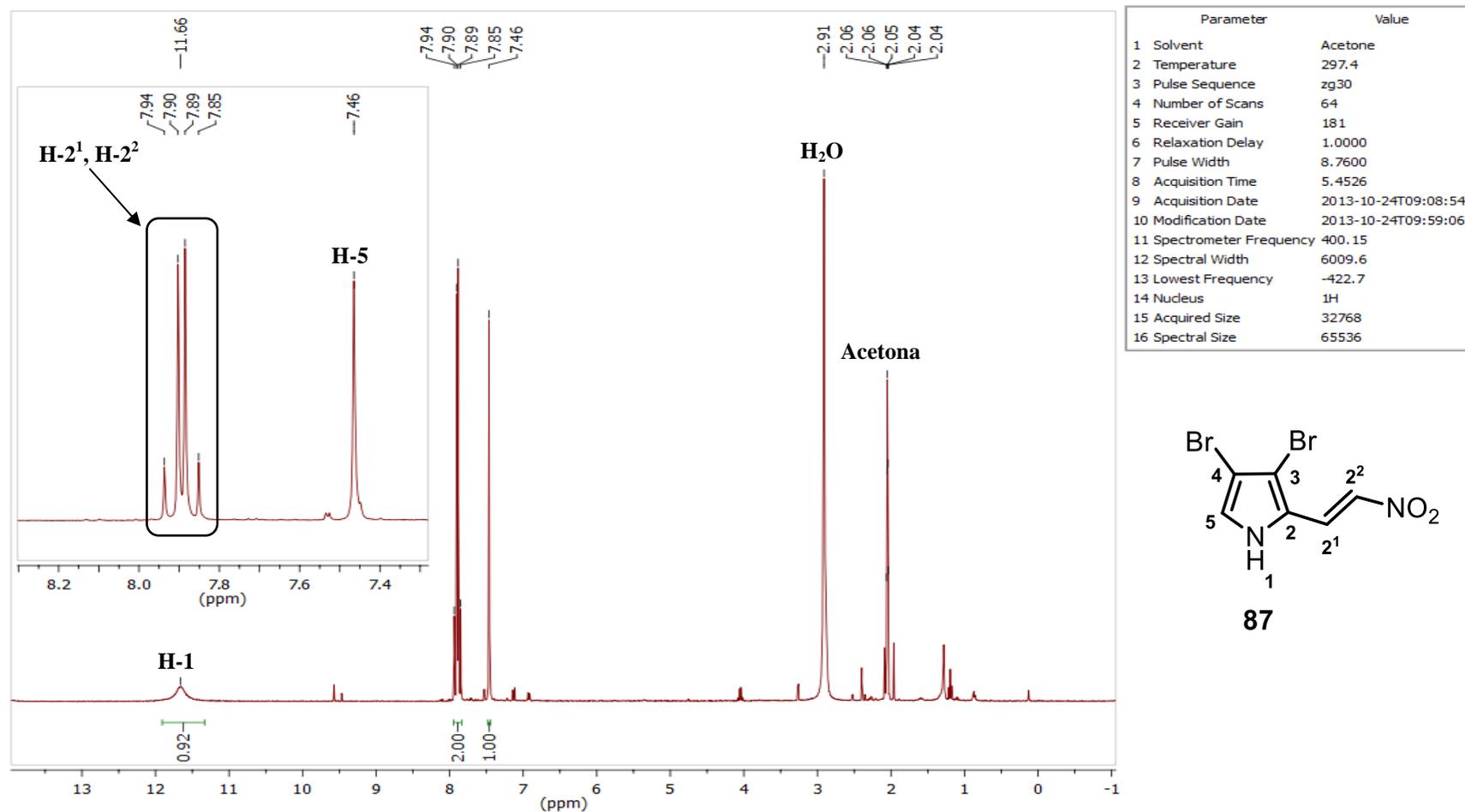


FIGURA 79: Espectro de RMN de ¹H do composto 87.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

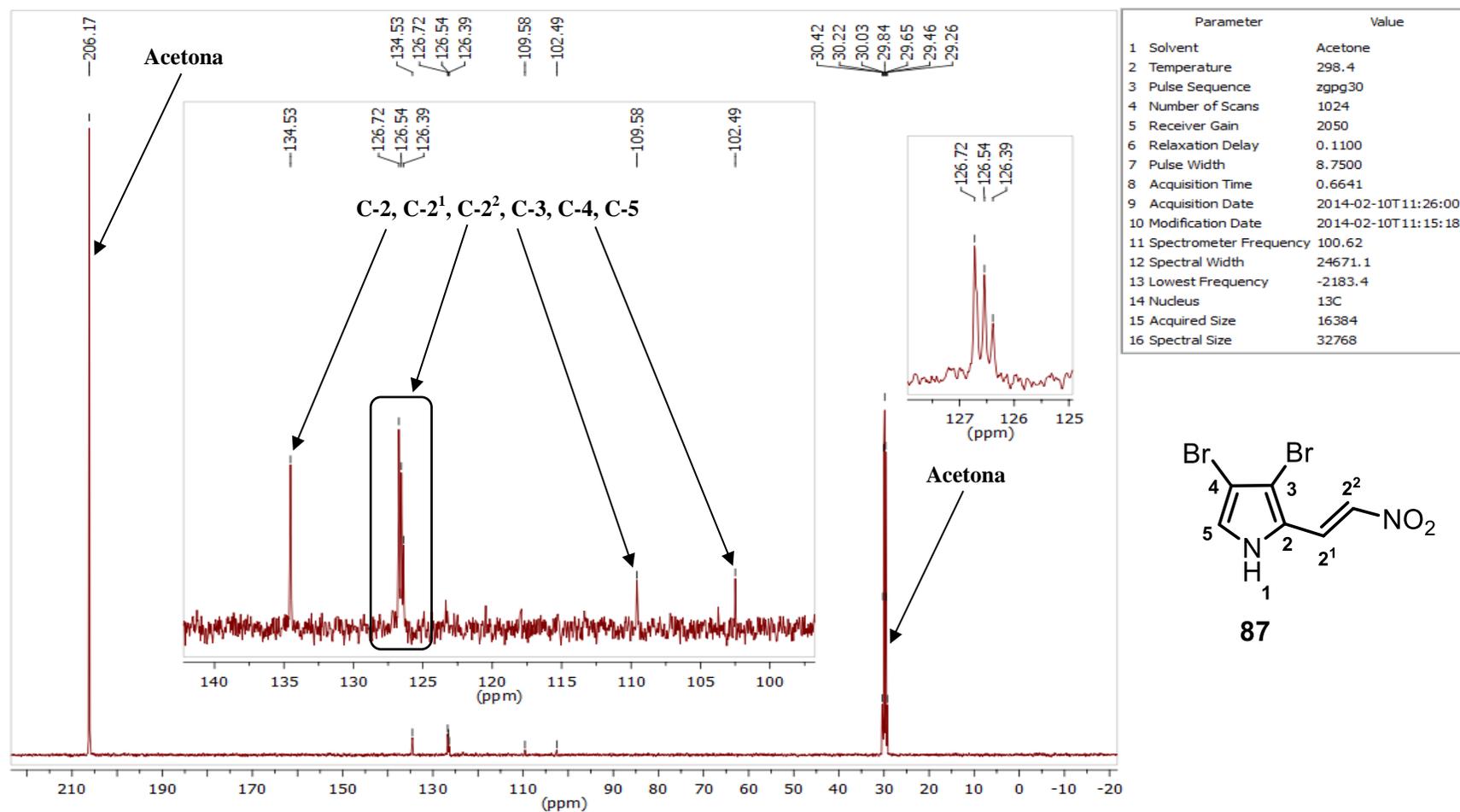


FIGURA 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **87**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

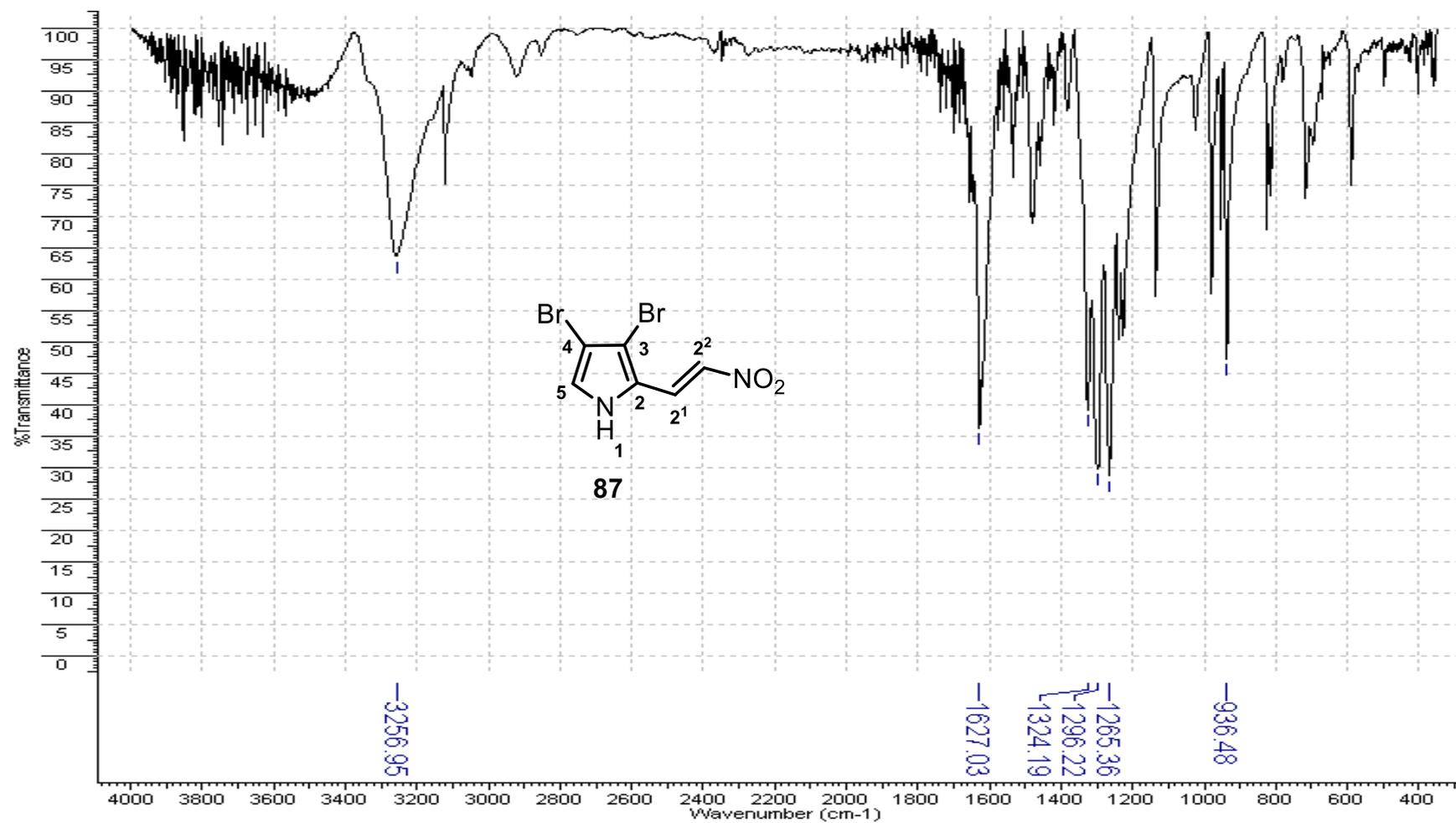


FIGURA 81: Espectro de infravermelho do composto **87**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

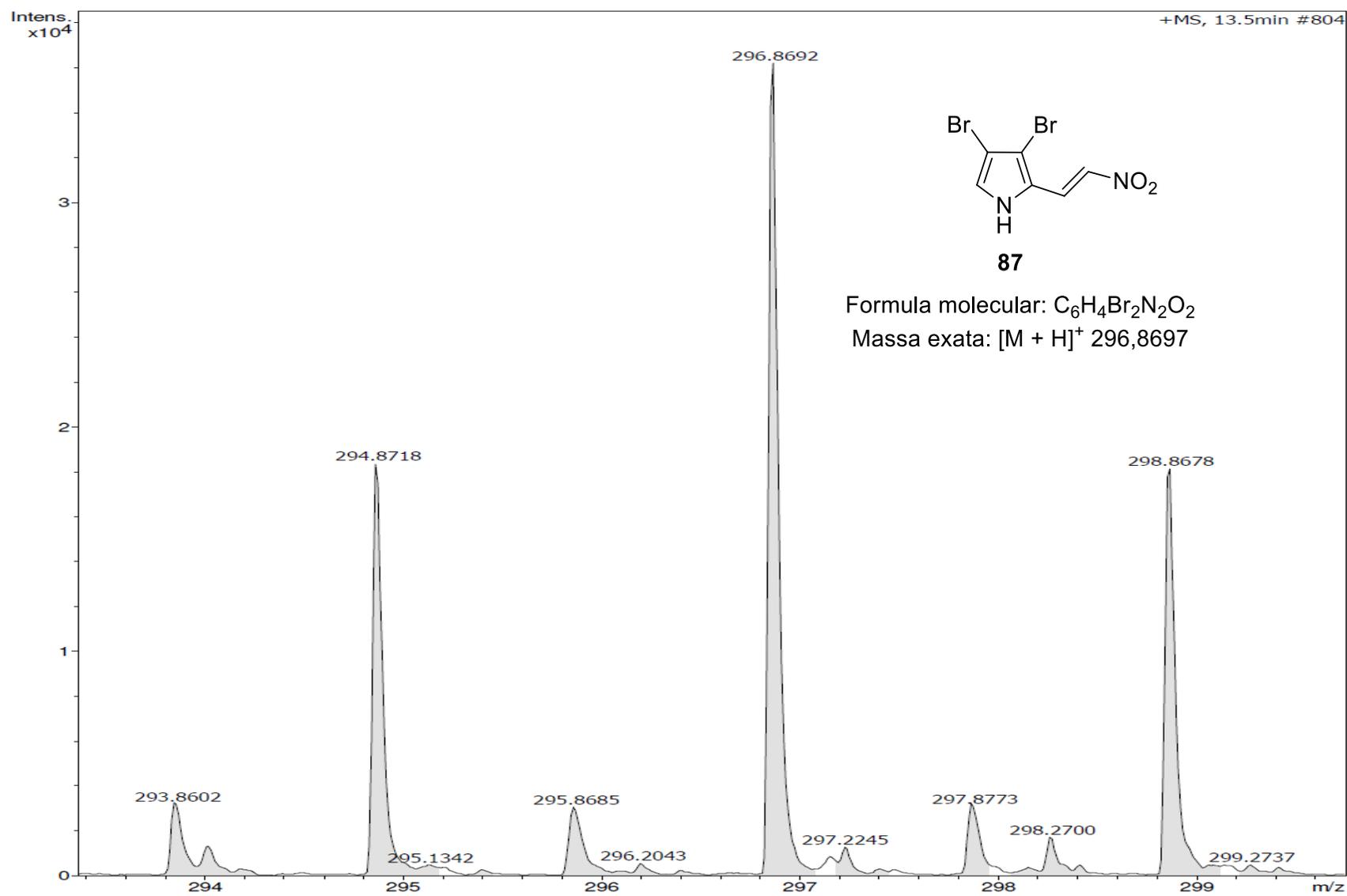


FIGURA 82: Espectro de massa de alta resolução do composto **87**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.12 – Composto 88

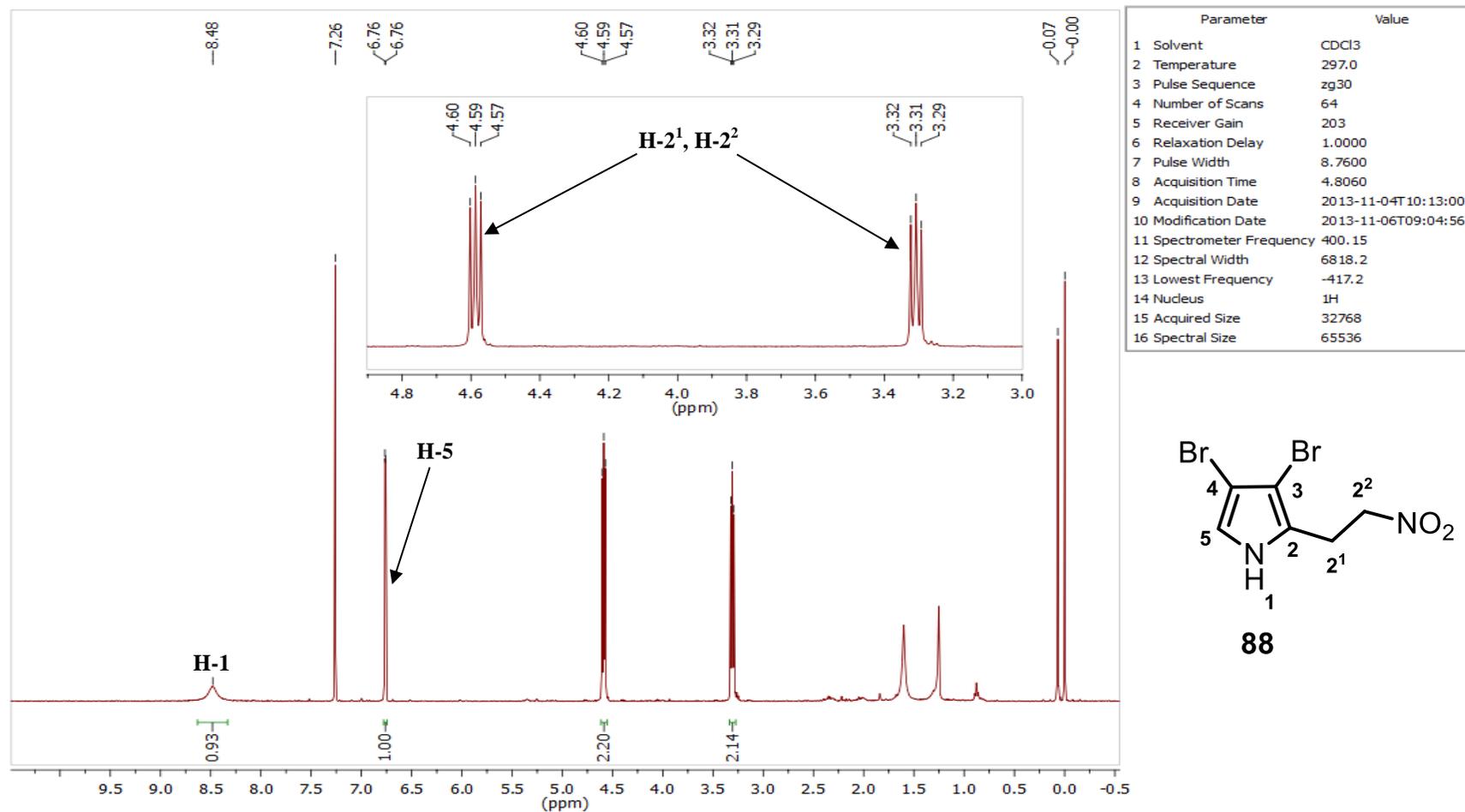


FIGURA 83: Espectro de RMN de ^1H do composto **88**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

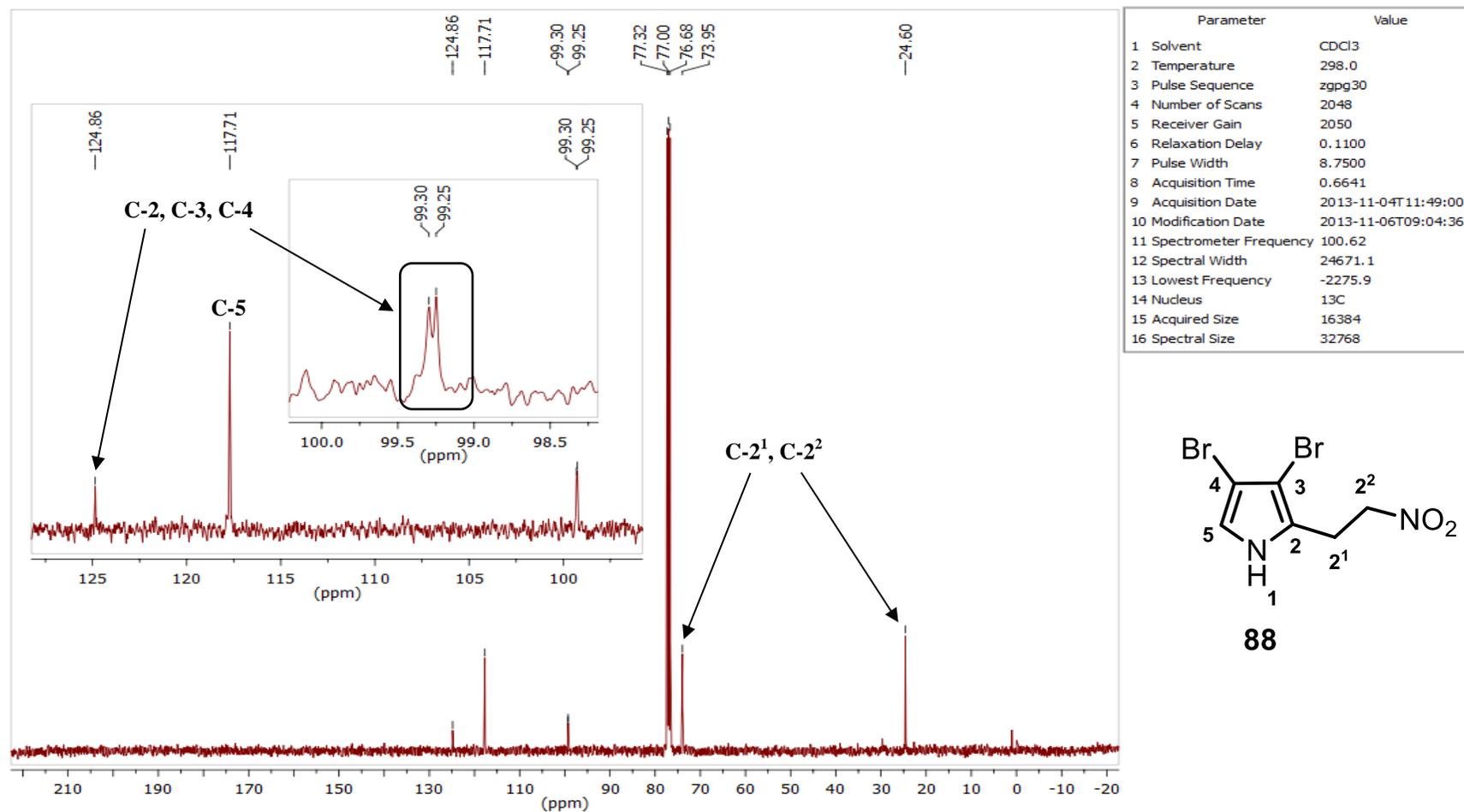


FIGURA 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **88**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

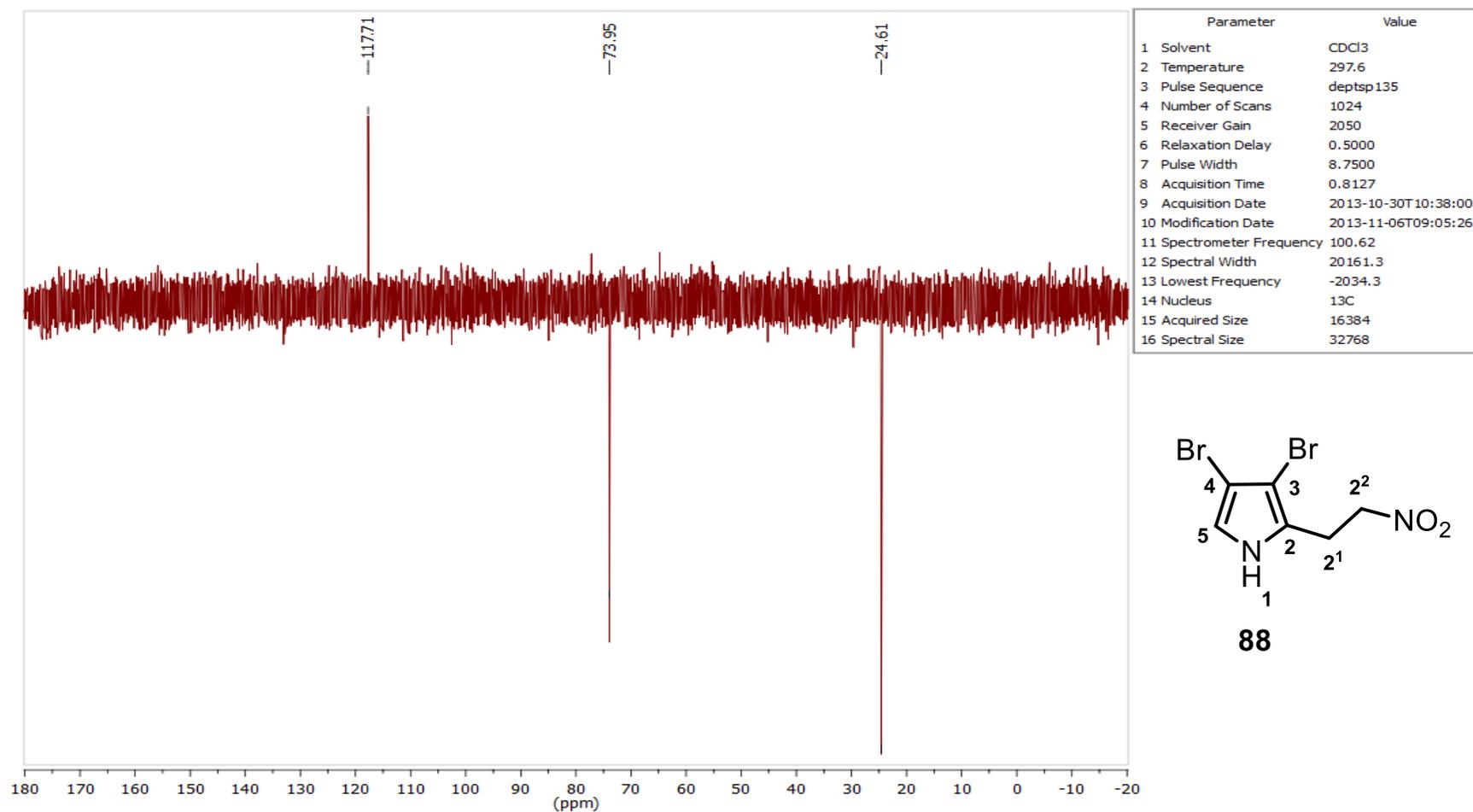


FIGURA 85: Espectro de DEPT-135 do composto **88**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

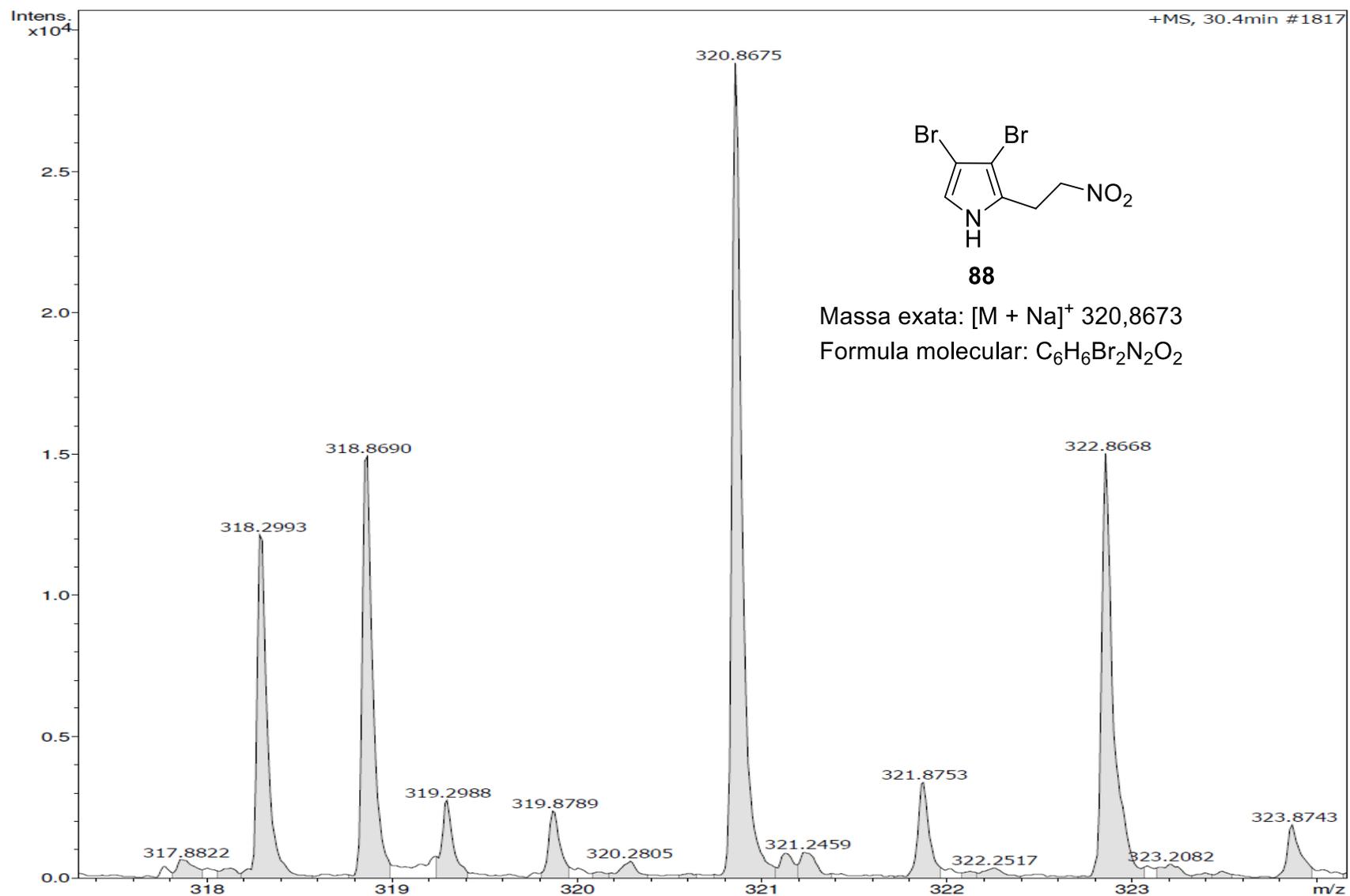


FIGURA 86: Espectro de massa de alta resolução do composto **88**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.13 – composto 51

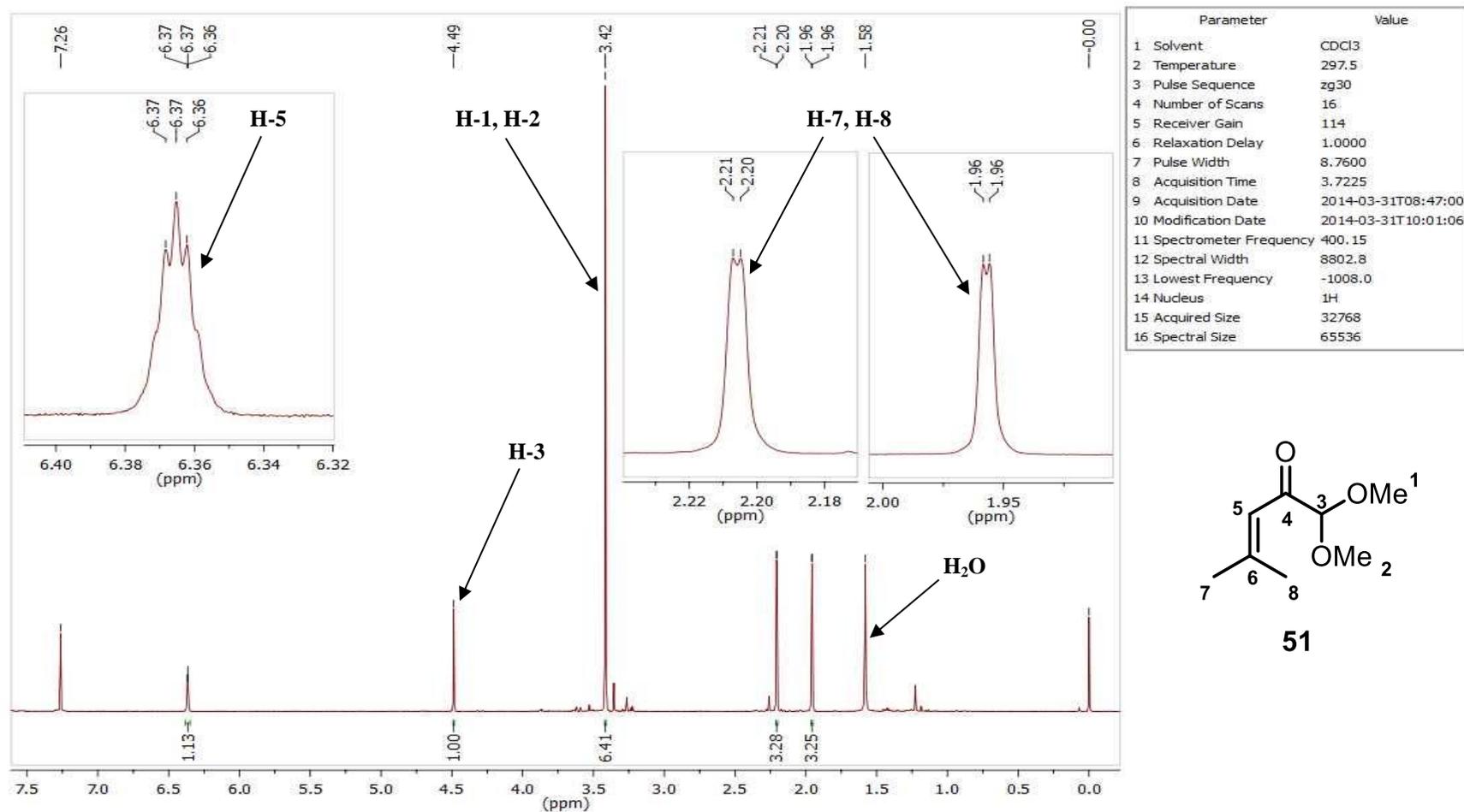


FIGURA 87: Espectro de RMN de ¹H do composto 51.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

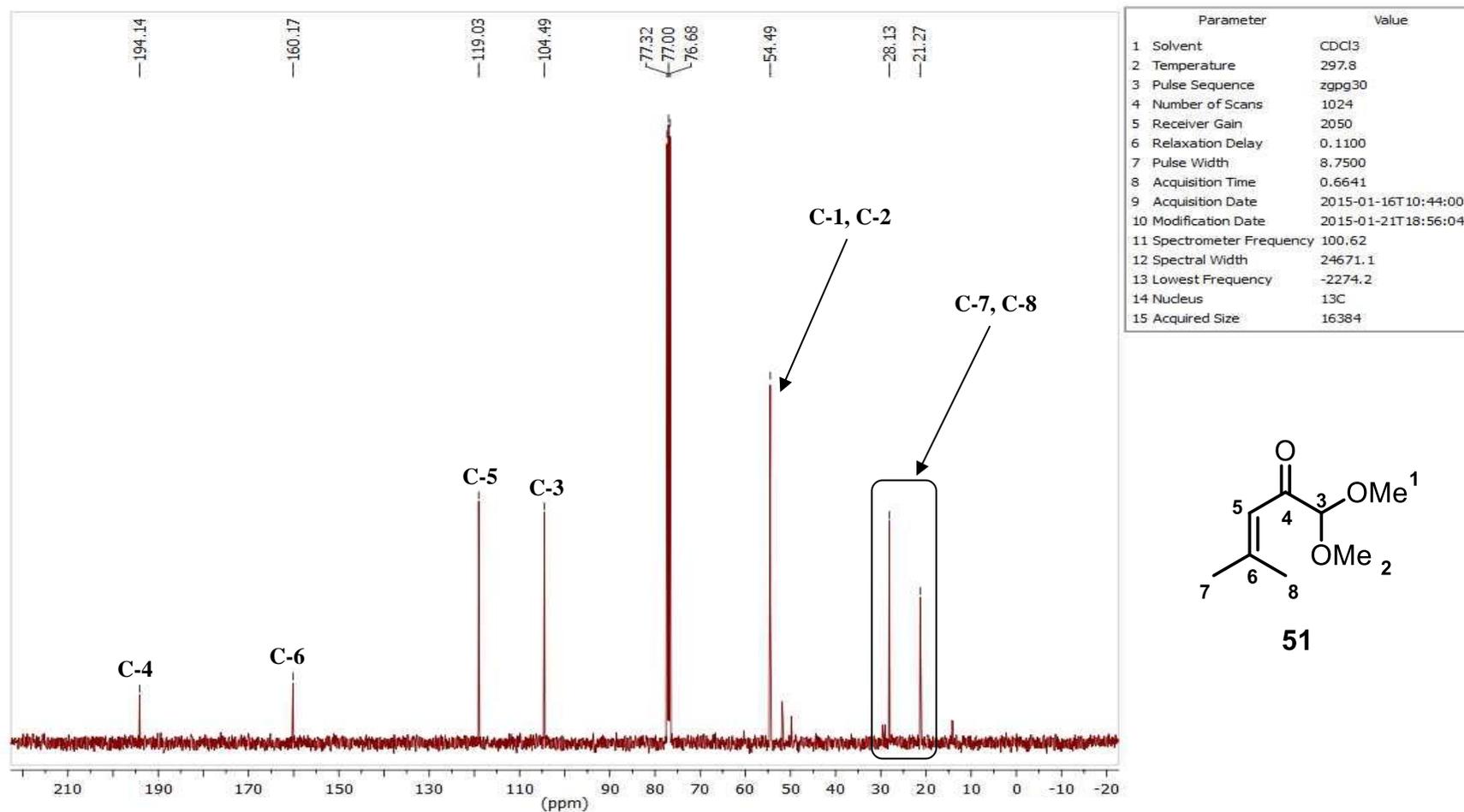


FIGURA 88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **51**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.14 – Composto 89

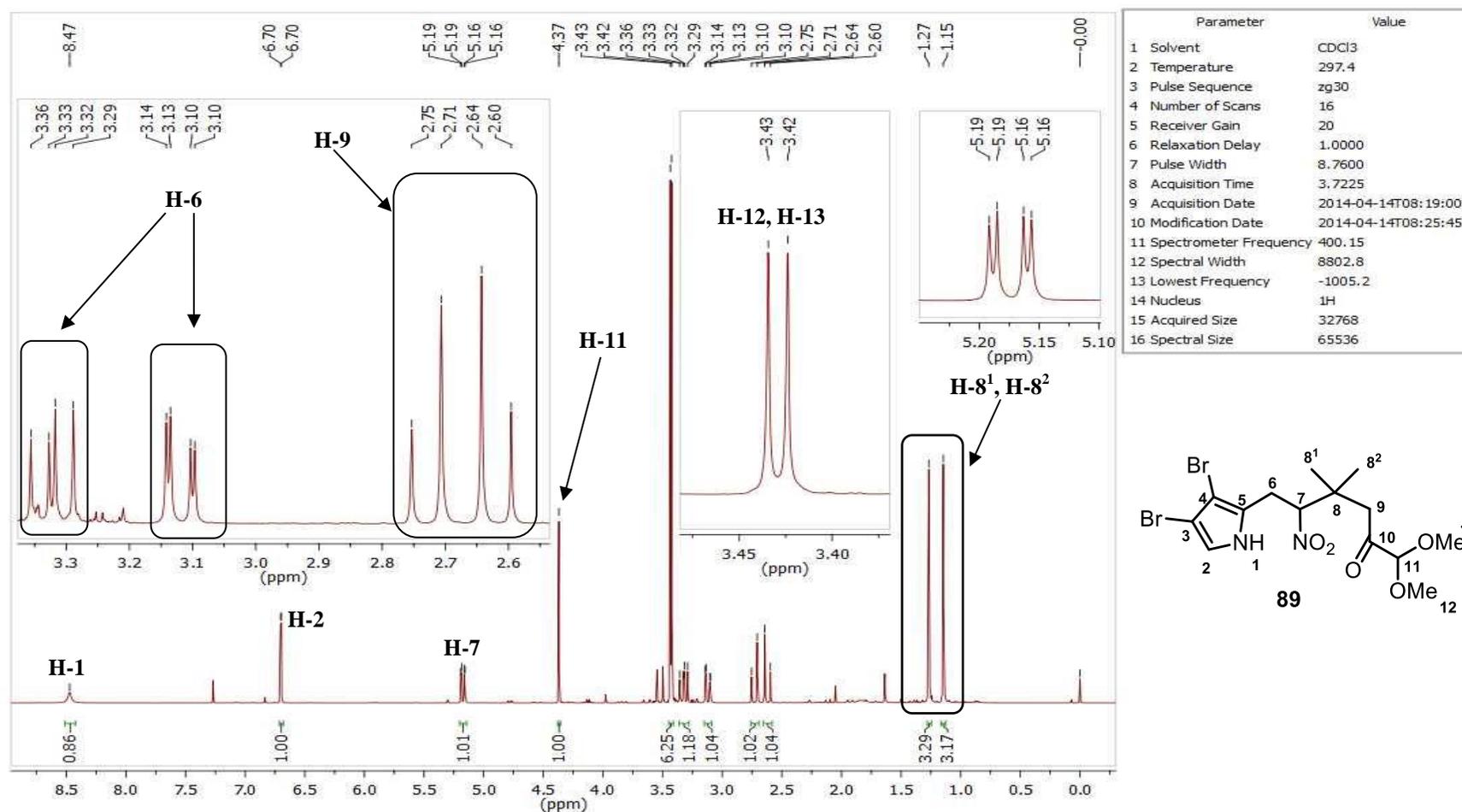


FIGURA 89: Espectro de RMN de ¹H do composto 89.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

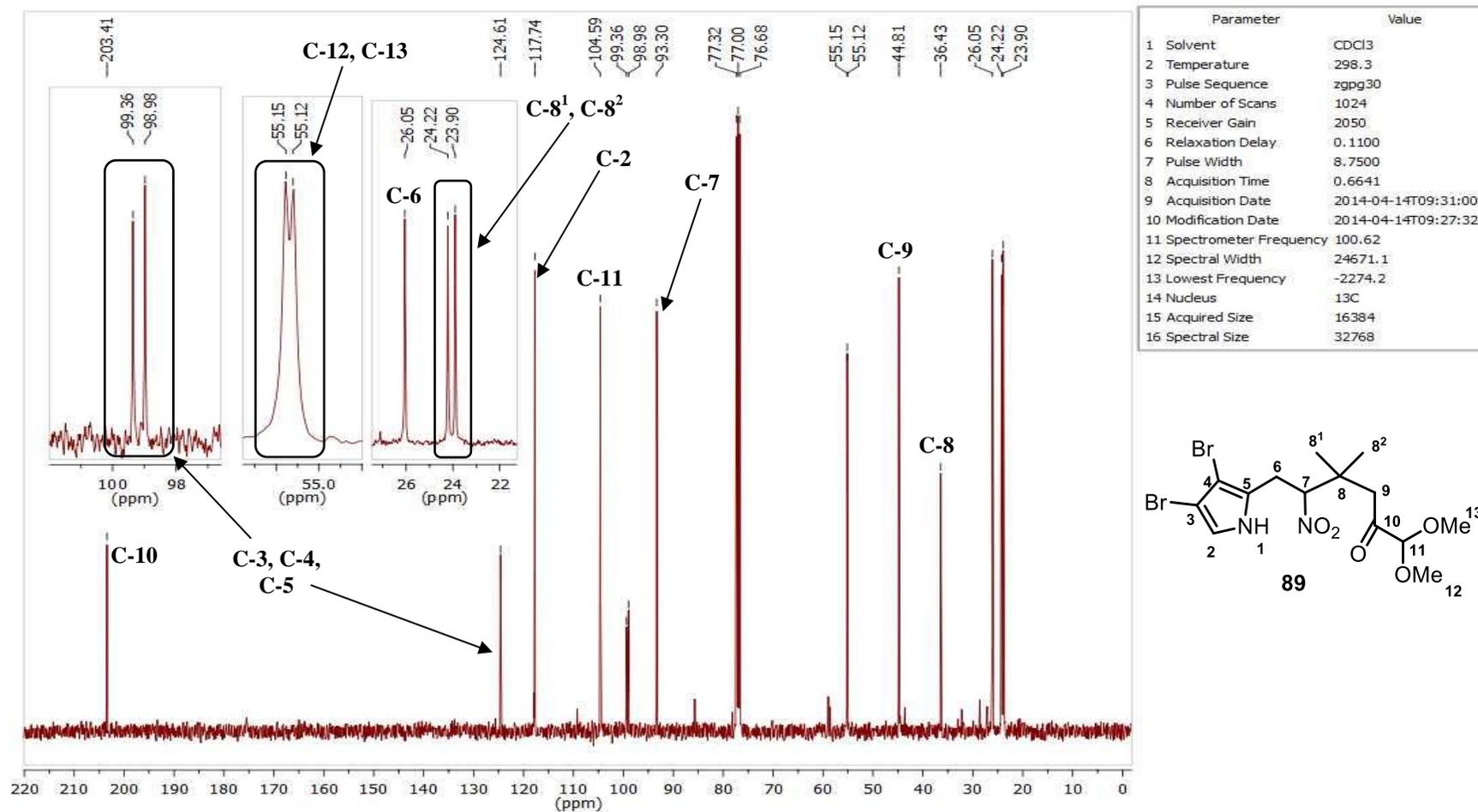


FIGURA 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

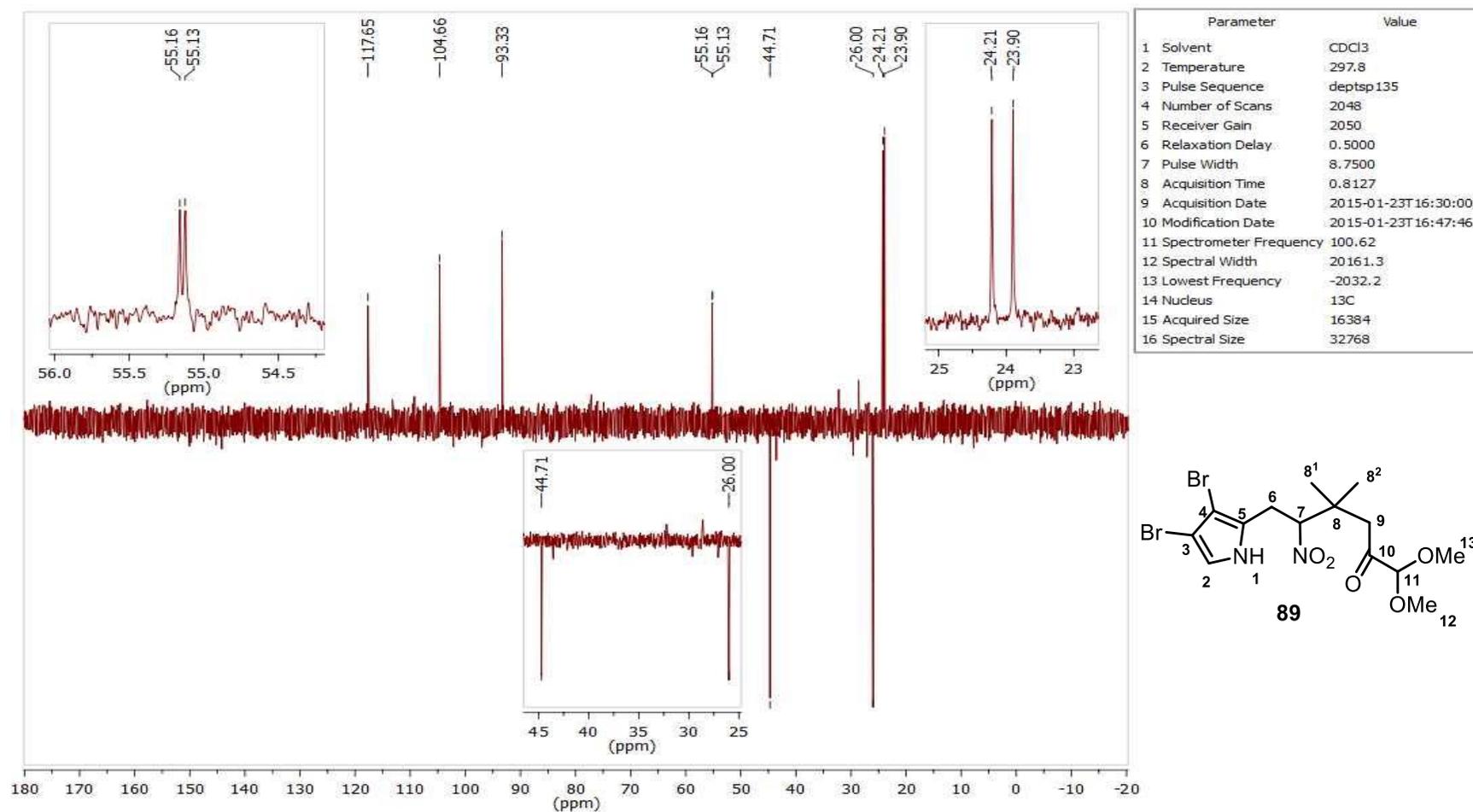


FIGURA 91: Espectro de DEPT-135 do composto **89**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

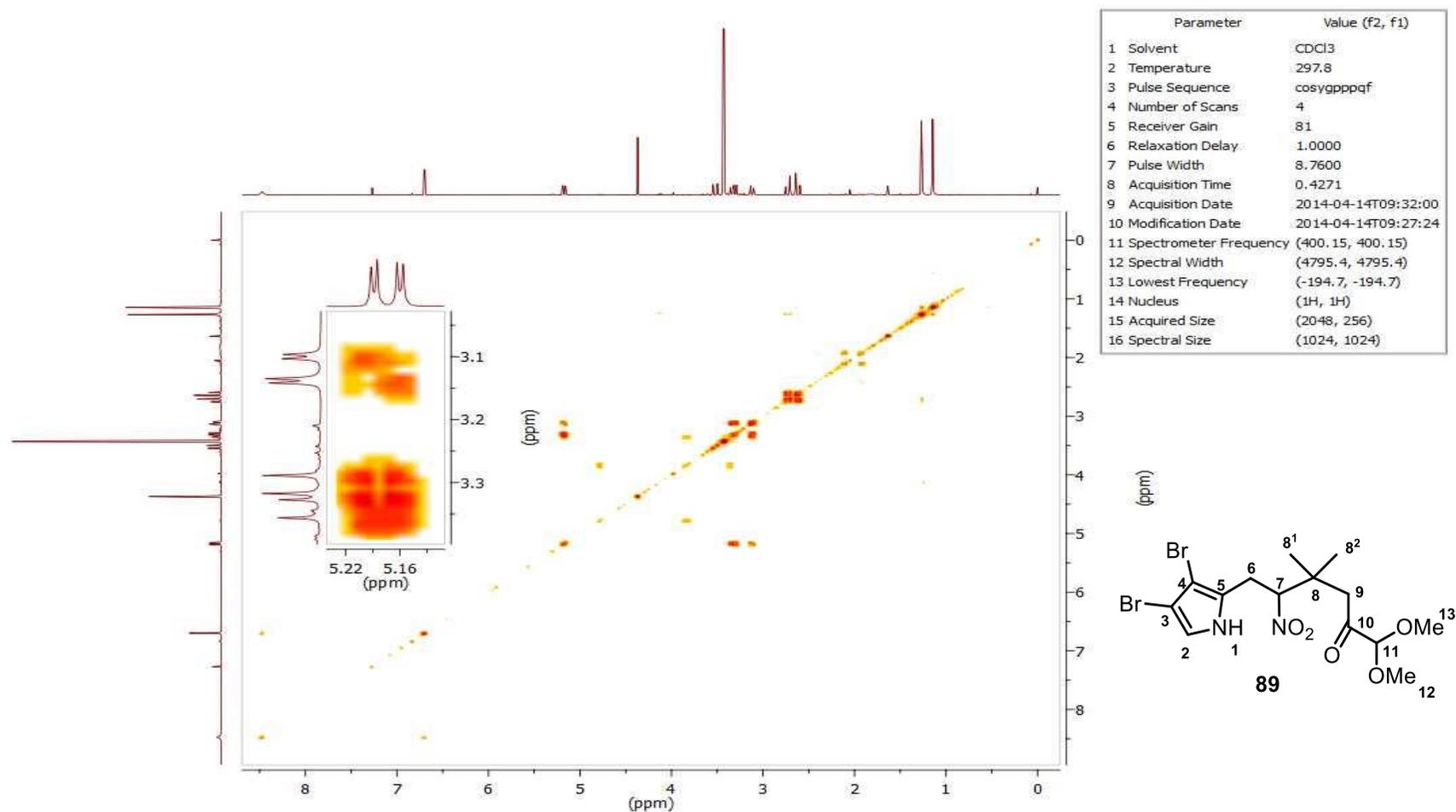


FIGURA 92: Espectro de *g*COSY do composto **89**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

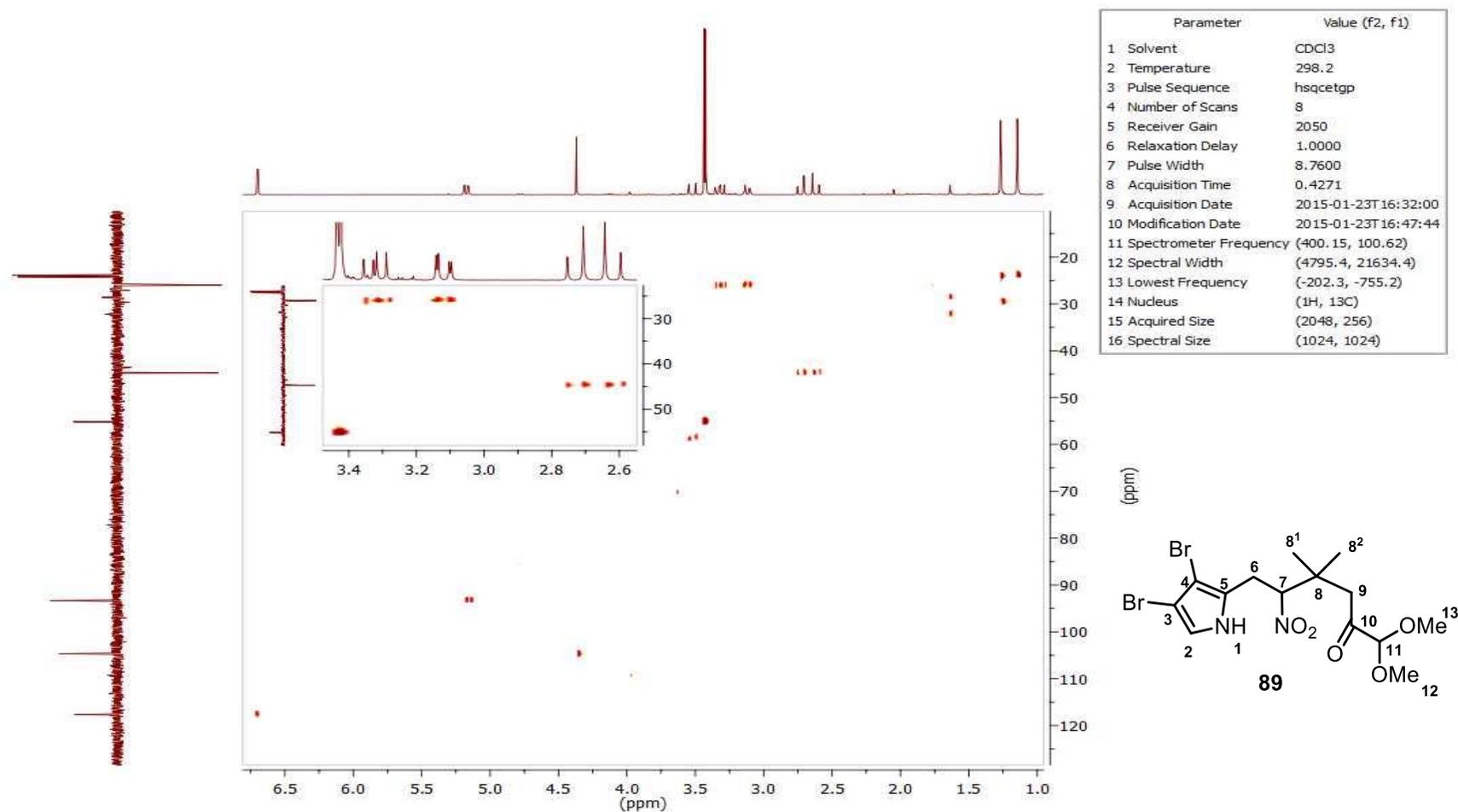


FIGURA 93: Espectro de gHSQC do composto **89**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

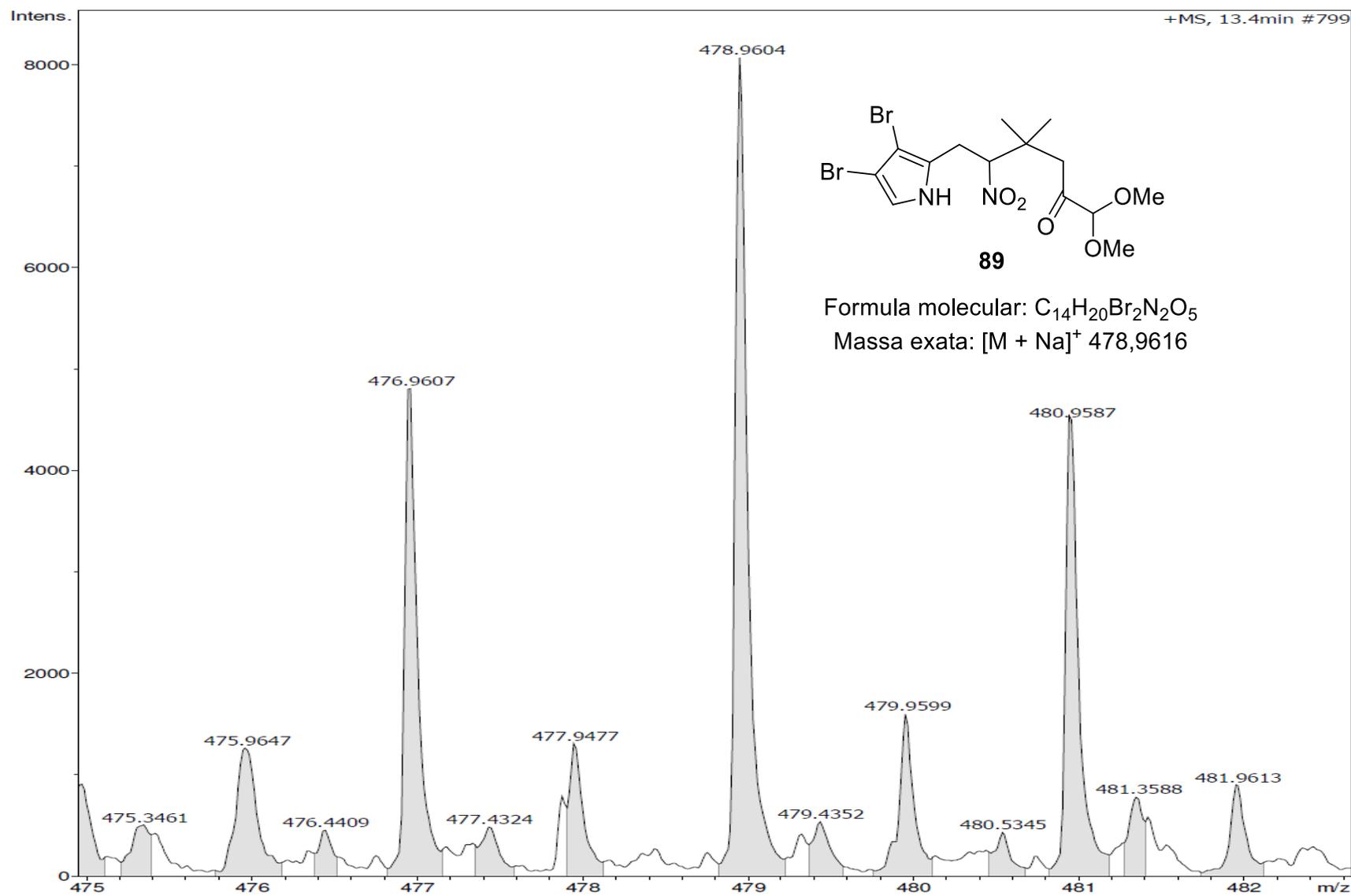


FIGURA 94: Espectro de massa de alta resolução do composto **89**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.15 – Composto 90

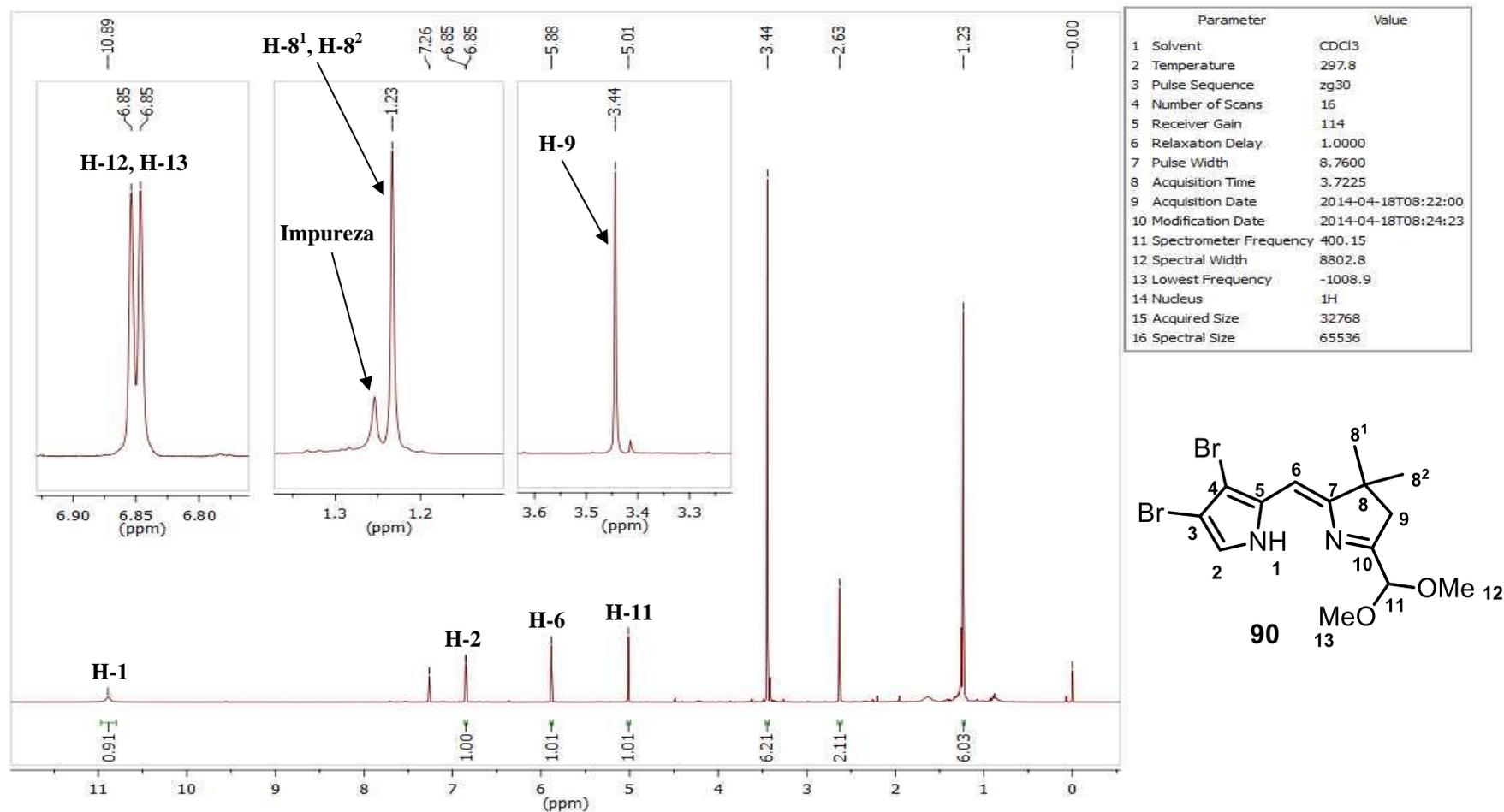


FIGURA 95: Espectro de RMN de ¹H do composto 90.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

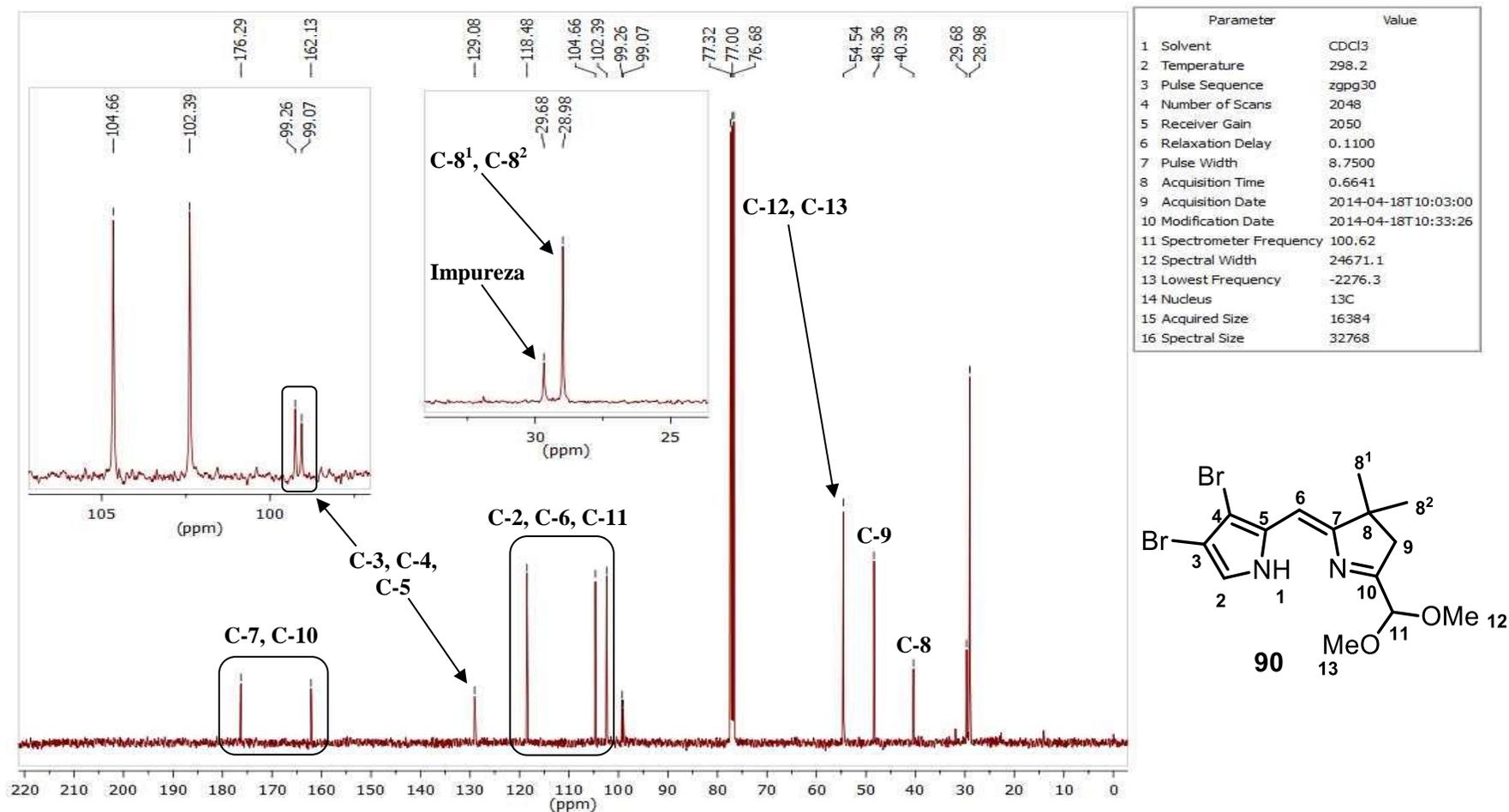


FIGURA 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **90**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

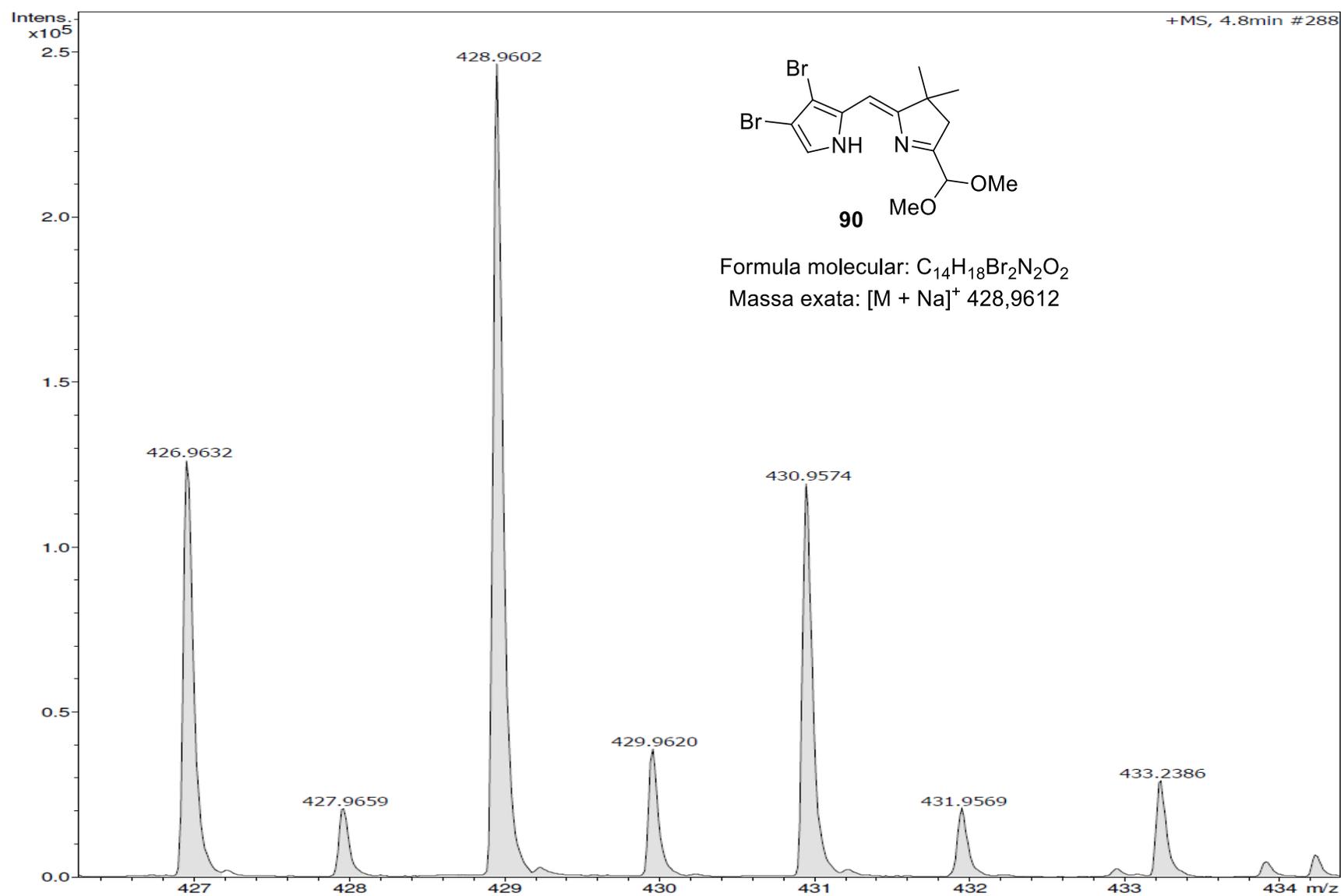


FIGURA 97: Espectro de massa de alta resolução do composto **90**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.16 – Composto 91

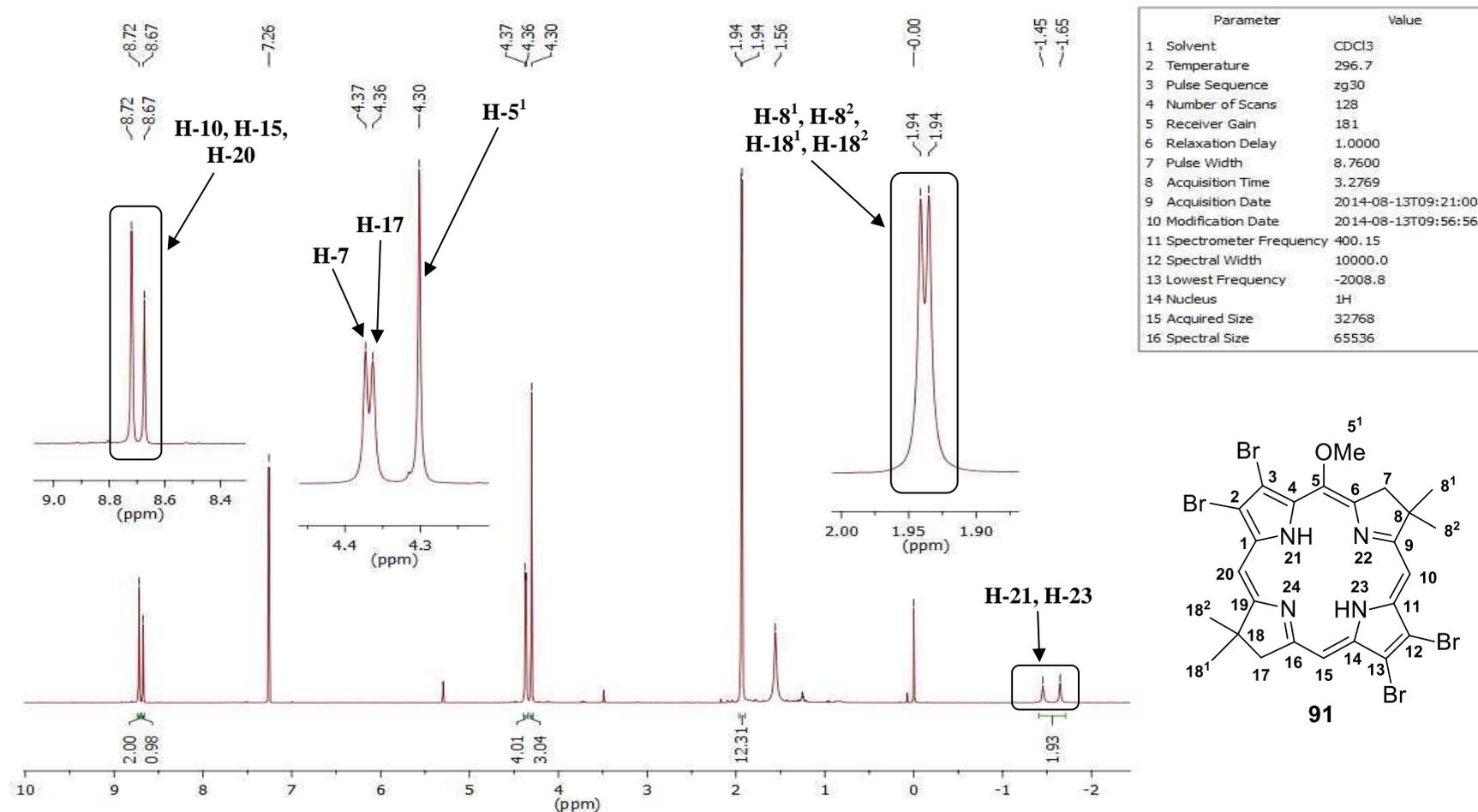


FIGURA 98: Espectro de RMN de ¹H do composto 91.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

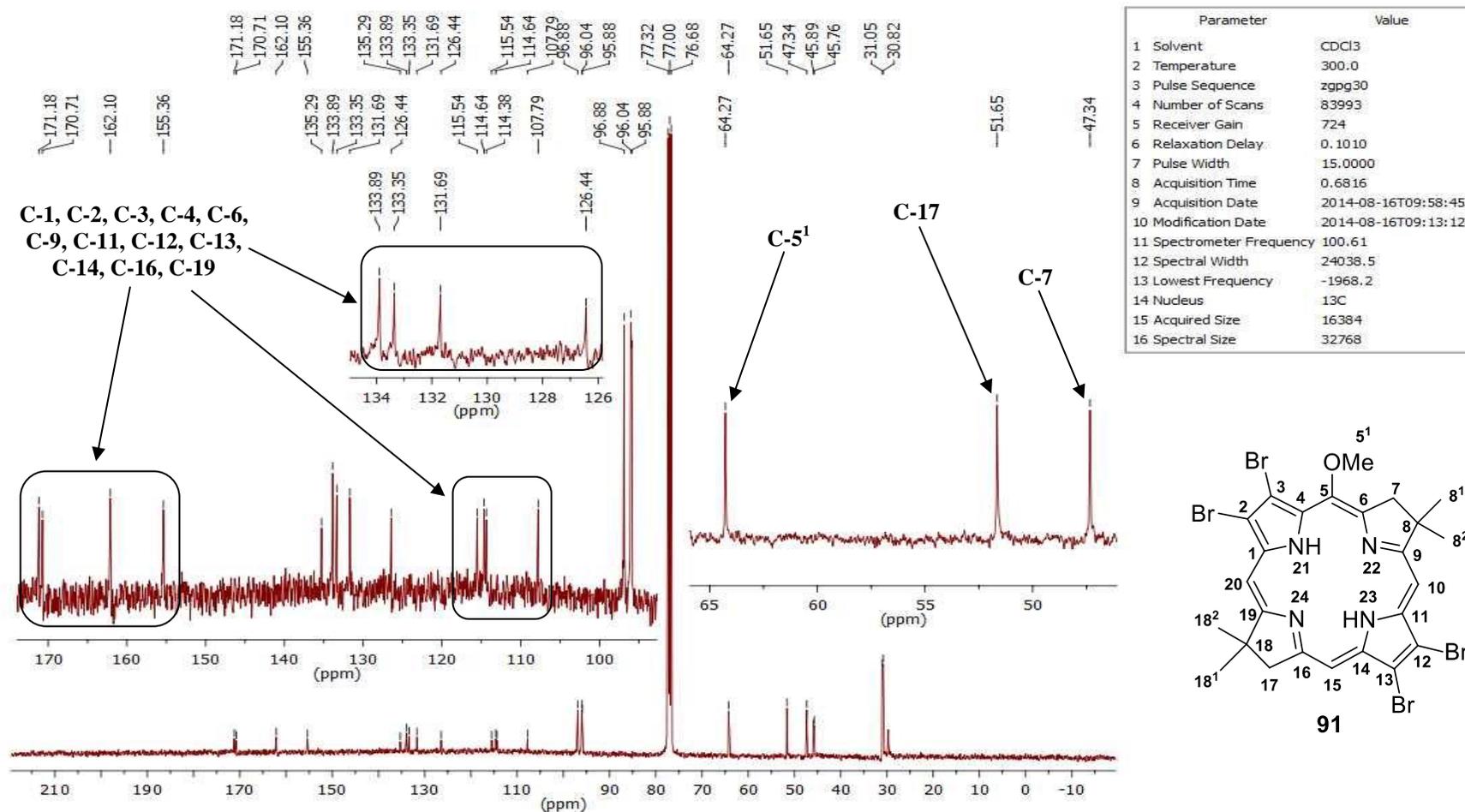


FIGURA 99: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **91** com as expansões (a).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

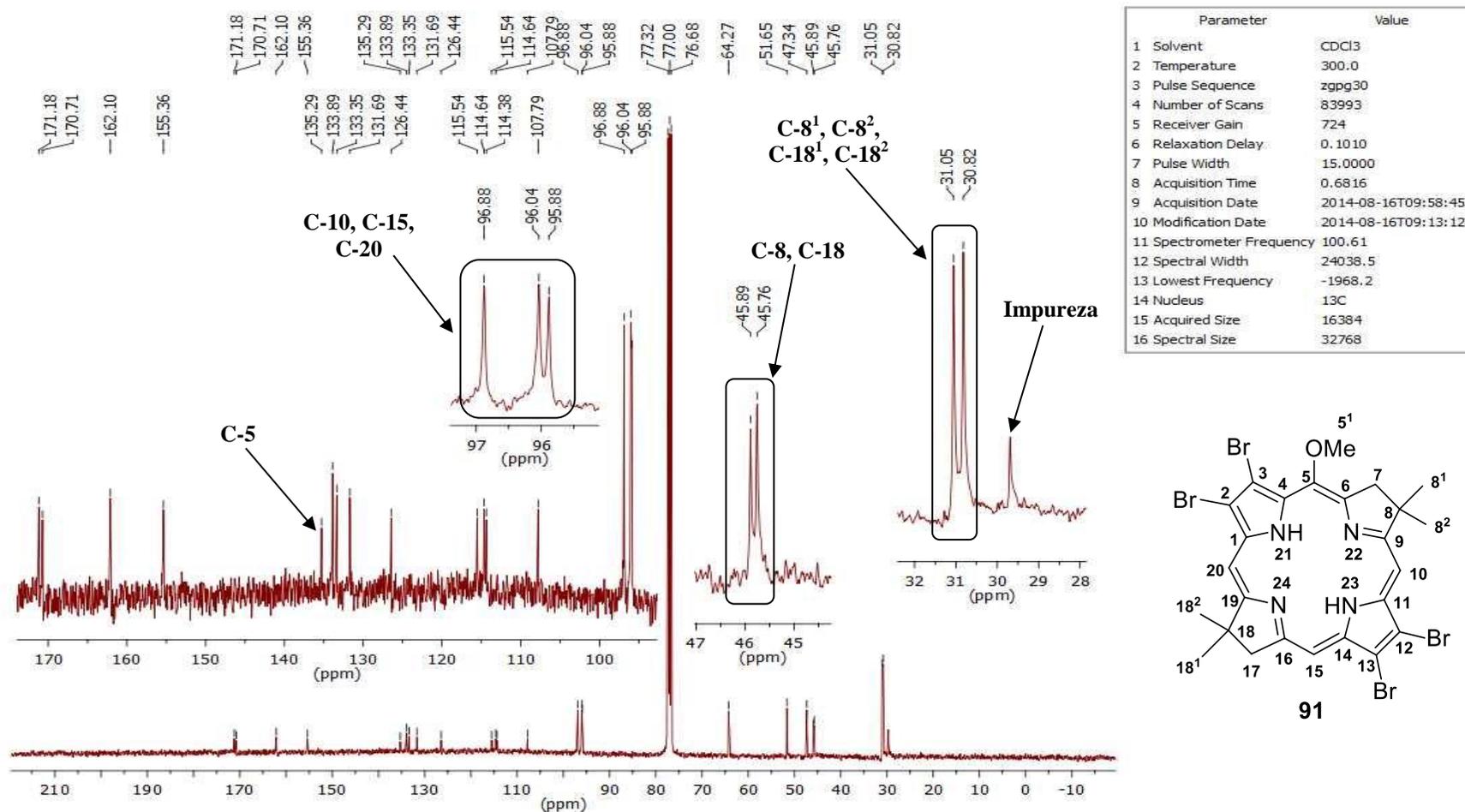


FIGURA 100: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **91** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

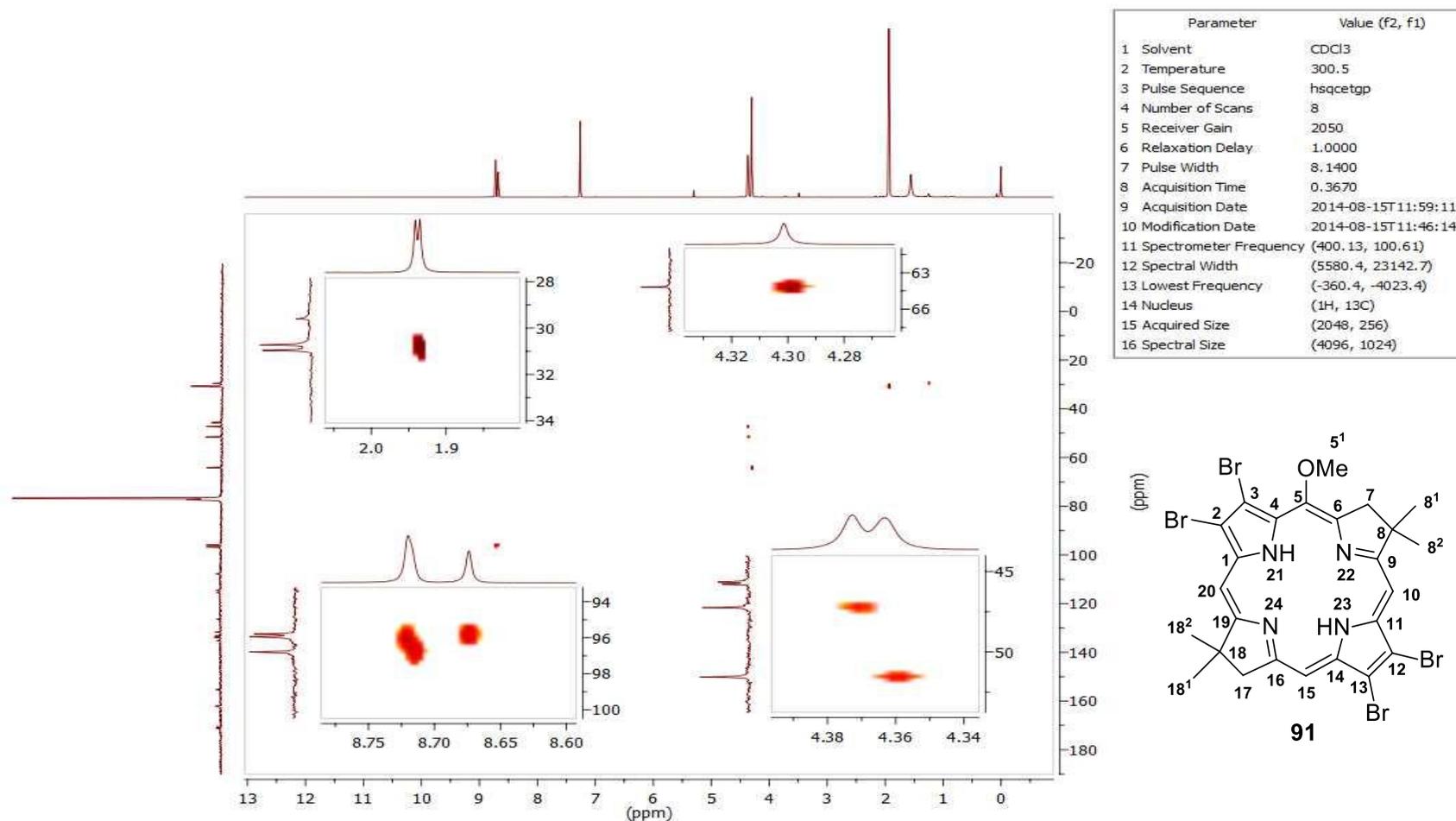


FIGURA 101: Espectro de gHSQC do composto **91**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

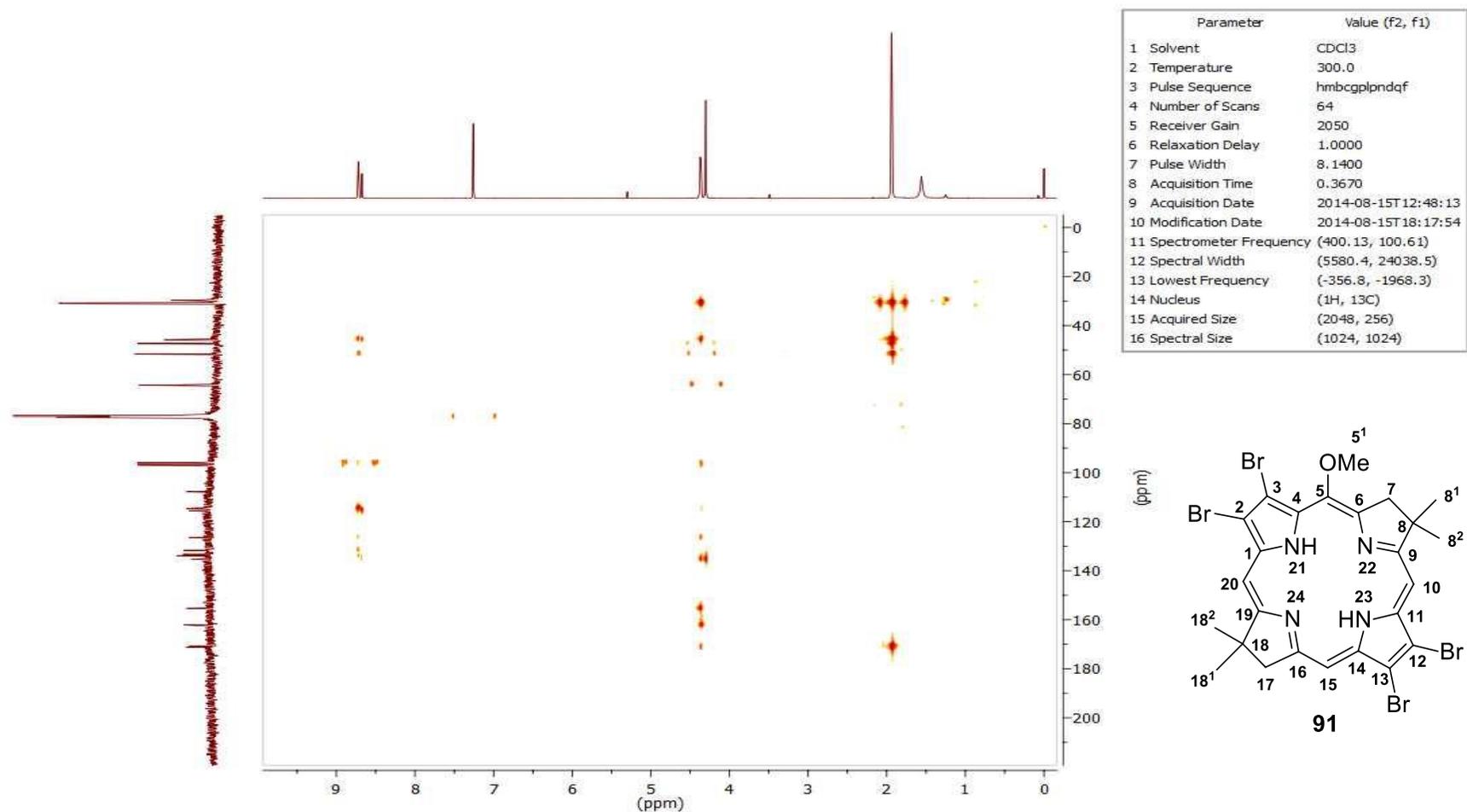


FIGURA 102: Espectro de gHMBC do composto **91**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

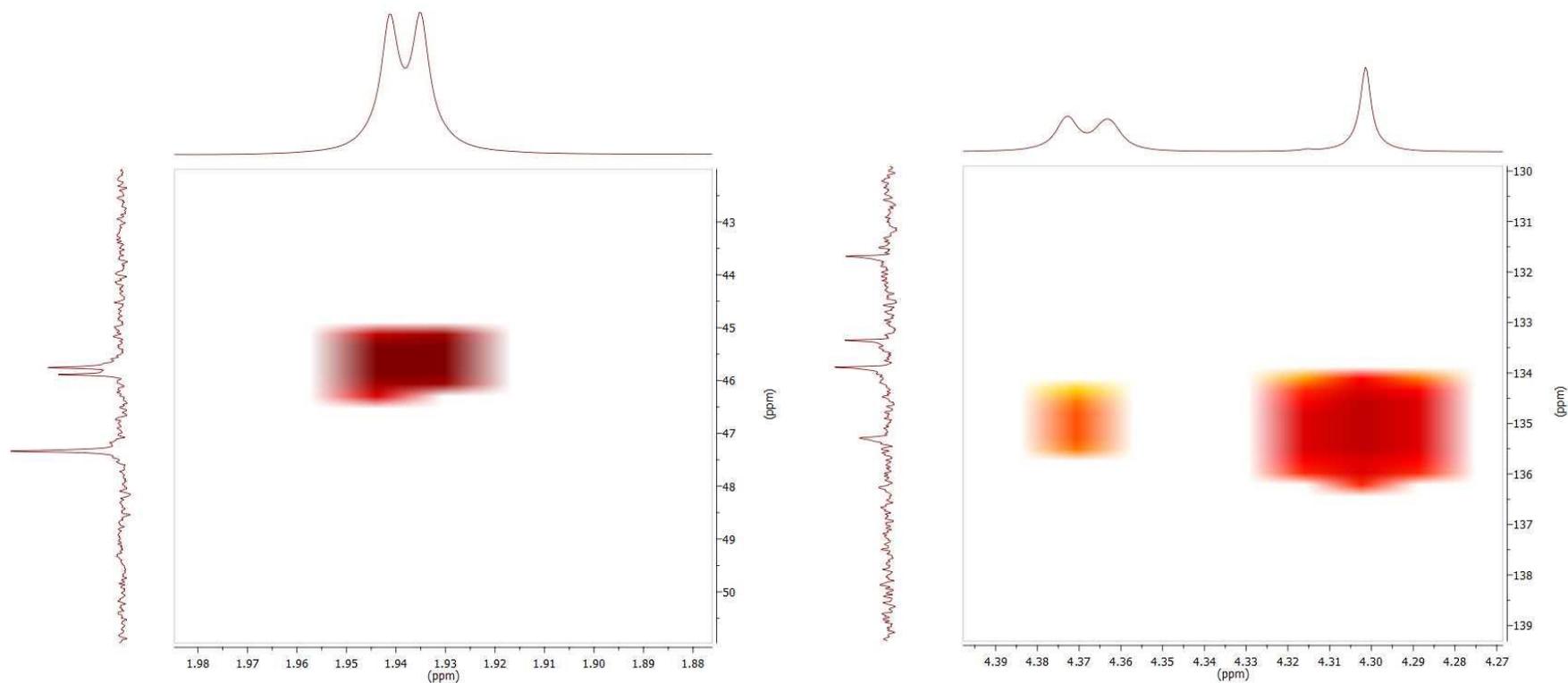


FIGURA 103: Expansões do espectro de gHMBC do composto **91**.

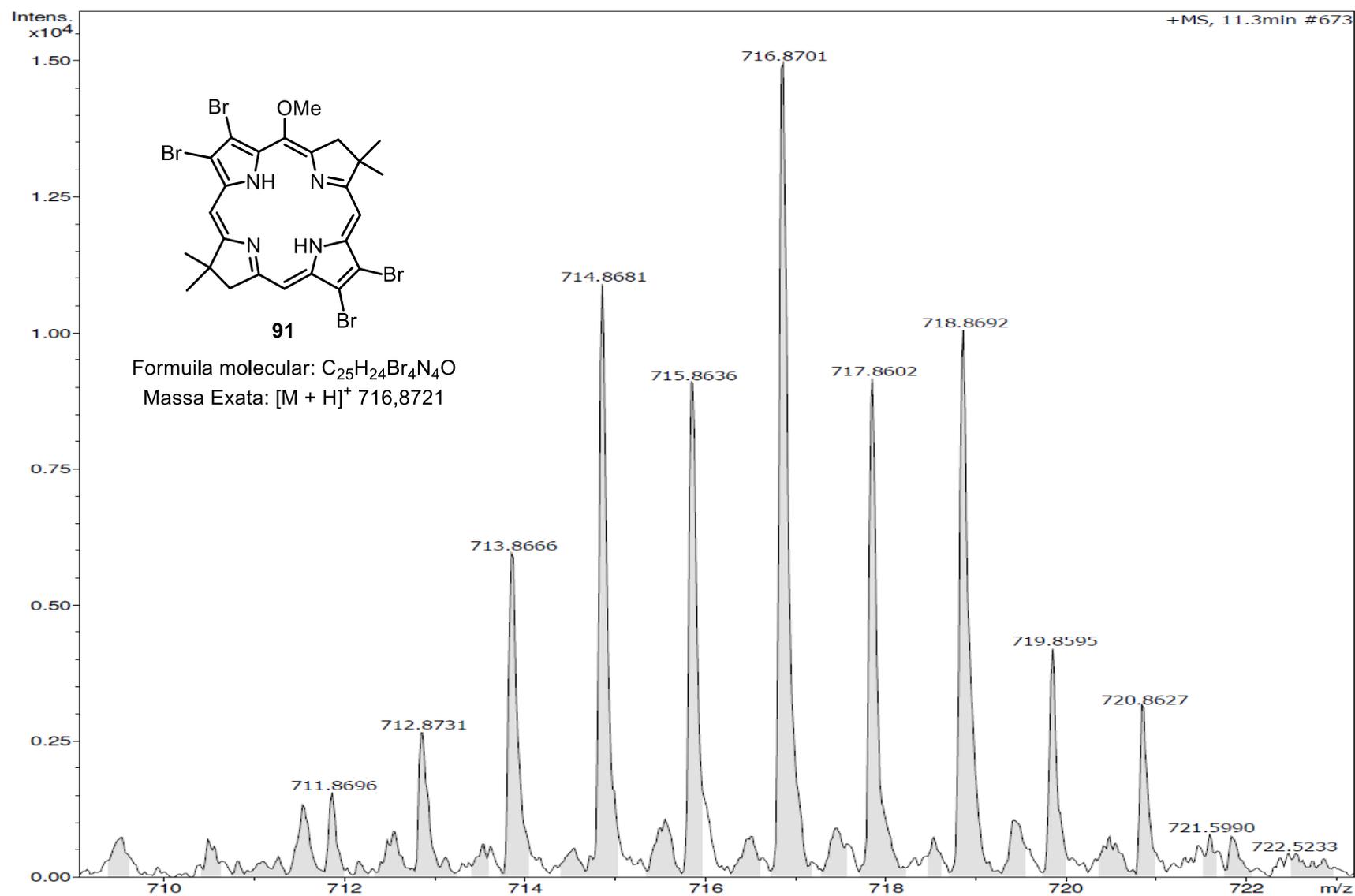


FIGURA 104: Espectro de massa de alta resolução do composto **91**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.17 – Composto 95

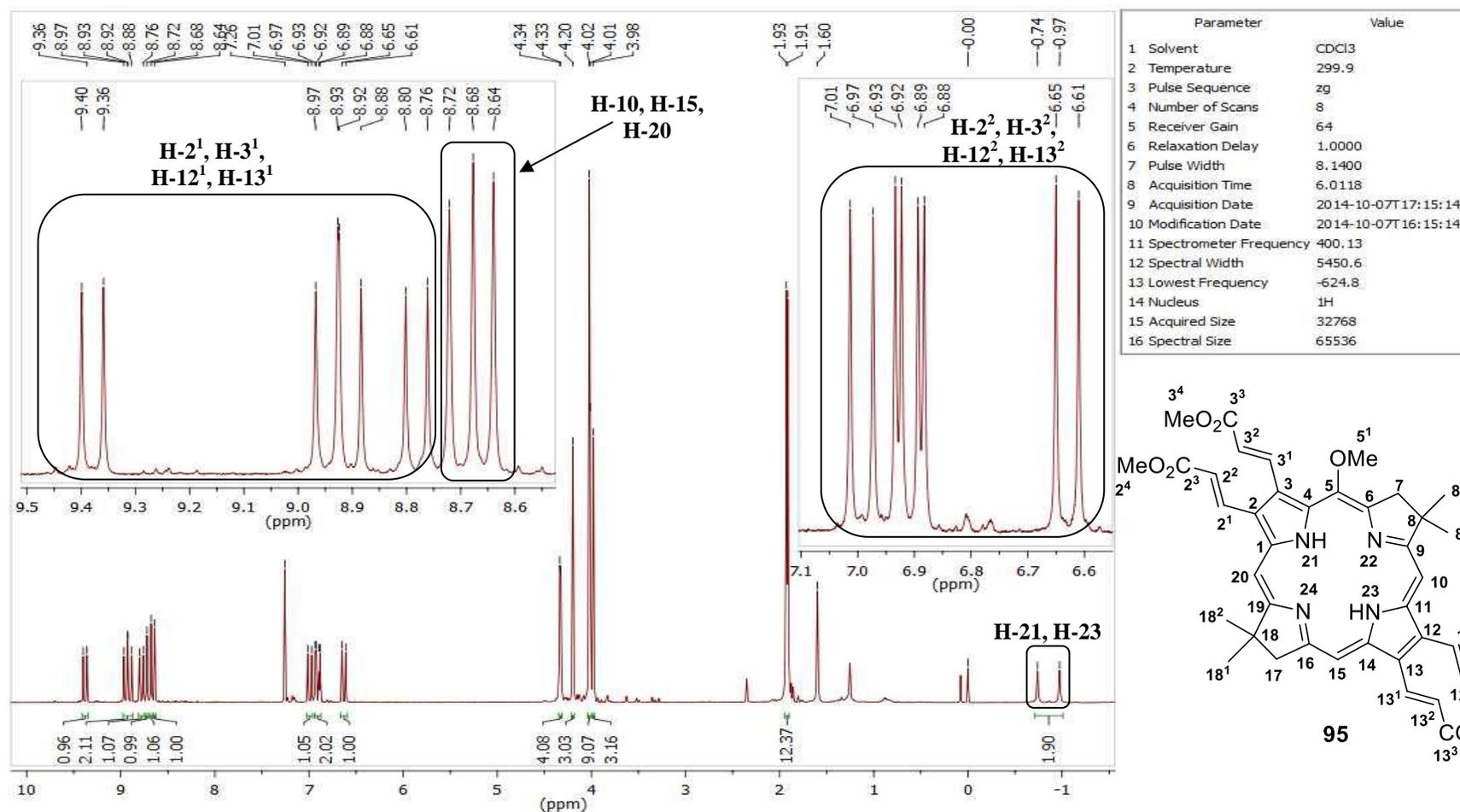


FIGURA 105: Espectro de RMN de ¹H do composto 95 com as expansões (a).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

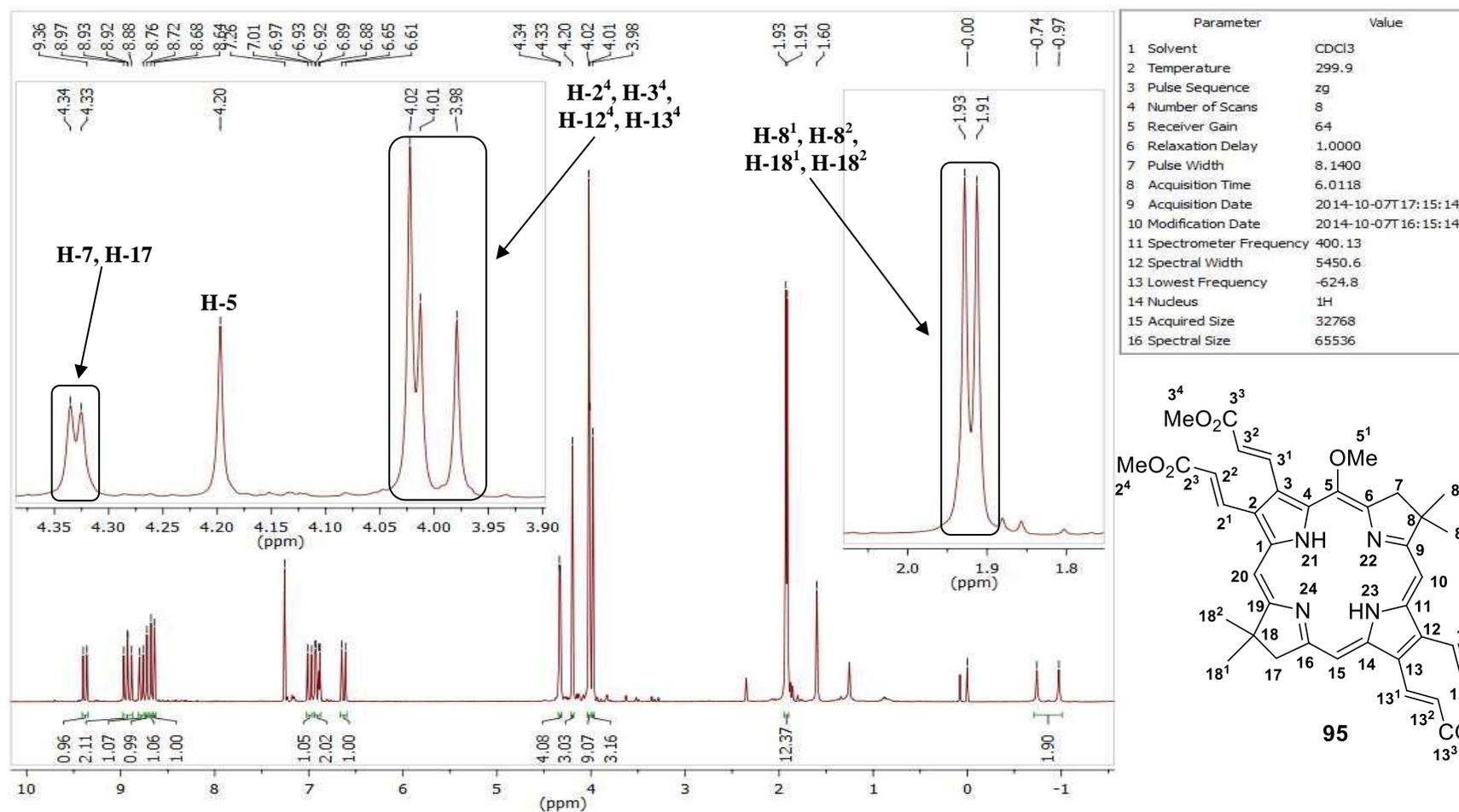


FIGURA 106: Espectro de RMN de ¹H do composto **95** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

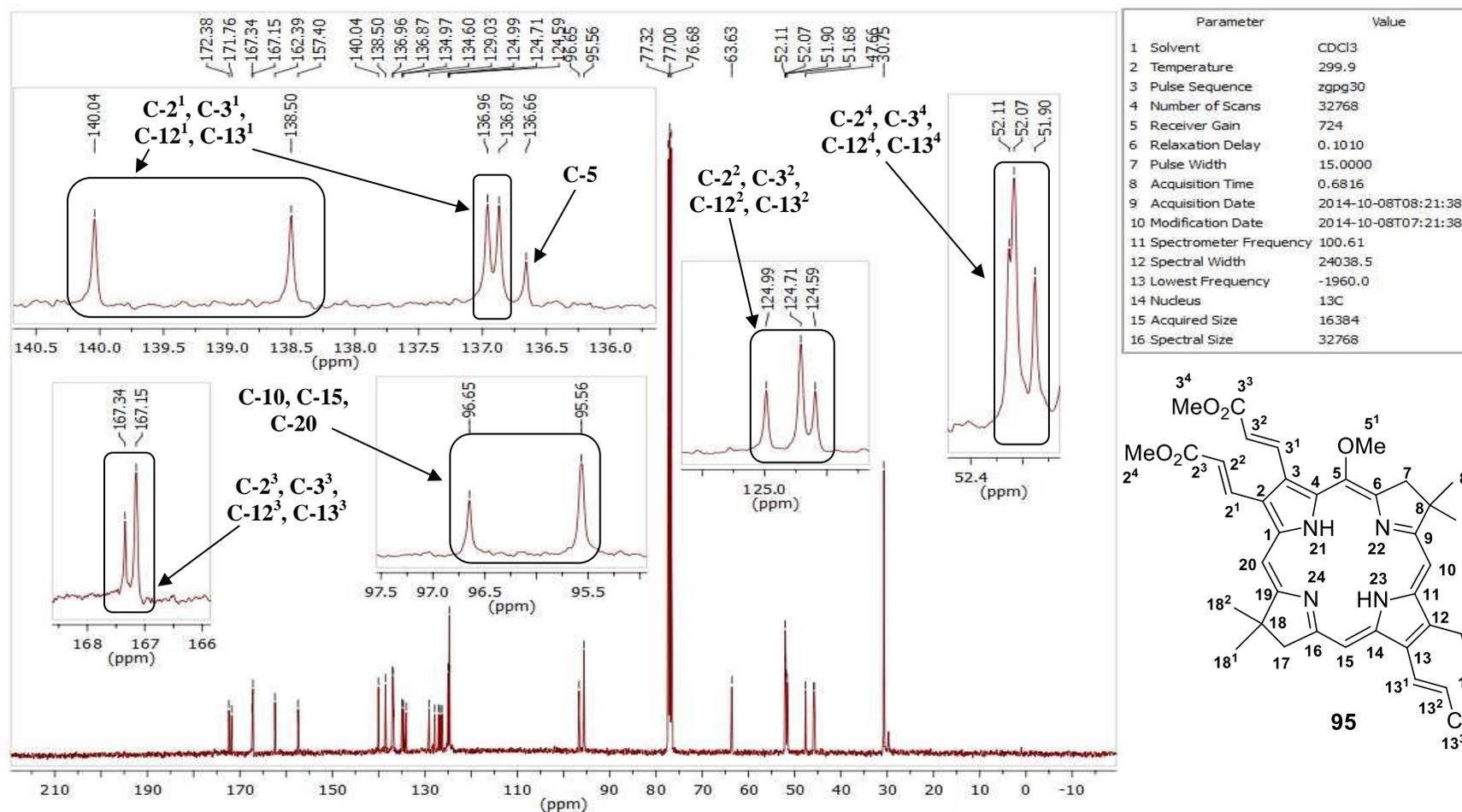


FIGURA 108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **95** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

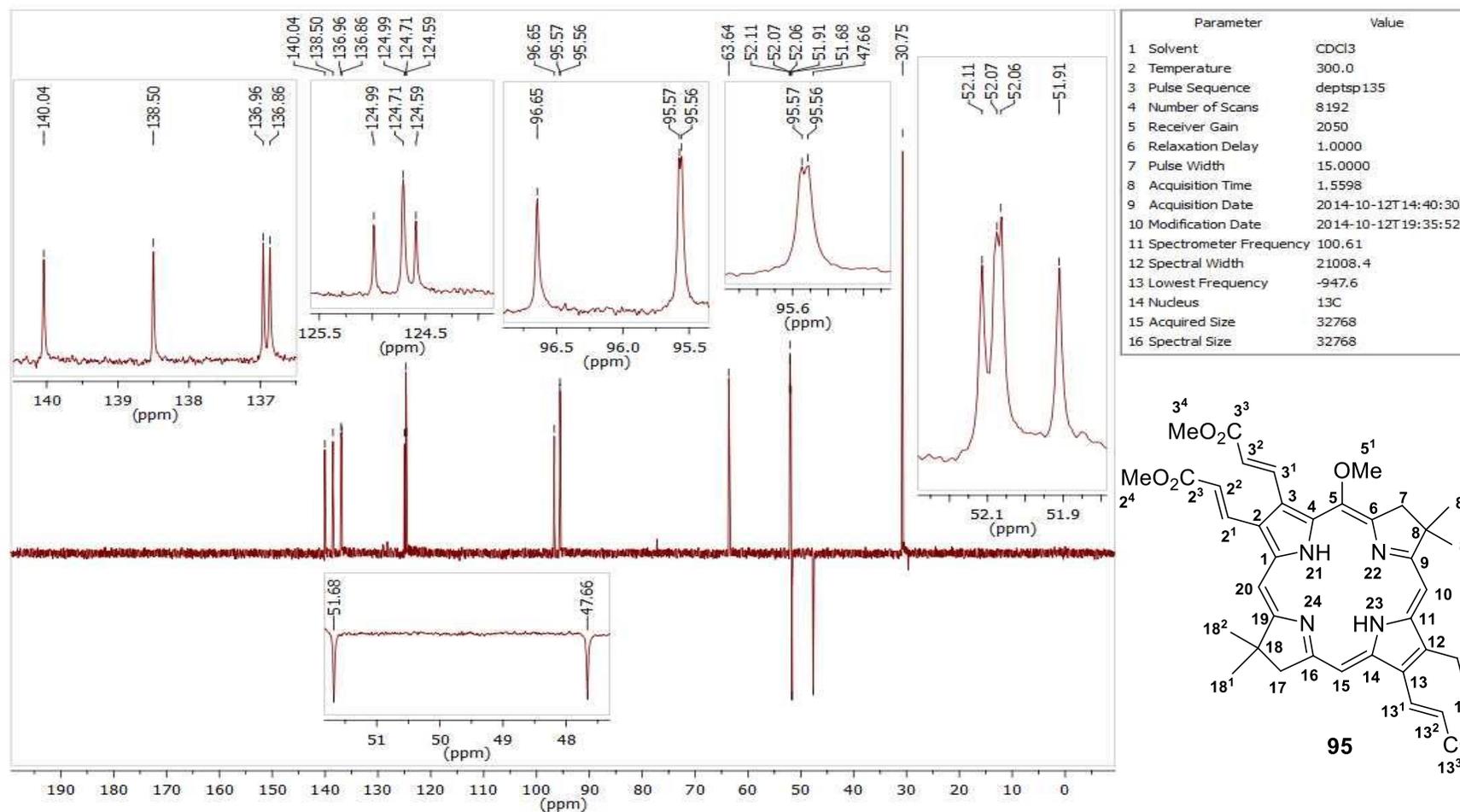


FIGURA 109: Espectro de DEPT-135 do composto 95.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

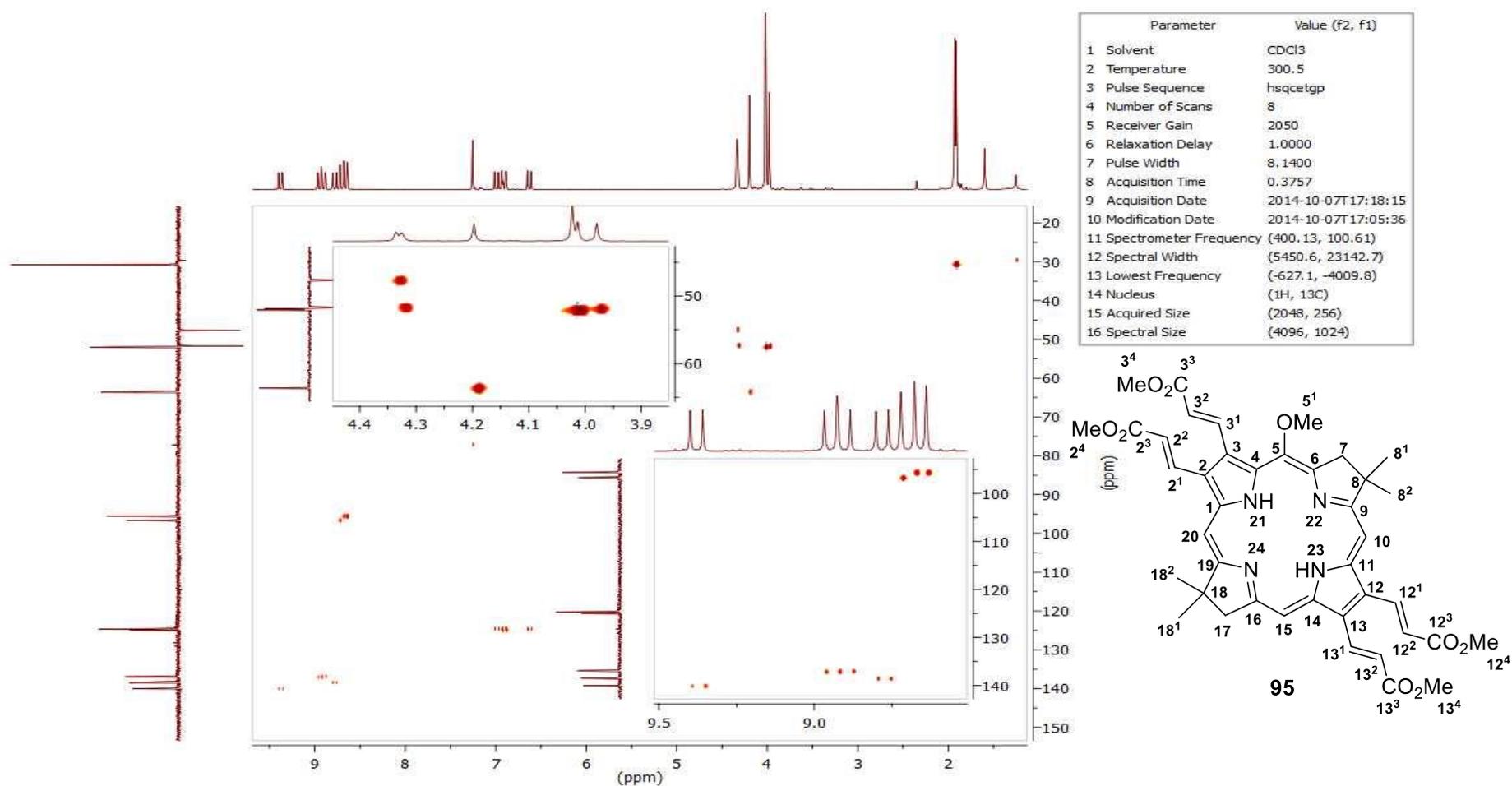


FIGURA 110: Espectro de gHSQC do composto **95**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

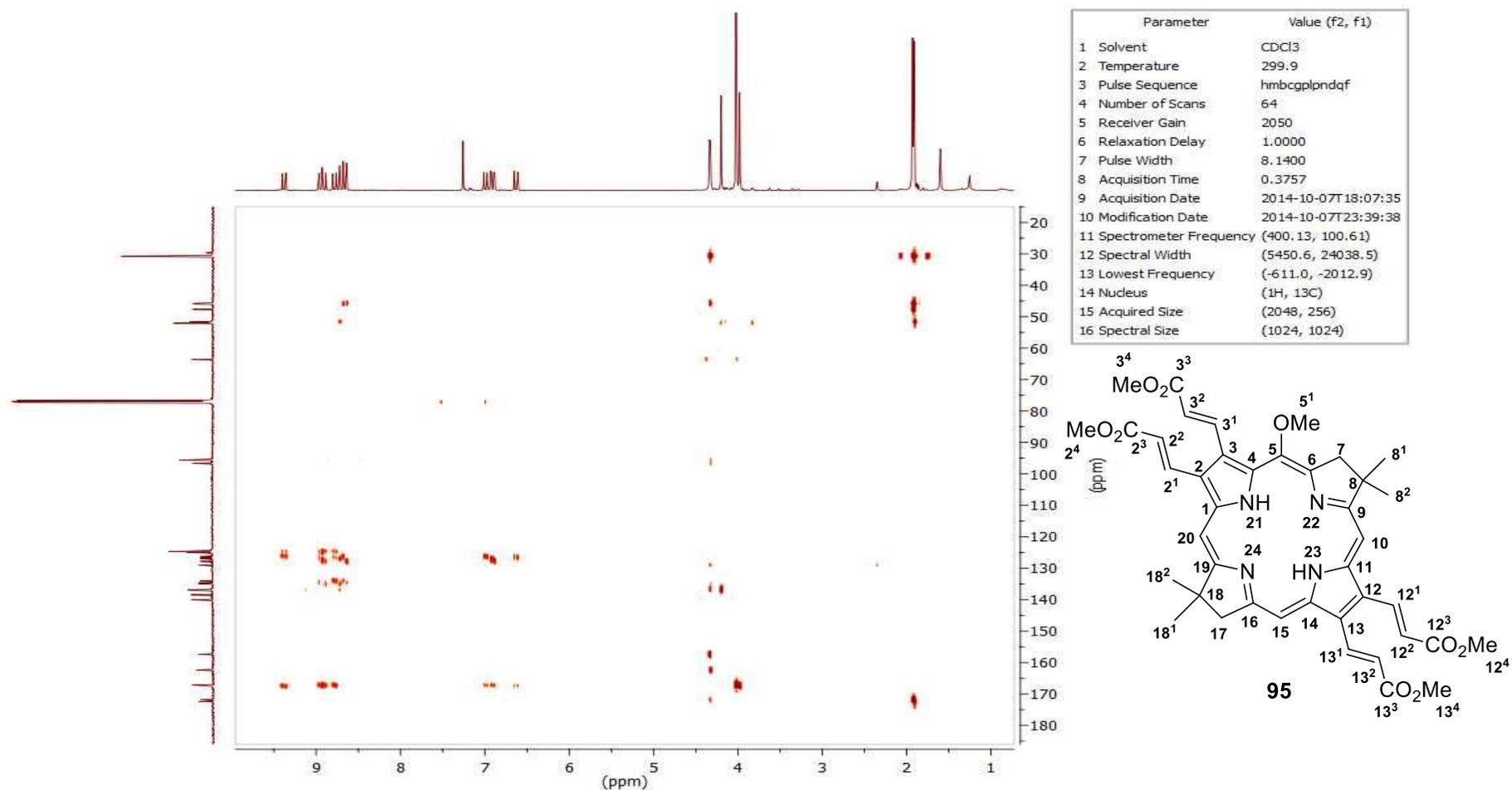


FIGURA 111: Espectro de *g*HMBC do composto **95**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

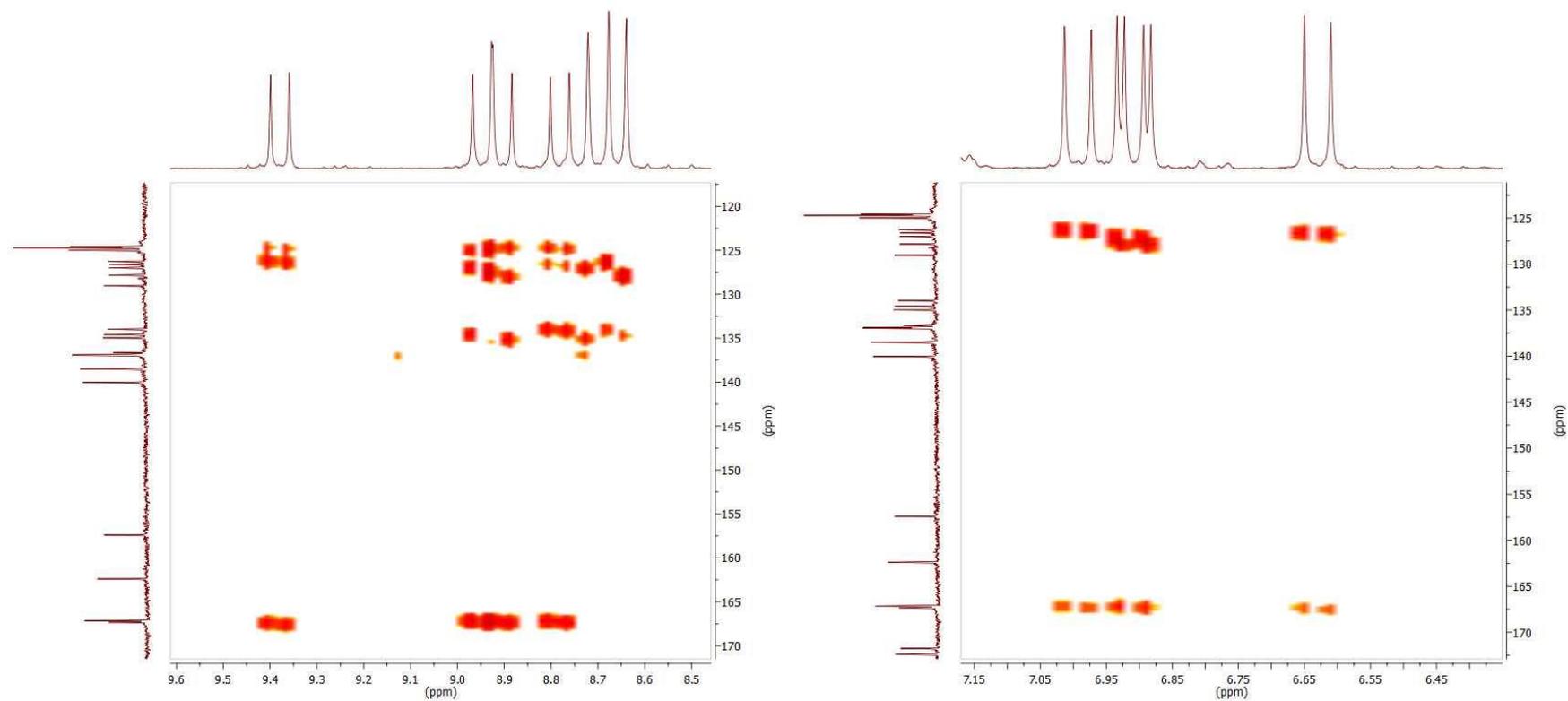


FIGURA 112: Expansões do espectro de gHMBC do composto **95**.

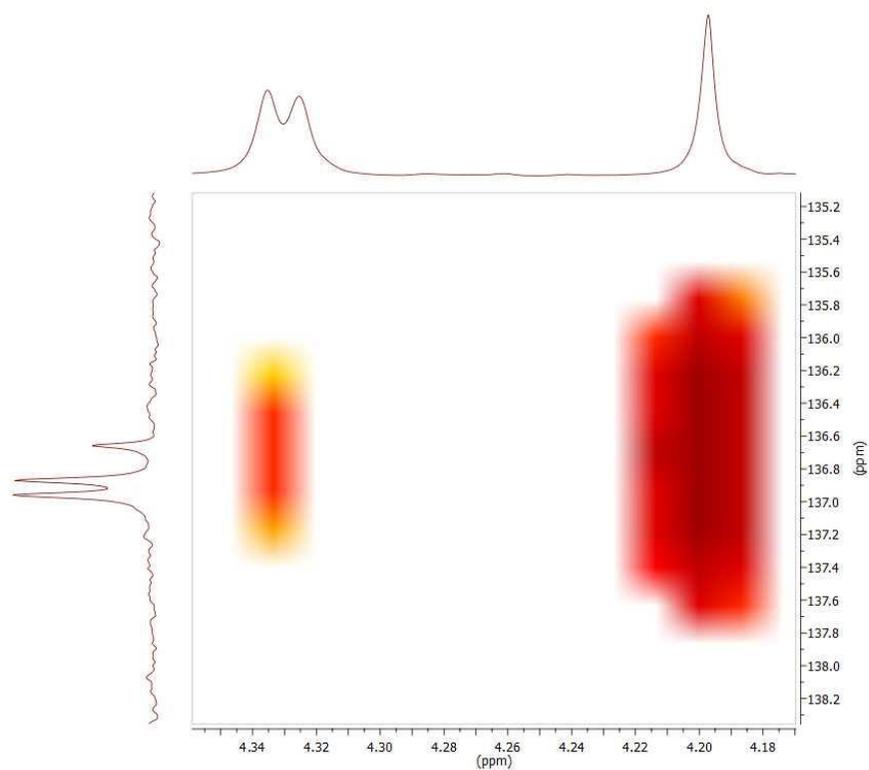


FIGURA 113: Expansão do espectro de gHMBC do composto **95**.

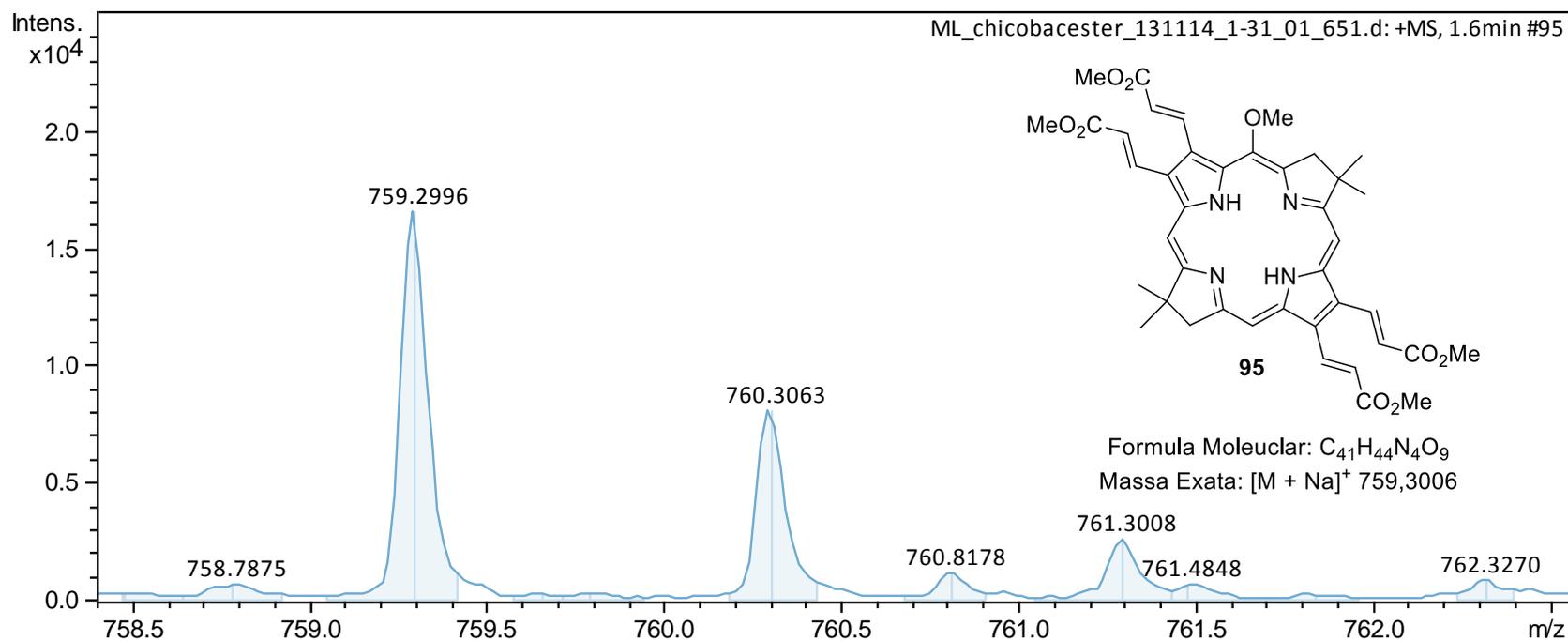


FIGURA 114: Espectro de massa de alta resolução do composto **95**.

8.18 – Composto 171

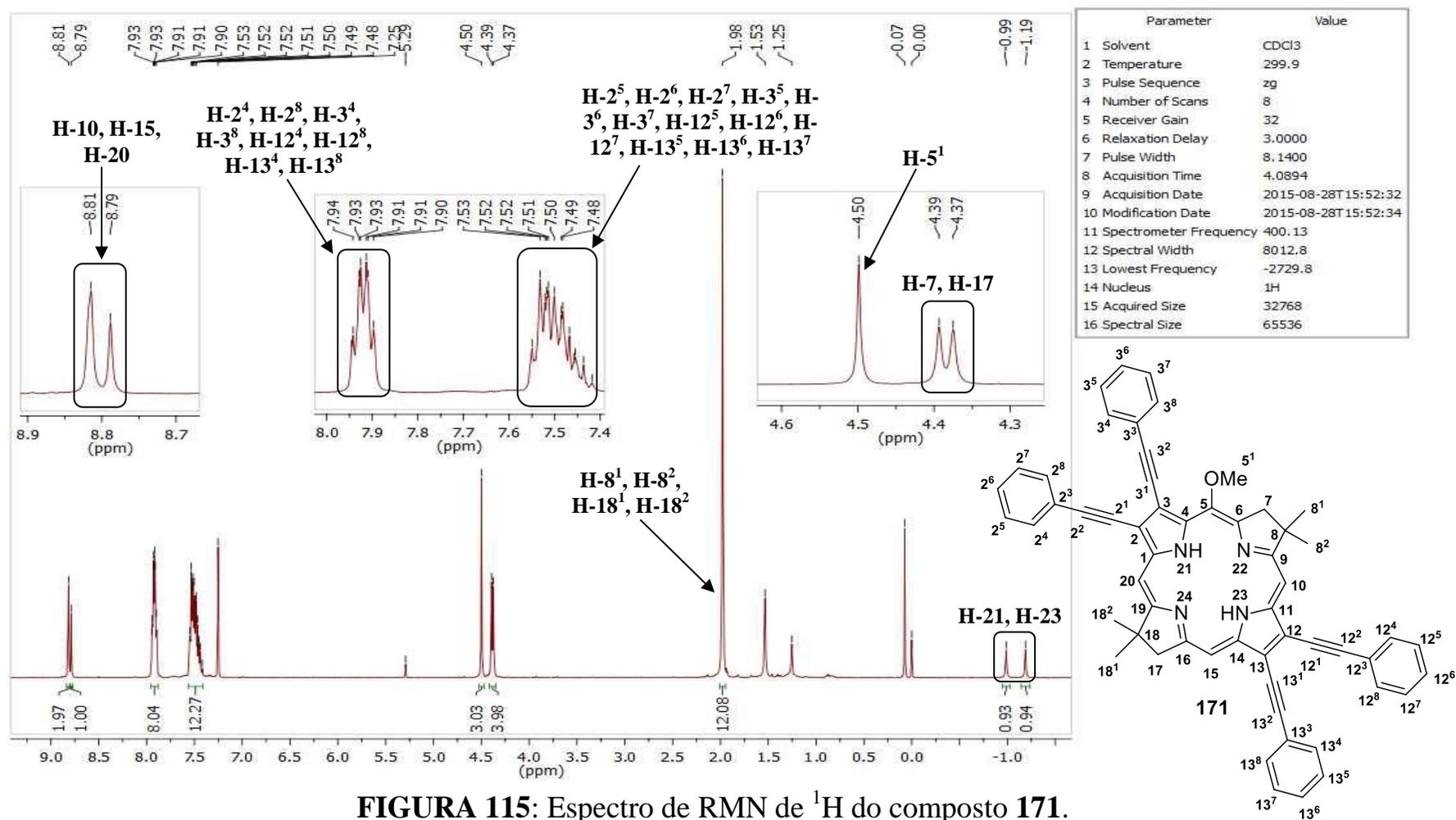


FIGURA 115: Espectro de RMN de ¹H do composto 171.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

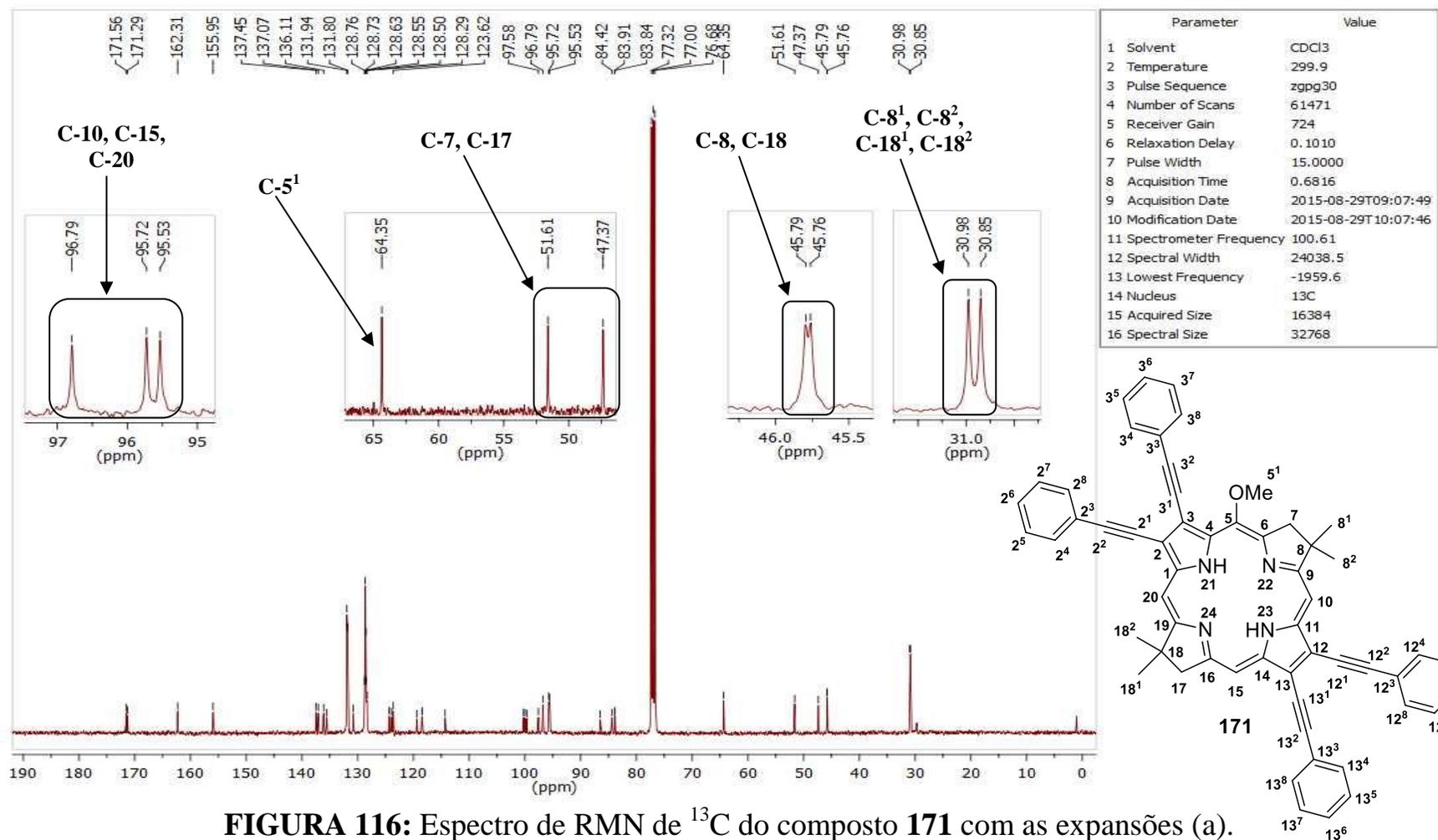


FIGURA 116: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 171 com as expansões (a).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

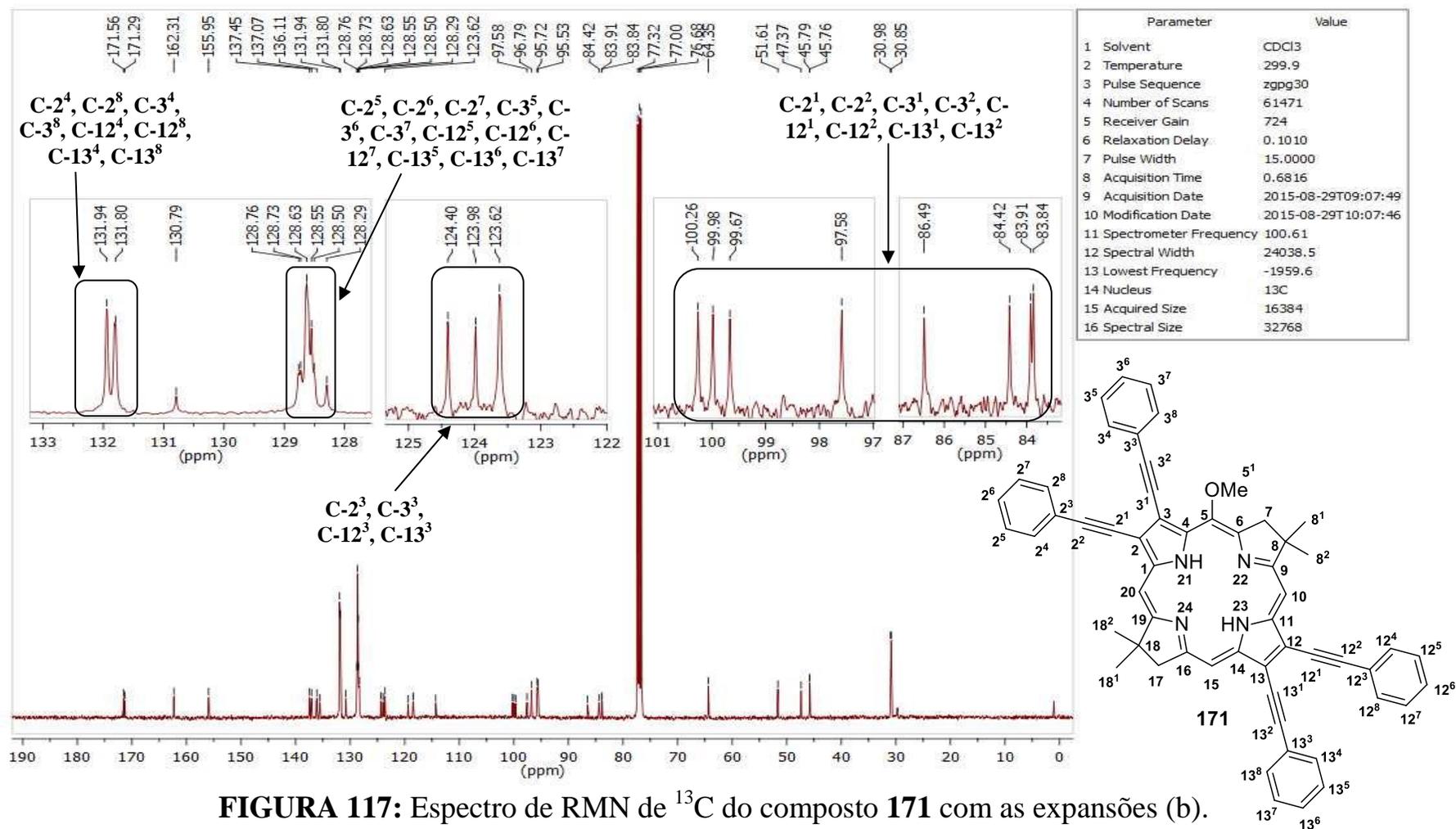


FIGURA 117: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **171** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

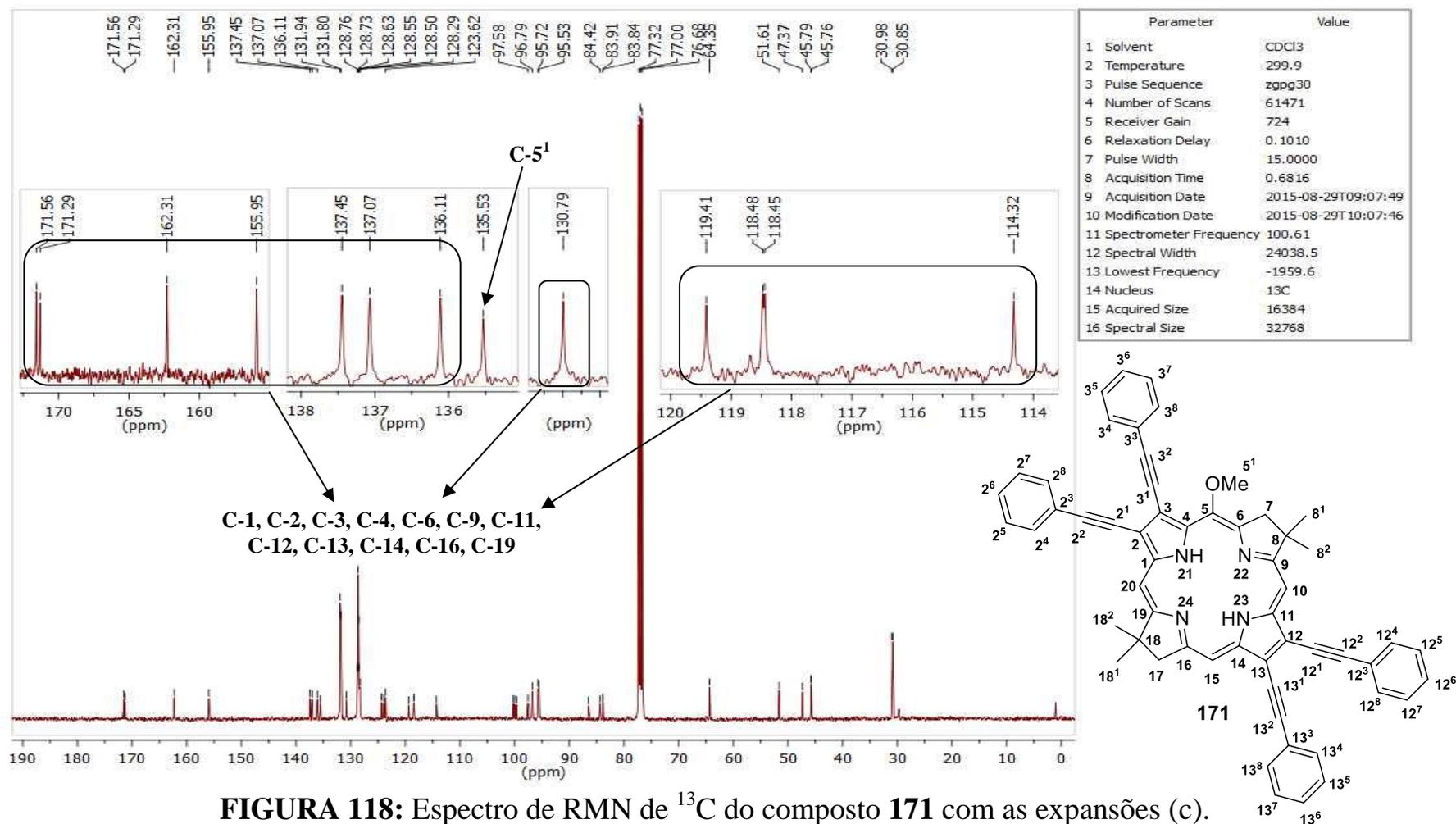


FIGURA 118: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **171** com as expansões (c).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

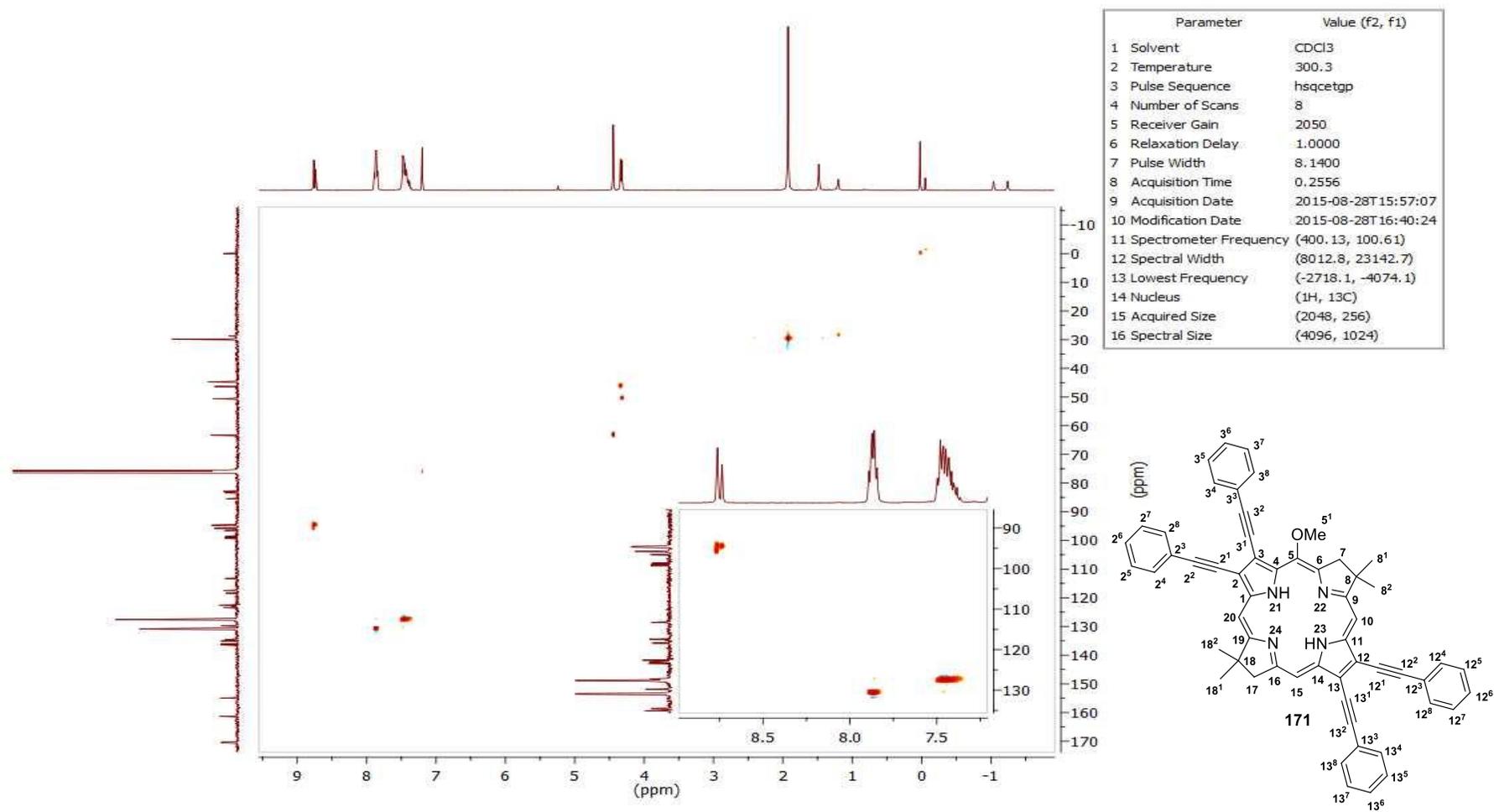


FIGURA 119: Espectro de gHSQC do composto **171**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

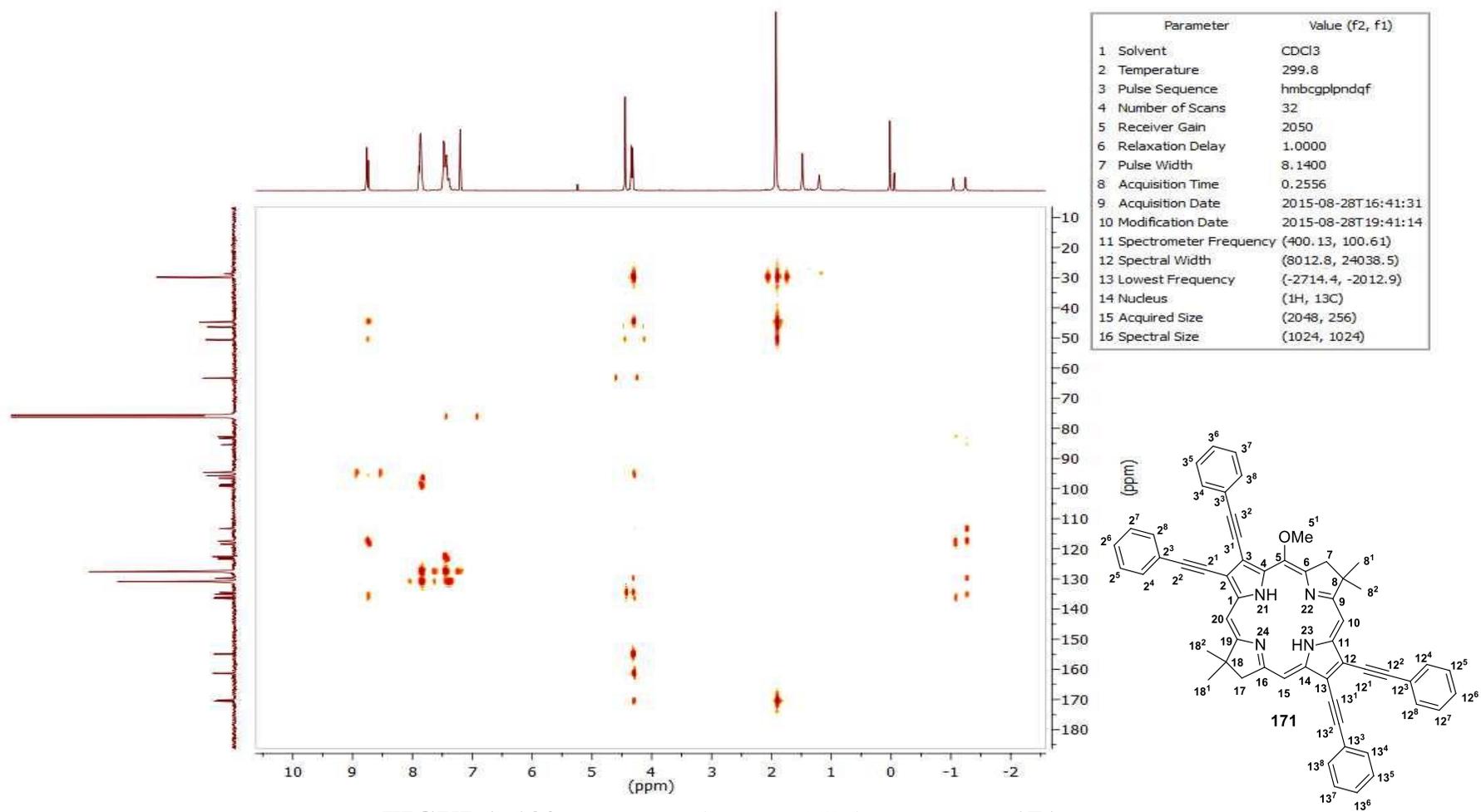


FIGURA 120: Espectro de gHMBC do composto 171.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

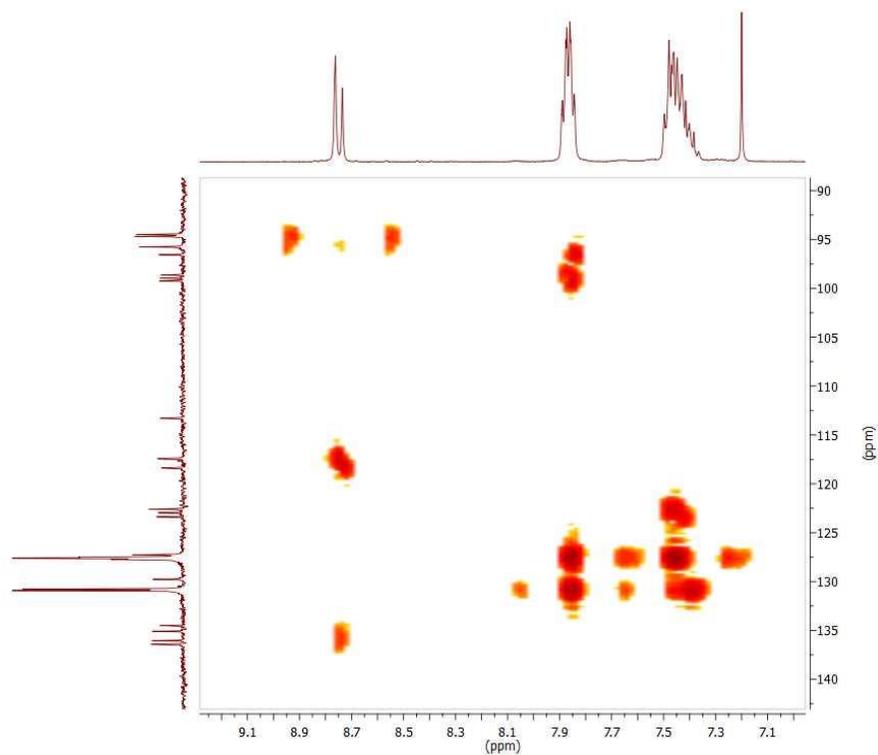


FIGURA 121: Expansão do espectro de gHMBC do composto **171**.

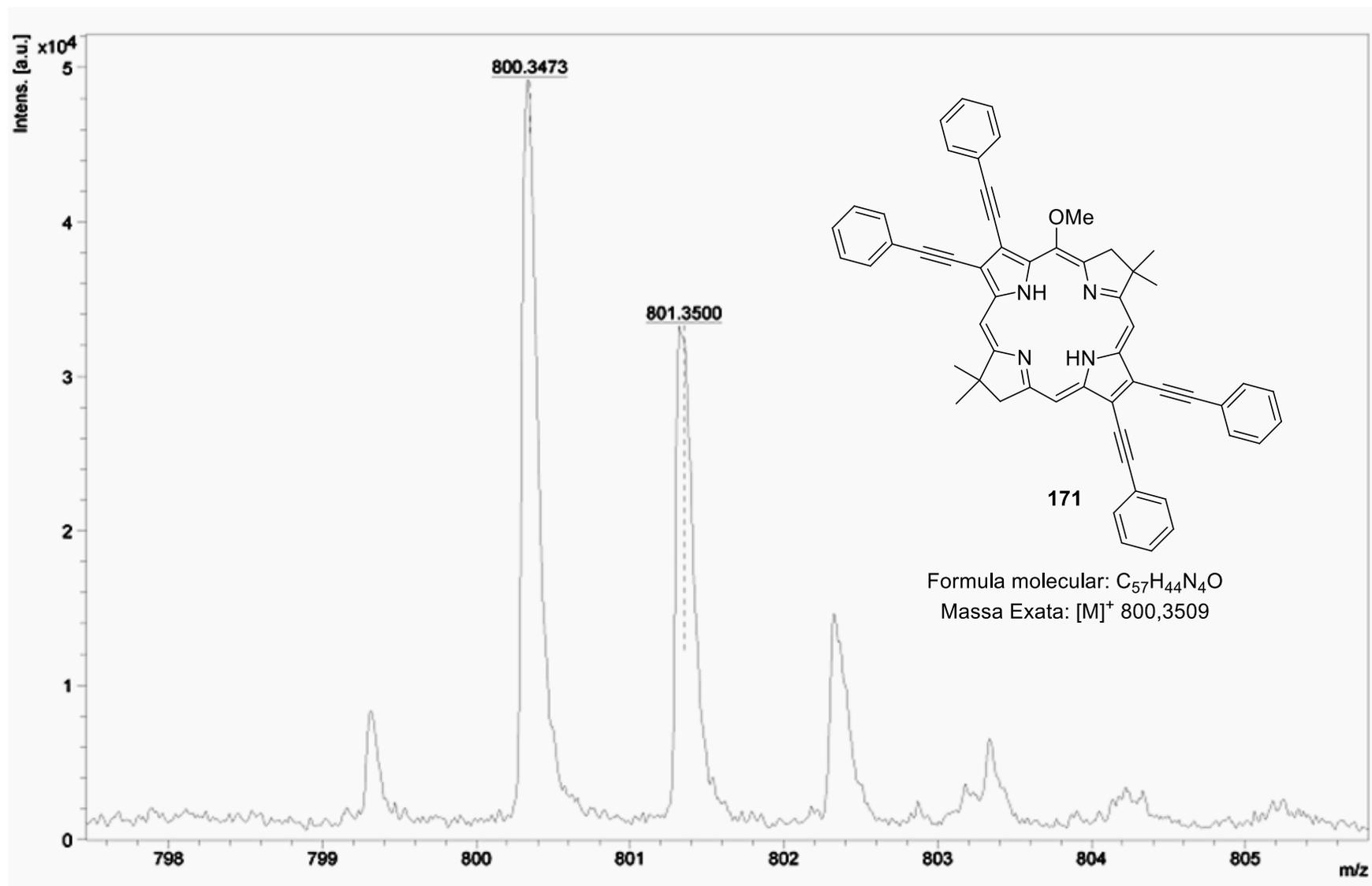


FIGURA 122: Espectro de massa de alta resolução do composto 171.

8.19 – Composto 176

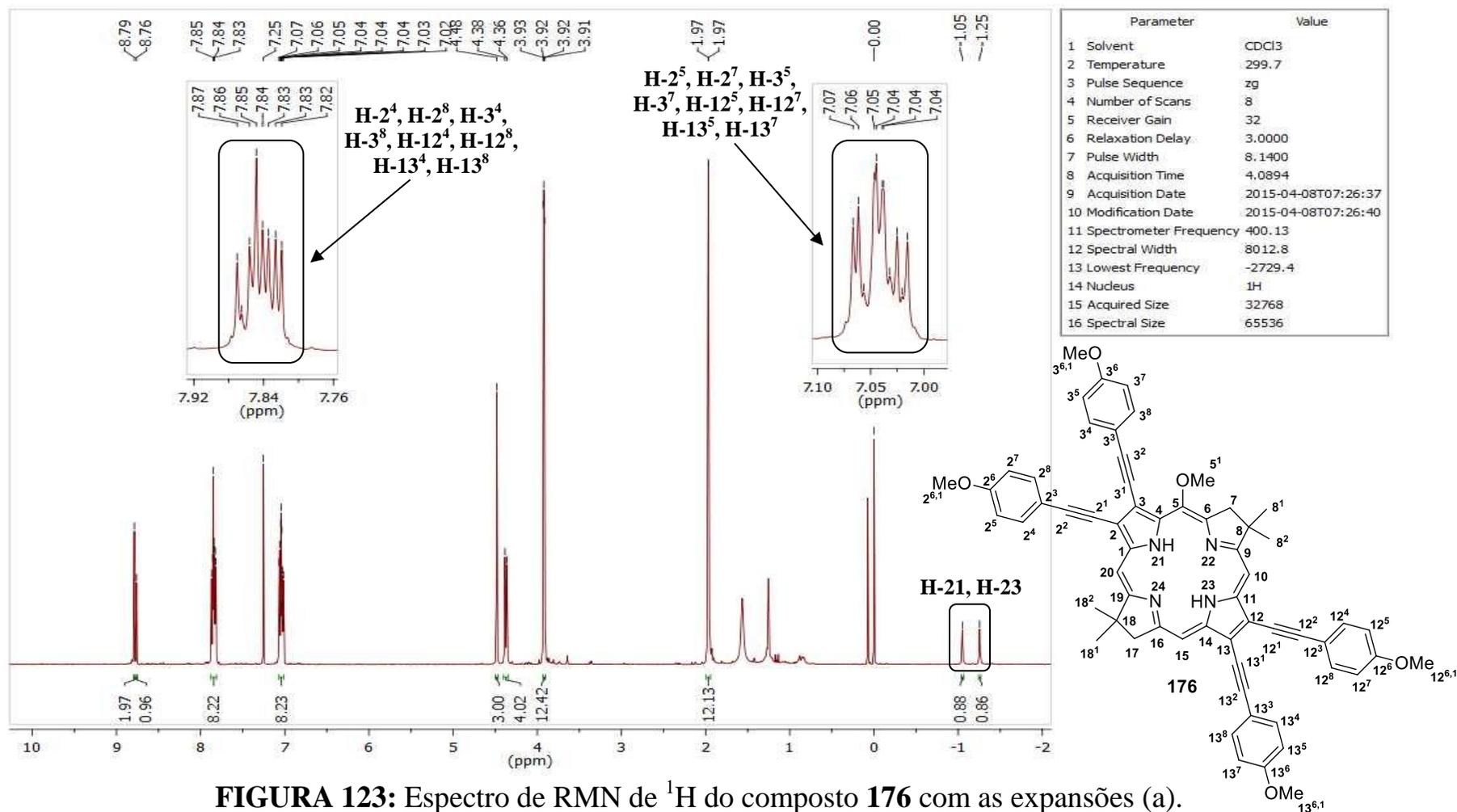


FIGURA 123: Espectro de RMN de ¹H do composto 176 com as expansões (a).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

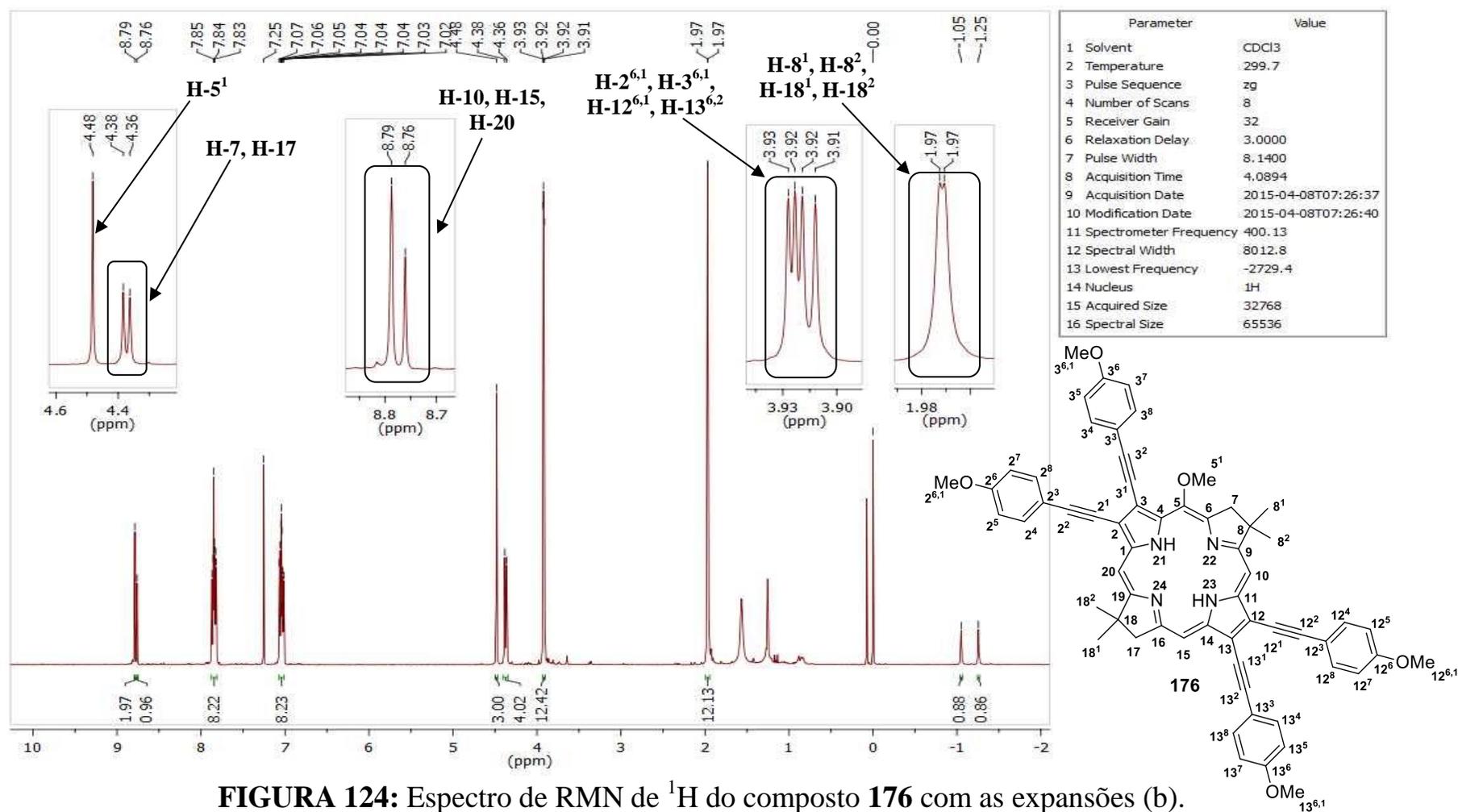


FIGURA 124: Espectro de RMN de ¹H do composto **176** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

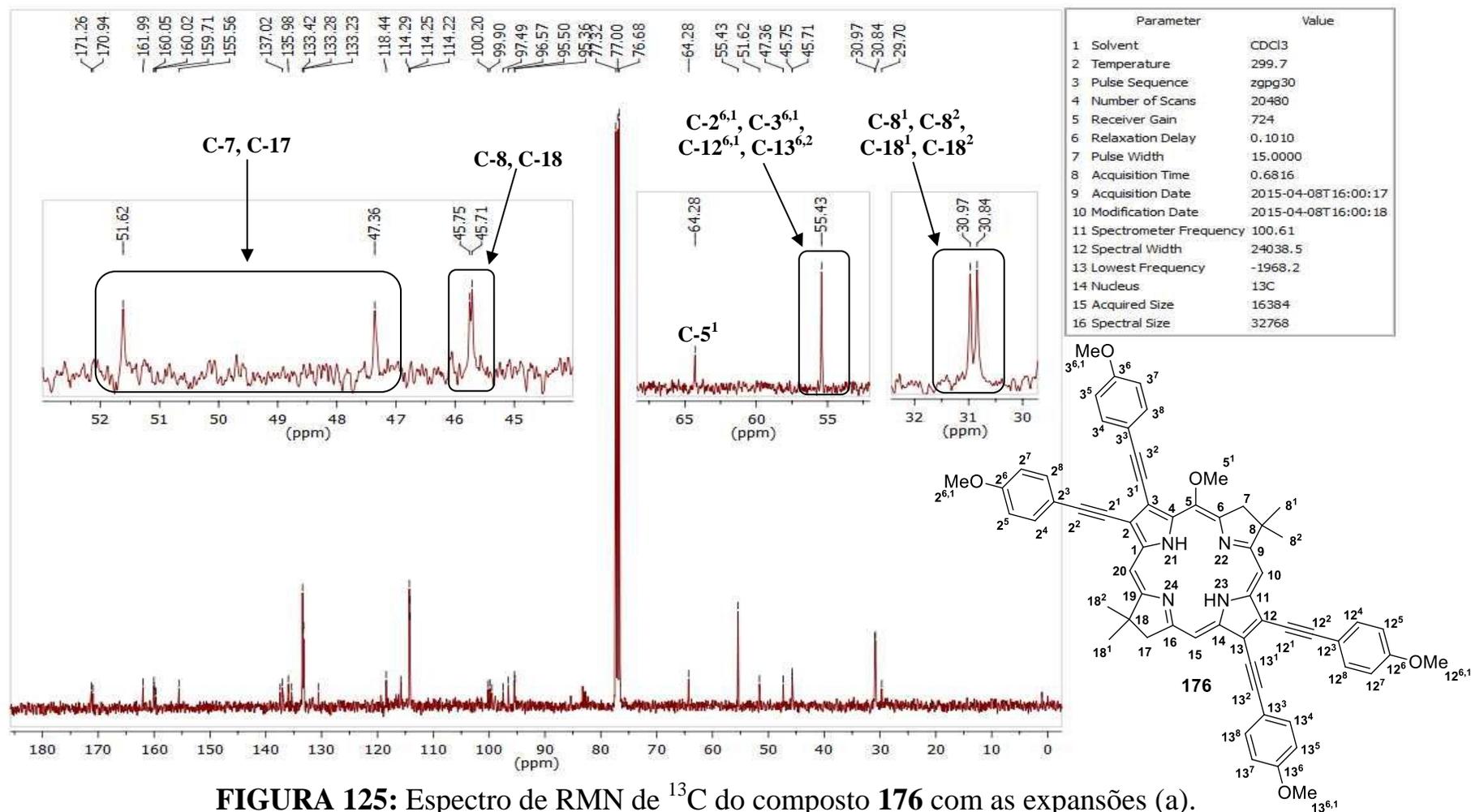


FIGURA 125: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **176** com as expansões (a).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

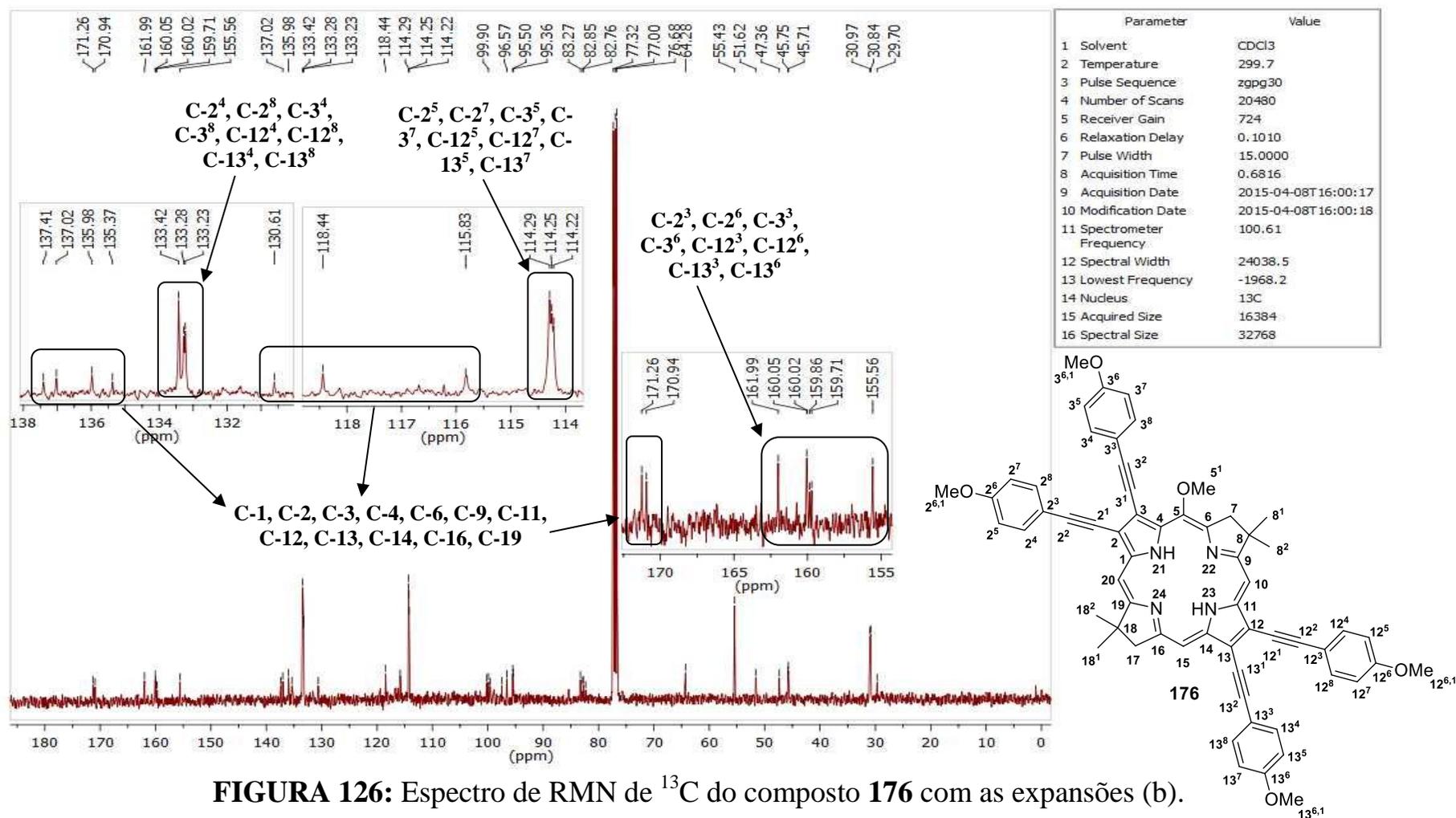


FIGURA 126: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **176** com as expansões (b).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

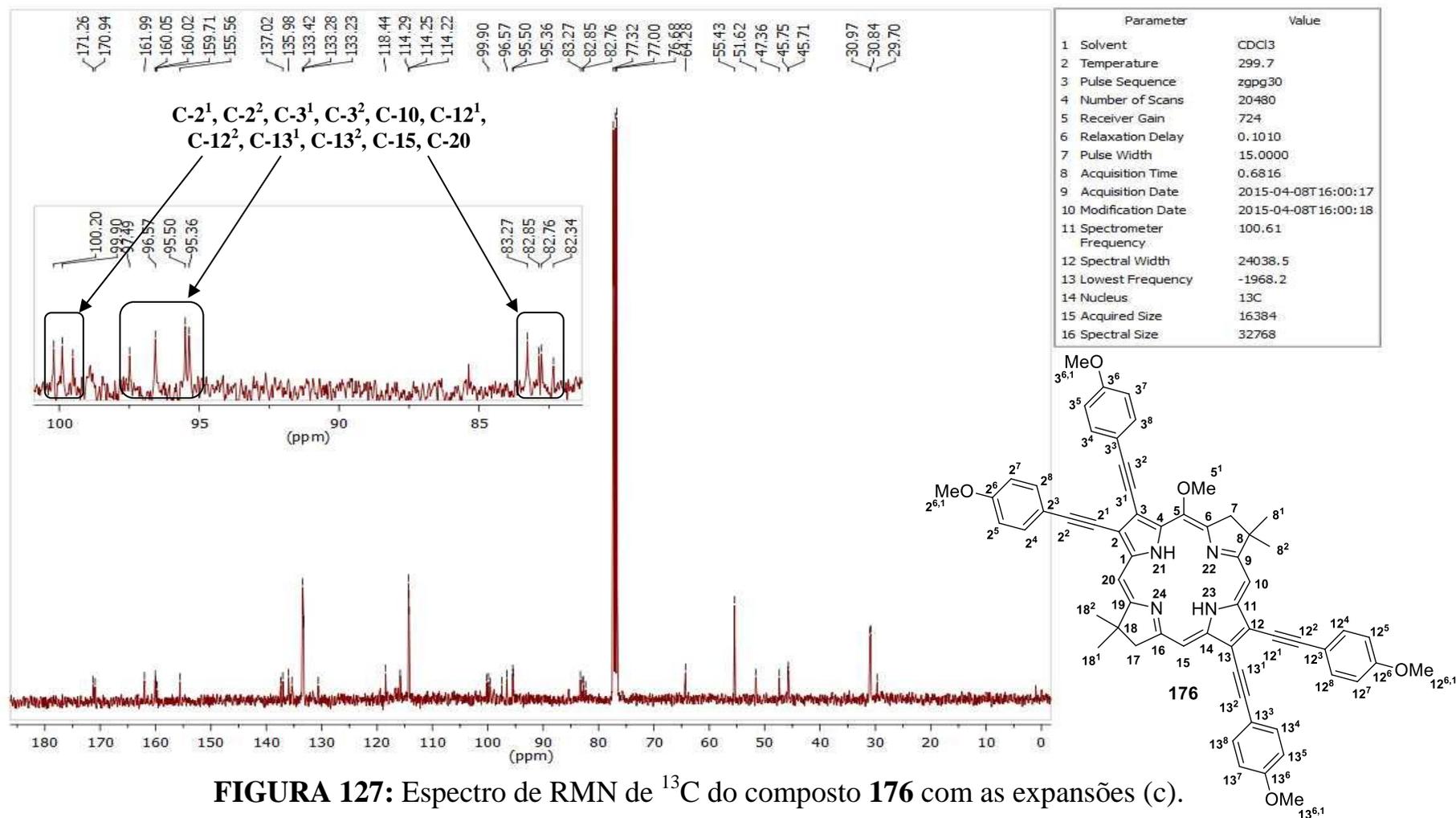


FIGURA 127: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **176** com as expansões (c).

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

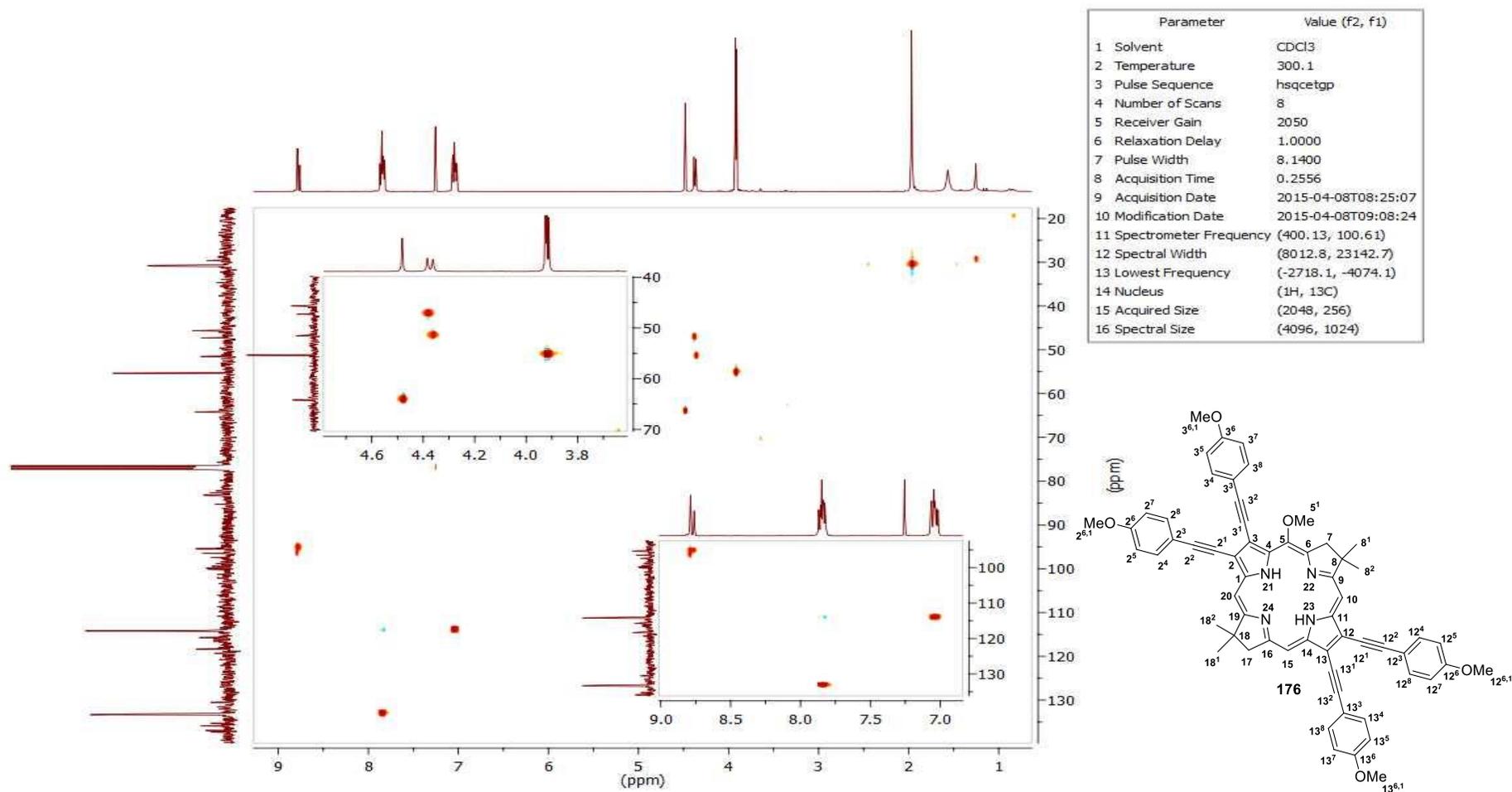


FIGURA 128: Espectro de gHSQC do composto **176**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

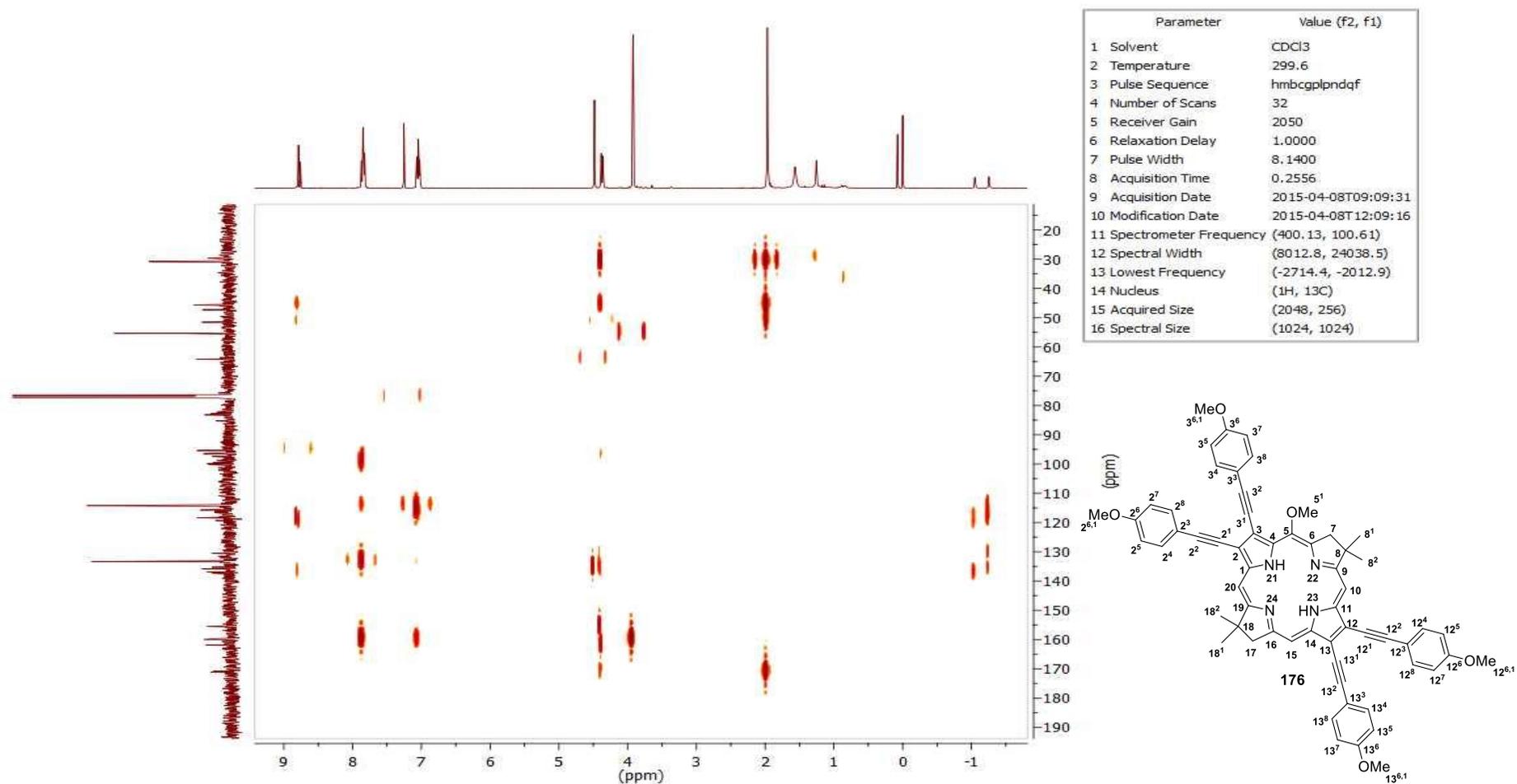


FIGURA 129: Espectro de gHSQC do composto 176.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

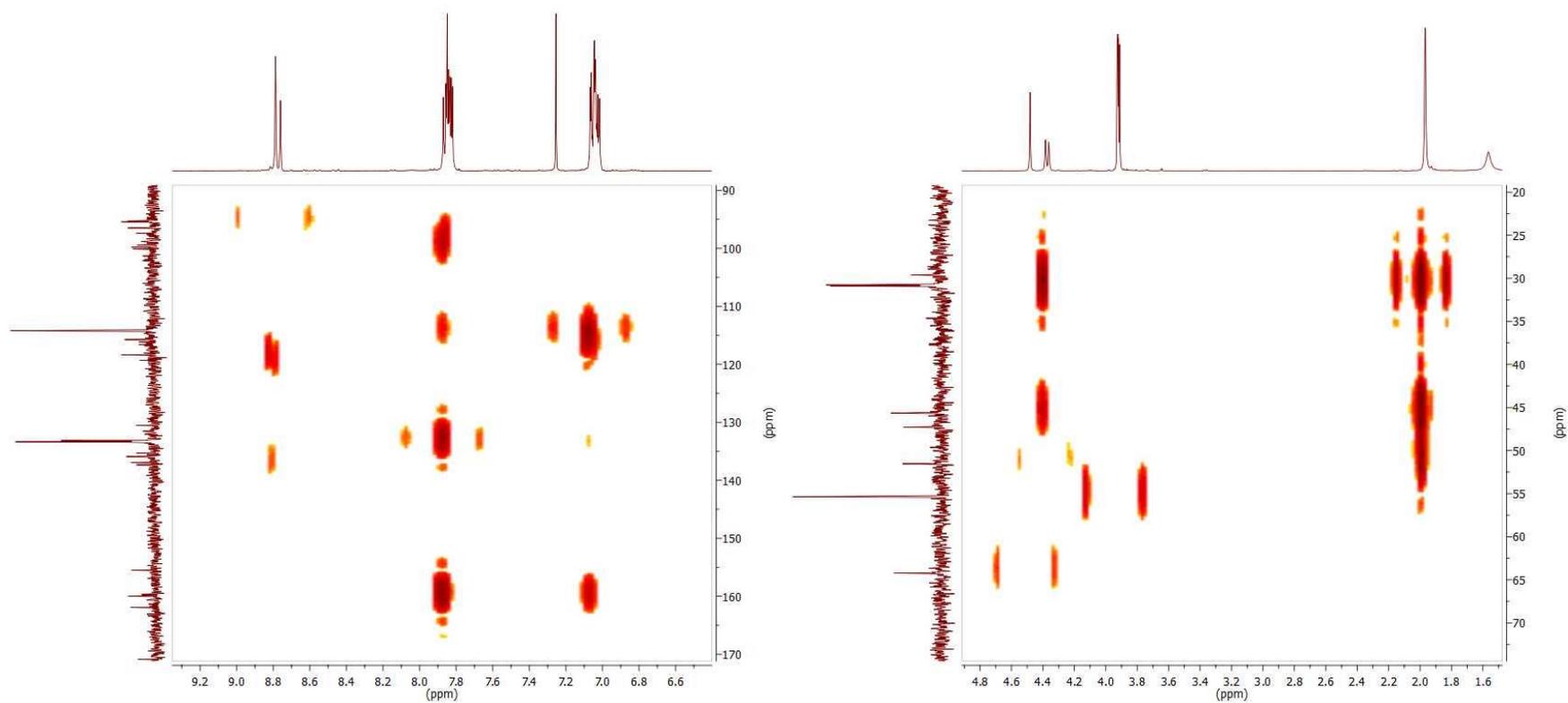


FIGURA 130: Expansões do espectro de gHMBC do composto **176**.

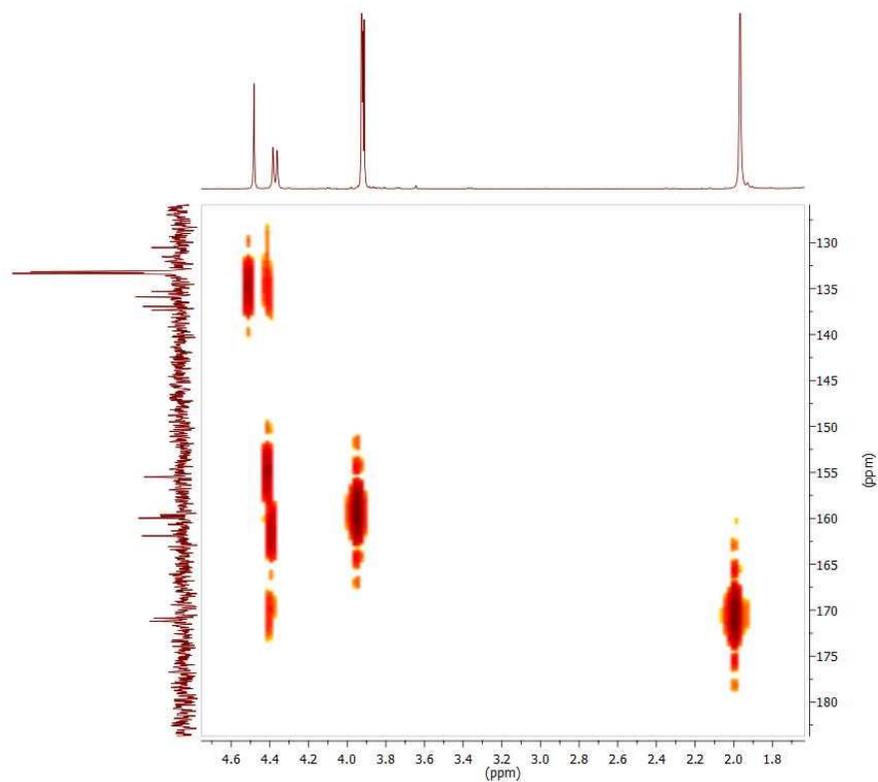


FIGURA 131: Expansão do espectro de gHMBC do composto **176**.

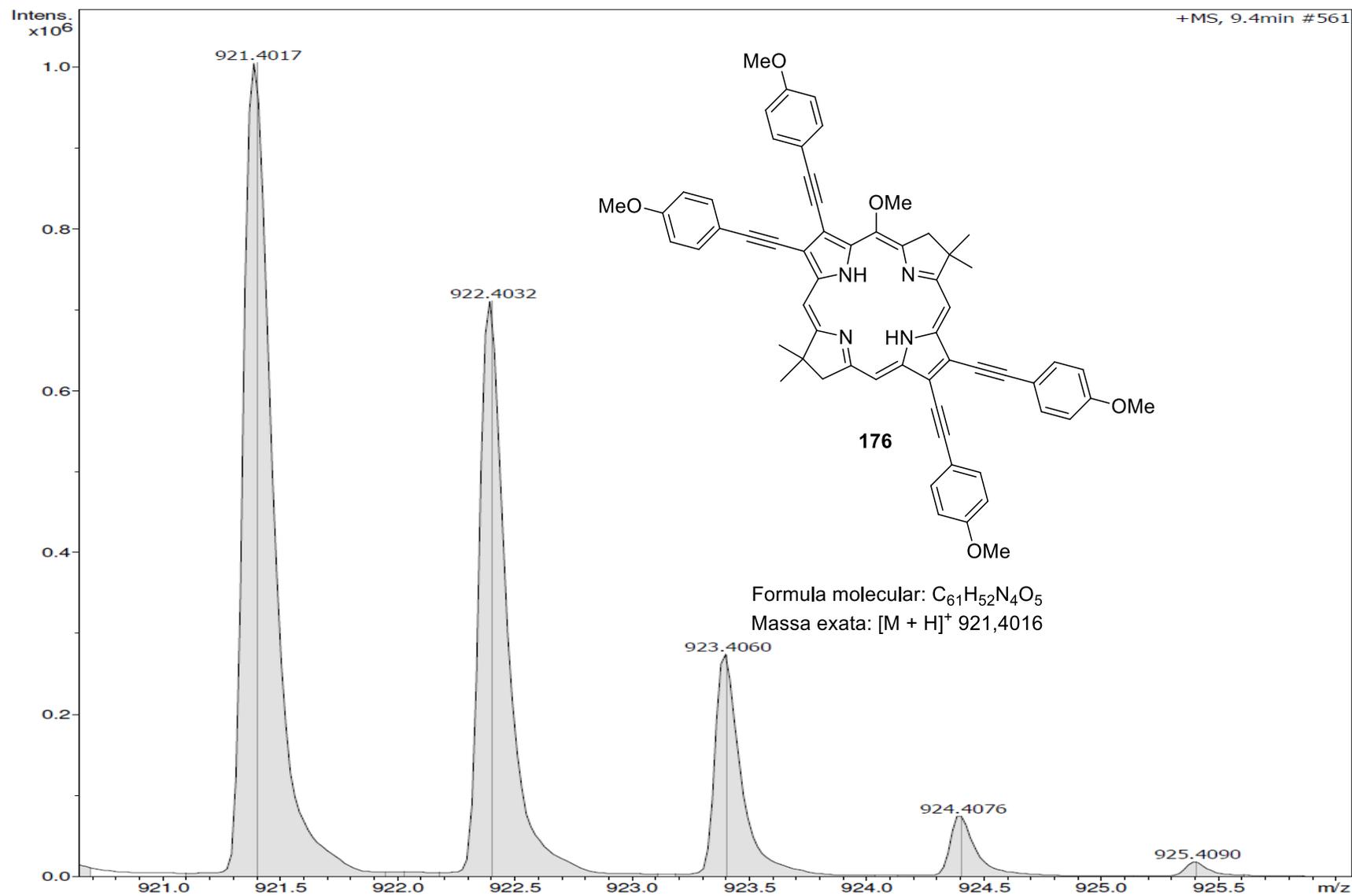


FIGURA 132: Espectro de massa de alta resolução do composto **176**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.20 – Composto 190

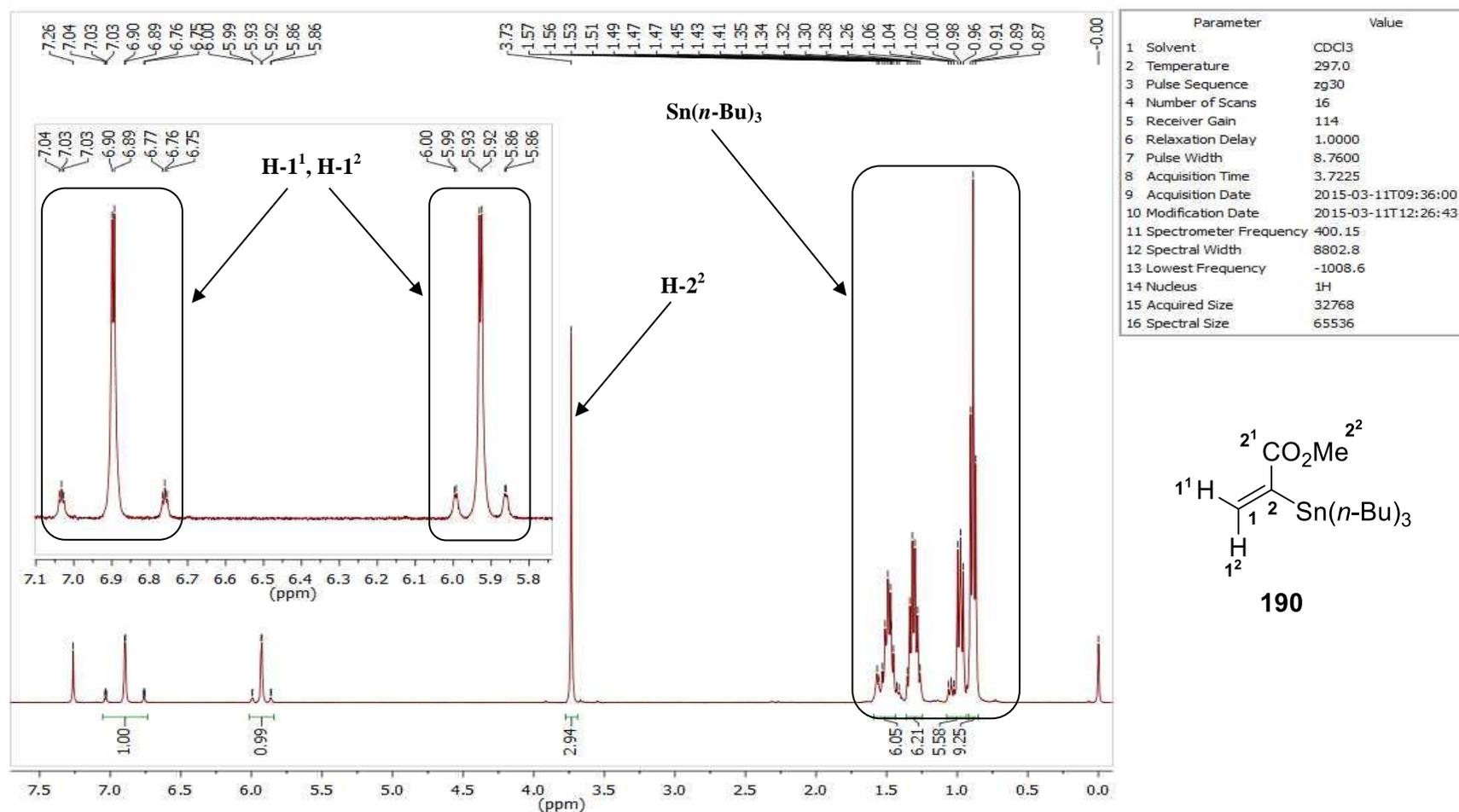


FIGURA 133: Espectro de RMN de ^1H do composto **190**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

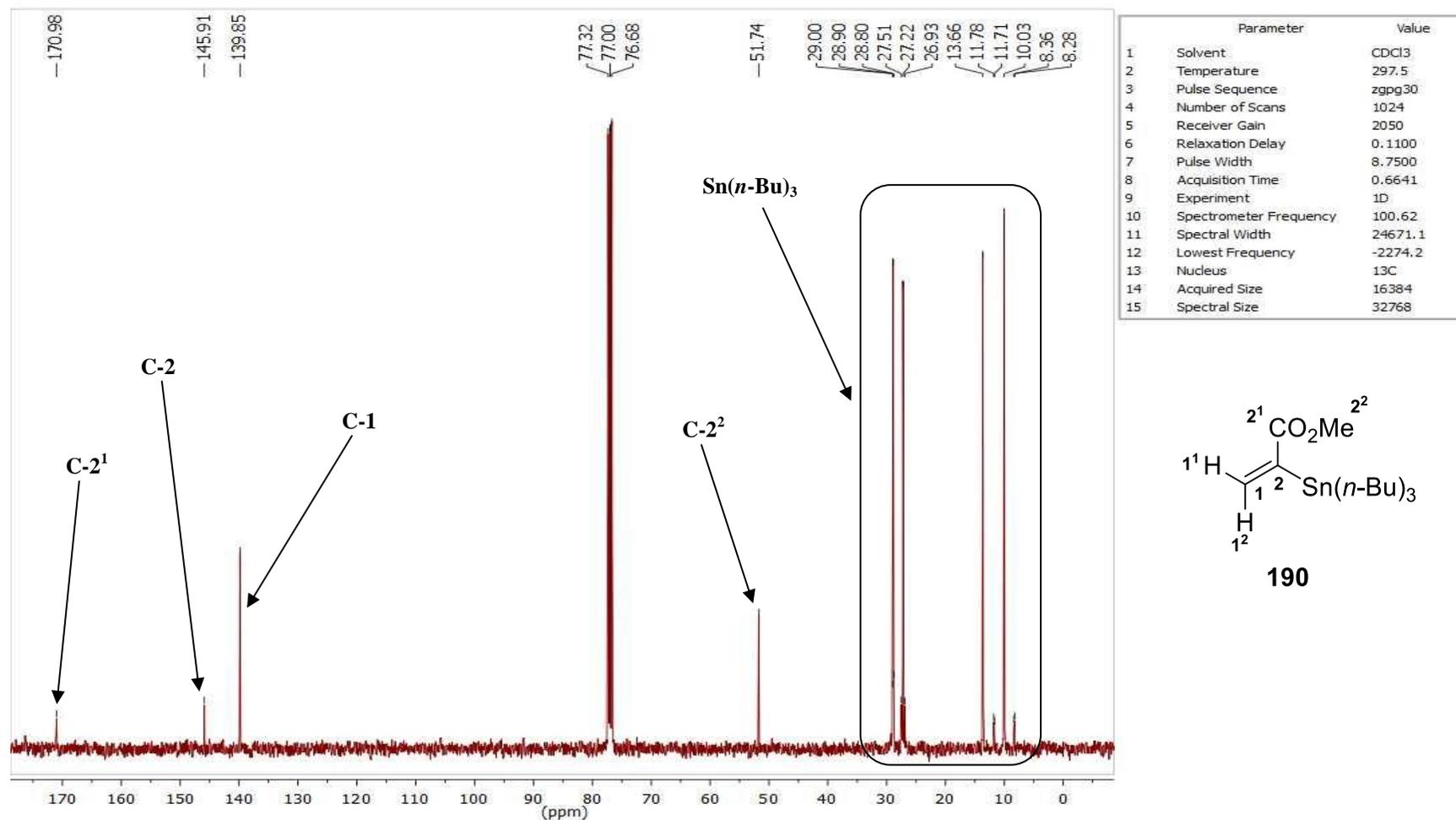


FIGURA 134: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **190**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

8.21 – Composto 191

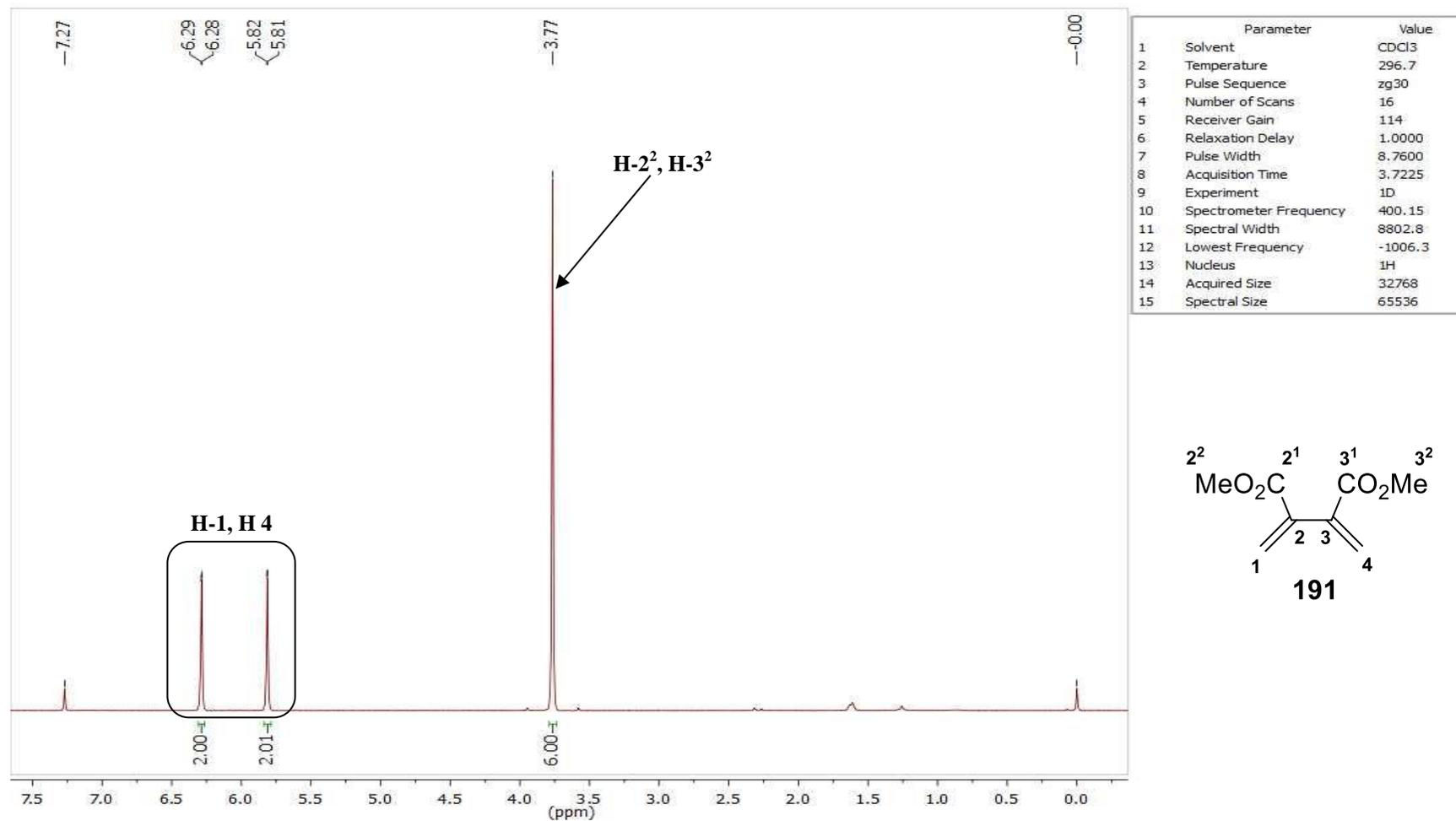


FIGURA 135: Espectro de RMN de ^1H do composto **191**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

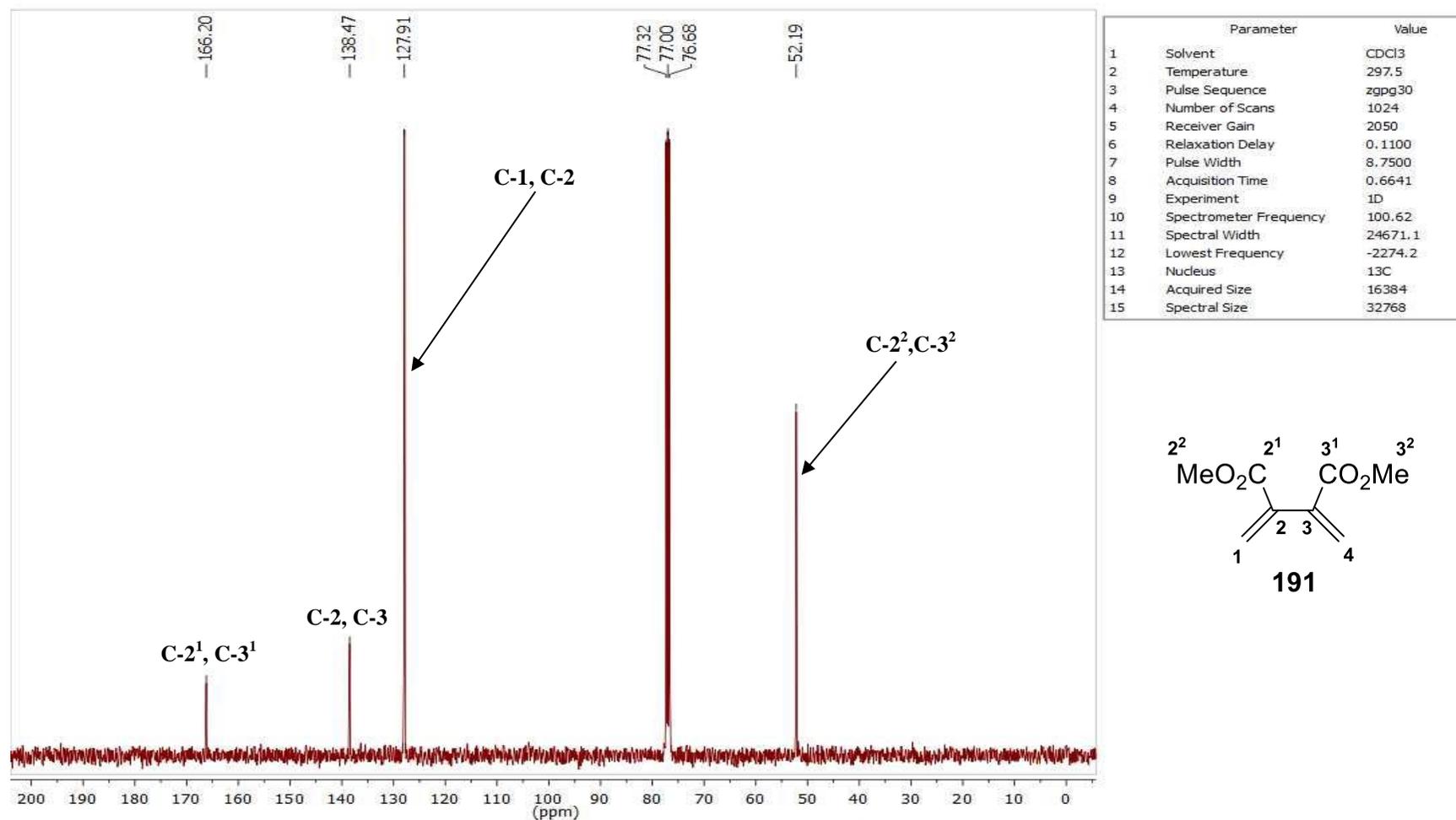


FIGURA 136: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **191**.

Abordagens sintéticas visando a preparação de bacterioclorinas de alta conjugação

9 – Referências Bibliográficas

- ¹ DROGAT, N.; GADY, C.; GRANET, R. & SOL, V. “Design and synthesis of water-soluble polyaminated chlorins and bacteriochlorins - with near-infrared absorption” *Dyes and Pigments* **2013**, 98, 609.
- ² RAHIMI, R.; TEHRANI, A. A.; FARD, M. A.; SADEGH, B. M. M. & KHAVASI, H. R. “First catalytic application of metal complexes of porpholactone and dihydroxychlorin in the sulfoxidation reaction” *Catal. Commun.* **2009**, 11, 232.
- ³ YANG, E.; KIRMAIER, C.; KRAYER, M.; TANIGUCHI; KIM, H.-J.; DIERS, J. R.; BOCIAN, D. F.; LINDSEY, J. S. & HOLTEN, D. “Photophysical properties and electronic structure of stable, tunable synthetic bacteriochlorins: extending the features of native photosynthetic pigments” *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 10801.
- ⁴ WANG, J.; YANG, E.; DIERS, J. R.; NIEDZWIEDZKI, D. M.; KIRMAIER, C.; BOCIAN, D. F.; LINDEY, J. S. & HOLTEN, D. “Distinct photophysical and electronic characteristics of strongly coupled dyads containing a perylene accessory pigment and a porphyrin, chlorin, or bacteriochlorin” *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117 9288.
- ⁵ MAESTRIN, A. P. J.; NERI, C. R.; DE OLIVEIRA, K. T.; SERRA, O. A. & IAMAMOTO, Y. “Extraction and purification of chlorophyll a isolated from spirulina maxima: an experiment for the chemistry courses” *Quim. Nova* **2009**, 32 1670.
- ⁶ DE OLIVEIRA, K. T.; MOMO, P. B.; DE ASSIS, F. F. & BROCKSOM, T. J. “Chlorins: natural sources, synthetic developments and main applications” *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 42.

- ⁷ DĄBROWSKI, J. M.; URBANSKA, K.; ARNAUT, L. G.; PEREIRA, M. M.; ABREU, A. R.; SIMÕES, S. & STOCHÉL, G. “Biodistribution and photodynamic efficacy of a water-soluble, stable, halogenated bacteriochlorin against melanoma” *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 465.
- ⁸ KEE, H. L.; DIERS, J. R.; PTASZEK, M.; MUTHIAH, C.; FAN, D.; LINDSEY, J. S.; BOCIAN, D. F. & HOLTEN, D. “Chlorin-bacteriochlorin energy-transfer dyads as prototypes for near-infrared molecular imaging probes: controlling charge-transfer and fluorescence properties in polar media” *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85*, 909.
- ⁹ WANG, X.-F.; KITAO, O.; ZHOU, H.; TAMIYAKI, H. & SASAKI, S. “Efficient dye-sensitized solar cell based on oxo-bacteriochlorin sensitizers with broadband absorption capability” *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7954.
- ¹⁰ TANIGUCHI, M.; CRAMER, D. L.; BHISE, A. D.; KEE, H. L.; BOCIAN, D. F.; HOLTEN, D. & LINDSEY, J. S. “Accessing the near-infrared spectral region with stable, synthetic, wavelength-tunable bacteriochlorins” *New J. Chem.* **2008**, *32*, 947.
- ¹¹ GOUTERMAN, M. “Spectra of porphyrins” *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, *6*, 138.
- ¹² DE ASSIS, F. F.; FERREIRA, M. A. B.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. “NIR bacteriochlorin chromophores accessed by Heck and Sonogashira cross-coupling reactions on a tetrabromobacteriochlorin derivative” *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1402.
- ¹³ CHEW, A. G. M. & BRYANT, D. A. “Chlorophyll biosynthesis in bacteria: the origins of structural and functional diversity” *Annu. Rev. Microbiol.* **2007**, *61*, 113.

- ¹⁴ SASAKI, S. & TAMIAMI, H. “Synthesis and optical properties of bacteriochlorophyll-a derivatives having various C3 substituents on the bacteriochlorin π -system” *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2648.
- ¹⁵ HIYAMA, T.; TSUKANAKA, M. & NOZAKI, H. “Structure of bacteriochlorophyll b” *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3714.
- ¹⁶ TAMIAMI, H.; XU, M.; TANAKA, T. & MIZOGUCHI, T. “Photoreduction of zinc 8-vinylated chlorophyll derivative to bacteriochlorophyll-b/g analog possessing an 8-ethylidene group” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2377.
- ¹⁷ MIYATAKE, T. & TAMIAMI, H. “Self-aggregates of bacteriochlorophylls-c, d and e in a light-harvesting antenna system of green photosynthetic bacteria: Effect of stereochemistry at the chiral 3-(1-hydroxyethyl) group on the supramolecular arrangement of chlorophyllous pigments” *J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 89.
- ¹⁸ TAMIAMI, H.; KOMADA, J.; KUNIEDA, M.; FUKAI, K.; YOSHITOMI, T.; HARADA, J. & MIZOGUCHI, T. “In vitro synthesis and characterization of bacteriochlorophyll-f and its absence in bacteriochlorophyll-e producing organisms” *Photosynth. Res.* **2011**, *107*, 133.
- ¹⁹ KOBAYASHI, M.; VAN DE MEENT, E. J.; ERKELENS, C.; AMESZ, J.; IKEGAMI, I. & WATANABE, T. “Bacteriochlorophyll g epimer as a possible reaction center component of heliobacteria” *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1057*, 89.
- ²⁰ BROCKMANN, H. & LIPINSKI, A. “Bacteriochlorophyll-g a new bacteriochlorophyll from heliobacterium-chlorum” *Arch. Microbiol.* **1983**, *136*, 17.

- ²¹ KOZYREV, A.; ETHIRAJAN, M.; CHEN, P.; OHKUBO, K.; ROBINSON, B. C.; BARKIGIA, K. M.; FUKUZUMI, S.; KADISH, K. M. & PANDEY, R. K. “Synthesis, photophysical and electrochemistry of near-ir absorbing bacteriochlorins related to bacteriochlorophyll a” *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10260.
- ²² KOZYREV, A. N.; ZHENG, G.; ZHU, C.; DOUGHERTY, T. J.; SMITH, K. M. & PANDEY, R. K. “Syntheses of stable bacteriochlorophyll-a derivatives as potential photosensitizers for photodynamic therapy” *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6431.
- ²³ WHITLOCK JR., H. W.; HANAUER, R.; OESTER, M. Y. & BOWER, B. K. “Diimide reduction of porphyrins” *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7485.
- ²⁴ BURN, P. L. & WICKS, M. N. “A short route to chlorin-alpha-diones” *J. Porphyr. Phthalocya.* **2005**, *9*, 444.
- ²⁵ (a) FISCHER, H. & ECKOLDT, H. “Überführung von porphyrinen in dioxychlorine durch einwirkung von osmiumtetroxyd” *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1940**, *544*, 138. (b) FISCHER, H. & PFEIFFER, H. “Oxydation von porphyrinen und chlorinen mit osmiumtetroxyd” *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1944**, *556*, 131.
- ²⁶ SAMANKUMARA, L. P.; ZELLER, M.; KRAUSE, J. A. & BRÜCKNER, C. “Syntheses, structures, modification, and optical properties of meso-tetraaryl-2,3-dimethoxychlorin, and two isomeric meso-tetraaryl-2,3,12,13-tetrahydroxybacteriochlorins” *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1951.
- ²⁷ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S. & CAVALEIRO, J. A. S. “meso-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions” *Chem. Commun.* **1999**, 1767.

- ²⁸ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S. & CAVALEIRO, J. A. S. “1,3-Dipolar cycloaddition reactions of porphyrins with azomethine ylides” *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2306.
- ²⁹ LI, X.; ZHUANG, J.; LI, Y. LIU, H.; WANG, S. & ZHU, D. “Synthesis of isoxazoline-fused chlorins and bacteriochlorins by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of porphyrin with nitrile oxide” *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1555.
- ³⁰ DE SOUZA, J. M.; DE ASSIS, F. F.; CARVALHO, C. M. B.; CAVALEIRO, J. A. S.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis of non-aggregating chlorins and isobacteriochlorins from meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: a study using 1,3-dipolar cycloadditions under mild conditions” *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1491.
- ³¹ MOMO, P. B.; PAVANI, C.; BAPTISTA, M. S.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. “Chemical transformations and photophysical properties of meso-tetrathienyl-substituted porphyrin derivatives” *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4536.
- ³² PEREIRA, N. A. M.; SERRA, A. C. & PINHO E MELO, T. M. V. D. “Novel approach to chlorins and bacteriochlorins: $[8\pi + 2\pi]$ cycloaddition of diazafulvenium methides with porphyrins” *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6539.
- ³³ BRUHN, T. & BRÜCKNER C. “Origin of the regioselective reduction of chlorins” *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4861.
- ³⁴ KIM, H.-J. & LINDSEY, J. S. “De novo synthesis of stable tetrahydroporphyrinic macrocycles: Bacteriochlorins and a tetrahydrocorrin” *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5475.
- ³⁵ KRAYER, M.; PTASZEK, M.; KIM, H.-J.; MENEELY, K. R.; FAN, D.; SECOR, K. & LINDSEY, J. S. “Expanded scope of synthetic bacteriochlorins

via improved acid catalysis conditions and diverse dihydrodipyrin-acetals” *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1016.

³⁶ STRACHAN, J.-P.; O’SHEA, D. F.; BALASUBRAMANIAN, T. & LINDSEY, J. S. “Rational synthesis of meso-substituted chlorin building blocks” *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3160.

³⁷ BALASUBRAMANIAN, T.; STRACHAN, J.-P.; BOYLE, P. D. & LINDSEY, J. S. “Rational synthesis of β -substituted chlorin building blocks” *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7919.

³⁸ BATTERSBY, A. R.; DUTTON, C. J.; FOOKES, C. J. R. & TURNER, S. P. D. “Synthesis of the chlorin macrocycle by a photochemical approach” *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1235.

³⁹ BATTERSBY, A. R.; FOOKES, C. J. R. & SNOW, R. J. “Synthetic studies relevant to biosynthetic research on vitamin B12. Part 1. Syntheses of C-methylated chlorins based on 1-pyrrolines (3,4-dihydropyrroles)” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2725.

⁴⁰ KRAYER, M.; BALASUBRAMANIAN, T.; RUZIÉ, C.; PTASZEK, M.; CRAMER, D. L.; TANIGUCHI, M. & LINDSEY, J. S. “Refined syntheses of hydrodipyrin precursors to chlorin and bacteriochlorin building blocks” *J. Porphyr. Phthalocya.* **2009**, *13*, 1098.

⁴¹ ROZNYATOVSKIY, V. V.; LEE, C.-H. & SESSLER, J. L. “ π -Extended isomeric and expanded porphyrins” *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1921.

⁴² UPPAL, T.; HU, X.; FRONCZEK, F. R.; MASCHEK, S.; BOBADOVA-PARVANOV, P. & VICENTE, M. G. H. “Synthesis, computational modeling, and properties of benzo-appended BODIPYs” *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3893.

- ⁴³ CARVALHO, C. M. B.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. “Tetrabenzoporphyrins: synthetic developments and applications” *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3302.
- ⁴⁴ (a) ITO, S.; UNO, H.; MURASHIMA, T. & ONO, N. “Synthesis of benzoporphyrins functionalized with octaester groups” *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 45. (b) MURASHIMA, T.; TSUJIMOTO, S.; YAMADA, T.; MIYAZAWA, T.; UNO, H.; ONO, N. & SUGIMOTO, N. “Synthesis of water-soluble porphyrin and the corresponding highly planar benzoporphyrin without meso-substituents” *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 113.
- ⁴⁵ JIANG, L.; ZAENGLEIN, R. A.; ENGLE, J. T.; MITTAL, C.; HARTLEY, C. S.; ZIEGLER, C. J. & WANG, H. “Water-soluble ionic benzoporphyrins” *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6927.
- ⁴⁶ VAIRAPRAKASH, P.; YANG, E.; SAHIN, T.; TANIGUCHI, M.; KRAYER, M.; DIERS, J. R.; WANG, A.; NIEDZWIEDZKI, D. M.; KIRMAIER, C.; LINDSEY, J. S.; BOCIAN, D. F. & HOLTEN, D. “Extending the short and long wavelength limits of bacteriochlorin near-infrared absorption via dioxo- and bisimide-functionalization” *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 4382.
- ⁴⁷ JIANG, J.; VAIRAPRAKASH, P.; REDDY, K. R.; SAHIN, T.; PAVAN, M. P.; LUBIAN, E. & LINDSEY, J. S. “Hydrophilic tetracarboxy bacteriochlorins for photonics applications” *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 86.
- ⁴⁸ RUZIÉ, C.; KRAYER, M. & LINDSEY, J. S. “Fast and robust route to hydroporphyrin–chalcones with extended red or near-infrared absorption” *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1761.
- ⁴⁹ YU, Z. & PTASZEK, M. “Multifunctional bacteriochlorins from selective palladium-coupling reactions” *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3708.

⁵⁰ YU, Z.; PANCHOLI, C.; BHAGAVATHY, G. V.; KANG, H. S.; NGUYEN, J. K. & PTASZEK, M. “Strongly conjugated hydroporphyrin dyads: extensive modification of hydroporphyrins’ properties by expanding the conjugated system” *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7910.

⁵¹ ARNAUT, L. G.; PEREIRA, M. M.; DĄBROWSKI, J. M.; SILVA, E. F. F.; SCHABERLE, F. A.; ABREU, A. R.; ROCHA, L. B.; BARSAN, M. M.; URBAŃSKA, K.; STOCHEL, G. & BRETT, C. M. A. “Photodynamic therapy efficacy enhanced by dynamics: the role of charge transfer and photostability in the selection of photosensitizers” *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5346.

⁵² ROCHA, L. B.; GOMES-DA-SILVA, L. C.; DĄBROWSKI, J. M. & ARNAUT, L. G. “Elimination of primary tumours and control of metastasis with rationally designed bacteriochlorin photodynamic therapy regimens” *Eur. J. Cancer* **2015**, 51, 1822.

⁵³ RUZIÉ, C.; KRAYER, M.; BALASUBRAMANIAN, T. & LINDSEY, J. S. “Tailoring a bacteriochlorin building block with cationic, amphipathic, or lipophilic substituents” *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5806.

⁵⁴ HUANG, Y.-Y.; BALASUBRAMANIAN, T.; YANG, E.; LUO, D.; DIERS, J. R.; BOCIAN, D. F.; LINDSEY, J. S.; HOLTEN, D. & HAMBLIN, M. R. “Stable synthetic bacteriochlorins for photodynamic therapy: role of dicyano peripheral groups, central metal substitution (2H, Zn, Pd), and cremophor EL delivery” *Chem. Med. Chem.* **2012**, 7, 2155.

⁵⁵ MROZ, P.; HUANG, Y.-Y.; SZOKALSKA, A.; ZHIYENTAYEV, T.; JANJUA, S.; NIFLI, A.-P.; SHERWOOD, M. E.; RUZIE’, C.; BORBAS, K. E.; FAN, D.; KRAYER, M.; BALASUBRAMANIAN, T.; YANG, E.; KEE, H. L.; KIRMAIER, C.; DIERS, J. R.; BOCIAN, D. F.; HOLTEN, D.; LINDSEY, J. S.

& HAMBLIN, M. R. “Stable synthetic bacteriochlorins overcome the resistance of melanoma to photodynamic therapy” *Faseb J.* **2010**, *24*, 3160.

⁵⁶ SCHUIRMAKER, J. J.; VAN BEST, J. A.; VON DELFR, J. L.; DUBBELMAN, T. M. A. R.; OOSRERHUIS, J. A. & DE WOLFF-ROUENDAAL, D. “Bacteriochlorin a, a New Photosensitizer in Photodynamic Therapy” *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* **1990**, *31*, 1444.

⁵⁷ WANG, X.-F.; KITAO, O.; ZHOU, H.; TAMIAMI, H. & SASAKI, S.-I. “Efficient dye-sensitized solar cell based on oxo-bacteriochlorin sensitizers with broadband absorption capability” *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7954.

⁵⁸ STROMBERG, J. R.; MARTON, A.; KEE, H. L.; KIRMAIER, C.; DIERS, J. R.; MUTHIAH, C.; TANIGUCHI, M.; LINDSEY, J. S.; BOCIAN, D. F.; MEYER, G. J. & HOLTEN, D. “Examination of tethered porphyrin, chlorin, and bacteriochlorin molecules in mesoporous metal-oxide solar cells” *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 15464.

⁵⁹ WANG, X.-F.; KOYAMA, Y.; NAGAE, H.; WADA, Y.; SASAKI, S.-I. & TAMIAMI, H. “Dependence of photocurrent and conversion efficiency of titania-based solar cell on the Q_y absorption and one electron-oxidation potential of pheophorbide sensitizer” *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 4418.

⁶⁰ JAUREGUIBERRY, C.; FOURNIE-ZALUSKI, M. C.; CHEVALLIER, J. P. & ROQUES, B. “Bromation d'α-formylpyrroles en présence d'un excès de chlorure d'aluminium.” *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* **1971**, *273*, 276.

⁶¹ BOIADJIEV, S. E. & LIGHTNER, D. A. “Synthesis, structure, and fluorescence of isomeric indolizinediones. Carbonyl-bridged isodipyrrinones” *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 553.

⁶² HUNT, J. T.; MITT, T.; BORZILLERI, R.; GULLO-BROWN, J.; FARGNOLI, J.; FINK, B.; HAN, W.-C.; MORTILLO, S.; VITE, G.; WAUTLET, B.; WONG, T.; YU, C.; ZHENG, X. & BHADE, R. "Discovery of the pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template" *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4054.

⁶³ BRAY, B. L.; MATHIES, P. H.; NAEF, R.; SOLAS, D. R.; TIDWELL, T. T.; ARTIS, D. R. & MUCHOWSKI, J. M. "*N*-(triisopropylsilyl)pyrrole. A progenitor "par excellence" of 3-substituted pyrroles" *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6317.

⁶⁴ GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed." New Jersey: John Wiley & Sons, **2007**.

⁶⁵ BANWELL, M. G.; FLYNN, B. L.; HAMEL, E. & HOCKLESS, D. C. R. "Convergent syntheses of the pyrrolic marine natural products lamellarin-O, lamellarin-Q, lukianol-A and some more highly oxygenated congeners" *Chem. Commun.* **1997**, 207.

⁶⁶ EVANS, J. C. W. & ALLEN, C. F. H. "2-Phenylpyridine" *Org. Synth.* **1938**, 18, 70.

⁶⁷ VOLOSHCHUK, R.; GAŁĘZOWSKI, M. & GRYKO, D. T. "Oxidation of 2,5-dialkylpyrrole derivatives with cerium(iv) ammonium nitrate" *Synthesis* **2009**, (7), 1147.

⁶⁸ SHIN, J.-Y.; PATRICK, B. O. & DOLPHIN, D. "Self-assembly via intermolecular hydrogen-bonding between *o*-/*m*-/*p*-NH₂ and BF₂ groups on dipyrromethenes" *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5515.

⁶⁹ MIJS, W. J. & DE JONGE, C. R. H. I. "Organic syntheses by oxidation with metal compound" New York: Plenum Publishing Corporation, **1986**.

- ⁷⁰ HWU, J. R.; JAIN, M. L.; TSAI, F.-Y.; TSAY, S.-C.; BALAKUMAR, A. & HAKIMELAHI, G. H. “Ceric ammonium nitrate on silica gel for efficient and selective removal of trityl and silyl groups” *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5077.
- ⁷¹ TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M. & BARTOLI, D. “Selenium-catalyzed conversion of methyl ketones into α -keto acetals” *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4523.
- ⁷² MCMURRY, J. E. & MELTON, J. “A new method for the conversion of nitro groups into carbonyls” *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- ⁷³ BROCKSOM, T. J.; ALVES, L. C.; WULF, G. D.; DESIDERÁ, A. L. & DE OLIVEIRA, K. T. “O prêmio nobel de química em 2010: união direta de carbonos sp^2 e sp ” *Quim. Nova na Escola* **2010**, *32*, 233.
- ⁷⁴ GILDNER, P. G. & COLACOT, T. J. “Reactions of the 21st century: two decades of innovative catalyst design for palladium-catalyzed cross-couplings” *Organometallics*, **2015**, *34*, 5497.
- ⁷⁵ KUMAR, A.; RAO, G. K.; KUMAR, S. & SINGH, A. K. “Formation and role of palladium chalcogenide and other species in Suzuki-Miyaura and Heck C-C coupling reactions catalyzed with palladium(II) complexes of organochalcogen ligands: realities and speculations” *Organometallics* **2014**, *33*, 2921.
- ⁷⁶ DESHPANDE, R.; JIANG, L.; SCHMIDT, G.; RAKOVAN, J.; WANG, X.; WHEELER, K. & WANG, H. “A concise approach to the synthesis of *opp*-dibenzoporphyrins through the Heck Reaction” *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4251.
- ⁷⁷ PYO, A.; KIM, S.; KUMAR, M. R.; BYEUM, A.; EOM, M. S.; HAN, M. S. & LEE, S. “Palladium-catalyzed hydrodehalogenation of aryl halides using paraformaldehyde as the hydride source: high-throughput screening by paper-based colorimetric iodide sensor” *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5207.

- ⁷⁸ NATH, M.; PINK, M. & ZALESKI, J. M. “Controlling both ground- and excited-state thermal barriers to Bergman Cyclization with alkyne termini substitution” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 478.
- ⁷⁹ LAHA, J. K.; TUMMALAPALLI, K. S. S. & GUPTA, A. “Palladium-catalyzed domino double n-arylations (inter- and intramolecular) of 1,2-diamino(hetero)arenes with o,o'-dihalo(hetero)arenes for the synthesis of phenazines and pyridoquinoxalines” *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8330.
- ⁸⁰ LAKOWICZ, J. R. “Principles of fluorescence spectroscopy 3rd ed.” New York: Springer Science+Business Media, LLC, **2006**.
- ⁸¹ CAMMIDGE, A. N. & GOPEE, H. “Synthesis and properties of macrodiscotic triphenylenophthalocyanines” *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, *13*, 235.
- ⁸² KÜRTI, L. & CZAKÓ, B. “Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms”. **2005**, USA: Elsevier Academic Press.
- ⁸³ HANSEN, S. V. F. & ULVEN, T. “Oxalyl chloride as a practical carbon monoxide source for carbonylation reactions” *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2832.
- ⁸⁴ ARMAREGO, W. L. F. & CHAI, C. L. L. “Purification of Laboratory Chemicals”. Copyright[©] **2009**, Elsevier Inc.
- ⁸⁵ www.sigmaaldrich.com
- ⁸⁶ HARDESTY, J. H. & ATTILI, B. “Spectrophotometry and the Beer-Lambert Law: an important analytical technique in chemistry”. Collin College, Department of Chemistry, **2010**.