

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

**Síntese de porfirinas contendo grupos do tipo Uracil  
fundidos nas posições  $\beta$ -pirrólicas**

**Marta Akemi Fujita\***

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 FAPESP**

**São Carlos  
2014**

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

F961sp Fujita, Marta Akemi.  
Síntese de porfirinas contendo grupos do tipo uracil fundidos nas posições  $\beta$ -pirrólicas / Marta Akemi Fujita. -- São Carlos : UFSCar, 2015.  
138 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

1. Síntese orgânica. 2. Porphirina. 3. Terapia fotodinâmica. 4. Metaloporfirinas. 5. Uracil. I. Título.

CDD: 547.2 (20<sup>a</sup>)

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

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico da candidata **Marta Akemi Fujita**, realizada em 28 de julho de 2014:*



---

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira



---

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho



---

Prof. Dr. Edson Rodrigues Filho

*"Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas.*

*Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove.*

*E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."*

Cora Coralina

Dedico este trabalho aos meus pais Bet e Paulo,  
que são os meus exemplos de vida.

## **Agradecimentos**

Ao professor Dr. Kleber T. de Oliveira, pela oportunidade que me foi dada de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação e ajuda ao longo deste projeto.

Ao professor Timothy J. Brocksom, pela colaboração neste projeto.

À Dra. Carla Marisa Brito de Carvalho, pela colaboração neste trabalho, pelos ensinamentos no laboratório e pela grande amizade.

Ao laboratório de ressonância magnética nuclear do DQ-UFSCar, e principalmente à técnica Luciana Vizotto por todas as análises de RMN.

Ao Grupo Bioquímica Micromolecular de Microrganismos (LaBioMMi) e aos seus alunos, por todas as análises de massa realizadas.

Ao Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (LaFIB) e aos alunos pelo auxílio nas medidas de fluorescência.

Ao Laboratório de Biofotônica (USP-IFSC) e à pós-doutoranda, Marciana, pelo auxílio nas análises de fotodegradação e geração de oxigênio singlete.

À FAPESP pela bolsa concedida e auxílios financeiros do laboratório.

Ao CNPq e à CAPES pelos apoios financeiros.

À Universidade Federal de São Carlos pela oportunidade de realizar e desenvolver este trabalho de mestrado.

À todos do laboratório LQBO, pela ajuda e amizade, em especial à Patrícia, Cyntia e Fabiane, pela grande amizade e boas risadas.

Aos meus amigos e familiares que sempre estiveram do meu lado me apoiando e me incentivando, sendo na Alemanha ou na Irlanda, na Grande Cotia, no estado de São Paulo e Brasil a fora.

Ao Vagner, por toda ajuda, companheirismo, carinho e amor, principalmente durante esses 2 anos de Mestrado.

## Abreviaturas

$^1\text{O}_2$  - Oxigênio no estado singlete

$^1\text{PS}$  - Fotossensibilizador no estado singlete

$^1\text{PS}^*$  - Fotossensibilizador no estado singlete excitado

$^3\text{O}_2$  - Oxigênio no estado triplete

$^3\text{PS}^*$  - Fotossensibilizador no estado triplete excitado

EROs - Espécies reativas de oxigênio

ESI - Ionização por *electrospray*

FDA - *Food and Drug Administration*

GC-MS - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

HMBC - *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*

HPLC - *High-Pressure Liquid Chromatography*

HRMS - Espectrometria de massas de alta resolução

HSQC - *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

I.V. - Infravermelho

$J$  - Constante de acoplamento

MALDI - Ionização por desorção à laser assistido por matriz

PDT - Terapia fotodinâmica

PS - Fotossensibilizador

RMN - Ressonância magnética nuclear

RNA - Ácido Ribonucleíco

t.a - Temperatura ambiente.

TLC - Cromatografia em camada delgada

TMS - Tetrametilsilano.

TOF - Analisador de massas por tempo de voo

TPP - *meso*-Tetrafenilporfirina

UV-vis - Espectro eletromagnético na região do visível

$\delta$  - Deslocamento químico

$\varepsilon$  - Coeficiente de extinção molar

$\Phi_f$  - Rendimento quântico de fluorescência

$\lambda_{\text{máx}}$  - Comprimento de onda máximo (nanômetros)

## Lista de Figuras

FIGURA 1. Esquema simplificado do processo fotodinâmico na célula. ....	2
FIGURA 2. Diagrama de Jablonski modificado. ....	3
FIGURA 3. Reações de compostos biológicos com o oxigênio no estado singlete. ....	4
FIGURA 4. Estruturas da Hematoporfirina e do Photofrin®. ....	6
FIGURA 5. Fotossensibilizadores de 2ª geração. ....	7
FIGURA 6. Exemplos de porfirina e clorina naturais. ....	7
FIGURA 7. Núcleo básico da porfirina. ....	8
FIGURA 8. Estrutura de derivados de porfirina. ....	9
FIGURA 9. Tipos de espectro das bandas Q. ....	10
FIGURA 10. Tipos de espectro das bandas Q em porfirinas complexada com metal ou protonadas. ....	11
FIGURA 11. Metodologias utilizadas na síntese de TPP. ....	12
FIGURA 12. Unidades básicas da benzoporfirinas. ....	15
FIGURA 13. Metodologias para a síntese de TBP. ....	18
FIGURA 14. Estruturas da pirimidina e uracila. ....	18
FIGURA 15. Interações não covalentes entre <i>meso</i> -uracilporfirinas. ....	19
FIGURA 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da porfirina <b>5a</b> . ....	35
FIGURA 17. Espectro de NOESY do pirrol <b>7</b> . ....	38
FIGURA 18. Espectro de RMN <sup>1</sup> H da porfirina <b>5a</b> . O espectro A de RMN <sup>1</sup> H é referente a abordagem sintética utilizando pirrol <b>3</b> e formaldeído, e espectro B é referente a abordagem sintética utilizando o pirrol <b>8</b> . ....	41
FIGURA 19. Espectro de UV-vis da porfirina <b>5a</b> . ....	42
FIGURA 20. Espectro eletromagnético região do visível das porfirinas <b>5a</b> , <b>10</b> e <b>11</b> . ....	48
FIGURA 21. Estudo de agregação em THF para a porfirina <b>5a</b> . ....	50
FIGURA 22. Estudo de agregação em THF para a porfirina <b>10</b> . ....	50
FIGURA 23. Estudo de agregação em THF para a porfirina <b>11</b> . ....	51
FIGURA 24. Porcentagem de absorvância de BPIBF (410 nm) na presença dos compostos <b>5a</b> , <b>10</b> , <b>11</b> e azul de metileno. ....	53
FIGURA 25. Estudo de fotodegradação para a porfirina <b>5a</b> . ....	55
FIGURA 26. Estudo de fotodegradação para a porfirina <b>10</b> . ....	55
FIGURA 27. Estudo de fotodegradação para a porfirina <b>11</b> . ....	56
FIGURA 28. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>2</b> . ....	90
FIGURA 29. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>2</b> . ....	91
FIGURA 30. Espectro de HMBC do composto <b>2</b> . ....	92
FIGURA 31. Espectro de HSQC do composto <b>2</b> . ....	93

FIGURA 32. Espectro de MS do composto <b>2</b> .....	93
FIGURA 33. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> .....	94
FIGURA 34. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3</b> .....	95
FIGURA 35. Espectro de HMBC do composto <b>3</b> .....	96
FIGURA 36. Espectro de HSQC do composto <b>3</b> .....	97
FIGURA 37. Espectro de MS do composto <b>3</b> .....	97
FIGURA 38. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> .....	98
FIGURA 39. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> .....	99
FIGURA 40. Espectro de HSQC do composto <b>4</b> .....	100
FIGURA 41. Espectro de HMBC do composto <b>4</b> .....	101
FIGURA 42. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> .....	102
FIGURA 43. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b> .....	103
FIGURA 44. Espectro de HMBC do composto <b>7</b> .....	104
FIGURA 45. Espectro de HSQC do composto <b>7</b> .....	105
FIGURA 46. Espectro de NOESY do composto <b>7</b> .....	106
FIGURA 47. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto <b>7</b> .....	107
FIGURA 48. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> .....	108
FIGURA 49. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> .....	109
FIGURA 50. Espectro de HMBC do composto <b>8</b> .....	110
FIGURA 51. Espectro de HSQC do composto <b>8</b> .....	111
FIGURA 52. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto <b>8</b> .....	112
FIGURA 53. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> .....	113
FIGURA 54. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b> .....	114
FIGURA 55. Espectro de HMBC do composto <b>9</b> .....	115
FIGURA 56. Espectro de HSQC do composto <b>9</b> .....	116
FIGURA 57. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto <b>9</b> .....	117
FIGURA 58. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5a</b> .....	118
FIGURA 59. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5a</b> .....	119
FIGURA 60. Espectro de HRMS (MALDI-TOF MS) do composto <b>5a</b> .....	120
FIGURA 61. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> .....	121
FIGURA 62. Espectro de HMBC do composto <b>10</b> .....	122
FIGURA 63. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11</b> .....	123
FIGURA 64. Espectro de HRMS (MALDI-TOF MS) do composto <b>11</b> .....	124
FIGURA 65. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14</b> .....	125
FIGURA 66. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>14</b> .....	126
FIGURA 67. Espectro de MS do composto <b>14</b> .....	126
FIGURA 68. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15</b> .....	127
FIGURA 69. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>15</b> .....	128
FIGURA 70. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>16</b> .....	129

FIGURA 71. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>16</b> .....	130
FIGURA 72. Espectro de HSQC do composto <b>16</b> .....	131
FIGURA 73. Espectro de HRMS do composto <b>16</b> .....	132

## Lista de esquemas

ESQUEMA 1. Síntese das porfirinas <b>5</b> e <b>6</b> .....	xiv
ESQUEMA 2. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas <b>5a</b> e <b>5b</b> . ....	xv
ESQUEMA 3. Incorporação de metais à porfirina <b>5a</b> . ....	xv
ESQUEMA 4. Proposta sintética da monobenzoporfirina. ....	xvi
ESQUEMA 5. Análise retrossintética da ABCD-porfirina. ....	14
ESQUEMA 6. Análise retrossintética da monobenzoporfirina <b>21</b> . ....	16
ESQUEMA 7. Síntese da monobenzoporfirina através da reação de Diels-Alder.....	17
ESQUEMA 8. Inserção de metal (M) na porfirina.....	20
ESQUEMA 9. Síntese proposta para <b>5</b> e <b>6</b> . ....	23
ESQUEMA 10. Funcionalização da tetrapirimidinoporfirinas <b>6</b> . ....	24
ESQUEMA 11. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas <b>5</b> e <b>6</b> . ....	24
ESQUEMA 12. Proteção da uracila <b>1</b> .....	25
ESQUEMA 13. Equilíbrio entre duas formas da uracila. ....	25
ESQUEMA 14. Mecanismo de benzilação da uracila <b>1</b> .....	26
ESQUEMA 15. Síntese o pirrol <b>3</b> . ....	27
ESQUEMA 16. Mecanismo da reação de formação do pirrol <b>3</b> . ....	27
ESQUEMA 17. Reações de desproteção do composto <b>3</b> . ....	29
ESQUEMA 18. Mecanismo de desproteção do pirrol <b>3</b> utilizando cloreto de alumínio. ....	29
ESQUEMA 19. Síntese das porfirinas <b>5</b> e <b>6</b> .....	30
ESQUEMA 20. Mecanismo da reação de formação da porfirina <b>5a</b> . ....	31
ESQUEMA 21. Nova rota sintética para a síntese da porfirina <b>5a</b> . ....	36
ESQUEMA 22. Formilação do pirrol <b>3</b> .....	36
ESQUEMA 23. Mecanismo de formilação do pirrol <b>3</b> .....	37
ESQUEMA 24. Redução do pirrol <b>7</b> . ....	39
ESQUEMA 25. Abordagem sintética para a síntese da porfirina <b>5b</b> . ....	42
ESQUEMA 26. Mecanismo geral para a reação de <i>Grignard</i> . ....	43
ESQUEMA 27. Síntese da porfirina <b>6a</b> , <b>6b</b> e <b>6c</b> . ....	45
ESQUEMA 28. Desproteção dos nitrogênios da porfirina <b>5a</b> . ....	46
ESQUEMA 29. Inserção de metais na porfirina <b>5a</b> . ....	47
ESQUEMA 30. Reação do DPiBF com o <sup>1</sup> O <sub>2</sub> .....	52
ESQUEMA 31. Fotodegradação de uma porfirina ....	54
ESQUEMA 32. Proposta sintética para a síntese da monobenzoporfirina <b>18</b> .....	59
ESQUEMA 33. Síntese do tripirrolmetano <b>14</b> . ....	60
ESQUEMA 34. Síntese do tripirrolmetano diformilado <b>15</b> . ....	60
ESQUEMA 35. Síntese da porfirina <b>16</b> . ....	61
ESQUEMA 36. Síntese da porfirina <b>17</b> . ....	63

ESQUEMA 37. Síntese do composto <b>2</b> .....	69
ESQUEMA 38. Síntese do composto <b>3</b> .....	71
ESQUEMA 39. Síntese do composto <b>4</b> .....	73
ESQUEMA 40. Síntese do composto <b>7</b> .....	74
ESQUEMA 41. Síntese do composto <b>8</b> .....	76
ESQUEMA 42. Síntese do composto <b>9</b> .....	78
ESQUEMA 43. Síntese do composto <b>5a</b> .....	80
ESQUEMA 44. Síntese do composto <b>10</b> .....	82
ESQUEMA 45. Síntese do composto <b>11</b> .....	83
ESQUEMA 46. Síntese do composto <b>14</b> .....	84
ESQUEMA 47. Síntese do composto <b>15</b> .....	86
ESQUEMA 48. Síntese do composto <b>16</b> .....	87

## Lista de Tabelas

TABELA 1. Formação dos compostos <b>5b</b> usando o pirrol <b>3</b> e diferentes condições reacionais.....	32
TABELA 2. Formação dos compostos <b>5a</b> ou <b>5c</b> usando o pirrol <b>3</b> e diferentes condições reacionais.....	34
TABELA 3. Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos <b>5a</b> . ....	40
TABELA 4. Condições reacionais na síntese do composto <b>5b</b> a partir do pirrol <b>9</b> . ....	44
TABELA 5. Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos <b>6a</b> , <b>6b</b> e <b>6c</b> . .....	46
TABELA 6. Rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) dos compostos <b>5a</b> , <b>10</b> e <b>11</b> . ....	57
TABELA 7. Condições reacionais na síntese do composto <b>16</b> . ....	62

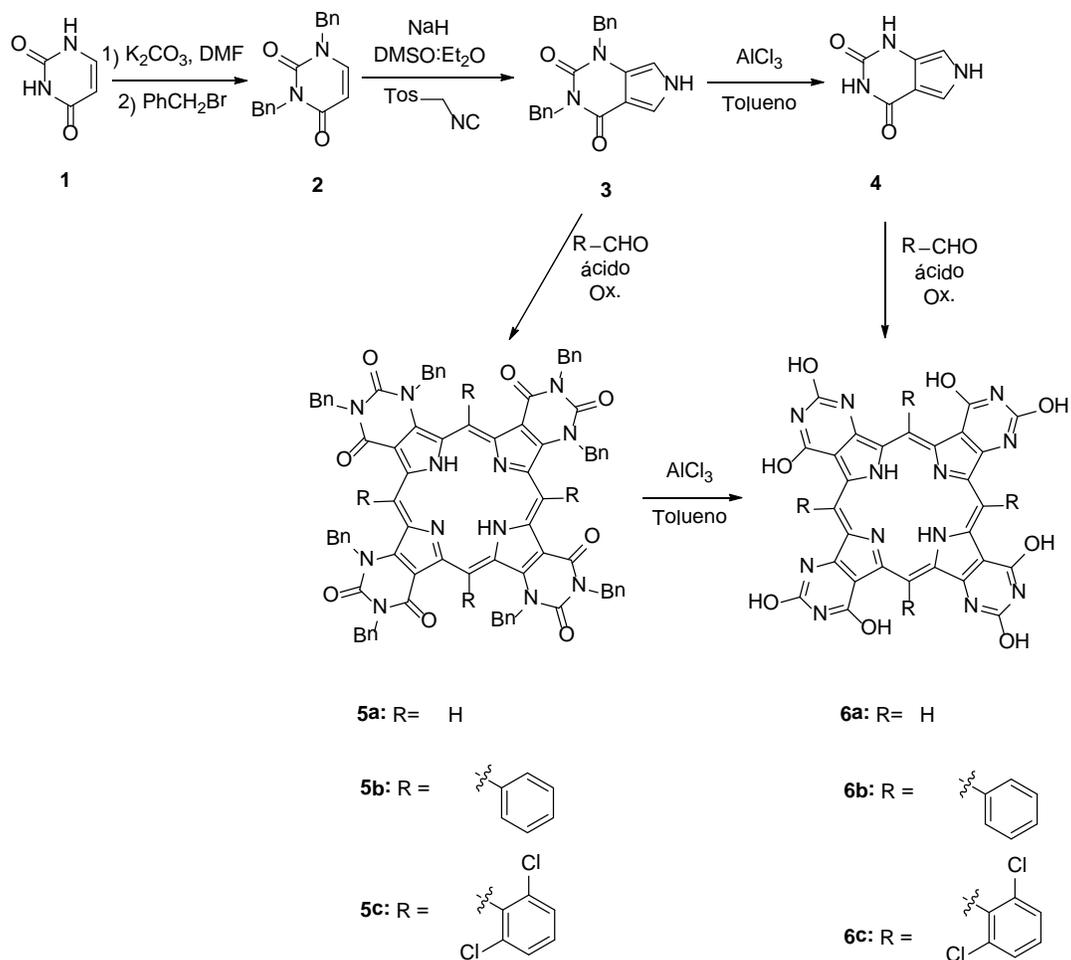
## Resumo

### SÍNTESE DE PORFIRINAS CONTENDO GRUPOS DO TIPO URACIL FUNDIDOS NAS POSIÇÕES $\beta$ -PIRRÓLICAS

Neste trabalho foram propostas as sínteses de novos heterociclos do tipo porfirinas, com grupos uracila fundidos nas posições  $\beta$ -pirrónicas. Também foram realizadas reações de complexação com metais, tendo como objetivo avaliar diferenças nas características fotofísicas.

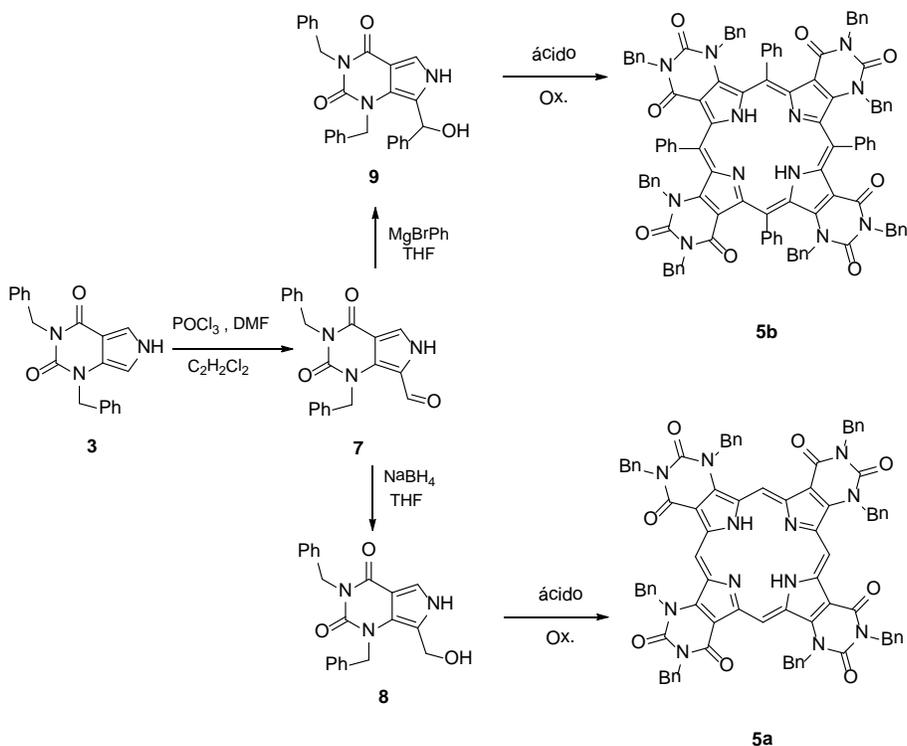
Na primeira abordagem sintética foi feita a síntese dos precursores **2**, **3** e **4**, visando a preparação das porfirinas **5** e **6** (ESQUEMA 1). O pirrol **3** foi obtido a partir da uracila protegida **2**. Para a síntese do pirrol **4**, foi feita a desproteção dos nitrogênios da pirimidina do composto **3**. Depois da síntese destes dois precursores **3** e **4** foram feitos testes de tetramerização em condições ácidas, seguido de aromatização do heterociclo para a obtenção das porfirinas **5** e **6**. Foram testadas condições clássicas de síntese de porfirinas e uma vez sintetizada a molécula desejada, foi feito um estudo sistemático objetivando melhores rendimentos.

Nesta primeira etapa somente foi obtido o composto **5a**. Através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste, foi observado a formação de uma mistura de regioisômeros, devido à não simetria do pirrol **3**.



ESQUEMA 1. Síntese das porfirinas **5** e **6**.

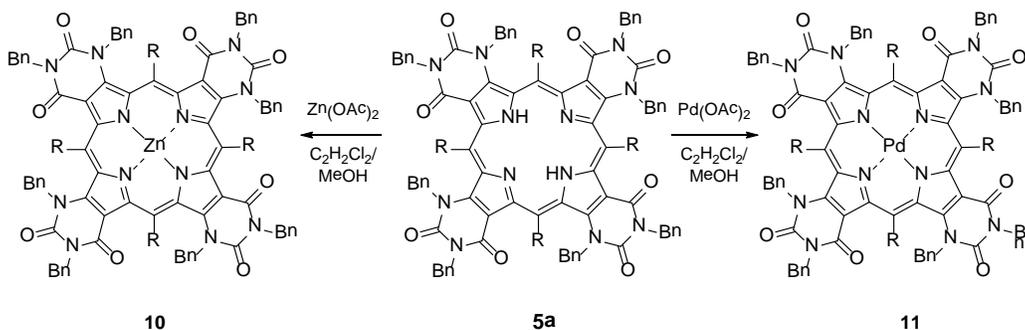
Como alternativa à rota descrita no ESQUEMA 1, foram propostas as metodologias apresentadas no ESQUEMA 2, que visam, de forma similar, a obtenção da porfirina **5a**. O composto **7** foi sintetizado a partir do composto **3**, onde foi realizado uma reação de formilação regioseletiva utilizando a metodologia de *Vilsmeier-Haack* e posterior redução para o seu respectivo álcool **8**. O composto **9** foi sintetizado a partir do pirrol **7** e do reagente de *Grignard* (Ph-MgBr). Nesta nova abordagem apenas um regioisômero da porfirina **5a** foi obtida partindo do pirrol **8**.



ESQUEMA 2. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas **5a** e **5b**.

Após esta abordagem, algumas tentativas de desproteção do composto **5a** foram realizadas, objetivando a obtenção do derivado do tipo benzoporfirina desejado (**6a**), entretanto, sem nenhum sucesso.

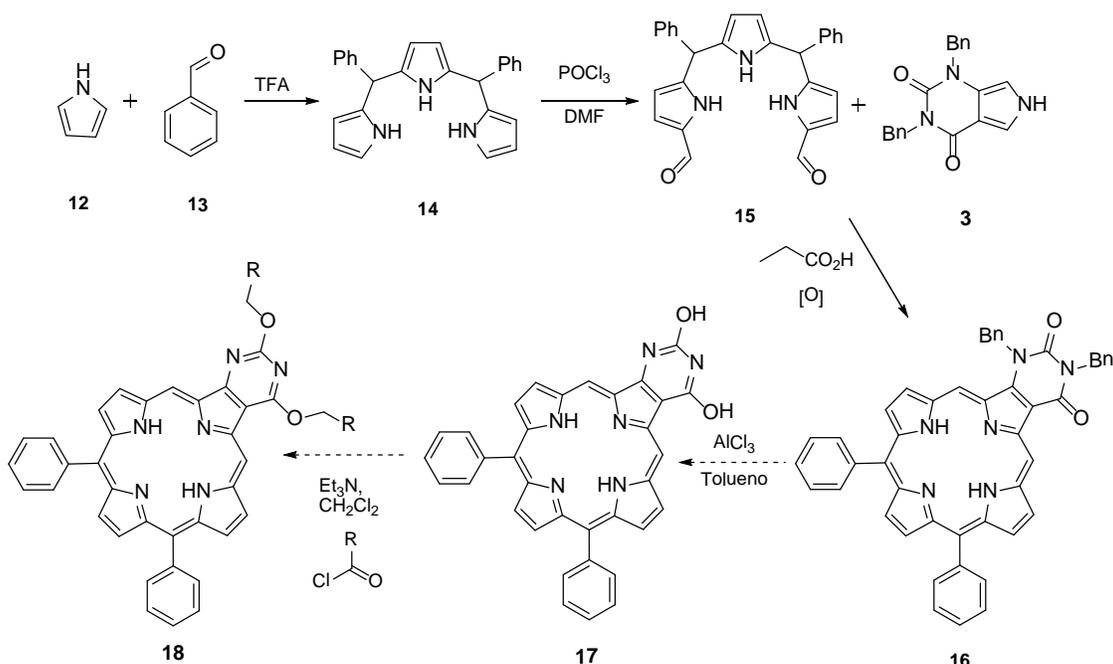
Visando dar aplicabilidade à nova porfirina **5a** obtida e estudar algumas de suas propriedades fotofísicas, foram realizados estudos de complexação com metais do tipo Pd (II) e Zn (II) (ESQUEMA 3).



ESQUEMA 3. Incorporação de metais à porfirina **5a**.

Após a síntese das porfirinas **5a**, **10** e **11**, foram realizados estudos fotofísicos, como rendimento quântico de fluorescência, fotodegradação e geração oxigênio singlete, além de agregação em solução.

Por fim, foi realizado uma proposta sintética, onde desejava-se obter um derivado de benzoporfirina. Sendo assim, foi idealizada uma nova rota sintética que permitisse a síntese da monobenzoporfirina **18**, como mostrado no ESQUEMA 4. Primeiro, foi sintetizado o tripirrolmetano **14**. Em seguida, foi realizada a formilação em duas posições, obtendo-se assim o composto **15**. Para então, reagir o composto **15** com o pirrol **3** em condições ácidas, com posterior aromatização do heterociclo, fornecendo a porfirina **16**. Tentativas de desproteção de **16** foram realizadas sem sucesso. Estudos posteriores deverão contemplar esta última parte do trabalho, visando especificamente a obtenção dos compostos **17** e **18**.



ESQUEMA 4. Proposta sintética da monobenzoporfirina.

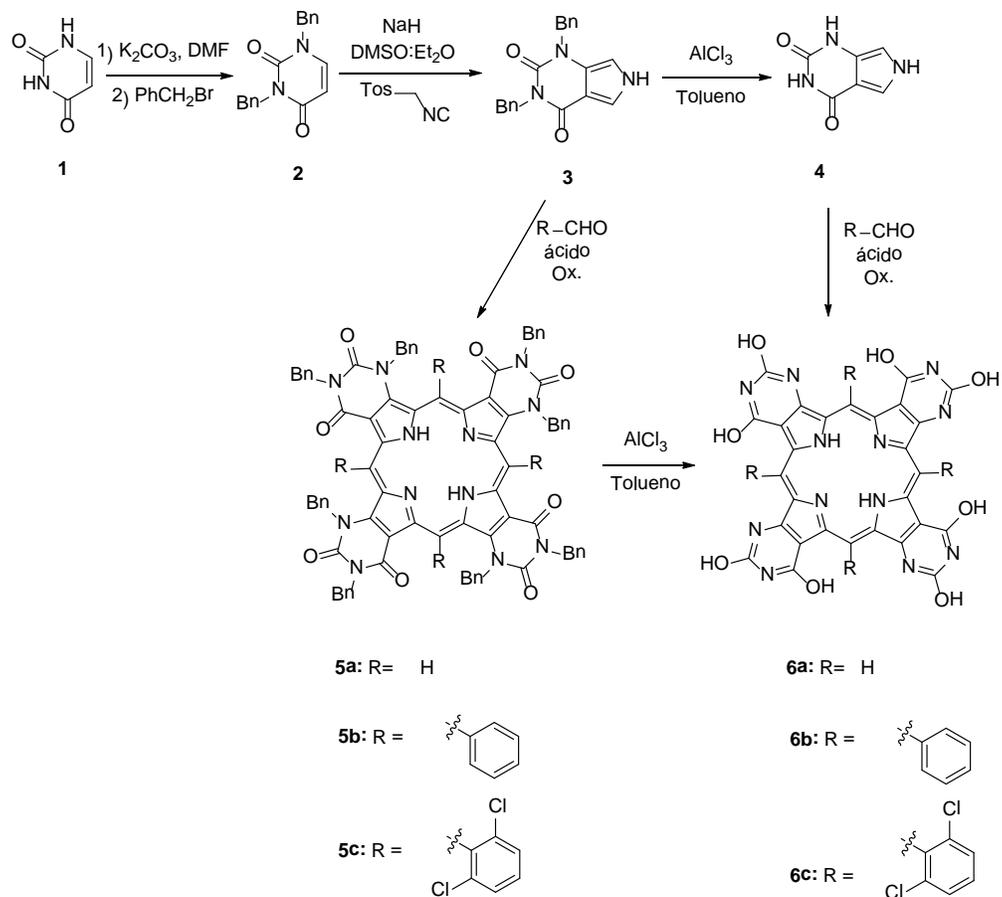
## Abstract

### SYNTHESIS OF PORPHYRIN CONTAINING $\beta$ -FUSED URACIL GROUPS

In this work the synthesis of new porphyrin derivatives were proposed. The preparations of new compounds containing uracil groups at  $\beta$ -pyrrolic position were studied based on their interest in organics synthesis. We also have performed reactions with metals salt in order to evaluate the different photophysical properties of the porphyrin complex.

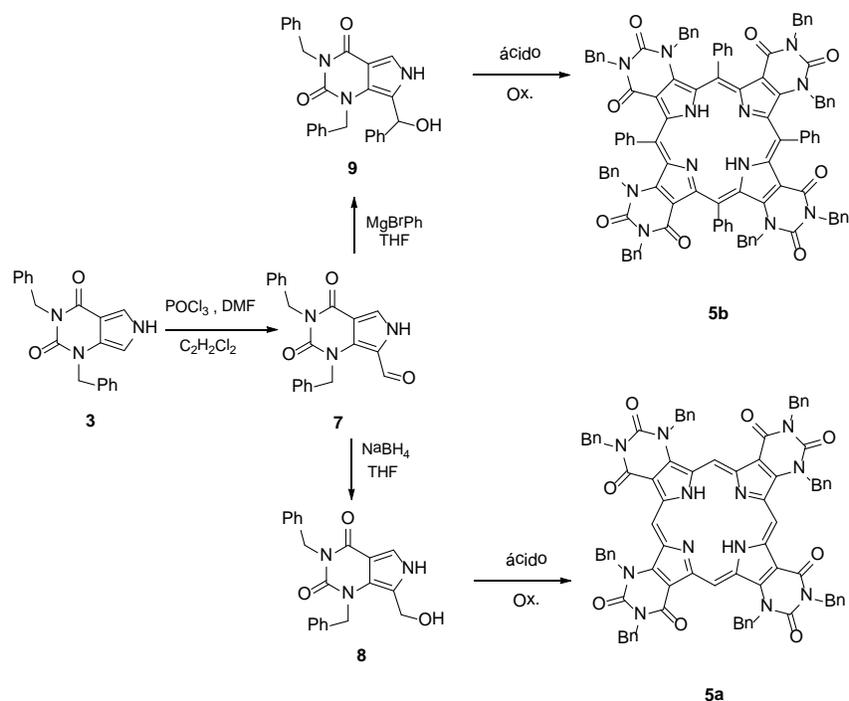
In the first step was performed the synthesis of precursors **2**, **3** and **4** in order to prepare porphyrins **5** and **6** (SCHEME 1). The pyrrole **3** was obtained from the protected uracil **2**. For the synthesis of the pyrrole **4**, a deprotection was performed before, to yield the compound **3**. After the synthesis both **3** and **4**, tetramerization reactions were tested under acid conditions, to yield porphyrins **5** and **6** after aromatization. Classic conditions for the porphyrin synthesis were tested aiming at the obtainment of porphyrinoids in good yields, thus a systematic study was performed.

Until this part, only the porphyrin **5a** was obtained. And the synthesis of the compound **5a**, we have observed a regioisomer mixture through the  $^1\text{H}$  NMR. It was expected since pyrrole **3** was not symmetric.



Scheme 1. Synthesis of the porphyrins **5** and **6**.

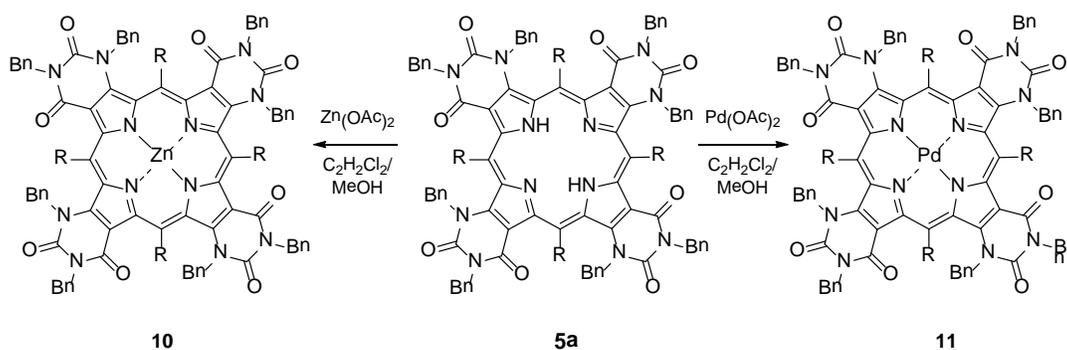
An alternative approach was proposed as described in the Scheme 2 in order to obtain the porphyrin **5a** as a single regioisomer. Following this new approach, compound **7** was synthesized from **3**, using the Vilsmeier-Haack reaction and the next compound **8** was obtained after reduction with  $\text{NaBH}_4$ . Also, the compound **9** was synthesized from pyrrole **7** using the Grignard reagent ( $\text{Ph-MgBr}$ ). Only the porphyrin **5a** was achieved starting pyrrole **8**.



Scheme 2. Alternative pathway for synthesis of the porphyrins **5a** e **5b**.

After that, some attempts for deprotection of **5a** were performed in order to obtain the benzoporphyrin **6a**, but unsuccessfully.

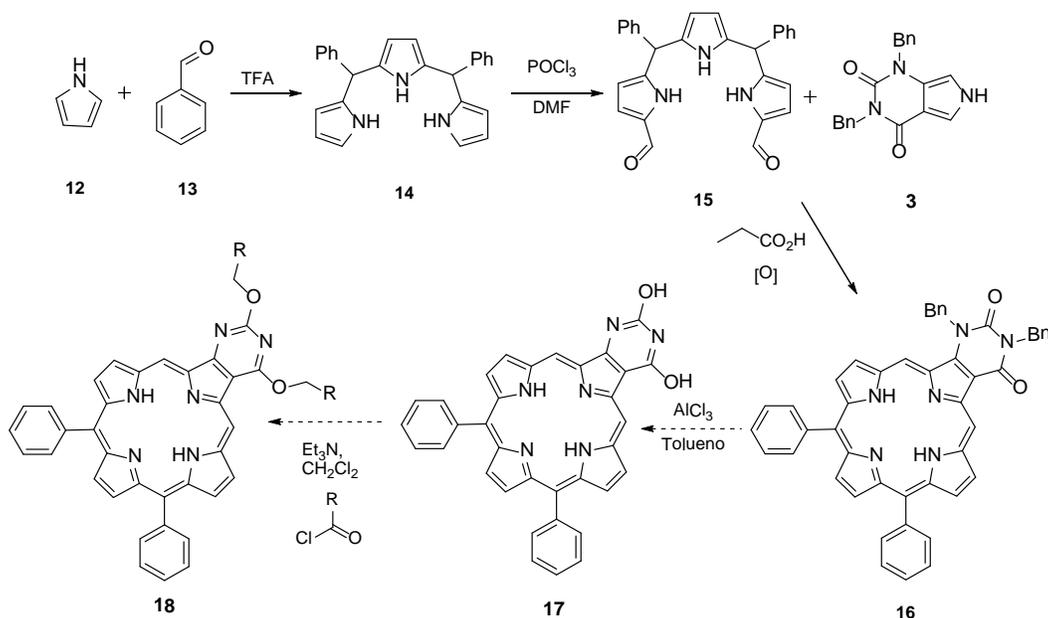
Thus, aiming at to evaluate some photophysical and aggregation properties of **5a** the metals Pd (II) and Zn (II) were complexed **5a** (Scheme 3).



Scheme 3. Incorporation of metal to porphyrin **5a**.

After synthesis of porphyrins **5a**, **10** and **11**, were performed photophysical studies, such as fluorescence quantum yield, photobleaching, singlet oxygen generation and aggregation in solution.

As observed, the previous to obtain the benzoporphyrin derivate (**6**) do not work. Therefore, we have planned a new route to synthesize the benzoporphyrin **6a**. In this case, the new synthetic target was the simple monobenzoporphyrin **18**, as showed in SCHEME 4. First, the tripyrromethane **14** was synthesized by the condensation of **12** and **13**. Therefore, the formylation was performed using the Vilsmeier-Haack conditions yielding **15**. After that, the compound **15** was reacted with **3** in acid conditions to yield and after aromatization the porphyrin **16**. Attempts for deprotections of the compound **16** were performed, but with no success. Future studies are planned to cover the last part of this work and to obtain **17** e **18**.



SCHEME 4. Synthetic propose of the monobenzoporphyrin.

## Sumário

1 - Introdução .....	1
1.1 - Terapia Fotodinâmica .....	1
1.1.1 - Mecanismo de ação da PDT .....	2
1.2 - Fotossensibilizador .....	4
1.3 - Breve introdução de porfirinas e seus derivados .....	7
1.3.1 - Porfirina e seus derivados - Características físicas e químicas .....	8
1.4 - Benzoporfirinas - Características e propriedades físicas e químicas .....	14
1.5 - Uracilporfirinas .....	18
1.6 - Metaloporfirinas .....	20
2 - Objetivos .....	21
3 - Plano de pesquisa .....	23
4 - Resultados e Discussão .....	25
4.1 - Síntese das porfirinas <b>5</b> e <b>6</b> .....	25
4.2 - Inserção de metais na porfirina <b>5a</b> .....	47
4.3 - Caracterizações fotofísicas .....	48
4.3.1 - Estudos de agregação .....	48
4.3.2 - Geração relativa de $^1\text{O}_2$ .....	51
4.3.3 - Estudo de fotodegradação .....	54
4.3.4 - Rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) .....	56
4.4 - Outra abordagem sintética para as benzoporfirinas .....	58
5 - Conclusões .....	64
6 - Parte Experimental .....	64
6.1 - Generalidades .....	65
6.2 - Índice de Reações .....	67
6.3 - Procedimento Experimental .....	69
6.3.1 - Síntese da 1,3-dibenzilpirimidino-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona( <b>2</b> ) .....	69

6.3.2 - Síntese da 1,3-dibenzil-1 <i>H</i> -pirrol[3,4- <i>d</i> ]pirimidino-2,4(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-diona ( <b>3</b> ) .....	71
6.3.3 - Síntese da 1 <i>H</i> -pirrol[3,4- <i>d</i> ]pirimidino-2,4(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-diona( <b>4</b> ) .....	73
6.3.4 - Síntese da 1,3-dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]pirimidina-7-carbaldeído ( <b>7</b> ) .....	74
6.3.5 - Síntese da 1,3-dibenzil-7-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]pirimidina-2,4(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-diona( <b>8</b> ) .....	76
6.3.6 - Síntese da 1,3-dibenzil-7-(hidroxi(fenil)metil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]pirimidino-2,4(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-diona( <b>9</b> ) .....	78
6.3.7 - Síntese da Tetra-β-uracilporfirina ( <b>5a</b> ) .....	80
6.3.8 - Síntese do complexo de Zinco(II) de Tetra-β-uracilporfirina ( <b>10</b> ) .....	82
6.3.9 - Síntese do complexo de paládio(II) de Tetra-β-uracilporfirina( <b>11</b> ) .....	83
6.3.10 - Síntese da 2,5-bis(fenil(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol ( <b>14</b> ) .....	84
6.3.11 - Síntese de 2,5-bis(fenil(1 <i>H</i> -pirrol-2-yl)metil)-1 <i>H</i> -pirrol ( <b>15</b> ) .....	86
6.3.12 - Síntese da mono-uracil porfirina ( <b>16</b> ) .....	87
7 - Seção de Espectros .....	89
8 - Referências Bibliográficas .....	133

## 1 - Introdução

Desde o início do século passado, pesquisadores têm observado que o uso de algumas substâncias orgânicas associadas a exposição à luz induz a morte celular e de microrganismos.<sup>1,2</sup> Em 1900, Oscar Raab,<sup>3</sup> em um dos seus estudos observou a morte de organismos unicelulares na presença de corante e a luz solar.<sup>4</sup> Embora Raab tenha introduzido este novo conceito, conhecido como Terapia Fotodinâmica (PDT), a utilização de luz para tratamentos contra diversos tipos de doenças já era utilizada há mais de 3 mil anos atrás.<sup>1</sup> No antigo Egito, Índia e China há relatos de utilização deste tipo de tratamento em doenças de pele, como psoríase, raquitismo, vitiligo e câncer de pele.<sup>4</sup>

Na atualidade a terapia fotodinâmica é considerada como uma técnica bastante promissora, com potencial enquanto metodologia seletiva de destruição de tumores.<sup>5</sup> Destacam-se ainda aplicações no tratamento de oftalmológico,<sup>6</sup> psoríase, arterioesclerose,<sup>7</sup> doenças virais (herpes), por fungos (micose) e bacterianas (acne),<sup>8</sup> sendo por isso uma técnica altamente versátil.<sup>9,10,11</sup> Além disso, as terapias convencionais (e.g. cirurgia, radioterapia, quimioterapia) têm em comum o fato de estarem associadas a efeitos secundários graves e a PDT é uma modalidade terapêutica de menor impacto e controle localizado do problema.<sup>12</sup>

### 1.1 - Terapia Fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica é essencialmente a combinação de um composto fotossensível (fotossensibilizador - PS), luz e oxigênio molecular. A combinação destes geram espécies reativas que induzem a morte celular.<sup>11</sup> O PS é introduzido no paciente e se acumula preferencialmente em células que se reproduzem rapidamente, ou seja, células anormais, representadas na cor cinza na FIGURA 1. Esse acúmulo seletivo ocorre uma vez que os fotossensibilizadores se ligam às lipoproteínas de baixa densidade da corrente sanguínea e levam estas substâncias para as células doentes, que possuem uma quantidade maior desse tipo de proteína. Também é conhecido que

células tumorais apresentam taxa de efluxo de substâncias menor que as taxas de influxo, possibilitando assim um maior acúmulo do PS nas células doentes.<sup>13,14,11</sup> Depois do acúmulo do PS nas células anormais, ele é ativado por uma radiação de um comprimento de onda ( $\lambda$ ) de baixa energia, na região do visível ou infravermelho próximo. Quando ocorre essa ativação o PS fornece energia para o oxigênio molecular ( $O_2$ ) (representado na cor azul, FIGURA 1), assim gerando uma espécie reativas  $^1O_2$  (representado na cor verde, FIGURA 1) ou demais espécies reativas de oxigênio (EROs) que reagem com diversas moléculas biológicas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, induzindo a necrose/apoptose celular.<sup>15,12</sup>

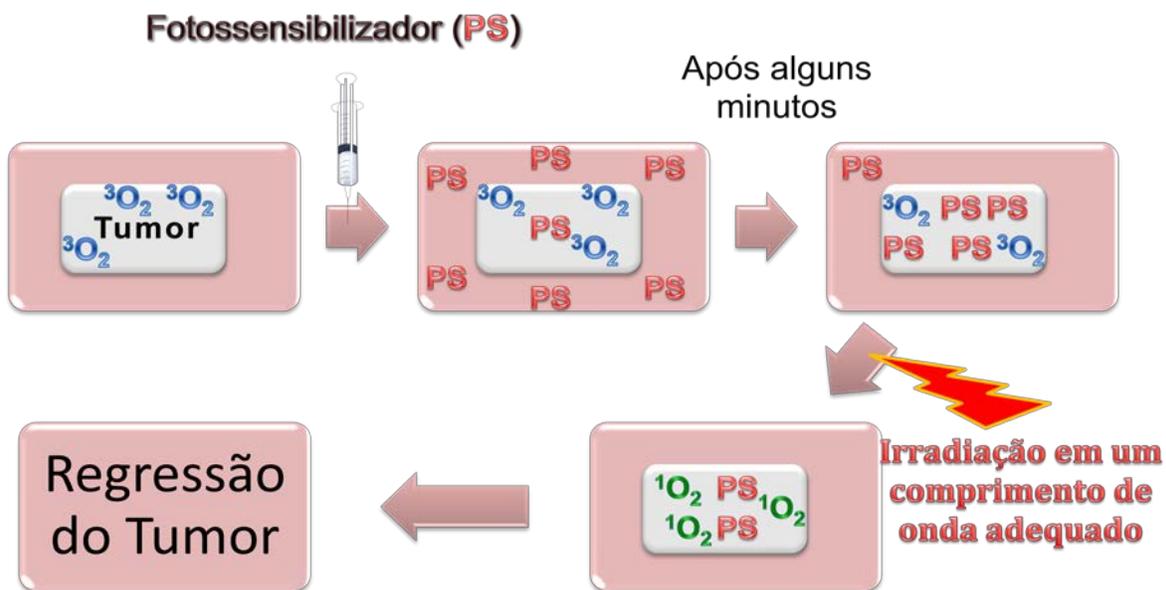


FIGURA 1. Esquema simplificado do processo fotodinâmico na célula.

### 1.1.1 - Mecanismo de ação da PDT

O processo fotodinâmico pode ser explicado pelo diagrama de Jablonski modificado (FIGURA 2). Quando se irradia um fotossensibilizador com luz, há a absorção de fótons, e o PS passa do estado fundamental ( $^1PS$ ) para o estado singlete excitado ( $^1PS^*$ ).<sup>12</sup> O estado  $^1PS^*$  pode ser depopulado por 3 vias de desativação.

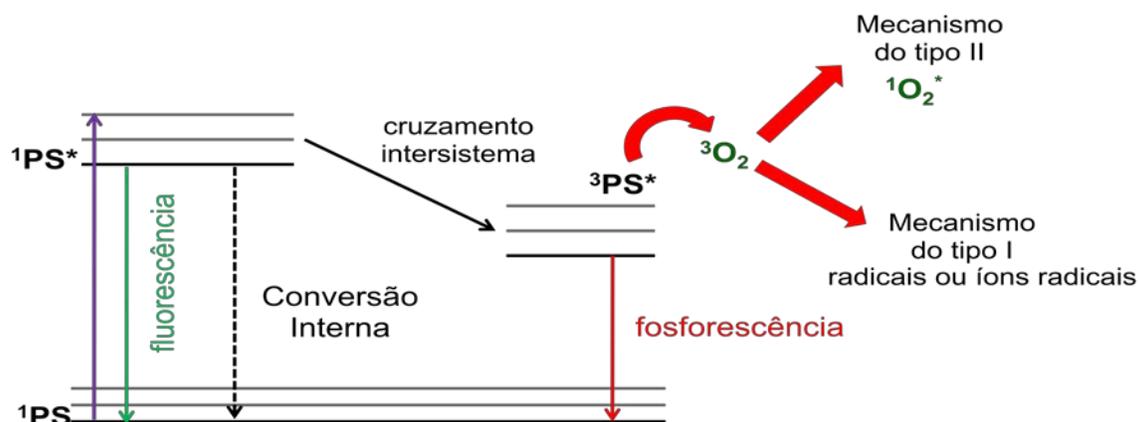


FIGURA 2. Diagrama de Jablonski modificado.

A primeira via ( $^1PS^* \rightarrow ^1PS$ ) é um decaimento não radiativo, onde a energia absorvida é liberada em forma de energia térmica (vibracional, translacional ou rotacional).

A segunda ( $^1PS^* \rightarrow ^1PS$ ) é um decaimento radiativo onde os estados  $^1PS$  e  $^1PS^*$  apresentam a mesma multiplicidade e a perda da energia absorvida ocorre por emissão de luz (fluorescência).<sup>16</sup>

A terceira via, denominada cruzamento intersistemas, é um processo radiativo de conversão do estado  $^1PS^*$  para um estado tripleto excitado ( $^3PS^*$ ) através de inversão de spin. O estado  $^3PS^*$  pode ser depopulado para  $^1PS$  também por decaimento radiativo, com emissão de fótons por um processo de fosforescência e, assim, implicando em uma nova inversão de spin. Também pode ocorrer uma perda energética ( $^3PS^* \rightarrow ^1PS$ ) através da transferência de energia do  $^3PS^*$  para o oxigênio molecular no estado tripleto ( $^3O_2$ ) ou para algumas moléculas biológicas. Estas transferências de energia podem ocorrer através de mecanismos do tipo I e II.<sup>13,11</sup>

No mecanismo do tipo I, o  $^3PS^*$  transfere energia para outras moléculas, formando radicais ou íons radicais. Estas espécies são altamente reativas e podem reagir com outras moléculas biológicas levando à morte celular.<sup>17</sup>

No mecanismo do tipo II, o  $^3\text{PS}^*$  transfere energia para moléculas que se encontrem em estado fundamental tripleto,<sup>11</sup> como é o caso do oxigênio molecular ( $^3\text{O}_2$ ). Ao receber esta energia, o  $\text{O}_2$  passa para um estado de energia excitado singleto ( $^1\text{O}_2$ ). Então, a espécie  $^1\text{O}_2$ , que é extremamente reativa, promove oxidações de biomoléculas como, por exemplo, em lipídeos insaturados, colesterol, aminoácidos, dentre outros (FIGURA 3).<sup>18,11,13</sup>

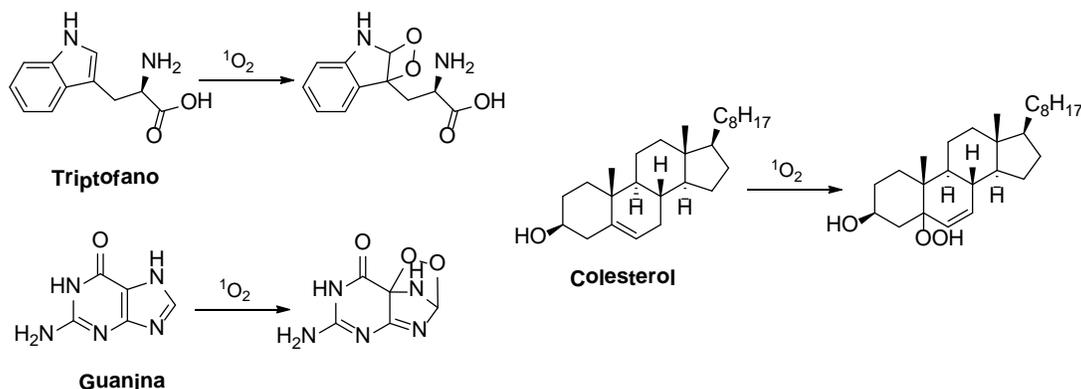


FIGURA 3. Reações de compostos biológicos com o oxigênio no estado singleto.

## 1.2 - Fotossensibilizador

Os fotossensibilizadores são, por vezes, um dos fatores determinantes na eficiência de tratamentos por PDT. Por este motivo, estes compostos vêm sendo extensamente estudados, com a finalidade de se encontrar um PS com as características fotoquímicas, fotofísicas e fotobiológicas ideais, tais como:<sup>5,11,12</sup>

- Ser quimicamente puro, de composição conhecida e possuir uma rota sintética simples, reproduzível e com altos rendimentos, para que seja obtido em escala industrial a baixos custos;
- Deve ter características fotofísicas favoráveis, como alto rendimento na produção de oxigênio singleto, e não sofrer fotodegradação, ou seja, não sofrer degradação pela luz;

- Não deve ser tóxico no escuro, ter uma farmacocinética favorável, ou seja, rápida metabolização do PS pelo organismo, reduzindo ao máximo o período fotossensível do paciente;
- Apresentar seletividade, isto é, ter alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável;
- Baixa agregação e ser solúvel em meios fisiológicos;
- Alta absorção na região do vermelho (650-800 nm), que é chamada de "janela terapêutica", e elevados coeficientes de extinção molar ( $\epsilon_{\text{máx}}$  entre 50000 à 100000 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>). Nesta região há uma maior penetração de luz nos tecidos biológicos (3-8 mm), podendo atingir tumores mais profundos; também nesta faixa de comprimento de onda estas radiações são inofensivas para as células.<sup>19</sup>

Atualmente, alguns dos PS aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) têm em comum o fato pertencerem à família dos derivados tetrapirrólicos, particularmente porfirinas. O primeiro fármaco fotossensível aprovado para o uso em PDT foi o Photofrin<sup>®</sup>, um derivado de hematoporfirina (FIGURA 4). O Photofrin<sup>®</sup> apresenta em seu espectro de absorção uma banda de baixa intensidade na região de 630 nm ( $\epsilon_{\text{máx}}$  3000 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>), o que não é interessante para PDT. Além disso, neste  $\lambda$  a penetração da luz nos tecidos é baixa (2-3 mm), limitando assim o tratamento de tumores mais profundos. As outras limitações deste fármaco são a baixa seletividade pelos tecidos doentes em detrimento dos sadios e a fotossensibilidade cutânea prolongada, sendo que o seu acúmulo no organismo pode durar até 6 semanas. Apesar das limitações do Photofrin<sup>®</sup>, o sucesso deste fármaco pioneiro levou ao desenvolvimento de outros fármacos. Alguns anos depois foram desenvolvidos outros tipos de fármacos derivados de hematoporfirina, sendo deles o Photogem<sup>®</sup>, Photosan-3<sup>®</sup> e Photoheme<sup>®</sup>, formando assim a primeira geração de fotossensibilizadores.<sup>11,20</sup>

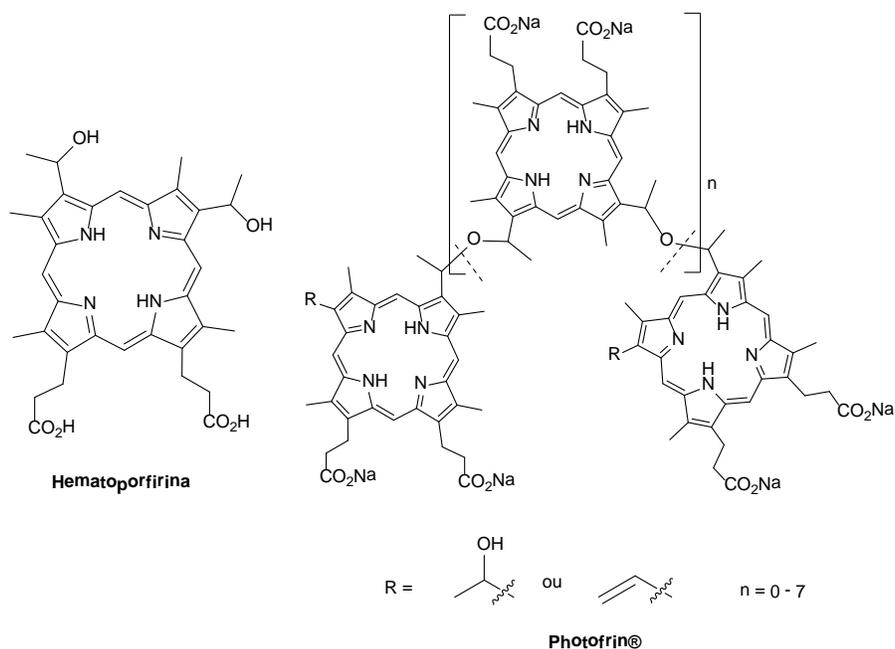


FIGURA 4. Estruturas da Hematoporfirina e do Photofrin®.

Na tentativa de superar as desvantagens dos fotossensibilizadores de primeira geração, novos fotossensibilizadores foram desenvolvidos de forma a buscar melhores atividades fotodinâmicas, maior seletividade por tecidos doentes e melhor farmacocinética. Então, surgiram os PS de segunda e terceira gerações, onde os coeficientes de absorvidade e rendimentos quânticos de oxigênio singlete são maiores quando comparados aos PS de primeira geração. Além disso, estes possuem uma farmacocinética mais favorável, sendo assim de fotossensibilidade não prolongada e de melhor seletividade frente aos tecidos doentes. O Foscan® e a Visudyne® são derivados do tipo clorina considerados de segunda geração, aprovados como fármacos e disponível comercialmente (FIGURA 5).<sup>20,21</sup>

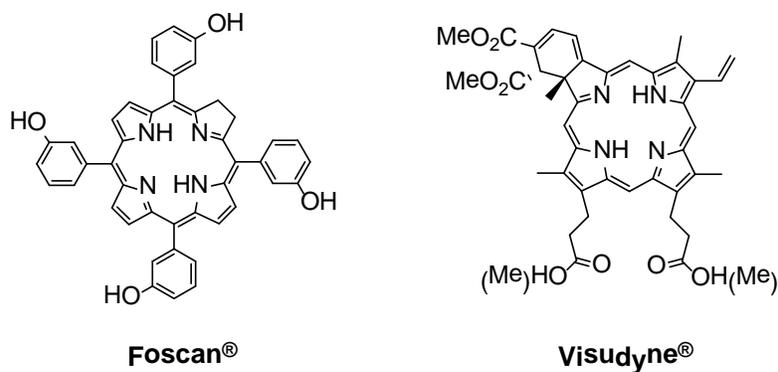


FIGURA 5. Fotossensibilizadores de 2ª geração.

### 1.3 - Breve introdução de porfirinas e seus derivados

As porfirinas e seus derivados são amplamente estudados. Isso se deve ao grande número de aplicações e diferentes propriedades que estes compostos podem apresentar.

Para mostrar um pouco da importância deste composto, pode-se exemplificar com algumas funções vitais que eles apresentam na natureza. Por exemplo, as porfirinas têm um papel importante na respiração. O grupo heme, um complexo de ferro da protoporfirina IX, é responsável pelo transporte de oxigênio por todo o corpo. As clorofilas, que são derivados porfirinóides, são um dos principais mediadores do processo de fotossíntese e estão presentes em plantas, algas e algumas bactérias (FIGURA 6).<sup>22</sup>

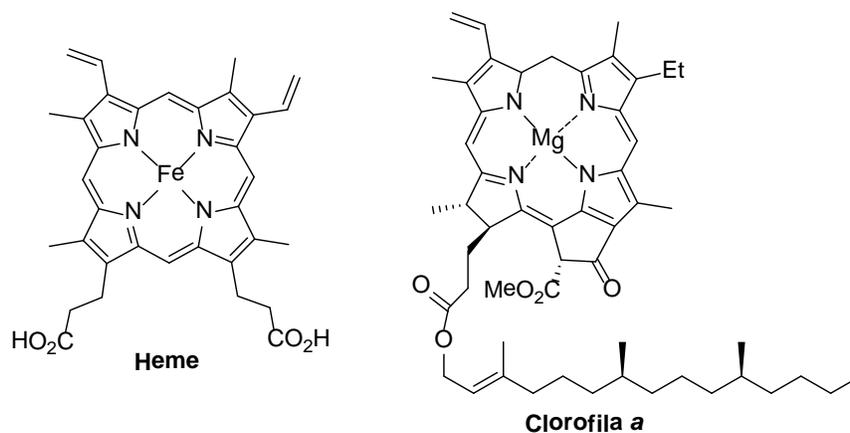


FIGURA 6. Exemplos de porfirina e clorina naturais.

Além disso, pode-se citar algumas outras aplicações de porfirinas e seus derivados em catálise,<sup>22</sup> sistemas optoeletrônicos, ótica não linear,<sup>23</sup> células fotovoltaicas,<sup>24</sup> além de sua utilização como corantes,<sup>25</sup> sensores óticos,<sup>26</sup> semicondutores, supercondutores, marcadores fluorescentes,<sup>27</sup> dentre outras aplicações.<sup>28</sup> Além deste grande número de aplicações, as porfirinas e seus derivados tem sido muito estudados enquanto fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica, uma vez que estes compostos tem alta absorvidade na região da janela terapêutica e alto rendimento quântico de  $^1\text{O}_2$ .<sup>12</sup> Desta maneira, existem muitos estudos sobre a síntese de novas porfirinas visando aplicações como fotossensibilizadores.

### 1.3.1 - Porphirina e seus derivados - Características físicas e químicas

As porfirinas são derivados tetrapirrólicos ligados por pontes metínicas. Apresentam geralmente geometria planar, uma vez que possuem um sistema aromático altamente conjugado (FIGURA 7).<sup>29</sup> As porfirinas podem ser diferenciadas pelas diferentes substituições nas posições *meso* e  $\beta$ -pirrólicas, podendo também formar complexos com metais.

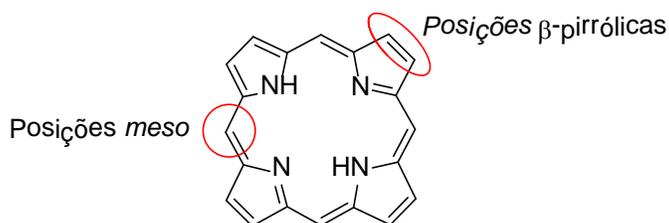


FIGURA 7. Núcleo básico da porfirina.

As porfirinas são compostos que apresentam em sua estrutura 22 elétrons  $\pi$ , porém, somente 18 contribuem para o seu caráter aromático. Assim, duas das ligações  $\pi$  das porfirinas têm reatividade similar à alcenos, podendo sofrer algumas reações típicas e fornecer os derivados de porfirina. Os derivados mais comuns são: as

clorinas, que possuem um anel pirrólico reduzido, as bacterioclorinas, com dois anéis pirrólicos reduzidos opostos, e as isobacterioclorinas, cujos anéis reduzidos estão em posições adjacentes (FIGURA 8).<sup>30</sup>

Além destes derivados, são encontrados alguns outros compostos com aumento da conjugação nas posições  $\beta$ -pirrólicas denominados de benzoporfirinas as quais apresentam grupos do tipo benzo fundidos (FIGURA 8).<sup>31</sup>

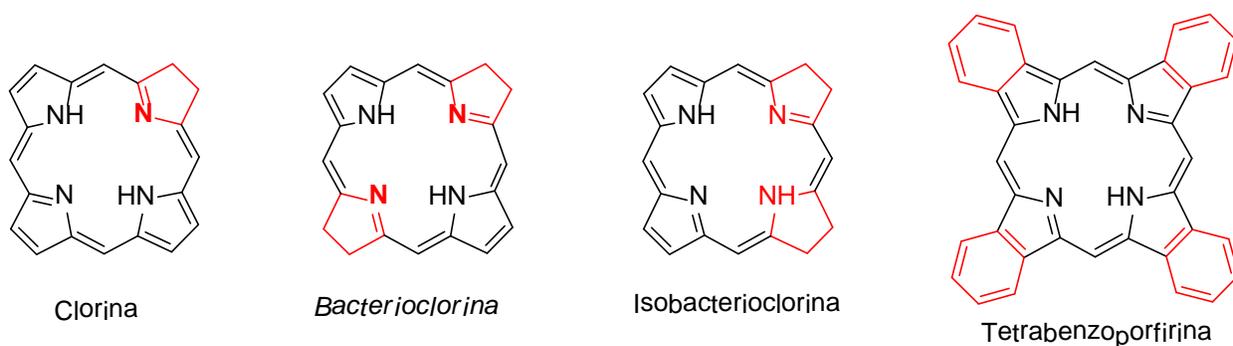


FIGURA 8. Estrutura de derivados de porfirina.

Uma propriedade importante para a utilização em terapia fotodinâmica é a absorção no espectro eletromagnético na região do visível (UV-vis). O espectro de UV-vis de porfirinas na forma de base livre, ou seja, sem metal complexado pelos nitrogênios internos, normalmente apresenta cinco bandas características, originadas das transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Em geral, as porfirinas não complexadas apresentam uma banda mais intensa na região de 400 nm denominada banda Soret, e quatro bandas de menor intensidade na região de 500-700 nm, denominadas por bandas Q. Dependendo das substituições na periferia do anel, as bandas Q exibem diferentes intensidades, que são numeradas de I a IV, iniciando-se pela banda de menor energia. Existem quatro tipos básicos do espectro das bandas Q: *ethio*, *rhodo*, *phylloeo* e *oxorhodo* (FIGURA 9).

As porfirinas com grupos alquil substituídos na posições  $\beta$ -pirrólicas apresentam um espectro do tipo *ethio*, onde a ordem de intensidade das suas bandas é  $IV > III > II > I$ . Esse tipo de espectro de UV-vis também é encontrado na maioria dos compostos naturais. O espectro do tipo *rhodo* ( $III > IV > II > I$ ) é característico de porfirinas

substituídas com grupos retiradores de elétrons nas posições  $\beta$ -pirrólicas. Porém se estes grupos estiverem em posições  $\beta$ -pirrólicas opostas apresentam o espectro do tipo de *oxorhodo* (III>II>IV>I). Por fim, espectros do tipo *phyllo* (IV>II>III>I) são característicos de substituição nas posições *meso*.<sup>32</sup>

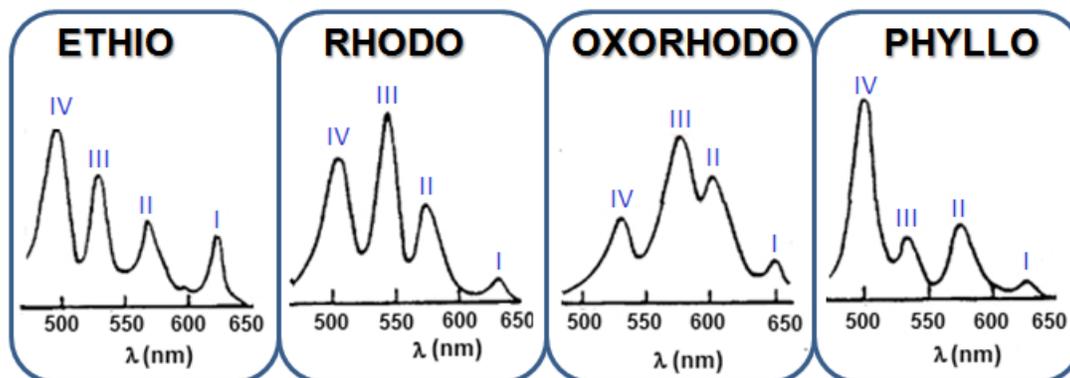


FIGURA 9. Tipos de espectro das bandas Q.

Por outro lado, se os nitrogênios internos da porfirina estiverem protonados ou complexando metais, eles apresentam um espectro com somente duas bandas Q, denominadas de  $\beta$  e  $\alpha$ . Além disso, dependendo da estabilidade do complexo formado, o padrão das suas intensidades variam (FIGURA 10). Quando se tem metais que formam um complexo quadrado planar ou octaédrico, como  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{4+}$  o espectro apresenta um intensidade relativa  $\alpha > \beta$ . Porém quando se tem metais que são facilmente trocados por próton, como  $\text{Cd}^{2+}$ , a intensidade relativa das bandas é  $\beta > \alpha$ .<sup>33,34</sup>

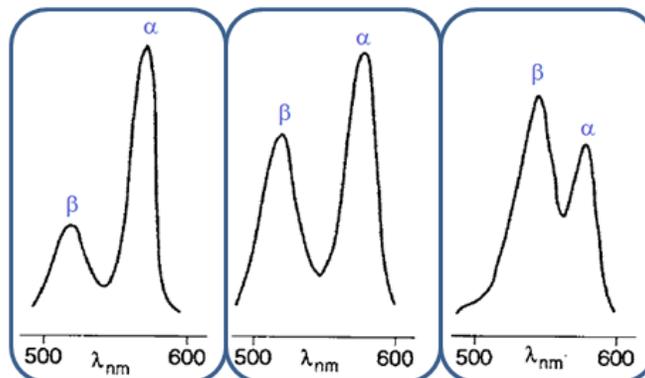


FIGURA 10. Tipos de espectro das bandas Q em porfirinas complexada com metal ou protonadas.

### 1.3.2 - Metodologias de síntese da tetrafenilporfirina (TPP)

Durante o século XX, foram investidos esforços na síntese das porfirinas. Uma porfirina que foi amplamente estudada, com uma vasta literatura de metodologias para a sua síntese, foi a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) (FIGURA 11). Em 1941, Rothmund fez a primeira síntese da TPP (**19**) em um tubo selado, sob atmosfera de nitrogênio fazendo reagir o pirrol (**12**) com o benzaldeído (**13**) em piridina à 220°C por 48h.<sup>35</sup> Porém, os rendimentos desta reação foram muito baixos (10% de rendimento) e o produto obtido estava contaminado pelo precursor não totalmente oxidado, a respectiva clorina. Também o fato desta metodologia utilizar altas temperaturas era uma limitação para o uso mais corrente em síntese.

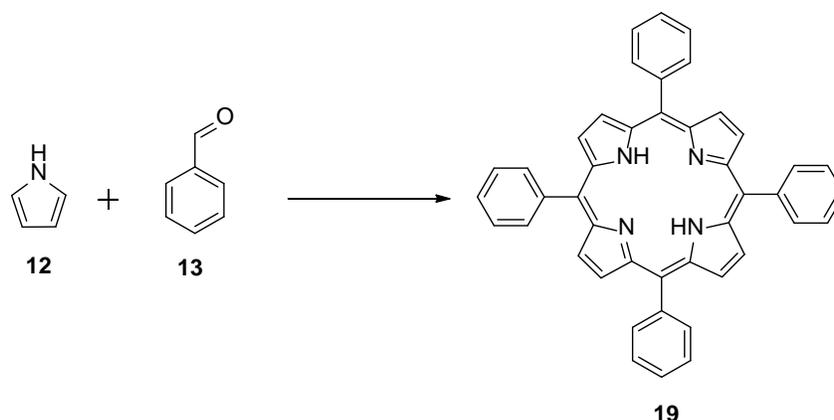


FIGURA 11. Metodologias utilizadas na síntese de TPP.

Depois da primeira metodologia descrita por Rothmund, outros cientistas começaram a desenvolver novas metodologias. Adler e Longo, no final da década de 60, descreveram a reação entre o pirrol (**12**) e o benzaldeído (**13**), utilizando proporção equimolar dos reagentes de partida, em refluxo de ácido propiônico ou ácido acético e sob atmosfera de oxigênio, obtendo-se um rendimento de aproximadamente 20%. Entretanto, apesar de obterem um melhor rendimento, ainda havia a contaminação com o correspondente precursor não oxidado (clorina).<sup>36</sup>

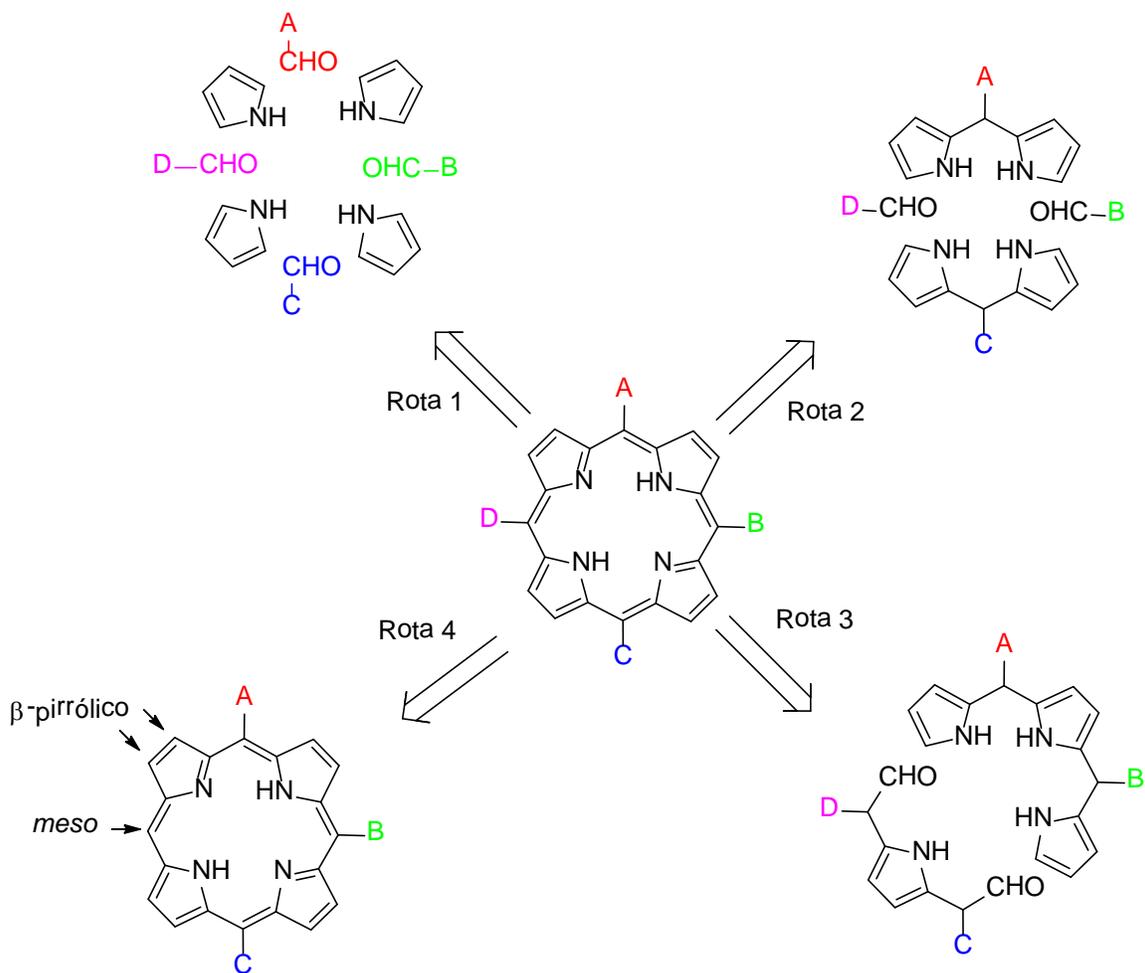
No começo da década de 80 foi desenvolvida por Lindsey *et. al.* uma estratégia a fim de superar as limitações das metodologias anteriores. A proposta envolveu duas etapas de reação, primeiro a condensação do pirrol **12** e o benzaldeído **13** em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  utilizando catálise de ácido de Lewis à temperatura ambiente por 1 h, seguido da etapa de oxidação com tetracloro-*p*-benzoquinina (*p*-cloranil) ou 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Por esta metodologia a TPP foi obtida com um rendimento de 40%.<sup>37</sup> Na primeira etapa foram utilizadas soluções diluídas de pirrol e aldeído observando-se que as concentrações dos reagentes eram importantes, pois elas determinavam o equilíbrio existente entre a formação dos intermediários di, tri e tetrapirrólicos. Uma vez que as condições utilizadas são mais brandas que as anteriores, nesta metodologia é possível utilizar diferentes precursores pirrólicos e aldeídos, com diferentes substituições. Entretanto, esta metodologia apresenta como desvantagem o uso de quantidades excessivas de oxidante, dificultando as

purificações. Com isso, na década de 90, Gonsalves *et.al.*, desenvolveram uma metodologia que utiliza pirrol **12**, benzaldeído **13**, ácido propiônico ou ácido acético e 30% de nitrobenzeno sob refluxo à 120°C durante 1 h, obtendo um rendimento de 30% de TPP.<sup>38</sup> Mesmo sendo um rendimento menor que a metodologia de Lindsey, a etapa de purificação é mais fácil, sendo somente uma cristalização em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Nos métodos citados anteriormente somente era obtida uma porfirina simétrica, devido ao uso de um único tipo de pirrol e aldeído. Para a síntese de porfirinas não simétricas é necessário utilizar outras metodologias.

Para a preparação de porfirinas *meso*-substituídas não simétricas (ABCD-porfirina) existem algumas abordagens (ESQUEMA 5). Na abordagem mostrada na Rota 1 é possível fazer uma mistura de pirrol e diferentes aldeídos, porém esta metodologia gera grande quantidade de produtos e a etapa de purificação se torna difícil e muito trabalhosa. Além disso os rendimentos são baixos devido ao grande número de subprodutos. As abordagens apresentadas nas Rotas 2 e 3, mostram respectivamente, a possibilidade de combinação de dois dipirrolmetano com um aldeído diferente ou um tripirrolmetano mais um pirrol devidamente funcionalizado. Essas metodologias também podem ser estendidas para a utilização de diferentes pirróis, podendo-se assim sintetizar porfirinas não simétricas tanto na posição *meso* quanto na posição  $\beta$ -pirrólica.<sup>39,40,41</sup>

Na última abordagem, apresentada na Rota 4, há a possibilidade de serem realizadas modificações nas posições *meso* e  $\beta$ -pirrólicas da própria porfirina. Porém neste caso, deve se levar em consideração a reatividade das periferias da molécula, e a sua seletividade, para que seja formado somente um produto.<sup>42</sup>



ESQUEMA 5. Análise retróssintética da ABCD-porfirina.

## 1.4 - Benzoporfirinas - Características e propriedades físicas e químicas

As benzoporfirinas são compostos estruturalmente relacionados com as porfirinas e possuem anéis do tipo benzo fundidos às posições  $\beta$ -pirrólícas (FIGURA 12).

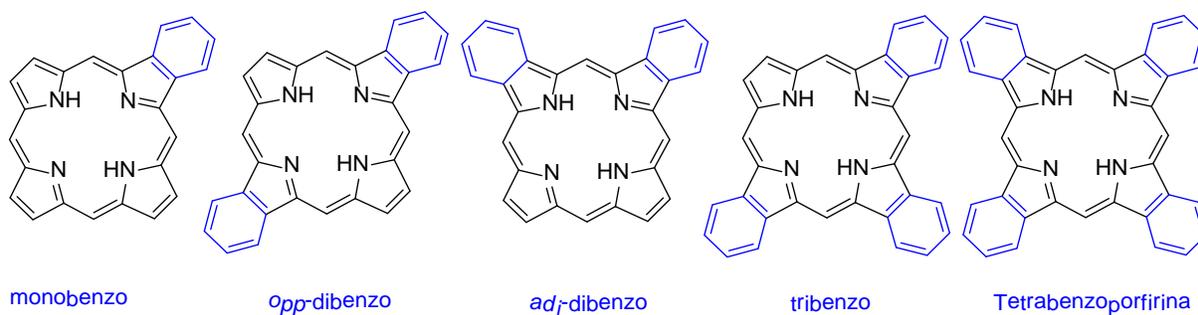
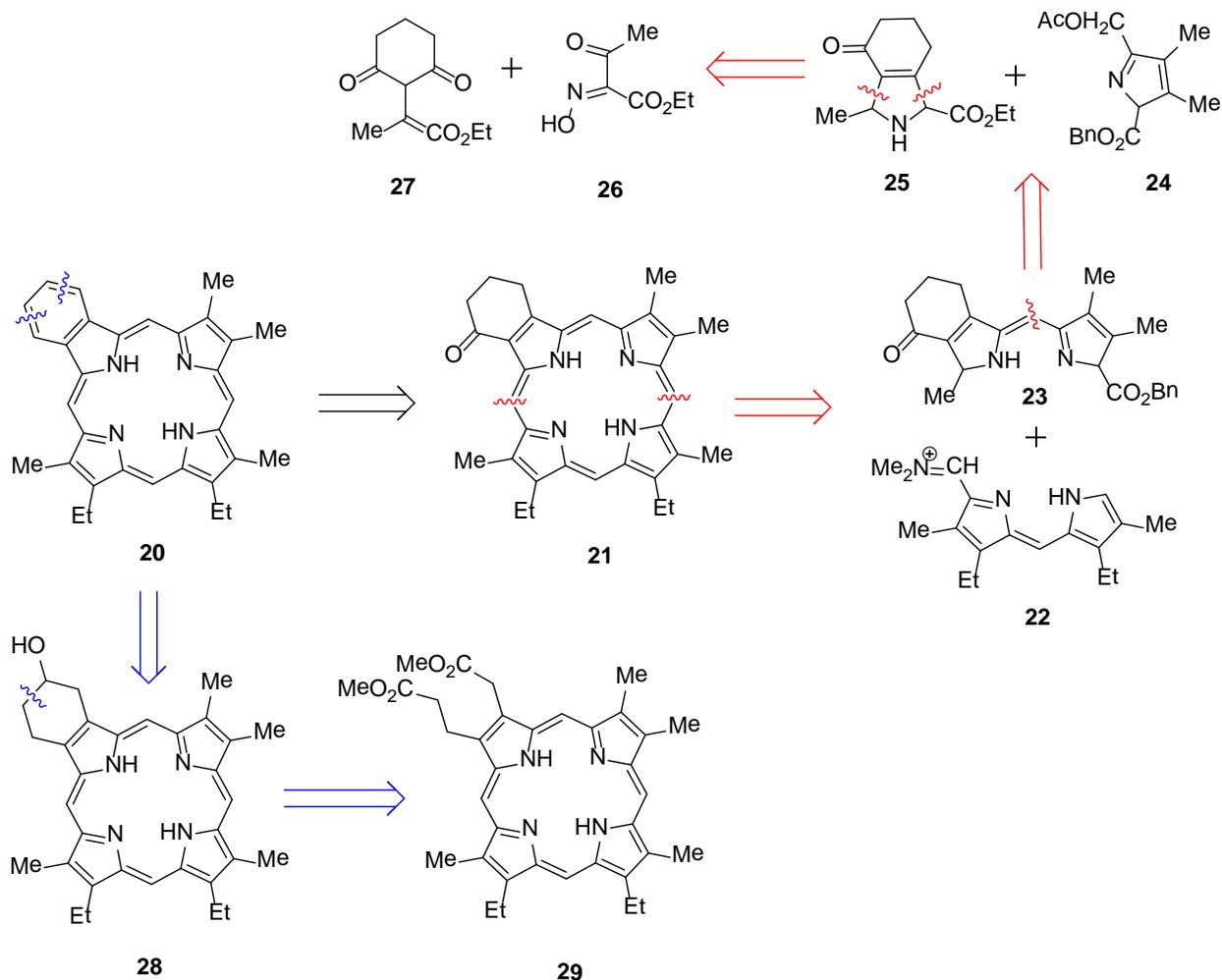


FIGURA 12. Unidades básicas da benzoporfirinas.

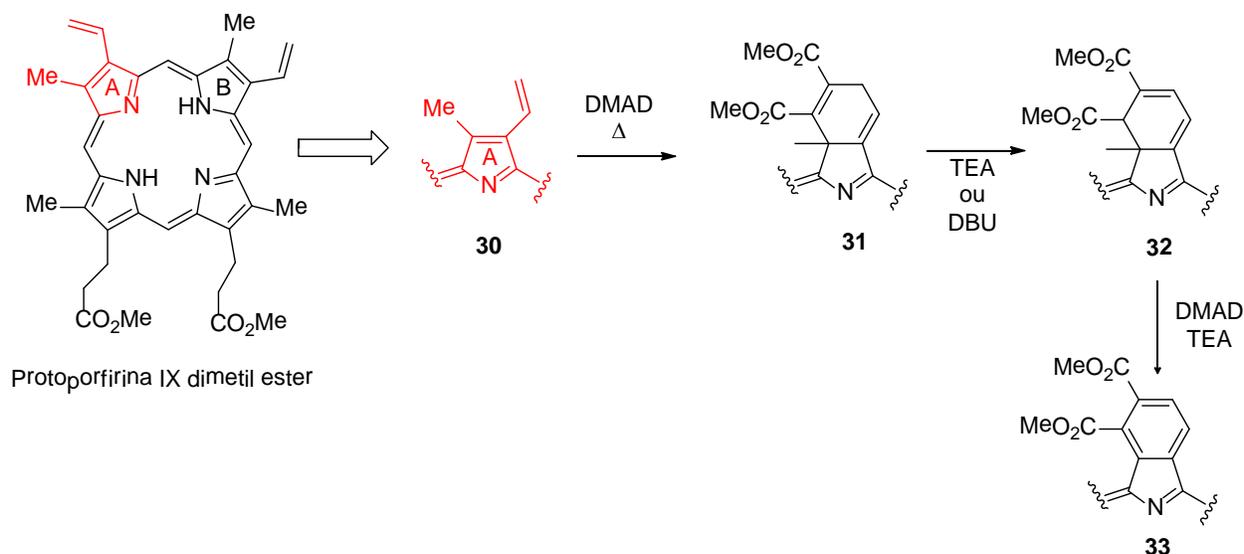
As benzoporfirinas possuem um espectro de absorção análogo ao das porfirinas. Estes compostos mostram um grande potencial na PDT, pois apresentam um intervalo da absorção das bandas Q deslocado para a região do vermelho e se mostram bons geradores de oxigênio singlete.<sup>43</sup>

A origem das benzoporfirinas ainda não está bem compreendida, contudo, sabe-se que esta estrutura provem de derivados do petróleo. Backer, *et.al.*<sup>44,45</sup> foram os primeiros a relatarem uma proposta de uma estrutura de benzoporfirina. Para isso, eles caracterizaram um conjunto de porfirinas provenientes do petróleo, utilizando espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e espectroscopia na região do UV-vis.<sup>46</sup> Depois, Clezy *et.al.*,<sup>47</sup> sintetizaram a monobenzoporfirina **20** (ESQUEMA 6), e mostraram que o espectro de UV-vis do composto isolado pelo grupo de Backer era do tipo *rhodo*, similar ao que eles haviam sintetizado. Esta síntese da monobenzoporfirina foi feita a partir da porfirina ligada a ciclo-hexanona na posição  $\beta$ -pirrólica (**21**). A síntese da ciclo-hexanona pode ser feita a partir de uma porfirina previamente sintetizada, ou a partir do pirrol com uma ciclo-hexanona fundida (**25**).



ESQUEMA 6. Análise retróssintética da monobenzoporfirina **21**.

Outras metodologias de síntese de mono e di-benzoporfirinas foram desenvolvidas ao longo dos anos, tendo destaque para a síntese de uma monobenzoporfirina a partir da reação de Diels-Alder, utilizando o acetileno dicarboxilato de dimetila (DMAD) como dienófilo e o éster dimetílico da protoporfirina IX como dieno, seguido de aromatização do composto feita pelo grupo de Dolphin (ESQUEMA 7).<sup>48</sup> Nesta síntese foi relatado a formação do produto monobenzoporfirina, porém misturado com o produto di-benzoporfirina.



ESQUEMA 7. Síntese da monobenzoporfirina através da reação de Diels-Alder.

Para as tetrabenzoporfirinas, a primeira metodologia de síntese foi a condensação de precursores isoindólicos (FIGURA 13, método a). Porém, esta abordagem possui baixa utilidade por conta das condições de síntese extremas, levando assim a baixos rendimentos, e alta formação de sub-produtos indesejáveis. Essas limitações foram superadas pelo método de retro-Diels-Alder, que possibilitou a obtenção de derivados com elevados graus de substituição, tanto nos anéis benzênicos fundidos quanto nas posições *meso* das TBP (FIGURA 13, método b). Outro método, a aromatização oxidativa (FIGURA 13, método c), se mostrou mais vantajoso com relação aos anteriores por conta de seu baixo custo e de sua maior versatilidade, permitindo a síntese de TBP com maiores graus de substituição. Mais recentemente foram desenvolvidas metodologias alternativas envolvendo derivados porfirínicos funcionalizados, que estão descritas na referência.<sup>31</sup>

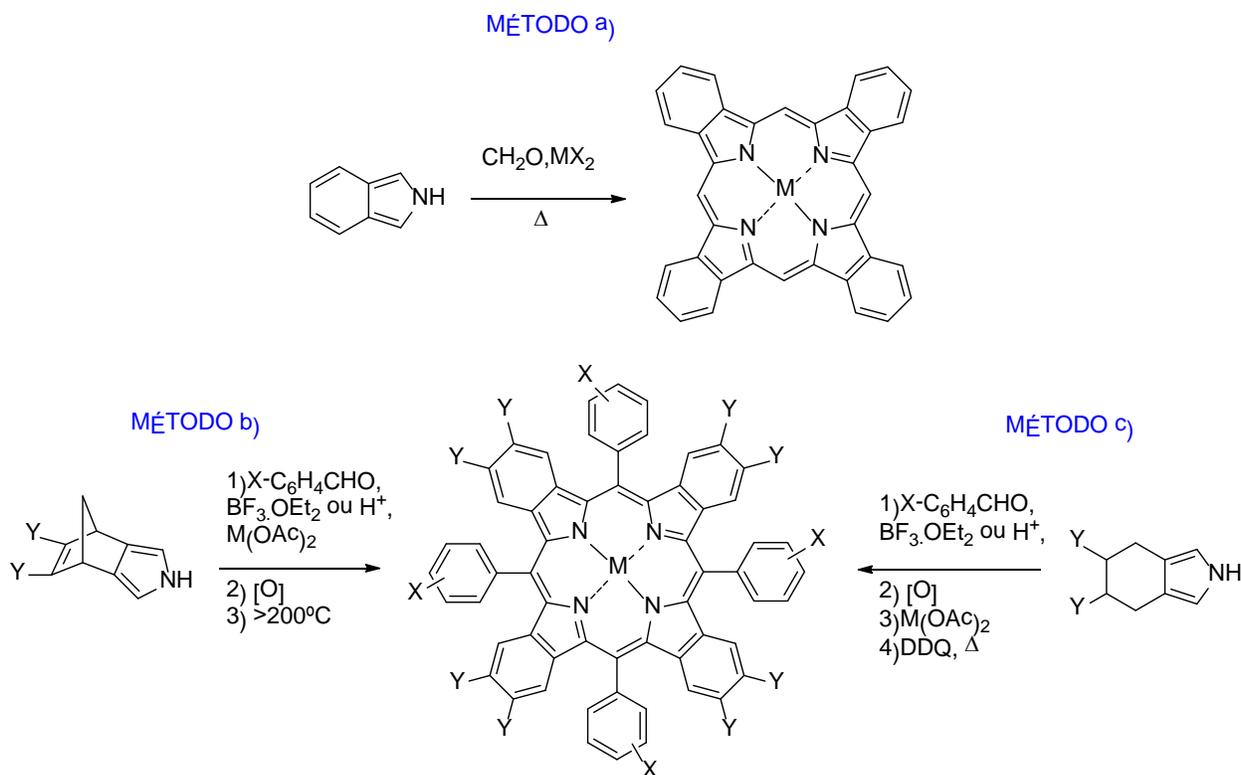


FIGURA 13. Metodologias para a síntese de TBP.

## 1.5 - Uracilporfirinas

A uracila é uma base nitrogenada presente no ácido ribonucléico (RNA), onde se liga a outra base, chamada de adenina, por ligações de hidrogênio.<sup>49</sup> Este composto é um derivado de pirimidina. Esta estrutura pode apresentar diferentes formas tautoméricas, como mostrado na figura FIGURA 14.<sup>50,51</sup>

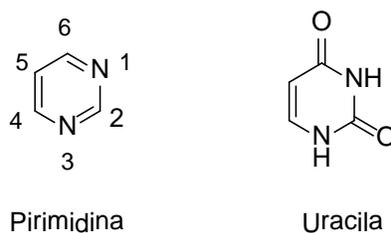


FIGURA 14. Estruturas da pirimidina e uracila.

Uma classe de porfirinas que está sendo estudada recentemente são as porfirinas com grupos uracila ligados. O interesse por esse tipo de molécula é devido a grande diversidade de aplicações que estas estruturas promovem. O grupo do Draine *et.al.* foi o primeiro a sintetizar porfirinas com grupos uracil nas posições *meso*.<sup>52</sup> Neste estudo, a síntese desses compostos foi desenhada para promover a auto-montagem de supramoléculas, através das interações não covalentes entre os grupos uracila nas posições *meso*, como mostrado na FIGURA 15. Em 2010, o mesmo grupo mostrou a utilização de uracilporfirinas em sistemas supramoleculares, onde as ligações de hidrogênio e interações  $\pi$ -stacking resultaram em nanofibras, nanobastonetes e filmes finos, dependendo do substrato e condições utilizadas.<sup>53</sup> No trabalho de Takeoka *et.al.* foi estudada a auto-montagem de porfirinas contendo dois grupos uracila com a melanina. Estas estruturas podem ser aplicadas como catalisadores, membranas de enriquecimento de oxigênio e sensores ópticos.<sup>54,55</sup> Tao *et.al.*, fizeram o estudo de micelas de *meso*-uracilporfirinas sobre os diferentes aspectos da sua arquitetura envolvendo efeitos eletrônicos, espaciais e termodinâmicos, para a exploração de um novo PS.<sup>56,57</sup>

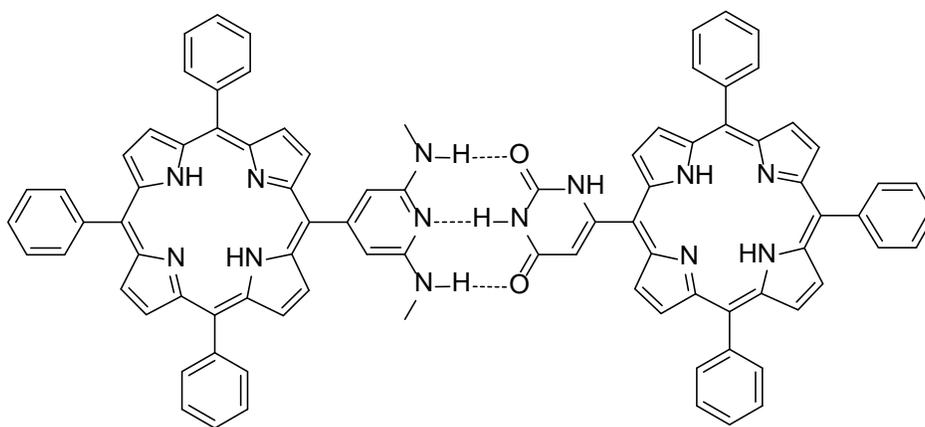
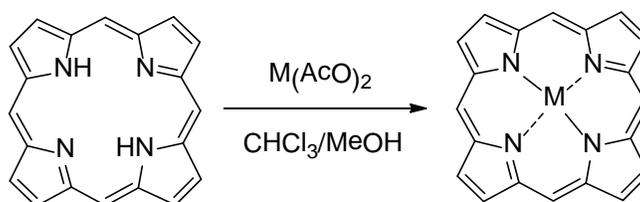


FIGURA 15. Interações não covalentes entre *meso*-uracilporfirinas.

Alguns poucos grupos tem investido na química de porfirinóides ligados a fragmentos de uracila,<sup>58</sup> o que torna a investigação sobre este assunto um campo bastante aberto.

## 1.6 - Metaloporfirinas

As metaloporfirinas são compostos onde os nitrogênios internos da porfirina estão complexando algum metal. Este processo é feito através da reação de uma porfirina de base livre com o sal do metal de interesse. Geralmente, para os metais bivalentes ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Pd}^{2+}$ ), a complexação é feita a partir de uma solução de porfirina base livre em clorofórmio e solução saturada de  $\text{M}(\text{AcO})_2$  em clorofórmio/metanol sobre fluxo, como mostrado no ESQUEMA 8.<sup>32,33</sup>



ESQUEMA 8. Inserção de metal (M) na porfirina.

A presença de metais pode conferir propriedades fotofísicas e fotoquímicas bastante distintas a estes compostos, assim estimulando o estudo sobre o efeito destes metais. Como por exemplo, o ferro, cobalto, rutênio, zinco e dentre outros, podem ter uma coordenação axial com o solvente ou diferentes ligantes, assim evitando as interações  $\pi$ -stacking e podem formar supramoléculas, aumentando o seu campo de aplicações. Também as metaloporfirinas atuam como catalisadores na ocorrência de um sítio de coordenação livre.<sup>59,60,61</sup>

Além disso, existem muitos estudos destes complexos na síntese de novos fármacos. No campo da PDT, a utilização de alguns metais como o paládio e a platina, são interessantes por aumentar a produção de oxigênio singlete.<sup>62,63</sup>

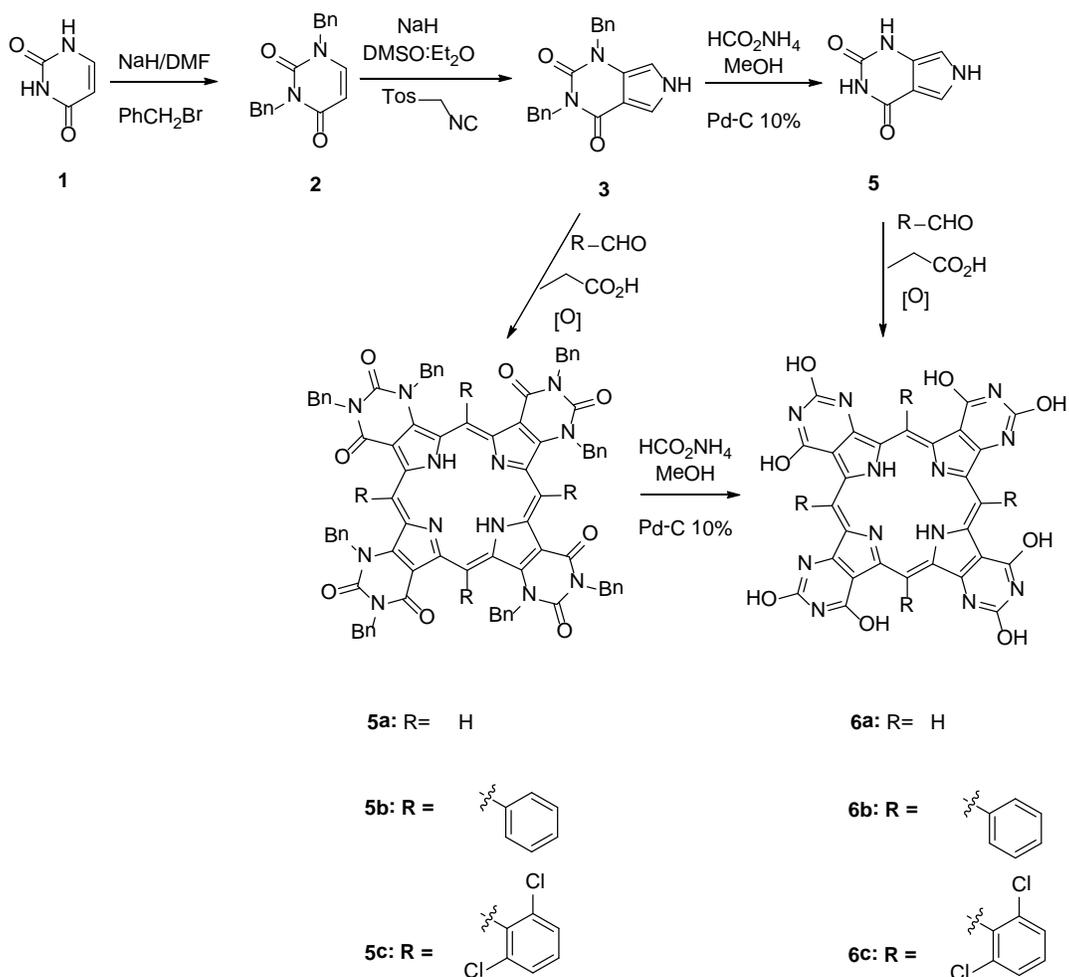
## **2 - Objetivos**

O objetivo central deste trabalho foi a síntese de derivados de porfirina com grupos uracil nas posições  $\beta$ -pirrólicas, como bases livres ou formando complexos com metais de transição. Ademais buscou-se estudar as propriedades fotofísicas destes materiais afim de selecioná-los como candidatos para serem aplicados em PDT.



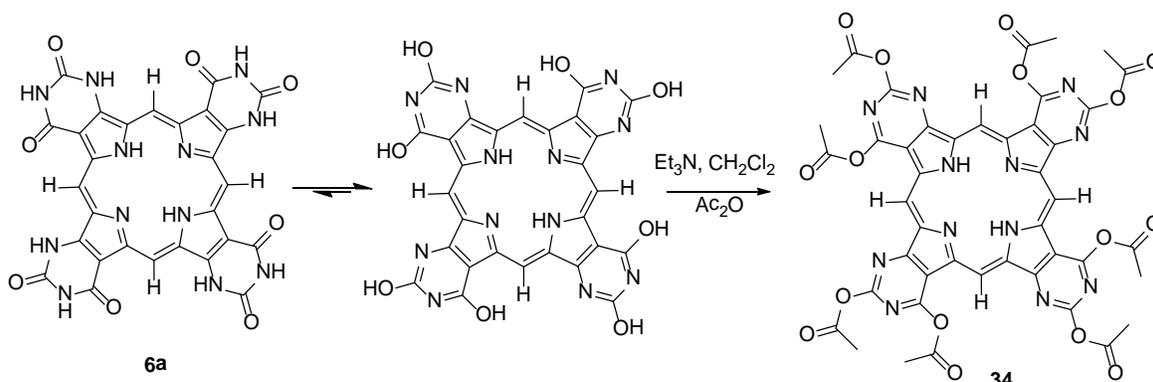
### 3 - Plano de pesquisa

Neste trabalho, foi proposta a síntese de novos derivados do tipo benzoporfirinas, especificamente uma nova classe de compostos nomeados de pirimidinoporfirinas. Para se efetuar a síntese destes compostos, primeiramente, foi proposta a síntese dos pirróis **3** e **4** que servirão como blocos de construção para a síntese das porfirinas **5** e **6** (ESQUEMA 9).



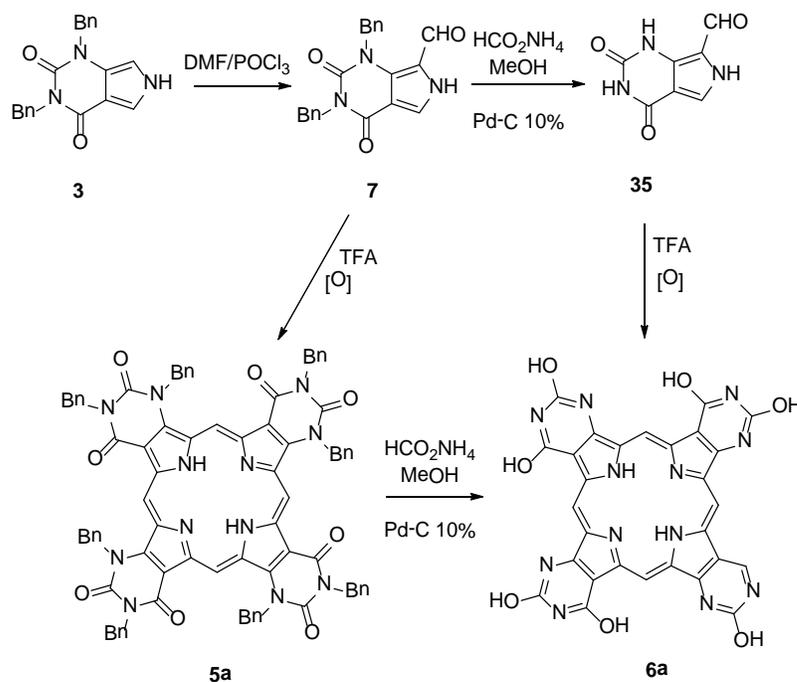
ESQUEMA 9. Síntese proposta para **5** e **6**.

Posteriormente, foram propostas reações de funcionalização da porfirina **6**, como, por exemplo, reações de esterificação nos anéis pirimidina que deverão favorecer a forma completamente aromatizada, como representado no ESQUEMA 10.



ESQUEMA 10. Funcionalização da tetrapirimidinoporfirinas **6**.

Por fim, como uma abordagem alternativa (ESQUEMA 11), foi proposta a formilação do composto **3**, formando-se assim o composto **7**. Em seguida, poderá ser realizada a desproteção de **7**, gerando o composto **34** e posterior ciclização e oxidação gerando o composto **5a** e **6a**.

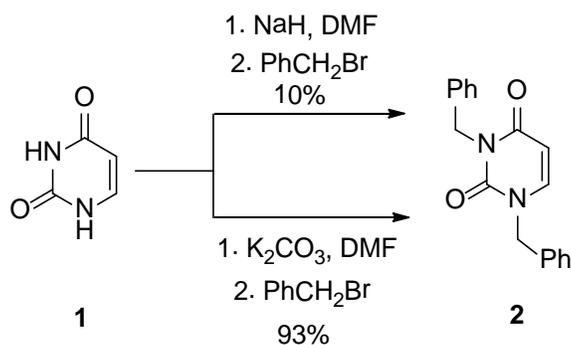


ESQUEMA 11. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas **5** e **6**.

## 4 - Resultados e Discussão

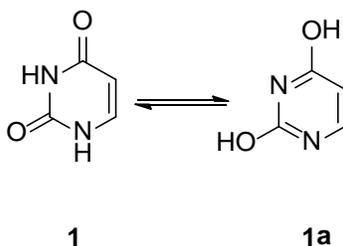
### 4.1 - Síntese das porfirinas 5 e 6.

Inicialmente foram investidos esforços na síntese da uracila protegida **2** como mostrado no ESQUEMA 12.



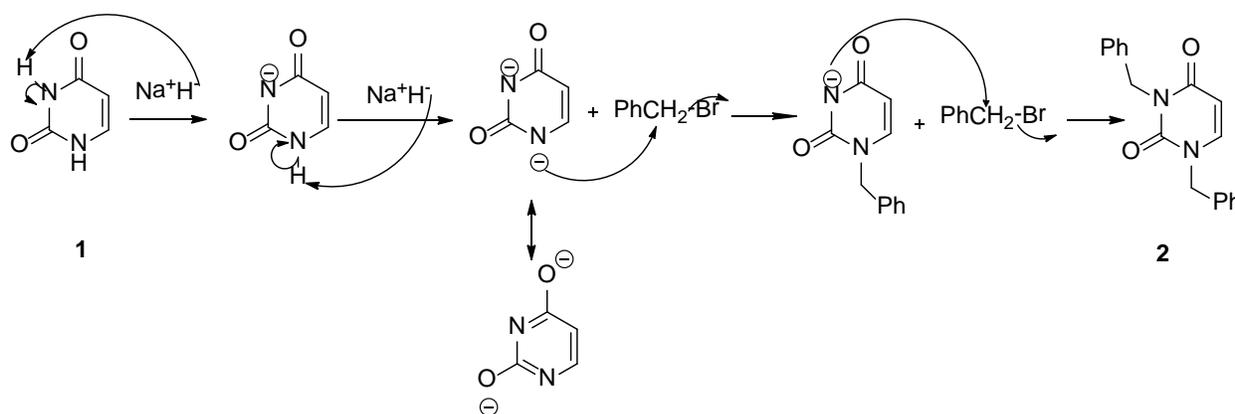
ESQUEMA 12. Proteção da uracila **1**.

A etapa de proteção dos nitrogênios da uracila é necessária para impedir a predominância da forma aromatizada **1a**, como apresentado no ESQUEMA 13, devido ao prototropismo na molécula de uracila que, dependendo do meio, pode ficar totalmente na forma **1a**. Desta forma, são evitadas reações paralelas, além disso é favorecida a formação do pirrol **3**.



ESQUEMA 13. Equilíbrio entre duas formas da uracila.

Primeiramente, optou-se por seguir um procedimento já descrito na literatura, que envolvia a utilização de hidreto de sódio (NaH) como base em dimetilformamida (DMF) anidro.<sup>64</sup> Foi feita a adição do NaH (60%) a uma solução de uracila **1** em DMF anidro. A reação foi aquecida à 100°C para formação do di-ânion derivado da uracila. Em seguida, após resfriamento até temperatura ambiente, foi adicionado lentamente o brometo de benzila, e a mistura reacional foi deixada sob agitação por 2 h. Após este período, elevou-se a temperatura para 100°C e a reação foi mantida sob agitação por mais 48h. O mecanismo desta reação está exemplificado no ESQUEMA 14.



ESQUEMA 14. Mecanismo de benzilação da uracila **1**.

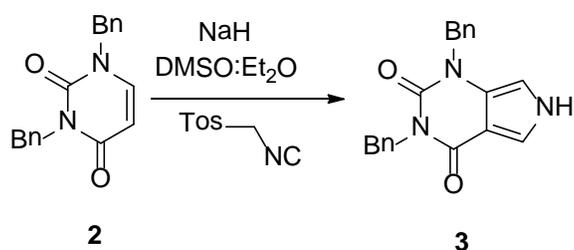
Entretanto, a reação não demonstrou reprodutibilidade, sendo observada a formação de vários subprodutos. O rendimento do composto **2**, após o isolamento por cromatografia em coluna de sílica, foi de 10%.

Como o rendimento desta reação não foi satisfatório, um novo procedimento foi utilizado. Então, fez-se uso de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como base (ESQUEMA 12).<sup>65</sup> Assim, a reação entre a uracila (**1**) em DMF e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro foi realizada deixando-se formar o di-ânion por 18h à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se brometo de benzila, deixando reagir à temperatura ambiente por 72 h. Depois de extraído e purificado, o composto **2** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, onde foi observado dois sinais em 5,11 e 5,68 ppm, correspondentes a dois hidrogênios em cada sinal, que se referem aos hidrogênios do CH<sub>2</sub> das benzilas. Os

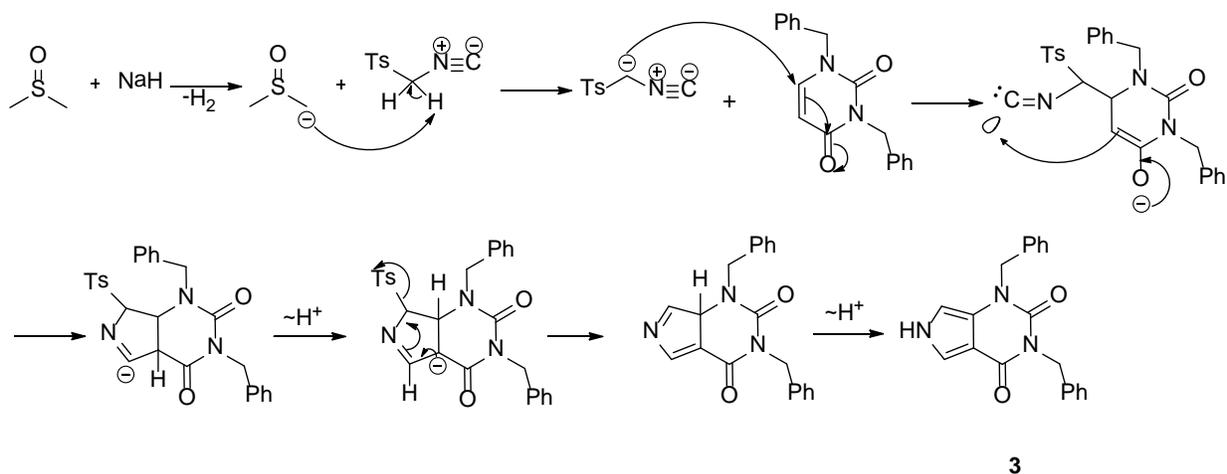
sinais das fenilas, na região referente à aromáticos (7,20 à 7,46 ppm), foram integrados obtendo-se o número de dez hidrogênios. Além desta caracterização foram feitas análises por RMN de  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC, I.V. e GC-MS, técnicas que confirmaram a estrutura do composto obtido. O rendimento desta reação foi de 93% após separação e cristalização.

Uma vez obtida a uracila protegida **2** de maneira eficiente, prosseguiu-se com a síntese do pirrol **3**, como apresentado no ESQUEMA 15.<sup>64</sup>

O pirrol **3** foi obtido através da condensação de *van Leusen* entre o ânion de isocianeto de *p*-toluenosulfonilmetila (TosMIC) e a uracila protegida **2** na presença de éter etílico e dimetilsulfóxido (DMSO) (4:1), sendo o mecanismo proposto, apresentado no ESQUEMA 16.



ESQUEMA 15. Síntese o pirrol **3**.



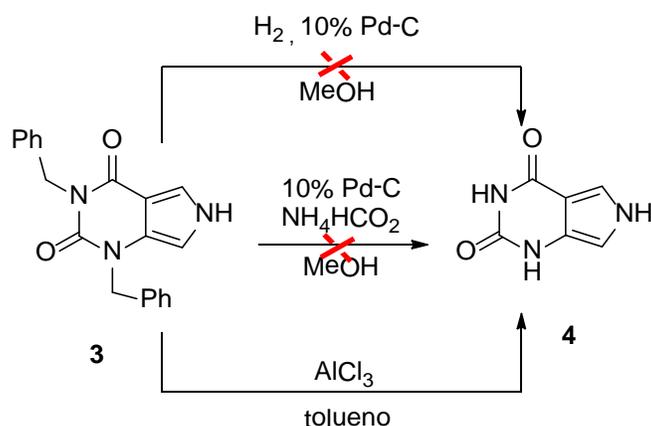
ESQUEMA 16. Mecanismo da reação de formação do pirrol **3**.

O hidreto de sódio foi utilizado para a formação de uma base com o DMSO, de modo a ocorrer posterior abstração do próton ácido do TosMIC. Essa etapa possibilita o ataque ao carbono  $\beta$  da uracila protegida **2** para posterior ciclização e aromatização do pirrol **3**. Por fim, a reação foi extraída e purificada e o composto **3** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , onde foi observada a presença de um sinal (singleto largo) com um deslocamento químico em 9,90 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol mostrando que houve a ciclização e formação do pirrol **3**. Também foram realizadas caracterizações por RMN de  $^{13}\text{C}$  e técnicas bidimensionais de RMN, como HMBC, HSQC. Além disso, análises de CG-MS e I.V. que também confirmaram a estrutura do composto obtido. O rendimento desta reação foi de 67% após purificação por coluna cromatográfica e cristalização.

Após a síntese do pirrol **3**, foram feitas várias tentativas de desproteção para a formação do composto **4**, que é livre da proteção benzílica (ESQUEMA 17).<sup>64,66,67</sup> Foram testados três métodos: hidrogenação catalítica com paládio/C 10% utilizando hidrogênio gerado *in situ* a partir de formiato de amônio ( $\text{NH}_4\text{HCO}_2$ ), hidrogenação catalítica com paládio/C 10% utilizando pressão de hidrogênio e reação com cloreto de alumínio.

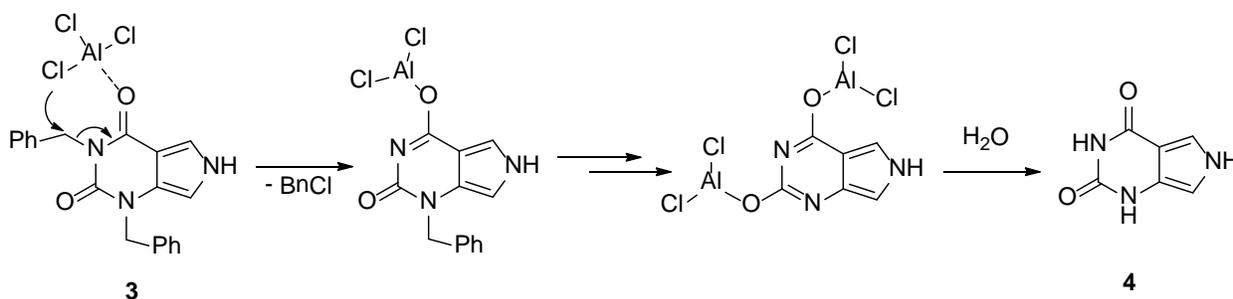
A reação de hidrogenação catalisada por paládio/C 10% utilizando hidrogênio molecular foi efetuada com diferentes valores de pressão, variando de 1 a 12 atm. Porém, o reagente de partida foi recuperado na totalidade mesmo ao fim de 48h de reação.

Na reação utilizando hidrogênio gerado *in situ* a partir de formiato de amônio e Pd/C 10%, foram testadas algumas condições variando-se a concentração de  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$  e os tempos reacionais. Entretanto, mesmo após 10 dias de reação foi observada a presença de material de partida bem como de uma mistura complexa de vários subprodutos.



ESQUEMA 17. Reações de desproteção do composto **3**.

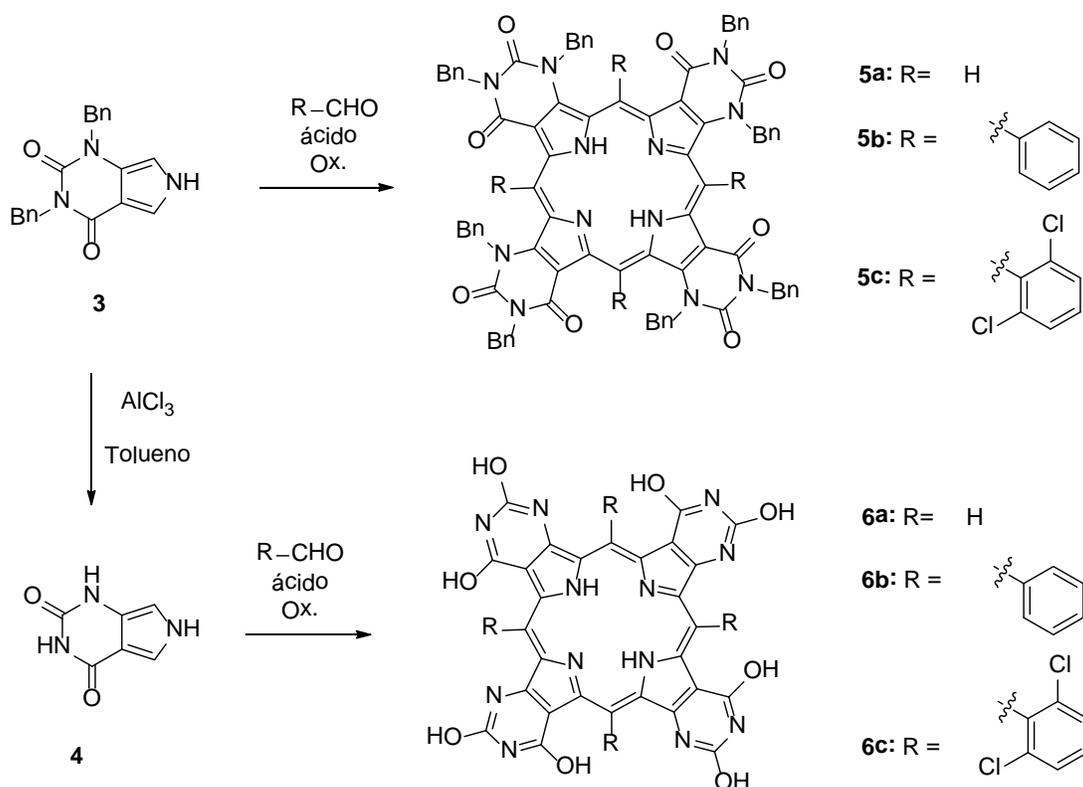
Por fim, foi testada a desproteção com cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ), por adição deste a uma solução contendo o pirrol **3** em tolueno (ESQUEMA 18). Após 30 min de reação foi observado o consumo de todo o material de partida. O produto formado foi isolado por extração e purificado apenas por cristalização com um rendimento de 64%. Analisando seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se os sinais em 10,27 e 10,36 ppm referentes as hidrogênios ligados ao nitrogênios, que antes estavam ligados à benzilas. Também foram obtidos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC e I.V., confirmaram a estrutura do composto obtido.



ESQUEMA 18. Mecanismo de desproteção do pirrol **3** utilizando cloreto de alumínio.

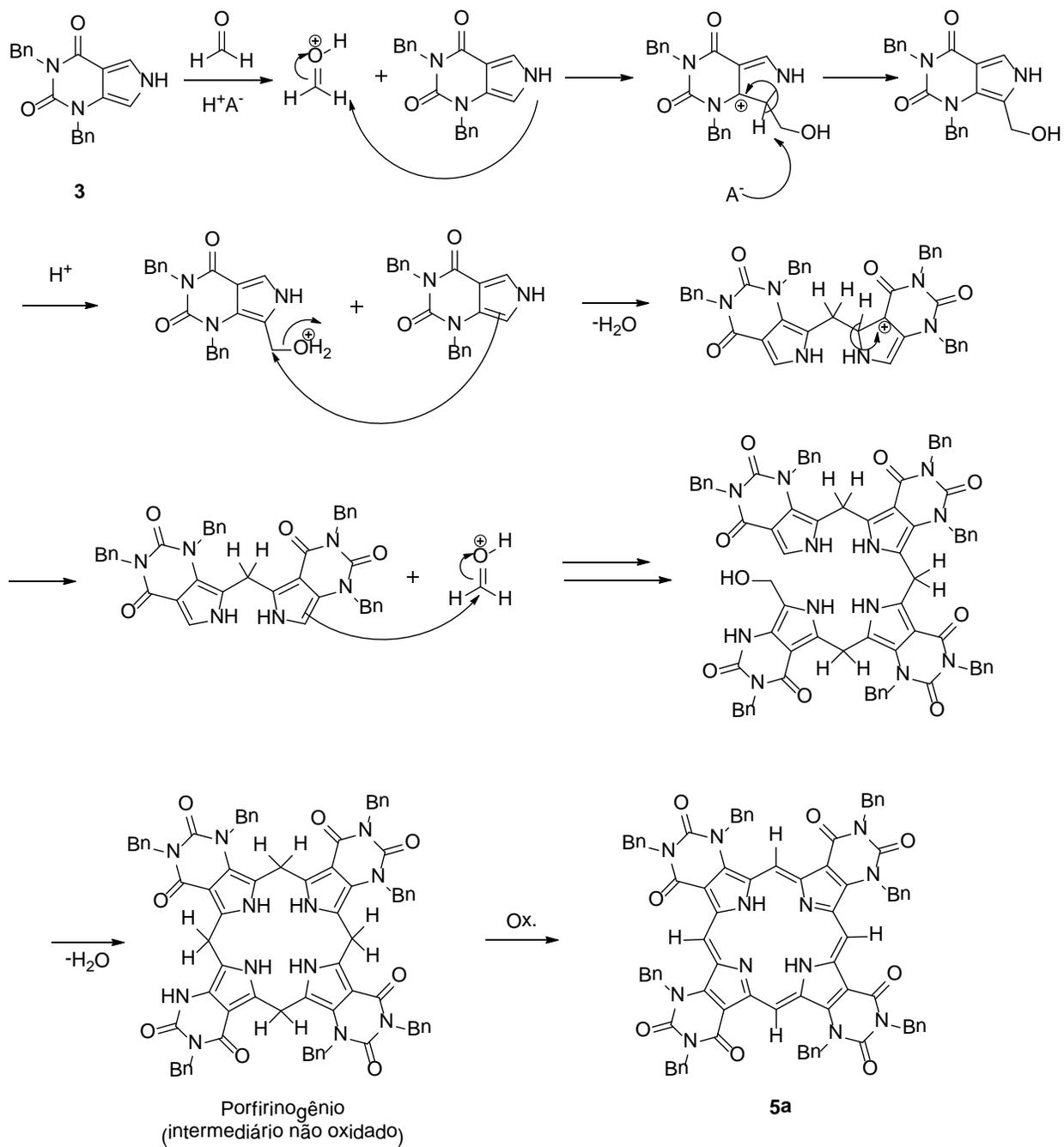
Uma vez sintetizados os precursores para síntese das porfirinas **5** e **6**, prosseguiu-se para os testes para a tetramerização dos pirróis **3** e **4** com os aldeídos

previstos inicialmente, benzaldeído, 2,6-diclorobenzaldeído e formaldeído, como mostrado no ESQUEMA 19.



ESQUEMA 19. Síntese das porfirinas **5** e **6**.

Primeiramente foi feito os testes para a formação da porfirina **5**. Para tanto, testou-se a condensação do pirrol **3** com o benzaldeído, utilizando metodologias clássicas na síntese de porfirinas, como descrito na introdução. Esta reação segue o mecanismo típico de tetramerização de pirróis por via ácida, seguido de oxidação (ESQUEMA 20). Foram utilizados diferentes ácidos ( $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ , TFA e ácido propiônico) e diferentes condições de oxidação (DDQ e nitrobenzeno), como mostrado na TABELA 1 nas Entrada de 1 a 4. Porém em nenhuma das condições testadas observou-se a formação da porfirina **5b**.



ESQUEMA 20. Mecanismo da reação de formação da porfirina **5a**.

TABELA 1. Formação dos compostos **5b** usando o pirrol **3** e diferentes condições reacionais.

Entrada	Pirrol 3 ( $\mu\text{mol}$ )	R-CHO ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	Porfirina 5b (%)
1	151	R = Ph (151)	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; $0^\circ\text{C}$ – refluxo; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a. – refluxo; 24 h	-
2	151	R = Ph (151)	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; t.a. - refluxo; 24 h 2. DDQ ou DDQ/ $\text{NEt}_3$ ou <i>p</i> -cloranil ou <i>p</i> -cloranil/ $\text{NEt}_3$ ; t.a.; 24 h	-
3	151	R = Ph (151)	Ác. Propiônico; Nitrobenzeno; 90-120°C; 24 h	-
4	151	R = Ph (151)	1. TFA; t.a.; refluxo; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 24 h	-

Posteriormente foi testada a condensação do pirrol **3** com o formaldeído gerado *in situ* a partir do trioxano. Também foram testadas as metodologias clássicas para a síntese de porfirinas (TABELA 2; Entrada 1 a 4). Quando se utilizou TFA à temperatura ambiente durante 24 h, seguido de oxidação com DDQ à temperatura ambiente (TABELA 2; Entrada 3), através da análise espectroscopia na região do visível, observou-se um espectro característico de porfirina. Então foi separada uma mancha com coloração esverdeada da mistura reacional por TLC preparativa. Como havia pouca quantidade deste composto foi realizado uma análise por espectrometria de massas de alta resolução, sendo observado um sinal do íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+1367,4923$ , o qual estava em concordância com a estrutura **5a** esperada. A partir deste resultado, realizou-se uma série de testes reacionais de se modo a otimizar a reação.

Primeiramente testou-se a variação da temperatura na geração do intermediário não oxidado, o porfirinogênio (ESQUEMA 20). Porém não foi observado a formação de porfirina (TABELA 2; Entrada 4 e 5).

Na etapa de oxidação, foram fixadas as condições para a geração do porfirinogênio, como sendo TFA à temperatura ambiente por 24 h, sendo variados o tempo e a temperatura na etapa da oxidação (TABELA 2; Entrada 6 a 14). De fato estas duas variáveis foram fundamentais na geração da porfirina, uma vez que o aumento no tempo de reação para 48 h e na temperatura até o refluxo de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), o rendimento da formação da porfirina **5a** foi para 8,5% (TABELA 2; Entrada 10).

Outro teste efetuado na etapa da geração do porfirinogênio foi a variação do tempo de condensação dos pirróis e da quantidade de ácido (TABELA 2; Entrada 11 e 12). Entretanto, ambos os casos não favoreceram a formação do porfirinogênio.

Por fim também foi efetuado um teste de tetramerização do pirrol 3 com o 2,6-diclorobenzaldeído (TABELA 2; Entrada 13). Este aldeído, por conter grupos retiradores de elétrons, poderia ser mais reativo que o benzaldeído na substituição eletrofílica aromática do pirrol. Assim, foi efetuado o estudo com o 2,6-diclorobenzaldeído utilizando a melhor condição encontrada para a síntese da porfirina **5a**. Porém não foi obtida a porfirina desejada.

TABELA 2. Formação dos compostos 5a ou 5c usando o pirrol 3 e diferentes condições reacionais.

Entrada	Pirrol 3 ( $\mu\text{mol}$ )	R-CHO ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	Porfirina 5a (%)
1*	151	R=H (151)	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; $\Delta$ ; 24 h 2. DDQ; t.a.; 3 dias	X
2	151	R = H (151)	Ác. Propiônico; Nitrobenzeno; 90 - 120°C; 3 dias	-
3	151	R = H (151)	1. TFA; t.a.; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 24 h	Traços
4	151	R = H (151)	1. TFA; 50°C; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 24 h	-
5	151	R = H (151)	1. TFA; 85°C; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE;t.a.; 24 h	-
6	151	R = H (151)	1. TFA; t.a.; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 3 dias	1,1
7	151	R = H (151)	1. TFA; t.a.; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 6 dias	1,4
8	302	R = H (302)	1. TFA;t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE;t.a.; 3 dias	2,6
9	302	R = H (302)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo;14 h	4,2
10	302	R = H (302)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	8,5
11	302	R = H (302)	1. TFA; t.a.; 2h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	Traços
12	302	R = H (302)	1. $\text{TFA}_{\text{cat}}$ ; t.a.; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	-
13	151	R = 2,6-dicloro-Ph (151)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	-

\* Não testado.  $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$  é usado para promover a polimerização do trioxano.

A FIGURA 16 apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto obtido na síntese da porfirina 5a. O espectro apresentou valores de integração e número de sinais que não estão em concordância com a estrutura do composto de interesse.

Levando-se em consideração que o composto foi purificado por diversas vezes em TLC preparativa utilizando diferentes combinações de solventes. Analisando estes dados, foi levantada a hipótese de se ter uma mistura de regioisômeros da porfirina **5a**, o que é plausível, já que o pirrol **3** é não simétrico (ESQUEMA 19).

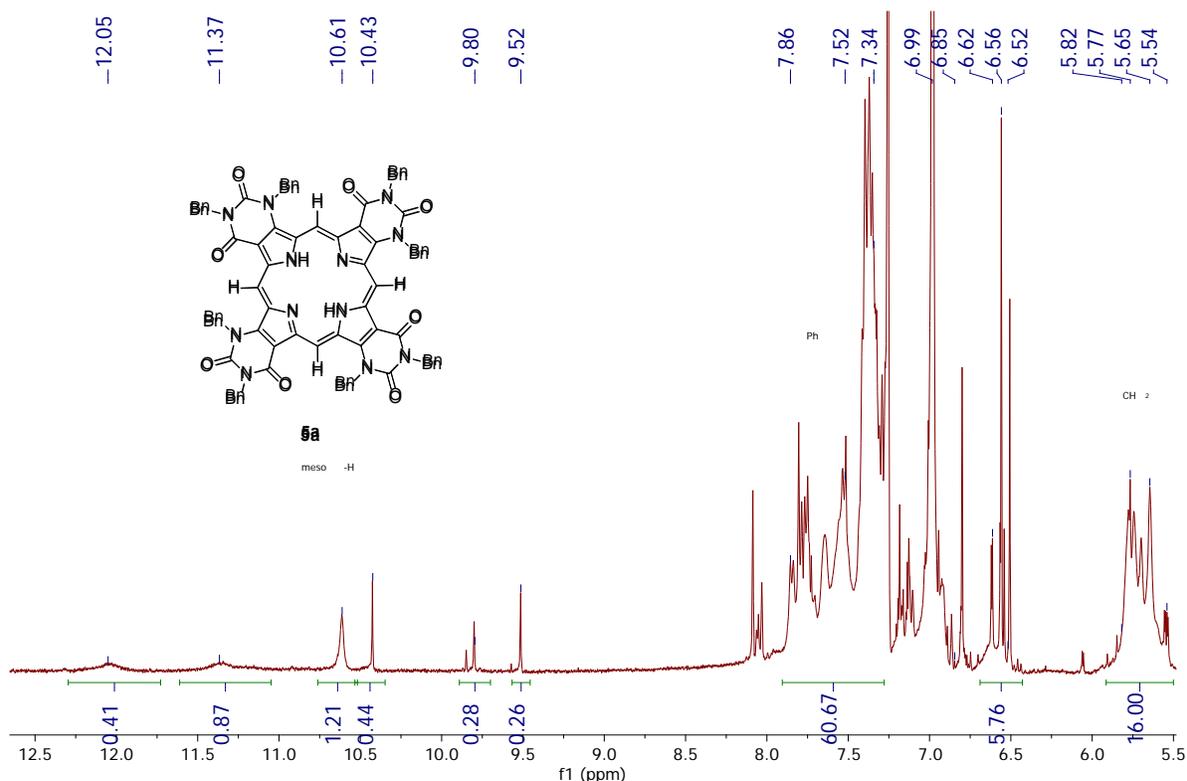
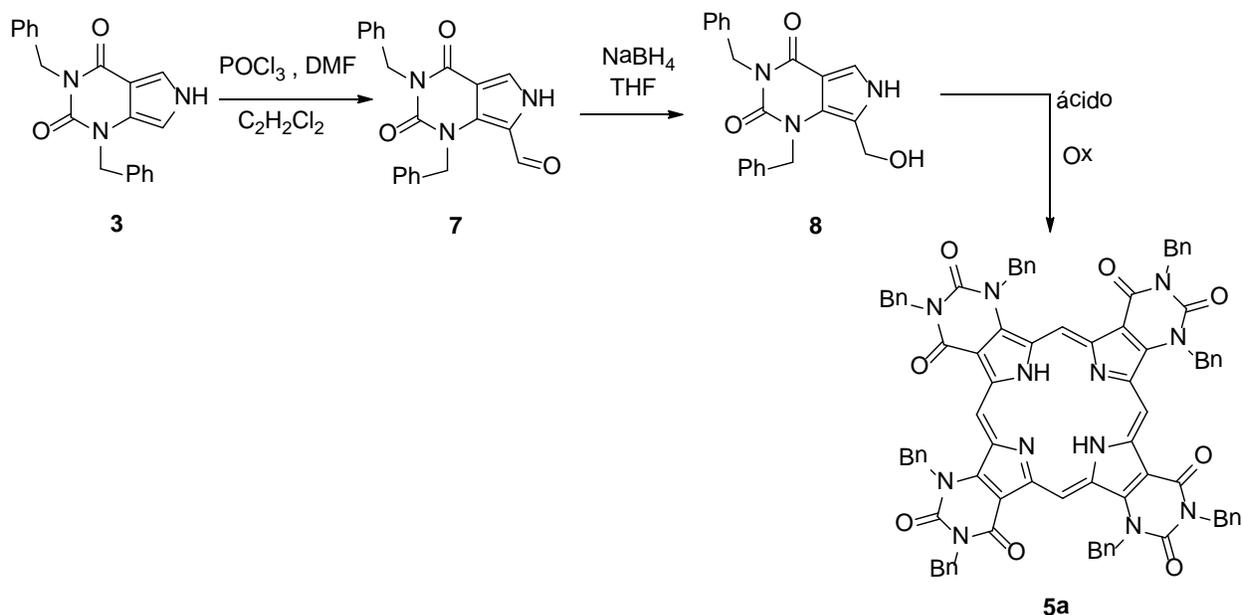


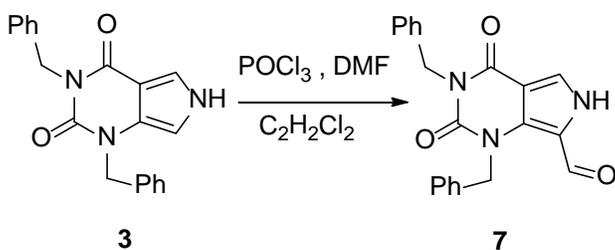
FIGURA 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da porfirina **5a**.

De modo a superar este problema, foi proposta uma abordagem alternativa que inclui uma formilação regioseletiva do pirrol **3** e posterior redução a álcool primário, objetivando-se aumentar a reatividade do respectivo pirrol (ESQUEMA 21). Assim, a condensação somente ocorreria pela posição que contém o grupo hidroxila do composto **3**, formando somente um isômero da porfirina **5a**.

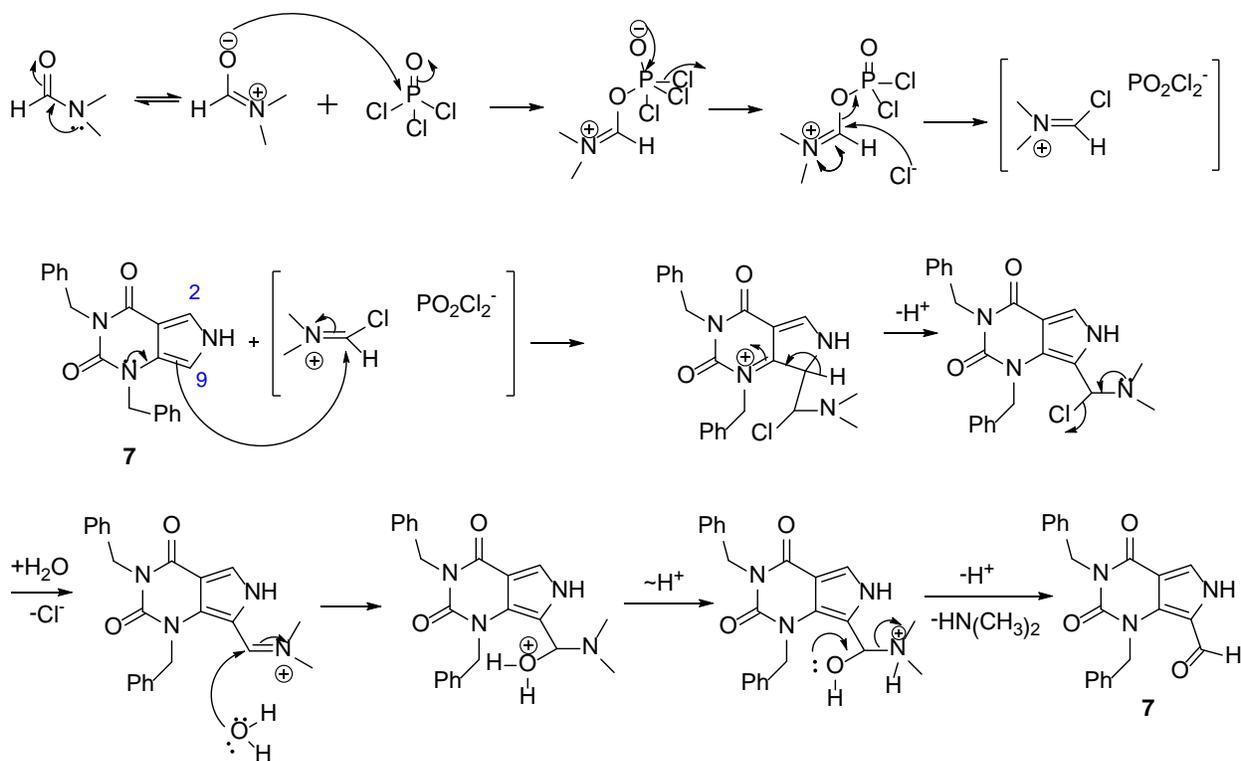


ESQUEMA 21. Nova rota sintética para a síntese da porfirina **5a**.

Primeiramente o pirrol **3** foi colocado para reagir nas condições de *Vilsmeier–Haack*, obtendo-se o composto **7** com 79% de rendimento após isolamento por purificação em coluna de sílica (ESQUEMA 22).<sup>68</sup> O mecanismo da reação é apresentado no ESQUEMA 23.



ESQUEMA 22. Formação do pirrol **3**.



ESQUEMA 23. Mecanismo de formilação do pirrol **3**.

Neste caso, o processo de formilação do pirrol é regioseletivo, onde o carbono com maior densidade de elétrons, no caso o carbono 9, realiza um ataque nucleofílico no íon cloro-imínio (Reagente de *Vilsmeier-Haack*) fornecendo somente um composto dentre os dois produtos possíveis. O composto **7** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, HMBC, HSQC e HRMS (ESI-TOF), as quais confirmaram a sua estrutura. Com uma análise mais detalhada auxiliada por espectro de NOESY, apresentado na FIGURA 17 foi possível observar que o hidrogênio da carbonila (CHO) correlaciona espacialmente com os hidrogênios do carbono 7 da benzila (CH<sub>2</sub>-7). Além disso, caso a formilação ocorresse no carbono 2, pelo espectro de NOESY, não seria observado nenhuma correlação da carbonila com outro hidrogênio.

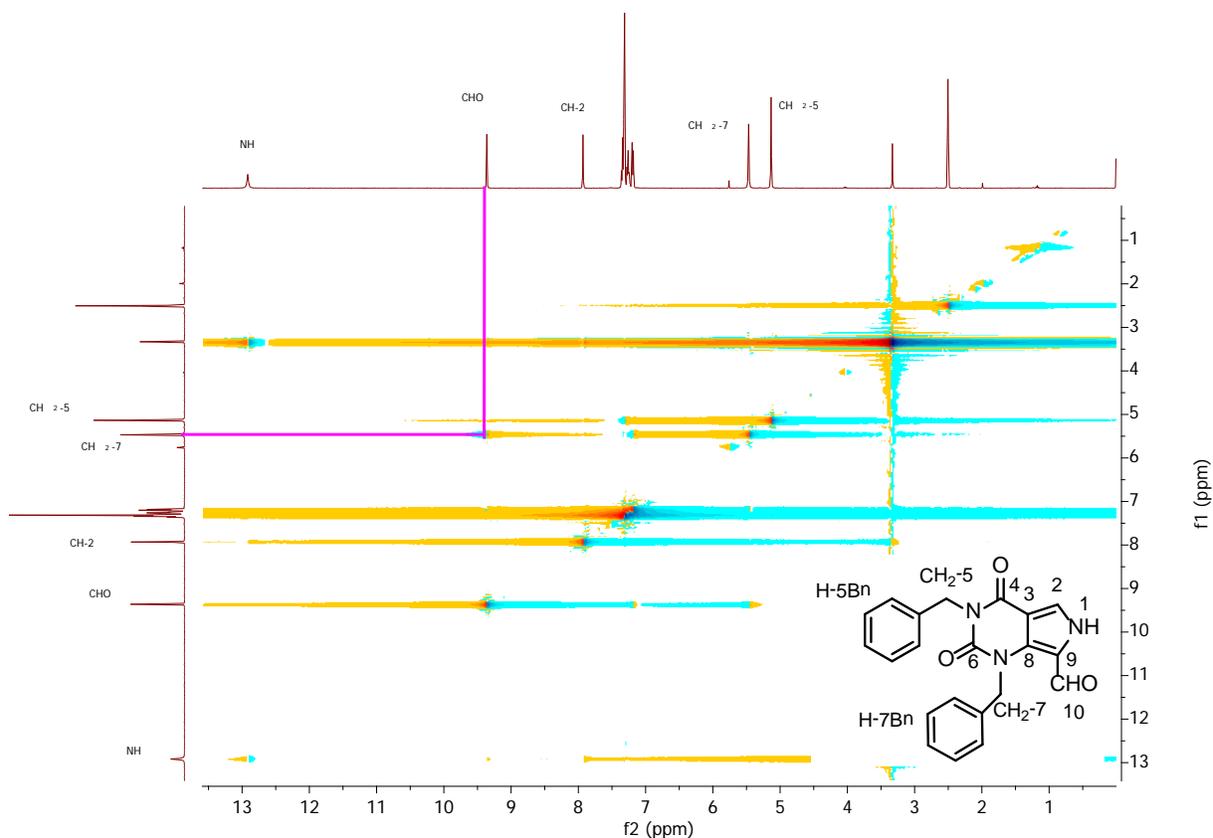
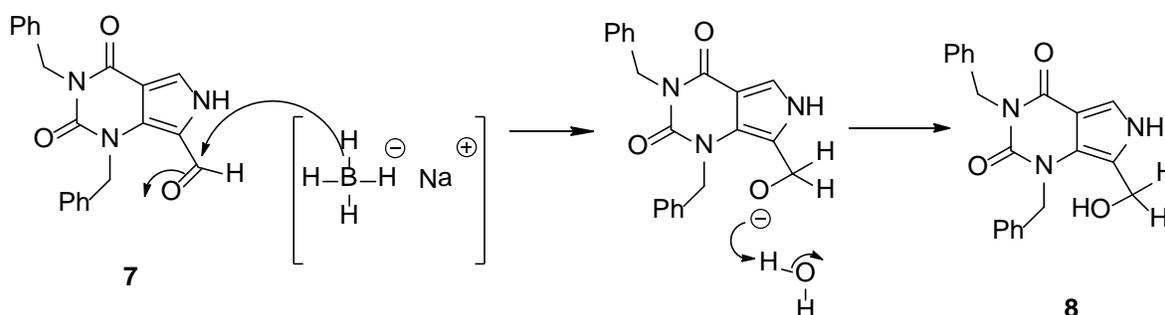


FIGURA 17. Espectro de NOESY do pirrol **7**.

A etapa seguinte foi a síntese do composto **5a** a partir do álcool **8**, o qual foi obtido pela redução do composto **7** na presença de  $\text{NaBH}_4$  e THF, com 89% de rendimento após extração e cristalização, como mostrado no esquema ESQUEMA 24. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um tripleto com deslocamento químico em 5,25 ppm, correspondendo a um hidrogênio e constante de acoplamento de 4,8 Hz, referente ao hidrogênio da hidroxila formada. Houve também a ocorrência de um duplete com deslocamento químico em 4,17 ppm, correspondendo a dois hidrogênios e constante de acoplamento de 4,8 Hz, indicando que este hidrogênio tem uma interação ( $^3J$ ) com o hidrogênio da hidroxila. Sendo assim, este hidrogênio foi indenificado como o referente ao hidrogênio  $\text{CH}_2$  ligado a hidroxila. O composto foi caracterizado também por RMN de  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC, I.V. e HRMS (ESI-TOF).



ESQUEMA 24. Redução do pirrol **7**.

Posteriormente, efetuou-se um estudo sobre a tetramerização do composto **8** na presença de TFA seguido da oxidação com DDQ em 1,2-DCE, condição definida como a melhor para a síntese da porfirina **5a** na abordagem anterior. O composto **5a** foi obtido com rendimento menor que 1%, mas em quantidade suficiente para ser caracterizado por UV-Vis e TLC, comparando-o com o composto obtido anteriormente (TABELA 3; Entrada 1).

Com o objetivo de se avaliar melhores condições de obtenção de **5a** via **8**, foram efetuados outros testes adicionais.

Primeiramente, foi testado a diminuição no tempo de reação, para 2 h, na etapa da geração do porfirinogênio (TABELA 3; Entrada 2). Esta redução favoreceu a formação da porfirina **5a**, uma vez que este foi obtido com um rendimento de 12,2%. Este valor mostra que o composto **8** é mais reativo que os demais precursores testados. Posteriormente foram efetuados testes aumentando-se a escala da reação, diminuído-se a temperatura na geração do porfirinogênio e modificando-se o oxidante para o nitrobenzeno. Entretanto estas variações não favoreceram a formação do composto **5a** (TABELA 3, Entrada 3-5). Por fim, variou-se o tipo e a quantidade de ácido utilizado, no caso, o  $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ . Contudo, estas modificações desfavoreceram a formação do composto de interesse (TABELA 3; Entrada 6-9).

TABELA 3. Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos **5a**.

Entrada	Pirrol <b>8</b> ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	Produto <b>5a</b> (%)
1	138	1. TFA; t.a.; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	<1
2	138	1. TFA; t.a.; 2 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	12.2
3	276	1. TFA; t.a.; 2 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	12.1
4	138	1. TFA; 0 °C; 2 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	2.1
5	138	1. TFA; t.a.; 2 h 2. Nitrobenzeno; refluxo; 48 h	4.2
6	138	1. TFA <sub>cat</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; t.a.; 2 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	1.9
7	138	1. TFA <sub>cat</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; t.a.; NEt <sub>3</sub> ; 2h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	1.7
8	138	1. BF <sub>3</sub> ·(Et <sub>2</sub> O) <sub>cat</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; $\Delta$ ; 24 h 2. DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	4.8
9	138	1. BF <sub>3</sub> ·(Et <sub>2</sub> O) <sub>cat</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; $\Delta$ ; 24 h 2. NEt <sub>3</sub> ; DDQ; 1,2-DCE; refluxo; 48 h	2.1

O composto **5a** sintetizado pela rota através do pirrol **8**, não deixa dúvidas na formação de somente um isômero, uma vez que só existe uma sitio ativo para sofrer a condensação.

Comparando-se os espectros de RMN <sup>1</sup>H da porfirina **5a** obtida por abordagens sintéticas diferentes (FIGURA 18), observa-se que no espectro B, referente ao composto obtido pela segunda abordagem, as os valores de integração dos sinais de interesse estão de acordo com a estrutura desejada e os sinais de menor

intensidade, que era observado no espectro A, não aparecem. Portanto, conclui-se que, quando é feita a tetramerização com o pirrol **3** e formaldeído, há uma mistura regioisomérica, o que é perfeitamente compreensivo, uma vez que o composto **3** é não simétrico e a tetramerização é estatística. Por outro lado, no caso da porfirina obtida a partir do composto **8**, este fato não ocorre.

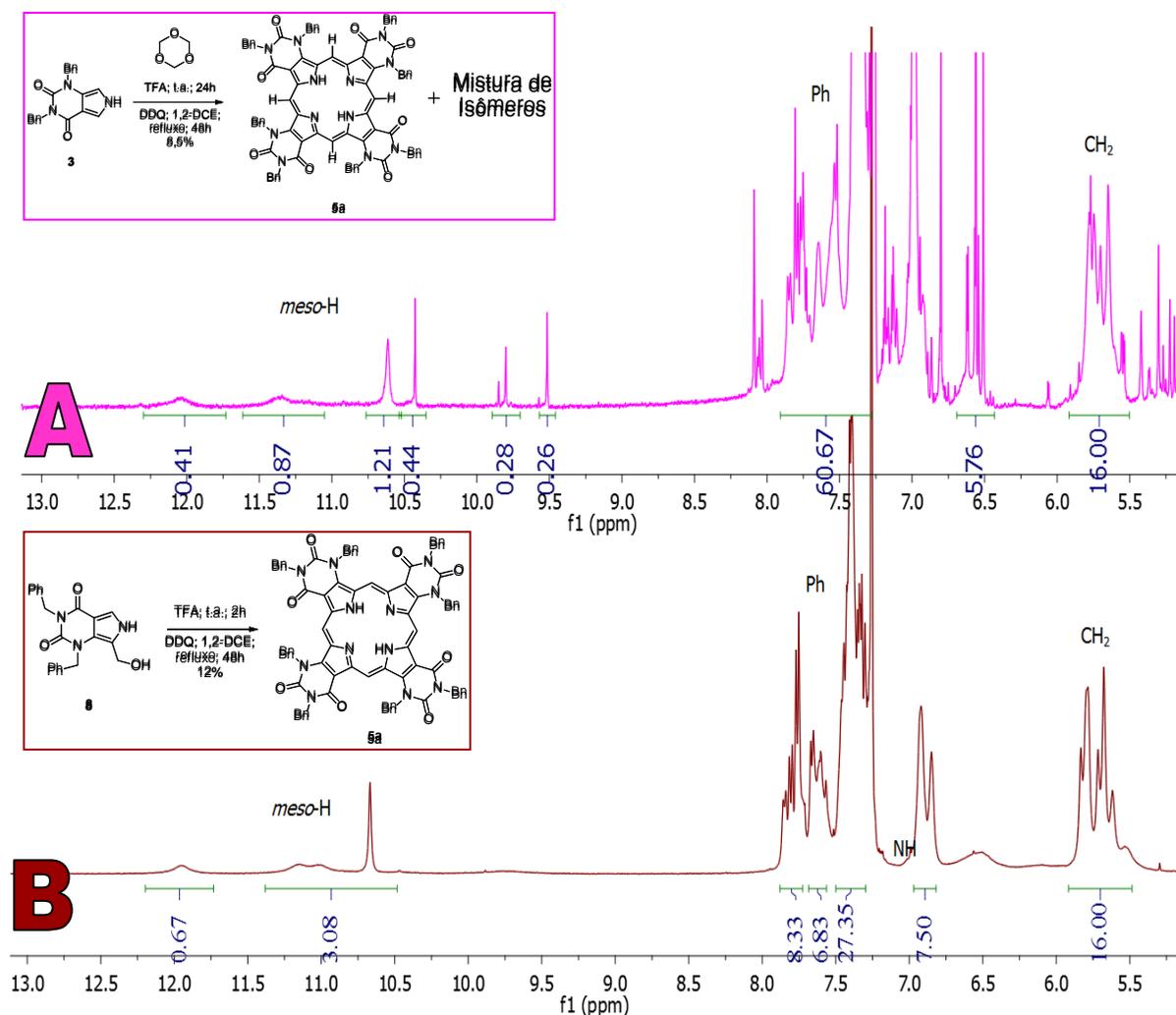


FIGURA 18. Espectro de RMN <sup>1</sup>H da porfirina **5a**. O espectro A de RMN <sup>1</sup>H é referente a abordagem sintética utilizando pirrol **3** e formaldeído, e espectro B é referente a abordagem sintética utilizando o pirrol **8**.

O composto **5a** obtido por esta segunda abordagem sintética, foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, HRMS e apresentou um espectro de UV-vis

característico de porfirina com uma absorção intensa na região entre 400 - 450 nm (banda Soret), seguida por 4 bandas de menor intensidade (Bandas Q), como mostrado na FIGURA 19.

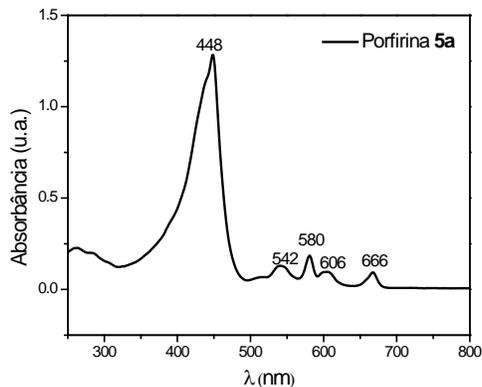
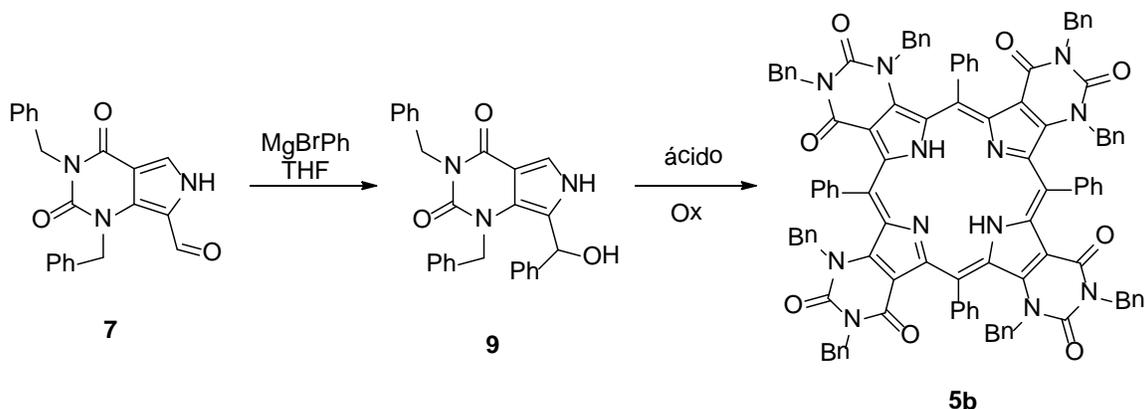


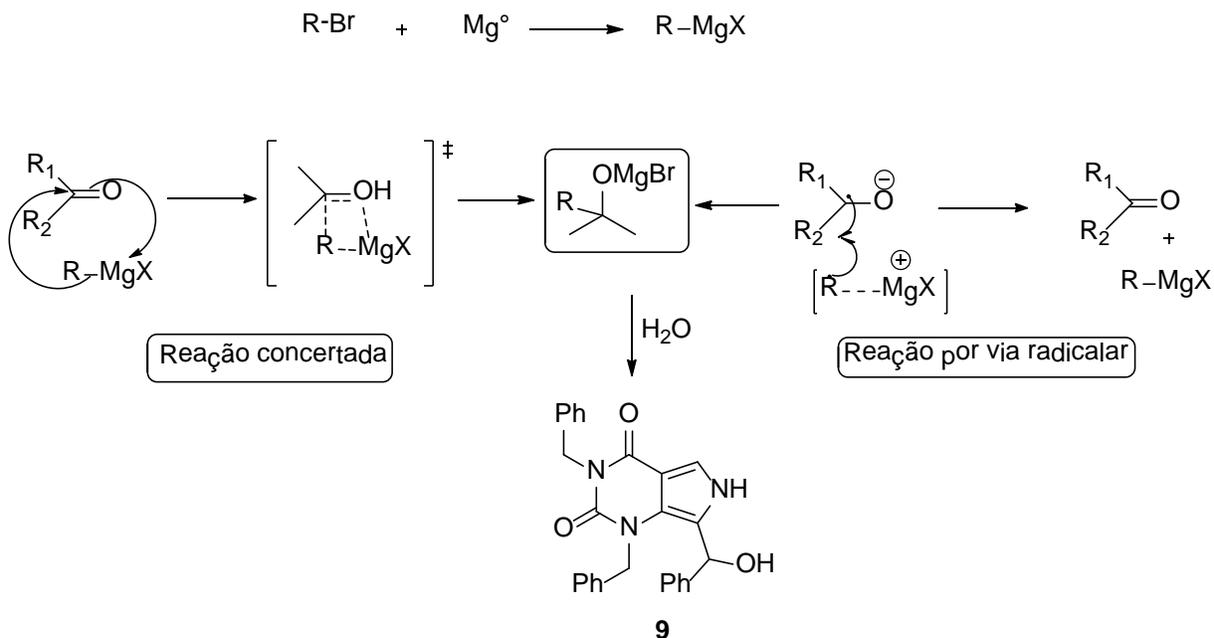
FIGURA 19. Espectro de UV-vis da porfirina **5a**.

Como o pirrol **8** se mostrou mais reativo que o pirrol **3** e a partir dele foi possível obter a porfirina **5a** sem formar uma mistura de isômeros. Foi proposta uma abordagem sintética, similar à proposta do pirrol **8**, para a obtenção da porfirina **5b**, como apresentando no ESQUEMA 25. Nesta abordagem é proposta a síntese do pirrol **9**, reagindo-se o pirrol **7** com o reagente de *Grignard* (PhMgBr).



ESQUEMA 25. Abordagem sintética para a síntese da porfirina **5b**.

O pirrol **9** foi preparado pela adição do reagente de *Grignard*, previamente preparado, em THF sob agitação à 0°C por 2 h. Em seguida o composto **9** foi isolado e cristalizado, obtendo-se um rendimento 71%. O composto foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC e HRMS. No ESQUEMA 26 são esboçadas as possibilidades de mecanismo descritas na literatura para esta reação.<sup>69</sup> Na primeira proposta do mecanismo desta reação, o carbono ligado ao magnésio está carregado, ou seja, o carbono tem um caráter nucleofílico e ataca o carbono da carbonila formando a ligação C-C e a quebra da ligação C-O, simultaneamente. Essa reação é chamada de concertada. A segunda proposta é por via radicalar, onde há a formação de radicais que formam a ligação C-C.



ESQUEMA 26. Mecanismo geral para a reação de *Grignard*.

Uma vez sintetizados o composto **9**, iniciou-se os testes para a obtenção da porfirina **5b**. Foram feitos vários testes utilizando quatro metodologias diferentes, variando-se as condições reacionais (TABELA 4).

Primeiramente foram utilizadas as condições mostradas nas entradas 1-3 da TABELA 4. Porém, em nenhum destes testes foi observada a formação de porfirina.

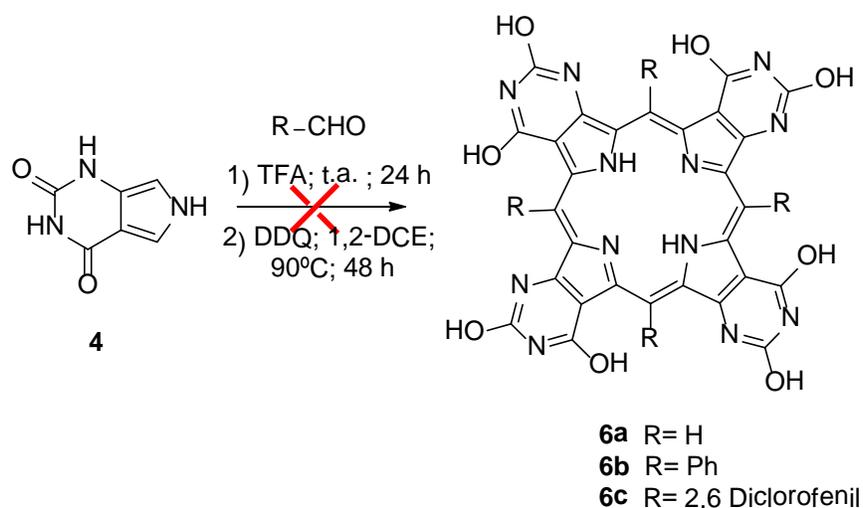
Sendo assim, levantou-se como possibilidade a ocorrência de polimerização do pirrol, sem tetramerização/ciclização. Testou-se então a variação da temperatura na etapa da geração do porfirinogênio, com o intuito de se aumentar a velocidade da tetramerização do heterociclo e assim ocorrer rapidamente a ciclização e não ocorrer a polimerização dos pirróis (TABELA 4; Entrada 4-9). Além dessas metodologias foi também testada a utilização de ácido propiônico e nitrobenzeno (TABELA 4; Entrada 10). Entretanto, em nenhuma das condições descritas foi observada a formação da porfirina **5b**, fato confirmado através de análises por TLC e espectroscopia de UV-vis.

TABELA 4. Condições reacionais na síntese do composto **5b** a partir do pirrol **9**.

Entrada	Pirrol 9 ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	Produto 5b (%)
1	0,114	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; t.a.; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
2	0,114	1. TFA; t.a.; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
3	0,114	1. $\text{TFA}_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; t.a.; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
4	0,114	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; 50°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
5	0,114	1. TFA; 50°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
6	0,114	1. $\text{TFA}_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; 50°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
7	0,057	1. $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; 90°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
8	0,057	1. TFA; 90°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
9	0,057	1. $\text{TFA}_{\text{cat}}$ ; 1,2-DCE; 90°C; 24 h 2. DDQ; refluxo; 2 dias	-
10	0,114	Ác. propiônico; Nitrobenzeno 90°C; 3 dias	-

Neste ponto, verificou-se que a rota alternativa para a obtenção da porfirina **5a** foi possível obter somente um isômero e com isso a reação é reprodutível. Porém utilizando a mesma idéia desta rota alternativa, não foi possível obter a porfirina com grupos fenil na posição *meso* (**5b**). Com isso foi levantada a hipótese de que as fenilas nas posições *meso* estão impedindo a ciclização. Além disso, mesmo utilizando um aldeído volumoso porém mais reativos, como o 2,6-diclorobenzaldeído, não foi possível a obtenção da porfirina de interesse.

Diante destes resultados, decidiu-se avaliar a influência dos grupos protetores benzílicos, na tetramerização com os aldeídos previamente estudados (ESQUEMA 27). Desta forma foram efetuados testes de tetramerização do pirrol **4** com os aldeídos propostos.



ESQUEMA 27. Síntese da porfirina **6a**, **6b** e **6c**.

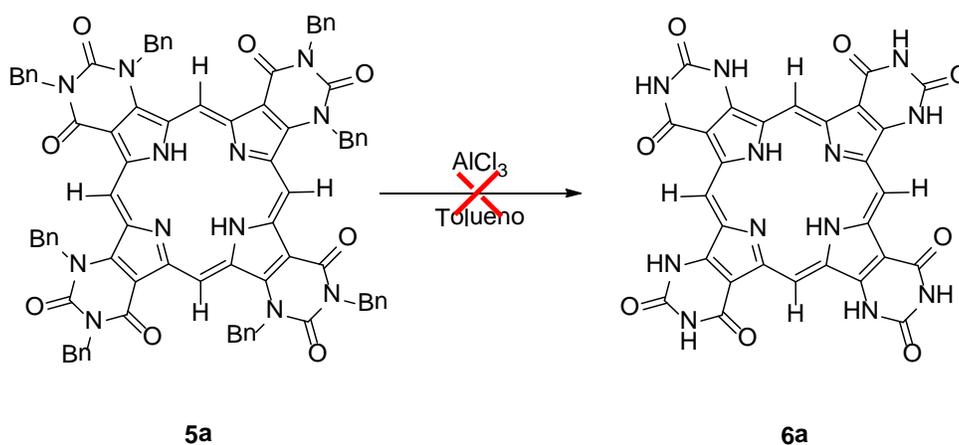
Nesta etapa foram realizados testes descritos nas Entradas 1-3 da TABELA 5, utilizando-se a melhor condição encontradas para a síntese do composto **5a**. A formação do porfirinogênio foi testada pela condensação do pirrol **4** com o formaldeído, gerado a partir do trioxano, benzaldeído e o 2,6-diclorobenzaldeído, utilizando-se TFA como ácido e tempo de reação de 24 h à temperatura ambiente. Ao final deste período, foi efetuado a remoção do TFA com auxílio de fluxo de nitrogênio,

obtendo-se um sólido escuro com aspecto polimérico, independente do aldeído utilizado. Ao adicionar o 1,2-DCE e o DDQ, não ocorreu a solubilização do composto, mesmo sob refluxo. Após 48 h sob refluxo, não pôde ser detectada a formação da porfirina **6**.

TABELA 5. Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos **6a**, **6b** e **6c**.

Entrada	Pirrol 4 ( $\mu\text{mol}$ )	R-CHO ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	Produto6 (%)
1	331.0	H (331.0)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 48 h	-
2	331.0	Ph (331.0)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 48 h	-
3	331.0	2,6-diclorofenil (331.0)	1. TFA; t.a.; 24h 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 48 h	-

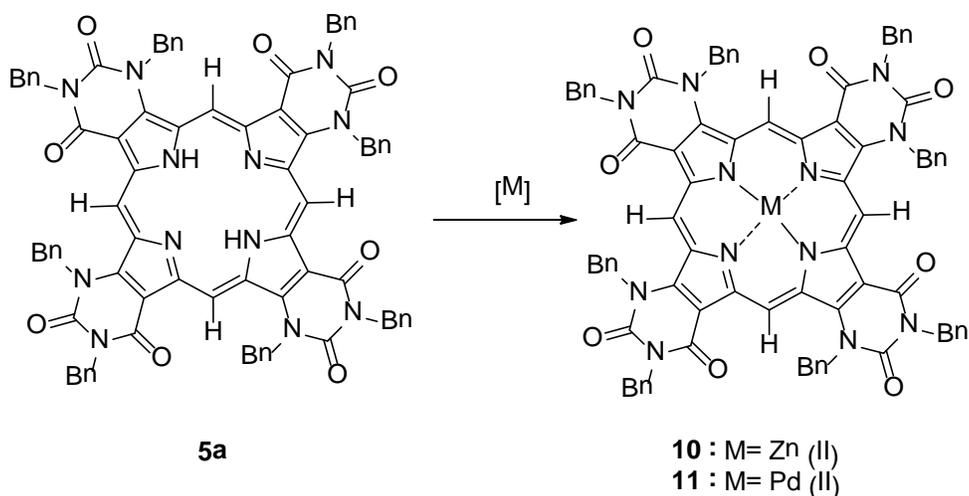
Por fim foi efetuado um último teste a fim de obter a benzoporfirina **6a**. Testou-se retirar as proteção benzilas dos nitrogênios diretamente na porfirina **5a** sintetizada anteriormente, utilizando-se  $\text{AlCl}_3$  em tolueno, como descrito no ESQUEMA 28. Porém, não obteve-se o composto de interesse.



ESQUEMA 28. Desproteção dos nitrogênios da porfirina **5a**.

## 4.2 - Inserção de metais na porfirina 5a.

Antes de serem efetuados os testes fotofísicos da porfirina **5a** foi avaliada a possibilidade de complexação da mesma com Zn (II) e Pd (II) (ESQUEMA 29), de modo a se avaliar as suas diferentes propriedades.



ESQUEMA 29. Inserção de metais na porfirina **5a**.

O complexo de Zn (II) **10** foi obtido utilizando acetato de zinco em solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. O composto foi obtido com um rendimento de 95% depois de purificado por TLC preparativa. Na complexação com Pd (II), utilizou-se acetato de paládio em solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. O complexo de Pd (II) **11** foi purificado por TLC preparativa e obtido com 92% de rendimento. As reações foram acompanhadas por TLC e espectroscopia de UV-vis, a partir da qual foi possível verificar a inserção do metal, uma vez que a porfirina metalada possui um espectro diferente porfirina de base livre. As quatro bandas Q (500-700 nm) da porfirina **5a** tornam-se duas bandas, como mostrado na FIGURA 20. Ambas as porfirinas obtidas com os diferentes metais foram caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H (em CDCl<sub>3</sub> ou piridina-d<sub>5</sub>), espectroscopia de UV-vis e HRMS.

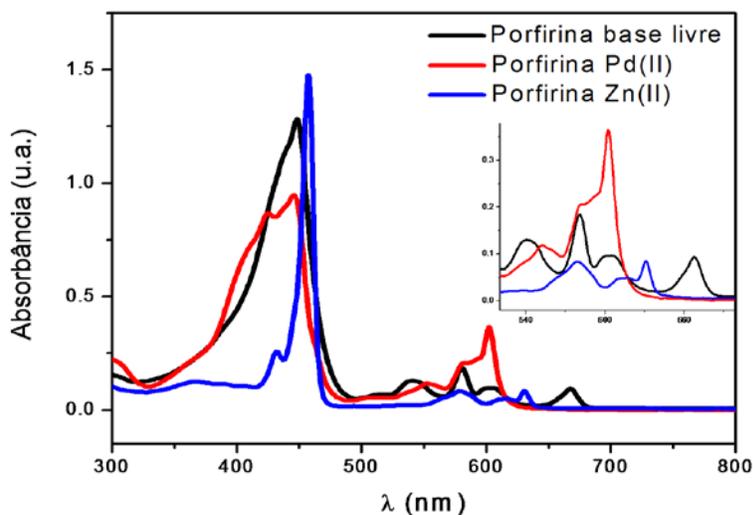


FIGURA 20. Espectro eletromagnético região do visível das porfirinas **5a**, **10** e **11**.

### 4.3 - Caracterizações fotofísicas

Concluído as sínteses das porfirinas **5a**, **10** e **11**, iniciou-se os testes fotofísicos. Foram feitos testes de agregação em solução, geração relativa de  $^1\text{O}_2$ , estudo de fotodegradação e rendimento quântico de fluorescência.

#### 4.3.1 - Estudos de agregação

A agregação é um fenômeno onde monômeros moleculares podem ter uma associação coplanar de anéis, assim formando dímeros ou complexos de maior ordem. Esses complexos agregados podem ser formados através de interações intermoleculares, tais como eletrostática, forças *Van der Waals*,  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e ligação de hidrogênio.<sup>70</sup>

As porfirinas são compostos de alta conjugação, as quais permitem interações dos sistemas  $\pi$  entre suas moléculas, levando à formação de estruturas de agregados.

É possível verificar a agregação de um composto pelo seu espectro óptico, pois essas interações variam as energias de transições dos elétrons, acarretando assim em um deslocamento nas bandas. Quando se tem uma interação lado-a-lado, ocorre um deslocamento para a região do vermelho em relação ao seu monômero. Por outro lado, quando há interação do tipo face-a-face, há o deslocamento para o azul.<sup>71</sup> Além disso, estas interações comprometem a eficiência na geração de oxigênio singlete devido à diminuição o tempo de vida do estado triplete das moléculas.<sup>72</sup>

Neste trabalho o estudo de agregação foi feito para as porfirinas sintetizadas, **5a**, **10** e **11**, utilizando espectroscopia UV-vis. Foram preparadas 13 soluções com diferentes concentrações (1-120  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ) para cada porfirina, sendo realizadas medidas espectroscópicas para cada concentração. Nas FIGURA 21, FIGURA 22 e FIGURA 23, são apresentados gráficos das retas obtidas por regressão linear para cada  $\lambda$  máximo do espectro da porfirina, variando-se a concentração da solução. A correlação linear das retas ( $R^2$ ) obtidas são também mostradas nas figuras para todas as soluções em diferentes comprimentos de onda. O alto valor de  $R^2$  indica que não houve deslocamento da banda e nem diferença de absorção com a variação na concentração. Assim sendo, é possível concluir que não há agregação das porfirinas em solução de THF no intervalo de concentração estudado.

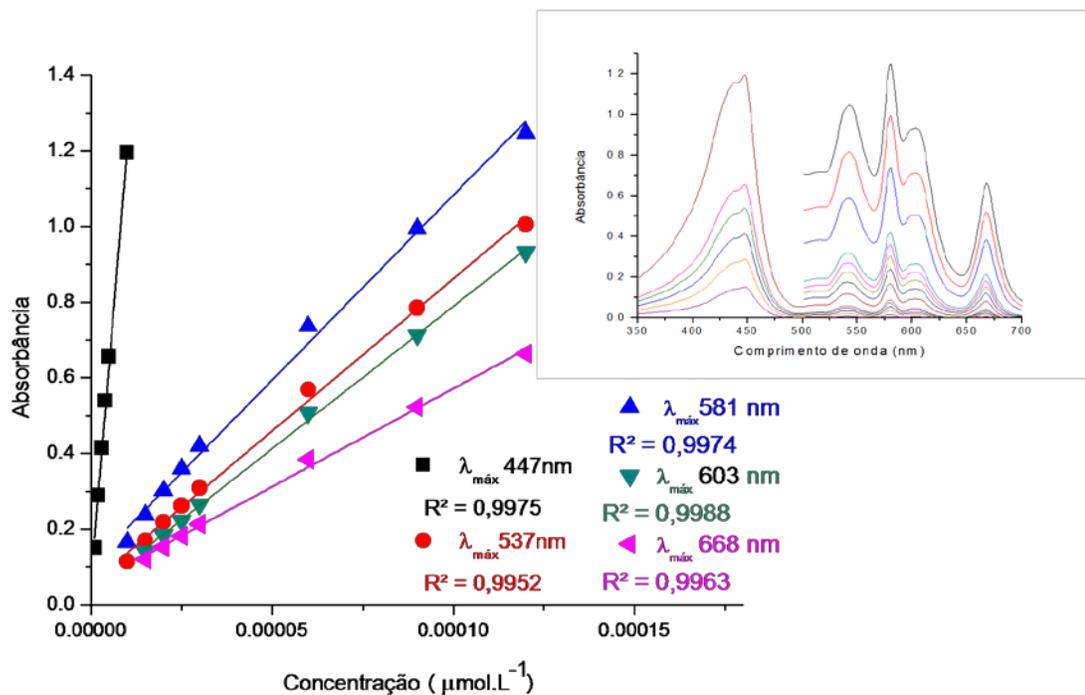


FIGURA 21. Estudo de agregação em THF para a porfina **5a**.

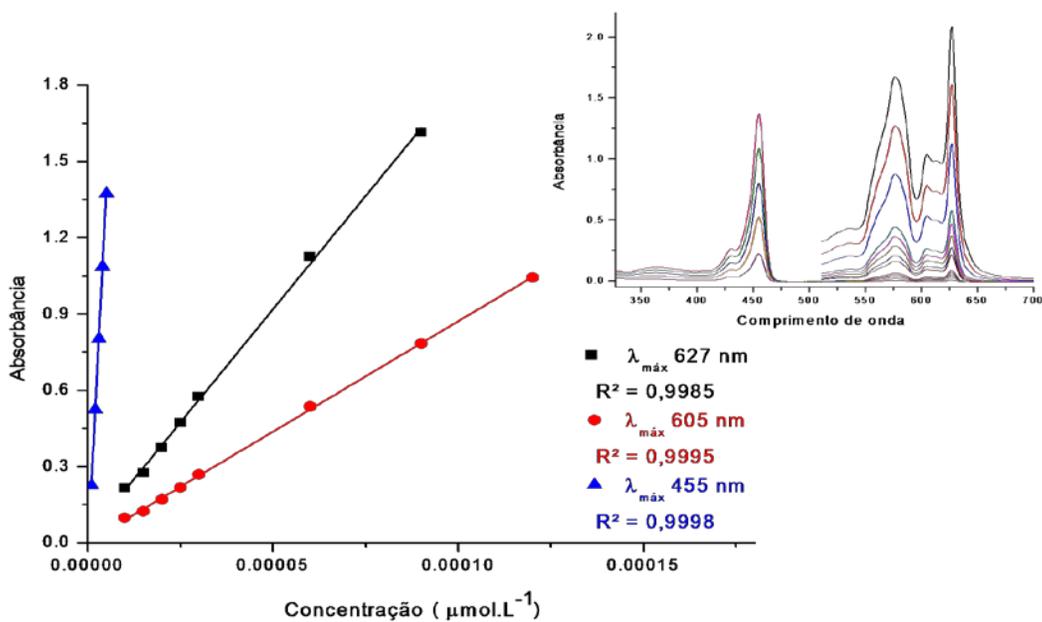


FIGURA 22. Estudo de agregação em THF para a porfina **10**.

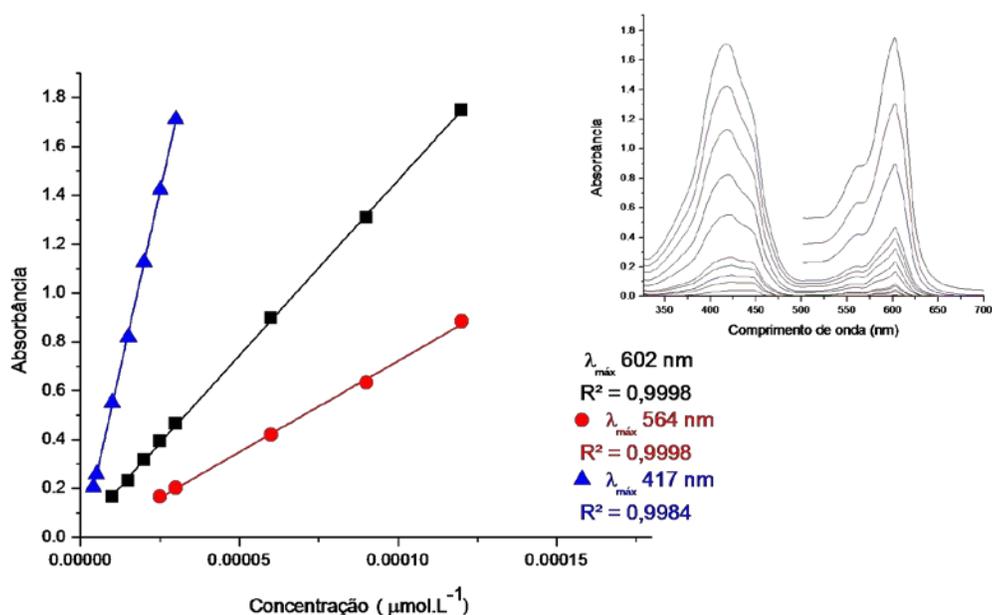


FIGURA 23. Estudo de agregação em THF para a porfirina 11.

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

Análises de geração de oxigênio singlete foram efetuadas, utilizando como referência o composto azul de metileno.<sup>73</sup>

Na metodologia aplicada, utiliza-se um captor específico de  $^1\text{O}_2$ , no caso o 1,3-difenil-isobenzofurano (DPiBF), que reage rapidamente com a espécie reativa.<sup>74</sup> O DPiBF é um composto com uma banda característica em 410 nm. Quando este reage com o  $^1\text{O}_2$ , ocorre sua oxidação gerando o o-dibenzoilbenzeno, como mostrado no ESQUEMA 30, que não absorve na região do visível do espectro de radiação, causando assim o decaimento da banda do DPiBF. Desta forma, é possível monitorar a reação e avaliar a quantidade de  $^1\text{O}_2$  produzido pelo PS no meio, uma vez que este decaimento na banda do DPiBF é diretamente proporcional à taxa de formação do  $^1\text{O}_2$  durante irradiação de luz.



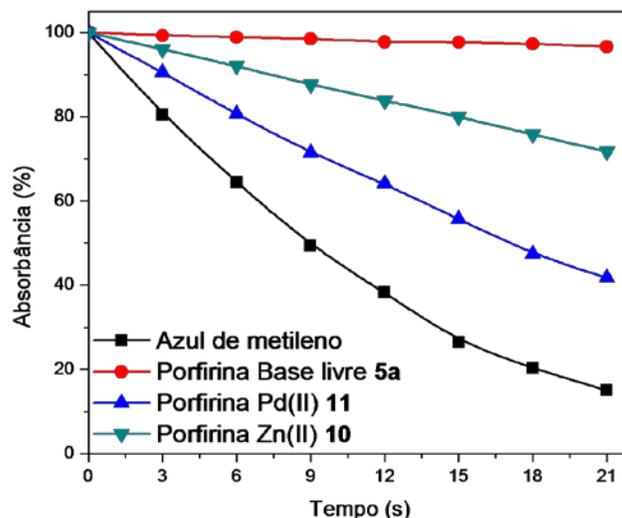


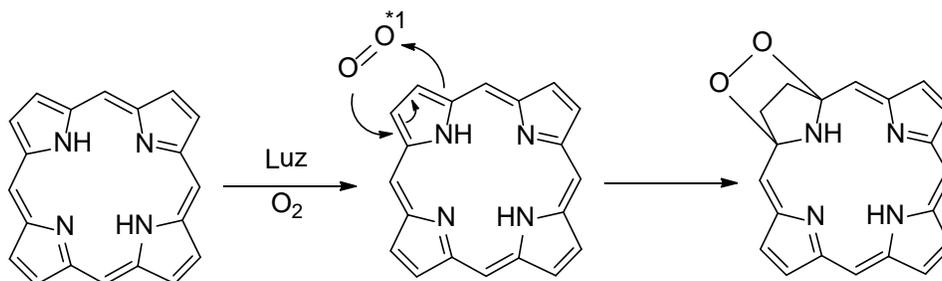
FIGURA 24. Porcentagem de absorvância de BPIBF (410 nm) na presença dos compostos **5a**, **10**, **11** e azul de metileno.

O azul de metileno, composto usado como referência, apresentou um decaimento da absorvância do DPIBF de 85% em 21 s de irradiação. Os complexos de Pd (II), composto **11**, e de Zn (II), composto **10**, apresentaram um decaimento de 58% e 28%, respectivamente. Por outro lado, para o composto **5a** foi observado um baixo decaimento, de apenas 3%. Estudos efetuados por Becker e Allison,<sup>75,76,77</sup> através de experimentos de fluorescência e fosforescência mostraram que metaloporfirinas de Zn e Pd apresentam uma conversão do estado singlete excitado para o estado triplete excitado maior que o decaimento do estado singlete excitado para o estado singlete fundamental. Por outro lado, a porfirina de base livre apresentou um comportamento inverso das metaloporfirinas. Portanto, de forma similar, verificou-se que estes processos ocorrem do mesmo modo para os composto **10** e **11**, que apresentam uma maior capacidade de geração de oxigênio singlete.

### 4.3.3- Estudo de fotodegradação

O  $^1\text{O}_2$  gerado pelos PS quando irradiados luz pode levar estes à fotodegradação, como mostrado no ESQUEMA 31. Esta reação causa a destruição da conjugação do sistema  $\pi$  do derivado porfirínico. Além disso, este processo acarreta na perda da capacidade de absorção na região do visível,<sup>78</sup> comprometendo a eficiência dos compostos.

O processo de fotodegradação é caracterizado pela diminuição na intensidade das bandas de absorção do compostos, diferentemente do processo de fototransformação, que leva à deslocamentos e/ou aparecimento de novas bandas.<sup>79</sup>



ESQUEMA 31. Fotodegradação de uma porfirina

O estudo de fotodegradação foi realizado para os compostos **5a**, **10** e **11**, e consiste no preparo de soluções etanólicas destes compostos, em concentração tal que a absorbância das bandas Soret fossem 1. Posteriormente, estas soluções foram irradiadas com o mesmo laser utilizado nos testes de geração de  $^1\text{O}_2$ . Os espectros foram coletados a cada 60 s de irradiação, e os experimentos foram efetuados em triplicata.

Os compostos aqui sintetizados **5a**, **10** e **11** não apresentaram fotodegradação nas condições utilizadas, como pode ser verificado nas FIGURA 25, FIGURA 26 e FIGURA 27, pelo não decaimento nas intensidade das bancas referentes aos compostos.

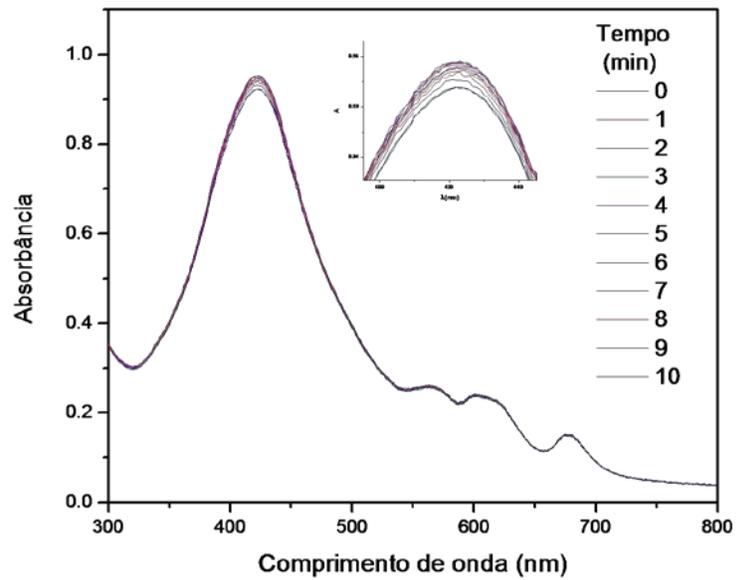


FIGURA 25. Estudo de fotodegradação para a porfirina **5a**.

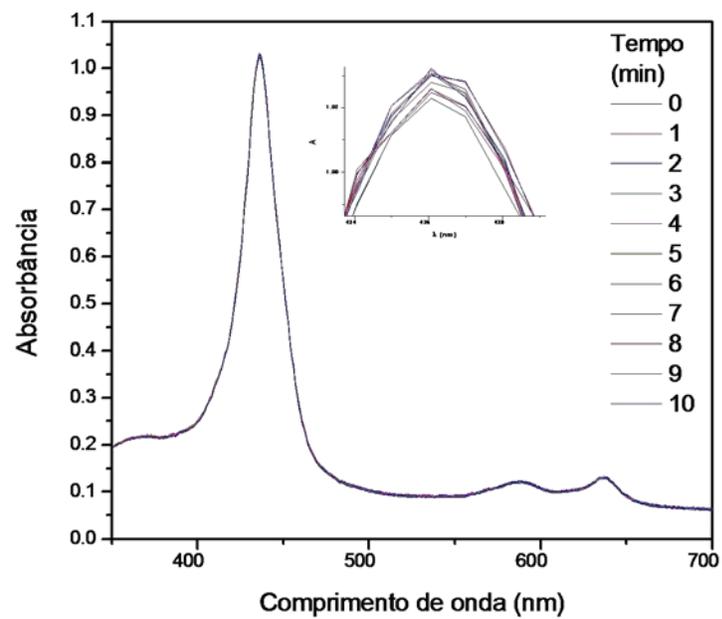


FIGURA 26. Estudo de fotodegradação para a porfirina **10**.

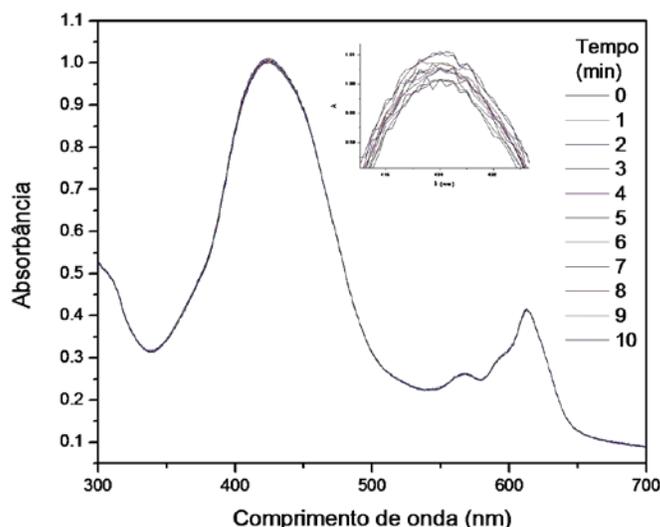


FIGURA 27. Estudo de fotodegradação para a porfirina 11.

#### 4.3.4 - Rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ )

A fluorescência é um processo fotofísico onde um composto, através da absorção de fóton, é excitado do estado fundamental para um estado de maior energia, e seu decaimento radiativo ocorre na forma de emissão de um fóton.<sup>16</sup>

O rendimento quântico de fluorescência é definido como a razão entre o número de moléculas excitadas que emitem luz pelo número de fótons absorvidos.<sup>80</sup>

Neste trabalho, o rendimento quântico de fluorescência é calculado pelo método do padrão secundário, onde é utilizado um padrão, a tetrafenilporfirina (TPP), cujo valor de rendimento quântico de fluorescência é  $\Phi_f = 0,10$ , quando em uma solução em tolueno.<sup>81</sup>

O cálculo do rendimento quântico de fluorescência é dado pela equação abaixo (EQUAÇÃO 1):

$$\Phi_f = \Phi_f^{\text{std}} \frac{F_{\text{Astd}}}{F_{\text{Std-A}}} \quad (\text{EQUAÇÃO 1})$$

onde:

$\Phi_f^{std}$  é rendimento quântico de fluorescência do padrão (TPP - 0,10 em tolueno);

F e  $F_{std}$  são áreas sobre as curvas de emissão do composto analisado e do padrão respectivamente;

A e  $A_{std}$  são absorvâncias, no comprimento de onda excitado, do composto analisado e do padrão, respectivamente.

Para a obtenção dos espectros de emissão, primeiramente, foram preparadas soluções dos compostos **5a**, **10**, **11** e TPP em tolueno. As absorvâncias das bandas Soret dos compostos foram ajustadas, através do controle de concentração da solução, em aproximadamente 0,02. As soluções passaram por desoxigenação por ultrassom em atmosfera de argônio. Após o processo de preparação das amostras as soluções foram excitadas nos comprimentos de onda de 417 nm no caso compostos **5a** e **11** e em 430 nm para o composto **10**. Por fim, foram feitos os cálculos do rendimento quântico de fluorescência para cada composto e os dados são apresentados na TABELA 6.

TABELA 6. Rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_f$ ) dos compostos **5a**, **10** e **11**.

Compostos	Fluorescência $\lambda_{max}$ [nm] t.a.		$\Phi_f$
	Q(0-0)	Q(0-1)	
TPP	653	718	0,100
5a	671	735	0,150
11	630	671	0,006
10	672	729	0,070

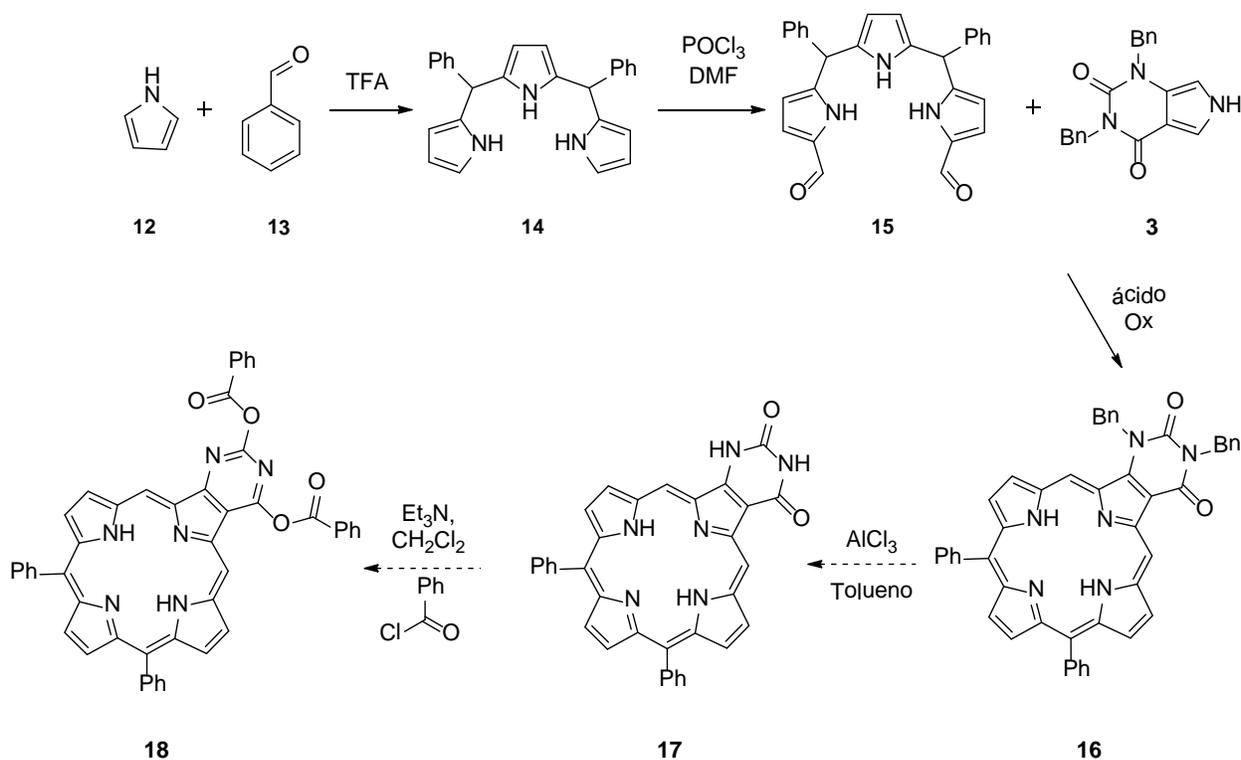
Os complexos **10** e **11** apresentam rendimentos quânticos de fluorescência menores que o composto **5a**. Estes resultados estão de acordo com os resultados do experimento da capacidade de geração de oxigênio singlete mostrado

anteriormente, uma vez que, o composto que tem maior capacidade de gerar  $^1\text{O}_2$ , ele tem um menor rendimento quântico de fluorescência e vice-versa. Estes dois processos são complementares, se um elétron está no estado singlete excitado, ele pode decair por fluorescência ou passar para o estado triplete excitado, sendo assim, estes compostos devem apresentar capacidades de fluorescência e geração de oxigênio singlete inversas.

#### 4.4 - Outra abordagem sintética para as benzoporfirinas

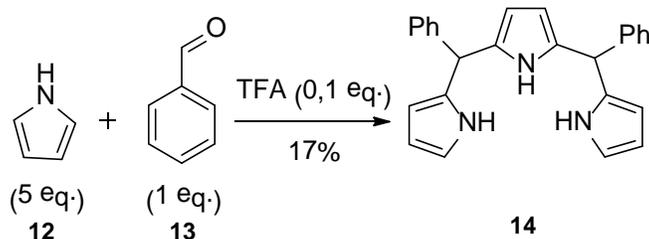
Buscando-se a síntese de uma benzoporfirina, foi proposta uma outra rota sintética para a obtenção inicial de uma monobenzoporfirina, uma vez que, a partir de uma molécula mais simples poderia se ter grupos fenil na posição *meso*, o que ajudaria na não agregação do heterociclo, e a etapa de desproteção das benzilas do nitrogênio, ocorreria mais facilmente, por utilizar menor quantidade de  $\text{AlCl}_3$ .

A proposta consiste em se preparar um tripirrolmetano, em seguida de sua formilação em duas posições e, por fim, reagi-lo com o pirrol **3** em condições ácida, com posterior oxidação. Após estas etapas, as benzilas protetoras dos nitrogênios do grupo pirimidina seriam removidas, seguindo com reações de esterificação nos anéis pirimidina. De acordo com a literatura,<sup>82</sup> esta etapa deverá favorecer a aromatização completa deste sistema (ESQUEMA 32).



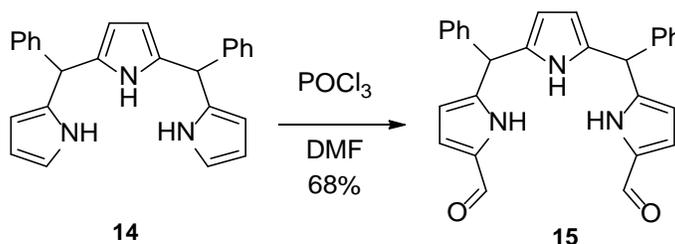
ESQUEMA 32. Proposta sintética para a síntese da monobenzoporfirina **18**.

Primeiro foi sintetizado o tripirrolmetano **14** a partir do pirrol **12** e do benzaldeído **13**.<sup>83</sup> Primeiro esses dois reagentes foram adicionado em um balão, esta mistura reacional foi agitada por 10 min. Após este tempo, adicionou-se TFA à mistura reacional sobre banho de gelo, em seguida removeu-se o banho de gelo e a reação ficou sob agitação por 30 min à temperatura ambiente. O composto **14** foi extraído e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se um rendimento de 17% (ESQUEMA 33). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se dois sinais (singletos largos) referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio do pirrol, com um deslocamento químico em 7,73 e 7,86 ppm. Além destes, foram observados sinais dos hidrogênios pirrólicos em 5,74; 5,86-5,84; 6,12-6,10 e 6,65-6,63 ppm. Para uma elucidação estrutural mais completa, foram feitas análises de RMN de <sup>13</sup>C, I.V. e CG-MS, que comprovaram a estrutura do composto **14**.



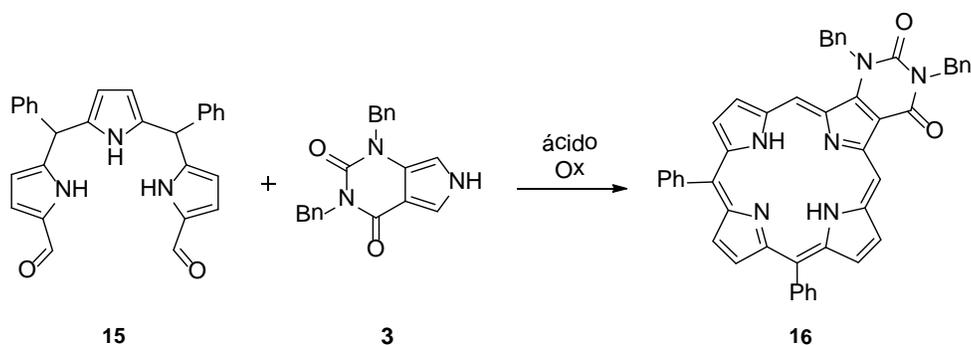
ESQUEMA 33. Síntese do tripirrolmetano **14**.

Em seguida, procedeu-se com a formilação de **14**,<sup>84</sup> utilizando-se condições da reação de *Vilsemeier-Haack*. Deste modo foi adicionado juntamente com o composto **14**, DMF e POCl<sub>3</sub>, a reação ficou sob aquecimento de 85°C por 60 min. O composto **15** foi extraído e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se um rendimento de 68% (ESQUEMA 34). Pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H observou-se um sinal, referente aos hidrogênios ligado às carbonilas com um descolamento químico em 9,04 ppm, que correspondiam a dois hidrogênios. Também três sinais referentes aos hidrogênios pirrólicos em 5,80-5,8; 6,05-6,07 e 6,80-6,81, correspondendo a dois hidrogênios cada sinal. Além desta análise, foram realizadas análises de RMN de <sup>13</sup>C e I.V., que comprovaram a estrutura do composto **15**.



ESQUEMA 34. Síntese do tripirrolmetano diformilado **15**.

Uma vez sintetizados os compostos **15** e **3**, iniciou-se os testes para a síntese da porfirina **16** (ESQUEMA 35). Primeiramente foram efetuados testes com a melhor condição encontrada para a síntese de **5a**.



ESQUEMA 35. Síntese da porfirina **16**.

O primeiro teste realizado se deu pela reação do composto **15** e **3** em TFA como solvente à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por TLC e, depois de 2 h, observou-se o consumo total do composto **15**. Portanto após este período, o TFA foi removido com o auxílio de fluxo de nitrogênio e, adicionou-se DDQ e 1,2-DCE ao meio reacional, sob agitação por 30 min à temperatura ambiente. O principal produto reacional o qual apresentava espectro de UV-Vis compatível com a estrutura desejada foi purificado por cromatografia em placa preparativa obtendo-se 5,7% de rendimento (TABELA 7; Entrada 1). O composto foi caracterizado por HRMS, onde foi observado um sinal de massa 727,2836 referente ao  $[M+H]^+$  e o espectro de RMN de  $^1H$ , apresentou um sinal em -3.81 ppm referente aos dois hidrogênios ligados aos nitrogênios internos, dois singletos em 4,95 e 5,38 ppm referentes aos hidrogênios do  $CH_2$  das proteções dos nitrogênios da uracila, dois singletos em 8,98 e 10,87 ppm referentes aos hidrogênios das posições *meso*. Estas análises comprovaram a estrutura desejada.

Em seguida, foi realizada a otimização do rendimento desta reação. Nas Entradas 2 e 3 da TABELA 7, o tempo de oxidação foi aumentado para 4 e 24 h, respectivamente. Essas modificações favoreceram a obtenção do composto **16**. Depois, na etapa de oxidação, a temperatura foi aumentada para 90°C e o tempo de reação foi reduzido para 16 h, o que favoreceu a reação (TABELA 7; Entrada 4).

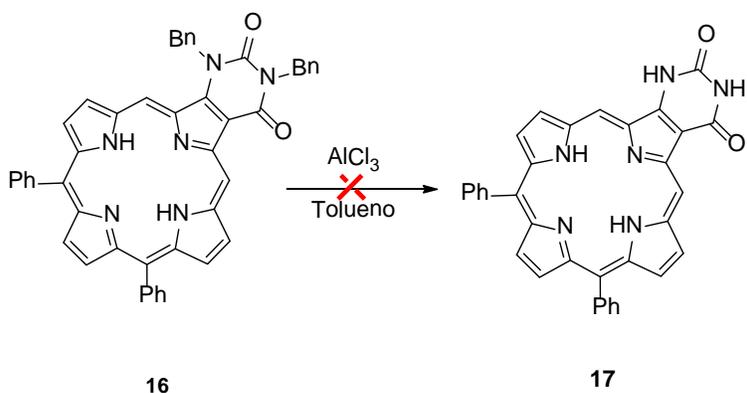
Considerando as entradas 3 e 4, que inclui um aumento do tempo de oxidação para 24 h à temperatura ambiente e um aumento da temperatura na etapa de oxidação, em ambos os casos foi observado um favorecimento na reação. Deste modo,

testou-se aumentar o tempo de reação para 24 h à 90°C, mas essas modificações não favoreceram a formação da porfirina **16** (TABELA 7; Entrada 5). Por fim, testou-se modificar o tempo e a temperatura na etapa da geração do porfirinogênio, entretanto, nenhuma destas últimas modificações resultaram positivamente para o aumento do rendimento da porfirina **16**.

TABELA 7. Condições reacionais na síntese do composto **16**.

Entrada	3 ( $\mu\text{mol}$ )	15 ( $\mu\text{mol}$ )	Condições	16 (%)
1	115,3	115,3	1. TFA; 2h; t.a. 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 30min;	5.7
2	115,3	115,3	1. TFA; 2h; t.a. 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 4h	8.1
3	115,3	115,3	1. TFA; 2h; t.a. 2. DDQ; 1,2-DCE; t.a.; 24h	13.2
4	115,3	115,3	1. TFA; 2h; t.a. 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 16h	24.1
5	115,3	115,3	1. TFA; 2h; t.a 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 24h	17.6
6	115,3	115,3	1. TFA; 24h; t.a. 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 16h	15.5
7	115,3	115,3	1. TFA; 2h; 50°C 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 16h	7.1
8	115,3	115,3	1. TFA; 2h; 85°C 2. DDQ; 1,2-DCE; 90°C; 16h	Traços

Após a otimização do rendimento desta reação, foi realizado testes para a reação de desproteção do composto **16**, utilizando  $\text{AlCl}_3$  em tolueno (ESQUEMA 36).



ESQUEMA 36. Síntese da porfirina **17**.

No primeiro teste, adicionou-se o composto **16** em tolueno. Depois de solubilizado o composto, adicionou-se  $\text{AlCl}_3$ . A reação ficou sob agitação por 3 h à  $85^\circ\text{C}$  e ao final deste tempo foi observado o consumo do reagente de partida e a formação de diferentes produtos na mistura reacional. Para finalizar a reação, adicionou-se água gelada à reação e a fase orgânica foi lavada com água (3x). Após a remoção do tolueno por pressão reduzida, observou-se que o composto era insolúvel ou parcialmente solúvel em quase todos os solventes orgânicos inviabilizando sua caracterização. Alguns outros testes reacionais foram realizados, contudo, sem o esperado sucesso. Neste ponto, decidiu-se interromper o trabalho com a possibilidade de que, em estudos posteriores, as reações de conversão do composto **16** em **17** e **18** possam ser viabilizadas.

## 5 - Conclusões

Durante este trabalho foram sintetizados com sucesso os precursores **2**, **3** e **4** com o objetivo de realizar as sínteses das porfirinas **5** e **6**. Foram encontradas várias dificuldades dentro das propostas originais, especificamente para a obtenção dos derivados porfirínicos *meso*-substituídos **5b**, **5c** e **6 a-c**.

No entanto, uma das porfirinas de interesse **5a** foi obtida por duas rotas sintéticas distintas, sendo na primeira delas na forma de mistura de regioisômeros e na segunda na sua forma pura. A obtenção da porfirina **5a** e de seus respectivos complexos de Zn (II) e Pd (II), possibilitou a realização de estudos sobre suas propriedades químicas e fotofísicas, como rendimento quântico de fluorescência e a capacidade de geração de oxigênio singlete, além da agregação em solução. As tentativas de produção de um derivado do tipo tetrabenzoporfirina a partir de **5a** não foram bem sucedidas, entretanto, os estudos fotofísicos realizados com **5a** e seus complexos metálicos em conjunto com as abordagens sintéticas desenvolvidas renderam uma publicação no periódico *Tetrahedron*.

Foi proposta outra abordagem sintética com o objetivo de sintetizar a monobenzoporfirina **19**. Nesta abordagem a síntese da mono-uracil porfirina **16** foi realizada, porém não foi possível a obtenção da monobenzoporfirina **19**. Estes estudos finais ainda serão explorados no futuro.

De uma maneira geral, neste trabalho foi possível avançar com os estudos sobre a química de pirróis 3,4-dissubstituídos com grupos retiradores de elétrons para a síntese de porfirinas, fato ainda bem pouco explorado na literatura

## 6 - Parte Experimental

## 6.1 - Generalidades

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz e 100,1 a 150 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão apresentados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Os descolamentos químicos estão relatados com relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Entre parênteses primeiramente aparecem as multiplicidades (s=singlete, d=duplete, t=triplete, q=quadruplete, m=multiplete), seguido do número de hidrogênio obtido pela integral relativa, das constantes de acoplamento e por fim da denominação do hidrogênio na molécula.

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

Os espectros de massas de baixa resolução e os cromatogramas, foram obtidos em um equipamento de GC-MS QP5000 Shimadzu<sup>®</sup>. Coluna capilar: espessura do filme 0,25  $\mu\text{m}$ , comprimento de 30 m - MARCHEREY-NAGEL<sup>®</sup>. Espectrômetro de Massas de ionização por impacto.

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em equipamentos do tipo ESI-TOF para os compostos **7**, **8** e **9** e MALDI-TOF para as porfirinas **5a**, **10**, **11** e **16**.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM Hartmann & Braun MB Series, em pastilhas de KBr.

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

Os espectros de UV-Vis foram adquiridos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda<sup>®</sup> 25, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico. Os

espectros de emissão de fluorescência foram adquiridos no fluorímetro Shimadzu RF-5301<sub>PC</sub>, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

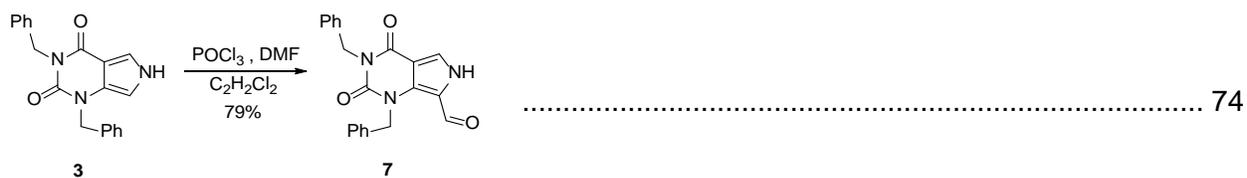
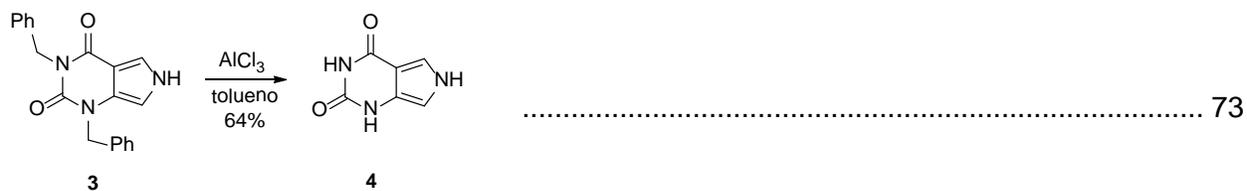
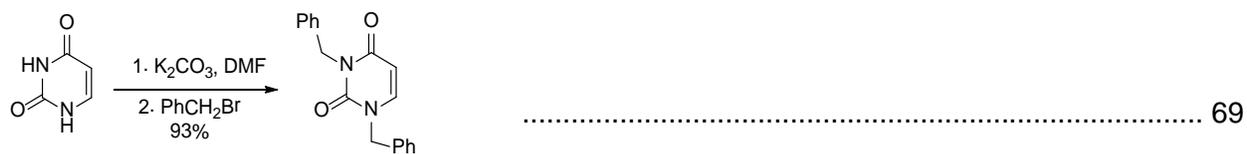
As medidas de oxigênio singlete e fotodegradação foram feitas utilizando um espectrofotômetro Varian<sup>®</sup> Cary 50 e um laser do tipo Eagle Heron, 630, 2W, Quantum Tech São Carlos.

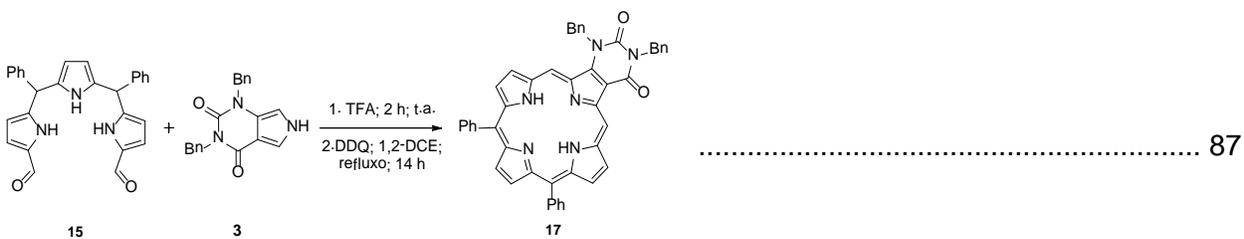
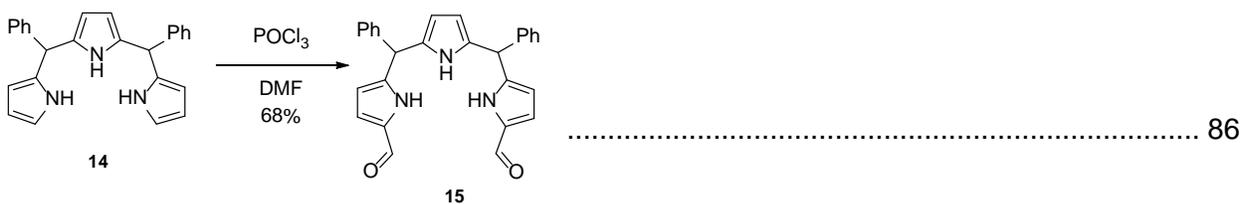
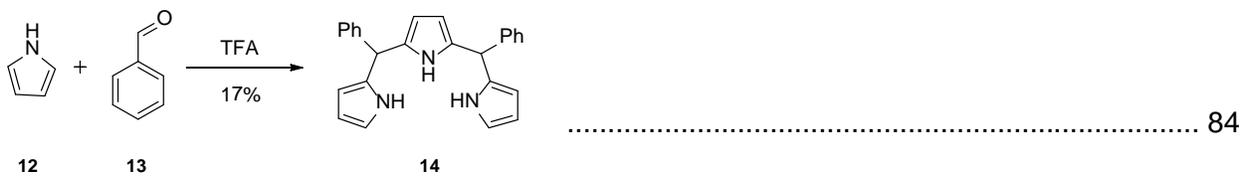
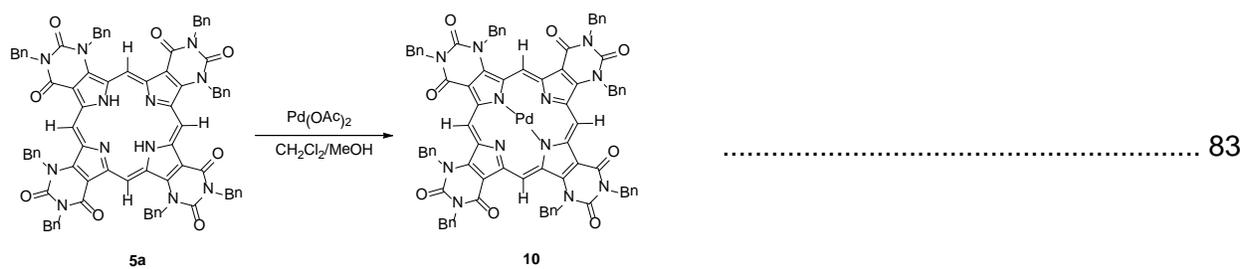
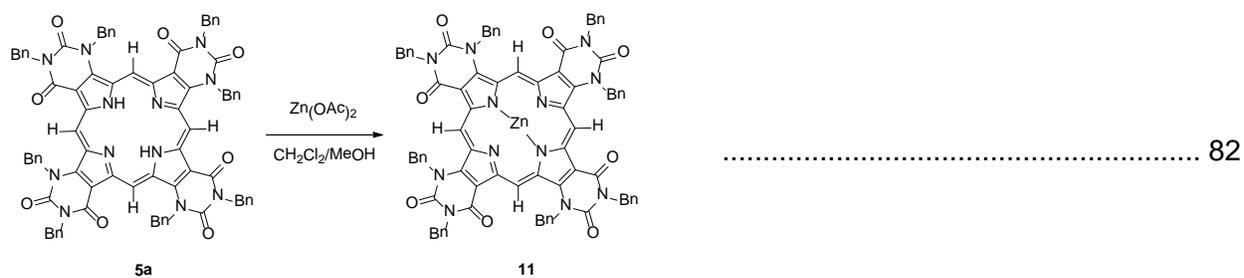
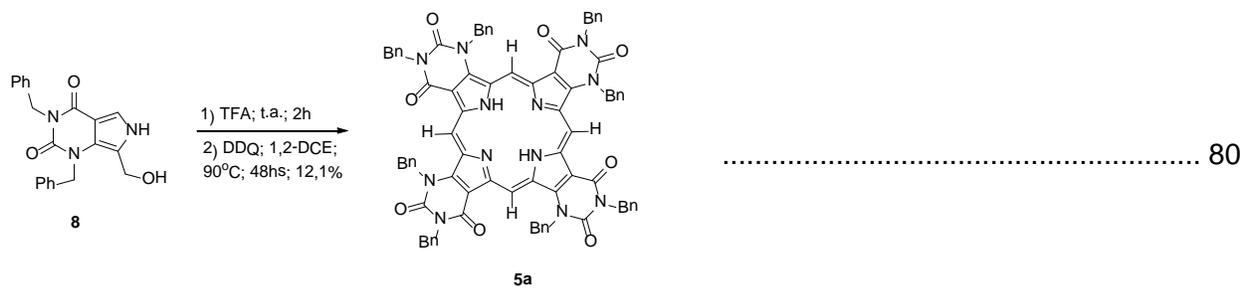
As cromatografias em sílica gel “flash” foram realizadas utilizando sílica gel Aldrich<sup>®</sup> (230–400 mesh). As cromatografias em camada delgada foram realizadas em placas de alumínio 20 x 20 cm, impregnadas com sílica gel 60 da Merck<sup>®</sup> (1 mm) contendo indicador de fluorescência F<sub>254</sub>. As cromatografias preparativas de camada delgada foram realizadas em placas de vidro 20 x 20 cm, impregnadas com sílica, com gesso e sem indicador da Aldrich<sup>®</sup>.

Todos os solventes utilizados foram purificados de acordo com as necessidades seguindo procedimentos descritos na literatura.

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

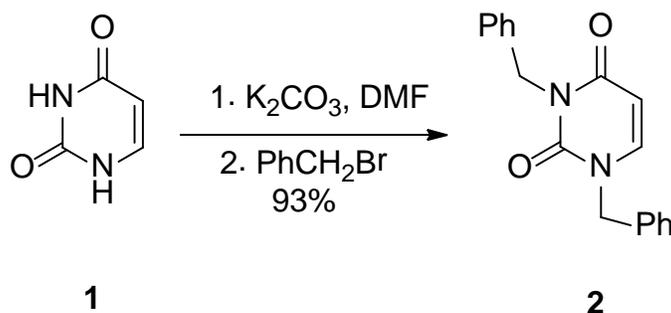
## 6.2 - Índice de Reações





## 6.3 - Procedimento Experimental

### 6.3.1 - Síntese da 1,3-dibenzilpirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona(2)



ESQUEMA 37. Síntese do composto 2.

A mistura de DMF seco (35 mL), uracila (1) (930 mg; 8,3 mmol) e  $K_2CO_3$  (2,75 g; 19,90 mmol) foi agitada por 18 h, à temperatura ambiente, em atmosfera de argônio. Após este período, adicionou-se brometo de benzila (3 mL; 4,30 g; 25 mmol), e a reação foi agitada por 72 h, à temperatura ambiente. Em seguida, para finalizar a reação, adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água uma vez, posteriormente seca com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel (flash) utilizando como eluente, AcOEt/hexano (1:1). O produto 2 foi obtido com 93% de rendimento (2,25 g; 7,70 mmol).

**Ponto de fusão:** 70-72°C

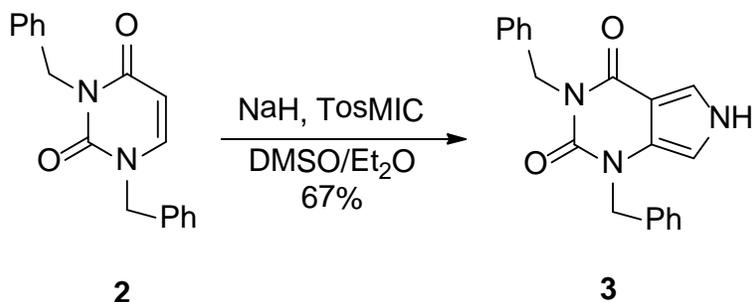
**RMN de  $^1H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4,85 (ppm): (s; 2H;  $CH_2$ -1); 5,11 (s; 2H;  $CH_2$ -3); 5,68 (d; 1H;  $^{5,6}J = 7,9$  Hz; H-5); 7,07 (d; 1H;  $^{5,6}J = 7,9$  Hz; H-6); 7,20-7,35 (m; 8H; H-*p*-3Bn; H-*o*-1Bn; H-*m*-3Bn; H-*p*-1Bn; H-*m*-1Bn; H-*o*-3Bn); 7,44-7,46 (m; 2H; H-*o*-3Bn).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm): 44,4 ( $\text{CH}_2$ -3); 52,3 ( $\text{CH}_2$ -1); 102,1 (C5); 127,6 (C-Ph); 128,0 (C-Ph); 128,4 (C-Ph); 128,5 (C-Ph); 128,9 (C-Ph); 129,1 (C-Ph); 135,4 ( $\text{C}_q$ 1); 136,9 ( $\text{C}_q$ 3); 142,0 (C6); 151,8(C2); 162,9 (C4).

**MS** m/z (intensidade relativa): (M) $^+$ ; 292 (27); 201 (16); 158 (62); 106 (41); 91 (100).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  702  $\text{cm}^{-1}$ ; 708  $\text{cm}^{-1}$ ; 1454  $\text{cm}^{-1}$ ; 1492  $\text{cm}^{-1}$ ; 1582  $\text{cm}^{-1}$ ; 1666,5  $\text{cm}^{-1}$ ; 1701  $\text{cm}^{-1}$ ; 2949  $\text{cm}^{-1}$ ; 3012  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6.3.2 - Síntese da 1,3-dibenzil-1*H*-pirrol[3,4-*d*]pirimidino-2,4(3*H*,6*H*)-diona (**3**)



ESQUEMA 38. Síntese do composto **3**.

O hidreto de sódio em 60% de óleo mineral (820 mg; 20,4 mmol) foi adicionado em éter etílico (30 mL), sobre atmosfera de argônio. Após 5 min de agitação, adicionou-se o composto **2** (2,00 g; 6,80 mmol) à 0°C. Em outro balão, preparou-se uma solução TosMIC (1,99 g; 10,2 mmol) em Et<sub>2</sub>O/DMSO (4:1; 50 mL). No balão contendo NaH e o composto **2**, foi adicionado gota a gota a solução de TosMIC à 0°C. Após a adição, a reação ficou sob agitação por 15 h, à temperatura ambiente. Por fim, foi adicionado solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e a fase orgânica foi extraída com Et<sub>2</sub>O (1x 20 mL) e AcOEt (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrada sobre pressão reduzida. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), utilizando-se como eluente AcOEt/hexano (1,5:1). O composto **3** foi obtido com rendimento de 67% (1,52 g; 4,58 mmol).

**Ponto de fusão:** 167-169°C

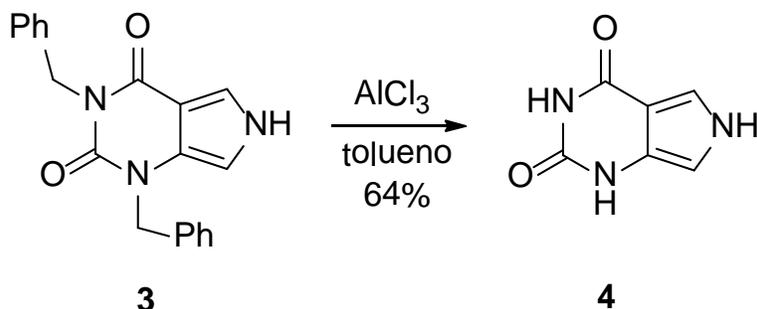
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CD<sub>3</sub>CN):** δ (ppm): 5,05 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-7); 5,19 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-5); 6,49 (m; 1H; *J* = 2.14; 0,40 Hz; H-2 ou H-2<sup>1</sup>); 7,23-7,37 (m; 11H; H-Bn e H-2 ou H-2<sup>1</sup>); 9,90 (s largo; 1H; N-H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  (ppm): 43,4 ( $\text{CH}_2$ -5); 48,1 ( $\text{CH}_2$ -1); 100,3 (C-2 ou C-2<sup>1</sup>); 105,2; 117,8 ( $\alpha$ -C); 126,5; 126,8; 127,0; 127,6; 128,0; 128,2; 136,6; 138,4; 151,6 (C6); 159,6 (C4).

**MS** m/z (intensidade relativa): ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>; 331 (19); 240 (4); 135 (33); 106 (20); 91 (100).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  705  $\text{cm}^{-1}$ ; 746  $\text{cm}^{-1}$ ; 1274  $\text{cm}^{-1}$ ; 1440  $\text{cm}^{-1}$ ; 1535  $\text{cm}^{-1}$ ; 1612  $\text{cm}^{-1}$ ; 1697  $\text{cm}^{-1}$ ; 1674  $\text{cm}^{-1}$ ; 3026  $\text{cm}^{-1}$ ; 3149  $\text{cm}^{-1}$ ; 3242  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6.3.3 - Síntese da 1*H*-pirrol[3,4-*d*]pirimidino-2,4(3*H*,6*H*)-diona(4)



ESQUEMA 39. Síntese do composto **4**.

Uma solução contendo o composto **3** (300 mg; 0,910 mmol), AlCl<sub>3</sub> (352 mg; 2,64 mmol) e tolueno (10 mL), foi aquecida e agitada por 1 h à 85°C. Após este período, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e posteriormente derramou-se a mistura reacional sobre pedaços de gelo (10,0 g). O sólido formado foi filtrado e lavado com hexano (1x 20 mL) e tolueno (1x 20 mL). Obtendo-se o composto **4** com um rendimento de 64% (87 mg; 0,580 mmol).

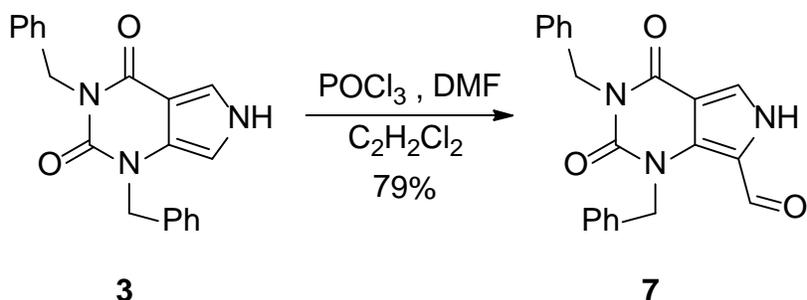
**Ponto de fusão:** 317-320°C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO):** δ (ppm): 6,43 (s; 1H; H-9); 7,29 (s; 1H; H-2); 10,27 (s; 1H; 5-NH); 10,36 (s; 1H; 7-NH); 11,61 (s; 1H; 1-NH).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz; DMSO):** δ (ppm): 99,8 (C9); 104,9 (C3); 116,8 (C2); 127,0 (C8); 151,7 (C6); 160,8 (C4).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\max}$ : 756 cm<sup>-1</sup>; 862 cm<sup>-1</sup>; 1419 cm<sup>-1</sup>; 1436 cm<sup>-1</sup>; 1489 cm<sup>-1</sup>; 1535 cm<sup>-1</sup>; 1674 cm<sup>-1</sup>; 1681 cm<sup>-1</sup>; 3020 cm<sup>-1</sup>; 3045 cm<sup>-1</sup>; 3251 cm<sup>-1</sup>; 3481 cm<sup>-1</sup>.

### 6.3.4 - Síntese da 1,3-dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carbaldeído (7)



ESQUEMA 40. Síntese do composto 7.

Primeiramente foi preparado o reagente de *Vilsmeier-Haack*, utilizando DMF seco (0,5 mL) e POCl<sub>3</sub> destilado (0,5 mL). Os reagentes foram misturados e ficaram sob agitação por 5 min, em banho de gelo à 0°C e sobre atmosfera de argônio. Após este tempo, retirou-se o banho de gelo e a reação ficou sob agitação por 30 min à temperatura ambiente. Em outro balão contendo o composto **3** (500 mg; 1,51 mmol) e 1,2-DCE (50 mL) adicionou-se o reagente de *Vilsmeier-Haack* (335 µL) à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi agitada e aquecida à 50°C por 2 h. Posteriormente esfriou-se a reação até a temperatura ambiente e em banho de gelo adicionou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) e agitou-se por 30 min à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com água (3x 150 mL) e depois seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando o eluente AcOEt/hexano (1:1), fornecendo o composto **7**, com um rendimento de 79% (430 mg; 1,19 mmol).

**Ponto de fusão:** 253-256°C.

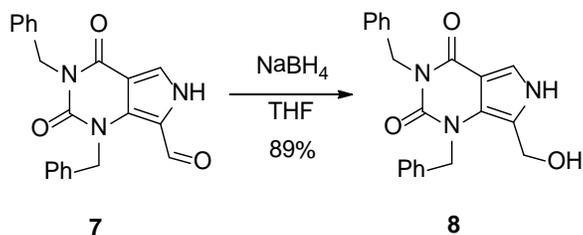
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO):** δ (ppm): 5,13 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-5); 5,47 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-7); 7,18-7,36 (m; 10H; H-5-Bn e H-7-Bn); 7,93 (s; 1H; H-2); 9,36 (s; 1H; H-10); 12,92 (s largo; 1H; N-H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz; DMSO):**  $\delta$  (ppm): 43,9 ( $\text{CH}_2$ -5); 49,4 ( $\text{CH}_2$ -7); 106,3 (C3); 117,7 (C9); 125,7; 126,7; 127,1; 127,2; 127,3; 128,3; 128,8 (C-Ph); 133,3 ( $\text{C}_{\text{q}8}$ ); 135,1 ( $\text{C}_{\text{q}7}$ -Ph); 137,4 ( $\text{C}_{\text{q}5}$ -Ph); 151,6 (C6); 158,4 (C4); 177,4 (CHO).

**HRMS-MALDI-TOF:**  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Experimental: 360,1360 (calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Teórica: 360,1348).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  771  $\text{cm}^{-1}$ ; 794  $\text{cm}^{-1}$ ; 1176  $\text{cm}^{-1}$ ; 1452  $\text{cm}^{-1}$ ; 1484  $\text{cm}^{-1}$ ; 1637  $\text{cm}^{-1}$ ; 2827  $\text{cm}^{-1}$ ; 3026  $\text{cm}^{-1}$ ; 3252  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6.3.5 - Síntese da 1,3-dibenzil-7-(hidroximetil)-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidina-2,4(3*H*,6*H*)-diona(8)



ESQUEMA 41. Síntese do composto 8.

O composto **7** (125 mg; 0,350 mmol) foi dissolvido em THF seco (2,5 mL) sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (40 mg; 1,06 mmol) em banho de gelo à 0°C. A mistura reacional foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se água (25 mL) à mistura reacional e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com água (1x 15 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi concentrado sobre pressão reduzida e cristalizado com AcOEt/hexano. Obteve-se o produto **8**, com um rendimento 89% (112 mg; 0,31 mmol).

**Ponto de fusão:** 177-180°C.

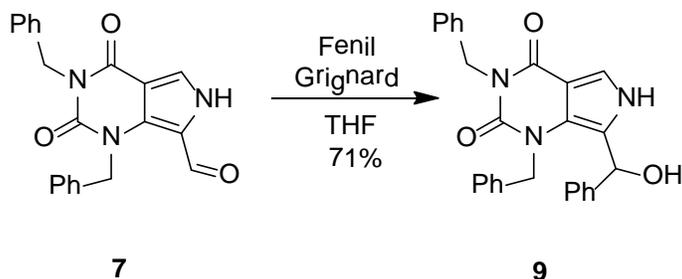
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO):** δ (ppm): 4,17 (d; 2H; *J* = 4,8 Hz; CH<sub>2</sub>-10); 5,11 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-7); 5,25 (t; 1H; *J* = 4,8 Hz; O-H); 5,29 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-5); 7,14 (d; 1H; *J* = 7,2 Hz; H-*o*-5 ou H-7-Bn); 7,20–7,35 (m; 8H; H-5-Bn e H-7-Bn); 7,45 (s; 1H; H-2); 11,93 (s; 1H; N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz; DMSO):** δ (ppm): 43,6 (CH<sub>2</sub>-5); 47,8 (CH<sub>2</sub>-7); 54,4 (C10); 105,9 (C3); 114,7 (C9); 117,1 (C2); 123,9 (C8); 125,5; 127,1; 127,2; 127,4; 128,5; 128,9 (C-Ph); 138,1 (C<sub>q</sub>7); 138,4 (C<sub>q</sub>5); 151,9 (C4); 159,6 (C4).

**HRMS-MALDI-TOF:** *m/z* (M+H)<sup>+</sup><sub>Experimental</sub>: 362,1516 (calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup><sub>Teórica</sub>: 362,1505).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  698  $\text{cm}^{-1}$ ; 740  $\text{cm}^{-1}$  ; 1433  $\text{cm}^{-1}$  ; 1446  $\text{cm}^{-1}$ ; 1494  $\text{cm}^{-1}$  ;  
1580  $\text{cm}^{-1}$ ; 1614  $\text{cm}^{-1}$ ; 1641  $\text{cm}^{-1}$ ; 1676  $\text{cm}^{-1}$ ; 1689  $\text{cm}^{-1}$ ; 3062  $\text{cm}^{-1}$ ; 3284  $\text{cm}^{-1}$ ; 3458  $\text{cm}^{-1}$ ;  
3560  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6.3.6 - Síntese da 1,3-dibenzil-7-(hidroxi(fenil)metil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidino-2,4(3H,6H)-diona(9)



ESQUEMA 42. Síntese do composto **9**.

Primeiramente, foi realizada a síntese do reagente de *Grignard*, de modo que, a mistura de magnésio metálico (298 mg; 6,14 mmol), bromobenzeno (1,30 mL; 6,14 mmol) e THF (8,2 mL), foi agitado e aquecido à 60°C por 1 h. Após este período, retirou-se uma alíquota do reagente de *Grignard* (3,8 mL; 2,8 mmol) e adicionou-se em um balão contendo o composto **7** (400 mg; 1,11 mmol) dissolvido em THF (20 mL), a mistura reacional foi agitada por 2 h à 0°C. Por fim, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) e extraiu-se o composto de interesse com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sobre pressão reduzida, o produto foi cristalizado com AcOEt/hexano e filtrado, obtendo-se o produto **9**, de coloração branca, com um rendimento 71% (285 mg; 0,79 mmol).

**Ponto de fusão:** 177-180°C.

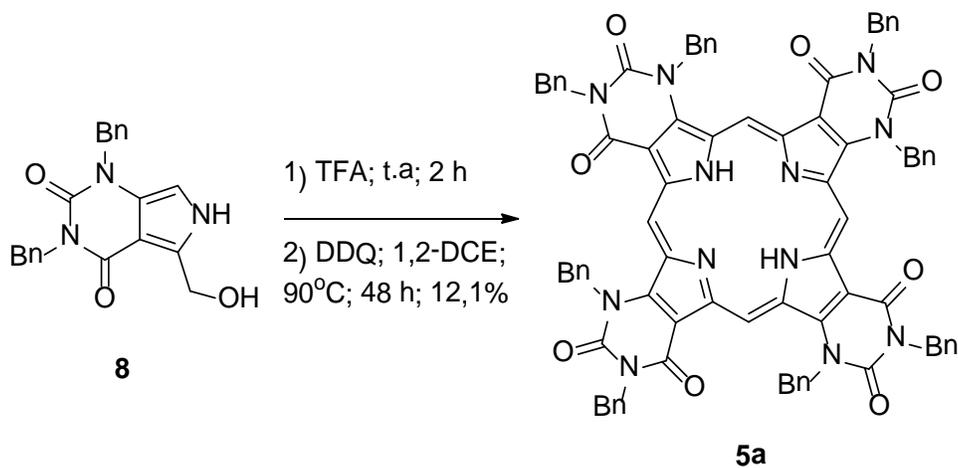
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO):** δ (ppm): 3,99 (s; 1H; CH<sub>2</sub>-10); 4,94 (d; 1H; J = 17,4 Hz; CH<sub>2</sub>-7); 5,05 (d; 1H; J=14; CH<sub>2</sub>-5); 5,11 (d; 2H; J = 14 Hz; CH<sub>2</sub>-5); 5,63 (d; 1H; J = 17,4 Hz; CH<sub>2</sub>-7); 7,19-7,42 (m; 16H; Ph e CH-2); 11,90 (s; 1H; N-H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz; DMSO):**  $\delta$  (ppm): 43,5 (C5); 48,0 (C7); 66,8 (C10); 105,1 (C<sub>q</sub>3); 115,2 (C<sub>q</sub>9); 118,4 (C2); 122,5 (C<sub>q</sub>8); 125,7; 126,8; 127,1; 127,2; 127,5; 128,2; 128,6; 128,9 (C-Ph); 136,8 (C<sub>q</sub>7); 138,1 (C<sub>q</sub>5); 141,9 (C<sub>q</sub>10-Ph); 15,8 (C6); 159,1 (C4).

**HRMS-MALDI-TOF:** m/z (M-H)<sup>-</sup> Experimental: 436,1670 (calc. para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)  
(M-H)<sup>-</sup> Teórica: 436,1661)

**I.V.** (pastilha de KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  721 cm<sup>-1</sup>; 748 cm<sup>-1</sup>; 1145 cm<sup>-1</sup>; 1454 cm<sup>-1</sup>; 1494 cm<sup>-1</sup>; 1529 cm<sup>-1</sup>; 1651 cm<sup>-1</sup>; 1697 cm<sup>-1</sup>; 2945 cm<sup>-1</sup>; 3034 cm<sup>-1</sup>; 3062 cm<sup>-1</sup>; 3271 cm<sup>-1</sup>.

### 6.3.7 - Síntese da Tetra-β-uracilporfirina (5a)



ESQUEMA 43. Síntese do composto **5a**.

Em um tubo selado contendo o composto **8** (100 mg; 277  $\mu\text{mol}$ ) foi adicionado TFA (6 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Após este tempo, o TFA foi removido com auxílio de fluxo de  $\text{N}_2$  e posteriormente adicionou-se 1,2-DCE (6 mL) e DDQ (70,00 mg; 0,3100 mmol). Esta mistura reacional foi aquecida à 90°C durante 48 h. Ao final deste tempo, a mistura reacional foi filtrada em um funil de placa sintetizada contendo sílica de TLC preparativa, usando o eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (9:1). Então o produto **5a**, de cor verde-escura, foi purificado em TLC preparativa usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (99:1), com um rendimento de 12,1 % (11,5 mg; 8,41  $\mu\text{mol}$ ).

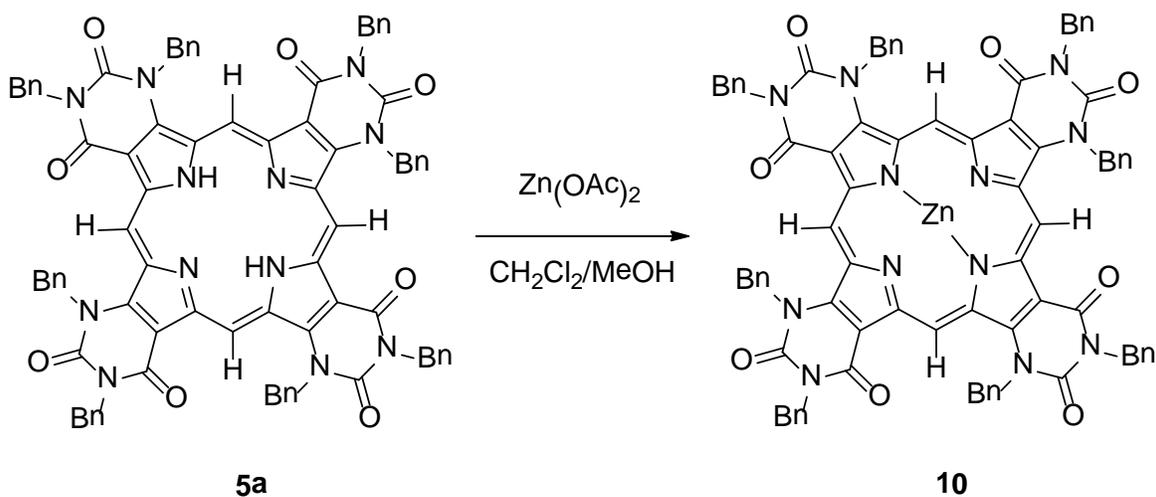
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm): -5,57 (s largo; 1H; NH interno); -4,17 (s largo; 1H; NH interno); 5,53-5,83 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ); 6,85-6,92; 7,30-7,67; 7,75-7,86 (3 m; 40H; Ph); 10,67-11,16 (m; 3H; *meso*-H); 11,94(s largo; 1H; *meso*-H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm): 45,6; 49,8; 100,3; 102,3; 103,1; 104,1; 112,2; 126,6; 126,7; 127,3; 127,5; 127,6; 127,8; 127,9; 128,4; 128,5; 128,6; 129,2; 129,3; 129,5; 133,9; 134,8; 136,8; 136,9; 152,5; 159,7.

**HRMS-MALDI-TOF:** m/z (M+H)<sup>+</sup> Experimental: 1367,4924 (calc. para C<sub>84</sub>H<sub>62</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> Teórica: 1367,4891).

**UV-vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);** λ<sub>máx</sub> (log ε) : 447 (5,06); 537 (3,91); 581 (3,99); 603 (3,88); 668 (3,72).

### 6.3.8 - Síntese do complexo de Zinco(II) de Tetra-β-uracilporfirina (10)



ESQUEMA 44. Síntese do composto **10**.

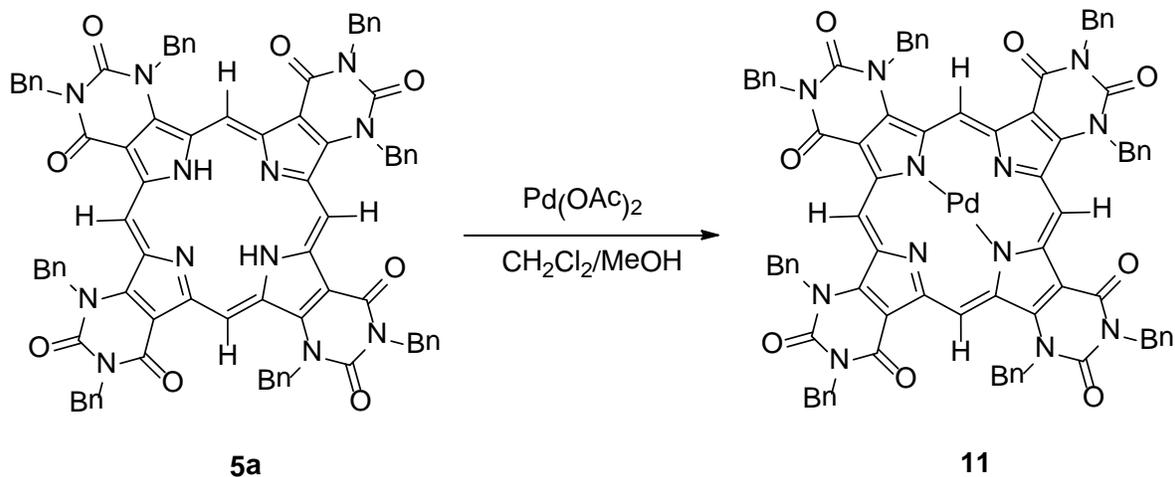
O composto **5a** (5 mg; 3,66  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Zn(OAc)}_2$  (7 mg) e  $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$  (1:2) (6 mL) foram agitados à temperatura ambiente, durante 24 h. Por fim a mistura reacional foi purificada em TLC preparativa, utilizando o eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (99:1). O produto **10**, de cor verde, foi obtido com rendimento de 95% (5 mg; 3,49  $\mu\text{mol}$ ).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; pirimidina- $d_5$ ):**  $\delta$  (ppm): 5,74-6,00 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ); 6,96-7,10; 7,66-7,77; 7,99-8,12 (3 m; 40H; Ph); 10,68 (m; 1H; *meso*-H); 10,78 (s; 2H; *meso*-H); 12,97 (s; 1H; *meso*-H).

**HRMS-MALDI-TOF:**  $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+$  Experimental: 1428,3952 (calc. para  $\text{C}_{84}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Zn}$   $(\text{M}+\text{H})^+$  Teórica: 1428,3943).

**UV-vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ): 455 (5,42); 605 (3,94); 627 (4,24).

### 6.3.9 - Síntese do complexo de paládio(II) de Tetra-β-uracilporfirina(11)



ESQUEMA 45. Síntese do composto **11**.

O composto **5a** (5 mg; 3,7  $\mu\text{mol}$ ) foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  e posteriormente adicionado uma solução saturada de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1 mL). Esta mistura reacional ficou sob agitação por 18 h à  $40^\circ\text{C}$ . Por fim, filtrou-se a mistura reacional por um funil de placa sintetizada contendo celite, utilizando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O composto **11** foi purificada em TLC preparativa, usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$  (4:1). O produto **11**, de cor verde, foi obtido com um rendimento de 93% (5 mg; 3,4  $\mu\text{mol}$ ).

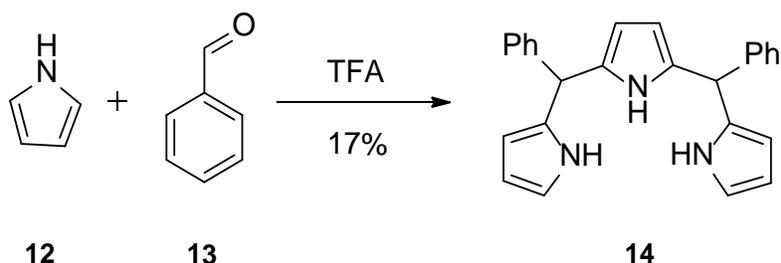
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; pirimidina- $d_5$ ):**  $\delta$  (ppm): 6,01-6,21 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ); 6,91-7,01; 7,41-7,91; 8,04-8,06 (3 m; 40H; Ph); 10,10 (s largo; 1H; *meso*-H); 11,06-11,4 (m; 2H; *meso*-H); 12,55 (s largo; 1H; *meso*-H).

**HRMS-MALDI-TOF:**  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Experimental: 1470,3775 (calc. para  $\text{C}_{84}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Pd}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Teórica: 1470,3712).

**UV-vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );**  $\lambda_{\text{máx}}$  (log  $\epsilon$ ): 471 (4,76); 602 (4,16).

### 6.3.10 - Síntese da 2,5-bis(fenil(1H-pirrol-2-il)metil)-1H-pirrol

(14)



ESQUEMA 46. Síntese do composto 14.

O benzaldeído (1 mL; 9,8 mmol) e o pirrol (3,5 mL; 50 mmol) ficaram sob agitação por 10 min à temperatura ambiente, sobre atmosfera de argônio. Em seguida, a mistura reacional foi colocada sobre banho de gelo à 0°C e foi adicionado TFA (77 µL; 1 mmol). Em seguida, retirou-se o banho de gelo e a reação ficou agitando por 30 min, à temperatura ambiente. Por fim, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (10 mL; 0,1 mol.L<sup>-1</sup>) e extraiu-se o composto de interesse com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), utilizando o eluente AcOEt/hexano (6:1), fornecendo o composto 14, com um rendimento de 17% (1,25 g; 33,7 mmol).

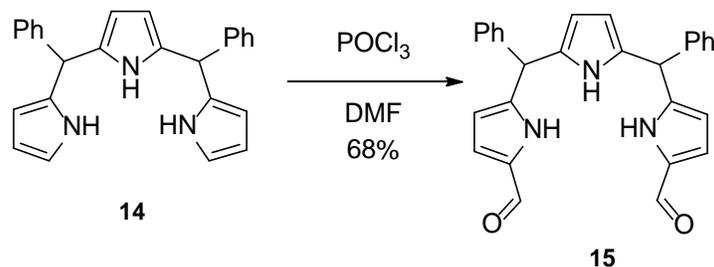
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 5,34 (s; 2H; H-6 e H-12); 5,74 (d; 2H; J = 2,7 Hz; H-pirrol); 5,86-5,84 (m; 2H; H-pirrol); 6,12-6,10 (m; 2H; H-pirrol); 6,65-6,63 (m; 2H; H-pirrol); 7,31-7,15 (m; 10H; H-Ph); 7,73 (s largo; 1H; N-H); 7,86 (s largo; 2H, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 44,1; 107,2; 107,4; 108,4; 117,2; 127,0; 128,4; 128,6; 132,4; 132,5; 142,1.

**MS** m/z (intensidade relativa): (M)<sup>+</sup>: 377 (61); 229 (100); 310 (29); 156 (58).

**I.V. (pastilha de KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  721  $\text{cm}^{-1}$ ; 767  $\text{cm}^{-1}$  ; 1028  $\text{cm}^{-1}$  ; 1450  $\text{cm}^{-1}$ ; 1490  $\text{cm}^{-1}$  ;  
2850  $\text{cm}^{-1}$ ; 3024  $\text{cm}^{-1}$ ; 3369  $\text{cm}^{-1}$ ; 3414  $\text{cm}^{-1}$ .

### 6.3.11 - Síntese de 2,5-bis(fenil(1H-pirrol-2-yl)metil)-1H-pirrol (15)



ESQUEMA 47. Síntese do composto **15**.

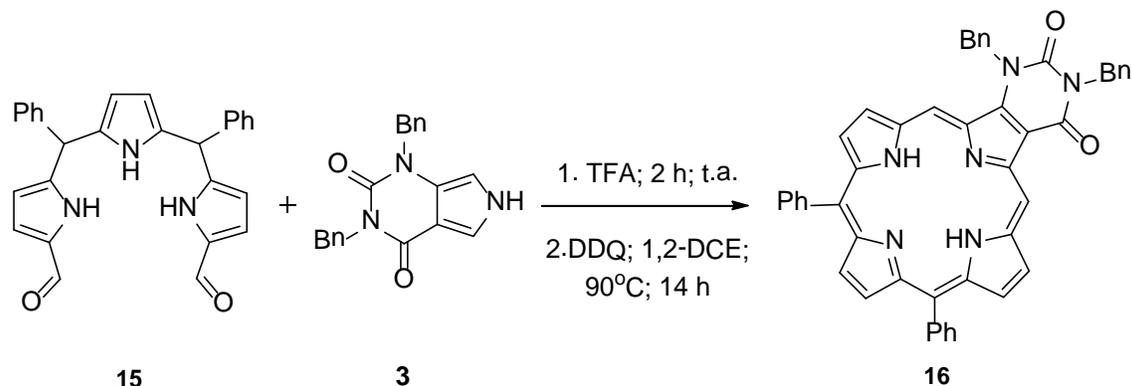
O composto **14** (212 mg; 0,56 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (5 mL) e a solução foi agitada sobre atmosfera de argônio por 10 minutos. Depois em banho de gelo foi adicionado POCl<sub>3</sub> (102 µL; 1,12 mmol) e posteriormente a mistura reacional foi aquecida à 80°C por 1 h. Após este tempo, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e adicionou-se água (20 mL) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg). Em seguida aqueceu-se a mistura reacional por 30 min à 80°C. Por fim, extraiu-se o composto de interesse com AcOEt (3x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x 20 mL) e depois seca com NaSO<sub>4</sub> anidro. O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica em gel (flash) utilizando a mistura de solventes hexano/AcOEt (3:2) e fornecendo o composto **15**, com um rendimento de 68% (165 mg; 0,36 mmol).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 5,44 (s; 2H; H-6 e H-12); 5,80-5,8 (m; 2H; H-pirrol); 6,05-6,07 (m; 2H; H-pirrol); 6,80-6,81(m; 2H; H-pirrol); 7,12-7,28(m; 2H; Ph); 8,66 (s-largo; 1H; NH); 9,04 (s; 2H; CHO); 9,82 (s-largo; 2H; NH).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 44,2; 76,7; 77,0; 77,4; 108,1; 108,1; 110,9; 122,6; 127,3; 128,3; 128,7; 131,3; 132,3; 140,4; 140,5; 142,9; 178,6.

**I.V. (pastilha de KBr):** ν<sub>máx</sub> 698 cm<sup>-1</sup>; 769 cm<sup>-1</sup>; 1175 cm<sup>-1</sup>; 1489 cm<sup>-1</sup>; 1637 cm<sup>-1</sup>; 1637 cm<sup>-1</sup>; 2956 cm<sup>-1</sup>; 3101 cm<sup>-1</sup>; 3254 cm<sup>-1</sup>.

### 6.3.12 - Síntese da mono-uracil porfirina (16)



ESQUEMA 48. Síntese do composto **16**.

Em um tubo selado foram adicionados os compostos **15** (50 mg; 0,11mmol), **3** (36,5 mg; 0,11 mmol), e TFA puro (30 mL). A mistura reacional ficou sobre agitação por 2 h à temperatura ambiente. Ao final deste tempo o TFA foi removido com auxílio de fluxo de nitrogênio, e depois foi adicionado 1,2-DCE (3 mL) e DDQ (30 mg; 0,13 mmol) e ficou agitando por 14 h à 90°C. Depois a mistura reacional foi filtrada num funil de placa sintetizada contendo sílica de TLC preparativa, usando o eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (9:1). Então o produto **16**, de cor vermelha escura, foi purificado em TLC preparativa usando tolueno/AcOEt (9,5:0,5), com um rendimento de 24,1 % (19,3 mg; 26,57 μmol).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): -3,81 (s largo; 2H; N-H internos); 4,95 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-29 ou CH<sub>2</sub>-30); 5,38 (s; 2H; CH<sub>2</sub>-29 ou CH<sub>2</sub>-30); 7,13-7,38 (m; 9H; Ph); 7,73- 7,86 (m; 7H; Ph); 8,26-8,31 (m; 4H; Ph); 8,53 (d; 1H; *J* = 4,6 Hz; β-pirrólico); 8,83 (m; 3H; β-pirrólico); 8,98 (s; 1H; *meso*-H); 9,10 (d; 1H; *J* = 4,8 Hz; β-pirrólico); 9,41 (d; 1H; *J* = 4,8 Hz; β-pirrólico); 10,87 (s; 1H; *meso*-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 45,2 (C29 ou C30); 49,0 (C29 ou C30); 102,9 (*meso* C5 ou C10) ; 103,4 (*meso* C5 ou C10); 113,6; 120,3; 121,2; 125,6; 126,9; 126,9;

127,6; 128,0; 128,5; 129,2; 129,3; 134,6; 134,7; 134,9; 135,3; 136,3; 137,4; 138,3;  
138,5; 138,6; 139,3; 141,5; 141,7; 146,4; 149,2; 152,6; 154,7; 155,8; 159,4;

**HRMS-MALDI-TOF:** m/z (M+H)<sup>+</sup><sub>Experimental</sub>: 727,2836 (calc. para C<sub>48</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
(M+H)<sup>+</sup><sub>Teórica</sub>: 727,2816)

**UV-vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);** λ<sub>máx</sub> (log ε) : 420 (5,48); 513 (4,35); 549 (3,93); 584 (3,94); 640 (3,38).

## 7 - Seção de Espectros

- **Espectros de RMN**
  - RMN de  $^1\text{H}$
  - RMN de  $^{13}\text{C}$
  - HSQC
  - HMBC
  - NOESY
  
- **Espectros de massas**

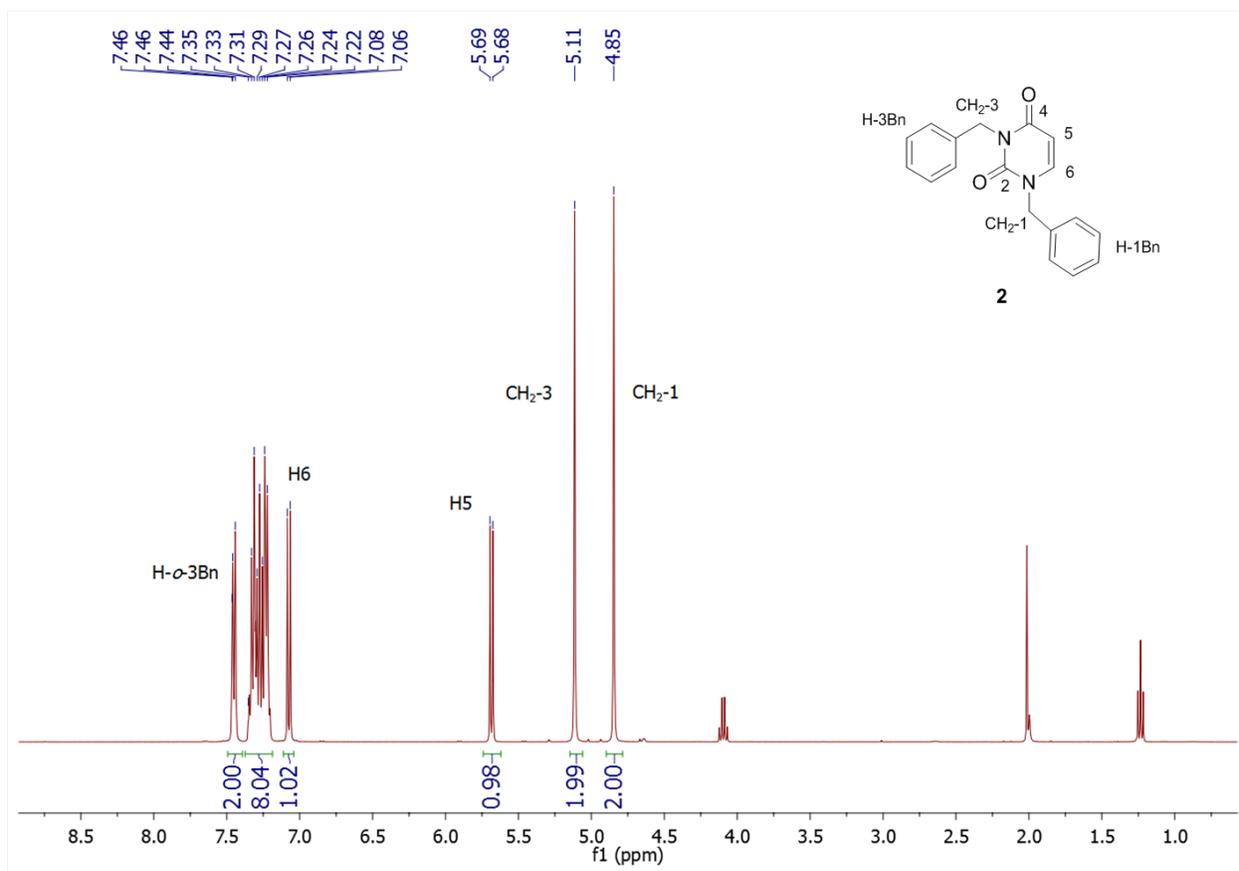


FIGURA 28. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2**.

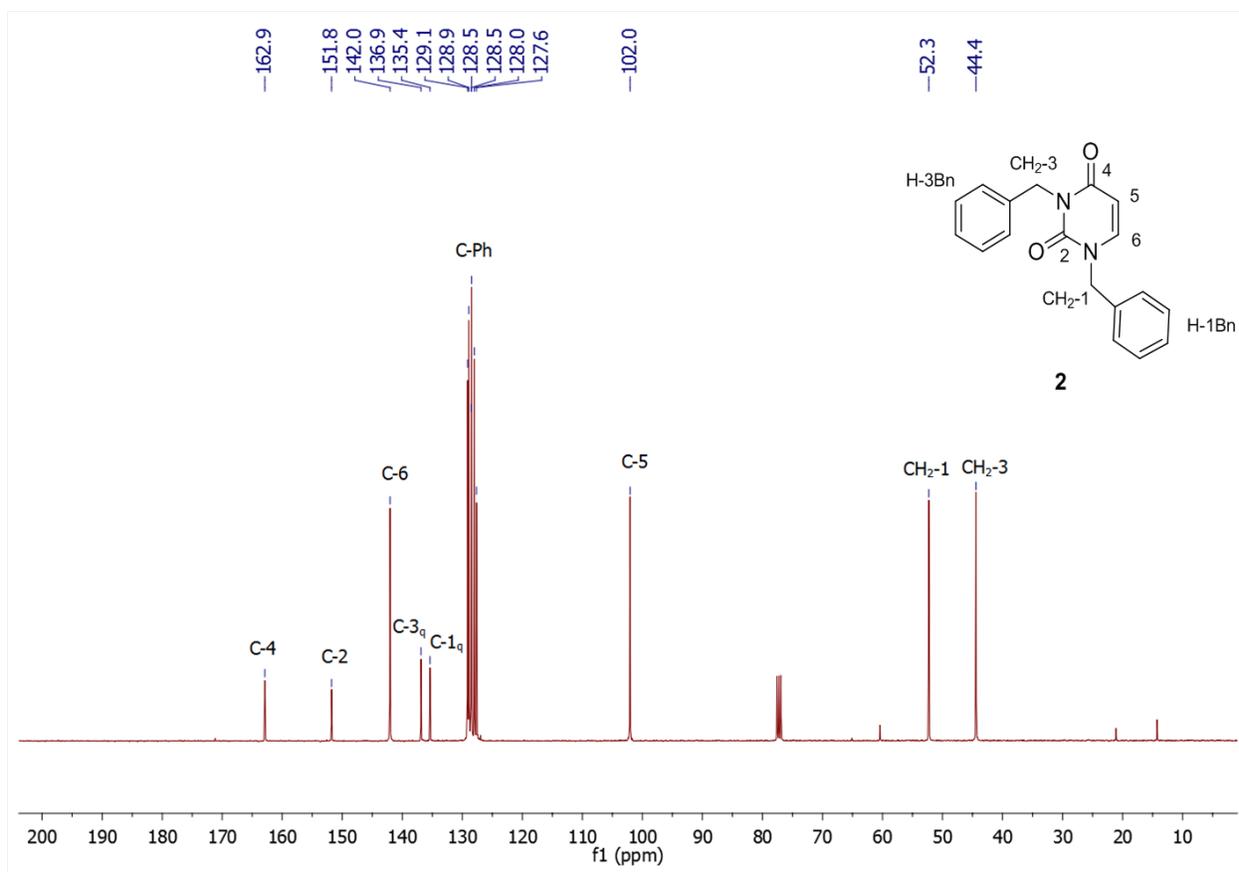


FIGURA 29. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **2**.

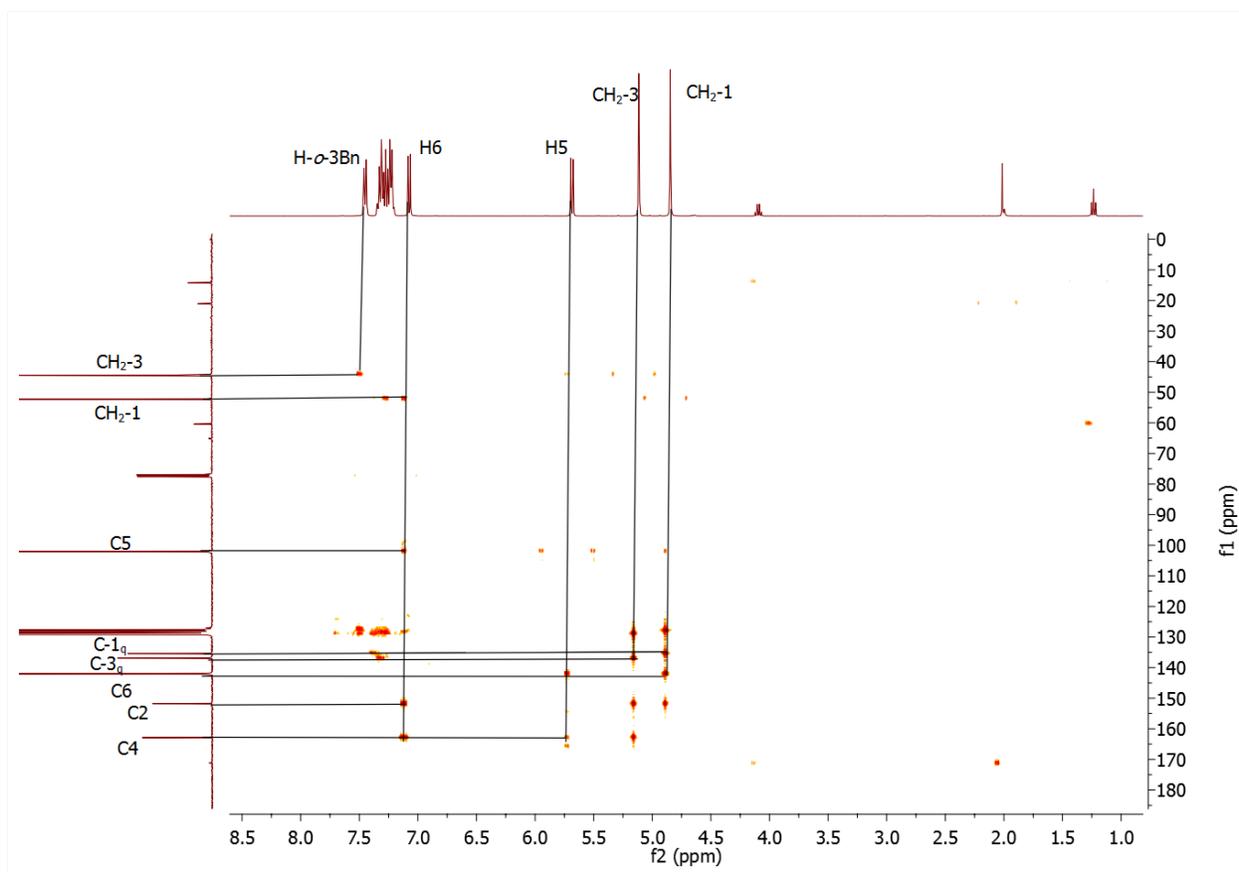


FIGURA 30. Espectro de HMBC do composto **2**.

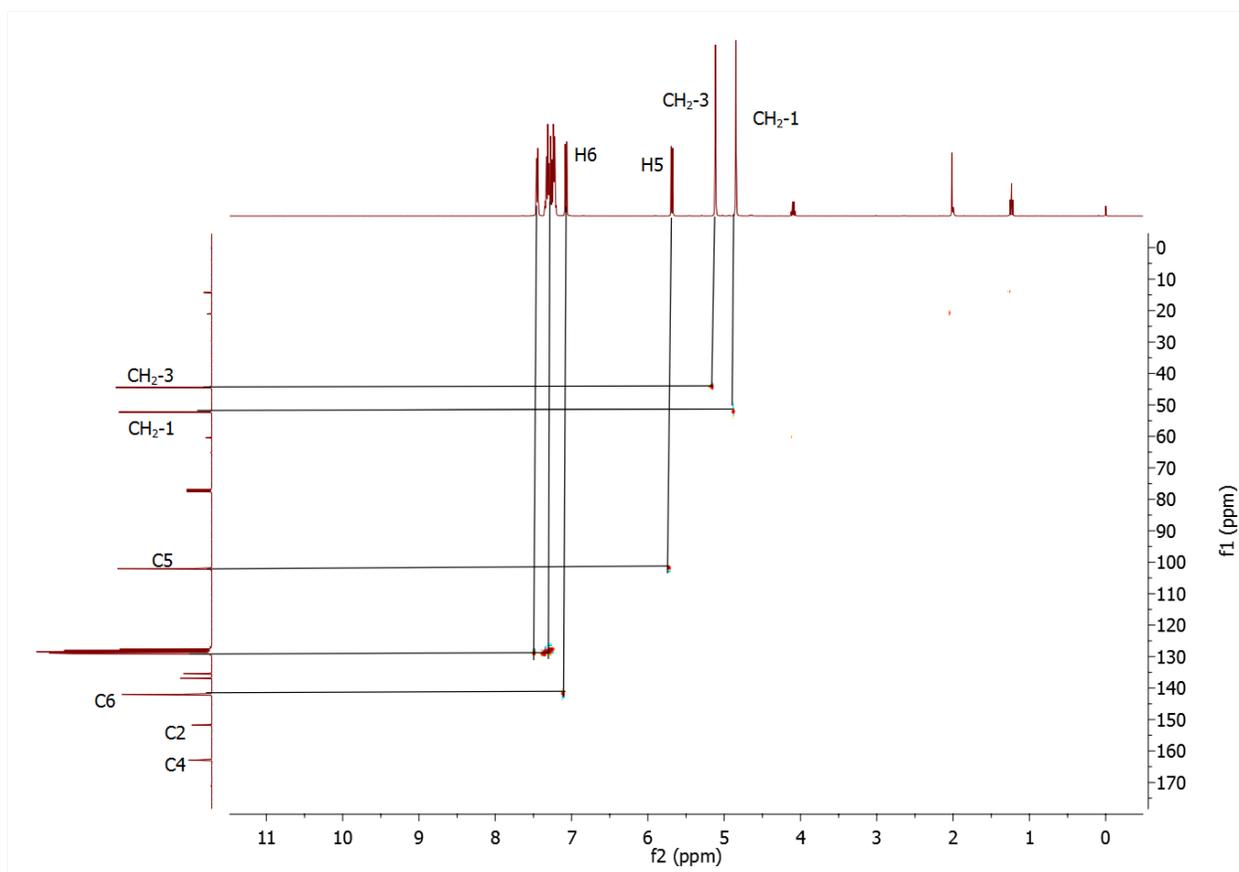


FIGURA 31. Espectro de HSQC do composto **2**.

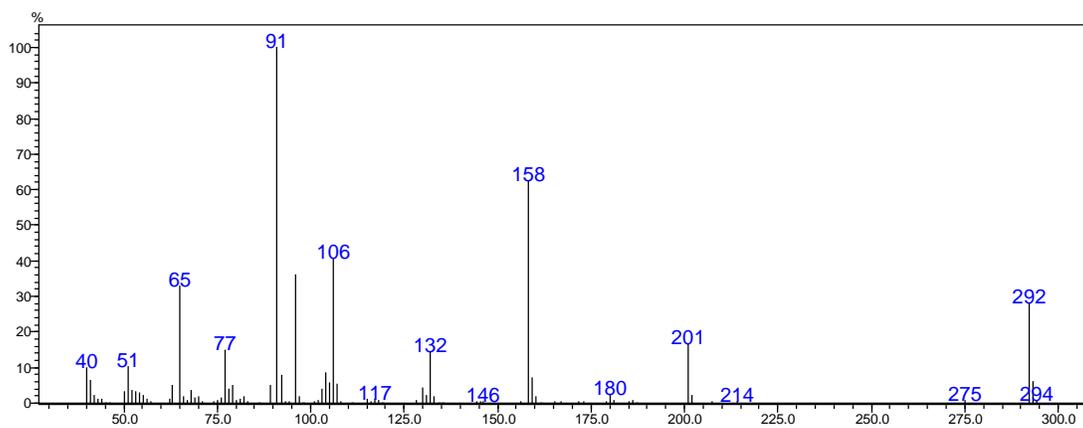


FIGURA 32. Espectro de MS do composto **2**.

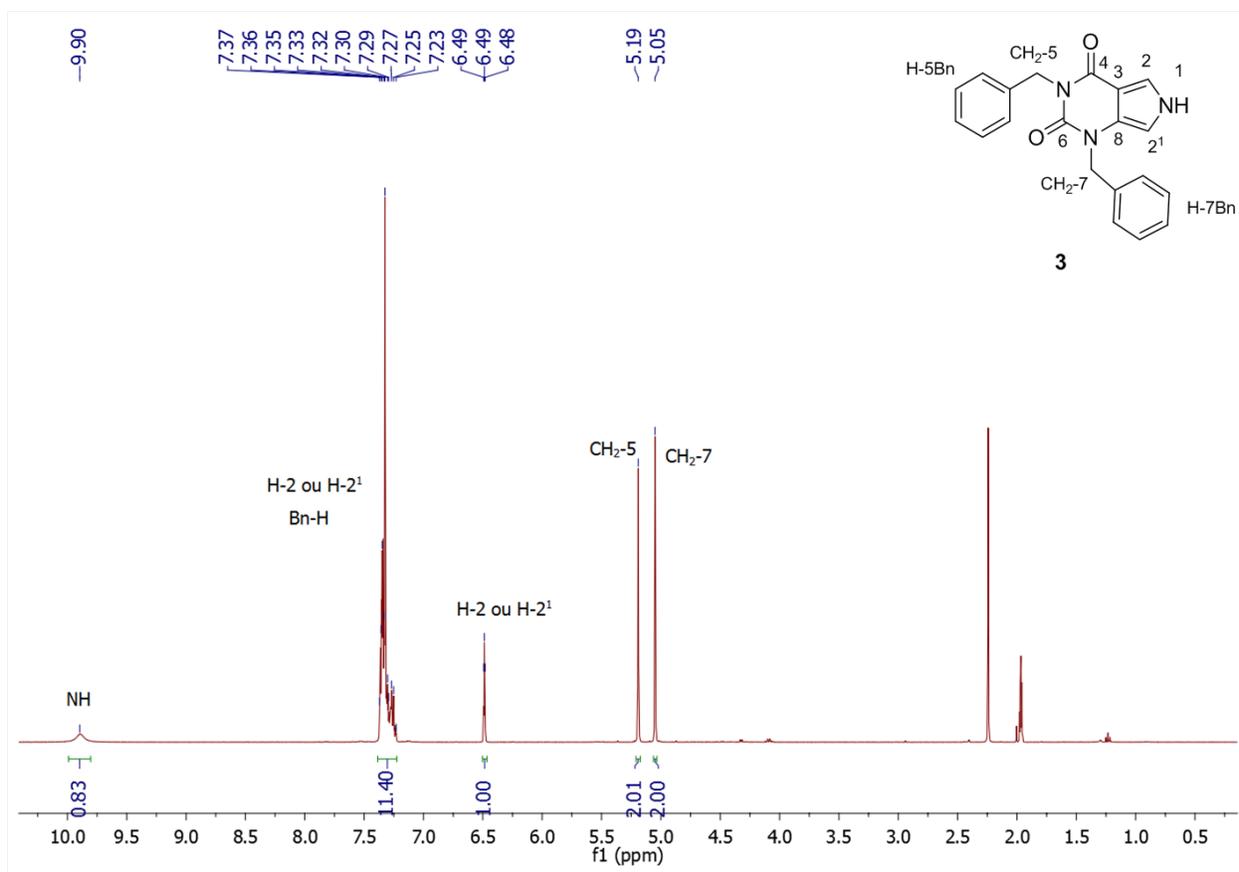


FIGURA 33. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3**.

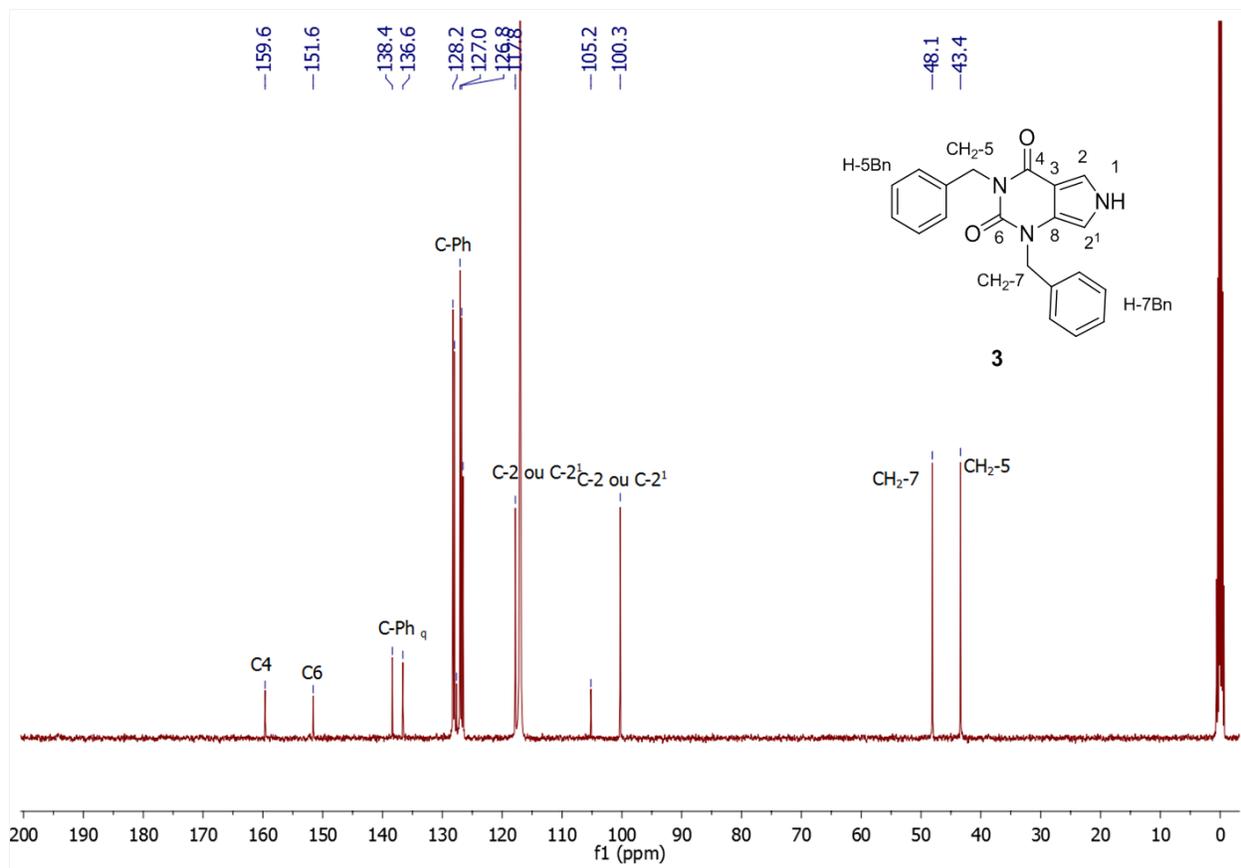


FIGURA 34. Espectro de RMNde<sup>13</sup>C do composto **3**.

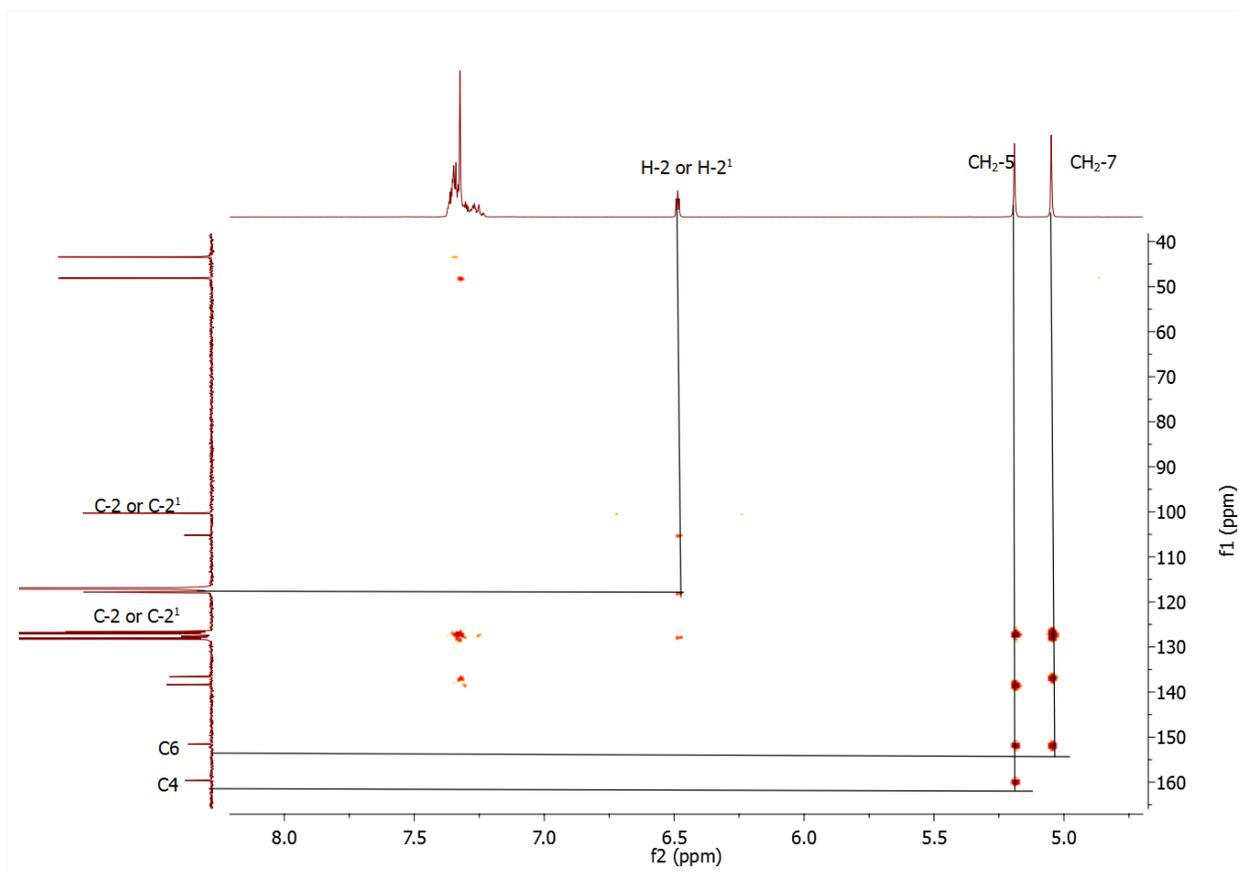


FIGURA 35. Espectro de HMBC do composto **3**.

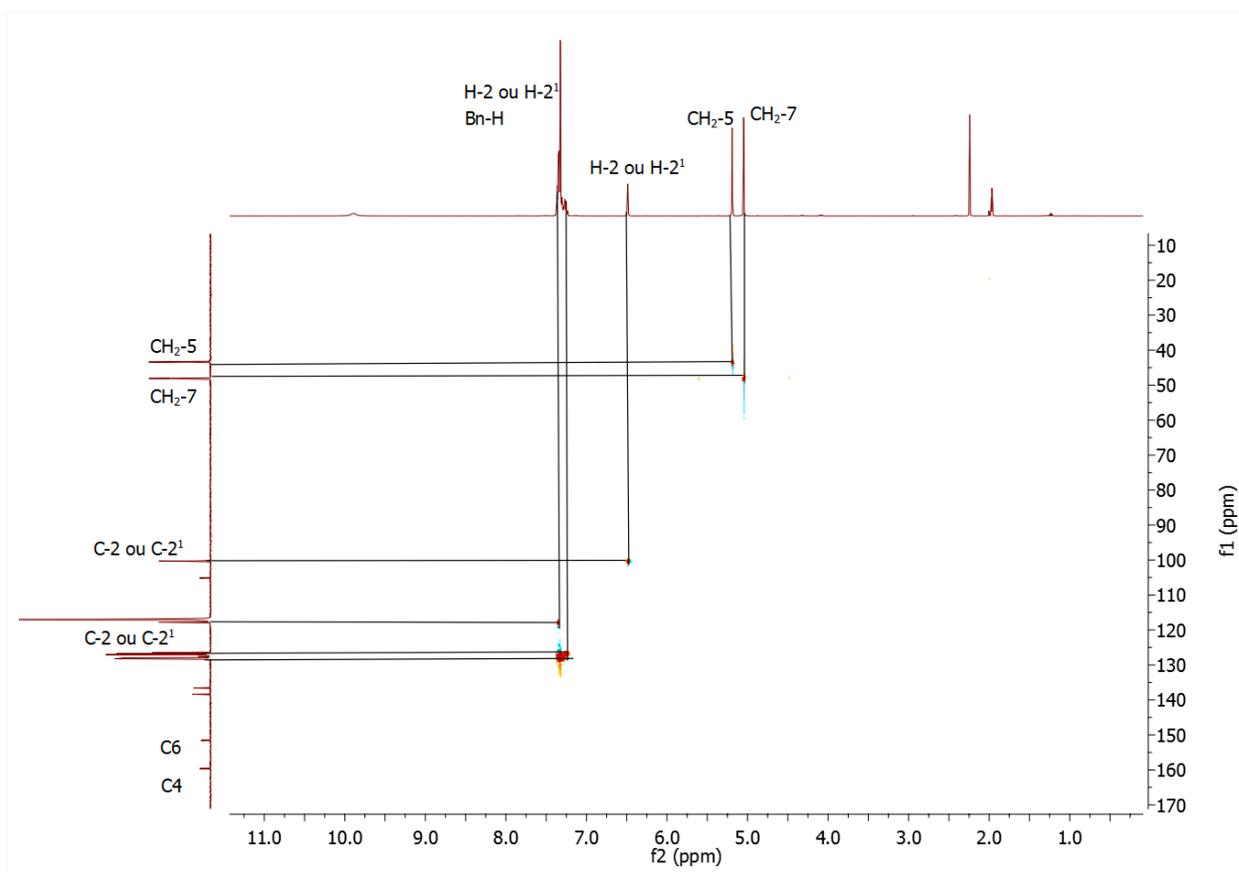


FIGURA 36. Espectro de HSQC do composto **3**.

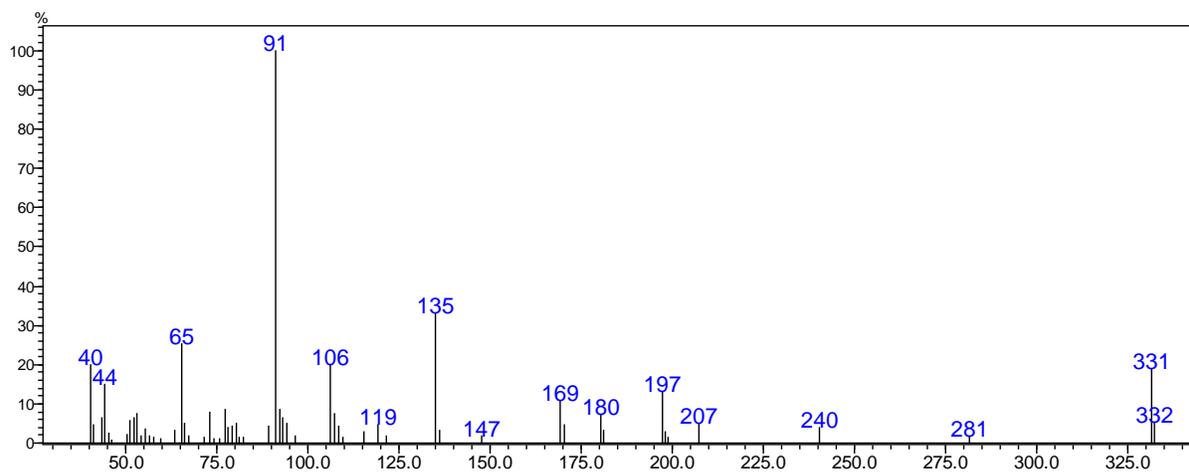


FIGURA 37. Espectro de MS do composto **3**.

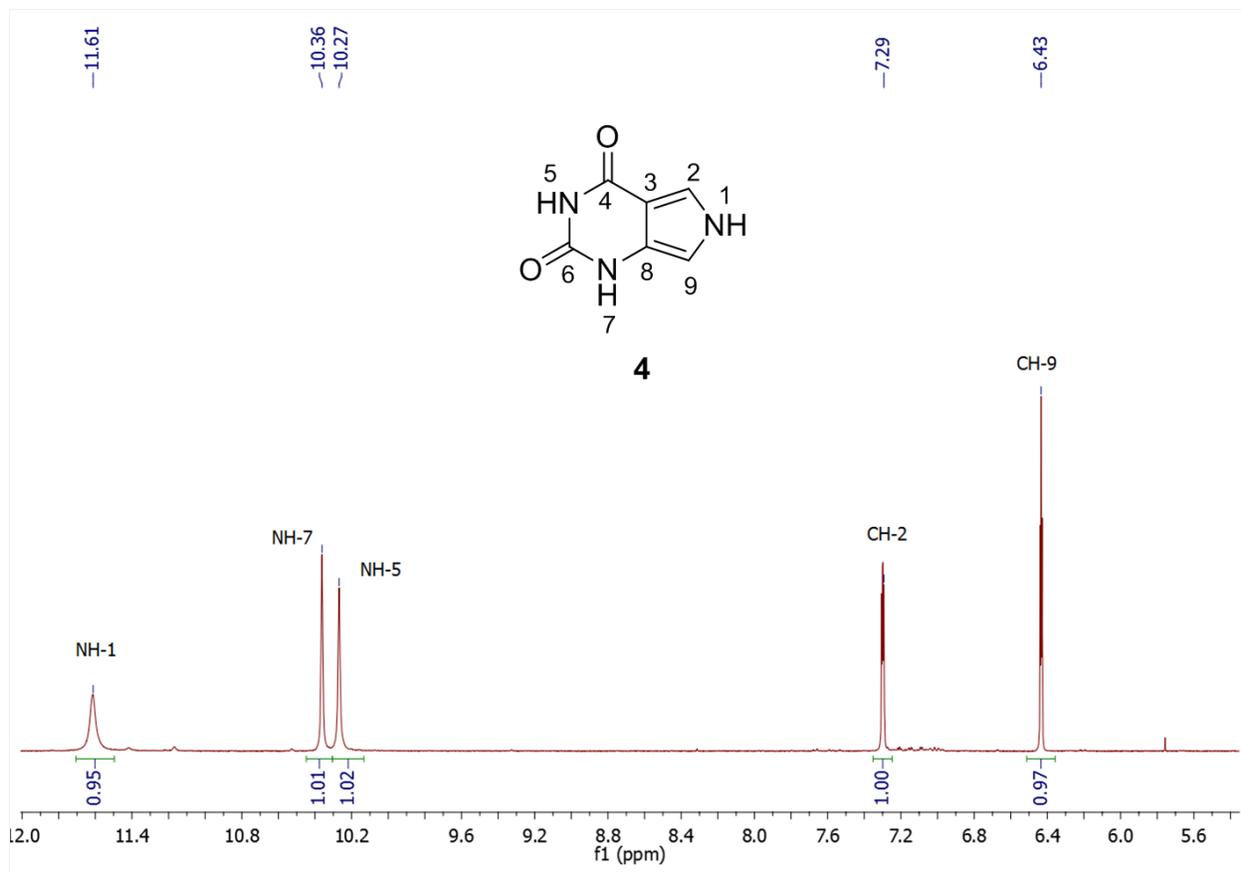


FIGURA 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4**.

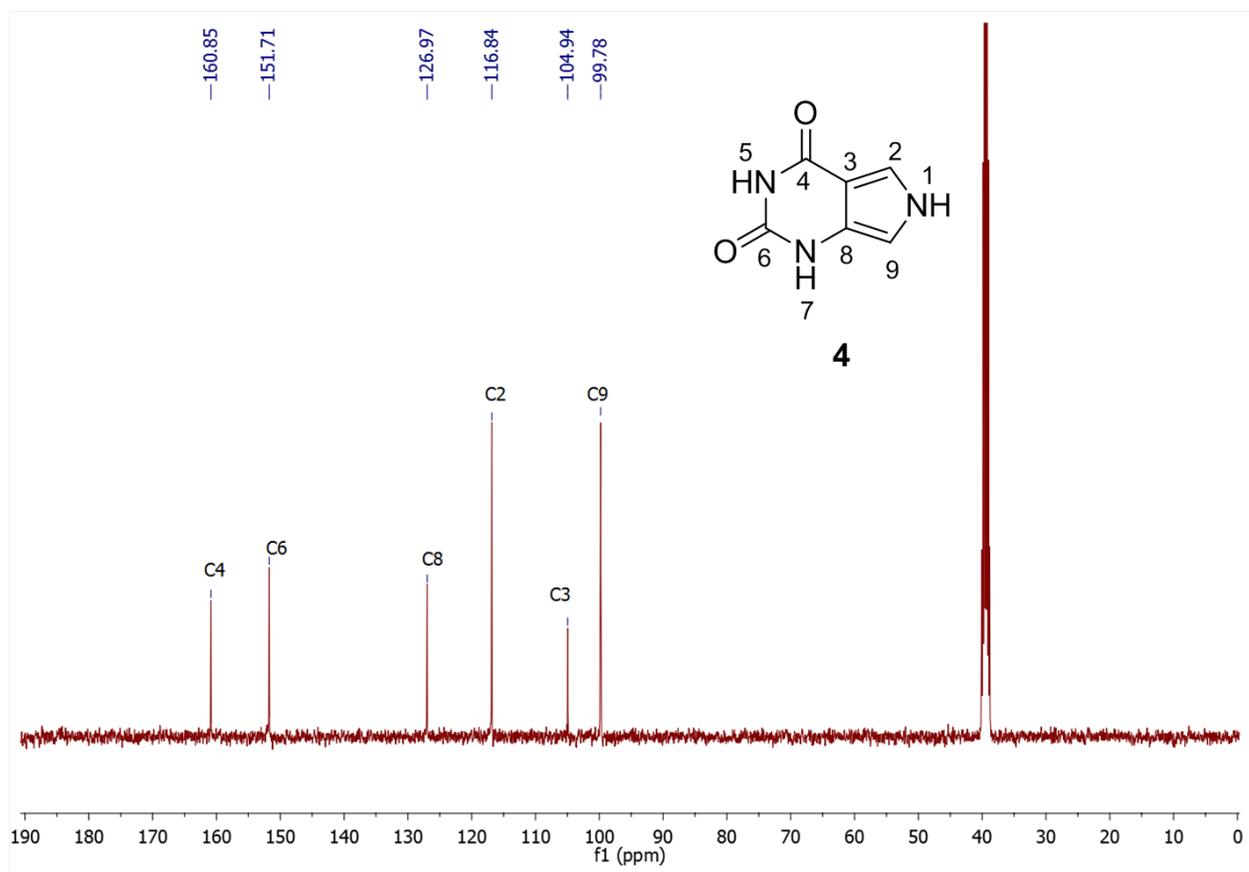


FIGURA 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4.

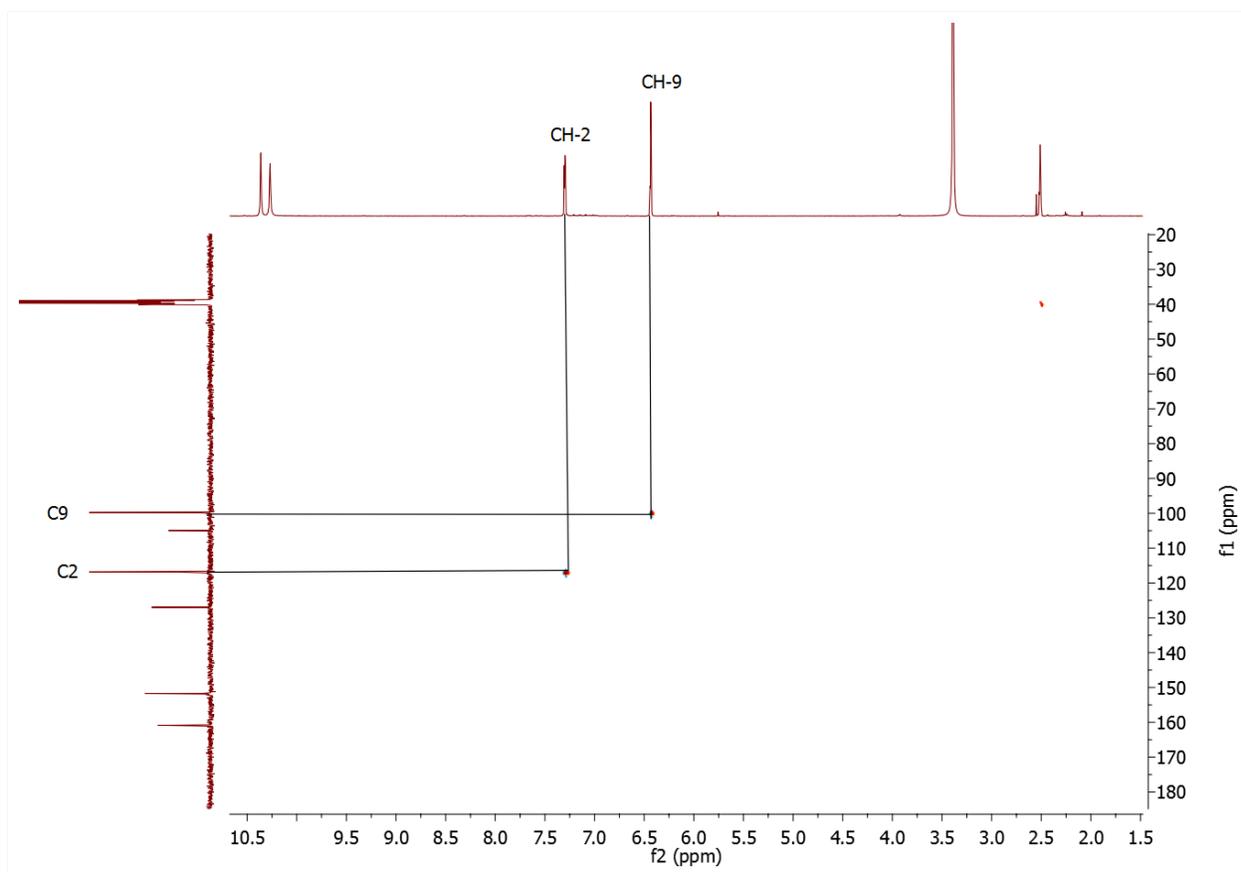


FIGURA 40. Espectro de HSQC do composto 4.

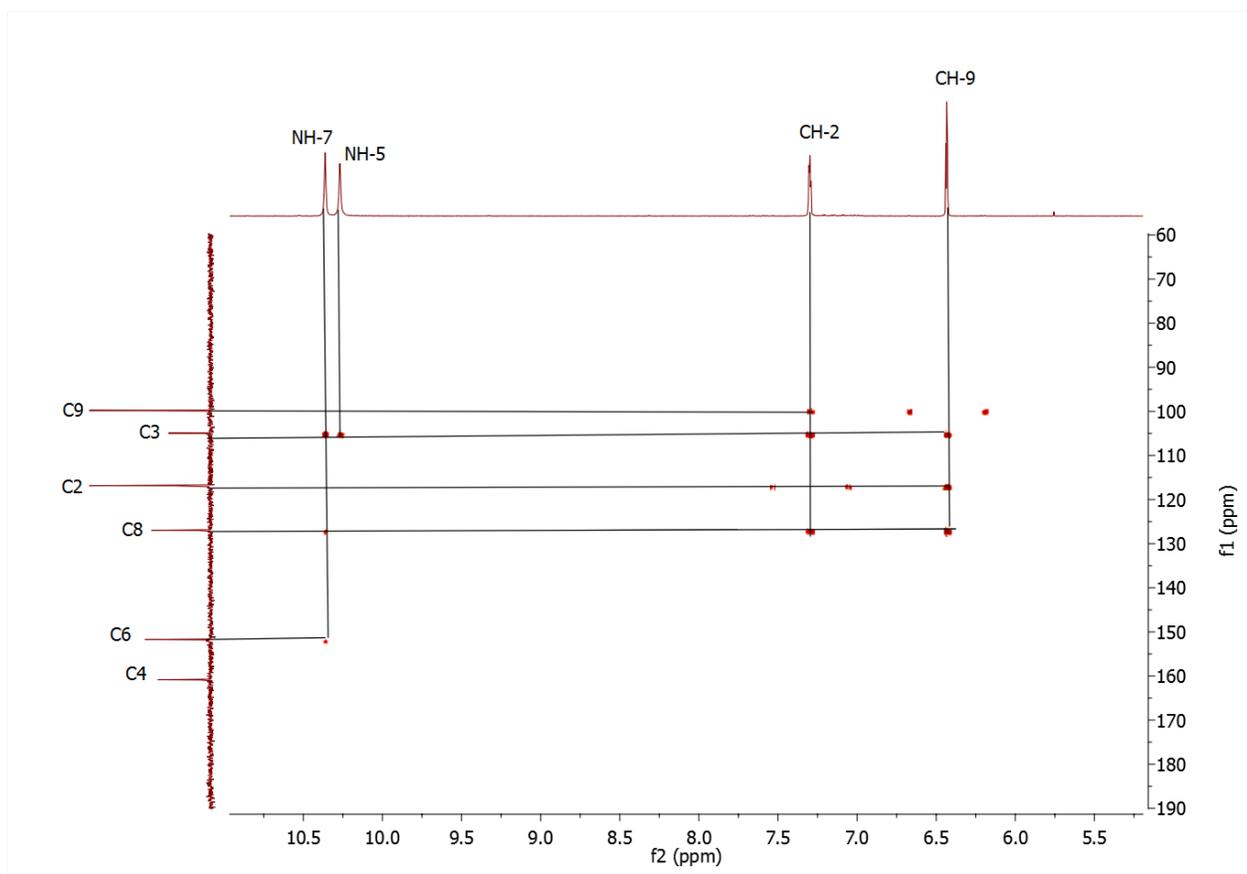


FIGURA 41. Espectro de HMBC do composto 4.

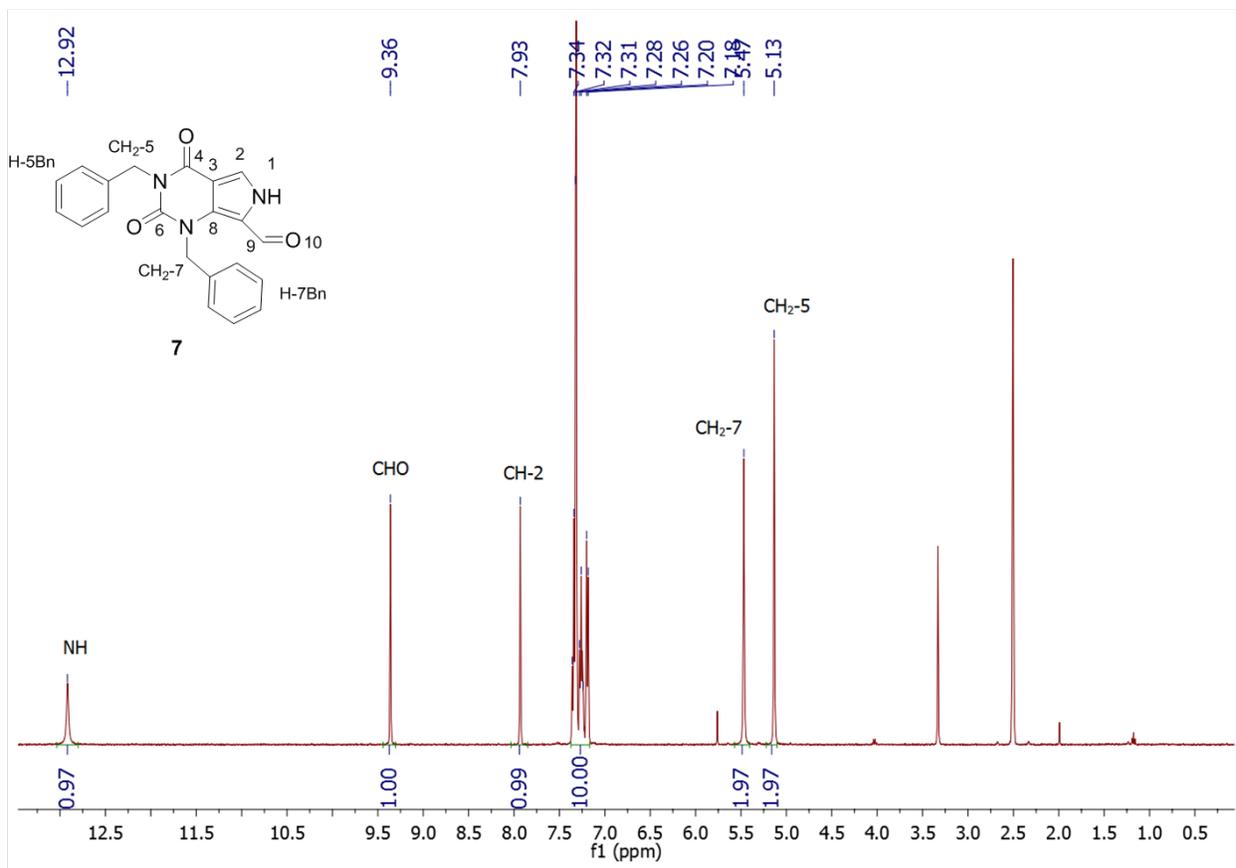


FIGURA 42. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7.

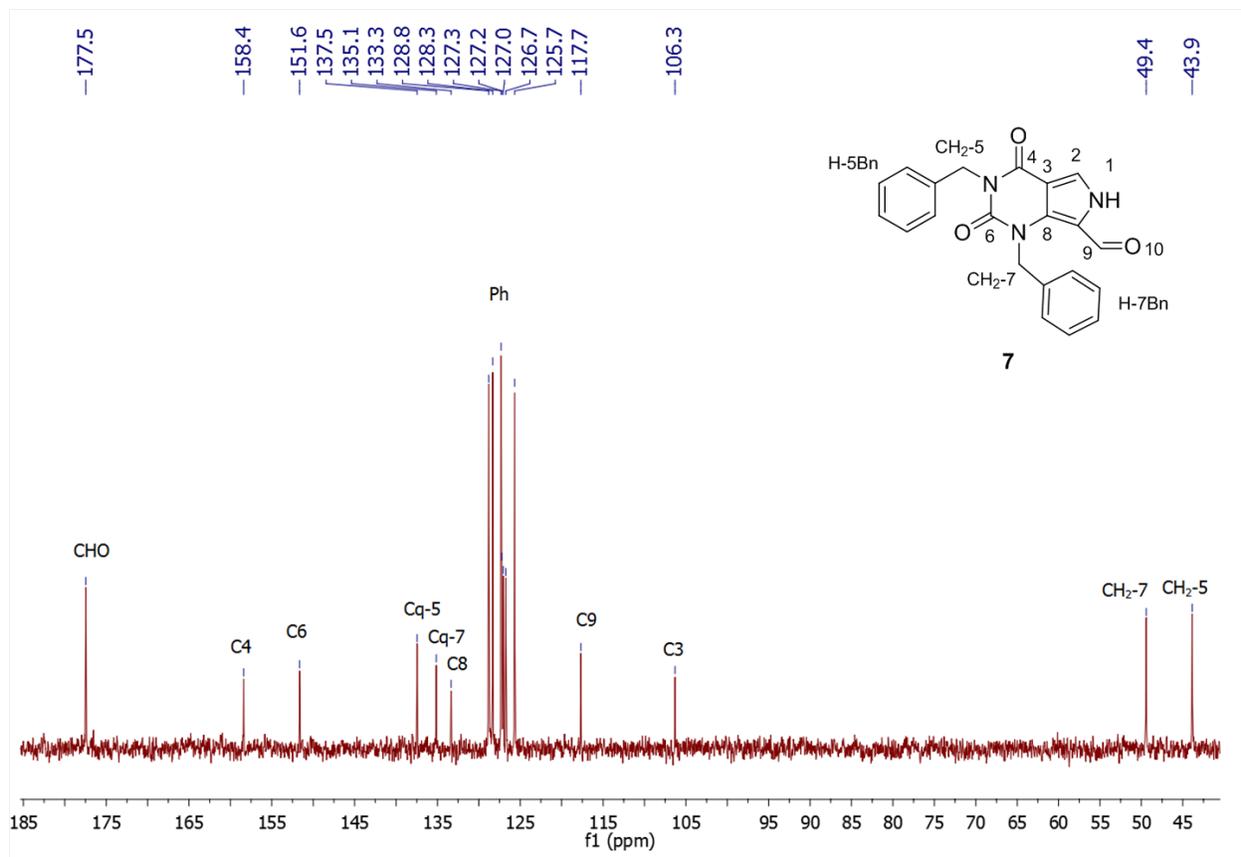


FIGURA 43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7.

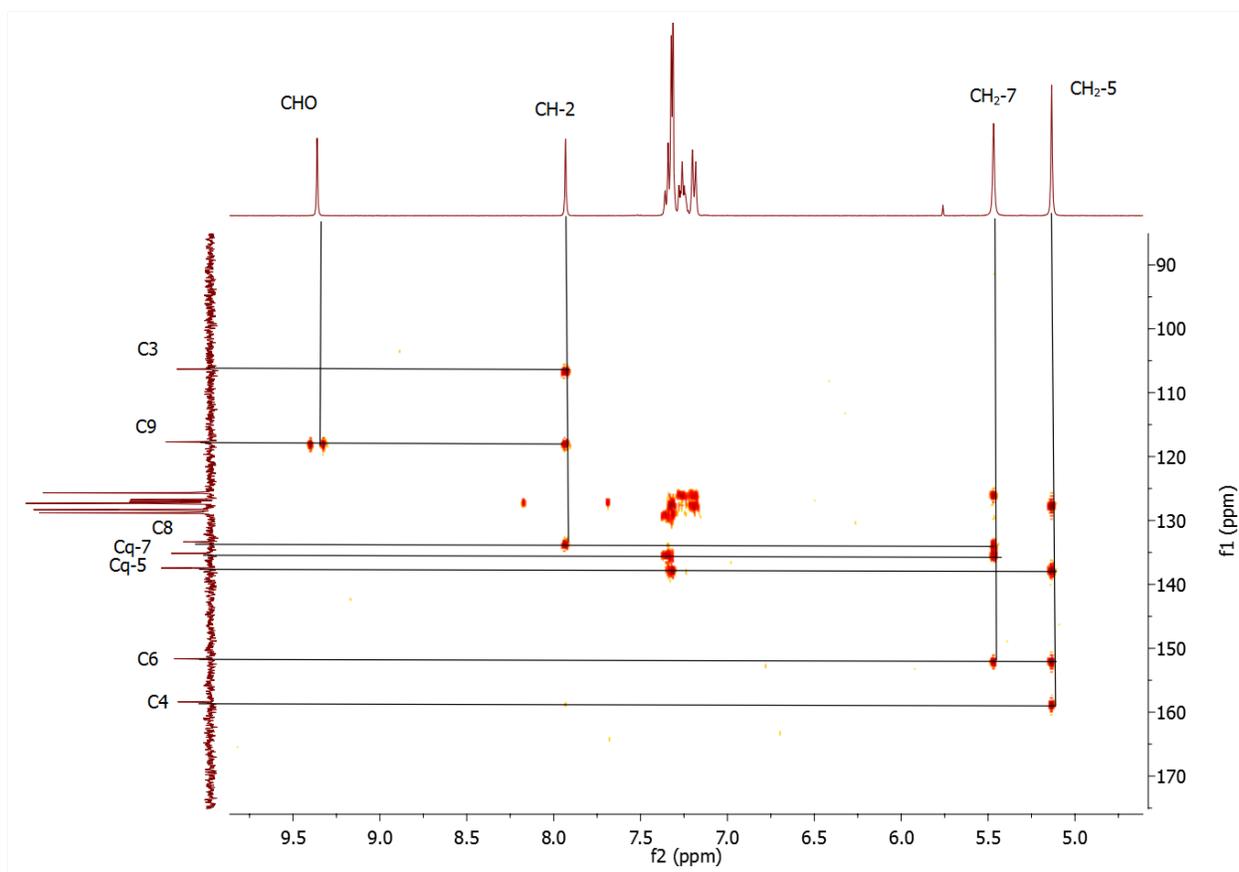


FIGURA 44. Espectro de HMBC do composto 7.

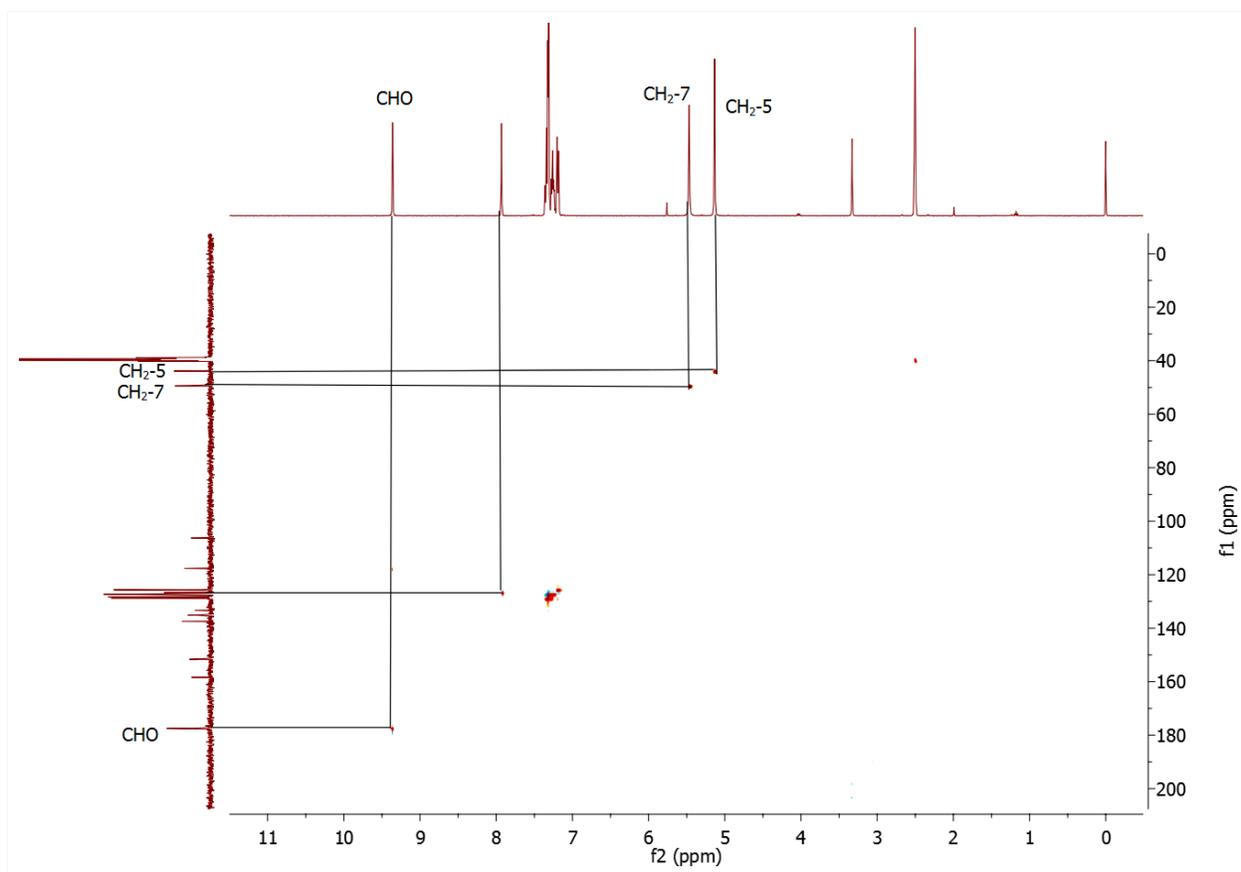


FIGURA 45. Espectro de HSQC do composto **7**.

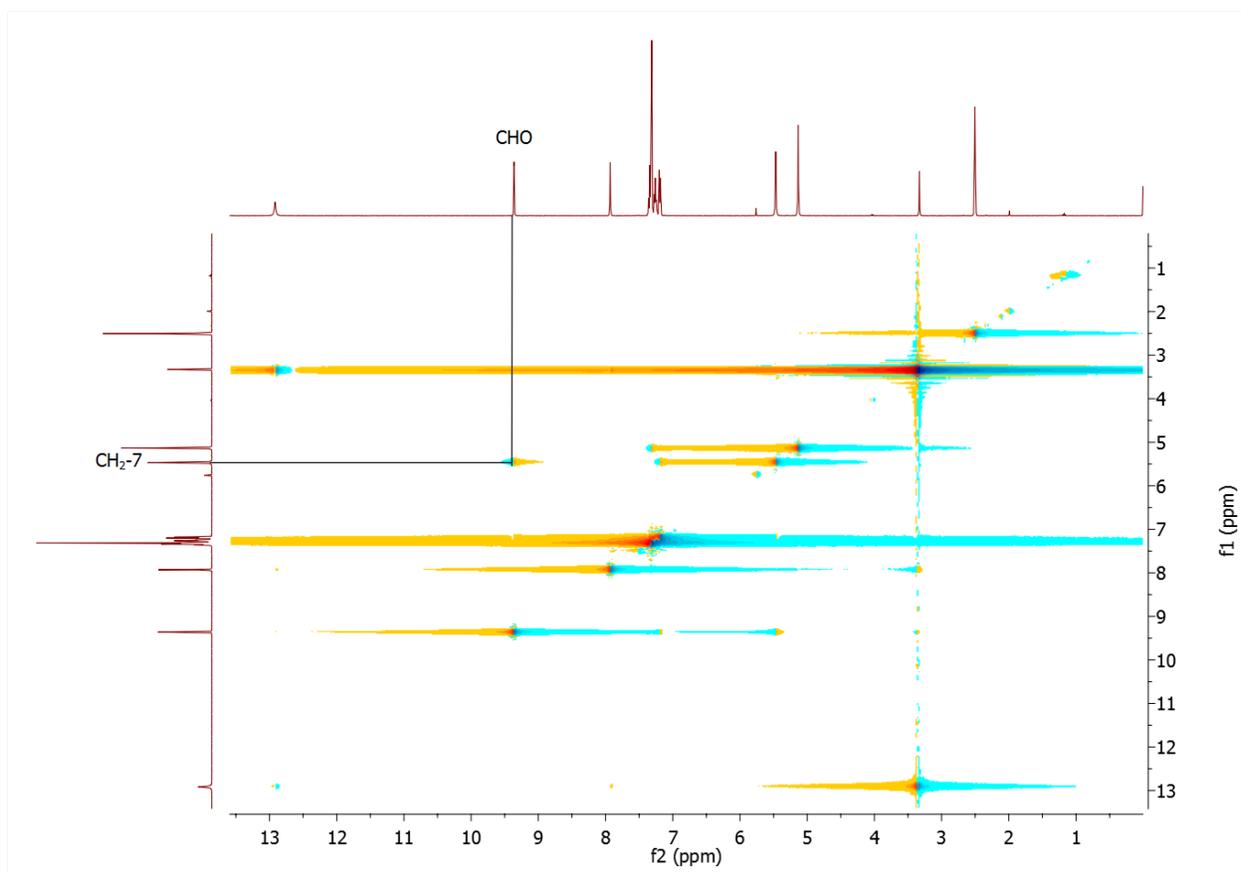


FIGURA 46. Espectro de NOESY do composto 7.

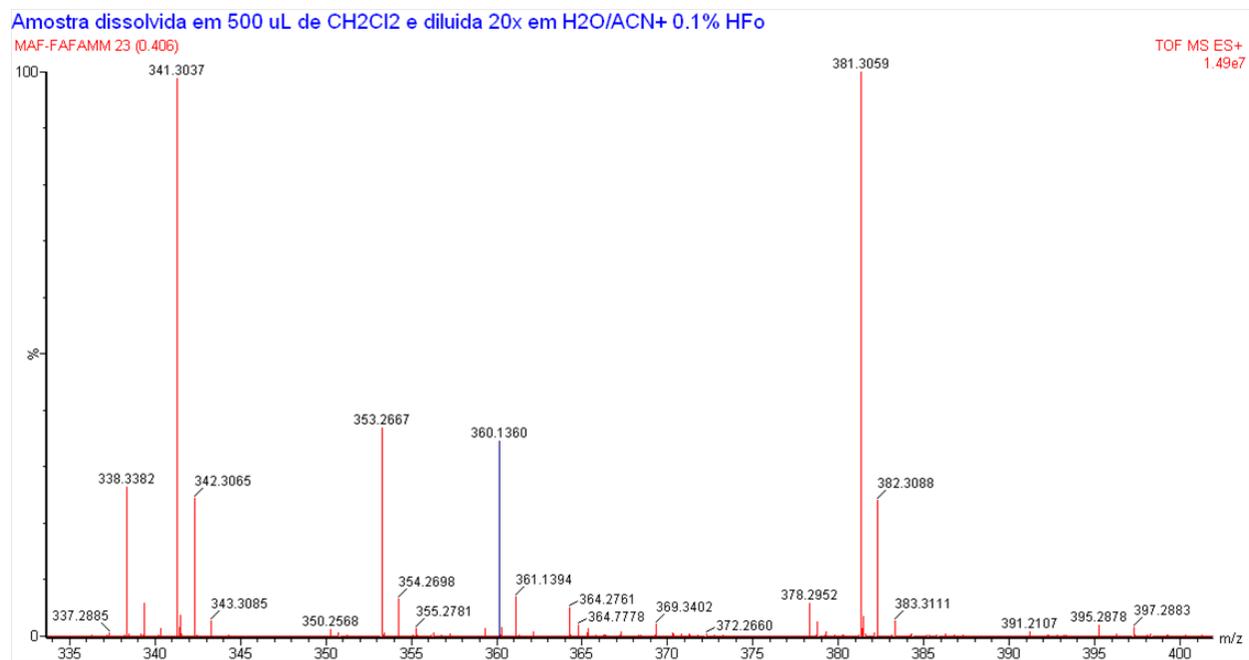


FIGURA 47. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto 7.

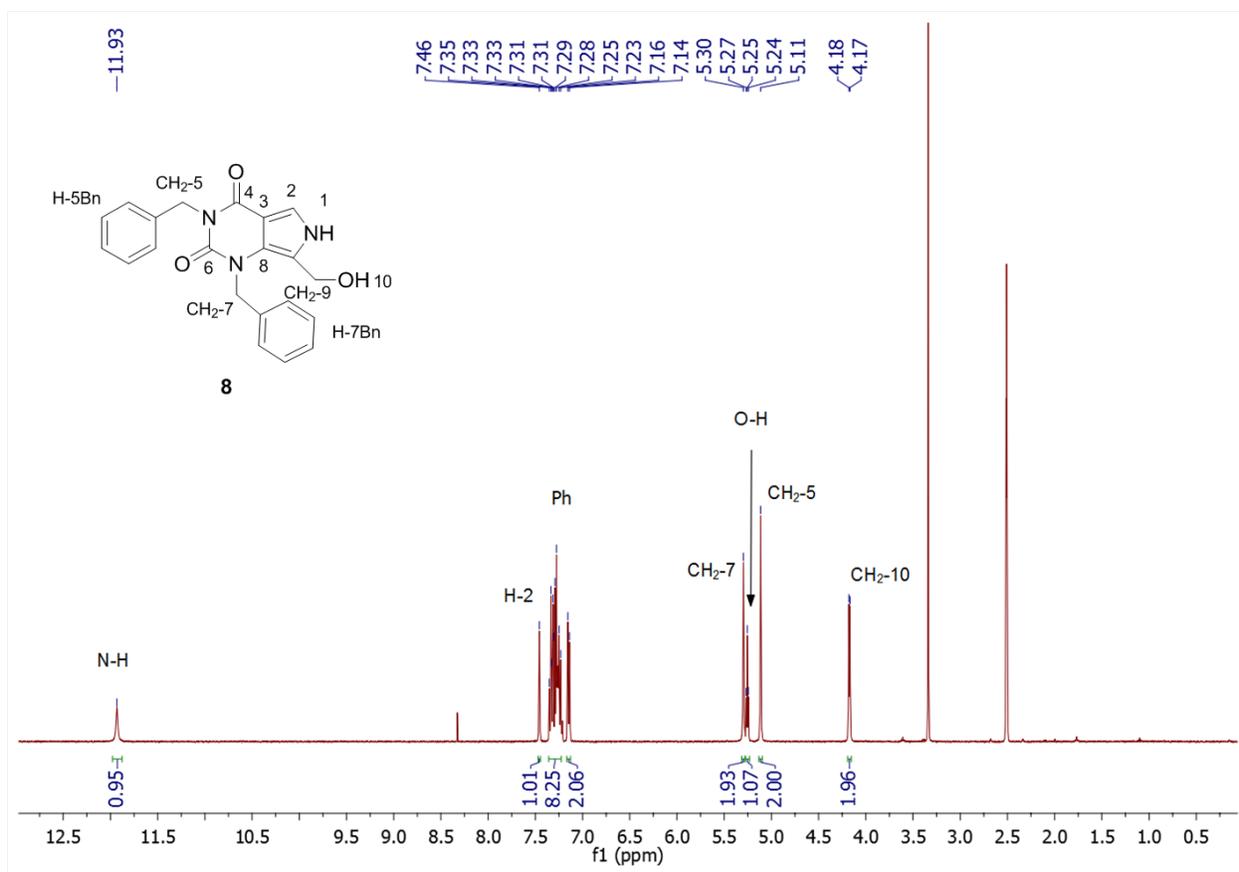


FIGURA 48. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **8**.

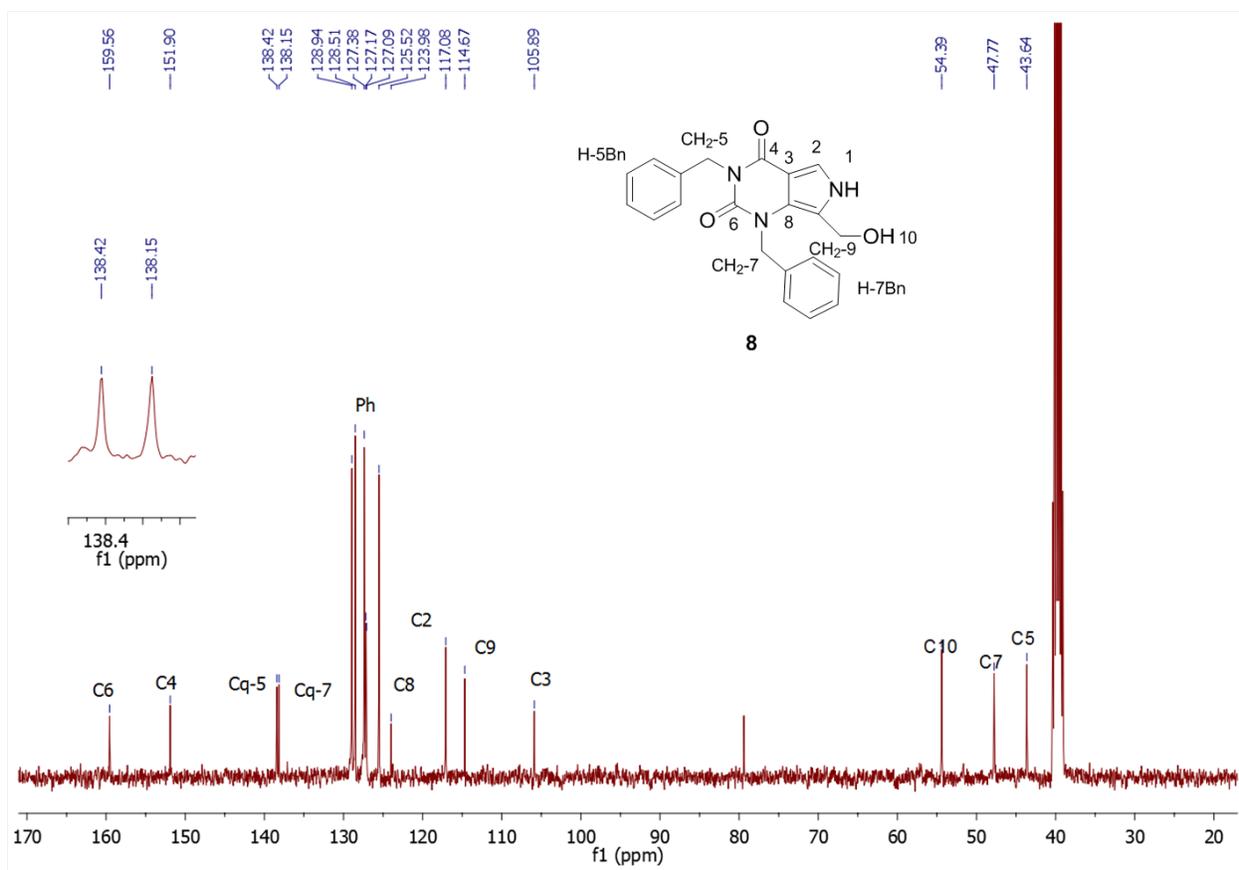


FIGURA 49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8**.

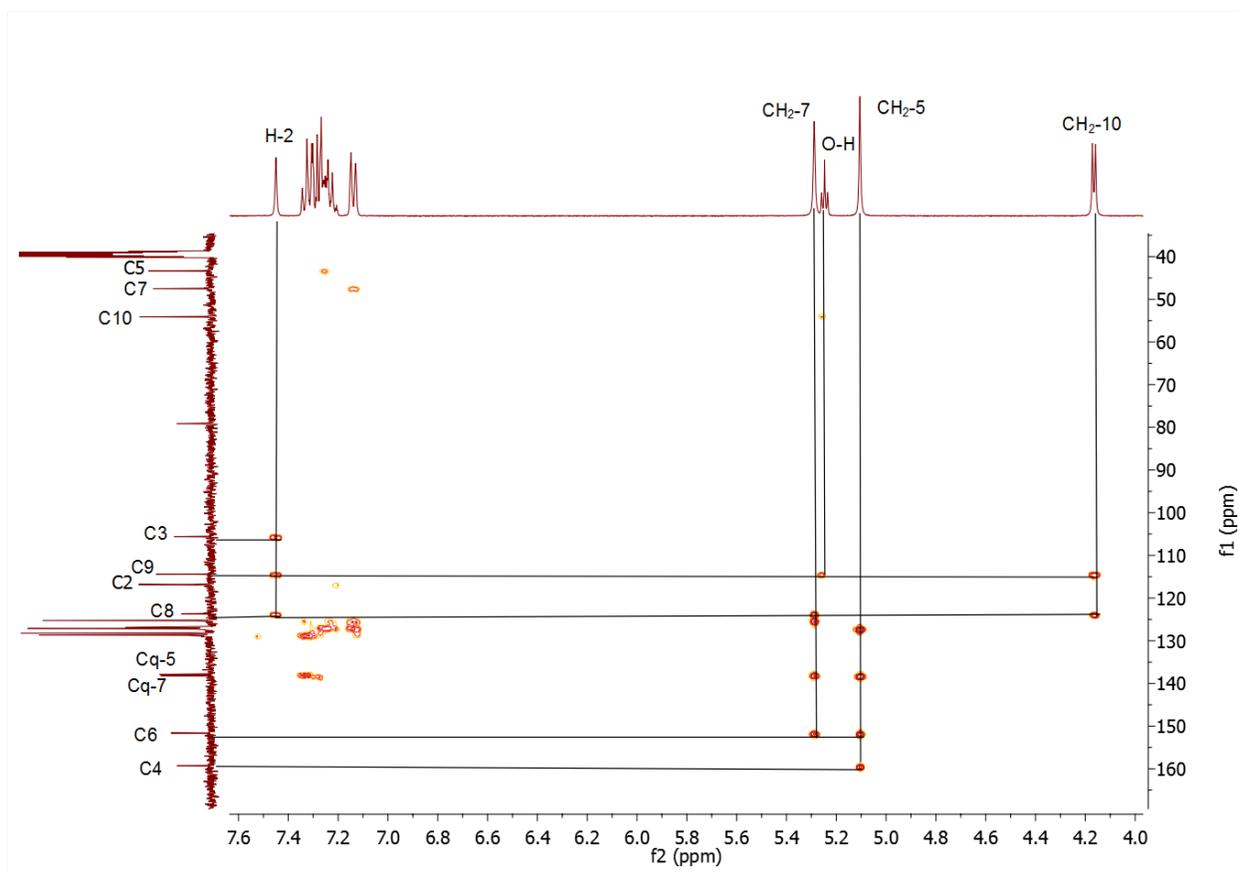


FIGURA 50. Espectro de HMBC do composto **8**.

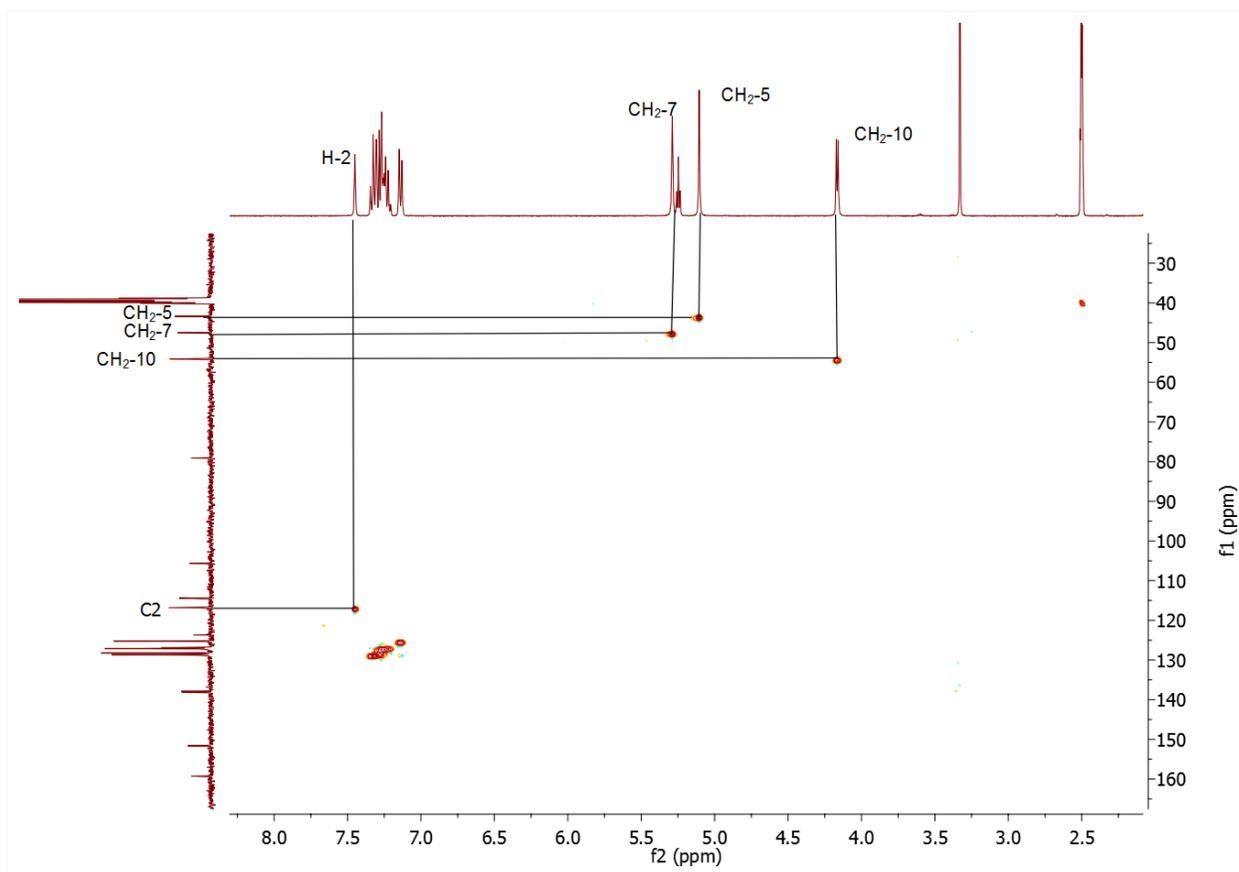


FIGURA 51. Espectro de HSQC do composto **8**.

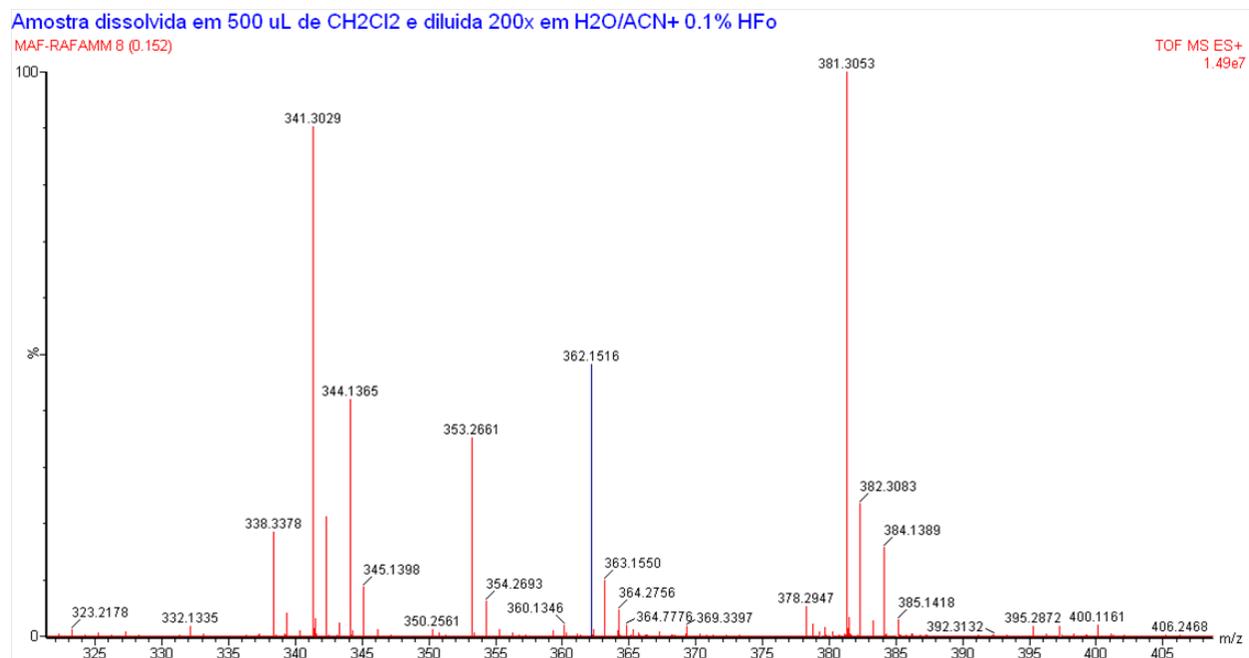


FIGURA 52. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto **8**.

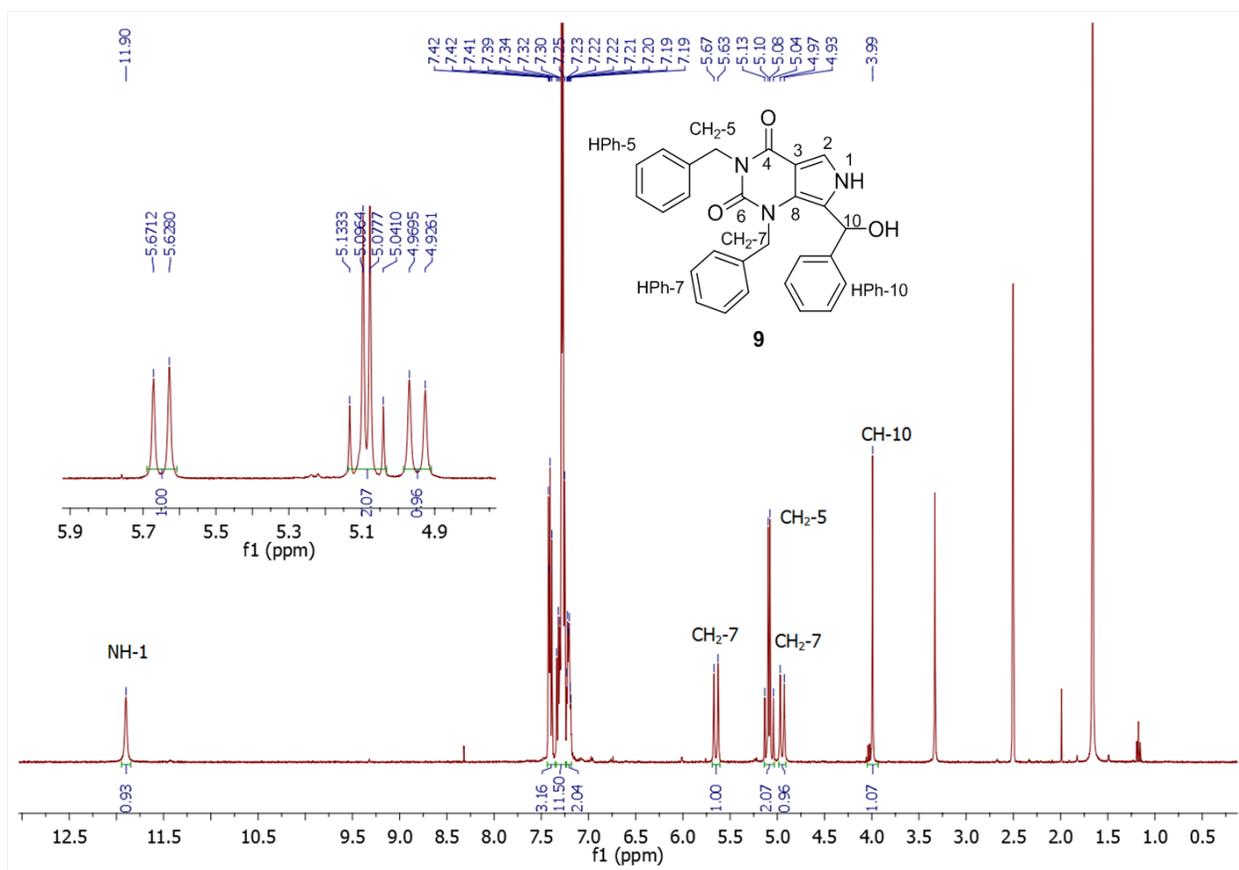


FIGURA 53. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **9**.

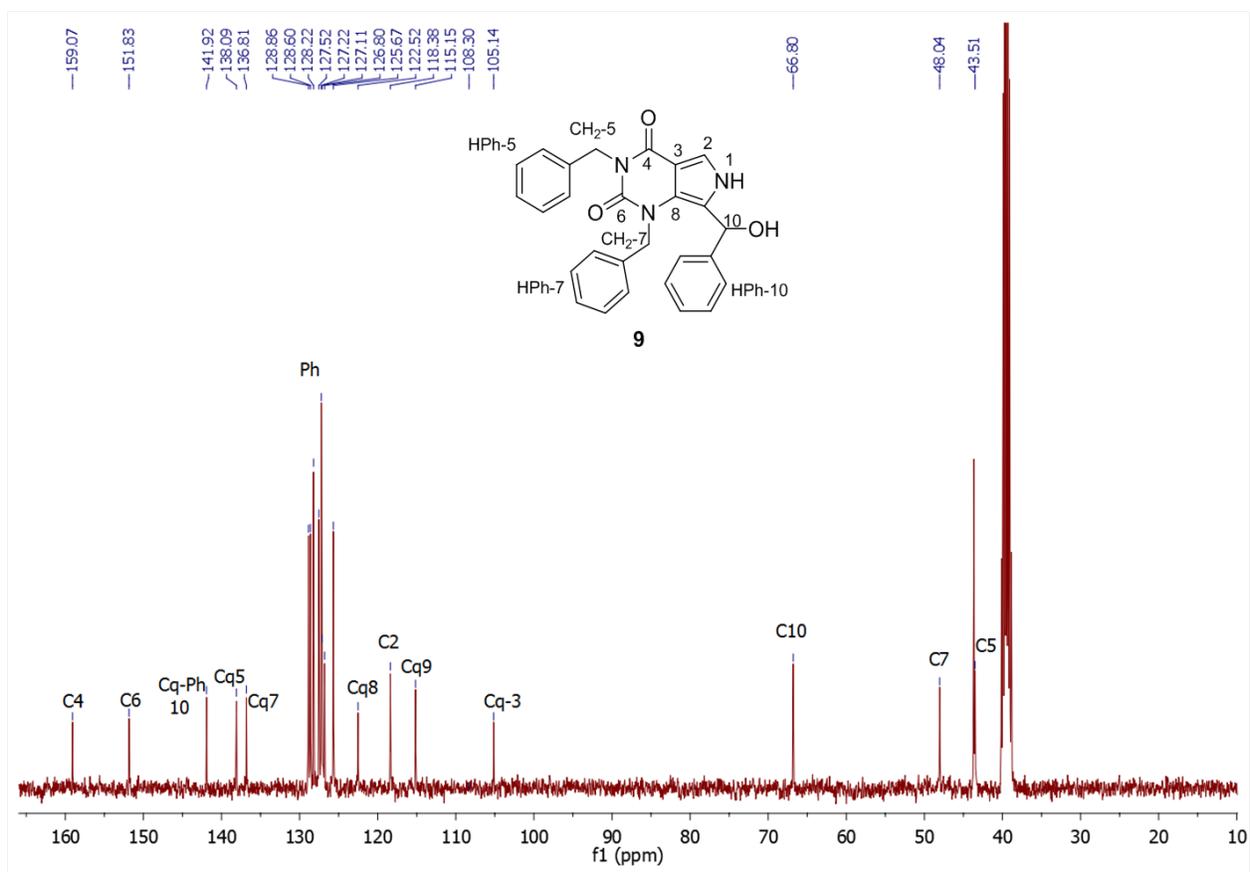


FIGURA 54. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 9.

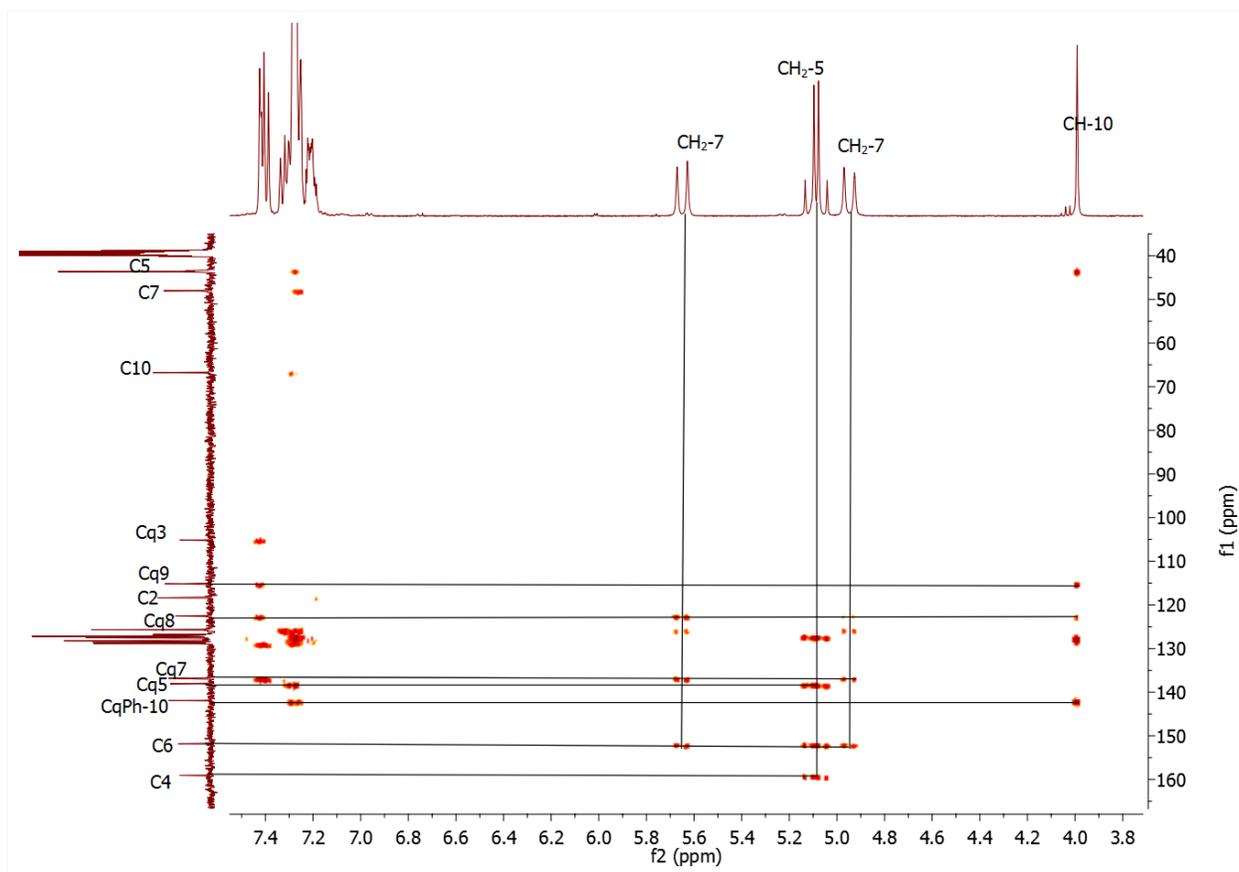


FIGURA 55. Espectro de HMBC do composto **9**.

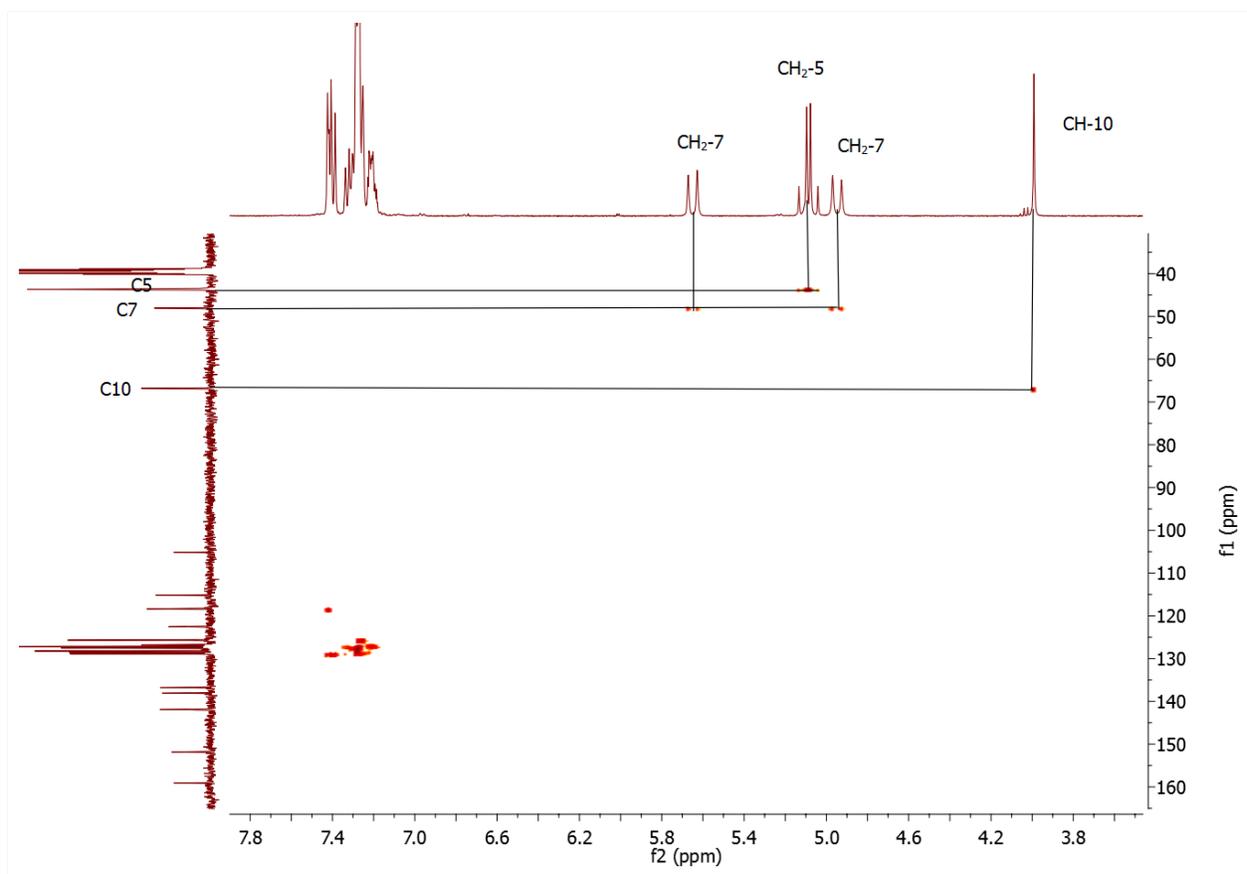


FIGURA 56. Espectro de HSQC do composto **9**.

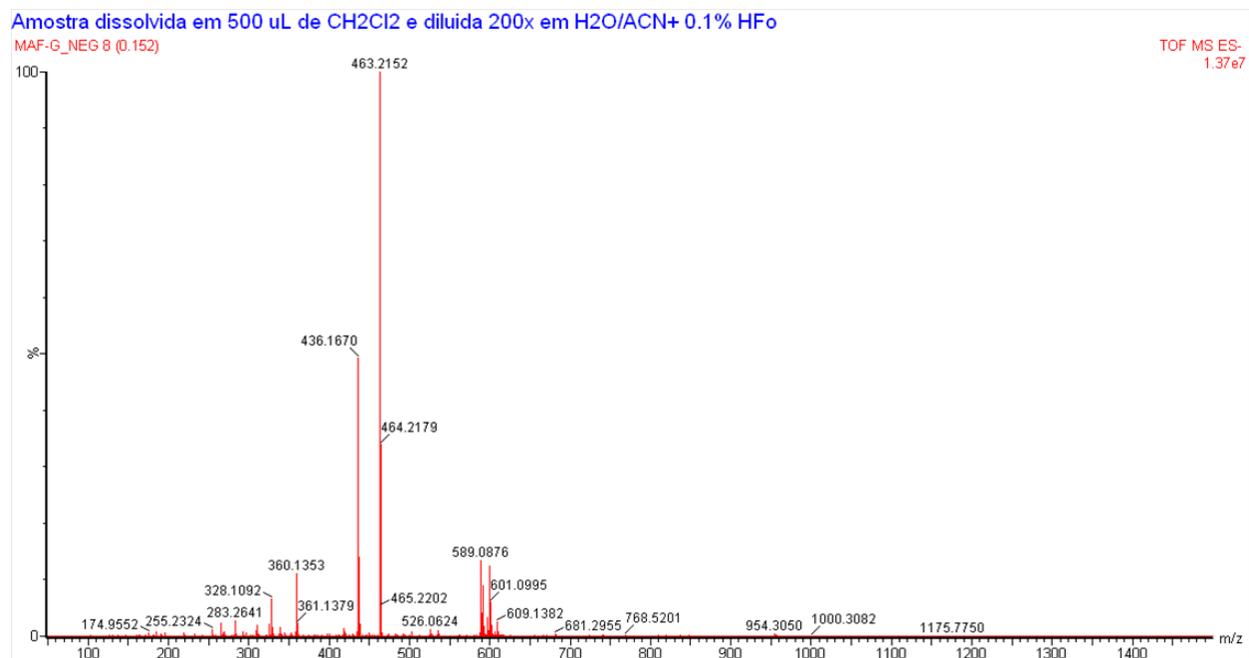


FIGURA 57. Espectro de HRMS (ESI-TOF MS) do composto **9**.

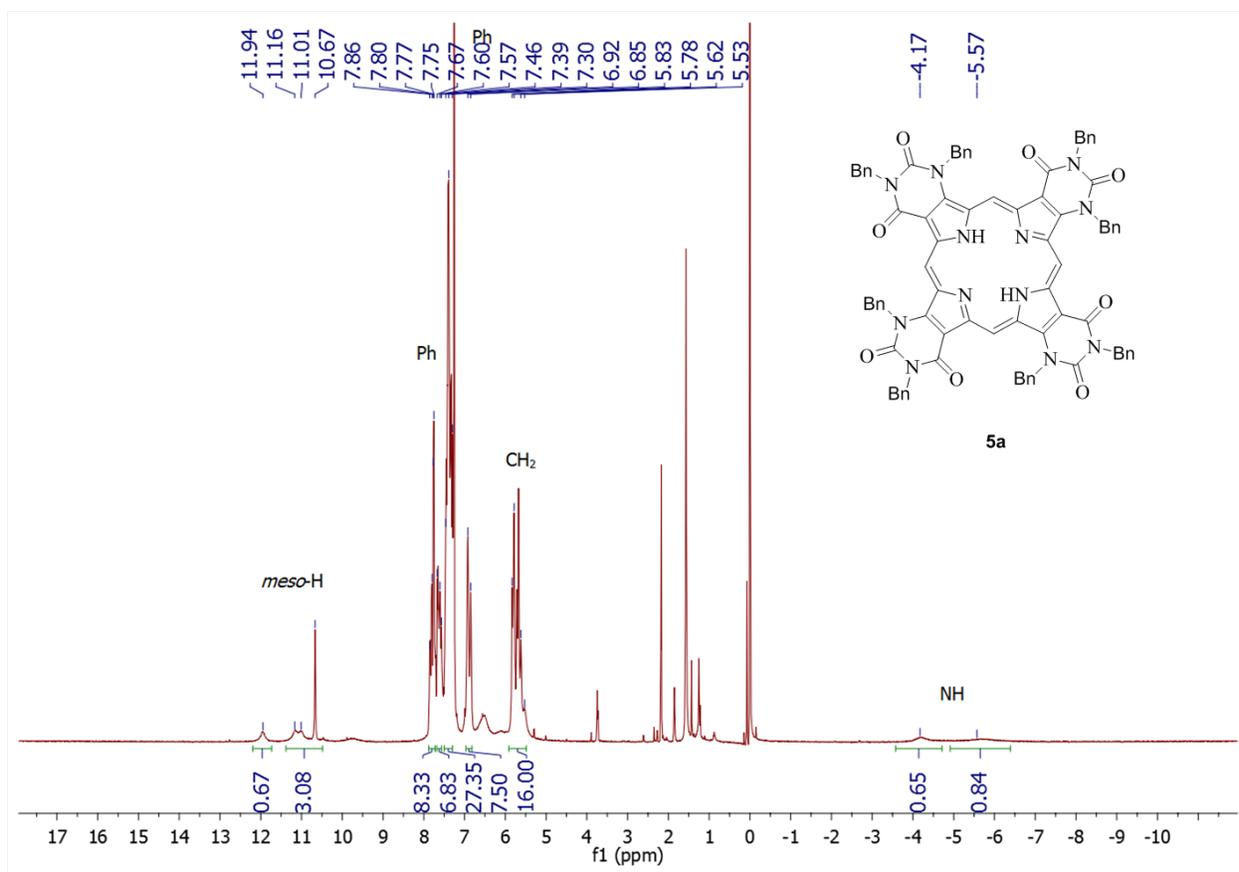


FIGURA 58. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a**.

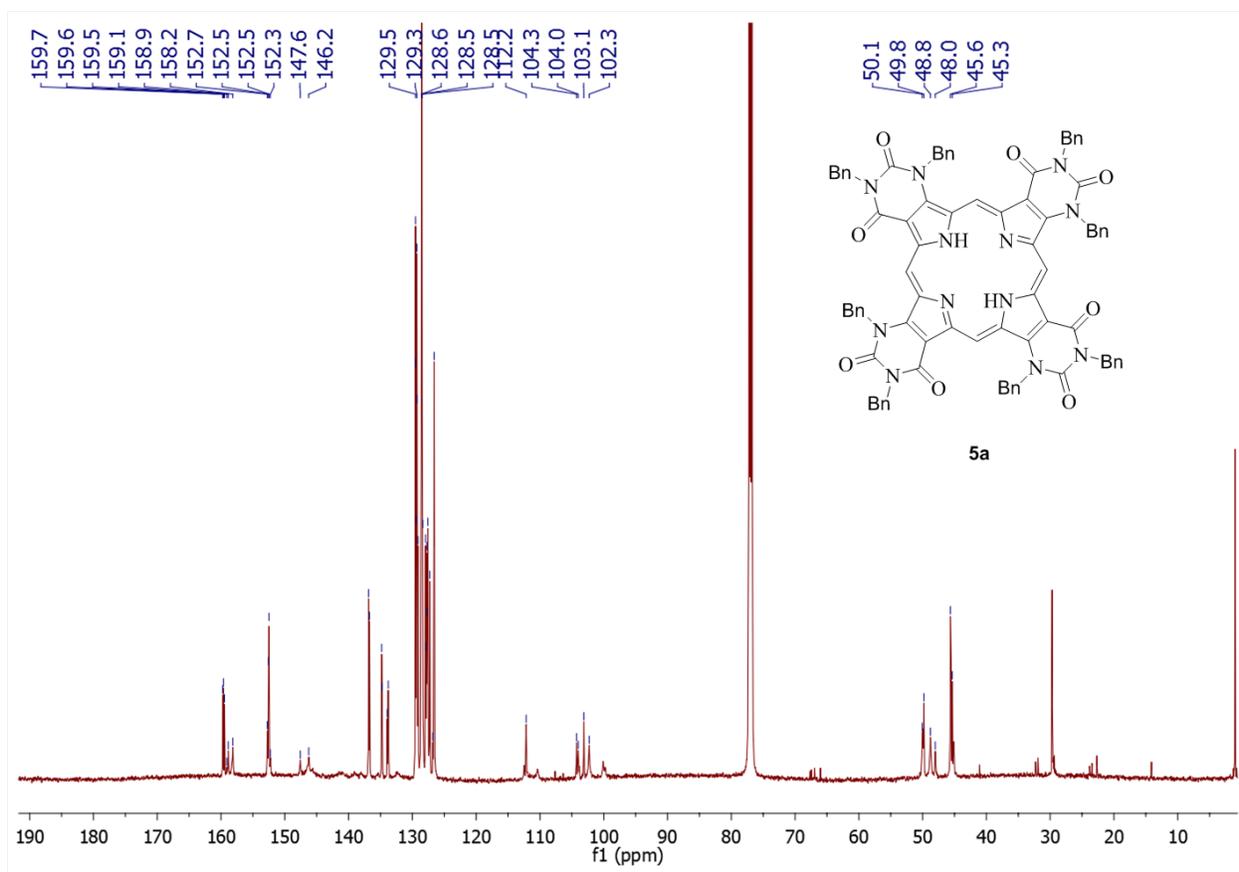


FIGURA 59. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5a**.

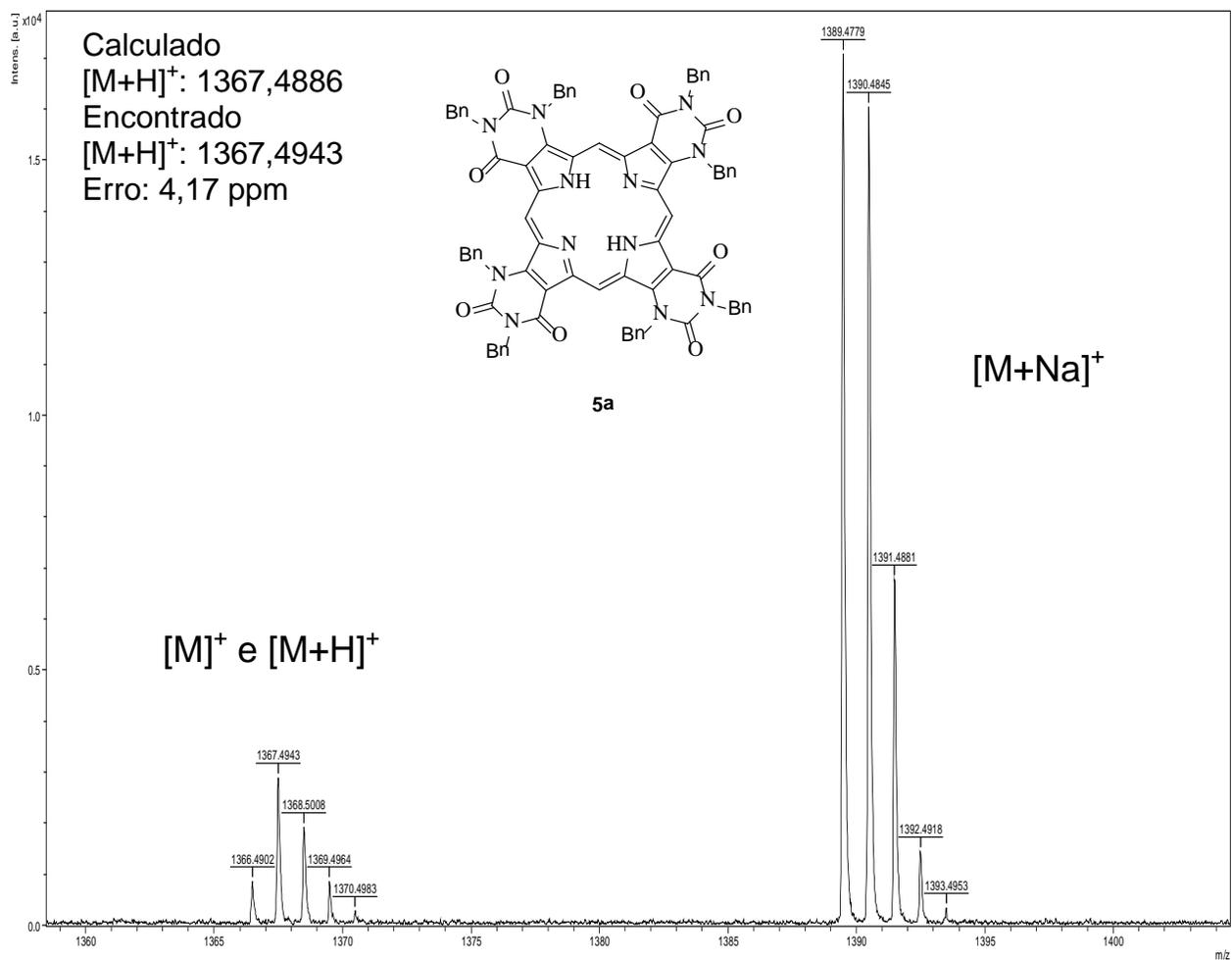


FIGURA 60. Espectro de HRMS (MALDI-TOF MS) do composto **5a**.

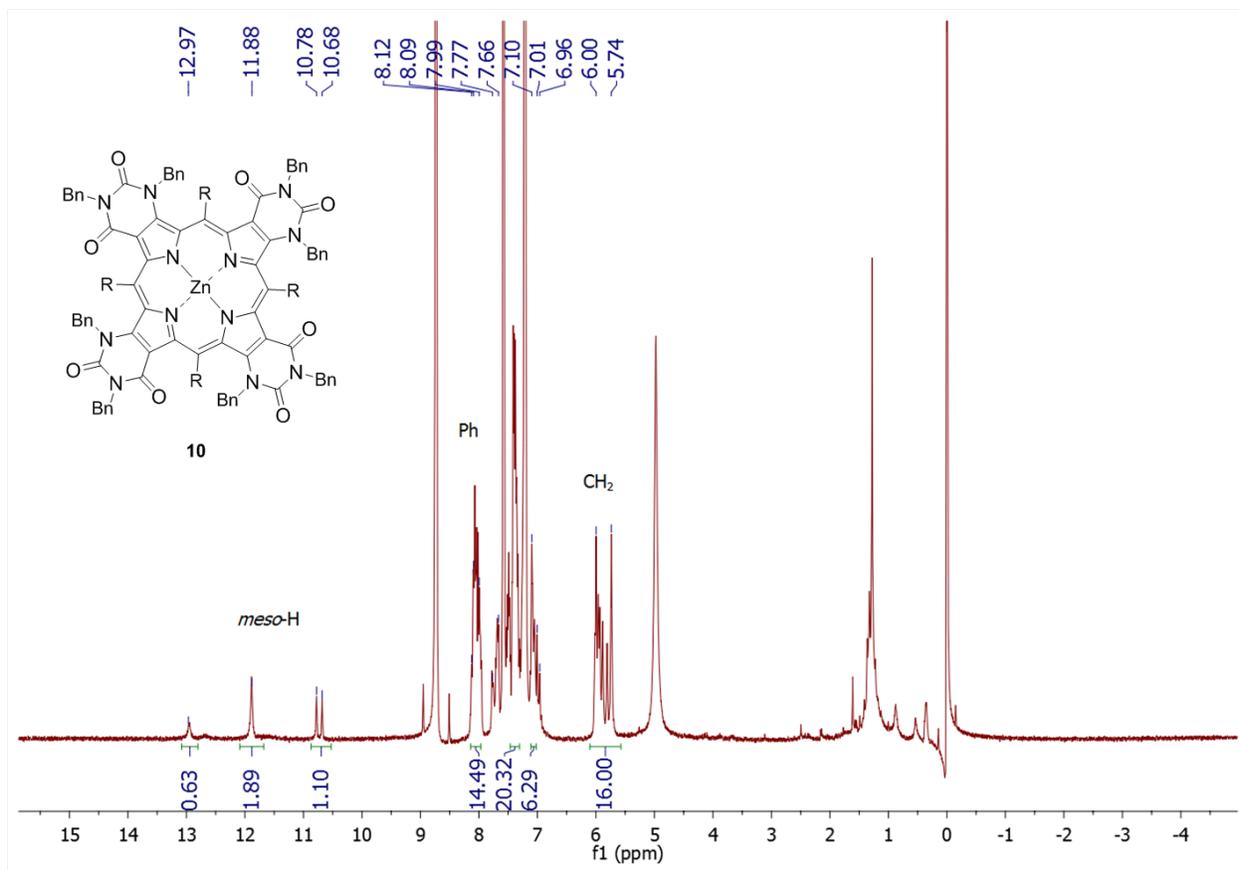


FIGURA 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10**.

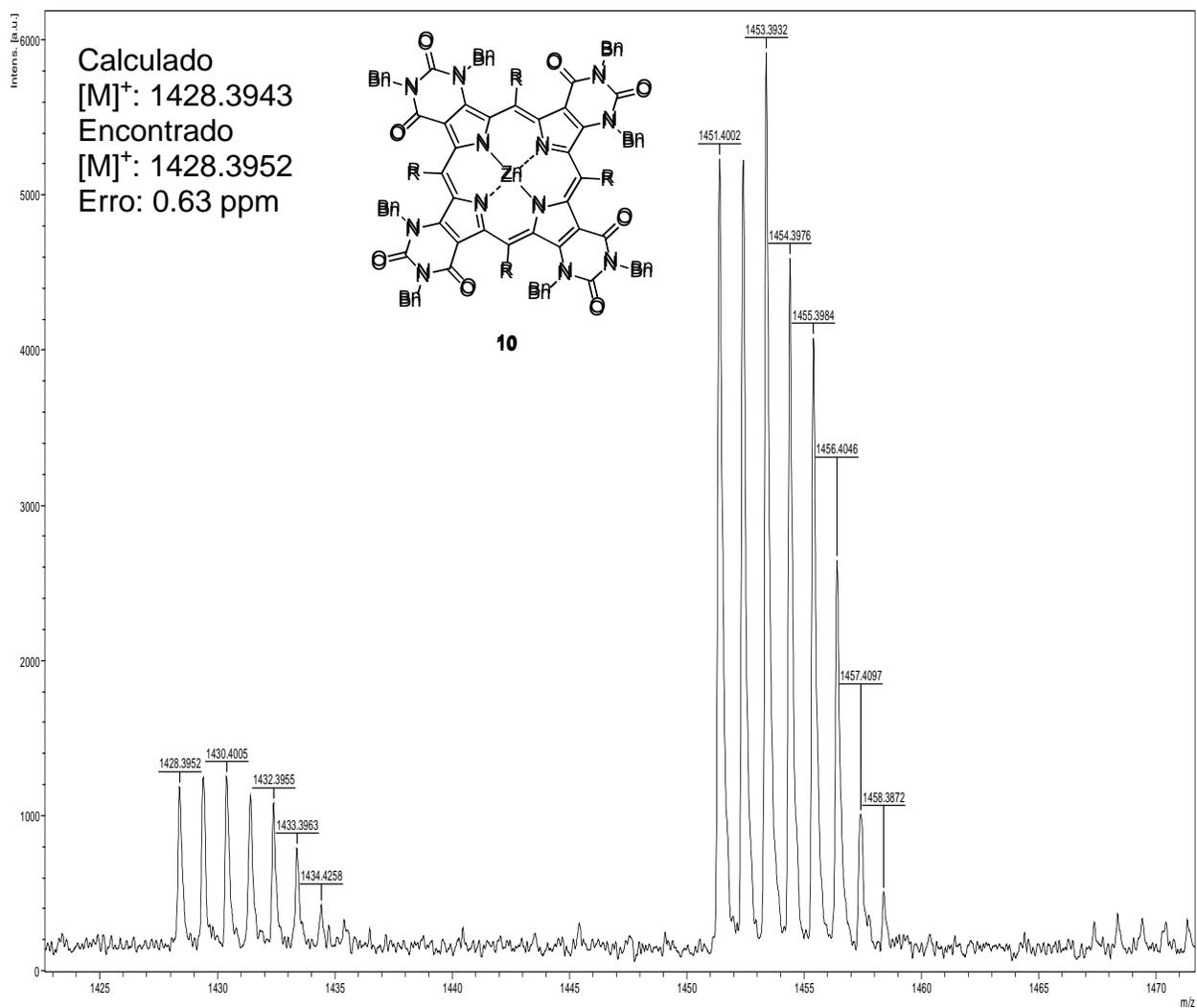


FIGURA 62. Espectro de HMBC do composto **10**.

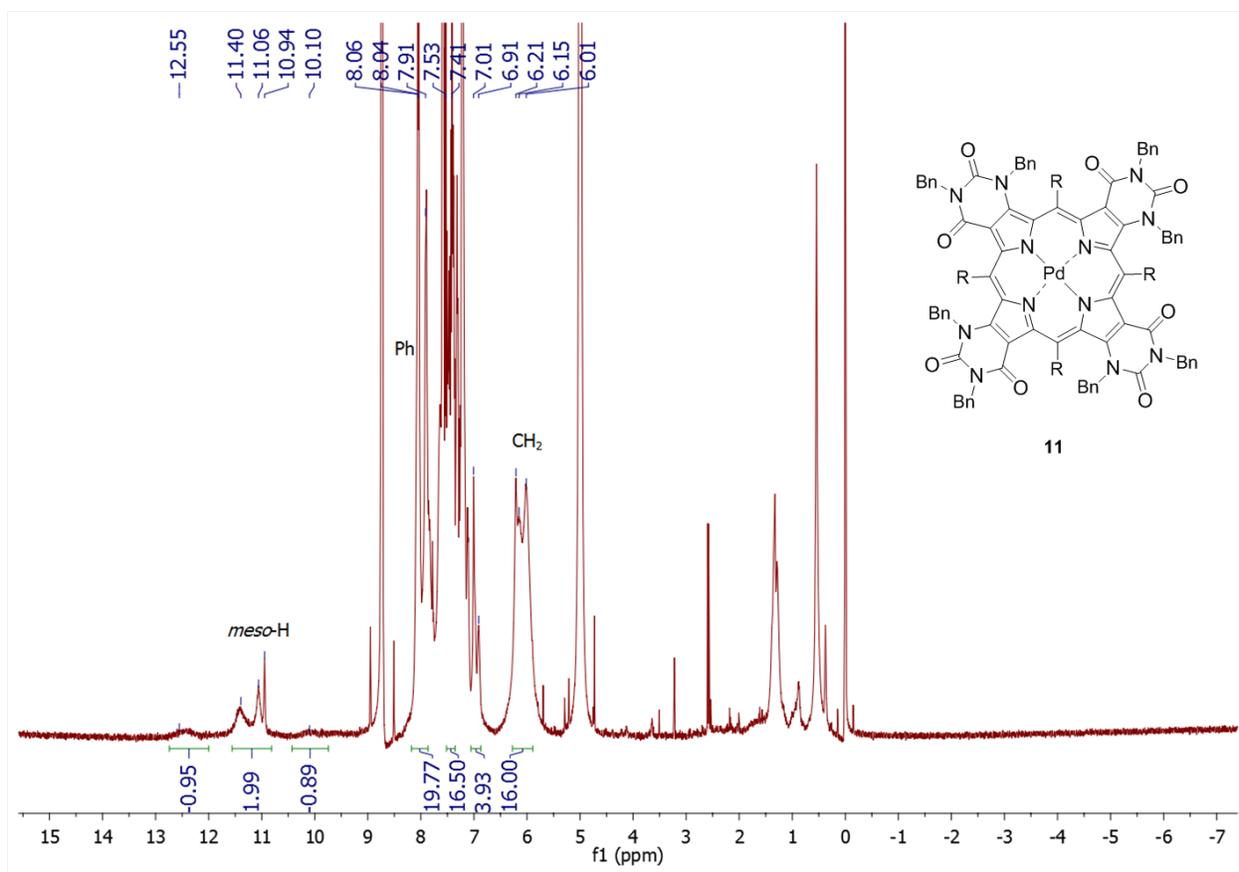


FIGURA 63. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **11**.

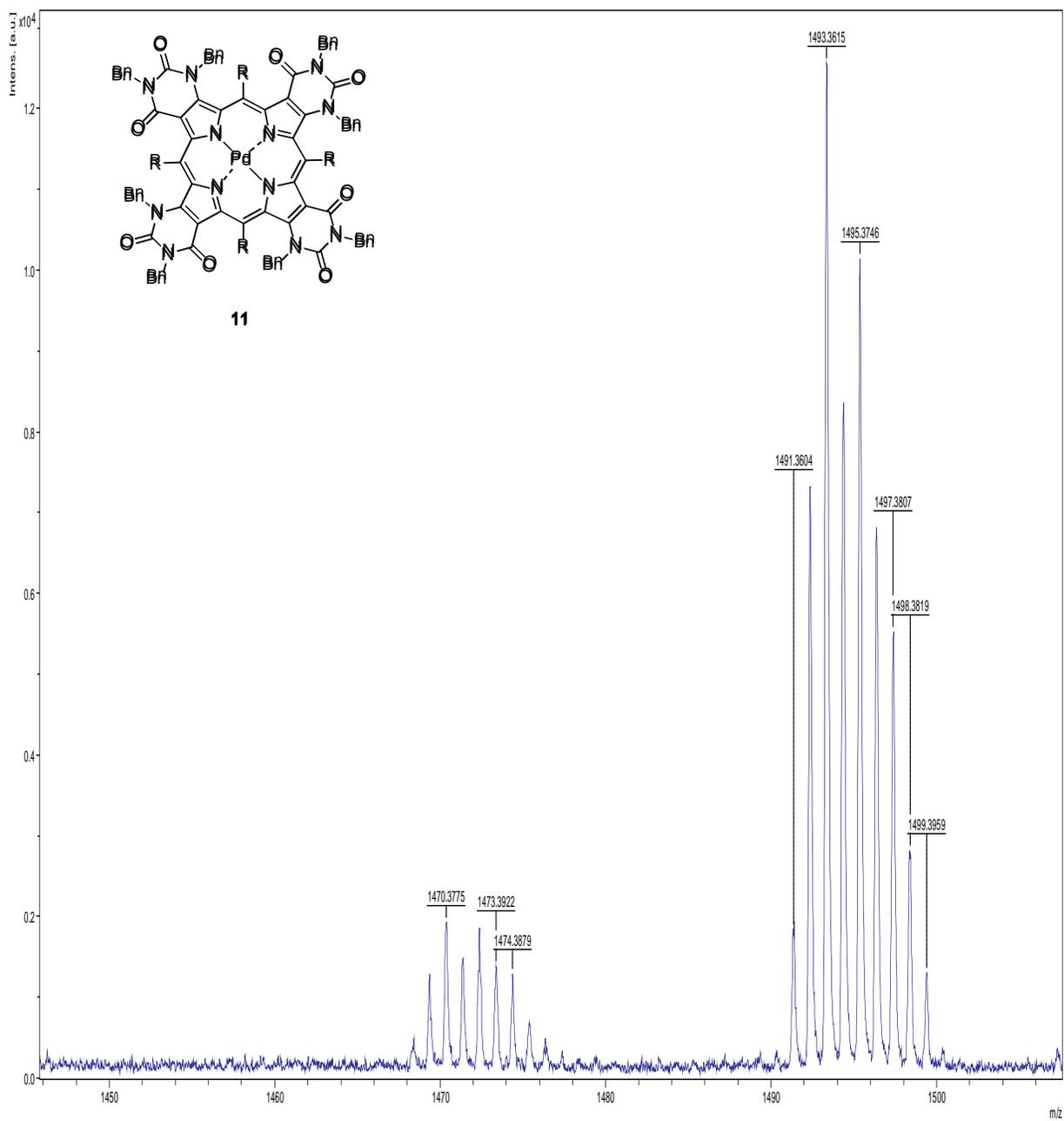


FIGURA 64. Espectro de HRMS (MALDI-TOF MS) do composto **11**.

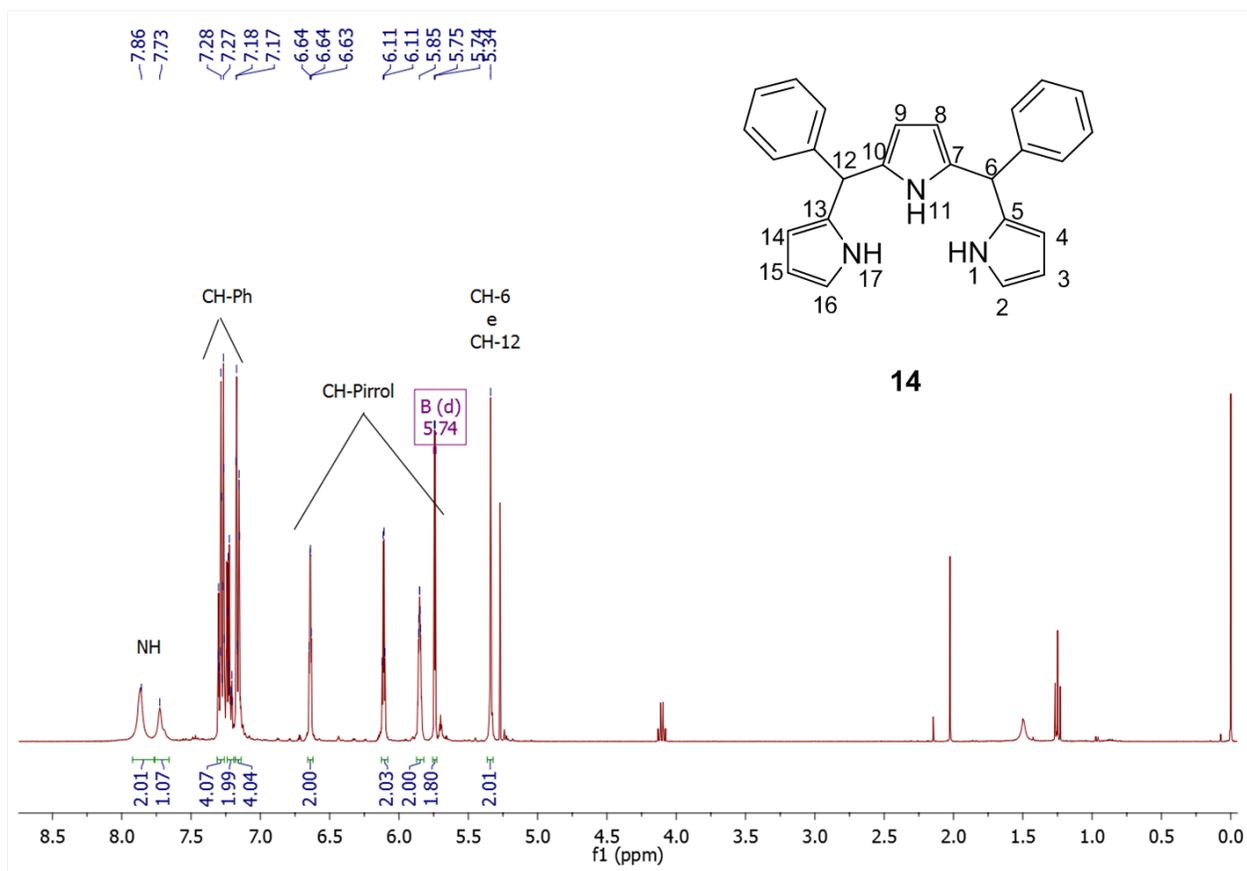


FIGURA 65. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14**.

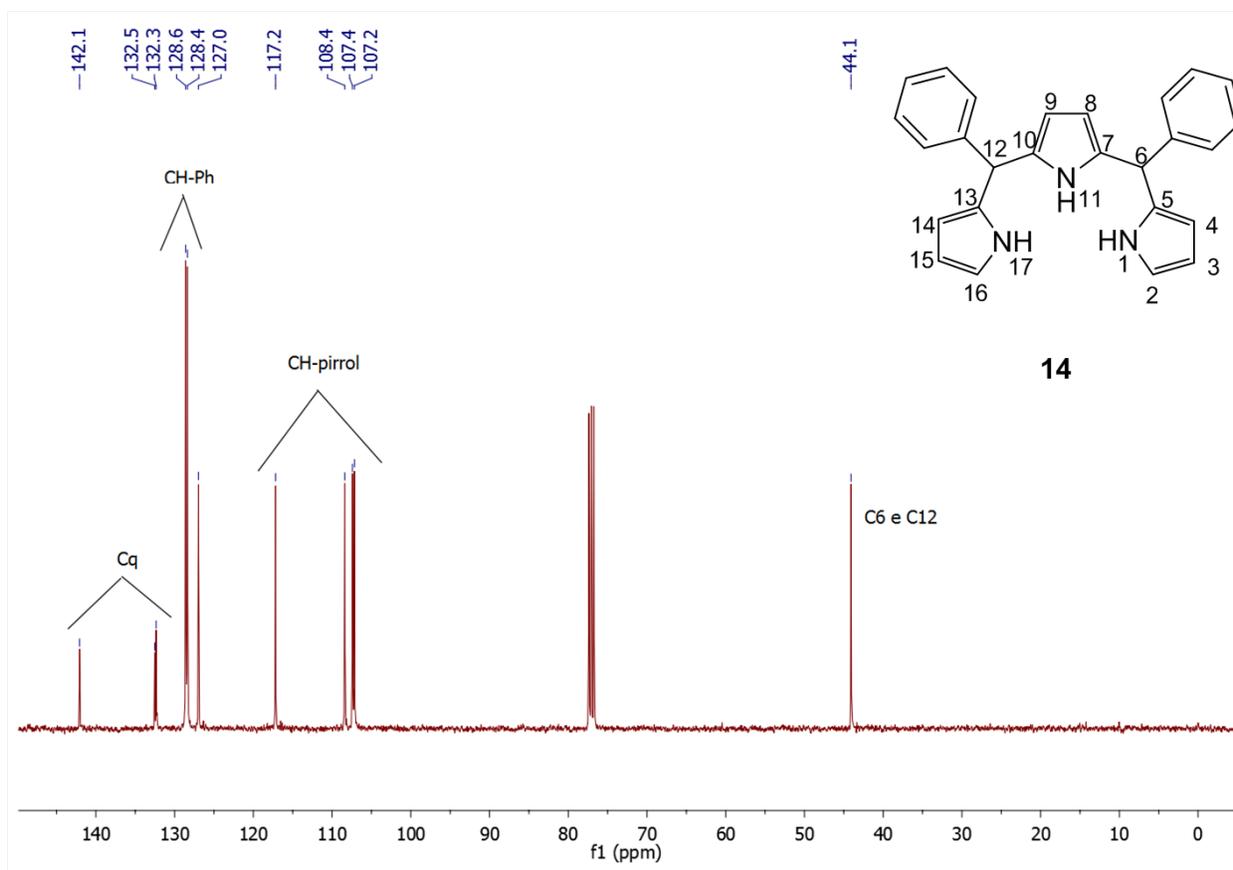


FIGURA 66. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 14.

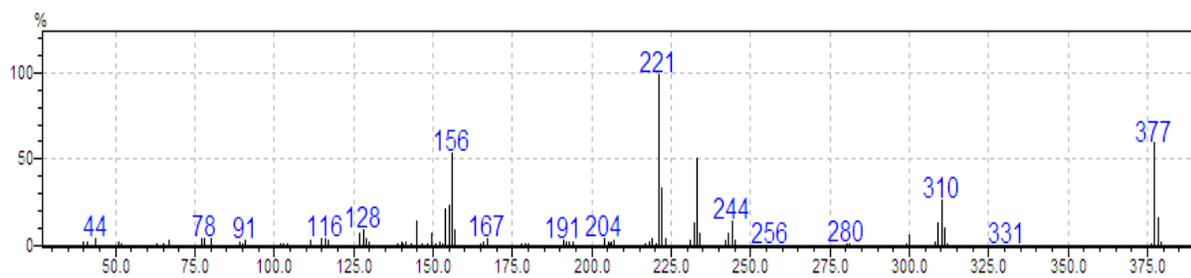


FIGURA 67. Espectro de MS do composto 14.

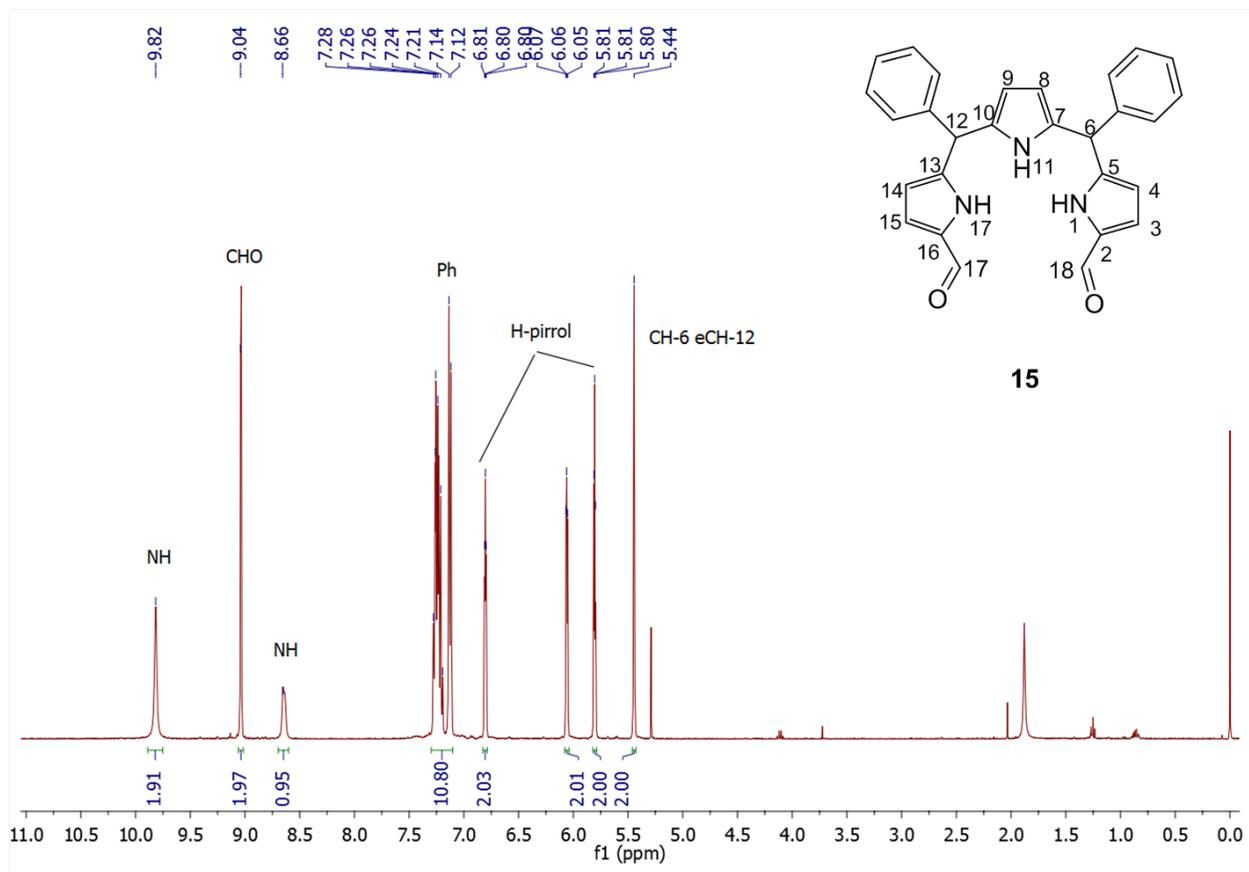


FIGURA 68. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **15**.

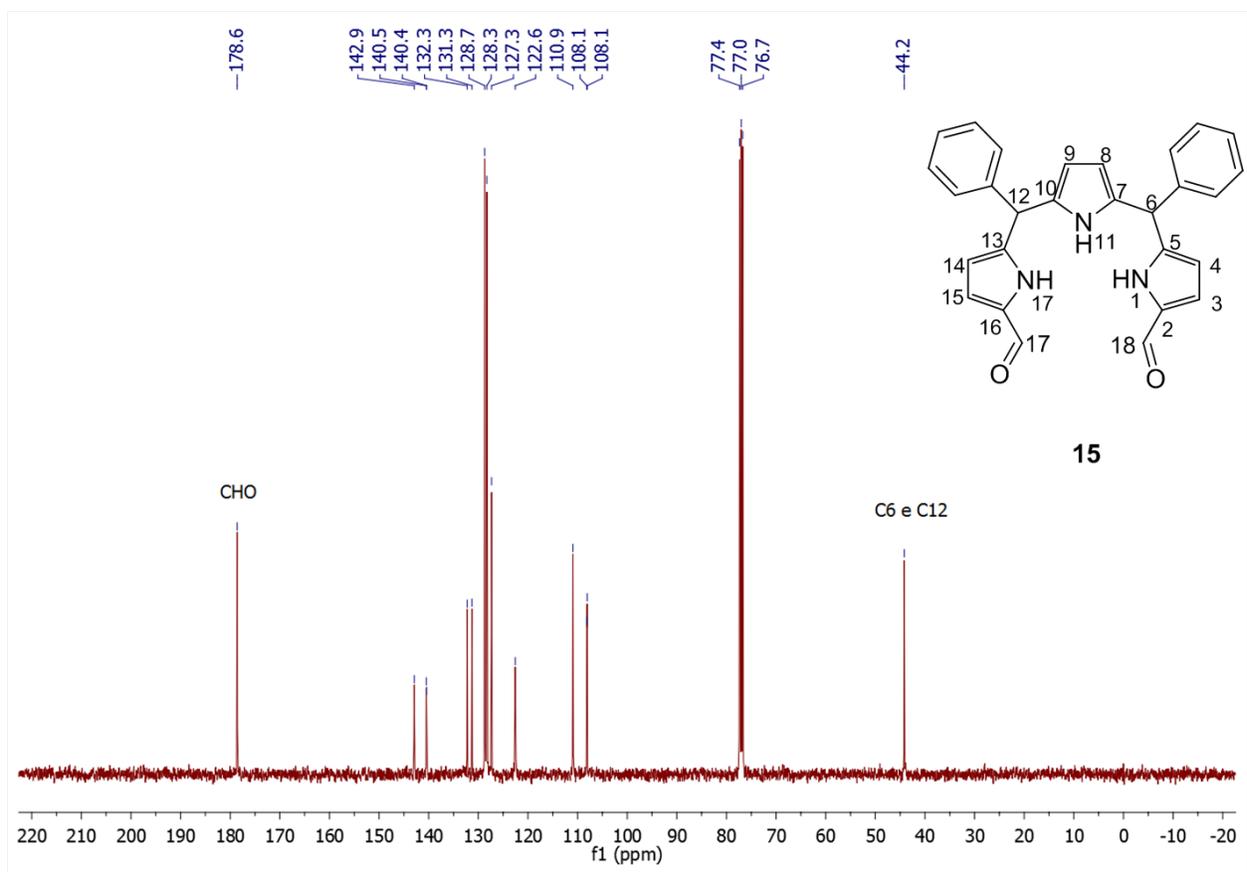


FIGURA 69. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15**.

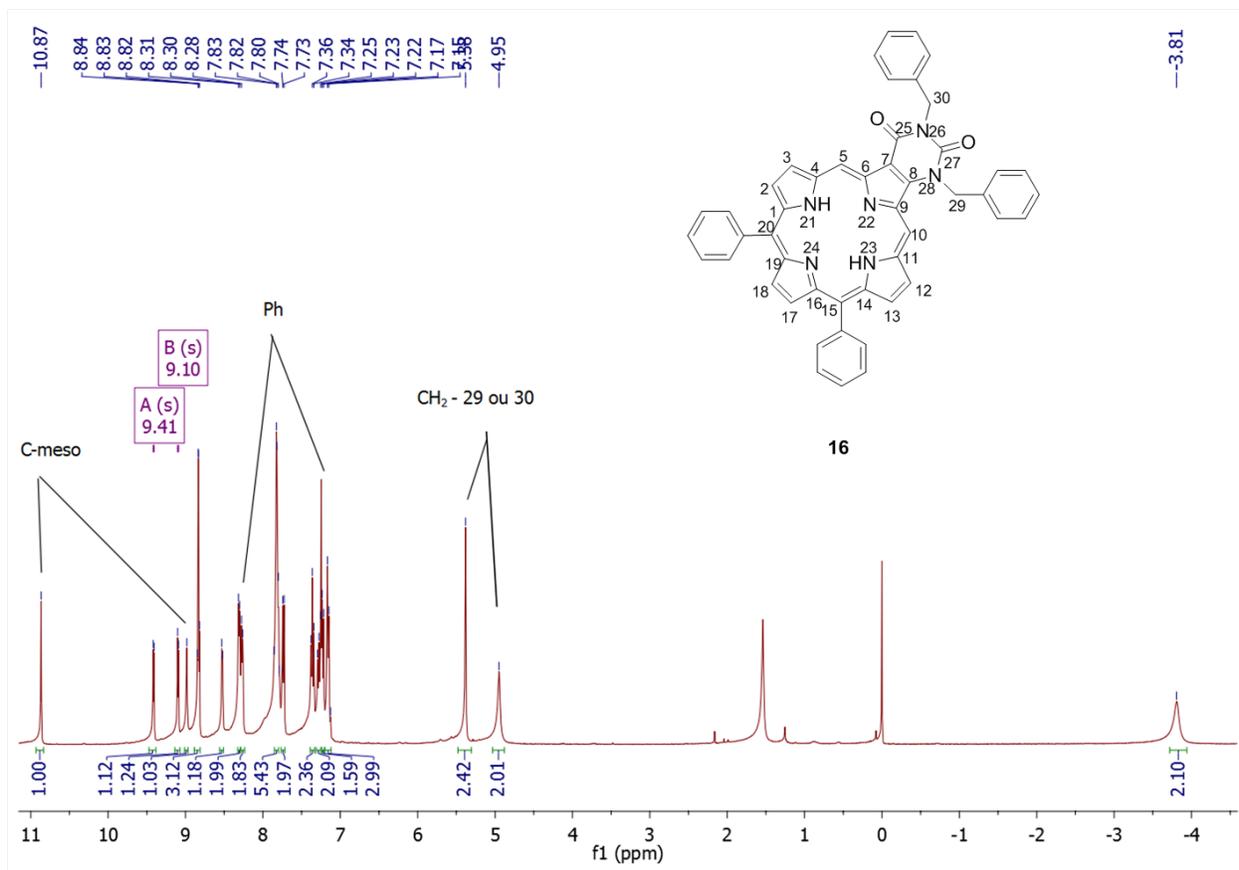


FIGURA 70. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16**.

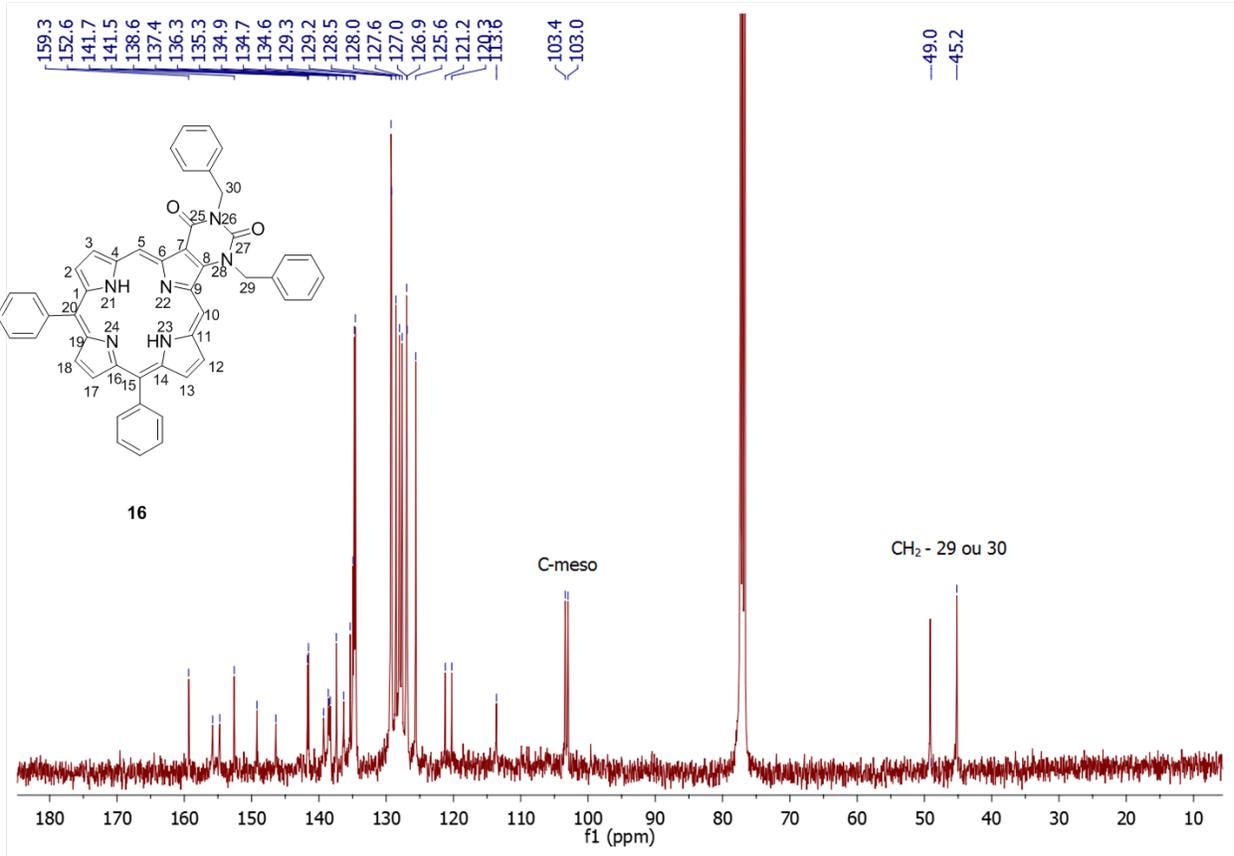


FIGURA 71. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16**.

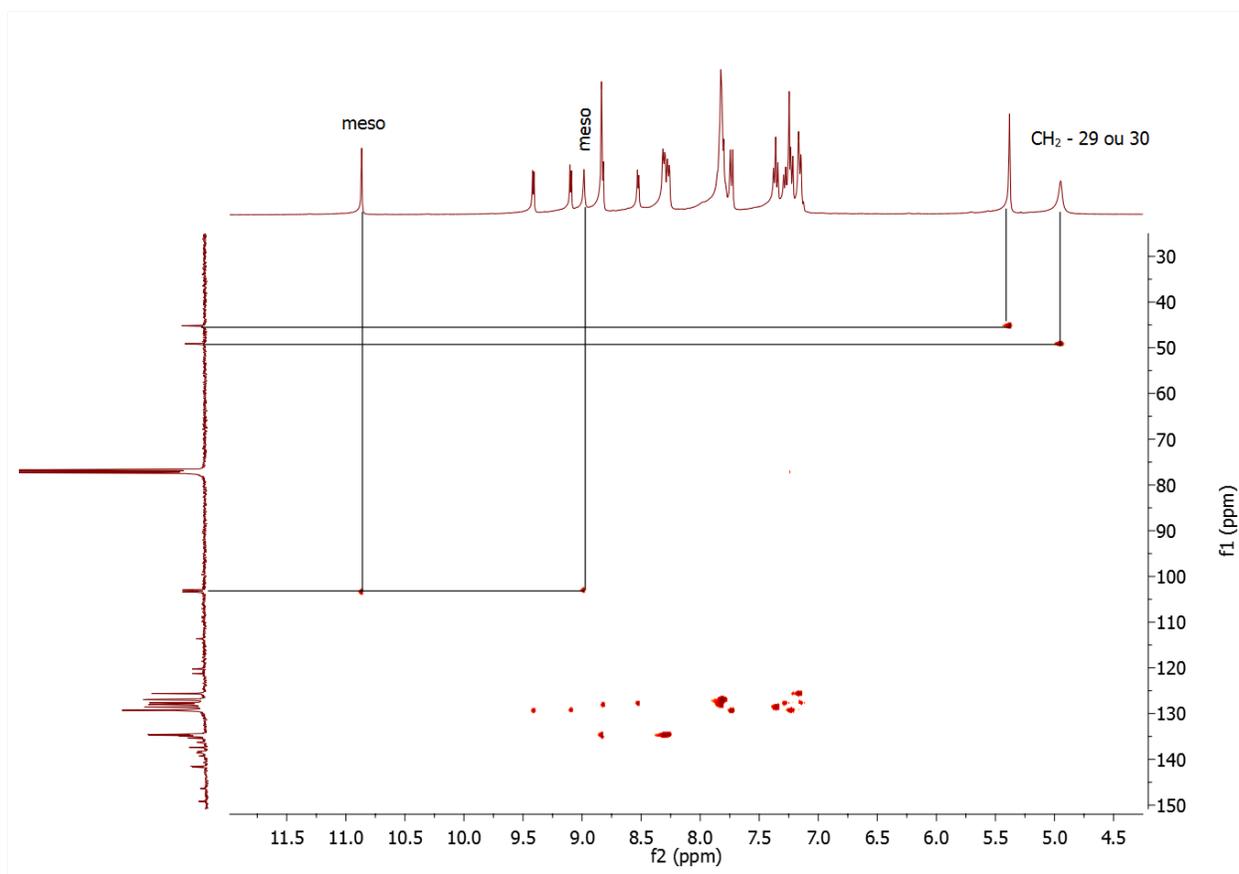


FIGURA 72. Espectro de HSQC do composto **16**.

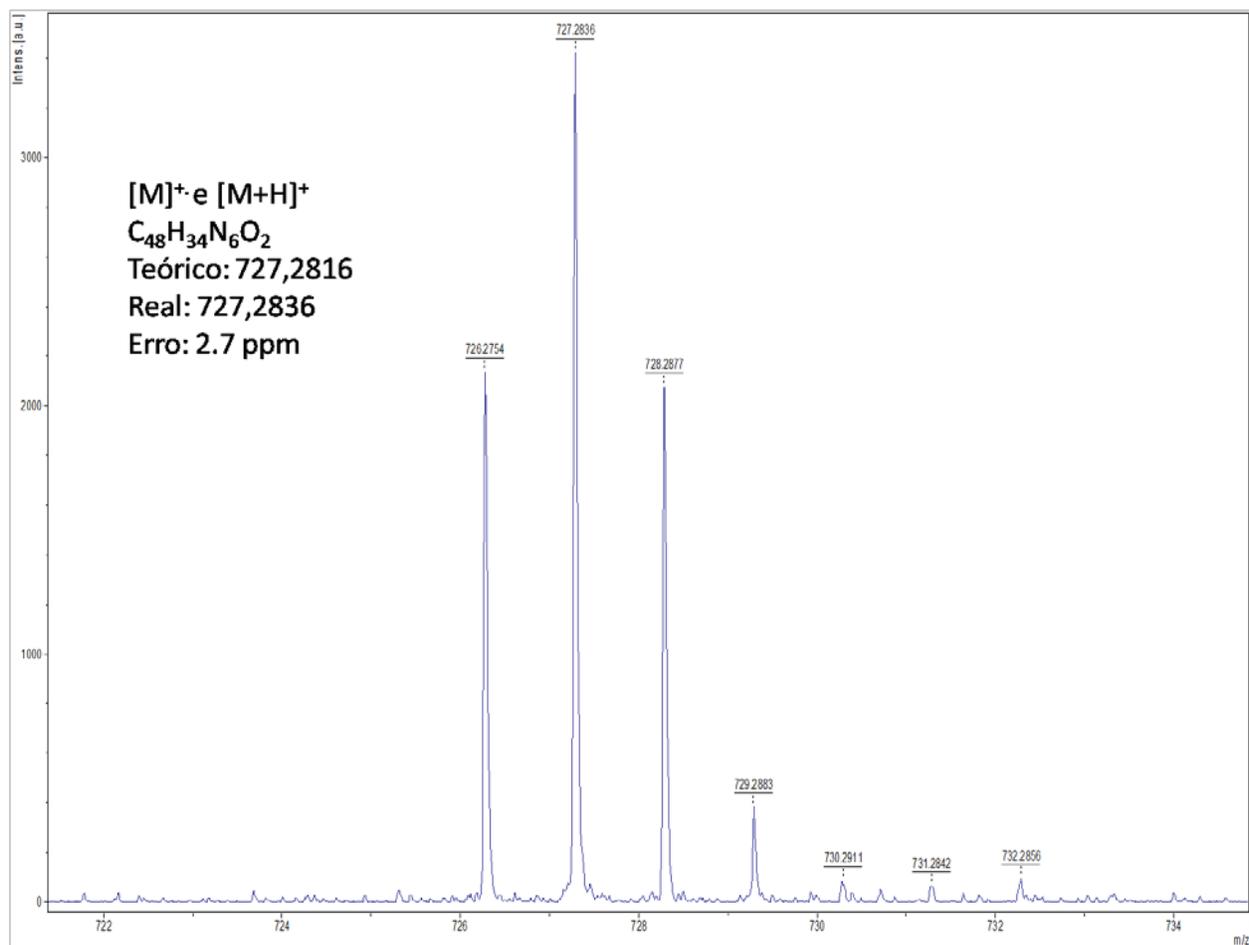


FIGURA 73. Espectro de HRMS do composto **16**.

## 8 - Referências Bibliográficas

- 
- <sup>1</sup> DOLMANS, D. E. J. G. J.; FUKUMURA, D. & JAIN, R. K. "Photodynamic therapy for cancer". *Nature Reviews Cancer*, **3** : 380, 2003.
- <sup>2</sup> MACHADO, A. E. H. "Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas" *Química Nova*, **23** : 237, 2000.
- <sup>3</sup> RAAB, O. "Ueber die wirkung fluorescierenden stoffe auf infusorien". *Z. Biol.*, **39** : 524, 1900.
- <sup>4</sup> ACKROYD, R.; KELTY, C.; BROWN, N. & REED, M. "The history of photodetection and photodynamic therapy". *Photochemistry and Photobiology*, **74** : 656, 2001.
- <sup>5</sup> ALLISON, R. R. & SIBATA, C. H.; "Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review". *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **7** : 61, 2010.
- <sup>6</sup> RUNDLE, P. "Treatment of posterior uveal melanoma with multi-dose photodynamic therapy". *Br. J. Ophthalmol.*, **98** : 494, 2014.
- <sup>7</sup> SIMPLICIO, F. S., MAIONCHI, F. & HIOKA, N. "Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos". *Química Nova*, **25** (5) : 105, 2001.
- <sup>8</sup> KHARKWAL, G. B.; SHARMA, S. K.; HUANG, Y. Y.; DAI, T. & HAMBLIN, M. R. "Photodynamic therapy for infections: Clinical applications". *Lasers in Surgery and Medicine*, **43** : 755, 2011.
- <sup>9</sup> BECHET, D.; MORDON, S. R.; GUILLEMIN, F. & BARBERI-HEYDB, M. A. "Photodynamic therapy of malignant brain tumors: A complementary approach to conventional therapies". *Cancer Treatment Reviews*, **40** : 229, 2014.
- <sup>10</sup> MARRELI, M.; MENINICHINI, G.; PROVENZANO, E. & CONFORTI, F. " Applications of natural compounds in the photodynamic therapy of skin cancer". *Current Medicinal Chemistry*, **21** : 1371, 2014.
- <sup>11</sup> ORMOND, A. B. & FREEMAN, H.S. "Dye sensitizers for photodynamic therapy". *Materials*, **6** : 817, 2013.
- <sup>12</sup> ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P. & PANDEY, R. K. "The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy". *Chem. Soc. Rev.*, **40** : 340, 2011.
- <sup>13</sup> STERNBERG, E. D. & DOLPHIN, D. "Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy". *Tetrahedron*, **54** : 4151, 1998.
- <sup>14</sup> ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H. & ABRAHAMSE, H. "Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **96** : 1, 2009.
- <sup>15</sup> OLEINICK, N. L.; MORRIS, R. L. & BELICHENKO, T. "The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how". *Photochemical & Photobiological Sciences*, **1** : 1, 2002.

- 
- <sup>16</sup> OLIVEIRA, C. S. de Propriedades Fotoquímicas dos Fotosensibilizadores Cristal Violeta e Azul de Metileno em Sistemas Microheterogêneos e em Células Cancerosas em Cultura. São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Química - USP, 2006. Tese de doutorado, 12-17 p.
- <sup>17</sup> CHATTERJEE, D. K.; FONG, L. S. & ZHANG, Y. "Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm". *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60** : 1627, 2008.
- <sup>18</sup> ZHU, T. C. & FINLAY, J. C. "Prostate PDT dosimetry". *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **3** : 234, 2006.
- <sup>19</sup> DETTY, M. R.; GIBSON, S. L. & WAGNER, S. J. "Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy". *J. Med. Chem.*, **47** : 3897, 2004.
- <sup>20</sup> PUSHPAN, S.K.; VENKATRAMAN, S.; ANAND, V.G.; SANKAR, J.; PARMESWARAN, D.; GANESAN, S. & CHANDRASHEKAR, T.K. "Porphyrins in photodynamic therapy - A search for ideal photosensitizers". *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2** : 187, 2002.
- <sup>21</sup> PASZKO, E.; EHRHARDT, C.; SENGE, M. O.; KELLEHER, D. P. & REYNOLDS, J. V. "Nanodrug applications in photodynamic therapy". *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **8** : 14, 2011.
- <sup>22</sup> SOARES, A. R. N.; ANDERSON, D. R.; CHANDRASHAKER, V. & LINDSEY, J. S. "Catalytic diversification upon metal scavenging in a prebiotic model for formation of tetrapyrrole macrocycles". *New J. Chem.*, **37** : 2716, 2013.
- <sup>23</sup> SENGE, M. O.; FAZEKAS, M.; NOTARAS, E. G. A.; BLAU, W. J.; ZAWADZKA, M.; LOCOS, O. B. & MHUIRCHEARTAIGH, E. M. N. "Nonlinear Optical Properties of Porphyrins". *Adv. Mat.*, **19** : 2737, 2007.
- <sup>24</sup> WALTER, M. G.; RUDINE, A. B. & WAMSER, C. C. "Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **14** : 759, 2010.
- <sup>25</sup> TUMOLO, T. & LANFER-MARQUEZ, M. U.; "Copper chlorophyllin: A food colorant with bioactive properties?". *Food Research International*, **46** : 451, 2012.
- <sup>26</sup> STICH, M. I. J.; FISCHER, L. H. & WOLFBEIS, O. S. "Multiple fluorescent chemical sensing and imaging". *Chem. Soc. Rev.*, **39** : 3102, 2010.
- <sup>27</sup> FIGUEIRA, A. C. B.; DE OLIVEIRA, K. T. & SERRA, O. A. "New porphyrins tailored as biodiesel fluorescent markers". *Dyes and Pigments*, **91** : 383, 2011.
- <sup>28</sup> CHOU, J. H.; KOSAL, M. E.; NALWA, H. S.; RAKOW, N. A. & SUSLICK, K. S. "Application of porphyrins and metalloporphyrins to Material chemistry". IN: *The Porphyrin Handbook*. KADISH, K. M.; SMITH, K. M. & GUILARD, R. (Eds), Academic Press, 2010. p. 268 – 275.
- <sup>29</sup> MOSS, G.P. "Nomenclature of tetrapyrroles". *Pure Appl. Chem.*, **59** : 779, 1987.
- <sup>30</sup> DE OLIVEIRA, K. T.; MOMO, P. B.; DE ASSIS F. F.; FERREIRA, M. A. B. & BROCKSON, T. J.; "Chlorins: Natural sources, synthetic developments and main applications". *Current Organic Synthesis*, **11** : 42, 2014.
- <sup>31</sup> CARVALHO, C. M. B; BROCKSON, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. "Tetrabenzoporphyrins: synthetic developments and applications". *Chem. Soc. Rev.*, **43** : 3302, 2013.

- 
- <sup>32</sup> WIJESEKERA, T.P. & DOLPHIN, D.; "Synthetic aspects of porphyrin and metalloporphyrin chemistry". IN: Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations. SHELDON, R. A. (Ed). New York, Marcel Dekker INC., 1994. p. 193-293.
- <sup>33</sup> GIOVANNETTI, R. "The use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins" IN: Macro To Nano Spectroscopy. UDDIN, J. (ed), Tech publisher, 2012. p. 88-103.
- <sup>34</sup> MILGROM, L.R. The Colours of Life. Oxford, Oxford University Press, 1997. p 84-87.
- <sup>35</sup> Rothmund, P. & Menotti, A. R. "The synthesis of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Tetraphenylporphine". J. Am. Chem. Soc., **63** : 267, 1941.
- <sup>36</sup> ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J. & KORSAKOFF, L. "A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine". J. Org. Chem., **32** : 476, 1967.
- <sup>37</sup> 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., **52** : 827, 1987.
- <sup>38</sup> GONSALVES, A. M. d'A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B. & PERENA, M. M. "Some new aspects related to the synthesis of meso-substituted porphyrins". J. Heterocyclic Chem., **28** : 635, 1991.
- <sup>39</sup> LINDSEY, J. S. "Synthetic routes to meso-patterned porphyrins". Accounts of chemical research, **43** : 300, 2010.
- <sup>40</sup> SENGE, M. O.; SHAKER, Y. M.; PINTEA, M.; RYPPA, C.; HATSCHER, S. S.; RYAN, A. & SERGEEVA, Y. "Synthesis of meso-substituted ABCD-types porphyrins by functionalization reactions". Eur. J. Org. Chem., **2** : 237, 2010.
- <sup>41</sup> SMITH, K. M.; "Strategies for the synthesis of octaalkylporphyrin systems". IN: The Porphyrin Handbook. KADISH, K. M.; SMITH, K. M. & GUILARD, R. (Eds). Academic Press, 2000. p. 2-31.
- <sup>42</sup> SENGE, M. O. "Nucleophilic Substitution as a Tool for the Synthesis of Unsymmetrical Porphyrins". Acc. Chem. Res., **38** : 733, 2005.
- <sup>43</sup> ERHONG, H.; JENSEN, T. J. & VICENTE, M. G. H. "Synthesis of porphyrin-carbohydrate conjugates using "click" chemistry and their preliminary evaluation in human HEp2 cells" J. Porphyrins Phthalocyanines, **13** : 51, 2009.
- <sup>44</sup> BAKER, E.W. "Mass spectrometric characterization of petroporphyrins". J. Am. Chem. Soc., **88** : 2311, 1966.
- <sup>45</sup> BAKER, E.W.; YEN, T.F.; DICKIE, J.P.; RHODES, R.E. & CLARK, L.F. "Mass spectrometry of porphyrins. II. Characterization of petroporphyrins". J. Am. Chem. Soc., **89** : 3631, 1967.
- <sup>46</sup> BAKER, E. W. & PALMER, S. E. "Geochemistry of porphyrins". IN: The Porphyrins. DOLPHIN, D. (Ed.). New York, Academic Press, 1976. p. 486-488.
- <sup>47</sup> CLEZY, P. S.; FPPKES, C. J. R. & MIRZA, A. H. "The chemistry of pyrrolic compounds. XXXVII Monobenzoporphyrins: The rhodoporphyrins of petroleum deposits". Aust. J. Chem., **30** : 1337, 1977.
- <sup>48</sup> MORGAN, A. R.; PANGKA, V. S. & Dolphin, D. "Ready syntheses of benzoporphyrins via Diels-Alder Reactions with Protoporphyrin IX". J. Chem. Soc., Chem. Comm., **14** : 1047, 1984.

- 
- <sup>49</sup> NELSON, D. L. & COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4a ed. New York, W. H. Freeman Publishers, 2004. p. 273-274.
- <sup>50</sup> TSUCHIYA, Y.; TAMURA, T.; FUJII, M. & ITO, M. "Keto-enol tautomer of uracil and thymine". *J. Phys. Chem.*, **92** : 170, 1988.
- <sup>51</sup> KRYACHKO, E. S.; NGUYEN, M. T. & ZEEGERS-HUYSKENS, T. "Theoretical study of uracil tautomers. 2. Interaction with water". *J. Phys. Chem. A*, **105** : 1934, 2001.
- <sup>52</sup> SHI, X.; BARKIGIA, K. M.; FAJER, J. & DRAIN, C. M. "Design and synthesis of porphyrins bearing rigid hydrogen bonding motifs: Highly versatile building blocks for self-assembly of polymers and discrete arrays". *J. Org. Chem.*, **66** : 6513, 2001.
- <sup>53</sup> RADIVOJEVIC, I.; LIKHTINA, I.; SHI, X.; SINGH, S. & DRAIN, C. M. "Self-organized nanofibers and nanorods of porphyrins bearing hydrogen bonding motifs". *Chem. Commun.*, **46** : 1643, 2010.
- <sup>54</sup> ARAI, S.; NIWA, D.; NISHIDE, H. & TAKEOKA, S. "Atropisomers of meso-conjugated uracyl porphyrin derivatives and their assembling structures". *Org. Lett.*, **9** : 17, 2007.
- <sup>55</sup> ARAI, S.; OSHIRO, H.; NISHIDE, H. & TAKEOKA, S. "Synthesis of porphyrins bearing uracyl groups and their assembly induced by melamine derivatives". *Polym. Adv. Technol.*, **18** : 497, 2007.
- <sup>56</sup> SHI, W.; SHEN, Q.; YE, B. & TAO, J. "Quantitative structure – activity relationships study of photocytotoxicity of miscellaneous porphyrins with amino acid and uracil by gene expression programming". *J. Med. Chem. Res.*, **19** : 902, 2010.
- <sup>57</sup> WEIMIN, S.; GEN, Z.; GUIFU, D.; YUNXIAO, Z.; JIN, Z. & TAO, J.C. "Synthesis and in vitro PDT activity of miscellaneous porphyrins with amino acid and uracil". *J. Bioorg. Med. Chem.*, **16** : 5665, 2008.
- <sup>58</sup> KATHIRAVAN, A.; ANBAZHAGAN, V.; JHONSI, M. A. & RENGANATHAN, R. "Interaction of meso-tetrakis (p-sulfonatophenyl) porphyrin (TSPP) with pyrimidines: A steady state and time-resolved fluorescence quenching study". *J. Mol. Struct.*, **919** : 79, 2009.
- <sup>59</sup> SUSLICK, K. S.; RANKOW, N. A.; KOSAL, M. E. & CHOU, J.H. "The materials chemistry of porphyrins and metalloporphyrins". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4** : 407, 2000.
- <sup>60</sup> CHE, C. M.; LO, V. K. Y.; ZHOU, C. Y. & HUANG J. S. "Selective functionalisation of saturated C–H bonds with metalloporphyrin catalysts". *Chem. Soc. Rev.*, **40** : 1950, 2011.
- <sup>61</sup> SUSLICK, K. S.; RAKOW, N. A.; KOSAL, M. E. & CHOU, J. H. "The materials chemistry of porphyrins and metalloporphyrins". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4** : 407, 2000.
- <sup>62</sup> ALI, H. & LIER, J. E. "Metal complexes as photo- and radiosensitizers". *Chem. Rev.*, **99** : 2379, 1999.
- <sup>63</sup> CHANDRA, R.; TIWARI, M.; KAUR, P.; SHARMA, M.; JAIN, R. & DASS, S. "Metaloporphyrins - Applications and clinical significance". *Indian J. of Clinical Biochemistry*, **15** : 183, 2000.
- <sup>64</sup> ZIMMERMAN, M. N.; NEMEROFF, N. H.; BOCK, C. W. & BHAT, K. L. "An expeditious synthesis of pyrrolo[3,4-d]-pyrimidine-2,4-dione from uracil". *Heterocycles*, **53** : 205, 2000.
- <sup>65</sup> ČERŇOVÁ, M.; ČERŇA, I.; POHL, R. & HOCEK, M. "Regioselective direct C-H arylations of protected uracils. synthesis of 5-and 6-aryl uracil bases". *J. Org. Chem.*, **76** : 5314, 2011.

- 
- <sup>66</sup> MIKKILINENI, A. B.; MURIGESAN, N. & YU, G. "Triasolopyrimidine heterocycles as cannabinoid receptor modulators". Patent: US 2006/0287342 A1, 2006. p. 8-9.
- <sup>67</sup> LE TIRAM, A.; STABLES, J. P. & KOHN, H. "Functionalized amino acid anticonvulsants: Synthesis and pharmacological evaluation of conformationally restricted analogues". *Bioorg. Med. Chem.*, **9** : 2693, 2001.
- <sup>68</sup> YU, C.; JIAO, L.; YIN, H.; ZHOU, J.; PANG, W.; WU, Y.; WANG, Z.; YANG, G. & HAO, E. " $\alpha$ - $\beta$ -Formylated boron-dipyrrin (BODIPY) dyes: Regioselective syntheses and photophysical properties". *Eur. J. Org. Chem.*, **28** : 5460, 2011.
- <sup>69</sup> KÜRTI, L. & CZAKÓ, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. USA, Elsevier Inc., 2005. p.190-192.
- <sup>70</sup> GONÇALVES, P.J.; NETO, N.M.B.; PARRA G.G.; DE BONI, L.; AGGARWAL, L.P.F.; SIQUEIRA, J.P.; MISOGÜTI, L.; BORISSEVITCH, I.E. & ZÍLIO, S.C. "Excited-state dynamics of meso-tetrakis (sulfonatophenyl) porphyrin J-aggregates". *Optical Materials*, **34** :741, 2012.
- <sup>71</sup> VILLARI, V.; MICALI, N.; MINEO, P.; SCARPORRINO, E. & CORSARO, C. "Aggregation of porphyrin-based cyclic supramolecular architectures". IN: *Course CLXXVI: Complex Material in Physics and Biology*. MALLAMACE, F. & STANLEY H.E. (Eds). Bolonha, Società Italiana di Fisica, 2012, p. 362-367.
- <sup>72</sup> NYMAN, E.S. & HYNNIEN, P.H. "Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **73** : 1, 2004.
- <sup>73</sup> REDMONT, R.W. & GAMLIN, J. N. "A compilation of singlet oxygen quantum yields from biologically relevant molecules". *Photochem. Photobiol.*, **70** : 391, 1999.
- <sup>74</sup> ZHANG, X. & LI, X. "The photostability and fluorescence properties of diphenylisobenzofuran". *J. Lumin.*, **131** : 2263, 2011.
- <sup>75</sup> BECKER, R.S. & ALLISON, J.B. "Metalloporphyrins. Electronic spectra and nature of perturbations. I. Transition metal ion derivatives". *J. Phys. Chem.*, **67**:2662, 1963.
- <sup>76</sup> BECKER, R.S. & ALLISON, J.B. "Metalloporphyrins. Electronic spectra and nature of perturbations. II. Group IIA, IIB, and IVA derivatives". *J. Phys. Chem.*, **67**:2669, 1963.
- <sup>77</sup> BECKER, R.S. & ALLISON, J.B. "Metalloporphyrins. Electronic spectra and nature of perturbations. III. Absorption spectra and solute-solvent interactions". *J. Phys. Chem.*, **67**:2675, 1963.
- <sup>78</sup> DE ROSA, M. C. & CRUTCHLEY, R. J. "Photosensitized singlet oxygen and its applications". *Coordination Chem. Rev.*, **233**: 351, 2002.
- <sup>79</sup> BONNET, R.; MARTINZ, G.; "Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy". *Tetrahedron*, **57**, 9513-9547, 2001.
- <sup>80</sup> SAUER, M.; HOFKENS, J. & ENDERLEIN, J. "Basic principles of fluorescence spectroscopy". IN: *Handbook of Fluorescence Spectroscopy and Imaging: From Single Molecules to Ensembles*. Weinheim, Wiley-VCH, 2011. p. 22.
- <sup>81</sup> PINHEIRO, M.; CARVALHO, A. L.; PEREIRA, M. M.; GONSALVES, A. M. D'A. R.; ARNAUT, L. G. & FORMOSINHO, S. J. "photoacoustic measurements of porphyrin triplet-state quantum yields and singlet-oxygen efficiencies". *Chem. Eur. J.*, **5** (11) : 2299, 1998.

---

<sup>82</sup> LEE, J. I. " 6-Methyl-2,4-pyrimidyl diesters. A highly efficient acylating agent for the synthesis of unsymmetrical ketones". Bull. Korean Chem. Soc., **31** : 749, 2010.

<sup>83</sup> KA, J.W. & LEE, C.H. "Optimizing the synthesis of 5,10-disubstituted tripyrromethanes". Tetrahedron Lett., **41** : 4609, 2000.

<sup>84</sup> BRUCKENER, C. & DOLPHIN, D. "Meso- substituted tripyrrane compound, compositions, and methods for making and using the same". Patent: WO 97/32884,1997. p. 36-38.