

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

**ABORDAGENS SINTÉTICAS PARA A FUNCIONALIZAÇÃO
DE NOVAS PORFIRINAS**

Juan Camilo Barona Castaño

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

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

***Bolsista CNPq**

São Carlos – SP
2016

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

B265a Barona Castaño, Juan Camilo
Abordagens sintéticas para a funcionalização de
novas porfirinas / Juan Camilo Barona Castaño. --
São Carlos : UFSCar, 2016.
123 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de
São Carlos, 2016.

1. Porfirinas. 2. Meso-bromações. 3.
Dioxipirroloporfirinas. 4. Anéis fundidos. 5.
Deslocamentos batocrômicos. I. Título.



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Juan Camilo Barona Castaño, realizada em 30/09/2016:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Alcindo Aparecido dos Santos

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
USP

Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva

Profa. Dra. Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva
UFSCar

Dedicatória

Dedico esta dissertação especialmente aos meus pais *Gloria Mercedes* e *Humberto*, que têm me apoiado e incentivado para conseguir o que eu me proponho e têm me fornecido os meios para alcançar as metas que me propus ao longo da minha vida. Dedico também à minha irmã *Johanna* pelo apoio emocional e por me brindar a oportunidade de ser tio de duas princesas, *Charlize* e *Violett*. Finalmente, dedico aos integrantes da gaiola, *Andrea*, *Christian*, *Yina*, *Felipe* e *Erika*, que me mostraram o valioso da amizade e da irmandade.

*“Muitos dos fracassos desta vida estão concentrados nas
pessoas que desistiram por não saberem que estavam
muito perto da linha de chegada”*

Thomas Alva Edison

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, *Gloria Mercedes* e *Humberto* pelo apoio que tenho recebido deles ao longo da minha vida e por ter-me brindado a oportunidade de continuar no processo de formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. *Kleber Thiago de Oliveira* pela orientação, pela dedicação, paciência e principalmente pela confiança de ter-me aceito no seu grupo de pesquisa.

Ao Prof. Dr. *Marco Antônio Barbosa* e ao Prof. Dr. *Timothy J. Brocksom* pelos ensinamentos e sugestões ao meu trabalho nas reuniões de grupo.

A todos os demais docentes do departamento de química que de alguma ou outra maneira contribuíram na minha formação e para com este trabalho.

A todos os meus colegas e amigos do *LQBO*, pela companhia, risadas, amizade, boas conversas com café, e principalmente, pela ajuda e orientação nestes anos de trabalho juntos.

Aos funcionários do departamento de química e as funcionárias da seção de pós-graduação pela atenção e competência.

À FAPESP, CNPq e CAPES pelo financiamento das pesquisas do laboratório.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado.

Muito obrigado.

Abreviações

- AcOEt – Acetato de etila
AcOH – Ácido acético
BF₃.O(Et)₂ – Trifluoreto de boro dietil éter
BODIPY® – 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno
1,2-DCE – 1,2-Dicloroetano
DDQ – 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT - 135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer – angle 135°
DMAD – Acetilenodicarboxilato de dimetila
DMF – *N,N*-Dimetilformamida
DMSO – Dimetilsulfóxido
Et₃N – Trietilamina
EtOH - Etanol
GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução
MALDI – Ionização por desorção por laser assistida por matriz
MeCN – Acetonitrila
MeOH – Metanol
[M+H]⁺ - Íon molecular protonado
NaBH₄ – Boro-hidreto de sódio
Ni(OAc)₂ – Acetato de níquel (II)
¹O₂ – Oxigênio no estado singlete
³O₂ – Oxigênio no estado triplete
OEP – *β*-octaetil-porfirina
o-DCB – *orto*-diclorobenzeno
p-cloranil –2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona
PDT –Terapia fotodinâmica
PhCHO – Benzaldeído
PTSA – Ácido *p*-toluenossulfônico
Py – Piridina
RMN – Ressonância magnética nuclear
t-BuOH – *tert*-Butanol
t-BuOK – *tert*-Butóxido de potássio

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – Tetra-hidrofurano

TosMIC – Isocianeto de *p*-toluenossulfonilmetila

TPP – *meso*-Tetrafenilporfirina

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

Zn(OAc)₂ – Acetato de zinco (II)

Lista de Figuras

Figura 1. Compostos tetrapirrólicos naturais.	1
Figura 2. Estrutura da porfirina, a) aromaticidade e b) coordenação a íons metálicos.	2
Figura 3. Espectros de eletrônicos de alguns derivados porfirínicos.	6
Figura 4. Síntese de artemisinina usando TPP imobilizada como catalisador da reação.	8
Figura 5. Estruturas e porfirinas a) <i>push-pull</i> e de b) conjugação estendida.	9
Figura 6. Compostos porfirínicos usados como fármacos na <i>PDT</i>	10
Figura 7. Representação do mecanismo de fotossensibilização usando porfirinas.	11
Figura 8. Estruturas tautomérica das porfirinas.	13
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1	26
Figura 10. Exemplos de subprodutos obtidos na reação de formação de porfirinas.	27
Figura 11. Espectros de RMN ^1H da porfirina 1 e dos complexos de Zn e Ni.	31
Figura 12. TLC da reação de bromação nas entradas 1 (ou 2), tabela 2.	32
Figura 13. TLC da reação de bromação na entradas 3, tabela 2.	32
Figura 14. TLC da reação de bromação na entradas 8 (ou 9-10), tabela 2.	34
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da entrada 8, tabela 2.	35
Figura 16. TLC da reação de bromação na entradas 12, tabela 2.	35
Figura 17. TLC da reação de cloração na entradas 14, tabela 2.	36
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da entrada 14, tabela 2.	36
Figura 19. TLC da reação de bromação nas entradas 15 e 16, tabela 2.	37
Figura 20. Exemplos de tetrabenzoporfirinas.	41
Figura 21. TLC da reação da entrada 1 (tabela 4) com diferentes misturas de solventes: a. DCM:MeOH (4:1), b. DCM:AcOEt (8.5:1.5), c. DCM:AcOEt (7:3).	55
Figura 22. TLC da reação na entrada 2 (ou 3) tabela 4, com diferentes misturas de solventes: a. DCM:MeOH (9:1), b. DCM:MEOH(4:1).	56
Figura 23. Espectro de UV-vis dos compostos separados da entrada 2 (ou 3), tabela 4.	56
Figura 24. TLC da reação de formilação nas entradas 3 e 4, tabela 5.	58
Figura 25. TLC da reação de formação da porfirina 9 (entrada 1, tabela 6).	60
Figura 26. Espectro de UV-vis dos produtos brutos das entradas 2 e 3, tabela 6. ..	61
Figura 27. TLC da reação de formação da porfirina 9 entrada 4 (ou 5), tabela 6. ...	62
Figura 28. TLC da reação de formação da porfirina 9 (entrada 6, tabela 6): a. 72 h; b. 96 h.	62
Figura 29. TLC da reação de formação do composto 10 entrada 1, tabela 7.	63
Figura 30. TLC da reação de formação do composto 10 , a. entrada 3; b. entrada 4, tabela 7.	64
Figura 31. TLC da reação de formação da composto 10 entrada 1, tabela 8.	65
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto 92	66
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 48	88

Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 48	89
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 48	90
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1	91
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Zn-1	92
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Ni-1	93
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 86	94
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 86	95
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 88	96
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 88	97
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 88	98
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 8	99
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 8	101
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 89	102
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 89	103
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 90	104
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 90	105
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 90	106
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto 92	107
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 92	108
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 92	109
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 92	110
Figura 55. Espectro de UV-vis em CHCl_3 do composto 1	111
Figura 56. Espectro de UV-vis em CHCl_3 do composto Zn-1	112
Figura 57. Espectro de UV-vis em CHCl_3 do composto Ni-1	113
Figura 58. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 48	114
Figura 59. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 1	115
Figura 60. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 92	116

Lista de Esquemas

Esquema 1. Abordagem sintética para a preparação das bromoporfirinas 2 e 3 ; e das porfirinas funcionalizadas 4 – 7	xii
Esquema 2. Abordagem sintética para a formação das porfirinas 9 e 11	xiii
Scheme 3. Synthetic approach for the construction of the bromoporphyrins and 2 and 3 ; and the functionalized porphyrins 4 – 7	xiv
Scheme 4. Synthetic approach for the construction of the porphyrins 9 and 11	xv
Esquema 5. Exemplos de metodologias de síntese de porfirinas.....	3
Esquema 6. Síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirinas pelas metodologias de Rothmund e Alder/Longo.	4
Esquema 7. Síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirinas pelas metodologias de Lindsey e Rocha Gonsalves.	5
Esquema 8. Exemplos de reações catalisadas por porfirinas.	7
Esquema 9. Sistema porfirínico submetido a mudanças do pH usando ácido mandélico.....	9
Esquema 10. Reações de substituição nucleofílica usando bromoporfirinas.	13
Esquema 11. Exemplos da <i>meso</i> -bromação de porfirinas.	14
Esquema 12. <i>meso</i> -bromação de 30 usando o seu complexo metálico com magnésio, Mg-30	15
Esquema 13. <i>meso</i> -bromação da OEP usando brometos de fenilselenelila.	15
Esquema 14. Exemplos de acoplamentos de Heck usando <i>meso</i> -bromoporfirinas.	16
Esquema 15. Acoplamento de Sonogashira usando a <i>meso</i> -dibromoporfirina 41 . .	17
Esquema 16. Acoplamento de Stille usando <i>meso</i> -bromoporfirinas.....	17
Esquema 17. Resumo da primeira abordagem sintética.....	19
Esquema 18. Síntese do pirrol 48	20
Esquema 19. Síntese da porfirina 1	20
Esquema 20. Síntese das bromoporfirinas 2 e 3	21
Esquema 21. Estudos sobre reações de Heck entre as porfirinas 2 e 3 com derivados vinílicos.	21
Esquema 22. Estudos sobre reações de Buchwald-Hartwig entre as porfirinas 2 e 3 com algumas aminas e derivados de aminoácidos.	22
Esquema 23. Síntese do pirrol 48	23
Esquema 24. Mecanismo de formação do pirrol 48	23
Esquema 25. Síntese da porfirina 1	24
Esquema 26. Mecanismo resumido da síntese de porfirinas.	27
Esquema 27. Mecanismo da a) hidrólise do dimetoximetano, e da b) depolimerização/polimerização do trioxano.	28
Esquema 28. Possível mecanismo de oxidação do porfirinogênio com DDQ.	29
Esquema 29. Síntese das porfirinas 2 e 3	29
Esquema 30. Síntese da porfirina Zn-3	30
Esquema 31. Síntese das porfirina Ni-1	30

Esquema 32. Possível mecanismo da <i>meso</i> -bromação de porfirinas usando NBS-piridina.	32
Esquema 33. Síntese da porfirina 1 usando CH(OMe) ₃	39
Esquema 34. Abordagem sintética viável para a <i>meso</i> -funcionalização da porfirina 1	40
Esquema 35. Formação de benzoporfirinas e trisporfirinas partindo da β -pirroloporfirina Cu-59	42
Esquema 36. Formação de BODIPY®-porfirina usando a β -pirroloporfirina Cu-59 ..	43
Esquema 37. Formação de porfirinas β -fundidas com anéis imidazóis.	44
Esquema 38. Síntese de 1,3-dioxopirroloporfirinas partindo da pirroloporfirina Ni-74	45
Esquema 39. Síntese de várias dioxopirroloporfirinas partindo da anidrido-benzoporfirina Ni-80	46
Esquema 40. Resumo da segunda abordagem sintética.	49
Esquema 41. Síntese do pirrol 8 fundido 3,4-imida.	50
Esquema 42. Síntese do álcool 90	50
Esquema 43. Síntese da porfirina 9	50
Esquema 44. Síntese da porfirina 91	51
Esquema 45. Síntese da porfirina 11	51
Esquema 46. Síntese do pirrol 86	52
Esquema 47. Síntese do pirrol 88	52
Esquema 48. Mecanismo de formação do pirrol 87	53
Esquema 49. Síntese do pirrol 8	53
Esquema 50. Mecanismo de formação do pirrol 8	54
Esquema 51. Síntese da porfirina 9 partindo de 8	54
Esquema 52. Síntese do aldeído 89	57
Esquema 53. Mecanismo de formação do aldeído 89	57
Esquema 54. Mecanismo de substituição eletrofílica do pirrol 89	59
Esquema 55. Síntese do álcool 90	59
Esquema 56. Síntese da porfirina 9 partindo de 89 e 90	60
Esquema 57. Síntese do dipirrolometano 10 partindo do álcool 90	63
Esquema 58. Síntese do dipirrolometano 10 partindo do aldeído 89	64
Esquema 59. Síntese do tripirrolometano 92	65
Esquema 60. Síntese das porfirinas 93 e 94	67
Esquema 61. Formação das porfirinas 93 e 94	68
Esquema 62. Síntese do pirrol-BODIPY® 96	69

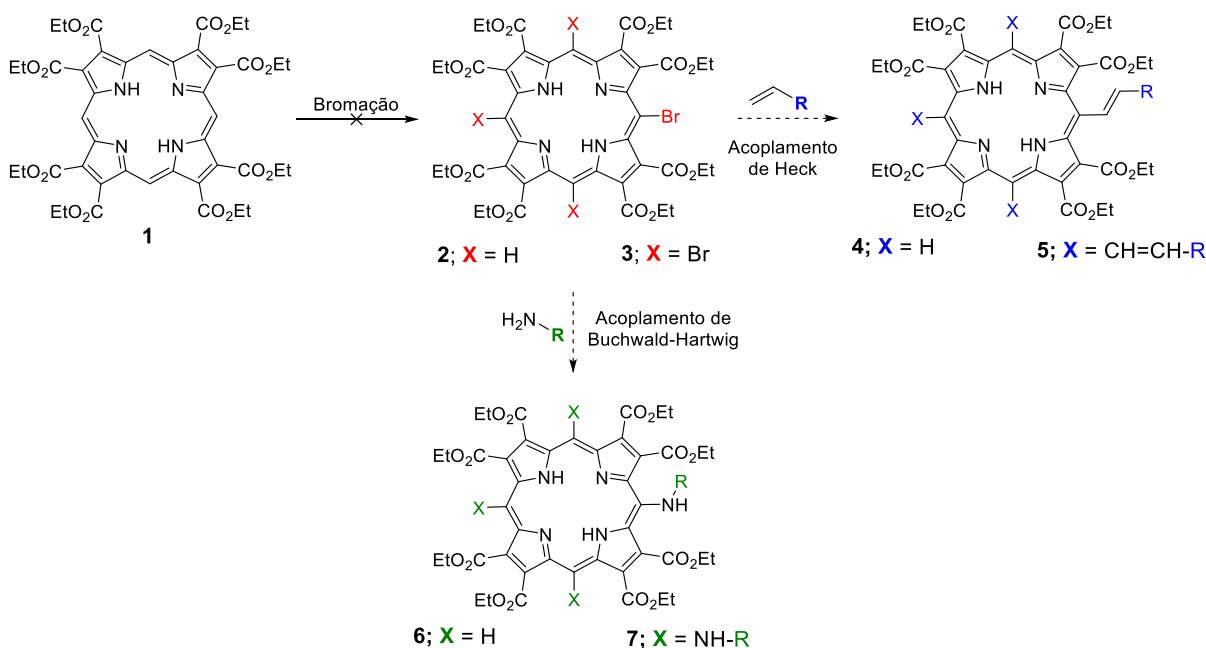
Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições reacionais na síntese do composto 1	25
Tabela 2. Condições reacionais na halogenação do composto 1	33
Tabela 3. Deslocamentos químicos dos prótons metínicos da porfirina 1 e da OEP.	38
Tabela 4. Condições reacionais na síntese da porfirina 9 partindo do pirrol 8	55
Tabela 5. Condições reacionais na síntese do pirrol 89	58
Tabela 6. Condições reacionais na síntese da porfirina 9 partindo dos pirrol 89 e 90	60
Tabela 7. Condições reacionais na síntese do dipirrolometano 10 partindo do pirrol 90	63
Tabela 8. Condições reacionais na síntese do dipirrolometano 10 partindo do pirrol 89	65
Tabela 9. Dados do espectro de massa de alta resolução do composto 92	116

RESUMO

Abordagens sintéticas para a funcionalização de novas porfirinas

Neste trabalho foram otimizadas algumas condições de síntese de uma porfirina β -octasubstituída com grupos retiradores de elétrons (**1**). Em seguida, estudos sobre bromações nas posições *meso* deste sistema foram realizados objetivando posteriores reações de acoplamento cruzado e *meso*-funcionalizações destes sistemas porfirínicos (Esquema 1). O objetivo fundamental foi obter derivados porfirínicos com modulações no espectro de UV-visível e posteriores aplicações como fotossensibilizadores em tratamentos por terapia fotodinâmica (PDT).

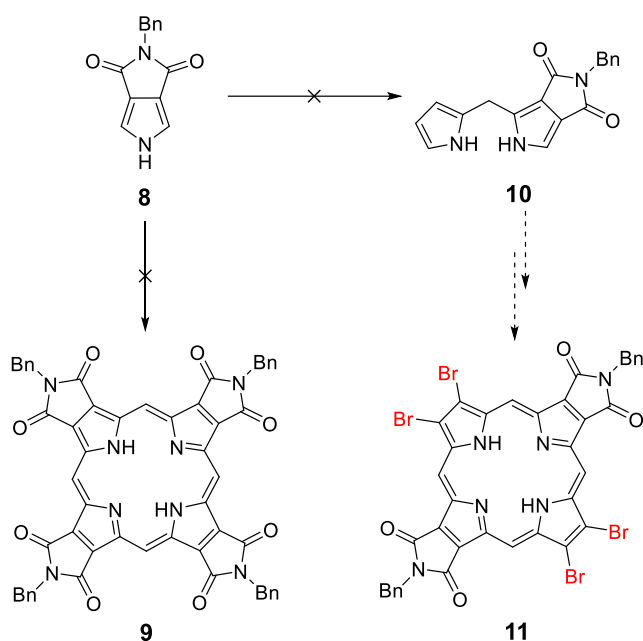


Esquema 1. Abordagem sintética para a preparação das bromoporfirinas **2** e **3**; e das porfirinas funcionalizadas **4** – **7**.

Encontramos melhores condições reacionais para a formação da porfirina **1** mudando o precursor do formaldeído para dimetoximetano e diminuindo o tempo da segunda etapa de reação (oxidação do porfirinogênio). O rendimento obtido neste trabalho foi de 13%. Após a preparação da porfirina **1** iniciamos os testes reacionais visando a *meso*-bromação e assim, foram testadas várias

metodologias, entretanto, em nenhuma das tentativas foi possível obter os compostos desejados **2** ou **3**.

Ainda neste contexto, propusemos a síntese de porfirinas β -fundidas com unidades imida (Esquema 2), partindo-se do pirrol contendo este grupo funcional. As porfirinas **9** e **11** poderiam ser submetidas à reações de acoplamento similares às anteriores, permitindo a preparação de novos derivados substituídos e, então, a compostos com diferentes propriedades fotofísicas a ser estudadas.



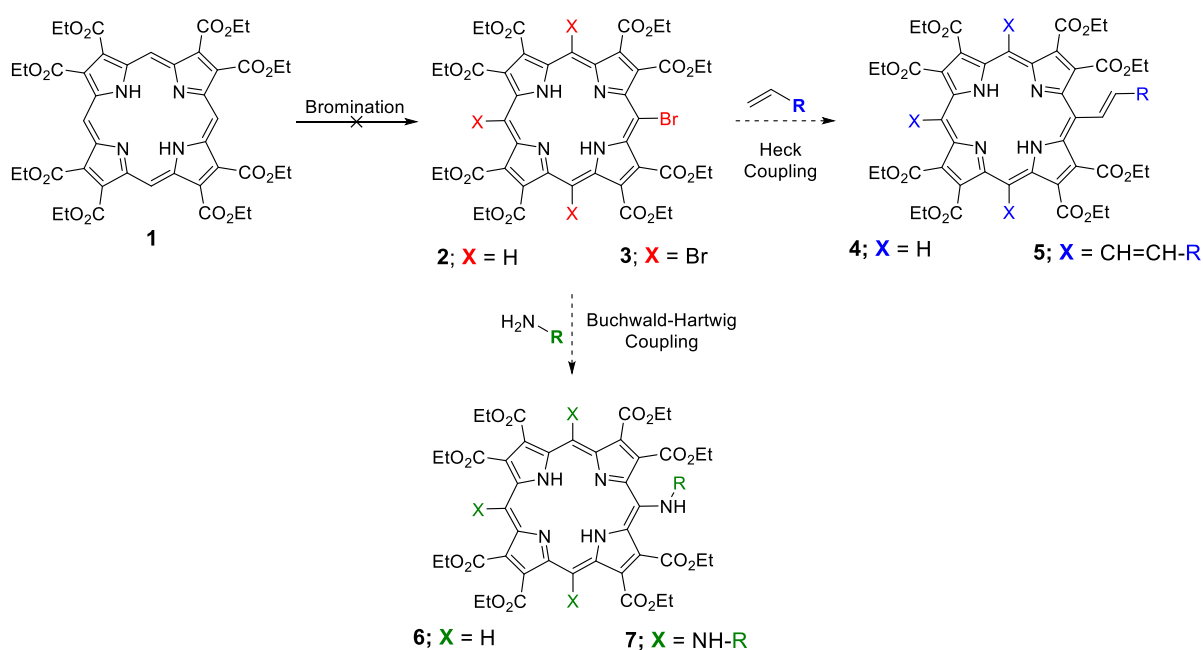
Esquema 2. Abordagem sintética para a formação das porfirinas **9** e **11**.

A síntese da porfirina **9** não pôde ser realizada pelas abordagens adotadas, mostrando apenas misturas complexas ou degradação total de **8**. Ainda, testes de formação do dipirrolometano **10** foram realizados sem sucesso, impossibilitando então, a construção da porfirina **11**. Alguns intermediários de interesse puderam ser isolados com relativo sucesso deixando algumas possibilidades de exploração futuras de alguns resultados aqui obtidos.

ABSTRACT

Synthetic approaches for functionalization of new porphyrins.

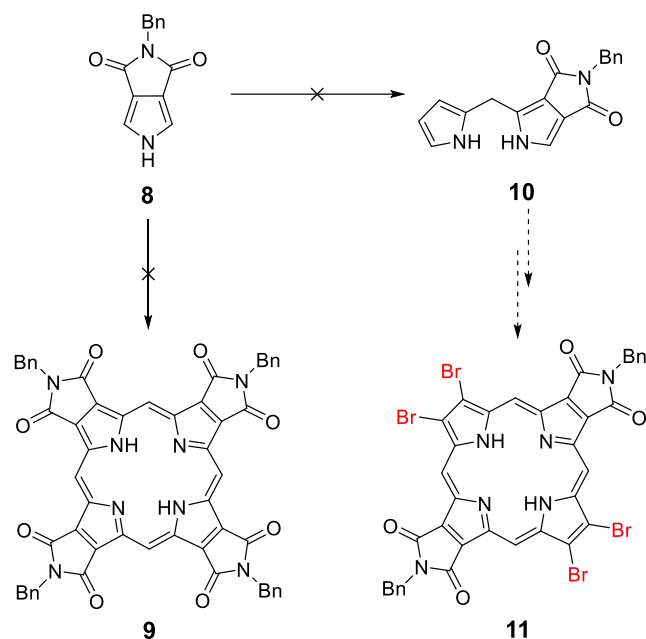
Herein, we optimized some conditions in the synthesis of a β -octasubstituted porphyrin with electron withdrawing groups (**1**). This system was used to study the bromination of the *meso* position aiming at subsequent cross-coupling reactions and *meso*-functionalization of these porphyrin systems (Scheme 3). The main goal was to obtain porphyrin derivatives with modulations in the UV-visible spectra with potential application as photosensitizers for photodynamic therapy treatments (PDT).



Scheme 3. Synthetic approach for the construction of the bromoporphyrins and **2** and **3**; and the functionalized porphyrins **4** – **7**.

We found better conditions for the preparation of the porphyrin **1** changing the formaldehyde precursor from trioxane to dimethoxymethane, and reducing the time of second step in the reaction (oxidation of the porphyrinogen). The yield was increased to 13%. After the optimization of **1**, different bromination methodologies were tested in order to obtain the *meso*-bromoporphyrins **2** or **3**; but unsuccessfully.

In this perspective, we also proposed the synthesis of β -fused porphyrins with imide moieties (Scheme 4), being the functionalized pyrrole **8** the starting material. Porphyrins **9** and **11** might be alternatives for the preparation of new substituted derivatives via cross-coupling reactions, leading to compounds with different photophysical properties.



Scheme 4. Synthetic approach for the construction of the porphyrins **9** and **11**.

The synthesis of porphyrin **9** was not succeeded by the approaches adopted here, showing only complex mixtures or total degradation of **8**. Furthermore, experiments for the formation of dipyrrolmethane **10** were made without any success, precluding the construction of the porphyrin **11**. Certain intermediates of interest could be isolated with relative success, and future explorations will be considered.

SUMÁRIO

RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. Capítulo I – Introdução Geral.....	1
1.1. Porphirinas	1
1.2. Síntese de porfirinas via tetramerização pirrol/aldeído.....	3
1.3. Propriedades fotofísicas dos derivados porfirínicos e suas aplicações.....	6
2. Capítulo II	12
2.1. Introdução – <i>meso</i> -bromação de porfirinas e seu uso em reações de acomplamento cruzado.....	12
2.2. Objetivos	18
2.3. Plano de pesquisa.....	19
2.4. Resultados e Discussão – Estudo sobre a <i>meso</i> -bromação da β - octakis(carboxietil)porfirina (OCEP)	23
2.4.1. Otimização da síntese da porfirina 1.....	23
2.4.2. Tentativas de bromação da porfirina 1.....	29
2.5. Conclusões e perspectivas futuras	39
3. Capítulo III	41
3.1. Introdução– Formação de porfirinas contendo grupos exocíclicos β -fundidos e imidas β -fundidas.	41
3.2. Objetivos	48
3.3. Plano de pesquisa.....	49
3.4. Resultados e Discussão – Estudo sobre a síntese de porfirinas <i>bis</i> - e <i>tetrakis</i> - β -fundidas com unidades imida.	52
3.4.1. Síntese do pirrol 8.....	52
3.4.2. Tentativas de preparação da porfirina 9 partindo do pirrol 8.	54
3.4.3. Tentativas de preparação da porfirina 9 partindo dos pirróis 84 e 85. ..	57
3.4.4. Tentativas de síntese do dipirrolometano 10 e da porfirina 91.	62
3.5. Conclusões e perspectivas futuras	68
4. PARTE EXPERIMENTAL	70
4.1. Generalidades	70
4.2. Índice de reações.....	72
4.3. Procedimento experimental	74
4.3.1. Síntese do 1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato de dietila (48).....	74

4.3.2.	Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (1).....	76
4.3.3.	Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de zinco (II) (Zn-1)	77
4.3.4.	Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de níquel (II) (Ni-1)	78
4.3.5.	Síntese do ácido 1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxílico (86).....	79
4.3.6.	Síntese do ácido 4-(benzilcarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico (88)	80
4.3.7.	Síntese do 2-benzilpirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diona (8).....	82
4.3.8.	Síntese do 5-benzil-4,6-dioxo-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4- <i>c</i>]pirrol-1-carbaldeído (89).....	83
4.3.9.	Síntese do 2-benzil-4-(hidroximetil)pirrol[3,4- <i>c</i>]pirrol-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diona (90)	85
4.3.10.	Síntese do 2-benzil-4-(di(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metil)pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diona (92).....	86
5.	SEÇÃO DE ESPECTROS	87
6.	REFERÊNCIAS	117

1. Capítulo I – Introdução Geral

1.1. Porfirinas

As porfirinas fazem parte de um grupo dos compostos tetrapirrólicos que podem ser encontrados na natureza como moléculas fundamentais para a vida na terra (Figura 1).^{1,2} Exemplos clássicos destes compostos em processos bioquímicos e biológicos são: 1) o grupo prostético *heme b* na hemoglobina que apresenta uma unidade porfirínica chave no transporte celular de oxigênio;³ 2) o pigmento fotossintético *clorofila a* que é um doador primário de elétrons na cadeia de transporte de elétrons no processo da fotossíntese⁴ e, 3) a *cianocobalamina* que é um vitâmero da vitamina B₁₂ necessário na boa manutenção do sistema nervoso e para a formação dos glóbulos vermelhos.⁵

Do ponto de vista fisicoquímico, as propriedades fotofísicas, redox, de coordenação e flexibilidade conformacional, são aquelas que fazem destes compostos estruturas únicas. Por tudo isto, as porfirinas têm sido usadas como moléculas de importância industrial com aplicações desde o uso como pigmentos⁶ e catalisadores de oxidação⁷ até na terapia fotodinâmica,⁸ fotossíntese artificial, sensores ópticos e nanomateriais.^{2,9}

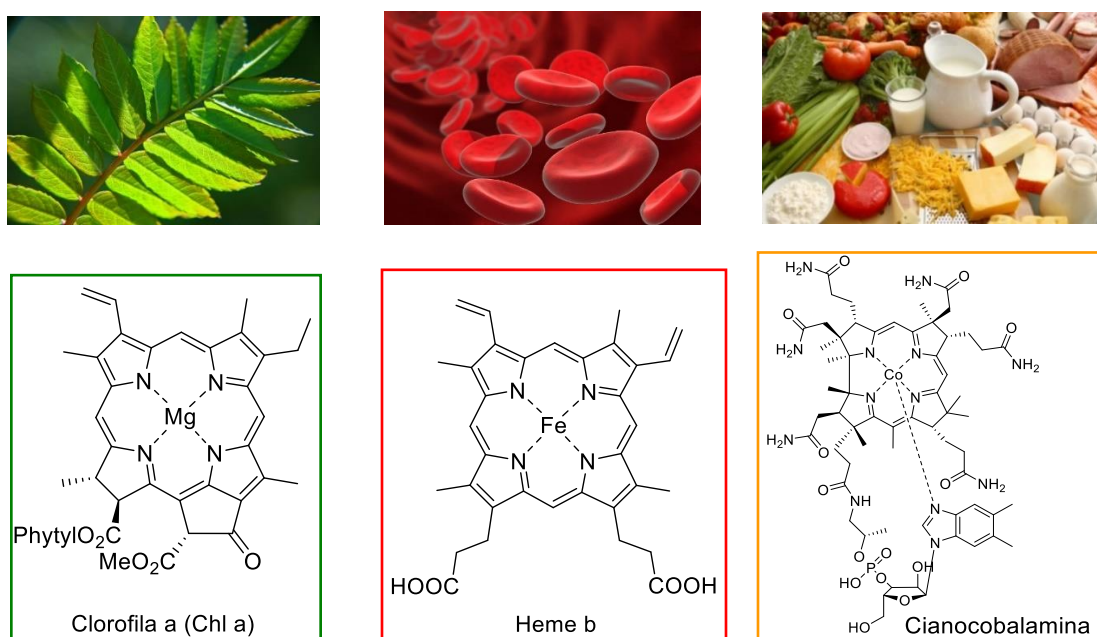


Figura 1. Compostos tetrapirrólicos naturais.

Os compostos porfirínicos, apresentam um núcleo constituído por quatro anéis pirrólicos, unidos entre si por pontes metínicas. Possuem 22 elétrons- π conjugados; no entanto, apenas dezoito destes participam diretamente na estabilização aromática do sistema, obedecendo à regra de Hückel para a aromaticidade ($(4n+2)$ elétrons π).¹⁰ Além disso, análises por difração de raios-X de derivados porfirínicos mostram que o esqueleto destes compostos está na sua maioria próximo à planaridade, o que também indica o caráter aromático.¹¹ Por outro lado, os quatro nitrogênios presentes na cavidade central do heterociclo, têm a capacidade de realizar coordenação a íons metálicos (Figura 2).⁷

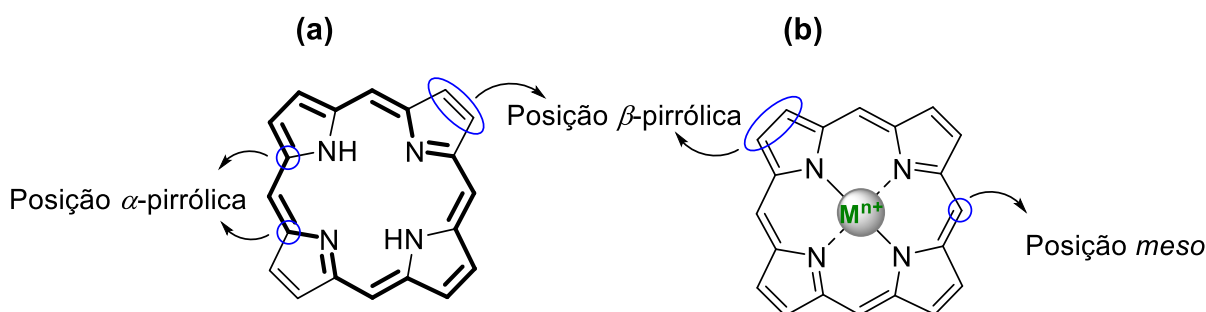
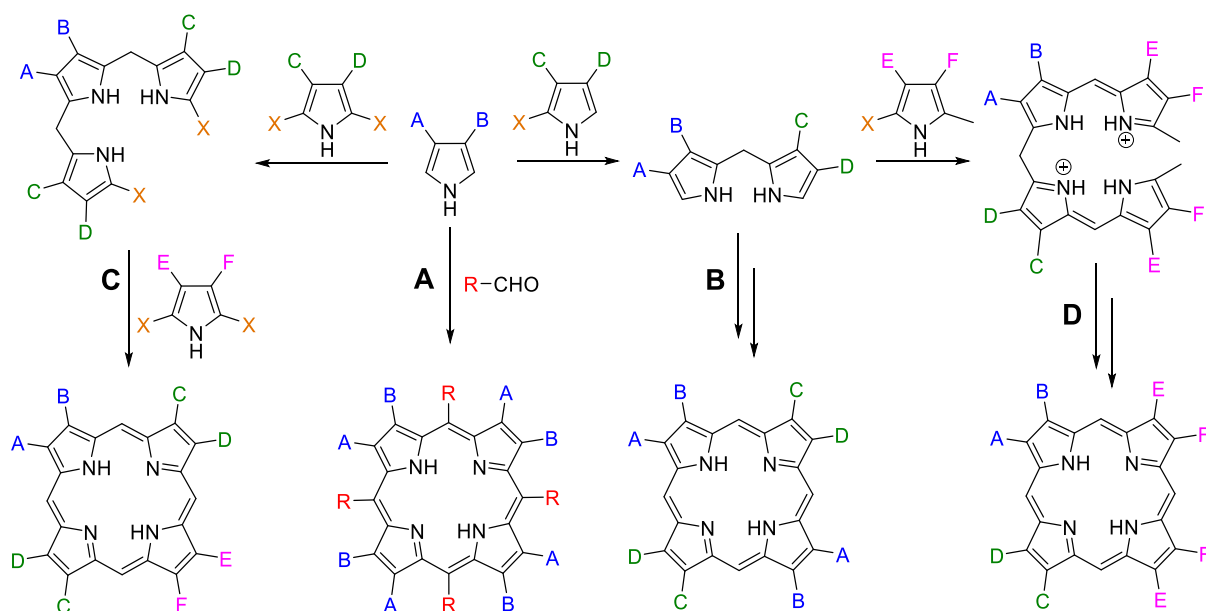


Figura 2. Estrutura da porfirina, **a)** aromaticidade e **b)** coordenação a íons metálicos.

Por conta deste sistema altamente conjugado, as porfirinas possuem a capacidade de absorver fótons com energias compatíveis com a região visível do espectro eletromagnético, observando-se uma intensa banda de absorção próxima a 400 nm conhecida como banda Soret e mais algumas bandas de menor intensidade (500-650 nm) chamadas de bandas Q. Consequentemente, são compostos que apresentam cores intensas que variam desde o vermelho, lilás até tons de verde.¹² Os derivados de porfirinas são diferenciados pelo tipo e arranjo das cadeias ligadas aos anéis nas posições α , β e meso, como também, pelas variações em sua estrutura.⁸

1.2. Síntese de porfirinas via tetramerização pirrol/aldeído.

As metodologias de síntese de porfirinas podem variar dependendo do sistema que se deseja construir. Dentre as rotas sintéticas mais usadas para sintetizar porfirinas encontramos: **A)** a tetramerização entre um pirrol e um aldeído; **B)** a dimerização de dois dipirrolometanos (síntese de MacDonald, [2+2]) e, **C)** o fechamento do macrociclo via [3+1] usando intermediários tripirrólicos e um pirrol funcionalizado. No entanto, existem outras abordagens se partindo de compostos tetrapirrólicos de cadeias abertas (a,c-biladienos) que, após ciclização, geram o composto os sistemas porfirínicos esperados^{13,14} (Esquema 5).

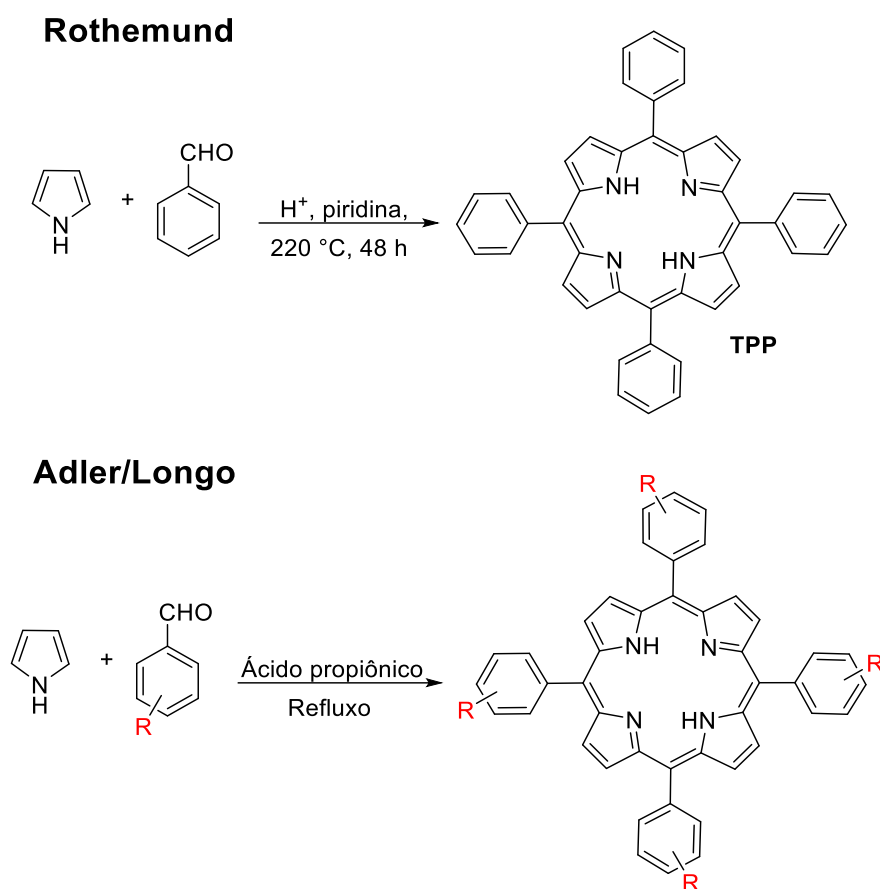


X = grupo reativo fornecedor do carbono metínico.

Esquema 5. Exemplos de metodologias de síntese de porfirinas.

Dentre os compostos porfirínicos mais conhecidos a *meso*-tetrafenilporfirina (*TPP*) é o composto mais recorrente. A primeira síntese da *TPP* foi reportada por Rothmund¹⁵ e fazia uso de piridina como solvente em um tubo selado na ausência de oxigênio (O_2)¹⁵ (Esquema 6); porém, esta metodologia apresentava problemas relacionados aos baixos rendimentos obtidos e também ao fato de se utilizar pirróis e benzaldeídos com substituintes de estabilidade térmica adequada de

forma a suportar as condições de temperaturas aplicadas. Desse modo, Adler e Longo¹⁶ publicaram uma metodologia com condições de reação mais brandas usando refluxo de ácido propiônico na presença de oxigênio, rendendo assim a TPP em 20% de rendimento¹⁶ (Esquema 6). Este procedimento também foi estendido para outros benzaldeídos substituídos dando um escopo significativo para esta metodologia.¹⁴

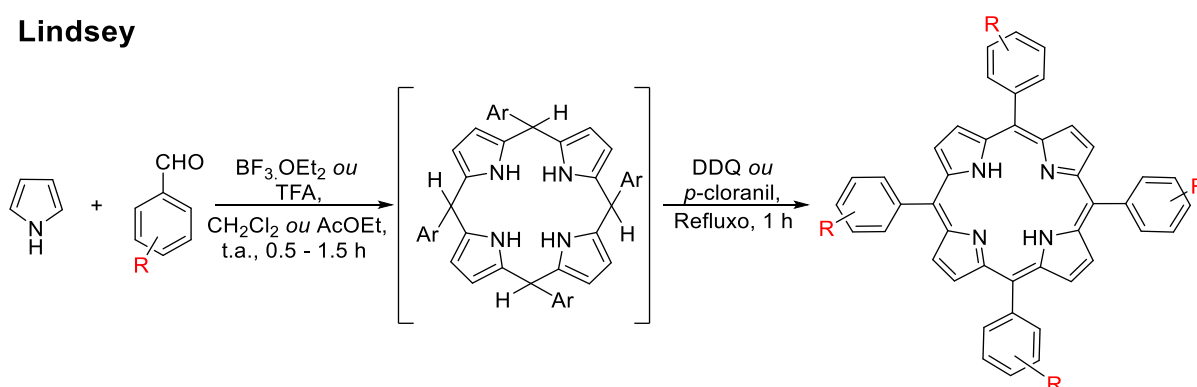


Esquema 6. Síntese de *meso*-tetrafenilporfirinas pelas metodologias de Rothmund e Adler/Longo.

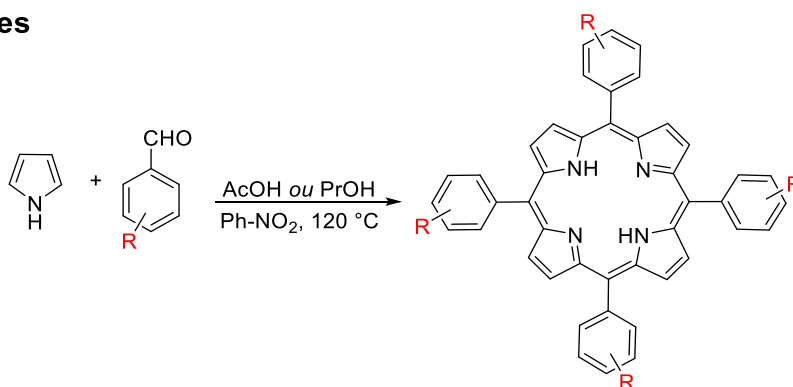
Também, a síntese de *meso*-tetrarilporfirinas contendo grupos fenila substituídos foi otimizada pelo grupo de Lindsey¹⁷ em uma reação de duas etapas com concentrações diluídas (0.01 M) do pirrol e do aldeído em presença de um ácido de Lewis como catalisador da reação, usualmente $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$. Na segunda etapa da reação, o porfirinogênio intermediário é oxidado adicionando um oxidante do tipo quinona, DDQ ou *p*-cloranil, em temperaturas próximas ao refluxo do

solvente¹⁷ (Esquema 7). No entanto, este procedimento falha quando se deseja aumentos de escala das reações, uma vez que são frequentemente realizadas em alta diluição. Assim, Rocha Gonsalves¹⁸ descreveu uma abordagem envolvendo uma mistura de ácido acético ou propiônico e nitrobenzeno como solvente/oxidante da reação (Esquema 7), permitindo então usar uma quantidade maior dos reagentes e obter o produto puro diretamente da mistura reacional com rendimentos maiores (no caso de algumas porfirinas),^{18,19} quando comparado aos relatados pela metodologia de Lindsey.

Lindsey



Rocha Gonsalves



Esquema 7. Síntese de *meso*-tetrafenilporfirinas pelas metodologias de Lindsey e Rocha Gonsalves.

Devido à facilidade de síntese da TPP, esta tem sido usada como modelo no estudo das metodologias de preparação de porfirinas via tetramerização; porém, os procedimentos anteriormente descritos também podem ser aplicados com pirróis substituídos e outros aldeídos não arílicos. Por outro lado, as outras abordagens apresentadas no esquema 5 não serão mostradas com profundidade devido a questões didáticas e, a que concentramos nossa pesquisa na formação de porfirinas pela rota **A**.

1.3. Propriedades fotofísicas dos derivados porfirínicos e suas aplicações.

O espectro eletrônico (UV-visível) dos compostos porfirínicos apresenta características bastante particulares quando comparados à compostos orgânicos em geral. Dependendo das substituições feitas no núcleo estrutural básico, podem apresentar até 5 bandas cobrindo quase toda região do visível.² Alguns grupos de pesquisa têm focado investigações na funcionalização de compostos porfirínicos com o objetivo de garantir que o cromóforo absorva radiação a um determinado comprimento de onda que seja o apropriado para a aplicação requerida. Por exemplo, quando se deseja absorções mais intensas em comprimentos de onda maiores, a redução de uma das duplas ligações do macrociclo para obter clorinas é considerada como uma estratégia bem sucedida, uma vez que apresenta uma das bandas Q com maior intensidade de absorção na região entre 630 – 700 nm (Figura 3).⁴

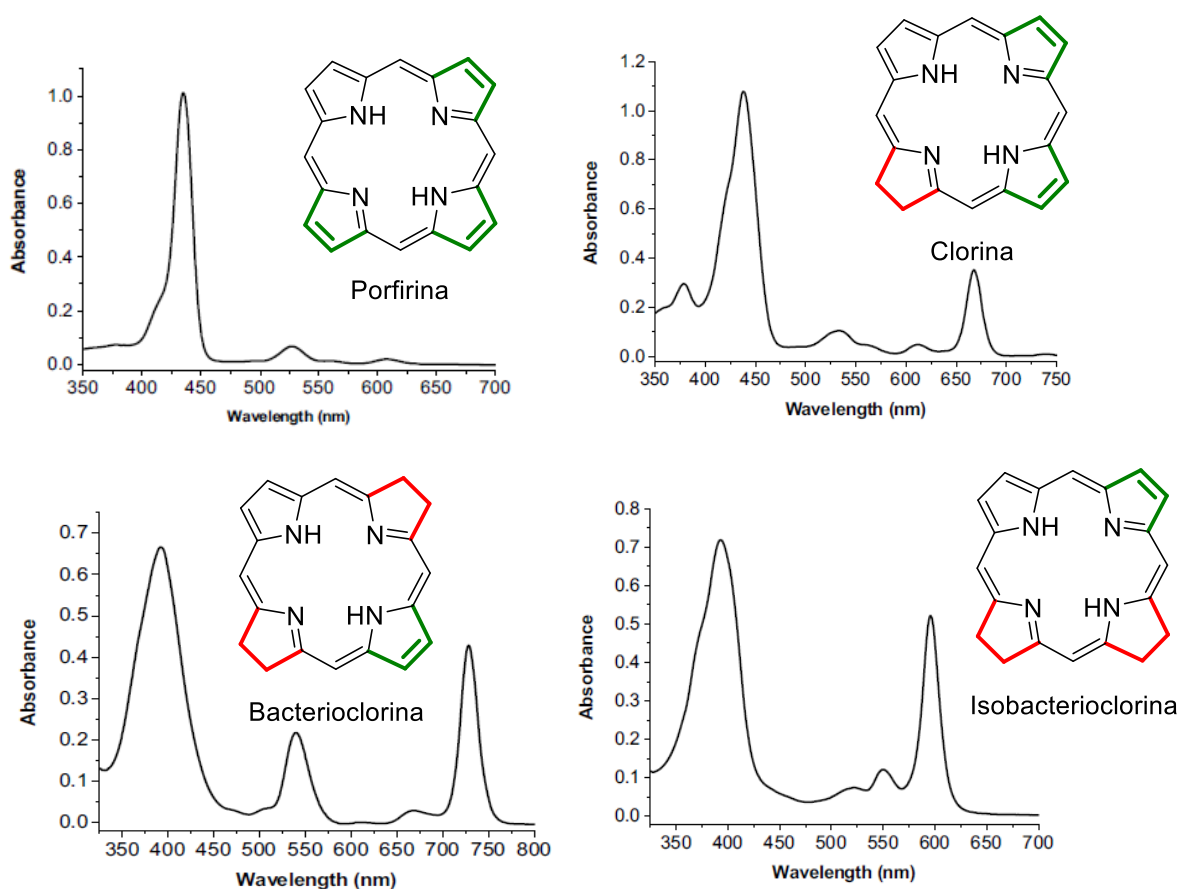
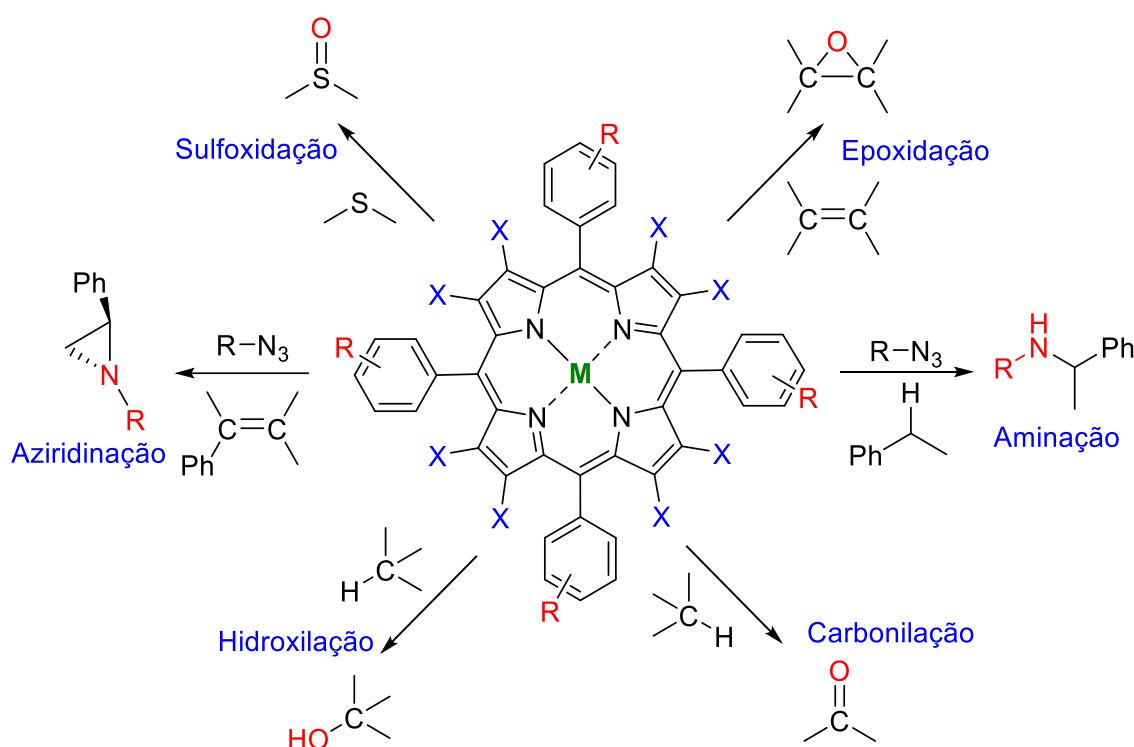


Figura 3. Espectros de eletrônicos de alguns derivados porfirínicos.

Levando em conta que estas propriedades fotofísicas dos compostos porfirínicos estão diretamente ligadas às mudanças estruturais, diferentes aplicações para estas moléculas têm sido encontradas nas mais variadas áreas das ciências. Por exemplo, na indústria química são usadas como catalisadores em reações de aminação para obter aziridinas *N*-substituídas,²⁰ ou na obtenção de epóxidos a partir de duplas ligações dentre outras reações (Esquema 8).⁷



Esquema 8. Exemplos de reações catalisadas por porfirinas.

O uso como fotossensibilizadores em reações de foto-oxigenação para gerar oxigênio singlete, também figura como uma aplicação a ser ressaltada sobre as porfirinas.⁷ Por exemplo, na literatura são encontrados diversos trabalhos sobre a síntese de artemisinina (medicamento usado no tratamento da malária). Um dos mais relevantes e recentes trabalhos foi realizado pela utilização de tetrafenilporfirina (TPP) imobilizada em uma resina de troca iônica (Figura 4).²¹

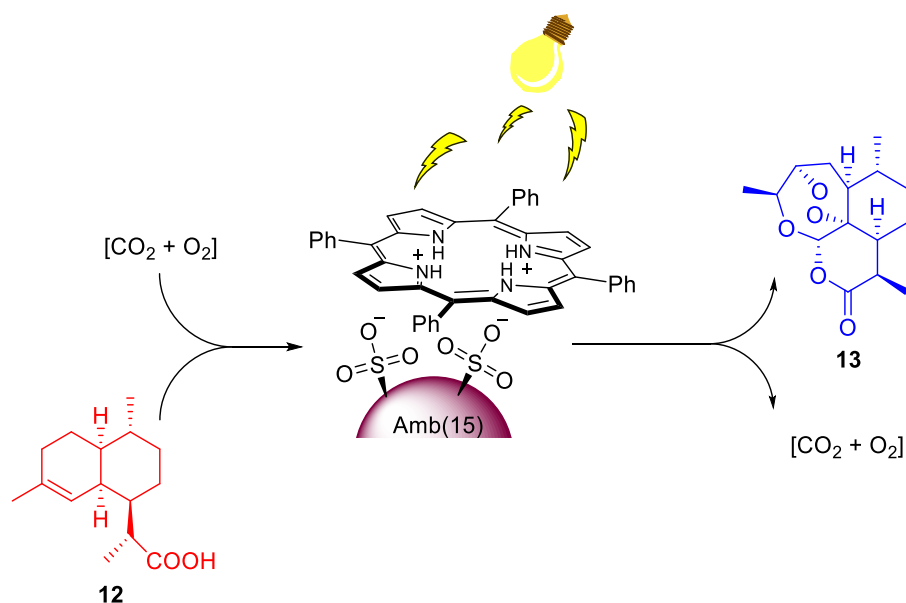


Figura 4. Síntese de artemisinina usando TPP imobilizada como catalisador da reação.

Por outro lado, alguns dos compostos tetrapirrólicos têm sido usados nas ciências dos materiais como pigmentos sensibilizadores em células solares (DSSCs). Isto tem encorajado o planejamento e desenvolvimento destes sensibilizadores e, assim, tem-se sintetizado estruturas porfirínicas do tipo *push-pull* e/ou de conjugação estendida com propriedades fotofísicas pancromáticas ou seja, sensível a todos os comprimentos de onda do espectro visível incluindo a região do infravermelho próximo (Figura 5).⁶

Da mesma forma, a introdução de diferentes grupos funcionais no núcleo básico de porfirinas ou dos macrociclos relacionados permite a construção de sistemas com características extremamente úteis que, em combinação com suas propriedades fotônicas, eletrônicas e magnéticas constituem um sinal funcional de entrada e saída (*input-output*) baseado nas interações com outras moléculas e/ou estímulos externos.⁹ Por exemplo, já foram preparadas porfirinas que apresentam mudanças estruturais em função da mudança do *pH*, tendo como resposta uma mudança visível na coloração do composto em solução (Esquema 9).

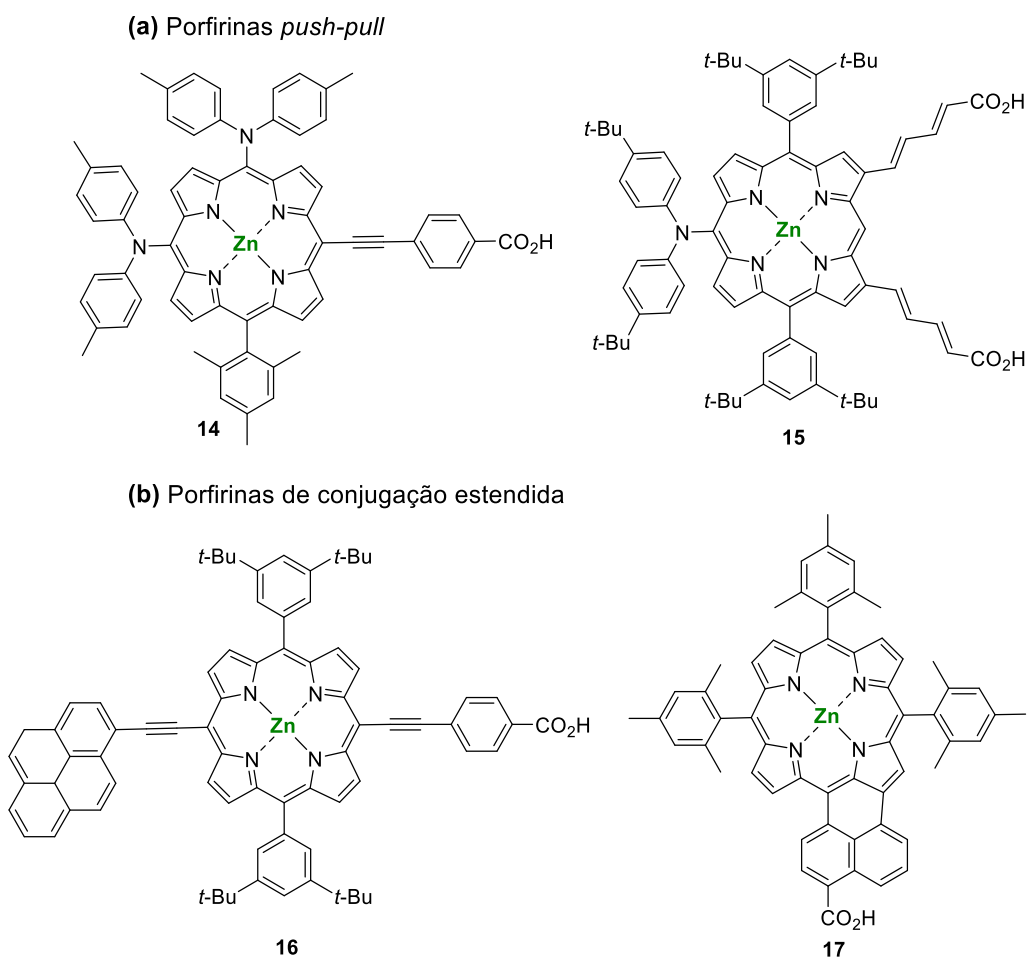
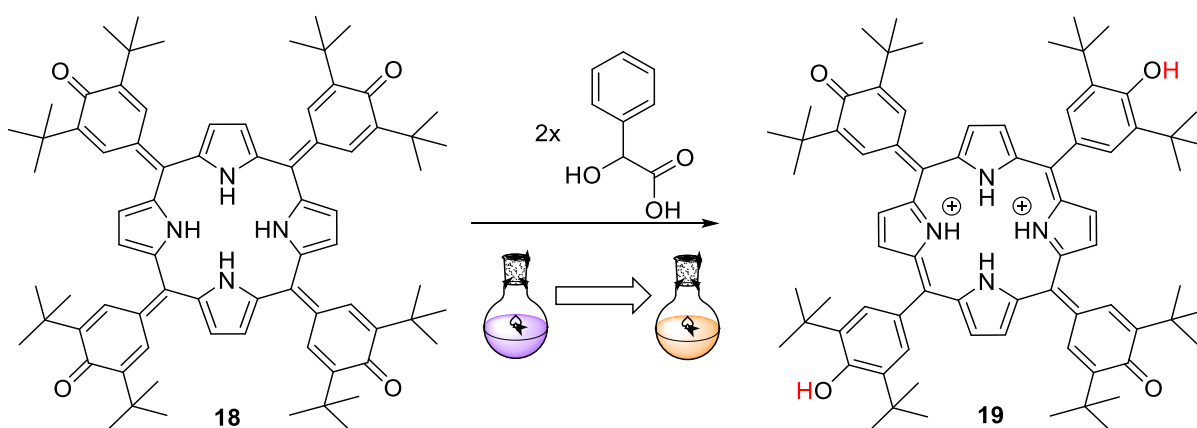


Figura 5. Estruturas e porfirinas a) *push-pull* e de b) conjugação estendida.



Esquema 9. Sistema porfirínico submetido a mudanças do pH usando ácido mandélico.

Algumas aplicações destes compostos na área da saúde também têm sido encontradas uma vez que os mesmos possuem a capacidade de gerar oxigênio singlete por transferência de energia. Estas aplicações têm se concentrado ao redor dos estudos de terapia fotodinâmica (*PDT*) que é um procedimento alternativo para

tratamento e erradicação de tumores, dentre outras doenças.⁷ Nos tratamentos por *PDT* as substâncias tetrapirrólicas têm ganhado um grande protagonismo como fotossensibilizadores²² devido a apresentarem coeficientes de absorvidade molar altos com bandas na região do visível. Por exemplo, a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) foi escolhida como um fotossensibilizador dos mais eficazes para a geração do $^1\text{O}_2$,²³ e como este, têm-se sintetizado alguns outros derivados de porfirinas capazes de melhorar a eficiência dos tratamentos por *PDT* (Figura 6).^{22,24}

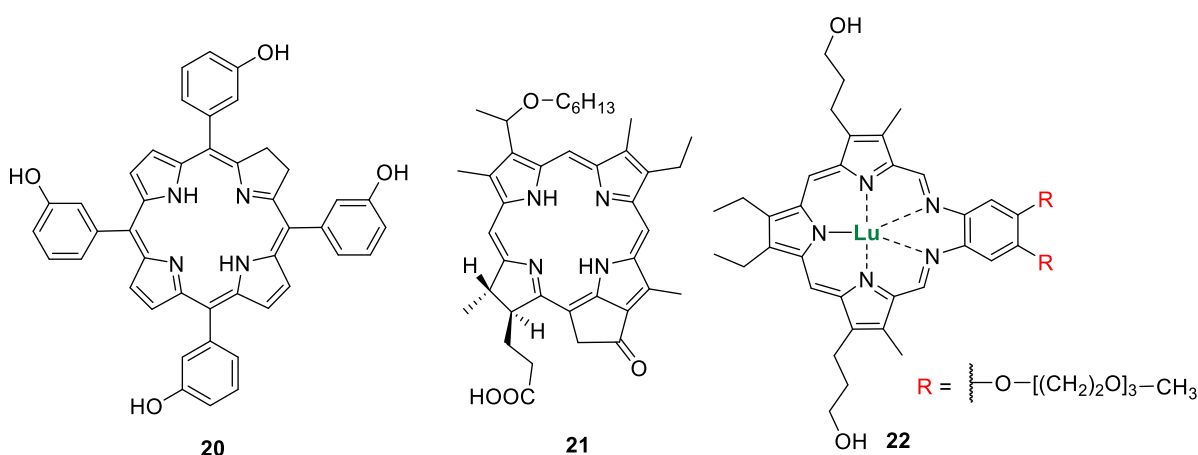


Figura 6. Compostos porfirínicos usados como fármacos na *PDT*.

De forma geral, a *PDT* é um tratamento médico o qual emprega a combinação de oxigênio molecular, luz e de um fotossensibilizador para provocar um efeito citotóxico ou, uma modificação do tecido doente ou inflamado. O fotossensibilizador de baixa toxicidade no escuro deve apresentar uma acumulação preferencial nas células tumorais após introduzido no corpo; deste modo, precisa-se de funcionalizações estratégicas no fotossensibilizador que o direcionem para esse tipo de células. Por exemplo, anticorpos podem ser utilizados como unidade orientadora seletiva em marcadores que são super-expressos na superfície das células tumorais, dirigindo então o fotossensibilizador a esses bioreceptores específicos com uma maior afinidade.²⁴

Após atingir uma concentração adequada nos tecidos doentes, uma dose de luz é cuidadosamente regulada e aplicada no tecido a ser tratado; assim, a luz ativa o fotossensibilizador que gera uma série de espécies reativas de oxigênio (oxigênio singlete, radicais hidroxila e peróxido) provocando a ação tóxica. Pouco

tempo após o tratamento, as células danificadas se tornam necróticas, ou apoptóticas, sendo considerada uma terapia altamente seletiva.^{10,24}

O mecanismo de geração de oxigênio singlete por via fotoquímica se inicia com a absorção de um fóton de certa energia por parte do cromóforo (fotosensibilizador - porfirina), gerando a promoção de um elétron para um orbital de maior energia e levando este de um estado fundamental para um estado singlete eletronicamente excitado ($S_0 \rightarrow S_n$). Neste estado de curta duração, a energia pode ser perdida rapidamente pelo decaimento via conversão interna (IC) entre os sub-níveis vibracionais desse estado excitado até atingir o de menor energia (S_1), e conseqüentemente, voltar ao estado fundamental perdendo a energia absorvida via fluorescência ($S_1 \rightarrow S_0$).

O elétron no estado excitado S_1 pode sofrer uma inversão de spin e popular o estado tripleto excitado de menor energia T_1 via cruzamento intersistemas (ISC), e assim, o elétron pode voltar ao estado fundamental via fosforescência realizando uma segunda inversão do spin ($T_1 \rightarrow S_0$). Entretanto, muitos fotossensibilizadores no estado tripleto têm a capacidade de transferir energia para o oxigênio molecular, levando à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Figura 7).²⁵

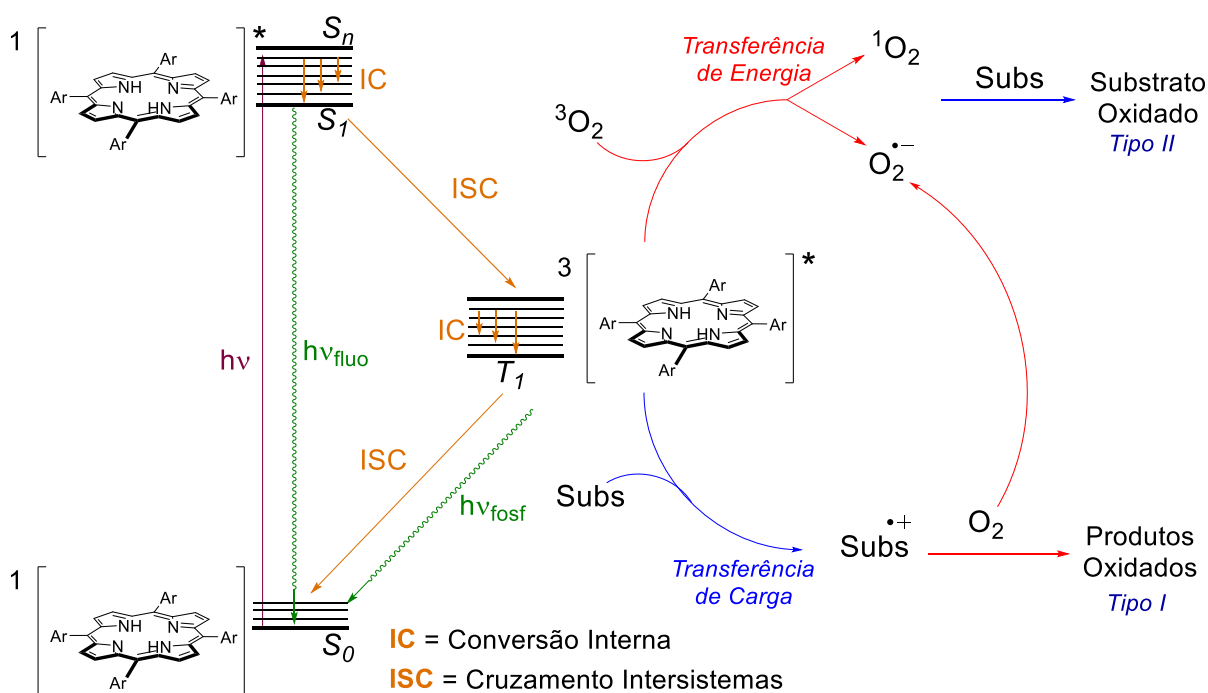


Figura 7. Representação do mecanismo de fotossensibilização usando porfirinas.

2. Capítulo II

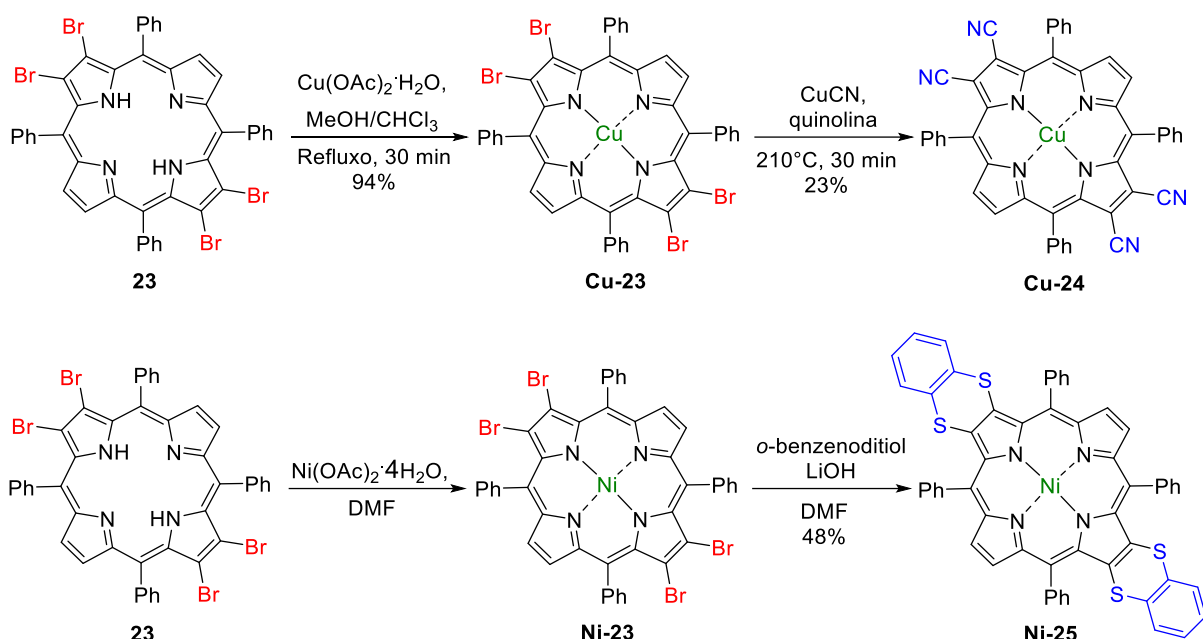
2.1. Introdução – *meso*-bromação de porfirinas e seu uso em reações de acoplamento cruzado

As porfirinas são caracterizadas por terem grande número de elétrons distribuídos sobre uma grande área, o que resulta na possibilidade de realizar diversas reações tais como: reações de substituição eletrofílica aromática, adições, dentre outras (Figura 2).

Dentre as reações de interesse na química de porfirinas, as de halogenação têm ganhado protagonismo pois alguns destes sistemas aromáticos substituídos com bromo podem ser usados como intermediários na produção de novos materiais que apresentam características óticas não lineares interessantes, assim como outras aplicações que vão desde estudos de equilíbrio ácido-base, formação de complexos, até as investigações das propriedades eletroquímicas, óticas, catalíticas e antitumorais.²⁶

As reações de bromação em porfirinas ocorrem muito facilmente; razão pela qual os derivados de bromo são mais frequentemente selecionados para reações de acoplamento catalisadas por paládio e outros metais de transição.²⁶

Assim, as bromoporfirinas têm sido amplamente utilizadas em reações de acoplamento cruzado para formar não só ligações carbono-carbono,^{27,28} mas também carbono-heteroátomo.^{29,30} No entanto, a versatilidade destes sistemas bromados os colocam como candidatos para realizar reações de substituição nucleofílica; por exemplo, pela troca do átomo de bromo por grupos ciano,³¹ hidroxila e para formar ligações carbono-enxofre (Esquema 10).^{26,32}



Esquema 10. Reações de substituição nucleofílica usando bromoporfirinas.

Das posições em que podem ser bromadas no esqueleto central da porfirina, a posição *meso* é a que possui uma maior reatividade (nucleofilicidade) frente às reações de bromação e é essa a condição que foi estudada em grande parte durante este trabalho de pesquisa (Figura 8).³³ Além dos dados experimentais, isto também tem sido explicado com cálculos teóricos de densidade de eletrônica onde se mostra que a população de elétrons π nas posições *meso* da porfirinas é maior do que em qualquer um dos outros átomos de carbono, o que implica uma maior susceptibilidade em relação ao ataque a um eletrófilo.^{34,35}

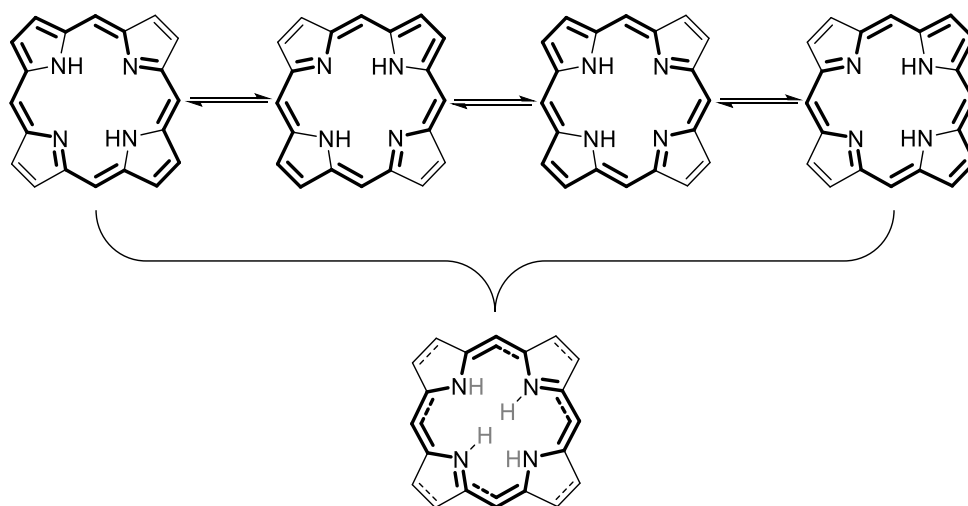
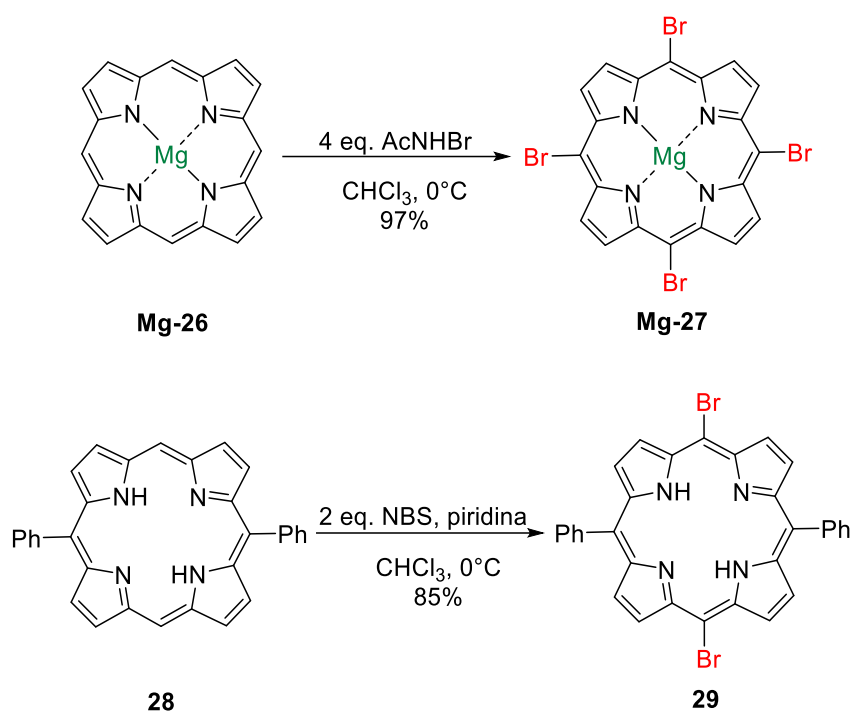


Figura 8. Estruturas tautoméricas das porfirinas.

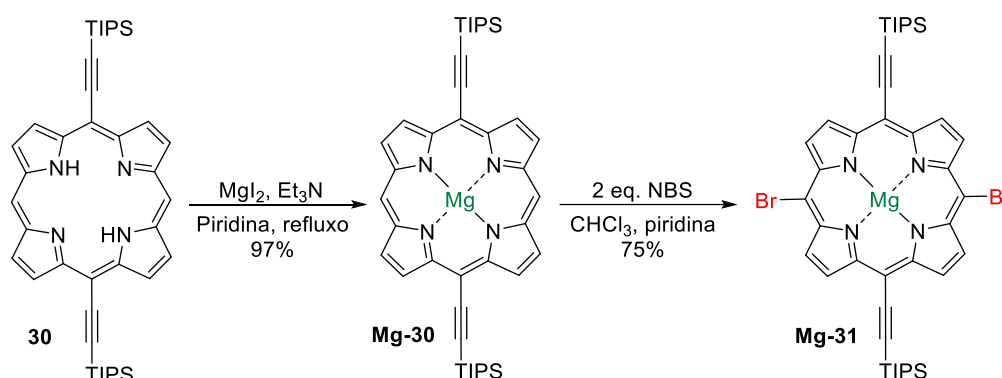
As metodologias de preparação de bromoporfirinas, geralmente, envolvem o uso de *N*-bromosuccinimida (NBS) ou bromo molecular (Br_2) como substância fornecedora dos átomos de bromo e um solvente clorado, como por exemplo clorofórmio, diclorometano, tetracloreto de carbono ou *orto*-diclorobenzeno (*o*-DCB).^{26,36} No entanto, existem outras condições reacionais usadas para introduzir o bromo no núcleo porfirínico, como por exemplo o uso de NBS/piridina e *N*-bromoacetamida como agentes bromantes (Esquema 11)^{13,26}.



Esquema 11. Exemplos da *meso*-bromação de porfirinas.

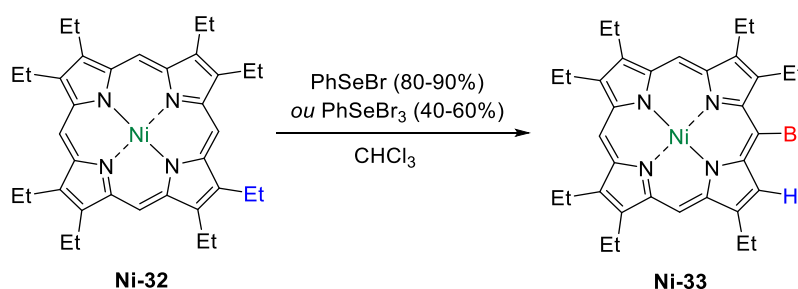
Segundo o reportado na literatura, os derivados de porfirina que contêm grupos arila ou alquila na sua estrutura apresentam uma maior facilidade de bromação na posição *meso* do anel aromático; porém, se existem substituintes retiradores de elétrons na molécula de porfirina a reatividade frente às reações de bromação se reduz significativamente, devido à natureza destes grupos funcionais que conduz à desativação das porfirinas na reação de substituição.^{26,37} Um exemplo deste caso é a reação de bromação de **30** e do complexo **Zn-30**, onde a presença dos grupos alquino deficientes em elétrons nas posições 5 e 15 desativam a molécula de porfirina para a *meso*-bromação, e pelo contrário se obtêm os produtos

halogenados no grupo alquino e nas posições β -pirrólícas. No entanto, essa dificuldade pode ser superada inserindo um metal eletropositivo, como o magnésio, na cavidade central da porfirina (Esquema 12).³⁸



Esquema 12. *meso*-bromação de **30** usando o seu complexo metálico com magnésio, **Mg-30**.

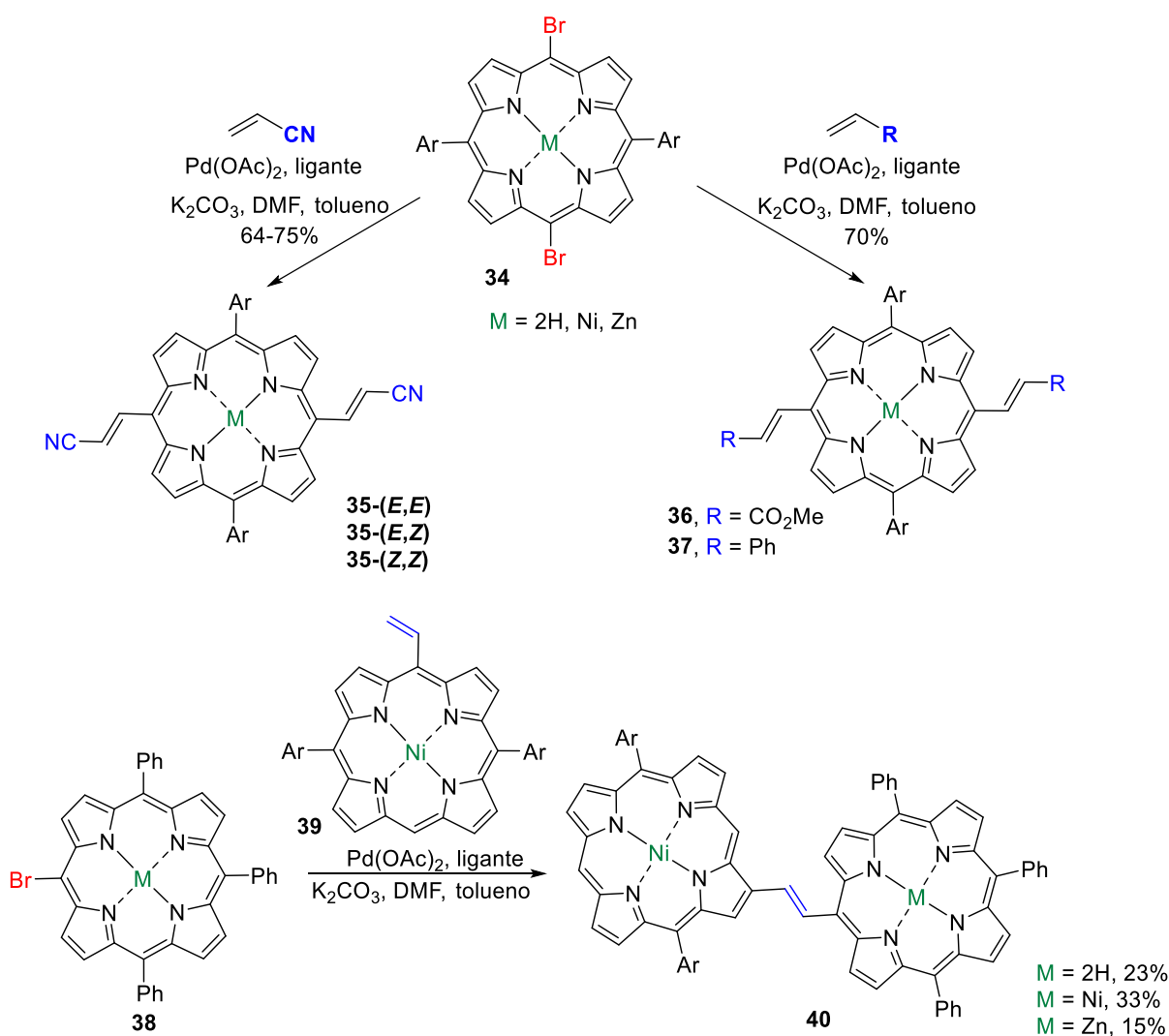
De uma maneira geral, a *meso*-bromação de porfirinas está descrita para sistemas já substituídos nesta mesma posição levando em conta a maior reatividade e a seletividade que existe na reação de halogenação, mesmo quando as posições β -pirrólícas não estão substituídas.³⁶ No entanto, a literatura também reporta a formação de halocompostos de sistemas β -polisubstituídos com grupos alquila como no caso da etioporfirina e a β -octaetilporfirina (OEP), onde as condições reacionais envolvem o uso de bromo molecular com ácido acético como solvente ou ácido bromídrico em peróxido de hidrogênio; porém o resultado leva a mistura de produtos em baixos rendimentos.^{39,40} Por outro lado, encontra-se reportada uma metodologia de bromação da OEP usando haletos de fenilselenila resultando no produto bromado com a perda de um grupo etila (Esquema 13). O uso de NBS como agente bromante também produz o mesmo resultado.^{26,41}



Esquema 13. *meso*-bromação da OEP usando brometos de fenilselenila.

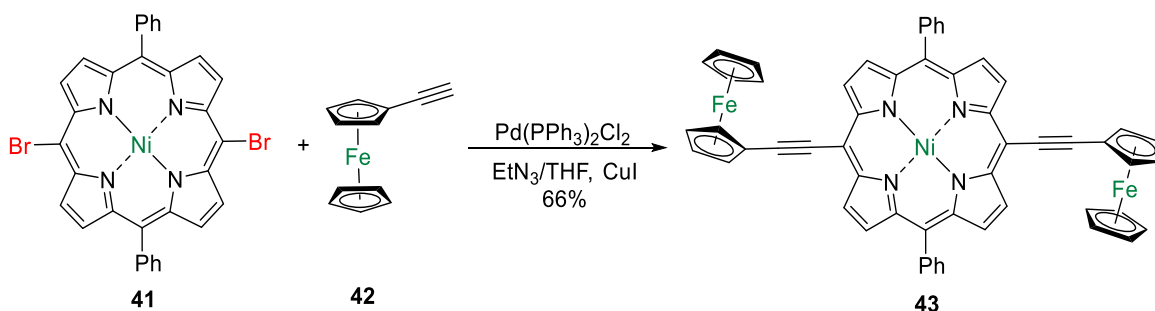
É importante mencionar que não existem relatos de tetrabromação de porfirinas β -octasubstituídas mas apenas relatos de produtos com até três bromos nas posições *meso*.^{39,42}

Assim, a obtenção de porfirinas bromadas é sem dúvidas uma importante transformação de grupo funcional pois seus derivados são utilizados como intermediários que levam à funcionalizações adicionais no núcleo porfirínico.⁴³ Uma série de exemplos de reações de Heck envolvendo como substratos *meso*-bromoporfirinas foram reportados por Arnold e Locos em 2006, obtendo inclusive, dímeros de porfirina β , *meso*-ligados espaçados por uma ligação dupla (Esquema 14).⁴⁴



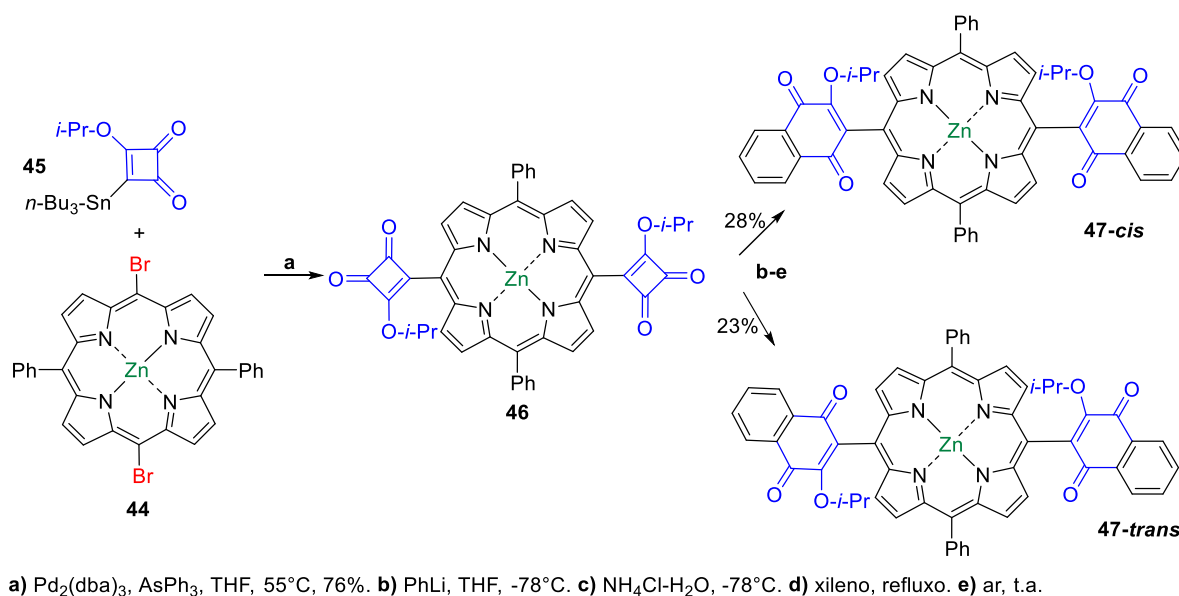
Esquema 14. Exemplos de acoplamentos de Heck usando *meso*-bromoporfirinas.

Porfirinas substituídas com grupos etinila são candidatos eficazes para construir sistemas *push-pull* para gerar cromóforos com uma maior absorção na região do visível no espectro eletrônico. Isto pode ser feito através de acoplamentos de Sonogashira, como é o caso da introdução de unidades ferroceno-etenila em sistemas porfirínicos, partindo de porfirinas *meso*-bromadas (Esquema 15).⁴⁵



Esquema 15. Acoplamento de Sonogashira usando a *meso*-dibromoporfirina **41**.

Ainda, reações de Stille também podem ser feitas usando bromoporfirinas e compostos organoestano como substratos para realizar o acoplamento.⁴³ No esquema 16 é mostrada a formação de um sistema substituído na posição *meso* com uma unidade 3-ciclobutenil-1,2-diona, sendo este último um intermediário relevante para a construção de arquiteturas moleculares contendo a triade quinona-porfirina-quinona.⁴⁶



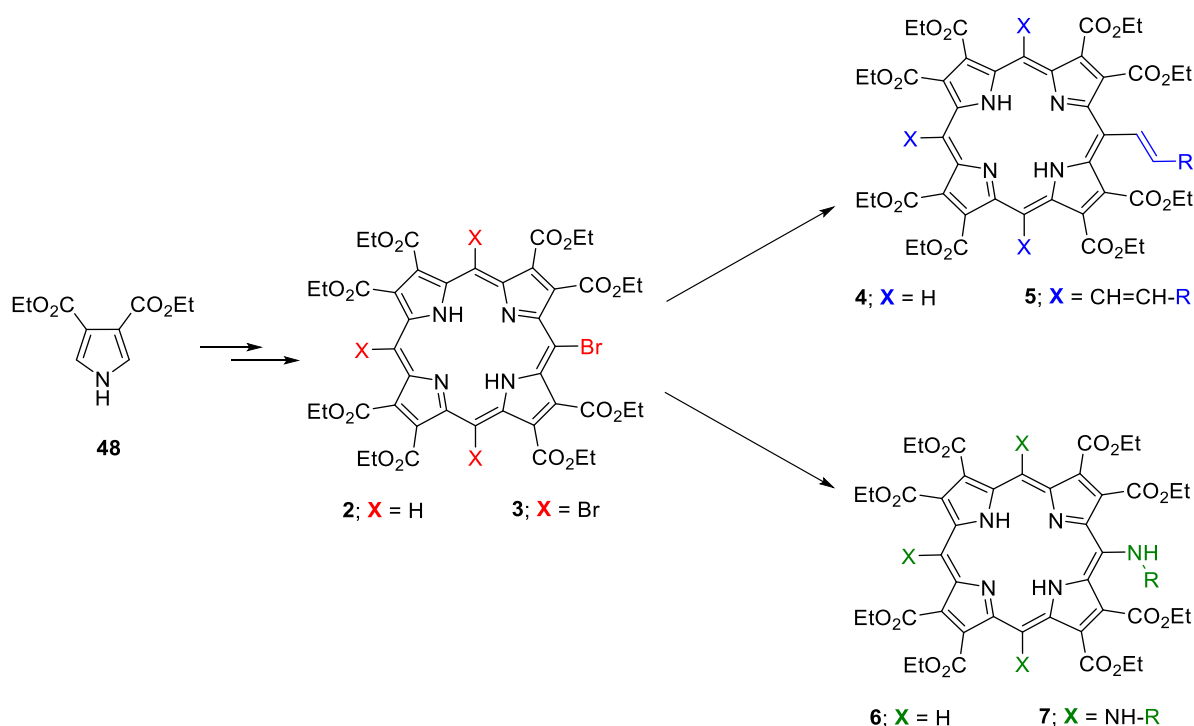
Esquema 16. Acoplamento de Stille usando *meso*-bromoporfirinas.

2.2. Objetivos

Os objetivos deste capítulo foram centrados na otimização das condições reacionais para preparar um sistema porfirínico β -octasubstituído com grupos carboxietila o qual será material de partida para realizar um estudo da *meso*-bromação. Especificamente são desejadas funcionalizações posteriores nestas posições por meio de reações de acoplamento cruzado (Heck e Buchwald-Hartwig), visando obter uma série de novos derivados porfirinóides.

2.3. Plano de pesquisa

Neste trabalho planejamos a obtenção de novos derivados porfirínicos que apresentassem bandas com deslocamentos batocrômicos (para o vermelho) no espectro eletrônico e/ou potencialidades para estudos de transferência de energia tendo como ponto de partida a síntese de pirróis β -substituídos com grupos retiradores de elétrons (**48**) e posterior *meso*-funcionalização dos núcleos porfirínicos após de ser formados (**2** e **3**) (Esquema 17). Desta forma, foi planejada a formação de *meso*-bromoporfirinas que permitissem realizar reações de acoplamento cruzado do tipo Heck (**4** e **5**) e de Buchwald-Hartwig (**6** e **7**), de modo a produzir *meso*-funcionalizações em uma porfirina β -octasubstituída.

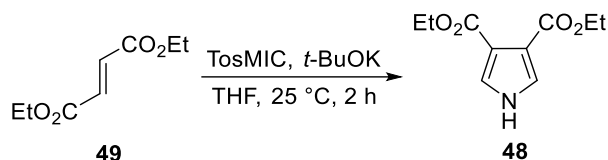


Esquema 17. Resumo da primeira abordagem sintética.

A escolha do bromo como o halogênio para realizar a posterior funcionalização é devido à existência de um maior número de metodologias descritas na literatura para bromar porfirinas quando comparada com as clorações das mesmas. Ainda, introduzir iodo nas posições *meso* não é uma estratégia viável

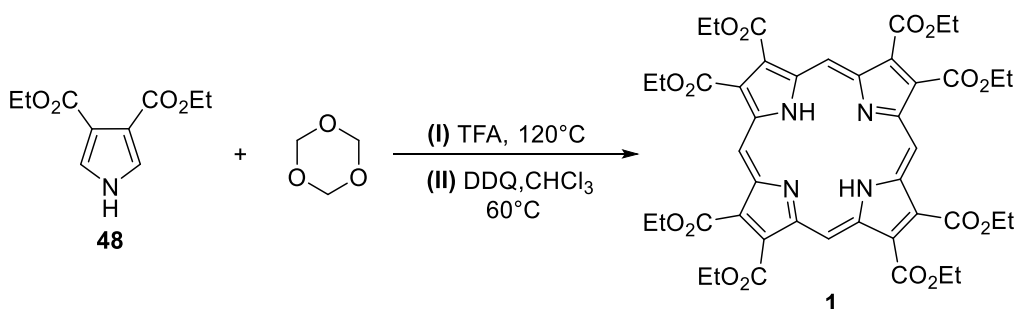
devido ao maior tamanho do átomo, o que levaria a interações estéricas não favoráveis em relação com os grupos carboetoxi nas posições β .

Previamente, a síntese do pirrol **48** foi realizada em nosso grupo de pesquisas partindo de fumarato de dietila e TosMIC otimizando um procedimento já descrito na literatura^{47,48} (Esquema 18).



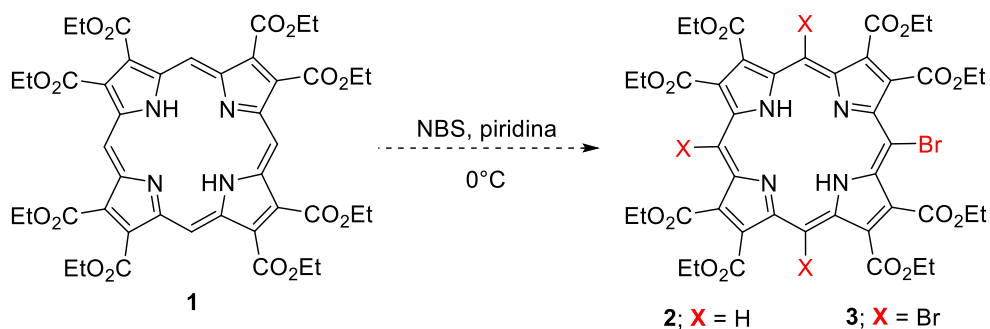
Esquema 18. Síntese do pirrol **48**.

Posteriormente, a porfirina **1** foi sintetizada com rendimentos não superiores à 8% (Esquema 19) e, devido à versatilidade desta estrutura, a primeira proposta deste trabalho consiste na obtenção de **1** em melhores rendimentos para posterior exploração da química deste derivado.



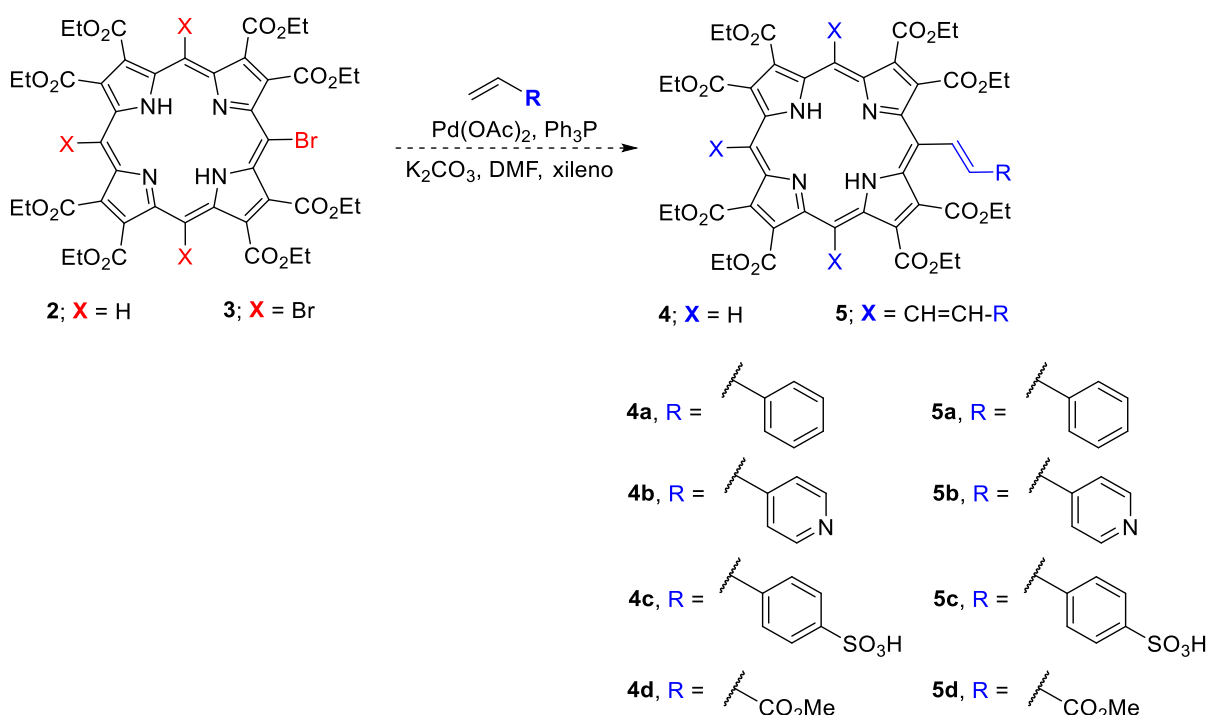
Esquema 19. Síntese da porfirina **1**.

Após de otimizar a síntese de **1**, são propostos estudos sobre bromação de **1** visando a obtenção de **2** e **3** (Esquema 20). Estes compostos bromados ainda não foram relatados na literatura, contudo, reações de bromação em porfirinas *meso*-livres já foram relativamente bem estudadas. O desafio aqui consiste na bromação de um sistema porfirinóide previamente octasubstituído com grupos retiradores de elétrons.

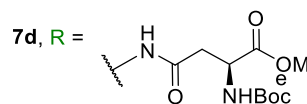
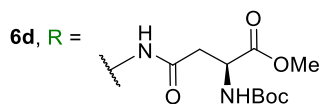
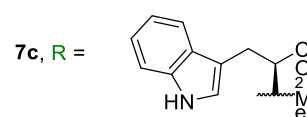
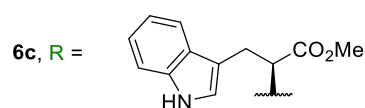
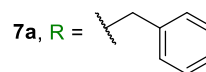
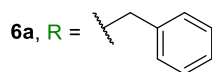
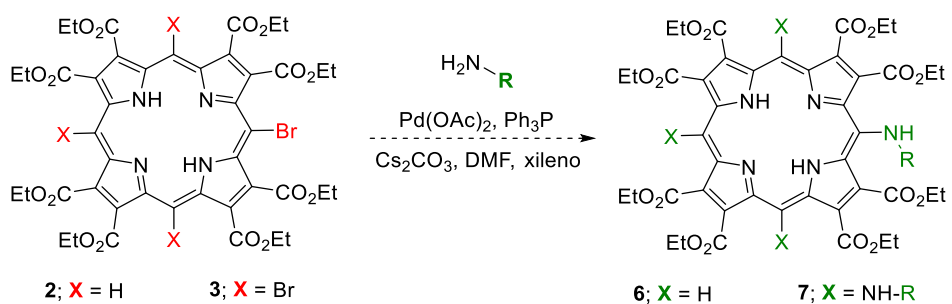


Esquema 20. Síntese das bromoporfirinas **2** e **3**.

Ainda, visando explorar a química destes possíveis derivados bromados é proposto estudar acoplamentos organometálicos incluindo funcionalizações C-H (Csp^2-Csp^2) e funcionalizações N-H (Nsp^3-Csp^2). As funcionalizações C-H serão voltadas para conferir aos novos derivados porfirinóides uma conjugação de maior extensão (Esquema 21) e a inserção de aminoácidos (Esquema 22) estudos fotobiológicos e de catálise assimétrica.



Esquema 21. Estudos sobre reações de Heck entre as porfirinas **2** e **3** com derivados vinílicos.

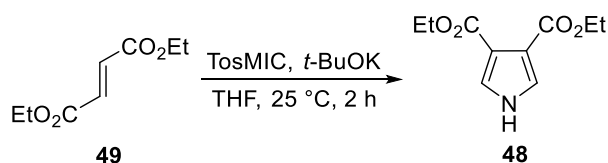


Esquema 22. Estudos sobre reações de Buchwald-Hartwig entre as porfirinas **2** e **3** com algumas aminas e derivados de aminoácidos.

2.4. Resultados e Discussão – Estudo sobre a *meso*-bromação da β -octakis(carboxietil)porfirina (OCEP)

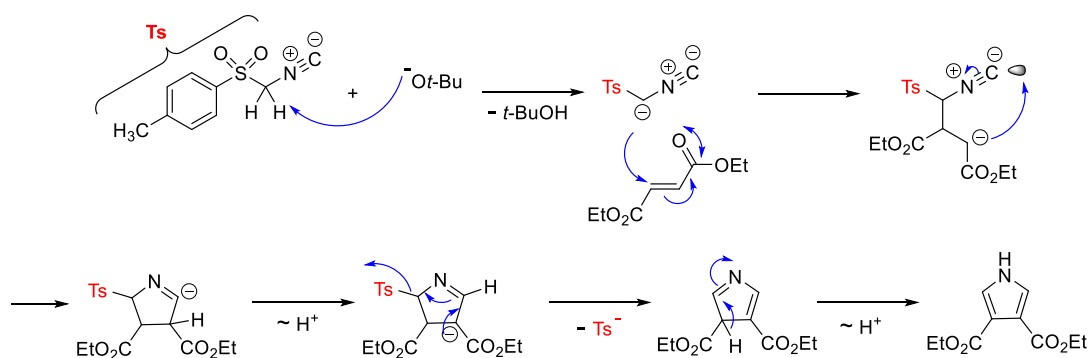
2.4.1. Otimização da síntese da porfirina 1.

A abordagem sintética utilizada para preparar as porfirinas *meso*-substituídas de interesse, partiu da utilização do composto **48** como unidade pirrólica do sistema porfirínico. A síntese do pirrol 3,4-disubstituído **48**^{47,48} foi feita com fumarato de dietila e TosMIC, usando THF como solvente e *t*-butóxido de potássio em condições totalmente anidras.



Esquema 23. Síntese do pirrol **48**.

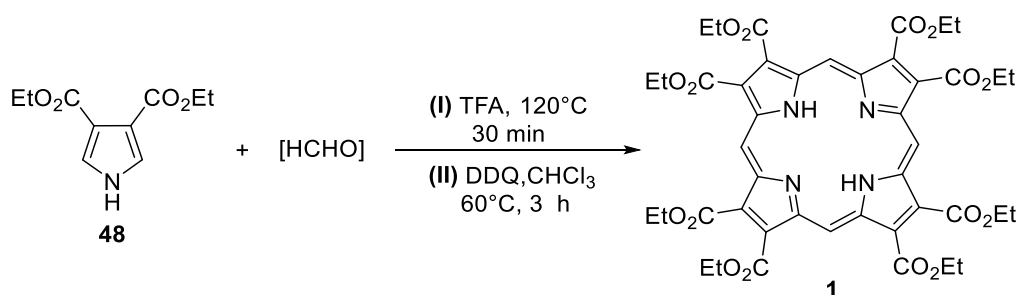
A presença da base forte é fundamental pois a reação começa pela desprotonação do isocianeto, o que leva a uma adição de Michel do carbânion formado na ligação dupla do diéster α,β -insaturado (Esquema 24). Note-se que partindo do intermediário enolato, forma-se de novo um carbânion que pode então efetuar uma adição intramolecular ao carbeno, espécie altamente eletrofílica que possui um orbital desocupado na camada de valência. Uma ciclização *5-endo-dig* leva à formação do anel de 5 membros que, após a perda do grupo tosila, fornece o pirrol de interesse (Esquema 23).⁴⁹



Esquema 24. Mecanismo de formação do pirrol **48**.

O pirrol **48** foi obtido devidamente puro após recristalização usando acetato de etila e, pela purificação da água-mãe por cromatografia (sílica-flash) utilizando como eluente tolueno/AcOEt (7:3), em um rendimento global da reação de 71%. O composto **48** foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , além de IV e espectrometria de massas (ESI-TOF).

Após a síntese do pirrol de partida, realizou-se a síntese da porfirina **1** seguindo o procedimento já publicado pelo nosso grupo de pesquisa,⁴⁸ no qual a fonte de formaldeído era o trioxano $(\text{HCHO})_3$. Nas condições estabelecidas previamente, a porfirina **1** foi obtida 8% de rendimento após purificação por cromatografia;⁴⁸ porém nas duas tentativas para reproduzir esse resultado levaram à rendimentos em torno de 3%.



Esquema 25. Síntese da porfirina **1**.

Algumas mudanças visando melhorias neste protocolo foram estudadas. É bastante aceitável que os rendimentos em sínteses de porfirinas sejam relativamente baixos^{13,37,50,51} e, com frequência, variam de 10-20%; contudo, entendemos que seria importante avaliar algumas condições reacionais que pudessem melhorar os 8% já estabelecidos. Assim, mudou-se a fonte de geração do formaldeído utilizando-se dimetoximetano e realizaram-se tentativas para otimizar esta reação (Tabela 1).

Tabela 1. Condições reacionais na síntese do composto **1**.

Entrada	Pirrol 48 (mmol)	Dimetoximetano (mmol)	Tempo I (h)	Tempo II (h)	Rendimento 1 (%)
1	0.95 (0.2 g)	1.1	0.5	6	13
2	3.0 (0.6 g)	3.5	0.5	6	13
3	0.95	1.1	0.5	12	10
4	0.95	1.1	0.5	3	13
5	0.95	0.95	0.5	3	9
6	0.95	2.2	0.5	3	7
7	0.95	1.1	1	3	5

Um aumento para 13% foi obtido na primeira tentativa e, foi mantido quando a escala da reação se aumentou (Entradas 1 e 2); além disso, o tempo da etapa de oxidação foi diminuído para a metade nestas duas entradas. No entanto, quando a oxidação foi feita no mesmo período reportado anteriormente, o rendimento caiu em 3% (Entrada 3). Por outro lado, o rendimento se manteve em 13% quando se colocou 2,3-dichloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) para reagir por três horas (Entrada 4). Adicionalmente, quando a relação molar pirrol **48**:acetal foi mudada para 1:1 e 1:2.3 (entradas 5 e 6, respetivamente), os rendimentos foram menores que os já obtidos anteriormente (13%). Finalmente, aumentou-se o tempo de reação da etapa de formação do porfirinogênio de 30 min para 1 h, resultando também em uma diminuição do rendimento (5%). Note-se que as temperaturas das duas etapas reacionais não foram variadas, pois em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa estas variáveis reacionais já haviam sido bem exploradas.⁵² É importante destacar que o aumento de 8% para 13% pode não parecer significativo e nem estatisticamente relevante, contudo, em se tratando da química de porfirinas representa sim um aumento relativo de 62%. Ainda, visando reunir material suficiente para os estudos aqui pretendidos, foram realizados estudos de aumento de escala bem como o “*numbering up*” (uso de vários sistemas reacionais em paralelo).

A porfirina **1** foi devidamente obtida, purificada e caracterizada por RMN de ¹H, IV e espectrometria de massas.

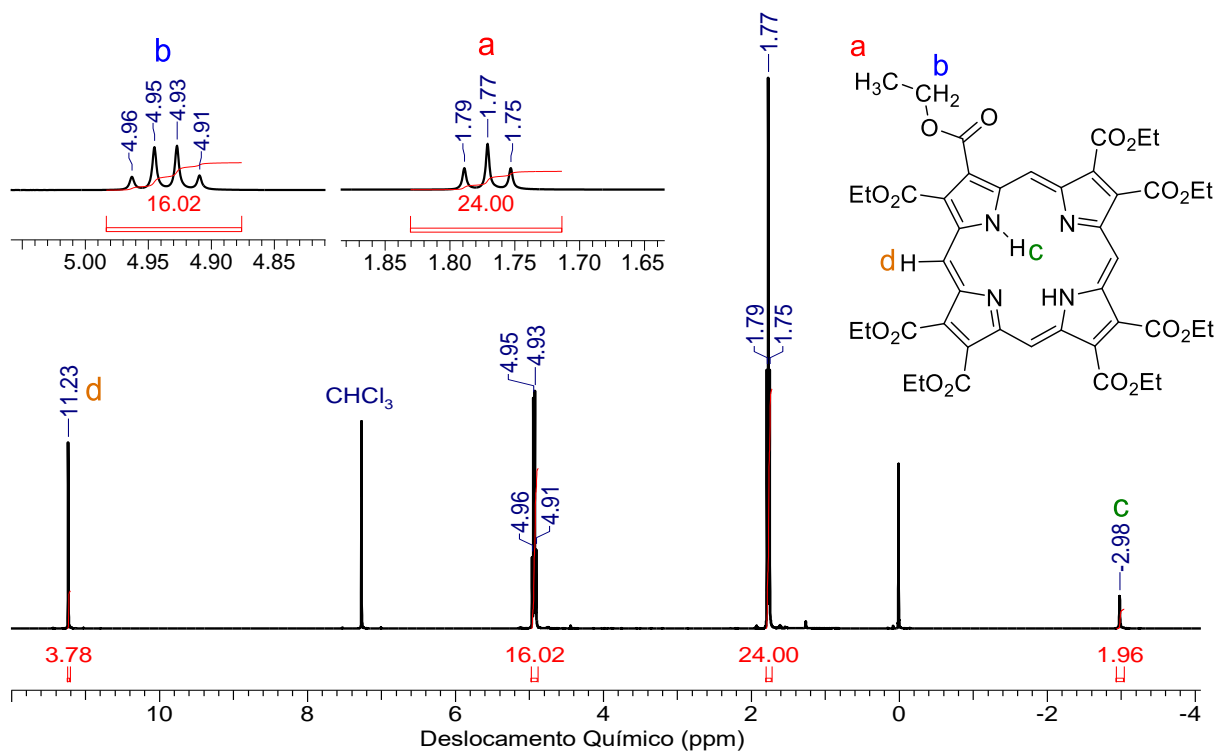
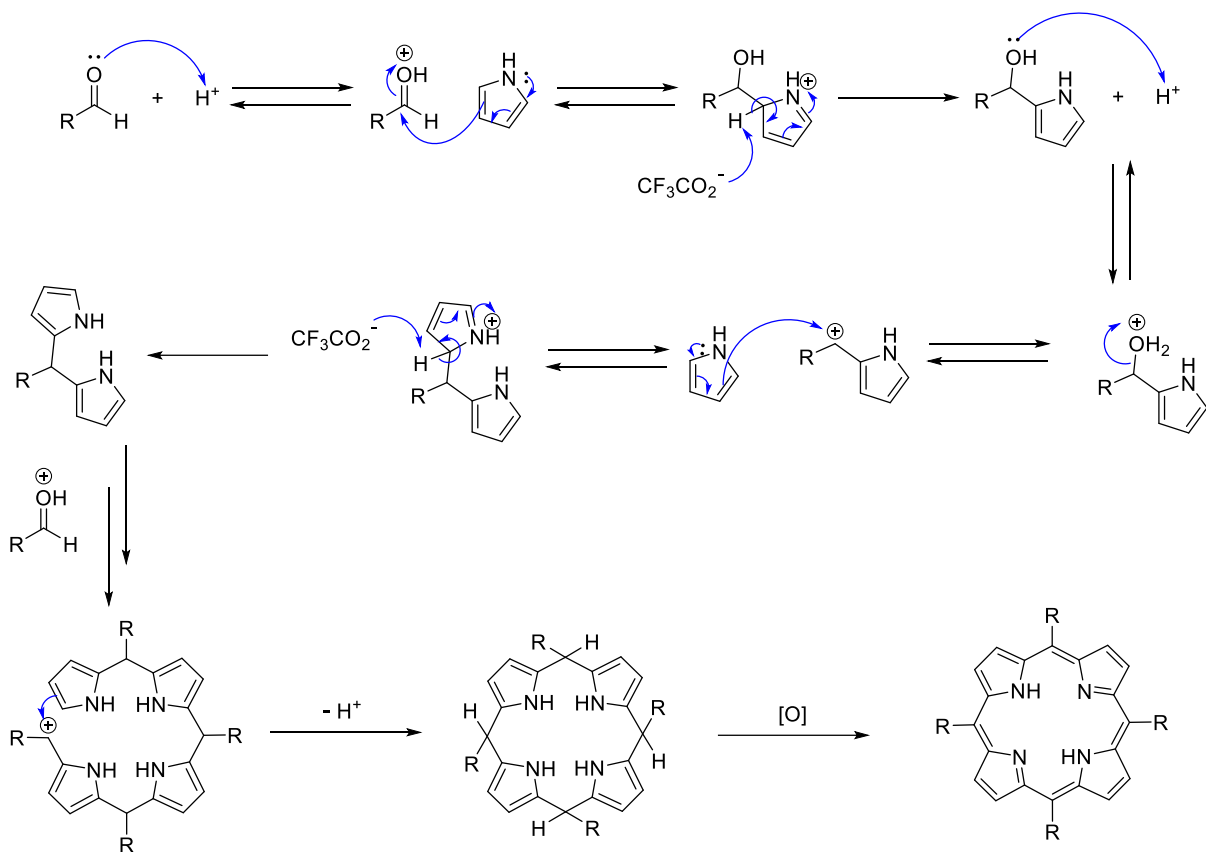


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 1.

Pode-se observar no espectro de RMN ¹H (Figura 9) o sinal em -2.98 ppm que corresponde aos dois hidrogênios internos das ligações NH. Este sinal geralmente ocorre na região de valores negativos devido a esses prótons apresentarem uma proteção pelo campo magnético secundário gerado pela corrente de anel no sistema aromático.⁵³ Em 1.77 e 4.94 ppm ocorrem os sinais dos grupos etila com integrais de 24 e 16 prótons, respectivamente. As multiplicidades destes conferem com o tripleto esperado para os hidrogênios CH₃ e o quadrupletto para os CH₂. Além disso, o deslocamento dos hidrogênios metilênicos para frequências maiores é causado pela presença dos grupos carboxila ligados a estes. Ao lado esquerdo do espectro, em 11.23 ppm ocorre o sigleto referentes aos hidrogênios *meso* os quais estão desprotegidos por ficarem na periferia do sistema aromático.⁵³

Em geral, o mecanismo de reação de porfirinas envolve várias etapas consistindo fundamentalmente em substituições eletrofílicas aromáticas, ciclização e oxidações nas etapas finais (Esquema 26).¹⁴ Assim, a complexidade das muitas etapas envolvidas pode resultar em diversos produtos secundários, principalmente, polipirróis, porfirinas *N*-confusas, corróis, porfíenos⁵⁴ ou em oligômeros com mais unidades pirrólicas como as hexafirinas, heptafirinas, nonafirinas (Figura 10).⁵⁵



Esquema 26. Mecanismo resumido da síntese de porfirinas.

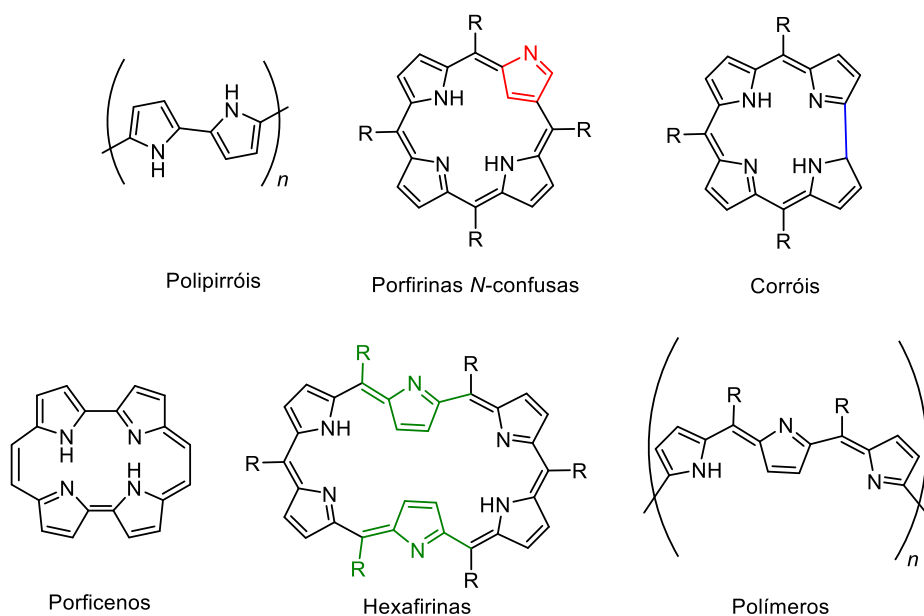
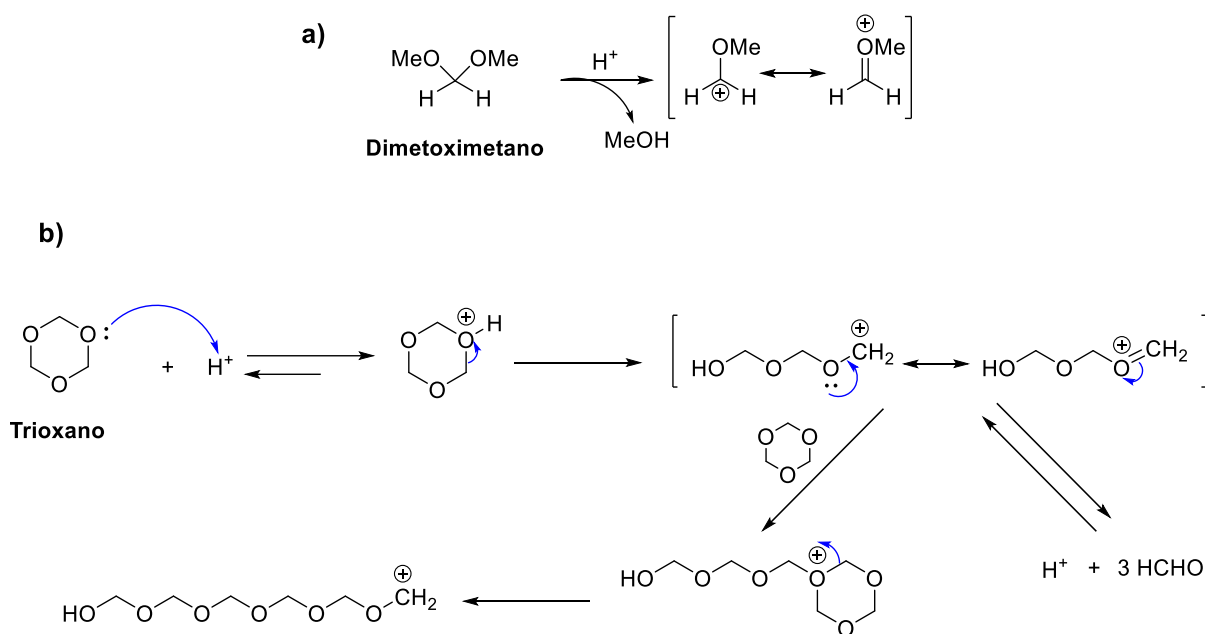


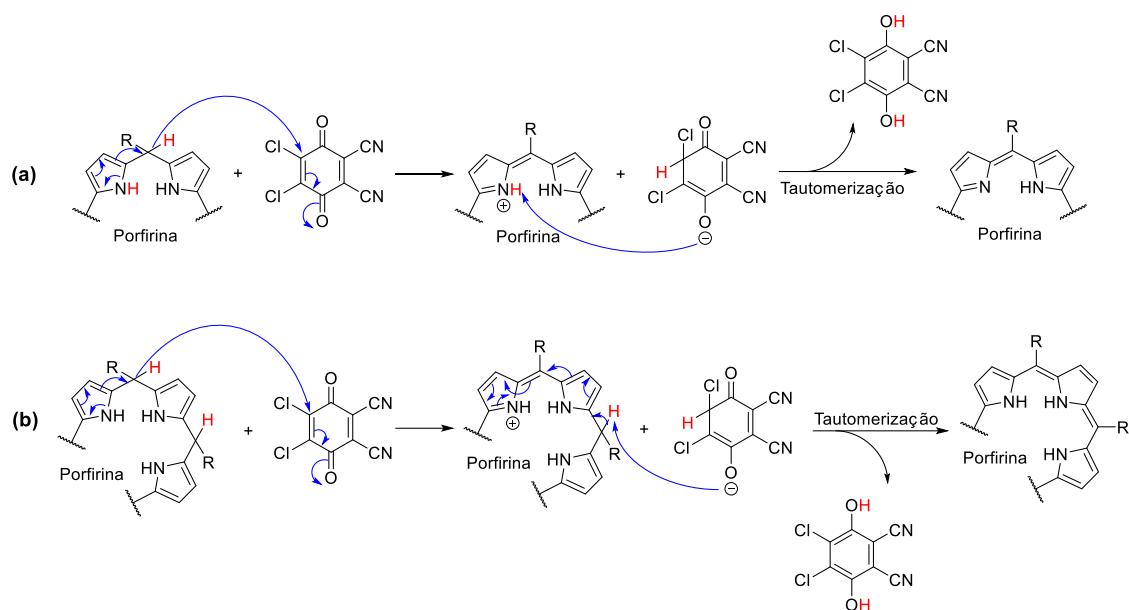
Figura 10. Exemplos de subprodutos obtidos na reação de formação de porfirinas.

Assim, um dos motivos para a melhora no rendimento **1** pode ser atribuído ao uso da fonte de formaldeído (dimetoximetano) que gera espécies eletrofílicas precursoras da unidade metínica de modo mais eficiente que o trioxano (Esquema 27). As polymerizações do trioxano em meio ácido e a formação de polioxometilenos (POM) certamente competem com a geração direta e eficiente da unidade de formaldeído a qual é requerida na síntese da porfirina **1**.^{56,57}



Esquema 27. Mecanismo da a) hidrólise do dimetoximetano, e da b) depolimerização/polimerização do trioxano.

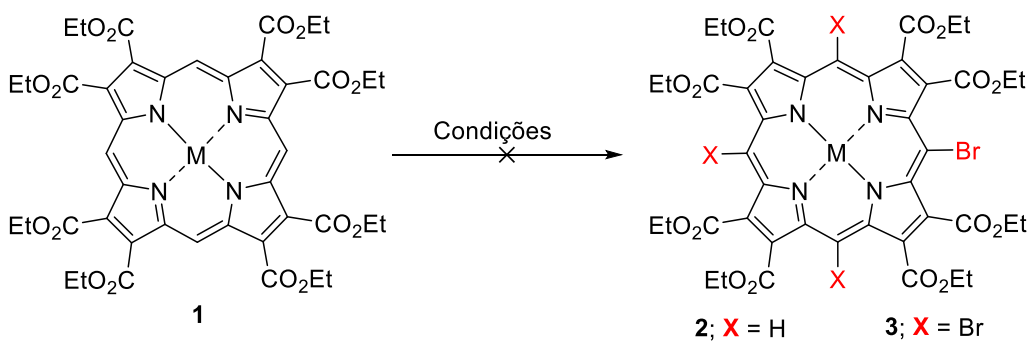
Ainda, a diminuição do tempo de oxidação do porfirinogênio levou a um aumento do rendimento da reação. Isto talvez seja provocado pela menor exposição da porfirina formada no meio reacional aos subprodutos formados da redução da DDQ (Esquema 28).



Esquema 28. Possível mecanismo de oxidação do porfirinogênio com DDQ.

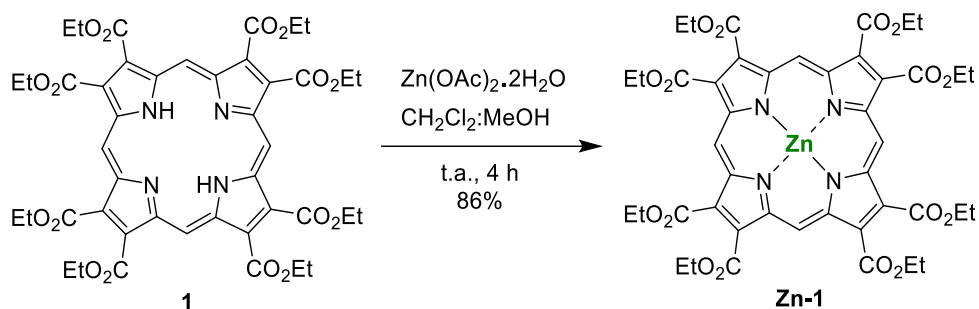
2.4.2. Tentativas de bromação da porfirina 1.

Após avaliar algumas condições reacionais para a otimização da síntese do composto **1** foram iniciados os estudos visando as bromações das posições *meso* da porfirina **1** (Esquema 29). Porém, antes de realizar os estudos de bromação apenas com a porfirina base livre **1** optamos por realizar duas metalações distintas em parte do material acumulado com o objetivo de se ter compostos com diferentes reatividades frente às reações de bromação. Como é conhecido na literatura de porfirinas,⁵⁸ as metalações podem, além de proteger os nitrogênios internos de reações laterais, modificar a densidade eletrônica nas variadas posições pirrólicas aumentando ou diminuindo estas densidades.



Esquema 29. Síntese das porfirinas **2** e **3**.

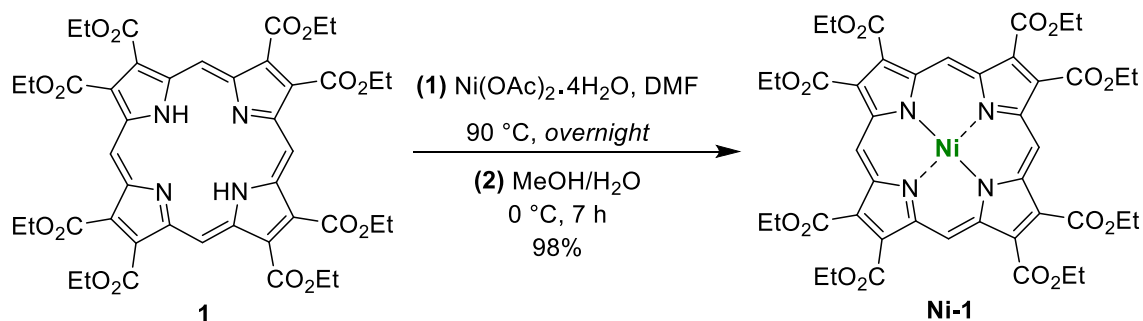
Para tanto, realizou-se uma metalação com acetato de zinco di-hidratado usando uma mistura diclorometano-metanol (1:1) como solvente (Esquema 30).



Esquema 30. Síntese da porfirina **Zn-3**.

Após 4h de reação, realizou-se uma extração do produto usando DCM e água. O produto foi obtido com 86% de rendimento após recristalização em metanol.

O complexo de Ni(II) também foi preparado utilizando-se condições clássicas de metalação com este tipo de metal (DMF/refluxo) mantendo uma mistura reacional *overnight* na temperatura de 90°C. Após isto, o complexo de níquel **Ni-1** foi obtido por precipitação pela adição de metanol e água mantendo-se a reação por 7h à 0°C. Posteriormente o produto foi recristalizado a partir de uma mistura de DCM e metanol (98% de rendimento).



Esquema 31. Síntese das porfirina **Ni-1**.

Pelos espectros de RMN ^1H (Figura 11) foi possível comprovar as metalações pelo desaparecimento do sinal de NH das regiões negativas do espectro e também pelo deslocamento para frequências mais baixas dos hidrogênios metínicos dos complexos de Zn e Ni, 10.41 e 10.97 ppm respectivamente, quando comparados com os da porfirina base livre em 11.23 ppm. Esses hidrogênios estão diretamente ligados ao sistema aromático sendo certamente afetados pelas mudanças na corrente do anel.⁵³

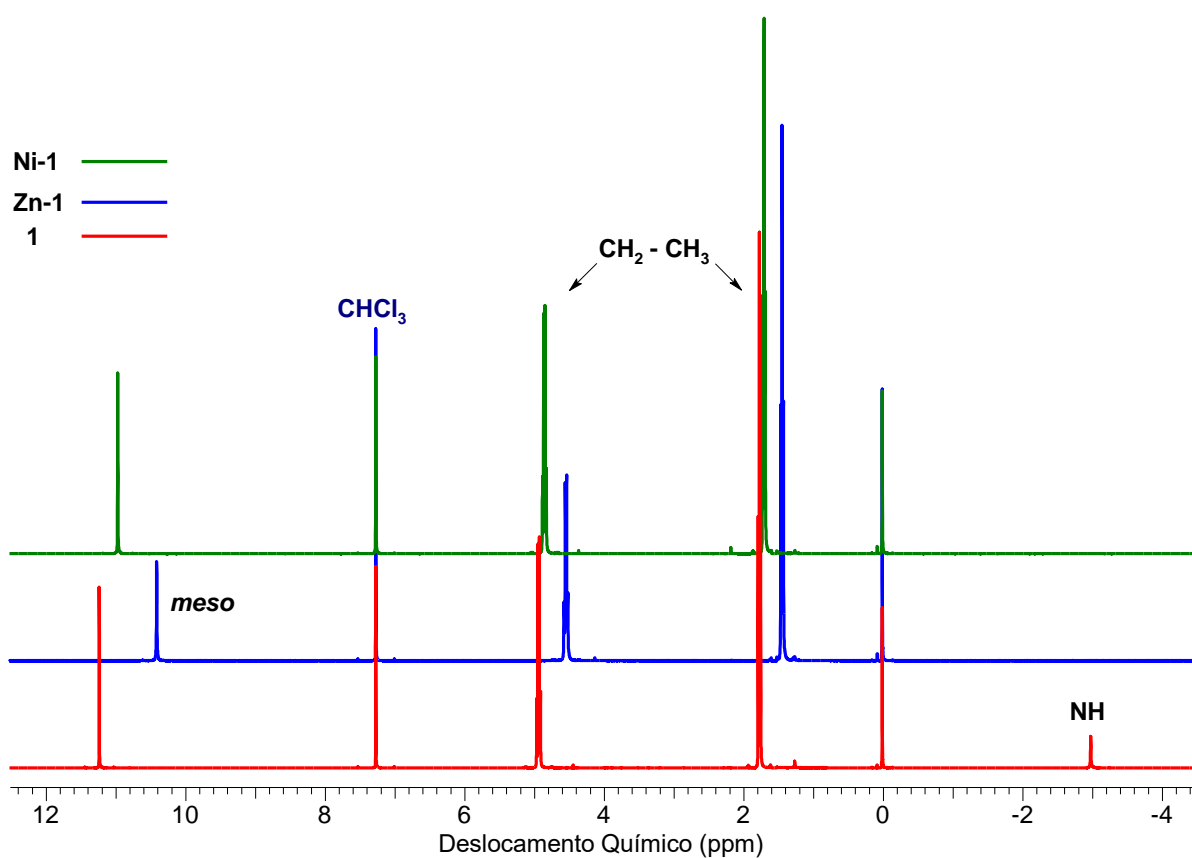


Figura 11. Espectros de RMN ^1H da porfirina **1** e dos complexos de Zn e Ni.

Os estudos de bromação foram então iniciados. Na tabela 2 estão resumidos os experimentos feitos neste trabalho de pesquisa visando obter os compostos *meso*-bromados **2** ou **3**. As duas primeiras entradas foram feitas seguindo o procedimento mais simples descrito para sistemas porfirínicos, usando *N*-bromosuccinimida como agente bromante, clorofórmio como solvente e partindo-se da porfirina base livre (neste caso o composto **1**)^{26,36}; porém, nestes dois experimentos (4-26h, de t.a. até refluxo – entradas 1 e 2, Tabela 2) não houve

formação significativa de produtos e apenas recuperação do material de partida (Figura 12).

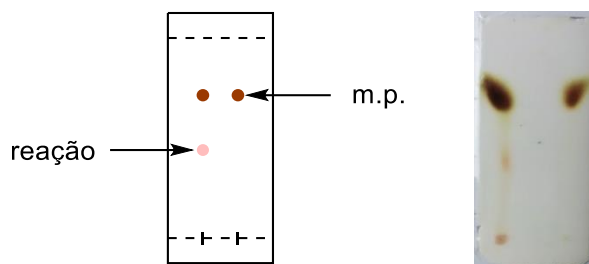
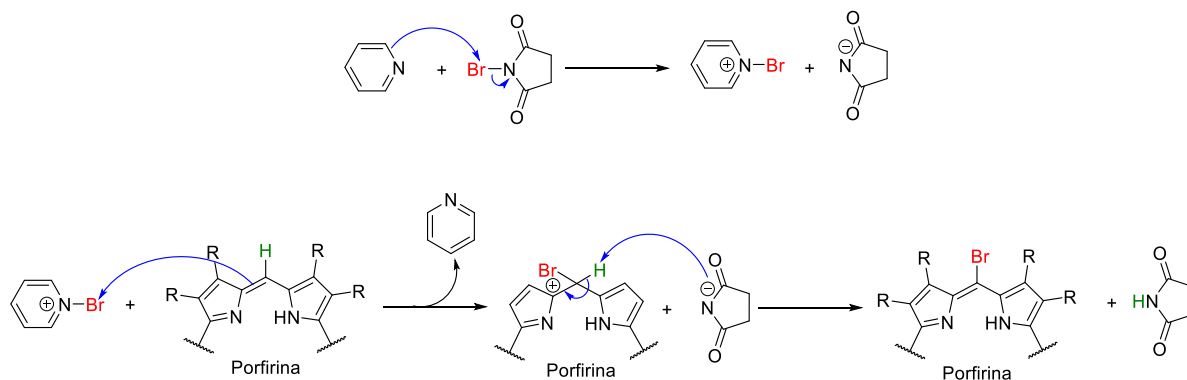


Figura 12. TLC da reação de bromação nas entradas 1 (ou 2), tabela 2.

Em seguida, foram realizados alguns testes reacionais utilizando um protocolo modificado que fazia uso de piridina no meio reacional para formar brometo de piridínio *in situ* e, assim, este último reagiria como agente bromante na reação (Esquema 32).^{59,60} Esta última metodologia foi testada para a porfirina livre (Figura 13) e para os complexos metálicos **Ni-1** e **Zn-1**, mas em nenhuma delas foram obtidos resultados positivos de bromação (entradas 3-5, Tabela 2)



Esquema 32. Possível mecanismo da *meso*-bromação de porfirinas usando NBS-piridina.

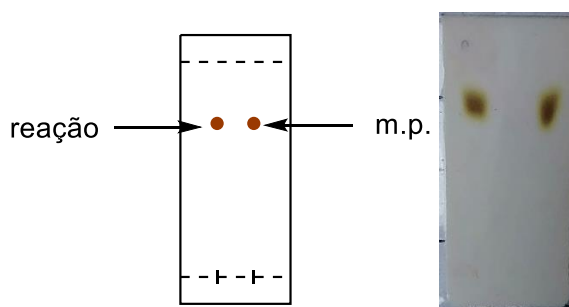


Figura 13. TLC da reação de bromação na entradas 3, tabela 2.

Uma outra metodologia testada para as porfirinas foi pelo uso de *N*-bromoacetamida (NBA) já que em alguns exemplos da literatura^{61,62} esta metodologia parece ser mais eficiente para reações envolvendo sistemas olefínicos deficientes de elétrons.

Entretanto, não foram obtidos produtos de bromação quando a porfirina **1** foi submetida a estas mesmas condições de reação (entrada 6, Tabela 2).

A esta altura do trabalho ficou claro que os grupos carboxietila do composto **1** exerciam um efeito retirador de elétrons no sistema aromático que era francamente elevado e que metodologias mais drásticas teriam que ser testadas. Começamos por estudar uma metodologia de halogenação utilizando o sistema NBS/BF₃·OEt₂⁶³ (entrada 7, Tabela 2). Este procedimento foi desenvolvido para a síntese de halocompostos partindo de sistemas que contém grupos que desativam o anel aromático frente a reações de eletrofílicas de halogenação; no entanto, o nosso resultado da reação levou à formação de uma mistura muito complexa da qual não conseguimos isolar nenhum produto devidamente puro e caracterizável.

Tabela 2. Condições reacionais na halogenação do composto **1**.

Entrada	M	[Porfirina 1] (mM)	[Agente halogenante] (mM)	Reagentes	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto 2 ou 3 (%)
1	2H	0.91	0.91	NBS, CHCl ₃	0 - refluxo	4.5	---
2	2H	7.3	7.3	NBS, CHCl ₃	t.a. - refluxo	26	---
3	2H	7.3	7.3	NBS, piridina, CHCl ₃	0 - 70	9	---
4	Zn	1.8	20.2	NBS, piridina, CHCl ₃	t.a. - refluxo	22	---
5	Ni	1.8	7.4	NBS, piridina, CHCl ₃	65 - 100	16	---
6	2H	1.8	8.6	<i>N</i> -bromoacetamida, MgBr ₂ ·OEt ₂ , CHCl ₃	70	60	---
7	2H	5.5	5.5	NBS, BF ₃ ·OEt ₂ ·H ₂ O	0	5	---
8	2H	4.4	136.4	Br ₂ , CHCl ₃	0 - t.a.	4	---
9	2H	5.6	173.6	Br ₂ , CHCl ₃	0 - t.a.	8	---
10	2H	5.5	170.5	Br ₂ , CHCl ₃	0 - refluxo	20	---
11	Ni	5.5	170.5	Br ₂ , CHCl ₃	0 - t.a.	7	---
12	2H	5.5	170.5	Br ₂ , 1,2-DCE	80	1.5	---
13	Ni	5.5	170.5	Br ₂ , 1,2-DCE	80	1.5	---
14	2H	4.4	19.4	NCS, CHCl ₃	Refluxo	72	---
15	2H	5.6	46.5	NBS, CH ₂ Cl ₂ , lâmpada de halogênio 150 W	Refluxo	6	---
16	2H	5.6	46.5	NBS, CCl ₄ , lâmpada	Refluxo	10	---

Em seguida, submeteu-se a porfirina **1** em condições de bromação um pouco mais drásticas usando bromo molecular como agente halogenante.⁶⁴ Havíamos evitado, até o momento, o uso de Br₂ em função da literatura estudada e dos caso de poli-halogenações reportados (é importante mencionar que não se desejava bromar as posições *meso*). Nas entradas 8-10 da Tabela 2 estão reportados os experimentos realizados usando-se clorofórmio como solvente e a porfirina livre. Observaram-se nestas três tentativas, dois compostos diferentes ao material de partida após análise por TLC (Figura 14). Assim, prosseguiu-se realizar a separação destes por cromatografia em coluna, porém os espectros de RMN de ¹H não correspondiam ao de porfirina e sim de uma mistura complexa. As mesmas condições foram usadas no complexo **Ni-1** (entrada 11) e também se comprovaram dois compostos diferentes; no entanto, os espectros eletrônicos (UV-vis) destes não apresentaram o perfil de porfirina, razão pela qual não se investiu em separações.

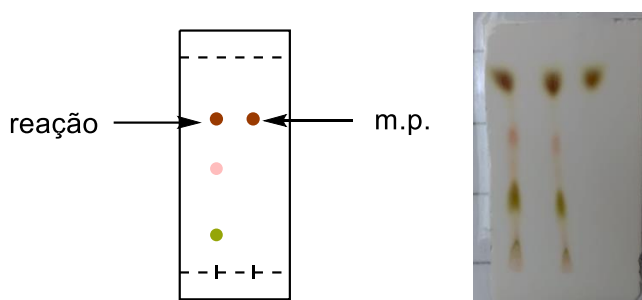


Figura 14. TLC da reação de bromação na entradas 8 (ou 9-10), tabela 2.

Os resultados do RMN de ¹H (Figura 15) revelam a ausência dos prótons *meso*, o que poderia ser um indício sobre a tetrabromação da porfirina **1**. No entanto, em cada uma das regiões dos prótons do grupos etila não aparecem os sinais correspondentes para estes e, pelo contrário, os sinais se apresentam largos e sem multiplicidade definida. Além disso, a falta dos hidrogênios da ligação NH na região dos valores negativos no espectro levou a concluir que não foi obtida a bromoporfirina esperada.

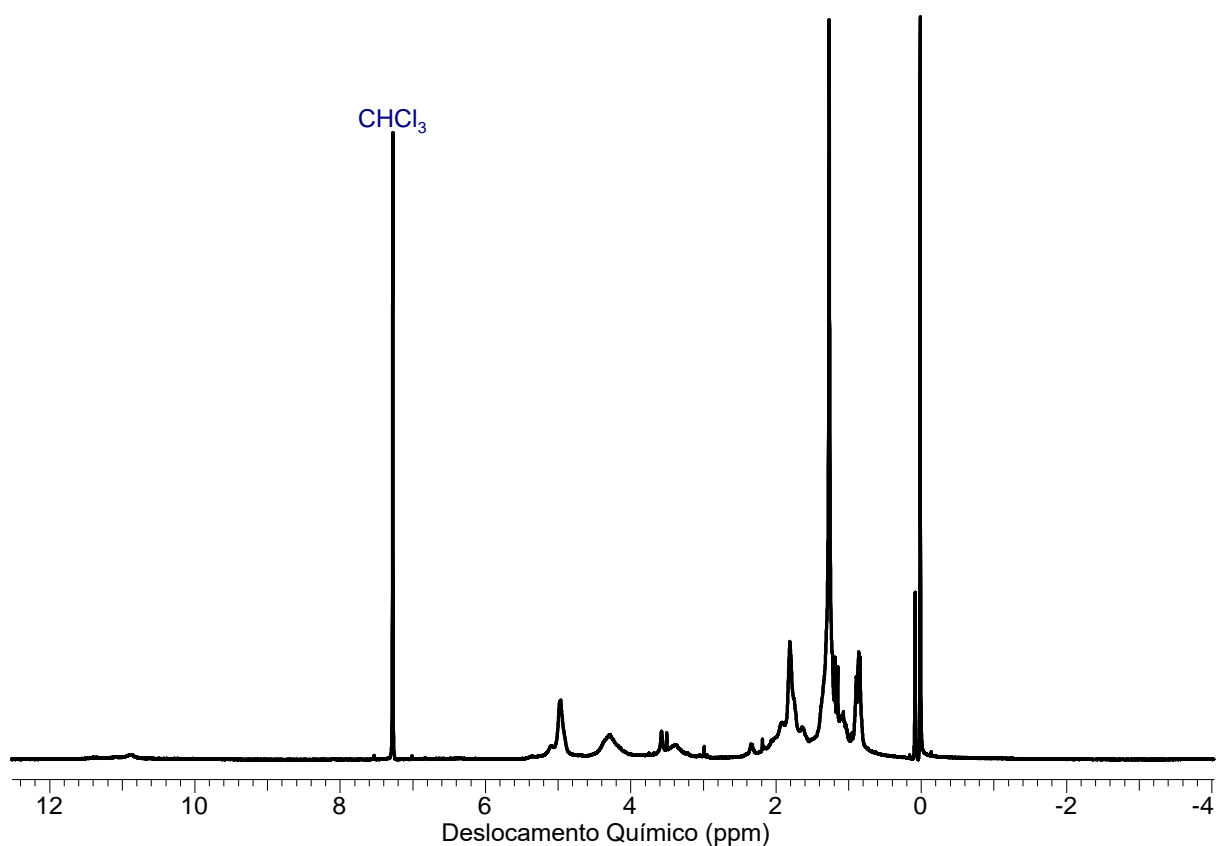


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da entrada 8, tabela 2.

Com o intuito de aumentar a temperatura da reação e atingir uma condição ainda mais drástica, mudou-se o solvente para 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) e tentamos bromar a porfirina **1** e o complexo de níquel **Ni-1** (entradas 12 e 13, respetivamente); mas nestes casos foi observado degradação dos matérias de partida (Figura 16).

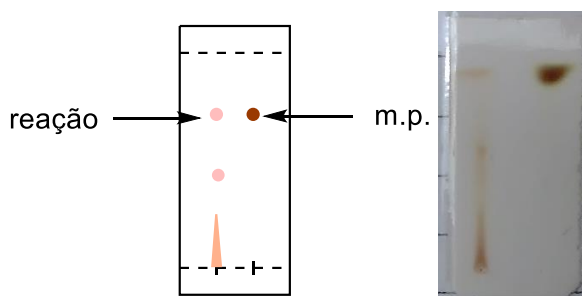


Figura 16. TLC da reação de bromação na entradas 12, tabela 2.

Tendo em conta os insucessos com as reações de bromação do composto **1** e seus derivados metalados **Zn-1** e **Ni-1**, optou-se por testar uma

reação de cloração do composto **1**, (entrada 14, Tabela 2) seguindo o procedimento descrito na literatura⁶⁵ usando NCS como agente halogenante. Após 72 h de reação, seguido da extração/isolamento do produto, o resultado do RMN de ¹H não foi condizente com o esperado para uma porfirina (Figuras 17 e 18).

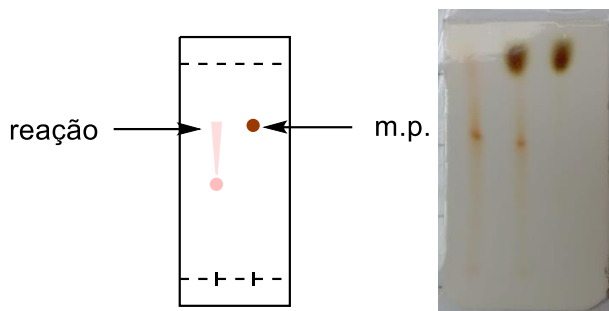


Figura 17. TLC da reação de cloração na entradas 14, tabela 2.

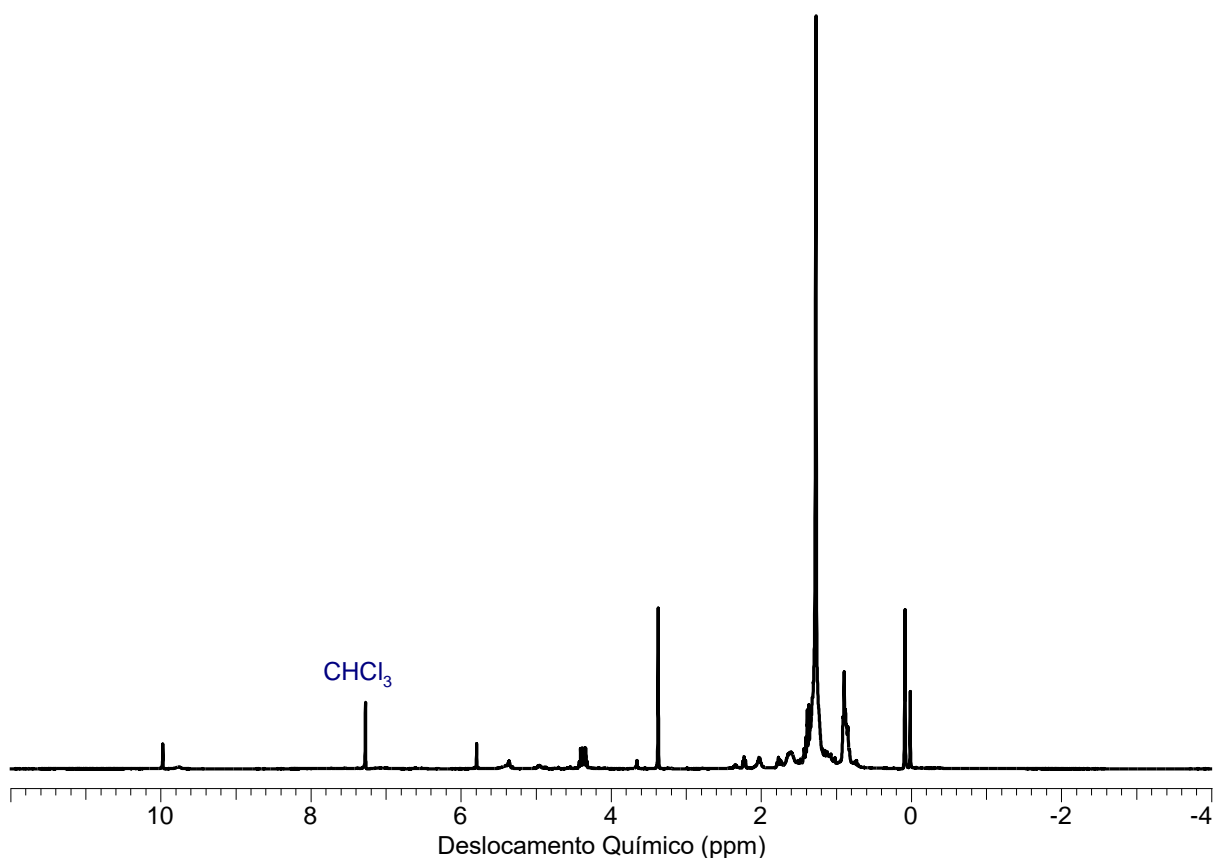


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da entrada 14, tabela 2.

Uma última tentativa de bromação foi realizada utilizando-se a geração de bromo radicalar mediada por luz.⁶⁶ Assim, tentamos adaptar o mesmo

procedimento para introduzir os átomos de bromo nas posições *meso* da porfirina **1**. Nas entradas 15 e 16 são apresentadas as condições reacionais empregando uma lâmpada de halogênio de 150 W, NBS como agente halogenante em CH₂Cl₂ ou CCl₄, respectivamente. Em ambos os casos, observou-se a aparente formação de um produto com um *R_f* um pouco maior (comparado com material de partida, Figura 19) quando foi usado como eluente CH₂Cl₂:MeOH (9.8:0.2); no entanto, após filtrar a mistura reacional sobre celite 545 e analisar o produto bruto por RMN de ¹H, observamos que o espectro correspondia ao do material de partida sem indício de nenhum produto bromado; além disso o *R_f* do suposto composto voltou a corresponder ao da porfirina **1**.

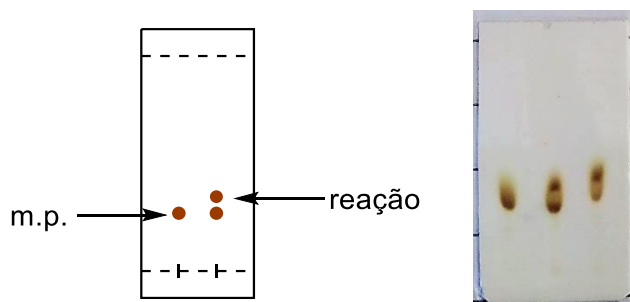


Figura 19. TLC da reação de bromação nas entradas 15 e 16, tabela 2.

A falta de êxito nas reações de *meso*-bromação da porfirina **1** após 16 experimentos com diferentes condições reacionais, mostram que este sistema apresenta uma forte desativação frente às reações de bromação usando as metodologias clássicas. Como justificativa para tais resultados foi levantada a hipótese de que os oito grupos carboxietila nas posições β -pirrólicas atuam como grupos retiradores de elétrons demasiadamente fortes do macrociclo, de tal forma que a porfirina não ataca ao eletrófilo fornecedor do bromo, encarregando-se este último de decompor a porfirina em alguns casos. A literatura reporta em vários casos que a presença desses grupos retiradores têm um efeito de desativação frente às reações de substituição eletrofílica.^{26,37,38} Isto pode ser comprovado comparando os deslocamentos químicos dos prótons metínicos da porfirina **1** e da OEP (β -octaetilporfirina) no espectro de RMN ¹H, assim como os dos complexos de zinco e níquel de ambos os compostos.⁵³

Tabela 3. Deslocamentos químicos dos prótons metínicos da porfirina **1** e da OEP.

Próton	<i>meso</i>			NH
	2H (ppm)	Zn (ppm)	Ni (ppm)	2H (ppm)
M Porfirina 1	11.23	10.41	10.97	-2.98
OEP	10.18	10.05	9.77	-3.74

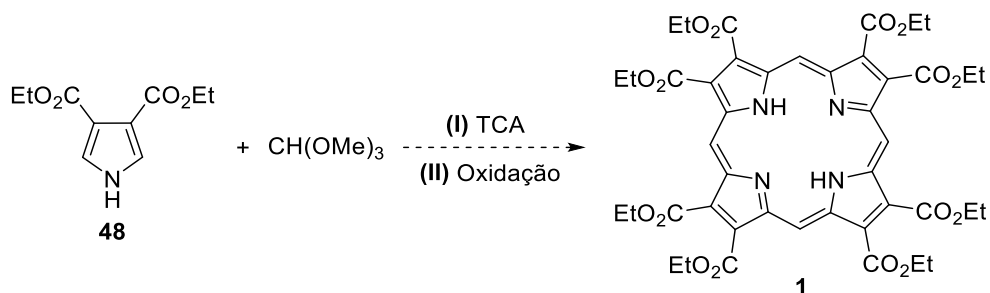
Note-se que nos três casos da tabela 3, os sinais do composto **1** se deslocam para frequências maiores (desprotegidos) quando comparado com o análogo que não apresenta os grupos carboxila, mostrando que efetivamente há um efeito de diminuição da corrente de anel com a presença dos grupos ésteres. Os hidrogênios internos do anel (NH) também se encontram afetados com as mudanças eletrônicas na porfirina, e por isso, pôde-se ver que há uma alteração deste sinal de -3.74 ppm da octaetilporfirina⁵³ para -2.98 ppm na porfirina **1**.

Desta forma, ficamos relativamente convencidos de que exploramos bem as possibilidades de bromação do derivado porfirinoide em estudo neste trabalho, contudo, tivemos insucessos em função da falta de reatividade da porfirina frente metodologias mais brandas e da não seletividade e/ou ocorrência de muitas reações laterais frente a metodologias mais drásticas. Como os variados estudos de funcionalização da porfirina **1** dependiam do sucesso desta bromação, fomos forçados a trocar alguns objetivos iniciais deste trabalho e seguir com abordagens que se assemelhassem à estas anteriormente estudadas. Contudo, como a nova proposta detalhada no capítulo adiante envolveu algumas outras motivações, em particular, aplicações e focos específicos, resolveu-se descrever brevemente sobre o estado da arte e as potencialidades dos compostos a serem sintetizados, conforme o seguinte capítulo.

2.5. Conclusões e perspectivas futuras

Na primeira parte deste trabalho, foi otimizada a reação de formação da porfirina **1** mudando-se a fonte de formaldeído de trioxano para o dimetoximetano e também diminuindo-se o tempo de reação na etapa de oxidação do porfirinogênio. Um aumento de 5% foi atingido com essas mudanças nas condições reacionais. Isto pode ser atribuído ao metilal não ter a tendência de formar polímeros (POM), como acontece sim no caso do trioxano.^{56,57} Além disso, a menor exposição da porfirina aos subprodutos formados na etapa de oxidação contribui para o aumento no rendimento da reação de obtenção do composto **1**.

Apesar de ter encontrado melhores condições reacionais para a síntese da porfirina **1**, ainda não descartamos a possibilidade de mudar a fonte fornecedora do carbono metínico (Esquema 33). Talvez o composto **1** possa ser obtido de forma mais eficiente a partir da reação do pirrol **48** com ortoformiato de trimetila na presença de ácido tricloroacético (TCA),⁶⁷ já que algumas literaturas que usam este ortoéster relatam aumentos no rendimento nas reações de obtenção de porfirinas.^{68,69}

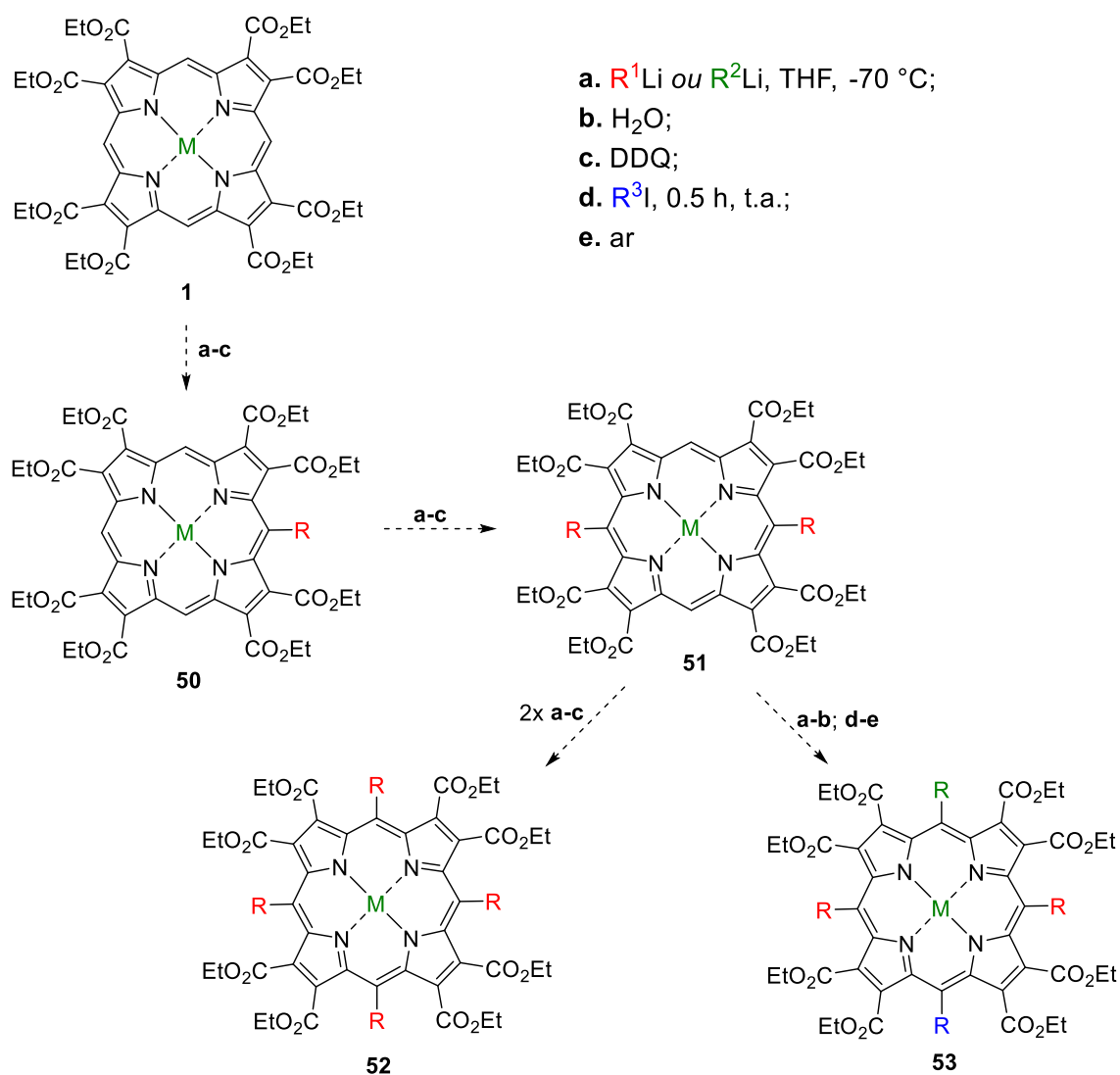


Esquema 33. Síntese da porfirina **1** usando $\text{CH}(\text{OMe})_3$.

Por outro lado, os insucessos das abordagens para a síntese das bromoporfirinas **2** e **3**, mostraram que há uma desativação por parte dos grupos carboxila no sistema porfirínico **1** frente às reações de bromação (Tabela 2).

Uma alternativa para conseguir a funcionalização nas posições *meso* do sistema **1**, seria optar pela via nucleofílica usando reagentes organolítio

(Esquema 34). Esta abordagem sintética se mostrou viável para porfirinas deficientes em elétrons ou não reativas por efeitos estéricos.⁷⁰



Esquema 34. Abordagem sintética viável para a *meso*-funcionalização da porfirina **1**.

Em princípio esta metodologia pode permitir obter porfirinas com uma variedade grande de substituintes, devido à relativa facilidade da reação acontecer e a estabilidade por parte dos intermediários formados.⁷⁰

3. Capítulo III

3.1. Introdução– Formação de porfirinas contendo grupos exocíclicos β -fundidos e imidas β -fundidas.

A modificação estrutural do cromóforo porfirínico (funcionalização) produz mudanças nas características fotofísicas e químicas destes compostos, e assim, o desenvolvimento de novos derivados de porfirina tem como alvo direcionar essas mudanças para uma aplicação específica. Por exemplo, pode-se preparar fotossensibilizadores candidatos para o uso na terapia fotodinâmica (PDT)^{22,24} ou sintetizar-se blocos de construção para novos materiais ópticos e eletrônicos.⁷¹

Uma das alternativas para modificar o macrociclo de porfirina é a introdução de grupos exocíclicos fundidos nas posições β -pirrólicas. O exemplo mais conhecido de porfirinas contendo esses grupos fundidos são as benzoporfirinas (Figura 20).⁵⁰ A síntese destes compostos tem sido um tópico de bastante relevância devido aos deslocamentos batocrômicos das banda Q no espectro eletrônico, causada pela introdução dos anéis benzênicos (extensão da conjugação). Contudo, as fortes interações π -stacking colocam as benzoporfirinas como moléculas mais adequadas para estudos e desenvolvimentos de materiais eletrônicos.⁵⁰

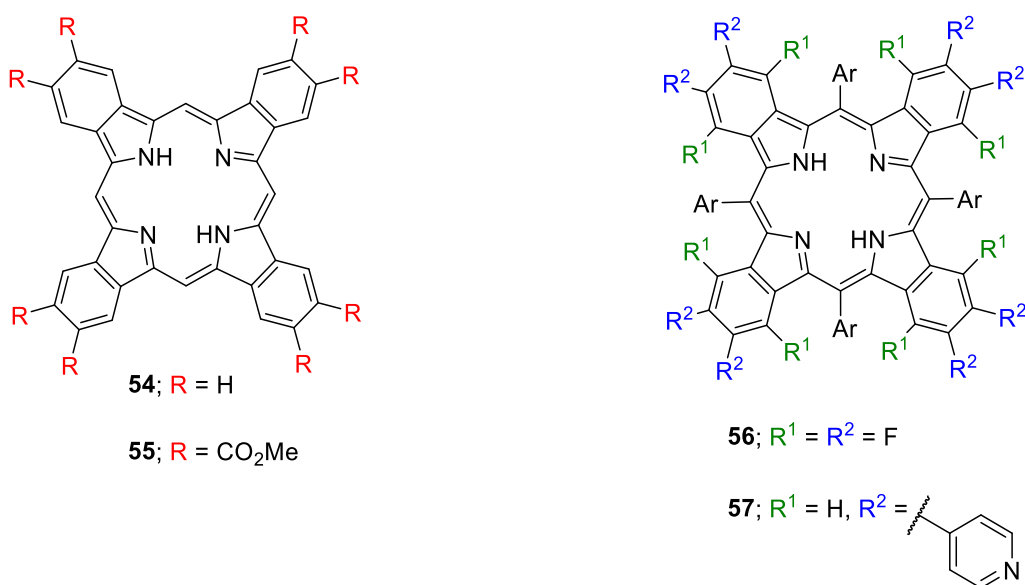
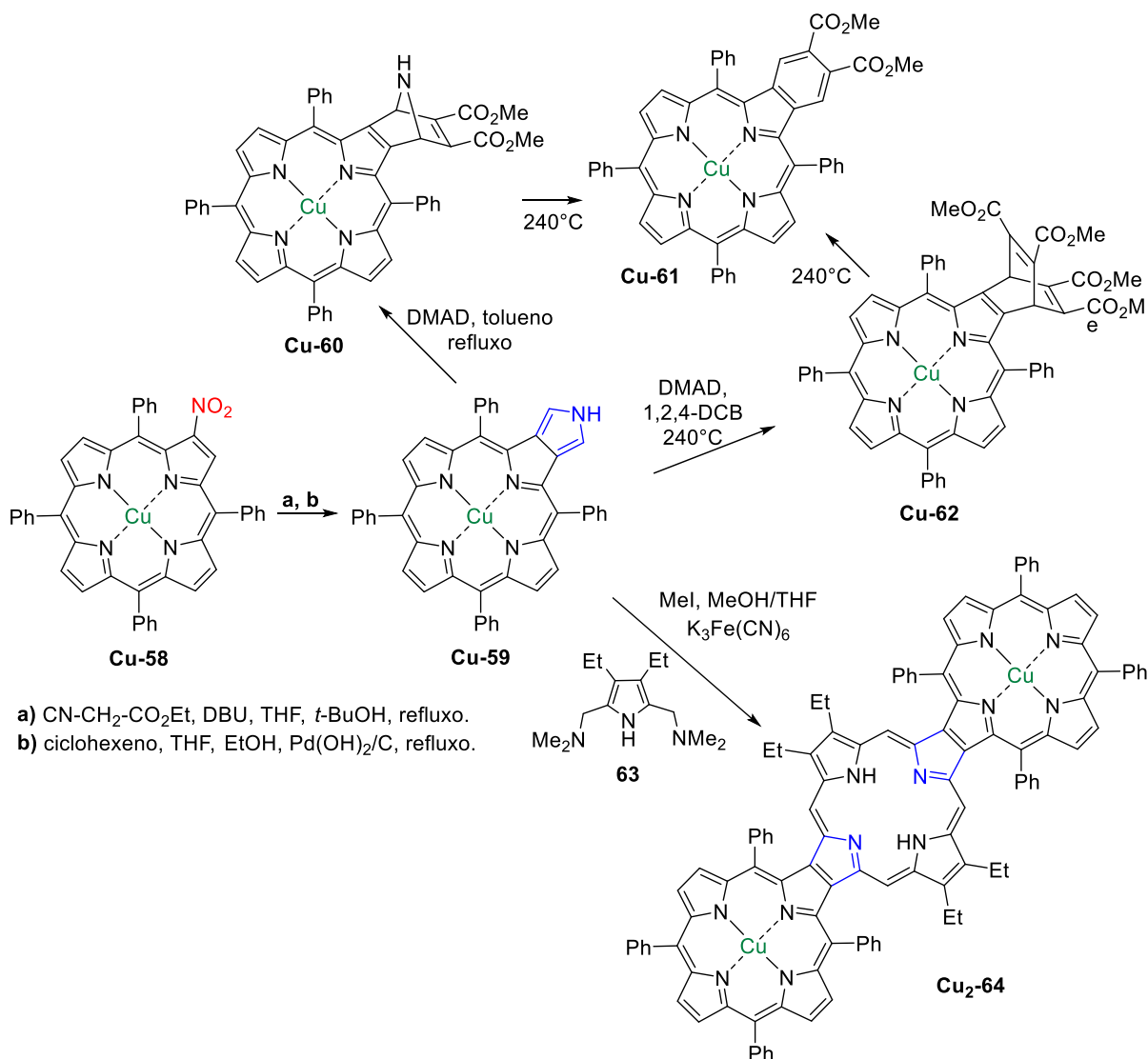


Figura 20. Exemplos de tetrabenzoporfirinas.

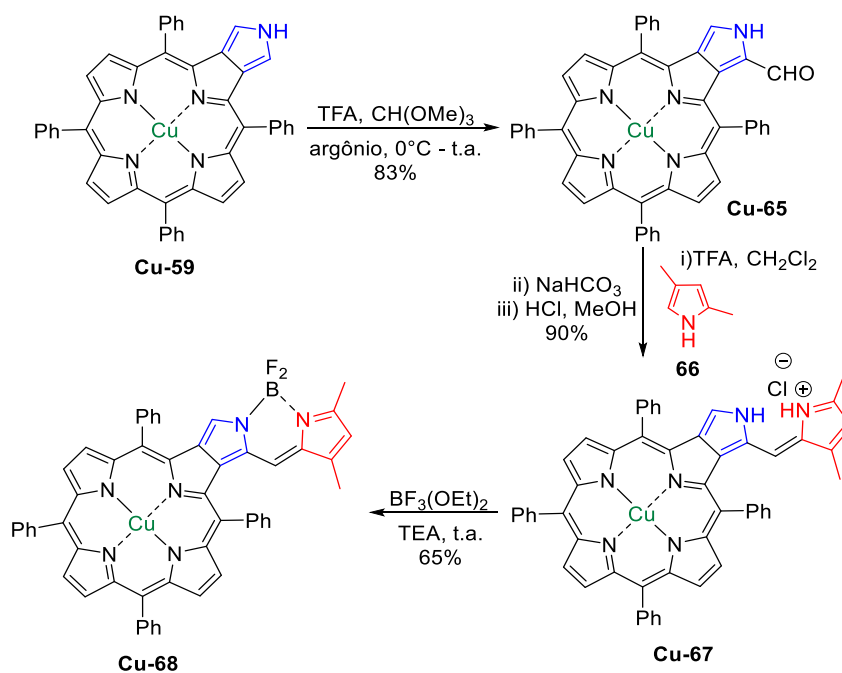
Neste grupo de porfirinas β -fundidas, as pirroloporfirinas são oligômeros que apresentam versatilidade para atuar como intermediários na construção de moléculas mais complexas (benzoporfirinas ou trímeros de porfirinas).^{72,73} A síntese destes compostos parte da reação do nitro-composto **Cu-58** com isocianoacetato de etila (ou de metila) na presença de uma base não-nucleofílica (DBU) em refluxo de THF:*t*-BuOH.⁷⁴ Logo depois, a β -pirroloporfirina pode ser usada como dieno numa reação de Diels-Alder em presença de DMAD para formar benzoporfirinas substituídas com grupos carboxila^{72,74} ou, com pirróis extremamente eletrofílicos para gerar *tris*-porfirinas β -fundidas⁷³ (Esquema 35).



Esquema 35. Formação de benzoporfirinas e trisporfirinas partindo da β -pirroloporfirina **Cu-59**.

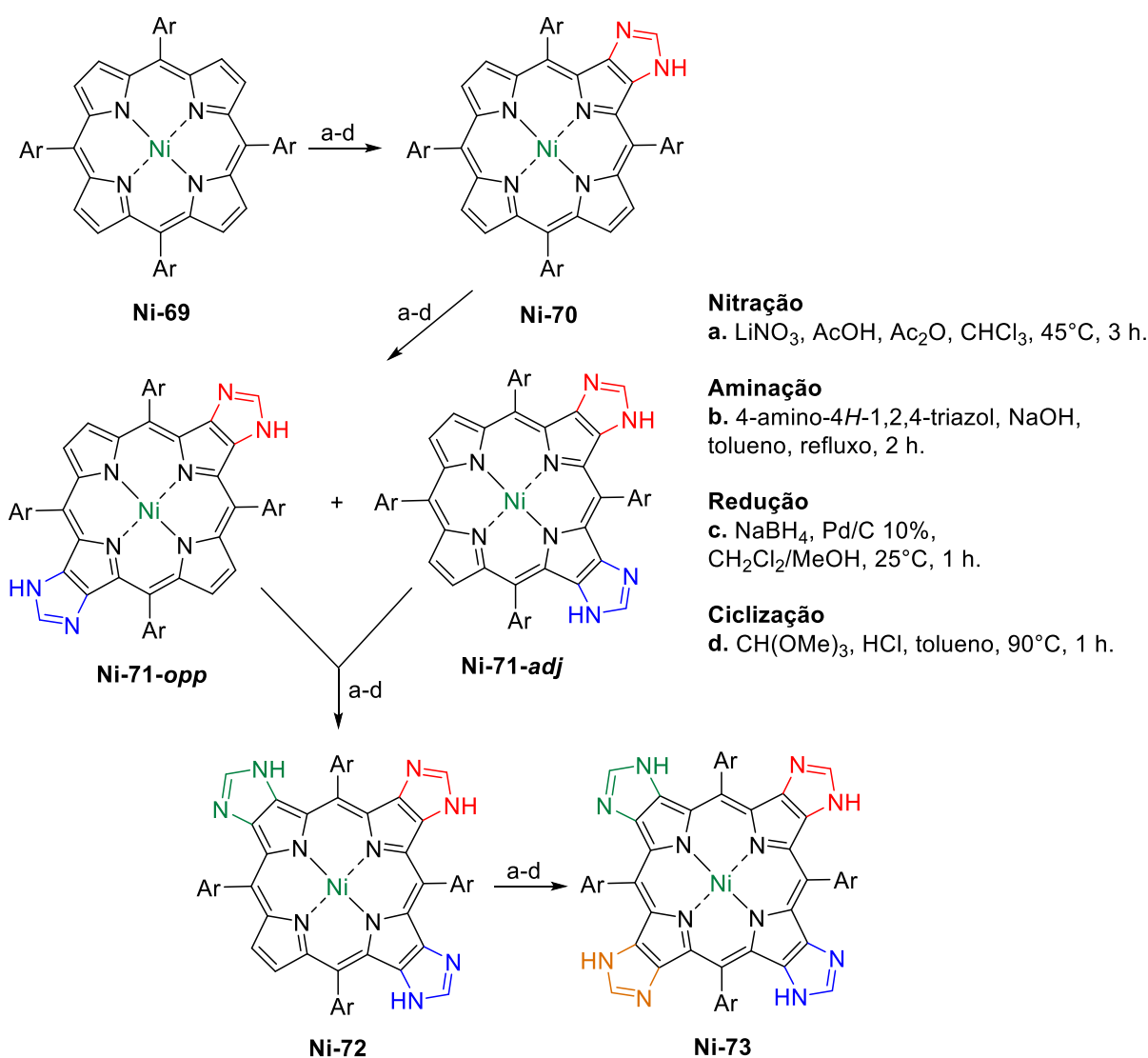
Note-se que o produto azabíciclo [2.2.1] pode ser transformado na benzoporfirina **Cu-61** após aumentar a temperatura até 240°C. A formação deste intermediário pode ser evitada mudando o solvente para 1,2,4-triclorobenzeno; porém, forma-se também o produto biciclo [2.2.2] resultado de uma segunda reação pericíclica o qual é transformado *in-situ* no composto **Cu-61** à 240°C.⁷²

As díades do tipo BODIPY®-porfirina são outros oligômeros que podem ser sintetizados a partir de pirroloporfirinas.⁷¹ Dentre os diferentes cromóforos estudados na química atual, o 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY®) e os corantes relacionadas têm sido usados com ampla aplicabilidade devido sua estabilidade, forte absorção de luz visível e rendimentos quânticos de fluorescência elevados com emissão máxima entre 490-650 nm. Além disso, as propriedades óticas deles apresentam independência frente a mudanças do pH da solução que os contêm.⁷¹ O esquema 36 mostra a síntese deste tipo de compostos, começando-se com a formilação da unidade pirrólica adicional usando ortoformiato de trimetila (CH(OMe)₃) e TFA, resultando num produto mono-formilado. Logo depois, a condensação do pirrol **66** é feita em meio ácido com a pirroloporfirina formilada para obter assim, a dipirrometenoporfirina **Cu-67**. Finalmente, a formação do complexo com o BF₃ acontece rapidamente à temperatura ambiente rendendo a BODIPY®-porfirina em 65%.^{71,72}



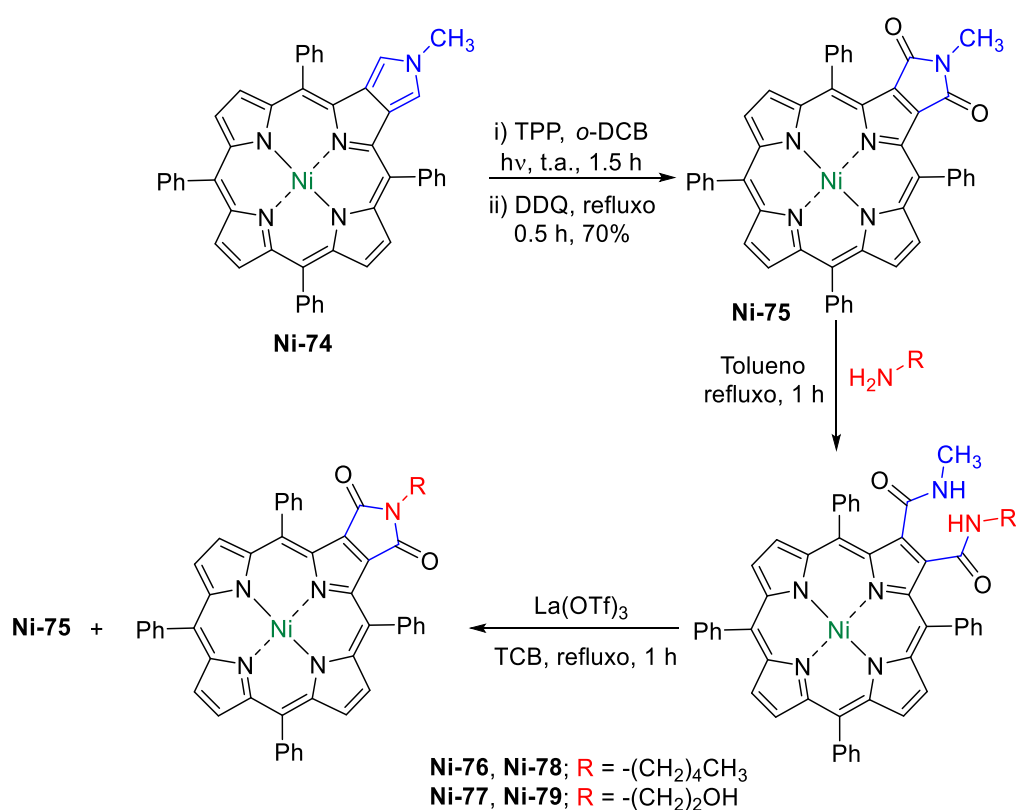
Esquema 36. Formação de BODIPY®-porfirina usando a β-pirroloporfirina **Cu-59**.

O anel de imidazol é outro exemplo de heterocíclico β -fundido no macrociclo de porfirina usado como precursor de estruturas moleculares de maior complexidade contendo unidades de fullereno^{75,76} e ferroceno,⁷⁶ ou arranjos lineares multiporfirínicos.⁷⁷ Em 2011, foi publicada a síntese de um sistema tetrasubstituído com anéis de imidazol fundidos nas posições β -pirrólicas. Isto foi feito em quatro etapas para cada anel que foi introduzido, conseguindo-se não só o composto completamente substituído mas também as porfirinas *mono*-, *bis*- e *tris*-fundidas (Esquema 37).⁷⁸ A síntese destes sistemas porfirínicos contendo anéis de imidazol são candidatos como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) capazes de formar estruturas supramoleculares com metais como paládio⁷⁹ ou ródio⁸⁰ ligados na periferia do sistema porfirínico.



Esquema 37. Formação de porfirinas β -fundidas com anéis imidazóis.

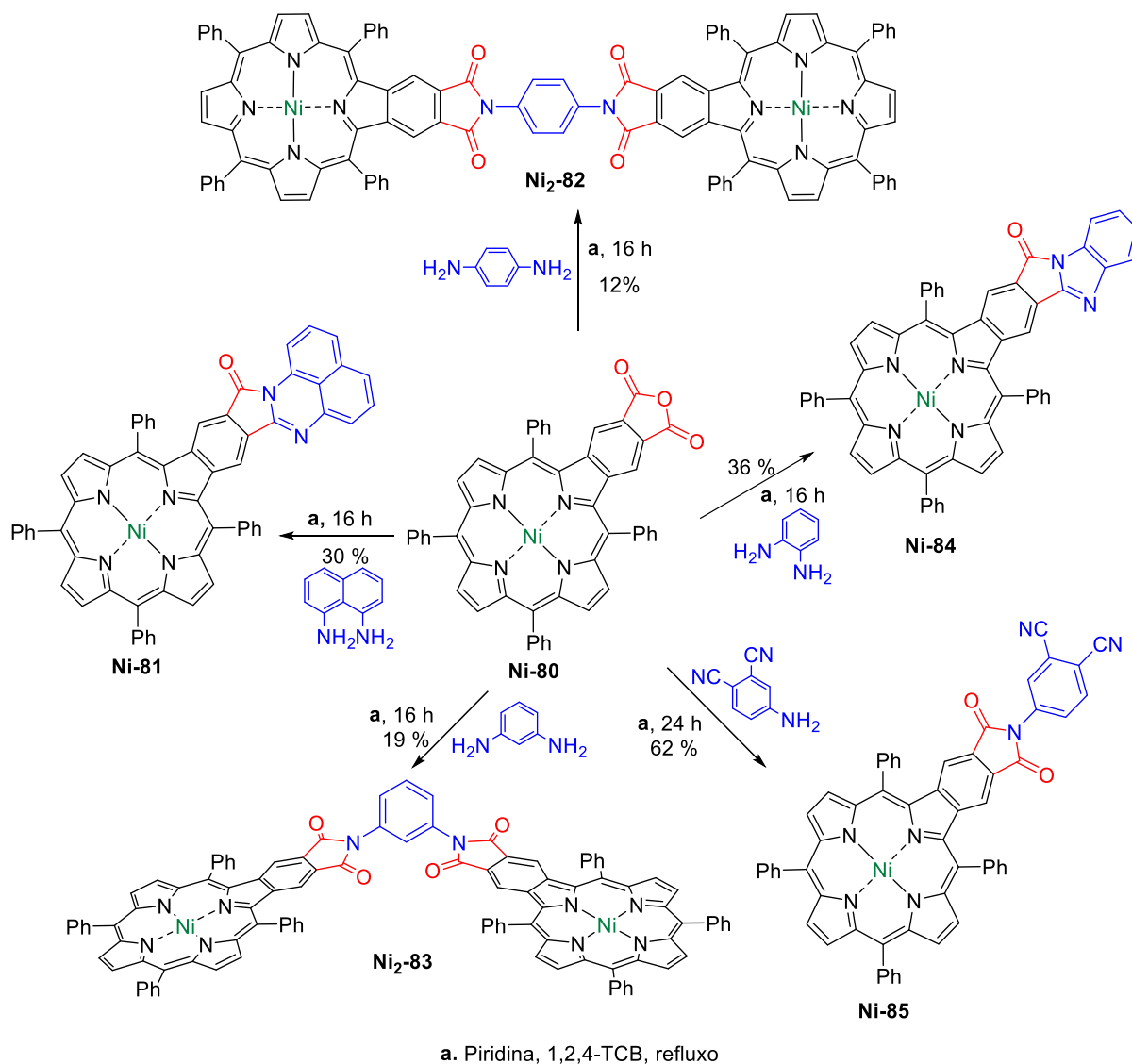
Por outro lado, dioxipirroloporfirinas foram sintetizadas a partir de pirroloporfirinas *N*-substituídas⁸¹ e oxigênio singlete gerado da fotossensibilização com TPP, resultando na porfirina **Ni-75** com 70% de rendimento (Esquema 38).⁸² Esta nova imida pode ser um modelo de estudo para a construção de outras imidaporfirinas e os correspondentes homólogos abertos, devido aos deslocamentos batocrômicos das bandas Q.⁸² Além disso, existe a possibilidade de explorar o uso destes sistemas como *templates* para chegar em várias estruturas porfirínicas utilizando diferentes aminas substituídas.



Esquema 38. Síntese de 1,3-dioxipirroloporfirinas partindo da pirroloporfirina **Ni-74**.

Assim, a combinação de benzoporfirinas^{72,74} fundidas com grupos imidas exocíclicos ao anel fenila aumenta a complexidade das moléculas que podem ser sintetizadas, permitindo a construção de estruturas com mais de uma unidade porfirínica com diferentes arranjos espaciais (**Ni₂-82**, **Ni₂-83**), e de cromóforos com uma conjugação maior dos elétrons π (**Ni-81**, **Ni-84**).⁸³ No esquema 39 são mostradas as diferentes modificações estruturais feitas a partir da benzoporfirina **Ni-80** usando diferentes aminas e diaminas.

Note-se que qualquer amina não terciária pode ser usada neste tipo de sistemas porfirínicos para preparar diferentes estruturas, o que faz deste modelo um *template* para a construção de moléculas com uma complexidade mais elevada.



Esquema 39. Síntese de várias dioxipirroloporfirinas partindo da anidrido-benzoporfirina **Ni-80**.

Além dos exemplos já descritos, existem outros sistemas porfirínicos com anéis fundidos nas posições β -pirrólicas que não serão mostrados neste trabalho por questões didáticas e nos concentramos em compostos contendo anéis heterocíclicos nitrogenados de cinco membros (pirrol, imidazol e imida), ressaltando também a síntese de benzoporfirinas. No entanto, existem relatos de síntese de

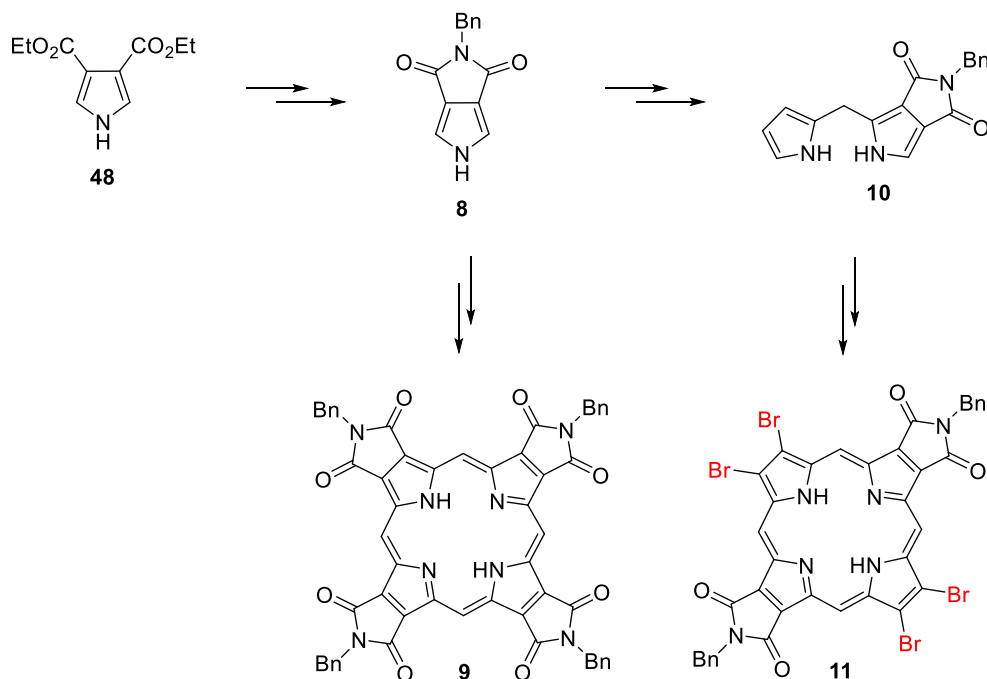
dímeros de porfirinas unidos por uma unidade compartilhada de metaloceno (ferroceno ou rutenoceno) β -fundido,⁸⁴ sulfolenoporfirinas precursoras de benzoporfirinas e de pentâmeros de porfirina,^{72,73} uracilporfirinas⁸⁵ e moléculas *meso*, β -fundidas com hidrocarbonetos aromáticos policíclicos do tipo naftaleno, pireno, perileno⁸⁶ ou coranuleno.⁸⁷

3.2. Objetivos

Os objetivos deste capítulo foram centrados na síntese de um pirrol 3,4-substituído com uma unidade 1,3-dioxopirrolo fundida com o intuito de construir um novo sistema porfirínico tetrasubstituído com imidas fundidas nas posições β -pirrónicas. Além disso, é desejada a formação de um dipirrolometano contendo uma unidade pirrónica funcionalizada, o qual será o precursor de uma porfirina com dois grupos imida fundidos opostos no macrocíclo. Os dois novos derivados porfirinóides poderiam ser utilizados como *template* para a obtenção de outras estruturas porfirínicas, conforme melhor descrito adiante.

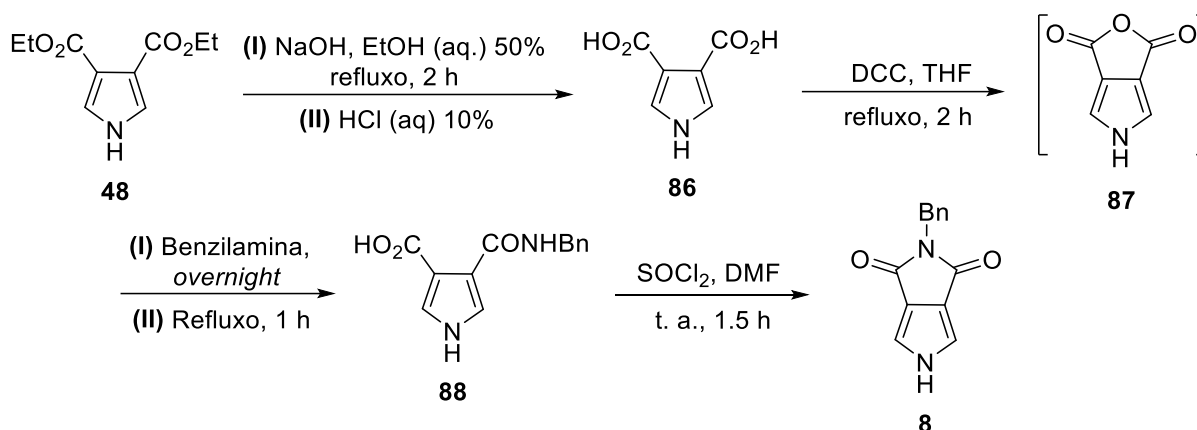
3.3. Plano de pesquisa

A síntese de derivados de porfirinas contendo grupos imida fundidos nas posições β mostrou que com a introdução destes grupos há um deslocamento das bandas do espectro eletrônico para a região do vermelho. Porém, a preparação deles tem sido explorada de maneira modesta. Desta forma, foi planejada a formação de porfirinas β,β' -substituídas com unidades imida partindo do composto **8**, o qual contém a funcionalização de interesse. Também, planejou-se a construção de novos derivados porfirínicos como **9** e intermediários do tipo **10** para formar derivados como **11** (Esquema 40).



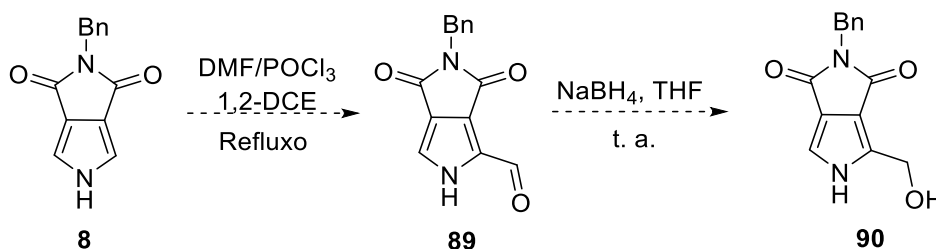
Esquema 40. Resumo da segunda abordagem sintética.

O pirrol **8** pode ser sintetizado em quatro etapas conforme o procedimento já descrito na literatura (Esquema 41).⁴⁷



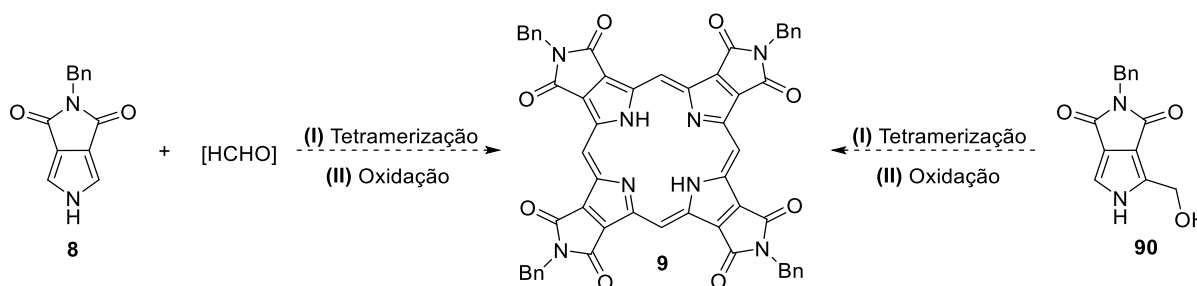
Esquema 41. Síntese do pirrol **8** fundido 3,4-imida.

A partir deste pirrol **8** foi proposta a síntese de **90** através de uma formilação de Vilsmeier-Haack, com uma posterior redução usando borohidreto de sódio (Esquema 42).



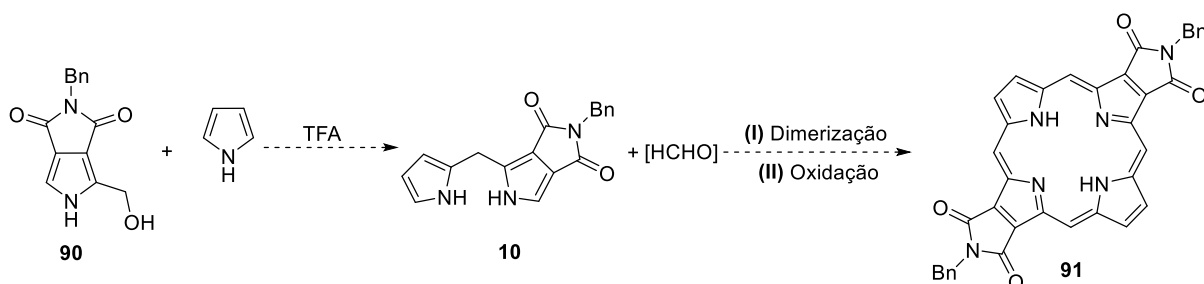
Esquema 42. Síntese do álcool **90**.

Planejamos então construir uma porfirina contendo quatro unidades imida partindo dos pirróis **8** ou **90** utilizando diferentes metodologias sintéticas (Esquema 43).



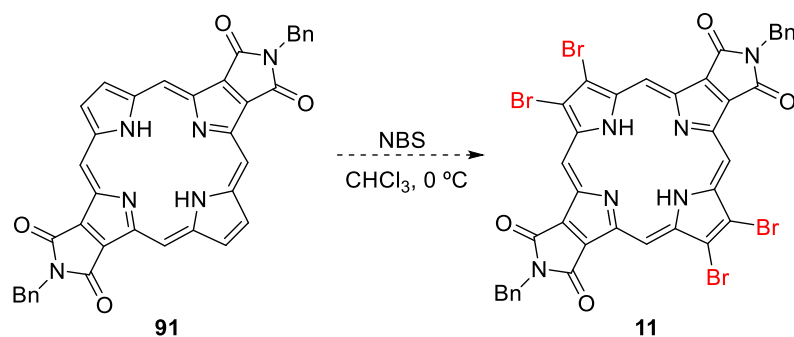
Esquema 43. Síntese da porfirina **9**.

Além disso, foi proposta a síntese do dipirrolometano **10** como bloco de construção na obtenção da porfirina **91** via reação [2+2] de MacDonald (Esquema 44).¹⁴



Esquema 44. Síntese da porfirina **91**.

Ainda, a porfirina intermediária **91** poderá ser submetida às condições de bromação utilizando NBS para obter o composto porfirínico tetrabromado **11** (Esquema 45) com o qual poderiam ser realizadas várias funcionalizações posteriores, similares às propostas no capítulo anterior (Heck ou Buchwald-Hartwig).

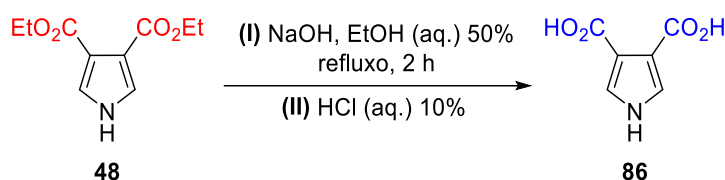


Esquema 45. Síntese da porfirina **11**.

3.4. Resultados e Discussão – Estudo sobre a síntese de porfirinas *bis-* e *tetrakis-β*-fundidas com unidades imida.

3.4.1. Síntese do pirrol 8.

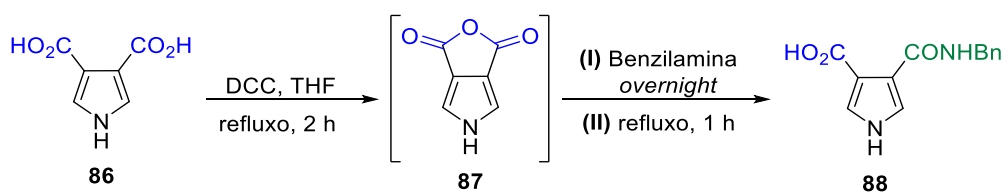
A síntese do pirrol **8** foi o ponto de partida para construir o sistema porfirínico contendo os quatro grupos imida β -fundidos. Assim, a preparação desta estrutura se deu início pela hidrólise básica do composto **48** afim de se obter **86** (Esquema 46).^{47,88}



Esquema 46. Síntese do pirrol **86**.

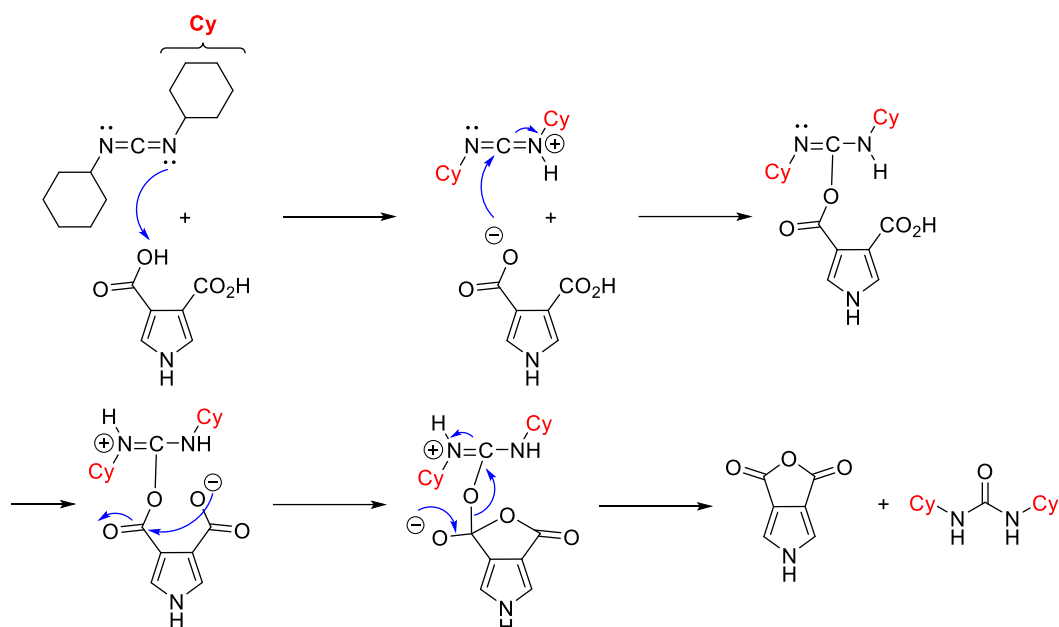
A preferência de realizar a reação de hidrólise do pirrol **48** em condições básicas se deve à tendência que apresentam os pirróis a se polimerizar em meio ácido via íon imínio,⁸⁹ logo usando-se NaOH (5 eq.) e etanol/H₂O (1:1) como solvente, obteve-se o pirrol-diácido **86**⁸⁸ em 93% de rendimento.

Em seguida, o composto **86** foi submetido em condições de desidratação usando *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) em THF para obter o anidrido **87** (Esquema 47). Adicionou-se então, benzilamina após a remoção da *N,N'*-diciclohexilureia e manteve-se a reação sobre agitação magnética *overnight*. Logo depois, a reação foi mantida por mais uma hora em refluxo⁴⁷ para render o pirrol **88** em 59%.



Esquema 47. Síntese do pirrol **88**.

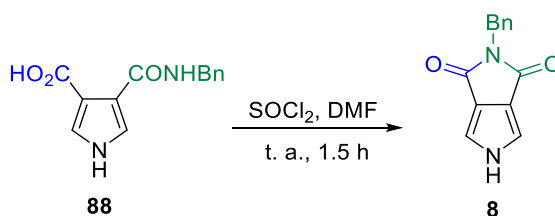
A formação do pirrol **87** começa com adição de um grupo ácido ao carbono da carbodiimida, seguido do ataque intramolecular do carboxilato à carbonila vizinha para formar o anel de cinco membros (Esquema 48).⁹⁰



Esquema 48. Mecanismo de formação do pirrol **87**.

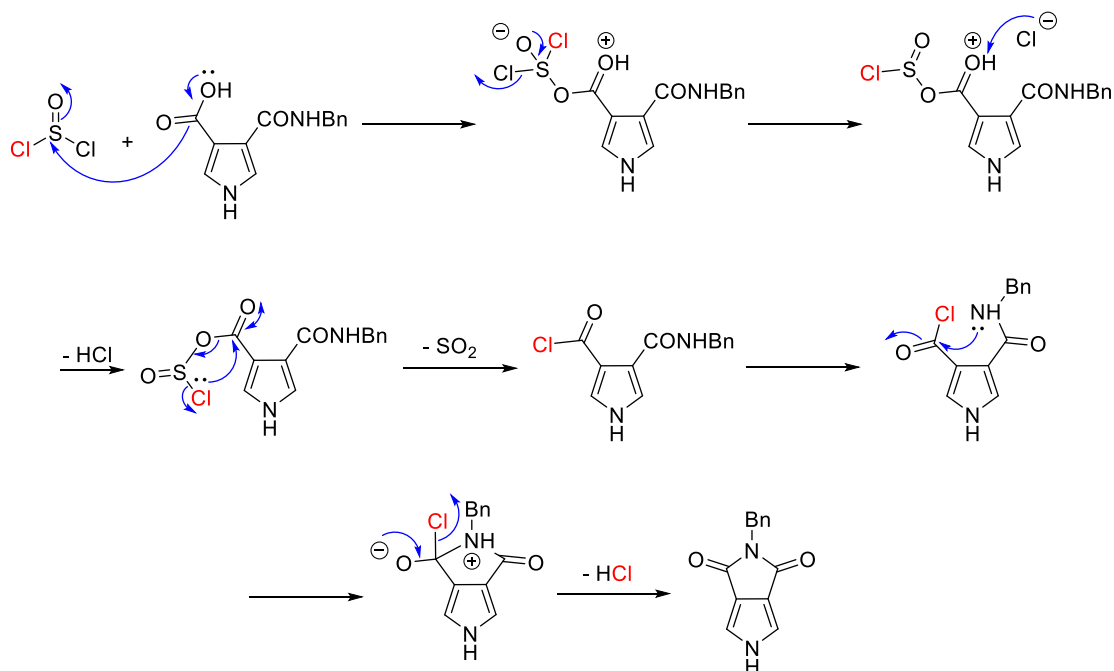
Embora o anidrido obtido possa ser isolado e purificado, foi mais viável realizar a formação de **88** *one-pot* com o produto bruto e assim, evitar possíveis decomposições de **87**.⁹¹

O pirrol **8** foi obtido da reação entre o composto **88** e cloreto de tionila em DMF (Esquema 49) em 73% de rendimento.



Esquema 49. Síntese do pirrol **8**.

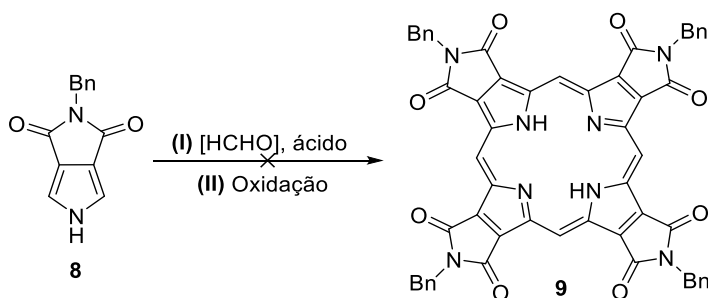
Neste caso, ao composto **88** foi adicionado o cloreto de tionila, que após a saída de HCl e dióxido de enxofre, forma o cloreto de ácido *in situ*. Logo depois, o ataque intramolecular por parte do nitrogênio da amida à carboxila vizinha resulta no anel de imida do composto **8** (Esquema 50).^{92,93}



Esquema 50. Mecanismo de formação do pirrol **8**.

3.4.2. Tentativas de preparação da porfirina **9** partindo do pirrol **8**.

Após sintetizado o pirrol **8**, iniciaram-se os testes para preparar o composto porfirinoide **9** (Esquema 51) explorando-se as metodologias já descritas para sistemas similares.



Esquema 51. Síntese da porfirina **9** partindo de **8**.

Conforme pode ser observado na tabela 4, foram estudadas várias metodologias de síntese de porfirinas, sendo que, em nenhum desses casos foi observada a formação do composto de interesse e apenas misturas poliméricas desprovidas de espectros de absorção (UV-Vis) típicos de porfirinas foram obtidos.

Tabela 4. Condições reacionais na síntese da porfirina **9** partindo do pirrol **8**.

Entrada	Pirrol 8 (mmol)	Fonte formaldeído (mmol)	Condições etapa I	Condições etapa II	Produto 9 (%)
1	0.22	Formaldeído 37% (aq.) (1.23)	HBr 48%, EtOH/H ₂ O (13:3), 28 h, 90 °C	DDQ, EtOH, 6 h, 60 °C	---
2	0.15	Dimetoximetano (0.19)	TFA, 30 min, 120 °C	DDQ, CHCl ₃ , 4 h, 60 °C	---
3	0.22	Trioxano (0.11)	TFA, 30 min, 120 °C	DDQ, CHCl ₃ , 6 h, 60 °C	---
4	0.22	Trioxano (0.22)	TFA, 24 h, t.a.- 90°C	DDQ, 1,2-DCE, 48 h, refluxo	---
5	0.22	Dimetoximetano (0.25)	TFA, 24 h, t.a. - 50°C	DDQ, 1,2-DCE, 48 h, refluxo	---

O teste da primeira entrada foi feito seguindo o protocolo realizado para sintetizar porfirinas β -octasubstituídas com grupos amida usando formaldeído aquoso e HBr 48% como ácido catalisador da reação.⁸⁸ O progresso da reação foi monitorado por TLC, revelando a ausência de porfirina após 12 h de reação e só foi obtida uma mistura muito polar passadas as 28 horas sem presença do material de partida (Figura 21).

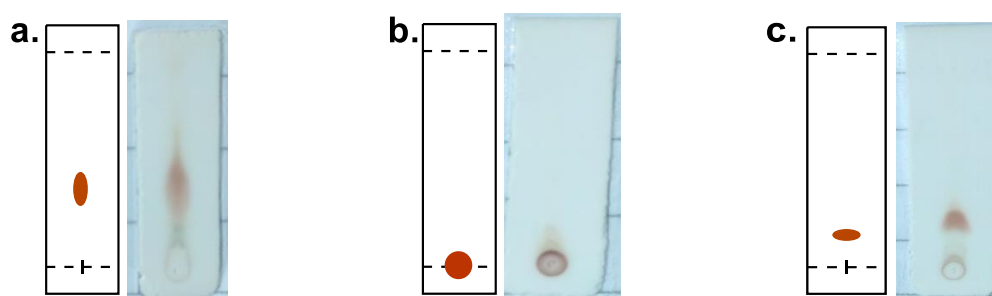


Figura 21. TLC da reação da entrada 1 (tabela 4) com diferentes misturas de solventes: **a.** DCM:MeOH (4:1), **b.** DCM:AcOEt (8.5:1.5), **c.** DCM:AcOEt (7:3).

Em seguida, foram realizados os testes das entradas 2 e 3 seguindo a metodologia empregada na síntese da porfirina **1** usando as duas fontes de formaldeído, trioxano e dimetoximetano. A TLC, em ambos os casos, revelou a

formação de compostos polares que ficaram retidos na sílica, e com os quais não se registraram espectros eletrônicos característicos de porfirina (Figura 22 e 23).

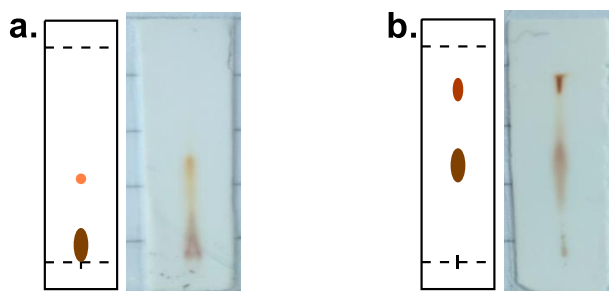


Figura 22. TLC da reação na entrada 2 (ou 3) tabela 4, com diferentes misturas de solventes: **a.** DCM:MeOH (9:1), **b.** DCM:MeOH(4:1).

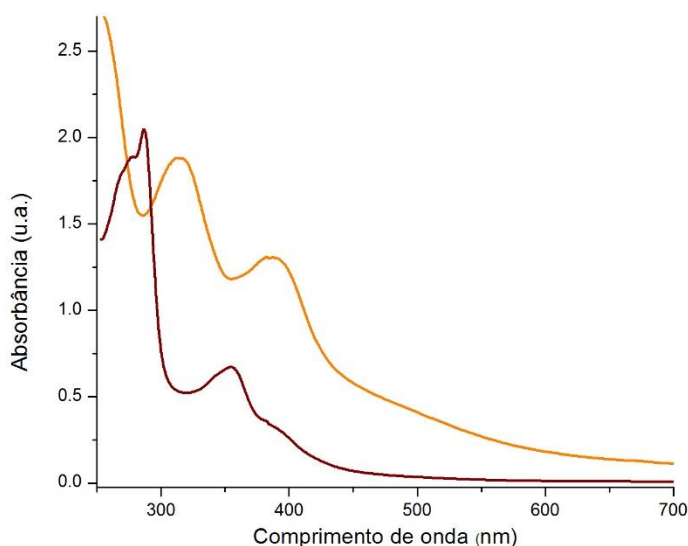
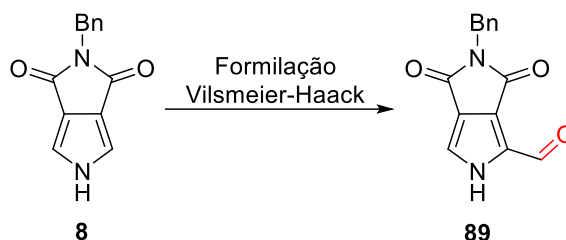


Figura 23. Espectro de UV-vis dos compostos separados da entrada 2 (ou 3), tabela 4.

Finalmente, tentaram-se as condições reacionais descritas para a síntese de derivados de uracil-porfirinas β -fundidas,⁸⁵ aumentando-se o tempo de reação para 24 h e mudando-se a temperatura da primeira etapa, assim como o solvente da etapa de oxidação foi mudado de CHCl_3 para 1,2-DCE e o tempo aumentado para 48 h à refluxo. Neste caso, também foram utilizados os dois precursores de HCHO já mencionados. Entretanto, os resultados não foram diferentes aos já obtidos com as metodologias anteriores.

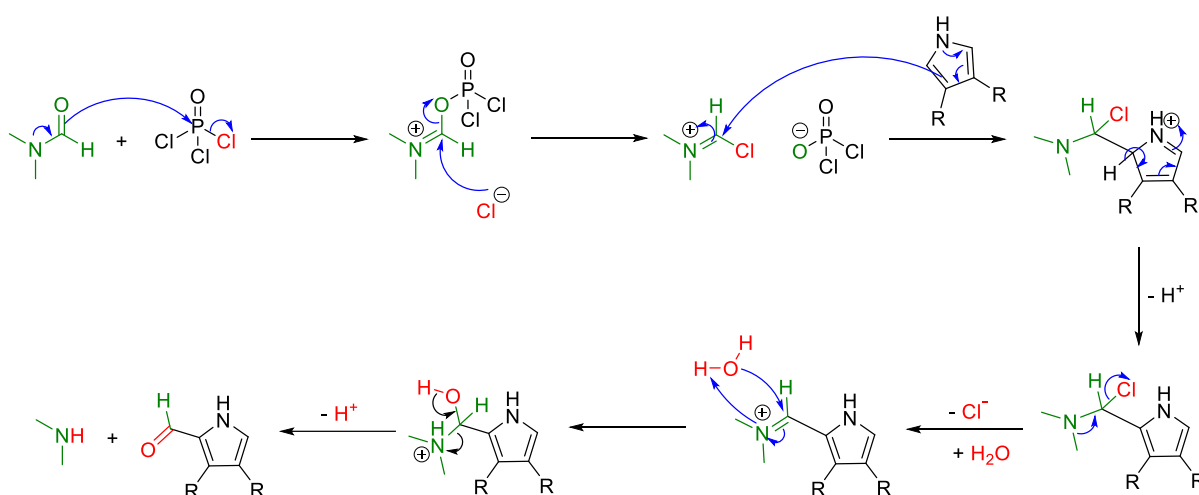
3.4.3. Tentativas de preparação da porfirina 9 partindo dos pirróis 84 e 85.

Outra abordagem também explorada para obter a porfirina 9, iniciou com a síntese do pirrol 89 seguida da sua redução resultando no álcool 90.



Esquema 52. Síntese do aldeído 89.

Como passo inicial foi efetuada uma otimização do processo de formilação de Vilsmeier-Haack (Tabela 5, Esquema 52), fundamentalmente tratando DMF com cloreto de fosforila (POCl_3) em banho gelo durante 30 min. Logo depois, adicionou-se o reagente de Vilsmeier-Haack ao pirrol dissolvido em 1,2-DCE seco, e em seguida, a temperatura da reação foi elevada (Tabela 5) e mantida assim por 7h. Enfim, a reação foi extraída e o produto foi purificado por coluna cromatográfica⁸⁵ (sílica gel – flash) rendendo nas melhores condições (Entrada 7) o pirrol formilado 89 com 45% de rendimento (Esquema 53).



Esquema 53. Mecanismo de formação do aldeído 89.

Tabela 5. Condições reacionais na síntese do pirrol **89**.

Entrada	[Pirrol 8] (mM)	Equivalentes [DMF/POCl ₃]	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento 89 (recuperado 8) (%)
1	31.4	6	1,2-DCE	6	50 – refluxo	19 (69)
2	31.4	10	1,2-DCE	7	Refluxo	41 (24)
3	40	20	1,2-DCE	4	Refluxo	41 (29)
4	30.8	15	1,2-DCE	4	70	35 (48)
5	31.8	15	DMF	7	75	4 (69)
6	31.4	10	1,2-DCE	7	78	39 (35)
7	44.2	10	1,2-DCE	3	78	45 (32)
8	110.5	10	1,2-DCE	4	78	44 (36)

Dentre das condições experimentais exploradas para introduzir o grupo formila no anel pirrólico, primeiramente variaram-se os equivalentes do reagente de Vilsmeier-Haack. Assim, das quatro primeiras entradas da Tabela 5 conclui-se que 10 equivalentes do reagente são apropriados para realizar a reação, devido ao baixo rendimento obtido com menos equivalentes. Por outro lado, com 15 e 20 equivalentes foram registrados um número maior de subprodutos na TLC que complicam a purificação/isolamento do composto **89** em ambos os casos (Figura 24).

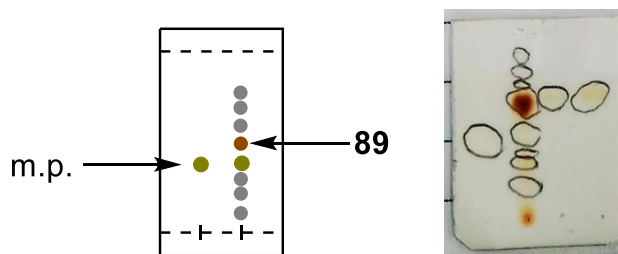
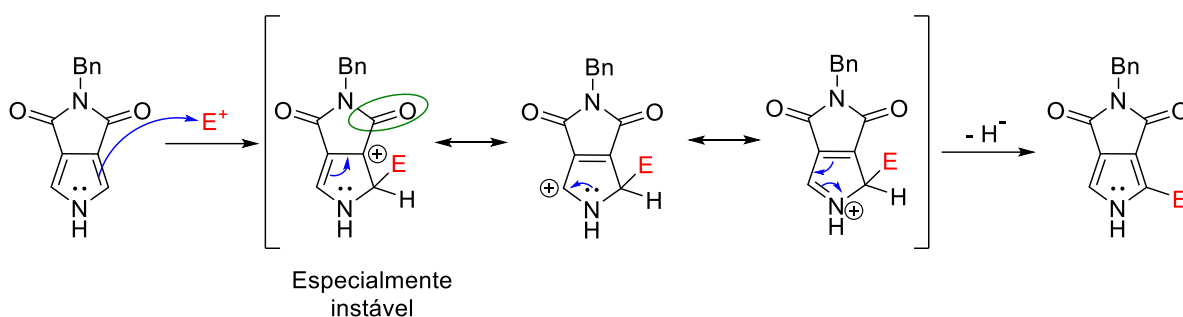


Figura 24. TLC da reação de formilação nas entradas 3 e 4, tabela 5.

O quinto experimento exibido na tabela 5 foi feito com o intuito de aumentar o rendimento utilizando-se DMF como reagente e como solvente, entretanto o rendimento não foi satisfatório.

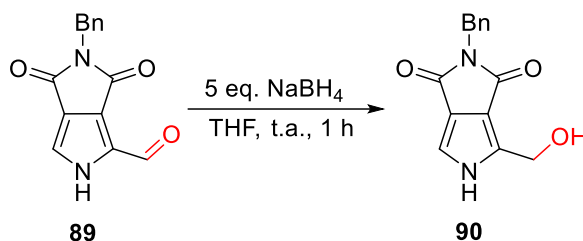
Ainda, tentou-se aumentar a concentração dos reagentes no meio reacional para observar o comportamento da reação nestas condições, então, dos três últimos experimentos constatamos a diminuição do tempo da formilação e um aumento no rendimento do pirrol **89**.

O rendimento relativamente baixo da reação de formilação pode ser explicado pela desestabilização do intermediário formado quando o eletrófilo é introduzido ao anel pirrólico (Esquema 53 e 54). Isto se deve à presença de um intermediário com uma carga positiva no carbono adjacente ao grupo carboxila o qual é especialmente instável na ressonância do sistema, o que não favorece o ataque do pirrol ao reagente de Vilsmeier-Haack formado *in situ*.



Esquema 54. Mecanismo de substituição eletrofílica do pirrol **89**.

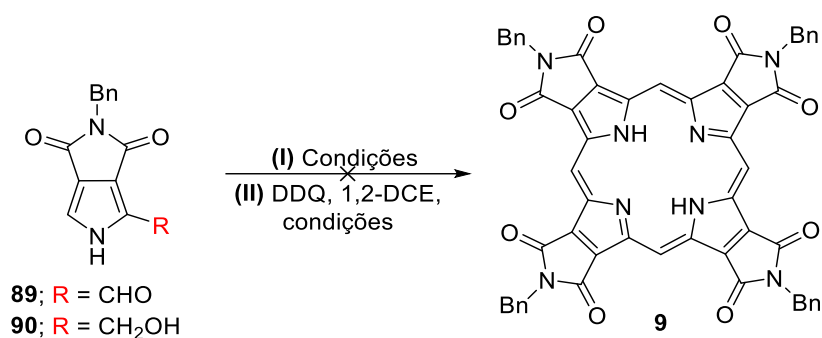
A próxima etapa consistiu na redução de **89** usando boro-hidreto de sódio (NaBH_4) em THF à temperatura ambiente⁸⁵ (Esquema 55).



Esquema 55. Síntese do álcool **90**.

Após 1 h de reação foi possível observar o consumo total do material de partida com a formação de apenas um produto. Adicionou-se então, água e realizou-se a extração do produto com CH_2Cl_2 ⁸⁵ para finalmente obter o álcool com 98% de rendimento.

Finalmente, os pirróis **89** e **90** foram usados para um estudo de síntese da porfirina **9** (Esquema 56, Tabela 6).



Esquema 56. Síntese da porfirina **9** partindo de **89** e **90**.

Tabela 6. Condições reacionais na síntese da porfirina **9** partindo dos pirrol **89** e **90**.

Entrada	Pirrol 89 * ou 90 (mmol)	Condições etapa I	Condições etapa II	Produto 9 (%)
1	0.16	TFA, 4 h, 30 °C - 100 °C	48 h, 90 °C	---
2	0.05	TFA, DCM, 48 h, 0 °C - 50 °C	6 h, 90 °C	---
3	0.078	TFA, 1,2-DCE, 96 h, t.a. - 100 °C	3 h, 60 °C	---
4	0.06	PTSA, 1,2-DCE, 24 h, 50 °C	6 h, 90 °C	---
5	0.078	PTSA, 1,2-DCE, 48 h, t.a. - 100 °C	3 h, 60 °C	---
*6	0.078	TFA, 1,2-DCE, 96 h, t.a. - 100 °C.	3 h, 60 °C	---

*Neste caso, foi usado o pirrol **89**.

Inicialmente testou-se a condição publicada pelo nosso grupo de pesquisa para a preparação de derivados de uracil-porfirinas β -fundidas partindo do álcool-pirrol (entrada 1, Tabela 6).⁸⁵ Isto foi feito em TFA como solvente em um tubo selado, aumentando-se a temperatura desde 30 até 100 °C por um período de 4h. Após 48 h de oxidação com DDQ não se evidenciou porfirina na cromatografia de camada fina, mas apenas misturas poliméricas do pirrol de partida (Figura 25). Análises de UV-vis da mistura comprovaram igualmente não haver porfirina na reação.

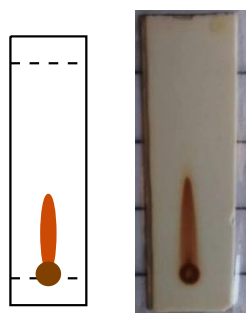


Figura 25. TLC da reação de formação da porfirina **9** (entrada 1, tabela 6).

Em vista do resultado obtido na entrada 1, tentou-se então uma condição um pouco mais suave usando um número menor de equivalentes do TFA e diclorometano como solvente⁹⁴ (entrada 2, Tabela 6) e permitiu-se a reação prosseguir por um período de 48 h na primeira etapa e 6h na segunda. Uma alíquota do meio reacional foi analisada, porém apresentou um espectro visível sem o perfil característico de porfirina. Em seguida, mudou-se o solvente da reação para 1,2-DCE com o intuito de atingir uma maior temperatura na reação (entrada 3, Tabela 6). O espectro visível do produto bruto também não evidenciou formação de porfirina (Figura 26).

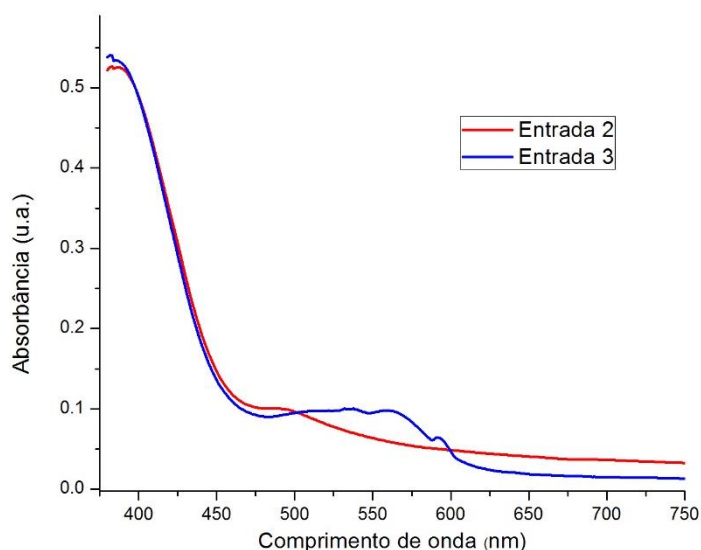


Figura 26. Espectro de UV-vis dos produtos brutos das entradas 2 e 3, tabela 6.

Em virtude dos resultados obtidos decidimos usar um ácido mais forte (PTSA) e o álcool **90** dissolvido em 1,2-DCE. Entretanto, nenhuma destas duas tentativas (entradas 4 e 5, Tabela 6) levaram à formação da porfirina de interesse observando-se que não houve consumo completo do pirrol **90** nestas condições reacionais, mesmo depois de adicionar um excesso de PTSA à reação (Figura 27).

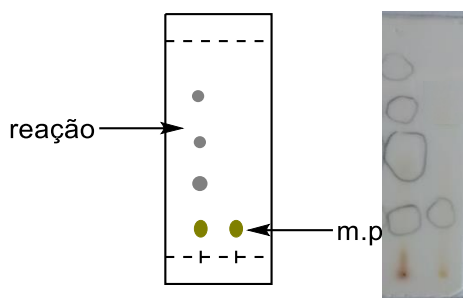


Figura 27. TLC da reação de formação da porfirina 9 entrada 4 (ou 5), tabela 6.

O uso do pirrol **89** na última entrada não foi uma estratégia viável para a formação do composto **9**. Neste caso, o material de partida não foi consumido completamente mesmo depois de 72 h de reação. Observou-se degradação do material de partida quando a reação atingiu os 100 °C de temperatura e as 96 horas de reação (Figura 28).

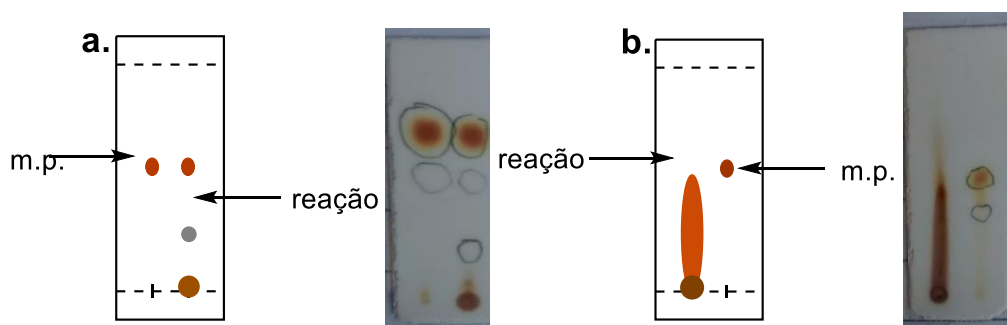
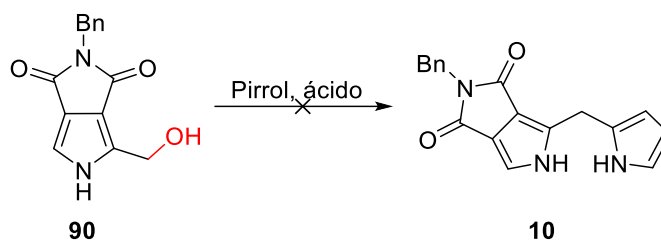


Figura 28. TLC da reação de formação da porfirina 9 (entrada 6, tabela 6): **a.** 72 h; **b.** 96 h.

3.4.4. Tentativas de síntese do dipirrolomentano **10** e da porfirina **91**.

Devido aos resultados insatisfatórios para sintetizar a porfirina **9**, decidimos continuar com a síntese da porfirina **11** partindo-se de **10**, o qual pode ser sintetizado a partir do álcool⁹⁵ **90** (Esquema 57).



Esquema 57. Síntese do dipirrolometano **10** partindo do álcool **90**.

O primeiro teste reacional (entrada 1, Tabela 7) foi feito usando a metodologia proposta por Durantini⁹⁶ utilizando pirrol como solvente e TFA (25% mol). Após uma hora de reação, observou-se a degradação do material de partida e o aparecimento de um produto com *R_f* maior. Apenas depois de 22 h, comprovou-se o consumo total do material de partida (Figura 29). O produto foi purificado e a análise do espectro de RMN, na verdade, revelou se tratar de uma mistura de produtos.

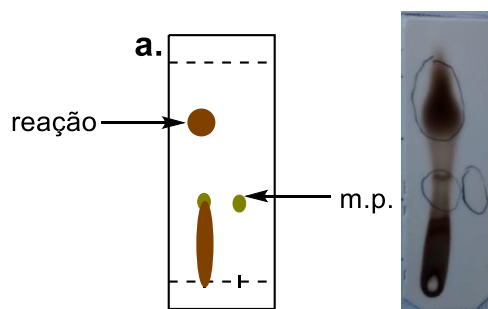


Figura 29. TLC da reação de formação do composto **10** entrada 1, tabela 7.

Tabela 7. Condições reacionais na síntese do dipirrolometano **10** partindo do pirrol **90**.

Entrada	Pirrol 90 (mmol)	Ácido	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto 10 (%)
1	0.078	TFA	Pirrol	22	50 - 100	---
2	0.078	BF ₃ O(Et) ₂	CH ₂ Cl ₂	22	0 - t.a.	---
3	0.078	PTSA	MeOH	7	45	---
4	0.078	PTSA	AcOH	7	50	---

Tentou-se então, usar uma condição mais suave usando BF₃O(Et)₂ em diclorometano e colocando a reação em banho gelo para atingir temperaturas inferiores à ambiente,⁹⁷ no entanto, após de 22 h de reação não houve resultado

positivo frente à formação do dipirrolometano **10** e unicamente foi observada a degradação do material de partida.

Finalmente, testaram-se duas condições usando PTSA como o ácido catalisador da reação e usaram-se dois solventes diferentes, metanol e ácido acético.⁹⁸ Em nenhuma destas duas tentativas (entrada 3 e 4, Tabela 7) o álcool reagiu após 7h, levando a resultados insatisfatórios na obtenção do dipirrolometano de interesse (Figura 30), ou seja, as análises por RMN de ¹H de alguns dos produtos isolados apenas apontaram para mistura complexa de produtos reacionais.

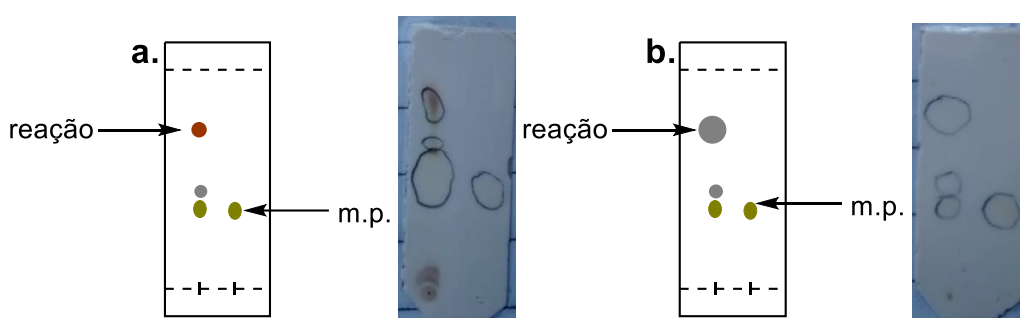
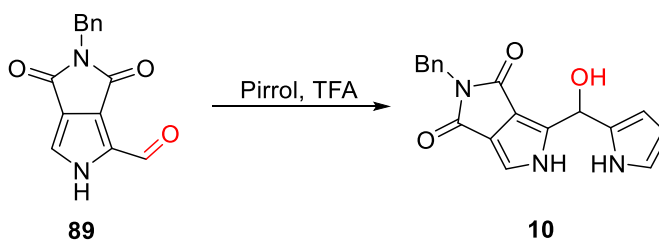


Figura 30. TLC da reação de formação do composto **10**, **a.** entrada 3; **b.** entrada 4, tabela 7.

Decidiu-se então, usar o pirrol **89** como material de partida para sintetizar o composto **10** (Esquema 58).



Esquema 58. Síntese do dipirrolometano **10** partindo do aldeído **89**.

Na primeira tentativa (entrada 1, Tabela 8) o aldeído e pirrol foram dissolvidos em CH₂Cl₂, e em seguida, foi adicionado TFA mantendo a reação em banho gelo⁹⁵ por 6h. Após da quarta hora de reação, permitiu-se a reação atingir a temperatura ambiente e comprovou-se por TLC que o material de partida não estava reagindo para se obter o dipirrolometano e sim para se degradar.

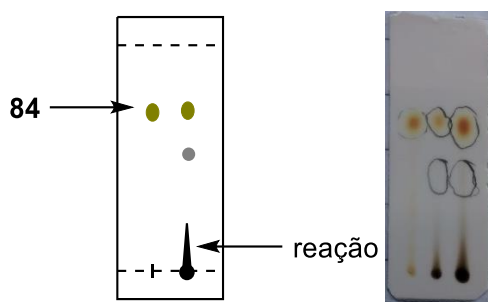
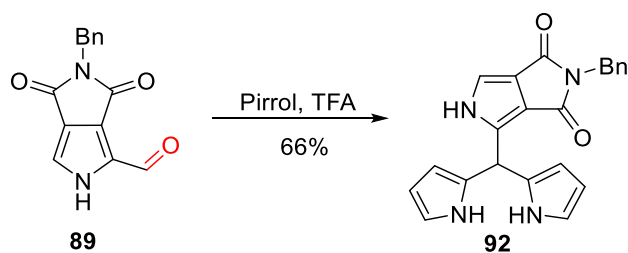


Figura 31. TLC da reação de formação do composto **10** entrada 1, tabela 8.

Tabela 8. Condições reacionais na síntese do dipirrolometano **10** partindo do pirrol **89**.

Entrada	Pirrol 10 (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto (Rendimento)
1	0.078	CH ₂ Cl ₂	6	0 – t.a	---
2	0.078	Pirrol	0.5	0 – t.a.	92 (66%)

A segunda tentativa também foi feita com TFA, porém nesta vez o solvente foi o próprio pirrol.⁹⁶ Obteve-se então, um produto com R_f menor cogitando-se ser que fosse o dipirrolometano **10**. Após o isolamento e caracterização por RMN de ¹H deste composto, conseguimos elucidar a estrutura a qual correspondia ao tripirrolometano **92** (Esquema 59).



Esquema 59. Síntese do tripirrolometano **92**.

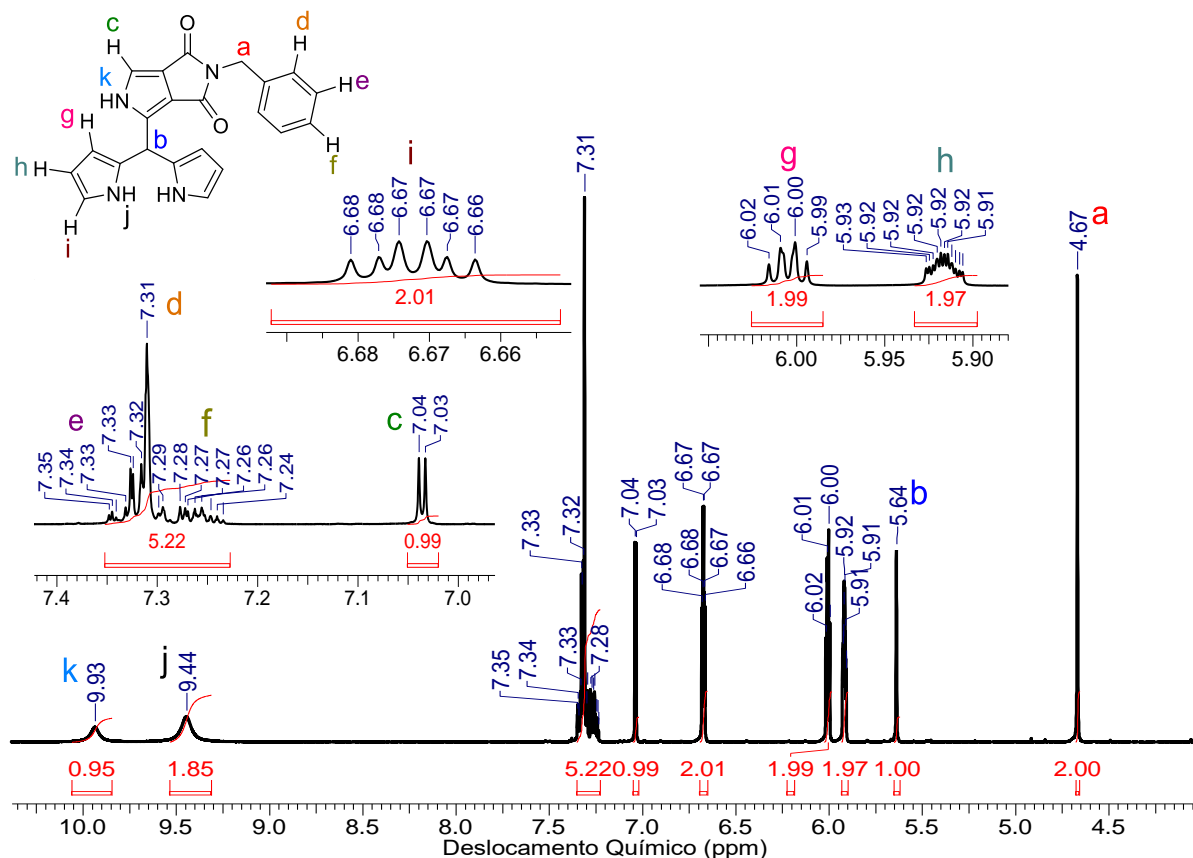
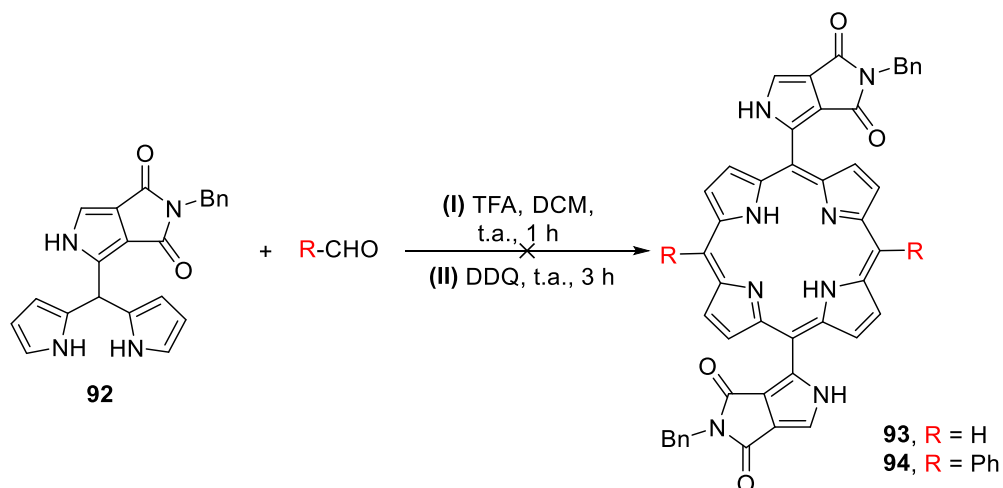


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto **92**.

Pode-se observar do espectro de RMN de ^1H (Figura 32) o sinal em 5.64 ppm que corresponde ao próton do carbono que une as três unidades pirrólicas. As integrais dos sinais em 5.92 e 6.01 ppm para dois prótons cada uma, revela a presença dos dois anéis pirrólicos. Ainda, o aparecimento de dois sinais para duas ligações NH diferentes em 9.44 e 9.93 ppm e integrais correspondendo 2:1, suportam a estrutura sugerida. Em 4.67 ppm aparecem os hidrogênios CH_2 do grupo benzila com uma integral para 2H e, 5H para o sinal na região do anel aromático (7.33 ppm) mostrando que somente uma unidade de pirrol-imida está presente no tripirrolometano.

A obtenção deste composto foi comprovada pelo espectro de massas de alta resolução, revelando um sinal com razão m/z 393.1322 (± 0.1) próprio do aduto $[\text{M}+\text{Na}]^+$, sendo M a massa do tripirrolometano **92**. Este último foi armazenado em atmosfera de argônio e a -7°C aproximadamente, pois o mesmo se degrada na presença de oxigênio. Mesmo sendo observada instabilidade nesta estrutura, algumas tentativas de síntese de porfirinas foram realizadas fazendo reagir **92**, na

presença de uma fonte de formaldeído (ou benzaldeído), TFA e usando diclorometano como solvente (Esquema 60), entretanto em nenhuma das condições testadas foi possível isolar alguma porfirina, pelo que decidimos, não investir mais esforços nestas abordagens.

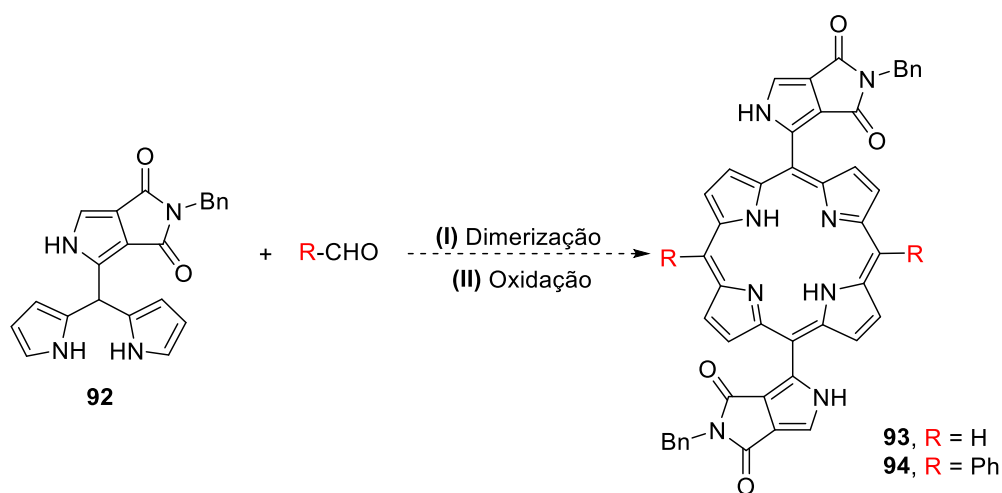


Esquema 60. Síntese das porfirinas **93** e **94**.

3.5. Conclusões e perspectivas futuras

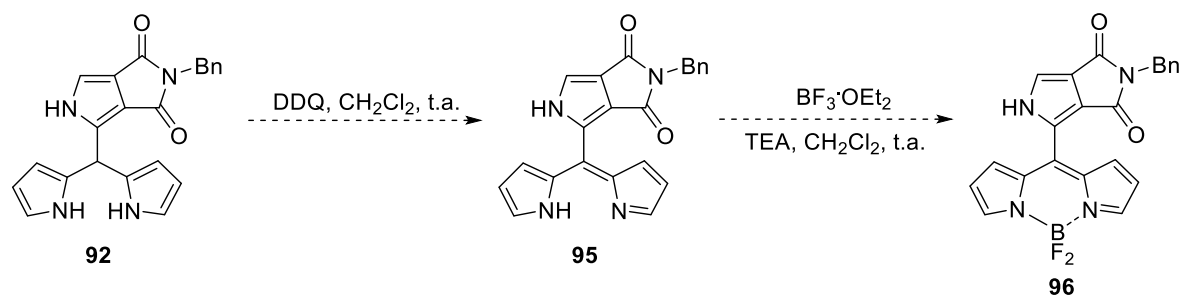
Nesta parte do trabalho, foi sintetizado o pirrol **8**^{47,88} seguido de diferentes tentativas usando várias metodologias e condições reacionais para preparar a porfirina **9**, partindo-se dos pirróis **8**, **89** e **90**. No entanto, não se obtiveram resultados positivos em nenhum dos casos. Acredita-se que existe uma tensão na junção dos anéis no composto pirrol-imida que leva à formação de intermediários tensionados, o que não favorece a formação de porfirinas (ciclização), mas sim a compostos oligoméricos que possam aliviar essa tensão.

Também, não obtivemos resultados positivos na síntese do composto **10** e pelo contrário, conseguimos preparar o tripirrolometano **92**. Este último composto, apesar de apresentar estabilidade reduzida, poderá ser ainda melhor explorado na formação de sistemas porfirínicos do tipo **93** e **94**, contudo, decidimos por hora não investir mais nesta química.



Esquema 61. Formação das porfirinas **93** e **94**.

Além disso, o composto **92** poderá ser explorado na preparação de moléculas tipo pirrol-BODIPY[®] oxidando o tripirrolometano para obter o dipirrometeno **95**. Finalmente, a complexação com $BF_3 \cdot OEt_2$ ⁹⁹ resultaria na formação do BODIPY[®] **96**.^{99–101}



Esquema 62. Síntese do pirrol-BODIPY® **96**.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. 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 estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, d.l = dubleto largo, t = tripleto, t.l = tripleto largo, q = quadrupletto, q.l = quadrupletto largo, quint = quintupletto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, m = multipletto.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

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

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

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

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

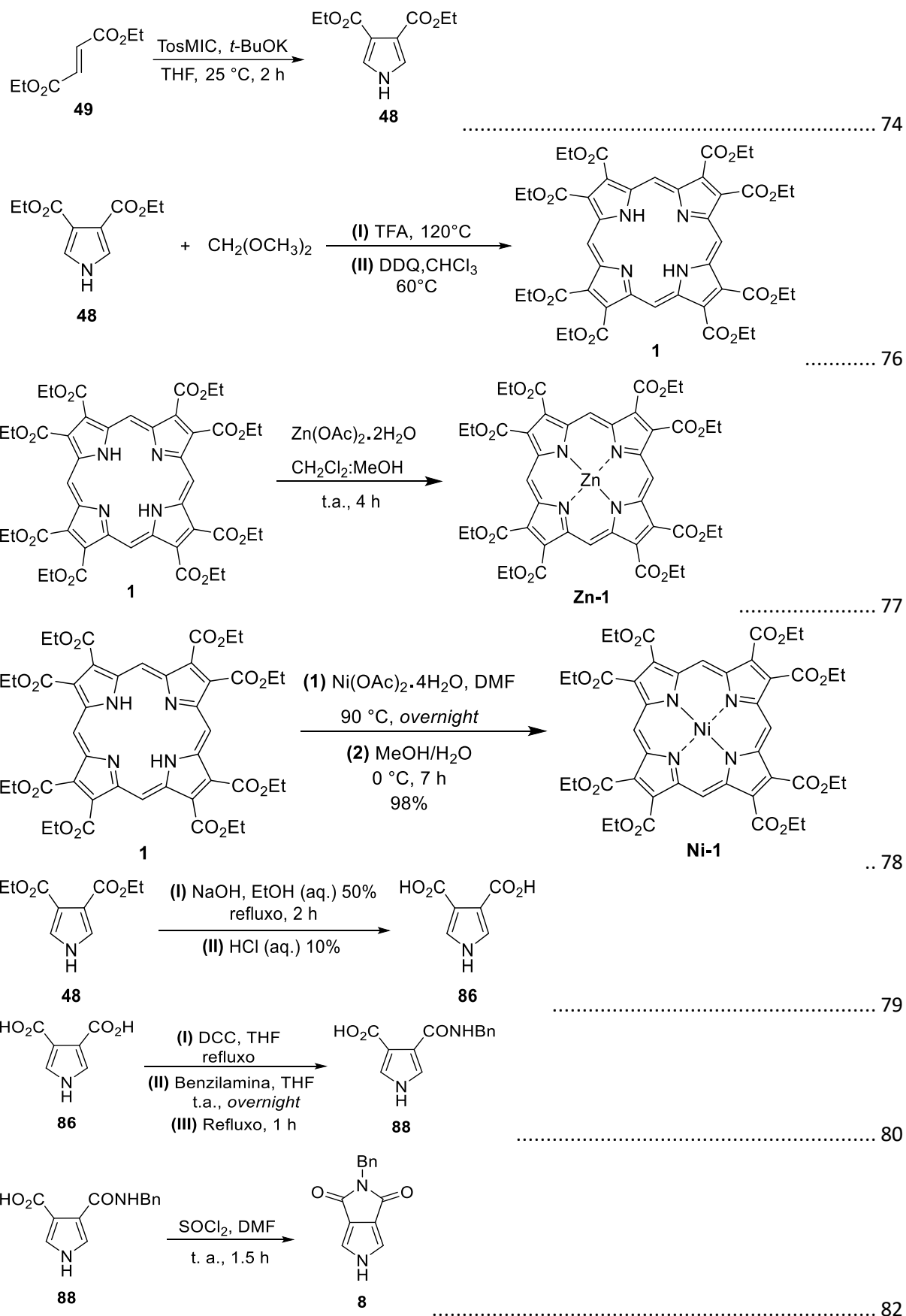
Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

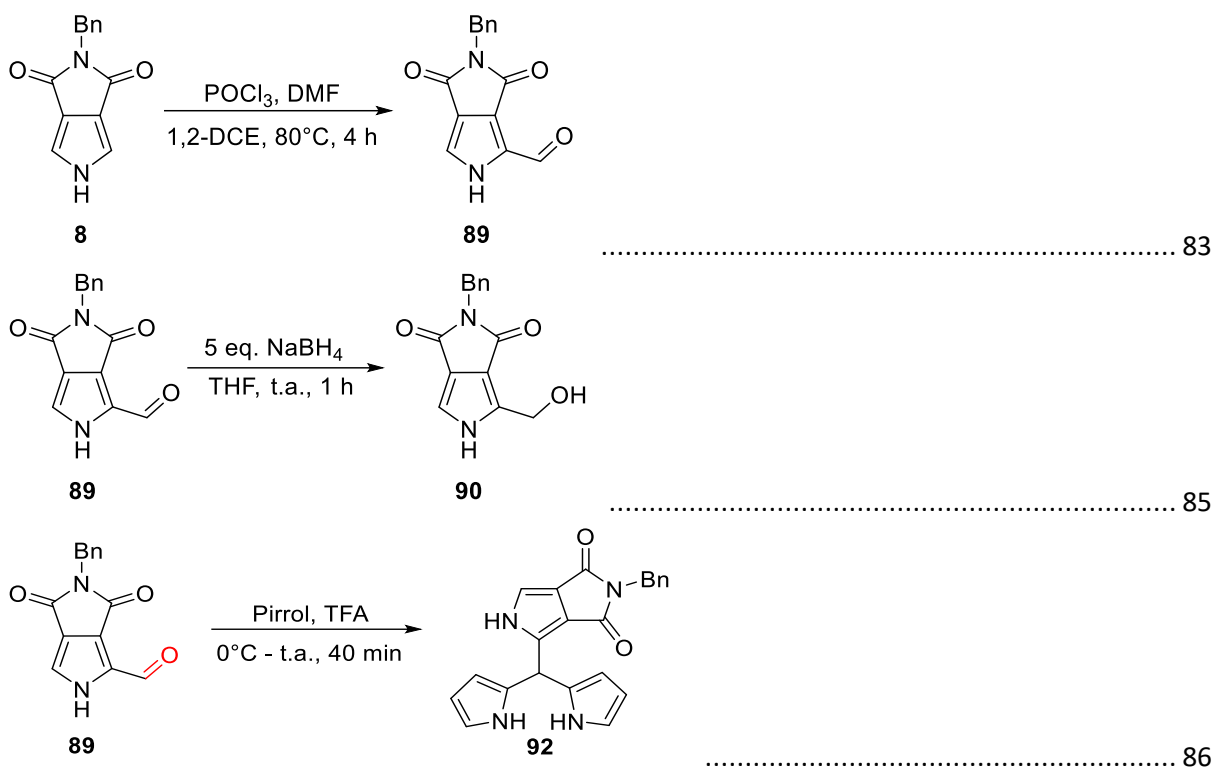
Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Büchi.

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

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

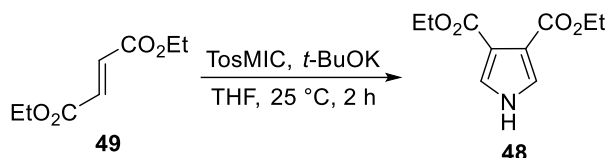
4.2. Índice de reações





4.3. Procedimento experimental

4.3.1. Síntese do 1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato de dietila (48)



Uma suspensão de *t*-butóxido de potássio (5.75 g; 51.2 mmol) foi preparada em 77.5 mL de THF anidro sob agitação e atmosfera de argônio; esta foi mantida a 0°C. Concomitantemente, preparou-se uma solução em 50 mL de THF de fumarato de dietila (4.3 mL; 4.4 g; 25.6 mmol) e isocianeto de *p*-toluenometila (5,0 g, 25.6 mmol) que foi adicionada gota à gota na primeira suspensão por 20 min. Após a adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação e a 25°C durante 2 h. Adicionou-se então uma solução aquosa de HCl (83 mL) de pH = 5–6 e extraiu-se com AcOEt (5X, 85 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O composto foi cristalizado com AcOEt 2 vezes, obtendo-se 2.72 g de um sólido branco cristalino. A água-mãe foi concentrada sob vácuo e purificada em coluna com sílica-flash empregando-se como eluente uma mistura de tolueno:AcOEt (3:2). Obteve-se mais 1.02 g do mesmo produto. A somatória dos produtos de cristalização e de cromatografia levaram a um total de 3,74 g (17.7mmol). **Rend:** 69%.

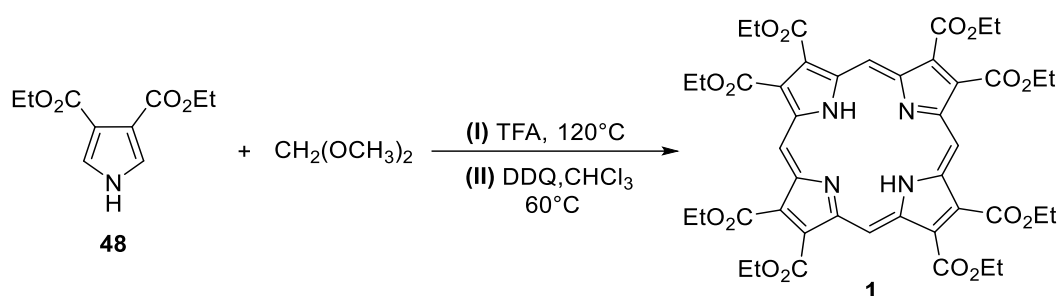
RMN ¹H: (400.15 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 1.33 (t, *J*= 7.13 Hz, 6H, CH₃), 4.29 (q, *J*= 7.07 Hz, 4H, CH₂), 7.38 (d, *J*= 2.91 Hz, 2H, CH_{pirrol}), 9.93 (s. l, 1H, NH).

RMN ¹³C: (100.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 14.3 (CH₃), 60.2 (CH₂), 115.7 (C_{pirrol}), 125.9 (CH_{pirrol}), 164.1 (C=O).

Infravermelho: ν_{\max} (KBr): 3265 cm⁻¹, 2980 cm⁻¹, 1716 cm⁻¹, 1437 cm⁻¹, 1286 cm⁻¹, 1057 cm⁻¹, 769 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 150 - 152 °C.

4.3.2. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (1)



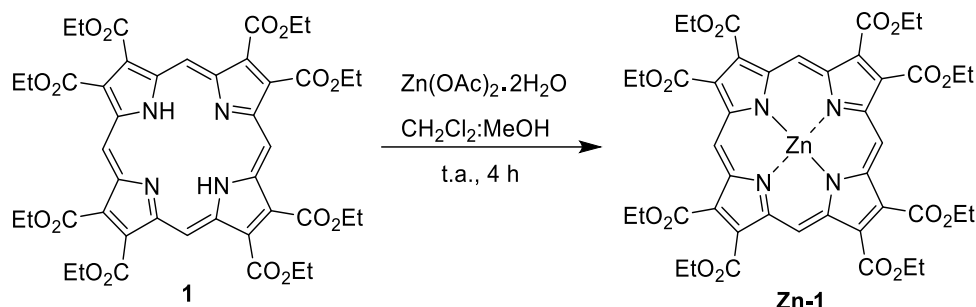
Em um tubo selado foram adicionados o pirrol **48** (1.3 g, 6 mmol) e dimetoximetano (620 μ L, 527.9 mg, 6.9 mmol), seguido da adição de 18 mL de TFA. A reação foi mantida a 120°C sob agitação durante 30 minutos. O ácido foi remoído com fluxo de N₂ e, logo em seguida, foram adicionados 36 mL de clorofórmio e DDQ (2.8 g, 12.5 mmol). A reação foi mantida por 3 h a 60°C. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo aplicada diretamente em coluna cromatográfica com sílica-flash, utilizando como eluente uma mistura de CH₂Cl₂:MeOH (9.5:0.5). A porfirina **1** foi cristalizada em metanol anidro a quente para finalmente obter 239.3 mg (0.27 mmol) do composto. **Rend:** 13.5%.

RMN ¹H (400.15 MHz, CDCl₃), δ /ppm: -2.98 (s, 2H, NH), 1.77 (t, J = 7.17 Hz, 24H, CH₃), 4.94 (q, J = 7.17 Hz, 16H, CH₂), 11.23 (s, 4H, CH_{meso}).

UV-Vis: (CHCl₃); $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) (log ϵ): 434 (5.48); 527 (4.30); 559 (3.53); 608 (3.79); 663 (3.01).

Infravermelho: $\nu_{\text{máx}}$: (KBr): 3431 cm⁻¹, 2982 cm⁻¹, 1728 cm⁻¹, 1558 cm⁻¹, 1250 cm⁻¹, 1072 cm⁻¹, 783 cm⁻¹.

4.3.3. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de zinco (II) (Zn-1)



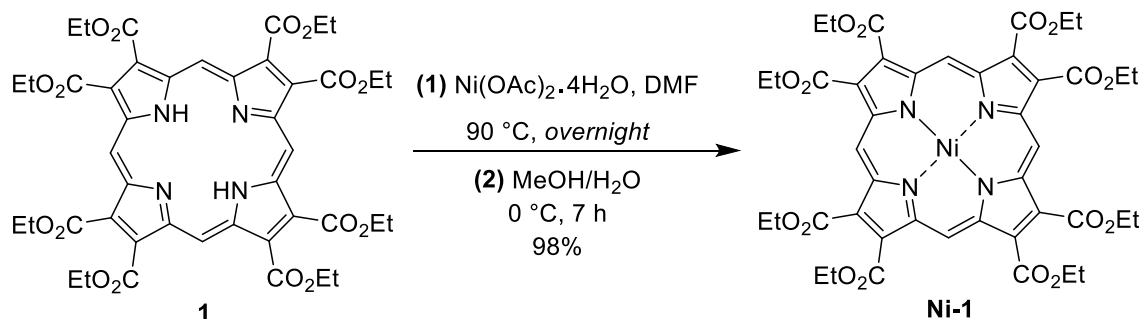
Preparou-se uma solução da porfirina **1** (80 mg, 0.09 mmol) em 32 mL de uma mistura de metanol e diclorometano anidro. Em seguida, adicionou-se acetato de zinco dihidratado (596 mg, 2.71 mmol), deixando a reação a temperatura ambiente por 4 h. Evaporou-se a mistura de solventes, adicionou-se água a reação e extraiu-se o composto com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado. Foram obtidos 73.4 mg (0.07 mmol) do composto **Zn-1**. **1. Rend:** 86%

RMN ^1H (400.15 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 1.44 (t, $J = 7.17$ Hz, 24H, CH_3), 4.55 (q, $J = 7.17$ Hz, 16H, CH_2), 10.41 (s, 4H, CH_{meso}).

UV-Vis: (CHCl_3); $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ($\log \epsilon$): 443 (5.45); 574 (4.21).

Infravermelho: ν_{max} ; (KBr): 3412 cm^{-1} , 2980 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1269 cm^{-1} , 1219 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 854 cm^{-1} .

4.3.4. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de níquel (II) (Ni-1)



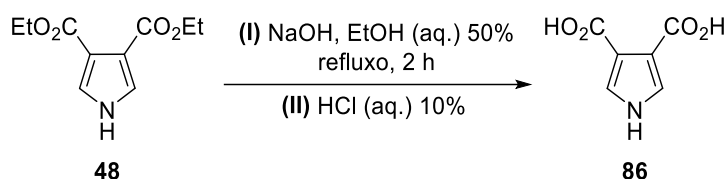
Adicionaram-se a porfirina **1** (80 mg, 0.09 mmol) e acetato de níquel tetra hidratado em 20 mL de DMF anidra. A reação foi adaptada a um sistema de refluxo e mantida a 60°C *overnight*. Após deixar a reação esfriar, adicionou-se 60 mL de MeOH e 88 mL de água destilada para permanecer na geladeira a 0°C por aproximadamente 7 h. O precipitado formado foi filtrado e lavado com tolueno e hexano. Finalmente foram obtidos 83.4 mg (0.08 mmol) do composto **Ni-1**. **Rend.** 98%.

RMN ¹H (400.15 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 1.71 (t, *J*= 7.10 Hz, 24H, CH₃), 4.85 (q, *J*= 7.10 Hz, 16H, CH₂), 10.97 (s, 4H, CH_{meso}).

UV-Vis: (CHCl₃); λ_{máx}(nm) (log ε): 430 (5.32); 542 (4.25); 578 (4.20).

Infravermelho: ν_{máx}; (KBr): 3421 cm⁻¹, 2982 cm⁻¹, 1724 cm⁻¹, 1552 cm⁻¹, 1226 cm⁻¹, 1076 cm⁻¹, 854 cm⁻¹.

4.3.5. Síntese do ácido 1*H*-pirrol-3,4-dicarboxílico (86)



Dissolveu-se o pirrol **48** (3.5 g; 16.6 mmol) em 35 mL de uma solução 50% de etanol aquoso, e em seguida, foi adicionado NaOH (3.3 g; 82 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação em refluxo durante 2 h. Após, 120 mL de água destilada foram adicionados e a solução foi acidificada com aproximadamente 23 mL de HCl aquoso 10%, formando-se assim um precipitado branco que depois de ser lavado com água e secado, levou a 2.4 g (15.5 mmol) do composto desejado. **Rend:** 93%.

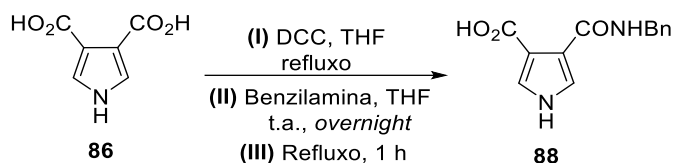
RMN ¹H (400.15 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 7.62 (d, *J*= 2.91 Hz, 2H, CH_{pirrol}), 12.18 (s, 1,1H, NH).

RMN ¹³C (100.4 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 114.1 (C_{pirrol}), 128.7 (CH_{pirrol}), 166.7 (C=O).

Infravermelho: *v*_{max}; (KBr): 3169 cm⁻¹, 3088 cm⁻¹, 2964 cm⁻¹, 1674 cm⁻¹, 1442 cm⁻¹, 1161 cm⁻¹, 1095 cm⁻¹, 746 cm⁻¹, 607 cm⁻¹, 520 cm⁻¹.

Ponto de fusão: >300 °C.

4.3.6. Síntese do ácido 4-(benzilcarbamoil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (**88**)



Realizou-se uma suspensão do pirrol **86** (2.3 g; 14.8 mmol) em 15 mL de THF anidro. Além disso, preparou-se uma solução de DCC (3.2 g, 15.6 mmol) em 23 mL de THF. Esta última foi adicionada na suspensão em uma porção e foi mantida em aquecimento a refluxo por 2 horas. A mistura reacional foi deixada a 0°C para forçar a precipitação do sólido formado (*N,N'*-diciclohexilureia); o qual foi filtrado e lavado com THF e, logo em seguida, as porções coletadas foram concentradas sob vácuo até obter aproximadamente 23 mL da solução amarela. Benzilamina (1.7 mL, 1.6 g, 15.4 mmol) foi adicionada gota à gota observando a formação de um sólido branco. A reação permaneceu a temperatura ambiente sobre agitação *overnight*, e depois foi colocada a aquecimento a refluxo por 1 hora a mais. O solvente foi retirado sob vácuo e à goma resultante, foi adicionado uma solução de NaOH 1 mol/L até a total formação de um precipitado branco o qual foi filtrado e lavado com a mesma solução básica. A água mãe resultante foi titulada com uma solução 2 mol/L de HCl para finalmente obter 2.1 g (8.7 mmol) do composto **88**. **Rend:** 59%.

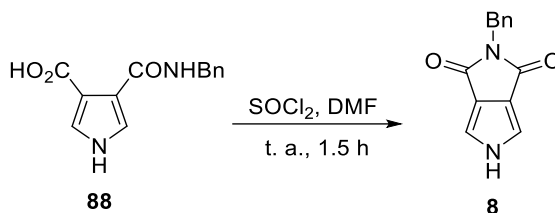
RMN ¹H (400.15 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 4.49 (s, 2H, CH₂-benzilico), 7.23 – 7.28 (m, 1H, CH_{para}), 7.31 – 7.36 (m, 4H, CH_{orto}, CH_{meta}), 7.55 (t, 1H, CH_{pirrol}), 7.79 (m, 1H, CH_{pirrol}), 9.62 (s.l, 1H, NH_{amida}), 12.01 (s. l, 1H, NH_{pirrol}).

RMN ¹³C (100.4 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 42.5 (CH₂-benzilico), 115.2 (C_{ipso}-pirrol), 115.6 (C_{ipso}-pirrol), 124.5 (CH_{para}), 126.9 (CH_{pirrol}), 127.3 (CH_{orto}), 128.2 (CH_{pirrol}), 128.4 (CH_{meta}), 138.8 (C_{ipso}-benzeno), 164.7 (C=O_{amida}), 165.8 (C=O_{ácido}).

Infravermelho: ν_{\max} ; (KBr): 3406 cm^{-1} , 3273 cm^{-1} , 3128 cm^{-1} , 2945 cm^{-1} , 1695 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} , 1034 cm^{-1} , 758 cm^{-1} .

Ponto de fusão: 169 - 171 °C.

4.3.7. Síntese do 2-benzilpirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-diona (**8**)



Realizou-se uma solução do pirrol **88** (2.0 g; 9.2 mmol) em 10 mL de DMF anidra a 0°C e sob agitação. Posteriormente, cloreto de tionila (1.1 mL, 15 mmol) foi adicionado, formando-se uma solução amarela. Após 1.5 h, a reação foi adicionada a água destilada congelada e extraída com acetato de etila. O composto foi cristalizado com metanol, obtendo-se 1.3 g (6.0 mmol) de um sólido branco. **Rend:** 73%.

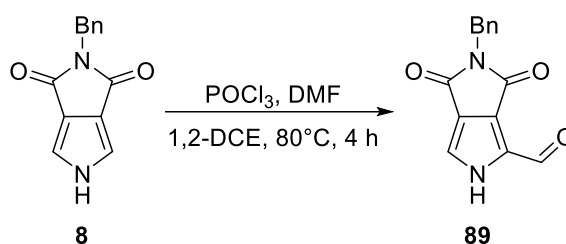
RMN ¹H (400.15 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 4.62 (s, 2H, CH₂-benzílico), 7.22 – 7.33 (m, 5H, CH_{orto}, CH_{meta}, CH_{para}), 7.41 (s, 2H, CH_{pirrol}), 12.16 (s.l, 1H, NH).

RMN ¹³C (100.4 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 40.5 (CH₂-benzílico), 117.6 (CH_{pirrol}), 119.9 (C_{ipso}-pirrol), 127.1 (CH_{para}), 127.1 (CH_{orto}), 128.5 (CH_{meta}), 137.7 (C_{ipso}-benzeno), 163.9 (C=O).

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 3362 cm⁻¹, 2943 cm⁻¹, 1751 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹, 1381 cm⁻¹, 1053 cm⁻¹, 910 cm⁻¹, 744 cm⁻¹, 588 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 169 - 170 °C.

4.3.8. Síntese do 5-benzil-4,6-dioxo-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carbaldeído (89)



Primeiramente, preparou-se o reagente de Vielsmeier-Haack, colocando DMF seco (2.85 mL) em um banho gelo por 30 minutos. Seguido, POCl₃ destilado (2.1 mL) foi adicionado lentamente por um tempo de 5 minutos aproximadamente, em banho de gelo à 0°C e sobre atmosfera de argônio. Em outro balão contendo o composto **8** (500 mg; 2.21 mmol) e 20 mL de 1,2-DCE adicionou-se todo o reagente de Vilsmeier-Haack à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi agitada e aquecida à 80°C por 4 h. Posteriormente esfriou-se a reação até a temperatura ambiente e em banho de gelo adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e agitou-se por 30 min à temperatura ambiente. Após este tempo, realizou-se uma extração com CH₂Cl₂ (3X) e a fase orgânica foi lavada com água (70 mL) e depois seca com Na₂SO₄ anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando o eluente AcOEt/hexano (3:2), fornecendo finalmente o composto **89** (248.5 mg, 0.98 mmol). **Rend:** 66%.

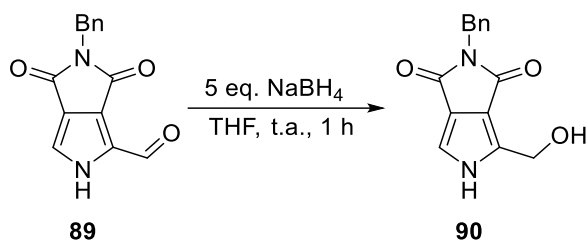
RMN ¹H (400.15 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 4.67 (s, 2H, CH₂-benzílico), 7.24 – 7.34 (m, 5H, CH_{orto}, CH_{meta}, CH_{para}), 7.78 (s, 1H, CH_{pirrol}), 9.75 (s, 1H, CHO), 13.35 (s.l, 1H, NH).

RMN ¹³C (100.4 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 40.8 (CH₂-benzílico), 121.9 (C_{ipso}-pirrol-aldeído), 122.5 (CH_{para}), 126.6 (C_{ipso}-pirrol), 126.9 (C_{ipso}-pirrol), 127.3 (CH_{orto}, CH_{pirrol}), 128.5 (CH_{meta}), 137.1 (C_{ipso}-benzeno), 162.7 (C=O_{imida}), 163.2 (C=O_{imida}), 178.3 (CHO).

Infravermelho: ν_{max} ; (KBr): 3223 cm^{-1} , 2949 cm^{-1} , 2839 cm^{-1} , 1766 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} , 1518 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} , 1257 cm^{-1} , 1062 cm^{-1} , 912 cm^{-1} , 744 cm^{-1} , 696 cm^{-1} , 619 cm^{-1} .

Ponto de fusão: 202 - 205 °C.

4.3.9. Síntese do 2-benzil-4-(hidroximetil)pirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-diona (90)



Preparou-se uma solução do pirrol **89** (300 mg; 1.2 mmol) em 9 mL de THF anidro e foi adicionado borhidreto de sódio (228 mg, 6.0 mmol). A reação permaneceu 1 h a temperatura ambiente sob agitação. Após, adicionou-se 60 mL de água destilada e realizou-se uma extração com diclorometano (3X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo para finalmente obter 282.5 g (1.1 mmol) do composto como um sólido. **Rend:** 93%.

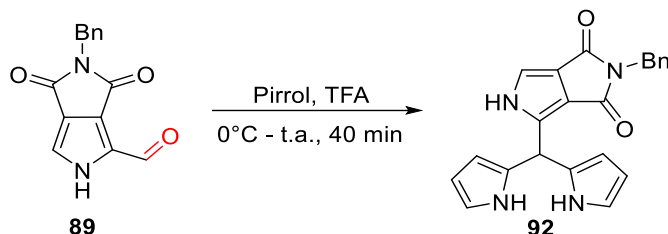
RMN ¹H (400.15 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 4.54 (d, *J* = 5.51 Hz, 2H, CH₂), 4.60 (s, 2H, CH₂ benzílico), 5.46 (t, *J* = 5.51 Hz, 1H, OH), 7.22 - 7.33 (m, 6H, e CH_{orto}, CH_{meta}, CH_{para}, CH_{pirrol}), 12.15 (s. l, 1H, NH).

RMN ¹³C (100.4 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 40.4 (CH₂ benzil), 54.3 (CH₂), 115.9 (C_{ipso}-pirrol), 116.9 (CH_{pirrol}), 119.3 (C_{ipso}-pirrol-álcool), 127.1 (CH_{para}), 127.2 (CH_{orto}), 128.4 (CH_{meta}), 133.1 (C_{ipso}-pirrol), 137.7 (C_{ipso}-benzeno), 163.9 (C=O imida).

Infravermelho: *v*_{max}; (KBr): 3460 cm⁻¹, 3290 cm⁻¹, 2943 cm⁻¹, 2883 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹, 1558 cm⁻¹, 1431 cm⁻¹, 1379 cm⁻¹, 1057 cm⁻¹, 906 cm⁻¹, 744 cm⁻¹, 694 cm⁻¹, 621 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 98 - 100 °C.

4.3.10. Síntese do 2-benzil-4-(di(1*H*-pirrol-2-il)metil)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-diona (**92**)



Realizou-se uma solução do pirrol **89** (250.0 mg, 0.98 mmol.) e pirrol destilado (307 μ L, 5.2 mmol); esta mistura foi borbulhada com argônio por 5 minutos em um banho gelo. Seguido, foram adicionados 1.9 μ L de TFA no banho gelo e depois mantida a temperatura ambiente. Após 40 minutos de reação, a mistura foi diluída em 600 μ L de diclorometano e lavada com 600 μ L de uma solução aquosa 0.1 mol/L de NaOH. Finalmente, a fase orgânica foi lavada com água destilada e seca sob Na₂SO₄ anidro.

O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando uma mistura tricomponente de hexano:AcOEt:tolueno (6:3:1) como eluente, fornecendo finalmente o tripirrolomentano **92** (240.2 mg, 0.65 mmol); o qual pela sua instabilidade na presença de oxigênio, foi armazenado em atmosfera de argônio na geladeira. **Rend:** 66%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400.15 MHz) (δ /ppm): 4.67 (s, 2H, CH₂), 5.45 (s, 1H, CH), 5.94 (t.l, 2H, CH_{meta}-pirrol), 6.07 (q, 2H, CH_{para}-pirrol), 6.61 (d.l, 1H, CH_{pirrol}), 6.66 (q.l, 2H, CH_{orto}-pirrol) 7.22-7.34 (m, 5H, CH_{orto}, CH_{meta}, CH_{para}), 8.98 (s.l, 1H, NH), 9.07 (s.l, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.4 MHz) (δ /ppm): 37.1 (CH), 41.6 (CH₂-benzílico), 106.9 (CH_{meta}-pirrol), 108.2 (CH_{para}-pirrol), 114.9 (CH_{pirrol}), 115.8 (C_{ipso}-pirrol), 118.6 (CH_{orto}-pirrol), 121.2 (C_{ipso}-pirrol), 127.6 (CH_{para}), 128.1 (CH_{orto}), 128.6 (CH_{meta}), 129.2 (C_{ipso}-benzeno), 132.9 (C_{junção}-pirrol), 136.8 (C_{junção}-pirrol), 164.3 (C=O_{imida}), 165.9 (C=O_{imida}).

5. SEÇÃO DE ESPECTROS

- **Espectros de RMN**
 - RMN de ^1H
 - RMN de ^{13}C
 - Experimento de DEPT-135
- **Espectros de UV-visível**
- **Espectros de massa de alta resolução**

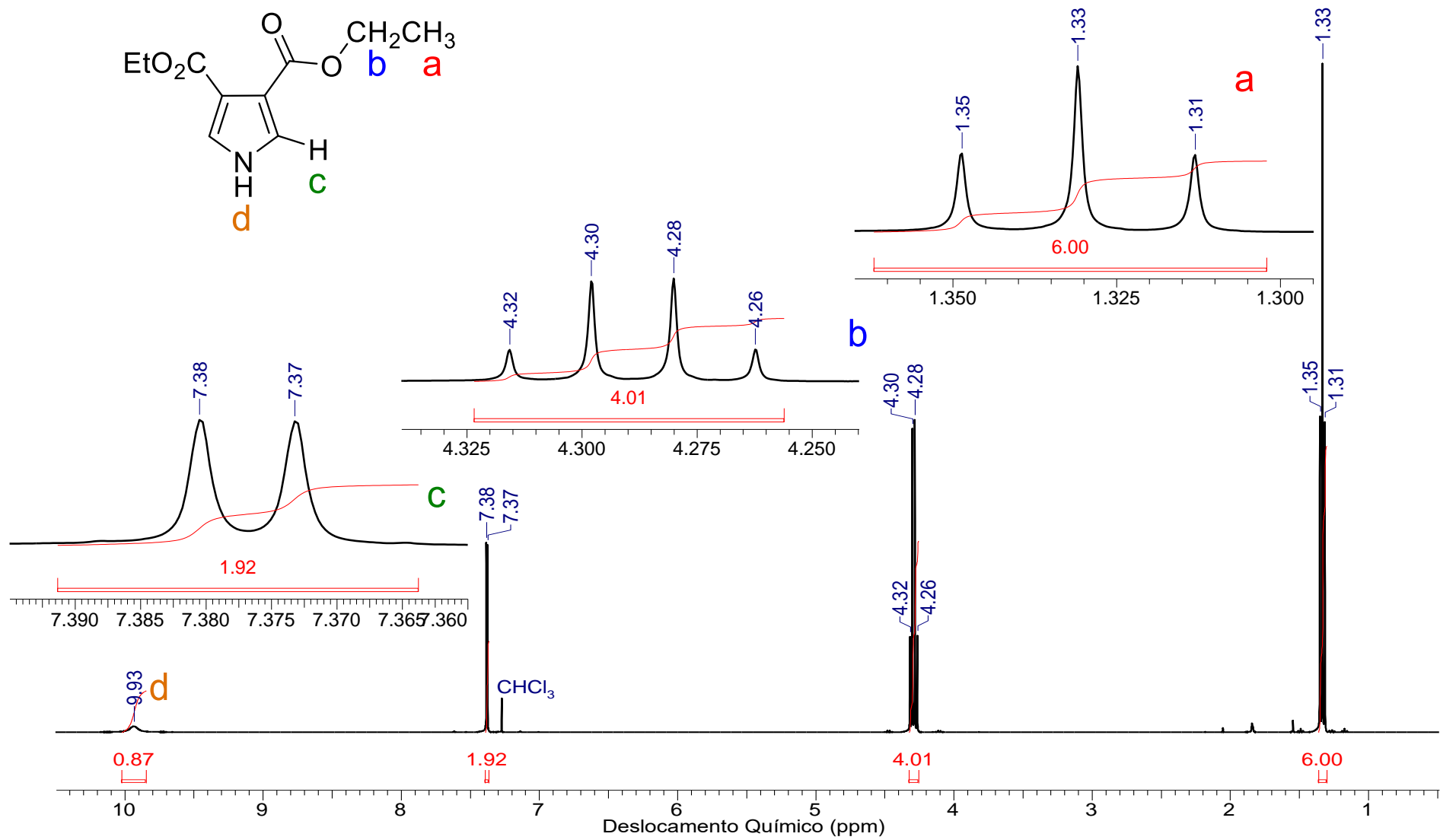


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 48.

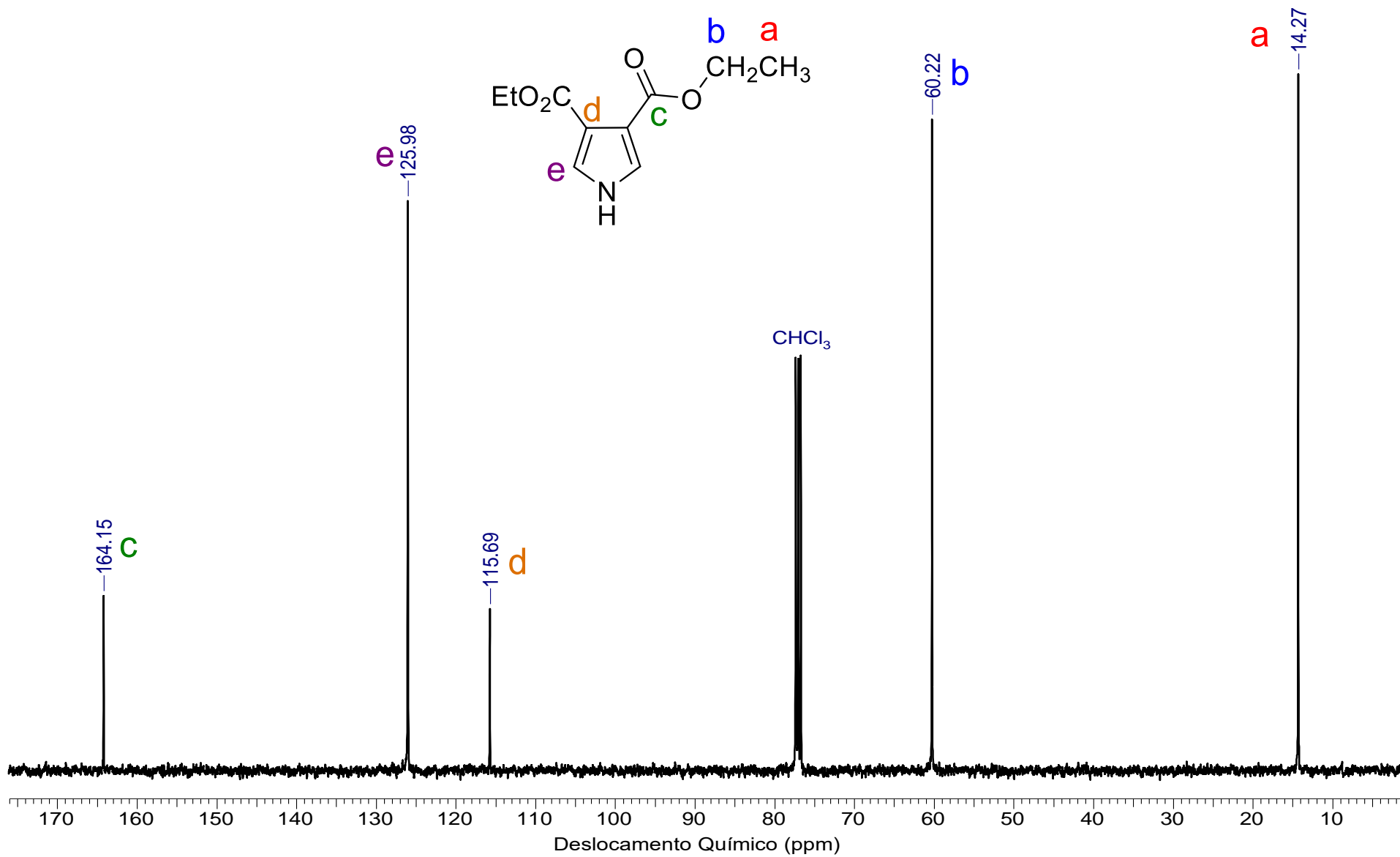


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 48.

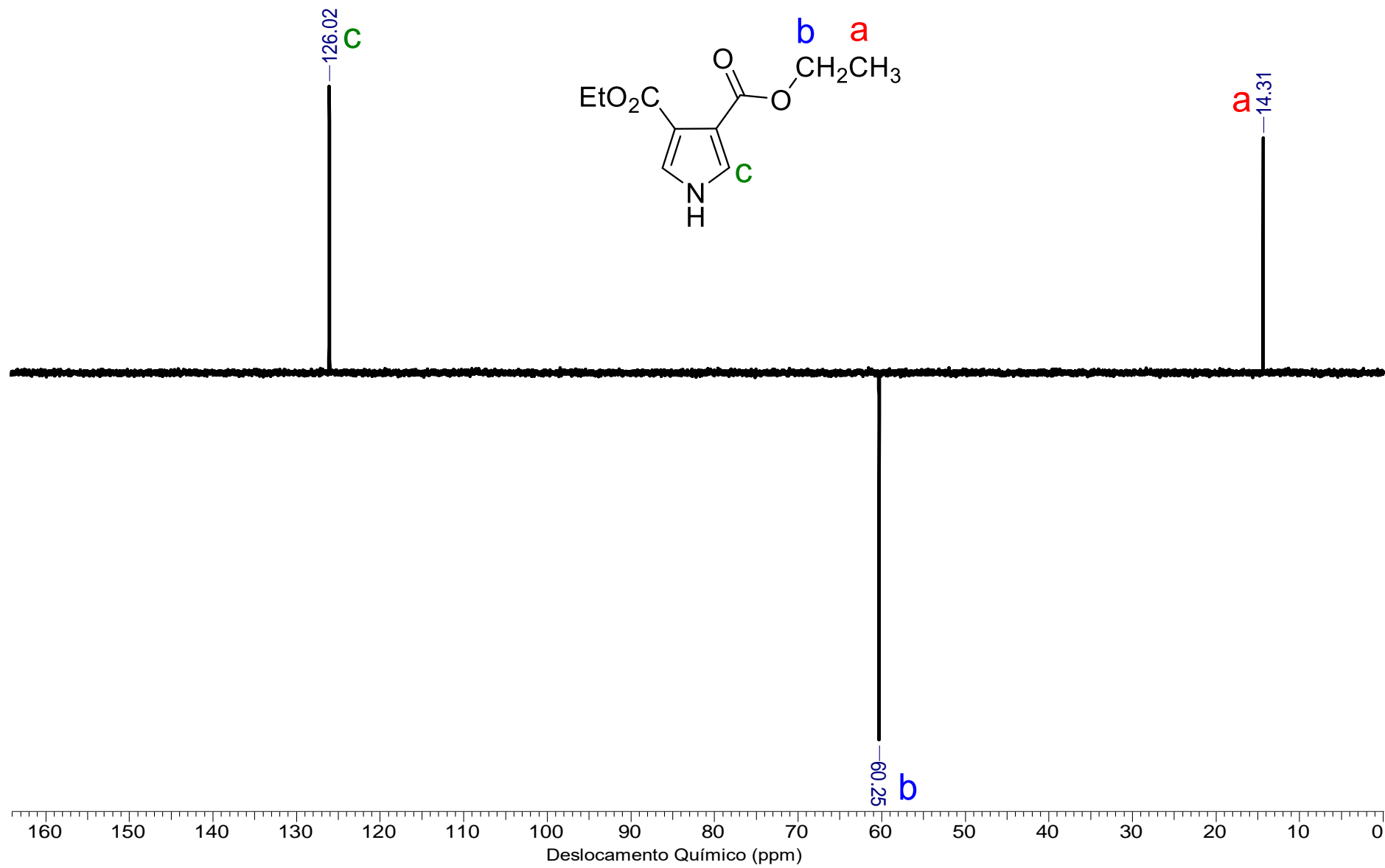


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 48.

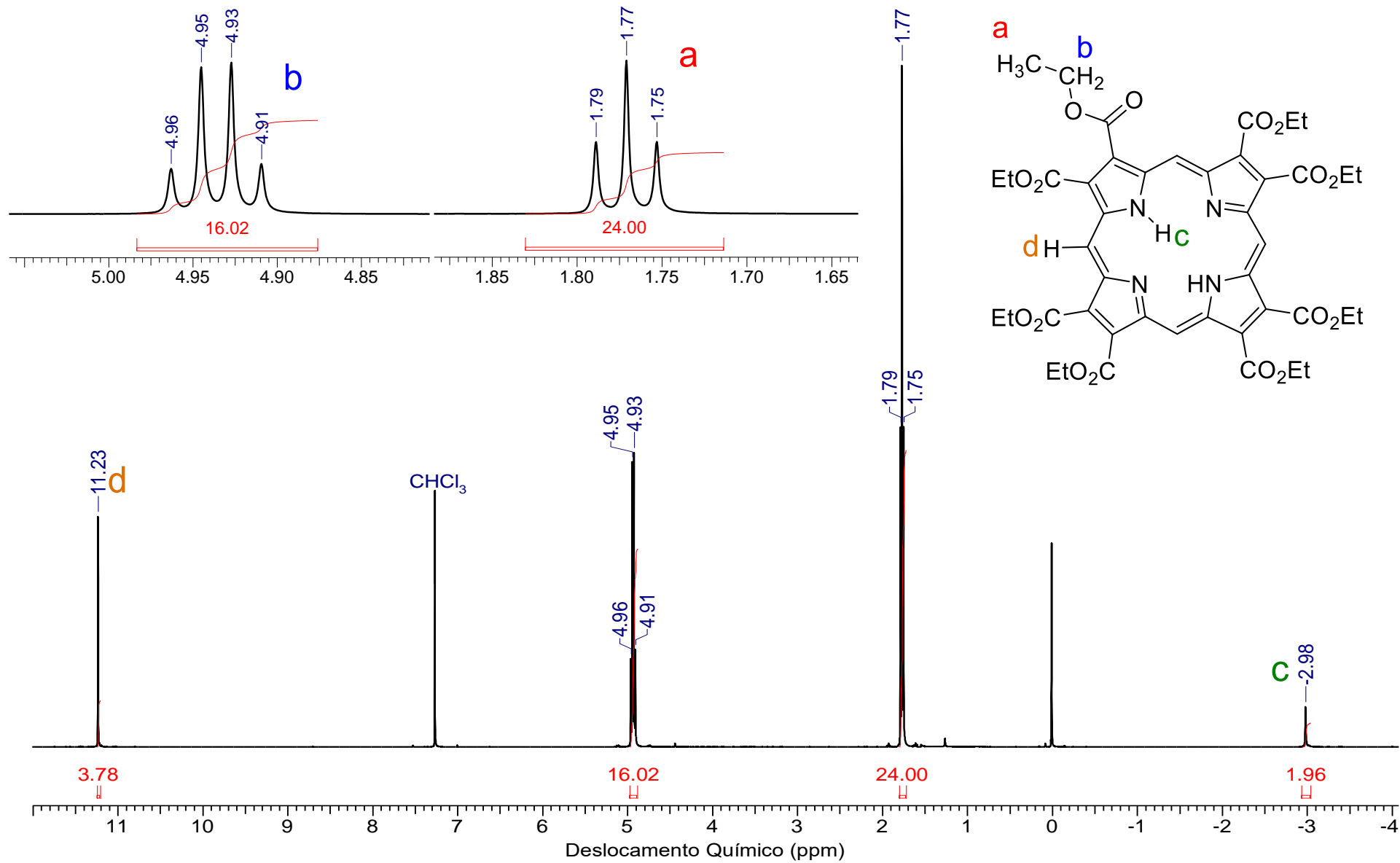


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 1.

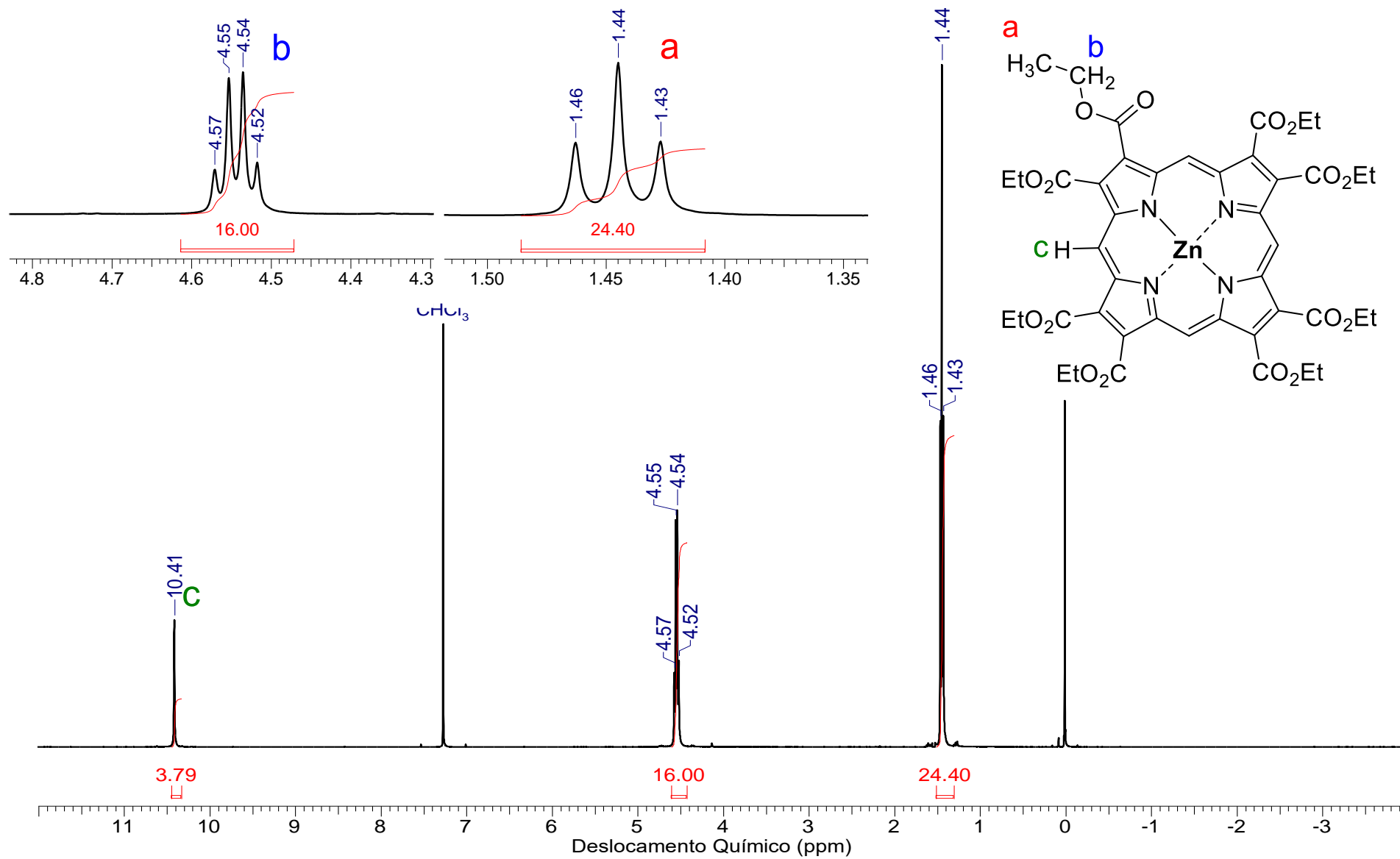


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Zn-1.

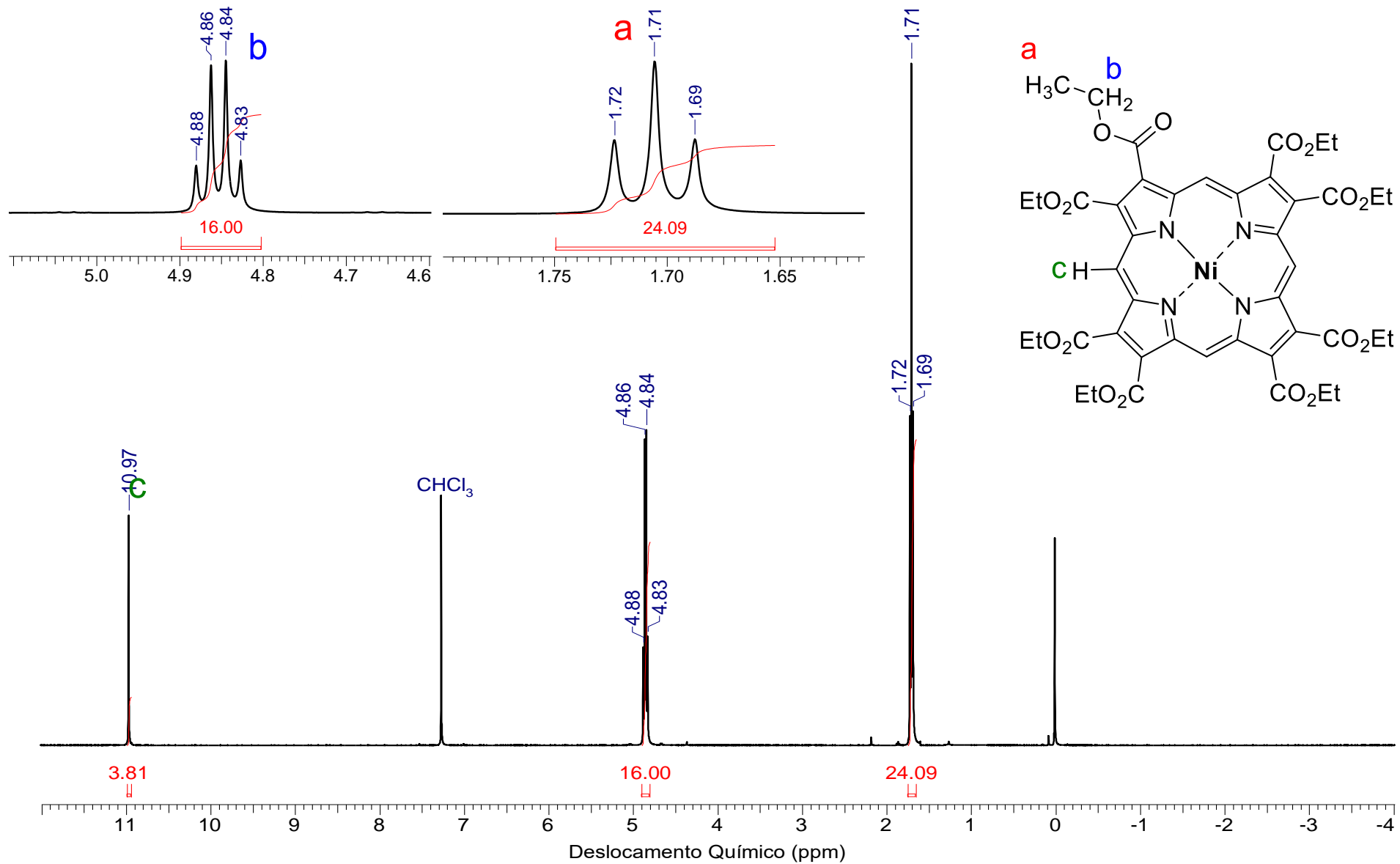


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto Ni-1.

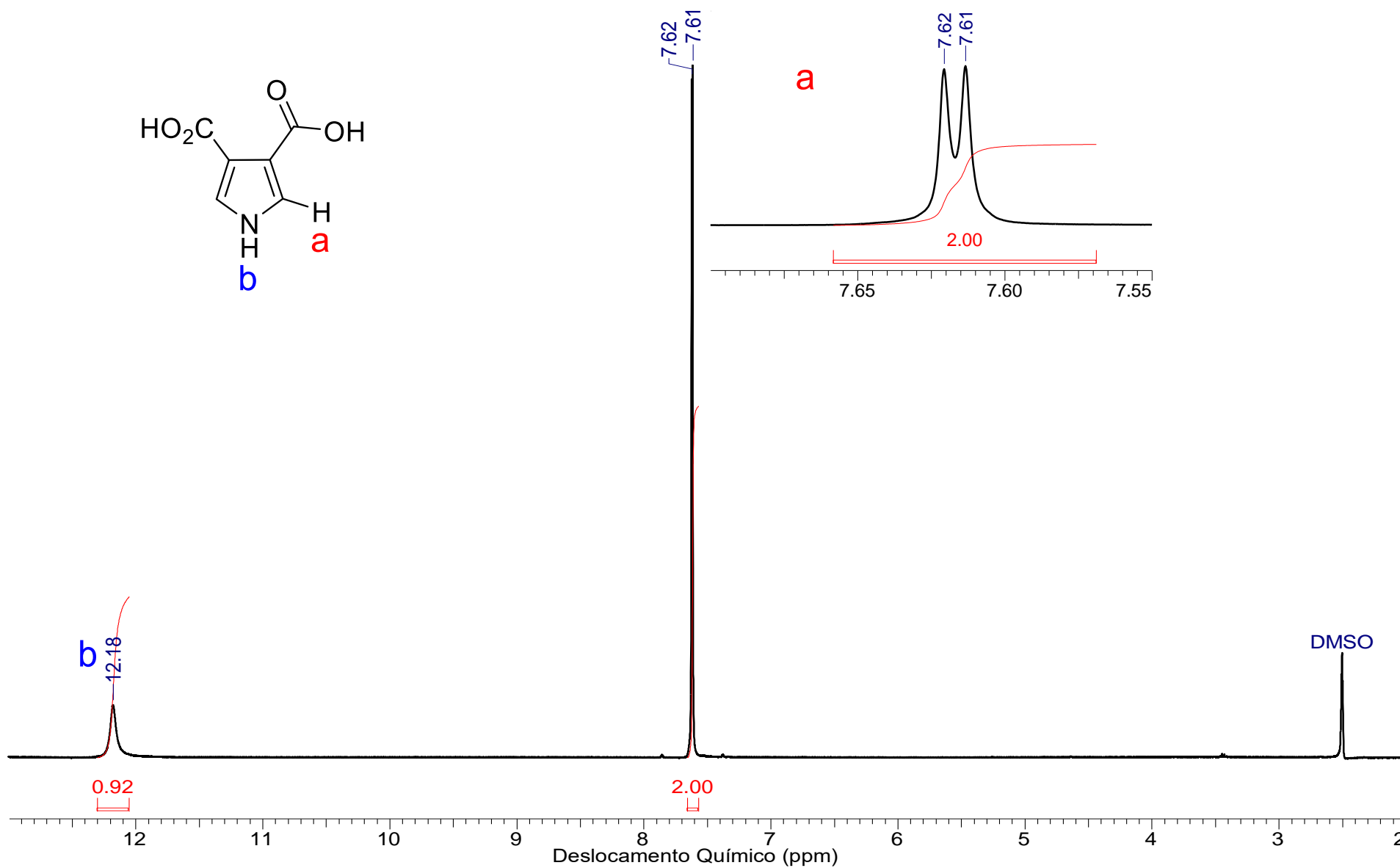


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **86**.

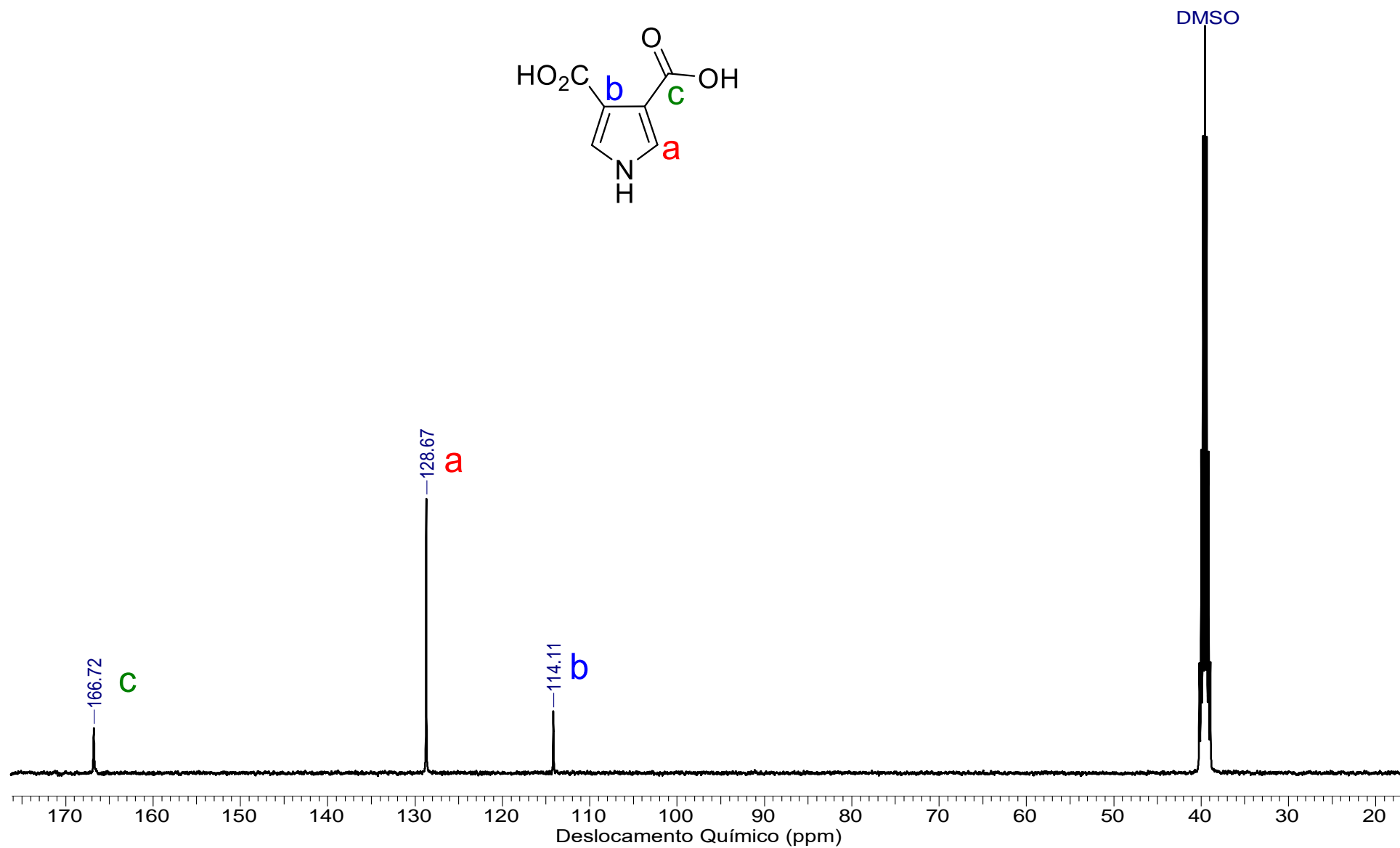
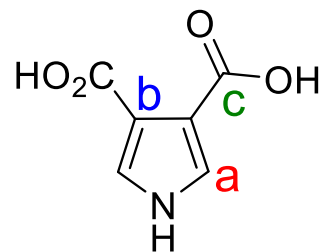


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto 86.

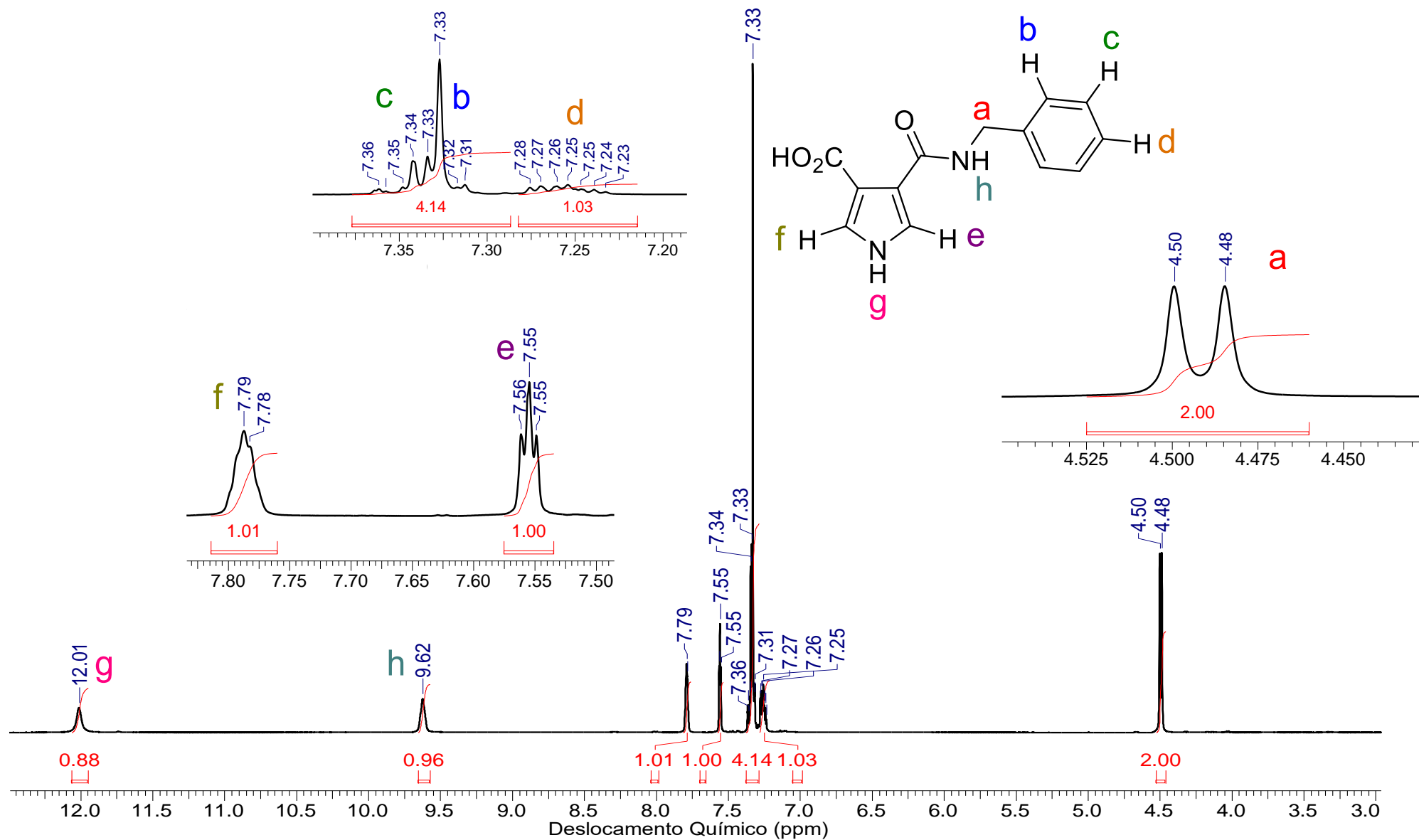


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **88**.

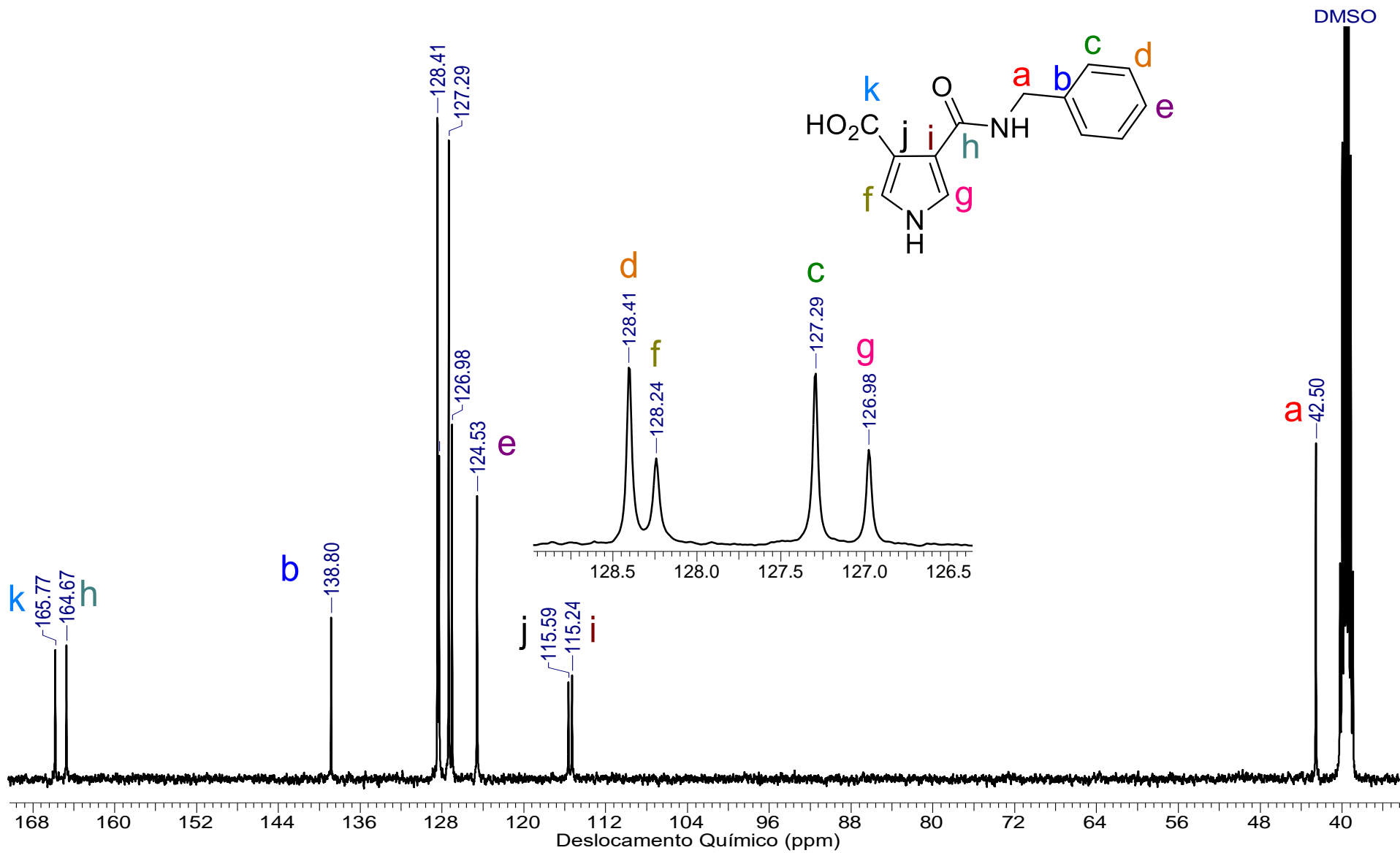


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 88.

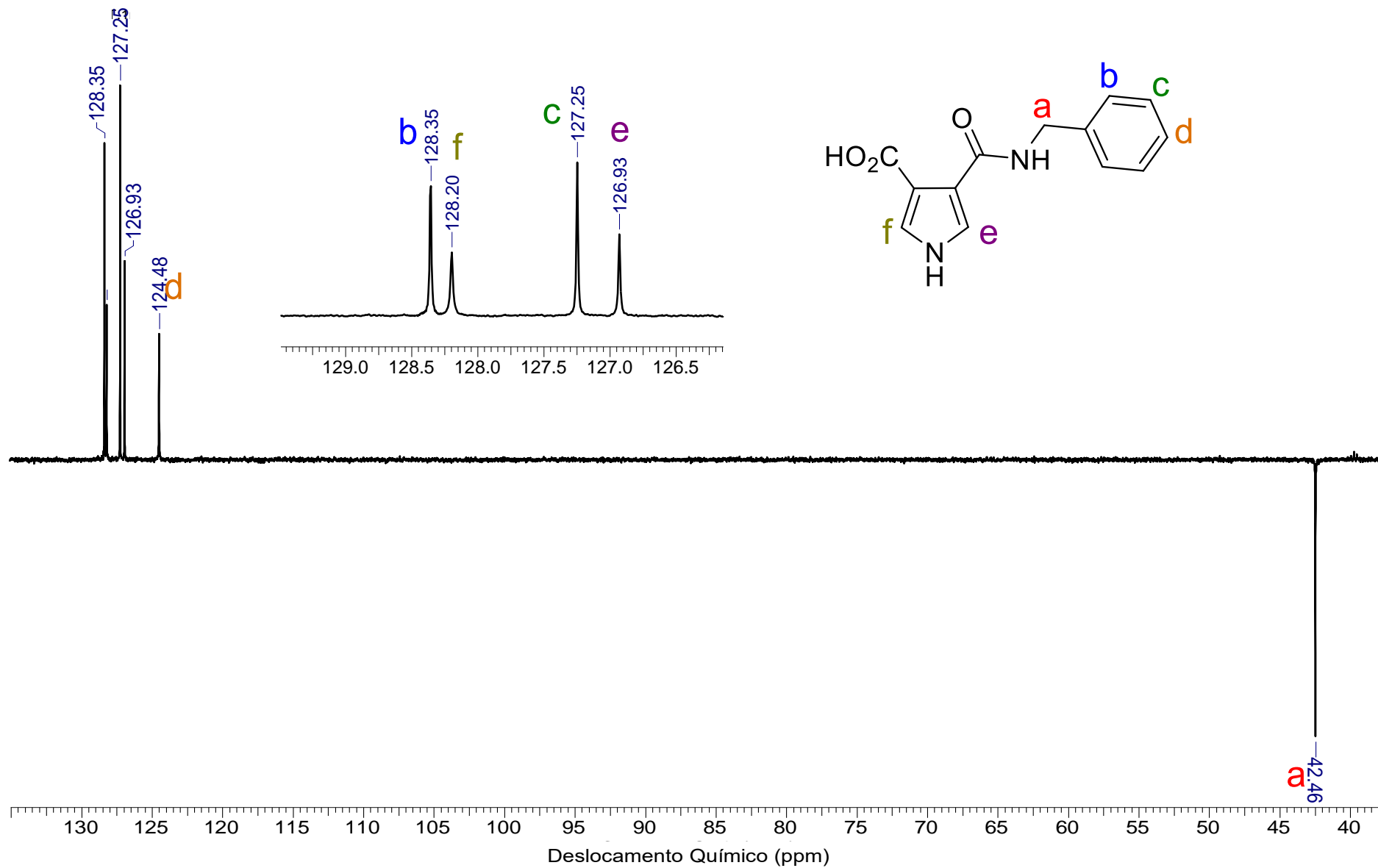


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **88**.

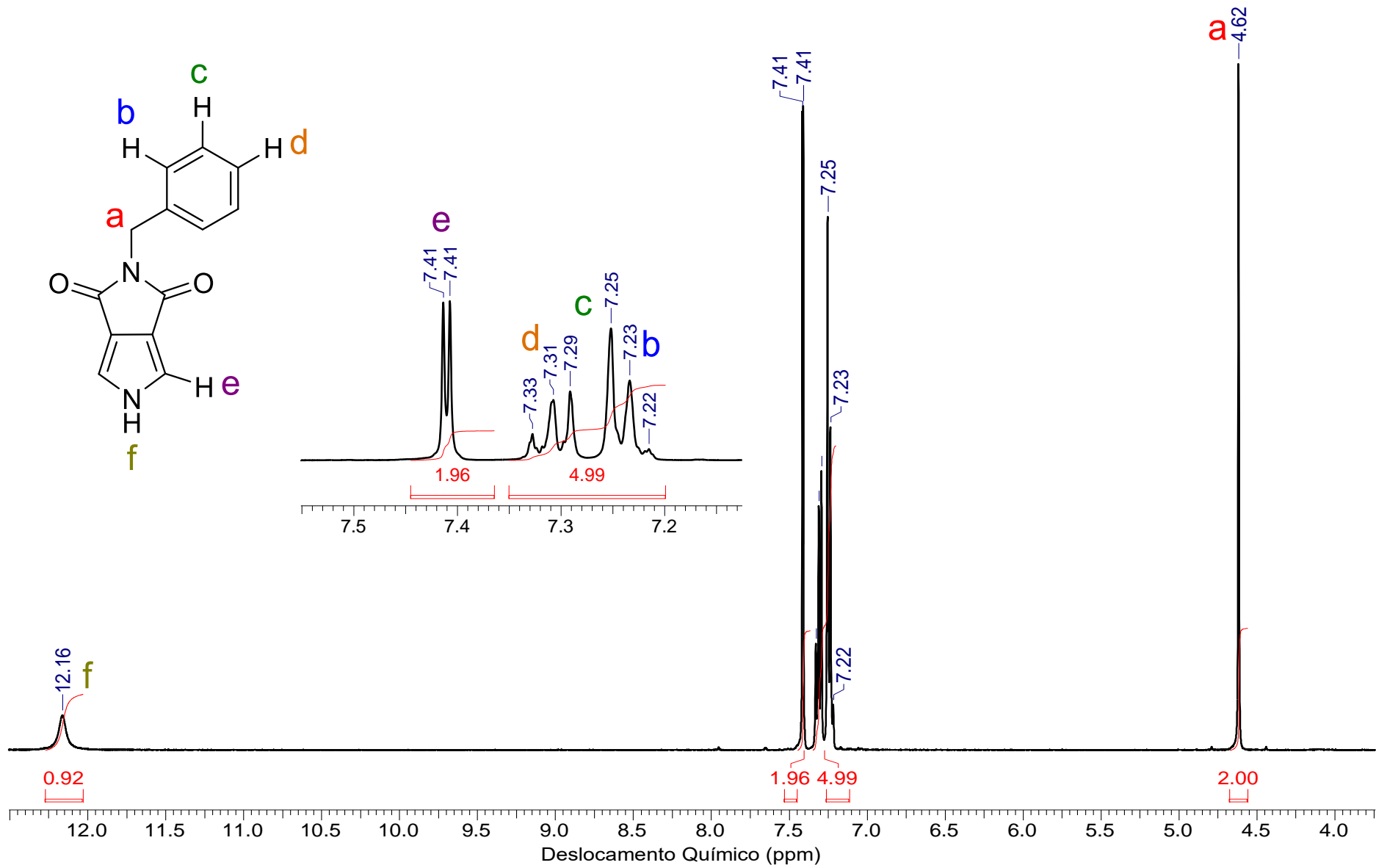


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **8**.

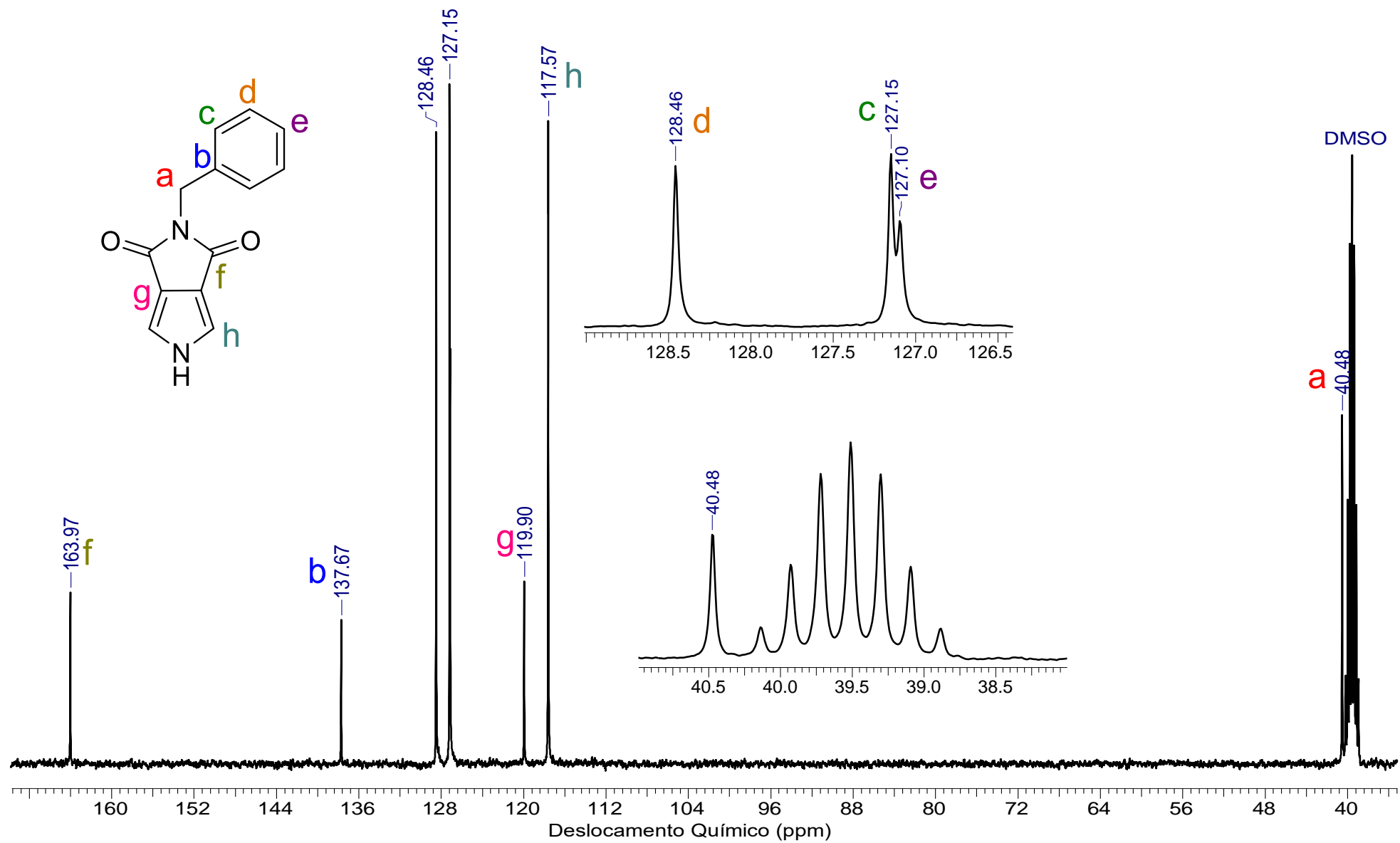


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **8**.

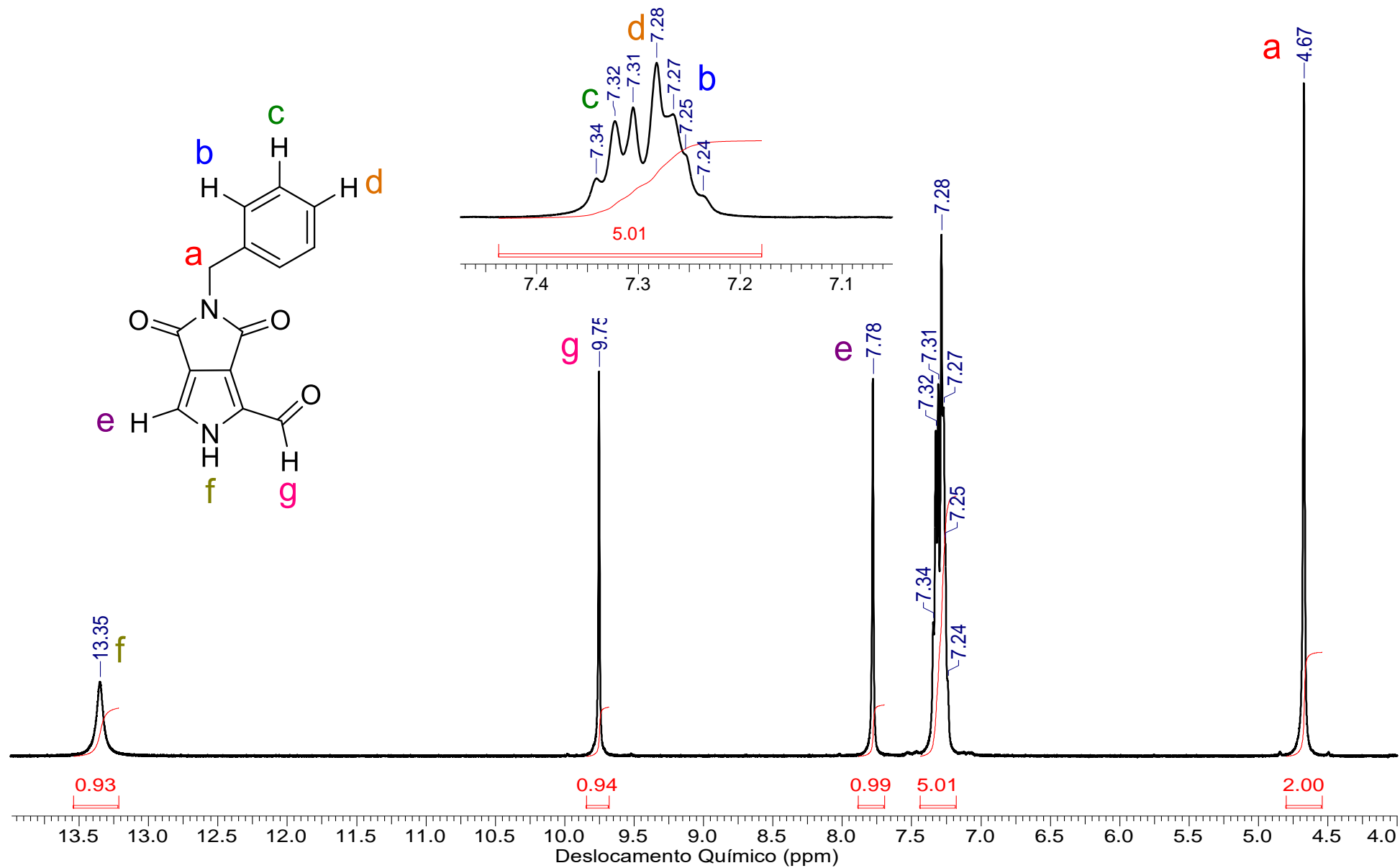


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **89**.

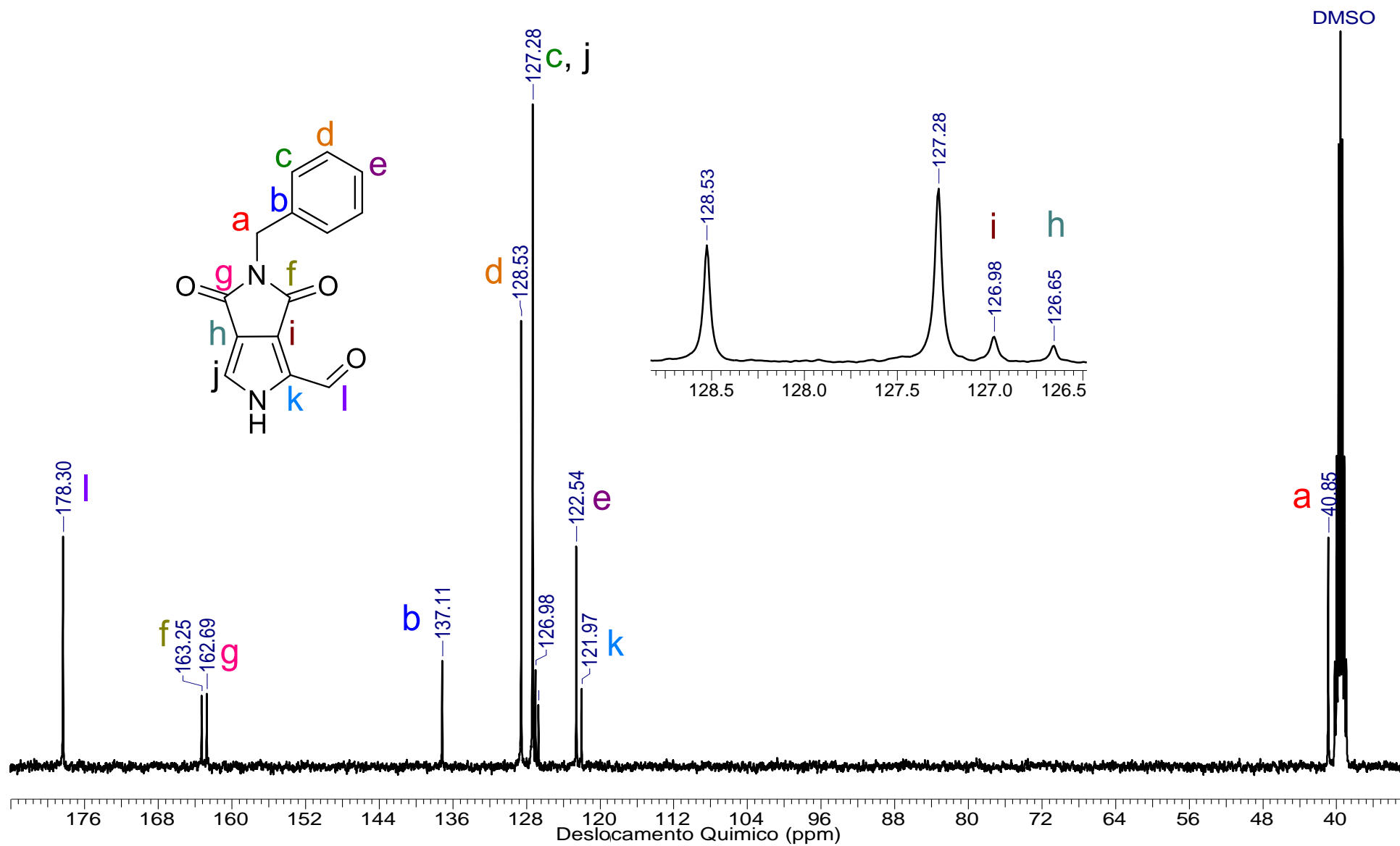


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **89**.

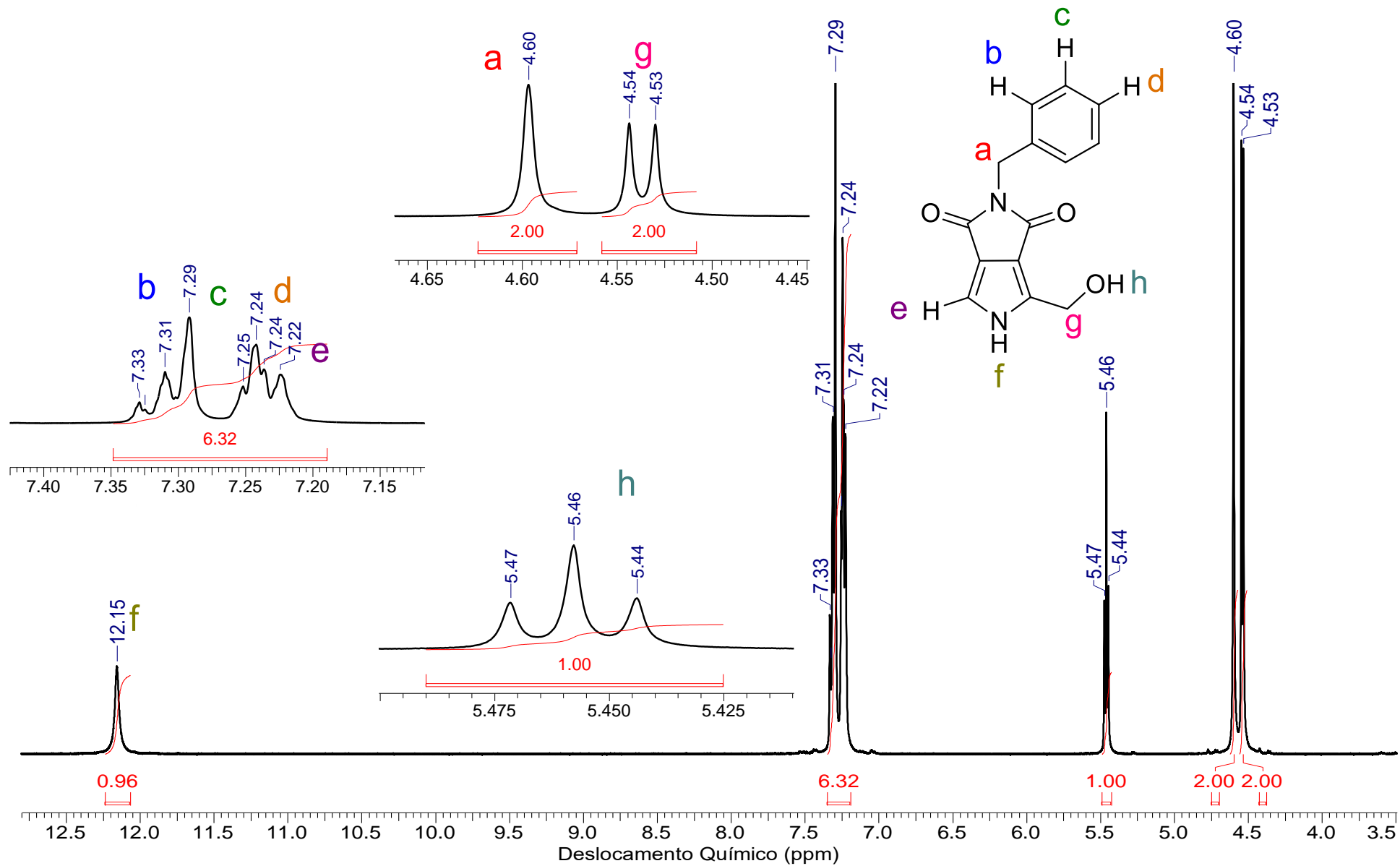


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **90**.

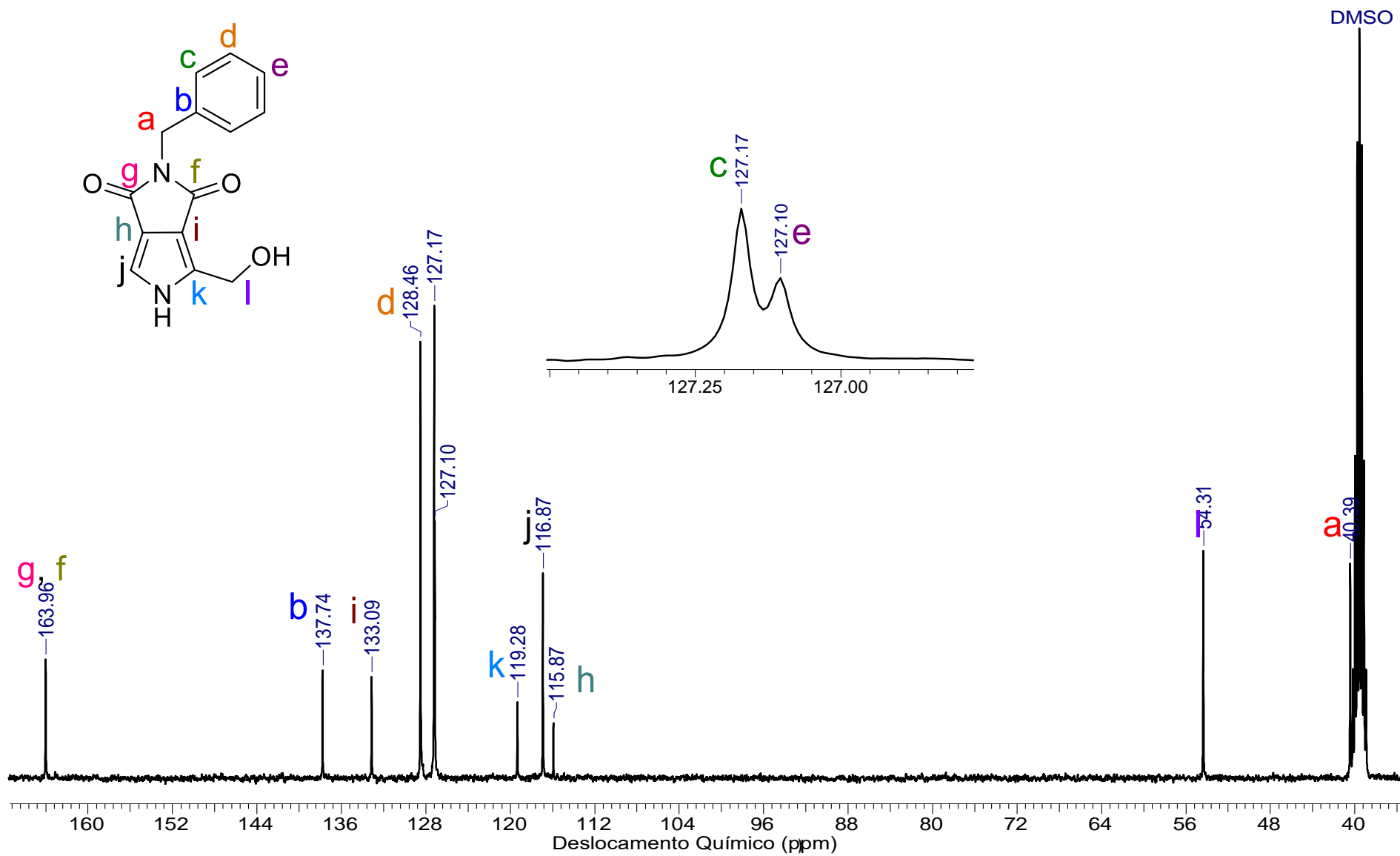


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 90.

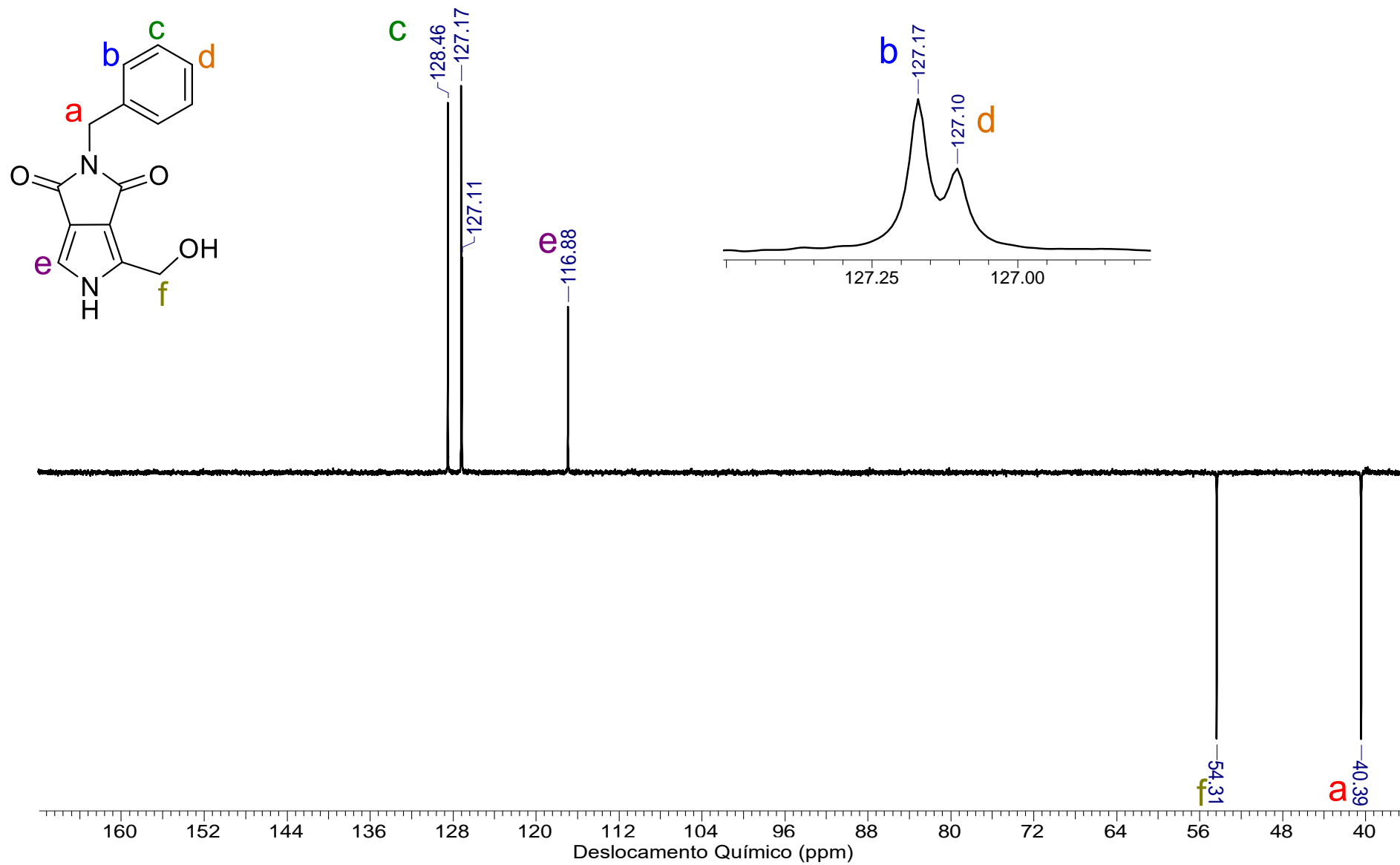


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **90**.

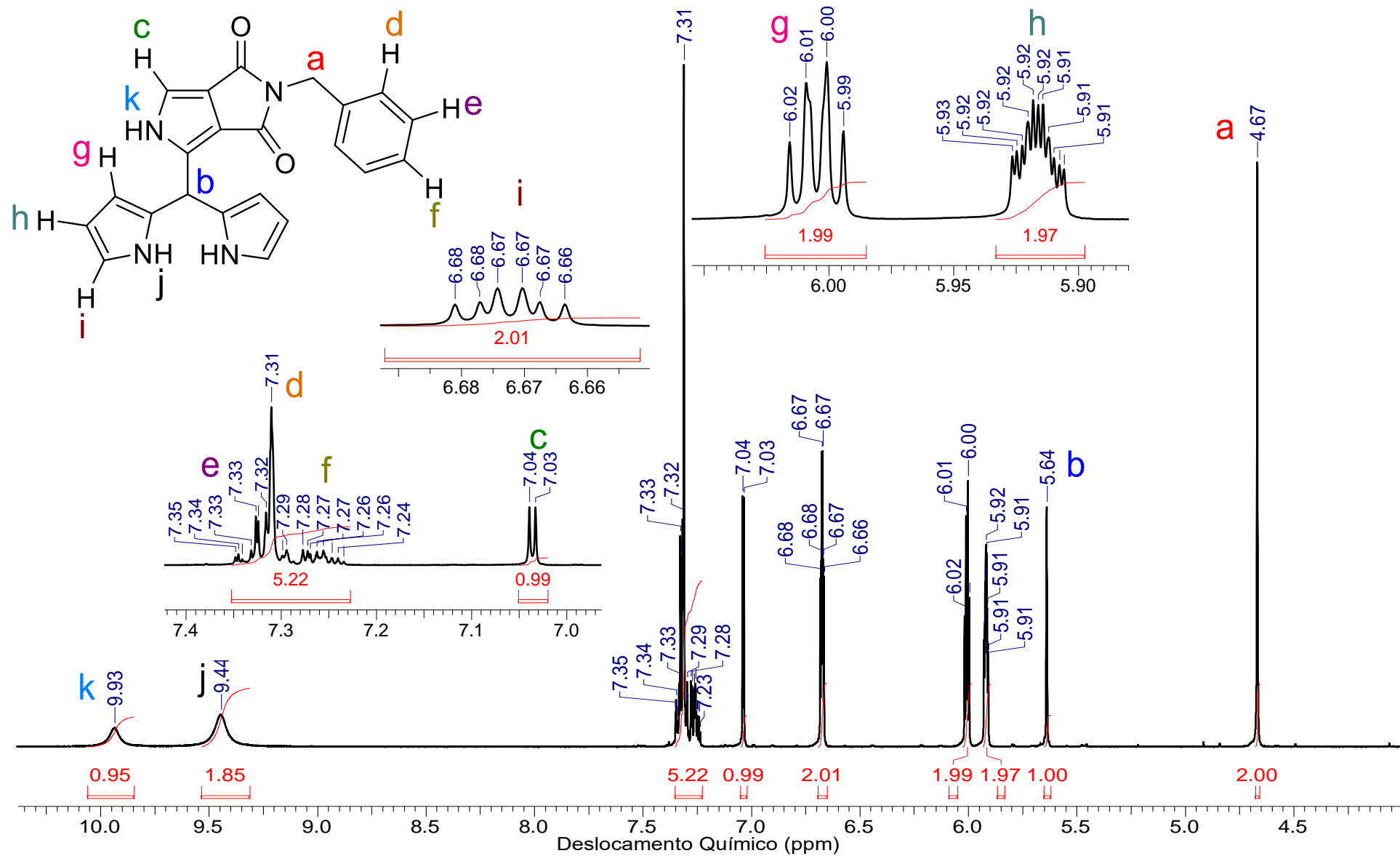


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN) do composto 92.

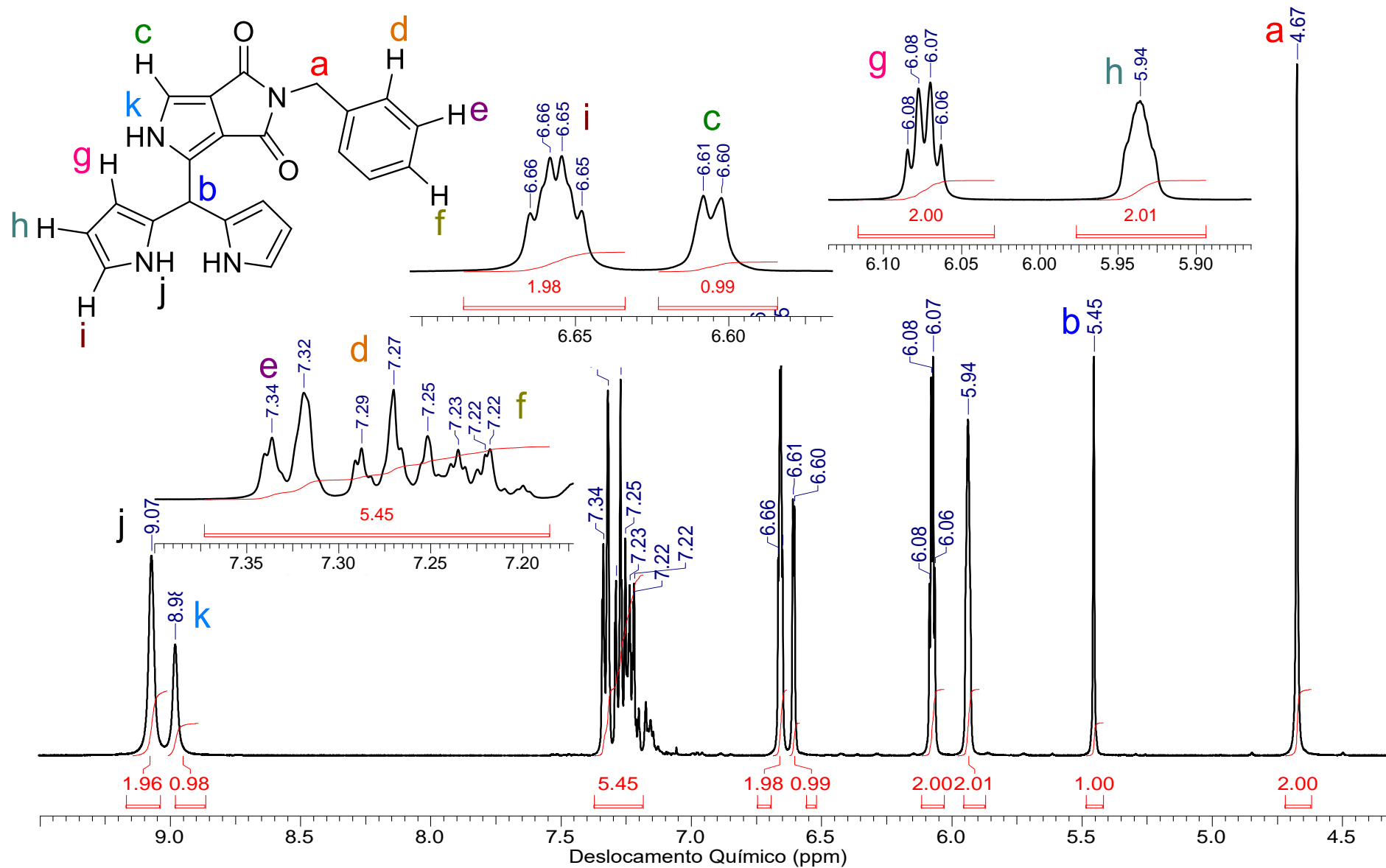


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 92.

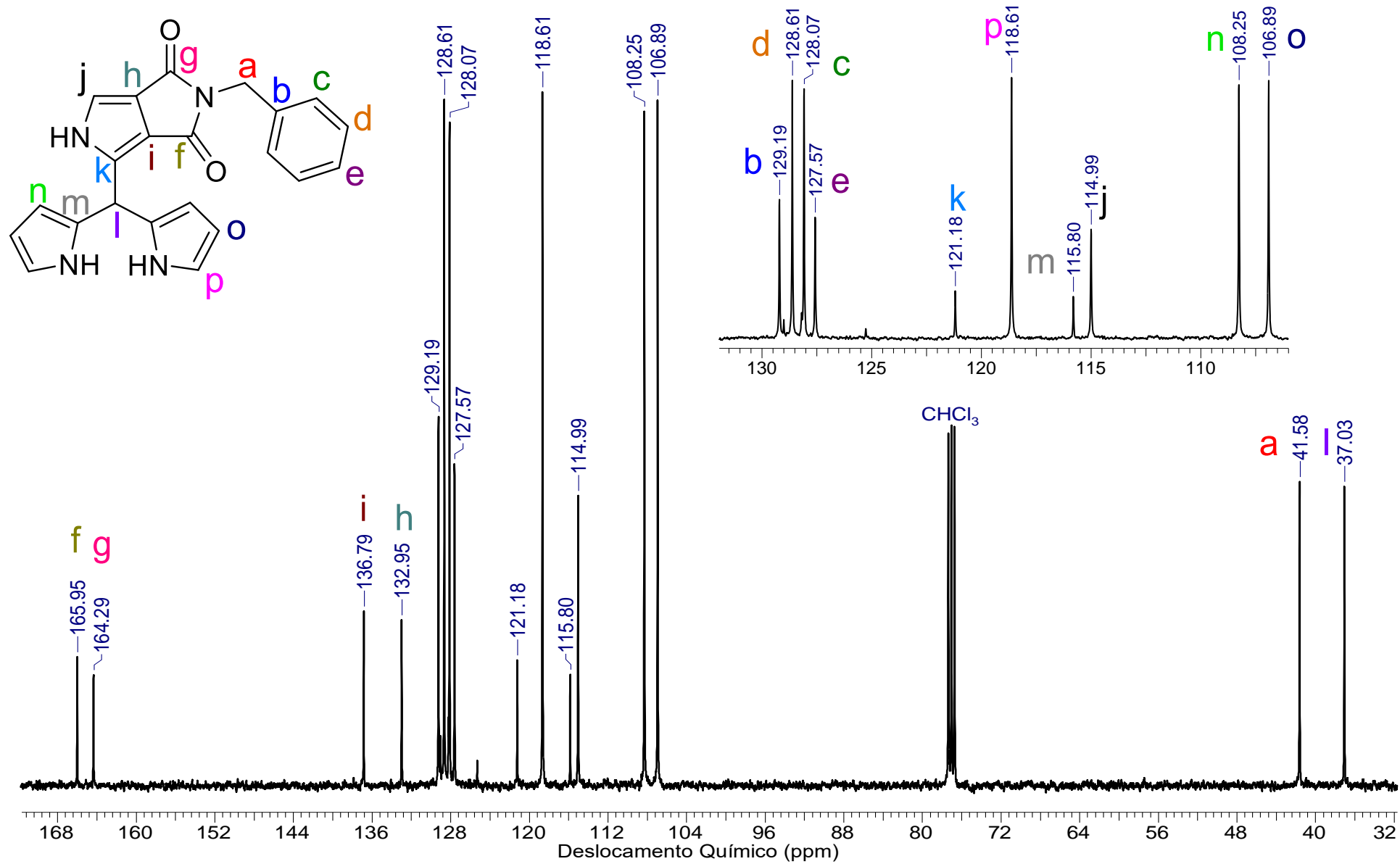


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **92**.

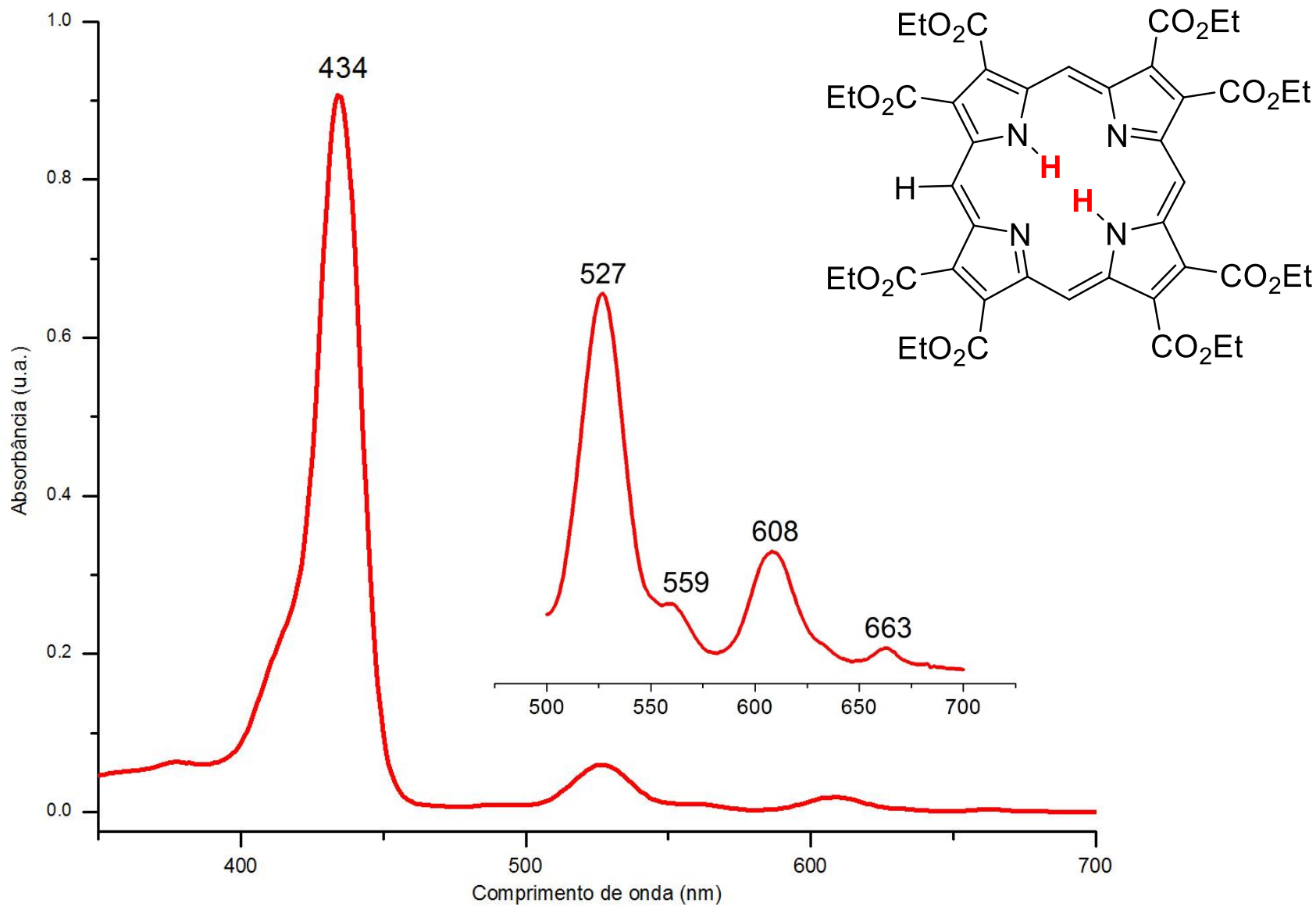


Figura 55. Espectro de UV-vis em CHCl_3 do composto 1.

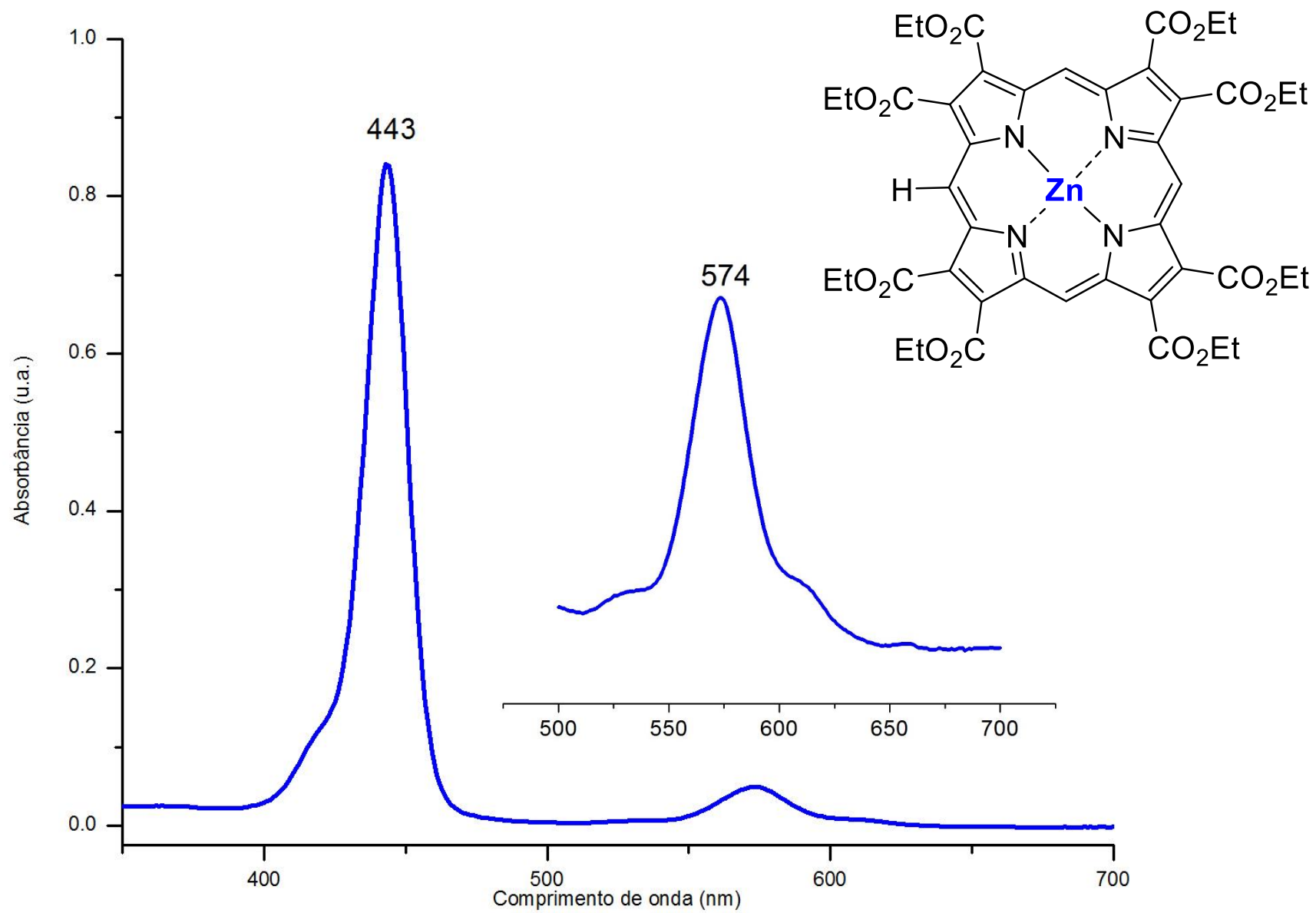


Figura 56. Espectro de UV-vis em CHCl_3 do composto Zn-1.

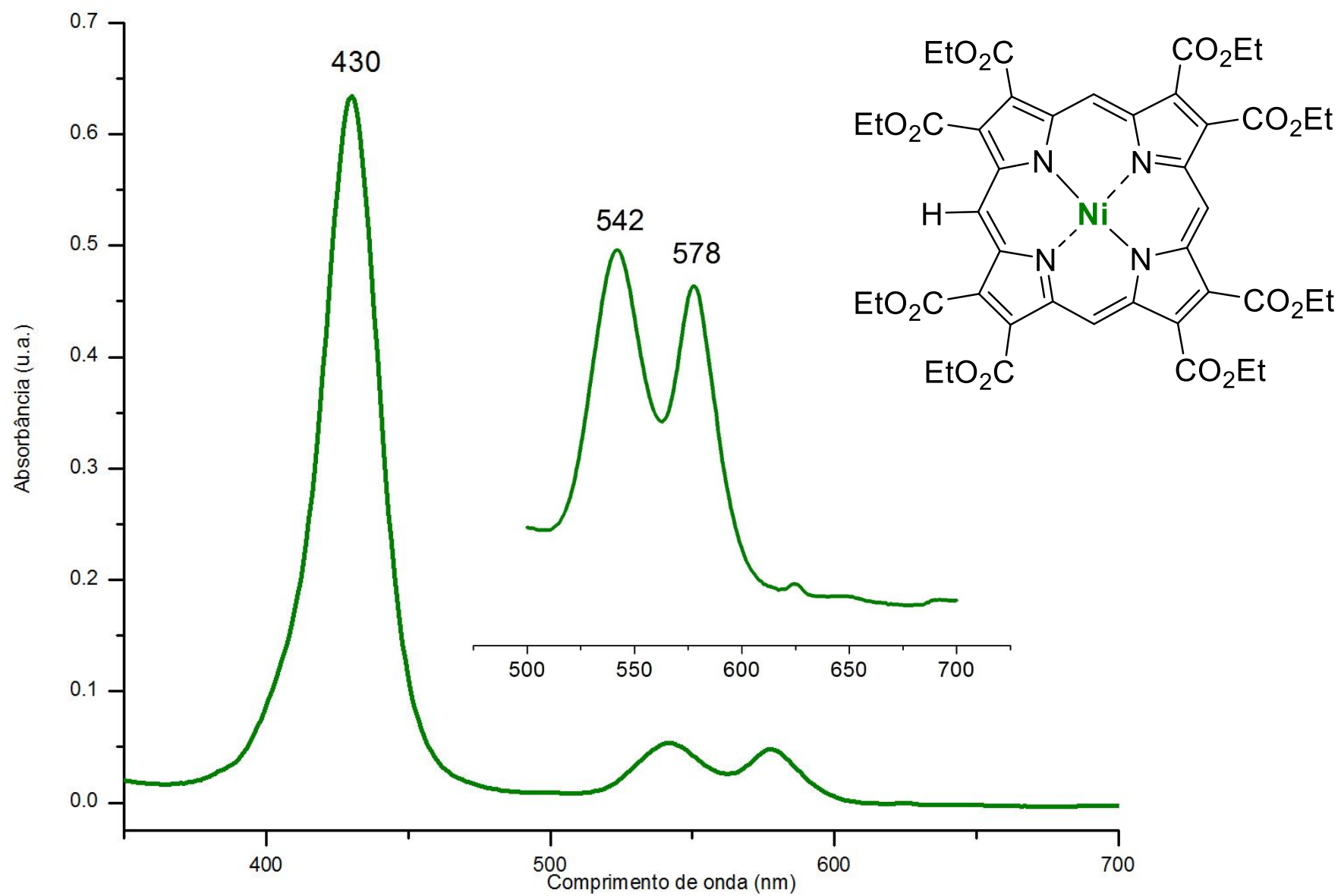


Figura 57. Espectro de UV-vis em CHCl₃ do composto Ni-1.

tam 06 IN MEOH PHOSP AC

2010-TAM 06-03 6 (0.119)

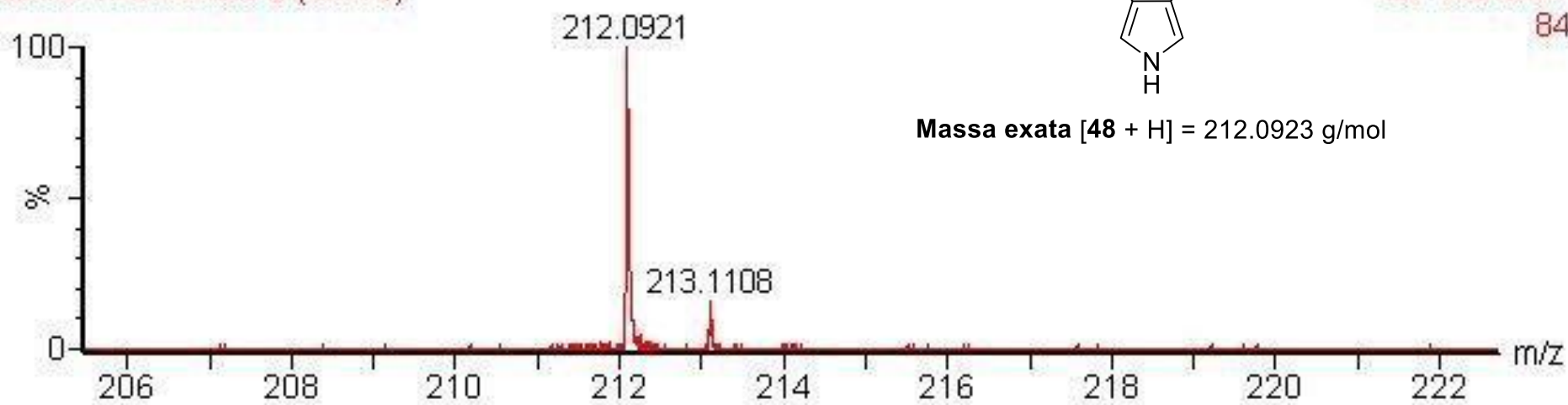


Figura 58. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 48.

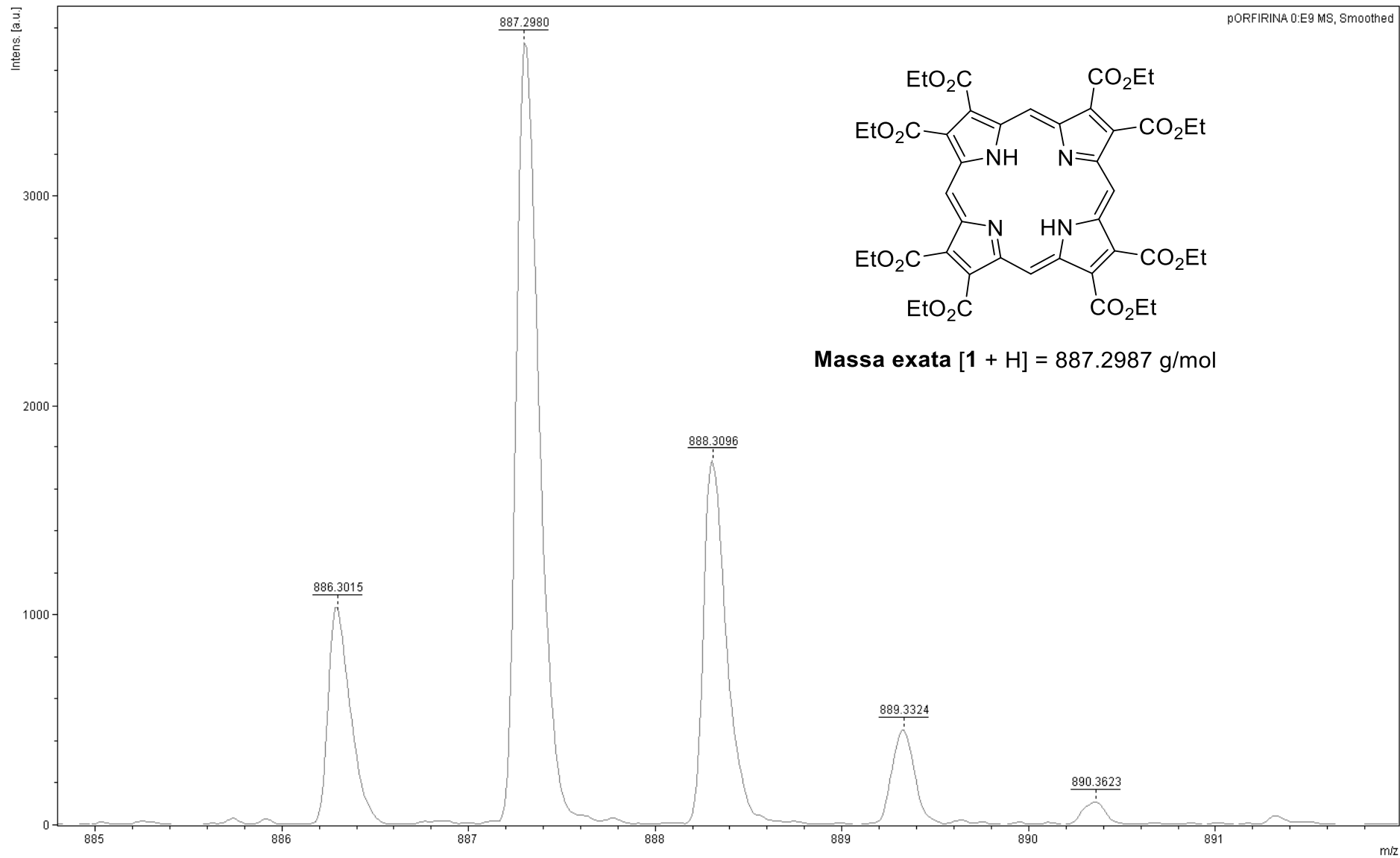


Figura 59. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 1.

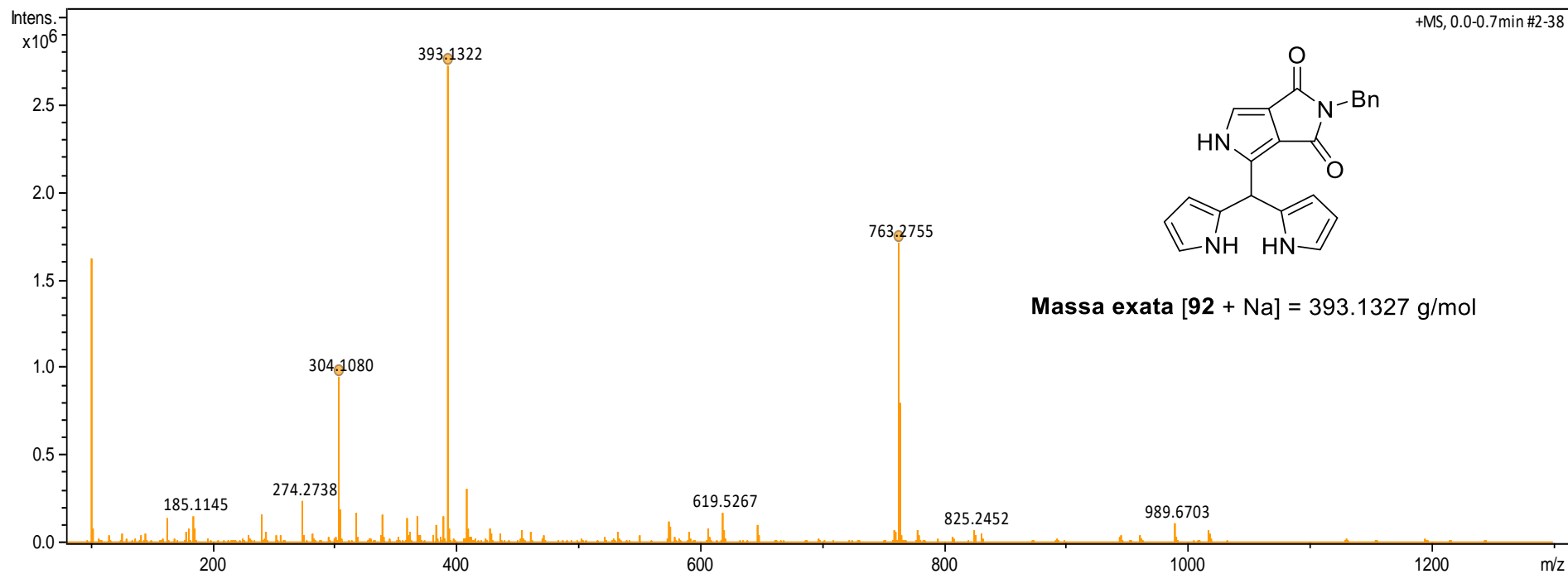


Figura 60. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto **92**.

Tabela 9. Dados do espectro de massa de alta resolução do composto **92**.

Massa (m/z)	Formula do íon	Erro (ppm)	Intensidade relativa	Aduto
393.1322	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ NaO ₂	0.1	100	M+Na

6. REFERÊNCIAS

- [1] BATTERSBY, A. R. Tetrapyrroles: the pigments of life. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17* (6), 507–526.
- [2] MILGRON, L. R. In black and white The colours of life — an introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds *In black and white The colours of life — an introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds*; 1997; Vol. 22.
- [3] KHAN, A. A.; QUIGLEY, J. G. Control of intracellular heme levels: Heme transporters and Heme oxygenases *Biochim. Biophys. Acta.* **2011**, *1813* (5), 668–682.
- [4] DE OLIVEIRA, K. T.; MOMO, P. B.; DE ASSIS, F. F.; FERREIRA, M. A B.; BROCKSOM, T. J. Chlorins: Natural Sources, Synthetic Developments and Main Applications *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11* (1), 42–58.
- [5] QUADROS, E. V. Advances in the Understanding of Cobalamin Assimilation and Metabolism *Br. J. Haematol.* **2010**, *148* (2), 195–204.
- [6] HIGASHINO, T.; IMAHORI, H. Porphyrins as excellent dyes for dye-sensitized solar cells: recent developments and insights *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 448–463.
- [7] BARONA-CASTAÑO, J. C.; CARMONA-VARGAS, C. C.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Porphyrins as Catalysts in Scalable Organic Reactions *Molecules* **2016**, *21* (3), 310–337.
- [8] DE OLIVEIRA, K. T.; DE SOUZA, J. M.; DA SILVA GOBO, N. R.; DE ASSIS, F. F.; BROCKSOM, T. J. Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas *Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7* (1), 310–335.
- [9] ISHIHARA, S.; LABUTA, J.; VAN ROSSOM, W.; ISHIKAWA, D.; MINAMI, K.; HILL, J. P.; ARIGA, K. Porphyrin-based sensor nanoarchitectonics in diverse physical detection modes *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9713–9746.
- [10] STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D.; BRÜCKNER, C. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy *Tetrahedron* **1998**, *54* (17), 4151–4202.
- [11] CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Advanced Organic Chemistry *Advanced Organic Chemistry*; 2007.
- [12] LASH, T. D. Origin of aromatic character in porphyrinoid systems *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15* (11n12), 1093–1115.
- [13] VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. Porphyrins and Derivatives Synthetic Strategies and Reactivity Profiles *Curr. Org. Synth.* **2000**, *4* (2), 139–174.
- [14] VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. Syntheses and Functionalizations of Porphyrin Macrocycles *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11* (1), 3–28.
- [15] ROTHEMUND, P.; MENOTTI, A. R. Porphyrin Studies. IV. The Synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Tetraphenylporphine *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (1), 267–270.
- [16] ADLER, A. I.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J.; KORSAKOFF, L. A Simplified Synthesis for meso-Tetraphenylporphin *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 476–476.

- [17] LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C.; MARGUERETTAZ, A. M. Rothmund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (5), 827–836.
- [18] ROCHA GONSALVES, A. M. D'A.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PEREIRA, M. M. Some New Aspects Related to the Synthesis of meso-Substituted Porphyrins *J. Heterocyclic Chem.* 1991, pp 635–640.
- [19] MOMO, P. B.; BELLETE, B. S.; BROCKSOM, T. J.; DE SOUZA, R. O. M. A.; DE OLIVEIRA, K. T. Exploiting Novel Process Windows for the Synthesis of meso-Substituted Porphyrins under Continuous Flow Conditions *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84350–84355.
- [20] GOSWAMI, M.; REBREYEND, C.; DE BRUIN, B. Porphyrin Cobalt(III) "Nitrene Radical" Reactivity; Hydrogen Atom Transfer from Ortho-YH Substituents to the Nitrene Moiety of Cobalt-Bound Aryl Nitrene Intermediates (Y = O, NH) *Molecules* **2016**, *21* (2), 242–258.
- [21] AMARA, Z.; BELLAMY, J. F. B.; HORVATH, R.; MILLER, S. J.; BEEBY, A.; BURGARD, A.; ROSSEN, K.; POLIAKOFF, M.; GEORGE, M. W. Applying green chemistry to the photochemical route to artemisinin *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 489–495.
- [22] ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P.; PANDEY, R. K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (1), 340–362.
- [23] FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; NEUMANN, M.; BRAUER, H.-D.; JORI, G. meso-tetraphenylporphyrin dimer derivatives as potential photosensitizers in photodynamic therapy. Part 2. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *72* (2), 217–225.
- [24] JOSEFSEN, L. B.; BOYLE, R. W. Unique Diagnostic and Therapeutic Roles of Porphyrins and Phthalocyanines in Photodynamic Therapy, Imaging and Theranostics *Theranostics* **2012**, *2* (9), 916–966.
- [25] OGILBY, P. R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (8), 3181–3209.
- [26] CHUMAKOV, D. E.; KHOROSHUTIN, A. V.; ANISIMOV, A. V.; KOBRAKOV, K. I. Bromination of Porphyrins (Review) *Chem. Heterocyc. Compd.* **2009**, *45* (3), 259–283.
- [27] GÖTZ, D. C. G.; BRUHN, T.; SENGE, M. O.; BRINGMANN, G. Synthesis and Stereochemistry of Highly Unsymmetric β , Meso-Linked Porphyrin Arrays *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (21), 8005–8020.
- [28] 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*, 1402–1412.
- [29] GAO, G.-Y.; RUPPEL, J. V.; ALLEN, D. B.; CHEN, Y.; ZHANG, X. P. Synthesis of -Functionalized Porphyrins via Palladium-Catalyzed Carbon - Heteroatom Bond Formations: Expedient Entry into -Chiral Porphyrins *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (6), 9060–9066.
- [30] ATEFI, F.; MCMURTRIE, J. C.; TURNER, P.; DURISKA, M.; ARNOLD, D. P. meso-Porphyrinylphosphine Oxides : Mono- and Bidentate Ligands for Supramolecular Chemistry and the Crystal Structures of Monomeric {[10,20-Diphenylporphyrinatonickel(II)-5,15-diy]}-bis-[P(O)Ph₂] and Polymeric Self-

- Coordinated {[10,20-Diphenylporphyrinato *Inorg. Chem.* **2006**, *45* (16), 6479–6489.
- [31] ATKINSON, S. T.; BRADY, S. P.; JAMES, J. P.; NOLAN, K. B. Synthetic haems as mimics for high valent intermediates in haemoprotein catalysed oxidations. Synthesis and oxidation of chloro-7,8,17,18-tetracyano-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinatoiron (III), a haem which contains strongly electron-withdrawing groups in *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67* (7), 1109–1116.
- [32] CROSSLEY, M. J.; BURN, P. L.; CHEW, S. S.; CUTTANCE, F. B.; NEWSOM, I. A. Regiospecific Introduction of Four Substituents to Porphyrin Systems at Antipodal Pyrrolic Positions *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1564–1566.
- [33] VICENTE, M. G. H. Reactivity and Functionalization of β -substituted Porphyrins In *The Porphyrin Handbook: Synthesis and Organic Chemistry*; 2000; pp 149–193.
- [34] FUHRHOP, J.-H.; SUBRAMANIAN, J.; BUCHLER, J. W. Chemical Reactivities of Tetrapyrrole Pigments : A Comparison of Experimental Behaviour with the Results of S.C.F- π -M.O. Calculations *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1976**, *273* (924), 335–352.
- [35] SPANGLER, D.; MAGGIORA, G. M.; SHIPMAN, L. L.; CHRISTOFFERSEN, R. E. Stereoelectronic Properties of Photosynthetic and Related Systems. 1. Ab Initio Quantum Mechanical Ground State Characterization of Free Base Porphine, Chlorin, and Ethyl Pheophorbide a *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (23), 7470–7477.
- [36] NUDY, L. R.; HUTCHINSON, H. C.; SCHIEBER, C.; LONGO, F. R. A Study of Bromoporphins *Tetrahedron* **1984**, *40* (12), 2359–2363.
- [37] ANAND, V. G.; SRINIVASAN, A.; CHANDRASHEKAR, T. K. Porphyrins: Syntheses and Reactions In *Modern Heterocyclic Chemistry*; 2011; pp 2231–2273.
- [38] SCREEN, T. E. O.; LAWTON, K. B.; WILSON, G. S.; DOLNEY, N.; ISPASOIU, R.; GOODSON, T. I.; MARTIN, S. J.; BRADLEY, D. D. C.; ANDERSON, H. L. Synthesis and third order nonlinear optics of a new soluble conjugated porphyrin polymer *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 312–320.
- [39] BONNETT, R.; GALE, I. A. D.; STEPHENSON, G. F. The meso-Reactivity of Porphyrins and Related Compounds . Part II. Halogenation *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1600–1604.
- [40] SAMUELS, E.; SHUTTLEWORTH, R.; STEVENS, T. S. Halogenation of Porphin and Octaethylporphin *J. Chem. Soc. C* **1968**, 145–147.
- [41] ALI, H.; VAN LIER, J. E. Phenylselenyl Halides: Efficient Reagents for the Selective Halogenation and Nitration of Porphyrins *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (38), 5015–5018.
- [42] BONNETT, R.; HARRIMAN, A.; KOZYREV, A. N. Photophysics of halogenated porphyrins *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88* (6), 763–769.
- [43] SERGEEVA, N. N.; SENGE, M. O.; RYAN, A. Organometallic C–C Coupling Reactions for Porphyrins In *Handbook of Porphyrin Science*; 2010; pp 325–366.
- [44] LOCOS, O. B.; ARNOLD, D. P. The Heck reaction for porphyrin functionalisation : synthesis of meso-alkenyl monoporphyrins and palladium-catalysed formation of unprecedented meso–beta ethene-linked diporphyrins *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 902–916.
- [45] POON, K.-W.; LIU, W.; CHAN, P.-K.; YANG, Q.; CHAN, T.-W. D.; MAK, T. C. W.; NG, D. K. P. Tetrapyrrole Derivatives Substituted with Ferrocenylethynyl Moieties . Synthesis and Electrochemical Studies *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (5), 1553–1559.
- [46] SHI, X.; AMIN, S. R.; LIEBESKIND, L. S. 3-Cyclobutenyl-1,2-dione-Substituted

- Porphyrins . A General and Efficient Entry to Porphyrin Quinone and Quinone-Porphyrin-Quinone Architectures *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (6), 1650–1664.
- [47] ARNOLD, D. P.; NITSCHINSK, L. J.; KENNARD, C. H. L.; SMITH, G. Preparation of Some Pyrrole-3,4-dicarboxylic Acid Derivatives and the Crystal Structure of 2-Methylpyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3(2H,5H)-dione *Aust. J. Chem.* **1991**, *44* (2), 323–330.
- [48] DE ASSIS, F. F.; DE SOUZA, J. M.; ASSIS, B. H. K.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Synthesis and photophysical studies of a chlorin sterically designed to prevent self-aggregation *Dye. Pigment.* **2013**, *98* (1), 153–159.
- [49] VAN LEUSEN, A. M.; SIDERIUS, H.; HOOGENBOOM, B. E.; VAN LEUSEN, D. A New and Simple Synthesis of the Pyrrole Ring System from Michael Acceptors and Tosylmethylisocyanides *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (52), 5337–5340.
- [50] CARVALHO, C. M. B.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Tetrabenzoporphyrins: synthetic developments and applications *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (8), 3302.
- [51] SENGE, M. O. Stirring the porphyrin alphabet soup - Functionalization reactions for porphyrins *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1943–1960.
- [52] DE ASSIS, F. F. Sobre a síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos e seus correspondentes derivados porfirínicos, São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2014, Dissertação de mestrado, 230 p.
- [53] SCHEER, H.; KATZ, J. J. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Porphyrins and Metalloporphyrins In *Porphyrins and metalloporphyrins*; 1975; pp 399–514.
- [54] SZYSZKO, B.; LATOS-GRAŻYŃSKI, L. Core chemistry and skeletal rearrangements of porphyrinoids and metalloporphyrinoids *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3588–3616.
- [55] OSUKA, A.; SAITO, S. Expanded porphyrins and aromaticity *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4330–4339.
- [56] WEISSERMEL, K.; FISCHER, E.; GUTWEILER, K.; HERMANN, H. D.; CHERDRON, H. I. Polymerization of Trioxane *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6* (6), 526–533.
- [57] KERN, W.; DEIBIG, H.; GIEFER, A.; JAACKS, V. Polymerization and copolymerization of trioxane *Pure Appl. Chem.* **1966**, *12* (1 - 4), 371–386.
- [58] BRATERMAN, P. S.; DAVIES, R. C.; WILLIAMS, R. J. P. The Properties of Metal-Porphyrin and Similar Complexes In *Advances in Chemical Physics Volume VII*; 1964; Vol. VII, pp 360–405.
- [59] JIN, L.-M.; CHEN, L.; YIN, J.-J.; ZHOU, J.-M.; GUO, C.-C.; CHEN, Q.-Y. Rational Synthesis of meso- or β -fluoroalkylporphyrin Derivatives via Halo-fluoroalkylporphyrin Precursors: Electronic and Steric Effects on Regioselective Electrophilic Substitution in 5-fluoroalkyl-10,20-diarylporphyrins. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (2), 527–536.
- [60] ARNOLD, D. P.; BOTT, R. C.; ELDRIDGE, H.; ELMS, F. M.; SMITH, G.; ZOJAJI, M. Functionalization of 5,15-Diphenylporphyrin: Preparation and X-Ray Crystal Structures of meso Nitro, Bromo, and Trimethylsilylethynyl Derivatives *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 495–503.
- [61] SCHLÖZER, R.; FUHRHOP, J.-H. Reactivity of Unsubstituted Porphin *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *651* (5), 363.
- [62] SHI, D.-F.; WHEELHOUSE, R. T. A novel, high-yielding synthesis of meso-substituted porphyrins via the direct arylation of porphine *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (51), 9341–9342.

- [63] PRAKASH, G. K. S.; MATHEW, T.; HOOLE, D.; ESTEVES, P. M.; WANG, Q.; RASUL, G.; OLAH, G. A. N-halosuccinimide/BF₃-H₂O, Efficient Electrophilic Halogenating Systems for Aromatics. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (48), 15770–15776.
- [64] PRASATH, R.; BHAVANA, P. β -Functionalized meso Tetrahalothien-2-ylporphyrins: Synthesis, Spectral, and Electrochemical Properties *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49* (5), 1044–1049.
- [65] ITO, S.; PHONG, L. T.; KOMATSU, T.; IGARASHI, N.; OTSUBO, S.; SAKAI, Y.; OHNO, A.; ARAMAKI, S.; TANAKA, Y.; UNO, H.; OBA, T.; HIRATANI, K. First Synthesis of meso-Chlorinated Tetrabenzoporphyrins *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *31*, 5373–5382.
- [66] DI CARLO, G.; ORBELLI BIROLI, A.; TESSORE, F.; RIZZATO, S.; FORNI, A.; MAGNANO, G.; PIZZOTTI, M. Light-Induced Regiospecific Bromination of meso-Tetra (3, 5-di-tert-butylphenyl) Porphyrin on 2, 12 β -Pyrrolic Positions *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (10), 4973–4980.
- [67] CAVALEIRO, J. A. S.; SMITH, K. M. Porphyrin Synthesis *Rev. Port. Quím.* **1989**, *31*, 29–41.
- [68] WALL, R. K.; SHELTON, A. H.; BONACCORSI, L. C.; BEJUNE, S. A.; DUBÉ, D.; MCMILLIN, D. R. H₂D₃: A Cationic Porphyrin Designed to Intercalate into B-Form DNA (H₂D₃ = trans-Di(N-methylpyridium-3-yl) porphyrin) *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (46), 11480–11481.
- [69] GONÇALVES, D. P. N.; LADAME, S.; BALASUBRAMANIAN, S.; SANDERS, J. K. M. Synthesis and G-quadruplex binding studies of new 4-N-methylpyridinium porphyrins *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3337–3342.
- [70] SENGE, M. O. Nucleophilic Substitution as a Tool for the Synthesis of Unsymmetrical Porphyrins *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 733–743.
- [71] TAN, K.; JAQUINOD, L.; PAOLESSE, R.; NARDIS, S.; DI NATALE, C.; DI CARLO, A.; PRODI, L.; MONTALTI, M.; ZACCHERONI, N.; SMITH, K. M. Synthesis and characterization of β -fused porphyrin-BODIPY dyads *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1099–1106.
- [72] VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. Porphyrins with fused exocyclic rings *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8* (1), 26–42.
- [73] SMITH, K. M.; LEE, S. H.; VICENTE, M. G. H. Porphyrins with β, β' -fused five-membered rings *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2005**, *9* (11), 769–778.
- [74] JAQUINOD, L.; GROS, C.; OLMSTEAD, M. M.; ANTOLOVICH, M.; SMITH, K. M. First syntheses of fused pyrroloporphyrins *Chem. Commun.* **1996**, 1475–1476.
- [75] KASHIWAGI, Y.; OHKUBO, K.; MCDONALD, J. A.; BLAKE, I. M.; CROSSLEY, M. J.; ARAKI, Y.; ITO, O.; IMAHORI, H.; FUKUZUMI, S. Long-Lived Charge-Separated State Produced by Photoinduced Electron Transfer in a Zinc Imidazoporphyrin-C₆₀ Dyad *Org. Lett.* **2003**, *5* (15), 2719–2721.
- [76] CURIEL, D.; OHKUBO, K.; REIMERS, J. R.; FUKUZUMI, S.; CROSSLEY, M. J. Photoinduced electron transfer in a β, β' -pyrrolic fused ferrocene–(zinc porphyrin)–fullerene *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5260–5266.
- [77] CROSSLEY, M. J.; MCDONALD, J. A. Fused porphyrin-imidazole systems: new building blocks for synthesis of porphyrin arrays *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1111–1116.

2429–2431.

- [78] LO, M.; LEFEBVRE, J.-F.; LECLERCQ, D.; VAN DER LEE, A.; RICHETER, S. Stepwise Fusion of Porphyrin β,β' -Pyrrolic Positions to Imidazole Rings *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 3110–3113.
- [79] RICHETER, S.; HADJ-AÏSSA, A.; TAFFIN, C.; VAN DER LEE, A.; LECLERCQ, D. Synthesis and structural characterisation of the first N-heterocyclic carbene ligand fused to a porphyrin *Chem. Commun.* **2007**, 2148–2150.
- [80] LEFEBVRE, J.-F.; LO, M.; LECLERCQ, D.; RICHETER, S. N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands annulated to free-base porphyrins: modulation of the electronic properties of the NHC upon protonation or metallation of the porphyrin *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2976–2978.
- [81] SILVA, A. M. G.; FAUSTINO, M. A. F.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. A novel approach to the synthesis of mono- and dipyrroloporphyrins *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2752–2753.
- [82] CARVALHO, C. M. B.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; ALMEIDA PAZ, F. A.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. 1,3-Dioxopyrrolo[3,4-b]porphyrins: Synthesis and Chemistry *Org. Lett.* **2011**, *13* (1), 130–133.
- [83] CARVALHO, C. M. B.; SANTOS, S. M.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; ROCHA, J.; CAVALEIRO, J. A. S. meso-Tetraphenylbenzoporphyrin-2(2),2(3)-dicarboxylic Anhydride: A Platform to Benzoporphyrin Derivatives *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (13), 6622–6631.
- [84] CUESTA, L.; SESSLER, J. L. π -Metal complexes of tetrapyrrolic systems. A novel coordination mode in “porphyrin-like” chemistry *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (9), 2497–2812.
- [85] CARVALHO, C. M. B.; FUJITA, M. A.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Synthesis and photophysical evaluations of β -fused uracil-porphyrin derivatives *Tetrahedron* **2013**, *69* (47), 9986–9993.
- [86] DIEV, V. V.; SCHLENKER, C. W.; HANSON, K.; ZHONG, Q.; ZIMMERMAN, J. D.; FORREST, S. R.; THOMPSON, M. E. Porphyrins Fused with Unactivated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 143–159.
- [87] OTA, K.; TANAKA, T.; OSUKA, A. meso- β -Dibenzo[a,g]corannulene-Fused Porphyrins *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2974–2977.
- [88] KAESLER, R. W.; LEGOFF, E. Synthesis of Porphyrinoctakis(dialkylcarboxamides) *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (23), 4399–4402.
- [89] HAWKINS, S. J.; RATCLIFFE, N. M. A study of the effects of acid on the polymerisation of pyrrole, on the oxidative polymerisation of pyrrole and on polypyrrole *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 2057–2062.
- [90] REBEK, J.; FEITLER, D. Mechanism of the Carbodiimide Reaction. II. Peptide Synthesis on the Solid Phase *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (5), 1606–1607.
- [91] OHNMACHT, C. J.; DRAPER, C. W.; DEDINAS, R. F.; LOFTUS, P.; WONG, J. J. Synthesis and Carbon-13 NMR Study of 2-benzyl, 2-methyl, 2-aryloctahydropyrrolo [3,4-c] pyrroles and the 1,2,3,5-tetrahydropyrrolo [3,4-c] pyrrole ring system *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20* (2), 321–329.
- [92] CLAYDEN, J.; GEEVES, N.; STUART, W. Nucleophilic substitution at the carbonyl (C=O) group In *Organic Chemistry*; 2012; pp 279–304.

- [93] GOMES CONSTANTINO, M. Substituição Nucleofílica em Carbono Trigonal In *Química Orgânica: Volume 2*; 2005; pp 333–347.
- [94] NISHINO, N.; WAGNER, R. W.; LINDSEY, J. S. Synthesis of Linear Amphipathic Porphyrin Dimers and Trimers : An Approach to Bilayer Lipid Membrane Spanning Porphyrin Arrays *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (21), 7534–7544.
- [95] PEREIRA, N. A. M.; PINHO E MELO, T. M. V. D. Recent Developments in the Synthesis of Dipyrrromethanes. A Review *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 183–213.
- [96] DURANTINI, E. N. Synthesis of 5-(4-X-Phenyl)-10,15,20-tris(Substituted Phenyl) Porphyrins Using Dipyrrromethanes *Molecules* **2001**, *6* (6), 533–539.
- [97] LEE, C.-H.; LINDSEY, J. S. One-Flask Synthesis of Meso-Substituted Dipyrrromethanes and Their Application in the Synthesis of Trans-Substituted Porphyrin Building Blocks *Tetrahedron* **1994**, *50* (39), 11427–11440.
- [98] CAVALEIRO, J. A. S.; ROCHA GONSALVES, A. M. D'A.; KENNER, G. W.; SMITH, K. M. Pyrroles and Related Compounds. Part XXII. Syntheses of Pyrromethanes and a Tripyrrane *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2471–2478.
- [99] LI, L.; NGUYEN, B.; BURGESS, K. Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a-4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112–3116.
- [100] BARUAH, M.; QIN, W.; BASARIĆ, N.; DE BORGGRAEVE, W. M.; BOENS, N. BODIPY-Based Hydroxyaryl Derivatives as Fluorescent pH Probes *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 4152–4157.
- [101] GOLF, H. R. A.; OLTMANN, A. M.; TRIEU, D. H.; REISSIG, H.-U.; WIEHE, A. Synthesis of Functionalized BODIPYs , BODIPY-Corrole , and BODIPY- Porphyrin Arrays with 1, 2, 3-Triazole Linkers Using the 4-Azido (tetrafluorophenyl)-BODIPY Building Block *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, No. 19, 4224–4237.