

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

**“Metodologias de Síntese e Modificações Estruturais em
meso-Tetraarilporfirinas”**

Patrícia Betoni Momo*

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

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

* bolsista CNPq

**São Carlos - SP
2016**

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

M732m Momo, Patricia Betoni
Metodologias de síntese e modificações estruturais
em meso-Tetraarilporfirinas / Patricia Betoni Momo. -
- São Carlos : UFSCar, 2016.
342 p.

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

1. Porfirinas. 2. Fluxo contínuo. 3. Síntese. 4.
Modificações estruturais. 5. Terapia fotodinâmica. I.
Título.



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Patricia Betoni Momo, realizada em 21/03/2016:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Julio Cezar Pastre

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre
UNICAMP

Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza
UFRJ

Ricardo Samuel Schwab

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab
UFSCar

Maria Fatima das Gracas Fernandes da Silva

Profa. Dra. Maria Fatima das Gracas Fernandes da Silva
UFSCar

“O mais longo caminho começa com o primeiro passo.”

Masaki Fujimoto

*“Se você abre uma porta, você pode ou não entrar em uma nova sala.
Você pode não entrar e ficar observando a vida.
Mas se você vence a dúvida, o temor, e entra, dá um grande passo: nesta
sala vive-se!
Mas, também, tem um preço...
São inúmeras outras portas que você descobre.
Às vezes curte-se mil e uma.
O grande segredo é saber quando e qual porta deve ser aberta.
A vida não é rigorosa, ela propicia erros e acertos.
Os erros podem ser transformados em acertos quando com eles se aprende.
Não existe a segurança do acerto eterno.*

*A vida é generosa, a cada sala que se vive, descobre-se tantas outras
portas.
E a vida enriquece quem se arrisca a abrir novas portas.
Ela privilegia quem descobre seus segredos e generosamente oferece
afortunadas portas.
Mas a vida também pode ser dura e severa.
Se você não ultrapassar a porta, terá sempre a mesma porta pela frente.
É a repetição perante a criação, é a monotonia monocromática perante a
multiplicidade das cores, é a estagnação da vida...
Para a vida, as portas não são obstáculos, mas diferentes passagens!”*

Içami Tiba

Dedico esta TESE

Ao meu pai, Yukio Momo, por todo amor e carinho infinito, dedicação, apoio, educação, base da minha formação moral. E aos meus pequeninos Guiedra e Adriano por toda felicidade que me trazem.

À minha irmã Ellen e ao meu cunhado Rodrigo, pelo companheirismo, paciência, por me acolher e me socorrer inúmeras vezes, cuidados comigo que foram fundamentais para que eu conseguisse terminar este doutorado.

Ao meu amor, Marcelo, por todo carinho, companheirismo, ajuda e apoio em todos os momentos que necessitei, por me fazer sentir segura e confiante, por me aconselhar, por me ouvir e por acreditar em mim.

Agradecimentos

À Deus por toda graça que me concedeste.

Ao Professor Dr. Kleber Thiago de Oliveira, pela oportunidade em trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação, pela paciência e compreensão, pelos ensinamentos e conselhos, pela amizade, por toda a ajuda durante estes anos de trabalho.

Aos Professores Dr. Timothy J. Brocksom e Dr. Marco Antonio B. Ferreira pelas contribuições e colaborações neste trabalho.

Aos Professores Dr. Antônio G. Ferreira e Dr. Tiago Venâncio do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de RMN. Agradeço ao Paulo Lambertuci pelas microanálises. Agradeço também à Luciana Vizotto pelas análises de RMN, por toda ajuda e carinho.

Ao Professor Dr. Edson R. Filho e ao Dr. Douglas Ferreira, Laboratório de Bioquímica Micromolecular de Microrganismos (LaBioMMi), pelas análises de massa de alta resolução realizadas no aparelho HRMS-MALDI-TOF. Agradeço também ao Laboratório Agilent and Waters, Bruker (Brasil/EUA), pelas análises de HRMS-ESI-TOF.

À Professora Dra. Rose M. Carlos e a aluna Mariana R. Camilo, Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (LaFIB), pelo auxílio nas medidas de fluorescência.

Ao Professor Dr. Mauricio S. Baptista, Laboratório de Processos Fotoinduzidos e Interfaces (USP), pela colaboração e por me receber em seu laboratório. Agradeço também à Dra. Christiane Pavani pela ajuda e pelos estudos fotofísicos realizados neste trabalho.

Ao Professor Dr. Rodrigo O. M. A. de Souza e seus alunos, Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica (UFRJ), pela colaboração e por me receber em seu laboratório durante o meu estágio, pelos ensinamentos sobre a tecnologia de fluxo, pelo suporte e por toda a ajuda.

Ao Professor Dr. Moacir R. Forim e à Dra. Barbara S. Bellete, Laboratório de Produtos Naturais, pelas análises de CLAE-DAD-EM.

Ao Professor Dr. Orlando Fatibello Filho, Laboratório de Analítica, Bioanalítica, Biossensores, Eletroanalítica e Sensores, pela colaboração. Em especial seu aluno Elson Luiz Fava pelas discussões e divagações científicas, pelos ensinamentos, por toda a ajuda sobre eletroquímica da porfirina e pela amizade e carinho.

À Universidade Federal de São Carlos pelo suporte, infraestrutura, pelo excelente corpo docente e funcionários, pela oportunidade de desenvolver o doutorado.

Ao CNPQ pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho

À FAPESP e à CAPES pelos apoios financeiros.

À todos do Laboratório de Química Bioorgânica (LQBO) pelas imensas ajudas durante todo o desenvolvimento do meu trabalho, pelos momentos de descontrações e amizade.

Às meninas, Cynthia, Marta e Fabiane pela ajuda e ensinamentos, pelas risadas, por tornarem o trabalho mais divertido, pelos bons momentos e amizade.

A mis queridos amigos Juan y Christian para mi regocijo, por hacerme sentir querido, me abraza por completo y me tomo en sus mundos, para convertir los últimos años de doutarado más fácil para mí sobrevivir.

À Professora Dra. Olívia M. Sampaio por me deixar maluca, mas me sentir querida ao mesmo tempo, por me alimentar, pela amizade, por lembrar sempre de mim mesmo a distancia e querer sempre o meu melhor.

Às minhas grandes companheiras Elisa e Mariani por estarem sempre perto de mim mesmo a distancia, pelas reflexões filosóficas, pelas descontrações, por me incluir em todos os momentos, pela bela amizade que adquirimos.

À minhas irmãs Kelly e Marcilene cuja existência é fundamental para mim e palavras não descrevem a imensa gratidão que sinto por fazerem parte da minha vida.

À Cecília Sassi e toda sua família por sempre nos recebermos de braços abertos em sua casa, pela amizade e todo carinho.

À toda minha família, irmãos, tios e primos, por sempre me ajudarem, apoiarem, cujo amor e carinho foi fundamental para minha formação pessoal. Minha eterna gratidão!

À todos que contribuíram para minha formação e para realização deste trabalho, mesmo que indiretamente.

Abreviaturas/Símbolos

- ¹FS - Fotossensibilizador no estado singlete
- ¹O₂ - Oxigênio no estado singlete
- ¹PSFS* - Fotossensibilizador no estado singlete excitado
- ³O₂ - Oxigênio no estado triplete
- ³PSFS* - Fotossensibilizador no estado triplete excitado
- CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- CL – Cromatografia líquida
- DAD - Detector por arranjos de diodo, do inglês *Diode Array Detector*
- DCE - 1,2-Dicloroetano
- DCM - Diclorometano
- DDQ - 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- DEPT-135 – Incremento sem Distorção por Transferência de Polarização – ângulo 135°, do inglês *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer – angle 135°*
- DFT - Teoria funcional de densidade, do inglês *Density functional theory*
- DMF - Dimetilformamida
- DMSO - Dimetilsulfóxido
- eq. ou equiv.- equivalente (s)
- EROs - Espécies reativas de oxigênio
- ESI - Ionização por *eletrospray*, do inglês *Electrospray Ionization*
- gCOSY - Espectroscopia de correlação bidimensional, do inglês *Correlation Spectroscopy*
- gHMBC - Correlação heteronuclear de múltipla ligação, do inglês *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*
- gHSQC - Correlação heteronuclear de quantum único, do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

gNOESY - Espectroscopia de efeito nuclear Overhauser, do inglês *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*

HOMO - Orbital molecular ocupado de maior energia, do inglês *Highest occupied molecular orbital*

HPLC CLAE- Cromatografia líquida de alta eficiência/pressão, do inglês *High-Pressure Liquid Chromatography*

HRMS - Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês *High-resolution Mass Spectrometry*

I.V. - Infravermelho

IUPAC- União Internacional de Química Pura e Aplicada, do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*

J - Constante de acoplamento

LUMO - Orbital molecular desocupado de menor energia, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

m/z – relação massa/ carga

MALDI - Ionização por desorção à laser assistido por matriz, do inglês *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*

NCS - N-clorosuccinimida

NIR - Infravermelho próximo, do inglês *Near Infrared*

o-DCB - 1,2-diclorobenzeno

PDT - Terapia fotodinâmica, do inglês *Photodynamic Therapy*

PEEK - *Poly(oxy-1,4-phenyleneoxy-1,4-phenylenecarbonyl-1,4-phenylene)*

PFA - *Perfluoroalkoxy alkanes*

PSFS – Fotossensibilizador, do inglês *Photosensitizer*

PTFE- *Poly(tetrafluoroethylene)*

PTSA - Ácido *p*-toluenosulfônico

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SDBS - Dodecilbenzenosulfonato de sódio, do inglês *Sodium DodecylBenzeneSulfonate*

SDS – Dodecil sulfato de sódio, do inglês *Sodium Dodecyl Sulfate*

STY - Rendimento espaço-tempo ou produtividade/dia, do inglês *Space-time yield*

t.a - Temperatura ambiente.

TCQ ou *p*-cloranil - tetracloro-*p*-benzoquinona

THF - Tetra-hidrofurano

TLCCCD - Cromatografias preparativas em camada delgadafina, do inglês *Thin Layer Chromatography*

TMS – Tetrametilsilano

TMSOTf - Trimetilsilil trifluorometanosulfonato

TOF - Analisador de massas por tempo de voo, do inglês *Time Of Flight*

TPP - *meso*-Tetrafenilporfirina, do inglês *meso-tetraphenylporphyrin*

TPPF- *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina, do inglês *meso-tetra(pentafluorophenyl)porphyrin*

TThP - *meso*-tetra(2-tienilporfirina), do inglês *meso-tetra(thien-2-yl)porphyrin*

UV-vis - Espectro eletromagnético na região do ultravioleta e visível

δ - Deslocamento químico

ϵ - Coeficiente de extinção molar

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

Φ_f - Rendimento quântico de fluorescência

Lista de figuras

FIGURA 1. Estruturas moleculares dos compostos tetrapirrólicos realçando-se os 18 elétrons π contribuintes para a aromaticidade.....	2
FIGURA 2. Nomenclatura dos derivados porfirínicos segundo Hans Fisher e a IUPAC.	2
FIGURA 3. Espectros da região visível típicos dos derivados tetrapirrólicos. a) Porfirina. b) Clorina. c) Isobacterioclorina. d) Bacterioclorina.	4
FIGURA 4. Efeito de proteção/desproteção do núcleo em porfirinas.	6
FIGURA 5. Exemplos de derivados porfirinóides naturais. a) grupo heme. b) clorofila a e b. c) bacterioclorifila a. d) vitamina B12.....	7
FIGURA 6. Espécies aniônicas e catiônicas de porfirinas	8
FIGURA 7. Análise retrossintética de porfirinas do tipo ABCD.....	10
FIGURA 8. Componentes básicos de um sistema de fluxo contínuo.	17
FIGURA 9. Tipos de fluxo que podem existir em micro-reatores/meso-reatores.	21
FIGURA 10. Comparação hipotética das relações área/volume para recipientes reacionais (esquerda) e reatores tubulares (direita).	22
FIGURA 11. Exemplo de uma síntese multi-etapas tradicional.	23
FIGURA 12. Exemplo de uma síntese multi-etapas em regime de fluxo contínuo.	23
FIGURA 13. Diagrama do processo de fluxo contínuo para síntese do hemifumarato de aliscireno contendo as principais operações unitárias. R = reator, S = separação, Cr = cristalização, W = filtração/lavagem, D = tanque de diluição, E = extrusora, MD = molde.	27
FIGURA 14. Síntese do sal ibuprofeno de sódio em regime de fluxo contínuo por Jamison e colaboradores.....	28
FIGURA 15. Síntese da artemisinina em regime de fluxo contínuo utilizando foto-reator.	29
FIGURA 16. Objetivos da parte A deste trabalho.....	31
FIGURA 18. Equipamento de fluxo da Syrris (Asia) com reator tubular e sistema de bombas seringas utilizado nas sínteses de porfirinas.	37
FIGURA 19. a) as 36 amostras de tetrafenilporfirinas (TPPs) obtidas nos experimentos de fluxo contínuo. b) 1,1 g de TPP obtida no experimento de aumento de escala.	45
FIGURA 20. Síntese de tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos.	46
FIGURA 21. Cromatogramas de todas as TPPs sintetizadas em regime de fluxo contínuo (em vermelho são as amostras referentes à TABELA 2, em azul à	

TABELA 3 e em preto à TABELA 4). ExTy, onde x é o número da entrada e o y da Tabela.....	52
FIGURA 21. Cromatogramas das análises por CLAE referentes às porfirinas 3d-i. (*) esta pequena quantidade de impureza não corresponde à clorina conforme a técnica hifenada (EM).	54
FIGURA 22. Equipamento de fluxo da Syrris (Asia) com reatores de leito fixo e os reatores (colunas) da Syrris (Asia) utilizados na síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP).	60
FIGURA 24. Estrutura e conformações dos grupos arilos em tetraarilporfirinas.	72
FIGURA 25. Estruturadas das <i>clorofilas a, b, c, d, f</i>	79
FIGURA 26. a) Estrutura de um macrociclo do tipo clorina. b) Espectros de UV/Vis do éster dimetílico da protoporfirina IX (—) e de uma clorina derivada da mesma (----).	80
FIGURA 27. Estruturas das clorinas 50a e 51a sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com N-fenilmaleimida ¹¹¹	84
FIGURA 28. a) Estrutura da <i>bacterioclorofila a</i> . b) espectro visível característicos de bacterioclorinas.	87
FIGURA 29. Porphirina como dipolarófilo em reações de cicloadições 1,3-dipolares.....	91
FIGURA 30. Esquema simplificado do processo de Terapia Fotodinâmica (PDT).	95
FIGURA 31. Diagrama de <i>Jablonski</i> simplificado.	96
FIGURA 32. Algumas reações do oxigênio singlete (¹ O ₂) com moléculas biológicas.	97
FIGURA 33. Estruturas da Hematoporfirina e do Photofrin®.	98
FIGURA 34. Alguns exemplos de fotossensibilizadores de segunda geração comerciais ou em fase de estudos.	99
FIGURA 35. Espectro de RMN de ¹ H da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina 3c CDCl ₃	107
FIGURA 36. Espectro de RMN de ¹ H da <i>meso</i> -5-(5'-nitro-2'-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina 87 em CDCl ₃	111
FIGURA 37. Espectros eletromagnético da região do visível da tienilporfirina 3c, mono-nitro tienilporfirina 87 e tetra-nitro tienilporfirina 88.....	114
FIGURA 38. Espectro de RMN de ¹ H da <i>meso</i> -5,10,15,20-tetra(5'-nitro-2'-tienil)porfirina (H ₂ TaNThP) 88 em DMSO- <i>d</i> ₆	115

FIGURA 39. Espectro da região visível do produto da cicloadição 1,3-dipolar entre 2-tienil porfirina tetra-nitrada 88 e ilídeo de azometino benzílico.	121
FIGURA 40. Espectro de RMN de ^1H do composto 93c em CDCl_3	122
FIGURA 41. Espectro da região visível das clorinas 97a-d.	129
FIGURA 42. Espectro da região visível das bacterioclorinas 98c e 99c.	130
FIGURA 43. Espectro de RMN de ^1H do composto 97a em CD_2Cl_2	131
FIGURA 44. Espectro de RMN de ^1H do composto 97c em CD_2Cl_2	132
FIGURA 45. Espectro de RMN de ^1H do composto 98c em CD_2Cl_2	133
FIGURA 46. Espectro de RMN de ^1H do composto 99c em CD_2Cl_2	134
FIGURA 47. Interações π -stacking responsáveis pela agregação de porfirinas.	135
FIGURA 48. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina 97a	136
FIGURA 49. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina 97b	136
FIGURA 50. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina 97c.	137
FIGURA 51. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina 97d.	137
FIGURA 52. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a bacterioclorina 98c. ...	138
FIGURA 53. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a bacterioclorina 99c. ...	138
FIGURA 54. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 97a.	141
FIGURA 55. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 97b. ...	141
FIGURA 56. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 97c.	142
FIGURA 57. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 97d. ...	142
FIGURA 58. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 98c.	143
FIGURA 59. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto 99c.	143
FIGURA 60. Estruturas das porfirinas, das clorinas e das bacterioclorinas utilizadas nos estudos de quantificação do rendimento quântico de oxigênio singlete.	146
FIGURA 61. Figura representativa dos elementos de simetria aplicados aos compostos 104a-b e 105a-b	155
FIGURA 62. Espectro de RMN de ^1H do composto 104a em CDCl_3	156
FIGURA 63. Espectro de RMN de ^1H do composto 105a em CDCl_3	157
FIGURA 64. Exemplos de moléculas complexas que poderiam ser obtidas a partir da porfirina 103b.	158
FIGURA 65. Espectro de CG-EM da reação do 2-tiofenocarboxialdeído com haleto de silil magnésio 118.	164
FIGURA 66. CCDs utilizadas para monitoração da reação entre a porfirina 103b e o BODIPY 120. O solvente empregado para eluição foi diclorometano/hexano (3:2). O primeiro spot é a mistura de 103b e 120, o segundo 103b, 120 e a amostra da reação e o terceiro spot apenas a amostra da reação.	166

FIGURA 67. Espectro da região visível da porfirina 103b e do BODIPY 120.	167
FIGURA 68. Espectro da região visível do produto da reação entre a porfirina 103b e o BODIPY 120.	167

Lista de esquemas

ESQUEMA 1. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Rothmund.....	11
ESQUEMA 2. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Adler.	12
ESQUEMA 3. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Lindsey.	13
ESQUEMA 4. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Gonsalves.....	13
ESQUEMA 5. Mecanismo proposto para a formação de porfirinas via tetramerização.....	14
ESQUEMA 6. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Bonar-Law.	15
ESQUEMA 7. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) por microondas.	16
ESQUEMA 8. Etapas sintéticas envolvidas na formação do hemifumarato de aliscireno 11 a partir do intermediário 5.	26
ESQUEMA 9. Sínteses de porfirinas em meio micelar crítico.....	34
ESQUEMA 10. Sínteses das <i>meso</i> -tetrafenilporfirinas (TPP) em regime de fluxo contínuo usando um reator do tipo tubular.	38
ESQUEMA 11. Síntese de tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos.....	46
ESQUEMA 12. Sínteses de diferentes porfirinas <i>meso</i> -substituídas 3d-n em regime de fluxo contínuo usando um reator do tipo tubular.	48
ESQUEMA 13. Síntese de TPP utilizando catalisador e sílica em sistemas clássicos.	57
ESQUEMA 14. Síntese de TPP em regime de fluxo contínuo usando reatores de leito fixo.....	61
ESQUEMA 15. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c) pelo método de Rothmund e Adler-Longo.....	67
ESQUEMA 16. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c) e da <i>meso</i> -tetra (3-tienil)porfirina (24) por Bhyrappa e Bhavana utilizando a metodologia de Adler-Longo.....	68
ESQUEMA 17. Síntese de tienilporfirinas <i>meso</i> e β substituídas por Ono e colaboradores utilizando a metodologia de Lindsey.	69
ESQUEMA 18. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c) por Bonar-Law...	70
ESQUEMA 19. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c) por Li e colaboradores.	70

ESQUEMA 20. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c) por Fadda e colaboradores.	71
ESQUEMA 21. Reações de substituições eletrofílicas com grupo –NO ₂ em tienilporfirinas por Prasath e colaboradores ⁷⁹	75
ESQUEMA 22. Estruturas químicas das 2-tienilporfirinas substituídas com grupos –NO ₂ obtidas por Prasath e colaboradores ⁸¹	76
ESQUEMA 23. Obtenção de clorinas a partir de reações de redução com porfirinas.	81
ESQUEMA 24. Síntese de bis-hidroxiclorinas <i>via</i> oxidação por OsO ₄	82
ESQUEMA 25. Reação do éster dimetílico da protoporfirina IX com o acetileno dicarboxilato (DMAD).	82
ESQUEMA 26. Reações de Diels-Alder usando porfirinas como dienófilos. ...	83
ESQUEMA 27. Reações de Diels-Alder empregando porfirina como dieno para o preparo de clorinas anfílicas e de baixa agregação ¹¹²	84
ESQUEMA 28. Reação de ciclopropanação com <i>meso</i> -tetra(pentafluorfenil)porfirinato de Zn (II).	85
ESQUEMA 29. Abordagem sintética desenvolvida por Montforts para a síntese total de uma clorina.	86
ESQUEMA 30. Síntese de bacterioclorinas a partir de modificação estrutural da <i>bacterioclorofila a</i>	88
ESQUEMA 31. Reações de redução de porfirinas com <i>p</i> -toluenosulfonyl hidrazida para obtenção de bacterioclorinas.	88
ESQUEMA 32. Síntese de bacterioclorinas utilizando reação de cicloadição 1,3-dipolar.	89
ESQUEMA 33. Síntese total de bacterioclorinas.	90
ESQUEMA 34. Porfirinas como dipolarófilos nas reações de cicloadições 1,3-dipolares.	92
ESQUEMA 35. Porfirinas como 1,3-dipolo em reações de cicloadições 1,3-dipolares.	93
ESQUEMA 36. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (H ₂ TThP).	104
ESQUEMA 37. Mecanismo proposto para formação da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina empregando cloridrato de hidroxilamina.	104
ESQUEMA 38. Síntese da <i>meso</i> -5-(5'-nitro-2'-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina (H ₂ SNThP) 87.	109
ESQUEMA 39. Mecanismo da reação de nitração no anel tiofeno da porfirina.	110
ESQUEMA 40. Síntese da <i>meso</i> -5,10,15,20-tetra(5'-nitro-2'-tienil)porfirina (H ₂ TaNThP) 88.	112

ESQUEMA 41. Reação de inserção de Zn (II) na <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina 3c	116
ESQUEMA 42. Reação de inserção de Zn (II) na <i>meso</i> -tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina 88	116
ESQUEMA 43. Reação de inserção de Ni (II) na <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina 3c	117
ESQUEMA 44. Reações de cicloadições 1,3-dipolares entre 2-tienil-porfirinas e ilídeo de azometino benzílico	119
ESQUEMA 45. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-tienilporfirina e ilídeo de azometino benzílico	119
ESQUEMA 46. Mecanismo proposto para a geração do ilídeo de azometino benzílico a partir do precursor 92 e TFA	120
ESQUEMA 47. Mecanismo proposto para a geração do ilídeo de azometino benzílico a partir <i>N</i> -benzilglicina	120
ESQUEMA 48. Mecanismo proposto para a geração do dipolo óxido de 2,6-diclorobenzonitrila a partir cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima 96	125
ESQUEMA 49. Síntese do cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima 96	125
ESQUEMA 50. Reações de cicloadições 1,3-dipolares com 2-tienil-porfirinas e óxido de 2,6-diclorobenzonitrila	126
ESQUEMA 51. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-tienilporfirina e óxido de nitrila	126
ESQUEMA 52. Exemplo de fotodegradação de porfirina	140
ESQUEMA 53. Reação de formilação de um dos anéis tiofenos da 2-tienilporfirina 100 realizada por Tan e colaboradores	150
ESQUEMA 54. Reações de Vilsmeier-Haack com <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina 3c e com o complexo de Ni (II) 91	150
ESQUEMA 55. Mecanismo proposto para formilação do tiofeno presente nas 2-tienilporfirinas	151
ESQUEMA 56. Proposta sintética para obtenção do dímero de tienilporfirinas 108	159
ESQUEMA 57. Reação de Wittig com a tienilporfirina mono-formilada 103b	160
ESQUEMA 58. Mecanismo da reação de Wittig com a porfirina mono-formilada	160
ESQUEMA 59. Mecanismo proposto para formação do produto da reação de Wittig com a 2-tienilporfirina mono-formilada 103b	161
ESQUEMA 60. Síntese do 2-viniltiofeno a partir da reação de olefinação de Peterson	161

ESQUEMA 61. Reação de olefinação de Peterson com a tienilporfirina mono-formilada 103b.	162
ESQUEMA 62. Mecanismo da reação de olefinação de Peterson com porfirina mono-formilada 103b	162
ESQUEMA 63. Reação de condensação do tipo Knoevenagel da porfirina 103b com BODIPY 120.....	165

Lista de tabelas

TABELA 1. Condições reacionais utilizadas na síntese de porfirina em meio micelar crítico.	35
TABELA 2. Otimização da síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) usando 0,1 mol.L ⁻¹ de reagentes.	39
TABELA 3. Otimização da síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) usando 0,2 mol.L ⁻¹ de reagentes.	41
TABELA 4. Otimização da síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) usando 0,3 mol.L ⁻¹ de reagentes.	42
TABELA 5. Rendimentos de tetrafenilporfirina (TPP) após a síntese em sistemas clássicos.	47
TABELA 6. Sínteses da <i>meso</i> -tetraarilporfirinas e <i>meso</i> -tetraaquilporfirinas em regime de fluxo contínuo utilizando 0,2 mol.L ⁻¹ de reagentes, fluxo 0,6 mL.min ⁻¹ a 140°C.	49
TABELA 7. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando catalisador/Aerosil [®] (30 μm).	57
TABELA 8. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando catalisador/sílica gel.	58
TABELA 9. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando NbCl ₅ /sílica gel.	59
TABELA 10. Condições reacionais para síntese de TPP em reator de leito fixo em regime de fluxo contínuo.	61
TABELA 15. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina reportada na literatura. ..	71
TABELA 16. Dados de absorvância e emissão da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (TThP) e da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) em CH ₂ Cl ₂ ⁷⁶ . E tempo de meia vida do estado singlete e rendimento quântico de fluorescência em tolueno ⁷⁸	73
TABELA 17. Condições reacionais utilizadas na síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina.	105
TABELA 18. Condições reacionais para a obtenção da porfirina tetra-nitrada 88.	112
TABELA 19. Condições reacionais para síntese da clorina 97a.	127
TABELA 20. Condições reacionais para síntese da clorina 97c e bacterioclorinas 98c e 99c.	127
TABELA 21. Valores dos rendimentos quânticos de geração de oxigênio singleto (ΦΔ), dos tempos de meia-vida do (¹ O ₂) obtidos pela curva de decaimento bi-exponencial e dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ _f) em clorofórmio.	147

TABELA 22. Condições reacionais utilizadas na reação de Vilsmeier-Haack com porfirina 3c.....	152
TABELA 23. Condições reacionais utilizadas na reação de Vilsmeier-Haack com porfirina 91	152
TABELA 24. Condições reacionais utilizadas nas reações de Wittig com a porfirina 103b.....	161
TABELA 25. Condições reacionais utilizadas nas reações de olefinação de Peterson com a porfirina 103b.....	163
TABELA 26. Condições reacionais utilizadas nas reações de condensações da porfirina 103b com BODIPY 120.....	166

Resumo

“Metodologias de Síntese e Modificações Estruturais em *meso*-Tetraarilporfirinas”

Neste trabalho foram realizados alguns estudos metodológicos de sínteses de porfirinas buscando-se otimização/desenvolvimento de abordagens menos nocivas ao ambiente, tendo como foco a preparação/modificações estruturais de *meso*-tetraarilporfirinas, em especial as *meso*-tetra(2-tienil)porfirinas.

Os métodos clássicos de síntese de porfirinas envolvem a utilização de altas temperaturas, solventes tóxicos, alta diluição e, frequentemente, baixo rendimento. Em vista disso, resolvemos explorar de maneira mais ampla a metodologia descrita por Bonar-Law com o objetivo de verificar a viabilidade do uso de ambientes aquosos na síntese de porfirinas. Algumas das modificações estudadas foram: o uso de dodecilbenzilssulfonato de sódio (SDBS) como agente formador de meio micelar crítico como outra opção ao do dodecil sulfato de sódio (SDS) já descrito; o uso de ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante em substituição à 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) e montmorilonita K-10 como catalisador ácido em substituição ao HCl. Estes últimos foram escolhidos visando utilizar reagentes com menor impacto ambiental (metodologias mais limpas). Entretanto, os resultados obtidos tanto com as reprodutibilidades quanto nas modificações experimentais não foram satisfatórios, rendendo quantidades de produtos inferiores aos reportados na literatura.

Ainda neste contexto, realizamos as sínteses de porfirinas em regime de fluxo contínuo, pois o uso desta tecnologia pode trazer mais segurança e eficiência para este processo.

Os experimentos de reações em fluxo contínuo foram realizados utilizando uma adaptação das metodologias de Gonsalves e de Lindsey.

Primeiramente, realizou-se a síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) para que os parâmetros de vazão, temperatura e concentração dos reagentes fossem avaliados visando obter a melhor condição reacional e, a partir de então, testar estas condições na síntese de outros derivados porfirinóides.

Assim, nos estudos empregando-se reatores tubulares em fluxo contínuo (adaptações da metodologia de Gonsalves), o maior rendimento observado para *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) foi de 31% quando se utilizou a concentração de 0,2 mol.L⁻¹ de pirrol e de benzaldeído, vazão de 0,6 mL.min⁻¹ e 140°C. Para fins comparativos, o mesmo experimento só que realizado em batelada resultou em 25% de rendimento de TPP. Além disso, a tecnologia de fluxo contínuo permitiu as sínteses de diferentes derivados *meso*-substituídos com rendimentos de 9% a 39% indicando boa versatilidade desta técnica.

O uso de reatores de fase sólida (adaptações da metodologia de Lindsey) consistiu de experimentos preliminares devendo ser explorados com mais detalhes e continuado pelo grupo de pesquisa.

A respeito das *meso*-tetra(2-tienil)porfirinas, estas apresentam propriedades fotofísicas, fotoquímicas e eletroquímicas únicas e vêm sendo apontadas como possíveis fotossensibilizadores para aplicações em Terapia Fotodinâmica (PDT) e Células Solares (CS). Em vista disso, decidiu-se estudar metodologias de síntese, modificação estrutural e atividades fotodinâmicas deste tipo de porfirina.

Desse modo, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina foi sintetizada por algumas metodologias descritas na literatura, e também por meio de alterações experimentais visando melhorar os rendimentos e a pureza.

Após alguns estudos sistemáticos, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina foi obtida com 36% de rendimento e de forma pura, empregando-se clorobenzeno como solvente, cloridrato de hidroxilamina como catalisador e nitrobenzeno como oxidante.

Sobre as funcionalizações, reações de nitração foram efetuadas usando condições reacionais brandas com nitrito de sódio e ácido trifluoracético. Obtendo-se os derivados nitrados na posição α do tiofeno com 66% de rendimento para o produto mono-nitrado e com 59% para o tetra-nitrado.

Ainda, foram utilizadas as reações de Vilsmeier-Haack para obtenção da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina funcionalizadas com grupos formil. Nestes estudos foram observados somente a formilação na posição α anel tiofeno e nenhuma formilação na posição β do núcleo porfirínico (comum para tetrafenilporfirinas). Além disso, conseguiram-se obter condições reacionais que rendessem somente o produto mono-formilado (10%) ou somente o produto tetra-formilado (10%), e também condições experimentais que rendessem diferentes produtos formilados (mono, di, tri e tetra-formilados). Após a obtenção dos produtos formilados, estudou-se a aplicação do mono-formilado em reações de Wittig, de Olefinação de Peterson e de condensação com 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY). Estes últimos estudos foram apenas uma exploração inicial e ainda requerem de maior aprofundamento.

Derivados do tipo 2-tienil-clorinas e 2-tienil-bacterioclorinas foram obtidos por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolares com dipolos óxido de nitrilas com bons rendimentos.. Ainda, foram realizados estudos fotofísicos preliminares de alguns destes compostos a fim de avaliar o potencial destes como corantes fotossensibilizadores. Os resultados fotofísicos indicaram que são bons produtores de oxigênio, apresentam boa foto-estabilidade e não sofreram agregação na faixa de concentração estudada. Logo, as 2-tienil-clorinas e 2-tienil-bacterioclorinas obtidas neste trabalho apresentaram características promissoras para serem utilizadas como fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica.

Por fim, a obtenção dos novos heterociclos visou à disponibilização de compostos que apresentassem deslocamento batocrômico das bandas de

absorção no espectro eletromagnético, uma vez que moléculas com esta característica representam elevado interesse na química de fotossensibilizadores.

Abstract

"Synthetic Methodologies and Structural Modifications in *meso*-Tetraaryl Porphyrins"

In this thesis we describe studies towards the synthesis of porphyrins aiming the optimization of literature protocols leading to more environmental friendly approaches. Also, structural modifications and photophysical evaluations in *meso*-tetraarylporphyrins were studied, especially in *meso*-tetra(thien-2-yl) porphyrins.

Classical synthetic methods for porphyrins involve the use of high temperatures, toxic solvents, high dilution, and often low yields. In view of this, we decided to explore the methodology described by Bonar-Law in order to verify the feasibility of using aqueous environments in the synthesis of porphyrins. Some modifications were studied using sodium dodecylbenzylsulfonate (SDBS) as a critical micelle-forming instead of sodium dodecyl sulfate (SDS) as previously described, and the use of trichloroisocyanuric acid as oxidizing agent instead of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), and montmorillonite K-10 as catalyst instead of HCl. These were chosen in order to use reagents with less environmental impact. However, the results were not satisfactory, yielding amounts of side-products reported in the literature.

Also, we have studied the synthesis of porphyrins under continuous flow conditions, since the use of this technology gives more safety and efficiency to chemical reactions. The experiments under continuous flow conditions were performed using an adaptation of Gonsalves and Lindsey methodologies. First, the synthesis of tetraphenylporphyrin (TPP) was optimized, and different flow, temperature and concentration of reagents were evaluated in order to obtain the best reaction conditions.

Thus, under continuous flow conditions employing tubular reactors (adaptations Gonsalves methodology), the highest yield for meso-tetraphenylporphyrin (TPP) was 31% using a concentration of 0.2 mol L⁻¹ for the pyrrol, and benzaldehyde, a flow of 0.6 mL min⁻¹ at 140 °C. For comparison, the same experiment performed in batch resulted in 25% yield for TPP. Moreover, streaming technology has enabled the synthesis of various *meso*-substituted derivatives in yields of 9% to 39% indicating good versatility of this tool.

The use of solid phase reactors (Lindsey methodology adaptations) consisted of preliminary experiments should be explored in more detail and will be carried on by the research group.

With regard to *meso*-tetra(2-thienyl)porphyrins, these exhibit unique photophysical, photochemical and electrochemical properties and have been identified as potential photosensitizers for photodynamic therapy (PDT) and solar cells (CS) applications. In view of this, we decided to study different conditions for the synthesis, structural modification and the photodynamic properties of these porphyrin derivatives. *Meso*-tetra(2-thienyl)porphyrin was successfully synthesized using different methodologies with improvements in the yields after experimental modifications of the literature procedures. After systematic studies, *meso*-tetra(thien-2-yl)porphyrin was obtained in pure form with 36% yield, using chlorobenzene as solvent, hydroxylamine hydrochloride as catalyst and nitrobenzene as oxidant.

Nitration reactions were carried out using mild reaction conditions with sodium nitrite and trifluoroacetic acid. The nitrated derivatives were obtained at α -position of thiophene in 66% yield for the mono-nitro product and 59% for the tetra-nitro product.

Also, the Vilsmeier-Haack reaction was studied for obtaining functionalized *meso*-tetra(2-thienyl)porphyrins with formyl groups. In these studies only formylations at the α -position of the thiophene ring were observed, and no formylation at the β position of the porphyrin core (common for

tetraphenylporphyrins). Moreover, we obtained reaction conditions in which only mono-formylated product was formed (10%), or only the tetra-formylated product (10%), as well as experimental conditions that yielded different products (mono, di, tri and tetra -formylated). After obtaining the desired formylated product, we studied the application of mono-formylated product in Wittig reaction, Peterson olefination and condensation with 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY). The latter studies were only an initial exploration and still require further elaboration.

Porphyrin derivatives as 2-thienyl-chlorins and 2-thienyl- bacteriochlorins were obtained by cycloaddition reactions with nitrile oxide 1,3-dipole with good yields. Also, preliminary photophysical studies of these compounds were performed in order to evaluate the potential of these photosensitizers as photoactive dyes. The photophysical results indicated that the obtained compounds are good producers of oxygen, present good photo-stability and did not undergo aggregation in the studied concentration range. Therefore, the 2-thienyl-chlorins and 2-thienyl-bacteriochlorins obtained in this study showed promising characteristics for use as photosensitizers in photodynamic therapy.

Finally, the new heterocycles herein obtained presented bathochromic shift of the absorption bands in the electromagnetic spectrum, since molecules having this characteristic represent high interest in chemical photosensitizers.

Sumário

<i>Parte A: Metodologias de síntese de porfirinas meso-substituídas</i>	
1. Introdução	1
1.1. Porphirinas e derivados - Generalidades	1
1.1.1. Estrutura, nomenclatura e características físico-químicas.....	1
1.1.2. Ocorrência Natural	6
1.1.3. Reatividade dos compostos tetrapirrólicos	8
1.2. Síntese de derivados porfirínicos.....	9
1.3. Química de fluxo contínuo.....	17
2. Objetivos.....	31
3. Resultados e Discussão	33
3.1. Sínteses de porfirinas em meio micelar	33
3.2. Sínteses de <i>meso</i> -tetraarilporfirinas e <i>meso</i> -tetraaquilporfirinas em reator tubular sob regime de fluxo contínuo	36
3.3. Síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina em reator de fase sólida (colunas) em regime de fluxo contínuo.....	56
4. Conclusões.....	63
<i>Parte B: Síntese e Modificações Estruturais de meso-Tetra(2-tienil)porfirinas</i>	
1. Introdução	67
1.1. Porphirinas <i>meso</i> substituídas com anéis tiofenos - <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirinas (H ₂ TThP).....	67
1.2. Clorinas e Bacterioclorinas	77
1.2.1. Clorinas	77
1.2.2. Bacterioclorinas.....	86
1.3. Funcionalização de porfirinas através de cicloadições 1,3-dipolares	90
1.4. Terapia Fotodinâmica	94
2. Objetivos.....	101
3. Resultados e Discussão	103
3.1. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (TThP).....	103
3.2. Reações de nitração com <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (3c).....	108
3.3. Reações de inserção de metal em 2-tienil-porphirinas.....	115
3.4. Reações de cicloadição 1,3-dipolar com as 2-tienil-porphirinas.....	118
3.4.1. Estudos fotofísicos preliminares das clorinas e bacterioclorinas...	134

3.5. Reações de Vilsmeier-Haack com tetratienilporfirina e com tetratienilporfirinato de Ni (II).....	149
3.6. Abordagens sintéticas para aplicação das porfirinas formiladas	158
4. Conclusões.....	169
<i>Parte Experimental</i>	
5. Parte Experimental.....	173
Índice de reações.....	177
5.1. Sínteses das porfirinas em meio micelar crítico.....	181
5.2. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos.....	183
5.3. Síntese de <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) em regime de fluxo contínuo com reator tubular	184
5.4. Sínteses de <i>meso</i> -tetraarilporfirinas e <i>meso</i> -tetraaquilporfirinas em regime de fluxo contínuo com reator tubular.....	185
5.5. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) utilizando FeCl ₃ /Sílica gel.	188
5.6. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) em regime de fluxo contínuo com reator de fase sólida.....	189
5.7. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirina (H ₂ TThP).....	190
5.8. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirinato de Zinco (II) (ZnTThP).....	191
5.9. Síntese da <i>meso</i> -tetra(2-tienil)porfirinato de Níquel (II) (NiTThP).....	193
5.10. Síntese da <i>meso</i> -5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina (H ₂ SNThP).....	194
5.11. Síntese da <i>meso</i> -5,10,15,20-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina (H ₂ TaNThP)	196
5.12. Síntese da <i>meso</i> -5,10,15,20-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirinato de Zinco (II) (ZnTaNThP)	197
5.13. Procedimento para reação de cicloadição 1,3 -dipolar com ílideo de azometino benzílico e <i>meso</i> -tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina	199
5.14. Síntese de cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima	201
5.15. Procedimento geral para reações de cicloadição 1,3 -dipolar com óxido de nitrila e tienilporfirinas	202
5.16. Procedimento geral para reações de Vilsmeier–Haack com tienilporfirinas.....	208
5.17. Determinação de pureza das porfirinas obtidas em regime de fluxo contínuo por LC/MS	216
5.18. Estudos fotofísicos.....	217
6. Referências Bibliográficas.....	221

7. Apêndices I - Publicações	245
8. Apêndices II - Espectros	249

*Parte A: Metodologías de síntese
de porfirinas meso-sustituídas*

1. Introdução

1.1. Porfirinas e derivados - Generalidades

As porfirinas e seus derivados são uma classe de heterociclos tetrapirrólicos abundantes na natureza que apresentam propriedades físicas e químicas que as tornam únicas. Ainda, a capacidade de coordenar com íons metálicos as fazem cruciais para existência da vida, pois são relevantes para a catálise e fotocatálise de diversos processos biológicos¹.

Em vista disso, essa classe de compostos tem sido amplamente estudada em variados ramos da ciência. Para exemplificar essa importância, pode-se citar suas aplicações em catálise², células solares³, sistemas optoeletrônicos⁴, ótica não linear⁵, corantes⁶, sensores óticos⁷, marcadores fluorescentes⁸, fotoinativação de microorganismos⁹ e, a principal delas, terapia fotodinâmica¹⁰.

1.1.1. Estrutura, nomenclatura e características físico-químicas

O núcleo base das porfirinas é constituído de quatro anéis pirrólicos unidos entre si por pontes metálicas (FIGURA 1). Quando um desses anéis pirrólicos encontram-se em sua forma reduzida, estes são designados clorinas. As bacterioclorinas e as isobacterioclorinas, por sua vez, são assim denominadas devido à presença de dois anéis pirrólicos reduzidos em posições opostas e adjacentes, respectivamente (FIGURA 1).

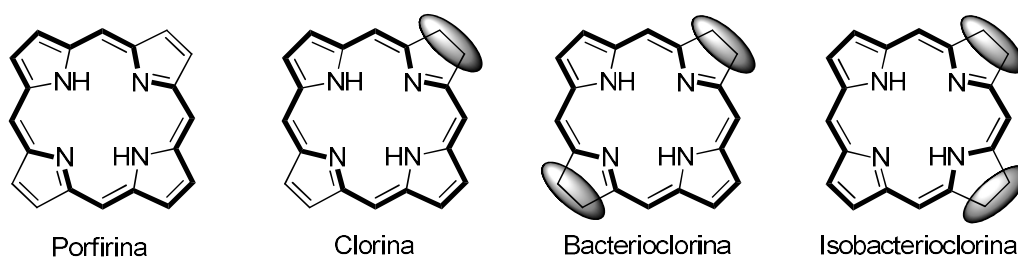


FIGURA 1. Estruturas moleculares dos compostos tetrapirrólicos realçando-se os 18 elétrons π contribuintes para a aromaticidade.

A nomenclatura desses derivados é aplicada fazendo-se o uso de dois sistemas, um proposto por Hans Fischer e outro pela IUPAC. De acordo com o primeiro, os anéis pirrólicos são designados pelas letras A, B, C e D, os carbonos externos a estes são numerados de 1 a 8 (também denominados por posições β -pirrólicas) e os carbonos metínicos são nomeados pelas letras gregas α , β , γ e δ ou por posições *meso* (FIGURA 2). E segundo a IUPAC, todos os átomos de carbonos e nitrogênios são numerados de 1 a 24 e os hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênios localizam-se nos N-21 e N-23 (FIGURA 2).¹¹ A nomenclatura mais empregada é a proposta por Hans Fischer principalmente no que se concerne às posições β -pirrólicas e as posições *meso*.

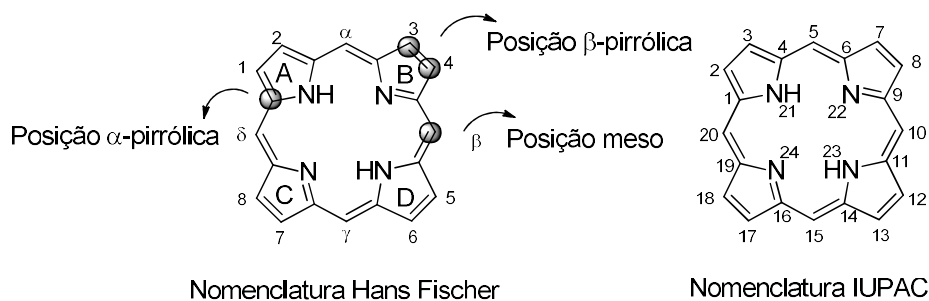


FIGURA 2. Nomenclatura dos derivados porfirínicos segundo Hans Fischer e a IUPAC.

As porfirinas e seus derivados, apesar de conterem diferentes números de elétrons π , são compostos aromáticos. Desse modo, dos 22 elétrons π presentes no núcleo porfirínico apenas 18 destes contribuem para a aromaticidade do sistema¹² o que está de acordo com a regra de Huckel $4n+2$, sendo n um número inteiro (FIGURA 1). Os quatro elétrons π que não participam da estabilização aromática constituem ligações π com caráter e reatividades similares à ligações duplas comuns e propiciam a formação de compostos reduzidos como as clorinas (20 elétrons π) e as formas isoméricas bacterioclorinas e isobacterioclorinas (18 elétrons π) sem que a aromaticidade do sistema seja perdida (FIGURA 1).

Além disso, esses compostos possuem algumas propriedades químicas que corroboram com a aromaticidade de seus sistemas, como por exemplo, elevado calor de combustão, topologia planar e participação em reações de substituição eletrofílica aromática^{13,14}.

Outra evidência é a forte absorção na região visível do espectro eletromagnético devido à elevada conjugação do sistema π eletrônico, e conseqüentemente, das transições π - π^* ¹⁵. Em vista disso, as porfirinas são caracterizadas por apresentarem uma banda de absorção em 400 nm, denominadas banda Soret, e quatro bandas de menor intensidade em 480-700nm, designadas bandas Q¹⁶ (FIGURA 3a).

A banda Soret está relacionada com os 18 elétrons π deslocalizados enquanto que o número e intensidades das bandas Q dependem tanto dos substituintes nas posições *meso* e β -pirrólicas quanto da característica eletrônica do íon metálico central¹⁵.

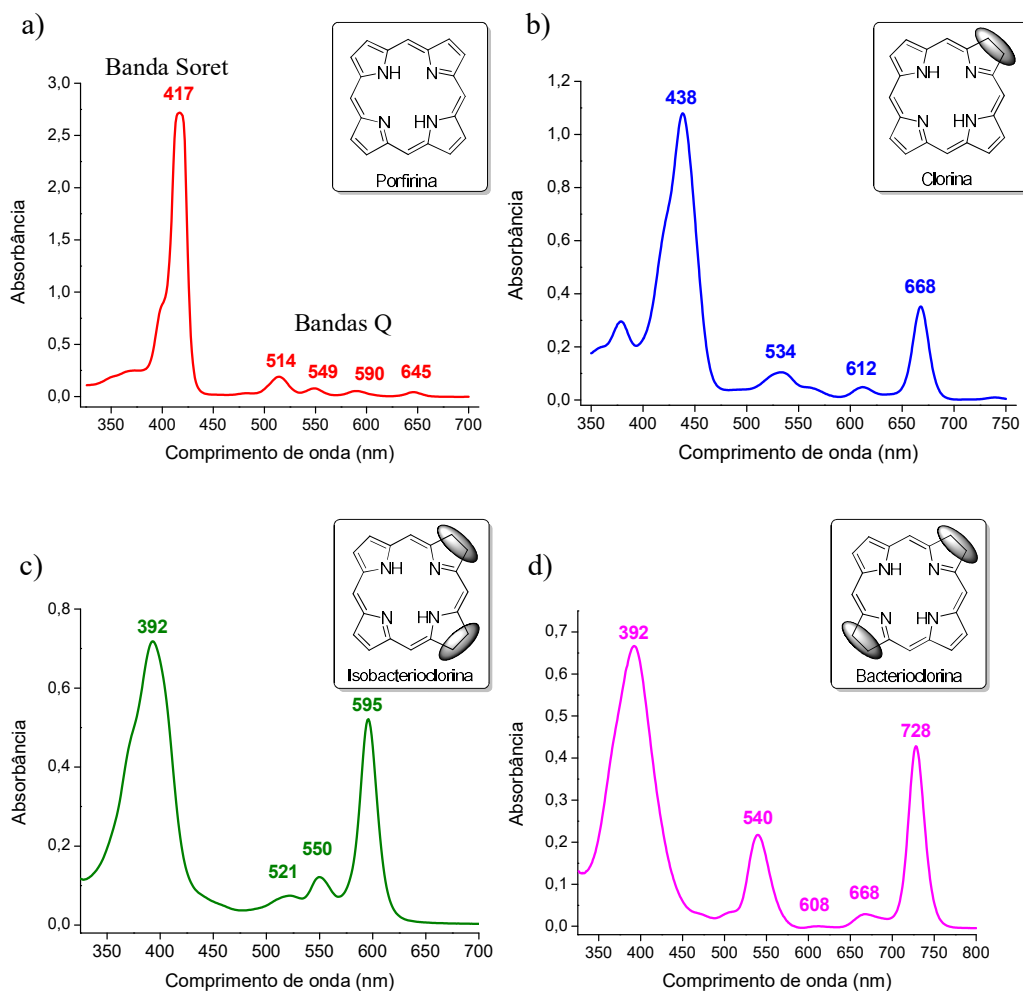


FIGURA 3. Espectros da região visível típicos dos derivados tetrapirrólicos. a) Porfirina. b) Clorina. c) Isobacterioclorina. d) Bacterioclorina.

Os espectros da região visível das clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas exibem diferenças significativas em relação às bandas Q quando comparados com os das porfirinas (FIGURA 3). Ou seja, a banda Q em 650 nm das clorinas não só apresenta um deslocamento batocrômico de 20-30 nm como também uma intensidade 10 vezes maior que de uma porfirina (FIGURA 3b). Em relação às bacterioclorinas, esta banda está deslocada para região do infravermelho próximo em 750 nm e exibe uma intensidade superior às das porfirinas e das clorinas (FIGURA 3d). Por último, os espectros das

isobacterioclorinas apresentam três bandas Q de intensidades crescentes em 500-600 nm acompanhadas de uma banda de menor intensidade em comprimentos de onda superiores^{17,18} (FIGURA 3c).

Ademais, a natureza aromática dos compostos tetrapirrólicos também pode ser constatada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) (FIGURA 4). De fato, os espectros de RMN de ^1H mostram que o efeito anisotrópico provocado pela corrente eletrônica do anel desblinda os hidrogênios nas posições *meso* e β -pirrólicas. Portanto, os sinais correspondentes à ressonância dos hidrogênios β -pirrólicos aparecem entre δ 7-9, enquanto que os dos hidrogênios em *meso* surgem entre δ 10-11. Esta diferença nos deslocamentos químicos entre hidrogênio de posições β e *meso* é devido aos H em *meso* estarem ligados a carbonos mais deficientes em elétrons, e, conseqüentemente, mais desblindados; é importante salientar que ambos estão sob a influência de um forte campo magnético induzido pela corrente de elétrons deixando-os, inclusive, com deslocamentos químicos maiores que em compostos aromáticos comuns (cone de desproteção). Em contrapartida, os sinais gerados pela ressonância dos hidrogênios imínicos N-H surgem entre δ -2 a -3 comparado ao sinal do TMS (zero arbitrário para medidas de RMN), pois estes hidrogênios estão fortemente blindados (cone de proteção) em razão da corrente eletrônica existente em volta do núcleo porfirínico com efeito oposto àquele que afeta os hidrogênios β e *meso* (FIGURA 4).

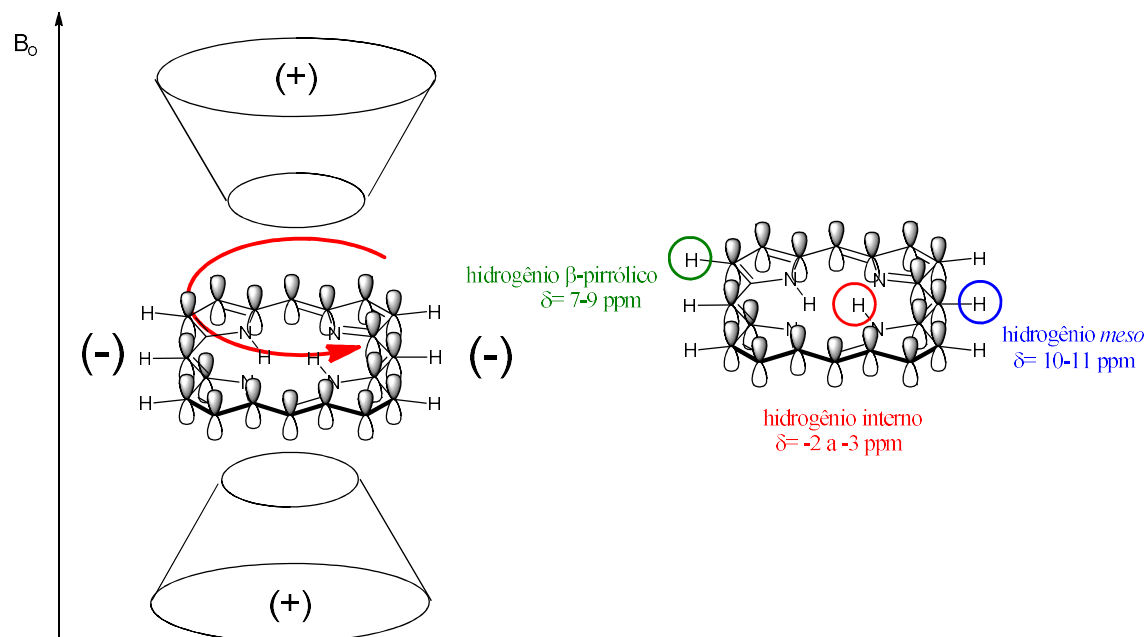


FIGURA 4. Efeito de proteção/desproteção do núcleo em porfirinas.

1.1.2. Ocorrência Natural

Os compostos tetrapirrólicos encontram-se em abundância em diversos organismos desempenhando funções vitais nos mesmos, tais como: transferência de energia, captação de luz, transporte molecular e catálise de reações.

Nos processos de respiração celular, o grupo heme presente na hemoglobina e na mioglobina, possui um núcleo porfirínico formado pelo complexo de Fe (II) da protoporfirina IX. Este complexo se liga reversivelmente às moléculas de oxigênio transportando-as pelo sangue (hemoglobina) ou armazenando-as nos músculos (mioglobina)¹⁹ (FIGURA 5a).

Na fotossíntese, os heterociclos responsáveis pela absorção da luz e transformação desta em energia química são as clorofilas e as bacterioclorofilas. Estas moléculas estão coordenadas com o íon magnésio e apresentam o núcleo porfirínico com uma unidade pirrólica reduzida, no caso das clorofilas, e duas

unidades pirrólicas reduzidas nas bacterioclorofilas, ou seja, são formalmente clorinas e bacterioclorinas (FIGURA 5b,c).

Outro exemplo de ocorrência natural dos compostos tetrapirrólicos é a vitamina B12, também conhecida por cobalamina. Esta molécula é precursora da coenzima B12 e possui o núcleo porfirínico complexado com o íon cobalto, o qual é fundamental para reduzir espécies orgânicas assim como para participar de reações de transferência de átomos de hidrogênio e grupos alquil por meio da coenzima B12¹⁹ (FIGURA 5d).

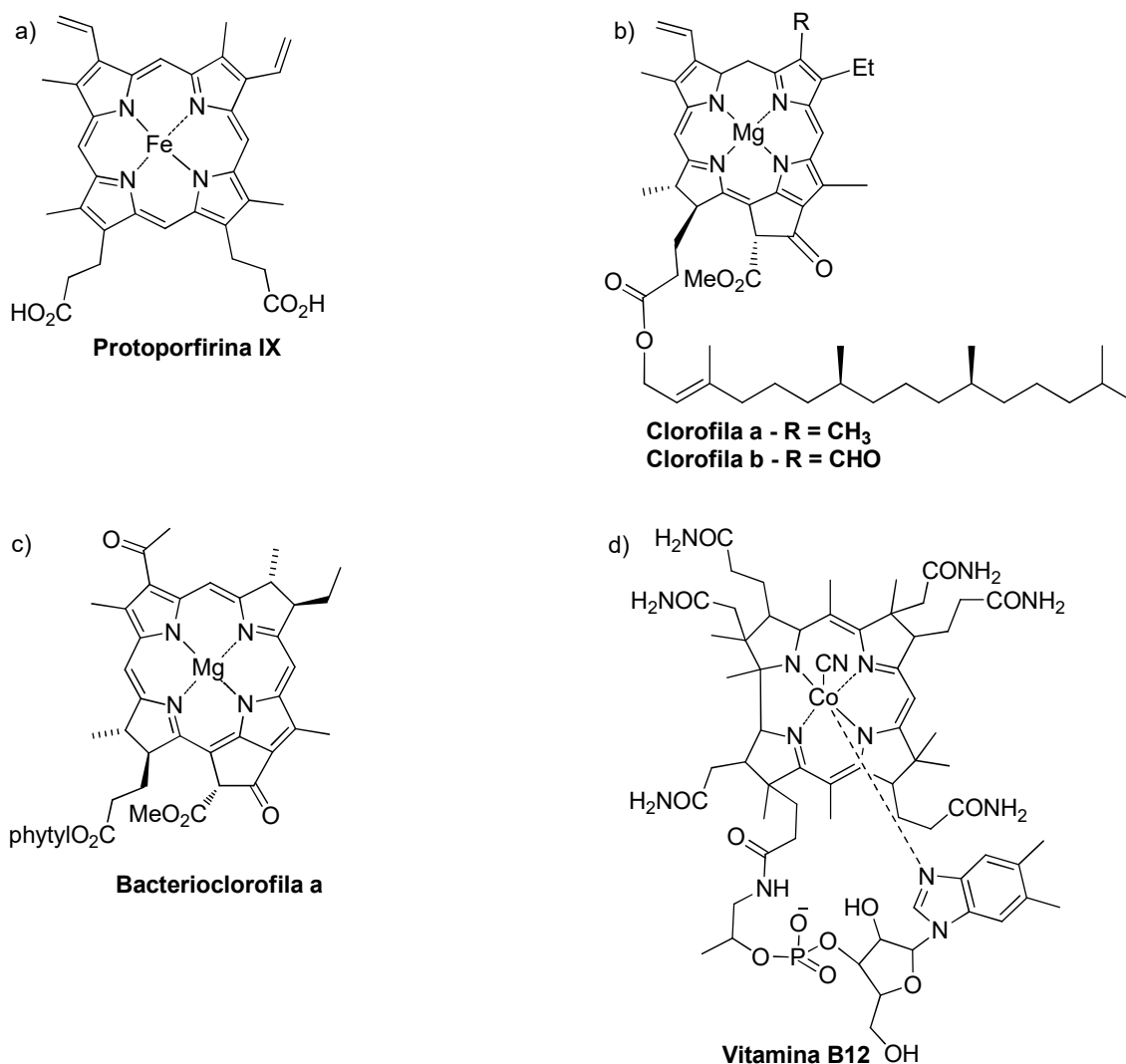


FIGURA 5. Exemplos de derivados porfirinóides naturais. a) grupo heme. b) clorofila a e b. c) bacterioclorofila a. d) vitamina B12.

1.1.3. Reatividade dos compostos tetrapirrólicos

Os derivados porfirínicos apresentam estruturas bastante peculiares que permitem transformações tanto em seu interior quanto nas suas posições periféricas.

As modificações na parte interna destes heterociclos estão relacionadas com os nitrogênios pirrólicos os quais são susceptíveis à coordenação com íons metálicos e às reações ácido-base. Em outras palavras, na presença de base forte os grupos N-H perdem prótons originando espécies aniônicas, enquanto que de ácidos, os nitrogênios imínicos são protonados formando espécies catiônicas (FIGURA 6). Ainda, os nitrogênios internos podem coordenar-se facilmente com uma variedade de metais por meio de reações com os sais dos respectivos íons metálicos permitindo, desse modo, a obtenção de diferentes complexos metálicos²⁰.

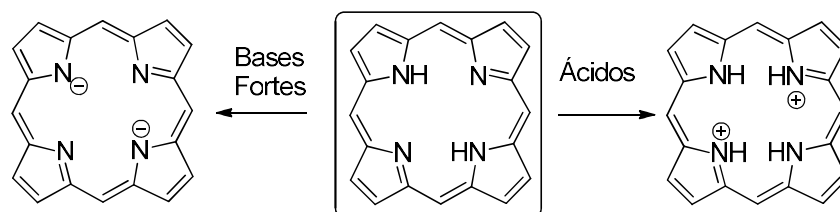


FIGURA 6. Espécies aniônicas e catiônicas de porfirinas

Referentes às transformações na periferia do heterociclo, podem ocorrer reações de substituição eletrofílica aromática, tais como, nitração, halogenação, formilação, sulfonação, acilação e alquilação. Além disso, os derivados porfirínicos também participam de reações de substituições nucleofílica aromática, cicloadições, reduções e oxidações²¹. Estas reações acontecem nas posições *meso* e β -pirrólicas. Em geral, na ausência de metal os núcleos

porfirínicos são eletronicamente mais reativos nas posições *meso*²². No entanto, a reatividade das posições *meso* e β -pirrólicas são influenciadas pela presença de metais, uma vez que estes interferem na densidade eletrônica do heterociclo²⁰.

Como consequência, nas reações de substituição eletrofílica aromática a utilização de metais de baixa eletronegatividade ($Mg < Zn < Cu < Ni < Pd$) favorece as posições *meso* enquanto que metais menos eletropositivos, ou porfirina livre, ativam as β -pirrólicas. Além do mais, o metal também influencia no tipo de reação que ocorre no heterociclo. Por exemplo, metais de baixa eletronegatividade ocasionam um aumento da densidade eletrônica na periferia do anel propiciando a utilização destes complexos em reações com eletrófilos e agentes oxidantes. Em contrapartida, metais mais eletronegativos, como o estanho (IV), favorecem as reações com nucleófilos e agentes redutores²⁰.

Em conclusão, os diferentes tipos de reação, as quais podem ocorrer tanto na interior quanto na periferia dos derivados porfirinóides, permitem a construção dos mais variados heterociclos, modulando as propriedades físico-químicas a fim de tornar suas aplicações mais eficazes e explorar o seu potencial do ponto de vista molecular.

1.2. Síntese de derivados porfirínicos

A síntese de porfirinas pode ser realizada fazendo-se uso de diferentes abordagens, desde as mais simples como as tetramerizações de mono-pirróis até as mais complexas (sínteses por blocos) (FIGURA 7)²³. Desse modo, a escolha da rota sintética a ser empregada irá depender da simetria do produto o qual se almeja sintetizar. A rota 1, tetramerização de mono-pirróis, é a mais utilizada para a síntese de porfirinas simétricas, como a *meso*-tetrafenilporfirina e a octaetilporfirina²³. No entanto, as rotas 2, 3 e 4 são comumente aplicadas para o preparo de heterociclos não simétricos. A rota 2, proposta por MacDonald,

fundamenta-se no acoplamento de um dipirrolmetano com um diformildipirrolmetano. Enquanto a rota 3, uma das variantes de MacDonald ([3+1]), emprega um tripirrolmetano e um diformilmonopirrol²³. Por último, na rota 4, a formação da porfirina ocorre por meio de ciclização de uma cadeia aberta de tetrapirrol, também designada a,c-biladieno²³. Esta última abordagem é aplicada para síntese de derivados porfirínicos contendo arranjo totalmente não simétrico de substituintes em sua periferia.

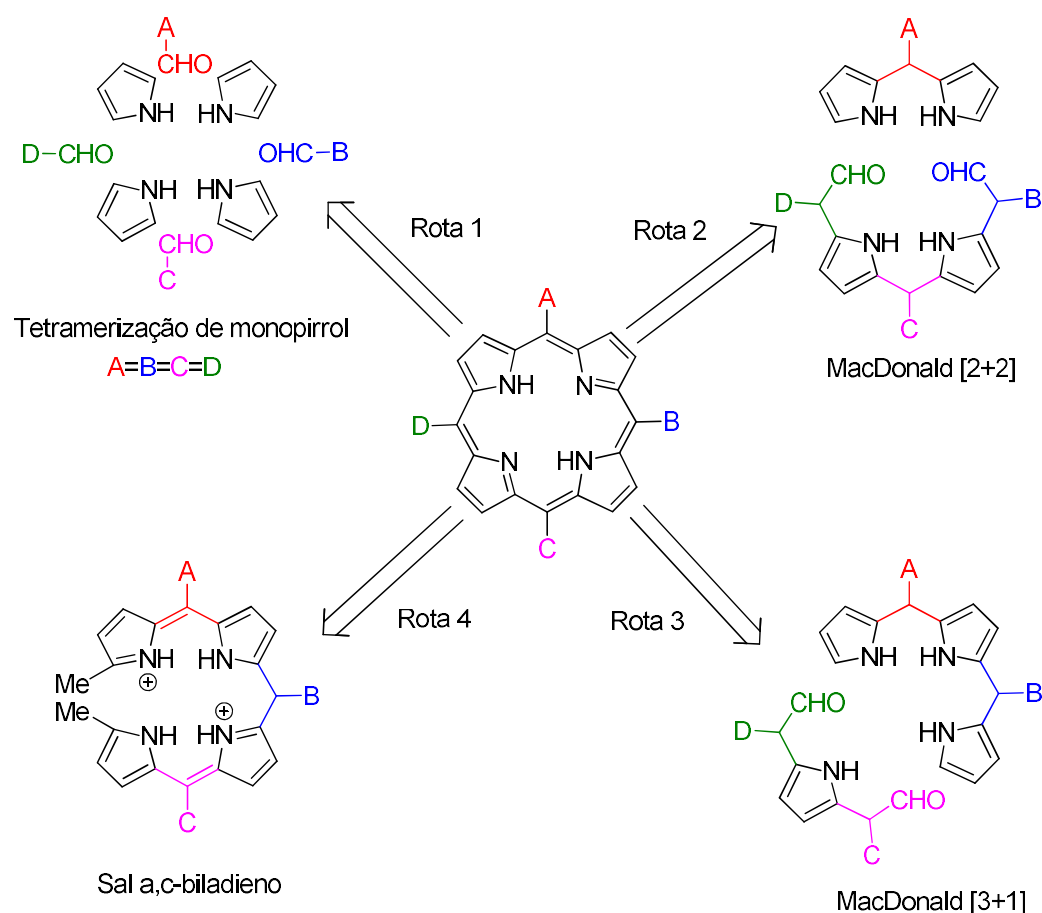
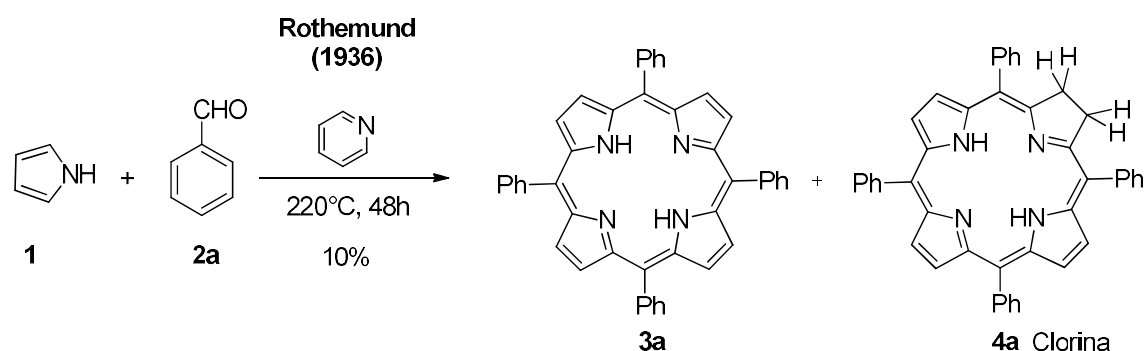


FIGURA 7. Análise retrossintética de porfirinas do tipo ABCD.

Portanto, existe uma variedade de métodos já estudados para o preparo de derivados porfirínicos com diferentes tipos de substituição. Todavia, a metodologia por meio da tetramerização de monopirrol (rota 1) será enfatizada

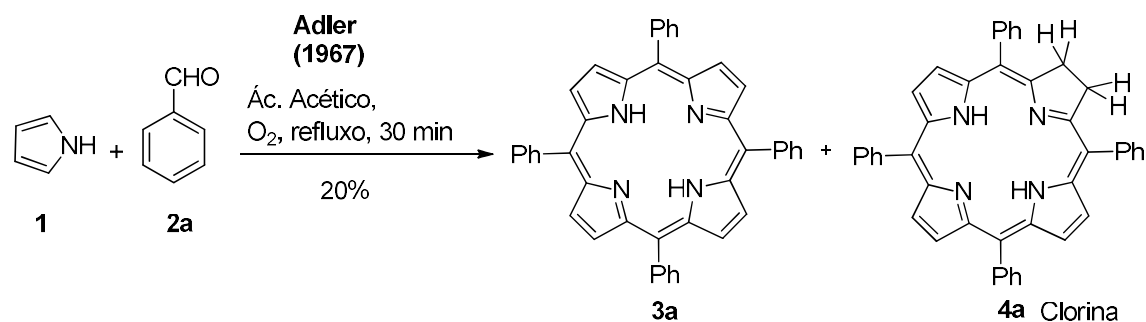
nesta seção, uma vez que a obtenção de porfirinas simétricas *meso* substituídas compõe o objeto de estudo deste trabalho.

Um exemplo de porfirina simétrica extensamente investigada, com uma vasta literatura de metodologias para sua síntese, é a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP). A abordagem sintética para seu preparo foi reportada pela primeira vez por Rothmund em 1935²⁴. Esta metodologia consistiu no aquecimento de uma solução de pirrol e benzaldeído em piridina a 220 °C por 48 h em tubo selado (ESQUEMA 1). Entretanto, os rendimentos foram baixos (~10 %) e os produtos obtidos estavam contaminados com as respectivas clorinas. Ainda, as condições reacionais apresentaram limitações em relação ao número de aldeídos que poderiam ser utilizados, elevadas concentrações dos reagentes e altas temperaturas. No entanto, apesar dessas desvantagens, esta reação foi historicamente importante para a química de porfirinas.

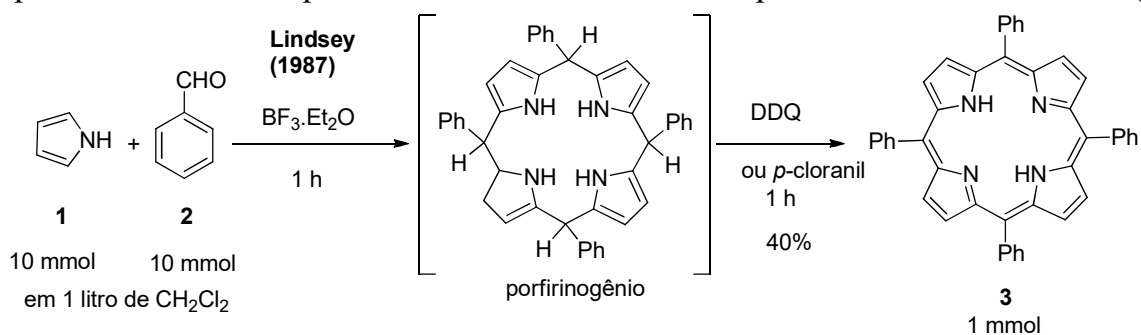


ESQUEMA 1. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Rothmund.

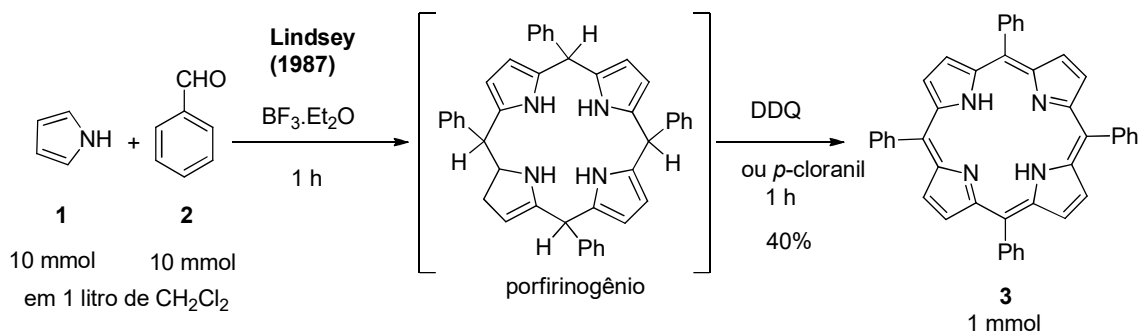
Em 1967, após 25 anos, Adler e colaboradores²⁵ propuseram a síntese da TPP utilizando quantidades equimolares de pirrol e benzaldeído em refluxo de ácido acético sob atmosfera de oxigênio, obtendo-se um rendimento de 20% (ESQUEMA 2). Embora o rendimento tenha sido maior, este método também foi limitado em relação aos aldeídos estáveis nestas condições e, além disso, também apresentava contaminação com a respectiva clorina (ESQUEMA 2).

ESQUEMA 2. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Adler.

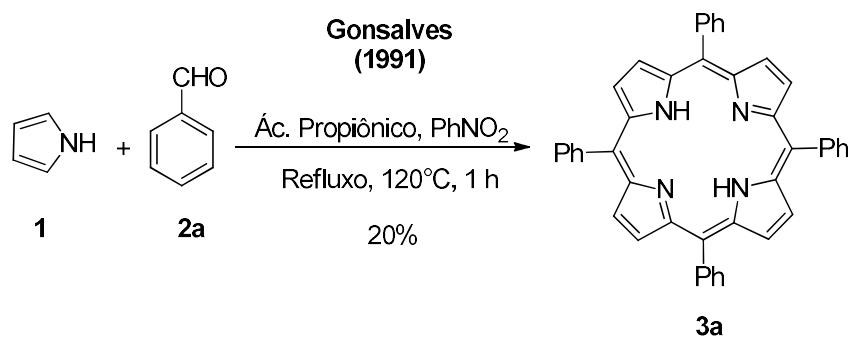
Sob outra perspectiva, em 1987, Lindsey e colaboradores²⁶ desenvolveram uma estratégia a fim de evitar as condições severas e as limitações das metodologias anteriores. Neste caso, a síntese da TPP (**3a**) foi realizada em duas etapas, a primeira consistiu na condensação do pirrol com o benzaldeído em diclorometano, à temperatura ambiente por 1 h, usando ácido trifluoroacético ou trifluoreto de boro como catalisador. A segunda etapa compôs-se da oxidação do intermediário porfirinogênio à porfirina com tetracloro-*p*-benzoquinona (*p*-cloranil) ou com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), em quantidades estequiométricas e à temperatura ambiente (



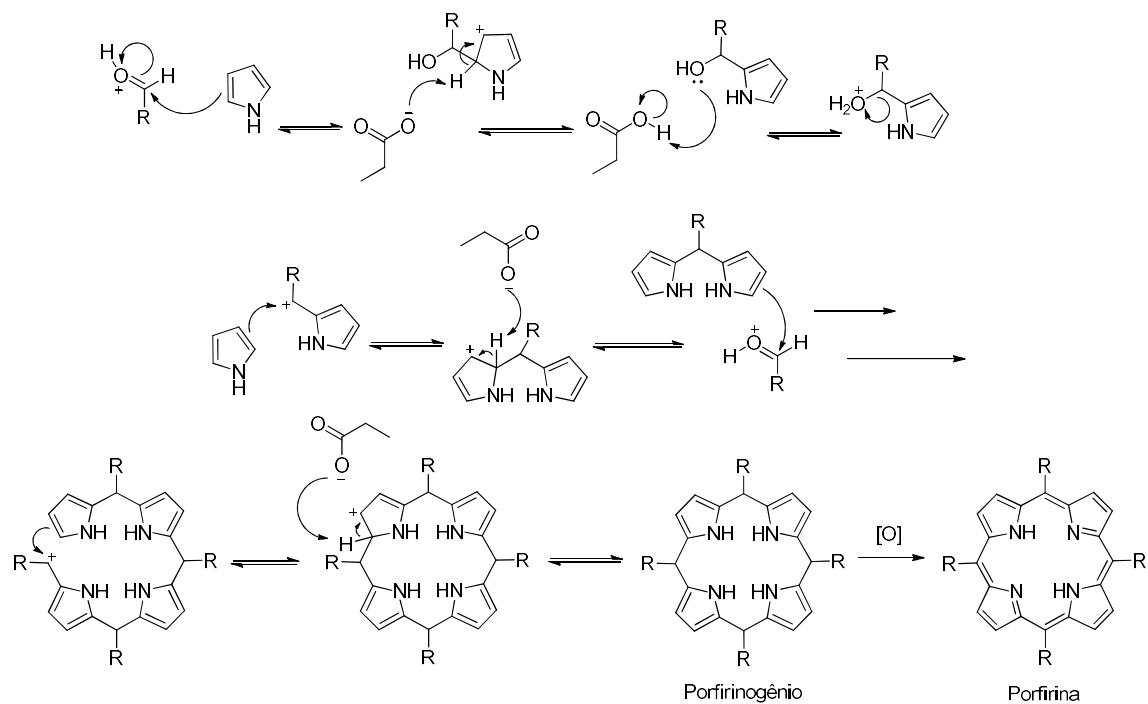
ESQUEMA 3). Esta metodologia permitiu obter a TPP (**3a**) com 40% de rendimento e livre de contaminação por clorina²⁶. Todavia, as condições reacionais propostas por Lindsey não só envolviam altas diluições dos reagentes dificultando, assim, o procedimento desta reação em escalas maiores, como também, utilizavam grandes quantidades de oxidantes, o que tornava o trabalho de purificação bastante dispendioso.

ESQUEMA 3. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Lindsey.

Diante destes fatos, Gonsalves e colaboradores²⁷ (1991) propuseram algumas modificações na síntese da *meso*-tetrafenilporfirina objetivando-se contornar as dificuldades dos métodos anteriores. Portanto, pirrol e benzaldeído foram condensados em uma mistura de ácido propiônico (ou ácido acético) e nitrobenzeno, na proporção 7:3, em refluxo a 120 °C por 1 h (ESQUEMA 4). Nesta metodologia, o ácido propiônico foi utilizado como solvente e catalisador enquanto o nitrobenzeno como co-solvente e agente oxidante da reação. A TPP (**3a**) foi cristalizada diretamente do meio reacional após a adição de metanol e foi obtida livre de clorina com rendimento de 20%²⁷. Embora o rendimento tenha sido menor que o alcançado por Lindsey, este procedimento mostrou-se mais simples, envolvendo apenas uma única etapa reacional, e com o processo de purificação menos laborioso.

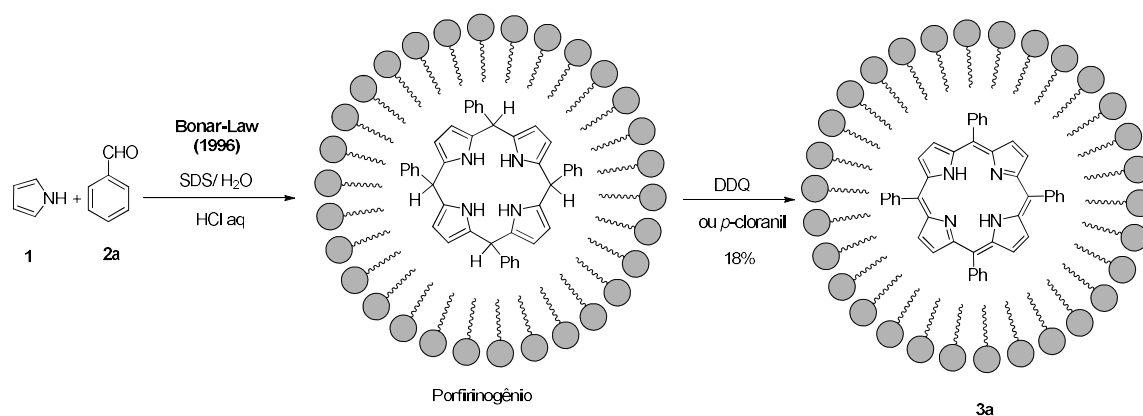
ESQUEMA 4. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Gonsalves.

Os rendimentos normalmente baixos para esses compostos podem ser justificados por meio da sequência de reações envolvidas na formação destes derivados porfirinóides (ESQUEMA 5). A etapa inicial consiste na ativação do aldeído pelo ácido de Lewis ou Bronsted, uma substituição eletrofilica aromática no pirrol, seguida de eliminação de água para formar o carbocátion intermediário. A partir de então, ocorrem sucessivas reações de substituição eletrofilica aromática no pirrol, condensando pirróis e aldeídos até a formação do intermediário porfirinogênio e posterior oxidação deste à porfirina. De uma maneira geral, a síntese de porfirinas por esta estratégia envolve oito substituições eletrofilicas aromáticas, uma ciclização e oxidações de seis hidrogênios, ou seja, trata-se de uma reação de multi-etapas na qual podem ser formados inúmeros subprodutos, como por exemplo, polímeros de pirróis e clorinas devido à oxidação incompleta do porfirinogênio.



ESQUEMA 5. Mecanismo proposto para a formação de porfirinas via tetramerização.

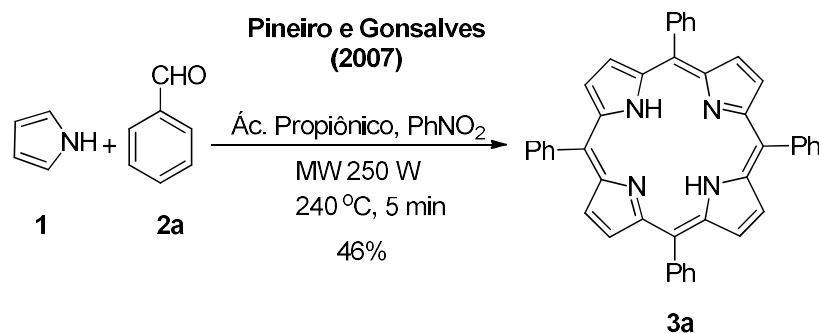
Em vista disso, diversos pesquisadores têm investido em metodologias novas (ou adaptadas) tanto para melhorar o rendimento dos produtos quanto para sintetizar porfirinas altamente funcionalizadas²³. Uma delas, a descrita por Bonar-Law²⁸ em 1996, destacou-se por realizar a síntese de diferentes porfirinas *meso*-substituídas em solução aquosa de dodecilssulfato de sódio (SDS), empregando-se ácido clorídrico como catalisador e DDQ como oxidante (ou *p*-cloranil), com rendimentos que variaram de 9 a 48%²⁸ (18% para TPP) (ESQUEMA 6). Este método foi descrito como sendo de menor impacto ambiental devido às condições reacionais brandas, como o uso de temperatura ambiente e de água ao invés de solventes orgânicos halogenados.



ESQUEMA 6. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) pelo método de Bonar-Law.

Outra adaptação metodológica a qual merece ser mencionada foi a desenvolvida por Pineiro e Gonsalves em 2007²⁹. Estes autores sintetizaram diferentes *meso*-tetraarilporfirinas utilizando-se a tecnologia de microondas. Neste método, pirrol e aldeído foram condensados em reator de microondas com energia inicial de 250 W, na presença de ácido propiônico e nitrobenzeno, a temperatura de 250 °C durante 5 min. Os rendimentos obtidos foram de 5 a 55%, e, no caso da tetrafenilporfirina, foi de 46%²⁹ (ESQUEMA 7). Com o advento desta tecnologia foram realizadas inúmeras sínteses e funcionalizações

de diversas porfirinas³⁰, uma vez que o uso de microondas apresentou vantagens, tais como, menor tempo reacional, aumento de rendimento e de seletividade por reduzir a formação de subprodutos.



ESQUEMA 7. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) por microondas.

Ainda neste contexto, Calvete e colaboradores³¹ (2014) reportaram a síntese de porfirinas utilizando microondas e água como solvente. Após um estudo sistemático, a TPP (**3a**) foi obtida com 27% de rendimento³¹. O procedimento experimental fundamentou-se na condensação de pirrol (50 mol.L⁻¹) e de benzaldeído (50 mol.L⁻¹) em água, sob microondas (energia inicial de 300 W), a 200 °C por 10 min³¹. Esta metodologia também foi aplicada com outros tipos de aldeídos rendendo desde 3 a 30% de porfirinas *meso*-substituídas³¹.

Apesar das diversas adaptações metodológicas reportadas na literatura para síntese das porfirinas, incluindo o uso de líquidos iônicos³², montmorillonita (K-10)³³, mistura de solventes³⁴, sais de metais de transição (MCl, M = VO²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, entre outros)³⁵ e mecanoquímica³⁶, todas apresentaram alguma dificuldade quer seja no baixo rendimento, purificação ou no aumento de escala. Em vista disso, o desenvolvimento de novas metodologias que permitem a síntese de porfirinas com bons rendimentos, fácil purificação e excelente pureza consistuem ainda de grande desafio para esta área da ciência.

1.3. Química de fluxo contínuo

O processo de fluxo contínuo consiste de uma plataforma tecnológica interessante e alternativa para a realização de transformações químicas³⁷. Recentemente, esta plataforma tem sido implementada tanto em laboratórios de pesquisas quanto na indústria de química fina e farmacêutica³⁸.

Diferentemente dos sistemas clássicos compostos de balões reacionais, banho de óleo e agitação magnética, na química de fluxo os reagentes são bombeados para dentro de reatores/microreatores onde o meio reacional flui de forma contínua.

Em um sistema de fluxo, os componentes básicos compõem-se de bombas para injeção dos reagentes, misturadores, reatores, equipamentos para monitoramento da reação, componentes de purificações ou extrações e reguladores de pressão³⁹ (FIGURA 8), não necessariamente com todos em uma única montagem.

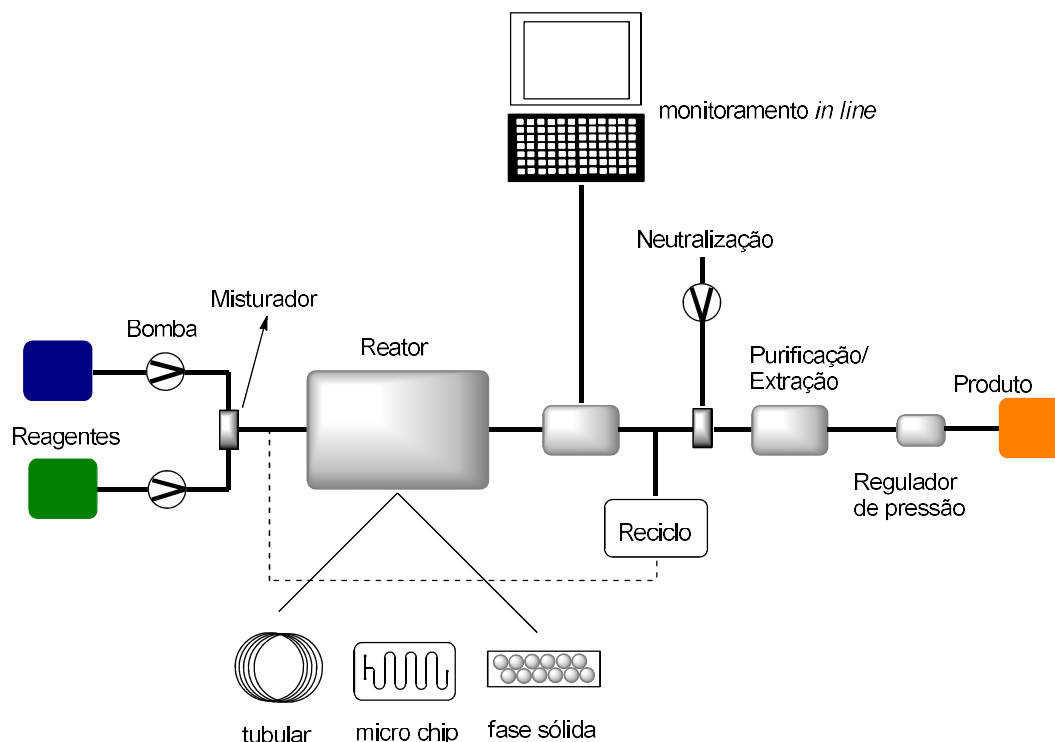


FIGURA 8. Componentes básicos de um sistema de fluxo contínuo.

Em escala laboratorial, as bombas comumente utilizadas para a injeção de reagentes consistem de bomba seringa comuns ($1-10.000 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), bombas de alta precisão de cromatografia líquida (CLAE) ($500-10.000 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) ou sistema de duas bombas seringas ($1-10.000 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$). Os misturadores, por sua vez, são necessários para que ocorra a mistura e a troca térmica dos reagentes anteriormente à entrada destes no reator. Nos sistemas de fluxo, estes se localizam interna ou externamente ao reator e possuem formas em T, Y ou multi-laminar⁴⁰.

Diferentes tipos de reatores são empregados nas reações em regime de fluxo contínuo, entre eles, reatores tubulares, microchips, tubo-em-tubo e leito fixo. Estes dispositivos são feitos com uma variedade de materiais, como por exemplo, vidro, cobre, aço inoxidável, cerâmica ou polímeros (PEEK, PTFE e PFA)^{38(a),39} a serem utilizados conforme suas aplicações. Os reatores podem ser dimensionados e conectados um ao outro de acordo com os resultados almejados para a reação em estudo.

Durante os processos, equipamentos de infravermelho, espectroscopia de massa, RMN, CLAE ou UV-vis acoplados ao sistema de fluxo propiciam o monitoramento da reação em tempo real^{39,41}. Ainda, o uso de colunas para purificação e componentes de extração líquido/líquido permite a realização de sínteses de múltiplas etapas em que são dispensados os isolamentos dos produtos intermediários⁴². Além disso, os sistemas de fluxo podem ser desenvolvidos de forma a possibilitar tanto o reciclo do meio reacional quanto a neutralização da reação para posterior tratamento e descarte de forma contínua⁴³. Por fim, os reguladores de pressão são utilizados quando se almeja o aquecimento da mistura reacional acima do ponto de ebulição dos solventes, assim como para evitar cavitação e manter o sistema homogêneo⁴⁴, sendo estas umas das grandes possibilidades desta tecnologia.

No que concerne aos parâmetros operacionais avaliados nas reações em regime de fluxo contínuo, estes são: a pressão, a temperatura, estequiometria e o

tempo de residência. Este último equivale ao tempo reacional dos sistemas clássicos e é determinado conforme a equação a baixo:

$$\text{tempo de residência} = \frac{\text{volume do reator}}{\text{vazão}}$$

Em regime de fluxo contínuo, os rendimentos são calculados baseados na quantidade de produtos isolados ou na taxa de conversão medidos por técnicas analíticas como CLAE, espectroscopia de massa ou UV-vis. Um termo frequentemente utilizado é o rendimento espaço-tempo (*space time yield*, STY) o qual está associado com a quantidade de produto em relação ao volume do reator e tempo de operação, ou seja:

$$\text{rendimento espaço – tempo} = \frac{\text{quantidade de produto (kg)}}{\text{volume do reator (m}^3\text{) x tempo (s)}}$$

O cálculo de rendimento espaço-tempo permite uma estimativa da quantidade de produto obtido após horas ou dias de operação do equipamento e, conforme o seu valor, pode indicar se os parâmetros utilizados na reação (pressão, temperatura e tempo de residência) foram adequados para se obter uma maior eficiência reacional.

A tecnologia de fluxo trouxe inúmeros benefícios em comparação com os sistemas clássicos de síntese o que pode ser ratificado pelas imensas aplicações bem sucedidas^{37,38}, em outras palavras, esta ferramenta proporciona:

- Automação e segurança do processo,
- Rápida micro-mistura,
- Rápida transferência de calor,
- Aumento da razão superfície/volume,
- Controle exato do tempo de residência,

- ☑ Otimizações automatizadas,
- ☑ Utilizações de catalisadores imobilizados,
- ☑ Empregos de reagentes perigosos em segurança,
- ☑ Realizações de síntese multi-etapas em sequência contínua,
- ☑ Fácil aumento de escala,
- ☑ Purificações automatizadas,
- ☑ Triagem e análises integradas,

Atualmente, os reatores disponíveis no mercado são completamente automatizados, oferecendo um rigoroso controle de temperatura, pressão e fluxo e, conseqüentemente, tempo de residência, ao contrário dos sistemas clássicos em que muitas vezes não é possível controlar estes parâmetros. Além disso, a disponibilidade de reatores em escalas de nano e micro possibilitam a realização de diversos experimentos visando otimizar as condições reacionais de uma forma rápida e com uma quantidade mínima de material^{37f}. Em outras palavras, a tecnologia de fluxo pode implicar em economia de tempo e de reagentes, principalmente, quando envolve o uso de compostos com alto valor agregado.

O confinamento em um sistema fechado de substâncias perigosas, nocivas ou malcheirosas, associado à automatização, proporciona maior segurança ao processo, pois minimiza o contato e manuseio destas durante o procedimento experimental⁴⁵. Ainda, nos sistemas em regime de fluxo, os intermediários sintéticos potencialmente tóxicos, reativos ou explosivos podem ser gerados *in situ* dentro deste sistema selado e pressurizado, eliminando, desse modo, a necessidade de manusear ou armazenar quantidades excessivas desses compostos para seu uso posterior em reações subsequentes⁴⁵.

Outra característica do sistema em fluxo é a combinação rápida e eficiente dos reagentes devido à pequena dimensão dos misturadores e dos micros canais, permitindo a fusão completa das soluções em microssegundos⁴⁰. As misturas dos fluidos podem ocorrer por simples difusão (fluxo laminar), ou de forma

desordenada (fluxo turbulento), provocada tanto pelo aumento de velocidade quanto pela presença de misturadores estáticos, *zig zag* e *loops* nos micro canais, ou por vórtices gerados pela presença de microbolhas (fluxo em pistão) oriundas das condições bifásicas^{37g} (FIGURA 9).

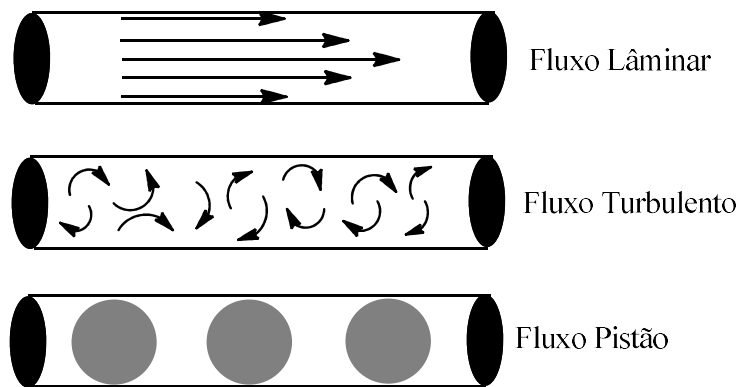


FIGURA 9. Tipos de fluxo que podem existir em micro-reatores/meso-reatores.

Além disso, é importante ressaltar o excelente desempenho de troca térmica dos micro-reatores/meso-reatores, fazendo com que ocorra supressão de pontos quentes (*hot pots*), gradiente de temperatura ou acúmulo de calor⁴⁵. A eficiente transferência de calor e massa é em virtude da grande relação área/volume do reator (FIGURA 10), facilitando não só o rápido aquecimento e resfriamento das misturas reacionais, como também a dissipação de calor oriundo de reações exotérmicas^{37g}. Por conseguinte, esta característica acarreta em maior segurança e otimização do gasto de energia nesses processos e, ainda, oferece maior controle reacional.

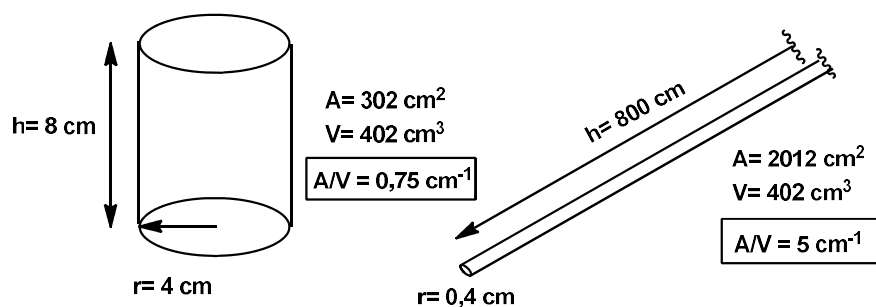


FIGURA 10. Comparação hipotética das relações área/volume para recipientes reacionais (esquerda) e reatores tubulares (direita).

Uma das grandes dificuldades presentes nos sistemas clássicos de síntese é o escalonamento das reações. Neste caso, acontece normalmente aumentando-se o tamanho do balão de reação ou das dornas (nas indústrias), porém a agitação e a transferência de calor ocorrem de maneira ineficaz, diminuindo a eficiência reacional e, conseqüentemente, obtêm-se menor rendimento de produto. Já nos sistemas em fluxo, o aumento de escala pode ser realizado, por exemplo, aumentando-se o tempo de operação (*scaling out*), utilizando-se vários reatores em paralelos operando simultaneamente (*numbering up*), e também, aumentando-se o tamanho do reator (*scaling up*)^{37h,g,46,47}. Em todos esses escalonamentos, a transferência de calor e a agitação ocorrem de forma uniforme, uma vez que o desempenho do reator é em grande parte conservado, mantendo algumas características do sistema constantes.

No que diz respeito aos processos multi-etapas, o procedimento tradicional consiste na realização de várias e sucessivas reações por bateladas em que os reagentes são transformados passo a passo em produtos. Tipicamente, após cada etapa sintética, a mistura reacional é neutralizada e os produtos são isolados e purificados para então serem utilizados nas reações subsequentes⁴⁸ (FIGURA 11).

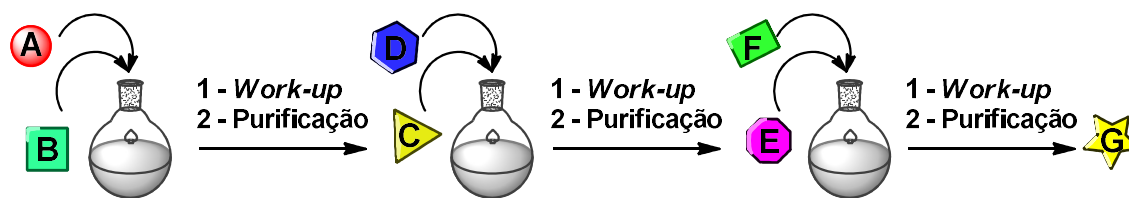


FIGURA 11. Exemplo de uma síntese multi-etapas tradicional.

Em contrapartida, em regime de fluxo contínuo, as reações podem ocorrer em diferentes reatores interligados entre si^{38a,48}. Ainda, reagentes e/ou catalisadores imobilizados em sólidos podem ser adicionados consecutivamente no sistema de fluxo a fim de promover maiores transformações do produto intermediário ou neutralizar as espécies reativas *in situ*^{38a,48} (FIGURA 12).

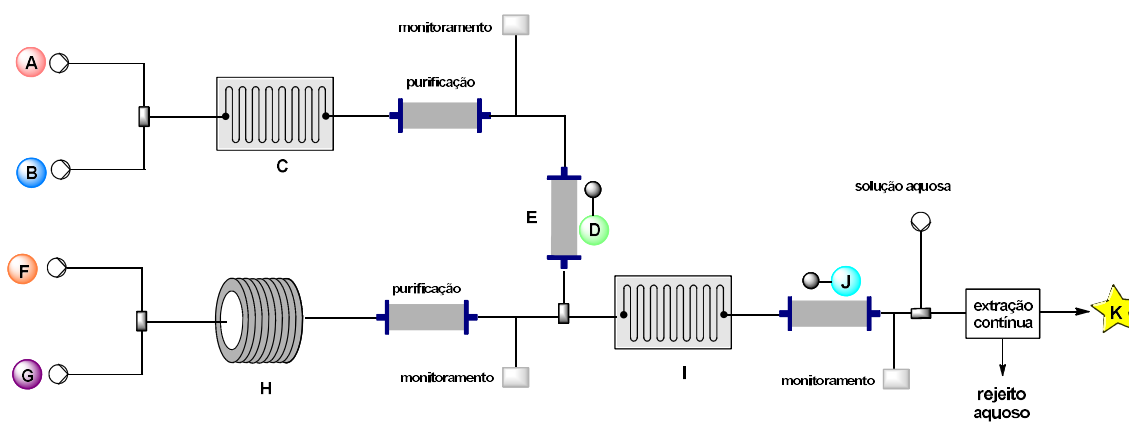


FIGURA 12. Exemplo de uma síntese multi-etapas em regime de fluxo contínuo.

Sistemas mais avançados de reatores de fluxos podem ser configurados de modo a permitir *in line* o reciclo dos reagentes, purificações, capturas seletivas de produtos e troca/evaporação de solvente^{37,38,40,48}. Da mesma forma, é possível executar lavagem com água (ou ajuste de pH) e extrações líquido-líquido utilizando-se separadores de membranas semi-permeáveis as quais possibilitam uma separação contínua^{40,42}. Além disso, pode-se também realizar filtração de sólidos e separação dos produtos *on line* empregando-se tecnologias cromatográficas^{38a,40,48,49}.

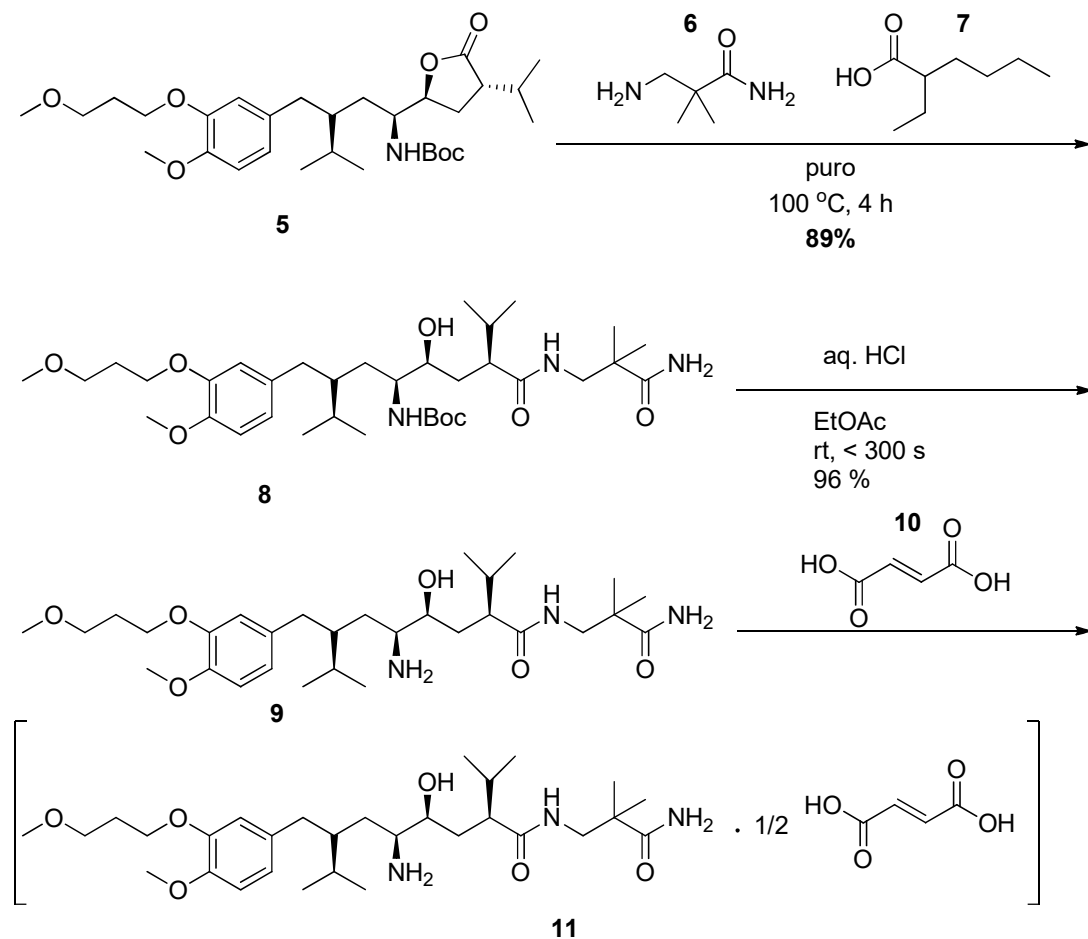
Em adição, ferramentas analíticas, tais como, detectores de temperatura, pH, UV-vis, DAD, IV, Raman ou índice de refração podem ser facilmente integrados para o acompanhamento em tempo real dos reagentes e produtos *in line* sem a necessidade de coletas de amostras e perturbação do sistema^{37,38,40}. Este fato proporciona maior qualidade e uniformidade dos produtos, uma vez que possibilita a tomada de decisão imediata e dispensa os excessivos tempos empregados na coleta, transporte, análise e expedição dos resultados.

A principal desvantagem da tecnologia de fluxo é a dificuldade de manuseio de sólidos ou suspensões dentro dos reatores e componentes do sistema⁵⁰. O material sólido insolúvel quer seja produto da reação ou proveniente como suspensão dos reagentes, pode provocar entupimentos tanto da tubulação quanto do reator. Este problema é solucionável de diferentes maneiras: empregando um solvente ou mistura de solventes adequados, aplicando um fluxo no sentido oposto, aquecendo o reator com temperatura acima do ponto de ebulição do solvente ou variando a velocidade dos fluxos a fim de provocar perturbações no sistema. No entanto, apesar de muitas vezes conseguir contornar este obstáculo, ainda são necessários desenvolvimentos de acessórios ou sistemas visando amenizar esta limitação⁵⁰.

Desse modo, as inúmeras vantagens associadas com a utilização de reatores de fluxo contínuo tem tornado esta tecnologia uma ferramenta importante para químicos orgânicos, visto que muitas reações podem ser

realizadas, por vezes, de forma mais rápida, mais fácil e reproduzível comparado com a síntese tradicional usando balão de fundo redondo. Isto pode ser traduzido pelos imensos sucessos obtidos com a aplicação desta técnica em diferentes áreas do conhecimento, tais como, química fina⁵¹, nanopartículas⁵², fotoquímica⁵³, eletroquímica⁵⁴, síntese de açúcares⁵⁵ e de peptídeos⁵⁶, reações multi-fases líquido-sólido-gasoso⁵⁷ e bifásico líquido-gasoso⁵⁸, por fim, síntese de ingredientes farmacêuticos ativos (API's)⁵⁹.

Um exemplo de relevância industrial foi o desenvolvimento da planta piloto para a produção contínua de hemifumarato de aliscireno pela Novartis (a partir do API N-3) juntamente com o MIT (*Massachusetts Institute of Technology*)⁶⁰ (ESQUEMA 8). Todas as três etapas sintéticas, separações, cristalizações, secagem, formulação e compressão do produto foram realizadas em um processo totalmente integrado e contínuo (FIGURA 13). Ainda, um sistema automatizado de monitoramento permitiu controlar todo o processo e manter a qualidade do produto final pronto para consumo⁶⁰. Em analogia ao processo em batelada, o número de operações foi reduzido de 21 para 14 resultando, conseqüentemente, no menor tempo operacional de 300 para 47 h. Mais do que isso, a implementação desta planta foi capaz de produzir de 20 a 100 g.h⁻¹ deste fármaco implicando em uma produção equivalente a 7×10^6 pílulas por ano⁶⁰.



ESQUEMA 8. Etapas sintéticas envolvidas na formação do hemifumarato de aliscireno **11** a partir do intermediário **5**.

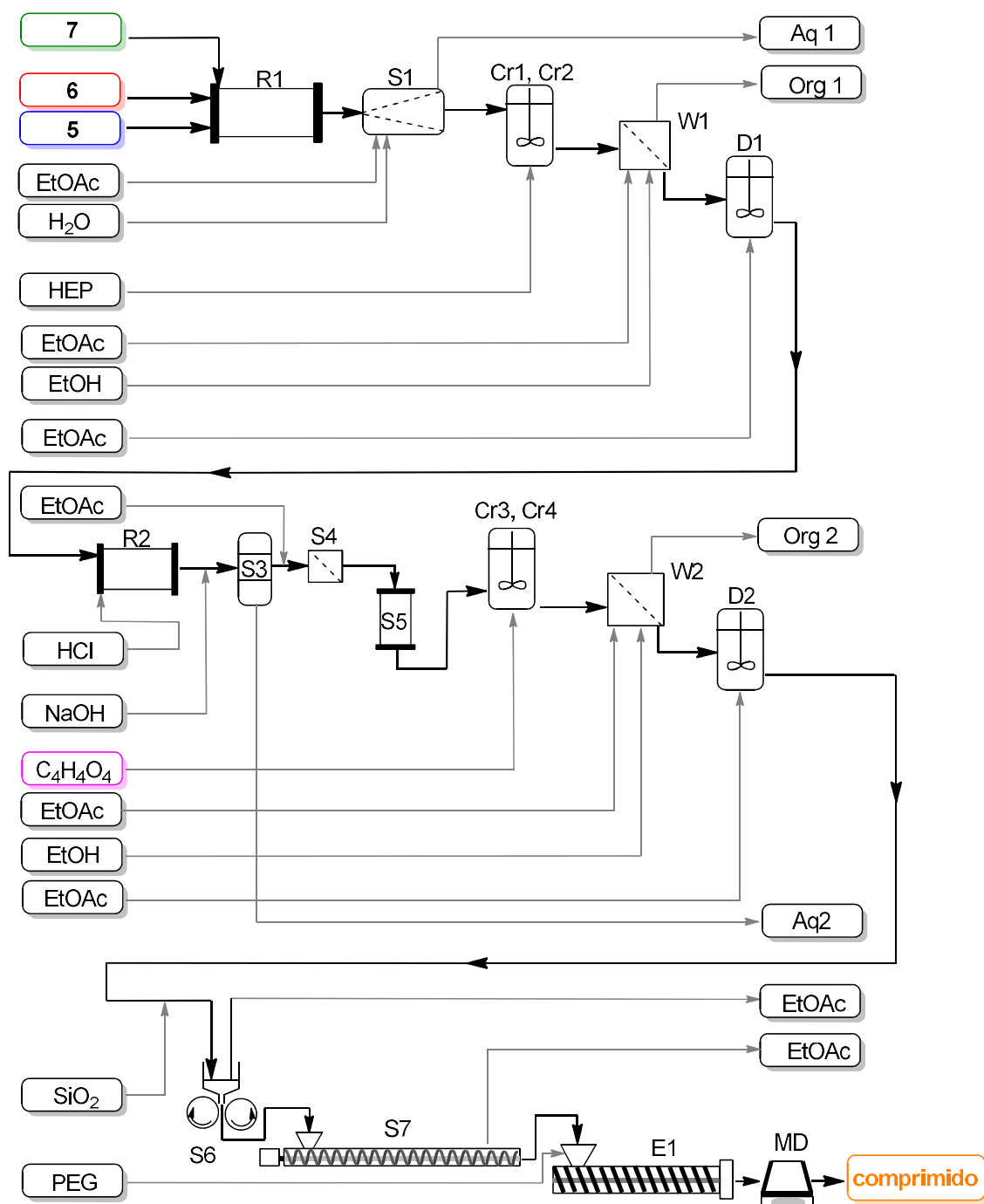


FIGURA 13. Diagrama do processo de fluxo contínuo para síntese do hemifumarato de aliscireno contendo as principais operações unitárias. R = reator, S = separação, Cr = cristalização, W = filtração/lavagem, D = tanque de diluição, E = extrusora, MD = molde.

Outro sucesso foi o preparo e a purificação do anti-inflamatório não esteroideal (\pm)-ibuprofeno em apenas 3 minutos descrito por Jamison e colaboradores⁶¹ (FIGURA 14). Esta síntese demonstrou a capacidade da tecnologia de fluxo contínuo em comportar reações exotérmicas (acilação de Friedel-Crafts) e substâncias altamente corrosivas (monocloreto de iodo). O procedimento envolveu três etapas reacionais as quais foram conduzidas sequencialmente com um tempo de residência de um minuto em cada. Por conseguinte, o ibuprofeno foi obtido em três minutos com um rendimento global de 83% e com uma produtividade de 135 mg/min⁶¹.

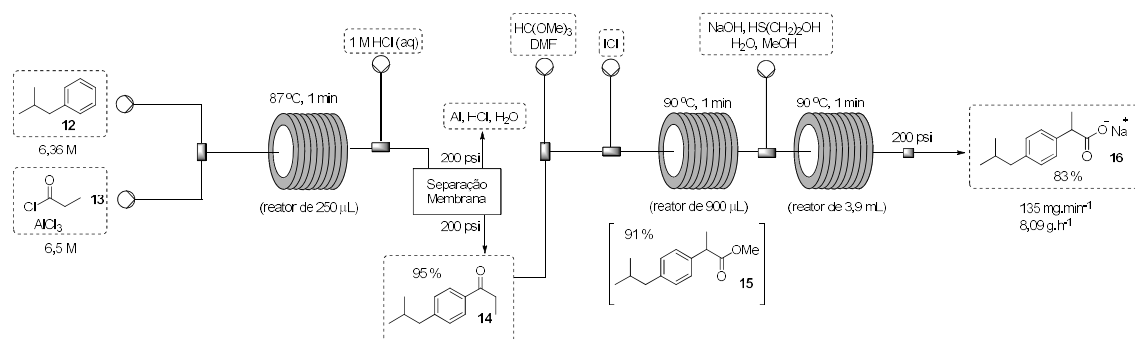


FIGURA 14. Síntese do sal ibuprofeno de sódio em regime de fluxo contínuo por Jamison e colaboradores.

A abordagem sintética empregada no preparo do ibuprofeno consistiu de acilação de Friedel-Crafts, rearranjo 1,2-arilo e saponificação⁶¹ (FIGURA 14). Para tal foram utilizados o cloreto de alumínio ao invés de ácido tríflico e monocloreto de iodo ao contrário de (diacetoxi)iodobenzeno. Desse modo, a acilação de Friedel-Crafts foi realizada por 1 min a 87 °C seguido de extração *in line*. O intermediário **14** foi dissolvido em ortoformato de trimetilo e DMF e misturado com ICl₃ para que ocorresse a migração 1,2-arilo no reator a 90 °C por 1 minuto. Na sequência, a mistura reacional foi tratada com NaOH, 2-mercaptoetanol, MeOH e água (a 90 °C por 1 minuto) para hidrolisar o éster

metílico intermediário e neutralizar o ICl residual. Por fim, o ibuprofeno foi gerado após a acidificação do seu respectivo sal de sódio *out line*⁶¹.

Em 2012, o grupo do Prof. Seeberger⁶² publicou uma abordagem relevante para a síntese do agente antimalárico artemisinina utilizando um foto-reator em regime de fluxo contínuo (FIGURA 15). Nesta rota sintética, o ácido diidroartemisínico **17**, o qual foi obtido via redução quimiosseletiva do ácido artemisínico **18**, foi empregado como material de partida. As transformações chaves para a formação deste fármaco demandaram de uma cascata de reações, entre elas, uma reação *ene* com oxigênio singlete, uma clivagem Hock do hidroperóxido, oxidação com oxigênio triplete e ciclizações⁶²(FIGURA 15).

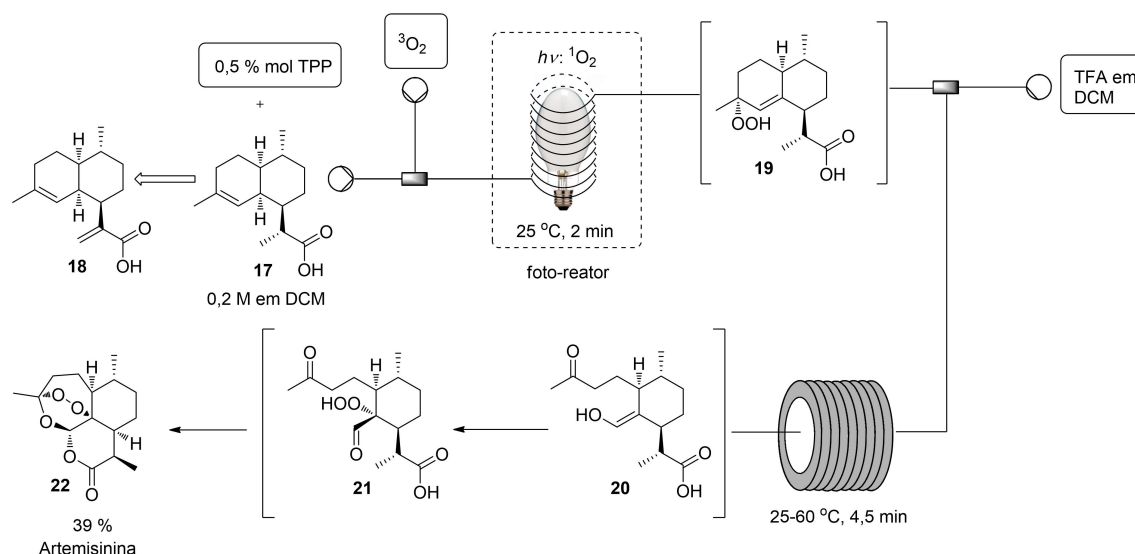


FIGURA 15. Síntese da artemisinina em regime de fluxo contínuo utilizando foto-reator.

O foto-reator em questão foi elaborado com uma camada de tubo polimérico de etileno propileno fluorado (FEP) enrolado em volta de uma lâmpada de mercúrio. Este aparato foi eficiente para produzir o oxigênio singlete a partir da tetrafenilporfirina utilizada como fotossensibilizador⁶². Após a reação com o oxigênio singlete, o meio reacional foi acidificado com TFA iniciando-se,

desse modo, as reações em cascata subsequentes dentro de um reator térmico. Por final, a artemisinina foi isolada em 39% de rendimento com uma produção equivalente a 200 g por dia⁶².

Logo, esses foram apenas alguns exemplos dentro dos inúmeros descritos na literatura que demonstram o imenso ganho de produtividade sintética com o uso da tecnologia de fluxo contínuo. Em vista disso, objetivou-se aplicar esta ferramenta na síntese de porfirinas, uma vez que a obtenção desses compostos necessita, na maioria das vezes, de uso de altas temperaturas, reagentes tóxicos e processos de purificações bastante dispendiosos. Ainda, é importante ressaltar que a técnica de fluxo contínuo adveio para auxiliar as reações às quais são processadas em sistemas clássicos, propiciando automatização e maior segurança aos processos. Desse modo, é esperado um aumento gradativo no desenvolvimento de novas metodologias em regime de fluxo contínuo para as reações já estabelecidas em sistemas clássicos de síntese.

2. Objetivos

Nesta parte do trabalho teve-se como objetivo a investigação de metodologias para síntese de porfirinas que contemplassem aspectos de sustentabilidade, como condições reacionais brandas, uso de reagentes de fácil manuseio e procedimentos seguros/eficientes.

Em vista disso, o alvo de estudo foi o método alternativo para a produção de porfirinas que consistia em proceder as reações em meio aquoso utilizando surfactantes para formação de micelas, soluções diluídas de ácidos inorgânicos como catalisadores, temperaturas ambientes e oxidantes suaves.

Ainda, objetivou-se explorar as sínteses de porfirinas empregando a tecnologia de fluxo contínuo (*continuous flow*), visto que a química de fluxo tem oferecido diversas vantagens, as quais facilitariam o processo de síntese de porfirinas, pois trariam maior eficiência reacional.

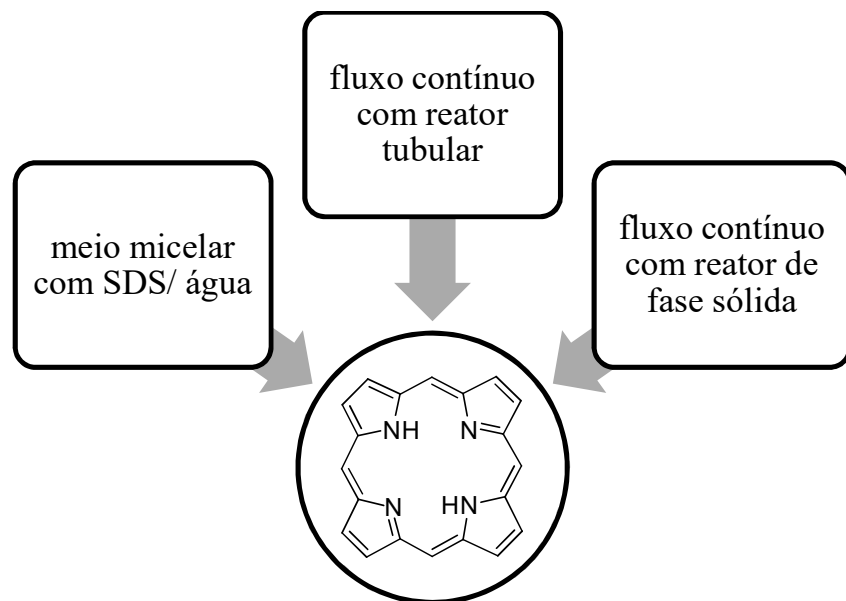


FIGURA 16. Objetivos da parte A deste trabalho.

3. Resultados e Discussão

3.1. Sínteses de porfirinas em meio micelar

Dentre os vários procedimentos descritos para as sínteses de porfirinas²³⁻²⁷, o proposto por Bonar-Law²⁸ se destacou devido ao uso de micelas aniônicas de dodecil sulfato de sódio (SDS). Em princípio, moléculas polares tendem a permanecer na região aquosa ou próxima da superfície aniônica enquanto as moléculas mais hidrofóbicas se concentram na parte interior da micela (constituída por hidrocarbonetos), assim o interior micelar atuaria como solvente orgânico para as reações. Portanto, a estratégia adotada neste trabalho foi a de utilizar micelas para promover a síntese de porfirinas em solução aquosa. Nestas condições, os reagentes se concentrariam no interior micelar e o equilíbrio da reação seria favorecido para a formação do porfirinogênio, pois conforme as reações de condensações se prosseguissem a água formada deslocar-se-ia para a parte externa da micela²⁸.

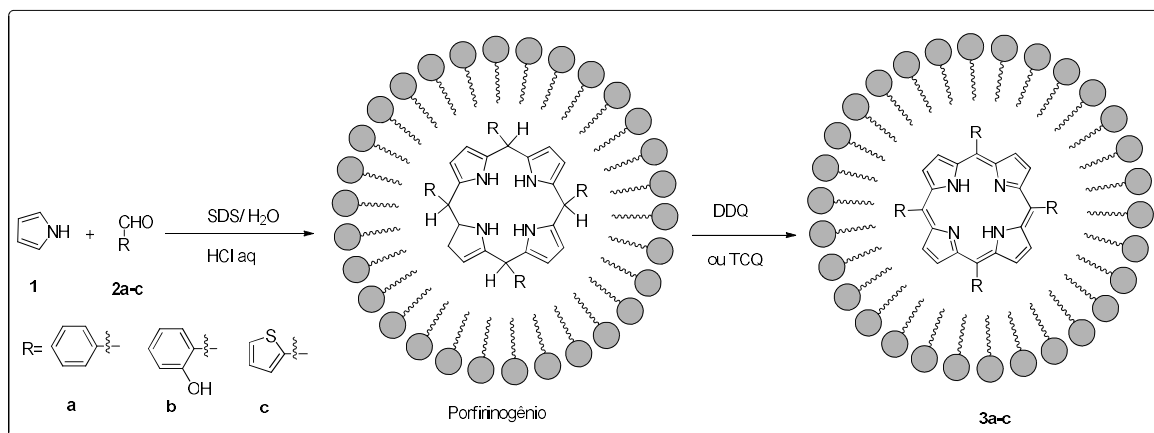
De acordo com Bonar-Law²⁸, o uso de surfactante aniônico rendeu resultados mais promissores devido à formação de intermediários reacionais positivamente carregados. Além disso, o autor estudou o efeito da concentração do surfactante na formação de porfirinas e verificou que a concentração ideal foi de $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$, pois em concentrações menores houve um decréscimo no rendimento e acima o rendimento permaneceu constante. Ou seja, em concentrações abaixo de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ constatou-se que a fração molar dos reagentes na fase micelar diminuiu.

A escolha do surfactante SDS foi em função da maior facilidade de remoção por precipitação na forma de sais de potássio²⁸. Ainda, o autor também investigou a formação de porfirinas em função das concentrações de aldeídos e pirrol, e observou que a concentração ideal para aldeídos hidrofóbicos foi 1 mmol.L^{-1} enquanto que para aldeídos hidrofílicos foi maior que 1 mmol.L^{-1} . A concentração dos reagentes no meio micelar, determinada por estudos de

pseudofase para solubilização micelar, foi 55 mmol.L^{-1} do pirrol, 70 mmol.L^{-1} do aldeído e 80 mmol.L^{-1} para aldeídos mais lipofílicos ($\log P > 2$)²⁸.

Em vista disso, os esforços iniciais deste trabalho foram explorar a metodologia descrita por Bonar-Law²⁸ com o objetivo de investigar de uma forma mais ampla a viabilidade do uso de ambientes aquosos na síntese de porfirinas, já que havia um único trabalho até então reportado na literatura.

Primeiramente, as sínteses de três diferentes porfirinas **3a-c** foram executadas nas mesmas condições reacionais descrita por Bonar-Law²⁸ (ESQUEMA 9, entradas 1, 4 e 6 da TABELA 1). Entretanto, os resultados obtidos foram inferiores: 8% comparado com 18% reportados anteriormente para *meso*-tetrafenilporfirina **3a**, traços em relação aos 20% para *meso*-tetra(2-hidroxifenil)porfirina **3b** e 6% comparado com 24% para *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c**.



ESQUEMA 9. Sínteses de porfirinas em meio micelar crítico.

Diante desses resultados, realizaram-se alterações para otimizar essas reações, dentre as quais foram: a utilização de dodecilbenzilsulfonato de sódio (SDBS) como agente formador de meio micelar crítico como outra opção ao SDS já descrito; o uso de ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante em

substituição à DDQ e montmorilonita K-10 como catalisador ácido em substituição ao HCl. Estes últimos foram escolhidos visando utilizar reagentes com menor impacto ambiental (metodologias mais limpas), uma vez que o ácido tricloroisocianúrico é um oxidante não agressivo comumente utilizado em tratamentos de águas de piscinas⁶³ e o K-10 é uma argila contendo grupos hidroxilas terminais (ácidos de Bronsted) e metais como Al⁺³ e Mg²⁺ (ácidos de Lewis)^{33,64}.

TABELA 1. Condições reacionais utilizadas na síntese de porfirina em meio micelar crítico.

Entrada	Aldeído (0,01 M)	Detergente	Catalisador	Oxidante (0,89 eq.)	Tempo (h)	Rendimento (%)/Lit. ²⁸ (%)
1	2a	0,5M SDS	0,3M HCl	DDQ	2	8/18
2	2a	0,5M SDS	0,3M HCl	C ₃ O ₃ N ₃ Cl ₂ Na	2	Não formou produto/**
3	2a	0,25M SDBS	0,3M HCl	TCQ/DDQ	2	Não formou produto/**
4	2b	0,1M SDS	0,1M HCl	DDQ	0,5	Traços/20
5	2b	0,1M SDBS	0,1M HCl	DDQ	0,5	Traços/**
6	2c	0,5M SDS	0,1M HCl	TCQ	1	6/24
7	2c	0,5M SDS	15g K-10	TCQ	48	Traços/**
8	2c	0,5M SDS	0,5g K-10	TCQ	18,5	Traços/**
9	2c	0,25M SDBS	0,1M HCl	TCQ	1	4/**
10	2c	0,25M SDBS	12,5g K-10	TCQ	48	Traços/**

**condições experimentais não descritas na literatura

As novas condições reacionais efetuadas envolveram variações do surfactante e sua concentração, da catálise ácida e do meio oxidante (entradas 2, 3, 5 e 7-10 da TABELA 1). Assim, o uso do SDBS (surfactante sem relato de uso nesta química) resultou em rendimento de apenas 4% da porfirina **3c**. Em relação à utilização de K-10 como catalisador ácido, este não foi mais eficiente que o HCl em nenhum dos casos, fornecendo apenas porfirinas na forma de

traços. Verificou-se também que o uso do ácido tricloroisocianúrico como oxidante⁶³ não resultou na formação de nenhum produto, indicando que provavelmente seja necessário um oxidante mais forte para oxidar o porfirinogênio à porfirina.

Apesar desta metodologia parecer bastante interessante do ponto de vista de preparação de porfirinas em condições mais sustentáveis, nossos esforços não renderam resultados reprodutíveis, destacando-se que não foi possível sequer reproduzir os resultados reportados pelo autor. Todas as tentativas de otimização não foram satisfatórias. Além disso, a purificação das porfirinas por este método foi bastante árdua, pois houve dificuldades para extrair o produto da solução com SDS (formação de emulsões) e também o produto obtido sempre estava contaminado com o surfactante necessitando de etapas adicionais de purificação. Um fato curioso é que desde a sua publicação em 1996, este foi o único artigo a empregar meio micelar na síntese de porfirinas, sugerindo, assim, a dificuldade de se trabalhar com esta metodologia.

3.2. Sínteses de *meso*-tetraarilporfirinas e *meso*-tetraaquilporfirinas em reator tubular sob regime de fluxo contínuo

A síntese de porfirina através dos métodos clássicos normalmente envolve a utilização de altas temperaturas, longos tempos reacionais (alguns casos), solventes tóxicos, alta diluição de reagentes e baixos rendimentos. Neste contexto, o uso de “*enabling technologies*”, como as reações em regime de fluxo contínuo (*continuous flow*), pode trazer mais segurança e eficiência devido a automação do processo, a rápida micro-mistura e transferência de calor, bem como o exato controle do tempo de residência nos reatores. Esta tecnologia tem de fato revolucionado o campo das sínteses químicas e vem permitindo o

desenvolvimento de sínteses multi-etapas, fácil “*scale up*” e purificações automatizadas^{37,38}.

Em vista disso, decidimos realizar um estudo metodológico da síntese de porfirina em regime de fluxo contínuo utilizando uma adaptação da metodologia em batelada descrita por Gonsalves²⁷. Esta metodologia foi escolhida por permitir as sínteses de porfirinas em um único procedimento, por utilizar reagentes líquidos e, também, pela facilidade de se obter o produto por cristalização diretamente do meio reacional. O sistema de fluxo empregado constituiu de um reator do tipo tubular (aço-inox) e duas bombas seringas, ambos da Syrris, modelo Asia (FIGURA 17).

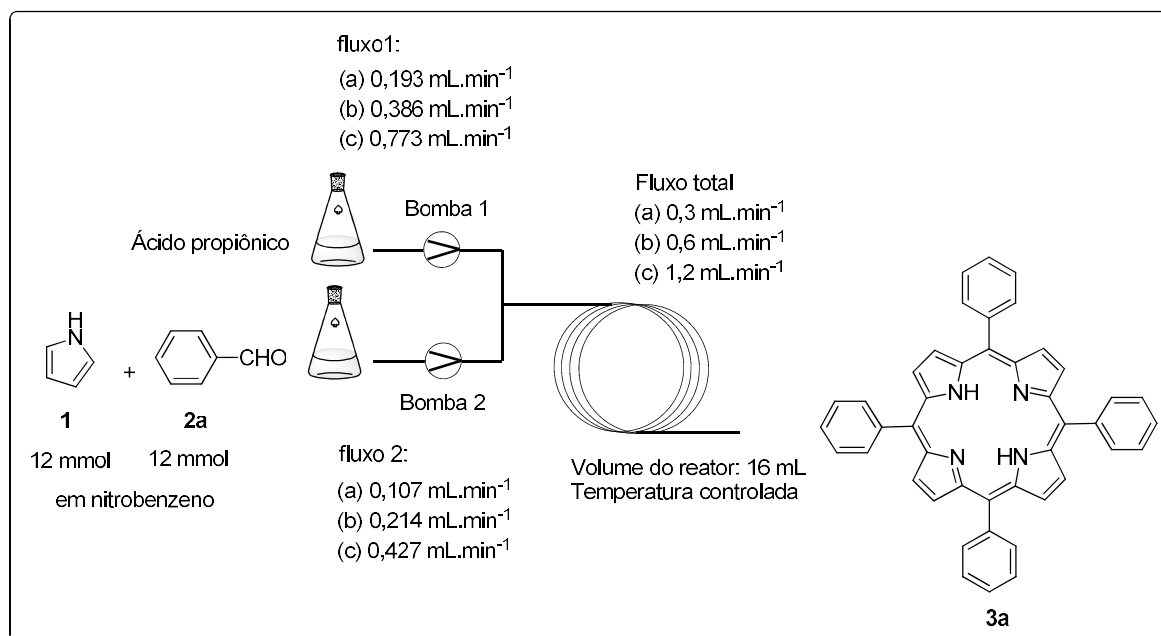


FIGURA 17. Equipamento de fluxo da Syrris (Asia) com reator tubular e sistema de bombas seringas utilizado nas sínteses de porfirinas.

Os reagentes foram injetados no reator utilizando duas bombas diferentes: o ácido propiônico pela bomba 1 e a mistura contendo pirrol (1)/ benzaldeído

(**2a**)/nitrobenzeno pela bomba 2 (ESQUEMA 10). A estratégia foi separar o ácido propiônico dos demais reagentes a fim de evitar o contato prévio desses, uma vez que o pirrol (**1**) reconhecidamente sofre polimerização em meio ácido. Ao prosseguir desse modo, os reagentes entrariam em contato somente no misturador e então seriam injetados para dentro do reator (temperaturas de 100 a 160 °C), minimizando assim a ocorrência de subprodutos reacionais.

A proporção de 2:1 entre os fluxos da bomba 1 (ácido propiônico) e da bomba 2 (demais reagentes) foi estabelecida a fim de ter a concentração almejada (próxima da idealmente estudada em batelada) dos reagentes dentro do reator. Todos os experimentos foram realizados partindo-se de 12 mmol de pirrol (**1**) e 12 mmol de benzaldeído (**2a**). Também, todas as porfirinas sintetizadas nesta etapa do estudo metodológico foram isoladas por simples precipitação a partir da adição de metanol e recristalizadas com diclorometano e metanol.



ESQUEMA 10. Sínteses das *meso*-tetrafenilporfirinas (TPP) em regime de fluxo contínuo usando um reator do tipo tubular.

Desta forma, foram planejados e executados vários experimentos a fim de otimizar as condições reacionais para a síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (**3a**) variando-se a concentração dos reagentes, temperaturas e fluxos reacionais. As variações estudadas foram: concentrações finais (após mistura com o ácido propiônico) de 0,1, 0,2 e 0,3 mol.L⁻¹ dos reagentes, temperaturas de 100, 120, 140 e 160°C e os fluxos totais (bomba 1 + bomba 2) de 0,3, 0,6 e 1,2 mL.min⁻¹ (TABELA 2 a TABELA 4). Em cada concentração, foi avaliada a influência da temperatura em três diferentes fluxos.

TABELA 2. Otimização da síntese de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) usando 0,1 mol.L⁻¹ de reagentes.

Entrada	Fluxo (mL.min ⁻¹)	Temperatura (°C)	Tempo de residência (min)	Rendimento (%)	STY ^(a) (g/dia)
1	1,2	100	13	1	0,3
2	1,2	120	13	4	1,0
3	1,2	140	13	7	1,9
4	1,2	160	13	1	0,2
5	0,6	100	27	2	0,3
6	0,6	120	27	10	1,3
7	0,6	140	27	9	1,3
8	0,6	160	27	2	0,3
9	0,3	100	53	8	0,6
10	0,3	120	53	25	1,6
11	0,3	140	53	11	0,8
12	0,3	160	53	5	0,3

^(a) STY - do inglês *space-time yield*

Assim, quando se utilizou a concentração de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (para ambos os reagentes pirrol (**1**) e benzaldeído (**2a**), temperaturas de 100 a 160°C e fluxo de $1,2 \text{ mL.min}^{-1}$, foram obtidos rendimentos de 1 a 7% (entradas 1- 4, TABELA 2). Na mesma concentração e faixa de temperatura, mas com o fluxo de $0,6 \text{ mL.min}^{-1}$, os rendimentos foram de 2 a 10% (entradas 5-8, TABELA 2) e com o fluxo de $0,3 \text{ mL.min}^{-1}$ foram de 8-25% (entradas 9-12, TABELA 2). De modo geral, o rendimento de porfirina foi maior quando se utilizou um fluxo de $0,3 \text{ mL.min}^{-1}$ em todas as temperaturas estudadas. Este aumento de rendimento pode ter sido devido ao maior tempo de residência (53 min), ou seja, maior tempo reacional. Então, nesta concentração ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$), a melhor condição obtida foi aquela utilizando-se um fluxo total de $0,3 \text{ mL.min}^{-1}$ e 120°C (25%) apresentando um rendimento STY (STY - do inglês *space-time yield*) de $1,6 \text{ g. dia}^{-1}$ (entrada 10, TABELA 2).

TABELA 3. Otimização da síntese de *meso*-tetrafenilporfírina (TPP) usando 0,2 mol.L⁻¹ de reagentes.

Entrada	Fluxo (mL.min ⁻¹)	Temperatura (°C)	Tempo de residência (min)	Rendimento (%)	STY ^(a) (g/dia)
1	1,2	100	13	traços	****
2	1,2	120	13	3	1,7
3	1,2	140	13	13	6,9
4	1,2	160	13	2	1,3
5	0,6	100	27	traços	****
6	0,6	120	27	16	4,4
7	0,6	140	27	31	8,2
8	0,6	160	27	4	1,0
9	0,3	100	53	7	1,0
10	0,3	120	53	29	3,8
11	0,3	140	53	10	1,4
12	0,3	160	53	5	0,6

^(a) STY - do inglês *space-time yield*

Ao se utilizar a concentração 0,2 mol.L⁻¹ de pirrol e de benzaldeído, observou-se um aumento nos rendimentos de TPP em todas as condições experimentais avaliadas comparado com os resultados utilizando-se a concentração de 0,1 mol.L⁻¹ (TABELA 2 e TABELA 3). Ainda, o uso de temperatura de 140 °C forneceu melhores resultados exceto quando se utilizou o fluxo de 0,3 mL.min⁻¹ (neste caso a temperatura foi de 120 °C) (TABELA 3). O menor rendimento a 140 °C no fluxo de 0,3 mL.min⁻¹ pode ter sido devido ao aumento da concentração, de temperatura e do tempo de residência ter favorecido a maior formação de subprodutos, como polímeros, em relação à

formação de porfirina. Desse modo, utilizando-se a concentração de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$, o maior rendimento de TPP (**3a**) foi obtido quando se utilizou o fluxo de $0,6 \text{ mL.min}^{-1}$ a $140 \text{ }^\circ\text{C}$ e tempo de residência de 27 min (31%, STY de $8,2 \text{ g. dia}^{-1}$) (entrada 7, TABELA 3).

TABELA 4. Otimização da síntese de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) usando $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$ de reagentes.

Entrada	Fluxo (mL.min^{-1})	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Tempo de Residencia (min)	Rendimento (%)	STY ^(a) (g/day)
1	1,2	100	13	traços	****
2	1,2	120	13	6	4,5
3	1,2	140	13	5	4,3
4	1,2	160	13	3	2,2
5	0,6	100	27	traços	****
6	0,6	120	27	16	6,6
7	0,6	140	27	9	3,4
8	0,6	160	27	4	1,6
9	0,3	100	53	9	1,8
10	0,3	120	53	27	5,5
11	0,3	140	53	14	2,7
12	0,3	160	53	11	2,1

^(a) STY - do inglês *space-time yield*

Em relação à concentração de $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$, observou-se maior rendimento para os três fluxos estudados quando se utilizou temperatura de $120 \text{ }^\circ\text{C}$. Nesta

concentração, o aumento da temperatura favoreceu a polimerização, diminuindo, portanto, a formação de porfirina. Assim, o melhor resultado foi alcançado com o fluxo de $0,3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, tempo de residência de 53 min e temperatura de 120°C , sendo este de 27% ($5,5 \text{ g}\cdot\text{dia}^{-1}$) (entrada 10, TABELA 4). A concentração de $0,4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ também foi avaliada, entretanto, com esta concentração houve entupimentos do reator devido a formação excessivas de polímeros de polipirróis ou de polipirrometanos.

De modo geral, as temperaturas ótimas foram 120°C e 140°C , pois tanto a 100°C quanto a 160°C foram observados baixos rendimentos da porfirina modelo **3a**. É provável que em temperaturas iguais ou menores que 100°C ocorra oxidação incompleta do intermediário porfirinogênio à porfirina, e em temperaturas iguais ou maiores que 160°C ocorra degradação do produto ou favorecimento de reações lateral, bastante comum nesta química de tetrapirróis. Quanto à concentração, a de $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ foi a que rendeu melhor resultado nos três fluxos estudados (13% a $1,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 31% a $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e 29% a $0,3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, TABELA 3). Entretanto, a concentração dos reagentes não teve influência nos valores dos rendimentos em si quando se utilizou o fluxo de $0,3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, uma vez que os rendimentos obtidos para as três concentrações foram próximos (25% para $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 29% para $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e 27% para $0,3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) (TABELA 2 a 4). Em relação aos fluxos, os melhores rendimentos foram obtidos com os de $0,3$ e $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, mas o de $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ foi o ideal visto que se teve menor tempo de residência, e conseqüentemente, a melhor produtividade (STY) (TABELA 3). Por fim, analisando-se as Tabelas 2 a 4 pode se inferir que a melhor condição experimental para a síntese da *meso*-tetrafenilporfirina em regime de fluxo contínuo foi quando se utilizou a concentração $0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $0,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ a 140°C (entrada 7 da TABELA 3).

Em geral, quando se aumenta a escala da síntese de porfirina verifica-se um decréscimo no rendimento^{24,25}, uma vez que manusear grandes volumes de solventes torna o processo mais laborioso e, ainda, ocorre ineficiência na

agitação e na transferência de calor, além de oxidação incompleta do intermediário porfirinogênio. Em vista disso, a síntese da porfirina em regime de fluxo contínuo foi realizada em uma escala maior para confirmar a viabilidade deste método. A síntese foi realizada com 24 mmol de pirrol (**1**) e 24 mmol de benzaldeído (**2a**) (aumentou-se 2x a escala) na concentração de 0,2 mol.L⁻¹, fluxo de 0,3 mL. min⁻¹ e temperatura de 120 °C (condição reacional referente a entrada 10, TABELA 3). Esta condição experimental foi escolhida ao invés da condição referente à entrada 7 da TABELA 3 (melhor condição) devido ao receio de entupimento do reator se utilizássemos temperatura de 140°C. Desse modo, a condição da entrada 10 da tabela 3 permitiu investigar ao mesmo tempo a reação em escala maior e o desempenho de funcionamento do equipamento por um período de oito horas sem qualquer bloqueio.

Este experimento ocorreu sem nenhum problema e a TPP (**3a**) foi isolada em uma escala de 1,1 g (29% de rendimento) (FIGURA 18b). A mesma condição reacional em sistemas clássicos foi descrita apenas na escala de 10 mmol de reagentes (20% de rendimento) realizada por Gonsalves²⁷. Então, o resultado referente ao aumento de escala e, também, à melhor produtividade (8,2 g por dia) mostram que a aplicação da tecnologia de fluxo na síntese de porfirinas é muito vantajosa pela produtividade e o mais importante, pela segurança trazida ao se manipular de forma automatizada reagentes como nitrobenzeno (contato mínimo) que foi utilizado como co-solvente e oxidante.

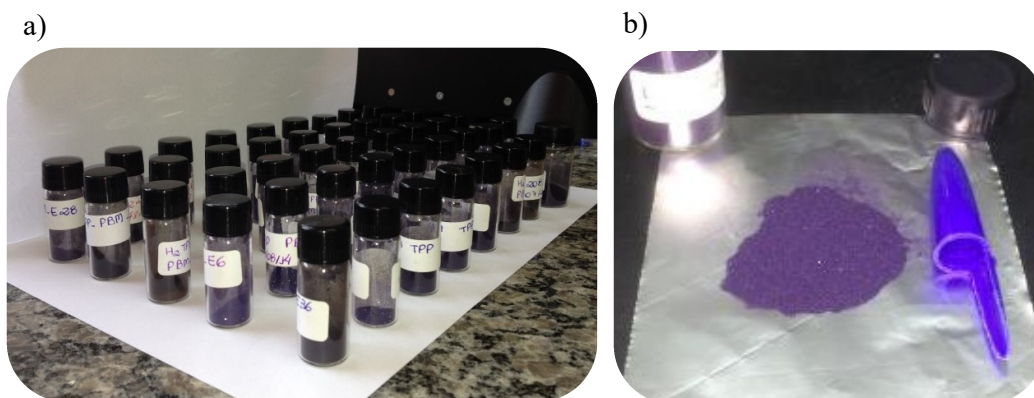
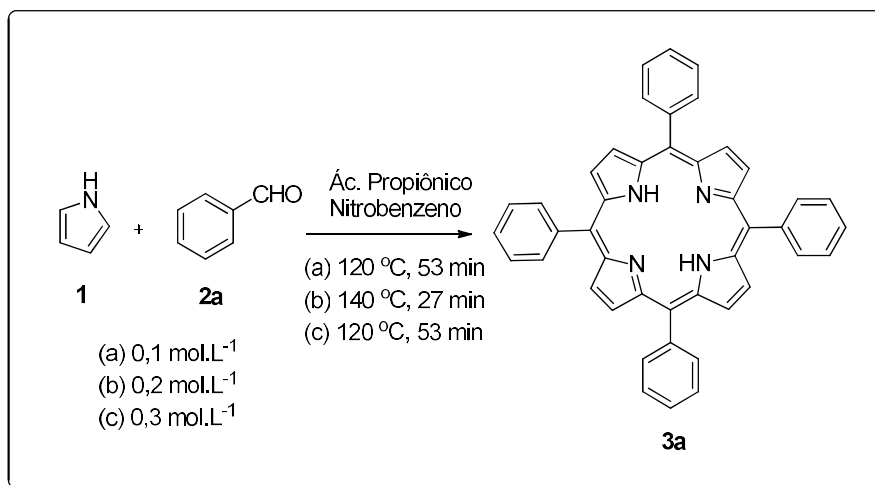


FIGURA 18. a) as 36 amostras de tetrafenilporfirinas (TPPs) obtidas nos experimentos de fluxo contínuo. b) 1,1 g de TPP obtida no experimento de aumento de escala.

Durante esses estudos, também foi verificada a reprodutibilidade do método repetindo-se algumas das condições experimentais e se obteve bons resultados. Por exemplo, a duplicata da condição da entrada 10 (TABELA 2) rendeu 28% comparado com 25% do primeiro resultado, e para entrada 10 (TABELA 4), ambos os rendimentos foram de 27%.

Ainda, com o objetivo de comparar o procedimento em fluxo com o sistema clássico (batelada) foram efetuadas reações utilizando o mesmo tempo de residência e condições reacionais dos experimentos em fluxo (

ESQUEMA 11 e FIGURA 19). Para tal, foi selecionada a melhor condição referente a cada concentração de reagentes, ou seja, as condições da entrada 10 (TABELA 2), entrada 7 (TABELA 3) e entrada 10 (TABELA 4).



ESQUEMA 11. Síntese de tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos.

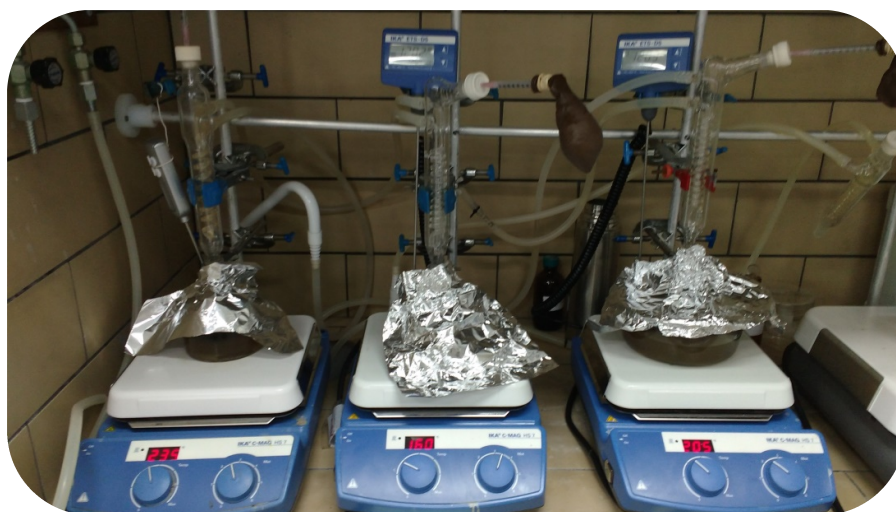


FIGURA 19. Síntese de tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos.

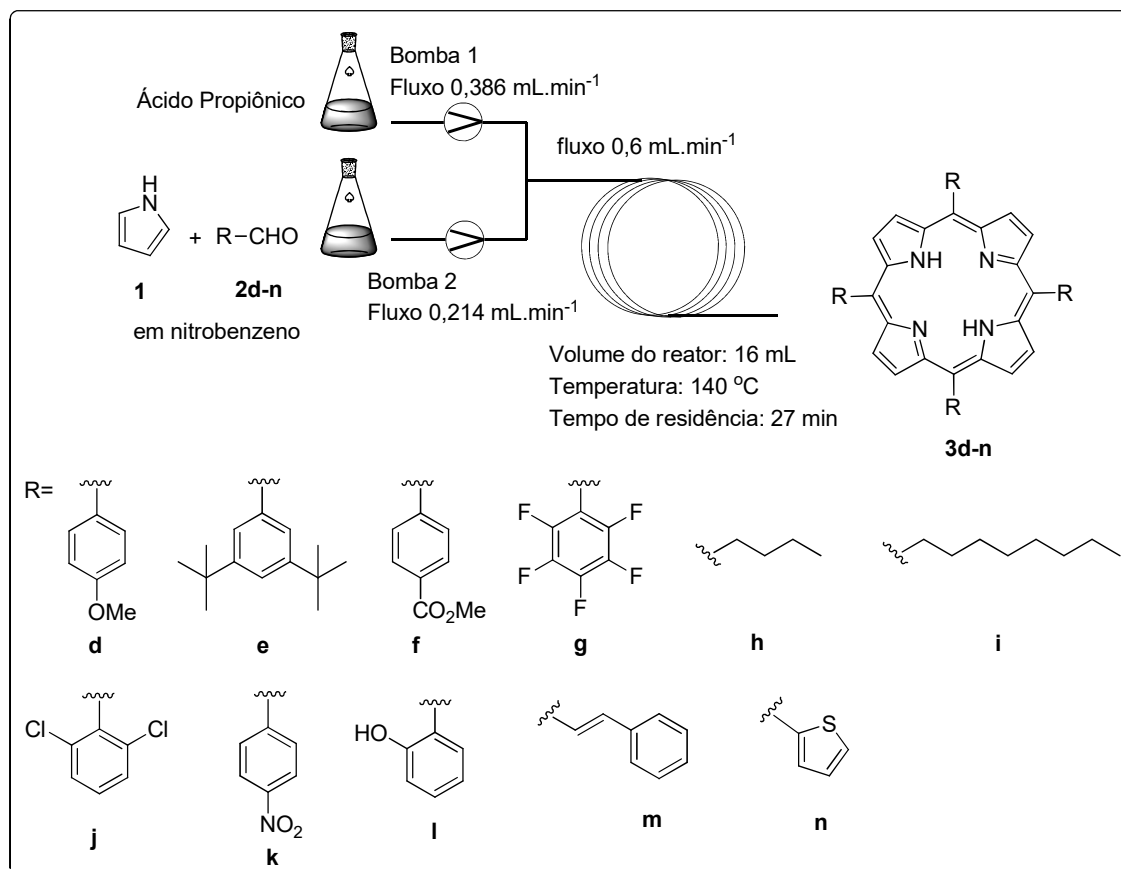
Em sistemas clássicos (balão adaptado a condensador de refluxo), pirrol **1** (12 mmol) e benzaldeído **2a** (12 mmol) reagiram em nitrobenzeno (39,3 mL, 19,3 mL ou 12,6 mL) e ácido propiônico (78, 6 mL, 38,6 mL, 25,3 mL) (FIGURA 19). Os produtos foram isolados após cristalização direta do meio reacional com metanol e recristalizados com diclorometano e metanol. Os

rendimentos obtidos foram de 14% a 25%, todos menores do que os alcançados em regime de fluxo contínuo (TABELA 5).

TABELA 5. Rendimentos de tetrafenilporfirina (TPP) após a síntese em sistemas clássicos.

Entrada	Condições Reacionais	Batelada (%)	Fluxo (%)
1	0,1 mol.L ⁻¹ de reagentes, 120 °C, 53 min. Entrada 10 TABELA 2	14	25
2	0,2 mol.L ⁻¹ de reagentes, 140 °C, 27 min. Entrada 7 TABELA 3	25	31
3	0,3 mol.L ⁻¹ de reagentes, 120 °C, 53 min. Entrada 10 TABELA 4	23	27

A fim de estudar o escopo das sínteses de porfirinas *meso*-substituídas em fluxo contínuo, foram realizados experimentos com diferentes aldeídos alquílicos e arílicos (ESQUEMA 12, TABELA 6). Nestes estudos foram escolhidos aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores de elétrons (entradas 1, 2 e 9, TABELA 6), com grupos retiradores de elétrons (entradas 3, 4, 7 e 8, TABELA 6), aldeído com dupla conjugada a fenila (entrada 10, TABELA 6) e, ainda, aldeídos de cadeias alquílicas (entrada 5,6, TABELA 6) abrangendo, dessa forma, uma boa variedade de compostos. Ainda, os aldeídos foram selecionados visando suas posteriores aplicações como, por exemplo, a *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina (**3g**) a qual possui propriedades antivirais⁶⁵ e as porfirinas alquílicas devido suas propriedades de formarem cristais líquidos^{33b}. Também, foi escolhido o uso de 2-tiofenocarboxialdeído para a síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina a qual também foi objetivo de estudo deste trabalho.



ESQUEMA 12. Sínteses de diferentes porfirinas *meso*-substituídas **3d-n** em regime de fluxo contínuo usando um reator do tipo tubular.

A síntese dessas porfirinas foram efetuadas utilizando-se a condição reacional otimizada para TPP (**3a**) que foi 0,2 mol.L⁻¹, fluxo de 0,6 mL.min⁻¹ à 140°C (entrada 7 da TABELA 3). Os rendimentos obtidos foram de traços a 39% (TABELA 6) indicando que as sínteses de porfirinas em regime de fluxo contínuo também se aplicam para uma boa diversidade de derivados porfirinóides.

TABELA 6. Sínteses da *meso*-tetraarilporfirinas e *meso*-tetraaquilporfirinas em regime de fluxo contínuo utilizando 0,2 mol.L⁻¹ de reagentes, fluxo 0,6 mL.min⁻¹ a 140°C.

Entrada	Aldeído	Rendimento 3d-n (%)	STY (g/dia)
1	4-metoxibenzaldeído (2d)	25	7,9
2	3,5-di-tert-butilbenzaldeído (2e) ^(a)	10	4,4
3	4-formilbenzoato de metila (2f)	13	4,7
4	2,3,4,5,6 –pentafluorobenzaldeído (2g)	9	3,7
5	Hexanal (2h) ^(a)	19	4,8
6	Decilaldeído (2i)	39	13,9
7	2,6-diclorobenzaldeído (2j)	traços	traços
8	4-nitrobenzaldeído (2k)	****	****
9	2-hidroxibenzaldéido (2l)	traços	****
10	Aldeído cinâmico (2m)	traços	****
11	2-tiofenocarboxialdeído (2n)	****	****

^(a) Os experimentos foram efetuados utilizando 3 mmol de pirrol e 3 mmol de aldeído (**2e** ou **2h**) devido a quantidade limitada do aldeído no laboratório.

Como visto anteriormente, a formação de porfirina por meio da condensação de aldeídos e pirróis envolvem inúmeras etapas reacionais com a formação de intermediários carbocátions. Em vista disso, esperaríamos maiores rendimentos de porfirinas quando se utilizassem aldeídos contendo grupos doadores de elétrons, uma vez que estes poderiam contribuir em maior estabilização dos carbocátions formados.

Em concordância, observou-se maior rendimento de porfirina com aldeído aromático substituído com grupo doador de densidade eletrônica na posição *para* comparado com o aldeído substituído com grupo retirador de densidade

eletrônica nesta mesma posição do anel aromático (entradas 1 e 3 da TABELA 6). No caso do uso de 4-nitrobenzaldeído (**2k**) (entrada 8 da TABELA 6), houve bloqueio do reator impossibilitando a continuidade do experimento. O mesmo incidente aconteceu quando se utilizou 2-tiofenocarboxialdeído (**2n**) (entrada 11 da TABELA 6). Acredita-se que a baixa solubilidade destas porfirinas no meio reacional fez com que estas precipitassem e, conseqüentemente, causassem entupimento do reator.

Em relação ao uso de aldeídos aromáticos substituídos nas posições *orto*, como o 2,6-diclorobenzaldeído (**2j**) e o 2-hidroxibenzaldeído (**2l**), o rendimento de porfirina diminuiu drasticamente (traços), pois além do efeito eletrônico teve-se a contribuição do efeito estérico o que também poderia dificultar a formação de porfirina⁶⁶. Uma exceção foi o uso de 2,3,4,5,6 –pentafluorobenzaldeído (**2g**) que rendeu 9% da respectiva porfirina (entrada 4 da TABELA 6).

No caso do uso de aldeído cinâmico (**2m**) (entrada 10 da TABELA 6), verificou-se por CCD, desde o início da monitoração da reação, a presença de uma base bastante acentuada, indicando a formação de polímeros ou de degradação dos reagentes e produto. Este fato sugere que as condições reacionais utilizadas podem ter sido bastante drásticas para o uso deste aldeído, necessitando desse modo, condições reacionais mais brandas para a síntese da respectiva porfirina (**3m**).

Os empegos de aldeídos alquílicos como o hexanal (**2h**) e o decilaldeído (**2i**), por sua vez, renderam boas quantidades das respectivas porfirinas (entradas 5 e 6 da TABELA 6). Esse aumento de rendimento pode estar relacionado com o favorecimento da ciclização causado pelo aumento da cadeia carbônica na posição *meso*^{23,33b}, uma vez que nos produtos essas cadeias carbônicas estão distantes uma das outras diminuindo, por conseguinte, o congestionamento estérico.

Por fim, exceto quando se tem a formação de porfirinas de baixa solubilidade nas condições reacionais empregadas, a tecnologia de fluxo

contínuo é uma boa ferramenta para síntese de derivados porfirínicos *meso* substituídas, pois apresenta um bom escopo reacional, com bons rendimentos e fácil “work up” (cristalização direta do meio reacional, na maioria dos casos).

Um fato bastante relevante nesta química de derivados porfirínicos é que ao se utilizar as metodologias clássicas descritas por Rothmund²⁴, Adler²⁵ ou Gonsalves²⁷, comumente se obtêm porfirinas contaminadas com as respectivas clorinas, devido às oxidações ineficientes do intermediário porfirinogênio durante as reações. Desse modo, as purezas das porfirinas sintetizadas em regime de fluxo contínuo foram determinadas utilizando-se CLAE-DAD-EM. A quantidade relativa de porfirina em relação a sua impureza foi determinada por comparação entre as áreas das bandas apresentadas nos cromatogramas (FIGURA 20 e FIGURA 21). E ainda, a massa (m/z) de cada produto foi confirmada pelas análises de CLAE-DAD-EM (Anexo II).

Todas as *meso*-tetrafenilporfirinas **3a** (TABELA 2 a TABELA 4) e as porfirinas *meso*-substituídas **3d-i** (TABELA 6) foram analisadas usando a técnica hifenada que reúne a espectrometria de massa e a cromatografia. Em cada cromatograma, as áreas das bandas referentes ao produto principal e ao produto secundário foram medidas, resultando na pureza relativa média de 98% para o composto **3a** e 2% para a clorina (FIGURA 20).

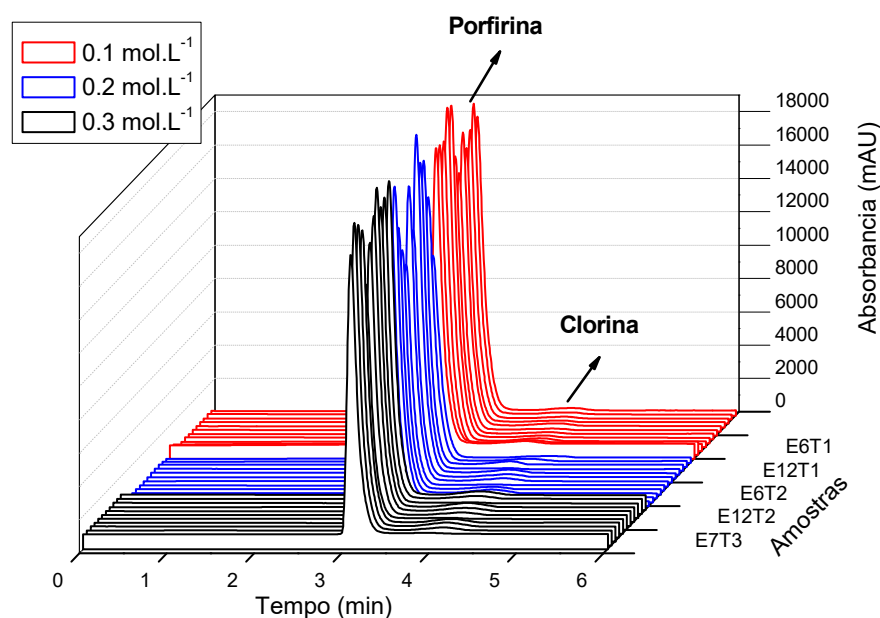


FIGURA 20. Cromatogramas de todas as TPPs sintetizadas em regime de fluxo contínuo (em vermelho são as amostras referentes à TABELA 2, em azul à TABELA 3 e em preto à TABELA 4). ExTy, onde x é o número da entrada e o y da Tabela.

Em todas as análises, a *meso*-tetrafenilporfirina **3a** foi eluída com o tempo de retenção (RT) de 3 min e a clorina de 4 min (Anexo II). Nestas medidas foi utilizado diclorometano grau CLAE como eluente ($1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e coluna de sílica gel quimicamente ligada com grupos diois (250 mm x 4,6 mm D.I.; $5 \mu\text{m}$). As análises de ESI-EM dessas amostras produziram íon molecular de m/z 615,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ para a primeira banda e m/z 617,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ para segunda banda que correspondem à porfirina e à clorina, respectivamente. Além disso, o espectro de UV-vis (detector de arranjo de diodos - DAD) também foi uma ferramenta para caracterização de porfirina, devido à presença de quatro bandas de absorção características em 514, 549, 589 e 645 nm, e de clorina com bandas em 518, 544, 598 e 652 nm.

A técnica hifenada também foi utilizada para avaliar a pureza dos outros derivados porfirinóides *meso*-tetraaril-substituídos e *meso*-tetraaquil-substituídos

(FIGURA 21, Anexo II). As amostras foram analisadas em condições cromatográficas similares como a usada para TPPs, ou seja, mesma coluna (250 mm x 4,6 mm D.I.; 5 μ m), diclorometano/hexano (9:1) como eluente e fluxo de 1 mL.min⁻¹. Nenhuma clorina foi detectada nas análises realizadas com as porfirinas **3d-i**, provando que este protocolo é bastante viável para sintetizar porfirinas *meso*-substituídas altamente puras.

As porfirinas **3d-i** eluíram com o tempo de retenção de 2,98 a 3,38 min e as massas m/z $[M + H]^+$ encontradas por EM corresponderam às respectivas porfirinas (Anexo II). Essas amostras não apresentaram nenhum contaminante de acordo com os resultados de CLAE-DAD-EM. Apenas a *meso*-tetra(pentil)porfirina (**3h**) e a *meso*-tetra(nonil)porfirina (**3i**) exibiram pureza >98% e a pequena quantidade de impureza não correspondia a nenhum derivado de clorina, conforme confirmado pela técnica hifenada (CLAE-EM) e espectros de DAD (Anexo II).

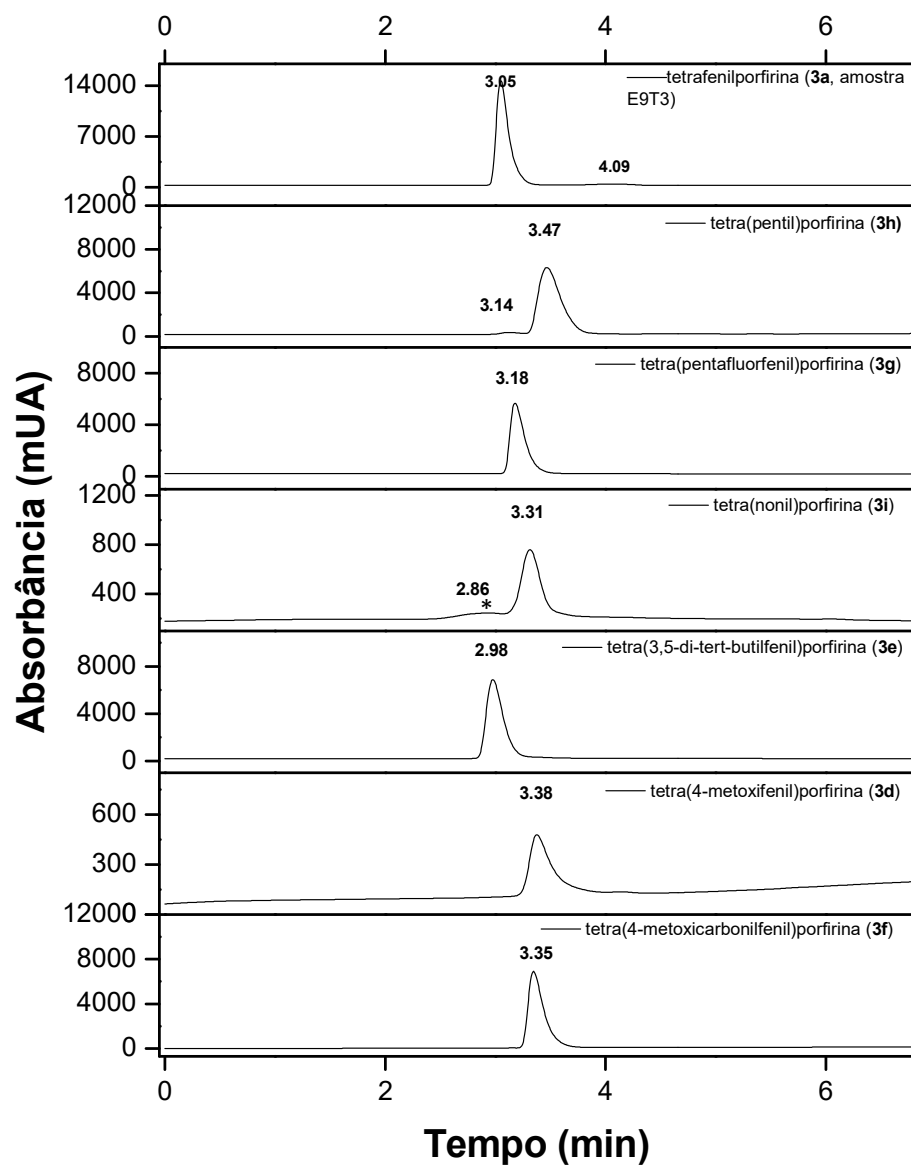


FIGURA 21. Cromatogramas das análises por CLAE referentes às porfirinas **3d-i**. (*) esta pequena quantidade de impureza não corresponde à clorina conforme a técnica hifenada (EM).

Concluimos assim que a síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo é uma alternativa aos procedimentos clássicos (batelada), a qual ofereceu segurança química, reprodutibilidade, escalonamento e eficiência energética. Bons rendimentos foram obtidos neste trabalho comparados aos rendimentos encontrados na literatura, enfatizando que a preparação desses compostos envolve oito substituições eletrofílicas aromáticas, uma ciclização e a oxidação de quatro hidrogênios (reações todas “*one-pot*”). Ainda, todos os produtos foram facilmente isolados com alto grau de pureza, uma vez que o uso da técnica de fluxo contínuo mostrou reduzir a formação de subprodutos. Os estudos apresentados nesta sessão foram compilados e resultaram na publicação na *RSC Advances*⁶⁷, conforme destacado no final desta tese.

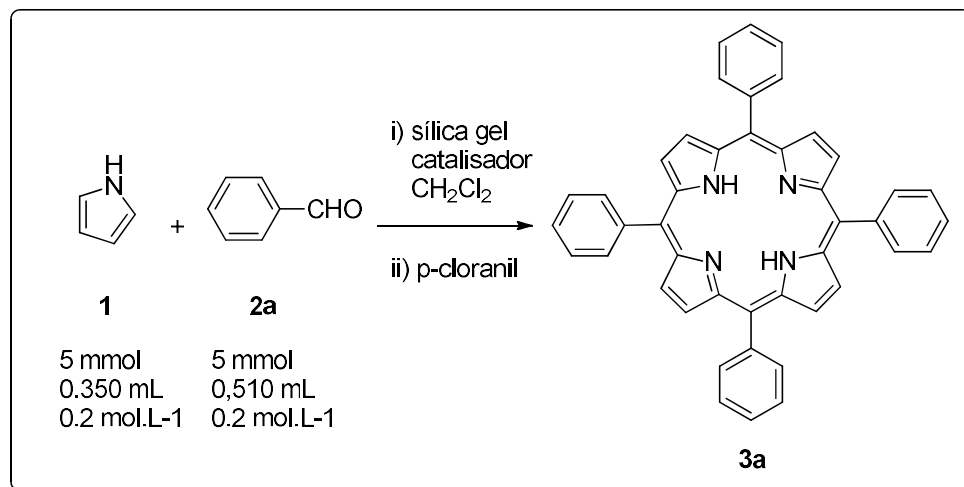
3.3. Síntese de *meso*-tetrafenilporfirina em reator de fase sólida (colunas) em regime de fluxo contínuo

Em vista dos bons resultados para a síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo com reator tubular, as reações em reator de fase sólida foram investigadas para avaliar a aplicação do fluxo contínuo empregando catalisador suportado em sílica gel. A metodologia utilizada foi uma adaptação da descrita por Lindsey²⁶ em que consiste no uso de diclorometano como solvente, catálise ácida, temperatura ambiente, e posterior oxidação com *p*-cloranil. Esta metodologia foi escolhida por ser realizada em duas etapas reacionais, a primeira a síntese do intermediário porfirinogênio por catálise ácida e, a segunda oxidação deste intermediário à respectiva porfirina. Desse modo, poderíamos estudar tanto a catálise ácida quanto a oxidação utilizando-se reagentes suportados em leito fixo (colunas).

Recentemente, o grupo do Prof Brocksom mostrou que a mistura de sílica Aerosil (AS[®]) e tricloreto de ferro (FeCl₃) apresentou um efeito catalítico significativo nas reações de cicloadições de Diels-Alder entre *p*-benzoquinonas e diferentes dienos, aumentando a velocidade e o rendimento das reações sem o uso de solventes⁶⁸. Ainda, Momenteau e colaboradores⁶⁹ reportaram a síntese de porfirina por microondas usando sílica gel acidificada como catalisador. Estes trabalhos foram assim nossos principais motivadores para se estudar a síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo com reatores sólidos.

Primeiramente, os estudos foram realizados em sistemas clássicos (batelada) a fim de verificar se as condições reacionais seriam favoráveis à formação de porfirinas (ESQUEMA 13, TABELA 7 a TABELA 9). Basicamente, as misturas dos catalisadores ácidos e sílica foram homogeneizadas em cadinho de porcelana e adicionadas ao meio reacional contendo pirrol **1** (5 mmol), benzaldeído **2a** (5 mmol) e diclorometano (25 mL). Em seguida (30 min a 24 h), foi adicionado *p*-cloranil para oxidação dos intermediários do tipo porfirinogênio à respectiva porfirina (TABELA 7 a

TABELA 9). Todos os produtos tiveram que ser purificados por cromatografia flash com sílica gel utilizando CH_2Cl_2 como eluente e posteriormente cristalizados com CH_2Cl_2 /metanol.



ESQUEMA 13. Síntese de TPP utilizando catalisador e sílica em sistemas clássicos.

TABELA 7. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando catalisador/Aerosil[®] (30 μm).

Entrada	Catalisador	% mol ácido/ pirrol	% (m/m) cat./sílica	Temperatura (°C)	Tempo (h)	3a (%)
1	FeCl_3	1	2,7	0	1	traços
2	FeCl_3	1	2,7	TA	0,5	3
3	FeCl_3	5	13,5	TA	0,5	8
4	FeCl_3	10	27	TA	0,5	12
5	EtCO_2H	10	12,3	TA	24	0
6	EtCO_2H	100	123	TA	24	0
7	TFA	10	19	TA	3	1
8	TFA	100	190	TA	3	1

Os experimentos utilizando sílica Aerosil® (tamanho da partícula de 30 μm) foram efetuados com diferentes porcentagens em mols de tricloreto de ferro (FeCl_3) (TABELA 7). O uso de temperatura baixa e pequena quantidade de FeCl_3 (1 % mol) acarretou em apenas traços do produto e ao aumentar a temperatura para a ambiente resultou em 3% de rendimento (entradas 1 e 2 da TABELA 7). A melhor condição obtida foi com 10% mol de FeCl_3 , fornecendo a TPP **3a** em 12% de rendimento (entrada 4 da TABELA 7). Ainda, o uso tanto de ácido propiônico quanto de trifluoracético (TFA) (10 e 100% mol) para acidificar a sílica não foi eficaz para a formação de produto (entradas 5 a 8 da TABELA 7).

Antevendo que o empacotamento da sílica Aerosil no sistema de fluxo poderia causar problemas de aumento da pressão no equipamento (pressão máxima de 25 bar), as reações foram também estudadas utilizando-se sílica com tamanho de partículas maiores de 40-63 μm (flash) e de 63-200 μm (comum) (TABELA 8 e TABELA 9).

TABELA 8. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando catalisador/sílica gel.

Entrada	Catalisador	Sílica gel (μm)	% mol ácido/ pirrol	% (m/m) cat./sílica	Tempo (h)	3a (%)
1	-	40-63	0	-	24	traços
2	FeCl_3	-	10	-	0,5	15
3	FeCl_3	40-63	10	27	0,5	16
4	FeCl_3	40-63	20	54	0,5	20
5	FeCl_3	40-63	30	81	0,5	12
6	TFA	40-63	10	19	3	1
7	TFA	40-63	100	190	3	6
8	FeCl_3	63-200	20	54	0,5	13

TABELA 9. Condições reacionais para síntese de TPP utilizando NbCl₅/sílica gel.

Entrada	Catalisador	Sílica gel (μm)	% mol ácido/ pirrol	% (m/m) cat./sílica	Tempo (h)	3a (%)
1	NbCl ₅	63-200	2	9	1	traços
2	NbCl ₅	63-200	5	22,5	1	2
3	NbCl ₅	63-200	10	45,03	1	3
4	NbCl ₅	63-200	20	90	1	7

A melhor condição experimental alcançada com FeCl₃/Aerosil foi reproduzida para sílica de 40-63 μm, sendo que esta última possibilitou um rendimento ligeiramente maior (16%) comparado aos 12% anteriores (entrada 4 da TABELA 7, entrada 3 da TABELA 8). Além disso, foram executados experimentos controles, contendo apenas sílica e outro com somente ácido, a fim de verificar a influência do uso de sílica como suporte na síntese de porfirina em fluxo (entradas 1 e 2 da TABELA 8). Os resultados observados indicaram que a sílica interfere pouco na formação do produto (foram obtidos apenas traços), e a utilização de ácido e de ácido/sílica resultou em rendimentos próximos de 15 e 16%, respectivamente (entradas 2 e 3 da TABELA 8).

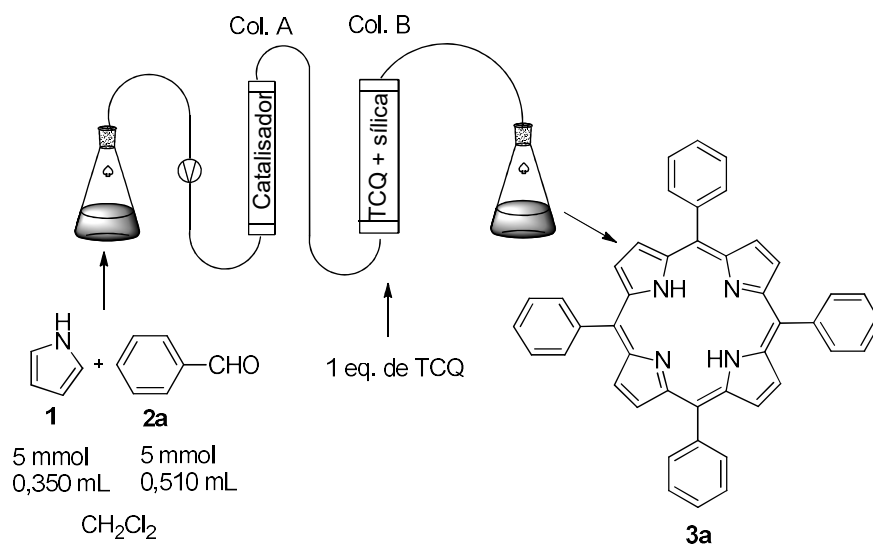
Ainda, ao aumentar a quantidade de FeCl₃ para 20% mol, verificou-se um rendimento de 20% de TPP **3a**, entretanto, com 30% mol de FeCl₃ o rendimento diminuiu para 12% (entradas 4 e 5 da TABELA 8). Em vista disso, o uso de 20% mol de FeCl₃ também foi testado com sílica de 63-200 μm e se obteve 13% de porfirina (entrada 8 da TABELA 8). Em relação ao uso de TFA com sílica de 40-63 μm, este resultou num aumento para 6% de TPP comparado com 1% obtido com Aerosil (entrada 7 da TABELA 7 e entrada 7 da TABELA 8). Por fim, foi estudado uso de pentacloro de nióbio como ácido de Lewis e sílica de 63-200 μm (TABELA 9). Os resultados variaram de traços a 7% de TPP, sendo a melhor condição a obtida com 20% mol de NbCl₅ (entrada 4 da TABELA 9).

Após a confirmação da formação de porfirinas em sistemas clássicos empregando ácido e sílica, iniciaram-se os experimentos em regime de fluxo

contínuo (FIGURA 22, ESQUEMA 14). Os reatores de leito fixo da Syrris (Asia) consistem de colunas com variados volumes, neste trabalho foram utilizados duas colunas, uma de volume 2,4 mL e outra de 5,6 mL. A coluna de menor volume foi preenchida com a mistura de catalisador ácido, sílica e esferas de cerâmica (para diminuir incrustações, diâmetro = 1 mm), e a outra foi empacotada com mistura de *p*-cloranil com sílica e o restante do volume foi completado somente com sílica para minimizar a eluição do oxidante na coluna. Uma solução contendo pirrol **1** (5 mmol), benzaldeído **2a** (5 mmol) e diclorometano (25 mL) foi injetada pela bomba seringa em um fluxo de 300 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ a 25 °C. A mistura reacional foi injetada primeiramente na coluna contendo o catalisador ácido e, na sequência, na coluna contendo o oxidante. Todos os produtos foram purificados por cromatografia flash usando sílica gel seguidos de cristalização com diclorometano/metanol.



FIGURA 22. Equipamento de fluxo da Syrris (Asia) com reatores de leito fixo e os reatores (colunas) da Syrris (Asia) utilizados na síntese de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP).



ESQUEMA 14. Síntese de TPP em regime de fluxo contínuo usando reatores de leito fixo.

TABELA 10. Condições reacionais para síntese de TPP em reator de leito fixo em regime de fluxo contínuo.

Entrada	1 e 2a (mol. L ⁻¹)	Catalisador	Sílica gel (μm)	% mol cat./ pirrol	cat./sílica % (m/m)	Tempo de residência (min)	3a (%)
1	0,2	FeCl ₃	40-63	20	54	8	5
2	0,2	FeCl ₃	63-200	20	54	8	4
3	0,2	NbCl ₅	63-200	20	90	8	4
4	0,1	FeCl ₃	63-200	20	54	8	4
5	0,1	NbCl ₅	63-200	20	90	8	4
6	0,2	FeCl ₃	40-63	40	32	19	2
7	0,2	FeCl ₃	63-200	40	32	19	2

Os experimentos utilizando 20% mol de FeCl_3 com sílica gel de 40-63 μm e de 63-200 μm , renderam 5% e 4% de TPP **3a** (entradas 1 e 2 da TABELA 10) respectivamente, ambos menores do que os valores alcançados em sistema clássicos que foram 20 e 13% (entradas 4 e 8 da TABELA 8). Ainda, o uso de 20% mol de NbCl_5 com sílica gel de 63-200 μm também resultou em 4% de rendimento de porfirina (entrada 3 da TABELA 10), enquanto que em batelada rendeu 7% (entrada 4 da TABELA 9).

Em vista disso, foram testadas algumas outras condições reacionais com concentração menor dos reagentes (0,1 mol.L⁻¹), uma vez que a metodologia descrita por Lindsey²⁶ faz uso de soluções bastante diluídas, entretanto, não houve melhora dos resultados (entradas 4 e 5 da TABELA 10). Outra estratégia foi aumentar a quantidade de FeCl_3 para 40% mol e utilizar a coluna de volume maior (5,6 mL), objetivando aumentar o tempo de contato dos reagentes com catalisador, porém os rendimentos de TPP **3a** diminuíram para 2% (entradas 6 e 7 da TABELA 10).

Apesar desses resultados não serem satisfatórios, estes constituem de estudos preliminares sobre a síntese de porfirinas em reatores de fase sólida. Logo, requerem maior aprofundamento, pois há possibilidade de se explorar outras variáveis das condições reacionais, como por exemplo, utilizar colunas de volumes maiores, fluxo menores, outros catalisadores, aumentar a temperatura, entre outros, contudo, no presente trabalho e momento decidimos não mais investir esforços. De uma maneira geral concluímos que esta parte dos estudos sobre a síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo pelo uso de reatores de fase sólida expande algumas oportunidades para pesquisar outras metodologias e também aplicações em transformações funcionais nas porfirinas, trabalhos estes que pretendemos dar continuidade num futuro próximo.

4. Conclusões

Considerando algumas limitações para a síntese de porfirinas, como manuseio de reagentes nocivos à saúde e ao meio ambiente, altas temperaturas, baixo rendimento e problemas de aumento de escalas, a investigação de novas metodologias e protocolos sintéticos que visem melhorar ou solucionar esses problemas é de grande valor para a química de porfirinas. Desse modo, a síntese de porfirinas em meio micelar crítico destacou-se entre as metodologias descritas na literatura em virtude do uso de condições reacionais brandas. Entretanto, em nossos estudos esta metodologia não foi reproduzível e todas tentativas de otimização não renderam resultados satisfatórios.

Em contrapartida, as sínteses de porfirinas em regime de fluxo contínuo com o uso de reator tubular foi um sucesso pela eficiência, reprodutibilidade, segurança, aumento de escala, alta produtividade/dia e excelente pureza dos produtos isolados. Além disso, a realização do escopo reacional envolvendo a síntese de porfirinas com diferentes substituintes nas posições *meso* evidenciou a versatilidade que a técnica de fluxo contínuo pode trazer à química de porfirinas. Como mencionado anteriormente, os resultados obtidos nesta parte do trabalho foram reunidos e publicados no periódico RSC Advances⁶⁷.

A síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo utilizando reatores de fase sólida (catalisadores suportados em sílica) ainda requer alguns estudos mais aprofundados, uma vez que houve formação de produto, mas as condições reacionais não foram completamente exploradas e otimizadas. Apesar disso, esses resultados iniciais podem contribuir para futuras investigações sobre esta e de outras abordagens metodológicas.

Por fim, os estudos aqui apresentados oferecem uma alternativa em relação os métodos clássicos de síntese de porfirinas e podem ser aplicados pelo grupo ou por outros grupos de pesquisas.

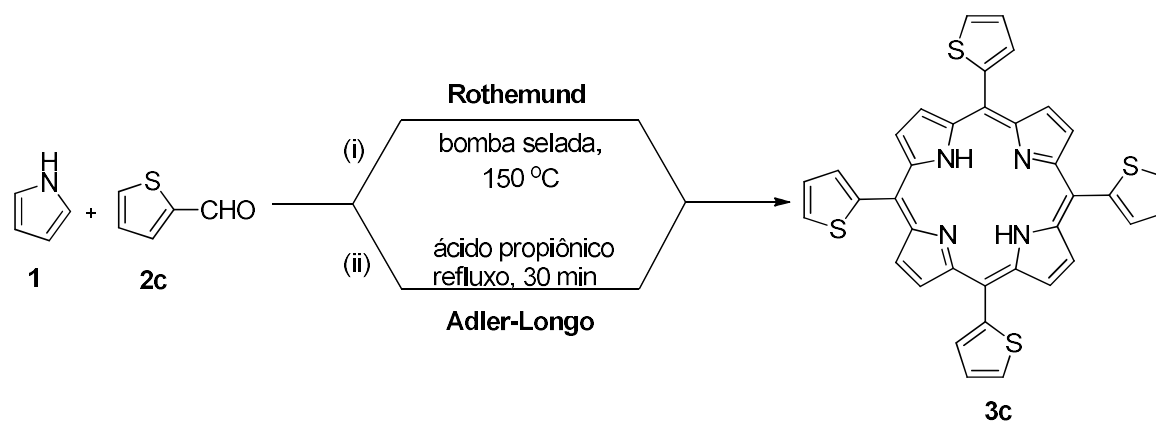
*Parte B: Síntese e
Modificações Estruturais de meso-
Tetra(2-tienil)porfirinas*

1. Introdução

1.1. Porfirinas *meso* substituídas com anéis tiofenos - *meso*-tetra(2-tienil)porfirinas (H₂TThP)

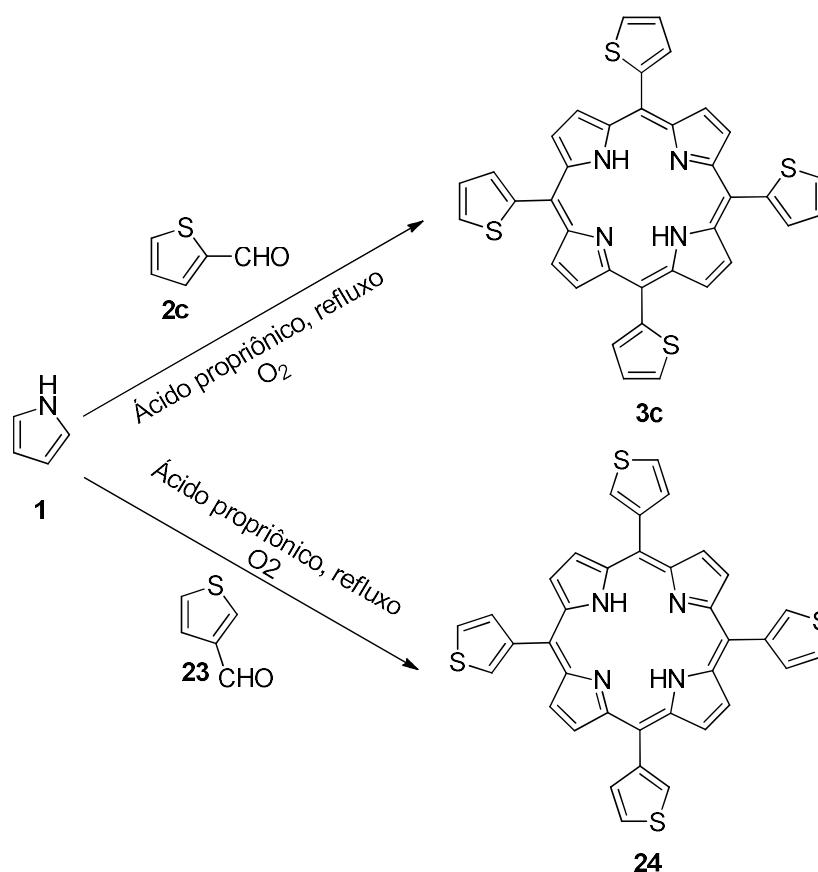
Uma classe de porfirinas ainda não amplamente explorada e com crescente interesse pelos cientistas são as porfirinas contendo anéis tiofenos substituídos nas posições *meso* ou β ⁷⁰.

O primeiro derivado reportado, *meso*-tetra(2-tienil)porfirina, foi sintetizado em 1968 por Triebs e colaboradores⁷¹. Estes autores utilizaram uma adaptação da metodologia de Rothmund e condensaram o pirrol (**1**) com o 2-tiofenocarboxialdeído (**2c**) em sistema fechado a 150°C para render a porfirina (**3c**) com 9% de rendimento (ESQUEMA 15, rota (i)). Alguns anos depois, em 1972, Torrén e colaboradores⁷² obtiveram a mesma porfirina **3c** empregando o método de Adler-Longo, em que foram utilizadas quantidades equimolares de **1** e **2c** em ácido propiônico sob refluxo, entretanto, neste caso, os autores não relataram o rendimento (ESQUEMA 15, rota (ii)).



ESQUEMA 15. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) pelo método de Rothmund e Adler-Longo.

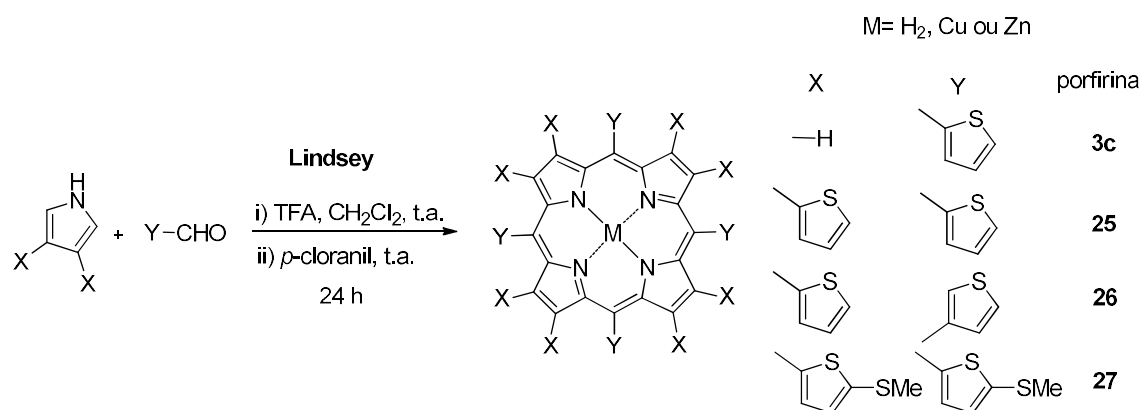
Bhyrappa e Bhavana⁷³ também empregaram a metodologia de Adler-Longo para preparar a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) e a *meso*-tetra (3-tienil)porfirina (**24**) partindo dos 2- e 3-tiofenocarboxialdeídos respectivamente, sendo o rendimento reportado apenas para *meso*-tetra (3-tienil)porfirina (**24**) (14%) (ESQUEMA 16). No entanto, o rendimento da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) pelo método de Adler-Longo foi publicado por Ormond e colaboradores⁷⁴ em 2013 como sendo 11%.



ESQUEMA 16. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) e da *meso*-tetra (3-tienil)porfirina (**24**) por Bhyrappa e Bhavana utilizando a metodologia de Adler-Longo.

A metodologia descrita por Lindsey²⁶, que consiste na condensação entre pirrol e aldeído catalisada por ácido para formar o intermediário porfirinogênio seguido de oxidação à respectiva porfirina, foi empregada por Ono e

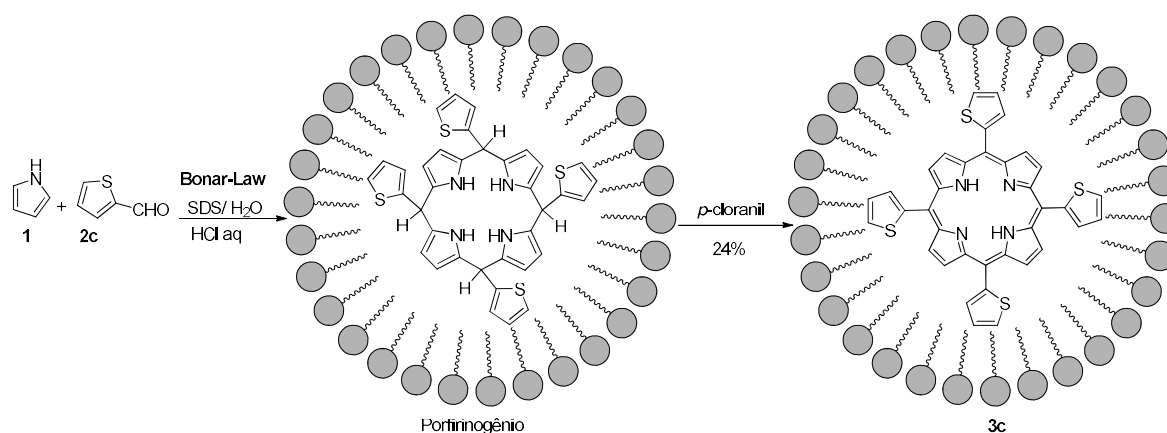
colaboradores⁷⁵ nas sínteses de tienilporfirinas *meso* e β substituídas (ESQUEMA 17). Novamente, o rendimento para *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) não foi reportado. Apenas em 2008, Rochford e colaboradores⁷⁶ relataram 18% de rendimento para *meso*-tetra(2-tienil)porfirina obtida empregando-se o método de Lindsey com o uso de trifluoreto de boro dietil eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) como catalisador.



ESQUEMA 17. Síntese de tienilporfirinas *meso* e β substituídas por Ono e colaboradores utilizando a metodologia de Lindsey.

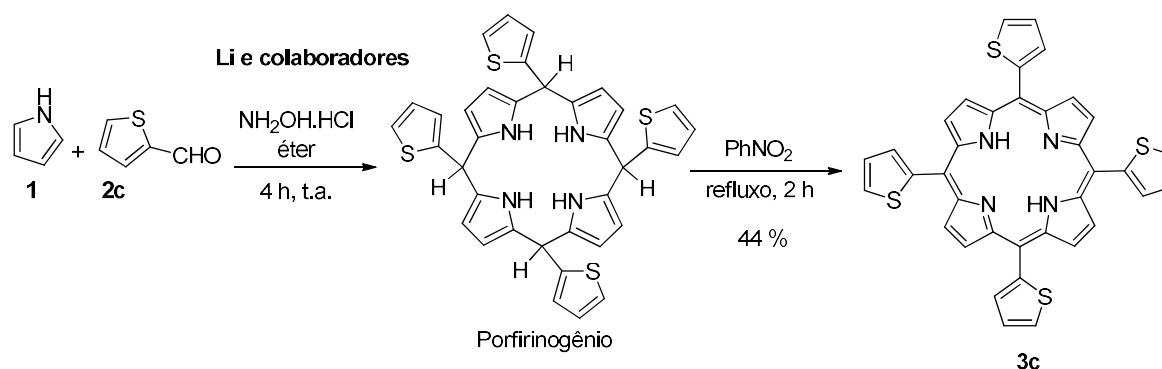
A maioria das tienilporfirinas têm sido preparadas utilizando-se as metodologias clássicas como as descritas acima, entretanto, algumas abordagens alternativas vêm sendo reportadas na literatura.

Bonar-Law²⁸, em 1996, publicou uma metodologia de síntese utilizando solução aquosa e surfactante em que a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) foi isolada com 24 % de rendimento (ESQUEMA 18).



ESQUEMA 18. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) por Bonar-Law.

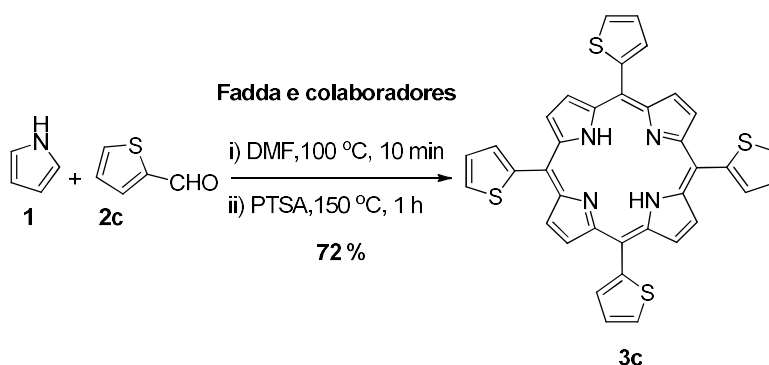
Outra abordagem foi reportada por Li e colaboradores⁷⁷, em 2007, fazendo reagir o pirrol (**1**) e 2-tiofenocarboxialdeído (**2c**) na presença de cloridrato de hidroxilamina como catalisador em éter, e posterior oxidação com nitrobenzeno (ESQUEMA 19). Nesta condição experimental, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) foi obtida com 44% de rendimento.



ESQUEMA 19. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) por Li e colaboradores.

Recentemente, Fadda e colaboradores⁷⁸ prepararam a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) a partir da reação de **1** e **2c** em DMF a 100 °C por 10 min seguido de adição de ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA) (150 °C durante 1 h) (ESQUEMA 20). De acordo com os autores, a porfirina **3c** foi obtida com o

rendimento de 72%, entretanto, foi descrita como um sólido marrom diferentemente da coloração púrpura característica deste composto.



ESQUEMA 20. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) por Fadda e colaboradores.

Na tabela abaixo (TABELA 11) estão reunidas as metodologias encontradas na literatura para a síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina bem como os autores, anos, rendimentos e a aparência física, quando reportada.

TABELA 11. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina reportada na literatura.

Autores	Ano da publicação	Condições (Metodologia)	Rendimento (%)	Aparência física
Triebes <i>et al.</i> ¹¹	1968	Tube selado, 150°C (Rothenmund)	9	Não reportado
Torréns <i>et al.</i> ¹²	1972	Ácido propiônico, refluxo (Adler-Longo)	Não reportado	Não reportado
Bhyrappa <i>et al.</i> ¹³	2001	Ácido propiônico, refluxo (Adler-Longo)	Não reportado	Não reportado
Ormond <i>et al.</i> ¹⁴	2013	Ácido propiônico, refluxo (Adler-Longo)	11	Não reportado
Ono <i>et al.</i> ¹⁵	1998	i) TFA, CH ₂ Cl ₂ ; ii) <i>p</i> -chloranil, rt (Lindsey)	Não reportado	Não reportado
Rochford <i>et al.</i> ¹⁶	2008	i) BF ₃ .OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ ; ii) <i>p</i> -chloranil, rt (Lindsey)	18	Não reportado
Bonar-Law ²⁸	1996	i) SDS, H ₂ O, HCl; ii) <i>p</i> -chloranil, rt	24	Cristais púrpuros
Li <i>et al.</i> ¹¹	2007	NH ₂ OH.HCl, Et ₂ O, PhNO ₂ , 210°C	44	Cristais púrpuros
Fadda <i>et al.</i> ¹⁸	2013	i) DMF, 100°C, 10 min.; ii) PTSA, 150°C, 1h.	72	Sólido marrom

Em relação à estrutura, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) (**3c**) difere da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) (**3a**) não só pela fórmula molecular como também pela maneira em que os anéis arilos estão conjugados com o núcleo da porfirina (FIGURA 23). Análises por raios-X⁷⁹ mostraram que os quatro anéis tiofenos encontram-se quase co-planares ao núcleo da TThP enquanto os anéis fenilos estão quase perpendiculares ao núcleo da TPP⁷⁹ (FIGURA 23).

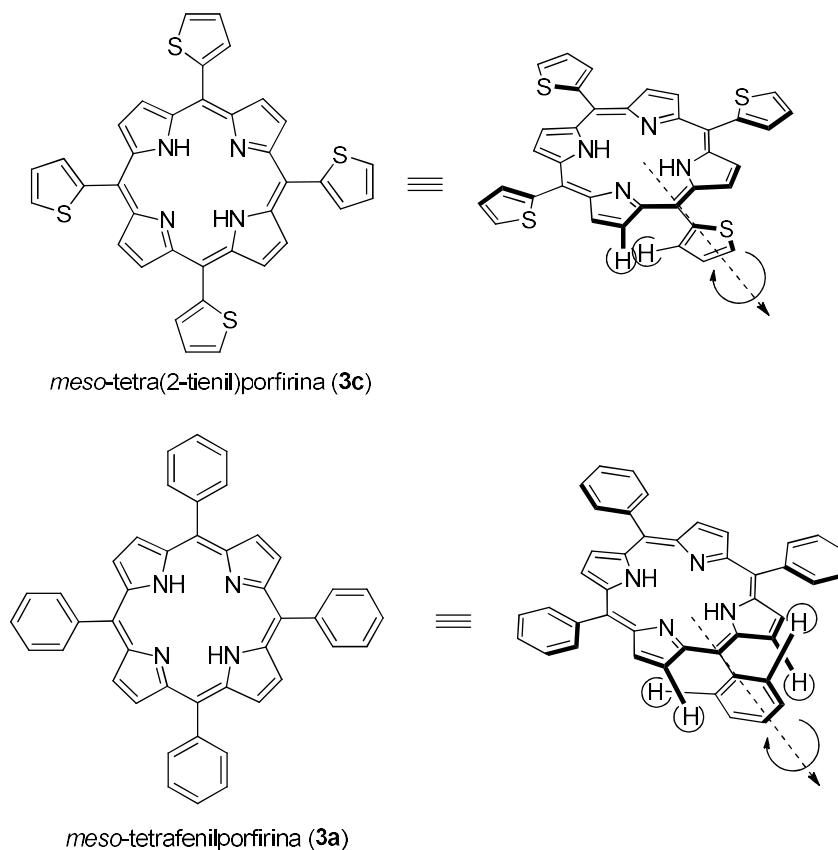


FIGURA 23. Estrutura e conformações dos grupos arilos em tetraarilporfirinas.

Bruckner e colaboradores⁸⁰ demonstraram por estudos teóricos que a estrutura da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) permite um quase alinhamento e uma eficiente conjugação do sistema π eletrônico entre os anéis tiofenos e o núcleo da porfirina. Ainda, os autores utilizaram a teoria funcional de densidade (DFT do inglês *density functional theory*) para calcular a energia do sistema porfirínico em função da rotação de um grupo aril na posição *meso* e

constataram que a energia da barreira rotacional para TThP foi 50 % menor do que a da TPP⁸⁰. Em outras palavras, o anel de cinco membros apresentou menor impedimento estérico comparado com anel de seis membros. Além disso, o tiofeno na *meso*-tetra(2-tienil)porfirina contém apenas um átomo de hidrogênio capaz de interagir com o hidrogênio na posição β do núcleo enquanto o grupo fenilo apresenta dois hidrogênios na posição *orto* que podem interagir com os hidrogênios β ⁸⁰ (FIGURA 23). Esta peculiaridade estrutural da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina resulta em alterações relevantes nas propriedades eletrônicas desta porfirina tornando-a um interessante alvo para muitos estudos e aplicações.

Vários grupos de pesquisas tem investigado o efeito do anel tiofeno nas propriedades eletrônicas e fotofísicas da TThP (**3c**)^{73,75,76,80,81,82}. Nos espectros de UV-vis, todas as bandas de absorção da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) bem como dos seus complexos metálicos apresentaram um deslocamento batocrômico comparado às bandas de absorção da *meso*-tetrafenilporfirina (**3a**) e dos respectivos análogos metálicos^{73,80,82}. A banda Soret da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina apresenta um deslocamento de 9 nm para a região do vermelho, 417 nm para TPP e 426 nm para TThP⁸⁰ (TABELA 12). Alguns autores propuseram que o deslocamento batocrômico das bandas de absorção da TThP eram devido ao efeito indutivo dos anéis tiofenos⁸², enquanto outros sugeriram que os deslocamentos eram dependentes da conformação adotada pelos anéis tiofenos permitindo uma sobreposição dos orbitais π - π^* destes com núcleo da porfirina⁸⁰.

TABELA 12. Dados de absorbância e emissão da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) e da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em CH₂Cl₂⁸⁰. E tempo de meia vida do estado singlete e rendimento quântico de fluorescência em tolueno⁸².

Porfirina	$\lambda_{\text{máx}}$ Soret (nm)	$\lambda_{\text{máx}}$ Q (nm)	λ_{em} (nm)	Deslocamento Stokes (nm)	τ (ns)	Φ_f
TThP	426	523, 558, 594, 661	670, 720	9	1,11	0,013
TPP	417	514, 549, 588, 647	651, 715	4	9,8	0,11

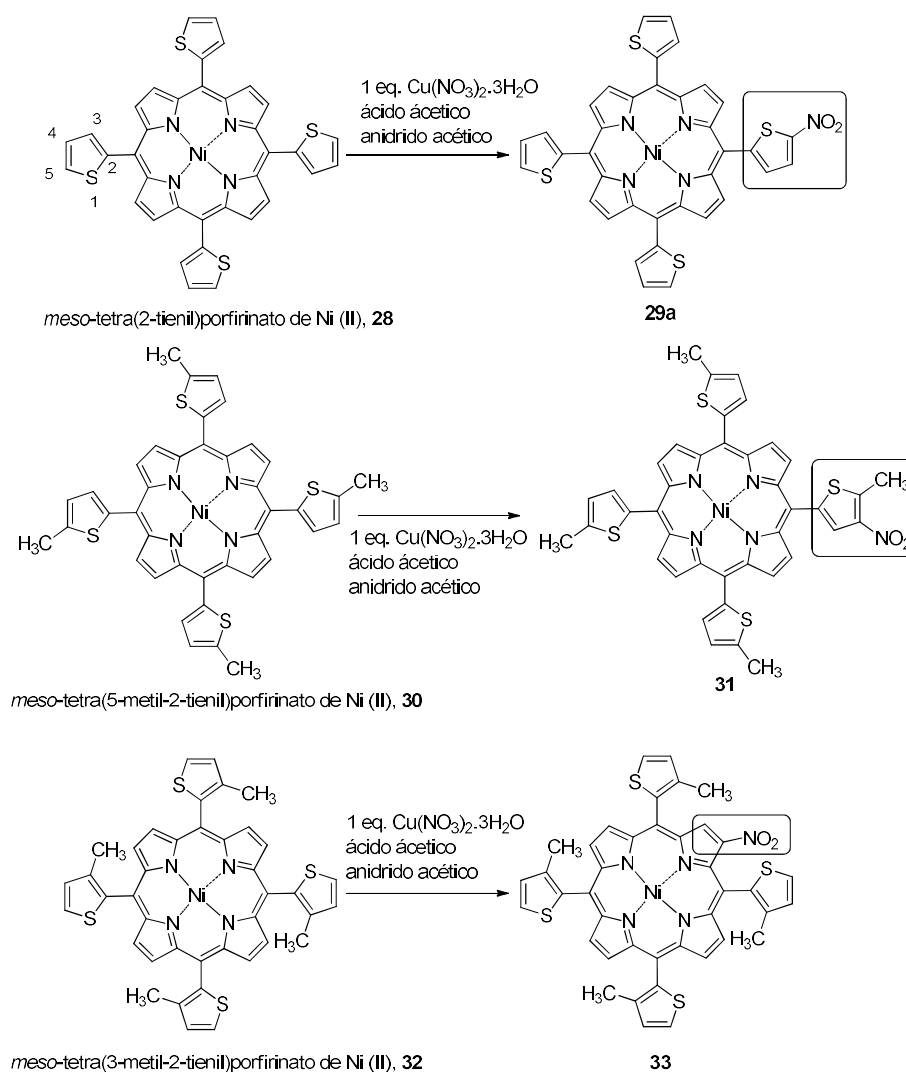
No espectro de fluorescência da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) são encontradas bandas de emissão características em 670 e 720 nm^{81,82}. Em comparação, no espectro de fluorescência da TPP, estas bandas ocorrem em 651 e 715 nm (TABELA 12). Além disso, o rendimento quântico de fluorescência reportado para TThP (0,013) é menor que o para TPP (0,11)⁷⁰. De modo similar, a TThP apresenta menor tempo de vida do estado singlete (1,1 ns para TThP e 9,8 ns para a TPP)⁸². Alguns autores fundamentam esta diferença devido a sobreposição dos orbitais π - π^* dos tiofenos com núcleo da porfirina, o que é relativamente vago⁸².

A influência do grupo tiofeno, na energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO da TThP, tem sido analisada pelos processos de redução e oxidação⁷³. A *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP), assim como os seus complexos metálicos de Zn(II) e Cu(II), exibem duas oxidações e duas reduções sucessivas envolvendo um elétron⁷³. Ademais, a diferença energética entre os orbitais HOMO-LUMO calculada para TThP (**3c**) é de 1,98 eV pouco menor quando comprado aos 2,23 eV para a TPP (**3a**)^{70,76}.

Em adição às propriedades eletroquímicas, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) apresenta também certa singularidade em sua reatividade, permitindo reações químio e regioseletivas. Neste contexto, Bhavana^{83,84,85} e colaboradores têm explorado algumas reações de substituição eletrofílica, nitrações e halogenações, bem como o efeito desses substituintes nas propriedades eletroquímicas da TThP (**3c**).

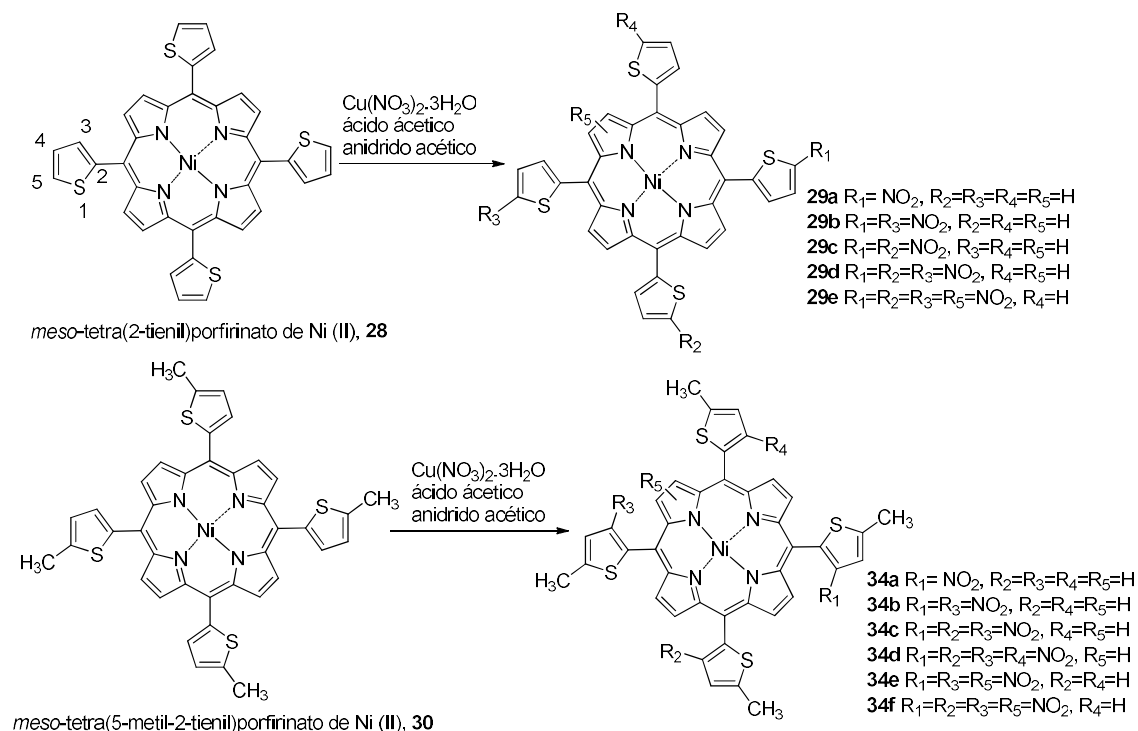
Estes autores investigaram a reação de mono nitração utilizando o complexo *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni(II) (NiTThP) (**28**) em condições reacionais favoráveis à substituição do grupo $-\text{NO}_2$ na posição β da porfirina. Entretanto, observaram a nitração na posição 5 do anel tiofeno⁸³ (ESQUEMA 21). Em vista desse resultado, os autores testaram a *meso*-tetra(5-metil-2-tienil)porfirinato de Ni(II) (**30**) (grupo metila na posição 5 do tiofeno) nas reações de nitração e verificaram que a substituição pelo $-\text{NO}_2$ ocorreu na

posição 4 do anel tiofeno⁸³ (ESQUEMA 21). A substituição na posição β somente foi observada quando se utilizou a porfirina contendo grupo metila na posição 3 do tiofeno (*meso*-tetra(3-metil-2-tienil)porfirinato de Ni(II) (**32**)) (ESQUEMA 21), pois o grupo metila nesta posição provocou um impedimento estéreo fazendo com que o anel tiofeno adotasse uma conformação não quase-planar com o núcleo⁸³. Esses resultados indicaram que a orientação dos anéis tiofeno em relação ao núcleo da porfirina é um fator determinante para a reação com eletrófilos⁸³.



ESQUEMA 21. Reações de substituições eletrofílicas com grupo $-\text{NO}_2$ em tienilporfirinas por Prasath e colaboradores⁸³.

Em continuidade com esses estudos Prasath e colaboradores⁸⁵ realizaram uma série de reações objetivando desde a mono- até poli-nitração em *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni (II) (**28**) e em *meso*-tetra(5-metil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) (**30**) (ESQUEMA 22). Neste caso, os autores utilizaram excesso de reagente nitrante e constataram que nas reações com a *meso*-tetra(5-metil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) (**30**) foram necessárias temperaturas mais altas e quantidades maiores de reagente nitrante⁸⁵. Esta diferença de reatividade foi associada com a posição 5 do anel tiofeno, a preferencial para nitração, estar substituída com o grupo metila. Ainda, os autores notaram que a nitração na posição β ocorreu apenas depois de três ou quatro anéis tiofenos estarem substituídos com grupo $-\text{NO}_2$. Em conclusão, quando a posição 5 do tiofeno estava disponível e a co-planaridade dos tiofenos com o sistema π eletrônico do núcleo era possível, as substituições eletrofílicas foram facilmente efetuadas em condições reacionais brandas⁸⁵.



ESQUEMA 22. Estruturas químicas das 2-tienilporfirinas substituídas com grupos $-\text{NO}_2$ obtidas por Prasath e colaboradores⁸⁵.

Em outro estudo, Prasath e colaboradores⁸⁴ investigaram a orientação da substituição eletrofílica na posição β da porfirina utilizando dois fatores já conhecidos na literatura que favorecem esta posição: o uso de Cu(II) como íon central⁸⁶ e grupos retiradores de elétrons na posição *meso* de porfirinas⁸⁷. Desse modo, as porfirinas *meso*-tetra(5-cloro-2-tienil)porfirinato de Cu (II) e *meso*-tetra(5-bromo-2-tienil)porfirinato de Cu (II) foram submetidas às reações de nitração e bromação⁸⁴. Assim como esperado, os autores obtiveram tanto a mono nitração quanto a di bromação na posição β ⁸⁴.

Desta forma, devido às peculiaridades em termos fotofísicos, eletroquímicos bem como pelas propriedades químicas da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina e seus derivados decidimos explorar alguns aspectos adicionais de reatividade da TThP (**3c**) visando diferentes aplicações como: possíveis estudos de transferência de elétrons⁸⁸, eletrocatalise⁸⁹, biossensores⁹⁰, auto-montagem⁹¹, células voltaicas⁹², processos de fotoionização e fotocondução⁷⁰ e, principalmente, em terapia fotodinâmica (PDT).

1.2. Clorinas e Bacterioclorinas

1.2.1. Clorinas

As clorinas são os derivados porfirinóides mais abundantemente encontradas na natureza. Estes compostos têm apresentado forte interesse para aplicações em medicina e ciência de materiais^{93,94} devido suas propriedades fotofísicas. O termo clorina tem origem na palavra grega “*chloros*” que significa verde, pois esses compostos apresentam fortes absorções nas regiões do azul (~350-450 nm) e vermelho (~650-700 nm) do espectro eletromagnético fazendo com que transmitam na região verde⁹⁴.

Entre os pigmentos naturais mais conhecidos destacam-se as clorofilas (na sua maioria clorinas) responsáveis pela captura solar, produção de oxigênio e

açúcares por meio da fotossíntese. A extensa conjugação das duplas ligações dessas moléculas é responsável pelas propriedades fotofísicas e eletroquímicas que permitem à natureza realizar biossinteticamente processos foto-redox fundamentais para a vida. Além disso, devido a essas propriedades, as clorofilas são excelentes fotossensibilizadores e antioxidantes utilizados como agentes terapêuticos no combate de diversas doenças⁹⁵.

As clorofilas estão presentes na maioria das plantas, algas e algumas bactérias e foram isoladas pela primeira vez em 1817 por Caventou e Pelletier⁹⁶. Entretanto, a estrutura química do derivado mais abundante na natureza (clorofila *a*) apenas foi completamente elucidada em 1960, após a realização da síntese total pelo grupo do Prof. Woodward⁹⁷. Posteriormente, a configuração absoluta dos centros quirais foi determinada por Fleming⁹⁸.

Atualmente, existem 5 tipos de clorofilas estruturalmente confirmadas, denominadas por *clorofilas a, b, c, d e f*, porém a *clorofila c₁* é formalmente um derivado do tipo porfirina cujo termo foi mantido devido a similaridade com as outras clorofilas e por ser isolada de fontes naturais⁹⁴ (FIGURA 24).

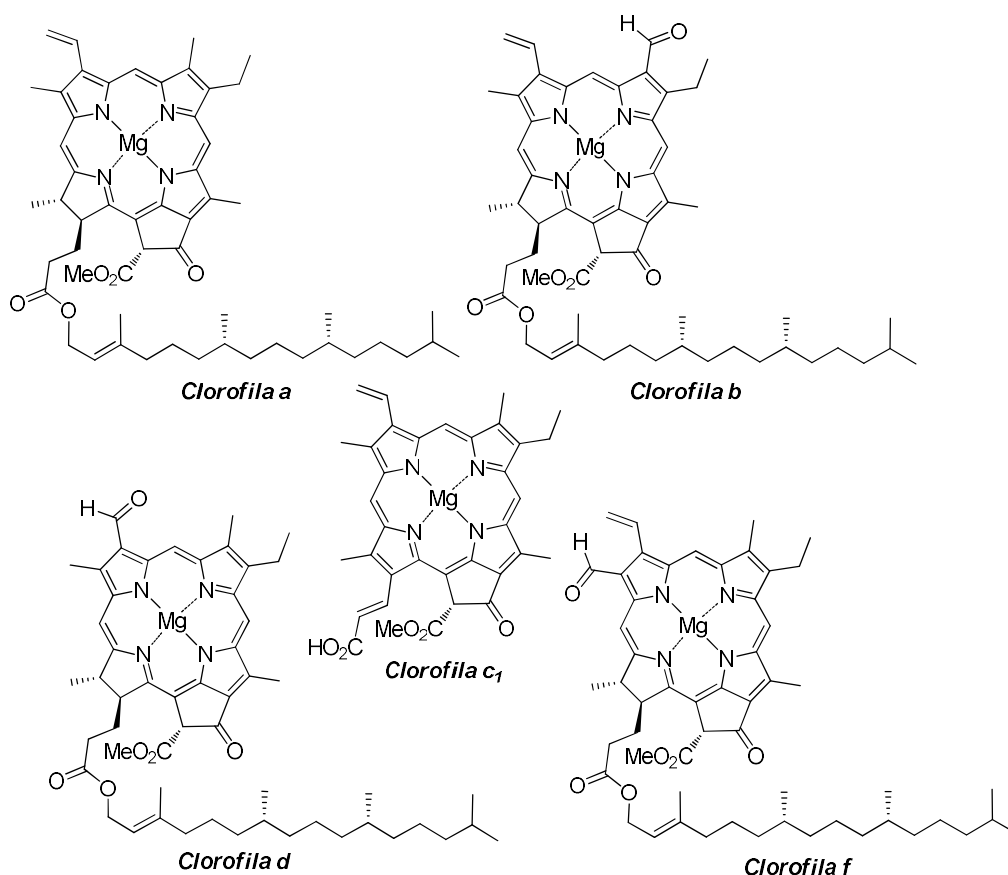


FIGURA 24. Estruturadas das *clorofilas a, b, c, d, f*.

Estruturalmente, as clorofilas diferem das porfirinas por conterem uma ligação dupla reduzida na posição β e também por apresentarem deslocamento batocrômico da última banda de absorção Q no espectro de UV-vis (650-690nm) com aumento do seu coeficiente de extinção molar⁹⁹ (FIGURA 25). Esta característica faz com que as clorofilas sejam excelentes fotossensibilizadores para tratamentos médicos, pois permite a utilização dos comprimentos de onda na faixa da janela terapêutica (“lasers” de boa penetração) os quais são imprescindíveis para os estudos de terapia fotodinâmica (PDT)¹⁰⁰.

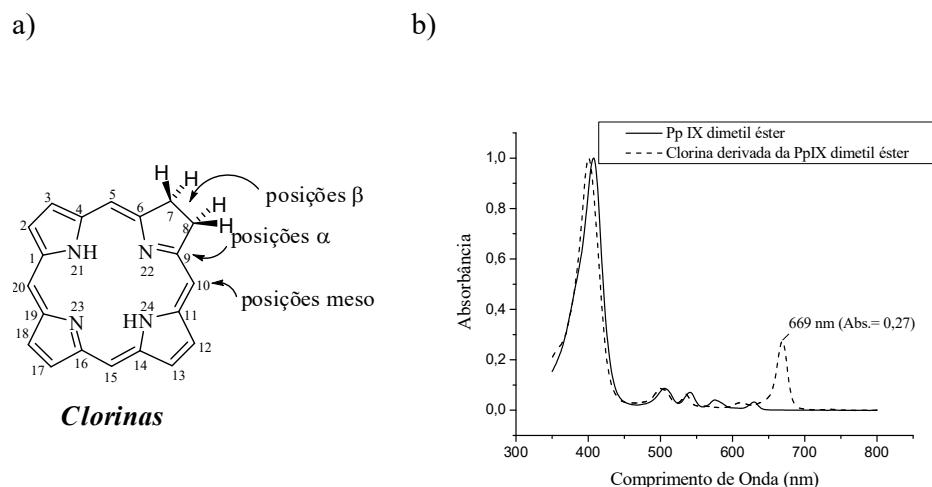
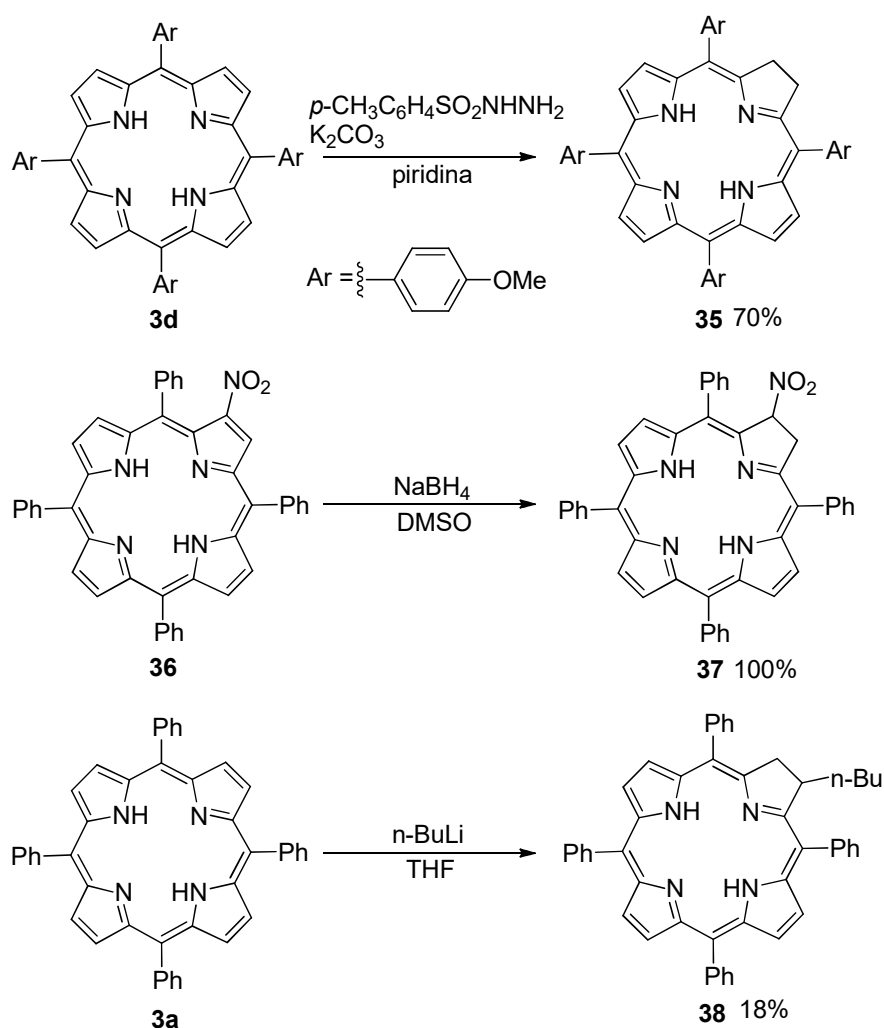


FIGURA 25. a) Estrutura de um macrociclo do tipo clorina. b) Espectros de UV/Vis do éster dimetilico da protoporfirina IX (—) e de uma clorina derivada da mesma (- - -).

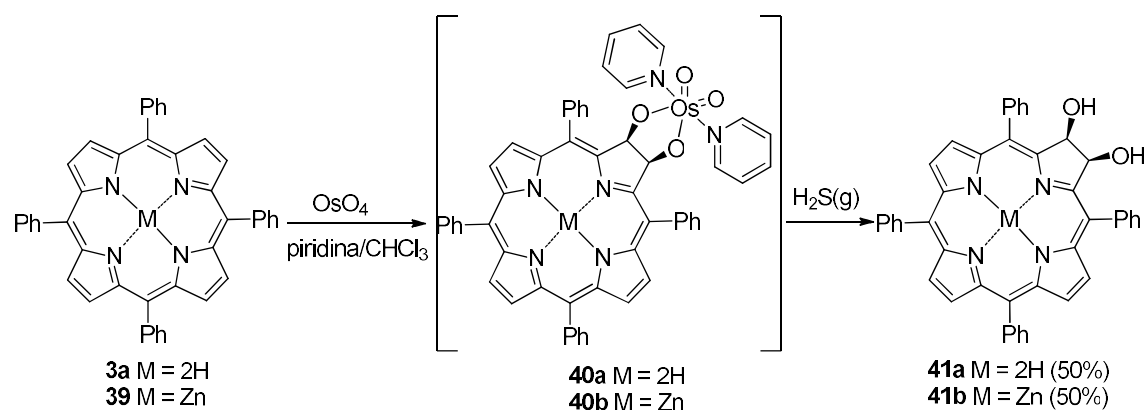
Alguns derivados sintéticos do tipo clorina são instáveis e possuem a tendência termodinâmica para se oxidarem às respectivas porfirinas^{99,101}. Em vista disso, diversas metodologias sintéticas têm sido exploradas durante as últimas décadas visando à obtenção de compostos mais estáveis e com propriedades fotofísicas adequadas para aplicações em estudos fotônicos¹⁰².

A metodologia mais comum para obtenção de clorinas é por meio de reações de redução ou adição em duplas β -pirrólicas de porfirinas^{94,99}. Por exemplo, redução com *p*-toluenosulfonil hidrazida^{103,104,105}, redução com hidrazina¹⁰⁶, com hidretos¹⁰⁴ ou adição de organo lítio¹⁰⁷ (ESQUEMA 23). Entretanto, é importante destacar que algumas destas metodologias rendem compostos instáveis e facilmente suscetíveis à re-oxidação.

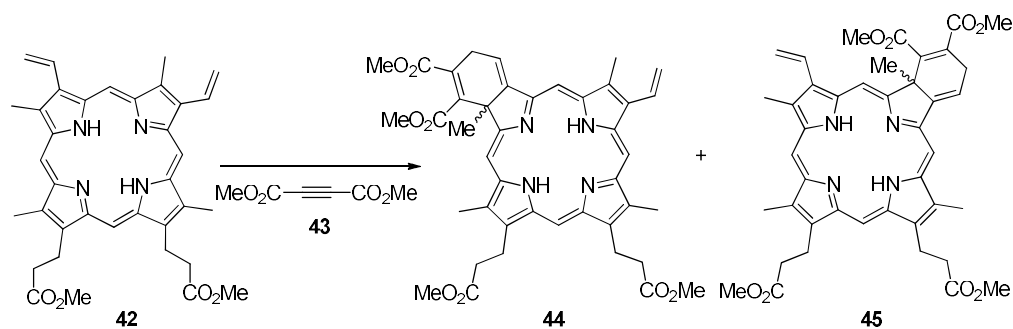


ESQUEMA 23. Obtenção de clorinas a partir de reações de redução com porfirinas.

Uma abordagem eficiente foi reportada por Dolphin e colaboradores¹⁰⁸ em que descreveram o uso de OsO₄ como agente hidroxilante para a preparação de clorinas, obtendo dióis com boa estabilidade (ESQUEMA 24). Contudo, a maior desvantagem desta abordagem é a necessidade de uso de quantidades estequiométricas de OsO₄, o que torna este processo inseguro e extremamente caro. Neste caso, reagentes oxidantes de reciclo do composto de ósmio não podem ser utilizados, pois provocam reações no sistema porfirínico.

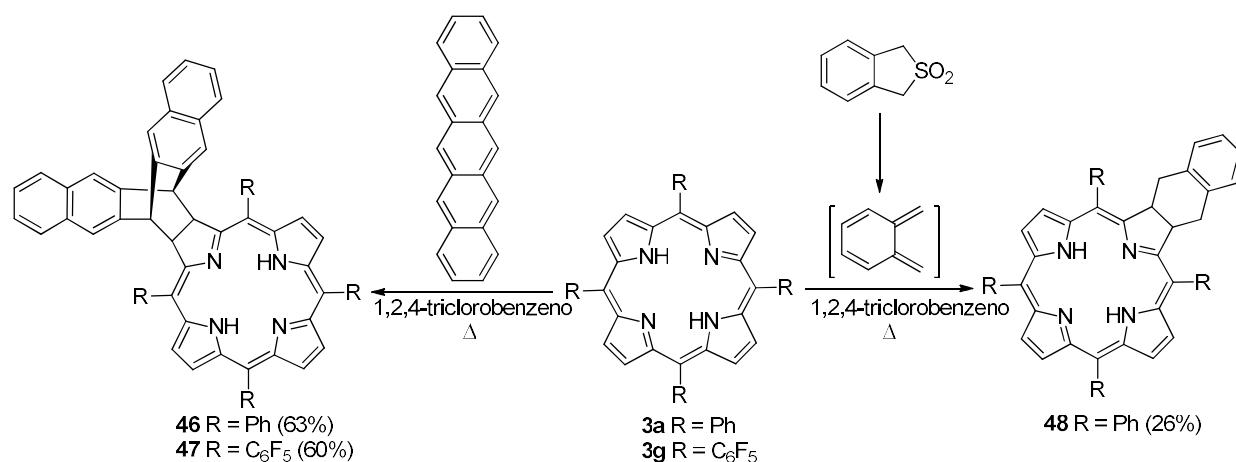
ESQUEMA 24. Síntese de bis-hidroxiclorinas *via* oxidação por OsO₄.

Dolphin e colaboradores também descreveram em 1980 uma abordagem mais eficiente e baseada na formação de múltiplas ligações C-C durante processos pericíclicos^{109,110}. Neste trabalho, os autores demonstraram uma reação de Diels–Alder com vinil-porfirinas para a obtenção de clorinas (ESQUEMA 25). Fundamentalmente, neste caso, uma das ligações β-pirrólicas “migra” para uma posição exocíclica de um dos anéis pirrólicos, correspondendo a uma redução ou quebra de conjugação e produzindo um derivado do tipo clorina. Apesar da reversibilidade da reação de Diels-Alder, neste caso, as condições reacionais requeridas são relativamente brandas (aquecimentos não superiores a 110 °C) permitindo apenas os deslocamentos dos equilíbrios para os produtos de cicloadição.



ESQUEMA 25. Reação do éster dimetílico da protoporfirina IX com o acetilenodicarboxilato (DMAD).

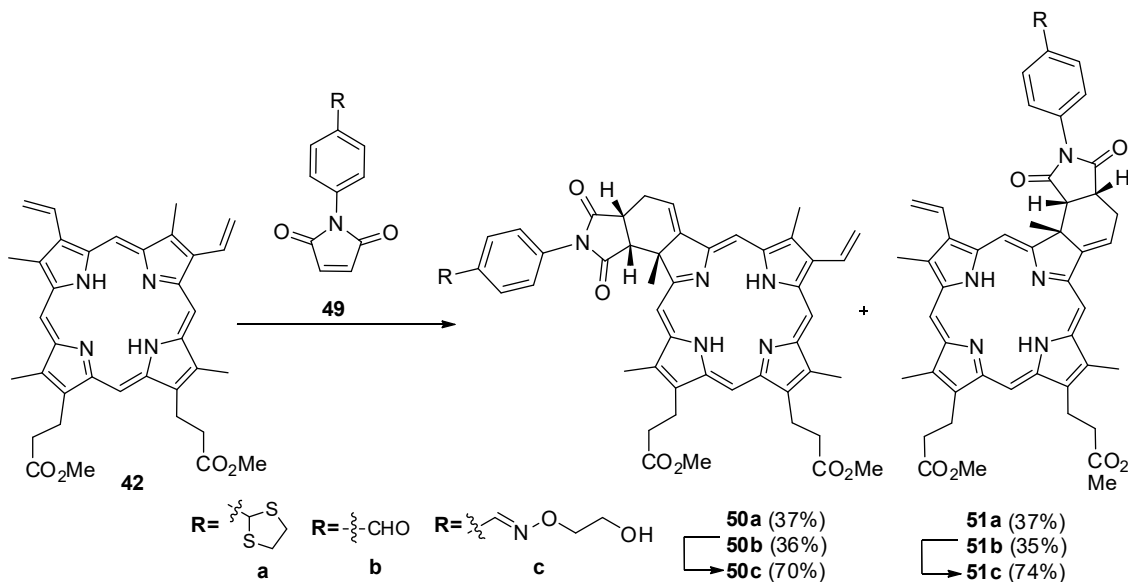
Seguindo então esta perspectiva de obtenção de clorinas estáveis através de formação de ligações C-C, o grupo de Cavaleiro tem explorado a reatividade das porfirinas como dienos ou dienófilos em reações de cicloadição, resultando em *mono* adutos do tipo clorina^{111,112,113}. As reações entre porfirinas e 5,6-dimetilenociclohexa-1,3-dieno e naftaceno¹¹⁴ consistem de exemplos relevantes em que porfirinas foram empregadas como dienófilos nas reações Diels-Alder (ESQUEMA 26).



ESQUEMA 26. Reações de Diels-Alder usando porfirinas como dienófilos.

Nesta mesma linha, nosso grupo de pesquisas publicou^{113,115,116} estudos envolvendo reações de Diels-Alder entre o éster dimetílico da protoporfirina IX como dieno e maleimidas como dienófilo (ESQUEMA 27). Estas reações permitiram produzir compostos do tipo clorina com bons rendimentos e, ao mesmo tempo, compostos cuja estrutura molecular é livre de agregação em solução graças ao planejamento sintético e a obtenção de estruturas na forma de “L”^{115,116}. O anel exocíclico formado a partir da reação de Diels-Alder faz com que o grupo funcional (do tipo maleimida) adote uma posição quase perpendicular em relação ao núcleo porfirínico (FIGURA 26). Por conseguinte, o grupo maleimida nestes compostos oferece repulsões estéricas dificultando

aproximações de outras moléculas do heterociclo e diminuindo, desse modo, a agregação desses compostos em solução.



ESQUEMA 27. Reações de Diels-Alder empregando porfirina como dieno para o preparo de clorinas anfifílicas e de baixa agregação¹¹⁶.

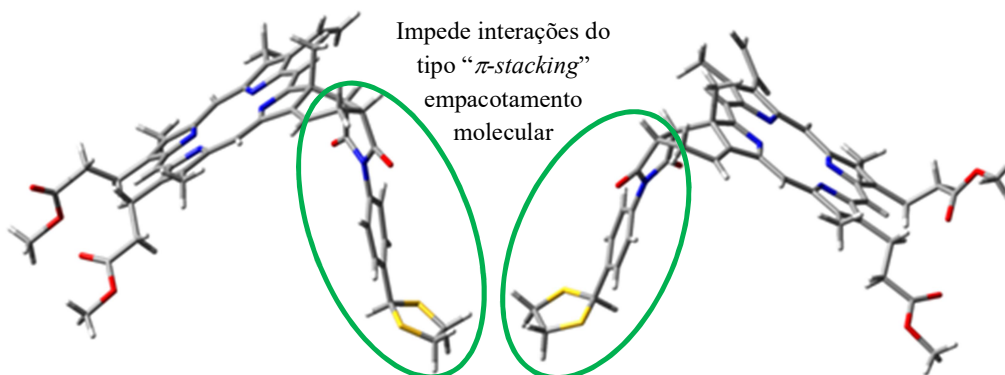
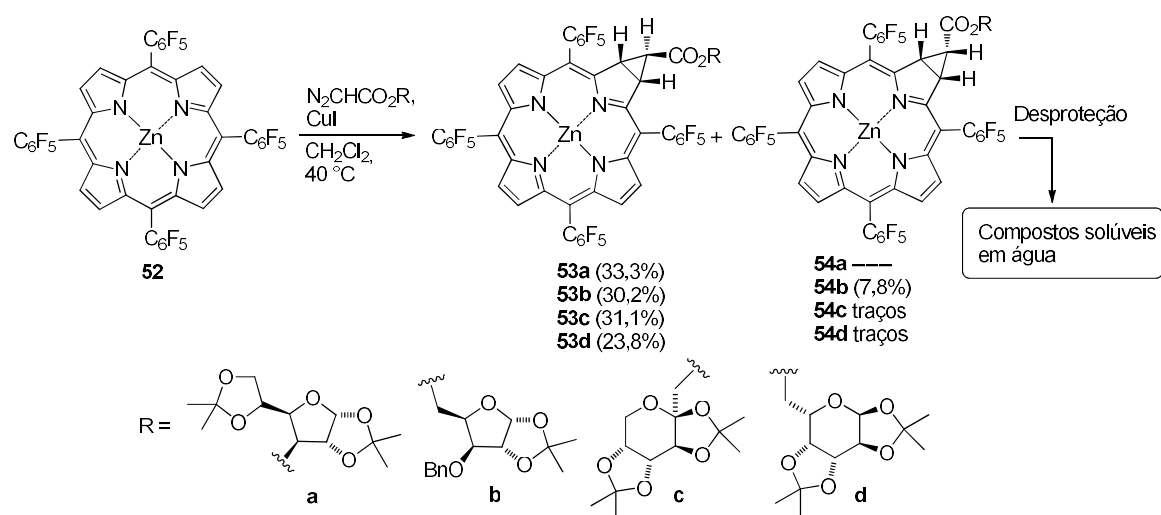


FIGURA 26. Estruturas das clorinas **50a** e **51a** sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com N-fenilmaleimida¹¹⁵.

De modo geral, o uso de dienófilos do tipo anidrido, imida (alcenos dicarboxilados em geral) foi bastante adequado, pois não só reagem com vinilporfirinas transformando-as em suas respectivas clorinas^{113, 115,116} como também permitiram funcionalizações estratégicas que evitam a agregação desses compostos^{115,116}.

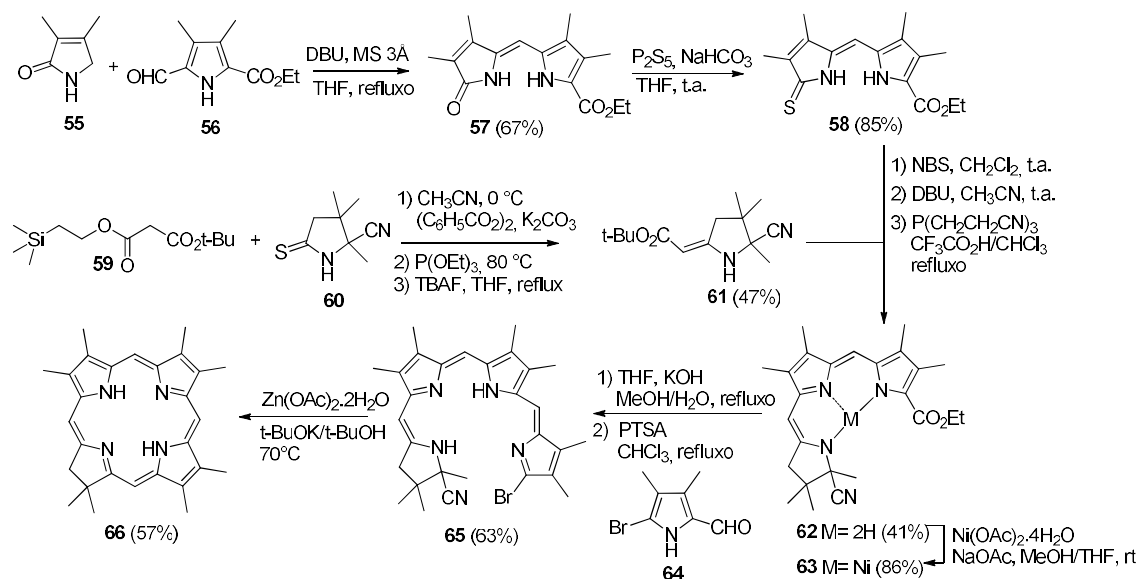
Outra forma descrita na literatura para obter derivados do tipo clorina foi por meio do uso de diazocompostos como precursores de carbenos em reações de ciclopropanação de porfirinas¹¹⁷. Cavaleiro e colaboradores^{118,119} utilizaram *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina nessas reações e obtiveram boa seletividade, contudo, os rendimentos foram pouco expressivos (traços a 33%) (ESQUEMA 28). Um diferencial positivo desta abordagem é que os autores inseriram moléculas de açúcar na estrutura da clorina de modo a promover melhor solubilidade desses compostos em água e potencial para aplicações em estudos de PDT.



ESQUEMA 28. Reação de ciclopropanação com *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirinato de Zn (II).

A mais relevante síntese total de uma clorina já reportada na literatura foi sem dúvidas a da *clorofila a* realizada por Woodward em 1960⁹⁷. Após esse sucesso, diversas clorinas foram sintetizadas usando estratégias similares^{120,121}.

A título de exemplo, a primeira síntese total de uma clorina estável e não natural foi desenvolvida por Montforts¹²² em 1981 em que utilizou um precursor gem-dimetil para obter um anel β reduzido estável (ESQUEMA 29).



ESQUEMA 29. Abordagem sintética desenvolvida por Montforts para a síntese total de uma clorina.

1.2.2. Bacterioclorinas

As bacterioclorinas (FIGURA 27) são tetra-hidroporfirinas encontradas naturalmente em bactérias fototrópicas púrpuras, heliobactérias e nas bactérias verdes fotossintéticas¹²³. Nestes microrganismos estão presentes as bacterioclorinas do tipo bacterioclorofila *a* (FIGURA 27(a)) que as utilizam como cromóforos absorvedores de luz para a realização da fotossíntese em condições anaeróbicas e de pouca abundância de luz¹²³.

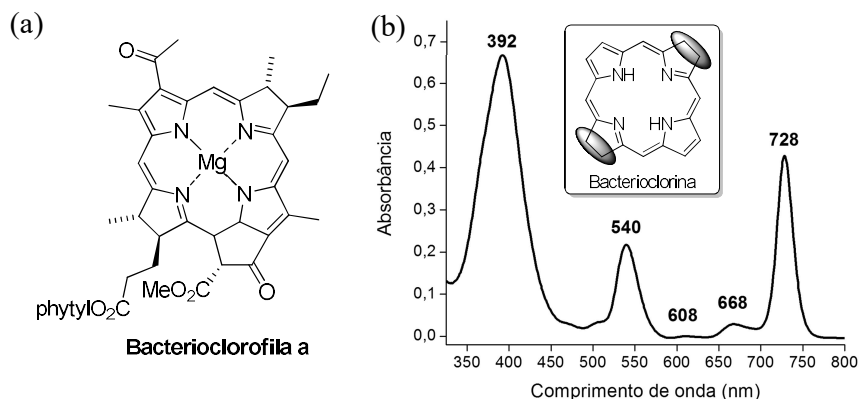
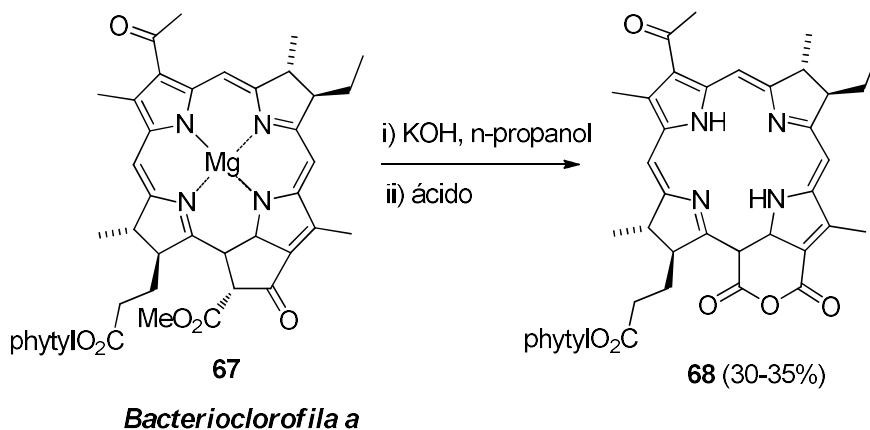


FIGURA 27. a) Estrutura da *bacterioclorigila a*. b) espectro visível característicos de bacteriocloriginas.

Como já mencionado em seções anteriores estes compostos apresentam duas unidades pirrólicas reduzidas e diagonalmente opostas¹²³. Além disso, as bacteriocloriginas apresentam intensas bandas de absorção em comprimentos de onda maiores, localizados na região do infravermelho próximo (acima de 700 nm), essas bandas de absorção, entretanto, diferem das apresentadas pelas porfirinas e cloriginas (FIGURA 27(b))¹²⁴. Essa mudança no sistema de absorção é devido à natureza do sistema π eletrônico encontrado nestas moléculas¹²⁴. A absorção de luz por estes compostos na região espectral do infravermelho próximo (NIR) é de grande interesse, pois esta parte da radiação eletromagnética é abundante na radiação solar de baixa energia. Ainda, sendo as radiações na região do NIR de alta penetração, compostos como bacteriocloriginas são capazes de absorver luz em ambientes intramarinhos (baixa luminosidade) permitindo a existência de algumas espécies de águas profundas. Também são compostos com potencial para utilização enquanto fotossensibilizadores capazes de absorver luz em tecidos ou lesões mais profundos (tratamentos por PDT)^{123, 124, 125, 126, 127}.

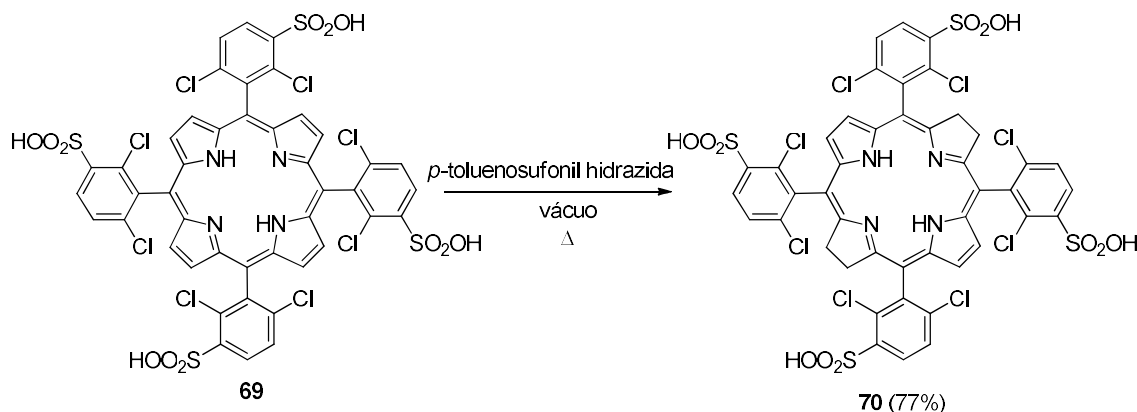
Em geral, as modificações estruturais em bacteriocloriginas naturais consistem numa das mais recorrentes atividades de pesquisa envolvendo estes

compostos. Vários trabalhos da literatura incluem desde a complexação/descomplexação com metais, transesterificação do grupo fitil, modificações do grupo 3-acetila até a transformação do anel exocíclico de 5 para 6 membros^{125,128} (ESQUEMA 30).



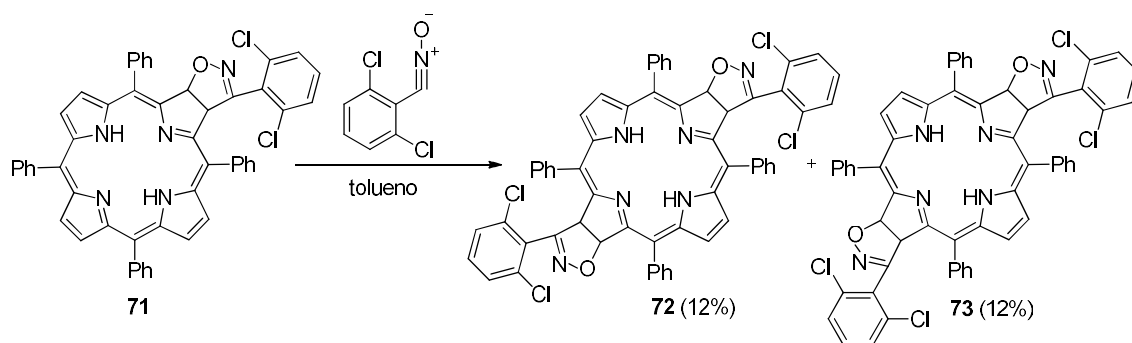
ESQUEMA 30. Síntese de bacterioclorinas a partir de modificação estrutural da *bacteriochlorofila a*.

Contudo, bacterioclorinas sintéticas também já foram preparadas, seja por abordagens simples como a redução de duplas ligações β -pirrólicas, seja por sínteses multi-etapas. Um exemplo de obtenção destes compostos por redução de ligações duplas foi demonstrado por Pereira e colaboradores¹⁰⁵ a partir de porfirinas contendo grupos halogenados e ácido sulfônico (ESQUEMA 31).



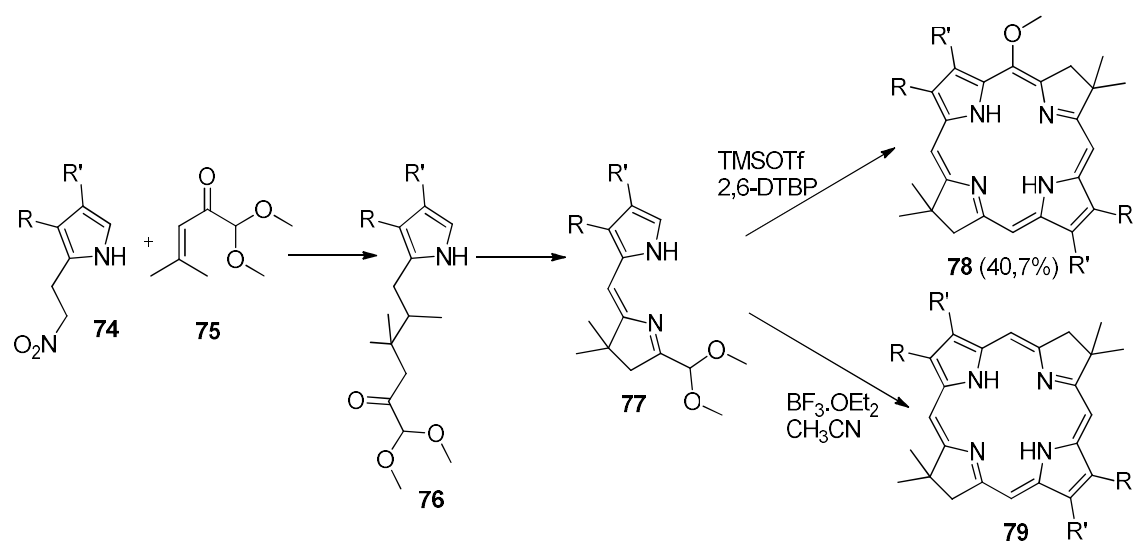
ESQUEMA 31. Reações de redução de porfirinas com *p*-toluenosulfonyl hidrazida para obtenção de bacterioclorinas.

Outras abordagens descritas na literatura para síntese desses derivados reduzidos consistem no uso de OsO_4 ^{12,108}, diazocompostos^{12,118,119,129} e reações de cicloadições¹³⁰. A respeito desta última, Xingang e colaboradores¹³¹ obtiveram derivados do tipo bacterioclorina com ótimos resultados empregando clorinas como dipolarófilos em reações de cicloadição 1,3-dipolares com óxidos de nitrilas (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32. Síntese de bacterioclorinas utilizando reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Um exemplo de síntese total de bacterioclorina foi a proposta por Lindsey e colaboradores^{125,129} em que sintetizaram bacterioclorinas contendo grupo dimetil geminal em cada um dos anéis reduzidos (ESQUEMA 33). Estes substituintes conferiram grande estabilidade ao heterociclo, uma vez que dificultaram a oxidação do núcleo porfirínico para restauração das duplas ligações β -pirrólicas. Reações subsequentes, tais como, acoplamentos cruzados, condensações aldólicas e bromações regioseletivas possibilitaram a síntese de diversas bacterioclorinas com excelentes modulações dos espectros de absorção e emissão destes compostos^{125,129}.



ESQUEMA 33. Síntese total de bacterioclorinas.

1.3. Funcionalização de porfirinas através de cicloadições 1,3-dipolares

Os primeiros trabalhos envolvendo o uso de porfirinas em reações de Diels-Alder datam desde a década de 60 e a partir de então estas vêm sendo utilizadas como dienos ou dienófilos para diversas transformações dos compostos tetrapirrólicos^{111, 112(a),130,132}.

Um dos grupos que exploraram exaustivamente reações de cicloadição envolvendo porfirinas foi o grupo de Cavaleiro e colaboradores^{130,133}. O impacto desses trabalhos ficou demonstrado pelo número de publicações reportando a aplicação desta química para a construção de vários derivados porfirínicos contendo diferentes tipos de funcionalizações^{130,132,134}.

As porfirinas podem participar como dipolarófilos nas reações 1,3-dipolares com uma variedade de 1,3 dipolos, entre eles, ílideo de azometino¹³⁵, diazoalcanos¹³⁶, nitronas¹³⁷, imino-nitrilas^{130,138}, ílideo carbonílico¹³⁹ e óxido de nitrilo^{131,140} (FIGURA 28).

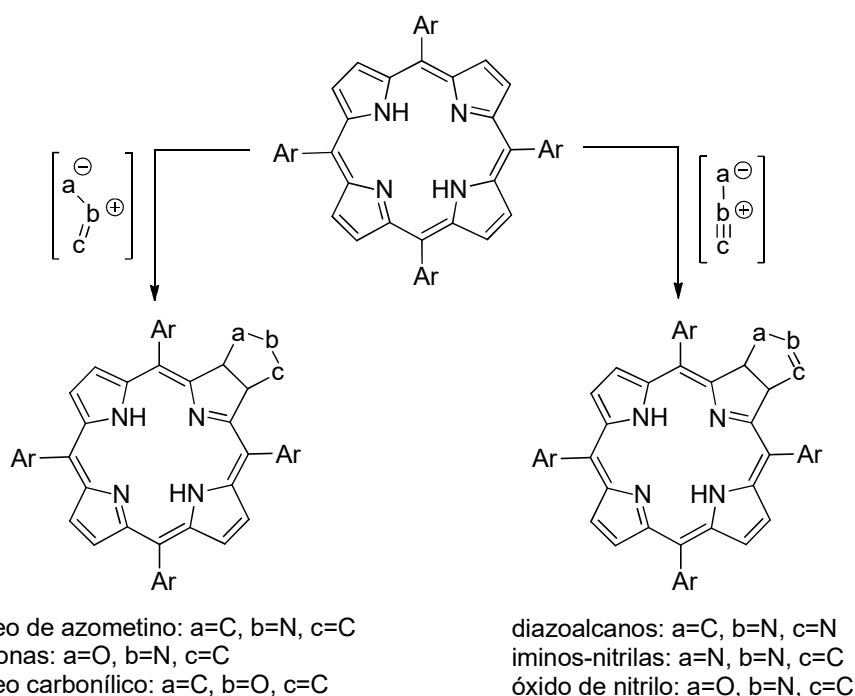
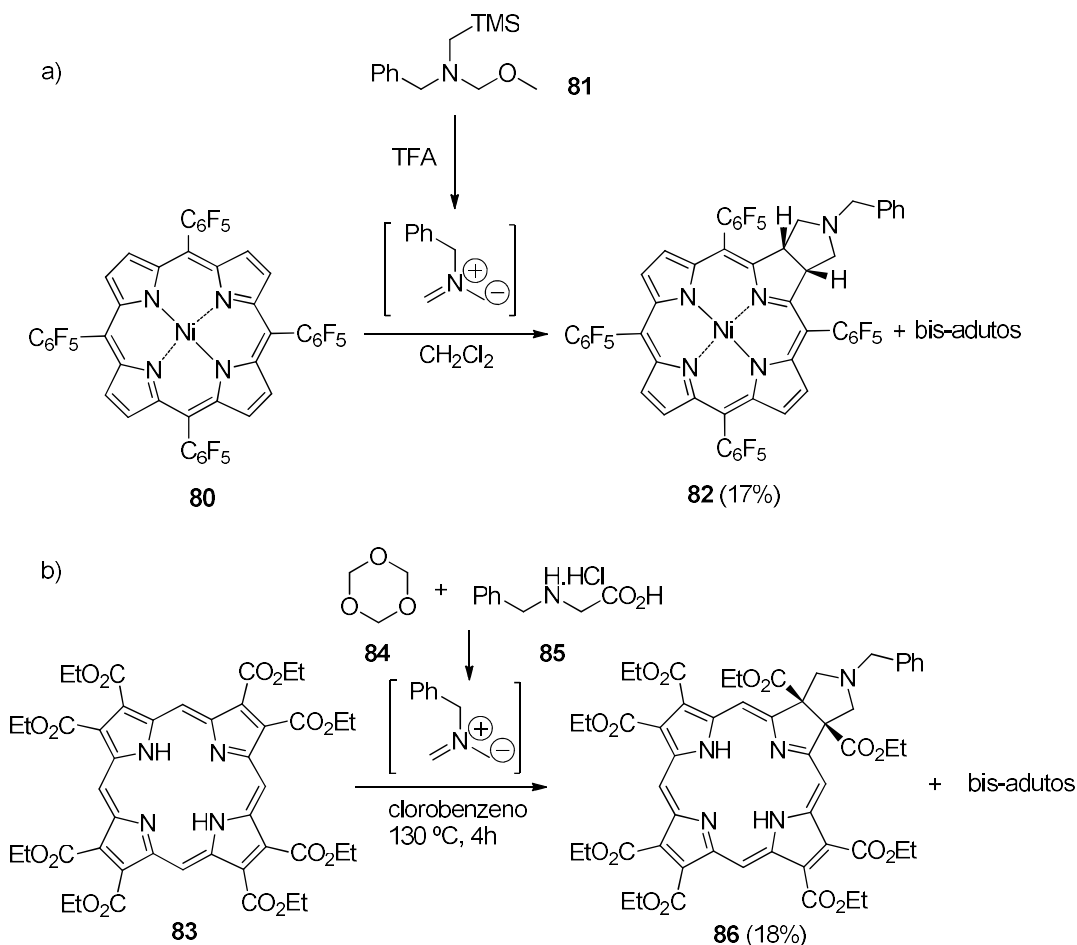


FIGURA 28. Porfirina como dipolarófilo em reações de cicloadições 1,3-dipolares.

Os principais produtos dessas reações são *mono*-adutos (clorinas) e *bis*-adutos (bacterioclorinas e isobacterioclorinas) contendo anéis exocíclicos saturados ou insaturados nas posições β do núcleo porfirínico (FIGURA 28). A formação de *bis*-adutos do tipo bacterioclorina ou do tipo isobacterioclorina depende do 1,3-dipolo usado na reação. Em vista disso, as reações das *meso*-tetraarilporfirinas com ilídeos de azometinos e com nitronas foram utilizadas em um estudo teórico para avaliar a formação preferencial de um em relação a outro bis-aduto¹⁴¹. Estes estudos demonstraram que as reações com ilídeos de azometinos (formando isobacterioclorinas) foram irreversíveis e, portanto, controladas cineticamente. Em contraste, as cicloadições com nitronas (resultando em bacterioclorinas) foram reversíveis, indicando um controle termodinâmico destas reações¹⁴¹.

Nosso grupo de pesquisa tem empregado as reações de cicloadições 1,3-dipolares com ilídeos de azometinos como ferramenta sintética para a construção

de sistemas contendo grupos volumosos para impedir a agregação em solução^{142,143} (ESQUEMA 34).

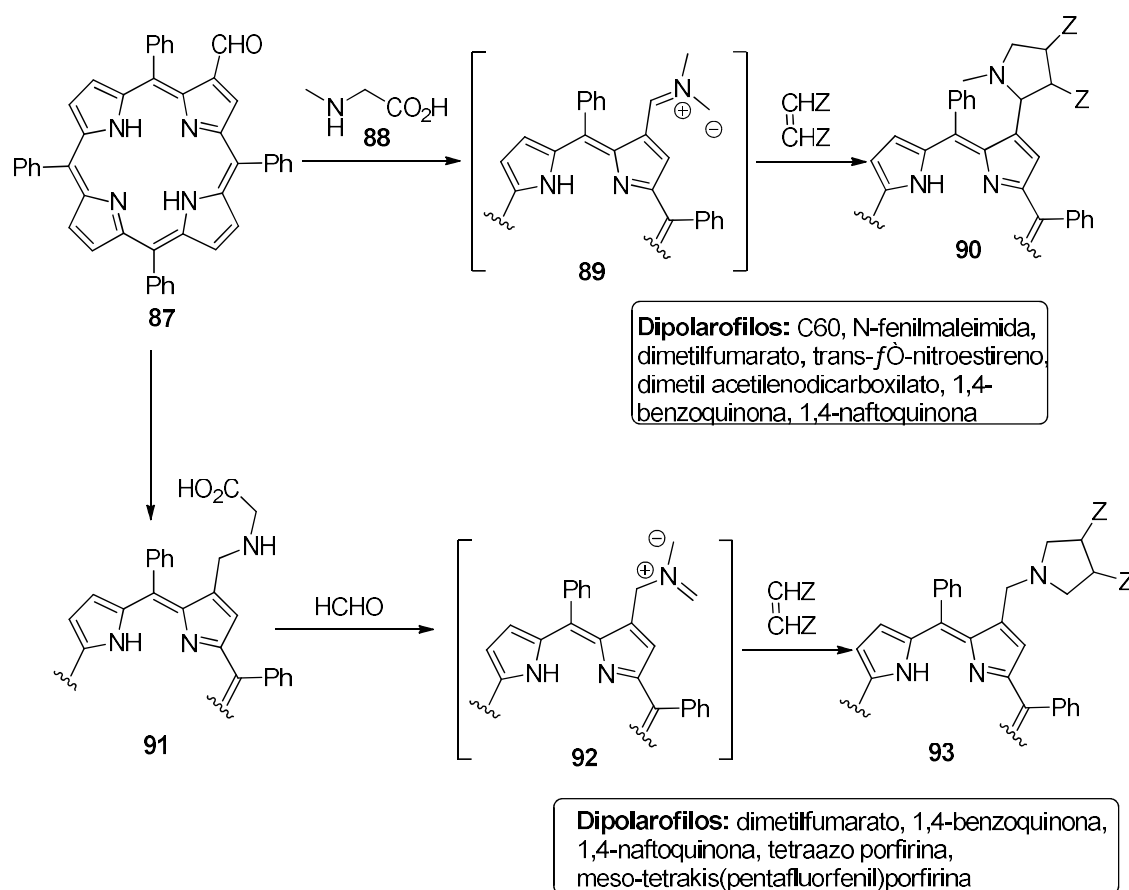


ESQUEMA 34. Porphirinas como dipolarófilos nas reações de cicloadições 1,3-dipolares.

Quanto à aplicação de porfirinas como espécies 1,3-dipolares deve-se referir o trabalho inicial de Boyd¹⁴⁴, em 1995, o qual sintetizou um sistema conjugado porfirina-fulereno C₆₀ por meio de uma reação 1,3-dipolar. Este sistema foi obtido por adição do ílide azometínico porfirínico, gerado a partir da β -formil-*meso*-tetrafenilporfirina e *N*-metilglicina, ao fullereno C₆₀.

A partir do sucesso deste trabalho, β -formil-porfirinas têm sido amplamente utilizadas como precursoras de ílideo de azometino nas reações de cicloadições 1,3-dipolares^{130,133,145}. O ílideo de azometínico porfirínico formado reage com uma extensa variedade de dipolarófilos permitindo obter seus derivados desidrogenados (adutos) em bons rendimentos^{130,133}.

Assim, quando as porfirinas atuam como precursoras da espécie 1,3 dipolar, estas podem ser utilizadas como componentes carbonílicas no mecanismo de formação do 1,3-dipolo^{144,146}, ou alternativamente, pode ser o componente aminoácido¹⁴⁷ (ESQUEMA 35).



ESQUEMA 35. Porfirinas como 1,3-dipolo em reações de cicloadições 1,3-dipolares.

Por fim, as reações de cicloadições 1,3-dipolares têm sido uma ferramenta importante e versátil tanto nas sínteses quanto nas funcionalizações dos derivados porfirínicos e outros tipos de compostos orgânicos. Ademais, esta reação permite a obtenção de clorinas e bacterioclorinas adequadamente funcionalizadas para suas aplicações não só em Terapia Fotodinâmica (PDT) como também em processos de transferência de elétrons.

1.4. Terapia Fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica (PDT) é um tratamento médico-terapêutico que emprega a combinação da luz, um fotossensibilizador (FS) e o oxigênio para destruição de tecidos doentes^{10,148,149} (FIGURA 29). Entre as terapias convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, a PDT é uma alternativa promissora e de enorme potencial, pois minimiza os efeitos secundários indesejáveis e, também, apresenta-se como terapia altamente seletiva para o tratamento de tumores. Desse modo, a PDT consiste de uma das técnicas médico-terapêuticas mais proeminentes e tem sido utilizada no tratamento de doenças neoplásicas, degeneração macular da retina, psoríase, arteriosclerose, doenças virais (herpes), doenças bacterianas, micoses, alguns tratamentos dermatológicos (acnes), entre outras^{150,151}.

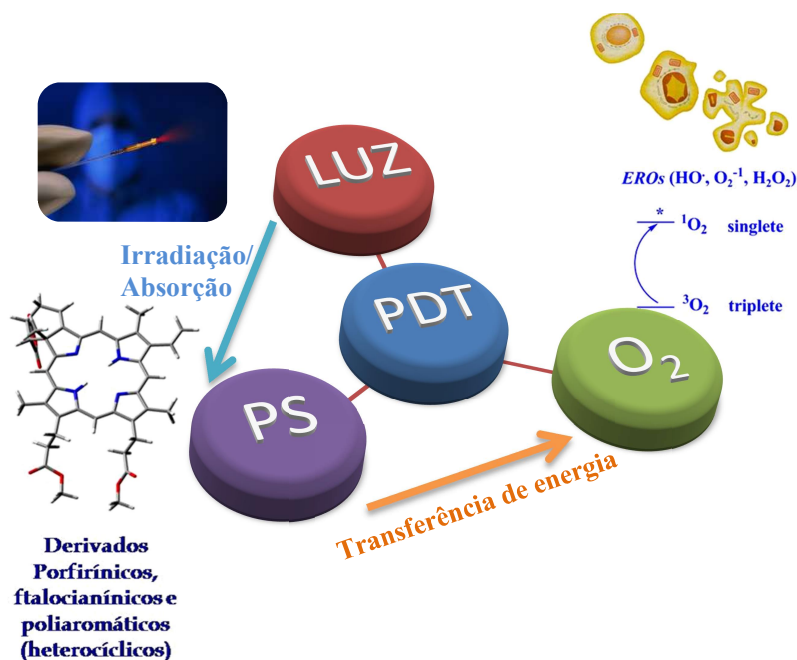
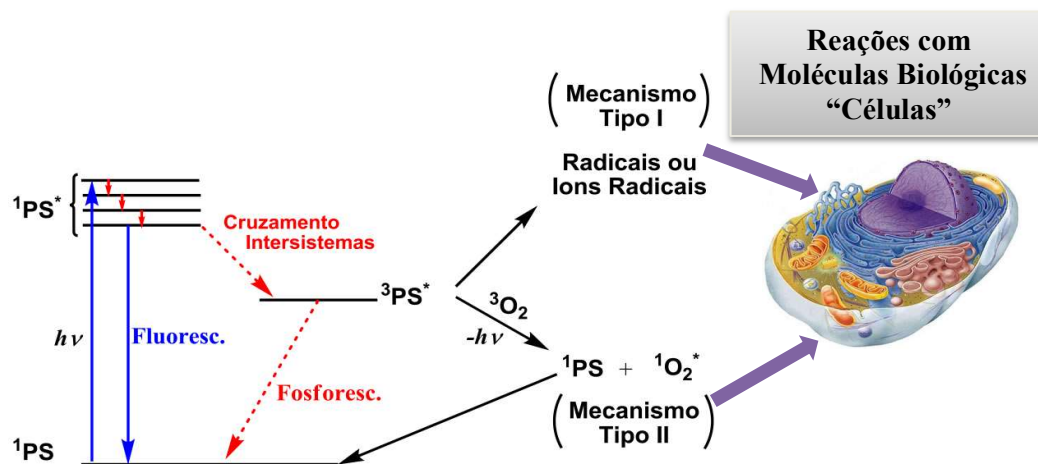


FIGURA 29. Esquema simplificado do processo de Terapia Fotodinâmica (PDT).

Os princípios da PDT se fundamentam na ativação de um fotossensibilizador por radiação de comprimento de onda (λ) adequado, que depois de excitado, fornece energia para o oxigênio molecular (O_2) gerando espécies reativas de oxigênio (EROs). Estas espécies promovem a oxidação de biomoléculas e induzem a necrose/apoptose celular^{151,152}.

As porfirinas, clorinas, bacterioclorinas, isobacterioclorinas e metaloftalocianinas apresentam propriedades adequadas ao uso em PDT, pois possuem altos coeficientes de extinção molar na região da “janela terapêutica” (600-750nm), excelentes rendimentos quânticos na produção de oxigênio singlete e propriedades estruturais que podem permitir sua permeabilidade nos tecidos ou células tumorais, possibilitando irradiar pontualmente as lesões¹⁵³.

O mecanismo de ação da terapia fotodinâmica pode ser explicado por meio do diagrama de Jablonski simplificado (FIGURA 30).

FIGURA 30. Diagrama de *Jablonski* simplificado.

Após a administração e localização celular do fotossensibilizador (FS), o mesmo pode ser irradiado com luz visível. Ao absorver fótons passa do estado fundamental (1FS) para o estado excitado singlete ($^1FS^*$)¹⁵⁰. Neste ponto, o $^1FS^*$ pode retornar ao estado fundamental, re-emitindo esse fóton, por três maneiras diferentes de desativação (FIGURA 30). Uma delas é por meio de decaimento não radioativo em que a energia absorvida é liberada em forma de energia térmica (vibracional, translacional ou rotacional). Outra forma é por decaimento radioativo, ou seja, os estados 1FS e $^1FS^*$ apresentam a mesma multiplicidade e a perda da energia absorvida ocorre por emissão de luz (fluorescência)¹⁵⁴. Além disso, a re-emissão do fóton também pode ocorrer por meio do cruzamento intersistemas o qual consiste em processo radiativo de conversão do estado $^1FS^*$ para um estado tripleto excitado ($^3FS^*$) através de inversão de spin. Após o cruzamento intersistemas, o $^3FS^*$ pode retornar ao estado fundamental 1FS por decaimento radiativo, com emissão de fótons por um processo de fosforescência e, conseqüentemente, uma nova inversão de spin. Alternativamente, o $^3FS^*$ pode transferir energia para outras moléculas através de dois mecanismos distintos (tipo I e II)^{12,155}.

No mecanismo do tipo I, o $^3\text{FS}^*$ reage diretamente com as biomoléculas ou com a membrana celular gerando radicais ou íons radicais, tais como, hidroperoxila, peróxidos e superperóxidos^{150,151,153}. Já no mecanismo do tipo II, o $^3\text{FS}^*$ transfere energia para o oxigênio molecular presente no meio celular ($^3\text{O}_2$) excitando-o para o estado singlete ($^1\text{O}_2$) em que é extremamente reativo^{150,151,153}. O oxigênio singlete $^1\text{O}_2$ formado é capaz de promover oxidações de biomoléculas como lipídeos insaturados, aminoácidos e ácidos nucleicos^{12,155,156} (FIGURA 31). Em ambos os mecanismos, tipo I e II, formam espécies responsáveis pela morte celular, no entanto, o oxigênio singlete $^1\text{O}_2$ é a principal espécie citotóxica formada nos processos fotodinâmicos^{150,151,153}.

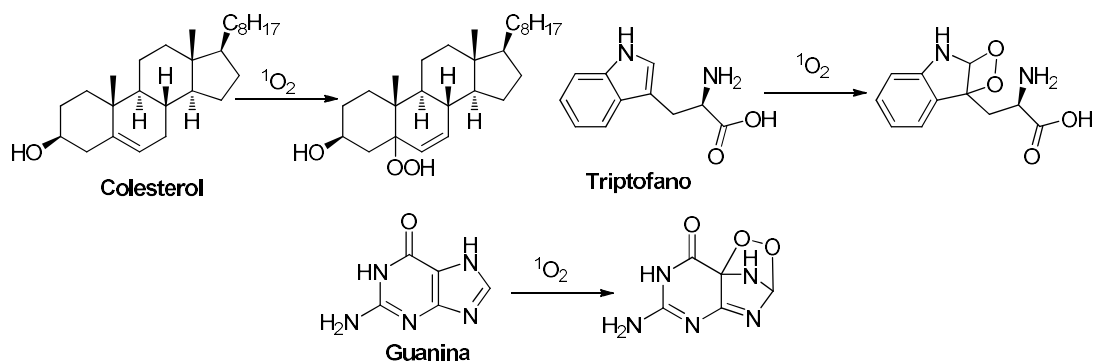


FIGURA 31. Algumas reações do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) com moléculas biológicas.

Além da capacidade de produzir espécies reativas de oxigênio, um fotossensibilizador ideal deve ter boas características fotofísicas, fotoquímicas e fotobiológicas^{10,150,153,155}, tais como:

- i) estar quimicamente puro;
- ii) ter características fotofísicas favoráveis, como alto rendimento na produção de oxigênio singlete, e ser fotoestável, ou seja não degradar-se na presença de luz;

- iii) ter uma farmacocinética favorável, ou seja, curto tempo entre a administração do fármaco e a acumulação máxima nos tecidos tumorais, como também uma rápida liberação do organismo após o tratamento;
- iv) apresentar seletividade, isto é, acumular-se preferencialmente no tecido tumoral, em detrimento ao tecido sadio;
- v) ter baixa tendência de agregar e ser solúvel em meios fisiológicos e/ou formulações farmacêuticas disponíveis;
- vi) alta absorção na região do infravermelho próximo (650-800 nm) e elevados coeficientes de extinção molar ($\epsilon_{\text{máx}}$ entre 50000 à 100000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)^{153(d)}.

Vários fotossensibilizadores tem sido desenvolvidos nas últimas décadas para sua aplicação em Terapia Fotodinâmica. O Photofrin^{®157}, um derivado de hematoporfirina, foi o primeiro fármaco aprovado para o uso em PDT (FIGURA 32).

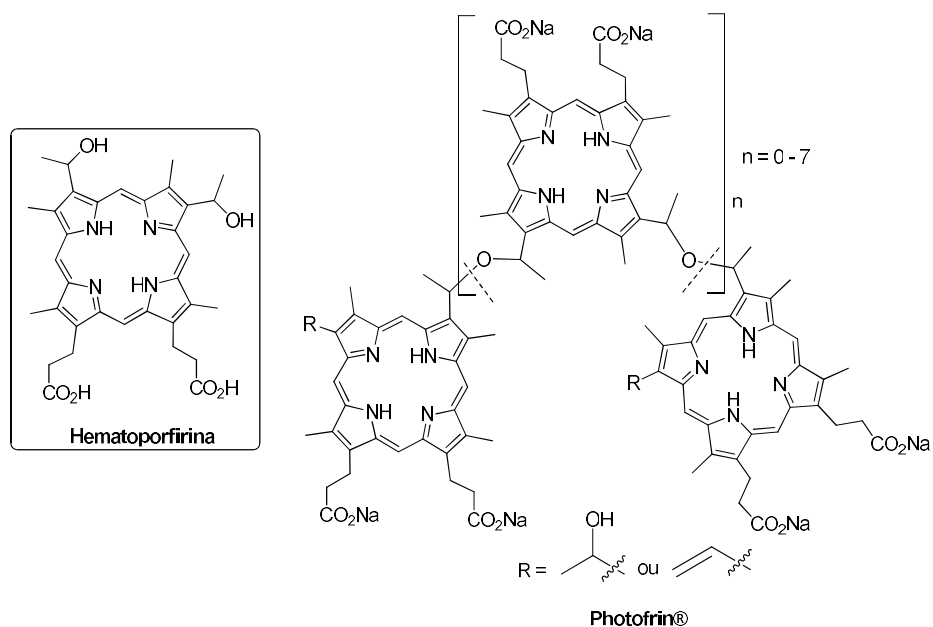


FIGURA 32. Estruturas da Hematoporfirina e do Photofrin[®].

Assim como o Photofrin[®], outros fotossensibilizadores desta geração apresentaram baixa absorção na região da janela terapêutica, dificultando, deste modo, o tratamento de tumores mais profundos^{153(b)}. Além disso, esses compostos exibiram fotossensibilidade cutânea prolongada e a baixa seletividade pelos tecidos tumorais¹⁵⁷.

Frente às essas limitações, novos fotossensibilizadores vêm sendo desenvolvidos a fim de obter-se uma atividade fotodinâmica mais pronunciada, com maior seletividade por tecidos doentes e melhor farmacocinética. Estes novos compostos foram designados por fotossensibilizadores de segunda e de terceira gerações. Por exemplo, o Foscan[®] e o Visudyne[®], derivados do tipo clorina, são fotossensibilizadores de segunda geração, aprovados como fármacos e disponíveis comercialmente^{153(b),158} (FIGURA 33). Estes FSs não só possuíam coeficientes de absorção e rendimentos quânticos de oxigênio maiores, como também tiveram farmacocinética mais favorável comparado aos FS da primeira geração.

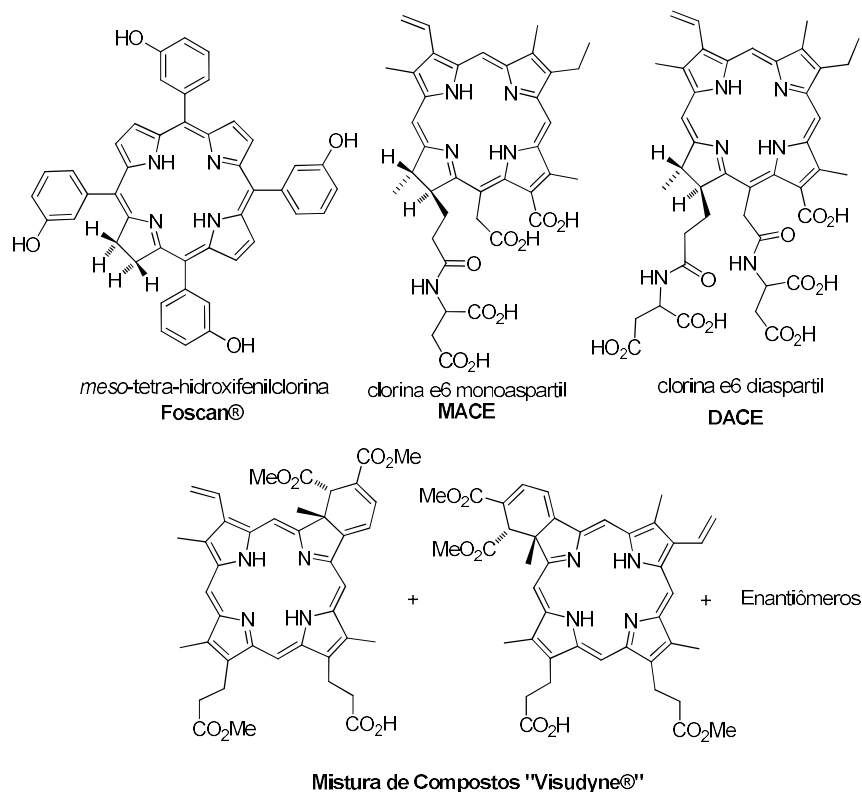


FIGURA 33. Alguns exemplos de fotossensibilizadores de segunda geração comerciais ou em fase de estudos.

Ao longo das últimas décadas têm sido desenvolvidos diversos fotossensibilizadores para serem aplicados em PDT, sendo que alguns destes já se encontram disponíveis para tratamentos (Foscan[®], Visudyne[®]) ou em fase pré-clínicas (MACE, DACE)^{94,149}. Entretanto, a síntese de fotossensibilizadores com todas as características ideais ainda consiste de um grande desafio, principalmente, do ponto de vista sintético.

2. Objetivos

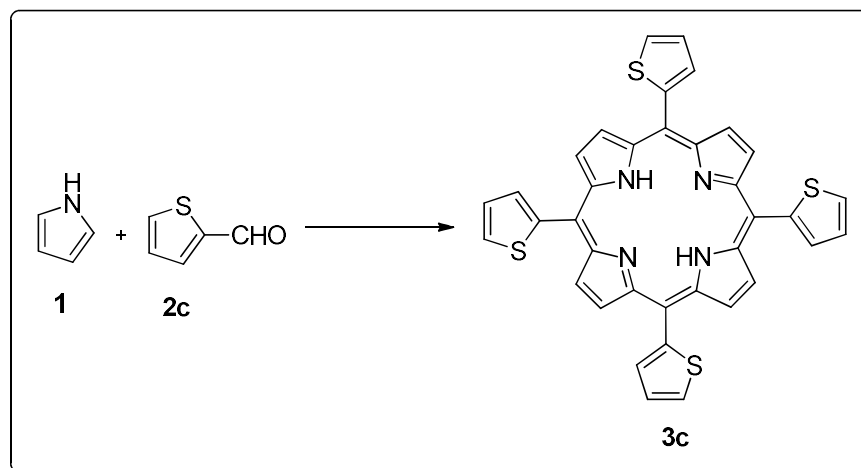
Os objetivos desta parte do trabalho foram centrados na síntese e funcionalização de novos derivados porfirinóides de modo a avaliar o potencial destes como corantes fotossensibilizadores. Especificamente foram planejados estudos sobre a síntese de *meso*-tetra(2-tienil)porfirina bem como algumas funcionalizações, inserções de metais e modificações estruturais de modo a produzir derivados do tipo *meso*-tetra(2-tienil)clorinas e *meso*-tetra(2-tienil)bacterioclorinas. Ainda, estudos fotofísicos preliminares estavam entre os objetivos deste trabalho de modo a avaliar a viabilidade dessas moléculas como fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica (PDT).

3. Resultados e Discussão

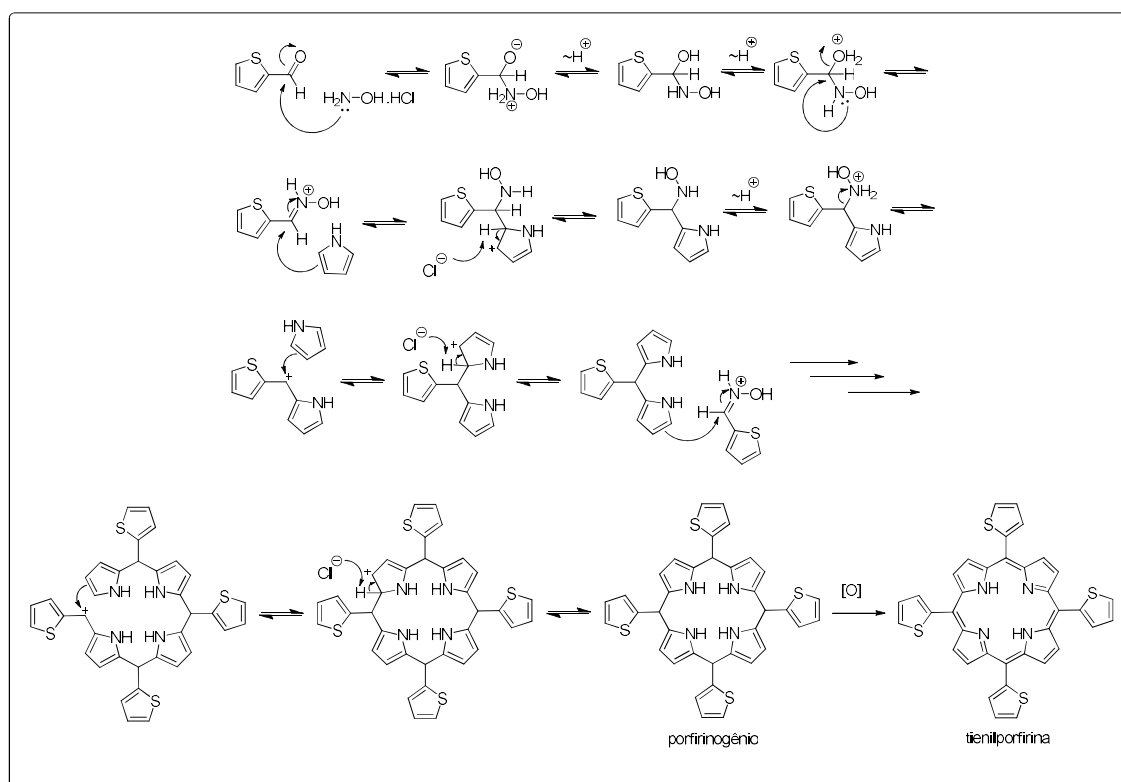
3.1. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP)

Como discutido na seção anterior, as porfirinas são comumente sintetizadas por condensação de pirróis e aldeídos empregando catálise ácida, entretanto, na maioria das vezes são obtidos baixos rendimentos e contaminações com subprodutos da reação. A síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (TThP) (**3c**) foi descrita na literatura com rendimentos desde 10% a 72%^{24,27,78} e o produto foi citado ora como um sólido púrpuro (10%)^{24,27} ora como marrom (72%)⁷⁸. É preciso salientar que nosso real objetivo inicial era explorar melhor a química da TThP (**3c**) no que diz respeito à reatividade deste composto frente a várias reações de funcionalização. Contudo, conhecendo relativamente bem a química de porfirinas, bem como suas características físicas, este último resultados nos levou a acreditar que valeria a pena investigar mais a fundo a síntese deste composto de partida.

Desta forma, a síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) foi realizada reproduzindo-se a metodologia proposta por Li e colaboradores⁷⁷. Para tanto, pirrol (**1**) e 2-tiofenocarboxialdeído (**2c**) foram reagidos à temperatura ambiente em éter anidro e na presença de cloridrato de hidroxilamina como catalisador, seguido de oxidação com nitrobenzeno (ESQUEMA 36, entradas 1 e 2 da TABELA 13). O mecanismo proposto para a formação da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina utilizando cloridrato de hidroxilamina está representado no ESQUEMA 37 em que a etapa inicial consistiu da ativação do 2-tiofenocarboxialdeído (**2c**) via formação de um intermediário oxima protonado, que é a espécie ativa (eletrofílica) para o ataque da unidade pirrólica. Após a formação de um dímero, ocorrem sucessivas reações similares até a ciclização e formação do porfirinogênio, o qual é finalmente oxidado (2ª etapa) pelo nitrobenzeno sob refluxo.



ESQUEMA 36. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (H₂TThP).



ESQUEMA 37. Mecanismo proposto para formação da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina empregando cloridrato de hidroxilamina.

A purificação da porfirina **3c** foi bastante dispendiosa, pois foi observada a formação de quantidade excessiva de polímeros, tornando-se necessário até cinco recristalizações sucessivas para purificá-la. Ainda, verificou-se que o uso de coluna cromatográfica não foi adequado para quantidades maiores que 50 mg de produto, dado que esta precipitava no topo da coluna devido a baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns (hexano, tolueno, diclorometano, acetato de etila, metanol). Esta metodologia foi aplicada para síntese de **3c** nas escalas entre 5 mmol e 20 mmol de reagentes, rendendo 22% e 20%, respectivamente (entradas 1 e 2 da TABELA 13). Apesar de ambos os rendimentos serem menores do que o reportado por Li e colaboradores⁷⁷ (44%, entrada 1 da TABELA 13), os produtos isolados foram obtidos altamente puros conforme evidenciado pelas análises por RMN de ¹H.

TABELA 13. Condições reacionais utilizadas na síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina.

Entrada	1 (mmol)	2c (mmol)	Condições Reacionais	3c (%)	Literatura (%)
1	5	5	i. NH ₂ OH.HCl, éter, t.a., 4h ii. PhNO ₂ , 210°C, 2h	22	44
2	20	20	i. NH ₂ OH.HCl, éter, t.a., 4h ii. PhNO ₂ , 210°C, 2h	20	****
3	5	5	i. NH ₂ OH.HCl, éter, t.a., 4h ii. <i>p</i> -cloranil, t.a., 12 h	traços	****
4	5	5	i. NH ₂ OH.HCl, clorobenzeno, t.a., 24h ii. PhNO ₂ , 131°C, 2h	36	****
5	5	5	i. NH ₂ OH.HCl, 1,4-dioxano, t.a., 5h ii. PhNO ₂ , 101°C, 2h	2	****
6	1	1	i. SDS, H ₂ O, HCl, t.a., 1h ii. <i>p</i> -cloranil, t.a., 12 h	6	24
7	1,44	1,44	i. DMF, 100°C, 10 min ii. PTSA, 150°C, 1 h	13	72

Com a finalidade de aumentar o rendimento e a pureza destas reações, algumas modificações nas condições reacionais foram investigadas, entre elas o oxidante e o solvente da reação (entradas 3-5 da TABELA 13). Entretanto, o uso de *p*-cloranil ao invés de nitrobenzeno não foi satisfatório, obtendo-se apenas traços da porfirina **3** (entrada 3 da TABELA 13).

A melhor condição reacional alcançada para a síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3** foi quando utilizou-se monoclorobenzeno como solvente, 24 h para a formação do porfirinogênio e 130 °C por 2 h na presença de nitrobenzeno para realizar a oxidação deste intermediário (entrada 4 da TABELA 13). Neste procedimento, foi observado menor formação de subprodutos e a porfirina foi isolada, na forma de cristais púrpuros, em 36% de rendimento após três recristalizações. Entretanto, quando se empregou dioxano como solvente (5h para a primeira etapa), à 100 °C, a TThP foi obtida em apenas 2% de rendimento (entrada 5 da TABELA 13).

Duas outras metodologias foram avaliadas, a descrita por Bonar-Law²⁸ e a por Fadda e colaboradores⁷⁸ (entradas 6 e 7 da TABELA 13). A primeira foi muito interessante devido ao uso de condições reacionais brandas, no entanto, rendeu **3c** com apenas 6% de rendimento comparado com os 24% reportados pelo autor²⁸ (entrada 6 da TABELA 13). Em relação à segunda, esta faz uso de *N,N*-dimetilformamida como solvente e PTSA como catalisador (entrada 7 da TABELA 13). Neste caso, a porfirina **3c** foi isolada (devidamente pura) com 13 % de rendimento na forma de cristais púrpuros, como esperado. Este resultado mostrou-nos claramente que o rendimento reportado na literatura utilizando este procedimento (72%) não parecia real já que os próprios autores reportam o composto como um sólido marrom, uma cor bem típica de porfirinas contaminadas com polipirróis.

Em relação ao espectro de RMN de ¹H da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c**, este apresentou um singlete largo entre $\delta = 8,96-9,14$ ppm referente aos oitos hidrogênios β -pirrólicos, e três duplos dubletos em $\delta = 7,50-8,00$ ppm

correspondentes aos hidrogênios dos anéis tiofeno (FIGURA 34). Ainda, as atribuições espectroscópicas inequívocas deste composto foram realizadas utilizando-se espectroscopia de correlação ^1H - ^{13}C e ^1H - ^1H (HSQC, HMBC e COSY).

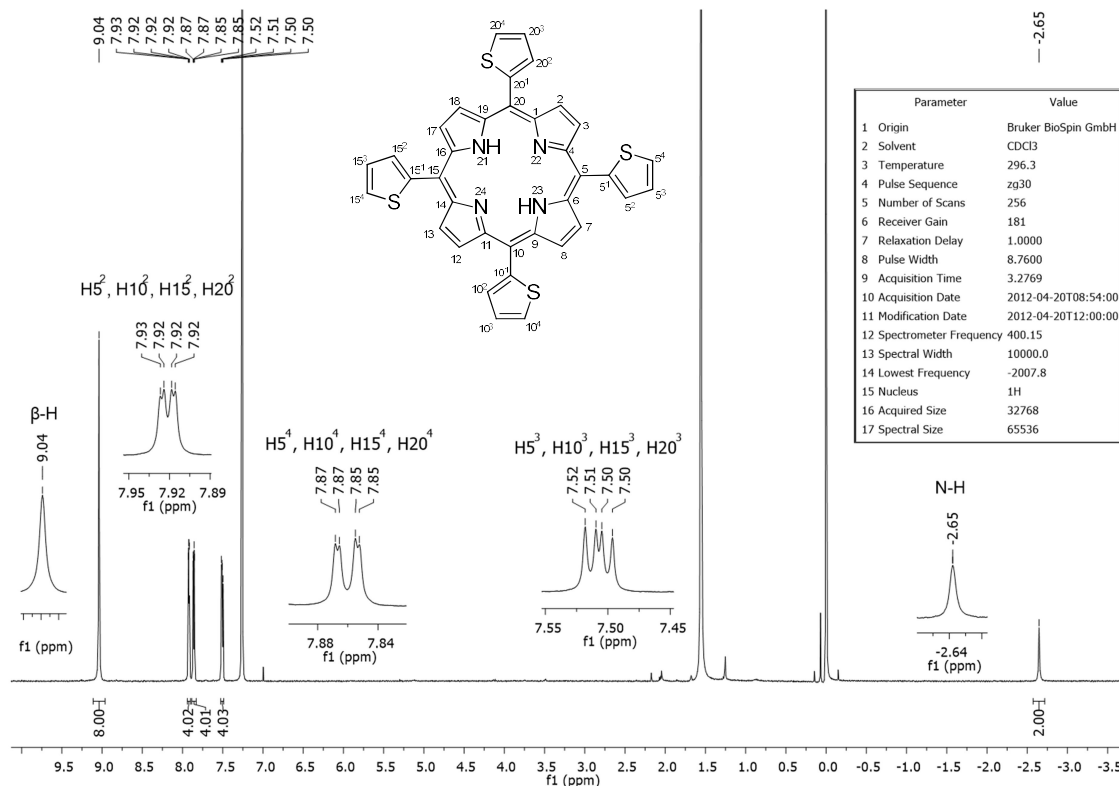


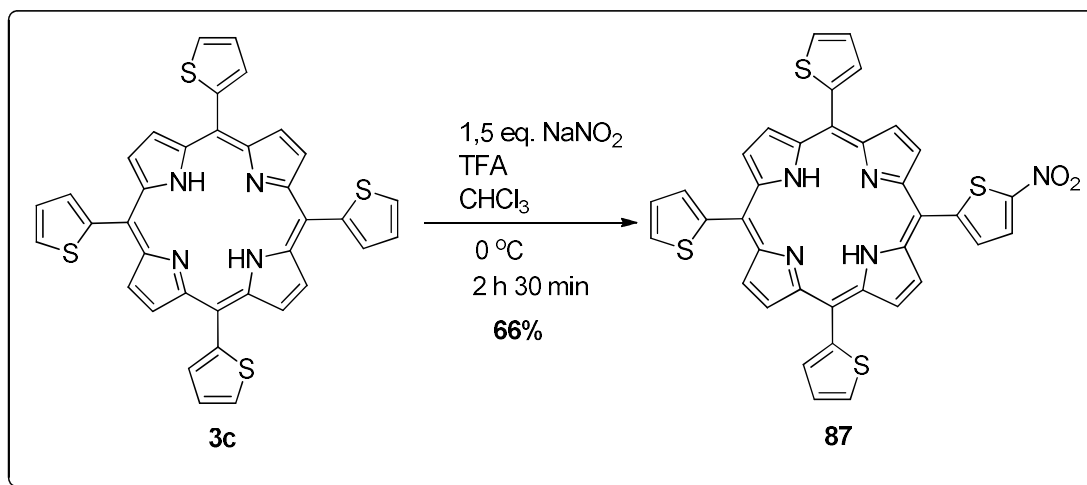
FIGURA 34. Espectro de RMN de ^1H da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** CDCl_3 .

Desta forma, a síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** foi explorada estabelecendo-se uma metodologia que oferece bons rendimentos (36%) e pureza, permitindo, desse modo, a aplicação em inúmeras transformações químicas e em estudos fotofísicos, conforme reportado adiante.

3.2. Reações de nitração com *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**)

Optamos por iniciar os estudos sobre a reatividade da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) utilizando condições reacionais para nitrações seletivas. Como é conhecido na química de tetraarilporfirinas^{21,23} é possível nitrar seletivamente estes compostos quando grupos aril são fenilas comuns ou substituídas, contudo, nitrações em tetratieniporfirinas ainda não haviam sido amplamente exploradas. Desta forma, a reatividade da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**) nestas reações foi avaliada empregando-se uma metodologia similar à descrita por Luguya e colaboradores¹⁵⁹. Este procedimento foi escolhido tanto por envolver condições reacionais mais brandas, comparado com o uso de ácido nítrico fumegante¹⁶⁰, quanto por permitir nitrações regioseletivas na posição *para* de grupos fenila em tetrafenilporfirinas (TPP)¹⁵⁹.

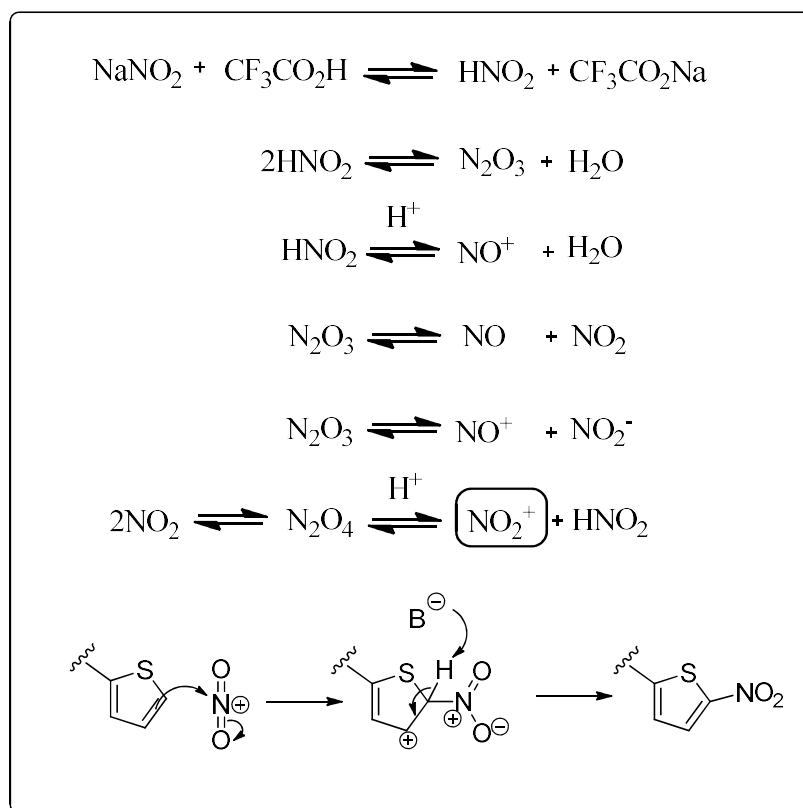
Desse modo, os estudos foram iniciados tentando-se reproduzir exatamente as condições descritas na literatura sendo a tetratienilporfirina **3c** colocada para reagir na presença de nitrito de sódio em TFA (30 mg de **3c** em 5 mL de TFA), sob agitação por 6 min à 0 °C, entretanto, nestas condições foi observada a completa degradação da porfirina **3c**. Em vista disso, resolveu-se testar uma condição mais suave utilizando apenas 1,5 equivalentes de NaNO₂ e TFA catalítico (0,3 mM) em CHCl₃ à 0 °C (ESQUEMA 38). Nesta nova condição experimental, o produto mono-nitrado **87** foi isolado em 66% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica contendo sílica gel.



ESQUEMA 38. Síntese da *meso*-5-(5'-nitro-2'-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina (H₂SNThP) **87**.

Comumente, as inserções do grupo –NO₂ em compostos aromáticos requerem o uso de ácidos fortes para produzir o eletrófilo NO₂⁺. Neste caso, o eletrófilo foi gerado em um dos equilíbrios envolvidos na reação do nitrito de sódio com TFA¹⁶¹ (ESQUEMA 39) e prontamente consumido pela porção mais reativa de **3c** (anel tiofeno) através de uma reação clássica de substituição eletrofílica aromática.

É conhecido que as posições 2 e 5 dos tiofenos são mais reativas nas substituições eletrofílicas devido aos fatores eletrônicos e de concentração de carga nestas posições. Ainda, a preferência da substituição no anel tiofeno em detrimento da posição β do núcleo foi estudada por Prasath e colaboradores⁸³⁻⁸⁵. Estes autores constataram que o fator decisivo para a posição da nitração foi orientação (co-planaridade) dos anéis tiofenos em relação ao núcleo da porfirina⁸³⁻⁸⁵. Em uma das conformações possíveis para a *meso*-tetra(2'-tienil)porfirina, os anéis tiofenos adotam uma quase co-planaridade com o núcleo da porfirina e permite uma extensão da conjugação do sistema π eletrônico por toda a molécula. A substituição na posição β ocorreu somente quando não foi possível esta distribuição eletrônica dos tiofenos com o núcleo, ou seja, quando os anéis tiofenos não estavam quase co-planares ao núcleo⁸³⁻⁸⁵.



ESQUEMA 39. Mecanismo da reação de nitração no anel tiofeno da porfirina.

A regioseletividade da nitração na posição 5 do anel tiofeno foi confirmada pela caracterização estrutural do composto **87** empregando análises espectroscópicas de RMN de ^1H , ^{13}C e 2D. O espectro de RMN de ^1H da porfirina mono-nitrada **87** apresentou sinais compostos de dois duplos dubletos e um singletto largo entre $\delta = 8,96\text{--}9,14$ ppm correspondentes aos oitos hidrogênios β -pirrólicos, indicando a perda de simetria da molécula devido a presença de uma única nitração (FIGURA 35). Ainda, o espectro mostrou um dubleto em $\delta = 8,31$ ppm (H-5^3) e outro em $\delta = 7,84$ ppm (H-5^2), ambos referentes aos 2 hidrogênios do anel tiofeno substituído com grupo nitro (FIGURA 35). Os hidrogênios dos tiofenos não substituídos ocorrem no espectro na forma de 1 multipletto em $\delta = 7,50\text{--}7,95$ ppm. A estrutura da porfirina mono-nitrada **87** também foi confirmada por espectrometria de massas em alta resolução (HRMS-ESI-TOF) na qual se obteve o íon molecular com m/z igual a

684,0660, e portanto, com erro de 0,6 ppm em relação ao padrão teórico esperado (calculado para $[M + H]^+ = 684,0656$, $C_{36}H_{21}N_5O_2S_4$).

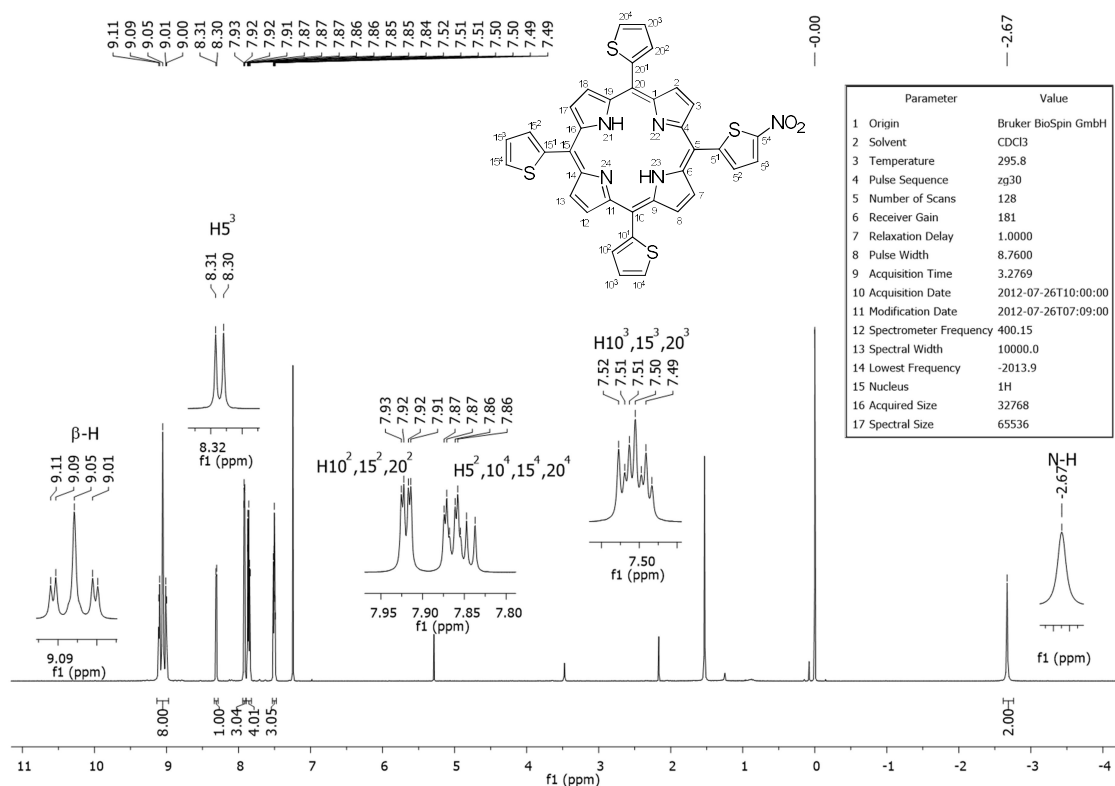
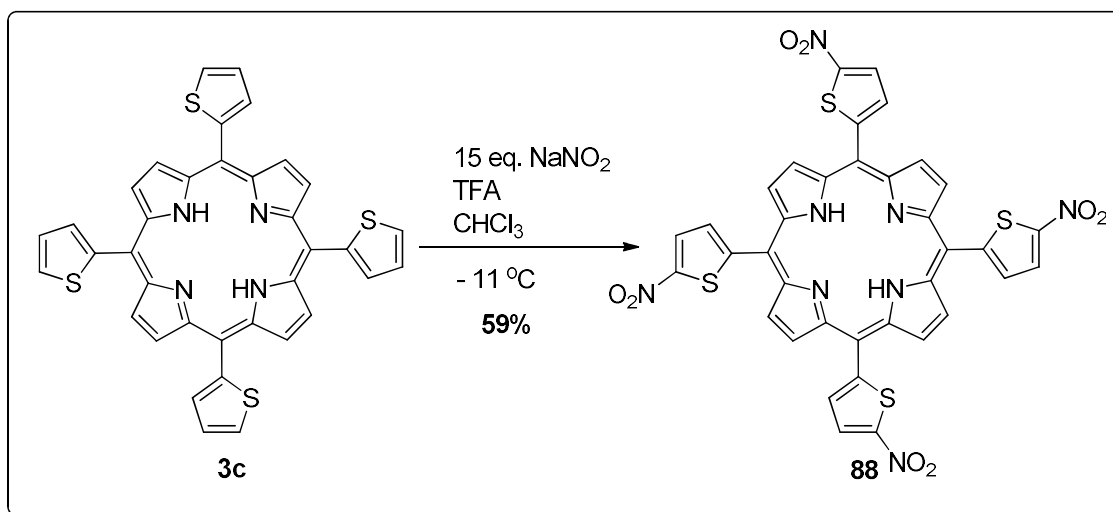


FIGURA 35. Espectro de RMN de 1H da *meso*-5-(5'-nitro-2'-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina **87** em $CDCl_3$.

Após o sucesso da mono-nitração regioselectiva da *meso*-tetra(2'-tienil)porfirina **3c**, resolveu-se investigar o procedimento para se obter a porfirina **3c** substituída com grupo nitro nos quatros anéis tiofenos (ESQUEMA 40, TABELA 14). Inicialmente foram utilizados 8 equiv. de $NaNO_2$ em $CHCl_3$ à 0 °C com adições de pequenas alíquotas de TFA em intervalos de 1 h (para evitar que a solução permanecesse muito ácida ao longo do procedimento). A porfirina tetra-nitrada **88** foi obtida após 9 h com 24% de rendimento (entrada 1 da TABELA 14).

ESQUEMA 40. Síntese da *meso*-5,10,15,20-tetra(5'-nitro-2'-tienil)porfirina (H₂TaNThP) **88**.TABELA 14. Condições reacionais para a obtenção da porfirina tetra-nitrada **88**.

Entrada	Temperatura (°C)	[TFA] in CHCl ₃ (mmol.L ⁻¹)	NaNO ₂ (equiv.)	Tempo (h)	5 (%)
1	0	0,1 até 0,7	8	9	24
2	-6	0,1 até 0,7	20	20	26
3	-11	0,4 até 1,1	20	5	59
4	-11	7,8 até 19,4	20	11	35
5	-30	0,4 até 3,2	20	120	8

Na sequência, decidimos avaliar outras condições reacionais visando otimizar este procedimento. Assim, partindo-se de 20 equiv. de NaNO₂ à -6 °C com a mesma quantidade de TFA (0,1-0,7 mmol.L⁻¹), o composto tetra-nitrado **88** foi obtido com 26 % de rendimento após 20 h (entrada 2, TABELA 14). Ao diminuir a temperatura da reação para -11 °C e aumentar a concentração de TFA para 0,4-1,1 mmol.L⁻¹, verificou-se o total consumo do material de partida em 5 h de reação e o produto **88** foi isolado em 59% de rendimento (entrada 3, TABELA 14). Ainda, foram testadas condições reacionais usando concentração

maior de TFA (7,8 – 19,4 mmol.L⁻¹) (entrada 4, TABELA 14) e temperatura de -30 °C (entrada 5, TABELA 14), mas em ambos casos houve apenas redução nos rendimentos para 35% e para 8% respectivamente.

Durante a monitoração das reações por CCD, notou-se a formação progressiva de produtos com diferentes polaridades, provavelmente derivados mono, di, tri e tetra-nitrados. Em tempos reacionais curtos obteve-se majoritariamente o produto mono-nitrado **87**, enquanto que em tempos mais prolongados o produto principal foi o tetra-nitrado **88**. Como estabelecemos o objetivo obter seletivamente os derivados *mono* e *tetra-nitrados*, as condições reacionais foram otimizadas para a obtenção destes derivados, sendo que os demais, formados em pequenas quantidades (traços), não foram isolados.

Os espectros de UV-vis das porfirinas **87** e **88** (FIGURA 36) apresentaram bandas de absorção em comprimentos de onda típicos para estes compostos⁸³⁻⁸⁵ com banda Soret em 427 para **87**, que é praticamente o mesmo do material de partida **3c** (426 nm), e em 432 nm para **88**, deslocado de 6 nm em relação à porfirina de partida **3c**. Este comportamento indica que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição *meso* da tienilporfirina acarretou em deslocamento das bandas de absorção para a região do vermelho.

O deslocamento batocrômico das bandas de absorção da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinas comparado com a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) foi anteriormente associado com a conjugação eletrônica entre os anéis tiofenos e o núcleo devido a conformação quase co-planar dos tiofenos⁸⁰. Conforme aumentou-se o número de tiofenos substituídos com grupo –NO₂ na estrutura da molécula, o maior deslocamento batocrômico indicou que houve diminuição do *gap* de energia dos orbitais de fronteira devido o efeito retirador de elétrons dos grupos –NO₂ diretamente no sistema π conjugado porfirina-tiofeno. Nos estudos realizados por Prasath e colaboradores^{83,85} com a *meso*-tetra(5-metil-2-tienil)porfirinato de níquel (II) foram observados deslocamentos hipsocrômicos das bandas de absorção com o aumento de grupo –NO₂ substituído. Neste caso,

a substituição ocorreu na posição 3 do tiofeno fazendo com que os anéis tiofenos substituídos adotassem orientação quase perpendicular com o núcleo^{83,85}. Por conseguinte, houve diminuição na conjugação do sistema π eletrônico dos tiofenos com o núcleo e a presença do grupo $-\text{NO}_2$ teve menor influência sobre o sistema eletrônico da porfirina^{83,85}.

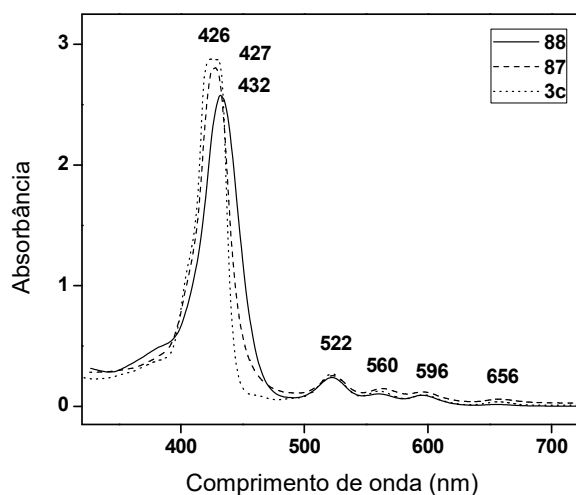


FIGURA 36. Espectros eletromagnético da região do visível da tienilporfirina **3c**, mono-nitro tienilporfirina **87** e tetra-nitro tienilporfirina **88**.

O composto **88** foi igualmente caracterizado por análises espectroscópicas de RMN de ^1H e de ^{13}C (1D e 2D), confirmando a estrutura deste produto, que possui os quatro anéis tiofenos substituído com o grupo nitro na posição 5. O espectro de RMN de ^1H desta porfirina apresentou um singleto em $\delta = 9,32$ ppm correspondente aos oito hidrogênios β -pirrólicos, um dubleto em $\delta = 8,63$ ppm e outro em $\delta = 8,21$ ppm referentes aos hidrogênios do anel tiofeno (FIGURA 37). Além disso, a estrutura de **88** foi também confirmada por espectrometria de massas em alta resolução (HRMS-ESI-TOF) na qual se obteve o íon molecular com m/z igual a 819,0216, e portanto, com erro de 1,6 ppm em relação ao padrão teórico esperado (calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ 819,0203, $\text{C}_{36}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_4$).

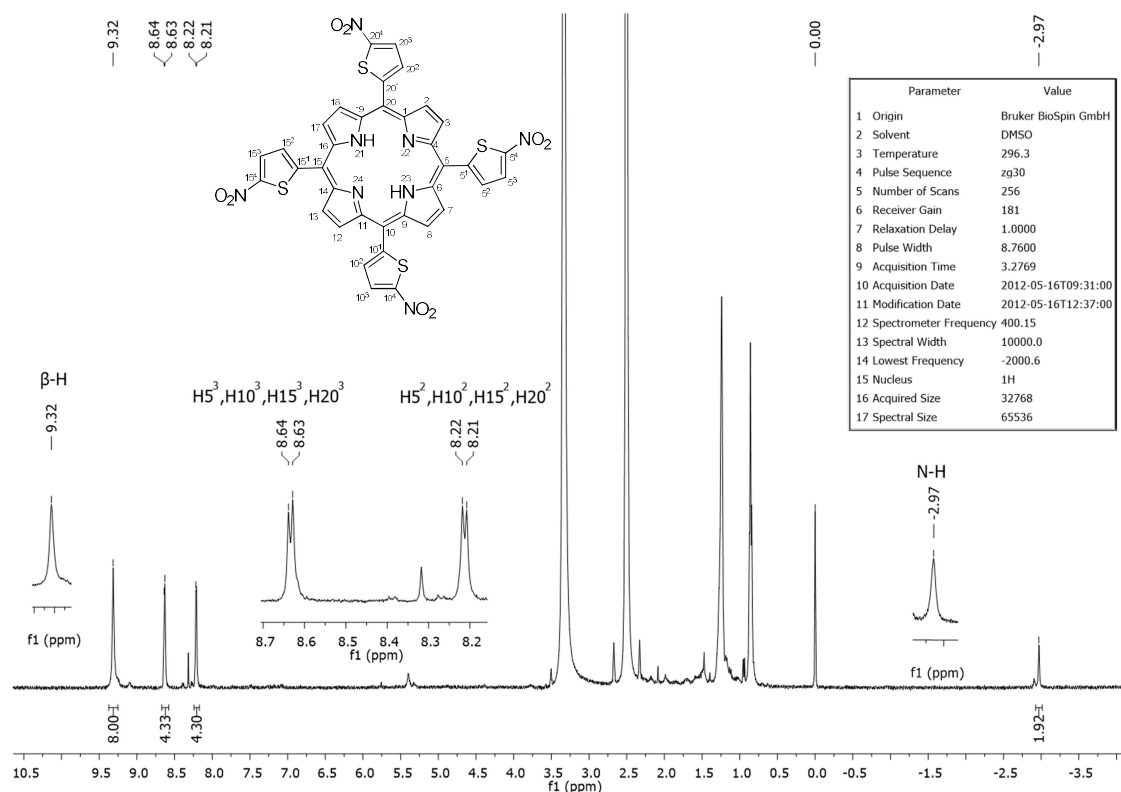
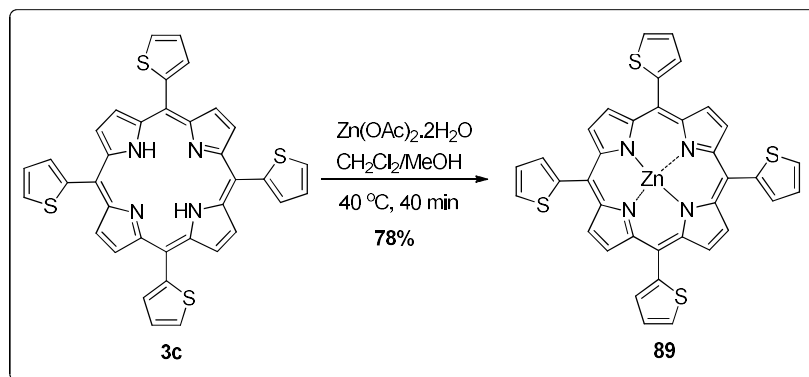


FIGURA 37. Espectro de RMN de ^1H da *meso*-5,10,15,20-tetra(5'-nitro-2'-tienil)porfirina (H_2TaNThP) **88** em $\text{DMSO-}d_6$.

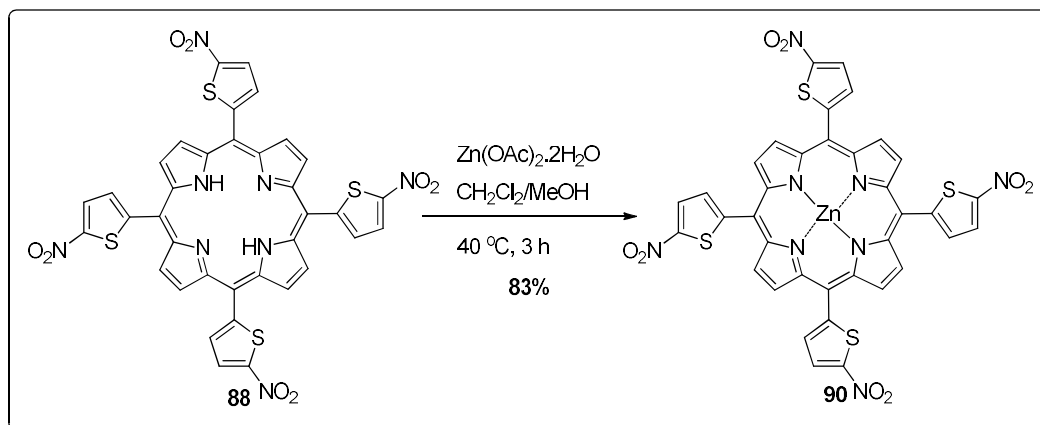
3.3. Reações de inserção de metal em 2-tienil-porfirinas

Com o objetivo posterior de explorar a reatividades dos derivados porfirinóides sintetizados frente às reações de cicloadição 1,3-dipolar, resolvemos realizar a inserção de Zn (II) nas porfirinas **3c** e **88**. Como é conhecido²⁰ a presença de metais pode modificar sensivelmente o ambiente eletrônico e, conseqüentemente, a reatividade destes compostos em reações pericíclicas. Desta forma, as porfirinas **89** e **90** foram obtidas após reação da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** (H_2TThP) e da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina **88** (H_2TaNThP) com excesso de $\text{Zn}(\text{Ac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em CH_2Cl_2 e metanol (proporção 4:1) a 40 °C, rendendo 78% e 83% respectivamente

(ESQUEMA 41 e ESQUEMA 42). As porfirinas complexadas com Zn (II) **89** e **90** foram purificadas apenas por extração e recristalização em CH₂Cl₂ e hexano.



ESQUEMA 41. Reação de inserção de Zn (II) na *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c**.

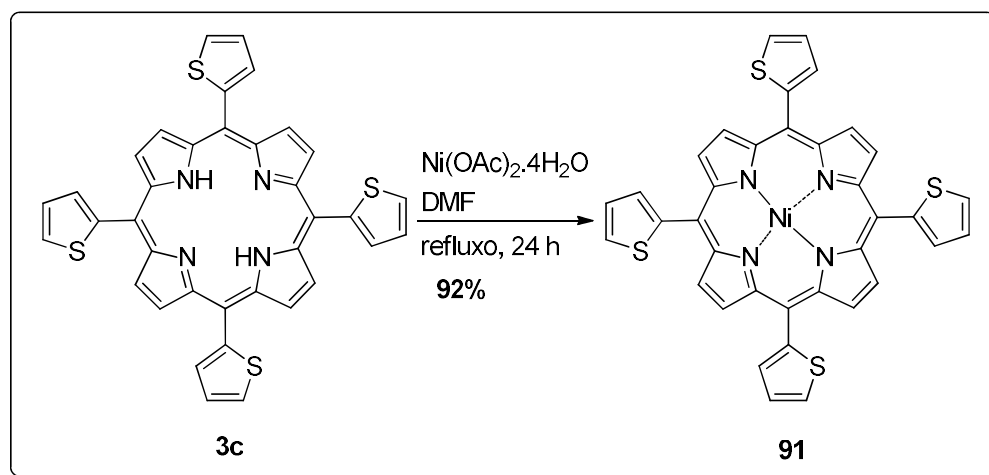


ESQUEMA 42. Reação de inserção de Zn (II) na *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina **88**.

Um fato interessante observado após as reações de complexação foi aumento da solubilidade dos produtos (**89** e **90**) comparados com os respectivos materiais de partida (**3c** e **88**). Esta característica possibilitou melhorar as caracterizações destes compostos por RMN de ¹³C e por espectroscopia de correlação (HSQC, HMBC, COSY, NOESY, etc) já que anteriormente não havia sido possível em função da baixa solubilidade destes compostos em solventes

deuterados comuns. Fundamentalmente, a inserção de metais contribui para aumentar a solubilidade desses compostos, pois em muitos casos o metal comporta a complexação axial de solventes evitando as interações π -stacking, comum a estes derivados¹⁶².

Além da inserção de Zn(II), também foi realizada a inserção de Ni (II) na *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** empregando excesso de Ni(OAc)₂·4H₂O em DMF sob refluxo por 24h (ESQUEMA 43). A porfirina **91** foi isolada por precipitação do meio reacional após adição de água e metanol com rendimento de 92%.



ESQUEMA 43. Reação de inserção de Ni (II) na *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c**.

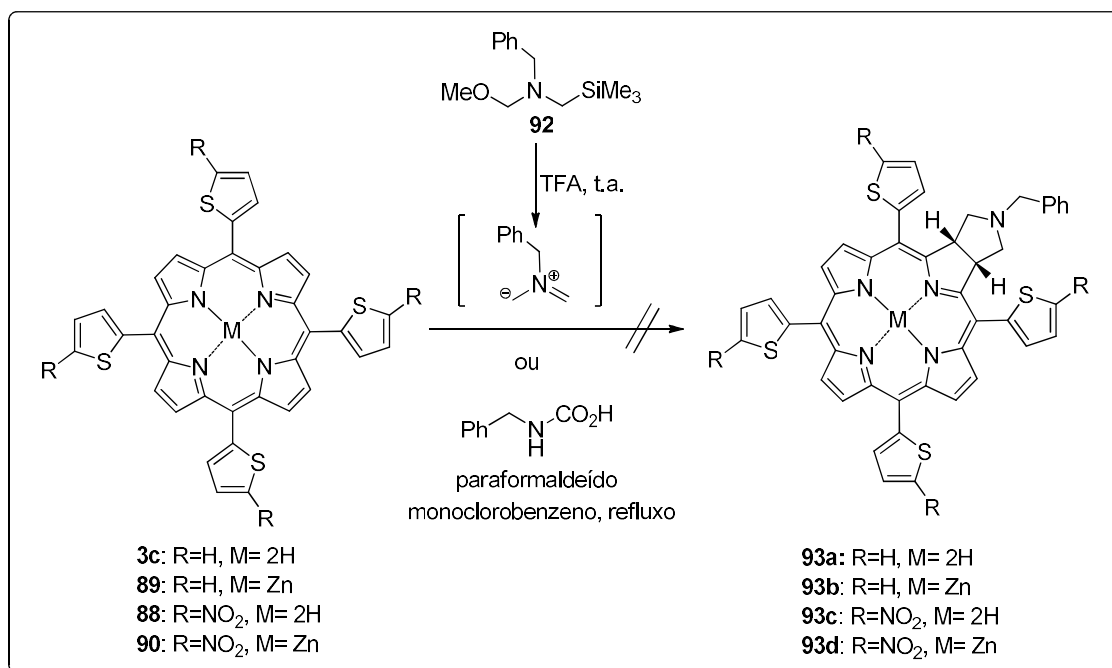
De uma maneira geral a inserção de metais pode aumentar ou diminuir a densidade eletrônica na periferia do heterociclo, a depender do metal utilizado, o que se traduz num aumento de reatividade em determinadas reações^{20,163}. Os metais aqui escolhidos tendem a aumentar a densidade eletrônica no heterociclo pelo efeito de retro-doação bastante conhecido destes metais (*back-donation*), razão pela qual preparamos estes compostos para estudos posteriores com eletrófilos.

3.4. Reações de cicloadição 1,3-dipolar com as 2-tienil-porfirinas

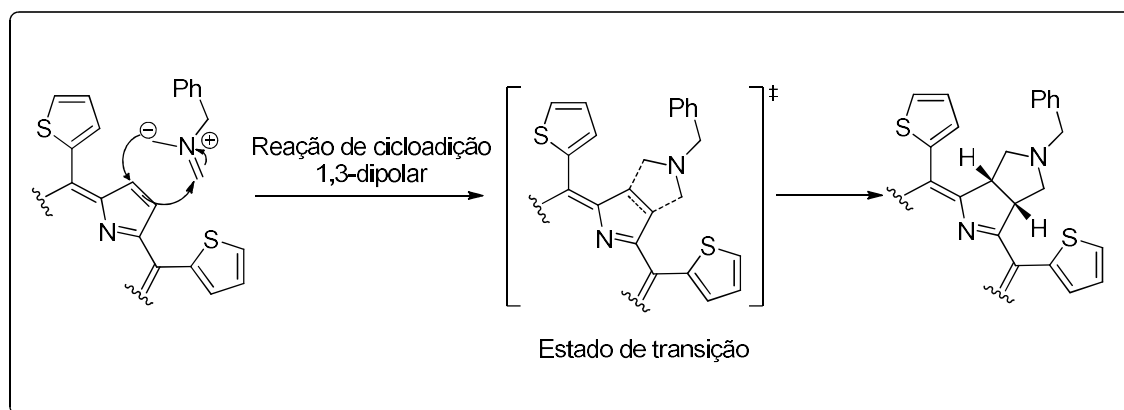
Como mencionado anteriormente na introdução deste trabalho, as clorinas e bacterioclorinas são derivados porfirinóides com duplas ligações reduzidas na posição β que apresentam várias aplicações em processos fotobiológicos^{12,17,93,94,105}. Muito provavelmente, a forma mais bem sucedida de se obter estes derivados é empregando reações de cicloadições como ferramenta sintética^{113,116,132-138}. Os primeiros estudos envolvendo reações de cicloadição datam desde a década de 60, contudo, o grupo de pesquisas que mais explorou estas reações em sistemas porfirínicos foi o grupo do Prof. Cavaleiro^{130,132-138}. Recentemente, em nosso grupo de pesquisas foi demonstrada também a aplicação de reações 1,3-dipolares com porfirinas utilizando nestes casos ilídeos volumosos para prover clorinas com estruturas que impedem a agregação devido ao seu volume estérico¹⁴², além da introdução de um procedimento mais suave e seletivo nestas reações¹⁴³.

Desta forma, realizamos um estudo sobre as reatividades das 2-tienil-porfirinas **3c** e **88** bem como dos respectivos complexos de zinco **89** e **90** em reações de cicloadições 1,3-dipolares com ilídeo de azometino benzílico (ESQUEMA 44).

O mecanismo da reação entre porfirinas e ilídeos 1,3-dipolares consiste em uma reorganização concertada de ligações do tipo $4\pi+2\pi$ em que o dipolo é o componente com 4 elétrons π e a dupla ligação de um dos anéis pirrólicos da porfirina é o componente com 2 elétrons π (dipolarófilo) (ESQUEMA 45).



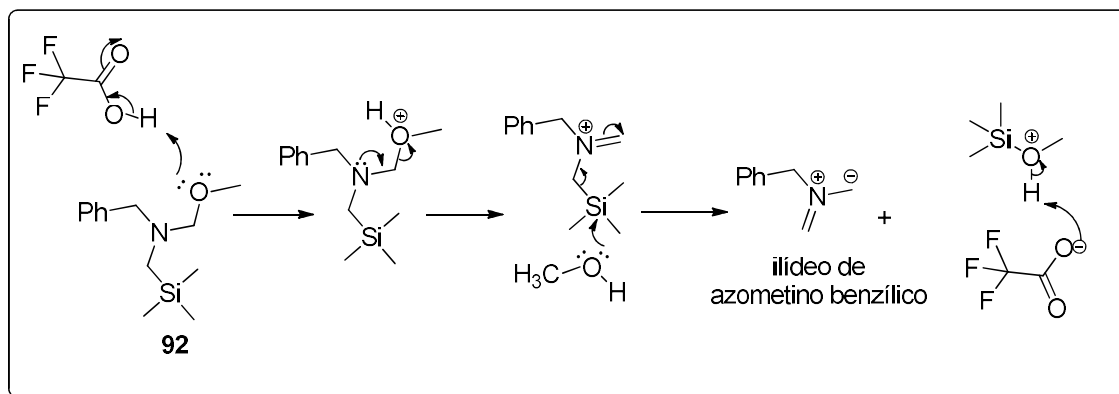
ESQUEMA 44. Reações de cicloadições 1,3-dipolares entre 2-tienil-porfirinas e ílideo de azometino benzílico.



ESQUEMA 45. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-tienil-porfirina e ílideo de azometino benzílico.

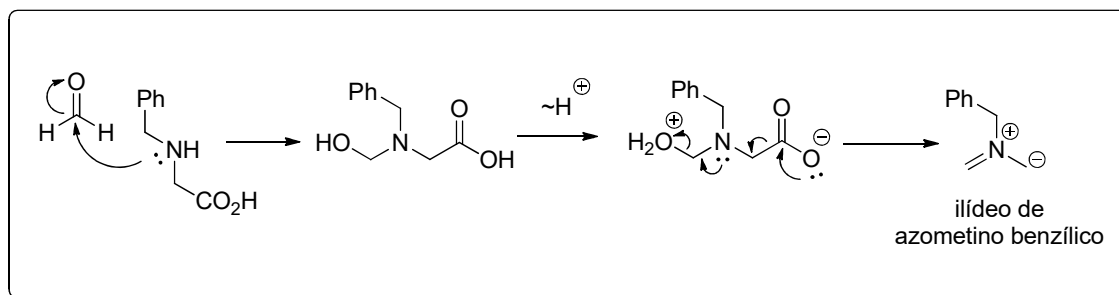
Os estudos foram realizados gerando 1,3-dipolo por dois métodos diferentes. O primeiro consistiu no emprego de derivado de trimetilsilano **92** (previamente preparado em nosso grupo¹⁴³), à 0°C e sob catálise de TFA

(ESQUEMAS 44 e 46). As reações com as 2-tienil-porfirinas **3c**, **88**, **89** e **90** nessas condições reacionais não resultaram na formação de nenhum produto, mesmo após adição de excesso de **92** e longos tempos reacionais (30 h).



ESQUEMA 46. Mecanismo proposto para a geração do ílideo de azometino benzílico a partir do precursor **92** e TFA.

O segundo método foi pela descarboxilação de *N*-metileno-hidroxi-aminoácidos preparados *in-situ* pela reação entre *N*-benzilglicina e paraformaldeído, o qual em altas temperaturas gera o ílideo de azometino benzílico (ESQUEMA 47).



ESQUEMA 47. Mecanismo proposto para a geração do ílideo de azometino benzílico a partir *N*-benzilglicina.

Assim, a porfirina tetra-nitrada **88** ($H_2TaNThP$) foi submetida à reação com este dipolo em refluxo de tolueno. No entanto, verificou-se que o material de partida estava precipitado no meio reacional, e conseqüentemente, não houve a formação do aduto **93c** (ESQUEMA 44). Em vista disso, avaliou-se a solubilidade da porfirina em 1,2-diclorobenzeno e monoclorobenzeno, pois ambos proporcionavam temperatura de refluxo necessária para a geração do ílideo de azometino benzílico (acima de 110 °C). Apesar de a porfirina ter sido solúvel, na reação usando 1,2-diclorobenzeno em condições de refluxo (180 °C), foi constatada apenas degradação do material de partida. Em monoclorobenzeno (131 °C), por sua vez, observou-se pequena quantidade de produto formado, entretanto, não houve progresso da reação mesmo após longo tempo reacional (32-44 h) e adições sucessivas de *N*-benzilglicina e de *p*-formaldeído. A formação de **93c**, uma clorina, foi monitorada por UV-vis medindo-se a razão entre as bandas de absorbância Q (665 nm) e Soret (430 nm) (FIGURA 38). O produto foi isolado em quantidades traços o que impossibilitou a determinação do rendimento, no entanto, sua estrutura foi confirmada por análises de UV-Vis, RMN de 1H e espectrometria de massas em alta resolução (HRMS).

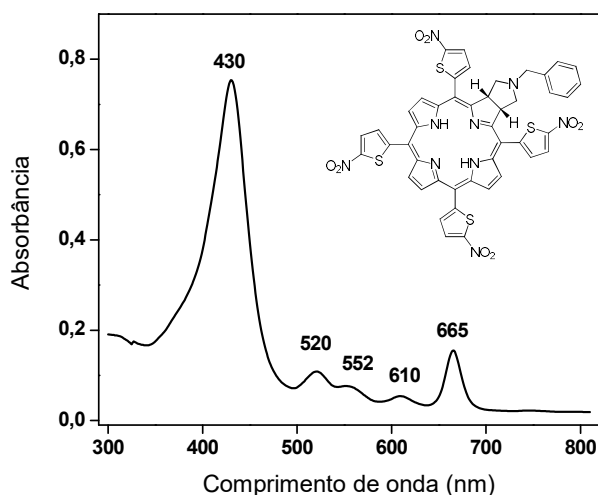


FIGURA 38. Espectro da região visível do produto da cicloadição 1,3-dipolar entre 2-tienil porfirina tetra-nitrada **88** e ílideo de azometino benzílico.

O espectro de RMN de ^1H do composto **93c** apresentou dois sinais em $\delta = 2,73\text{--}2,76$ e $3,10\text{--}3,20$ ppm referentes aos hidrogênios da metila do anel pirrolidínico bem como um singlete em $\delta = 3,41$ ppm atribuído aos hidrogênios do grupo metileno do grupo benzil. Ainda, um singlete largo correspondente aos hidrogênios da junção dos anéis foi observado em $\delta = 5,49$ ppm e os hidrogênios aromáticos resultaram em sinais entre $\delta = 6,94$ e $8,93$ ppm (FIGURA 39). A estrutura de **93c** também foi confirmada por espectrometria de massas em alta resolução (HRMS-ESI-TOF) na qual se obteve o íon molecular com m/z igual a 952.109123, e, portanto, com erro de 0,3 ppm em relação ao padrão teórico esperado (calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ 952,109447, $\text{C}_{45}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_4$).

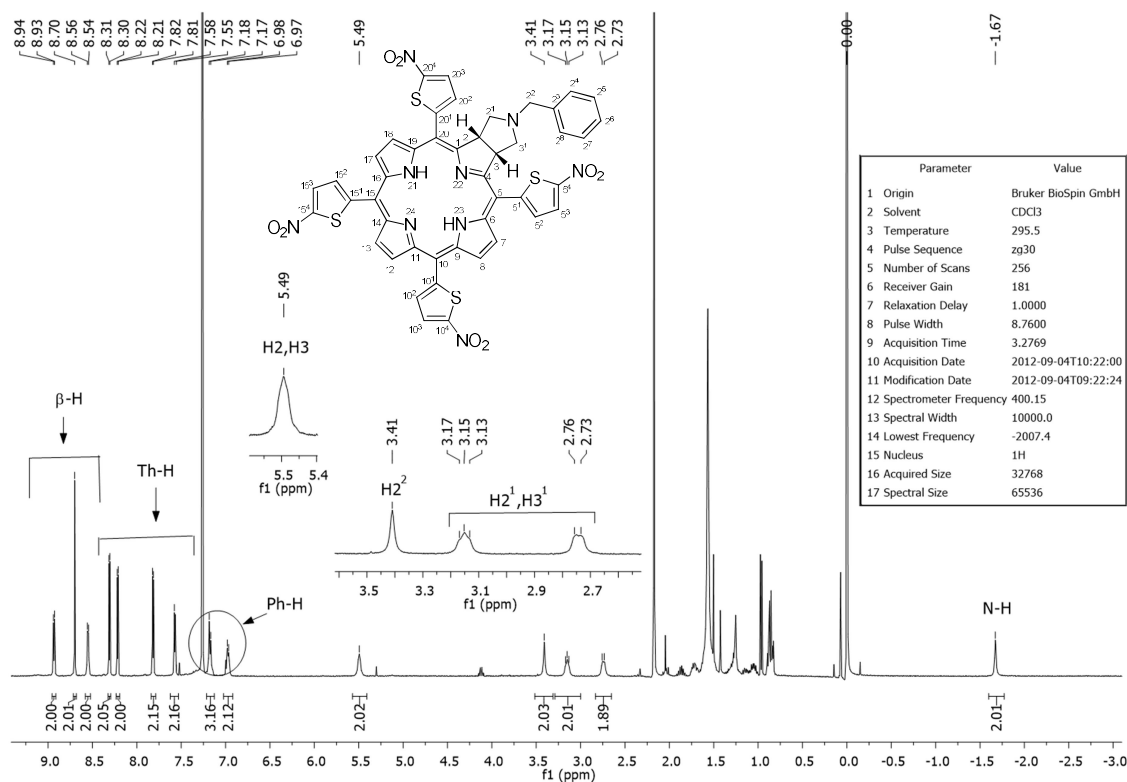


FIGURA 39. Espectro de RMN de ^1H do composto **93c** em CDCl_3 .

Após constatar a formação de clorina **93c** na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a porfirina **88** (H₂TaNThP) e ílideo de azometino benzílico, investigou-se essa mesma reação com os compostos **3c** (H₂TThP), **89** (ZnTThP) e **90** (ZnTaNThP) (ESQUEMA 44).

Visto que a reação com **88** rendeu apenas traços de clorina **93c**, esperava-se que a presença do Zn aumentasse a reatividade desta porfirina como dipolarófilo. Então, reagiu-se a porfirina **90** com *N*-benzilglicina e *p*-formaldeído em refluxo de clorobenzeno, entretanto, não houve formação de produtos. O mesmo procedimento experimental foi empregado tanto para a tienilporfirina **3c** quanto para seu complexo **89** e, assim como nas reações anteriores, também não foi observada a formação de produtos.

Esses resultados não eram esperados, pois há descrições na literatura de que ílideos de azometinos reagem com derivados de *meso*-tetrafenilporfirina rendendo mono e bisadutos¹³⁰. Ainda, Cavaleiro e colaboradores^{133,135} observaram que a presença de grupos retiradores de elétrons substituídos na posição *meso* aumentava a reatividade das porfirinas em relação a esses dipolos. Por exemplo, a reação entre a *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina (H₂TPPF) e ílideo de azometino rendeu 61% de clorina e 11% de isobacterioclorina enquanto que a reação com *meso*-tetrafenilporfirina (H₂TPP) rendeu apenas 12% de monoaduto e não foi observada formação de bisaduto^{135(a)}.

Em vista disso, esperava-se que os anéis tiofenos substituídos com o grupo nitro na porfirina **88** conferissem reatividade similar com a encontrada para a *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina (H₂TPPF) nas reações com ílideos de azometinos. No entanto, a reatividade de **88** foi baixa rendendo somente traços de monoaduto **93c**.

Prasath e colaboradores^{83,85} investigaram o efeito dos anéis tiofenos substituídos com grupos nitro nas propriedades espectroscópicas e eletroquímicas de tetratienilporfirinas. Nestes trabalhos os autores observaram que conforme aumentava o número de anéis substituídos ocorria um

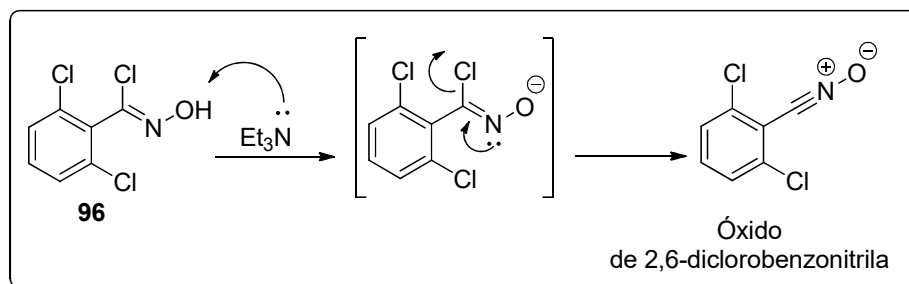
deslocamento do hidrogênio imino no espectro de RMN de ^1H para região blindada ($\delta = -2,64$ ppm na 2-tienil-porfirina, $\delta = -2,66$ ppm no derivado mononitrado e $\delta = -2,82$ ppm no derivado tetra-nitrado) indicando um aumento da corrente de anel^{83,85}. Isto é, ao contrário do que se esperava, a presença de anéis 5-nitro-tienil não provocou uma deficiência eletrônica nas ligações duplas do núcleo porfirinóide.

Logo, essas informações contribuíram para justificar o baixo rendimento da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina **88** em reações de cicloadição 1,3-dipolar com íldeos de azometinos, uma vez que esse dipolo normalmente reage por demanda normal de elétrons (com interação dominante entre os orbitais moleculares $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$). Em outras palavras, dipolos do tipo ílideo de azometino são conhecidos por reagir melhor com dipolarófilos deficientes em elétrons, razão pela qual não obtivemos sucesso nestas reações^{164,165}.

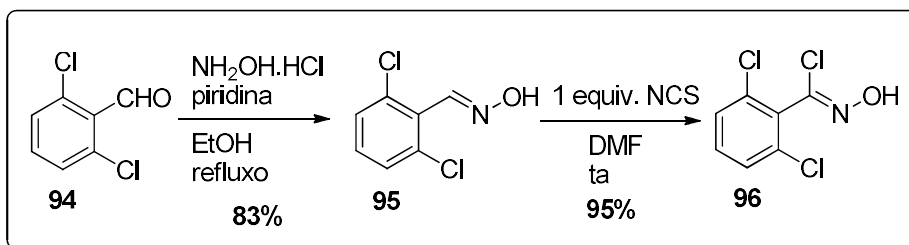
Diante desses fatos, resolveu-se explorar a química dos dipolos do tipo óxido de nitrila, visto que são conhecidos na literatura^{131,140,166} por reagir com diversos dipolarófilos por demandas eletrônicas normal, neutra ou inversa. Em geral, esses compostos são considerados dipolos de fronteira entre a demanda energética do tipo II e do tipo III, ou seja, podem ser considerados um intermediário entre demanda neutra (energia dos orbitais moleculares de fronteiras são semelhantes) e demanda inversa de elétrons ($\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$)^{164,165}.

Em vista disso, utilizou-se o dipolo óxido de 2,6-diclorobenzonitrila o qual foi gerado *in situ* na presença do precursor cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96** e de trietilamina (ESQUEMA 48). O precursor **96** foi sintetizado em duas etapas (ESQUEMA 49). A primeira etapa envolveu a reação de condensação entre o 2,6-diclorobenzaldeído **94** e hidroxilamina obtendo a oxima **95**, e a segunda, a halogenação de **95** utilizando *N*-clorosuccinamida (NCS) para render o cloreto de oxima **96** (precursor do dipolo) (ESQUEMA 49).

A metodologia empregada foi simples e conseguiu obter os compostos almeçados com bons rendimentos (ESQUEMA 49).

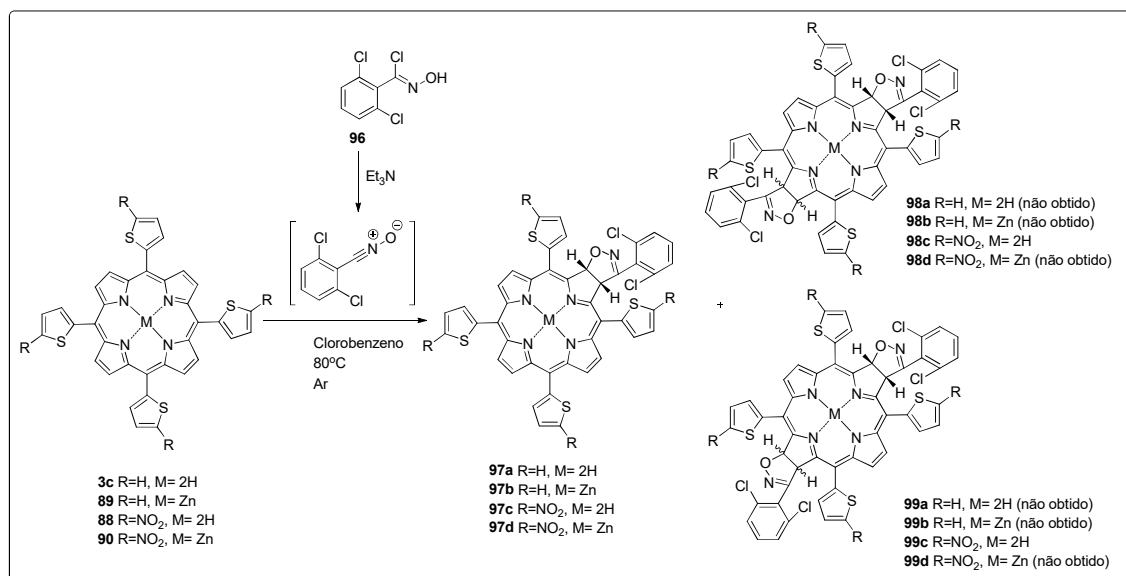


ESQUEMA 48. Mecanismo proposto para a geração do dipolo óxido de 2,6-diclorobenzonitrila a partir cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96**.

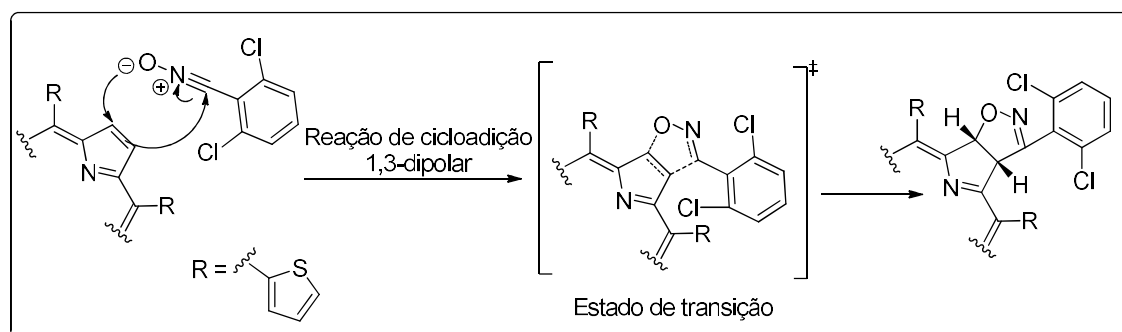


ESQUEMA 49. Síntese do cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96**.

Por fim, as 2-tienil-porfirinas **3c**, **88**, **89** e **90** foram submetidas às reações com cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96** e trietilamina utilizando-se clorobenzeno e atmosfera de argônio (80 °C por 10-48 h) (ESQUEMA 50 e ESQUEMA 51). Todas as reações foram monitoradas por CCD e UV-vis (medindo-se a razão entre as bandas de absorção Q/Soret) e foram interrompidas após o consumo de todo material de partida.



ESQUEMA 50. Reações de cicloadições 1,3-dipolares com 2-tienil-porfirinas e óxido de 2,6-diclorobenzonitrila.



ESQUEMA 51. Mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-tienil-porfirina e óxido de nitrila.

Os estudos com a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** foram realizados empregando diferentes quantidades do precursor **96** e resultaram em rendimentos de 13 a 17% da clorina **97a** (TABELA 15). Em relação à porfirina **89**, a reação foi efetuada com 20 equiv. do precursor **96** e foi mantida por 48 h, entretanto, o rendimento de clorina **97b** foi inferior (9%) indicando que a reatividade da porfirina **89** com óxido de 2,6-diclorobenzonitrila é menor comparado com a da porfirina **3c**. Ainda, não se observou a formação de nenhum dos bisadutos **98a-b** e **99a-b**.

TABELA 15. Condições reacionais para síntese da clorina **97a**.

Entrada	Temperatura (°C)	Precursor do dipolo 96 (equiv.)	Et ₃ N (equiv.)	Tempo (h)	97a (%)
1	80	5	7	48	17
2	80	20	25	26	13
3	80	50	53	10	14

A reação entre a porfirina tetra-nitrada **88** e o óxido de 2,6-diclorobenzonitrila rendeu uma clorina **97c** e duas bacterioclorinas isoméricas **98c** e **99c** (ESQUEMA 50, TABELA 16). Os rendimentos dos produtos variaram conforme a quantidade do precursor **96** utilizado na reação. Por conseguinte, a melhor condição reacional foi obtida empregando-se 20 equiv. de **96**, o que rendeu os derivados **97c**, **98c** e **99c** em 15, 13 e 14% respectivamente (entrada 2 da TABELA 16). Entretanto, os rendimentos dos produtos foram menores quando se utilizou 5 equiv. de **96** ou quando se aumentou-se a quantidade para 50 equiv., pois em ambas as condições foram detectadas maior degradação dos compostos (entrada 1 e 3 da TABELA 16).

TABELA 16. Condições reacionais para síntese da clorina **97c** e bacterioclorinas **98c** e **99c**.

Entrada	Temperatura (°C)	Precursor do dipolo 96 (equivs.)	Et ₃ N (equiv.)	Tempo (h)	97c (%)	98c (%)	99c (%)
1	80	5	7	48	7	3	7
2	80	20	25	24	15	13	14
3	80	50	53	10	11	8	12

A reação com o derivado de zinco **90** e o precursor do dipolo **96** (20 equiv., 48 h) rendeu majoritariamente o monoaduto **97d** (22%) e nenhum dos bisadutos **98d** e **99d** (ESQUEMA 50). Ainda, a adição de excesso de **96** não resultou no aumento da quantidade de **97d** nem na formação de bacterioclorinas **98d** e **99d**. Diante desses resultados pode se inferir que a inserção de Zn na porfirina tetra-nitrada **88** provocou a diminuição na sua reatividade para a segunda cicloadição formando apenas clorina.

A purificação das clorinas e bacterioclorinas foi bastante dispendiosa necessitando de aplicação de quatro diferentes métodos: coluna com sílica gel “flash”, CCD preparativa, coluna de Sephadex LH20, e por último, cristalização. Isto foi imprescindível, pois durante o processo reacional houve dimerização e também degradação do dipolo cujos resíduos eram solúveis nos mesmos solventes que as porfirinas. Consequentemente, os produtos de interesse eram eluídos juntos com os resíduos do dipolo nas separações cromatográficas. Este problema foi sanado com a utilização de cromatografia por exclusão de tamanho usando a sílica Sephadex LH-20. Antes deste processo, tentou-se purificar os produtos por cristalização, entretanto não foi possível, pois os resíduos do dipolo estavam contribuindo para solubilização das porfirinas impossibilitando a cristalização (vários solventes foram testados).

Após as extensivas etapas de purificações, os produtos das reações de cicloadição 1,3-dipolares (**97a-d**, **98c** e **99c**) foram caracterizados por análises de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , e também, por espectroscopia de correlação ^1H - ^{13}C e ^1H - ^1H como ^1H - ^1H gCOSY, ^1H - ^1H gNOESY, ^1H - ^{13}C gHMQC, ^1H - ^{13}C gHMBC. Ainda, foram determinados os valores dos coeficientes de extinção molar (ϵ) por UV-vis e realizadas análises por espectroscopia de massa de alta resolução (HRMS).

Em referência aos espectros eletromagnéticos da região do visível, os compostos **97a-d** exibiram bandas características de clorinas com absorção máxima em 656, 622, 662 e 630 nm, respectivamente (FIGURA 40). E os

compostos **98c** e **99c**, a de bacterioclorinas, com absorção máxima em 728 nm (FIGURA 41). Além disso, observou-se que a presença do metal provocou um deslocamento hipsocrômico nos máximos de absorção das bandas Q das clorinas, de 656 nm (**97a**) para 622nm (**97b**) e de 662 nm (**97c**) para 630 nm (**97d**). Os espectros das bacterioclorinas **98c** e **99c** apresentaram absorção máxima de uma das bandas Q no mesmo comprimento de onda (728nm) diferindo somente nas absorções referentes às bandas Soret (392 nm para o composto **98c** e 394 nm para o composto **99c**) e às bandas em 500 nm (539nm para composto **98c** e 542 nm para o composto **99c**).

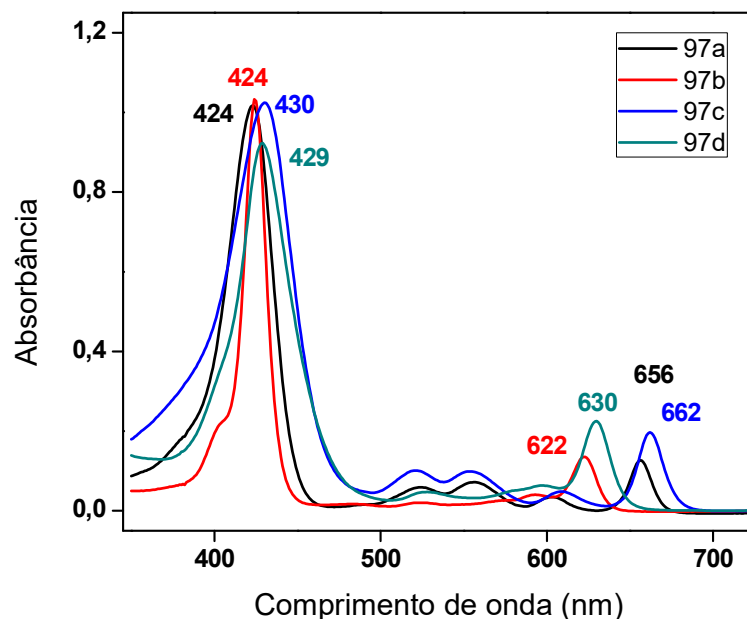
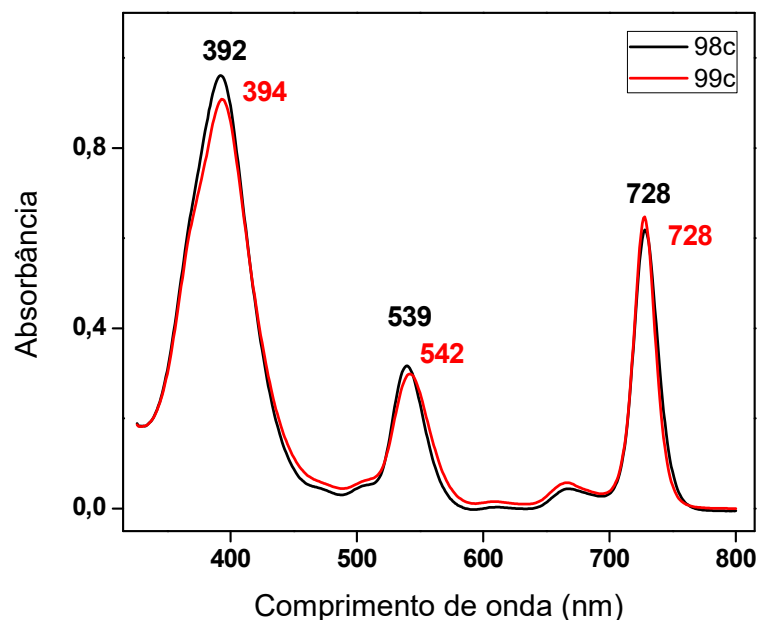


FIGURA 40. Espectro da região visível das clorinas **97a-d**.

FIGURA 41. Espectro da região visível das bacterioclorinas **98c** e **99c**.

O espectro de RMN de ^1H da clorina **97a** apresentou dois dubletos em 7,36 e 7,98 ppm correspondentes aos hidrogênios da junção do anel (H-2 e H-3) e dois singletos em -1,71 e -1,77 ppm referentes aos N-H, indicando a estrutura de moléculas não-simétricas (FIGURA 42). A atribuição dos hidrogênios e dos carbonos de **97a** tanto nos espectros de RMN de ^1H quanto de ^{13}C foram efetuados utilizando as técnicas de correlação (2D). Ainda, a estrutura de **97a** também foi confirmada por análise de espectrometria de massas em alta resolução (ESI-TOF) em que apresentou um íon m/z 826,0414 (calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 826,0397$, $\Delta = 1,8$ ppm). O composto **97b** exibiu espectro de RMN de ^1H similar ao do composto **97a**, exceto pela ausência dos sinais dos N-H. Além disso, a estrutura de **97b** foi confirmada por espectrometria de massas em alta resolução (ESI-TOF) pela presença do íon m/z 886,9454 (calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_4\text{Zn}$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 886,9454$, $\Delta = 1,0$ ppm).

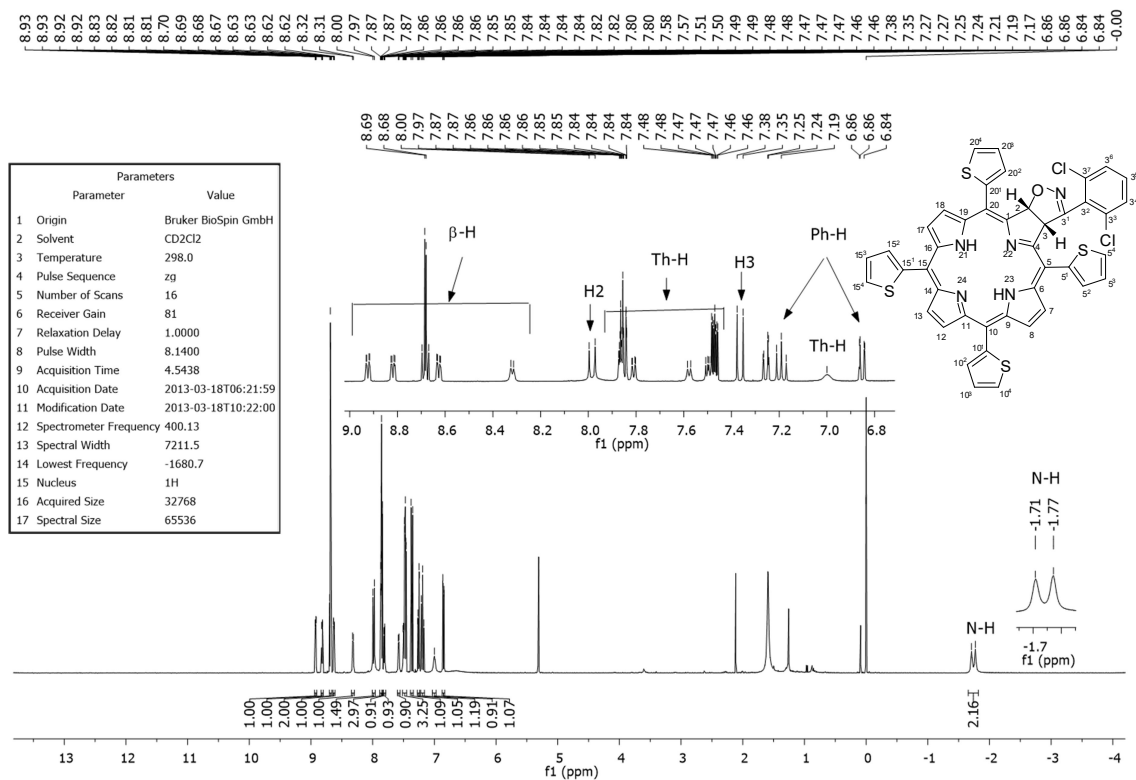


FIGURA 42. Espectro de RMN de ^1H do composto **97a** em CD_2Cl_2 .

Em relação ao espectro de RMN de ^1H do composto **97c**, foram observados dois sinais dubletos a 7,38 e 8,04 ppm correspondentes aos hidrogênios da junção do anel (H-2 e H-3) e dois singletos a -1,80 e -1,86 ppm atribuídos aos hidrogênios iminos N-H (FIGURA 43). Adicionalmente, a estrutura de **97c** foi confirmada por espectrometria de massas em alta resolução (ESI-TOF) encontrando m/z 1005,9793 ($\Delta = 0,2$ ppm). O espectro de RMN de ^1H do composto **97d** foi semelhante ao do composto **97c**, entretanto, não apresentou sinais na região de deslocamento químico negativo correspondente aos hidrogênios iminos N-H por estar complexado com Zn (II). Ainda, foi detectado um íon por espectrometria de massas em alta resolução (ESI-TOF) m/z 1067,89393 ($\Delta = 0,89$ ppm) confirmando a estrutura de **97d**.

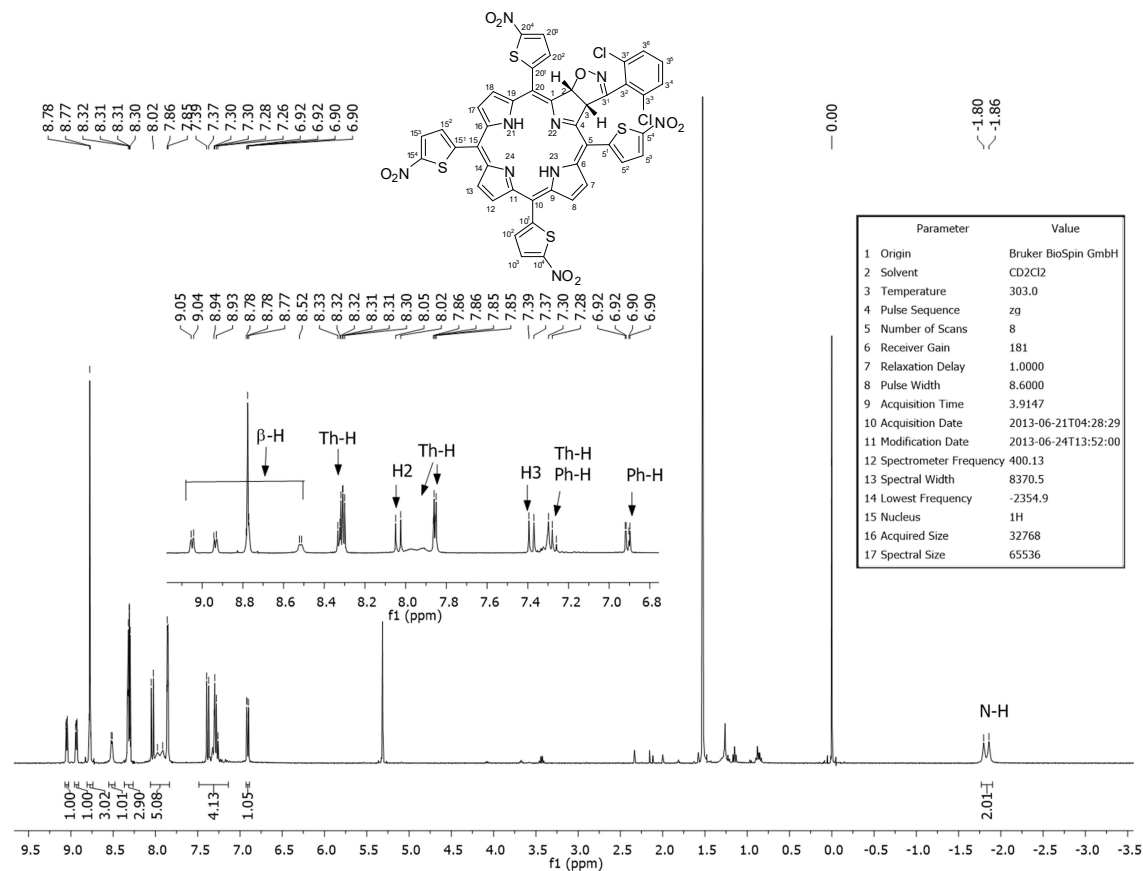


FIGURA 43. Espectro de RMN de ^1H do composto **97c** em CD_2Cl_2 .

Conforme previsto, as análises dos compostos **98c** e **99c** por HRMS-ESI-TOF resultaram em íons com valores equivalentes, m/z 1192,9419 ($\Delta = 2,7$ ppm) para **98c** e m/z 1192,9416 ($\Delta = 2,4$ ppm) para **99c**. No entanto, a descrição na literatura de atribuições para bacterioclorinas obtidas a partir da reação entre *meso*-tetra(4-clorofenil)porfirina e óxido de 2,6-diclorobenzonitrila^{131,140}, ou seja, compostos com estruturas similares, contribuiu para auxiliar nossas caracterizações realizadas para **98c** e **99c**.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **98c** apresentou um singlete largo em -1,82 ppm correspondentes aos dois hidrogênios N-H, um duplete em 8,31 ppm e um duplo duplete em 8,63 ppm assinalados para os quatro hidrogênios β -pirrólicos (FIGURA 44). A ocorrência de um único sinal de N-H

indicou que estes hidrogênios estavam em um mesmo ambiente químico, ou seja, a molécula possui os átomos de oxigênios em posição diagonalmente opostas em conformidade com a estrutura proposta para **98c** (FIGURA 44). Em contrapartida, o espectro de RMN de ^1H do composto **99c** exibiu dois singletos largos a -1,82 e -1,76 ppm referentes aos dois hidrogênios N-H, dois dubletos a 8,31 e 8,63 ppm atribuídos aos hidrogênios β -pirrólicos (FIGURA 45). Desse modo, a presença de dois sinais com diferentes deslocamentos químicos para os hidrogênios N-H correspondeu à estrutura de **99c**, uma vez que esses hidrogênios estavam em ambientes químicos diferentes devido às posições adjacentes dos átomos de oxigênios na molécula (FIGURA 45). Ademais, a bacterioclorina **98c** foi isolada como uma mistura dos estereoisômeros *cis* e *trans* na proporção 88:12, consistente com resultados reportados para moléculas similares^{131,140} (FIGURA 44). A separação desses estereoisômeros não foi possível por métodos de cromatografias convencionais.

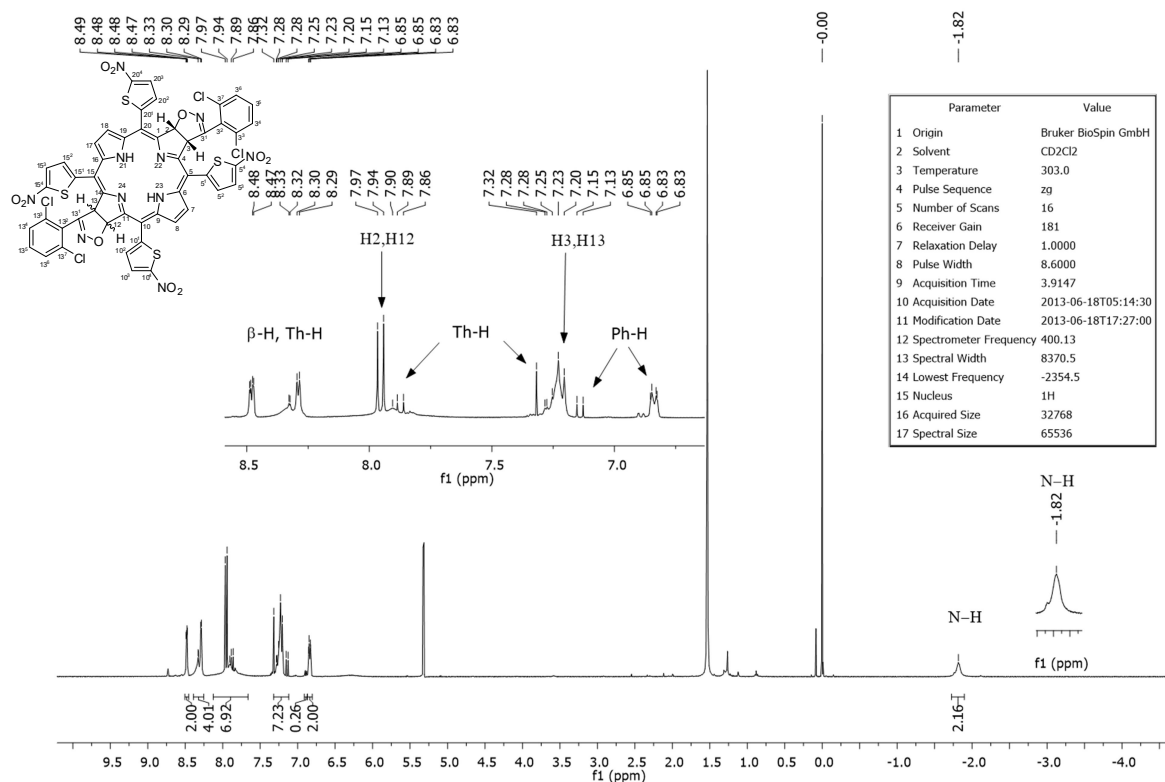


FIGURA 44. Espectro de RMN de ^1H do composto **98c** em CD_2Cl_2 .

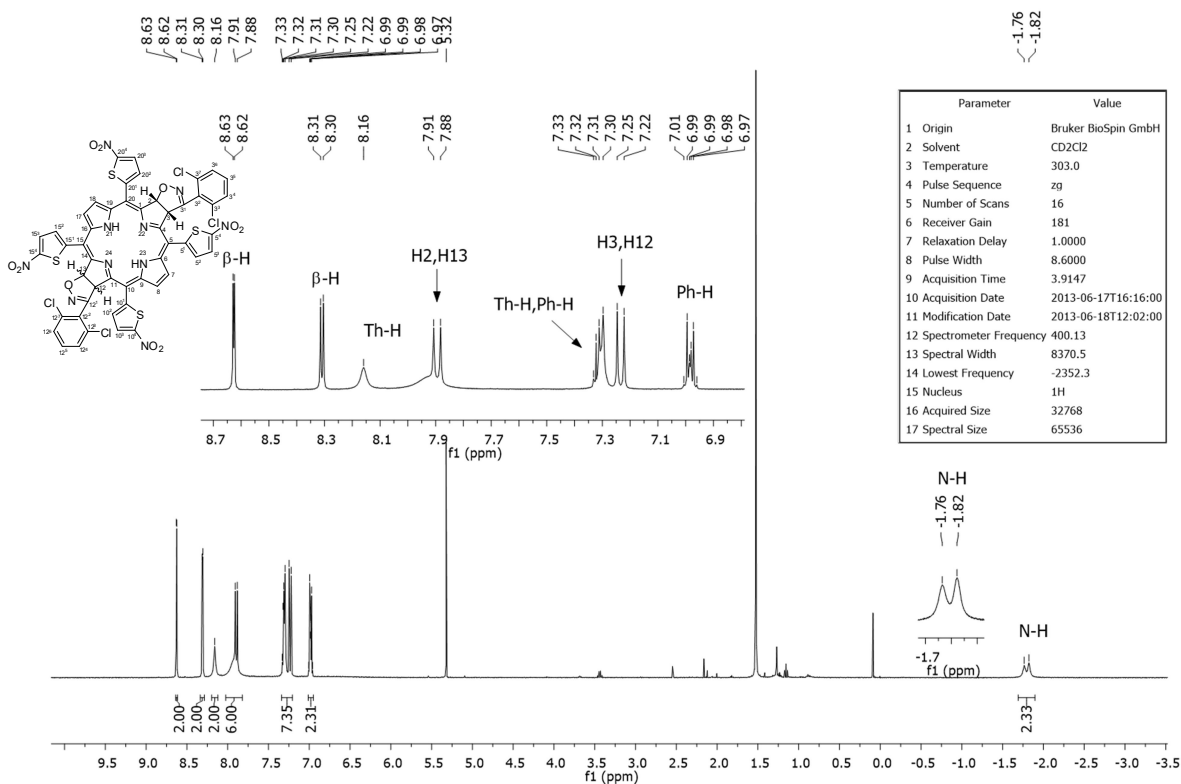


FIGURA 45. Espectro de RMN de ^1H do composto **99c** em CD_2Cl_2 .

De uma maneira geral, as 2-tienil-porfirinas apresentaram maior reatividade com o dipolo óxido de nitrila do que com o ílideo de azometino.

3.4.1. Estudos fotofísicos preliminares das clorinas e bacterioclorinas

3.4.1.1. Estudos de agregação por espectroscopia de UV-vis

A associação co-planar de anéis progredindo de monômeros para dímeros, ou complexo de maior ordem, é conhecido como agregação. Este fenômeno implica na diminuição da solubilidade do fotossensibilizador (FS) em solução e também na diminuição da sua eficiência para produção de oxigênio singlete. Isso ocorre devido à geometria destas moléculas facilitarem as interações entre o

sistema π aromático, ocasionando um empacotamento molecular favorecido por interações do tipo π -stacking¹⁶⁷ (FIGURA 46).

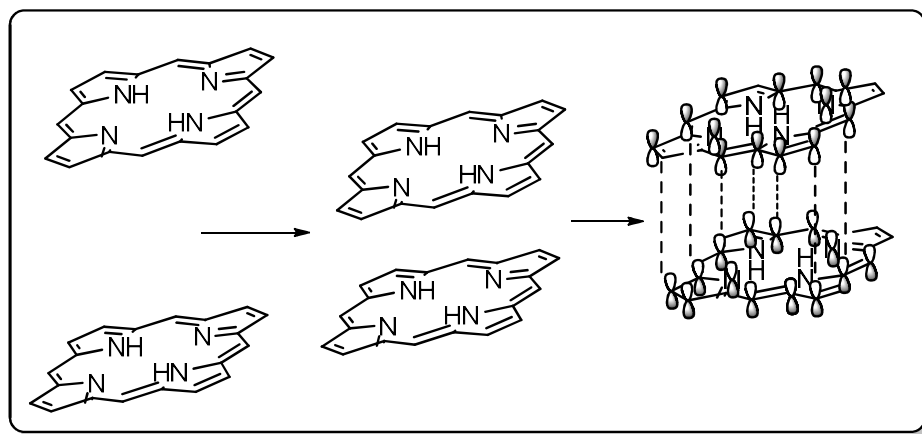


FIGURA 46. Interações π -stacking responsáveis pela agregação de porfirinas.

Recentes publicações em nosso grupo mostraram que derivados porfirinóides substituídos com grupos volumosos em orientação perpendicular ao núcleo porfirinóide previnem as interações do tipo π -stacking e, conseqüentemente, dificultam a agregação em solução^{116,142,143}.

Em vista disso, foram realizados os estudos de agregação por análises de UV-vis para avaliar o comportamento dos compostos **97a-d**, **98c** e **99c** em solução. Neste experimento, utilizaram-se soluções com concentração de 1 a 10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ dos compostos em diclorometano e os espectros de UV-vis para cada medida foram registrados (FIGURA 47 a FIGURA 52).

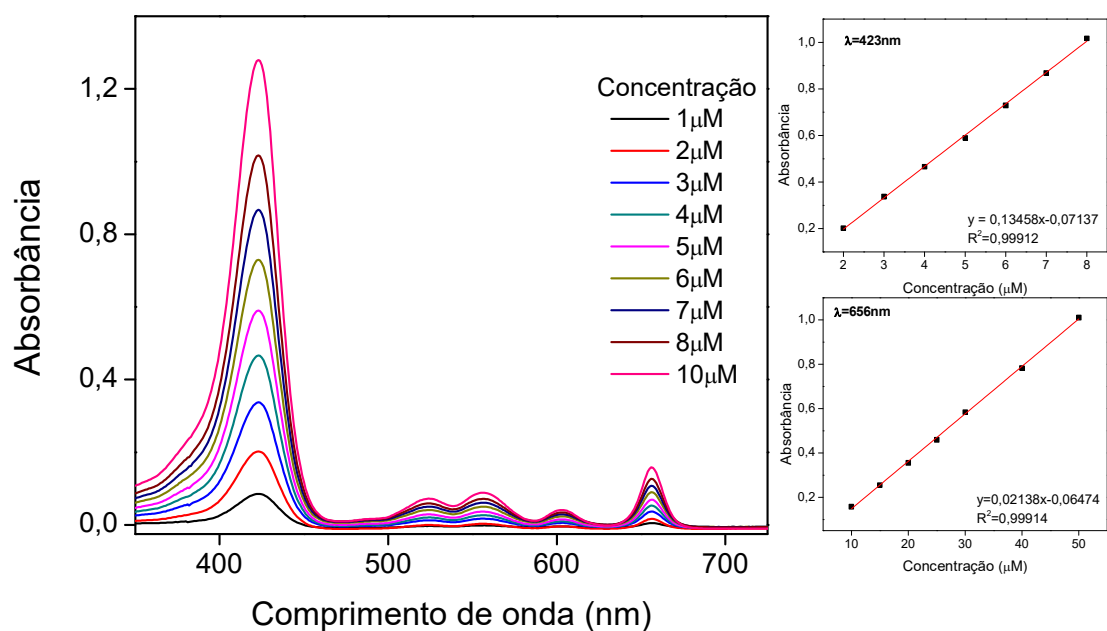


FIGURA 47. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina **97a**.

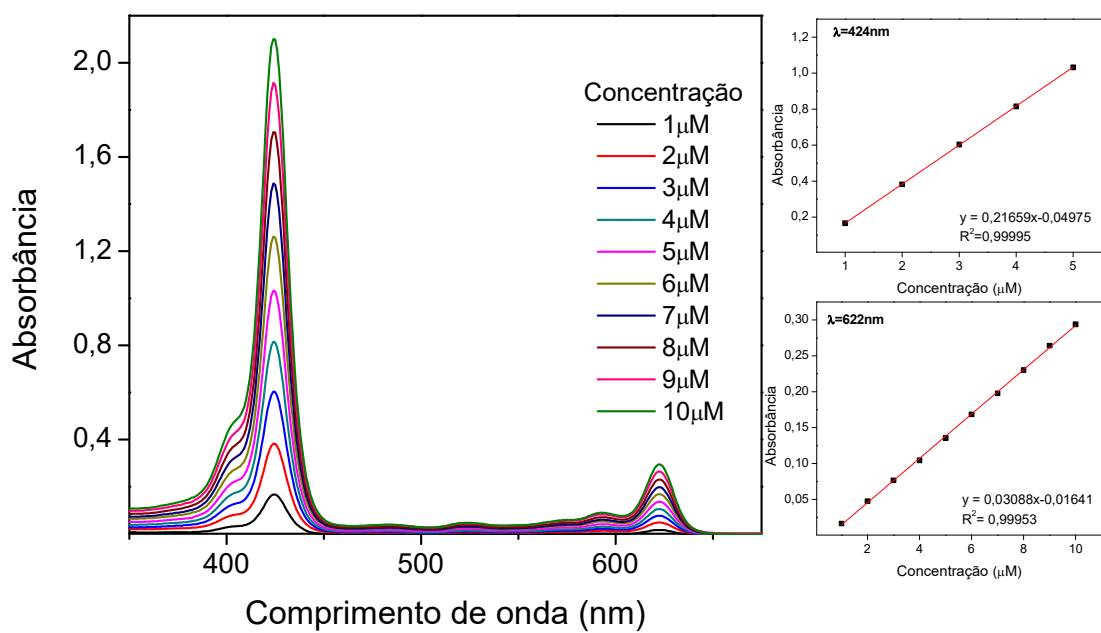
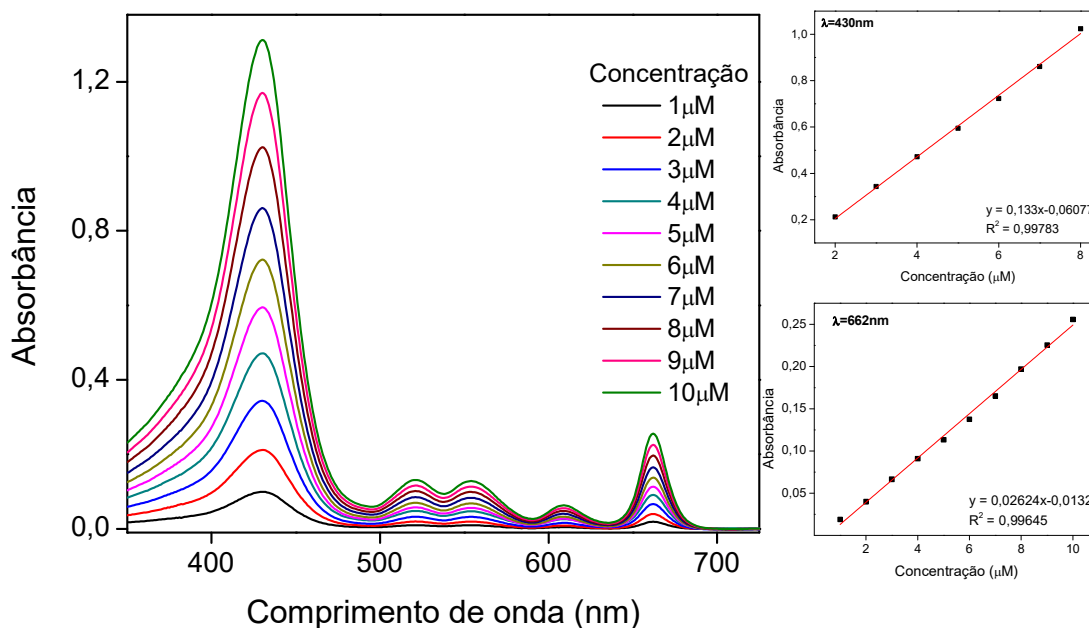
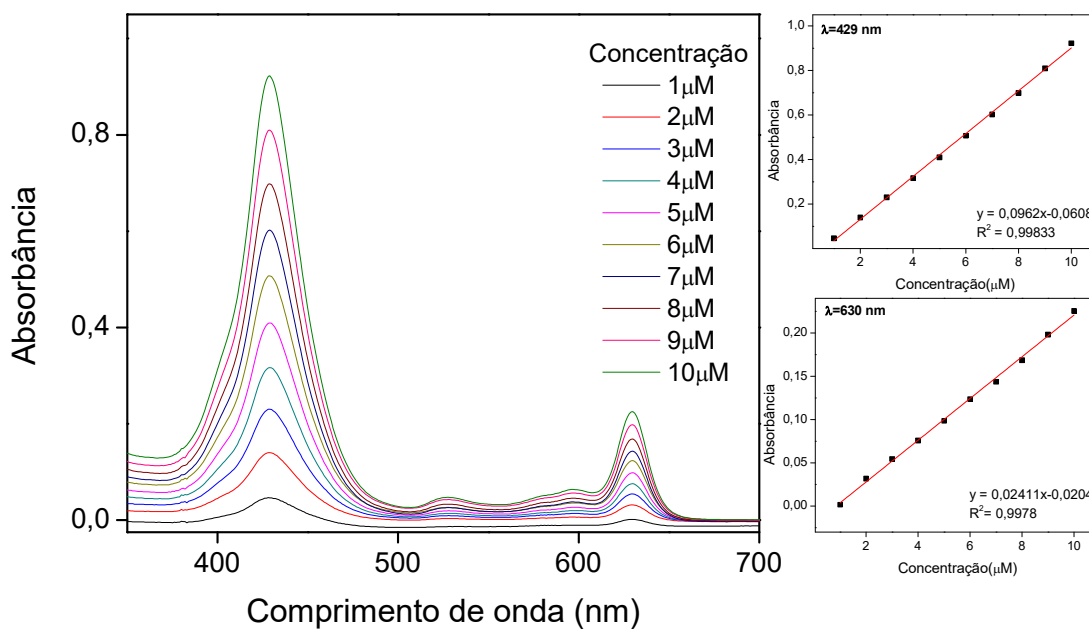


FIGURA 48. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina **97b**.

FIGURA 49. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina **97c**.FIGURA 50. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a clorina **97d**.

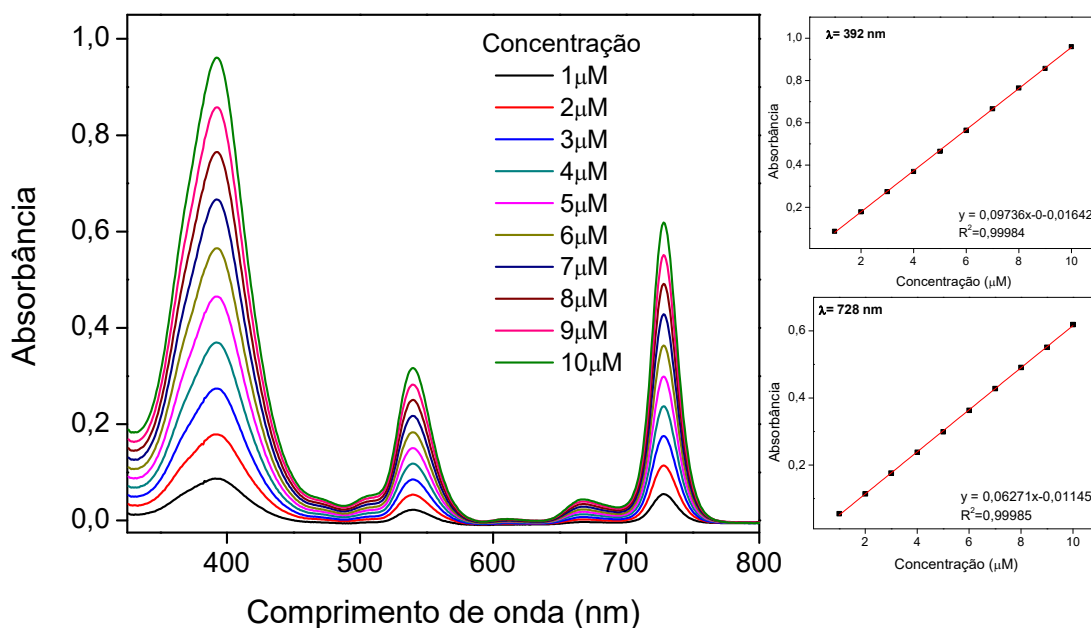


FIGURA 51. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a bacterioclorina **98c**.

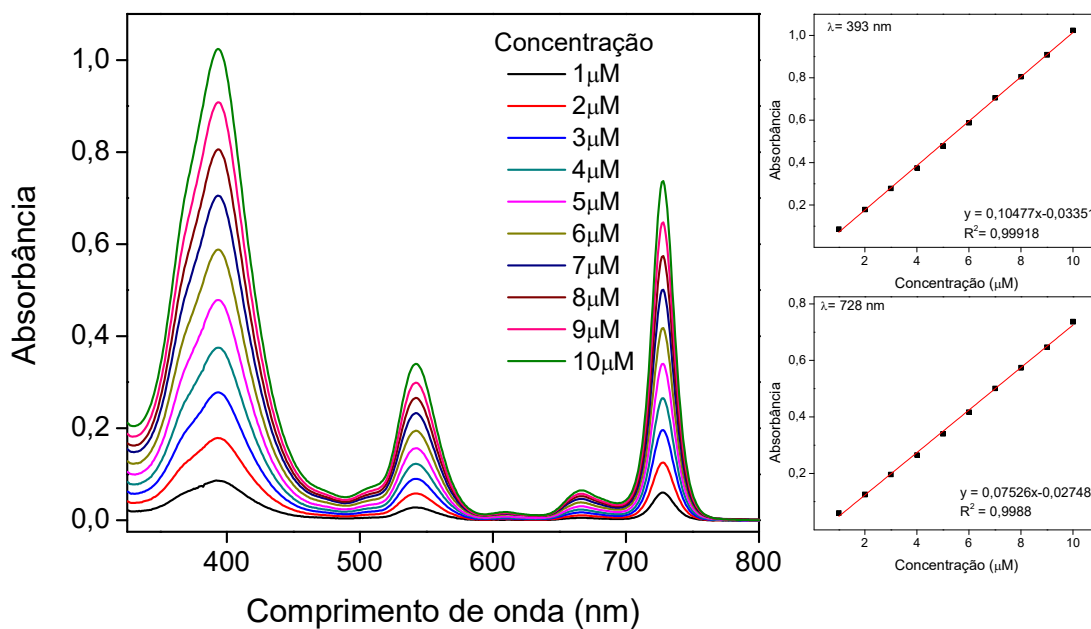
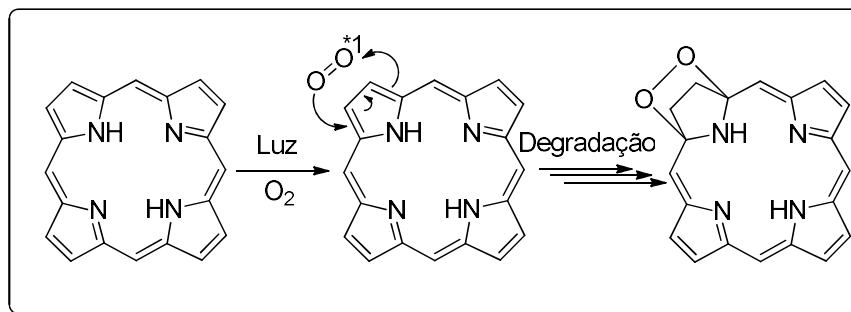


FIGURA 52. Estudos de agregação em CH_2Cl_2 para a bacterioclorina **99c**.

Todos os experimentos apresentados nas FIGURA 47 a FIGURA 52 mostram que não houve agregação em solução para todos os compostos **97a-d**, **98c** e **99c** na faixa de concentração de 1-10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. A ausência do fenômeno de agregação pode ser constatada pela linearidade da absorbância com o aumento da concentração dos compostos (retas obtidas por regressão linear para cada λ máximo), e também, pela inexistência de deslocamentos batocrômicos ou hipsocrômicos dos máximos de absorção das bandas. Em vista disso, conclui-se que as novas clorinas e bacterioclorinas sintetizadas neste trabalho, contendo o anel de isoxazolina na posição β , foi eficaz para evitar o fenômeno de agregação. A saber, o intervalo de concentração utilizado foi correspondente ao aplicado nos tratamentos com terapia fotodinâmica (PDT).

3.4.1.2. Estudos de fotodegradação (photobleaching)

Um fotossensibilizador (FS) eficiente deve ser estável quando exposto à luz por um longo período de tempo. Assim, os estudos de fotodegradação são um parâmetro importante para avaliar a deterioração dos fotossensibilizadores após irradiação com luz. Este processo ocorre quando o fotossensibilizador reage com o próprio oxigênio singlete produzido, levando à diminuição da concentração da molécula fotoativa e, conseqüentemente, afetando os processos envolvidos na oxidação de biomoléculas¹⁵⁷ (ESQUEMA 52). Ainda, reduz a capacidade de absorção de fótons o que compromete a geração de oxigênio singlete ou de outras espécies reativas de oxigênio¹⁵⁶.



ESQUEMA 52. Exemplo de fotodegradação de porfirina.

A degradação do FS induzida por luz pode ser observada pelo decréscimo da intensidade de absorção no espectro eletrônico sem ocorrer deslocamento de seus máximos ou pela formação de novas bandas na região do visível (característico de processos que envolvam alguma fototransformação)¹⁶⁸.

Em vista disso, foram realizados experimentos de fotodegradação a fim de estudar a estabilidade dos compostos **97a-d**, **98c** e **99c** em relação a exposição de luz. Primeiramente, prepararam-se as soluções dos compostos de forma que a absorção da banda mais intensa ficasse entre 1 a 1,5. Em seguida, mediu-se a absorbância inicial das soluções irradiando-as na sequência com laser (a 661nm e 50 mW de potência) em intervalos regulares de 1 min, registrando-se os espectros de absorbância ao término de cada irradiação (FIGURA 53 a FIGURA 58). Estes experimentos foram realizados na ausência de fontes externas de luz (sala escura).

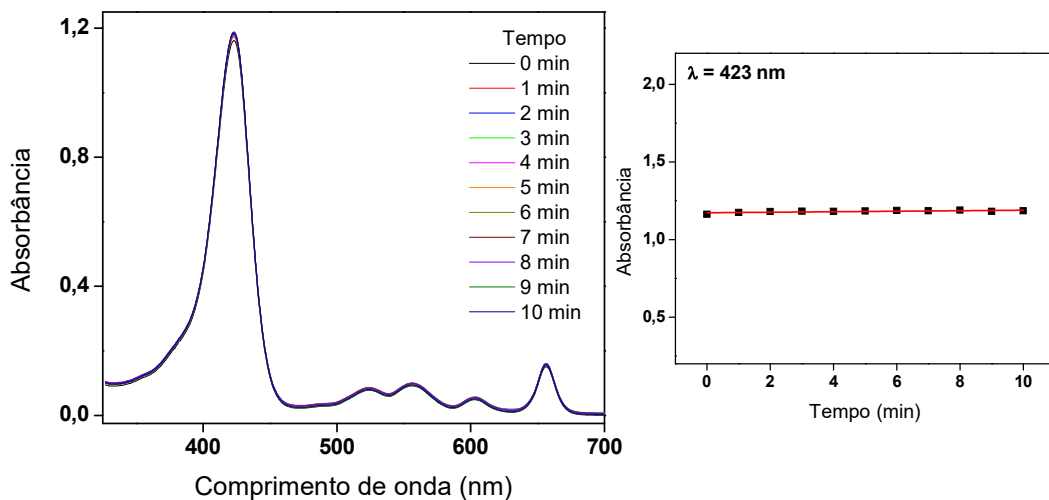


FIGURA 53. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto **97a**.

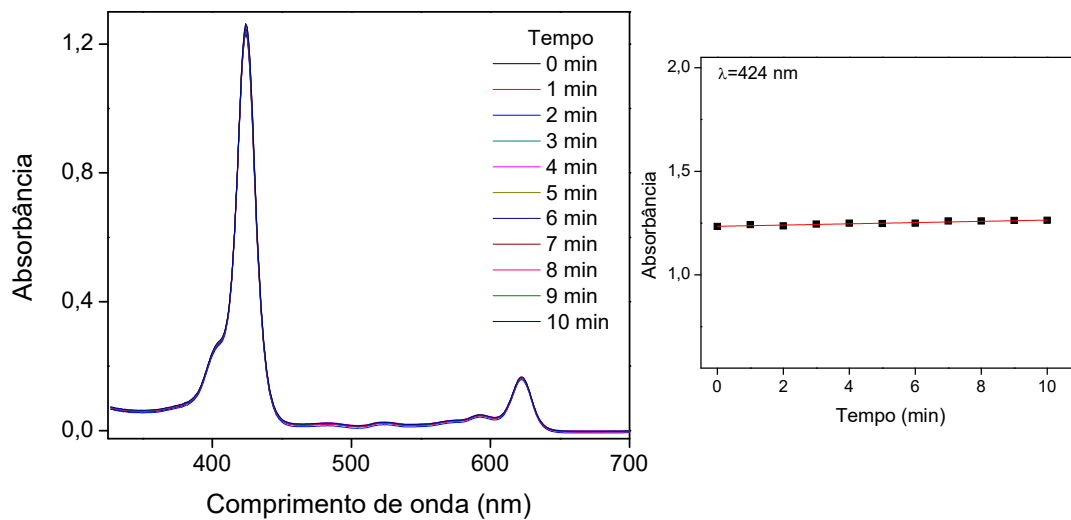


FIGURA 54. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto **97b**.

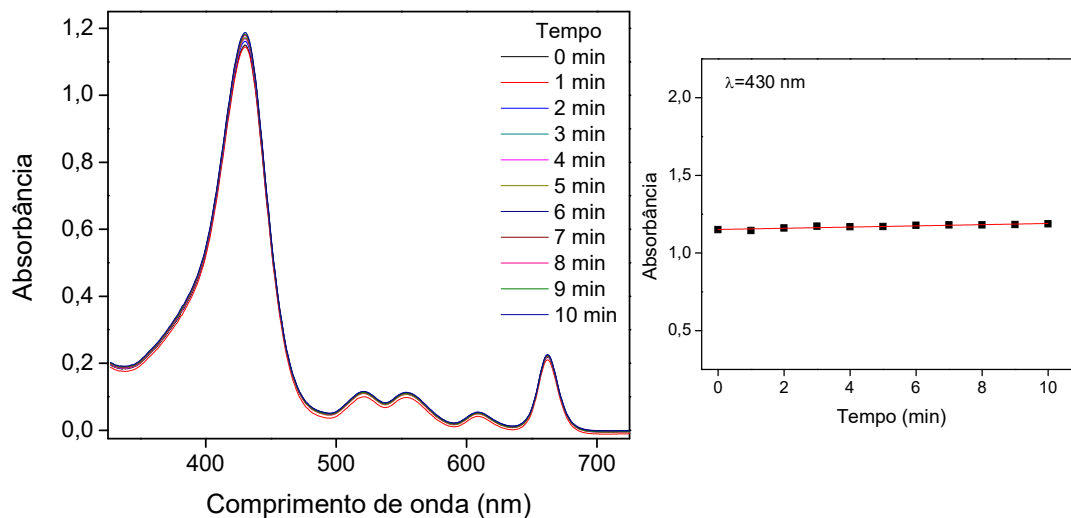


FIGURA 55. Estudos de fotodegradação em CH₂Cl₂ para o composto **97c**.

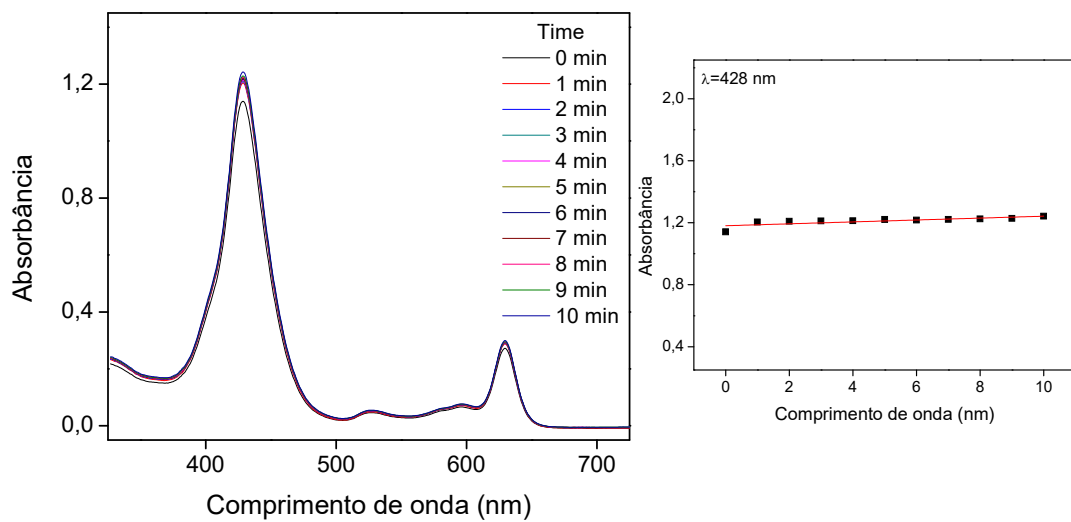
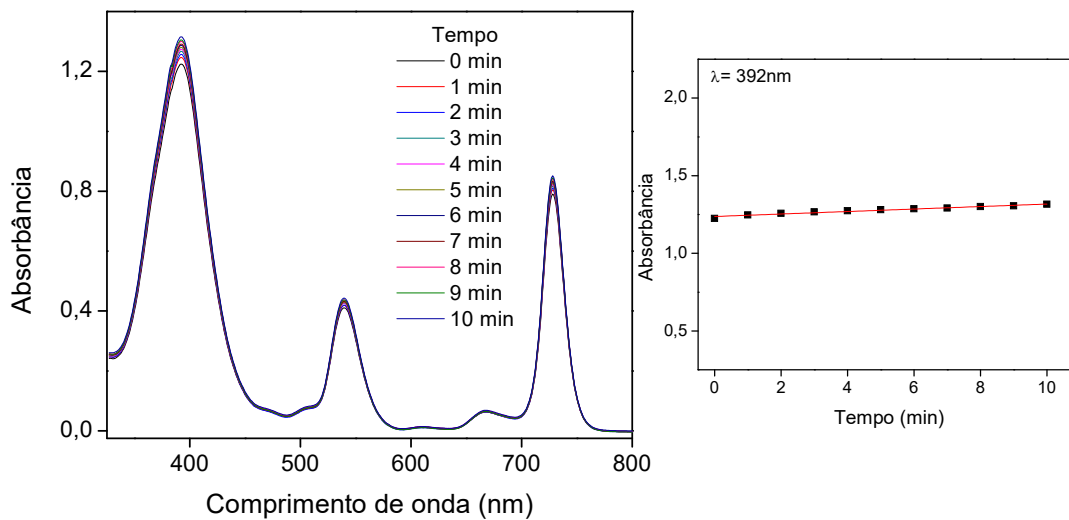
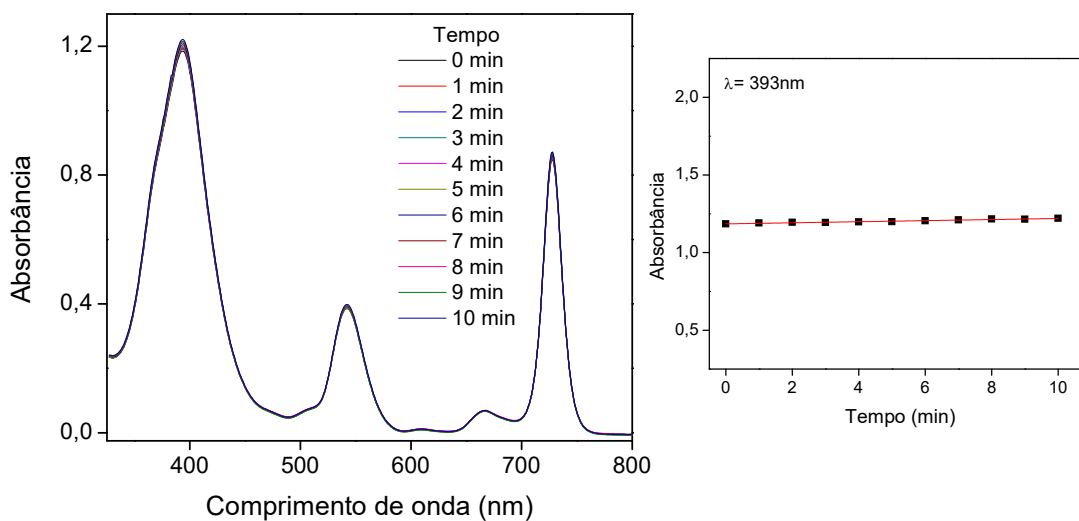


FIGURA 56. Estudos de fotodegradação em CH₂Cl₂ para o composto **97d**.

FIGURA 57. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto **98c**.FIGURA 58. Estudos de fotodegradação em CH_2Cl_2 para o composto **99c**.

De acordo com os registros dos espectros na região visível, após as sucessivas medidas (10 períodos), pode ser constatado que não houve decréscimos significativos das absorbâncias máximas nem deslocamentos e/ou surgimento de novas bandas. Por este motivo, pôde-se inferir que as clorinas **97a-d** e as bacterioclorinas **98c** e **99c** possuem boa fotoestabilidade frente à exposição de luz. Em outras palavras, as novas clorinas e bacterioclorinas sintetizadas mostraram-se relativamente estáveis em relação a reações de fotodegradação e de fototransformação.

3.4.1.3. Estudos de rendimentos quânticos (Φ_{Δ}) de geração de oxigênio singlete (1O_2) e de rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f)

Os experimentos de medidas dos rendimentos quânticos (Φ_{Δ}) de geração do oxigênio singlete (1O_2) e dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Mauricio S. Baptista no Laboratório de Processos Fotoinduzidos e Interfaces da Universidade de São Paulo.

Sabe-se que o oxigênio singlete é um dos componentes essenciais para a terapia fotodinâmica, pois é a principal espécie citotóxica que irá desencadear oxidação de biomoléculas induzindo a necrose/apoptose celular. Em vista disso, o rendimento quântico de geração de oxigênio singlete é um parâmetro fotoquímico fundamental na escolha do fotossensibilizador frente às reações fotocatalíticas.

Então, foram efetuados os estudos fotofísicos preliminares dos compostos **3c**, **88**, **89**, **90**, **97a-d**, **98c** e **99c** para avaliar e comparar o potencial dessas moléculas como fotossensibilizadores.

Assim, o rendimento quântico (Φ_{Δ}) de geração do oxigênio singlete (1O_2) e o tempo de meia vida do 1O_2 foram medidos pelo método direto de detecção de fluorescência direta de oxigênio (emissão do oxigênio singlete) e os dados

obtidos foram submetidos às análises gráficas de decaimento exponencial de segunda ordem. O rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) foi calculado usando a equação proposta por Brouwer¹⁶⁹ e os padrões utilizados foram as soluções de tetrafenilporfirina (TPP) em tolueno ($\Phi_f = 0,11$)¹⁷⁰ e em clorofórmio (usando fator de correção considerando os índices de refração dos dois solventes tolueno = 1,4967 e clorofórmio = 1,4476)¹⁷¹.

A equação utilizada para os cálculos dos rendimentos quânticos de geração do oxigênio singlete em clorofórmio foi:

$$\Phi_{\Delta} = \frac{\Phi_{\Delta}^{\text{std}} R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{std}}}{R_{\text{std}} \cdot I_{\text{abs}}}$$

Onde:

- $\Phi_{\Delta}^{\text{std}}$ = rendimento quântico de oxigênio singlete da tetrafenilporfirina (TPP) padrão, ($\Phi_{\Delta}^{\text{std}} = 0,50$)¹⁷²;
- R e R_{std} = é a intensidade máxima de emissão do $^1\text{O}_2$ do composto e do padrão respectivamente;
- I_{abs} e $I_{\text{abs}}^{\text{std}}$ = é a absorvância no comprimento de onda de excitação do composto e do padrão, respectivamente.

E para os cálculos dos rendimentos quânticos de fluorescência foi empregada a equação abaixo:

$$\Phi_F = \frac{\Phi_{\text{std}} F \cdot A_{\text{std}} \cdot n^2}{F_{\text{std}} \cdot A \cdot n_{\text{std}}^2}$$

Onde:

- Φ_{std} = rendimento quântico de fluorescência do padrão (TPP);
- F e F_{std} = áreas abaixo da curva de emissão do composto e do padrão, respectivamente;
- A e A_{std} = absorvâncias do composto e do padrão, respectivamente;
- n e n_{std} = índice de refração dos solventes utilizados para o composto e para o padrão.

Os resultados dos rendimentos quânticos de geração de oxigênio singlete (Φ_{Δ}), do tempo de meia vida do $^1\text{O}_2$ e dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) obtidos para os compostos estudados (FIGURA 59) estão compilados na TABELA 17, os espectros tanto de fluorescência quanto de fosforescência encontram-se na seção de anexos e maiores detalhes sobre o procedimento experimental utilizado nestes estudos foram descritos na parte experimental (Seção 5).

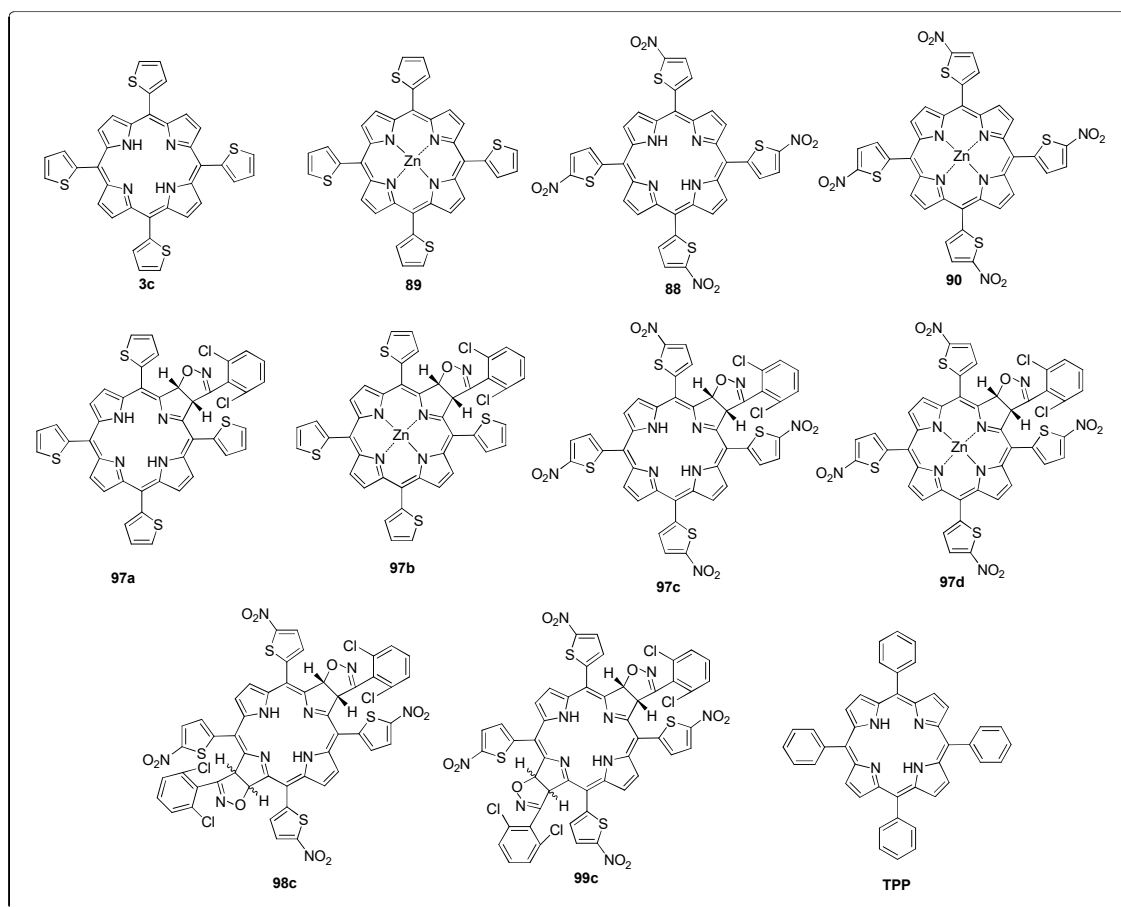


FIGURA 59. Estruturas das porfirinas, das clorinas e das bacterioclorinas utilizadas nos estudos de quantificação do rendimento quântico de oxigênio singlete.

TABELA 17. Valores dos rendimentos quânticos de geração de oxigênio singleto ($\Phi\Delta$), dos tempos de meia-vida do ($^1\text{O}_2$) obtidos pela curva de decaimento bi-exponencial e dos rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) em clorofórmio.

PSFS	Φ_Δ	τ_1 (μs)	τ_2 (μs)	Φ_f
3c	$0,46 \pm 0,16^a$	40 ± 3	164 ± 5	$0,01 \pm 0,006^c$
89	$0,46 \pm 0,03^a$	34 ± 12	87 ± 26	$0,02 \pm 0,01^c$
88	$0,44 \pm 0,04^a$	45 ± 3	210 ± 1	$0,02 \pm 0,01^c$
90	$0,84 \pm 0,13^a$	48 ± 1	183 ± 21	$0,04 \pm 0,02^c$
97a	$0,65 \pm 0,07^b$	44 ± 3	167 ± 6	$0,06 \pm 0,02^c$
97b	$0,40 \pm 0,05^b$	28 ± 13	60 ± 5	$0,11 \pm 0,06^c$
97c	$0,40 \pm 0,06^a$	47 ± 2	196 ± 5	$0,08 \pm 0,03^c$
97d	$0,18 \pm 0,06^b$	42 ± 1	189 ± 1	$0,05 \pm 0,02^c$
98c	$0,36 \pm 0,07^a$	47 ± 5	209 ± 1	$0,08 \pm 0,03^c$
99c	$0,42 \pm 0,08^a$	41 ± 1	210 ± 1	$0,08 \pm 0,03^c$
TPP	$0,50^{d,a}$	43 ± 2	150 ± 9	$0,10 \pm 0,01^c$

^a comprimento de onda de excitação de 532nm; ^b comprimento de onda de excitação de 635nm; ^c comprimento de onda de excitação de 515nm; ^d dados da literatura¹⁷².

Assim, de acordo com os resultados obtidos, verificaram-se que todas as porfirinas (**3c**, **88**, **89** e **90**), clorinas (**97a-d**) e bacterioclorinas (**98c** e **99c**) apresentaram baixo rendimento quântico de fluorescência (valores medidos foram abaixo de 0,1) indicando que o processo de decaimento radioativo do primeiro estado excitado singleto para o estado fundamental singleto foi o de menor importância entre os processos competitivos que podem ocorrer (fluorescência, cruzamento intersistemas e conversão interna). Geralmente, as porfirinas e clorinas possuem rendimentos quânticos de fluorescência abaixo de 0,1¹⁷³. Esta tendência já é esperada, uma vez que o cruzamento intersistemas e a fluorescência são dois eventos competitivos, e ainda, sabe-se que as porfirinas e as clorinas são bons formadores de estado tripleto capazes de exibirem alta produção de rendimentos quânticos de oxigênio singleto¹⁷³.

Em referência aos estudos de geração de $^1\text{O}_2$, os rendimentos quânticos Φ_{Δ} produzidos pelas porfirinas **3c**, **88** e **89** foram de aproximadamente 0,5, enquanto que o da porfirina **90** foi de 0,8 (TABELA 17). Estes experimentos permitiram observar que tanto a inserção de grupos $-\text{NO}_2$ na periferia dos anéis tiofeno (composto **88**) quanto a de zinco (composto **89**) não influenciaram na geração do oxigênio singlete quando comparado com o composto **3c**. Entretanto, a inserção de zinco na porfirina contendo os grupos $-\text{NO}_2$ (composto **90**) resultou em um aumento significativo na geração do oxigênio singlete (0,84). Estes resultados estão em conformidade com a literatura^{173(d)}, em que a presença de grupos retiradores de elétrons bem como a inserção de zinco nas porfirinas podem provocar aumento na produção de oxigênio singlete^{173(d)}.

Diferentemente, nos estudos com clorinas, verificou-se que a presença dos grupos $-\text{NO}_2$ na periferia dos anéis tiofenos reduziu em 40% o rendimento quântico de oxigênio singleto (0,65 para o composto **97a** e 0,40 para o composto **97c**). Além disso, a inclusão do zinco também provocou a redução na produção do rendimento quântico de $^1\text{O}_2$ na mesma proporção (0,65 para 0,40, compostos **97a** e **97b** respectivamente). De fato, quando ambas as substituições foram realizadas, o rendimento quântico de produção de oxigênio singleto observado foi ainda menor (0,18 para o composto **97d**). Já, as bacterioclorinas **98c** e **99c** exibiram rendimentos quânticos de $^1\text{O}_2$ muito semelhantes (0,32-0,42) e os valores foram próximos aos obtidos pelas clorinas **97b-c** (0,40). Ainda, a porfirina **89** e a clorina **97b** exibiram tempos de meia vida do oxigênio singleto significativamente mais baixos quando comparado com os dos outros porfirinóides (TABELA 17).

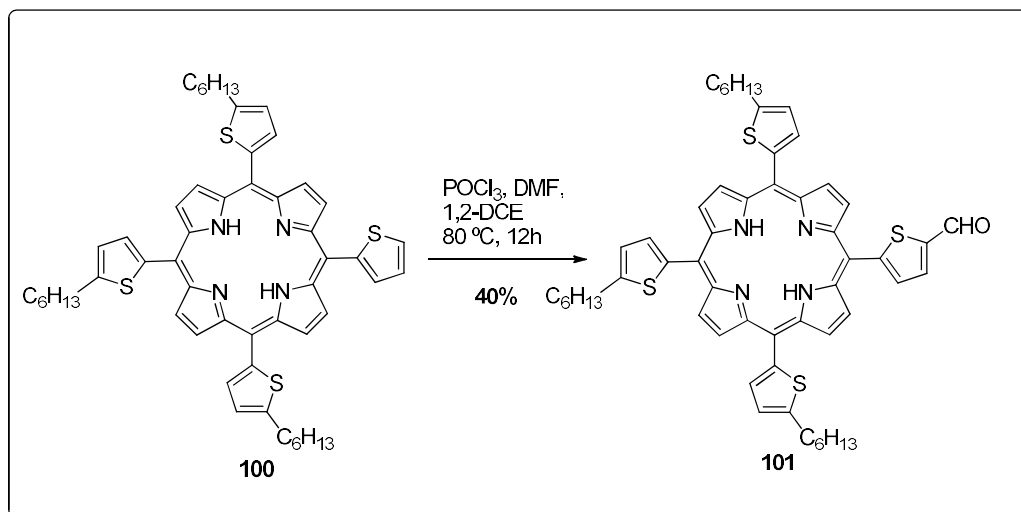
Estes estudos fotofísicos preliminares indicaram que as porfirinas (**3c**, **88**, **89** e **90**), clorinas (**97a-d**) e bacterioclorinas (**98c** e **99c**) apresentaram propriedades fotofísicas favoráveis para aplicações em terapia fotodinâmica, pois renderam bons resultados de fotoestabilidade, agregação e geradores de oxigênio singlete.

3.5. Reações de Vilsmeier-Haack com tetratienilporfirina e com tetratienilporfirinato de Ni (II)

Buscando ampliar os estudos sobre a reatividade e funcionalizações de tetratienilporfirinas, resolvemos avaliar a funcionalização destes compostos com o grupo –CHO por meio de reações de Vilsmeier-Haack. Esta reação com *meso*-tetrafenilporfirinas (TPP) já foi bem explorada e apresentou total seletividade para as posições β -pirrólicas^{174,175,176}. A presença de grupos formil nas porfirinas é bastante versátil, pois podem servir de blocos construtores para sistemas mais sofisticados como adutos em cicloadições e derivados subsequentes^{132,177}, acetilenos¹⁷⁸, grupos vinílicos^{179,180}, butadienílicos¹¹¹ e etilenoporfirinas¹⁸¹.

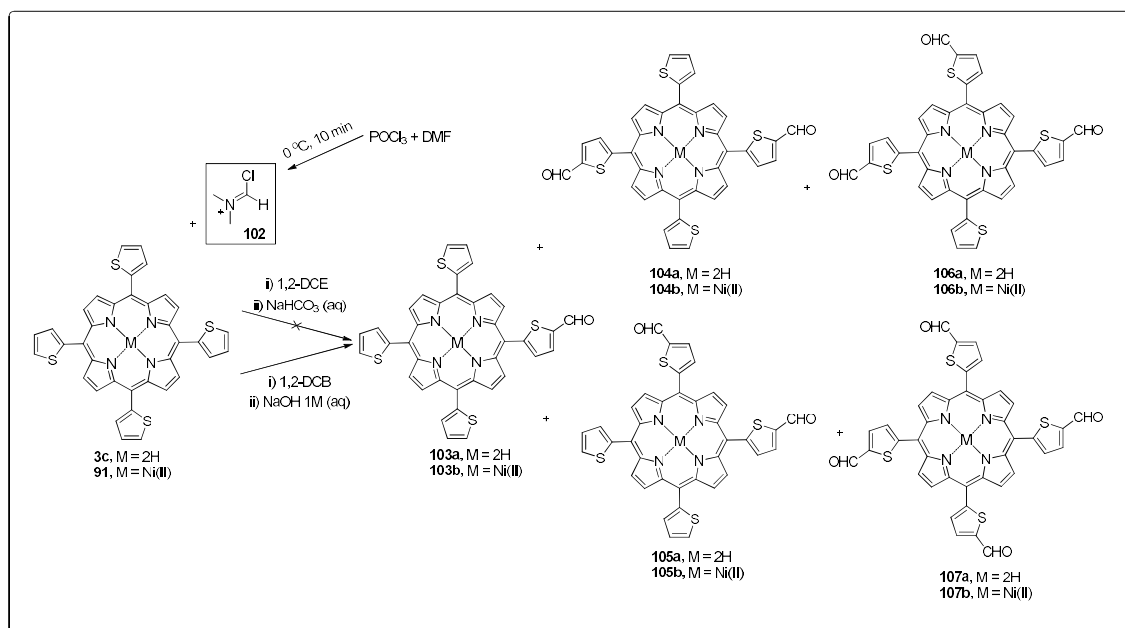
Em geral, as reações de Vilsmeier-Haack são efetuadas com porfirinas complexadas com Ni(II), Cu(II) ou Pt(II), pois demonstram ser mais resistentes às condições ácidas do meio reacional do que quando complexadas com Zn(II) ou Mg(II). Os complexos de Zn(II), Mg(II), e até mesmo porfirinas livres de metais, comumente sofrem descomplexação e protonação dos hidrogênios NH, conseqüentemente, reduzindo a reatividade das mesmas (enquanto nucleófilos do processo) para as β -formilações^{182,183}.

Recentemente, Tan e colaboradores^{92(b)} reportaram a formilação da 2-tienil-porfirina **100** em uma posição α -tienil (única possível) (ESQUEMA 53) o que nos motivou a explorar melhor os aspectos de seletividade com os compostos de nosso interesse.



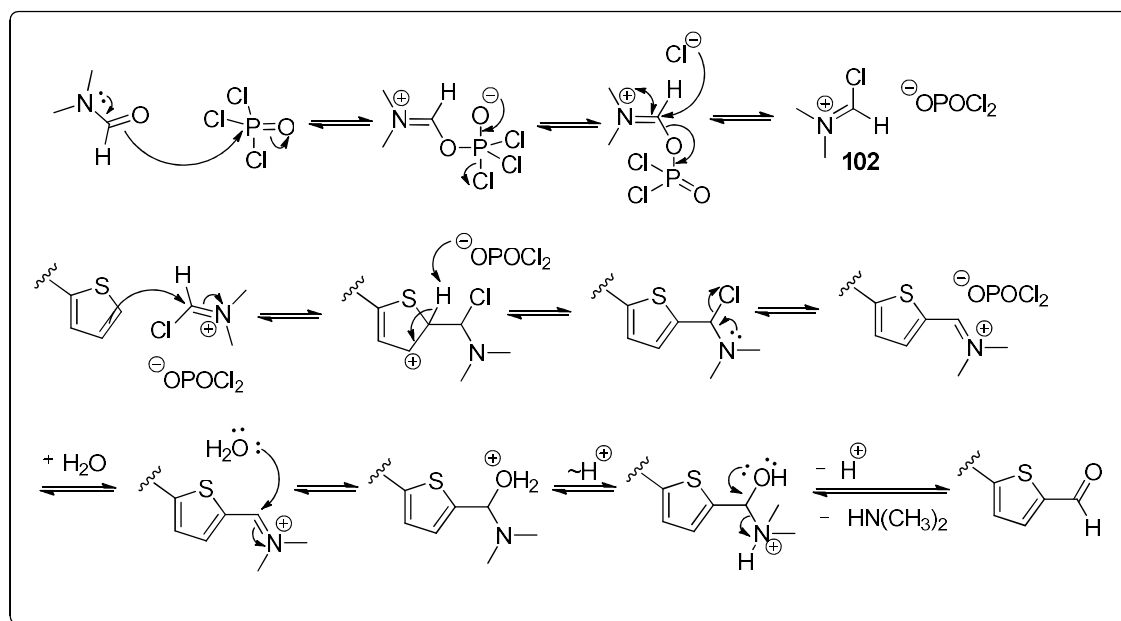
ESQUEMA 53. Reação de formilação de um dos anéis tiofenos da 2-tienil-porfirina **100** realizada por Tan e colaboradores.

As primeiras tentativas de formilação foram realizadas de acordo com a metodologia descrita na literatura^{92(b)} (ESQUEMA 54).



ESQUEMA 54. Reações de Vilsmeier-Haack com *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** e com o complexo de Ni (II) **91**.

Desse modo, as porfirinas **3c** e **91** foram mantidas sob refluxo em 1,2-dicloroetano (24 h) na presença do sal cloroimínio **102** (10 equiv., previamente gerado a partir da reação de DMF com POCl₃) e as reações foram monitoradas por CCD (ESQUEMA 54). Nestas condições, uma grande quantidade do material de partida foi recuperada (29% para **3c** e 13% para **91**) e apenas um produto foi isolado com rendimentos de 1% (**103a**) e de 0,5% (**103b**). Em vista disso, as reações foram repetidas utilizando grande excesso de **102** por adições sucessivas de 100 equiv. até verificar quantidade insignificativa dos materiais de partida **3c** e **91** por CCD (total de 400 equiv. e 48h de reação). A reação com a porfirina **3c** formou dois produtos **103a** (5%) e **104a** (1%) e apenas quantidades traços de **105a**, enquanto a reação com **91** obteve-se 5 produtos distintos, porém em baixos rendimentos (**103b**=2%, **104b**= 2%, **105b**= 1%, **106b** = 5% e **107b** = 2%). Todos os produtos foram isolados por coluna cromatográfica com sílica flash empregando como eluente CH₂Cl₂/ hexano 7:3. Os mecanismos tanto da formação do reagente de Vilsmeier-Haack **102** quanto da formação na posição α do anel tiofeno estão representados no ESQUEMA 55.



ESQUEMA 55. Mecanismo proposto para formilação do tiofeno presente nas 2-tienilporfirinas.

Cavaleiro e colaboradores^{176(a)} haviam estudado as reações de formilação com derivados de tetrafenilporfirinas utilizando irradiação por micro-ondas em diferentes solventes e obtiveram resultados promissores com 1,2-diclorobenzeno. Diante dessas observações, resolvemos testar as reações de formilação com as 2-tienil-porfirinas **3c** e **91** neste solvente (ESQUEMA 54).

Portanto, as reações de Vilsmeier-Haack com as porfirinas **3c** e **91** foram realizadas em de 1,2-diclorobenzeno na presença do sal cloroimínio **102** a 80°C, utilizando-se diferentes quantidades (equiv.) do reagente de Vilsmeier-Haack além de diferentes tempos reacionais (TABELA 18 e TABELA 19).

TABELA 18. Condições reacionais utilizadas na reação de Vilsmeier-Haack com porfirina **3c**.

Entrada	102 (eq.)	Tempo (h)	3c recuperado (%)	Rendimento (%)				
				103a	104a	105a	106a	107a
1	10	24	46	2	---	---	---	---
2	100	24	7	8	3	8	3	traços
3	200	24	3	13	3	15	5	traços
4	200	48	3	1	2	13	13	1
5	200	72	3	1	1	9	14	3

^a a reação foi realizada com 100 mg de porfrina **3c** em 10 mL de 1,2-diclorobenzeno em tubo selado.

TABELA 19. Condições reacionais utilizadas na reação de Vilsmeier-Haack com porfirina **91**.

Entrada	102 (eq.)	Tempo (h)	91 recuperado (%)	Rendimento (%)				
				103b	104b	105b	106b	107b
1	10	24	2	9	---	---	---	---
2	50	24	2	10	1	1	3	4
3	100	8	7	3	1	1	4	4
4	100	16	2	---	---	---	3	9
5	100	24	2	---	---	---	---	10
6	200	8	2	1	---	---	2	7

^a a reação foi realizada com 100 mg de porfrina **91** em 10 mL de 1,2-diclorobenzeno em tubo selado.

Conforme pode ser observado nas TABELA 18 e TABELA 19, em todos os experimentos houve recuperação parcial dos materiais de partida. Entretanto, os resultados obtidos foram melhores do que em 1,2-dicloroetano, pois quando se utilizou este solvente recuperou cerca de 30% da porfirina enquanto que com 1,2-diclorobenzeno foi de 2-3%, além disso, os rendimentos dos produtos de formilação foram mais significativos.

Nas reações com a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** (TABELA 18), verificou-se que foi necessário um grande excesso de sal de cloroimínio (200 eq.) para formar quantidade razoável dos produtos formilados (entrada 3, TABELA 18). Em contrapartida, quando se utilizou 10 eq. de **102** obteve apenas 2% do produto mono-formilado **103a**, recuperando-se 46% do material de partida (entrada 1, TABELA 18). Ainda, em relação ao produto tetra-formilado **107a**, foi necessário um grande excesso do sal e um longo período de tempo para conseguir quantidade mensurável deste composto (entrada 5, TABELA 18), visto que em outras condições reacionais apenas traços do produto **107a** foram obtidos.

Resultados diferentes foram constatados nas reações com a *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni(II) **91** (TABELA 19). A reação com 10 eq. de **102**, rendeu um único produto mono-formilado **103b** em 9% com consumo/degradação de praticamente todo o material de partida (entrada 1, TABELA 19). Por outro lado, a reação com 100 eq. de **102** rendeu apenas o produto tetra-formilado **107b** em 10% sem a presença dos demais intermediários (mono, di e tri-formilados).

Em linhas gerais, foi possível obter 4 diferentes produtos de formilação para cada um dos materiais de partida **3c** e **91** em diferentes proporções a depender das condições reacionais utilizadas. Em ambas as reações com as porfirinas **3c** e **91**, verificou-se que houve acentuada degradação dos compostos, devido provavelmente ao longo período de reação em condições ácidas do meio reacional.

Um fato interessante a ser destacado é que nas reações de Vilsmeier-Haack com as tienilporfirinas **3c** e **91** não foram observados produtos substituídos na posição β do macrociclo, como normalmente são constatados em reações com tetrafenilporfirinas (TPP)¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Esta diferença de regioselectividade pode ser devido à orientação dos anéis tiofenos, em que podem adotar uma conformação quasi-coplanar ao núcleo e, conseqüentemente, expandir a conjugação do sistema π eletrônico entre os anéis tiofenos e o núcleo. Assim como nos resultados das reações de nitração, as substituições nas posições β em 2-tienil-porfirinas aparentemente ocorrem somente quando não há coplanaridade dos tiofenos com o núcleo.

Os compostos **103a-b**, **104a-b**, **105a-b**, **106a-b** e **107a-b** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C e por espectroscopia de correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ e $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (RMN-2D), bem como por UV-vis e espectrometria de massas em alta resolução (Seção 5 e Apêndices II).

De maneira geral, os espectros de RMN de ^1H das porfirinas base livre **103-107a** foram semelhantes aos das complexadas com Ni (II) **103-107b**, exceto pela ausência de sinal referente aos hidrogênios NH na região de deslocamento químico negativo. Ainda, todos os compostos apresentaram sinal próximo a 10 ppm atribuído ao hidrogênio do aldeído cuja integral correspondeu exatamente ao número de anéis de tiofenos substituídos, confirmando os produtos mono, di, tri e tetra-formilados. A respeito dos espectros de RMN de ^1H das porfirinas **103-107a**, observou-se o deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios NH para região blindada conforme o aumento do número de tiofenos substituídos com -CHO (δ -2,65 ppm para tetratienilporfirina, δ -2,66 ppm para mono-formilada e δ -2,74 ppm para tetra-formilada). Estes resultados estão de acordo com o que foi constatado para os produtos das reações de nitração da meso-tetra(2-tienil)porfirina. Os produtos di-formilados **104a-b** e **105a-b** exibiram, nos espectros de RMN de ^1H , diferenças peculiares na multiplicidade e no deslocamento químico dos hidrogênios β -pirrólicos e com auxílio dos elementos

de simetria foi possível assinalar cada espectro ao respectivo composto (FIGURA 60).

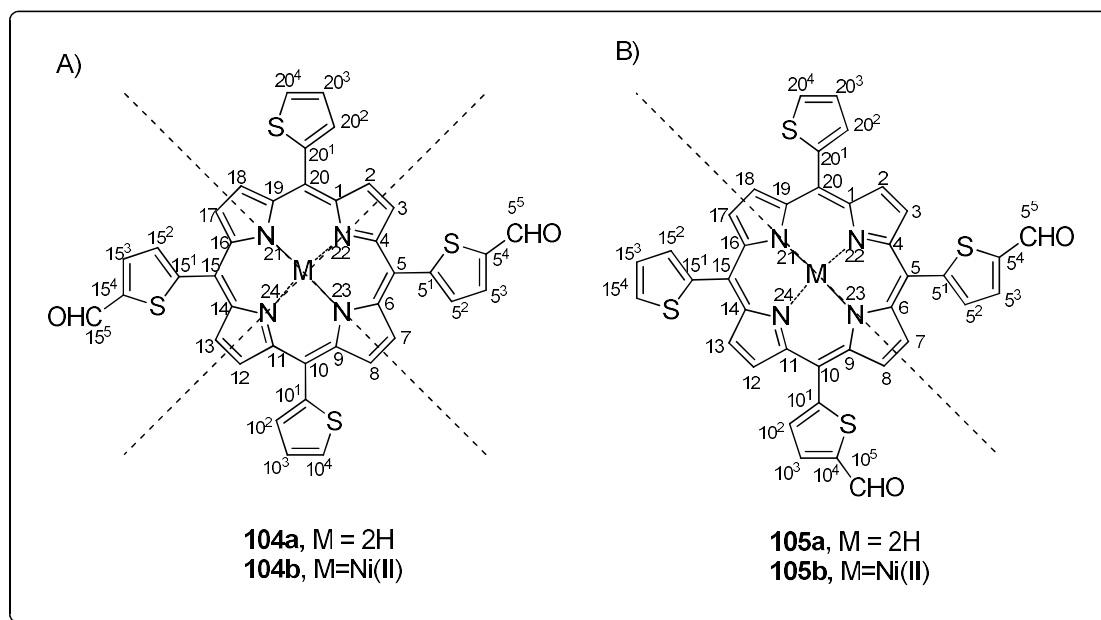
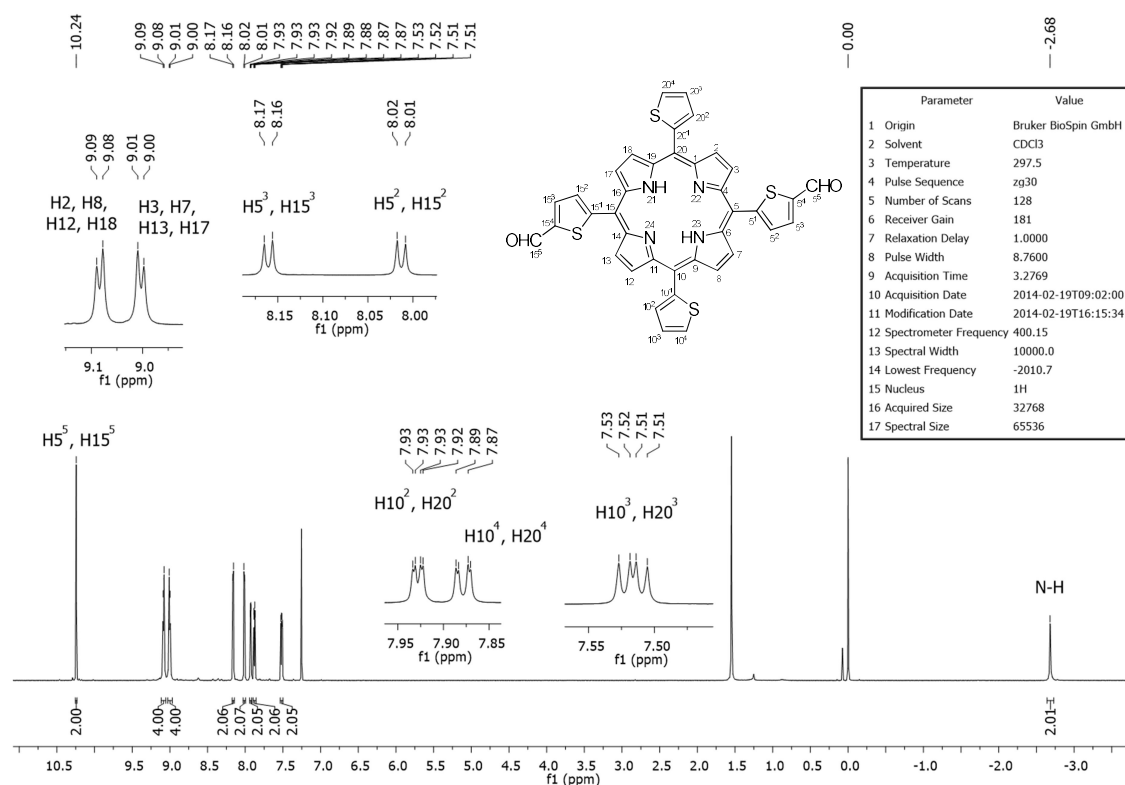


FIGURA 60. Figura representativa dos elementos de simetria aplicados aos compostos **104a-b** e **105a-b**.

Desta forma, os espectros de RMN de ^1H dos produtos **104a-b** apresentaram dois dubletos em δ 8,90-9,08 ppm correspondentes aos oitos hidrogênios β -pirrólicos (FIGURA 61). Um dubleto foi atribuído aos hidrogênios 2, 8, 12, e 18 e o outro aos 3, 7, 13 e 17 (FIGURA 60 e FIGURA 61). Esta atribuição foi efetuada em conformidade com os elementos de simetria presentes na estrutura da molécula (FIGURA 60). Logo, os hidrogênios β próximos ao tiofeno substituído com grupo $-\text{CHO}$ (3,7,13 e 17), por serem equivalentes, resultaram em um sinal dubleto cuja integral foi relativa a 4 hidrogênios. De modo similar, os hidrogênios próximo ao tiofeno não substituído (2, 8, 12 e 18) geraram um dubleto com integral relativa a 4 hidrogênios (FIGURA 61).


 FIGURA 61. Espectro de RMN de ^1H do composto **104a** em CDCl_3 .

Em contrapartida, os espectros de RMN de ^1H das porfirinas **105a-b** exibiram dois dubletos e dois singletos referentes aos oitos hidrogênios β na região de δ 8,82-9,02 ppm (FIGURA 62). Cada um desses sinais apresentaram integral relativa a 2 hidrogênios. Os sinais dubletos foram assinalados aos hidrogênios H-2/H-13 e H-3/H-12. Do mesmo modo, um dos singletos foi atribuído aos hidrogênios 7 e 8 e o outro aos 17 e 18 (FIGURA 62). De uma maneira geral, atribuímos à diferença na multiplicidade dos hidrogênios β -pirrólicos dos compostos **105a-b** devido à presença de apenas um plano de simetria na estrutura da molécula (FIGURA 60).

No que concerne aos hidrogênios dos tiofenos, para todos os produtos diformilados **104a-b** e **105a-b**, os sinais dos hidrogênios do tiofeno substituído apareceram como dubletos e os do tiofeno não substituídos como duplo dubletos (FIGURA 61 e FIGURA 62).

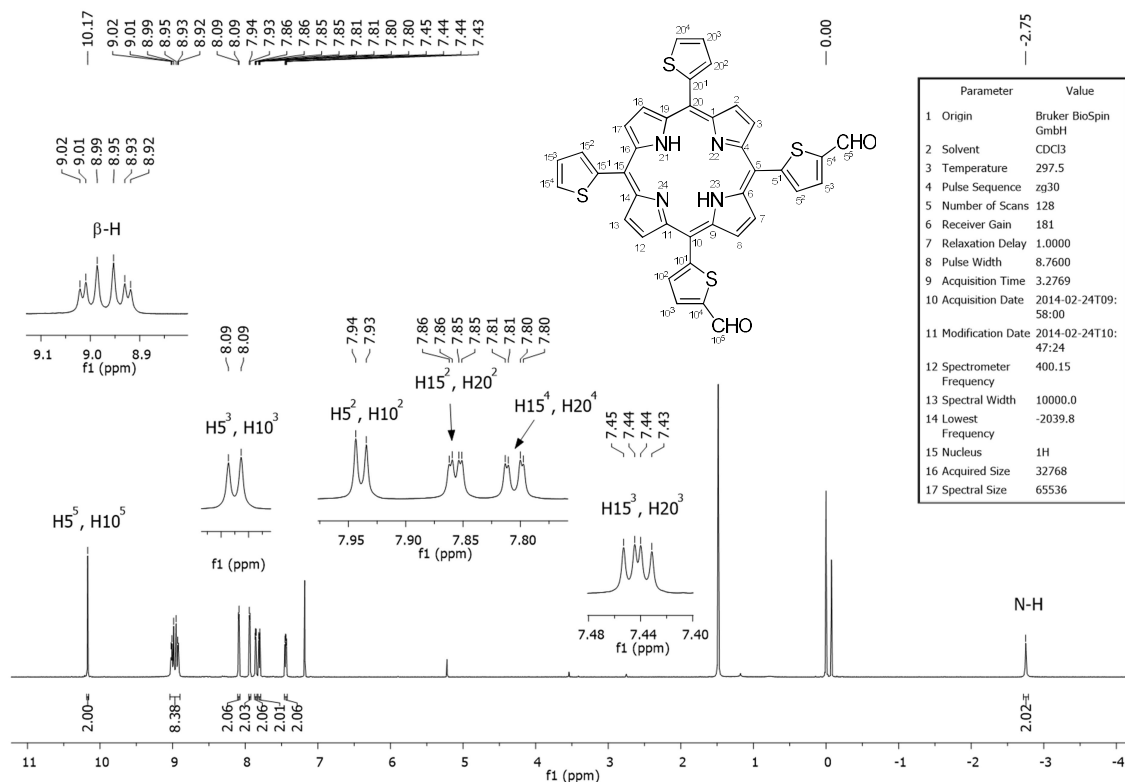


FIGURA 62. Espectro de RMN de ^1H do composto **105a** em CDCl_3 .

Por fim, pode-se concluir que não só as tetratienilporfirinas **3c** como também seu complexo com Ni(II) **91** sofrem reações de Vilsmeier-Haack permitindo as suas funcionalizações com grupos formil em rendimentos relativamente baixos de um modo geral, mas significativos quando levamos em conta a química de porfirinas. Os produtos formilados são compostos valiosos, pois devido a versatilidade do grupo formil, estes podem ser aplicados em diversas transformações químicas além de atuarem como moléculas precursoras na síntese de sistemas mais funcionalizados.

3.6. Abordagens sintéticas para aplicação das porfirinas formiladas

Em vista da obtenção das 2-tienil-porfirinas formiladas, resolvemos estudar ao menos a aplicação de uma delas em algumas abordagens de síntese de moléculas mais complexas (díades, etc). Para tanto, escolhemos iniciar pela aplicação de **103b** (mono-formilada) em função da disponibilidade e maior simplicidade deste composto (FIGURA 63).

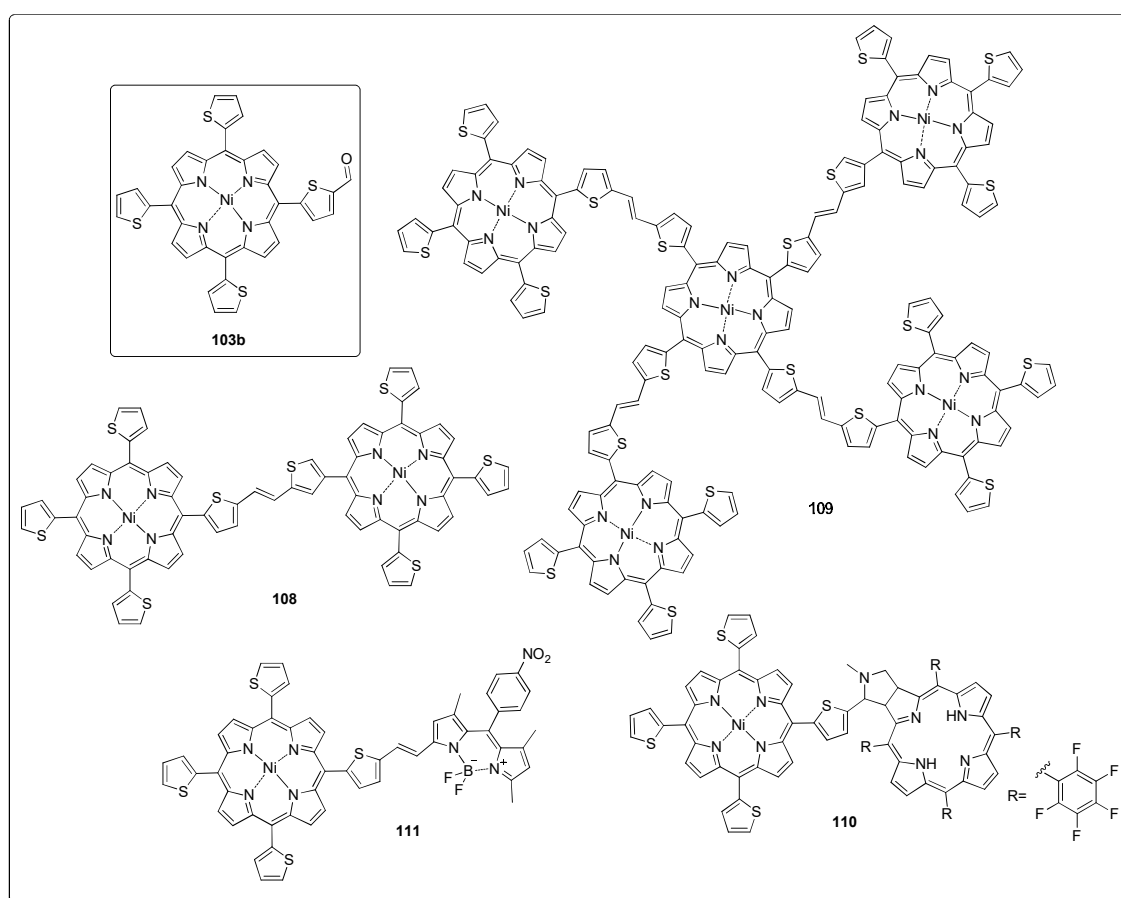
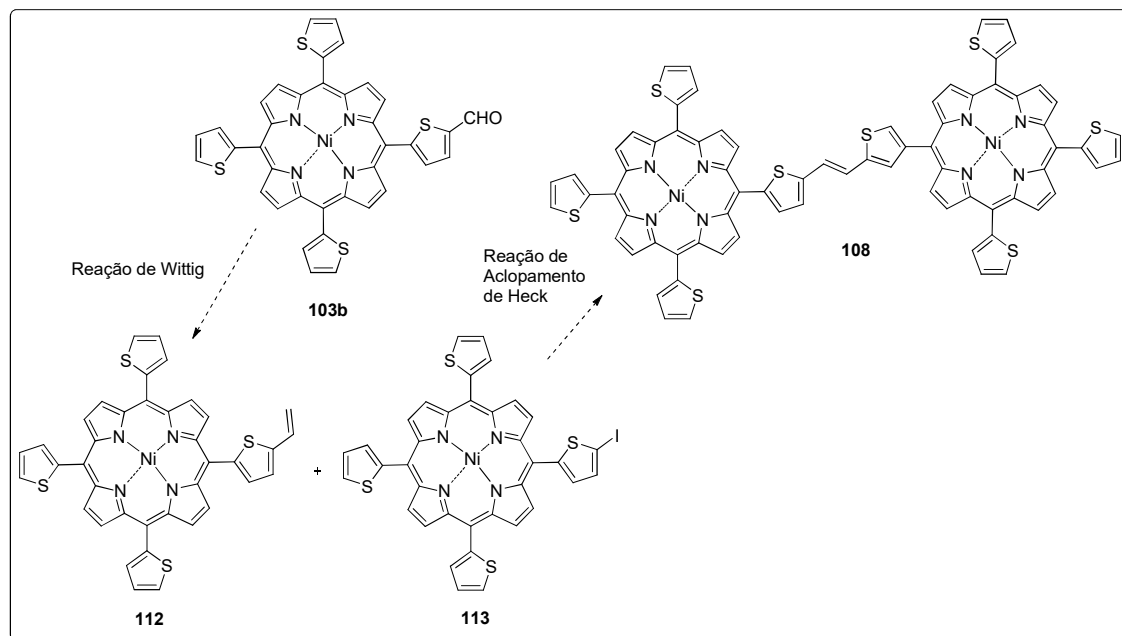


FIGURA 63. Exemplos de moléculas complexas que poderiam ser obtidas a partir da porfirina **103b**.

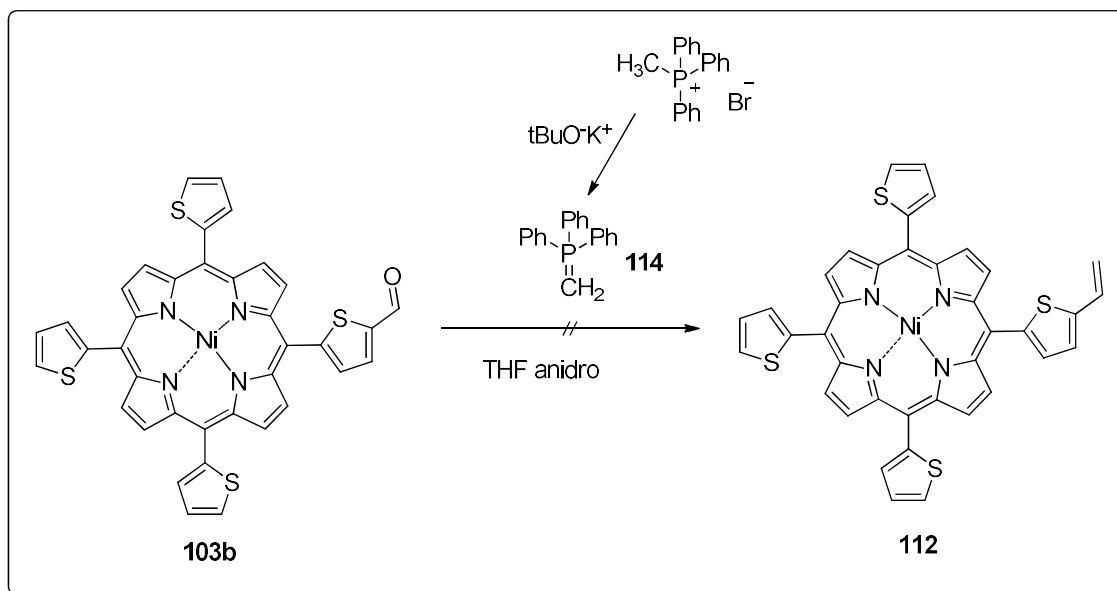
Assim, investigou-se primeiramente a síntese do dímero **108** cuja proposta sintética consistiu de uma reação de Wittig com a porfirina mono-formilada

103b, para a obtenção do derivado vinílico **112**, seguido de uma reação de acoplamento de Heck com a porfirina **113** (ESQUEMA 56).

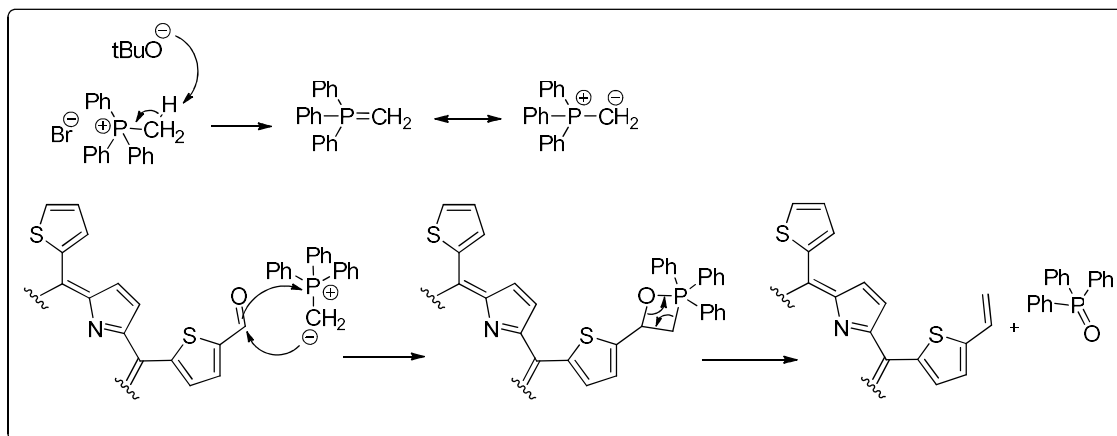


ESQUEMA 56. Proposta sintética para obtenção do dímero de tienilporfirinas **108**.

As reações de Wittig foram estudadas utilizando-se ilida metálica de fósforo **114** e a porfirina **103b** (ESQUEMA 57). Os mecanismos dessas reações envolvem etapas já bem conhecidas na literatura e aqui melhor explicitadas para o caso da reação com **103b** (ESQUEMA 58). Fundamentalmente ocorre a desprotonação do sal fosfônio pela base *tert*-butóxido para a formação da respectiva ilida, seguido do ataque da ilida à carbonila (CHO) gerando um intermediário oxafosfetano. Na sequência, devido à instabilidade deste intermediário, é esperada uma eliminação deste para formar o alceno e óxido de trifenilfosfina.



ESQUEMA 57. Reação de Wittig com a tienilporfirina mono-formilada **103b**.

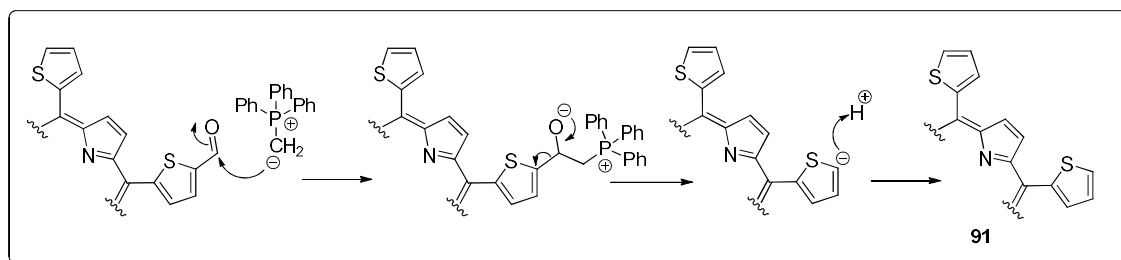


ESQUEMA 58. Mecanismo da reação de Wittig com a porfirina mono-formilada.

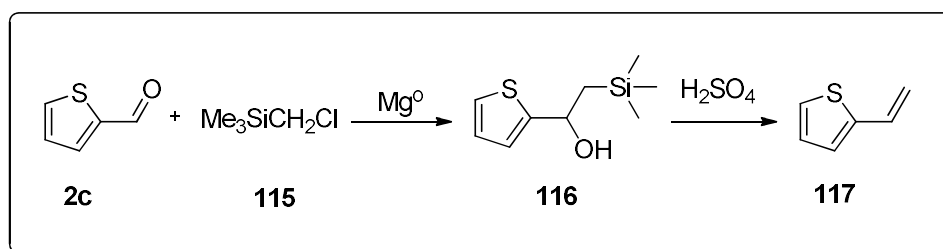
Após realizar esta reação com algumas variações das condições reacionais (TABELA 20) foi notado que o material de partida era todo consumido, mas o produto formado não era a olefina esperada e sim um produto de descarbonilação de **103b** justificado de acordo com a proposta apresentada no ESQUEMA 59.

TABELA 20. Condições reacionais utilizadas nas reações de Wittig com a porfirina **103b**.

Entrada	103b (mg)	Condições Reacionais	Composto isolado 91 (%)
1	50	i) 10 eq. $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, 0 °C, ii) t.a., 10 min	44
2	50	i) 2 eq. $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, 0 °C ii) t.a., 2 h	28

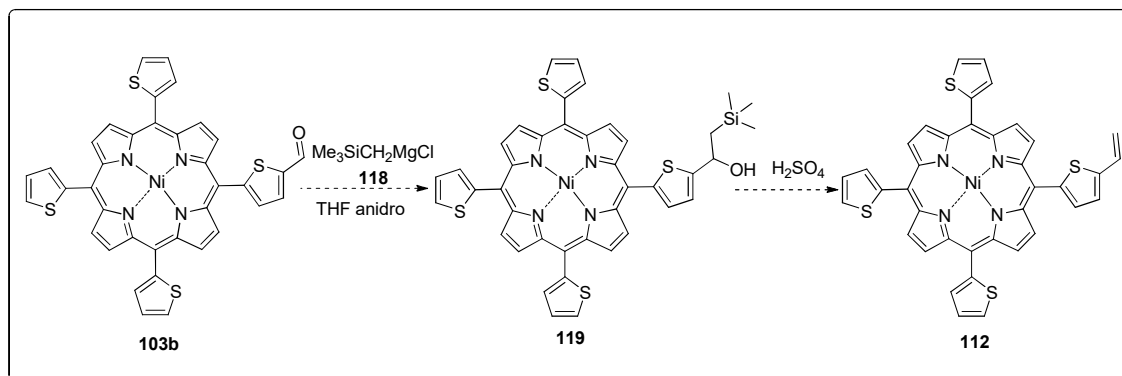
ESQUEMA 59. Mecanismo proposto para formação do produto da reação de Wittig com a 2-tienil-porfirina mono-formilada **103b**.

Diante dos insucessos nas reações de Wittig para obtenção da porfirina **112**, outra abordagem sintética foi investigada empregando-se a reação de olefinação de Peterson. Adriaensens e colaboradores¹⁸⁴ relataram a síntese de 2-viniltiofeno **117** a partir da reação entre 2-tiofenocarboxialdeído **2c** e cloreto de metil-trimetilsilil magnésio (preparado por meio de **115** e Mg^0), seguido de eliminação para render o alceno **117** (ESQUEMA 60).

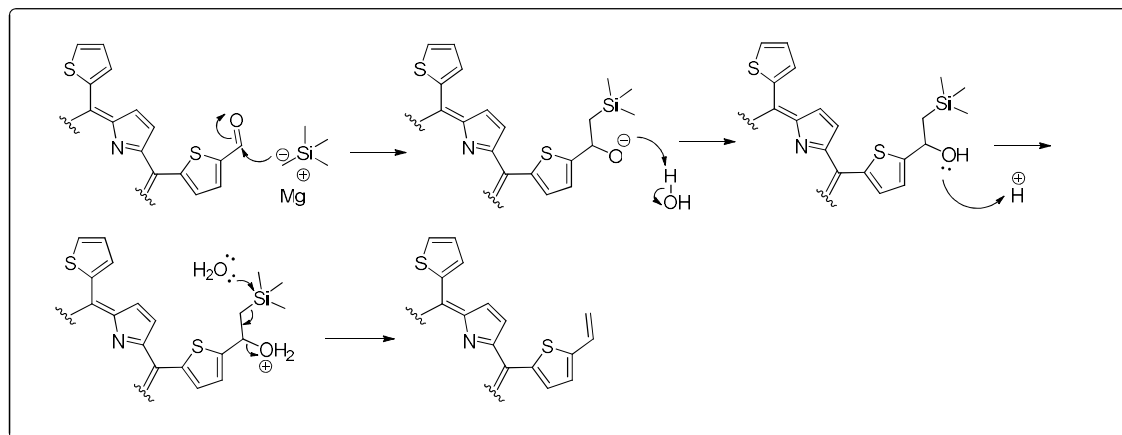


ESQUEMA 60. Síntese do 2-viniltiofeno a partir da reação de olefinação de Peterson.

Em vista disso, esta abordagem sintética foi aplicada para a porfirina mono-formilada **103b** (ESQUEMA 61). Em geral, a reação de olefinação de Peterson consiste no ataque do α -silil carbânion à carbonila da porfirina, seguido de hidratação para gerar o respectivo β -hidrosilano. Em condições ácidas, ocorre uma eliminação E2 do β -hidrosilano para formar a respectiva porfirina vinílica (ESQUEMA 62).



ESQUEMA 61. Reação de olefinação de Peterson com a tienilporfirina mono-formilada **103b**.



ESQUEMA 62. Mecanismo da reação de olefinação de Peterson com porfirina mono-formilada **103b**.

Desta forma, o α -siliil carbânion foi preparado em THF anidro a partir da reação entre cloro-metil-trimetilsilano e Mg^0 sob refluxo por 4 h. Em seguida, 1,5 eq. do haleto de siliil magnésio **118** foi adicionado em uma solução contendo 20 mg de porfirina **103b** em THF a $-78^\circ C$ (ESQUEMA 61, TABELA 21). A reação foi monitorada por CCD e após 1 h constatou que não houve progresso da reação. Então, acrescentou-se mais 1,5 eq. de **118** e manteve a reação por mais 1h a $-78^\circ C$. Após verificar que não estava ocorrendo formação de produtos, aumentou-se a temperatura para $25^\circ C$ e a reação foi mantida por mais 16h (entrada 1, TABELA 21). Entretanto, não houve formação de nenhum produto.

TABELA 21. Condições reacionais utilizadas nas reações de olefinação de Peterson com a porfirina **103b**.

Entrada	103b (mg)	Reações Condicionais	119 (%)
1	20	i) 1,5 eq. Me_3SiCH_2MgCl , $-78^\circ C$, 1 h	----
		ii) 1,5 eq. Me_3SiCH_2MgCl , $-78^\circ C$, 1 h	
		iii) $-78^\circ C$ – t.a.	
		iv) t.a., 16h	
2	5	i) 10 eq. Me_3SiCH_2MgCl , $0^\circ C$, 3 h	----
		ii) t.a., 12 h	
		iii) 30 eq. Me_3SiCH_2MgCl , $60^\circ C$, 1 h	
		iv) 30 eq. Me_3SiCH_2MgCl , $60^\circ C$, 1 h	

A segunda tentativa para esta reação foi iniciá-la com quantidade maior do haleto de magnésio **118** (10 eq.) e temperatura de $0^\circ C$. Após 3 h de reação observou que não estava formando produto, desse modo, aumentou-se a temperatura para $25^\circ C$ e manteve a reação por 12 h. No entanto, não houve formação de nenhum produto, mesmo após aquecimento da mistura reacional para $60^\circ C$ e adições sucessivas de 30 eq. de **118** (entrada 2, TABELA 21). Uma

reação em paralelo foi realizada com 2-tiofenocarboxialdeído para verificar a integridade do haleto de silil magnésio **118** previamente preparado. Neste caso, foi constatada a formação do álcool intermediário **116** por CG-EM (ESQUEMA 60, FIGURA 64). Logo, pode-se deduzir que a ausência de produto na reação com a porfirina **103b** não foi devido a problemas com o haleto de silil magnésio **118**.

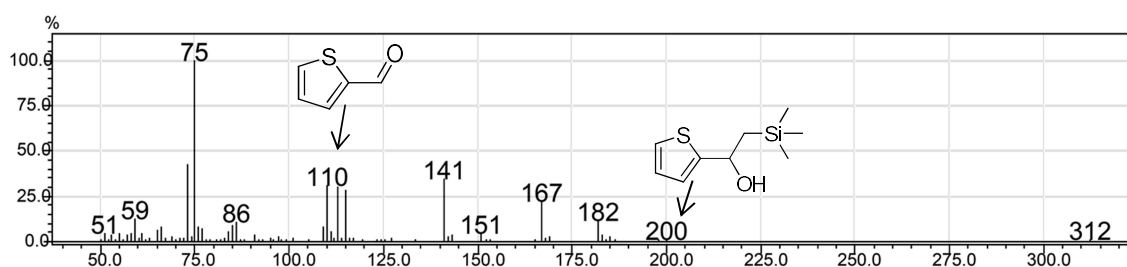


FIGURA 64. Espectro de CG-EM da reação do 2-tiofenocarboxialdeído com haleto de silil magnésio **118**.

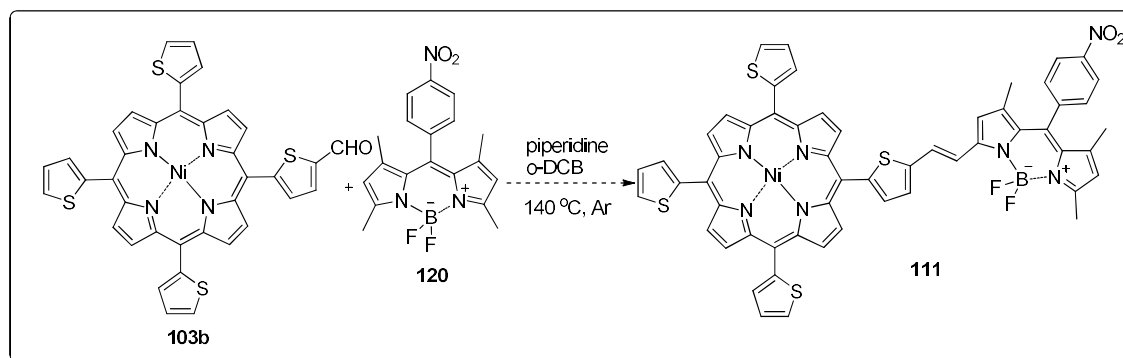
Em conclusão, não foi possível obter a porfirina vinílica **112**, por meio das reações de Wittig ou de olefinação de Petterson.

Por fim, resolvemos investigar também as reações da porfirina monoformilada **103b** com 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) **120** (ESQUEMA 63). Esta parte do trabalho foi realizada em colaboração com o Prof. Dr. Flávio da Silva Emery da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que nos forneceu o composto **120**.

Os BODIPYs são conhecidos como excelentes cromóforos devido às suas propriedades fotofísicas, como por exemplo, forte absorção na região visível do espectro eletromagnético, boa fotoestabilidade, altos rendimentos quânticos de fluorescência, tempo de vida do estado excitado singlete razoavelmente longo e flexibilidade quanto às mudanças estruturais¹⁸⁵. Por conseguinte, essas

moléculas têm sido aplicadas em diversas áreas da ciência, entre elas, terapia fotodinâmica¹⁸⁶, sondas luminescentes¹⁸⁷ e células solares¹⁸⁸.

Porfirinas aclopadas aos BODIPYs já foram reportadas na literatura como uma nova classe de compostos a qual exibem efeito antena na transferência de elétrons e possuem um sistema π eletrônico altamente conjugado¹⁸⁹. Em vista disso, investimos esforços nas reações de condensação do tipo Knoevenagel entre a porfirina mono-formilada **103b** e o BODIPY **120** como estratégia sintética para obtenção do composto **111** (ESQUEMA 63). As reações de Knoevenagel já foram utilizadas nas modificações dos BODIPYs com aldeídos aromáticos¹⁹⁰ e também para adição de azidas e alcinos funcionalizados em reações catalisadas por ácido acético e piperidina¹⁹¹.



ESQUEMA 63. Reação de condensação do tipo Knoevenagel da porfirina **103b** com BODIPY **120**.

Desse modo, os experimentos foram efetuados utilizando a porfirina **103b** e o BODIPY **120** em 1,2-diclorobenzeno (*o*-DCB) na presença de piperidina a 140 °C sob atmosfera de argônio (entrada 1, TABELA 22), no entanto, observou-se a formação em quantidades traços de um único produto. Ao manter a reação por tempo prolongado foi observada a degradação dos componentes reacionais (FIGURA 65). Algumas modificações das condições reacionais para este procedimento foram realizadas conforme os dados compilados na TABELA 22.

TABELA 22. Condições reacionais utilizadas nas reações de condensações da porfirina **103b** com BODIPY **120**.

Entrada	103b (mg)	120 (mg)	Condições Reacionais	111 (%)
1	40	20	3 mL de o-DCB, 150 µL de piperidina, 140 °C, 24 h	traços
2	10	3,4	1 mL de o-DCB, 50 µL de DBU, 80-100 °C, 24 h	*****
3	5	2,5	500 µL de o-DCB, 25 µL piperidina, 25 µL HAc, 110 °C, 24 h	degradou
4	5	2,5	500 µL de o-DCB, 25 µL de piperidina, 25 µL de HAc, 80 °C, 24 h	traços
5	5	2,5	500 µL de DMF, 25 µL de piperidina, 25 µL de HAc, 80 °C, 6 h	*****
6	5	2,5	500 µL de o-DCB, 13 µL piperidina + 13 µL DBU, 25 µL HAc, 90 °C, 8 h	traços
7	5	2,5	500 µL de o-DCB, 17,8 mg de NH ₂ OH.HCl, 80 °C, 24	*****
8	5	2,5	500 µL de o-DCB, 13 µL piperidina + 24,2 mg de t- BUOK ⁺ , 8 de µL HAc, 80 °C, 8 h	*****

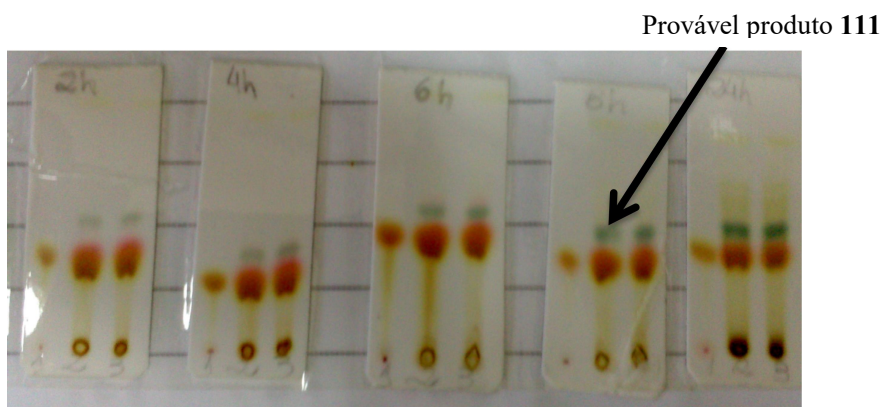


FIGURA 65. CCDs utilizadas para monitoração da reação entre a porfirina **103b** e o BODIPY **120**. O solvente empregado para eluição foi diclorometano/hexano (3:2). O primeiro spot é a mistura de **103b** e **120**, o segundo **103b**, **120** e a amostra da reação e o terceiro spot apenas a amostra da reação.

Entre todas as condições reacionais avaliadas, apenas três aparentemente acarretaram na formação de um produto reacional (entradas 1, 4 e 6, TABELA 22). Entretanto, este produto foi isolado na forma de traços o que impossibilitou sua caracterização por RMN de ^1H . O único indicativo de que se tratava de um possível produto de acoplamento porfirina-BODIPY foi o espectro de UV-vis (ver comparações em FIGURA 66 e FIGURA 67). Em vista disso, essas reações de condensações do tipo Knoevenagel entre a porfirina **103b** e o BODIPY **120** requerem uma investigação mais aprofundada e deverão ser continuadas em um futuro próximo no grupo de pesquisas.

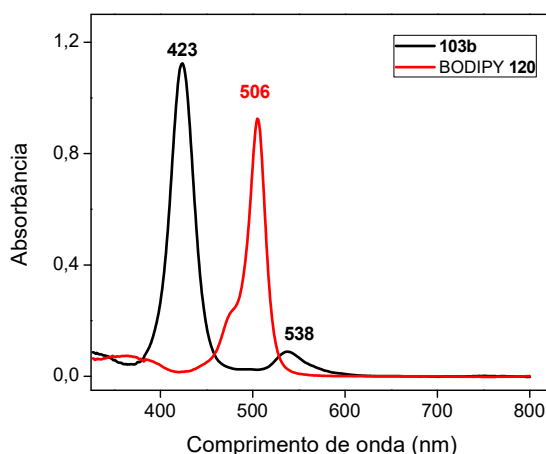


FIGURA 66. Espectro da região visível da porfirina **103b** e do BODIPY **120**.

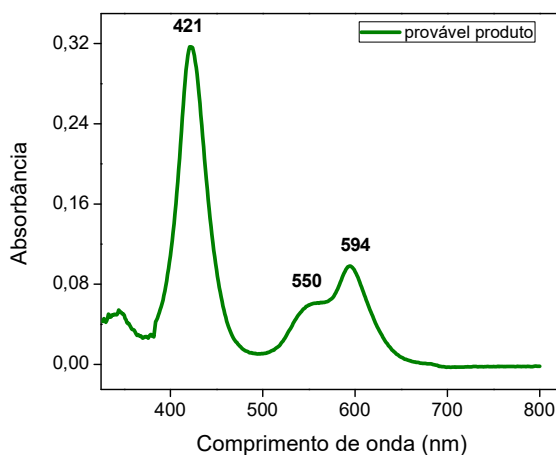


FIGURA 67. Espectro da região visível do produto da reação entre a porfirina **103b** e o BODIPY **120**.

4. Conclusões

Nesta parte do trabalho foi explorada a química da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina, especificamente, avaliando-se a síntese deste composto em diferentes condições (otimização de processo) e realizando estudos sobre reações de complexação com metais, nitrações, formilações de Vilsmeier-Haack, cicloadições 1,3-dipolares e condensações.

A respeito dos derivados 2-tienilporfirina mono e tetra nitrados, ambos foram obtidos de forma seletiva e não foi obtido nenhum produto nitrado na posição β . Ainda, verificou-se que a *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina foi mais reativa do que a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina nas reações de cicloadição 1,3-dipolar para síntese de novos derivados do tipo clorina e bacterioclorina.

O uso de ílideo óxido de nitrila como 1,3-dipolo, rendeu clorinas e bacterioclorinas, entretanto, não foi observada a formação de nenhuma isobacterioclorina.

Ademais, as *meso*-tetra(2-tienil)porfirinas, *meso*-tetra(2-tienil)clorinas, *meso*-tetra(2-tienil)bacterioclorinas e seus respectivos complexos com Zn (II) foram submetidas aos estudos fotofísicos preliminares e os resultados mostraram que esses compostos são bons corantes fotossensibilizadores a serem aplicados em estudos de terapia fotodinâmica (PDT). Todos estes estudos até este ponto renderam uma publicação no *European Journal of Organic Chemistry* (EurJOC)¹⁹². Ainda neste contexto, foi publicada uma revisão sobre derivados clorina na revista *Current Organic Synthesis*⁹⁴ em parceria com demais colegas do grupo.

Em relação às reações de Vilsmeier-Haack, a *meso*-tetra(2-tienil)porfirina reagiu seletivamente com o sal cloroimínio rendendo produtos formilados apenas no anel tiofeno. A reação com a *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni(II) rendeu o respectivo produto tetra-formilado com 10% de rendimento, constituindo um bom resultado para uma reação que envolve quatro

substituições eletrofílicas aromáticas em um único processo. Igualmente, os produtos mono, di e tri-formilados puderam ser obtidos entre 13% a 15% de rendimento a depender das condições reacionais utilizadas. Estes estudos das reações de Vilsmeier-Haack com a *meso*-tetratienilporfirina e seu complexo com Ni (II) renderam uma publicação na revista científica *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*¹⁹³.

Os experimentos de Wittig, olefinação de Peterson, condensação com BODIPY constituíram apenas estudos preliminares referentes à aplicação desta porfirina. Esta parte do trabalho não está finalizada e requer uma investigação mais aprofundada sobre essas reações.

Parte Experimental

5. Parte Experimental

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados num espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão apresentados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, s.l= singlete largo, d = dubleto, d.d = duplo dubleto, m = multiplete.). A constante de acoplamento (J), em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa. As análises de espectroscopia de correlação ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) (RMN-2D) foram realizadas de acordo com a necessidade durante a atribuição dos compostos. Foram utilizadas técnicas como $^1\text{H}-^1\text{H}$ gCOSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ gNOESY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMBC.

As medidas de UV-Vis foram realizadas em um espectrofotômetro de feixe duplo da *Perkin-Elmer* Lambda 25 sistema UV/Vis (190 - 1100 nm). Foram utilizadas cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico com 2 faces polidas.

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em equipamentos do tipo ESI-TOF e MALDI-TOF, EM: maXis Impact Bruker, infusão direta de 3 $\mu\text{l}/\text{min}$ por 1 min, fonte ESI convencional.

Os experimentos de fotobranqueamento foram realizadas em um laser em 661 nm de comprimento de onda em um aparelho tipo OPTO® LASER DE DIODO 810 nm FTC em modo PDT/iPDT da OPTO Eletrônica S/A.

Os espectros de emissão de fluorescência foram medidos em um espectrofluorímetro SHIMADZU RF-5301PC utilizando uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico com 4 faces polidas. Os parâmetros de análise foram: alta sensibilidade, resolução de 1 nm, velocidade de scanning rápida, fenda

óptica de 5/5; varredura do espectro: 430 - 800 nm e comprimento de onda de excitação 417 nm.

As medidas de rendimento quântico ($\Phi\Delta$) de geração de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e tempo de meia vida do $^1\text{O}_2$ foram determinados usando Continuum Surelite III Nd:YAG laser.

Os experimentos de fluxo contínuo foram realizados com reatores tubular e de fase sólida da Syrris. O reator tubular foi o modelo Asia 16 mL Stainless Steel Tube Reactor com diâmetros interno e externo de 1,27 mm e 1,6 mm respectivamente. E o reator de fase sólida, também do modelo Asia, consistiu de colunas com diferentes volumes (0,7; 2,4; 5,6 e 12 mL). Os reagentes e solventes foram injetados para o reator fazendo-se o uso de um sistema de bombas seringas de 500 μL e 1000 μL da Syrris (modelo Asia).

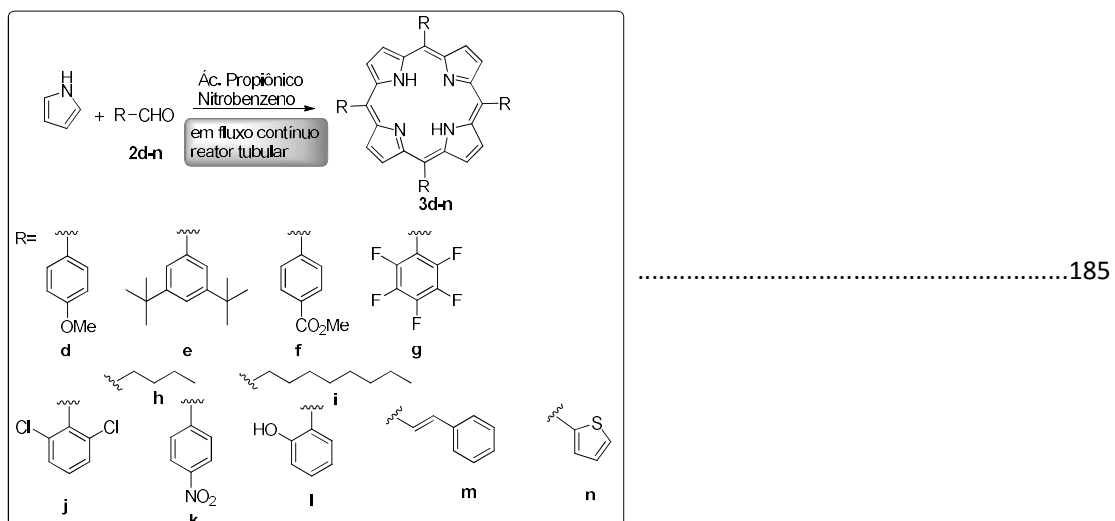
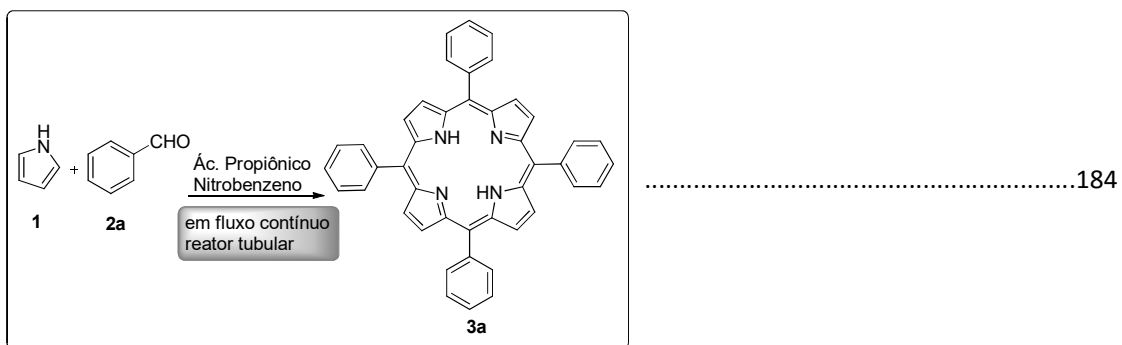
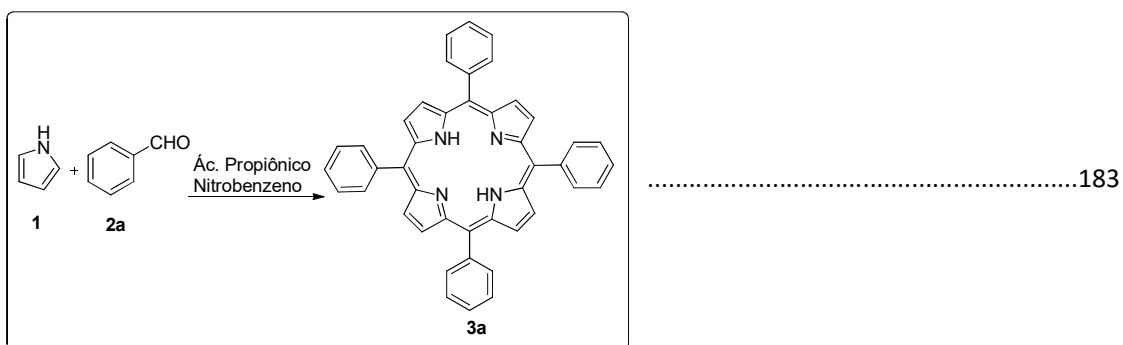
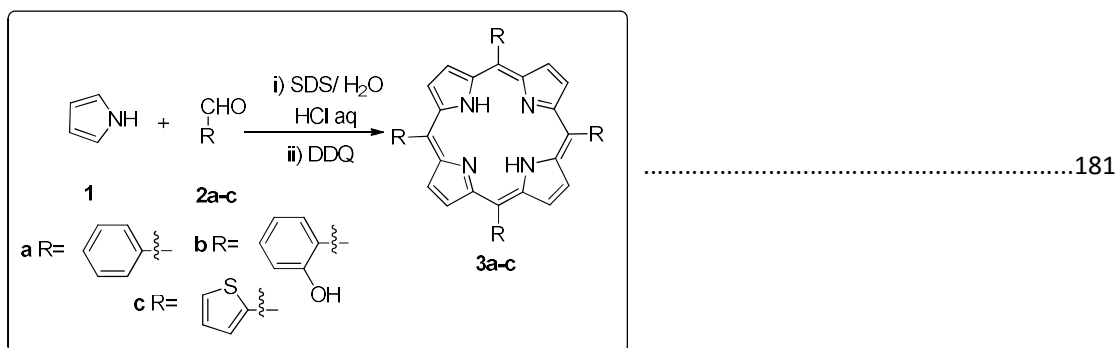
As análises de CL-EM foram efetuadas em CLAE da série Agilent 1200 (Agilent, Santa Clara, EUA) acoplado a um espectrômetro de massa API 2000 triplo quadrupolo (qqq) (Applied Biosystems, Concord, Canadá) com fonte de ionização do tipo “electrospray ionization” (ESI). O sistema de CLAE consistia de bomba quaternária (G1311A), amostrador automático (G1367B), desgaseificador (G1322A), compartimento de coluna termostaticado (G1316A), e detector de díodos (G1315D). As amostras foram eluídas em coluna empacotada com sílica gel diol (250 mm x 4,6 mm I.D., 5 μm). Os parâmetros de CLAE e EM foram controlados usando o software Analyst versão 1.5.1 (AB Sciex, CA, EUA). Este software também foi utilizado para adquirir e processar todos os cromatogramas e dados espectrais.

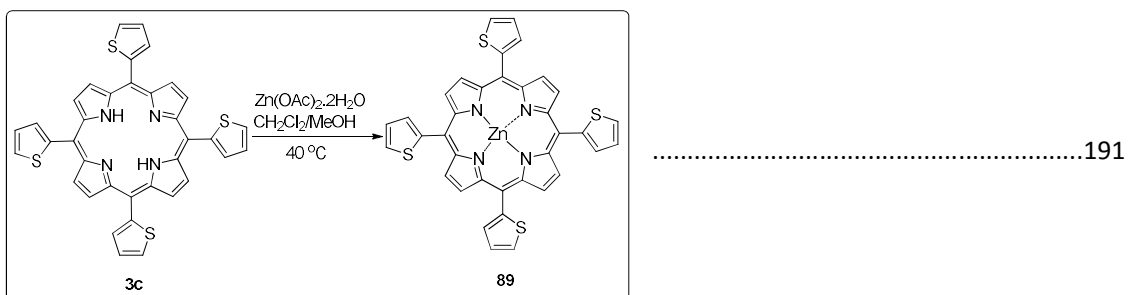
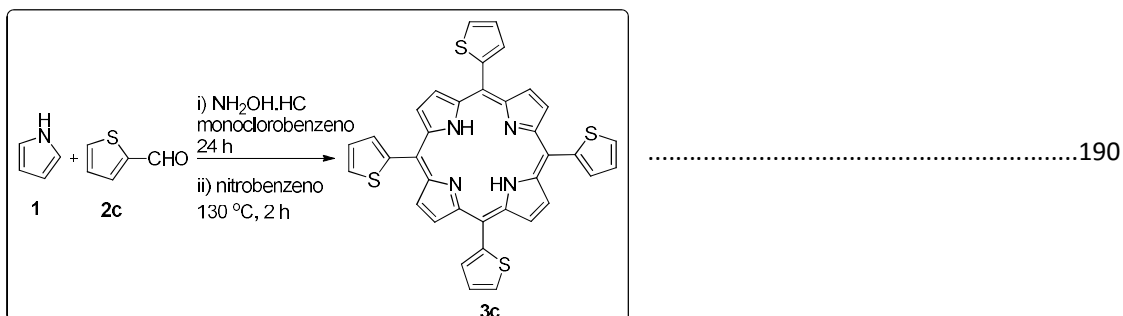
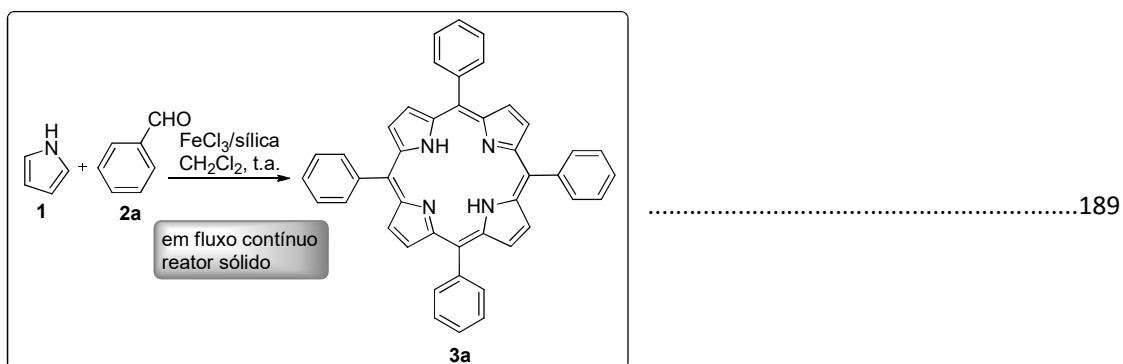
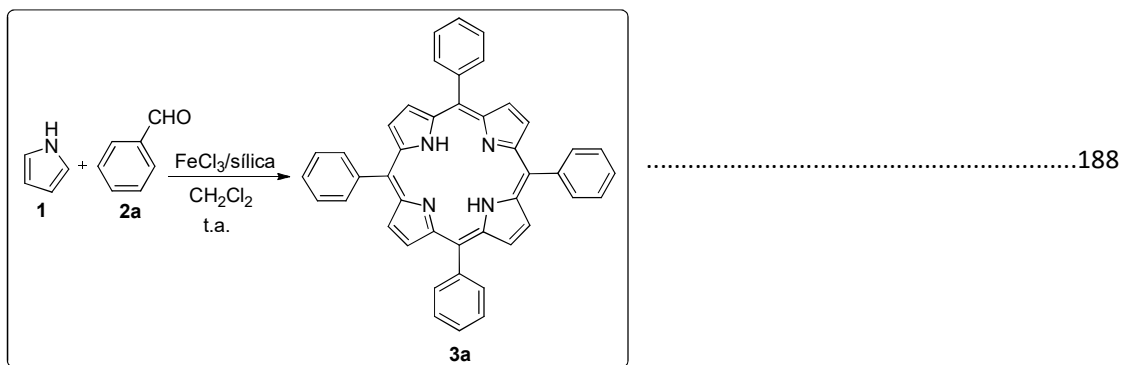
As cromatografias em colunas foram realizadas utilizando sílica gel da Merck (230–400 mesh) e as cromatografias preparativas em camada fina foram realizadas em placas 20 × 20 cm impregnadas com sílica gel Merck 60 (1 mm).

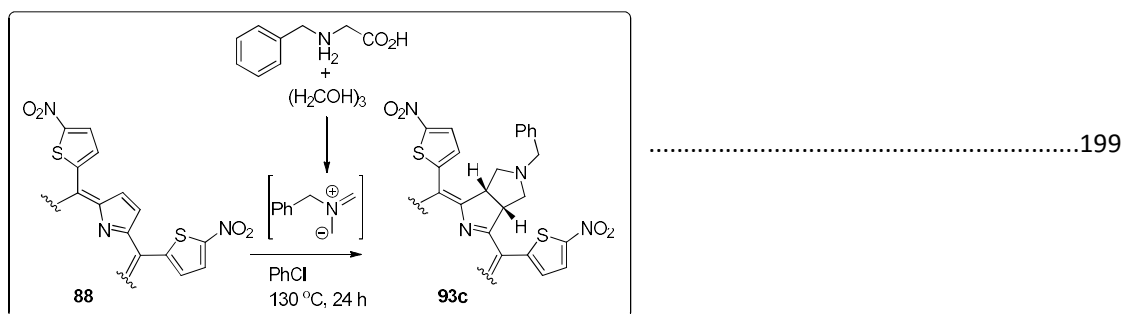
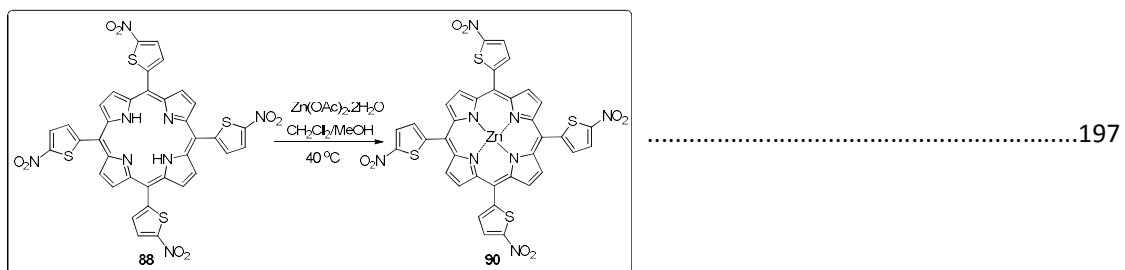
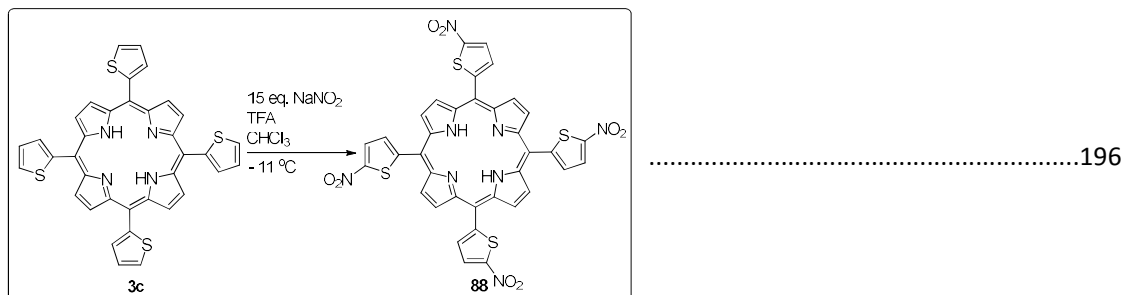
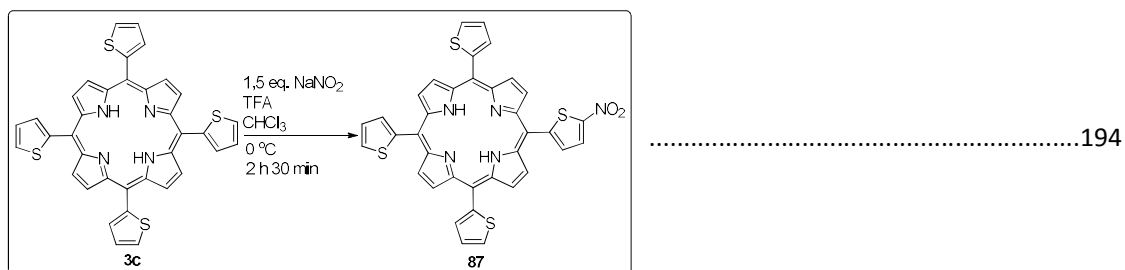
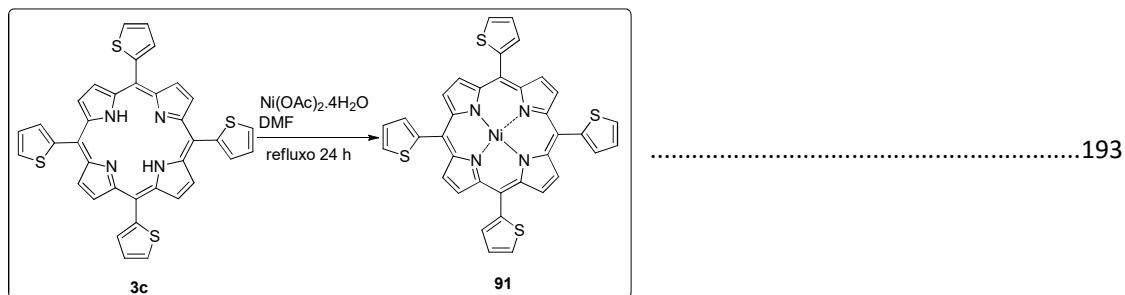
Todos os solventes utilizados foram purificados de acordo com as necessidades e para tal foram seguidos procedimentos da literatura. Os reagentes

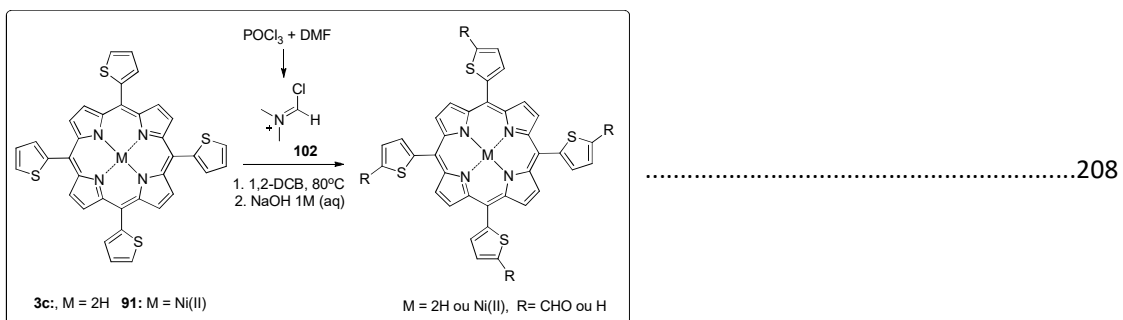
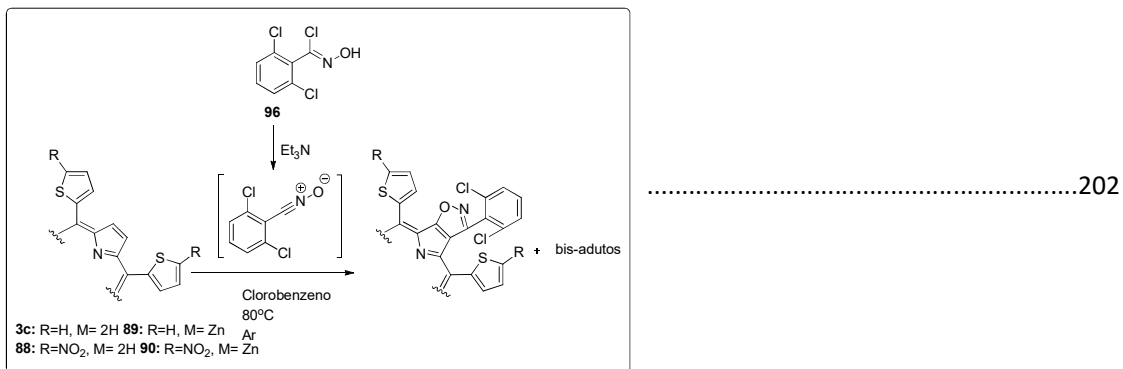
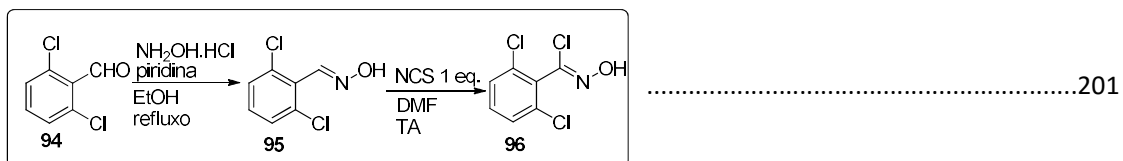
foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas.

Índice de reações

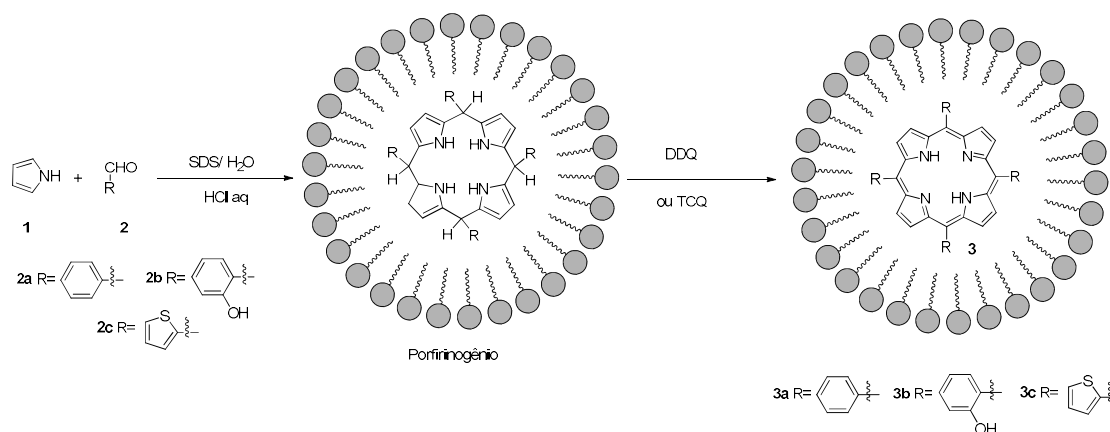








5.1. Sínteses das porfirinas em meio micelar crítico

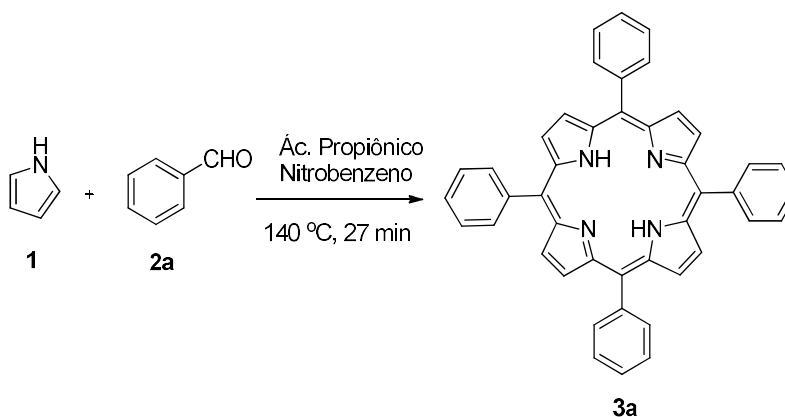


Procedimento: 1 mmol de pirrol (**1**) e 1 mmol de benzaldeído (**2a**) foram adicionados a 100 mL de solução aquosa de SDS 0,5 mol.L⁻¹. Em seguida, adicionou-se 3,0 mL de HCl 10 mol.L⁻¹. Manteve-se a solução agitando por 2 h à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Após este tempo, adicionou-se 5 mL de solução contendo DDQ em THF (0,89 mmol de DDQ) e deixou a reação exposta ao ar por 12 horas. O produto da reação foi extraído com 100 mL de acetato de etila e 50 mL de solução contendo 5 mL de KOH 2,0 mol.L⁻¹, 10 mL de tampão fosfato 1 mol.L⁻¹ pH 7,0, 10 mL KCl 3,0 mol.L⁻¹ e água destilada. O extrato orgânico foi lavado com água destilada (2 x 100 mL) e secado com Na₂SO₄ anidro. A *meso*-tetrafenilporfirina foi obtida após cristalização com metanol com rendimento de 8% (0,012g). O mesmo procedimento foi realizado para a síntese da *meso*-tetra(2-hidroxifenil)porfirina (**3b**) e *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (**3c**). No caso da *meso*-tetra(2-hidroxifenil)porfirina foi obtido apenas traços do composto impossibilitando a quantificação e a caracterização. A *meso*-tetra(2-tienil)porfirina foi obtida com 6% de rendimento (0,010 g).

***meso*-tetrafenilporfirina 3a:** 8% de rendimento (19,5 μmol, 0,012g). **UV-vis** (CH₂Cl₂): λ_{máx} 417, 514, 549, 590, 645 nm. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -2,78 (s, 2H, N-H); 7,68 - 7,83 (m, 12H, Ph-H^{m,p}); 8,22 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 8H, Ph-H^o); 8,84 (s, 8H, β-H).

meso-tetra(2-tienil)porfirina 3c: 6% de rendimento (16,1 μ mol 0,010 g). UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 426; 522; 561; 596; 656 nm. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): -2,65 (s, 2H, N-H); 7,51 (dd, $J = 5,3, 3,4$ Hz, 4H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 7,86 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 4H, H-5⁴, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 7,92 (dd, $J = 3,3, 1,1$ Hz, 4H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 9,04 (s, 8H, β -H).

5.2. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em sistemas clássicos

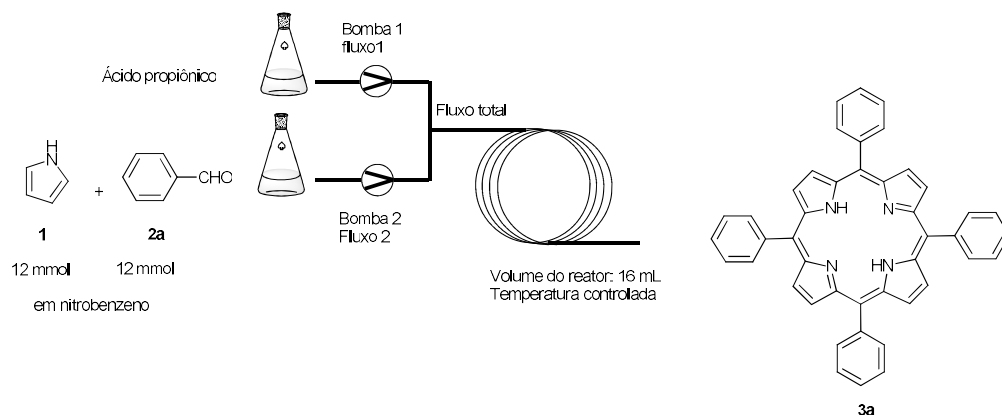


Procedimento: 12 mmol de pirrol (0,83 mL) e 12 mmol de benzaldeído (1,2 mL) foram adicionados em uma mistura de nitrobenzeno (19 mL) e ácido propiônico (39 mL). A reação foi mantida a 140 °C por 27 min. A porfirina **3a** foi precipitada diretamente da mistura reacional após adição de metanol. O precipitado foi isolado por filtração e recristalizado com diclorometano e metanol. A *meso*-tetrafenilporfirina **3a** foi obtida com 25% de rendimento (0,47 g, 0,76 mmol).

UV-vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{máx}}$ 417, 514, 549, 590, 645 nm.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -2,78 (s, 2H, N-H); 7,68 - 7,83 (m, 12H, Ph-H^{*m,p*}); 8,22 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 8H, Ph-H^{*o*}); 8,84 (s, 8H, β -H).

5.3. Síntese de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em regime de fluxo contínuo com reator tubular



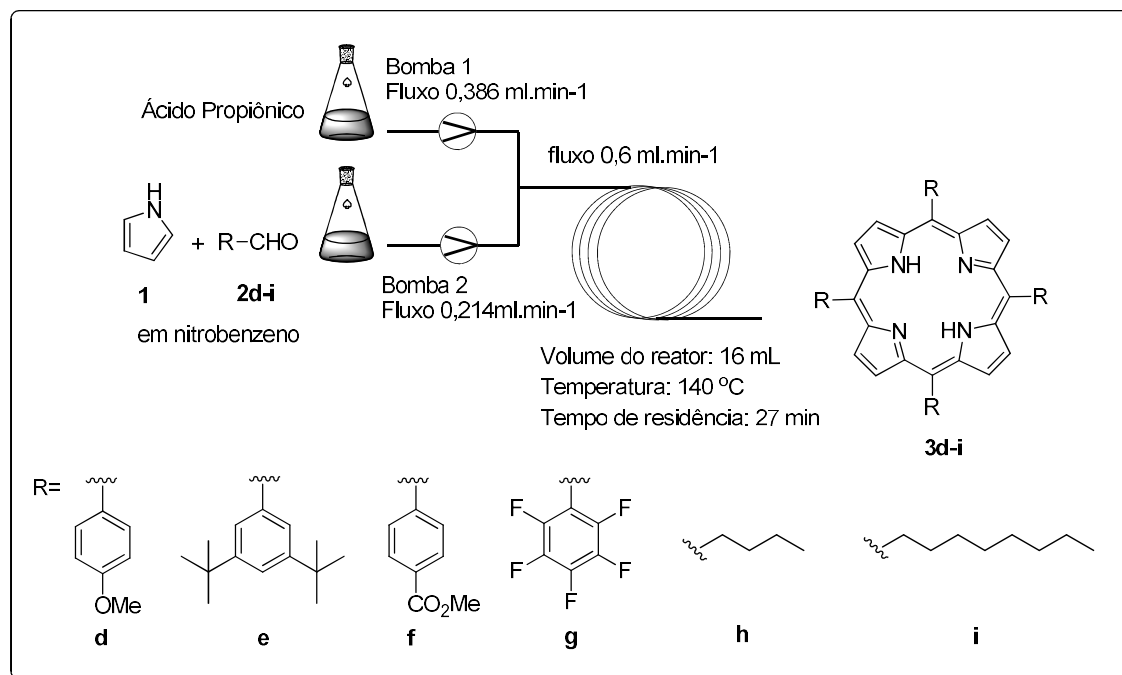
Procedimento: a síntese de *meso*-tetrafenilporfirina **3a** em regime de fluxo contínuo foi realizada em três concentrações diferentes de pirrol e benzaldeído (0,1, 0,2 e 0,3 mol.L⁻¹) e, para cada concentração, foram estudas quatro temperaturas (100 °C, 120 °C, 140 °C e 160 °C) e três fluxos totais (0,3, 0,6 e 1.2 mL.min⁻¹). Desse modo, o ácido propiônico (25,3, 38,6 ou 78,6 mL) (bomba 1) e a mistura de pirrol (12 mmol, 0,83 mL) e benzaldeído (12 mmol, 1,22 mL) em nitrobenzeno (12,6, 19,3 ou 39.3 mL) (bomba 2) foram injetados simultaneamente no reator com o fluxo na proporção 2:1. Todos os produtos foram isolados por precipitação com metanol (150 mL), e posterior recristalização com diclorometano (20 mL) e metanol (50 mL). Os produtos foram obtidos na forma de sólido púrpura com rendimentos de traços a 31% (traços à 0,57 g).

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 417 (5,69); 514 (4,26); 549 (3,88); 589 (3,72); 645 (3,61) nm.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,78 (s, 2H, N-H); 7,67–7,83 (m, 12H, Ph-H^{m,p}); 8,22 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 8H, Ph-H^o); 8,84 (s, 8H β-H).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 120,1; 126,7; 127,7; 131,3; 134,6; 142,2.

5.4. Sínteses de *meso*-tetraarilporfirinas e *meso*-tetraaquilporfirinas em regime de fluxo contínuo com reator tubular



Procedimento: as sínteses das diferentes porfirinas *meso*-substituídas foram realizadas utilizando a condição reacional otimizada para TPP. Dessa forma, o ácido propiônico (38,6 mL) foi injetado pela bomba 1 a 0,386 mL.min⁻¹ e a mistura de pirrol (12 mmol), aldeído (12 mmol) e nitrobenzeno (19,3 mL) foram injetados pela bomba 2 a 0,214 mL.min⁻¹ (fluxo total de 0,600 mL.min⁻¹ e tempo de residência de 27 min). A temperatura do reator foi de 140°C e os produtos obtidos foram cristalizados com a adição de 150 mL de metanol. Os precipitados foram filtrados a vácuo e recristalizados com 20 mL de diclorometano e 50 mL de metanol.

***meso*-tetra(4-metoxifenil)porfirina 3d:** 25% de rendimento (0,75 mmol, 0,551 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 421 (5,61); 518 (4,24); 555 (4,06); 593 (3,71); 650 (3,78) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,75 (s, 2H, N-H); 4,10 (s, 12H, Ph-OMe-H); 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 8H, Ph-H^m); 8,12 (d, *J* =

8,6 Hz, 8H, Ph-H^o); 8,86 (s, 8H, β-H), **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 112,3; 122,8; 123,1; 123,4; 134,8; 135,7.

meso-tetra(3,5-di-tert-butilfenil)porfirina 3e: esta porfirina foi preparada seguindo o procedimento otimizado para TPP, entretanto foi utilizado 3 mmol de pirrol e 3 mmol de 3,5-di-tert-butilbenzaldeído. O composto **3e** foi obtido com 10% de rendimento (0,07 mmol, 0,076 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 420 (5,86); 517 (4,26); 553 (4,01); 592 (3,72); 647 (3,75) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,67 (s, 2H, N-H); 1,52 (s, 72H, Ph-tBu-H); 7,78 (t, *J* = 1,8 Hz, 4H, Ph-H^p); 8,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 8H, Ph-H^o); 8,89 (s, 8H, β-H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29,9; 31,9; 35,2; 121,1; 121,4; 129,8; 141,5; 148,8.

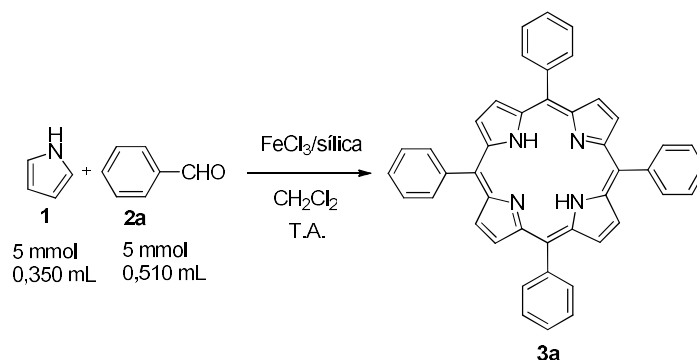
meso-tetra(4-formilbenzoato de metila)porfirina 3f: 13% de rendimento (0,38 mmol, 0,325 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 419 (5,67); 515 (4,26); 549 (3,97); 589 (3,82); 645 (3,63) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,80 (s, 2H, N-H); 4,11 (s, 12H, Ph-CO₂Me-H); 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 8H, Ph-H^m); 8,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 8H, Ph-H^o); 8,82 (s, 8H, β-H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29,9; 52,6; 119,6; 128,1; 129,9; 134,7; 146,8; 167,4.

meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina 3g: a porfirina **3g** foi isolada após purificação por coluna com sílica gel usando hexano como eluente e foi obtida com 9% de rendimento (0,26 mmol, 0,256 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 411 (5,39); 506 (4,24); 535 (3,36); 582 (3,76); 636 (2,94) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,91 (s, 2H, N-H); 8,92 (s, 8H, β-H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 103,8; 115,7; 131,4; 136,5; 139,0; 141,2; 143,8; 145,4; 147,9.

meso-tetra(pentil)porfirina 3h: o composto **3h** foi preparado de acordo com o procedimento otimizado para TPP, entretanto foi utilizado 3 mmol de pirrol e 3mmol de hexil aldeído a 150 °C. O produto foi isolado com 19% de rendimento (0,14 mmol, 0,084 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 417 (5,61); 520 (3,95); 555 (3,77); 600 (3,39); 659 (3,63) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,64 (s, 2H, N-H); 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 12H, CH₃-H⁵); 1,45–1,65 (m, 18H, CH₂-H⁴, H₂O); 1,65–1,99 (m, 8H, CH₂-H³); 2,35–2,69 (m, 8H, CH₂-H²), 4,79–5,06 (m, 8H, CH₂-H¹); 9,46 (s, 8H, β-H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,1; 21,7; 28,7; 31,7; 34,4; 37,3; 117,3; 127,0.

meso-tetra(nonil)porfirina 3i: esta porfirina foi sintetizada de acordo com o procedimento otimizado para TPP exceto pela temperatura que foi 150 °C. O produto **3i** foi obtido com 39% de rendimento (0,30 mmol, 0, 24 g). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 417 (5,15); 520 (3,79); 555 (3,67); 600 (3,42); 658 (3,46) nm. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,74 (s, 2H, N-H); 0,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 12H, CH₃-H⁹); 1,19–1,36 (m, 32H, CH₂-H^{5,6,7,8}); 1,44 (dt, *J* = 14,7, 7,3 Hz, 8H, CH₂-H⁴); 1,71 (dt, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 8H, CH₂-H³); 2,42 (dt, *J* = 14,6, 7,6 Hz, 8H, CH₂-H²); 4,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 8H, CH₃-H¹); 9,35 (s, 8H, β-H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3; 22,8; 29,6; 29,86; 29,9; 30,8; 32,1; 35,7; 38,9; 51,0; 53,6; 118,5.

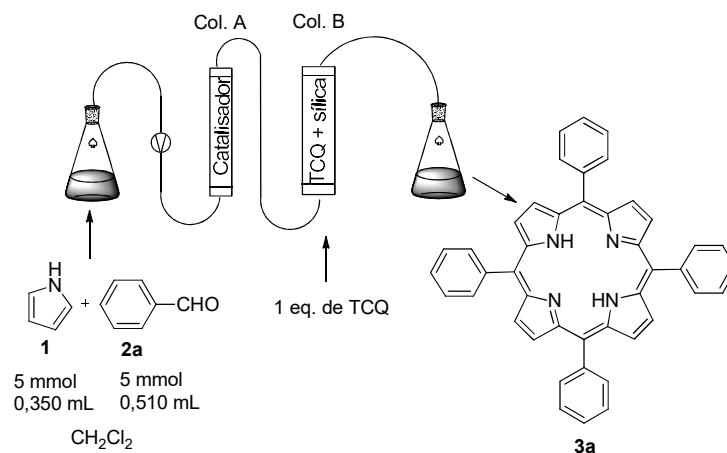
5.5. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) utilizando FeCl₃/Sílica gel



Procedimento: uma mistura de 0,16 g de FeCl₃ (1 mmol) e de 0,30 g de sílica gel Merck (230–400 mesh) foi homogeneizada em cadinho de porcelana e posteriormente adicionada à um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 5 mmol de pirrol (0,350 mL), 5 mmol de benzaldeído (0,510 mL) e 25 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida com agitação constante por 30 min, em temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, foi adicionado *p*-cloranil (0,75 equiv., 0,92 g) e deixou a reação por 3 h. A porfirina **3a** foi purificada por coluna cromatográfica com sílica gel utilizando diclorometano como eluente. A fração contendo a porfirina foi concentrada sob pressão reduzida e o produto foi cristalizado com diclorometano e metanol. A *meso*-tetrafenilporfirina foi obtida com 20% de rendimento (0,15 g, 0,25 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -2,78 (s, 2H, N-H); 7,68 - 7,83 (m, 12H, Ph-H^{*m,p*}); 8,22 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 8H, Ph-H^{*o*}); 8,84 (s, 8H, β-H).

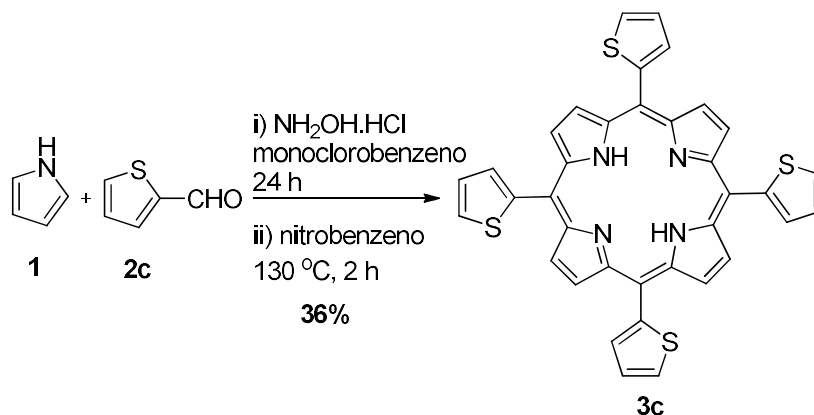
5.6. Síntese da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em regime de fluxo contínuo com reator de fase sólida



Procedimento: a mistura de FeCl₃ (0,16 g), sílica gel flash (0,30 g) e esferas de cerâmica (6 g) foi empacotada em uma coluna de PTFE da Syrris (Asia, volume 2,4 mL). Em outra coluna (Asia, volume 5,6 mL) foi adicionado *p*-cloranil (1 equiv., 1,23 g) misturado com sílica gel (0,30 g), e o restante do volume foi preenchido com sílica gel. O pirrol (5 mmol, 0,35 mL) e benzaldeído (5 mmol, 0,51 mL) dissolvidos em 25 mL de diclorometano foram injetados para o sistema de reatores sólidos a um fluxo de 200 μL.min⁻¹ com auxílio de bomba seringa da Syrris (Asia, seringas de 500 μL e 1000 μL). O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando diclorometano como eluente e cristalizado com diclorometano e metanol. A porfirina **3a** foi obtida com 5% de rendimento (62 μmol, 0,038 g).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -2,78 (s, 2H, N-H); 7,68 - 7,83 (m, 12H, Ph-H^{*m,p*}); 8,22 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 8H, Ph-H^{*o*}); 8,84 (s, 8H, β-H).

5.7. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina (H₂TThP)



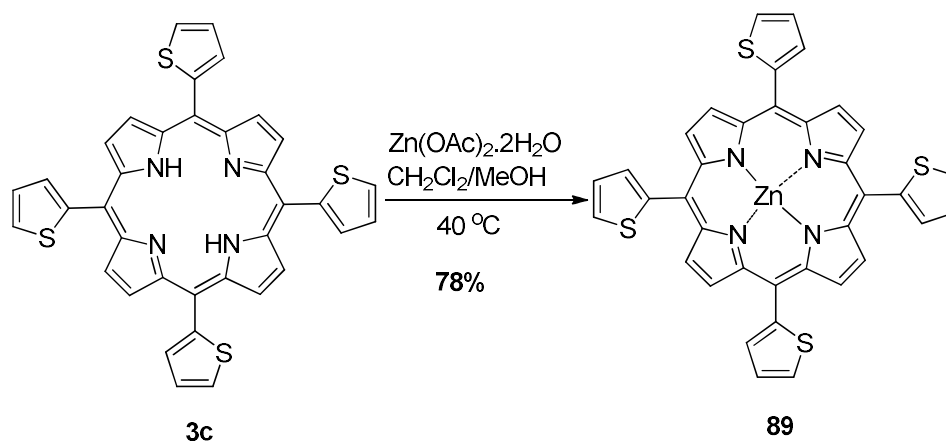
Procedimento: pirrol **1** (5 mmol, 0,35 mL), 2-tiofenocarboxialdeído **2c** (5 mmol, 0,47 mL) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5 mmol, 0,35 g) foram dissolvidos em monoclórobenzeno anidro (25 mL), e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se nitrobenzeno (20 mL) e a mistura foi aquecida a 130 °C por 2 horas. Posteriormente, o monoclórobenzeno e o nitrobenzeno foram removidos por destilação a vácuo. O produto bruto foi precipitado com a adição de DMSO e metanol, e após a filtração, o precipitado foi purificado por cristalização com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ na proporção 1:2. Este procedimento foi repetido de 3 a 5 vezes para obter a porfirina **3c** na forma de um sólido púrpura e com 36% de rendimento (0,46 mmol, 0,29 g).

UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) 426 (5,57); 522 (4,23); 561 (3,91); 596 (3,79); 656 (3,39) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -2,65 (s, 2 H, N-H); 7,51 (dd, $J = 5,3, 3,4$ Hz, 4 H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 7,86 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 4 H, H-5⁴, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 7,92 (dd, $J = 3,3, 1,1$ Hz, 4 H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 9,04 (s, 8 H, H- β).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 639,0800, encontrado 639,0794.

5.8. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zinco (II) (ZnTThP)



Procedimento: porfirina **3c** (0,24 mmol, 154 mg) foi solubilizada em CH₂Cl₂ e MeOH (4:1, 60 mL) seguido de adição de Zn(OAc)₂·2H₂O (30 equiv., 7,2 mmol, 1,6g). A reação foi mantida por 40 minutos a 40 °C, e após o término da reação, o produto foi extraído com diclorometano e água. A fase orgânica foi lavada com água e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por pressão reduzida e o produto foi recristalizado com CH₂Cl₂ e hexano. A porfirina **89** foi obtida com rendimento de 78% (0,19 mmol, 133 mg).

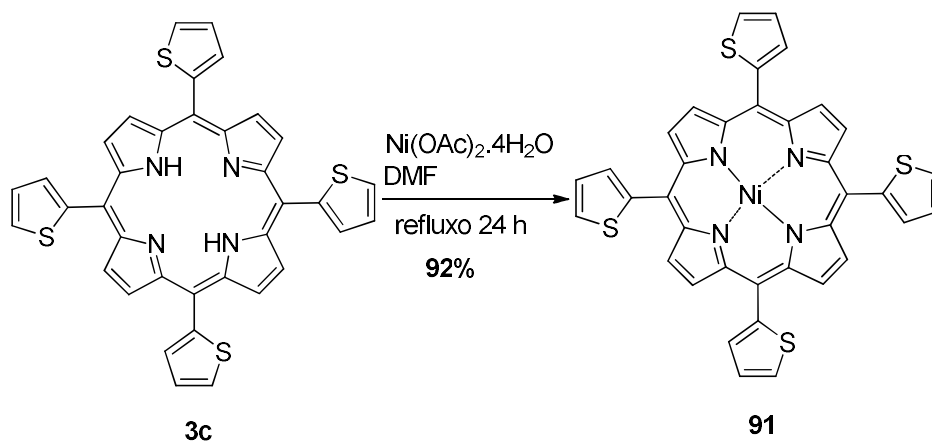
UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 427 (5,24); 519 (3,45); 555 (4,03); 598 (3,42) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, piridina-*d*₅) δ (ppm): 7,53 (dd, *J* = 5,3, 3,4 Hz, 4 H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 7,98 (dd, *J* = 5,3, 1,1 Hz, 4 H, H-5⁴, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 8,05 (dd, *J* = 3,3, 1,1 Hz, 4 H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 9,34 (s, 8 H, H-β).

RMN de ¹³C (101 MHz, piridina-*d*₅) δ (ppm): 113,9 (C-5, C-10, C-15, C-20); 127,1 (C-5³, C-10³, C-15³, C-20³); 128,8 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴); 133,0 (C-β); 134,5 (C-5², C-10², C-15², C-20²); 144,9 (C-5¹, C-10¹, C-15¹, C-20¹); 152,3 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{36}H_{20}N_4S_4Zn$ $[M]^+$ 699,9857, encontrado 699,9851.

5.9. Síntese da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Níquel (II) (NiTThP)



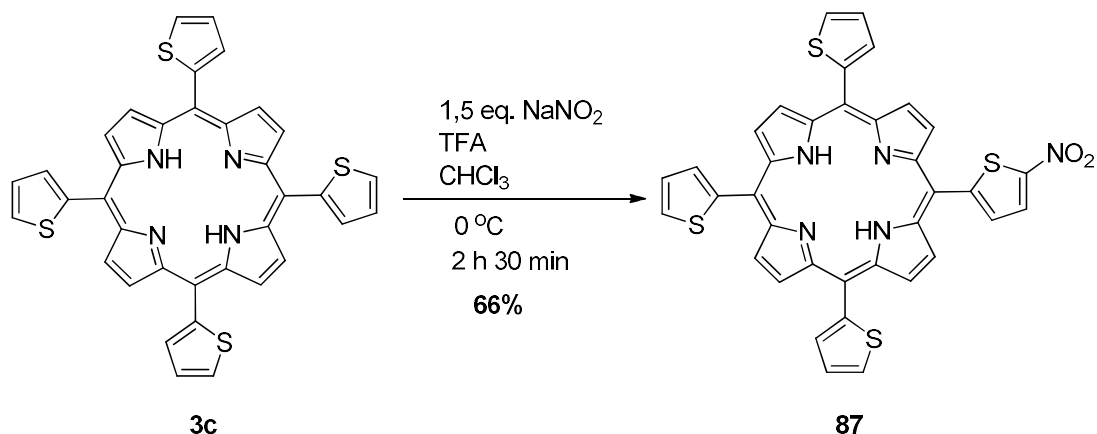
Procedimento: uma solução de porfirina **3c** (0,47 mmol, 0,30 g) e Ni(OAc)₂·4H₂O (4,7 mmol, 1,2 g) em DMF (18 mL) foi mantida sob refluxo por 24 h. Após o término da reação, o produto foi cristalizado com metanol (60 mL) e água (90 mL). O precipitado foi recuperado por filtração e lavado com metanol gelado. A porfirina **91** foi obtida na forma de um sólido púrpura com 92% de rendimento (0,44 mmol, 0,30 g).

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 425 (5,27); 537 (4,06) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 (dd, *J* = 5,2, 3,4 Hz, 4H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 7,74 (dd, *J* = 3,4, 1,2 Hz, 4H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 7,77 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 4H, H-5⁴, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 8,95 (s, 8H, s, H-β).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₃₆H₂₀N₄NiS₄ [M]⁺ 693,9919, encontrado 693,9906.

5.10. Síntese da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina (H₂SNThP)



Procedimento: Em uma solução contendo *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** (0,078 mmol, 50 mg) em CHCl₃ (5 mL) foi adicionado NaNO₂ (1,5 equiv., 0,12 mmol, 0,0081 g) e TFA (0,400 mL). A solução foi mantida por 2 horas e 30 minutos à 0°C sob agitação. Em seguida, neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu com AcOEt (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica flash empregando como eluente CHCl₃/hexano na proporção 3:2. Após este procedimento, realizou-se a cristalização com hexano e a porfirina **87** pura foi obtida com 66% de rendimento (0,051 mmol, 0,035 g).

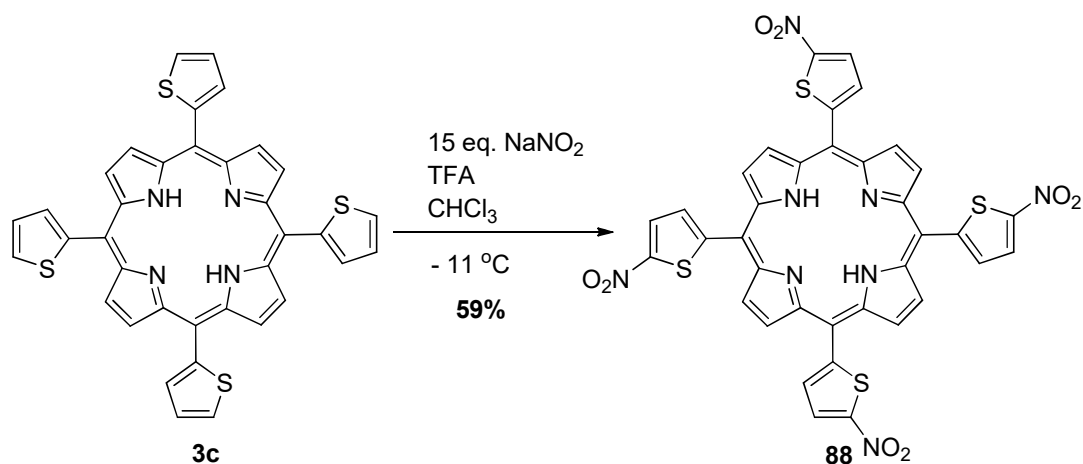
UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{máx} (log ε) 427 (5,28); 523 (4,17); 562 (3,89); 596 (3,77); 657 (3,32) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -2,67 (s, 2H, N-H); 7,49-7,52 (m, 3H, H-10³, H-15³, H-20³); 7,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5²); 7,86 (dt, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 3H, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 7,92 (dd, *J* = 3,4, 1,2 Hz, 3H, H-10², H-15², H-20²); 8,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5³); 8,96 – 9,14 (m, 8H, β-H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 108,4 (C5), 113,3 - 113,8 (C-10, C-15, C-20), 126,4 (C-10³, C-15³, C-20³), 127,6 (C-5³), 128,4 e 132,9 (C-5², C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴), 131,0-132,9 (β -C), 134,3 (C-10², C-15², C-20²), 142,4 (α -C, C-10¹, C-15¹, C-20¹), 151,1 (C-5¹), 153,8 (C-5⁴).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 684,0656, encontrado 684,0660.

5.11. Síntese da *meso*-5,10,15,20-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina (H₂TaNThP)



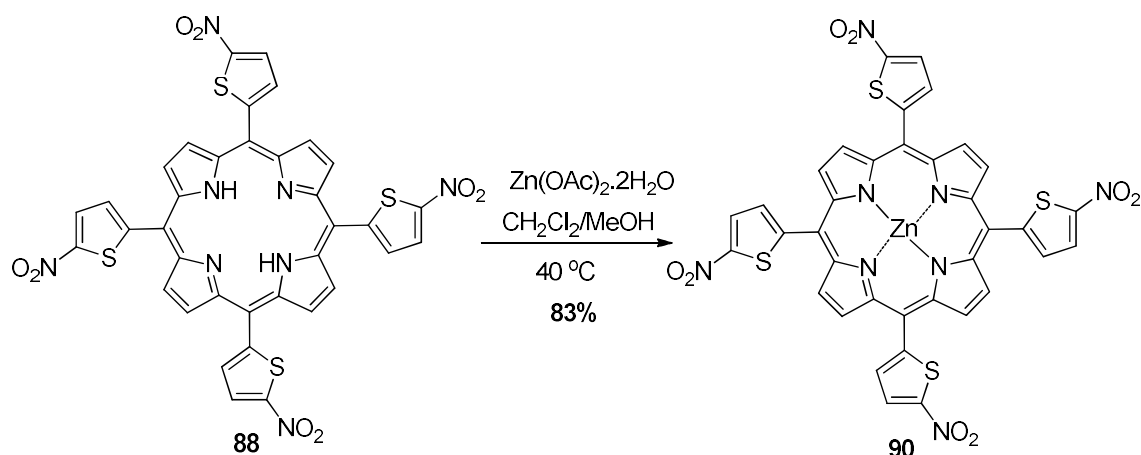
Procedimento: *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** (0,16 mmol, 101 mg) foi dissolvida em CHCl₃ (10 mL) e foi adicionado NaNO₂ (15 equiv. 2,3 mmol, 162 mg) e TFA (0,3 mL em períodos de 1 h, 0,4 a 1,2 mM). A solução foi mantida por 5 horas a -11 °C sob agitação. Posteriormente, neutralizou-se a mistura reacional com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu com CH₂Cl₂ (150 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica flash empregando como eluente CH₂Cl₂ com 1% de CH₃OH. Em seguida, realizou-se a cristalização com hexano e o produto **88** foi obtido com 59% de rendimento (0,093 mmol, 77 mg).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{máx} (log ε) 432 (5,39); 522 (4,27); 560 (3,92); 596 (3,87); 656 (3,45) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): -2,97 (s, 2H, N-H); 8,21 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 8,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 9,32 (s, 8H, H-β).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₃₆H₁₈N₈O₈S₄ [M+H]⁺ 819,0203, encontrado 819,0216.

5.12. Síntese da *meso*-5,10,15,20-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirinato de Zinco (II) (ZnTaNThP)



Procedimento: porfirina **88** (0,20 mmol, 160 mg) foi solubilizada em mistura de CH_2Cl_2 e MeOH (8:2, 80mL) e em seguida foi adicionado $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30 equiv., 5,9 mmol, 1,3 g). A reação foi mantida com agitação constante por 3 horas a 40 °C. Após o término da reação, o solvente foi removido por pressão reduzida e o resíduo remanescente foi extraído com diclorometano e água. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por pressão reduzida. O produto foi recristalizado com CH_2Cl_2 /hexano e foi obtido na forma de um sólido roxo escuro com 83% de rendimento (0,17 mmol, 148 mg).

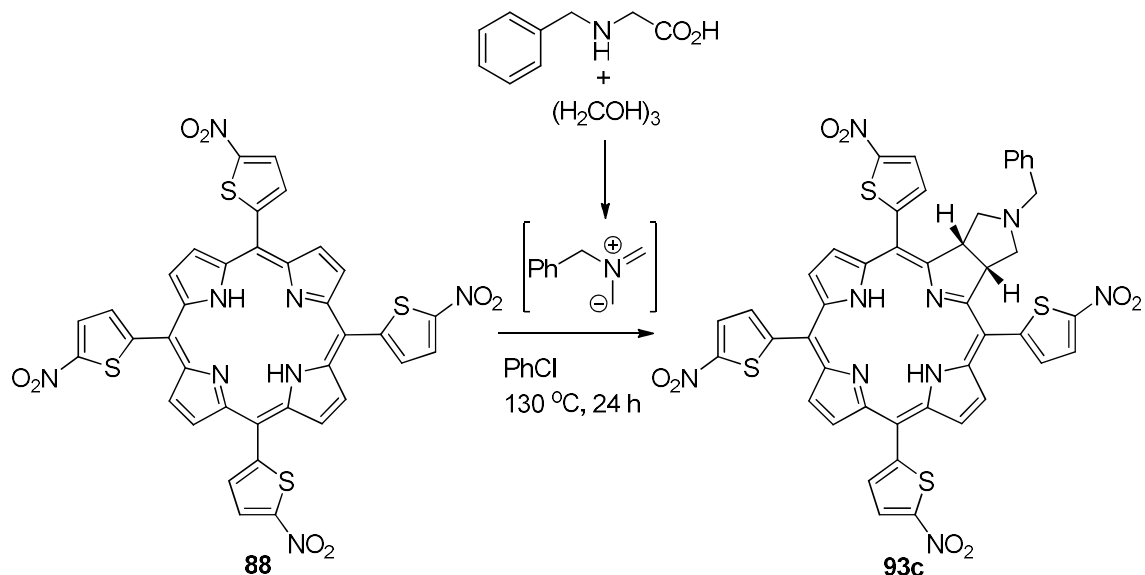
UV-vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 434 (5,04); 522 (3,51); 560 (4,16); 601 (3,50) nm.

RMN de ^1H (400,15 MHz, piridina- d_5) δ (ppm): 8,10 (d, $J = 4,1$ Hz, 4H, $\text{H}5^2$); 8,44 (d, $J = 4,1$ Hz, 4H, $\text{H}5^3$); 9,55 (s, 8H, $\beta\text{-H}$).

RMN de ^{13}C (101 MHz, piridina- d_5) δ (ppm): 111,7 (C-5, C-10, C-15, C-20); 128,6 (C-5³, C-10³, C-15³, C-20³); 133,2 (C- β); 133,9 (C-5², C-10², C-15², C-20²); 151,4 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16 e C-19); 151,6 (C-5¹, C-10¹, C-15¹, C-20¹); 153,9 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{36}H_{16}N_8O_8S_4Zn$ $[M+H]^+$ 880,9344, encontrado 880,9362.

5.13. Procedimento para reação de cicloadição 1,3 -dipolar com ílideo de azometino benzílico e *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina



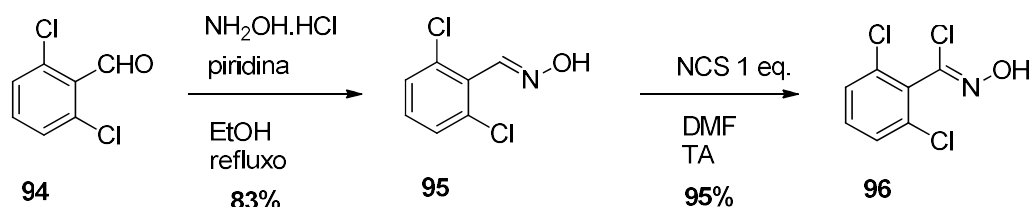
Procedimento: porfirina **88** (20 mg, 0,024 mmol) foi solubilizada em clorobenzeno (5 mL) seguido pela adição de *N*-benzilglicina (30 equiv., 0,73 mmol, 148 mg) e de 1,3,5-trioxano (30 equiv., 0,733 mmol, 66 mg). A reação foi mantida a 130 °C por 2 h, e então, excessos de *N*-benzilglicina (30 equiv.) e de 1,3,5-trioxano (30 equiv.) foram adicionados a cada 2 horas na mesma temperatura. Após 24h, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de K₂CO₃ (60 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto **93c** foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando tolueno com 1% de MeOH como eluente. A clorina **93c** foi obtida em traços e foi necessário repetir a reação várias vezes para acumular 1-2 mg para caracterização.

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{máx} (nm) 430; 520; 552; 610; 665 nm.

RMN de ^1H (400,15 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -1,67 (s, 2H, N-H); 2,73-2,76 (m, 2H, H-pirrolidina); 3,10-3,20 (m, 2H, H-pirrolidina); 3,41 (s, 2H, CH_2); 5,59 (s-largo, 2H, CH); 6,94-7,01 (m, 2H, Ph-H); 7,13-7,21 (m, 3H, Ph-H), 7,57 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H, β -Th-H); 7,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H, β -Th-H); 8,22 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, β -Th-H), 8,31 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H, β -Th-H); 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, β -H); 8,70 (s, 2H, β -H); 8,93 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, β -H).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 952,109447, encontrado 952,109123.

5.14. Síntese de cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima



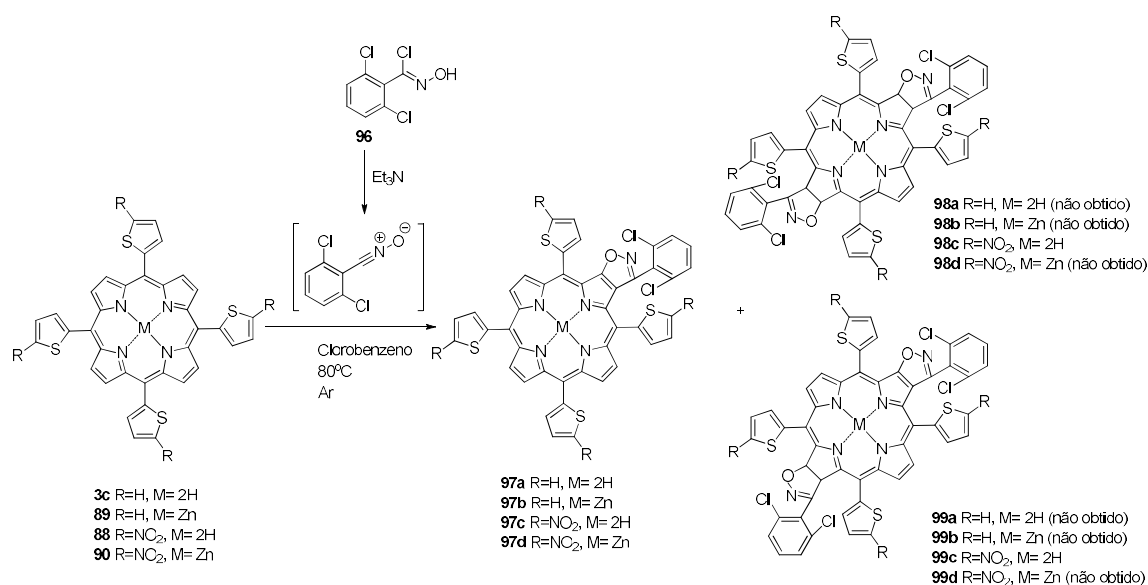
Procedimento (etapa 1): uma solução de 2,6-diclorobenzaldeído **94** (17 mmol, 3,0 g), cloridrato de hidroxilamina seco (2 equiv., 34 mmol, 2,44 g) e piridina (3 equiv., 51 mmol, 4,3 mL) em etanol absoluto (24 mL) foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após verificar a formação do composto **95**, removeu-se o solvente por pressão reduzida e realizou-se extração com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por pressão reduzida. Obteve-se um sólido branco que foi filtrado em funil de buchner e lavado 3 vezes com hexano gelado. O composto **95** foi isolado com 83% de rendimento (14,6 mmol, 2,77 g).

RMN de ^1H (400,15 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7,40 – 7,32 (m, 3H, Ph-H); 8,57 (s, 1H, CH), 8,39 (s, 1H, OH),

Procedimento (etapa 2): uma solução de 2,6-diclorofenilhidroxima **95** (10,5 mmol, 2,0 g) e *N*-clorossuccinimida (1 equiv., 10,5 mmol; 1,40g) em dimetilformamida (24 mL) foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por 2 h. Depois de verificar o término da reação, o conteúdo foi extraído com éter etílico e a fase orgânica lavada com água, com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e obteve-se um óleo amarelo **96** com 95% de rendimento (10,2 mmol, 2,29 g).

RMN de ^1H (400,15 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7,43 – 7,26 (m, 3H, Ph-H); 8,41 (s, 1H, OH).

5.15. Procedimento geral para reações de cicloadição 1,3-dipolar com óxido de nitrila e tienilporfirinas



Procedimento: porfirina **3c**, **88**, **89** ou **90** (50 mg) foi dissolvida em clorobenzeno destilado (5 mL) juntamente com cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96** (20 equiv.) e trietilamina (25 equiv.). A mistura reacional foi mantida a 80 °C sob atmosfera de argônio por 24-48 horas. A reação foi monitorada por UV-vis e TLC. Após este período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de sílica flash para obter os cicloadutos. As condições de purificação dos produtos variaram conforme a porfirina utilizada como material de partida. Este procedimento foi utilizado para se obter os compostos **97a-d**, **98c** e **99c**.

Composto 97a: a clorina **97a** foi purificada em coluna de sílica “flash” utilizando tolueno como eluente. A fração contendo o composto **97a** foi coletada, concentrada por pressão reduzida e aplicada em CCD preparativa

usando mistura de tolueno/hexano (4:6) como eluente. O composto **97a** puro foi obtido após cristalização com acetato de etila e pentano com rendimento de 13% (10,4 μmol , 8,6 mg).

UV-Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ ($\log \epsilon$) 424 (5,09); 523 (4,02); 556 (4,08); 603 (3,84); 656 (4,29) nm

RMN de ^1H (400,15 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): -1,71 (s, 1H, NH); -1,77 (s, 1H, NH); 6,85 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H, Ph-H); 7,00 (s, 1H, Th-H); 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph-H); 7,26 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H, Ph-H); 7,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-3), 7,44-7,53 (m, 3H, Th-H); 7,58 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, Th-H); 7,81 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 1H, Th-H); 7,83-7,85 (dd, $J = 1,2, 0,3$ Hz, 1H, Th-H); 7,85-7,88 (m, 3H, Th-H); 7,98 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-2); 8,32 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H, β -H); 8,63 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H, β -H); 8,65-8,72 (d AB, $J = 4,6$ Hz, 2H, β -H); 8,82 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H, β -H); 8,92 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H, β -H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 62,1 (C-3); 92,2 (C2); 106,5-116,6 (C-5,C-10,C-15,C-20); 125,2-134,3 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 135,9-142,9 (α -Cq, Th-Cq, Ph-Cq); 153,8-163,2 (α -Cq, C-1,C-4, C-3¹).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 826,0397, encontrado 826,0414.

Composto 97b: o produto bruto da reação foi aplicado em coluna de sílica “flash” utilizando como eluente mistura de diclorometano e hexano (6:4). A fração de interesse foi concentrada e reaplicada em CCD preparativa utilizando mistura de tolueno: hexano (7:3) como eluente. Posteriormente, o produto foi purificado em coluna de Sephadex LH-20 com mistura de diclorometano e metanol (1:1). E por fim, a clorina **97b** foi obtida com 8% de rendimento (5,5 μmol , 4,9 mg) após cristalização com clorofórmio e metanol.

UV-Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (log ϵ) 424 (5,31); 484 (3,77); 523 (3,85); 593 (4,07); 622 (4,52) nm.

RMN de ¹H (400,15 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 6,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ph-H ou Th-H); 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Ph-H ou Th-H); 7,15-7,22 (m, 3H, Ph-H, H-3); 7,33-7,40 (m, 3H, Th-H); 7,43 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, Th-H); 7,68 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Th-H); 7,69-7,74 (m, 4H, Th-H); 7,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H-2); 8,06 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, β -H); 8,35 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, β -H); 8,56 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, β -H); 8,63 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, β -H); 8,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, β -H).

RMN de ¹³C (101 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 61,2 (C-3); 90,8 (C-2); 106,6-118,0 (C-5,C-10,C-15,C-20); 126,6-133,6 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 136,0-156,4 (α -C, Th-C, Ph-C).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para C₄₃H₂₃Cl₂N₅OS₄Zn [M+H]⁺ 886,9454, encontrado 886,9463.

Compostos 97c, 98c e 99c: o produto bruto da reação foi purificado em coluna de sílica “flash” utilizando como fase móvel a mistura de solvente tolueno e acetato de etila (9,5:0,5). Duas frações foram coletadas, uma menos polar referente ao composto **97c** e outra mais polar à mistura contendo **98c** e **99c**. A fração com **97c** foi concentrada sob pressão reduzida e aplicada em CCD preparativa utilizando diclorometano e hexano (1:1). Posteriormente, **97c** foi eluído em coluna de Sephadex LH-20 com mistura de diclorometano e tolueno (7:3) e cristalizado com diclorometano e hexano. Os compostos **98c** e **99c** foram separados por CCD preparativa utilizando como fase móvel diclorometano e hexano (7:3). Tanto **98c** quanto **99c** foram purificados em coluna de Sephadex LH-20 com mistura de diclorometano e metanol (1:1) e depois cristalizados com clorofórmio e metanol.

Composto 97c: 15% de rendimento (9,34 μmol , 9,4 mg).

UV-Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ ($\log \epsilon$) 430 (5,09); 521 (4,20); 554 (4,19); 609 (3,93); 662 (4,46) nm.

RMN de ^1H (400,15 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): -1,80 (s, 1H, NH); -1,86 (s, 1H, NH); 6,91 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H, Ph-H); 7,24-7,34 (m, 3H, Ph-H, Th-H); 7,38 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-3); 7,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, Th-H); 7,86 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, Th-H); 7,94 (br,d., $J = 24,5$ Hz, 2H, Th-H); 8,04 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-2); 8,28-8,35 (m, 3H, Th-H); 8,52 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H, β -H); 8,74-8,80 (m, 3H, β -H); 8,93 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H, β -H); 9,05 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H, β -H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 62,2 (C-3); 92,1 (C-2); 105,4-115,0 (C-5, C-10, C-15, C-20); 125,8-134,2 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 136,1-163,6 (α -C, Th-C, Ph-C).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_9\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1005,9795, encontrado 1005,9793.

Composto 98c: 14% de rendimento (8,39 μmol , 10,0 mg).

UV-Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ ($\log \epsilon$) 392 (4,98); 540 (4,52); 668 (3,79); 728 (4,79) nm.

RMN de ^1H (400,15 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): -1,82 (s, 2H, NH); 6,84 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 2H, Ph-H); 7,18-7,32 (m, 5H, Ph-H, Th-H); 7,22 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H, H-3, H-13); 7,66-8,13 (m, 5H, Th-H); 7,95 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H, H-2, H-12); 8,29 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, Th-H); 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H, β -H); 8,48 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 2H, β -H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 61,8 (C-3, C-13); 92,0 (C-2, C-12); 108,0 (C-5, C-10, C-15, C-20); 125,6-132,3 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 135,8-155,5 (α -C, Th-C, Ph-C).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{50}H_{24}Cl_4N_{10}O_{10}S_4$ $[M+H]^+$ 1192,9387, encontrado 1192,9419.

Composto 99c: 13% de rendimento (8,14 μ mol, 9,7 mg).

UV-vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{m\acute{a}x}$ ($\log \epsilon$) 393 (5,00); 542 (4,55); 667 (3,92); 728 (4,85) nm.

RMN de 1H (400,15 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): -1,82 (s, 1H, NH); -1,76 (s, 1H, NH); 6,95-7,02 (m, 2H, Ph-H), δ 7,23 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H, H-3,H-12); 7,26-7,34 (m, 5H, Ph-H, Th-H); 7,89 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H, H-2,H-13); 7,92-8,0 (s,l., 4H, Th-H); 8,16 (s,l., 2H, Th-H); 8,31 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H, β -H); 8,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H, β -H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 61,82 (C-3, C-12); 91,1 (C-2,C-13); 107,8-108,6 (C-5, C-10, C-15, C-20); 123,8-132,3 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 136,0-161,2 (α -C, Th-C, Ph-C).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{50}H_{24}Cl_4N_{10}O_{10}S_4$ $[M+H]^+$ 1192,9387, encontrado 1192,9416.

Composto 97d: a mistura reacional foi aplicada em coluna de sílica “flash” utilizando como eluente mistura de diclorometano e tolueno (1:1). A fração de interesse foi concentrada por pressão reduzida e reaplicada em CCD preparativa usando tolueno/acetato de etila (9:1) como eluente. Posteriormente, o produto foi purificado em coluna de Sephadex LH-20 com mistura de diclorometano e metanol (1:1) e cristalizado com clorofórmio e metanol. Obteve-se o composto **97d** com 22% de rendimento (12,6 μ mol, 13,5 mg).

UV-Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{m\acute{a}x}$ ($\log \epsilon$) 429 (4,94); 527 (3,87); 596 (3,97); 630 (4,44) nm.

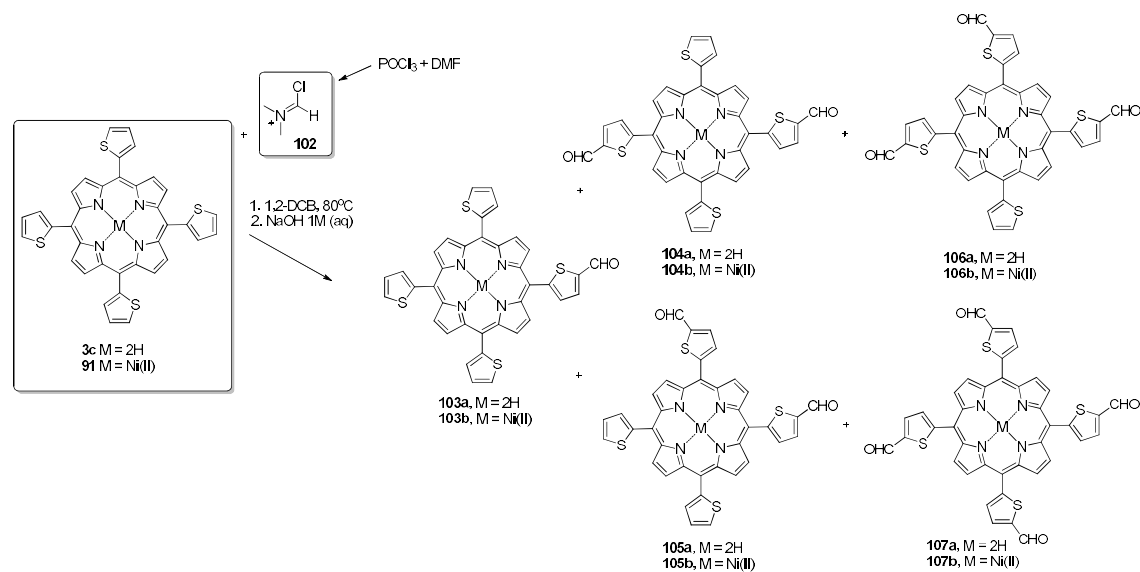
RMN de 1H (400,15 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 6,95 (dd, $J = 16,0, 12,0$ Hz, 1H, Ph-H); 7,21-7,35 (m, 3H, H-3, Th-H, Ph-H); 7,73-7,89 (m, 4H, H-2, Th-H); 8,23

(td, $J = 9,6, 4,8$ Hz, 3H, Th-H); 8,29 (sl, 1H, β -H); 8,52 (dd, $J = 7,4$ and 4,8 Hz, 1H, β -H); 8,68 -8,75 (m, 2H, β -H); 8,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H, β -H); 8,87 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H, β -H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm): 61,21 (C3); 90,62 (C2); 105,02-116,23 (C5, C10, C15, C20); 128,16-133,93 (β -CH, Th-CH, Ph-CH); 136,05-159,29 (α -Cq, Th-Cq, Ph-Cq).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_9\text{S}_4\text{Zn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1067,89298, encontrado 1067,89393.

5.16. Procedimento geral para reações de Vilsmeier–Haack com tienilporfirinas



Procedimento: o reagente de Vilsmeier-Haack **102** foi preparado a partir da reação com DMF (64,8 mmol, 5,0 mL) e POCl₃ (48,2 mmol, 4,4 mL) a 0 °C por 10 min. Em um tubo selado contendo porfirina **3c** (0,156 mmol, 100 mg) ou porfirina **91** (0,144 mmol, 100,0 mg) em 1,2-diclorobenzeno (q.s.p. 10 mL) foi adicionado o reagente de Vilsmeier-Haack **102** (10-200 equiv., 0,25-5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação em atmosfera de Ar a 80 °C por 8-72 h. Após resfriar a mistura a 25 °C, adicionou-se solução de NaOH (1 mol.L⁻¹, 100 mL) e deixou agitando por 30 min. O produto bruto foi extraído com CH₂Cl₂ e o extrato orgânico foi purificado em coluna cromatográfica com sílica flash empregando como eluente CH₂Cl₂/ hexano 7:3 (para reações com a porfirina **3c**) ou CH₂Cl₂/ hexano 3:2 (para reações com a porfirina **91**).

5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina 103a: 13% de rendimento (0,0205 mmol, 0,0143 g).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (logε) 427 (5,46); 522 (4,15); 560 (3,85); 594 (3,71); 656 (3,29) nm.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -2,66 (s, 2H, N-H); 7,51 (dd, *J* = 5,3, 3,4 Hz, 3H, H-10³, H-15³, H-20³); 7,87 (dd, *J* = 5,3, 1,1 Hz, 3H, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 7,93 (dd, *J* = 3,4, 1,1 Hz, 3H, H-10², H-15², H-20²); 8,01 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, H-5²); 8,16 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, H-5³); 8,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-3, H-7); 9,05 (s, 4H, H-12, H-13, H-17, H-18); 9,08 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-2, H-8); 10,25 (s, 1H, H-5⁵).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 110,1 (C-5); 112,9 (C-10, C-20); 113,2 (C-15); 126,2 (C-10³, C-15³, C-20³); 128,1 (C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴); 129,6-133,0 (C-2, C-3, C-7, C-8, C-12, C-13, C-17, C-18); 134,1 (C-10², C-15², C-20²); 134,9 (C5²); 135,0 (C5³); 142,4 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19); 145,7 (C-5⁴); 153,1 (C-5¹); 183,4 (C-5⁵).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculado para C₃₇H₂₂N₄OS₄ [M+H]⁺ 667,07492; encontrado 667,07517.

5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirina 104a: 3% de rendimento (0,0048 mmol, 0,0035 g).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (logε) 428 (5,27); 522 (4,01); 560 (4,70); 594 (3,55); 656 (3,15) nm.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -2,68 (s, 2H, N-H); 7,52 (dd, *J* = 5,3, 3,4 Hz, 2H, H-10³, H-20³); 7,88 (dd, *J* = 5,3, 1,1 Hz, 2H, H-10⁴, H-20⁴); 7,93 (dd, *J* = 3,4, 1,1 Hz, 2H, H-10², H-20²); 8,01 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H, H-5², H-15²),

8,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5³, H-15³); 9,00 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H, H-3, H-7, H-13, H-17); 9,08 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H, 4H, H-2, H-8, H-12, H-18); 10,24 (s, 2H, H-5⁵, H-15⁵).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 111,1 (C-5, C-15); 113,5 (C-10, C-20); 126,4 (C-10³, C-20³); 128,4 (C-10⁴, C-20⁴); 131,0-132,0 (C- β); 134,4 (C-10², C-20²); 135,1 (C-5², C-5³, C-15², C-15³); 142,2 (C- α); 146,0 (C-5⁴, C-15⁴); 152,9 (C-5¹, C-15¹); 183,5 (C-5⁵, C-15⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para C₃₈H₂₂N₄O₂S₄ [M+H]⁺ 695,06984; encontrado 695,06986.

5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirina 105a: 15% de rendimento (0,0240 mmol, 0,0167 g).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (log ϵ) 428 (5,43); 522 (4,19); 560 (3,90); 594 (3,79) e 656 (3,29) nm.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -2,75 (s, 2H, N-H); 7,44 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2H, H-15³, H-20³); 7,81 (dd, $J = 5,2, 1,1$ Hz, 2H, H-15⁴, H-20⁴); 7,86 (dd, $J = 3,4, 1,1$ Hz, 2H, H-15², H-20²); 7,94 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5², H-10²); 8,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5³, H-10³); 8,92 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H, H-3, H-12); 8,95 (s, 2H, H-7, H-8); 8,99 (s, 2H, H-17, H-18); 9,02 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H, H-2, H-13); 10,17 (s, 2H, H-5⁵, H-10⁵).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 109,6 (C-5, C-10); 112,7 (C-15, C-20); 125,2 (C-15³, C-20³); 127,2 (C-15², C-20²); 129,9-130,8 (C- β); 133,2 (C-15⁴, C-20⁴); 133,9 (C-5², C-10²); 134,0 (C-5³, C-10³); 141,1 (C- α); 144,8 (C-5⁴, C-10⁴); 151,7 (C-5¹, C-10¹); 182,3 (C-5⁵, C-10⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{38}H_{22}N_4O_2S_4$ $[M+H]^+$ 695,06984; encontrado 695,07012.

5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirina 106a: 14% de rendimento (0,0227 mmol, 0,0164 g).

UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 428 (4,88); 522 (3,66); 560 (3,36); 594 (3,30); 656 (2,86) nm.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -2,70 (s, 2H, N-H); 7,52 (dd, $J = 5,3, 3,4$ Hz, 1H, H-20³); 7,89 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 1H, H-20⁴); 7,94 (dd, $J = 3,4, 1,1$ Hz, 1H, H-20³); 8,02 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H, H-5², H-10², H-15²); 8,17 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H, H-5³, H-10³, H-15³); 9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H, H-3, H-17); 9,04 (s, 4H, H-7, H-8, H-12, H-13); 9,10 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H, H-2, H-18); 10,25 (s, 3H, H-5⁵, H-10⁵, H-15⁵).

RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 111,2 (C-10); 111,5 (C-5, C-15); 114,3 (C-20); 126,4 (C-20³); 128,6 (C-20²); 131,5 - 132,5 (C- β); 134,5 (C-20⁴); 135,2 (C-5², C-10², C-15²); 135,2 (C-5³, C-10³, C-15³); 142,0 (C- α); 146,2 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴); 152,5 (C-5¹, C-10¹, C-15¹); 183,5 (C-5⁵, C-10⁵, C-15⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{39}H_{22}N_4O_3S_4$ $[M+H]^+$ 723,06475; encontrado 723,06420.

5,10,15,20-tetrakis(5-formil-2-tienil)porfirina 107a: 4% de rendimento (0,0053 mmol, 0,0040 g).

UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 429 (4,79); 522 (3,54); 558 (3,21); 594 (3,13); 656 (2,59) nm.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -2,74 (s, 2H, N-H); 8,04 (d, $J = 3,7$ Hz, 4H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 8,19 (d, $J = 3,7$ Hz, 4H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³); 9,06 (s, 8H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18); 10,26 (s, 4H, H-5⁵, H-10⁵, H-15⁵, H-20⁵).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 111,9 (C-5, C-10, C-15, C-20); 131,6 (C-2, C-3, C-7, C-8, C-12, C-13, C-17, C-18); 135,2 (C-5², C-10², C-15², C-20²); 135,3 (C-5³, C-10³, C-15³, C-20³); 146,3 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴); 152,15 (C-5¹, C-10¹, C-15¹, C-20¹); 183,5 (C-5⁵, C-10⁵, C-15⁵, C-20⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 751,0597; encontrado 751,0613.

5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) 103b: 10% de rendimento (0,014 mmol, 0,0101 g).

UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 425 (5,19); 537 (4,04) nm.

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,31 (dd, $J = 5,3, 3,4$ Hz, 3H, H-10³, H-15³, H-20³); 7,63 (dd, $J = 3,4, 1,1$ Hz, 3H, H-10², H-15², H-20²); 7,66 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 3H, H-10⁴, H-15⁴, H-20⁴); 7,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-5²); 7,92 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-5³); 8,77 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-3, H-7); 8,86 (s, 4H, H-12, H-13, H-17, H-18); 8,87 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-2, H-8); 10,05 (s, 1H, H-5⁵).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 108,2 (C-5); 110,7 (C-10, C-20); 110,9 (C-20); 125,3 (C-10³, C-15³, C-20³); 126,9 (C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴); 130,7 (C-3, C-7); 131,7-132,1 (C-2, C-8, C-12, C-13, C17, C-18); 132,1 (C-10², C-15², C-20²); 133,0 (C5²); 134,1 (C5³); 139,7 (C-10¹, C-15¹, C-20¹); 139,8-142,8 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19); 144,5 (C-5⁴); 150,4 (C-5¹); 182,2 (C-5⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{37}H_{20}N_4NiOS_4 [M]^+$ 721,9869; encontrado 721,9885.

5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) 104b: 1% de rendimento (0,0013 mmol, 0,0010 g).

UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 425 (4,54); 537 (3,47) nm.

RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,44 (dd, $J = 5,3, 3,4$ Hz, 2H, H-10³, H-20³); 7,75 (dd, $J = 3,4, 1,2$ Hz, 2H, H-10², H-20²); 7,79 (dd, $J = 5,3, 1,2$ Hz, 2H, H-10⁴, H-20⁴); 7,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5², H-15²); 8,08 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5³, H-15³); 8,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H, H-3, H-7, H-13, H-17); 8,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H, H-2, H-8, H-12, H-18); 10,18 (s, 2H, H-5⁵, H-15⁵).

RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 109,9 (C-5, C-15); 112,2 (C-10, C-20); 126,4 (C-10³, C-20³); 128,1 (C-10⁴, C-20⁴); 132,1 (C- β); 133,4 (C- β , C-10², C-20²); 134,2 (C-5², C-15²); 135,2 (C-5³, C-15³); 140,5 (C-10¹, C-20¹); 142,7 (C- α); 144,0 (C- α); 145,7 (C-5⁴, C-15⁴); 151,2 (C-5¹, C-15¹); 183,3 (C-5⁵, C-15⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para $C_{38}H_{20}N_4NiO_2S_4 [M]^+$ 749,9817; encontrado 749,9807.

5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) 105b: 1% de rendimento (0,0016 mmol, 0,0012 g).

UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 425 (4,66); 537 (3,64) nm.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,36 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2H, H-15³, H-20³); 7,67 (dd, $J = 3,4, 1,0$ Hz, 2H, H-15², H-20²); 7,71 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz,

2H, H-15⁴, H-20⁴); 7,75 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5², H-10²), 8,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H-5³, H-10³); 8,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-3, H-12); 8,84 (s, 2H, H-7, H-8); 8,90 (s, 2H, H-17, H-18); 8,92 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-2, H-13); 10,10 (s, 2H, H-5⁵, H-10⁵).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 108,6 (C-5, C-10); 111,4 (C-15, C-20); 125,4 (C-15³, C-20³); 127,1 (C-15⁴, C-20⁴); 131,0 (C-17, C-18); 131,3 (C-2, C-13); 132,1 (C-3, C-12); 132,3 (C-7, C-8); 132,4 (C-15², C-20²); 133,1 (C-5², C-10²); 134,2 (C-5³, C-10³); 139,5-143,02 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19, C-15¹, C-20¹); 144,7 (C-5⁴, C-10⁴); 150,1 (C-5¹, C-10¹); 182,3 (C-5⁵, C-10⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para C₃₈H₂₀N₄NiO₂S₄ [M]⁺ 749,9817; encontrado 749,9804.

5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirinato de Ni (II) 106b: 4% de rendimento (0,0051 mmol, 0,0040 g).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (log ϵ) 425 (4,77); 537 (3,73).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 1H, H-20³); 7,65 (dd, $J = 3,4, 1,1$ Hz, 1H, H-20²); 7,70 (dd, $J = 5,2, 1,1$ Hz, 1H, H-20⁴); 7,71 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H, H-5², H-10², H-15²); 7,97 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H, H-5³, H-10³, H-15³); 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-3, H-17); 8,82 (s, 4H, H-7, H-8, H-12, H-13); 8,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H-2, H-18); 10,08 (s, 3H, H-5⁵, H-10⁵, H-15⁵).

RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 109,0 (C-10); 109,2 (C-5, C-15); 111,7 (C-20); 125,4 (C-20³); 127,2 (C-20⁴); 131,3 (C-3, C-17); 131,5-131,6 (C-7, C-8, C-12, C-13); 132,4 (C-2, C-18); 132,6 (C-20²); 133,2 (C-5², C-10², C-15²); 134,1 (C-5³, C-10³, C-15³); 139,2 (C-5¹, C-10¹, C-15¹); 141,6-144,8 (C-1,

C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19); 149,6 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴); 149,7 (C-5¹, C-10¹, C-15¹); 182,2 (C-5⁵, C-10⁵, C-15⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para C₃₉H₂₀N₄NiO₃S₄ [M]⁺ 777,9766; encontrado 777,9765.

5,10,15,20-tetrakis(5-formil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) 107b: 10% de rendimento (0,014 mmol, 0,0116 g).

UV-vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (logε) 425 (5,18); 583 (4,09) nm.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7,84 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H, H-5², H-10², H-15², H-20²); 8,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H, H-5³, H-10³, H-15³, H-20³), 8,94 (s, 8H, H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18); 10,19 (s, 4H, H-5⁵, H-10⁵, H-15⁵, H-20⁵).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 110,6 (C-5, C-10, C-15, C-20); 132,9 (C-2, C-3, C-7, C-8, C-12, C-13, C-17, C-18); 134,4 (C-5², C-10², C-15², C-20²); 135,2 (C-5³, C-10³, C-15³, C-20³); 143,0 (C-1, C-4, C-6, C-9, C-11, C-14, C-16, C-19); 146,0 (C-5⁴, C-10⁴, C-15⁴, C-20⁴); 150,4 (C-5¹, C-10¹, C-15¹, C-20¹); 183,2 (C-5⁵, C-10⁵, C-15⁵, C-20⁵).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculado para C₄₀H₂₀N₄NiO₄S₄ [M]⁺ 805,9715; encontrado 805,9707.

5.17. Determinação de pureza das porfirinas obtidas em regime de fluxo contínuo por LC/MS

A pureza das porfirinas sintetizadas em regime de fluxo contínuo foi analisada em cromatografia líquida (CL) equipada com detector fotodiodo (DAD) e acoplado ao equipamento de espectroscopia de massa (EM). Em todas as análises, a fase móvel foi no modo isocrático usando diclorometano e hexano (grau CLAE) na proporção 90:10 (v/v) para as porfirinas aril e aquil *meso*-substituídas, exceto para *meso*-tetrafenilporfirinas (diclorometano 100%). A temperatura da coluna foi mantida a 21 °C, o fluxo utilizado foi de 1,0 mL.min⁻¹, o volume de injeção foi 10 µL e o comprimento de onda para detecção dos compostos foi de 400-800 nm.

As análises de massa foram realizadas no modo de varredura completa de 200 a 1000 a.m.u., no modo de íon positivo. A ionização das amostras foi efetuada com ionização *eletrospray* (ESI). Todos os experimentos utilizando CLAE foram realizados com um fluxo de 50 µL.min⁻¹ para que o volume de amostra na fonte de EM estivesse no fluxo adequado para análise ESI-EM.

Os parâmetros de EM foram primeiramente otimizados por inserção direta de uma solução padrão de TPP (5 mg.mL⁻¹) a um fluxo de 20 µL.min⁻¹. Os parâmetros universais usados em todos os espectros de massa foram: fonte de parâmetros dependentes, como nebulização de gás (GS1), gás de cortina e aquecedor a gás (GS2) definido como 30, 30 e 10 a.u. (unidades arbitrárias) respectivamente. A temperatura da fonte de íons foi ajustada para 300 °C e a voltagem de spray de íons a + 5000 V. Os parâmetros analitos dependentes *focusing potencial* (FP), *entrance potencial* (EP) e *decluttering potencial* (DP) foram -28, -10 e -14 V, respectivamente.

5.18. Estudos fotofísicos

Rendimento quântico (Φ_{Δ}) de geração de oxigênio singlete (1O_2)

O rendimento quântico (Φ_{Δ}) de geração de oxigênio singlete (1O_2) e o tempo de meia vida do 1O_2 foram determinados usando o método de detecção de fluorescência. Dois equipamentos de laser diferentes foram utilizados como fonte de excitação: um laser Continuum Surelite III Nd:YAG (532 nm; duração de pulso de 5 ns; frequência de pulsação de 10 Hz, Q-switch de 350 μ s – Santa Clara, USA) e um laser Continuum Jaguar dye com (2-(2-(4-(dimetilamino)fenil)etenil)-6-metil-4*H*-piran-4-ilideno)propanodinitrila em etanol (635 nm; duração de pulso de 5 ns; frequência de pulsação de 10 Hz, Q-switch de 240 μ s – Santa Clara, USA).

A radiação de 1270 nm emitida pelo oxigênio singlete foi detectada em um fluorímetro NIR resolvido no tempo da Edimburgo Instrumentos analíticos (Livingston, Reino Unido), equipado com um fotomultiplicador Hamamatsu R55009 refrigerado em nitrogênio líquido (Bridgewater, NJ) e uma placa de aquisição rápida MSA-300 (Becker & Hickl - Berlim, Alemanha). Para medidas de rendimento quântico, utilizou-se como padrão uma solução de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em clorofórmio ($\Phi_{\Delta} = 0,50$)¹⁷², tanto o padrão como o FS tinham absorbâncias aproximadamente em 0,25 no comprimento de onda de excitação. As medidas do tempo de meia vida foram realizadas por acumulação de 1000 decaimentos. O valor de Φ_{Δ} foi obtido comparando os valores máximos de absorbância e de emissão das amostras e do padrão^{173(a)}. Os dados das medidas de fosforescência em 1270 nm foram submetidos a análise gráfica de decaimento exponencial de segunda ordem para a determinação do tempo de meia vida 1O_2 usando o software Origin 8,0 (OriginLab - Northampton, MA).

Rendimento quântico de fluorescência (Φ_{fl})

As medidas de fluorescência foram realizadas no Espectrofotômetro de fluorescência Cary 50 (VARIAN - Victoria, Austrália) com comprimento de onda de excitação de 515nm, fenda de excitação de 10nm e fenda de emissão de 20nm. Os espectros de fluorescência foram registrados no intervalo de 550 a 800nm. As soluções de clorina em clorofórmio foram preparadas de modo que absorvância no comprimento de onda de excitação ficasse abaixo de 0,1 para evitar os efeitos do filtro interior. O rendimento quântico foi calculado usando a equação publicada por Brouwer¹⁶⁹. As soluções de tetrafenilporfirina (TPP) em tolueno e em clorofórmio foram utilizadas como padrão. O Φ_{fl} da TPP em tolueno (0,11)¹⁷⁰ foi utilizado para calcular o Φ_{fl} da TPP em clorofórmio considerando os índices de refração dos dois solventes (tolueno = 1,4967 e clorofórmio = 1,4476)¹⁷¹.

Estudos de Agregação por UV-vis

A agregação de compostos porfirinóides é uma tendência natural devido às fortes interações atrativas entre os sistemas π dos compostos poliaromáticos. É sabido que o grau de agregação aumenta com a concentração. Análises de UV-Vis foram utilizadas para avaliar a agregação das tienilclorinas e tienilbacterioclorinas. Espectros de UV-Vis foram adquiridos em diferentes concentrações, utilizando diclorometano como solvente. Os parâmetros analisados foram as variações no deslocamento químico para cada amostra, as alterações no λ_{max} das bandas no espectro de UV-Vis, e também, a linearidade do máximo de absorvância das bandas com a concentração (Lei de Lambert-Beer).

Medidas de Fluorescência

As medidas de fluorescência foram realizadas utilizando tolueno como solvente. As 2-tienil clorinas e as 2-tienil bacterioclorinas tiveram suas absorvâncias ajustado para 0,05 e 0,1, respectivamente. A excitação de ambos compostos foi realizada a 417 nm e os espectros de emissão foram registrados.

Estudos de fotobranqueamento

Soluções de tienilclorinas e de tienilbacterioclorinas em CH_2Cl_2 foram preparadas com valor de absorção aproximadamente 1. Os compostos foram irradiados durante 1 min por 10 vezes, utilizando laser de potencia de 50 mW. Os espectros foram registrados após cada irradiação de 1 minuto a fim de observar o fotobranqueamento por meio da redução da concentração do fotossensibilizador.

6. Referências Bibliográficas

¹ BATTERSBY, A. R. "Tetrapyrroles: the pigments of life". *Nat. Prod. Rep.*, **17**: 507–526, 2000.

² (a) LIU, W.; GROVES, J. T. "Manganese Catalyzed C–H Halogenation". *Acc. Chem. Res.*, **48** (6), 1727–1735, 2015. (b) ZDENEK, S.; JAN, L.; ANTONIN, T.; STANISLAV, Z. "Catalysis of oxygen reduction by metal-free porphyrins in one- and two-phase liquid systems". *Handbook of Porphyrin Science*. KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. (Eds), Academic Press, **34**, 97-146, 2014. (c) 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**, 2716-2732, 2013.

³ (a) HIGASHINO, T.; IMAHORI, H. "Porphyrins as excellent dyes for dye-sensitized solar cells: recent developments and insights". *Dalton Transactions*, **44**(2), 448-463, 2015. (b) URBANI, M.; GRÄTZEL, M.; NAZEERUDDIN, M. K.; AND TOMÁS TORRES, T. "Meso-substituted porphyrins for dye-sensitized solar cells". *Chem. Rev.*, **114** (24), 12330–12396, 2014. (c) DIAU, E. W.-G.; LI, L.-L. "Porphyrin-sensitized solar cells". *In Handbook of Porphyrin Science*. KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. (Eds), Academic Press, **28**, 279-317, 2014.

⁴ DAY, N. U.; WAMSER, C. C.; WALTER, M. G. "Porphyrin polymers and organic frameworks". *Polym. Int.*, **64**, 833–857, 2015.

⁵ (a) HUMPHREY, M. G.; SCHWICH, T.; WEST, P. J.; CIFUENTES, M. P.; SAMOC, M. "Nonlinear optical properties of coordination and organometallic complexes". *Comprehensive Inorganic Chemistry II*. REEDIJK, JAN; POEPELMEIER, KENNETH (Eds), **8**, 781-835, 2013. (b) 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**, 2737-2774, 2007.

⁶ TUMOLO, T.; LANFER-MARQUEZ, M. U. "Copper chlorophyllin: A food colorant with bioactive properties?". *Food Research International*, **46**, 451-459, 2012.

⁷ (a) LV, Y.-Y.; WU, S.-W.; LI, J. "Porphyrinic polymers for gas sensing: An overview". *Curr. Org. Chem.*, **18** (4), 475-488, 2014. (b) WANG, L.; LI, H.; DENG, J.; CAO, D. "Recent advances in porphyrin-derived sensors". *Curr. Org. Chem.*, **17** (24), 3078-3091, 2013. (c) KERDCHAROEN, T.; KLADSOMBOON, S. "Optical Chemical Sensor and Electronic Nose Based on

Porphyrin and Phthalocyanine”. *Applications of Nanomaterials in Sensors and Diagnostics*, Springer Berlin Heidelberg, **14**, 237-255, 2013.

⁸ (a) GARCÍA-PLAZAOLA, J. I.; FERNÁNDEZ-MARÍN, B.; DUKE, S. O.; HERNÁNDEZ, A.; LÓPEZ-ARBELOA, F.; BECERRIL, J. M. “Autofluorescence: biological functions and technical applications”. *Plant Science*, **236**, 136–145, 2015. (b) FIGUEIRA, A. C. B.; DE OLIVEIRA, K. T. & SERRA, O. A. "New porphyrins tailored as biodiesel fluorescent markers". *Dyes and Pigments*, **91** : 383-388, 2011.

⁹ (a) ALVES, E.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; CUNHA, A.; NADAIS, H.; ALMEIDA, A. “Potential applications of porphyrins in photodynamic inactivation beyond the medical scope”. *J. Photochem. Photobiol., C*, **22**, 34-57, 2015. (b) CARVALHO, C. M. B.; ALVES, E.; COSTA, L.; TOMÉ, J. P. C.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; CUNHA, A.; ALMEIDA, A.; LIN, Z.; ROCHA, J. "Functional Cationic Nanomagnet - Porphyrin Hybrids for the Photoinactivation of Microorganisms". *ACS Nano*, **12**, 7133-7140, 2010.

¹⁰ (a) SRIVATSAN, A.; MISSERT, J. R.; UPADHYAY, S. K.; PANDEY, R. K. “Porphyrin-based photosensitizers and the corresponding multifunctional nanoplatfoms for cancer-imaging and phototherapy”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **19**, 109–134, 2015. (b) GIUNTINI, F.; BOYLE, R.; SIBRIAN-VAZQUEZ, M.; VICENTE, M. G. H. “Porphyrin conjugates for cancer therapy”. *Handbook of Porphyrin Science*. KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. (Eds), Academic Press, **27**, 303-416, 2014. (c) SWAVEY, S.; TRAN, M. “Porphyrin and phthalocyanine photosensitizers as PDT agents: a new modality for the treatment of melanoma”. *Recent Advances in the Biology, Therapy and Management of Melanoma*. DAVIDS, L. M. (Ed), 253-282, 2013. (d) ALLISON, R. R., SIBATA, C. H.; “Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review”. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **7**, 61-75, 2010.

¹¹ MOSS, G. P. “Nomenclature of tetrapyrroles”. *Pure & Appl. Chem.*, **59**, 6, 779-832, 1987.

¹² STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D. “Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy”. *Tetrahedron* , **54**, 4151-4202,1998.

¹³ CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J.; *Advanced Organic Chemistry*, Parte A, 5^a ed., Springer, **2007**.

- ¹⁴ MILGROM, L.R. *The colours of life-an introduction to the chemistry of porphyrin and related compounds*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 1997.
- ¹⁵ GOUTERMAN, M. *The Porphyrins*. DOLPHIN, D. (ed.); Academic Press, New York, USA, 1978.
- ¹⁶ DOLPHIN, D. "1993 Syntex award lecture. Photomedicine and photodynamic therapy". *Can. J. Chem.*, **72**, 1005, 1994.
- ¹⁷ BONNETT, R. "Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy". *Chem. Soc. Rev.*, **24**, 19-33, 1995.
- ¹⁸ (a) WIJESKERA, T.P. & DOLPHIN, D. "Synthetic aspects of porphyrin and metalloporphyrin chemistry". *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*. SHELDON, R. A. (Ed). New York, Marcel Dekker INC., 193-293, 1994. (b) GIOVANNETTI, R. "The use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins". *Macro to nano spectroscopy*. UDDIN, J. (Ed), Tech publisher, 88-103, 2012.
- ¹⁹ NELSON, D. L.; COX, M. M.; *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5th ed., W. H. Freeman, 2008.
- ²⁰ SHEER, H.; KATS, J. J. *Porfirinas and Metalloporfirinas*, SMITH, K. M. (Ed), Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands, 1975.
- ²¹ (a) VICENTE, M. G. "Reactivity and functionalization of β -substituted porphyrins and chlorins". *The Porphyrin Handbook - Synthesis and Organic Chemistry*. KADISH, K. M.; SMITH K. M.; GUILARD, R. (Eds), Academic Press, San Diego, **1**, 150-179, 2000. (b) JAQUINOD, L. "Funcionalization of 5,10,15,20-tetra-substituted porphyrins". *The Porphyrin Handbook - Synthesis and Organic Chemistry*. KADISH, K. M.; SMITH K. M.; GUILARD, R. (Eds), Academic Press, San Diego, **1**, 202-229, 2000.
- ²² ZHU, Y.; SILVERMAN, R. B. "Electronic effects of peripheral substituents at porphyrin meso positions". *J. Org. Chem.*, **72**, 233-239, 2007.
- ²³ (a) VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. "Syntheses and functionalizations of porphyrin macrocycles". *Curr. Org. Synth.*, **11**, 3-28, 2014. (b) LINDSEY, J. S. "Synthetic routes to meso-patterned porphyrins". *Acc. Chem. Res.*, **43**, 300-311, 2010. (c) 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**, 237-258, 2010.

²⁴ (a) ROTHEMUND, P. "A new porphyrin synthesis. The synthesis of porphin". *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 625-627, 1936. (b) ROTHEMUND, P.; MENOTTI, A. R. "Porphyrin studies. IV. ¹ The synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraphenylporphine". *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 267-270, 1941.

²⁵ ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J.; KORSKOFF, L. "A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine". *J. Org. Chem.*, **32**, 476-476, 1967.

²⁶ LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C.; MARGUERETTAZ, A. M. "Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions". *J. Org. Chem.*, **52**, 827-836, 1987.

²⁷ GONSALVES, A. M. d'A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PEREIRA, M. M. "Some new aspects related to the synthesis of meso-substituted porphyrins". *J. Heterocyclic Chem.*, **28** : 635-640, 1991.

²⁸ BONAR-LAW, R. P. "Porphyrin synthesis in surfactant solution: multicomponent assembly in micelles". *J. Org. Chem.*, **61**, 3623-3634, 1996.

²⁹ NASCIMENTO, B. F. O.; PINEIRO, M.; ROCHA GONSALVES, A. M. D'A.; SILVA, M. R.; BEJA, A. M.; PAIXAO, J. A. "Microwave-assisted synthesis of porphyrins and metalloporphyrins: a rapid and efficient synthetic method". *J. Porphyrin Phthalocyanines*, **11**, 77-84, 2007.

³⁰ DE PAULA, R.; FAUSTINO, M. A. F.; PINTO, D. C. G. A.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. "Kinetic study of meso-tetraphenylporphyrin synthesis under microwave irradiation". *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 453-459, 2008. (b) Pineiro, M. "Microwave-assisted synthesis and reactivity of porphyrins". *Curr. Org. Synth.*, **11**, 89-109, 2014.

³¹ HENRIQUES, C. S.; PINTO, S. M. A.; AQUINO, G. L. B.; PINEIRO, M.; CALVETE, M. J. F.; PEREIRA, M. M. "Ecofriendly porphyrin synthesis by using water under microwave irradiation". *Chem. Sus. Chem.*, **7**, 2821-2824, 2014.

³² KITAOKA, S.; NOBUOKA, K.; HIRAKAWA, R.; IHARA, K.; ISHIKAWA, Y. "Porphyrin preparation in acidic ionic liquids". *Chem. Lett.*, **42**, 1397-1399, 2013.

- ³³ (a) TEMELLI, B.; OZDEMIR, S. S. “Recoverable and reusable catalyst for the reaction of N-tosylimines with pyrrole: synthesis of meso-tetraarylporphyrins” *Heterocycles*, **85**, 851-860, 2012. (b) PLAMONT, R.; KIKKAWA, Y.; TAKAHASHI, M.; KANESATO, M.; GIORGI, M.; SHUN, A. C. K.; ROUSSEL, C.; BALABAN, T. S. “Nanosopic imaging of meso-tetraalkylporphyrins prepared in high yields enabled by montmorillonite K10 and 3 Å molecular sieves”. *Chem. Eur. J.*, **19**, 11293-11300, 2013.
- ³⁴ SUN, Z.; SHE, Y.; CAO, M.; ZHOU, Q.; LUB, X.; ZHANG, S. “Synthesis of substituted meso-tetraphenylporphyrins in mixed solvent systems”. *ARKIVOC*, 389-400, 2013.
- ³⁵ KUMAR, A.; MAJI, S.; DUBEY, P.; ABHILASH, G. J.; PANDEY, S.; SARKAR, S. “One-pot general synthesis of metalloporphyrins”. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7287-7290, 2007.
- ³⁶ SHY, H.; MACKIN, P.; ORVIETO, A. S.; GHARBHARAN, D.; PETERSON, G. R.; BAMPOS, N.; HAMILTON, T. D. “The two-step mechanochemical synthesis of porphyrins”. *Faraday Discuss.*, **170**, 59–69, 2014.
- ³⁷ (a) JAS, G.; KIRSCHNING, A. “Continuous flow techniques in organic synthesis”. *Chem. Eur. J.*, **9**, 5708-5723, 2003. (b) GLASNOV, T. N.; KAPPE, C. O. “Microwave-assisted synthesis under continuous-flow conditions”. *Macromol. Rapid Commun.*, **28**, 395–410, 2007. (c) WEGNER, J.; CEYLAN, S.; KIRSCHNING, A. “Ten key issues in modern flow chemistry”. *Chem. Commun.*, **47**, 4583-4592, 2011. (d) WILES, C.; WATTS, P. “Recent advances in micro reaction technology”. *Chem. Commun.*, **47**, 6512-6535, 2011. (e) MCQUADE, D. T.; SEEBERGER, P. H. “Applying flow chemistry: methods, materials and multistep synthesis”. *J. Org. Chem.*, **78**, 6384–6389, 2013. (f) DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. “Reações sob fluxo contínuo: da química verde a um processo verde”. *Rev. Virtual Quim.*, **6**, 34-43, 2014. (g) MACHADO, A. H. L.; PANDOLI, O.; MIRANDA, L. S. M.; DE SOUZA, R. O. M. A. “Micro reatores: novas oportunidades em síntese química”. *Rev. Virtual Quim.*, **6**, 1076-1085, 2014.
- ³⁸ (a) PASTRE, J. C.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. “Flow chemistry syntheses of natural products”. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 8849-69, 2013. (b) ZHANG, P.; RUSSELL, M. G.; JAMISON, T. F. “Continuous flow total synthesis of rufinamide”. *Org. Process Res. Dev.*, **18**, 1567–1570, 2014. (c) BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. “The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry”. *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 1194–1219, 2015. (d) RANASINGHE, N.; JONES, G. B. “Flow and microwave

assisted synthesis of medicinally relevant indoles”. *Curr. Green Chem.*, **2**, 66-76, 2015.

³⁹ BORN, S.; O’NEAL, E.; JENSEN, K. F. “Organic synthesis in small scale continuous flow: flow Chemistry”. *Comprehensive Organic Synthesis II*. KNOCHEL, P.; MOLANDER, G. A. (Eds). Elsevier, 2th edition, **9**, 54-93, 2014.

⁴⁰ MASON, B. P.; PRICE, K. E.; STEINBACHER, J. L.; BOGDAN, A. R.; MCQUADE, D. T. “Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology”. *Chem. Rev.*, **107**, 2300-2318, 2007.

⁴¹ CARTER, C. F.; LANGE, H.; LEY, S. V.; BAXENDALE, I. R.; WITTKAMP, B.; GOODE, J. G.; GAUNT, N. L. “ReactIR flow cell: a new analytical tool for continuous flow chemical processing”. *Org. Process Res. Dev.*, **14**, 393-404, 2010. (b) BROWNE, D. L.; WRIGHT, S.; DEADMAN, B. J.; DUNNAGE, S.; BAXENDALE, I. R.; TURNER, R. M.; LEY, S. V. “Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer”. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **26**, 1999-2010, 2012.

⁴² (a) KRALJ, J. G.; SAHOO, H. R.; JENSEN, K. F. “Integrated continuous microfluidic liquid-liquid extraction”. *Lab Chip*, **7**, 256-263, 2007. (b) SOUTO, J.; STOCKMAN, R.; LEY, S. V. “Development of a flow method for the hydroboration/oxidation of olefins”. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 3871-3877, 2015.

⁴³ (a) BRANDT, J. C.; WIRTH, T. “Controlling hazardous chemicals in microreactors: synthesis with iodine azide”. *Beilstein J. Org. Chem.*, **5**, 30, 2009. (b) ROSSI, E.; WOHL, P.; MAGGINI, M. “Scalable in situ diazomethane generation in continuous-flow reactors”. *Org. Process Res. Dev.*, **16**, 1146-1149, 2012. (c) SHARMA, S.; MAURYA, R. A.; MIN, K. I.; JEONG, G. Y.; KIM, D. P. “Odorless isocyanide chemistry: an Integrated microfluidic system for a multistep reaction sequence.” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **52**, 7564-7568, 2013.

⁴⁴ BENITO-LÓPEZ, F.; EGBERINK, R. J. M.; REINHOUDT, D. N.; VERBOOM, W. “High pressure in organic chemistry on the way to miniaturization”. *Tetrahedron*, **64**, 10023-10040, 2008.

⁴⁵ GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. “Continuous-flow technology—a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients”. *Angew. Chem. Int.*, **54**, 6688-6728, 2015.

⁴⁶ ELVIRA, K. S.; I SOLVAS, X. C.; WOOTTON, R. C. R.; DEMELLO, A. J. “The past, present and potential for microfluidic reactor technology in chemical synthesis”. *Nature Chem.*, **5**, 905-915, 2013.

- ⁴⁷ PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. “Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products”. *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 2–25, 2016.
- ⁴⁸ WEBB, D.; JAMISON, T. F. “Continuous flow multi-step organic synthesis.” *Chem. Sci.*, **1**, 675-680, 2010.
- ⁴⁹ DAI, C.; SNEAD, D. R.; ZHANG, P. “Continuous flow synthesis and purification of atropine with sequential in-line separations of structurally similar impurities.” *J. Flow Chem.*, **5**, 133-138, 2015.
- ⁵⁰ (a) BROWNE, D. L.; BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V. “Piecing together the puzzle: understanding a mild, metal free reduction method for large scale synthesis of hydrazines”. *Tetrahedron*, **67**, 10296-10303, 2011. (b) DEADMAN, B. J.; BROWNE, D. L.; BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V. “Back pressure regulation of slurry-forming reactions in continuous flow.” *Chem. Eng. Technol.*, **38**, 259–264, 2014.
- ⁵¹ WITT, P. W.; SOMASI, S.; KHAN, I.; BLAYLOCK, D. W.; NEWBY, J. A.; LEY, S. V. “Modeling mesoscale reactors for the production of fine chemicals. *Chem. Eng. J.*, **278**, 353-362, 2015.
- ⁵² KIKKERI, R.; LAURINO, P.; ODEDRA, A.; SEEBERGER, P. H. “Synthesis of carbohydrate-functionalized quantum dots in microreactors”. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **49**, 2054-2057, 2010.
- ⁵³ (a) BOOKER-MILBURN, K. “Flow chemistry: a light touch to a deadly problem”. *Nat. Chem.*, **4**, 433-435, 2012. (b) KNOWLES, J. P.; ELLIOTT, L. D.; BOOKER-MILBURN, K. I. “Flow photochemistry: old light through new windows”. *Beilstein J. Org. Chem.*, **8**, 2025-2052, 2012. (c) MASKILL, K. G.; KNOWLES, J. P.; ELLIOTT, L. D.; ALDER, R. W.; BOOKER-MILBURN, K. I. “Complexity from simplicity: tricyclic aziridines from the rearrangement of pyrroles by batch and flow photochemistry”. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **52**, 1499-1502, 2013.
- ⁵⁴ KABESHOV, M. A.; MUSIO, B.; MURRAY, P. R. D.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. “Expedient preparation of nazlinine and a small library of indole alkaloids using flow electrochemistry as an enabling technology”. *Org. Lett.*, **16**, 4618-4621, 2014.
- ⁵⁵ CARREL, F. R.; GEYER, K.; CODÉE, J. D. C.; SEEBERGER, P. H. “Oligosaccharide synthesis in microreactors”. *Org. Lett.*, **9**, 2285-2288, 2007.

- ⁵⁶ FRANK, R.; DÖRING, R. “Simultaneous multiple peptide synthesis under continuous flow conditions on cellulose paper discs as segmental solid supports”. *Tetrahedron*, **44**, 6031-6040, 1988.
- ⁵⁷ GÜNTHER, A.; JENSEN, K. F. “Multiphase microfluidics: from flow characteristics to chemical and materials synthesis”. *Lab Chip*, **6**, 1487-503, 2006.
- ⁵⁸ BRZOZOWSKI, M.; O’BRIEN, M.; LEY, S.V.; POLYZOS, A. “Flow chemistry: intelligent processing of gas-liquid transformations using a tube-in-tube reactor”. *Acc. Chem. Res.*, **48**, 349-362, 2015.
- ⁵⁹ (A) MALET-SANZ, L.; SUSANNE, F. “Continuous flow synthesis. A pharma perspective”. *J. Med. Chem.*, **55**, 4062-4098, 2012. (b) BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. “The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry”. *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 1194–1219, 2015.
- ⁶⁰ MASCIA, S.; HEIDER, P. L.; ZHANG, H.; LAKERVELD, R.; BENYAHIA, B.; BARTON, P. I.; BRAATZ, R. D.; COONEY, C. L.; EVANS, J. M. B.; JAMISON, T. F.; JENSEN, K. F.; MEYERSON, A. S.; TROUT, B. L. “End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: integrated synthesis, purification, and final dosage formation”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 12359-12363, 2013.
- ⁶¹ SNEAD, D. R.; JAMISON, T. F. “A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing”. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **54**, 983-987, 2015.
- ⁶² (a) LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. “Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug artemisinin”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 1706-1709, 2012. (b) KOPETZKI, D.; LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. “A continuous-flow process for the synthesis of artemisinin”. *Chem. Eur. J.*, **19**, 5450-5456, 2013.
- ⁶³ CUNHA, A. C., DA PAIXÃO, F. M., DE SOUZA, M. C. B. V., FERREIRA, V. F., “Cloreto isocianúrico e cloreto cianúrico: aspectos gerais e aplicações em síntese orgânica”. *Quim. Nova*, **29** (3), 520-527, 2006.
- ⁶⁴ COELHO, A. C. V., SANTOS, P. S. “Argilas Especiais: Argilas quimicamente modificadas – Uma revisão”. *Quim. Nova*, **30** (5), 1282-1294, 2007.
- ⁶⁵ TOME, J. P. C., NEVES, M. G. P. M. S., TOME, A. C., CAVALEIRO, J. A. S., MENDONÇA, A. F., PEGADO, I. N., DUARTE, R., VALDEIRA, M. L.

“Synthesis of glycoporphyrin derivatives and their antiviral activity against herpes simplex virus types 1 and 2”. *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3878–3888, 2005.

⁶⁶ LINDSEY, J. S., WAGNER, RICHARD W. “Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins”. *J. Org. Chem.*, **54**, 828-836, 1989.

⁶⁷ MOMO, P.B.; BELLETE, B. S.; BROCKSOM, T. J.; DE SOUZA, R. O. M. A.; DE OLIVEIRA, K. T. “Exploiting novel process windows for the synthesis of meso-substituted porphyrins under continuous flow conditions”. *RSC Adv.*, **5**, 84350-84355, 2015.

⁶⁸ DONATONI, M. C.; JUNIOR, G. A. B.; DE OLIVEIRA, K. T.; ANDO, R. A.; BROCKSOM, T. J., DOS SANTOS, A. A. “Solvent-free diels-alder reactions catalyzed by FeCl₃ on Aerosil[®] silica”. *Tetrahedron*, **70**, 3231-3238, 2014.

⁶⁹ PETITA, A.; LOUPYA, A.; MAIUARDB, P. H.; MOMENTEUB, M. “Microwave irradiation in dry Media: a new and easy method for synthesis of tetrapyrrolic compounds”. *Synth. Comm.*, **22(8)**, 1137-1142, 1992.

⁷⁰ BOYLE, N. M.; ROCHFORD, J.; PRYCE, M. T. “Thienyl-appended porphyrins: synthesis, photophysical and electrochemical properties, and their applications”. *Coord. Chem. Rev.*, **254**, 77-102, 2010.

⁷¹ TREIBS, A.; HABERLE, N. “Über die Synthese und die Elektronenspektren *ms*-substituierter Porphine”. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 183-207, 1968.

⁷² TORRÉNS, M. A.; STRAUB, T. K.; EPSTEIN, L. M. “Moessbauer studies on oxo-bridged iron(III) porphines”. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4160-4162, 1972.

⁷³ BHYRAPPA, P.; BHAVANA, P. “Meso-tetrathienylporphyrins: electrochemical and axial ligation properties”. *Chem. Phys. Lett.*, **349**, 399-404, 2001.

⁷⁴ ORMOND, A. B.; FREEMAN, H. S. “Effects of substituents on the photophysical properties of symmetrical porphyrins”. *Dyes Pigm.*, **96**, 440-448, 2013.

⁷⁵ ONO, N.; MIYAGAWA, H.; UETA, T.; OGAWA, T.; TANI, H. “Synthesis of 3,4-diarylpyrroles and conversion into dodecaarylporphyrins; a new approach to porphyrins with altered redox potentials”. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1595-1601, 1998.

⁷⁶ ROCHFORD, J.; BOTCHWAY, S.; MCGARVEY, J. J.; ROONEY, A. D.; PRYCE, M. T. “Photophysical and electrochemical properties of *meso*-

Substituted thien-2-yl Zn(II) porphyrins”. *J. Phys. Chem. A*, **112**, 11611-11618, 2008.

⁷⁷ LI, X.-X.; WANG, J.-W.; GUO, Y.-J.; KONG, L.-H.; PAN, J.-H. “Study on inclusion complexes of *meso*-tetrakis(2-thienyl)porphyrin and Cu-*meso*-tetrakis(2-thienyl)porphyrin with cyclodextrins by spectroscopy method”. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **58**, 307-315, 2007.

⁷⁸ FADDA, A. A.; EL-MEKAWYL, R. E.; EL-SHAFEI, A. I.; FREEMAN, H. “Synthesis and pharmacological screening of novel *meso*-substituted porphyrin analogs”. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **346**, 53-61, 2013.

⁷⁹ (a) DISKIN-POSNER, Y.; BALASUBRAMANIAN, S.; PATRA, G. K.; GOLDBERG, I. “[5,10,15,20-*meso*-tetrakis(2-thienyl)porphyrinato- κ^4 N]copper(II)”. *Acta Crystallogr., Sect. E Struct. Rep. Online*, **57**, m346-m348, 2001. (b) PURUSHOTHAMAN, B.; VERGHESE, B.; BHYRAPPA, P. “[5,10,15,20-tetrakis(2-thienyl)porphyrinato]zinc(II)”. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **57**, 252-253, 2001. (c) BELIZZI, M.; FOSS, P. C. D.; PELTO, R.; CRUNDWELL, G.; BRUCKNER, C.; UPDEGRAFF III, J. B.; ZELLER, M.; HUNTER, A. D. “Crystal structure of 5,10,15,20-tetrakis(5-methylthien-2-yl)porphyrin, C₄₀H₃₀N₄S₄”. *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.*, **219**, 129-131, 2004. (d) PRASATH, R.; BHAVANA, P.; NG, S. W.; TIEKINK, E. R. T. “[*meso*-5,10,15,20-Tetrakis(5-bromothiophen-2-yl)porphyrinato- κ^4 N,N',N'',N''']-nickel(II)”. *Acta Crystallogr., Sect. E Struct. Rep. Online*, **68**, m471-m472, 2012.

⁸⁰ BRÜCKNER, C.; FOSS, P. C. D.; SULLIVAN, J. O.; PELTO, R.; ZELLER, M.; BIRGE, R. R.; CRUNDWELL, G. “Origin of the bathochromically shifted optical spectra of *meso*-tetra-thien-2'- and 3'-ylporphyrins as compared to *meso*-tetraphenylporphyrin”. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, 2402-2412, 2006.

⁸¹ BHYRAPPA, P.; SANKAR, M.; VARGHESE, B.; BHAVANA, P. “*meso*-tetra-thienylporphyrins: steady-state emission and structural properties”. *J. Chem. Sci.*, **118**, 393-397, 2006.

⁸² SUN, X.; ZHANG, J.; HE, B. “The synthesis and photochemical characterization of *meso*-tetra-thienyl porphyrins”. *J. Photochem. Photobio. A: Chem.*, **172**, 283-288, 2005.

⁸³ PRASATH, R.; BUTCHER, R. J.; BHAVANA, P. “Nitrothienylporphyrins: synthesis, crystal structure and, the effect of position and number of nitro groups on the spectral and electrochemical properties”. *Spectrochim. Acta Part A*, **87**, 258-264, 2012.

- ⁸⁴ PRASATH, R.; BHAVANA, P. “ β -functionalized meso tetrahalothien-2-ylporphyrins: synthesis, spectral, and electrochemical properties”. *J. Heterocycl. Chem.*, **49**, 1044-1049, 2012.
- ⁸⁵ PRASATH, R.; BHAVANA, P.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. “Novel nitrothien-2-ylporphyrins: spectroscopic and electrochemical investigation on the role of conformation of porphyrins in their reactions”. *Inorg. Chim. Acta*, **405**, 339-348, 2013.
- ⁸⁶ (a) GIRAUDEAU, A.; CALLOT, H. J.; JORDAN, J.; EZAHR, I.; GROSS, M. “Substituent effects in the electroreduction of porphyrins and metalloporphyrins”. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3857-3862, 1979. (b) HOMBRECHER, H. K.; GHERDAN, V. M.; OHM, S.; CAVALEIRO, J. A. S.; GRACA, M.; NEVES, P. M. S.; CONDESSO, M. F. “Synthesis and electrochemical investigation of β -alkyloxy substituted meso tetraphenylporphyrins”. *Tetrahedron*, **49**, 8569-8578, 1993.
- ⁸⁷ WICKRAMASINGHE, A.; JAQUINOD, L.; NURCO, D. J.; SMITH, K. M. “Investigations on the directive effects of a single *meso*-substituent via nitration of 5,12,13,17,18-pentasubstituted porphyrins: syntheses of conjugated β -nitroporphyrins”. *Tetrahedron*, **57**, 4261-4269, 2001.
- ⁸⁸ (a) NAKAMURA, T.; FUJISUKA, M.; ARAKI, Y.; ITO, O.; IKEMOTO, J.; TAKIMIYA, K.; ASO, Y.; OTSUBO, T. “Photoinduced electron transfer in porphyrin-oligothiophene-fullerene linked triads by excitation of a porphyrin moiety”. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 10700-10710, 2004. (b) NAKAMURA, T.; IKEMOTO, J.-Y.; FUJISUKA, M.; ARAKI, Y.; ITO, O.; TAKIMIYA, K.; ASO, Y.; OTSUBO, T. “Control of photoinduced energy- and electron-transfer steps in zinc porphyrin-oligothiophene-fullerene linked triads with solvent polarity”. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 14365-14374, 2005. (c) OSWALD, F.; SHAFIQU L ISLAM, D.-M.; EL-KHOULY, M. E.; ARAKI, Y.; CABALLERO, R.; DE LA CRUZ, P.; ITO, O.; LANGA, F. “Photoinduced electron transfer of zinc porphyrin-oligo(thienylenevinylene)-fullerene[60] triads; thienylenevinylenes as efficient molecular wires”. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16**, 2443-2451, 2014.
- ⁸⁹ CHEN, W.; AKHIGBE, J.; BRÜCKNER, C.; LI, C. M.; LEI, Y. “Electrocatalytic Four-Electron Reduction of Dioxygen by Electrochemically Deposited Poly{[*meso*-tetrakis(2-thienyl)porphyrinato]cobalt(II)}”. *J. Phys. Chem. C*, **114**, 8633-8638, 2010.
- ⁹⁰ CHEN, W.; DING, Y.; AKHIGBE, J.; BRÜCKNER, C.; LI, C. M.; LEI, Y. “Enhanced electrochemical oxygen reduction-based glucose sensing using glucose oxidase on nanodendritic poly[*meso*-tetrakis(2-

thienyl)porphyrinato]cobalt(II)-SWNTs composite electrodes”. *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 504-510, 2010.

⁹¹ (a) FRIEDLEIN, R.; CRISPIN, X.; OSIKOWICZ, W.; BRAUN, S.; DE JONG, M. P.; SIMPSON, C. D.; WATSON, M. D.; VON KIESERITZKY, F.; SAMORI, P.; JONSSON, S. K. M.; FAHLMAN, M.; JACKEL, F.; RABE, J. P.; HELLBERG, J.; MULLEN, K.; SALANECK, W. R. "Surface-induced vertical alignment of self-assembled supramolecular columns of large polycyclic aromatic hydrocarbons and porphyrins". *Synth. Met.*, **147**, 79–83, 2004. (b) FRIEDLEIN, R.; VON KIESERITZKY, F.; BRAUN, S.; LINDE, C.; OSIKOWICZ, W.; HELLBERG, J.; SALANECK, R. "Solution-processed, highly-oriented supramolecular architectures of functionalized porphyrins with extended electronic states". *Chem. Commun.*, 1974-1976, 2005. (c) TAKAHASHI, H.; KANEHARA, M.; TERANISHI, T. "Preparation of porphyrin derivatives-protected gold nanoparticles". *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **20**, 133-135, 2007. (d) PAPAMICAËL, C. A.; MONGINB, O.; GOSSAUERC, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 1071-1076, 2007.

⁹² (a) ZÖLLNER, M. J.; BECKER, E.; JAHN, U.; KOWALSKY, W.; JOHANNES, H.-H. "New versatile strategy towards zinc(II)-, copper(II)- and cobalt(II)-metallated thiophene/porphyrin-hybrids". *Eur. J. Org. Chem.*, 4426-4435, 2010. (b) ZHOU, W.; ZHAO, B.; SHEN, P.; JIANG, S.; HUANG, H.; DENG, L.; TAN, S. "Multi-alkylthienyl appended porphyrins for efficient dye-sensitized solar cells". *Dyes Pigm.*, **91**, 404-412, 2011. (c) AMBRE, R.; CHEN, K.-B.; YAO, C.-F.; LUO, L.; DIAU, E. W.-G.; HUNG, C.-H. "Effects of porphyrinic *meso*-substituents on the photovoltaic performance of dye-sensitized solar cells: number and position of *p*-carboxyphenyl and thienyl groups on zinc porphyrins". *J. Phys. Chem. C*, **116**, 11907-11916, 2012. (d) ZHANG, X.; ZHU, Y.; WU, X.; HE, H.; WANG, G.; LI, Q. "Meso-Schiff-base substituted porphyrin dimer dyes for dye-sensitized solar cells: synthesis, electrochemical, and photovoltaic properties". *Res Chem. Intermed.*, **41**, 4227-4241, 2015.

⁹³ SERRA, A. C.; GONSALVES, A. M. d'A. R.; "Controlled porphyrinogen oxidation for the selective synthesis of meso-tetraarylchlorins". *Tetrahedron Letters*, **51**, 4192–4194, 2010.

⁹⁴ DE OLIVEIRA, K. T.; MOMO, P. B.; DE ASSIS, F. F.; FERREIRA, MARCO A. B.; BROCKSOM, T. J. "Chlorins: natural sources, synthetic developments and main applications". *Curr. Org. Synth.*, **11**, 42-58, 2014.

⁹⁵ RYAN, A. A.; SENGE, M. O. "How green is green chemistry? Chlorophylls as a bioresource from biorefineries and their commercial potential in medicine and photovoltaics". *Photochem. Photobiol. Sci.*, **14**, 638-660, 2015.

- ⁹⁶ DELÉPINE, M. “Joseph Pelletier and Joseph Caventou”. *J. Chem. Educ.*, **28**, 454-461, 1951.
- ⁹⁷ (a) WOODWARD, R.B.; AYER, W.A.; BEATON, J.M.; BICKELHAUPT, F.; BONNETT, R.; BUCHSCHACHER, P.; CLOSS, G.L.; DUTLER, H.; HANNAH, J.; HAUCK, F. P.; ITÔ, S.; LANGEMANN, A.; LE GOFF, E.; LEIMGRUBER, W.; LWOWSKI, W.; SAUER, J.; VALENTA, Z.; VOLZ H. “The total synthesis of chlorophyll”. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3800-3802, 1960. (b) WOODWARD, R.B. “The total synthesis of chlorophyll”. *Pure Appl. Chem.*, **2**, 383-404, 1961.
- ⁹⁸ FLEMING, I. “Absolute configuration and the structure of chlorophyll”. *Nature*, **216**, 151-152, 1967.
- ⁹⁹ GALEZOWSKI, M.; GRYKO, D. T.; “Recent advances in the synthesis of hydroporphyrins”. *Curr. Org. Chem.*; **11**, (15), 1310-1338, 2007.
- ¹⁰⁰ JUZENIENE, A.; MOAN, J. “The history of PDT in norway: part one: identification of basic mechanisms of general PDT”. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, **4**, 3-11, 2007.
- ¹⁰¹ STOCKERT, J. C.; CAÑETE, M.; JUARRANZ, A.; VILLANUEVA, A.; HOROBIN, R. W.; BORRELL, J. I.; TEIXIDÓ, J.; NONELL, S.; “Porphycenes: facts and prospects in Photodynamic Therapy of cancer”. *Curr. Med. Chem.*; **14** (9), 997-1026, 2007.
- ¹⁰² SERGEEVA, N.; SHAKER, Y. M.; FINNIGAN, E. M.; MCCABE, T.; SENGE, M. O.; “Synthesis of hydroporphyrins based on comparative studies of palladium-catalyzed and non-catalyzed approaches”. *Tetrahedron*; **63**, 12454-12464, 2007.
- ¹⁰³ WHITLOCK JR, H. W.; HANAUER, R.; OESTER, M. Y.; BOWER, B. K.; “Diimide reduction of porphyrins”. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7485-4789, 1969.
- ¹⁰⁴ (a) CROSSLEY, M. J.; KING, L. G. “A new method for regiospecific deuteration and reduction of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrins: nucleophilic reaction of borohydride ion with 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins”. *J. Org. Chem.*, **58**, 4370-4375, 1993. (b) Mironov, A. F.; Moskalchuk, T. V.; Shashkov, A. S. “Formylation reaction in series of *meso*-tetraaryl substituted porphyrins and chlorins. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **30**, 261-267, 2004.
- ¹⁰⁵ PEREIRA, M. M.; MONTEIRO, C. J. P.; SIMÕES, A. V. C.; PINTO, S. M. A.; ABREU, A. R.; SÁ, G. F. F.; SILVA, E. F. F.; ROCHA, L. B.; DABROWSKI, J. M.; FORMOSINHO, S. J.; SIMÕES, S.; ARNAUT, L. G. “Synthesis and photophysical characterization of a library of photostable

halogenated bacteriochlorins: an access to near infrared chemistry”.

Tetrahedron, **66**, 9545-9551, 2010.

¹⁰⁶ GENADY, A. R.; GABEL D. “Synthesis of triazole- and pyridine-bridged porphyrin–chlorin and porphyrin dimers”. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2915-2917, 2003.

¹⁰⁷ KRATTINGER, B.; CALLOT, H. J. “Alkylation and reduction of porphyrins and N-substituted porphyrins: new routes to chlorins and phlorins. *Eur. J. Org. Chem.*, 1857-1867, 1999.

¹⁰⁸ (a) BRÜCKNER, C.; DOLPHIN, D. “2,3-*vic*-dihydroxy-*meso*-tetraphenylchlorins from the osmium tetroxide oxidation of *meso*-tetraphenylporphyrin”. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3295-3298, 1995. (b) MACALPINE, J. K.; BOCH, R.; DOLPHIN, D. “Evaluation of tetraphenyl-2,3-dihydroxychlorins as potential Photosensitizers”. *J. Porphyrins Phtalocyanines*, **6**, 146-155, 2002.

¹⁰⁹ DINELLO, R. K.; DOLPHIN, D. “Reactions of protoporphyrin with tetracyanoethylene”. *J. Org. Chem.*, **45**, 5196-5204, 1980.

¹¹⁰ RICHTER, A.; STERNBERG, E.; WATERFIELD, E.; DOLPHIN, D.; LEVY, J. G. “Characterization of benzoporphyrin derivative, a new photosensitizer”. *Advances in Photochemistry*, **997**, 132-138, 1988.

¹¹¹ SILVA, A. M. G.; DE OLIVEIRA, K. T.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; BRANDÃO, P.; FELIX, V. “Chemical transformations of mono- and bis(buta-1,3-dien-1-yl)porphyrins: a new synthetic approach to mono- and dibenzoporphyrins”. *Eur. J. Org. Chem.* 704-712, 2008.

¹¹² (a) TOMÉ, A. C.; LACERDA, P.S.S.; NEVES, M.G.P.M.S.; CAVALEIRO, J.A.S. “*meso*-Arylporphyrins as dienophiles in Diels–Alder reactions: a novel approach to the synthesis of chlorins, bacteriochlorins and naphthoporphyrins”. *Chem. Commun.*, 1199-1200, 1997. (b) SILVA, A.M.G.; TOMÉ, A.C.; NEVES, M.G.P.M.S.; CAVALEIRO, J.A.S. “Novel barrelene-fused chlorins by Diels–Alder reactions”. *Tetrahedron*, **41**, 3065-3068, 2000.

¹¹³ DE OLIVEIRA, K. T.; SILVA, A. M. S.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; NÉRI, C. R.; GARCIA, V. S.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y.; CAVALEIRO, J. A. S. “Synthesis of new amphiphilic chlorin derivatives from protoporphyrin-IX dimethyl ester” *Tetrahedron*, **64**, 8709-8715, 2008.

¹¹⁴ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; KAPPE, C. O. “Porphyrins in Diels–Alder reactions. Improvements on

- the synthesis of barrelene-fused chlorins using microwave irradiation”. *Tetrahedron Letters*, **46**, 4723–4726, 2005.
- ¹¹⁵ UCHOA, A. F.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAPTISTA, M. S.; BORTOLUZZI, A. J.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A. “Chlorin photosensitizers sterically designed to Prevent self-Aggregation”. *J. Org. Chem.*, **76**, 8824-8832, 2011.
- ¹¹⁶ DOS SANTOS, F. A. B.; UCHOA, A. F.; BAPTISTA, M. S.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis of functionalized chlorins sterically-prevented from self-aggregation”. *Dyes Pigments*, **99**, 402-411, 2013.
- ¹¹⁷ CALLOT, H. J. “Stereoquímica de l'addition de carbenes sur la *meso*-tetraphenylporphine”. *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1011-1014, 1972.
- ¹¹⁸ GOMES, A. T. P. C.; LEÃO, R. A. C.; ALONSO, C. M. A.; NEVES, M. G. P. M. S.; FAUSTINO, M. A. F.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; PINHEIRO, S.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; CAVALEIRO, J. A. S. “A new insight into the catalytic decomposition of ethyl diazoacetate in the presence of *meso*-tetraarylporphyrin (=5,10,15,20-tetraaryl-21H,23H-porphine) complexes”. *Helv. Chim. Acta*, **91**, 2270-2283, 2008.
- ¹¹⁹ GOMES, A. T. P. C.; LEÃO, R. A. C.; DA SILVA, F. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; FAUSTINO, M. A. F.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; PINHEIRO, S.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; CAVALEIRO, J. A. S. “Synthesis of new glycoporphyrin derivatives through carbohydrate-substituted α -diazoacetates”. *J. Porphyrins Phtalocyanines*, **13**, 247-255, 2009.
- ¹²⁰ BATTERSBY, A. R.; DUTTON, C. J.; FOOKES, C. J. R.; TURNER, S. P. D. “Synthesis of the chlorin macrocycle by a photochemical approach”. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1235-1237, 1983.
- ¹²¹ BATTERSBY, A. R.; FOOKES, C. J. R.; SNOW, R. J. “Synthetic studies relevant to biosynthetic research on vitamin B12. Part 1. Syntheses of C-methylated chlorins based on 1-pyrrolines (3,4-dihydropyrroles)”. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2725-2732, 1984.
- ¹²² MONTFORTS, P.-F. “A directed synthesis of the chlorin system”. *Angew. Chem.*, **20**, 778-779, 1981.
- ¹²³ SCHEER, H. em “*Chlorophylls and Bacteriochlorophylls: Biochemistry, Biophysics, Functions and Applications*”. GRIMM, B.; PORRA, R. J.; RUDIGER W.; SCHEER, H. (eds) *Advances in Photosynthesis and Respiration*, Springer, Dordrecht, The Netherlands, **25**, 1-26, 2006.

- ¹²⁴ DIXON, J. M., TANIGUCHI, M.; LINDSEY, J. S. “PhotochemCAD 2: a refined program with accompanying spectral databases for photochemical calculations”. *Photochem. Photobiol.*, **81**, 212-213, 2005.
- ¹²⁵ LINDSEY, J. S., MASS, O.; CHEN, C.-Y., “Tapping the near-infrared spectral region with bacteriochlorin arrays”. *New J. Chem.*, **35**, 511-516, 2011.
- ¹²⁶ (a) CHEN, Y., LI, G., PANDEY, R. K., “Synthesis of bacteriochlorins and their potential utility in Photodynamic Therapy (PDT)”. *Curr. Org. Chem.*, **8**, 1105-1134, 2004. (b) HUANG, Y.-Y., MROZ, P., ZHIYENTAYEV, T., SHARMA, S. K., BALASUBRAMANIAN, T., RUZIE, C., KRAYER, M., FAN, D., BORBAS, K. E., YANG, E., KEE, H. L., KIRMAIER, C., DIERS, C. R., BOCIAN, D. F., HOLTEN, D., LINDSEY, J. S. HAMBLIN, M. R., “In vitro photodynamic therapy and quantitative structure-activity relationship studies with stable synthetic near-infrared-absorbing bacteriochlorin photosensitizers”. *J. Med. Chem.*, **53**, 4018-4027, 2010.
- ¹²⁷ MROZ, P., HUANG, Y.-Y., SZOKALSKA, A., ZHIYENTAYEV, T., JANJUA, S., NIFLI, A.-P., SHERWOOD, M. E., RUZIE, C., BORBAS, K. E., FAN, D., KRAYER, M., BALASUBRAMANIAN, T., YANG, E., KEE, H. L., KIRMAIER, C., DIERS, J. R. BOCIAN, D. F., HOLTEN, D., LINDSEY, J. S., HAMBLIN, M. R., “Stable synthetic bacteriochlorins overcome the resistance of melanoma to photodynamic therapy”. *FASEB J.*, **24**, 3160-3170, 2010.
- ¹²⁸ (a) KOZYREV, A. N.; ZHENG, G.; ZHU, C.; DOUGHERTY, T. J.; SMITH, K. M.; PANDEY, R. K. “Syntheses of stable *bacteriochlorophyll-a* derivatives as potential photosensitizers for photodynamic therapy”. *Tetrahedron Letters*; **37** (36), 6431-6434, 1996. (b) KOZYREV, A. N.; CHEN, Y.; GOSWAMI, L. N.; TABACZYNSKI, W. A.; PANDEY, R. K. “Characterization of porphyrins, chlorins, and bacteriochlorins formed via allomerization of *bacteriochlorophyll a*. Synthesis of highly stable bacteriopurpurinimides and their metal complexes”. *J. Org. Chem.*, **71**, 1949-1960, 2006.
- ¹²⁹ MASS, O.; LINDSEY, J. S.; “A trans-AB-bacteriochlorin building block”. *J. Org. Chem.*; **76**, 9478-9487, 2011.
- ¹³⁰ TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. “Porphyrins and other pyrrolic macrocycles in cycloaddition reactions”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **13**, 408-414, 2009.
- ¹³¹ XINGANG, L.; YAQING, F.; XIAOFEN, H.; XIANGGAO, L.; “Synthesis of novel isoxazole-fused chlorins and bacteriochlorins via 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides with porphyrins”. *Synthesis*, **20**, 3632-3638, 2005.

- ¹³² CAVALEIRO, J. A. S.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C. “Cycloaddition reactions of porphyrins”. *Arkivoc*, **xiv**, 107-130, 2003.
- ¹³³ (a) SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. “meso-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions”. *Chem. Commun.*, 1767-1768, 1999. (b) SILVA, A. M. G.; CAVALEIRO, J. A. S. “Porphyrins in Diels-Alder and 1,3-dipolar cycloaddition reactions”. *Progress Heterocycl. Chem.*, **19**, 44-69; 2008.
- ¹³⁴ (a) CAVALEIRO, J. A. S.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C. “Synthesis of new tetrapyrrolic derivatives—porphyrins as dienophiles or dipolarophiles”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 532-537, 2000. (b) CAVALEIRO, J. A. S.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S. “meso-Tetraarylporphyrin derivatives: new synthetic methodologies”. *Handbook of Porphyrin Science*. KADISH, K.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. (eds.); World Scientific Publishing Company, Singapore., **Vol. 2**, 193-294, 2010.
- ¹³⁵ (a) SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; “1,3-dipolar cycloaddition reactions of porphyrins with azomethine ylides”. *J. Org. Chem.*, **70**, 2306–2314, 2005. (b) SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; PERRONE, D.; DONDONI, A.; “Porphyrins in 1,3-dipolar cycloadditions with sugar azomethine ylides. Synthesis of pyrrolidinoporphyrin glycoconjugates”. *Synlett*; 857-859, 2005. (c) MAESTRIN, A. P. J.; RIBEIRO, A. O.; TEDESCO, A. C.; NERI, C. R.; VINHADO, F.S.; SERRA, O. A.; MARTINS, P. R.; IAMAMOTO, Y.; SILVA, A. M. G.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; “A novel chlorin derivative of meso-tris(pentafluorophenyl)-4-pyridylporphyrin: synthesis, photophysics and photochemical properties”. *J. Braz. Chem. Soc.*, **15**, 923–930, 2004.
- ¹³⁶ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; “Porphyrins in 1,3-dipolar cycloaddition reactions: synthesis of a novel pyrazoline-fused chlorin and a pyrazole-fused porphyrin”. *Synlett*, 1155–1157, 2002.
- ¹³⁷ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; PERRONE, D.; DONDONI, A.; “Porphyrins in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with sugar nitrones. Synthesis of glycoconjugated isoxazolidine-fused chlorins and bacteriochlorins”. *Tetrahedron Lett.*, **43**: 603-605, 2002.
- ¹³⁸ MOURA, N. M. M.; GIUNTINI, F.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; RAKIB, E. M.; HANNIOUI, A.; ABOURICHA, S.; RÖDER, B.; CAVALEIRO, J. A. S. “1,3-Dipolar

cycloaddition of nitrile imines to mesotetraarylporphyrins”. *ARKIVOC*, (v), 24-33, 2010.

¹³⁹ FLEMMING, J.; DOLPHIN D.; “Carbonyl ylide 1,3-dipolar cycloadditions with porphyrins”. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7281–7283, 2002.

¹⁴⁰ (a) XIAOFANG, L.; JUNPENG, Z.; YULIANG, L.; HUIBIAO, L.; SHU, W.; DAOBEN Z. “Synthesis of isoxazoline-fused chlorins and bacteriochlorins by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of porphyrin with nitrile oxide”. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1555-1559, 2005. (b) XINGANGN, L.; YAQING, F.; XUE, C.; FEI, L.; XIANGGAO, L.; “Porphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrile oxide”. *Synlett*; **6**, 1030–1032, 2005. (c) OSTROWSKI, S.; WYRĘBEK, P.; MIKUS, A. “Synthesis of isoxazoline-fused chlorins by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of porphyrins with alkyl nitrile oxides”. *Heterocycles* **68**, 885–888, 2006.

¹⁴¹ JIMÉNES-OSÉS, G.; GARCIA, J. I.; SILVA, A. M. G.; SANTOS, A. R. N.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. “Mechanistic insights on the site selectivity in successive 1,3-dipolar cycloadditions to meso-tetraarylporphyrins”. *Tetrahedron*, **64**, 7937-7943, 2008.

¹⁴² DE ASSIS, F. F.; DE SOUZA, J. M.; ASSIS, B. H. K.; BROCKSON, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis and photophysical studies of a chlorin sterically designed to prevent self-aggregation”. *Dyes and Pigments*, **98**, 153-159, 2013.

¹⁴³ DE SOUZA, J. M., DE ASSIS, F. F.; CARVALHO, C. M. B.; CAVALEIRO, J. A. S.; BROCKSON, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis of non-aggregating chlorins and isobacteriochlorins from meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: a study using 1,3-dipolar cycloadditions under mild conditions”. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1491-1495, 2014.

¹⁴⁴ DROVETSKAYA, T.; REED, C. A.; BOYD, P. “A fullerene porphyrin conjugate”. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7971-7974, 1995.

¹⁴⁵ (a) HELEJA, J.; TAUBER, A. Y.; ABEL, Y.; TKACHENKO, N. V.; LEMMETYINEN, H.; KILPELÄINEN, I.; HYNINEN, P. H. “Chlorophylls. IX. The first phytychlorin–fullerene dyads: synthesis and conformational studies”. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2403-2408, 1999. (b) EFIMOV, A.; TKATCHENKO, N. V.; VAINIOTALO, P.; LEMMETYINEN, H. “Synthesis of N-phytychlorin-substituted [60]fulleropyrrolidines”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **5**, 835-838, 2001. (c) LI, G.; DOBHAL, M. P.; SHIBATA, M.; PANDEY, R. K. “Purpurinimide–fullerene dyads: introduction of fullerene

- moiety at various peripheral positions of the purpurinimide system”. *Org. Lett.*, **6**, 2393-2396, 2004.
- ¹⁴⁶ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. “Synthesis of new β -substituted *meso*-tetraphenylporphyrins via 1,3-dipolar cycloaddition reactions”. *J. Org. Chem.*, **67**, 726-732, 2002.
- ¹⁴⁷ SILVA, A. M. G.; LACERDA, P. S. S.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; MAKAROVA, E. A.; LUKYANETS, E. A. “Porphyrins in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. Synthesis of New Porphyrin–Chlorin and Porphyrin–Tetraazachlorin Dyads”. *J. Org. Chem.*, **71**, 8352–8356, 2006.
- ¹⁴⁸ TRIESSCHEIJN, M.; BAAS, P.; SCHELLENS, J. H. M.; STEWART, F. A. “Photodynamic therapy in oncology”. *Oncologist*, **11**, 1034-1044, 2006.
- ¹⁴⁹ DE OLIVEIRA, K. T.; DE SOUZA, J. M.; GOBO, N. R. S.; DE ASSIS, F. F.; BROCKSOM, T. J. “Conceitos fundamentais e aplicações de fotossensibilizadores do tipo porfirinas, clorinas e ftalocianinas em terapias fotônicas”. *Rev. Virtual Quim.*, **7**, 310-335, 2015.
- ¹⁵⁰ (a) ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P.; PANDEY, R. K. “The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy”. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 340-362, 2011. (b) BONNETT, R. “Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy”. *Chem. Soc. Rev.*, **24**, 19-33, 1995. (c) SCHMIDT, R. “Photosensitized generation of singlet oxygen”. *Photochem. Photobiol.*, **82**, 1161-1177, 2006. (d) ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, H. “Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT”. *J. Photochem. Photobiol B: Bio*, **96**, 1–8, 2009. (e) SENGE, M. O.; BRANDT, J. C. “Temoporfin (Foscan[®], 5,10,15,20-tetra(*m*-hydroxyphenyl)chlorin) - a second-generation photosensitizer”. *Photochem. Photobiol.*, **87**, 1240-1296, 2011. (f) MUEHLMANN, L. A.; JOANITTI, G. A.; SILVA, J. R.; LONGO, J. P. F.; AZEVEDO, R. B. “Liposomal photosensitizers: potencial plataformas for anticancer photodynamic therapy”. *Braz. Med. Chem. Res.*, **44(8)**, 729-737, 2011. (g) BUGAJ, A. M. “Targeted photodynamic therapy – a promising strategy of tumor treatment”. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **10**, 1097-1109, 2011.
- ¹⁵¹ CALZAVARA–PINTON, P. G.; VENTURINI & SALA, R. M. “Photodynamic therapy: update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology”. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, **21**, 293-302, 2007.

- ¹⁵² (a) PANDEY, R. K., ZHENG, G. *The porphyrin Handbook – Applications: Past, Present and Future*, Ed. Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Academic Press, VI, **2000**. (b) NYMAN, E.S., HYNINEN P. H., “Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy”. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **73**, 1–28, 2004.
- ¹⁵³ (a) 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**, 1950-1975, 2011. (b) PASZKO, E.; EHRHARDT, C.; SENGE, M. O.; KELLEHER, D. P.; REYNOLDS, J. V. “Nanodrug applications in photodynamic therapy”. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **8**, 14-29, 2011. (c) CASAS, A.; BATLLE A. “Photodynamic therapy in Argentina”. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **3**, 205-213, 2006. (d) DETTY, M. R.; GIBSON, S. L.; WAGNER, S. J. “Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy”. *J. Med. Chem.*, **47**, 3897-3915, 2004.
- ¹⁵⁴ OLIVEIRA, C. S. de Propriedades Fotoquímicas dos Fotossensibilizadores 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.
- ¹⁵⁵ ORMOND, A. B.; FREEMAN, H.S. "Dye sensitizers for photodynamic therapy". *Materials*, **6**, 817-840, 2013.
- ¹⁵⁶ ZHU, T. C.; FINLAY, J. C. "Prostate PDT dosimetry". *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **3**, 234-246, 2006.
- ¹⁵⁷ BONNET, R.; MARTINEZ, G.; “Photobleaching of sensitizer used in photodynamic therapy”. *Tetrahedron Letters*, **57**, 9513-9547, 2001.
- ¹⁵⁸ 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**, 187-207, 2002.
- ¹⁵⁹ LUGUYA, R.; JAQUINOD, L.; FRONCZEK, F. R.; VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. “Synthesis and reactions of meso-(p-nitrophenyl)porphyrins”. *Tetrahedron*, **60**, 2757-2763, 2004.
- ¹⁶⁰ KRUPER, W. J.; CHAMBERLIN, A. T.; KOCHANNY, M. “Regiospecific aryl nitration of meso-substituted tetraarylporphyrins: a simple route to bifunctional porphyrins”. *J. Org. Chem.*, **54**, 2753-2756, 1989.

- ¹⁶¹ UEMURA, S.; TOSHIMITSU, A.; OKANO, M. “Nitration of aromatic hydrocarbons and ipso-nitrosodemetalation of arylmetal compounds in sodium nitrite-trifluoroacetic acid”. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1076-1079, 1978.
- ¹⁶² SUSLICK, K. S.; RAKOW, N. A.; KOSAL, M. E.; CHOU, J.-H. “The materials chemistry of porphyrins and metalloporphyrins”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 407-413, 2000.
- ¹⁶³ SESSLER, J. L.; CUESTA, L. “ π -Metal complexes of tetrapyrrolic systems. A novel coordination mode in “porphyrin-like” chemistry”. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 2716-2729, 2009.
- ¹⁶⁴ KOBAYASHI, S.; JORGENSEN, K. A. “Cycloaddition reactions in organic synthesis”. Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 5-326., 2002.
- ¹⁶⁵ PERSON, W. H.; PADWA, A. The chemistry of heterocyclic compounds. “Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry”. Volume **59**, John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 0-471-38726-6, 2002.
- ¹⁶⁶ WYRĘBEK, P.; MIKUS, A.; OSTROWSKI, S. “1,3-Dipolar cycloaddition reaction in porphyrin systems with functionalized alkyl nitrile oxides-synthesis of isoxazoline-fused chlorins”. *Heterocycles*, **85**, 57-64, 2012.
- ¹⁶⁷ MACK, J.; KOBAYASHI, N.; “Low symmetry phthalocyanines and their analogues”. *Chem. Rev.*, **111**, 281-321, 2011.
- ¹⁶⁸ KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. “Physiochemical Characterization”. The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **VII**, Cap. 34, 2010.
- ¹⁶⁹ BROUWER, A. M. “Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report)*”. *Pure Appl. Chem.*, **83**, 2213-2228, 2011.
- ¹⁷⁰ TRAN-THI, T. H.; LIPSKIER, J. F.; MAILLARD, P.; MOMENTEAU, M.; LOPEZ-CASTILLO, J.-M.; JAY-GRIN, J.-P. “Effect of the exciton coupling on the optical and photophysical properties of face-to-face porphyrin dimer and trimer: a treatment including the solvent stabilization effect”. *J. Phys. Chem.*, **96**, 1073-1082, 1992.
- ¹⁷¹ The Merck Index. An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Twelfth Edition. (Ed. Merck and Co. Whitehouse Station, NJ.), 1996.
- ¹⁷² WILKINSON, F.; HELMAN, W. P.; ROSS, A. B. “Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of

molecular oxygen in solution. An expanded and revised compilation". *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **22**, 113-262, 1993.

¹⁷³ (a) PAVANI, C.; UCHOA, A. F.; OLIVEIRA, C. S.; IAMAMOTO, Y.; BAPTISTA, M. S. "Effect of zinc insertion and hydrophobicity on the membrane interactions and PDT activity of porphyrin photosensitizers". *Photochem. Photobiol. Sci.*, **8**, 233-240, 2009. (b) GHOSHA, M.; MORA, A. K.; NATH, S.; CHANDRA, A. K.; HAJRA, A.; SINHA, S. "Photophysics of solet-excited free base tetraphenylporphyrin and its zinc analog in solution". *Spectrochim. Acta, Part A*, **116**, 466-472, 2013. (c) GAL, E.; BREM, B.; PERETEANUA, I.; GAINA, L.; LOVASZ, T.; PERDE-SCHREPLER, M.; SILAGHI-DUMITRESCU, L.; CRISTEA, C.; SILAGHI-DUMITRESCU, L. "Novel meso-phenothiazinylporphyrin dyes: Synthesis, optical, electrochemical properties and PDT assay". *Dyes Pigments*, **99**, 144-153, 2013. (d) NIFIATIS, F.; ATHAS, J. C.; GUNARATNE, K. D. D.; GURUNG, Y.; MONETTE, K. M.; SHIVOKEVICH, P. J. "Substituent effects of porphyrin on singlet oxygen generation quantum yields". *Open Spectrosc. J.*, **5**, 1-12, 2011.

¹⁷⁴ CALLOT, H. J. "Nouvelles voies d'accès aux vinylporphyrines". *Tetrahedron*, **29**, 899-901, 1973.

¹⁷⁵ BARLOY, L.; DOLPHIN, D.; DUPRÉ, D.; WIJESKERA, T. P. "Anomalous double cyclization reactions of .beta.-formylporphyrins". *J. Org. Chem.*, **59**, 7976-7985, 1994.

¹⁷⁶ (a) MOURA, N. M. M.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; DUARTE, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S. "Vilsmeier-Haack formylation of Cu(II) and Ni(II) porphyrin complexes under microwaves irradiation". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **15**, 652-658, 2011. (b) SILVA, A. M. G.; FAUSTINO, M. A. F.; SILVA, T. M. P. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. "NMR characterisation of five isomeric β,β' -diformyl-meso-tetraphenylporphyrins". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1774-1777, 2002.

¹⁷⁷ CARVALHO, C. M. B.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; ALMEIDA PAZ, F. A.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. "1,3-Dioxopyrrolo[3,4-b]porphyrins: synthesis and chemistry". *Org. Lett.*, **13**, 130-133, 2011.

¹⁷⁸ STEPHENSON, A. W.; WAGNER, P.; PARTRIDGE, A. C.; JOLLEY, K. W.; FILICHEV, V. V.; OFFICER, D. L. "An alternative synthesis of β -pyrrolic acetylene-substituted porphyrins". *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5632-5635, 2008.

¹⁷⁹ ARNOLD, D. P.; GAETE-HOLMES, R.; JOHNSON, A. W.; SMITH, A. R. P.; WILLIAMS, G. A. "Wittig condensation products from nickel meso-formyl-

octaethyl-porphyrin and -aetioporphyrin I and some cyclisation reactions". *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1660-1670, 1978.

¹⁸⁰ TAMIAKI, H.; KOURABA, M. "Synthesis of chlorophyll-a homologs by Wittig and Knoevenagel reactions with methyl pyropheorbide-d". *Tetrahedron*, **53**, 10677-10688, 1997.

¹⁸¹ JAQUINOD, L.; NURCO, D. J.; MEDFORTH, C. J.; PANDEY, R. K.; FORSYTH, T. P.; OLMSTEAD, M. M.; SMITH, K. M. "Synthesis and characterization of bis(chlorin)s from the McMurry reaction of formylchlorins". *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1013-1016, 1996.

¹⁸² BALAKUMAR, A.; MUTUKUMARAN, K.; LINDSEY, J. S. "A new route to meso-formyl porphyrins". *J. Org. Chem.*, **69**, 5112-5115, 2004.

¹⁸³ RUMYANTSEVA, V. D.; KONOVALENKO, L. I.; NAGAEVA, E. A.; MIRONOV, A. F. "Formylation of porphyrin platinum complexes". *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **31**, 94-98, 2005.

¹⁸⁴ DILIEN, H.; MARIN, L.; BOTEK, E.; CHAMPAGNE, B.; LEMAUR, V.; BELJONNE, D.; LAZZARONI, R.; CLEIJ, T. J.; MAES, W.; LUTSEN, L.; VANDERZANDE, D.; ADRIAENSENS, P. J. "Fingerprints for structural defects in poly(thienylene vinylene) (PTV): a joint theoretical experimental NMR study on model molecules". *J. Phys. Chem. B*, **115**, 12040-12050, 2011.

¹⁸⁵ (a) LOUDET, A.; BURGESS, K. "BODIPY dyes and their derivatives: synthesis and spectroscopic properties". *Chem. Rev.*, **107**, 4891-4932, 2007. (b) ZIESSEL, R.; ULRICH, G.; HARRIMAN, A. "The chemistry of bodipy: a new el dorado for fluorescence tools". *New J. Chem.*, **31**, 496-501, 2007. (c) ULRICH, G.; ZIESSEL, R.; HARRIMAN, A. "The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1184-1201, 2008. (d) ZHAO, J.; XU, K.; YANG, W.; WANG, Z.; ZHONG, F. "The triplet excited state of Bodipy: formation, modulation and application". *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 8904-8939, 2015. (e) BOENS, N.; VERBELEN, B.; DEHAEN, W. "Postfunctionalization of the BODIPY core: synthesis and spectroscopy". *Eur. J. Org. Chem.*, 6577-6595, 2015.

¹⁸⁶ KAMKAEW, A.; HUI LIM, S.; LEE, H. B.; KIEW, L. V.; CHUNG, L. Y.; BURGESS, K. "BODIPY Dyes In Photodynamic Therapy". *Chem Soc Rev.*, **42**(1), 2013 (doi:10.1039/c2cs35216h).

¹⁸⁷ BOENS, N.; LEEN, V.; DEHAEN, W. "Fluorescent indicators based on BODIPY". *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1130-1172, 2012.

¹⁸⁸ SINGH, S. P.; GAYATHRI, T. “Evolution of BODIPY dyes as potential sensitizers for dye-sensitized solar cells”. *Eur. J. Org. Chem.*, 4689-4707, 2014.

¹⁸⁹ (a) XU, H.-J.; BONNOT, A.; KARSENTI, P.-L.; LANGLOIS, A.; ABDELHAMEED, M.; BARBE, J.-M.; GROS, C. P.; HARVEY, P. D. “Antenna effects in truxene-bridged BODIPY triarylzinc(II)porphyrin dyads: evidence for a dual Dexter–Förster mechanism”. *Dalton Trans.*, **43**, 8219-8229, 2014. (b) TAN, K.; JAQUINOD, L.; PAOLESSE, R.; NARDIS, S.; DI NATALE, C.; DI CARLO, A.; PRODI, L.; MONTALTI, M.; ZACCHERONI, N.; SMITH, K. M. “Synthesis and characterization of b-fused porphyrin-BODIPY_w dyads”. *Tetrahedron*, **60**, 1099-1106, 2004. (c) LEONARDI, M. J.; TOPKA, M. R.; DINOLFO, P. H. “Efficient förster resonance energy transfer in 1,2,3-triazole linked BODIPY-Zn(II) meso-tetraphenylporphyrin donor–acceptor arrays”. *Inorg. Chem.*, **51**, 13114-13122, 2012. (d) Kursunlu, A. N. “Porphyrin–bodipy combination: synthesis, characterization and antenna effect”. *RSC Adv.*, **4**, 47690-47696, 2014.

¹⁹⁰ (a) BOZDEMIR, O. A.; ERBAS-CAKMAK, S.; EKIZ, O. O.; DANA, A.; AKKAYA, E. U. “Towards unimolecular luminescent solar concentrators: bodipy-based dendritic energy-transfer cascade with panchromatic absorption and monochromatized emission”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 10907-10912, 2011. (b) HOOGENDOORN, S.; BLOM, A. E. M.; WILLEMS, L. I.; VAN DER MAREL, G. A.; OVERKLEEF, H. S. “Synthesis of pH-activatable red fluorescent BODIPY dyes with distinct functionalities”. *Org. Lett.*, **13**, 5656-5659, 2011. (c) VEDAMALAI, M.; WU, S. P. “A BODIPY-based colorimetric and fluorometric chemosensor for Hg(II) ions and its application to living cell imaging”. *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 5410-5416, 2012.

¹⁹¹ DE REZENDE, L. C. D.; EMERY, F. S. “A review of the synthetic strategies for the development of BODIPY dyes for conjugation with proteins”. *Orbital Elec. J. Chem.*, **5(1)**, 62-83, 2013.

¹⁹² MOMO, P. B.; PAVANI, C.; BAPTISTA, M. S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Chemical transformations and photophysical properties of meso-tetrathienyl-substituted porphyrin derivatives”. *Eur. J. Org. Chem.*, 4536-4547, 2014.

¹⁹³ MOMO, P. B.; SAMPAIO, O. M.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. “Selective Vilsmeier–Haack aryl-formylations of tetrathienylporphyrin and its Ni(II) complex”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **19**, 745-752, 2015.

7. Apêndices I- Publicações

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

42

Current Organic Synthesis, 2014, 11, 42-58

Chlorins: Natural Sources, Synthetic Developments and Main Applications

Kleber T. de Oliveira^{a*}, Patrícia B. Momo^{a†}, Francisco F. de Assis^{a†}, Marco A.B. Ferreira^a and Timothy J. Brocksom^a

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235 - SP-310, 13565-905, São Carlos - SP - Brazil

Abstract: Chlorin derivatives have attracted considerable attention over the last three decades in different scientific fields. These compounds are present in a large number of bacteria, fungi and in all plants found on Earth. Since the discovery of these pigments, chemists, biologists, medical professionals and materials scientists have devoted pronounced efforts in order to develop new synthetic methods and discover useful applications for these compounds. In this review we wish to cover the main natural chlorins, their natural sources, synthetic approaches to access these compounds, and the major applications.

Keywords: Chlorin, chlorophylls, porphyrinoid, PDT, solar cells and natural dyes.

1. INTRODUCTION

Chlorins are by far the most abundant and important porphyrinoid type compounds, bearing in mind their occurrence in Nature as well as the current scope of applications in medicine, and materials science. These compounds are by definition dye-molecules with major absorption bands in the UV, and the blue and red visible spectral regions. The low absorption in the green region make them mostly exhibit a green colour, justifying the origin of the name “chlorin”, from the Greek word “chloros” (green).

It is no overstatement to say that the evolution of life on Earth was mediated by the chlorophylls (normally chlorin derivatives) since these molecules are critical in photosynthesis. The extensive double bond conjugation in chlorin derivatives allow these com-

pounds to present a large number of photophysical and electronic properties, proving the pronounced ability of Nature to design and synthesize ideal molecules for evolution of life.

Structurally, chlorin derivatives differ from porphyrins by one reduced double bond on the porphyrinoid core structure (Fig. 1), and from bacterio- and isobacteriochlorins which have a further double bond reduced. The absorption spectra of chlorin derivatives are also very different compared to porphyrins, bacterio- and isobacteriochlorins (Fig 1).

Chlorin derivatives are special molecules due to the expressive thermodynamic tendency to oxidize to porphyrinoids, adding an additional challenge to their synthesis. A number of efficient synthetic methodologies have been developed over the last decades and

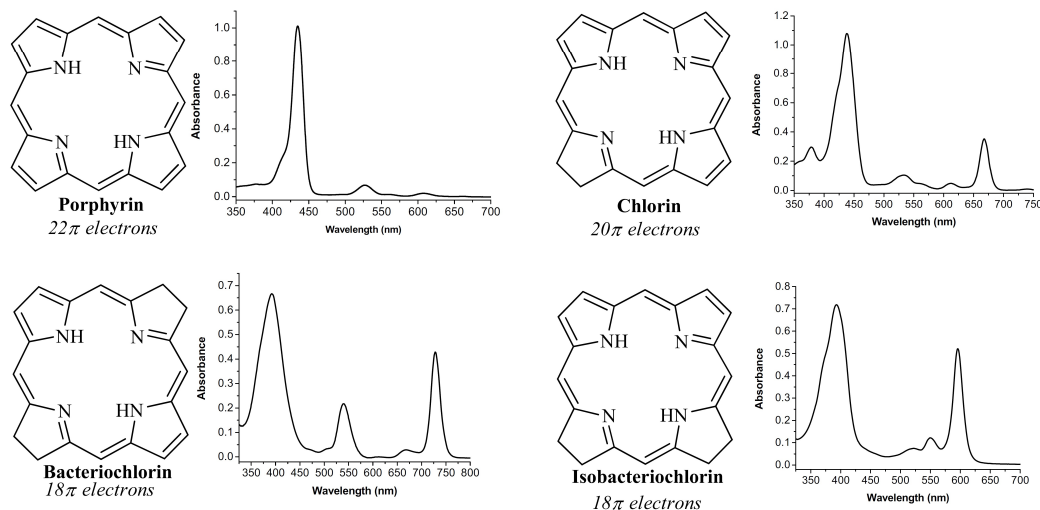


Fig. (1). Structures and absorption spectra of the common porphyrinoids.

*Address correspondence to this author at the Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235 - SP-310, 13565-905, São Carlos - SP - Brazil; Tel: +55 16-3351-8083; Fax: +5516-3351-8350; E-mail: kleber.oliveira@ufscar.br

†These authors contributed equally to this review

we intend to cover the most relevant in this review. We also intend to cover the main chlorophylls described in the literature and their principal natural sources.

1875-6271/14 \$58.00+.00

© 2014 Bentham Science Publishers

Chemical Transformations and Photophysical Properties of *meso*-Tetrathienyl-Substituted Porphyrin Derivatives

Patrícia Betoni Momo,^[a] Christiane Pavani,^[b] Mauricio S. Baptista,^[b]
Timothy John Brocksom,^[a] and Kleber Thiago de Oliveira^{*[a]}

Keywords: Porphyrinoids / Photophysics / Sensitizers / Cycloaddition / Metalation

The chemistry of *meso*-tetrathienyl-substituted porphyrin derivatives was explored, including synthesis and subsequent metalation, nitration and 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Mono*- and *tetra*-nitro-*meso*-tetrathienylporphyrins were prepared selectively under mild nitration conditions

with NaNO₂ and trifluoroacetic acid, and the corresponding chlorins and bacteriochlorins were also obtained by reaction with 1,3-dipoles. The products were characterized in detail and their preliminary photophysical properties were evaluated.

Introduction

Thienyl-appended porphyrin derivatives are a relatively unexplored class of aryl-substituted porphyrins that have received growing interest.^[1] Some *meso* and β -substituted derivatives have been synthesized and studied since 1968, when *meso*-tetra(thien-2-yl)porphyrin (**1**) was prepared for the first time (Figure 1).^[2]

In contrast to *meso*-tetraphenylporphyrin (**2**), the thienyl derivatives present some peculiarities in terms of photophysical, photochemical as well as chemical properties.^[3] Recent publications have presented a number of applications in electron-transfer studies,^[4] electrocatalysis,^[5] biosensors,^[6] self-assembling,^[7] photovoltaic cells,^[8] and for photoionization and photoconductive processes.^[1]

Structurally, the *meso*-tetra(thien-2-yl)porphyrins differ from *meso*-tetraphenylporphyrins not only by the molecular formula, but by the way in which the aryl rings are conjugated with the porphyrin core structure. It was determined by X-ray analysis that **1** presents the four thienyl rings almost co-planar with the core structure. On the other hand, in **2** the phenyl rings are almost perpendicular (Figure 1).^[9] This structural difference is relevant for the electronic properties, and makes porphyrin derivatives such as **1** an interesting scaffold for many studies and applications. In 2006, Brückner and co-workers^[10] demonstrated, after experimental and theoretical studies on *meso*-tetra(thien-2-

yl)porphyrins, a quasi-alignment and an efficient π -conjugation between the thienyl rings and the porphyrin core structure. Pryce and co-workers^[11] described an interesting effect promoted by this extended resonance in *meso*-thienylporphyrins, that is the increase of the HOMO energy, but also the unexpected decrease of the LUMO energy, resulting in a lower HOMO–LUMO energy-gap compared with *meso*-tetraphenylporphyrinoids (difference of ca. 0.5 eV). In addition to the electrochemical properties, thienylporphyrinoids present a singular reactivity allowing chemo- and regio-selective reactions. Bhavana and co-workers^[12] have studied electrophilic substitutions in thienylporphyrinoids. These authors also explored halogenations and nitrations, thus evaluating a number of electrochemical and structural properties. It is important to mention that the introduction of electron-withdrawing groups has improved the ability of some porphyrinoids to produce singlet oxygen as well as to avoid photobleaching;^[13] such properties are essential for their use as photosensitizers.

We have now evaluated improvements in the synthesis of **1** by different methods, followed by selective nitration and metallation, and studied the reactivity of these thienyl and nitro-thienylporphyrinoids in 1,3-dipolar cycloaddition reactions, thus obtaining new chlorin and bacteriochlorin derivatives. In addition, we have performed a preliminary study of their photophysical properties and explored the potential use of these chemically modified thienylporphyrinoids in photodynamic therapy (PDT) studies.

Results and Discussion

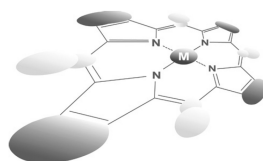
Synthesis of Porphyrin **1**

Porphyrins are generally synthesized by condensation methods, starting from pyrroles and aryl-aldehydes under

[a] Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, São Carlos, SP 13565-905, Brazil
E-mail: kleber.oliveira@ufscar.br
www.lqbo.ufscar.br

[b] Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Avenida Prof. Lineu Prestes 748, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508-000, Brazil

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201402227>.



Selective Vilsmeier–Haack aryl-formylations of tetrathienylporphyrin and its Ni(II) complex

Patrícia B. Momo, Olívia M. Sampaio, Timothy J. Brocksom and Kleber T. de Oliveira*[‡]

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, Rodovia Washington Luiz, km 235, SP 310, 13.565-905 São Carlos SP, Brazil

Received 24 October 2014

Accepted 8 January 2015

ABSTRACT: Regioselective aryl-formylations of tetrathienylporphyrin and its Ni(II) complex were performed with the Vilsmeier–Haack reaction. We have studied different solvents and temperatures to obtain the *mono*, *di*, *tri* and *tetra*-formylated porphyrins, all at the α -position of the thienyl groups. No β -formylations were observed and the four different formylated products presented here are suitable intermediates for subsequent extended conjugation reactions.

KEYWORDS: tetrathienylporphyrin, Ni(II) complex, Vilsmeier–Haack, regioselective formylation, α -functionalized tetrathienylporphyrins.

INTRODUCTION

Meso-tetrathienylporphyrins are heteroaromatic porphyrins with four thienyl groups attached at the *meso*-positions of a porphyrinoid core. These porphyrins have received growing interest in the recent literature because of their significant photophysical, photochemical, electrochemical, structural and chemical properties [1]. These derivatives have presented several applications, such as in solar cells [2], electrocatalysis [3], ultra-thin film formation [4], biosensors [5], microbial fuel cells (SCMFCs) [6] as well as electron-transfer studies [7].

In general, structural modifications at the *meso* or β -positions of porphyrin cores can modulate their chemical properties, improving their efficiency as photosensitizers [8], and also can yield suitable intermediates for subsequent extended conjugation reactions.

The Vilsmeier–Haack reaction, developed in the 1920's, continues to be an important tool to formylate many organic compounds. This usually involves the reaction of electron rich aromatic compounds or alkenes

with the iminium salts obtained from formamides and acid chlorides, resulting in the corresponding aromatic or α,β -unsaturated aldehydes, respectively [9]. The formylation of aromatic systems finds important applications in synthetic organic chemistry, due to subsequent transformations that can take place, such as imine formation, Wittig olefination, Grignard reactions and other nucleophilic additions. In particular, the introduction of formyl groups at the β -pyrrolic positions of the porphyrin macrocycle is widely disseminated [10–12]. For instance, β -formylporphyrins [13a] were previously described as templates for the construction of complex systems, followed by reactions such as Wittig and cycloadditions [13–15]. Also, acetylene [16], vinyl [17, 18], butadienyl [19] and ethyleneporphyrins have been described and used in many applications [20].

Selective β -formylation reactions in tetraarylporphyrins have been described using their Ni(II), Cu(II) or Pt(II) complexes, as they are particularly tolerant to the acidic conditions. On the other hand, the Zn(II) and Mg(II) compounds demetalate and protonate very easily, leading to less reactive porphyrin derivatives [21, 22]. Recently, Tan and co-workers reported a selective monoformylation of a *meso*-triphenyl-monothienylporphyrin, thus containing only one free α -position in the only thienyl moiety [23].

[‡]SPP full member in good standing

*Correspondence to: Kleber T. de Oliveira, email: kleber.oliveira@ufscar.br

Cite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 84350Received 21st August 2015
Accepted 30th September 2015

DOI: 10.1039/c5ra16962c

www.rsc.org/advances

Exploiting novel process windows for the synthesis of *meso*-substituted porphyrins under continuous flow conditions†

Patrícia B. Momo,^a Barbara S. Belleite,^a Timothy J. Brocksom,^a Rodrigo O. M. A. de Souza^b and Kleber T. de Oliveira^{*a}

Porphyrin synthesis by classical methods frequently involves the use of high temperatures, toxic and dangerous reagents yielding the product in very low amounts and with poor scalability. Herein, we have studied the synthesis of *meso*-substituted porphyrins under continuous flow conditions, thus demonstrating scale-up for the porphyrin synthesis in a safe, cost-competitive, highly pure, reproducible and robust manner.

Introduction

Porphyrins are natural and synthetic compounds whose physical and chemical properties make them the subject of study for many researchers. They have been applied in medicine,¹ catalysis,² dye-sensitized solar cells,³ sensors,⁴ molecular electronics and non-linear optics.⁵

Numerous publications on porphyrins have justified the importance of methodological studies, since the development and improvement of synthetic strategies should enable a wide variety and availability of porphyrins and their derivatives. In general, the synthesis of porphyrins involves approaches through mono-pyrrole tetramerisation, or more complex procedures by coupling two dipyrromethanes, or tripyrrane and diformylpyrroles.⁶

The synthesis of *meso*-substituted porphyrins was first reported by Rothmund in 1935, in which pyrrole and benzaldehyde were heated in pyridine in a sealed tube giving *meso*-tetraphenylporphyrin (TPP) in 10% yield.⁷ Subsequently, Adler and co-workers reacted equimolar quantities of pyrrole and benzaldehyde at reflux with air oxidation, thus obtaining TPP in yields up to 20%.⁸ Lindsey and co-workers developed a two-step reaction, in which the porphyrinogen intermediate was formed by reacting benzaldehyde and pyrrole in dichloromethane under BF₃·OEt₂ catalysis, followed by oxidation with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ), giving TPP in 40% yield. This procedure appears to be one of the best considering the yield, however, it is not easily scalable because of the required high dilution (0.01 M).⁹ Also, a mixture of acetic or

propionic acid and nitrobenzene as solvent/oxidant was described to synthesize TPP by Gonsalves and co-workers in a one-pot procedure to obtain about 20% yield.¹⁰

Since then, several new or adapted methodologies have been published that include the use of a micellar environment,¹¹ ionic liquids,¹² Lewis acid catalysis,¹³ clay catalysis,¹⁴ mixed solvents,¹⁵ transition metal ions,¹⁶ and microwave assisted synthesis.¹⁷ Despite numerous publications on porphyrin synthesis, most of them are difficult, laborious and often result in low yields, especially when trying to scale-up the synthesis. In addition, almost all these procedures involve highly toxic reagents and solvents, with low security during their manipulations in gram-scale quantities.

Recently, enabling technologies have revolutionised many fields of chemical synthesis with special highlight for the continuous flow process. This technology has been employed both in the pharmaceutical industry and in research laboratories due to advantages as micromixing, rapid heat transfer, exact control of residence time, automated reaction optimization, multi-step reactions in a continuous sequence, the use of immobilized catalysts, safe manipulation of hazardous reagents, easy scale-up, automated purification, and integrated analytics and screening.¹⁸ Several single-step and multi-step reactions under continuous flow conditions have been reported for the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs),¹⁹ sugars,²⁰ peptides,²¹ Suzuki–Miyaura coupling reagents,²² natural products,²³ biocatalyzed reactions,²⁴ and also for various other transformations.²⁵

Herein, we have explored the one-pot synthesis of *meso*-tetraarylporphyrins and *meso*-tetraalkylporphyrins under continuous flow conditions, and demonstrated the synthesis of *meso*-tetraphenylporphyrin on a multi-gram scale. Our continuous flow protocol proves to be safe due to the automation, and also cost-competitive, reproducible and robust, thus yielding several different *meso*-substituted porphyrins.

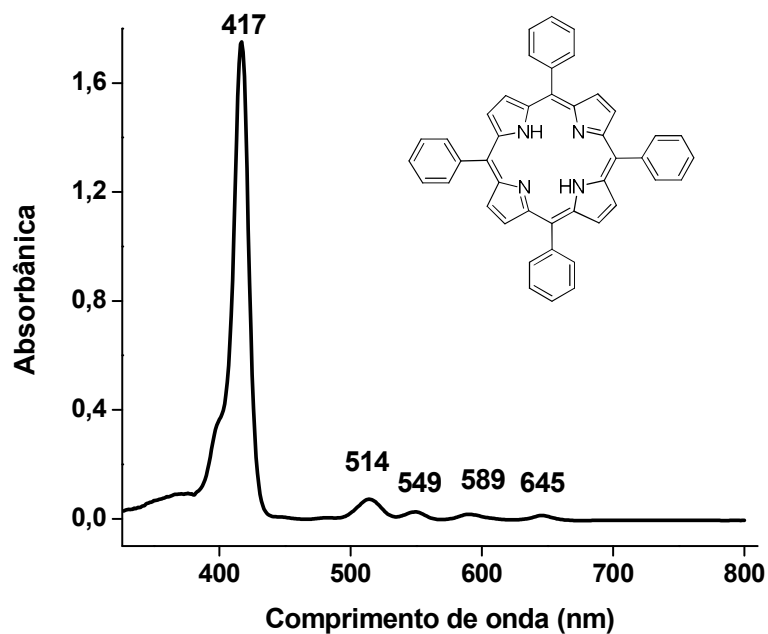
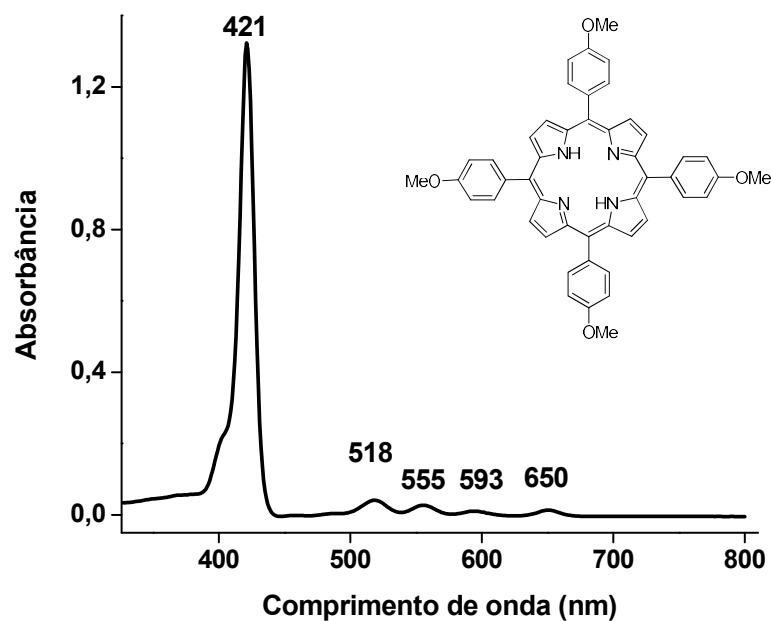
^aUniversidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, 13565-905, São Carlos, SP, Brazil. E-mail: kleber.oliveira@ufscar.br; Web: <http://www.lqbo.ufscar.br>

^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, 22941-909, Rio de Janeiro, Brazil

† Electronic supplementary information (ESI) available: Copy of UV-Vis, ¹H and ¹³C NMR spectra, LC/MS data of all compounds. See DOI: 10.1039/c5ra16962c

8. Apêndices II- Espectros

Espectros de UV-Vis	251
Espectros de RMN.....	264
Espectros de MS (CLAE/EM).....	317
Tabelas CLAE/EM.....	321
Espectros de HRMS.....	325
Espectros de emissão de fluorescência.....	336
Curvas de decaimento de fosforescência.....	339

FIGURA A1. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetrafenilporfírina **3a** em CH_2Cl_2 .FIGURA A2. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(4-metoxifenil)porfírina **3d** em CH_2Cl_2 .

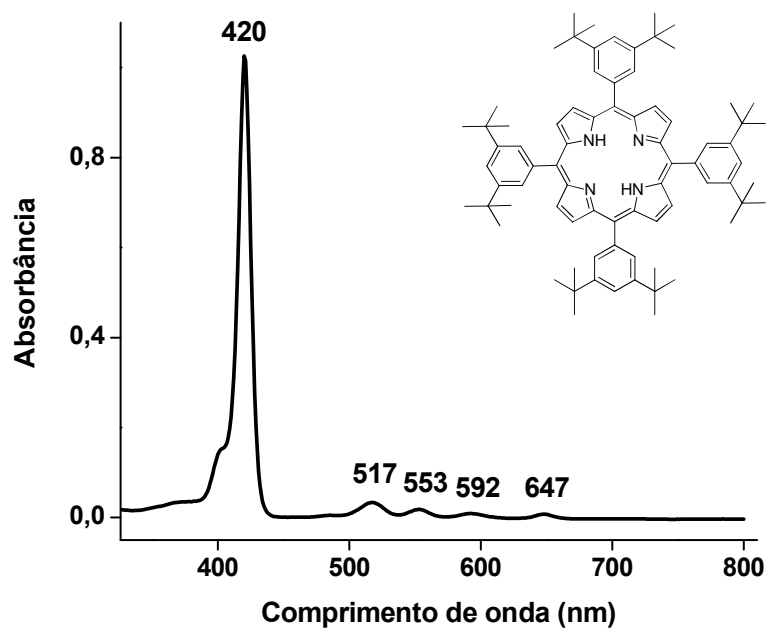


FIGURA A3. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(3,5-di-*tert*-butilfenil)porfirina **3e** em CH_2Cl_2 .

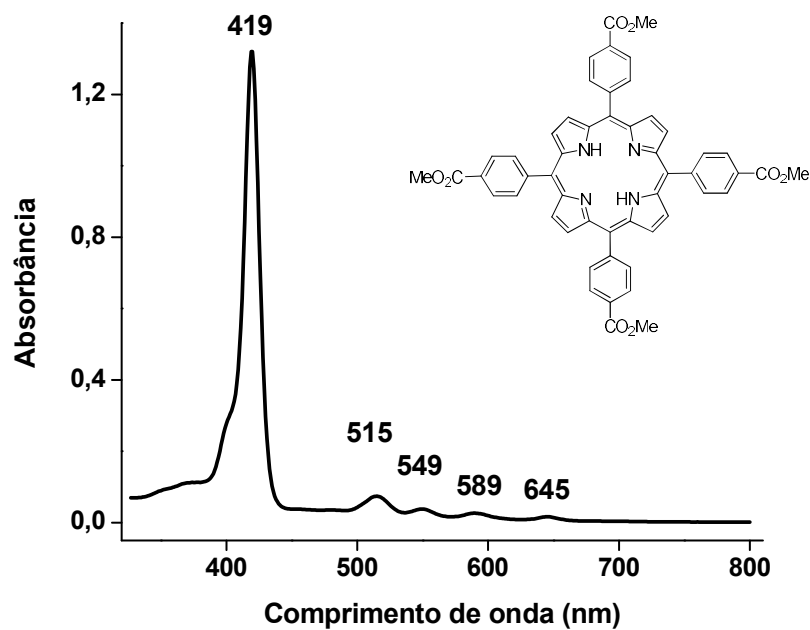
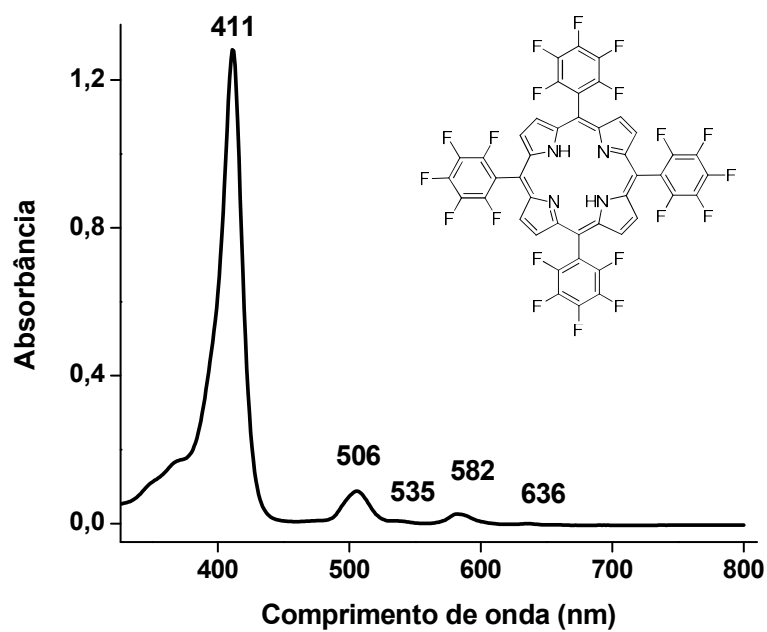
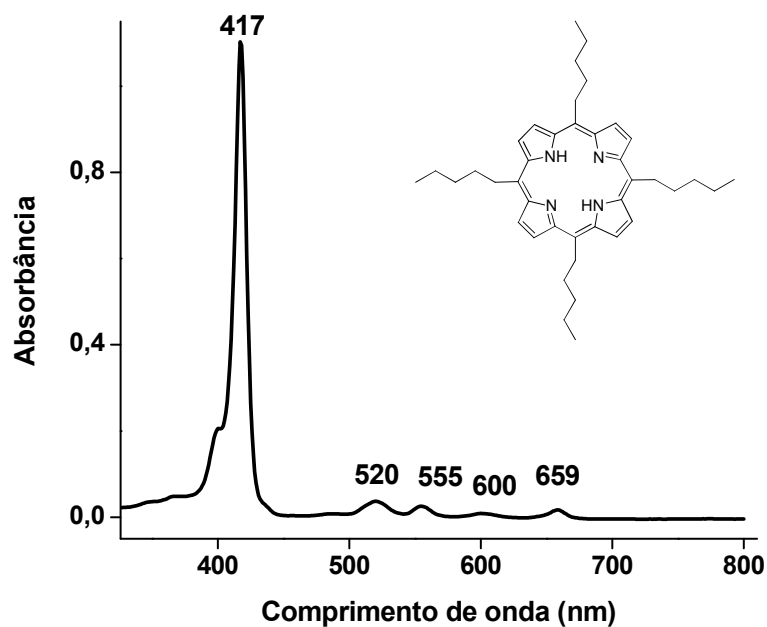


FIGURA A4. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(4-formilbenzoato de metila)porfirina **3f** em CH_2Cl_2 .

FIGURA A5. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(pentafluorfenil)porfirina **3g** em CH_2Cl_2 .FIGURA A6. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(pentil)porfirina **3h** em CH_2Cl_2 .

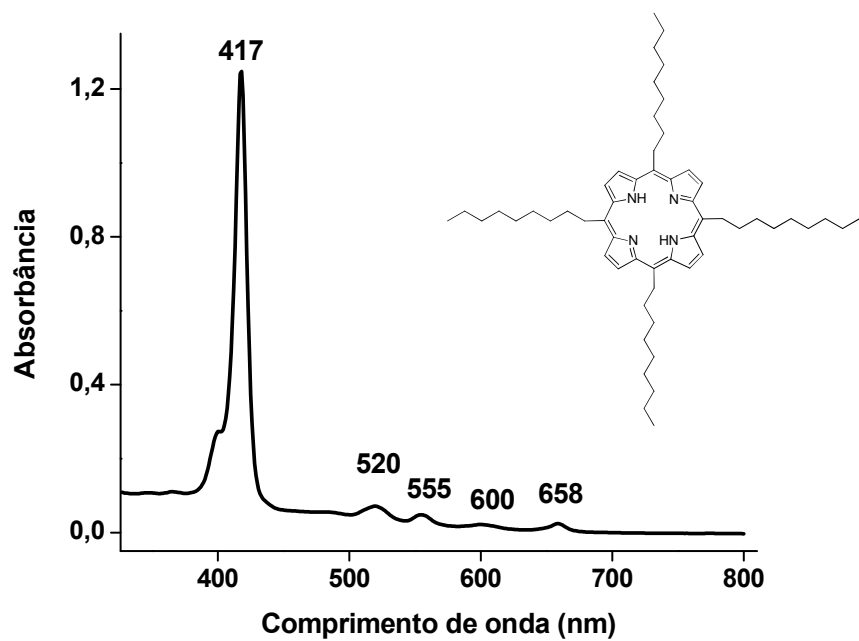


FIGURA A7. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(nonyl)porfirina **3i** em CH_2Cl_2 .

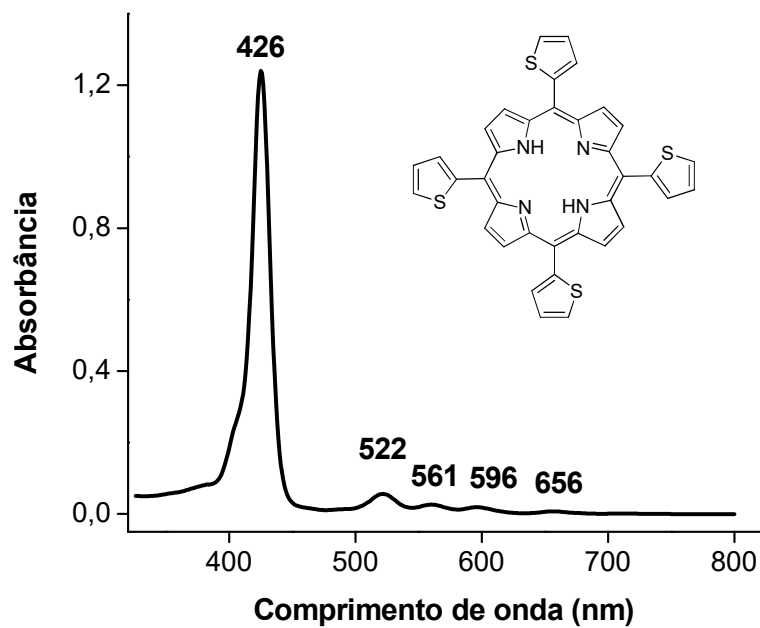
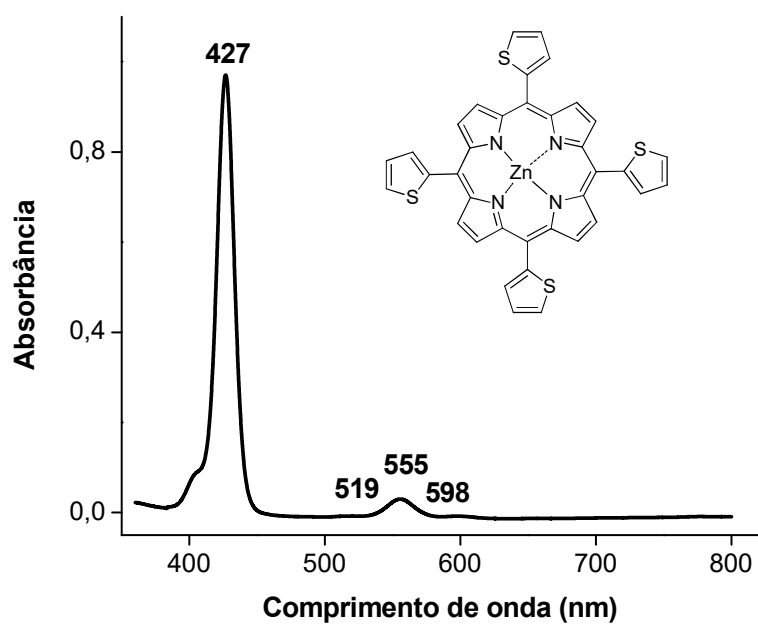
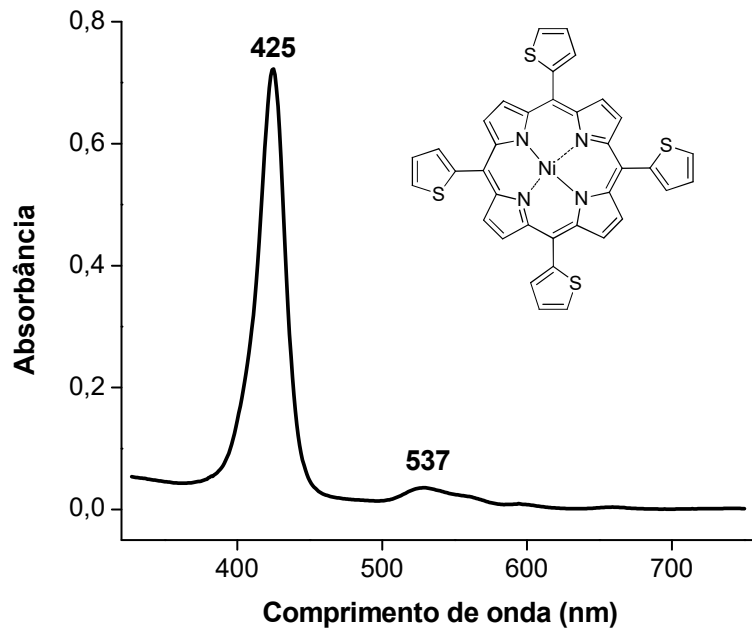


FIGURA A8. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** em CH_2Cl_2 .

FIGURA A9. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89** em CH_2Cl_2 .FIGURA A10. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **91** em CH_2Cl_2 .

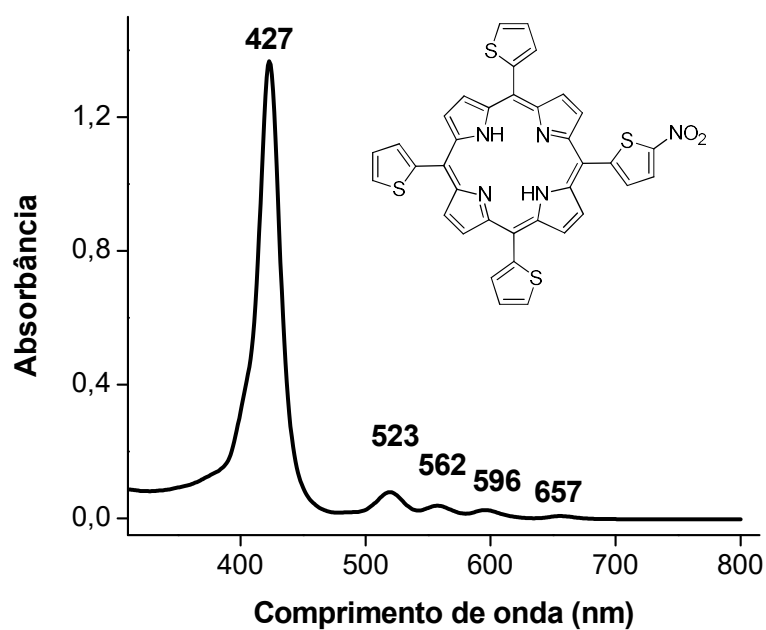


FIGURA A11. Espectro de UV-Vis da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **87** em CH₂Cl₂.

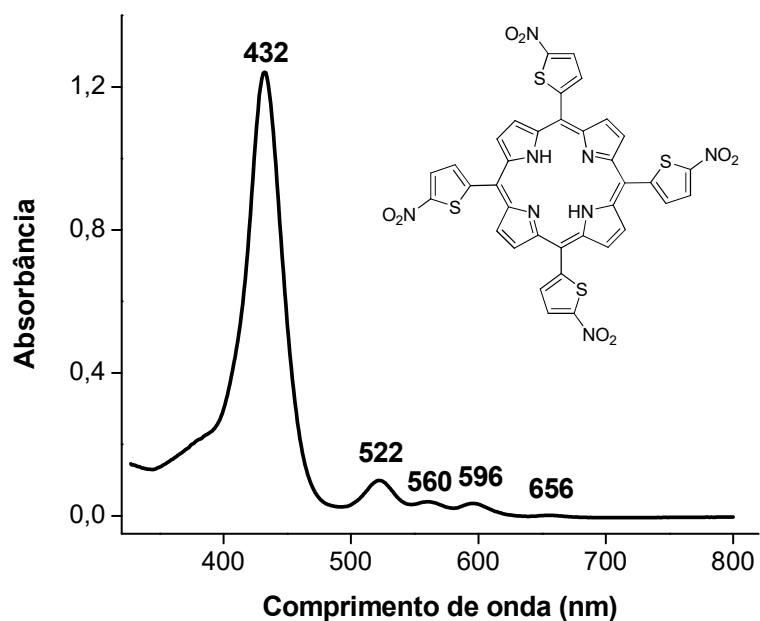


FIGURA A12. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina **88** em CH₂Cl₂.

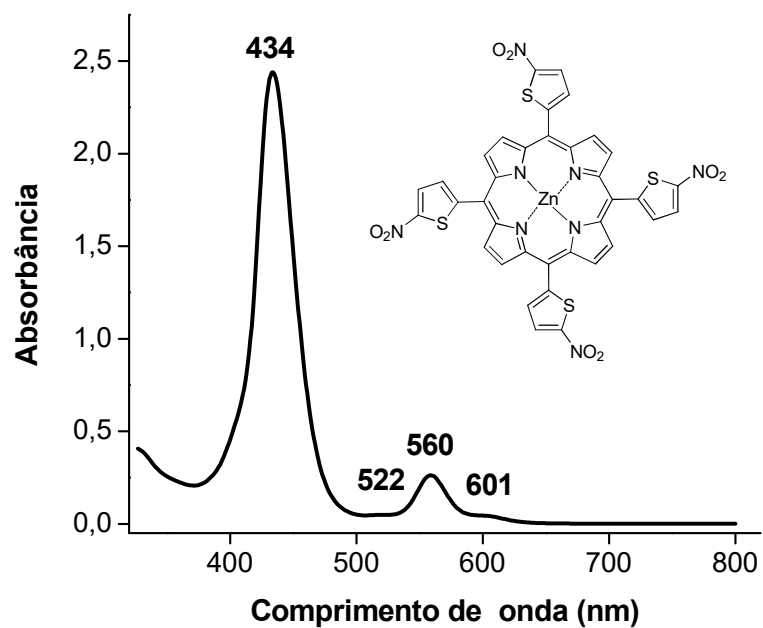


FIGURA A13. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirinato de Zn (II) em CH_2Cl_2 .

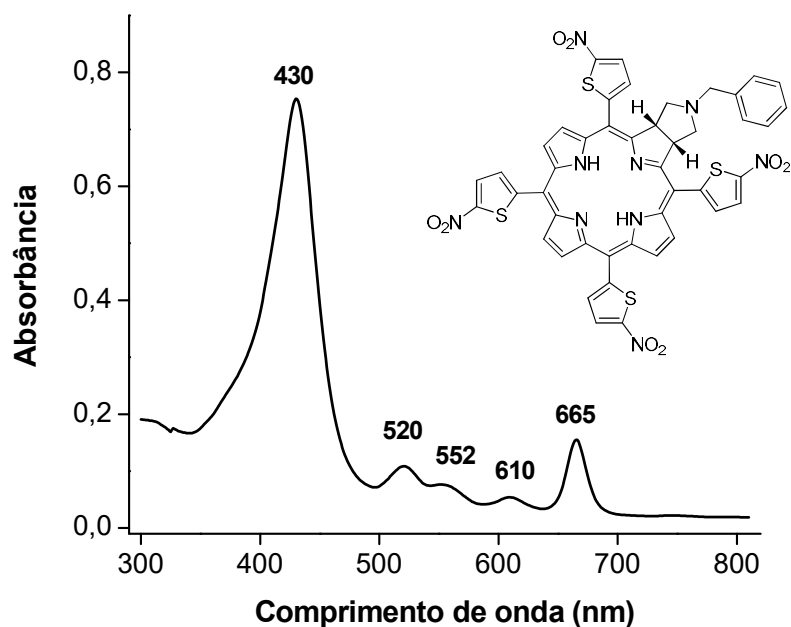


FIGURA A14. Espectro de UV-Vis da clorina **93c** em CH_2Cl_2 .

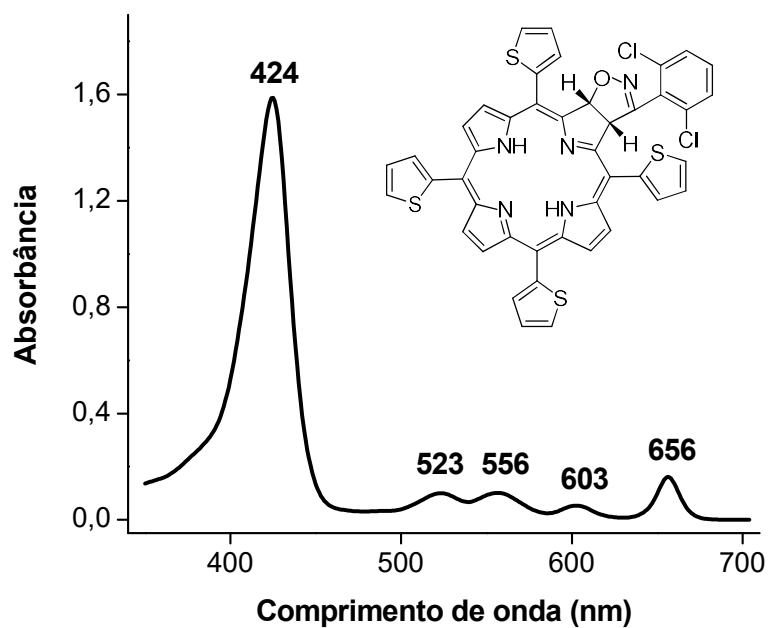


FIGURA A15. Espectro de UV-Vis da clorina **97a** em CH_2Cl_2 .

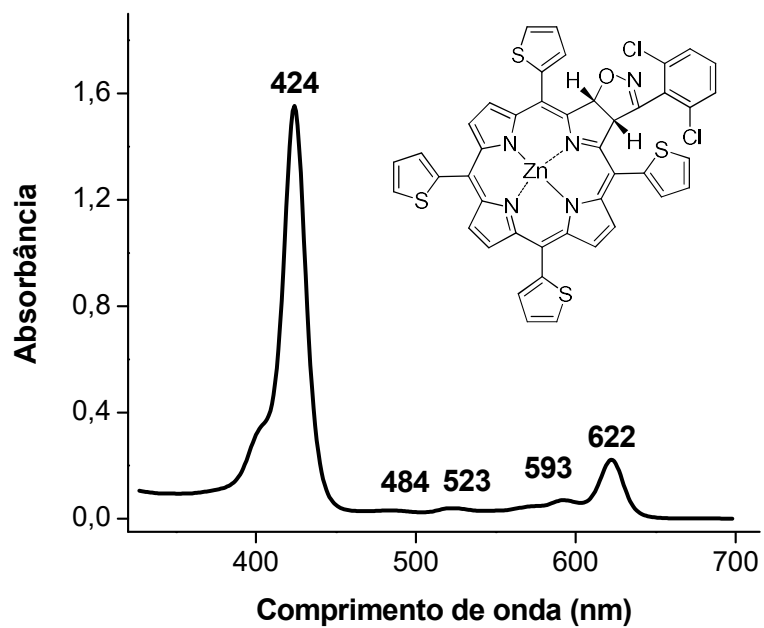
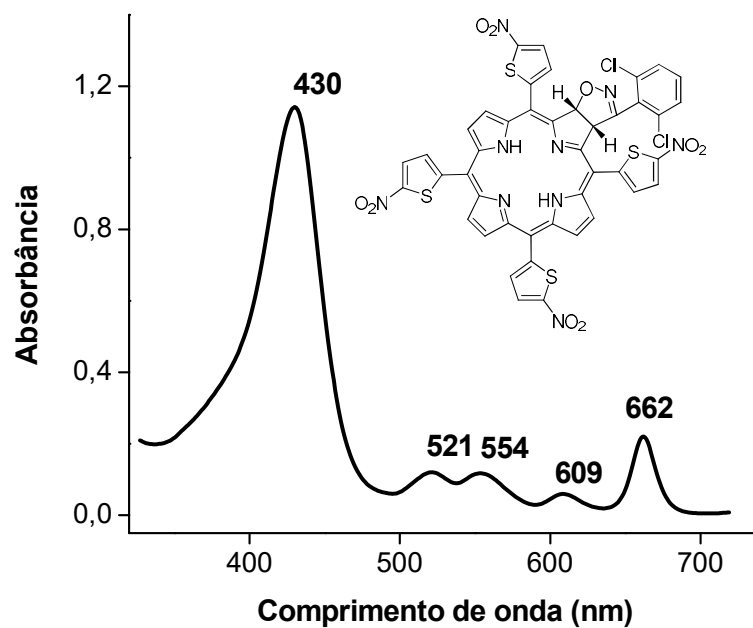
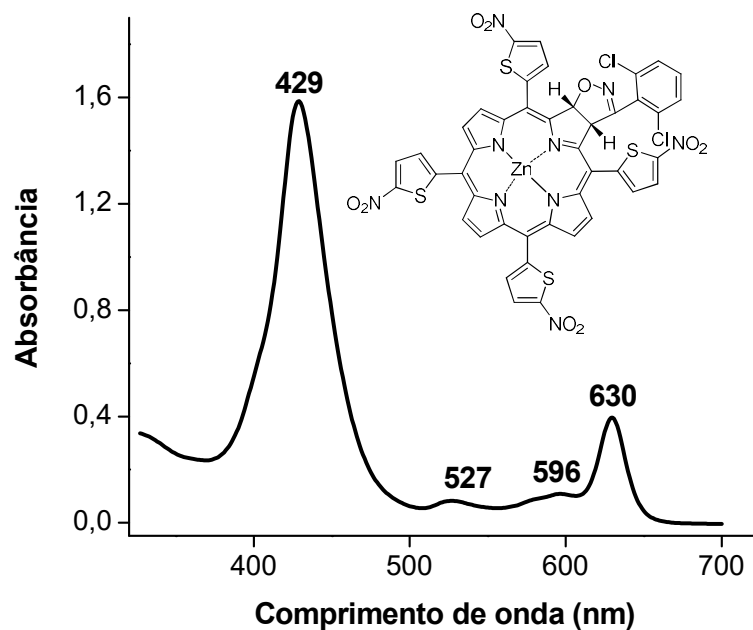


FIGURA A16. Espectro de UV-Vis da clorina **97b** em CH_2Cl_2 .

FIGURA A17. Espectro de UV-Vis da clorina **97c** em CH_2Cl_2 .FIGURA A18. Espectro de UV-Vis da clorina **97d** em CH_2Cl_2 .

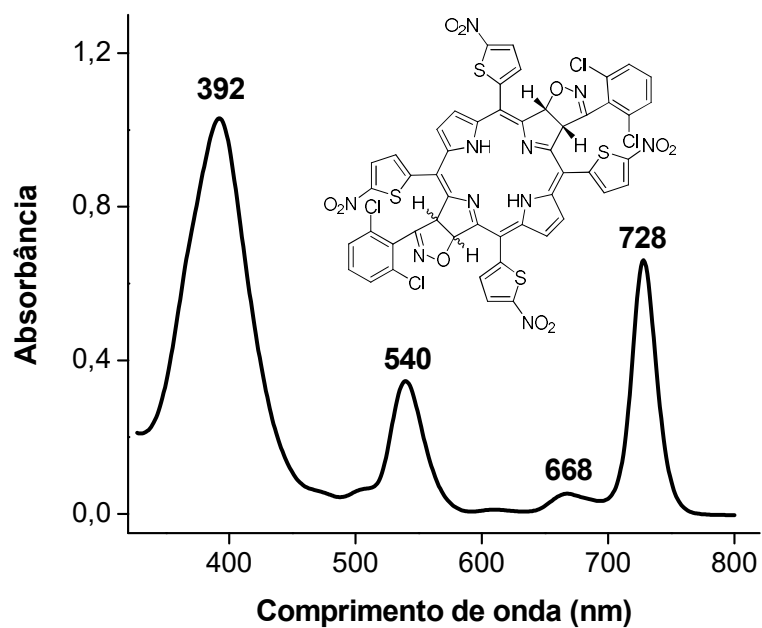


FIGURA A19. Espectro de UV-Vis da clorina **98c** em CH_2Cl_2 .

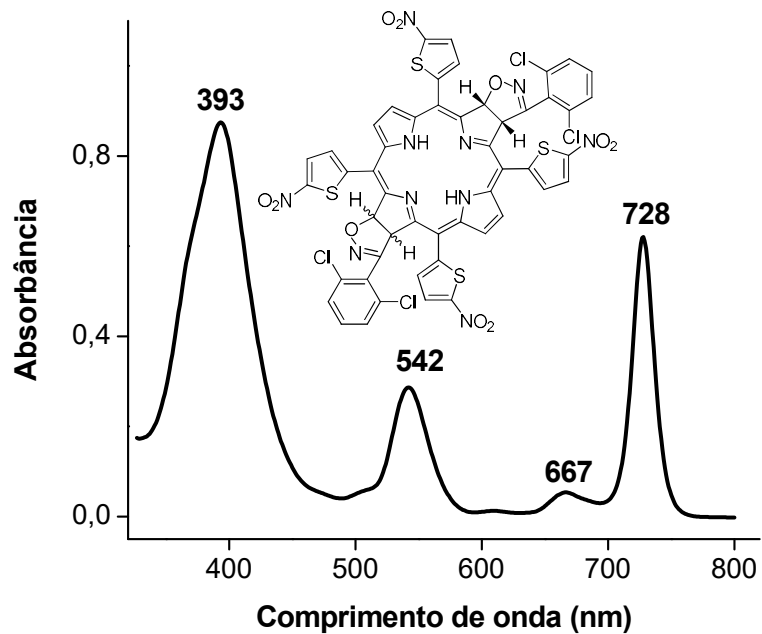


FIGURA A20. Espectro de UV-Vis da clorina **99c** em CH_2Cl_2 .

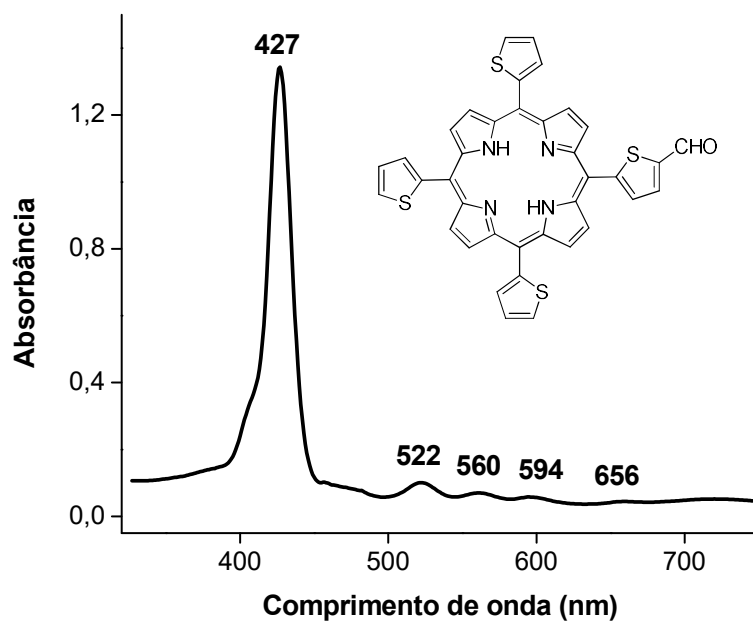


FIGURA A21. Espectro de UV-Vis da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a** em CH_2Cl_2 .

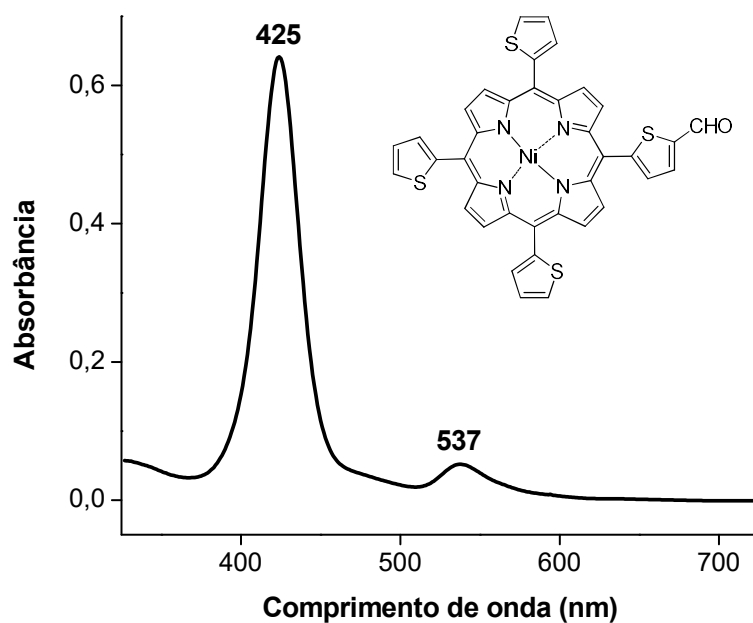


FIGURA A22. Espectro de UV-Vis da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CH_2Cl_2 .

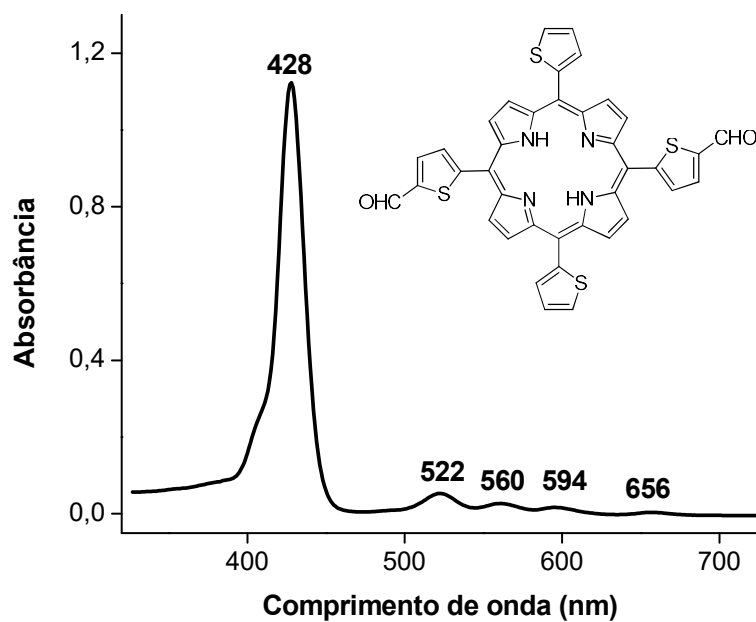


FIGURA A23. Espectro de UV-Vis da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirina **104a** em CH_2Cl_2 .

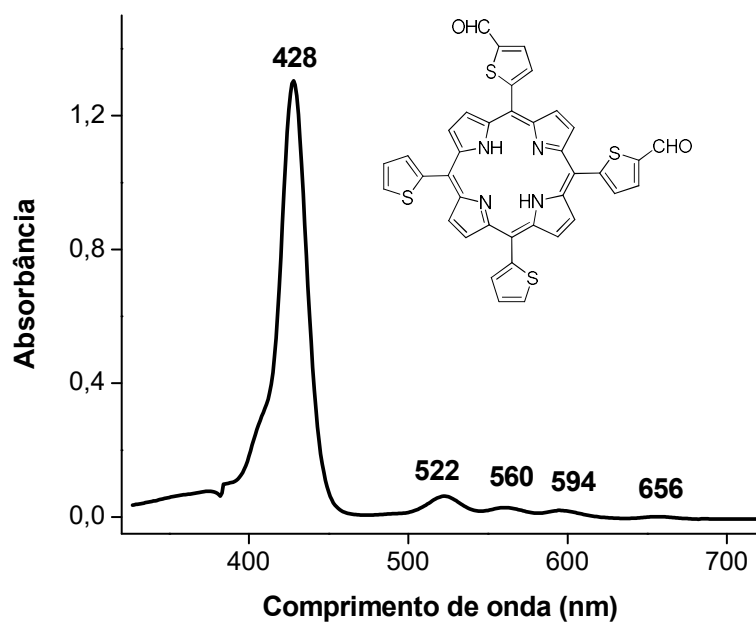


FIGURA A24. Espectro de UV-Vis da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirina **105a** em CH_2Cl_2 .

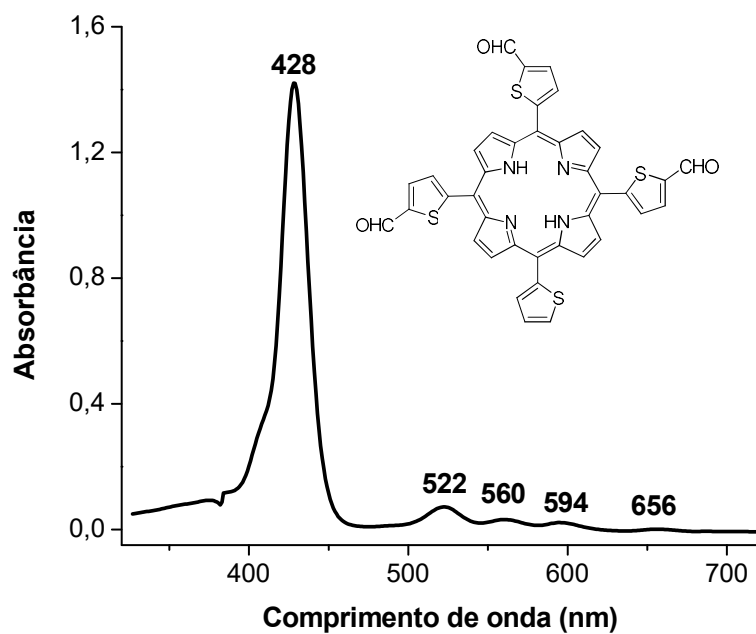


FIGURA A25. Espectro de UV-Vis da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirina **106a** em CH_2Cl_2 .

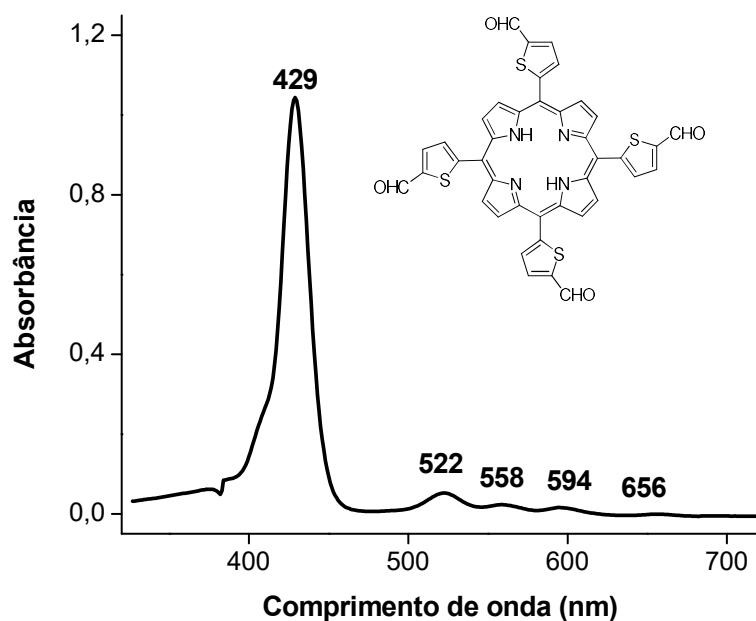


FIGURA A26. Espectro de UV-Vis da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirina **107a** em CH_2Cl_2 .

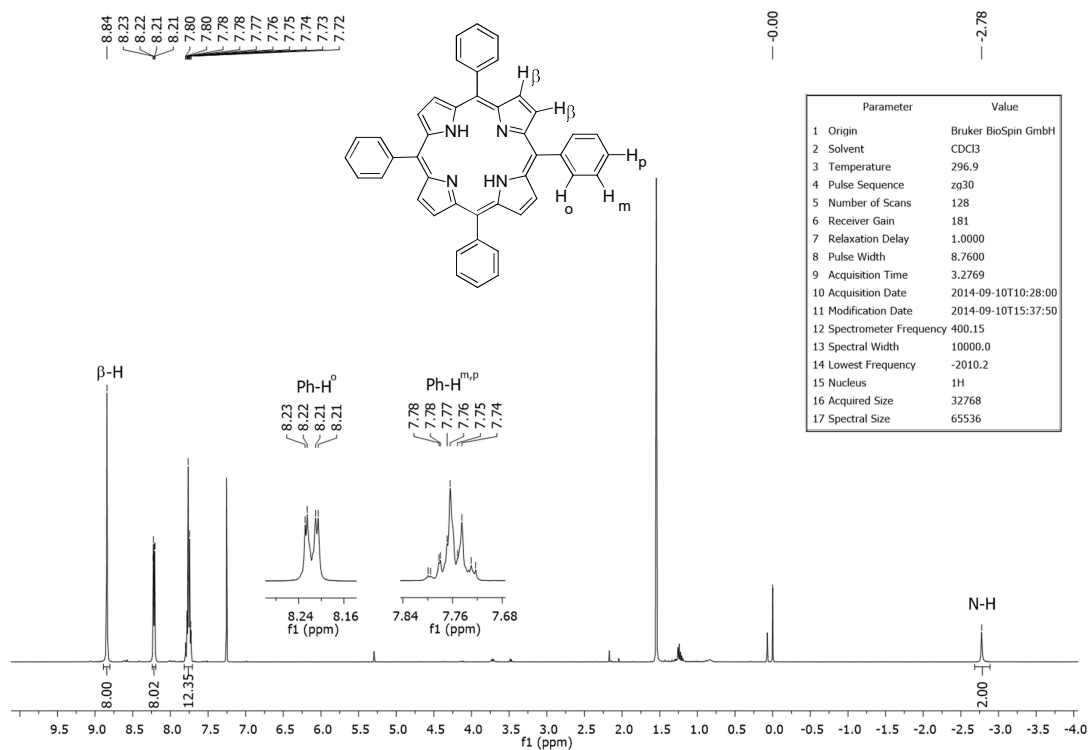


FIGURA A27. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da *meso*-tetrafenilporfirina **3a** em CDCl₃.

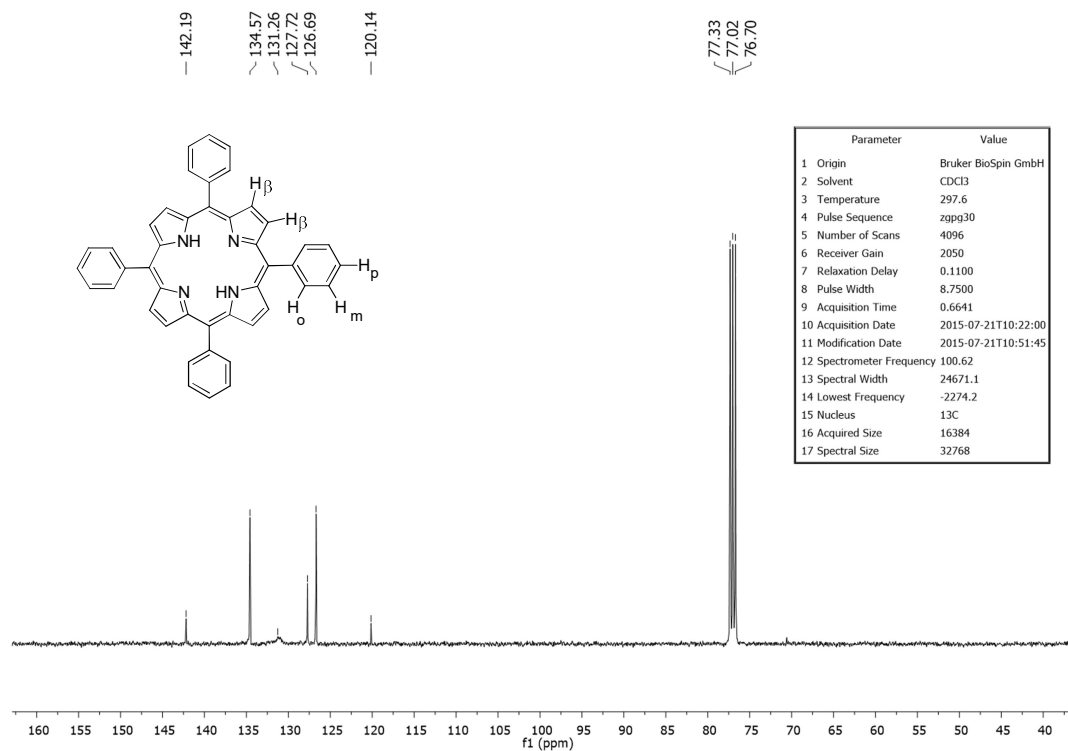


FIGURA A28. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) da *meso*-tetrafenilporfirina **3a** em CDCl₃.

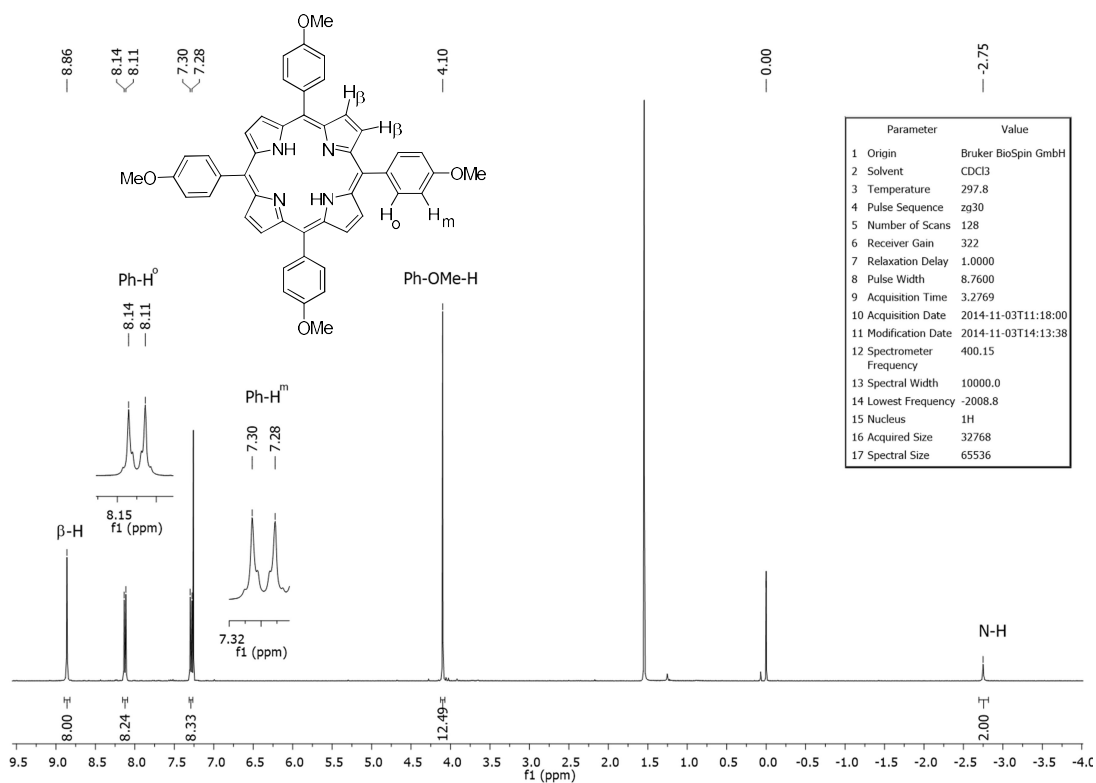


FIGURA A29. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(4-metoxifenil)porfirina **3d** em CDCl_3 .

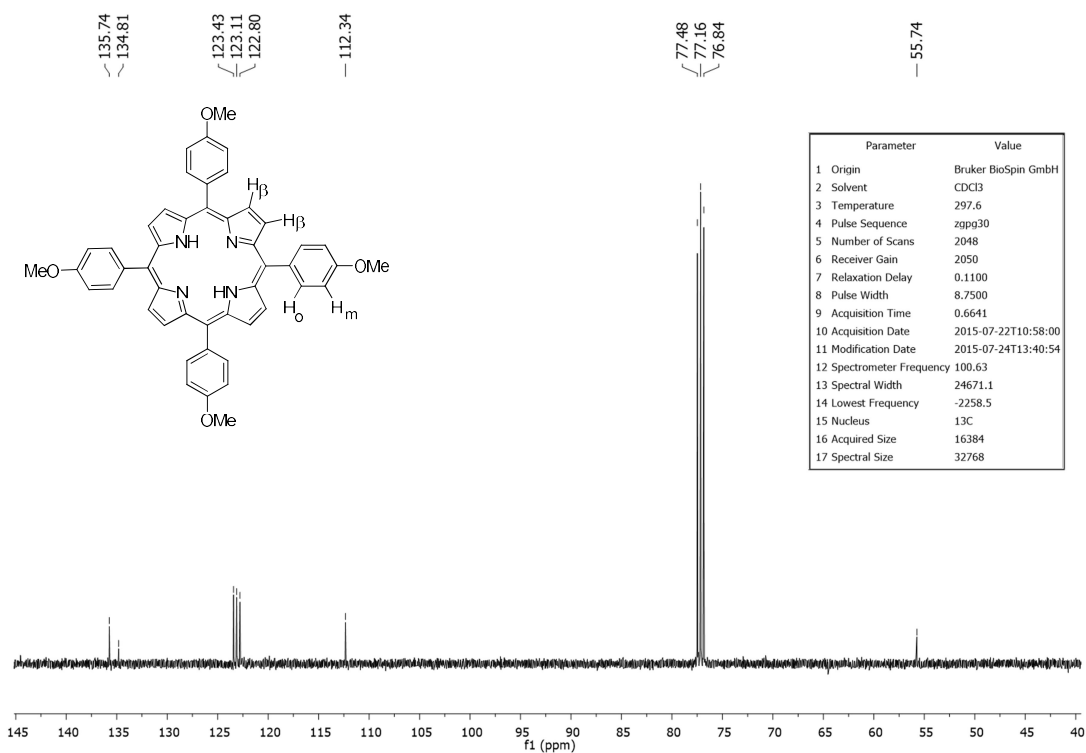


FIGURA A30. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(4-metoxifenil)porfirina **3d** em CDCl_3 .

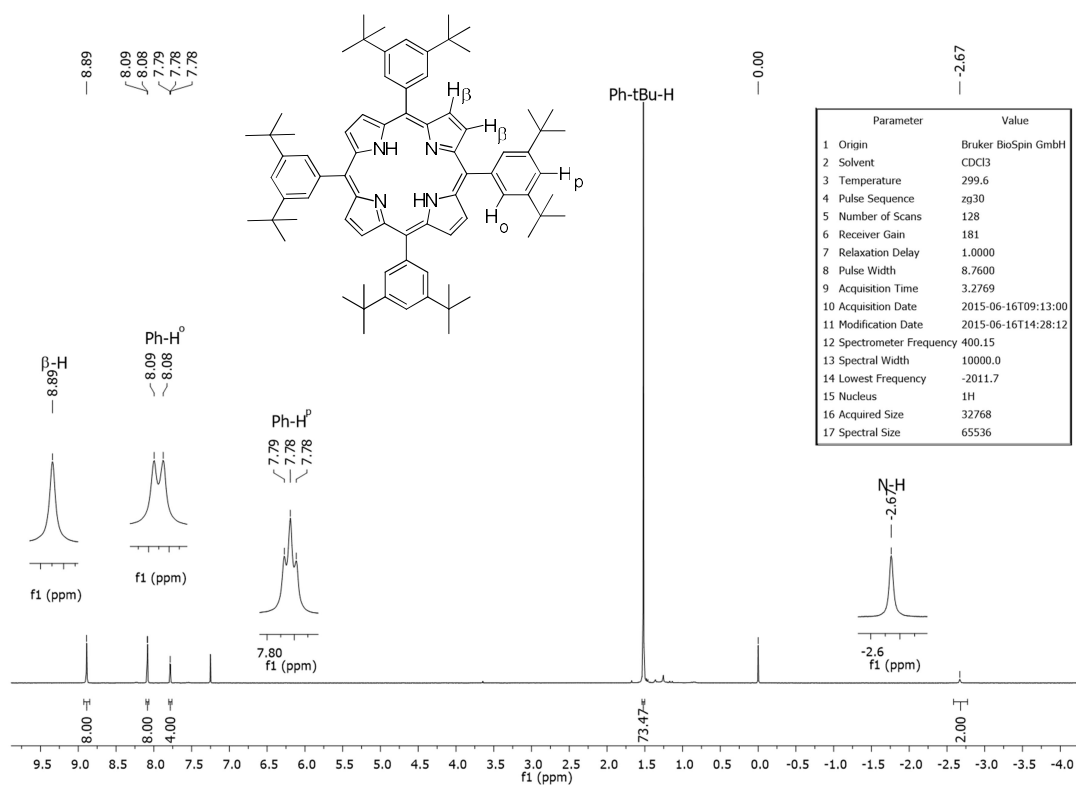


FIGURA A31. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da *meso*-tetra(3,5-di-tert-butilfenil)porfirina **3e** em CDCl₃.

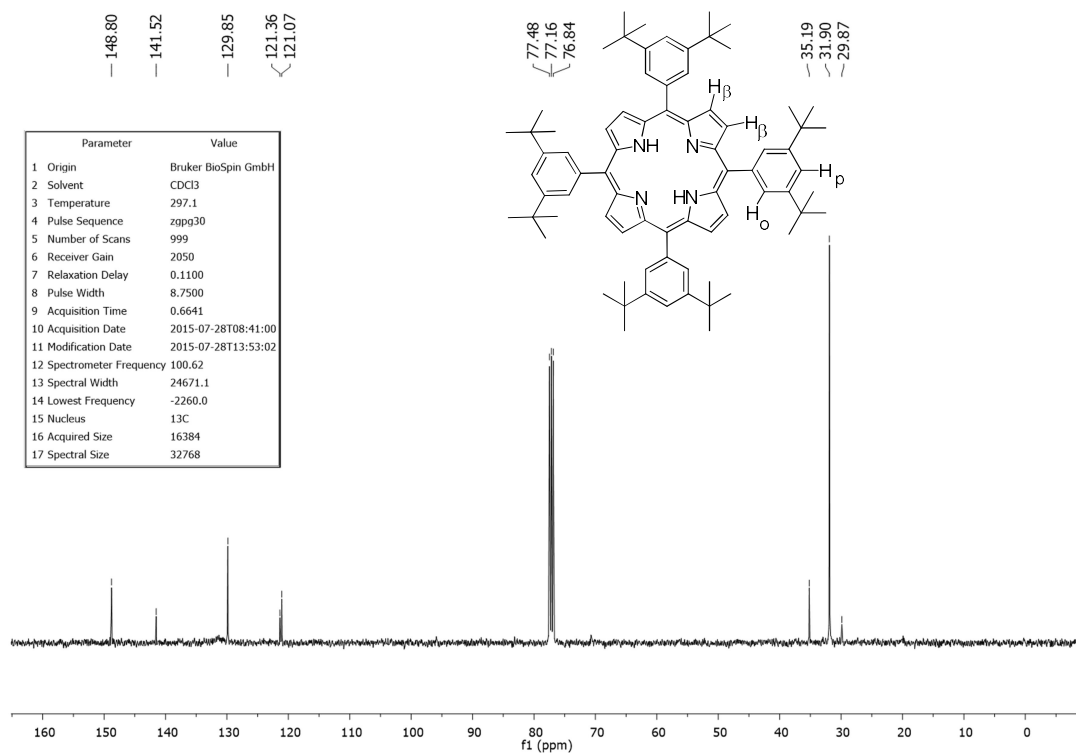


FIGURA A32. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) da *meso*-tetra(3,5-di-tert-butilfenil)porfirina **3e** em CDCl₃.

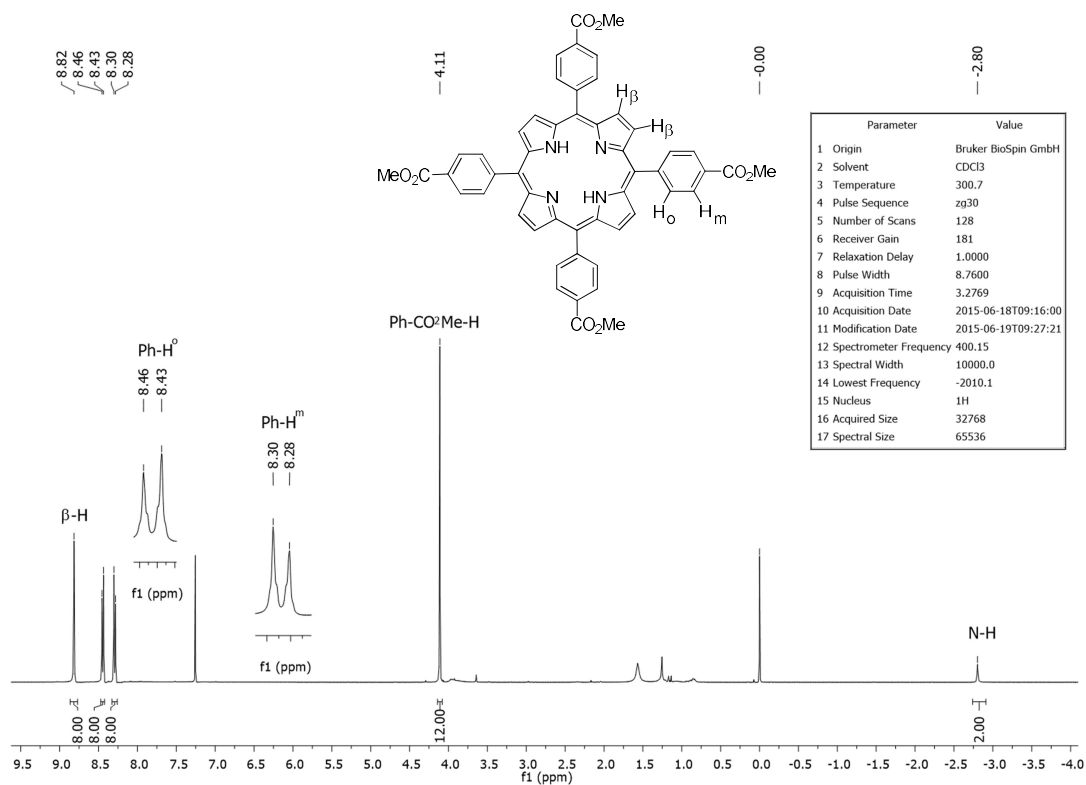


FIGURA A33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(4-formilbenzoato de metila)porfirina **3f** em CDCl_3 .

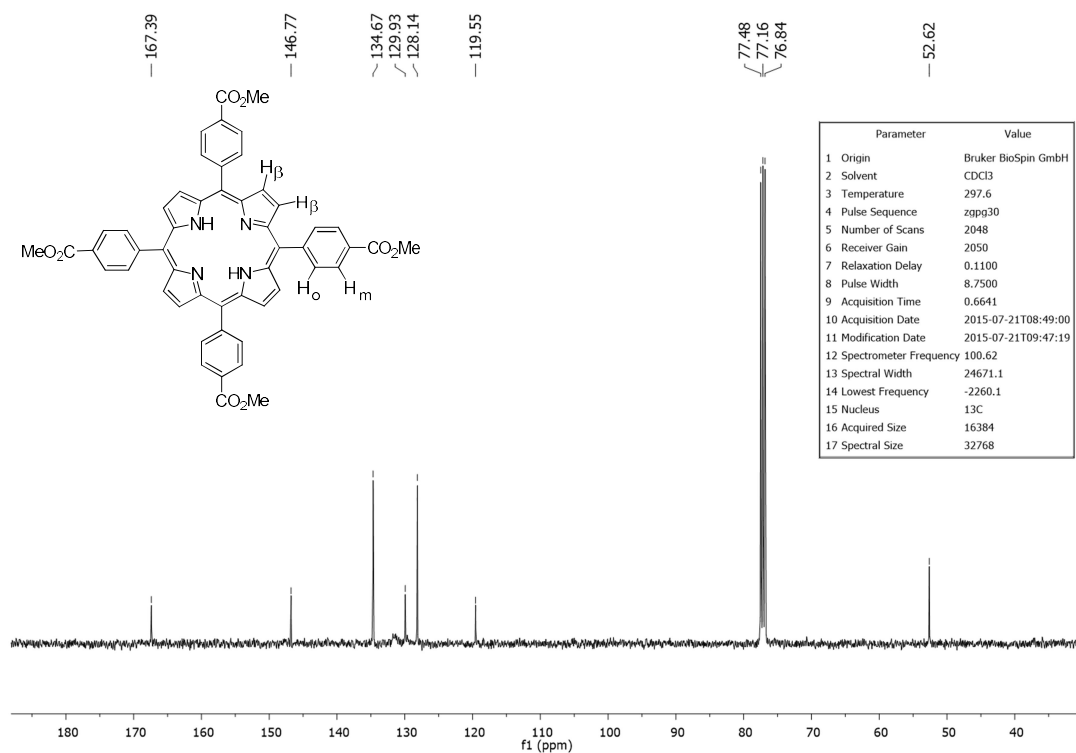


FIGURA A34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(4-formilbenzoato de metila)porfirina **3f** em CDCl_3 .

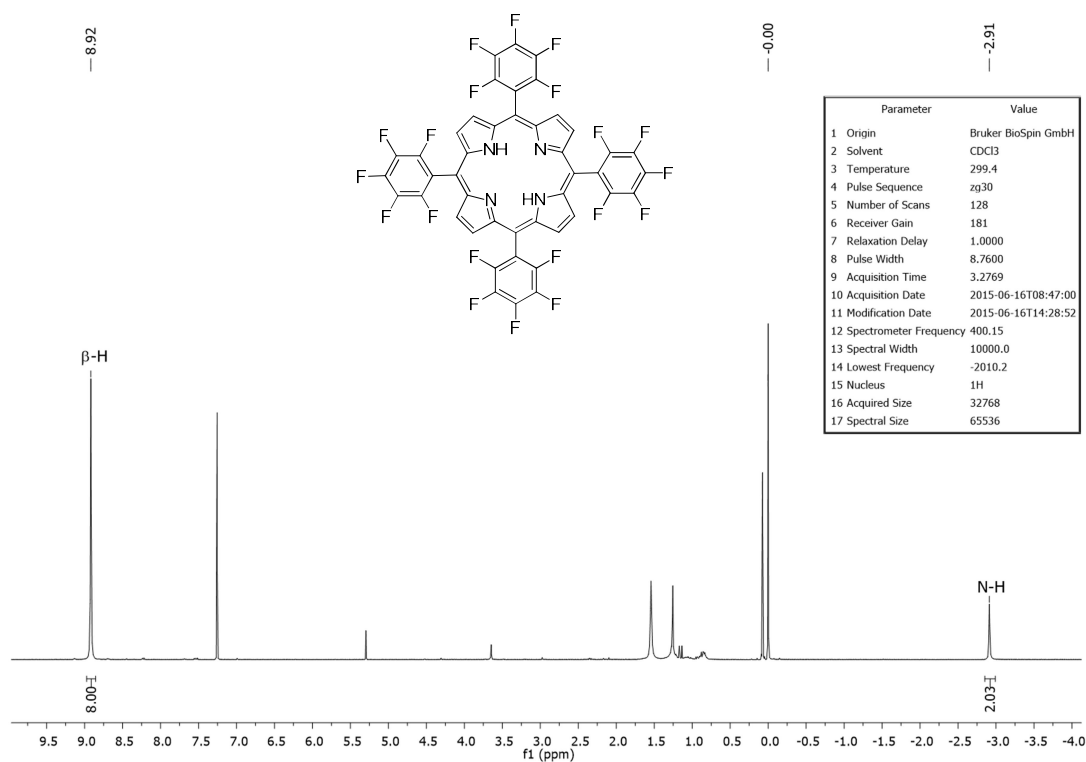


FIGURA A35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(pentafluorofenil)porfirina **3g** em CDCl_3 .

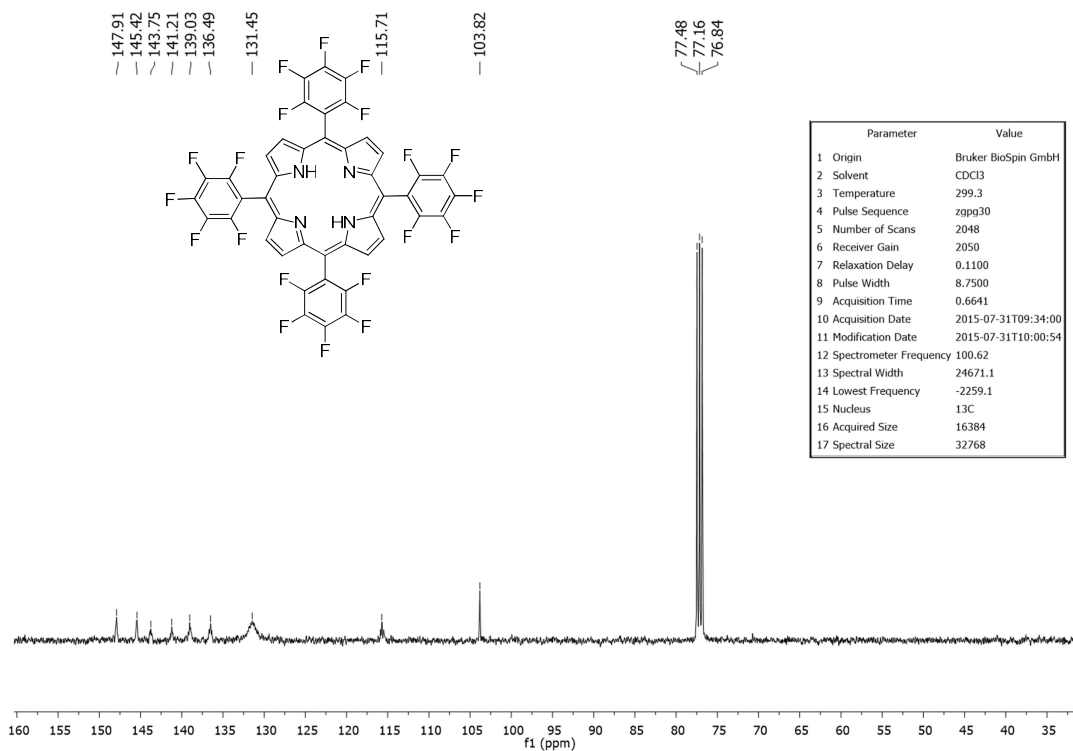


FIGURA A36. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(pentafluorofenil)porfirina **3g** em CDCl_3 .

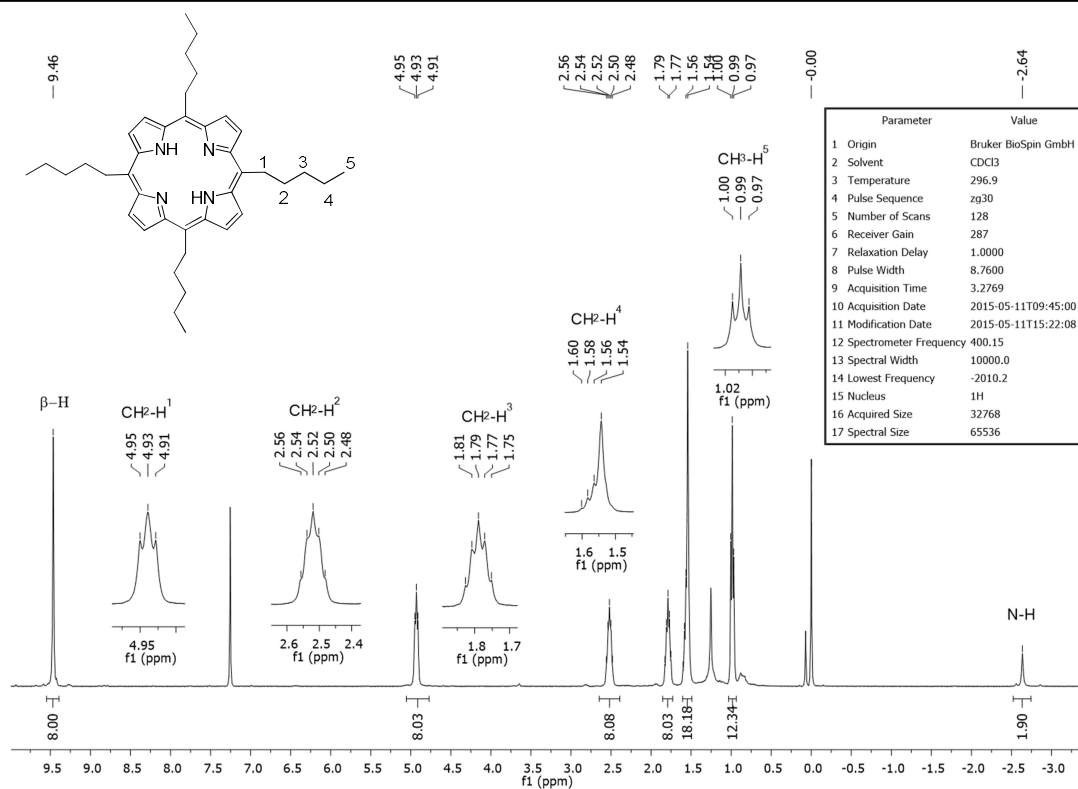


FIGURA A37. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da *meso*-tetra(pentil)porfirina **3h** em CDCl₃.

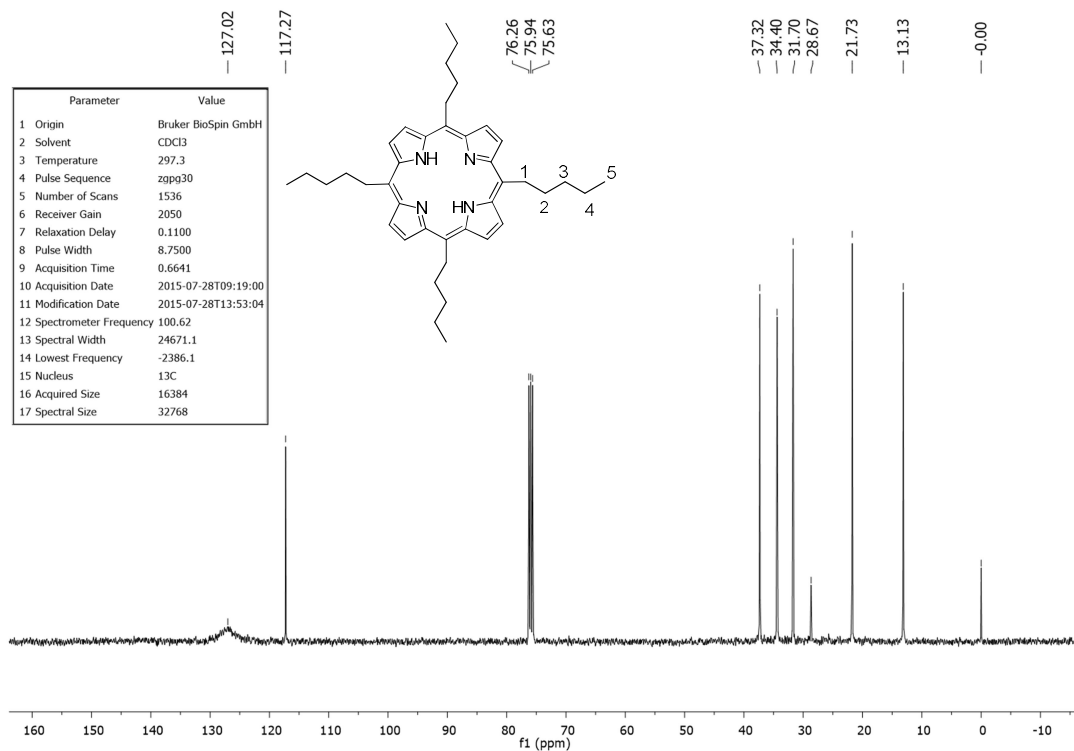


FIGURA A38. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) da *meso*-tetra(pentil)porfirina **3h** em CDCl₃.

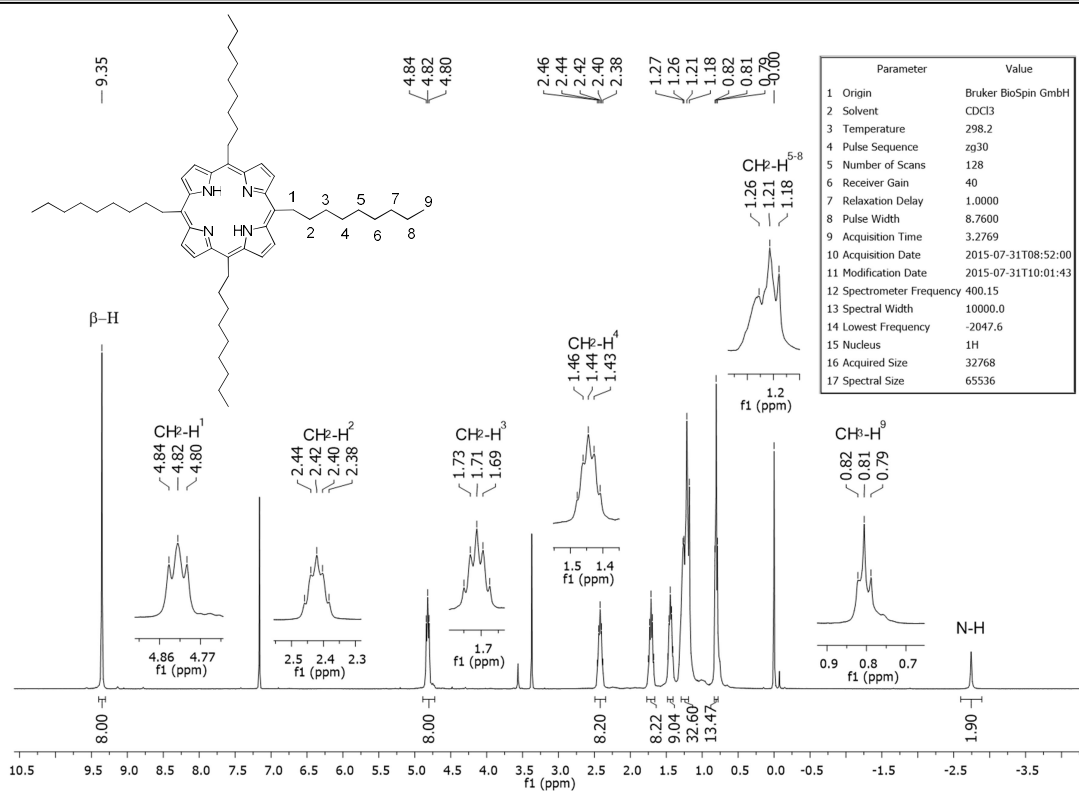


FIGURA A39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(nonyl)porfirina **3i** em CDCl_3 .

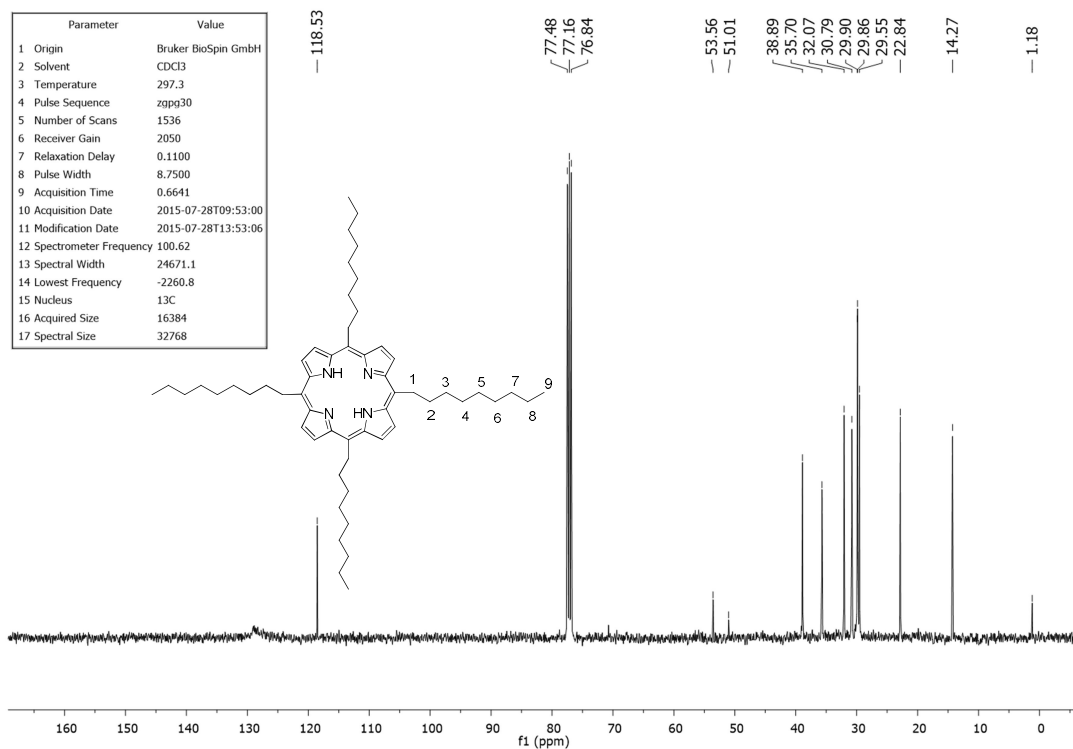


FIGURA A40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(nonyl)porfirina **3i** em CDCl_3 .

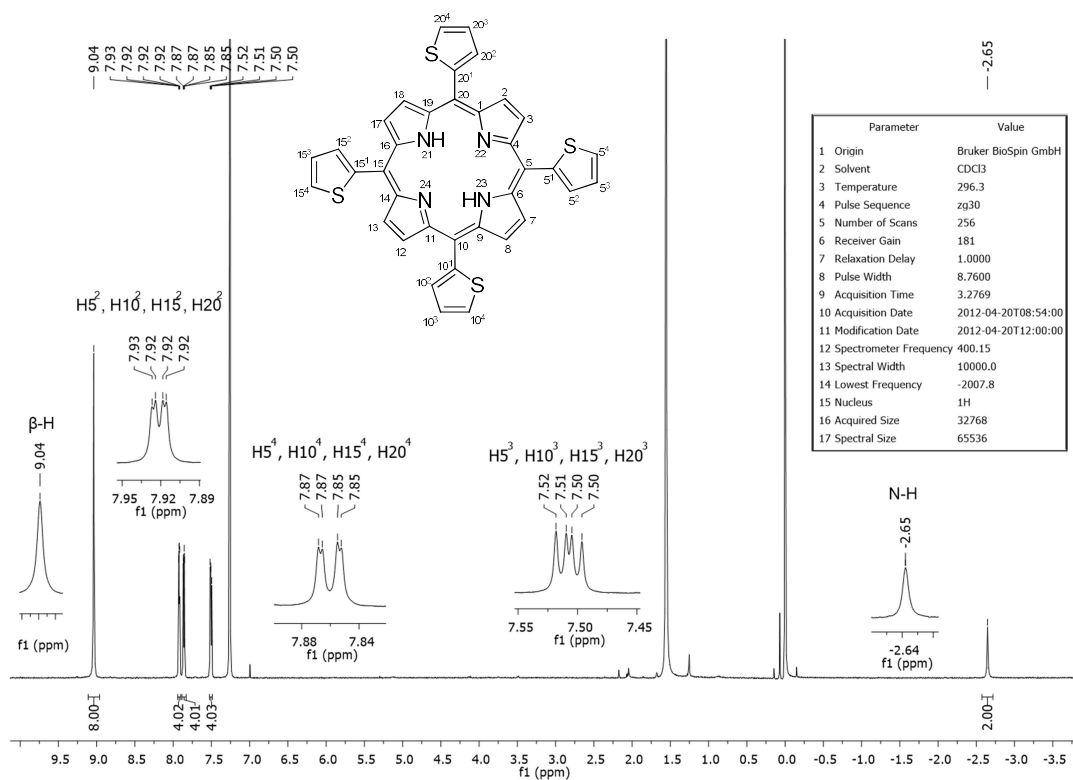


FIGURA A41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c** em CDCl_3 .

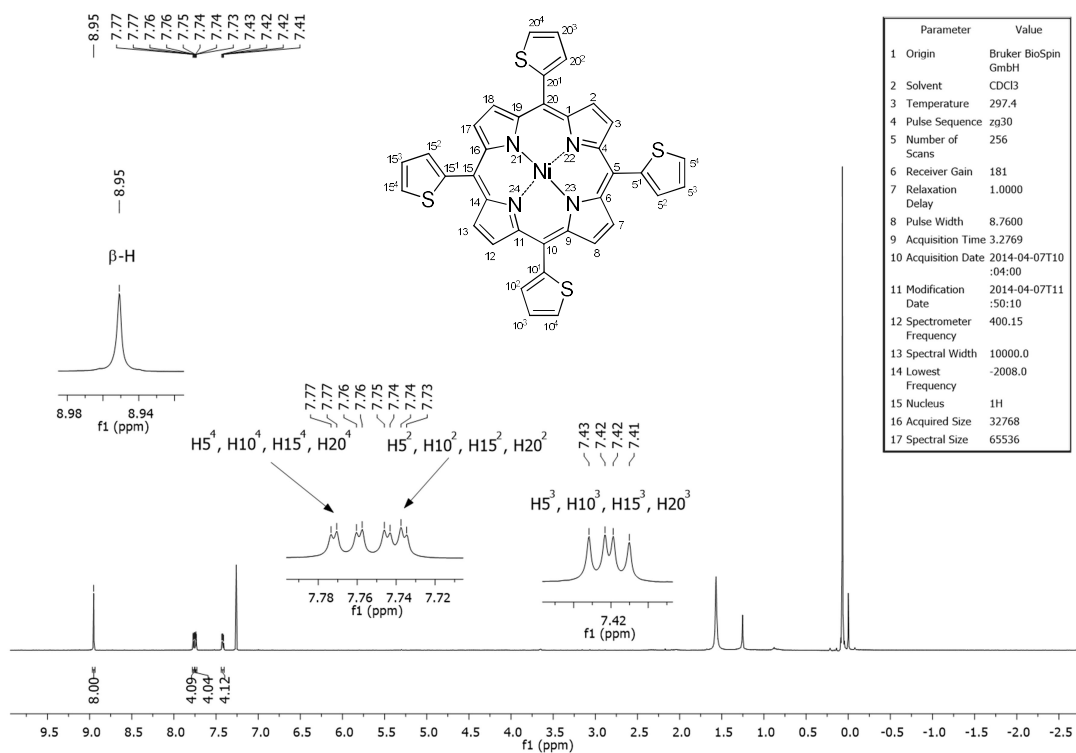


FIGURA A42. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **91** em CDCl_3 .

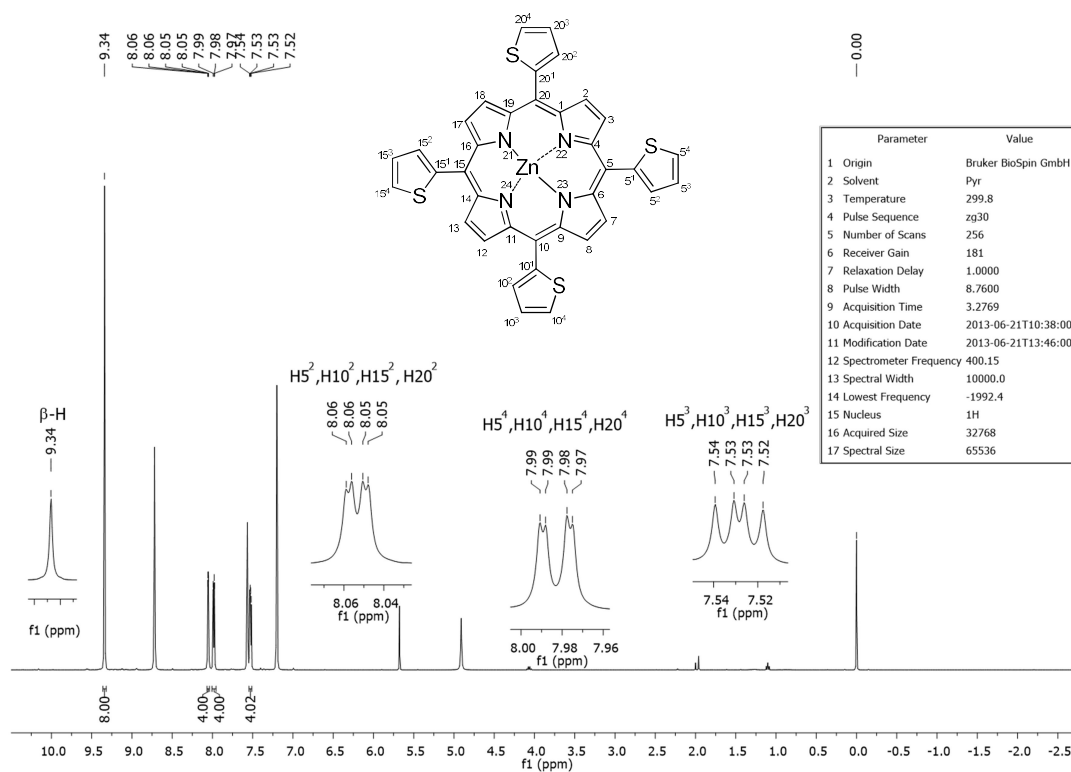


FIGURA A43. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89** em piridina- d_5 .

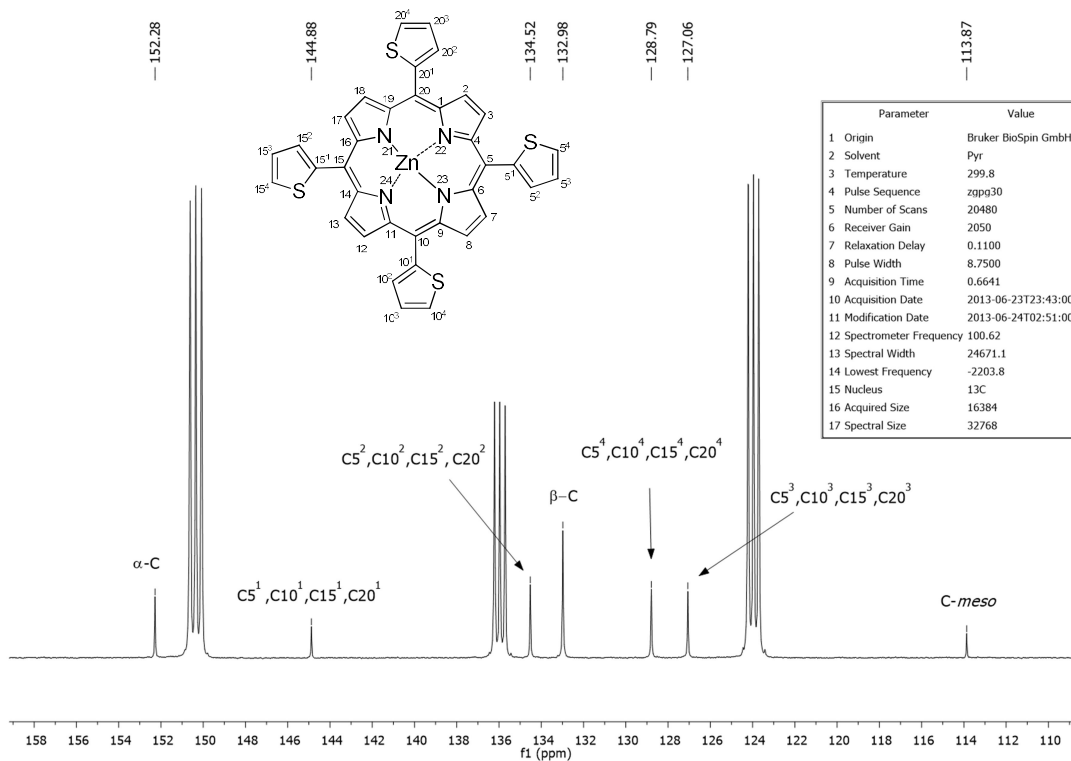


FIGURA A44. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89** em piridina- d_5 .

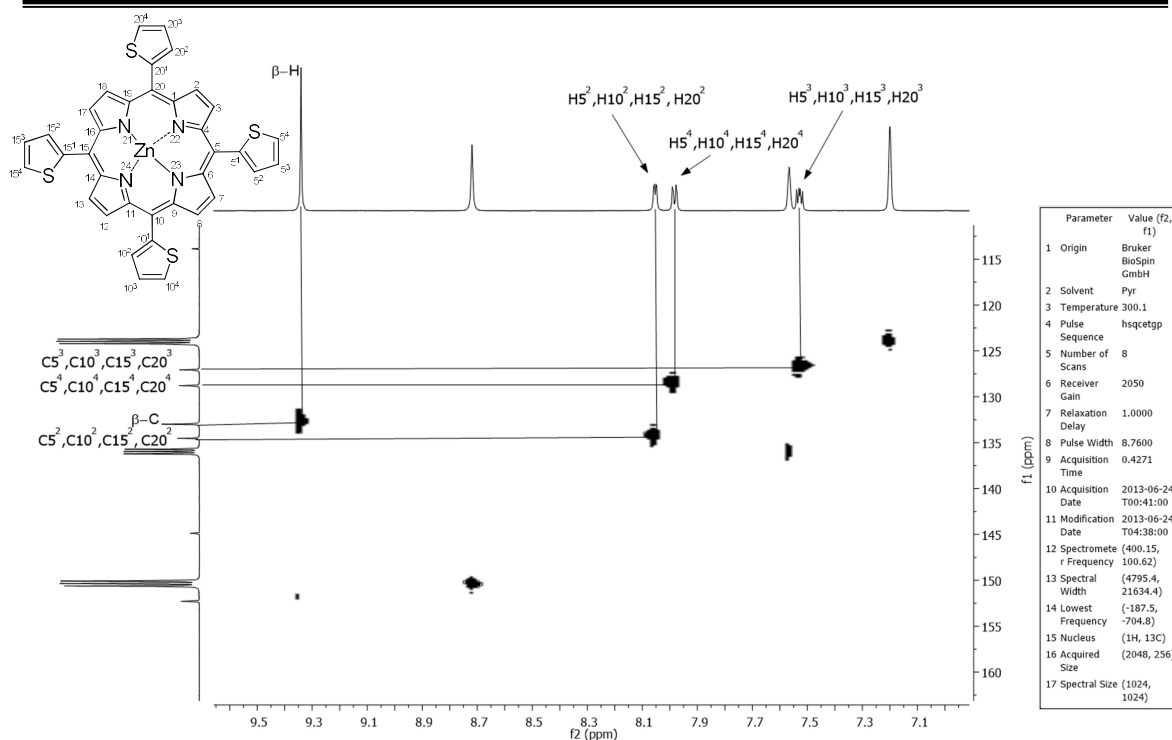


FIGURA A45. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89** em piridina- d_5 .

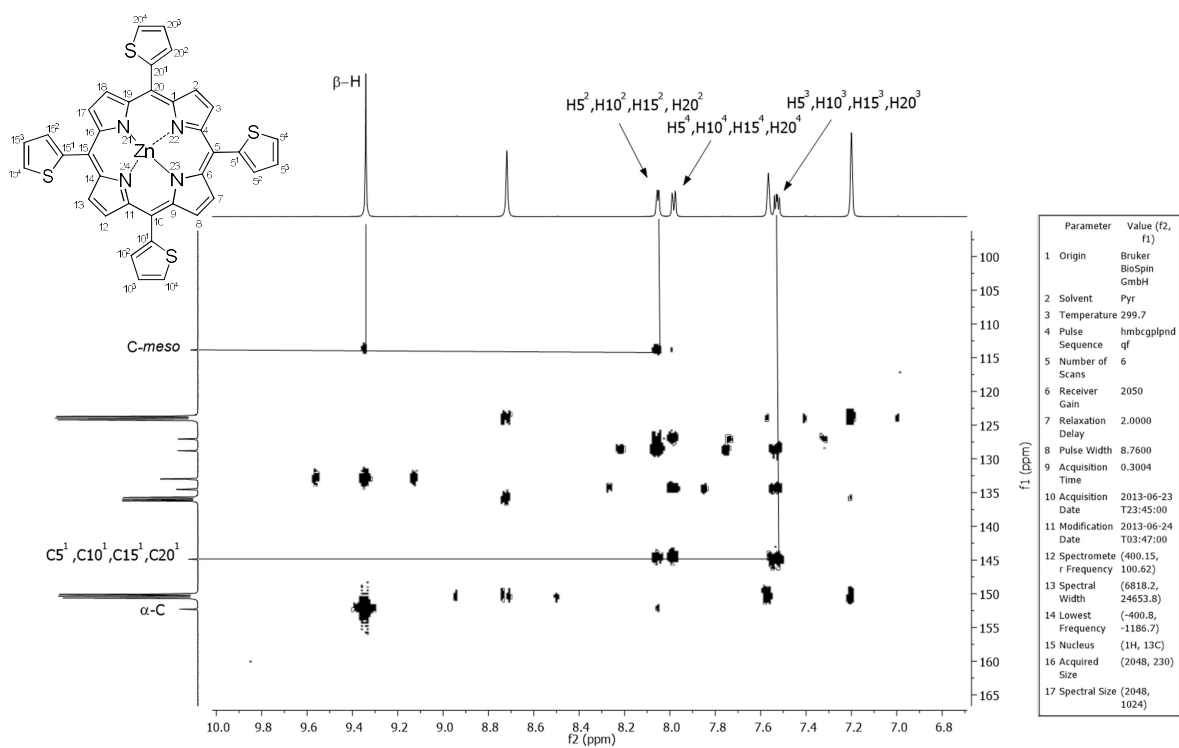


FIGURA A46. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89** em piridina- d_5 .

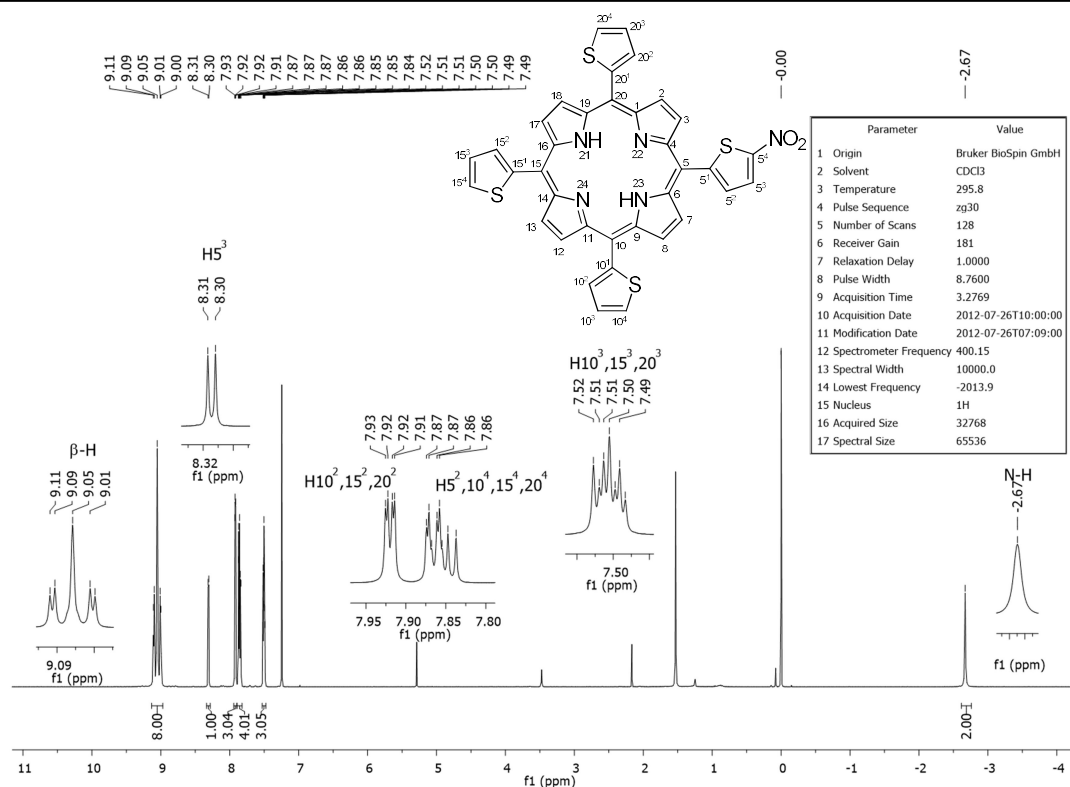


FIGURA A47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina **87** em CDCl_3 .

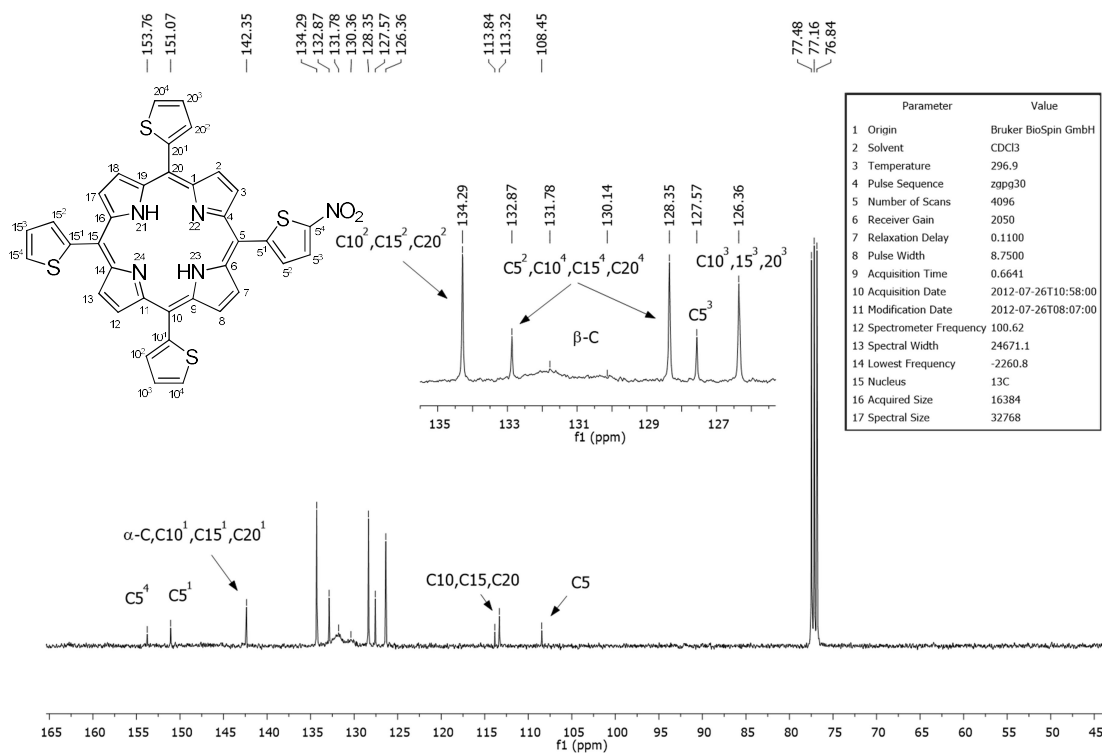


FIGURA A48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfirina **87** em CDCl_3 .

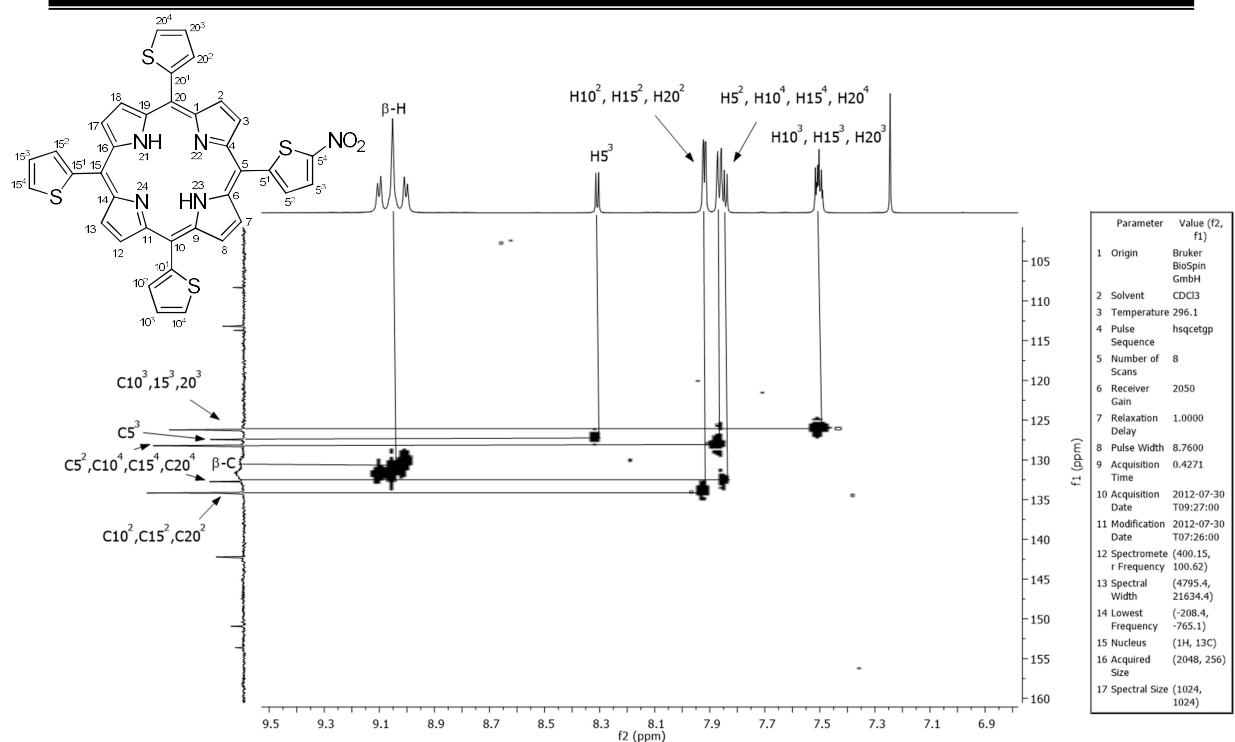


FIGURA A49. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfina **87** em CDCl_3 .

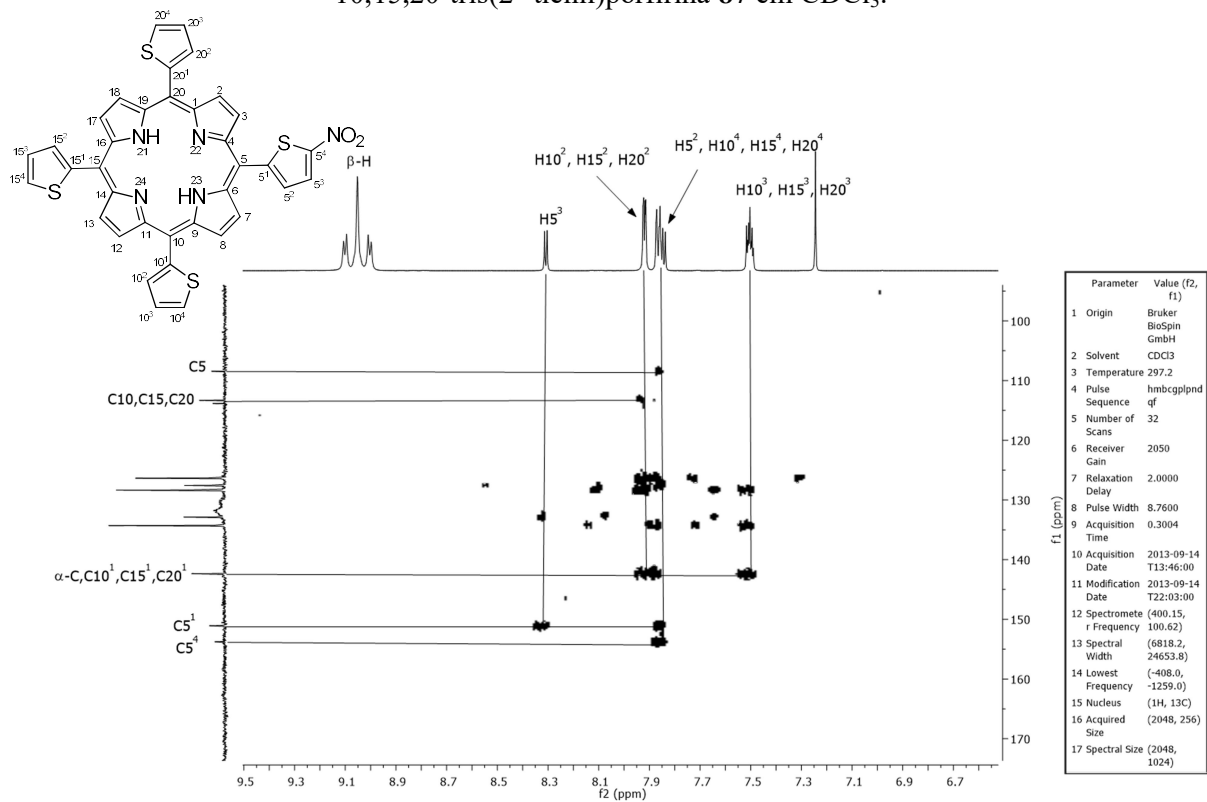


FIGURA A50. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2'-tienil)porfina **87** em CDCl_3 .

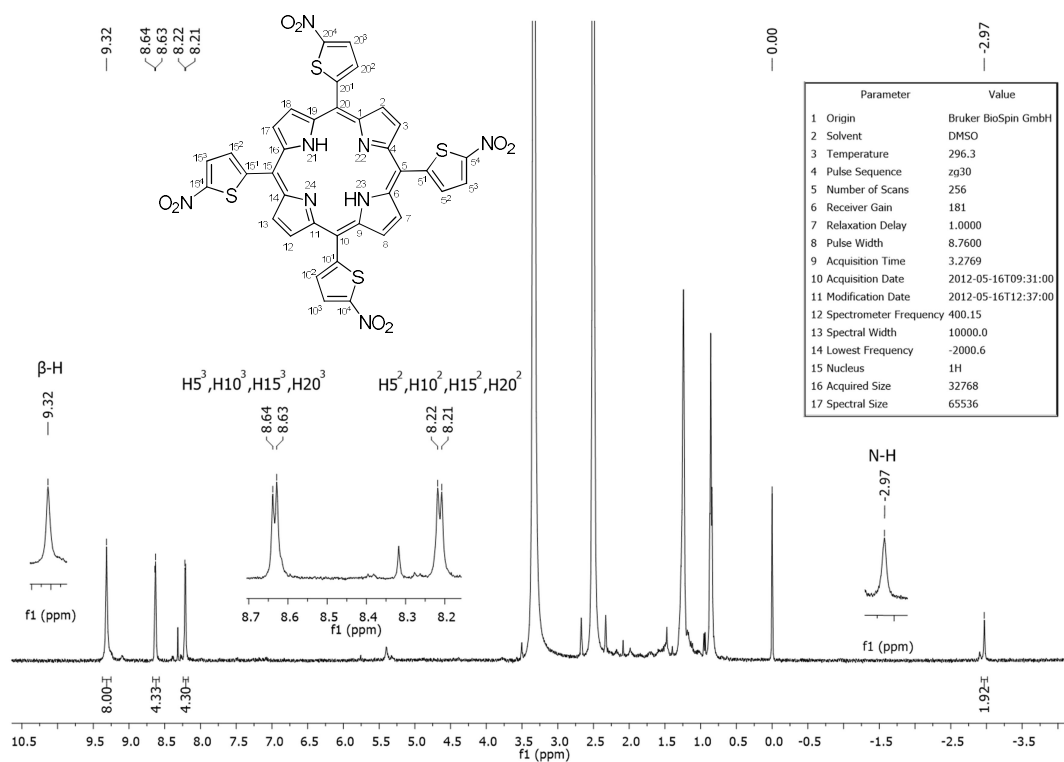


FIGURA A51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **88** em $\text{DMSO-}d_6$.

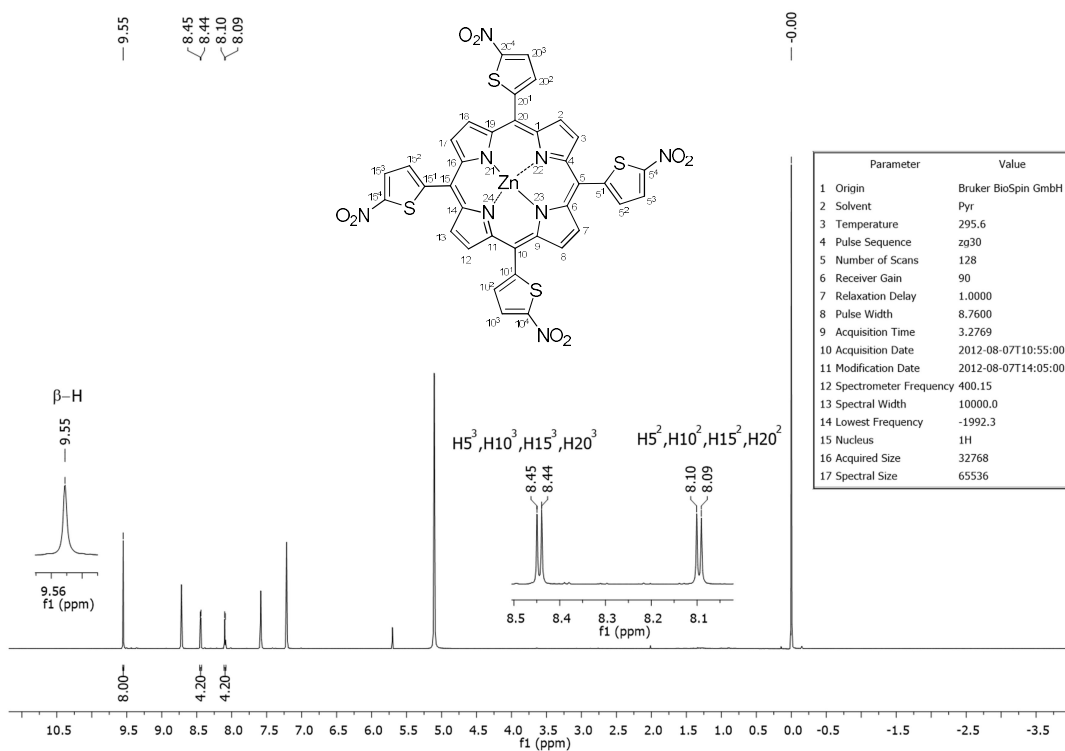


FIGURA A52. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **90** em piridina- d_5 .

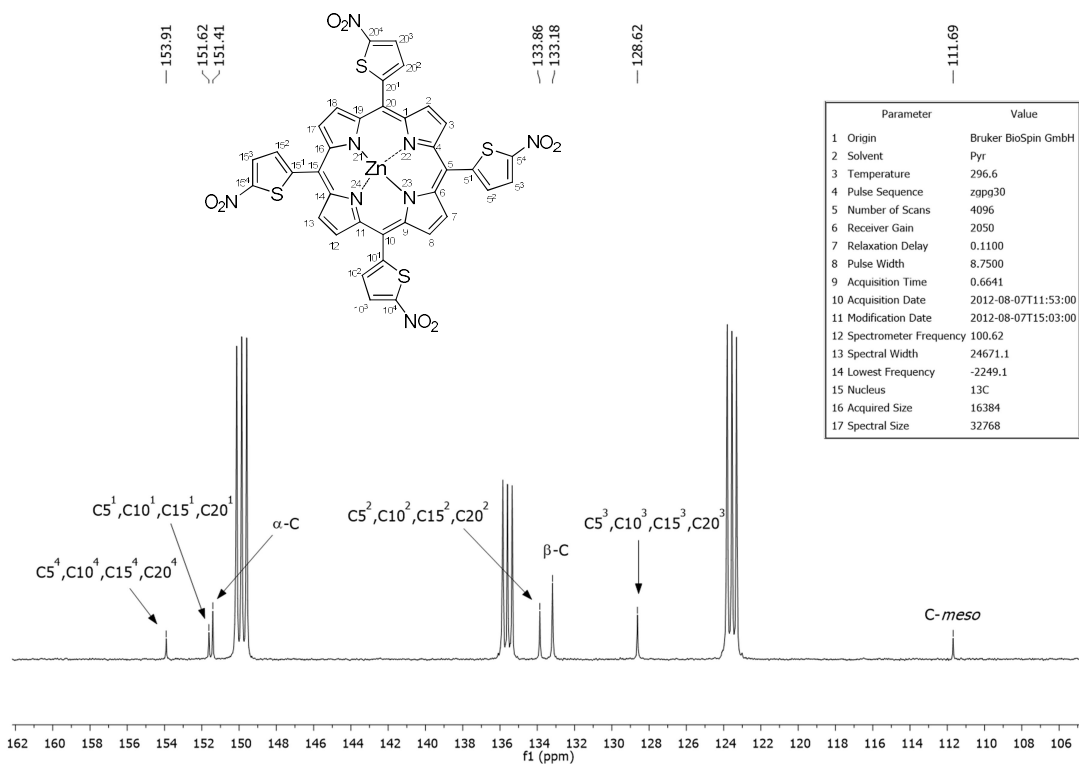


FIGURA A53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **90** em piridina- d_5 .

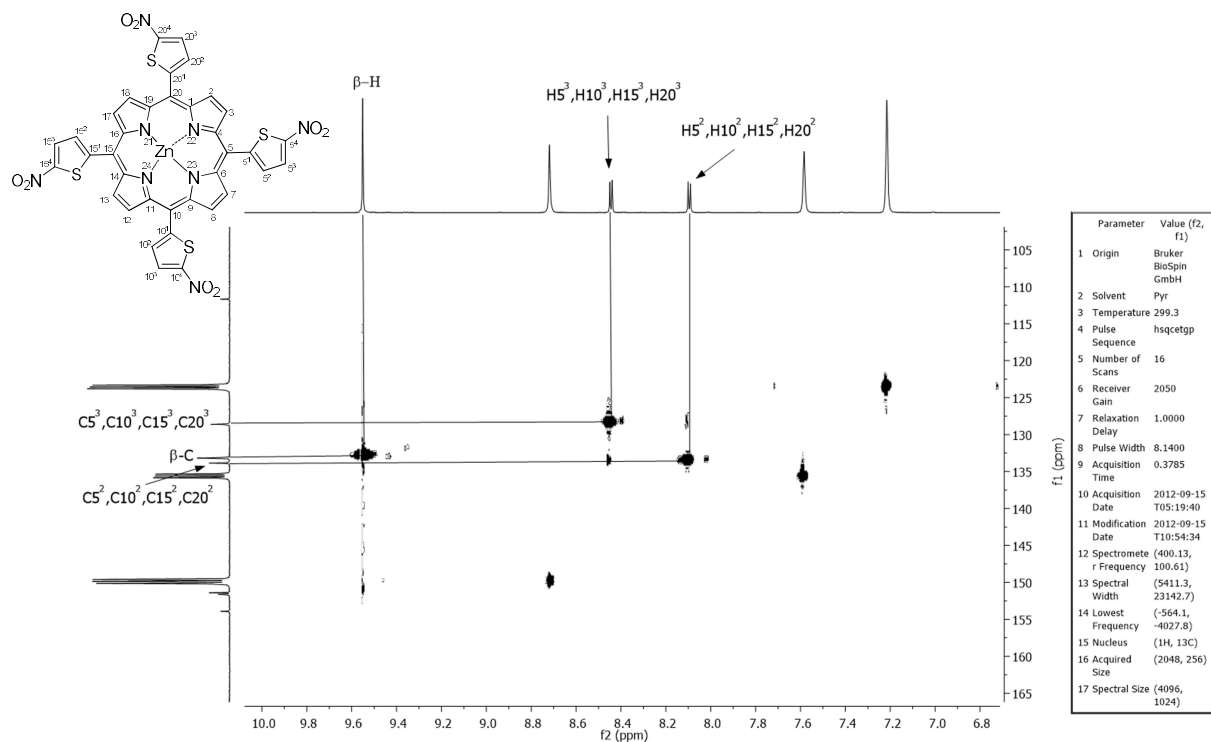


FIGURA A54. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **90** em piridina- d_5 .

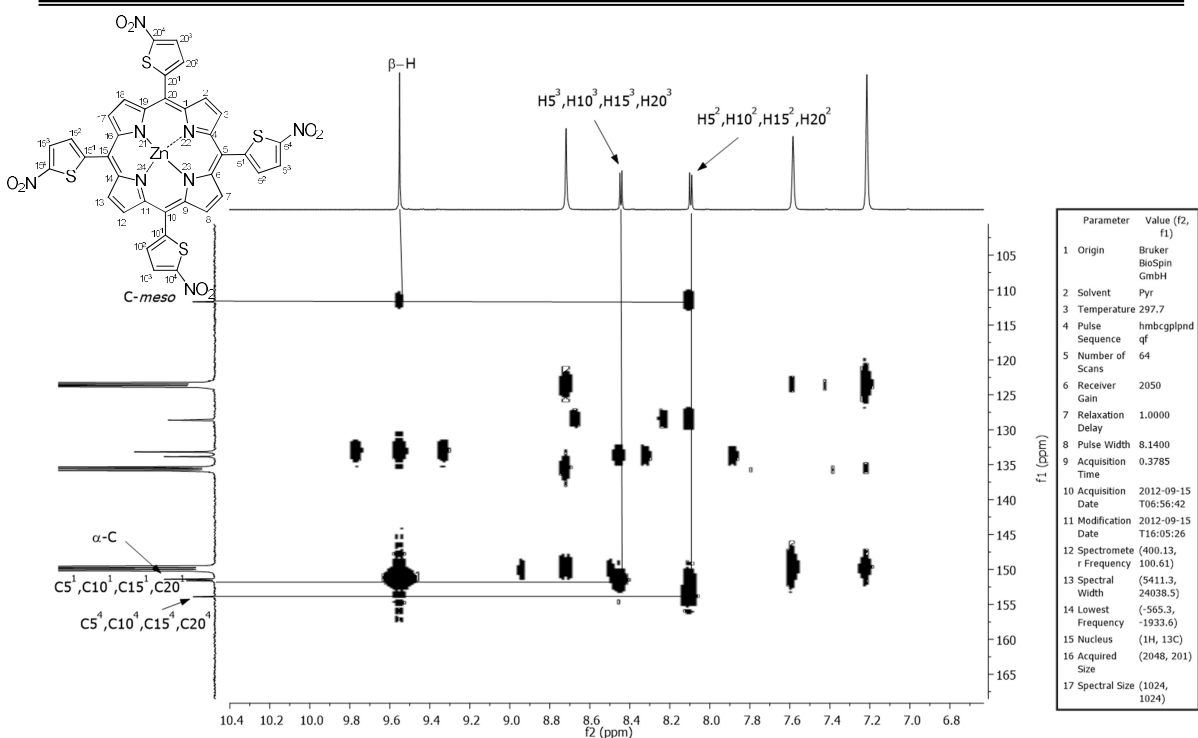


FIGURA A55. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **90** em piridina-*d*₅.

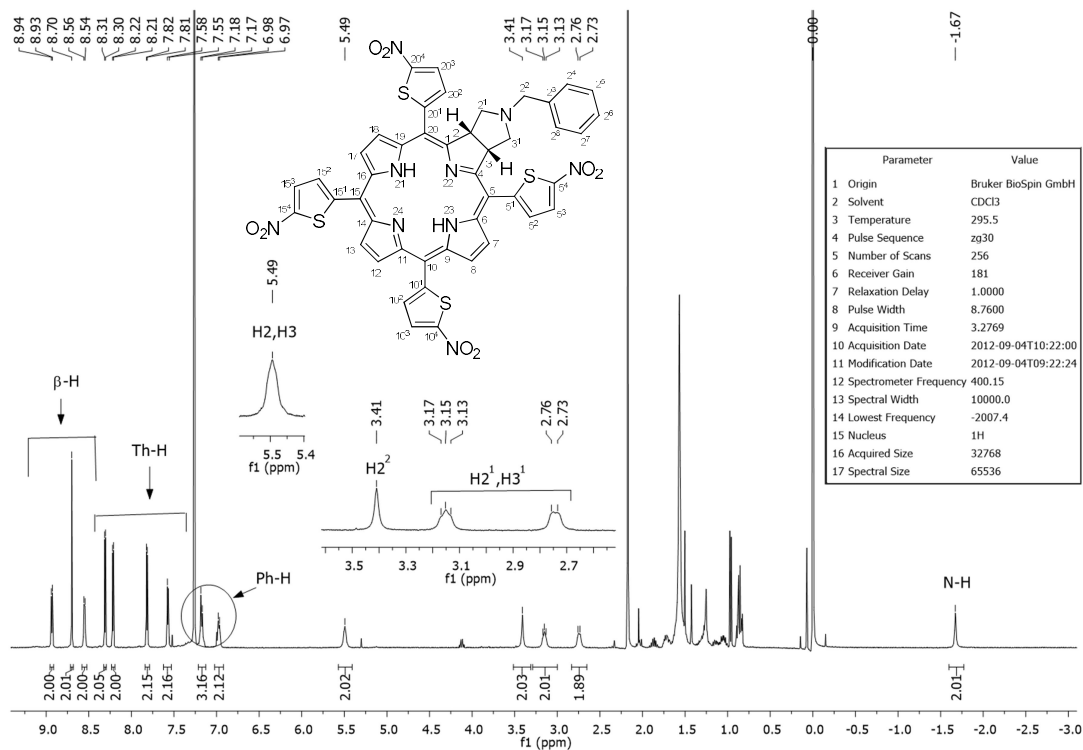


FIGURA A56. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da clorina **93c** em CDCl₃.

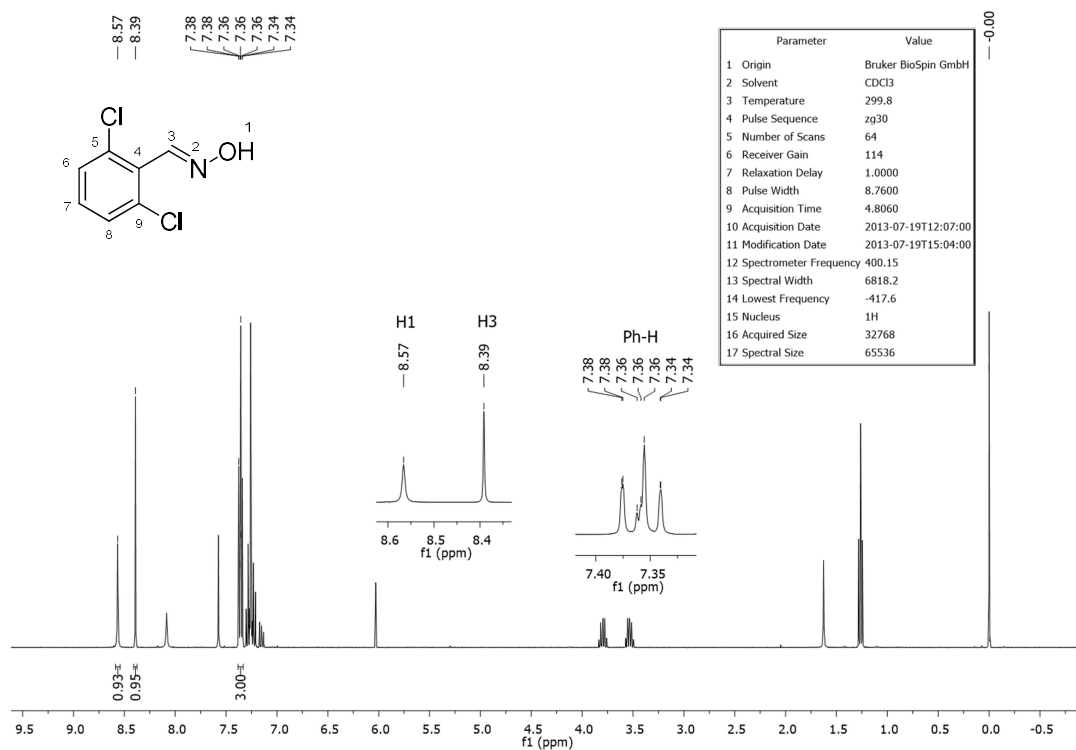


FIGURA A57. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 2,6-diclorofenilhidroxima **95** em CDCl_3 .

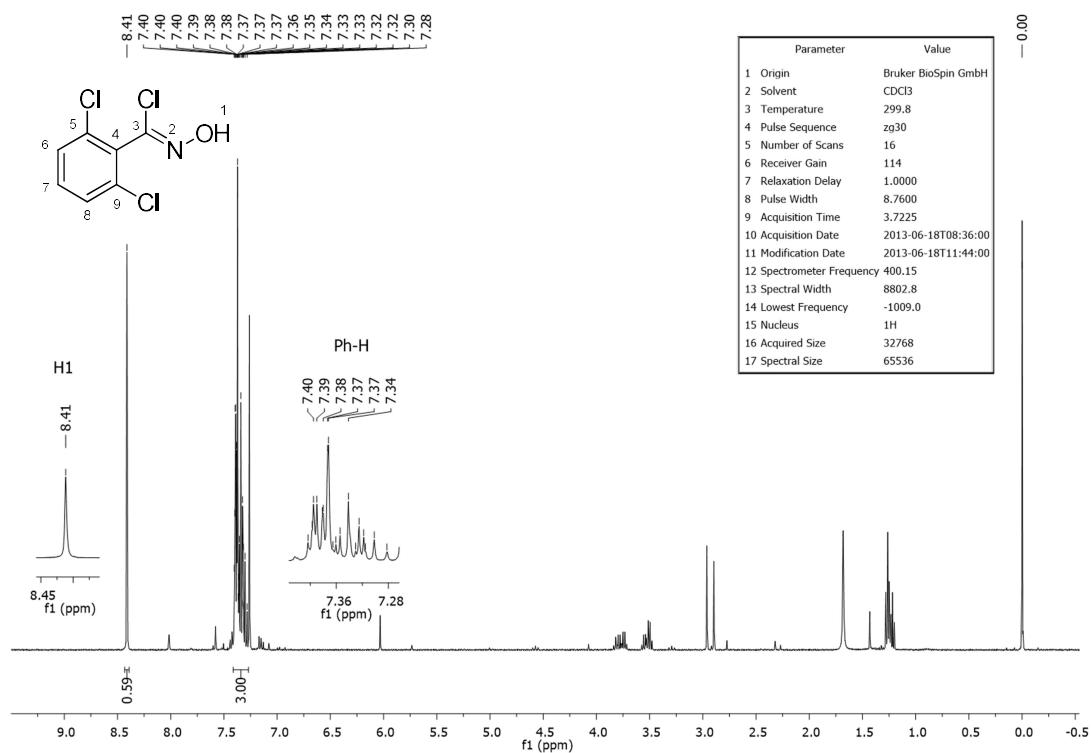


FIGURA A58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do cloreto de 2,6-diclorofenilhidroxima **96** em CDCl_3 .

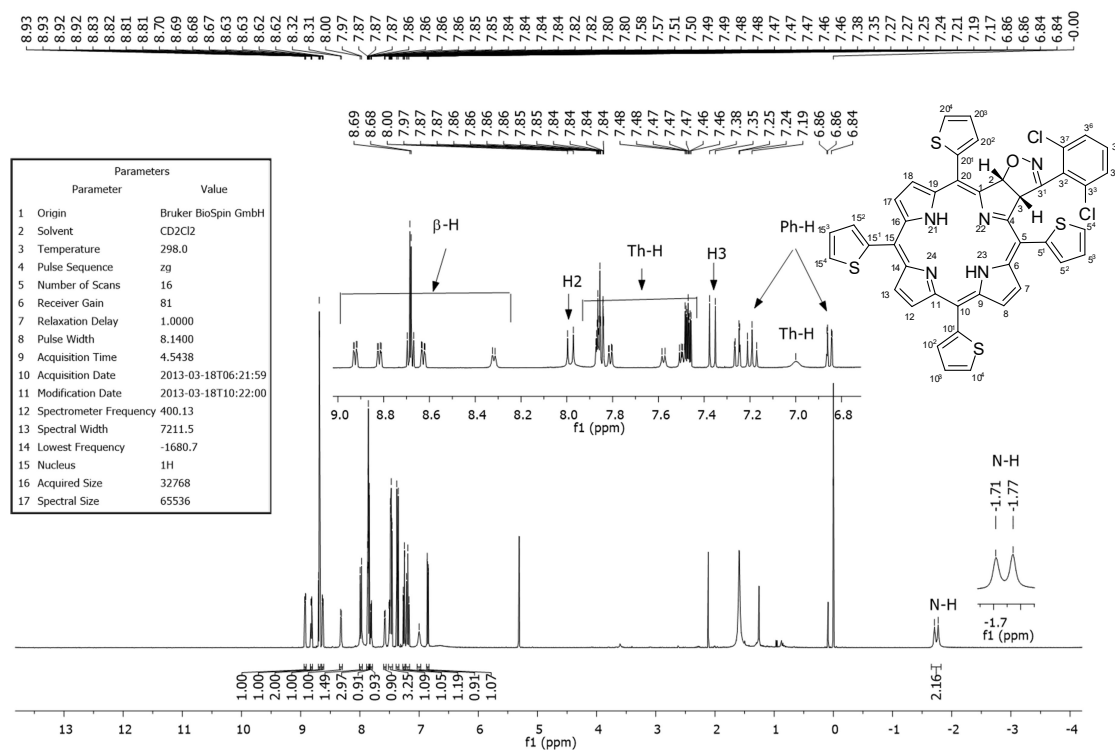


FIGURA A59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da clorina **97a** em CD_2Cl_2 .

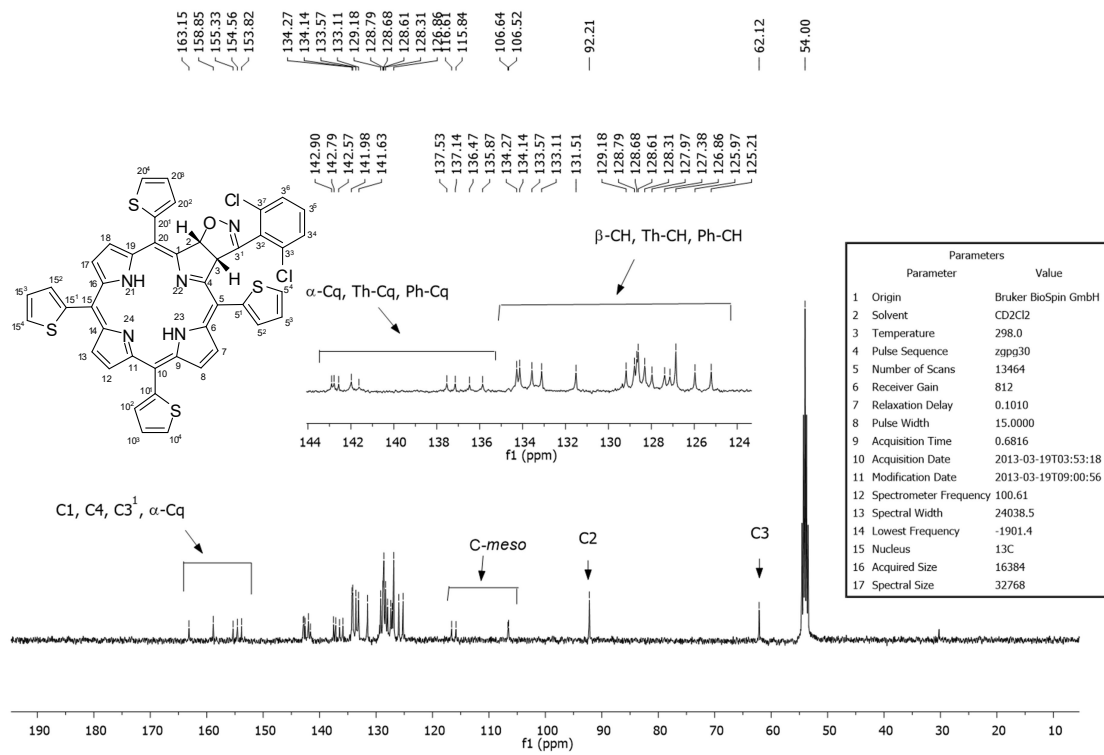


FIGURA A60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da clorina **97a** em CD_2Cl_2 .

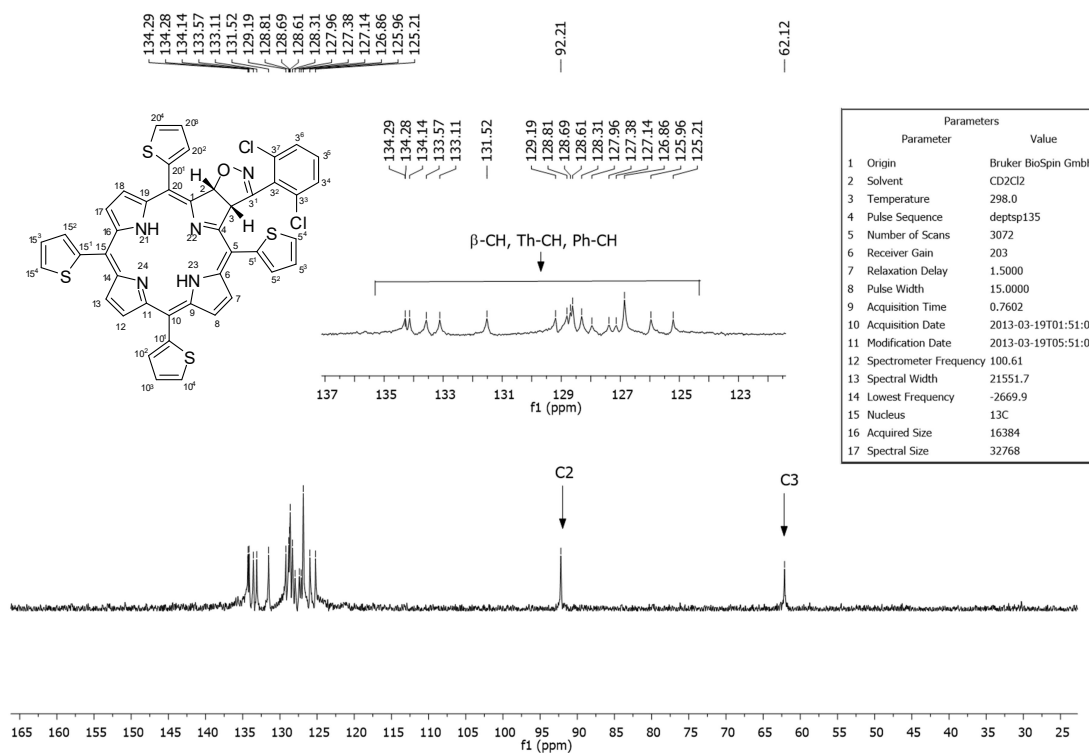


FIGURA A61. Espectro de RMN de ^{13}C – DEPT-135 (100 MHz) da clorina **97a** em CD_2Cl_2 .

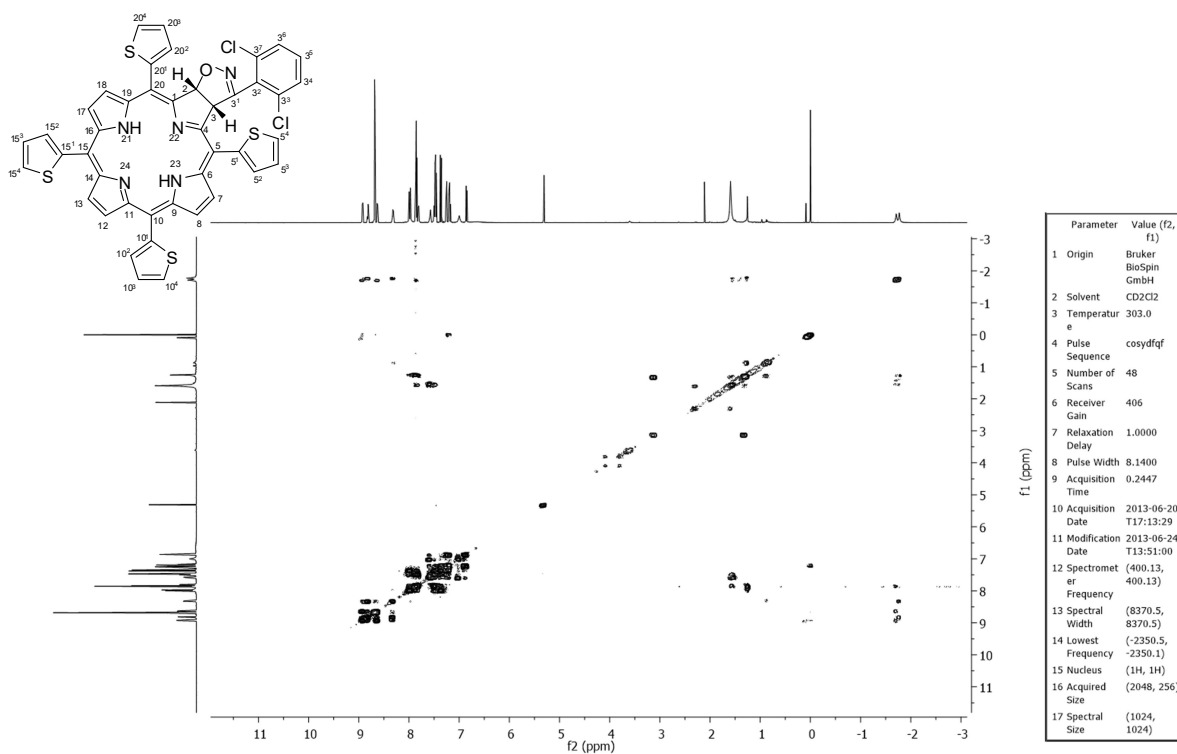


FIGURA A62. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da clorina **97a** em CD_2Cl_2 .

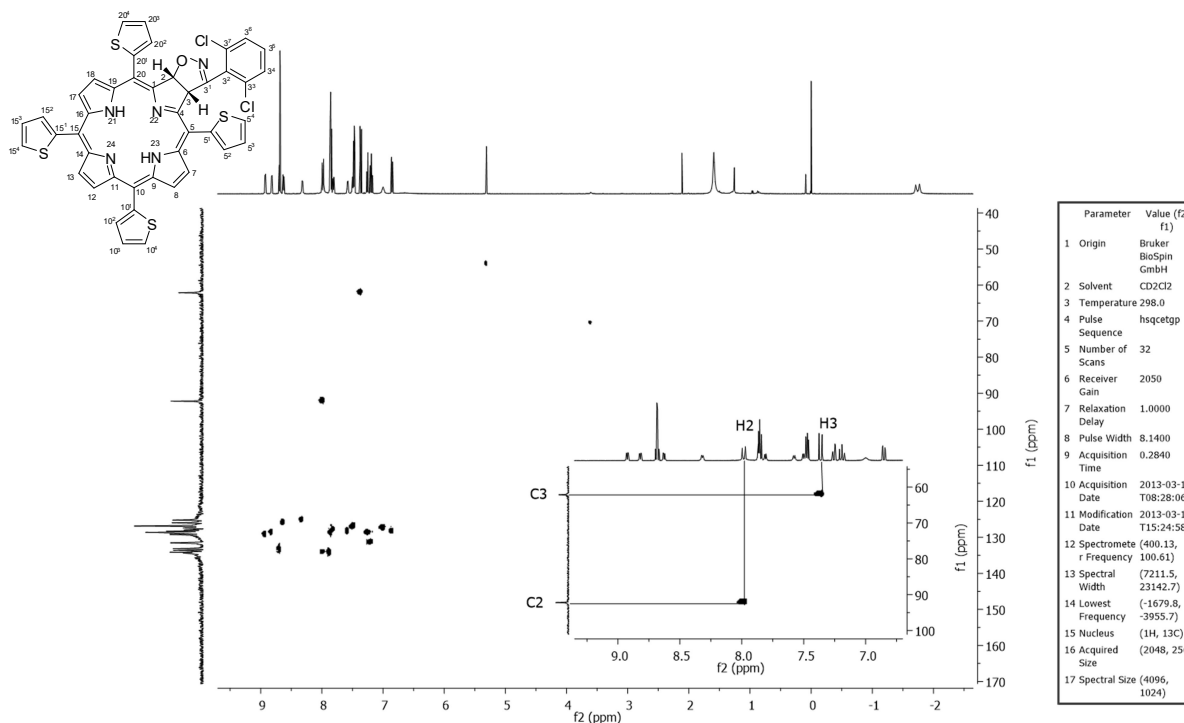


FIGURA A63. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da clorina **97a** em CD₂Cl₂.

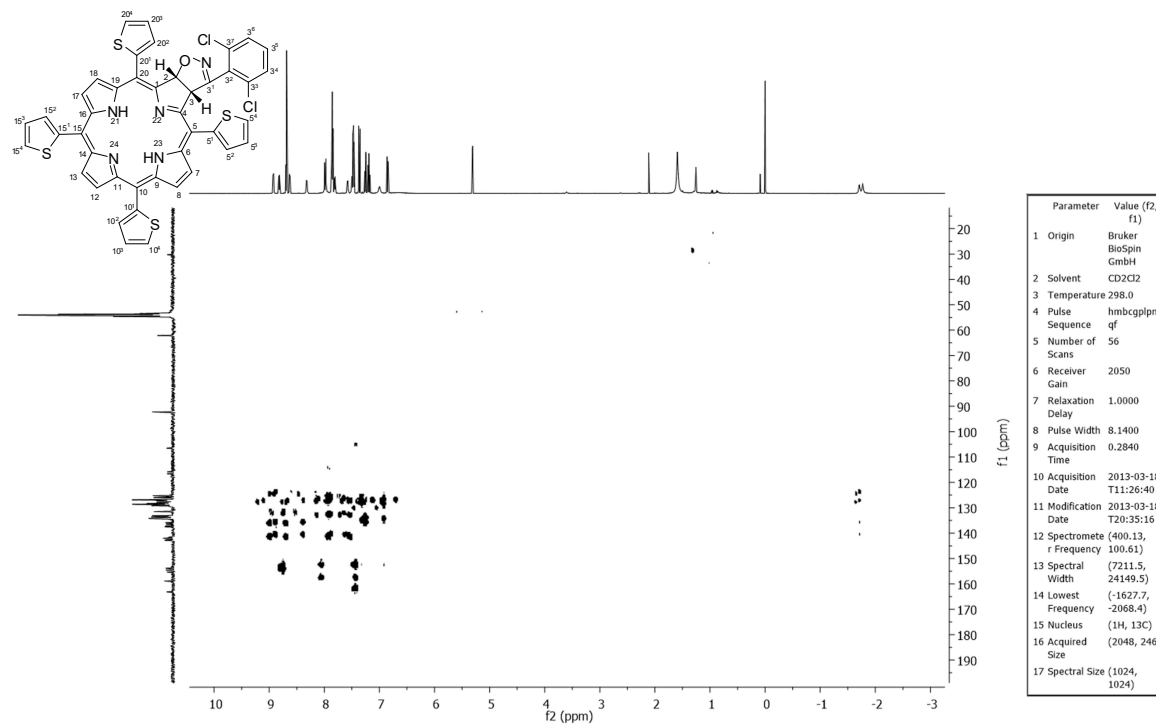


FIGURA A64. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da clorina **97a** em CD₂Cl₂.

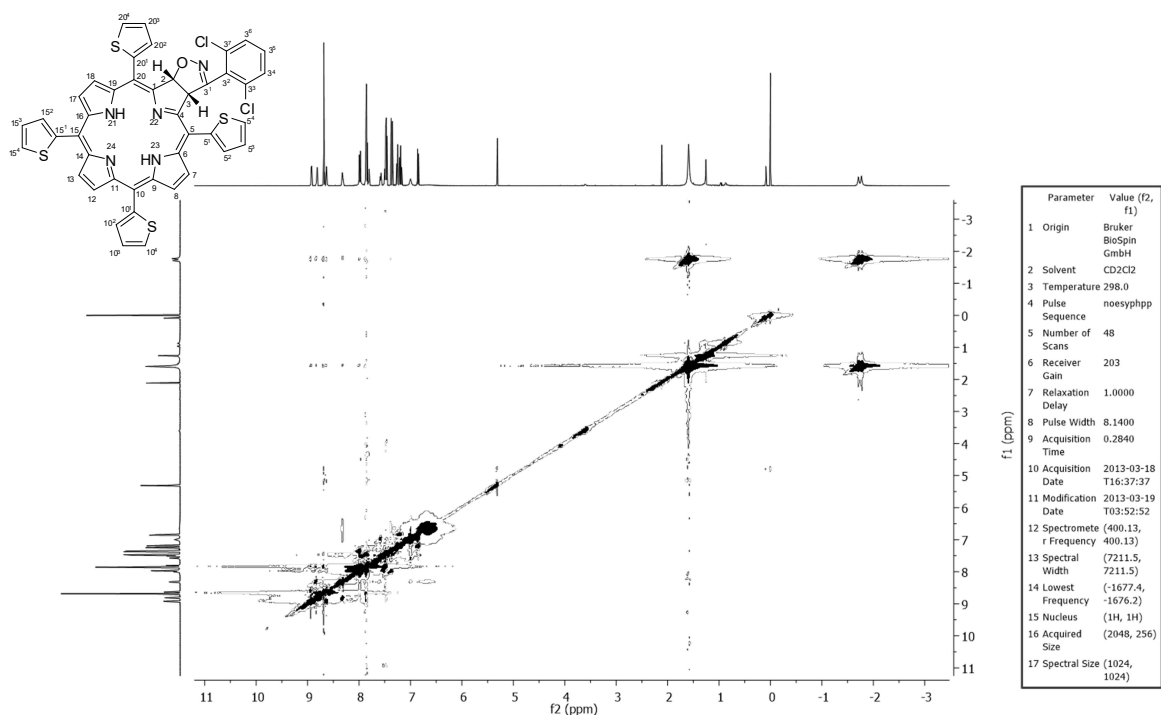


FIGURA A65. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da clorina **97a** em CD₂Cl₂.

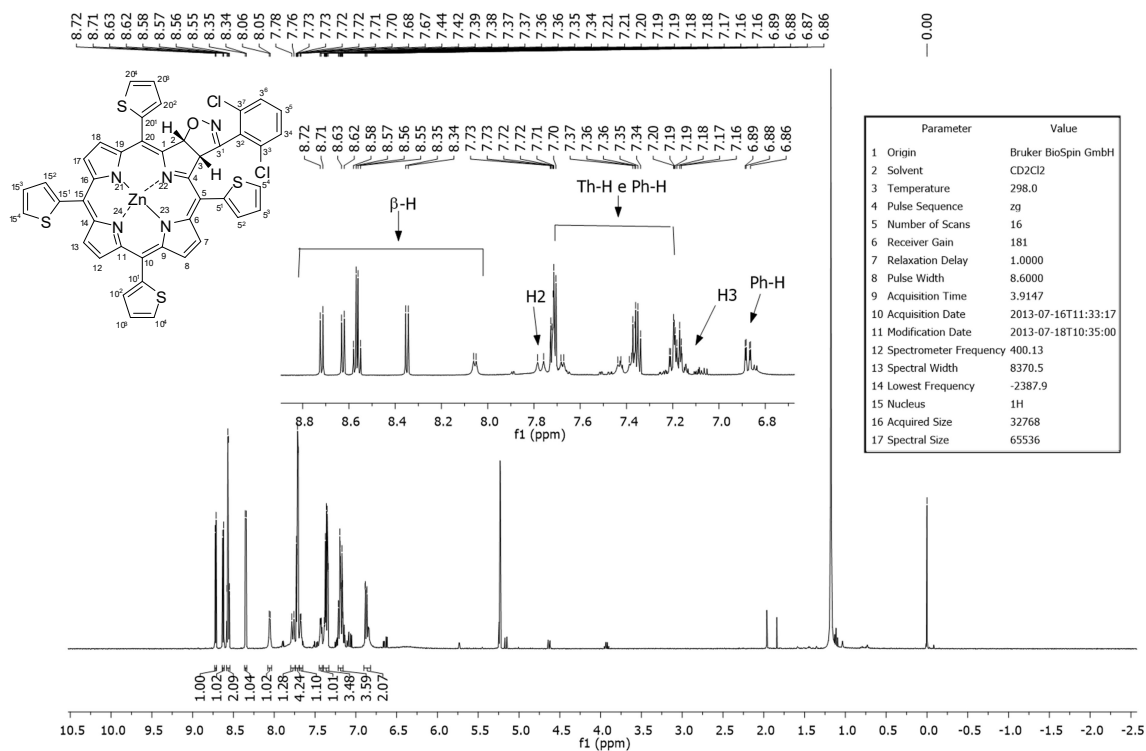


FIGURA A66. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da clorina **97b** em CD₂Cl₂.

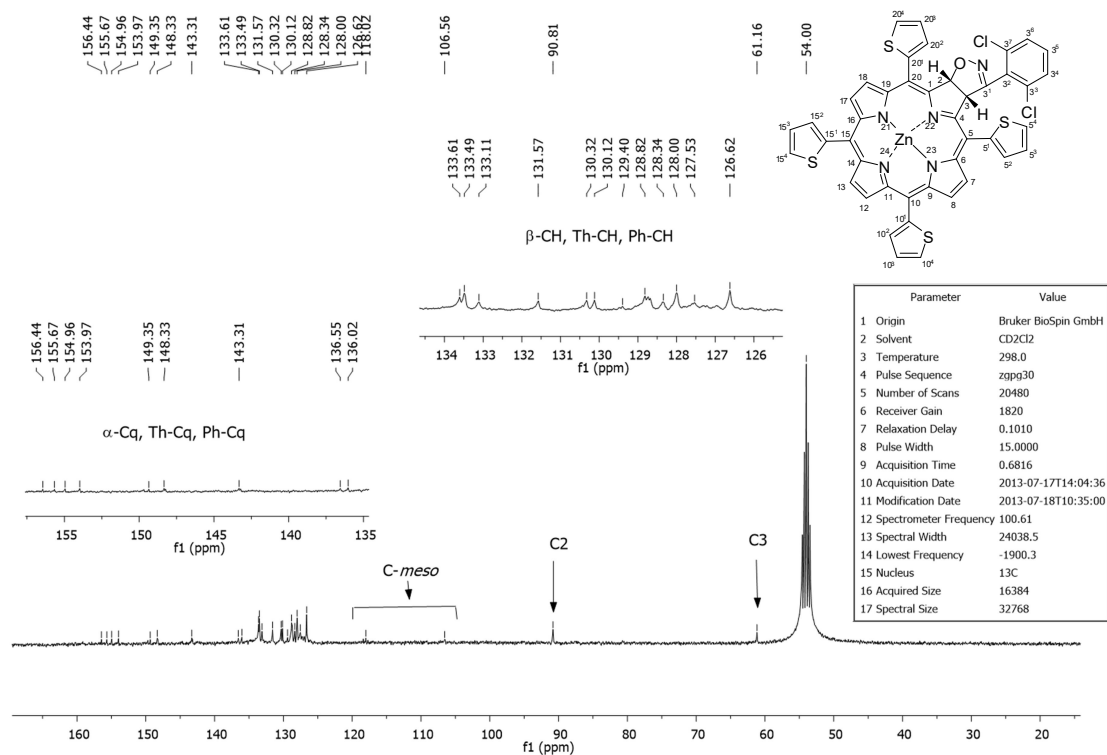


FIGURA A67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da clorina **97b** em CD_2Cl_2 .

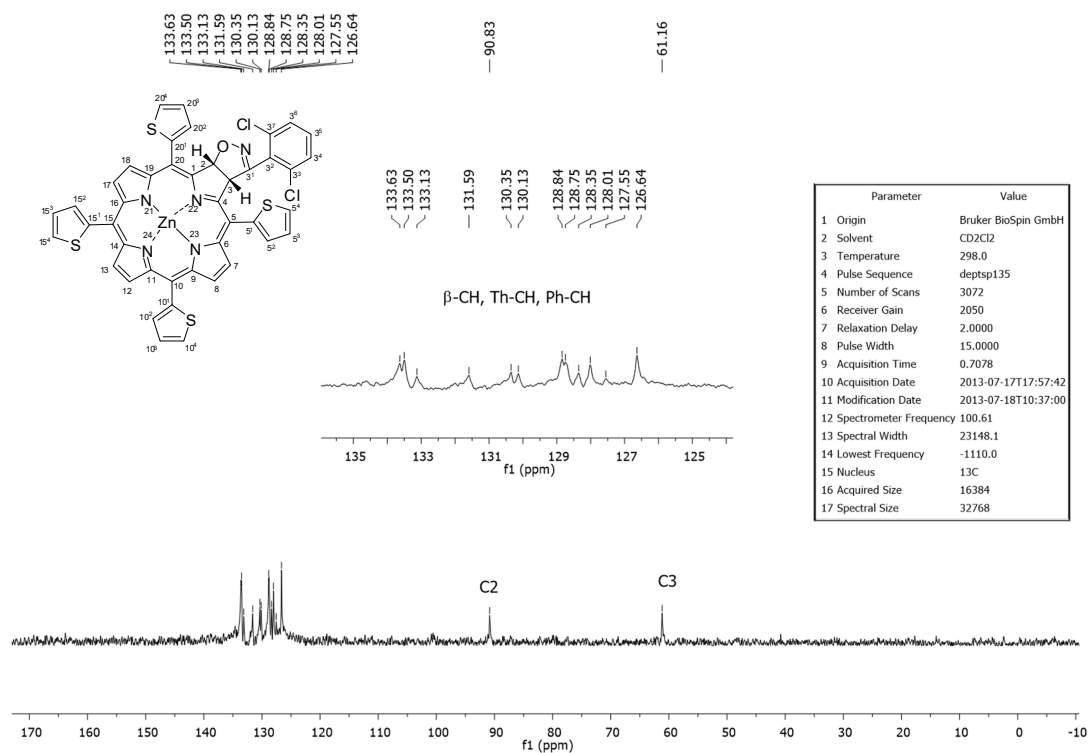


FIGURA A68. Espectro de RMN de ^{13}C – DEPT-135 (100 MHz) da clorina **97b** em CD_2Cl_2 .

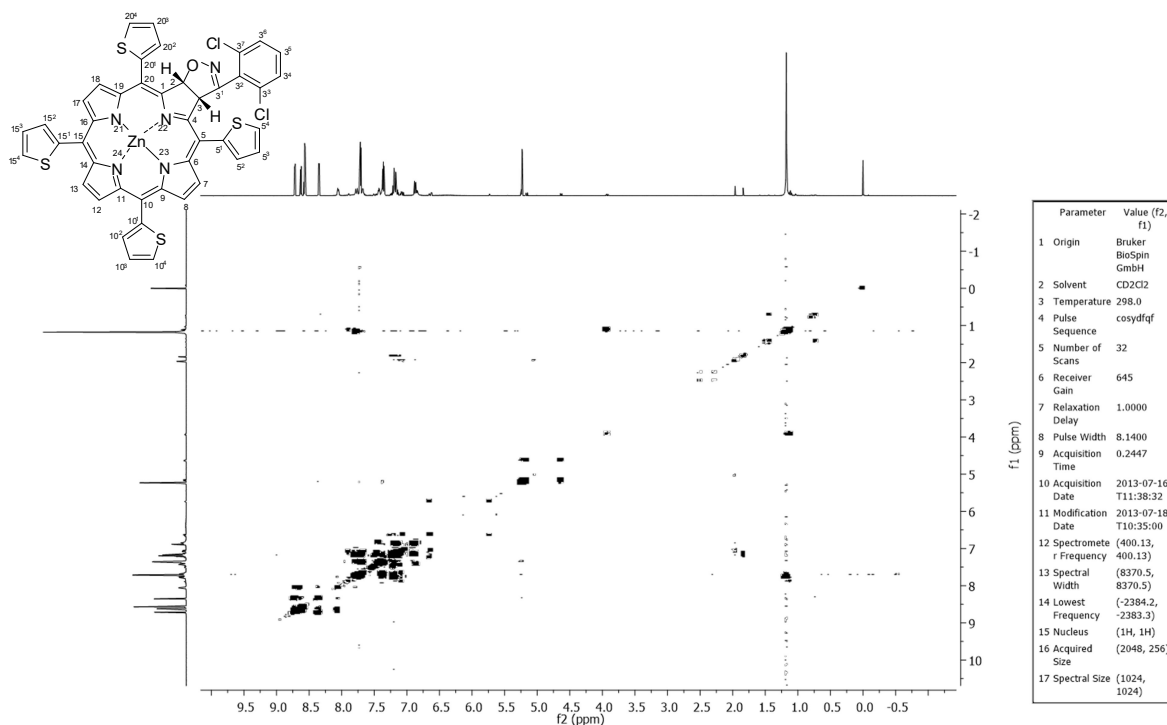


FIGURA A69. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da clorina **97b** em CD₂Cl₂.

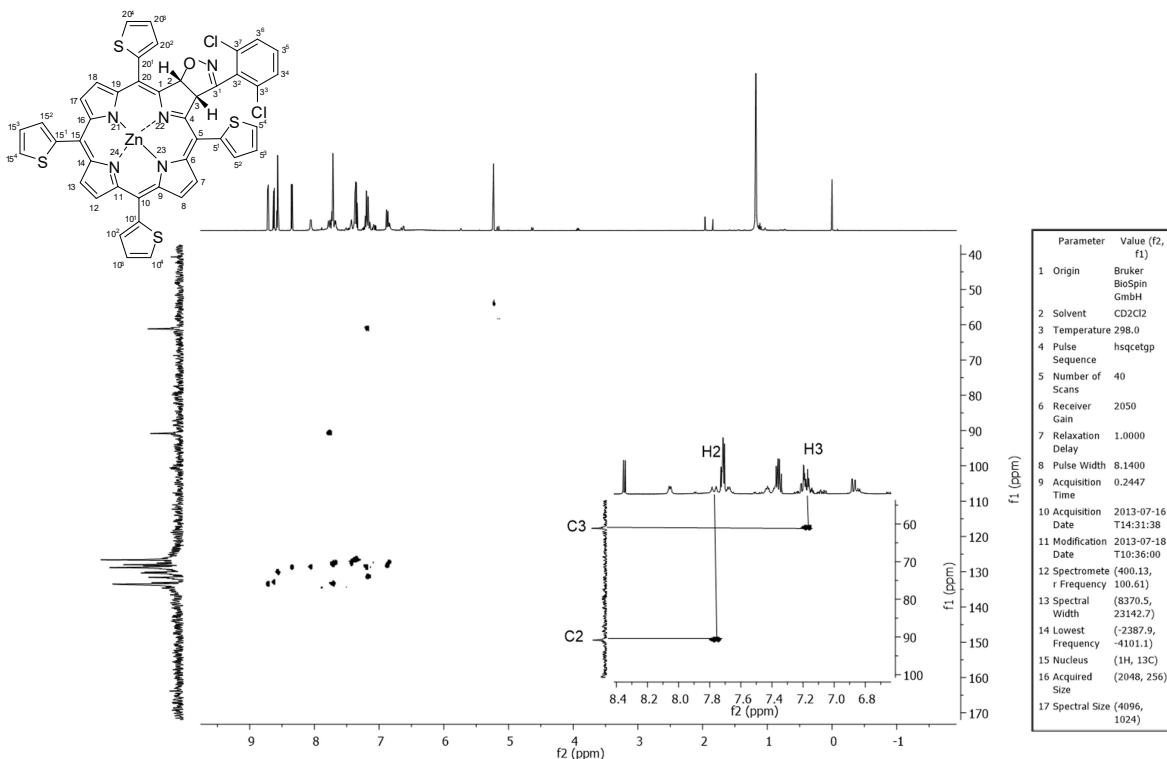


FIGURA A70. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da clorina **97b** em CD₂Cl₂.

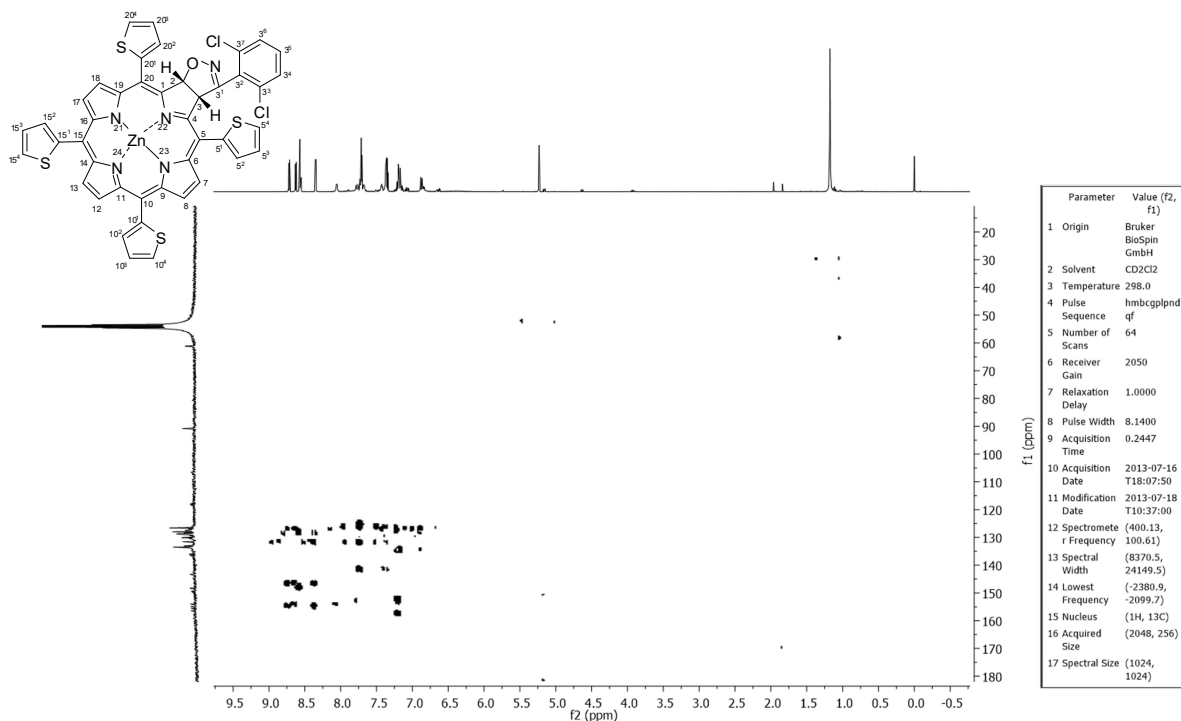


FIGURA A71. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da clorina **97b** em CD₂Cl₂.

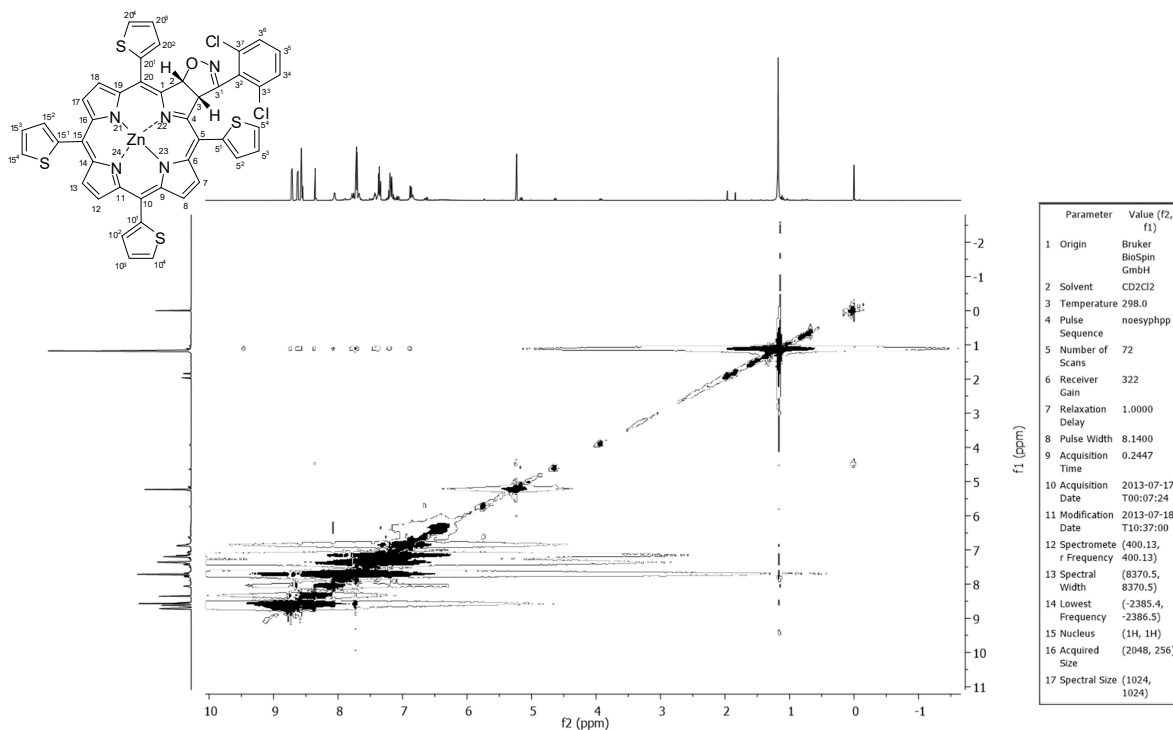


FIGURA A72. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da clorina **97b** em CD₂Cl₂.

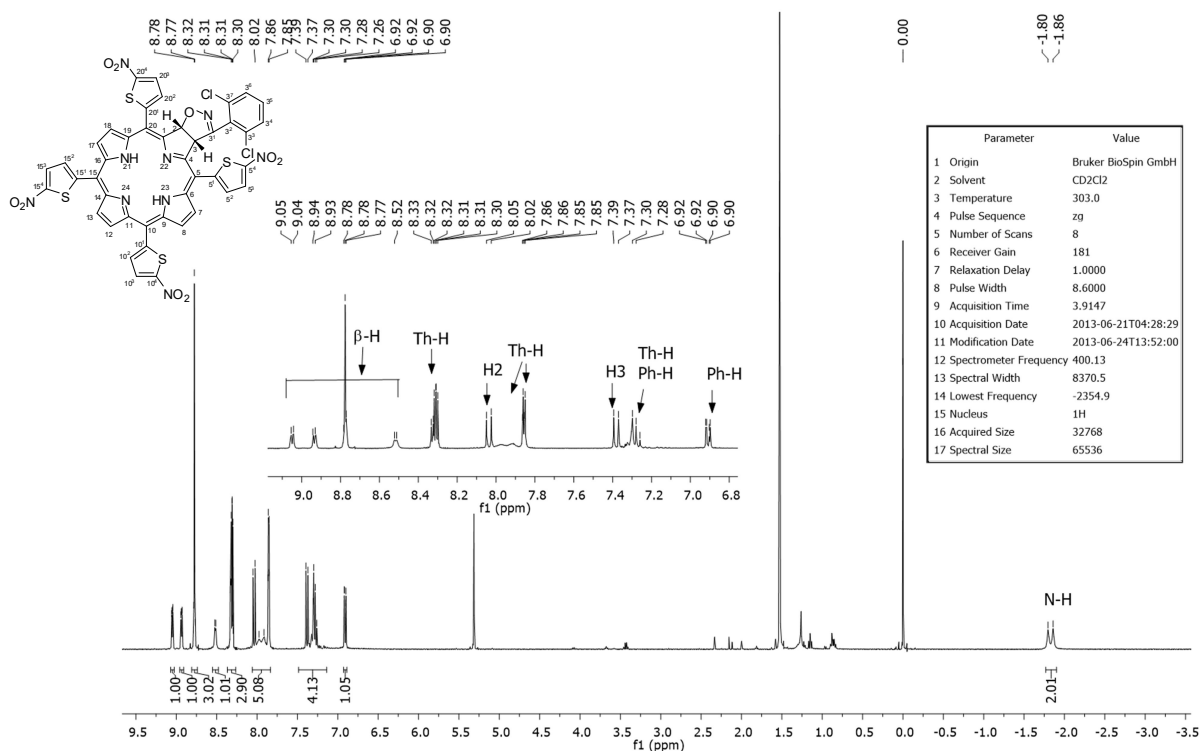


FIGURA A73. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da clorina **97c** em CD₂Cl₂.

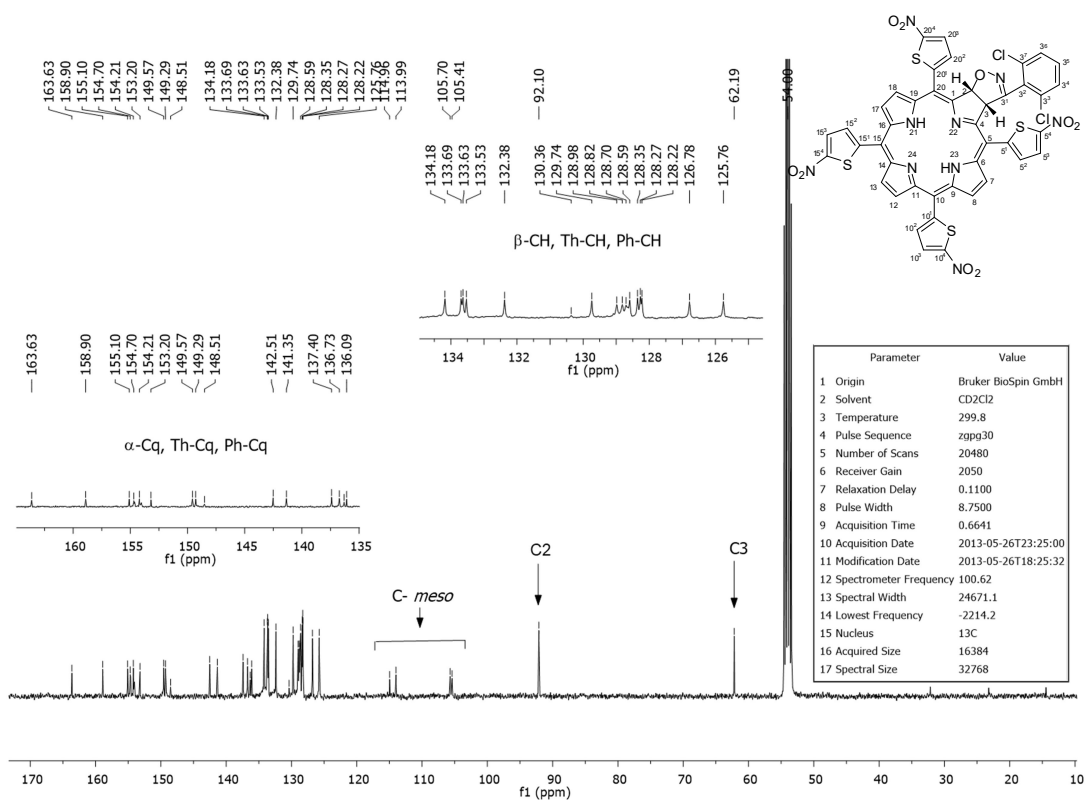


FIGURA A74. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) da clorina **97c** em CD₂Cl₂.

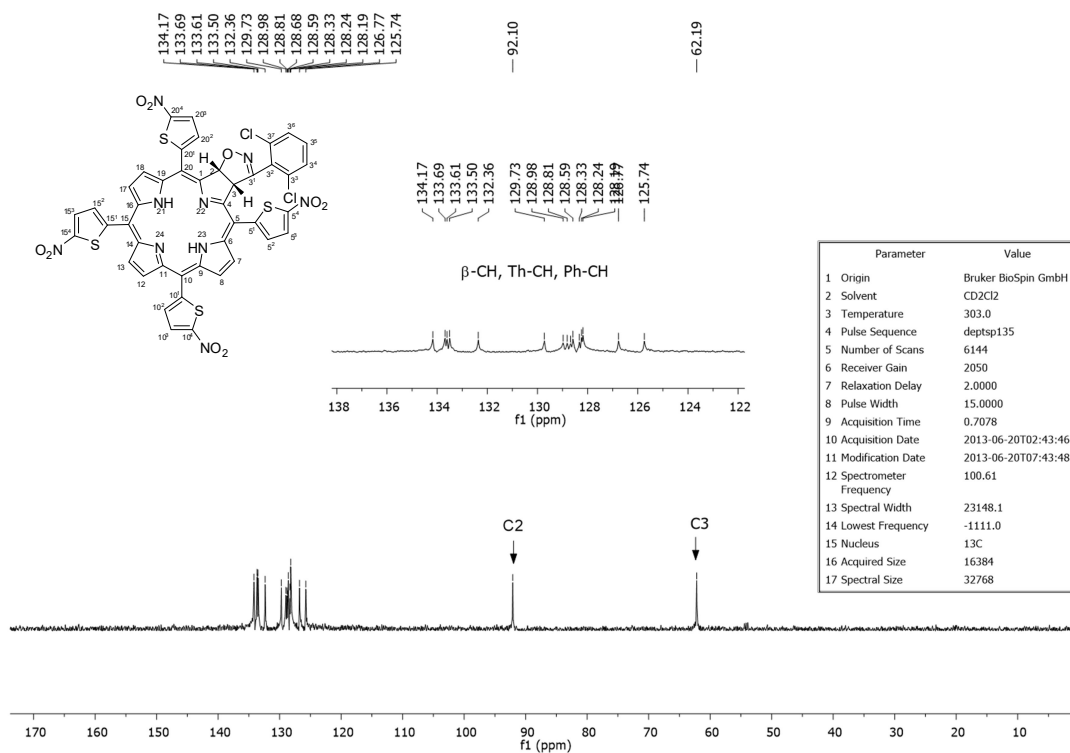


FIGURA A75. Espectro de RMN de ^{13}C – DEPT-135 (100 MHz) da clorina **97c** em CD_2Cl_2 .

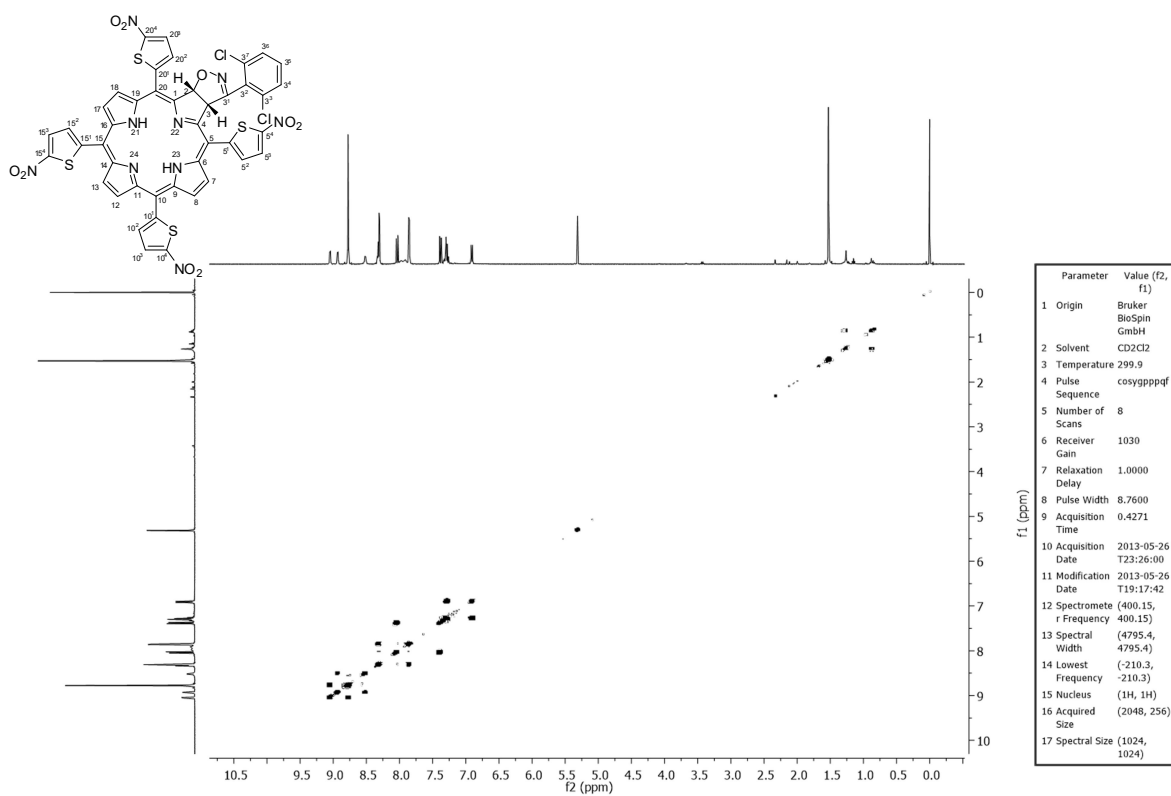


FIGURA A76. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da clorina **97c** em CD_2Cl_2 .

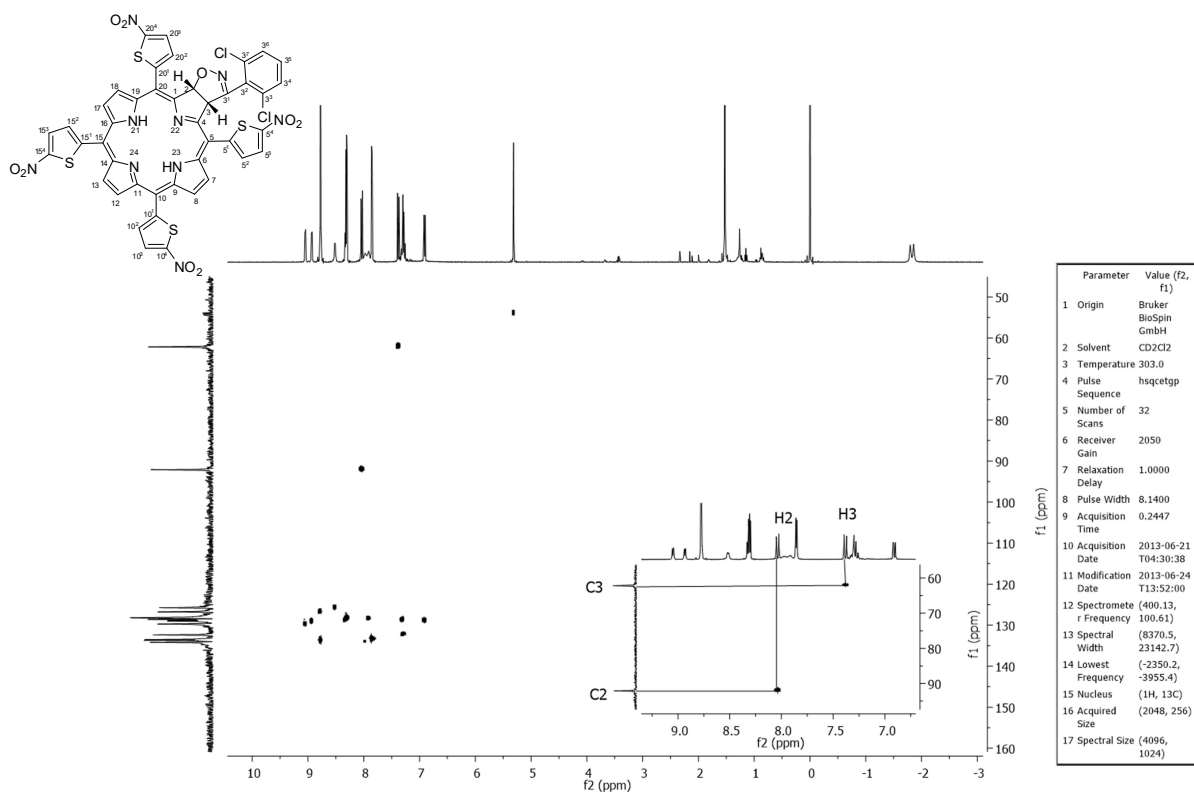


FIGURA A77. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da clorina **97c** em CD₂Cl₂.

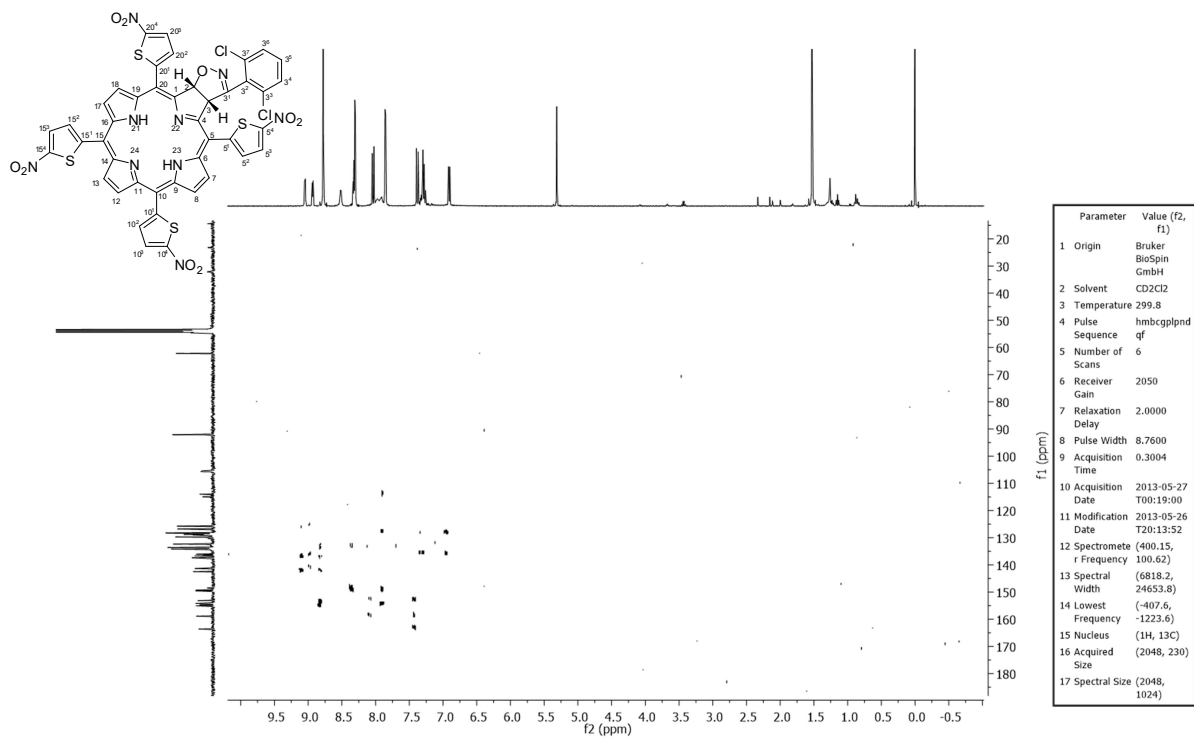


FIGURA A78. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da clorina **97c** em CD₂Cl₂.

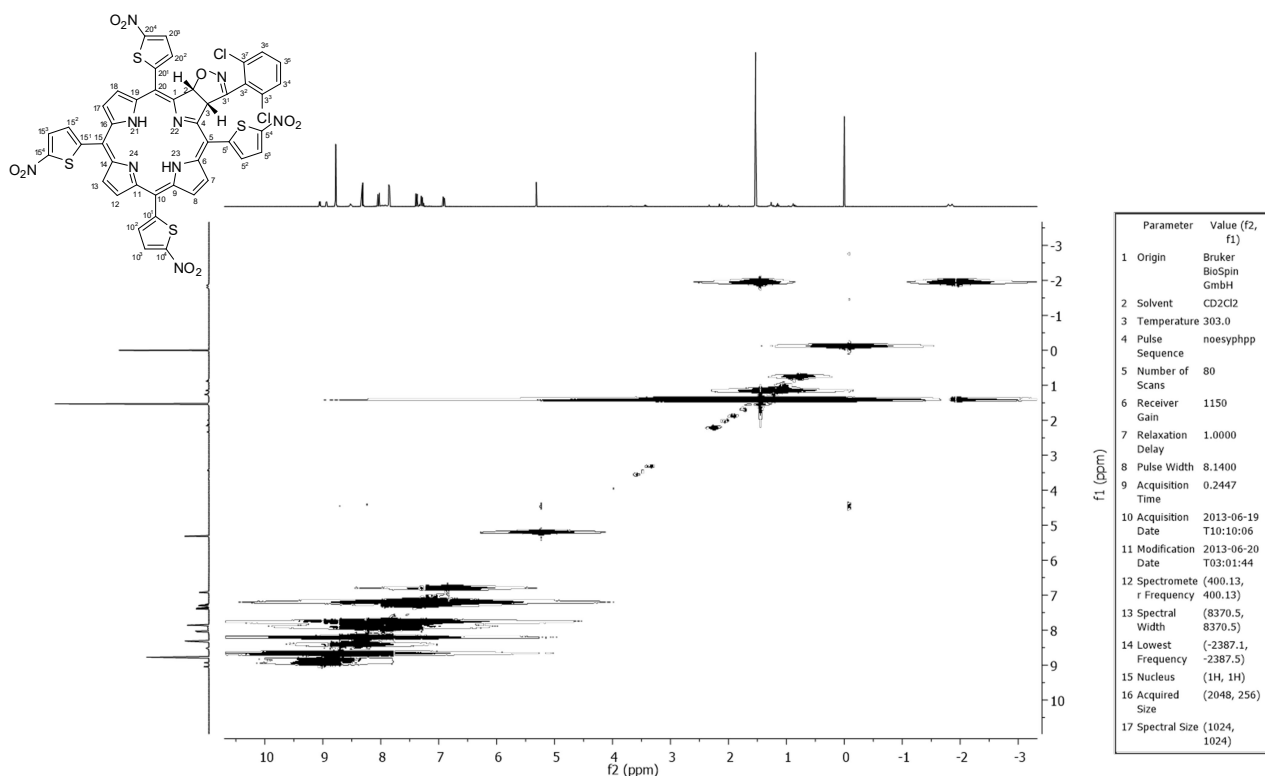


FIGURA A79. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da clorina **97c** em CD₂Cl₂.

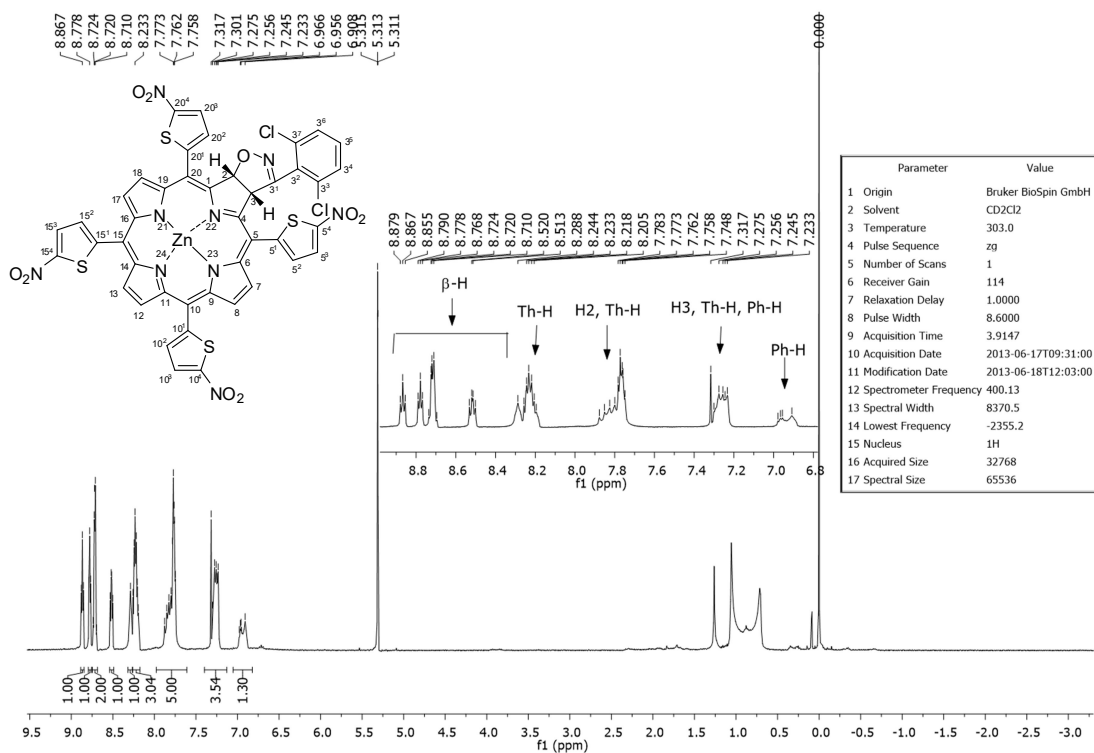


FIGURA A80. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da clorina **97d** em CD₂Cl₂.

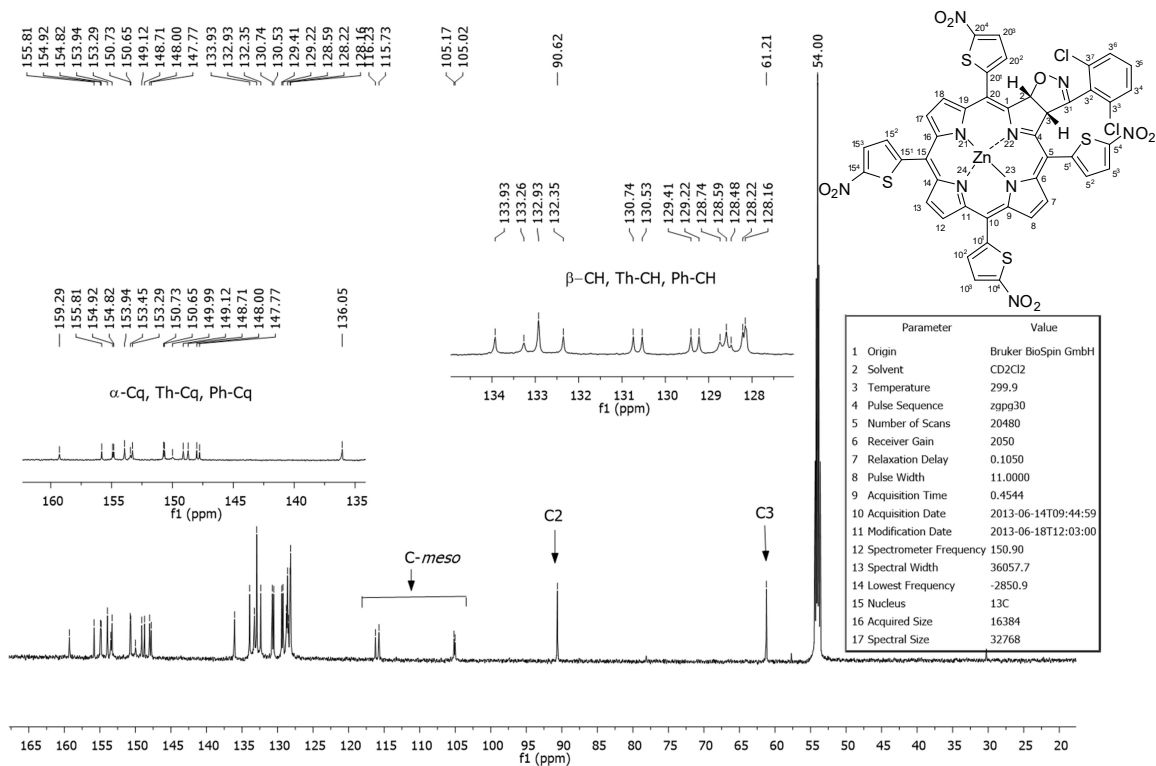


FIGURA A81. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da clorina **97d** em CD_2Cl_2 .

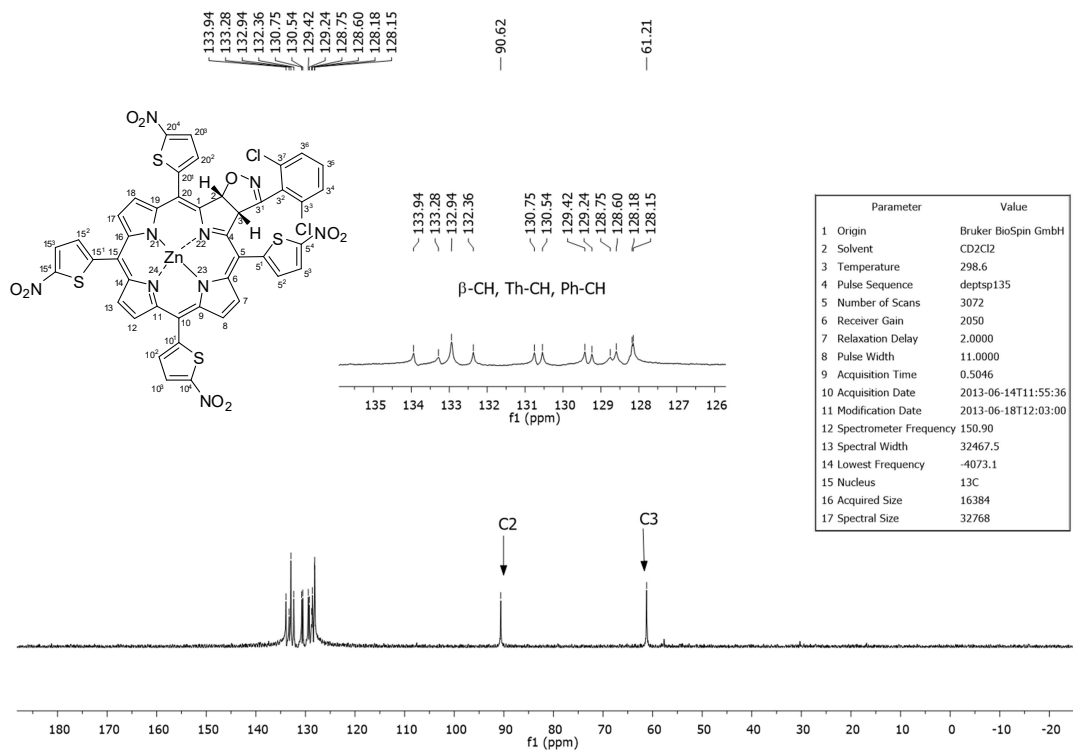


FIGURA A82. Espectro de RMN de ^{13}C – DEPT-135 (100 MHz) da clorina **97d** em CD_2Cl_2 .

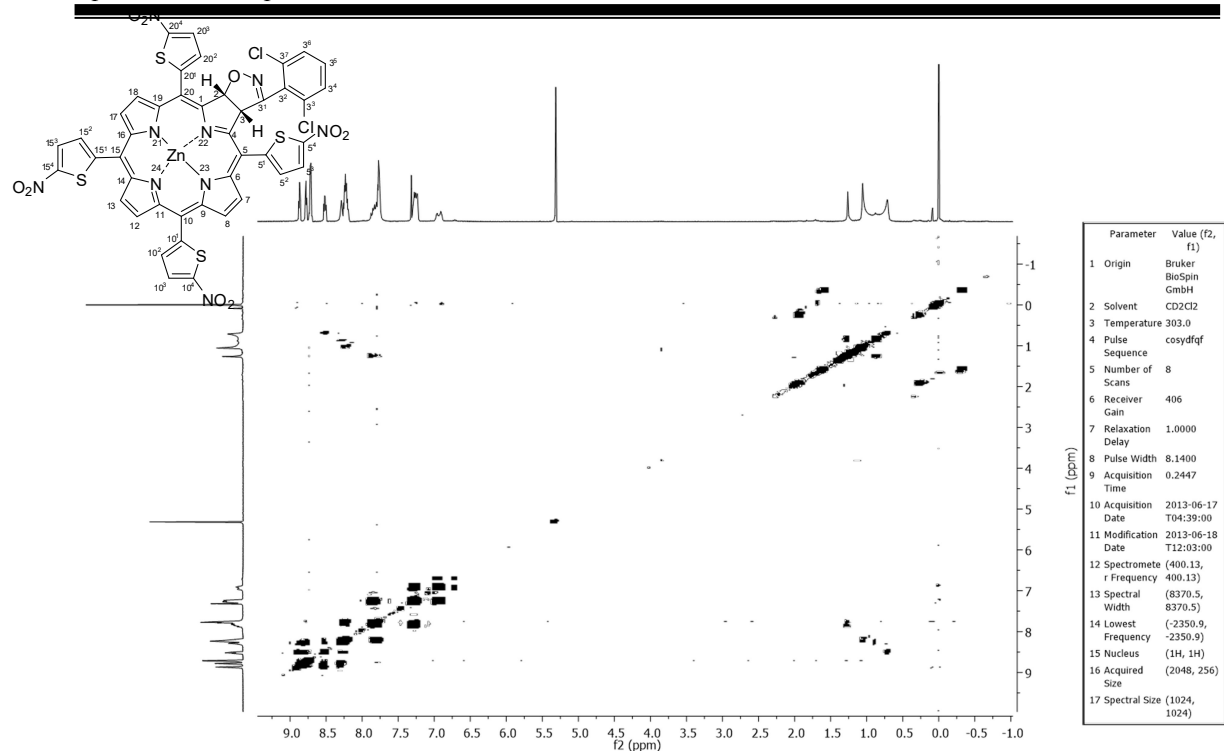


FIGURA A83. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da clorina **97d** em CD₂Cl₂.

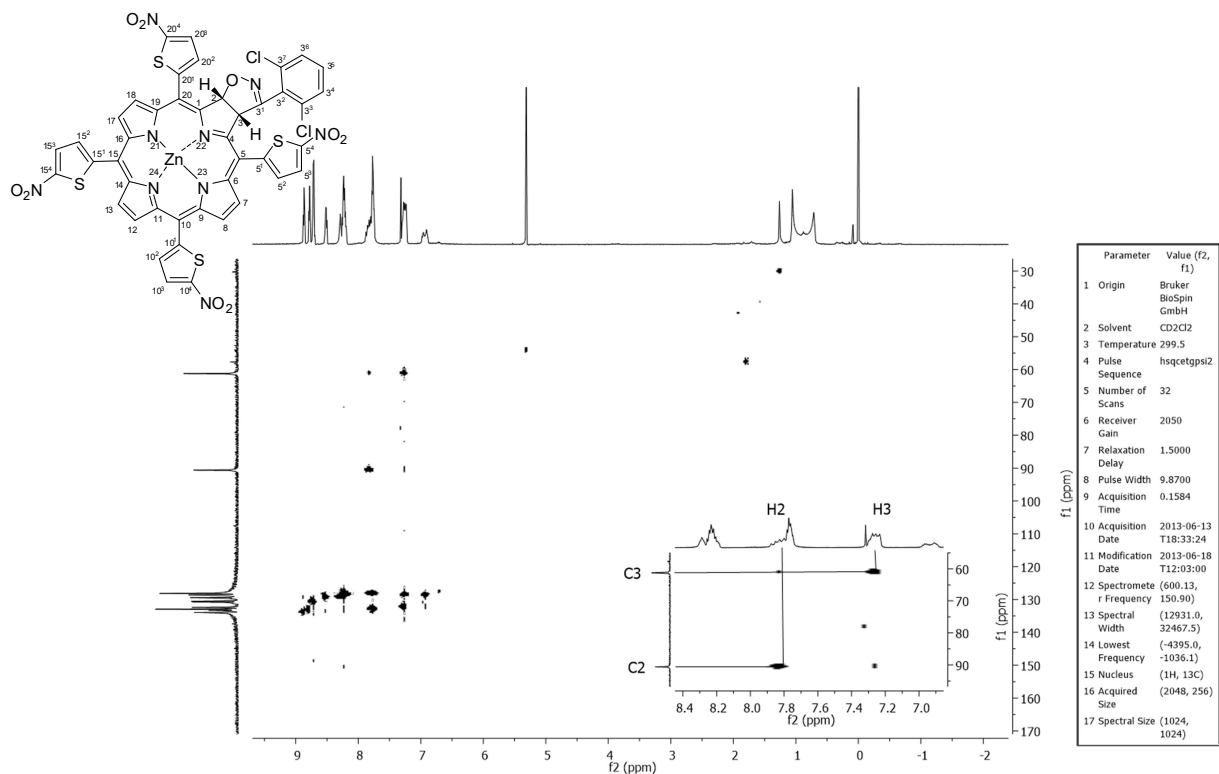


FIGURA A84. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da clorina **97d** em CD₂Cl₂.

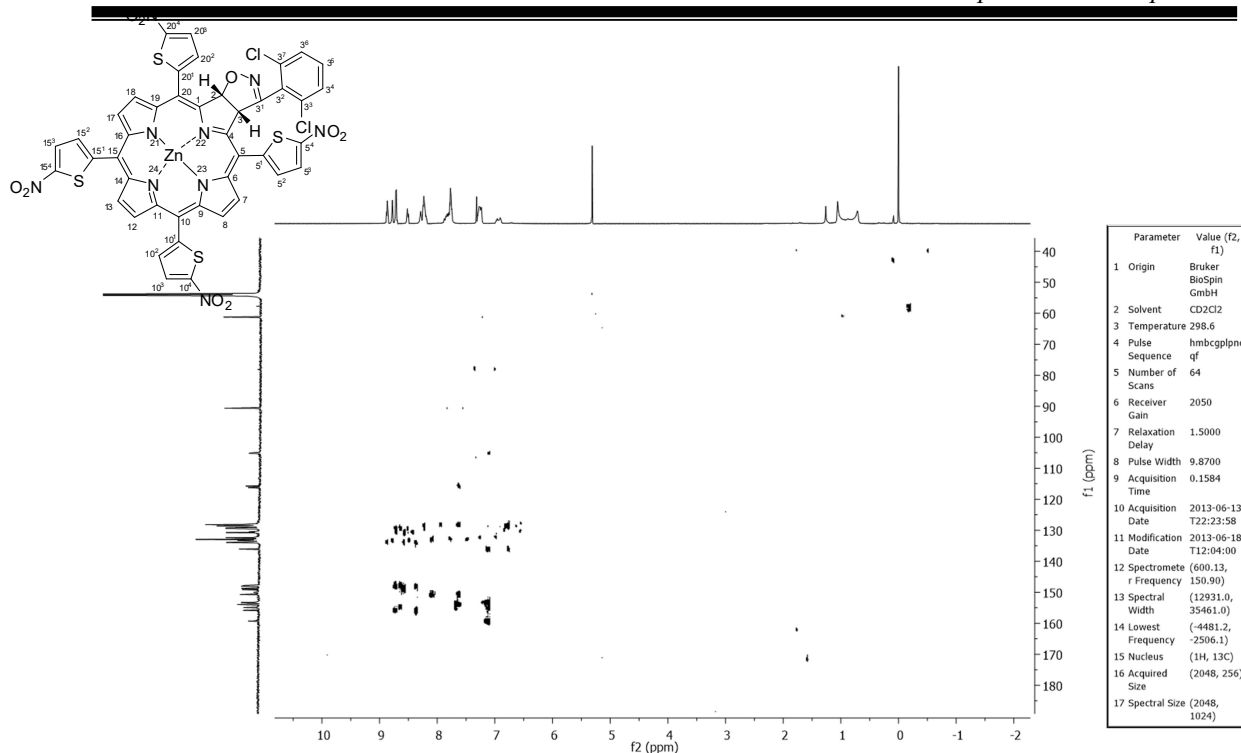


FIGURA A85. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da clorina **97d** em CD₂Cl₂.

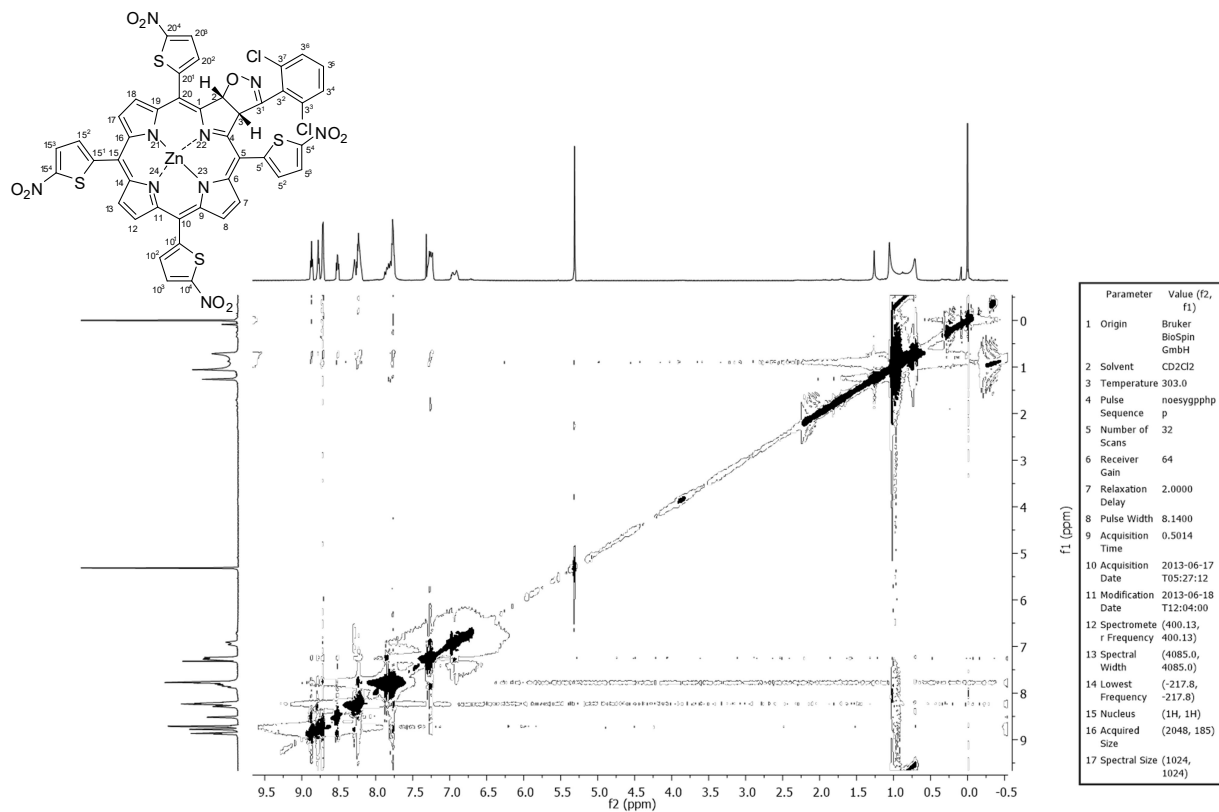


FIGURA A86. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da clorina **97d** em CD₂Cl₂.

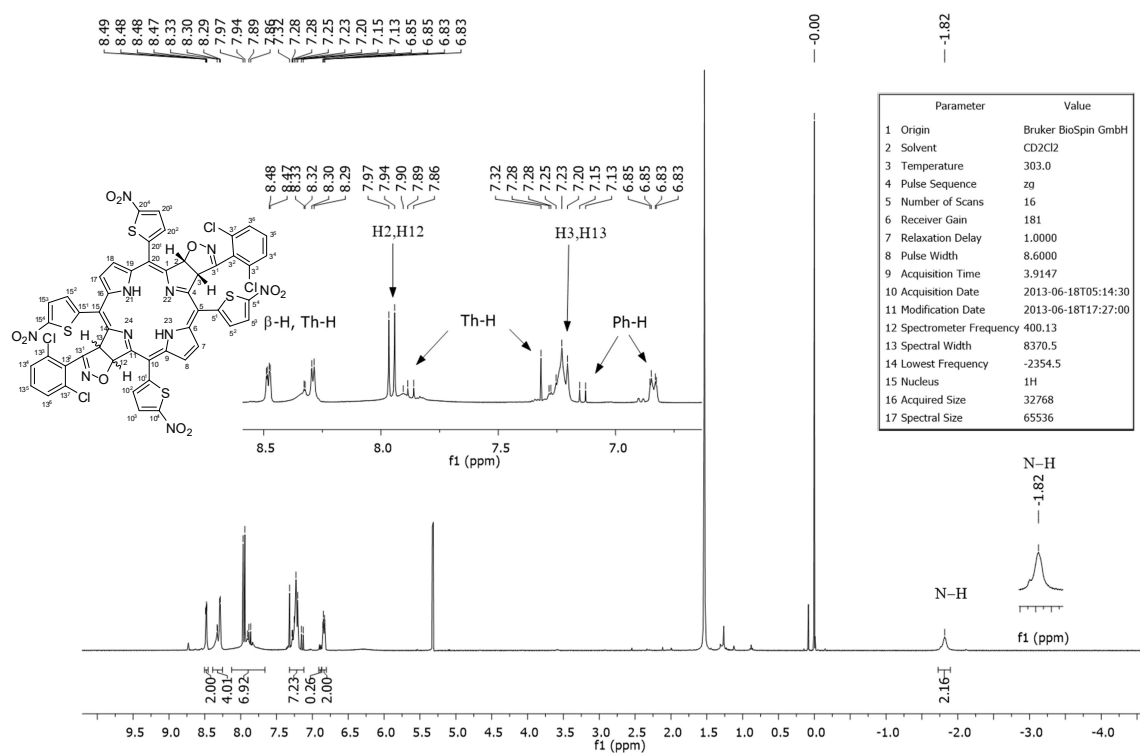


FIGURA A87. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD_2Cl_2 .

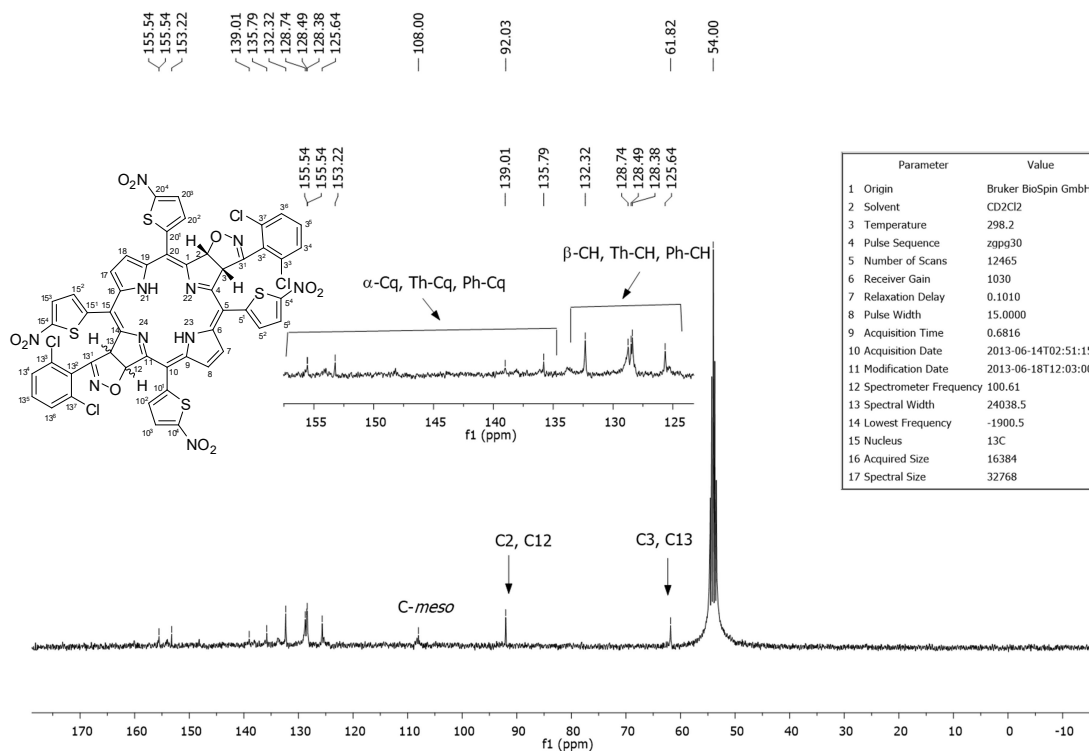


FIGURA A88. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD_2Cl_2 .

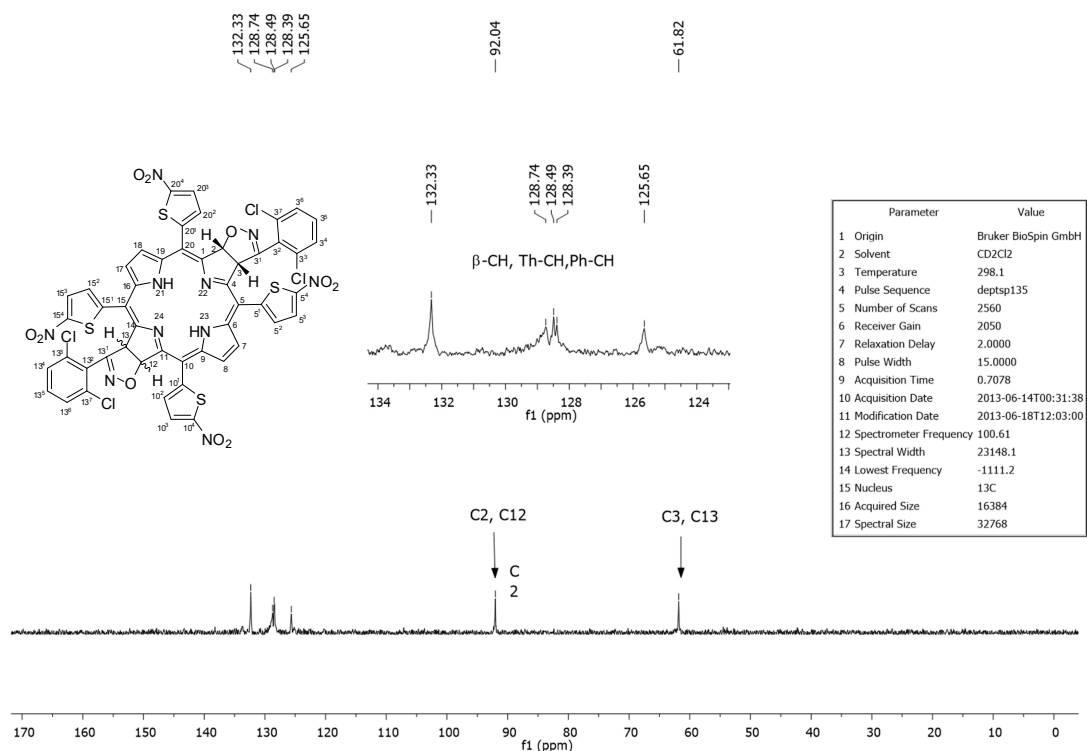


Figure S80. ^{13}C (DEPT-135) NMR (100 MHz) of compound **12c** in CD_2Cl_2 .

FIGURA A89. Espectro de RMN de ^{13}C – DEPT-135 (100 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD_2Cl_2 .

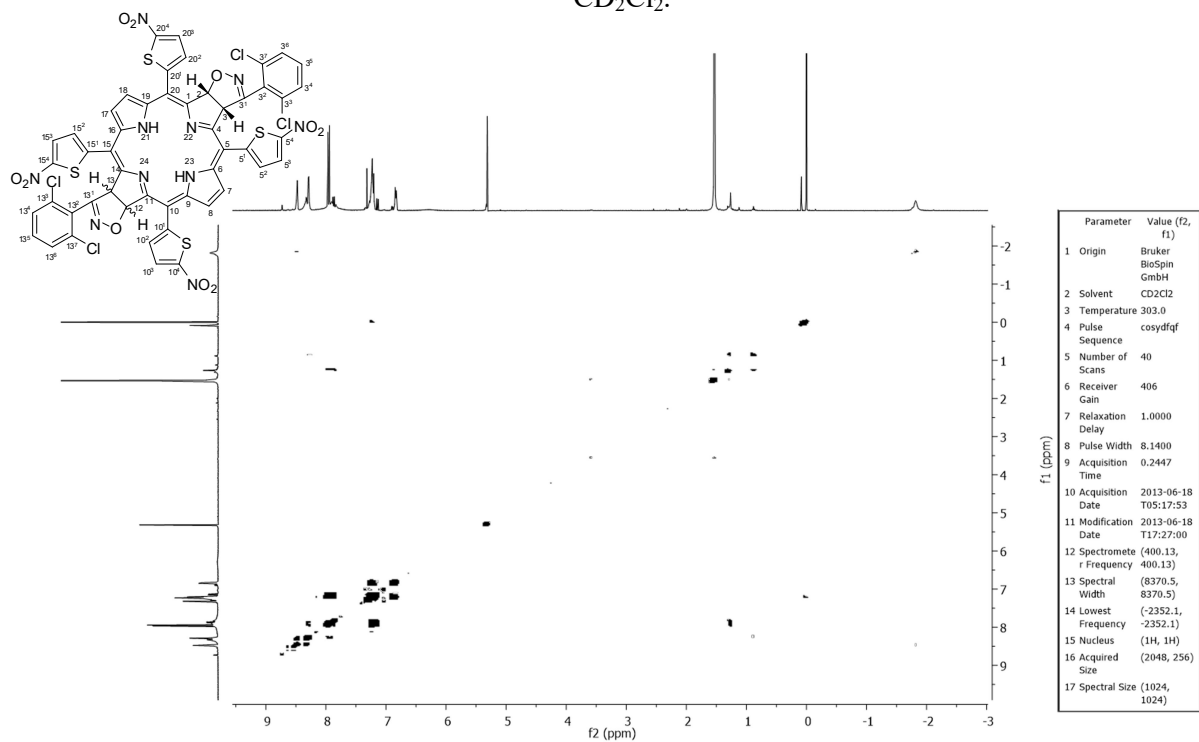


FIGURA A90. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD_2Cl_2 .

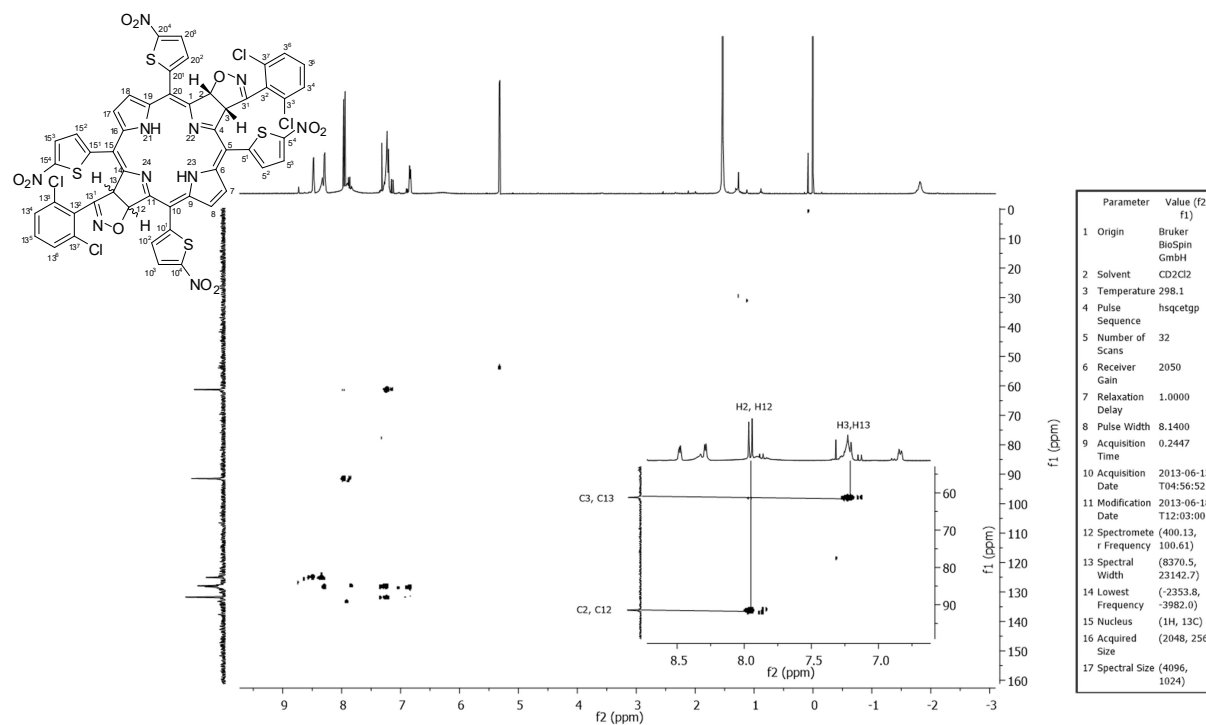


FIGURA A91. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD₂Cl₂.

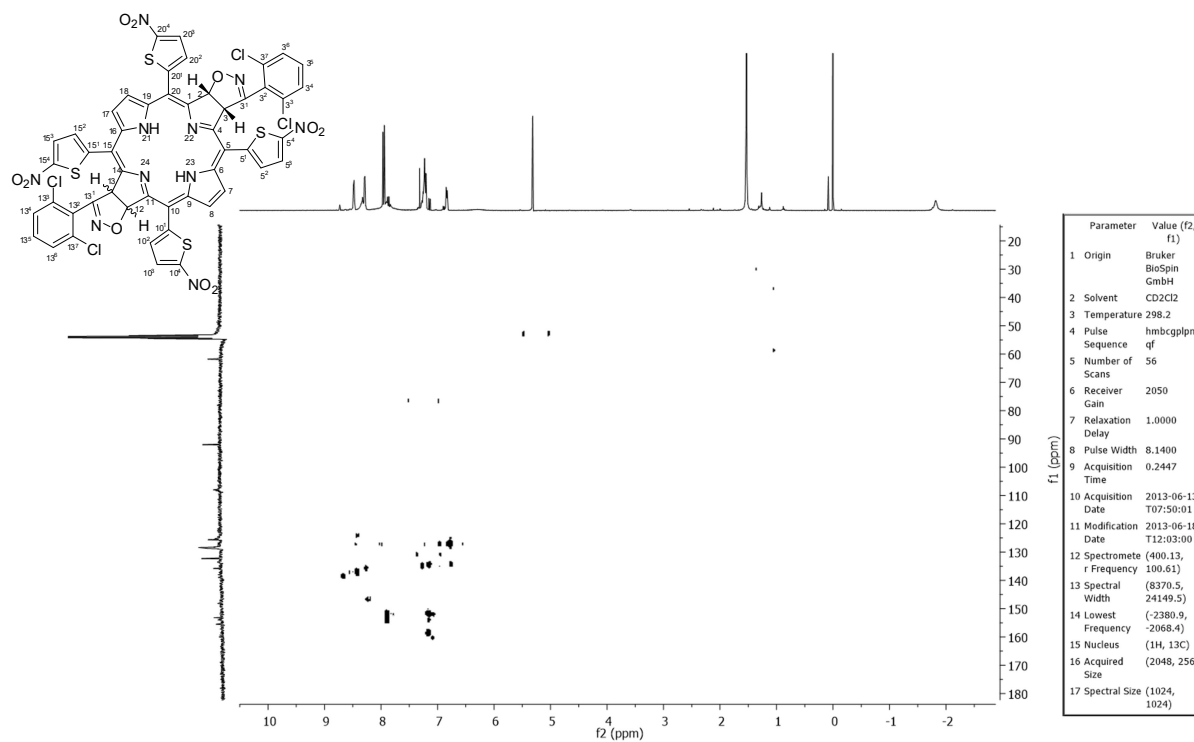


FIGURA A92. Espectro de RMN de g HMBC (400 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD₂Cl₂.

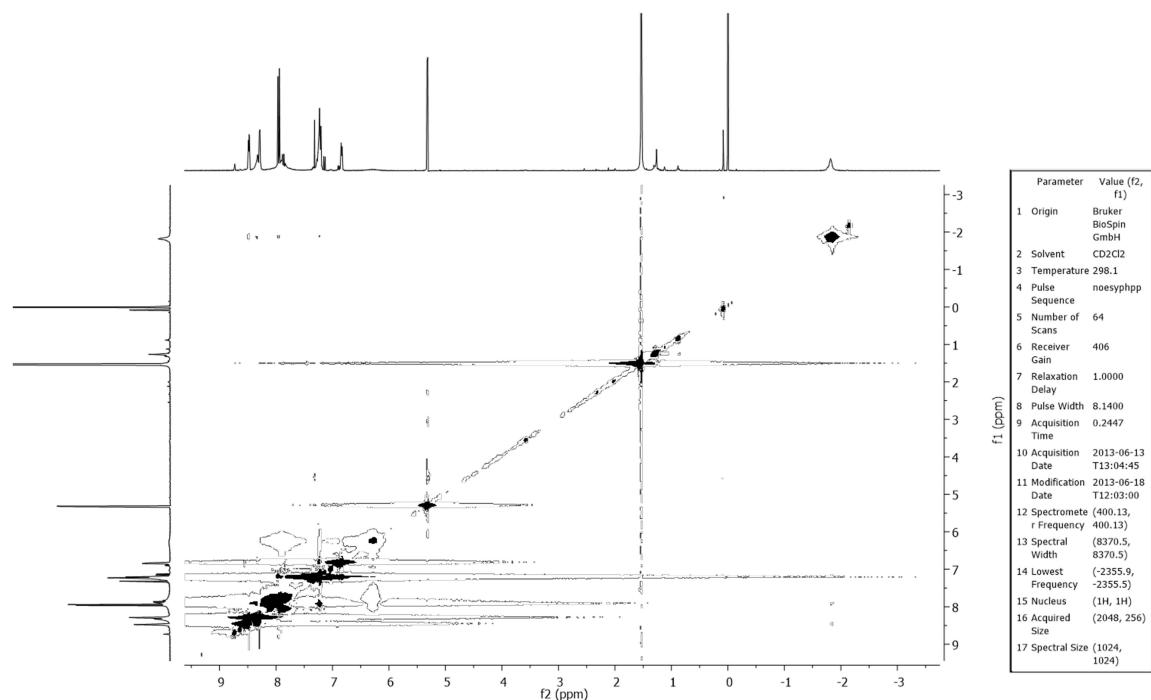


FIGURA A93. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da bacterioclorina **98c** em CD₂Cl₂.

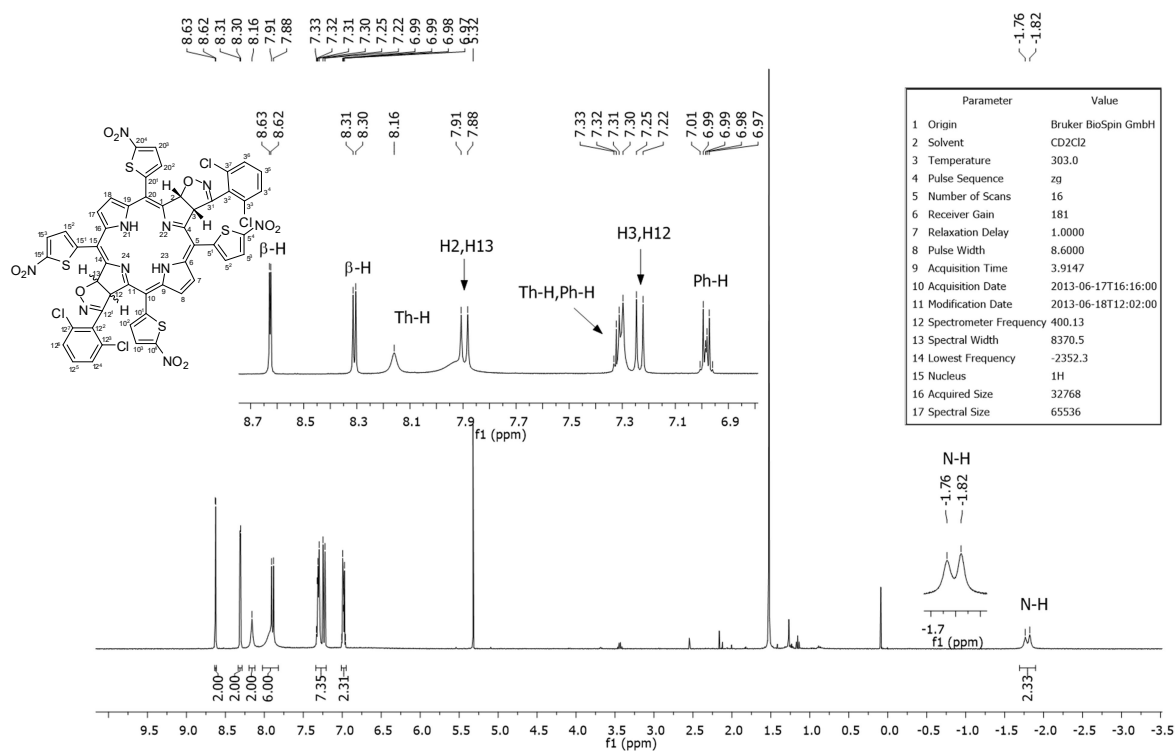


FIGURA A94. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD₂Cl₂.

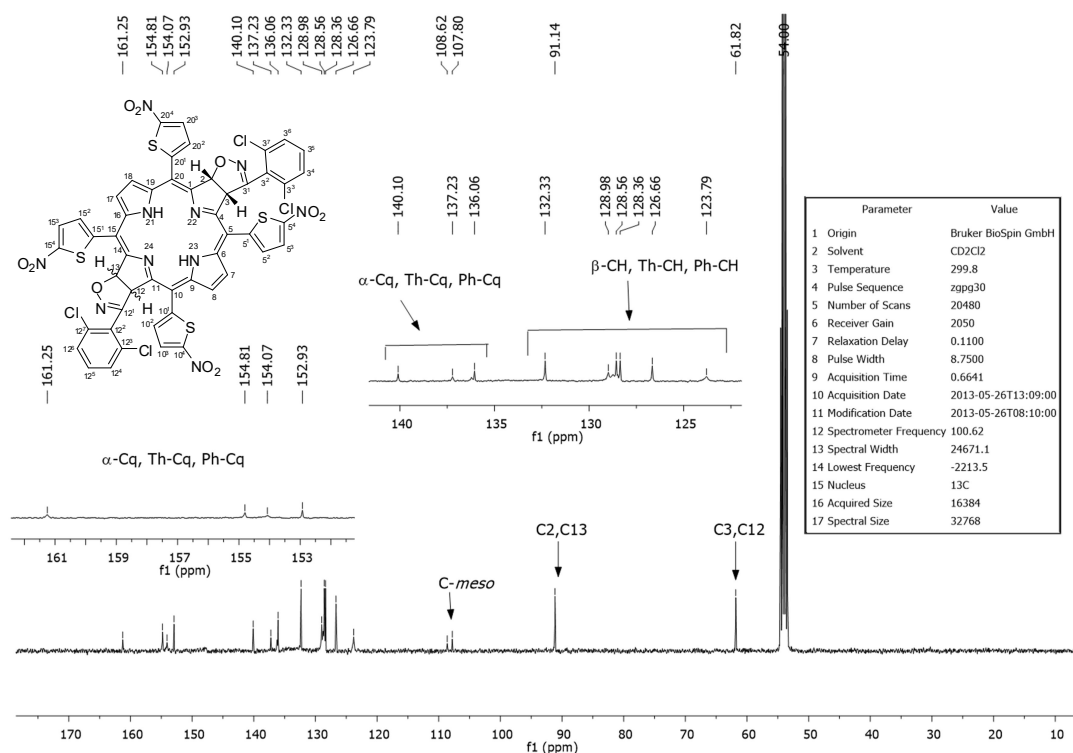


FIGURA A95. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD_2Cl_2 .

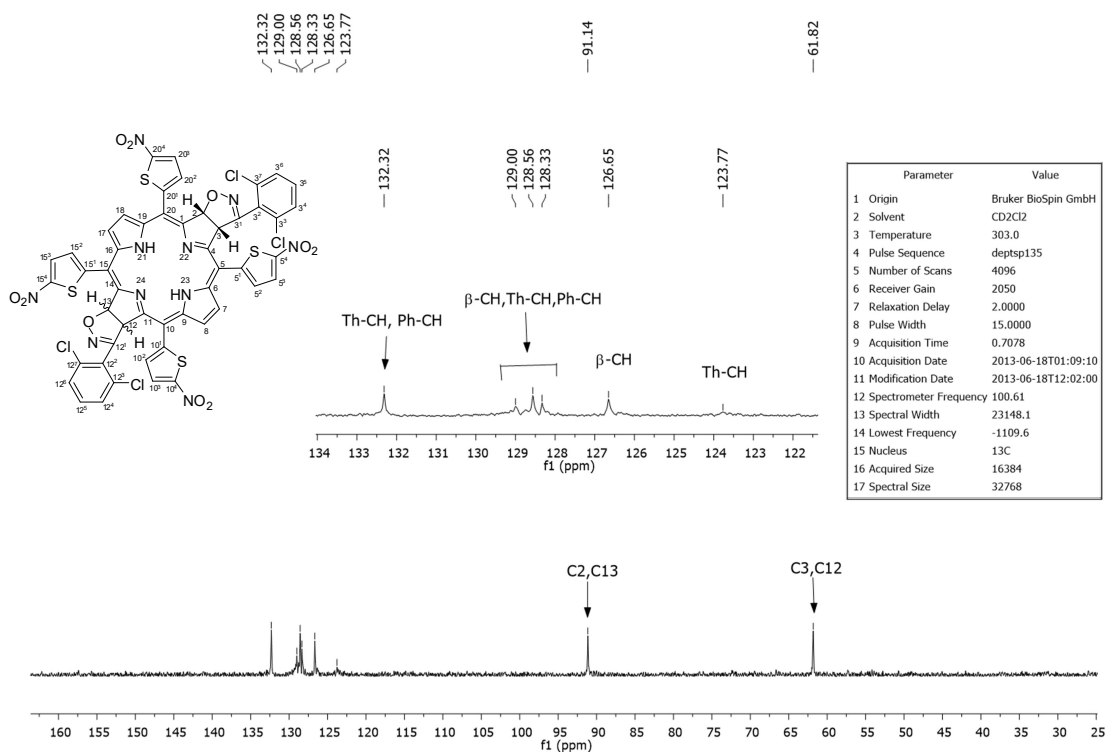


FIGURA A96. Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT-135 (100 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD_2Cl_2 .

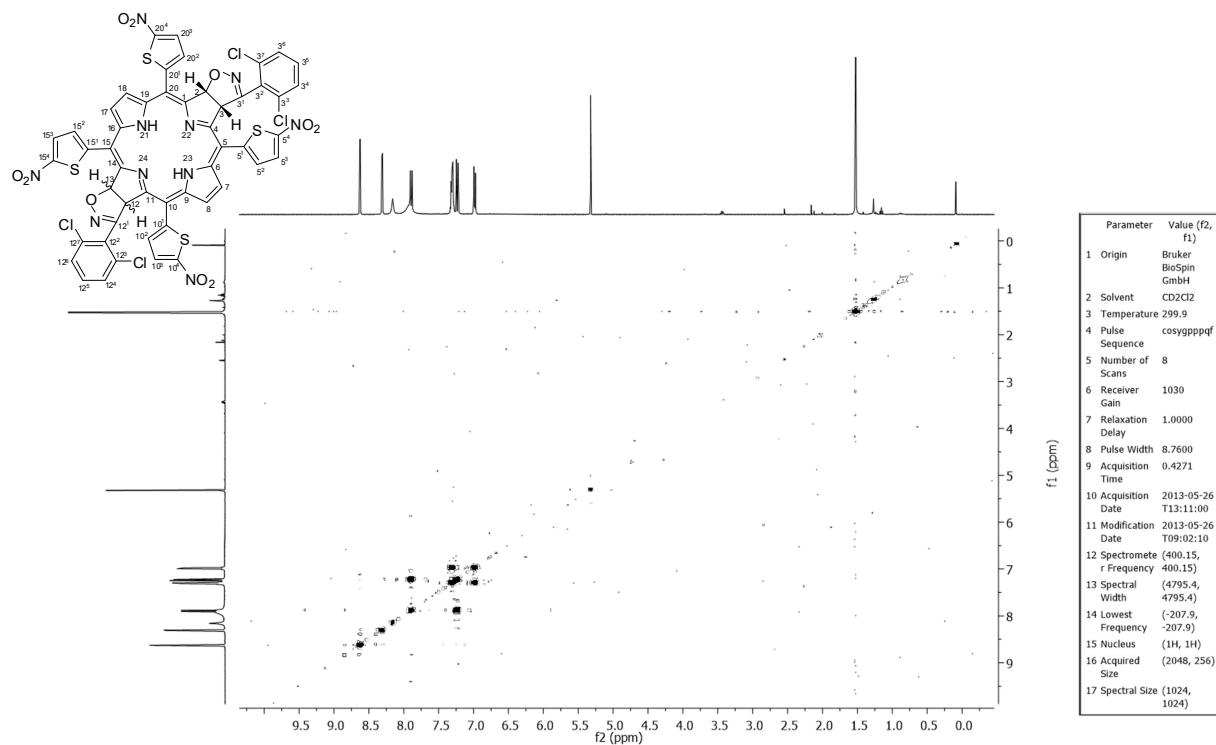


FIGURA A97. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD₂Cl₂.

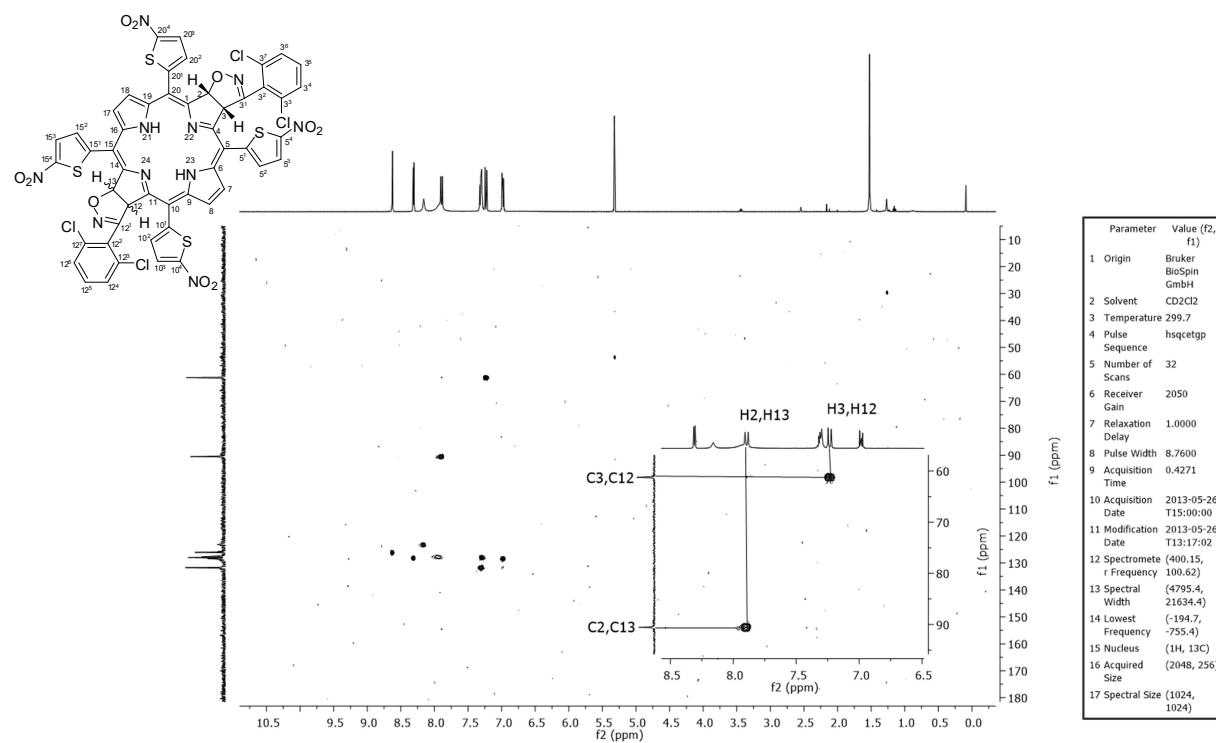


FIGURA A98. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD₂Cl₂.

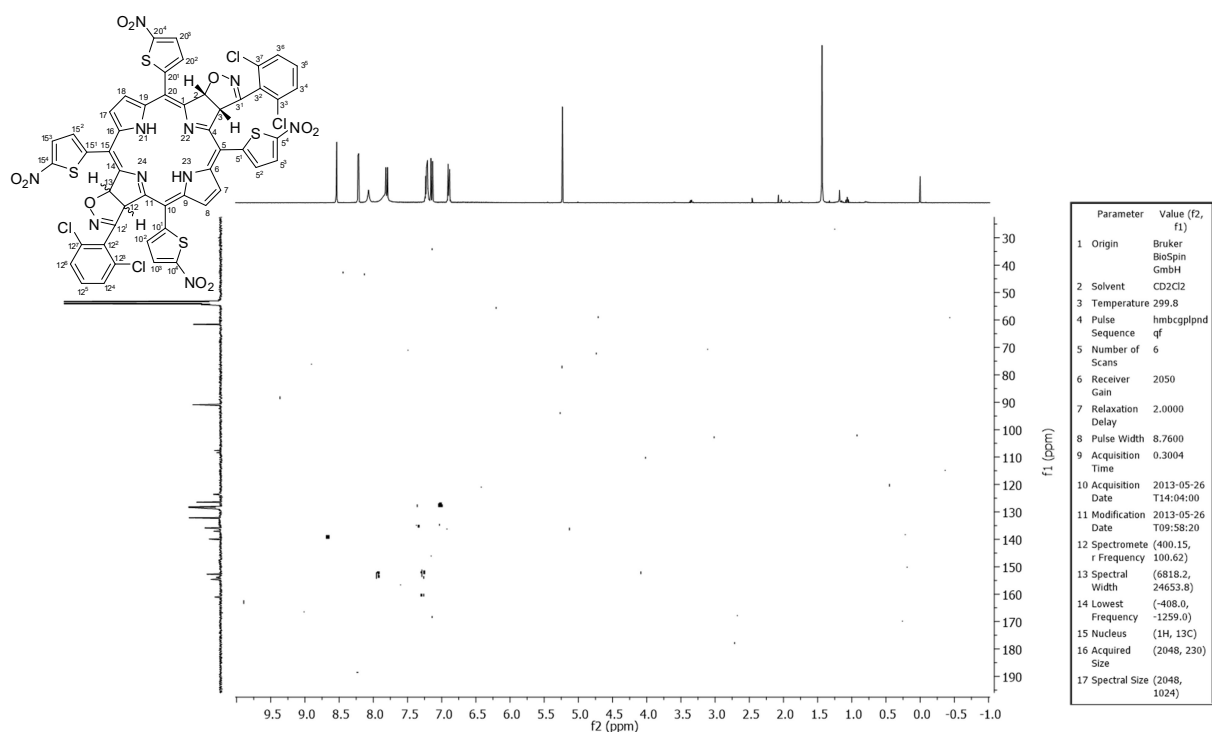


FIGURA A99. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD₂Cl₂.

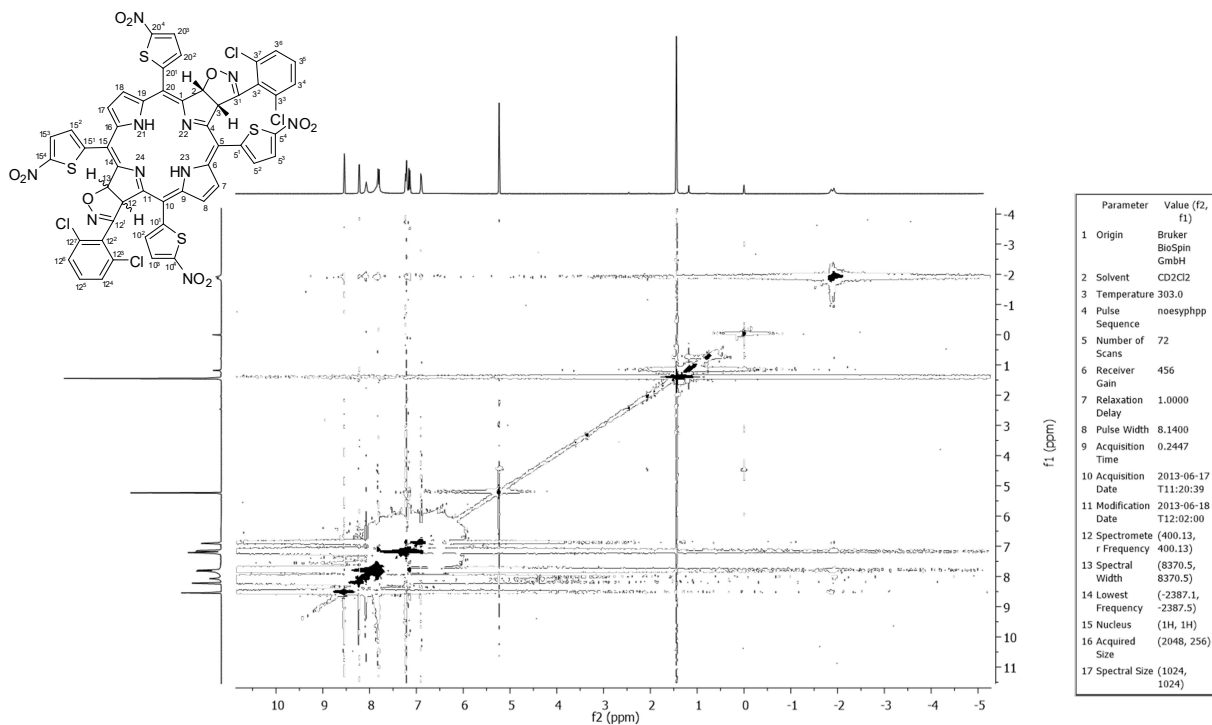


FIGURA A100. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da bacterioclorina **99c** em CD₂Cl₂.

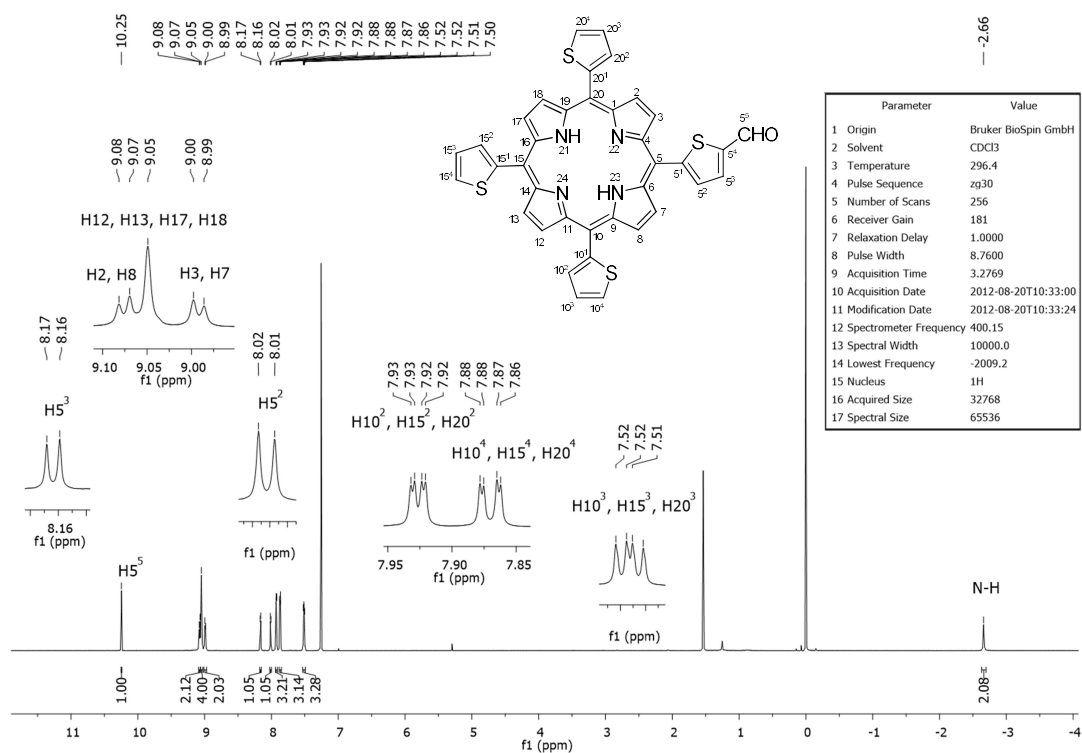


FIGURA A101. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a** em CDCl_3 .

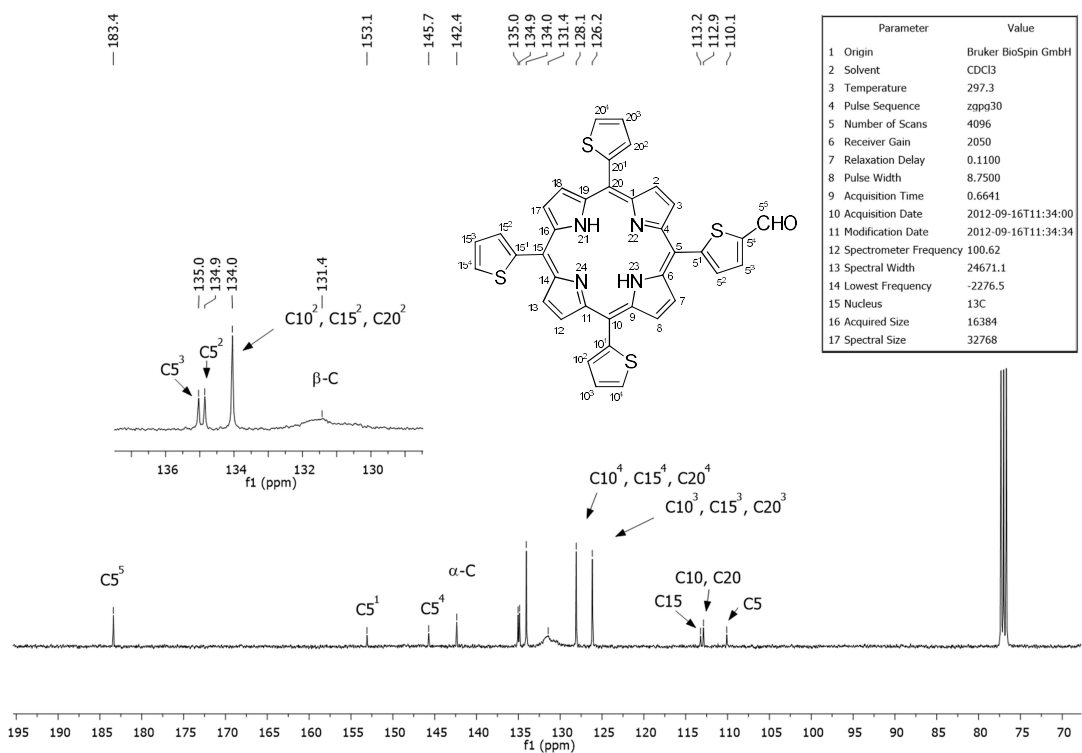


FIGURA A102. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a** em CDCl_3 .

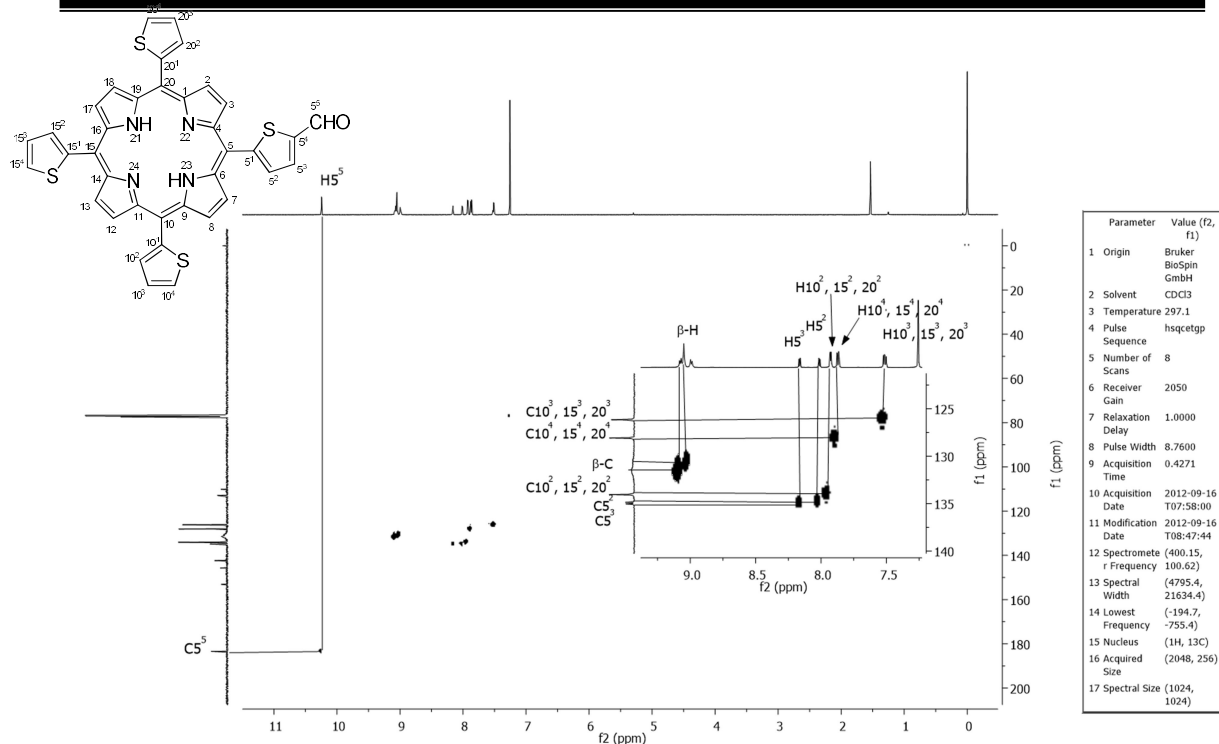


FIGURA A103. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a** em CDCl₃.

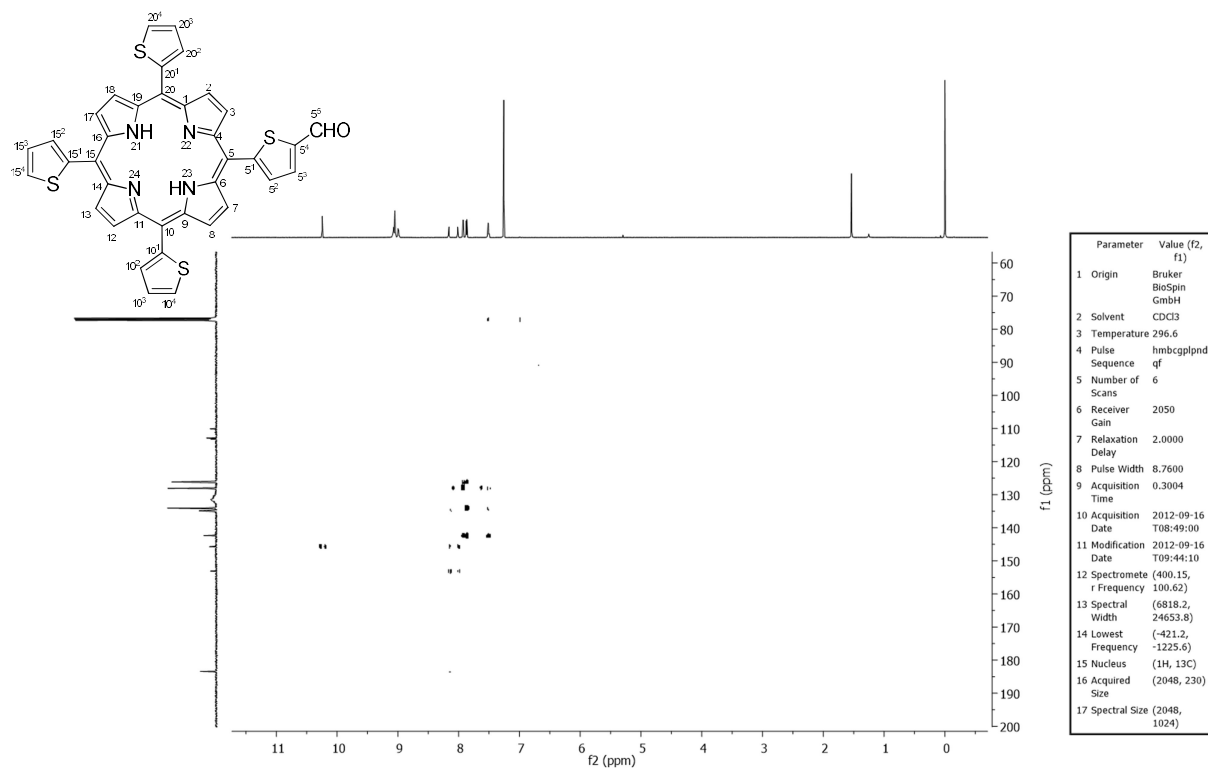


FIGURA A104. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a** em CDCl₃.

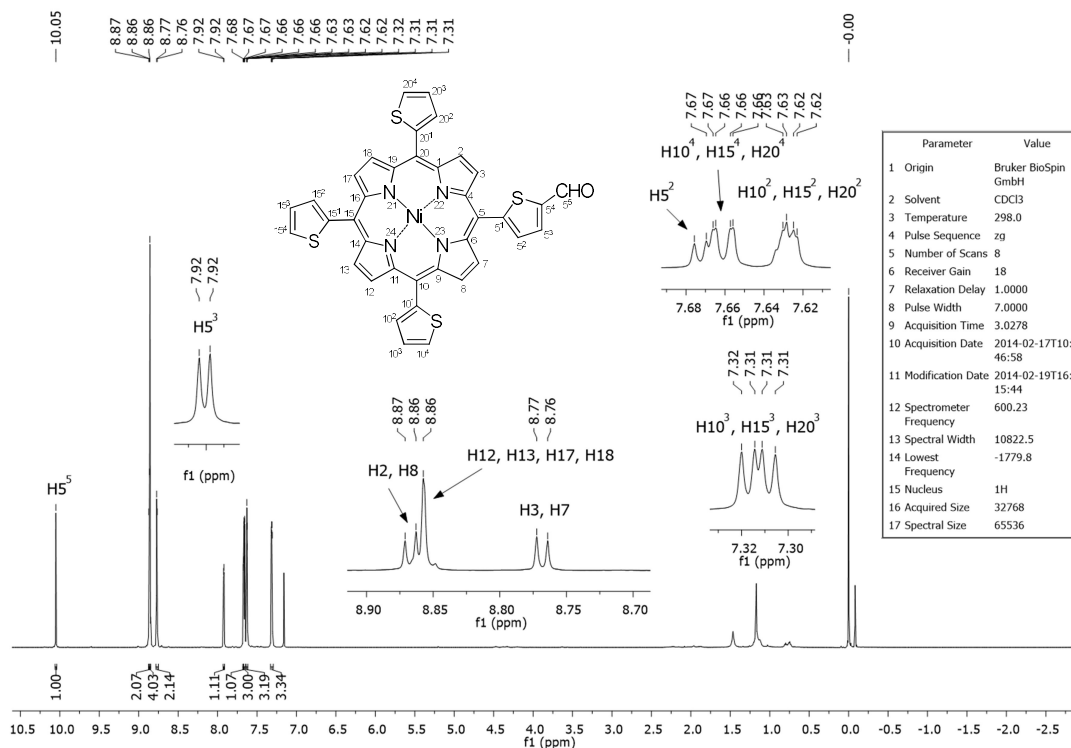


FIGURA A105. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl_3 .

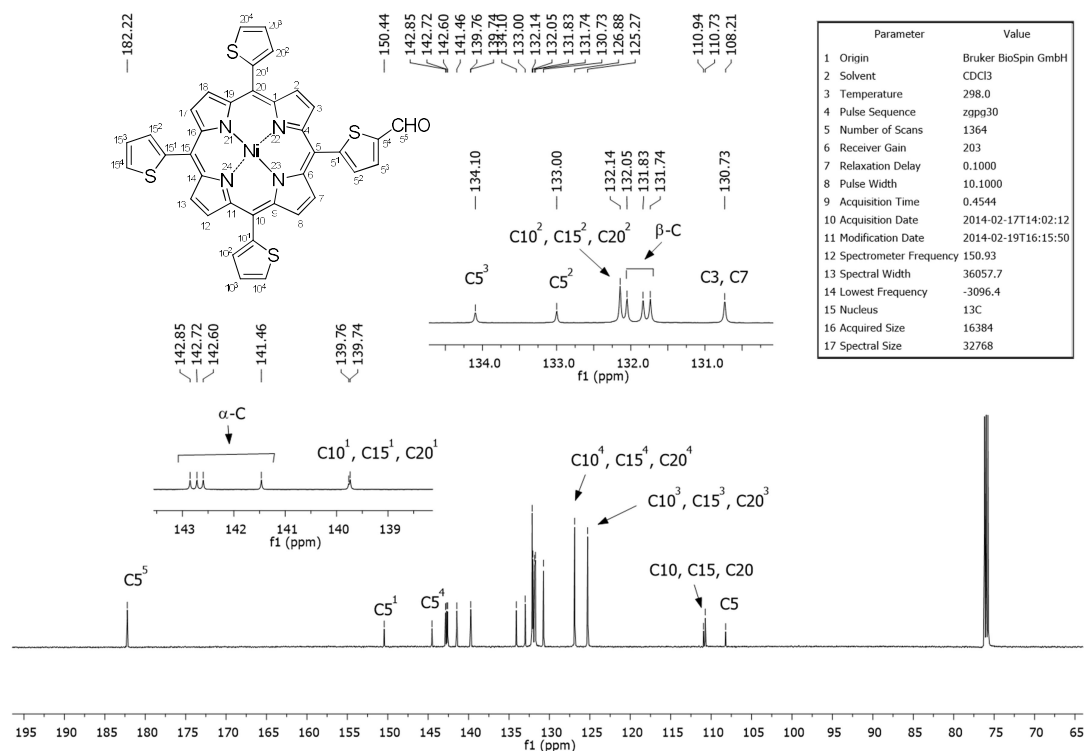


FIGURA A106. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl_3 .

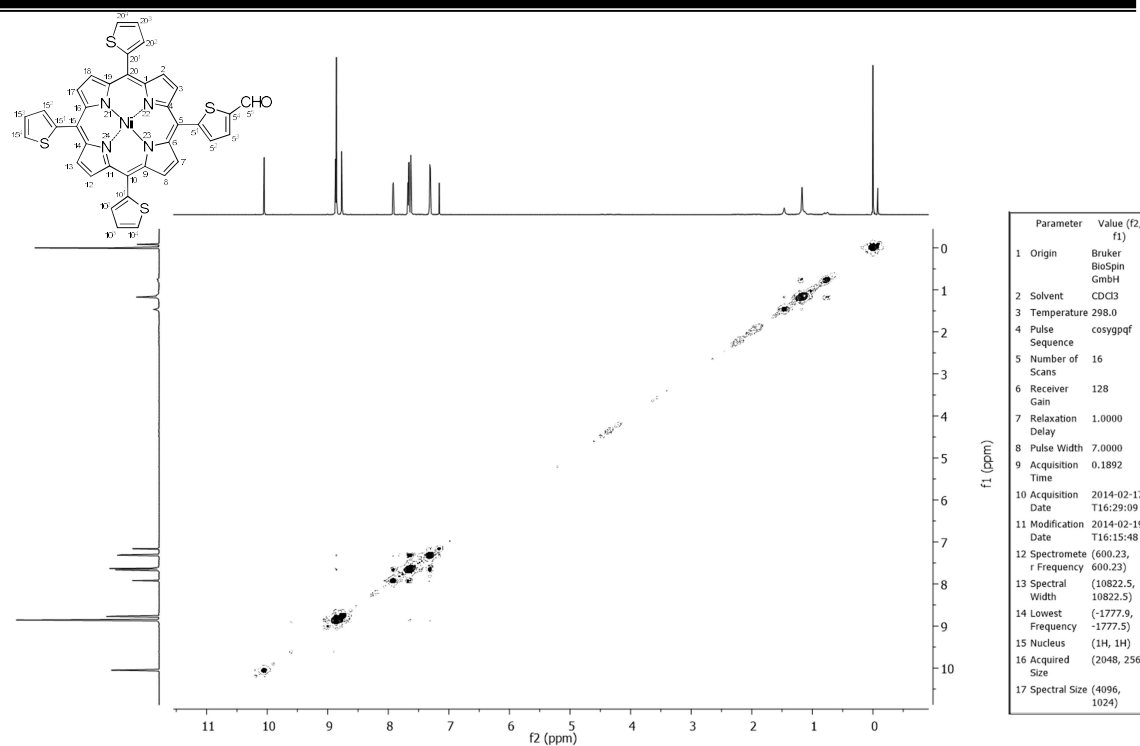


FIGURA A107. Espectro de RMN de gCOSY (600 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl₃.

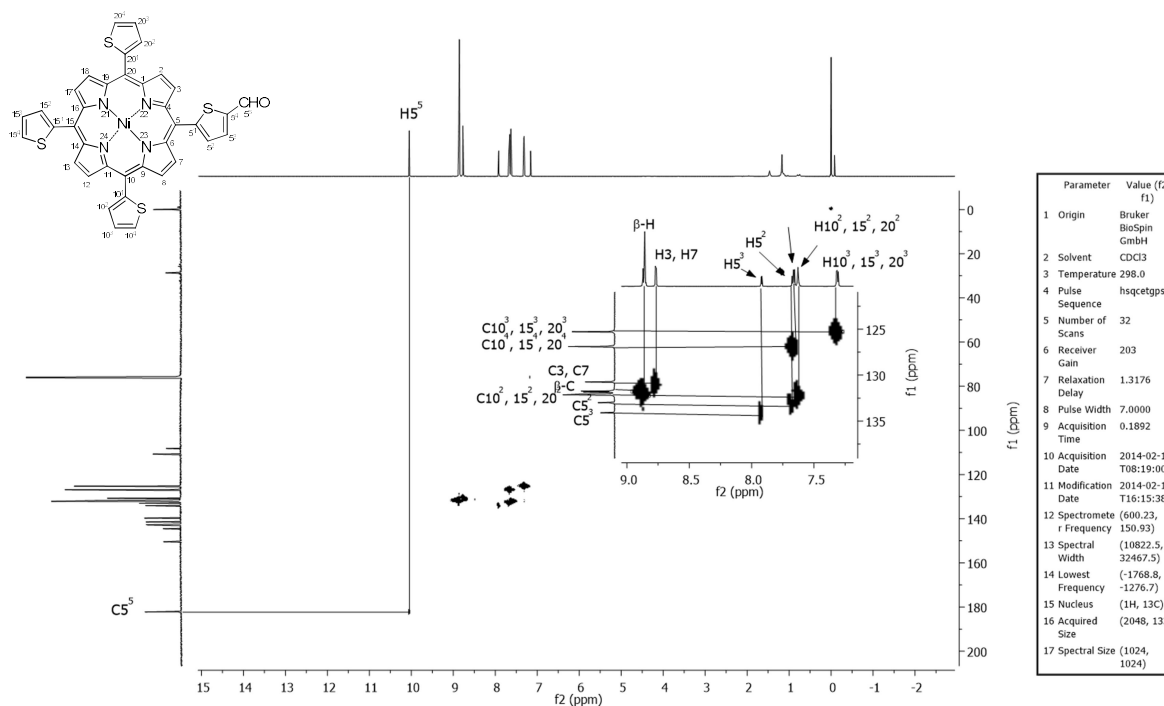


FIGURA A108. Espectro de RMN de gHSQC (600 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl₃.

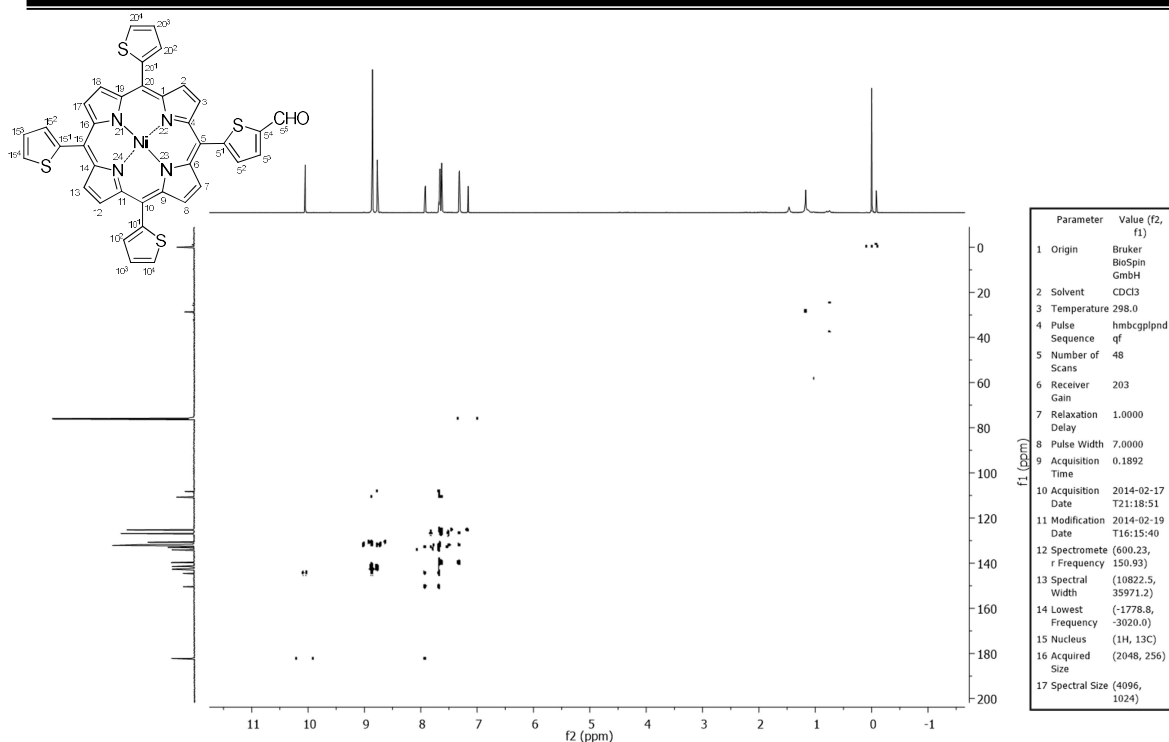


FIGURA A109. Espectro de RMN de gHMBC (600 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl₃.

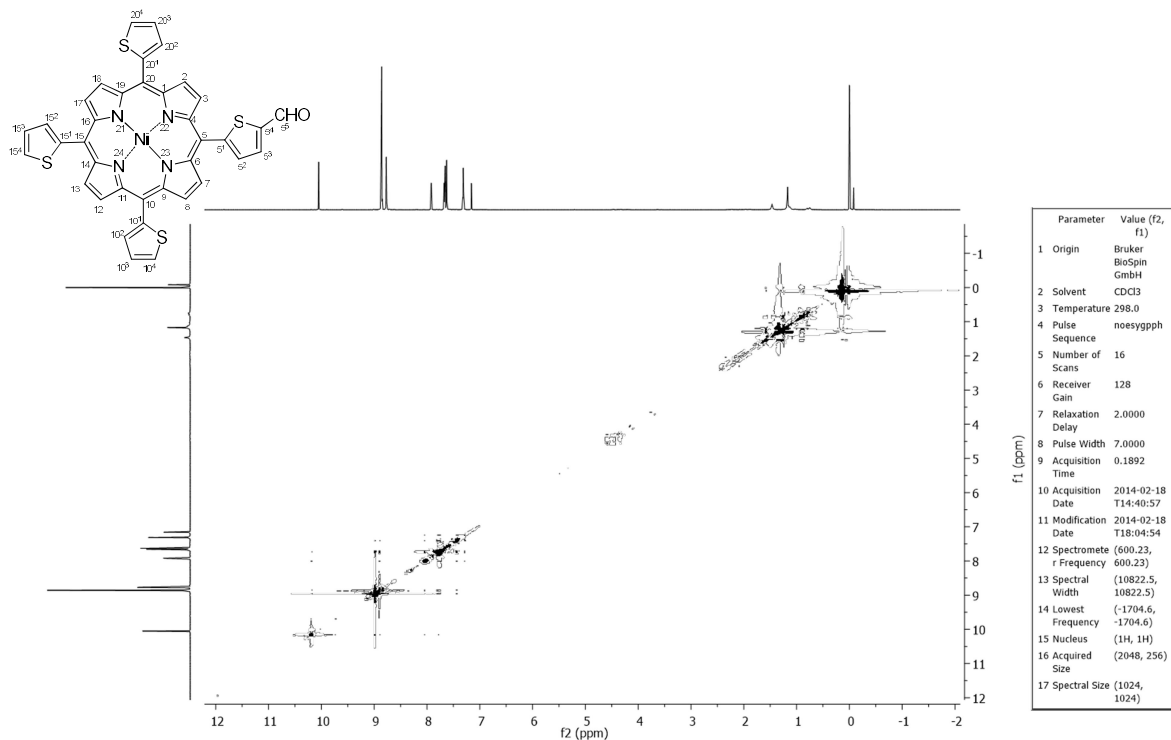


FIGURA A110. Espectro de RMN de gNOESY (600 MHz) da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b** em CDCl₃.

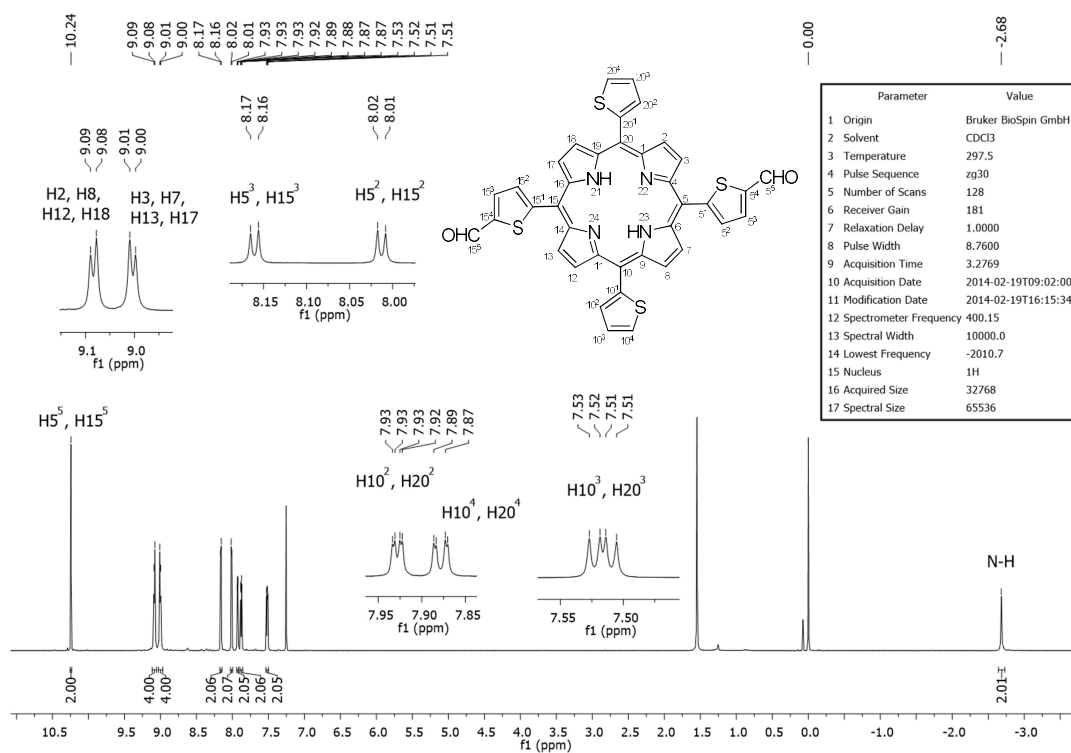


FIGURA A111. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirina **104a** em CDCl_3 .

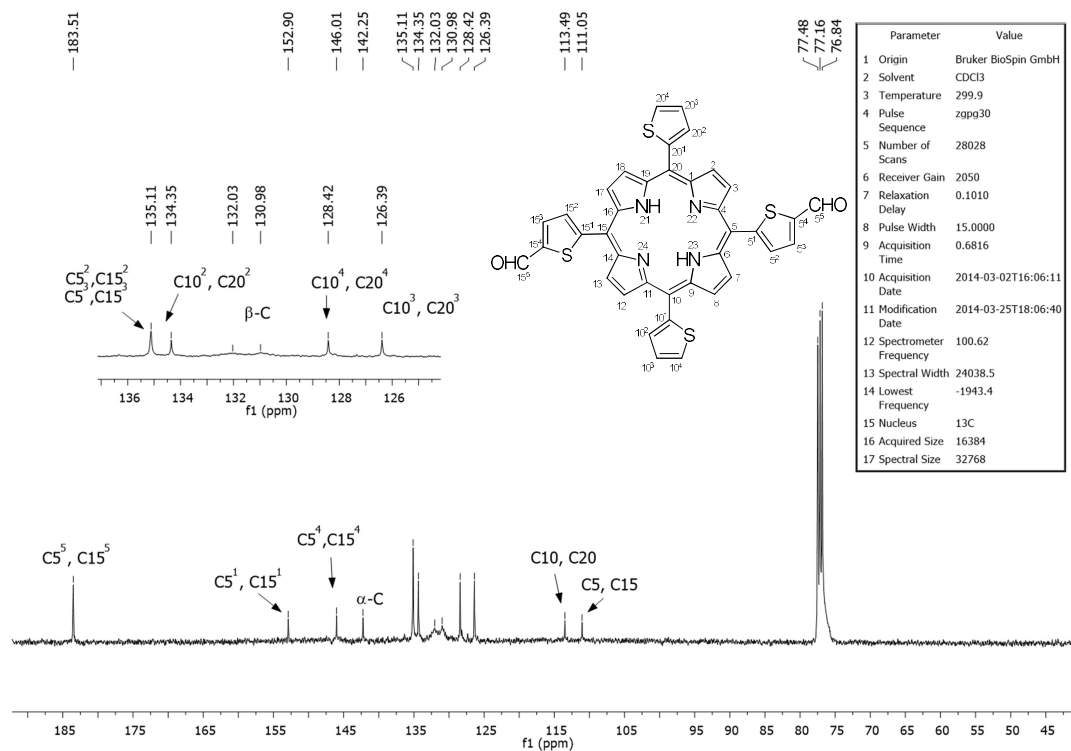


FIGURA A112. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirina **104a** em CDCl_3 .

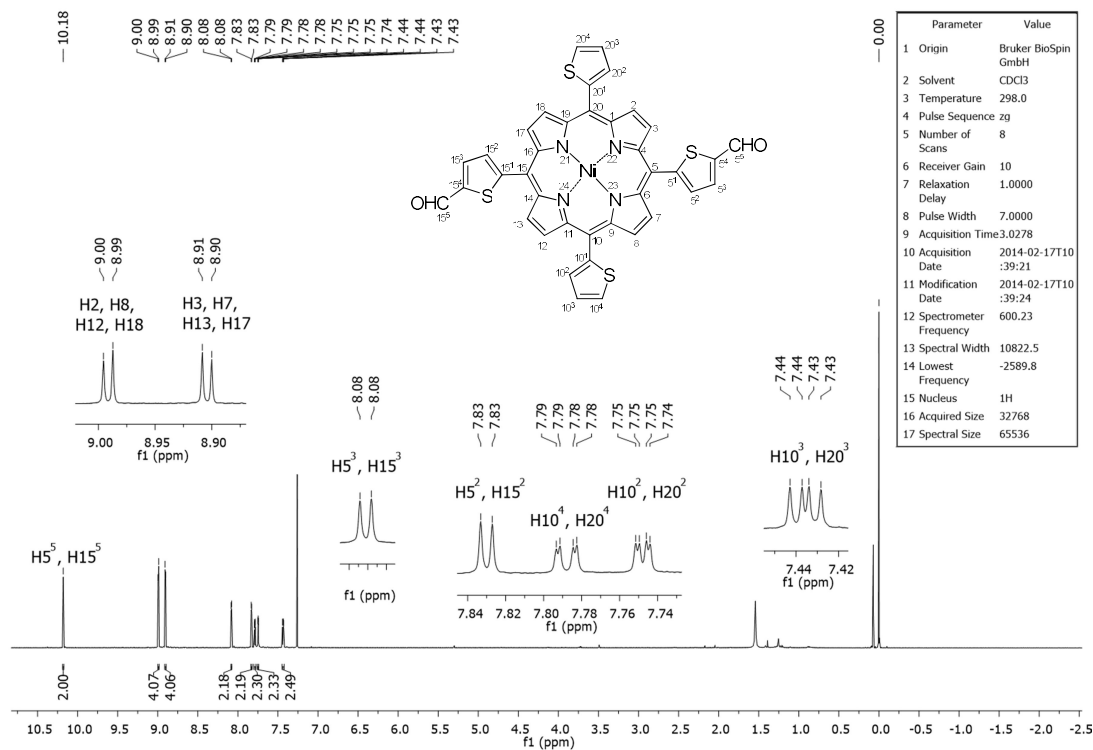


FIGURA A113. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **104b** em CDCl_3 .

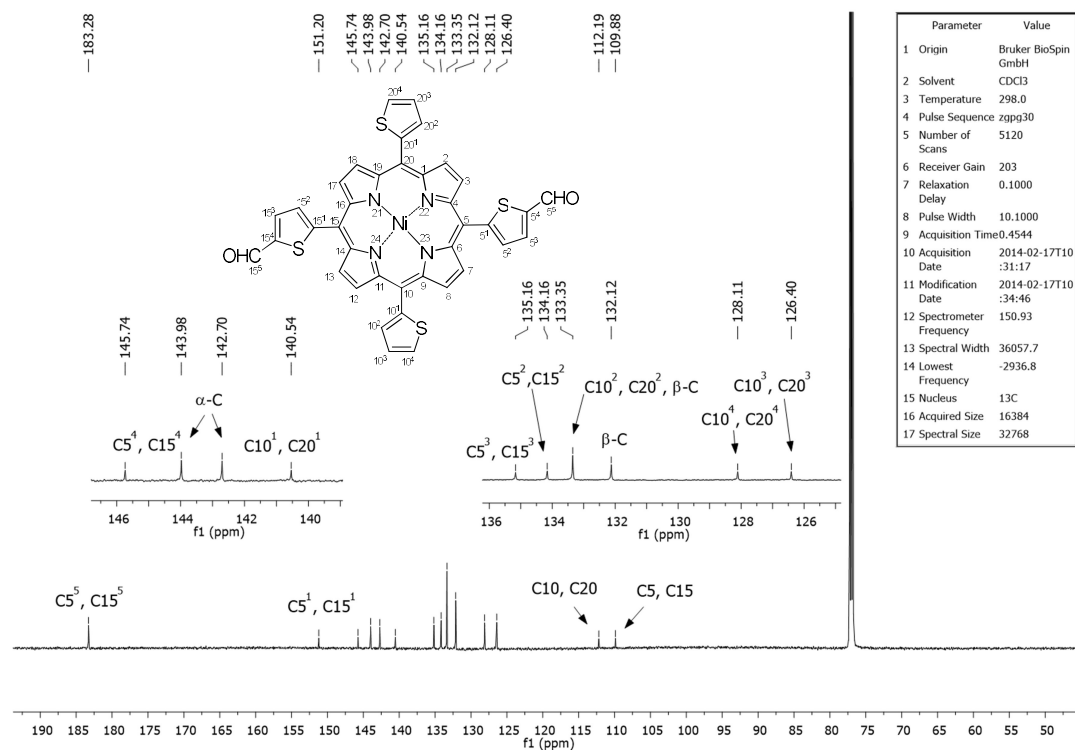


FIGURA A114. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz) da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **104b** em CDCl_3 .

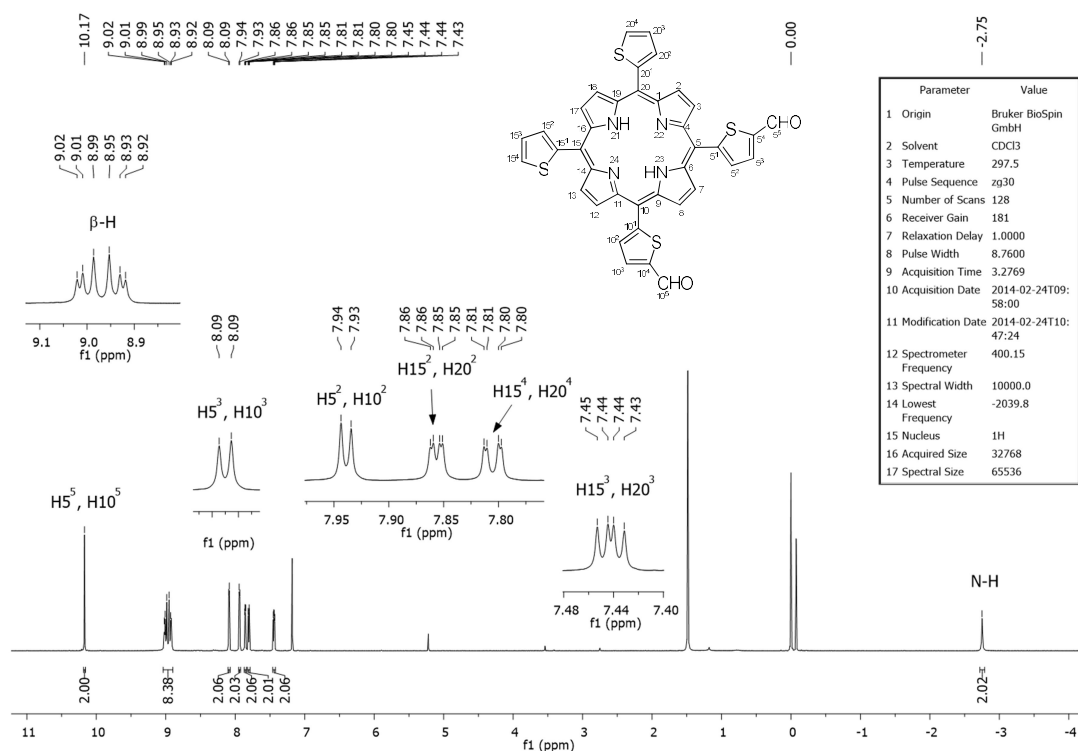


FIGURA A115. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirina **105a** em CDCl_3 .

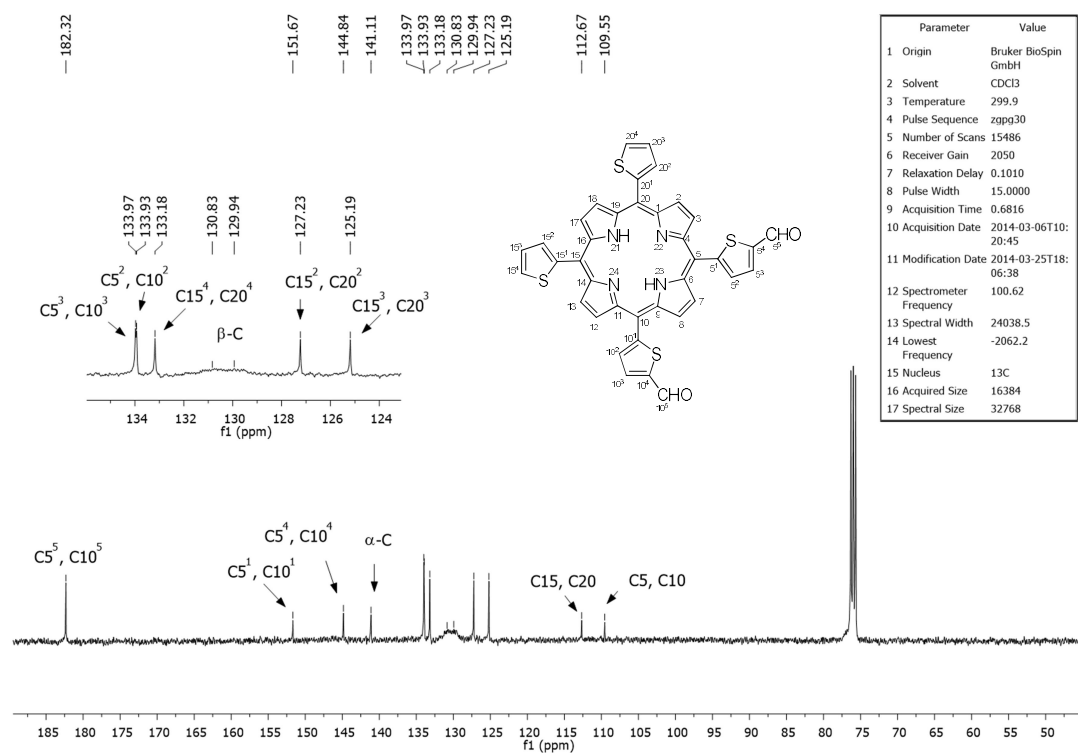


FIGURA A116. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirina **105a** em CDCl_3 .

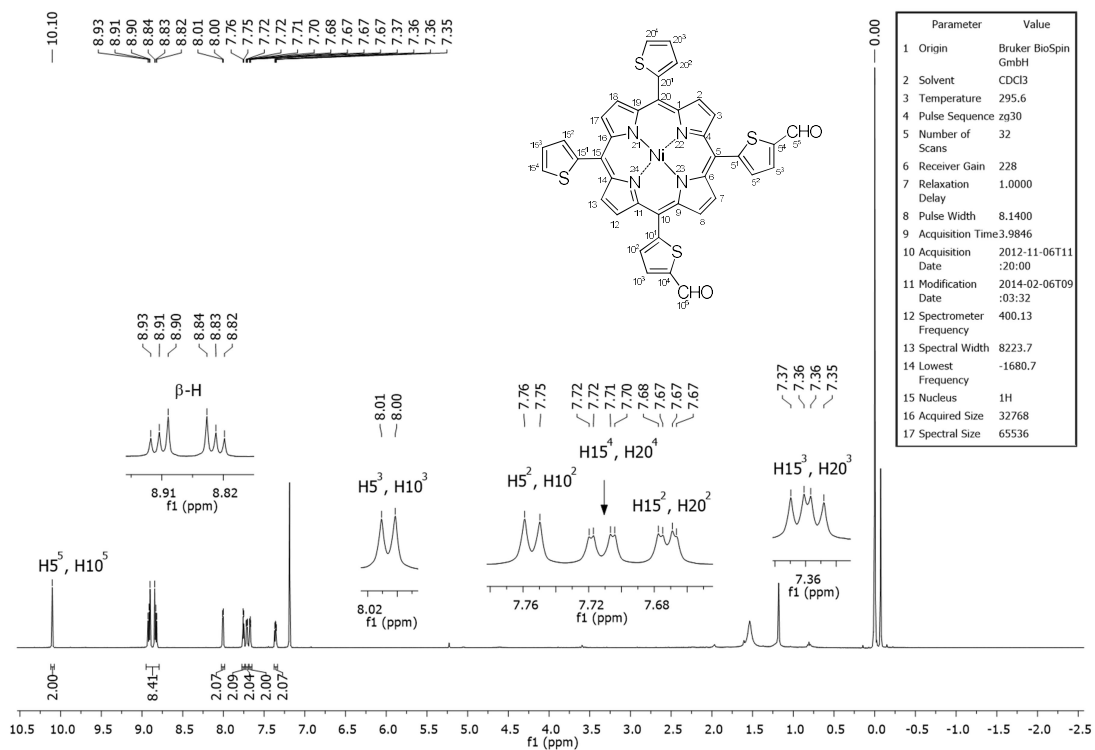


FIGURA A117. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl_3 .

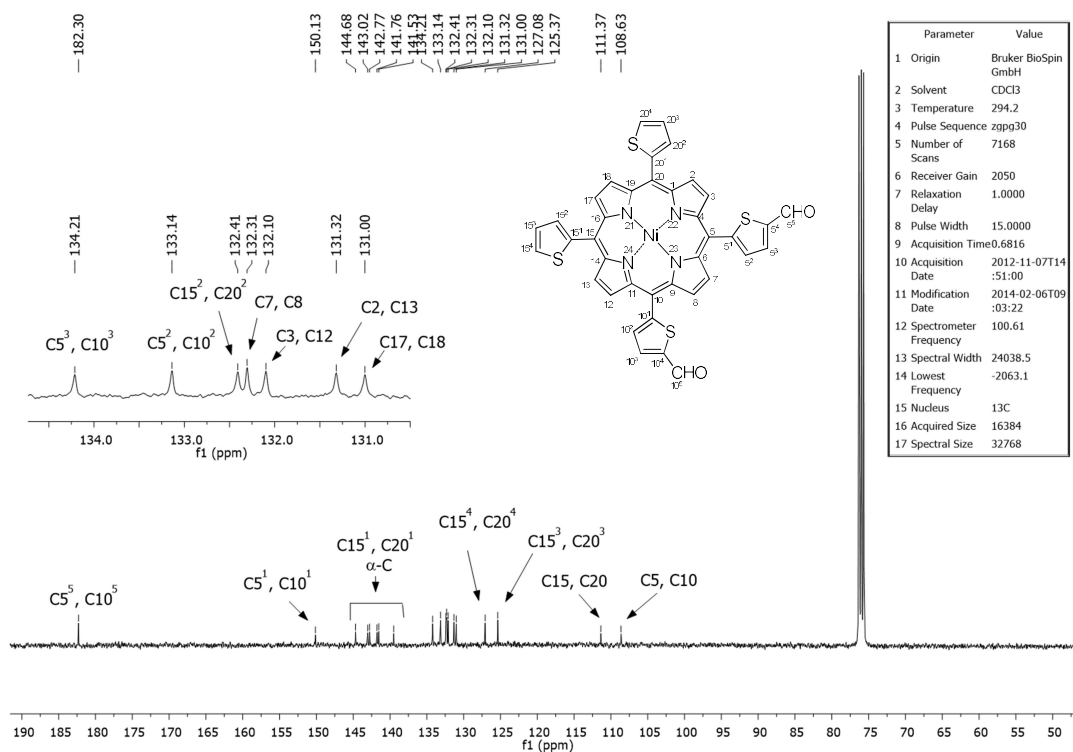


FIGURA A118. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl_3 .

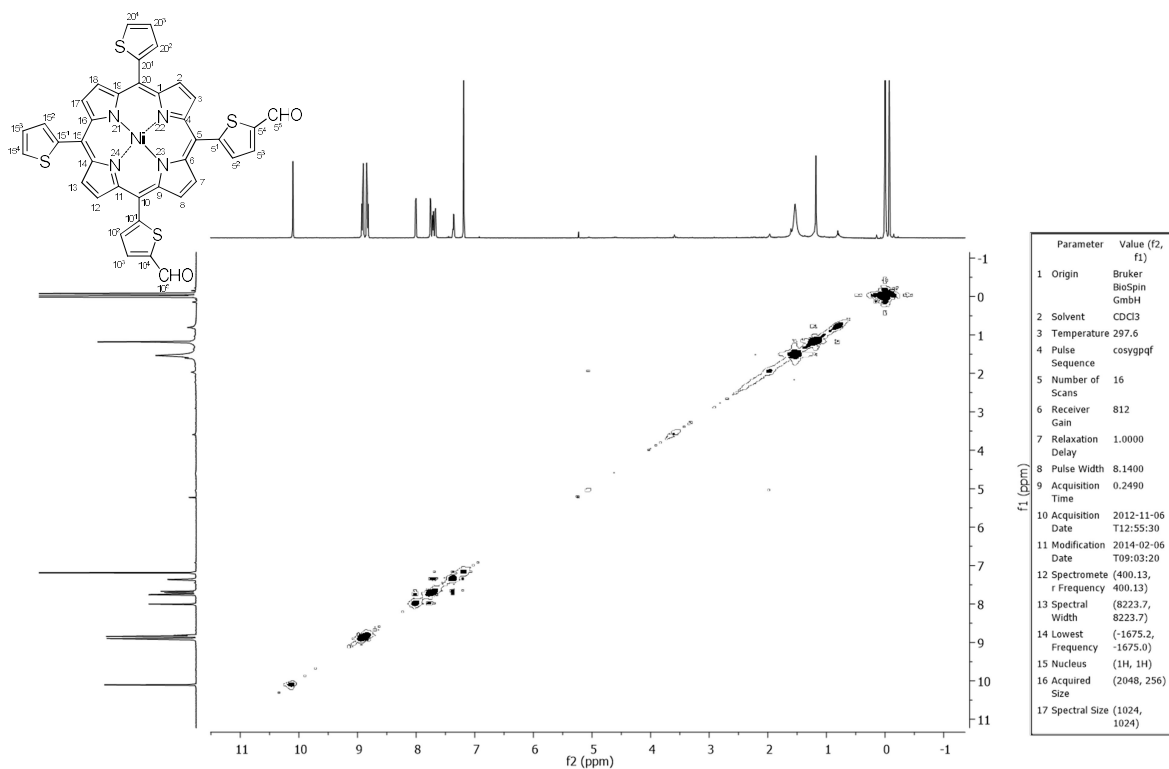


FIGURA A119. Espectro de RMN de gCOSY (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl₃.

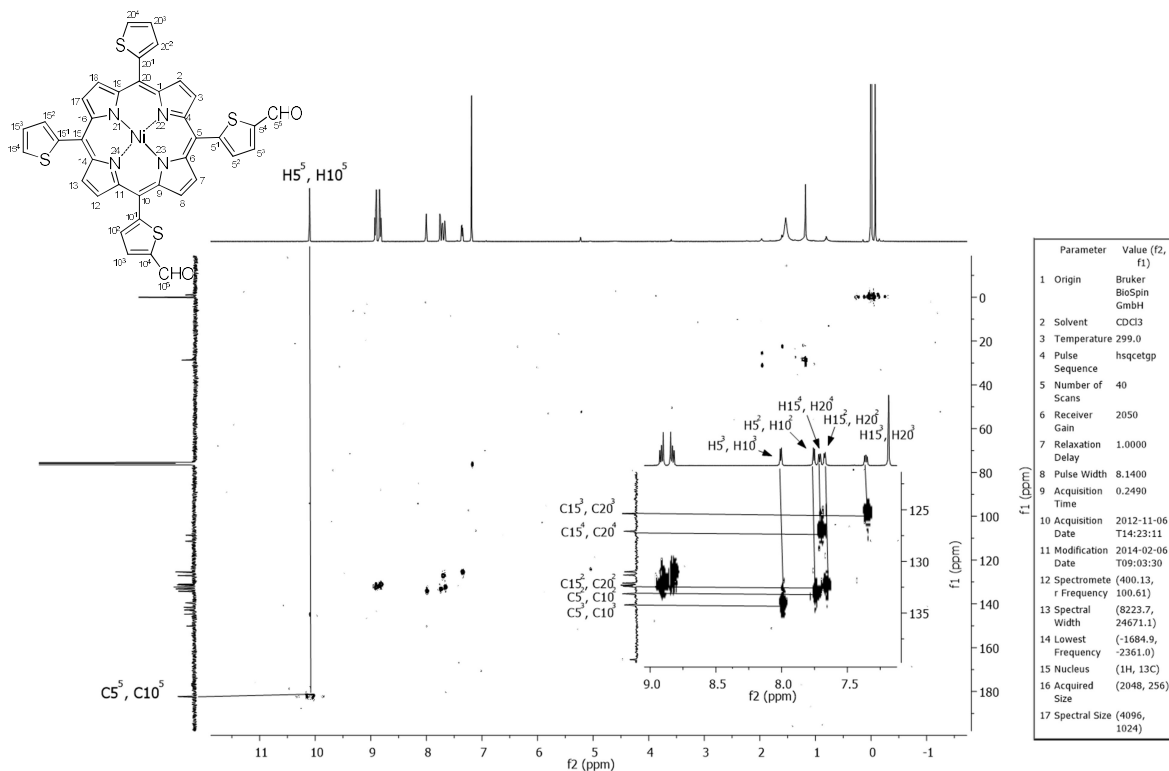


FIGURA A120. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl₃.

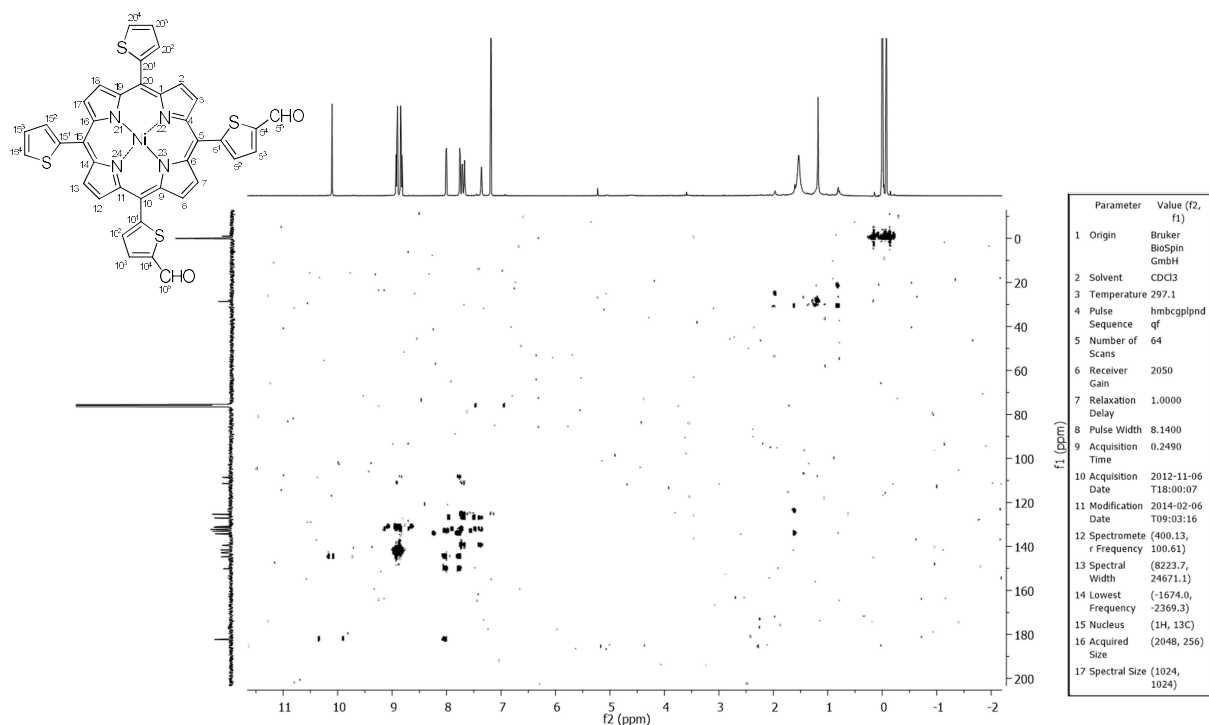


FIGURA A121. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl₃.

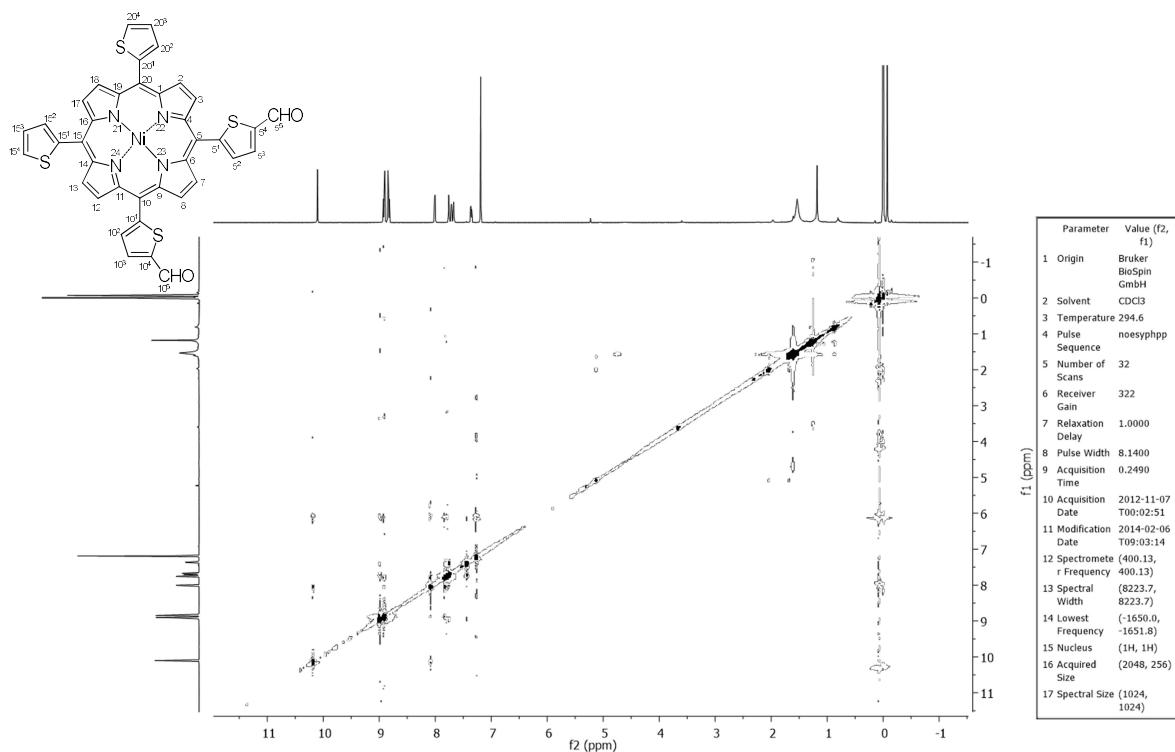


FIGURA A122. Espectro de RMN de gNOESY (400 MHz) da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b** em CDCl₃.

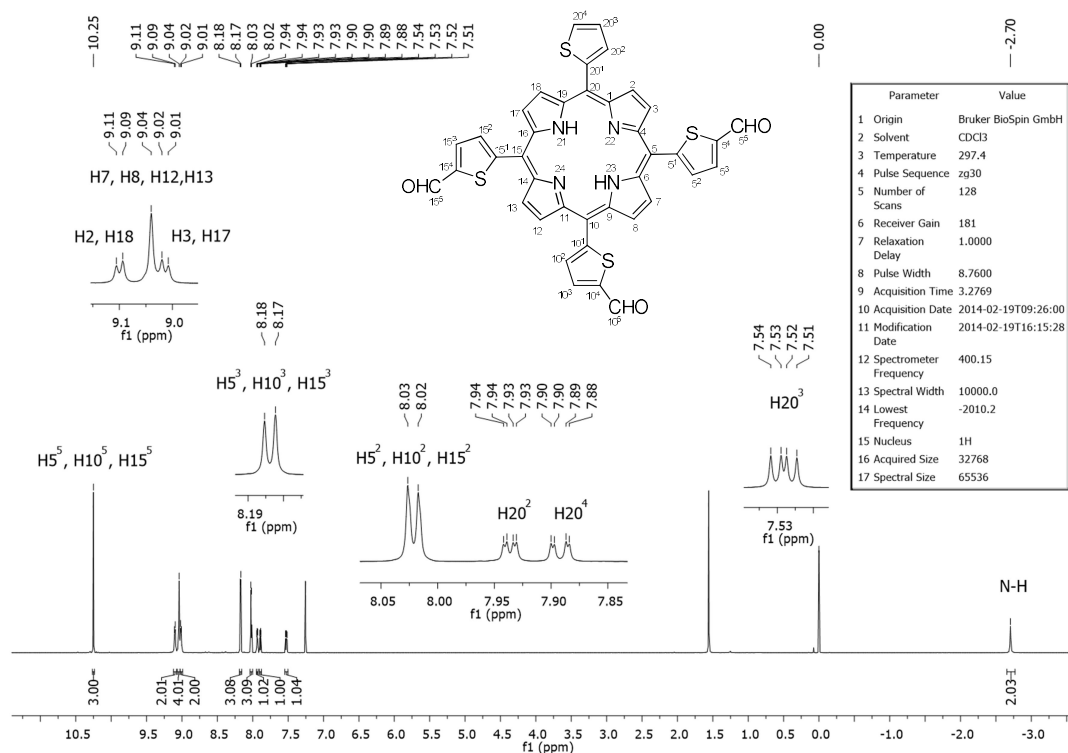


FIGURA A123. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirina **106a** em CDCl_3 .

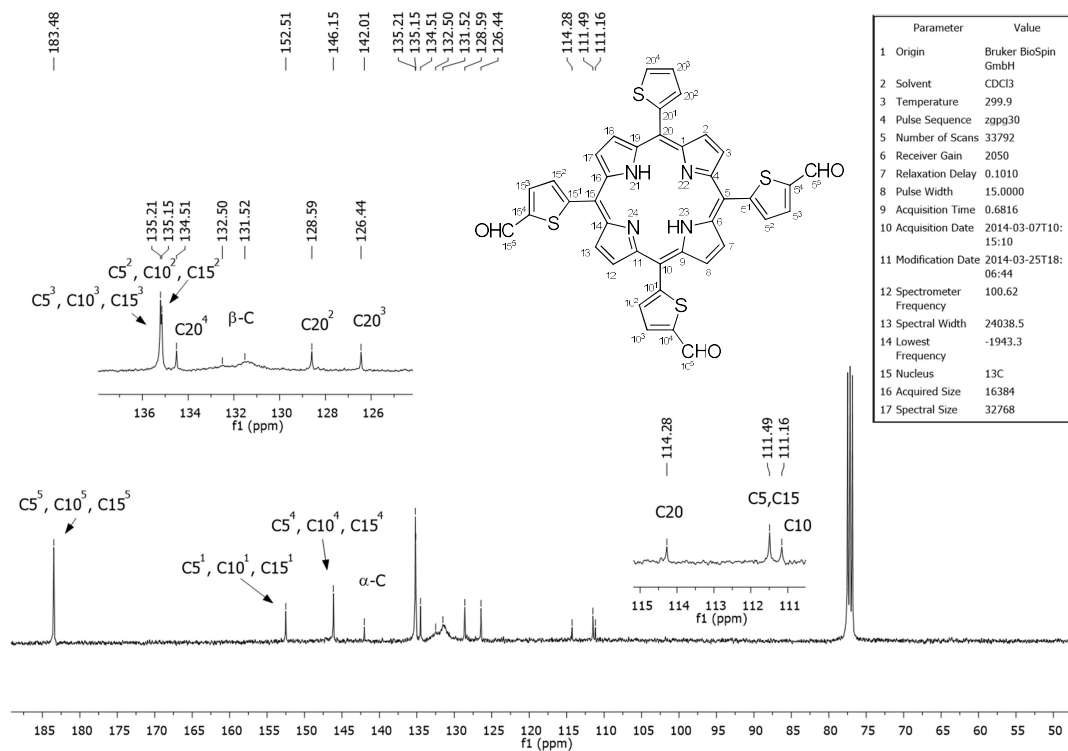


FIGURA A124. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirina **106a** em CDCl_3 .

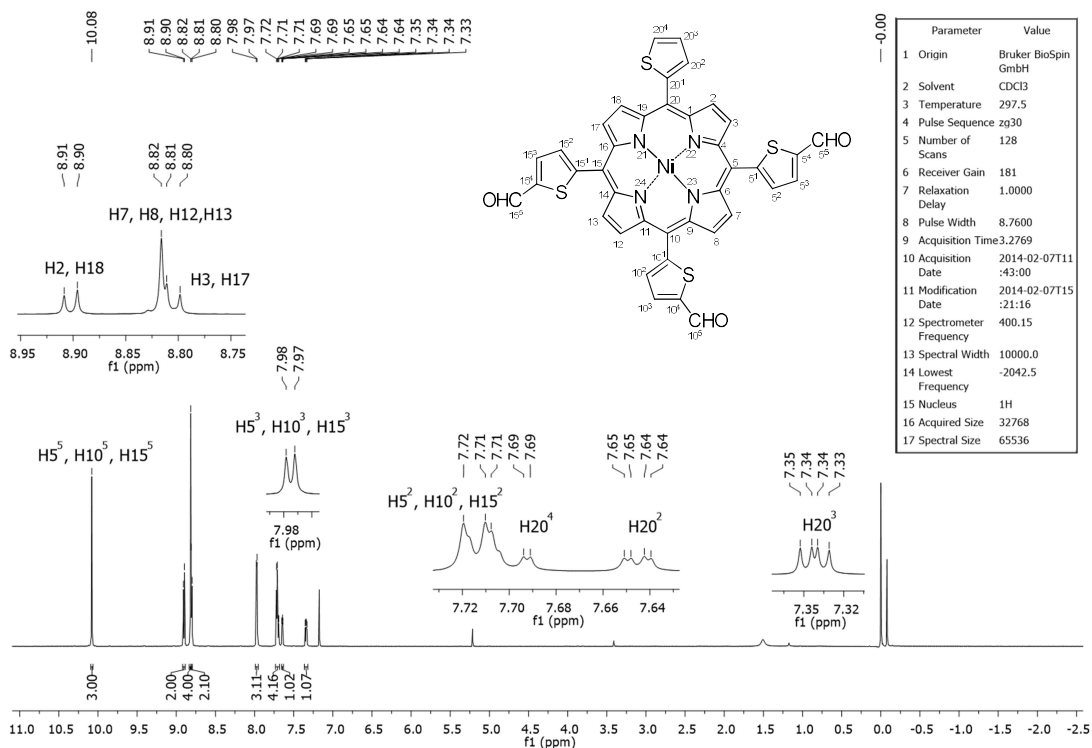


FIGURA A125. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **106b** em CDCl_3 .

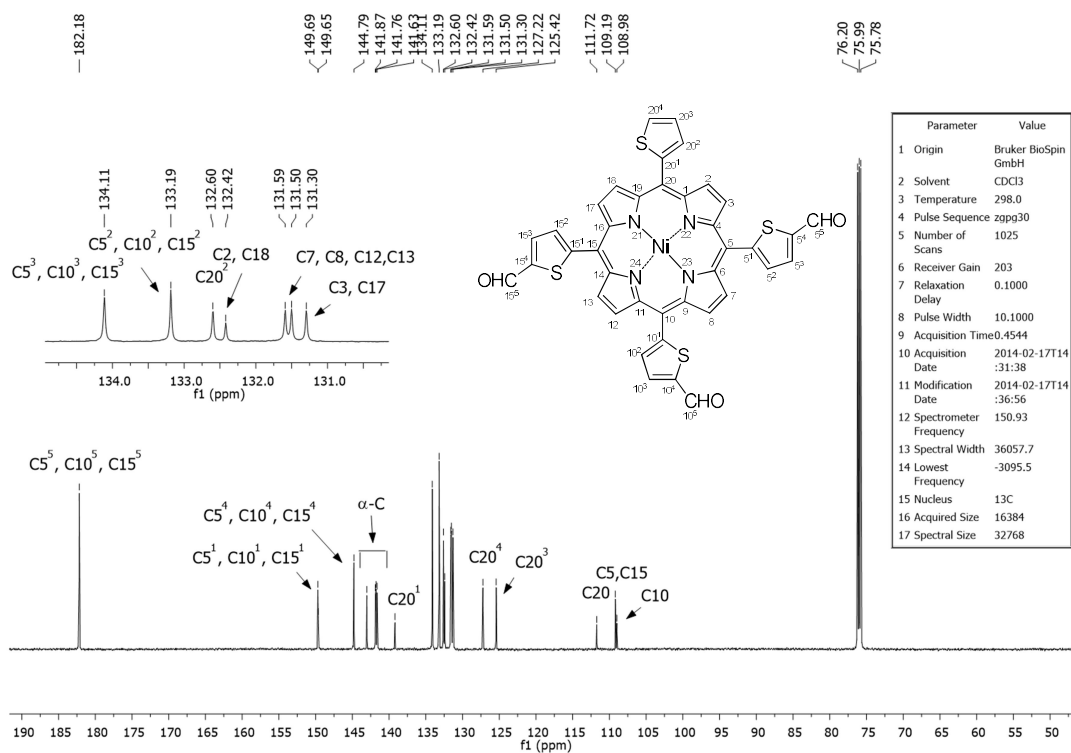


FIGURA A126. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz) da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **106b** em CDCl_3 .

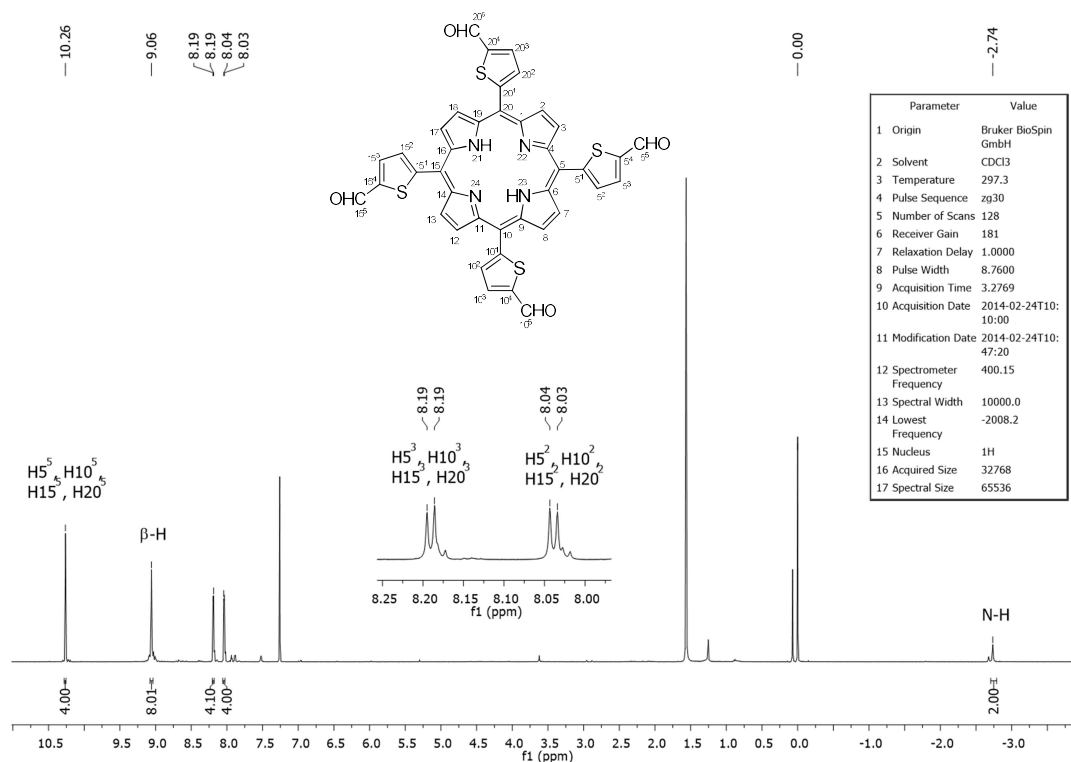


FIGURA A127. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirina **107a** em CDCl_3 .

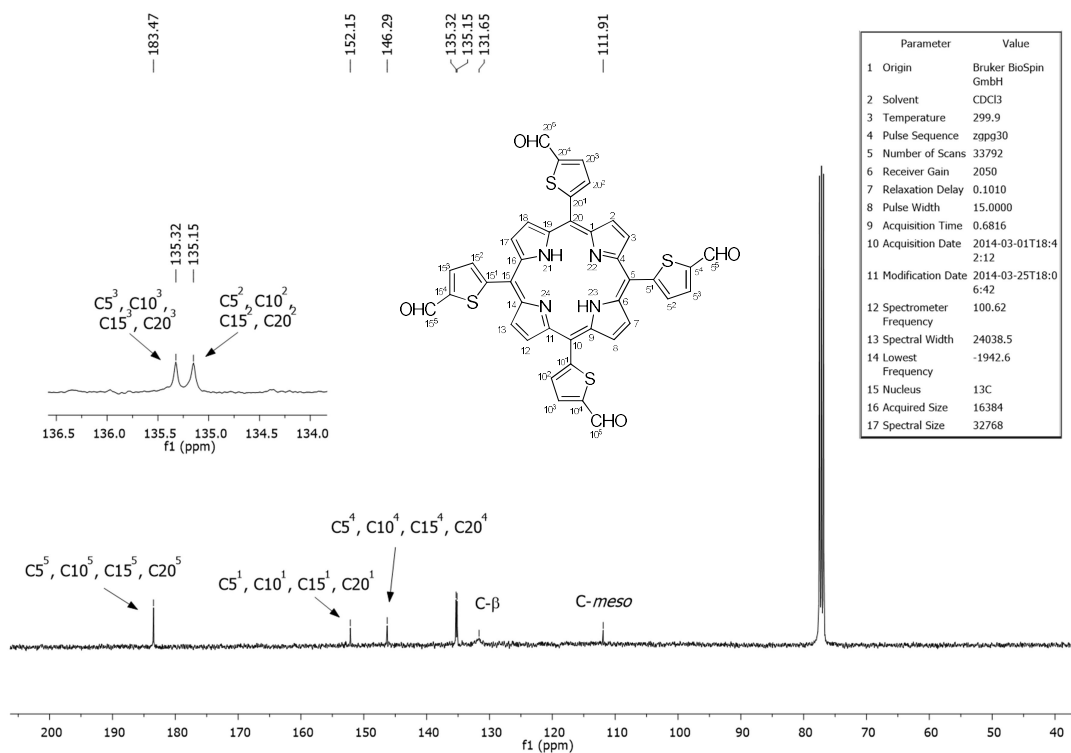


FIGURA A128. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirina **107a** em CDCl_3 .

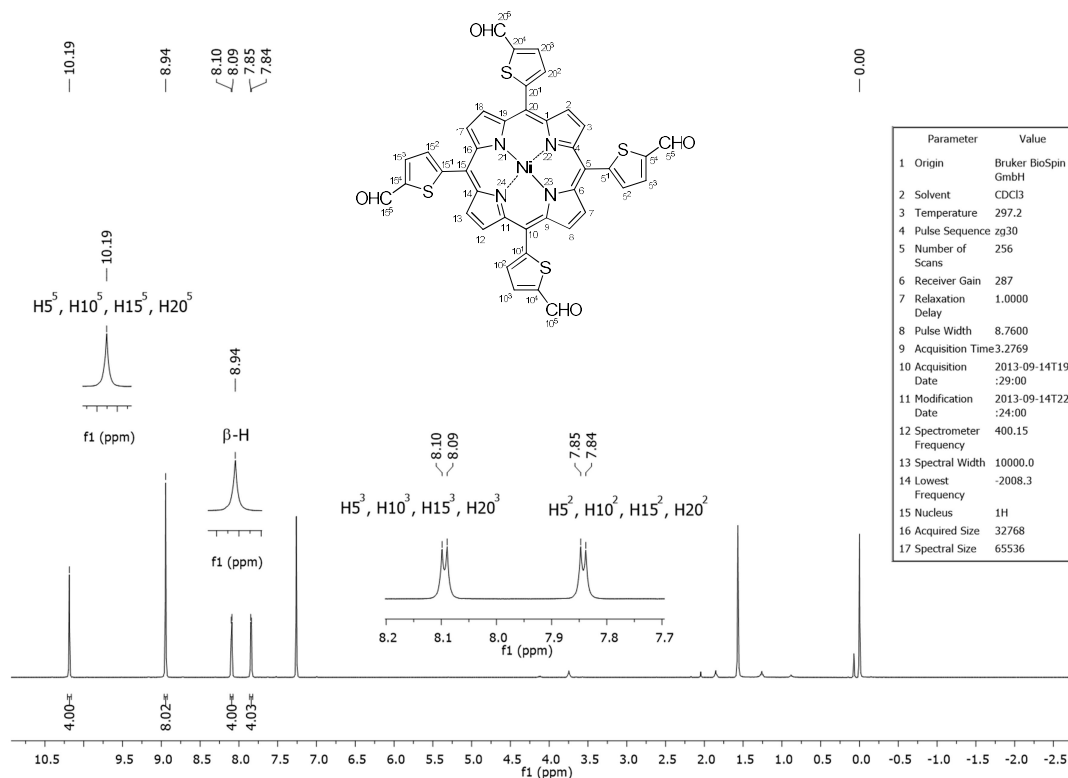


FIGURA A129. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) **107b** em CDCl_3 .

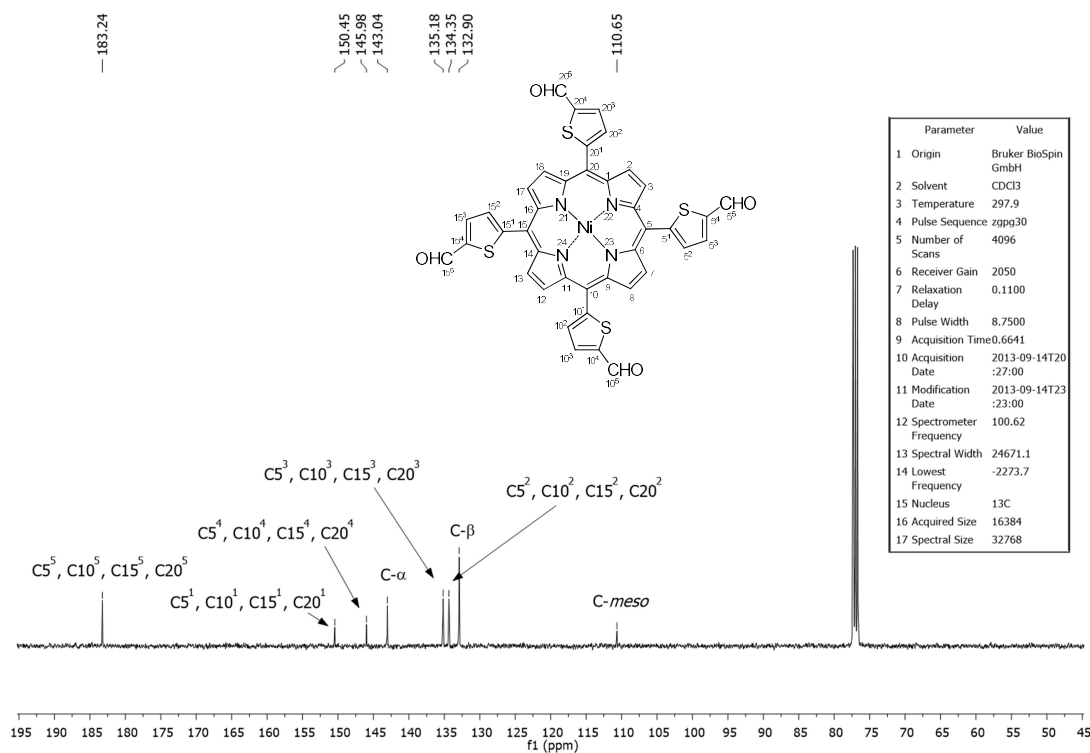


FIGURA A130. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) **107b** em CDCl_3 .

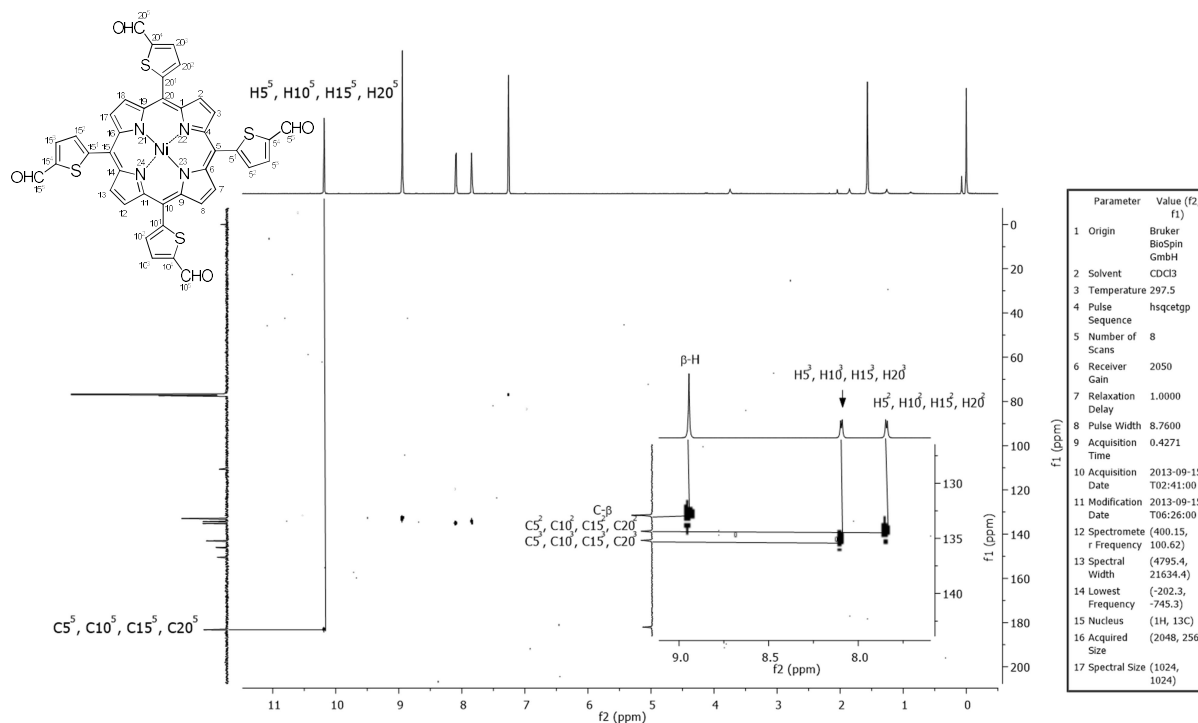


FIGURA A131. Espectro de RMN de gHSQC (400 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirinato de Ni (II) **107b** em CDCl₃.

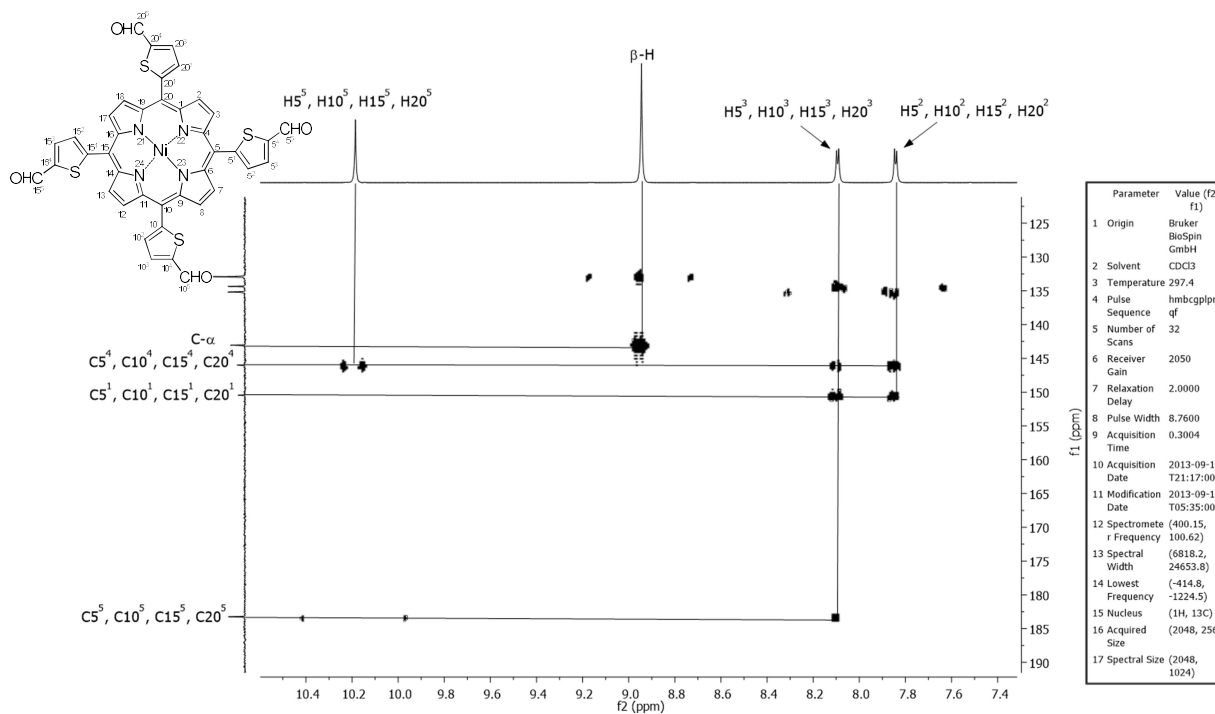


FIGURA A132. Espectro de RMN de gHMBC (400 MHz) da *meso*-tetra(5-formil-2-tienil)porfirina **107b** em CDCl₃.

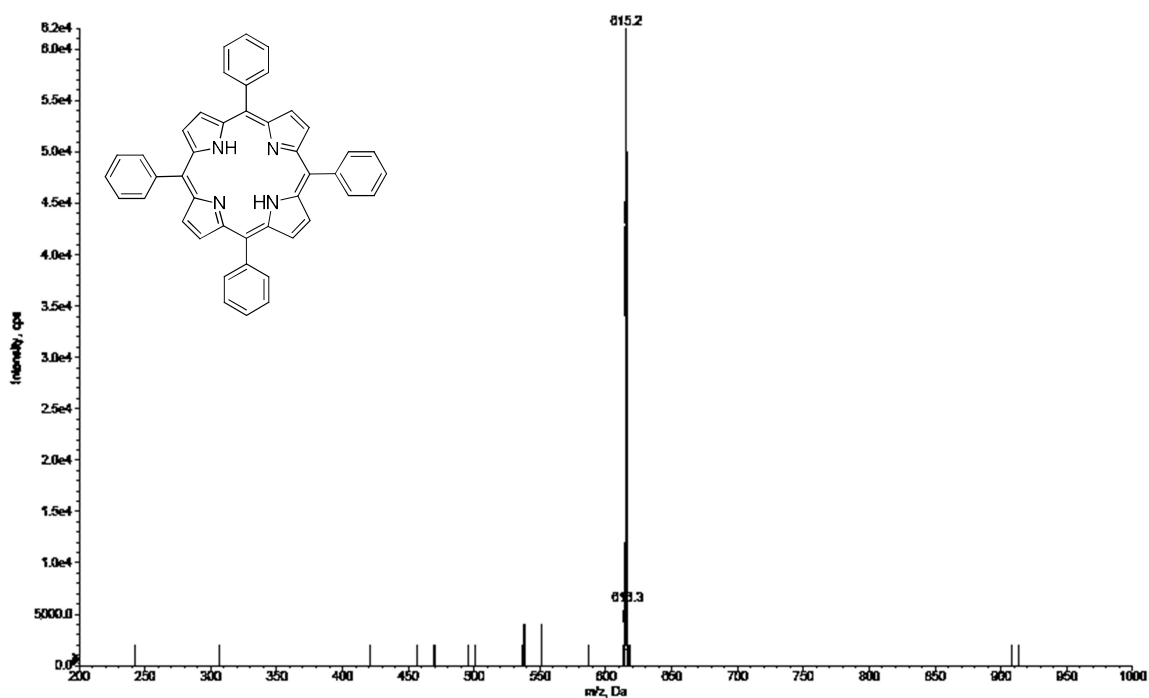


FIGURA A133. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) da *meso*-tetrafenilporfirina **3a**.

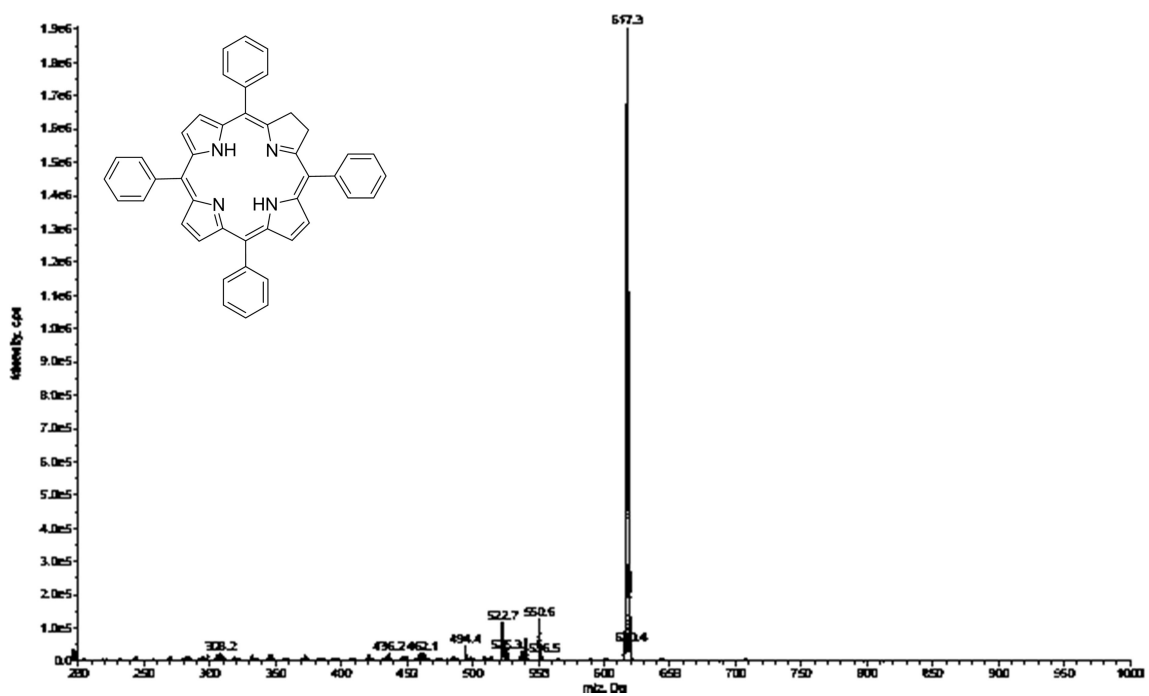


FIGURA A134. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) da *meso*-tetrafenilclorina **4a**.

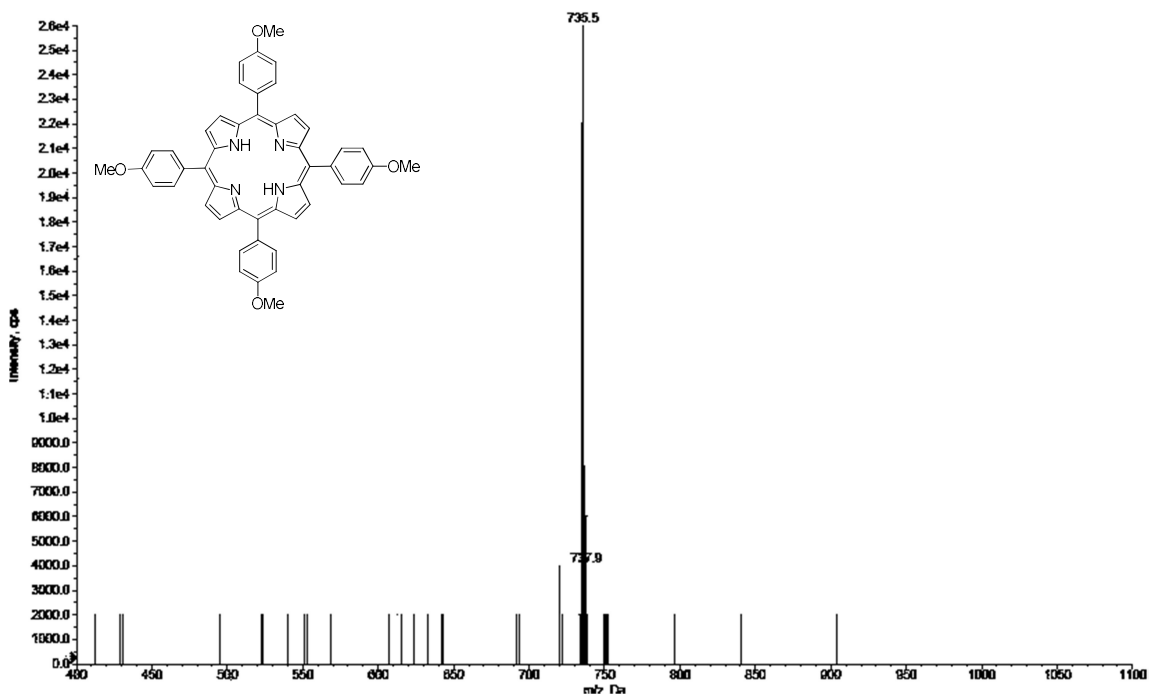


FIGURA A135. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) da *meso*-tetra(4-metoxifenil)porfirina **3d**.

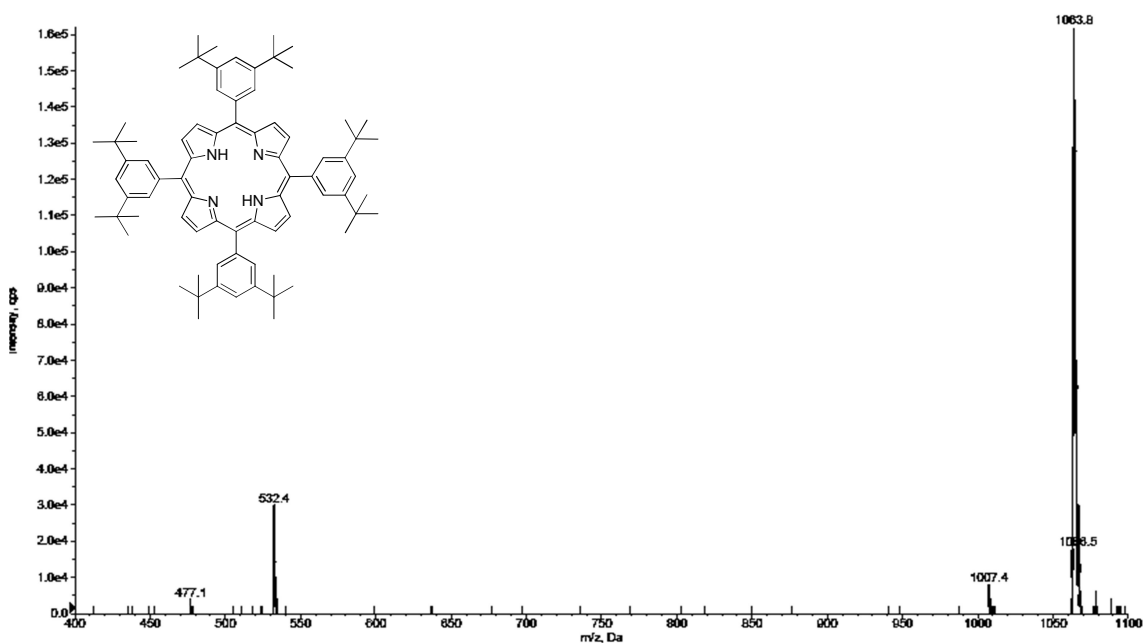


FIGURA A136. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) da *meso*-tetra(3,5-di-tert-butilfenil)porfirina **3e**.

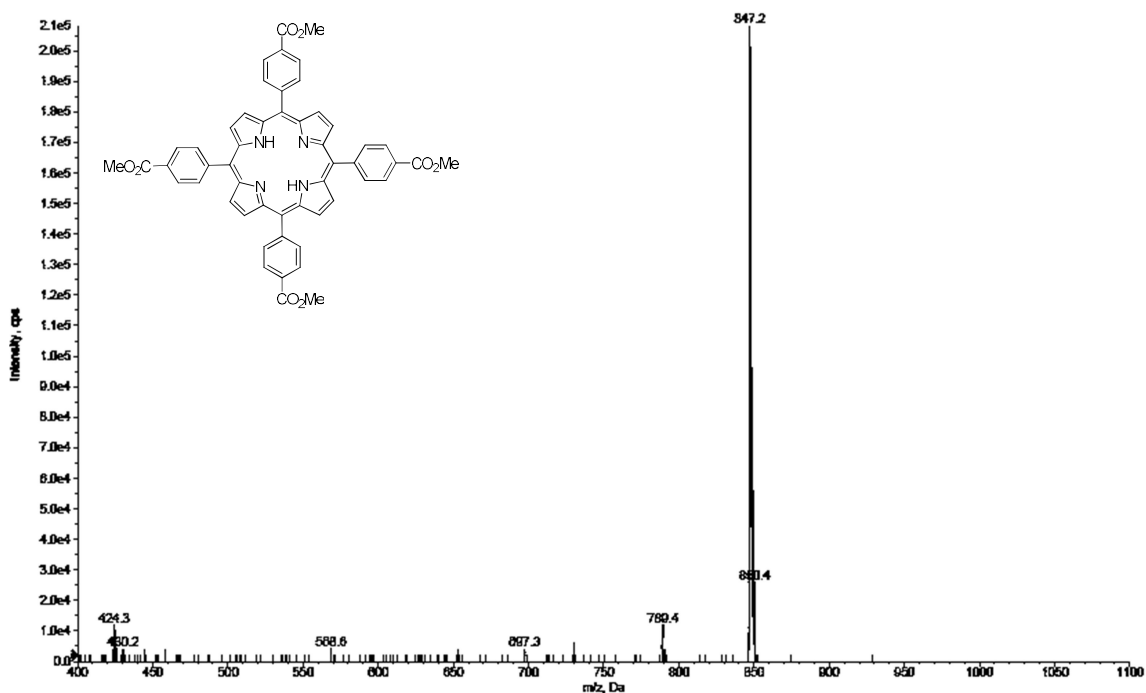


FIGURA A137. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) *meso*-tetra(4-formilbenzoato de metila)porfirina **3f**.

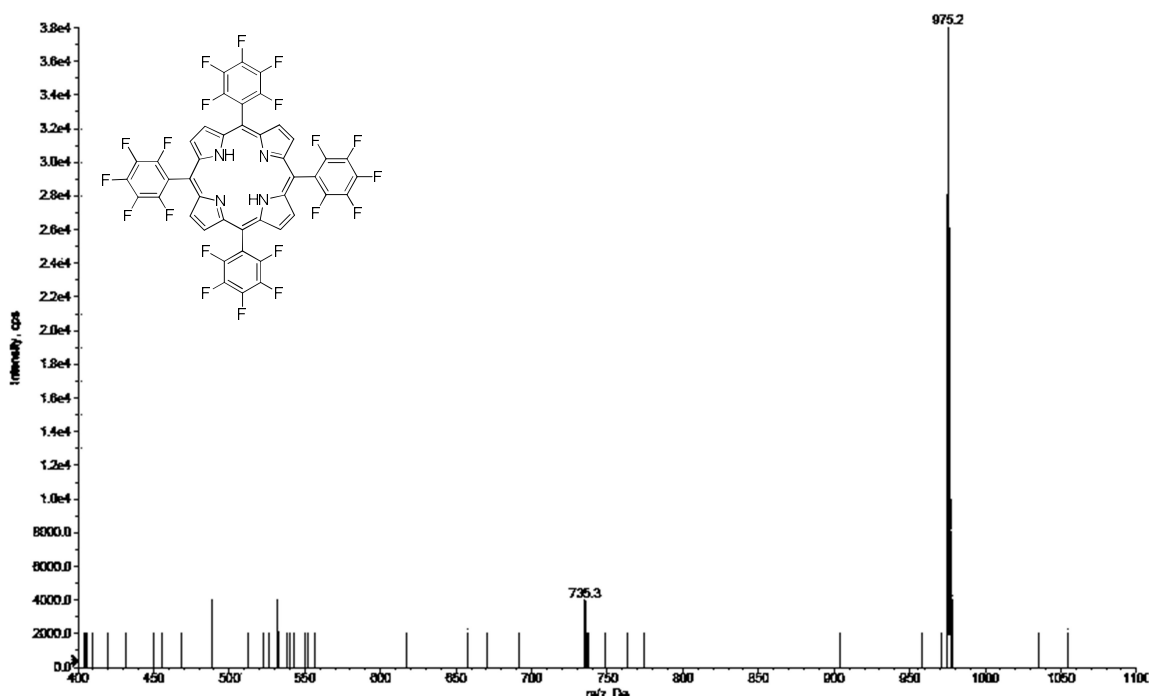


FIGURA A138. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) *meso*-tetra(pentafluorofenil)porfirina **3g**.

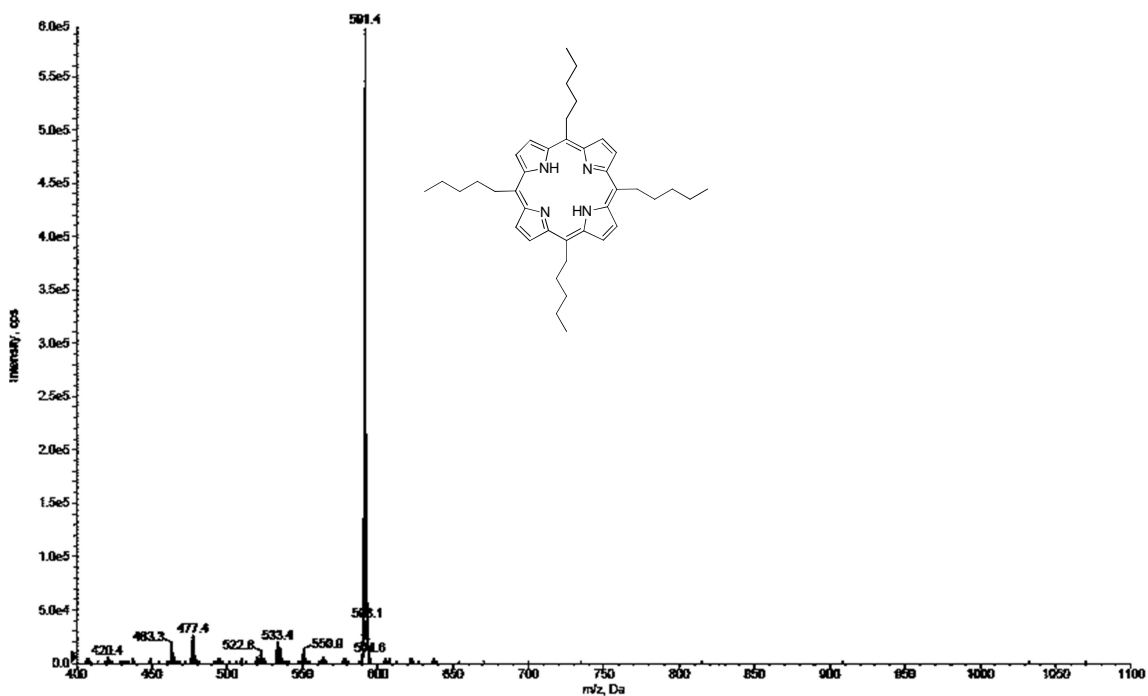


FIGURA A139. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) *meso*-tetra(pentil)porfirina **3h**.

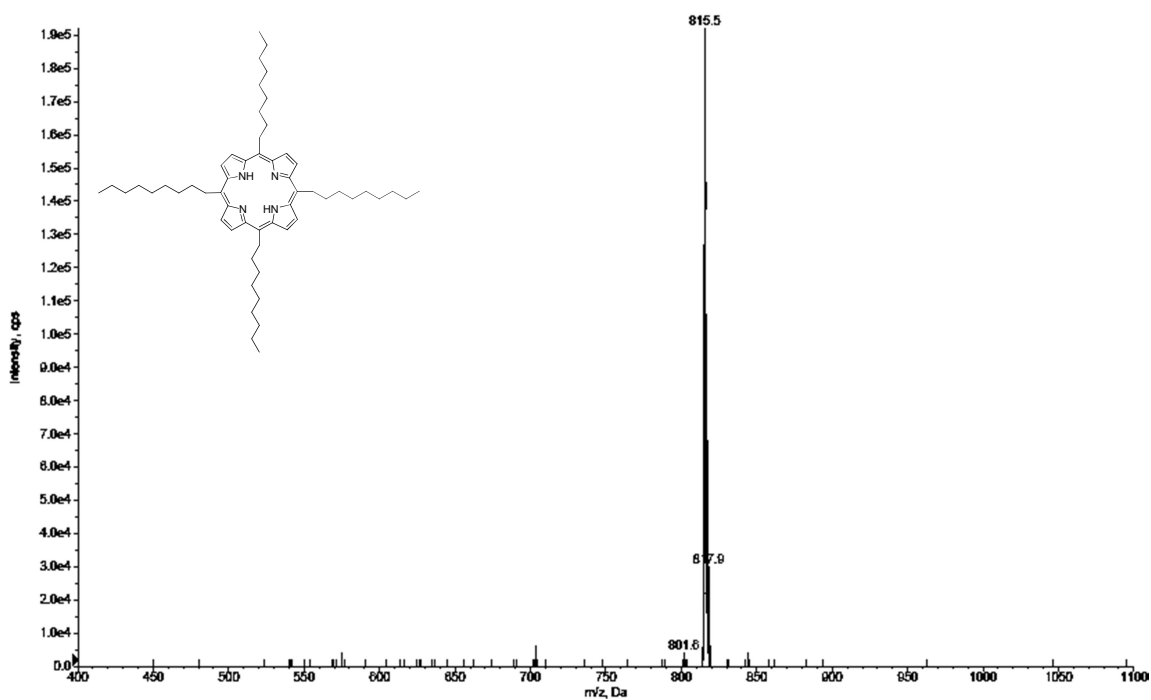


FIGURA A140. Espectro de massas (HPLC/MS) do íon molecular ($[M+H]^+$) *meso*-tetra(nonil)porfirina **3i**.

TABELA A1. Quantificação das *meso*-tetrafenilporfirinas por CLAE (amostras da **Erro! Fonte de referência não encontrada.**)

Amostra ^(a)		RT (min)	Área	(%)
E1T2	porfirina	3,05	148000,00	97,8
	clorina	4,12	3260,00	2,2
E2T2	porfirina	3,05	156000,00	98,4
	clorina	4,11	2580,00	1,6
E3T2	porfirina	3,05	144000,00	98,7
	clorina	4,13	1960,00	1,3
E4T2	porfirina	3,05	136000,00	98,8
	clorina	4,12	1600,00	1,2
E5T2	porfirina	3,05	147000,00	97,8
	clorina	4,12	3260,00	2,2
E6T2	porfirina	3,05	128000,00	98,3
	clorina	4,12	2160,00	1,7
E7T2	porfirina	3,05	138000,00	100,0
	clorina			0,0
E8T2	porfirina	3,05	165000,00	98,7
	clorina	4,1	2150,00	1,3
E9T2	porfirina	3,05	166000,00	97,7
	clorina	4,1	3840,00	2,3
E10T2	porfirina	3,05	150000,00	97,3
	clorina	4,09	4170,00	2,7
E11T2	porfirina	3,05	144000,00	98,3
	clorina	4,08	2520,00	1,7
E12T2	porfirina	3,05	144000,00	98,1
	clorina	4,07	2750,00	1,9

^(a)ExTy = número da entrada e tabela.

TABELA A2. Quantificação das *meso*-tetrafenilporfirinas por CLAE (amostras da **Erro! Fonte de referência não encontrada.**)

Amostra ^(a)		RT (min)	Área	(%)
E1T3	porfirina	-	-	-
	clorina	-	-	-
E2T3	porfirina	3,04	137000,00	97,7
	clorina	4,18	3170,00	2,3
E3T3	porfirina	3,04	143000,00	97,5
	clorina	4,02	3610,00	2,5
E4T3	porfirina	3,04	147000,00	99,4
	clorina	4,03 ⁾	865,00	0,6
E5T3	porfirina	-	-	-
	clorina	-	-	-
E6T3	porfirina	3,05	120000,00	97,2
	clorina	4,12	3410,00	2,8
E7T3	porfirina	3,04	146000,00	97,4
	clorina	4,12	3870,00	2,6
E8T3	porfirina	3,05	108000,00	99,4
	clorina	4,10	664,00	0,6
E9T3	porfirina	3,05	117000,00	97,2
	clorina	4,09	3320,00	2,8
E10T3	porfirina	3,05	131000,00	96,7
	clorina	4,12	4540,00	3,3
E11T3	porfirina	3,05	155000,00	97,6
	clorina	4,13	3760,00	2,4
E12T3	porfirina	3,05	142000,00	99,5
	clorina	4,11	775,00	0,5

^(a)ExTy = número da entrada e tabela.

TABELA A3. Quantificação das *meso*-tetrafenilporfirinas por CLAE (amostras da **Erro! Fonte de referência não encontrada.**)

Amostra ^(a)		RT (min)	Área	(%)
E1T4 ^(b)	porfirina	-	-	-
	clorina	-	-	-
E2T4	porfirina	3,07	155000,00	97,1
	clorina	4,11	4610,00	2,9
E3T4	porfirina	3,06	148000,00	97,6
	clorina	4,11	3600,00	2,4
E4T4	porfirina	3,06	146000,00	99,4
	clorina	4,11	889,00	0,6
E5T4	porfirina	-	-	-
	clorina	-	-	-
E6T4	porfirina	3,07	146000,00	97,1
	clorina	4,11	4430,00	2,9
E7T4	porfirina	3,07	134000,00	97,5
	clorina	4,12	3460,00	2,5
E8T4	porfirina	3,06	114000,00	99,4
	clorina	4,04	709,00	0,6
E9T4	porfirina	3,07	144000,00	96,8
	clorina	4,09	4760,00	3,2
E10T4	porfirina	3,06	149000,00	96,2
	clorina	4,07	5840,00	3,8
E11T4	porfirina	3,06	151000,00	97,7
	clorina	4,08	3610,00	2,3
E12T4	porfirina	3,06	138000,00	99,4
	clorina	3,88	838,00	0,6

^(a)ExTy = número da entrada e tabela. ^(b)a porfirina foi obtida em traços, impossibilitando a quantificação.

TABELA A4. Quantificação das porfirinas *meso*-substituídas por CLAE (amostras da **Erro!** Fonte de referência não encontrada.)

Entrada	Amostra	RT (min)	Área	(%)	DAD (mAU)	[M+H] ⁺	Fórmula Molecular
1	3a ^(a)	3,05	108000	99,4	514; 549; 589; 645	615,2	C ₄₄ H ₃₀ N ₄
	Clorina	4,1	66	0,6	518; 546; 598; 652	617,4	C ₄₄ H ₃₂ N ₄
2	3d	3,38	5230	100	518; 555; 593; 650	734,8	C ₄₈ H ₃₈ N ₄ O ₄
3	3e	2,98	6680	100	517; 553; 592; 647	1063,8	C ₇₆ H ₉₄ N ₄
4	3f	3,35	69400	100	515; 549; 589; 645	847,2	C ₅₂ H ₃₈ N ₄ O ₈
5	3g	3,18	51700	100	506; 535; 582; 636	975,2	C ₄₄ H ₁₀ F ₂₀ N ₄
6	3h ^(b)	3,47	86600	>98	520; 555; 600; 658	591,4	C ₄₀ H ₅₄ N ₄
7	3i ^(b)	3,31	6420	>98	519; 554; 600; 658	815,5	C ₅₆ H ₈₆ N ₄

^(a) Amostra referente à entrada 9 da **Erro!** Fonte de referência não encontrada.. ^(b) Foi detectada pequena quantidade de impureza, mas não correspondia a clorina conforme confirmado pela técnica hifenada (EM).

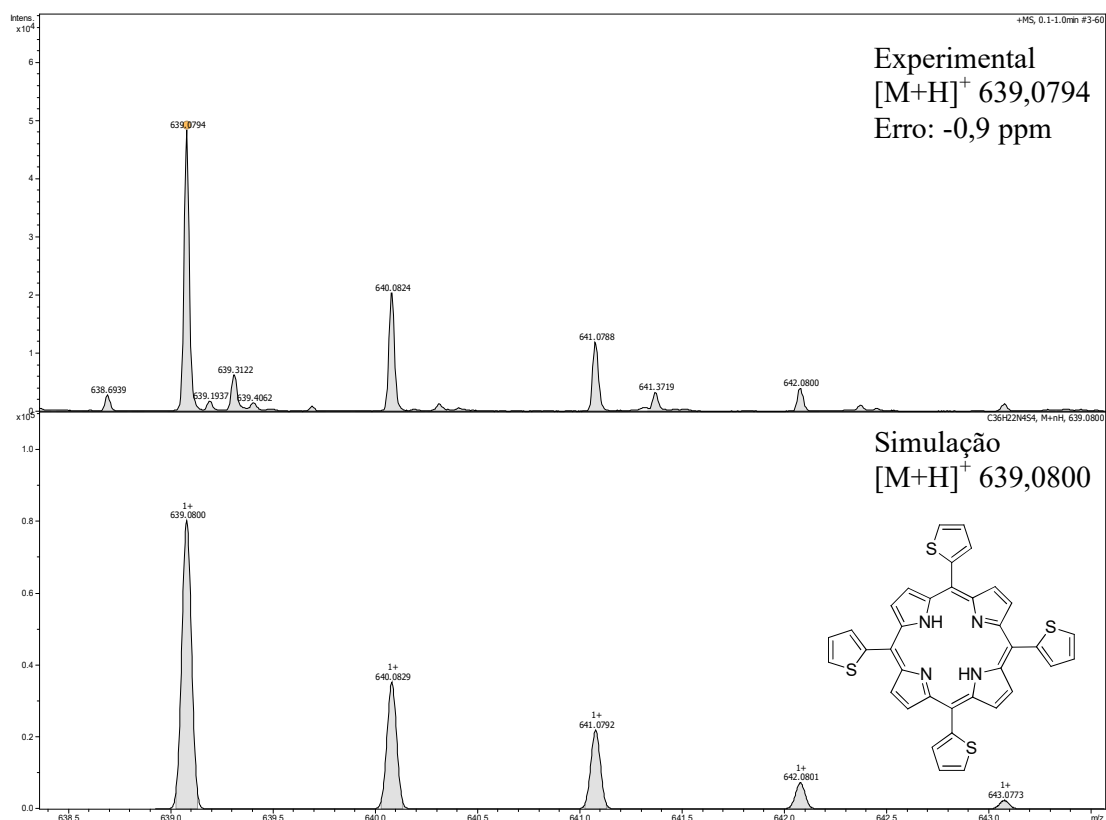


FIGURA A141. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(2-tienil)porfirina **3c**.

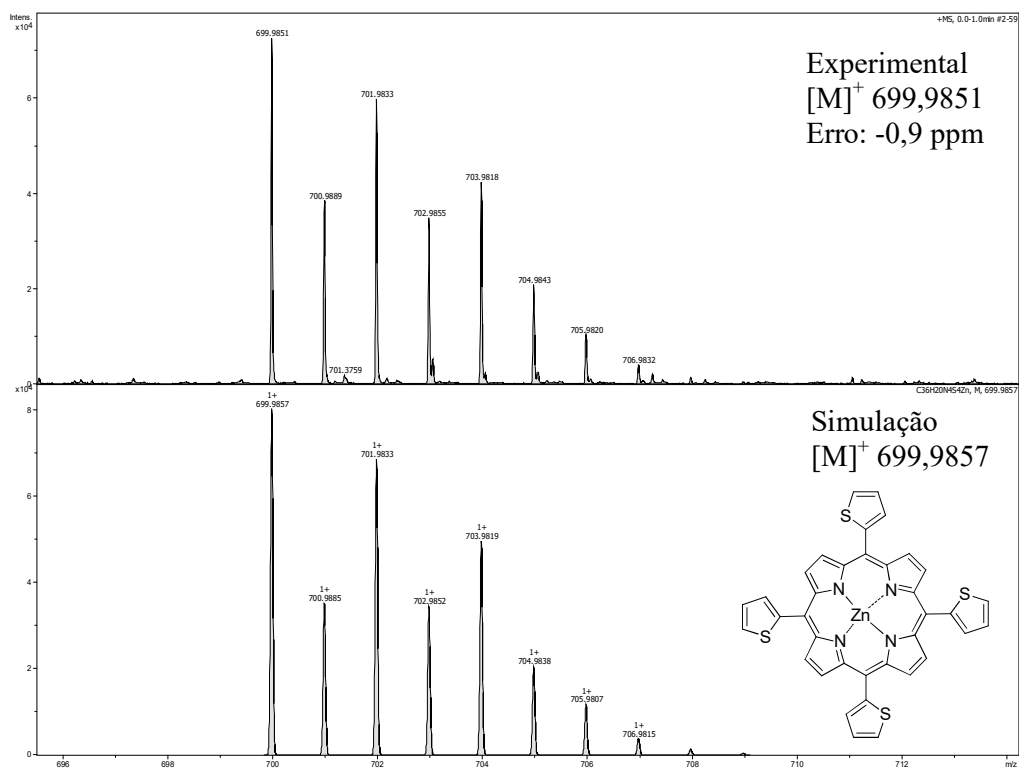


FIGURA A142. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Zn (II) **89**.

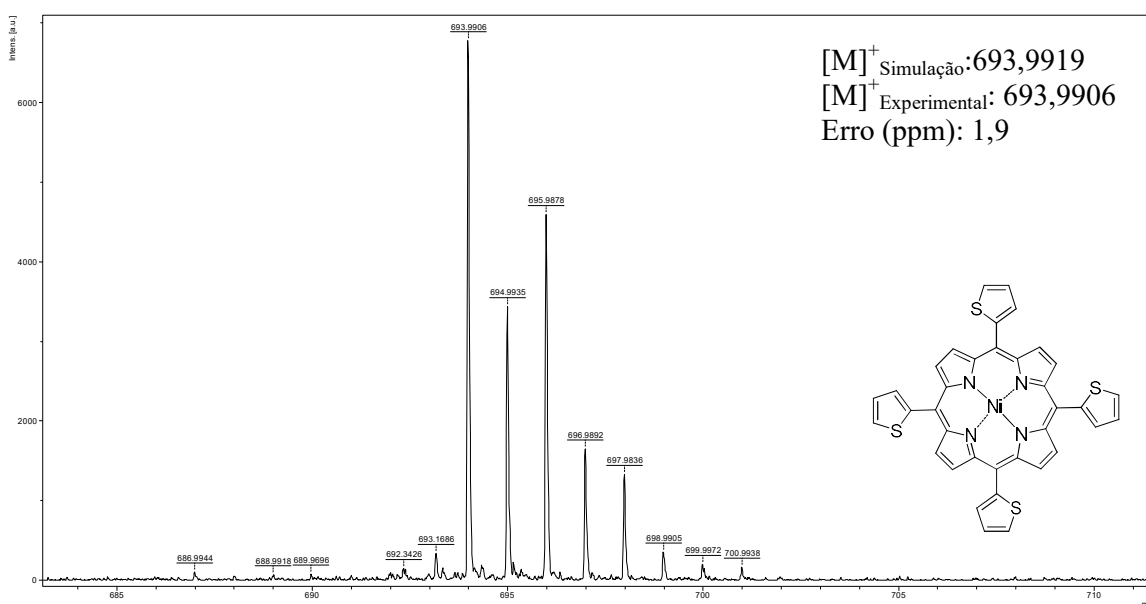


FIGURA A143. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **91**.

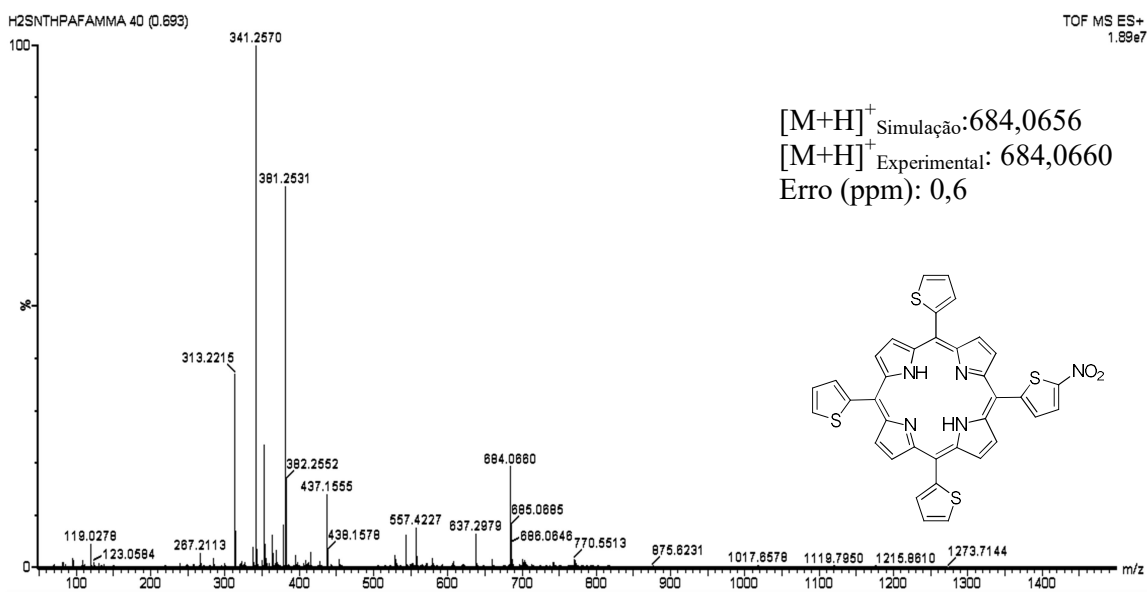


FIGURA A144. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-5-(5-nitro-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **87**.

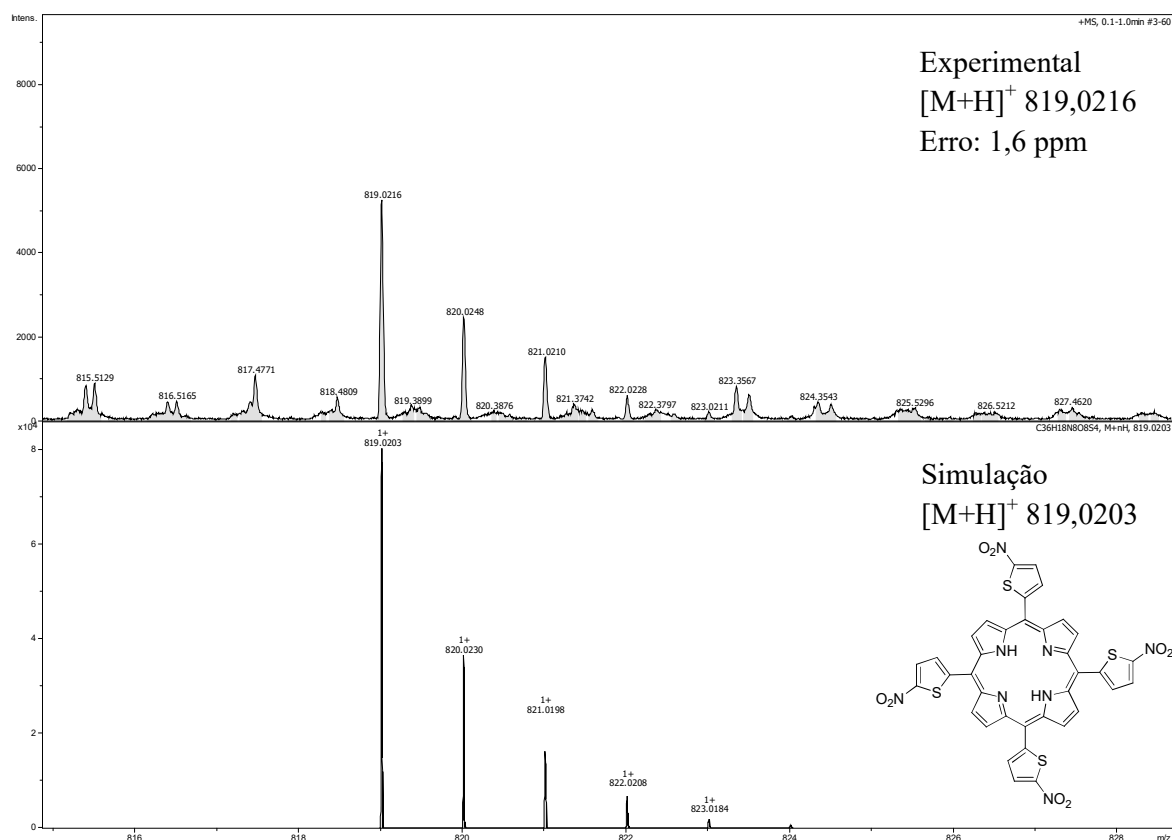


FIGURA A145. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirina **88**.

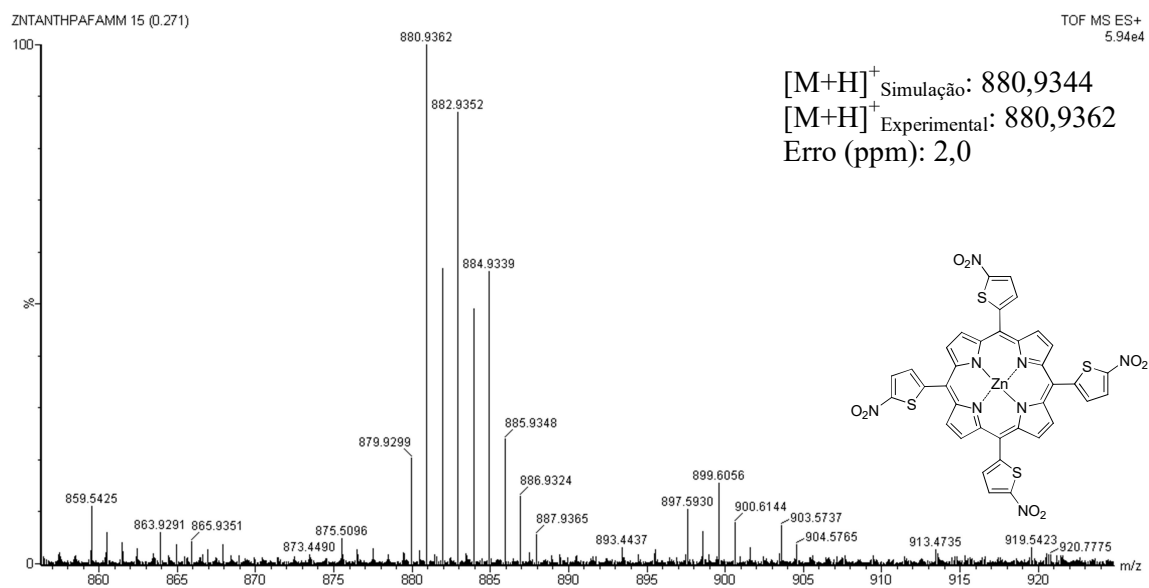


FIGURA A146. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(5-nitro-2-tienil)porfirinato de Zn (II) **90**.

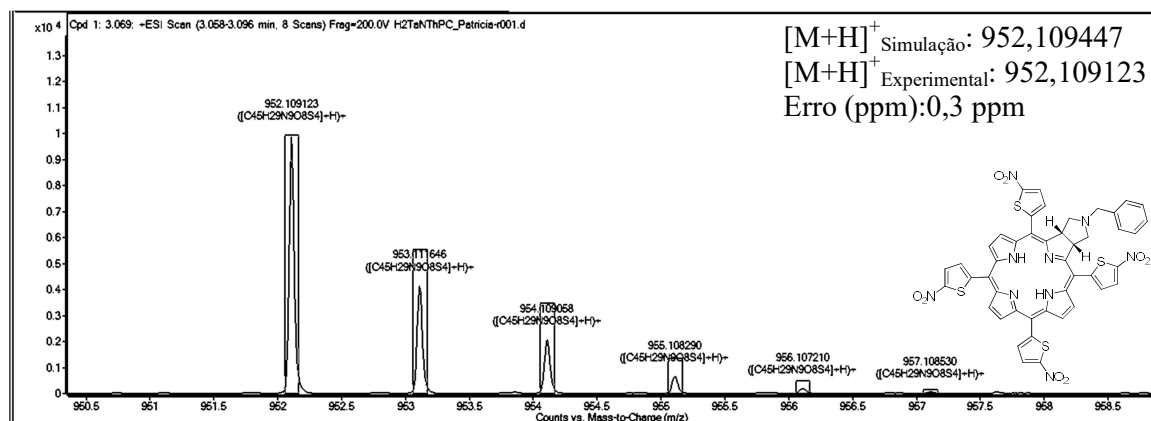


FIGURA A147. Espectro de HRMS-ESI-TOF da clorina **93c**.

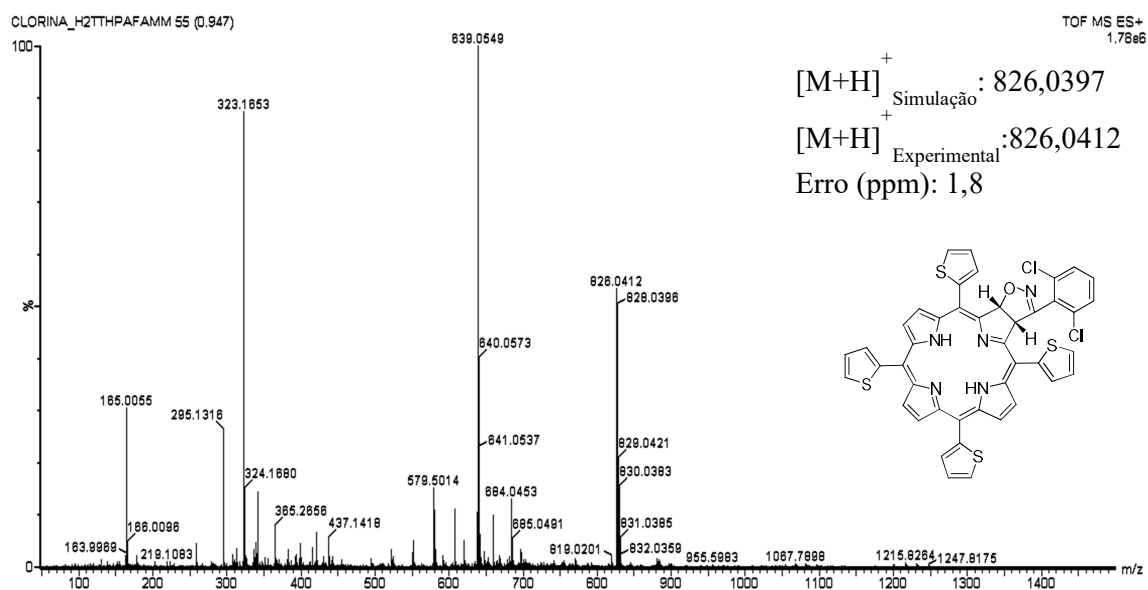


FIGURA A148. Espectro de HRMS-ESI-TOF da clorina **97a**.

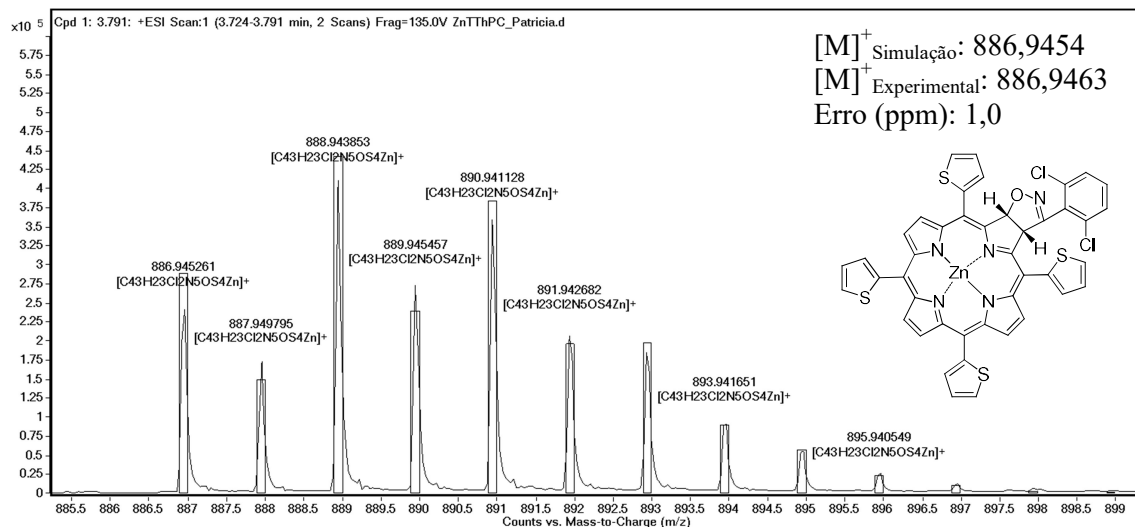


FIGURA A149. Espectro de HRMS-ESI-TOF da clorina **97b**.

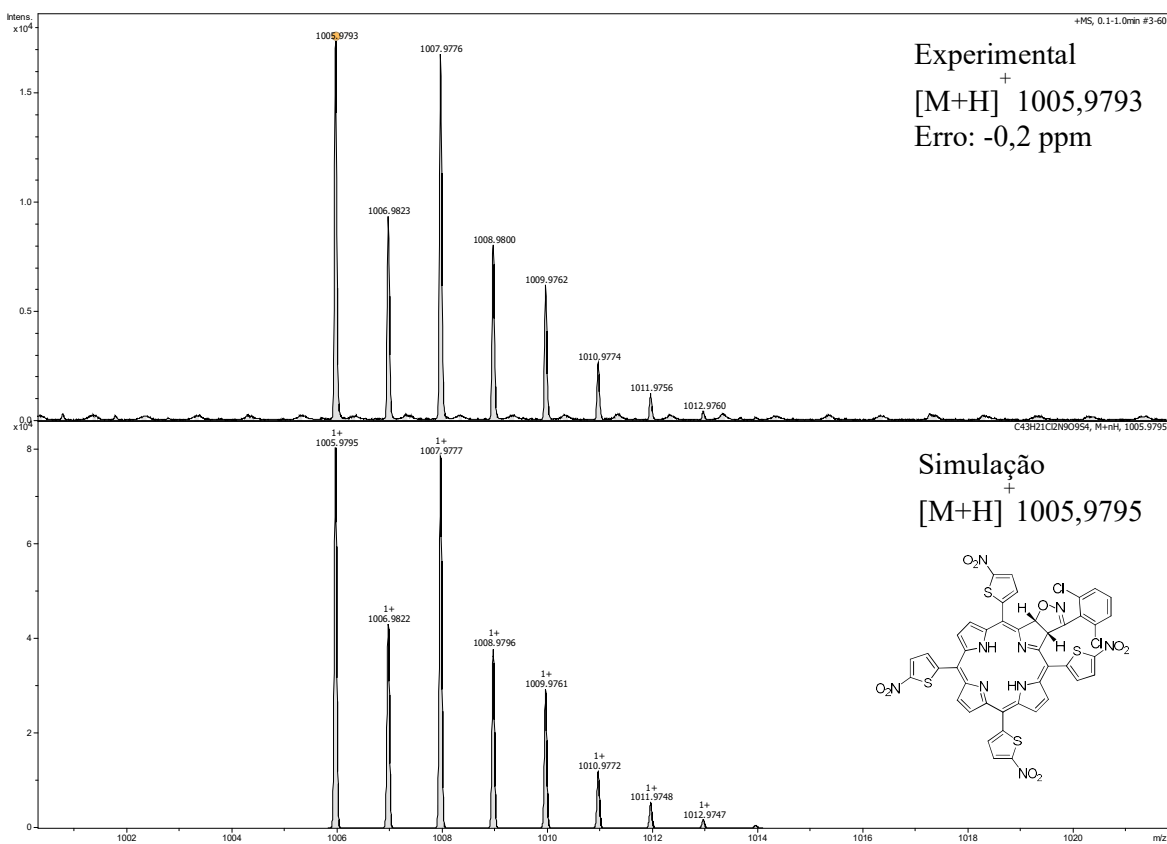


FIGURA A150. Espectro de HRMS-ESI-TOF da clorina **97c**.

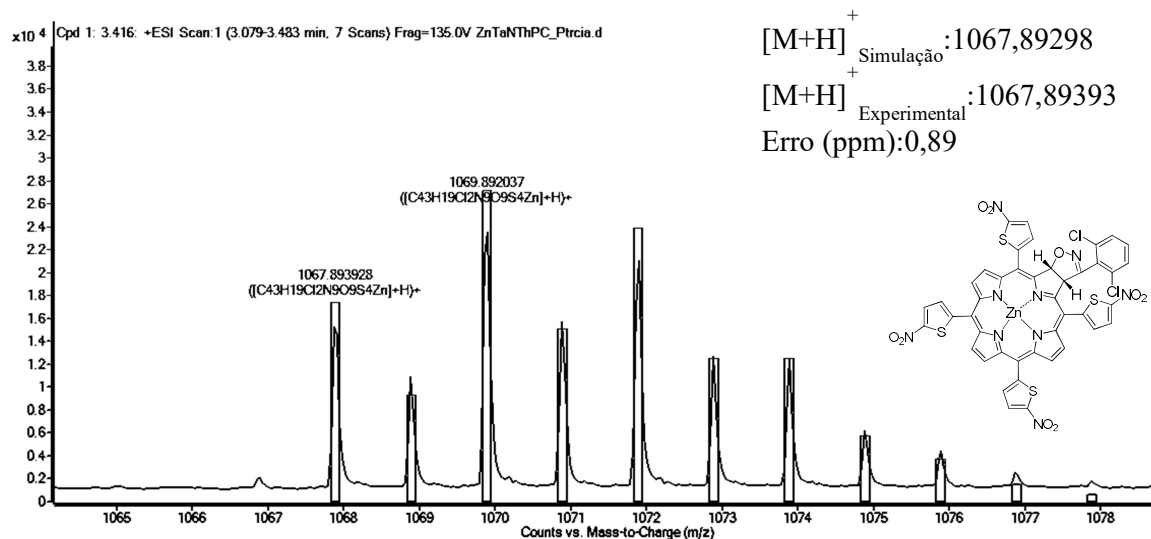


FIGURA A151. Espectro de HRMS-ESI-TOF da clorina **97d**.

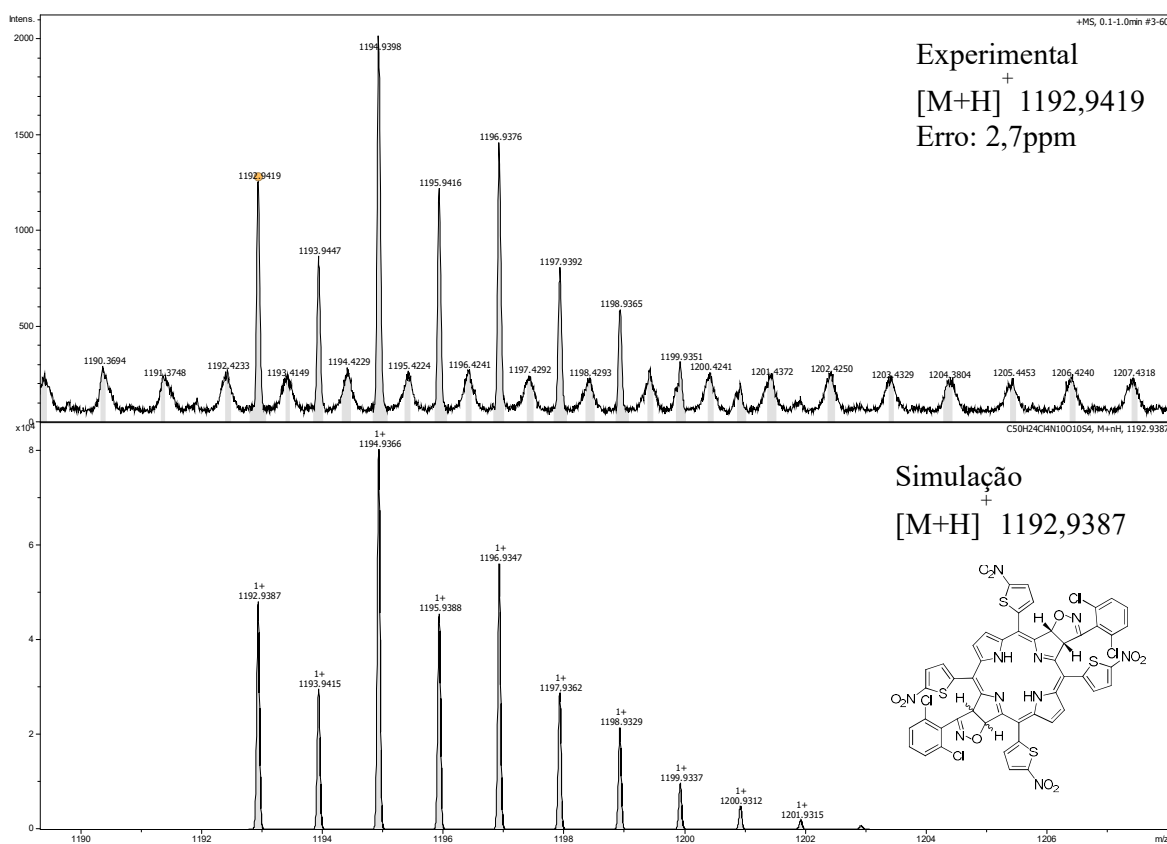
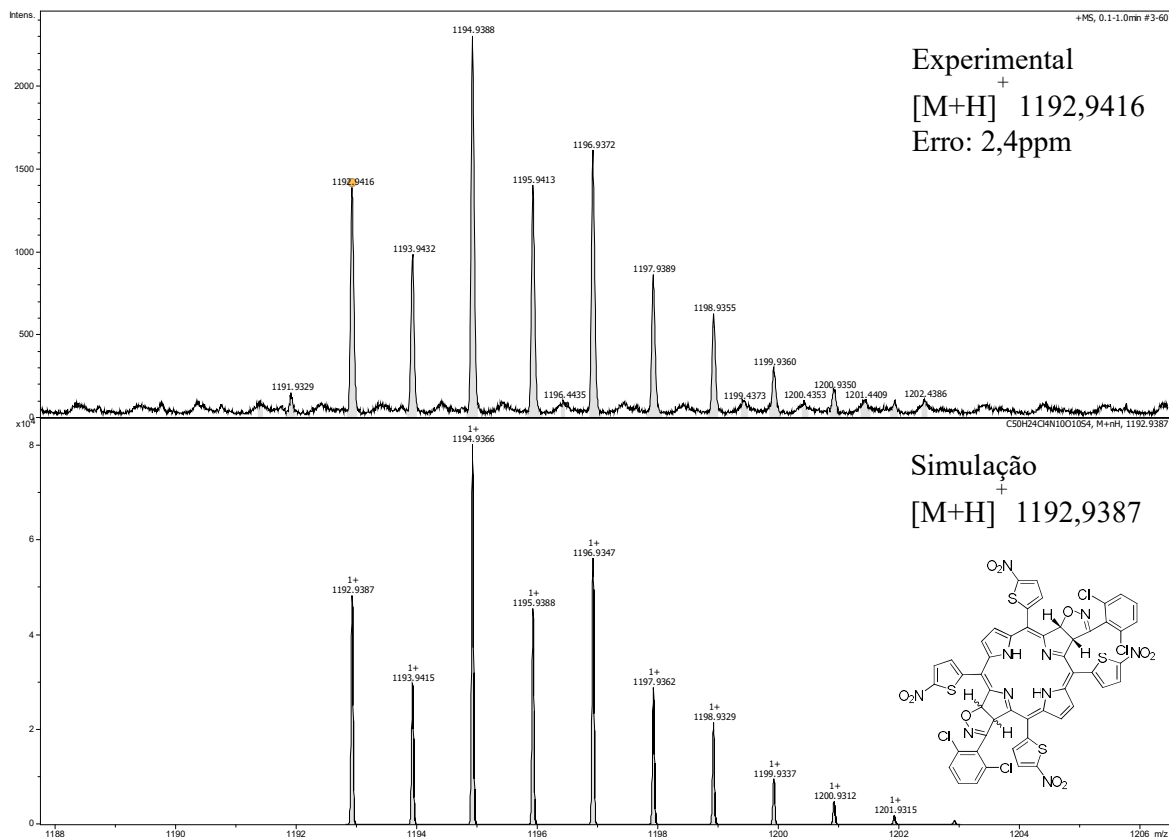
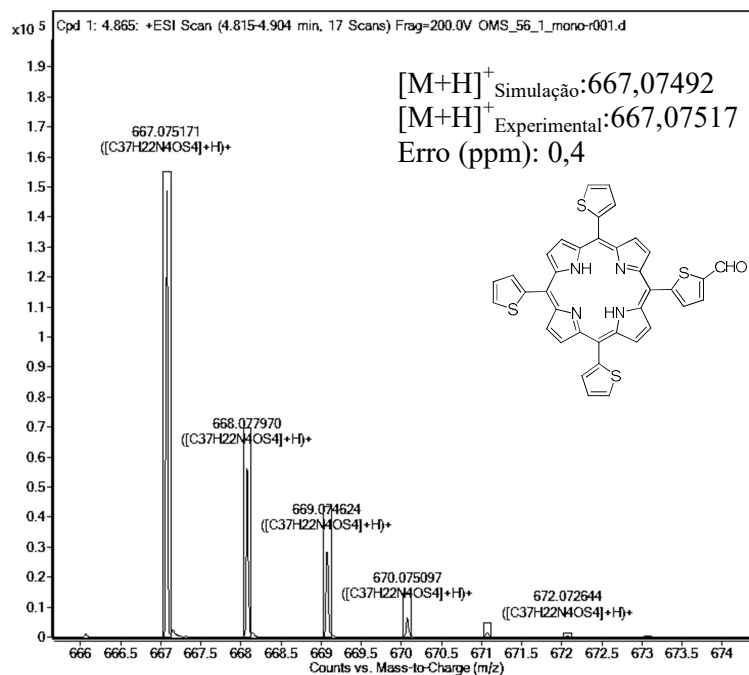


FIGURA A152. Espectro de HRMS-ESI-TOF da bacterioclorina **98c**.

FIGURA A153. Espectro de HRMS-ESI-TOF da bacterioclorina **99c**.FIGURA A154. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirina **103a**.

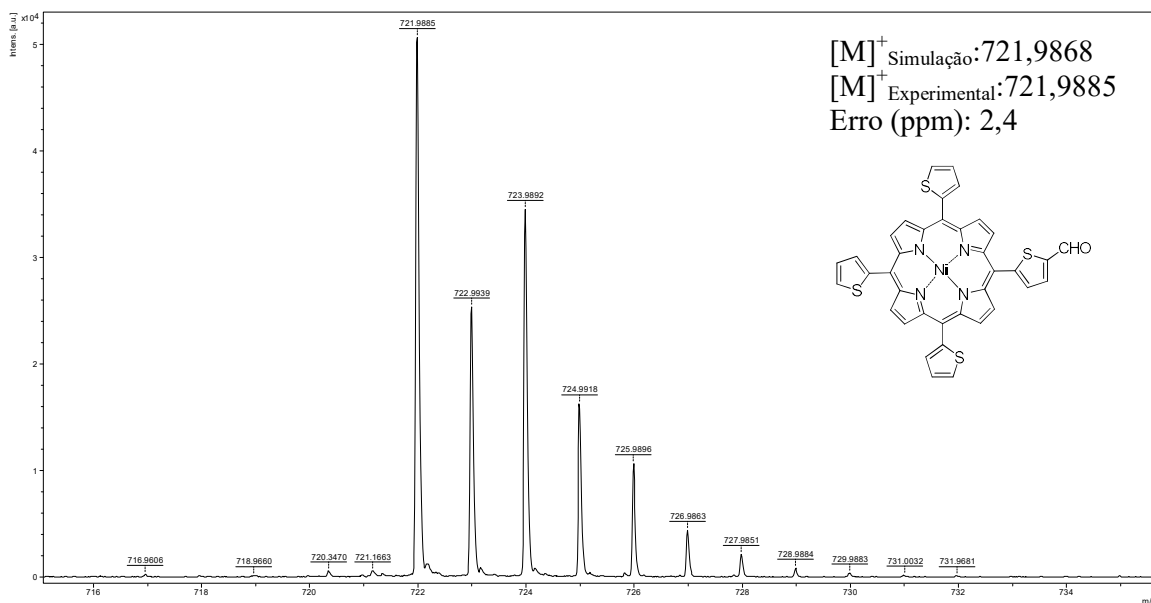


FIGURA A155. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5-(5-formil-2-tienil)-10,15,20-tris(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **103b**.

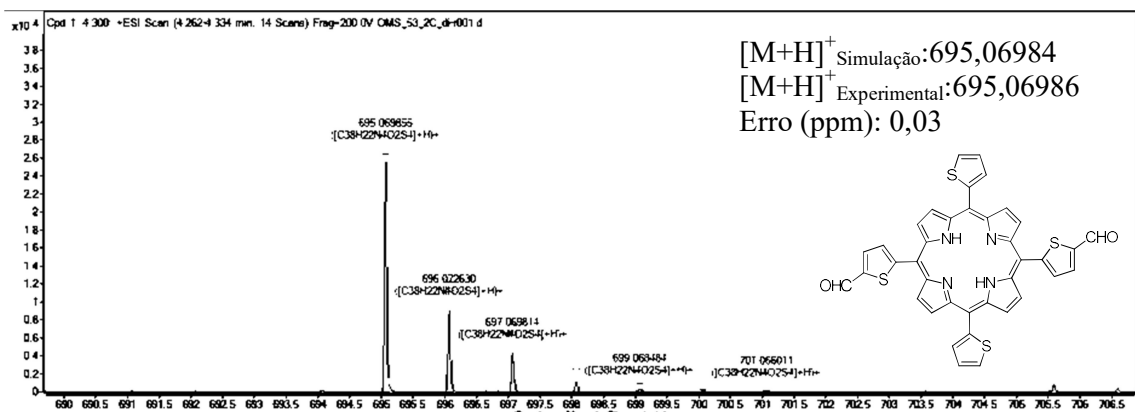


FIGURA A156. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirina **104a**.

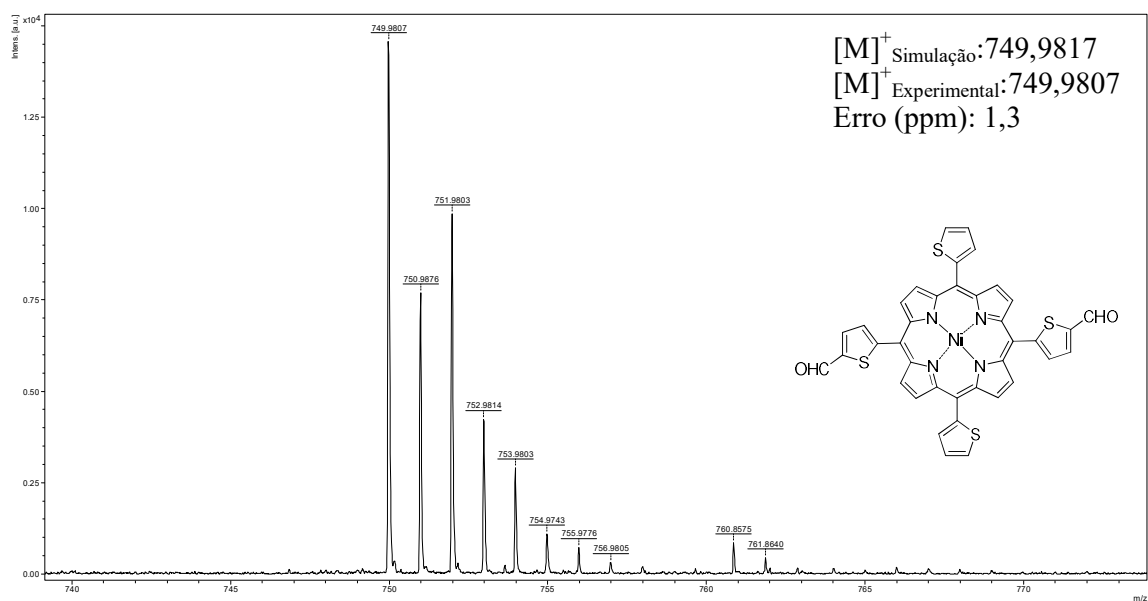


FIGURA A157. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,15-bis(5-formil-2-tienil)-10,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **104b**.

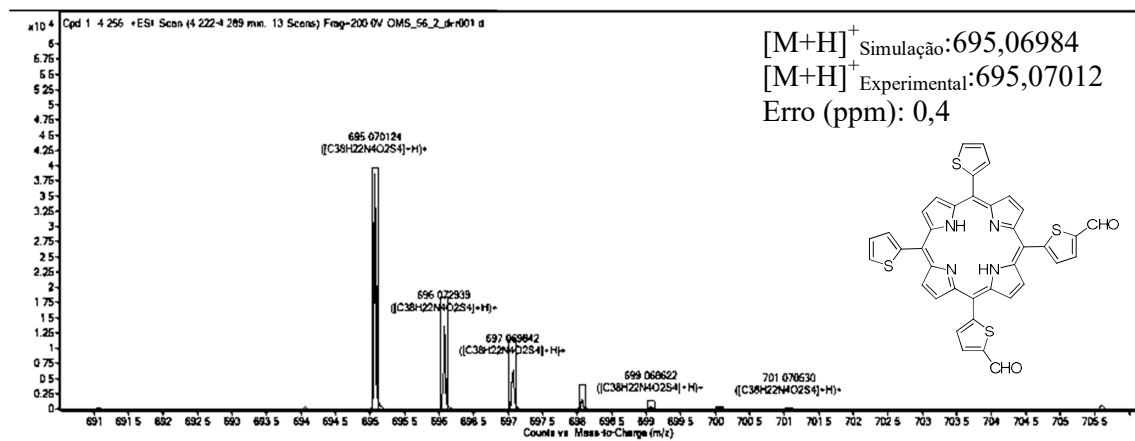


FIGURA A158. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirina **105a**.

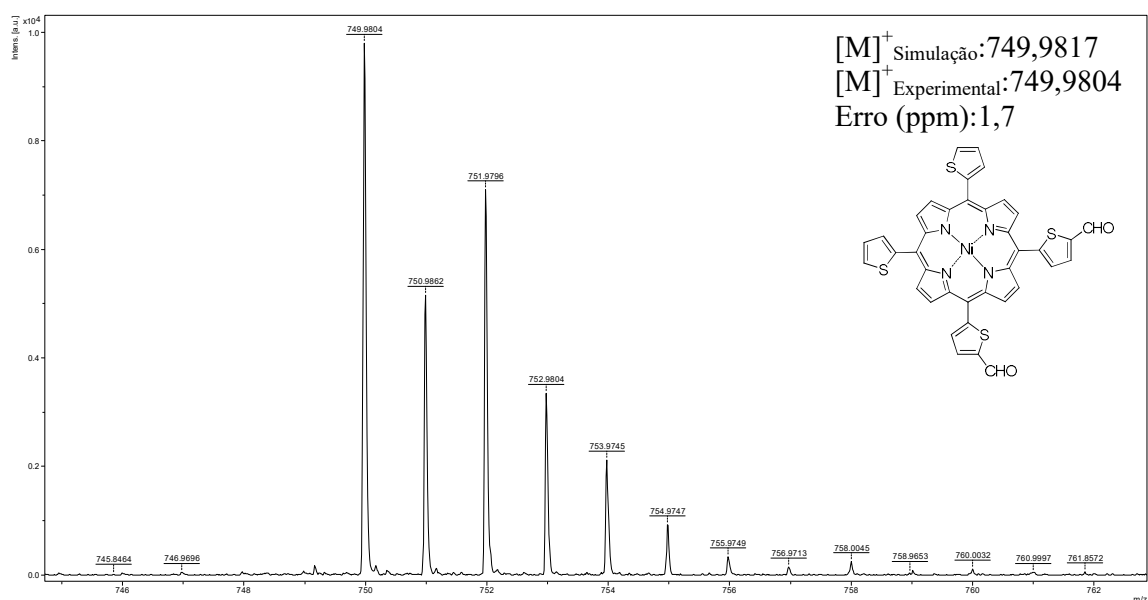


FIGURA A159. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,10-bis(5-formil-2-tienil)-15,20-bis(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **105b**.

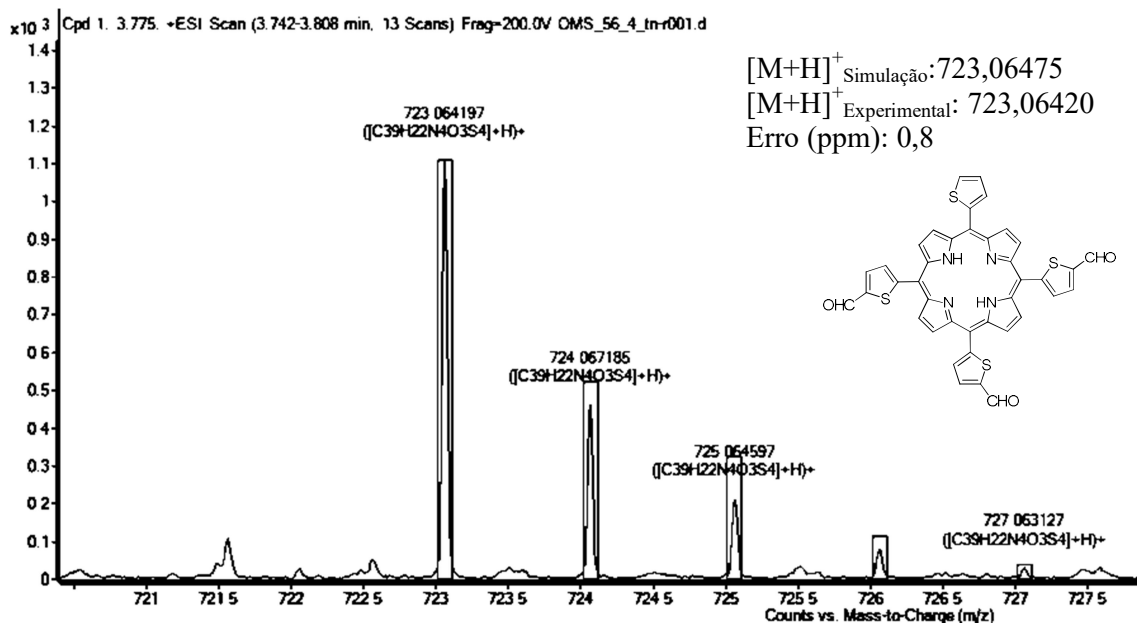


FIGURA A160. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirina **106a**.

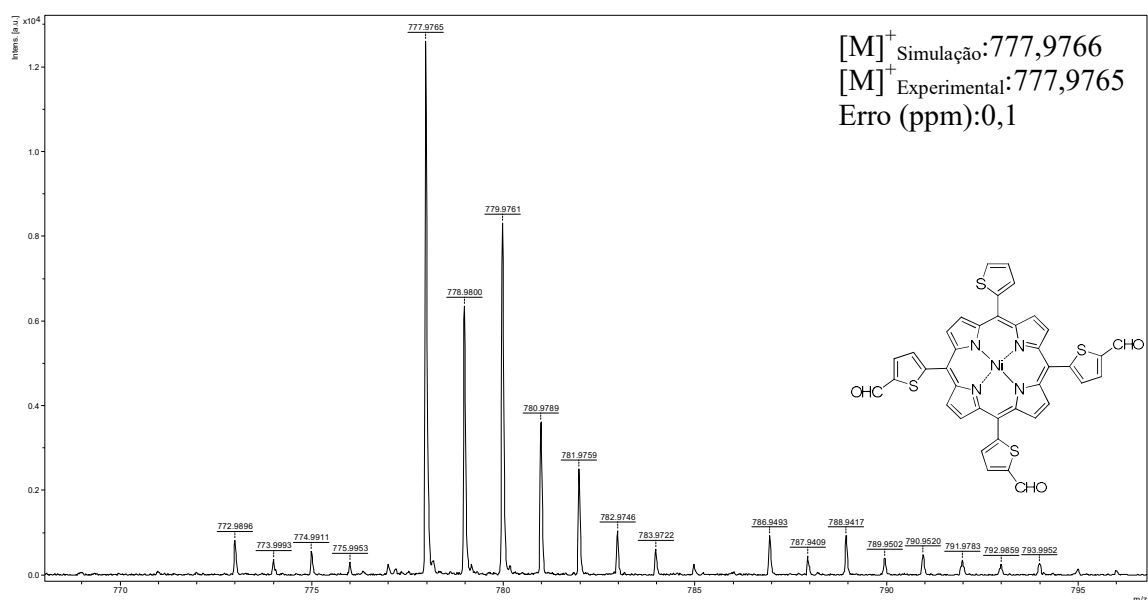


FIGURA A161. Espectro de HRMS-ESI-TOF da 5,10,15-tris(5-formil-2-tienil)-20-(2-tienil)porfirinato de Ni (II) **106b**.

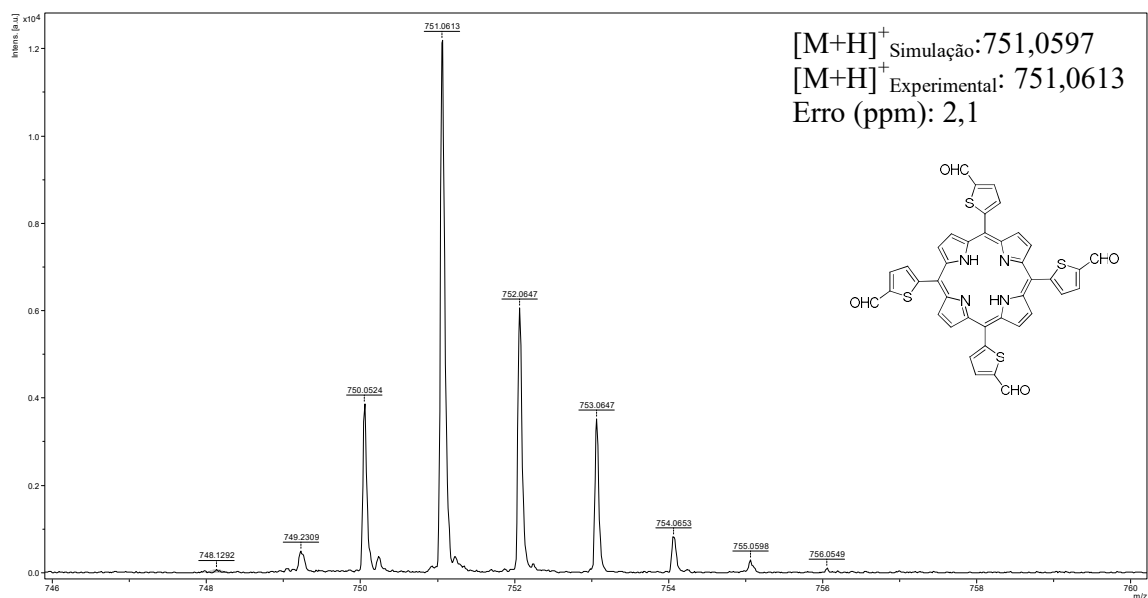


FIGURA A162. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(5-formil-2tienil)porfirina **107a**.

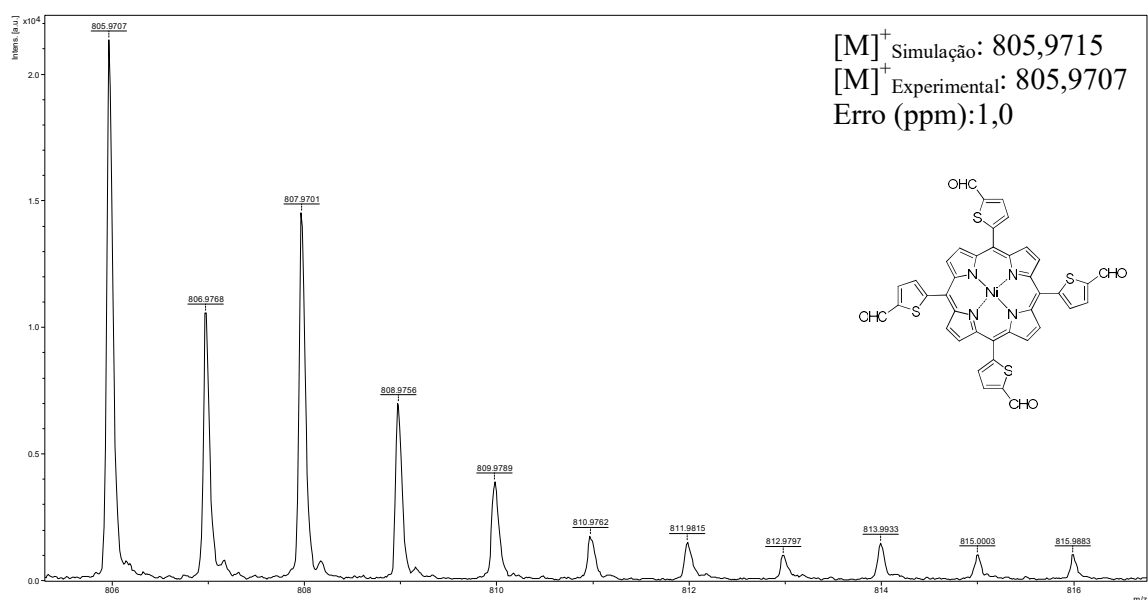


FIGURA A163. Espectro de HRMS-ESI-TOF da *meso*-tetra(5-formil-2tienil)porfirinato de Ni (II) **107b**.

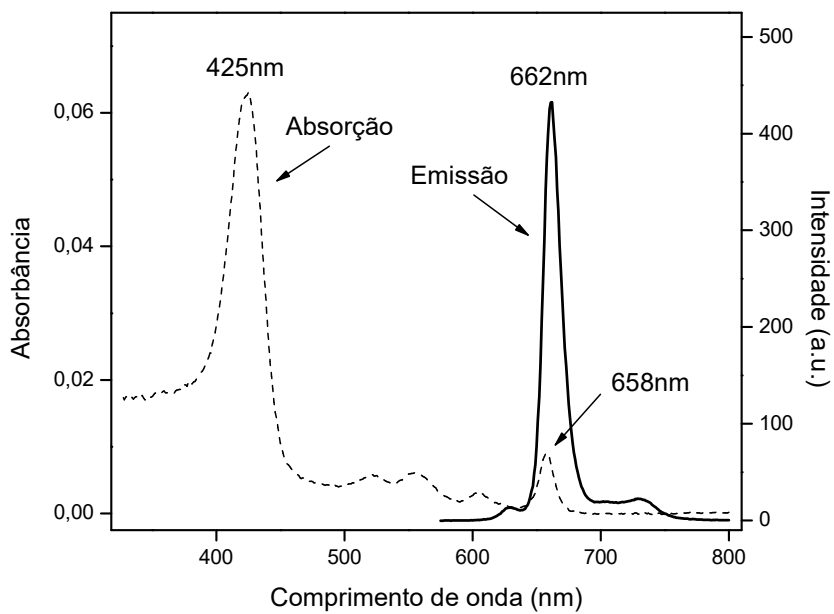


FIGURA A164. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da clorina **97a** em tolueno.

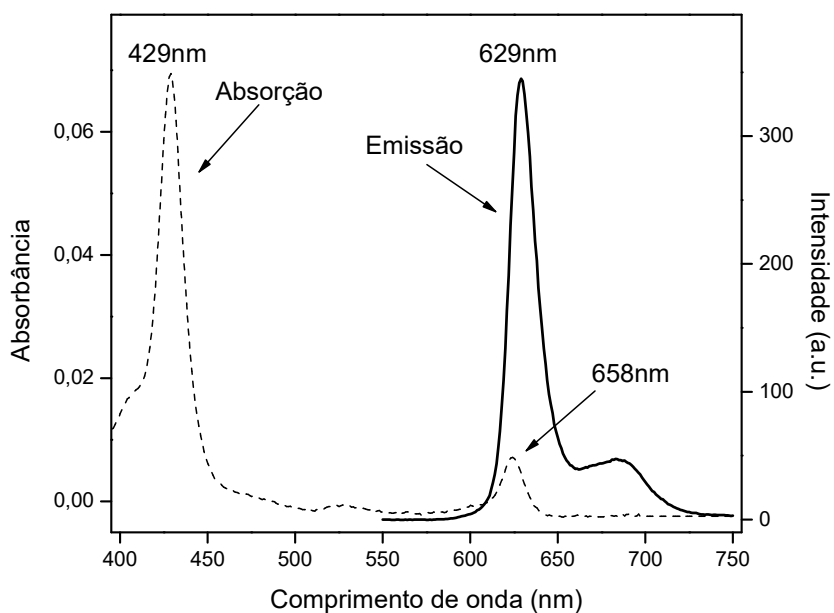


FIGURA A165. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da clorina **97b** em tolueno.

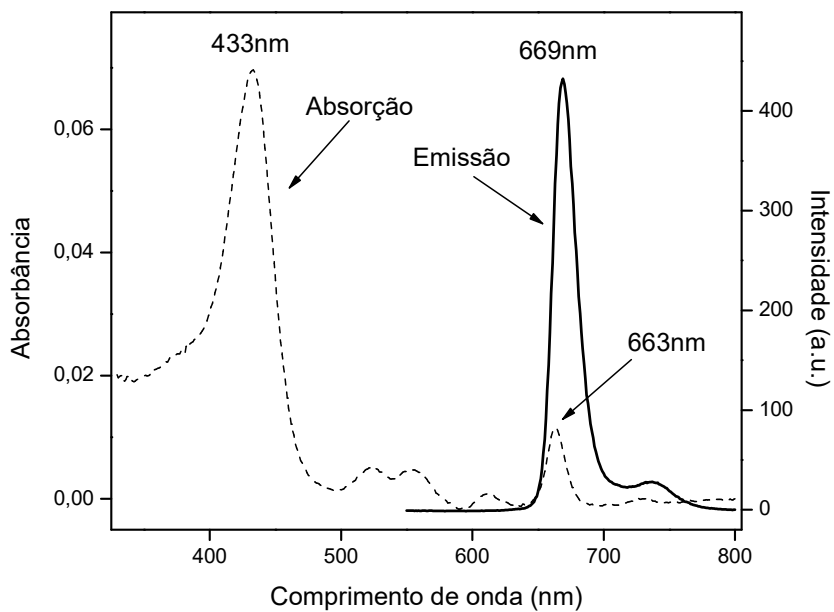


FIGURA A166. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da clorina **97c** em tolueno.

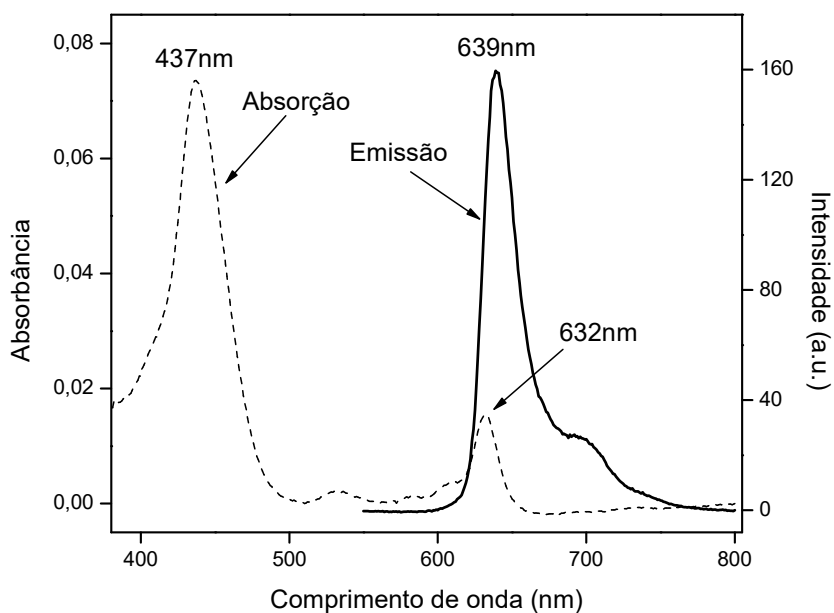


FIGURA A167. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da clorina **97d** em tolueno.

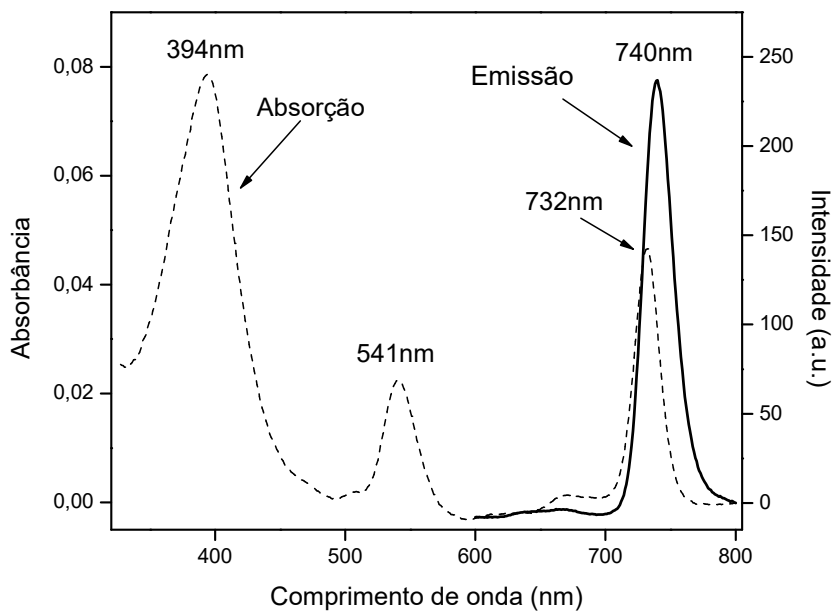


FIGURA A168. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da bacterioclorina **98c** em tolueno.

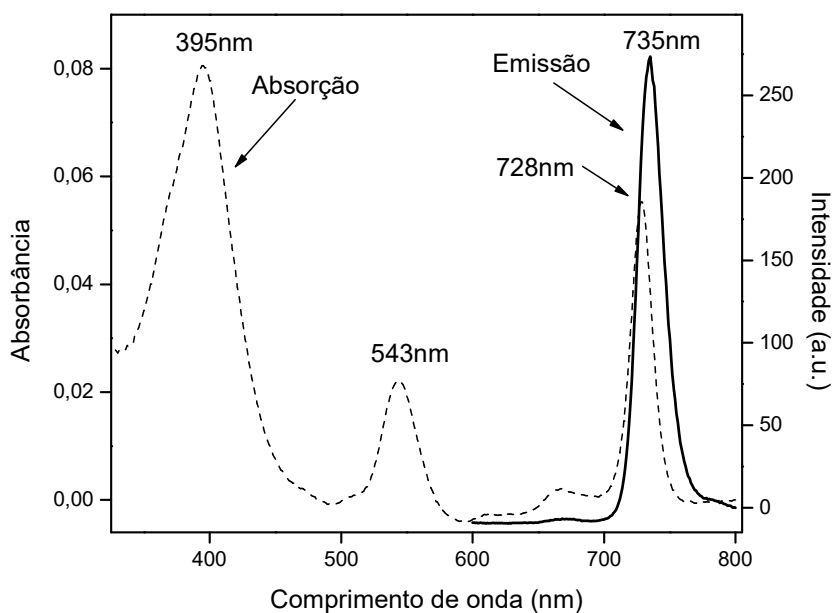


FIGURA A169. Espectro de absorção (linha pontilhada) e emissão (linha sólida) da bacterioclorina **99c** em tolueno.

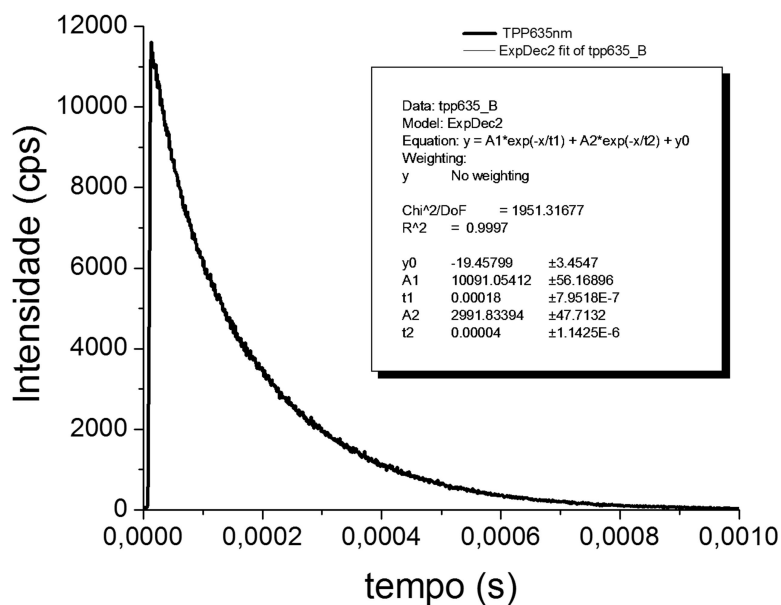


FIGURA A170. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) **3a** em clorofórmio. λ_{exc} =635 nm, Abs(635) \approx 0.02-0.03 a.u.

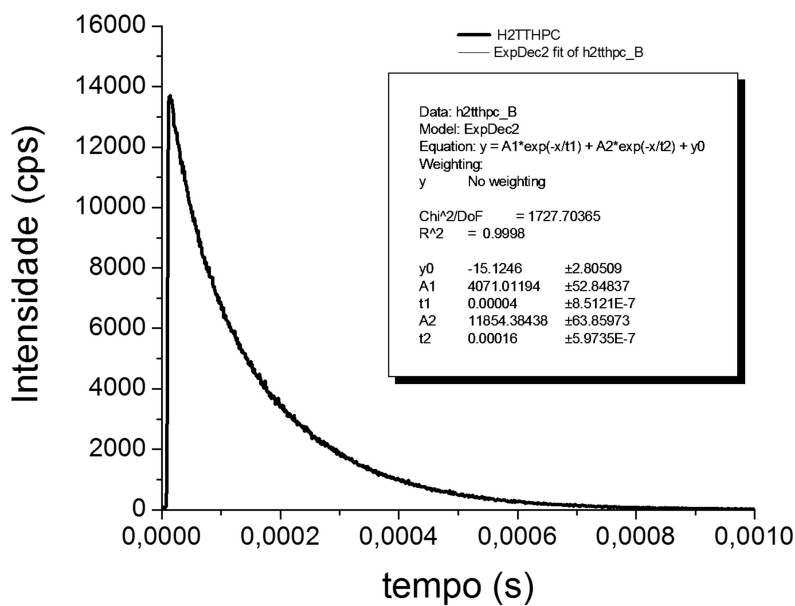


FIGURA A171. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da clorina **97a** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=635$ nm, $Abs(635) \approx 0.02-0.03$ a.u.

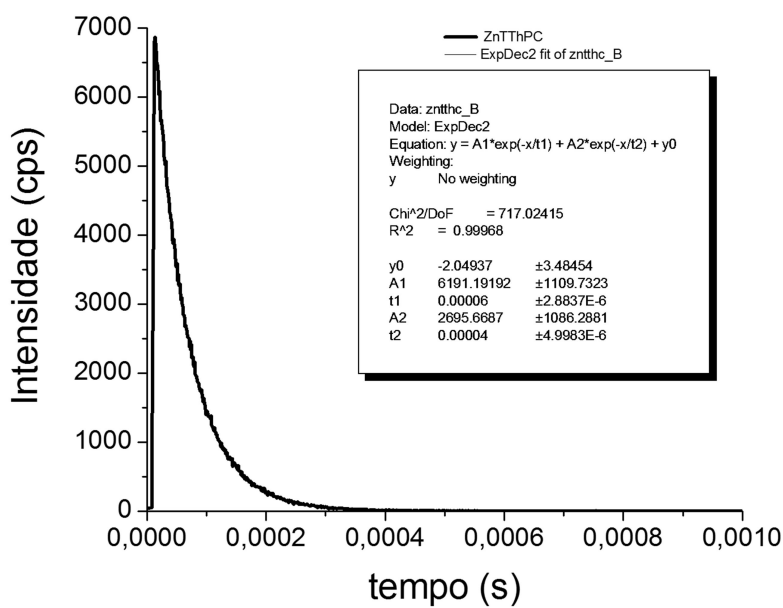


FIGURA A172. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da clorina **97b** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=635$ nm, $Abs(635) \approx 0.02-0.03$ a.u.

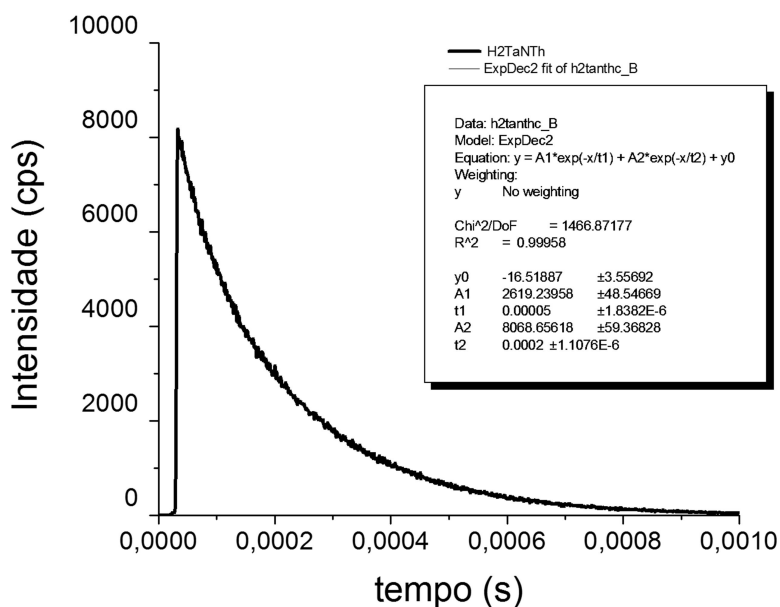


FIGURA A173. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da clorina **97c** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=532$ nm, $Abs(532) \approx 0.02-0.03$ a.u.

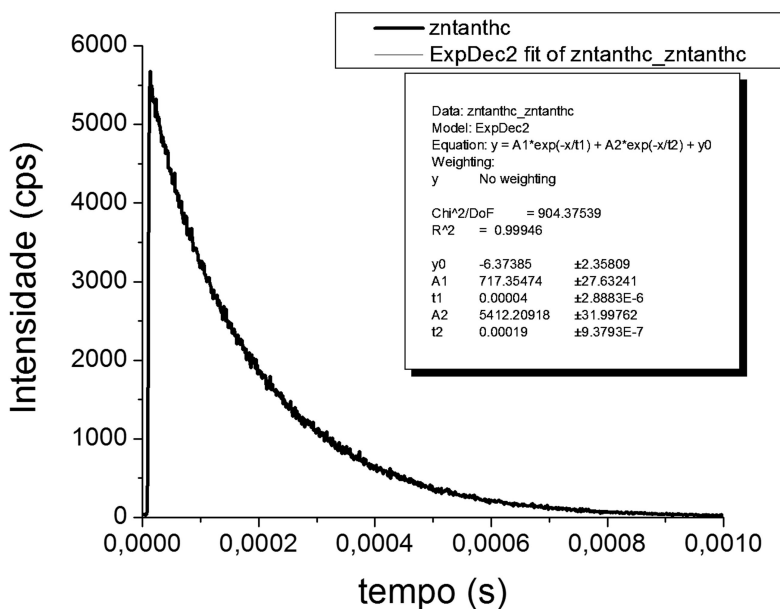


FIGURA A174. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da clorina **97d** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=635$ nm, $Abs(635) \approx 0.02-0.03$ a.u.

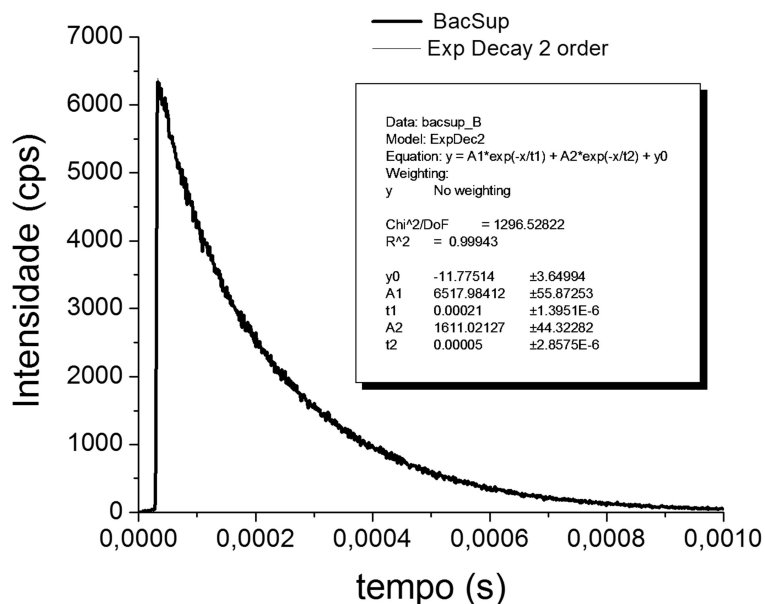


FIGURA A175. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da bacterioclorina **98c** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=532$ nm, $Abs(532) \approx 0.02-0.03$ a.u.

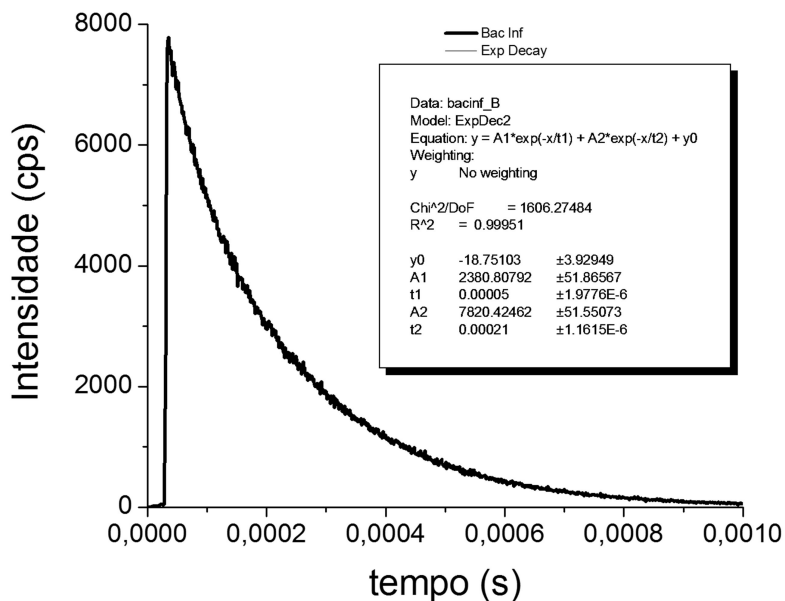


FIGURA A176. Curvas de decaimento de fosforescência a 1270 nm da bacterioclorina **99c** em clorofórmio. $\lambda_{exc}=532$ nm, $Abs(532) \approx 0.02-0.03$ a.u.