

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“SÍNTESE DE DERIVADOS FTALOCIANÍNICOS DE ALTA
CONJUGAÇÃO: ESTRATÉGIAS ENVOLVENDO ACOPLAMENTOS
ORGANOMETÁLICOS E METANO[10]ANULENOS”**

Nicholas Roberto da Silva Gobo*

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

Orientador: Kleber Thiago de Oliveira

* Bolsista FAPESP

São Carlos - SP

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Nicholas Roberto da Silva Gobo, realizada em 28/04/2017:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Prof. Dr. Anderson Orzari Ribeiro
UFABC

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha
UFABC

Prof. Dr. Timothy John Brackson
UFSCar

Prof. Dra. Caterina Greenwaldt Cunha Marques Netto
UFSCar

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais *Roberto e Helena*, que sempre me apoiaram e incentivaram nos estudos e na vida bem como me forneceram meios para alcançar minhas metas. Forneceram-me valores morais, ensinaram-me a responsabilidade e compromisso com o trabalho. Dedico também ao meu irmão *Michel*, familiares e amigos que sempre apoiaram minhas decisões.

Reflexão

Vou ensinar-lhe agora o modo de entender que não é ainda um sábio. O sábio autêntico vive em plena alegria, contente, tranquilo, imperturbável; vive em pé de igualdade com os deuses. Analise-se então a si próprio: se você nunca se sente triste, se nenhuma esperança te aflige o ânimo na expectativa do futuro, se dia e noite a tua alma se mantém igual a si mesma, isto é, plena de elevação e contente de si própria, então você conseguiu atingir o máximo bem possível ao homem! Mas se, em toda a parte e sobre todas as formas, você não busca senão o prazer, fique sabendo que tão longe estás da sabedoria como da alegria verdadeira. Você pretende obter a alegria, mas falhará o alvo se pensa vir a alcançá-la por meio das riquezas ou das honras, pois isso será o mesmo que tentar encontrar a alegria no meio da angústia. Riquezas e honras, que você busca como se fossem fontes de satisfação e prazer, são apenas motivos para futuras dores.

Sêneca

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a *Deus* por ter me dado força e perseverança nos momentos de cansaço e dificuldade, para assim obter êxito nos compromissos assumidos. Agradeço também pelas dificuldades que surgiram ao longo desta caminhada, pois é graças a elas que crescemos tanto pessoalmente quanto profissionalmente, adquirindo maturidade jamais imaginada.

Agradeço aos meus *pais Helena e Roberto*, por tudo o que fizeram por mim ao longo destes anos, por me fornecerem através de exemplos, valores morais essenciais para o ser humano.

Agradeço ao Prof. Dr. *Kleber T. de Oliveira* (“KTO”), um excelente orientador e bom amigo, por todo conhecimento transferido, pela paciência, calma e bons conselhos ao longo destes anos de orientação (desde a iniciação científica na USP-RP em 2008).

Agradeço ao Prof. Dr. *Timothy J. Brocksom* (“Tim”) que com sua vasta experiência sempre forneceu bons conselhos ao longo deste trabalho; e ao Prof. Dr. *Marco Antônio B. Ferreira* (“Boi”).

Agradeço ao aluno *Vinícius Wellington* (“Trezegue”) que trabalhando como técnico no laboratório sempre nos auxiliou nas questões logísticas, não deixando faltar solventes, luvas, agulhas e outros materiais que utilizamos no dia-a-dia.

Agradeço aos amigos do Laboratório de Química Bio-orgânica, (“LQBO”) com os quais tive a oportunidade de aprender muito.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de RMN. Agradeço aos Professores *Antônio G. Ferreira*, (“Giba”) e *Tiago Venâncio* pelas análises de RMN nos aparelhos internos e também a *Luciana Vizotto* por ter realizado estas análises com exímia competência.

Agradeço a Professora *Rose M. Carlos* coordenadora do Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (“*LaFI*”) e a aluna de doutorado *Mariana Cali* pelo auxílio nas medidas de fluorescência.

Agradeço ao Prof. Dr. *Moacir Rossi Forim* e em especial à Dra. *Eveline Soares Costa* pelas análises de HPLC feitas na tentativa de separação dos isômeros da anulenocianina.

Agradeço ao Prof. Dr. *Edson Rodrigues Filho*, coordenador do Grupo de Bioquímica Micromolecular de Micro-organismos (“*LaBioMMi*”) e ao Prof. Dr. *Douglas Ferreira* e aluno *Thierres M. C. Pereira*, pelas análises de massa de alta resolução realizadas no aparelho MALDI-TOF e ao Prof. Dr. *Norberto P. Lopes* e ao técnico *José C. Tomaz* da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFRP) da USP – Ribeirão Preto pela análise de HRMS MALDI-TOF. Pelas análises de massa de alta resolução ESI-TOF, agradeço ao grupo SEPARARE do Departamento de Química da UFSCar, coordenado pela Prof^a Dr. *Quézia Bezerra Cass* e em especial a Dr. *Bianca Rebelo* pela execução das análises.

Agradeço aos demais que fizeram parte de minha jornada, mas que por questões de tempo e espaço não foi possível aqui mencioná-los, deixo aqui o meu muito obrigado.

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

Agradeço a **FAPESP** pela bolsa concedida (**2012/24092-9**) e pela constante atenção com que assiste à nossa pesquisa.

Lista de ESQUEMAS

ESQUEMA 1: Síntese da ftalocianina octa-bromada 7 – template para reações de acoplamento.....	xxviii
ESQUEMA 2: Testes realizados para acoplamento cruzado.	xxix
ESQUEMA 3: Síntese de um novo fotossensibilizadores tipo anulenocianina.	xxx
ESQUEMA 4: Síntese da anulenocianina via anulenoimida - outro bloco construtor.	xxxi
SCHEME 5: Synthesis of an octabrominated phthalocyanine 7 - template for cross coupling reactions.....	xxxiv
SCHEME 6: Tests for cross coupling reactions.	xxxv
SCHEME 7: Synthesis of a new photosensitizer – annulenocyanine.	xxxvi
SCHEME 8: Synthesis of annulenocyanine using annulenoimide as building block.	xxxvii
ESQUEMA 9: Proposta de mecanismo para formação de uma ftalocianina.	5
ESQUEMA 10: Ftalocianina de ferro 27 como catalisador em reações orgânicas.....	8
ESQUEMA 11: Síntese de uma ftalocianina anfífilica para aplicação em PDT.	9
ESQUEMA 12: Síntese de uma ftalocianina incorporada a membranas lipofílicas. ...	9
ESQUEMA 13: Síntese da ftalocianina 38 com propriedades de cristais líquidos....	10
ESQUEMA 14: Síntese de naftalocianinas a partir de seus principais “ <i>building blocks</i> ”.....	14
ESQUEMA 15: Abordagem sintética comum para se obter naftalonitrilos.	14
ESQUEMA 16: Síntese da helicenocianina, um derivado ftalocianínico de maior conjugação.	15
ESQUEMA 17: Síntese de derivados de benzo-helicenocianinas.....	16
ESQUEMA 18: Formação de ligação C-C através de acoplamento cruzado organometálico.....	18
ESQUEMA 19: Representação genérica do ciclo catalítico do acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i>	20
ESQUEMA 20: Representação genérica do ciclo catalítico do tipo <i>Suzuki-Miyaura</i> e <i>Negishi</i>	21
ESQUEMA 21: Aplicação do acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> na síntese de ftalocianinas hidrossolúveis.	23

ESQUEMA 22: Aplicação do acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> na síntese de díades ftalocianinas-fulereno para aplicações em cristais líquidos.	24
ESQUEMA 23: Utilização do acoplamento de <i>Sonogashira</i> na síntese de ftalocianinas anfífilicas.....	25
ESQUEMA 24: Acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> na síntese fotossensibilizadores com conjugação aumentada.	26
ESQUEMA 25: Aplicação do acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> na síntese de benzoporfirinas.....	27
ESQUEMA 26: Síntese de 1,6-metano[10]anuleno (78) elaborada por <i>Vogel</i>	29
ESQUEMA 27: Síntese de derivados de 1,6-metano[10]anulenos.....	30
ESQUEMA 28: Síntese do 1,6-metano[10]anuleno a partir do dialdeído 18	31
ESQUEMA 29: Síntese do 1,6-metano[10]anuleno a partir do dialdeído 18	31
ESQUEMA 30: Síntese de 1,6-metano[10]anuleno 3 e 3,4 dissustituídos a partir do dialdeído 18	32
ESQUEMA 31: Síntese de derivados nitrílicos e imida do 1,6-metano[10]anuleno (78).	33
ESQUEMA 32: Proposta inicial Acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> seguido de eletrociclicização.	37
ESQUEMA 33: Síntese de derivados ftalocianínicos não simétricos.....	38
ESQUEMA 34: Síntese de um novo fotossensibilizador 22 , do tipo “anulenocianina”.	39
ESQUEMA 35: Abordagem sintética para o anuleno 21	39
ESQUEMA 36: Alternativa sintética para anulenonitrilo 21	40
ESQUEMA 37: Síntese do composto 107	40
ESQUEMA 38: Rota acídica para síntese de ftalonitrilos.	42
ESQUEMA 39: Bromação regioseletiva do <i>o</i> -xileno (1).....	43
ESQUEMA 40: Formação do derivado de ácido ftálico 3	45
ESQUEMA 41: Formação do derivado de ftalimida 4	46
ESQUEMA 42: Síntese do derivado de ftalamida 5	47
ESQUEMA 43: a) Formação do ftalonitrilo 6 . b) Proposta de mecanismo para formação de 6 partindo da ftalamida 5	48
ESQUEMA 44: Formação da ftalocianina octabromada 7 , utilizando DMAE e Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O.....	50
ESQUEMA 45: Testes de acoplamento <i>Heck-Mizoroki</i> entre 7 e o estireno (111). ...	54

ESQUEMA 46: Síntese da olefina 113 .	59
ESQUEMA 47: Testes de acoplamento <i>Heck-Mizoroki</i> partindo de 7 e o derivado de estireno 113 .	61
ESQUEMA 48: Acoplamento de 7 com acrilato de <i>tert</i> -butila.	64
ESQUEMA 49: Teste para eletrociclicização/oxidação do composto 9 .	67
ESQUEMA 50: Tentativa de eletrociclicização/oxidação do composto 9 .	68
ESQUEMA 51: Ftalocianinas não simétricas para acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> .	69
ESQUEMA 52: Formação de ftalonitrilo 117 para síntese de ftalocianinas de baixa agregação.	70
ESQUEMA 53: Síntese da ftalocianina 119 pelo método de condensação estatística.	71
ESQUEMA 54: Síntese de ftalocianinas em condições de acoplamento de <i>Heck-Mizoroki</i> .	75
ESQUEMA 55: a) Síntese do anel subftalocianínico 123 . b) Mecanismo de formação de uma subftalocianina.	80
ESQUEMA 56: Tentativa de síntese da ftalocianina 119 a partir da subftalocianina 123 .	83
ESQUEMA 57: Funcionalização da ftalocianina octabromada por meio do acoplamento de Sonogashira.	84
ESQUEMA 58: Acoplamentos cruzados para síntese de ftalocianinas funcionalizadas.	89
ESQUEMA 59: Síntese de um novo fotossensibilizador 22 , do tipo “anulenocianina”.	92
ESQUEMA 60: Abordagens sintéticas para a síntese do anulenonitrilo 21 .	93
ESQUEMA 61: Síntese do tetrabromotiofeno 105 .	94
ESQUEMA 62: Desidro-halogenação da posição α do tiofeno 129 .	96
ESQUEMA 63: a) Síntese do tiofeno 106 . b) Mecanismo para oxidação de 106 .	97
ESQUEMA 64: a) Síntese de 110 . b) Mecanismo para formação de 110 .	98
ESQUEMA 65: a) Síntese do benzociclopropeno 107 . b) Mecanismo para formação de 107 .	99
ESQUEMA 66: Síntese do dialdeído 18 .	101
ESQUEMA 67: Formilação do 1,3,5-ciclo-heptatrieno (13).	102
ESQUEMA 68: Método para formilação de pirróis desativados.	104

ESQUEMA 69: a) Síntese do agente formilante 135 . b) Mecanismo para formação de 135	104
ESQUEMA 70: Teste para formilação do ciclo-heptatrieno 13	105
ESQUEMA 71: Possíveis reações secundárias do ciclo-heptatrieno 13 em meio ácido.	107
ESQUEMA 72: a) Acilação do ciclo-heptatrieno 13 . b) Mecanismo para formação de 14	109
ESQUEMA 73: Possíveis carbocátions formados na primeira acilação.	110
ESQUEMA 74: a) Inserção do 2º grupo acila em 14 . b) Mecanismo para formação de 15	112
ESQUEMA 75: Possíveis carbocátions formados pela inserção do 2º grupo acila.	113
ESQUEMA 76: a) Formação do diácido 16 . b) Mecanismo para formação de 16	114
ESQUEMA 77: Formação da amida de <i>Weinreb</i> 17	116
ESQUEMA 78: Proposta de mecanismo para formação da diamida 17	117
ESQUEMA 79: a) Redução da amida de <i>Weinreb</i> para aldeído. b) Mecanismo para formação de 18	119
ESQUEMA 80: a) Olefinação do aldeído 18 . b) Mecanismo simplificado para formação de 101	122
ESQUEMA 81: Formação do anulenonitrilo 21 a partir da dinitrila 101	124
ESQUEMA 82: Eletrociclicização/oxidação para formação de 94	124
ESQUEMA 83: Testes para bromação de 101	125
ESQUEMA 84: Alternativa para a síntese do composto 20	126
ESQUEMA 85: Bromação do fosfonato 130	127
ESQUEMA 86: <i>Scale up</i> para obtenção do composto 18	129
ESQUEMA 87: Mono-olefinação do composto 18	130
ESQUEMA 88: Reação de olefinação do composto 20	132
ESQUEMA 89: Síntese do intermediário 20 por catálise de transferência de fase.	134
ESQUEMA 90: Formação do subproduto 156	135
ESQUEMA 91: Síntese de 20 por catálise heterogênea com Ba(OH) ₂	139
ESQUEMA 92: Formação <i>one-pot</i> do anulenonitrilo 21 a partir de 20	140
ESQUEMA 93: Formação da anulenocianina 22	142
ESQUEMA 94: Síntese da anulenocianina 22 utilizando HMDS/DMF.	144
ESQUEMA 95: Proposta de mecanismo para formação de compostos ftalocianínicos utilizando HMDS/DMF.	145

ESQUEMA 96: a) Formação da fosforana 24 . b) Proposta mecanística para formação do composto 24 em meio ácido.....	147
ESQUEMA 97: a) Formação da anulenoimida 25 . b) Possível mecanismo para formação do composto 25	148
ESQUEMA 98: Formação da anulenocianina 22 , usando 25 como bloco construtor.	151
ESQUEMA 99: Proposta mecanística para formação de compostos ftalocianínicos utilizando HMDS/DMF a partir de derivados de imida.	151
ESQUEMA 100: Exemplo de fotodegradação de um fotossensibilizador causado por oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).....	158
ESQUEMA 101: Síntese de fotossensibilizadores não simétricos.	166
ESQUEMA 102: Ftalocianina conjugada com ALA – ao ser incorporada ao meio intracelular sofre hidrólise e libera a ftalocianina 33 e o ALA – precursor da protoporfirina IX.....	169

Lista de FIGURAS

FIGURA 1: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de ftalocianinas e naftalocianinas. Em ambos os casos, o metal central é o zinco.xxvii	
FIGURE 2: General structure and corresponding absorption spectra of phthalocyanines and naphthalocyanines. In both cases, the central metal is zinc.xxxiii	
FIGURA 3: Estrutura geral de uma ftalocianina.....	2
FIGURA 4: Espectro de absorção característico de compostos ftalocianínicos.	3
FIGURA 5: Principais precursores sintéticos das ftalocianinas.	4
FIGURA 6: Representação esquemática de interações π -stacking.....	6
FIGURA 7: Esquema simplificado de uma célula solar.	12
FIGURA 8: Exemplo de espectros de absorção de Zn(II)-naftalocianinas (ZnNc) (em THF).	13
FIGURA 9: Comparação entre os comprimentos de onda absorvidos dos principais fotossensibilizadores para aplicação em PDT.	15
FIGURA 10: Estruturas básicas de alguns [n]anulenos.....	28
FIGURA 11: Estruturas básicas de alguns [10]anulenos.....	28
FIGURA 12: Efeito da anisotropia diamagnética no 1,6-metano[10]anuleno (78). ...	30
FIGURA 13: a) Cromatograma da água de cristalização do 4,5-dibromo- <i>o</i> -xileno. b) Espectro de massas.	43
FIGURA 14: a) Cromatograma da água de cristalização do 4,5-dibromo- <i>o</i> -xileno, indicando a presença de subprodutos. b) Espectro de massas.	44
FIGURA 15: a) Cromatograma do composto 2 com tempo de retenção 11,1 min. b) Espectro de massas do composto 2	44
FIGURA 16: a) Cromatograma do anidrido do composto 3b com tempo de retenção 21,0 min. b) Espectro de massas do anidrido do composto 3b	46
FIGURA 17: a) Cromatograma do composto 4 com tempo de retenção 17,6 min. b) Espectro de massas do composto 4	47
FIGURA 18: a) Cromatograma do composto 6 com tempo de retenção 15 min. b) Espectro de massas do composto 6	49
FIGURA 19: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional para formação da ftalocianina 7 em THF.....	50
FIGURA 20: Espectro de absorção da região do visível da ftalocianina 7 em DMF após precipitação.	51

FIGURA 21: HRMS – MALDI-TOF - composto 7	53
FIGURA 22: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional entre material de partida 7 e o estireno 111	56
FIGURA 23: Espectro de ¹ H RMN (em CDCl ₃ : DMSO) do produto obtido entre 7 e o estireno 111 com adição SDS.	57
FIGURA 24: HRMS – MALDI-TOF composto 9	58
FIGURA 25: a) Cromatograma do composto 113 com tempo de retenção 13,0 min. b) Espectro de massas do composto 113 , com <i>m/z</i> - 216.....	60
FIGURA 26: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional para formação de 10 e TLC do meio reacional em CH ₂ Cl ₂ após 67 h de reação (entrada 2).	61
FIGURA 27: Região do espectro de massas (MALDI-TOF) com sinal possui maior intensidade.	63
FIGURA 28: Comparação do espectro de absorção da região do visível do meio reacional entre 7 e 114 utilizando diferentes catalisadores.	65
FIGURA 29: HRMS (MALDI-TOF) da reação de acoplamento cruzado entre 7 e acrilato de <i>tert</i> -butila 114	66
FIGURA 30: Comparação do UV-Vis do meio reacional para eletrociclização/oxidação do composto 9	68
FIGURA 31: a) Cromatograma do composto 117 com tempo de retenção 32,6 min. b) Espectro de massas do composto 117	70
FIGURA 32: Espectro de UV-Vis (CH ₂ Cl ₂) das ftalocianinas (118 e 119) – método condensação estatística.	72
FIGURA 33: Possíveis ftalocianinas obtidas pelo método de condensação estatística.	72
FIGURA 34: HRMS – MALDI-TOF composto 119	74
FIGURA 35: a) UV-Vis do material de partida (118 + 119 . b) UV-Vis do meio reacional para formação de 121 após 24 h de reação.	76
FIGURA 36: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ :DMSO d-6 1:1) da ftalocianina simétrica 118	77
FIGURA 37: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 122	78
FIGURA 38: Espectro de UV-Vis (CH ₂ Cl ₂) da subftalocianina 123	81
FIGURA 39: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 123	82

FIGURA 40: Espectro de UV-Vis do meio reacional do acoplamento de Sonogashira. Ao lado está a TLC do meio reacional após 36 h de reação. Da esquerda para a direita. 1) meio reacional; 2) ponto misto; 3) produto purificado. Eluente: Tolueno:AcOEt (9,5:0,5).....	84
FIGURA 41: Espectro de HRMS (MALDI_TOF) da ftalocianina 125a . Calculado para [M]⁺ C ₉₆ H ₄₈ N ₈ Zn ⁺ , 1376,3287, encontrado: 1376,3221 (erro – 4,7 ppm).....	85
FIGURA 42: a) Cromatograma da reação de bromação do tiofeno 105 . b) Espectro de massas – pode se verificar o par de íons moleculares na proporção 1:1 em 319 e 321, indicando a presença de bromo.	95
FIGURA 43: a) Cromatograma do composto 107 . Tempo de retenção 4,8 min. b) Espectro de massas do composto 107	99
FIGURA 44: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do meio reacional de 107 , após destilado.	100
FIGURA 45: a) Cromatograma do meio reacional após 41 h de reação a 75 °C. b) Cromatograma do meio reacional para formação de 133 após extração e purificação.	103
FIGURA 46: a) Cromatograma do composto 135 . Tempo de retenção 21,5 min. b) Espectro de massas do composto 135 . Íon molecular em <i>m/z</i> 240.....	105
FIGURA 47: Cromatograma do meio reacional para inserção do agente formilante 135 no ciclo-heptatrieno 13	108
FIGURA 48: Espectro de RMN de ¹³ C { ¹ H} totalmente desacoplado de hidrogênio do composto 14	111
FIGURA 49: Espectro de RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) do diácido 16	115
FIGURA 50: TLC (CH ₂ Cl ₂ /AcOEt 8:2) do meio reacional para formação da diamida 17	118
FIGURA 51: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 17	119
FIGURA 52: a) Cromatograma do composto 18 . Tempo de retenção 15,8 min. b) Espectro de massas do composto 18 . Íon molecular em <i>m/z</i> 148.....	120
FIGURA 53: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 18	121
FIGURA 54: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 101	123
FIGURA 55: a) Cromatograma do composto 101 . Tempo de retenção 24,6 min. b) Espectro de massas do composto 101 (íon molecular em <i>m/z</i> 194).	123
FIGURA 56: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) da reação para formação de 155 ...	128
FIGURA 57: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) do composto 19	131

FIGURA 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 20	133
FIGURA 59: a) Cromatograma do composto 20 – tempo de retenção 24,3 min. b) Espectro de massa de 20 , com íon molecular em m/z - 272.	133
FIGURA 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 156 formado pelas condições de PTC.	136
FIGURA 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto formado pelas condições de PTC.	137
FIGURA 62: a) Cromatograma do composto 156 – tempo de retenção 22,7 min. b) Espectro de massa de 156 , com íon molecular em m/z - 192.	137
FIGURA 63: a) Cromatograma do meio reacional para formação de composto 21 – tempo de retenção 25,6 min. Tempo de reação 3,5 h. b) Espectro de massa de 21 , com íon molecular em m/z - 192.	140
FIGURA 64: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 21	141
FIGURA 65: Espectro de absorção da região do visível (CH_2Cl_2) do composto 22 após 21 h de reação.	142
FIGURA 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 22	143
FIGURA 67: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto 22 . Calculado para $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{52}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{Zn}^+$, 832,2041, encontrado: 832,2053 (erro de 1,4 ppm).	145
FIGURA 68: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) da anulenoimida.	149
FIGURA 69: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) de um possível subproduto da formação da anulenoimida 25	150
FIGURA 70: Possíveis estereoisômeros formados na síntese da anulenocianina 22	152
FIGURA 71: a) Cromatograma para tentativa de separação dos isômeros da anulenocianina 22 . b) Espectros de absorção (700-900nm) encontrados para cada máximo de sinal.	154
FIGURA 72: Espectro da região do visível da anulenocianina 22 DMF.	155
FIGURA 73: Equações lineares para cálculo do ϵ molar para a anulenocianina 22	157
FIGURA 74: a) Fotos do experimento do estudo de fotodegradação da anulenocianina 22 – lâmpada fluorescente (23 W). b) Lâmpada de Led branca (30 W).	159

FIGURA 75: a) Estudo de fotodegradação da anulenocianina 22 – lâmpada fluorescente (23 W). b) Lâmpada de Led branca (30 W). Estudos realizados em DMF.....	160
FIGURA 76: Espectros de emissão da anulenocianina e padrão ZnNc.	161
FIGURA 77: Alguns fotossensibilizadores comerciais para PDT.....	168
FIGURA 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 2	215
FIGURA 79: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 2	216
FIGURA 80: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 2	217
FIGURA 81: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 2	218
FIGURA 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO-d_6 - composto 3	219
FIGURA 83: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 3	220
FIGURA 84: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 3	221
FIGURA 85: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO-d_6 - composto 4	222
FIGURA 86: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 4	223
FIGURA 87: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 4	224
FIGURA 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO-d_6 - composto 5	225
FIGURA 89: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 5	226
FIGURA 90: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 5	227
FIGURA 91: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 6	228
FIGURA 92: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 6	229
FIGURA 93: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 6	230
FIGURA 94: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 113	231
FIGURA 95: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 113	232
FIGURA 96: Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 113	233
FIGURA 97: Expansão 3 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 113	234

FIGURA 98: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 113	235
FIGURA 99: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 113	236
FIGURA 100: Espectro de IV (cela de KBr) composto 113	237
FIGURA 101: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 117	238
FIGURA 102: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 117	239
FIGURA 103: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 117	240
FIGURA 104: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 117	241
FIGURA 105: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 105	242
FIGURA 106: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 105	243
FIGURA 107: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 105	244
FIGURA 108: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 129	245
FIGURA 109: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 129	246
FIGURA 110: Espectro de IV (cela de KBr) composto 129	247
FIGURA 111: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 106	248
FIGURA 112: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 106	249
FIGURA 113: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 106	250
FIGURA 114: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 110	251
FIGURA 115: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 110	252
FIGURA 116: Espectro de IV (cela de KBr) composto 110	253
FIGURA 117: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 133	254
FIGURA 118: Espectro de IV (cela de KBr) composto 133	255
FIGURA 119: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 135 ..	256
FIGURA 120: Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 135 ..	257
FIGURA 121: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 135	258
FIGURA 122: Espectro de IV (cela de KBr) composto 135	259

FIGURA 123: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 14	260
FIGURA 124: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 14	261
FIGURA 125: Espectro de IV (cela de KBr) – composto 14	262
FIGURA 126: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 14	263
FIGURA 127: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 15	264
FIGURA 128: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 15	265
FIGURA 129: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 15	266
FIGURA 130: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 16	267
FIGURA 131: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 16	268
FIGURA 132: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 16	269
FIGURA 133: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 16	270
FIGURA 134: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 17	271
FIGURA 135: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 17	272
FIGURA 136: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 17	273
FIGURA 137: Espectro de IV (cela de KBr) composto 17	274
FIGURA 138: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 17	275
FIGURA 139: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 18	276
FIGURA 140: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 18	277
FIGURA 141: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 18	278
FIGURA 142: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 18	279
FIGURA 143: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 101	280
FIGURA 144: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 101	281
FIGURA 145: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 155	282
FIGURA 146: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 155	283
FIGURA 147: Espectro de IV (cela de KBr) composto 155	284
FIGURA 148: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 19	285

FIGURA 149: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 19	286
FIGURA 150: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 19	287
FIGURA 151: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 19	288
FIGURA 152: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 20	289
FIGURA 153: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 20	290
FIGURA 154: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 20	291
FIGURA 155: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 20	292
FIGURA 156: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 20	293
FIGURA 157: Espectro de ^1H RMN – anulenonitrilo 21	294
FIGURA 158: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – anulenonitrilo 21	295
FIGURA 159: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – anulenonitrilo 21	296
FIGURA 160: Espectro de IV (pastilha de KBr) - anulenonitrilo 21	297
FIGURA 161: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – anulenonitrilo 21	298
FIGURA 162: Espectro de ^1H RMN – fosforana 24	299
FIGURA 163: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – fosforana 24	300
FIGURA 164: Espectro de IV (pastilha de KBr) – fosforana 24	301
FIGURA 165: Espectro de RMN de ^1H da anulenoimida 25	302
FIGURA 166: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – anulenoimida 25	303
FIGURA 167: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto – anulenoimida 25	304
FIGURA 168: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – anulenoimida 25	305

Lista de TABELAS

TABELA 1: Condições reacionais testadas para acoplamento entre 7 e 111	55
TABELA 2: Condições reacionais testadas para acoplamento entre 7 e 113	60
TABELA 3: Condições reacionais testadas para acoplamento entre 7 e 114	64
TABELA 4: Condições reacionais testadas para eletrociclicização/oxidação do composto 9	67
TABELA 5: Condições reacionais testadas.	106
TABELA 6: Condições de formação da amida de <i>Weinreb</i>	117
TABELA 7: Condições de redução da diamida testadas.	120
TABELA 8: Condições de bromação de 101 testadas.	125
TABELA 9: Condições testadas para olefinação do dialdeído 18	130
TABELA 10: Condições utilizadas para segunda olefinação – preparação de 20 . .	132
TABELA 11: Condições testadas para metodologia usando PTC.	138
TABELA 12: Coeficiente de extinção molar (ϵ) da anulenocianina 22	158

Sumário

<i>Dedicatória</i>	iii
<i>Reflexão</i>	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de ESQUEMAS.....	vii
Lista de FIGURAS	xii
Lista de TABELAS	xx
Sumário	xxi
Abreviações.....	xxv
Resumo	xxvi
Resumo extendido.....	xxvii
Síntese De Derivados Ftalocianínicos de Alta Conjugação: Estratégias Envolvendo Acoplamentos Organometálicos e Metano[10]Anulenos	xxvii
Abstract	xxxii
Extended Abstract	xxxiii
Synthesis Of High Conjugated Phthalocyanine Derivatives: Strategies Involving Organometallic Cross Couplings And Methane[10]Annulenes	xxxiii
1 – Introdução.....	2
1.1 - Ftalocianinas – características gerais.....	2
1.2 - Ftalocianinas e o fenômeno agregação.....	5
1.2.3.1 - Catálise	7
1.2.3.2 - Terapia fotodinâmica (PDT)	8
1.2.3.3 - Cristais Líquidos	10
1.2.3.4 - Células Solares	11
1.3 – Naftalocianinas e alguns derivados de maior conjugação	13
1.4 - Reações de formação de ligações C-C	17
1.4.1 - Reações de formação de ligações C-C - acoplamentos cruzados	18
1.4.2 - Acoplamentos cruzados e os ciclos catalíticos.....	19
1.4.3 - Acoplamentos cruzados e os derivados porfirínicos/ftalocianínicos	22
1.5 –Parte B – Estratégias envolvendo anulenos	28
1.5.1 - Anulenos	28
1.5.1.1 – Contornando o problema da ausência de planaridade – síntese dos 1,6-metano[10]anulenos	29

2 - Objetivos	35
3 - Plano de Pesquisa	37
4 - Resultados e Discussões – Síntese de naftalocianinas a partir de uma ftalocianina octabromada e acoplamentos do tipo <i>Heck-Mizoroki</i>	42
4.1 – Síntese do ftalonitrilo 6	42
4.1.2 – Síntese da ftalocianina octabromada 7	49
4.2 – Reações de acoplamento cruzado com a ftalocianina octabromada 7	54
4.3 – Testes para formação de uma naftalocianina por eletrociclização/oxidação de 9	66
4.4 – Síntese de ftalocianinas não simétricas.....	69
4.5 – Síntese de ftalocianinas funcionalizadas	83
5. - Conclusões parte A	87
6 - Perspectivas – parte A	89
7 – Parte B – síntese de um novo fotossensibilizador do tipo “anulenocianina”	92
7.1 - Síntese do anulenonitrilo 21	92
7.1.1 – Abordagem envolvendo tiofenos	93
7.1.2 – Abordagem envolvendo o ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dialdeído (18)	101
7.2 - Síntese da Anulenocianina 22	141
7.3 – Testes de separação dos estereoisômeros formado na síntese da anulenocianina 22 via HPLC	152
7.4 – Cálculo do ϵ molar de 22 e estudos de agregação	155
7.6 - Estudos de fotodegradação da anulenocianina 22	158
7.7 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) da anulenocianina 22	161
8 – Conclusões – parte B	164
9 - Perspectivas – síntese da anulenocianina	166
10. Apêndices.....	167
10.1 - Trabalhos realizados em colaboração.....	167
10.1.1 - Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porphirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas	167
10.1.2 - Improved photodynamic activity of a dual phthalocyanine–ALA photosensitizer	169
10.1.3 – Revisão aceita para Publicação	170
11 - Parte Experimental – Procedimentos Gerais.....	172

11.1 - Índice de Reações.....	174
11.2 - Procedimentos Experimentais	180
11.2.1 - Síntese do 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2).....	180
11.2.2 - Síntese do ácido 4,5-dibromoftálico (3)	181
11.2.3 - Síntese da 5,6-dibromoftalimida (4).....	182
11.2.4 - Síntese da 4,5-dibromoftalamida (5)	183
11.2.5 - Síntese do 4,5-dibromoftalonitrilo (6).....	184
11.2.6 - Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24 octabromoftalocianinato de zinco (II) (7)	185
11.2.7 – Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24- <i>octaquis</i> (<i>E</i> -vinilbenzil)ftalocianinato de zinco (II) (9)	186
11.2.8 – Síntese do 1,3-di- <i>tert</i> -butil-5-vinilbenzeno (114).....	187
11.2.9 - Síntese do 4,5- <i>bis</i> (2,5-dimetilfenoxi)ftalonitrilo (117).....	188
11.2.10 - Síntese da 2,3 – di – bromo - 9,10,16,17,23,24 – hexaquis (2,5-dimetilfenoxi) ftalocianinato de zinco (II) (119)	189
11.2.11 - Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24- <i>octaquis</i> (feniletinil) ftalocianinato de zinco (II) (125)	190
11.2.12 - Síntese do 2,3,4,5-tetrabromotiofeno (105).....	191
11.2.13 - Síntese do 3,4-dibromotiofeno (129)	192
11.2.14 - Síntese da 3,4-dibromotiofeno-1,1-dióxido (106)	193
11.2.15 - Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]hept-3-eno (110)	194
11.2.16 - Síntese do ciclo-hepta-1,3,5-trienocarbaldeído (133).....	195
11.2.17 - Síntese do 2-(3-metilbutóxi)-1,3-benzoditiol (135).....	196
11.2.18 - Síntese do 1-acetilciclo-hepta-1,3,5-trieno (14)	197
11.2.19 - Síntese do 1,6-diacetilciclo-hepta-1,3,5-trieno (15)	198
11.2.20 - Síntese do ácido ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dicarboxílico (16).....	200
11.2.21 - Síntese do <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -dimetóxi- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -dimetilciclo-hepta-3,5,7-trieno-1,3-dicarboxamida (17).....	201
11.2.22 - Síntese do ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dialdeído (18).....	202
11.2.23 - Síntese da (2- <i>E</i> ,2-' <i>E</i>)-3,3'-(ciclo-hepta-3,5,7-trien-1,3-di-il) diacrilonitrila (101)	203
11.2.24 - Síntese do dietil-(bromo(ciano)metil)fosfonato (155).....	204
11.2.25 - Síntese da 2-bromo-3-(6-formilciclo-hepta-1,3,5-trien-1-il)acrilonitrila (19).....	205

11.2.26 - Síntese da 2-bromo-3-(6-((<i>E</i>)-2-cianovinil)ciclo-hepta-1,3,5-trien-1-il)acrilonitrila (20)	207
11.2.27 - Síntese 1,6-dicianometano[10]anuleno (21)	209
11.2.28 - Síntese da anulenocianinato-Zn(II) 22 via 1,6-dicianometano[10]anuleno (21)	210
11.2.29 - Síntese da 3-(trifenilfosforanilideno)pirrolidina-2,5-diona (24)	211
11.2.30 - Síntese da 1,6-metano[10]anuleno-3,4-dicarboximida (25)	212
11.2.31 - Síntese da anulenocianinato-Zn(II) 22 via 1,6-metano[10]anuleno-3,4-dicarboximida (25)	213
12 – SEÇÃO DE ESPECTROS	214
13 - Referências bibliográficas	306

Abreviações

Abs. – Absorbância.

CIS – Cruzamento intersistema.

CG – Cromatografia a gás.

CG/MS – Cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas.

DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

DEPT - 135 – *Distortionless enhancement by polarization transfer* – angle 135°.

DCC – Di-ciclohexilcarbodimida

DMAP – *N,N*-dimetilaminopiridina

DMAE – *N,N*-dimetiletanolamina.

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

DMSO – dimetilsulfóxido.

DMF – *N,N*-dimetilformamida.

DDQ - 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona.

DAD – *diode array detector*.

ESI-TOF – *Electron spray ionization* – *time of flight*.

ε – Coeficiente de extinção molar.

FID – *Flame ionization detector*.

HMDS - Hexametildisilazano

HOMO – *Highest occupied molecular orbital*.

HPLC – High performance liquid chromatography

LUMO - *Lowest unoccupied molecular orbital*.

LTBA – *Lithium tri-tert-butoxy hydride*.

λ_{\max} – Comprimento de onda máximo (nanômetros).

$\log \varepsilon$ – Logaritmo do coeficiente de extinção molar.

$[M+H]^+$ - Íon molecular protonado.

MCPBA – Ácido *meta*-cloroperoxibenzóico.

MALDI-TOF – *Matrix-assisted laser desorption ionization* – *time of flight*.

Nc - Naftalocianina

NBS – *N*-bromosuccinimida

PDT - Terapia Fotodinâmica.

Pc – Ftalocianina.

PTSA - Ácido *p*-toluenossulfônico.

Olefinação HWE – Olefinação de acordo com a metodologia de **H**orner-**W**adsworth-**E**mmons.

RMN - Ressonância magnética nuclear.

SNAr – Substituição nucleofílica aromática.

SET – *Single electron transfer*.

TLC – *Thin layer chromatography* (Cromatografia em camada delgada).

TMS – Tetrametilsilano.

THP – Tetraidropiranyl

UV-Vis - Ultravioleta-visível.

Resumo

Neste trabalho foi proposto a síntese de derivados ftalocianínicos com conjugação expandida. Para isso, foram utilizadas duas estratégias principais. A primeira delas consistiu no uso de acoplamentos cruzados de Heck-Mizoroki para síntese de naftalocianinas substituídas utilizando uma ftalocianina octa-halogenada como material de partida. Na outra abordagem, teve-se por objetivo realizar a síntese um novo derivado ftalocianínico a partir do 3,4-diciano-1,6-metano[10]anuleno que, em condições de ciclotetramerização, forneceu um composto com absorções em 720 e 800 nm.

Resumo extendido

Síntese De Derivados Ftalocianínicos de Alta Conjugação: Estratégias Envolvendo Acoplamentos Organometálicos e Metano[10]Anulenos

Na primeira parte deste trabalho, nos propusemos a estudar uma nova metodologia para síntese de derivados ftalocianínicos com conjugação estendida: naftalocianinas (FIGURA 1).

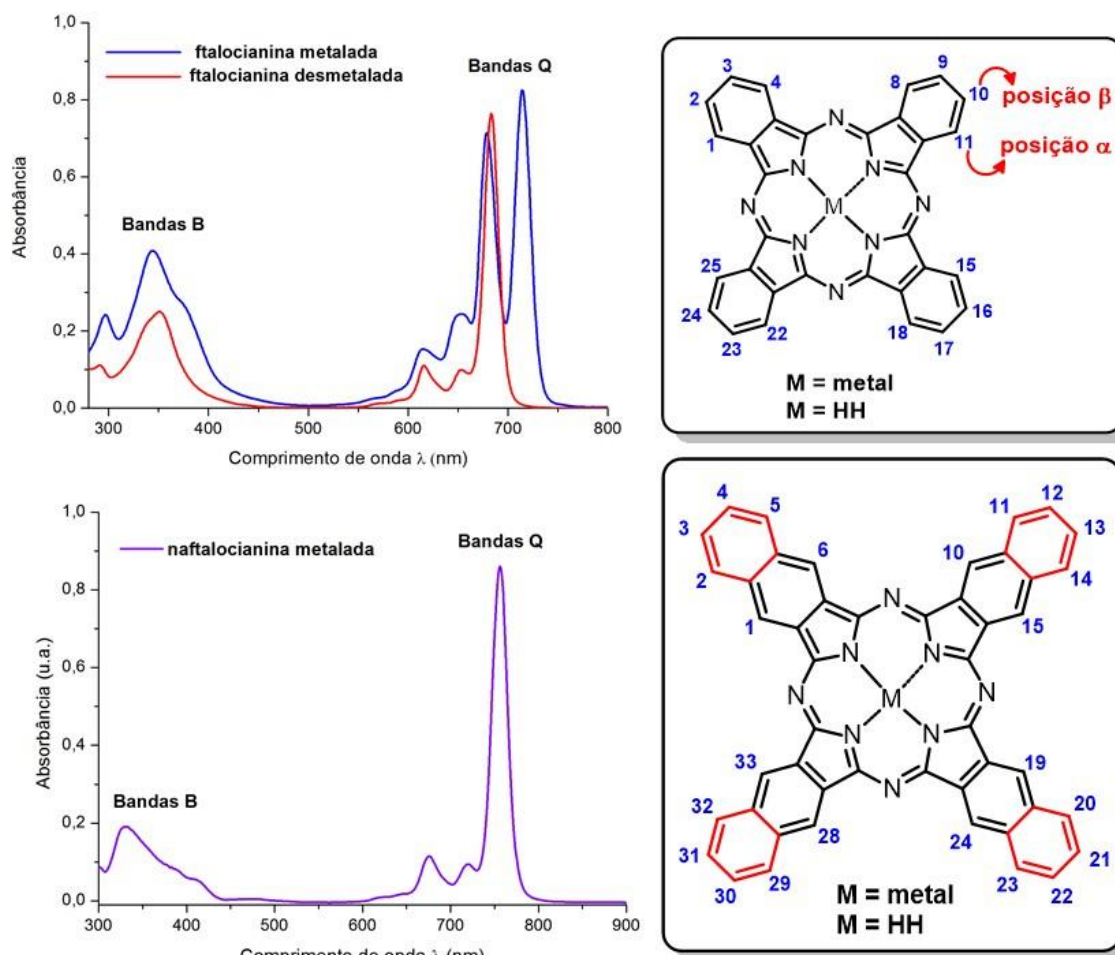


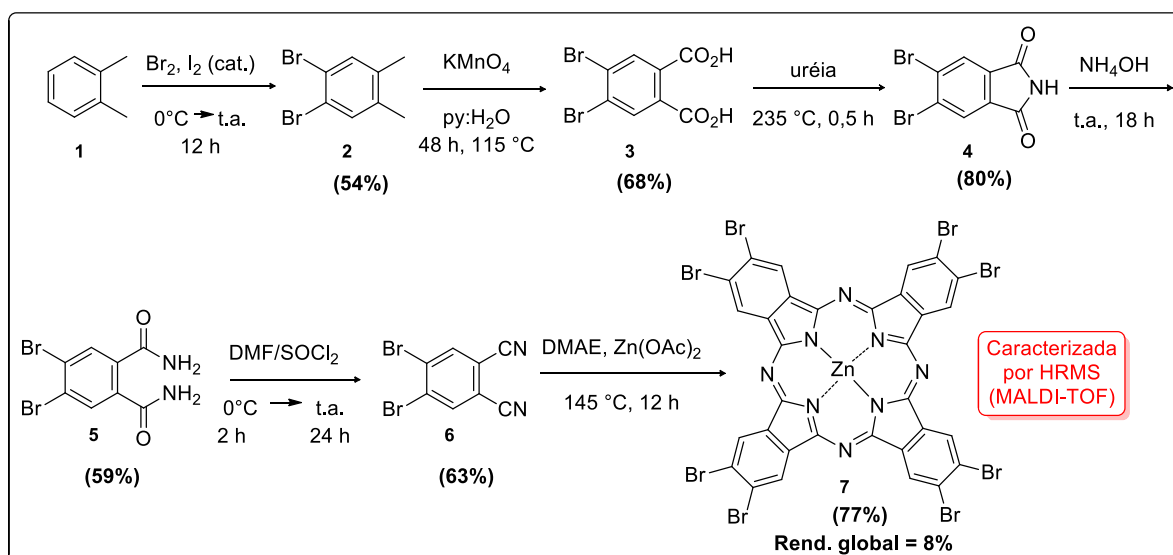
FIGURA 1: Núcleo estrutural básico e espectros de absorção correspondentes de ftalocianinas e naftalocianinas. Em ambos os casos, o metal central é o zinco.

A estratégia adotada foi realizar estudos sobre reações de funcionalização através do aumento de conjugação de ftalocianinas octa-

halogenadas por reações de acoplamento cruzado do tipo *Heck-Mizoroki*. Após isto, as naftalocianinas seriam obtidas por eletrociclizações e oxidações dos produtos de acoplamento (ESQUEMA 2).

Para iniciar os testes com acoplamentos, a ftalocianina octabromada **7** (“*template*” para as reações de acoplamento) foi sintetizada (ESQUEMA 1).

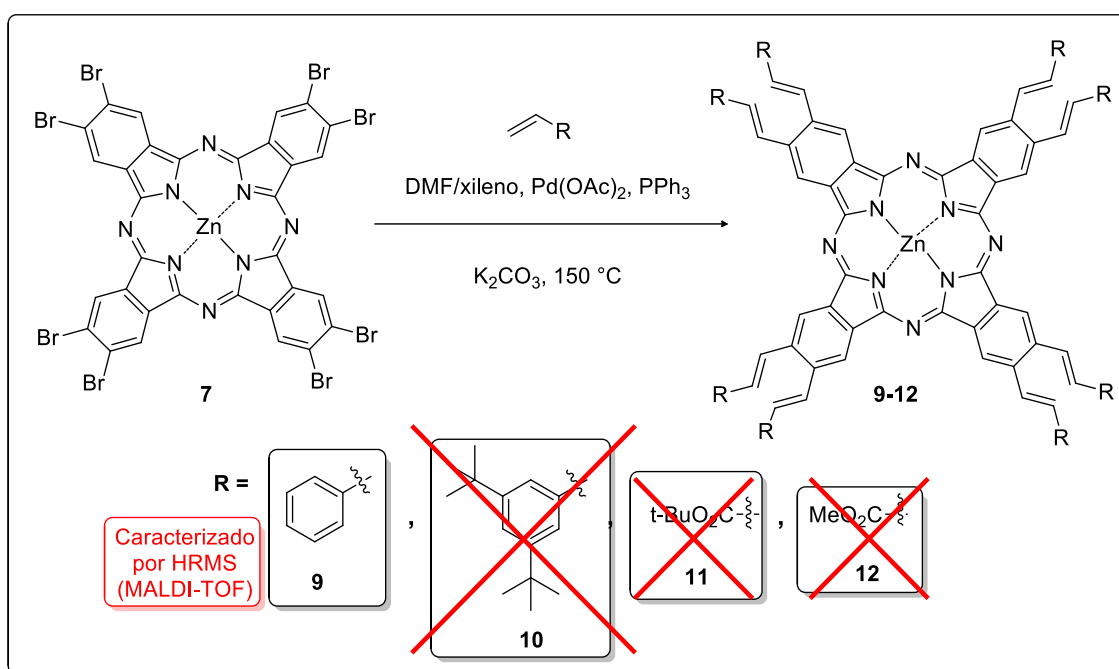
Inicialmente foi realizada a bromação do *o*-xileno (**1**) que, após uma cristalização seletiva, forneceu o composto **2** em 54% de rendimento. O composto **2** foi oxidado ao seu respectivo diácido **3** utilizando KMnO_4 . O diácido **3** foi convertido na imida **4** que, ao ser hidrolisada e desidratada em um meio de DMF/ SOCl_2 , forneceu o ftalonitrilo di-bromado **6** em 63% de rendimento. O ftalonitrilo **6** foi submetido em condições de ciclização gerando a ftalocianina **7** em 77% de rendimento após purificação (ESQUEMA 1).



ESQUEMA 1: Síntese da ftalocianina octa-bromada **7** – template para reações de acoplamento.

Com a ftalocianina **7** obtida, os testes para reações de acoplamento foram iniciados (ESQUEMA 2). Entretanto, foram obtidas misturas de compostos resultantes de poli-acoplamentos difíceis de serem separadas e caracterizadas devido a agregação que apresentaram. Dos compostos testados, somente o que continha o grupo estireno (composto **9** – não ciclizado) pôde ser obtido puro e foi caracterizado por HRMS (MALDI-TOF). Sua caracterização por RMN de ^1H não foi conclusiva já que o mesmo também agregou, dificultando interpretação dos sinais,

contudo, pudemos ter certeza sobre a pureza cromatográfica e identificar o produto **9** por espectrometria de Massas de alta resolução (MALDI-TOF). Algumas tentativas, para sua eletrociclicização resultaram em sua degradação inviabilizando bastante investir em soluções posteriores. Foram ainda testadas sínteses de ftalocianinas não simétricas contendo somente 2 unidades de bromo para verificar se ocorria o acoplamento seguido da eletrociclicização/oxidação, mas, novamente, os resultados não foram como esperados.



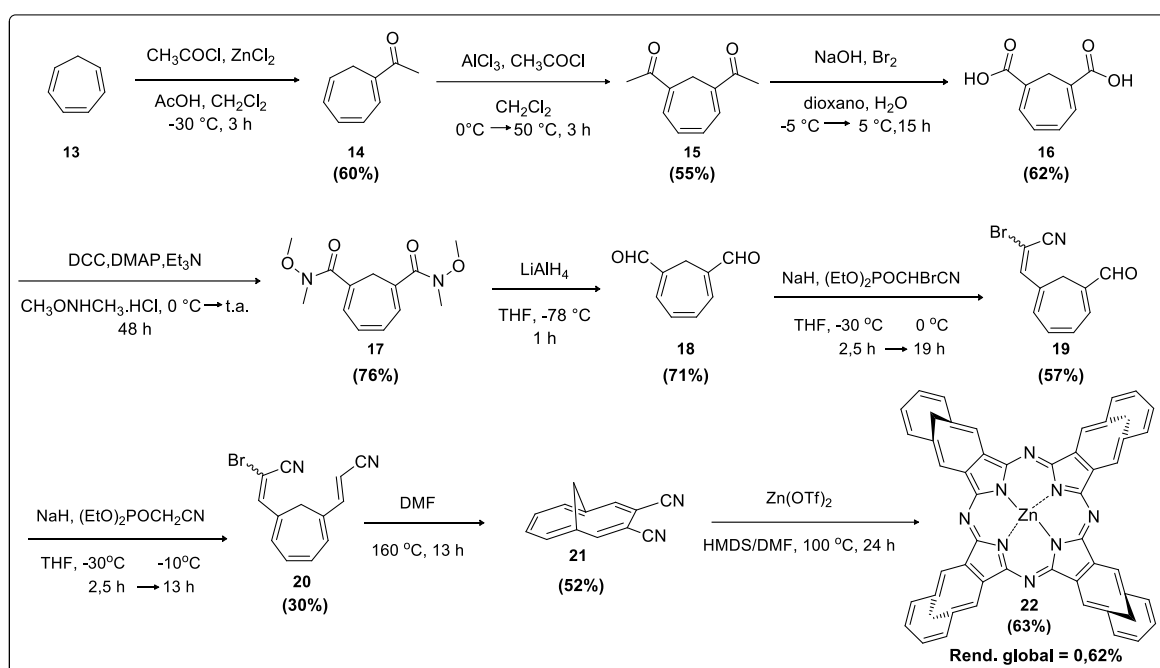
ESQUEMA 2: Testes realizados para acoplamento cruzado.

Portanto, frente aos resultados obtidos nessa etapa do trabalho de pesquisa, optou-se por encerra-la e iniciar a segunda parte - a *síntese de um novo derivado ftalocianínico do tipo anulenocianina*.

Na segunda parte, a síntese de um novo fotossensibilizador do tipo anulenocianina **22** foi desenvolvida (ESQUEMA 3). Acreditamos que as pontes metilênicas neste composto iria melhorar sua solubilidade e reduzir problemas de agregação, um fenômeno recorrente nessa classe de compostos, ao mesmo tempo que sua estrutura altamente conjugada pudesse apresentar absorções e propriedades peculiares de compostos com absorção na região do infravermelho-próximo.

Para se obter deste novo fotossensibilizador, inicialmente foi realizada a síntese de um de seus blocos construtores, o 1,6-dicianometano[10]anuleno (**21**) – anulenonitrilo.

Inicialmente o 1,3,5 ciclo-heptatrieno (**13**) foi acetilado em condições de *Friedel-Crafts* em suas posições 1 e 6 em rendimentos de 60 e 55% respectivamente. Logo em seguida, através da reação do halofórmio, o composto **15** foi transformado no diácido **16** (ESQUEMA 3).

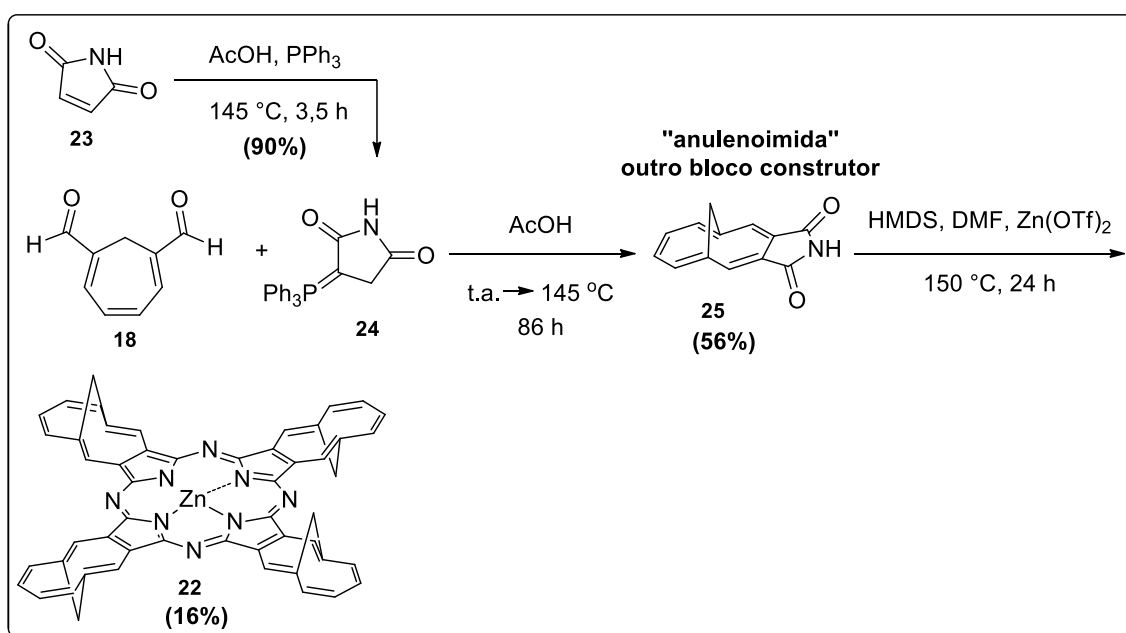


ESQUEMA 3: Síntese de um novo fotossensibilizadores tipo anulenocianina.

O diácido **16** foi convertido no derivado de amida de *Weinreb* para chegar no dialdeído **18** através da redução com LiAlH_4 . Tentativas de redução direta do diácido para álcool e depois oxidação para o composto **18** resultaram em misturas complexas de produtos e, por isso, a utilização da estratégia da amida de *Weinreb* se mostrou mais viável.

Com o dialdeído **18** obtido, foram realizadas 2 reações de olefinação do tipo *Horner–Wadsworth–Emmons* (HWE) para se chegar no intermediário **20** que em condições de eletrociclização térmica e oxidação forneceu o anulenonitrilo **21**. Este composto em condições de ciclotetramerização rendeu posteriormente a Zn(II)-anulenocianina (**22**), um novo derivado do tipo naftalocianina com absorção próxima de 800 nm. A anulenocianina (**22**) foi também sintetizada utilizando outro bloco

construtor, a anulenoimida **25**. Este composto foi preparado ao se aquecer em condições de refluxo de ácido acético glacial, o dialdeído **23** e a fosforana **24** (ESQUEMA 4). A anulenoimida (**25**) foi obtida em 56% em um protocolo “one-pot” a partir de **18** e **24**. Esse novo monômero **25** também rendeu a Zn(II)-anulenocianina (**22**) em 16% de rendimento (ESQUEMA 4).



ESQUEMA 4: Síntese da anulenocianina via anulenoimida - outro bloco construtor.

Dessa forma, foram demonstradas 2 abordagens diferentes para se obter a Zn(II)-anulenocianina (**22**) e sua estrutura foi confirmada por RMN de ¹H e HRMS (MALDI-TOF). Estudos sobre suas propriedades fotofísicas também foram realizados e estão discutidos na seção **Resultados e Discussões**.

Abstract

In this study, the synthesis of phthalocyanine derivatives with extended conjugation were proposed. In order to obtain these compounds, two main strategies were applied. One of them, was the Heck-Mizoroki cross-coupling methodology for the synthesis of substituted naphthalocyanines starting from an octahalogenated phthalocyanine. The other one, was to synthesize a novel phthalocyanine derivative starting from 3,4-dicyano-1,6-methano[10]annulene, which under cyclotetramerization conditions furnished a compound with absorptions at 720 and 800 nm.

Extended Abstract

Synthesis Of High Conjugated Phthalocyanine Derivatives: Strategies Involving Organometallic Cross Couplings And Methane[10]Annulenes

In the first part, we propose to study a new methodology for the synthesis of phthalocyanine derivatives with extended conjugation such as, the naphthalocyanines (FIGURE 2).

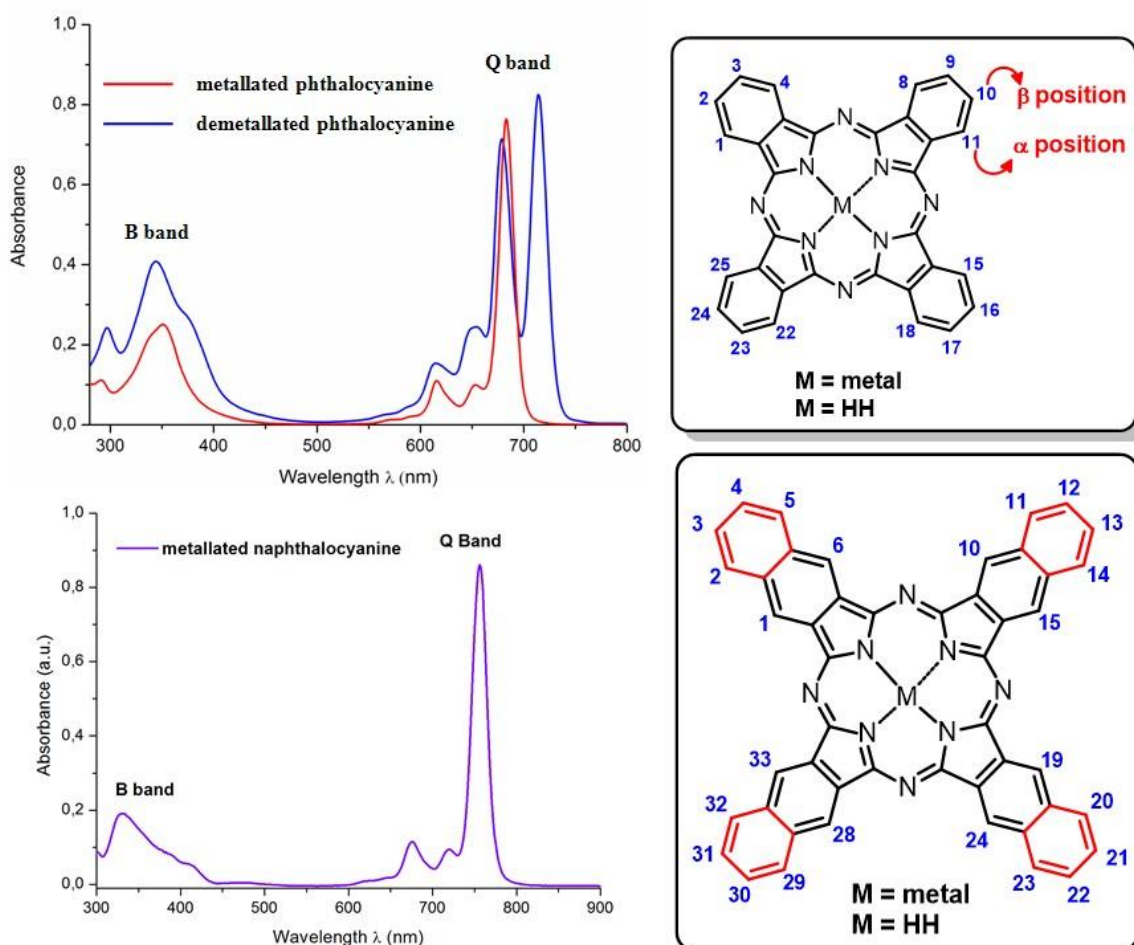
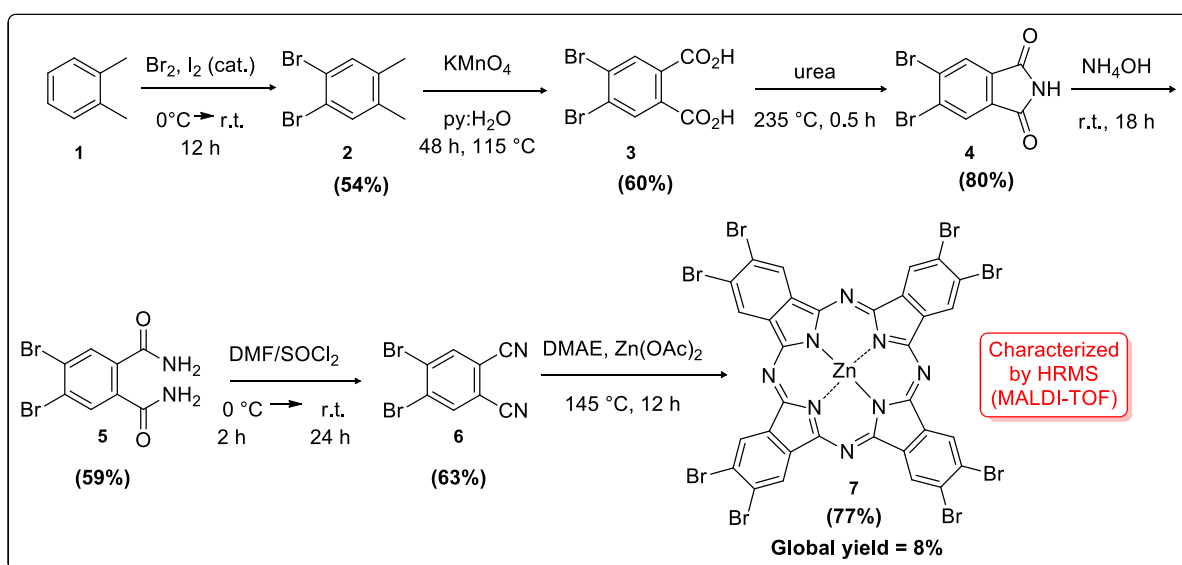


FIGURE 2: General structure and corresponding absorption spectra of phthalocyanines and naphthalocyanines. In both cases, the central metal is zinc.

The adopted strategy was to carry out studies on functionalization reactions in order to increase the conjugation of octa-halogenated phthalocyanines through cross-coupling reactions. Then, naphthalocyanines would be obtained by electrocyclization/oxidation of the coupling products (SCHEME 6).

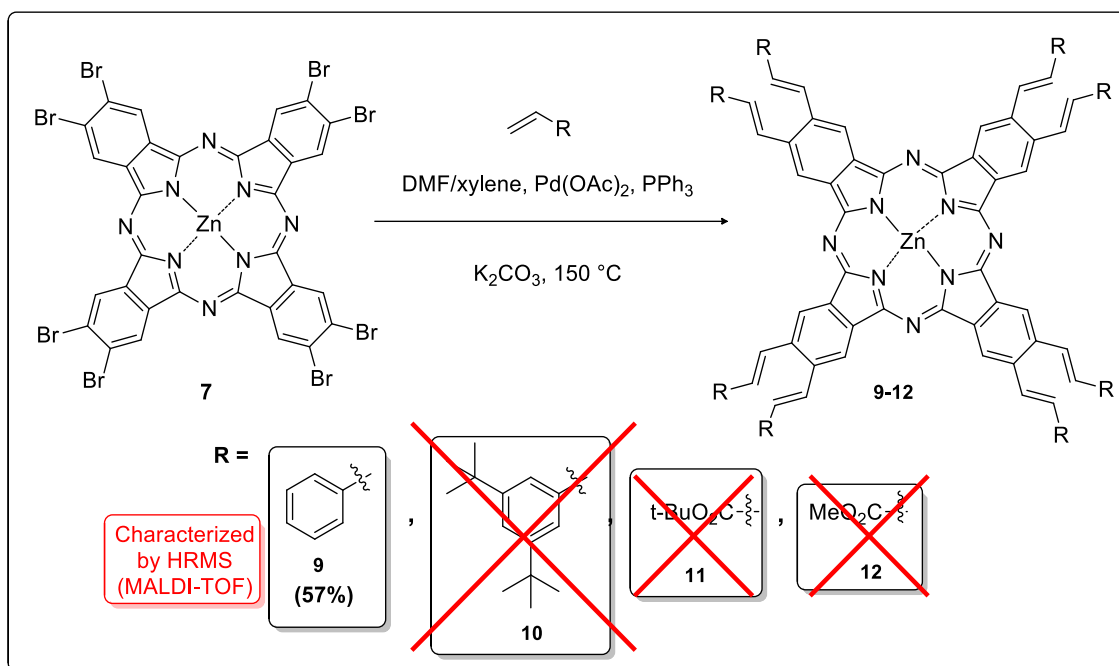
To initiate the cross-coupling tests, the octabrominated phthalocyanine **7** (template for coupling reactions) was synthesized (SCHEME 5).

Firstly, *o*-xylene (**1**) bromination was performed and, after selective crystallization, furnished compound **2** in 54% yield (SCHEME 5). The brominated compound **2** was oxidized to its respective diacid **3** by KMnO_4 . Then, diacid **3** was converted to imide **4** which, after hydrolysis and dehydration by DMF/SOCl_2 , provided the di-brominated phthalonitrile **6** in 63% yield. Phthalonitrile **6** was submitted to cyclotetramerization conditions to give phthalocyanine **7** in 77% yield after purification.



SCHEME 5: Synthesis of an octabrominated phthalocyanine **7** - template for cross coupling reactions.

The obtained phthalocyanine **7**, was used to initiate the coupling tests (SCHEME 6). However, due to the mixtures of many by-products resulted from incomplete coupling reactions, the purifications and characterizations were not possible. Therefore, from all tested compounds, only the one containing the styrene group (compound **9**) could be isolated and characterized by HRMS (MALDI-TOF). Attempts to ^1H NMR characterization were performed, but unsuccessfully, since it also aggregates in solutions. We also carried out some attempts for the electrocyclization **9** which resulted in its degradation. The syntheses of non-symmetrical phthalocyanines containing 2 bromine atoms were also tested for testing a different approach but again, unsuccessfully.



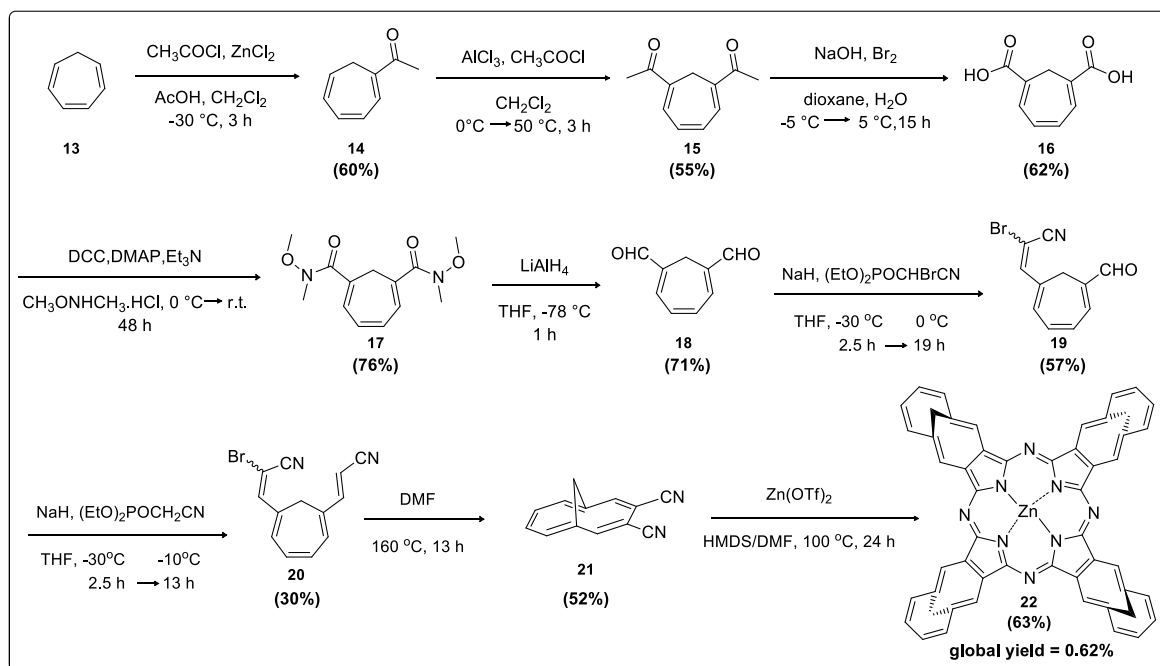
SCHEME 6: Tests for cross coupling reactions.

Therefore, taking into account these results, we decided to start the second part - the synthesis of a new naphthalocyanine-like compound: annulenocyanine.

In the second part, the synthesis of the annulenocyanine **22** was developed as described in SCHEME 7. We supposed that the methylene bridges in this compound would improve its solubility and reduce the aggregation behavior, a recurring phenomenon in this class of compounds, while its highly conjugated structure could exhibit peculiar absorption properties in the near-infrared region.

For this purpose, the synthesis of one of its building blocks, 1,6-dicyanomethano[10]annulene (**21**) – annulenonitrile, was initially performed.

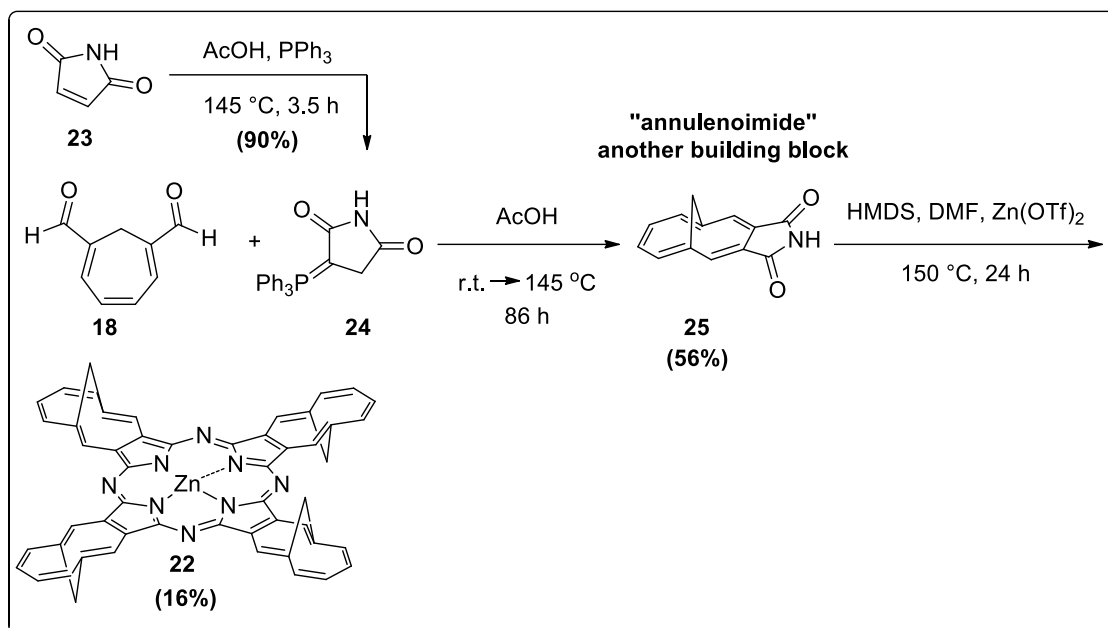
Initially, the 1,3,5-cycloheptatriene (**13**) was acylated under Friedel-Crafts conditions at positions 1 and 6 in yields of 60 and 55% respectively. Then, through the haloform reaction, compound **15** was converted to diacid **16** (SCHEME 7).



SCHEME 7: Synthesis of a new photosensitizer – annulenocyanine.

The diacid **16** was converted to its Weinreb amide derivative to furnish dialdehyde **18** after reduction with LiAlH_4 . Attempts to direct reduction of the diacid **16** to alcohol and then oxidation to compound **18** resulted in complex product mixtures, and therefore the use of the Weinreb amide proved to be a succeeded strategy to reach **16**.

After obtaining the dialdehyde **18**, two Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) olefination reactions were performed to reach the intermediate **20**, which after thermal electrocyclization conditions and oxidation furnished the annulenonitrile **21**. This compound under cyclotetramerization conditions subsequently yielded Zn (II)-annulenocyanine (**22**), a novel naphthalocyanine-like derivative with an absorption band near to 800 nm. Zn (II) -annulenocyanine (**22**) was further synthesized using another building block, annulenoimide **25**. This compound was prepared by heating glacial acetic acid under reflux conditions in the presence of dialdehyde **18** and phosphorane **24** (SCHEME 8). Annulenoimide (**25**) was obtained in 56% in a one-pot reaction from **18** and **24**. This building block **25** also yielded Zn (II) -annulenocyanine (**22**) in 16% yield (SCHEME 8).



SCHEME 8: Synthesis of annulencyanine using annulenoimide as building block.

Thus, two different approaches were demonstrated to furnish Zn (II)-annulencyanine (**22**) and its structure was confirmed by ¹H NMR and HRMS (MALDI-TOF). Preliminary studies on its photophysical properties were also performed.

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

1.1 - Ftalocianinas – características gerais

Ftalocianinas são heterocíclios aromáticos formados por 4 fragmentos isoindólicos unidos por pontes tipo aza (nitrogênio – FIGURA 3).^{1,2} Esses compostos são geralmente planares, possuem 18 elétrons π (circuito em destaque) em sua conjugação eletrônica e foram acidentalmente descobertos no início do século XX, mas formalmente, caracterizados na década de 1930 por Linstead e Robertson.^{1,2}

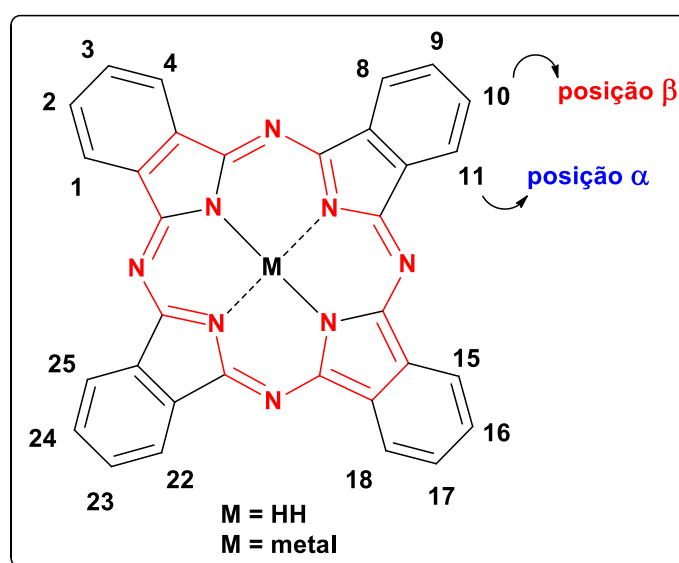


FIGURA 3: Estrutura geral de uma ftalocianina.

As ftalocianinas contendo um metal coordenante possuem um espectro de absorção na região do visível característico (FIGURA 4), no qual se observa a presença de uma banda larga próxima da região de 350 nm (banda B) e duas bandas na região de 600-750 nm (bandas Q), responsáveis pela coloração azul ou verde destes compostos.¹ Quando não possui metal coordenante em sua estrutura, o espectro de UV-Vis tem alterações nos padrões das bandas, porém continuam em regiões dentro do espectro UV-Vis e infravermelho próximo. (FIGURA 4).¹ Ressalta-se que a absorção das ftalocianinas na região de 600-750 nm é que fornece as características fotofísicas e/ou fotoquímicas desejáveis para suas principais aplicações.^{1,2}

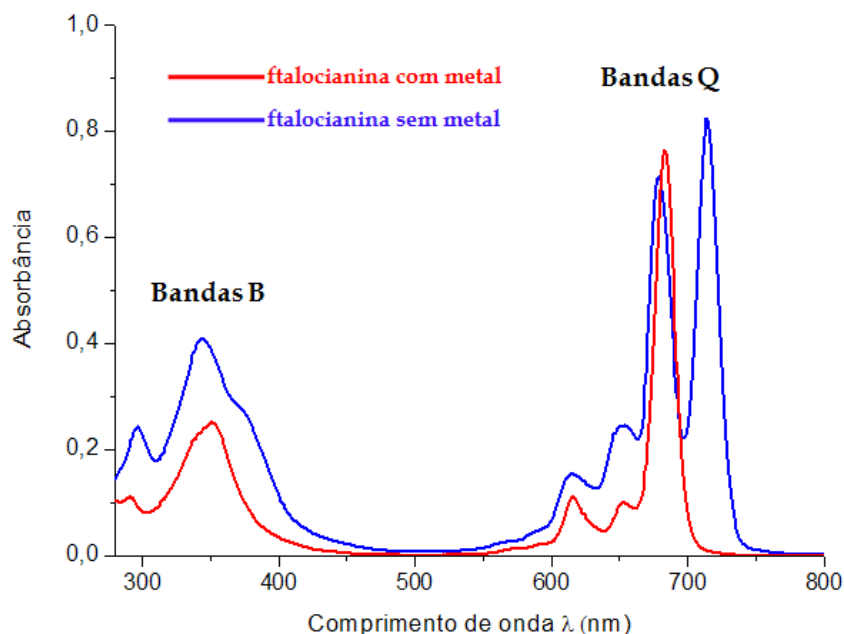


FIGURA 4: Espectro de absorção característico de compostos ftalocianínicos.

Os compostos ftalocianínicos, inicialmente tiveram suas aplicações limitadas às indústrias têxteis e de tintas e/ou impressão por apresentarem alta estabilidade térmica e baixa solubilidade.¹ Entretanto, ao longo dos anos, verificou-se que devido a sua absorção de energia na região do infravermelho próximo, tais compostos poderiam ser aplicados em outras áreas envolvendo alta tecnologia como a ciência dos materiais, onde encontraram aplicações em células solares,³ catálise,⁴ cristais líquidos,⁵ *displays* eletrônicos,⁶ sensores químicos,⁷ bem como terapias anticâncer, dentre elas a terapia fotodinâmica (PDT).⁸

A síntese destes fotossensibilizadores pode ser realizada através da ciclotetramerização de seus monômeros, destacando-se ftalonitrilos, derivados de 1,3-di-iminoisindolinas, anidridos ftálicos e ftalimidas (FIGURA 5).^{1,2}

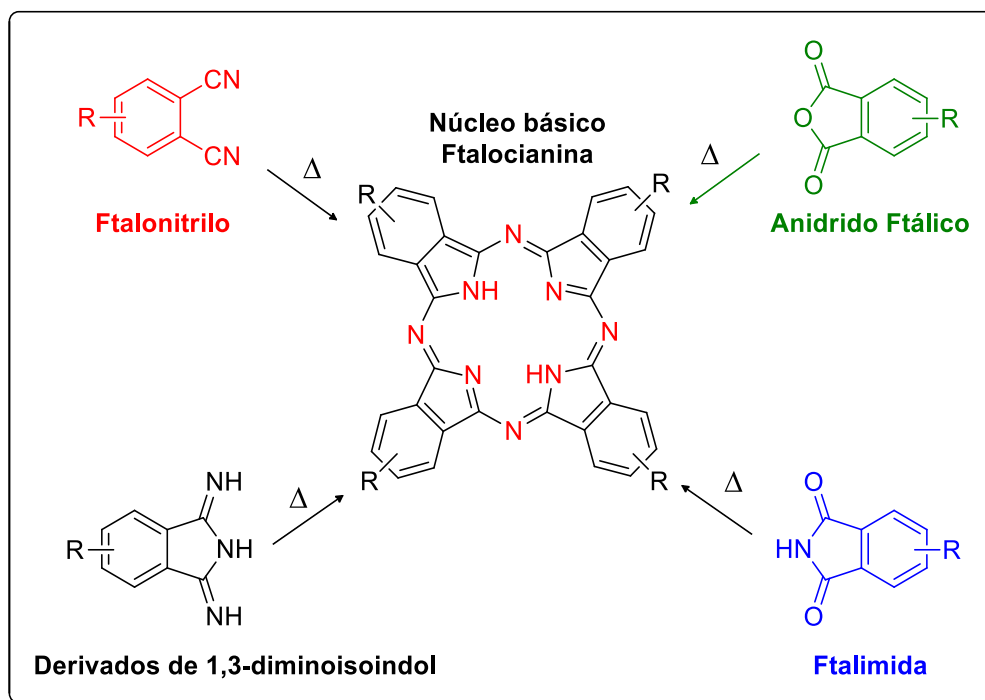
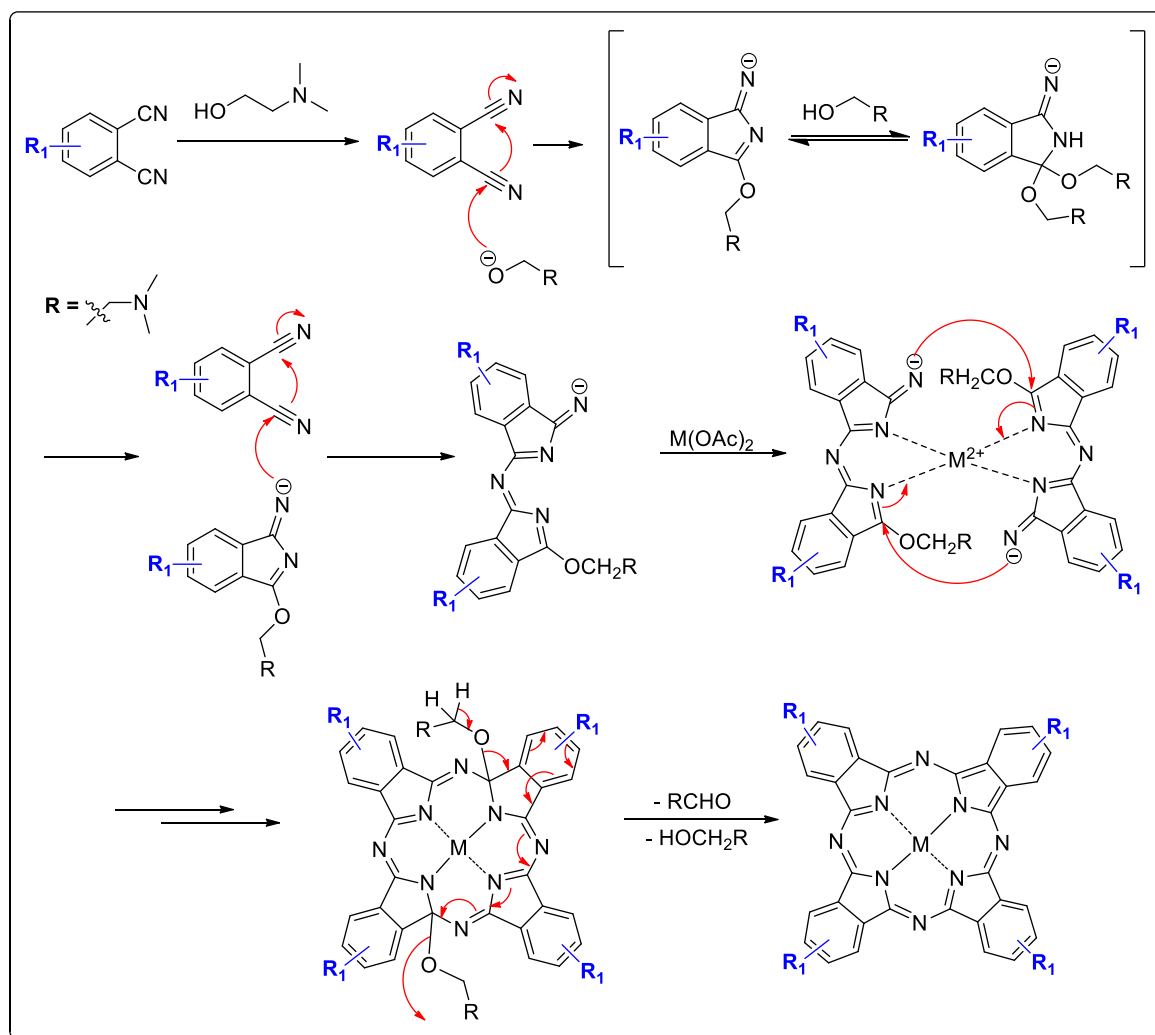


FIGURA 5: Principais precursores sintéticos das ftalocianinas.

De acordo com estudos descritos na literatura onde alguns intermediários foram isolados durante o processo de ciclotetramerização pôde ser realizada uma proposta de mecanismo para formação do núcleo ftalocianínico (ESQUEMA 9).⁹ Sabe-se que o meio reacional deve ser polar prótico e na presença de bases, geralmente conseguido utilizando solventes como *N,N*-dimetiletanolamina (DMAE) ou algum álcool como *n*-butanol, *n*-pentanol ou *n*-hexanol. Além disso, há a possibilidade de se utilizar alcóxidos nucleofílicos gerados pela adição de metais alcalinos (Li^0 , Na^0 ou K^0), DBU, quinolina ou qualquer um de seus análogos, geralmente em quantidades catalíticas.^{9b-j}

Com o ftalonitrilo como material de partida, inicialmente o alcóxido irá realizar um ataque nucleofílico no carbono nitrílico, formando um anel de 5 membros. O nitrogênio exocíclico carregado negativamente irá atacar o carbono nitrílico de um segundo ftalonitrilo formando um dímero derivado de 1,3-diminoisindolina.^{2,9b-j}



ESQUEMA 9: Proposta de mecanismo para formação de uma ftalocianina.

O metal irá auxiliar como *template* na ciclização destes intermediários. Após ocorrer a coordenação do metal com estes intermediários, ocorrerão etapas de adição, eliminação e rearranjos para se obter o núcleo ftalocianínico.^{2,9b-j}

1.2 - Ftalocianinas e o fenômeno agregação

As estruturas das ftalocianinas, quando não substituídas nas posições α e β , possuem baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns, o que pode ser justificado pelo empacotamento molecular, favorecido pelas interações entre os sistemas π (agregação provocada por interações π -stacking – FIGURA 6). Esse fenômeno depende de fatores como concentração, solvente, núcleo ftalocianínico, metal coordenante e temperatura.^{1,2}

No estado agregado os compostos ftalocianínicos tem sua estrutura eletrônica perturbada, o que afetará as energias do estado fundamental e excitado. Conseqüentemente, as ftalocianinas agregadas podem ser fotossensibilizadores menos eficientes, pois o tempo de vida do estado excitado será menor devido a dissipação de energia na forma de calor (processo não radiativo como vibrações moleculares).²

O espectro de absorção destes compostos claramente demonstra o efeito da agregação de uma ftalocianina. Quando o espectro se desloca para região de menores comprimentos de onda (deslocamento hipsocrômico) é devido à interações π cofacial dos núcleos ftalocianínicos, conhecidos como agregado do tipo H. Por outro lado, quando ocorre, o espectro se desloca para região de maiores comprimentos de onda (deslocamento batocrômico) é devido às interações entre as extremidades aromáticas da molécula, conhecidos como agregados tipo J (FIGURA 6).¹⁰

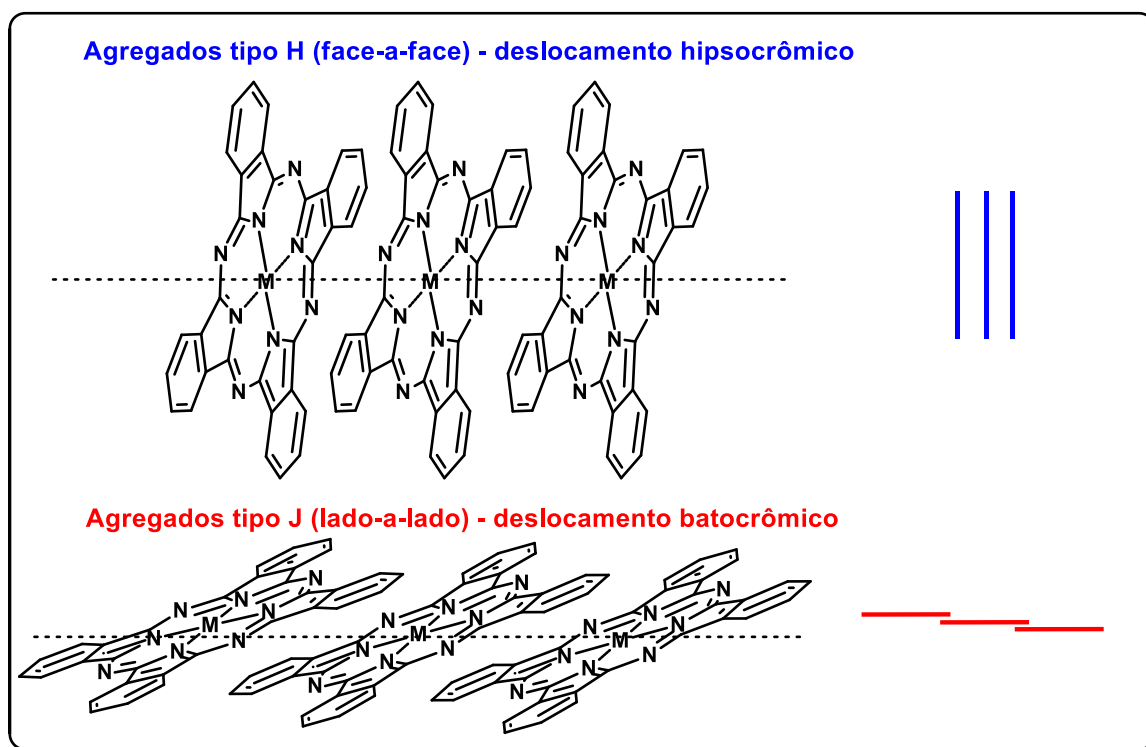


FIGURA 6: Representação esquemática de interações π -stacking.

Para minimizar esse fenômeno, podem ser realizadas algumas modificações estruturais nos compostos ftalocianínicos que geralmente são de 2 tipos:^{1d}

- (i) Modificações dos substituintes nas posições α e β , como inserções de grupos volumosos, grupos hidrofílicos, dentre outros;
- (ii) Alteração o metal coordenante.

Uma das maneiras de conferir modificações estruturais em ftalocianinas é por meio da funcionalização prévia de seus blocos construtores (ftalonitrilos, ftalimidas, dentre outros), utilizadas para se sintetizar estes compostos; onde se destaca a funcionalização de ftalonitrilos.¹¹

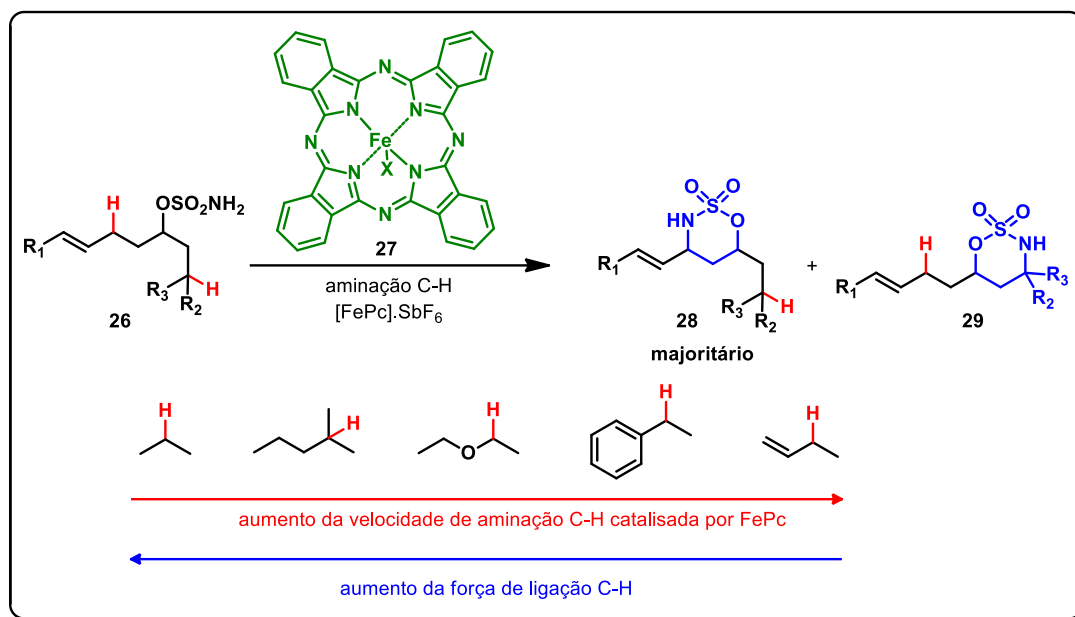
As funcionalizações podem ser realizadas também diretamente no núcleo ftalocianínico, contudo, por métodos convencionais, geralmente são obtidas misturas de isômeros de difícil separação, além de rendimentos baixos devido às condições drásticas aplicadas.^{1,12} Entretanto, com o desenvolvimento e ascensão da química de acoplamentos cruzados, estes problemas de funcionalização diretamente no composto ftalocianínico, em alguns casos, vêm sendo contornados.¹³ Ainda, com essa estratégia, temos a possibilidade de sintetizar vários derivados ftalocianínicos a partir de um único *template*.¹⁴

Por fim, realizando transformações funcionais adequadas nas posições periféricas (β) e/ou não-periférica (α) de ftalocianinas, além de se conseguir refinar as propriedades ópticas e redox do composto pode-se ajustá-las de maneira eficaz para aplicações diversas bem como minimizar a agregação.^{1,15}

1.2.3. – Ftalocianinas e suas aplicações gerais

1.2.3.1 - Catálise

Com relação às possibilidades de funcionalizações de ftalocianinas, objetivando suas aplicações é conhecido que a introdução de grupos funcionais como halogênios, nitro, sulfônio e alquilpiridil no anel ftalocianínico pode aumentar a estabilidade e a eficiência destes compostos enquanto catalisadores.⁴ Ainda, a respeito da utilização desses heterocíclis em catálise deve ser destacado um trabalho publicado por *White* e colaboradores, onde uma ftalocianina de Fe^(III) foi utilizada para aaminação seletiva de ligações C-H alílicas (ESQUEMA 10).^{4c}



ESQUEMA 10: Ftalocianina de ferro **27** como catalisador em reações orgânicas.

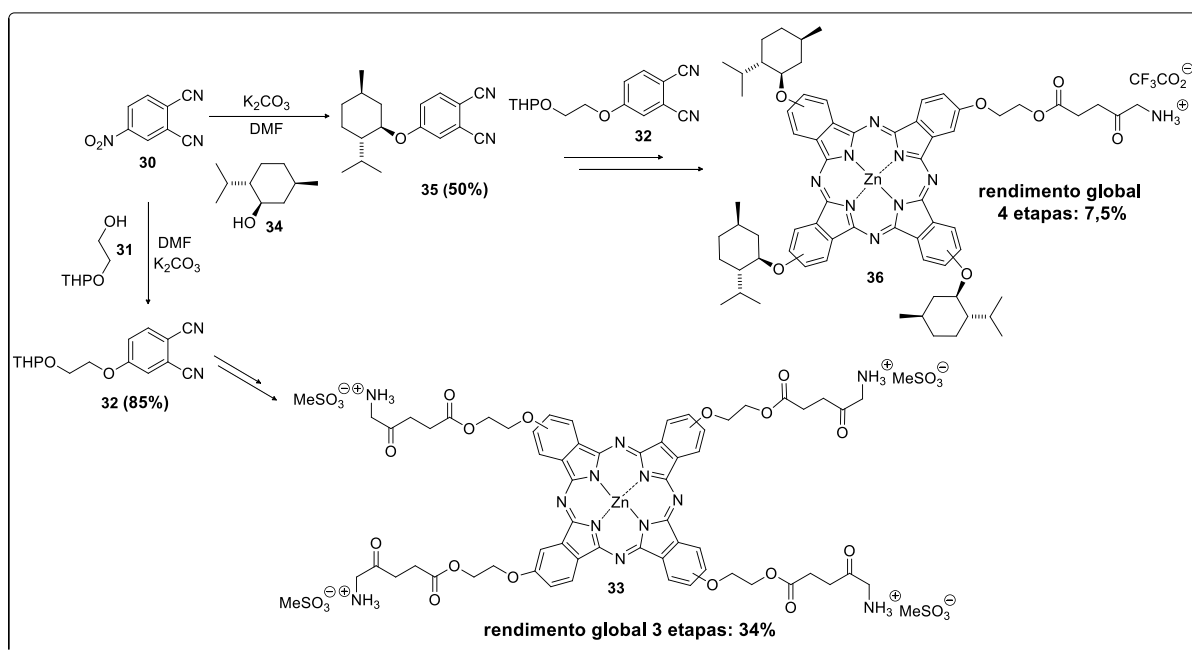
O catalisador **27** descrito, possui seletividade para aaminação alílica frente a outros tipos de ligações C-H (benzílicas, éter, 3°, 2° e 1°) e sobre aziridinação. A utilização deste catalisador se mostrou mais eficiente que a química de complexos metálicos nitrenóides já aplicada para essas reações, uma vez que a aziridinação é competitiva neste método.^{4c}

Em outro trabalho, ftalocianinas de Fe^{II} substituídas com grupos tiofenóis em 4 de suas posições β se mostraram eficientes enquanto catalisadores para *reações de redução de oxigênio*, com aplicação em células combustíveis.^{4a} Por fim, é importante destacar que algumas ftalocianinas que possuem rutênio como centro metálico apresentam eficiência como catalisadores de reações de hidrogenação, ciclopropanação e dessulfurização de alguns substratos.^{1h}

1.2.3.2 - Terapia fotodinâmica (PDT)

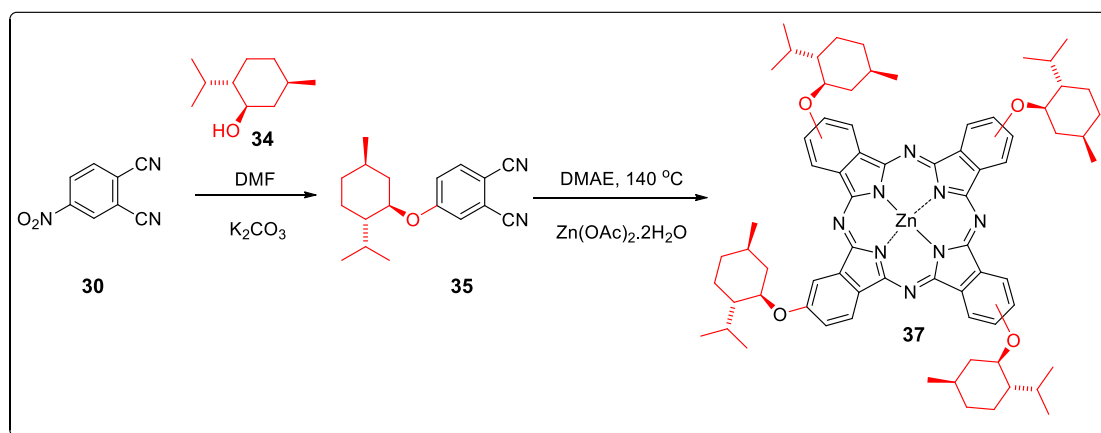
Compostos ftalocianínicos para aplicação em PDT têm como um de seus maiores problemas a agregação.¹ Tal fenômeno altera as propriedades eletrônicas destes compostos fazendo com que suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas se tornem inadequadas para aplicações nesta modalidade. Por exemplo, a produção de oxigênio singlete fica prejudicada com a agregação.^{1,8} Dentre os muitos exemplos de sucesso presentes na literatura de funcionalização

destes compostos, nosso grupo de pesquisas demonstrou que a inserção de certos grupos hidrofílicos nos compostos ftalocianínicos nas posições α e β representa uma estratégia interessante para aplicação destes compostos em PDT, dando origem a derivados ftalocianínicos com estrutura anfifílica e solúvel em soluções e pH de sistemas biológicos (ESQUEMA 11).^{8b}



ESQUEMA 11: Síntese de uma ftalocianina anfifílica para aplicação em PDT.

Por outro lado, ftalocianinas com grupos volumosos e hidrofóbicos em sua periferia (posições β) também podem ser aplicados na PDT (ESQUEMA 12).^{8a}



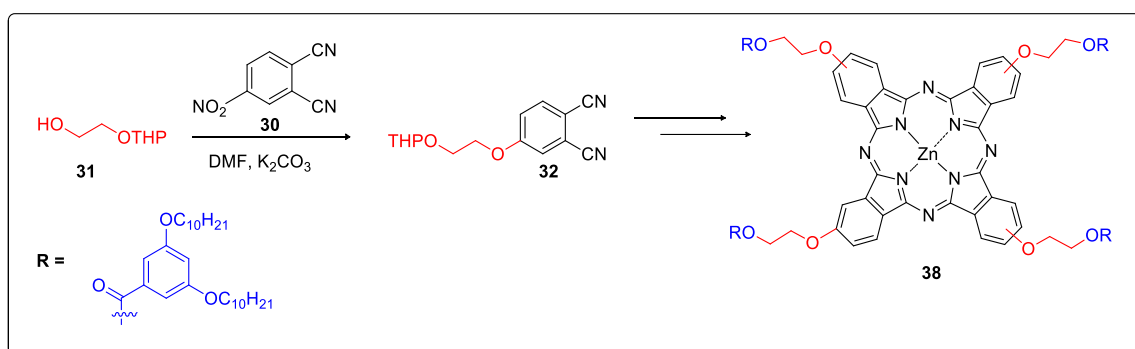
ESQUEMA 12: Síntese de uma ftalocianina incorporada a membranas lipofílicas.

Neste caso, a baixa solubilidade em meios fisiológicos foi contornado pela inserção destes compostos em micelas,^{8a} o que facilita a incorporação destas moléculas em ambientes celulares.¹⁶

1.2.3.3 - Cristais Líquidos

De maneira simples, cristais líquidos são materiais que estão em um estado mesomórfico, ou seja, um estado da matéria no qual o grau de ordem molecular é intermediária entre um sólido cristalino (altamente ordenado em seu retículo cristalino) e de um líquido, gás ou sólido amorfo (baixo grau de ordenamento ao longo da sua estrutura).¹⁷

Dispositivos fotovoltaicos podem ter seu desempenho melhorado ao se controlar a organização supramolecular das moléculas que o compõem.^{5,6} Neste contexto, os cristais líquidos oferecem uma alternativa muito interessante devido a sua capacidade de auto-organização e fluidez.⁶ Os compostos ftalocianínicos podem ser modulados para aplicação nestas tecnologias variando suas substituições periféricas e/ou o metal coordenante.¹⁸ A inserção de cadeias alquílicas longas em posições periféricas representam exemplos típicos de mesofases discóticas que se organizam em um empacotamento colunar cuja estrutura facilita o transporte de cargas ao acelerá-lo (ESQUEMA 13).^{6b}



ESQUEMA 13: Síntese da ftalocianina **38** com propriedades de cristais líquidos.

A presença de heteroátomos nas cadeias alquílicas substituintes mostraram ter influência na condutividade dessas mesofases, bem como na temperatura de transição para cristais líquidos.¹⁸ A presença destes substituintes, evita desordens morfológicas nas estruturas supramoleculares, que causam defeitos

estruturais ao atuar como centros de recombinação de carga ou “*trappings*”, afetando o desempenho desses dispositivos.^{6,18} Deve-se destacar que a ftalocianina **38** apresentou propriedades de cristais líquidos numa faixa de temperatura que engloba desde a temperatura ambiente até 240 °C.^{6b}

1.2.3.4 - Células Solares

A energia solar é uma forma de produção de energia sustentável e promissora, portanto, há um interesse constante em se desenvolver novos sistemas artificiais que capturem, convertam e estoquem de maneira eficiente a energia solar, mimetizando sistemas naturais.¹⁸

Os compostos ftalocianínicos por exibir alta capacidade de captar fótons e ter altos coeficientes de extinção molar na região de 650 -700 nm (onde o fluxo de fótons da radiação solar é máximo) são moléculas promissoras para aplicação nessa área.^{3,18} Em uma célula solar típica (FIGURA 7), os compostos ftalocianínicos basicamente tem a função de uma antena, captando os fótons da radiação solar e sendo promovida ao estado excitado no qual seus elétrons presentes no orbital HOMO são excitados para o LUMO (FIGURA 7).^{18b} Logo em seguida, são transferidos para nanopartículas de um semicondutor (como TiO₂), completando seu circuito pela utilização de um eletrólito (geralmente o par iodeto/triiodeto), que permite processos de oxidação e redução (FIGURA 7).^{18b}

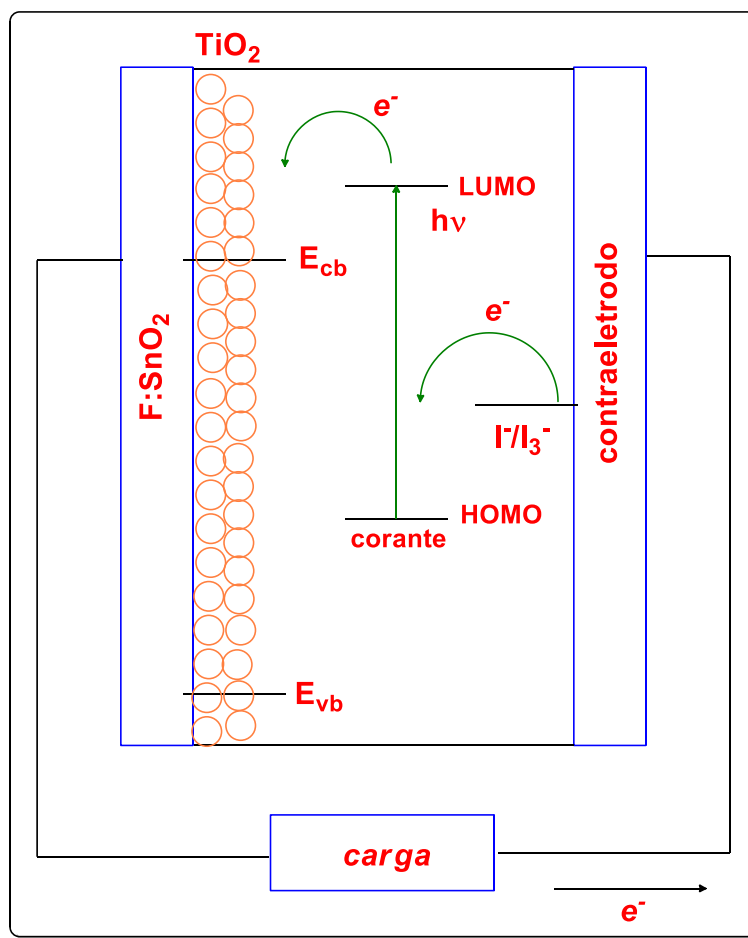


FIGURA 7: Esquema simplificado de uma célula solar.

Os maiores desafios dessa área estão centrados no desenvolvimento de compostos orgânicos que tenham grupos que permitam uma ancoragem eficiente, diminuindo a agregação destes compostos nos semicondutores, melhorando a eficiência de conversão de energia solar em elétrica.¹⁸ Destaca-se, também, a necessidade de desenvolvimento de novos corantes com energias apropriadas de HOMO e LUMO, que absorvam radiação em comprimentos de onda mais elevados (750-1100 nm) para que a injeção de elétrons na banda de condução dos semicondutores seja facilitada e a produção de energia por esses dispositivos se torne mais eficiente.¹⁸

1.3 – Naftalocianinas e alguns derivados de maior conjugação

Naftalocianinas são compostos com estruturas similares às ftalocianinas, mas que possuem uma conjugação de elétrons π maior devido à presença de anéis benzo adicionais. Isto faz com que tais compostos apresentem absorção na região do infravermelho-próximo (FIGURA 8).^{19a,20} A maior conjugação destes compostos, quando comparados com as ftalocianinas, provoca um deslocamento batocrômico em seu espectro de absorção na região do visível. Conseqüentemente, suas propriedades eletrônicas como potenciais de oxidação/redução, condutividade elétrica, fotocondutividade e atividade catalítica também são modificadas (FIGURA 8).^{19a}

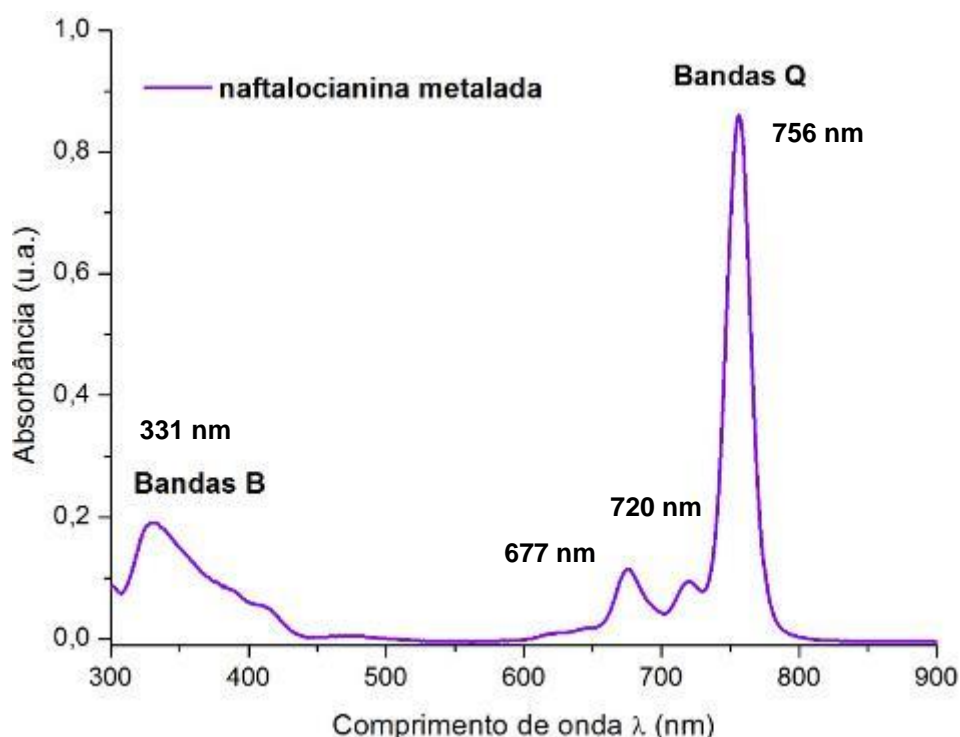
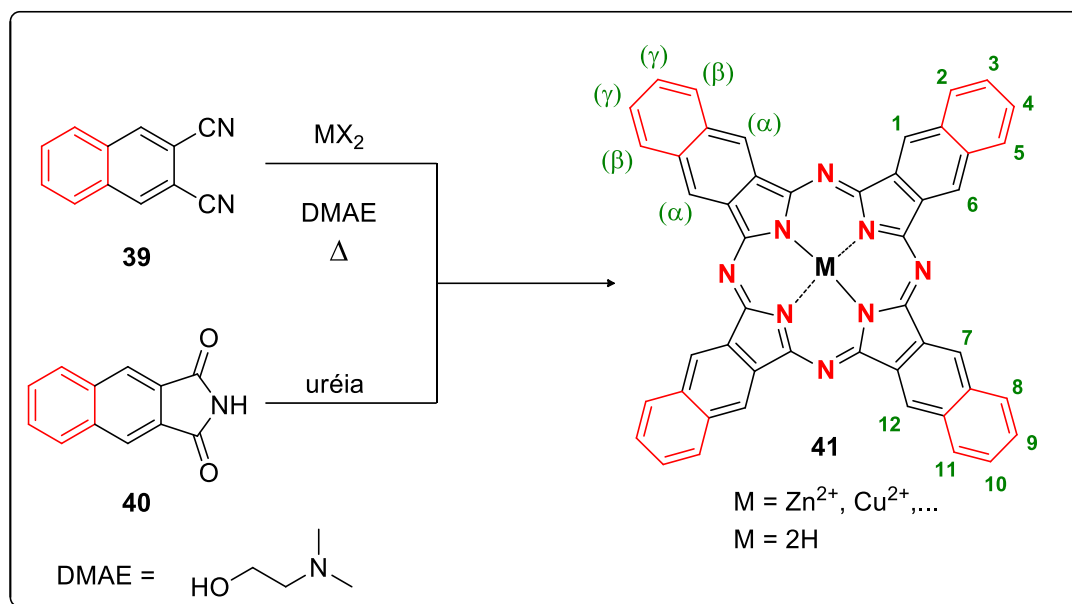
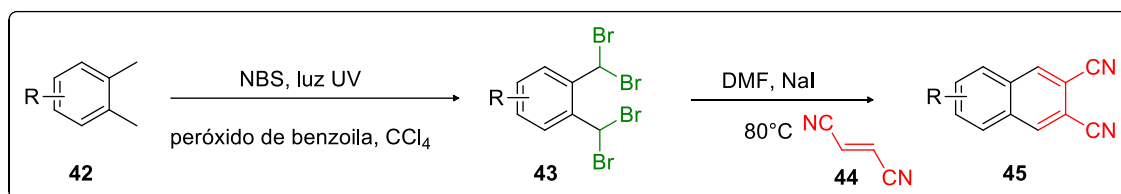


FIGURA 8: Exemplo de espectros de absorção de Zn(II)-naftalocianinas (ZnNc) (em THF).

De maneira análoga às ftalocianinas, estes compostos são sintetizados a partir de seus respectivos “*building blocks*”, os naftalonitrilos e naftalimidas (ESQUEMA 14).²¹



Estes “*building blocks*” podem ser sintetizados a partir de derivados de *o*-xileno substituído do tipo **42**, numa metodologia comumente empregada para sua síntese (ESQUEMA 15).²²



Naftalocianinas possuem também um potencial para aplicação em células solares,²³ cristais líquidos,²⁴ PDT,²⁵ dentre outras.²⁶ A efeito de comparação, no caso da PDT,²⁷ tais compostos com esse padrão de absorção, quando comparados aos demais fotossensibilizadores que também possuem esta finalidade, permitem a utilização de *lasers* de menor energia e com maior poder de penetração, tornando viável o tratamento de tumores até então mais complexos de se aplicar a PDT, como os melanomas e tumores mais profundos (FIGURA 9).^{27,28}

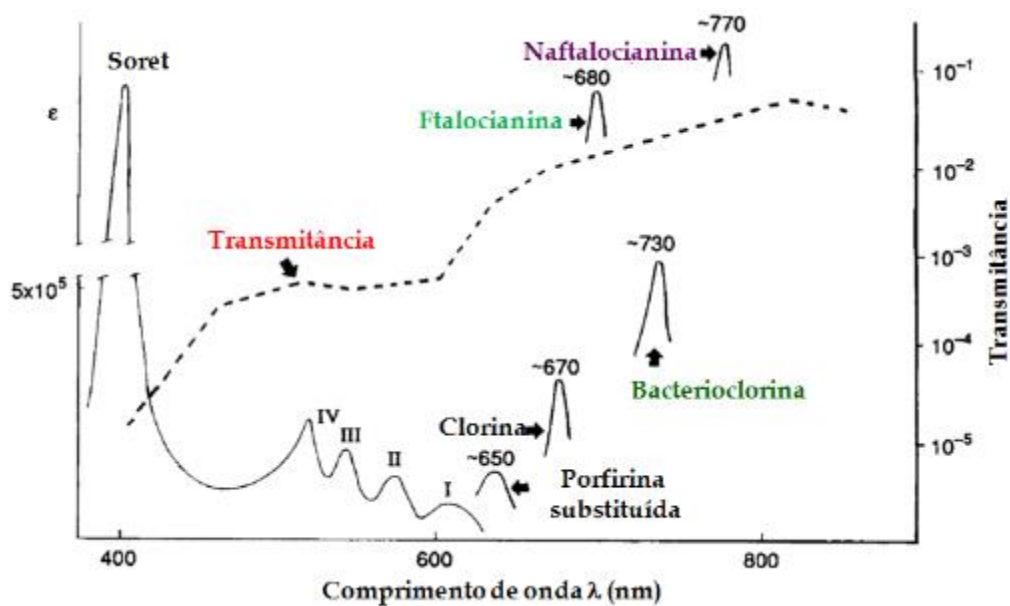
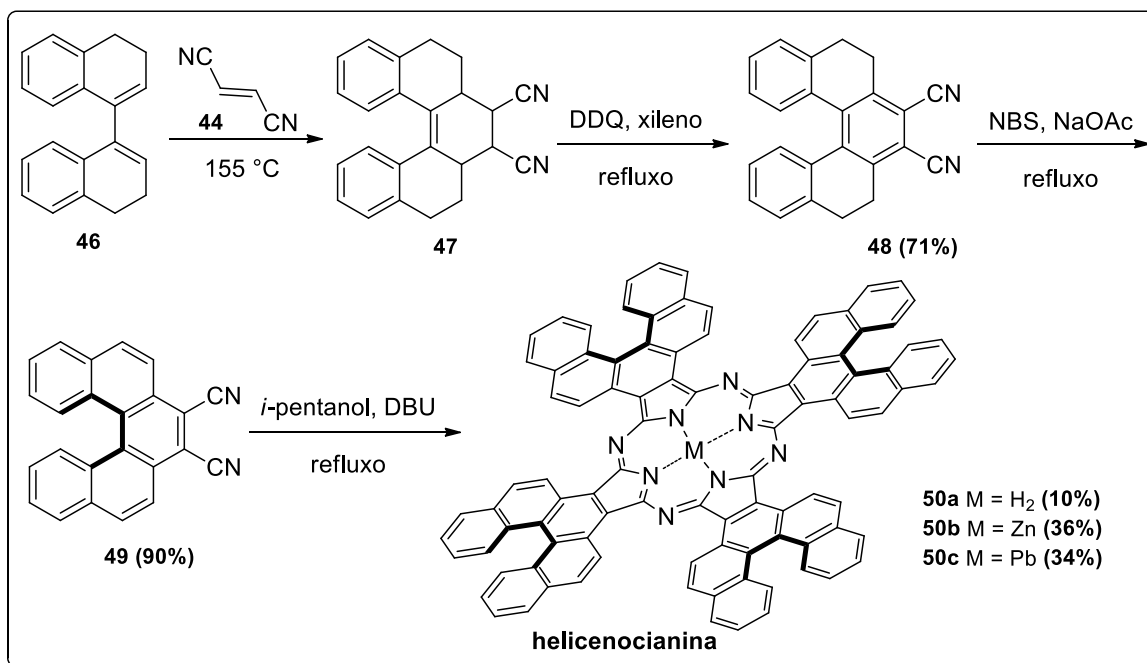


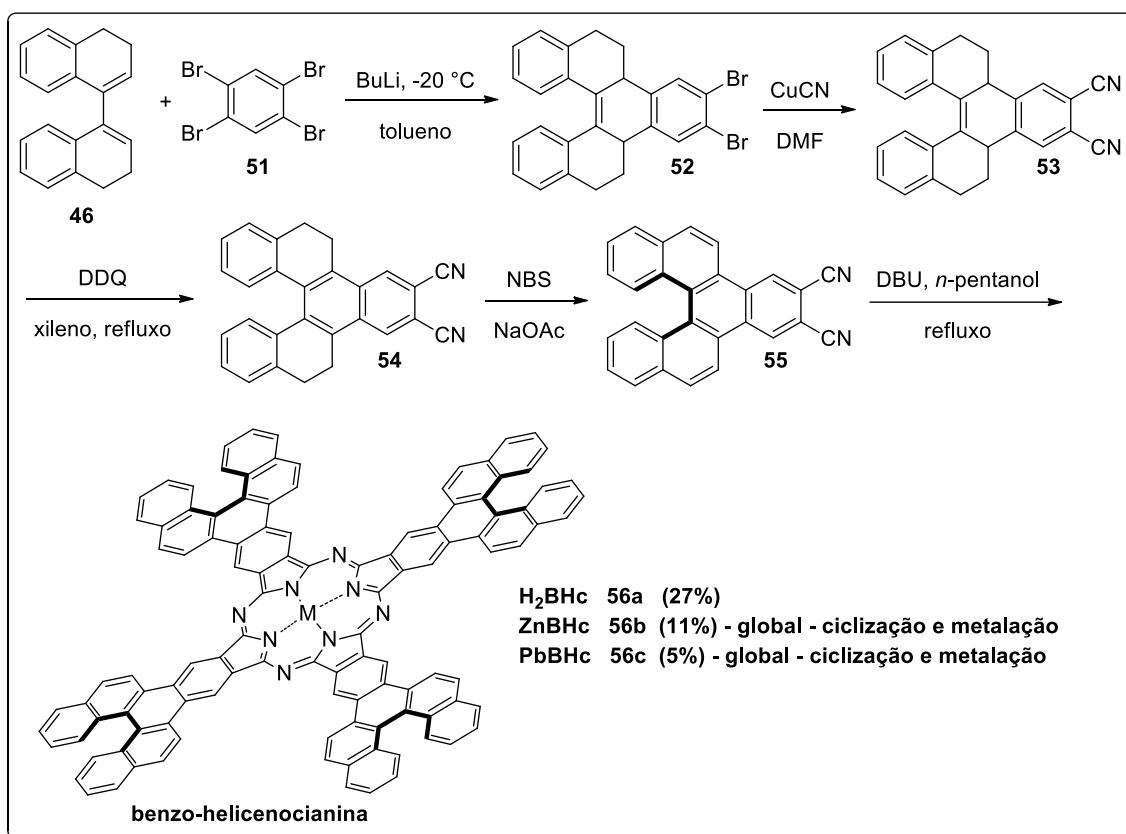
FIGURA 9: Comparação entre os comprimentos de onda absorvidos dos principais fotossensibilizadores para aplicação em PDT.

Um exemplo de derivado de maior conjugação foi preparado a partir de um de ftalonitrilo contendo um grupo do tipo heliceno (ESQUEMA 16).²⁹



ESQUEMA 16: Síntese da helicencianina, um derivado ftalocianínico de maior conjugação.

O ftalonitrilo utilizado nesta síntese foi preparado a partir de um derivado reduzido de 1,1'-binaftaleno **46** que, ao ser submetido à cicloadição com fumaronitrilo (**44**) gerou a estrutura **47** a qual foi oxidada com DDQ e completamente aromatzada após bromação/desidro-halogenação com NBS na presença de acetato de sódio. O derivado de ftalonitrilo **49** em condições de ciclotetramerização, gerou um composto altamente conjugado, chamado de helicenocianina. Segundo os autores ele possui boa solubilidade em solventes orgânicos comuns e bandas Q com absorção em 771 nm (derivado de chumbo), 703 e 727 nm (derivado sem metal) e 693 e 734 nm (derivado de zinco). Os autores ampliaram essa estratégia e sintetizaram estruturas do tipo benzo-helicenenos (ESQUEMA 17).²⁹



ESQUEMA 17: Síntese de derivados de benzo-helicenocianinas.

Da mesma forma que as ftalocianinas, estes compostos de maior conjugação sofrem interações π -stacking,^{19a,30} sendo nestes mais pronunciadas devido ao aumento da conjugação. De maneira análoga, consegue-se minimizá-la com a inserção de metais coordenantes nos núcleos ftalocianínicos que permitam a

presença de ligantes em axial e/ou a introdução de substituintes periféricos volumosos.^{12,19a}

Como pode ser observado, apesar de sua potencial aplicação nas diversas áreas da tecnologia já citadas para as ftalocianinas,²³⁻²⁶ os derivados naftalocianínicos foram menos explorados, devido à maior dificuldade envolvida em sua preparação, bem como sua baixa solubilidade em solventes orgânicos.^{19a} De fato, as metodologias de síntese de naftalocianinas permanecem, de certa forma, tradicionais.^{19,23-26} Portanto, o desenvolvimento de novos métodos de síntese com modificações estruturais que potencializem suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas e que ao mesmo tempo contorne o problema da agregação e solubilidade, se torna um desafio e uma área de pesquisa promissora, que tem atraído interesse de grupos de pesquisa ao longo do mundo.¹²

1.4 - Reações de formação de ligações C-C

A formação de ligações C-C é uma ferramenta importante para a química orgânica,³¹ por permitir acesso à esqueletos carbônicos complexos.³² Estruturas carbônicas complexas são encontradas na natureza e em organismos, onde a biossíntese fornece estruturas como alcalóides, terpenos, flavonóides, carboidratos, assim como diversas moléculas essenciais para a vida na Terra.^{31,32}

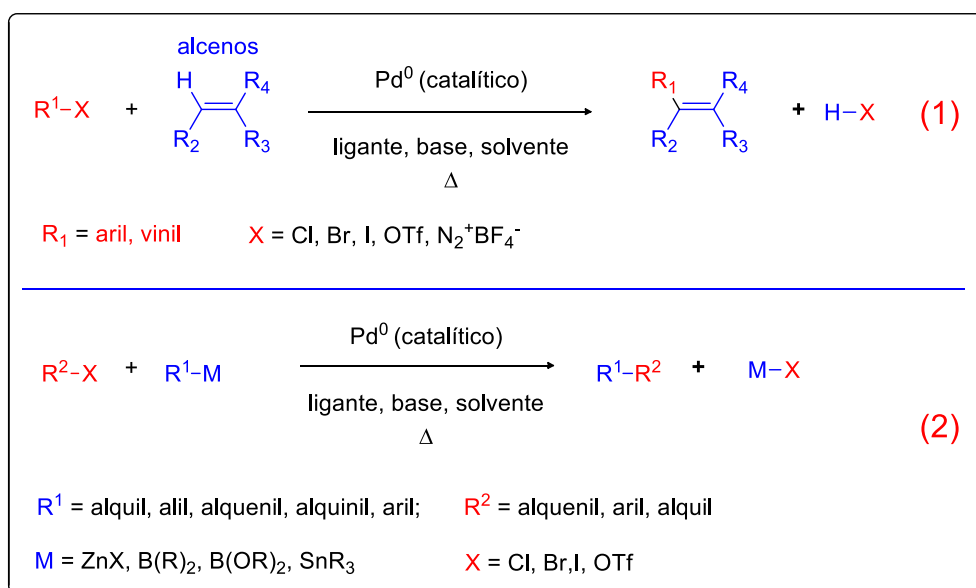
Os químicos orgânicos na tentativa de se inspirar nos processos da natureza sempre buscaram métodos para construções de moléculas complexas e, a formação de ligações C-C são fundamentais neste processo.³¹⁻³³

A relevância das metodologias para formação de ligação C-C se reflete na premiação do Nobel, onde até o momento, 5 deles foram destinados à pesquisas desta natureza: *reação de Grignard (1912)*,³⁴ *reação de Diels-Alder (1950)*³⁵, *reação de Wittig (1979)*,³⁶ *reação de metátese (2005)*,³⁷ *reações de acoplamento cruzado (2010)*.^{31a,38}

Dentre as metodologias de formação de ligação C-C, os acoplamentos cruzados merecem destaque especial, uma vez que permitiu realizar, de maneira simples, a união entre carbonos sp^2 ou sp de anéis aromáticos e/ou alcenos.^{31a}

1.4.1 - Reações de formação de ligações C-C - acoplamentos cruzados

Reações de acoplamento cruzado podem ser descritas, de maneira simplificada, como qualquer união entre duas moléculas que ocorra diretamente entre carbonos, sendo classificada como organometálica quanto da utilização de um metal de transição como catalisador (ESQUEMA 18).³⁹



ESQUEMA 18: Formação de ligação C-C através de acoplamento cruzado organometálico.

Como pode ser observado pelo ESQUEMA 18, existem, basicamente dois tipos de acoplamentos organometálicos.³⁹ Na equação 1 está envolvido uma olefina e um haleto orgânico (R^1-X) como no caso do acoplamento de *Heck-Mizoroki*.^{39a} Por outro lado, na equação 2 é utilizado um reagente organometálico (R^1-M) e um haleto orgânico (R^2-X) como nos casos dos acoplamentos de *Suzuki-Miyaura*, *Negishi*, *Sonogashira* e *Stille*,^{39b-d} sendo que em ambos os casos é utilizada uma espécie catalítica de $Pd^{(0)}$ gerada *in situ*.^{31a}

1.4.2 - Acoplamentos cruzados e os ciclos catalíticos

Reações de acoplamento cruzado apresentam mecanismos complexos, sendo muito comum nesta área a representação de mecanismo ser realizada por meio de ciclos catalíticos, em substituição aos conhecidos mecanismos envolvendo movimentos eletrônicos representados por setas curvas.^{31-33,39}

Os ciclos catalíticos aqui representados são genéricos, uma vez que os mesmos estão correlacionados às condições reacionais utilizadas; sendo sensíveis às mínimas variações do meio reacional como catalisador, ligantes, solventes, reagentes e substratos.^{31-33,39,40}

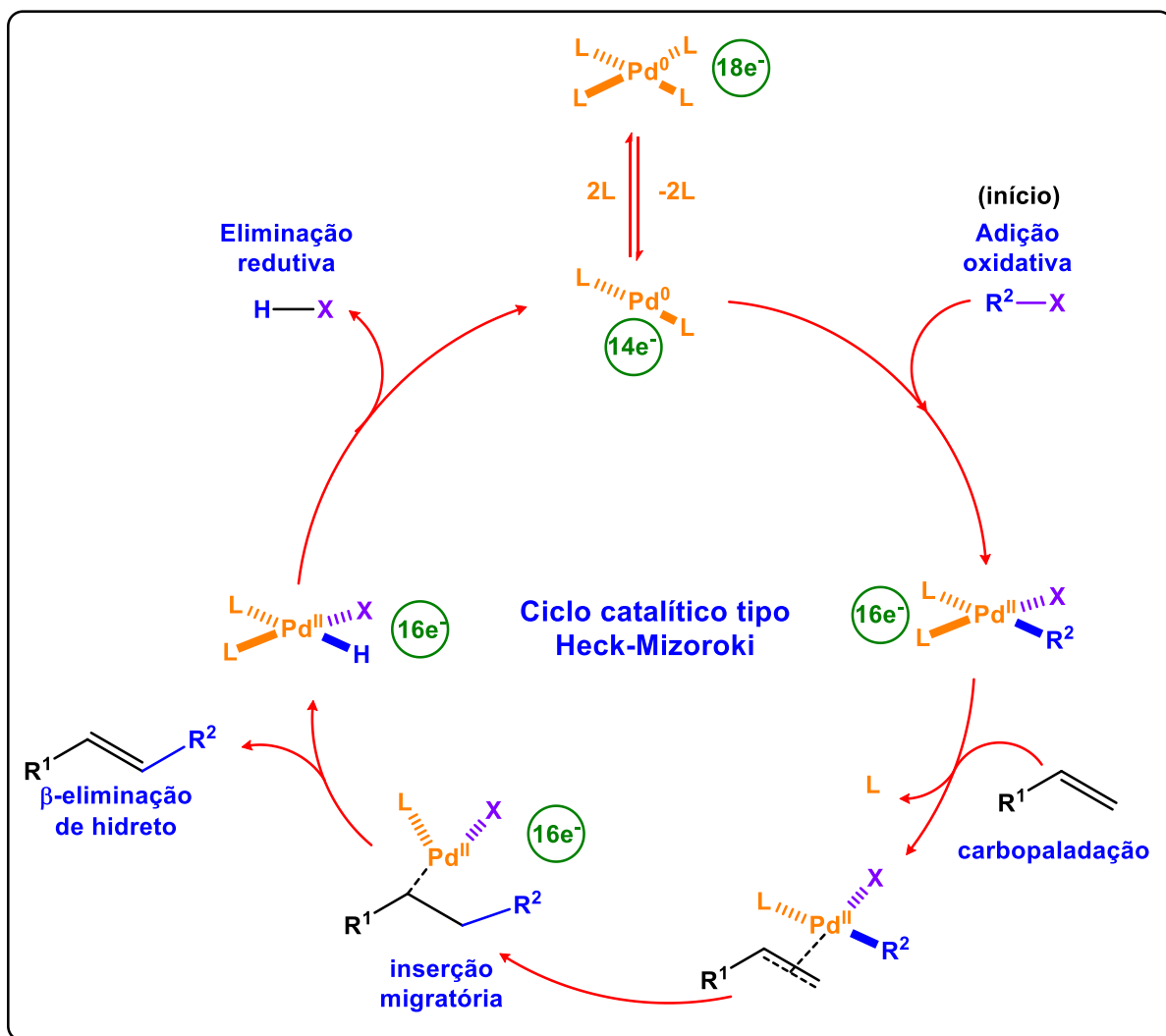
Como os diferentes acoplamentos organometálicos envolvem reagentes e substratos diferentes (equações 1 e 2 – ESQUEMA 18), os ciclos catalíticos apresentam etapas diferentes, que estão relacionadas a presença ou ausência de um reagente organometálico.

No ESQUEMA 19 abaixo, está representado um ciclo catalítico geral para reações de acoplamento de *Heck-Mizoroki*,^{31,32,39a,40} onde inicialmente se faz necessário a formação de uma espécie de Pd⁽⁰⁾ contendo 14 elétrons de valência, que neste caso é conseguido pela saída de 2 ligantes da esfera de coordenação do precatalisador inicial (PdL₄ – contendo 18 elétrons em sua esfera de coordenação – ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40}

O ciclo, portanto, se inicia com a espécie PdL₂ (14e⁻) realizando um processo chamado **adição oxidativa** na ligação polarizada do haleto de arila ou vinila (R₂-X), formando um complexo σ de Pd^(II) (16e⁻) (ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40} Como esta etapa envolve a quebra de uma ligação C-Halogênio, a velocidade desta etapa irá depender do haleto/grupo de partida contido na espécie R₂-X, de acordo com a ordem I > Br ~ TfO⁻ > Cl; relacionada com as energias experimentais de ligação.^{40d,41}

Logo em seguida, esta espécie de Pd^(II), tem um de seus ligantes removidos, e imediatamente se inicia a formação de um complexo π entre a espécie de paládio originada com a olefina em um processo chamado de **carbopaladação** (ESQUEMA 19). Após a carbopaladação, a **inserção migratória** promoverá a adição **sin** do paládio na olefina. Em ambas etapas (carbopaladação e inserção

migratória) não há variação do estado de oxidação do metal (ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40}

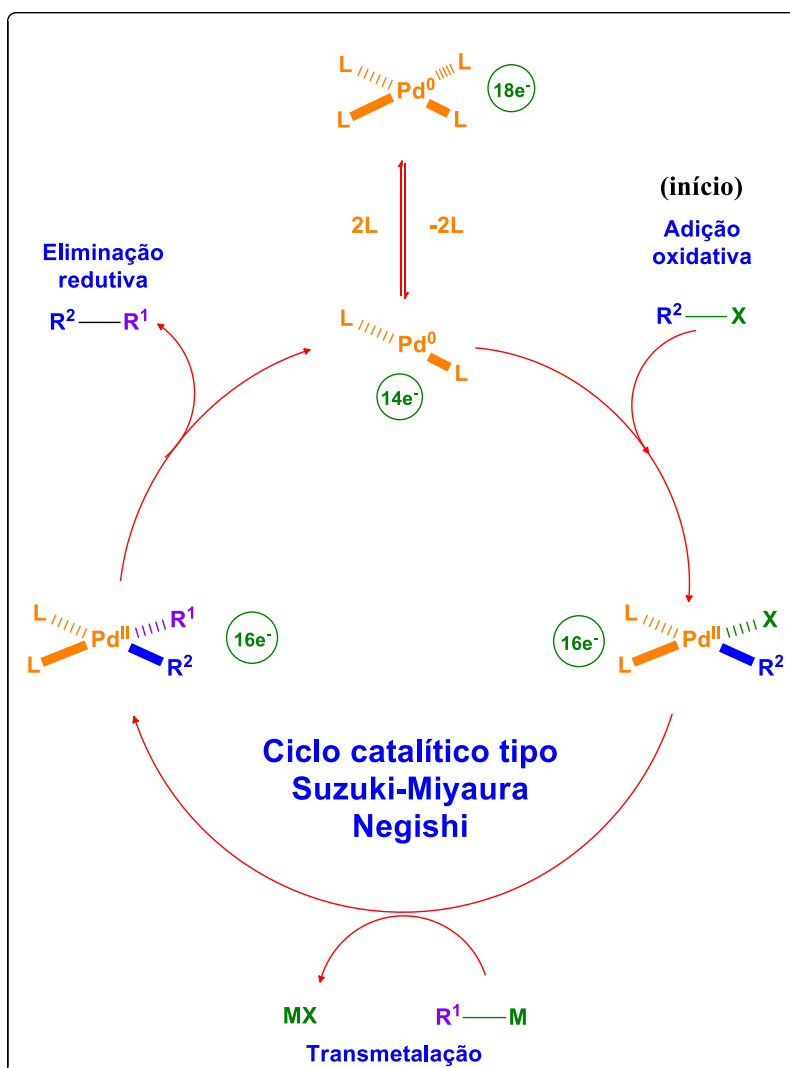


ESQUEMA 19: Representação genérica do ciclo catalítico do acoplamento de Heck-Mizoroki.

Após a formação da ligação C-Pd pela inserção migratória, a etapa seguinte é a eliminação de *hidreto em β* , onde ocorrerá a eliminação *sin* de hidrogênio e da espécie de paládio do complexo alquil-Pd(II), não variando também seu estado de oxidação (ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40} Nesta etapa de eliminação de hidreto, o produto de acoplamento é liberado do ciclo catalítico (ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40} De maneira concomitantemente é liberado a espécie de paládio $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{HX}$, que ao reagir com uma base presente no meio irá promover a **eliminação**

redutiva de H-X , bem como a redução do Pd^{II} , gerando novamente a espécie PdL_2 com 14 elétrons; após isto o ciclo catalítico é reiniciado (ESQUEMA 19).^{31,32,39a,40}

Por outro lado, em acoplamentos do tipo *Negishi*,^{31,32,39b} *Stille*^{31,32,39c} e *Suzuki-Miyaura*,^{31,32,39c} a presença de um reagente organometálico ($\text{R}^1\text{-M}$) irá provocar uma diferença nas etapas envolvidas no ciclo catalítico (ESQUEMA 20). De maneira análoga ao ciclo de *Heck-Mizoroki*, o início se dá pela formação de uma espécie catalítica ativa de paládio (PdL_2), que logo em seguida realiza a adição oxidativa à espécie $\text{R}^2\text{-X}$ formando o complexo σ $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{R}^2\text{X}$ e alterando o estado de oxidação do paládio para Pd(II) (ESQUEMA 20). Nesta etapa ocorre uma troca de ligação Pd-X e $\text{R}^1\text{-M}$ originando as espécies Pd-R^1 e M-X num processo chamado de **transmetalção** (ESQUEMA 20).^{31,32,39b-d}



ESQUEMA 20: Representação genérica do ciclo catalítico do tipo *Suzuki-Miyaura* e *Negishi*.

Finalmente, com a **transmetalização** ocorre a formação da espécie $Pd^{II}L_2R^1R^2$ que após uma eliminação redutiva fornecerá o produto desejado R^1-R^2 e o catalisador é regenerado para que o ciclo seja reiniciado (ESQUEMA 20).^{31,32,39b-d}

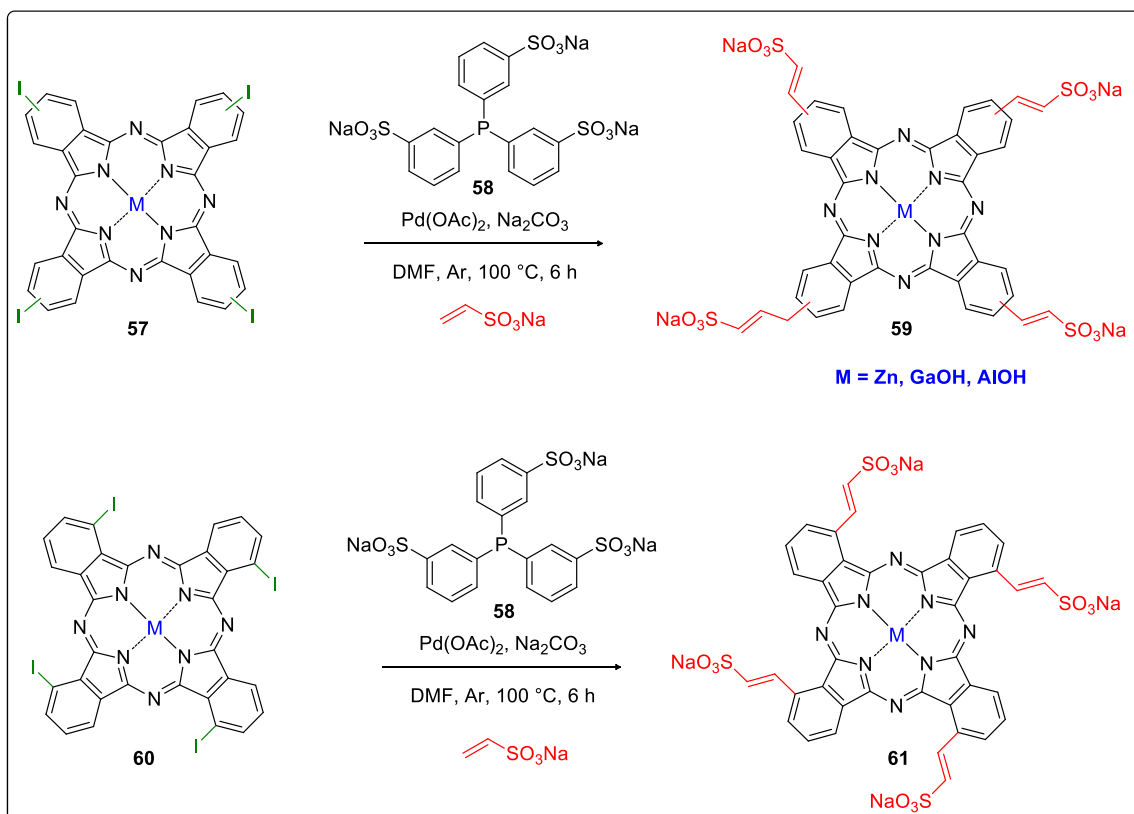
1.4.3 - Acoplamentos cruzados e os derivados porfirínicos/ftalocianínicos

Como mencionado anteriormente, o desenvolvimento da química de acoplamentos cruzados se tornou também uma ferramenta útil para se funcionalizar núcleos ftalocianínicos, uma vez que as condições clássicas (nitração, sulfonação dentre outras) envolvem condições reacionais drásticas, fornecendo compostos em baixo rendimento, dando origem à misturas de isômeros comumente de difícil separação.^{1b}

Com a metodologia de acoplamentos, a formação das ligações C-C pode ser realizada partindo-se de ftalocianinas contendo halogênios, grupos triflatos ou sais de diazônio, em suas posições α e β .

Nesta sessão serão apresentados alguns exemplos de aplicação de acoplamentos cruzados organometálicos utilizados para funcionalização destes fotossensibilizadores em geral.

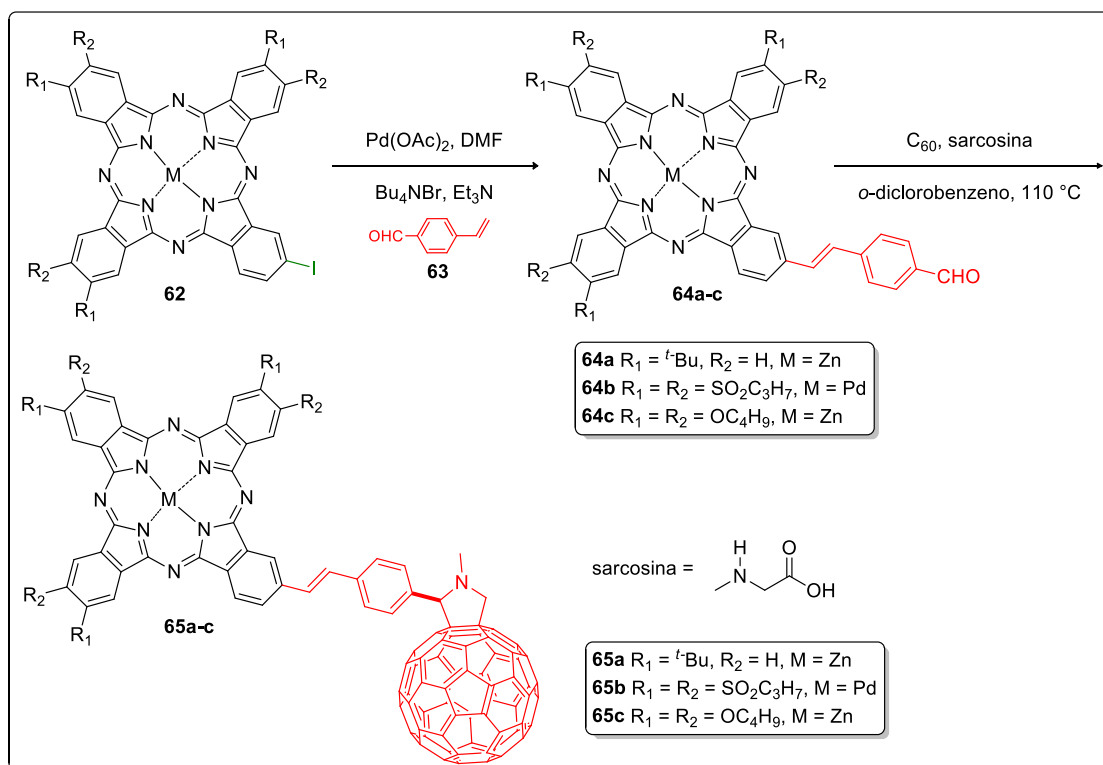
Em um trabalho desenvolvido por *van Lier* e colaboradores, foram sintetizadas ftalocianinas hidrossolúveis para aplicação em PDT (ESQUEMA 21).⁴²



ESQUEMA 21: Aplicação do acoplamento de *Heck-Mizoroki* na síntese de ftalocianinas hidrossolúveis.

A partir de ftalocianinas tetraiodadas (ESQUEMA 21), ao serem colocadas em condições de acoplamento de *Heck-Mizoroki* com o sal de fosfina **58**, catalisador de paládio e vinilsulfonato de sódio, foram obtidas as ftalocianinas **59** e **61**. Estes compostos foram utilizados como fotossensibilizadores e estudados *in vivo* avaliando sua absorção, distribuição e citotoxicidade, bem como a influência que o padrão de substituição destes compostos causa nestes parâmetros.⁴²

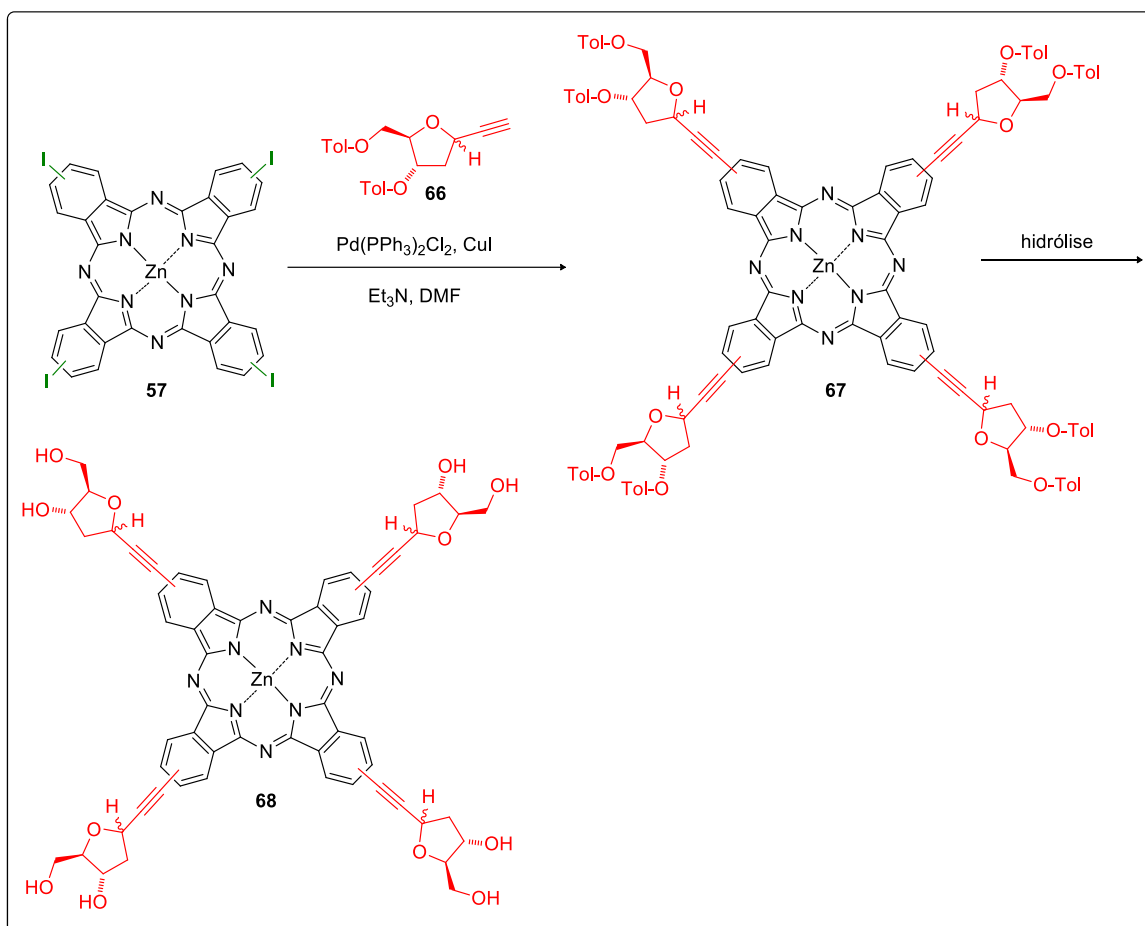
O grupo de Torres, também utilizou a metodologia de acoplamento para a síntese de uma *díade de ftalocianina-fulereno* para aplicação em cristais líquidos (ESQUEMA 22).⁴³



ESQUEMA 22: Aplicação do acoplamento de *Heck-Mizoroki* na síntese de díades ftalocianinas-fulereno para aplicações em cristais líquidos.

Estruturas do tipo **65** são interessantes uma vez que a inserção do fulereno C_{60} fornece ao composto capacidade de doador-aceptor de cargas, característica importante para os dispositivos fotovoltaicos orgânicos, onde cristais líquidos estão envolvidos.⁴³ O composto **64a** isolado, não apresentou propriedades de cristais líquidos mas, ao ser feito a blenda deste composto com uma ftalocianina com substituintes de cadeia longa (compostos **65b** e **65c**), verificou-se o mesomorfismo e também o aumento na eficiência de transferência de carga fotoinduzida, devido a presença do resíduo de fulereno ligado a ftalocianina.⁴³

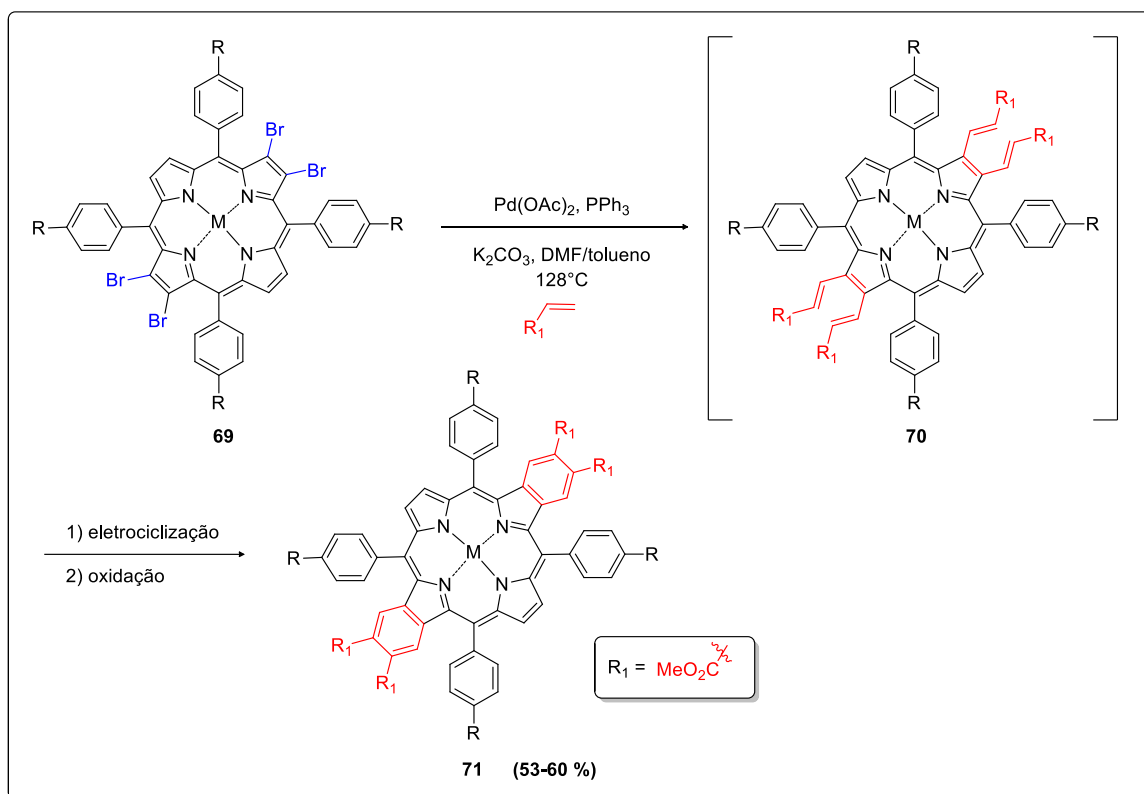
Toru e colaboradores realizaram a síntese de uma ftalocianina anfífila, ao se inserir 4 resíduos de desoxirribose no núcleo heterocíclico através do acoplamento de *Sonogashira* (ESQUEMA 23).⁴⁴



ESQUEMA 23: Utilização do acoplamento de *Sonogashira* na síntese de ftalocianinas anfifílicas.

Partindo-se da ftalocianina tetraiodada em suas posições β **57**, foram realizados 4 acoplamentos do tipo *Sonogashira one-pot*. Esta transformação química, forneceu um composto anfifílico, tendo sua solubilidade em água e lipofilicidade balanceadas tornando um fotossensibilizador em potencial para aplicação em PDT.⁴⁴

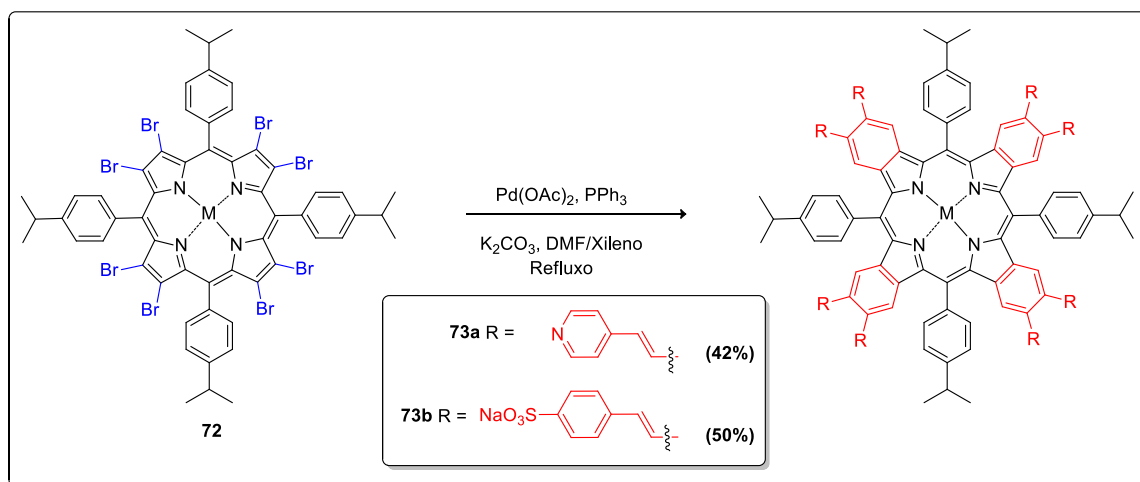
Funcionalizações envolvendo acoplamentos organometálicos com o objetivo de realizar a extensão de conjugação de compostos porfirínicos foram descritos na literatura.^{45,46} Neste trabalho foi realizado o aumento de conjugação de um derivado porfirínico tetrabromado **69** em suas posições β -pirrólicas (ESQUEMA 24).⁴⁵



ESQUEMA 24: Acoplamento de *Heck-Mizoroki* na síntese fotossensibilizadores com conjugação aumentada.

Ao ser realizado o acoplamento de *Heck-Mizoroki* no composto **69**, foi obtido de maneira *one-pot* a dibenzoporfirina **71** (ESQUEMA 24). Este composto apresentou um deslocamento batocrômico das bandas *Soret* e *Q*, o que torna estes compostos interessantes para aplicação em terapias fotônicas e outras tecnologias como células solares, dispositivos fotovoltaicos orgânicos entre outros.⁴⁵

Em outro trabalho ainda relacionado ao aumento de conjugação de compostos porfíricos, realizou-se a síntese de tetrabenzoporfirinas hidrossolúveis utilizando a mesma estratégia de acoplamento (ESQUEMA 25).⁴⁶



ESQUEMA 25: Aplicação do acoplamento de *Heck-Mizoroki* na síntese de benzoporfirinas.

Ressalta-se que funcionalizações em posições β pirrólicas com grupos hidrossolúveis são relativamente raros na literatura,⁴⁵ e a inserção destes grupos funcionais em nestas posições tornam estes compostos mais interessantes para suas aplicações,^{45,46} uma vez que funcionalizações em β tem uma influência maior nas propriedades fotofísicas e fotoquímicas destes compostos.⁴⁵

Por fim, como pode ser observado, algumas reações de acoplamentos cruzados organometálicos já foram aplicadas na química de compostos ftalocianínicos.⁴²⁻⁴⁴ Entretanto, explorações de aumento de conjugação de seu sistema eletrônico, gerando naftalocianinas ainda não foram descritos na literatura. Os compostos ftalocianínicos são heterocíclis de 18 elétrons π completamente conjugados, diferentemente dos sistemas porfirínicos, onde nem todos os pares de elétrons contribuem para a aromaticidade do composto. Portanto, trata-se de um desafio sintético gerar naftalocianinas a partir desta estratégia abordada para sistemas porfirínicos (ESQUEMAS 24 e 25), uma vez que para isso teria que ser interrompida a ressonância da molécula para então restabelecê-la novamente, ou seja, para se gerar naftalocianinas a partir desta estratégia, pode ser preciso superar uma elevada barreira energética.

1.5 –Parte B – Estratégias envolvendo anulenos

1.5.1 - Anulenos

Os anulenos são compostos monocíclicos com duplas não acumuladas onde o número de carbonos é superior a 6. Estas estruturas são denominadas [n]anulenos, onde n é o número de carbonos da estrutura (FIGURA 10).^{47,48}

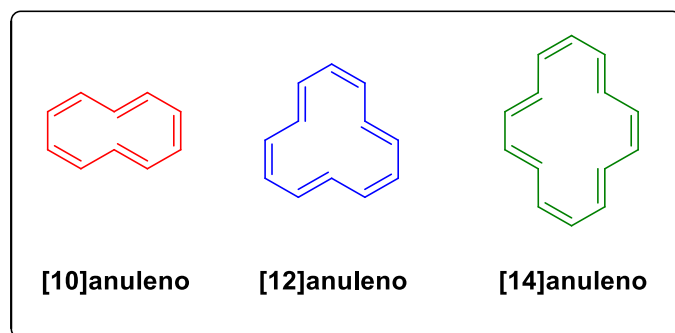


FIGURA 10: Estruturas básicas de alguns [n]anulenos.

Dentre os compostos mais comuns, os [10]anulenos possuem o número de elétrons π adequados para classificá-los como aromáticos, porém a ausência de planaridade nessas estruturas impedem que eles possuam a energia extra de estabilização bem como o alinhamento orbitalar adequado (FIGURA 11).⁴⁷

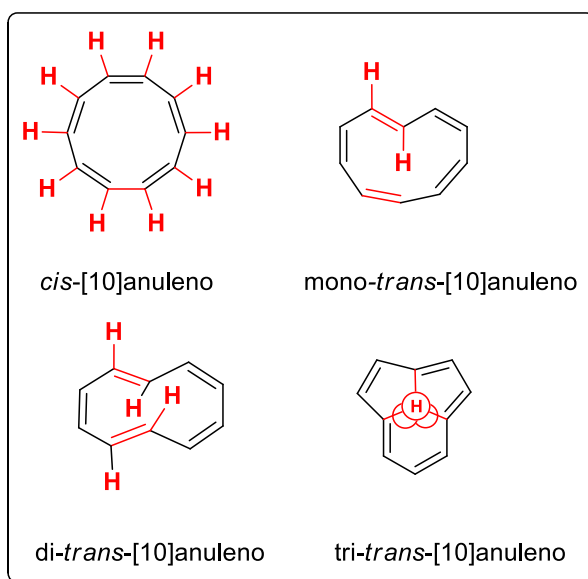
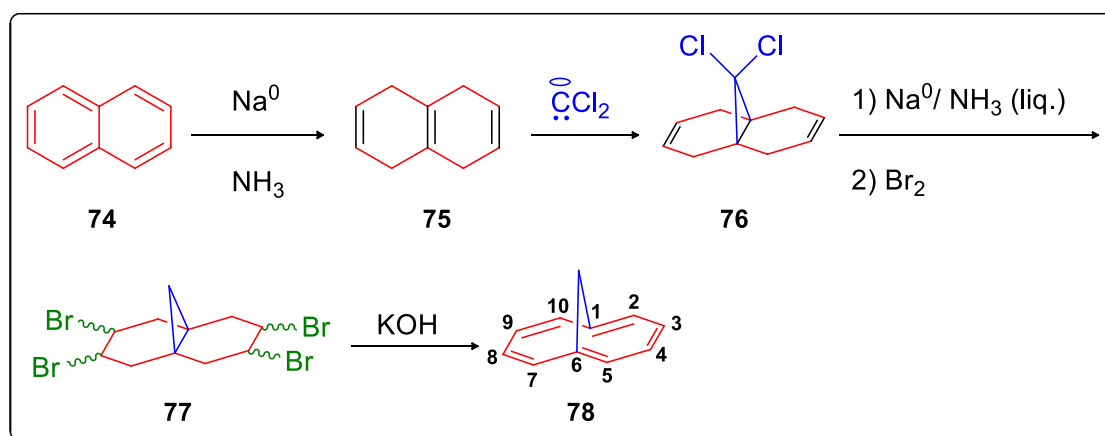


FIGURA 11: Estruturas básicas de alguns [10]anulenos.

Esses problemas podem ser justificados pela repulsão estérica entre os hidrogênios internos e pelos ângulos das duplas ligações serem muito diferentes dos esperados para um carbono sp^2 .⁴⁷

1.5.1.1 – Contornando o problema da ausência de planaridade – síntese dos 1,6-metano[10]anulenos

A ausência da planaridade nesses compostos foi contornada removendo-se os hidrogênios internos, conseguido ao se inserir uma ponte metilênica entre os carbonos C-1 e C-6 dos [10]anulenos (ESQUEMA 26). Esses compostos, denominados 1,6-metano[10]anulenos, foram inicialmente estudados por *Vogel* e colaboradores, que propuseram sua síntese a partir de um composto simples - naftaleno (ESQUEMA 26).^{47,49}



ESQUEMA 26: Síntese de 1,6-metano[10]anuleno (**78**) elaborada por *Vogel*.

Partindo-se do naftaleno **74**, foi realizada a redução de *Birch* seguida da adição de carbeno derivado do clorofórmio, gerando uma estrutura do tipo **76**. Este composto foi reduzido em meio de Na^0/NH_3 líquida, bromado e, ao se eliminar HBr , o anuleno desejado **78** foi obtido.

O composto **78**, apesar de não ser totalmente planar, possui todas as características físicas e químicas para considerá-lo aromático, desde anisotropia diamagnética (FIGURA 12) até reatividade típica de compostos aromáticos, como a tendência a sofrer reações de substituição eletrofílica e resistência a hidrogenação catalítica.⁴⁷

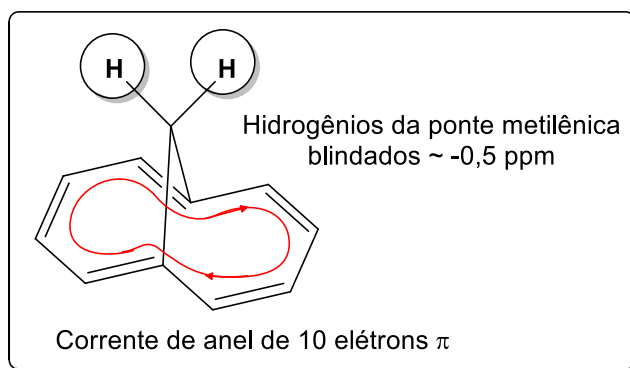
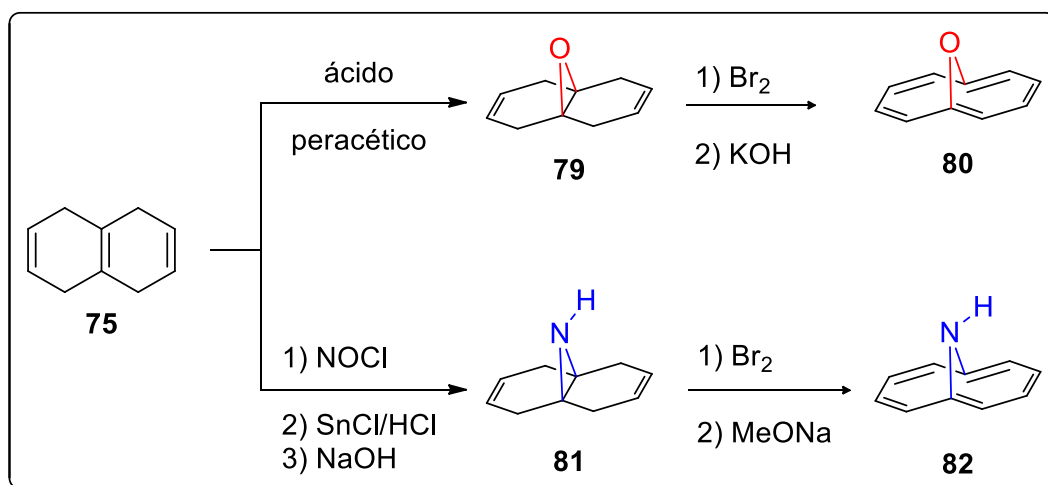


FIGURA 12: Efeito da anisotropia diamagnética no 1,6-metano[10]anuleno (**78**).

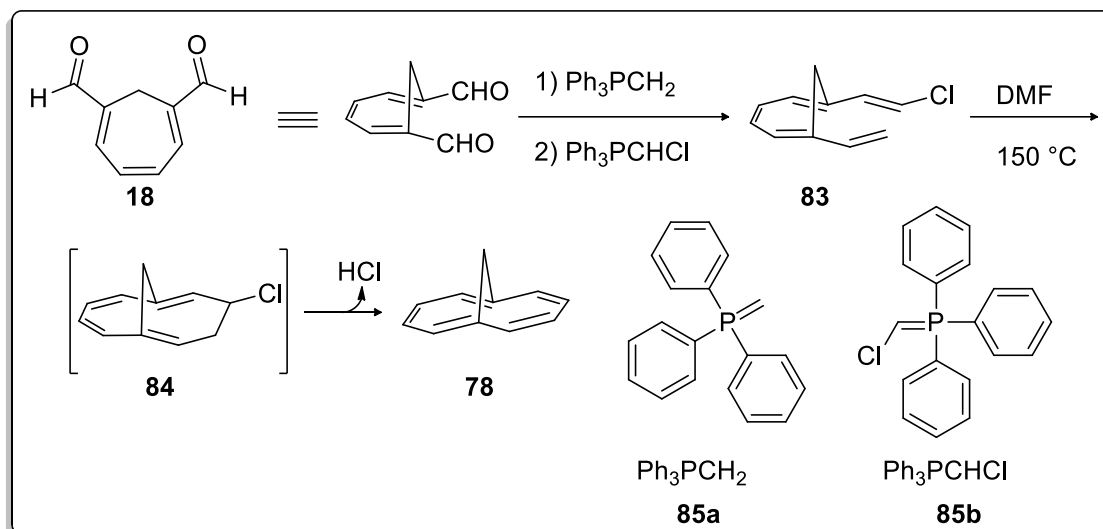
A partir desse momento, foi iniciada a exploração da síntese deste tipo de composto (anulenos contendo pontes) e, de maneira semelhante ao composto **78** contendo uma ponte metilênica, também foram desenvolvidas a síntese de seus respectivos 1,6-óxido **80** e 1,6-imino[10]anulenos **82** (ESQUEMA 27), dentre outros derivados.^{47,49}



ESQUEMA 27: Síntese de derivados de 1,6-metano[10]anulenos.

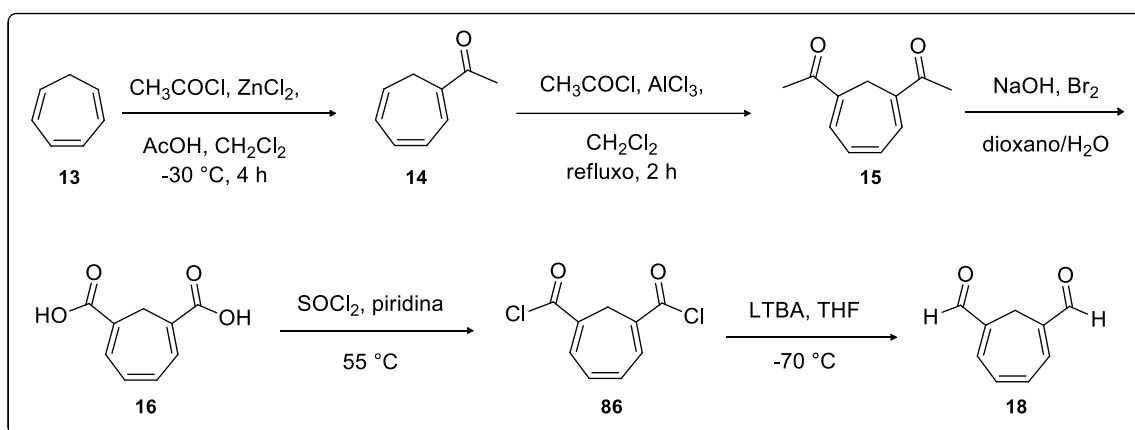
Os compostos do tipo anuleno foram estudados frente a suas atividades biológicas fornecendo resultados interessantes, sendo que dentre eles se destaca a estrutura **82**, a qual forneceu atividade antiviral.^{47,50a}

Uma estratégia interessante para a síntese do 1,6-metano[10]anuleno (**78**) é utilizar o ciclo-heptatrieno-1,6-dicarboxialdeído (**18**) como material de partida (ESQUEMA 28)



ESQUEMA 28: Síntese do 1,6-metano[10]anuleno a partir do dialdeído **18**.

A partir do dialdeído **18**, 2 reações de olefinação de *Wittig* são realizadas, gerando uma estrutura do tipo **83** que em condições de aquecimento irá sofrer eletrociclização (envolvendo 10 elétrons π) e eliminação de HCl fornecendo o anuleno **78**. O dialdeído **18** pode ser obtido a partir do 1,3,5-ciclo-heptatrieno (**13**) por meio de reações clássicas (ESQUEMA 29).⁵¹

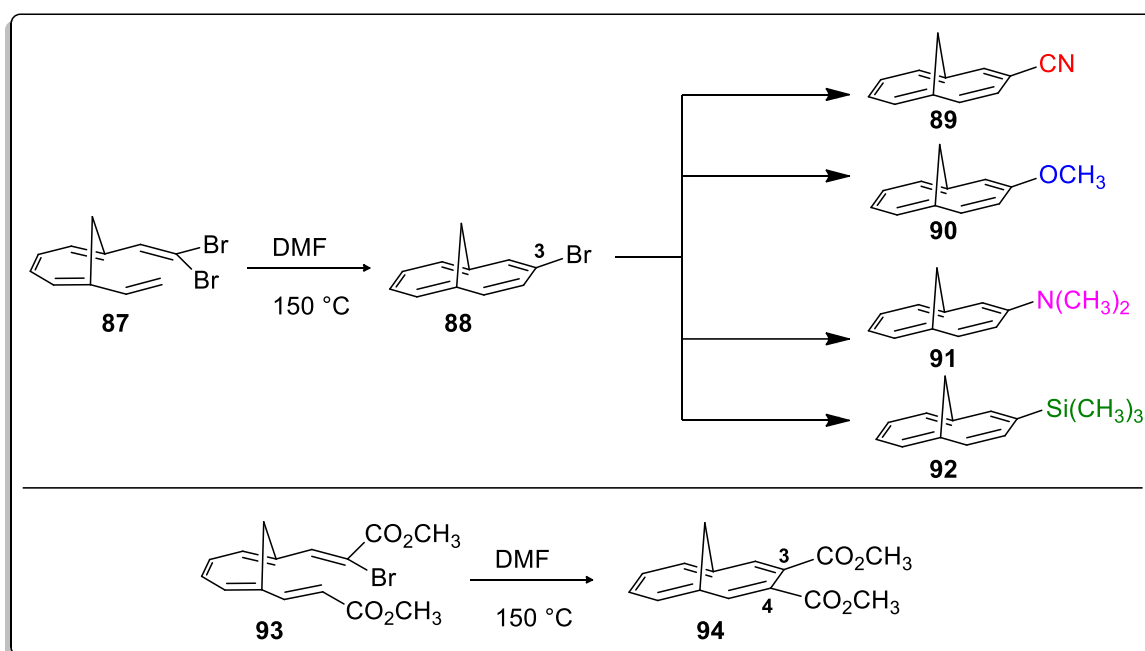


ESQUEMA 29: Síntese do 1,6-metano[10]anuleno a partir do dialdeído **18**.

O ciclo-heptatrieno **13** é o material de partida que, ao ser submetido a 2 acilações de *Friedel-Crafts*, gera o composto diacetilado **15**, que pela reação do halofórmio gera o respectivo diácido **16**. Este composto é convertido em seu cloreto de ácido **86** e ao ser reduzido com LTBA, fornece o dialdeído. De acordo com a

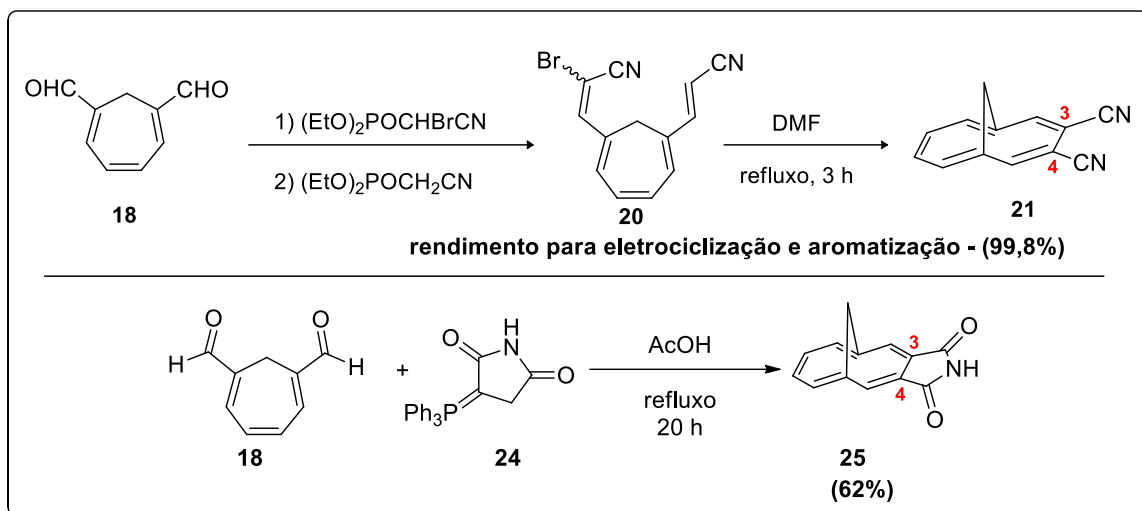
literatura, estas reações podem ser realizadas em escalas de 100 g, facilitando o acesso multigramado do dialdeído **18**.⁵²

É importante destacar que a utilização do dialdeído **18** como “*building block*” para a síntese de anulenos permite acesso a compostos com padrão de substituição 3 ou 3,4-disubstituídos (ESQUEMA 30). Esse padrão de substituição não é facilmente obtido por substituição eletrofílica aromática, onde preferencialmente a substituição ocorre na posição 2 e 7.⁵²



ESQUEMA 30: Síntese de 1,6-metano[10]anuleno 3 e 3,4 dissubstituídos a partir do dialdeído **18**.

A síntese dos compostos 3,4-diciano-1,6-metano[10]anuleno (**21**) e o 3,4-dicarboximidaz-1,6-metano[10]anuleno (**25**) já foram descritas na literatura (ESQUEMA 31).^{53,54}



ESQUEMA 31: Síntese de derivados nitrílicos e imida do 1,6-metano[10]anuleno (78).

Entretanto, tais compostos ainda não foram explorados como “*building blocks*” para a síntese de derivados ftalocianínicos do tipo anulenocianinas **22** (ESQUEMA 7).

Acredita-se que em condições de ciclotetramerização será obtido um novo derivado ftalocianínico cuja absorção estará deslocada para a região do infravermelho próximo, característica desejável em algumas aplicações de compostos desta natureza, com a vantagem da presença de uma ponte metilênica que deverá melhorar a solubilidade destes compostos, bem como minimizar a agregação.

OBJETIVOS

2 - Objetivos

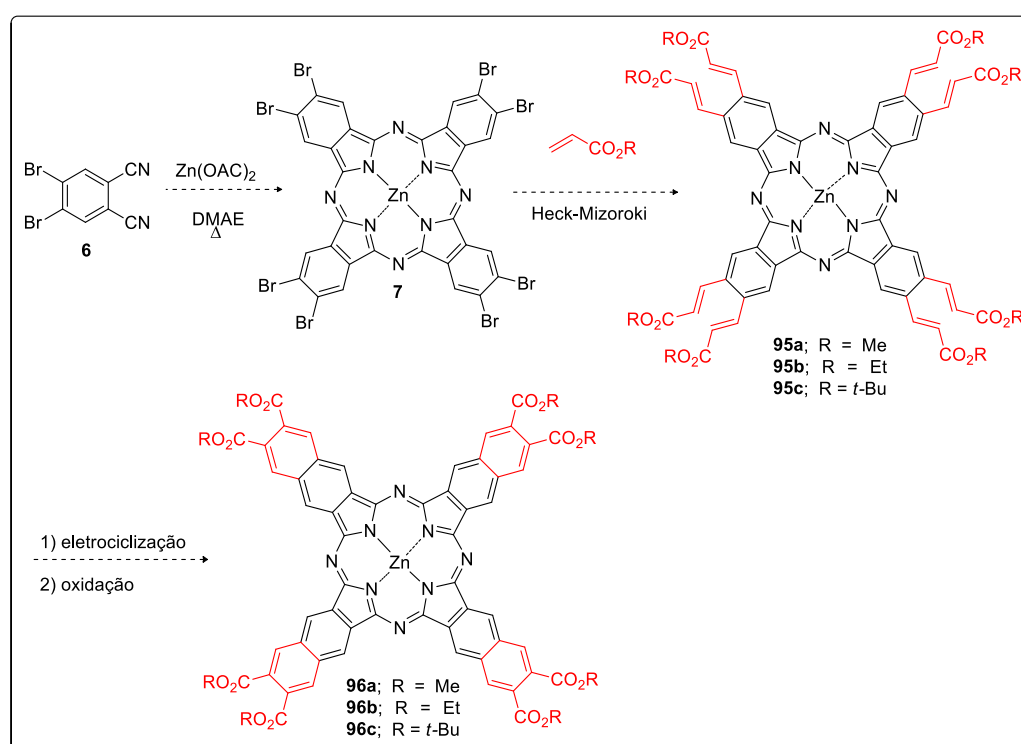
O primeiro objetivo deste trabalho está centrado na aplicação de metodologias de acoplamentos cruzados na síntese de naftalocianinas substituídas a partir de ftalocianinas halogenadas e reações de acoplamento cruzado do tipo *Heck-Mizoroki* que, seguidas de eletrociclicização/oxidação podem fornecer de maneira simples compostos naftalocianínicos funcionalizados

Na segunda parte, outro derivado do tipo ftalocianina foi planejado, consistindo numa nova classe de derivados ftalocianínicos a partir do 3,4-diciano-1,6-metano[10]anuleno. Pretende-se com esses compostos, que eles tenham características semelhantes às das naftalocianinas absorvendo em comprimentos de onda na região de 750-1100 nm, porém com solubilidade e propriedades eletrônicas melhoradas.

PLANO DE PESQUISA

3 - Plano de Pesquisa

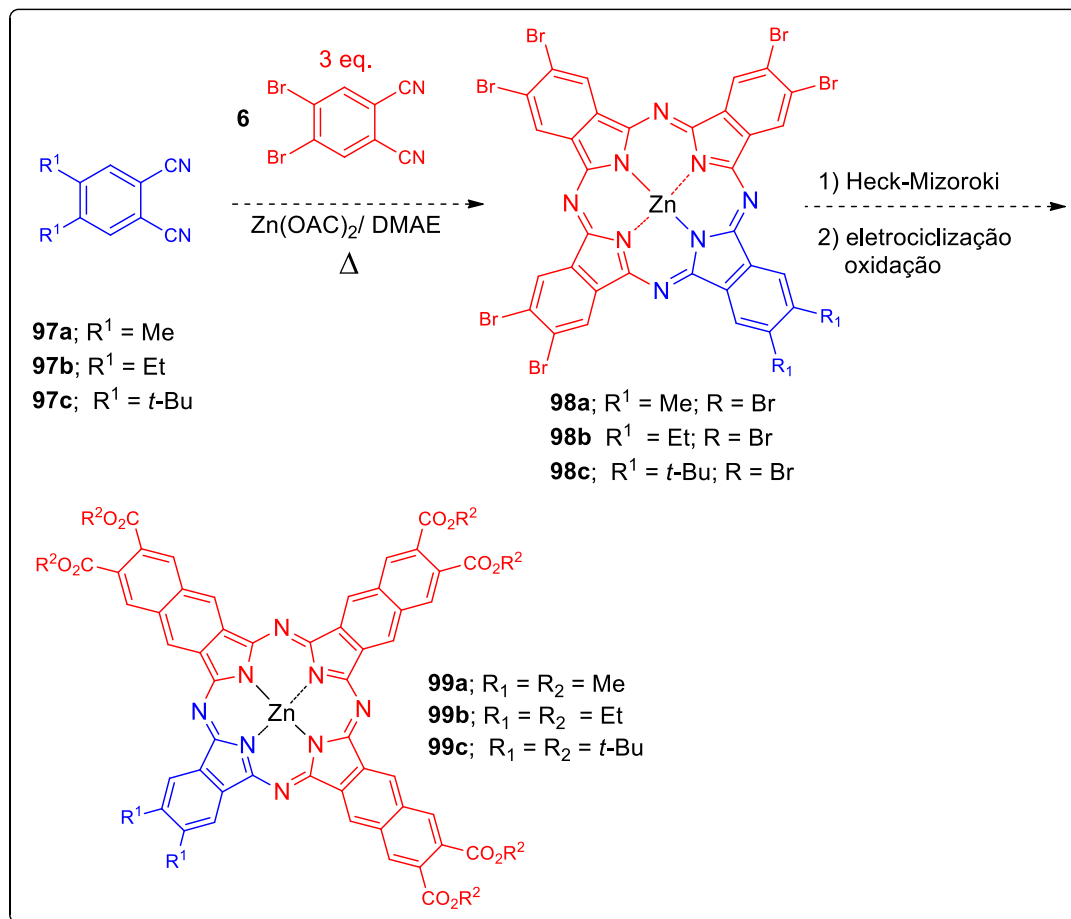
Neste trabalho de pesquisa, pretende-se realizar a síntese de novos derivados fotossensibilizadores buscando o aumento de conjugação em núcleos ftalocianínicos do tipo 2,3,9,10,16,17,23,24–octa-halogenadas através de reações de acoplamento cruzado do tipo *Heck-Mizoroki* com alcenos apropriados (ESQUEMA 32). Os produtos destas reações de acoplamento deverão sofrer reações de eletrociclicização seguidas de oxidação dando origem a naftalocianinas octassubstituídas (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32: Proposta inicial Acoplamento de *Heck-Mizoroki* seguido de eletrociclicização.

Devido a estes compostos possuírem 4 anéis benzênicos adicionais quando comparados às ftalocianinas, estes fotossensibilizadores deverão possuir uma absorção maior na região do infravermelho próximo, deixando-os com vantagens sobre os compostos ftalocianínicos em algumas de suas aplicações. Além disso, as funções ésteres nestes compostos deverão melhorar a solubilidade destas moléculas, como também irão diminuir a agregação possibilitando funcionalizações convenientes para aplicações futuras destes heterocíclis.

Se conveniente, esforços serão investidos para síntese de fotossensibilizadores não-simétricos, contendo 1 fragmento de ftalocianina e 3 fragmentos característicos das naftalocianinas (ESQUEMA 33).

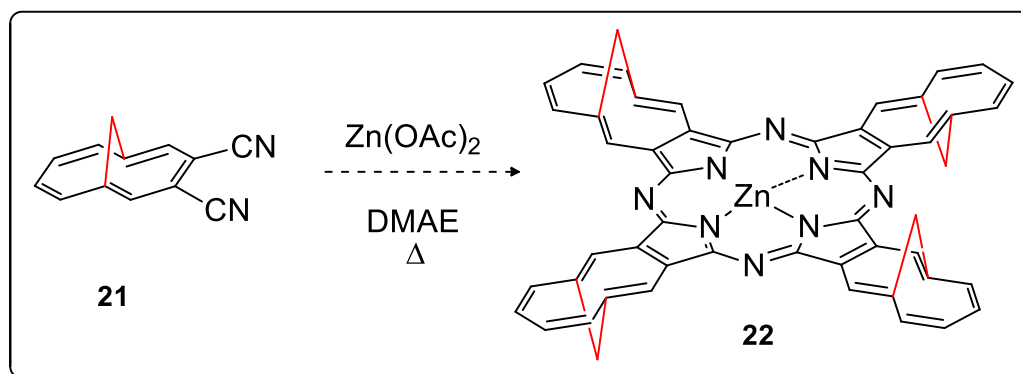


ESQUEMA 33: Síntese de derivados ftalocianínicos não simétricos.

Sabe-se que estes heterocíclios não-simétricos geralmente fornecem propriedades como menor agregação, melhor solubilidade, bem como características ópticas e redox superiores, quando comparados aos compostos simétricos.¹

Em uma segunda parte do projeto será desenvolvida a síntese de novos fotossensibilizadores utilizando derivados 3,4-dinitrílicos de 1,6-metano[10]anulenos como “*building blocks*”, visando compostos com uma conjugação aumentada e que, devido as pontes metilênicas, forneçam compostos com baixa agregação e melhor solubilidade (ESQUEMA 34). Vale destacar que, além do desafio sintético de se obter o composto **22**, cuja síntese ainda não foi

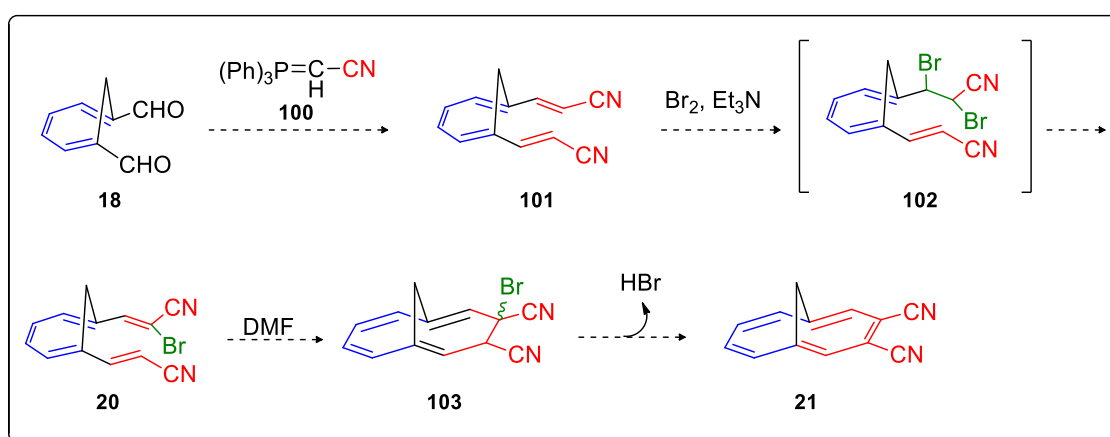
reportada, a nova anulenocianina **22** poderá possuir características fotofísicas e fotoquímicas relevantes.



ESQUEMA 34: Síntese de um novo fotossensibilizador **22**, do tipo “anulenocianina”.

Este novo derivado ftalocianínico provavelmente será obtido na forma de uma mistura de estereoisômeros (com relação às posições das pontes metilênicas acima ou abaixo do plano da molécula). Entretanto, este fato não é um problema e sim pode melhorar a solubilidade deste composto, além de evitar, de maneira mais eficiente, a agregação.

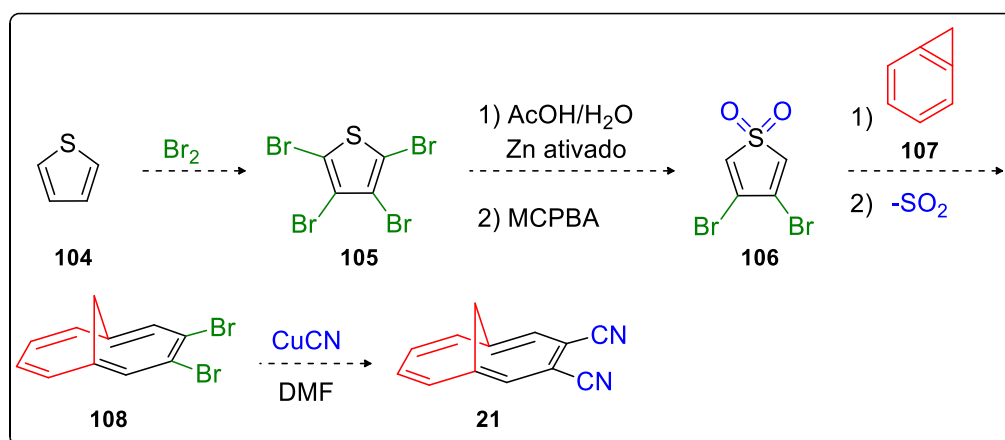
Para se obter a anulenocianina **22**, partiremos do *building block* **21** que pode ser sintetizado, em princípio, por um procedimento descrito na literatura (ESQUEMA 35).⁵⁵



ESQUEMA 35: Abordagem sintética para o anuleno **21**.

Uma alternativa sintética para o anuleno nitrilo **21**, é partir do tiofeno (**104**) que, através de bromação exaustiva fornecerá **105**,⁵⁶ e por meio de eliminação

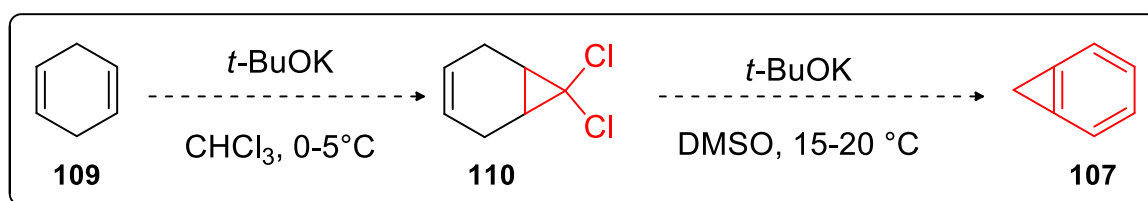
seletiva de bromo em posição α do tiofeno, seguida de oxidação com MCPBA resulta no composto **106** (ESQUEMA 36).⁵⁷



ESQUEMA 36: Alternativa sintética para anulenonitrilo **21**.

A sulfona **106** deverá reagir com o benzociclopropeno (**107**) fornecendo, após extrusão de SO_2 , o anuleno di-bromado **108**, que será convertido no composto **21** por meio da reação de *Rosenmund-Von Braun* (ESQUEMA 36).⁵⁸

O benzociclopropeno (**107**) é comercial, entretanto, seus fornecedores não são convencionais. Contudo, sua síntese se encontra descrita no periódico *Organic Synthesis* (ESQUEMA 37).⁵⁹



ESQUEMA 37: Síntese do composto **107**.

Com os fotossensibilizadores propostos neste projeto de pesquisa serão realizados estudos sobre os potenciais empregos destes compostos cobrindo estudos fotofísicos e fotoquímicos para verificar suas possíveis aplicações em tecnologias de células solares e cristais líquidos.

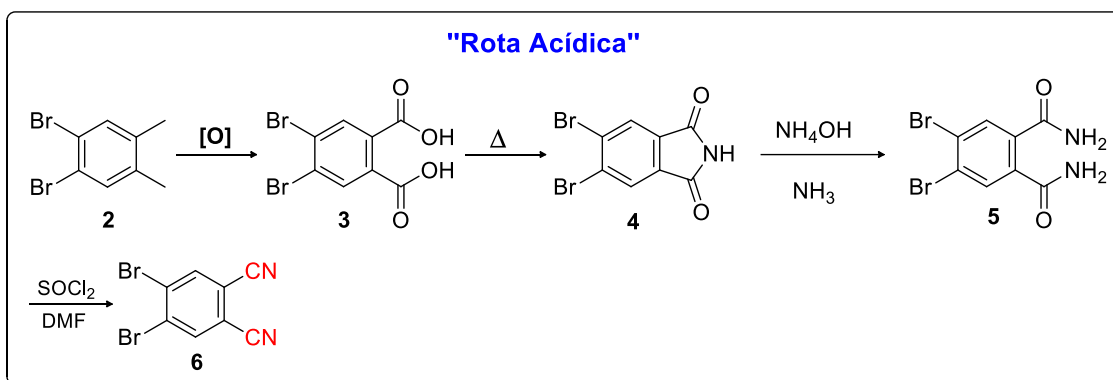
RESULTADOS E DISCUSSÕES

4 - Resultados e Discussões – Síntese de naftalocianinas a partir de uma ftalocianina octabromada e acoplamentos do tipo Heck-Mizoroki

4.1 – Síntese do ftalonitrilo 6

O trabalho foi iniciado pelos estudos metodológicos envolvendo a síntese de ftalocianinas octa-halogenadas, com as quais serão testadas condições de acoplamento organometálico de *Heck-Mizoroki* com acrilatos (projeto de pesquisa - parte A - ESQUEMAS 32 e 33).

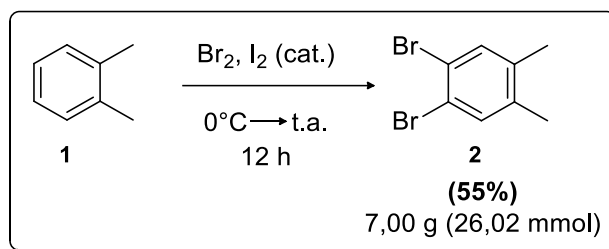
Para tanto, a ftalocianina **7** octabromada em suas posições β foi selecionada para os estudos iniciais. Para ser preparada, inicialmente o 4,5-dibromoftalonitrilo (**6**) foi sintetizado, utilizando como estratégia a rota acídica, um método clássico para síntese de ftalonitrilos (Esquema 38).⁶⁰



ESQUEMA 38: Rota acídica para síntese de ftalonitrilos.

Apesar de se tratar de uma rota sintética longa para ftalonitrilos, e já serem conhecidas maneiras de se obter esses compostos em um número menor de etapas, optamos por essa metodologia por se utilizar reagentes relativamente de menor custo, ser bem estabelecida na literatura e por permitir trabalhar em escalas maiores (multigramas). Desta forma, é estrategicamente melhor para nossos propósitos, uma vez que a ftalocianina **7** é material de partida para os estudos de acoplamentos,

Inicialmente foi realizada a bromação regioseletiva do *o*-xileno **1** (ESQUEMA 39).⁶¹



ESQUEMA 39: Bromação regioseletiva do *o*-xileno (**1**).

Devem-se ressaltar alguns cuidados a serem tomados ao se realizar esta reação, como a proporção correta do substrato/ reagente (1 : 2- *o*-xileno/ Br_2) e o controle inicial de temperatura, que durante a adição do bromo deve ser mantida abaixo de 5 °C, reduzindo a formação de produtos polibromados. Outro fator que deve ser mencionado é o constante alívio da pressão do meio reacional, uma vez que a quantidade de HBr gerada pode ser grande, a depender da escala que se trabalha.

Após atingidas 12 h de reação, o sólido formado foi dissolvido em éter etílico, e o HBr restante neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica separada, lavada com água, seca com Na_2SO_4 . O composto desejado foi obtido em 55% de rendimento após cristalização seletiva e, com isso, separado dos outros produtos formados provenientes da bromação (FIGURAS 13 e 14).

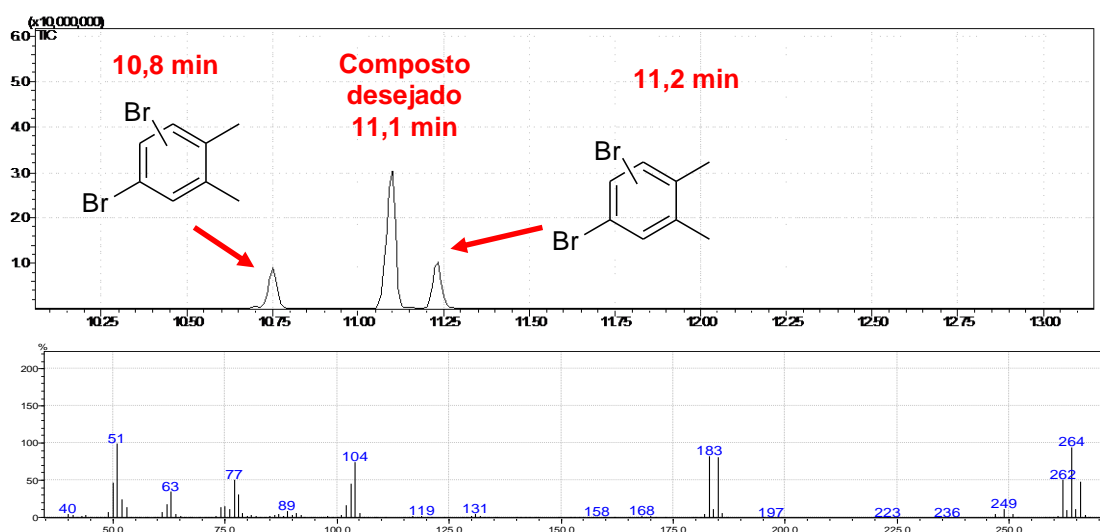


FIGURA 13: a) Cromatograma da água de cristalização do 4,5-dibromo-*o*-xileno. b) Espectro de massas.

Pode ser verificado que, em tempos de retenção maiores, foram encontrados no cromatograma sinais de produtos tribromados (FIGURA 14).

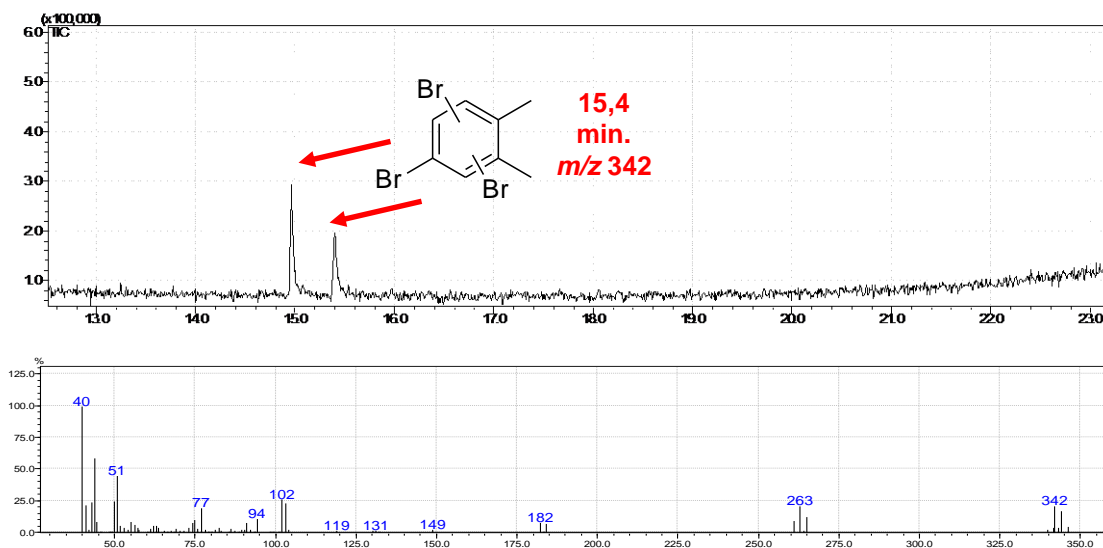


FIGURA 14: **a)** Cromatograma da água de cristalização do 4,5-dibromo-*o*-xileno, indicando a presença de subprodutos. **b)** Espectro de massas.

Provavelmente devido à simetria do produto desejado **2**, este cristalizou preferencialmente aos demais compostos bromados, que permaneceram na forma de um óleo na água mãe. O composto **2** teve sua estrutura confirmada por RMN (^1H e ^{13}C – seção de espectros), infravermelho (seção de espectros) e CG/MS (FIGURA 15).

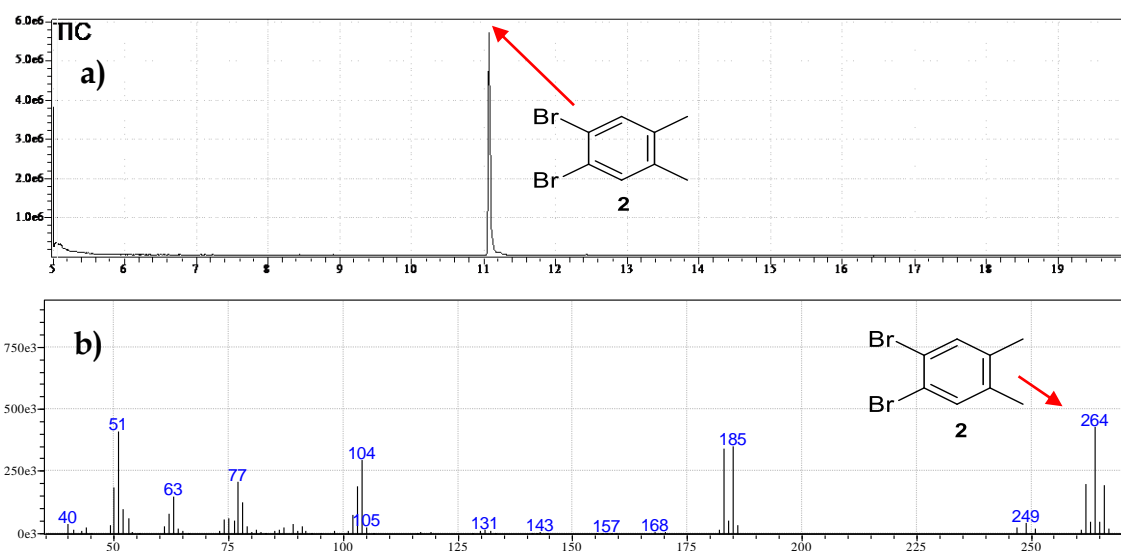
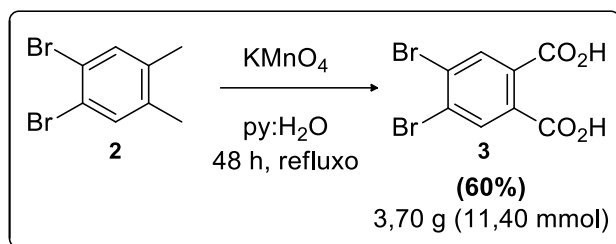


FIGURA 15: **a)** Cromatograma do composto **2** com tempo de retenção 11,1 min. **b)** Espectro de massas do composto **2**.

Seguindo a síntese do ftalonitrilo **6**, as metilas do composto **2** foram oxidadas por KMnO_4 , em H_2O /piridina sob refluxo.⁶²

Após 24 h, o meio reacional foi filtrado a quente, lavado com uma solução de KOH (1 M/70 °C) e acidificado com HCl (12 M) ajustando o pH entre 1-2, provocando a precipitação do diácido **3** em 68% de rendimento. (ESQUEMA 40).



ESQUEMA 40: Formação do derivado de ácido ftálico **3**.

Ao se injetar o composto **3** no CG/MS, não foi possível verificar o sinal do íon molecular do diácido **3** e sim um sinal de íon molecular de menor massa, correspondendo ao respectivo anidrido **3b** (FIGURA 16), formado provavelmente devido à temperatura elevada em que a análise foi realizada (condições de análise de CG/MS). Entretanto, sua estrutura pode ser confirmada por outras técnicas espectroscópicas. Por exemplo, no RMN ^{13}C verificou-se um sinal característico de carbono carboxílico em 166,4 ppm e no infravermelho uma banda de carboxila de ácido aromático em 1718 cm^{-1} .

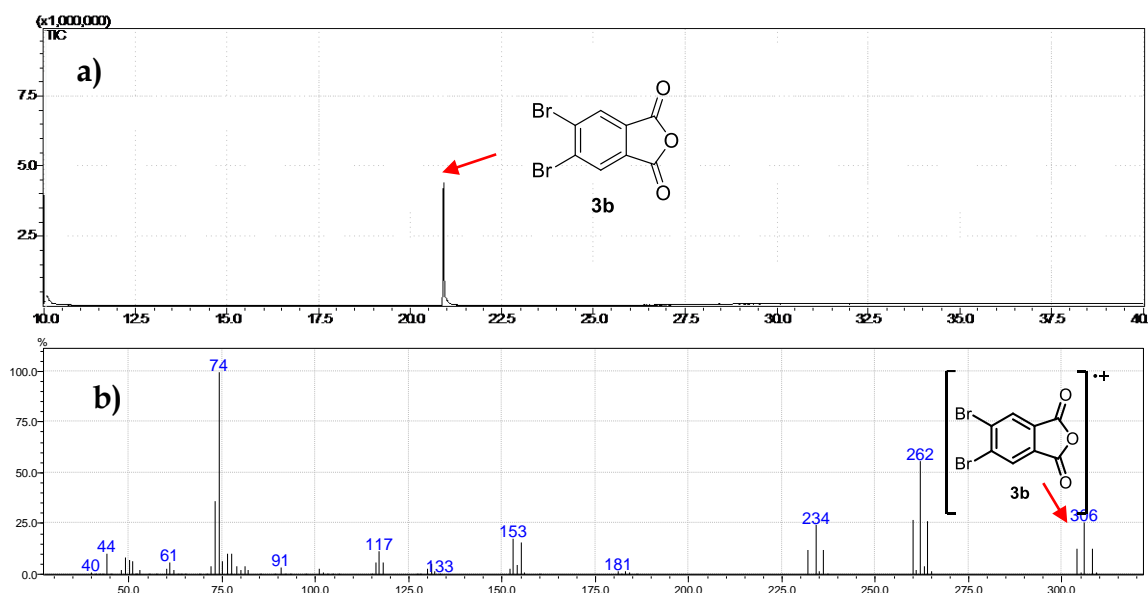
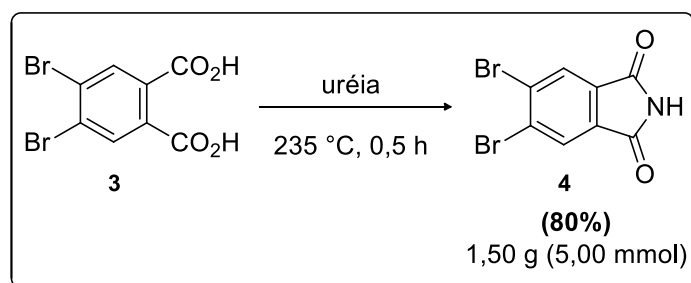


FIGURA 16: **a)** Cromatograma do anidrido do composto **3b** com tempo de retenção 21,0 min. **b)** Espectro de massas do anidrido do composto **3b**.

Com o diácido **3** formado, este foi colocado para reagir com uréia a 235 °C (em estado sólido), originando a ftalimida **4** decorrido 0,5 h de reação (ESQUEMA 41).⁶³



ESQUEMA 41: Formação do derivado de ftalimida **4**.

Após o resfriamento do meio reacional, o sólido obtido foi triturado lavado com água (remover excesso de uréia), tolueno e éter etílico, sendo o produto seco sobre vácuo. A ftalimida **4** foi obtida em 80% de rendimento tendo sua estrutura confirmada por CG/MS onde se verificou a presença de seu íon molecular (FIGURA 17).

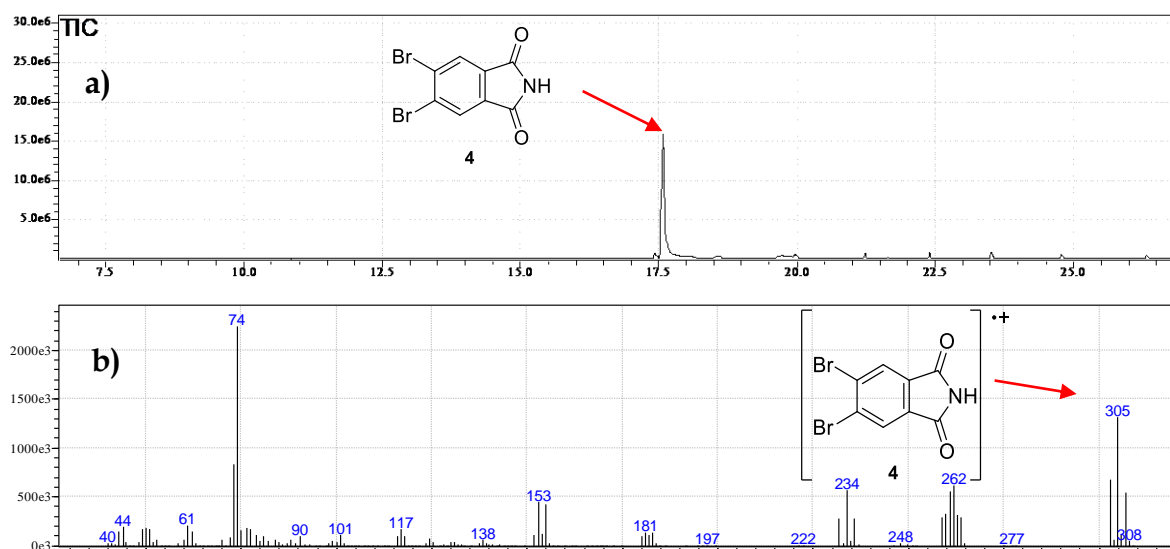
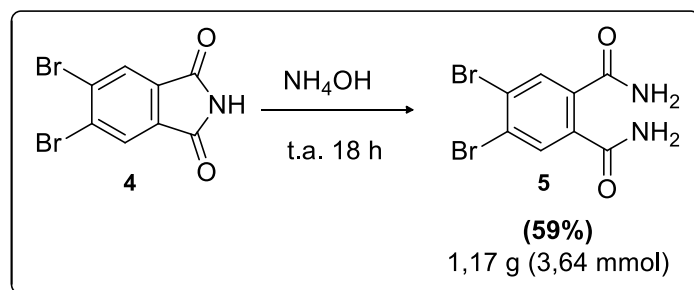


FIGURA 17: a) Cromatograma do composto **4** com tempo de retenção 17,6 min.
b) Espectro de massas do composto **4**.

Logo em seguida, a ftalimida **4** foi convertida em sua respectiva diamida **5**, após reagir com excesso de uma solução concentrada de hidróxido de amônio, à temperatura ambiente (ESQUEMA 42).⁶⁴



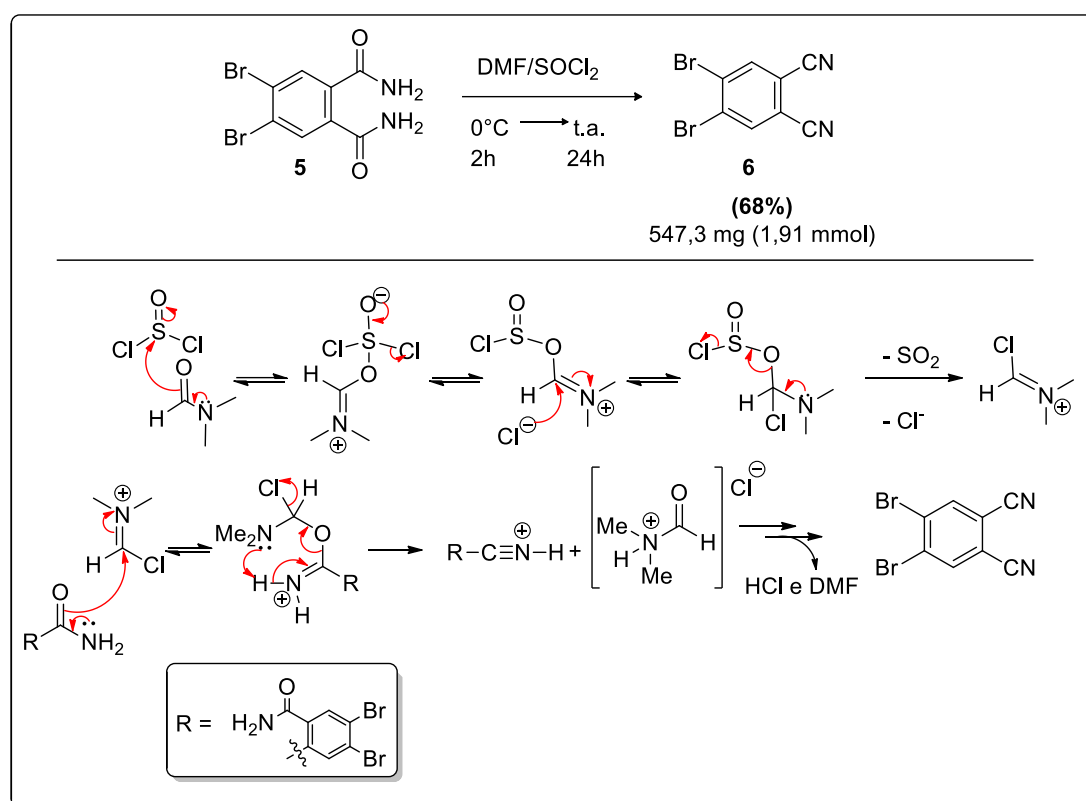
ESQUEMA 42: Síntese do derivado de ftalamida **5**.

Após 18 h, o meio reacional foi filtrado sob vácuo, lavado com água, tolueno e éter etílico, respectivamente, fornecendo o composto **5** em 59% de rendimento (ESQUEMA 42).

De maneira semelhante ao diácido **3**, ao se injetar o composto **5** no CG/MS foi obtido o sinal do íon molecular de sua respectiva imida devido à temperatura em que a análise é realizada, e o surgimento do íon molecular em 305 corrobora para esta hipótese. Entretanto, pode-se verificar outras evidências de sua formação como surgimento dos sinais da amida aromática em 7,86 ppm

no RMN de ^1H e da carboxila de amida em 167,6 ppm no RMN de ^{13}C . Ainda pelo espectro de IV verifica-se bandas características de amidas aromáticas em 1688, 1657 e em 1609 cm^{-1} .

Com o composto **5** obtido, foi realizada a última etapa necessária para se obter o ftalonitrilo dibromado **6** (ESQUEMA 43); sendo que a metodologia utilizada neste caso consistiu em adicionar a diamida **5** em um meio contendo SOCl_2 e DMF (ESQUEMA 43).⁶⁰



ESQUEMA 43: a) Formação do ftalonitrilo **6**. b) Proposta de mecanismo para formação de **6** partindo da ftalamida **5**.

Ao final de 24 h, a mistura reacional foi filtrada, lavada com água, removendo o excesso de SOCl_2 e logo em seguida seca sob vácuo. O sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica flash, fornecendo o composto **6** em 63% de rendimento, com sua estrutura confirmada por RMN ^1H onde se observa a presença de um único sinal de hidrogênios aromáticos em 8,05 ppm e ^{13}C com a presença de carbonos característicos de carbonos nitrílicos (115,4 e 113,6 ppm). Pelo IV verifica-se as bandas características de

estiramento de carbonos nitrílicos em 2236 e 2229 cm^{-1} . No CG/MS (FIGURA 18) apresentado verifica-se a presença do íon molecular do composto **6**.

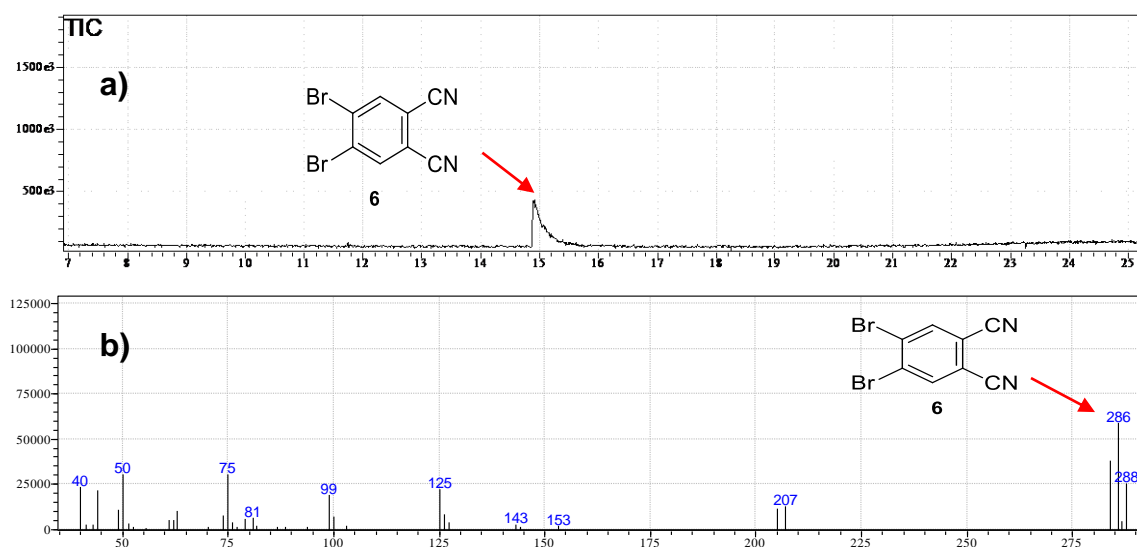
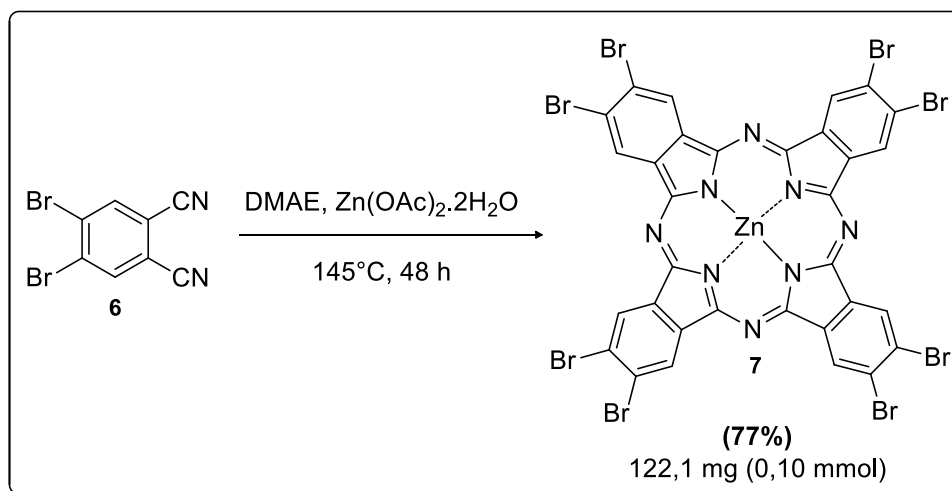


FIGURA 18: a) Cromatograma do composto **6** com tempo de retenção 15 min. b) Espectro de massas do composto **6**.

4.1.2 – Síntese da ftalocianina octabromada **7**

Com o ftalonitrilo dibromado **6** obtido, este foi colocado em condições de ciclotramerização para formação da ftalocianina octabromada **7**, utilizando um procedimento já utilizado pelo grupo, e que havia se demonstrado eficiente (ESQUEMA 44).^{8b}



ESQUEMA 44: Formação da ftalocianina octabromada **7**, utilizando DMAE e Zn(OAc)₂·2H₂O.

Em aproximadamente 5 min, o meio reacional apresentou coloração característica de formação de ftalocianinas (verde azulado intenso), sendo confirmado pelo espectro da região do visível (FIGURA 19).

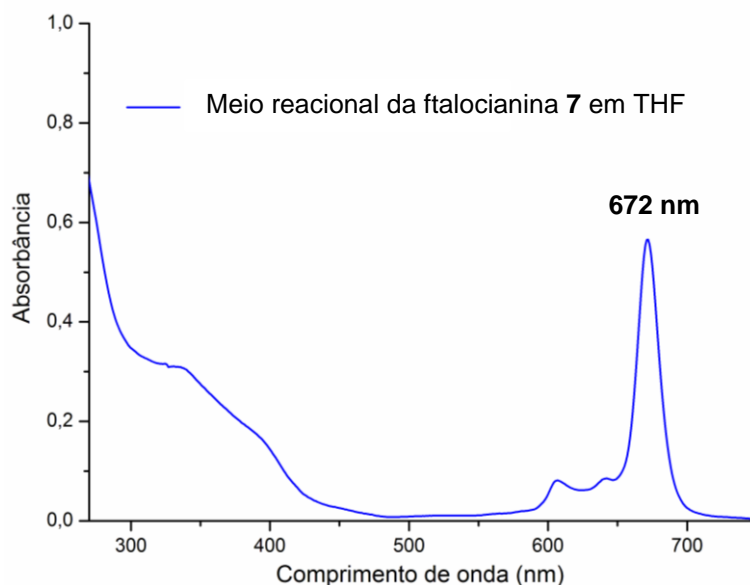


FIGURA 19: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional para formação da ftalocianina **7** em THF.

Ao final de 48 h, o meio reacional foi resfriado e o composto **7** foi precipitado, filtrado e lavado com metanol, fornecendo o composto **7** em 77% de rendimento.

A ftalocianina **7** obtida se mostrou com baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns (tolueno, clorofórmio, acetato de etila, DMSO, DMF e THF) indicando a ocorrência de agregação, o que pode ser observado analisando o espectro de absorção da região do visível da FIGURA 20 de **7** após precipitação.

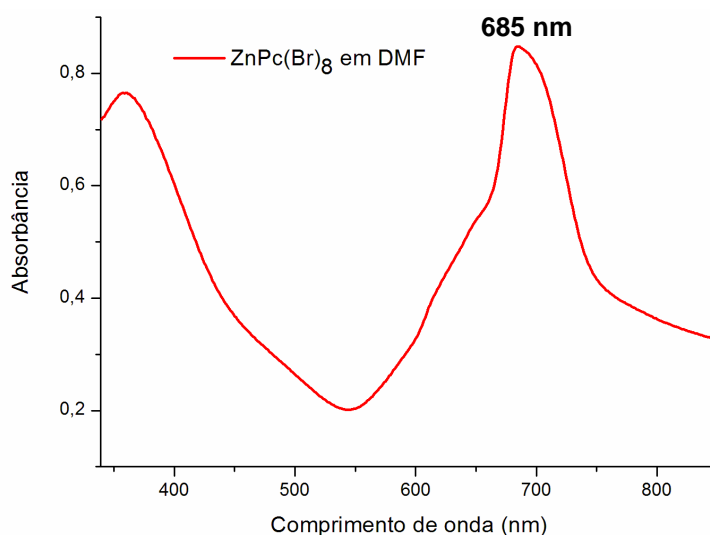


FIGURA 20: Espectro de absorção da região do visível da ftalocianina **7** em DMF após precipitação.

Como pode ser observado pelo espectro da FIGURA 20, nota-se que o padrão de bandas B e Q, característico de compostos ftalocianínicos, não estão bem definidas quando comparados aos espectros anteriormente apresentados (como na FIGURA 19). Este fato é atribuído ao fenômeno da agregação que estes compostos sofrem quando não substituídos ou nos casos em que os grupos substituintes em suas posições periféricas (β) e não periféricas (α) possuem baixo volume molecular (átomos de bromo em β e hidrogênios em α).

Na FIGURA 19, o espectro da região do visível do meio reacional indicava que o composto não estava agregado. Entretanto, ao se precipitar a ftalocianina **7**, foi favorecido o empacotamento molecular que resulta na formação de dímeros, trímeros e, posteriormente, em agregados de maior ordem nestes sistemas de alta conjugação, nos levando a concluir pela formação de agregados estáveis.

Portanto, devido à baixa solubilidade, não foi possível caracterizar por completo o composto **7**, principalmente pela dificuldade de obter algum

espectro de RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ com sinais bem resolvidos. Foram testados outros métodos já descritos na literatura para diminuir a agregação,⁶⁵ dentre elas utilizar piridina como solvente da análise de RMN (que coordena com o zinco contido no núcleo ftalocianínico), aquecimento ou mesmo adição de surfactantes (como dodecil sulfato de sódio – SDS), entretanto, os resultados obtidos não foram como esperados.

Ftalocianinas agregadas possuem estruturas eletrônicas perturbadas, resultando em uma alteração do estado fundamental e excitado da molécula.⁶⁶ Esse fato as torna menos eficientes como fotossensibilizadores, uma vez que o tempo de vida do estado excitado torna-se menor, devido à dissipação de energia por processos não-radiantes (energia térmica, por exemplo) e, conseqüentemente, os rendimentos quânticos dos estados excitados são inferiores.⁶⁶

Baseado neste princípio e nos resultados obtidos pelas análises de RMN de ^1H e seu espectro na região do visível o composto **7** foi caracterizado por HRMS (MALDI – TOF – FIGURA 21 onde sua massa pode ser confirmada para $[\text{M}]^+$ (calculado para $[\text{M}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_8\text{N}_8\text{Zn}^+$: **1209,3523**; encontrada: **1209,3526**; - erro de 0,3 ppm).

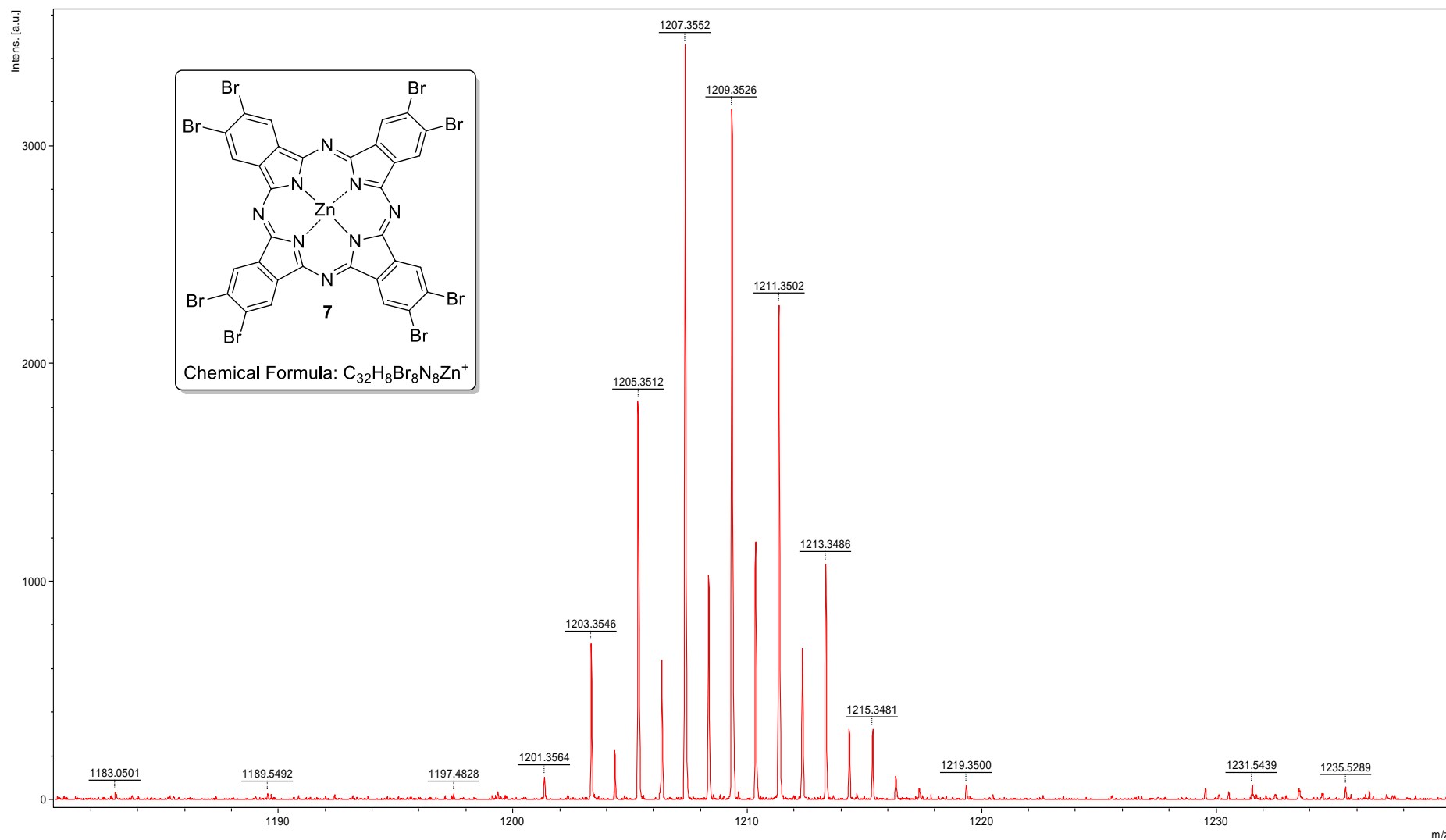
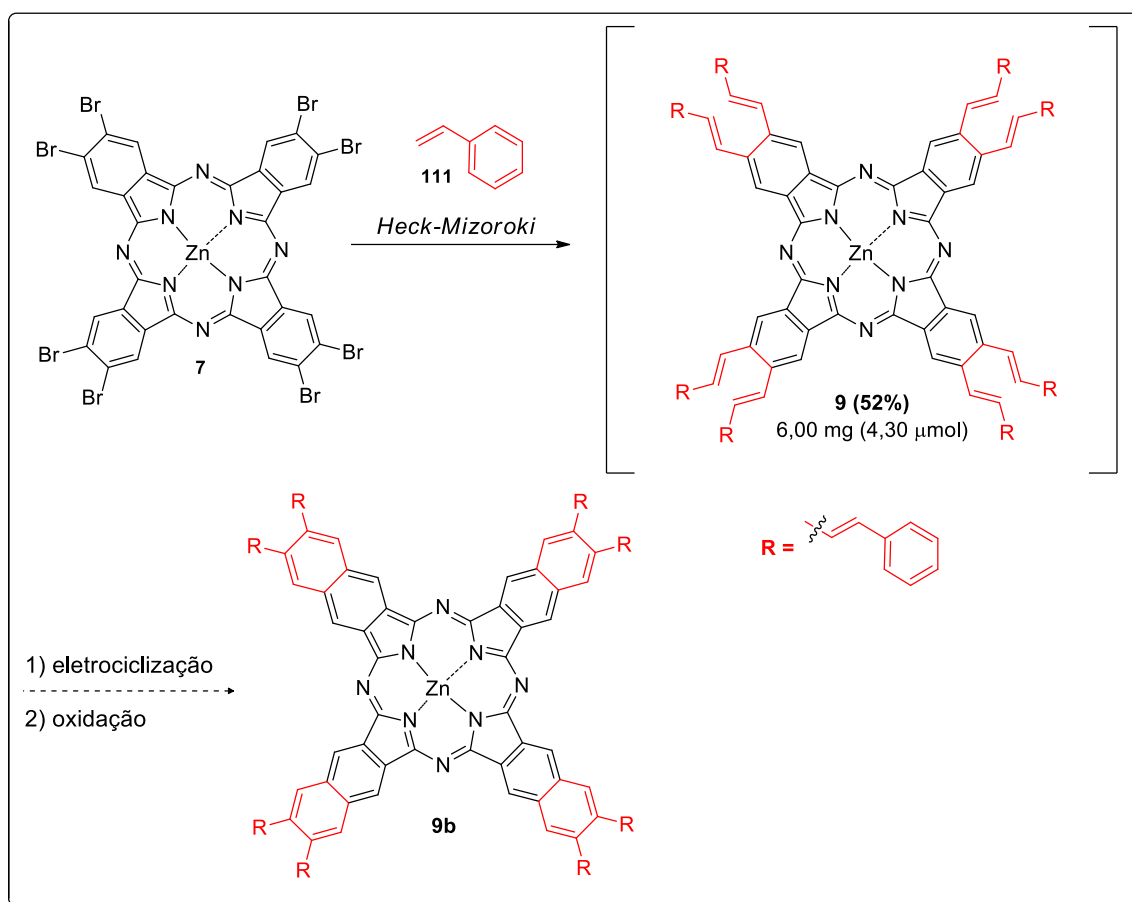


FIGURA 21: HRMS – MALDI-TOF - composto 7.

4.2 – Reações de acoplamento cruzado com a ftalocianina octabromada **7**

Com a ftalocianina octabromada **7** obtida, iniciaram-se os testes reacionais para formação de naftalocianinas por aumento da conjugação eletrônica através de reações acoplamento de *Heck-Mizoroki* seguido de eletrociclização/oxidação. Optou-se por iniciar os testes com **7** e o estireno (**111**) (ESQUEMA 45).



ESQUEMA 45: Testes de acoplamento *Heck-Mizoroki* entre **7** e o estireno (**111**).

Como serão inseridas novas ligações duplas em **7**, é esperado ocorrer uma variação no espectro da região do visível destas moléculas (absorver em comprimentos de onda maiores pelo aumento da conjugação). Portanto, o progresso da reação foi monitorado por espectroscopia de UV-Vis.

Ressalta-se que no caso da presença de ligantes (como PPh₃) no meio reacional, cuidados como utilizar trifenilfosfina recristalizada (remover óxido de trifenilfosfina) e desoxigenação do solvente utilizado foram necessários para se evitar a oxidação da fosfina que pode ser catalisada pelo próprio Pd(OAc)₂ quando da presença de oxigênio.^{40c,d,46} Vale lembrar também que deve-se atentar ao número de equivalentes utilizados de ligante, uma vez que a utilização de excesso pode levar a formação de espécies de catalisador que são inativas para o acoplamento.⁴⁰

Dessa forma, foram testadas algumas condições de acoplamento,⁴⁵ resumidas na tabela abaixo:

TABELA 1: Condições reacionais testadas para acoplamento entre **7** e **111**.

Entr.	7 (mM)	111 (eq.)	Ligante (eq.)	t (h)	Cat. Pd(OAc) ₂ (eq.)	base (eq.)	λ _{final} (nm) Q _{banda}
1	2,10	80	30,0	120	10,0	90	700
2	2,10	255	5,4	120	2,00	16	715
3	2,10	255	2,3**	31	0,90	8	715
4	2,10	60	2,70	26	0,90	8	724

*proporção DMF: xileno → 1:1. **ligante utilizado → tri-*o*-tolilfosfina. Nas demais utilizou-se PPh₃. Base utilizada em todas entradas foi K₂CO₃. Em todas as condições foi utilizado aquecimento à 150 °C.

A figura abaixo representa uma comparação entre o espectro da região do visível do meio reacional da entrada 4 da TABELA 1 e do material de partida **7**.

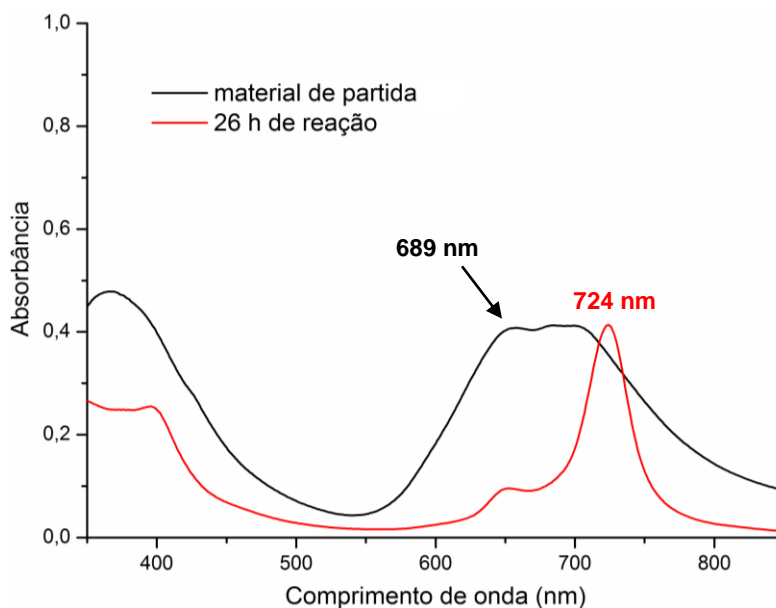


FIGURA 22: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional entre material de partida **7** e o estireno **111**.

Como pode ser observado pela FIGURA 22, de fato ocorreu deslocamento da banda Q para uma região de maior comprimento de onda, um forte indício de que **7** reagiu nas condições de acoplamento utilizadas e, conseqüentemente, houve um aumento de conjugação e/ou desagregação. Entretanto, não é possível somente com os dados fornecidos pelo espectro na região do visível, concluir se ocorreu eletrociclização/oxidação, nem ao menos estimar com segurança a ocorrência de reações nas 8 posições halogenadas. Outro fator a ser destacado é que pelo espectro de absorção da região do visível do meio reacional, houve uma diminuição da agregação do composto quando comparado com o material de partida **7** após ser precipitado. (FIGURA 22).

Como a entrada 4 da TABELA 1 foi a que forneceu um meio reacional com maior comprimento de onda, este foi selecionado para se prosseguir com as análises. Ao se finalizar a reação entre **7** e o estireno **111** (26 h, entrada 4 – TABELA 1), o meio reacional foi diretamente aplicado em coluna contendo sílica flash com gradiente de CH₂Cl₂: THF (9,8:0,2 → 9,5:0,5 → 9:1) como eluente. As tentativas de extração, ao se remover o solvente e aplicar a mistura reacional em coluna cromatográfica contendo sílica flash ocorreu precipitação do composto, resultando na obtenção somente de traços do composto, mesmo utilizando solventes polares como metanol.

O composto obtido **9** apresentava maior solubilidade quando comparado ao do material de partida **7**, entretanto, mesmo que um fotossensibilizador visualmente se mostre solúvel, não é um indicativo de que não esteja agregado. Em análises de RMN este fenômeno causa alargamento de sinais, o que torna a integração imprecisa, ou mesmo impede a detecção de sinais importantes para se concluir a caracterização estrutural da molécula.⁶⁷

A análise de RMN de ¹H do composto **9** indicou que este se encontrava agregado (FIGURA 23), sendo que mesmo realizando testes onde se adicionava agentes conhecidos por minimizar a agregação (SDS),⁶⁵ não se pode chegar a conclusões precisas sobre as estruturas das moléculas obtidas (FIGURA 23). Como pode ser observado pela FIGURA 23, a agregação causou alargamento dos sinais dos hidrogênios, tornando impreciso o cálculo das integrais, bem como de seus respectivos deslocamentos químicos.

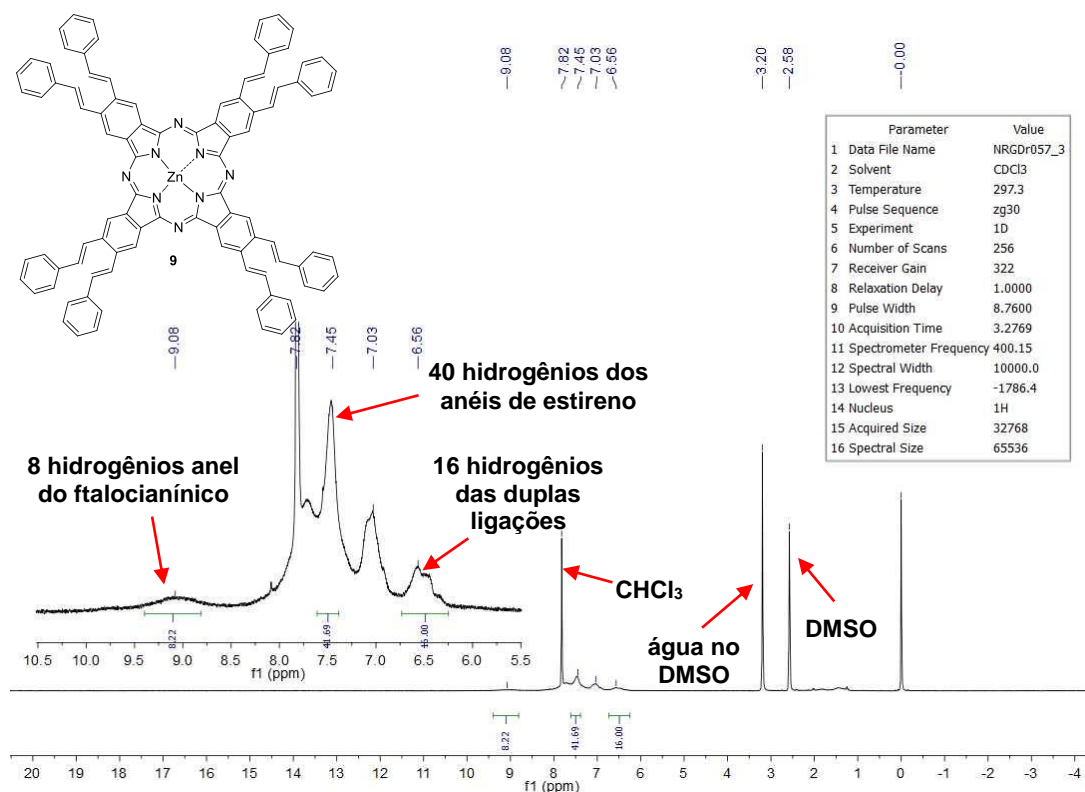


FIGURA 23: Espectro de ¹H RMN (em CDCl₃: DMSO) do produto obtido entre **7** e o estireno **111** com adição SDS.

O composto **9** foi analisado por HRMS – MALDI TOF (FIGURA 24), e foi possível confirmar (calculado para [M+H]⁺, C₉₆H₆₅N₈Zn⁺, 1395,4595, encontrado: 1395,4549. - erro de 3,3 ppm) que ocorreram 8 acoplamentos na molécula **7**.

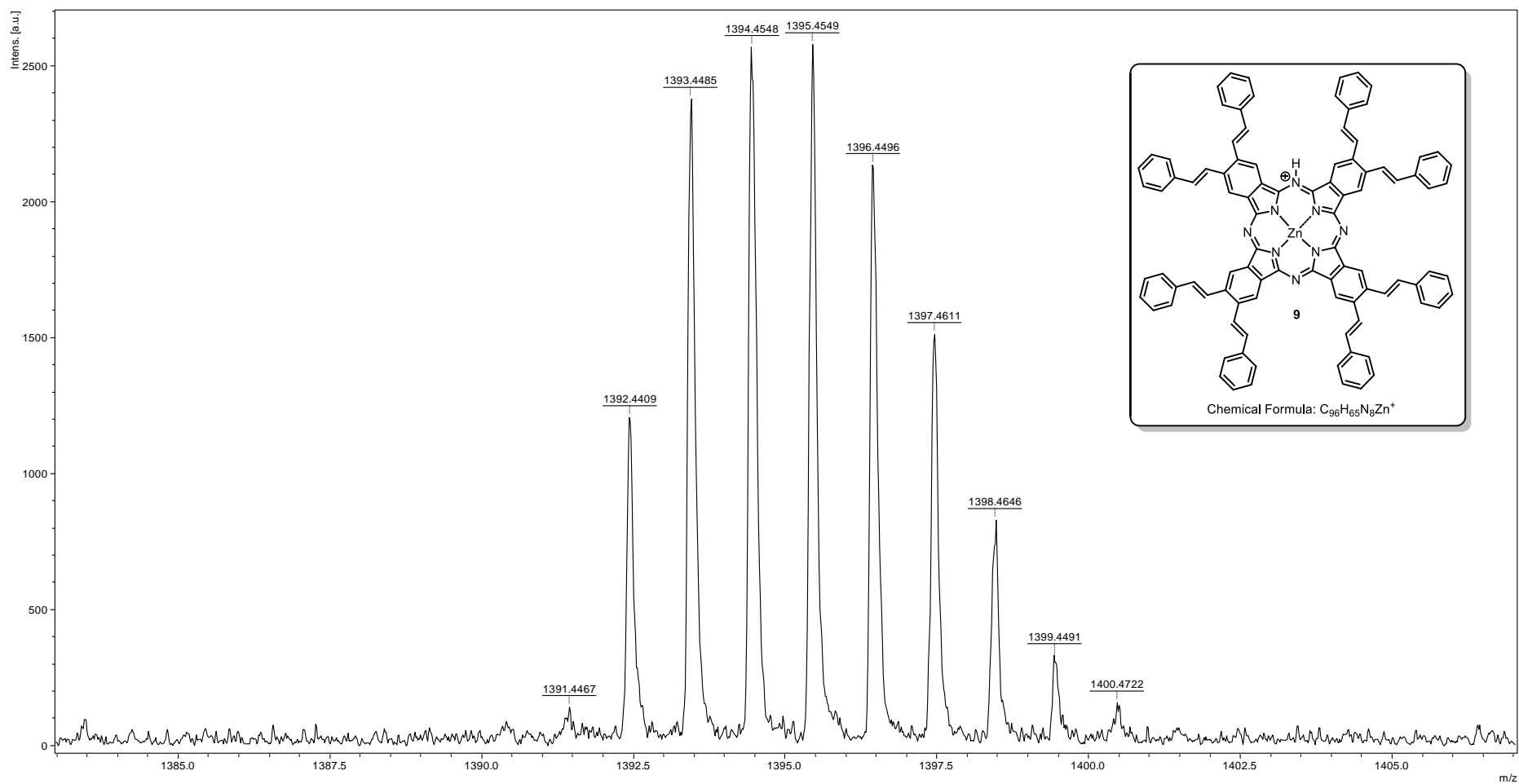
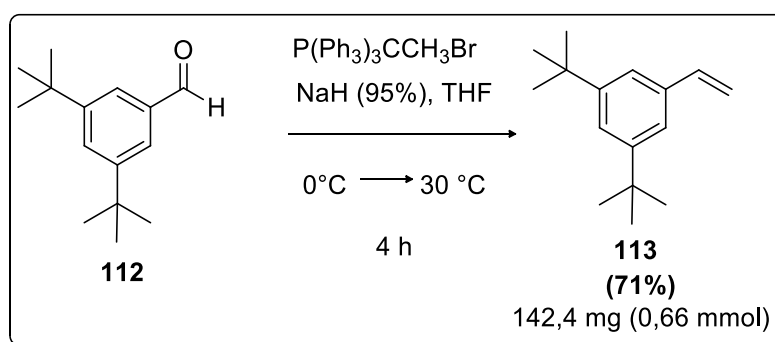


FIGURA 24: HRMS – MALDI-TOF composto **9**.

Na procura de uma alternativa para fornecer um produto de baixa agregação, foi proposta a utilização de uma olefina mais volumosa, que pudesse reduzir a agregação, melhorar a solubilidade do composto e também facilitar a caracterização por técnicas espectroscópicas como RMN.

Dessa forma, foi proposta a utilização de um derivado de estireno **113** contendo 2 grupos *tert*-butil que, devido ao impedimento estérico proporcionado, pode minimizar interações do tipo π -stacking. Pode-se verificar que em alguns trabalhos,⁶⁸ dentre os quais um deles publicado pelo nosso grupo, umq ftalocianina contendo 8 grupos do tipo *tert*-butil em suas posições periféricas (β) auxiliou na diminuição da agregação.^{68b}

O derivado de estireno **113** foi obtido ao se reagir o 3,5-di-*tert*-butil-benzaldeído (**112**) em condições de olefinação de *Wittig*. (ESQUEMA 46).⁶⁹



ESQUEMA 46: Síntese da olefina **113**.

Ao término da reação (4 h), o produto foi extraído com CH_2Cl_2 , e purificado em coluna cromatográfica com sílica flash utilizando hexano como eluente, fornecendo o composto **113** em 71% de rendimento. A figura abaixo representa o cromatograma e o espectro realizado no CG/MS com o íon molecular do composto **113** desejado (FIGURA 25).

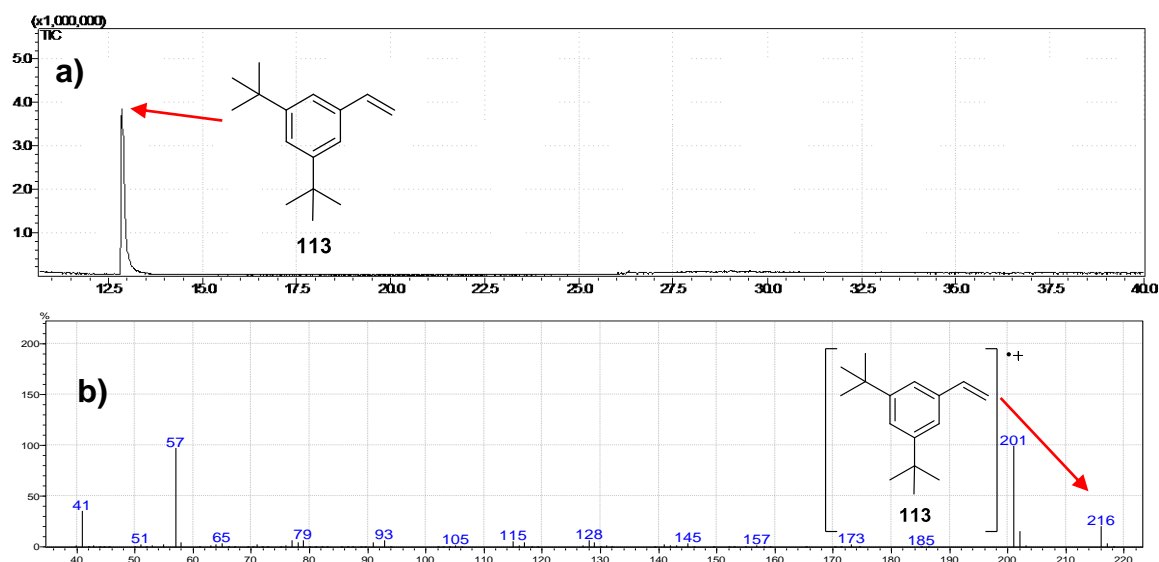


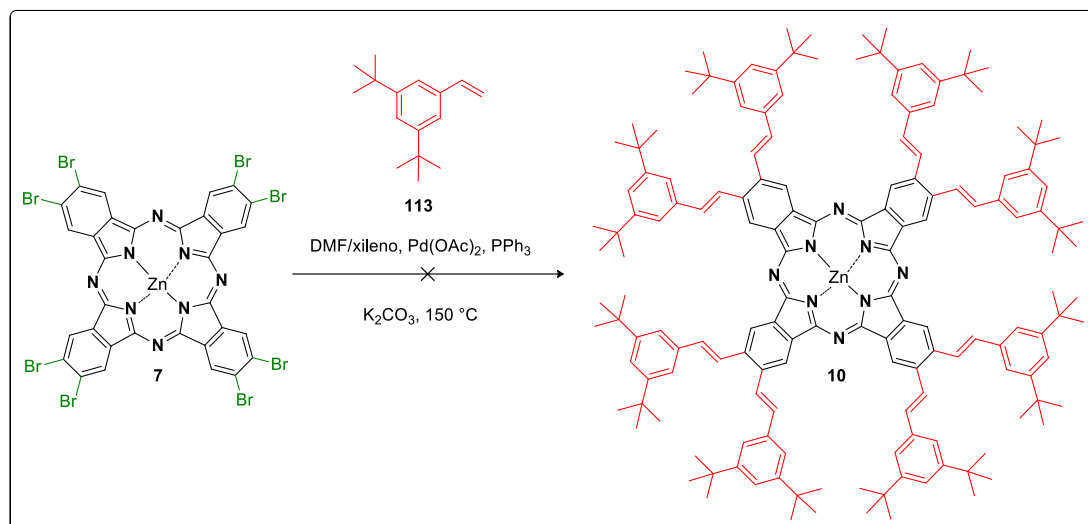
FIGURA 25: a) Cromatograma do composto **113** com tempo de retenção 13,0 min. b) Espectro de massas do composto **113**, com m/z - 216.

Desta forma, o composto **113** foi colocado para reagir em 2 condições de acoplamento (TABELA 2) com a ftalocianina **7** (ESQUEMA 47),⁴⁵ e o progresso da reação monitorado por cromatografia em camada delgada (TLC) e UV-Vis (FIGURA 26).

TABELA 2: Condições reacionais testadas para acoplamento entre **7** e **113**.

Entr.	7 (mM)	113 (eq.)	PPh_3 (eq.)	t (h)	base (eq.)	λ (nm) Q
1	2,10	80	2,70	75	8	719
2	2,10	115	2,70	120	8	719

*solvente utilizado: DMF:xileno na proporção 1:1. Base utilizada – K_2CO_3 . Catalisador – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,90 equivalentes). As reações foram realizadas à 150 °C.



ESQUEMA 47: Testes de acoplamento *Heck-Mizoroki* partindo de **7** e o derivado de estireno **113**.

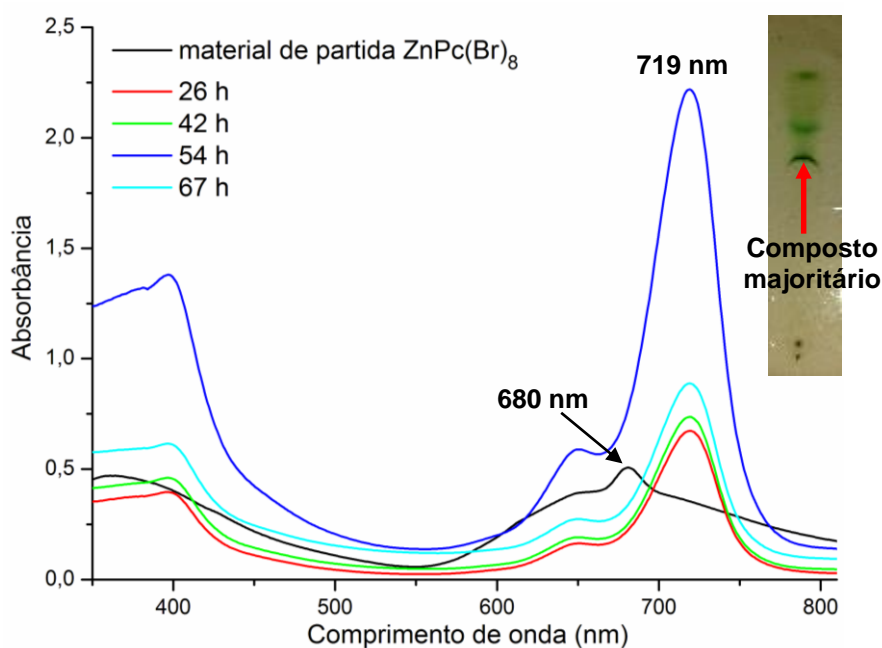


FIGURA 26: Espectro de absorção da região do visível do meio reacional para formação de **10** e TLC do meio reacional em CH_2Cl_2 após 67 h de reação (entrada 2).

Como pode ser visto no espectro da FIGURA 26, verifica-se que o material de partida **7** estava reagindo nas condições utilizadas, o que pode ser verificado pelo deslocamento batocrômico da banda Q da ftalocianina **7** (FIGURA 26) para 719 nm.

Observando a TLC do meio reacional, verificou-se a presença de 3 compostos, dos quais um era majoritário. Esse fato indica a presença de uma mistura de produtos de poliacoplamento, e o esperado, com o progresso da reação, era se obter apenas um produto contendo os 8 fragmentos da olefina **113**. Ao final de 120 h (entrada 2 – TABELA 2) a reação foi interrompida, resfriada e o meio reacional diretamente aplicado em coluna cromatográfica contendo sílica flash, utilizando como eluente um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$: Acetato de etila (1-2%), onde se isolou o composto majoritário indicado na TLC (FIGURA 26).

O composto majoritário foi analisado por HRMS (MALDI-TOF), onde, em teoria, é possível verificar em quantas posições da ftalocianina **7** ocorreu o acoplamento. Entretanto, ao se realizar as análises, os resultados obtidos pelo MALDI-TOF forneceram evidências que permitiram afirmar que estava ocorrendo mistura de compostos poliacoplados.

O padrão isotópico de ftalocianinas se torna complexo em função da presença de diversos heteroátomos e do centro metálico. A presença de átomos de bromo o torna ainda mais complexo de modo que apenas por simulação isotópica (software do equipamento) é que é possível ter uma ideia do perfil isotópico do composto em questão. Em geral, adota-se o íon de maior intensidade para aferimento da massa exata (nesse caso m/z 1434,8100).

Com os espectros de massas obtidos nessas análises (FIGURA 27), não se pôde afirmar quantos acoplamentos ocorreram na ftalocianina **7**. Em simulações realizadas pelo programa *ChemBioDraw*[®] da FIGURA 27, a massa exata do íon mais intenso não se aproxima em nenhuma dessas simulações, o que indica que alguma fragmentação adicional pode ter ocorrido. Portanto, com os dados fornecidos por essa análise de HRMS não se pôde afirmar quantos acoplamentos, de fato, ocorreram e somente que havia mistura de compostos poliacoplados.

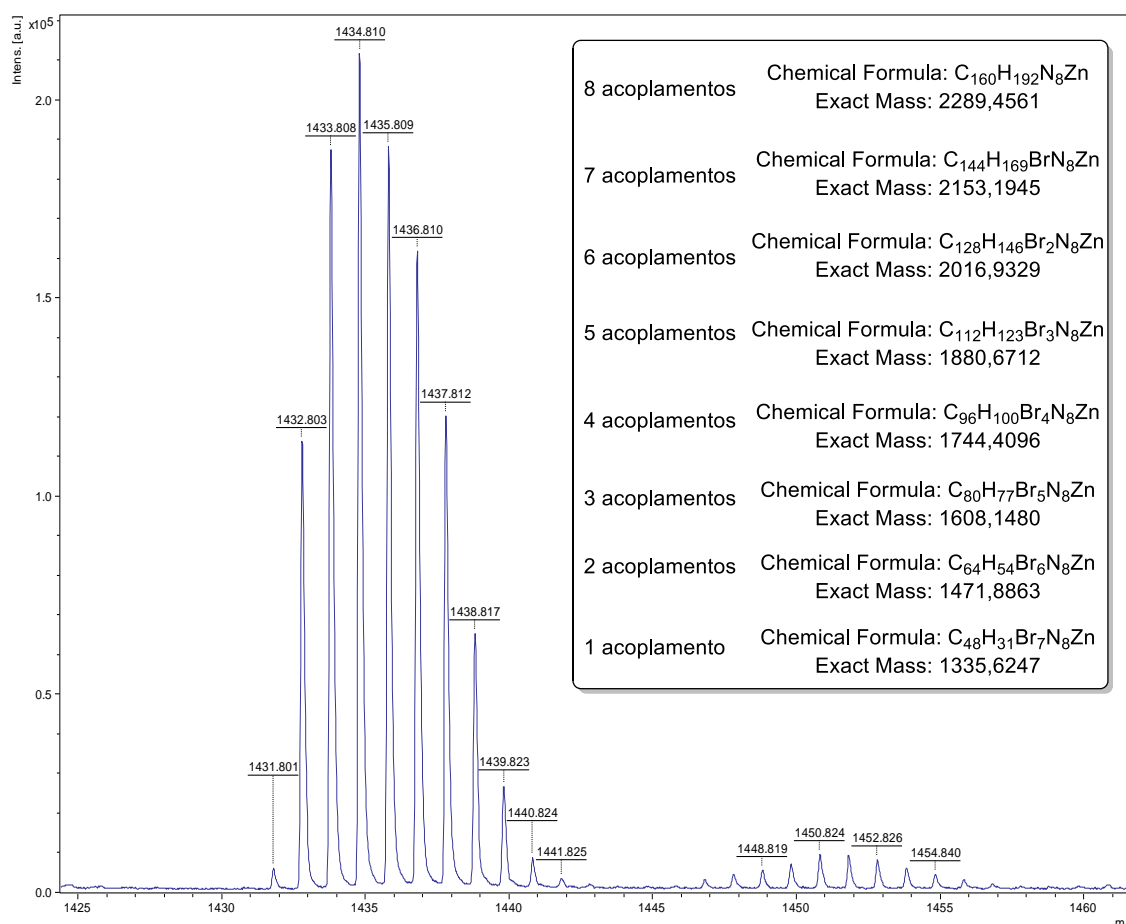
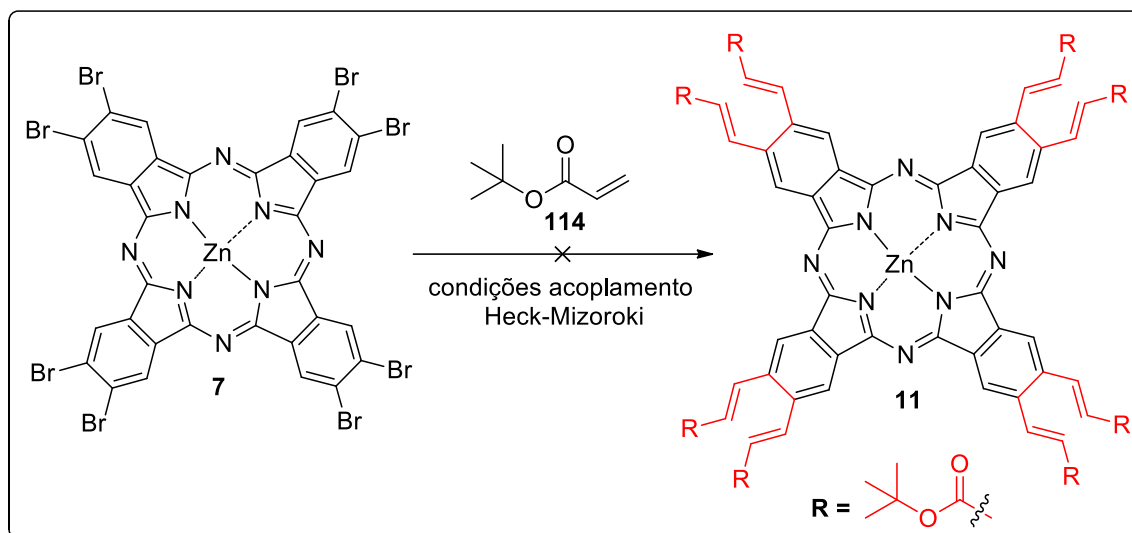


FIGURA 27: Região do espectro de massas (MALDI-TOF) com sinal possui maior intensidade.

Tanto o teste realizado na entrada 1 quanto na entrada 2 da TABELA 2 forneceram resultados semelhantes. Dois fatores que podem justificar a dificuldade de ocorrer acoplamentos nas 8 posições é o volume da olefina **113**, que ao ocorrer acoplamento em algumas posições, gera impedimento estérico nas demais posições β contendo bromo e, com isso, impossibilita a ocorrência de reação nessas posições. Os outros fatores são devido às altas temperaturas utilizadas e também longos períodos reacionais (> 60 h) contribuem para a desativação do catalisador, tornando-se um espécie de paládio inativa, conhecida como *paládio black*.^{40d}

Por fim, as funcionalizações envolvendo o 3,5-di-*tert*-butilestireno (**113**) não forneceu os resultados esperados e, portanto, devido as dificuldades encontradas em se obter o produto desejado (8 acoplamentos), e aos vários produtos de poliacooplamento, decidiu-se alterar o alceno para o acrilato de *tert*-butila **114** e continuar com os testes (ESQUEMA 48).


 ESQUEMA 48: Acoplamento de **7** com acrilato de *tert*-butila.

Foram testadas 2 condições que podem ser resumidas abaixo (TABELA 3):

 TABELA 3: Condições reacionais testadas para acoplamento entre **7** e **114**.

Entr.	7 (mM)	114 (eq.)	Solvente	PPh ₃ (eq.)	Cat. (eq.)	base (eq.)	λ_{final} (nm)	Q _{banda}
1	2,10	110	DMF:xileno*	2,70	0,90**	8 (K ₂ CO ₃)	722	
2	8,30	110	DMF	---	0,90***	22 (NaOAc)	702	

*proporção DMF:xileno \rightarrow 1:1. ** catalisador: **Pd(OAc)₂**. ***catalisador: **PdCl₂(PPh₃)₂**. A temperatura em que a reação foi realizada foi de 150 °C. O tempo reacional em ambos os casos foi de 24 h.

Como pode ser observado, além da condição que havia se mostrado eficiente para formação da ftalocianina **9**, foi ainda testada outra condição (entrada 2) onde se variou o catalisador e a base, com o intuito de se verificar se este meio reacional se mostrava com maior eficiência para gerar o produto desejado.⁷⁰ Vale lembrar que com o catalisador utilizado na entrada 2 (TABELA 3), a proporção entre metal paládio e o ligante (PPh₃ no caso) já está correta, facilitando a formação da espécie ativa de catalisador (contendo 2

ligantes). A FIGURA 28 abaixo representa o espectro da região do visível do meio reacional (entradas 1 e 2 – TABELA 3).^{40d}

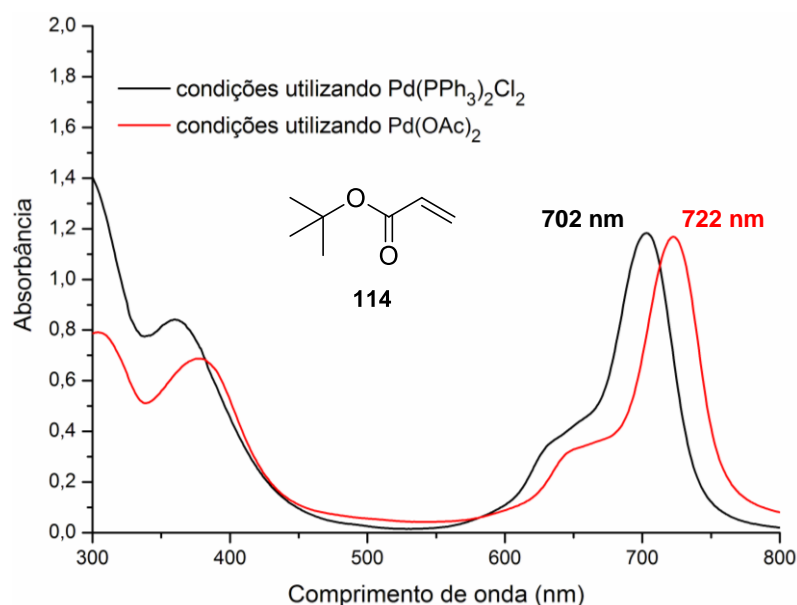


FIGURA 28: Comparação do espectro de absorção da região do visível do meio reacional entre **7** e **114** utilizando diferentes catalisadores.

Nota-se que o espectro da FIGURA 28, que a entrada 1 (TABELA 3) forneceu o meio reacional no qual ocorreu maior deslocamento da banda Q e, por analogia ao composto contendo 8 grupos estirenos acoplados - ftalocianina **9**, acredita-se que este contenha também um número maior de grupos acrilatos de *tert*-butila acoplados.

O composto da entrada 1 (TABELA 3), foi diretamente aplicado em coluna cromatográfica contendo sílica flash contendo CH₂Cl₂ e metanol (9:1) como eluente. O composto obtido nesta reação (entrada 1– TABELA 3) foi analisado por RMN de ¹H e selecionado para análise de HRMS (MALDI-TOF). Entretanto, com os resultados obtidos nestas análises, não foi possível chegar a alguma conclusão sobre a ocorrência das 8 reações de acoplamento desejadas (FIGURA 29).

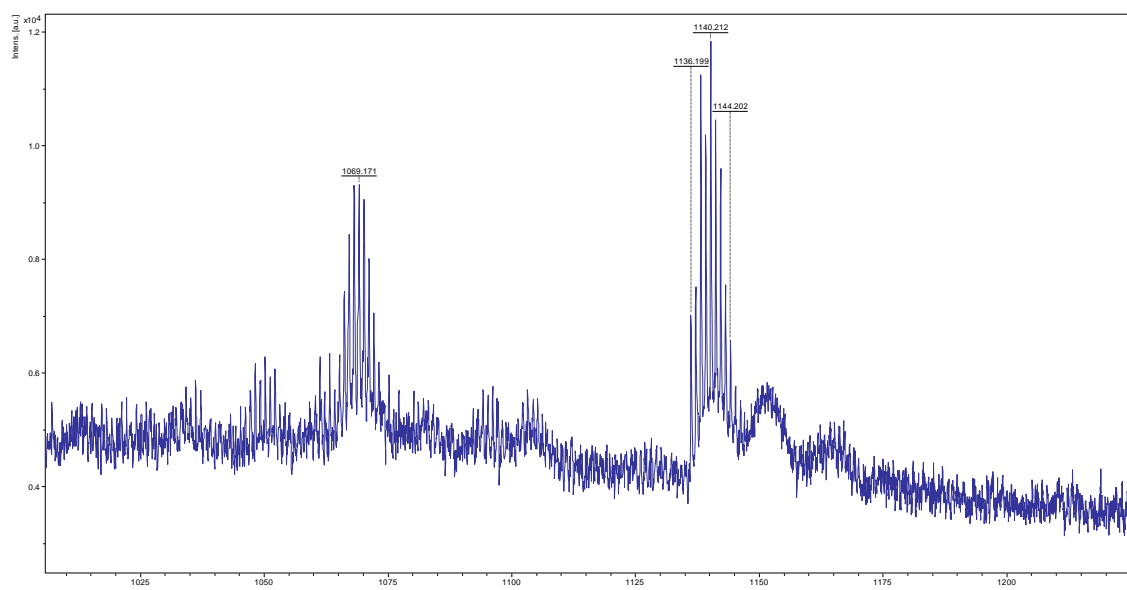
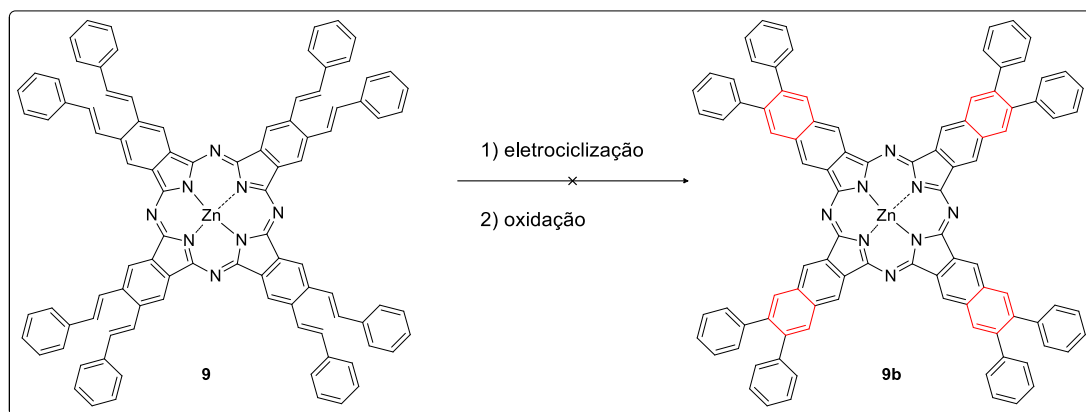


FIGURA 29: HRMS (MALDI-TOF) da reação de acoplamento cruzado entre **7** e acrilato de *tert*-butila **114**.

Os resultados obtidos até então forneceram evidências nas quais somente pode se afirmar que ocorreram 8 reações de acoplamento cruzado entre a ftalocianina **7** e o estireno **111**. Dentro das condições reacionais utilizadas, com os compostos ftalocianínicos não foi observado a ocorrência *in situ* de eletrociclicização/oxidação para fornecer compostos de maior conjugação, como já verificado para os compostos porfirínicos.^{45,46}

4.3 – Testes para formação de uma naftalocianina por eletrociclicização/oxidação de **9**

Com o objetivo de avaliar a hipótese de eletrociclicização das ftalocianinas resultantes dos acoplamentos para obter os derivados naftalocianínicos, resolvemos submeter a ftalocianina **9** em condições de aquecimento. Destacamos que **9** foi até então a única ftalocianina preparada (via acoplamentos) e caracterizada (ESQUEMA 49).


 ESQUEMA 49: Teste para eletrociclicização/oxidação do composto **9**.

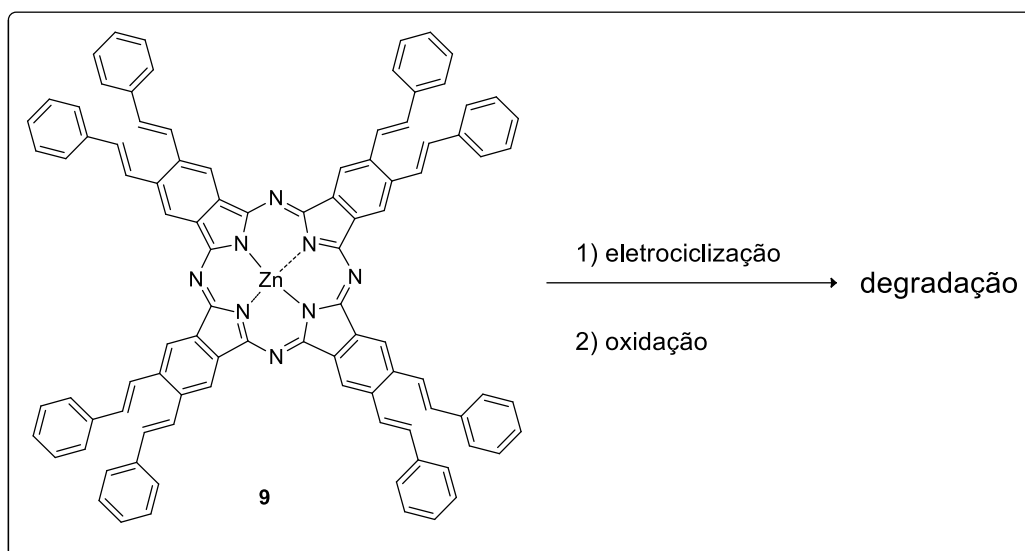
Para tanto, foram testadas algumas condições, sendo os resultados resumidos na TABELA 4 abaixo:

 TABELA 4: Condições reacionais testadas para eletrociclicização/oxidação do composto **9**.

Entr.	Solvente	T (°C)	t (h)	$\Delta\lambda$ (nm) – Banda Q
1	tolueno	130	6	0
2	tolueno	130	12	0
3	xileno	170	4	0
4	xileno:DMF*	170	22	0
5	xileno:DMF**	200	27	0
6	DMF	200	36	0

*proporção xileno:DMF \rightarrow 1:1. **Foi utilizado uma atmosfera concentrada de O₂. Em todos os casos foi utilizado uma solução 0,90 mM do material de partida **9**.

As condições reacionais foram monitoradas por espectroscopia na região do UV-Vis, sendo que não foi observado variação considerável do comprimento de onda da banda Q, entretanto, foi observado a degradação do composto **9** ao invés de se obter o produto com maior conjugação (ESQUEMA 50).



ESQUEMA 50: Tentativa de eletrociclização/oxidação do composto **9**.

Foi observada, a variação da coloração do meio reacional de verde para amarelo característico de quando ocorre degradação do material de partida **9** (FIGURA 30).

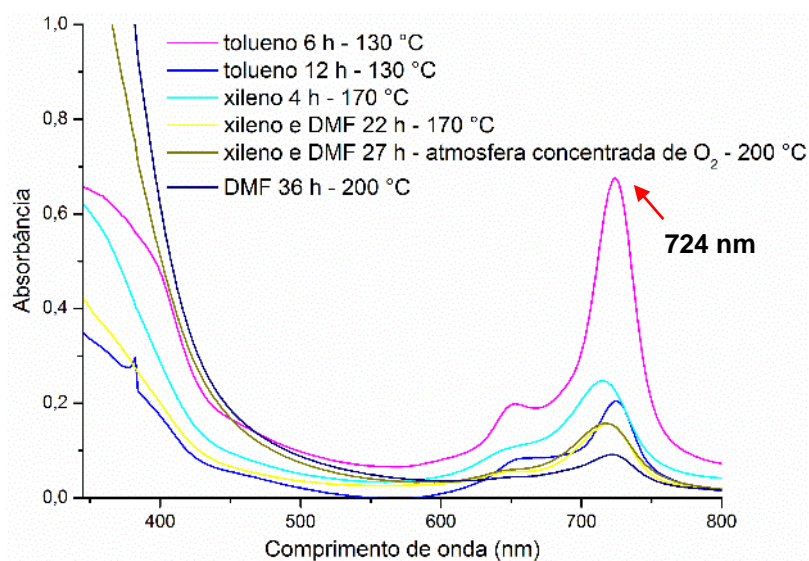
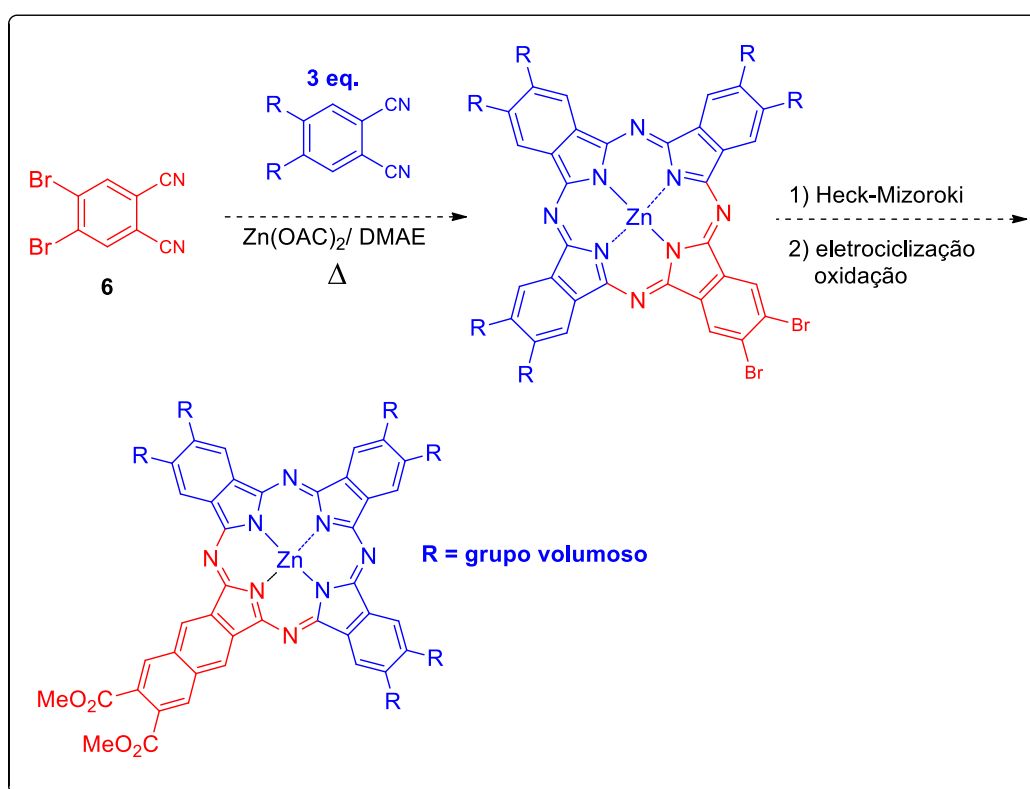


FIGURA 30: Comparação do UV-Vis do meio reacional para eletrociclização/oxidação do composto **9**.

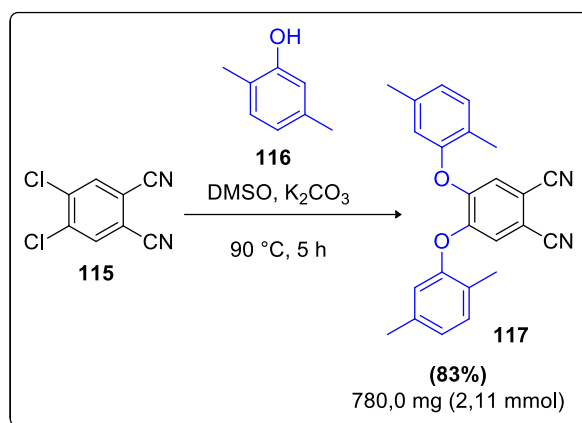
4.4 – Síntese de ftalocianinas não simétricas

Frente aos resultados até então obtidos, decidiu-se partir para a estratégia envolvendo a síntese de ftalocianinas não-simétricas e acoplamentos organometálicos. Neste caso, a ideia fundamental foi preparar uma ftalocianina formada de 3 subunidades contendo grupos alquílicos e uma subunidade contendo 2 átomos de bromo. Assim, seria possível evitar em partes os problemas de agregação encontrados, realizar ao menos duas funcionalizações via acoplamentos de *Heck-Mizoroki* e testar a hipótese de eletrociclização para aumentar a conjugação em ftalocianinas (ESQUEMA 51).



ESQUEMA 51: Ftalocianinas não simétricas para acoplamento de *Heck-Mizoroki*.

O ftalonitrilo proposto neste caso foi obtido a partir do 4,5-dicloroftalonitrilo (**115**) por meio de duas substituições nucleofílicas aromáticas (S_NAr) utilizando o 2,5-dimetilfenol (**116**) (ESQUEMA 52).



ESQUEMA 52: Formação de ftalonitrilo **117** para síntese de ftalocianinas de baixa agregação.

Assim, a reação entre **115** e **116** foi realizada, e o composto **117** foi isolado com 83% de rendimento após purificação. A FIGURA 31 abaixo mostra o cromatograma do composto puro e o espectro de massas indicando seu íon molecular.

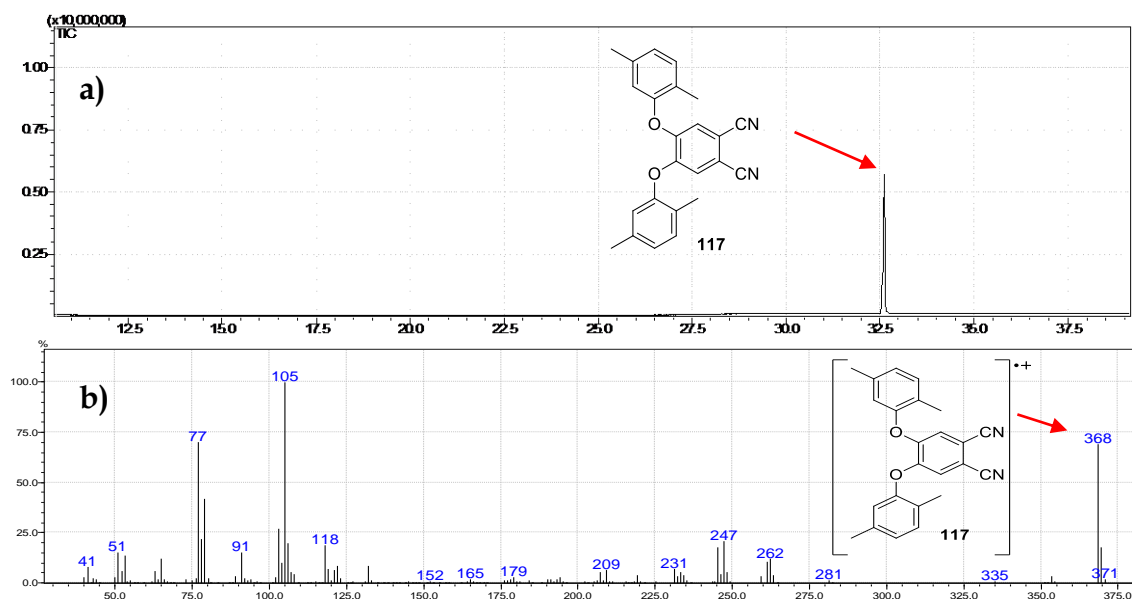
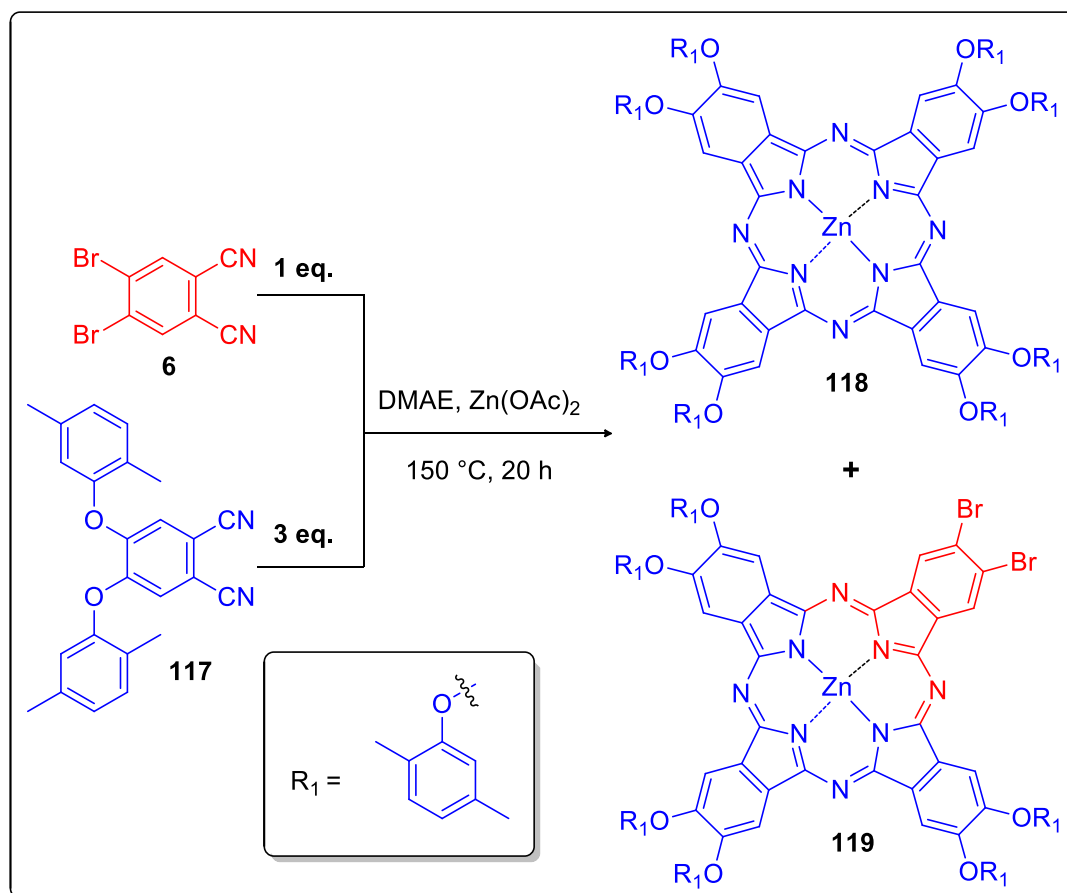


FIGURA 31: **a)** Cromatograma do composto **117** com tempo de retenção 32,6 min. **b)** Espectro de massas do composto **117**.

Com o ftalonitrilo **117** obtido, foi realizada a tentativa de síntese da ftalocianina não-simétrica (ESQUEMA 53).



ESQUEMA 53: Síntese da ftalocianina **119** pelo método de condensação estatística.

De uma maneira geral, neste método, ftalocianinas são obtidas na forma de uma mistura de compostos, devido a *metodologia da condensação estatística* aplicada (ESQUEMA 53). O espectro de UV-Vis desta mistura de compostos deu indícios claros da obtenção de compostos do tipo ftalocianinas (FIGURA 32) apresentando bandas de absorção na região de 350 e 680 nm, entretanto, por esta análise não foi possível afirmar muito sobre a ocorrência de mistura nem mesmo da proporção entre estes possíveis produtos.

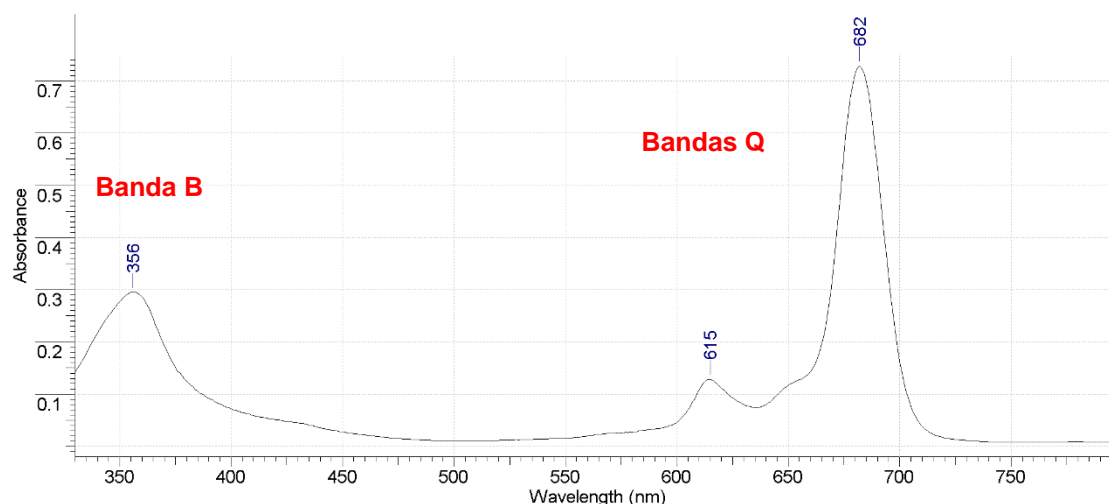


FIGURA 32: Espectro de UV-Vis (CH_2Cl_2) das ftalocianinas (**118 e 119**) – método condensação estatística.

Neste método, ao utilizar 2 tipos de ftalonitrilos diferentes, ocorre a formação de uma mistura de compostos (FIGURA 33). Em alguns casos essa mistura pode ser bem trabalhosa de se separar. Pela proposta de mecanismo de formação de ftalocianinas por condensação de ftalonitrilos, fica claro o porquê da obtenção de uma mistura de compostos (ESQUEMA 9 - introdução).²

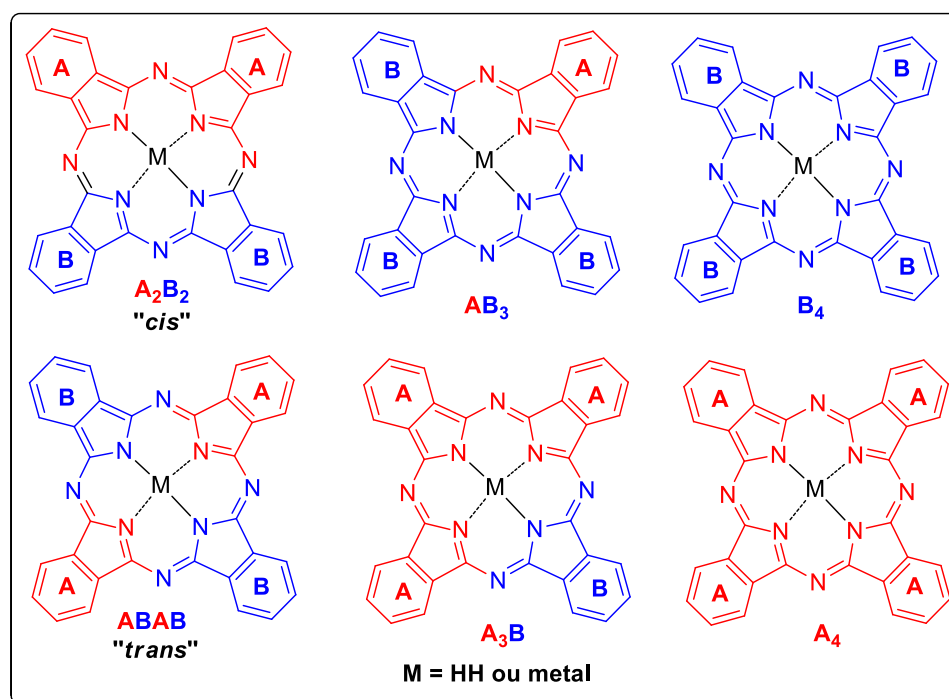


FIGURA 33: Possíveis ftalocianinas obtidas pelo método de condensação estatística.

Geralmente, os compostos do tipo A₂B₂ e ABAB não se formam em quantidades apreciáveis, prevalecendo a formação da ftalocianina simétrica (no caso um subproduto) do ftalonitrilo usado em maior proporção e a ftalocianina não simétrica do tipo A₃B (ou AB₃). Pela TLC realizada, observou-se que havia dois compostos principais de polaridade muito próximas (em princípio eram os compostos **118** e **119**). Essa afirmação foi reforçada ao se analisar a mistura reacional por HRMS MALDI-TOF e encontrar **119** com um erro de 3,8 ppm (FIGURA 35 - calculado para [M]⁺ C₈₀H₆₂N₈O₆Zn⁺, 1456,2399, encontrado: 1456,2455).

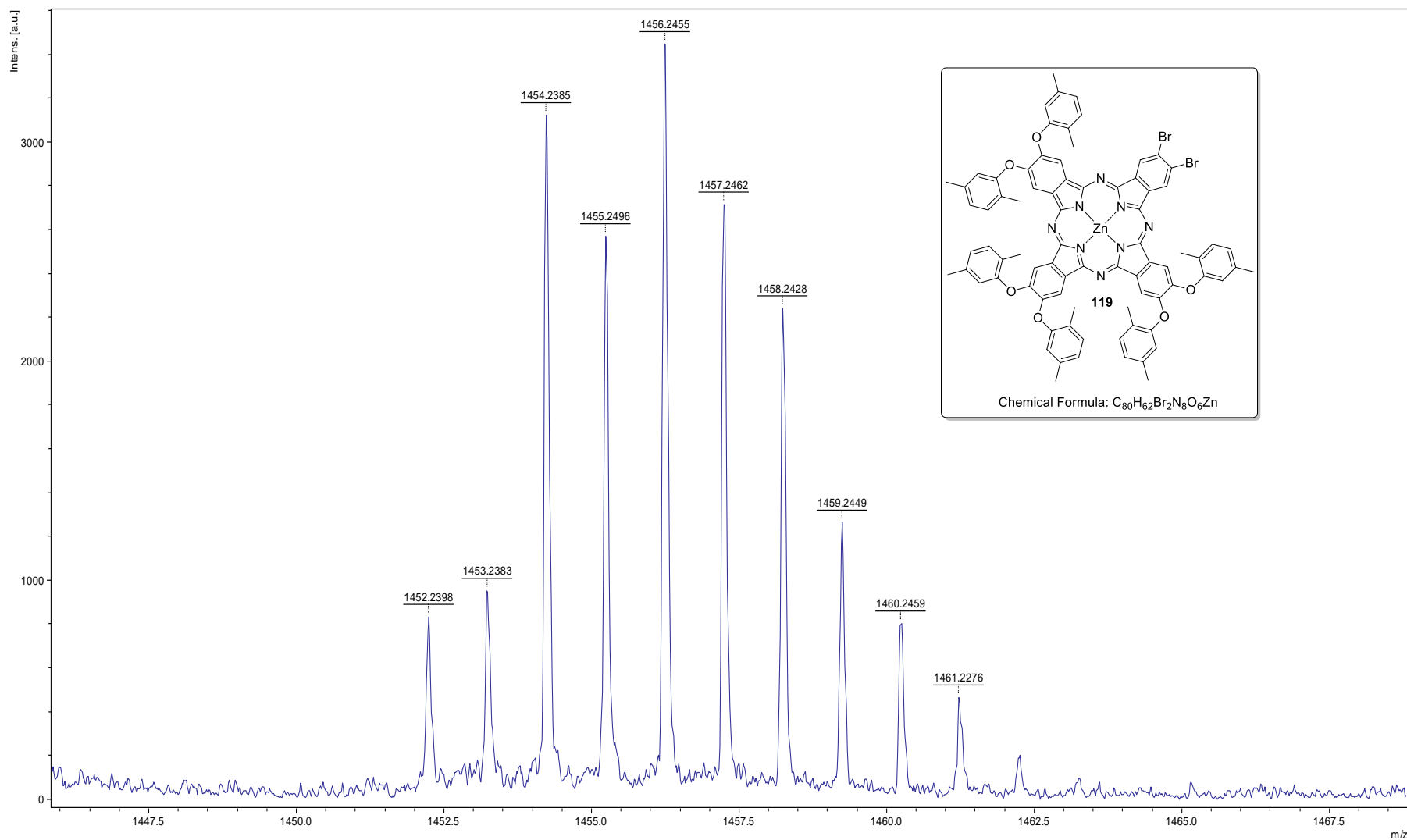
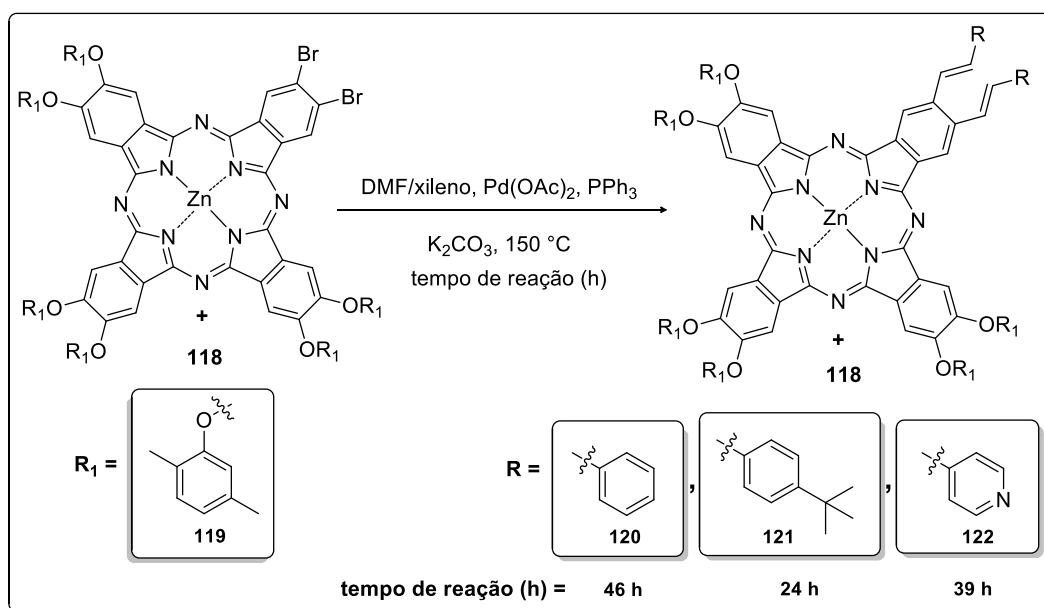


FIGURA 34: HRMS – MALDI-TOF composto 119.

Foram realizadas várias tentativas de separação de **118** e **119** por coluna cromatográfica em sílica gel, entretanto, em nenhuma destas obteve-se sucesso.

Desta forma, a estratégia que adotamos foi tentar realizar as reações de acoplamento cruzado com a mistura de compostos ftalocianínicos para depois tentar então realizar uma separação cromatográfica eficiente. Note-se que o composto **118** é, em princípio, inerte à reação de acoplamento não devendo interferir substancialmente na mesma.

Essa mistura de compostos (**118** + **119**) foi submetida em condições de acoplamento de *Heck-Mizoroki*, com alguns alcenos (ESQUEMA 54), baseado em um procedimento descrito na literatura para a química de porfirinas.^{45,46}



ESQUEMA 54: Síntese de ftalocianinas em condições de acoplamento de *Heck-Mizoroki*.

As reações foram acompanhadas por TLC e por espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) já que com o aumento da conjugação, espera-se que ocorra um deslocamento batocrômico das bandas Q (para comprimentos de onda maiores). A figura abaixo mostra o exemplo para reação de formação de **121**.

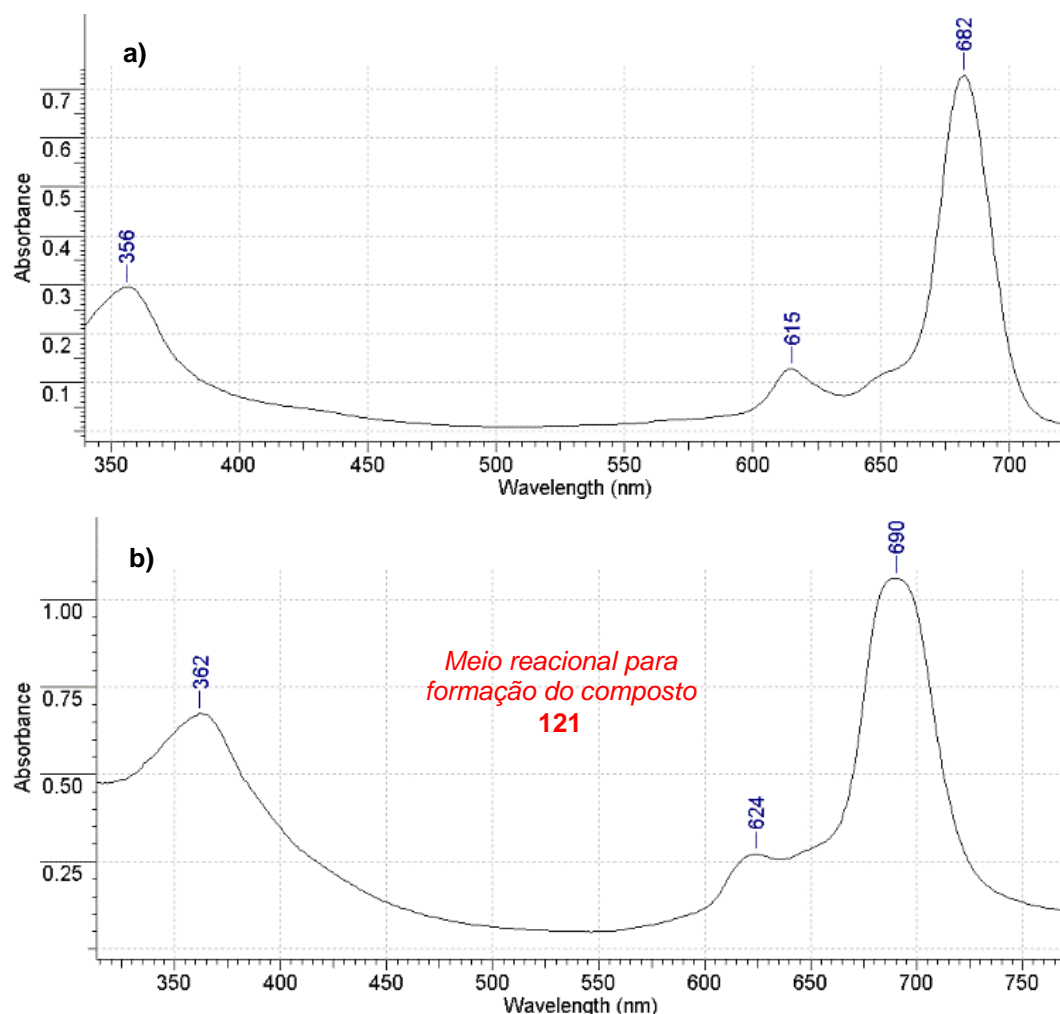


FIGURA 35: **a)** UV-Vis do material de partida (**118 + 119**). **b)** UV-Vis do meio reacional para formação de **121** após 24 h de reação.

Ao se analisar a reação por UV-Vis (FIGURA 35) e por TLC, havia indícios de que havia ocorrido reação, com a formação de um composto com pouca diferença de polaridade (reações para formação de **120** e **121**). Também se verificou um pequeno deslocamento da banda Q (682 para 690 nm), decidimos finalizar a reação neste momento. Tentativas de separação dos possíveis produtos foram realizadas, entretanto, sem sucesso. Uma análise da mistura reacional bruta por RMN de ^1H também não nos forneceu evidência alguma da reação desejada.

A reação com 4-vinilpiridina (composto **122**), por outro lado, apresentou diferença de polaridade que permitiu sua separação do produto de acoplamento da ftalocianina simétrica **118** (somente assim **118** pôde ser

removido do meio reacional anterior). O espectro de RMN de ^1H feito para **118** encontra-se representado na FIGURA 36.

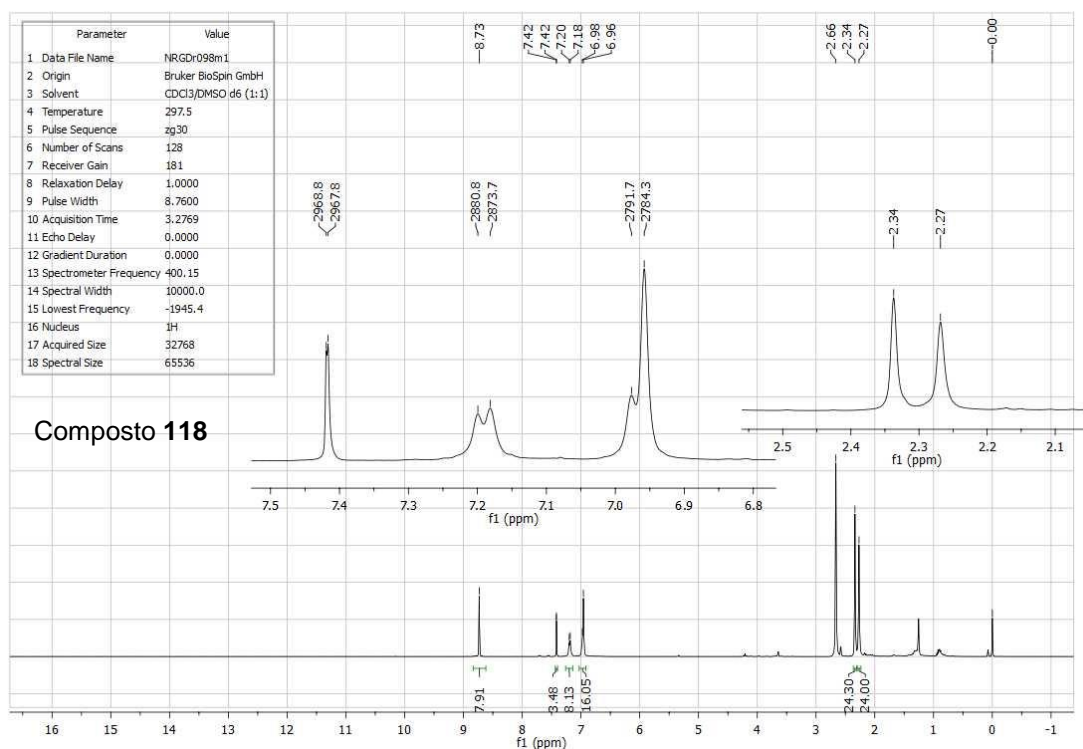


FIGURA 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 :DMSO d-6 1:1) da ftalocianina simétrica **118**.

Nele podemos verificar a presença dos singletos correspondentes às 2 metilas fenílicas não equivalentes (2,27 e 2,34 ppm) e os sinais dos hidrogênios do anel ftalocianínico (8,73 ppm). Além disso, há 3 sinais correspondentes aos hidrogênios do anel fenílico; dois deles (6,97 e 7,19 ppm) indicando acoplamento em *orto* ($^3J = 7,4$ e $7,1$ Hz, respectivamente) e o outro sinal em 7,42 ppm com acoplamento em *meta* - $^4J = 1,0$ Hz.

Devido à possível presença dos grupos 4-piridil, o composto **122** ficou bem polar e retido na coluna cromatográfica (sílica flash), mesmo aplicando eluentes polares (THF e metanol). Utilização de sílica com 1% de Et_3N no eluente para diminuir a acidez da sílica também não permitiu remover este produto mais polar da sílica.

Em outro experimento para a síntese de **122** (contendo o composto **118**), resolveu-se realizar a extração com solução ácida (HCl) antes da aplicação na coluna de sílica, procedimento que possibilitaria a formação de sais de

piridínio em **122** e sua remoção da fase orgânica. A extração com solução ácida diluída transferiu o composto **122** para fase aquosa e, após a partição com solução saturada de $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, possibilitou transferência do mesmo para fase orgânica na sua forma neutra e relativamente pura (livre de do composto **118**).

Apesar desta separação por via química, foi observada a presença de algumas impurezas nesta fração (supostamente rica em **122**), fato que nos levou a investir numa purificação desta em fase reversa (coluna de sílica C-18), onde foi possível separar um composto do tipo ftalocianina. A FIGURA abaixo mostra o espectro de RMN de ^1H do composto que saiu nesta purificação (FIGURA 37).

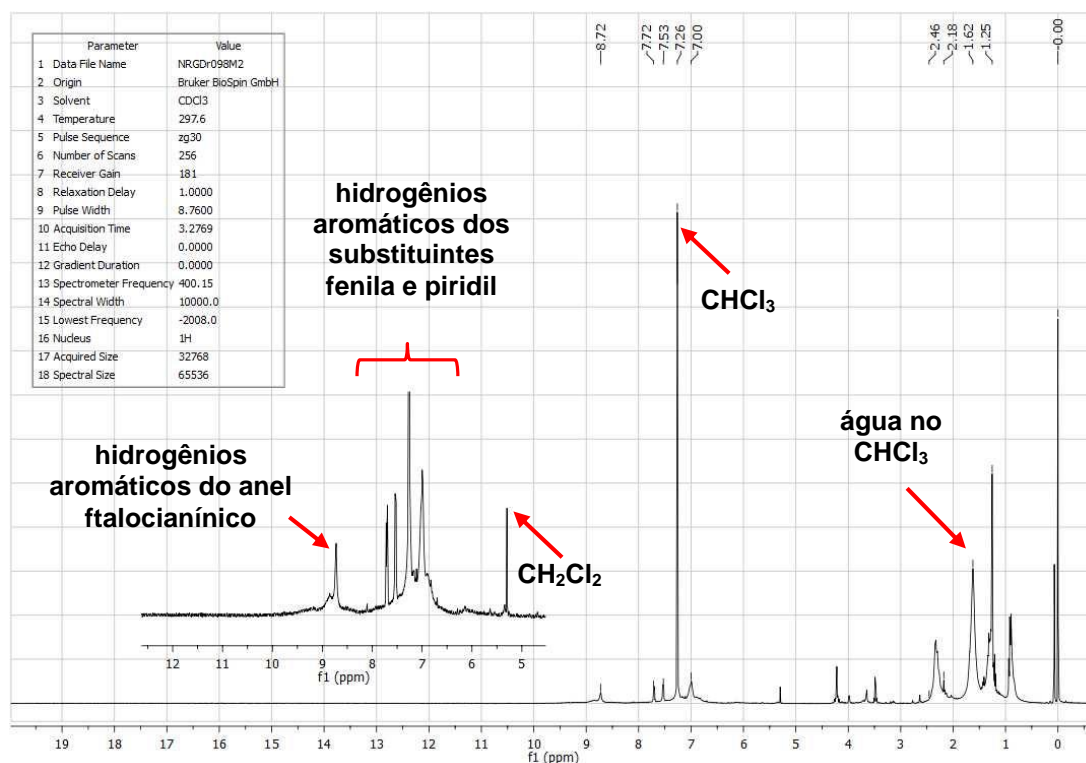
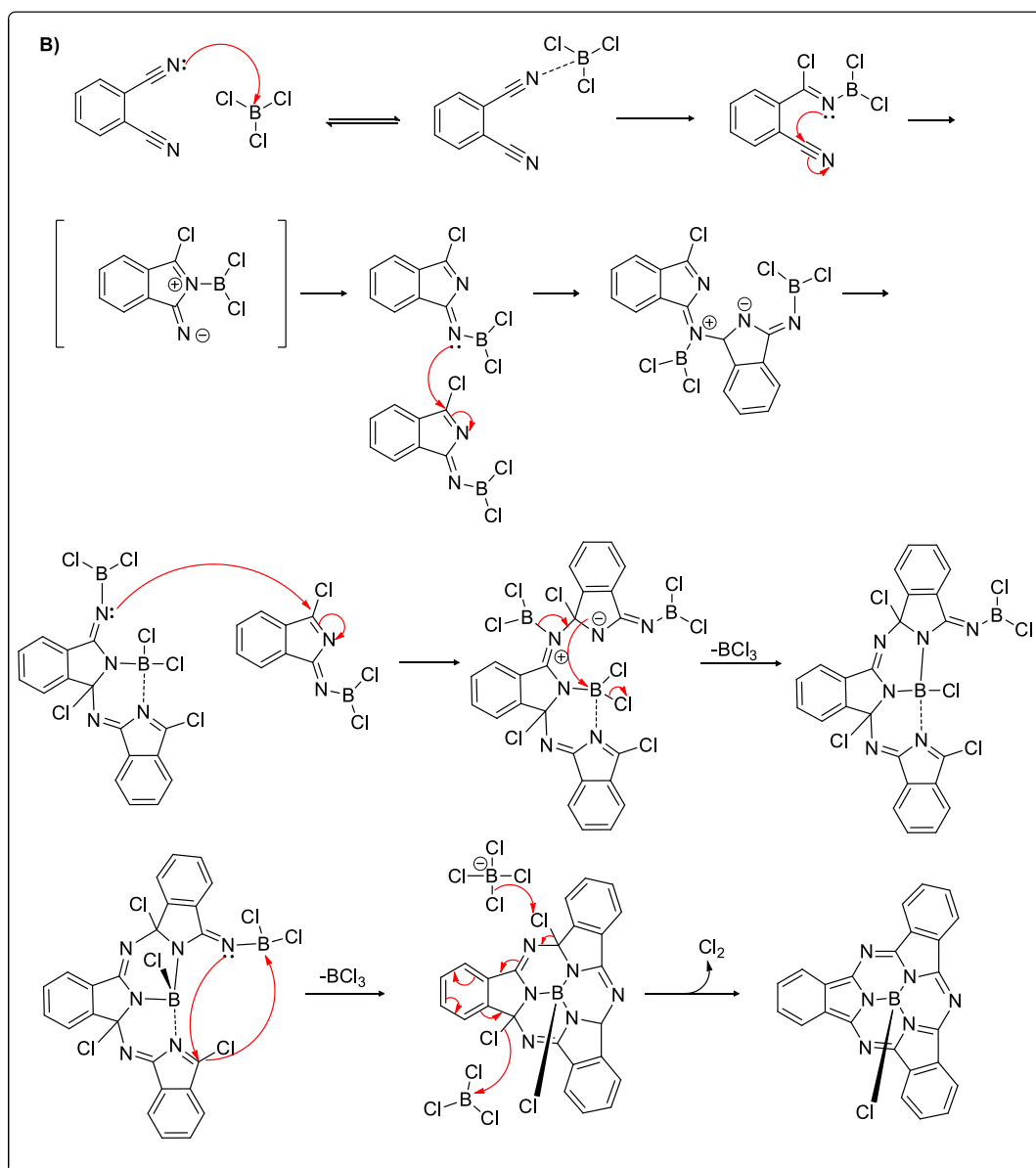
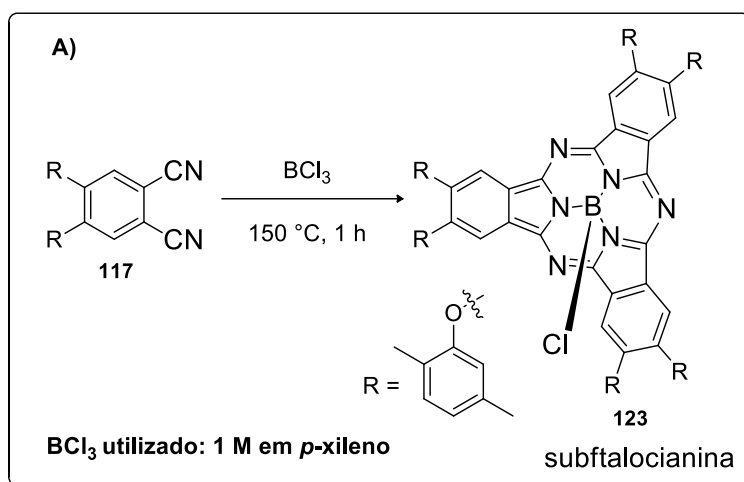


FIGURA 37: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **122**.

Nele pode se observar um sinal largo entre 2,18-2,46 ppm, região característica dos hidrogênios das metilas fenílicas e sinais na região de hidrogênios aromáticos em 7,00 e 8,72 ppm. Entretanto, sinais esperados como do anel piridínico e dubletos dos hidrogênios vinílicos da dupla ligação (com J_{trans}) não estão facilmente identificados. A integração dos sinais também não

correspondeu a quantidade de hidrogênios presentes na molécula. Por isso pouca coisa pode se afirmar sobre a estrutura de **122** pelo espectro de RMN de ^1H .

Para evitar a formação de misturas de compostos, inevitável no método da condensação estatística, foi adotada a estratégia de se obter seletivamente a ftalocianina não simétrica **119**, pela expansão de anel subftalocianínico.⁷¹ Neste caso, primeiramente é formado um intermediário contendo 3 fragmentos de ftalonitrilo coordenado por um átomo de boro, como já demonstrado por Torres e colaboradores,⁷² conhecido como subftalocianina (ESQUEMA 55).⁷¹



ESQUEMA 55: a) Síntese do anel subftalocianínico **123**. b) Mecanismo de formação de uma subftalocianina.

Desta forma, o ftalonitrilo **117** foi colocado para reagir com o BCl_3 (solução 1 M em *p*-xileno) em refluxo em condições anidras e proteção da luz (ESQUEMA 54a). Após 1 h de reação a solução adquiriu uma coloração rosa muito intensa, característica desse tipo de composto. O excesso de BCl_3 foi removido por arraste no fluxo de argônio e o meio reacional aplicado logo em seguida em coluna cromatográfica para sua purificação.

O espectro na região do UV-Vis de **123** é semelhante ao das ftalocianinas (FIGURA 38), porém sua absorção máxima se dá em comprimentos de onda menores (574 nm – banda Q) por ter sua estrutura composta por 3 fragmentos de ftalonitrilo ao invés de 4 como nas ftalocianinas (600-690 nm).

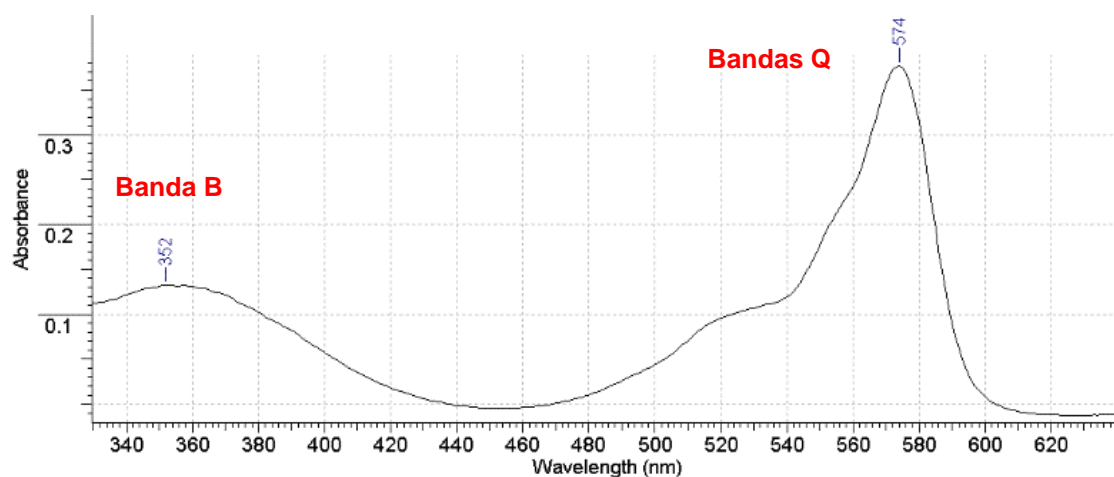


FIGURA 38: Espectro de UV-Vis (CH_2Cl_2) da subftalocianina **123**.

O composto **123** se mostrou com baixa estabilidade em solução, sendo que rapidamente sua coloração variava de rosa para alaranjado. Foi possível coletar uma fração do composto pura e, após cristalização em metanol e posterior lavagem com pentano, analisá-lo por RMN de ^1H (FIGURA 39). Diferentemente dos espectros de ftalocianinas anteriormente já mostrados, a presença de um ligante em axial no anel subftalocianínico, evitou a agregação deste composto, fornecendo um espectro bem resolvido.

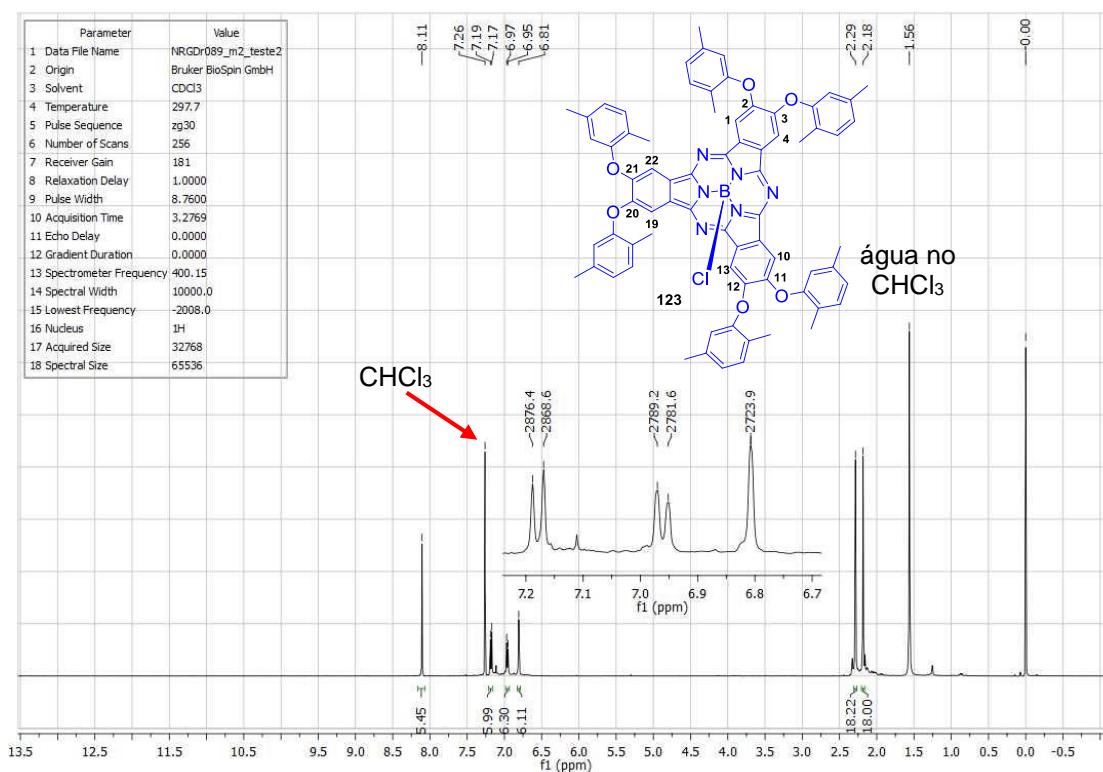
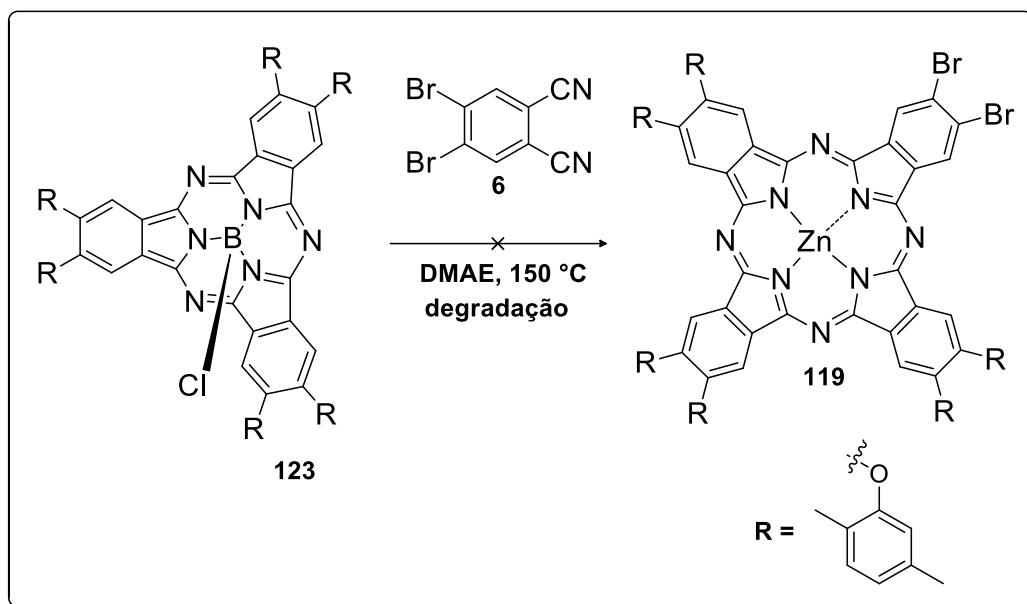


FIGURA 39: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **123**.

Pode-se observar dois singletos de hidrogênio de 2 metilas distintas (2,18 e 2,29 ppm); os dubletos dos hidrogênios vicinais do substituinte fenila (6,96 e 7,18 ppm) com ³J = 7,8 Hz, característico de hidrogênios em *orto*; um singlete do outro hidrogênio no substituinte fenila (6,81 ppm) e o sinal dos hidrogênios aromáticos do anel subftalocianínico (8,11 ppm).

Parte da subftalocianina **123** foi colocada em condições de ciclotetramerização com o ftalonitrilo **6**, mas na condição testada foi observado somente sua degradação (ESQUEMA 56).

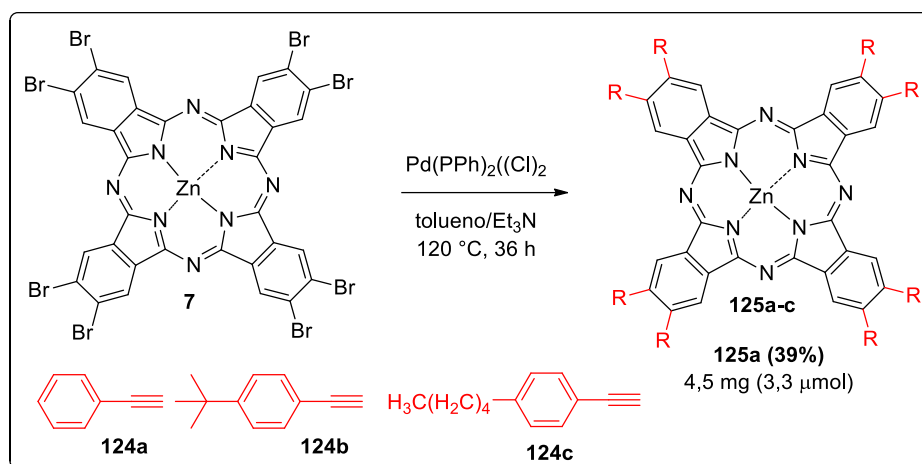


ESQUEMA 56: Tentativa de síntese da ftalocianina **119** a partir da subftalocianina **123**.

Pelas dificuldades encontradas e pelos resultados obtidos até o momento nesta etapa do projeto de pesquisa, nós optamos, por hora, em abandonar as tentativas de se obter derivados ftalocianínicos com conjugação aumentada pela metodologia de expansão de anéis por acoplamento cruzado.

4.5 – Síntese de ftalocianinas funcionalizadas

A ftalocianina octabromada **7** se mostrou apta a gerar um derivado funcionalizado por meio de 8 acoplamentos de *Heck-Mizoroki* de maneira *one-pot*, apesar das muitas dificuldades encontradas para algumas olefinas. Desta forma, resolvemos explorar este *template 7* frente à acoplamentos de Sonogashira. Inicialmente, a ftalocianina **7** foi submetida em condições de acoplamento de *Sonogashira* com os derivados de fenilacetileno **124a-c** (ESQUEMA 57).⁷³



ESQUEMA 57: Funcionalização da ftalocianina octabromada por meio do acoplamento de Sonogashira.

A reação entre **7** e **124a** foi monitorada por meio de UV-Vis e TLC e ao final de 36 h verificou-se que só havia um aparente produto único (TLC) e um espectro na região do visível apresentando um deslocamento batocrômico (FIGURA 40).

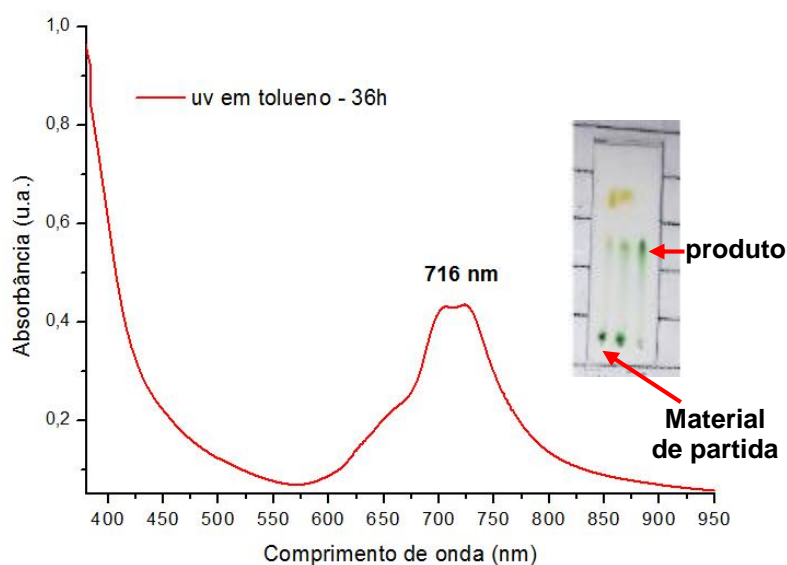


FIGURA 40: Espectro de UV-Vis do meio reacional do acoplamento de Sonogashira. Ao lado está a TLC do meio reacional após 36 h de reação. Da esquerda para a direita. **1)** meio reacional; **2)** ponto misto; **3)** produto purificado. Eluente: Tolueno:AcOEt (9,5:0,5).

O espectro de RMN de ^1H do possível produto de acoplamento **125a** foi realizado, contudo, devido à agregação bem como à ausência de muitas informações a serem extraídas desta análise (apenas ^1H aromáticos com padrões complexos de acoplamento), não foi possível concluir de forma concreta sobre a pureza e identidade de **125a**. Contudo, a análise de HRMS (MALDI-TOF) forneceu o íon molecular de **125a**, indicando a ocorrência 8 acoplamentos de Sonogashira de maneira *one-pot* (FIGURA 41). Estudos envolvendo técnicas adicionais de caracterização (^{13}C , dentre outras) serão realizados por outros membros do grupo. Alguns experimentos envolvendo os acetilenos **125b-c** também foram realizados e forneceram produtos em iguais condições. As análises destes produtos estão presentemente sendo realizadas e as otimizações destas reações serão estudadas por outros membros de nossa equipe.

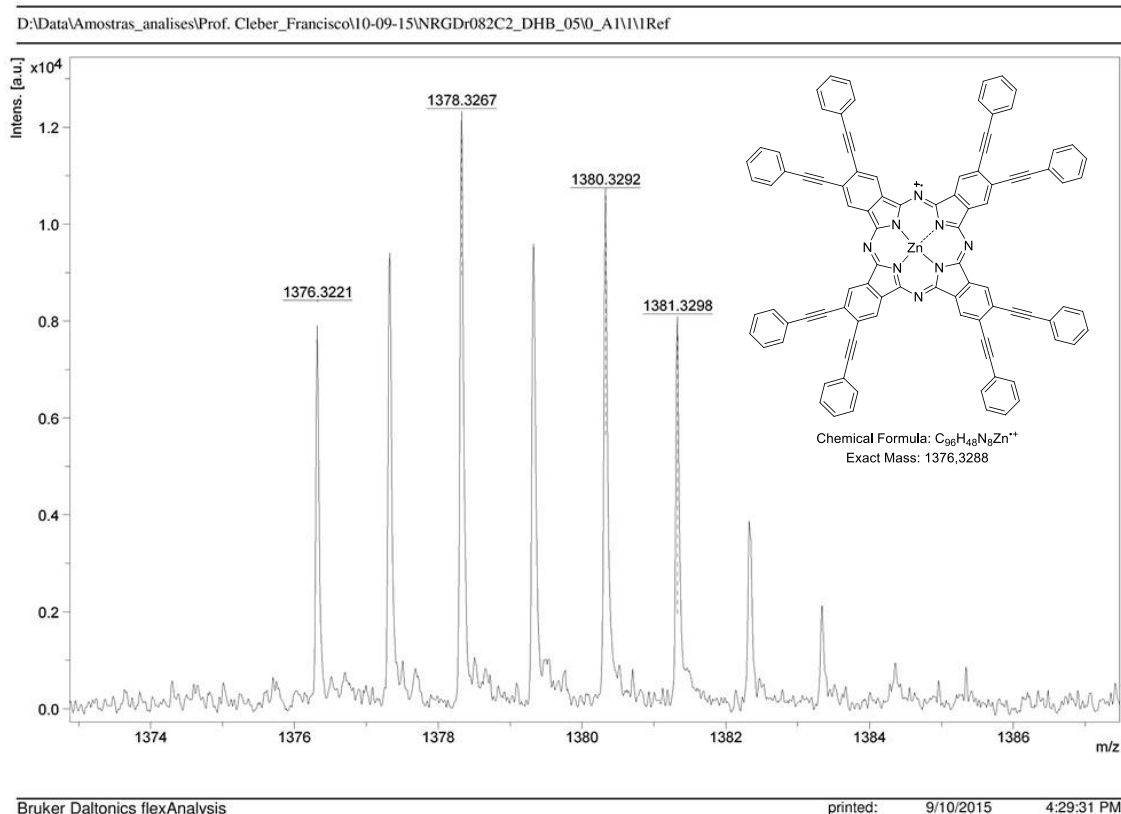


FIGURA 41: Espectro de HRMS (MALDI_TOF) da ftalocianina **125a**. Calculado para $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{96}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{Zn}^+$, 1376,3287, encontrado: 1376,3221 (erro – 4,7 ppm).

Conclusões – parte A

5. - Conclusões parte A

A ftalocianina octabromada **7** utilizada para template para as reações de acoplamento de *Heck-Mizoroki* foi obtida em 7% de rendimento global a partir do *o*-xileno (**1**). A ftalocianina **7**, apesar de não ter sido caracterizada por RMN (^1H e ^{13}C) devido a sua baixa solubilidade foi analisada por HRMS (MALDI-TOF) e sua massa confirmada (erro de 0,3 ppm).

Ao longo das metodologias aplicadas para as reações de acoplamento cruzado, encontraram-se algumas dificuldades, porém, foi possível estabelecer uma condição reacional na qual se obteve a ftalocianina **9**, contendo 8 grupos estirenos acoplados. Esta nova ftalocianina **9**, apesar de possuir uma maior solubilidade comparada à **7**, não foi possível obter sua caracterização por RMN (^1H e ^{13}C). Sua estrutura foi analisada e sua massa confirmada por HRMS (MALDI-TOF - erro de 3,3 ppm).

Nota-se que não foi observado nas condições testadas, juntamente com as reações de acoplamento, a eletrociclicização/oxidação *one-pot* do produto **9** para gerar sua respectiva naftalocianina, como inicialmente proposto neste trabalho. Como já mencionado anteriormente, o processo de eletrociclicização/oxidação onde ocorre a quebra de aromaticidade destes compostos ftalocianínicos para depois restabelecê-la novamente exige muita energia. As tentativas adicionais de eletrociclicização/oxidação com o composto **9** isolado resultaram em sua fotodegradação.

As tentativas para se obter a ftalocianina não simétrica **119** pura falharam, tanto utilizando a metodologia da condensação estatística quanto por expansão de anel subftalocianínico. As reações apresentaram a formação de compostos de difícil separação e purificação ou os intermediários eram instáveis, como no caso da subftalocianina **123**.

Os acoplamentos organometálicos estão bem descritos na literatura e já foram utilizados para aumento de conjugação de compostos porfirínicos,^{45,46} porém, no caso da química de ftalocianinas foram encontradas muitas dificuldades para realizar as reações ou os resultados das funcionalizações não foram os esperados.

Frente aos resultados obtidos nesta parte do projeto de pesquisa, nós decidimos abandonar a ideia de aumento da conjugação de núcleos

ftalocianínicos por acoplamento de *Heck-Mizoroki* seguida de eletrociclicização/oxidação, já que os compostos obtidos apresentaram dificuldades de separação e estavam agregados.

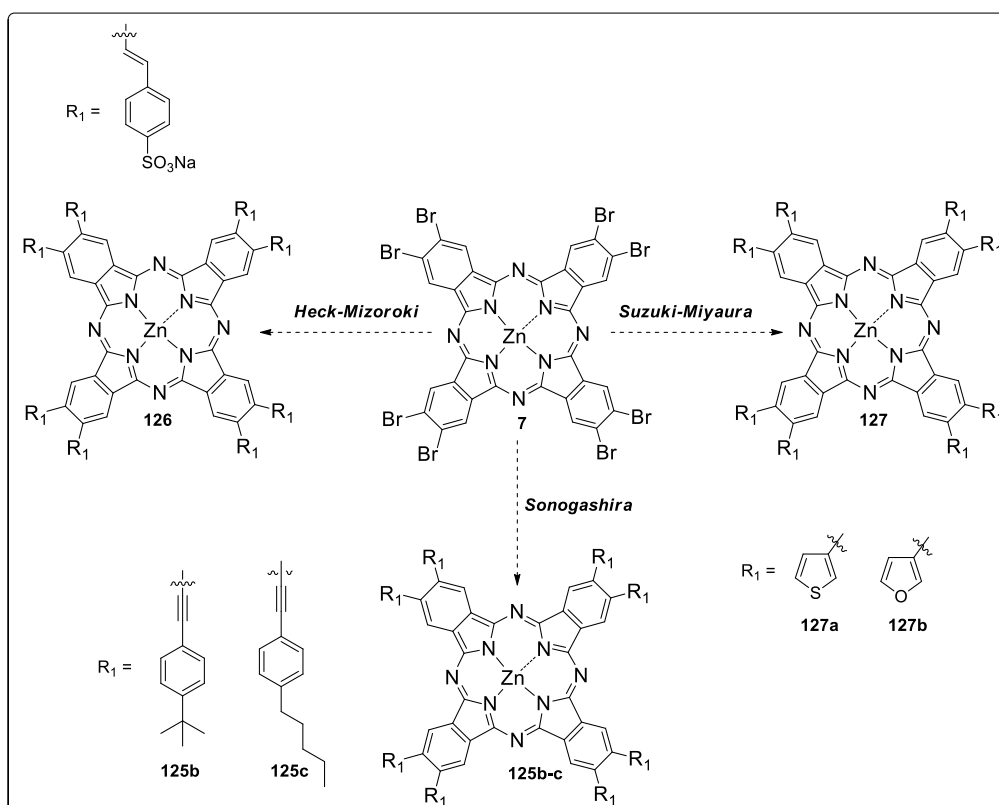
Entretanto, a ftalocianina octabromada **7** até o presente momento forneceu dois novos derivados altamente funcionalizados (*Heck-Mizoroki* – composto **9** e *Sonogashira* – composto **125a**). Esses resultados positivos obtidos corroboram para o indicativo da ftalocianina **7** ser um template para se gerar novas moléculas altamente funcionalizadas, possibilitando selecionar o grupo funcional adequado para se inserir na molécula, de acordo com a aplicação desejada, de maneira relativamente simples. O progresso desse estudo está em andamento em nosso grupo de pesquisa.

6 - Perspectivas – parte A

A estratégia utilizada para se gerar naftalocianinas por meio de acoplamento de *Heck-Mizoroki* seguida de eletrociclização/oxidação a partir da octabromada ftalocianina **7** não forneceu os resultados esperados. Entretanto, este composto se mostrou como possível template para gerar moléculas altamente funcionalizadas (em 8 posições) de maneira *one-pot*.

Até o presente momento, pôde ser obtido compostos funcionalizados por dois tipos de acoplamentos: *Heck-Mizoroki* e *Sonogashira* (compostos **9** e **125a**, respectivamente). Ambos foram caracterizados por HRMS (MALDI-TOF).

Dessa forma, como perspectiva futura poderemos explorar melhor essas funcionalizações para acoplamento estes acoplamentos (ESQUEMA 58).



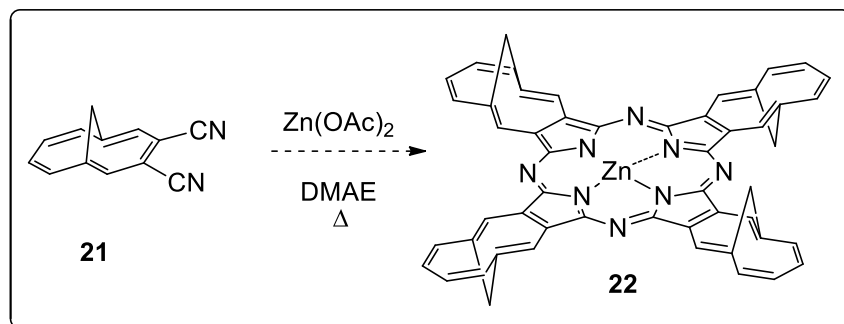
ESQUEMA 58: Acoplamentos cruzados para síntese de ftalocianinas funcionalizadas.

Ressalta-se que moléculas geradas por meio desses acoplamentos podem apresentar propriedades interessantes para sua aplicação futura, como a **125b**, gerada a partir do acoplamento de Sonogashira, onde estarão presentes 8 grupos com cadeias carbônicas longas e geralmente apresentam propriedades de cristais líquidos, hidrossolúveis como **126**. Moléculas como **127a** e **127b** geradas a partir do acoplamento de *Suzuki-Miyaura*, contendo heterocíclon em sua periferia também podem apresentar aplicações como sensores eletroquímicos como já demonstrado pela química de compostos porfirinóides.⁷⁴

***Parte B – Síntese de um
fotossensibilizador do tipo
anulenocianina***

7 – Parte B – síntese de um novo fotossensibilizador do tipo “anulenocianina”

Como já descrito na sessão *Resumo extendido/Extended Abstract* desta tese, a parte b deste trabalho tem como objetivo a síntese de um novo fotossensibilizador tipo **22** (ESQUEMA 59).

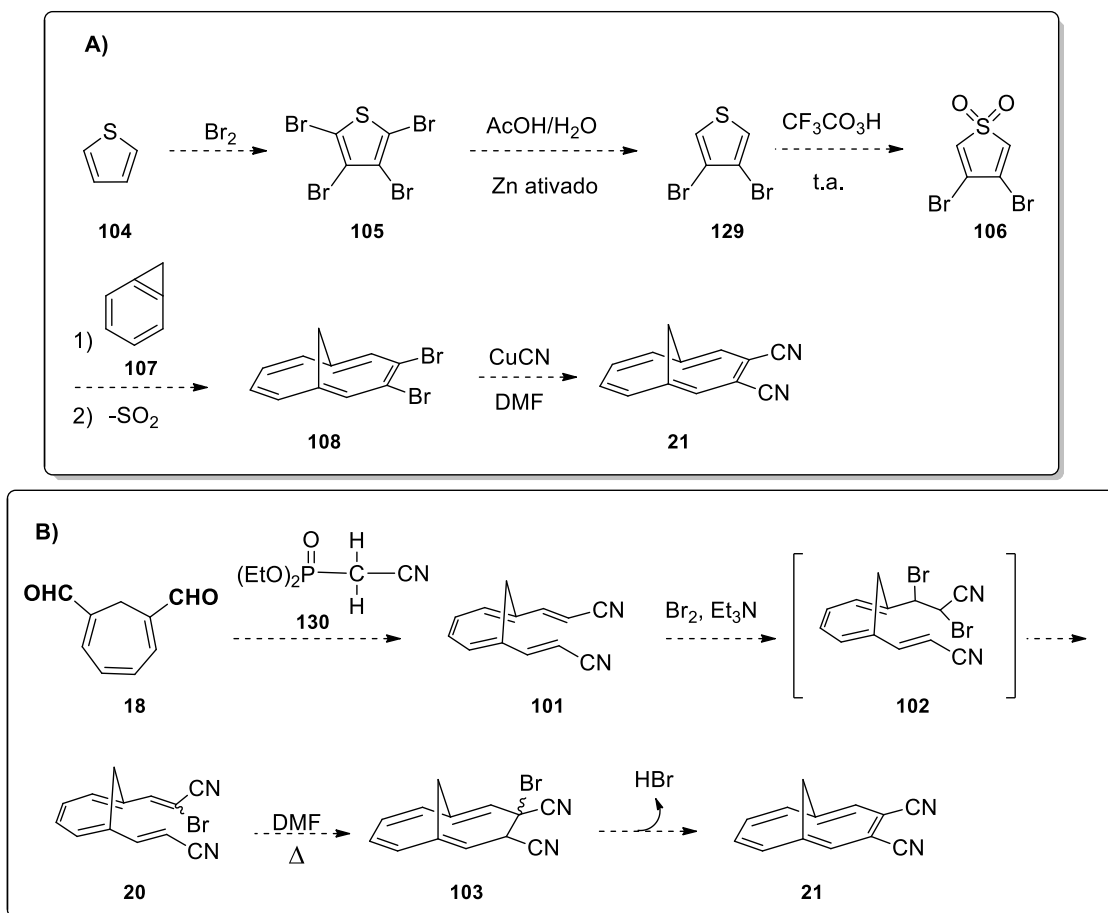


ESQUEMA 59: Síntese de um novo fotossensibilizador **22**, do tipo “anulenocianina”.

Para tanto, essa parte da pesquisa foi subdividida em: **i)** síntese do bloco construtor **21** da anulenocianina (1,6-metano[10]anuleno-3,4-dinitrilo (**21**)) e **ii)** síntese do fotossensibilizador pela ciclotetramerização de seu bloco construtor **21**.

7.1 - Síntese do anulenonitrilo **21**

Pela abordagem originalmente proposta, dois caminhos sintéticos foram elaborados visando a síntese anulenonitrilo **21** (ESQUEMA 60).

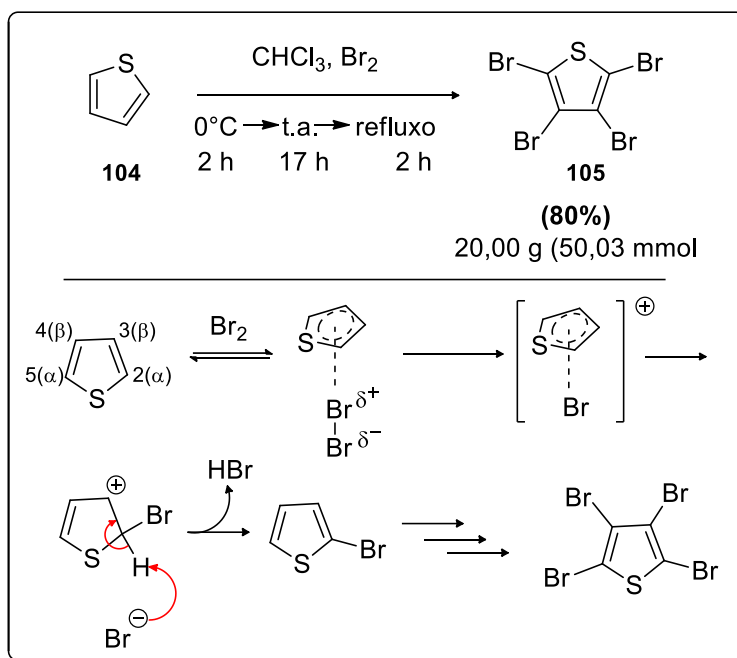


ESQUEMA 60: Abordagens sintéticas para a síntese do anulenonitrilo **21**.

Optou-se por iniciar pela rota **A**, por envolver menos etapas (8 etapas) e por experiências anteriores do grupo em reações de cicloadição envolvendo dienos do tipo sulfonas.^{68b} Isso nos fez acreditar no sucesso dessa abordagem.

7.1.1 – Abordagem envolvendo tiofenos

Inicialmente o tiofeno (**104**) foi submetido à bromação exaustiva fornecendo o tetrabromotiofeno **105** em 80% de rendimento (ESQUEMA 61).⁷⁵



ESQUEMA 61: Síntese do tetrabromotiofeno **105**.

Quando a adição de bromo durou cerca de 40 min., mesmo controlando-se bem a temperatura (0-5 °C), houve muita liberação de HBr e o produto tribromado foi obtido majoritariamente (FIGURA 42), já que não havia o número de equivalentes molares suficientes de Br₂ para que se ocorresse a bromação em todas as posições do tiofeno **104**.

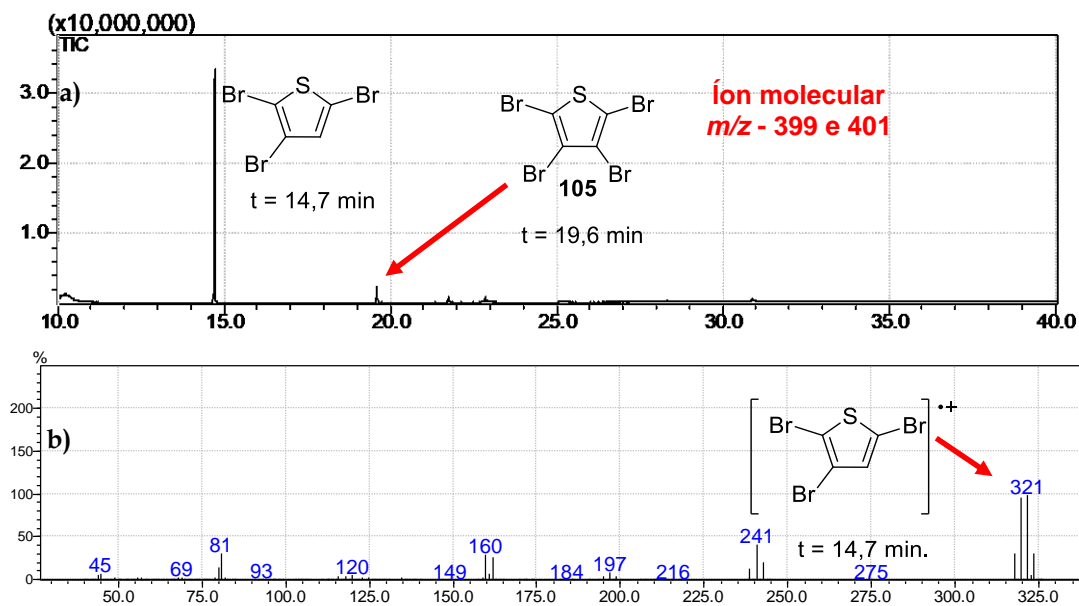
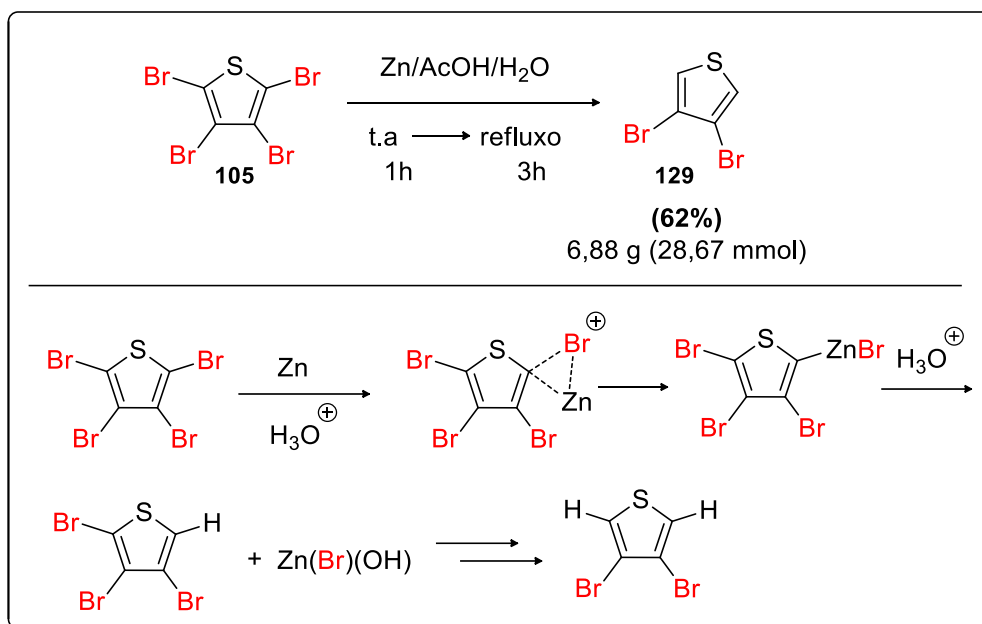


FIGURA 42: a) Cromatograma da reação de bromação do tiofeno **105**. b) Espectro de massas – pode se verificar o par de íons moleculares na proporção 1:1 em 319 e 321, indicando a presença de bromo.

Entretanto, quando se controlou inicialmente a temperatura da reação entre 0-5 °C e a adição de bromo durou aproximadamente 2 h, esse problema foi resolvido e o produto obtido foi exclusivamente o tetrabromado.⁷⁶

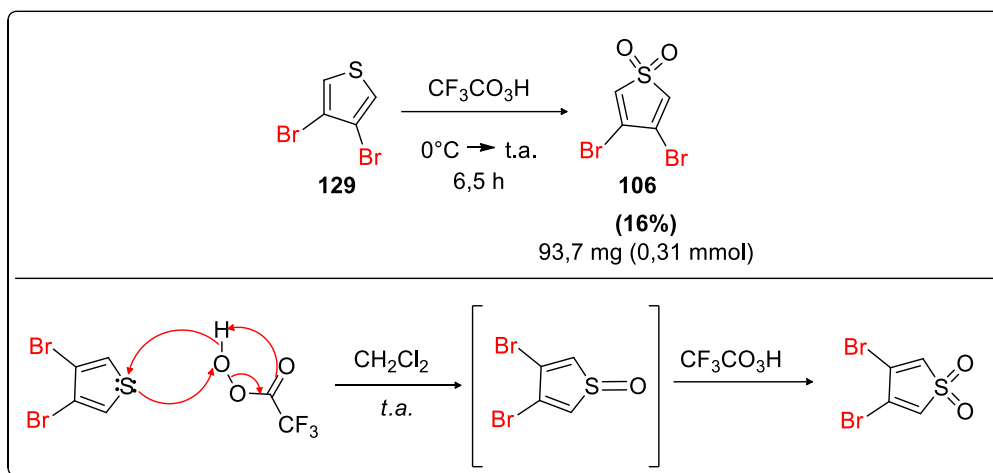
Na etapa reacional seguinte, foi realizada a remoção seletiva dos átomos de bromo da posição α do tiofeno **105**, refluxando-se este composto em uma mistura contendo Zn em pó (ativado), ácido acético glacial e água. Após 3 h de refluxo, o composto foi extraído do meio reacional e destilado sobre vácuo, fornecendo **129** em 62% de rendimento (ESQUEMA 62).⁷⁵



ESQUEMA 62: Desidro-halogenação da posição α do tiofeno **129**.

A presença de um único sinal no RMN de ¹H em 7,30 ppm e a presença de somente 2 sinais em seu espectro de RMN de ¹³C (114,09 e 123,92 ppm), comprova que ocorreu a remoção de bromo do composto **105**.

O tiofeno **129** foi oxidado para sulfona **106** usando ácido trifluorperacético (preparado *in situ*) em CH₂Cl₂ a temperatura ambiente (ESQUEMA 63).⁷⁷ A reação foi monitorada por TLC e ao final do consumo do material de partida, o composto foi extraído (CH₂Cl₂) e o solvente removido sobre vácuo à baixa temperatura (10 °C), fornecendo a sulfona **106** em 16% após purificação por coluna cromatográfica. Quando a remoção do solvente foi realizada em temperaturas maiores como 40 °C, ocorreu a degradação de **106**, como confirmado por TLC, resultando no surgimento de vários outros subprodutos.



ESQUEMA 63: a) Síntese do tiofeno **106**. b) Mecanismo para oxidação de **106**.

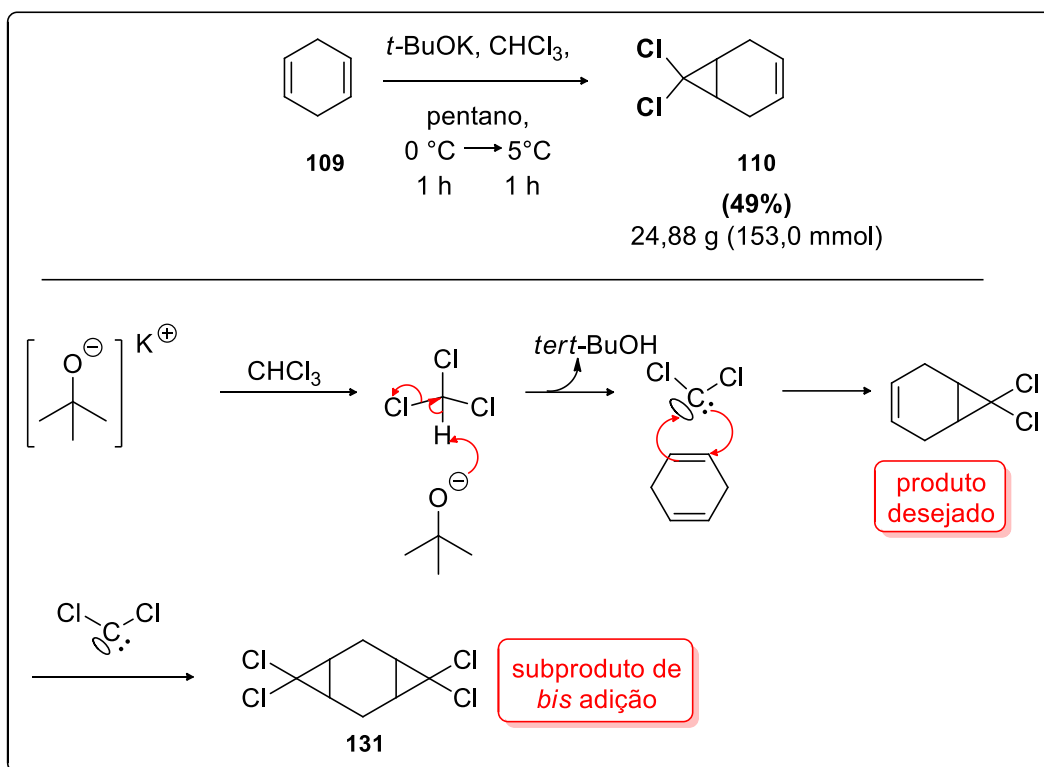
O RMN de ^1H desta sulfona mostra apenas um sinal em 6,86 ppm, de hidrogênio mais protegido que o do tiofeno anterior em 7,31 ppm, indicando que ao se oxidar o enxofre, esses hidrogênios não são mais aromáticos deixando de sofrer influência da corrente de anel.

O rendimento da sulfona **106** foi baixo; e rendimentos descritos na literatura para este composto não ultrapassam valores próximos à 50%.⁷⁵ Como o objetivo naquele momento era verificar a viabilidade desta rota sintética, foi decidido seguir em frente, mesmo com o baixo rendimento. Comprovada sua viabilidade, esforços seriam realizados para melhorar a eficiência desta etapa da rota.

A próxima etapa desta rota seria a cicloadição entre a sulfona **106** e o benzociclopropeno **107** (ESQUEMA 36 – seção *Plano de pesquisa*). Este composto é disponível comercialmente, mas, suas fontes comerciais não são bem conhecidas, os preços são elevados e está somente disponível por meio de importação em empresas que solicitam longos prazos de espera. Pela estrutura do composto **107**, a presença do anel de 3 membros fundido ao anel benzênico, deve torná-lo muito reativo e, dessa maneira, este composto poderia chegar degradado.

Esses fatos nos motivaram a sintetizá-lo, de acordo com procedimentos descritos na literatura – *Organic Synthesis Coll.* (ESQUEMA 64).⁵⁹

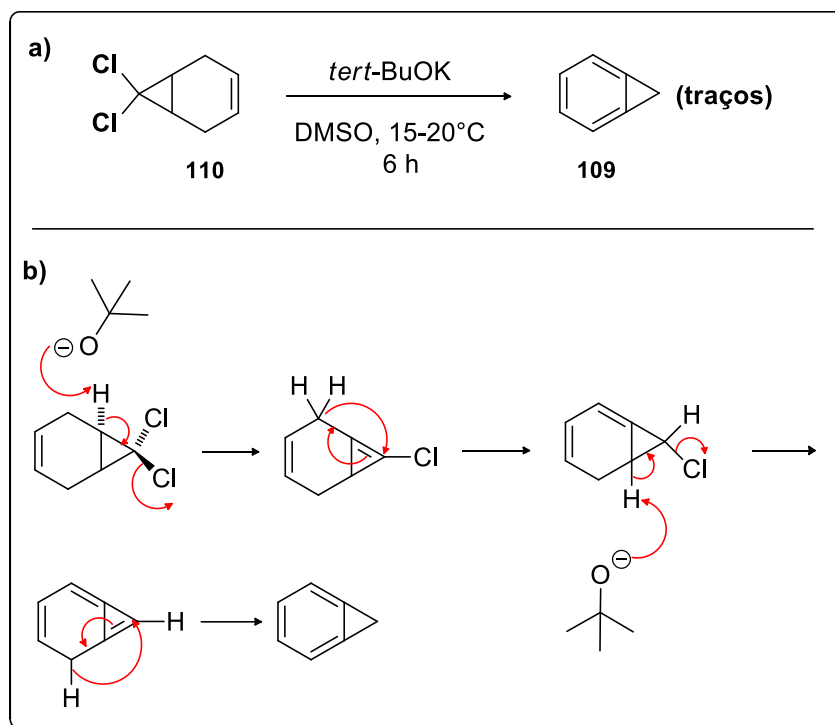
O biciclo **110** foi obtido a partir do 1,4-ciclo-hexadieno (**109**), por meio da adição de carbeno gerado por *tert*-BuOK (ESQUEMA 64).^{59a}



ESQUEMA 64: **a)** Síntese de **110**. **b)** Mecanismo para formação de **110**.

Nesta reação, mesmo realizando o controle do número de equivalentes molares de clorofórmio para se evitar a formação do produto de dupla adição, este também foi obtido. O produto **110** é líquido à t.a. e pode ser facilmente separado do *bis*-aduto **131** (sólido branco a t.a.) por filtração. Dessa forma, o composto **110** foi obtido em 49% após purificação/destilação sobre pressão reduzida.

Em seguida, uma solução do composto **110** em DMSO anidro foi adicionada gota a gota em uma mistura de *tert*-BuOK/DMSO mantida entre 15-20 °C. Ao realizar a adição a coloração da mistura alterou de incolor para marrom intenso e foi possível perceber um odor pungente, característico do composto benzociclopropeno **107** (ESQUEMA 65).^{59c}



ESQUEMA 65: a) Síntese do benzociclopropeno **107**. b) Mecanismo para formação de **107**.

Comprovou-se que o composto **107** foi obtido por meio de CG/MS, ao se verificar seu íon molecular ($m/z = 90$ - FIGURA 43), entretanto, em nossas mãos foi obtido somente traços do produto e sempre misturado com *tert*-BuOH após extração com pentano.

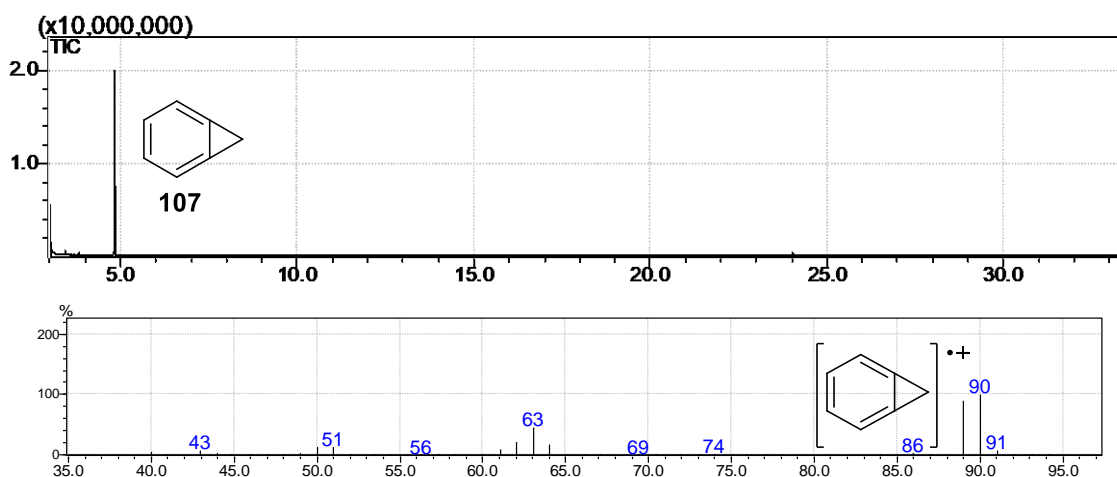


FIGURA 43: a) Cromatograma do composto **107**. Tempo de retenção 4,8 min. b) Espectro de massas do composto **107**.

Foram realizadas algumas tentativas adicionais para se obter o composto **107** em maiores rendimentos e livre de *tert*-BuOH, mas, não foi possível, como pode ser observado pela análise de RMN de ^1H do composto, após se realizar uma destilação sobre pressão reduzida, seguida de extração (FIGURA 44).

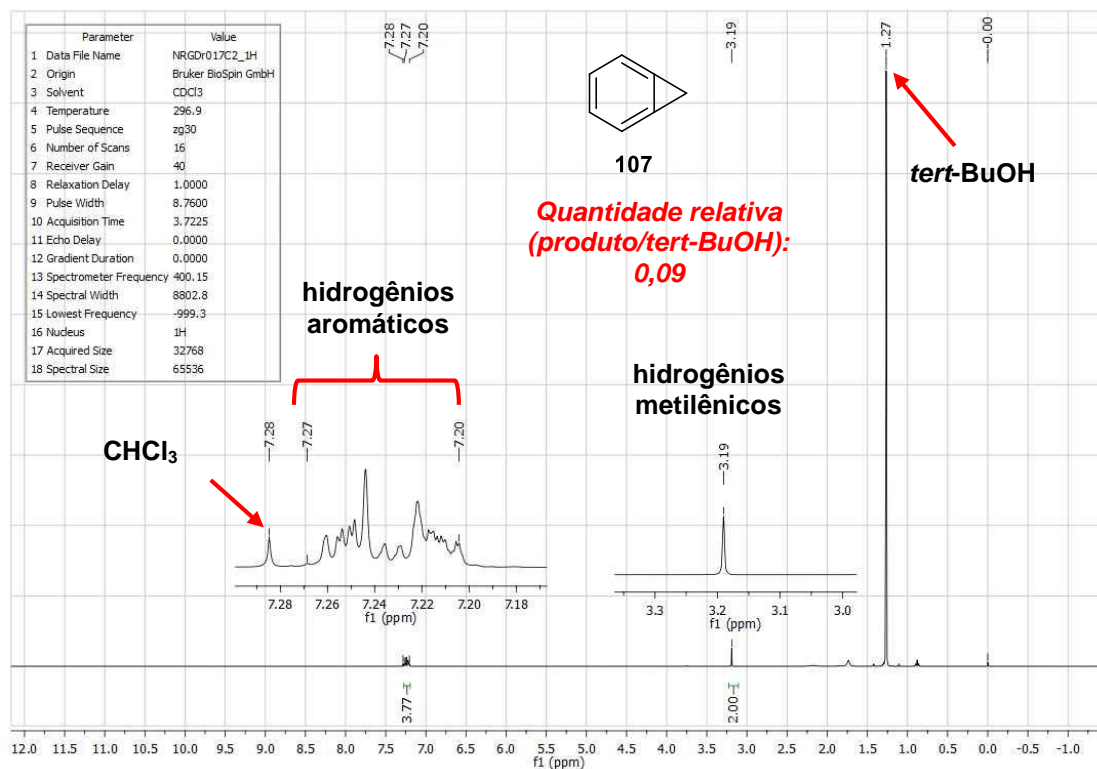


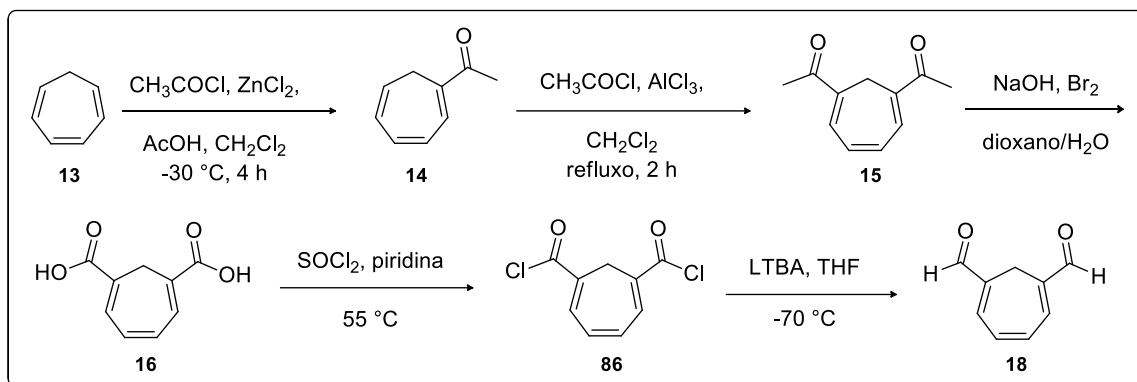
FIGURA 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do meio reacional de **107**, após destilado.

Neste espectro pode se observar um singleto em 3,19 ppm integrando para 2 hidrogênios (anel de 3 membros) e um multiplete de 7,20-7,27 ppm correspondente aos hidrogênios aromáticos (4 H), mostrando um forte indício de se tratar do composto desejado, porém o *tert*-BuOH (singleto em 1,27 ppm) sempre estava presente em maior quantidade como contaminante.

Como os testes realizados para síntese do benzociclopropeno **107** não saíram como planejado, optou-se por partir para outra abordagem sintética para obtenção do anulenonitrilo **21**.

7.1.2 – Abordagem envolvendo o ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dialdeído (18)

Como mencionado anteriormente, outra maneira de se obter o anulenonitrilo **21**, é partir do ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dialdeído (**18**), cuja síntese é descrita por Vogel e colaboradores (ESQUEMA 66).⁵¹

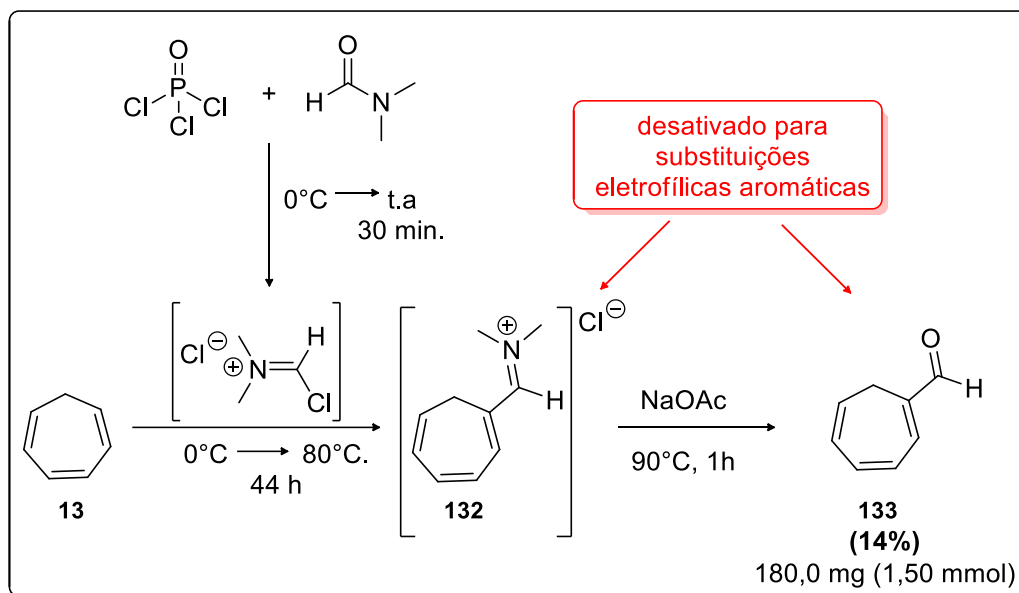


ESQUEMA 66: Síntese do dialdeído **18**.

A síntese envolve 5 etapas a partir do 1,3,5-ciclo-heptatrieno (**13**), que reagido com cloreto de acila 2 vezes, na presença de cloreto de zinco e outra na presença do cloreto de alumínio fornece o composto **15**. O diácido **16** é gerado pela reação do halofórmio que logo em seguida é convertido em seu cloreto de ácido **86** o qual é reduzido ao dialdeído **18** com o hidreto de tri-*tert*-butoxialumínio de lítio (LTBA).⁵¹

Destaca-se que há poucos relatos na literatura da síntese deste dialdeído, e a maioria envolvendo longas rotas como a descrita acima, portanto, nós resolvemos testar alguns métodos para obter este composto em um menor número de etapas⁵¹

A primeira delas foi empregando o método da formilação de *Vilsmeier-Haack*; baseado em um método descrito na literatura,⁷⁸ foi possível obter o composto monoaldeído **133** em 14% de rendimento (ESQUEMA 67).



ESQUEMA 67: Formação do 1,3,5-ciclo-heptatrieno (**13**).

O reagente de *Vilsmeier-Haack* foi preparado tratando-se DMF anidro com POCl_3 recém destilado a 0°C . Foi preparada uma solução do composto **13**, em DMF anidro a 0°C , na qual o reagente de *Vilsmeier-Haack* recém-preparado foi adicionado (ESQUEMA 67). Nestas condições foram testadas a utilização de 25 equivalentes do reagente de *Vilsmeier-Haack* e também com 50 equivalentes, com aquecimento (80°C). Mesmo com essas condições drásticas sempre era possível verificar que o material de partida não era completamente consumido (cromatografia a gás – CG – FIGURA 45). Nestes testes também não se verificou a formação do dialdeído **18**.

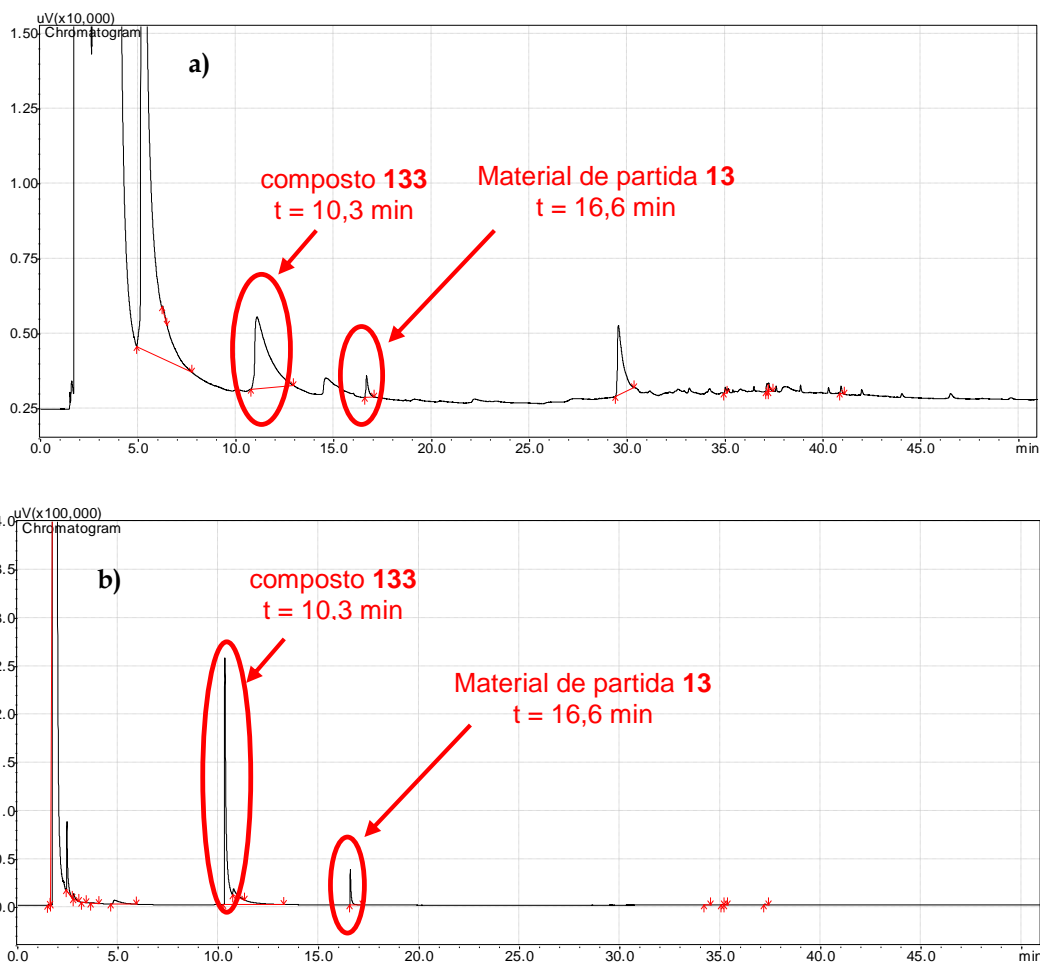
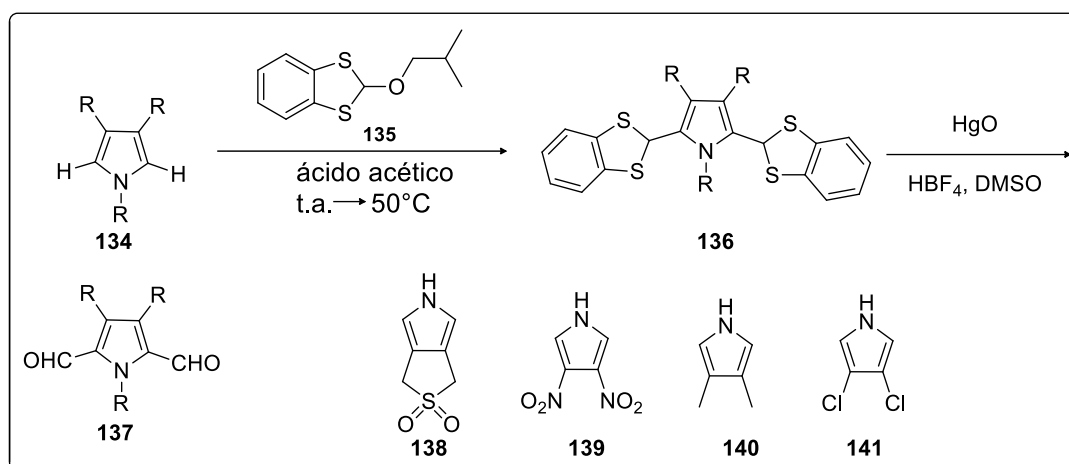


FIGURA 45: **a)** Cromatograma do meio reacional após 41 h de reação a 75 °C. **b)** Cromatograma do meio reacional para formação de **133** após extração e purificação.

A baixa reatividade frente a dupla formilação pode ser explicada pelo intermediário **132** formado antes de sua hidrólise pelo acetato de sódio (ESQUEMA 67), uma espécie muito desativada para uma nova substituição eletrofílica por mais uma molécula de reagente de *Vilsmeier-Haack*.

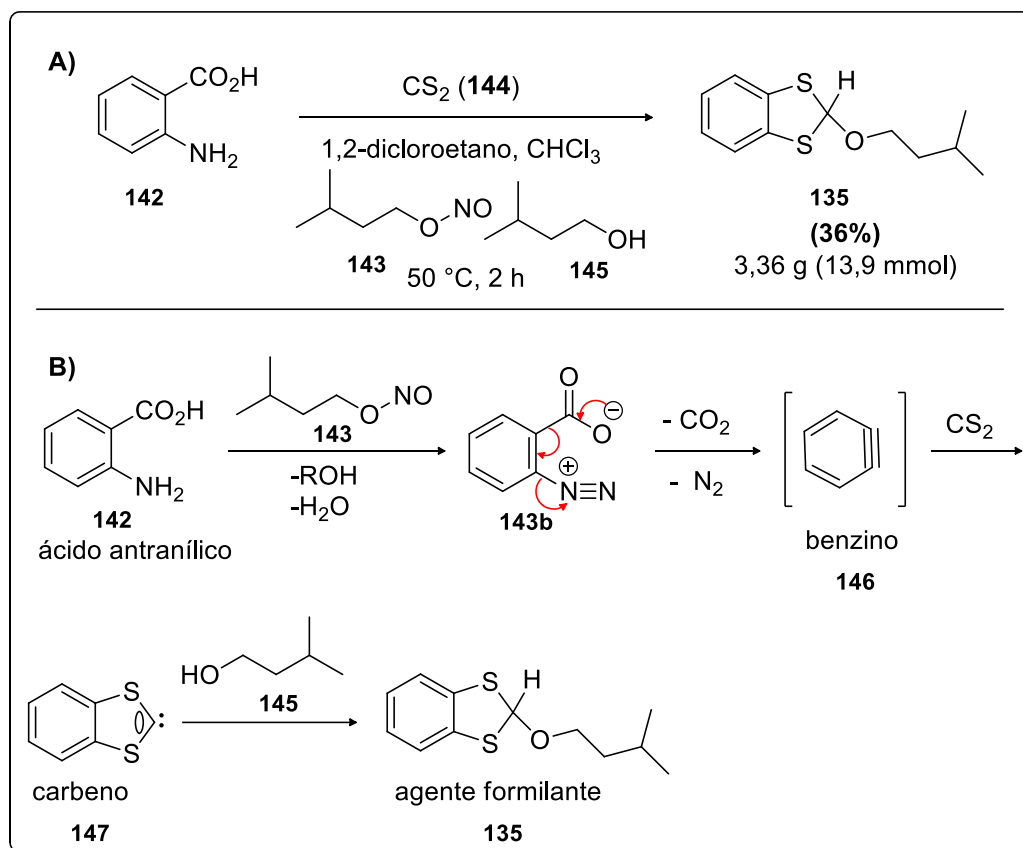
Em outro método testado, aplicado para formilação de pirróis desativados, consiste na utilização de um agente formilante **135** (não comercial) e logo em seguida pela sua hidrólise utilizando óxido de mercúrio (II) e ácido tetrafluorborônico (HBF₄) (ESQUEMA 68).⁷⁹



ESQUEMA 68: Método para formação de pirróis desativados.

Esta metodologia ainda não havia sido testada para formação de compostos como o ciclo-heptatrieno **13**.

Inicialmente foi preciso sintetizar o agente formilante **135**, partindo do ácido antranílico (**142**) (ESQUEMA 69).⁸⁰



ESQUEMA 69: a) Síntese do agente formilante **135**. b) Mecanismo para formação de **135**.

Nesta abordagem o ácido antranílico (**142**) foi colocado para reagir com nitrito de isoamila (**143**) gerando o sal de diazônio **143b**, que após a descarboxilação e perda de gás N₂, gerou o intermediário benzino **146** *in situ*; este intermediário reage com dissulfeto de carbono (formando um carbeno) o qual finalmente sofre a adição do 3-metilbutan-1-ol (**145**) fornecendo o composto **135** em 36% (rendimento global) após purificação por coluna cromatográfica com sílica gel (FIGURA 46).

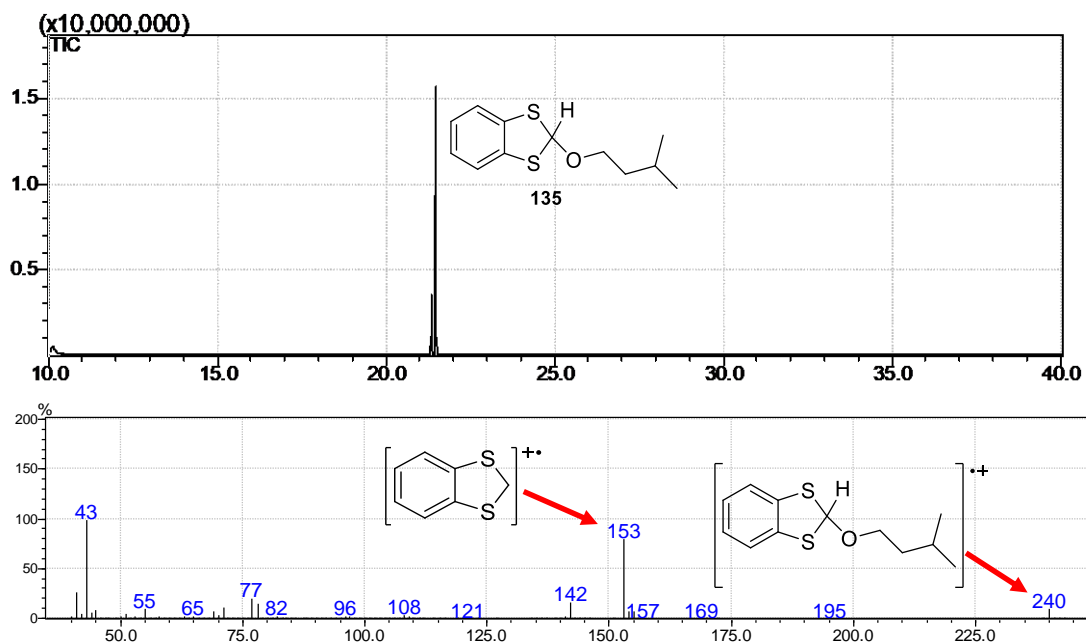
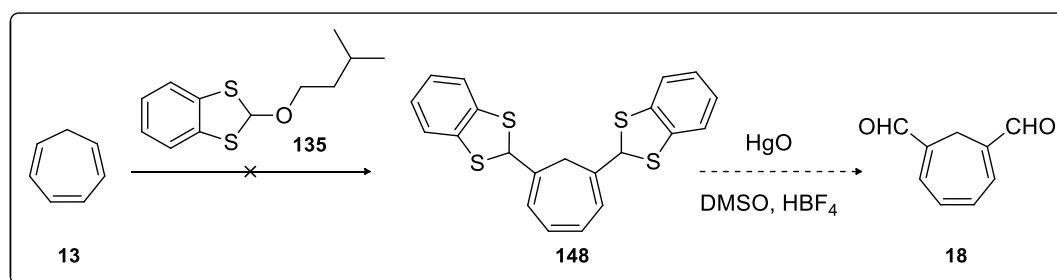


FIGURA 46: a) Cromatograma do composto **135**. Tempo de retenção 21,5 min. b) Espectro de massas do composto **135**. Íon molecular em m/z 240.

Dessa forma, iniciaram-se os testes para formação do ciclo-heptatrieno **13**, baseado nas condições experimentais descritas na literatura para pirróis (ESQUEMA 70).⁷⁹ Os resultados estão descritos na TABELA 5 abaixo:



ESQUEMA 70: Teste para formação do ciclo-heptatrieno **13**.

TABELA 5: Condições reacionais testadas.

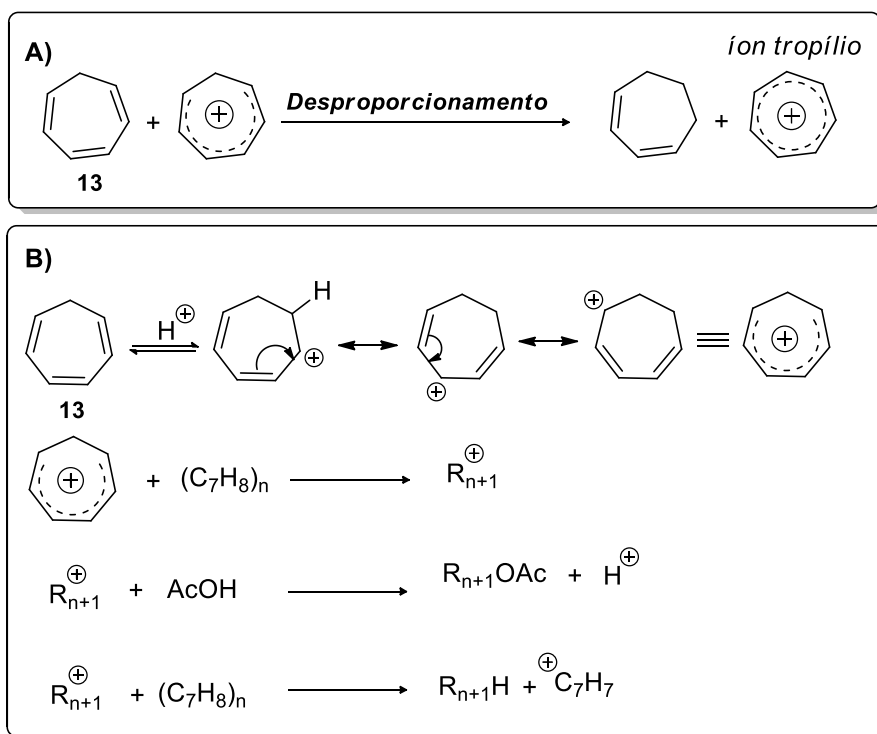
Entr.	13 (mmol)	135 (eq.)	ácido (eq.)	t(h)	T(°C)	R(%)
1	2,2	2,2	AcOH (89)	3	50	---
2	1,7	2,2	AcOH (81)	12	70	---
3**	0,5	2,2	PTSA (cat.)	5,5	0→t.a.	---
4**	1,1	2,5	AcOH (2,5)	14	84	---
5*	1,1	2,6	AcOH (7,5)	47	0→90	---

*adicionado quantidade catalítica de acetato de cobre (II).

**Na entrada 3 foi utilizado CH₂Cl₂ como solvente. Foi utilizado 1,2-dicloroetano como solvente nas entradas 4 e 5.

Nas entradas 1 e 2 dessa TABELA 5, o ácido acético foi utilizado como solvente/reagente e não se observou a formação do produto **148**. Como o excesso de ácido poderia ter degradado o material de partida **13**, foi utilizada quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), entretanto, não ocorreu reação. Na entrada 4 foi utilizado 2,5 equivalentes molares de ácido acético, maior aquecimento e tempo reacional comparado a entrada 1, e os resultados continuaram os mesmos. O meio reacional, em todos os casos, variava de incolor para uma coloração roxa.

Uma possível explicação, como já descrito na literatura,⁸¹ é que o cicloheptatrieno sofreu uma reação de disproporcionamento em meio ácido, levando a polimerização, ou mesmo reagiu com ácido presente no meio (ESQUEMA 71), dessa forma, o agente formilante **135**, ainda presente em meio ácido, deu origem aos demais subprodutos.



ESQUEMA 71: Possíveis reações secundárias do ciclo-heptatrieno **13** em meio ácido.

Esta mesma literatura,⁸¹ afirma que a adição de quantidades equimolares de acetato de cobre (II) juntamente com desoxigenação do solvente utilizado (1,2-dicloroetano) evitava esse fenômeno (entrada 5), entretanto, em nossas mãos os resultados obtidos foram os mesmos das demais entradas da TABELA 5.

Nas condições testadas, o produto **148** não foi identificado, gerando em todos os casos uma mistura complexa de produtos que não foi possível identificar por RMN de ¹H. Ao se analisar o meio reacional por CG/MS verificou-se a formação de subprodutos do agente formilante, alguns dos quais pode-se propor uma estrutura com base em seus íons moleculares (FIGURA 47).

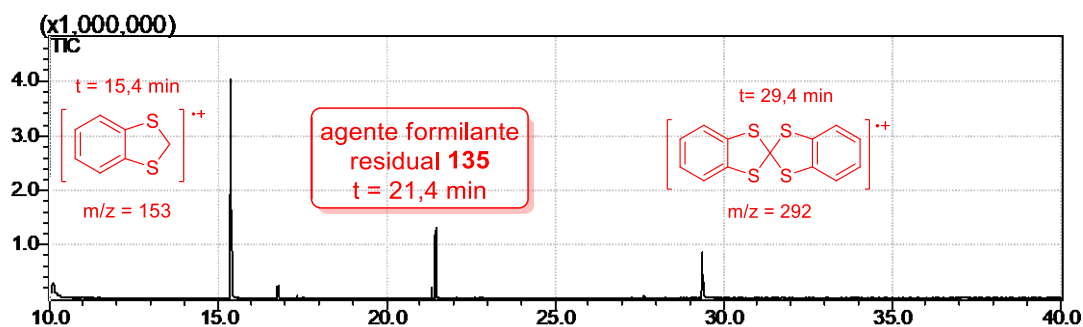
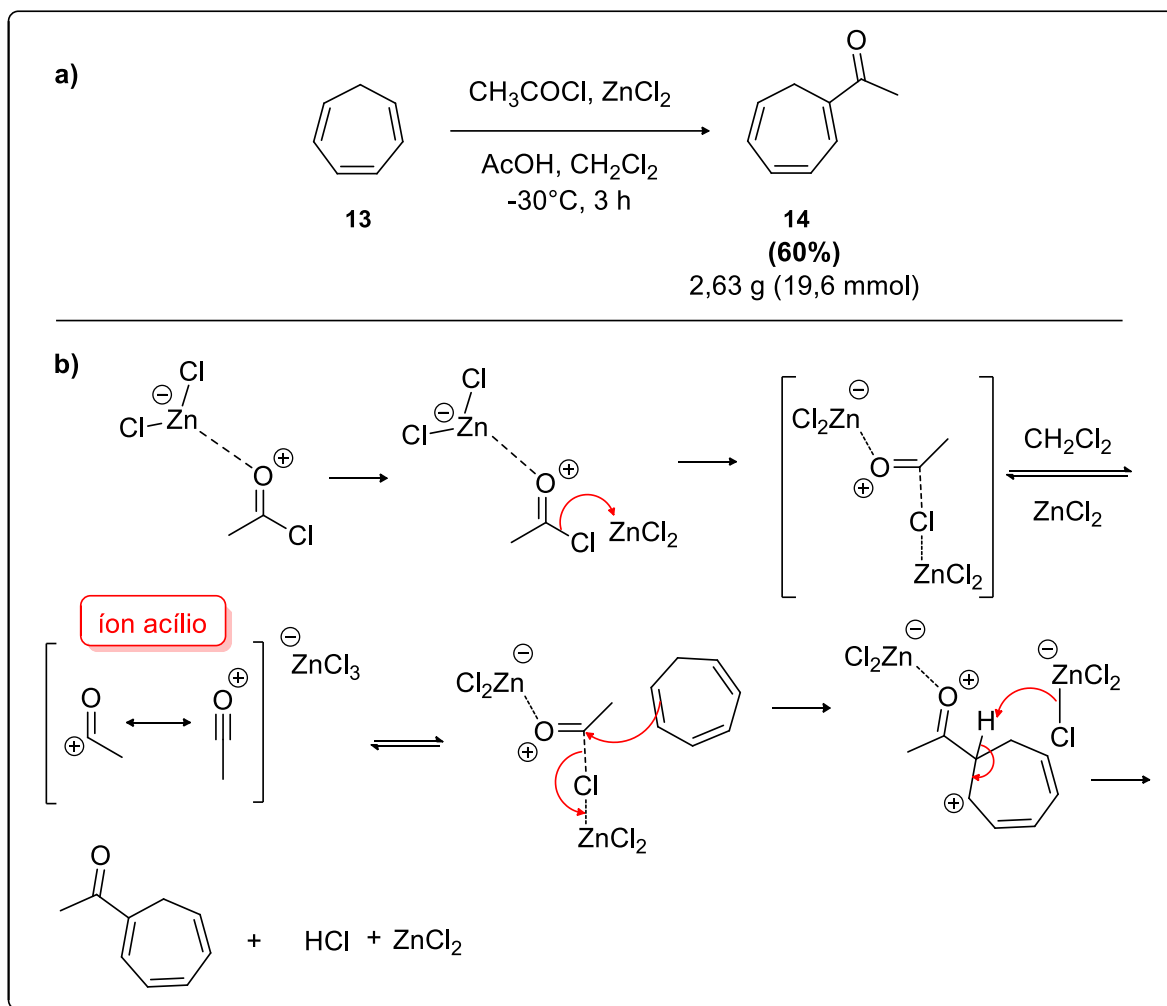


FIGURA 47: Cromatograma do meio reacional para inserção do agente formilante **135** no ciclo-heptatrieno **13**.

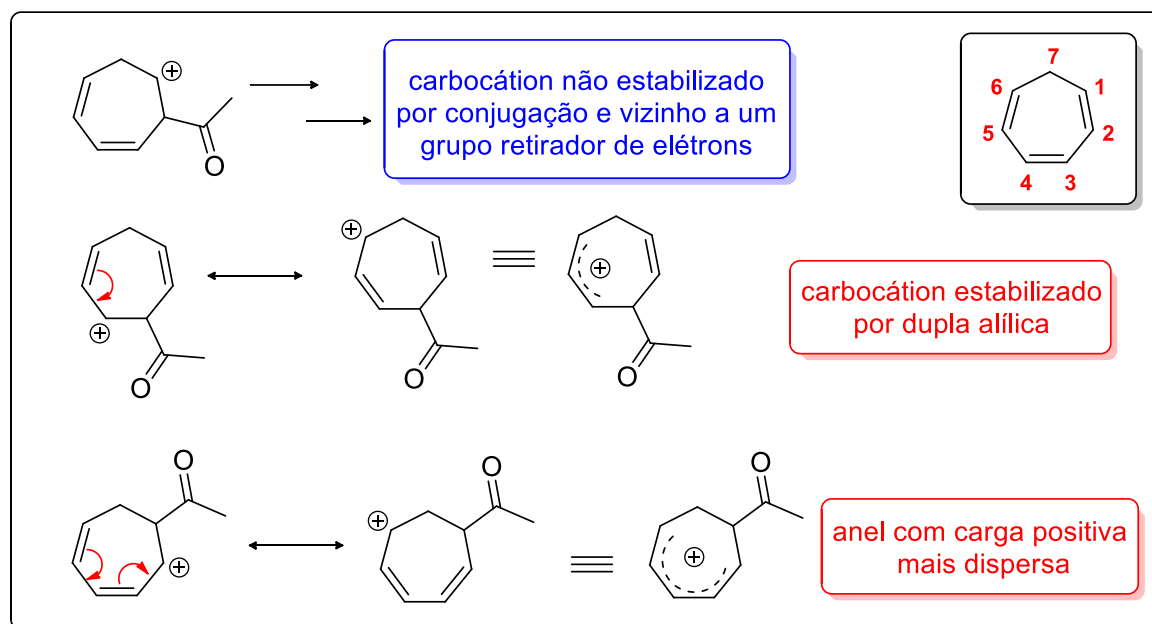
Devido aos resultados obtidos decidiu-se abandonar esse método e seguir como inicialmente proposto para a síntese do dialdeído **18** (ESQUEMA 66).

A síntese do composto **14** foi efetuada adicionando o ciclo-heptatrieno **13** em uma mistura de CH_2Cl_2 , AcOH glacial, cloreto de acila e ZnCl_2 , a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (condições de acilação) fornecendo o composto desejado em 60% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (ESQUEMA 72).^{82,83}



ESQUEMA 72: **a)** Acilação do ciclo-heptatrieno **13**. **b)** Mecanismo para formação de **14**.

O composto **13** é preferencialmente acilado em sua posição 1, devido ao intermediário carbocátion formado ser estabilizado por conjugação com 2 duplas ligações (ESQUEMA 73). Acilações em outras posições do anel podem ocorrer, mas em menor proporção, devido a estabilidade dos carbocátions formados serem menores, comparadas ao formado pela acilação na posição 1.



ESQUEMA 73: Possíveis carbocátions formados na primeira acilação.

O composto **14** foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C com o espectro de RMN de ^{13}C apresentando um sinal característico de carbonila cetônica (197,6 ppm – FIGURA 48 abaixo) e pelo espectro de RMN de ^1H (FIGURA 123 – página 268), verifica-se que os hidrogênios da posição 7 (**H-7**) aparecem como dubleto, comprovando que a acilação ocorreu na posição 1, já que acilações em outras posições (2, 3, 4 ou 5) leva os hidrogênios **H-7** ter outra multiplicidade de sinal.

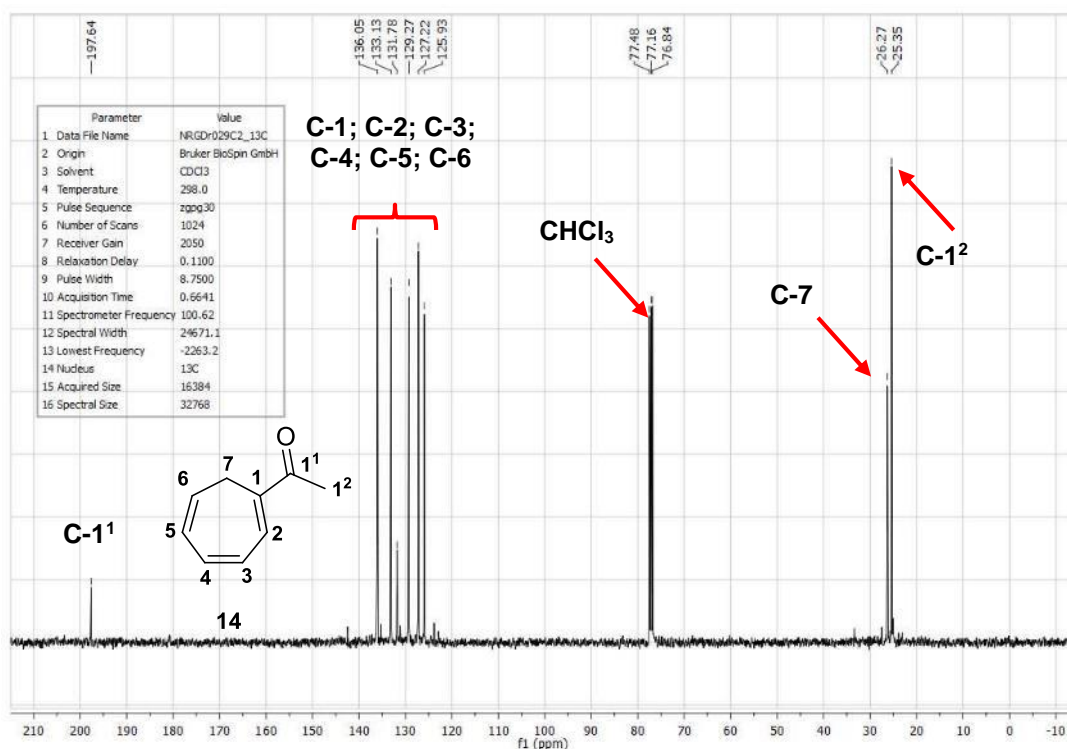
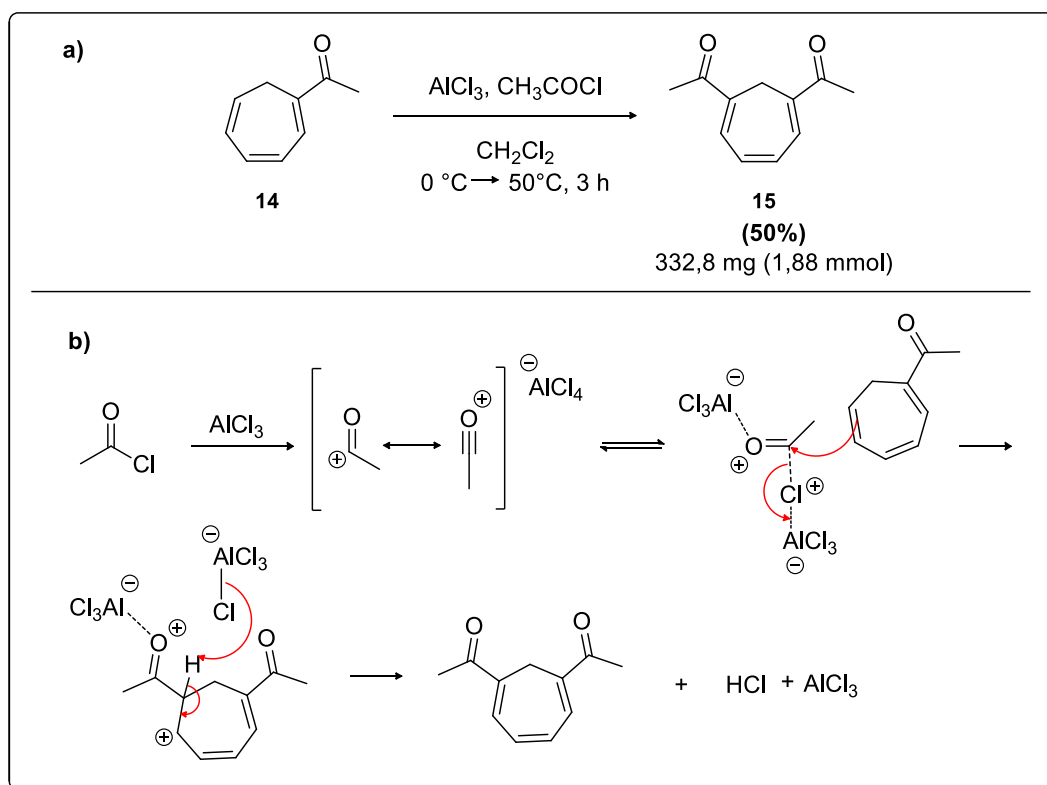


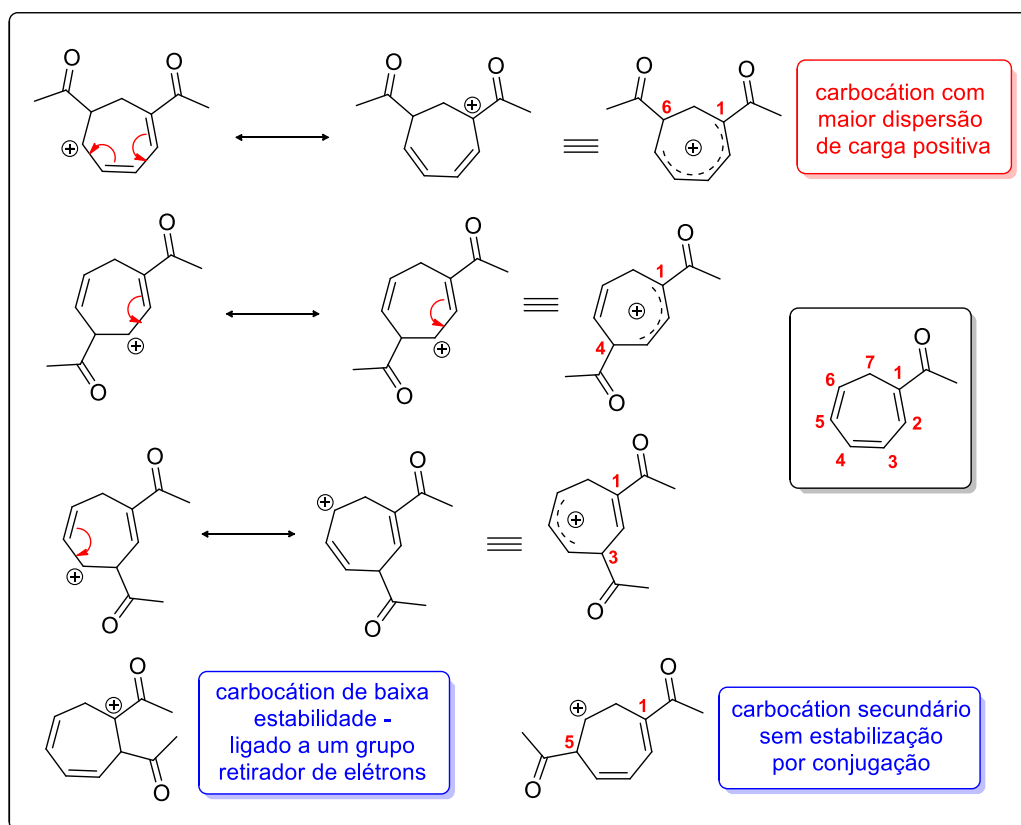
FIGURA 48: Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado de hidrogênio do composto **14**.

O composto monoacilado **14** obtido foi submetido novamente à condições de acilação de *Friedel-Crafts*, utilizando CH_2Cl_2 , cloreto de acila e AlCl_3 a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (ESQUEMA 74).⁸² Neste caso, foi necessário utilizar condições mais drásticas (aquecimento e um ácido de *Lewis* mais forte – AlCl_3 , quando comparado ao ZnCl_2) já que o composto **14** é desativado para substituições eletrofílicas aromáticas pela presença do grupo acila.



ESQUEMA 74: **a)** Inserção do 2º grupo acila em **14**. **b)** Mecanismo para formação de **15**.

A inserção do grupo acila, preferencialmente ocorre na posição 6 do anel, pela estabilidade do intermediário carbocátion formado (ESQUEMA 75), entretanto, foi possível verificar por TLC e análises/confirmações posteriores que se forma outro produto de acilação resultante de di-acilação com substituições em outras posições do anel.

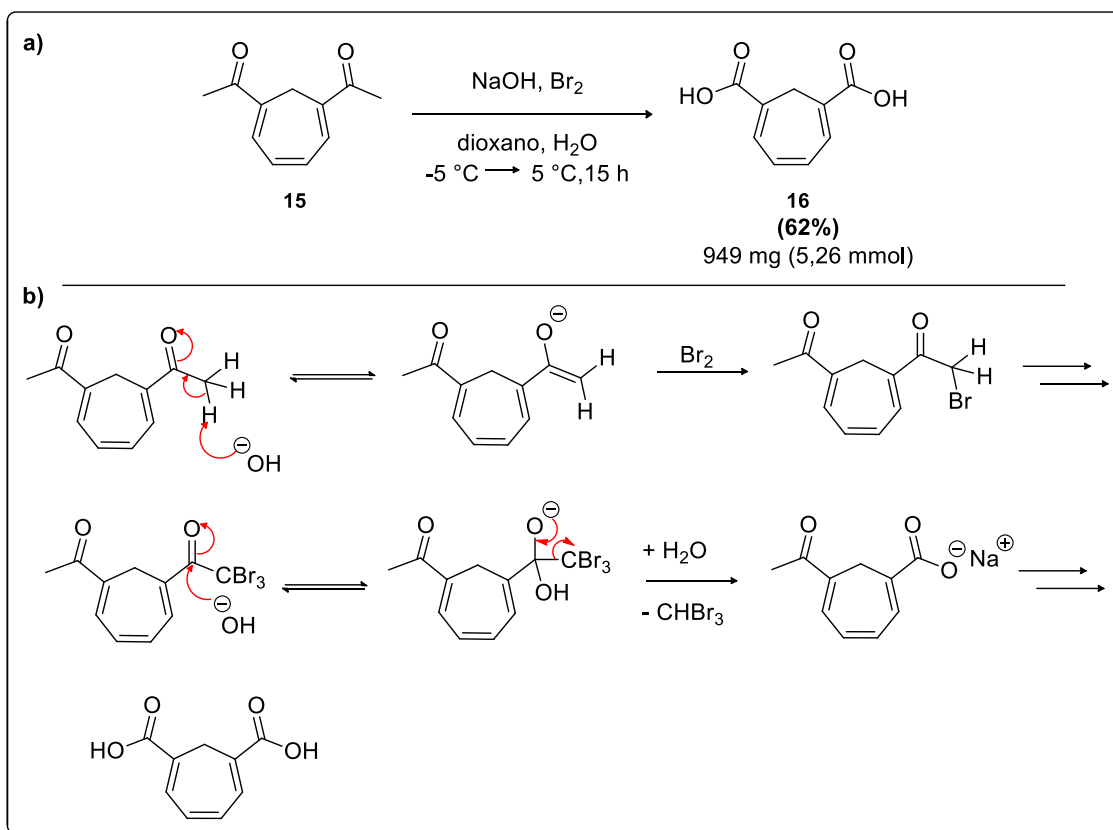


ESQUEMA 75: Possíveis carbocátions formados pela inserção do 2º grupo acila.

O meio reacional, depois de extraído, foi purificado em coluna cromatográfica e o produto **15** foi isolado com 50% de rendimento. Pelo espectro de RMN de ^1H (página 265 – seção de espectros), pode-se verificar que os grupos acila estão em relação (1,6) ao se observar a multiplicidade dos hidrogênios **H-7** (um singleto em 2,99 ppm). Caso a relação dos grupos acila fosse outra, **H-7** deveria ter outra multiplicidade. Nota-se também a simplicidade do espectro devido à simetria da molécula.

Este composto diacetilado (um óleo amarelo) apresentou certa instabilidade, adquirindo odor semelhante ao de ácido acético, e coloração bem escura quando armazenado, portanto, foi utilizado na próxima etapa logo que sintetizado.

O composto **15** foi facilmente convertido no diácido **16** pela reação do halofórmio (ESQUEMA 76).^{84,85}



ESQUEMA 76: a) Formação do diácido **16**. b) Mecanismo para formação de **16**.

Esta reação não apresentou problemas e o produto foi obtido em 62% após sua precipitação. Pela análise de RMN de ¹H (FIGURA 49), observa-se sinais dos hidrogênios da função carboxílica (2H em 12,61 ppm) e que as funções ácido estão em relação (1,6) no anel. Isso pode ser verificado ao se observar a multiplicidade dos hidrogênios metilênicos **H-7** (singlete). Caso as carboxilas não estivessem em relação (1,6), a multiplicidade de **H-7** seria outra. Pelo espectro de infravermelho, observam-se bandas características do estiramento de ligação O-H (3474 cm⁻¹), de carboxilas de ácido conjugado (1678 cm⁻¹), estiramento de ligação dupla C=C (1608 cm⁻¹), estiramento C-O (1290 cm⁻¹), deformação dentro (1440 cm⁻¹) e fora do plano da ligação O-H (935 cm⁻¹).

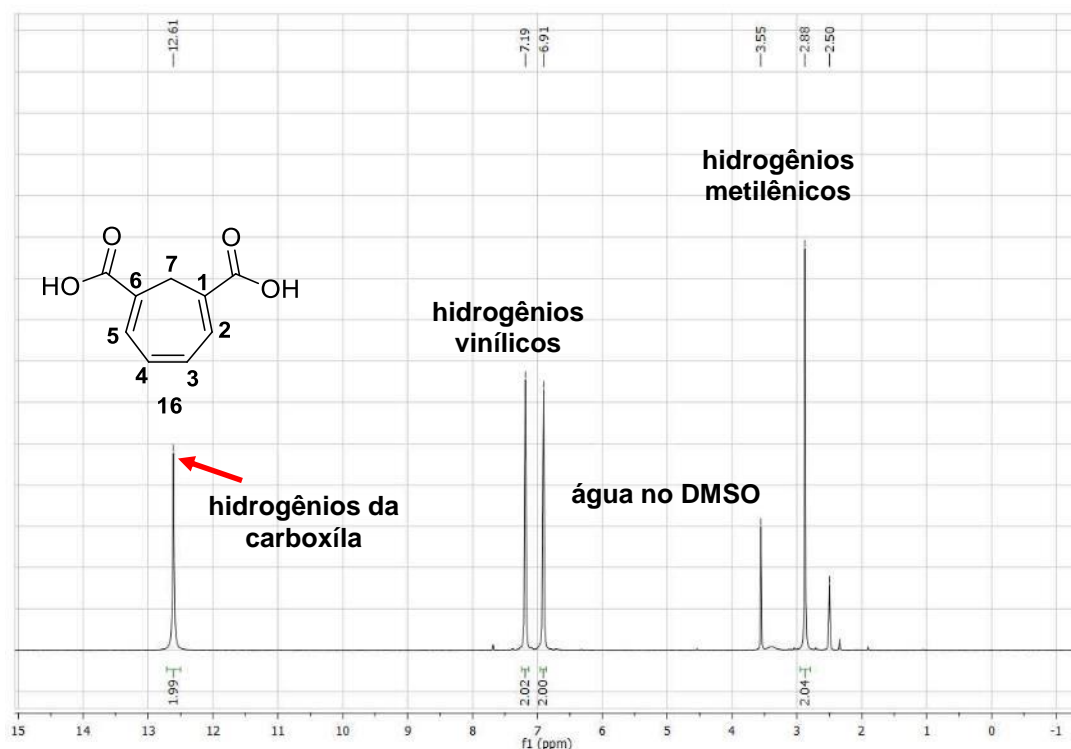
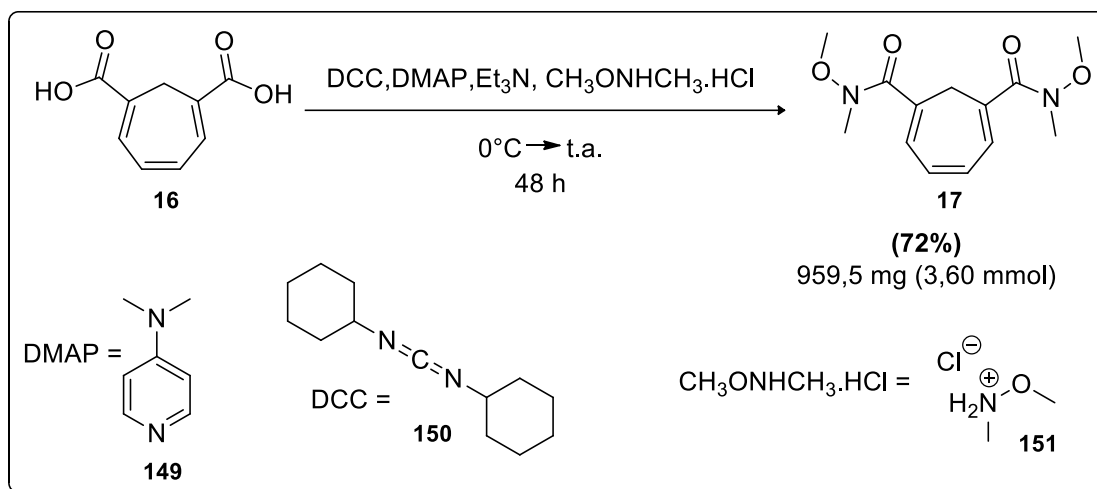


FIGURA 49: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do diácido **16**.

Segundo a metodologia de Vogel,⁵¹ a próxima etapa é a conversão de **16** em seu respectivo cloreto de ácido e, logo em seguida, realizar a redução utilizando LTBA (específico para converter cloretos de ácido em aldeídos – ESQUEMA 66). Entretanto, os procedimentos apresentados na literatura utilizando este método são todos em escalas multigramas (100 g) e suas purificações por destilações.⁵¹

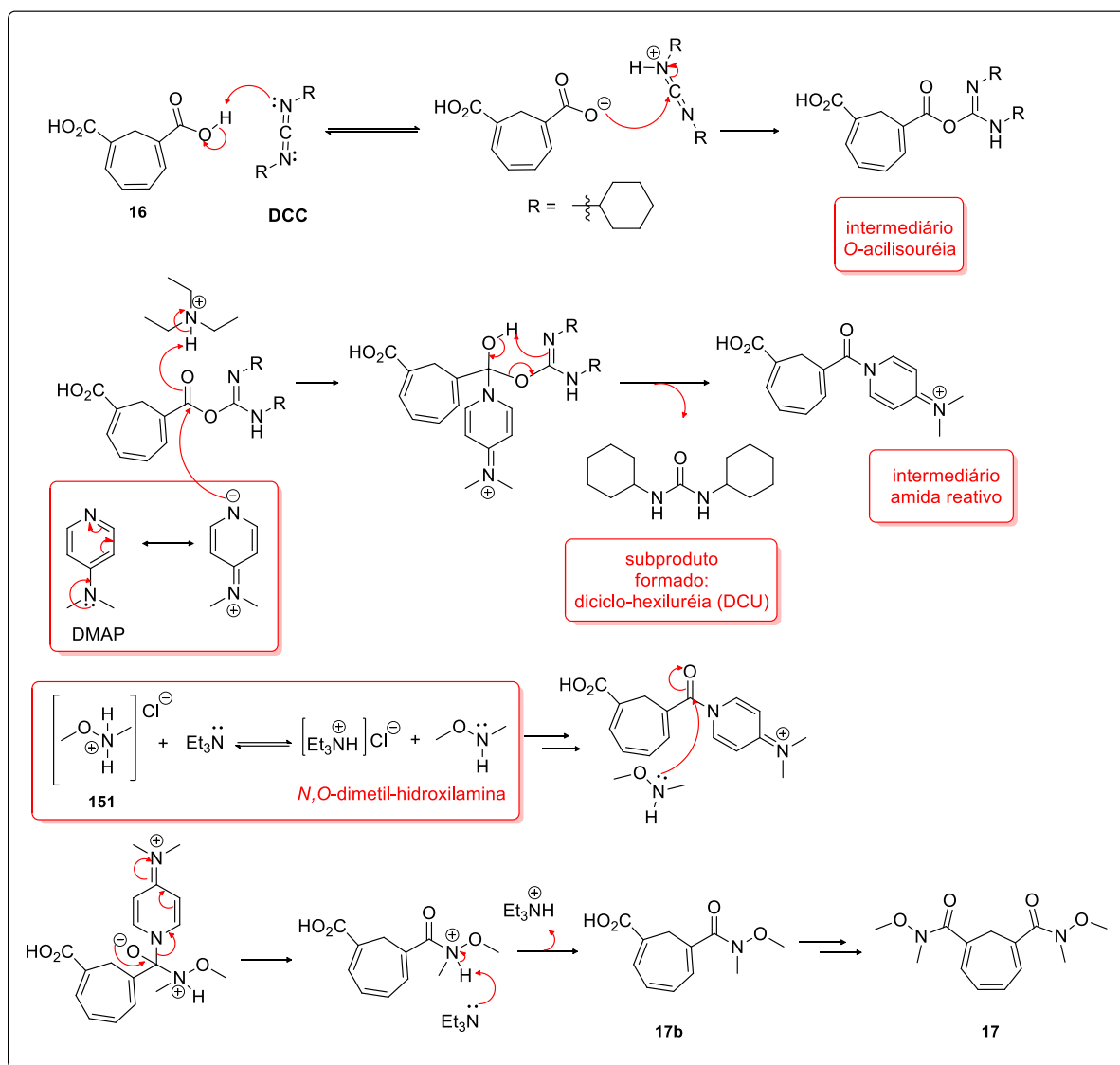
Em escalas menores, como aqui utilizada, separações/purificações por destilação são pouco eficientes. Outro problema é instabilidade que cloretos de ácidos geralmente têm quanto a outros tipos de purificações como coluna cromatográfica. Portanto, foi adotado outra estratégia para se chegar ao dialdeído **18**, adequada a nossa escala atual de trabalho (miligramas).

Dessa forma, o composto diácido **16** foi convertido em sua respectiva amida de Weinreb (ESQUEMA 77).⁸⁶



ESQUEMA 77: Formação da amida de *Weinreb* **17**.

A conversão do diácido **16** em diamida **17** passa por um mecanismo semelhante ao da esterificação de *Steglich*, onde inicialmente é formado um intermediário do tipo O-acilisouréia (ESQUEMA 78). Em seguida, a carboxila sofre um ataque nucleofílico pelo DMAP e rearranjo para uma amida reativa e, a carboxila da amida sofre um ataque nucleofílico da *N,O*-dimetil-hidroxilamina (ESQUEMA 78). As condições testadas, foram resumidas na TABELA 6.



ESQUEMA 78: Proposta de mecanismo para formação da diamida **17**.

TABELA 6: Condições de formação da amida de *Weinreb*.

Ent.	16 (mM)	Hidrocloreto 151 (mM)	DCC (mM)	DMAP (mM)	Et ₃ N (mM)	t(h)	R (%)
1	90,0	490,0	38,0	9,00	420	56	36
2	90,0	32,0	24,0	14,0	470	44	64
3	80,0	28,0	22,0	50,0	430	48	65
4	80,0	28,0	24,0	860,0	410	70	72

*solvente utilizado: CH₂Cl₂

A reação foi monitorada por TLC, apresentando o consumo do material de partida (diácido **16**) e o surgimento de 2 compostos (condições da entrada 1 - FIGURA 50).

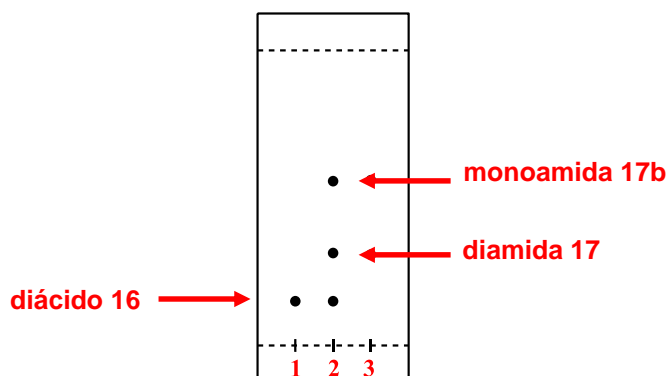


FIGURA 50: TLC (CH₂Cl₂/AcOEt 8:2) do meio reacional para formação da diamida **17**.

Os compostos foram isolados e analisados por RMN de ¹H; um deles (menor polaridade) se tratava da monoamida **17b** e o de maior polaridade a diamida **17** (36% - entrada 1).

Variando as condições, o rendimento aumentou (entradas 2, 3 e 4), entretanto, sempre se verificou que a monoamida **17b** não era consumida por completo, mesmo deixando longos tempos reacionais (70 h – entrada 4) ou utilizando grandes excessos de DMAP (entrada 4 – 11 equivalentes molares).

Sabe-se que nessas condições reacionais forma-se dicitlo-hexiluréia (DCU – ESQUEMA 78), um subproduto difícil de ser removido por coluna cromatográfica quando em excesso, devido a semelhança de polaridade com o produto. A maior parte do DCU foi removido por cristalização em acetato de etila/pentano com o produto ficando na água mãe (um óleo). O filtrado foi purificado em coluna cromatográfica fornecendo o composto **17** em 72% de rendimento (entrada 3).

A análise de IV demonstra claramente a formação de uma amida conjugada pelas bandas em 1640 cm⁻¹ (banda C=O – banda da amida I) e 1465 cm⁻¹ (estiramento C-N) características desse tipo de composto.

Pelo espectro de RMN de ¹H (FIGURA 51) também pode ser observado sinais característicos como das metoxilas (3,53 ppm) e das metilas ligadas ao nitrogênio da amida (3,18 ppm). Destaca-se a simplicidade do espectro devido a simetria da molécula.

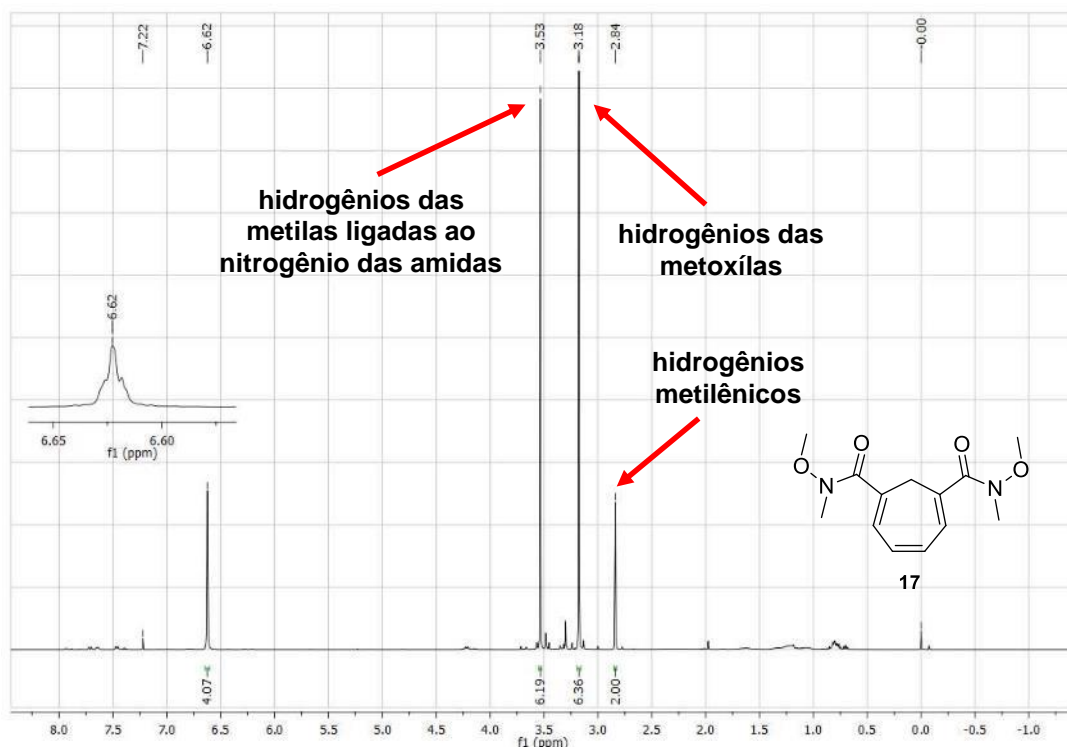
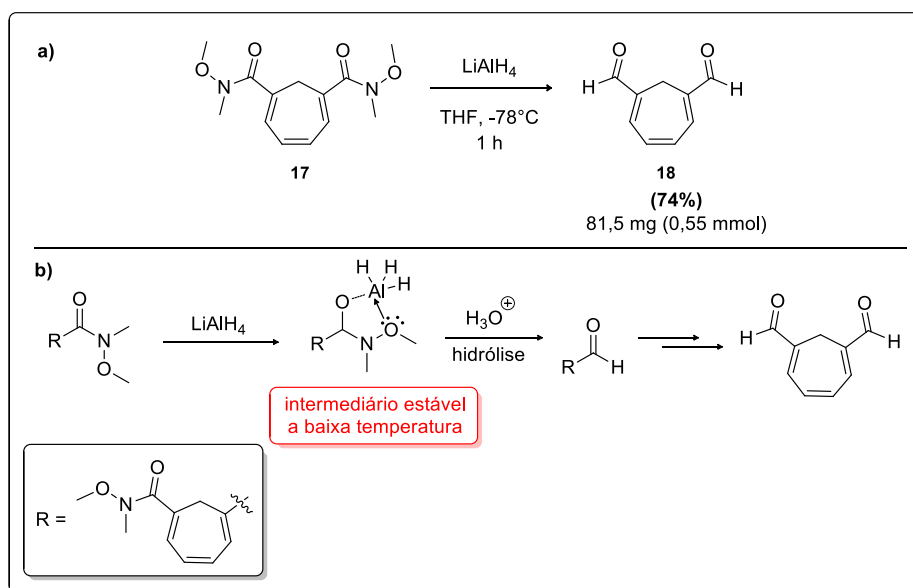


FIGURA 51: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **17**.

O dialdeído **18** foi obtido através da redução do composto **17** utilizando LiAlH_4 a baixa temperatura (ESQUEMA 79).⁸⁷



ESQUEMA 79: **a)** Redução da amida de *Weinreb* para aldeído. **b)** Mecanismo para formação de **18**.

Foram testadas 3 condições, resumidas na TABELA 7 abaixo:

TABELA 7: Condições de redução da diamida testadas.

Entr.	THF/17 (mM)	LiAlH ₄ (eqv.)	T (°C)	t (h)	R (%)
1	50	5,0	0	1	33
2	50	5,4	-20	1	45
3	46	6,3	-78	1	74

Utilizando a condição a – 78 °C, foi possível obter o composto desejado em maior rendimento (entrada 3). Nas condições das entradas 1 e 2, o composto necessitou ser purificado em um *plug* de sílica gel. Outra observação é que foi possível também se identificar (TLC e CG/MS) o produto da redução de uma das funções aldeído para álcool nas entradas 1 e 2 (FIGURA 52), devido a maior temperatura em que a reação foi realizada. No caso da entrada 3 somente por cristalização em acetato de etila/pentano, obteve-se produto puro.

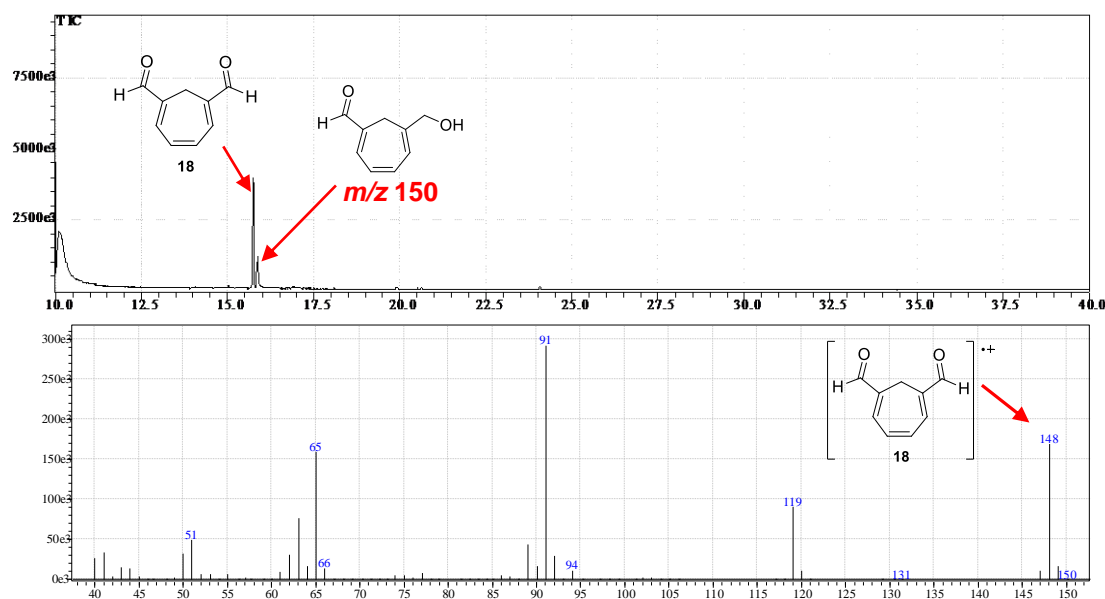


FIGURA 52: a) Cromatograma do composto **18**. Tempo de retenção 15,8 min. b) Espectro de massas do composto **18**. Íon molecular em *m/z* 148.

Com a análise de RMN de ¹H pode se observar o sinal de aldeído em 9,54 ppm (FIGURA 53). O restante dos sinais correspondem aos hidrogênios metilênicos **H-7** e aos hidrogênios **H-2**, **H-3**, **H-4** e **H-5**.

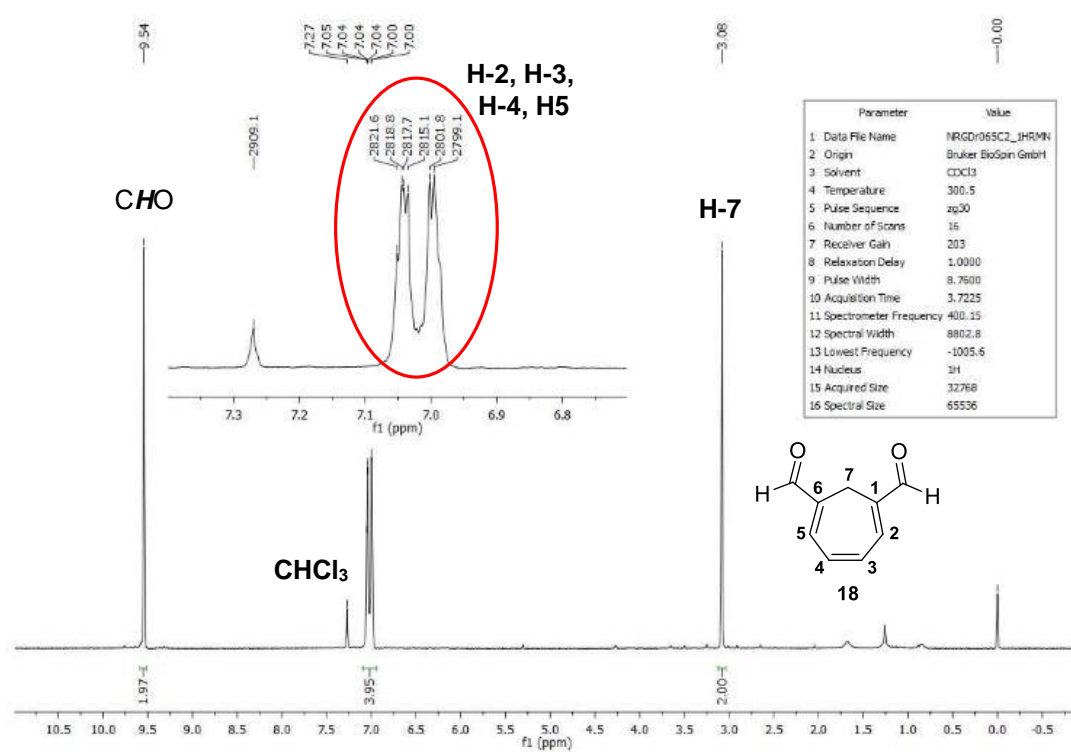
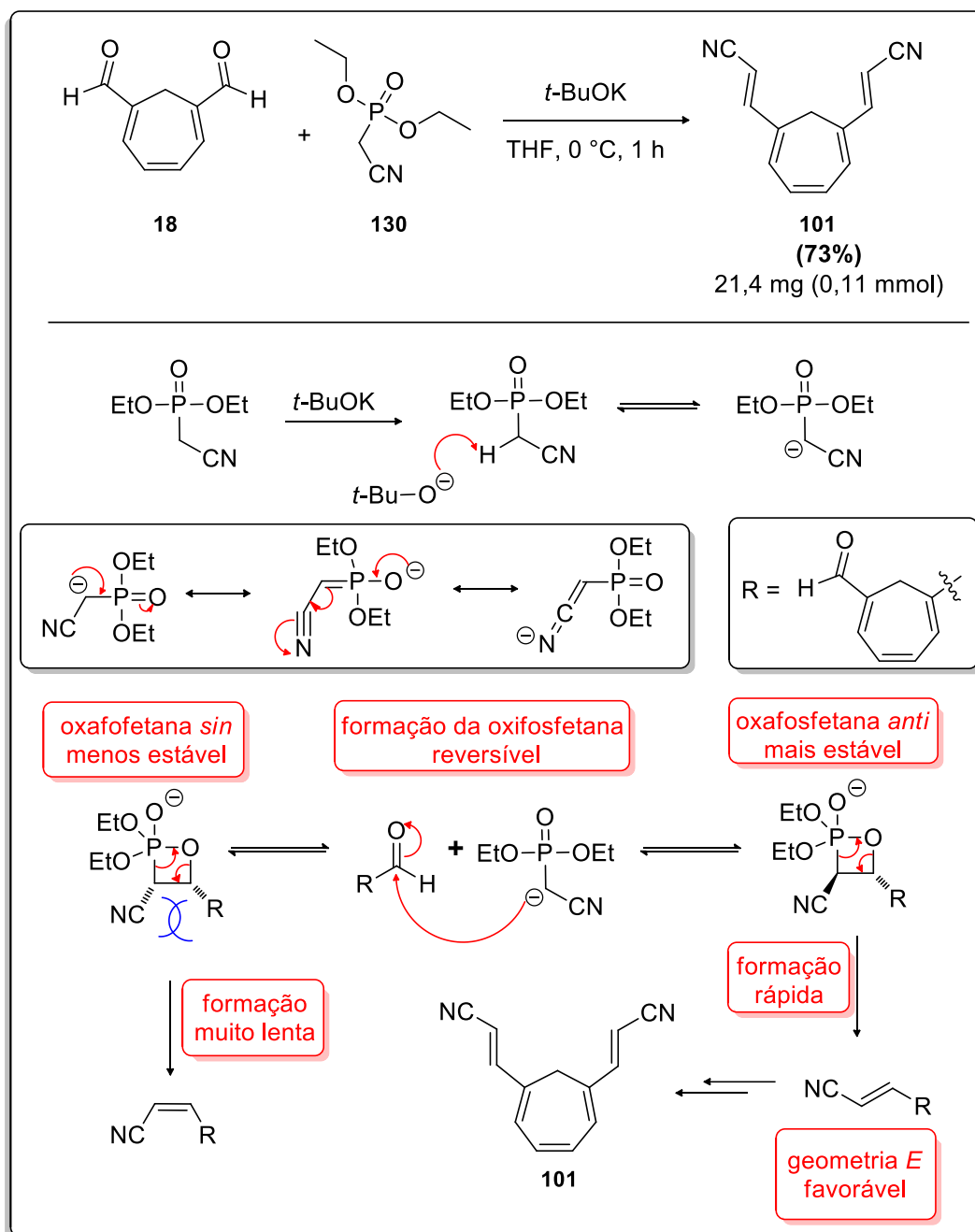


FIGURA 53: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **18**.

Após a síntese do aldeído **18**, o próximo passo foi convertê-lo na dinitrila **101** (ESQUEMA 80).^{88,89}



ESQUEMA 80: **a)** Olefinação do aldeído **18**. **b)** Mecanismo simplificado para formação de **101**.

Uma solução do aldeído **18** em THF anidro foi adicionado lentamente em uma solução de THF contendo *tert*-BuOK e o fosfonato **130** a 0 °C. Após 1 h de reação o aldeído foi completamente consumido (verificado por TLC) e o produto **101** obtido em 73 % de rendimento por precipitação.

O composto foi analisado por RMN de ¹H e espectrometria de massa (CG/MS) (FIGURAS 54 e 55, respectivamente).

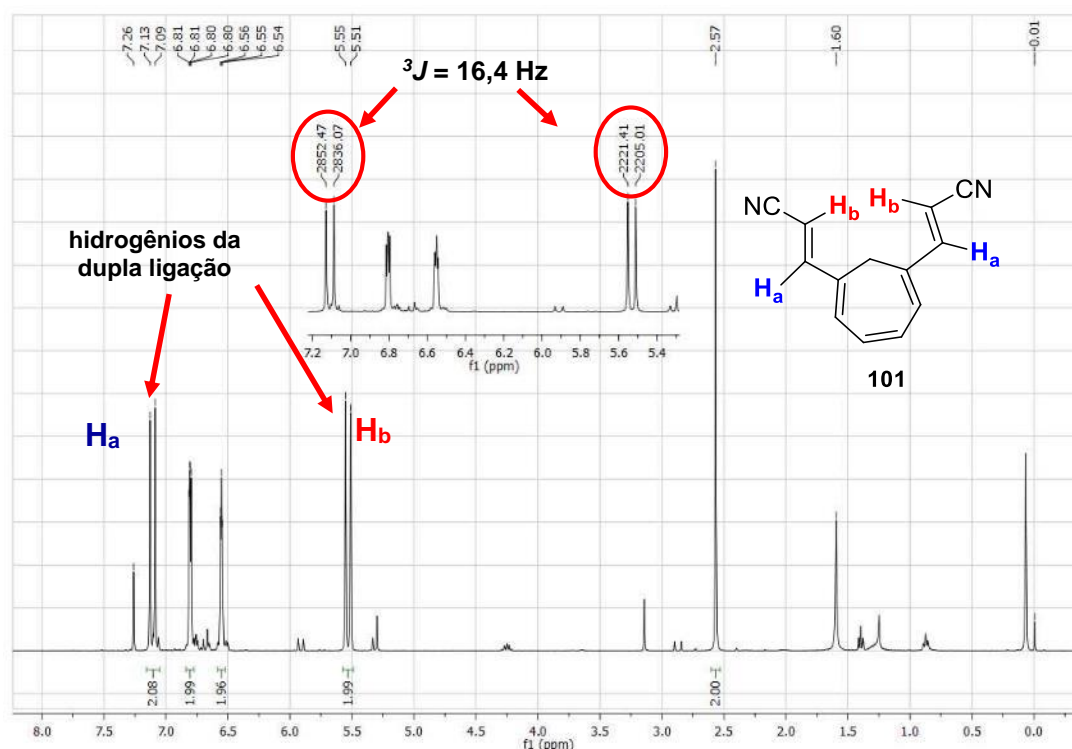


FIGURA 54: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **101**.

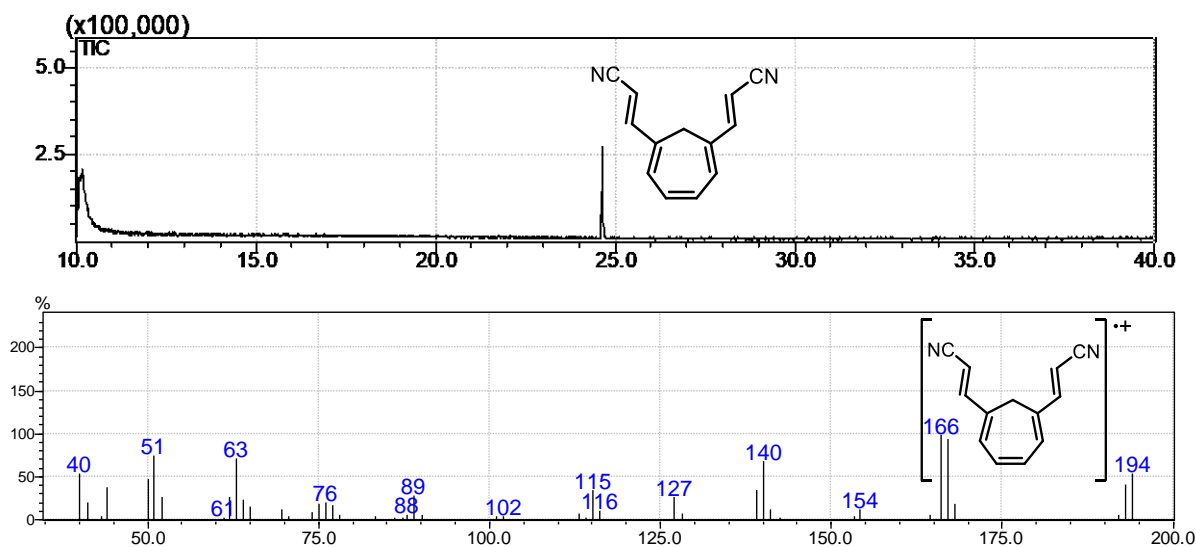
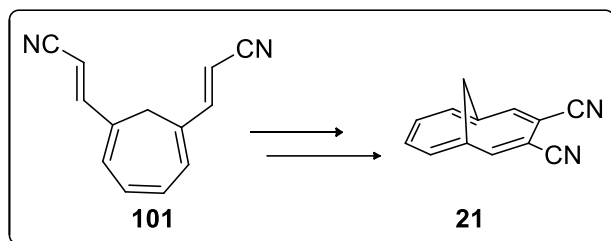


FIGURA 55: **a)** Cromatograma do composto **101**. Tempo de retenção 24,6 min. **b)** Espectro de massas do composto **101** (íon molecular em m/z 194).

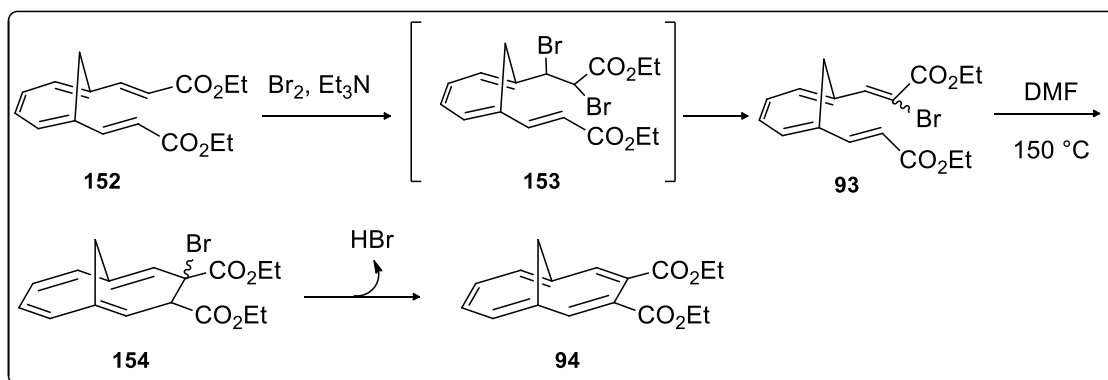
Pode se observar pelo RMN de ^1H a constante de acoplamento dos hidrogênios H_a e H_b possui valor de 16,4 Hz, comprovando que as duplas ligações com têm configuração *E*, característico da metodologia HWE aplicada neste caso.

O produto **101** deve ser eletrociclizado/oxidado para se chegar ao anulenonitrilo **21** (ESQUEMA 81), o bloco construtor para estruturas tipo anulenocianinas **22**.



ESQUEMA 81: Formação do anulenonitrilo **21** a partir da dinitrila **101**.

Em um procedimento descrito na literatura, essa eletrociclização/oxidação foi feita com uma molécula contendo funções ésteres ao invés de nitrilas (ESQUEMA 82).⁹⁰



ESQUEMA 82: Eletrociclização/oxidação para formação de **94**.

Neste procedimento, de maneira análoga quando se utiliza Br_2 /piridina, a bromação da dupla deve ocorrer quando se forma o complexo de transferência de carga **Amina**... Br_2 (tornando o bromo mais eletrofílico) e, logo em seguida, a Et_3N , ainda presente (em excesso), elimina HBr , restabelecendo a dupla ligação.

Entretanto, esta referência não fornece informações suficientes para reproduzi-lo,⁹⁰ mencionando somente os reagentes utilizados (ESQUEMA 83). Algumas condições foram testadas para nosso caso como por exemplo as descritas na TABELA 8.

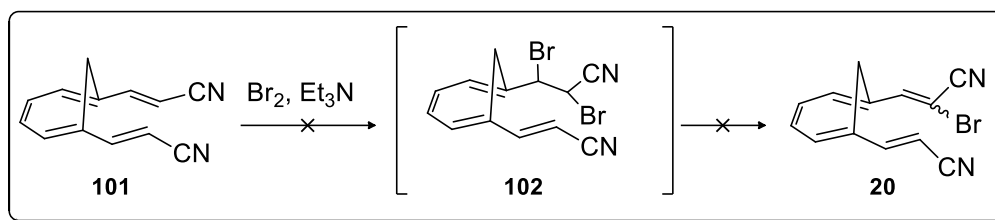

 ESQUEMA 83: Testes para bromação de **101**.

 TABELA 8: Condições de bromação de **101** testadas.

Entr.	Solv.	101 (μmol)	Br ₂ (eq.)	Et ₃ N (eq.)	t(h)	T(°C)	R(%)
1	CCl ₄	70	1	10	2	0	---
2	CHCl ₃	70	1	20	3	0	---
3	CHCl ₃	51	1,5	---	4	0 → 45	---
4	CHCl ₃	51	1,5	---	16	70	---

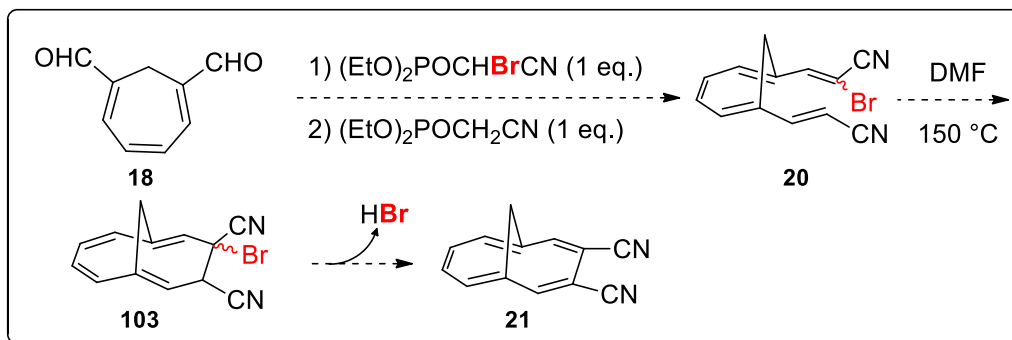
Na entrada 1, a mistura contendo o material de partida **101**, CCl₄ e Et₃N, foi levado a 0 °C e logo em seguida adicionado 1 mL de uma solução de Br₂ em CCl₄. O composto **101** apresentou baixa solubilidade em CCl₄ e após as 2 h de agitação a 0 °C, não houve indícios de reação (TLC e CG/MS – *verificou que havia só material de partida*). Alterando o solvente para CHCl₃ (entrada 2, 3 e 4) o material de partida **101** se dissolveu, entretanto, ainda sem indícios de reação a 0 °C.

Nas entradas 1 e 2, o Br₂ foi adicionado na presença da Et₃N, como sugerido no artigo de Kuroda e colaboradores.⁹⁰ Entretanto, de acordo com um estudo cinético descrito na literatura,⁹¹ aminas terciárias contendo hidrogênios na posição β , quando na presença de Br₂, formam o complexo de transferência de carga que rapidamente se degrada (mesmo a t.a.) em outros compostos, impedindo que a bromação ocorra.

Então, para evitar esse problema, nas entradas 3 e 4, foi adicionado o Br₂, monitorando a reação (TLC e CG/MS), para verificar o consumo do material de partida (pela sua bromação) e só depois, adicionar a Et₃N para eliminar HBr, gerando uma estrutura do tipo **94** (ESQUEMA 82). Entretanto, pelos resultados, não foi observada a formação do produto desejado (de adição de Br₂), nem quando aquecido e utilizado excesso de Br₂ (entradas 3 e 4). A mistura reacional tornou-se escura e pela análise de RMN de ¹H após sua extração, indicou a formação de uma

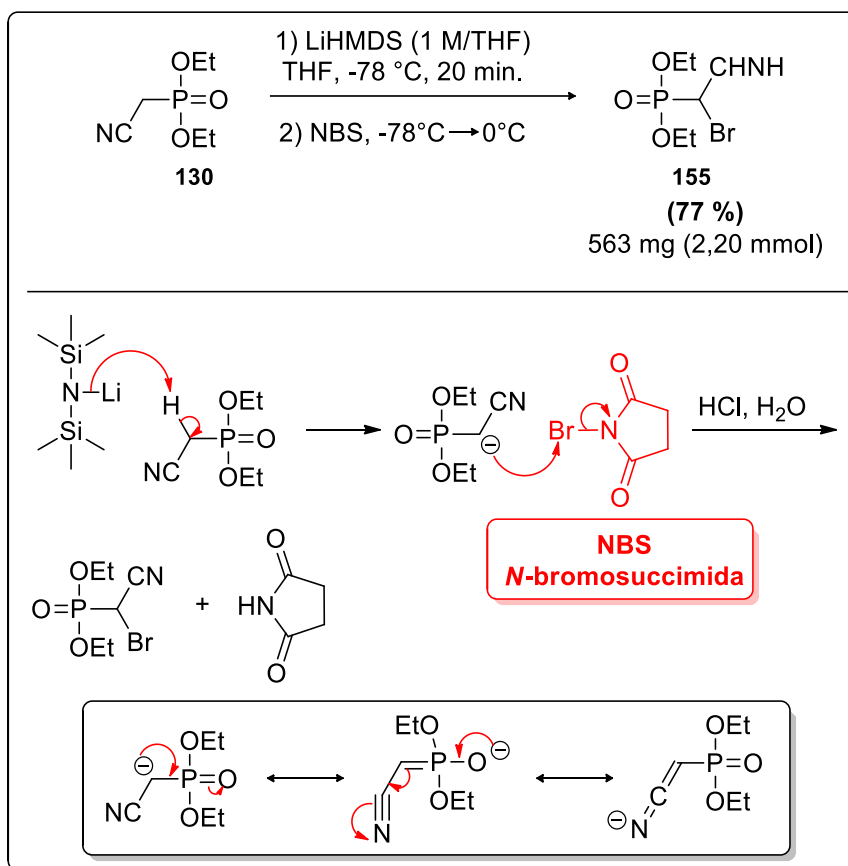
mistura de produtos que não puderam ser caracterizados. Essa mistura reacional não apresentou sinais no cromatograma.

Uma alternativa para se conseguir o átomo de bromo na posição desejada é submeter o dialdeído **18** a duas reações de olefinação HWE (ESQUEMA 82).⁵³ Uma delas utilizando o fosfonato bromado na posição vizinha à nitrila e a outra com fosfonato **130**.



ESQUEMA 84: Alternativa para a síntese do composto **20**.

O fosfonato bromado **155** (não comercial) foi sintetizado, baseando-se em um procedimento descrito na literatura (ESQUEMA 85),⁹² onde ocorre a formação do enolato no carbono vizinho à nitrila e posterior ataque desta espécie ao NBS.



ESQUEMA 85: Bromação do fosfonato **130**.

Após a adição da base à -78 °C permitiu-se que o meio reacional chegasse lentamente à 0 °C, então, a reação foi extraída e purificada por cromatografia em coluna (sílica gel). O composto foi analisado por RMN de ¹H onde pode ser observado um multipeto referente **H-1^b** e **H-1^d** (1,41-1,46 ppm) e outro multipeto (4,31-4,42 ppm) referente tanto aos hidrogênios dos dois grupos (-CH₂-O-) quanto do (-CHBrCN). Dentre esses sinais do multipeto pode ser observado um dubleto (centrado em 4,40 ppm) com acoplamento ¹J = 16,2 Hz entre o **H-2** e o fósforo **P-1** (FIGURA 56).

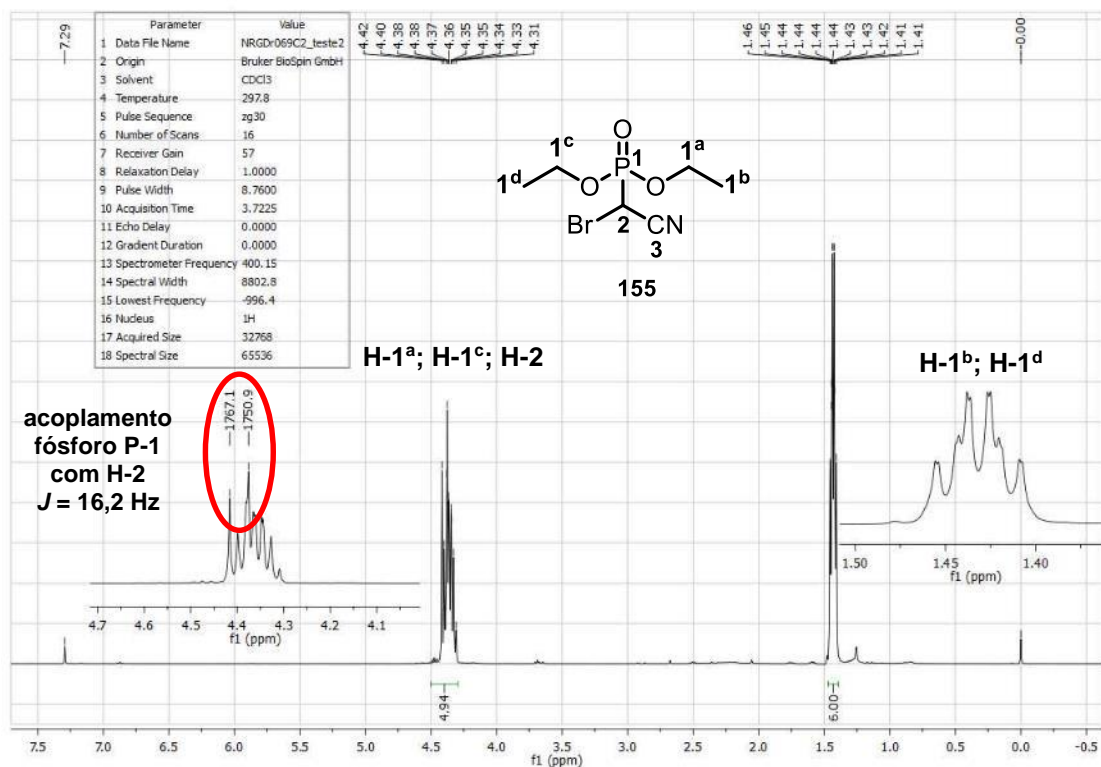
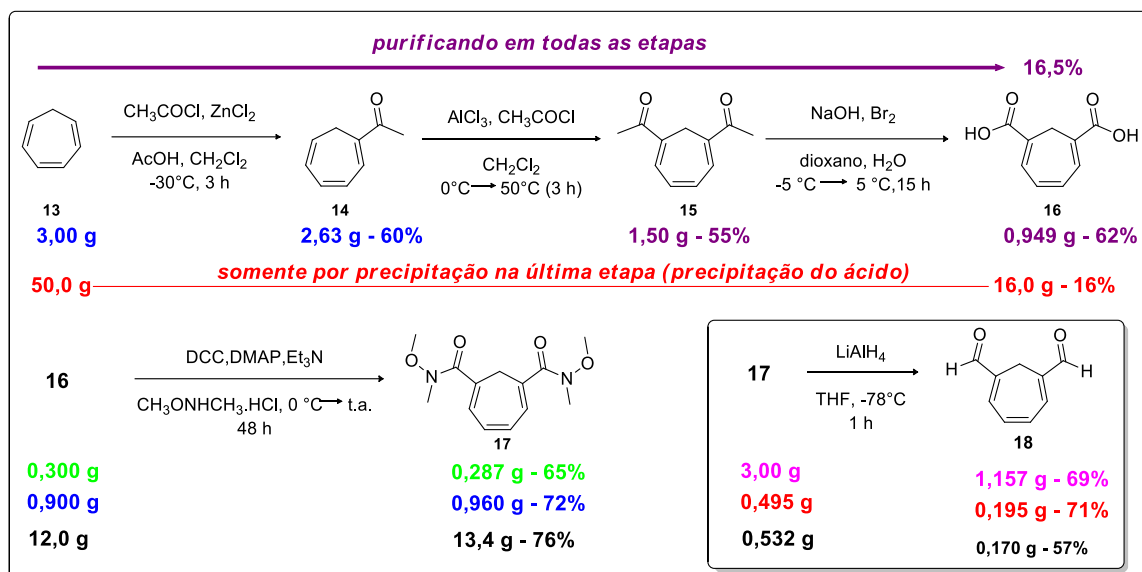


FIGURA 56: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) da reação para formação de **155**.

Com a síntese deste fosfonato bem estabelecida, o próximo passo é realizar as duas reações de olefinação e seguir em frente com a síntese do anulenonitrilo (ESQUEMA 84).

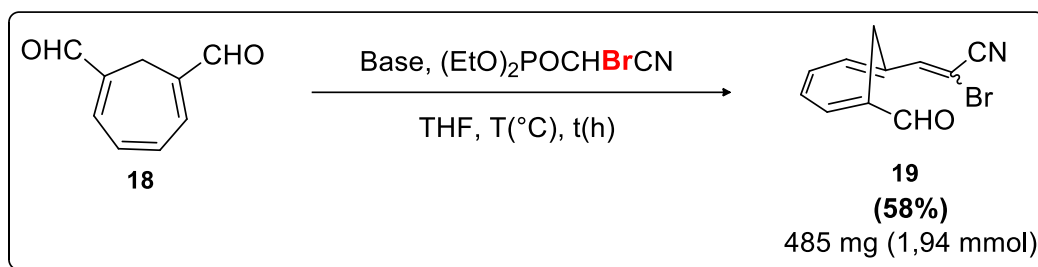
Como o dialdeído **18** é o material de partida para as próximas olefinações HWE, esforços foram empreendidos para se acumular uma quantidade desse composto para se trabalhar nas reações seguintes. O esquema abaixo mostra o *scale up* realizado para obtenção do dialdeído **18** (ESQUEMA 86).


 ESQUEMA 86: *Scale up* para obtenção do composto **18**.

Como pode ser observado pelo ESQUEMA 86, o composto diácido **16** foi obtido em 16% de rendimento global, partindo de 50 g de ciclo-heptatrieno **13**, apenas por precipitação ácida, facilitando a rota sintética, onde anteriormente todas as etapas havia purificação por coluna cromatográfica (16,5% de rendimento global). Esse fato se mostrou vantajoso, já que os compostos mono e diacetilados (**14** e **15**, respectivamente) são instáveis frente a purificações em sílica gel. Também seus armazenamentos são de curto prazo, mesmo a baixa temperatura. O diácido **16** obtido (um sólido) é estável e permite um maior tempo de armazenamento, sendo um intermediário mais vantajoso sobre todos os aspectos.

Após submeter o composto **16** para formação da amida de *Weinreb* **17**, foi necessária sua purificação por coluna cromatográfica e, ao reduzi-la para o dialdeído **18**, pode-se purificá-lo por simples cristalização. Portanto, foi possível se fazer uma otimização da síntese do composto **18**, onde duas etapas de purificação foram evitadas, permitindo que este composto seja obtido em menor tempo e maior eficiência.

Com o fosfonato bromado **155** preparado, iniciaram-se os testes de mono-olefinação HWE no dialdeído **18**. Como o único relato por nós encontrados na literatura envolve a utilização de condições de catálise de transferência de fase, utilizando brometo de hexametil(tributil) fosfônio,⁵³ resolvemos testar outras condições clássicas para olefinações HWE (ESQUEMA 87 e TABELA 9).



ESQUEMA 87: Mono-olefinação do composto **18**.

TABELA 9: Condições testadas para olefinação do dialdeído **18**.

Entr.	18 (mM)	155 (mM)	Base (mM)	T (°C)	t (h)	R. (%)
1	30,0	100,0	16,0	-10 °C → 0 °C	1	30
2	30,0	40,0	60,0	-10 °C → 0 °C	1	38
3	80,0	120	25,0	-30°C→0°C→t.a.	21	51
4	56,2	86,5	85,0	-30°C→0°C	15	57

* base utilizada nas entradas 1 e 2: *tert*-BuOK. ** base utilizada nas entradas 3 e 4: NaH (60%).

Em todos os testes realizados as reações foram finalizadas com solução de NH₄Cl saturada e o composto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel com 1% de Et₃N.

Nas entradas 1 e 2 foi utilizado *tert*-BuOK como base e uma solução em THF do fosfonato **155** foi adicionado em uma suspensão dessa base em THF anidro e, após 30 minutos foi adicionado via seringa na solução de aldeído/THF. Deve-se ressaltar que no caso da mono-olefinação a solução contendo a ilida deve ser adicionada na solução contendo o dialdeído **18**, para que ocorra preferencialmente apenas uma olefinação. Caso o dialdeído fosse adicionado lentamente na solução contendo a ilida (onde sua concentração é maior), o produto de dupla olefinação pode ser obtido como produto majoritário.

Ao se usar 3,3 eq. de fosfonato **155**, na entrada 1, obteve-se predominantemente o produto de olefinação nas duas funções aldeído. Ao se utilizar 1,3 eq. do fosfonato, na entrada 2, obteve-se um aumento de rendimento, mas não muito significativo. Como o *tert*-BuOK é uma base sensível a umidade, acreditamos que parte dela esteja se hidrolisando (formando *tert*-BuOH) no momento de sua pesagem, e pela escala que estamos trabalhando ser relativamente baixa, afetar o número de equivalentes de base que de fato estão presentes no meio reacional.

Nas entradas 3 e 4 a base foi substituída por NaH (60%). A ilida foi adicionada via cânula na solução contendo aldeído/THF. Acreditamos que a utilização da cânula permitiu que a ilida entrasse em menor contato com umidade (que causa sua hidrólise) quando comparado com sua adição via seringa. Também a utilização de NaH (60%) permitiu a menor hidrólise dessa base na pesagem, permitindo ter o número de equivalentes corretos no meio reacional. Com essas alterações foi possível obter o composto **19** em 57% de rendimento (entrada 4).

O composto **19** foi obtido e sua estrutura confirmada por RMN de ^1H (FIGURA 57).

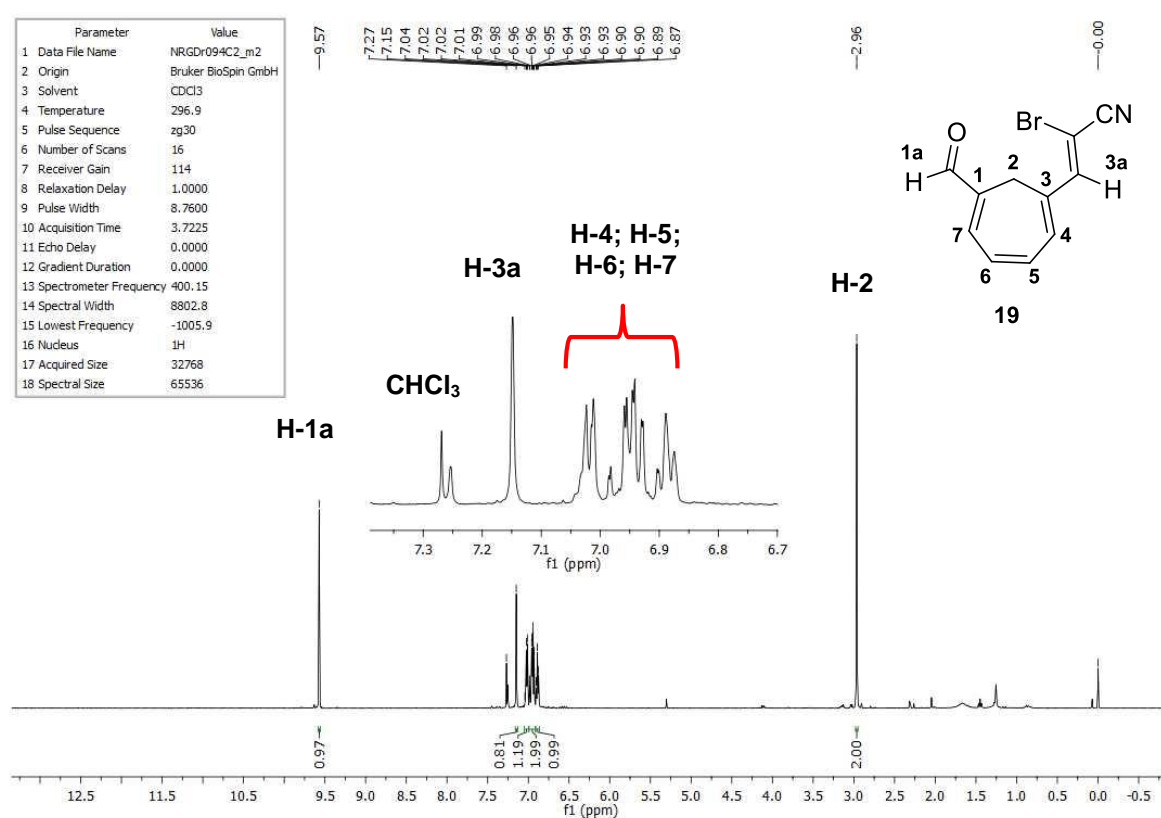


FIGURA 57: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **19**.

Nele pode ser observado a presença em 9,57 ppm do hidrogênio da função aldeído, integrando para 1 e o surgimento de um sinal em 7,15 ppm proveniente do hidrogênio vinílico (**H-3a**) da dupla ligação formada.

Com o composto **19** obtido em rendimento que permitisse acumulá-lo, a segunda olefinação foi testada em condições semelhantes à da reação anterior (ESQUEMA 88 e TABELA 10).

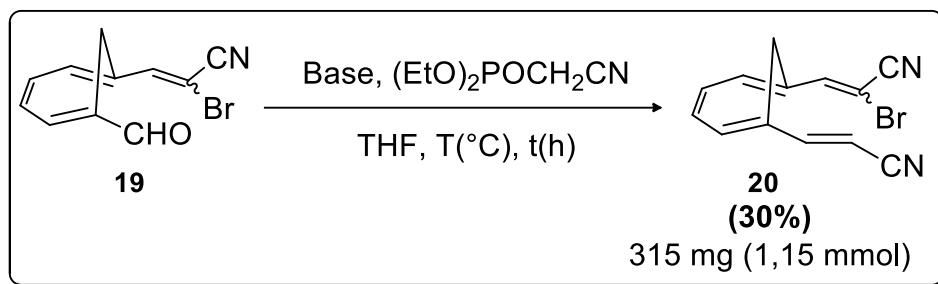

 ESQUEMA 88: Reação de olefinação do composto **20**.

 TABELA 10: Condições utilizadas para segunda olefinação – preparação de **20**.

Entr.	19 (mM)	130 (mM)	Base (mM)	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	10,0	40,0	60,0	0	3	7
2	30,0	10,0	80,0	0 → -30 → -10	17	7
3	40,0	40,0	40,0	-78 → -40	21	21
4	48,5	62,6	60,2	-78	7,5	30

*entradas 2, 3 e 4 a base utilizada foi NaH (60%). **entradas 1 a base utilizada foi tert-BuOK.

Na entrada 1 a adição da ilida de **130** foi feita a 0 °C em uma solução contendo o composto **19** em THF, e concomitantemente com a adição da ilida, o meio reacional alterou de cor de amarelo para uma coloração roxa intensa. Ao se monitorar o meio reacional por TLC, notou-se que havia a presença de um composto na base da TLC, mesmo utilizando eluentes polares, e muito pouco produto foi detectado (7% após isolamento). Nos testes seguintes foram utilizadas temperaturas menores para verificar se a formação desse composto era minimizada.

Na entrada 2, a ilida foi gerada a 0 °C e adicionada ao meio reacional a -30 °C via cânula, e o consumo do material de partida, monitorado por TLC. Como pouco material de partida havia sido consumido (após 2 h), o meio reacional foi deixado atingir -10 °C, entretanto, o meio reacional gradativamente adquiriu a coloração roxa, ocorrendo a formação do subproduto que fica na base da TLC e o produto foi obtido em 7% de rendimento novamente, após purificação por coluna cromatográfica.

Nas entradas 3 e 4 foram testadas reações com temperaturas ainda menores, onde a formação do produto pode ser aumentada para 30%, após purificação por coluna. Foram realizados testes adicionais, onde tempo de formação da ilida e seu tempo de adição bem como a concentração do meio reacional foram variados, entretanto, não houve aumento significativo de rendimento.

As FIGURAS 58 e 59 abaixo representam o espectro de RMN de ^1H do composto **20** e seu CG/MS, respectivamente.

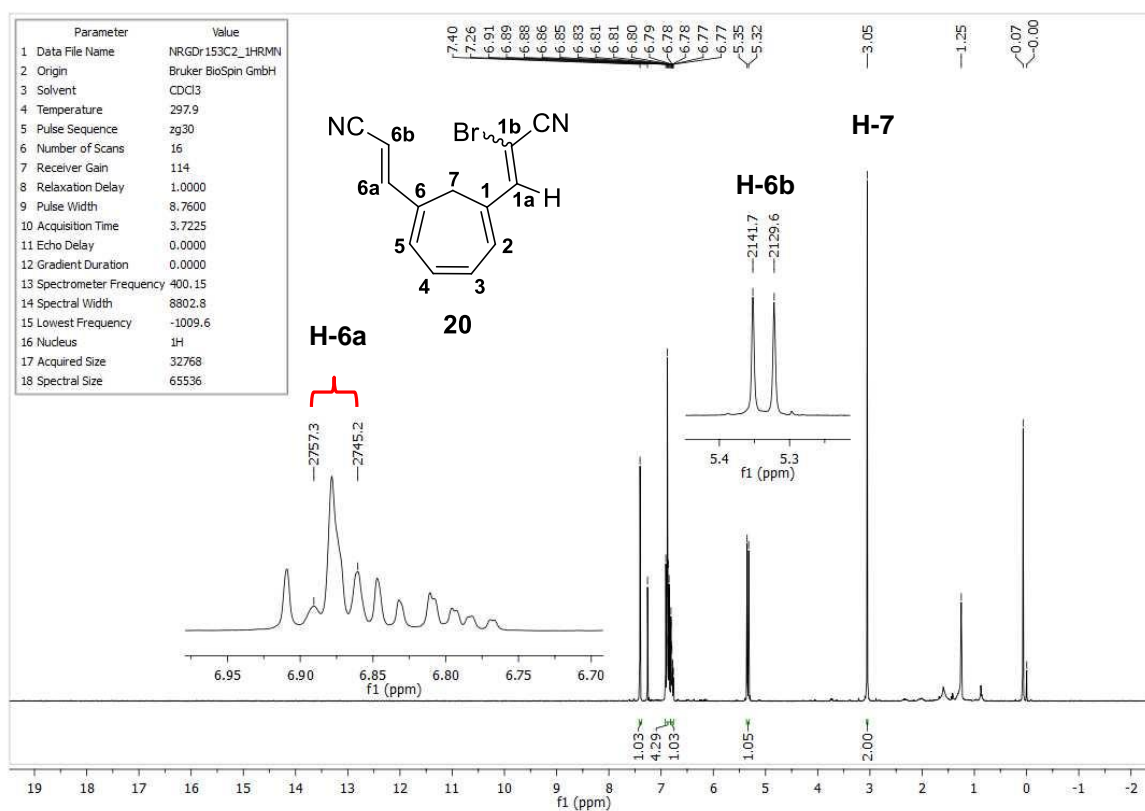


FIGURA 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **20**.

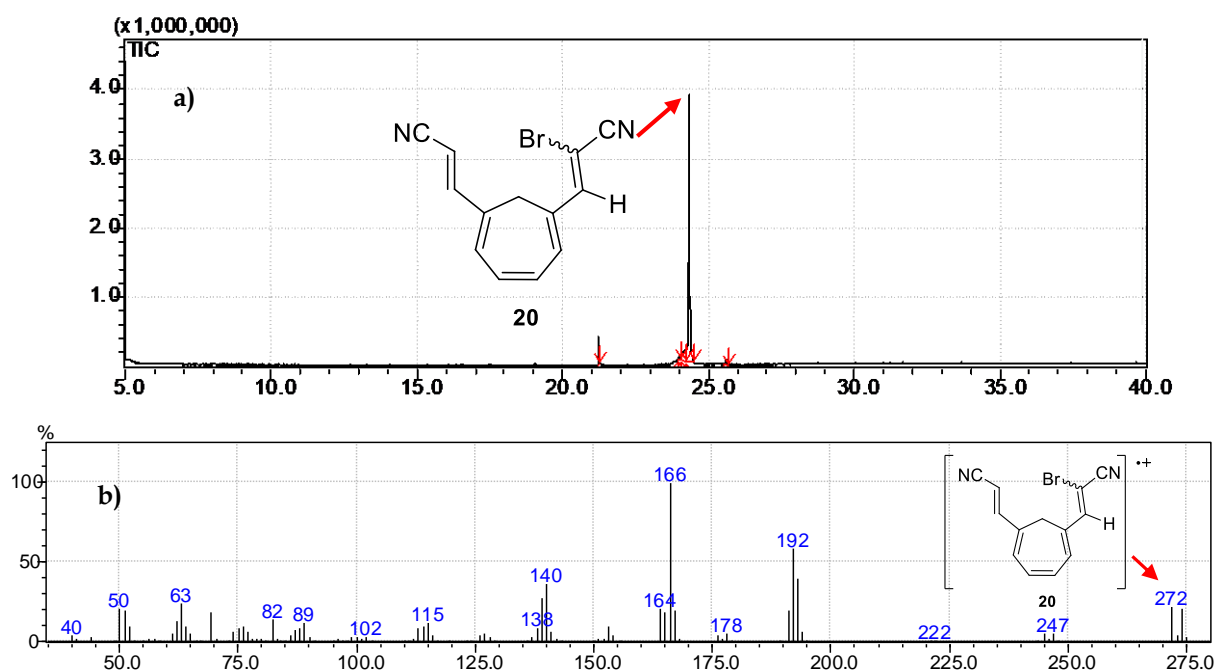
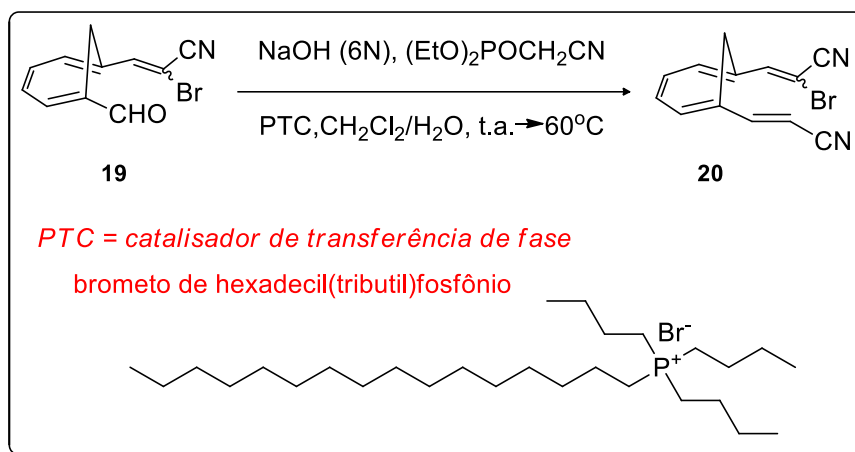


FIGURA 59: **a)** Cromatograma do composto **20** – tempo de retenção 24,3 min. **b)** Espectro de massa de **20**, com íon molecular em m/z - 272.

Neste espectro (FIGURA 58) pode-se observar a ausência do sinal característico do hidrogênio da carbonila de aldeído e dois sinais característicos dos hidrogênios vinílicos de dupla (**H-6a** e **H-6b**) inseridos pela segunda olefinação HWE, com configuração *E* (5,34 ppm e 6,88 ppm – $^3J_{trans} = 12,1$ Hz). Também pode ser observado o sinal de outro hidrogênio em 7,40 ppm referente ao hidrogênio vinílico (**H-1a**), proveniente da primeira olefinação.

Como pode ser observado, o melhor resultado para a síntese de **20** com as condições testadas até o momento foi de 30% de rendimento (entrada 4). A alternativa utilizada foi tentar reproduzir a única condição já relatada na literatura por Katakya e colaboradores (ESQUEMA 89).⁵³

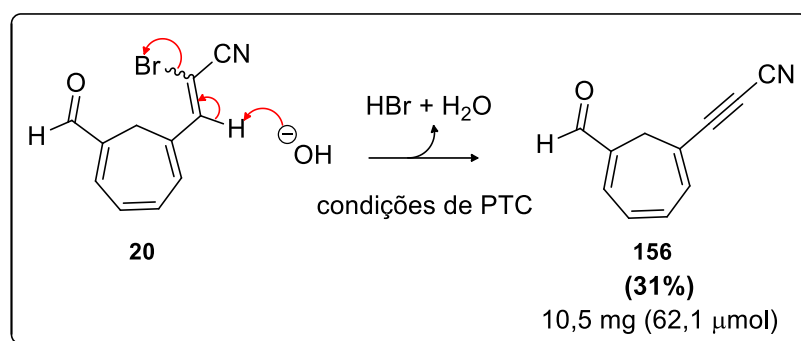


ESQUEMA 89: Síntese do intermediário **20** por catálise de transferência de fase.

De acordo com os autores, o método por eles desenvolvido fornece os produtos desejados (**19** e **20**, dentre outros derivados) em rendimentos comparativamente altos aos métodos clássicos, (porém, sem realizar esta comparação ou mesmo fornecer seus próprios rendimentos) com a vantagem de não ser necessário a utilização de solventes anidros, bases fortes (apesar de usar uma solução NaOH 6 N) e de alto valor agregado.

Menciona-se também que o meio reacional nas condições de transferência de fase torna a ilida mais nucleofílica para o ataque à carbonila do aldeído. Porém, em nenhuma parte do artigo, nem ao menos nos procedimentos experimentais, os rendimentos dos intermediários **19** e **20** (e análogos), espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , são apresentados, apesar de terem isolados estes compostos. Apenas é dito que os compostos foram obtidos em bons rendimentos.⁵³

Iniciamos os testes com o catalisador de transferência de fase, seguindo exatamente o que estava descrito na literatura. A reação foi monitorada por TLC, e em 4 h, todo material de partida havia sido consumido, fornecendo um produto de maior polaridade, quando comparado com nossa referência **20** (isolada e caracterizada). O meio reacional analisado por CG/MS mostrou a presença de um íon molecular (m/z 192 - FIGURA 62) correspondente ao produto de eliminação de HBr e formação de uma tripla ligação (ESQUEMA 90).



ESQUEMA 90: Formação do subproduto **156**.

A reação foi extraída, e o subproduto purificado por cromatografia em coluna e analisado por RMN de ^1H e ^{13}C (FIGURAS 60 e 61, respectivamente).

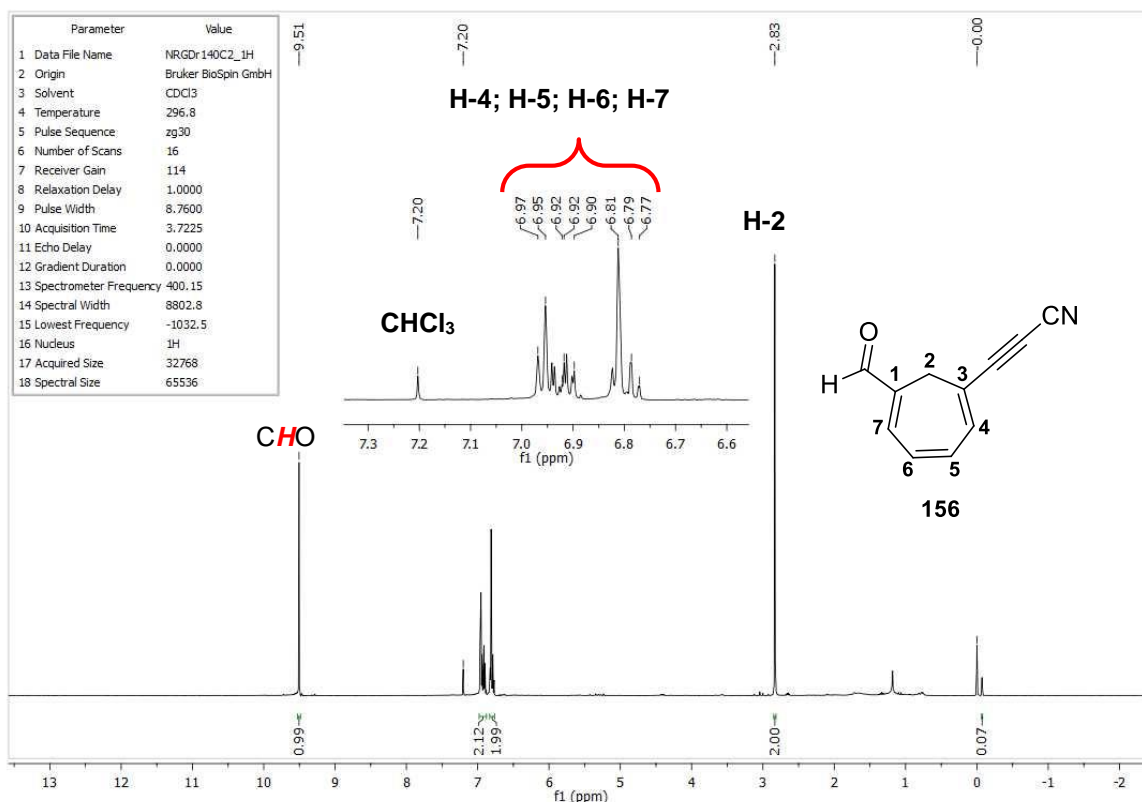


FIGURA 60: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **156** formado pelas condições de PTC.

Neste espectro (FIGURA 60) pode-se notar a presença do hidrogênio correspondente à função aldeído (9,51 ppm) e o desaparecimento do sinal do hidrogênio vinílico da dupla ligação (do composto **19**).

Nota-se também na FIGURA 61 (RMN de ¹³C) a presença de um sinal característico de carbono de tripla ligação (83,7 ppm - **C-3a**), um sinal de carbono quaternário protegido (61,0 ppm – **C-3b**) e também o sinal de carbono carbonílico de aldeído em 191,0 ppm (**C-1a**), fornecendo forte indício da formação do subproduto proposto **156** preferencialmente ao composto **20**, resultante da segunda olefinação HWE, ao se utilizar NaOH como base.

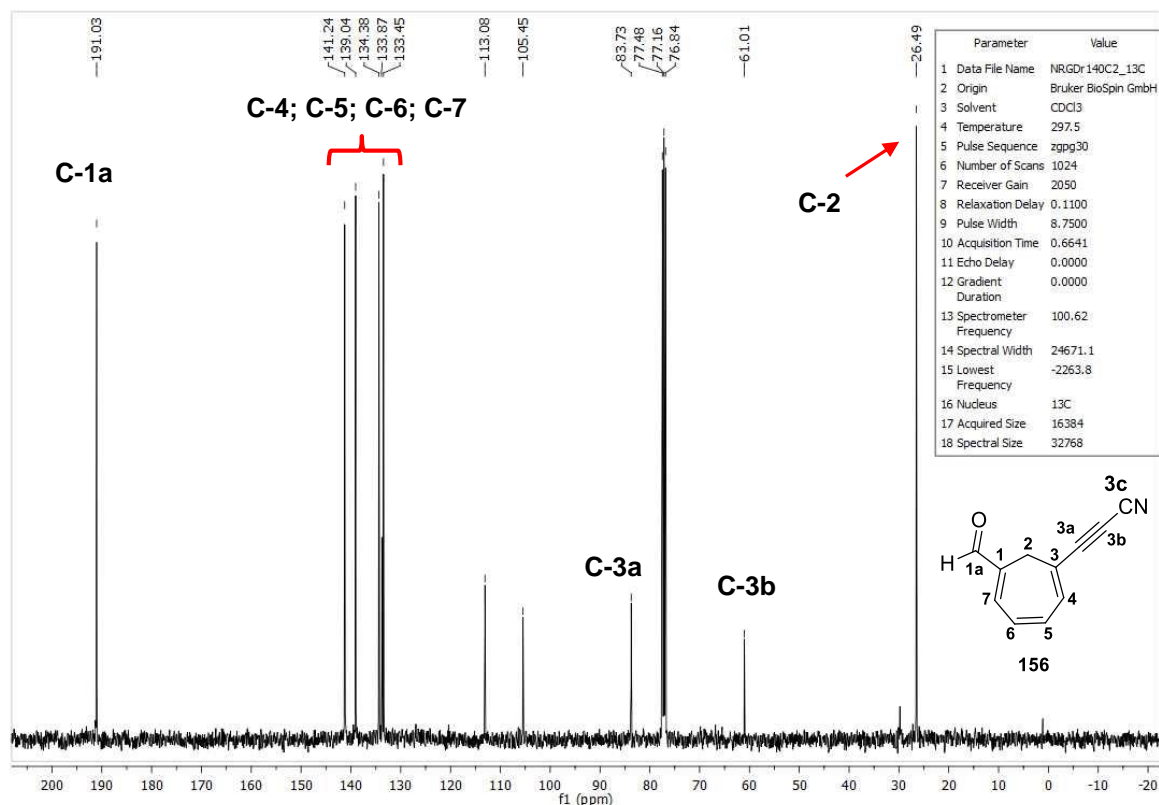


FIGURA 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto formado pelas condições de PTC.

O composto foi analisado também por CG/MS, se verificou a presença do íon molecular referente ao composto **156** (FIGURA 62).

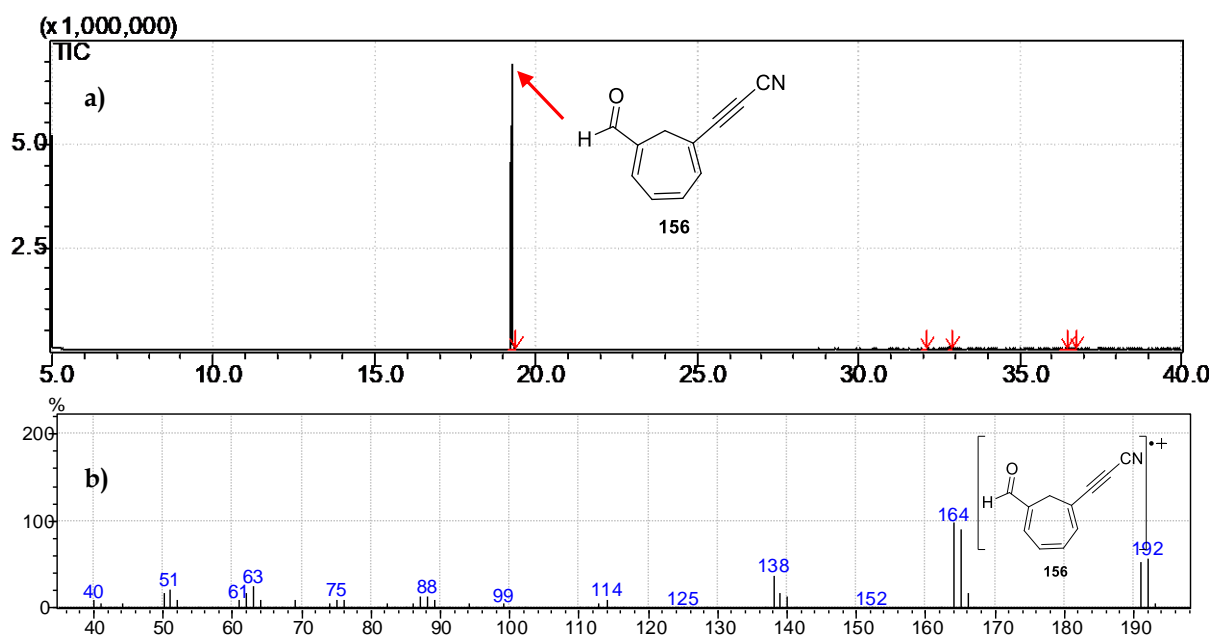


FIGURA 62: **a)** Cromatograma do composto **156** – tempo de retenção 22,7 min. **b)** Espectro de massa de **156**, com íon molecular em m/z - 192.

Seguindo essa metodologia de olefinação por catálise com transferência de fase, foram feitos alguns testes adicionais, variando parâmetros como quantidade de base, catalisador, fosfonato **130**, ordem de adição e temperatura da reação. Os resultados estão resumidos na TABELA 11.

TABELA 11: Condições testadas para metodologia usando PTC.

Entr.	19 (mM)	PTC (mM)	130 (mM)	Base (mM)	T (°C)	t (h)	R(18b) (%)
1	20,0	20,0	120	600	0 → 60	23	---
2	20,0	20,0	110	80,0	t.a.	22	---
3	20,0	40,0	20,0	30,0	0 → 65	32	---
4	10,0	80,0	80,0	120	t.a.	16	---
5	30,0	80,0	260	310	0 → t.a.	0,5	---
6	20,0	3,00	30,0	40,0	t.a.	24	---

*PTC → brometo de hexadecil(tributil)fosfônio.

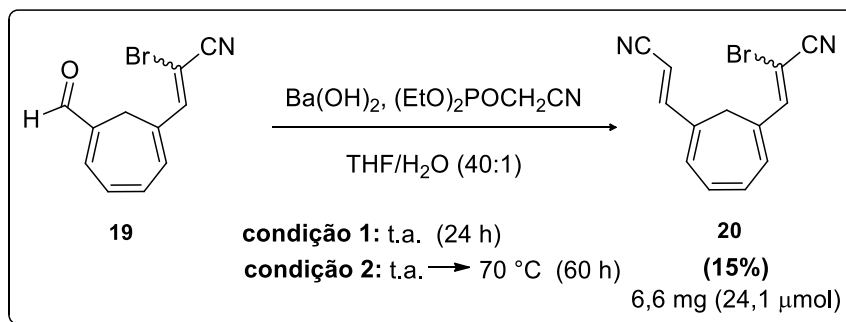
Na entrada 1, o fosfonato **130** (6 eq.) foi adicionado na solução de NaOH (5 eq. em relação a **130**) a 0 °C e, logo em seguida, foram adicionados CH₂Cl₂ e o catalisador de transferência de fase. Essa mistura foi deixada sobre agitação por um período de 15 min e, logo em seguida a solução contendo o material de partida **19** em CH₂Cl₂ foi adicionada. Após 3 h o banho de gelo foi removido e deixado sobre agitação a t.a. por 21 h. Contudo, ainda havia material de partida e a formação do produto de eliminação de HBr (TLC). Após aquecimento por 2 h a 60 °C, todo material de partida havia sido consumido, porém o subproduto **156** se formou exclusivamente.

Na entrada 2, a reação foi feita a temperatura ambiente, utilizando uma quantidade menor de base, e o material de partida **19** em CH₂Cl₂ adicionado lentamente (10 min) na solução contendo a base e o fosfonato **130** e, logo em seguida, o PTC foi adicionado. O subproduto **156** foi obtido preferencialmente de novo. Nas entradas 4, 5 e 6 foi variado a quantidade de PTC, base, e fosfonato **130**, bem como a ordem de adição dos mesmos, mas, sem nenhuma alteração dos resultados já obtidos.

Foram ainda testadas condições de transferência de fase com outros catalisadores e bases mais fracas (como Na₂CO₃), para minimizar a formação do

subproduto **156**. Nesses casos, o material de partida não foi consumido, mesmo sob aquecimento.

Outra alternativa foi a utilização de catálise heterogênea com hidróxido de bário (ESQUEMA 91).⁹³



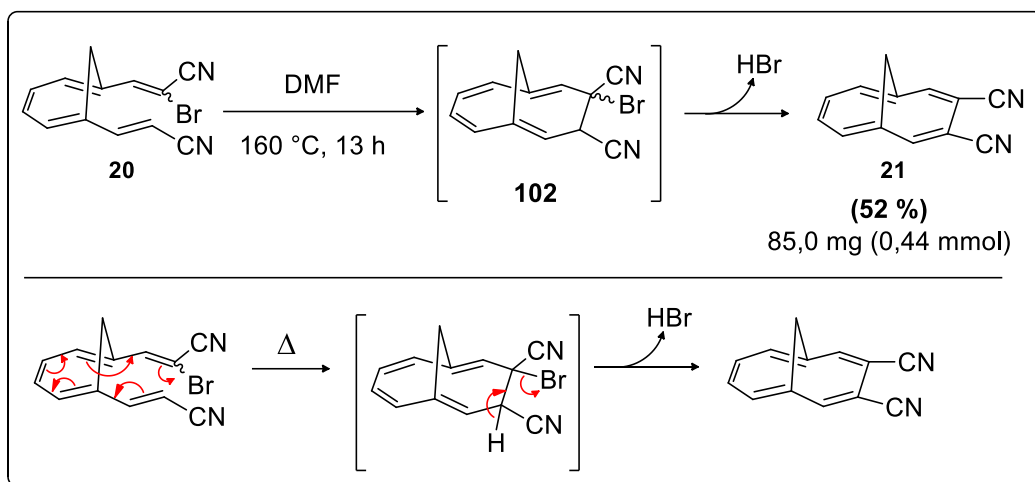
ESQUEMA 91: Síntese de **20** por catálise heterogênea com Ba(OH)_2 .

Para tanto, o $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ foi previamente ativado a 200 °C,⁹⁴ e logo em seguida adicionado em uma solução de THF/ H_2O /fosfonato **130**. Ao término de 30 minutos, foi adicionado nessa suspensão, a solução do composto **19** em THF.

A reação foi monitorada por TLC, e foi possível verificar a formação do composto **20** desejado e também o subproduto **156**. Nas condições testadas (ESQUEMA 91), o produto **20** foi obtido em 15% de rendimento, o que nos fez desistir desse método. Independente da condição testada, a utilização de bases fortes como hidróxidos, mesmo que pouco solúveis como o de bário ou em quantidades catalíticas, preferencialmente irá resultar na formação do subproduto **156**, uma particularidade do composto **20**.

Como os resultados obtidos com as demais condições para a segunda olefinação HWE não forneceram os resultados desejados, nem mesmo seguindo as condições “descritas” pela literatura, resolvemos continuar com a melhor condição conseguida até o momento (TABELA 10, entrada 4 – rendimento de 30%) e seguir com as próximas reações do projeto.

Com o composto **20** obtido, foi possível testar as condições para eletrociclização/eliminação de HBr, que forneceu o anulenonitrilo **21** em um processo *one-pot* (ESQUEMA 92).



ESQUEMA 92: Formação *one-pot* do anulenonitrilo **21** a partir de **20**.

Para tanto, uma solução do composto **20** em DMF anidro e previamente desoxigenado foi aquecida (160 °C), e o consumo do material de partida monitorado por TLC. Após 3,5 h o meio reacional foi analisado por CG/MS, onde foi possível verificar a presença de um íon molecular em m/z 192, correspondente ao produto esperado **21** (FIGURA 63).

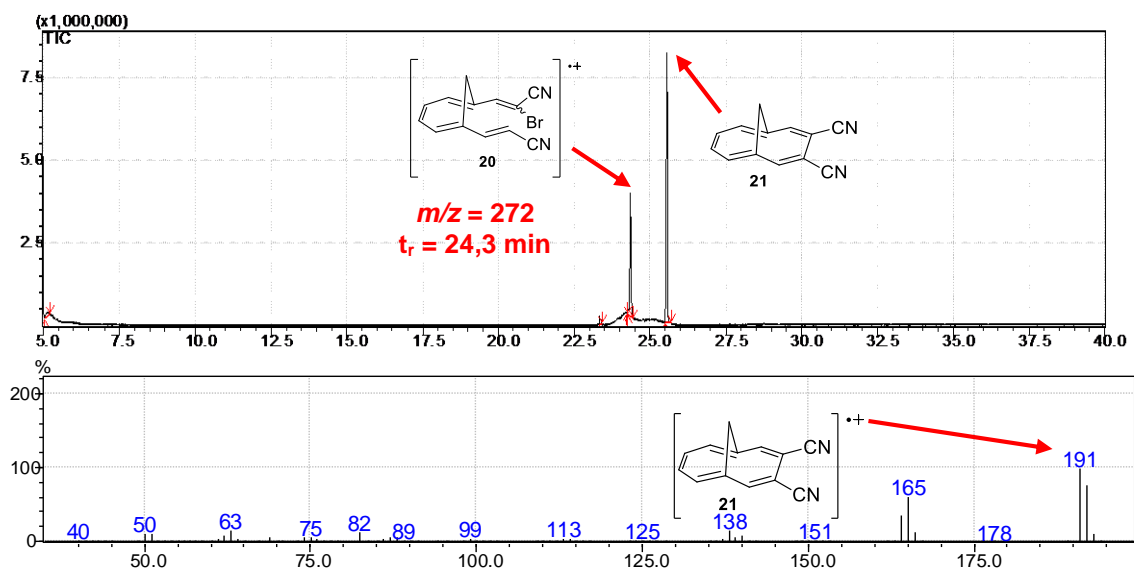


FIGURA 63: **a)** Cromatograma do meio reacional para formação de composto **21** – tempo de retenção 25,6 min. Tempo de reação 3,5 h. **b)** Espectro de massa de **21**, com íon molecular em m/z - 192.

Ao término do consumo do material de partida, o composto foi extraído e purificado em coluna cromatográfica utilizando alumina neutra. O composto **21** teve sua estrutura confirmada por RMN de ^1H (FIGURA 64).

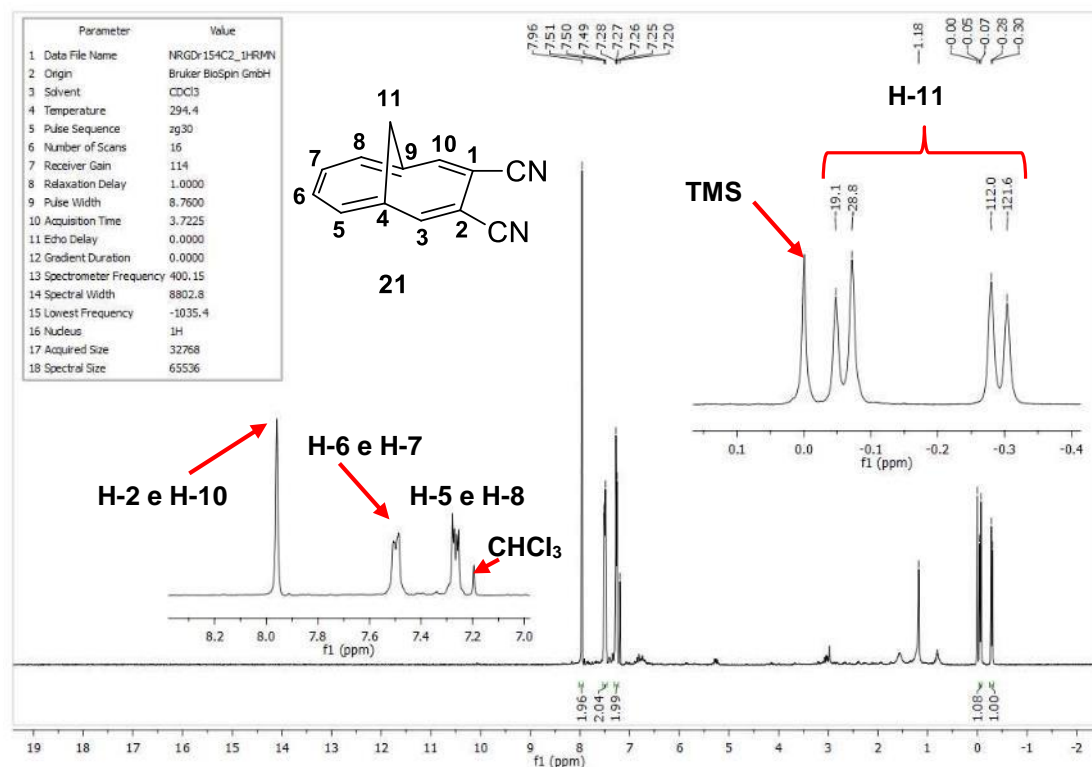


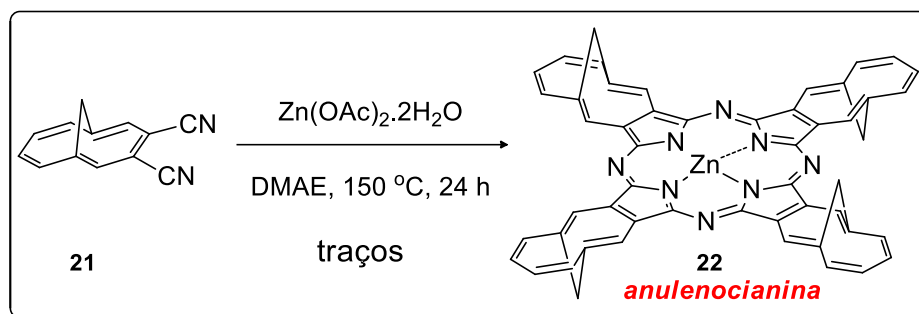
FIGURA 64: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **21**.

Nele pode-se observar dois sinais na região de deslocamento químico negativo do espectro ($-0,06 \text{ ppm} - ^2J = -9,7 \text{ Hz}$), altamente blindados devido a corrente de anel existente nessa classe de compostos aromáticos, que correspondem aos hidrogênios da ponte metilênica (**H-11**), característico destes derivados de anulenos. Os demais sinais também se encontram em regiões típicas de compostos aromáticos (entre 7-8 ppm).

7.2 - Síntese da Anulenocianina **22**

Com o anulenonitrilo **21** obtido, o bloco construtor da anulenocianina **22**, foi possível testar se, de fato, o composto **22** se formava e, dessa forma, confirmar a viabilidade deste trabalho. Para tanto, inicialmente foi escolhida uma

condição clássica de ciclotetramerização, bem conhecida pelo nosso grupo de pesquisa (ESQUEMA 93).⁸



ESQUEMA 93: Formação da anulenocianina **22**.

Após 2 h de reação a coloração do meio reacional se alterou de amarelo para marrom, algo incomum para derivados ftalocianínicos, que normalmente possuem coloração entre verde e azul. Contudo, ao se medir o espectro de UV-Vis na região do visível (FIGURA 65), foi possível observar o surgimento de 3 bandas: uma em 418 nm (banda B) e outras duas em 710 e 802 nm (referentes às bandas Q), algo que nos fez acreditar na formação do composto **22**.

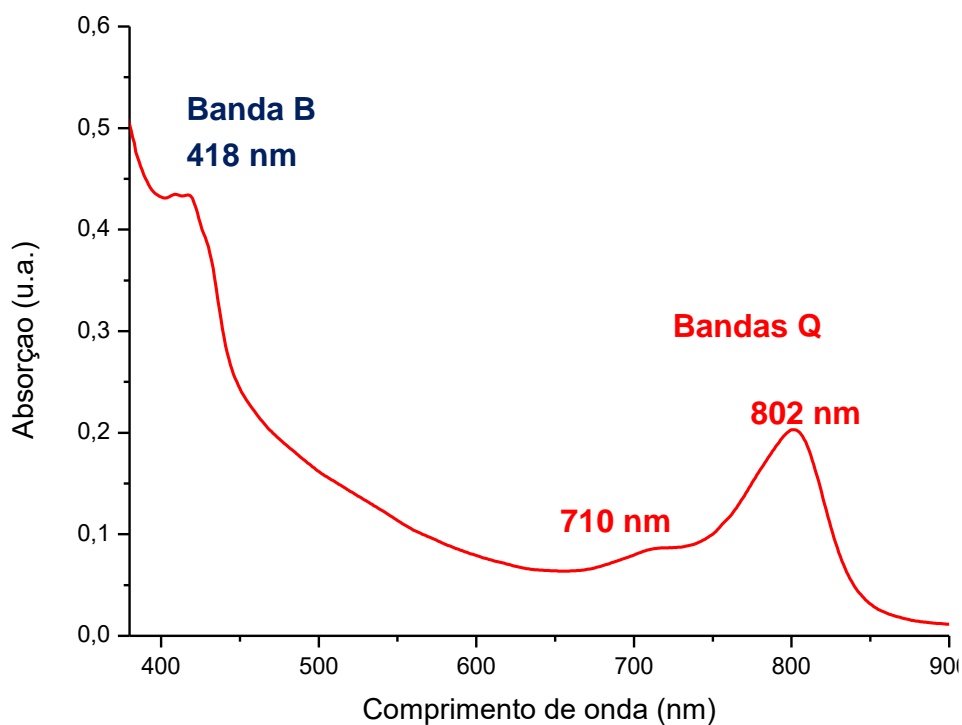


FIGURA 65: Espectro de absorção da região do visível (CH_2Cl_2) do composto **22** após 21 h de reação.

Após 24 h de reação, o composto foi extraído com tolueno e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash.

O espectro de RMN de ^1H do composto forneceu indícios de que o composto **22** foi obtido, devido à presença de alguns sinais esperados em regiões características do espectro como em -0,21 ppm referentes aos hidrogênios cabeça de ponte e sinais na região de compostos aromáticos (entre 7,34 - 8,27 ppm – FIGURA 66).

Entretanto, as integrais desses sinais não corresponderam à quantidade de hidrogênios da molécula (32 hidrogênios) (FIGURA 66). Esse fato pode ser justificado pela presença de pequenas impurezas ainda presentes na amostra mesmo após purificação por coluna cromatográfica e uma posterior cristalização.

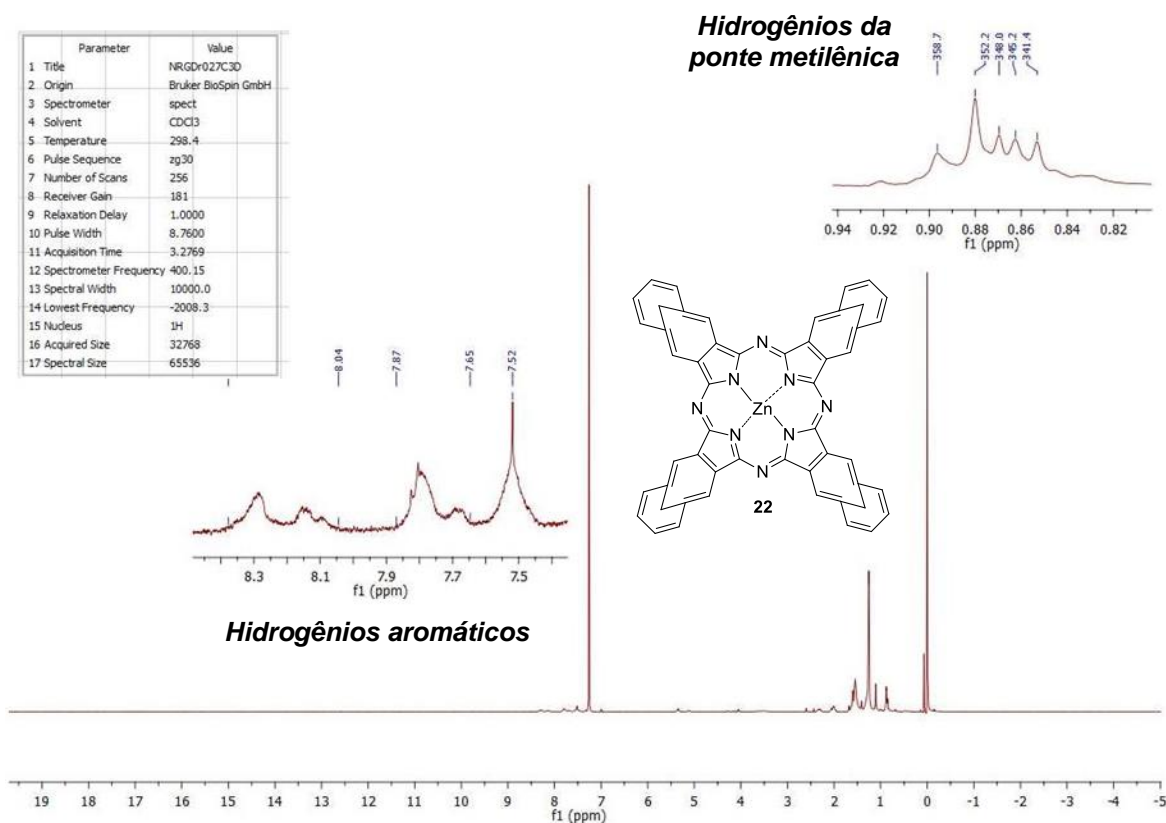
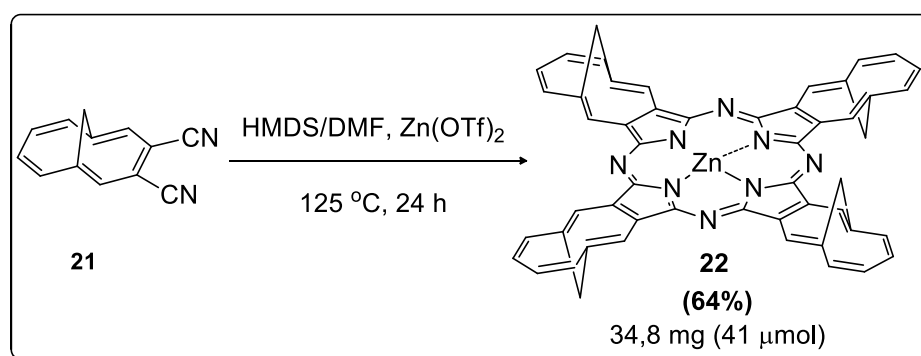


FIGURA 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **22**.

Deve ressaltar também que estávamos trabalhando com uma solução diluída do composto (~ 7 mM), o que pode resultar em imprecisões nos cálculos das integrais.

O composto também pôde ser analisado por espectrometria de massas (HRMS – MALDI-TOF), onde foi possível encontrar um sinal de massa correspondente ao composto **22**, entretanto o erro obtido nesta análise foi de 9,4 ppm, o que para os padrões da síntese orgânica é considerado alto.

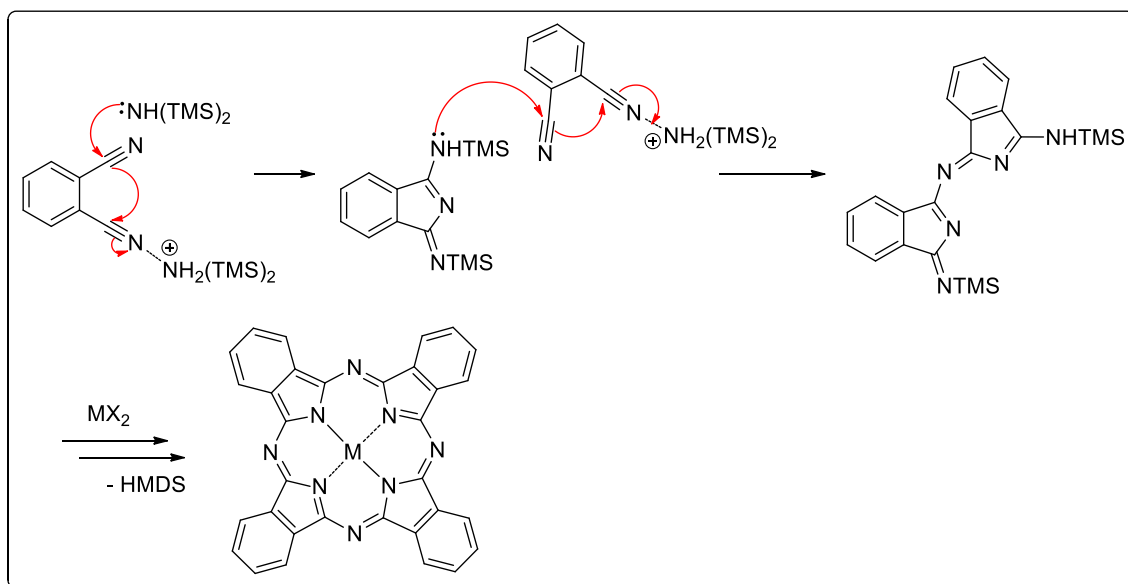
Como esse método não forneceu os resultados esperados, foram testadas outras metodologias de ciclização e, dentre elas, a condição que utilizava um meio reacional contendo HMDS/DMF e $Zn(OTf)_2$ foi o que forneceu os melhores resultados (ESQUEMA 94).⁹⁵



ESQUEMA 94: Síntese da anulenocianina **22** utilizando HMDS/DMF.

Ao término do consumo do material de partida (verificado por TLC), o solvente foi evaporado e o meio reacional foi filtrado em coluna cromatográfica contendo sílica flash. O composto só pôde ser melhor purificado por cromatografia em placa preparativa, fornecendo **22** em 64% de rendimento.

Segundo os autores deste trabalho,⁹⁵ o HMDS auxilia a formação de intermediários do tipo di-iminoisoindolinas a partir de ftalonitrilos que ftalonitrilos para a ciclização intermolecular seguinte e formação da ftalocianina (ESQUEMA 95).^{95b} É importante mencionar também que essa metodologia de síntese se mostrou eficiente para se preparar ftalocianinas sem o núcleo metálico.



ESQUEMA 95: Proposta de mecanismo para formação de compostos ftalocianínicos utilizando HMDS/DMF.

O composto **22** foi analisado, novamente, pela HRMS (MALDI-TOF) e foi possível se encontrar o íon molecular com erro de 1,4 ppm (FIGURA 67).

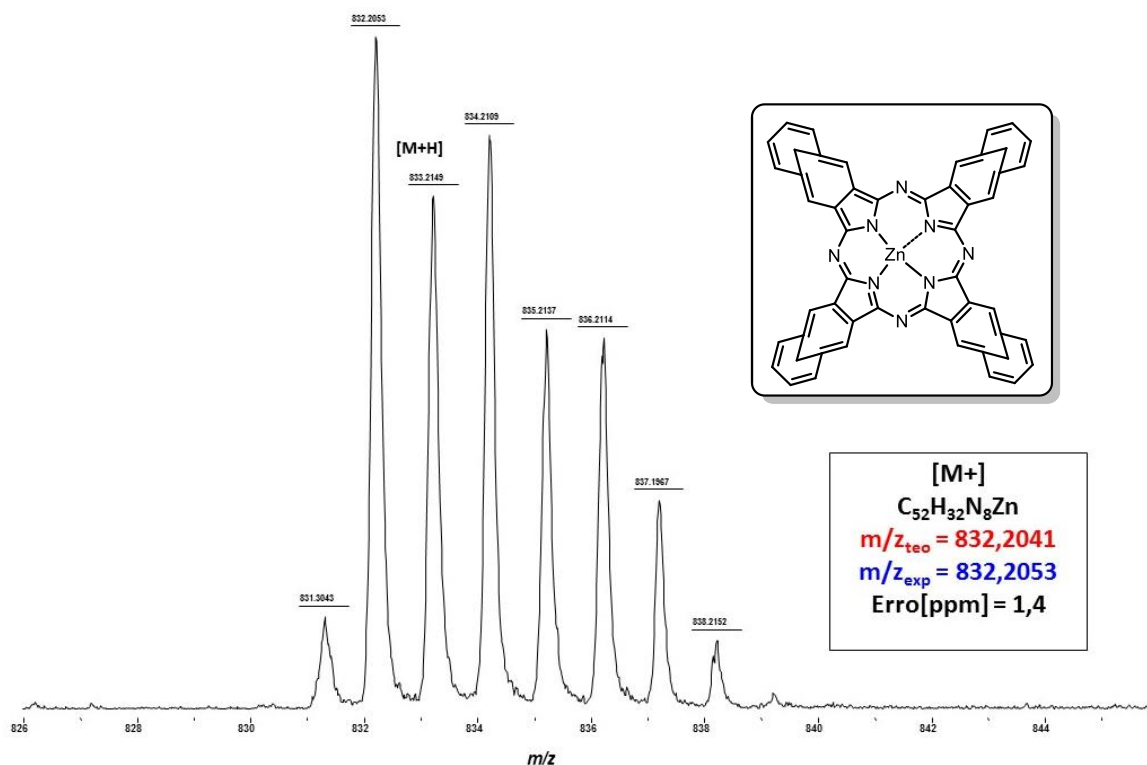


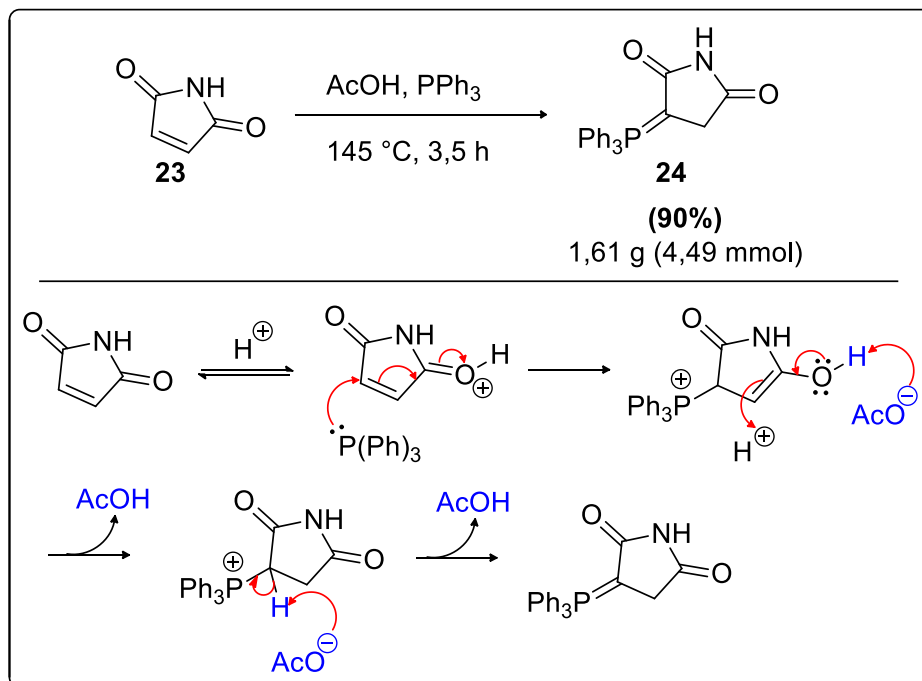
FIGURA 67: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto **22**. Calculado para $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{52}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{Zn}^+$, 832,2041, encontrado: 832,2053 (erro de 1,4 ppm).

Com os resultados obtidos até agora pode-se confirmar que a anulenocianina **22** foi sintetizada e comprovar que é possível se obter um novo derivado de ftalocianina a partir do anulenonitrilo **21**. Este composto apresentou absorção na região do infravermelho próximo (710 e 802 nm), acima dos compostos ftalocianínicos (680-690 nm, tipicamente) o que remonta grande interesse para o estudo de suas propriedades fotofísicas em geral.^{96,97}

Uma alternativa para síntese da anulenocianina **22** é realizar sua ciclotetramerização a partir de outro monômero, como a anulenoimida **25** (ESQUEMA 97 – logo abaixo). Este composto pôde ser preparado pela reação entre o dialdeído **18** e a fosforana **24**, de acordo com um relato descrito na literatura (ESQUEMA 97 – logo abaixo).^{54b}

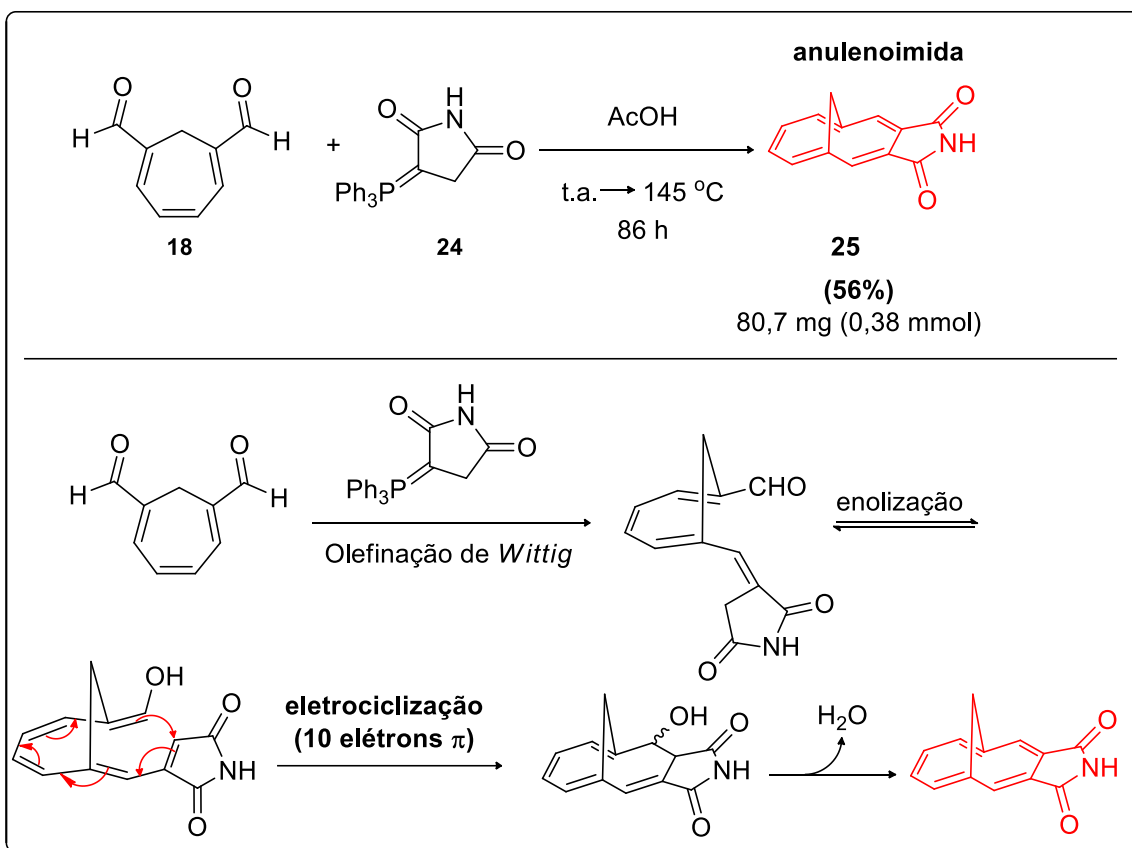
Com a preparação da anulenoimida **25**, conseguimos evitar as 2 reações de olefinação HWE, utilizadas na síntese de **21** e que forneceram rendimentos na faixa de 50% (1^a olefinação) e 30% (2^a olefinação). Caso este composto se mostre eficiente em fornecer a anulenocianina, seria uma alternativa interessante para esta abordagem de síntese.

A fosforana **24** preparada pela reação entre a maleimida **23** e trifenilfosfina, ao serem refluxada em ácido acético glacial. Ao final de 3,5 h, o ácido acético foi removido e o composto recristalizado em acetona, fornecendo o composto em 90% de rendimento (ESQUEMA 96).⁵⁵



ESQUEMA 96: **a)** Formação da fosforana **24**. **b)** Proposta mecanística para formação do composto **24** em meio ácido.

Na próxima etapa, o dialdeído **18** e a fosforana **24** foram submetidos em um meio contendo ácido acético glacial e aquecidos a 145 °C e, após 86 h, a imida **25** foi obtida *one-pot* através de uma olefinação de *Wittig* seguida de eletrociclicização envolvendo 10 elétrons π e desidratação (ESQUEMA 97). Outras condições foram testadas com tempos reacionais menores como 17 e 48 h, porém os rendimentos foram de 17 % e 30 %, respectivamente).



ESQUEMA 97: **a)** Formação da anulenoimida **25**. **b)** Possível mecanismo para formação do composto **25**.

Em todas as condições reacionais, o material de partida foi completamente consumido, dando origem a 2 compostos. O composto de menor polaridade isolado foi caracterizado e identificado como a anulenoimida **25** – 56 % de rendimento (FIGURA 68).

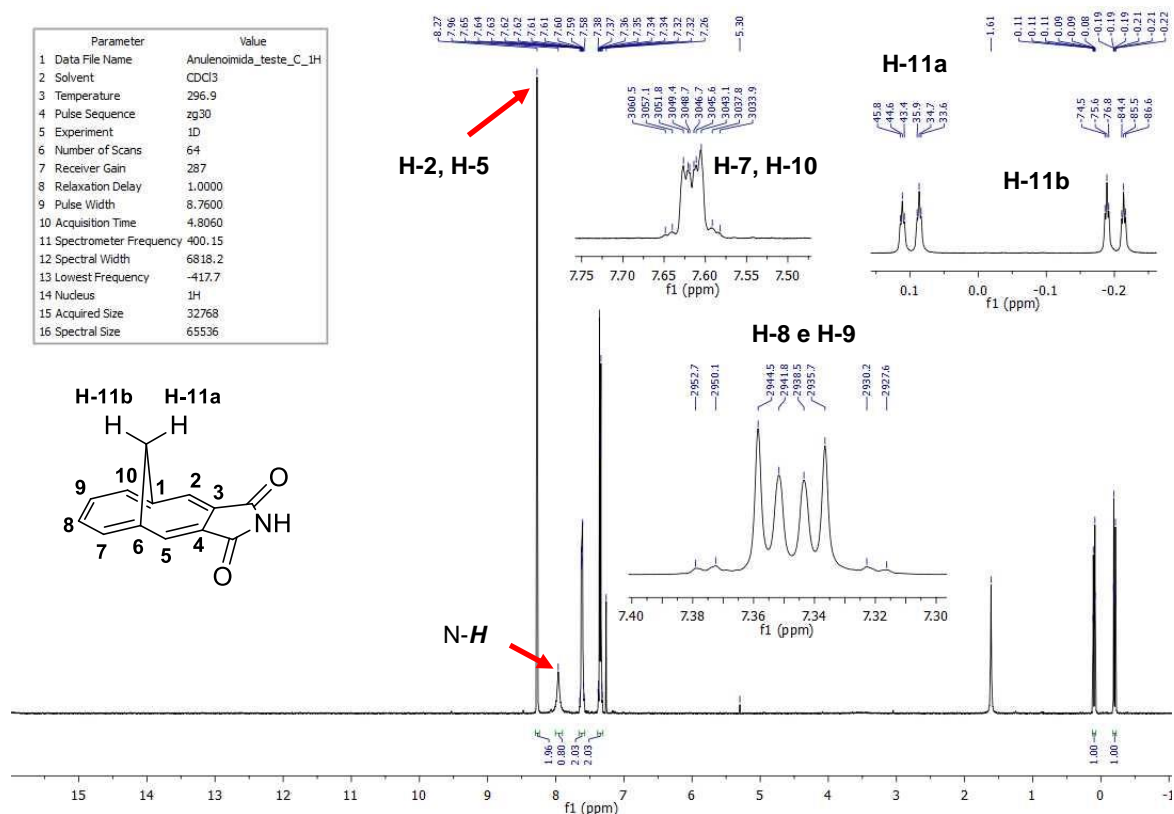


FIGURA 68: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) da anulenoimida.

Neste espectro pode-se notar a presença de hidrogênios blindados que correspondem aos hidrogênios da ponte metilênica (0,09 ppm e -0,21 ppm), devido à influência da corrente de anel que eles estão submetidos. Podem ser observados todos os sinais (H-2, H-5, H-7, H-8, H-9 e H-10) na região típica dos hidrogênios aromáticos e também o hidrogênio ligado ao nitrogênio da função imida em 7,96 ppm como um singleto largo.

O segundo composto **157** (mais polar) também foi isolado e, pelo espectro de RMN de ¹H, foi sugerido se tratar de um produto da olefinação de *Wittig*, no qual não ocorreu eletrociclicação – 19% de rendimento (FIGURA 69).

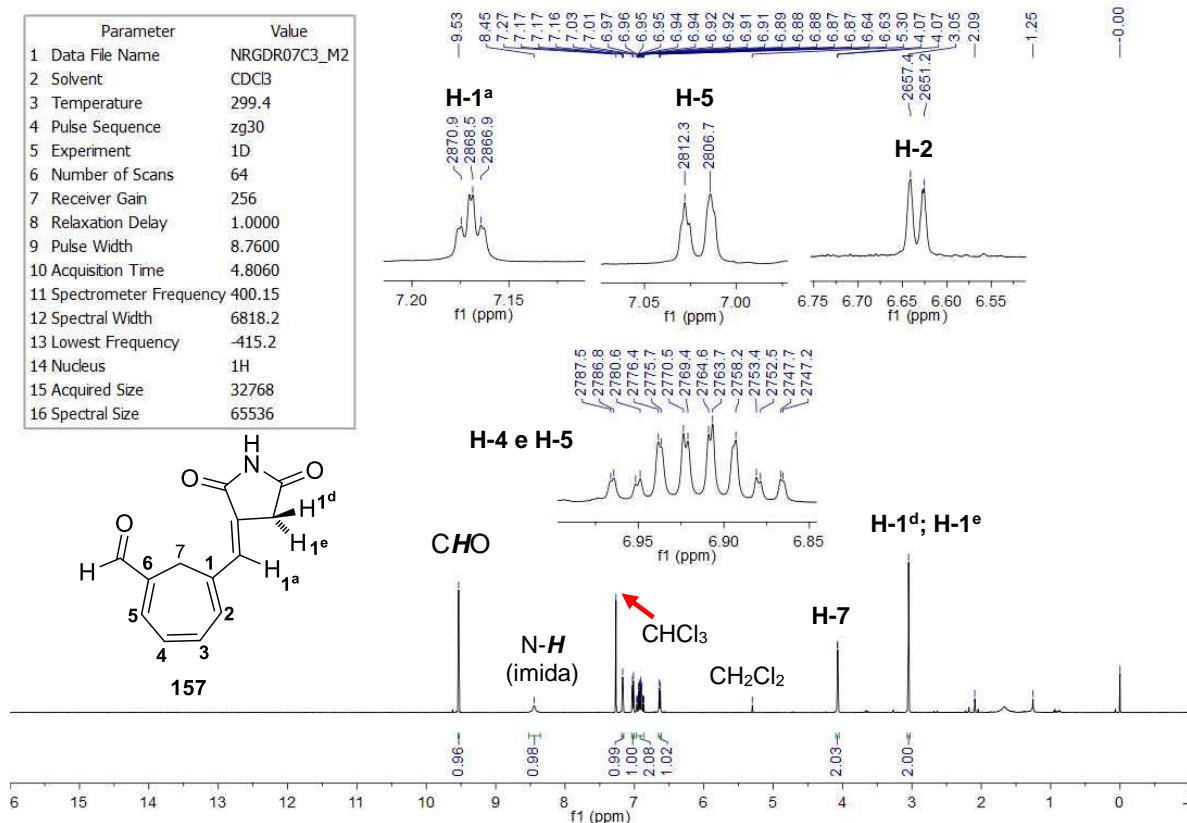
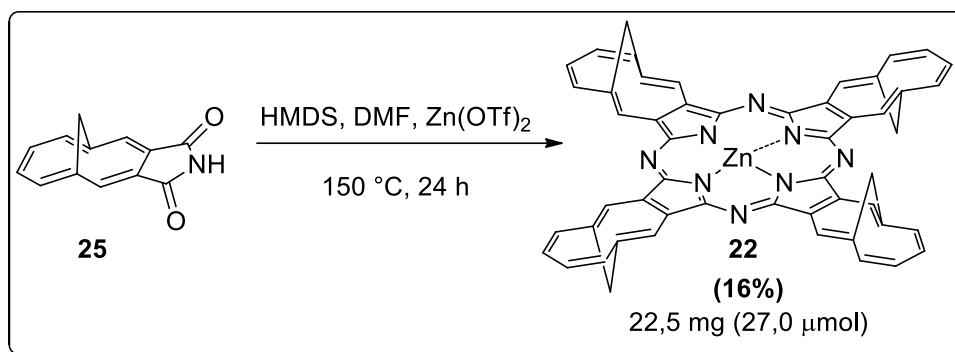


FIGURA 69: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) de um possível subproduto da formação da anulenoimida **25**.

Algumas evidências que reforçaram essa afirmação são alguns sinais no espectro de RMN de ¹H como sinal em 9,53 ppm correspondente ao hidrogênio da função aldeído. Pode-se notar também um singlete largo em 8,45 ppm correspondente ao hidrogênio da função imida e ainda alguns sinais como H-7 em 4,07 ppm, H-1^d e H-1^e dos hidrogênios do CH₂ do anel da imida e o hidrogênio vinílico H-1^a como um duplo dubleto com ⁴J = 2,4 Hz e 1,6 Hz, provavelmente devido ao acoplamento a longa distância com H-1^d, H-1^e e H-2.

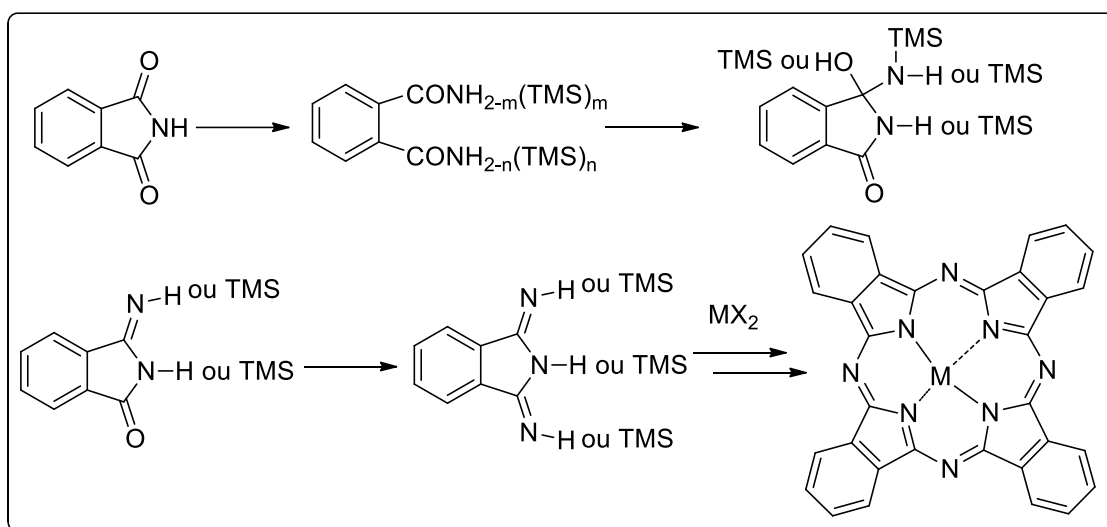
Esse composto **157** foi submetido novamente às mesmas condições reacionais para formação da anulenoimida, para verificar se ocorria a enolização e eletrociclicação, porém, sem sucesso.

Com a obtenção da anulenoimida **25** confirmada pelas análises espectroscópicas, alguns testes para sua ciclotramerização foram realizados e o melhor resultado obtido resumido no ESQUEMA 98.



ESQUEMA 98: Formação da anulenocianina **22**, usando **25** como bloco construtor.

Neste caso, apesar de se usar um derivado de imida, a formação do núcleo ftalocianínico passa por um mecanismo semelhante ao do ESQUEMA 93 para os ftalonitrilos, onde o HMDS auxilia a formação de um derivado de di-iminoisindolina, mais reativo para tetramerização, segundo descrito na literatura.^{95c} Não foram encontradas referências adicionais para complementar essa proposta de mecanismo, além do proposto no ESQUEMA 99.^{95c}



ESQUEMA 99: Proposta mecanística para formação de compostos ftalocianínicos utilizando HMDS/DMF a partir de derivados de imida.

Demais testes para melhorar o rendimento como métodos clássicos para cicl tetramerização de imidas, como reação em estado sólido com ureia e ortomolibdato de amônio como catalisador,⁹⁸ resultaram em não consumo do material de partida e, quando se utilizou condições drásticas de aquecimento (acima de 200 °C), ocorreu somente degradação do composto de partida.

7.3 – Testes de separação dos estereoisômeros formado na síntese da anulenocianina 22 via HPLC

Pelo mecanismo de formação destes derivados ftalocianínicos (ESQUEMA 9 – página 5), é prevista a formação de uma mistura de estereoisômeros (4 possíveis) com relação a direção da ponte metilênica, acima ou abaixo do plano da anulenocianina (FIGURA 70).

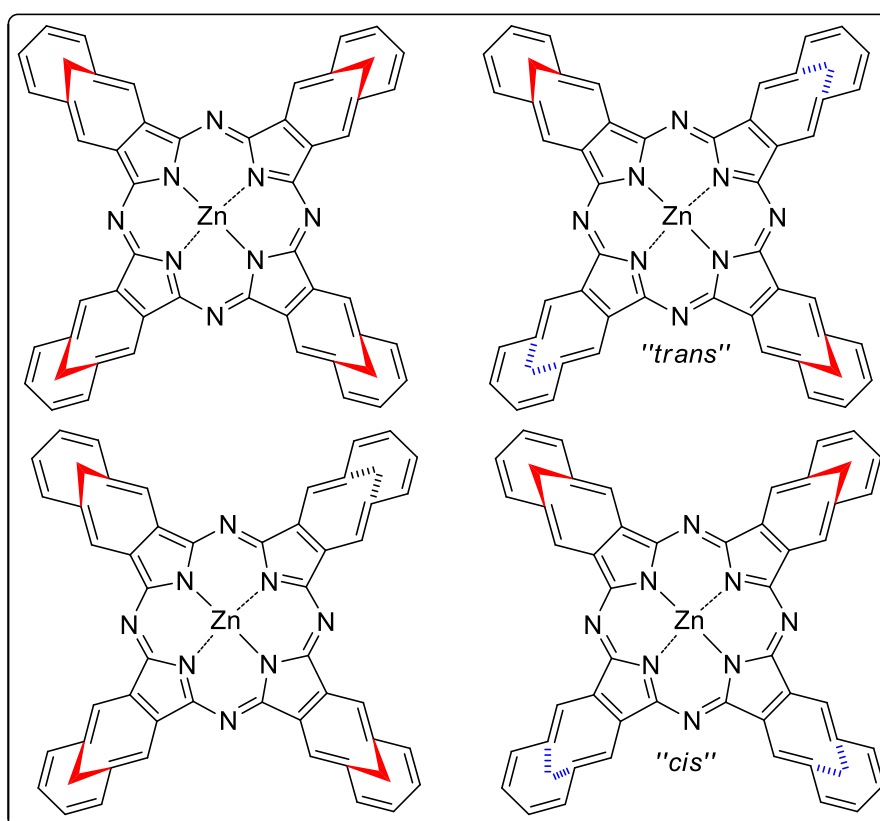
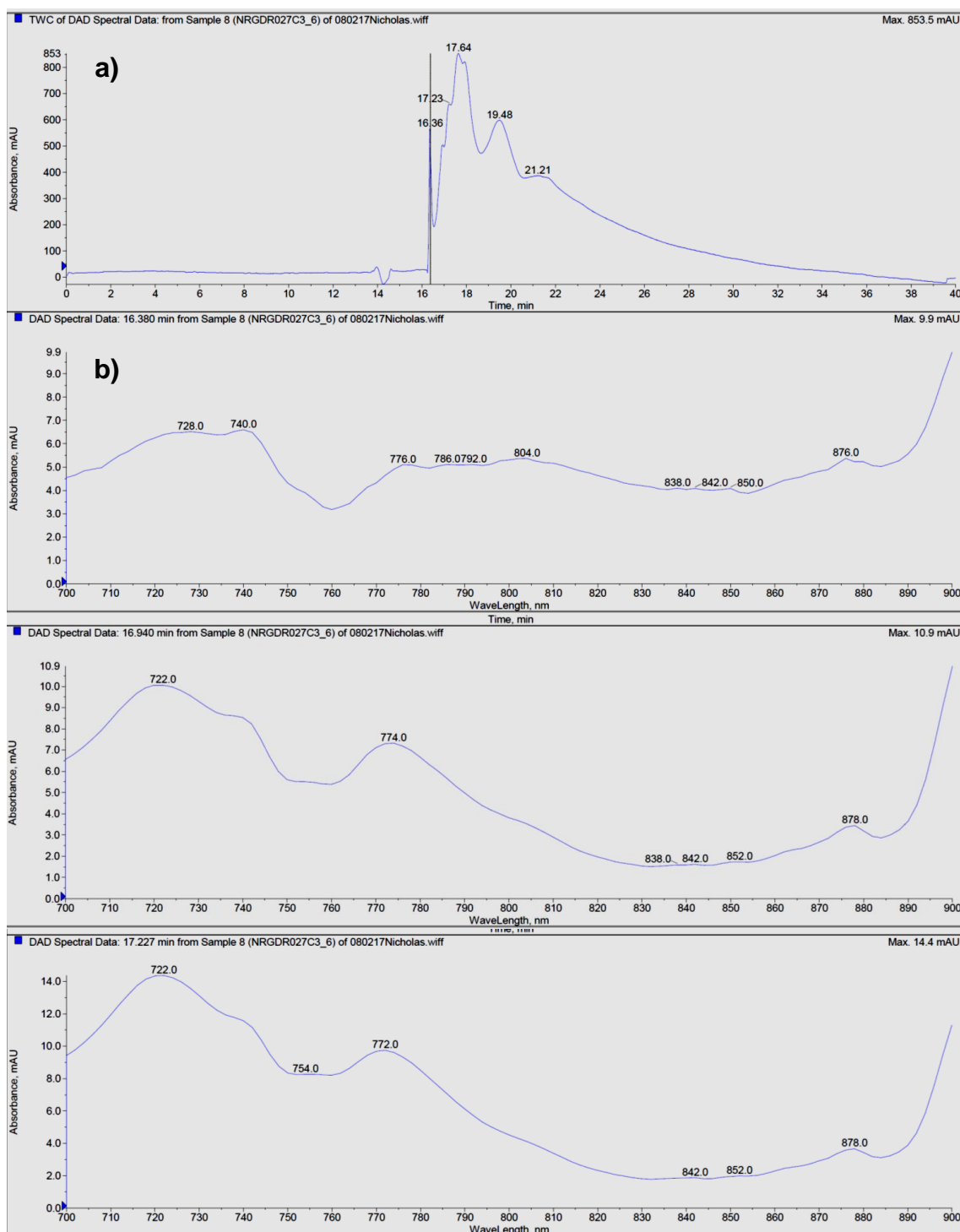


FIGURA 70: Possíveis estereoisômeros formados na síntese da anulenocianina **22**.

A presença dessa mistura não é um problema e, provavelmente, deve ajudar em sua solubilidade já que as diferenças estruturais entre esses isômeros, apesar de pequenas, podem contribuir para menor interações π -stacking neste composto.

Foram realizadas algumas tentativas de separação desses isômeros por HPLC, utilizando um detector de UV(DAD). Pela pequena diferença estrutural entre eles, não deve ser tarefa fácil encontrar um método que forneça uma boa resolução de sinais e que permita a separação destes compostos em escala

preparativa. A figura abaixo mostra o cromatograma e os espectros obtidos na melhor condição de análise encontrada.



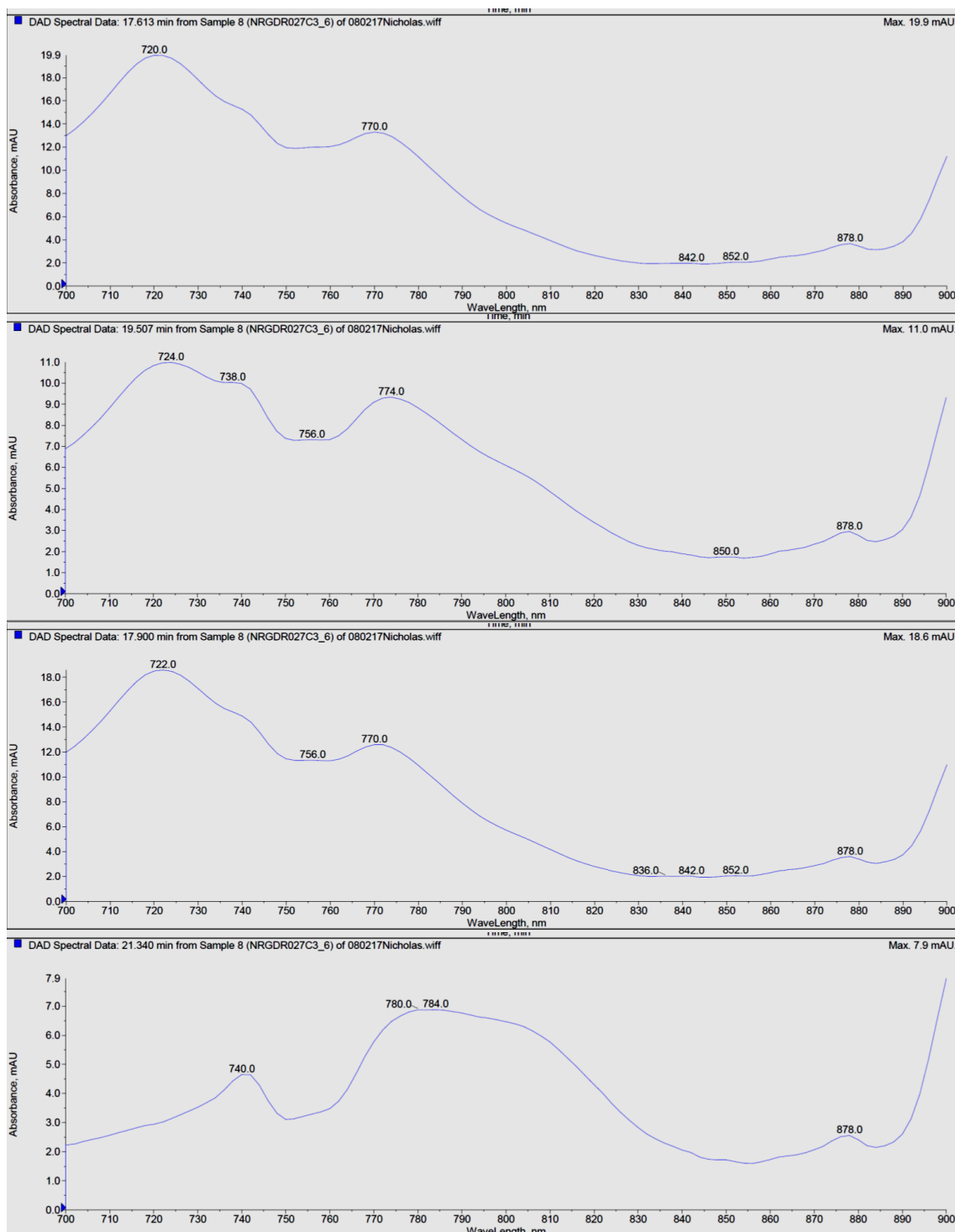


FIGURA 71: a) Cromatograma para tentativa de separação dos isômeros da anulenocianina **22**. b) Espectros de absorção (700-900nm) encontrados para cada máximo de sinal.

Estes resultados foram obtidos utilizando coluna ciano e uma fase móvel gradiente de hexano:isopropanol, numa proporção inicial de 9:1 até 100% de hexano.

Pela FIGURA 71a, ocorreu o surgimento de alguns sinais não resolvidos, mas que pelos seus espectros de absorção (FIGURAS 71b), pode se verificar que todos possuíam absorção na região característica da anulenocianina **22** (700-900 nm), fornecendo um indicativo de que pode ter ocorrido a formação de mistura de estereoisômeros durante a síntese da anulenocianina **22**. Não foi possível, após várias tentativas de separação, obter um cromatograma com resolução suficiente para que os estereoisômeros pudessem ser separados e caracterizados individualmente

7.4 – Cálculo do ϵ molar de **22** e estudos de agregação

A figura abaixo mostra o estudo de agregação realizado para a anulenocianina **22** em DMF (FIGURA 72).

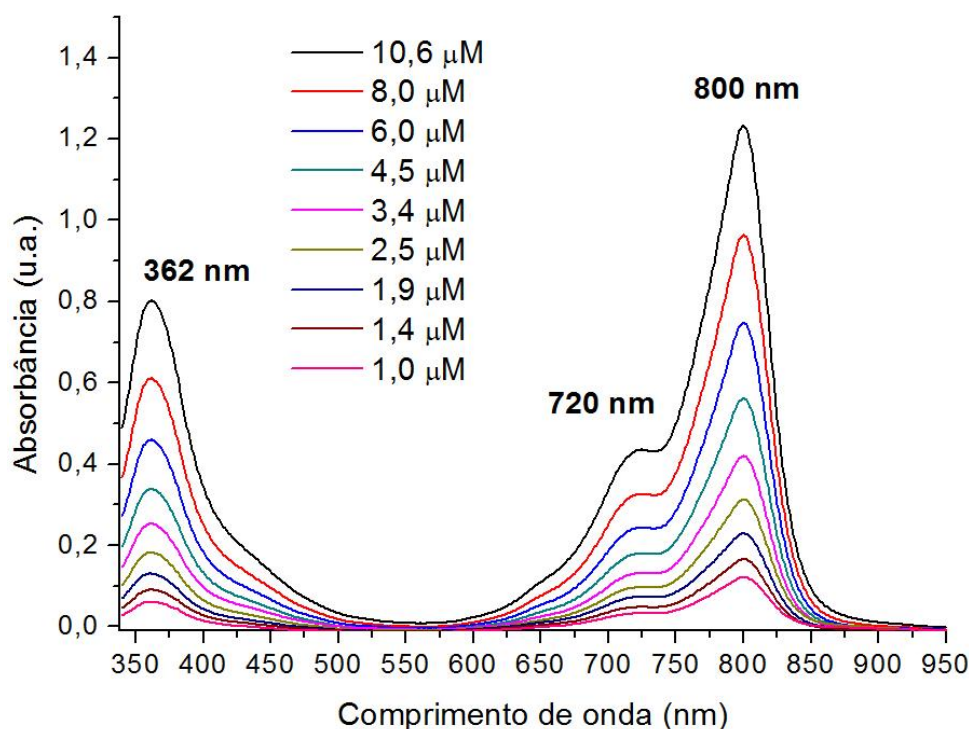


FIGURA 72: Espectro da região do visível da anulenocianina **22** DMF.

Como pode ser observado pelos espectros de absorção da região do visível apresentados na FIGURA 72, no intervalo de concentrações em que este estudo foi realizado e que normalmente esses fotossensibilizadores são utilizados em suas aplicações, não ocorreu agregação da anulenocianina **22**. Esse fato pode

ser justificado pelo fato de não ter ocorrido mudança no perfil das bandas B e Q desse composto.

Geralmente quando a agregação ocorre nesses compostos, ocorre variação do perfil das bandas, podendo ocorrer deslocamentos batocrômico ou hipsocrômico.

De acordo com a Lei de Lambert-Beer, a absorção (A) de um composto é diretamente proporcional a sua concentração (c) e ao caminho óptico (l) percorrido pela radiação incidente, como descrito pela equação abaixo.

$$A = c \cdot \epsilon \cdot l \quad (1)$$

A variável ϵ é conhecida como coeficiente de extinção molar e, de maneira simples, é a capacidade que um mol de composto tem em absorver luz a um determinado comprimento de onda. Esse coeficiente vai depender de fatores como temperatura, solvente e comprimento de onda utilizado. Dessa forma, cada banda de absorção do fotossensibilizador **22**, terá um valor de ϵ específico.

Neste caso, os valores de ϵ foram obtidos dissolvendo uma massa conhecida de **22** (1,20 mg) em 750 μ L de DMF. Outras soluções foram preparadas mediante diluições das soluções de maiores concentrações. Cada uma das soluções teve seu espectro de absorção adquirido e os valores de absorção foram plotados vs. os valores de concentração para cada banda, individualmente. Todos os gráficos obtidos estão de acordo com a Lei de Lambert-Beer, e forneceram retas com $R^2 > 0,98$ (FIGURA 73).

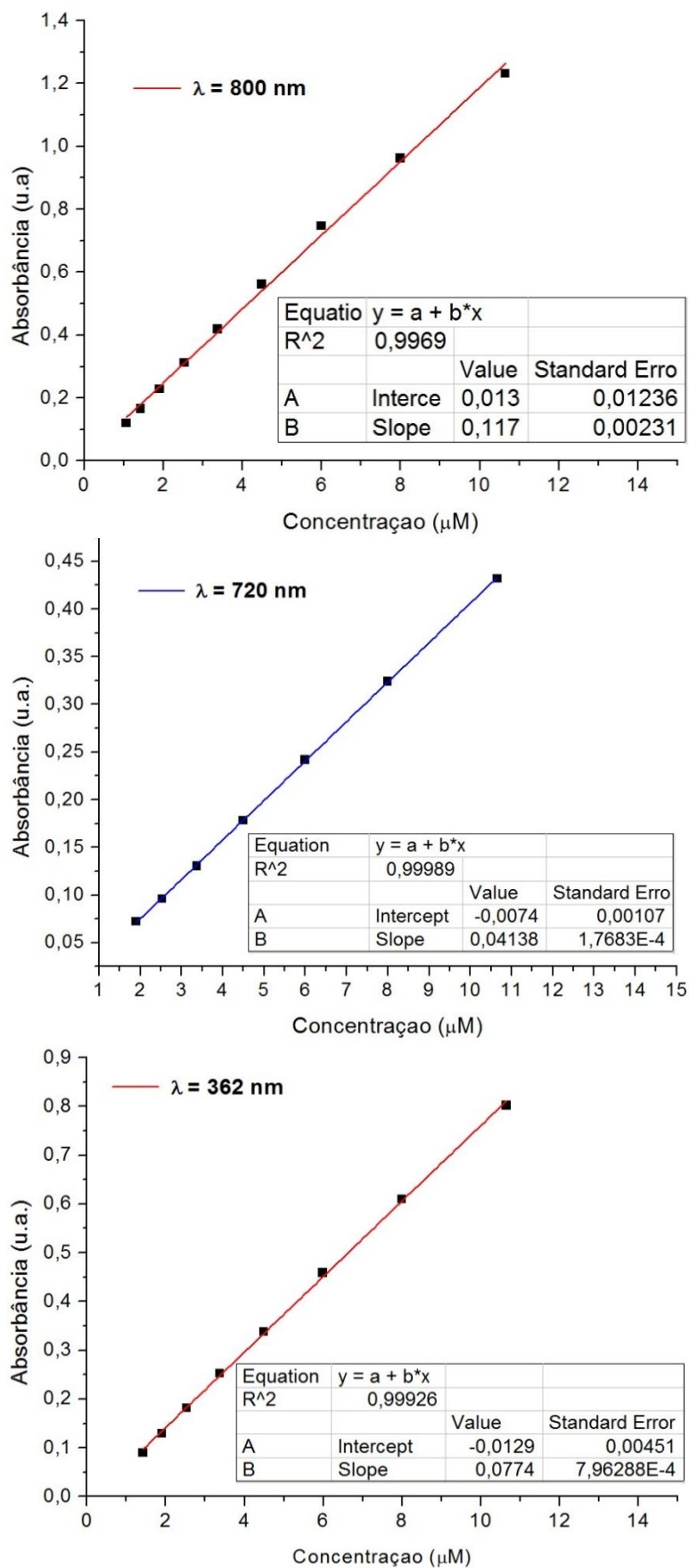


FIGURA 73: Equações lineares para cálculo do ε molar para a anulenocianina 22.

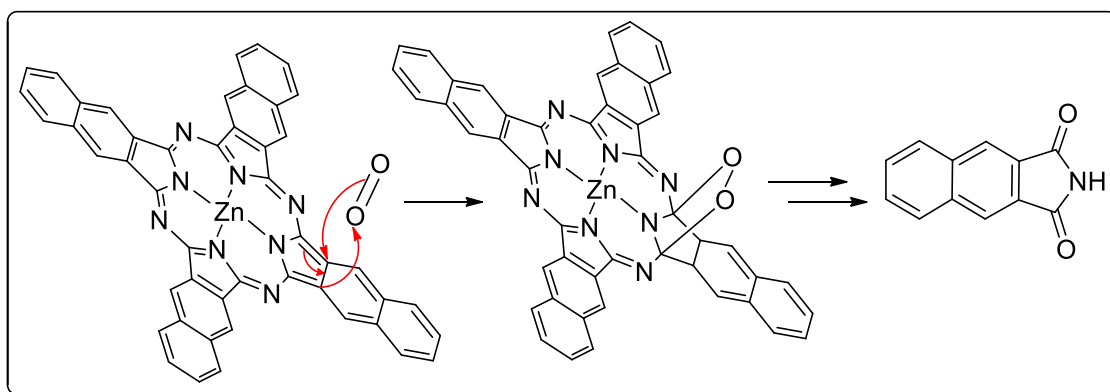
A partir de cada gráfico obtido, pode-se obter o valor de ϵ através do valor do coeficiente angular da reta para cada banda que se está analisando e é obtido por meio da equação (1). A TABELA 12 abaixo representa os valores de $\log\epsilon$ (como normalmente o valor é representado) obtido para cada banda de absorção que o fotossensibilizador apresentou.

TABELA 12: Coeficiente de extinção molar (ϵ) da anulenocianina **22**.

λ (nm)	362	720	800
Log(ϵ)	4,89	4,62	5,07
R ²	0,999	0,999	0,997

7.6 - Estudos de fotodegradação da anulenocianina **22**

A fotodegradação ocorre devido a autodegradação do fotossensibilizador pela ação do oxigênio singlete que ele mesmo produz (ESQUEMA 100). Ainda deve ser mencionado que este fenômeno está relacionado com a concentração e estrutura do fotossensibilizador bem como natureza do solvente e intensidade da luz.²



ESQUEMA 100: Exemplo de fotodegradação de um fotossensibilizador causado por oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).

Foram realizados dois estudos de fotodegradação utilizando duas fontes luminosas diferentes (lâmpada fluorescente e Led branca). No experimento, uma solução da anulenocianina **22** no solvente é preparada de forma que a absorção da banda mais intensa (no caso a banda em 800 nm) fique entre 1-1,5.

Com a solução preparada, mede-se a absorvância inicial, e logo em seguida, irradia-se a cubeta de quartzo contendo a solução em intervalos regulares (1 min.), e a absorvância medida ao término de cada irradiação. A FIGURA 74 abaixo descreve o diagrama do experimento realizado.^{2,66}



FIGURA 74: **a)** Fotos do experimento do estudo de fotodegradação da anulenocianina **22** – lâmpada fluorescente (23 W). **b)** Lâmpada de Led branca (30 W).

Como pode ser observado pela FIGURA 74, inicialmente a solução do fotossensibilizador possuía coloração verde característica e, após o final do período de irradiação (20-25 min.), adquiriu coloração amarela demonstrando que, nas condições experimentais testadas, ocorreu fotodegradação da anulenocianina **22**. A FIGURA 75 demonstra o perfil das bandas de absorção adquiridas durante o experimento.

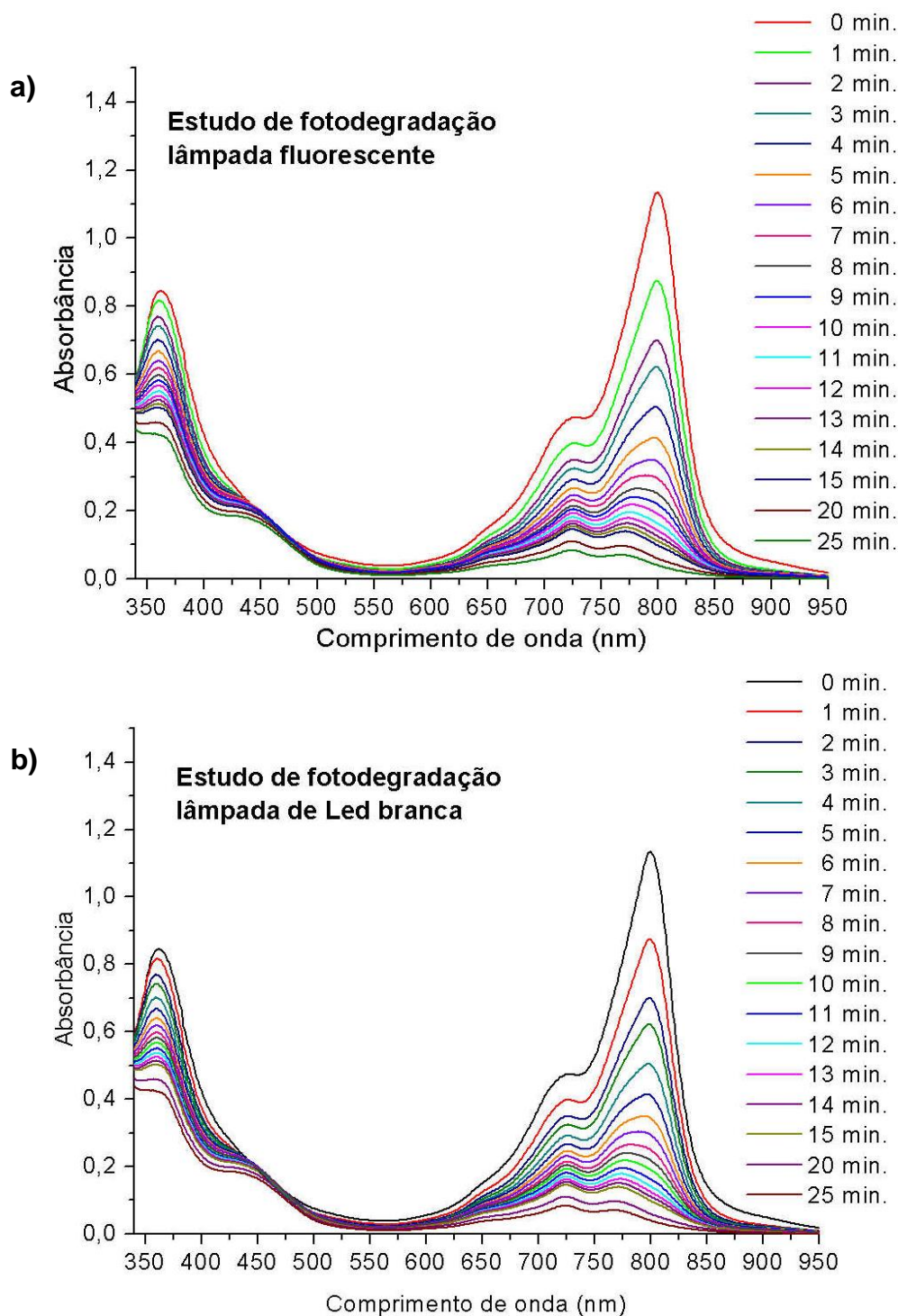


FIGURA 75: **a)** Estudo de fotodegradação da anulenocianina **22** – lâmpada fluorescente (23 W). **b)** Lâmpada de Led branca (30 W). Estudos realizados em DMF.

Como pode ser observado pelos espectros de absorção (Figura 75), ocorreu decaimento na intensidade de todas as bandas de absorção ao longo do experimento indicando uma foto-instabilidade relevante da anulenocianina **22**.

7.7 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) da anulenocianina 22

Essa medida informa a relação entre a quantidade de moléculas que realmente fluorescem e de moléculas que foram realmente excitadas.⁶⁶

O rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) foi medido pelo método comparativo (método do padrão secundário). A FIGURA 76 mostra o espectro de emissão da anulenocianina e da naftalocianina não substituída de zinco padrão ZnNc (FIGURA 1 – seção *Resumo extendido*). Os parâmetros de análise foram descritos na seção parte experimental.

Para experimentos de medida de Φ_F absorvância dos compostos utilizados deve ficar entre 0,1 e 0,2 para que seja evitado o efeito de reabsorção e re-emissão. Neste experimento, as absorções da anulenocianina e do padrão ZnNc foram 0,11 e 0,12, respectivamente como descrito em procedimentos semelhantes da literatura.⁹⁹

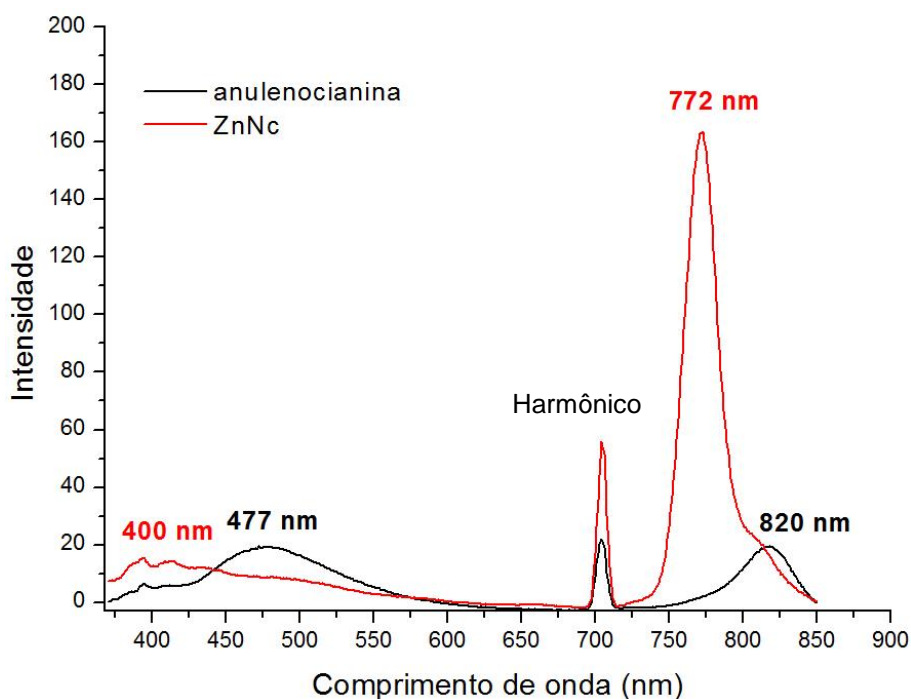


FIGURA 76: Espectros de emissão da anulenocianina e padrão ZnNc.

O rendimento quântico de fluorescência Φ_F pode ser calculado pela expressão abaixo:

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

Onde:

- Φ_{std} → rendimento quântico de fluorescência do padrão (ZnNc– 0,07 em DMSO);¹⁰⁰
- **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.

O comprimento de onda de excitação foi de 350 nm e, com isso, os espectros de emissão dos compostos foram medidos.

O valor de Φ_F depende de fatores como a viscosidade e índice de refração do solvente, temperatura, presença de metal coordenante, ocorrência de agregação, presença de impurezas entre outros.¹⁰¹ Dentre os fatores mencionados acima a ocorrência de agregação ocupa papel de destaque, uma vez que compostos agregados não fluorescem.

O valor encontrado de Φ_F para a anulenocianina para banda de emissão em 820 nm foi de 0,01, um valor baixo e típico de um composto orgânico que possa estar agregado e dissipando energia por meio de processos não radiantes.^{100,102}

Conclusões – parte B

8 – Conclusões – parte B

A abordagem de síntese do anulenonitrilo **21** pela metodologia dos tiofenos apresentou muitas dificuldades, principalmente na síntese do dienófilo benzociclopropeno **108**, o que nos motivou partir para metodologia onde se utiliza o dialdeído **18**.

O dialdeído **18** também apresentou algumas dificuldades iniciais para ser obtido, porém teve sua síntese otimizada e pelo *scale-up* do processo foi possível obtê-lo na escala de gramas. Com isso, evitou-se a purificação em algumas etapas (do ciclo-heptatrieno **13** para o diácido **16**), facilitando sua síntese e progresso nos passos seguintes tanto para síntese do anulenonitrilo **21** quando da anulenoimida **25**.

A síntese do composto **20** de acordo com relatos descritos na literatura (catálise por transferência de fase), em nossas mãos, não foi reproduzível. Entretanto, foi possível estabelecer uma condição reacional onde este foi obtido com rendimento de 30%. Tentativas adicionais de otimizar essa reação foram realizadas, contudo, sem muito sucesso.

Com o composto **20** foi possível obter o anulenonitrilo **21** por eletrociclicização/eliminação de HBr em um processo *dominó* com 52% de rendimento.

O anulenonitrilo **21**, foi testado como bloco construtor da anulenocianina **22** pela sua ciclotetramerização. Pelos dados espectroscópicos (UV-Vis, HRMS – MALD-TOF e alguns indícios por RMN de ^1H) comprovou-se que a anulenocianina foi formada. (64% de rendimento; 0,84% de rendimento global a partir do ciclo-heptatrieno – 9 etapas). As dificuldades de se caracterizar por RMN de ^1H pôde ser justificado pela presença de misturas isoméricas, inevitável nesse caso pela proposta mecanística destes heterocíclis. Foram realizadas algumas tentativas de separação destes isômeros por HPLC, mas essa separação se mostrou uma tarefa difícil devido às pequenas diferenças estruturais entre os compostos e, em nossas mãos, a separação não pode ser obtida.

A anulenocianina é um derivado do tipo naftalocianina inédito e possui absorção na região do infravermelho-próximo acima dos compostos ftalocianínicos em geral.

Os estudos de agregação realizados em DMF demonstraram que na faixa de concentrações em que o estudo foi realizado (10-1 μ M), não foi observado agregação. Essas concentrações geralmente são as utilizadas nas aplicações desses compostos quando não menores.

Algumas tentativas realizadas para se minimizar a agregação foram testadas (solventes coordenantes, aquecimento e ultrassom) porém, sem sucesso. Esse fato também prejudicou a caracterização completa por RMN de ^1H e ^{13}C . Todavia, a estrutura do composto pôde ser confirmada por HRMS MALDI-TOF e alguns parâmetros fotofísicos e fotoquímicos do fotossensibilizador foram medidos.

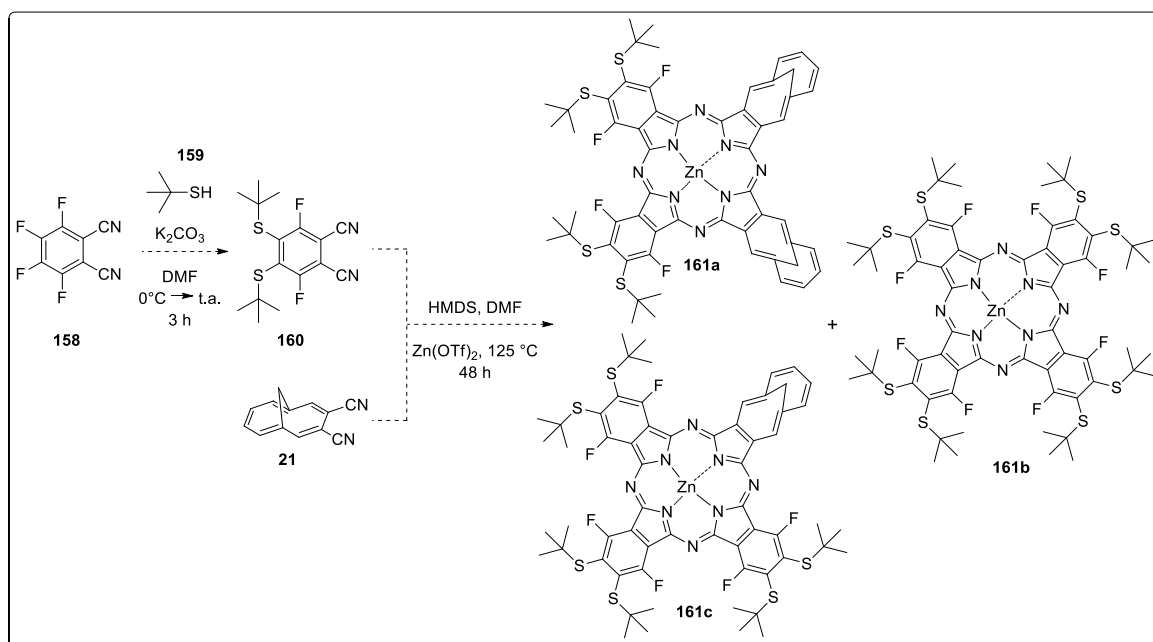
A anulenoimida **25** se mostrou uma alternativa interessante para se obter a anulenocianina (16% de rendimento; 0,64% rendimento global a partir do ciclo-heptatrieno **13** – 8 etapas), onde foi possível evitar as 2 reações HWE que exigem condições experimentais mais cuidadosas para se obter o anulenonitrilo **21**.

Dessa forma, foi comprovada a eficiência tanto da anulenoimida **25** quanto do anulenonitrilo **21** como blocos construtores para obtenção de um novo fotossensibilizador que possui absorção na região do infravermelho-próximo.

9 - Perspectivas – síntese da anulenocianina

Como mencionado anteriormente na seção de conclusões desse trabalho uma potencial aplicação para os blocos construtores **21** e **25** estão na síntese de fotossensibilizadores não simétricos.

Nós realizamos alguns testes iniciais e obtivemos 3 fotossensibilizadores diferentes (verificado por TLC), porém, a confirmação estrutural ainda não foi obtida (ESQUEMA 101).



ESQUEMA 101: Síntese de fotossensibilizadores não simétricos.

O ftalonitrilo **160** deve ser obtido através da S_NAr entre o ftalonitrilo tetrafluorado **158** e o *tert*-butiltiol (**159**) e em condições de tetramerização, 3 principais fotossensibilizadores podem ser obtidos, devido ao método da condensação estatística aplicado.

10. Apêndices

10.1 - Trabalhos realizados em colaboração

10.1.1 - Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas

Nesta revisão realizada pelo nosso grupo de pesquisa são descritas algumas aplicações da luz em terapias fotônicas, em particular, na terapia fotodinâmica (PDT) que envolve a combinação luz/fotossensibilizador/oxigênio, em virtude do ano internacional da luz (2015), em um volume especial da *Revista Virtual de Química*. Portanto, foram selecionados e apresentados alguns exemplos mais relevantes dos derivados do tipo porfirina, clorina e ftalocianina que são atualmente comercializados como fotossensibilizadores para uso nesta terapia (FIGURA 77).

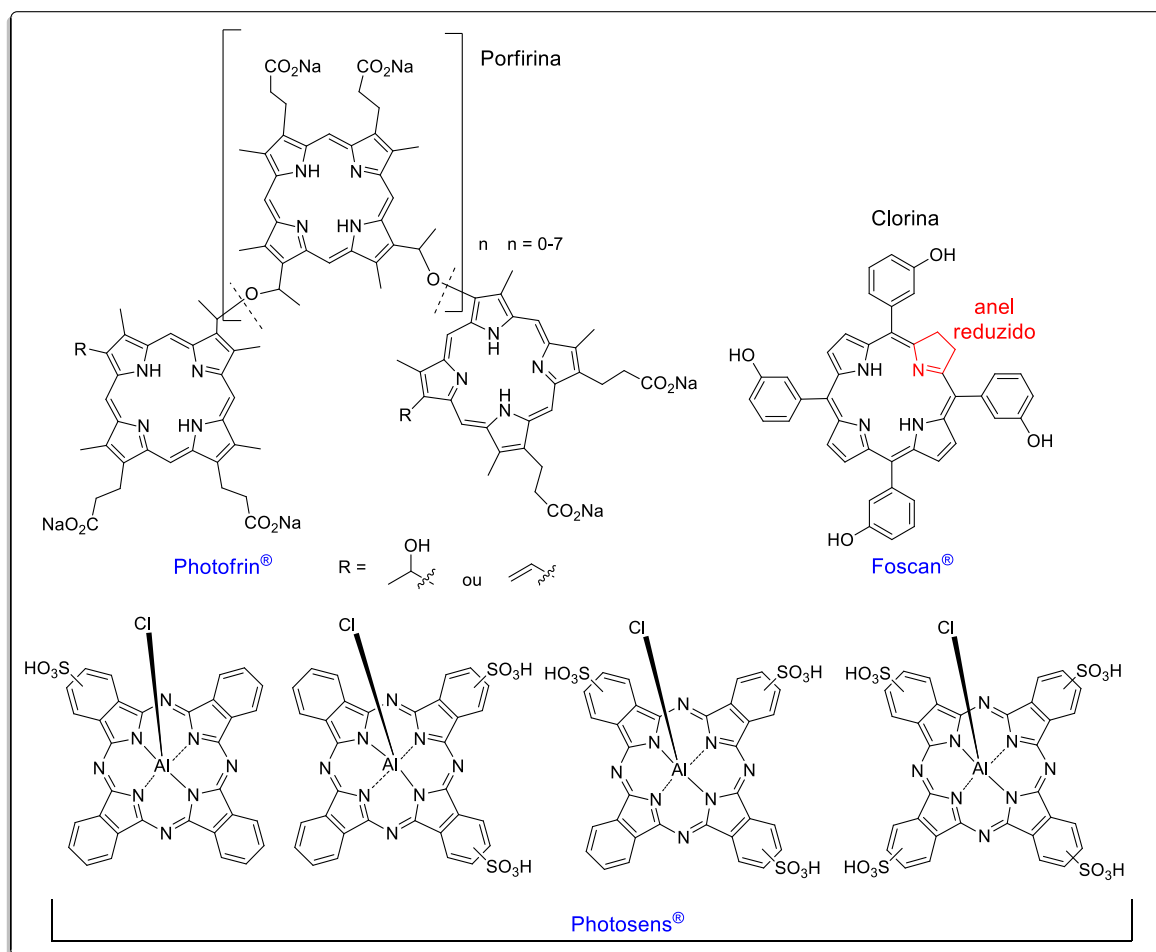
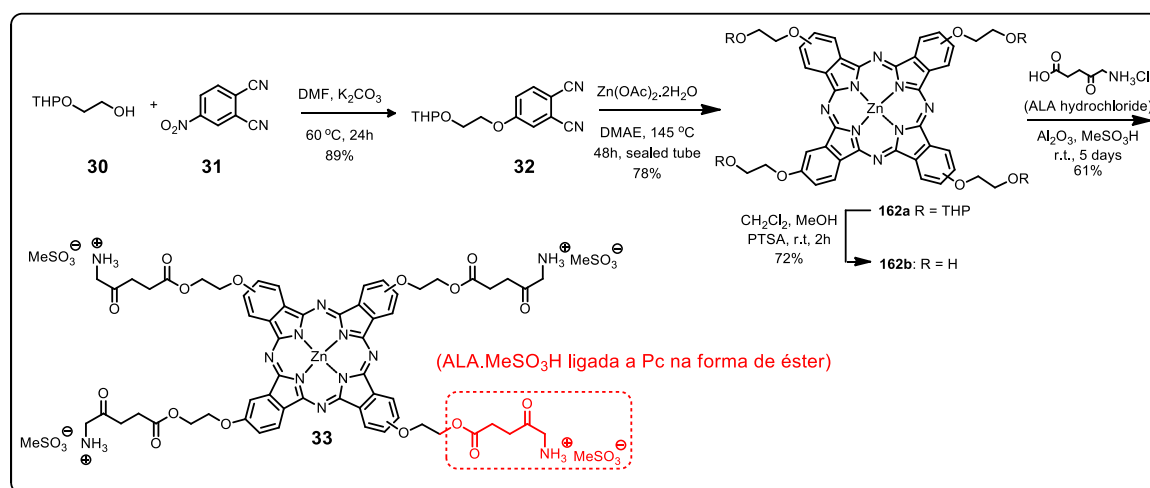


FIGURA 77: Alguns fotossensibilizadores comerciais para PDT.

O objetivo nesta revisão não foi cobrir todas as alternativas de fotossensibilizadores no mercado nem mesmo em fase de estudos acadêmicos, e sim, dar uma visão geral sobre fotossensibilizadores e PDT dentro da perspectiva de como ocorre a interação da luz com a matéria.

10.1.2 - Improved photodynamic activity of a dual phthalocyanine–ALA photosensitizer

Neste trabalho realizado em colaboração com o grupo de pesquisa do Professor Dr. Maurício S. Baptista (USP –São Paulo) e da Prof^a. Dr. Christiane Pavani (UNINOVE – São Paulo) foi realizado um estudo da eficiência fotodinâmica de uma ftalocianina esterificada com fragmentos de ALA (ácido 5-aminolevulínico). A síntese desta ftalocianina conjugada com ALA já havia sido anteriormente publicada pelo nosso grupo de pesquisa e foi reproduzida (ESQUEMA 102).^{8b} Entretanto, estudos envolvendo modelos de células tumorais, ainda não haviam sido realizados.



ESQUEMA 102: Ftalocianina conjugada com ALA – ao ser incorporada ao meio intracelular sofre hidrólise e libera a ftalocianina **33** e o ALA – precursor da protoporfirina IX.

O ALA está envolvido na biossíntese de outro fotossensibilizador (protoporfirina IX) em nosso corpo e, dessa forma, teremos 2 fotossensibilizadores agindo em paralelo após absorção celular da ftalocianina **33**. Ainda, a irradiação por *lasers* em comprimentos de onda diferente (um em 630 nm e outro acima de 700 nm), constituiu um dos raros exemplos de “*dual system*” para atividades PDT e resultados mais pronunciados.

Os resultados e detalhes da publicação encontram-se no *New Journal of Chemistry* (2016).^{8d}

10.1.3 – Revisão aceita para Publicação

Gobo, N. R. S.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. “Soluble and Non-aggregated Phthalocyanines: Synthesis, Mechanistic aspects and Their Main Building Blocks” *Curr. Org. Synth.* **14**, 2017.¹⁰³

Nesta revisão foram abordados, de maneira breve, aspectos históricos sobre a química de compostos ftalocianínicos e outros em geral como suas propriedades físico-químicas, principais blocos construtores e metodologias de síntese bem como aspectos mecanísticos. Ainda, são abordados a síntese e funcionalização estratégica de diversos ftalonitrilos para determinada aplicação.

Por fim, são abordados alguns aspectos de síntese de ftalocianinas não-simétricas e as principais estratégias envolvidas neste processo.

A revisão está publicada no *Current Organic Synthesis*.¹⁰³

PARTE EXPERIMENTAL

11 - Parte Experimental – Procedimentos Gerais

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, utilizando CDCl_3 e DMSO-d_6 como solvente sendo o TMS a referência interna. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em *Hertz* (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, b.s = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, quint= quintupeto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, d.d.d.d = duplo duplo duplo dubleto, d.d.d.d.d = duplo duplo duplo duplo dubleto, d.d.t.d. = duplo duplo triplo dubleto, d.t = duplo tripleto, d.d.t = duplo duplo tripleto, d.d.d.t = duplo duplo duplo tripleto, d.t.t = duplo triplo tripleto, d.q = duplo quadrupeto, d.d.q= duplo duplo quadrupeto, t.t = triplo tripleto, t.d.d = triplo duplo dubleto, m = múltiplo.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massa de baixa resolução e os cromatogramas foram realizados em um equipamento GCMS QP5000 Shimadzu[®]. Coluna capilar: GC OPTIMA[®] 5 (5% fenil, 95% dimetilpolisiloxano), diâmetro interno 0,25 mm, espessura do filme 0,25 μm , comprimento de 30 metros – MACHEREY-NAGEL[®]. Espectrômetro de Massas: ionização por impacto.

Temperaturas: - injetor 280 °C. Coluna com programação de temperatura, de 70 °C por 5 minutos a 240 °C a 10 °C/minutos, permanecendo nesta temperatura por 20 minutos. Isotérmica. Detector 280 °C. Gás de Arraste: Hélio. Fluxo de 2,5 mL/min. Pressão: 154.8 kPa. Taxa de split: 7. Injeção: 1 μL .

As cromatografias em sílica flash foram realizadas utilizando sílica gel Merck (230–400 mesh) e as cromatografias preparativas em camada fina foram realizadas em placas 20 x 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 Aldrich[®].

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

Os espectros de emissão de fluorescência foram medidos em um espectrofluorímetro SHIMADZU RF-5301_{PC} 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 3/5; varredura do espectro: 350-850 nm e comprimento de onda de excitação 350 nm.

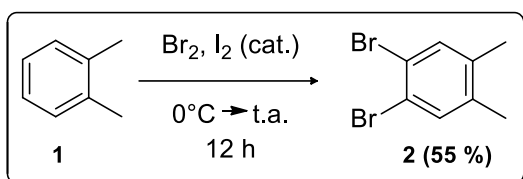
Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro IR Prestige-21 Shimadzu em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

As medidas de fusão foram determinadas em um aparelho digital da Microquímica Ind. e Com. LTDA, modelo MQAPF – 301.

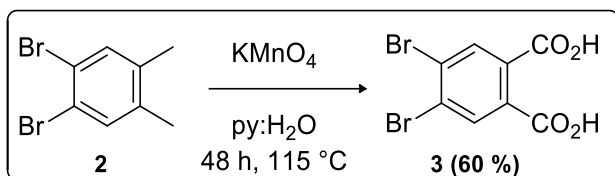
Para o sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi utilizado um cromatógrafo Agilent 1200 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) configurado com desgaseificador G1322A, bomba quaternária G1311A, autoinjeter G1367B, forno de coluna G1316A e detector de arranjo de diodo G1315D. Foi utilizada uma coluna de fase ciano (150,0 × 4,6 mm, 5,0 μm) YMC-Pack. As análises cromatográficas foram realizadas no modo gradiente. A fase móvel consistiu de uma mistura de hexano:isopropanol, sendo a proporção alterada 9:1 (hexano:isopropanol) até 100% de hexano em 35 min e permanecendo nessa condição por 5 min, com vazão de 1 mL.min⁻¹. A temperatura da coluna mantida em 30 °C, volume de injeção de 10,0 μL e comprimento de onda de detecção com varredura de 200 a 800 nm. O controle do equipamento CLAE, aquisição e processamento dos dados foram realizados pelo software Analyst Software, version 1.5.1 (AB Sciex, CA, USA).

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em equipamentos do tipo ESI-TOF para moléculas de baixa massa molecular e MALDI-TOF para todos os derivados ftalocianínicos inéditos.

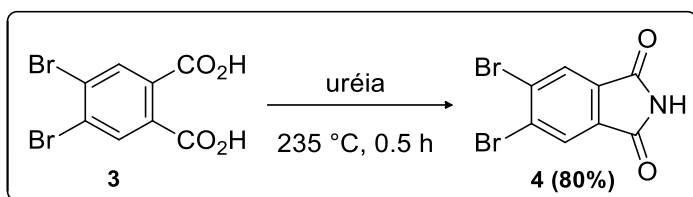
11.1 - Índice de Reações



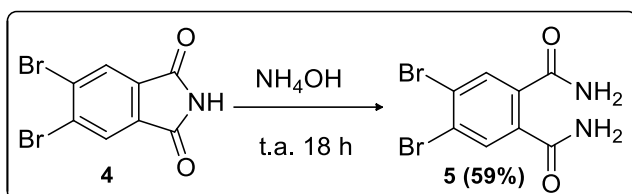
.....180



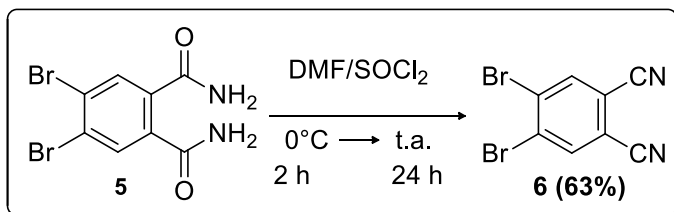
.....181



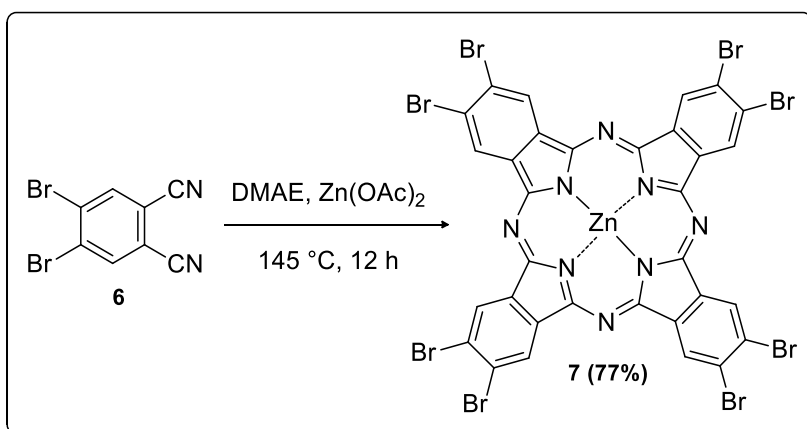
.....182



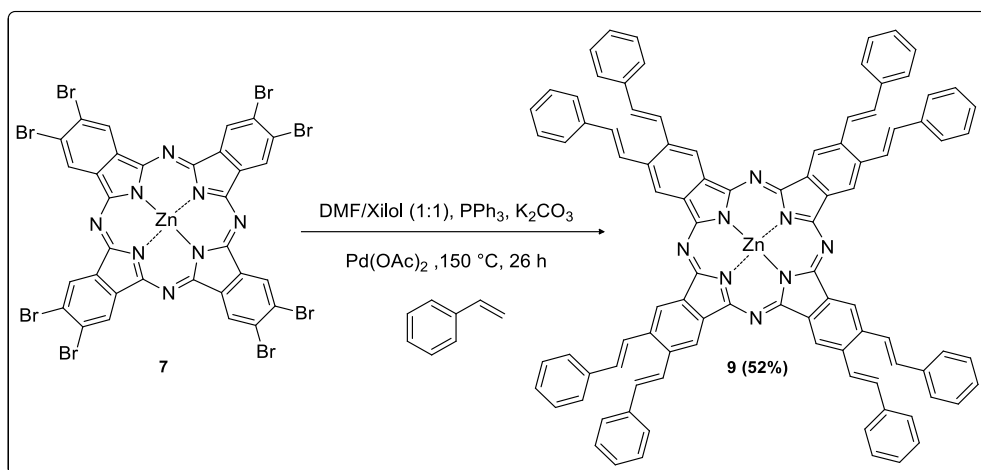
.....183



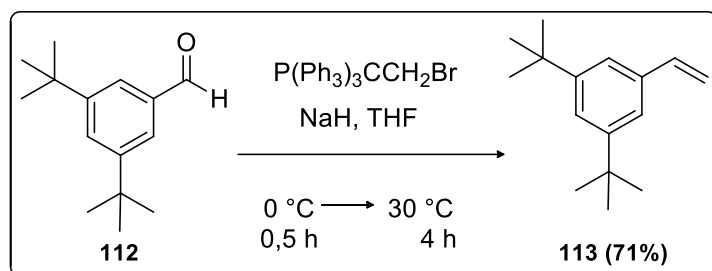
.....184



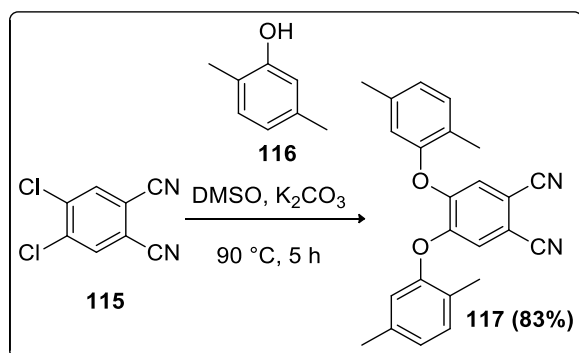
.....185



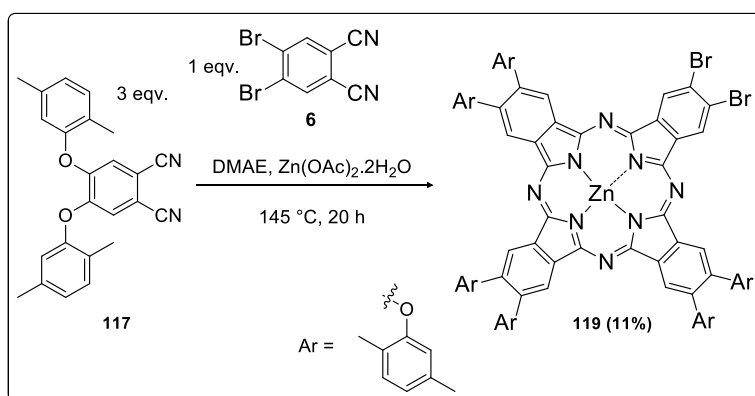
.....186



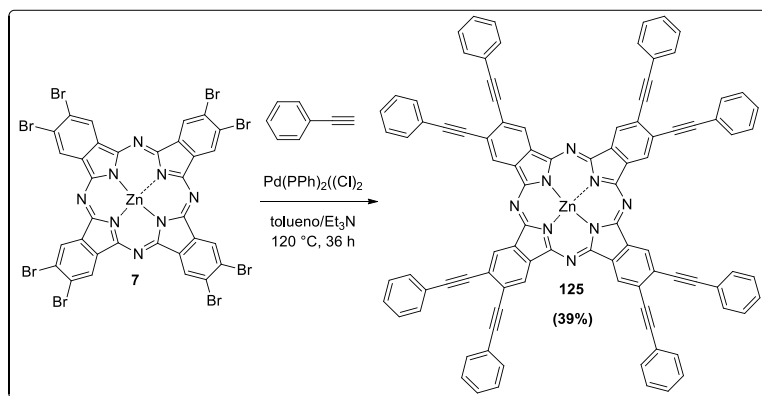
.....187



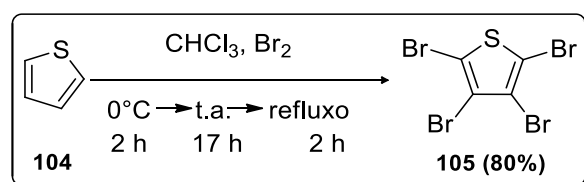
.....188



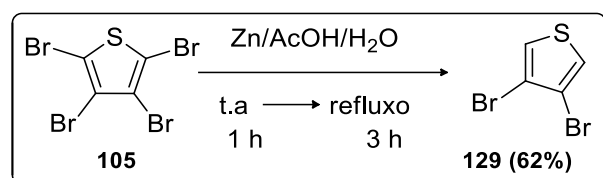
.....189



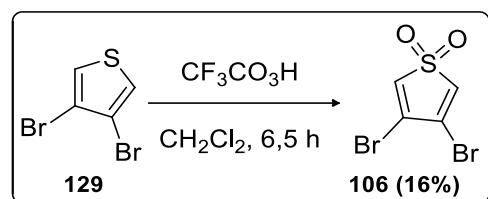
.....190



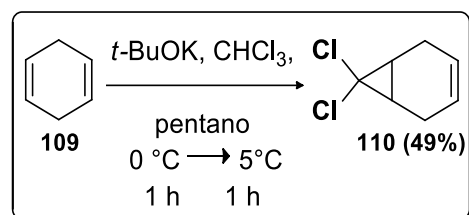
.....191



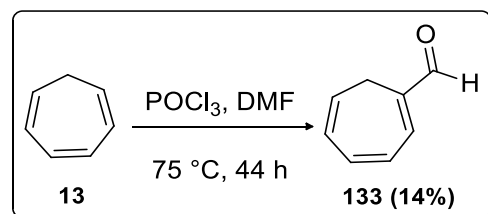
.....192



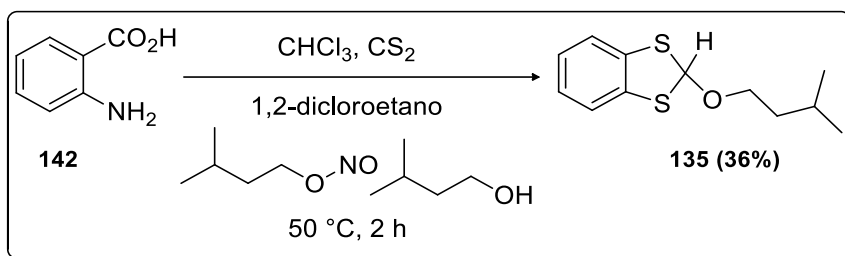
.....193



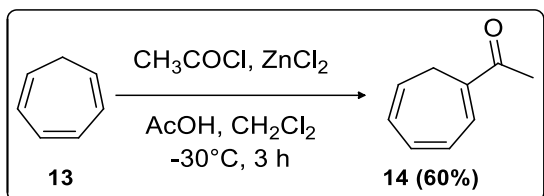
.....194



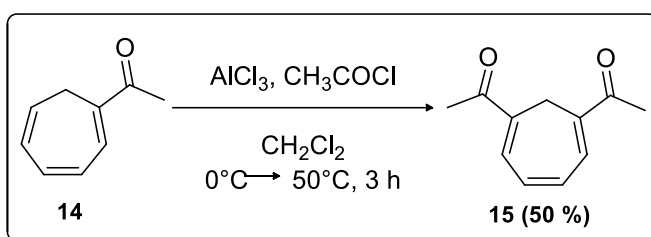
.....195



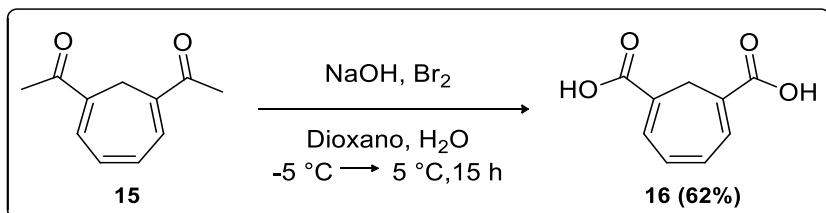
.....196



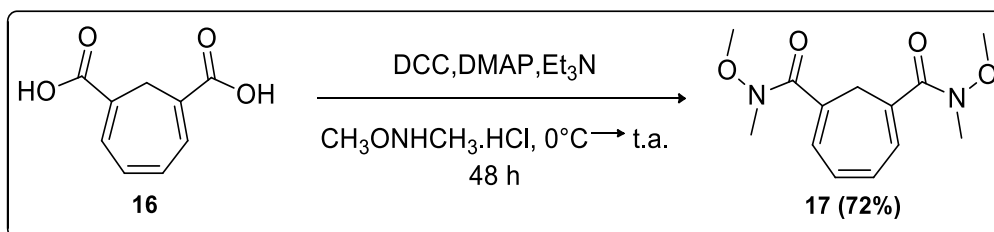
.....197



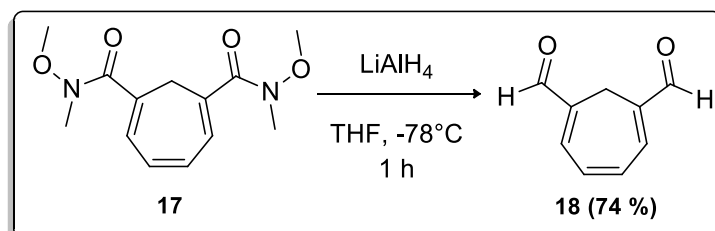
.....198



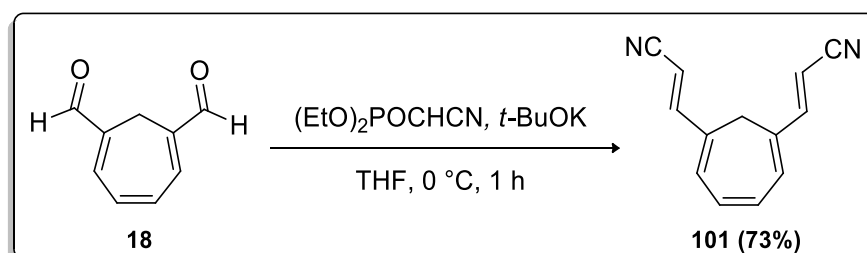
.....200



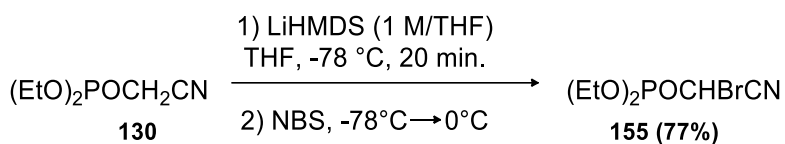
.....201



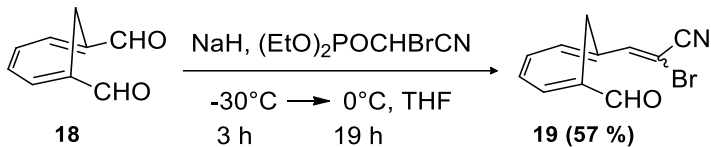
.....202



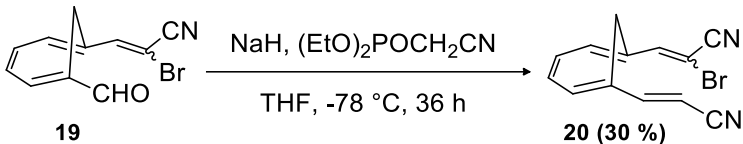
.....203



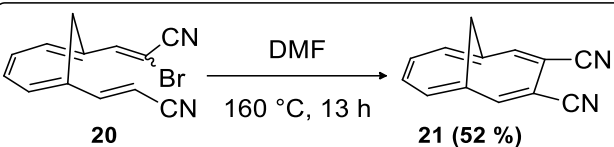
.....204



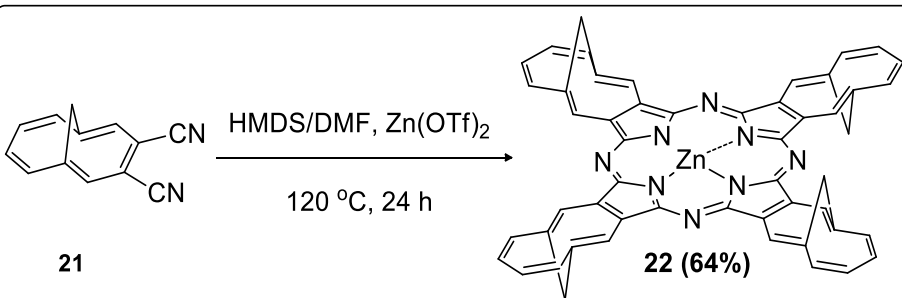
.....205



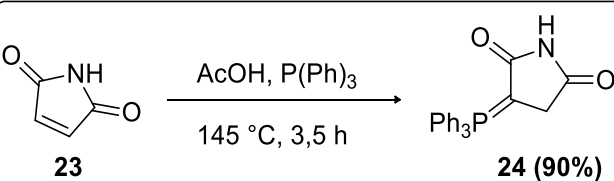
.....207



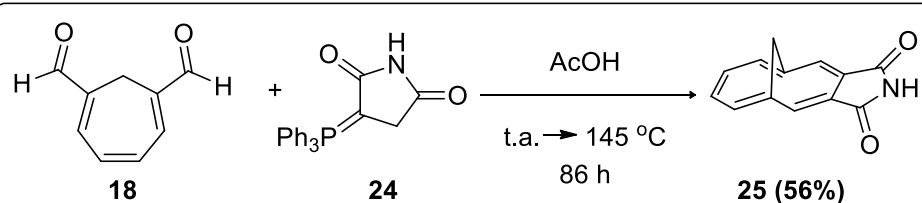
.....209



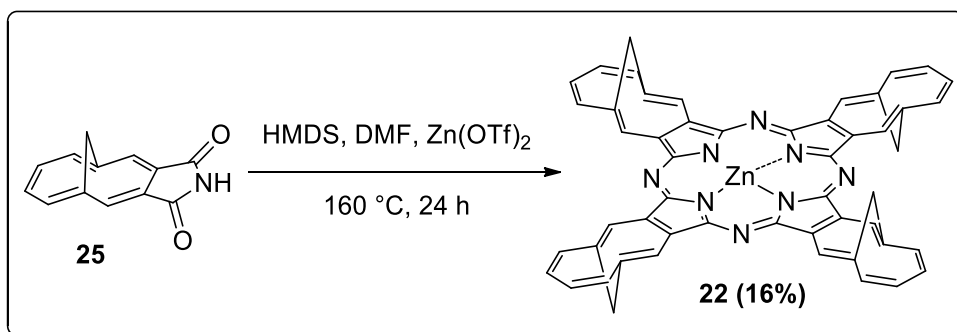
.....210



.....211



.....212

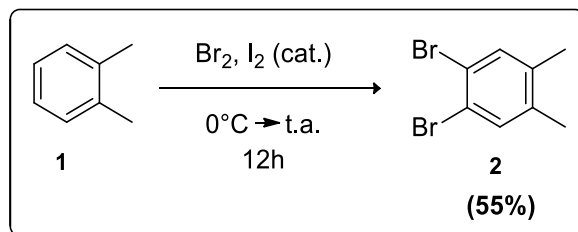


.....213

11.2 - Procedimentos Experimentais

11.2.1 - Síntese do 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona

(2)



Procedimento: A uma mistura de 5,00 g de material de partida **1** (5,70 mL, 47,09 mmol), e quantidade catalítica de I₂ a 0 °C foram adicionados lentamente (~ 30 min.) de 5,2 mL de Br₂ (16,12 g, 100,9 mmol). Finalizada esta adição, a mistura reacional foi mantida a 0 °C por mais 15 min, sendo logo em seguida deixada sobre agitação a temperatura ambiente por 12 h.

Ao término do período reacional, a mistura foi diluída em éter dietílico (100 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL), água (100 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto **2** foi obtido como um sólido branco após a cristalização do meio reacional em metanol.

Rendimento: 55% (7,00 g, 26,02 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,18 (s, 6H); 7,35 (s, 2H).

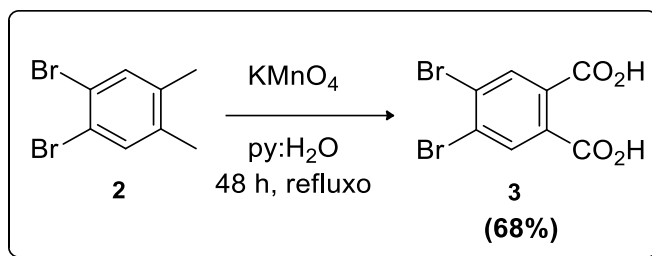
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 18,9; 120,9; 133,9; 137,4.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 644 cm⁻¹; 668 cm⁻¹; 1019 cm⁻¹; 1157 cm⁻¹; 2337 cm⁻¹; 2360 cm⁻¹; 2852 cm⁻¹; 2919 cm⁻¹; 2947 cm⁻¹; 2975 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 266 (37); 264 (74); 262 (42); 185 (71); 183 (71); 104 (67); 103 (43); 51 (100).

Ponto de fusão → **Encontrado:** 82-83 °C; **Literatura:** 88 °C.⁶¹

11.2.2 - Síntese do ácido 4,5-dibromoftálico (3)



Procedimento: Em um balão de 1 L foram adicionados 5,00 g do material de partida **2** (19,0 mmol), 55 mL de piridina, 80 mL de água destilada. A esta mistura reacional foram adicionados 37,00 g de KMnO_4 (234,0 mmol). Esta mistura reacional foi levada e mantida a refluxo por 48 h.

Ao término deste período, a mistura reacional foi filtrada a quente ($\sim 80\text{ }^\circ\text{C}$), sendo o material remanescente no funil lavado com uma solução de KOH (200,00 mL - 1 M) a ($\sim 70\text{ }^\circ\text{C}$). Logo em seguida, o líquido filtrado teve seu pH ajustado para ficar entre 1-2 (HCl 12 M) sendo então precipitado um sólido branco que novamente foi filtrado, lavado com água (2 x 100,00 mL) e tolueno (2 x 50,00 mL). O sólido branco foi seco sob vácuo, fornecendo **3**, sem necessidades de purificações adicionais.

Rendimento: 60% (3,70 g; 11,4 mmol).

RMN - ^1H (DMSO- d_6 , 400,15 MHz), δ (ppm): 8,06 (s, 2H).

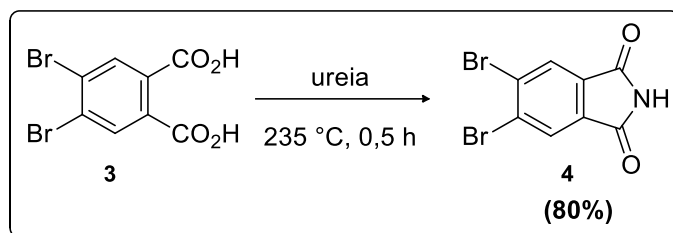
RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100,04 MHz) δ (ppm): 124,7; 126,6; 133,6; 138,5; 147,8; 166,5.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 591 cm^{-1} ; 1022 cm^{-1} ; 1019 cm^{-1} ; 1718 cm^{-1} ; 2360 cm^{-1} ; 2470 cm^{-1} ; 2591 cm^{-1} ; 3427 cm^{-1} .

MS: m/z (intensidade relativa): [M^+] 306 (25); 262 (56); 234 (25); 153 (18); 117 (12); 74 (100); 73 (37).

Ponto de fusão \rightarrow **Encontrado:** $179\text{-}180\text{ }^\circ\text{C}$; **Literatura:** $203,5\text{-}205,5\text{ }^\circ\text{C}$.¹⁰⁴

11.2.3 - Síntese da 5,6-dibromoftalimida (4)



Procedimento: Em um cadinho de porcelana foram homogeneizados 2,00 g (6,17 mmol) de material de partida **3** e 1,40 g (23,3 mmol) de ureia. Esta mistura foi colocada em um balão e levado ao aquecimento a 235 °C por 30 min.

Ao término deste período, a mistura foi resfriada, foi adicionado água (100 mL) filtrada e lavada com etanol (3 x 100 mL) fornecendo um sólido amarelo.

Rendimento: 80% (1,50 g; 5,00 mmol).

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400,15 MHz), δ (ppm): 8,17 (s, 2H); 11,28 (bs, 1H).

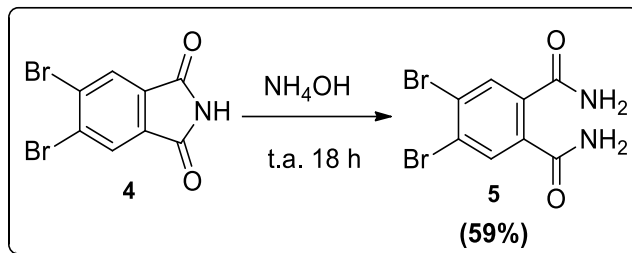
RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100,04 MHz) δ (ppm): 127,9; 130,3; 133,0; 167,4.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 763 cm⁻¹; 1597 cm⁻¹; 1722 cm⁻¹; 1780 cm⁻¹; 2781 cm⁻¹; 2926 cm⁻¹; 3268 cm⁻¹; 3442 cm⁻¹; 3457 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [**M**⁺] 305 (59); 262 (28); 234 (25); 153 (20); 74 (100).

Ponto de fusão → **Encontrado:** 235-237 °C; **Literatura:** 235-240 °C¹⁰⁵

11.2.4 - Síntese da 4,5-dibromoftalamida (5)



Procedimento: Em 1,89 g do material de partida **4** (6,20 mmol) foram adicionados 40 mL de uma solução concentrada de NH_4OH e mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 h. Após este período, a mistura reacional foi filtrada, lavada com água (2 x 100mL) e seca sob vácuo, fornecendo um sólido branco como produto **5**.

Rendimento: 59% (1,17 g; 3,64 mmol).

RMN - ^1H (DMSO- d_6 , 400,15 MHz), δ (ppm): 7,47 (s, 2H); 7,80; 7,86 (d, 4H, $J_2 = 24,7$ Hz).

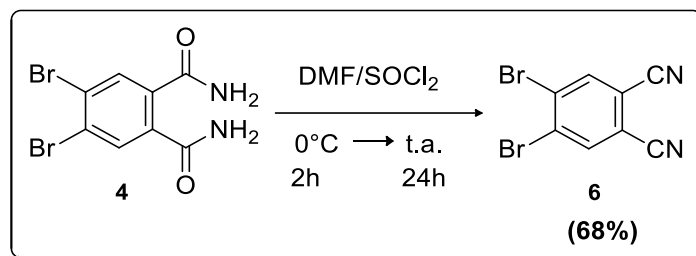
RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100,04 MHz) δ (ppm): 124,6; 132,5; 137,0; 167,6.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 897 cm^{-1} ; 1410 cm^{-1} ; 1574 cm^{-1} ; 1657 cm^{-1} ; 3147 cm^{-1} ; 3193 cm^{-1} ; 3303 cm^{-1} ; 3429 cm^{-1} .

MS: m/z (intensidade relativa): [M^+] 305 (68); 262 (28); 234 (25); 153 (20); 74 (100).

Ponto de fusão → **Encontrado:** 250-251 °C; **Literatura:** não reportado.

11.2.5 - Síntese do 4,5-dibromoftalonitrilo (6)



Procedimento: Em um balão previamente flambado, em atmosfera de argônio, foi adicionado 3,00 mL (492,0 mg, 41,4 mmol) de SOCl₂ destilado. Este balão foi levado a um banho a 0 °C. Em seguida foram adicionados 4,00 mL de DMF seco. Esta mistura reacional foi mantida a uma temperatura de 0 °C por 2 h. Após este período de 2 h foram adicionados 800,0 mg (2,80 mmol) da ftalamida **4**, sendo a reação mantida por mais 5 h a 0 °C e então deixada a temperatura ambiente por 24 h.

Após este período, a mistura reacional foi levada a 0 °C e 20 g de gelo foram adicionados em 10 min, sendo logo em seguida filtrada e seca sob vácuo e purificado por coluna cromatográfica contendo sílica flash com hexano e acetato de etila (8:2) como eluente fornecendo um sólido branco.

Rendimento: 68% (547,3 mg; 1,91 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 8,05 (s, 2H).

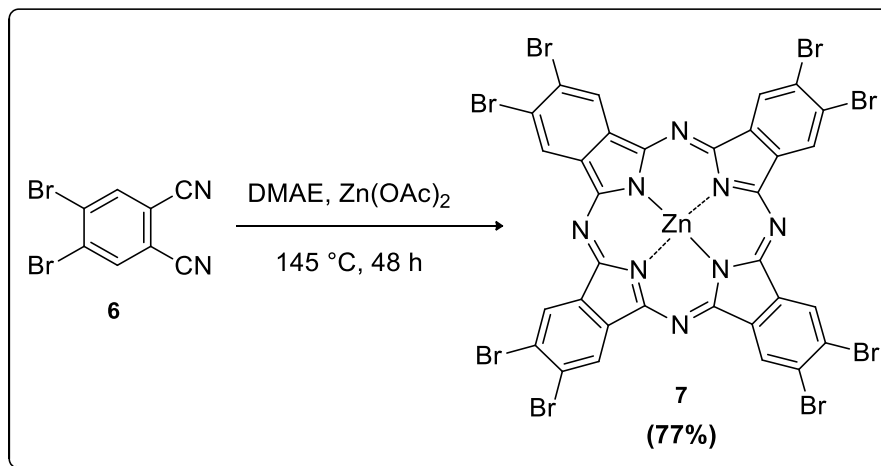
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 113,6; 115,4; 131,5; 137,7.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 1465 cm⁻¹; 2236 cm⁻¹; 2360 cm⁻¹; 3010 cm⁻¹; 3082 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 288 (49); 286 (100); 125 (34); 100 (14); 75 (63); 50 (58); 40 (45).

Ponto de fusão → **Encontrado:** 201-202 °C; **Literatura:** não reportado.

11.2.6 - Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24 octabromoftalocianinato de zinco (II) (7)

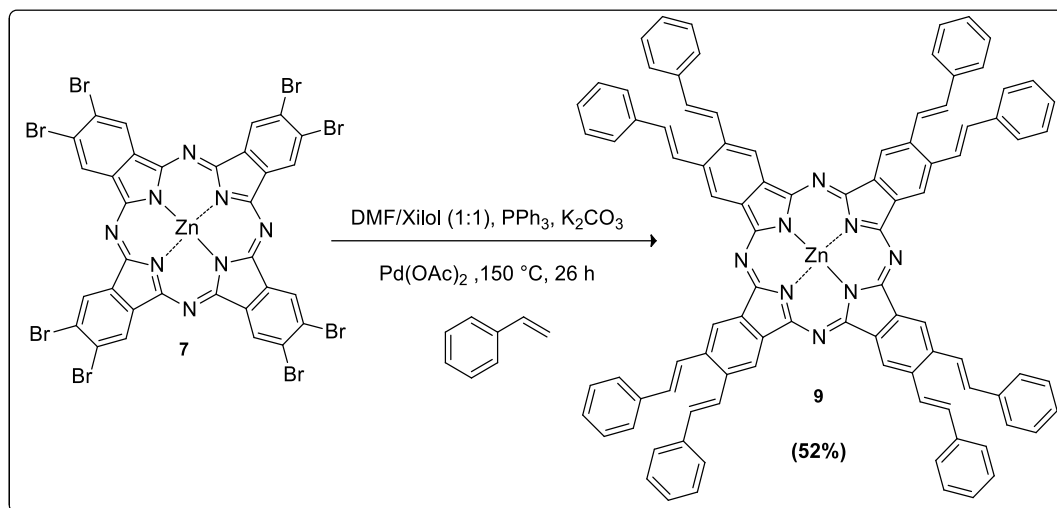


Procedimento: Em um tubo Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados 150,0 mg (700,0 μmol) de **6**, 1,0 mL de DMAE e 28,8 mg de Zn(OAc)₂.2H₂O (130,0 μmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação 145°C por 48 h em proteção da luz. Ao término do período reacional, a ftalocianina **7** foi precipitada com metanol e filtrada sobre vácuo. O precipitado foi lavado com metanol (3 x 10 mL) e seco sob vácuo, fornecendo o composto **7**.

Rendimento: 77% (122,1 mg; 101,0 μmol).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para **[M]⁺**, C₃₂H₈N₈Zn⁺, 1209,3523, encontrado: 1209,3523.

11.2.7 – Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24-octaquis (E - vinilbenzil)ftalocianinato de zinco (II) (9)



Procedimento: Em um tubo Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados 10,0 mg de **7** (8,27 μmol), 6,00 mg de trifetilfosfina (22,50 μmol), 9,30 mg de K_2CO_3 (67,5 μmol), 200 μL de estireno (221,3 mg, 2,12 mmol) e 4 mL de uma mistura xileno e DMF (1:1) anidra.

Esta mistura foi desoxigenada sobre atmosfera de argônio por meio de ultrassom por 10 min. Logo em seguida, 1,70 mg (7,50 μmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foram adicionados. Dessa forma o tubo foi fechado em atmosfera de argônio e levado a aquecimento sobre proteção da luz por 26 h. Após o término deste período, a mistura reacional foi resfriada e diretamente aplicada em uma coluna cromatográfica contendo sílica flash tendo como eluente um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{THF}$ (9,8:0,2) \rightarrow (9,5:0,5) \rightarrow (9:1), fornecendo um sólido verde.

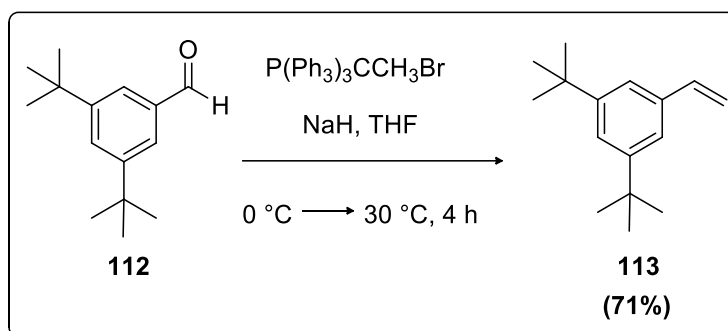
Rendimento: 52% (6,00 mg; 4,30 μmol).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{96}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{Zn}^+$, 1395,4595;

Encontrado: 1395,4549.

11.2.8 – Síntese do 1,3-di-tert-butil-5-vinilbenzeno

(114)



Procedimento: Em uma suspensão contendo 9,5 mL de THF em banho de gelo, foram adicionados 60,0 mg de NaH (2,50 mmol), 600,0 mg de brometo de metiltrifenilfosfônio (1,67 mmol). A esta suspensão foi adicionada lentamente (3 min.) uma solução do aldeído **112** em THF [200,0 mg (0,92 mmol) em 3,5 mL de THF]. A mistura reacional foi deixada em agitação em banho de gelo por mais 15 min. e logo em seguida em agitação a 30 °C por 4 h.

Ao término da reação, ela foi novamente levada a um banho de gelo, sendo adicionado água gelada (5 °C – 20 mL) no meio reacional e posteriormente extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sobre vácuo. A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica tendo hexano como eluente fornecendo um óleo incolor.

Rendimento: 71% (142,4 mg; 0,66 mmol).

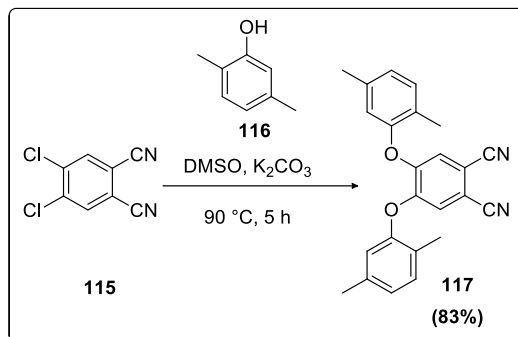
RMN - ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 1,33 (s, 18H); 5,23 (dd, 1H, $J_2 = 0,9$ Hz, $J_3 = 12$ Hz); 5,73 (dd, 1H, $J_2 = 1,1$ Hz, $J_3 = 18,7$ Hz); 6,75 (dd, 1H, $J_3 = 11,0$ Hz, $J_3 = 17,6$ Hz); 7,26 (d, 2H, $J_4 = 1,9$ Hz); 7,34 (t, 1H, $J_4 = 1,9$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 31,4; 34,8; 113,1; 120,5; 122,1; 136,8; 137,8; 150,9.

IV: ν_{max} : (KBr): 691 cm⁻¹; 720 cm⁻¹; 901 cm⁻¹; 988 cm⁻¹; 1613 cm⁻¹; 2847 cm⁻¹; 2904 cm⁻¹; 2964 cm⁻¹; 3087 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [**M**⁺] 216 (21); 201 (100); 57 (98); 41 (36).

11.2.9 - Síntese do 4,5-bis(2,5-dimetilfenoxi)ftalonitrilo (117)



Procedimento: Uma solução contendo 500,0 mg do material de partida **115** (2,54 mmol), 1,24 g (10,2 mmol) de 2,5-dimetilfenol (**116**) e 15 mL de DMSO anidro foi aquecida a 90 °C. Nesta mistura foram adicionados a cada 5 min, 8 porções de 750,0 mg (5,43 mmol) de K₂CO₃. Neste ponto o meio reacional foi deixado sobre agitação a esta temperatura por 5 h sob atmosfera de argônio.

Ao término do período reacional, a reação foi extraída com uma solução 1 M de NaOH (100 mL) para remoção do excesso de fenol **116**, e a fase orgânica lavada com água (100 mL). Logo em seguida foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica com sílica flash usando gradiente de CH₂Cl₂ : Hexano (6:4) → CH₂Cl₂ como eluente, fornecendo um sólido branco.

Rendimento: 83% (780,0 mg; 2,11 mmol).

RMN - ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,14 (s, 6H); 2,34 (s, 2,35H); 6,82 (s, 2H); 6,92 (s, 2H); 7,02; 7,04 (d, 2H, J₃ = 7,7 Hz); 7,19; 7,21 (d, 2H, J₃ = 7,7 Hz).

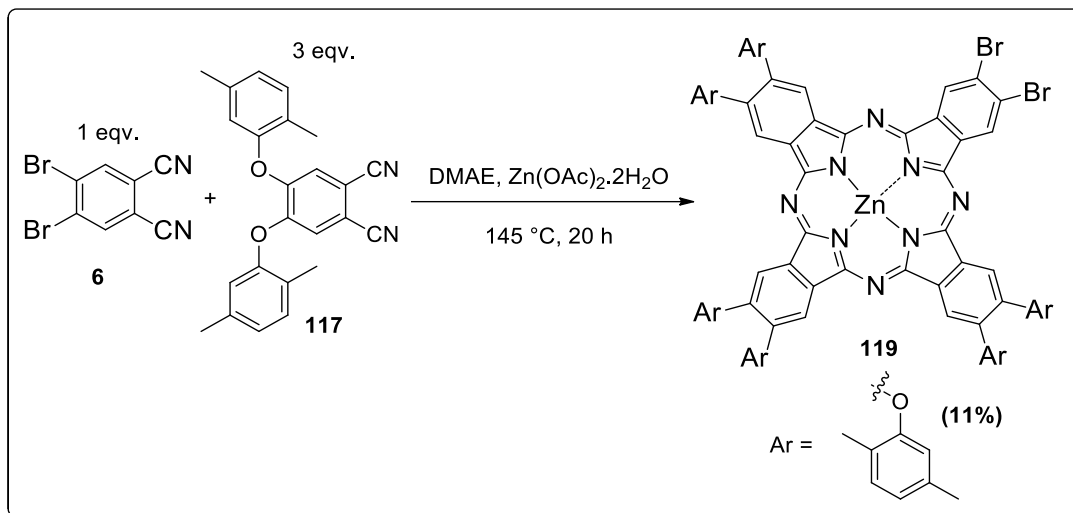
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 15,3; 20,9; 109,7; 120,2; 120,9; 126,6; 127,1; 131,9; 138,1; 151,5; 151,7.

IV: ν_{max}: (pastilha de KBr): 1108 cm⁻¹; 1259 cm⁻¹; 1294 cm⁻¹; 1590 cm⁻¹; 2227 cm⁻¹; 2360 cm⁻¹; 3037 cm⁻¹; 3111 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 368 (65); 262 (13); 247 (21); 118 (20); 105 (100); 77 (73).

Ponto de fusão → Encontrado: 122-123 °C. **Literatura:** não reportado.

11.2.10 - Síntese da 2,3 - di - bromo - 9,10,16,17,23,24 – hexakis (2,5-dimetilfenoxi) ftalocianinato de zinco (II) (119)



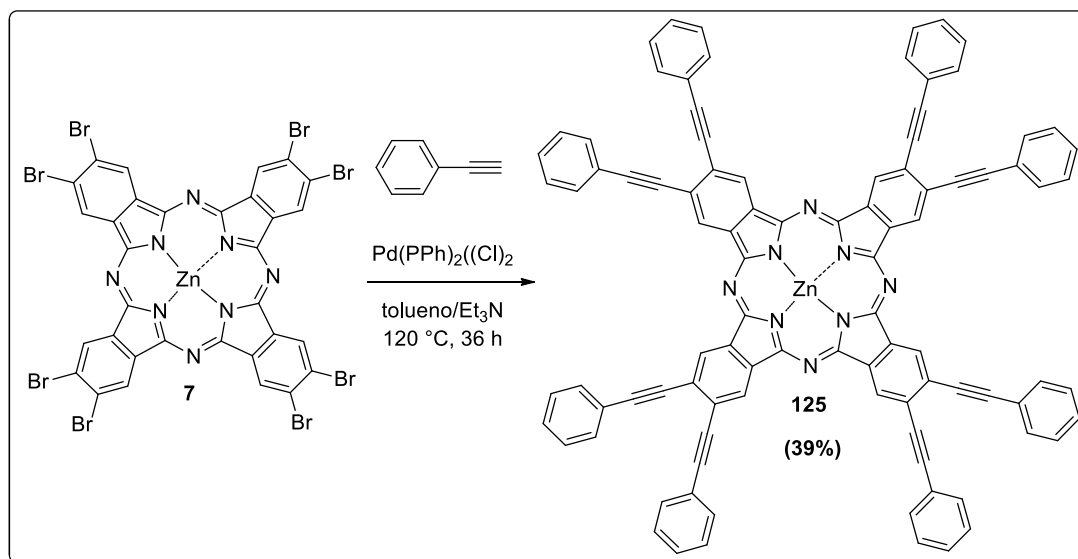
Procedimento: Em um tubo Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados 16,7 mg (58,0 μmol) de **6**, 50,0 mg (136,0 μmol) do ftalonitrilo **117**, 1,00 mL de DMAE e 17,1 mg de Zn(OAc)₂·2H₂O (78,0 μmol). A mistura reacional foi deixada em agitação 145 °C por 20 h com proteção da luz.

Ao término do período reacional, a ftalocianina foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente removido sob vácuo. A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica contendo sílica *flash* com CH₂Cl₂ e tolueno (9,5:0,5) como eluente, fornecendo um sólido verde após cristalização com metanol.

Rendimento: 11% (9,70 mg; 6,66 μmol).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para [M]⁺, C₈₀H₆₂N₈O₆Zn⁺, 1456,2399; encontrado: 1456,2455.

11.2.11 - Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24-octaquis(feniletinil) ftalocianinato de zinco (II) (125)



Procedimento: Em um tubo Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados 10,0 mg de **7** (8,27 μmol), 50 μL de fenilacetileno (46,5 mg, 455 μmol), 0,5 mL de Et_3N e 1,5 mL de tolueno anidro.

Esta mistura foi desoxigenada em atmosfera de argônio por meio de ultrassom por 10 min. Logo em seguida, 5,80 mg (8,28 μmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{Cl})_2$ foram adicionados. O tubo foi fechado sob atmosfera de argônio e levado a aquecimento a $120\text{ }^\circ\text{C}$ por 36 h, com proteção da luz.

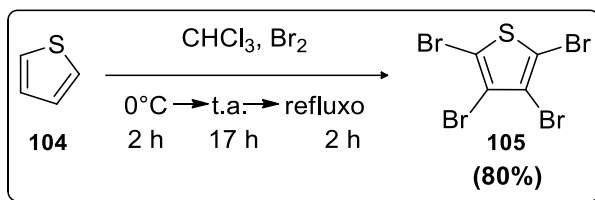
Após o término deste período a mistura reacional foi resfriada e diretamente aplicada em uma coluna cromatográfica contendo sílica flash tendo como eluente um gradiente de tolueno \rightarrow tolueno:AcOEt (9,5:0,5) fornecendo um sólido verde como produto.

Rendimento: 39% (4,5 mg; 3,3 μmol).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{96}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{Zn}^+$, 1376,3288;

Encontrado: 1376,3221.

11.2.12 - Síntese do 2,3,4,5-tetrabromotiofeno (105)



Procedimento: Em uma solução contendo 5,00 mL (5,25 g; 62,4 mmol) de tiofeno (104) e 5,00 mL de CHCl_3 entre 0-5 °C, foi adicionado 15,00 mL (46,50 g; 291,0 mmol) de Br_2 lentamente (2 h). Logo em seguida a adição, a mistura reacional foi sobre agitação a t.a. por 17 h, e depois refluxado por 2 h.

Ao término deste período, a mistura reacional foi colocada em refluxo em uma solução etanólica de KOH (50 mL ~ 3 M) por 1 h, gerando um sólido branco que foi filtrado, lavado com água (3 x 50 mL) e seco sob vácuo.

Rendimento: 80% (20,00 g; 50,03 mmol).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): a molécula não possui hidrogênios.

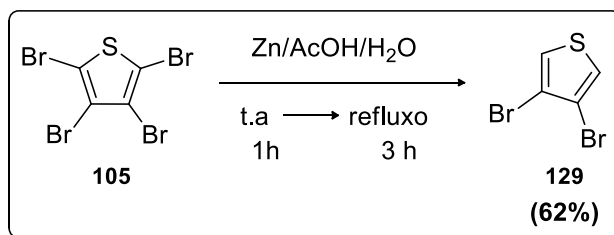
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 110,4 (C-3, C-4); 117,1 (C-2, C-5).

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 482 cm^{-1} ; 731 cm^{-1} ; 856 cm^{-1} ; 1271 cm^{-1} ; 1485 cm^{-1} .

MS: m/z (intensidade relativa): [M^+] 399,45(100); 401,50(67,52); 318,65(54,61); 241,75(28,40).

Ponto de fusão: 114-115 °C; **Literatura:** 80-82 °C.⁷⁵

11.2.13 - Síntese do 3,4-dibromotiofeno (129)



Procedimento: Em 29,4 mL de uma mistura 2:1 ácido acético/água a 0 °C foi adicionado lentamente (~15 min.) uma mistura sólida de **105** (18,74 g/ 45,87 mmol) e 9,79 g de Zn em pó ativado (149,7 mmol). Após a adição, a mistura foi deixada sob agitação a t.a. por 1 h e depois em refluxo por 3 h.

Ao término deste período, a reação foi finalizada com água (t.a.), o meio reacional filtrado em um *plug* de celite e lavado com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida e neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ (50 mL), seca com NaSO₄ anidro e o solvente removido por rotaevaporador (temperatura do banho térmico ~ 10 °C), resultando em um óleo amarelo. Este óleo foi purificado por destilação fracionada (*short path*) sob vácuo coletando a fração entre 85-90 °C como um líquido incolor.

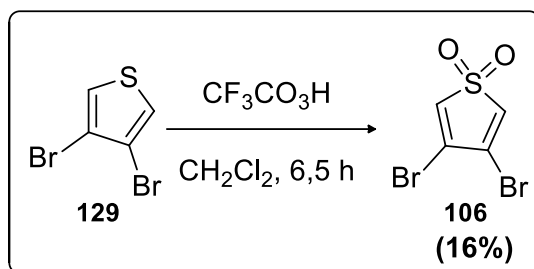
Rendimento: 62% (6,88 g; 28,7 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 7,30(s, 2H, H-2; H-5).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 114,1(C-3; C-4).

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 781 cm⁻¹; 848 cm⁻¹; 908 cm⁻¹; 1112 cm⁻¹; 1328 cm⁻¹; 1474 cm⁻¹; 3104 cm⁻¹.

11.2.14 - Síntese da 3,4-dibromotiofeno-1,1-dióxido (106)



Procedimento: Em um balão contendo 2,00 mL de água oxigenada (2,90 g/ 0,10 mmol) a 0 °C, foi adicionado lentamente 4,50 mL de ácido trifluoroacético (6,70 g/ 0,76 mmol). Após 15 min, foi adicionado gota a gota uma solução de **129** (500,0 mg/ 2,07 mmol) em CH₂Cl₂ (2,50 mL). Após 15 min, o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada em agitação a t.a. por 24 h.

Ao término deste período, a reação foi levada a 0 °C e neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ (adição gota a gota) até atingir pH ~8. Logo em seguida, a reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido por rotaevaporador (banho térmico ~10 °C). O óleo obtido foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando gradiente de hexano: AcOEt (9,5:0,5 → 9:1 → 8,5:1,5), fornecendo o produto como um sólido amarelo claro.

Rendimento: 16% (93,7 mg; 0,31 mmol).

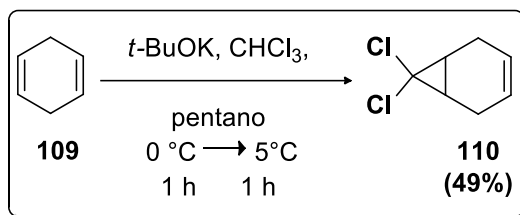
RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 6,85(2H, H-2; H-5).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 128,3(C-3; C-6); 130,6(C-2; C-5).

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 741 cm⁻¹; 802 cm⁻¹; 904 cm⁻¹; 1026 cm⁻¹; 1229 cm⁻¹; 1437 cm⁻¹; 1585 cm⁻¹; 2208 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 101-102 °C; **Literatura:** 103-104 °C.⁷⁷

11.2.15 - Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]hept-3-eno (110)



Procedimento: Em um balão sobre atmosfera de argônio (purga de 10 min.), foram adicionados 35,23 g (314,4 mmol) de *tert*-BuOK e 330 mL de pentano. Essa suspensão deve ser mantida entre 0-5 °C. Neste ponto é adicionado rapidamente 29,40 mL (25,00 g/ 312,0 mmol) de 1,4-ciclo-hexadieno (**109**). Após 5 min, foram adicionados lentamente (~ 10 min) 17,00 mL de CHCl_3 (25,16 g; 210,8 mmol). A reação foi deixada em agitação a t.a. por 30 h.

Após esse período, foram adicionados 90 mL de água destilada, e o meio reacional extraído com pentano (3 x 75 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo (banho térmico ~10 °C), fornecendo um óleo. Esse óleo foi purificado por destilação fracionada sob vácuo e coletado a fração que destilou a 120 °C, como um óleo amarelo.

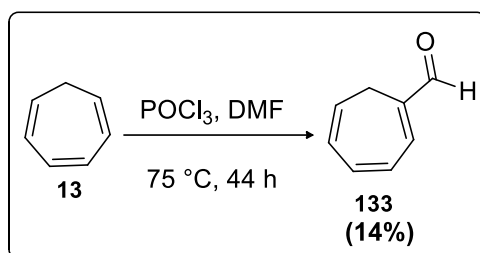
Rendimento: 49% (24,88 g; 153,0 mmol).

MN-¹H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 1,81(dd, 2H, $J_1= 5,2$ Hz, $J_2= 2,2$ Hz, H-1, H-2); 2,13-2,14 e 2,39-2,50(m, 4H, H-6^a, H-6^b, H-3^a, H-3^b); 5,52(s, 2H, H-2, H-5).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 19,2(C-1, C-2); 24,1(C-3, C-6); 65,9(C-7); 122,6(C-4, C-5).

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 659 cm^{-1} ; 798 cm^{-1} ; 1068 cm^{-1} ; 1472 cm^{-1} ; 1724 cm^{-1} ; 2833 cm^{-1} ; 2895 cm^{-1} ; 3030 cm^{-1} .

11.2.16 - Síntese do ciclo-hepta-1,3,5-trienocarbaldeído (133)



Procedimento: Em um balão sobre atmosfera de argônio contendo 35,00 mL (33,25 g/ 455,0 mmol) de DMF anidro a 0 °C foi adicionado gota a gota (20 min.) 25,00 mL (41,00 g/ 263,0 mmol) de POCl₃ recém destilado. Ao término da adição, o meio reacional foi deixado atingir t.a. e agitado por 30 min. Essa mistura foi levada a 0 °C e adicionado (5 min) 1,10 mL (1,00 g/ 10,85 mmol) do ciclo-heptatrieno **13**. O resfriamento foi removido e o meio reacional aquecido a 75 °C por 14 h. Após esse período, adicionou-se mais reagente de Vilsmeier (35,00 mL DMF/25,00 mL DMF) a 0 °C, e aquecido por mais 24 h a 75 °C.

Ao término deste período adicionou-se 800 mL de uma solução aquosa 3,40 M de NaOAc.3H₂O e o meio reacional foi aquecido por 1 h a 95 °C. Ao final deste período, o meio reacional foi adicionado gota a gota (2 h) uma solução saturada de NaHCO₃. O meio reacional foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 200 mL) e a fase orgânica reunida, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por destilação horizontal sob vácuo (*Kugelrohr*) coletando o produto desejado a 50 °C.

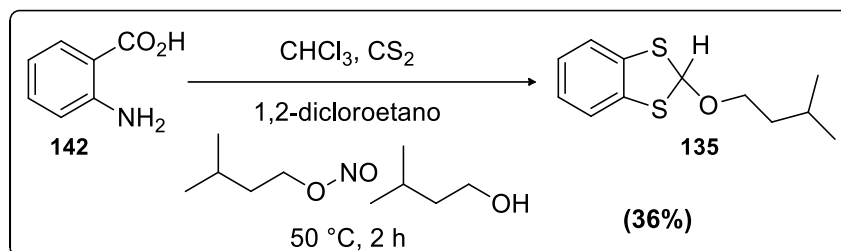
Rendimento: 14% (180,0 mg; 1,50 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,69(d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-7); 5,58(dt, 1H, $J_1 = 9,4$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, H-6); 6,27(dd, 1H, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz, H-4); 6,76(ddt, 1H, $J_1 = 11,2$ Hz; $J_2 = 5,8$ Hz, $J_3 = 0,9$ Hz, H-5); 6,88(dd, 1H, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz, H-3); 6,93(d, 1H, $J_1 = 5,9$ Hz, H-2); 9,51(s, 1H, CHO).

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 706 cm⁻¹; 1149 cm⁻¹; 1610 cm⁻¹; 1685 cm⁻¹; 2717 cm⁻¹; 2816 cm⁻¹.

11.2.17 - Síntese do 2-(3-metilbutóxi)-1,3-benzoditíol

(135)



Procedimento: A 75 mL de uma mistura CHCl₃:dicloroetano (1:1), foram adicionados 8,20 mL (6,60 g/ 75,0 mmol) 3-metilbutanol, 6,00 mL (5,25 g/ 40,0 mmol) de nitrito de isoamila e 19,00 mL (24,13 g/ 317,0 mmol) de CS₂, em atmosfera de argônio.

Esta mistura foi levada a 60 °C e após 5 min. de aquecimento, foi adicionado 5,25 g (38,3 mmol) de ácido antranílico (**142**) em pequenas porções (15 min. de adição). Logo em seguida, foi deixado sob refluxo por 1,5 h.

Decorrido esse período, o solvente foi removido sobre vácuo, a mistura reacional foi lavada com água (2 x 250 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo.

O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel com hexano como eluente fornecendo um óleo amarelo pálido como produto.

Rendimento: 36% (3,36 g; 14,0 mmol).

Nota: Este composto degrada facilmente em sílica flash.

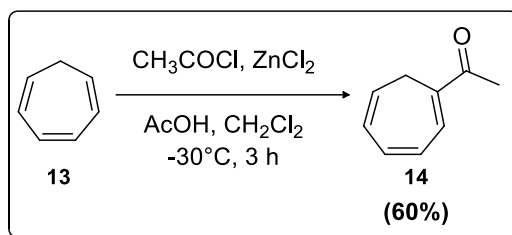
RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 0,84(d, 6H, J = 6,7 Hz, H-2e, H-2f); 1,43(q, 2H, J = 6,6 Hz, H-2c); 1,63(n, 1H, J = 6,7 Hz, H-2d); 3,43(t, 2H, J = 6,6 Hz, H-2b); 6,77(s, 1H, H-2); 7,07-7,11(m, 2H, H-4, H-7); 7,32-7,37(m, 2H, H-5, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 22,6; 25,0; 37,9; 62,9; 90,1; 123,0; 125,4; 136,4.

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 740 cm⁻¹; 1028 cm⁻¹; 1067 cm⁻¹; 1447 cm⁻¹; 2668 cm⁻¹; 2940 cm⁻¹; 2955 cm⁻¹; 3057 cm⁻¹.

11.2.18 - Síntese do 1-acetilciclo-hepta-1,3,5-trieno

(14)



Procedimento: Em um balão contendo 36,00 g (264,0 mmol) de ZnCl_2 e 23 mL de CH_2Cl_2 seco a -30°C sobre atmosfera de argônio foram adicionados 7,00 mL (7,73 g/ 98,4 mmol) de cloreto de acila, 5,60 mL (5,87 g/97,8 mmol) de ácido acético. Logo em seguida, foi adicionado gota a gota (10 min.) 3,40 mL do material de partida **13** (3,00 g/ 32,4 mmol) e o meio reacional deixado sob agitação por 3 h.

Ao término deste período, foi adicionado 50 g de gelo no meio reacional, que foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 . Essa fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl , seca com Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente removido sob vácuo. Este produto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando gradiente CH_2Cl_2 : hexano (5 : 5) \rightarrow (6 : 4) fornecendo um óleo amarelo.

Rendimento: 60% (2,63 g; 19,6 mmol).

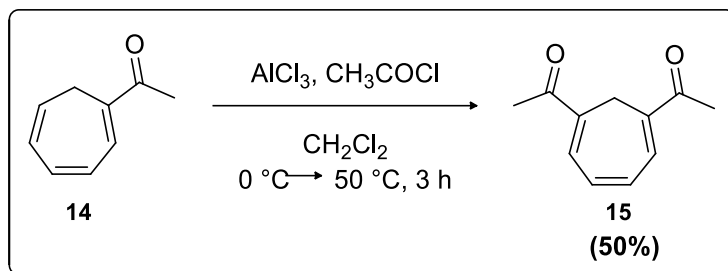
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 2,38(s, 3H, H-1 2); 2,65(d, 2H, $J_1 = 7,0$ Hz, H-7); 5,57(dt, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, H-6); 6,27(dd, 1H, $J_1 = 9,3$ Hz, $J_2 = 5,7$ Hz, H-4); 6,70(ddt, 1H, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, $J_3 = 0,8$ Hz, H-3); 6,86(dd, 1H, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 5,7$ Hz, H-5); 7,09(d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-2).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 25,4; 26,3; 125,9; 127,2; 129,3; 131,8; 133,1; 136,1; 197,6.

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 3308 cm^{-1} ; 3024 cm^{-1} ; 2928 cm^{-1} ; 2886 cm^{-1} ; 2839 cm^{-1} ; 1732 cm^{-1} ; 1666 cm^{-1} ; 1605 cm^{-1} ; 1528 cm^{-1} ; 1431 cm^{-1} ; 1385 cm^{-1} ; 1364 cm^{-1} ; 1209 cm^{-1} ; 1211 cm^{-1} ; 1182 cm^{-1} ; 976 cm^{-1} ; 789 cm^{-1} ; 758 cm^{-1} ; 708 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$, 135,0804; **encontrado:** 135,0806.

11.2.19 - Síntese do 1,6-diacetilciclo-hepta-1,3,5-trieno (15)



Procedimento: Uma suspensão de 1,49 g (11,2 mmol) de AlCl_3 e 6,00 mL de CH_2Cl_2 seco, sobre atmosfera de argônio, foi levada a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 min foi adicionado 0,79 mL (870,0 mg/11,18 mmol) de cloreto de acila. Após 5 min foi adicionado gota a gota (tempo de adição ~5 min) 500,0 mg (3,73 mmol) do material de partida **14**. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi deixada atingir $55\text{ }^\circ\text{C}$ e aquecido por 3 h.

Ao final deste período, o banho de gelo foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionado lentamente 5 mL de água destilada a $5\text{ }^\circ\text{C}$. O meio reacional foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 e logo em seguida filtrado em funil de placa sinterizada [remoção de $\text{Al}(\text{OH})_3$] e lavado com acetato de etila (5 x 100 mL).

A fase orgânica foi reunida e o solvente removido sobre vácuo, fornecendo um óleo de coloração marrom. Este composto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel e tolueno : AcOEt (9,5:0,5) como eluente, fornecendo um óleo amarelo como produto.

Rendimento: 50 % (332,8 mg; 1,88 mmol).

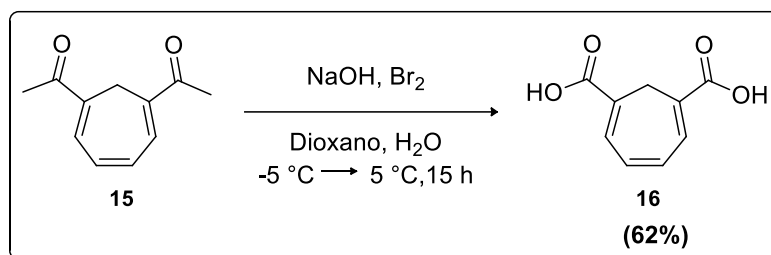
Nota: Este composto degrada facilmente na presença de luz e se ficar por um longo período na bomba de alto vácuo ou mesmo em temperatura ambiente. Irá se perceber um forte odor semelhante ao de ácido acético. Deve ser armazenado em freezer para uso posterior, mas, mesmo a baixa temperatura não é estável à longo prazo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,24(s, 6H, H-1², H-6¹); 2,99(s, 2H, H-7); 6,98(dd, 2H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 2,98$ Hz, H-3, H-4); 7,17(dd, 2H, $J_1 = 3,9$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, H-2, H-5).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 24,0; 26,7; 132,6; 134,1; 134,4; 197,1.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₁₁H₁₃O₂⁺, 177,0910; **encontrado**: 177,0912.

11.2.20 - Síntese do ácido ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dicarboxílico (16)



Procedimento: Em um balão contendo 150 mL de água foram adicionados 7,00 g (0,175 mol) de NaOH e 14 mL de 1,4-dioxano. Esta mistura foi levada a -5 °C. Então foram adicionados 2,60 mL (8,06 g/ 50,7 mmol) de Br₂. Após 5 min foram adicionados 691,0 mg (3,92 mmol) do material de partida dissolvido em 14 mL de 1,4-dioxano (tempo de adição ~10 min.). Ao término da adição, o meio reacional foi deixado atingir 5 °C e deixado sob agitação nesta temperatura por 15 h.

Ao final deste período, foi adicionado 100 mL de uma solução 0,3 M de metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅) e deixado em agitação por 1 h. Logo em seguida, o produto foi precipitado (pH 3-4) com uma solução de HCl 10%. Este sólido foi filtrado, e lavado com água (100 mL), etanol (50 mL), éter dietílico (50 mL) e seco sob vácuo, fornecendo o produto desejado sem necessidade de purificação adicional.

Rendimento: 62% (949 mg; 5,26 mmol).

RMN-¹H (DMSO, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,88(s, 2H, H-7); 6,91(t, 2H, $J=2,8$ Hz, H-3, H-4); 7,19(t, 2H, $J=2,8$ Hz, H-2, H-5); 12,6(s, 2H, 2x(CO₂H)).

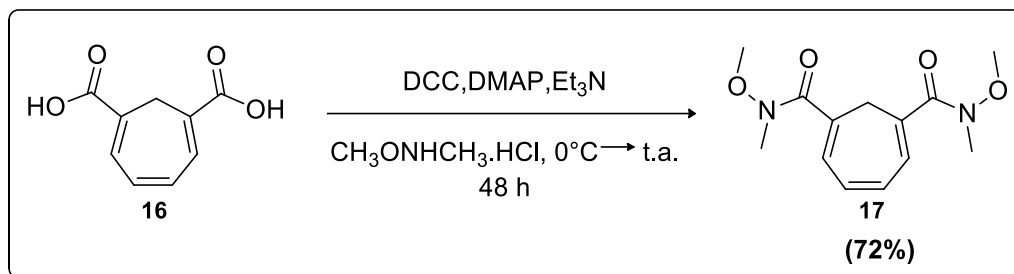
RMN-¹³C (DMSO, 100,0 MHz) δ (ppm): 25,1; 125,7; 132,4; 133,6; 166,5.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 744 cm⁻¹; 905 cm⁻¹; 935 cm⁻¹; 1227 cm⁻¹; 1421 cm⁻¹; 1440 cm⁻¹; 1609 cm⁻¹; 1678 cm⁻¹; 2619 cm⁻¹; 2928 cm⁻¹; 2974 cm⁻¹; 3004 cm⁻¹; 3474 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+Na]⁺, C₉H₈O₄Na⁺, 203,0315; **encontrado:** 203,0317.

Ponto de fusão: 256-259 °C; **Literatura:** 293-295 °C (mencionou decomposição).¹⁰⁶

11.2.21 - Síntese do N^1,N^3 -dimetóxi- N^1,N^3 -dimetilciclo-hepta-3,5,7-trieno-1,3-dicarboxamida (17)



Procedimento: Em uma suspensão de 900,0 mg (5,00 mmol) do diácido **16** em 60 mL de CH_2Cl_2 a 0°C sobre atmosfera de argônio, foram adicionados 1,65 g (16,9 mmol) de hidrocloreto de N - O -dimetil-hidroxilamina, 390,0 mg (3,18 mmol) de DMAP, 2,70 g (13,1 mmol) de DCC e 3,60 mL (2,61g/ 25,6 mmol) de Et_3N . A mistura reacional foi deixada sob agitação a 0°C por 1 h e depois 48 h à t.a.

Ao término do período reacional, para remoção do excesso de dicitclo-hexiluréia (DCU), o solvente foi removido, e ao precipitado foi adicionado uma mistura 1:1 de AcOEt/pentano (150 mL). O líquido filtrado foi concentrado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel, utilizando gradiente CH_2Cl_2 :AcOEt (8:2) \rightarrow (6:4), fornecendo um óleo amarelo pálido como produto.

Rendimento: 72% (959,5 mg; 3,60 mmol).

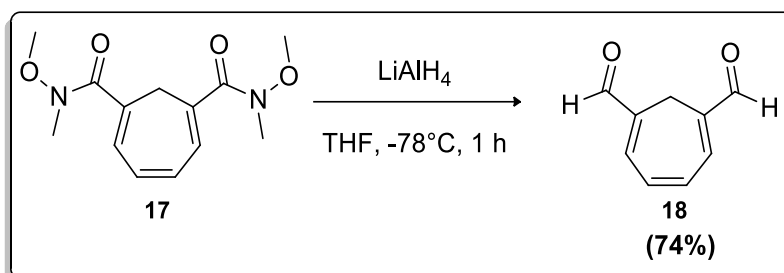
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 2,84(s, 2H, H-7); 3,18(s, 6H, H- 1^{2a} , H- 6^{2a}); 3,53(s, 6H, H- 3^a , H- 6^{3a}); 6,62-6,63(m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 30,7; 33,4; 61,2; 129,4; 130,2; 132,0; 169,5.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2^+$, 267,1339; **encontrado:** 267,1341.

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 750 cm^{-1} ; 763 cm^{-1} ; 973 cm^{-1} ; 1275 cm^{-1} ; 1380 cm^{-1} ; 1610 cm^{-1} ; 1634 cm^{-1} ; 2934 cm^{-1} ; 2963 cm^{-1} .

11.2.22 - Síntese do ciclo-hepta-1,3,5-trien-1,6-dialdeído (18)



Procedimento: Em uma suspensão de LiAlH₄ (180,0 mg/ 4,69 mmol) e 16,00 mL de THF a -78 °C sobre atmosfera de argônio, foi adicionado lentamente (~ 30 min) uma solução do material de partida **17** 197,5 mg (0,74 mmol) em 16,00 mL de THF. Após a adição, o meio reacional foi deixado sob agitação nesta temperatura por mais 30 min.

Ao término deste período, foi adicionado gota a gota 15 mL de uma solução aquosa 0,50 mM de KHSO₄ (bissulfato de potássio). Neste ponto a reação foi levada a 0 °C e adicionados lentamente 25 mL de uma solução aquosa 5% (m/v) de ácido cítrico. O meio reacional foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 75 mL), seco com Na₂SO₄, filtrado e o solvente removido sob vácuo (banho térmico ~ 20 °C). O produto foi obtido como um sólido amarelo claro após cristalização em AcOEt/pentano.

Rendimento: 74% (81,5 mg; 0,55 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 3,08(s, 2H, H-7); 7,00(d, $J = 2,7$ Hz, H-3, H-4); 7,04(dd, 2H, $J_1 = 3,8$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, H-2, H-5); 9,54(s, 2H, 2x(CHO)).

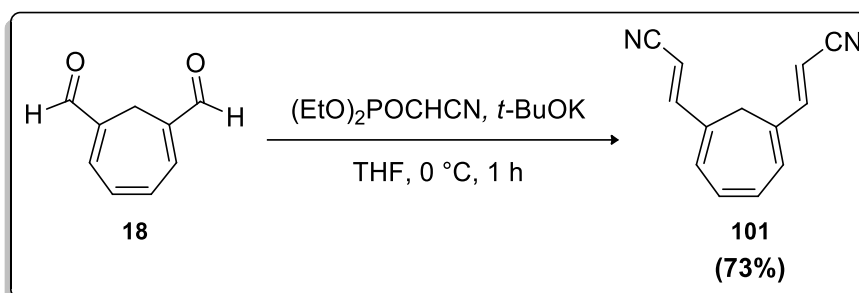
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 19,0; 134,2; 136,2; 141,3; 191,0.

IV: ν_{\max} : (pastilha de KBr): 1059 cm⁻¹; 1233 cm⁻¹; 1431 cm⁻¹; 1609 cm⁻¹; 1682 cm⁻¹; 2777 cm⁻¹, 2849 cm⁻¹, 2920 cm⁻¹, 3020 cm⁻¹, 3308 cm⁻¹, 3449 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₉H₉O₂⁺, 149.0597; **encontrado:** 149,0599.

Ponto de fusão: 121-123 °C; **Literatura:** não reportado.

11.2.23 - Síntese da (2-*E*,2-'*E*)-3,3'-(ciclo-hepta-3,5,7-trien-1,3-di-il) diacrilonitrila (101)



Procedimento: Em um balão contendo 2,00 mL de THF seco e 84,2 mg (0,75 mmol) de *tert*-BuOK a 0 °C, sobre atmosfera de argônio, foram adicionados 133,0 mg (121,50 μL /0,75 mmol) de dietilcianometilfosfato. Após 10 min foi adicionado lentamente (5 min.) uma solução de 22,0 mg do material de partida **18** (0,15 mmol) em 2,00 mL de THF anidro.

A mistura reacional foi deixada sob agitação a 0 °C por 1 h e logo em seguida foi adicionado 10 g de gelo e deixado sobre agitação por 20 min, ocorrendo a formação de um sólido amarelo. Este foi filtrado em um funil de placa sinterizada, lavado com água destilada (3 x 75 mL) e seco sob vácuo, fornecendo o produto desejado, sem necessidade de purificações adicionais.

Rendimento: 73% (21,4 mg; 0,11 mmol).

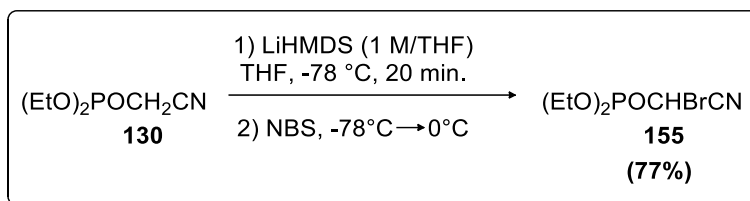
RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,57(s, 2H, H-7); 5,53(d, 2H, J = 16,4 Hz, H-1², H-6²); 6,57(m, 2H, H-3, H-4); 6,80(dd, 2H, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 2,8 Hz, H-2, H-5); 7,11(d, 2H, J = 16,4 Hz, H-1¹, H-6¹).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 25,2; 96,0; 118,1; 129,1; 133,1; 134,1; 150,3.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 746 cm⁻¹; 939 cm⁻¹; 1134 cm⁻¹; 1232 cm⁻¹; 1422 cm⁻¹; 1431 cm⁻¹; 1608 cm⁻¹; 1682 cm⁻¹; 2928 cm⁻¹; 2740 cm⁻¹; 2848 cm⁻¹; 3026 cm⁻¹; 3481 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 200-203 °C. **Literatura:** não reportado.

11.2.24 - Síntese do dietil-(bromo(ciano)metil)fosfonato (155)



Procedimento: Foram adicionados 4,80 mL de LiHMDS (1 M/THF, 4,80 mmol/ 1,7 eq.) a 10,00 mL de THF seco a -78°C , sob atmosfera de argônio. Após 10 min foi adicionado 500,0 mg do fosfonato **130** (0,45 mL/ 2,85 mmol) gota a gota (5 min.). Depois de 15 min foram adicionados 640 mg (3,60 mmol/ 1,26 eq.) de NBS dissolvido em 15,00 mL de THF seco gota a gota (10 min). Após 5 min da adição, a reação foi deixada atingir 0°C .

Ao atingir 0°C , foram adicionados uma mistura contendo 30 mL de CH_2Cl_2 , 30 g de gelo e 30 mL de HCl 2 M e deixado sobre agitação por 20 min. Em seguida a reação foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 75 mL), a fase orgânica foi reunida, seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo orgânico obtido foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel com tolueno: AcOEt (1:1) como eluente, fornecendo um óleo de coloração amarelo pálido.

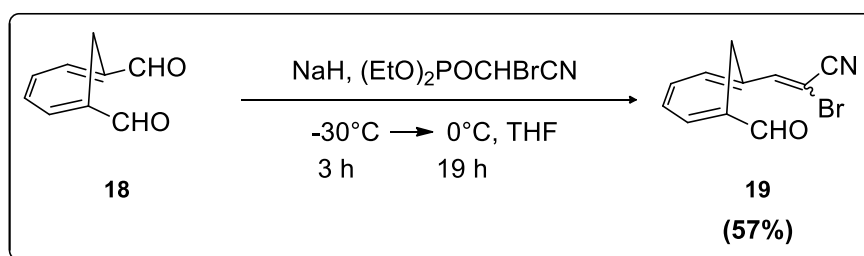
Rendimento: 77 % (562,6 mg; 2,20 mmol).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 1,41-1,46(m, 6H, H-1b, H-1d); 4,30-4,40(m, 4H, H-1a, H-1c); 4,40(d, 1H, $^1J_{\text{PH}} = 16,2$ Hz, H-2).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 16,4(C-1b, C-1d); 17,2(d, $^1J_{\text{PC}} = 156,3$ Hz, C-2); 65,9(d, $^2J_{\text{PC}} = 6,8$ Hz, C-1a); 66,3(d, $^2J_{\text{PC}} = 6,9$ Hz, C-1c); 113,0(d, $^2J_{\text{PC}} = 6,0$ Hz, C-3).

IV: ν_{max} : (cela de KBr): 3482 cm^{-1} ; 3198 cm^{-1} ; 2988 cm^{-1} ; 2940 cm^{-1} ; 2913 cm^{-1} ; 2247 cm^{-1} ; 1775 cm^{-1} ; 1713 cm^{-1} ; 1477 cm^{-1} ; 1443 cm^{-1} ; 1395 cm^{-1} ; 1369 cm^{-1} ; 1269 cm^{-1} ; 1020 cm^{-1} ; 978 cm^{-1} ; 820 cm^{-1} .

11.2.25 - Síntese da 2-bromo-3-(6-formilciclo-hepta-1,3,5-trien-1-il)acrilonitrila (19)



Procedimento: Em um balão previamente flambado contendo uma suspensão de 205 mg de NaH (60%) (massa que foi pesada) e 10 mL de THF anidro a 0 °C foi adicionado (5 min) uma solução do fosfonato **155** (1,33 g; 5,19 mmol) em 20 mL de THF. Após 30 minutos de agitação, a solução adquiriu coloração vermelha intensa.

A solução contendo a ilida de **155** foi transferida via cânula (25 min) a uma solução do material de partida **18** (500 mg; 3,37 mmol) em 30 mL de THF a -30 °C. A mistura reacional foi deixada sobre agitação nesta temperatura por 2 h e logo em seguida, deixada atingir 0 °C e agitada por mais 12 h nesta temperatura.

Ao término deste período, a reação foi finalizada com 60 mL de solução saturada de NH₄Cl e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 70 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na₂SO₄ e solvente removido sobre vácuo.

O resíduo orgânico formado foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel (1% de Et₃N) usando gradiente de hexano → hexano: AcOEt (9,5:0,5) como eluente, fornecendo um sólido amarelo.

Rendimento: 58% (486 mg; 1,94 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 2,96(2H, s, H-2); 6,87-7,04(5H, m, H-4; H-5; H-6; H-7); 7,15(1H, s, H-3a); 9,57(1H, s, H-1a, CHO).

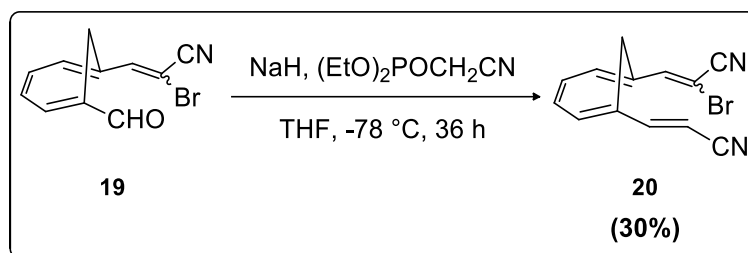
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 26,1; 87,7; 115,4; 129,6; 130,9; 132,0; 133,5; 135,3; 141,2; 148,3; 191,1.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 738 cm^{-1} ; 752 cm^{-1} ; 875 cm^{-1} ; 1149 cm^{-1} ; 1193 cm^{-1} ; 1232 cm^{-1} ; 1429 cm^{-1} ; 1516 cm^{-1} ; 1566 cm^{-1} ; 1585 cm^{-1} ; 1674 cm^{-1} ; 2205 cm^{-1} ; 2725 cm^{-1} ; 2821 cm^{-1} ; 2916 cm^{-1} ; 3018 cm^{-1} ; 3441 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNNaO}$, 271,9681;
encontrado: 271,9690.

Ponto de fusão encontrado: 92-94 °C. **Literatura:** não reportado.

11.2.26 - Síntese da 2-bromo-3-(6-((E)-2-cianovinil)ciclo-hepta-1,3,5-trien-1-il)acrilonitrila (**20**)



Procedimento: Em um balão previamente flambado foi feita uma solução contendo 970 mg (3,88 mmol) do composto **19** em THF anidro (50 mL). Essa solução sobre atmosfera de argônio foi resfriada à -78 °C.

Em outro balão flambado contendo uma suspensão de 194 mg de NaH (60 %) (massa que foi pesada) em 15 mL de THF anidro a 0 °C, foi adicionado lentamente (5 min) sob atmosfera de argônio 810 μL (887 mg; 5,01 mmol) do fosfonato **130**. Ao término da adição essa mistura foi deixada sob agitação a 0 °C por 30 min.

Logo em seguida, a solução contendo a ilida de **130**, foi adicionado à solução contendo o material **19** via cânula (tempo de adição: 30 min.). Ao final desta adição a mistura reacional foi deixada sobre agitação a -78 °C sobre atmosfera de argônio por 36 h.

Ao término deste período, a reação foi finalizada com 50 mL de solução saturada de NH_4Cl e o meio reacional deixado atingir temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), a fase orgânica reunida e lavada com 50 mL de água. Então a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo orgânico obtido foi purificado com cromatografia em coluna com sílica gel (1 % Et_3N) usando gradiente de Hexano \rightarrow Hexano :AcOEt (9,5:0,5) como eluente, fornecendo o produto **20** como um sólido amarelo.

Rendimento: 30 % (315 mg; 1,15 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 3,05(2H, s, H-7); 5,34(1H, d, ³J= 12,1 Hz, H-6b); 6,27-6,91(4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5); 6,88(1H, d, ³J= 12,1 Hz, H-6a); 7,40(1H, s, H-1a).

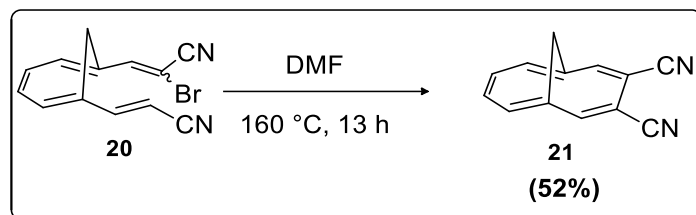
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 31,4; 86,3; 96,1; 116,0; 117,5; 127,4; 128,9; 132,6; 132,9; 133,1; 133,5; 148,2; 148,9.

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 754 cm⁻¹; 864 cm⁻¹; 923 cm⁻¹; 1088 cm⁻¹; 1177 cm⁻¹; 1246 cm⁻¹; 1381 cm⁻¹; 1445 cm⁻¹; 1574 cm⁻¹; 1589 cm⁻¹; 2203 cm⁻¹; 2849 cm⁻¹; 2913 cm⁻¹; 3059 cm⁻¹; 3447 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₁₃H₁₀BrN₂, 273,0022; **encontrado:** 273,0034.

Ponto de fusão encontrado: 47-50 °C. **Literatura:** não reportado.

11.2.27 - Síntese 1,6-dicianometano[10]anuleno (21)



Procedimento: Uma solução de 233 mg (0,44 mmol) de **20** em 25 mL de DMF anidro foi desoxigenada por ultrassom (10 min) sobre atmosfera de argônio. Logo em seguida, foi deixada sobre agitação e aquecimento por 13 h a 160 °C.

Ao final deste período, a reação foi resfriada e adicionou-se 50 mL de água. O meio reacional foi extraído com tolueno (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com mais 50 mL de água, seca em Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo orgânico foi purificado por cromatografia em coluna com alumina neutra, utilizando gradiente Hexano → Hexano: AcOEt (8:2), fornecendo um sólido amarelo.

Nota importante: O produto aparece como uma mancha fluorescente intensa na TLC.

Rendimento: 52 % (85,0 mg; 0,44 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): -0,23(1H, dt, ²J = 9,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, H-11a); -0,01(1H, dt, ²J = 9,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, H-11b); 7,30-7,36(2H, m, H-6, H-7); 7,53-7,60(2H, m, H-5, H-8); 8,02(2H, s, H-3, H-10).

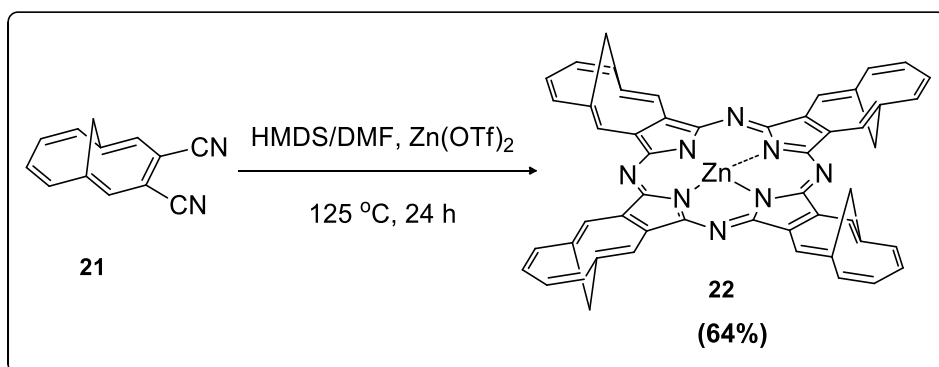
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 34,1; 110,1; 115,8; 118,5; 129,9; 130,1; 137,3.

IV: ν_{max}: (pastilha de KBr): 718 cm⁻¹; 870 cm⁻¹; 908 cm⁻¹; 1022 cm⁻¹; 1261 cm⁻¹; 1437 cm⁻¹; 1458 cm⁻¹; 2218 cm⁻¹; 2851 cm⁻¹; 2918 cm⁻¹; 2962 cm⁻¹; 3031 cm⁻¹; 3445 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₁₃H₉N₂⁺, 193.0760; **encontrado:** 193.0759.

Ponto de fusão → **encontrado:** 185-187 °C. **Literatura:** 194-195 °C.⁵³

11.2.28 - Síntese da anulenocianinato-Zn(II) **22** via 1,6-dicianometano[10]anuleno (**21**)



Procedimento: Em um tubo resistente a alta pressão Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados sobre atmosfera de argônio 50,0 mg (260 μmol) de anulenonitrilo **21**, 24,2 mg (60,0 μmol) de Zn(OTf)₂, 114 μL de HMDS (87,8 mg; 540 μmol) e 266 μL de DMF (253 mg; 3,46 mmol). Esta mistura reacional foi submetida à aquecimento (120 °C) por 24 h.

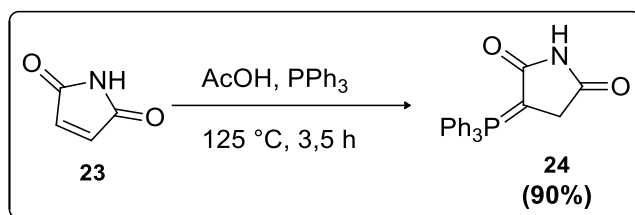
Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo orgânico foi purificado por cromatografia em coluna contendo sílica flash, usando como eluente CH₂Cl₂ : MeOH (9,5:0,5), onde foi obtido um sólido verde como produto. Foi necessário realizar uma purificação adicional em placa cromatográfica preparativa, utilizando como eluente CH₂Cl₂ : MeOH (9:1)

Rendimento: 64% (34,8 mg; 40,0 μmol)

UV-Vis (DMF), λ_{max}, (log ε): 362(4,89), 720(4,62), 800(5,07).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para [M]⁺, C₅₂H₃₂N₈Zn⁺, 832,2041, encontrado: 832,2053.

11.2.29 - Síntese da 3-(trifenilfosforanilideno)pirrolidina-2,5-diona (24)



Procedimento: Em um balão contendo 10,00 mL de ácido acético glacial foram adicionados 485,0 mg (5,00 mmol) de maleimida **23** e 1,38 g de trifetilfosfina (5,25 mmol). Essa mistura reacional foi refluxada a 125 °C por 3,5 h. O meio reacional gradativamente altera a coloração de incolor para vermelho intensa.

Ao término deste período, o ácido acético foi removido sobre vácuo e o resíduo (óleo vermelho) foi diluído em acetona (10 mL) e então foi adicionado lentamente éter etílico e instantaneamente iniciou a precipitação de um sólido branco.

O balão contendo esse composto precipitado foi deixado 2 h a 5 °C e logo em seguida foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 20 mL) e seco sob vácuo fornecendo o produto como um sólido branco.

Rendimento: 90% (1,61 g; 4,49 mmol)

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 1,65(1H, bs, H-1); 3,03(2H, s, H-3); 7,51-7,65(15H, m, H-grupos fenílicos).

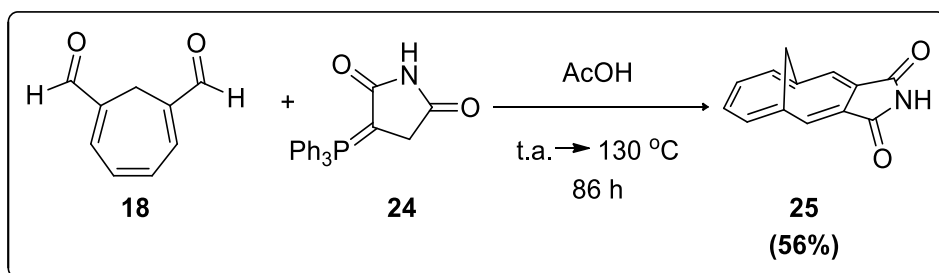
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 38,5; 125,1; 126,0; 128,6; 128,7; 128,8; 129,3; 129,4; 132,9; 133,0; 133,5; 133,6; 133,8; 134,0; 171,0; 178,0

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 3453 cm⁻¹; 3111 cm⁻¹; 3087 cm⁻¹; 2961 cm⁻¹; 2818 cm⁻¹; 2743 cm⁻¹; 1715 cm⁻¹; 1616 cm⁻¹; 1483 cm⁻¹; 1435 cm⁻¹; 1373 cm⁻¹; 1312 cm⁻¹; 1287 cm⁻¹; 1213 cm⁻¹; 1167 cm⁻¹; 1109 cm⁻¹; 997 cm⁻¹; 899 cm⁻¹; 837 cm⁻¹.

Ponto de fusão → encontrado: 218-220 °C. **Literatura:** 194-196 °C.^{54b}

Nota sobre a medida do ponto de fusão desta molécula: o composto ao fundir na temperatura por nós encontrada variou de coloração branca (estado sólido) para coloração vermelha (estado líquido), o que pode, na realidade representar a degradação do composto.

11.2.30 - Síntese da 1,6-metano[10]anuleno-3,4-dicarboximida (25)



Procedimento: Em um balão contendo 8,00 mL de ácido acético glacial foram adicionados 100 mg (0,68 mmol) do dialdeído **18** e 364 mg (1,00 mmol) da fosforana **24**. Essa mistura reacional foi aquecida até 130 °C e deixados sob agitação por 86 h.

Ao final deste período, o ácido acético foi removido sob vácuo e o resíduo orgânico gerado foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando como eluente Hexano: AcOEt (6:4), fornecendo um sólido amarelo como produto.

Rendimento: 56% (80,7 mg; 0,38 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): -0,20(1H, dt, ²J = 9,9 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, H-14b); 0,10(1H, dt, ²J = 9,9 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, H-14a); 7,32-7,38(2H, m, H-6, H-7); 7,58-7,65(2H, m, H-5, H-8); 7,96(1H, bs, H-1); 8,27(2H, s, H-3, H-10).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 35,4; 119,5; 129,1; 129,4; 130,3; 130,8; 169,9.

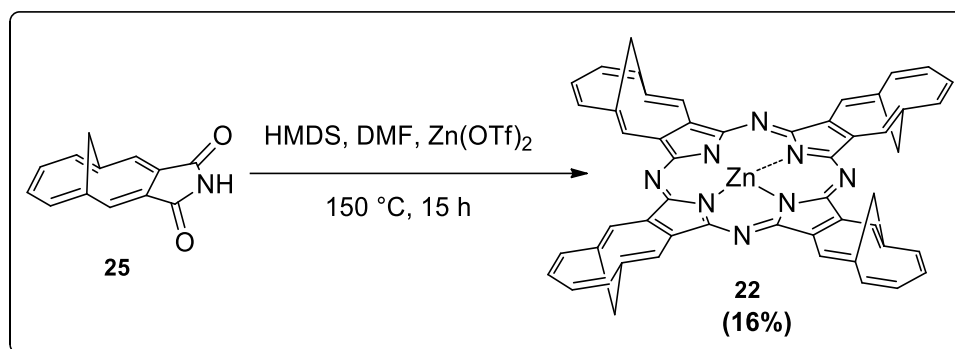
IV: ν_{max} : (cela de KBr): 3184 cm⁻¹; 3046 cm⁻¹; 2955 cm⁻¹; 2916 cm⁻¹; 2848 cm⁻¹; 1800 cm⁻¹; 1757 cm⁻¹; 1688 cm⁻¹; 1520 cm⁻¹; 1422 cm⁻¹; 1368 cm⁻¹; 1163 cm⁻¹; 1020 cm⁻¹; 872 cm⁻¹; 745 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₁₃H₁₀NO₂⁺, 212,0706; **encontrado:** 212,0706.

Ponto de fusão → **encontrado:** 230-232 °C. **Literatura:** 249-251 °C.^{54b}

Nota sobre a medida do ponto de fusão nesta molécula: o composto ao fundir na temperatura por nós encontrada variou de coloração amarela (estado sólido) para coloração marrom (estado líquido), o que pode, na realidade, representar a degradação do composto.

11.2.31 - Síntese da anulenocianinato-Zn(II) **22** via 1,6-metano[10]anuleno-3,4-dicarboximida (**25**)



Procedimento: Em um tubo resistente a alta pressão Ace[®](Aldrich[®]) foram adicionados sobre atmosfera de argônio 119,0 mg (560,0 μmol) de anulenoimida **25**, 51,2 mg (140 μmol) de Zn(OTf)₂, 470 μL de HMDS (360 mg; 2,23 mmol) e 43 μL de DMF (41,8 mg; 573 μmol). Esta mistura reacional foi submetida à aquecimento (160 °C) por 24 h.

Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo orgânico foi purificado por cromatografia em coluna contendo sílica flash, usando como eluente CH₂Cl₂ : MeOH (9,8:0,2), onde foi obtido um sólido verde como produto. Foi necessário realizar uma purificação adicional em placa cromatográfica preparativa, onde se utilizou como eluente CH₂Cl₂ : MeOH (9,4:0,6).

Rendimento: 16% (22,5 mg; 27,0 μmol).

12 – SEÇÃO DE ESPECTROS

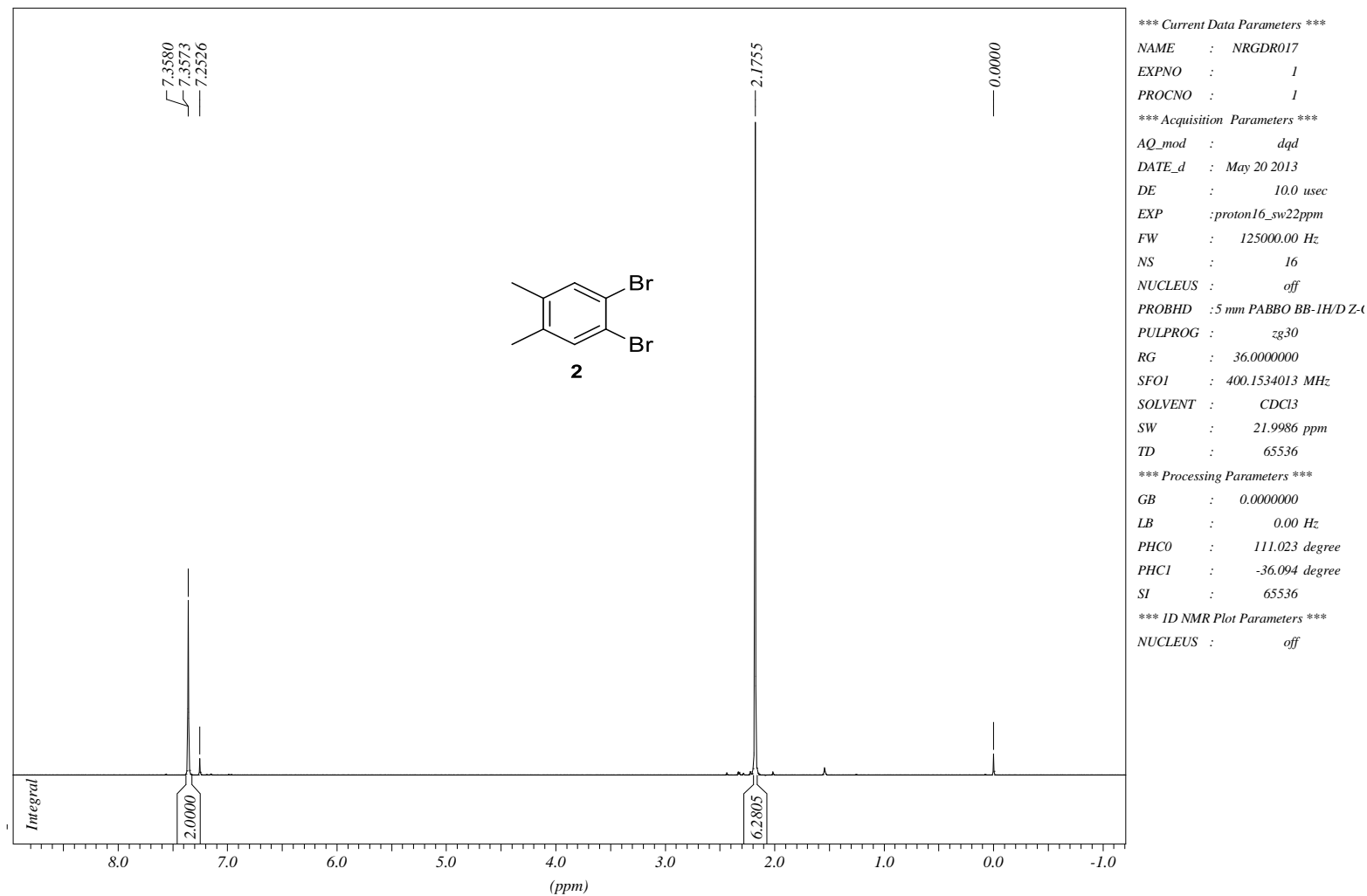
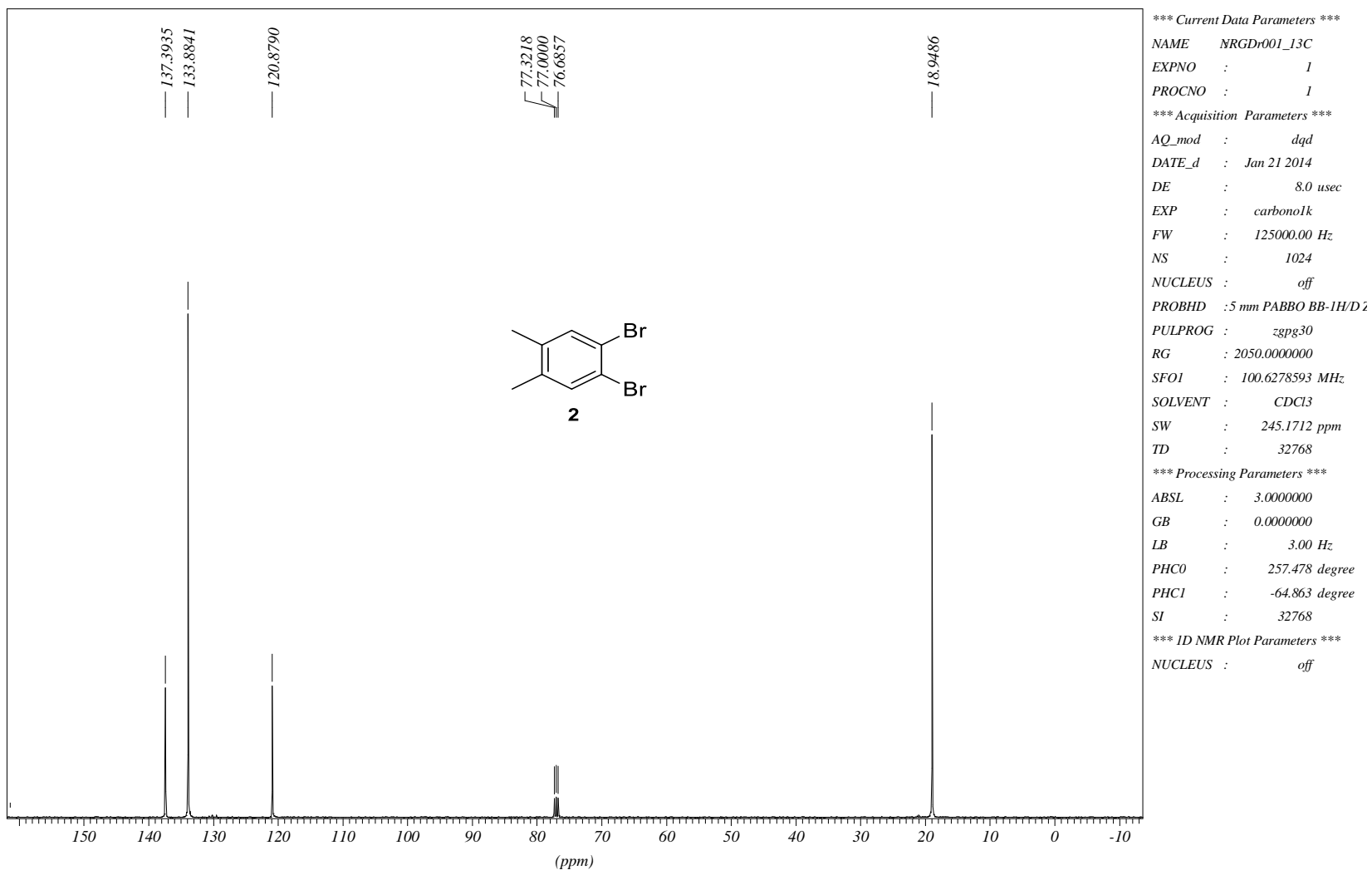
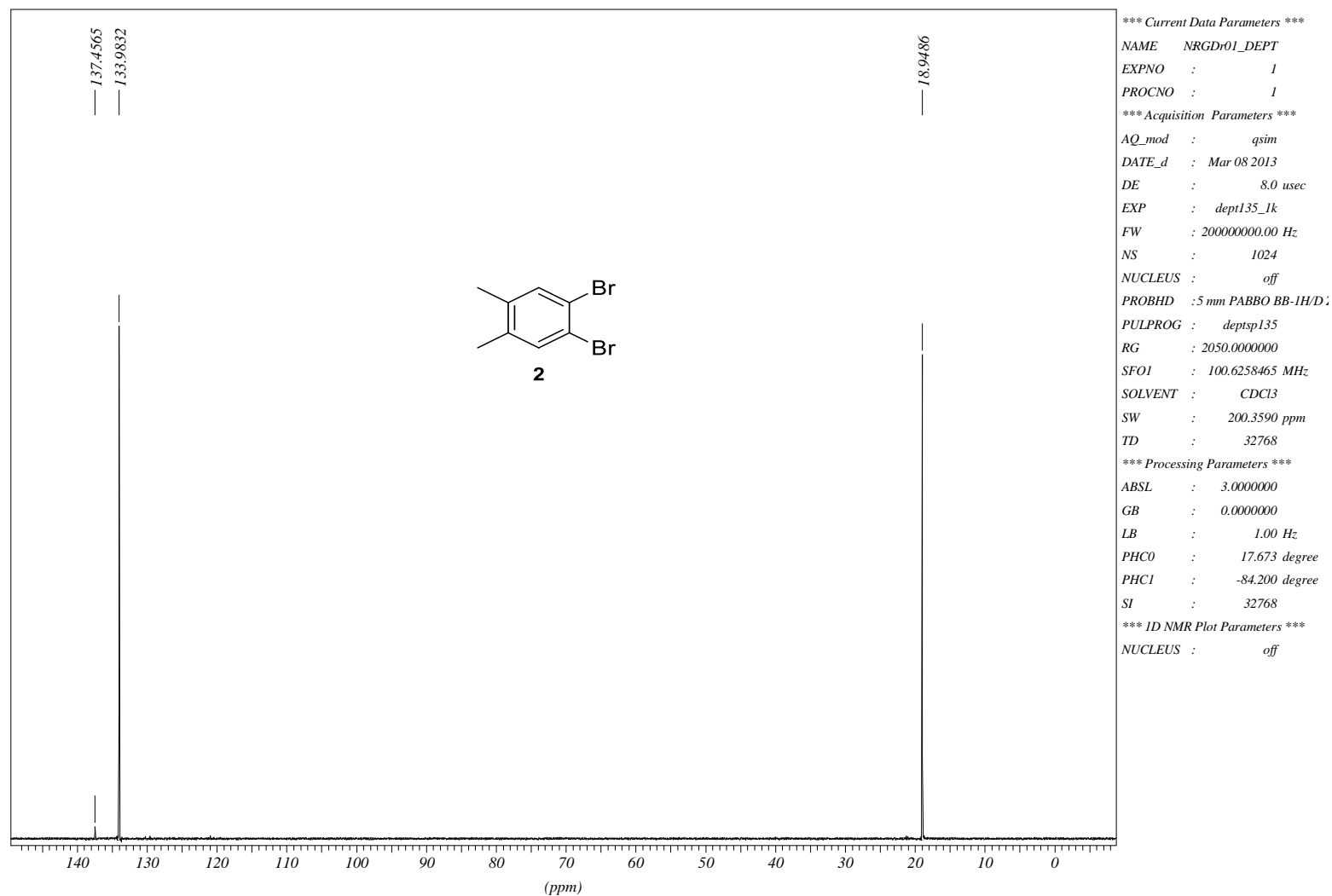


FIGURA 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **2**.

FIGURA 79: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **2**.

FIGURA 80: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto 2.

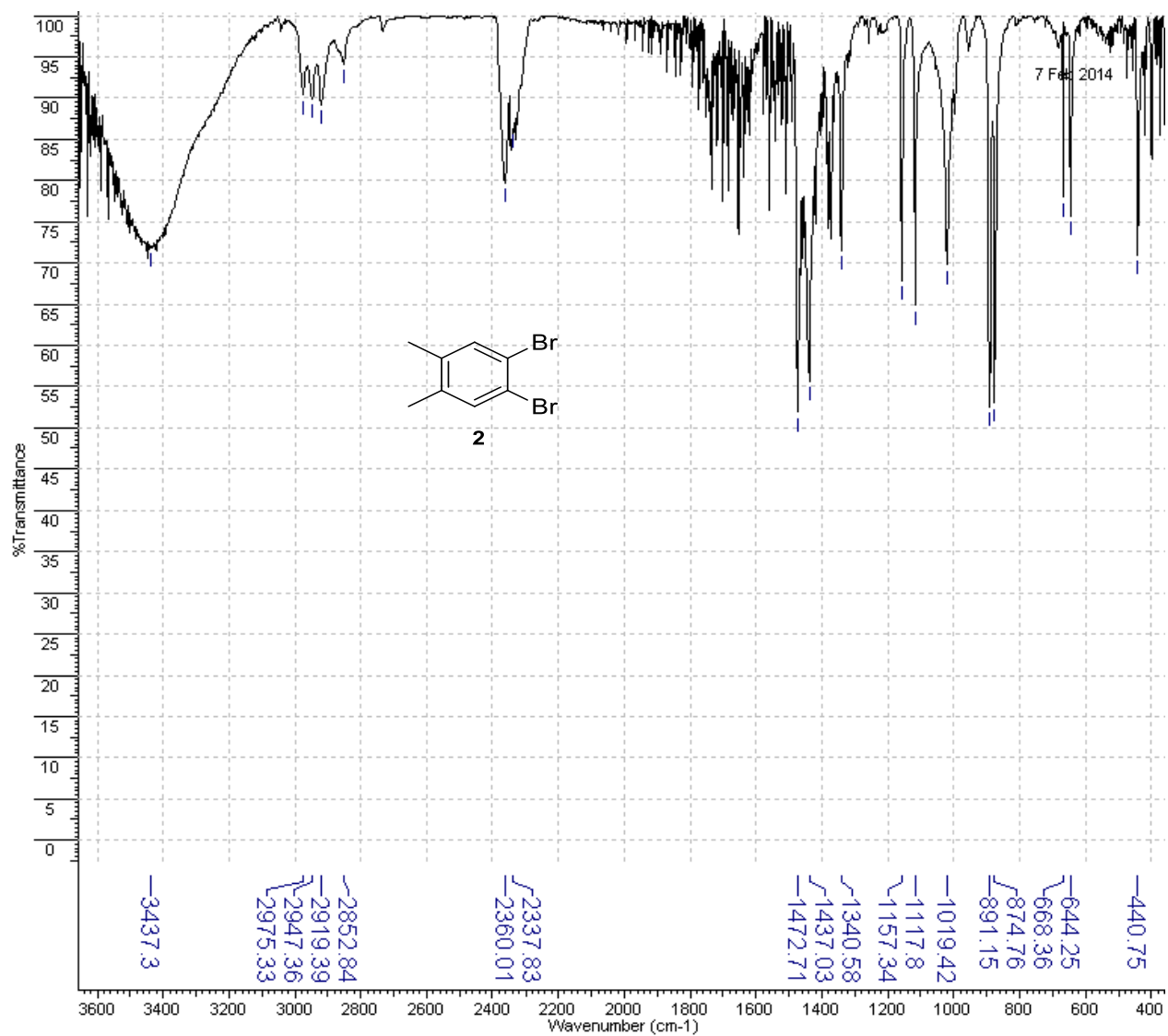


FIGURA 81: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 2.

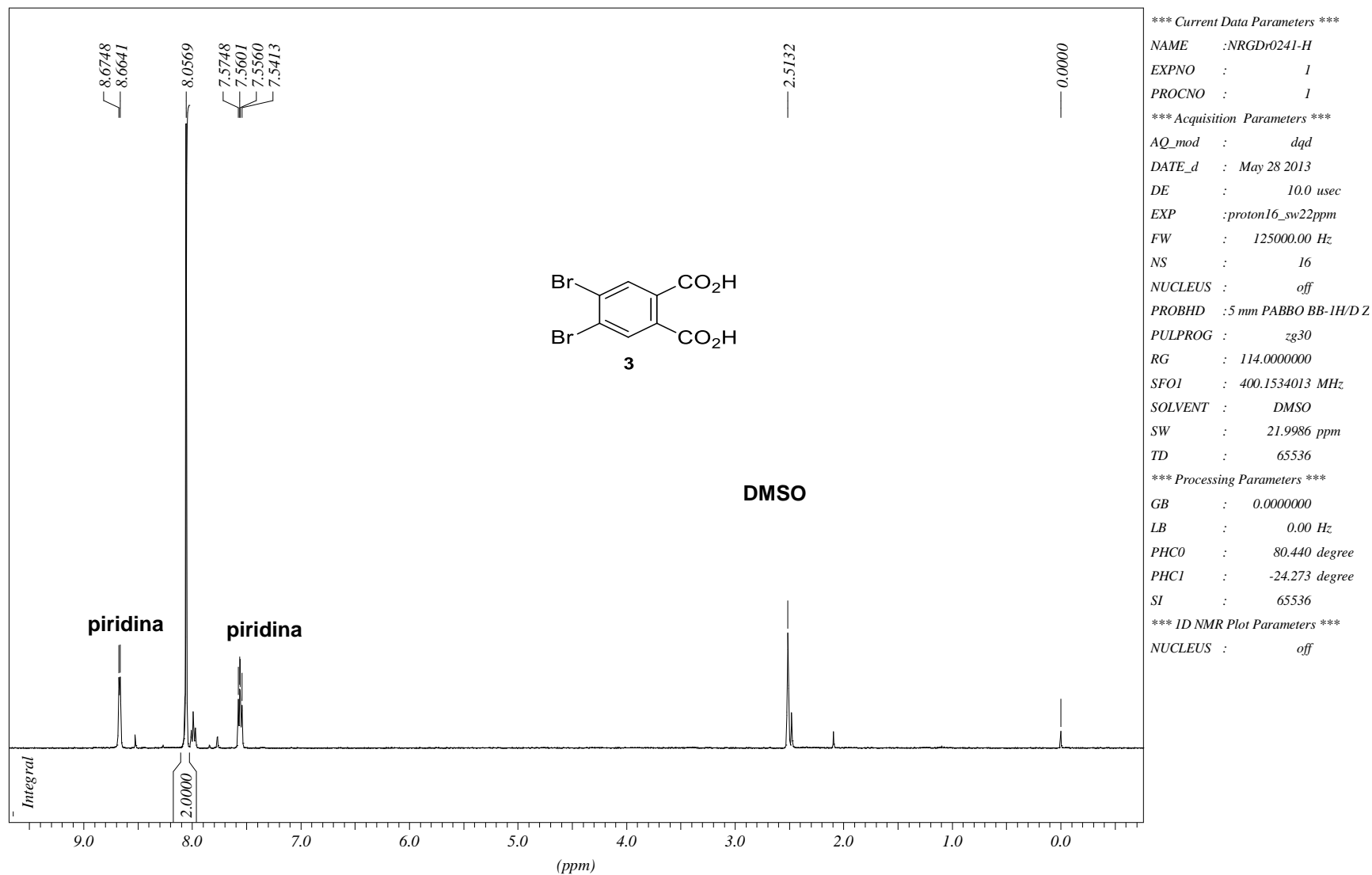
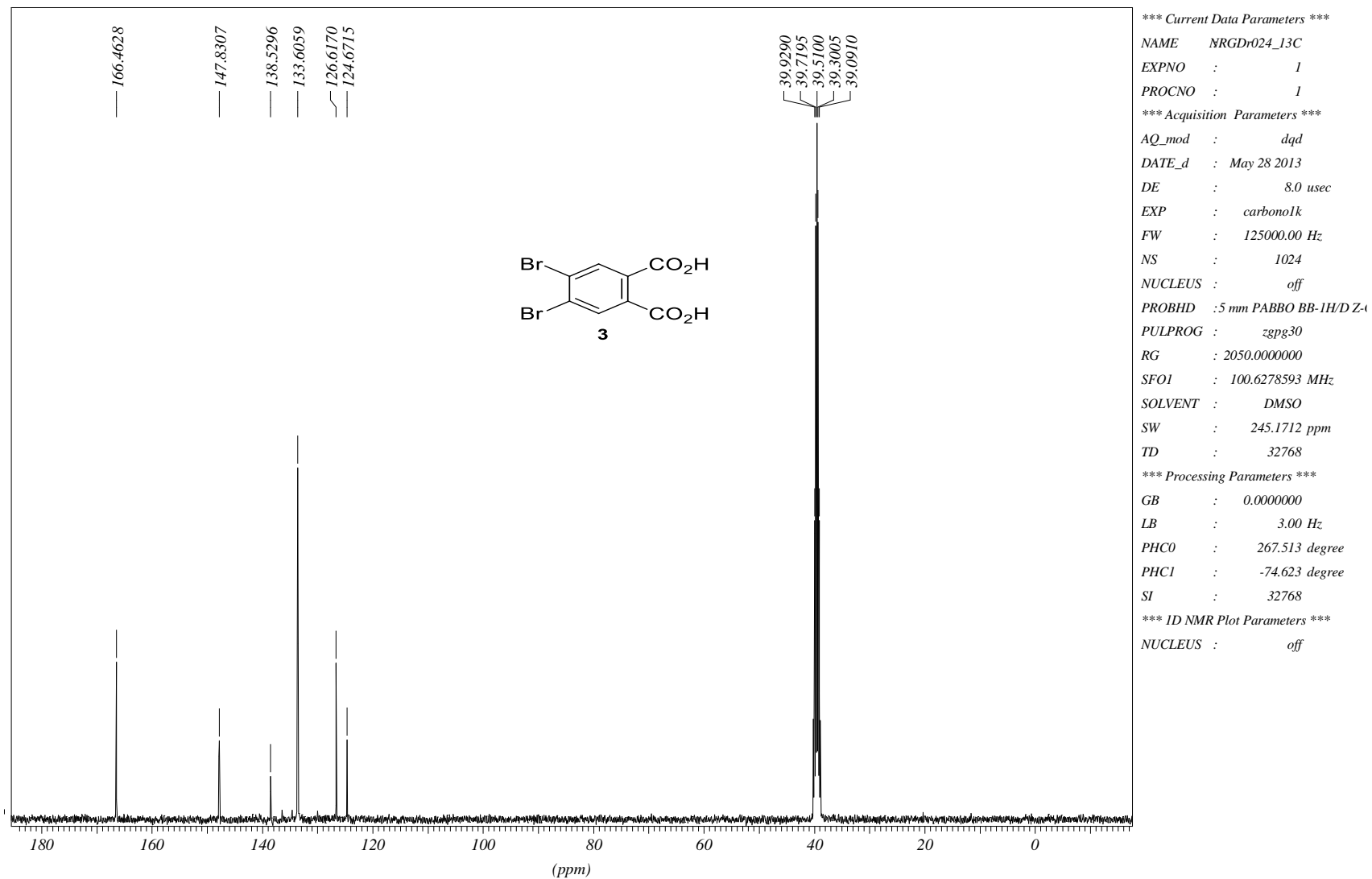


FIGURA 82: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em DMSO-d₆- composto **3**.

FIGURA 83: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **3**.

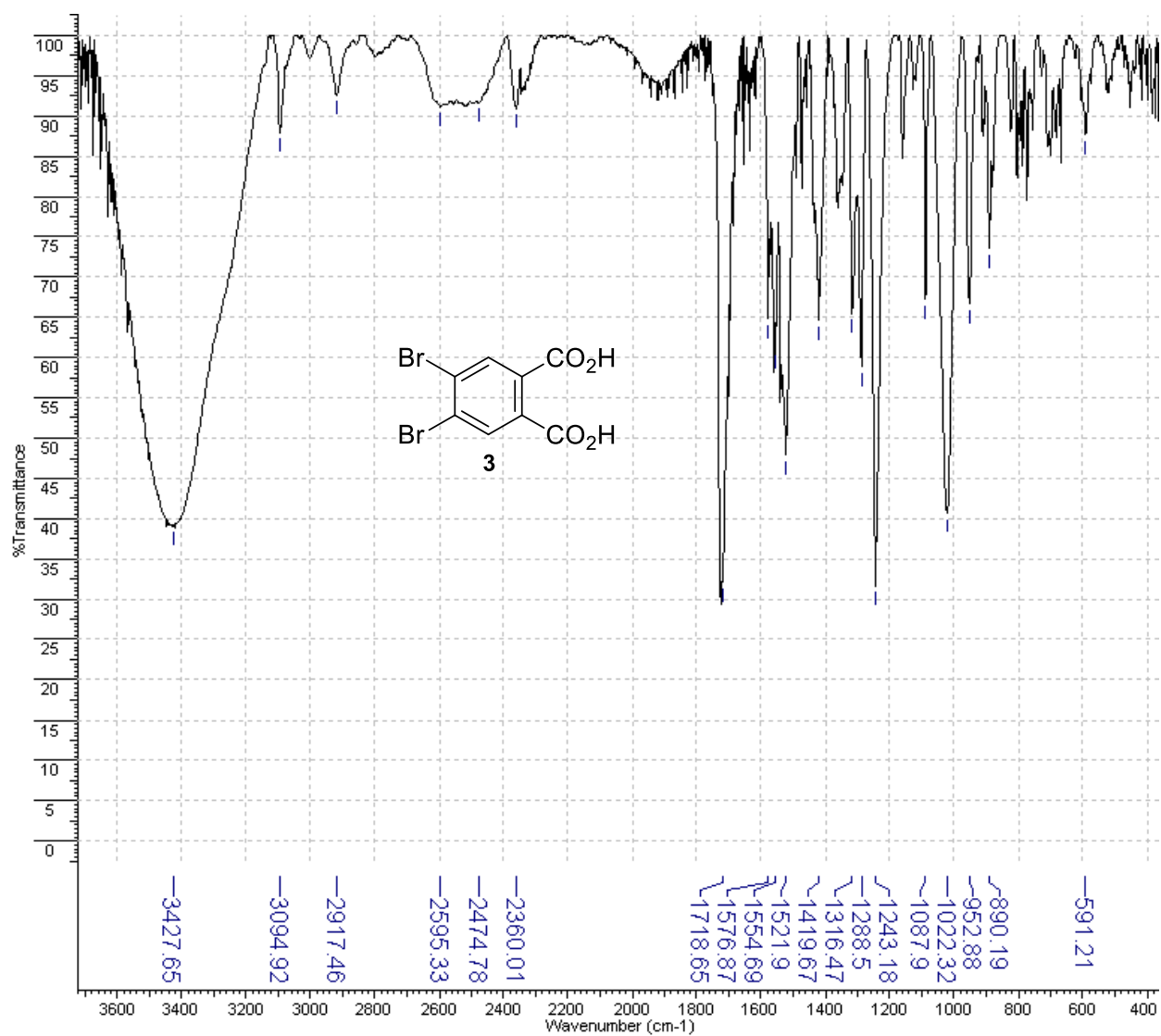


FIGURA 84: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **3**.

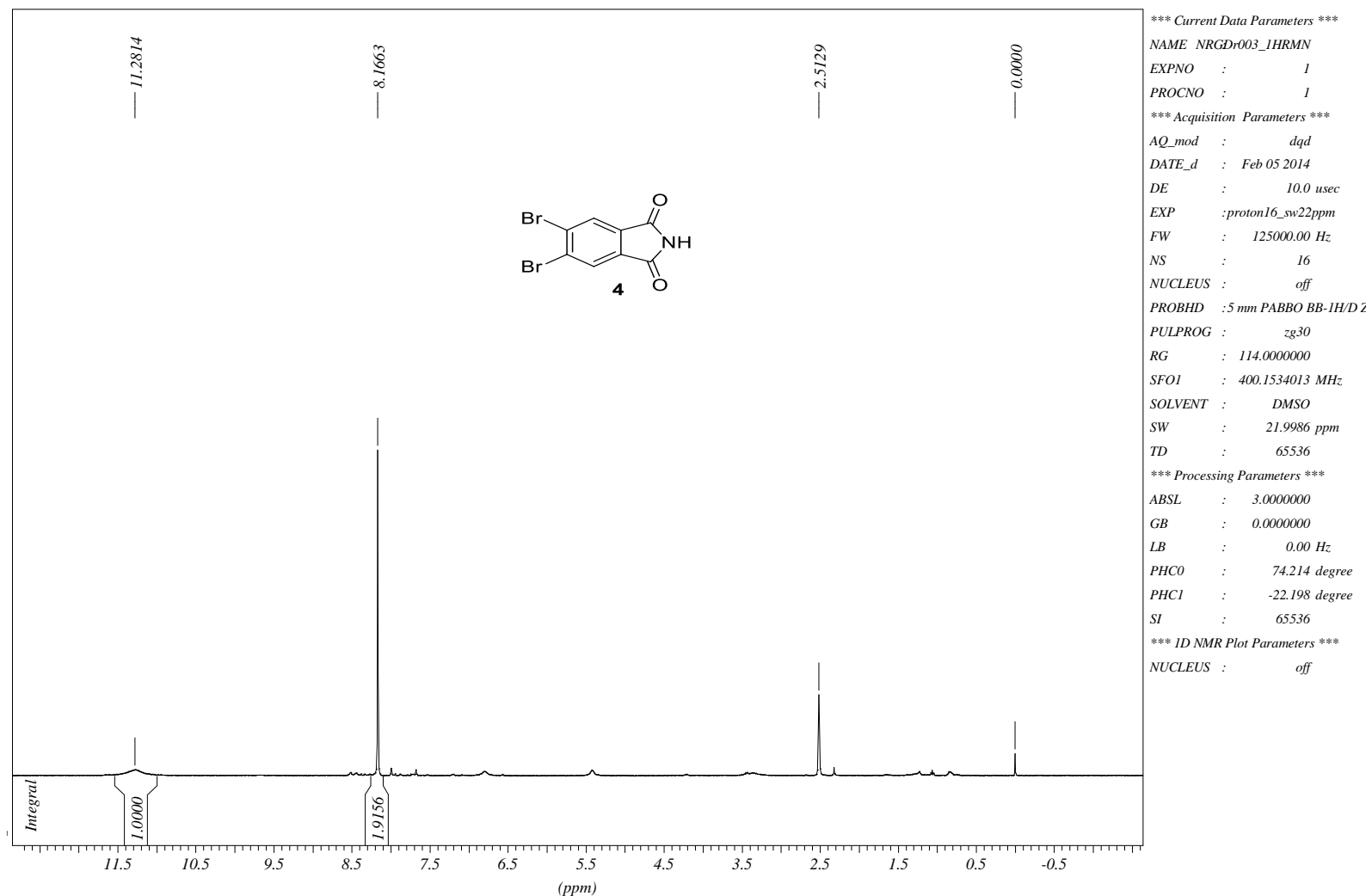


FIGURA 85: Espectro de RMN de¹H (400 MHz) em DMSO-d₆- composto 4.

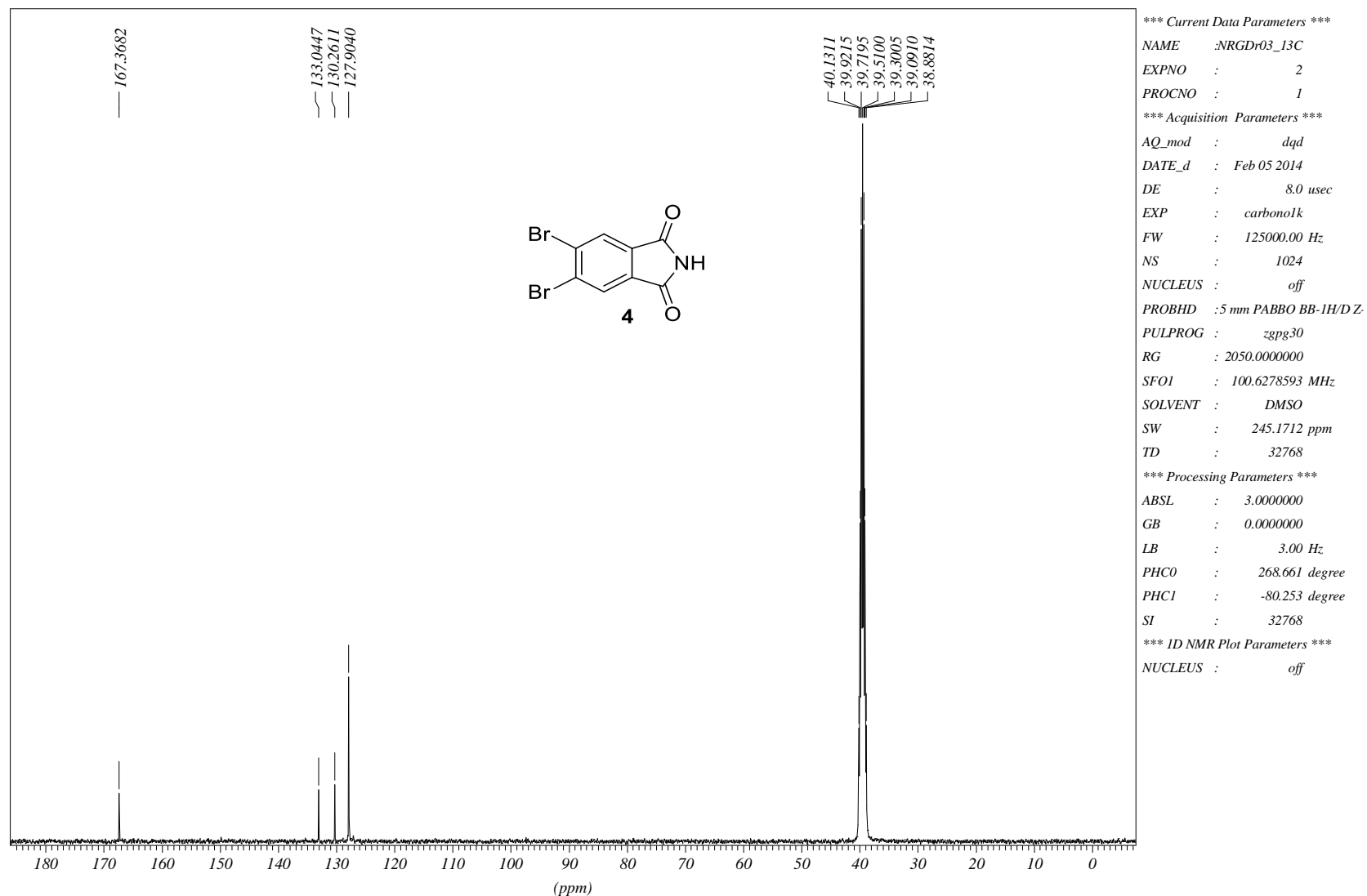


FIGURA 86: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **4**.

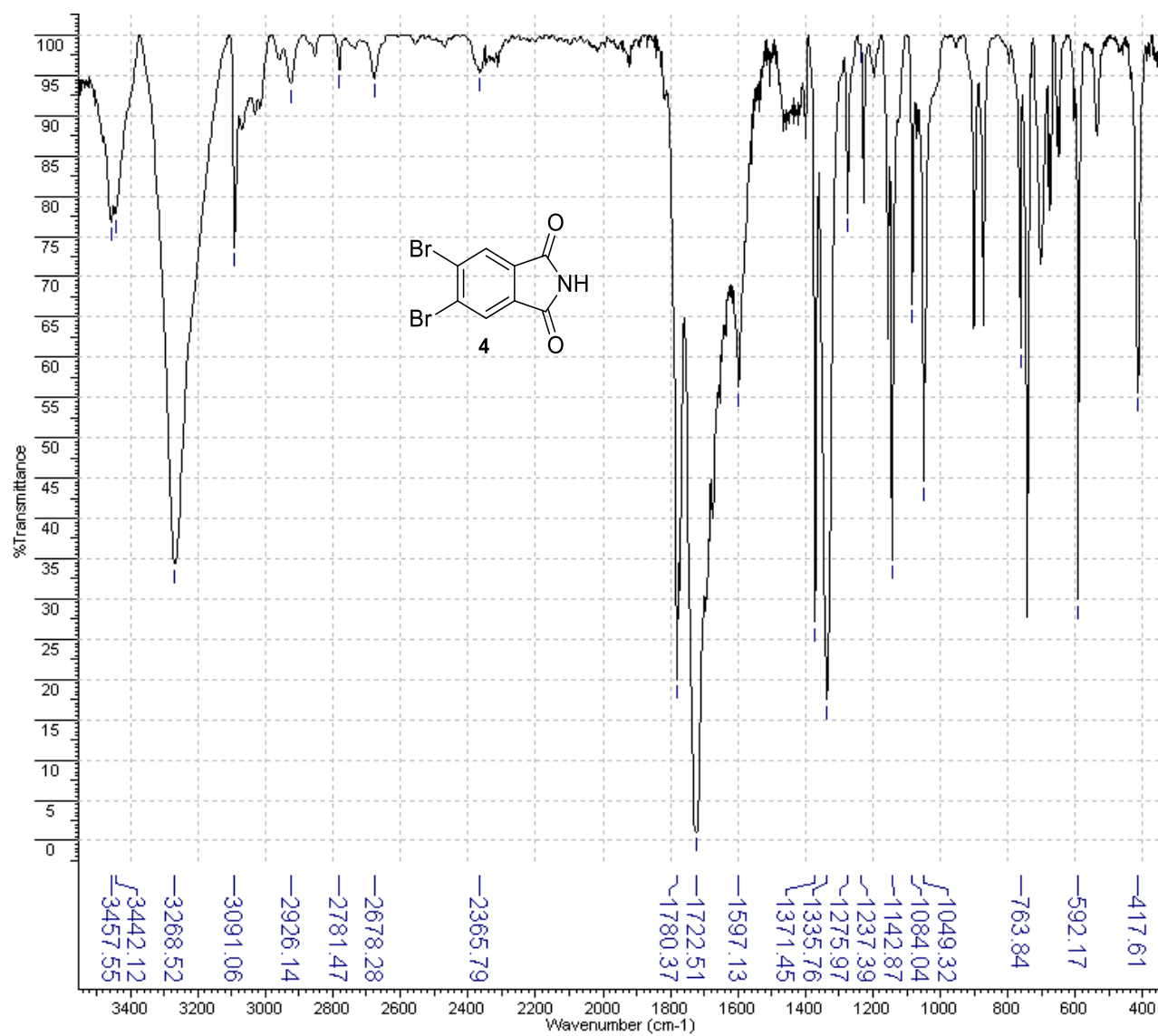


FIGURA 87: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 4.

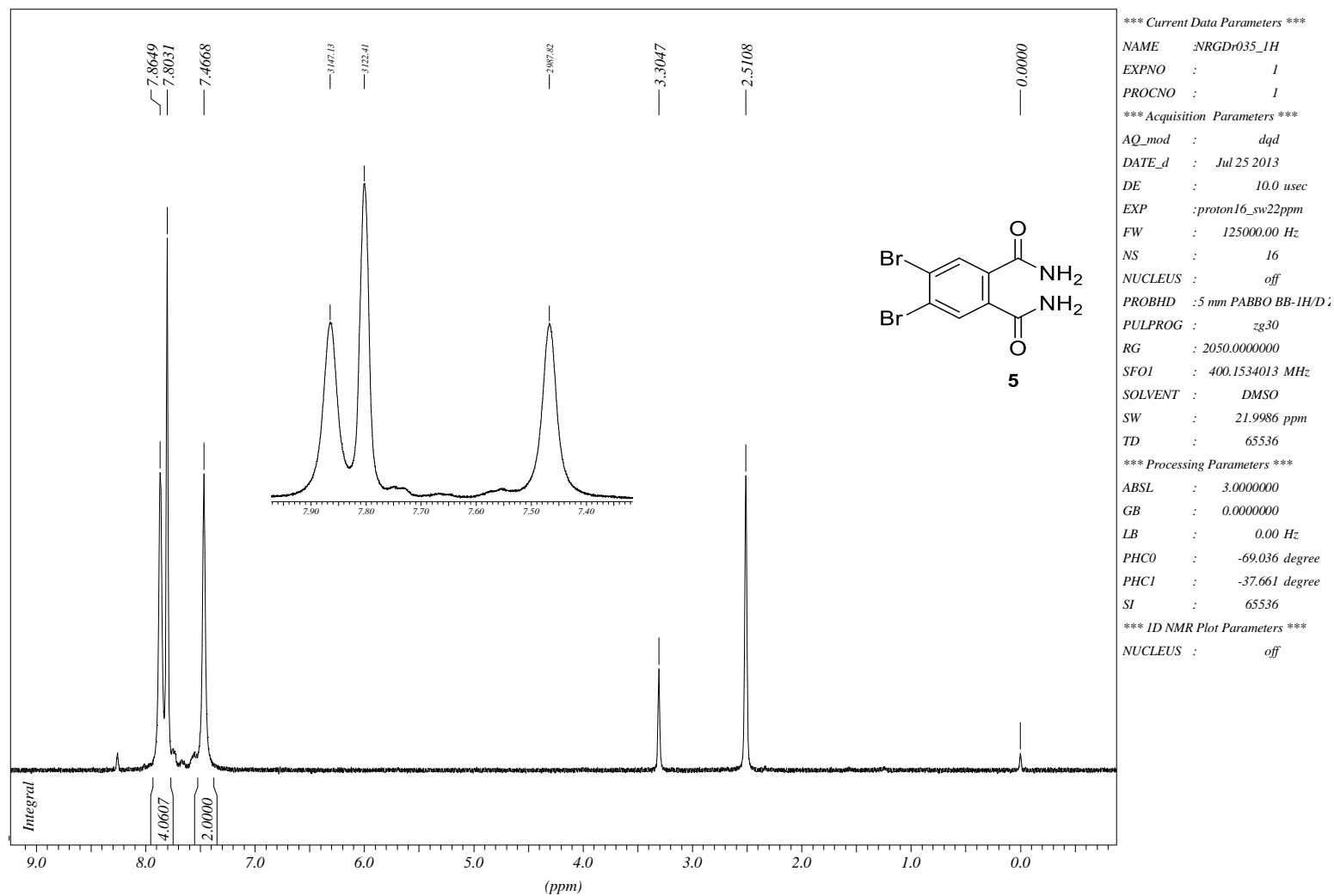


FIGURA 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO- d_6 - composto 5.

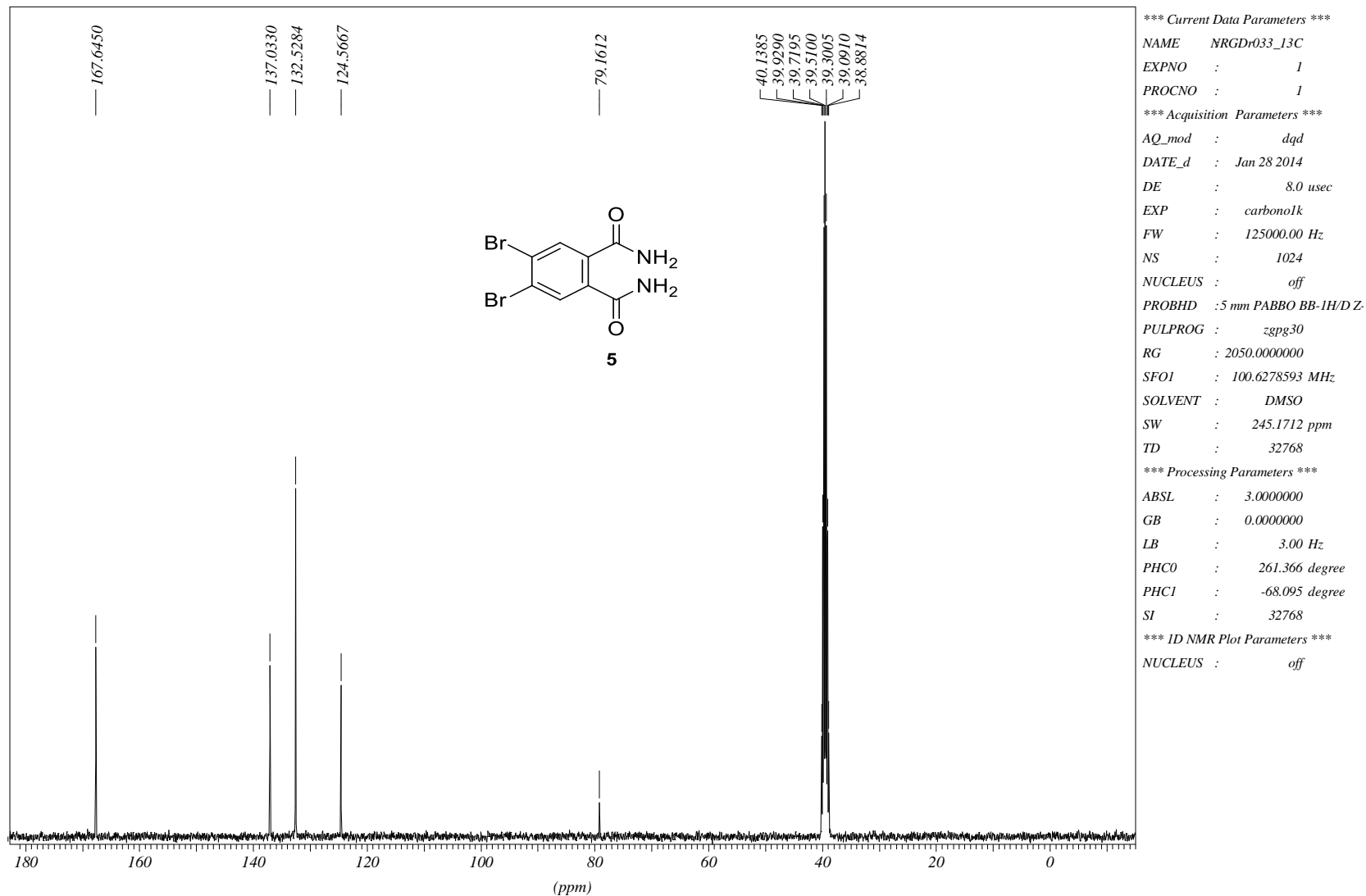


FIGURA 89: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **5**.

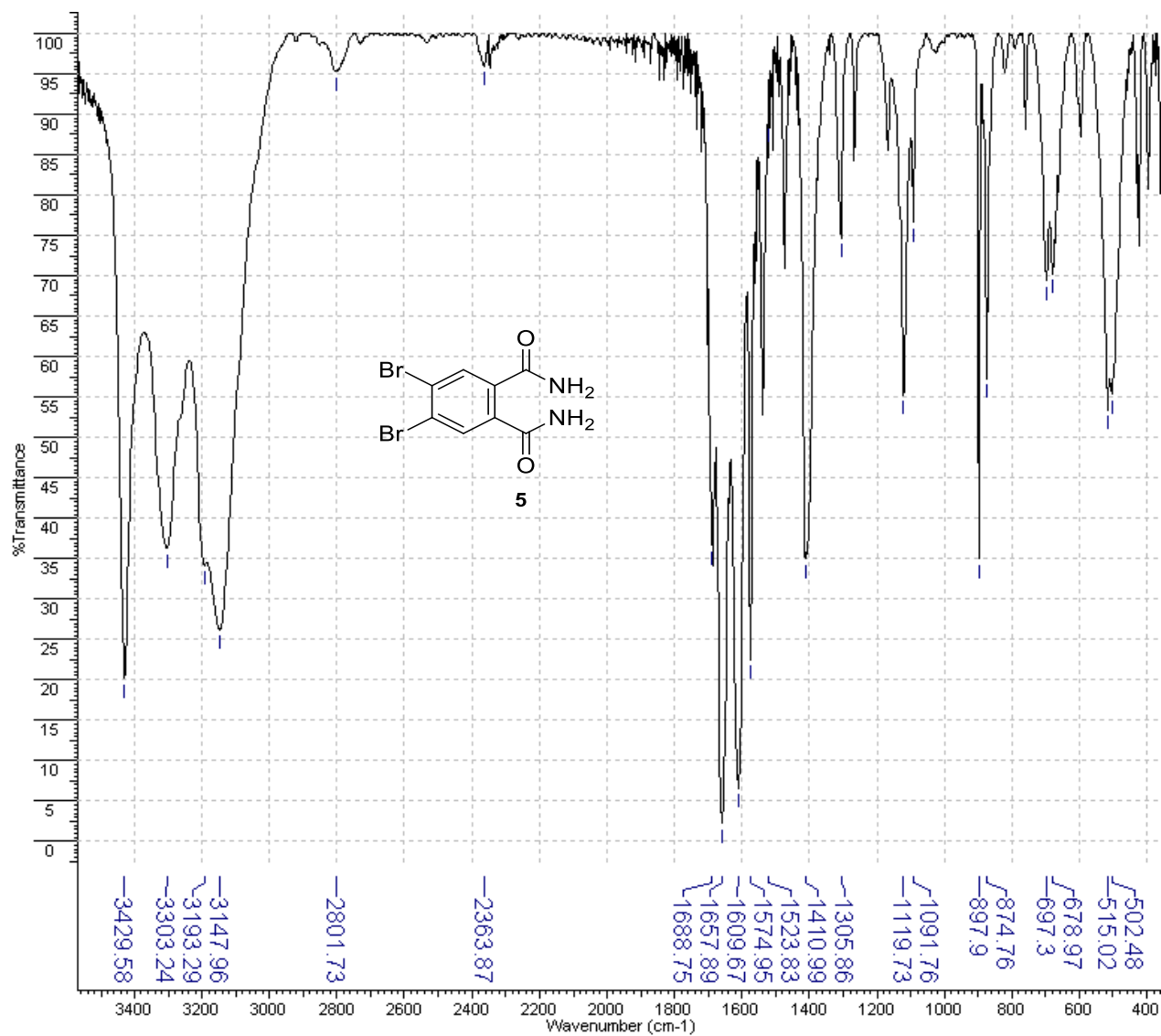


FIGURA 90: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 5.

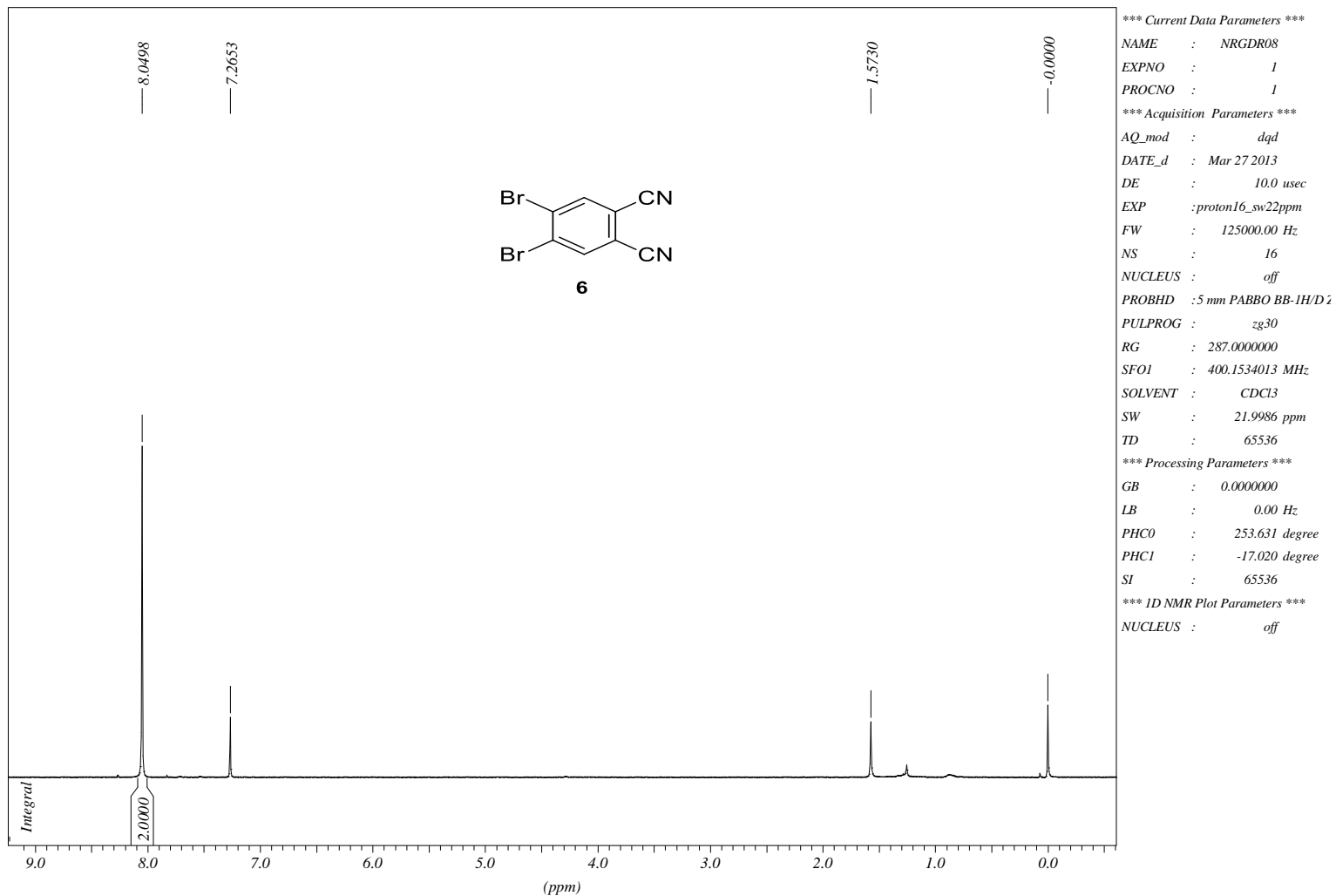


FIGURA 91: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **6**.

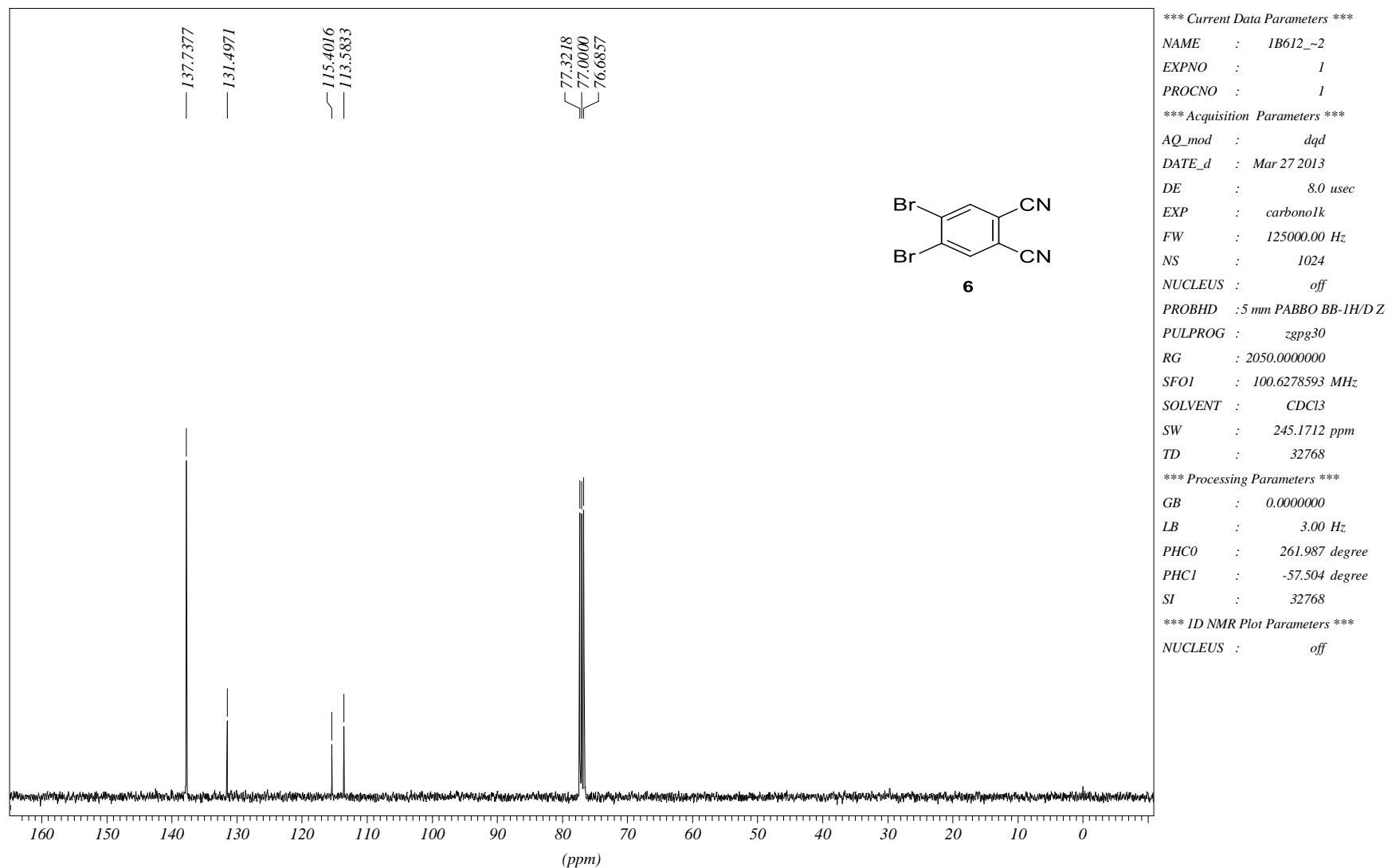


FIGURA 92: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **6**.

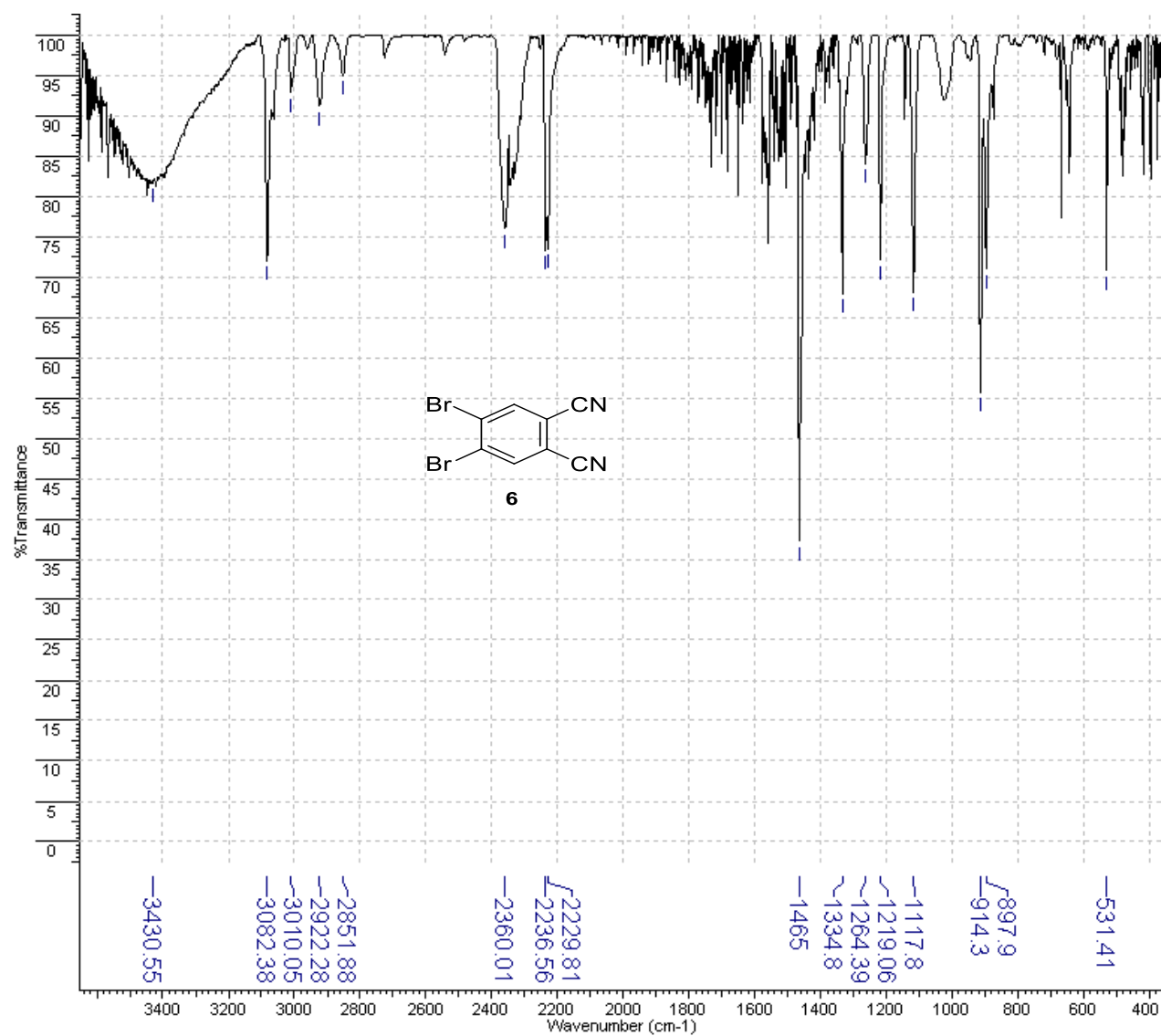


FIGURA 93: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **6**.

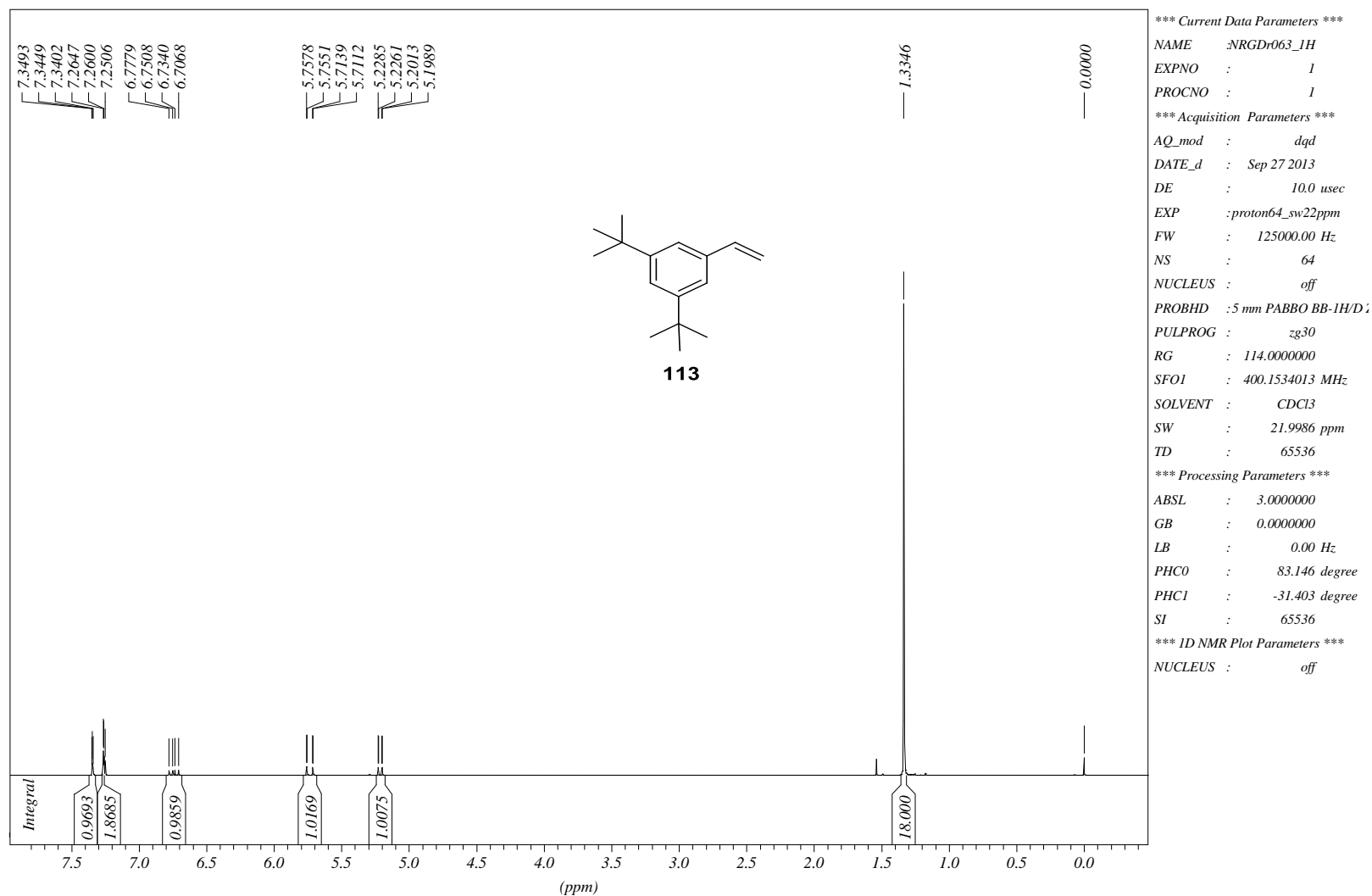


FIGURA 94: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **113**.

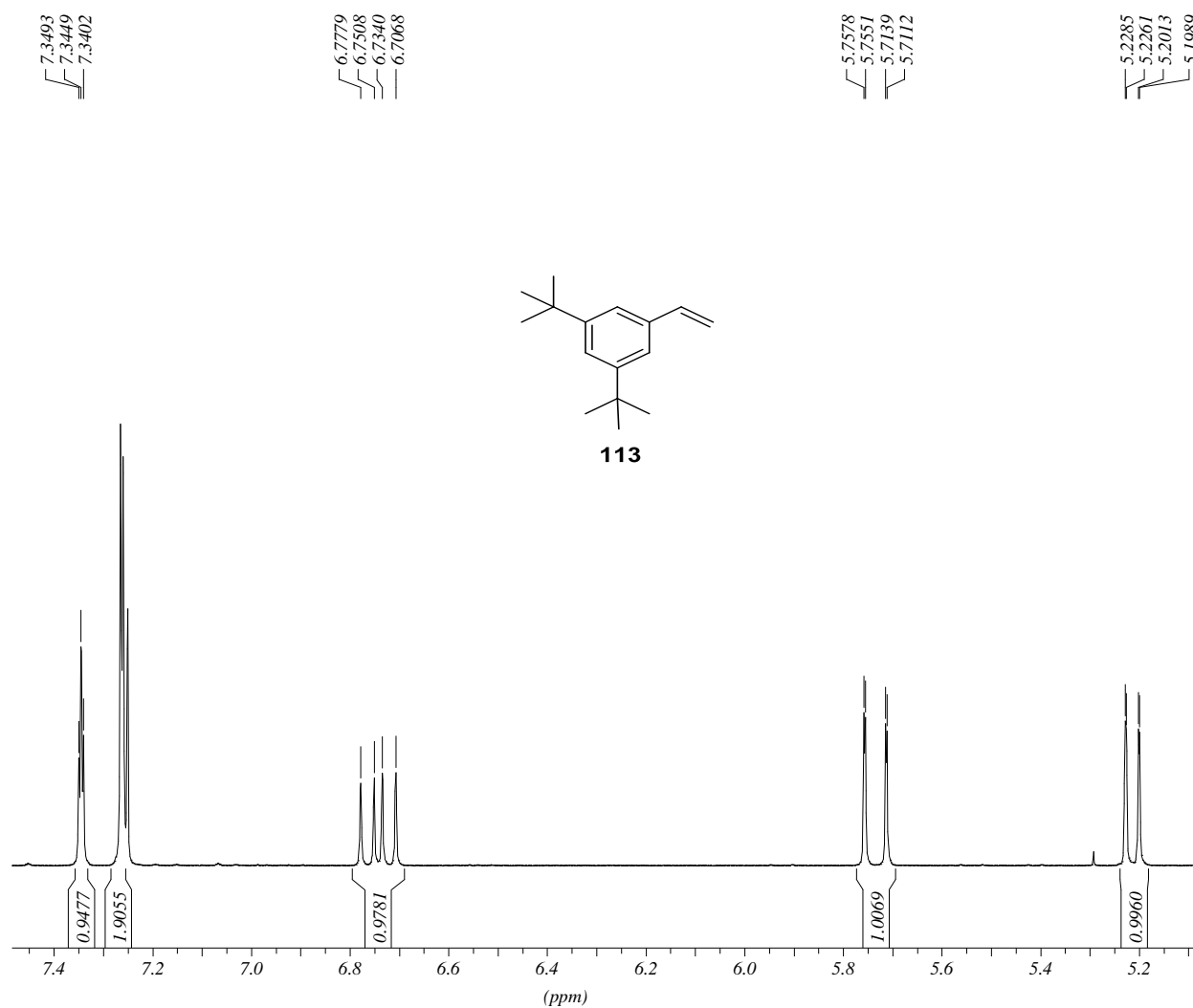


FIGURA 95: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **113**.

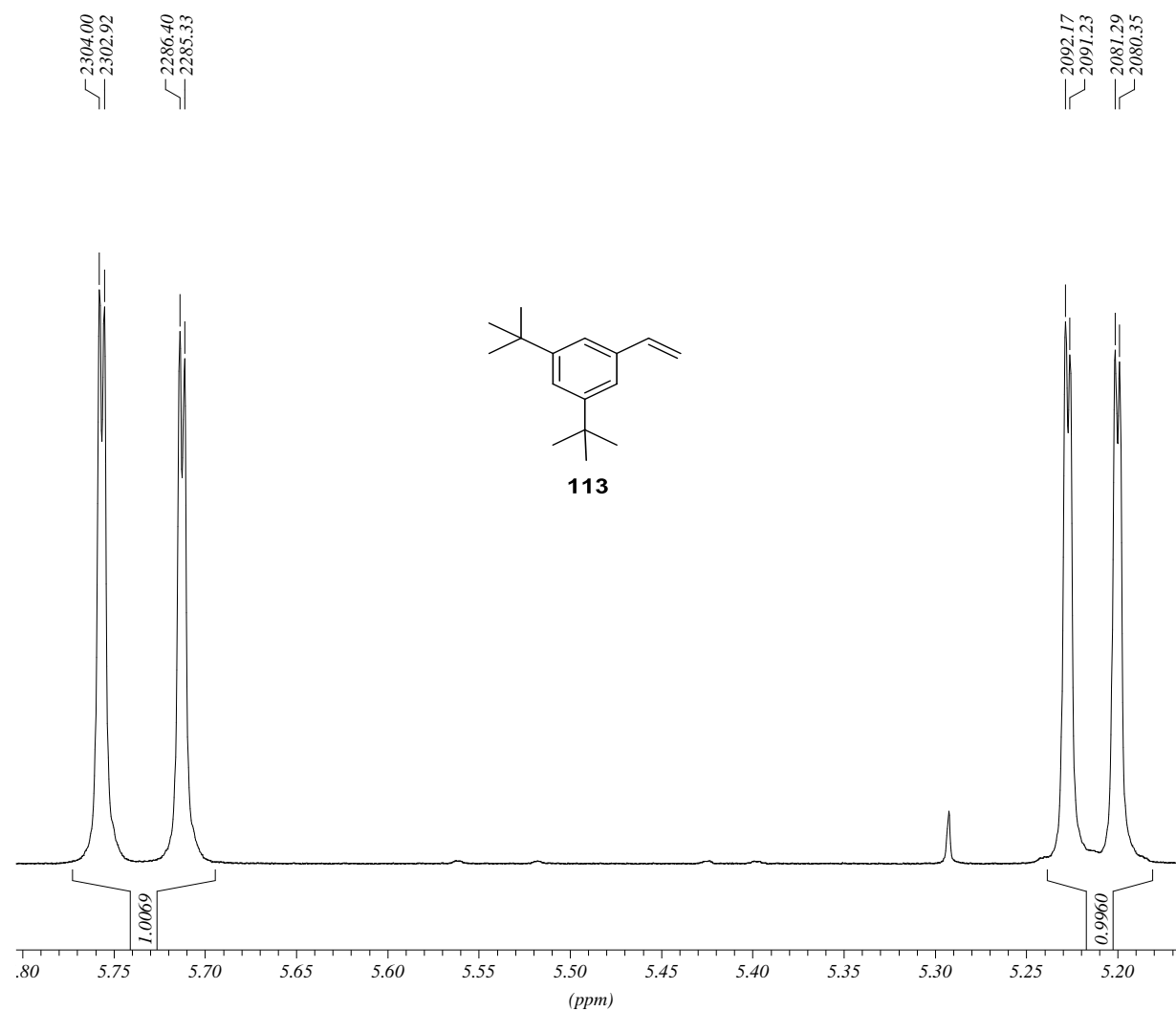


FIGURA 96: Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **113**.

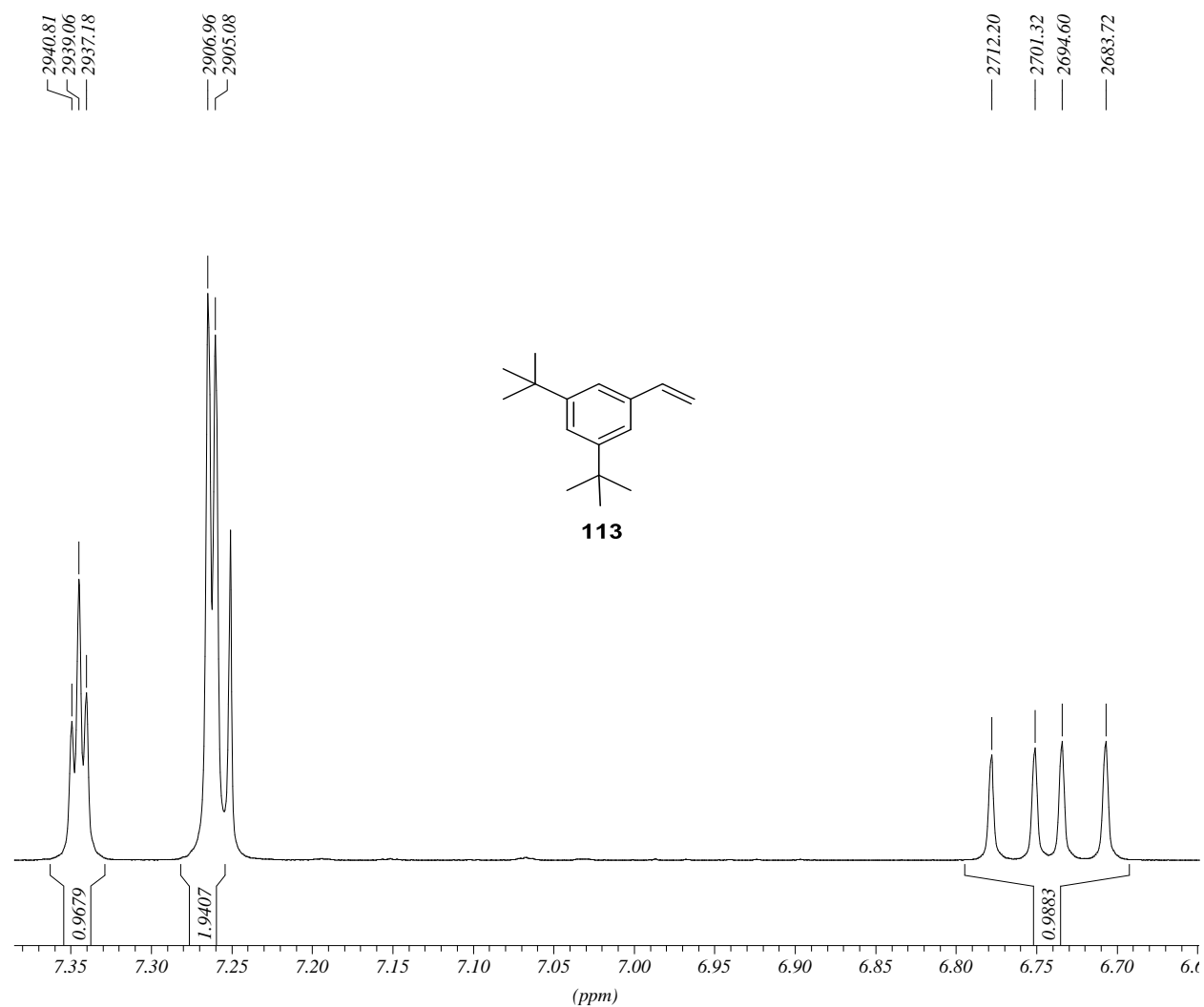


FIGURA 97: Expansão 3 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **113**.

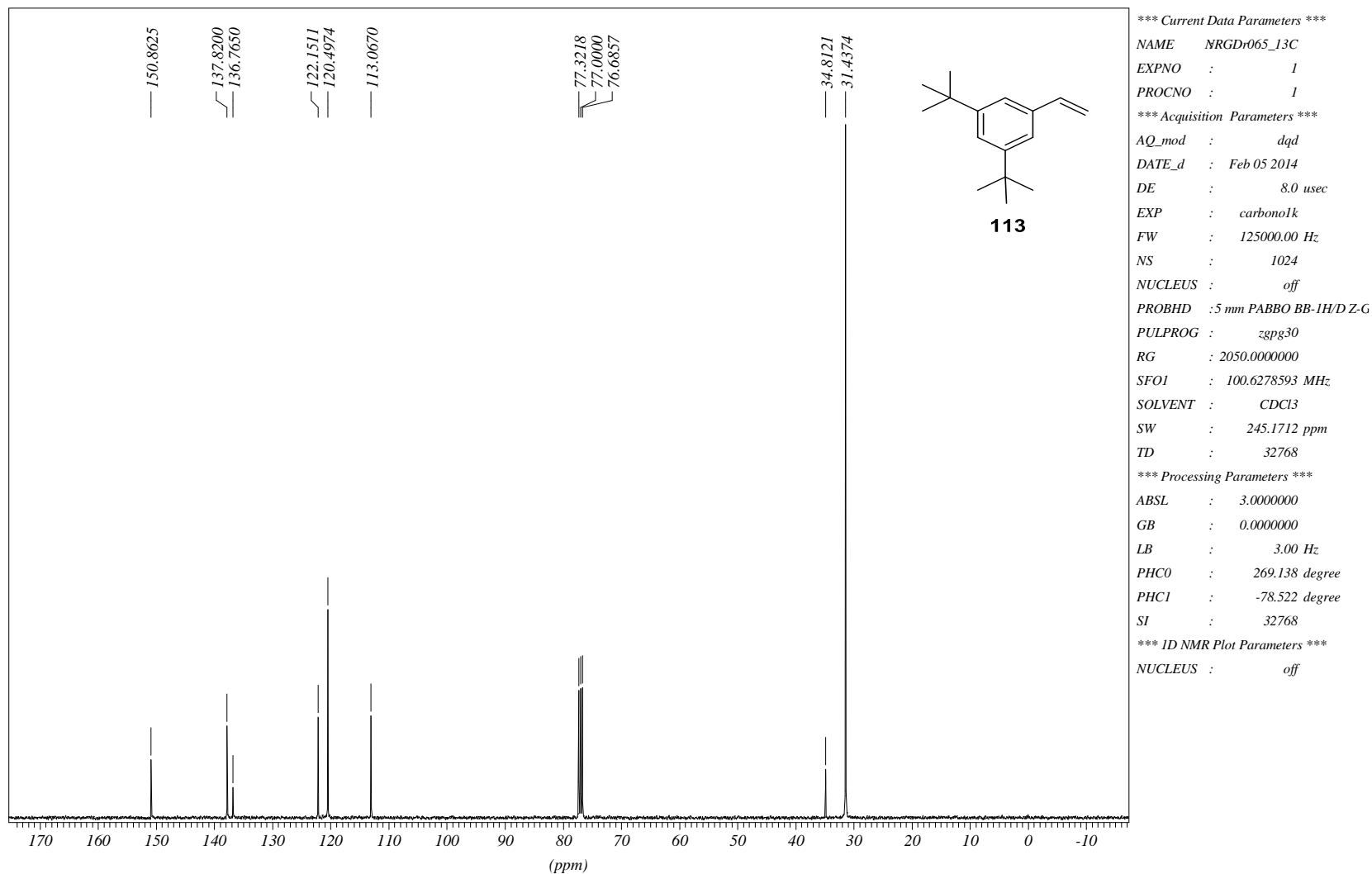


FIGURA 98: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **113**.

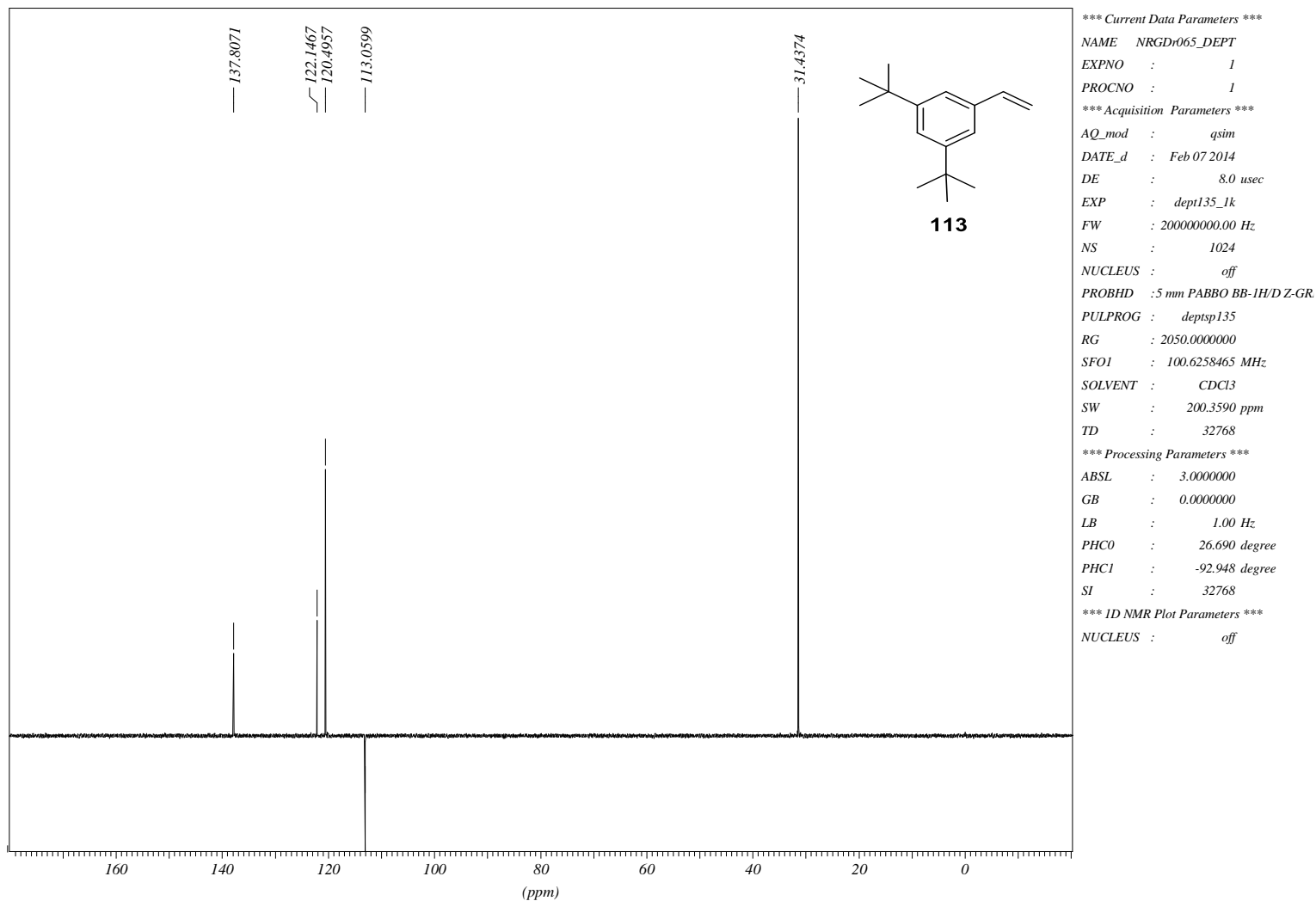


FIGURA 99: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **113**.

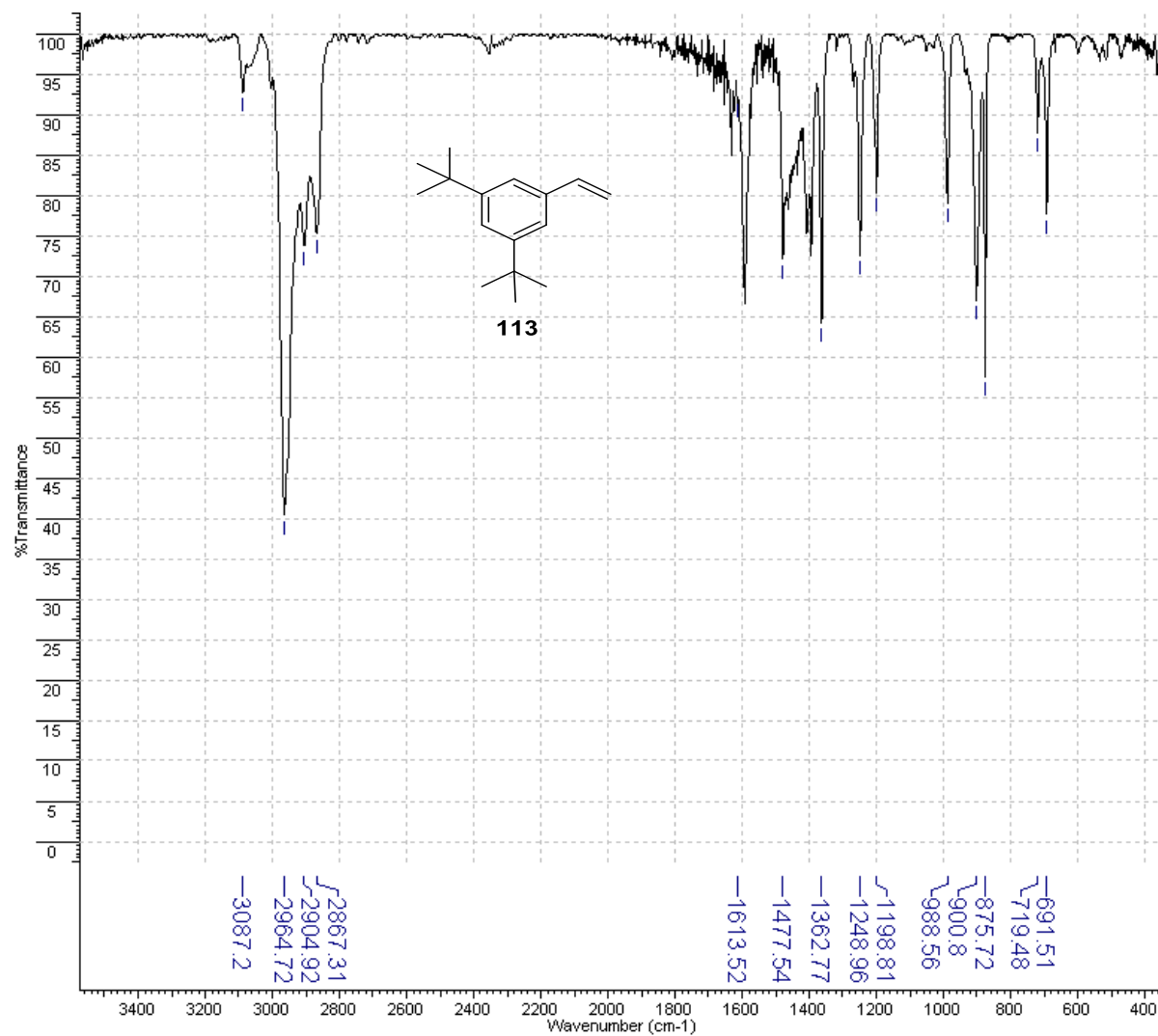


FIGURA 100: Espectro de IV (cela de KBr) composto **113**.

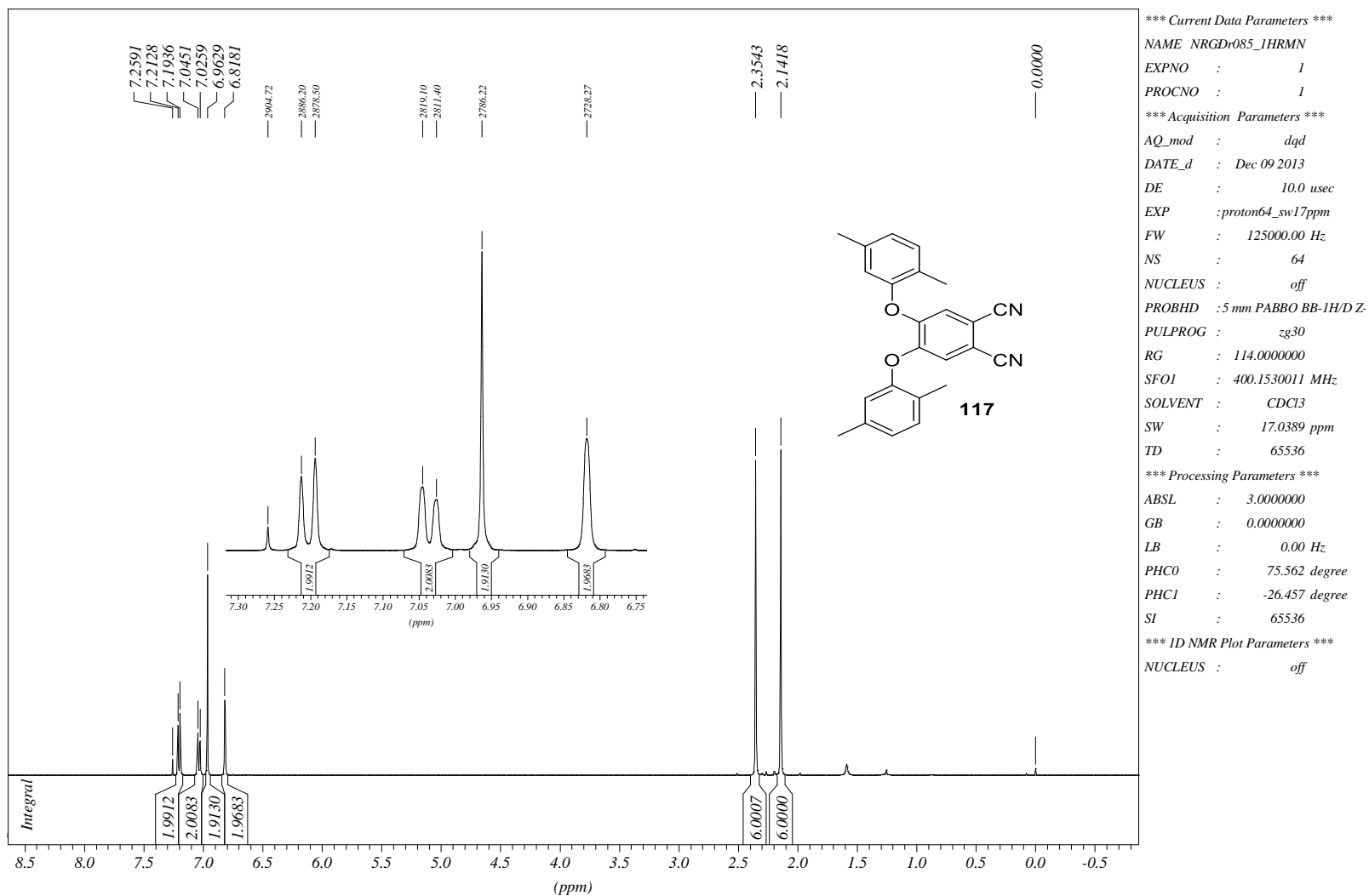


FIGURA 101: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 117.

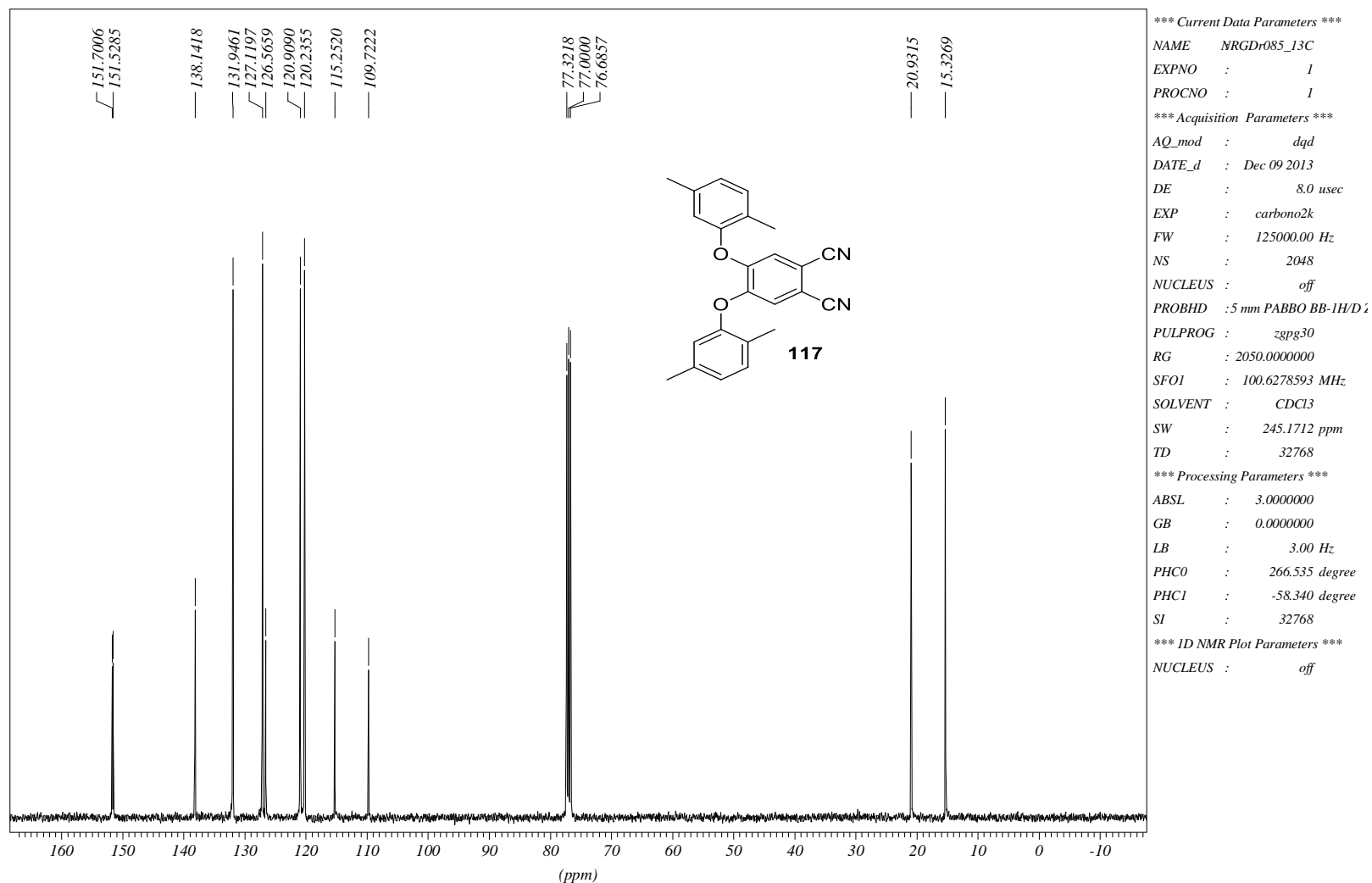


FIGURA 102: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **117**.

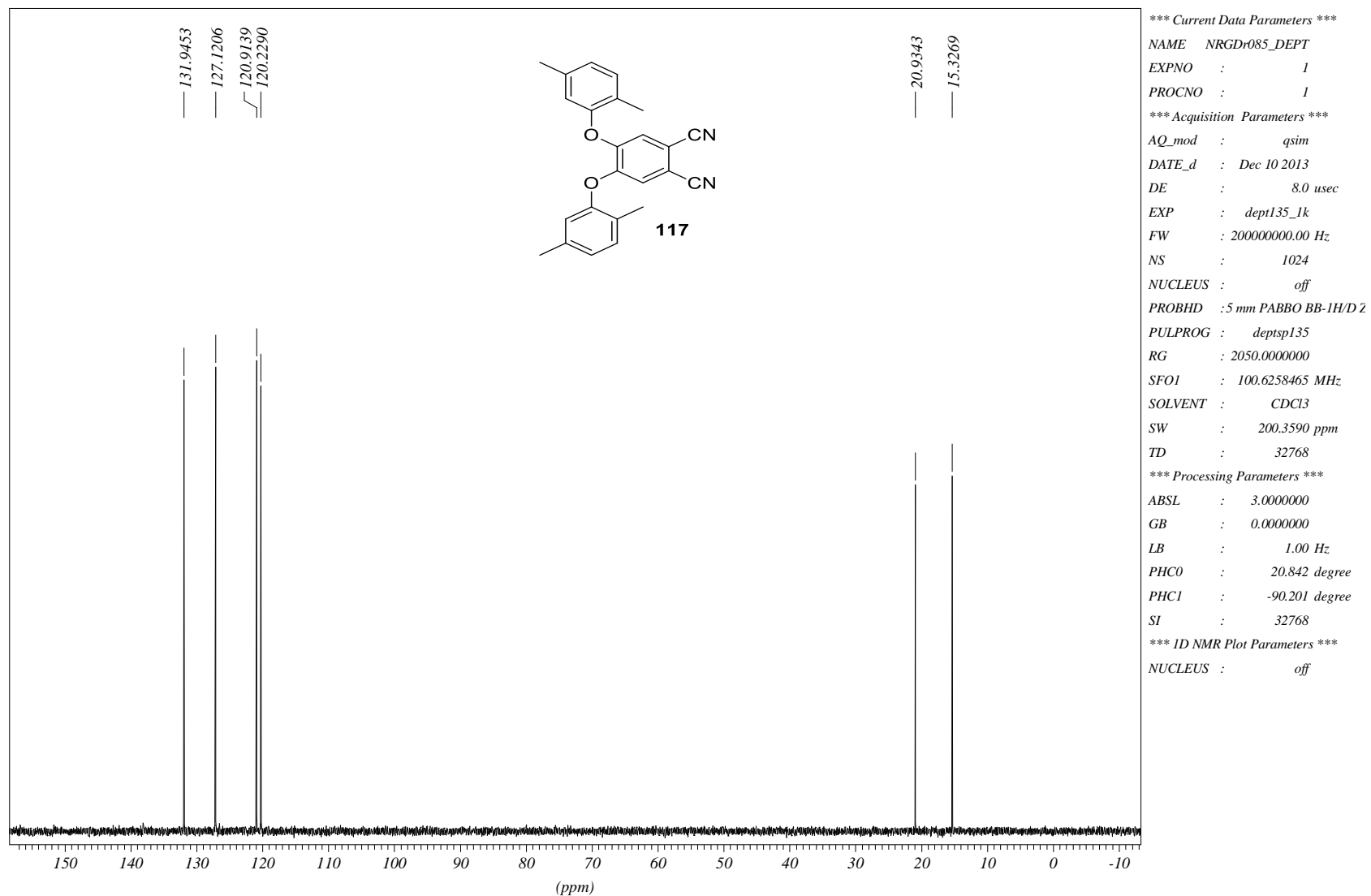


FIGURA 103: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **117**.

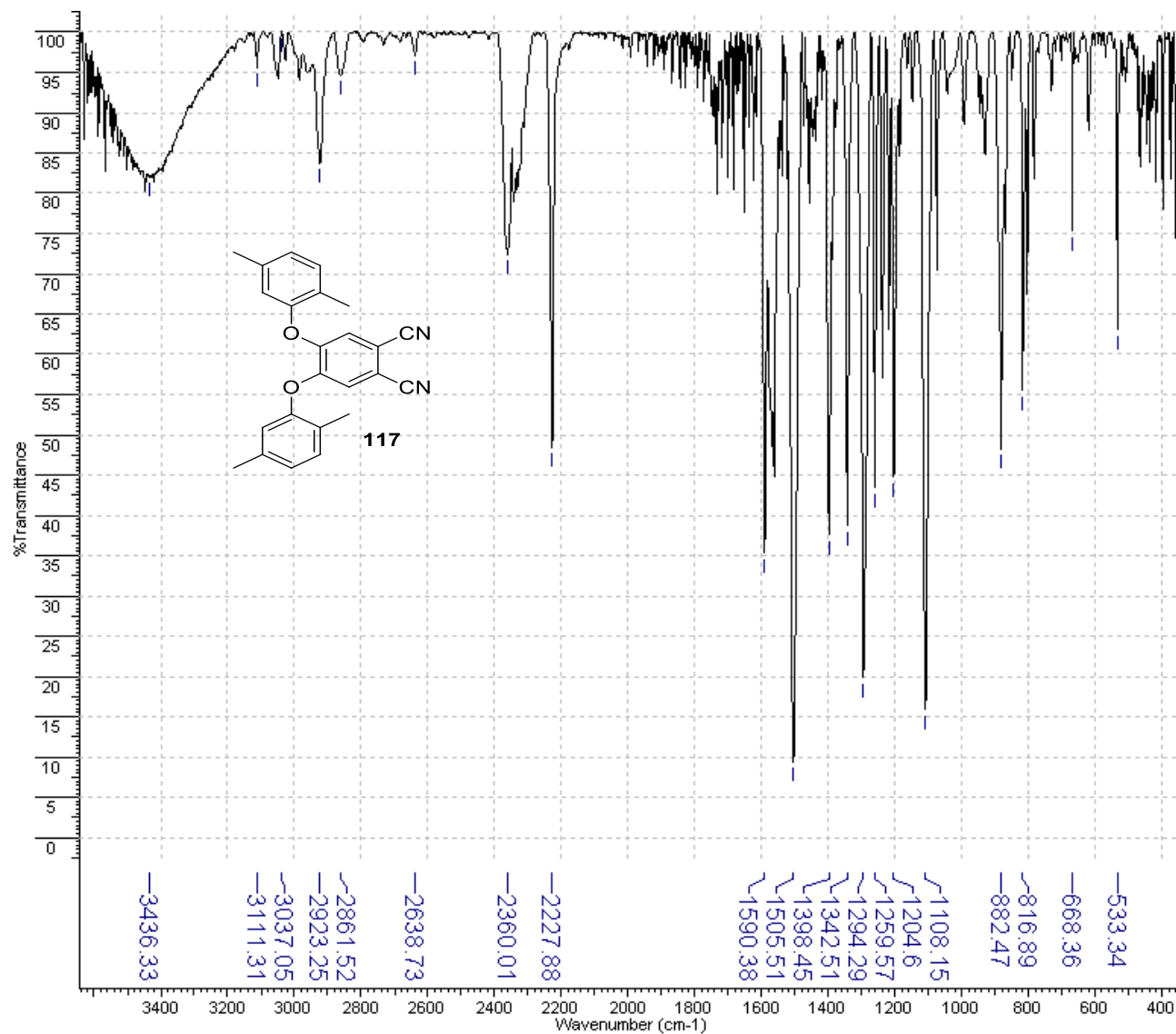


FIGURA 104: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 117.

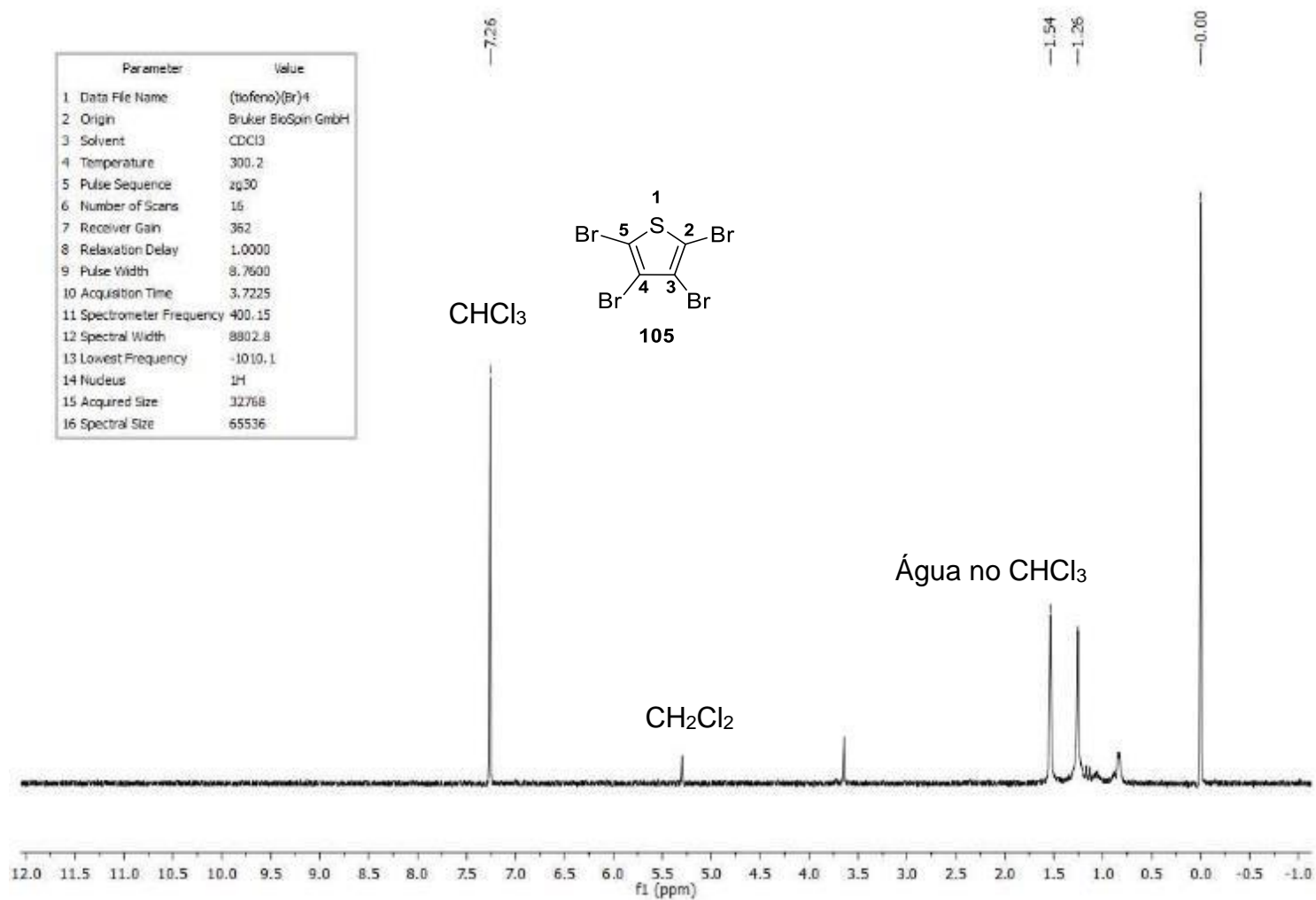
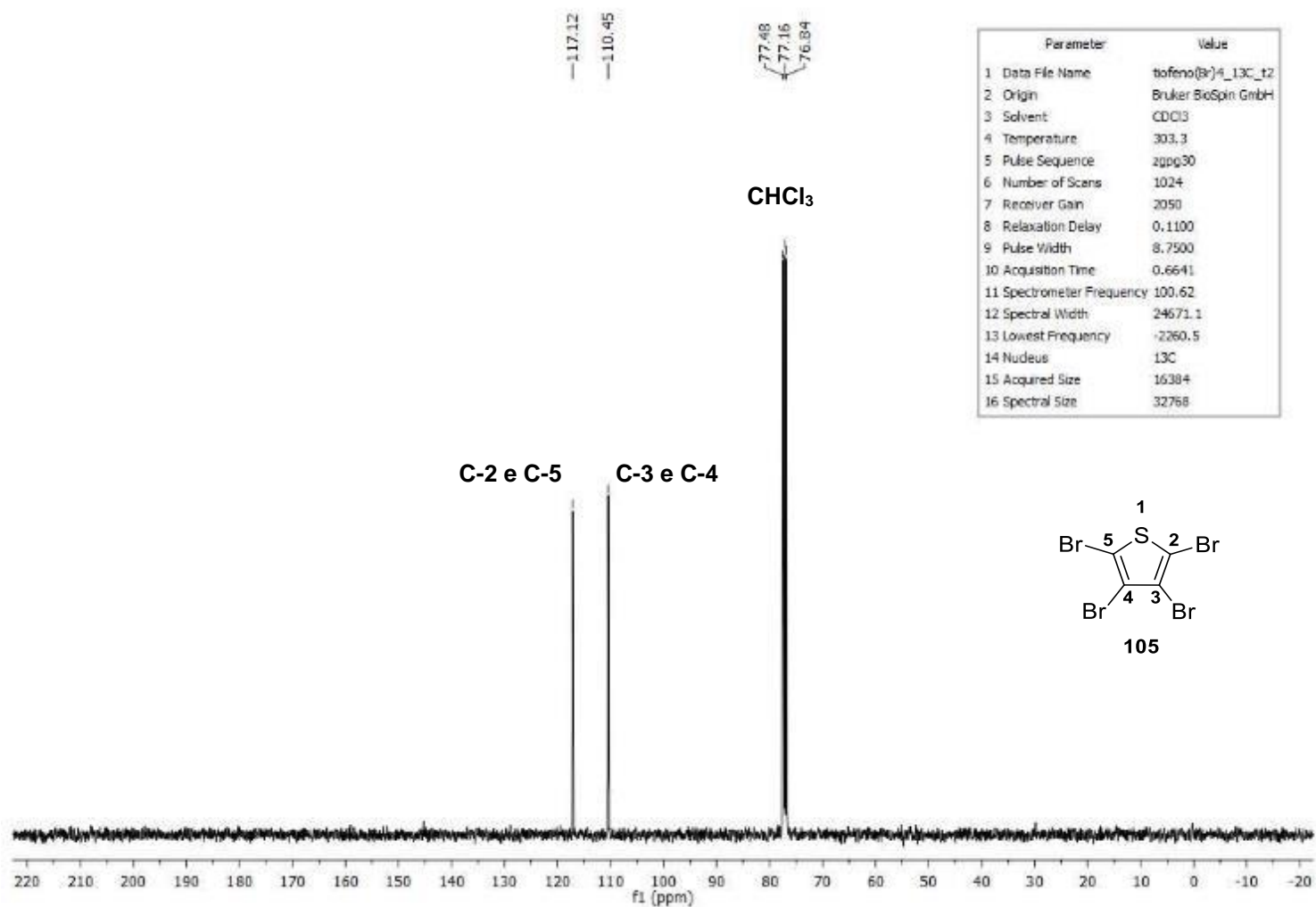


FIGURA 105:Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **105**.

FIGURA 106:Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **105**.

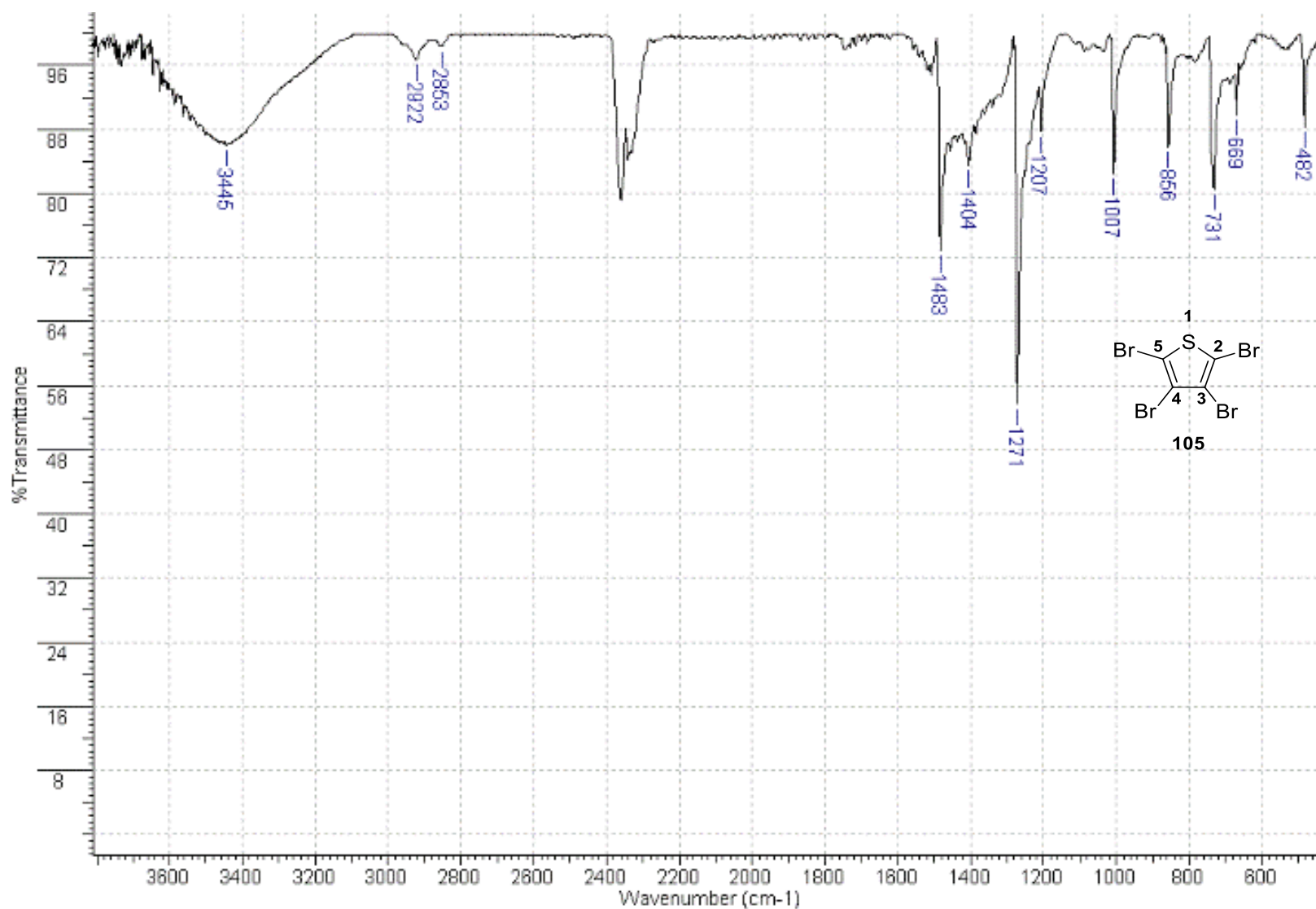


FIGURA 107: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **105**.

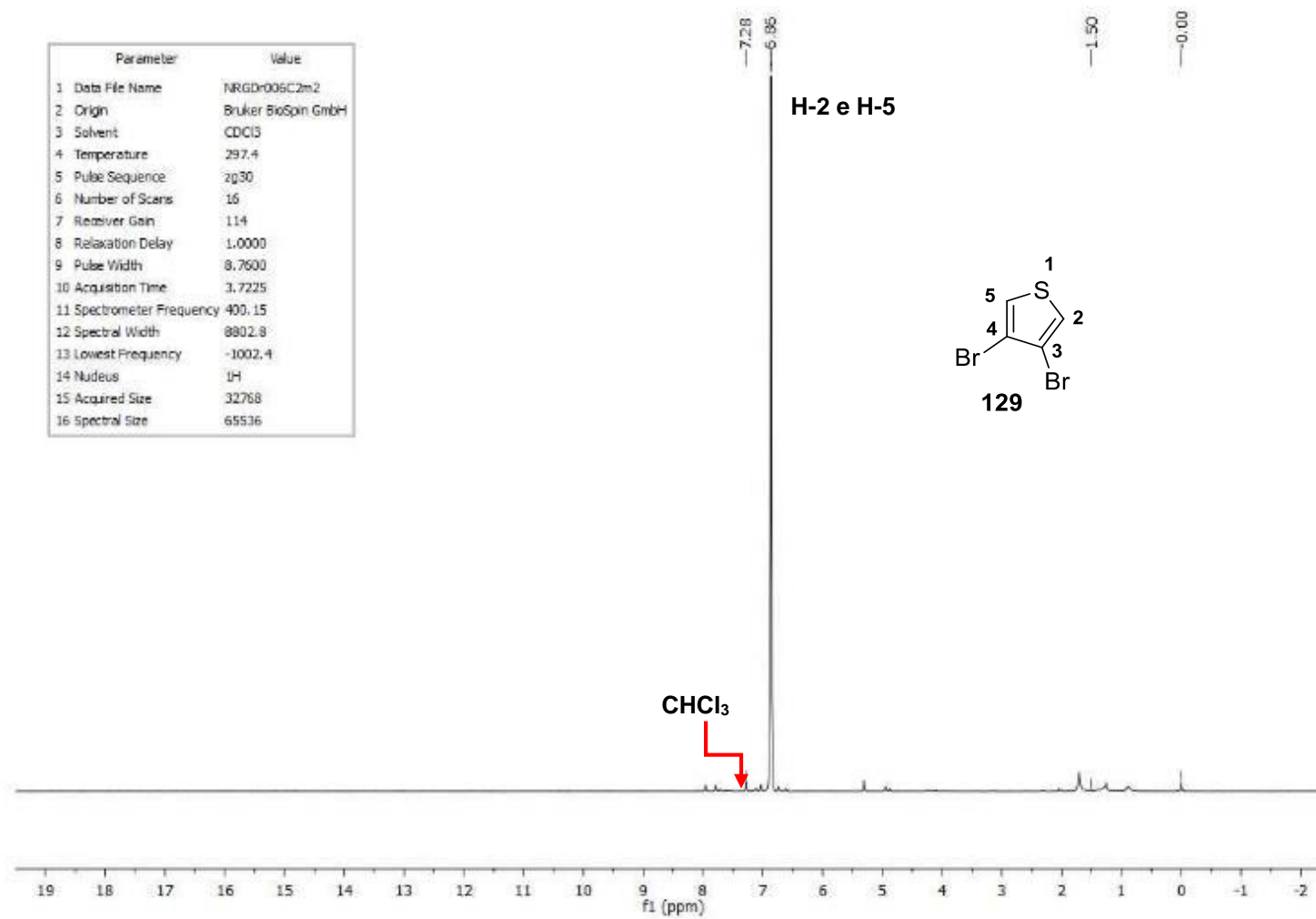


FIGURA 108: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **129**.

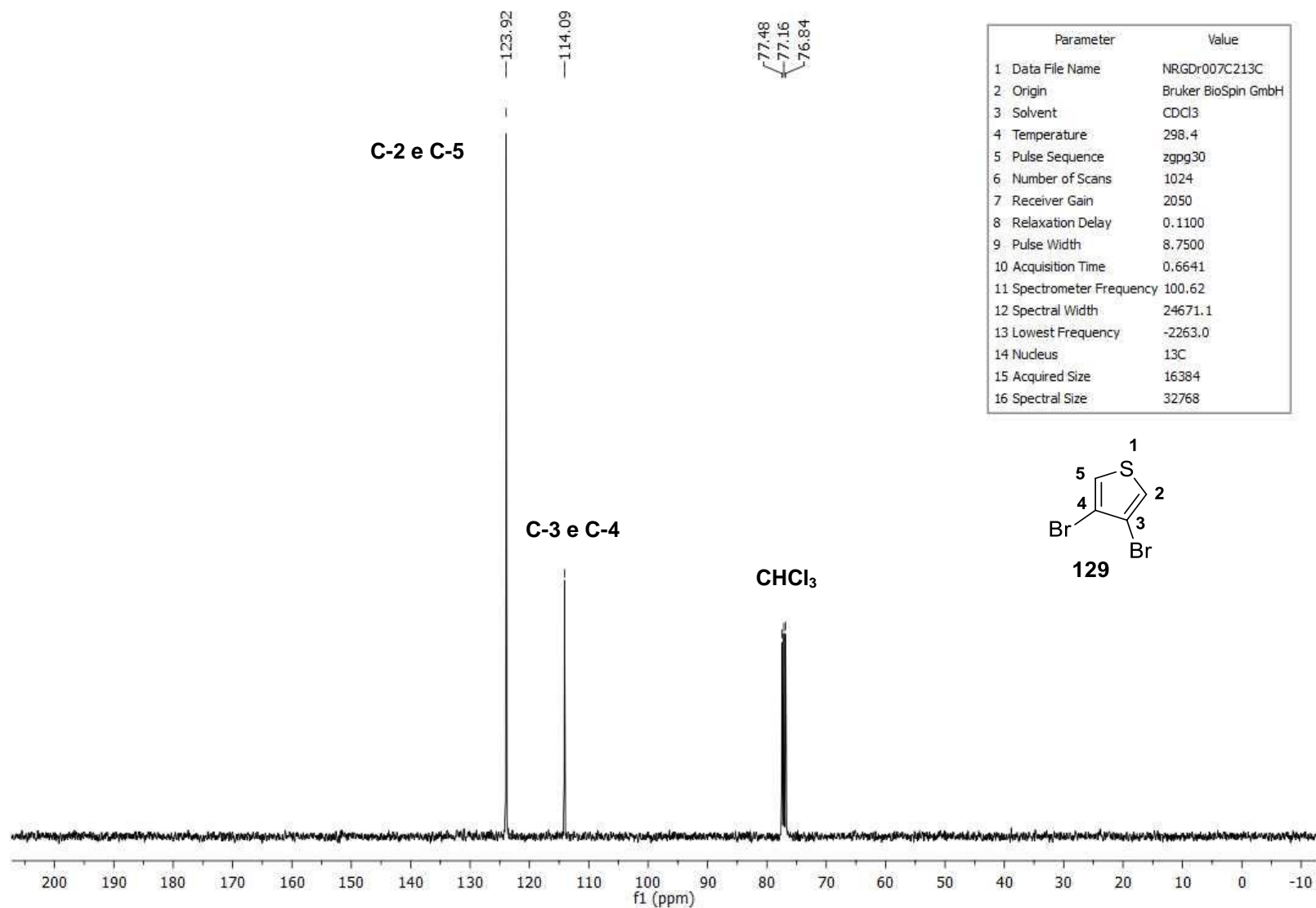


FIGURA 109: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **129**.

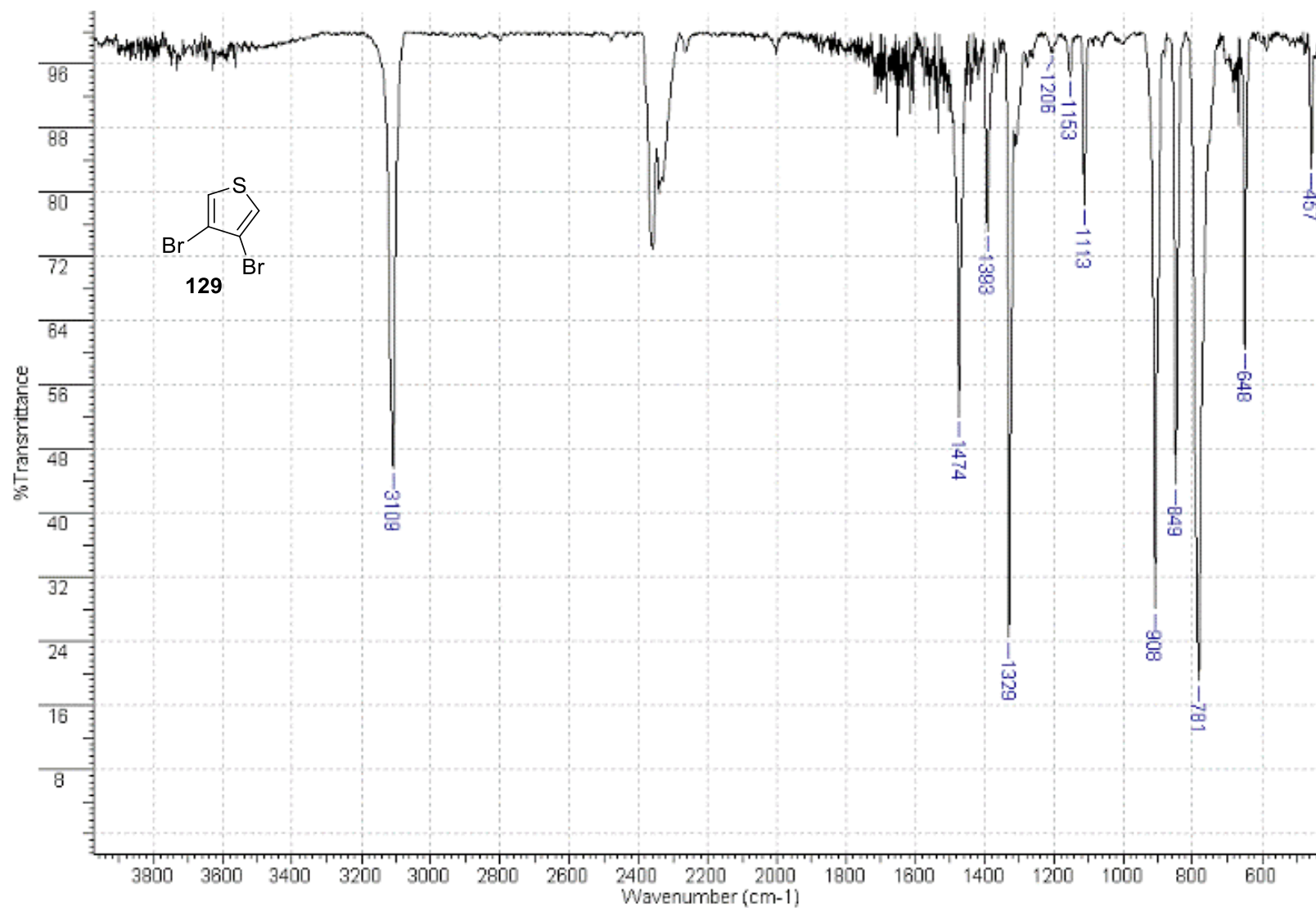


FIGURA 110: Espectro de IV (cela de KBr) composto **129**.

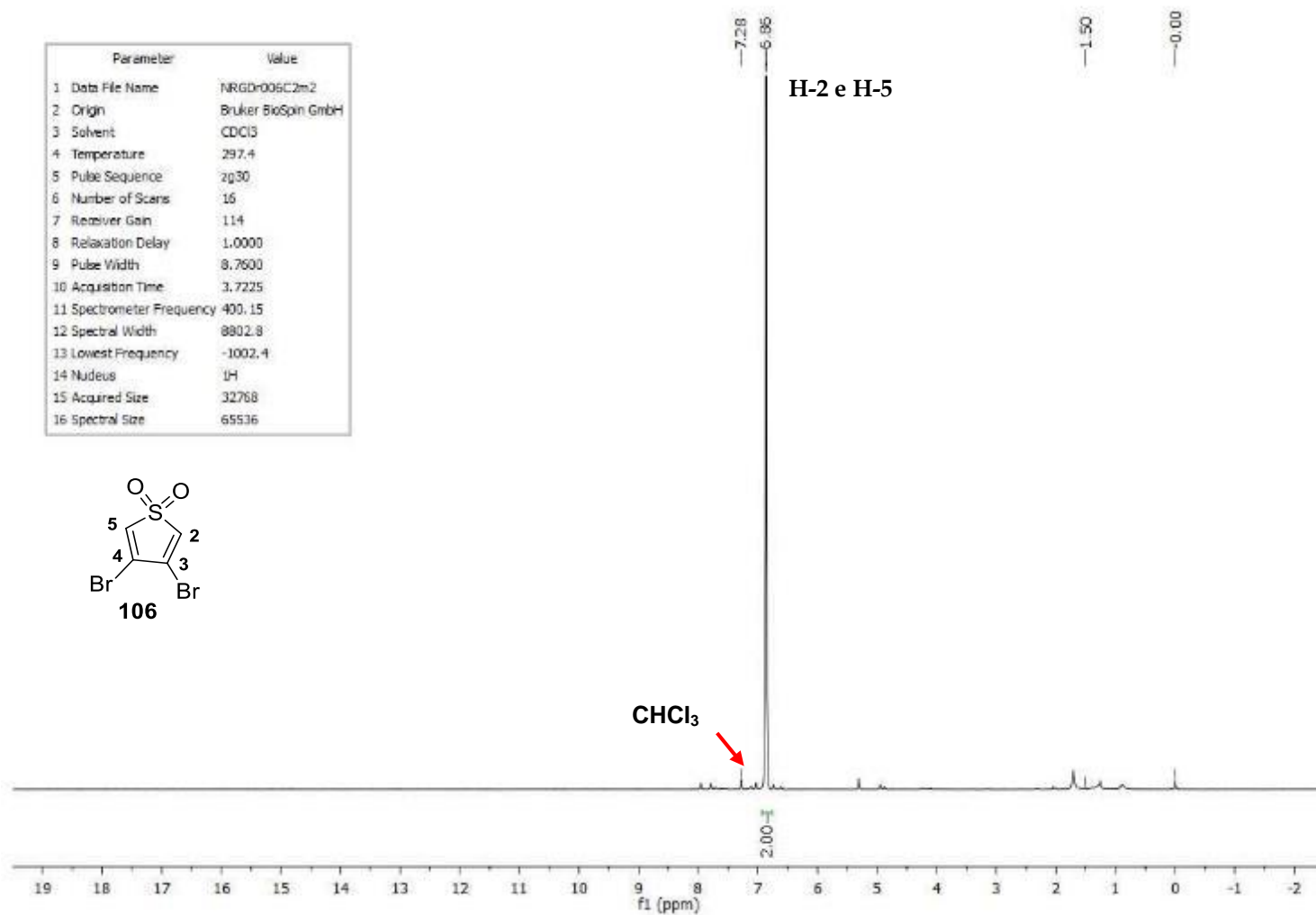


FIGURA 111: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **106**.

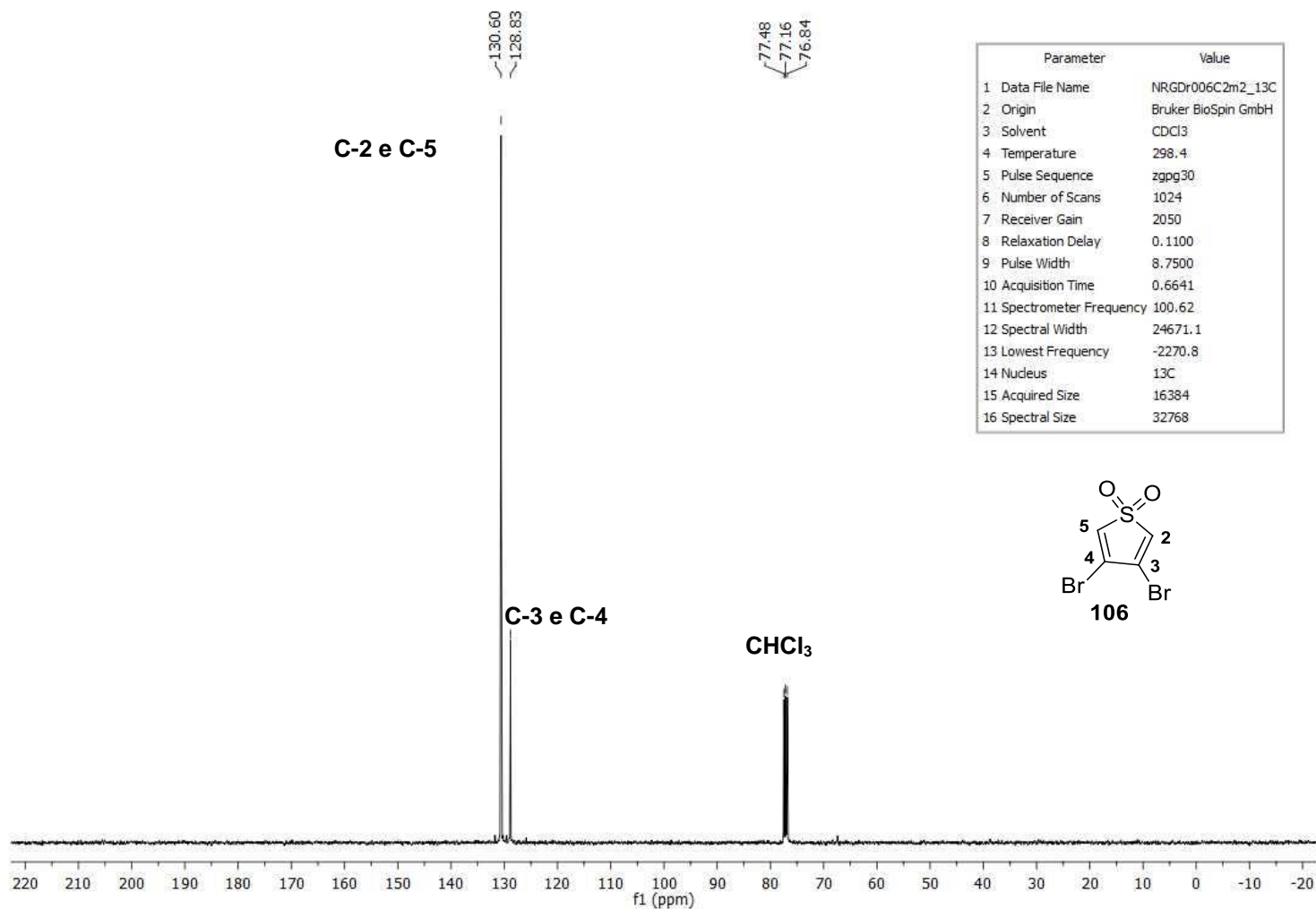


FIGURA 112:Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **106**.

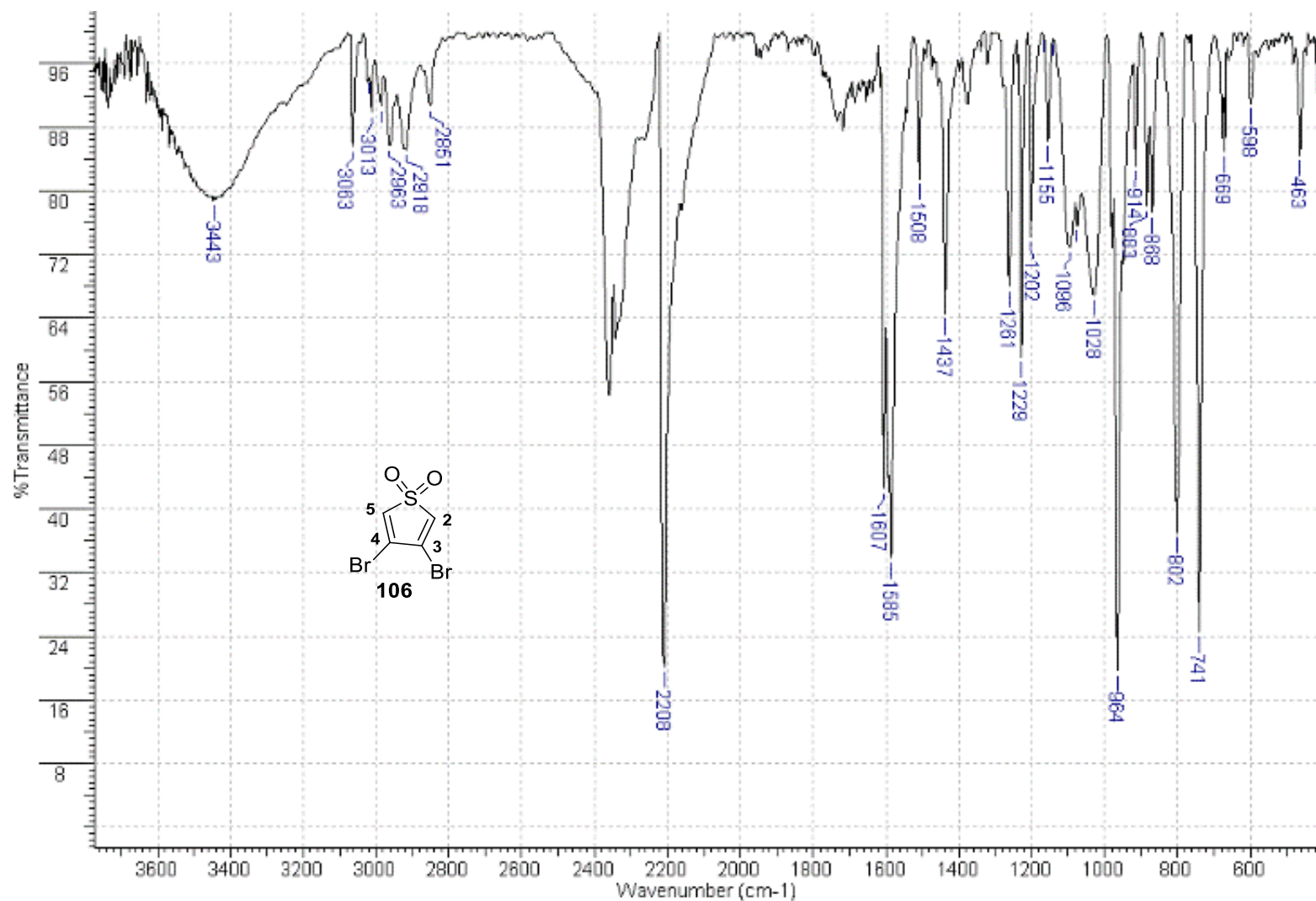


FIGURA 113: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **106**.

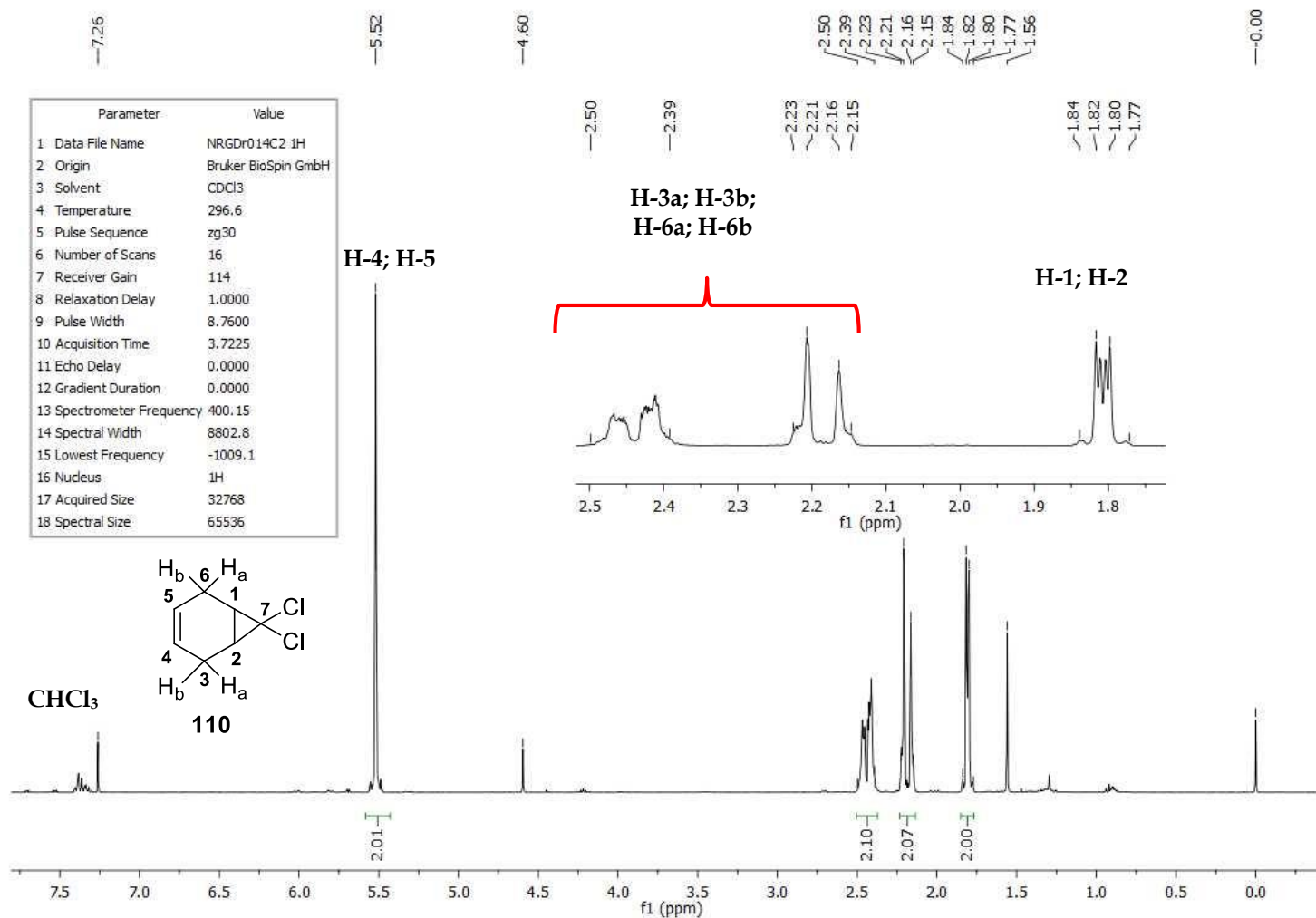


FIGURA 114:Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **110**.

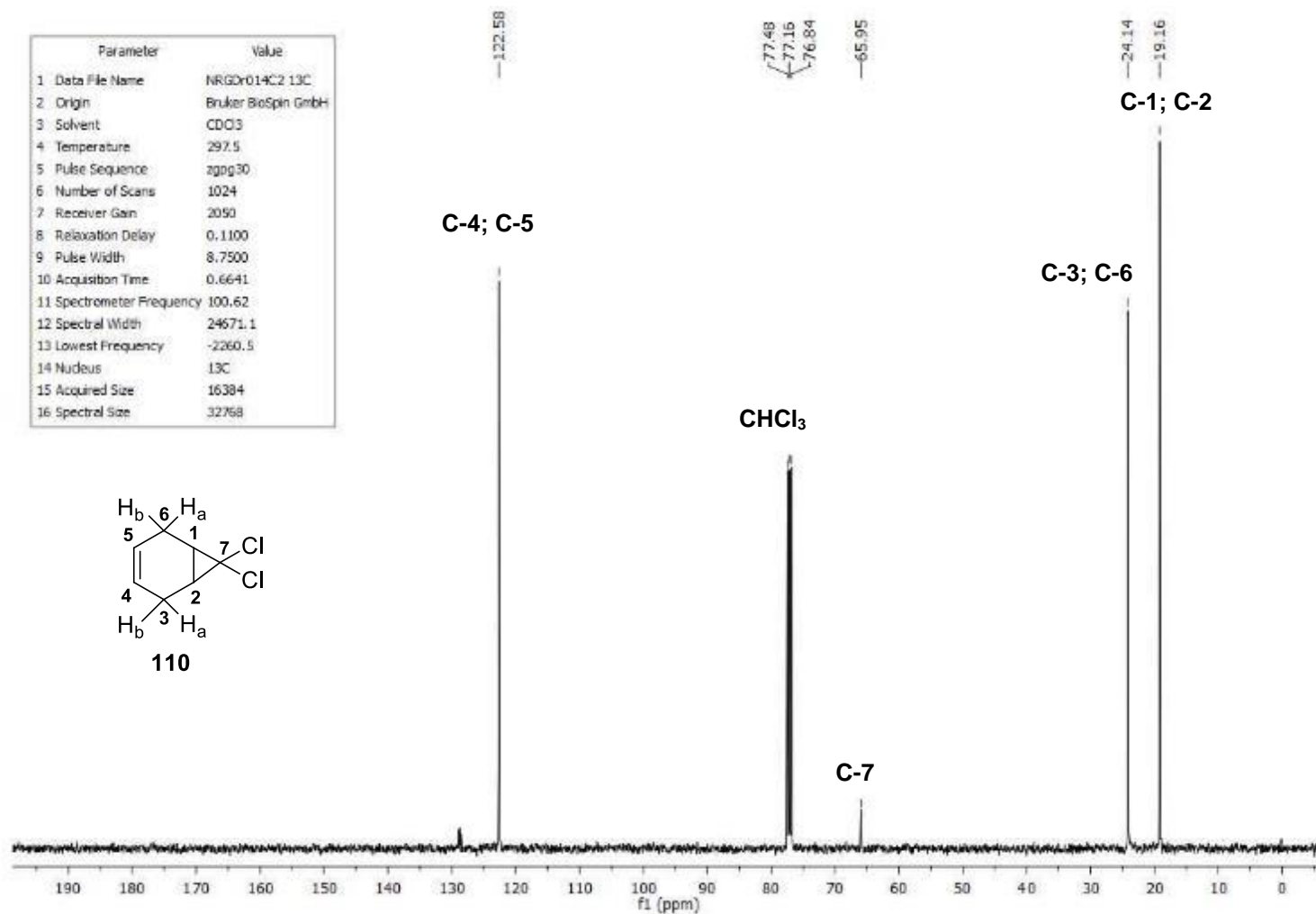


FIGURA 115: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **110**.

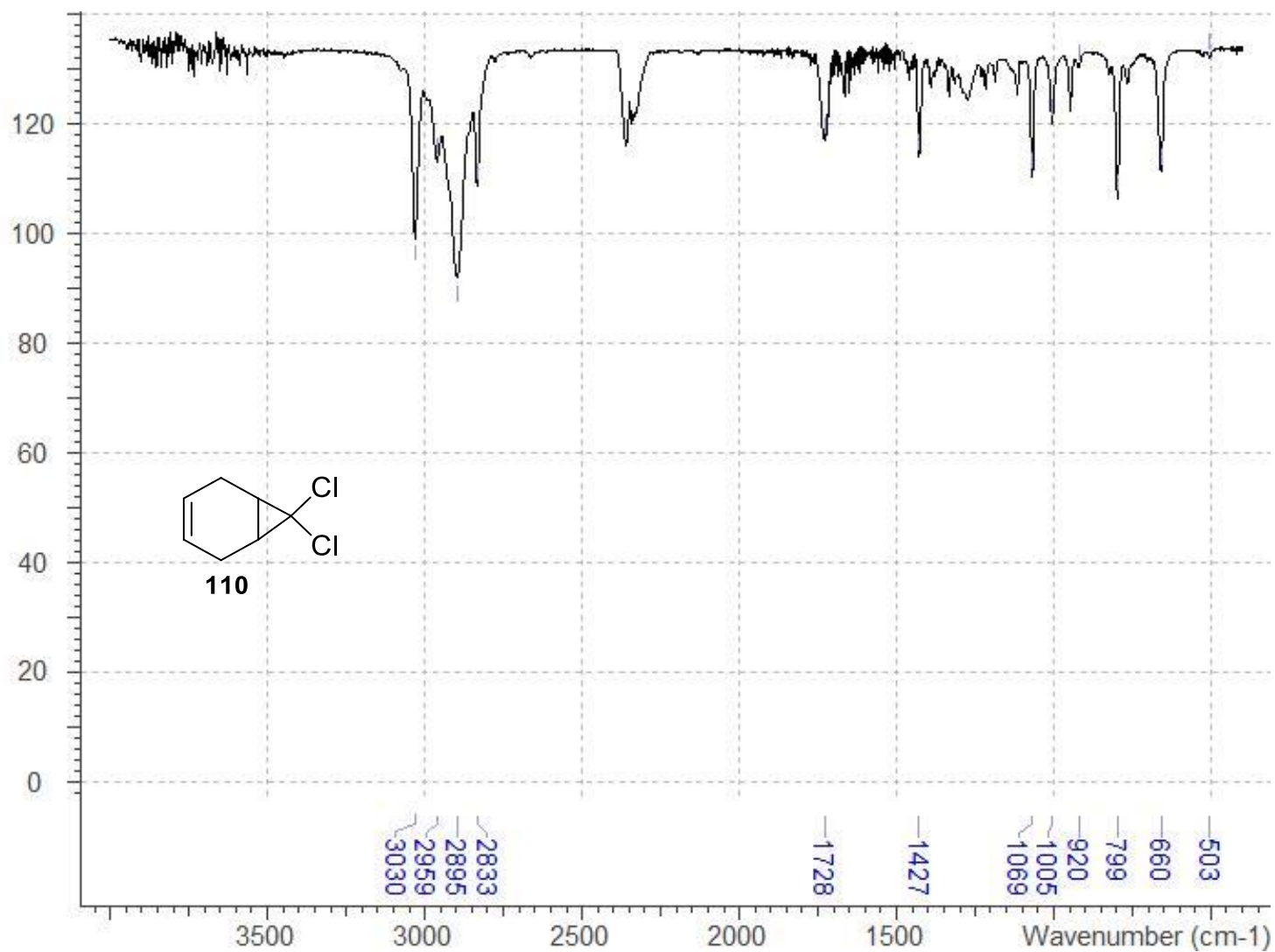


FIGURA 116: Espectro de IV (cela de KBr) composto **110**.

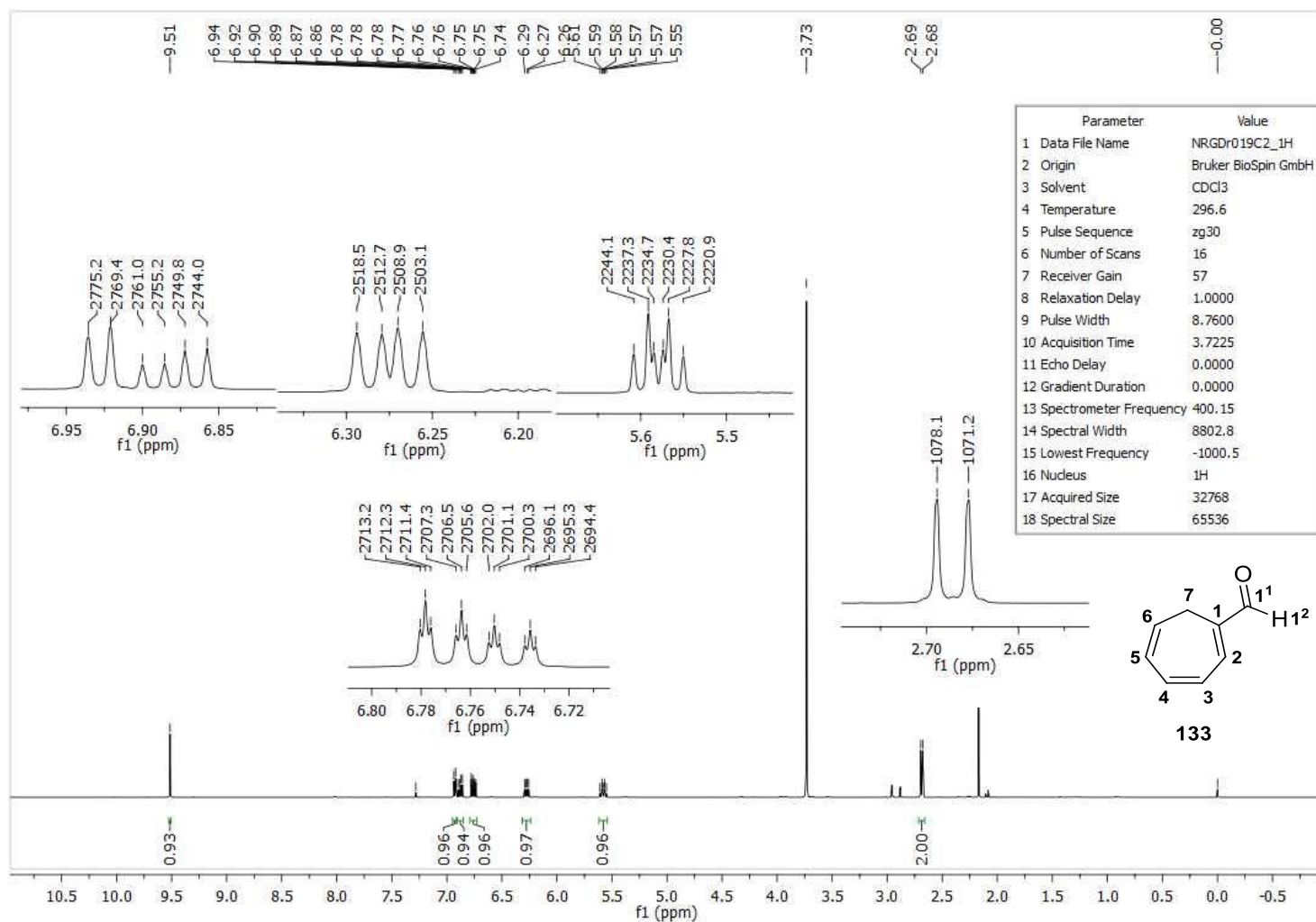


FIGURA 117: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **133**.

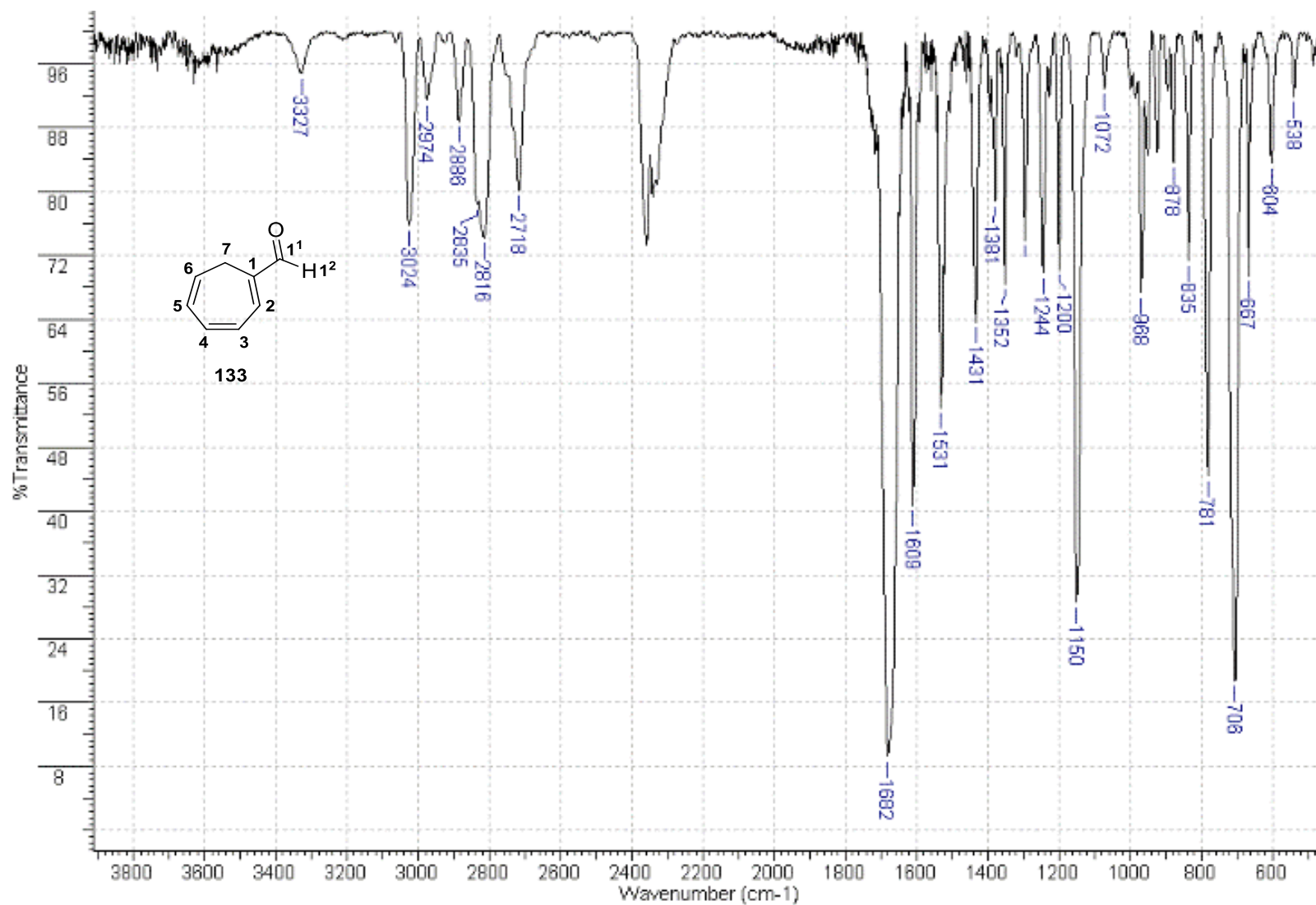


FIGURA 118: Espectro de IV (cela de KBr) composto 133.

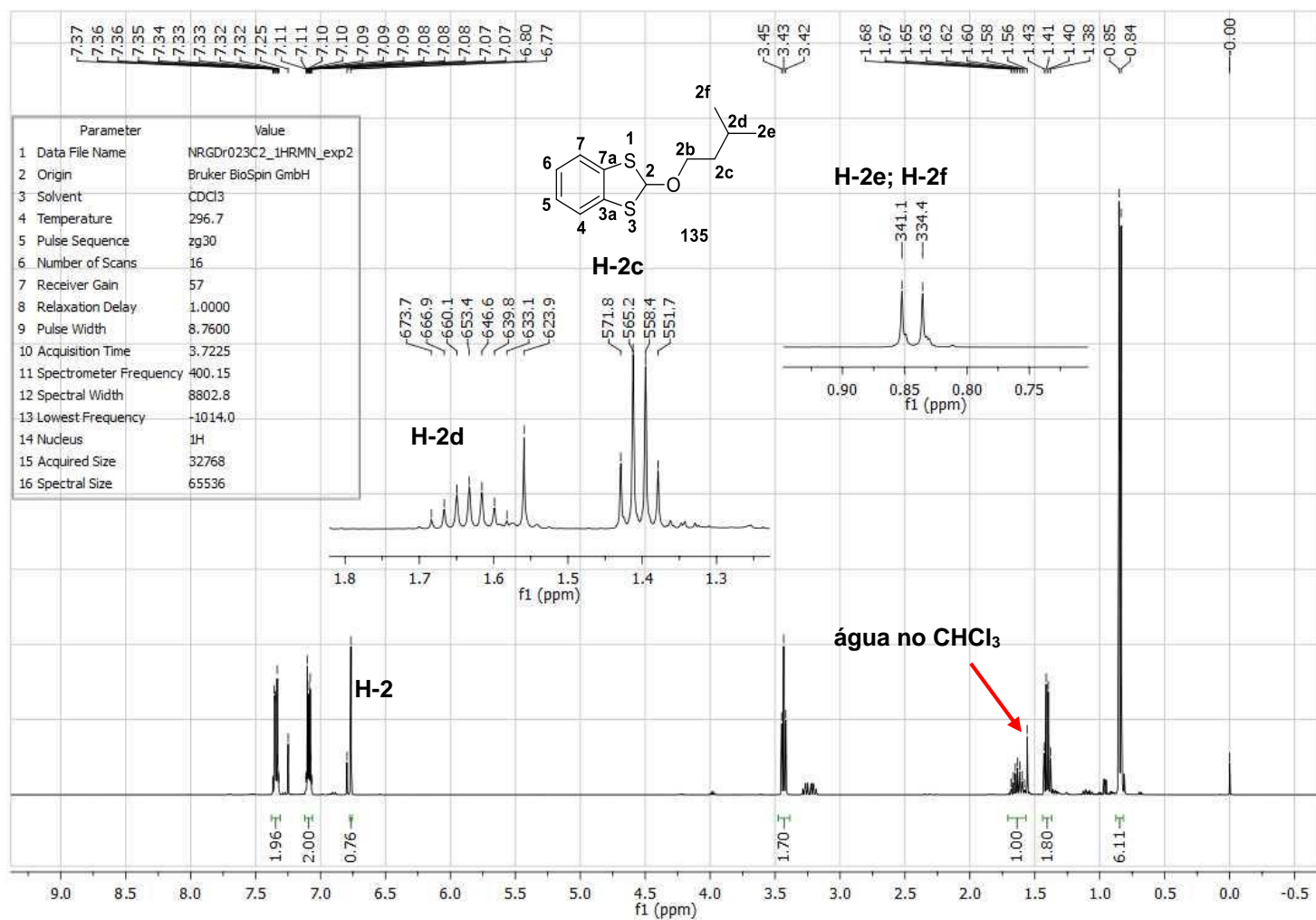


FIGURA 119: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 135.

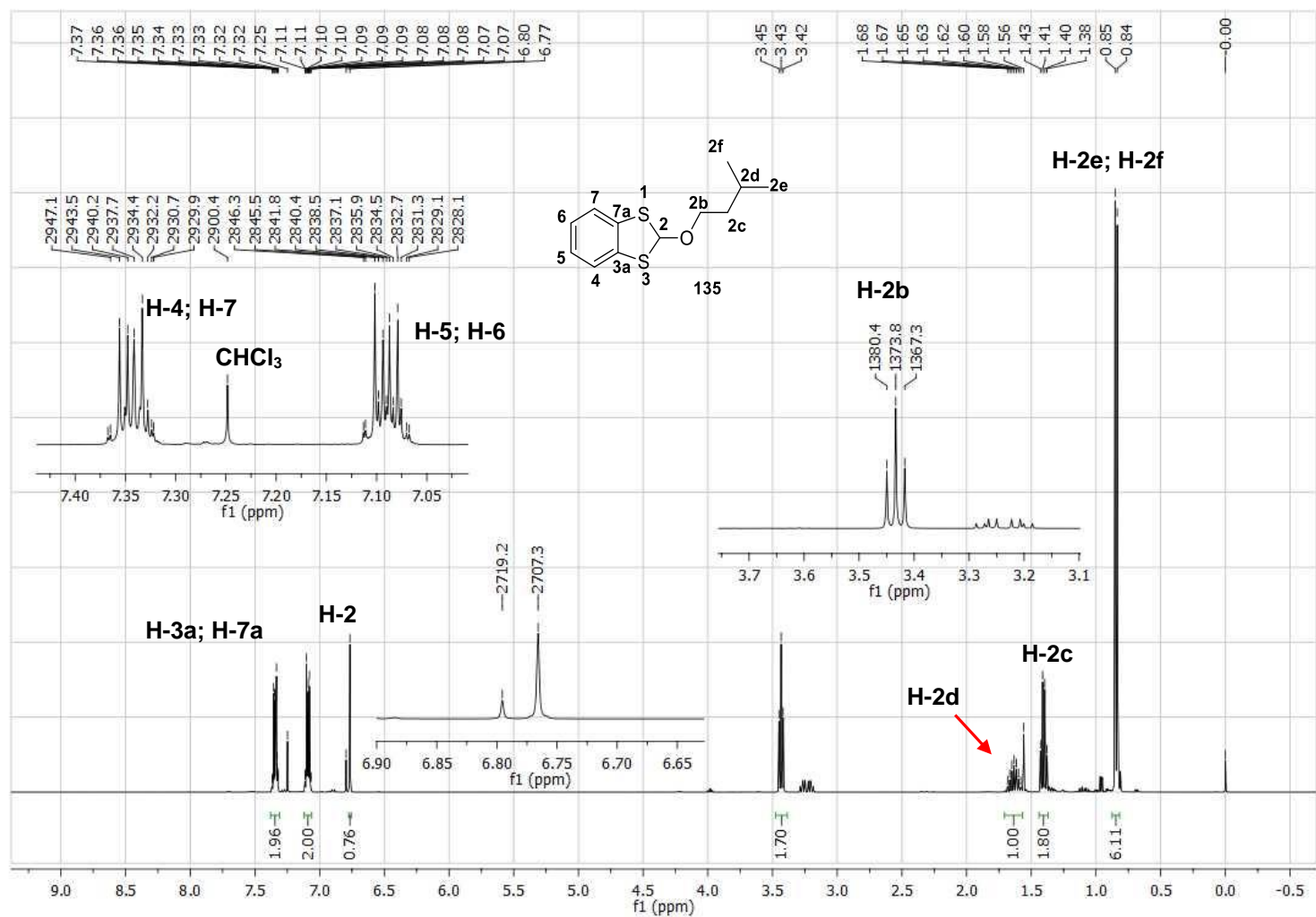


FIGURA 120: Expansão 2 do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto 135.

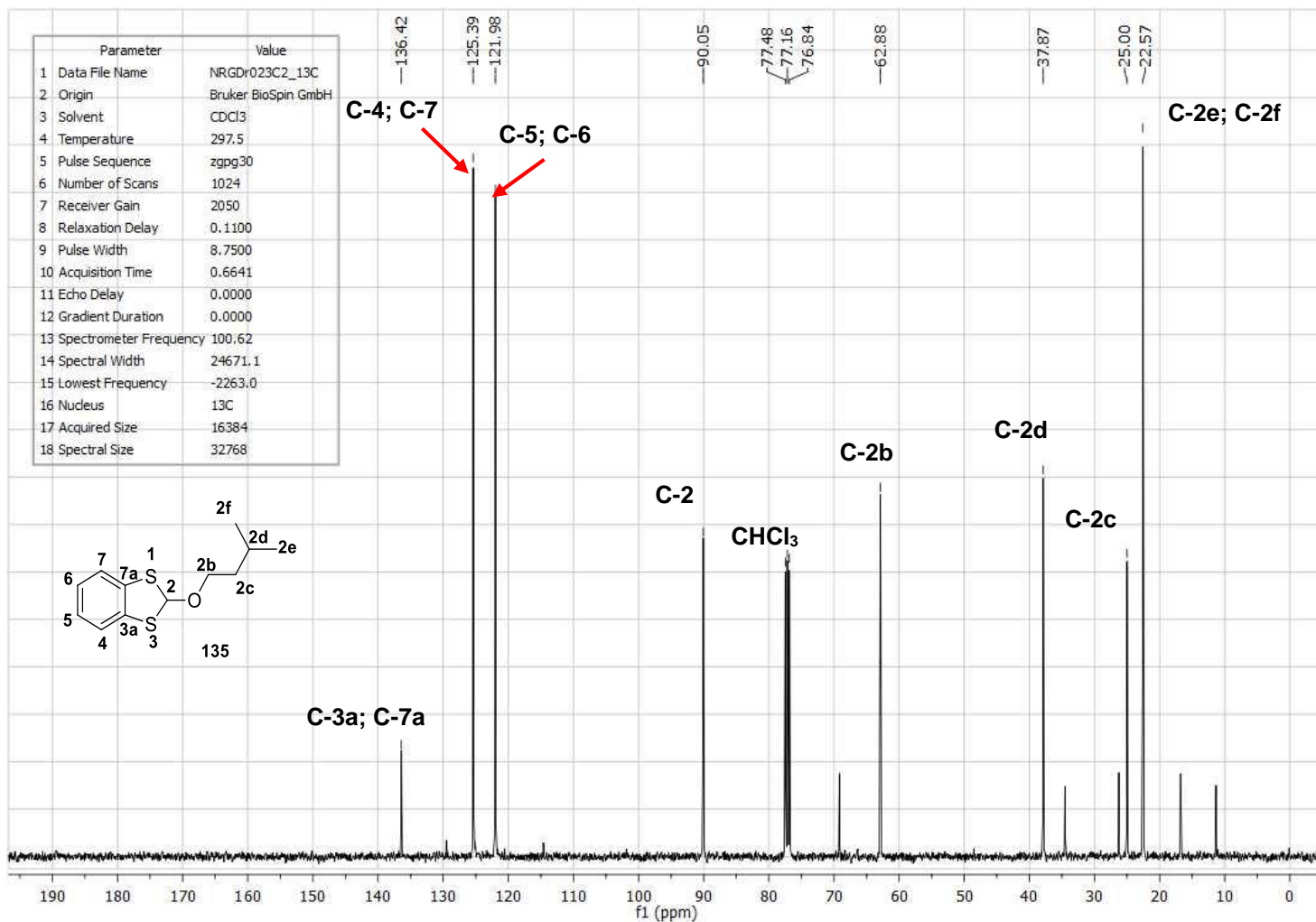


FIGURA 121: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 135.

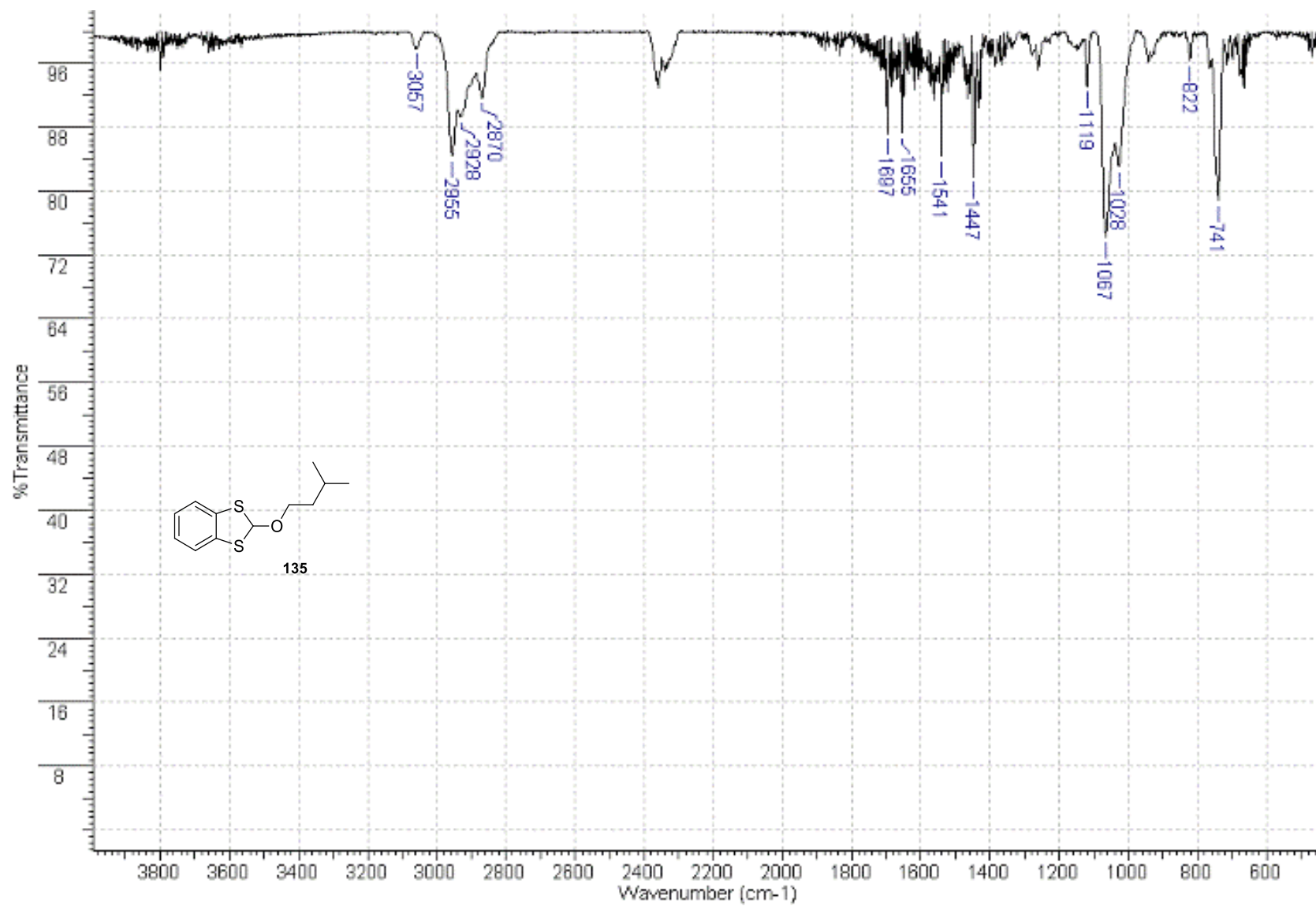


FIGURA 122: Espectro de IV (cela de KBr) composto **135**.

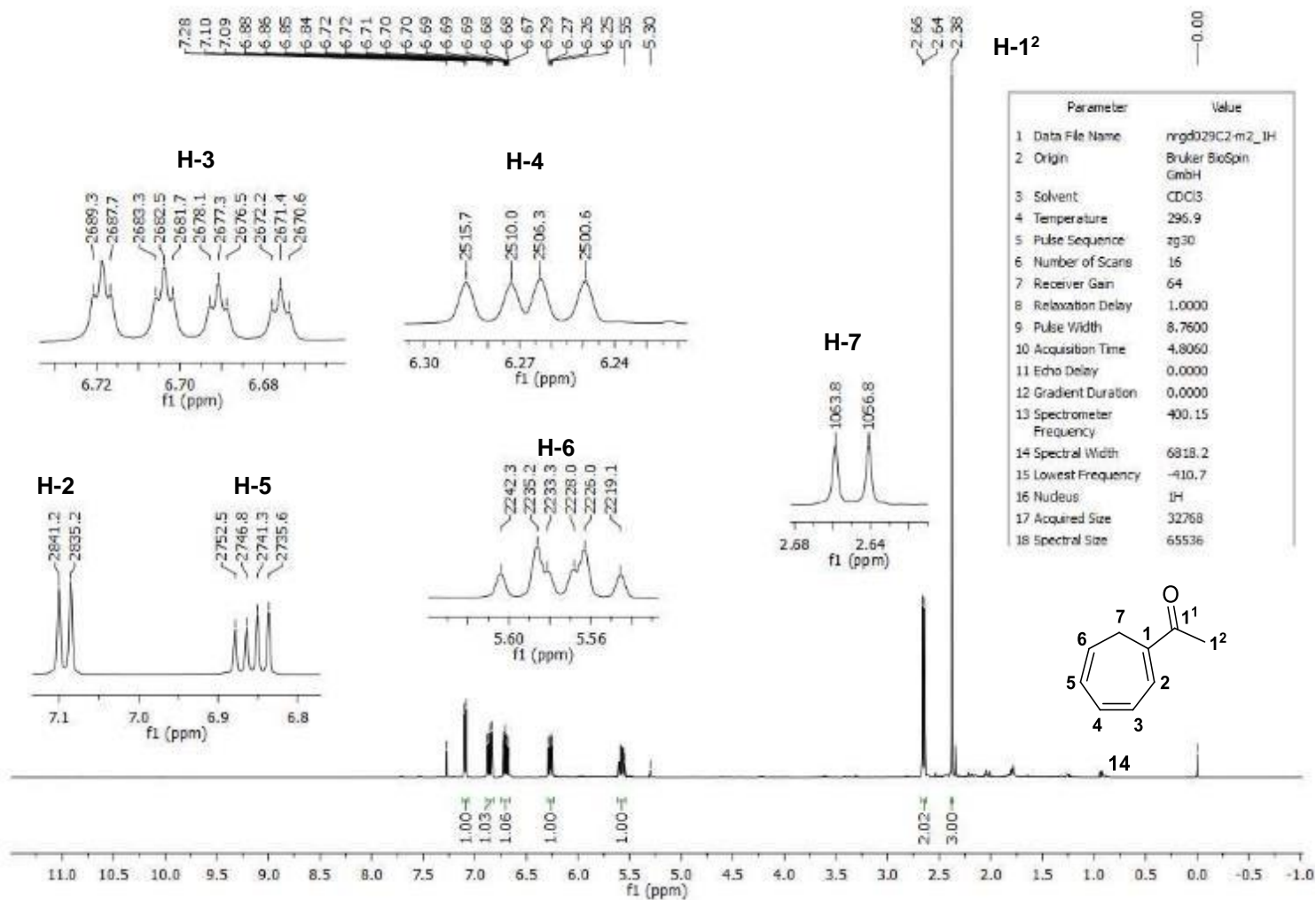


FIGURA 123: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 14.

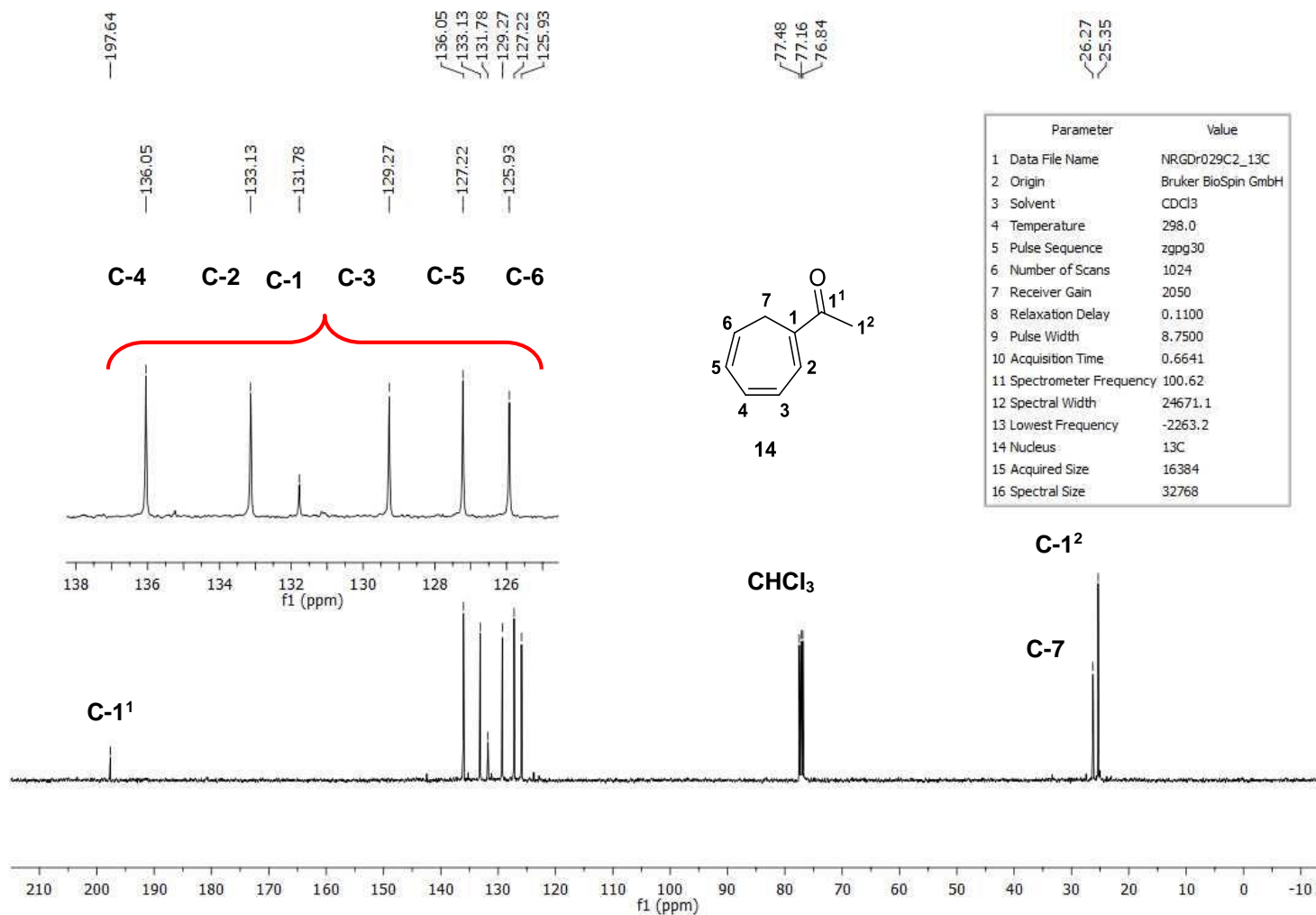


FIGURA 124: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 14.

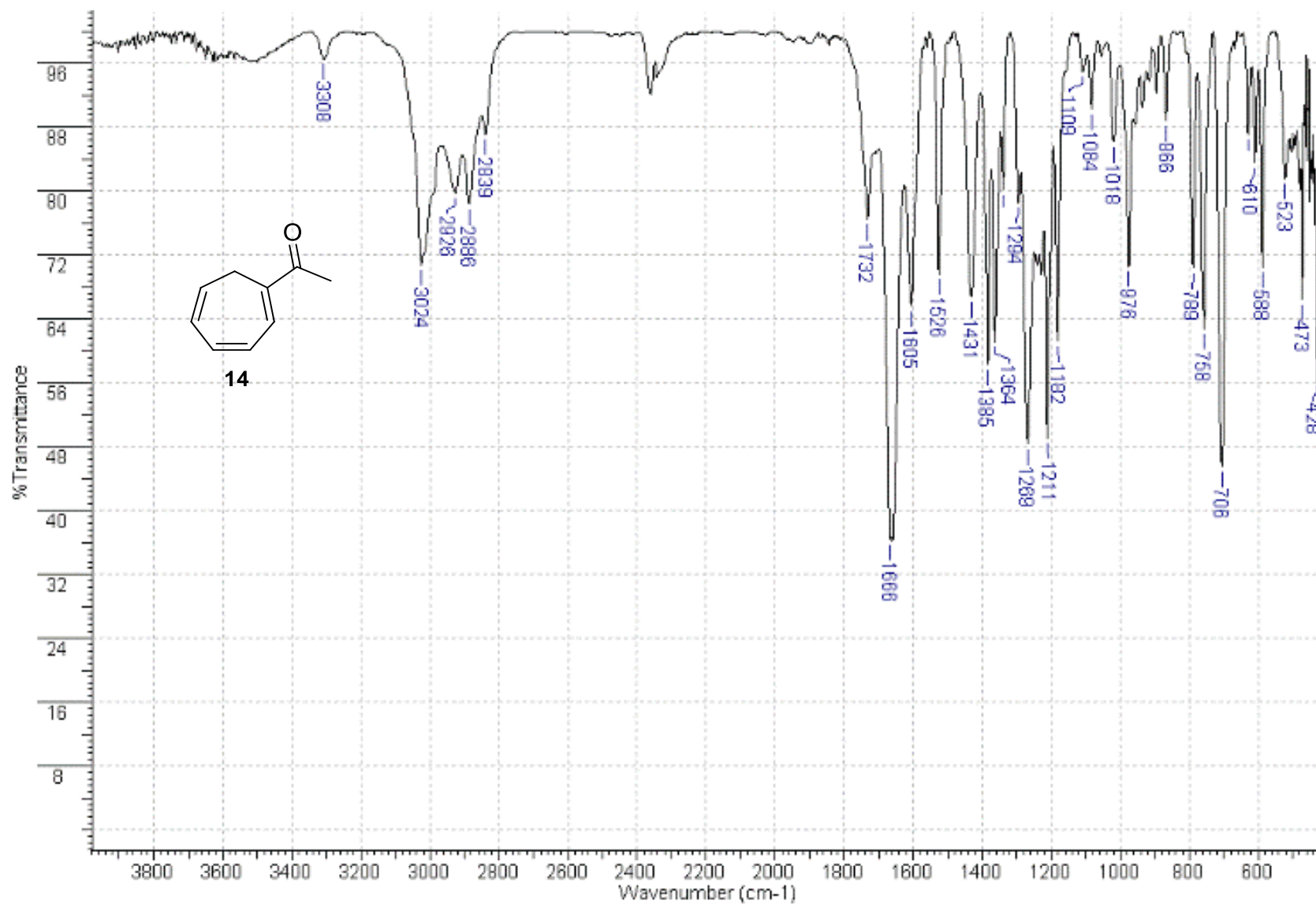


FIGURA 125: Espectro de IV (cela de KBr) – composto 14.

NGRD076C2 (+)_150303095859 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.56E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-180.00]

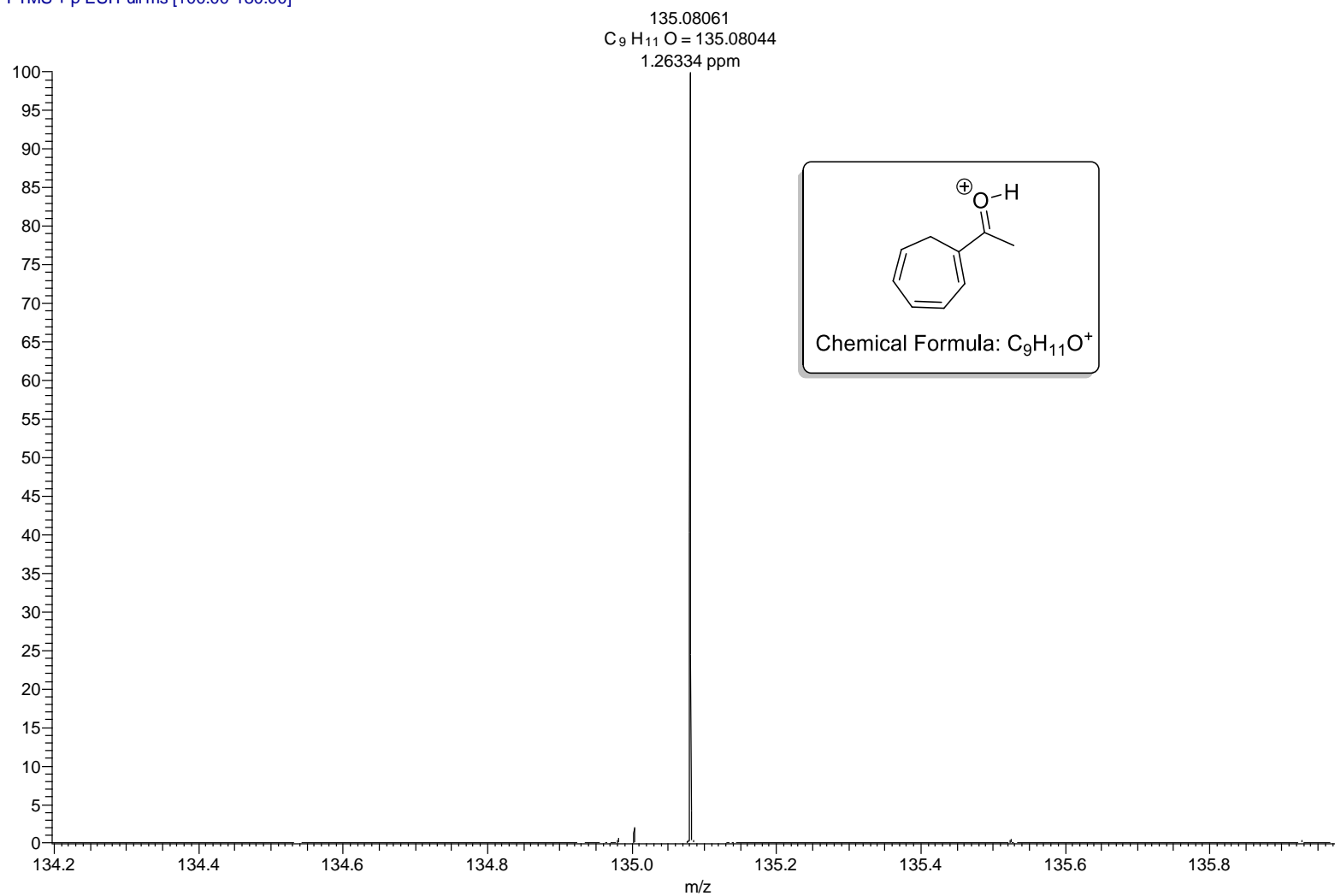


FIGURA 126: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto **14**.

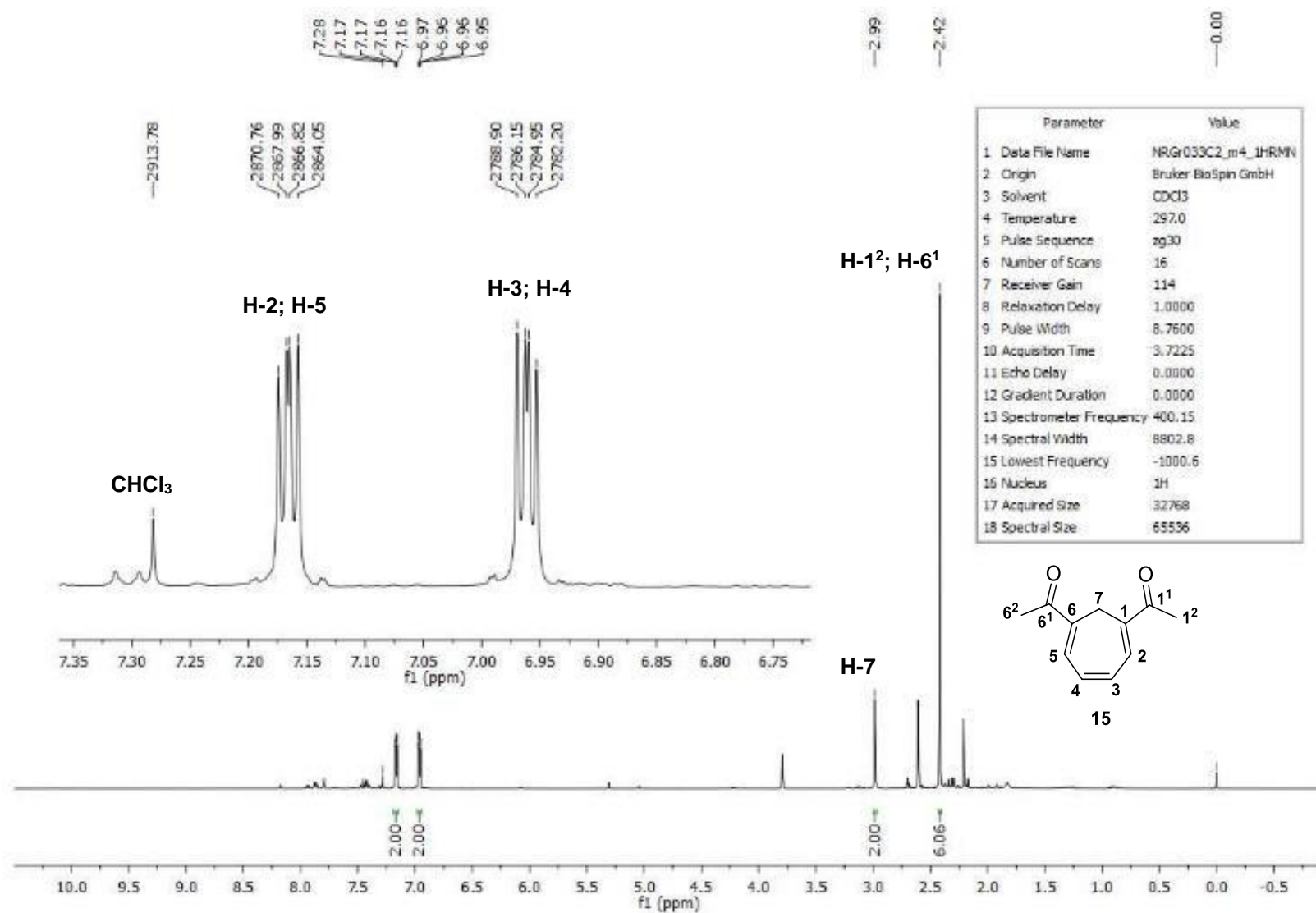


FIGURA 127: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 15.

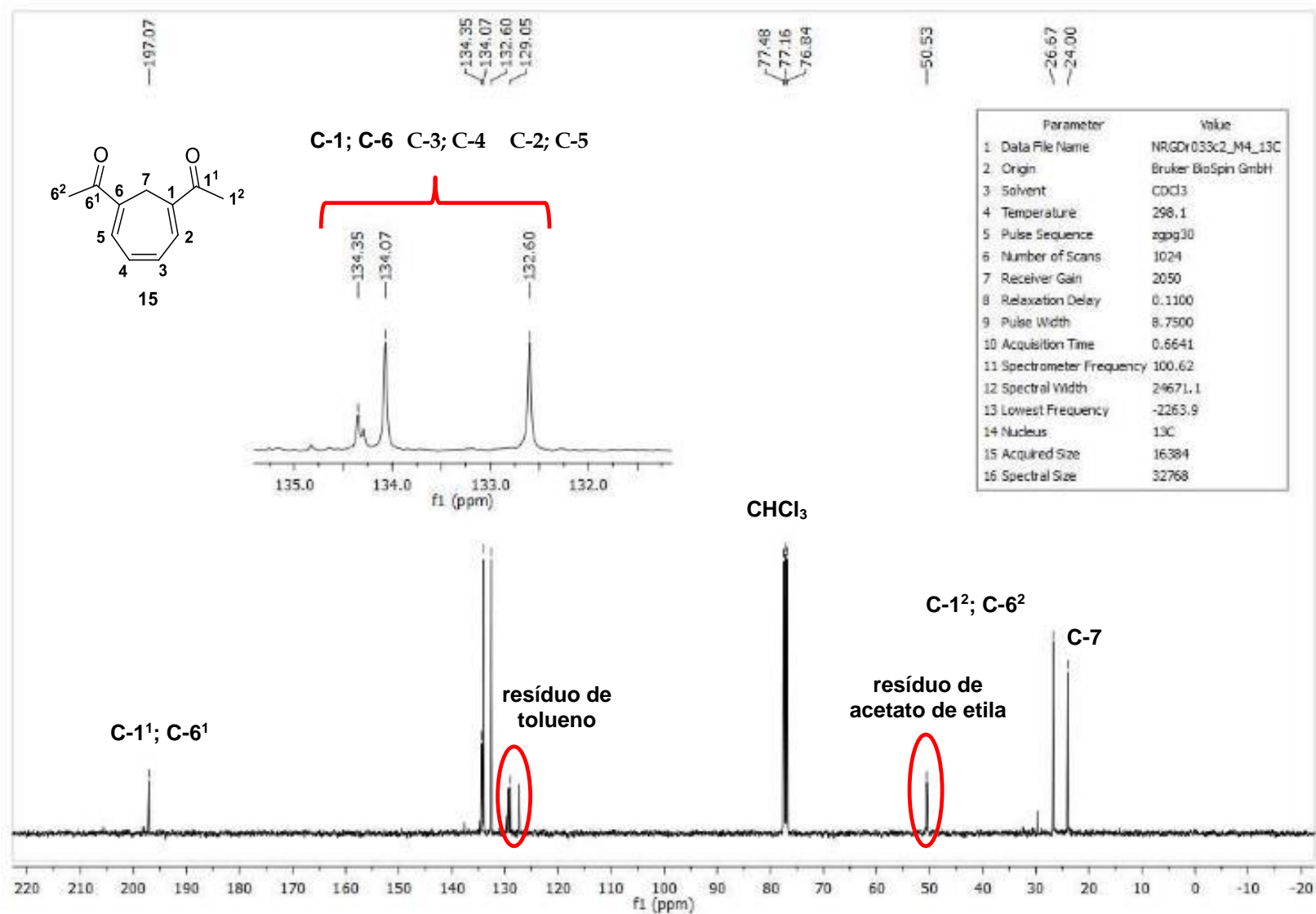


FIGURA 128: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **15**.

NGRDr080C2 (+)_150303095859 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.37E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-200.00]

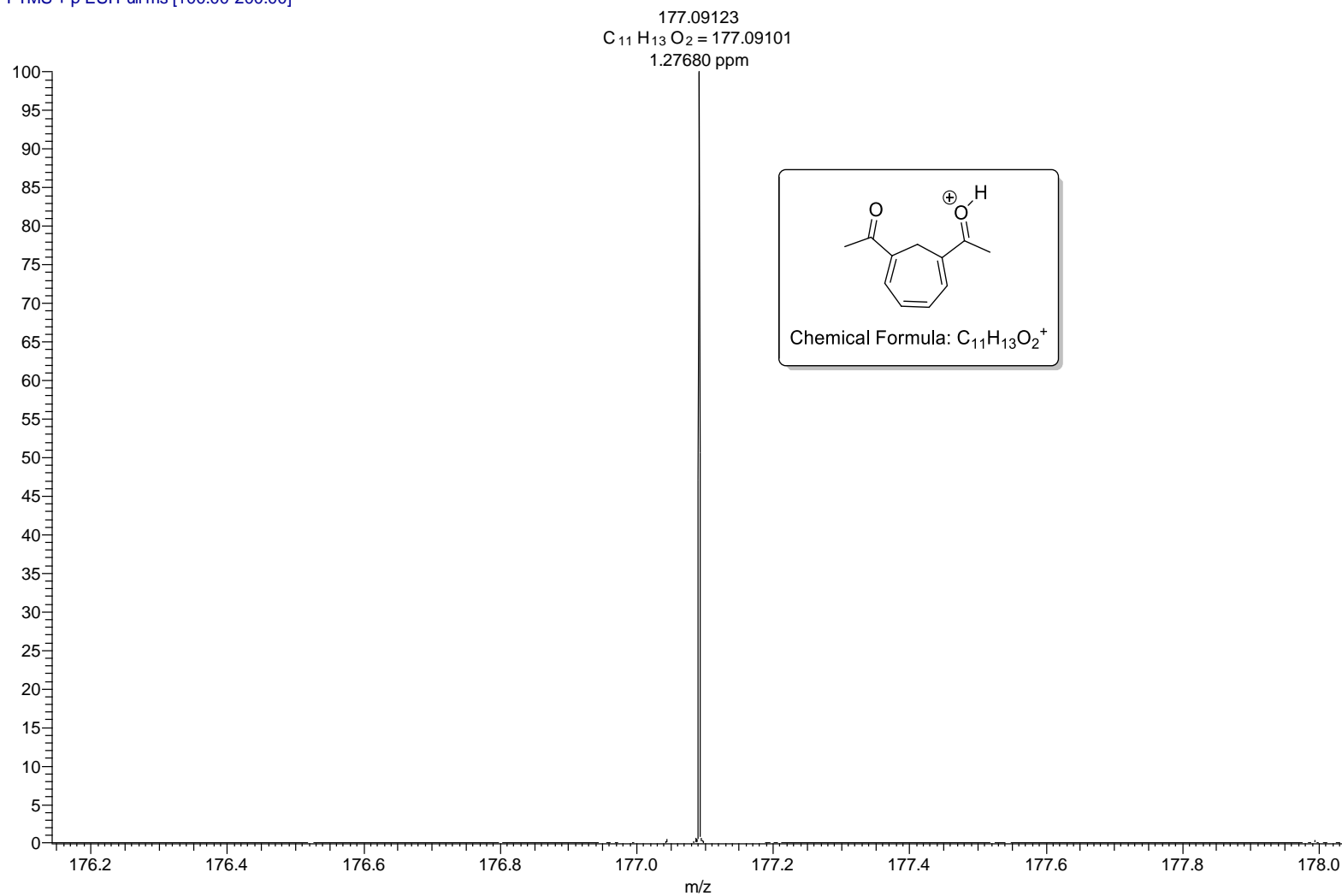


FIGURA 129: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 15.

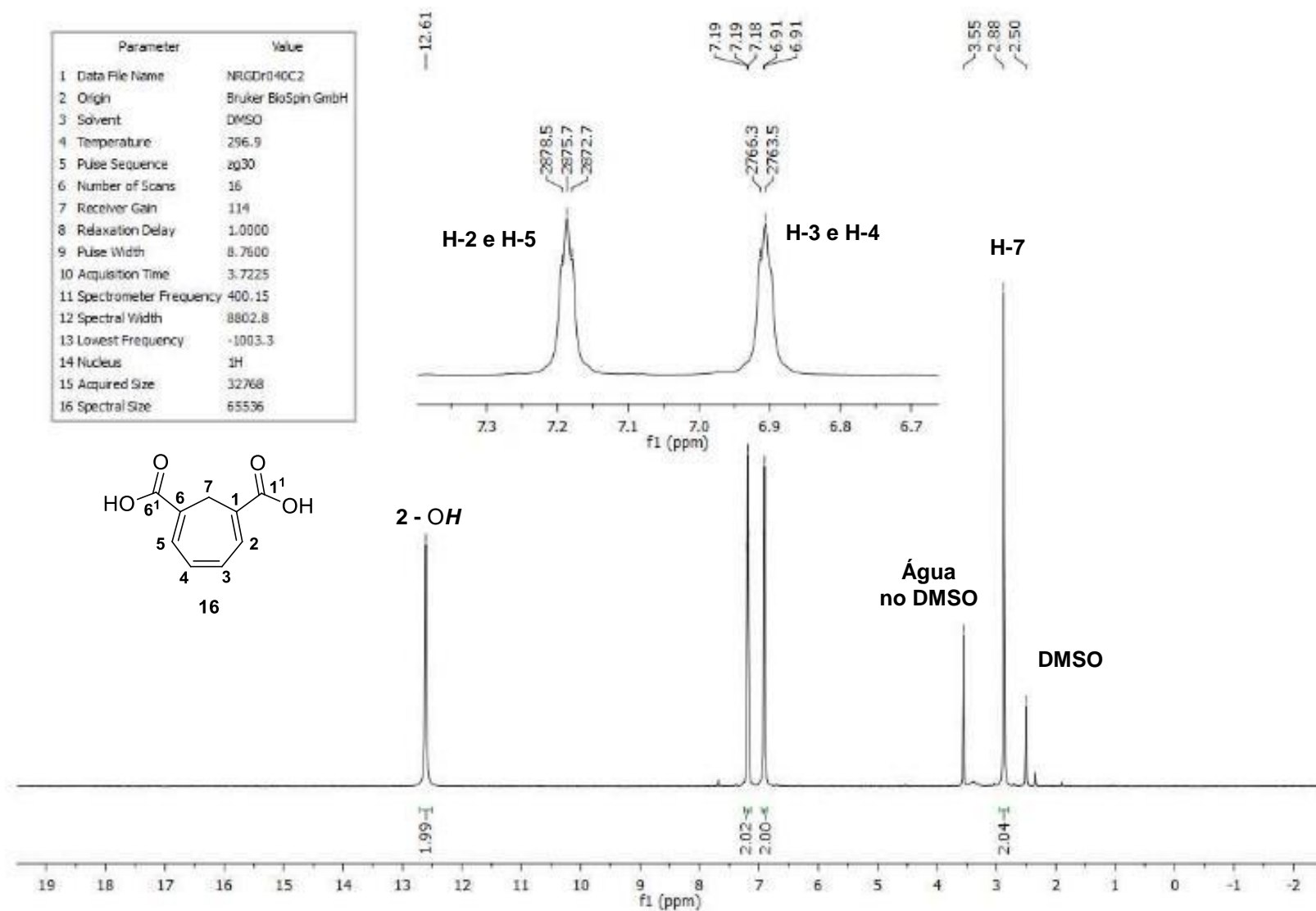


FIGURA 130: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **16**.

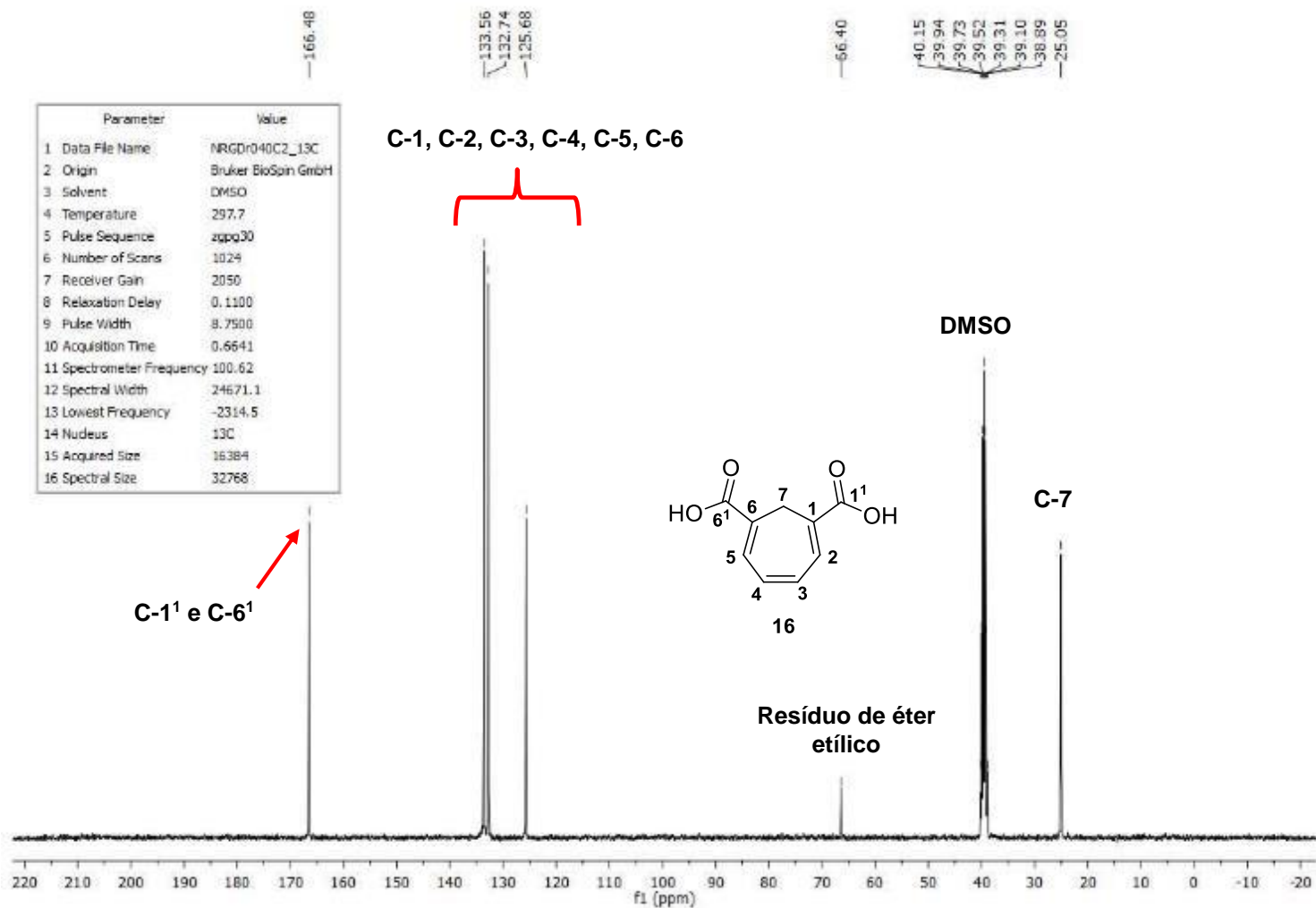


FIGURA 131: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **16**.

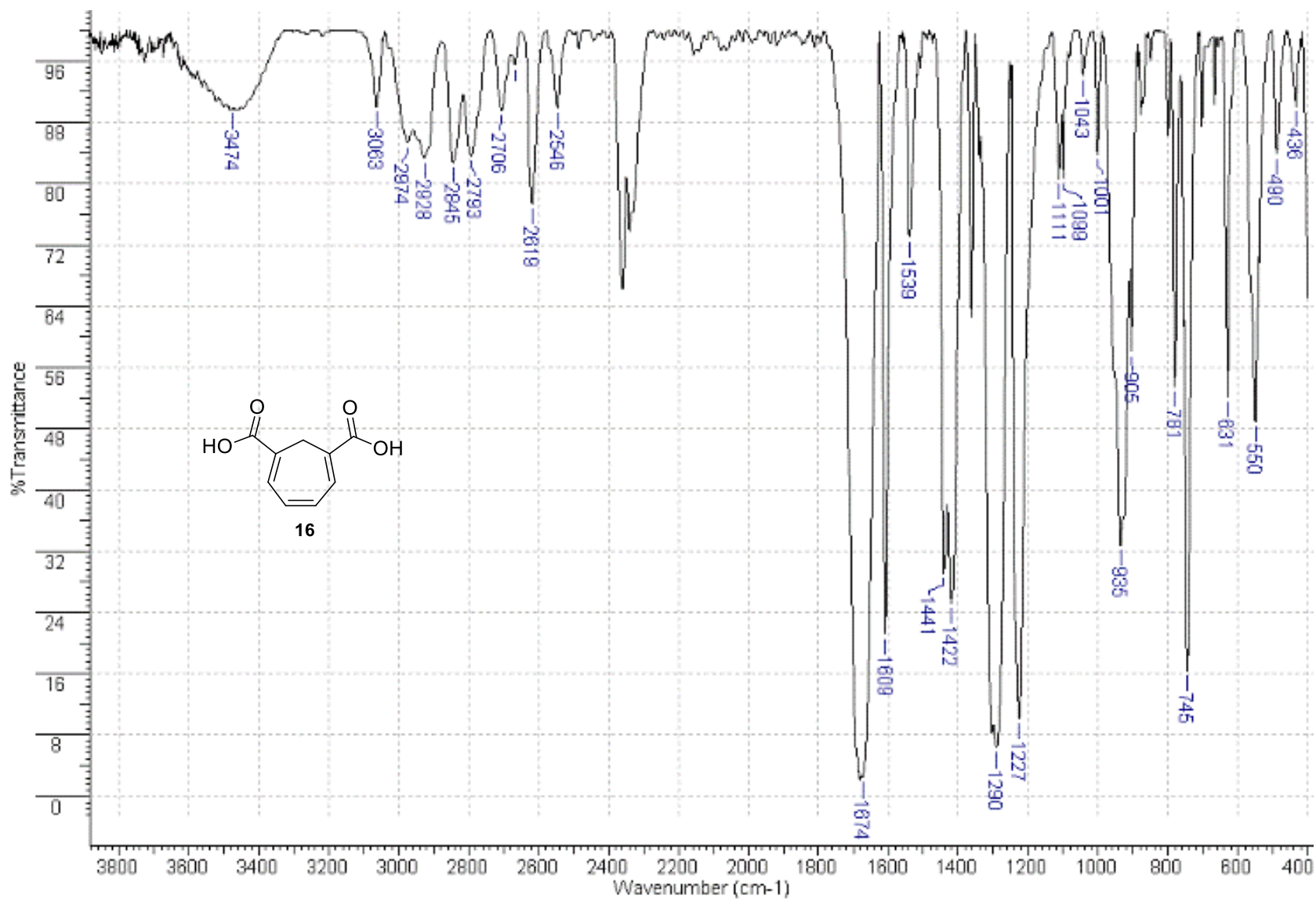


FIGURA 132: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **16**.

NGRDr041C2 (+)_150303095859 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.52E7
T: FTMS + p ESI Full ms [130.00-280.00]

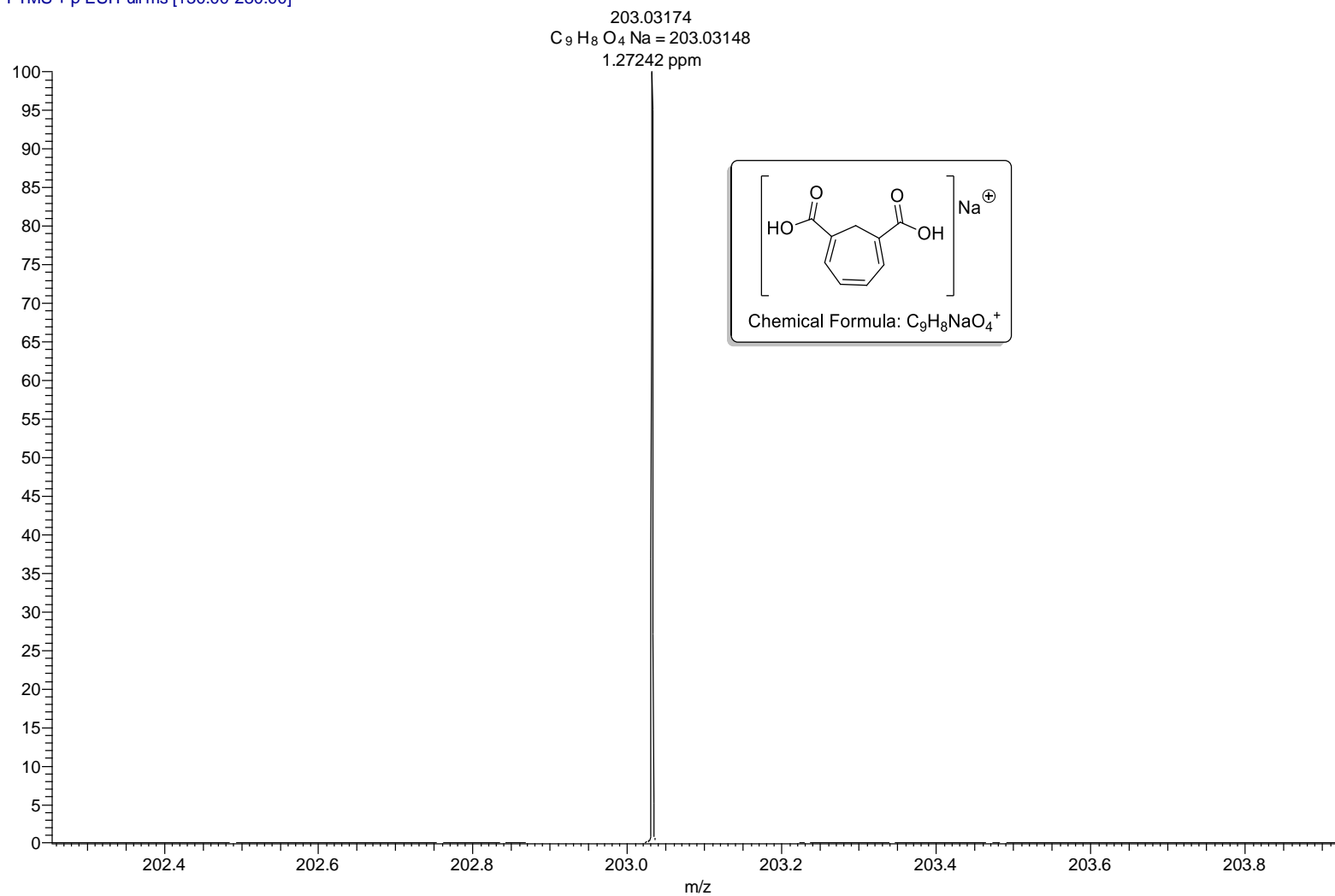


FIGURA 133: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto **16**.

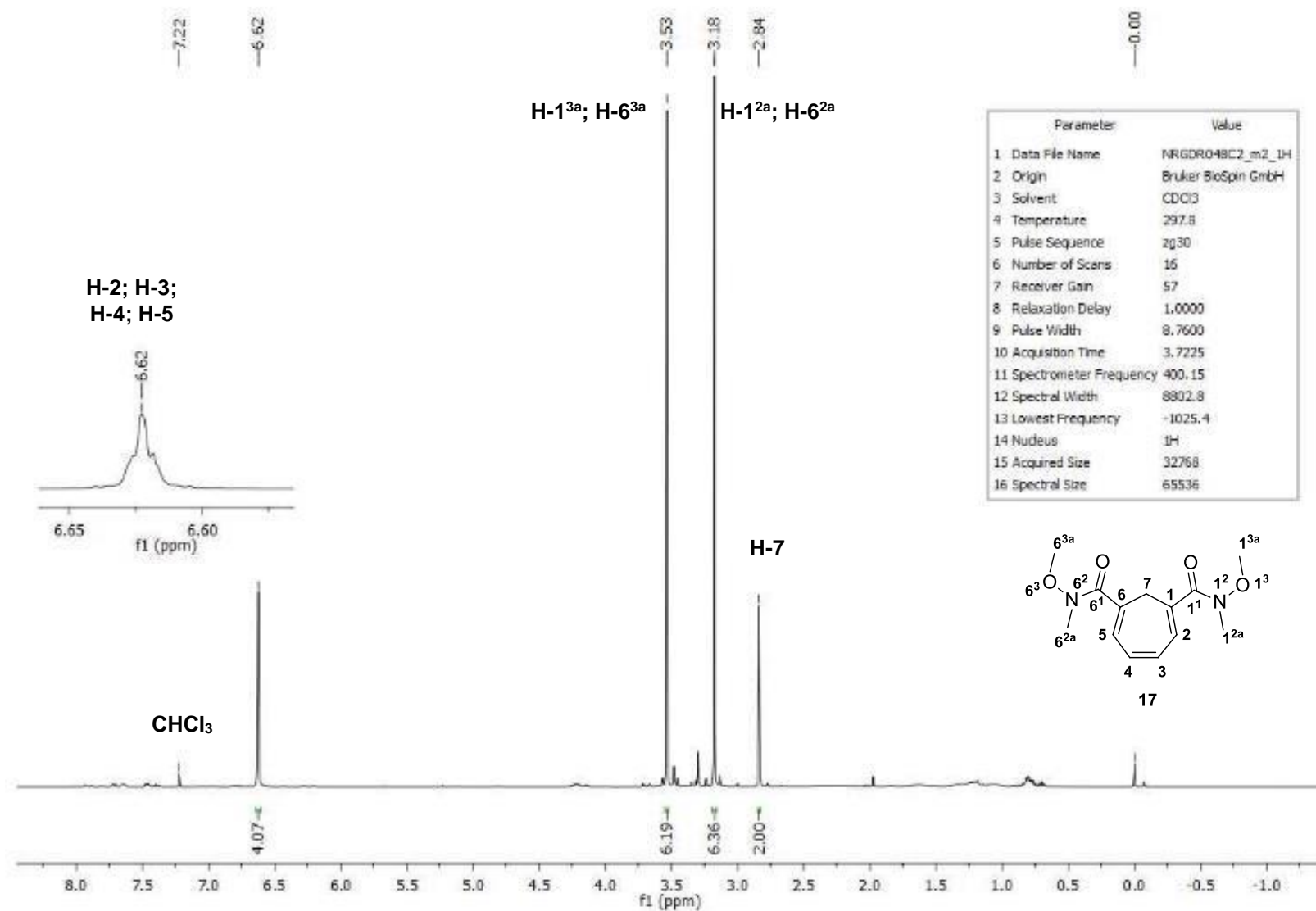


FIGURA 134: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **17**.

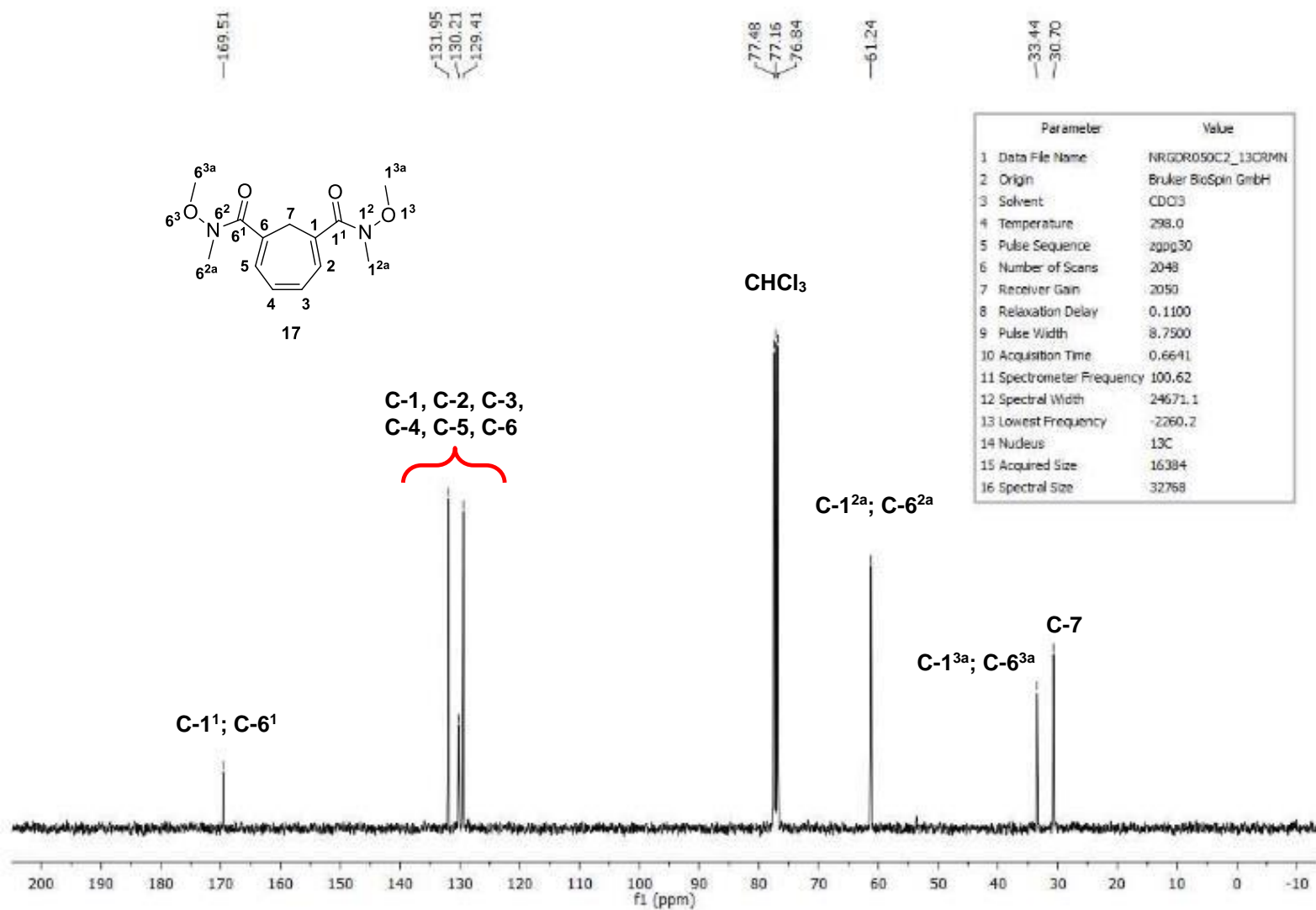


FIGURA 135: Espectro de ¹³C{¹H} (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 17.

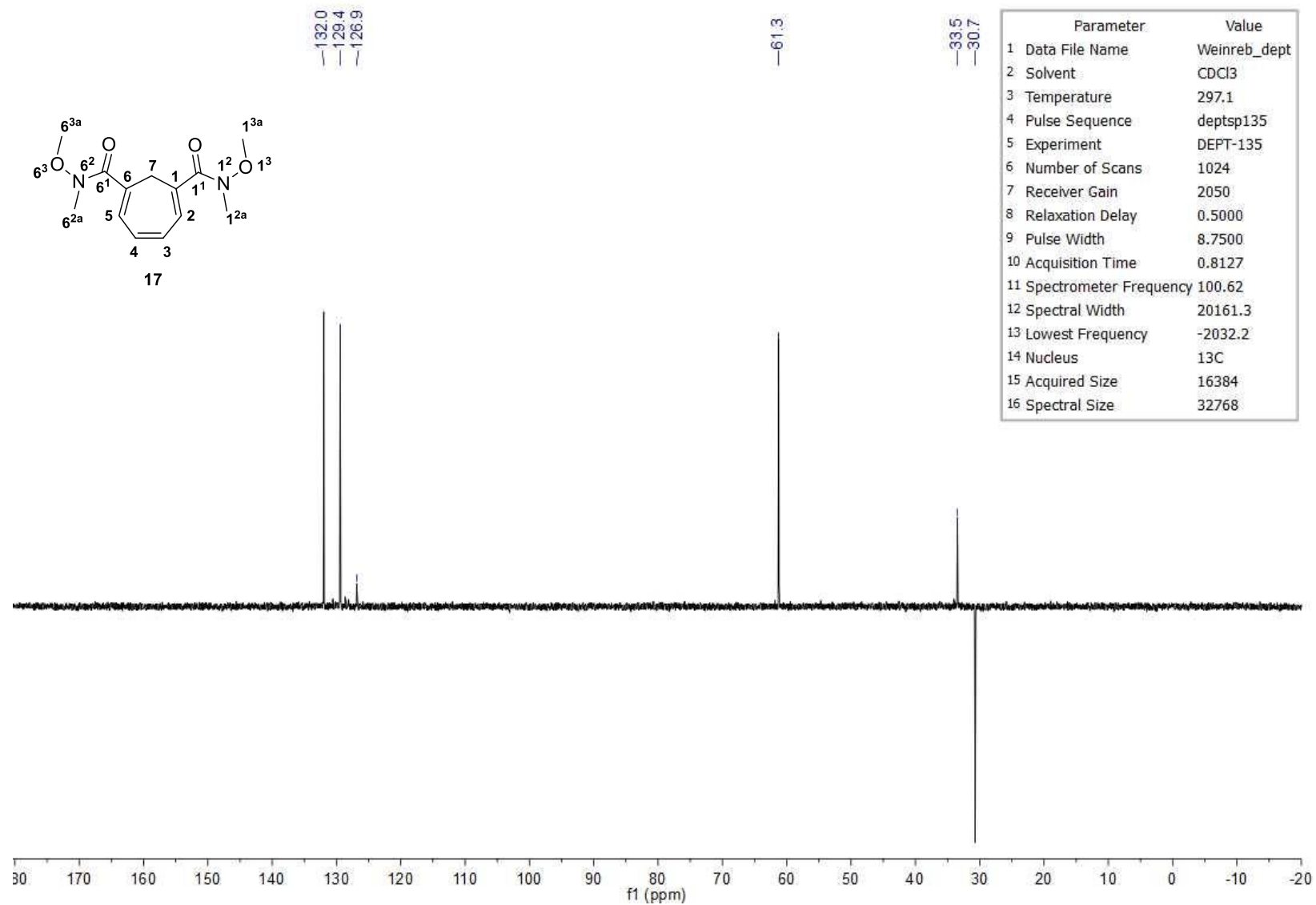


FIGURA 136: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto 17.

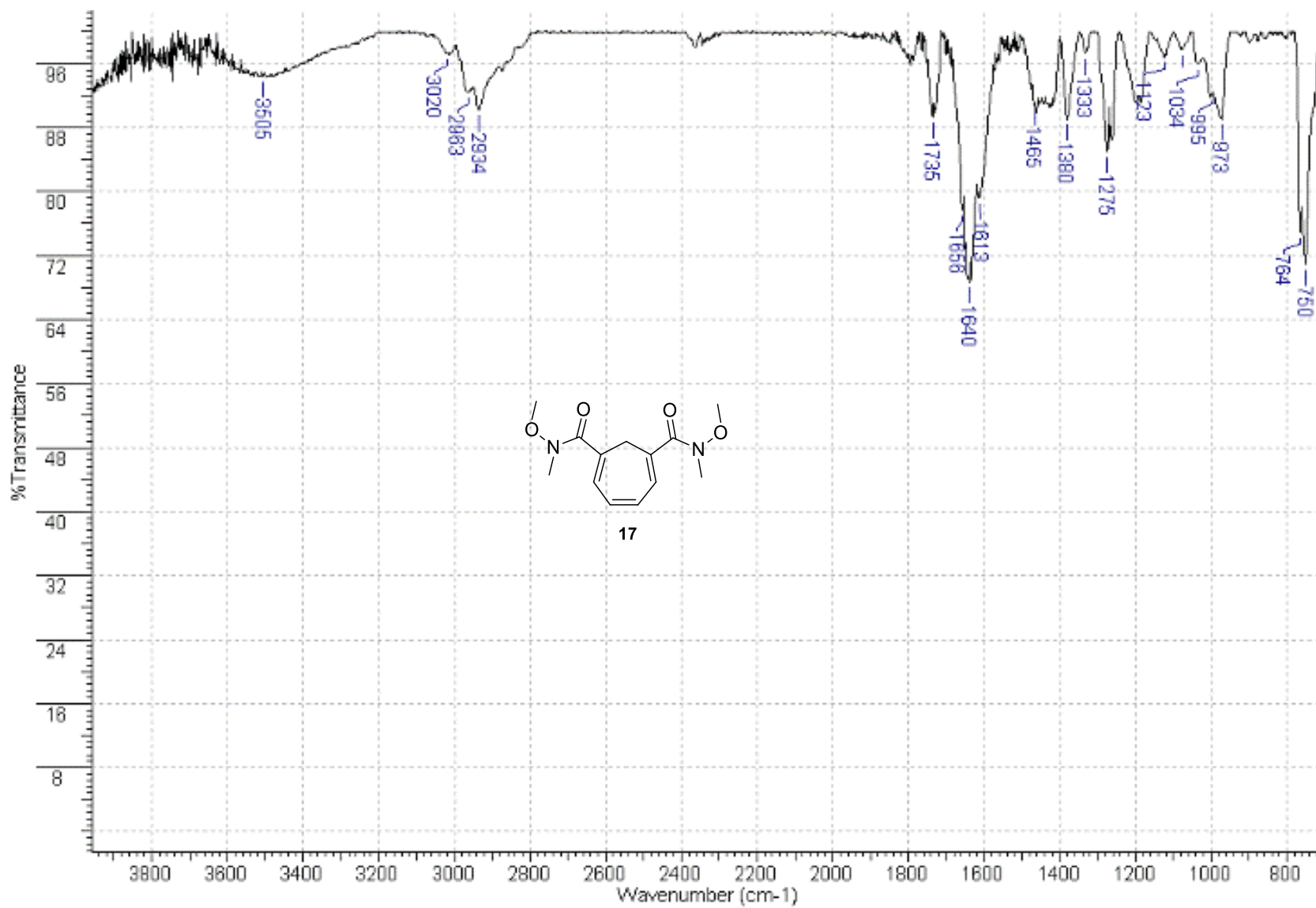


FIGURA 137: Espectro de IV (cela de KBr) composto 17.

NGRDr048C2 (+)_150303095859 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.06E8
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-300.00]

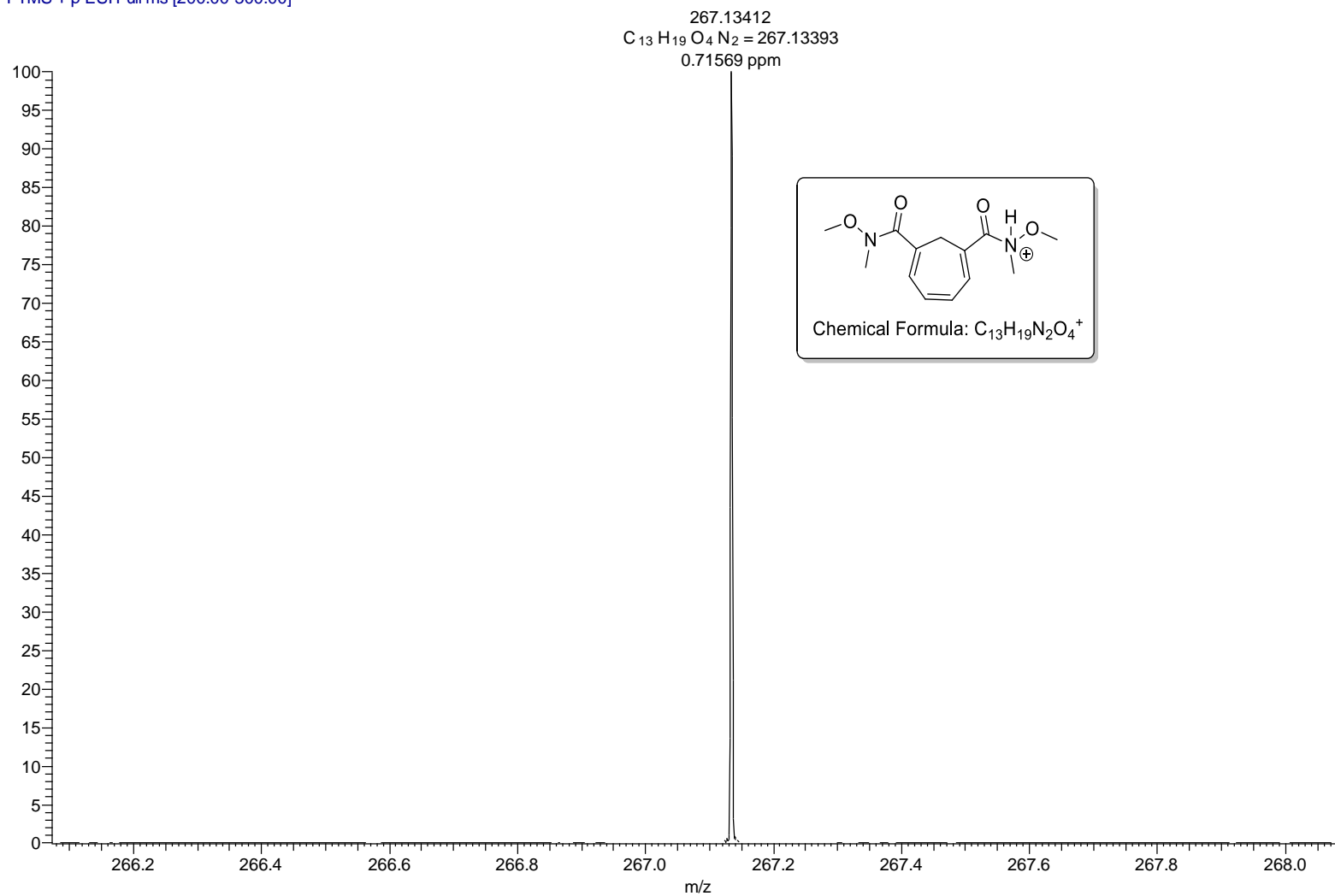


FIGURA 138: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 17.

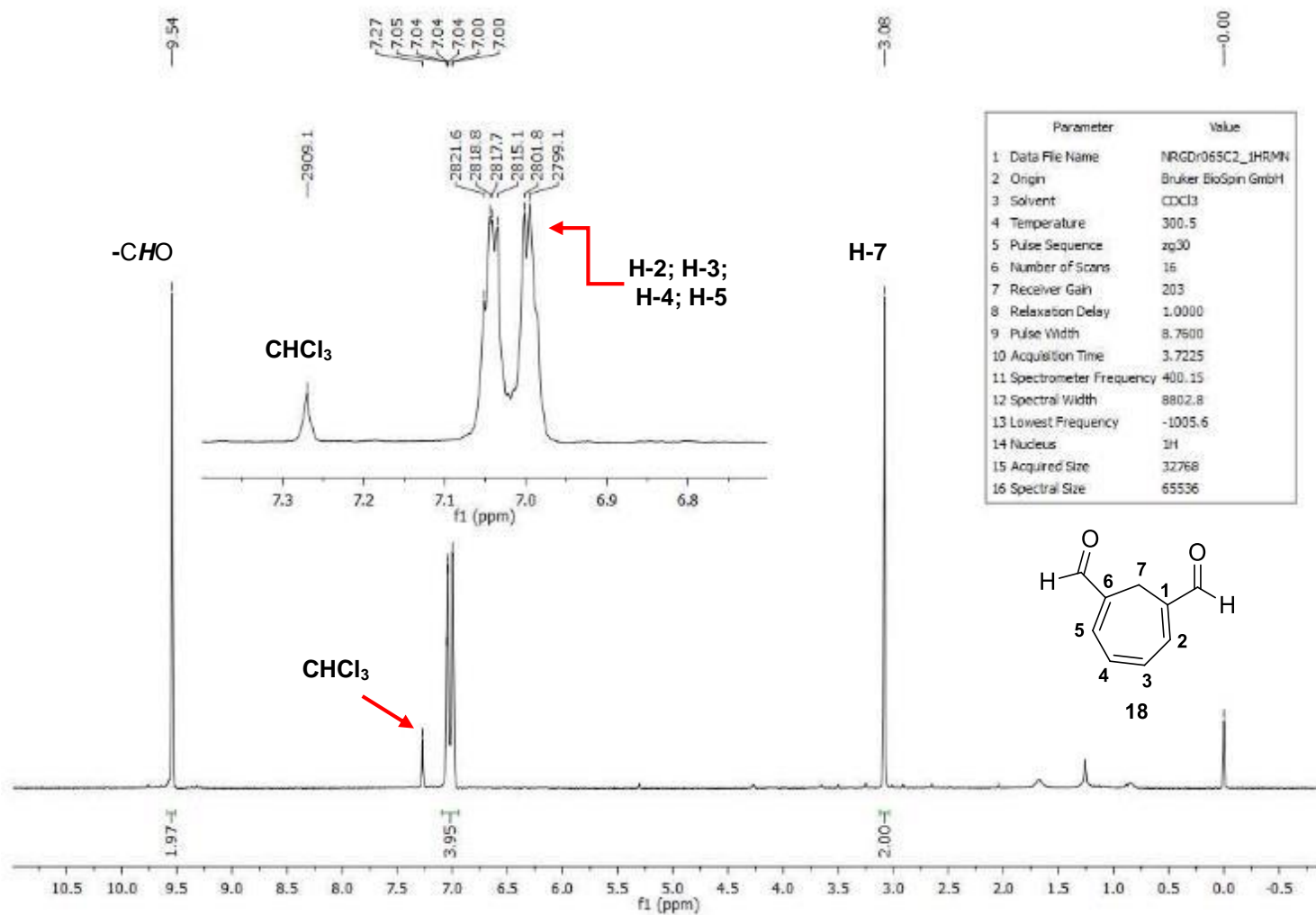


FIGURA 139: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **18**.

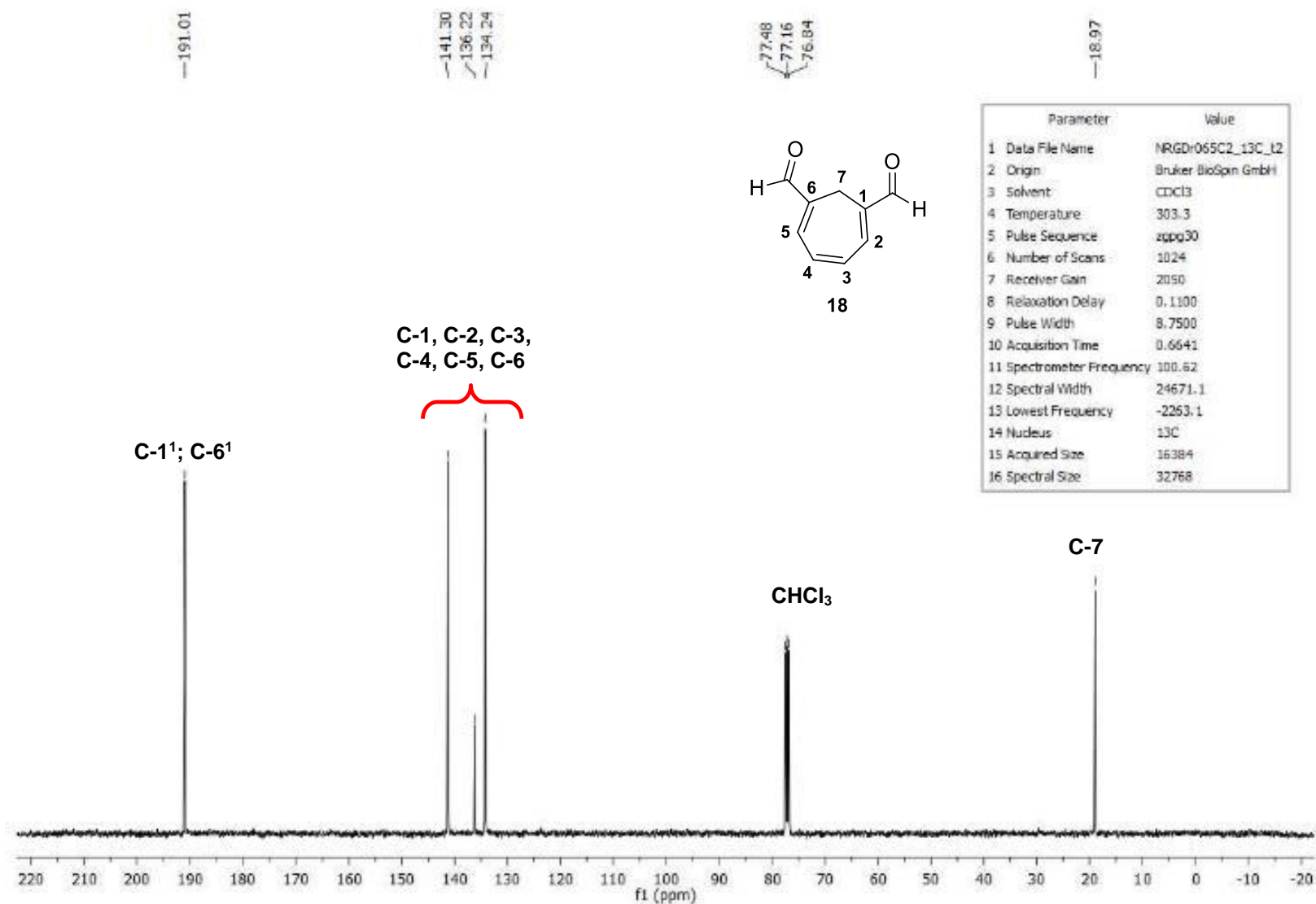


FIGURA 140: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **18**.

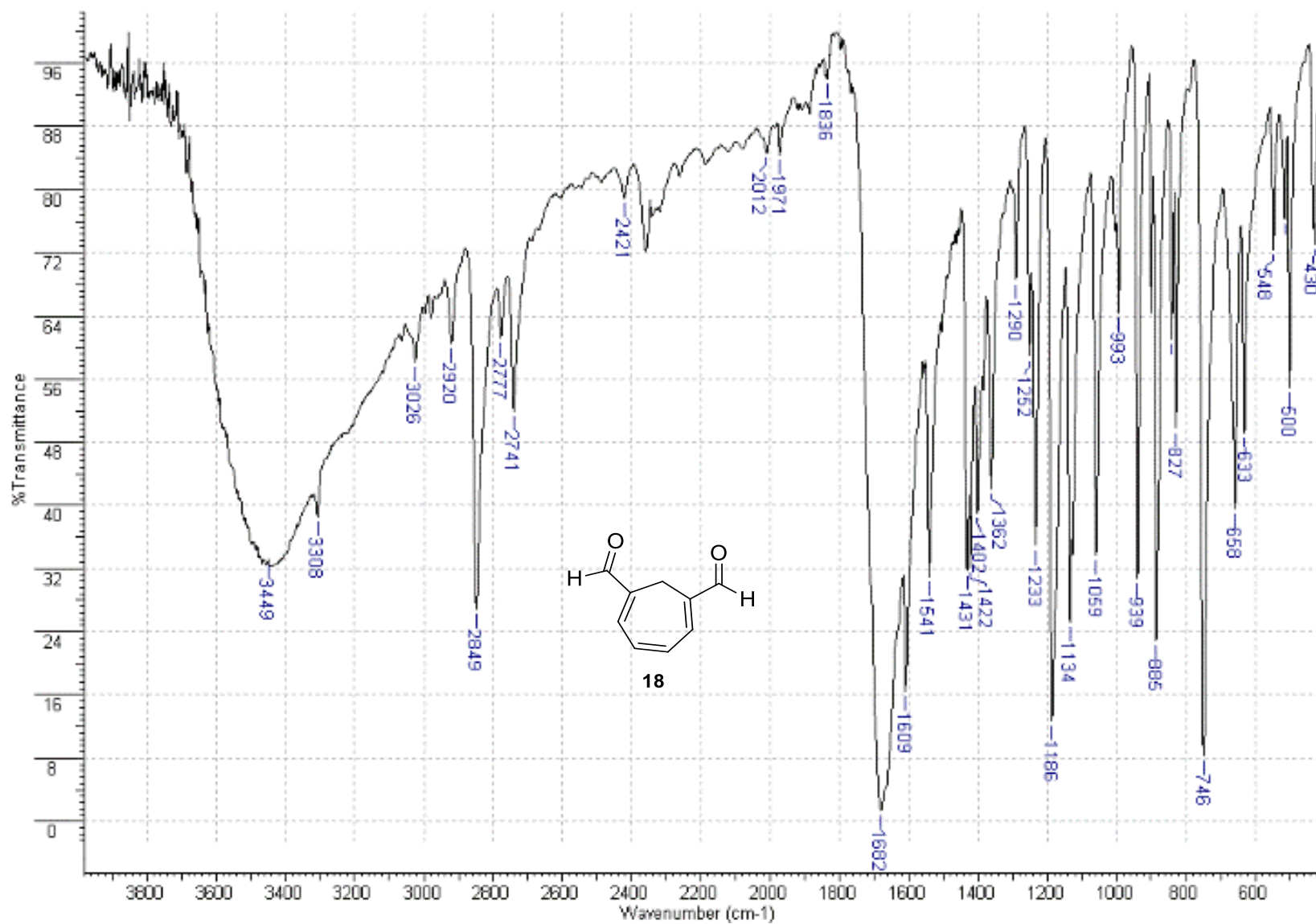


FIGURA 141: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto **18**.

NGRDr065C2 (+)_150303095859 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 9.98E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-200.00]

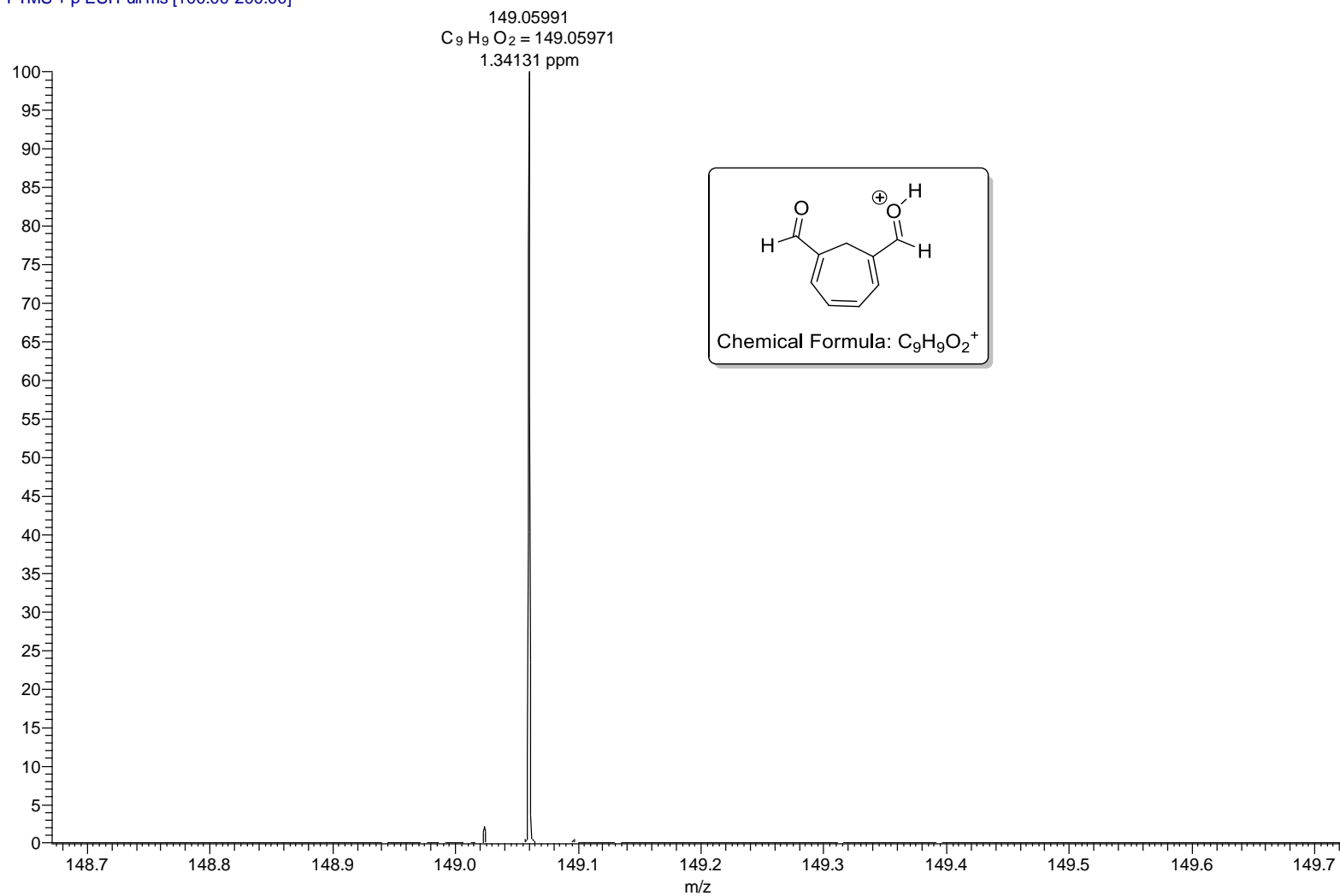


FIGURA 142: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto **18**.

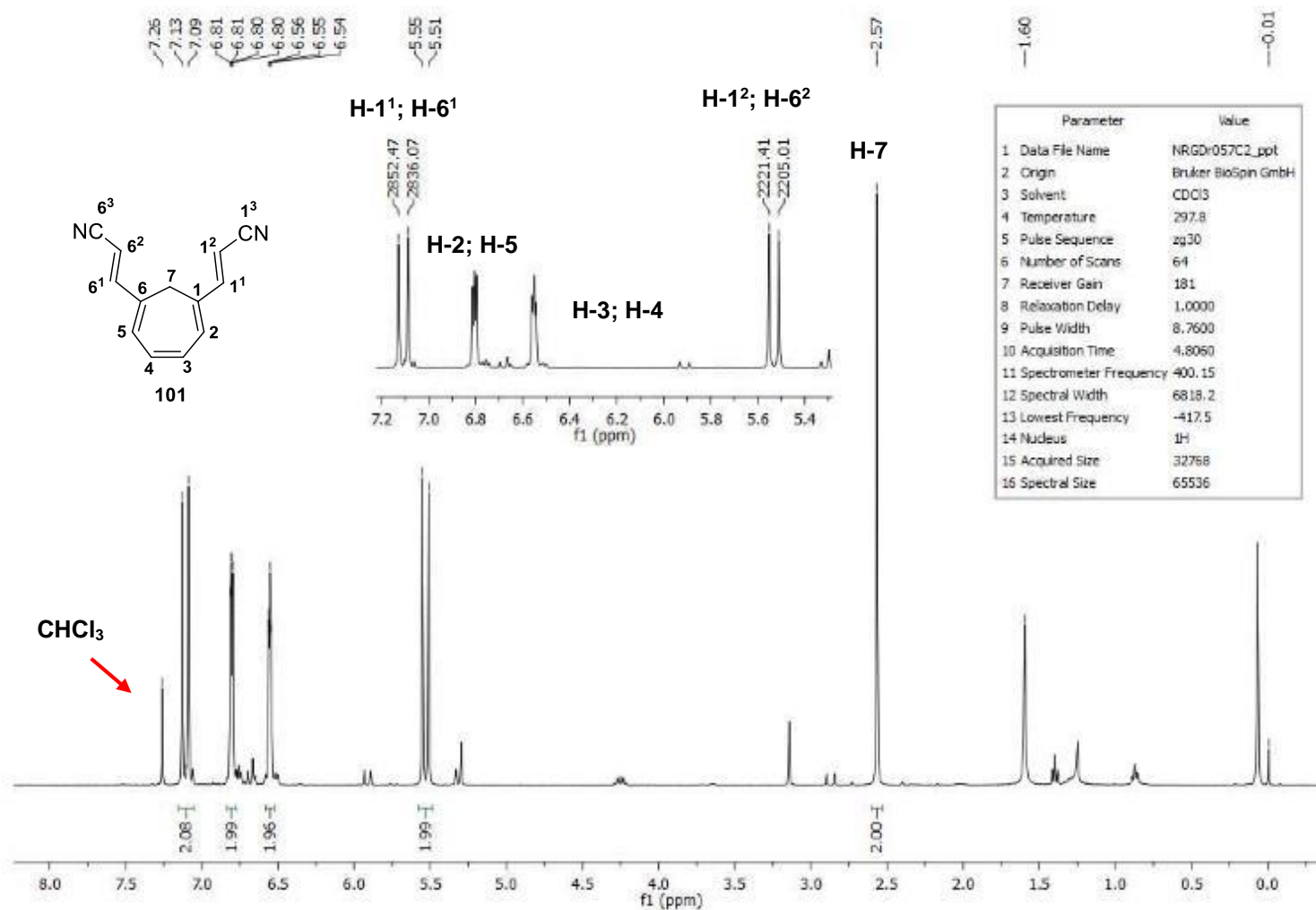


FIGURA 143: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **101**.

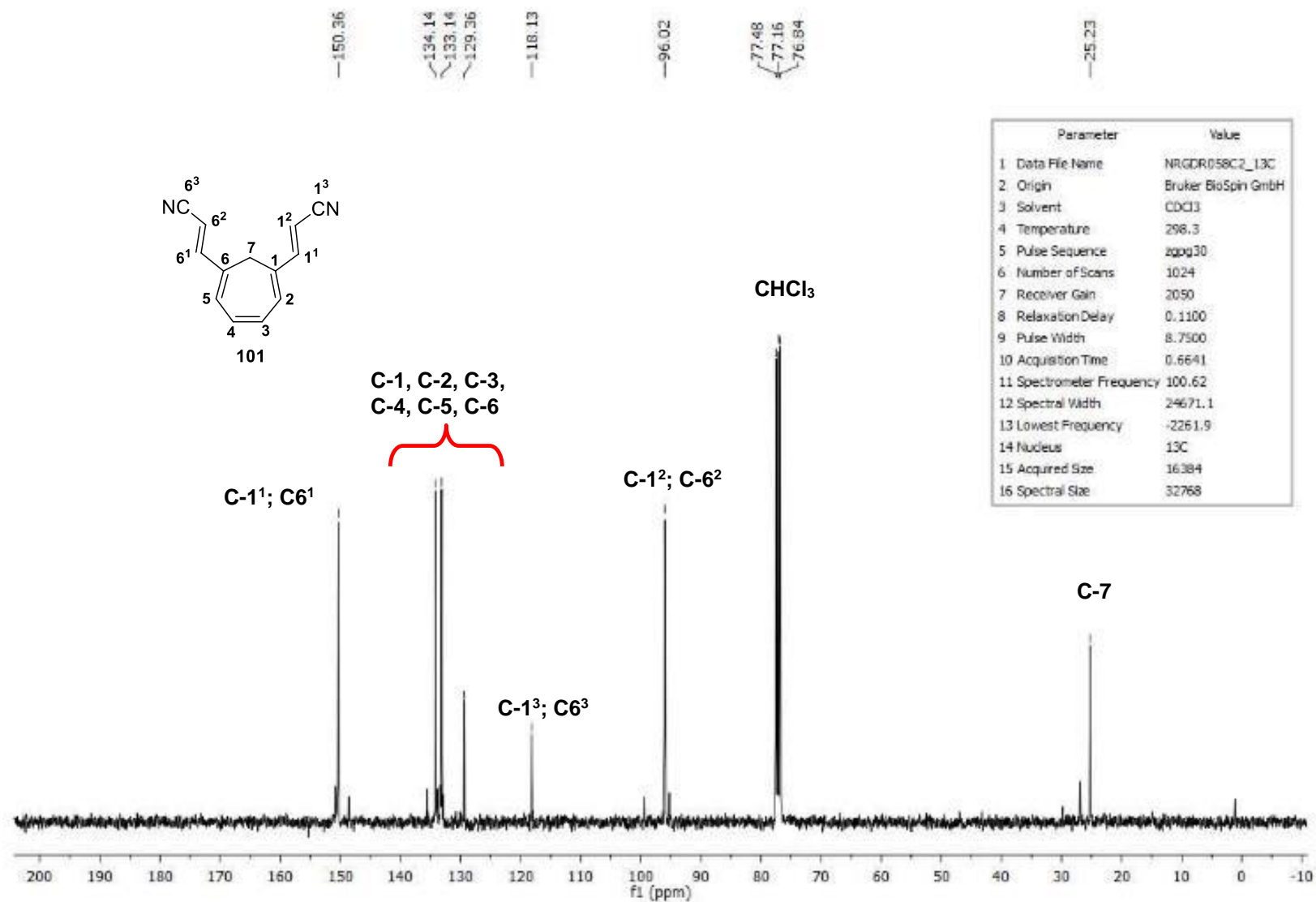


FIGURA 144: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **101**.

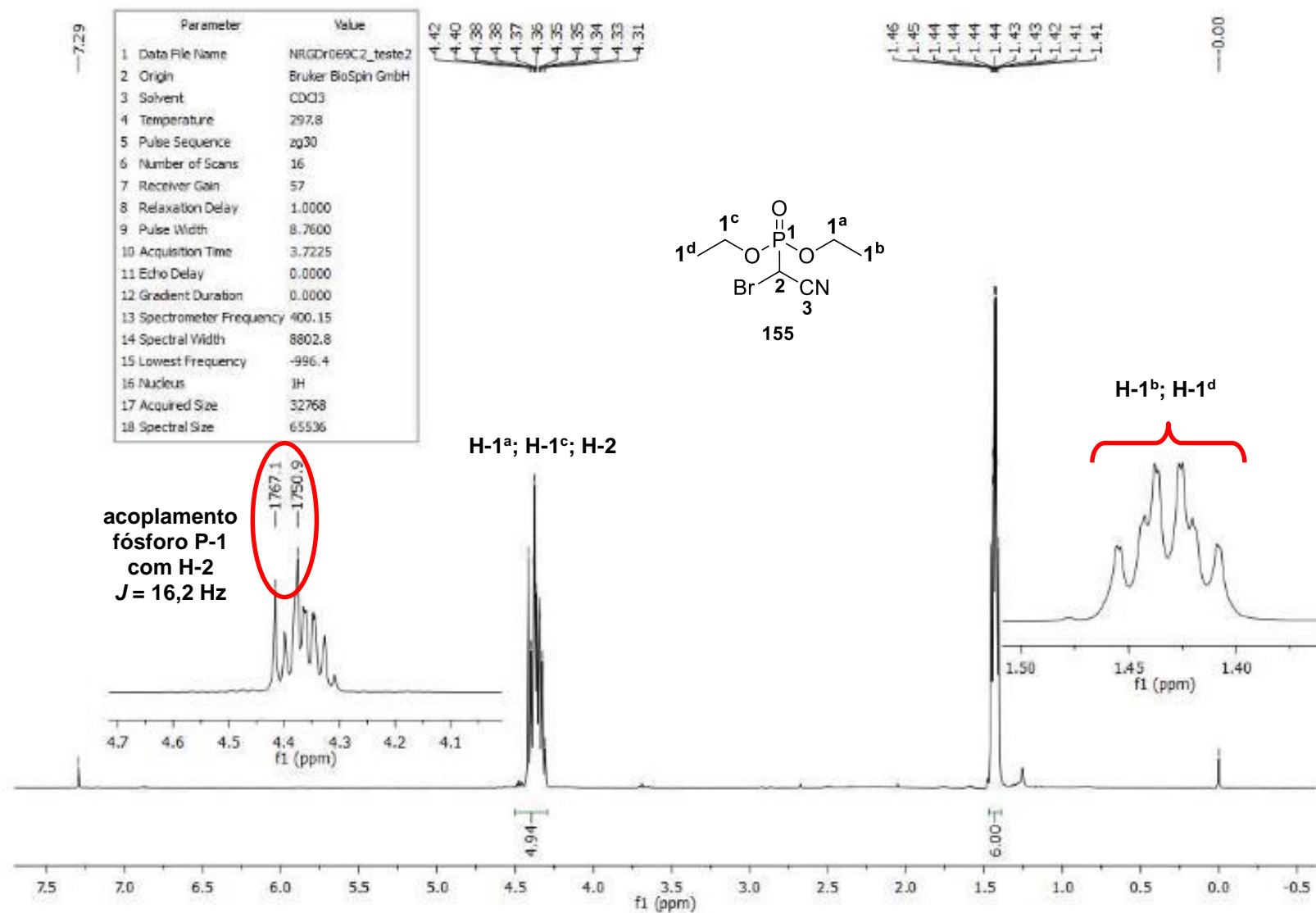


FIGURA 145: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto **155**.

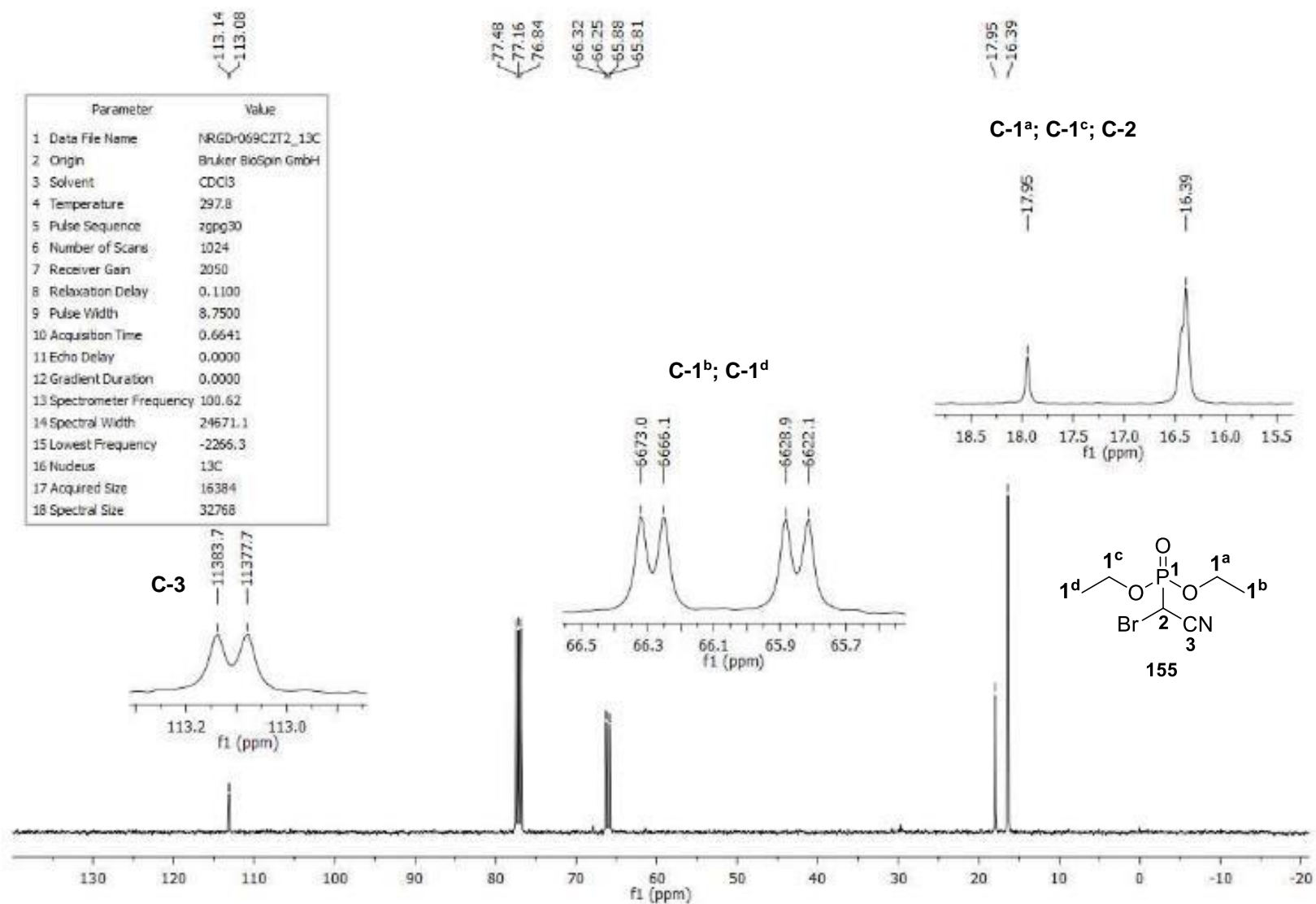


FIGURA 146: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **155**.

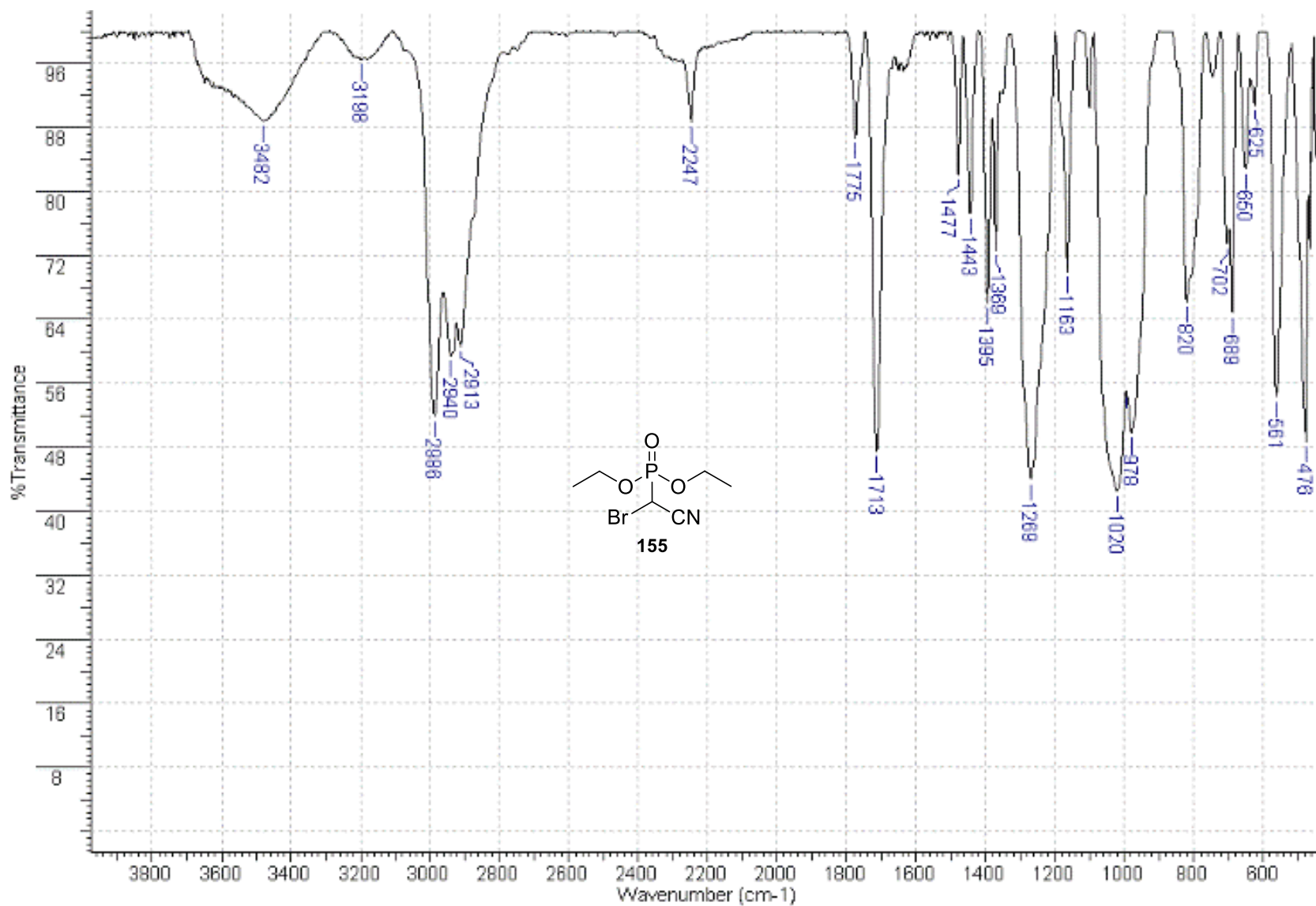


FIGURA 147: Espectro de IV (cela de KBr) composto 155.

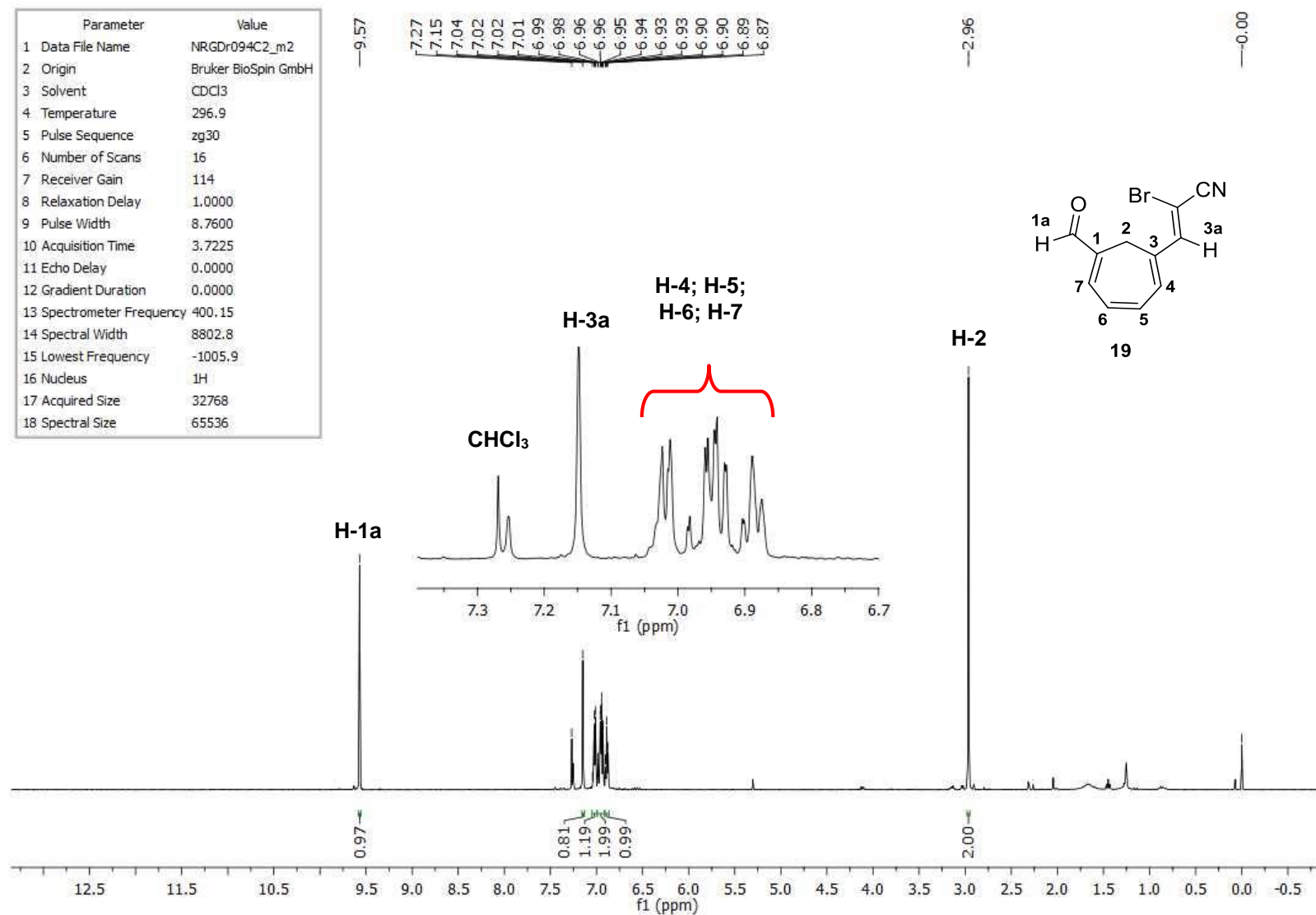


FIGURA 148: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **19**.

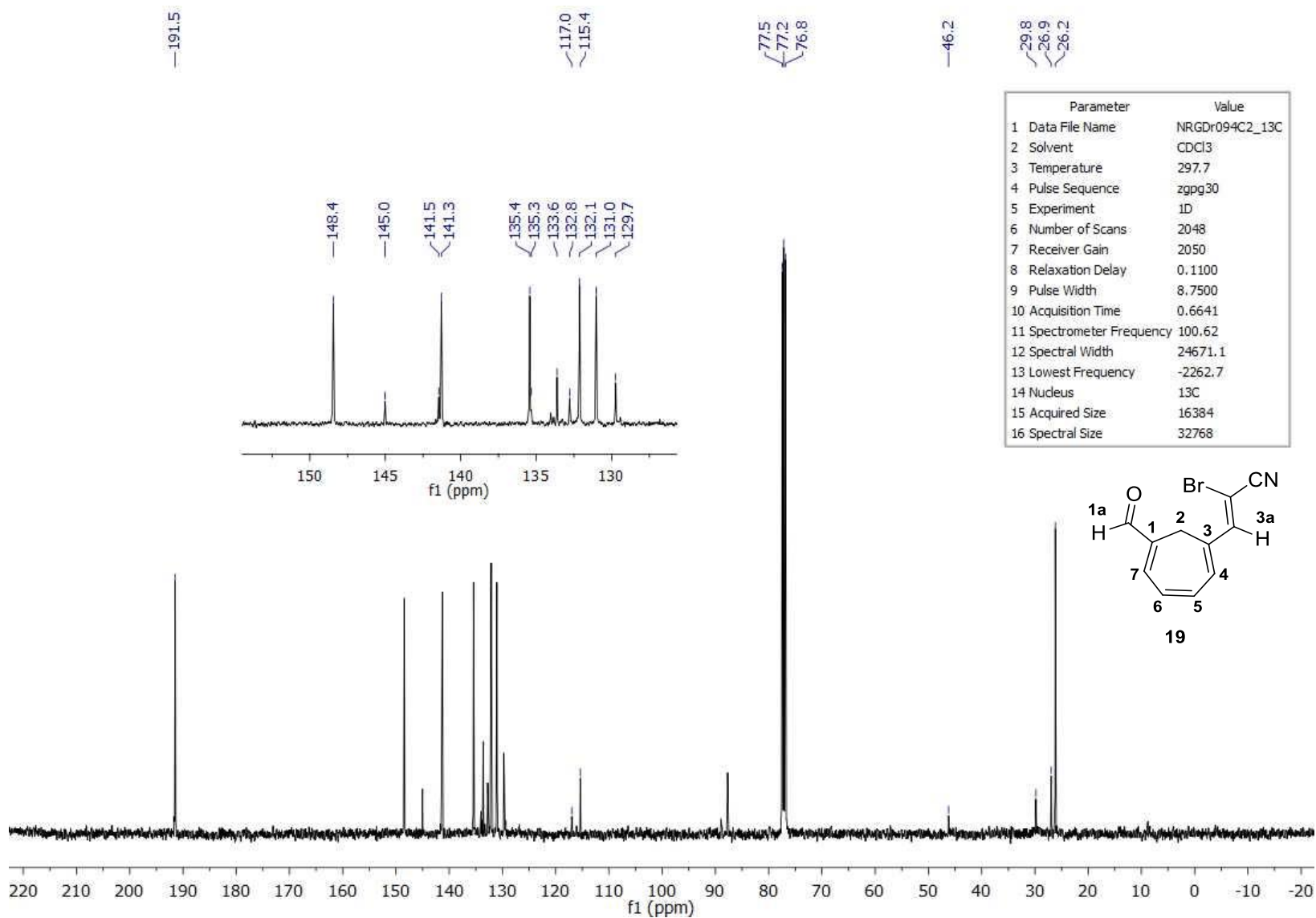


FIGURA 149: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **19**.

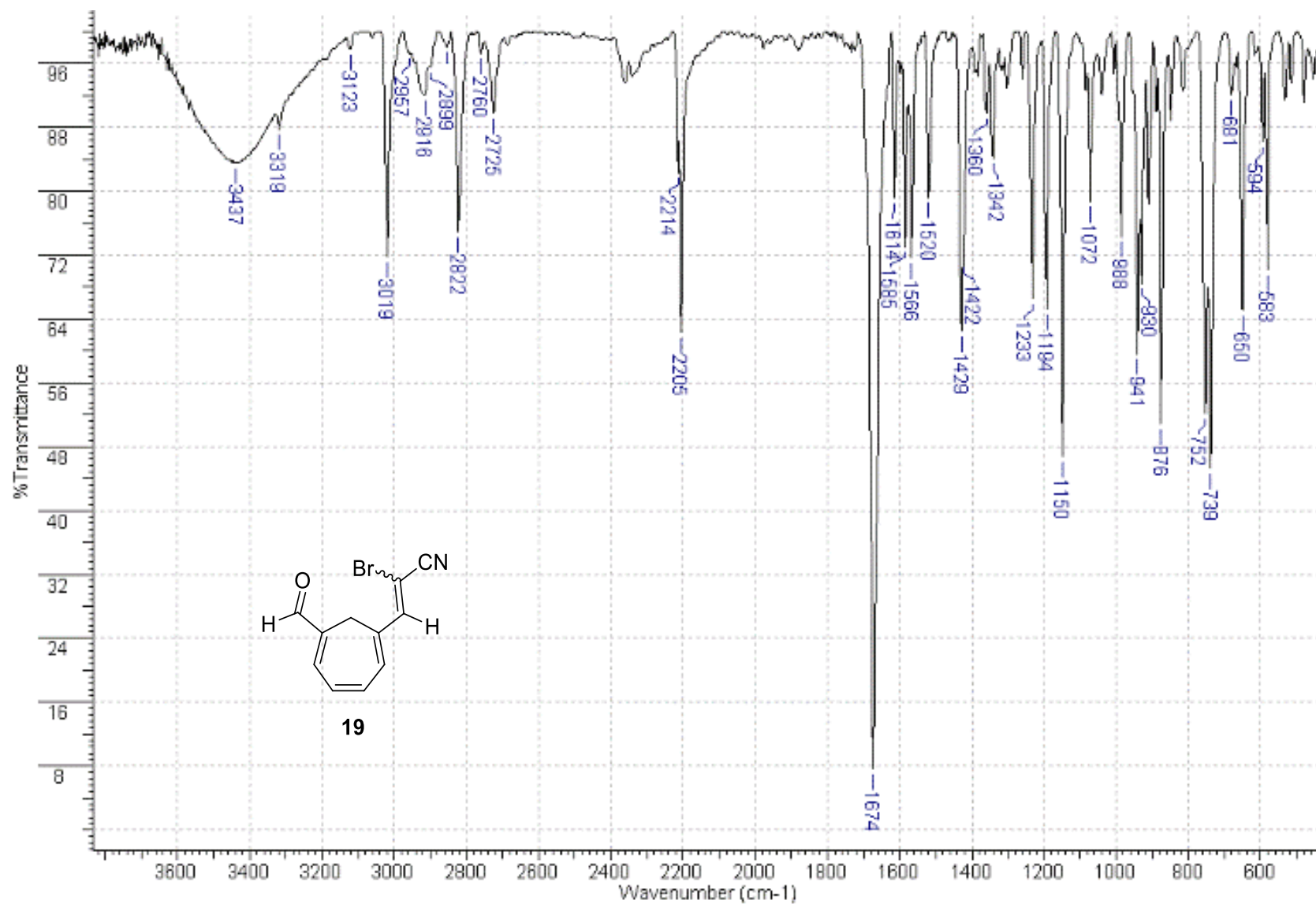
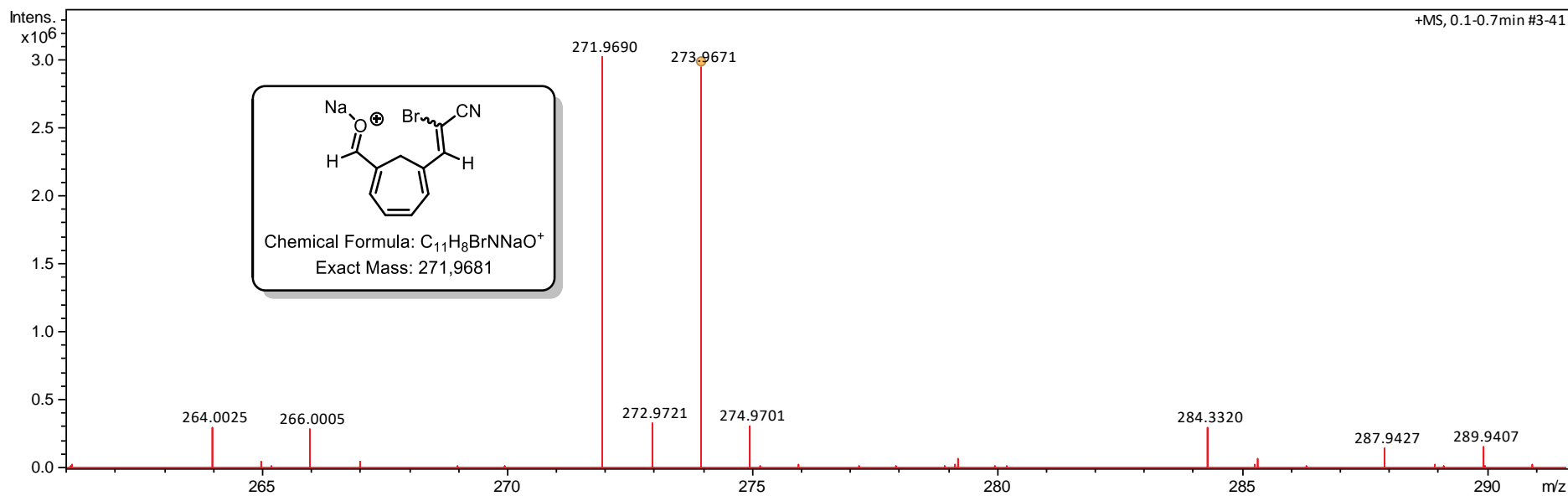
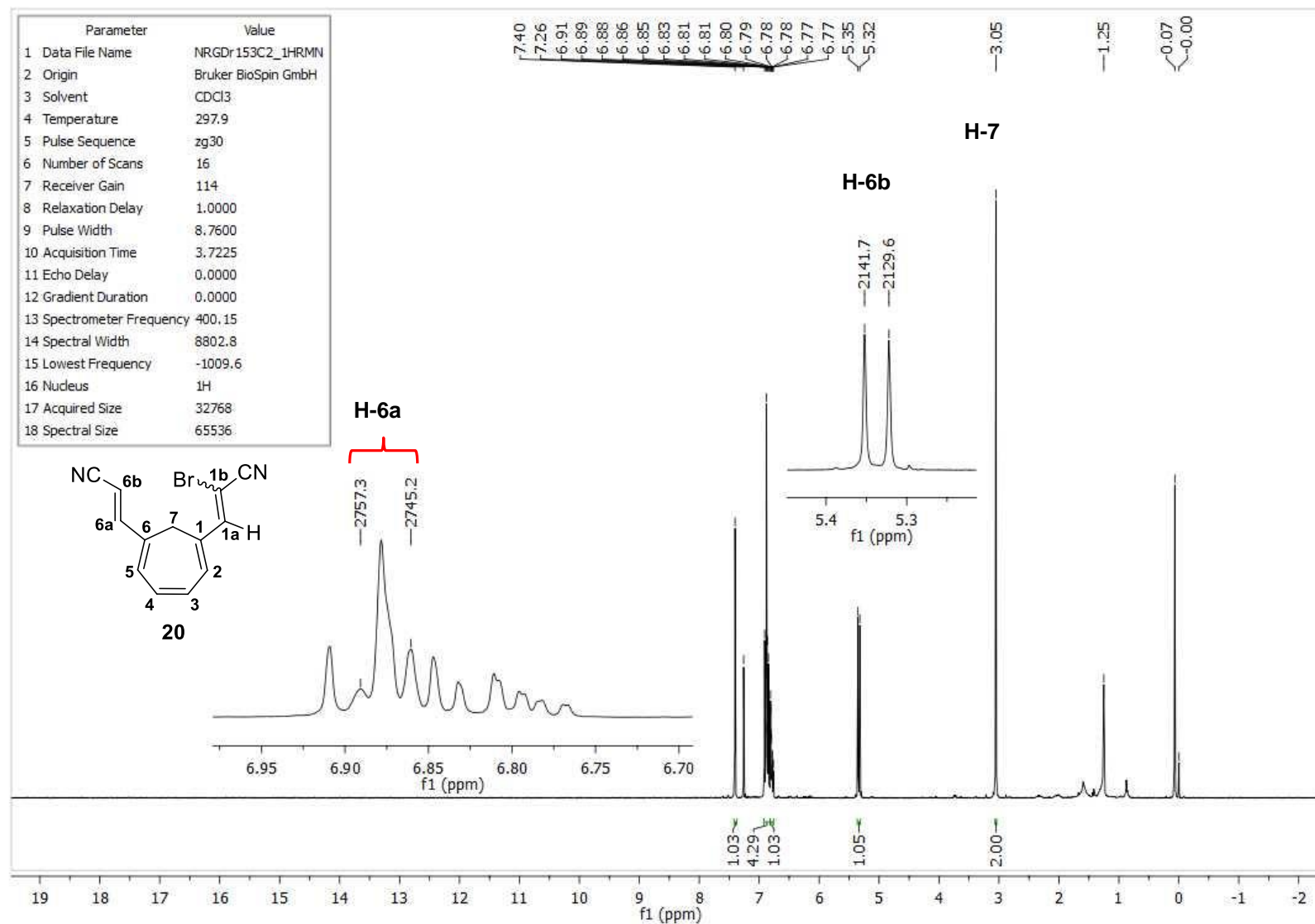


FIGURA 150: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 19.

FIGURA 151: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto **19**.

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	Score	rdb	Adduct
271.9690	$C_{11}H_8BrNNaO$	271.9681	-3.3	12.8	100.00	7.5	M+Na

FIGURA 152: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **20**.

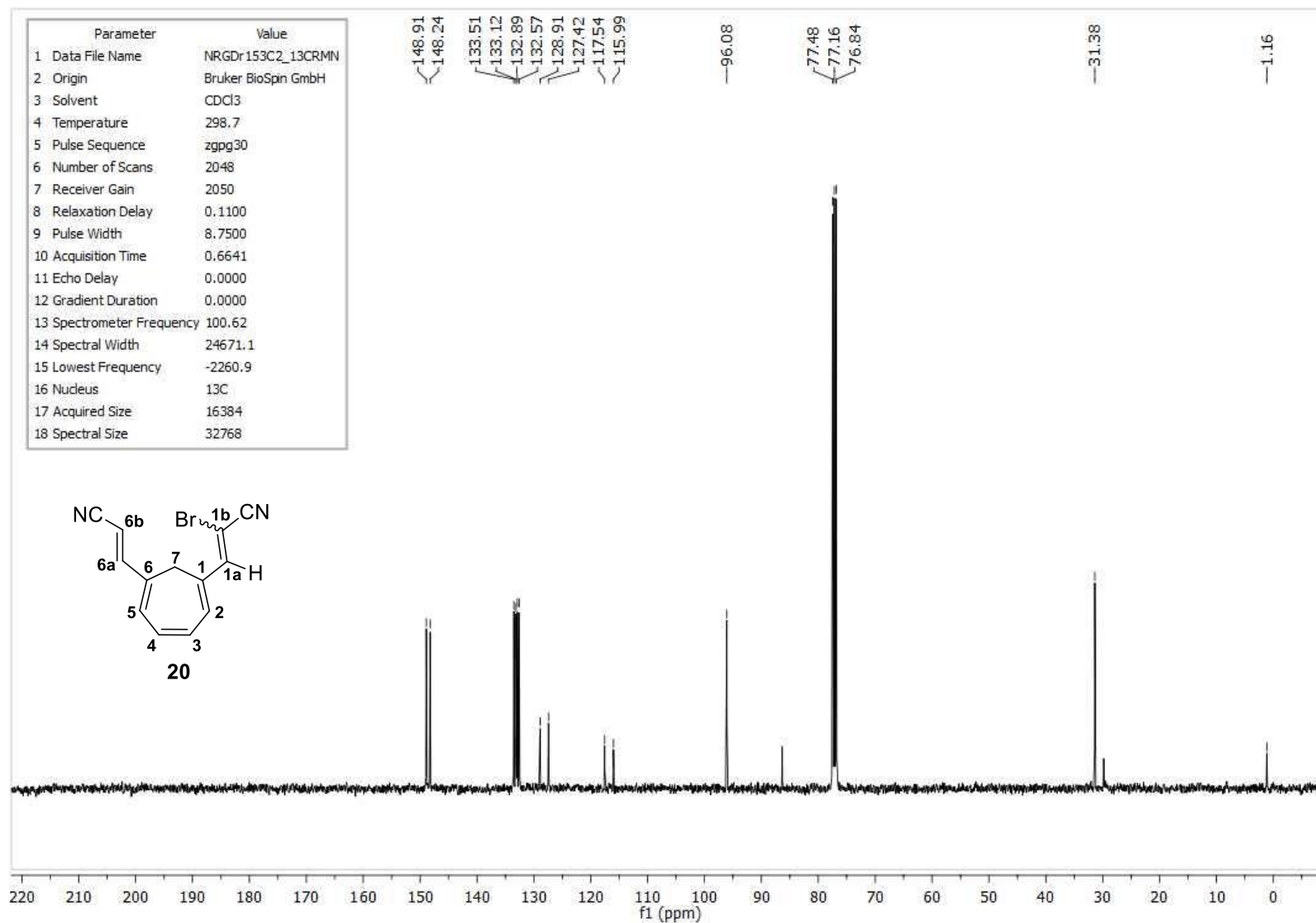


FIGURA 153: Espectro de ¹³C{¹H} (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **20**.

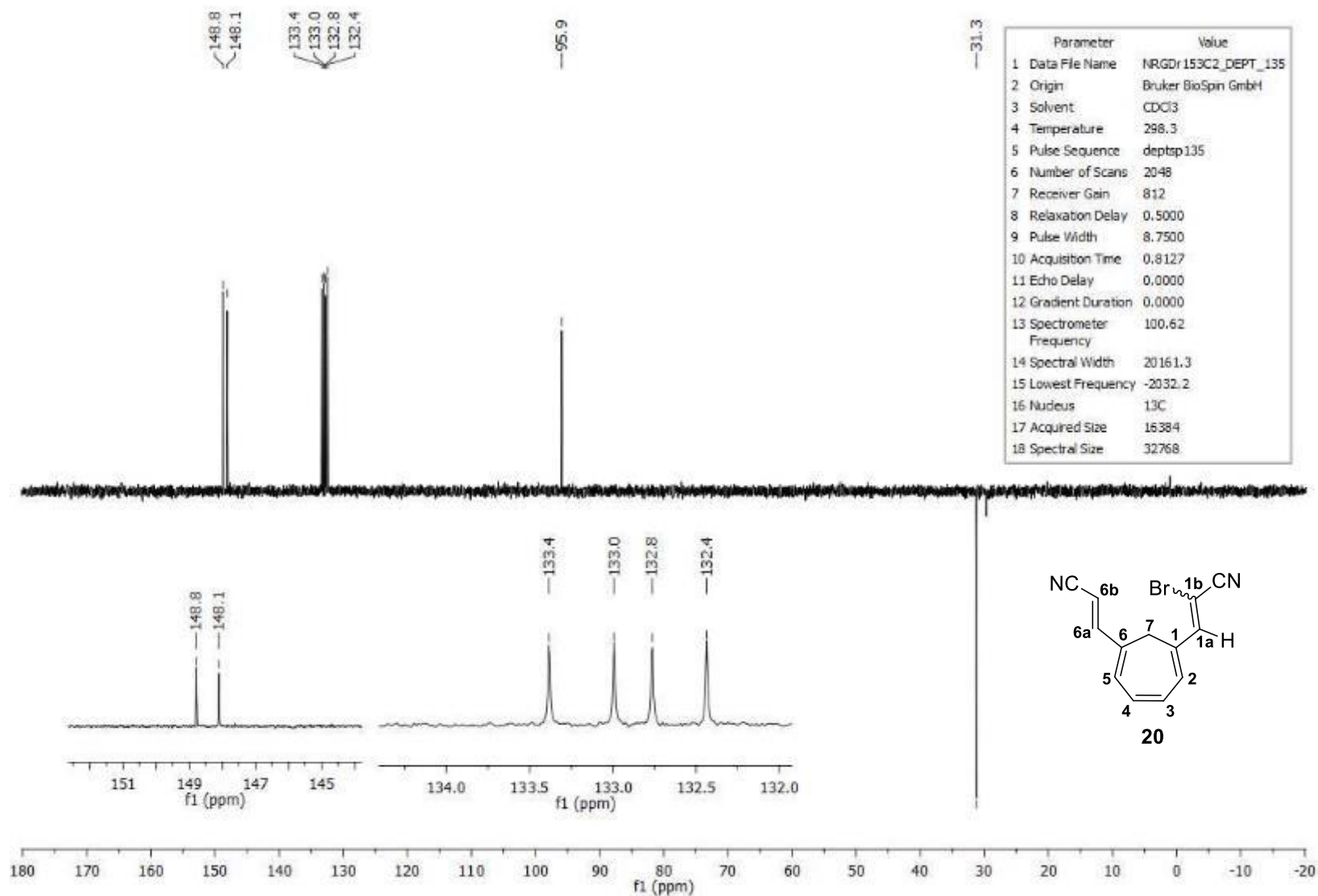


FIGURA 154: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **20**.

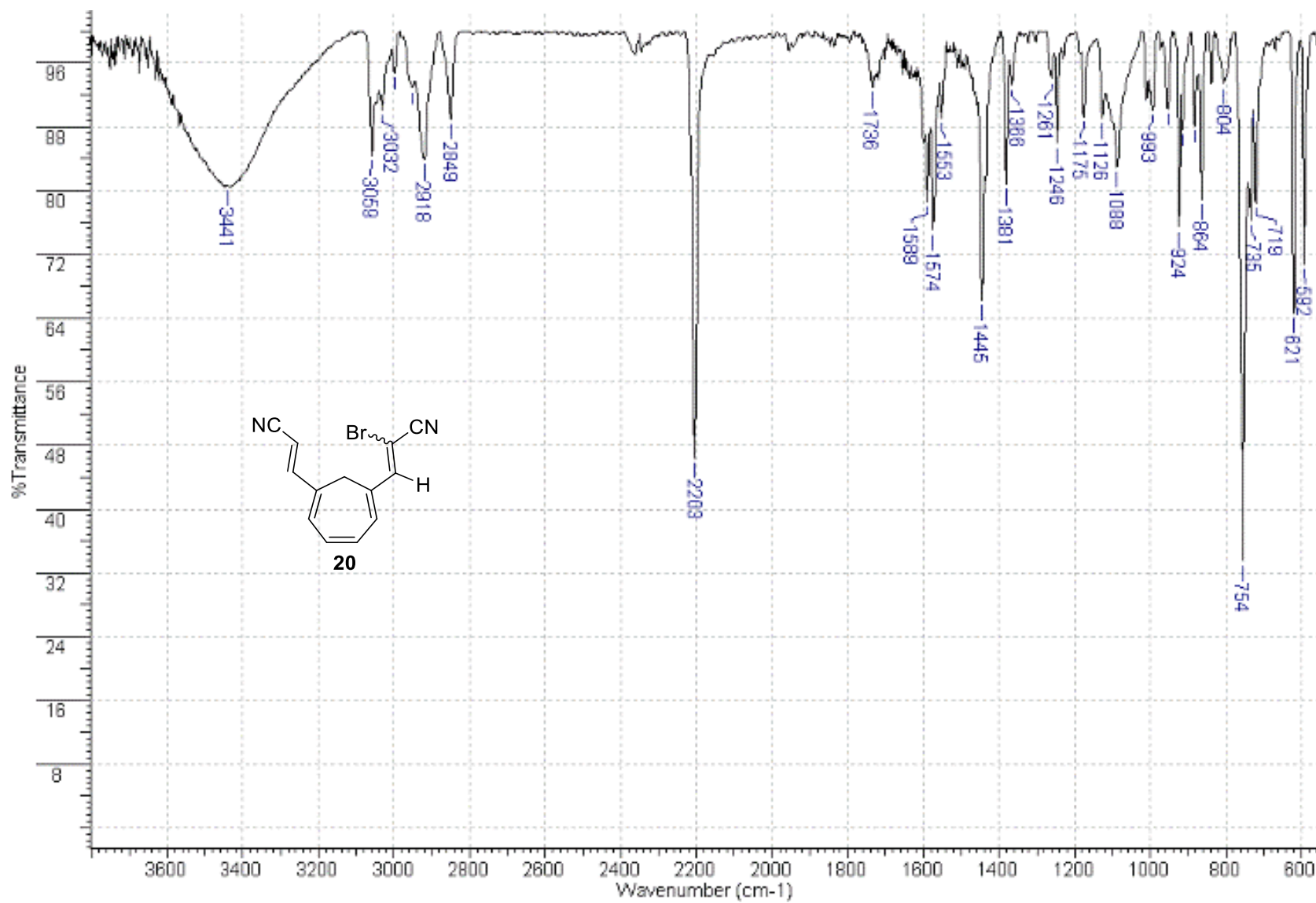
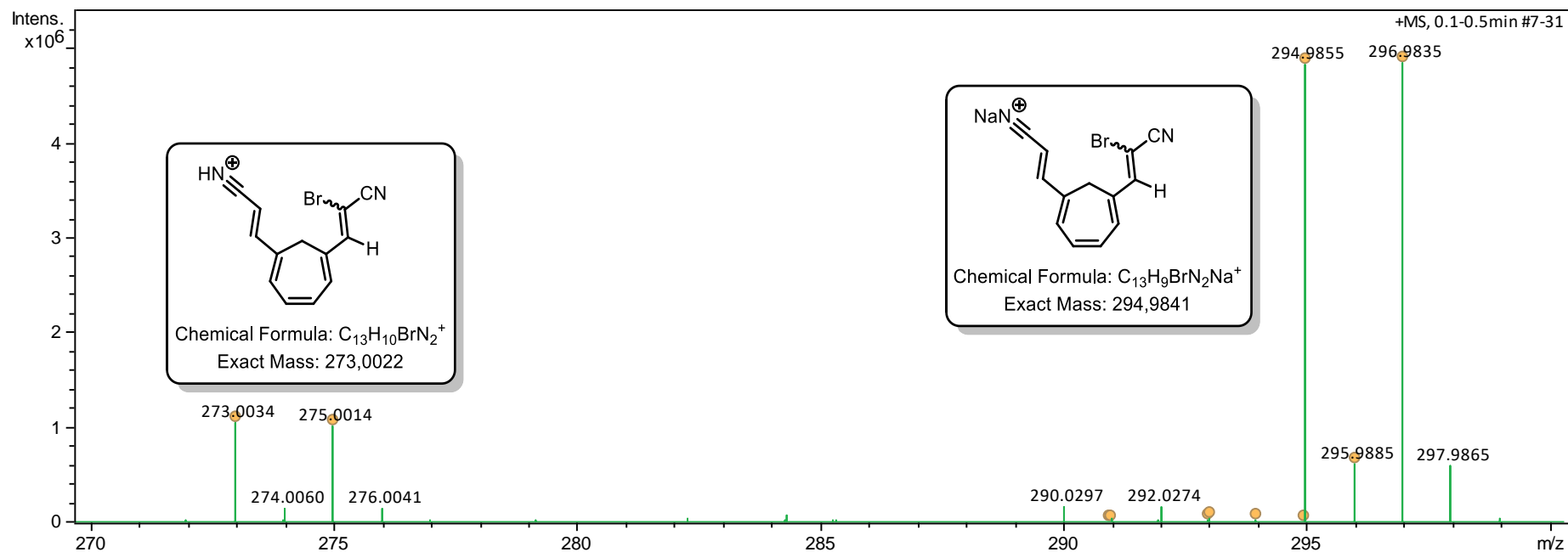


FIGURA 155: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto 20.

FIGURA 156: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto **20**.

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	Score	rdb	Adduct
273.0034	$C_{13}H_{10}BrN_2$	273.0022	-4.4	12.6	100.00	9.5	M+H
294.9855	$C_{13}H_9BrN_2Na$	294.9841	-4.5	18.5	100.0	9.5	M+Na

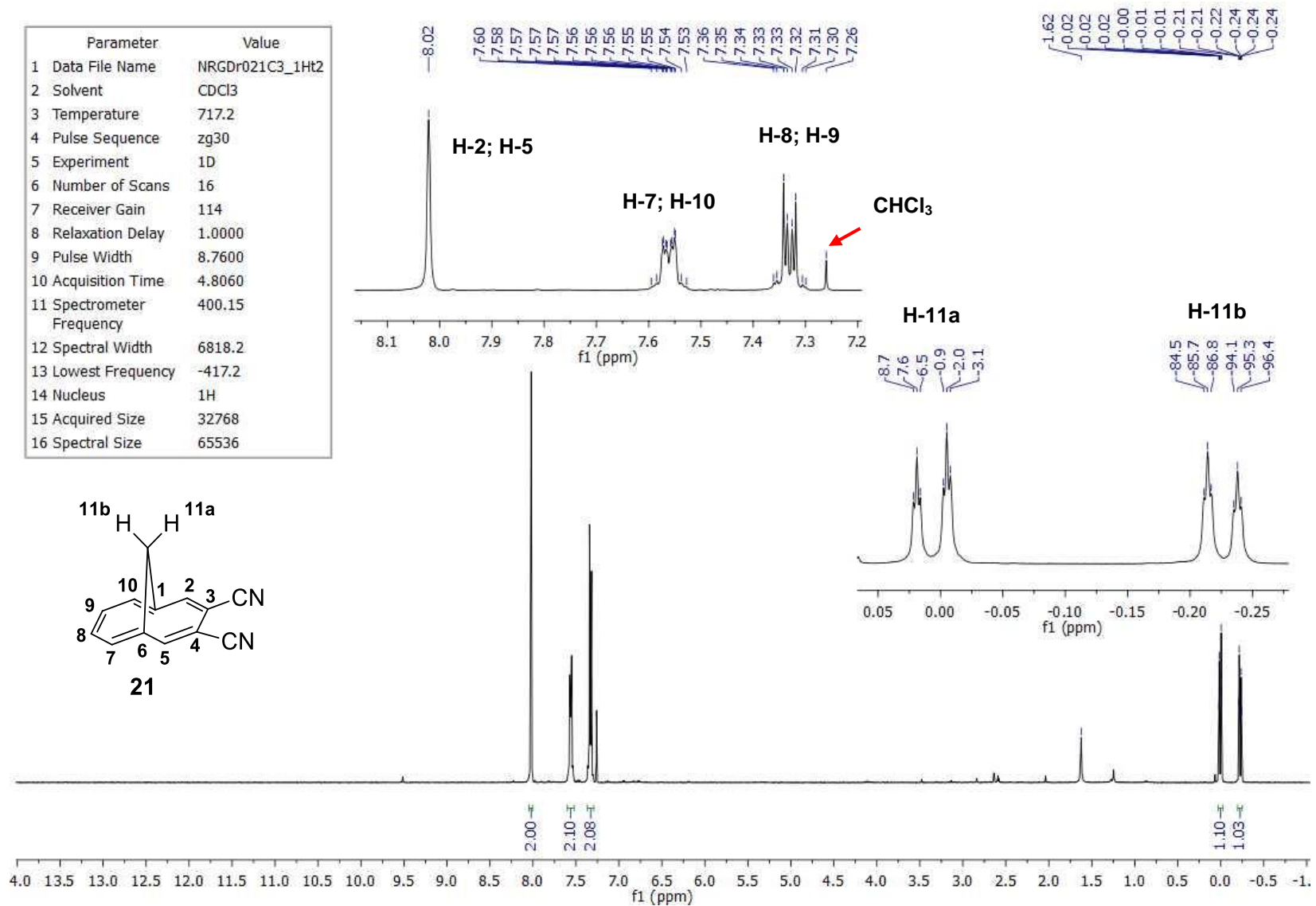


FIGURA 157: Espectro de ¹H RMN – anulenonitrilo **21**.

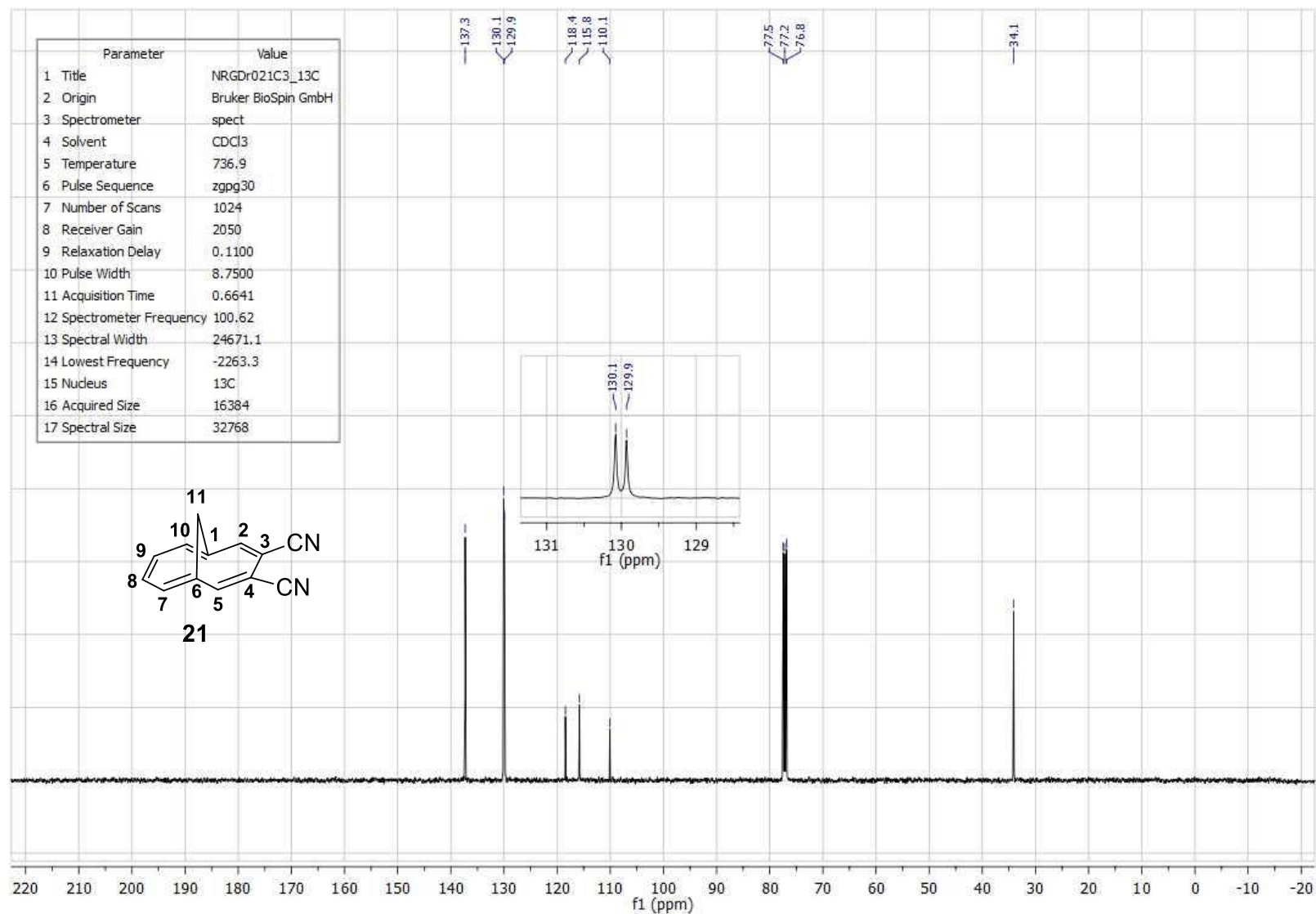
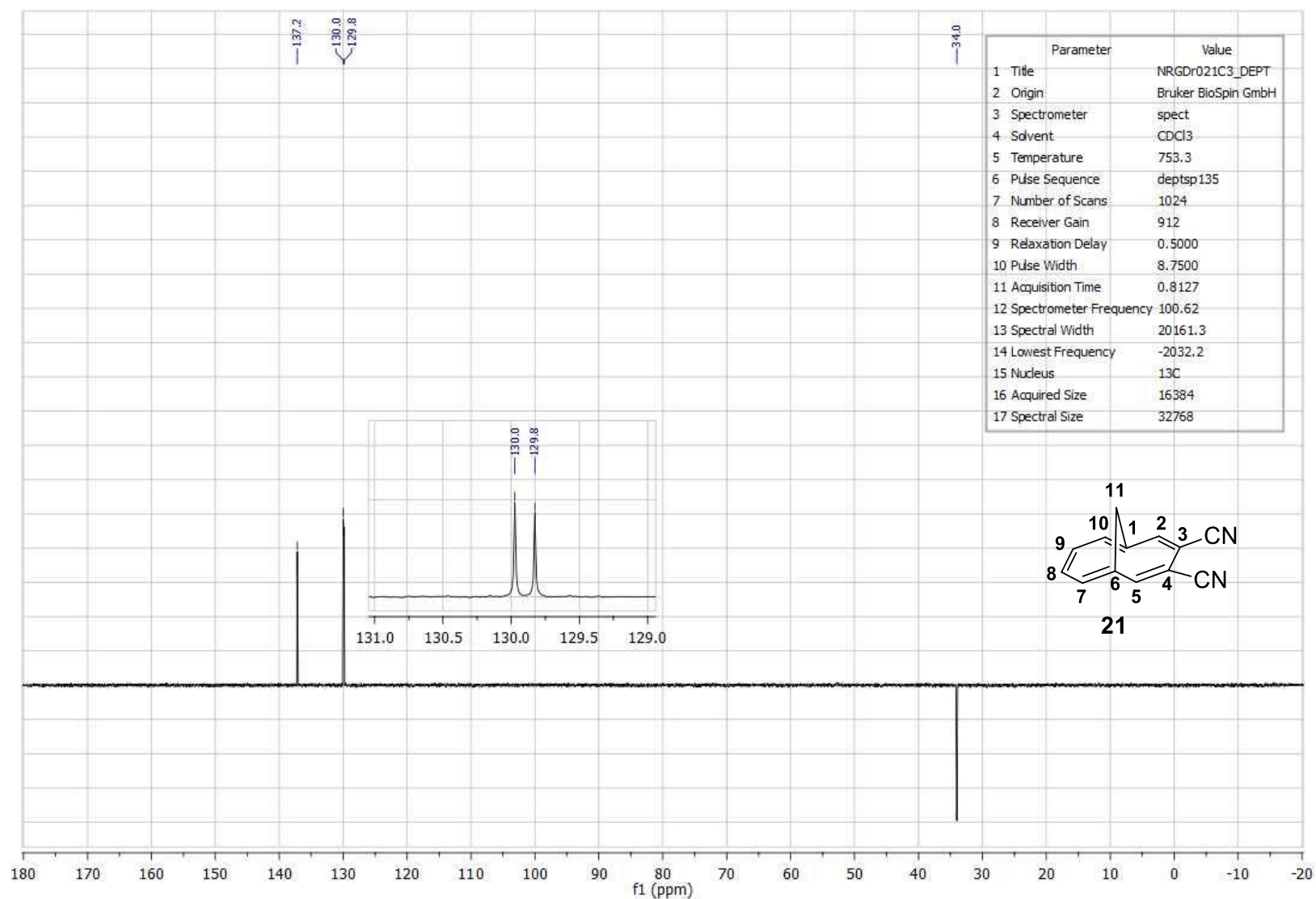


FIGURA 158: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – anulenonitrilo **21**.

FIGURA 159: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – anulenonitrilo **21**.

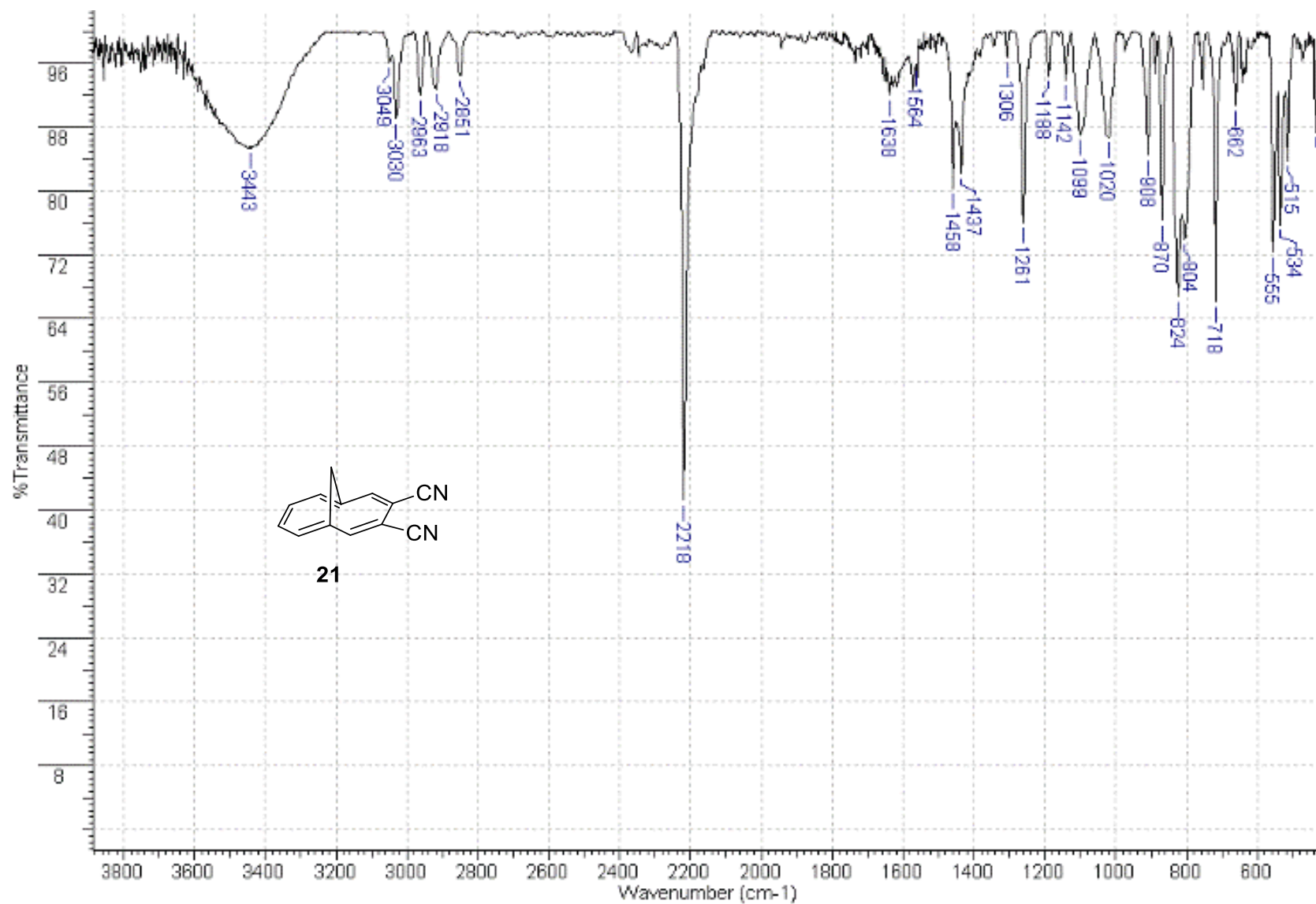


FIGURA 160: Espectro de IV (pastilha de KBr) - anulenitrilo **21**.

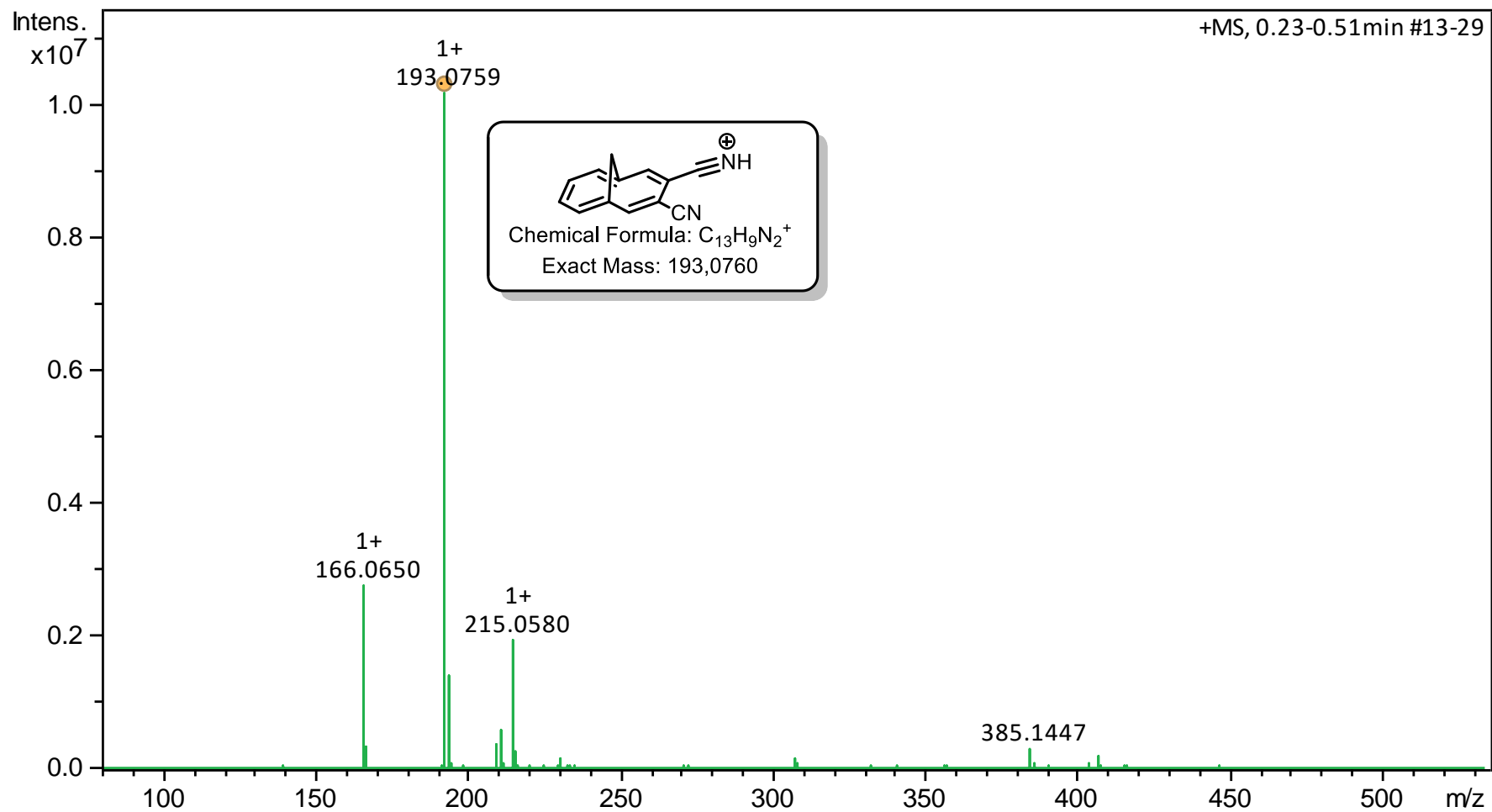


FIGURA 161: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – anulenonitrilo **21**.

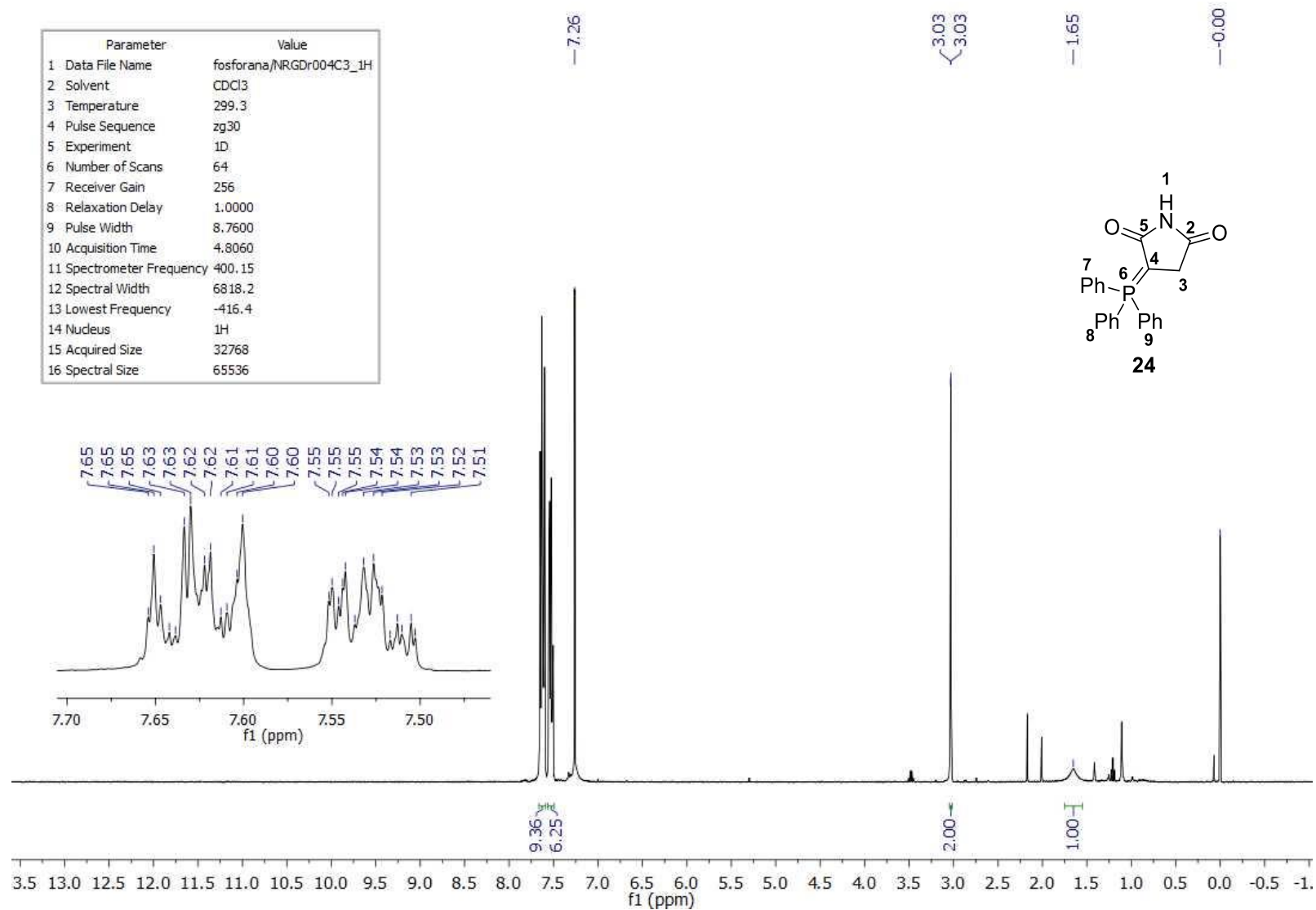


FIGURA 162: Espectro de ^1H RMN – fosforana **24**.

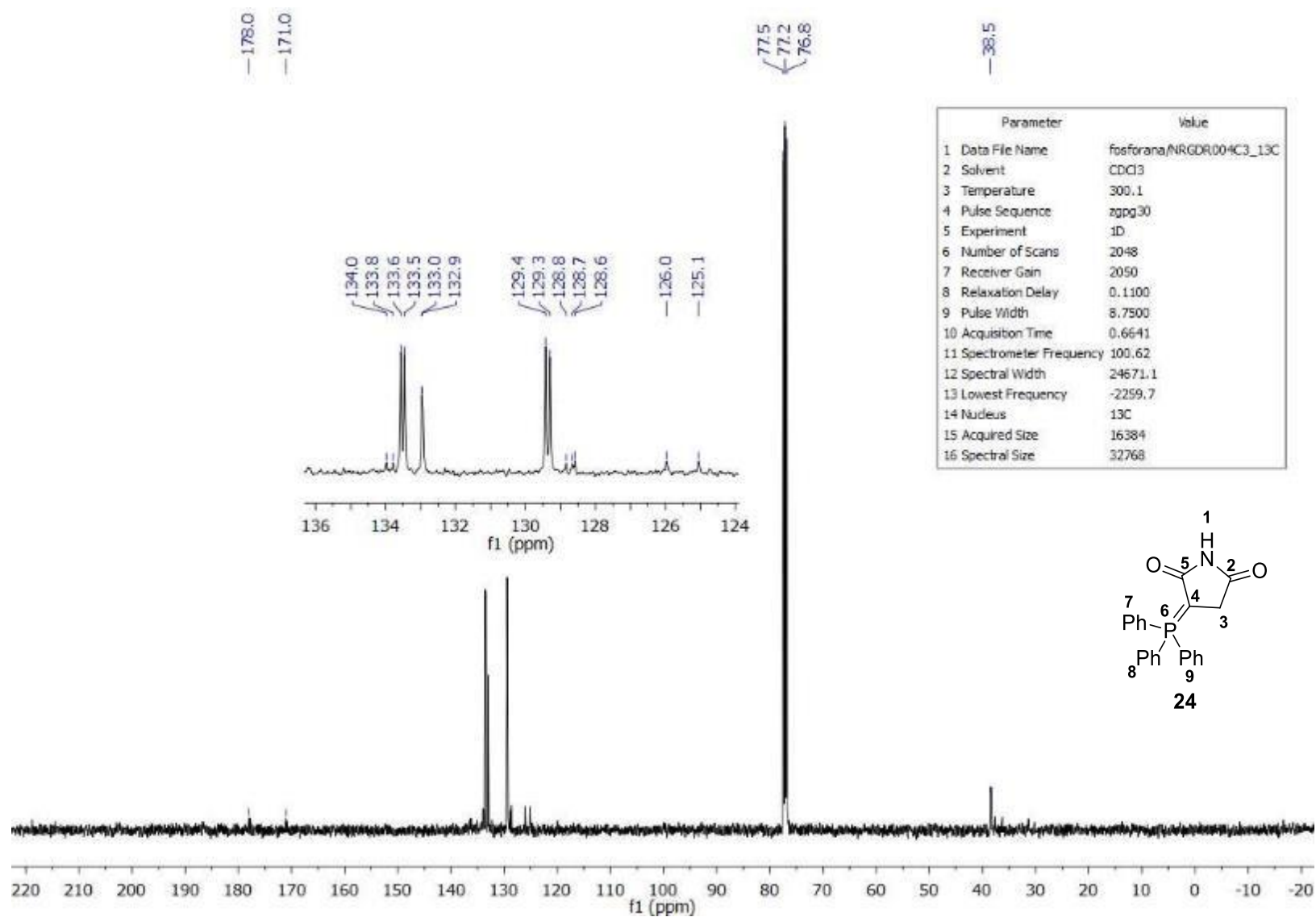


FIGURA 163: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – fosforana **24**.

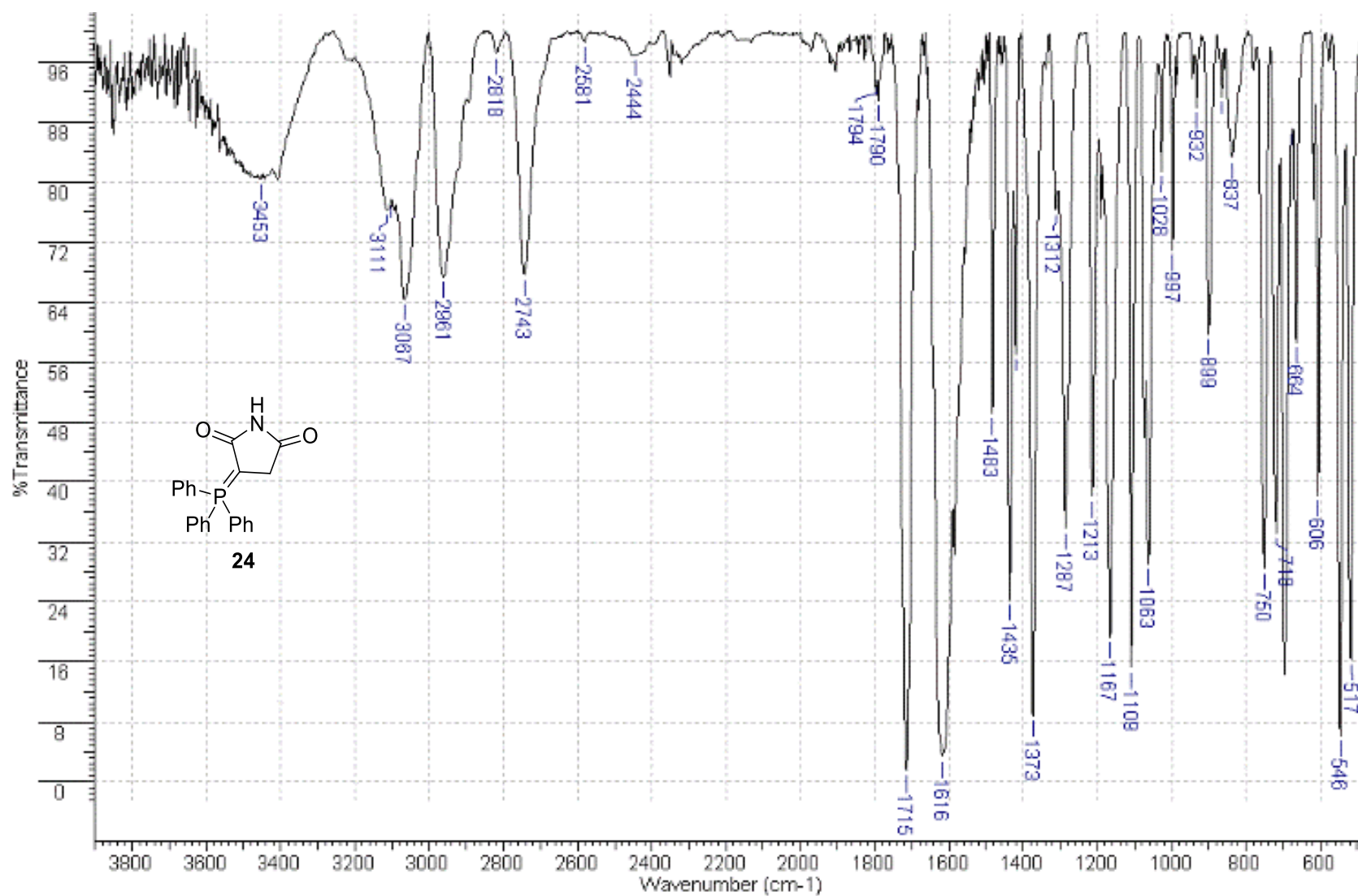


FIGURA 164: Espectro de IV (pastilha de KBr) – fosforana **24**.

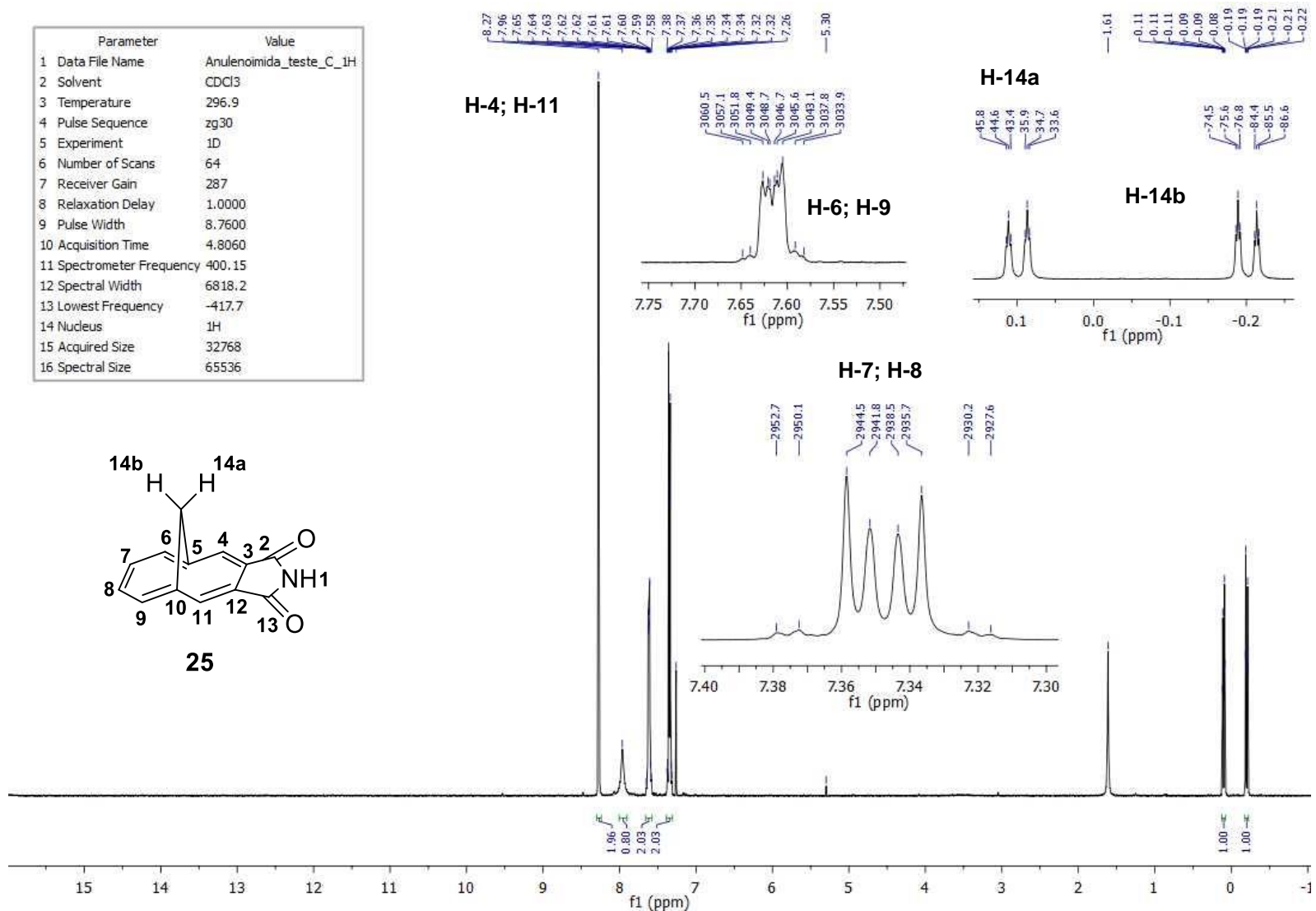


FIGURA 165: Espectro de RMN de ^1H da anulenoimida **25**.

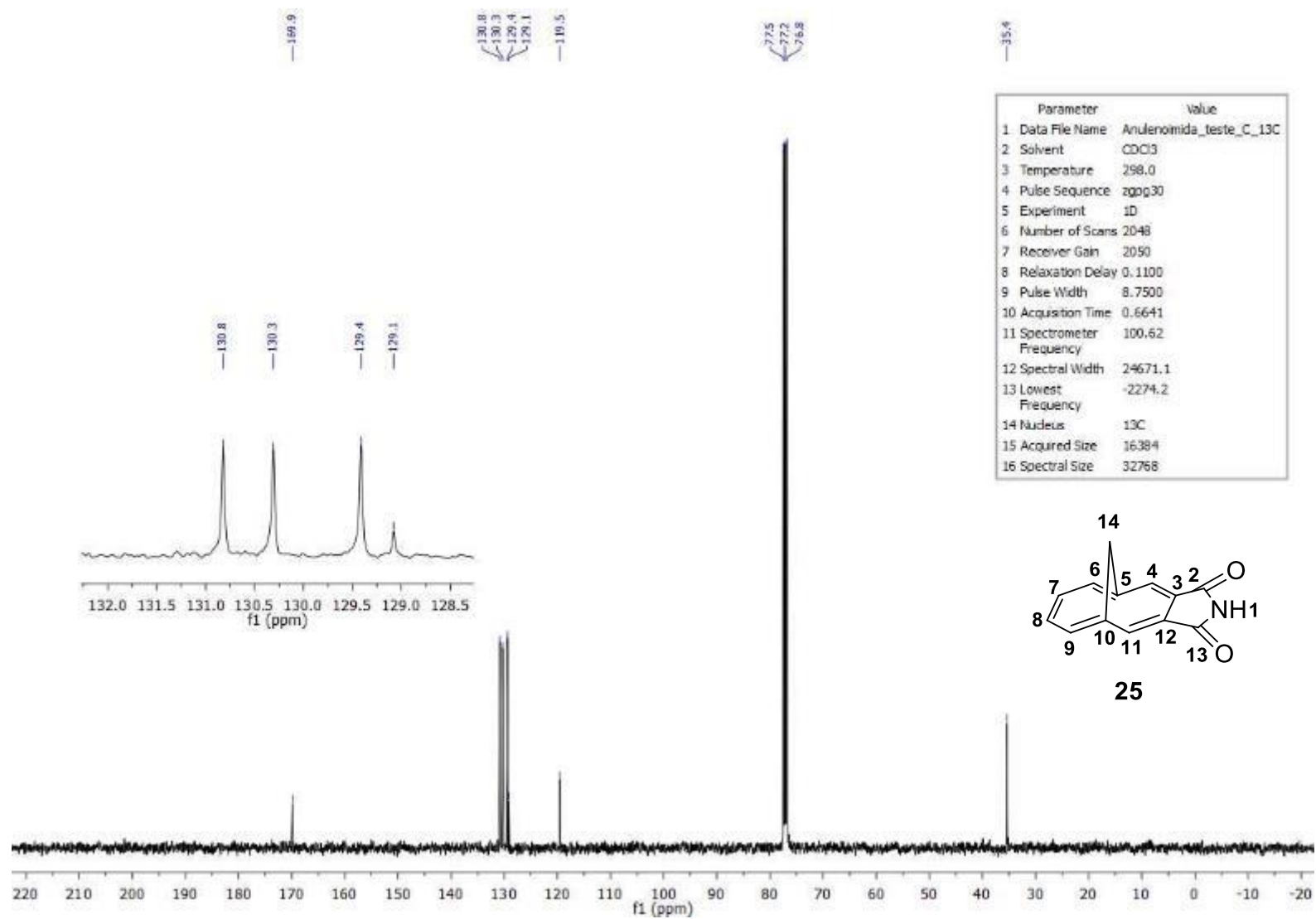


FIGURA 166: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – anulenoimida **25**.

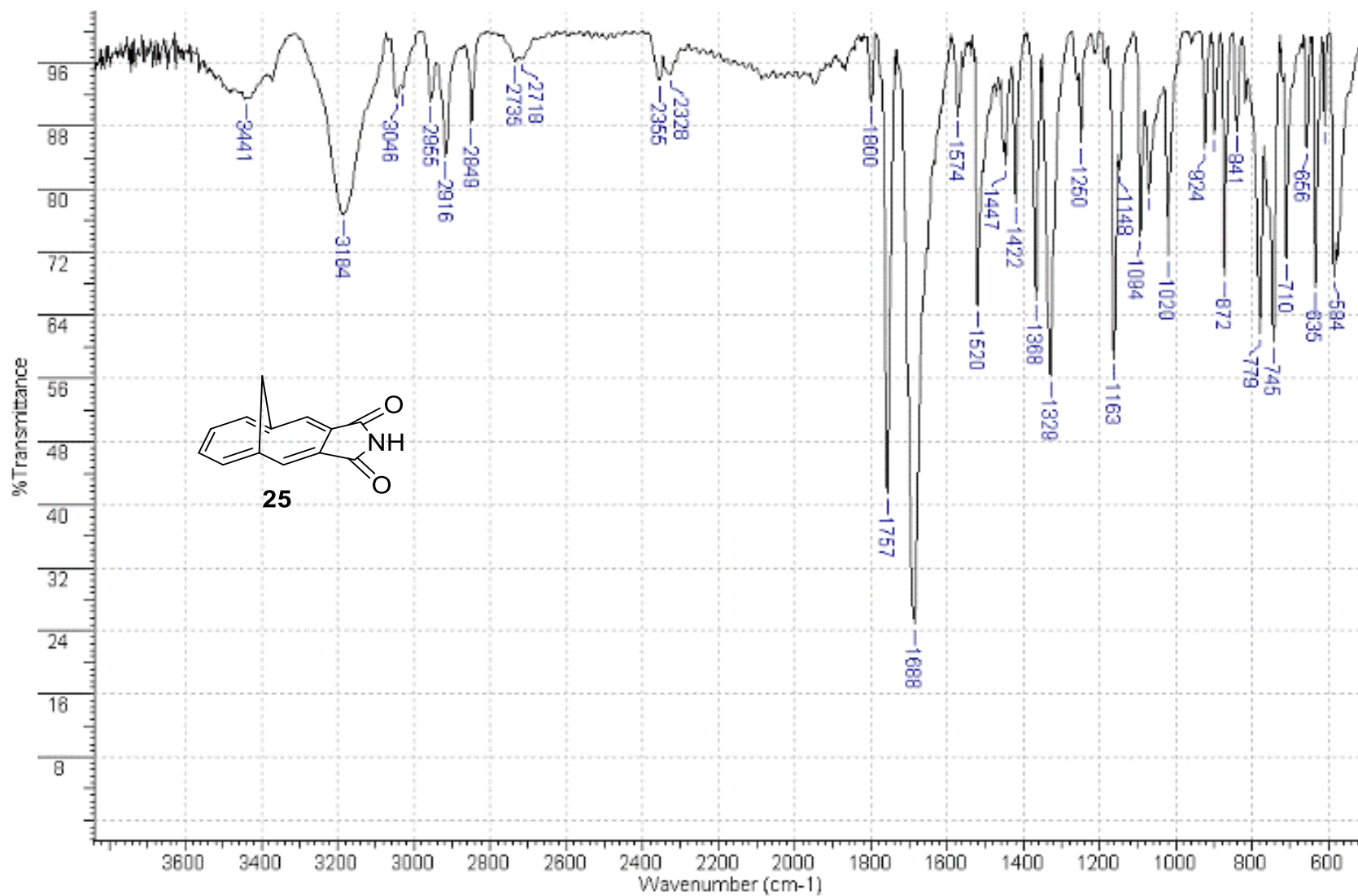
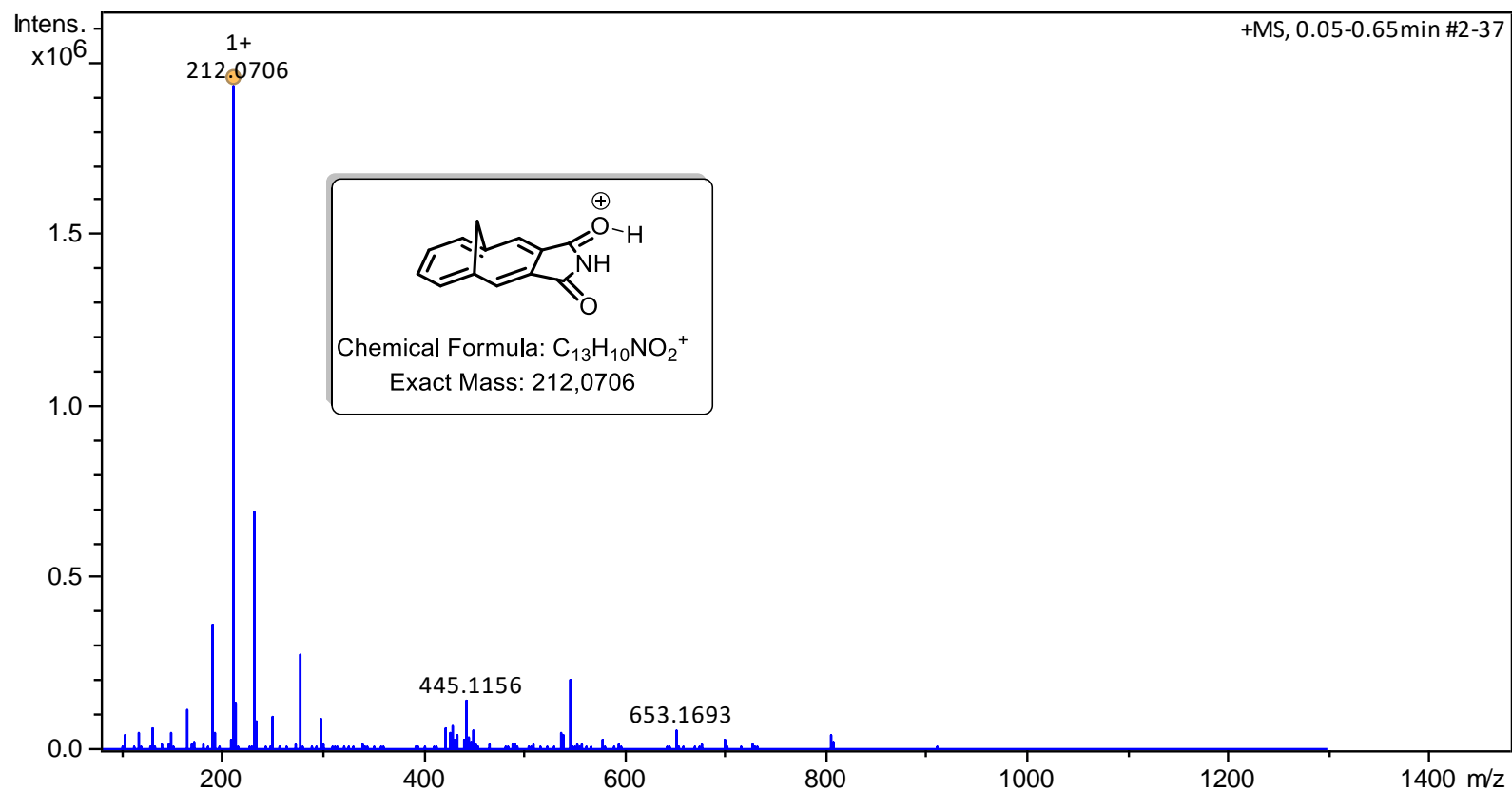


FIGURA 167: Espectro de IV (pastilha de KBr) composto – anulenoimida **25**.

FIGURA 168: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – anulenoimida **25**.

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	Score	rdb	Adduct
212.0706	C ₁₃ H ₁₀ NO ₂	212.0706	0.1	11.7	100	9.5	M+H

13 - Referências bibliográficas

¹ DE LA TORRE, G. & TORRES, T. “Synthetic advances in phthalocyanine chemistry” *J. Porphyrin Phthaloc.* **6**, 274-284, 2002. **b)** CLAESSENS, C. G.; HAHN, U. & TORRES, T. “Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications” *The Chemical Record*, **8**, 75–97, 2008. **c) c)** DUMOULIN, F.; DURMUS, M.; AHSEN, V. & NYOKONG, T. “Synthetic pathways to water soluble phthalocyanines and close analogs” *Coord. Chem Rev.*, 254(23-24), 2792-2847, 2010. **d)** LUKYANETS, E. A. & NEMYKIN, V. “The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs” *J. Porphyrin Phthaloc.* **14**, 1-40, 2010. **e)** MACK, J. & KOBAYASHI, N. “Low symmetry phthalocyanines and their analogues” *Chem. Rev.* **111**, 281-321, 2011. **f)** WANG, A.; LONG, L. & ZHANG, C. “Synthesis of unsymmetrical phthalocyanines: a brief overview” *Tetrahedron*, **68**(11), 2433-2451, 2012. **g)** SEKKAT, N.; VAN DEN BERGH, H.; NYOKONG, T.; LANGE, N. “Like a bolt in the blue: phthalocyanines in biomedical optics” *Molecules* **17**(1), 98-144, 2012. **h)** RAWLING, T & MCDONAGH, A. “Ruthenium phthalocyanine and naphthalocyanine complexes: synthesis, properties and applications” *Coord. Chem. Rev.* **251**, 1128–1157, 2007.

² GOBO, N. R. S. *Estratégias sintéticas para preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas*, Dissertação de Mestrado, Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, **2013**.

³ **a)** VAROTTO, A.; NAM, C.; RADIVOJEVIC, I.; TOMÉ, J. P. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; BLACK, C.T. & DRAIN, C. M. “Phthalocyanine blends improve bulk heterojunction solar cells” *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 2552-2554, 2010. **b)** HAYAT, A.; SHIVASHIMPI, G. M.; NISHIMURA, T.; FUJIKAWA, N.; OGOMI, Y.; YAMAGUCHI, Y.; PANDEY, S. S.; MA, T. & HAYASE, S. “Dye-sensitized solar cells based on axially ligated phosphorus-phthalocyanine dyes” *Applied Physics Express* **8**, 047001, 2015. **c)** IKEUCHI, T.; MORI, S.; KOBAYASHI, N. & KIMURA, M. “Low-symmetrical Zinc(II) benzonaphthoporphyrzine sensitizers for light-harvesting in Near-IR region of dye-sensitized solar cells” *Inorg. Chem.* **55**, 5014-5018, 2016.

⁴ **a)** LI, W.; YU, A.; HIGGINS, D. C.; LLANOS, B. G. & CHEN, Z. “Biologically inspired highly durable iron phthalocyanine catalysts for oxygen reduction reaction in polymer electrolyte membrane fuel cells” *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 17056-17058,

2010. **b)** MARTIN, C. S.; GOUVEIA-CARIDADE, C.; CRESPILO, F. N.; CONSTANTINO, C. J. L. & BRETT, C. M. A. "Iron phthalocyanine electrodeposited films: characterization and influence on dopamine oxidation" *J. Phys. Chem. C* **120**, 15698-1706, 2016. **c)** PARADINE, S. M. & WHITE, M. C. "Iron-catalyzed intramolecular allylic C–H amination" *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 2036-2039, 2012. **d)** SHINU, V. S.; PRAMITHA, P. & BAHULAYAN, D. "A novel highly stereoselective multi-component synthesis of N-substituted β -amino ketone derivatives using copper(II) phthalocyanine as reusable catalyst" *Tetrahedron Lett.* **52**, 3110-3115, 2011. **e)** PARADINE, S. M.; GRIFFIN, J. R.; ZHAO, J.; PETRONICO, A. L.; MILLER, S. M. & WHITE, M. C. "A Manganese catalyst for highly reactive yet chemoselective intramolecular C(sp³)–H amination" *Nature Chemistry* **7**, 987-994, 2015.

⁵ **a)** YUKSEL, F.; DURMUS, M. & AHSEN, V. "Photophysical, Photochemical and Liquid-Crystalline Properties of Novel Gallium(III) Phthalocyanines" *Dyes and Pigments* **90**(2), 191-200, 2011. **b)** BECHTOLD, I. H.; ECCHER, J.; FARIA, G. C.; GALLARDO, H.; MOLIN, F.; GOBO, N. R. S.; DE OLIVEIRA, K. T. & VON SEGGERN, H. "New columnar Zn-phthalocyanine designed for electronic applications." *J. Phys. Chem. B* **116**, 13554-13560, 2012. **c)** APOSTOL, P.; BENTALE, A.; RAJAOARIVELO, M.; CLÉRAC, R. & BOCK, H. "Regiospecific Synthesis of Tetrasubstituted Phthalocyanines and their Liquid Crystalline Order" *Dalton Trans.* 5569-5576, 2015. **d)** INCE, M.; MARTÍNEZ-DÍAZ, V.; BARBERÁ, J. & TORRES, T. "Liquid Crystalline Phthalocyanine–Fullerene Dyads" *J. Mater. Chem.* **21**, 1531-1536, 2011. **e)** MERT, H.; DINÇER, H.; ÇALIŞKAN, E.; ŞEN, B. N. & GÜRĞEL, Y.Ş. H. "Preparation of a New Polymer-Dispersed Liquid Crystal Film by Using Phthalocyanine-Functional Photocurable Copolymer" *J. Appl. Polym. Sci.* **132**, 41574-41582, 2015. **f)** APOSTOL, P.; ECCHER, J.; DOTTO, M. E. R.; COSTA, C. B.; CAZATI, T.; HILLARD, E. A.; BOCK, H. & BECHTOLD, I. H. "High Rectification in Organic Diodes Based on Liquid Crystalline Phthalocyanines" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 32390-32397, 2015.

⁶ **a)** LEE, W.; YUK, S. B.; CHOI, J.; JUNG, D. H.; CHOI, S.; PARK, J. & KIM, J. P. "Synthesis and Characterization of Solubility Enhanced Metal-Free Phthalocyanines for Liquid Crystal Display Black Matrix of Low Dielectric Constant" *Dyes and Pigments* **92**(3), 942-948, 2012. **b)** KARACA, H.; SEZER, S. & TANYELY, C. "Synthesis of L-Prolinol Substituted Novel Optically Active Phthalocyanines" *Dyes*

and Pigments 90(2), 100-105, 2011. **c)** MELVILLE, O. A.; LESSARD, B. H. & BENDER, T. P. "Phthalocyanine-Based Organic Thin-Film Transistors: A Review of Recent Advances" ACS Appl. Mater. Interfaces **7**, 13105-13118, 2015.

⁷ SAMEENOI, Y.; KOEHLER, K.; SHAPIRO, J.; BOONSONG, K.; SUN, Y.; COLLETT, J. JR.; VOLCKENS, J. & HENRY, C. S. "Microfluidic Electrochemical Sensor for On-Line Monitoring of Aerosol Oxidative Activity" J. Am. Chem. Soc. 134(25), 10562-10568, 2012 **b)** HUANG, W.; BESAR, K.; LECOVER, R.; RULE, A. M.; BREYSSE, P. N. & KATZ, H. E. "Highly sensitive NH₃ detection based on organic field-effect transistors with tris(pentafluorophenyl)borane as receptor" J. Am. Chem. Soc. 134(36), 14650-14653, 2012.

⁸ **a)** OBANDO, M. P. R.; GOBO, N. R. S.; DE OLIVEIRA, K. T.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A. & LOURO, S. R. W. "Photophysical Properties and Photodynamic Activity of a Novel Menthol-Zinc Phthalocyanine Conjugate Incorporated in Micelles" J. Photochem. Photobiol. A: Chem. **253**, 22-29, 2013. **b)** DE OLIVEIRA, K.T.; DE ASSIS, F. F.; RIBEIRO, A. O.; NERI, C. R.; FERNANDES, A. U.; BAPTISTA, M. S.; SERRA, O. A. & IAMAMOTO, Y. "Synthesis of Phthalocyanine-ALA Conjugates: Water-Soluble Compound with Low Aggregation" J. Org. Chem. **74**, 7962-7965, 2009. **c)** KUCINSKA, M.; SKUPIN-MRUGALSKA, P.; SZCZOLKO, W.; SOBOTTA, L.; SCIEPURA, M.; TYKARSKA, E.; WIERZCHOWSKI, M.; TEUBERT, A.; FEDORUK-WYSZOMIRSKA, A.; WYSZKO, E.; GDANIEC, M.; KACZMAREK, M; GOSLINSKI, T.; MIELCAREK, J. & MURIAS, M. "Phthalocyanine derivatives possessing 2-(morpholin-4-yl)ethoxy groups as potential agents for photodynamic therapy" J. Med. Chem. **58**, 2240-2255, 2015. **d)** PAVANI, C.; FRANCISCO, C. M. L.; GOBO, N. R. S.; DE OLIVEIRA, K. T. & BAPTISTA, M. S. "Improved photodynamic activity of a dual phthalocyanine-ALA photosensitizer" New J. Chem., **40**, 9666-967, 2016. **e)** ALONSO, L.; SAMPAIO, R. N.; SOUZA, T. F.M.; SILVA, R. C.; NETO, N. M. B.; RIBEIRO, A. O.; ALONSO, A. & GONÇALVES, P. J. "Photodynamic evaluation of tetracarboxy-phthalocyanines in model systems" J. Photochem. Photobiol. B **161**, 100-107, 2016. **f)** LOBO, A. C. S.; SILVA, A. D.; TOMÉ, V. A.; PINTO, S. M. A.; SILVA, E. F. F.; CALVETE, M. J. F.; GOMES, C. M. F.; PEREIRA, M. M. & ARNAUT, L. G. "Phthalocyanine labels for near-infrared fluorescence imaging of solid tumors" J. Med. Chem. **59**, 4688-4696, 2016.

⁹ **A)** NEMYKIN, V. N.; LUK'YANETS, E. A. in: *Handbook of Porphyrin Science – The Key Role of Peripheral Substituents in Chemistry of Phthalocyanines*, KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. eds.; Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **2010**, vol. 3, pp. 2-6. **b)** OLIVER, S.; SMITH, T. D. “Oligomeric Cyclization of Dinitriles in the Synthesis of Phthalocyanines and Related Compounds: The Role of the Alkoxide Anion” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1579-1582, 1987. **c)** GASPARD, S.; MAILLARD, Ph. Structure des phthalocyanines tetra tertio-butylees: mecanisme de la synthese *Tetrahedron Lett.* **43**, 1083-1090, 1987. **d)** YANG, C. H.; LIN, S. F.; CHEN, H. L.; CHANG, C. T. “Electrosynthesis of the Metal Phthalocyanine Complexes” *Inorg. Chem.* **19**, 3541-3543, 1980. **e)** BAUMANN, F.; BIENERT, B.; ROSCH, G.; VOLLMAN, H.; WOLF, W. “Isoindolenine als Zwischenprodukte der Phthalocyanin-Synthese“ *Angew. Chem.* **68**, 133-150, 1956. **f)** D'ASCANIO, A. M. A “*Study of Solvent and Metal Effects on the Formation of Phthalocyanines at Room Temperature*” - Dissertação de Mestrado, Graduate Programme in Chemistry, York University, 1999. **g)** DARWISH, W. M. A. “*Preparation, Characterization and X-ray Crystal Structures of New Axially Functionalized Phthalocyanines and Phthalocyanine Modified Sba-15 Materials*” - PhD thesis degree, Chemistry Department, Universität Marburg, 2006. **h)** DÖSCHER, B.; PRIESS, R. & GUNSSER, W. “Study of the Formation of Copper Phthalocyanine by EPR Spectroscopy” *Org. Mag. Res.* **22**, 658-661, 1984. **i)** CHRISTIE, R. M. & DEANS, D. D. “An Investigation into the Mechanism of the Phthalonitrile Route to Copper Phthalocyanines using Differential Scanning Calorimetry” *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 193-198, 1989. **j)** KHARISOV, B. I.; MENDEZ, U. O. & DE LA ROSA, J. R. “Low-Temperature Synthesis of Phthalocyanine and Its Metal Complexes” *Russ. J. Coord. Chem.* **32**, 617-631, 2006.

¹⁰ NYOKONG, T.; ANTUNES, E. in *Handbook of Porphyrin Science – Physicochemical Characterization*; Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guilard, R., eds.; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **2010**, vol. 7, cap. 34, pp. 293-312.

¹¹**a)** ERDEM, S. S.; NESTEROVA, I. V.; SOPER, S. A.; HAMMER, R. P. “Solid-phase synthesis of asymmetrically substituted “AB₃-type” phthalocyanines” *J. Org. Chem.* **73**(13), 5003-5007, 2008. **b)** MAYUKH, M.; SEMA, C. M.; ROBERTS, J. M. & MCGRATH, D. V. “Solvent-free synthesis of soluble, NEAR-IR absorbing titanyl phthalocyanine derivatives” *J. Org. Chem.* **75**(22), 7893-7896, 2010. **c)** IQBAL, Z.;

LYUBIMTSEV, A. & HANACK, M. "Synthesis of Phthalonitriles Using a Palladium Catalyst" *Synlett* 2008(15), 2287-2290, 2008. **d)** RODRIGUEZ-MORGADE, S. & HANACK, M. Synthesis, separation and characterization of the structural isomers of octa-*tert*-butylphthalocyanines and dienophilic phthalocyanine derivatives" *Chem. Eur. J.* 3(7), 1042-1051, 1997. **e)** VIOR, M. C. G.; DICELIO, L. E. & AWRUCH, J. "Synthesis and properties of phthalocyanine zinc(II) complexes replaced with oxygen and sulfur linked adamantane moieties" *Dyes Pigments* 83(3), 375-380, 2009. **f)** DUBININA, T. V.; TRASHIN, S. A.; BORISOVA, N. E.; BOGINSKAYA, I. A.; TOMILOVA, L. G. & ZEFIROV, N. S. "Phenyl-substituted planar binuclear phthalocyanines: synthesis and investigation of physicochemical properties" *Dyes Pigments* 93(1-3), 1471-1480, 2012. **g)** GÖKSEL M.; DURMUŞ, M. & ATILLA, D. "A comparative study on photophysical and photochemical properties of zinc phthalocyanines with different molecular symmetries" *J. Porphyr. Phthalocya.* 16(7-8), 895-906, 2012. **h)** RIBEIRO, A. O.; TOMÉ, J. P. C.; M.; NEVES, G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; SERRA, O. A. & TORRES, T. "First phthalocyanine- β -cyclodextrin dyads" *Tetrahedron Lett.* 47, 6129-6132, 2006. **i)** LOURENÇO, L. M. O.; PEREIRA, P. M. R.; MACIEL, E.; VÁLEGA, M.; DOMINGUES, F. M. J.; DOMINGUES, M. R. M.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; FERNANDES, R. & TOMÉ, J. P. C. "Amphiphilic phthalocyanine-cyclodextrin conjugates for cancer photodynamic therapy" *Chem. Commun.* **50**, 8363-8366, 2014.

¹² KADISH, K. M.; SMITH, K. M. & GUILARD, R. "Physicochemical Characterization", *The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., VII – Cap. 34*, 2010.

¹³ **a)** ALI, H.; AIT-MOHAND, S.; GOSSELIN, S.; VAN LIER, J. E. & GUÉRIN, B. "Phthalocyanine-peptide conjugates via palladium-catalyzed cross-coupling reactions" *J. Org. Chem.* 76, 1887-1890, 2011. **b)** HUANG, C.; BARLOW, S. & MARDER, S. R. "Perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic acid diimides: synthesis, physical properties, and use in organic electronics" *J. Org. Chem.* 76(8), 2386-2407, 2011. **c)** DUMOULIN, F.; ALI, H.; AHSEN, V. & VAN LIER, J. E. "Preparation of amphiphilic glycerol-substituted zinc phthalocyanines using copper-free Sonogashira cross-coupling in aqueous medium" *Tetrahedron Lett.* 52(34), 4395-4397, 2011. **d)** COOK, M. J. & CHAMBRIER, I. "Unmasking the chemistry and properties of non-peripherally

octasubstituted phthalocyanines” J. Porphyr. Phthalocy. 15(3), 149-173, 2011. e) DE LA ESCOSURA, A.; MARTÍNEZ-DÍAZ, M. V.; THORDARSON, P.; ROWAN, A. E.; NOLTE, R. J. M. & TORRES, T. “Donor-acceptor phthalocyanine nanoaggregates” J. Am. Chem. Soc. 125(40), 12300-12308, 2003. f) GARCÍA-FRUTOS, E. V.; DÍAZ, D. D.; VÁZQUEZ, P. & TORRES, T. “First synthesis of symmetrical and unsymmetrical conjugated trinuclear phthalocyanines covalently linked by ethynyl bridges” Synlett **19**, 3231-3236, 2006. g) GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, D. & TORRES, T. “Peripheral functionalization of subphthalocyanines” Eur. J. Org. Chem. 2009(12), 1871-1879, 2009. h) ERTUNÇ, B.; SEVİM, A. M.; DURMUS, M. & BAYIR, Z. A. “Synthesis, photochemical and photophysical properties of Zinc(II) and Indium(III) phthalocyanines bearing fluoroalkynyl functionalized substituents” Polyhedron 102, 649-656, 2015.

¹⁴ BROCKSOM, T. J.; DESIDERÁ, ALVES, L. C. & DE OLIVEIRA, K. T. “The new directions of organic synthesis” Curr. Org. Syn. **12**, 496-522, 2015.

¹⁵a) KADISH, K. M.; SMITH, K. M. & GUILARD, R. The Porphyrin Handbook – Synthetic Methodology, Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Ill, 2010; 2-6. b) OLIVER, S. & SMITH, T. D. “Oligomeric cyclization of dinitriles in the synthesis of phthalocyanines and related compounds: the role of the alkoxide anion” J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1579-1582, 1987. c) GASPARD, S. & MAILLARD, Ph. “Structure des phtalocyanines tetra tertio-butylees: mecanisme de la synthese” Tetrahedron 43(6), 1083-1090, 1987. d) YANG, C. H.; LIN, S. F.; CHEN, H. L.; CHANG, C. T. “Electrosynthesis of the metal phthalocyanine complexes” Inorg. Chem. 19(11), 3541-3543, 1980.

¹⁶ ZEBALLOS, N. C. L.; VIOR, M. C. G.; AWRUCH, J.; DICELIO, L. E. “An exhaustive study of a novel sulfur-linked adamantane tetrasubstituted zinc(II) phthalocyanine incorporated into liposomes” J. Photochem. Photobiol. A: Chem. **235**, 7-13, 2012.

¹⁷ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook.MT06853>.

- ¹⁸**a)** CLAESSENS, C. G.; HAHN, U. & TORRES, T. “Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications” *The Chemical Record*, **8**, 75–97, 2008. **b)** WALTER, M.G.; RUDINE, A. B. & WAMSER, C. C. “Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells” *J. Porphyr Phthaloc* 14(09), 759-792, 2010.
- ¹⁹**a)** VAGIN, S. & HANACK, M. “Synthesis and characterization of soluble octaaryl- and octaaryloxy-substituted metal-naphthalocyanines” *Eur. j. org. chem.* 2003(14), 2661-2669, 2003. **b)** CAMMIDGE, A. N.; CHAMBRIER, I.; COOK, M. J.; GARLAND, A. D.; HEENEY, M. J. & WELFORD, K. “Octaalkyl- and octaalkoxy-2,3-naphthalocyanines” *J. Porphyr. Phthaloc.* 1(1), 77-86, 1997.
- ²⁰ WANG, X.; TANG, D.; ZHEN, Z.; ZHANG, J.; LIU, X. “Synthesis, spectral and aggregation properties of a novel water-soluble tetracarboxynaphthalocyaninatozinc” *Dyes Pigments* 41(3), 193-198, 1999.
- ²¹ **a)** IQBAL, Z.; LYUBIMTSEV, A.; HANACK, M. & ZIEGLER, T. “Anomerically glycosylated zinc(II) naphthalocyanines” *Tetrahedron Lett.* 50(40), 5681-5685, 2009. **b)** JAKUBIKOVA, E.; CAMPBELL, I. H. & MARTIN, R. L. “Effects of peripheral and axial substitutions on electronic transitions of tin naphthalocyanines” *J. Phys. Chem. A* 115(33), 9205-9772, 2011.
- ²² KOVSHEV, E. I.; PUCHNOVA, V. A. & LUK'YANETS, E. A. “Phthalocyanines and related compounds. 6. synthesis of substituted naphthalene-2, 3-dicarbonitriles” *Zhurnal Oganicheskoi Khimii* **1971**, 7, 369.
- ²³**a)** OKU, T.; YOSHIDA, K.; SUZUKI, A.; AKIYAMA, T. & YAMASAKI, Y. “Fabrication and characterization of PCBM: P3HT bulk heterojunction solar cells doped with silicon naphthalocyanine” *Phys. Status Solidi C* 10(12), 1836-1839, 2013. **b)** GODDARD, V. *The synthesis and application of near-infrared absorbing dyes in photoelectrochemical cells*, PhD Thesis, School of Physical and Chemical Science – The Queensland University of Technology, **2006**.
- ²⁴**a)** NG, D. K. P.; -O YEUNG, Y.; CHAN, W. K.; -C. & YU, S. “Columnar liquid crystals based on 2,3-naphthalocyanine core” *Tetrahedron Letters* 38(38), 6701-6704, 1997. **b)** LU, R.; XU, K.; ZHONG, J.; ZHANG, Z.; WU, H. & LU, Z. “Liquid crystal alignment using naphthalocyanine Langmuir-Blodgett films” *Physics Letters A* 231(3-4), 289-293, 1997.

- ²⁵**a)** CUOMO, V.; JORI, G.; RIHTER, B.; KENNEY, M. E. & RODGERS, M. A. J. "Liposome-delivered Si(IV)-naphthalocyanine as a photodynamic sensitizer for experimental tumours: pharmacokinetic and phototherapeutic studies" *Br. J. Cancer* **62**, 966-970, 1990. **b)** HILL, R. A.; GARRETT, J.; REDDI, S.; ESTEROWITZ, T.; LIAW, L. H.; RYAN, J.; SHIRK, J.; KENNEY, M.; SHIMUZU, S. & BERNS, M. W. "Photodynamic therapy (PDT) of the ciliary body with silicon naphthalocyanine (SINc) in rabbits" *Lasers Surg. Med.* **18**(1),86-91, 1996. **c)** SONG, L.; LI, H.; SUNAR, U.; CHEN, J.; CORBIN, I.; YODH, A. G. & ZHENG, G. "Naphthalocyanine-reconstituted LDL nanoparticles for in vivo cancer imaging and treatment" *Int. J. Nanomedicine* **2**(4), 767-774, 2007.
- ²⁶**a)** TAI, S.; HAYASHIDA, S. & HAYASHI, N. "Photo-induced electron-transfer reaction of naphthalocyanine" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; 1637-1641, 1991. **b)** HIRAO, A.; AKIYAMA, T.; OKUJIMA, T.; YAMADA, H.; UNO, H.; SAKAI, Y.; ARAMAKI, S. & ONO, N. "Soluble precursors of 2,3-naphthalocyanine and phthalocyanine for use in thin film transistors" *Chem. Commun.* 4714-4716, 2008. **c)** NALWA, H. S.; SHIRK, J. S. in *Phthalocyanines: Properties and Applications* (Eds.: Leznoff, C. C.; Lever, A. B. P.), VCH Publishers, Inc., New York, **1996**, vol. 4, p. 79-181.
- ²⁷ BONNETT, R. "Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy" *Chem. Soc. Rev.* **24**, 19-33, 1995.
- ²⁸ CAMERIN, M.; RELLO-VARONA, S.; VALLANUEVA, A.; RODGERS, M. A. J. & JORI, G. "Metallo-naphthalocyanines as photothermal sensitizers for experimental tumours: In Vitro and in vivo studies" *Lasers in Surgery and Medicine* **41**(9), 665-673, 2009.
- ²⁹ MANDAL, B. K. & SOOKSIMUANG, T. "First synthesis of 5[helicene] fused phthalocyanines: exceptional solubilities and long Q-band absorptions" *J. Porphyrins Phthalocyanines* **6**, 66-72, 2002.
- ³⁰**a)** TAI, S. & HAYASHI, N. "Strong aggregation properties of novel naphthalocyanines" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; 1275-1279, 1991. **b)** YEUNG, Y.-O.; LIU, R. C. W.; LAW, W.-F.; LAU, P.-L.; JIANG, J. & NG, D. K. P. "Synthetic studies of substituted 2,3-naphthalocyanines" *Tetrahedron* **53**(27), 9087-9096, 1997. **c)** CHOI, M. T. M.; LI, P. P. S. & NG, D. K. P. "A direct comparison of the

aggregation behavior of phthalocyanines and 2,3-naphthalocyanines” *Tetrahedron* 56(24), 3881-3887, 2000.

³¹**a)** BROCKSOM, T. J.; ALVES, L. C.; WULF, G. D.; DESIDERÁ, A. L. & DE OLIVEIRA, K. T. “O prêmio Nobel de química em 2010: união direta de carbonos sp² e sp.” *Química Nova na Escola* 32, 233-239, 2010. **b)** Bäckvall, J. –E. in *Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010 - Palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis*, Kungl. Vetenskaps Akademien, **2010**, 1.

³²**a)** NICOLAOU, K. C.; BULGER, P. G.; SARLAH, D. “Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44(29), 4442-4489, 2005. **b)** SEECHURN, C. C. C. J.; KITCHING, M. O.; COLACOT, T. J.; SNIIECKUS, V. “Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel prize” *Angew. Chem. Int. Ed.* 51(21), 5062-5085, 2012.

³³ COOPER, T. W. J.; CAMPBELL, I. B.; MACDONALD, S. J. F. “Factors determining the selection of organic reactions by medicinal chemists and the use of these reactions in arrays (small focused libraries)” *Angew. Chem. Int. Ed.* 49(44), 8082-8091, 2010.

³⁴ TAUNTON, J.; COLLINS, J. L. & SCHREIBER, S. L. “Synthesis of natural and modified trapoxins, useful reagents for exploring histone deacetylase function” *J. Am. Chem. Soc.* 118(43), 10412-10422, 1996.

³⁵ DOCKENDORFF, C.; SAHLI, S.; OLSEN, M.; MILHAU, L. & LAUTENS, M. “Synthesis of dihydronaphthalenes via aryne Diels–Alder reactions: scope and diastereoselectivity” *J. Am. Chem. Soc.* 127(43), 15028-15023, 2005.

³⁶ FITJER, L. & QUABECK, U. “The Wittig reaction using potassium-*tert*-butoxide high yield methylenations of sterically hindered ketones” *Synthetic Communications* 15(10), 855-864, 1985.

³⁷ YANG, Q.; ALPER, H. & XIAO, W-J. “Efficient method for the synthesis of chiral pyrrolidine derivatives via ring-closing enyne metathesis reaction” *Org. Lett.* 9(5), 769-771, 2007.

³⁸YUSOP, R. M.; UNCITI-BROCETA, A. & BRADLEY, M. “A highly sensitive fluorescent viscosity sensor” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(18), 5780-5783, 2012.

³⁹**a)** KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “Strategic applications of named reactions in organic synthesis”, Elsevier, 2005, p.196-197. **b)** KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “Strategic

applications of named reactions in organic synthesis”, Elsevier, 2005, p. 310-311. **c)** KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “Strategic applications of named reactions in organic synthesis”, Elsevier, 2005, p. 434-442. **d)** KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “Strategic applications of named reactions in organic synthesis”, Elsevier, 2005, p. 448-450, 2005.

⁴⁰**a)** DE MEIJERE, A. & MEYER, F. E. “Fine feathers make fine birds: the heck reaction in modern garb” *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33**(23-24), 2379-2411, 1994.

b) CABRI, W. & CANDIANI, I. “Recent developments and new perspectives in the Heck reaction” *Acc. Chem. Res.* **28**(1), 2-7, 1995. **c)** BELESTSKAYA, I. P. & CHEPRAKOV, A. V. “The Heck reaction as a sharpening stone of Palladium catalysis” *Chem. Rev.* **100**(8), 3009-3066, 2000. **d)** WHITCOMBE, N. J.; HII, K. K. & GIBSON, S. E. “Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides” *Tetrahedron* **57**(35), 7449-7476, 2001.

⁴¹ GRUSHIN, V. V. & ALPER, H. “Transformations of chloroarenes, catalyzed by transition-metal complexes” *Chem. Rev.* **94**(4), 1047-1062, 1994.

⁴² ALI, H.; CAUCHON, N. & VAN LIER, J. E. “Pd-catalyzed Heck reaction for the synthesis of isomeric metallo tetravinylsulfo phthalocyanines and their photosensitizing properties” *Photochem. Photobiol. Sci.* **8**, 868-874, 2009.

⁴³ DE LA ESCOSURA, A.; MARTÍNEZ-DÍAZ, M. V.; BARBERÁ, J. & TORRES, T. “Self-organization of phthalocyanine-[60]fullerene dyads in liquid crystals” *J. Org. Chem.* **73**(4), 1475-1480, 2008.

⁴⁴ REDDY, M. R.; SHIBATA, N. YOSHIYAMA, H.; NAKAMURA, S. & TORU, T. “Synthesis and spectral properties of a deoxyribose-phthalocyanine conjugate using a Sonogashira coupling reaction” *Synlett* **4**, 628-632, 2007.

⁴⁵ DESHPANDE, R.; JIANG, L.; SCHMIDT, G.; RAKOVAN, J.; WANG, X.; WHEELER, K. & WANG, H. “A concise approach to the synthesis of *opp*-dibenzoporphyrins through the Heck reaction” *Org. Lett.* **11**(19), 4251-4253, 2009.

⁴⁶ JIANG, L.; ZAENGLEIN, R. A.; ENGLE, J. T.; MITTAL, C.; HARTLEY, C. S.; ZIEGLER, C. J. & WANG, H. “Water-soluble ionic benzoporphyrins” *Chem. Commun.* **48**, 6927-6929, 2012.

⁴⁷ DE OLIVEIRA, K. T. *Estudos sintéticos e Teóricos sobre Anulenos e Baquenolidas*, Tese de Doutorado, Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP, **2006**.

⁴⁸IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by MCNAUGHT, A. D. & WILKINSON, A. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by NIC, M.; JIRAT, J. & KOSATA, B. updates compiled by Jenkins, A. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook (acessado dia 04/05/2014 -as 13:11).

⁴⁹ VOGEL, E. & ROTH, H. D. "Synthese eines cyclodecapentaens" *Angew. Chem.* 76(3), 145, 1964

⁵⁰**a)** GRUNEWALD, G. L.; WARNER, A. M. & HAYS, S. J. "Medicinal chemistry of [10]annulenes and related compounds. 1,11-azatricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecane, 11-azatricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undeca-3,8-diene, and 11-azabicyclo[4.4.1]undeca-1,3,5,7,9-pentaene as antiviral agents" *J. Med. Chem.* 15(7), 747-750, 1972. **b)** NELSON, P. H.; BARTSCH, G. A.; UNTCH, K. G. & FRIELD, J. H. "Synthesis and antiinflammatory activity of some 1,6-methano[10]annuleneacetic acids" *J. Med. Chem.* 18(3), 583-586, 1975. **c)** BARRETT, D. G. & GELLMAN, S. H. "Effects of amphiphile topology on aggregation properties: distinctive behavior of contrafacial amphiphiles" *J. Am. Chem. Soc.* 115(20), 9343-9344, 1993. **d)** MCQUADE, D. T.; BARRET, D. G.; DESPER, J. M.; HAYASHI, R. K. & GELLMAN, S. H. "Effects of amphiphilic topology on self-association in solution, at the air-water interface, and in the solid state" *J. Am. Chem. Soc.* 117(17), 4862-4869, 1995.

⁵¹ **a)** VOGEL, E.; DEGER, H. M.; SOMBROEK, J.; PALM, J.; WAGNER, A. & LEX, J. "Synthesis of CH₂-bridged [4n + 2]annulenes by a building-block approach" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 41-43, 1980. **b)** VOGEL, E.; SCHÄFER-RIDDER, M.; WAGNER, A.; SCHWAMBORN, M. & GATO, A. R. "Cycloheptatrien-derivate und verfahren zu ihrer herstellung" EP 001167012A2, Nov 30, 1978. **c)** VOGEL, E.; SCHÄFER-RIDDER, M. & WAGNER, A. "Neue cycloheptatrien-verbindungen und verfahren zur herstellung von cyclo-heptatrien-verbiindungen" DE 2851790A1, Nov 30, 1978. **d)** VOGEL, E.; SCHÄFER-RIDDER, M. & WAGNER, A. "Neue cycloheptatrien-verbindungen und verfahren zur herstellung von cyclo-heptatrien-verbiindungen" EP 0011669A1, Apr 30, 1979.

⁵² **a)** VOGEL, E. "Recent advances in the chemistry of bridged annulenes" *Pure & Appl. Chem.* 54(5), 1015-1039, 1982. **b)** KENNEDY, R. D.; LLOYD, D. & McNAB, H. "Annulenes, 1980–200" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1601-1621, 2002. **c)** KURODA, S.; KAJIOKA, T.; FUKUTA, A.; THANH, N. C.; ZHANG, Y.; MIYATAKE,

R.; MOURI, M.; ZUO, S.; & ODA, M. "Revisitation of cycloheptatriene derivatives as a building block for various substituted and fused 1,6-methano[10]annulenes and substituted 4,9- methanothia[11]annulenes" *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **4**, 31-49, 2007.

⁵³ SARMAH, C. S. & KATAKY, J. C. S. "A novel synthesis of substituted 1,6-methano[10]annulene using a phase transfer catalyst" *Indian J. Chem.* **32B**, 1149-1150, 1993.

⁵⁴ **a)** KURODA, S.; TAMURU, N.; MIYATAKE, R.; MATSUMOTO, N.; HORINO, Y.; MIYAWAKI, D. & ODA, M. "Synthesis and emission properties of 1,6-methano[10]annulene-3,4-dicarboximides" *Heterocycles* **83(4)**, 789-796, 2011. **b)** ODA, M.; TOMOMI, N.; NEHA, M.; MIYAWAKI, D.; OHTA, A.; KURODA, S. & MIYATAKE, R. "A short-step synthesis of 1,6-methano[10]annulene-3,4-dicarboximides and their benzene-, naphthalene- and thiophene-annulated compounds" *Eur. J. Org. Chem.* 5976-5985, 2014.

⁵⁵ **a)** KURODA, S.; ODA, M.; ZUO, S.; KANAYAMA, K.; SHAH, S. I. M.; FURUTA, S.; MIYATAKE, R. & KYOGOKU, M. "Generation and [4+2] cycloaddition of 1,6-methano[10]annulene-3,4-quinodimethane: a novel synthesis of dimethyl 1,6-methanobenzo[3,4-a][10]annulene-13,14-dicarboxylate" *Tetrahedron Letters* **42(36)**, 6345-6348, 2001.

⁵⁶ERTAS, E. & OZTURK, T. "A new reaction of P₄S₁₀ and Lawesson's reagent; a new method for the synthesis of dithieno[3,2-*b*;2',3'-*d*]thiophenes" *Tetrahedron Letters* **45(17)**, 3405-3407, 2004.

⁵⁷NAKAYAMA, J.; HASEMI, R.; YOSHIMURA, K.; SUGIHARA, Y.; YAMAOKA, S. "Preparation of congested thiophenes carrying bulky substituents on the 3- and 4-positions and their conversion to the benzene derivatives" *J. Org. Chem.* **63(15)**, 4912-4924, 1998.

⁵⁸SCHWEIKART, K.; HANACK, M.; LÜER, L.; OELKRUG, D. "Synthesis, absorption and luminescence of a new series of soluble distyrylbenzenes featuring cyano substituents at the peripheral rings" *Eur. J. Org. Chem.* **2001(1)**, 293-302, 2001.

⁵⁹ **a)** BILLUPS, W. E.; BLACENEY, A. J. & CHOW, W. Y. "Bicyclo [4.1.0]hepta-1,3,5-triene" *Org. Synth. Coll.* **6**, 87-90, 1988. **b)** OKAZAKI, R.; O-OKA, M.; TOKITOH, N. & INAMOTO, N. "Synthesis and reactions of 1,6-dithiocyanato- and 1,6-diiodo-1,3,5-cycloheptatrienes" *J. Org. Chem.*, **50(2)**, 180-185, 1985. **c)** PRESTIEN, J. &

GÜNTHER, H. “¹²C labeling for the elucidation of reaction mechanisms—benzocyclopropene formation” *Angew. Chem. Int. Edit* 13(4), 276-277, 1974.

⁶⁰ a) WÖHRLE, D.; ESKES, M.; SHIGEHARA, K.; YAMADA, A. “A simple synthesis of 4,5-disubstituted 1,2-dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-octasubstituted phthalocyanines” *Synthesis* 1993(2), 194-196, 1993. b) MATEMATOMBO, F.; MAREE, M. D.; OZOEMENA, K.; WESTBROEK, P. & NYOKONG, T. “Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical studies of octaphenylthio-substituted phthalocyanines” 9(7), 484-490, 2005.

⁶¹ ASHTON, P. R.; GIRRESER, U.; GIUFFRIDA, D.; KOHNKE, F. H.; MATHIAS, J. P.; RAYMO, L. L. F.; SLAWIN, A. M. Z.; STODDART, J. F. & WILLIAMS, D. J. “Molecular belts. 2. Substrate-directed syntheses of belt-type and cage-type structures” *J. Am. Chem. Soc.* 115(13), 5422-5429, 1993.

⁶²DUDIČ, M.; CÍSAŘOVÁ & MICHL, J. “Synthesis of hexadehydrotribenzo[*a,e,h*][12]annulenes by acetylene insertion into an open-chain precursor” *J. Org. Chem.* 77(1), 68-74, 2012.

⁶³ CROCKETT, G. C.; SWANSON, B. J.; ANDERSON, D. R. & KOCH, T. H. “A preferred method for imide preparation” *Synthetic Communications* 11(6), 447-454, 1981.

⁶⁴ KUZNETSOVA, N. A.; SHEVCHENKO, E. N.; MAKAROV, D. A.; SLIVKA, L. K.; SOLOVYOVA, L. I.; KALIYA, O. L. & LUKYANETS, E. A. “Synthesis and photophysical studies of non-metal 2,3,9,10,16,17,23,24-octacarboxyphthalocyanine” *J. Porphyr. Phthaloc.* 16(12), 1244-1251, 2012.

⁶⁵SNOW, A. W. *Phthalocyanine Aggregation*, in: *The Chemistry of Phthalocyanines*, in: *Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific, Singapore, 2002, vol. 17, p. 163-168.

⁶⁶KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. “Physicochemical Characterization”, *The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., VII – Cap. 34*, 2010.

⁶⁷ SNOW, A. W. *Phthalocyanine Aggregation*, in: *The Chemistry of Phthalocyanines*, in: *Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific, Singapore, 2002, vol. 17, p. 142.

- ⁶⁸**a)** RODRÍGUEZ-MORGADE, S. & HANACK, M. "Synthesis, separation and characterization of the structural isomers of octa-*tert*-butylphthalocyanines and dienophilic phthalocyanine derivatives" *Chem. Eur. J.* 3(7), 1042-1051, 1997. **b)** GOBO, N. R. S., BROCKSOM, T. J., ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. & DE OLIVEIRA, K. T. "Synthesis of an octa-*tert*-butylphthalocyanine: a low-aggregating and photochemically stable photosensitizer" *Eur. J. Org. Chem.* 2013(23), 5028, 2013.
- ⁶⁹IEDA, N.; NAKAGAWA, H.; HORINOUCI, T.; PENG, T.; YANG, D.; TSUMOTO, H.; SUZUKI, T.; FUKUHARA, K. & MIYATA, N. "Peroxynitrite generation from a NO-releasing nitrobenzene derivative in response to photoirradiation" *Chem. Commun.*, **47**, 6449-6451, 2011.
- ⁷⁰ YANG, J. *Synthesis of novel red-shifted phthalocyanines*, PhD Thesis, The School of Chemical Science, Dublin City University, DCU, **2006**.
- ⁷¹ VAGIN, S. I.; FRICKENSCHMIDT, A.; KAMMERER, B. & HANACK, M. "First generation and trapping of a dehydrometallophthalocyanine starting from triazole-functionalized zinc phthalocyanine" *Chem. Eur. J.* 11(22), 6568-6573, 2005.
- ⁷² CLAESSENS, C. G.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, D.; MCCALLUM, C. M.; NOHR, R. S.; SCHUCHMANN, H-P. & TORRES, T. "On the mechanism of boron-subphthalocyanine chloride formation" *J. Porphyr. Phthalocya.* 11(03), 181-188, 2007.
- ⁷³ DE ASSIS, F. F.; FERREIRA, M. A. B.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. "NIR Bacteriochlorin Chromophores Accessed by Heck and Sonogashira Cross-Coupling Reactions on a Tetrabromobacteriochlorin Derivative" *Org. Biomol. Chem.* **14**, 1402-1412, 2015.
- ⁷⁴ a) DONATONI, M. C.; VIEIRA, Y. W.; BROCKSOM, T. J.; RABELO, A. C.; LEITE, E. R. & DE OLIVEIRA, K. T. "One-pot Sequential Functionalizations of meso-Tetrathienylporphyrins via Heck-Mizoroki Cross-coupling Reactions" *Tet Lett.* 57(27-28), 3016-3020, 2016. b) MORAES, F. C.; ROSSI, B.; DONATONI, M. C.; DE OLIVEIRA, K. T. & PEREIRA, E. C. "Sensitive determination of 17 β -estradiol in river water using a graphene based electrochemical sensor" *Anal. Chim Acta (Print)* 881, 37-43, 2015.

- ⁷⁵ ARAKI, K.; ENDO, H.; MASUDA, G. & OGAWA, T. "Bridging nanogap electrodes by in situ electropolymerization of a bis(terthiophenylphenanthroline)ruthenium complex" *Chem Eur. J.* 10(13), 3331-3340, 2004.
- ⁷⁶ PUNIDHA, S.; SINHA, J.; KUMAR, A. & RAVIKANTH, M. "First triazole-bridged unsymmetrical porphyrin dyad via click chemistry" *J. Org. Chem.* 73(1), 323-326, 2008.
- ⁷⁷ KIM, R.; YOO, S.-J.; KIM, E.-K.; YU, H. S.; SHIN, S. C.; LEE, S.-K.; KWON, S.-K. & KIM, Y.-H. "New limb structured blue light emitting materials for OLEDs" *Dyes Pigments*, 95(2), 384-391, 2012.
- ⁷⁸ PAQUETTE, L. A.; KANG, H.-J. & RA, C. S. "Stereocontrolled access to the most highly condensed pentalenolactone antibiotic. From cycloheptatriene to pentalenolactone P methyl ester" *J. Am. Chem. Soc.* 114(19), 7387-7395, 1992.
- ⁷⁹ CADAMURO, J.; DEGANI, I.; FOCHI, R.; GATTI, A. & PISCOPO, L. "General methods for synthesizing 2,4-diacylpyrroles and their precursors containing one or two masked acyl groups" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 273-283, 1993.
- ⁸⁰ SARHAR, A. E.-W. & IZUMI, T. "An efficient synthesis of 2-(3-methylbutoxy)-1,3-benzodithiole" *J. Chem. Research (S)*, 11-12, 2002.
- ⁸¹ BORG, A. P. T.; VAN HELDEN, R. & BICKEL, A. F. "The chemistry of cycloheptatriene: Part III: Formation of tropylium salts by autoxidation of cycloheptatriene in acidic media" *Recueil* 81(2), 164-176, 1962.
- ⁸² VOGEL, E.; FELDMANN, R. & DÜWEL, H. "Synthese des bicyclo[5,4,1]dodecapentaenylum ions aus cycloheptatrien-1,6-dialdehyd" *Tetrahedron Lett.* 19(22), 1941-1944, 1970.
- ⁸³ KÜRTI, L. & CZAKÓ, B. "Strategic applications of named reactions in organic synthesis" Elsevier, 2005, p. 176.
- ⁸⁴ STORM, P. & ANDERSSON, C.-H. "Iron-mediated synthetic routes to unsymmetrically substituted, sterically congested benzophenones" *J. Org. Chem.* 65(17), 5264-5274, 2000.
- ⁸⁵ KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. "Strategic applications of named reactions in organic synthesis", Elsevier, 2005, p. 264.
- ⁸⁶ AHN, G.; LANSIAUX, A.; GOOSSENS, J.-F.; BAILLY, C.; BALDEYROU, B.; SCHIFANO-FAUX, N.; GRANDCLAUDON, P.; COUTURE, A. & RYCKEBUSCH, A. "Indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11-diones conjugated to amino acids: synthesis,

cytotoxicity, DNA interaction, and topoisomerase ii inhibition properties” *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 8119, 2010.

⁸⁷ NAHM, S. & WEINREB, S. M. “*N*-methoxy-*n*-methyamides as effective acylating agents” *Tetrahedron Lett.* 22(39), 3815-3818, 1981.

⁸⁸ POUYSÉGU, L.; AVELLAN, A-V. & QUIDEAU, S. “Iodine(III)-mediated generation of nitrogen-tethered orthoquinol acetates for the construction of oxygenated indole, quinoline, and phenanthridine alkaloid motifs” *J. Org. Chem.* **2002**, 67(10), 3425-3436.

⁸⁹ KÜRTI, L. & CZAKÓ, B. “Strategic applications of named reactions in organic synthesis” Elsevier, 2005, p. 212.

⁹⁰ KURODA, S.; ODA, M.; ZUO, S.; KANAYAMA, K.; SHAH, S. I. M.; FURUTA, S.; MIYATAKE, R. & KYOGOKU, M. “Generation and [4+2] cycloaddition of 1,6-methano[10]annulene-3,4-quinodimethane: a novel synthesis of dimethyl 1,6-methanobenzo[3,4-*a*][10]annulene-13,14-dicarboxylate” *Tet. Lett.* 42(36), 6345-6348, 2001.

⁹¹ BELLUCCI, G.; BERTI, G.; BIANCHINI, R. & ORSINI, L. “The reaction of triethylamine with bromine. An evaluation of the formation constant of the transient 1:1 complex and a study of its conversion into products” *Tet. Lett.* 23(35), 3635-3638, 1982.

⁹² IORGA, B.; RICARD, L. & SAVIGNAC, P. “Carbanionic displacement reactions at phosphorus. Part III. Cyanomethylphosphonate vs. cyanomethylenediphosphonate. synthesis and solid-state structures” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 3311-3316, 2000.

⁹³ CRIMMINS, M. T.; SHAMZAD, M. & MATTSON, A. E. “A highly convergent approach toward (-)-Brevenal” *Org. Lett.* 12(11), 2614-2617, 2010.

⁹⁴ BARRIOS, J.; ROJAS, R.; ALCANTARA, A. R. & SINISTERRA, J. V. “Ba(OH)₂ as the catalyst in organic reactions: XVIII. Influence of the microcrystalline structure and the nature of active sites on catalytic activity” *J. Cat.* 112(2), 528-542, 1988.

⁹⁵ **a)** UCHIDA, H.; YOSHIYAMA, H.; REDDY, P. Y.; NAKAMURA, S. & TORU, T. “Novel synthesis of metal-free phthalocyanines from phthalimides and phthalic anhydrides with hexamethyldisilazane” *Synlett* 2003(13), 2083-2085, 2003. **b)** UCHIDA, H.; YOSHIYAMA, H.; REDDY, P. Y.; NAKAMURA, S. & TORU, T. “The synthesis of metal-free phthalocyanines from phthalonitriles with

hexamethyldisilazane” Bull. Chem. Soc. Jpn. **77**, 1401-1404, 2004. **c)** UCHIDA, H.; REDDY, P. Y.; NAKAMURA, S. & TORU, T. “Novel efficient preparative method for phthalocyanines from phthalimides and phthalic anhydride with HMDS” J. Org. Chem. **68**, 8736-8738, 2003.

⁹⁶ WALTER, M.G.; RUDINE, A. B. & WAMSER, C. C. “Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells” J. Porphyr. Phthaloc. **14**(09), 759-792, 2010.

⁹⁷ **a)** LUO, S.; ZHANG, E.; SU, Y.; CHENG, T. & SHI, C. “A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging” Biomaterials, **32**(29), 7127-7138, 2011. **b)** LV, F.; HE, X.; WU, L. & LIU, T. “Lactose substituted zinc phthalocyanine: A near infrared fluorescence imaging probe for liver cancer targeting” Bioorg. Med. Chem. Lett. **23**(6), 1878-1882, 2013. **c)** HARADA, T.; SANO, K.; SATO, K.; WATANABE, R.; YU, Z.; HANAOKA, H.; NAKAJIMA, T.; CHOYKE, P. L.; PTASZEK, M. & KOBAYASHI, H. “Activatable organic near-infrared fluorescent probes based on a bacteriochlorin platform: synthesis and multicolor *in vivo* imaging with a single excitation” Bioconj. Chem. **25**(2), 362-369, 2014.

⁹⁸ **a)** ALZEER, J.; ROTH, P. J. C. & LUEDTKE, N. W. “An efficient two-step synthesis of metal-free phthalocyanines using a Zn(II) template” Chem. Commun. 1970–1971, 2009. **b)** WOHRLE, D. & PREUSSNER, E. “Synthesis and Analytical Characterization of Polymers from 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic Acid Derivatives” Makromol. Chem. **186**, 2189 -2207, 1985. **c)** EDMONDSON, S. J. & MITCHELL, P. C. H. “Molybdenum Phthalocyanine” Polyhedron **5**(1/2), 315-317, 1986. **d)** ACHAR, B. N.; FOHLEN, G. M.; PARKERS, J. A. & KESHAVAYYA, J. “Synthesis and structural studies of metal 4,9,16,23_phthalocyanine tetraamines” Polyhedron **6**(6),1463-1467, 1987.

⁹⁹ **a)** GÜMRÜKÇÜ, G.; KARAOGLAN, G. K.; ERDOGMUS, A.; GÜL, A. & AVCIATA, U. “A novel phthalocyanine conjugated with four salicylideneimino complex: photophysics and fluorescence studies” Dyes Pigments **95**(2), 280-289, 2012. **b)** BEVERIDGE, A.C., BENCH, B.A., GORUN, S.M. & DIEBOLD, G.J. “Evaluation of photodynamic therapy agents through transient grating measurements” J. Phys. Chem. A, **107**(25), 5138-5143, 2003. **c)** MAREE, S., PHILLIPS, D. & NYOKONG, T. “Synthesis, photophysical and photochemical studies of germanium and tin phthalocyanine complexes” J. Porphyrin. Phthaloc. **6** (1), 17-25, 2002. **d)** ZHANG,

- X. & SHEN, T. "The photoactivity of substituted phthalocyanines to product" *Chin. Chem. Lett.*, 5, 115-116, 1994. **e)** KAESTNER, L.; CESSON, M.; KASSAB, K.; CHRISTENSEN, T.; EDMINSON, P. D.; COOK, M. J.; CHAMBRIER, I. & JORI, G. "Zinc n-octa-alkyl phthalocyanine in photodynamic therapy: photophysical properties, accumulation and apoptosis in cell cultures, studies in erythrocytes and topical application in Balb/c mice skin" *Photochem. Photobiol. Sci.* 2, 660-667, 2003.
- ¹⁰⁰ **a)** TOPAL, S. Z.; İŞCI, Ü.; KUMRU, U.; ATILLA, D.; GÜREK, A. G.; HIREL, C.; DURMUŞ, M.; TOMMASINO, J.-B.; LUNEAU, D.; BERBER, S.; DUMOULIN, F. & AHSEN, V. "Modulation of the Electronic and Spectroscopic Properties of Zn(II) Phthalocyanines by their Substitution Pattern" *Dalton Trans.* 43, 6897–6908, 2014. **b)** OGUNSIPE, A.; CHEN, J.-Y.; & NYOKONG, T. "Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine derivatives - effects of substituents and solvents" *New. J. Chem.* 28, 822-827, 2004.
- ¹⁰¹ RIBEIRO, J. "Fotofísica e determinação de parâmetros fotodinâmicos da ftalocianina de zinco em meios homogêneo e micro-heterogêneo" Uberlândia, Programa de Pós Graduação em Química – UFU, 2003, Dissertação de mestrado, 19-29.
- ¹⁰² WHEELER, B. L.; NAGASUBRAMANIAN, G.; BARD, A. J.; SCHECHTMAN, L. A.; DININNY, D. R. & KENNEY, M. E. "A silicon phthalocyanine and a silicon naphthalocyanine: synthesis, electrochemistry, and electrogenerated chemiluminescence" *J. Am. Chem. Soc.* 106, 7404-7410, 1984
- ¹⁰³ GOBO, N. R. S.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. "Soluble and Non-aggregated Phthalocyanines: Synthesis, Mechanistic aspects and Their Main Building Blocks" *Curr. Org. Synt.* **14**, 2017.
- ¹⁰⁴ TWISS, D. & HEINZELMANN, R. V. "The oxidation of iodinated phthalic and benzoic acids" *J. Org. Chem.* **15**, 496-510, 1950.
- ¹⁰⁵ WILLIAMSON, C. & Harrison, W. T. A. "4,5-Dibromophthalimide forms two centrosymmetric dimers, one linked by C—H...O hydrogen bonds and one by N—H...O hydrogen bonds" *Acta Crystallogr. C* 63(3), 185-186, 2007.
- ¹⁰⁶ DARMS, R.; THRELFALL, T.; PESARO, M.; ESCHENMOSER, A. "Cycloheptatrien-1, 6-dicarbonssäure und Bicyclo-[4,1,0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbonssäureanhydrid" *Helv.. Chim. Acta* **46**, 2893-2905, 1963.