

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

**Sobre a Síntese de Pirróis 3,4-Dissubstituídos e seus
Correspondentes Derivados Porfirínicos**

Francisco Fávaro de Assis

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

Orientador: Kleber Thiago de Oliveira

Bolsista FAPESP

São Carlos – SP
2013

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

A848sp Assis, Francisco Fávoro de.
Sobre a síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos e seus
correspondentes derivados porfirínicos / Francisco Fávoro
de Assis. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
204 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2013.

1. Química orgânica. 2. Síntese. 3. Porphirina. 4. Clorina. 5.
Terapia fotodinâmica. I. Título.

CDD: 547 (20^a)

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

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico do candidato Francisco Favaro de Assis, realizada em 28 de fevereiro de 2013:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Diogo Seibert Lütke

Prof. Dr. Diogo Seibert Lütke

Marco Antonio Barbosa Ferreira

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

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

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem - mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir.” (Albert Einstein)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao professor Kleber pela excelente orientação que me foi dada, como também por me mostrar a beleza da ciência e me ensinar a ter paixão por síntese orgânica, sem mencionar a grande amizade e companheirismo dignos de um conterrâneo jardinopolense.

Ao professor Timothy J. Brocksom, o famoso “Tim”, pelos excelentes conselhos que tanto ajudaram durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

As alunas de iniciação científica Juliana M. de Souza e Beatriz H. K. Assis pela grande contribuição ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos e amigas do grupo de Bio-orgânica, pelo companheirismo, amizade e sugestões feitas ao longo destes últimos dois anos.

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

Ao Grupo Bioquímica Micromolecular de Microorganismos (LaBioMMi) em especial a aluna Marilia, por todas as análises de massa realizadas.

A todos os docentes e funcionários do DQ/FFCLRP, pela excelente formação como químico, assim como a todos os grandes amigos que fiz por lá.

Ao professor Osvaldo Antônio Serra e à professora Yassuko Iamamoto, por terem me acolhido como aluno em seu grupo de pesquisa durante toda a minha iniciação científica, bem como a todos os membros dos laboratórios de Terras raras e Bioinorgânica pela amizade ao longo de todos estes anos.

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

A todos os meus amigos de Jardinópolis, de forma especial ao Braga, o Jean, o Leandro e o Ricardo pela imensa e verdadeira amizade que sempre se fez presente em vários dos momentos mais importantes da minha vida.

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

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

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

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

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

Abreviações

[M+H]⁺ - Íon molecular protonado

¹O₂ – Oxigênio no estado singleto

³O₂ – Oxigênio no estado tripleto

AcOEt – Acetato de etila

AcOH – Ácido acético

BF₃.O(Et)₂ – Trifluoreto de boro dietil éter

DCE – 1,2-Dicloroetano

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

DEPT - 135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer – angle 135°

DIBALH – Hidreto de di-isobutilalumínio

DIBF – 1,3-Difenilisobenzofurano

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

EROs – Espécies reativas de oxigênio

Et₂O – Éter dietílico

Et₃N – Trietilamina

EtCO₂H – Ácido propanóico

EtOH - Etanol

GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

gHMBC - Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

gHMQC - Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução

HWE – Horner-Wadsworth-Emmons

LDBBA - Hidreto de di-isobutil(*t*-butóxi)aluminato de lítio

LiAlH₄ – Tetra-hidretoaluminato de lítio

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MALDI – ionização e dessorção a laser assistida por matriz

MeCN – Acetonitrila

MeOH – Metanol

NaBH₄ – Boro-hidreto de sódio

p-Cloranil – 2,3,5,6-tetracloro-2,4-benzoquinona

PDT –Terapia fotodinâmica

PhCHO – Benzaldeído
PhCl – Monoclorobenzeno
PhNCO – Isocianato de fenila
PhNO₂ – Nitrobenzeno
PhSCI – Cloreto de fenilsulfenila
PTSA – Ácido *p*-toluenossulfônico
Py – Piridina
RMN – Ressonância magnética nuclear
t-BuOH – *terc*-Butanol
t-BuOK – *terc*-Butóxido de potássio
t-BuOLi – *terc*-Butóxido de lítio
TFA – Ácido trifluoroacético
THF – Tetra-hidrofurano
TosMIC – Isocianeto de *p*-toluenossulfonilmetila
TPP – *meso*-Tetrafenilporfirina
TPPF – *meso*-Tetraquis(pentafluorofenil)porfirina
TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila
TsNHNH₂ - *p*-toluenossulfonil-hidrazida
UV-Vis – Ultravioleta-Visível
Zn(OAc)₂ – Acetato de zinco(II)
Φ_Δ – Rendimento quântico de oxigênio singlete
Φ_F – Rendimento quântico de fluorescência

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de Jablonski.....	4
Figura 2. Estruturas da hematoporfirina e do Photofrin®	6
Figura 3. Fotossensibilizadores de 2 ^a e 3 ^a geração.....	7
Figura 4. Espectros de visível da <i>meso</i> -tetrafenilporfirina (TPP) (21) em tolueno (a), da tetrabenzoporfirina 22 (R= CO ₂ Et) em DMF (b) e da clorina 23 em AcOEt (c).....	8
Figura 5. Estrutura de um núcleo porfirínico.....	9
Figura 6. <i>meso</i> -Tetrafenilporfirina (TPP) (21).....	9
Figura 7. Porfirinas não-simétricas.....	13
Figura 8. Estrutura do composto 73b obtida através de análise de difração de raios X.....	24
Figura 9. Representação de como correm as interações entre núcleos porfirínicos.....	24
Figura 10. Isocianetos empregados na síntese de pirróis.....	26
Figura 11. Cromatograma obtido da mistura de compostos formados na redução de 4 com LDBBA.....	40
Figura 12. Espectros de massa dos compostos obtidos pela reação de 4 com LDBBA.....	41
Figura 13. Espectro de UV-Vis do composto 97 em piridina.....	46
Figura 14. Espectro de UV-Vis do composto 15 em CHCl ₃	63
Figura 15. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 15 (a). Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 125 (b).....	69
Figura 16. Espectros de gHMBC dos compostos 15 (a) e 125 (b).....	69
Figura 17. Espectro de UV-Vis de uma alíquota removida da reação entre o composto 15 , o trioxano 14 e o aminoácido 16	73
Figura 18. Espectros de UV-Vis em CHCl ₃ da clorina 18	76
Figura 19. Estrutura do azul de metileno e seu espectro de UV-Vis em EtOH.....	78
Figura 20. Consumo do DPBF na presença da clorina 18 durante as irradiações realizadas.....	79
Figura 21. Consumo do DPBF na presença do azul de metileno durante as irradiações realizadas.....	80
Figura 22. Espectros de fluorescência da TPP em tolueno.	82
Figura 23. Espectro de fluorescência da clorina 18 em tolueno.....	82

Figura 24. Estudos de agregação do composto 18 através de análises de UV-Vis em CHCl ₃	84
Figura 25. Estudos de agregação por RMN de ¹ H do composto 18 em CDCl ₃	85
Figura 26. Estrutura otimizada da clorina 18 utilizando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	86
Figura 27. Estudo de fotodegradação realizados com a clorina 18 em CHCl ₃	88
Figura 28. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3	122
Figura 29. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3	123
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 3	124
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4	125
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4	126
Figura 33. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 4	127
Figura 34. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 93	128
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 5	129
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 5	130
Figura 37. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 5	131
Figura 38. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6	132
Figura 39. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6	133
Figura 40. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 6	134
Figura 41. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, C ₆ D ₆) do composto 8	135
Figura 42. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 8	136
Figura 43. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 8	137
Figura 44. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 9	138
Figura 45. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 9	139
Figura 46. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 9	140
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 102	141
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 102	142
Figura 49. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 102	143
Figura 50. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) do composto 103	144
Figura 51. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CD ₃ CN) do composto 103	145
Figura 52. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CD ₃ CN) do composto 103	146
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 107	147
Figura 54. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 107	148
Figura 55. Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 107	149

Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 108	150
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 108	151
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 108	152
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 15	153
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 15	154
Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 15	155
Figura 62. Espectro de RMN de $g\text{HMBC}$ do composto 15	156
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 122	157
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 122	158
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 122	159
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 124	160
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 124	161
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 124	162
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 125	163
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 125	164
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 125	165
Figura 72. Espectro de RMN de $g\text{HMBC}$ do composto 125	166
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18	167
Figura 74. Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18	168
Figura 75. Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18	169
Figura 76. Expansão 3 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18	170
Figura 77. Expansão 4 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 18	171
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	172
Figura 79. Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	173
Figura 80. Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	174
Figura 81. Expansão 3 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	175

Figura 82. Expansão 4 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	176
Figura 83. Expansão 5 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	177
Figura 84. Expansão 6 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18	178
Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 18	179
Figura 86. Espectro de RMN de <i>g</i> HSQC do composto 18	180
Figura 87. Expansão 1 dos espectros de RMN de <i>g</i> HSQC do composto 18	181
Figura 88. Expansão 2 do espectro de RMN de <i>g</i> HSQC do composto 18	182
Figura 89. Espectro de RMN de <i>g</i> HMBC do composto 18	183
Figura 90. Expansão 1 do espectro de RMN de <i>g</i> HMBC do composto 18	184
Figura 91. Expansão 2 do espectro de RMN de <i>g</i> HMBC do composto 18	185
Figura 92. Expansão 3 do espectro de RMN de <i>g</i> HMBC do composto 18	186
Figura 93. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto 15	188
Figura 94. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto 125	189
Figura 95. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto 18	190
Figura 96. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto 3	192
Figura 97. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto 15	193
Figura 98. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto 125	194
Figura 99. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto 18	195

Lista de Esquemas

Esquema 1. Abordagem sintética para a síntese das porfirinas 12 e 13	xix
Esquema 2. Síntese da clorina 18	xxi
Scheme 3. Synthetic approach for the synthesis of porphyrins 12 and 13	xxii
Scheme 4. Synthesis of chlorin 18	xxiv
Esquema 5. Síntese da TPP.....	11
Esquema 6. Síntese de derivados de TPP empregando o método de Lindsey.....	13
Esquema 7. Síntese de uma porfirina do tipo 30	14
Esquema 8. Síntese da porfirina 36	14
Esquema 9. Síntese genérica de uma porfirina fazendo uso de um pirrol do tipo 37	15
Esquema 10. Síntese da <i>meso</i> -tetrafenil-tetrabenzoporfirina (42).....	16
Esquema 11. Proposta de mecanismo para a formação da <i>meso</i> -tetrafenil-tetrabenzoporfirina (42).....	17
Esquema 12. Síntese da Zn- <i>meso</i> -tetrafenil-tetrabenzoporfirina 41 a partir do isoindol.....	18
Esquema 13. Síntese do 2 ² ,2 ³ ,7 ² ,7 ³ ,12 ² ,12 ³ ,17 ² ,17 ³ -octa(carboximetil)-5,10,15,20-tetrafenil-tetrabenzoporfirinato de zinco (60) empregando o 5,6-di(carboximetil)-4,5,6,7-tetra-hidroisoindol 56	19
Esquema 14. Síntese de clorinas através da redução das respectivas porfirinas.....	21
Esquema 15. Reações 1,3-dipolar com TPPF.....	22
Esquema 16. Reação 1,3-dipolar com demanda inversa de elétrons empregando a TPP.....	23
Esquema 17. Uso da fenilmaleimida como dienófilo na reação de Diels-Alder com a protoporfirina IX dimetilester (71).....	23
Esquema 18. Síntese de pirróis pelo método de Knorr/Fujii.....	25
Esquema 19. Utilização de TosMIC na síntese de pirróis - síntese de van Leusen.....	26
Esquema 20. Síntese de pirróis pelo método de Barton-Zard.....	27
Esquema 21. Síntese das β -octaformilporfirinas 12 e 13	32
Esquema 22. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas 12 e 13	33
Esquema 23. Síntese dos derivados tetrabenco e tetrapiridoporfirinas hidrossolúveis 89 , 90 , 91 e 92	34

Esquema 24. Síntese do pirrol 3	37
Esquema 25. Proteção do pirrol 3	37
Esquema 26. Tentativa de redução parcial do composto 4 com DIBALH.....	38
Esquema 27. Tentativa de síntese do composto 6	39
Esquema 28. Tentativas de redução de 4 com LiAlH ₄	42
Esquema 29. Síntese do composto 5	43
Esquema 30. Representação geral e mecanismo da oxidação de Swern de alcoóis para aldeídos.....	44
Esquema 31. Tentativa de síntese do composto 5 pela metodologia de Swern.....	45
Esquema 32. Síntese do permanganato de dipiridilargentato (I).....	45
Esquema 33. Síntese do composto 6 empregando [Ag(Py) ₂]MnO ₄	46
Esquema 34. Síntese do dióxido de manganês.....	49
Esquema 35. Oxidação do composto 5 com MnO ₂	49
Esquema 36. Síntese do composto 8	50
Esquema 37. Desproteção do composto 8	51
Esquema 38. Representação esquemática das tentativas de síntese das porfirinas 10 e 11	52
Esquema 39. Proteção do pirrol 6 com 2,2-dimetiletano-1,2-diol.....	54
Esquema 40. Uso do pirrol 103 para preparar a porfirina 12	55
Esquema 41. Rota sintética alternativa para se obter os compostos 89 , 90 , 91 e 92	57
Esquema 42. Síntese do pirrol 107 através da reação de HWE entre o fosfonato 83 e o pirrol 6	58
Esquema 43. Desproteção do pirrol 107	58
Esquema 44. Representação do mecanismo de formação pirróis 105 e 112	59
Esquema 45. Uso do pirrol 108 para tentar preparar as porfirinas 85 e 86	60
Esquema 46. Reação do aminomalonato de dietila (84) com o 4,5-dimetoxiftalaldeído (118).....	61
Esquema 47. Tentativa de síntese do pirrol 121	61
Esquema 48. Síntese da porfirina 15	62
Esquema 49. Formilação do pirrol 3	64
Esquema 50. Redução do pirrol 122	65
Esquema 51. Síntese da porfirina 3 utilizando o pirrol 124	65
Esquema 52. Tentativa de síntese da porfirina 81	66

Esquema 53. Tentativa de redução da porfirina 15 com DIBALH.....	66
Esquema 54. Abordagem alternativa utilizando a zincoporfirina 125	67
Esquema 55. Metalção da porfirina 15	68
Esquema 56. Tentativa de redução do composto 125	68
Esquema 57. Proposta sintética envolvendo a porfirina 15 e o dipolo 17	71
Esquema 58. Reação entre o composto 15 e o dipolo 17	72
Esquema 59. Síntese otimizada da clorina 18	75
Esquema 60. Reação do DPBF com o $^1\text{O}_2$	77
Esquema 61. Fotodegradação de uma porfirina.....	87
Esquema 62. Reação do pirrol 6 com butanona.....	89
Esquema 63. Abordagem sintética proposta para a obtenção das porfirinas 12 e 13	90

Lista de Tabelas

Tabela 1: Condições reacionais testadas na síntese de 6 empregando [Ag(Py) ₂]MnO ₄	47
Tabela 2: Condições estudadas para a síntese de 6 empregando MnO ₂ como agente oxidante.....	50
Tabela 3: Condições reacionais testadas na primeira etapa da síntese das porfirinas 10 e 11	52
Tabela 4: Condições reacionais testadas na segunda etapa da síntese das porfirinas 10 e 11	53
Tabela 5: Condições reacionais testadas na etapa de formação do porfirinogênio para a síntese da porfirina 15	63
Tabela 6: Condições reacionais testadas na etapa de oxidação do porfirinogênio para a síntese da porfirina 15	64

Sumário

RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxii
1. Introdução.....	1
1.1. Terapia Fotodinâmica (PDT).....	2
1.1.1. Histórico.....	2
1.1.2. Princípios.....	3
1.1.3. Fotossensibilizadores.....	5
1.1.3.1. Características.....	5
1.1.3.2. Fotossensibilizadores Comerciais.....	5
1.2. Compostos Porfirínicos e Seus Derivados do Tipo Tetrabenzoporfirinas.....	7
1.3. Porfirinas.....	9
1.4. Tetrabenzoporfirinas.....	15
1.5. Clorinas.....	20
1.6. Pirróis.....	25
2. Objetivos.....	29
3. Plano de Pesquisa.....	31
4. Resultados e Discussão.....	35
4.1. Síntese do Pirrol Diformilado 6	36
4.2. Tentativas de Preparação das Porfirinas 10 e 11	50
4.3. Proteção com 2,2-Dimetilpropano-1,3-diol.....	54
4.4. Abordagem Sintética Alternativa Elaborada para Sintetizar os Compostos 89 , 90 , 91 e 92 – Nova Proposta.....	56
4.5. Síntese do Pirrol 108 e Tentativas Efetuadas para se Obter os Compostos 85 e 86	57
4.6. Tentativas de Preparação do Pirrol 106	61
4.7. Síntese da porfirina 15 e tentativas de preparação dos compostos 19 e 82	62

4.8. Síntese da Clorina 18 Através da Reação 1,3-Dipolar Entre a Porfirina 15 e o Ileto de Azometino Benzílico 17	70
4.9. Estudos Fotofísicos Realizados com o Composto 18	76
4.9.1. Rendimento Quântico de Oxigênio Singlete (Φ_{Δ}).....	76
4.9.2. Rendimento quântico de fluorescência (Φ_F).....	80
4.9.3. Estudos de Agregação por UV-Vis e RMN.....	83
4.9.4. Estudos de Fotodegradação.....	87
5. Conclusões e Perspectivas Futuras.....	89
6. Parte Experimental.....	91
6.1. Generalidades.....	91
6.2. Índice de Reações.....	93
6.3. Procedimento Experimental.....	97
6.3.1. Síntese do 1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato de di-étila (3).....	97
6.3.2. Síntese do 1-Tosil-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato de di-étila (4).....	99
6.3.3. Síntese do 3,4-di(hidróximetil)-1-tosil-1 <i>H</i> -pirrol (5).....	100
6.3.4. Síntese do permanganato de dipiridilargentato (I) (97).....	101
6.3.5. Síntese do 1-Tosil-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarbaldéido (6) empregando [Ag(Py) ₂]MnO ₄	102
6.3.6. Síntese do dióxido de manganês (IV) (98).....	103
6.3.7. Síntese do 1-Tosil-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarbaldéido (6) empregando MnO ₂	104
6.3.8. Síntese do 3,4-di(1,3-ditiolan-2-il)-1-tosil-1 <i>H</i> -pirrol (8).....	105
6.3.9. Síntese do 3,4-di(1,3-ditiolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol (9).....	106
6.3.10. Síntese do 3,4-bis(5,5-dimetil-1,3-dioxan-1-il)-1-tosil-1 <i>H</i> -pirrol (102).....	107
6.3.11. Síntese do 3,4-bis(5,5-dimetil-1,3-dioxan-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol (103).....	108
6.3.12. Síntese do (2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)-3,3'-(1-tosil-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-di-il)-diacrilato de dietila (107).....	109
6.3.13. Síntese do (2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)-3,3'-(1 <i>H</i> -pirrol-3,4-di-il)-diacrilato de dietila (108).....	111
6.3.14. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (15) utilizando o pirrol 3	112
6.3.15. Síntese do Dietil 2-formil-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato (122).....	113
6.3.16. Síntese do Dietil 2-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato (124).....	115

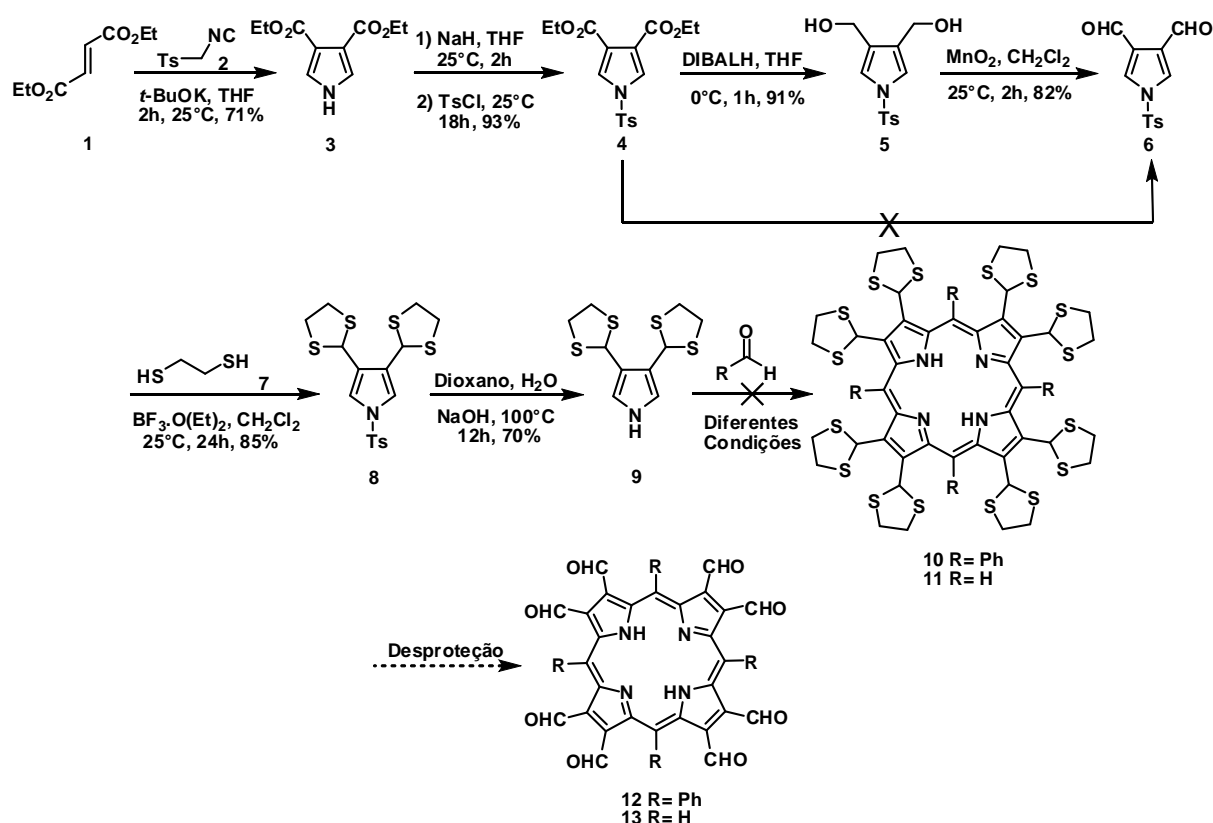
6.3.17. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (15) utilizando o pirrol 124	116
6.3.18. Síntese do 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de zinco (II) (125).....	117
6.3.19. Síntese da 1 <i>H</i> ,23 <i>H</i> ,25 <i>H</i> -Pirrolo[3,4- <i>b</i>]porfina-2,3-di-hidro-3 <i>a</i> ,21 <i>a</i> ,7,8,12,13,17,18-octa(carbóxi- <i>et</i> il)-2-(fenilmetano) (18).....	118
7. Espectros de RMN.....	121
8. Espectros de UV-Vis.....	187
9. Espectros de Massa.....	191
10. Referências Bibliográficas.....	197

RESUMO

Sobre a Síntese de Pirróis 3,4-Dissubstituídos e seus Correspondentes Derivados Porfirínicos

Neste trabalho desenvolvemos a síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos visando à síntese de porfirinas estrategicamente substituídas nas posições β . O objetivo fundamental era fazer uso destas substituições para funcionalizações posteriores adequando os derivados porfirínicos para aplicações em terapia fotodinâmica (PDT).

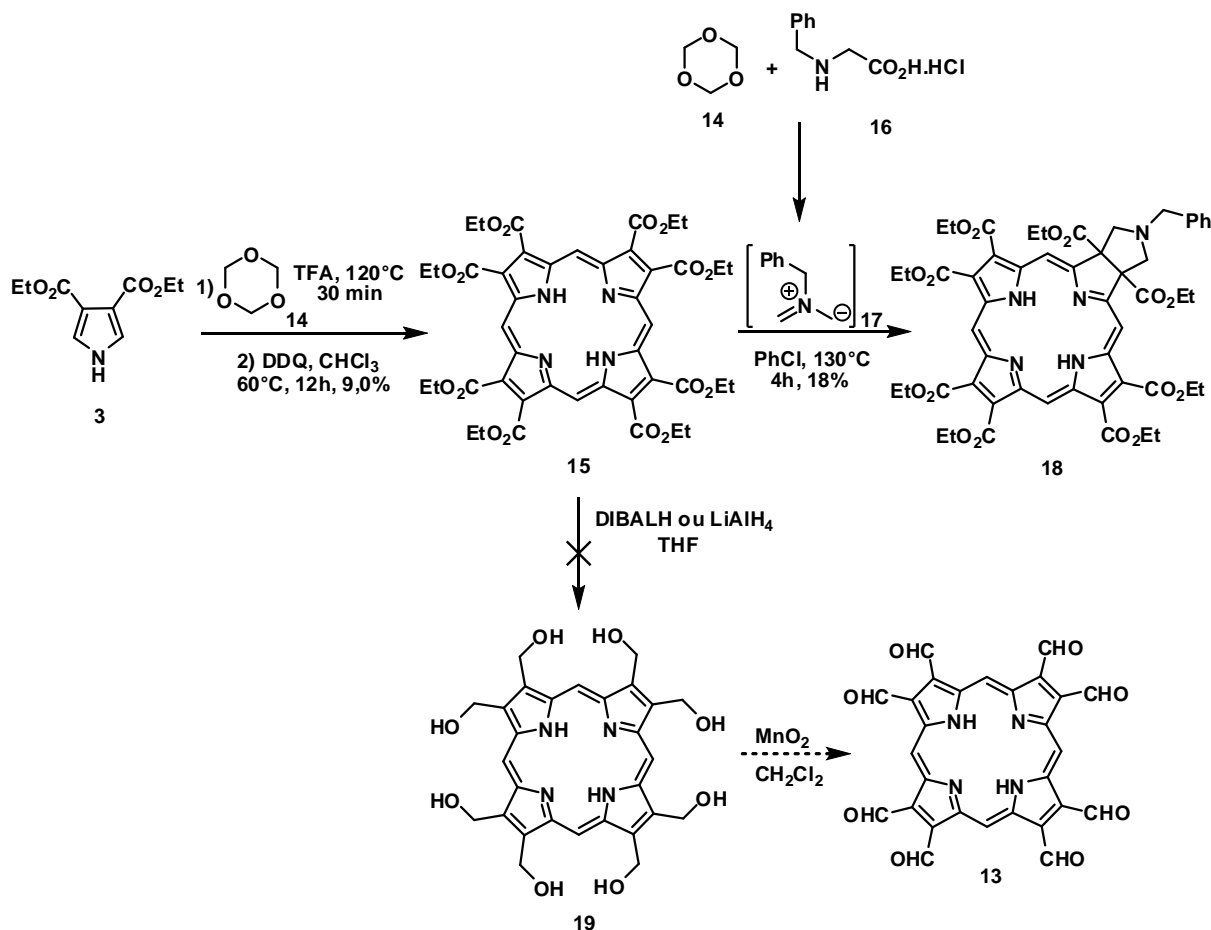
Assim, investimos esforços na síntese das porfirinas poliformiladas **12** e **13** (Esquema 1). Dentre os vários passos reacionais propostos para a obtenção dos compostos desejados **12** e **13**, destacamos algumas dificuldades na obtenção do intermediário **6**.



Esquema 1. Abordagem sintética para a síntese das porfirinas **12** e **13**.

As reações de redução parcial do pirrol **4** à **6** foram testadas sem sucesso. Uma maneira de contornar as dificuldades de síntese do dialdeído **6** por via direta foi realizar a redução completa para o diol **5** e, em seguida, a oxidação parcial ao dialdeído **6**. Superadas as dificuldades de obtenção de **6**, prosseguimos com as transformações descritas no esquema 1. Após a preparação do pirrol **9** iniciamos os testes reacionais visando as sínteses das porfirinas **10** e **11** empregando formaldeído e benzaldeído respectivamente. Foram testadas várias metodologias diferentes para a síntese de porfirinas, entretanto, em nenhuma das tentativas foi possível obter os compostos desejados **10** ou **11**. Acreditamos que as proteções do pirrol **9** impossibilitaram as reações entre o anel pirrólico e os aldeídos, seja por efeito estérico ou eletrônico.

Numa segunda abordagem sintética desenvolvida partimos do pirrol **3** visando a síntese de um derivado porfirínico octassubstituído com ésteres nas posições β (Esquema 2). A porfirina **15** encontra-se funcionalizada o suficiente para investir esforços tanto na síntese de **13** quanto na síntese de derivados do tipo clorina através de reações de cicloadição (Esquema 2). Alguns testes de redução total ou parcial de **15** foram realizados sem resultados positivos. Apenas misturas complexas ou degradação total de **15** foram observadas. Entretanto, a reação da β -octa(carboxietil)porfirina **15** e o dipolo gerado *in situ* pela reação com o trioxano **14** e *N*-benzilglicina (**16**) rendeu a clorina **18**, um composto com características fotofísicas bastante particulares para estudos de PDT.

Esquema 2. Síntese da clorina **18**.

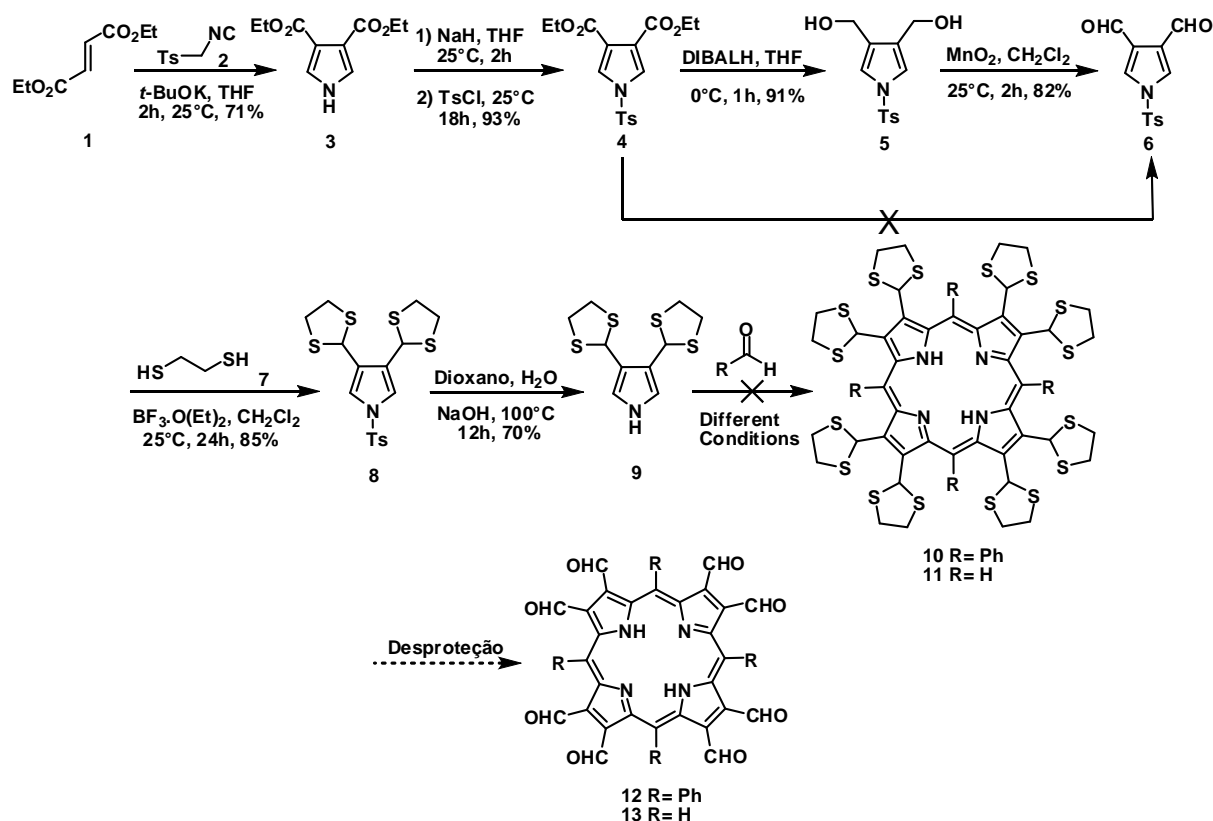
Além das caracterizações completas do composto **18** foram realizadas medidas de rendimento quântico de oxigênio singlete, rendimento quântico de fluorescência e estudos de agregação. As medidas fotofísicas indicaram que a clorina **18** possui potencial para uso em estudos PDT. Ainda, os estudos de agregação indicaram que a clorina **18** não forma agregados em solução, mesmo em concentrações da ordem de 27 mM, o que confere a este composto uma propriedade muito particular em se tratando de química de fotossensibilizadores.

ABSTRACT

Regarding the Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles and Its Corresponding Porphyrin Derivatives

In this work we have developed the synthesis of 3,4-disubstituted pyrroles, aiming at the preparation of strategically designed β -substituted porphyrins. The main focus was to use these substitutions to perform subsequent functionalizations adjusting the porphyrin derivatives for applications in photodynamic therapy (PDT).

Thus, we invested on the synthesis of poly formylated porphyrins **12** and **13** (Scheme 3). Among the several proposed reaction steps to obtain the desired compounds **12** and **13**, we point out difficulties on the synthesis of the intermediate **6**.

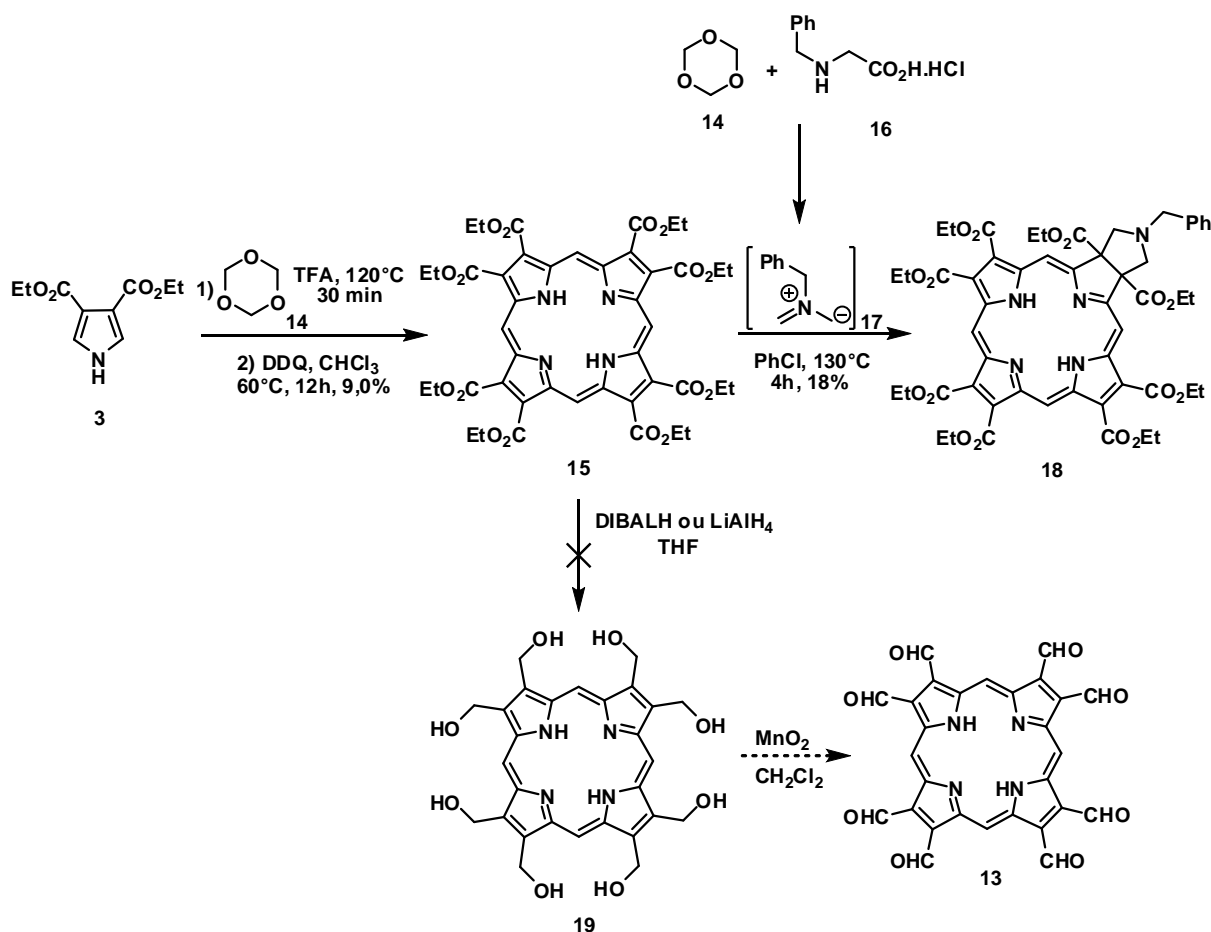


Scheme 3. Synthetic approach for the synthesis of porphyrins **12** and **13**.

The partial reduction of pyrrole **4** to **6** was tested without success. One way to overcome these difficulties on the synthesis of the dialdehyde **6** were achieved performing the complete reduction to diol **5** and then the partial oxidation to

dialdehyde **6**. After overcoming the difficulties for obtainment of **6**, we proceed with the transformations described in Scheme 3. After preparation of pyrrole **9** we started some preliminary reactions aiming at the preparation of porphyrins **10** and **11** employing formaldehyde and benzaldehyde, respectively. We tested several different methodologies for the synthesis of porphyrins, however, none of the attempts yielded the desired compounds **10** or **11**. We believe that the protections of pyrrole **9** prevented the reactions between aldehydes and pyrrole ring, either by electronic or steric effect.

In a second approach we started from synthetic pyrrole **3** (Scheme 4) aiming at synthesizing a porphyrin derivative octa-substituted with esters at β -positions. The porphyrin **15** is functionalized enough to invest much effort on the synthesis of **13** as well as on the preparation of chlorin derivatives via cycloaddition reactions (Scheme 4). Some tests of total or partial reduction of **15** were performed without positive results. Only complex mixtures or total degradation of **15** were observed. However, the reaction of β -octa-(carboxyethyl)porphyrin **15** and the dipole generated *in situ* by reaction with trioxane **14** and *N*-benzylglycine (**16**) produced chlorin **18**, a compound with very specific photophysical characteristics for PDT studies.



Scheme 4. Synthesis of chlorin **18**.

In addition to the complete characterization of compound **18** were measured quantum yield of singlet oxygen, fluorescence quantum yield and aggregation studies. The photophysical measurements indicated that the chlorin **18** has potential for use in PDT studies. Also, the aggregation studies indicated that chlorin **18** does not form aggregates in solution, even at concentrations of the order of 27 mM, which gives this compound a property very particular when dealing with chemical photosensitizers.

Introdução

1. Introdução

1.1. Terapia Fotodinâmica (PDT)

1.1.1. Histórico

O termo terapia fotodinâmica ou PDT, como também é conhecida, foi introduzido no em 1900 por Raab^{1,2} que relatou a morte de organismos unicelulares pela ação de corantes e luz solar. Um ano depois, Finsen³ demonstrou a utilização da radiação solar na cura da tuberculose cutânea e, em 1903, Tappeiner⁴ utilizou um corante conhecido como eosina e luz no tratamento de câncer em células basais.

Apesar do reconhecimento pelo nome PDT ter surgido no início do século XX, os princípios por trás da terapia fotodinâmica já eram explorados a mais de 4.000 anos atrás pelos antigos egípcios. Os povos daquela época costumavam fazer a ingestão de plantas que continham substâncias fotossensibilizadoras como o ácido 6-hidroxi-5-benzofuranoacrilico- δ -lactona, associada à luz solar para curar doenças como o vitiligo.⁵

Logo após a primeira década do século XX, pesquisadores como Meyer-Betz (1913) e Policard (1925) passaram a direcionar seus focos de estudo para o uso de porfirinas como agentes fotossensibilizadores, buscando a produção de efeitos fototóxicos em tecidos doentes, principalmente em tumores malignos.

Meyer-Betz relatou que executou uma auto-aplicação de 200 mg de hematoporfirina e não detectou efeito algum após a substância ter sido injetada. A partir do momento em que se expôs a luz solar, sofreu de fotossensibilidade, fato que se repetiu por vários meses até que todo o composto fosse eliminado de seu organismo.⁶

No início da década de 50, Schwartz demonstrou que o princípio ativo responsável pela fotossensibilidade observada nos experimentos de Meyer-Betz não era a hematoporfirina (na verdade, este composto é eliminado rapidamente do organismo) e sim uma mistura de oligômeros da mesma, sintetizada durante o processo de síntese e isolamento deste composto.⁵

Lipson, sob a orientação de Schwartz, estudou a aplicação de uma mistura de oligômeros enriquecida (chamada de HpD) em camundongos doentes. Ele observou que o composto acumulava-se preferencialmente nos tecidos tumorais ao invés dos tecidos saudáveis. No final da década de 60, o tratamento bem sucedido de uma mulher com câncer de mama, empregando o HpD testado por Lipson,

marcou o início da utilização da PDT como terapia clínica para o tratamento de câncer.²

No final da década de 80 a mistura HpD teve seu processo de produção e refinamento otimizado e patentado, levando ao desenvolvimento do primeiro fotossensibilizador comercial, o Photofrin[®]. Desde então vários grupos de pesquisa ao redor de todo o mundo tem se dedicado à busca e aperfeiçoamento de novos fotossensibilizadores. Trata-se de uma busca incessante, pois reunir em apenas um composto todas as características desejadas para um fotossensibilizador ideal envolve grande complexidade e até o presente momento não foi alcançado. Entretanto vários compostos de elevada eficiência foram aprovados para uso clínico ou encontram-se em etapa de avaliação.

1.1.2. Princípios

Essencialmente, a PDT baseia-se na combinação de: uma radiação de comprimento de onda adequado (região do visível/infravermelho próximo), de um fotossensibilizador com propriedades adequadas e de oxigênio molecular. Quando da utilização da forma mais clássica de aplicação da PDT, o fotossensibilizador é administrado no paciente por via intravenosa. Aguarda-se então algum tempo para que o composto se acumule nas células afetadas pelo câncer, realizando, em seguida, a irradiação pontual da lesão. Após absorver a energia fornecida pela fonte de luz, o fotossensibilizador passa para seu estado singlete excitado, o qual pode perder a energia absorvida através de diferentes processos (Figura 1).

A perda de energia através da fluorescência é uma das opções disponíveis ao sistema. Além disso, a dissipação de energia pela via térmica (modos de vibração e rotação molecular) também pode acontecer, mas a o caminho mais interessante para a aplicação em PDT é o “*Cruzamento Intersistemas*” (Figura 1).^{7,8,9} Neste processo, o fotossensibilizador sofre uma inversão de spin eletrônico, passando para o estado triplete, de energia mais baixa do que o estado singlete excitado. Novamente, o composto pode retornar para seu estado fundamental através de emissão de radiação eletromagnética, porém, agora este processo é denominado de fosforescência e trata-se de um processo não-permitido por spin, uma vez que, a transição eletrônica ocorre do estado triplete para o estado singlete fundamental.

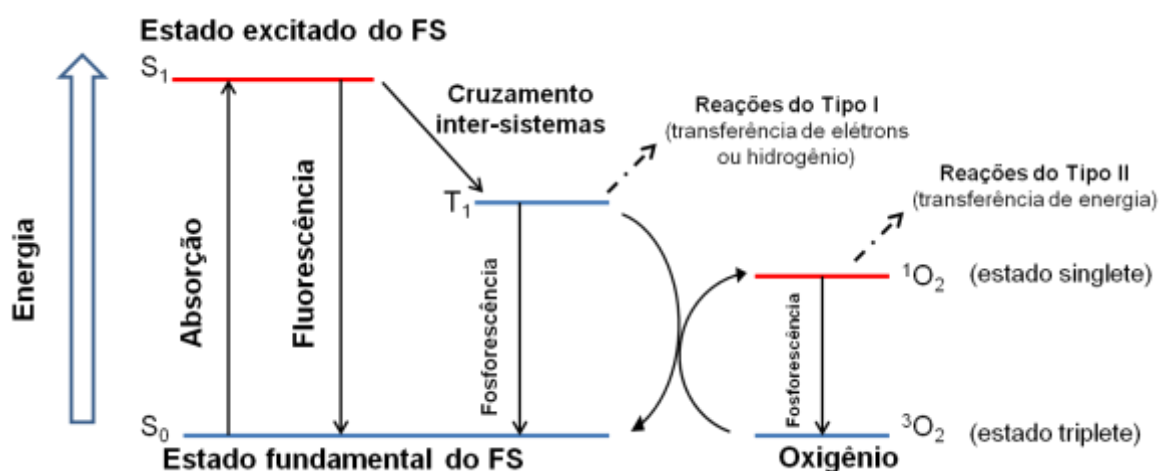


Figura 1. Diagrama de Jablonski.

Como consequência, a probabilidade deste processo ocorrer é menor do que a perda de energia por fluorescência. Ainda, o fotossensibilizador no seu estado tripleto pode interagir com o oxigênio molecular presente no meio celular gerando espécies reativas, as quais são responsáveis por levar a destruição das células cancerígenas. Isso pode ocorrer de duas formas diferentes, denominadas de mecanismos do Tipo I e II (Figura 1).

No mecanismo do Tipo I ocorre a transferência de radicais hidrogênio e/ou elétrons para substratos orgânicos e outras moléculas vizinhas, gerando um grande conjunto de radicais e/ou íons radicalares. Esses intermediários reativos reagem com o oxigênio molecular, produzindo espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como: radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila,¹⁰ as quais são as responsáveis pela destruição celular dos tecidos afetados.

Outra possibilidade é a transferência de energia do fotossensibilizador no seu estado tripleto excitado diretamente para o oxigênio, o qual se encontra fundamentalmente também no estado tripleto ($^3\text{O}_2$). A energia transferida não é suficiente para promover um salto entre níveis eletrônicos, mas sim uma inversão de spin de um dos elétrons presentes no primeiro orbital π não-ligante ($2\pi^*$) do oxigênio, levando a formação de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$). Trata-se agora de um mecanismo do Tipo II. Em função dos processos de transferência de energia ocorrerem mais rapidamente do que os de transferência de elétrons ou de radicais hidrogênio, o oxigênio singlete é a principal espécie produzida durante os tratamentos com PDT,^{11,12} logo, compostos capazes de gerar grandes quantidades

de oxigênio singlete podem, em princípio, serem classificados como bons candidatos ao emprego em PDT.

1.1.3. Fotossensibilizadores

1.1.3.1. Características

A avaliação da produção de $^1\text{O}_2$ por um determinado composto não é o suficiente para determinar sua eficiência como fotossensibilizador. O fotossensibilizador ideal é algo difícil de ser obtido, devido à quantidade de características necessárias a serem reunidas numa mesma substância, tais como: i) baixa toxicidade na ausência de luz, ii) fotossensibilidade não-prolongada, iii) farmacocinética favorável (rápida eliminação do corpo), iv) susceptibilidade à realização de modificações sintéticas que visem o aprimoramento do mesmo como fotossensibilizador, v) facilidade de obtenção industrial a custos reduzidos, vi) alta afinidade e penetração celular do tecido tumoral em detrimento do tecido sadio e vii) caráter anfifílico, permitindo assim boa solubilidade em meios aquosos e boa afinidade com a membrana celular, dentre outros.¹³

Além destas características fundamentais, também é desejado que os compostos apresentem espectros de absorção na região do visível e do infravermelho próximo com elevados coeficientes de absorvidade molar (ϵ). A melhor faixa de absorção para um fotossensibilizador é entre 600 e 750 nm,¹⁴ também chamada de “*Janela Terapêutica.*” Abaixo deste comprimento de onda o poder de penetração da luz visível diminui, limitando o tratamento a lesões mais superficiais; acima desta faixa há algumas limitações de fontes de luz disponíveis bem como de compostos que tenham bandas de absorção.

1.1.3.2. Fotossensibilizadores Comerciais

Como já foi mencionado anteriormente, o Photofrin[®] foi o primeiro fotossensibilizador consolidado no tratamento contra câncer utilizando terapia fotodinâmica e, até hoje, é uma das drogas mais eficientes utilizadas neste tipo de tratamento (Figura 2).

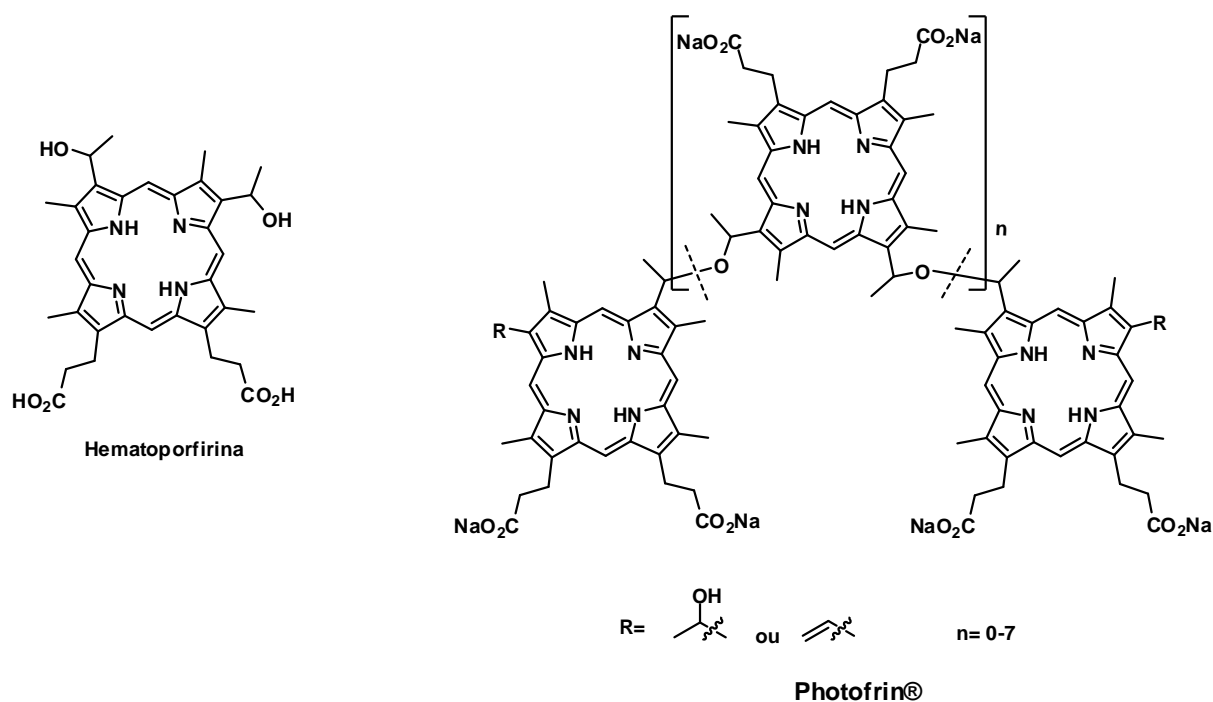


Figura 2. Estruturas da hematoporfirina e do Photofrin®.

Apesar de sua eficácia comprovada no tratamento por PDT, o Photofrin® apresenta algumas características indesejadas a um fotossensibilizador, tais como a fotossensibilidade cutânea prolongada e a baixa seletividade pelos tecidos doentes em detrimento dos tecidos saudáveis. Além do mais, uma vez que se trata de uma mistura de oligômeros da hematoporfirina é de se esperar que os espectros de absorção deste fotossensibilizador e da porfirina precursora sejam idênticos, apresentando bandas bem pouco intensas na região acima de 600nm. Do ponto de vista farmacocinético, este composto apresenta uma séria desvantagem, pois seu acúmulo no organismo pode durar até seis semanas.¹⁵

Com a expectativa de superar as falhas apresentadas pelo Photofrin® e outros compostos do mesmo tipo (fotossensibilizadores de 1ª geração), novos fotossensibilizadores foram desenvolvidos, levando à obtenção de compostos apresentando maior seletividade por tecidos doentes, como também maior ação fotodinâmica. Como exemplo de fotossensibilizadores de 2ª geração disponíveis comercialmente é possível citar o Foscan® e o Visudyne®, que são compostos do tipo clorina (Figura 3). Apesar de não ser um fotossensibilizador comercial, a ftalocianina de zinco(II) tetrassulfonada **20** (Figura 3) é um dos primeiros exemplos de fotossensibilizadores de 3ª geração.¹⁵

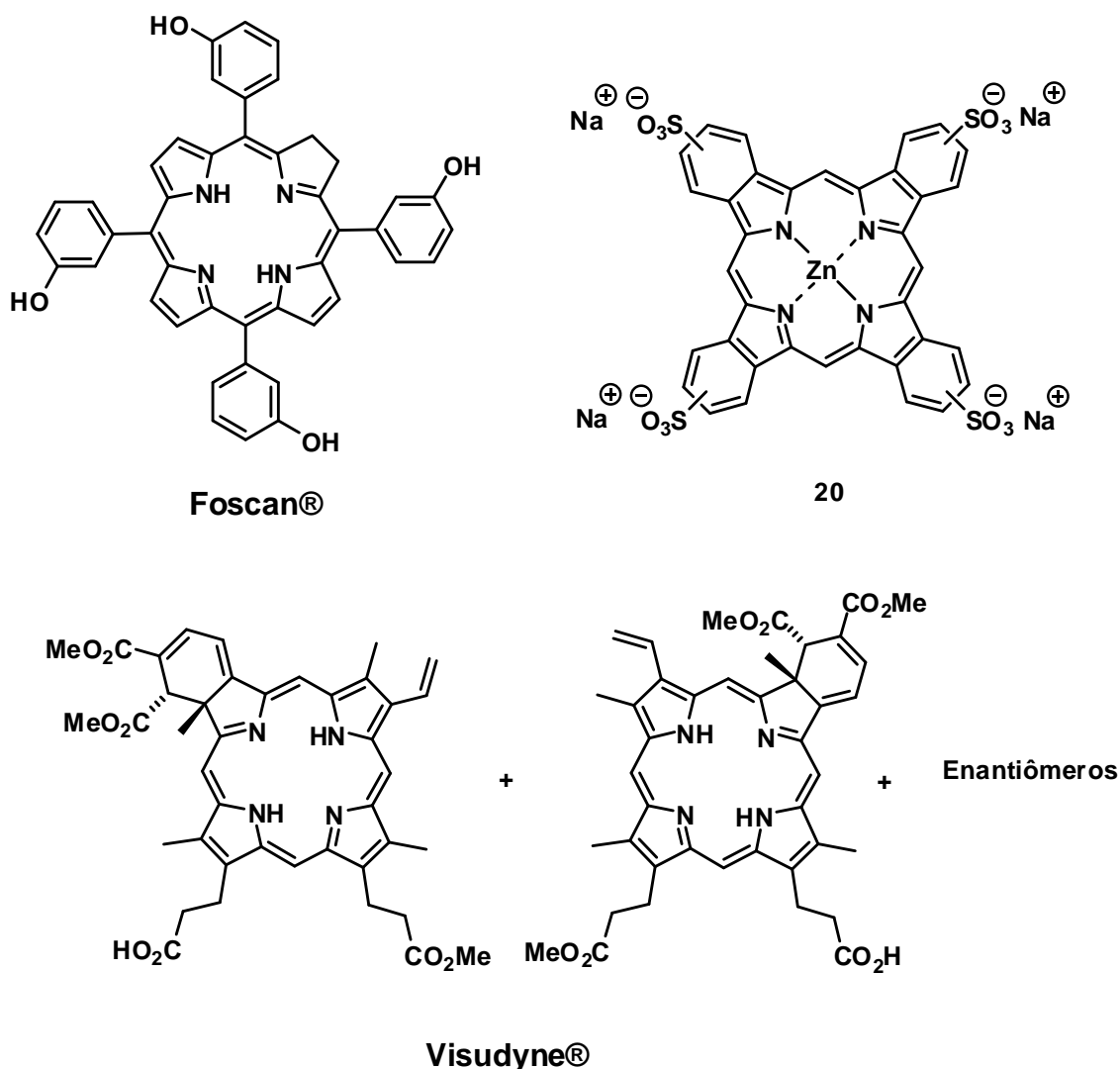


Figura 3. Fotossensibilizadores de 2ª e 3ª geração.

1.2. Compostos Porphínicos e Seus Derivados do Tipo Tetrabenzoporfirinas

Do ponto de vista fotofísico, a principal diferença entre as porfirinas, as tetrabenzoporfirinas¹⁶ e as clorinas está em seus espectros de absorção na região do UV-Vis (Figura 4). No espectro de UV-Vis das porfirinas, a banda mais intensa próxima de 400 nm é denominada de banda Soret, ao passo que as bandas de menor intensidade e maior comprimento de onda são tidas como bandas Q. As clorinas apresentam um padrão de bandas bastante semelhante, cuja diferença encontra-se na intensidade da última banda Q, localizada em torno de 650-670 nm (Figura 4).

No caso das tetrabenzoporfirinas, a banda equivalente à banda Soret encontra-se deslocada para maiores comprimentos de onda, o que é uma consequência ao aumento da conjugação neste tipo de heterociclo quando comparado com as porfirinas. Além disso, o padrão de bandas na região de 600 nm se altera completamente, apresentando, no caso da tetrabenzoporfirina, uma absorção mais intensa em torno de 650-680 nm. Essas propriedades tornam as tetrabenzoporfirinas e as clorinas, do ponto de vista fotofísico, melhores candidatos à PDT do que as porfirinas.

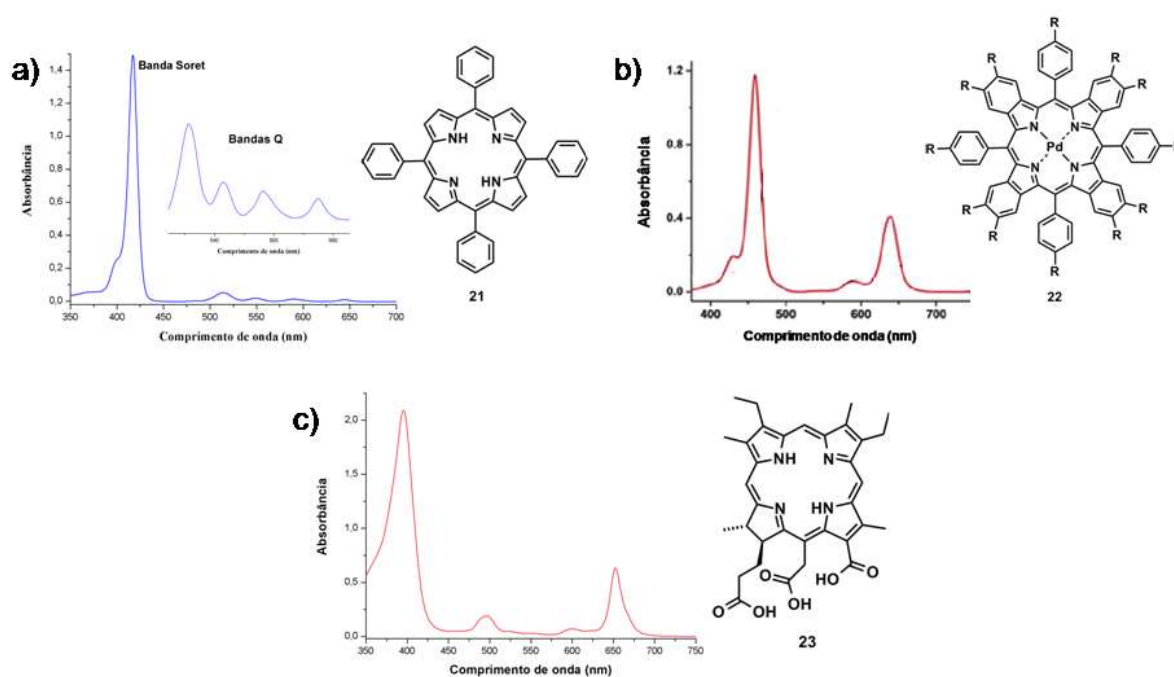


Figura 4. Espectros de visível da *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) (**21**) em tolueno (a), da tetrabenzoporfirina **22** (R= CO₂Et) em DMF (b) e da clorina **23** em AcOEt (c).

Apesar de apresentarem características fotofísicas adequadas para o uso em PDT existem várias propriedades que precisam ser moduladas para que estes compostos possam ser classificados como bons candidatos para estudos em PDT. A não formação de agregados moleculares e a boa solubilidade em meio aquoso estão entre os principais pré-requisitos para que um composto possa ser classificado como um bom fotossensibilizador. A inserção de grupos volumosos na região periférica da molécula, bem como a escolha de grupos hidrofílicos são as estratégias mais comumente adotadas para evitar a formação de agregados e elevar a solubilidade em meios fisiológicos.

1.3. Porfirinas

As porfirinas e seus derivados são compostos que estão entre os mais estudados para atuar como fotossensibilizadores em PDT. São compostos policíclicos constituídos de quatro unidades pirrólicas, formando uma estrutura completamente conjugada e aromática (Figura 5).

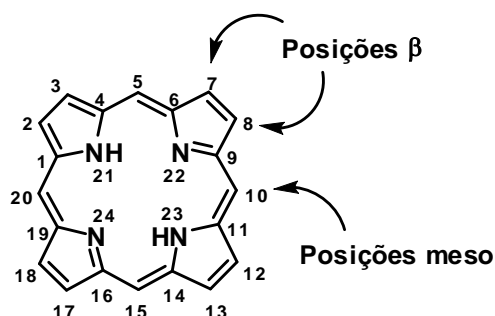
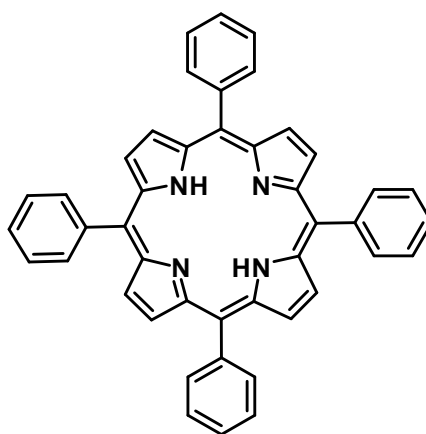


Figura 5. Estrutura de um núcleo porfirínico.

Um exemplo de uma porfirina extensamente estudada é a *meso*-tetrafenilporfirina (**21**), também conhecida como TPP (Figura 6).



***meso*-Tetrafenilporfirina (TPP)**
(21)

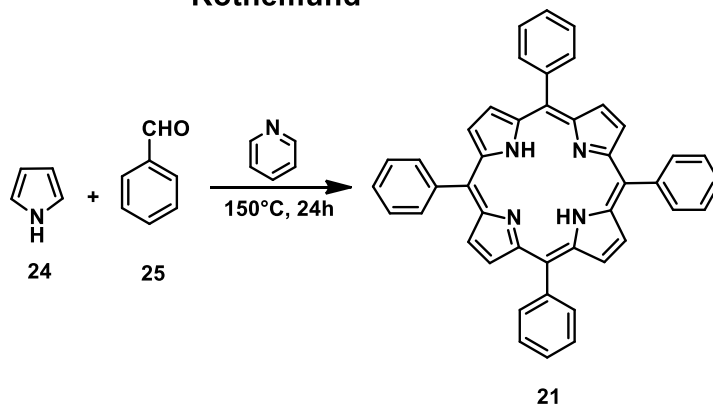
Figura 6. *meso*-Tetrafenilporfirina (TPP) (**21**).

Esta porfirina foi sintetizada pela primeira vez por Rothemund na década de 30 pela reação entre pirrol (**24**) e benzaldeído (**25**) em meio de piridina a 150°C (Esquema 5).¹⁷ Esta metodologia sofria de problemas de baixos rendimentos, bem como da limitação de se utilizar apenas pirróis e benzaldeídos cujos

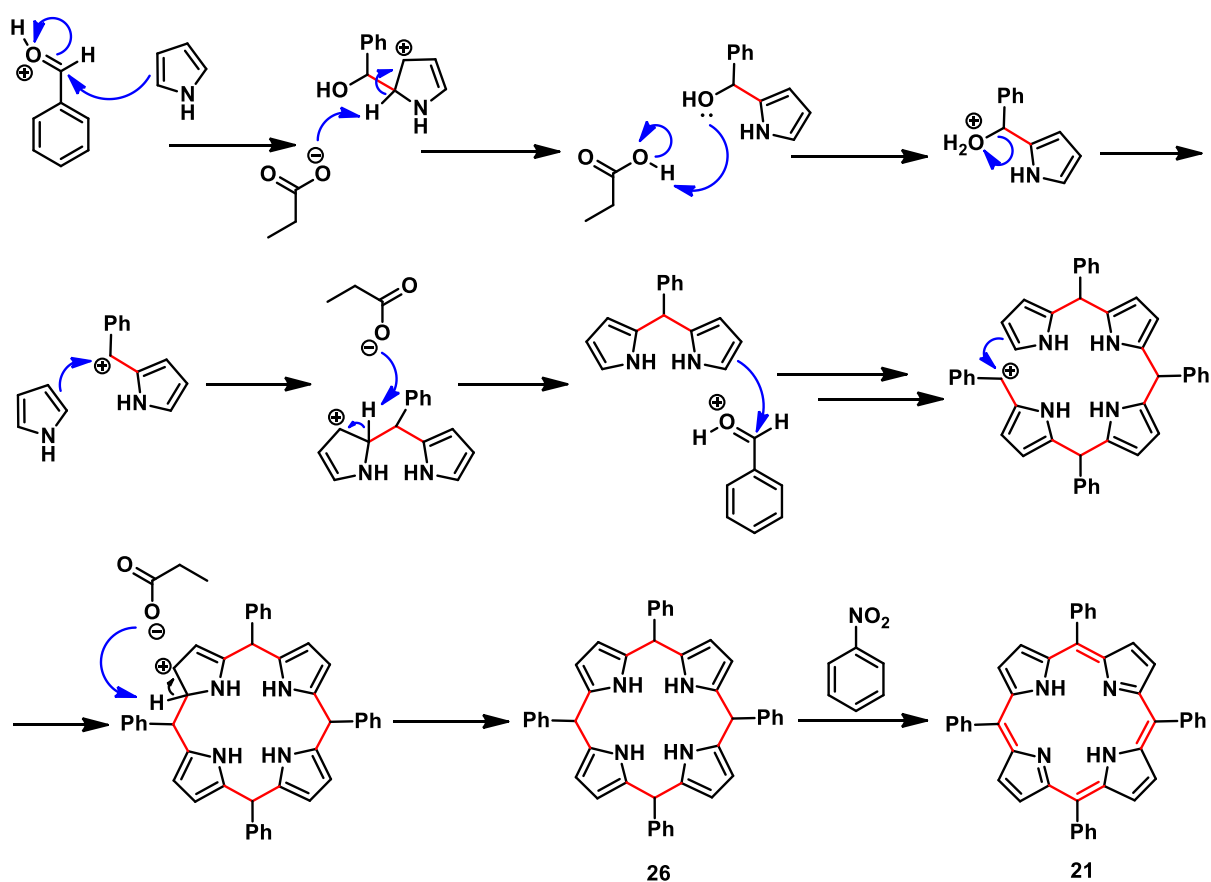
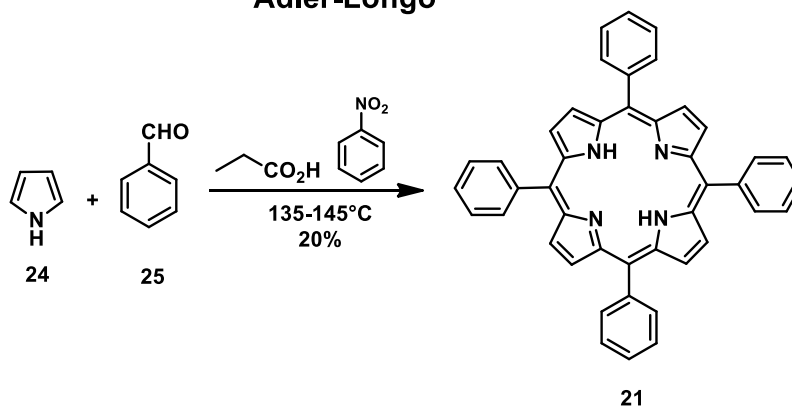
substituintes possuísem estabilidade térmica adequada para suportar as altas temperaturas empregadas.

A primeira modificação feita do método de Rothmund foi realizada por Adler e Longo no final da década de 60.¹⁸ A síntese da TPP foi então efetuada pela reação do pirrol (**24**) com benzaldeído (**25**) sob refluxo em ácido propiônico e nitrobenzeno (Esquema 5).¹⁹ Nesta síntese ocorrem reações de substituição eletrofílica aromática sucessivas, condensando pirróis e aldeídos pela catálise de um ácido de Bronsted.

Rothemund



Adler-Longo



Esquema 5. Síntese da TPP.

Após a formação do tetrapirrol e fechamento do anel, forma-se um intermediário conhecido como porfirinogênio **26**, no qual ainda não existe conjugação da molécula como um todo, mas apenas nas unidades pirrólicas individuais. Na maioria das vezes este intermediário não é isolado devido a sua grande instabilidade, sendo oxidado no próprio meio reacional, levando assim à porfirina de interesse. Como é possível notar pela marcação em vermelho, durante todo o processo de formação da estrutura porfirínica, são formadas 8 novas ligações, sendo que cada uma delas é produto de uma reação de substituição eletrofílica aromática. Somadas à etapa de oxidação do intermediário cíclico, a síntese de uma porfirina, pelo método mostrado no esquema 5, envolve 9 passos reacionais distintos, o que justifica os baixos rendimentos (5–15%) que muitas vezes são obtidos ao se preparar compostos deste tipo.

Neste método, em particular, a oxidação é efetuada pelo nitrobenzeno que atua como agente oxidante em altas temperaturas. Entretanto, há metodologias empregam diferentes agentes oxidantes como: SeO_2 ,²⁰ 2,3–dicloro–5,6–diciano–1,4–benzoquinona (DDQ),²¹ e até mesmo o próprio O_2 .²²

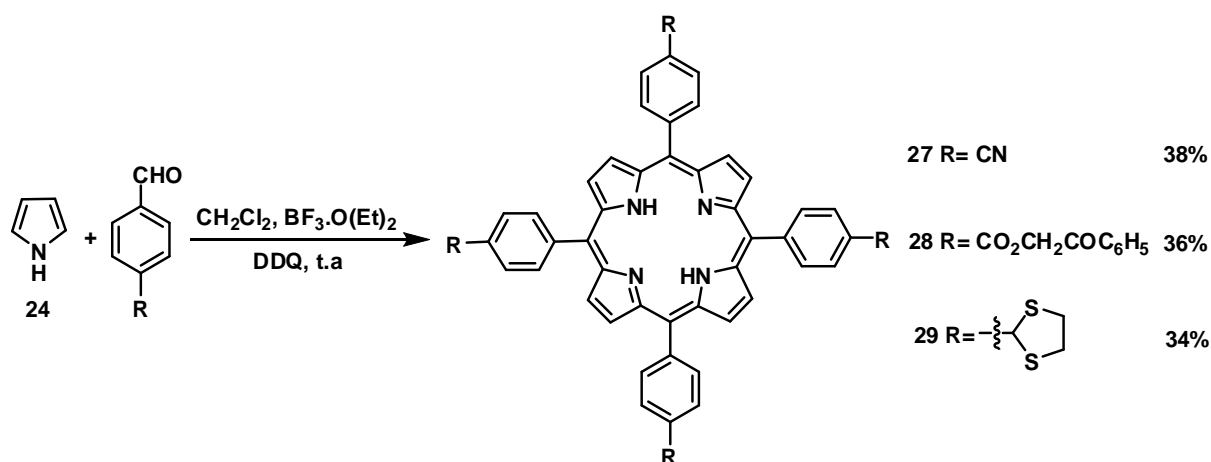
Como mencionado, existem vários outros métodos de síntese de porfirinas, porém todos se baseiam no mesmo princípio de ativação do aldeído por um ácido de Lewis e substituição eletrofílica aromática no pirrol, seguido da formação de porfirinogênio e oxidação do mesmo.

A escolha de qualquer dos métodos existentes baseia-se nas características estruturais dos precursores (pirrol e aldeído). No exemplo citado anteriormente (Esquema 5) as condições reacionais não permitem a utilização de pirróis ou derivados de benzaldeídos substituídos com grupos funcionais cuja estabilidade térmica não permita o emprego de altas temperaturas.

No método desenvolvido por Lindsey²³ as condições reacionais são mais brandas, permitindo o emprego de uma grande variedade de aldeídos e pirróis funcionalizados. A reação pode ser feita à temperatura ambiente (em torno de 25°C) misturando-se o pirrol e o aldeído em quantidades equimolares em CH_2Cl_2 anidro. Como ácido de Lewis, é possível utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ em quantidades catalíticas (10%) ou ácido trifluoroacético (TFA) em quantidade equimolar aos reagentes.

As concentrações dos reagentes são muito importantes, pois serão elas a determinar a posição do equilíbrio existente entre a formação do porfirinogênio e os intermediários de di, tri e tetrapirróis de cadeia linear. Nos

estudos realizados por Lindsey²³ ele concluiu que a concentração de $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ mostrou ser a mais adequada, levando aos melhores rendimentos, segundo os autores.²³ A etapa de oxidação é concluída adicionando-se 2,3,5,6-tetracloro-2,4-benzoquinona (*p*-cloranil) ou DDQ. No esquema 6 estão mostradas algumas porfirinas sintetizadas por esta metodologia.²⁴



Esquema 6. Síntese de derivados de TPP empregando o método de Lindsey.

Fazendo uso das metodologias já mencionadas é possível ter acesso uma grande variedade de porfirinas. Entretanto, todos os heterociclos obtidos dessa forma são simétricos, pois se utiliza apenas um tipo de pirróis e aldeído. Quando se deseja obter uma porfirina não-simétrica como aquelas mostradas na figura 7, são necessárias outras abordagens sintéticas.

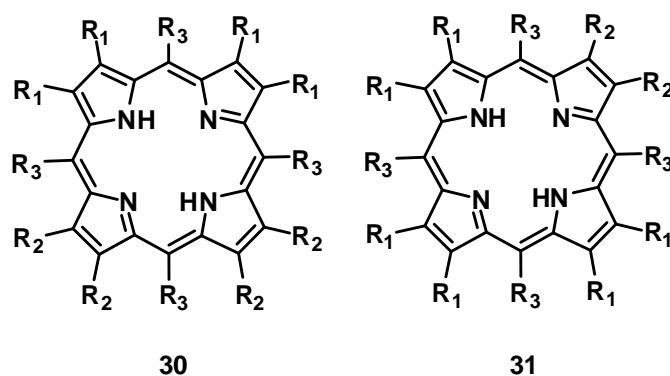
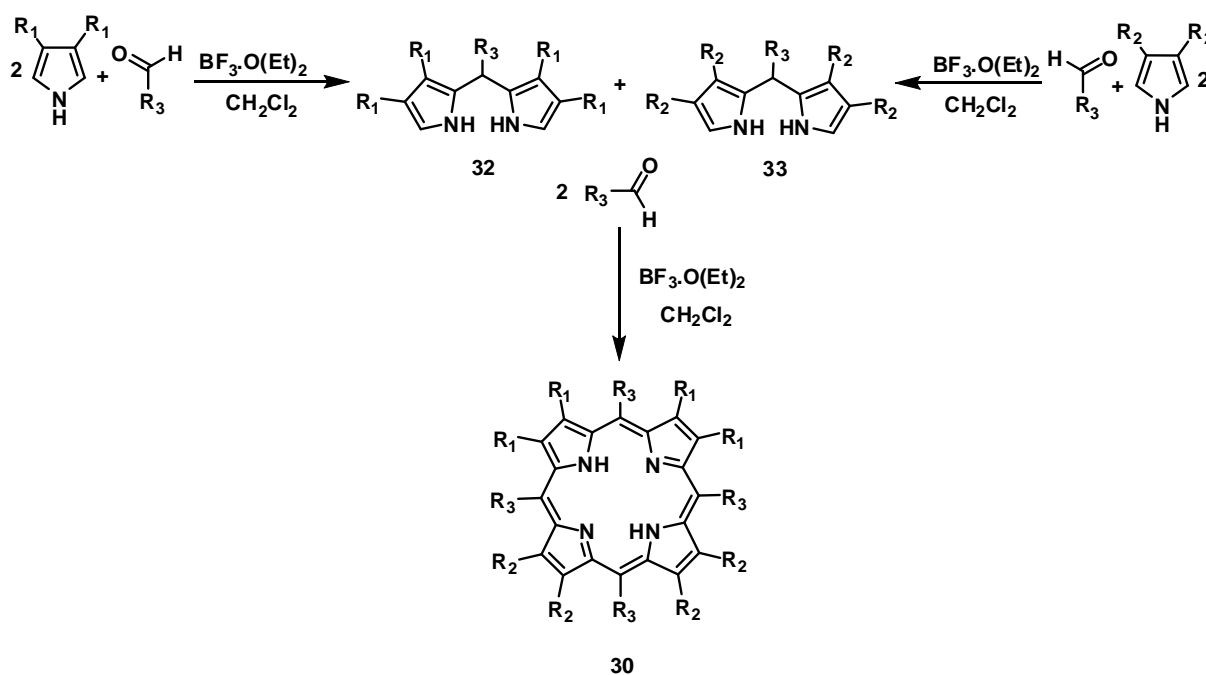


Figura 7. Porfirinas não-simétricas.

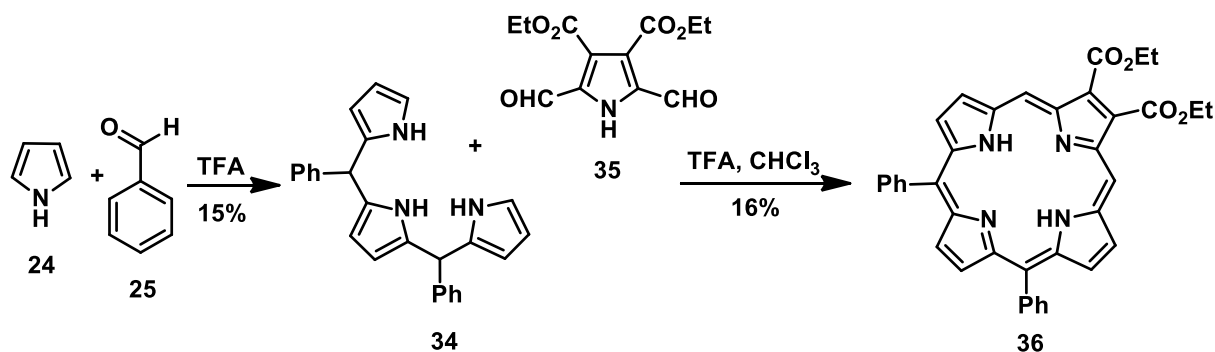
A síntese de uma porfirina do tipo **30** pode ser realizada em três etapas. Primeiro é necessário sintetizar os dímeros dos pirróis com substituintes R₁ e R₂ separadamente, empregando em ambos os casos o aldeído R₃CHO (Esquema

7).²⁵ A junção de **32** e **33** pode ser feita pelo uso do método de Lindsey também com o aldeído $R_3\text{CHO}$.



Esquema 7. Síntese de uma porfirina do tipo **30**.

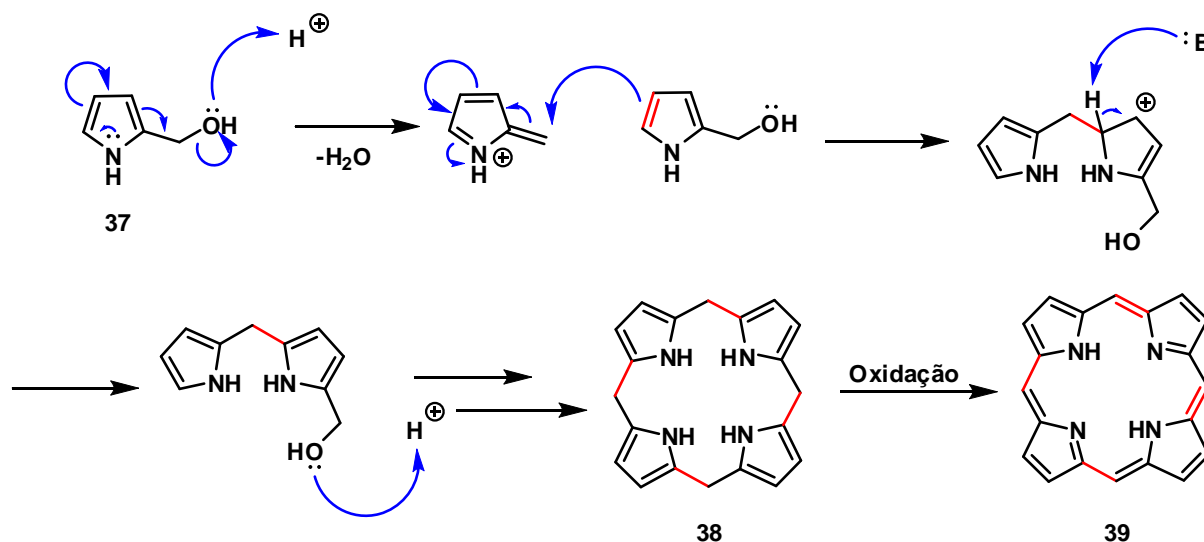
Na síntese de sistemas do tipo de **31** (Figura 7) é necessário sintetizar o composto tripirrólico como **34** (Esquema 8) e, em seguida, incorporar a última unidade pirrólica com diferentes substituintes. No esquema a seguir encontra-se um exemplo feito por Galezowski²⁶ em que, a síntese do tripirrol é efetuada empregando-se o próprio pirrol (**24**) como solvente, o benzaldeído (**25**) e catálise com TFA em quantidades catalíticas.



Esquema 8. Síntese da porfirina **36**.

Neste caso, o pirrol **35** já foi preparado em várias etapas com o intuito de incorporar os tripirróis que seriam empregados na síntese da porfirina **36**.

Diferente das metodologias mostradas anteriormente, a síntese de sistemas porfíricos também pode ser efetuada empregando-se apenas um pirrol apropriadamente funcionalizado, sem a necessidade de se utilizar uma unidade aldeído (Esquema 9).

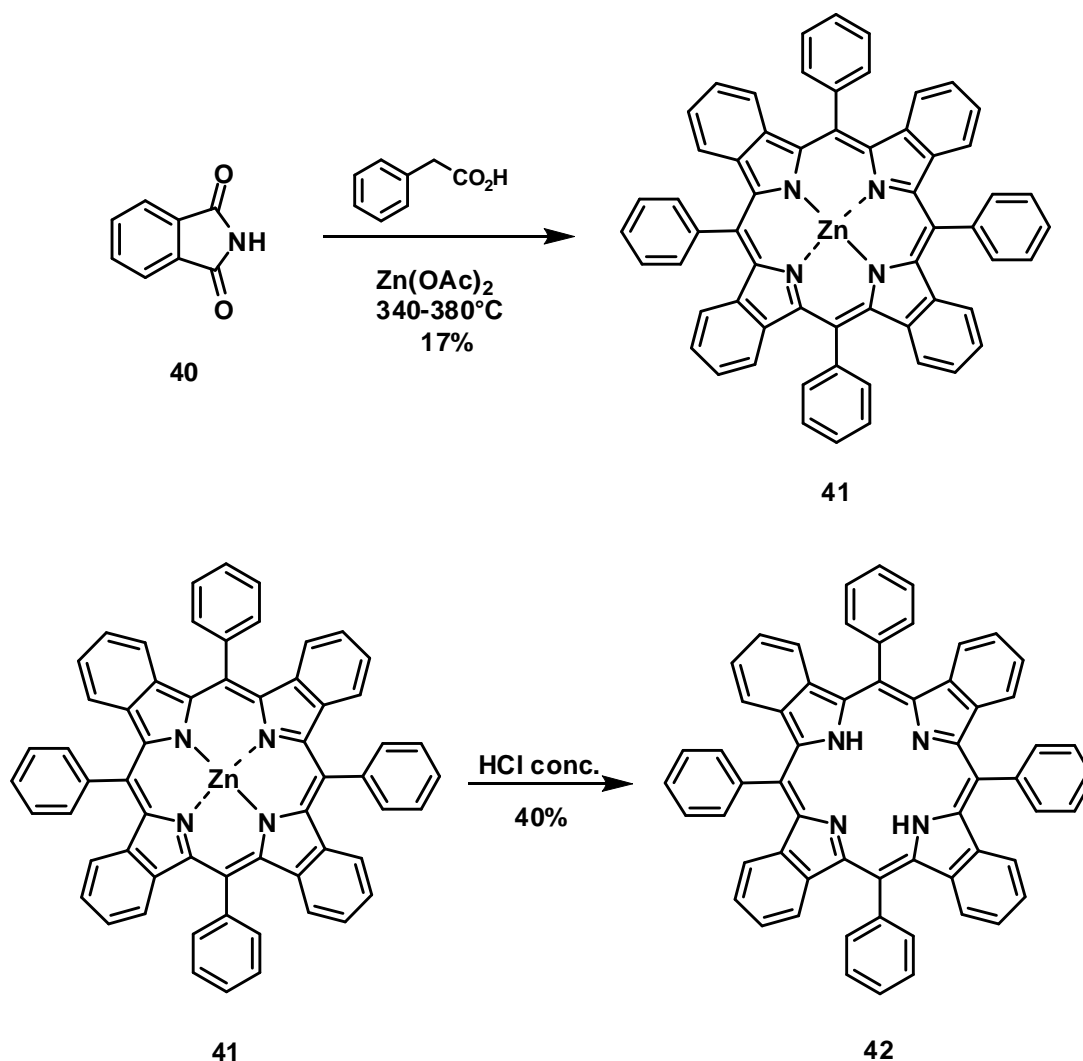


Esquema 9. Síntese genérica de uma porfirina fazendo uso de um pirrol do tipo **37**.

Ao utilizar um pirrol α -substituído com um grupo hidroximetil geralmente são obtidos rendimentos superiores àqueles observados quando se utiliza a metodologia clássica de Adler-Longo (Esquema 5). Neste caso, a ciclização para **38** ocorre com a formação de apenas 4 ligações, diferente do exemplo mostrado no esquema 5, no qual é necessário que 8 novas ligações sejam formadas.

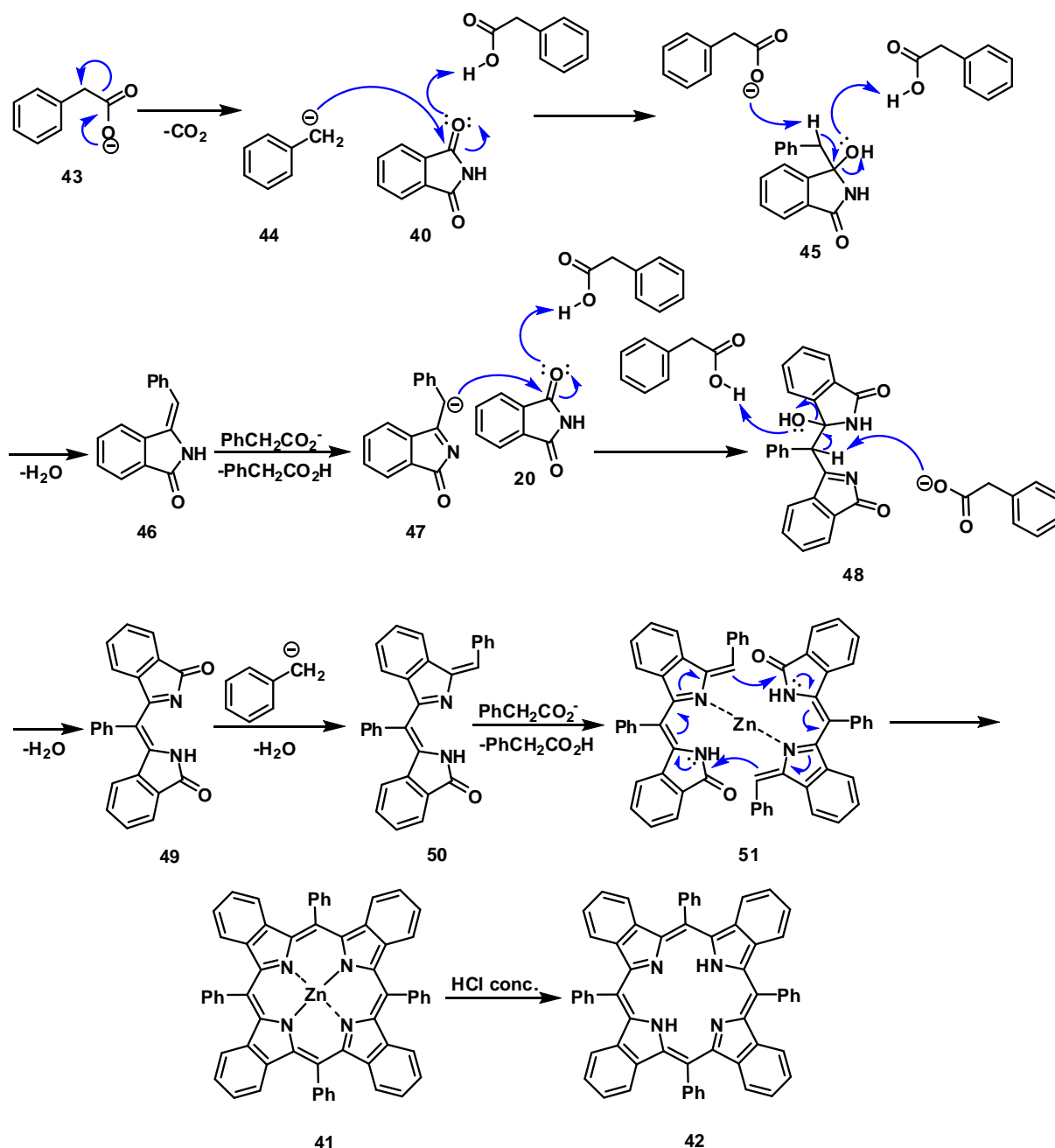
1.4. Tetrabenzoporfirinas

Os primeiros trabalhos envolvendo a síntese de tetrabenzoporfirinas surgiram entre 1938-1950.^{27,28} Uma das metodologias mais rudimentares utilizada para se preparar estes heterociclos envolve a condensação de ftalimidias e aldeídos em altas temperaturas. A obtenção da *meso*-tetrafenil-tetrabenzoporfirina (**42**) e seu complexo de zinco foi efetuada desta maneira, fazendo uso de íon Zn^{2+} como “*template*”, seguida de desmetalção (Esquema 10).^{29,30}



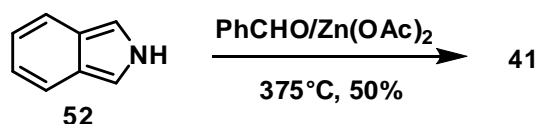
Esquema 10. Síntese da *meso*-tetrafenil-tetrabenzoporfirina (42).

Em altas temperaturas a base conjugada do ácido fenilacético (43) (Esquema 11) sofre uma descarboxilação levando a formação do ânion benzílico, o qual reage com a ftalimida gerando o intermediário 46. Este, por sua vez, condensa-se a outra molécula de ftalimida levando ao dímero 49 que reage mais uma vez com o ânion benzílico, chegando a 50. Neste estágio do processo, duas unidades de 50 se coordenam ao íon metálico de zinco, a priori, para formar o composto 41.³¹



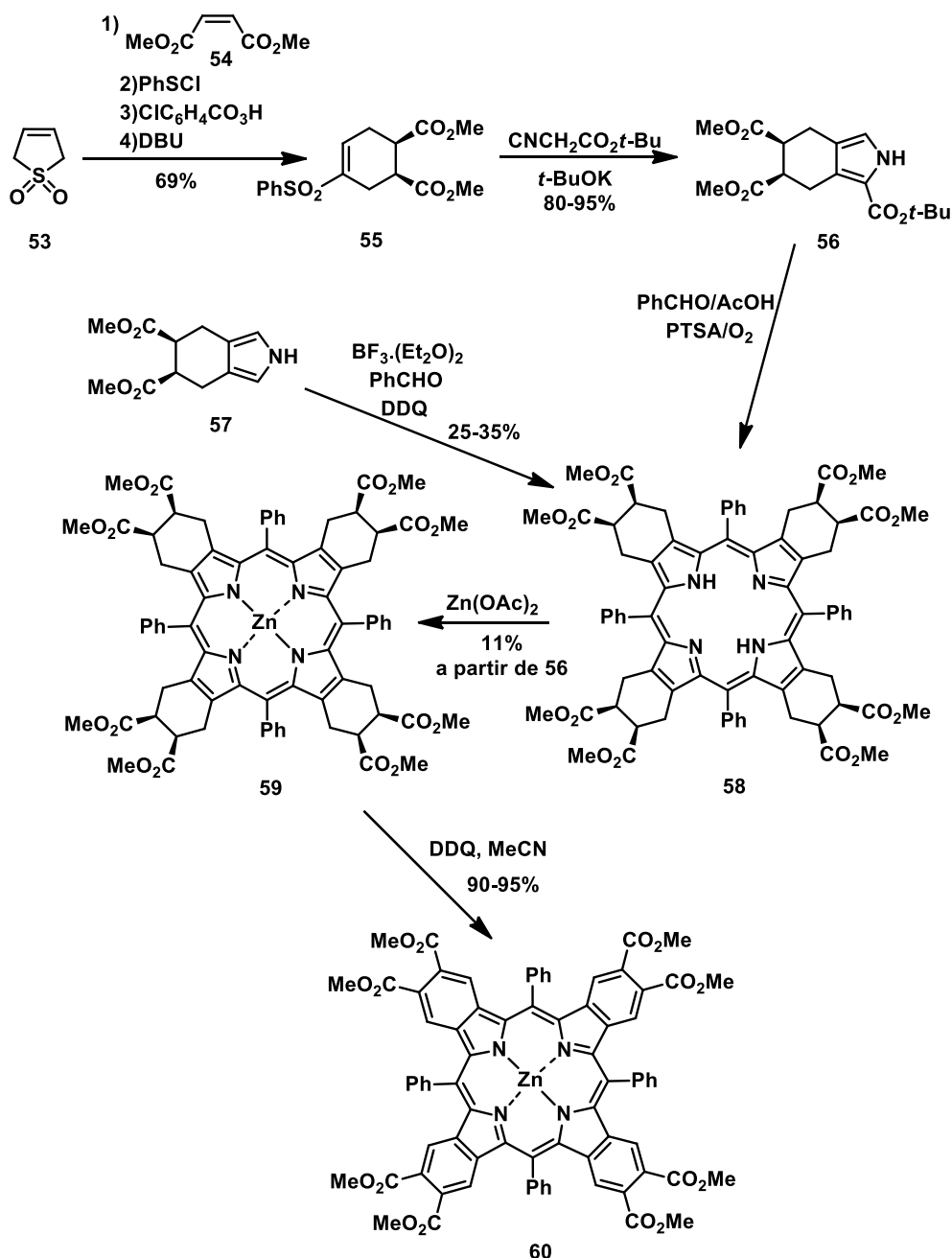
Esquema 11. Proposta de mecanismo para a formação da *meso*-tetrafenil-tetrabenzoporfirina (**42**).

Além de ftalimidas, também já foram utilizados isoindóis como agentes precursores de tetrabenzoporfirinas (Esquema 12). Na reação de **52** com benzaldeído e acetato de zinco a 375°C obteve-se o composto **41** em 50%. Entretanto, a limitação do uso de isoindóis encontra-se na sua estabilidade e na dificuldade de obtenção.³²



Esquema 12. Síntese da Zn-meso-tetrafenil-tetrabenzoporfirina **41** a partir do isoindol.

Apesar de fornecer os compostos desejados, os rendimentos deste tipo de metodologia ainda são baixos para o caso das ftalimidas e sua aplicabilidade é limitada, pois, devido às altas temperaturas empregadas a utilização de alguns grupos funcionais como substituintes na ftalimida ou no ácido utilizado deve ser feita cuidadosamente. Grupos alquil, alcóxidos, fenóxidos resistem razoavelmente bem às condições reacionais. Demais funções orgânicas como ésteres, amidas, sulfetos, entre outras, são bastante sensíveis e, portanto, não são adequadas para se utilizar neste caso. Atualmente, a estratégia sintética mais utilizada na síntese desses compostos utiliza baixas temperaturas e um ácido de Lewis como catalisador, como no método de Lindsey (Esquema 13).^{33,34}



Esquema 13: Síntese do 2²,2³,7²,7³,12²,12³,17²,17³-octa(carboximetil)-5,10,15,20-tetrafenil-tetrabenzoporfirinato de zinco (**60**) empregando o 5,6-di(carboximetil)-4,5,6,7-tetra-hidroisoindol **56**.

Esta metodologia é idêntica àquela utilizada na síntese de porfirinas, tratando-se de uma substituição eletrofílica aromática catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$. Porém, agora os indóis não são mais os blocos construtores dos compostos de interesse. O uso de 4,5,6,7-tetra-hidroisoindóis aumentou a viabilidade deste método uma vez que estes derivados são mais estáveis do que os indóis

propriamente ditos. No esquema 13 é apresentada a síntese da octa(carboximetil)-*meso*-tetrafeniltetrabenzoporfirina **58** empregando o 4,5,6,7-tetrahidroisoindol **57**.

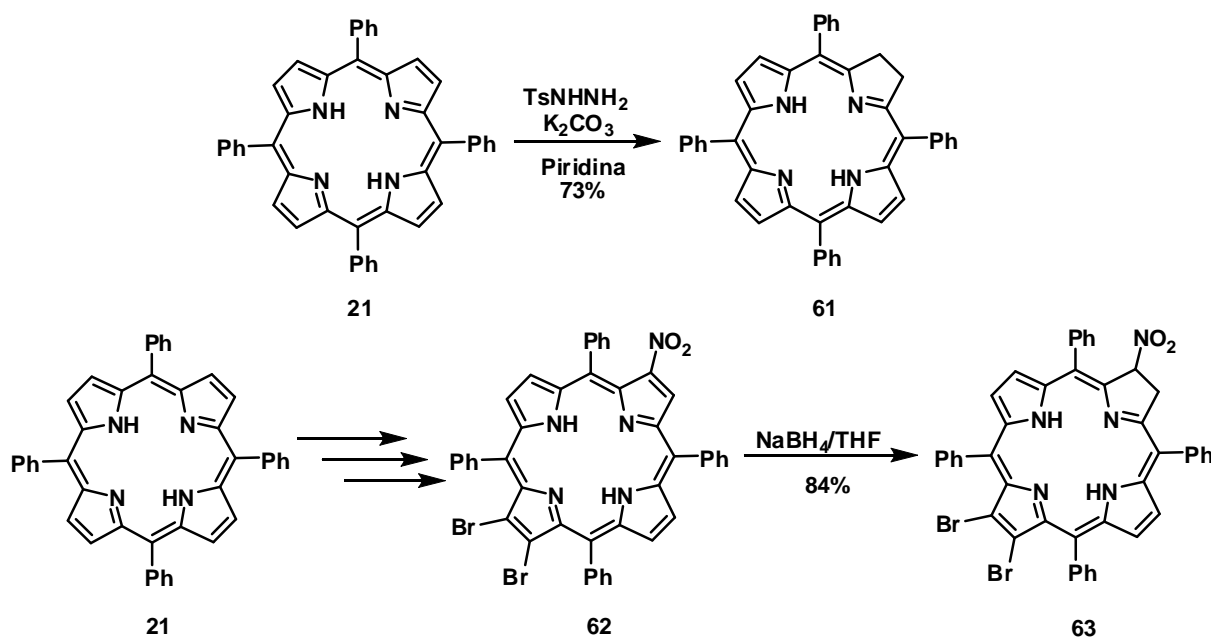
Como pode ser visto, este método envolve muitos passos, sendo que o rendimento global do composto final não é muito elevado (16–20%). A grande vantagem desta última metodologia é a acessibilidade a diferentes tetrabenzoporfirinas, pois, agora, as condições reacionais permitem utilizar precursores com grupos funcionais que não possuíam estabilidade térmica o suficiente para serem utilizados com as metodologias mais antigas.

Há ainda uma grande variedade de metodologias de síntese de tetrabenzoporfirinas, conforme pode ser verificado na recente revisão de nosso grupo de pesquisas.¹⁶

1.5. Clorinas

As clorinas são derivados porfirínicos em que uma das duplas ligações das posições β do anel encontra-se reduzida. Estes compostos já são conhecidos há muito tempo, pois são os responsáveis pelo processo de captura de luz e produção de energia em organismos fotossintéticos como plantas e algas.³⁵

Do ponto de vista sintético, esses compostos podem ser obtidos por redução das respectivas porfirinas empregando agentes redutores como *p*-toluenossulfonil-hidrazida, ou então, no caso do composto de partida possuir um substituinte retirador de elétrons em uma de suas posições β , uma adição de hidreto também pode ser efetuada (Esquema 14).³⁶

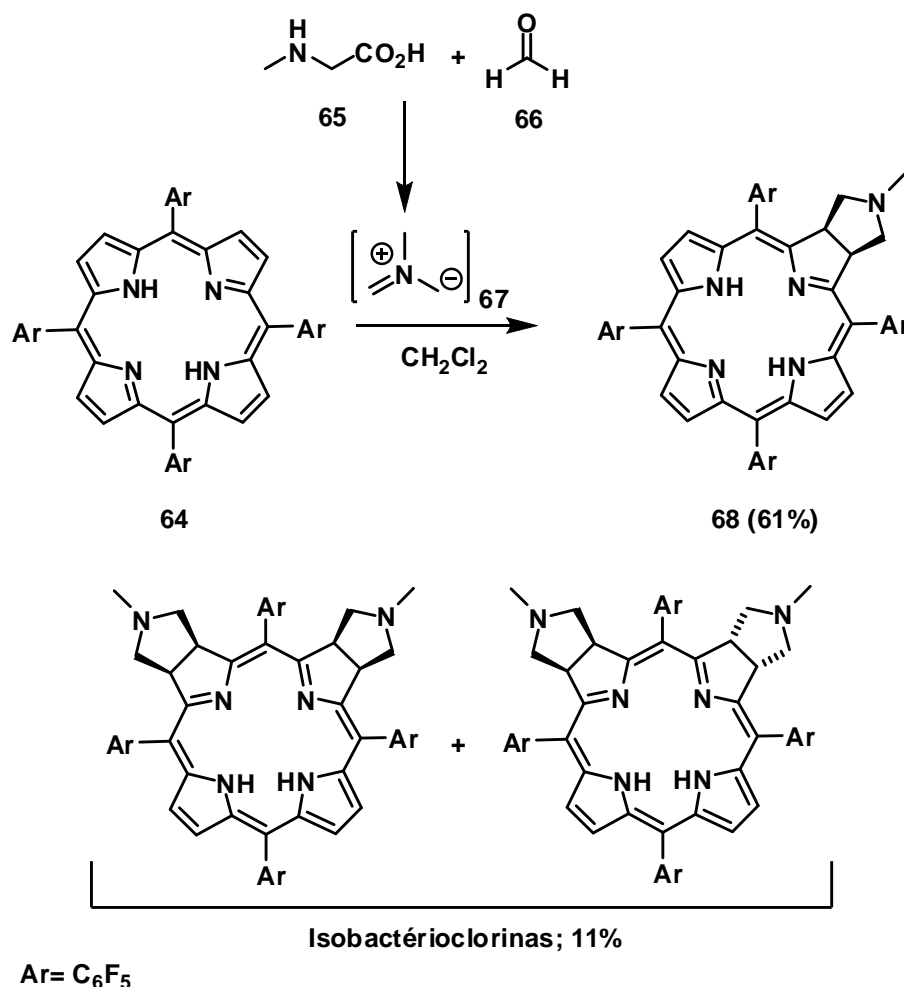


Esquema 14. Síntese de clorinas através da redução das respectivas porfirinas.

Apesar de se tratar de reações simples e que apresentam bons rendimentos, a principal desvantagem desta metodologia é que, os compostos obtidos tentem a se reoxidar e formar novamente as porfirinas de partida.

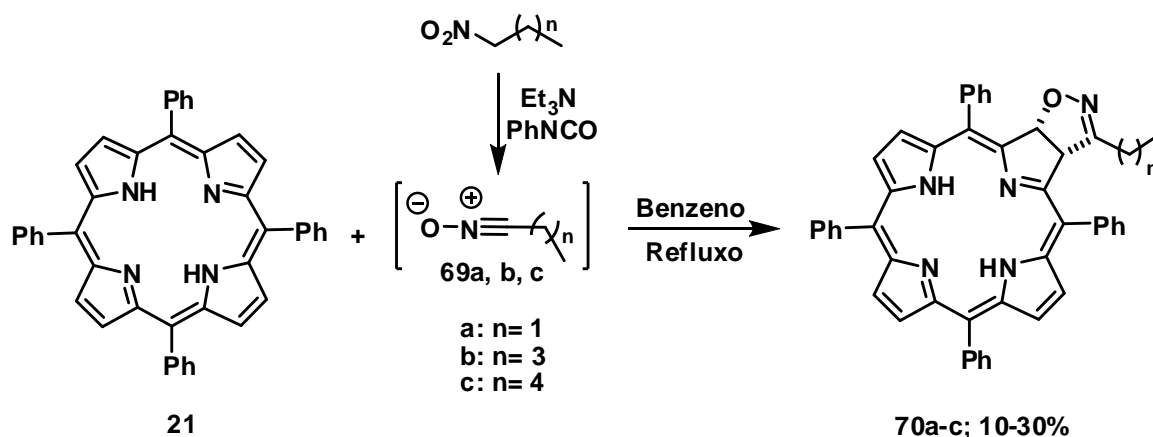
Até o presente momento, nenhuma abordagem sintética tem se mostrado tão eficiente na obtenção de clorinas quanto às reações de cicloadição de Diels-Alder e 1,3-dipolar. Estes processos levam a formação de ligações carbono-carbono que não permitem a reoxidação dos cicloadutos obtidos. Cavaleiro demonstrou a reação da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (TPPF) (**64**) com o ileto de azometino **67** (Esquema 15).³⁷

Nessa reação o dipolo é gerado a partir de uma reação entre a *N*-metilglicina e o formaldeído, obtendo-se o tanto o mono (clorina), quanto os *bis*-cicloadutos (isobacterioclorinas).



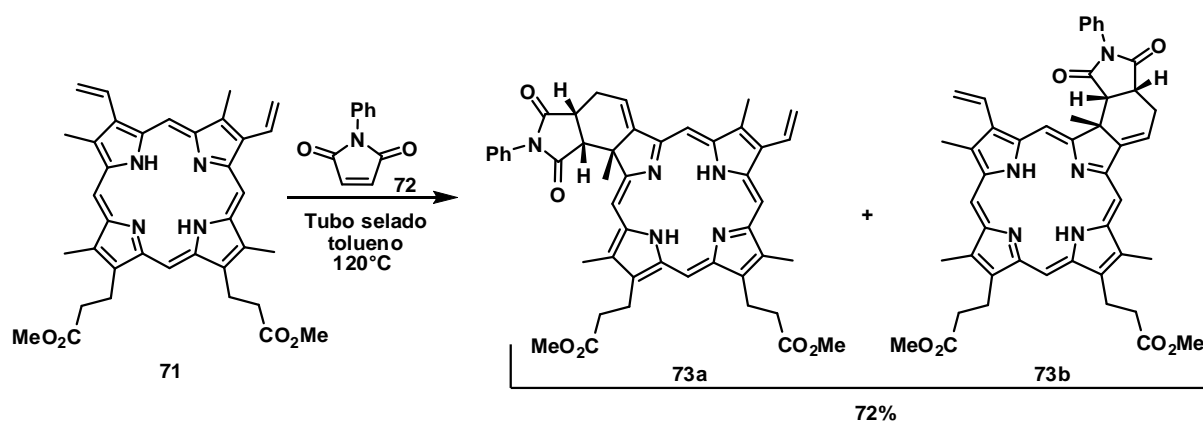
Esquema 15. Reações 1,3-dipolar com TPPF.

Neste exemplo, trata-se de uma reação de cicloadição com demanda normal de elétrons, ou seja, os orbitais de fronteira envolvidos na reação são: o HOMO do dipolo e o LUMO do dipolarófilo (porfirina). Sendo assim, a presença de substituintes de caráter retirador de elétrons ligados ao anel porfirínico facilita que a reação ocorra. Existem relatos na literatura de reações 1,3-dipolar envolvendo porfirinas com substituintes doadores de elétrons e, neste caso, o tipo de dipolo empregado foi o óxido de nitrila, pois já é conhecido que esta espécie reage preferencialmente por demanda inversa de elétrons, ou seja, as interações predominantes são entre o LUMO do dipolo e o HOMO do dipolarófilo (Esquema 16).³⁸



Esquema 16. Reação 1,3-dipolar com demanda inversa de elétrons empregando a TPP.

Recentemente, Serra e colaboradores publicaram o uso da reação de Diels-Alder empregando como dieno a protoporfirina IX dimetilester (**71**).³⁹ O uso desta porfirina neste tipo de reação já havia sido publicado por Cavaleiro em 2008 empregando como dienófilo o anidrido maleico.⁴⁰ Entretanto, o grupo de Serra explorou o uso de imidas funcionalizadas como dienófilos, o que levou a obtenção de estruturas de baixa agregação em solução, uma característica fundamental para compostos cujo propósito seja atuar como fotossensibilizadores em PDT (Esquema 17).



Esquema 17. Uso da fenilmaleimida como dienófilo na reação de Diels-Alder com a protoporfirina IX dimetilester (**71**).

Analisando a estrutura tridimensional do composto **73b** (Figura 8), obtida através de difração de raios X, fica claro a razão pela qual os cicloadutos apresentaram baixo caráter de agregação.

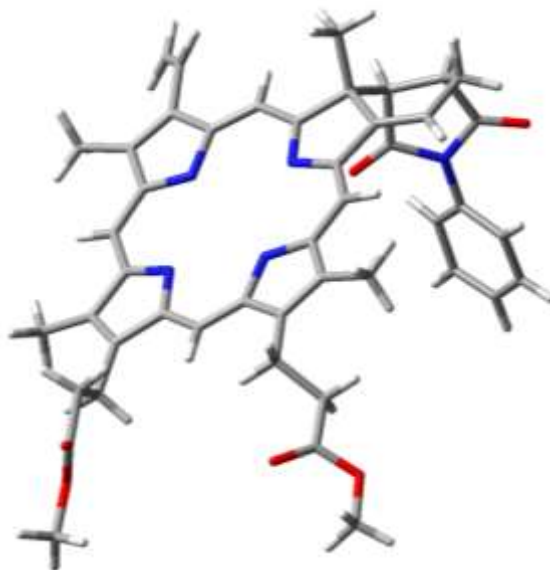


Figura 8. Estrutura do composto **73b** obtida através de análise de difração de raios X.

O fato do anel de cinco membros se orientar de forma quase que perpendicular em relação ao núcleo porfirínico faz com que o substituinte fenil ofereça repulsões estéricas a qualquer molécula que tente se aproximar por esta face do anel, impedindo interações do tipo “ π -stacking” entre as moléculas do heterociclo (Figura 9).

Interações π -stacking

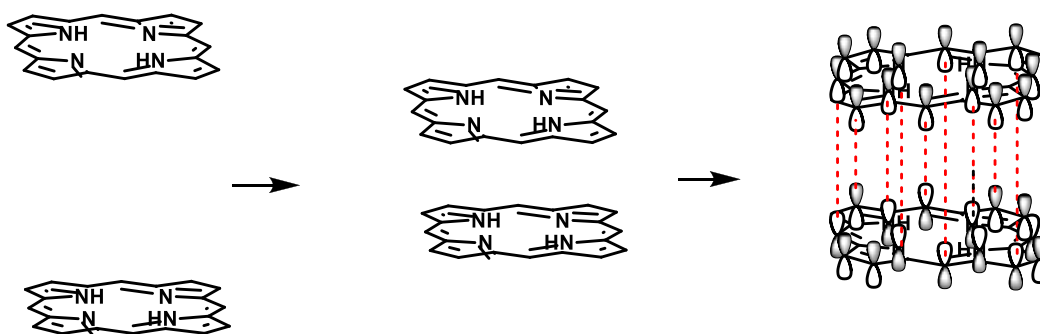
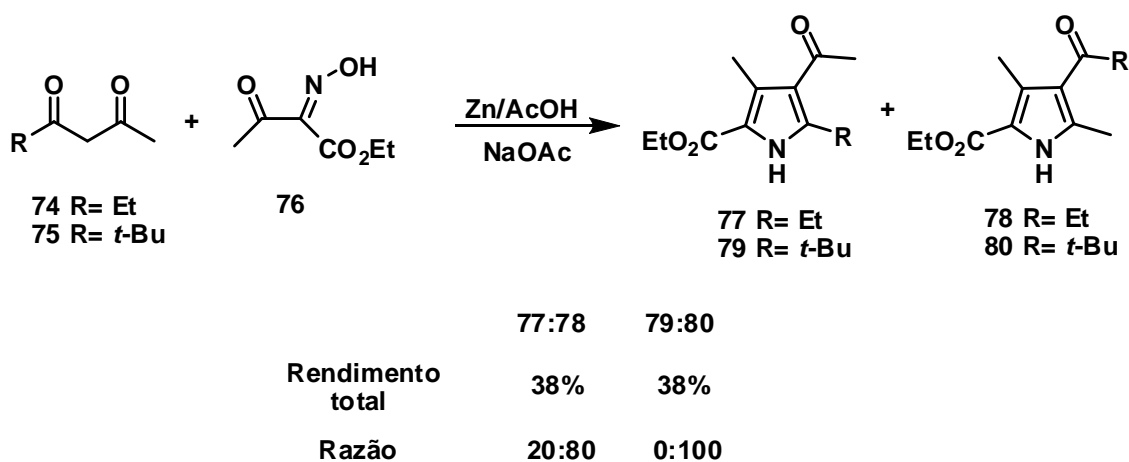


Figura 9. Representação de como correm as interações entre núcleos porfirínicos.

1.6. Pirróis

A síntese de pirróis representa, dentro da química de porfirinas, uma ferramenta fundamental para a obtenção de novos compostos heterocíclicos, bem como para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas.

Uma das metodologias mais tradicionais da síntese de pirróis é a síntese de Knorr.^{41,42} Nesse método, são utilizados uma α -aminocetona ou um α -amino- β -cetoéster e uma cetona ou um cetoéster (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese de pirróis pelo método de Knorr/Fujii.

Uma modificação dessa metodologia foi feita por Fujii e colaboradores. Nesta modificação foi introduzida uma β -dicetona assimétrica com substituintes volumosos, no lugar do β -cetoéster, o que permitiu bons resultados em termos de melhor regioseletividade. No exemplo do esquema 18 é utilizado um *synthon* do α -aminoéster, que pode facilmente ser convertido no composto de interesse por tratamento com Zn metálico em ácido acético.

Outro reagente extremamente importante na química de pirróis são os isocianetos. Essas moléculas possuem características muito peculiares que torna sua química extremamente útil dentro da síntese de compostos heterocíclicos. Existe uma grande variedade de isocianetos, mas os de maior interesse para a química de pirróis estão mostrados na figura 10.

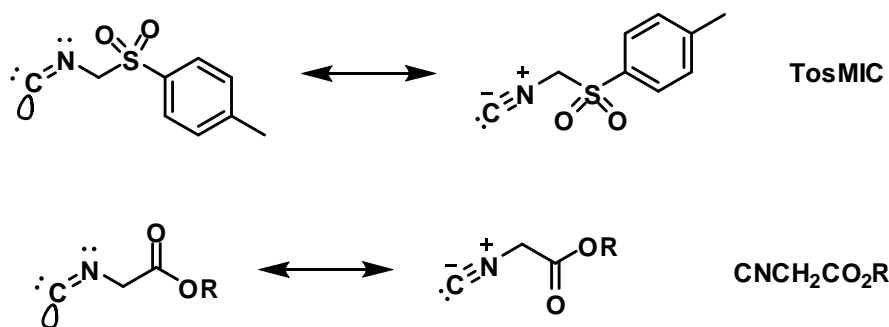
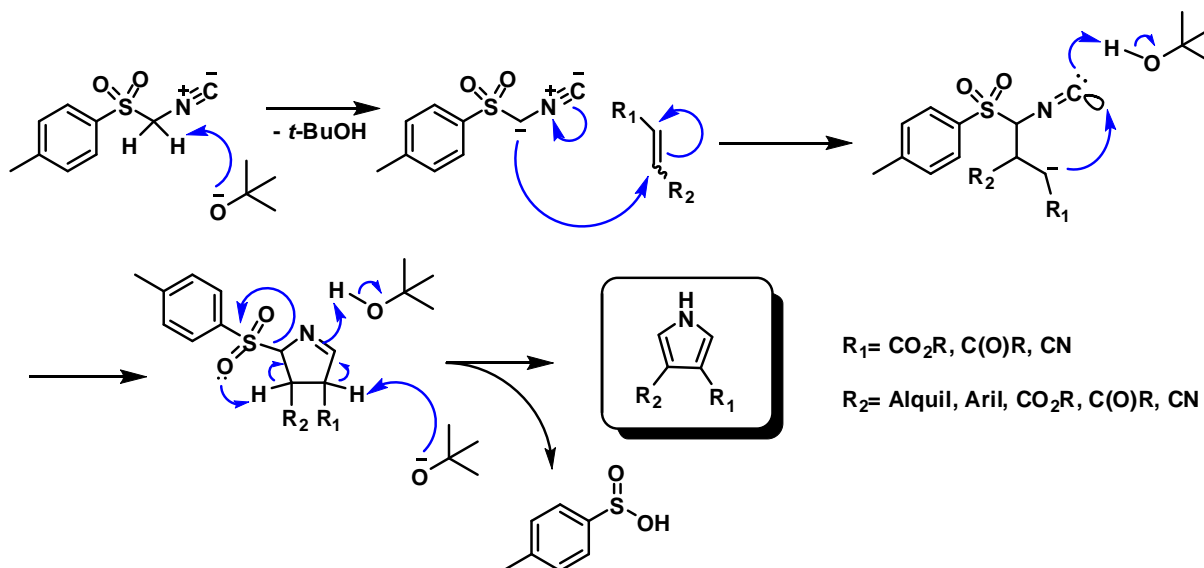


Figura 10. Isocianetos empregados na síntese de pirróis.

Nas moléculas mostradas acima, o grupo CH₂ ligado ao nitrogênio pode ser desprotonado na presença de uma base forte como *t*-BuOK ou NaH, formando um ânion do tipo enolato, o qual pode participar de reações de adição à duplas ligações de compostos α,β -insaturados. Foi baseado nessa e em outras propriedades desses compostos que, no início da década de 70, van Leusen e colaboradores⁴³ empregaram **TosMIC** na síntese de pirróis substituídos nas posições 3 e 4, pelo tratamento com as bases não nucleofílicas já citadas, na reação com cetonas, ésteres ou nitrilas α,β -insaturadas (Esquema 19).

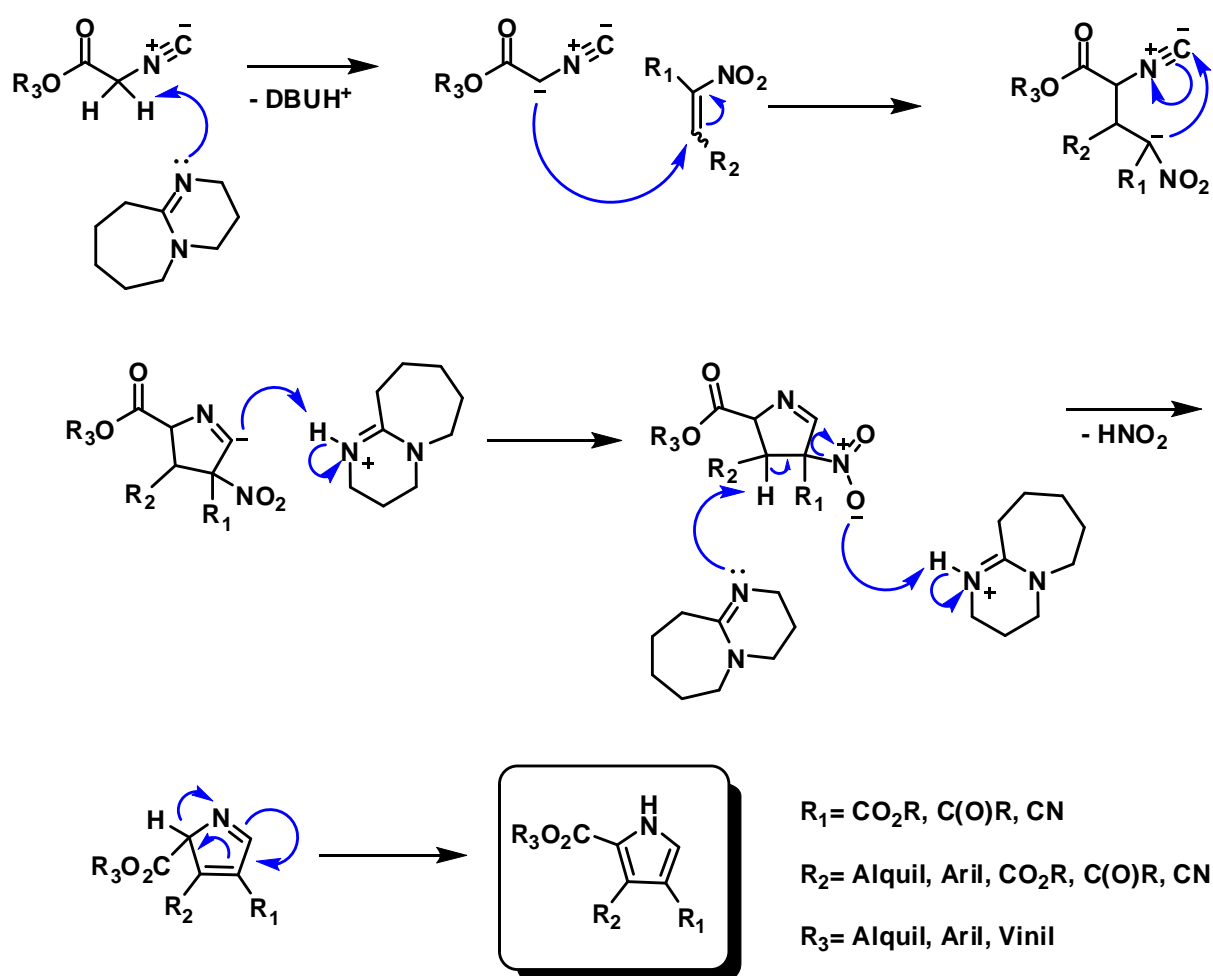


Esquema 19. Utilização de TosMIC na síntese de pirróis - síntese de van Leusen.

O ânion formado pela desprotonação do isocianeto ataca a dupla ligação deficiente em elétrons efetuando uma adição de Michael. O intermediário enolato pode então efetuar uma adição intramolecular ao carbeno. Na figura 10 fica evidente que uma das formas de ressonância desses compostos leva a formação de

um carbeno, uma espécie eletrofílica altamente reativa que possui um orbital desocupado na camada de valência.⁴⁴

Em uma modificação do método de van Leusen, Barton e Zard empregaram nitro-olefinas na reação com **TosMIC** e outros isocianetos, na presença de DBU ou guanidina. O resultado foi a adição 1,4 já prevista, seguida de ciclização por ataque ao centro eletrofílico do isocianeto. Entretanto, agora o grupo nitro que é eliminado no processo de aromatização, seguido de um rearranjo sigmatrópico [1,5] de hidrogênio (Esquema 20).⁴⁵ Agora, os pirróis produzidos possuem também substituintes na posição 2, provenientes do isocianeto.



Esquema 20. Síntese de pirróis pelo método de Barton-Zard.

Pirróis com grupos carboalcóxi substituídos na posição 2 são também muito úteis na síntese de porfirinas pois o grupo éster pode ser reduzido, levando ao álcool, que, por tratamento em meio ácido, pode sofrer eliminação de água e

formação de um carbocátion estável. O carbocátion do tipo benzílico formado pode efetuar reações de substituição eletrofílica com outra unidade de pirrol (Esquema 9).

A química de pirróis substituídos é demasiadamente extensa, visto que estes compostos estão presentes em diversas estruturas com atividades biológicas, fármacos e produtos naturais.⁴⁶ Contudo, vamos nos ater às metodologias aqui apresentadas visto que cobrem os objetivos deste trabalho.⁴⁷

Uma maior abrangência deste assunto, explorando as diversas maneiras de se sintetizar⁴⁷ e funcionalizar⁴⁸ anéis pirrólicos, pode ser encontrada em excelentes revisões na literatura.^{49,50}

Objetivos

2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho estão centrados na síntese e caracterização de pirróis 3,4-dissubstituídos visando a preparação de novos derivados porfirínicos octassubstituídos nas posições β . A partir dos novos derivados porfirínicos, são desejadas algumas funcionalizações nestas posições β , podendo produzir tetrabenzoporfirinas, porfirinas poli-substituídas ou mesmo clorinas, sendo esta última, através de reações de cicloadição.

Além das sínteses e consequente ampliação do conhecimento sobre a química desta classe de heterociclos, são desejados estudos fotofísicos preliminares visando selecionar os melhores compostos para testes fotoquímicos e biológicos – aplicações em estudo de PDT.

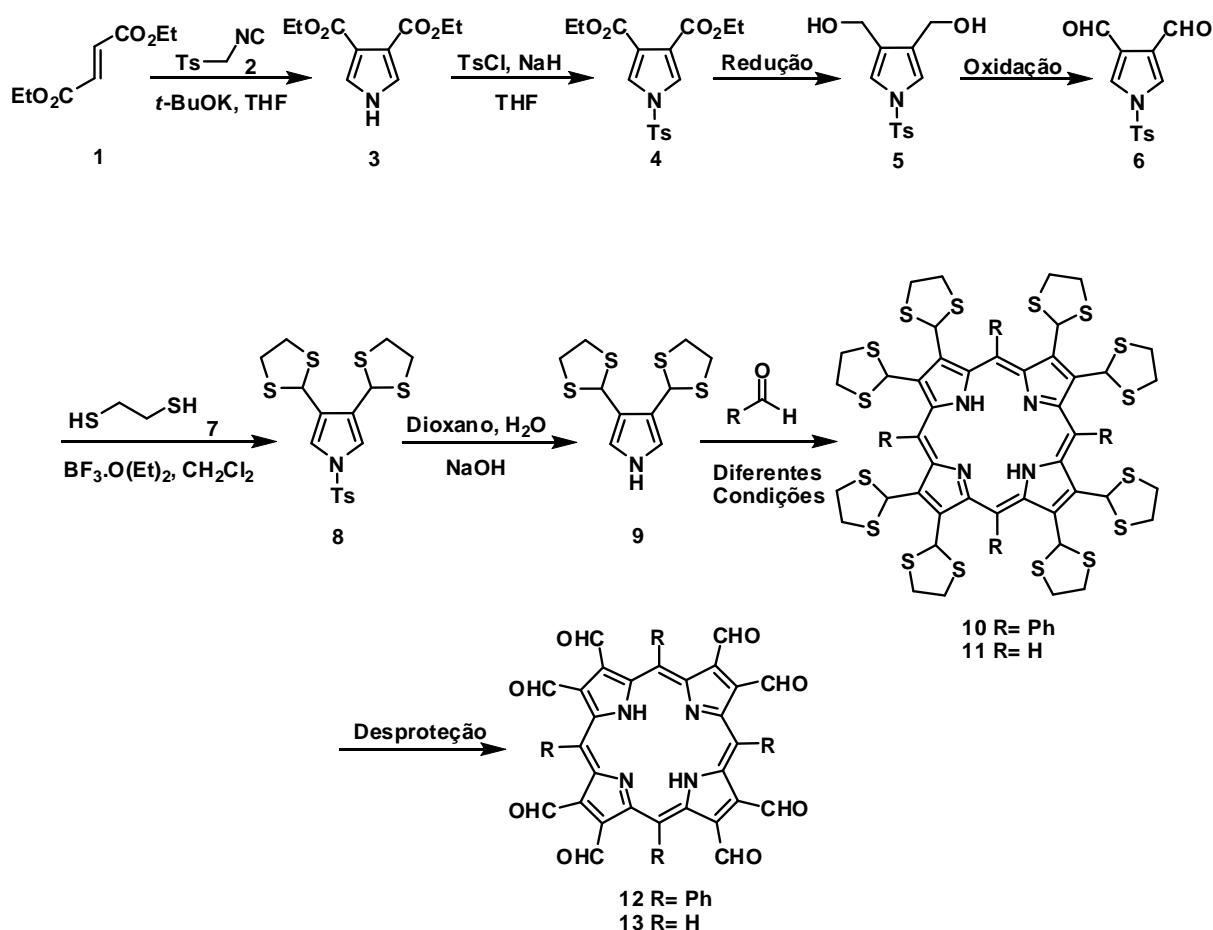
Plano de Pesquisa

3. Plano de Pesquisa

Como ponto de partida para a síntese de derivados do tipo tetrabenzo e tetrapiridoporfirínicos, idealizou-se a utilização de uma porfirina devidamente funcionalizada, a qual nos permitisse realizar a incorporação de anéis benzo substituídos, nas estruturas destes heterociclos.

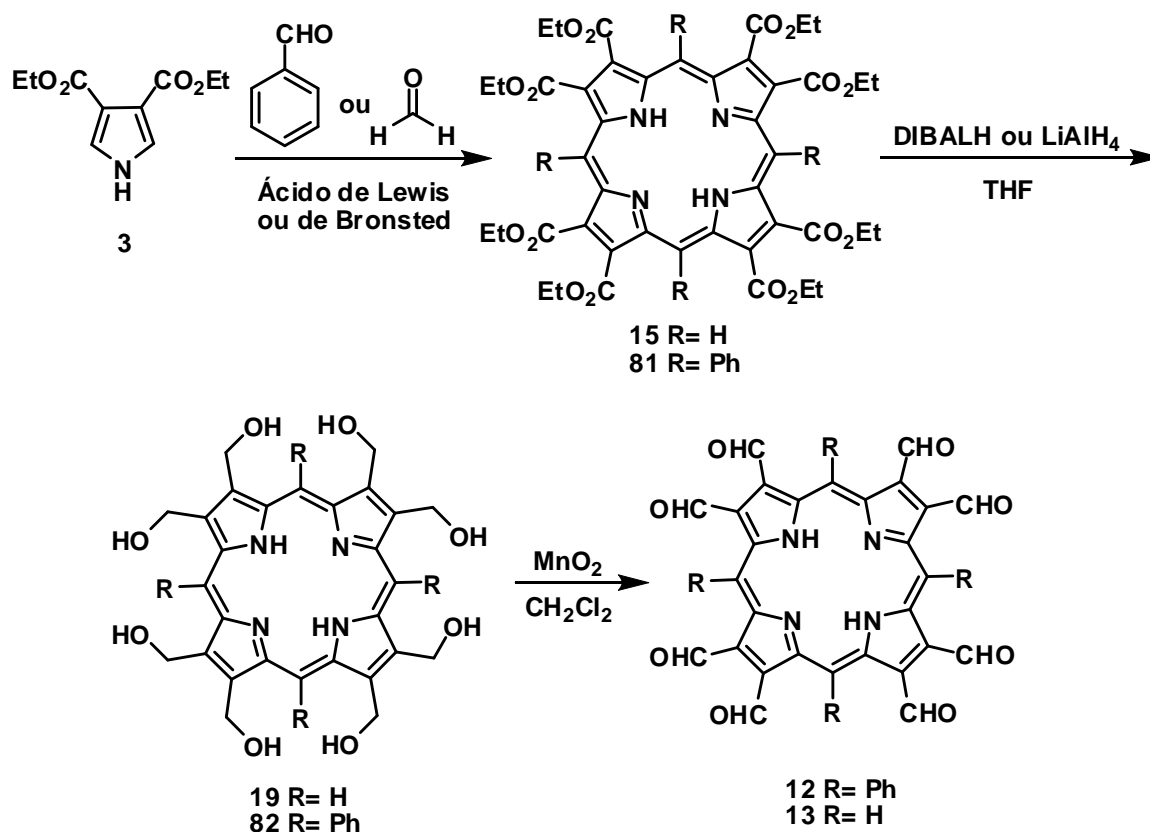
Sendo assim, foi planejada a síntese de uma β -octaformilporfirina (Esquema 21) para servir como material de partida na preparação das benzoporfirinas de interesse, pois já se sabe que anéis aromáticos contendo substituintes formil em posições adjacentes podem sofrer reações com nucleófilos apropriados, a fim de promover uma extensão do sistema π conjugado.^{51,52}

A síntese proposta para as porfirinas **12** e **13** parte da preparação do pirrol **3**, envolvendo várias transformações de grupos funcionais e levando ao composto **9**, no qual os substituintes inseridos nas posições β -pirrólicas do anel são precursores de aldeídos desejados nas estruturas **12** e **13** (Esquema 21).



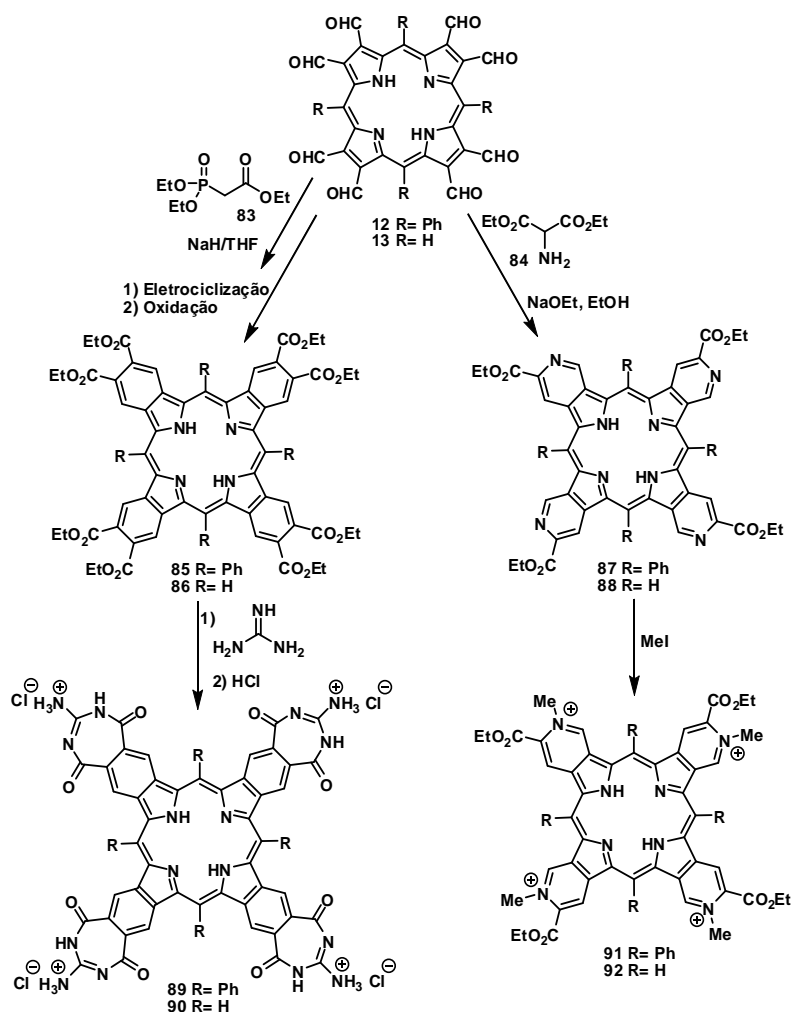
Esquema 21. Síntese das β -octaformilporfirinas **12** e **13**.

Além da rota sintética mostrada no esquema 21, também foi elaborada uma abordagem alternativa partindo do pirrol **3**, passando pela formação das β -octa(carboetóxi)porfirinas **15** e **81** que, sendo submetidas a processos de redução e oxidação, poderiam fornecer os compostos **12** e **13** (Esquema 22).



Esquema 22. Abordagem alternativa para a síntese das porfirinas **12** e **13**.

A partir dos compostos **12** e **13** foram propostas as sínteses de uma tetrabenzo e uma tetrapiridoporfirina empregando reações de olefinação com fosfonato **83** seguida de eletrociclização/oxidação *in situ* e condensação com aminomalonato de dietila (**84**), respectivamente (Esquema 23).



Esquema 23. Síntese dos derivados tetrabenzo e tetrapiridoporfirinas hidrossolúveis **89, 90, 91 e 92**.

Após a obtenção dos compostos **85, 86, 87 e 88**, as reações com guanidina e iodeto de metila se fazem necessárias para conferir aos compostos **89, 90, 91 e 92** o caráter hidrossolúvel, fator importante para algumas aplicações em PDT.

Foram propostas também as avaliações das propriedades fotofísicas e fotoquímicas destes heterociclos através de medidas de fluorescência, produção de oxigênio singlete, estudos de fotodegradação (*photobleaching*) e estudos de agregação em solução.

Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese do Pirrol Diformilado **6**

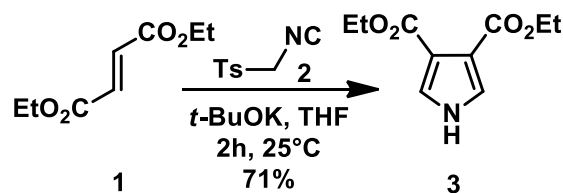
Este trabalho teve como foco inicial a síntese de um pirrol β -diformilado **6** para que, mediante à proteção adequada, pudesse ser empregado na síntese das porfirinas **12** e **13** (Esquema 21).

O primeiro passo para a síntese do pirrol **6** envolveu a preparação de um intermediário menos avançado, o pirrol **3**. A reação do fumarato de dietila (**1**) (1 eq) com TosMIC (**2**) (1 eq) foi efetuada na presença de *t*-BuOK (2eq) e THF anidro à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de N₂. O produto **3** foi obtido com 53% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica com sílica-flash, em tolueno/AcOEt (7:3).

Algumas tentativas de otimização desta reação foram realizadas visando melhores rendimentos do pirrol **3**. Foram testadas condições reacionais envolvendo excessos do TosMIC (1,1; 1,2 eq molares) e da base *t*-BuOK (2,5 e 3 eq molares), sendo que nenhuma delas levou a resultados significativamente melhores.

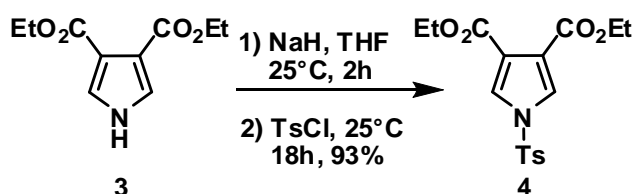
De acordo com a literatura,⁵³ esta reação pode ser finalizada com água e extraída com THF, algo que se mostrou relativamente inviável pela emulsão formada, sem contar a solubilidade da água nesta fase orgânica, dentre outros fatores. Desta forma, tentou-se finalizar esta reação ajustando-se o pH entre 5,0–6,0 com solução de HCl, extraído-se em seguida com acetato de etila. Observou-se que a solubilidade do composto **3** em AcOEt era moderada, o que criou expectativas de que a purificação pudesse ser efetuada por cristalização neste solvente.

O pirrol **3** foi então purificado por cristalização com acetato de etila a quente 4 vezes, levando ao composto desejado com alto grau de pureza em 50% de rendimento. Percebeu-se a que uma parte significativa do composto **3** havia sido removida juntamente com as impurezas durante o processo de cristalização. Este produto foi purificado da água-mãe por cromatografia em coluna com o mesmo eluente já mencionado anteriormente [tolueno/AcOEt (7:3)], elevando o rendimento global da reação para 71% (Esquema 24). O composto **3** foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, além de IV e espectrometria de massas.

Esquema 24. Síntese do pirrol **3**.

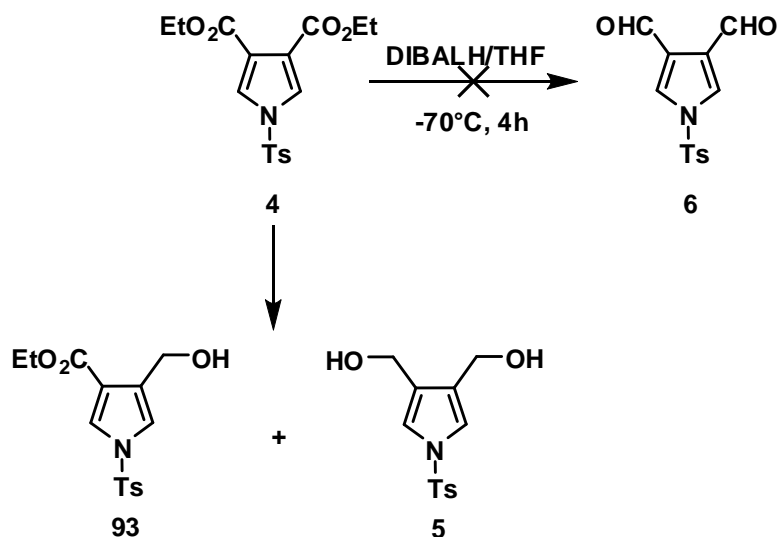
A próxima transformação realizada foi a proteção do nitrogênio do pirrol **3**. Essa proteção foi necessária uma vez que, nas etapas subsequentes seriam empregados agentes fortemente redutores, que podem agir como bases frente ao hidrogênio ácido do pirrol. O grupo protetor escolhido foi o grupo tosil (Ts), devido a sua simplicidade de inserção/remoção, bem como a sua estabilidade frente a condições reacionais a serem empregadas.

Assim, composto **4** foi sintetizado pelo tratamento de **3** com hidreto de sódio 95% em THF anidro, seguido de adição do cloreto de tosil (TsCl) dissolvido também em THF anidro a 25°C (Esquema 25). Após 18h a reação foi completada, extraída e purificada em coluna com sílica–flash. O produto **4** foi obtido com rendimento de 93%.⁵⁴

Esquema 25. Proteção do pirrol **3**.

Apesar da ideia inicial de nossa abordagem sintética envolver a redução total dos grupos carboetóxi de **4**, seguido de oxidação para os grupos funcionais aldeído (Esquema 21), resolveu-se investir numa tentativa de redução parcial dos grupos éster do pirrol **3**, utilizando hidreto de di-isobutilalumínio (DIBALH) como agente redutor. Alguns relatos da literatura nos quais este reagente é empregado reportam a redução de ésteres para aldeídos adicionando-se lentamente uma solução comercial do hidreto a uma solução do substrato em THF anidro a -70°C .⁵⁵

Foi realizado um teste reacional empregando-se 2 equivalentes de DIBALH à -78°C e pôde-se notar apenas a formação do mono-álcool **93** e do diol **5**, não sendo verificado nenhum traço do composto **6** (Esquema 26).



Esquema 26. Tentativa de redução parcial do composto **4** com DIBALH.

A princípio, durante a realização do experimento, acreditou-se que os dois compostos formados (observados por cromatografia em camada delgada - TLC) tratavam-se do mono e dialdeído, porém, o isolamento/caracterização dos produtos por RMN de ^1H , revelou a formação dos produtos **5** e **93** em rendimentos de 20% e 36%, respectivamente.

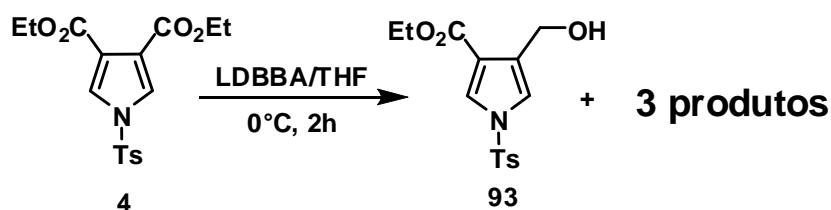
Após uma extensa pesquisa na literatura, verificou-se o emprego de um reagente capaz de efetuar reduções muito similares às pretendidas e de forma seletiva. Neste trabalho,⁵⁶ os autores relatam a utilização de hidretos modificados como agentes redutores quimiosseletivos, capazes de converter diésteres nos respectivos dialdeídos em bons rendimentos. Esta literatura aborda derivados de DIBALH, nos quais um novo grupo alcóxi (RO-) é inserido como ligante no átomo de alumínio.

Assim, optou-se por testar este hidreto, preparado a partir de DIBALH e *t*-BuOLi, devido aos bons rendimentos relatados, bem como pela facilidade de preparação e condições suaves das reações reportadas.

A preparação do hidreto de diisobutil(*t*-butóxi)aluminato de lítio (LDBBA) foi efetuada a partir de uma solução de *t*-BuOH anidro em THF anidro.

Esta solução foi então tratada com *n*-butil lítio para a formação do *t*-BuOLi. Após isto, adicionou-se essa solução de *t*-BuOLi a uma solução de DIBALH também em THF anidro, de forma estequiométrica para a formação do hidreto de interesse. Essa solução foi armazenada em frasco devidamente vedado em freezer à -20°C , como os autores descrevem no trabalho.

Então, realizou-se a tentativa de redução do pirrol **4** com a solução do hidreto preparado (LDBBA), em meio de THF anidro a 0°C , durante 2h. A análise em TLC revelou o consumo total do material de partida e a presença de 4 produtos, dentre os quais identificou-se, o composto **93** já obtido da metodologia anterior, dentre outros produtos de redução (Esquema 27).



Esquema 27. Tentativa de síntese do composto **6**.

Na análise preliminar de TLC não se identificou o diol **5** entre os compostos formados. Antes de investir esforços em purificações cromatográficas optou-se por efetuar uma análise por GC-MS (cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas), na tentativa de obter informações que permitissem ao menos um indicativo de formação do dialdeído **6**.

A reação foi então finalizada e, ao realizar a injeção da mistura de compostos no cromatógrafo gasoso (CG-MS), o cromatograma obtido (Figura 11) revelou a presença de vários sinais, dentre os quais identificou-se os fragmentos provenientes do dialdeído **6**, do álcool **93**, bem como dois produtos de redução provenientes da redução parcial e total dos grupos carboetóxi do pirrol **4** (compostos **94a a 84b**) (Figura 12).

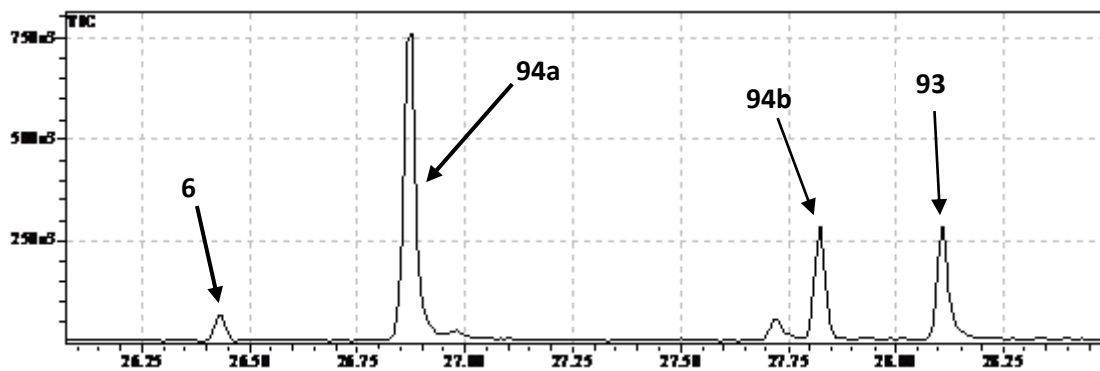
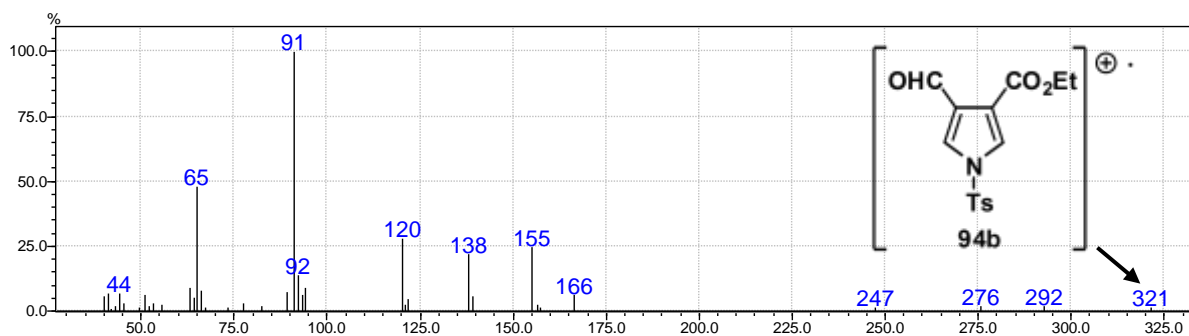
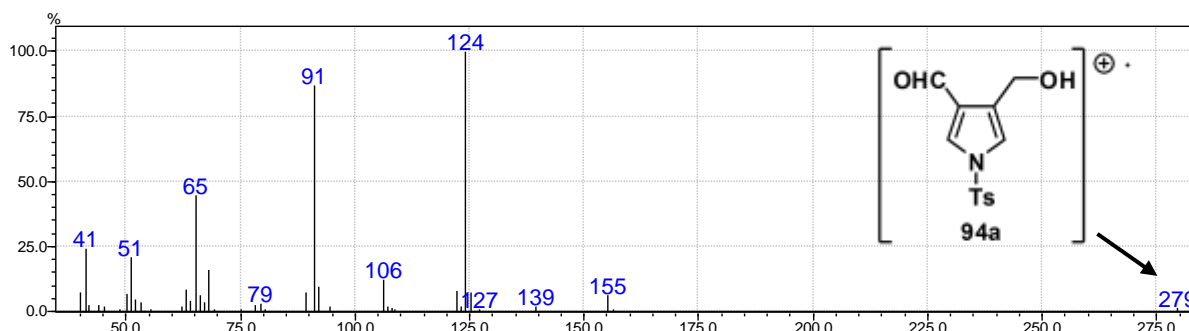
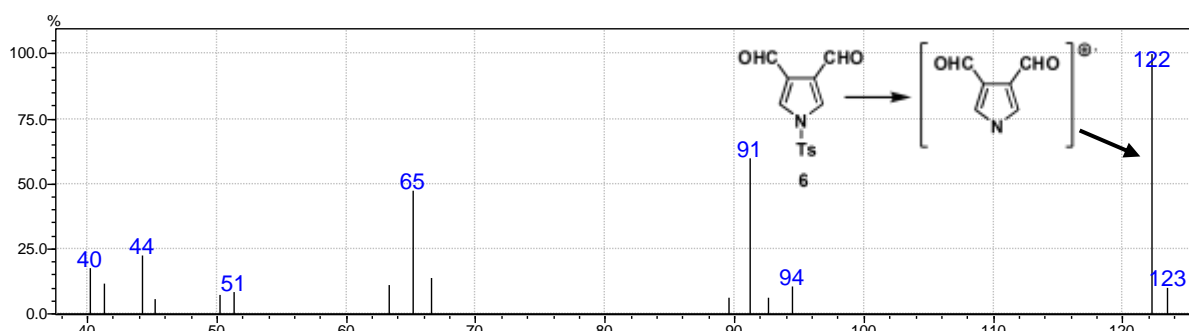


Figura 11. Cromatograma obtido da mistura de compostos formados na redução de 4 com LDBBA.



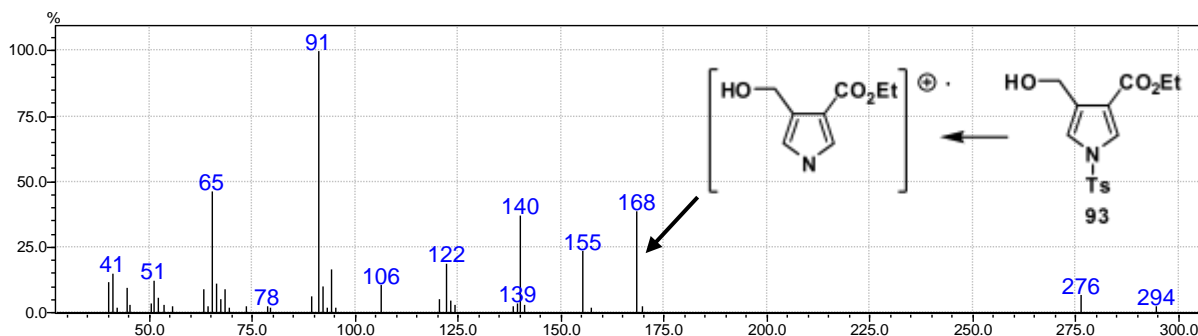


Figura 12. Espectros de massa dos compostos obtidos pela reação de **4** com LDBBA.

Em alguns dos espectros mostrados na figura 12 é possível notar a presença do íon molecular, assim como a presença do íon tropílio, com o valor característico de 91. Este sinal está presente em todos os espectros, sendo o sinal de maior intensidade em dois deles. Esse íon é comumente observado em compostos benzenóides, neste caso, sua presença se deve ao grupo protetor tosil presente nas moléculas estudadas.

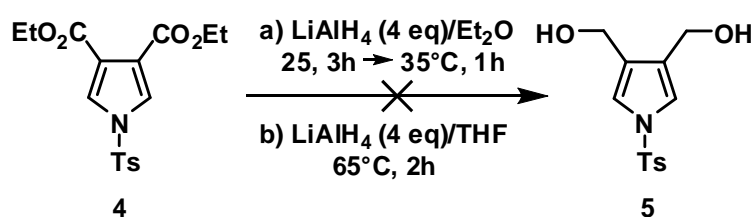
O aparecimento do sinal em 91 e sua alta intensidade indicam a facilidade com que os compostos cromatografados se fragmentam perdendo o grupo tosil. Por esta razão não foi possível observar o sinal referente ao íon molecular nos espectros observados para os compostos **6** e **93**, sendo os sinais com razão m/z 122, e 168, correspondem aos fragmentos dos compostos **6**, e **93**, respectivamente.

Tendo em vista a dificuldade encontrada em obter o composto **6** empregando as metodologias citadas anteriormente, decidiu-se retornar à proposta inicial efetuando a redução completa dos grupos éster de **4**, seguido de oxidação parcial.

A redução do pirrol **4** foi testada com LiAlH_4 em Et_2O anidro.⁵⁷ Adicionou-se a uma suspensão de LiAlH_4 (4 eq molares em relação ao pirrol) em Et_2O a 0°C , uma solução do substrato **4** contendo pequena quantidade de THF anidro, devido a insolubilidade de **4** em Et_2O . A temperatura foi elevada à 25°C e, a cada hora, acompanhou-se a reação por TLC. Após 3h, todas as análises revelaram os mesmos resultados, onde era possível observar a presença de material de partida remanescente, o mono-álcool **93** (já isolado anteriormente), o diol **5** além de

um outro subproduto. A temperatura foi elevada até o refluxo (cerca de 35°C) por mais uma hora, porém o perfil reacional permaneceu o mesmo (Esquema 28a).

Esta reação foi então efetuada novamente, nas mesmas condições, porém empregando THF anidro como solvente. Após a adição do substrato à suspensão de LiAlH_4 , iniciou-se uma etapa de aquecimento a refluxo (aproximadamente 65°C). Após 2h todo o material de partida havia sido consumido, porém, com a formação de uma mistura complexa de vários produtos, não se tratando de nenhum dos compostos mono e di-reduzidos **93** e **5**, respectivamente (Esquema 28b).



Esquema 28. Tentativas de redução de **4** com LiAlH_4 .

Em vista dos resultados obtidos anteriormente, optou-se por testar a redução de **4** empregando excesso de DIBALH como agente redutor, uma vez que, nas tentativas de obtenção de **6**, foram obtidos os compostos mono e di-reduzidos a baixa temperatura (Esquema 26).

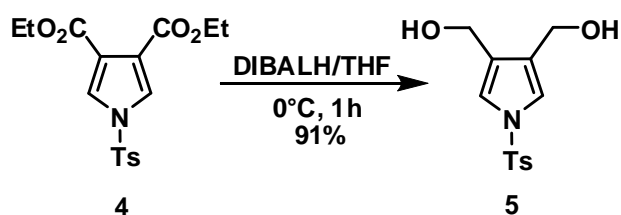
Modificando a literatura empregada anteriormente, o pirrol **4** foi dissolvido em THF anidro a 0°C sob agitação e atmosfera de N_2 . Adicionou-se desta vez 4 equivalentes de DIBALH, seguido de monitoração por TLC a cada 15 minutos. Após 1h verificou-se que todo o material de partida havia sido consumido, levando novamente à formação do diol **5** (majoritário) e **93** (mono-reduzido). A reação foi finalizada com solução saturada de NH_4Cl e extraída com Et_2O . O composto **5** foi obtido por concentração da fase orgânica, secagem com Na_2SO_4 e cristalização a baixa temperatura (aproximadamente -20°C). Os cristais foram lavados com hexano, secos sob auto-vácuo e caracterizados por RMN de ^1H revelando ser o composto **5** com algumas impurezas. O rendimento obtido para o composto **5** foi de 61%, o qual foi considerado satisfatório para um primeiro teste.

Numa próxima tentativa empregou-se 5 equivalentes do DIBALH, nas mesmas condições reacionais, procedendo da mesma forma descrita anteriormente

para a finalização da reação. As análises preliminares por TLC revelaram, além do consumo total do material de partida, a ausência do composto mono-reduzido **93**, e a presença apenas de **5**. Neste caso, o diol **5** foi obtido com 71% de rendimento, um pouco maior do que o anterior (61%).

Como é conhecido na química de reduções com hidretos metálicos de alumínio e lítio, ocorre a formação de precipitados muito finos e consequentes emulsões durante os procedimentos de extração. Ainda, testes de solubilidade do diol **5** apontaram que o éter etílico não era o melhor solvente para se realizar a extração visto que **5** era bem mais solúvel em AcOEt.

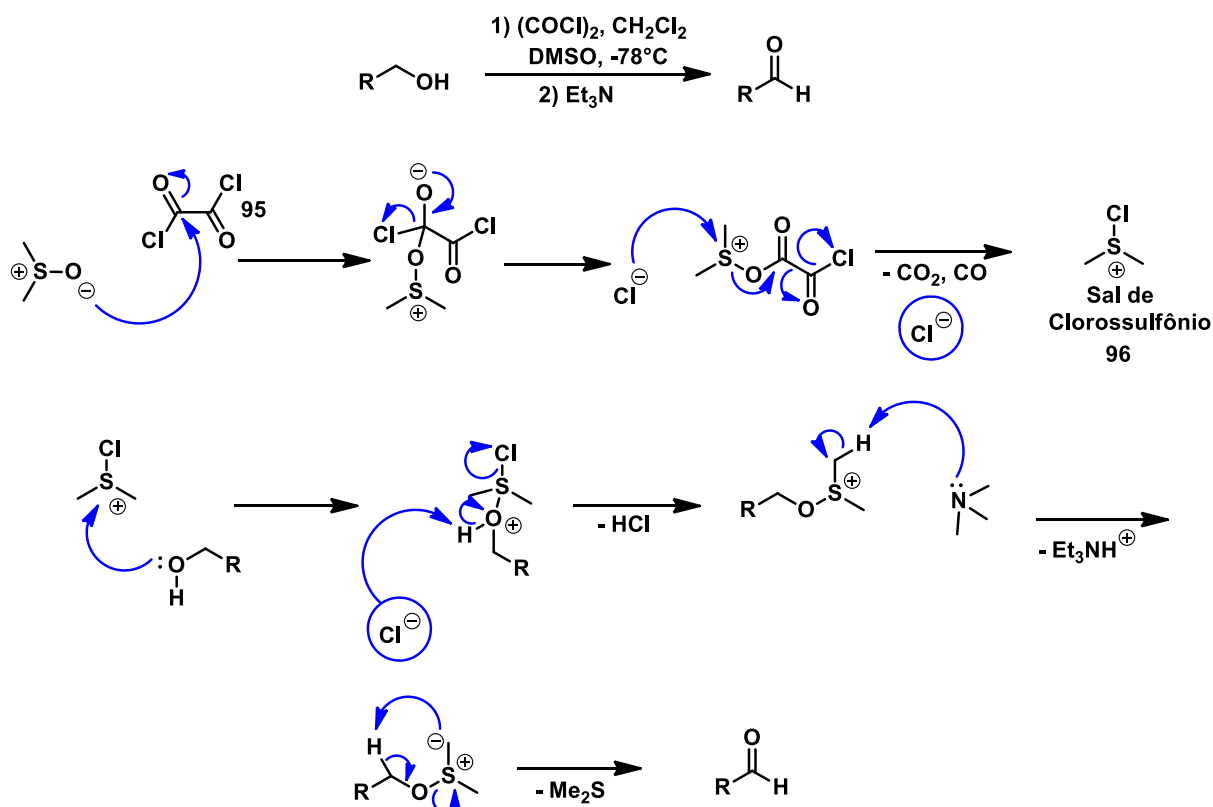
Assim, uma nova reação foi realizada e finalizada com pequenas porções de água gelada sob agitação vigorosa levando a uma formação lenta do precipitado de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Isso fez com que o sólido formado fosse menos particulado, facilitando o processo de extração, agora com AcOEt. Finalmente, o diol **5** foi obtido devidamente puro com o rendimento de 91% após lavagens com hexano (Esquema 29).



Esquema 29. Síntese do composto **5**.

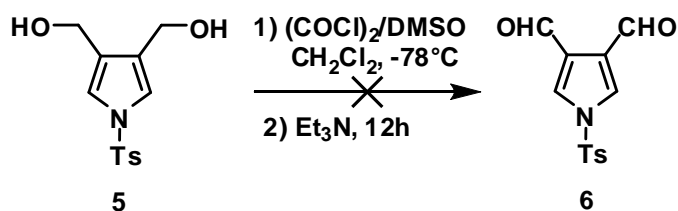
A etapa seguinte consistiu na oxidação parcial dos grupos hidroxila, levando às funções aldeído desejadas. Sabe-se que esse tipo de oxidação pode apresentar dificuldades e que existem vários reagentes e metodologias específicas para se alcançar este tipo de transformação.⁵⁸ Entretanto, cada composto apresenta reatividade e características diferentes, sendo que, nem sempre uma determinada metodologia funciona para sistemas semelhantes.

A primeira metodologia explorada foi a reação de Swern. Nesta reação, emprega-se como reagente cloreto de oxalila (**95**) e DMSO, o qual além de atuar como reagente pode também ser co-solvente (Esquema 30).



Nesta reação é necessário que todo sistema esteja livre de umidade, pois o sal de clorossulfônio gerado é extremamente sensível à presença de água, bem como o cloreto de oxalila. O intermediário **96** é o verdadeiro agente oxidante gerado no meio, o qual é instável acima de -60°C , razão pela qual a reação é feita a -78°C .⁵⁸

A reação foi feita preparando-se uma solução do cloreto de oxalila, em CH_2Cl_2 anidro à -78°C . A esta solução foi adicionada uma solução de DMSO anidro também em CH_2Cl_2 anidro. Em seguida, adicionou-se o substrato **5** dissolvido em CH_2Cl_2 e DMSO anidros (Esquema 31). A adição de Et_3N foi feita após 12h sob agitação, seguido de remoção do banho criogênico para aquecimento à temperatura ambiente, e extração com CH_2Cl_2 .⁵⁹

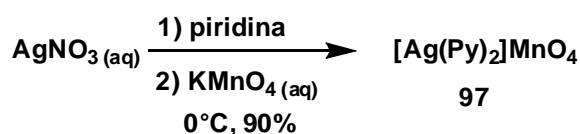


Esquema 31. Tentativa de síntese do composto **5** pela metodologia de Swern.

O extrato reacional foi obtido na forma de um óleo amarelado, o qual foi analisado por TLC constatando-se a presença de cinco compostos distintos. Tendo em vista este resultado, pode-se concluir que esta metodologia não seria adequada aos propósitos desejados, uma vez que, mesmo se o composto de interesse tivesse sido formado, a presença de tantos subprodutos impossibilitaria a obtenção de bons rendimentos, bem como traria dificuldades no processo de isolamento e purificação do material desejado. Ressalta-se que no teste exploratório foram utilizados 2 equivalentes molares do reagente de Swern e que a reação foi repetida mais de uma vez a fim de confirmar estes resultados.

Como segunda alternativa, foi abordado o uso de um complexo metálico de prata e permanganato, o qual, segundo os dados da literatura,⁶⁰ é capaz de oxidar álcoois benzílicos, e furanílicos para os correspondentes aldeídos em bons rendimentos e em condições relativamente suaves.

A síntese do complexo citado foi efetuada pela preparação de uma solução de nitrato de prata em água, seguido de adição de piridina recém destilada. A solução foi resfriada a 0°C, adicionando-se uma solução aquosa de KMnO_4 (Esquema 32).



Esquema 32. Síntese do permanganato de dipiridilargentato (I).

Após a adição do permanganato de potássio, ocorreu a formação de um sólido roxo-escuro, o qual foi lavado com água à 0°C e, em seguida, com tolueno. Após ter sido seco em auto-vácuo, o composto foi caracterizado pelo seu espectro de UV-Vis, constatando-se a presença das bandas descritas na literatura (Figura 13).⁶⁰

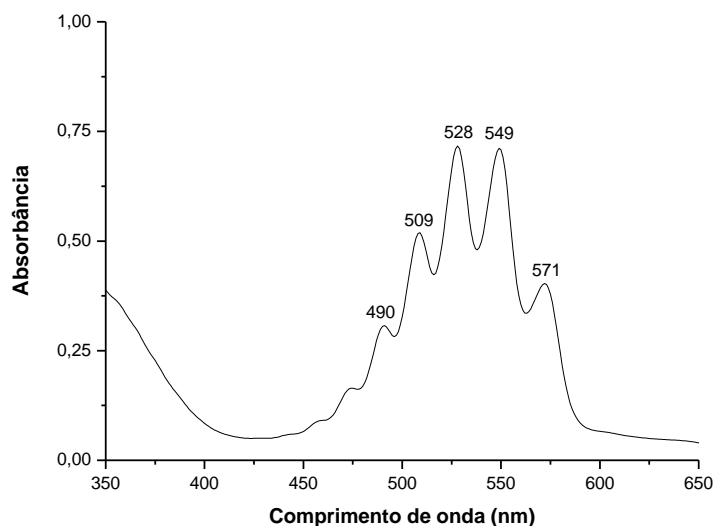
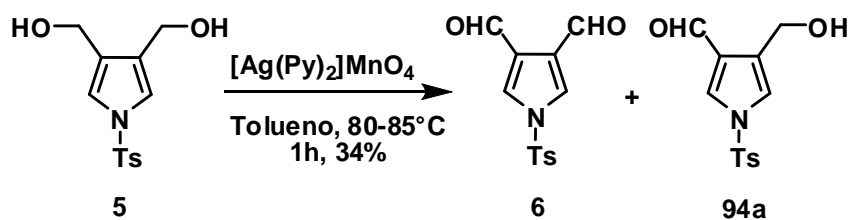


Figura 13. Espectro de UV-Vis do composto **97** em piridina.

Na metodologia original,⁶⁰ os experimentos de oxidação dos álcoois são realizados empregando-se benzeno anidro como solvente. Entretanto, este solvente foi substituído por tolueno, o qual apresenta as mesmas características estruturais em termos de polaridade e é bem menos tóxico.

No primeiro teste realizado, o composto **5** foi dissolvido em tolueno anidro (**5** apresentou solubilidade moderada) sob agitação e atmosfera de N₂, seguido da adição de dois equivalentes do agente oxidante (Esquema 33). A mistura reacional foi aquecida entre 80–85°C fazendo referencia a temperatura de refluxo do benzeno.



Esquema 33. Síntese do composto **6** empregando [Ag(Py)₂]MnO₄.

Após 1h de reação, a análise por TLC revelou que o material de partida havia sido todo consumido e que dois produtos haviam sido formados, tratando-se, possivelmente, dos compostos mono e dioxidados. Os compostos foram separados em coluna cromatográfica com sílica-flash e a caracterização estrutural feita por RMN de ¹H, o que revelou se tratar dos compostos **6** e **94a**.

O rendimento do di-aldeído **6** foi de 34% neste teste reacional, enquanto que o mono-aldeído **94a** foi obtido apenas 2%. Apesar do baixo rendimento, esta metodologia pareceu ser adequada aos propósitos desejados, uma vez que o composto de interesse foi obtido sem a formação muitos subprodutos, como ocorrido nos experimentos utilizando a reação de Swern. Em face destes resultados promissores, resolveu-se realizar um estudo sistemático desta reação de oxidação, visando à obtenção eficiente de **6**. As condições reacionais testadas encontram-se na tabela 1.

Tabela1: Condições reacionais testadas na síntese de **6** empregando [Ag(Py)₂]MnO₄.

Substrato 5 (mmol)	Oxidante (mmol)	Solvente (mL)	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)
(1) 0,38	3,0 eq	Tolueno (6)	110	4	19
(2) 0,18	3,0 eq	Tolueno (3)	80-85	8	25
(3) 0,18	2,5 eq	Tolueno (20)	80-85	4	36*
(4) 0,18	2,5 eq	Tolueno (6)	25	4	28*
(5) 0,18	2,5 eq	Benzeno (2)	80-85	8	37*
(6) 0,18	2,5 eq	DCE** (6)	25	4	46
(7) 0,18	2,5 eq	DCE (15)	25	5	56***

*Neste caso, os valores relatados são os rendimentos sem purificação, os quais foram substancialmente baixos, o que desencorajou qualquer investimentos de esforços para isolar os compostos desejados, já que seus rendimentos verdadeiros seriam muito baixos e a escala de trabalho muito pequena. **DCE é uma simbologia para 1,2-dicloroetano. ***Neste experimento foi empregado um reagente recém preparado e seco sob alto vácuo.

No primeiro teste da tabela 1, nota-se que o aumento de temperatura não forneceu bons resultados. As análises de TLC deste experimento revelaram o desaparecimento completo do intermediário mono-oxidado **94a**, porém o rendimento obtido do composto de interesse **6** foi ainda mais baixo do que o do teste a 80°C, provavelmente devido à degradação do produto **6**, um dialdeído.

Optou-se então por trabalhar a 80°C e estender o tempo de reação. Ainda assim o rendimento obtido foi menor do que para o primeiro teste, levando à conclusão de que o composto **6** é instável sob altas temperaturas ou mesmo à

temperaturas moderadas por longos períodos, mesmo sob alta diluição (linhas 2 e 3 da tabela 1).

Mantendo-se o mesmo solvente (tolueno) e efetuando-se a reação à temperatura ambiente (25°C) foi obtida uma mistura dos compostos **6** e **94a**. Após a remoção do oxidante por filtração com celite e remoção do solvente sob vácuo, o rendimento da mistura não purificada foi menor que as condições anteriores, desencorajando o investimento de esforços no isolamento do produto de interesse (linhas 3 e 4 da tabela 1).

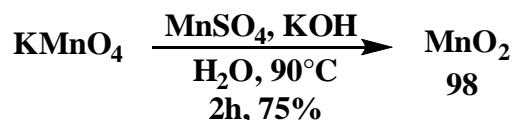
Resolveu-se fazer um teste reacional utilizando-se benzeno anidro, a fim de verificar se haveria alguma diferença, entretanto, o rendimento obtido para o dialdeído **6** foi de 37%. Um aspecto que foi notado desde o início dos testes reacionais com o complexo de prata **97** foi a sua baixa solubilidade em tolueno e mesmo em benzeno. Assim, resolveu-se testar esta reação em 1,2-dicloroetano em função da boa solubilidade do complexo $[Ag(Py)_2]MnO_4$ e do ponto de ebulição deste solvente (83°C). Apenas pela troca do solvente e realizando-se a reação a 25°C, obteve-se composto **6** com rendimento de 46%, deixando claro que o problema enfrentado até o momento poderia estar relacionado, à baixa solubilidade do oxidante no meio reacional.

O sétimo experimento exibido na tabela 1 foi o que mostrou o melhor resultado. Neste, o substrato foi dissolvido em um volume maior de solvente, além do fato de que o oxidante empregado havia sido recém preparado e seco, fato que deve ter influenciado positivamente no rendimento obtido (56%).

Além das metodologias já propostas e testadas, encontrou-se também trabalhos na literatura empregando-se o dióxido de manganês como agente oxidante.^{61,62} Este reagente é bem conhecido pela sua eficiência em oxidar alcoóis alílicos e benzílicos de forma quimiosseletiva, levando aos aldeídos correspondentes com bons rendimentos.

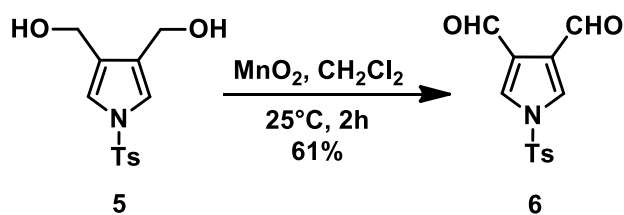
Para testar essa metodologia foi necessário preparar o MnO_2 , pois sabe-se que as opções comerciais disponíveis são conhecidamente bem menos eficientes do que o composto recém sintetizado. Sendo assim, a síntese do oxidante foi efetuada empregando um procedimento já bem estabelecido no grupo,⁶³ onde uma solução de $KMnO_4$ à aproximadamente 90°C, sob agitação, recebeu a adição simultânea de uma solução de $MnSO_4$ e uma solução de KOH 40% (Esquema 34). Obteve-se um precipitado marrom, o qual foi coletado por filtração e lavado com

água em abundância para remoção de resíduos de permanganato e de hidróxido de potássio. O reagente foi então seco em estufa a aproximadamente 100°C por 24h e armazenado em dessecador sob vácuo.



Esquema 34. Síntese do dióxido de manganês.

No primeiro teste efetuado para oxidação, o substrato **5** foi dissolvido em CH₂Cl₂ anidro sob agitação em atmosfera de N₂ à 25°C. Adicionou-se então o MnO₂ mantendo-se a mistura sob agitação. Após 1h verificou-se que todo o material de partida havia sido consumido e que o dialdeído **6** havia sido formado praticamente livre da presença do mono-aldeído **94a**. A mistura foi filtrada com celite e o sólido escuro foi lavado com CH₂Cl₂ para total remoção do produto. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Obteve-se um rendimento de 61%, superando o melhor dos rendimentos obtidos com o [Ag(Py)₂]MnO₄ (Tabela 1), o que justificou um novo investimento de esforços para realizar um trabalho sistemático, buscando as melhores condições reacionais para este método (Esquema 35).



Esquema 35. Oxidação do composto **5** com MnO₂.

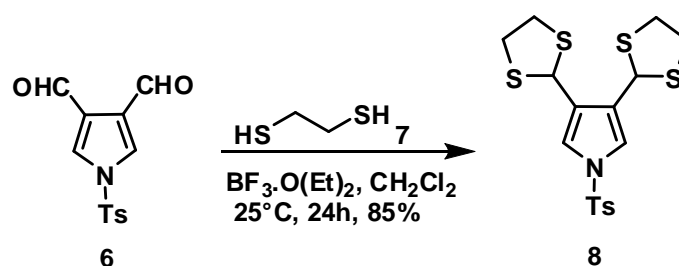
Tabela 2: Condições estudadas para a síntese de **6** empregando MnO₂ como agente oxidante.

Substrato 5 (mmol)	Oxidante (mmol)	Solvente (mL)	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)
(1) 0,28	40 eq	CH ₂ Cl ₂ (8)	25	0,5	53
(2) 0,18	40 eq	CH ₂ Cl ₂ (5)	25	1,0	61
(3) 0,18	60 eq	CH ₂ Cl ₂ (5)	25	1,0	65
(4) 1,80	40 eq	CH₂Cl₂ (50)	25	2,0	67
(5) 1,80	40 eq	CH ₂ Cl ₂ (50)	25	24	65
(6) 7,47	40 eq	CH₂Cl₂ (210)	25	2,0	82

Com exceção da entrada (1) da tabela 2, todos os rendimentos obtidos foram muito semelhantes, demonstrando que não fazia grande diferença aumentar a quantidade de oxidante ou estender o período reacional além de 2h. Quando a escala de trabalho foi elevada, o rendimento de obtenção de **6** foi de 82%, muito bom considerando a complexidade de se sintetizar estruturas do tipo dialdeídos.

4.2. Tentativas de Preparação das Porfirinas **10** e **11**

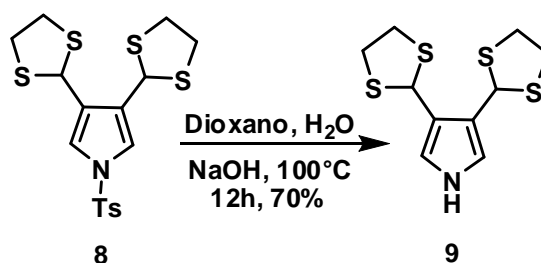
A próxima etapa consistiu na reação de proteção de **6** com 1,2-etanoditiol (Esquema 36).

**Esquema 36.** Síntese do composto **8**.

Esta proteção pôde ser efetuada dissolvendo-se o pirrol **6** em CH₂Cl₂ anidro sob agitação em atmosfera de N₂ à 25°C. Adicionou-se, em seguida, o 1,2-etanoditiol (19 eq), seguido da adição do BF₃.O(Et)₂ catalítico e, após 6h, já foi possível observar o consumo total do material de partida com a formação de dois produtos, sendo um deles o composto de interesse **8** e outro sendo (possivelmente)

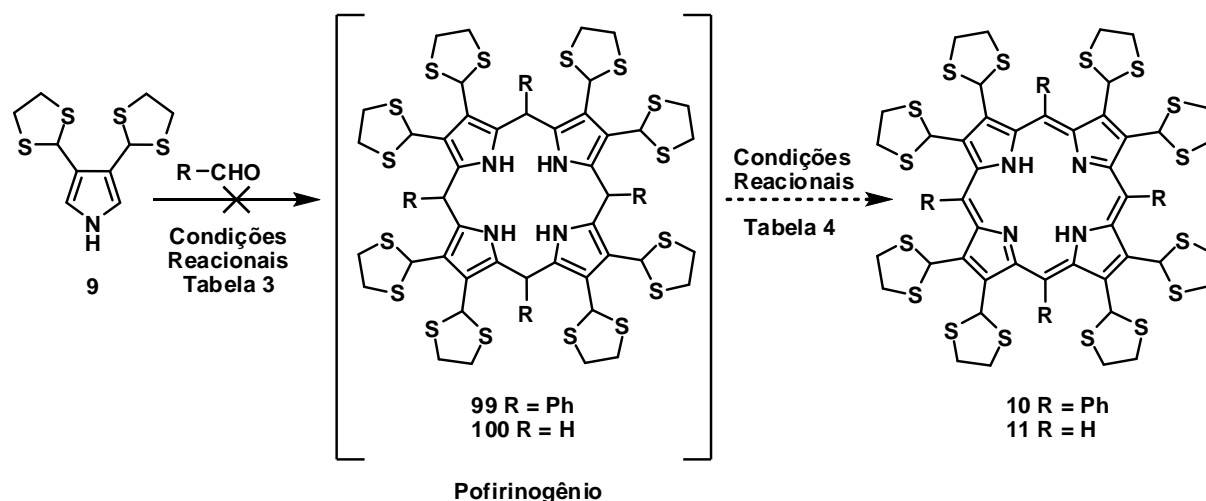
o intermediário mono-protetido. Adicionou-se mais catalisador à reação e, após 24h, constatou-se a presença de apenas um produto reacional. A reação foi lavada com uma solução aquosa 5% de NaOH para remoção do 1,2-etanoditiol remanescente. A fase orgânica foi seca, concentrada e o produto **8** foi cristalizado com CHCl_3 /pentano, obtendo-se 85% de rendimento.

Na última etapa antes de chegar ao pirrol desejado **9** (Esquema 21), foi realizada a remoção do grupo tosil pelo refluxo de **8** em dioxano/ H_2O e NaOH (Esquema 37). Após 18h verificou-se por TLC que todo o material de partida havia sido consumido. A mistura reacional foi resfriada à 25°C e extraída com AcOEt. Não foi necessário realizar nenhum processo de purificação, além de cristalização em CHCl_3 /pentano, obtendo-se um rendimento de 70%.



Esquema 37. Desproteção do composto **8**.

Após a obtenção do composto **9** em quantidades compatíveis para um estudo de síntese de porfirinas (2-3 g), foram iniciados alguns testes reacionais para a síntese de **10** e **11** (Esquema 38) (Tabelas 3 e 4).



Esquema 38. Representação esquemática das tentativas de síntese das porfirinas **10 e 11**.

Tabela 3: Condições reacionais testadas na primeira etapa da síntese das porfirinas **10 e 11**.

Pirrol 9 (mmol)	R-CHO (mmol)	Solvente (mL)	Catalisador (mmol)	T (°C)	t (h)	Composto esperado (%)
(1) 0,18 ¹⁹	Ph (0,18)	EtCO ₂ H/ PhNO ₂ 2:1 (5) ^a	–	145	2	10 (0%)
(2) 0,18 ¹⁹	Ph (0,18)	EtCO ₂ H/ PhNO ₂ 2:1 (5) ^a	–	90	3	10 (0%)
(3) 0,22 ^{23,24,64}	Ph (0,22)	CH ₂ Cl ₂ (40)	BF ₃ .O(Et) ₂ (0,1)	25	1	10 (0%)
(4) 0,19 ⁶⁵	Ph (0,19)	CH ₂ Cl ₂ (70)	BF ₃ .O(Et) ₂ (0,06)	–50 ^b a 25	2 ^b e 48	10 (0%)
(5) 0,18 ⁶⁵	Ph (0,18)	CH ₂ Cl ₂ (40)	BF ₃ .O(Et) ₂ (0,1)	40	2	10 (0%)
(6) 0,18 ⁶⁶	H (0,18)	TFA (3)	–	85 ^c	1	11 (0%)
(7) 0,18 ⁶⁶	Ph (0,18)	TFA (3)	–	85 ^c	1	10 (0%)
(8) 0,18 ⁶⁷	H (2,7)	EtOH (2)	HBr (0,44) ^d	80 ^d	1,5	11 (0%)
(9) 0,18 ⁶⁸	H (0,2)	Tolueno (15)	PTSA catalítico ^e	110	2	11 (0%)

^a Nas entradas (1) e (2) não se empregou catalisador ou etapa adicional de oxidação, pois nesta metodologia o próprio solvente já é uma fonte de prótons que promove a reação de substituição eletrofílica aromática. ^b Nestes testes a reação foi resfriada antes de se adicionar o catalisador,

permanecendo 2h nestas condições e depois 48 à 25°C. ^c A reação foi feita em tubo selado. ^d Neste caso o ácido empregado não foi utilizado como catalisador, e sim como reagente. ^e A quantidade de ácido *p*-toluenossulfônico a ser utilizada era tão pequena que não foi possível pesar; logo, adicionou-se um único cristal.

Tabela 4: Condições reacionais testadas na segunda etapa da síntese das porfirinas **10** e **11**.

Entrada da tabela 3	Oxidante (mmol)	Solvente (mL)	T (°C)	t (h)
(3)	DDQ (0,2)	Tolueno (15)	110	2
(3)	DDQ (0,2)	CHCl ₃ (5)	60	12
(4)	DDQ (0,2)	CHCl ₃ (5)	60	12
(4)	<i>p</i> -Cloranil (0,2)	CHCl ₃ (5)	60	12
(5)	DDQ (0,18)	CHCl ₃ (5)	60	12
(6)	DDQ (0,18)	CHCl ₃ (5)	60	12
(7)	DDQ (0,18)	CHCl ₃ (5)	60	12
(8)	DDQ (0,18)	CHCl ₃ (5)	60	12
(9)	DDQ (0,18)	CHCl ₃ (5)	60	12
(9)	O ₂ (g)	Tolueno (15)	25	12

Conforme pode ser observado nas tabelas 3 e 4, foram estudadas várias metodologias de síntese de porfirinas, sendo que, em nenhum dos casos foi observada a formação de compostos do tipo **10** ou **11**. Apenas misturas poliméricas desprovidas de espectros de absorção típicos de porfirinas foram obtidas.

Após uma avaliação criteriosa das condições reacionais, do perfil do consumo de material de partida **9** e da análise por RMN de ¹H de várias das misturas reacionais (sem purificações prévias além de extrações), concluiu-se que em todas as condições estudadas houve a remoção das proteções.

Sabe-se que compostos de enxofre como tióis e sulfetos são espécies nucleofílicas bastante eficientes. Este tipo de comportamento foi, provavelmente, a razão pela qual o pirrol **9** não se mostrou adequado para a síntese das porfirinas **10** e **11** (Esquema 38). A competição nucleofílica entre o anel pirrólico e os átomos de enxofre presentes na estrutura de **9**, provavelmente é responsável pela formação misturas complexas e pela inviabilidade da abordagem proposta.

Note-se que o processo formação do intermediário do tipo porfirinogênio envolve a reação entre as duplas ligações de pirróis e funções aldeído, justificando a ocorrência de várias reações laterais quando da desproteção do pirrol **9**.

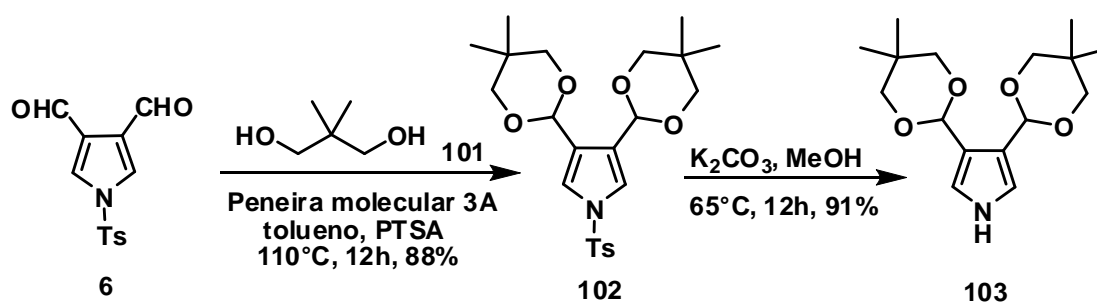
4.3. Proteção com 2,2-Dimetilpropano-1,3-diol

Diante das evidências de que a proteção selecionada anteriormente (com 1,2-etanoditiol) não se mostrou adequada para a síntese dos compostos **10** e **11**, um novo grupo protetor foi sugerido.

Devido a trabalhos realizados em nosso grupo, já se sabe que a proteção de aldeídos com na forma de acetais cíclicos de 5 membros contendo oxigênio apresenta estabilidade muito baixa frente a condições ácidas.

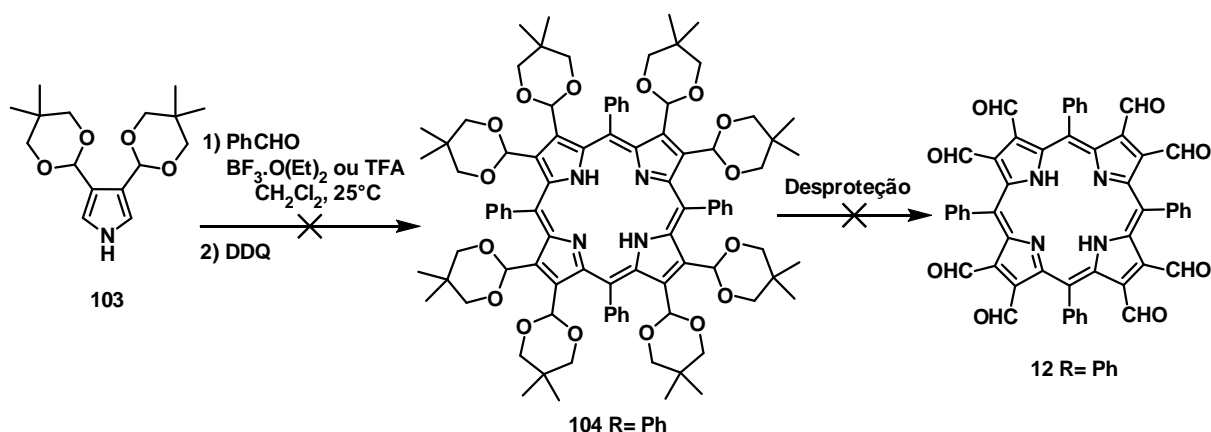
Entretanto, acetais do mesmo tipo, porém de anéis de 6 membros são bem mais estáveis do que os de 5 membros. Isso ocorre devido a estabilidade termodinâmica já conhecida dos anéis de 6 membros quando comparados aos de 5.

O pirrol **6** foi então protegido com 2,2-dimetiletano-1,2-diol pela reação do pirrol como diol **101** em tolueno anidro, ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) e peneira molecular sob refluxo durante 12h (Esquema 39). Após lavagem solução saturada de NaHCO₃ o composto **102** foi obtido como único produto, sem a necessidade de purificação por coluna ou cristalização com 88% de rendimento.⁶⁹ Em seguida, o grupo tosil foi removido pelo tratamento do pirrol **102** com K₂CO₃ em metanol anidro sob refluxo durante 12h. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo extraído com AcOEt e H₂O. Obteve-se o composto **103** como único produto formado livre de impurezas em rendimento de 91%⁷⁰ (Esquema 39).



Esquema 39. Proteção do pirrol **6** com 2,2-dimetiletano-1,2-diol.

Em seguida foram efetuados alguns testes com o composto **103** a fim de preparar a porfirina **104** que, posteriormente, poderia ser convertida no composto **12** através de hidrólise dos grupos acetal (Esquema 40).



Esquema 40. Uso do pirróis **103** para preparar a porfirina **12**.

Foram feitos, dois testes com o composto **103**, empregando $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ e TFA em quantidades catalíticas (~10% M) e equimolares, respectivamente, ambos realizados em CH_2Cl_2 anidro e a 25°C. No teste com $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ o pirróis **103** (0,10mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 , seguido da adição de benzaldeído (1eq) e do catalisador. A reação foi acompanhada por TLC durante 48h.

Nas primeiras horas observou-se a presença do benzaldeído, porém foi possível constatar o consumo do material de partida e aparecimento de um composto de R_f menor do que o mesmo. Uma alíquota da reação foi removida e adicionou-se DDQ a ela para verificar se o novo composto observado na TLC era o porfirinogênio de interesse, o que levaria a formação de porfirina a partir da alíquota oxidada. Após adição do DDQ, a TLC da alíquota, bem como o espectro de UV-Vis feito a partir da mesma não levaram a crer na formação da porfirina **104**.

Durante as primeiras 12h este monitoramento foi feito cerca de 4 vezes e depois feito a cada 12h até se completarem as 48h, antes de se adicionar DDQ a mistura reacional. Todos os resultados obtidos, tanto nos testes com as alíquotas como após a adição de DDQ à mistura, foram os mesmos, o que levou a crer que os produtos observados na TLC eram, provavelmente, provenientes da desproteção dos grupos acetal pela ação do ácido de Lewis e polimerização do produto formado.

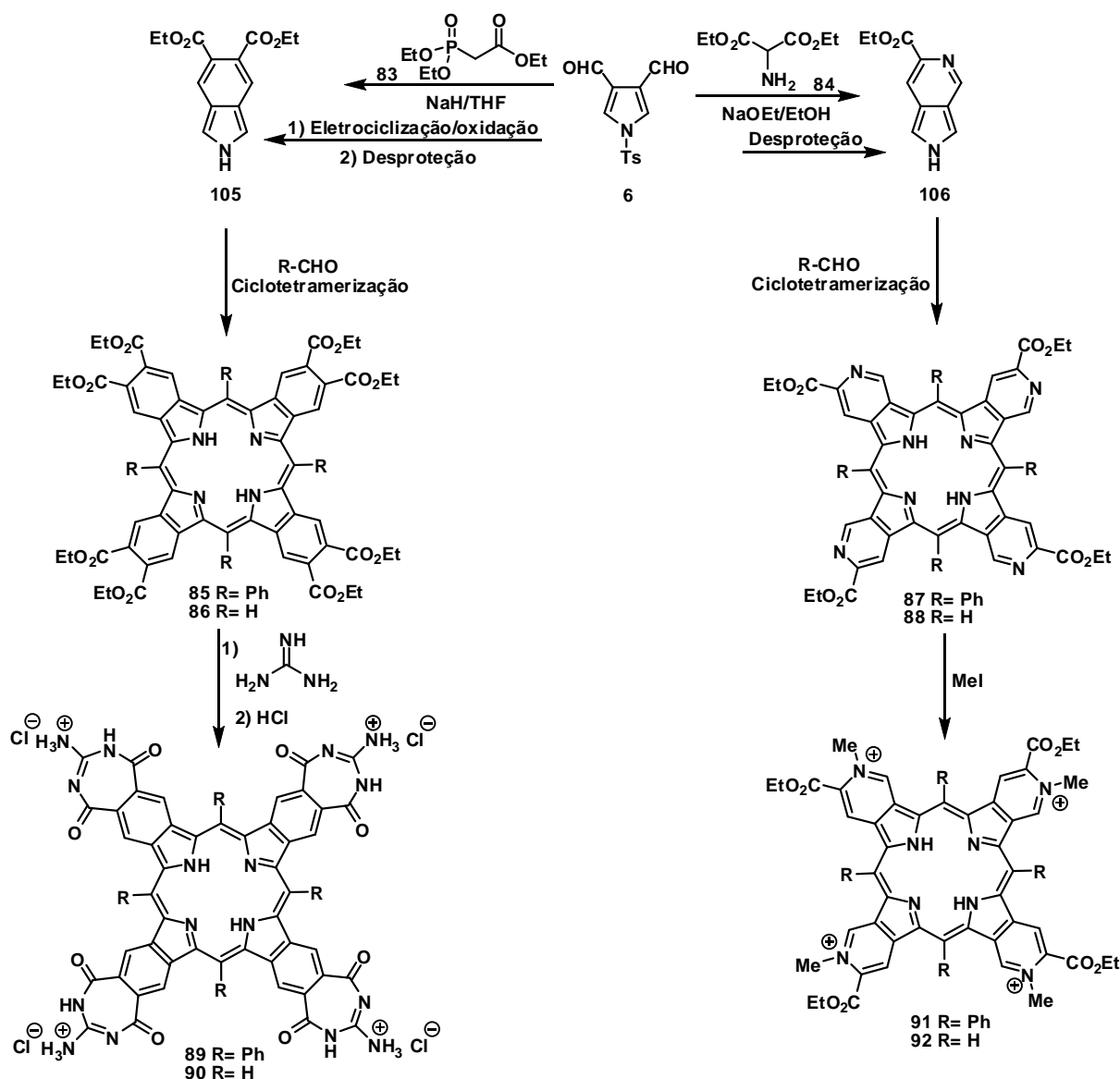
No teste realizado com TFA os resultados obtidos foram muito semelhantes. A reação foi executada da mesma forma feita com o $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ e, após monitoramento de 24h concluiu-se que não houve formação de porfirina.

4.4. Abordagem Sintética Alternativa Elaborada para Sintetizar os Compostos 89, 90, 91 e 92 – Nova Proposta

Diante do fato de que, a rota sintética selecionada mostrou ser inviável para a obtenção dos compostos **12** e **13** (Esquema 21), decidiu-se adotar uma estratégia alternativa para sintetizar as tetrabenzos e tetrapiridoporfirinas **89** e **90** e **91** e **92**, respectivamente (Esquema 23).

A ideia inicial sustentava-se na preparação de uma porfirina poliformilada, capaz de permitir a inserção de diversos tipos de substituintes, através de funcionalizações variadas compatíveis com as funções aldeído (formação de iminas, condensação aldólica, reações de olefinação, etc).

Uma vez que, a síntese deste modelo polifuncionalizável se mostrou inviável, decidiu-se utilizar o pirrol **6** como modelo, empregando a esta molécula as transformações propostas para as porfirinas **12** e **13** (Esquema 41). Ou seja, tentaríamos funcionalizar primeiro o pirrol **6** e depois sintetizar as respectivas porfirinas do tipo tetrabenzos.



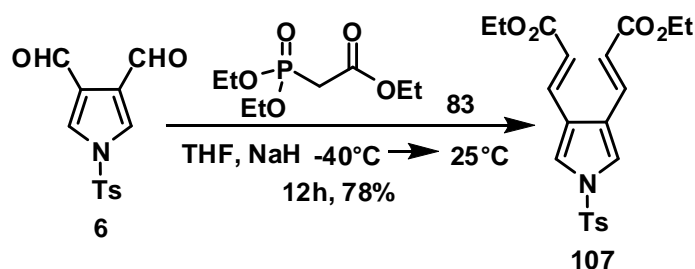
Esquema 41. Rota sintética alternativa para se obter os compostos **89**, **90**, **91** e **92**.

4.5. Síntese do Pirrol **108** e Tentativas Efetuadas para se Obter os Compostos **85** e **86**

Como passo inicial para preparar o pirrol **105**, foi efetuada a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, também conhecida como reação ou olefinação HWE (Esquemas 42, 43 e 44).

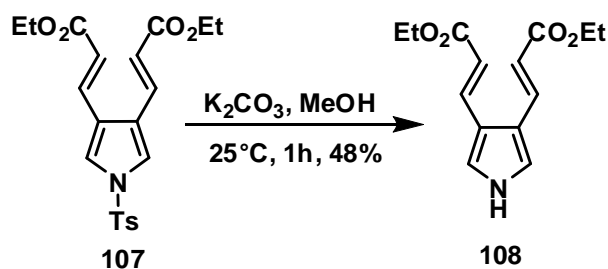
O fosfonato **83** foi tratado com NaH em THF anidro para gerar o ânion correspondente à -40°C (Esquema 42). Após a formação do ânion adicionou-se o pirrol **6**, dissolvido no mesmo solvente e, em seguida, a temperatura da reação foi elevada até 25°C e mantida assim por 12h. A reação foi extraída com CH_2Cl_2 e

solução saturada de NH_4Cl e o produto purificado por coluna cromatográfica, levando a um rendimento de 78%.⁷⁰



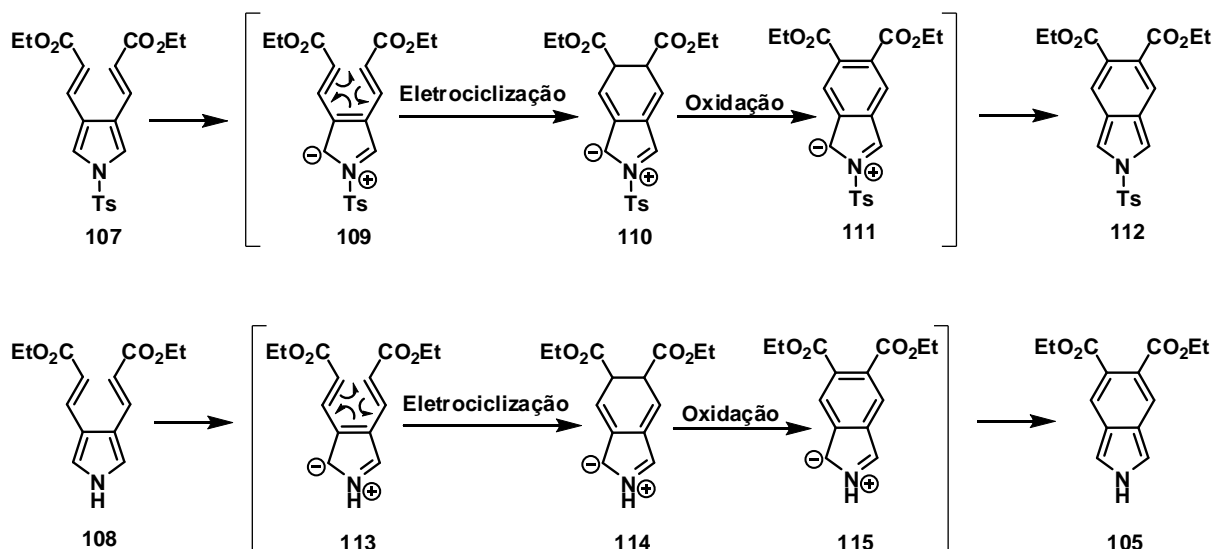
Esquema 42. Síntese do pirrol **107** através da reação de HWE entre o fosfonato **83** e o pirrol **6**.

Após obter o composto **107** a desproteção do mesmo foi efetuada de forma eficiente e simples através da reação com K_2CO_3 em MeOH anidro a 25°C por 1h, levando ao pirrol **108** em 48% de rendimento⁷⁰ (Esquema 43).



Esquema 43. Desproteção do pirrol **107**.

Ambos os compostos **107** e **108** foram submetidos a condições para efetuar os processos de eletrociclicização/oxidação responsáveis por levar aos compostos **105** e **112** (Esquema 44).



Esquema 44. Representação do mecanismo de formação dos pirróis **105** e **112**.

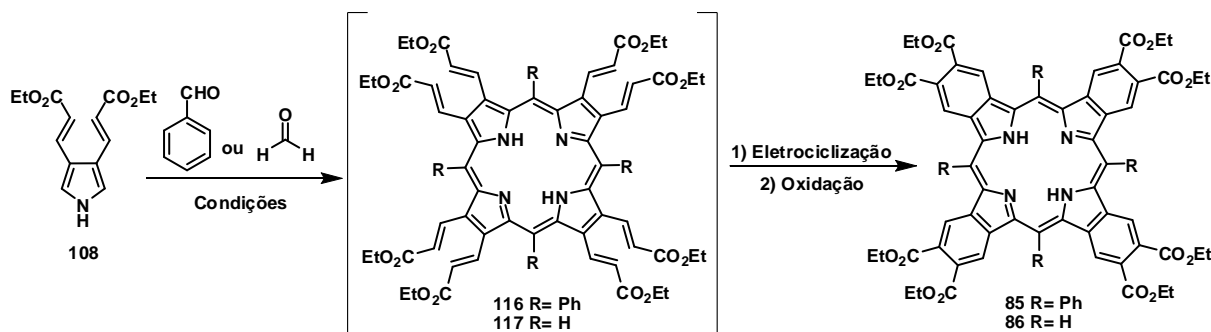
A primeira metodologia testada para efetuar a eletrociclização de **107** e de **108** foi por via térmica.^{71,72} Ambos os compostos **107** e **108** foram dissolvidos em xileno e aquecidos à temperaturas em torno de 200°C em tubos selados de alta pressão. Esperava-se que o alto aquecimento promovesse tanto a reação de eletrociclização, quanto a oxidação *in situ* pela ação do oxigênio presente no meio reacional. Em ambos os casos verificou-se por TLC a formação de compostos retidos na base das placas, bem como de mais de um produto (vários com R_f muito próximos).

A fim de obter mais informações a respeito do que havia ocorrido no meio reacional as reações foram interrompidas e o solvente removido sob vácuo. A mistura reacional foi analisada por RMN de ^1H . Para ambos os casos (reação com **107** ou **108**), as conclusões foram as mesmas, fazendo acreditar que simplesmente ocorreu a degradação dos compostos de partida, sem a formação de qualquer produto de eletrociclização/aromatização.

Foi tentada também a via fotoquímica, na qual se utilizou uma lâmpada de UV de 15W e comprimento de onda de 254nm. Os pirróis **107** e **108** foram dissolvidos em AcOEt, separadamente dentro de cubetas de quartzo com agitação constante a 25°C. Os resultados obtidos foram semelhantes àqueles observados para a via térmica, ocorrendo mudança de cor das misturas de incolor para marrom-escuro, bem como formação de compostos aderidos às bases das TLCs. O RMN de ^1H das misturas reacionais revelou a presença de muitas impurezas, mas com sinais

que nos fizeram acreditar na possível isomerização das duplas ligações dos compostos de partidas.

Em virtude dos resultados obtidos, o próprio composto **108** foi empregado em tentativas de ciclotetramerização empregando tanto benzaldeído como 1,3,5-trioxano (Esquema 45). A ideia era que após a formação da porfirina o processo de eletrociclicização/aromatização fosse favorecido, como já relatado na literatura.⁷³



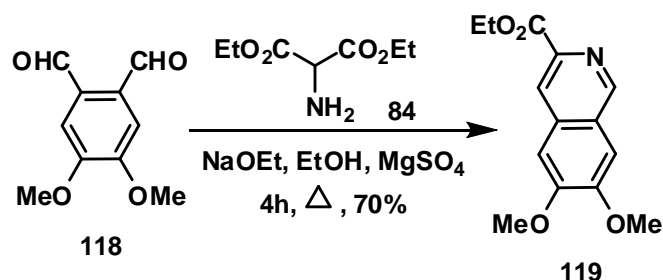
Esquema 45. Uso do pirrol **108** para tentar preparar as porfirinas **85** e **86**.

Inicialmente foi testada a metodologia adaptada por Adler e Longo na qual empregou-se 0,11mmol do pirrol **108**, 1 eq de benzaldeído, 2,2 mL de ácido propiônico e 1,2 mL de nitrobenzeno. A mistura foi aquecida a cerca de 145°C sob agitação durante 3h. Após este período a análise de UV-Vis não revelou presença de nenhuma banda característica de porfirinas ou benzoporfirinas.

O uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ catalítico em CH_2Cl_2 a 25°C também não forneceu bons resultados quanto a preparação das porfirinas **116** ou **85**. O uso de TFA como solvente e 1,3,5-trioxano como gerador *in situ* de formaldeído a 25°C só levou a degradação do material de partida.⁶⁶

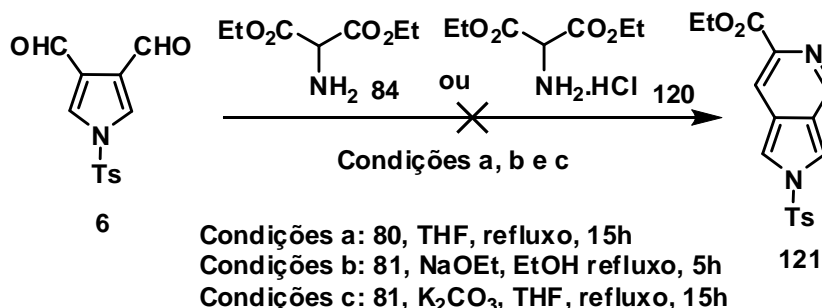
4.6. Tentativas de Preparação do Pirrol 106

A reação com aminomalonato de dietila (**84**) já é bemconhecida para dialdeídos vicinais aromáticos, levando à formação de heterociclos com maior grau de conjugação do que os materiais de partida (Esquema 46).⁷⁴



Esquema 46. Reação do aminomalonato de dietila (**84**) com o 4,5-dimetoxifitalaldeído (**118**).

Como proposto no esquema 46, o pirrol **6** foi testado frente a esta metodologia, afim de se obter o precursor desejado para as pirridoporfirinas **87** e **88** (Esquema 47).



Esquema 47. Tentativa de síntese do pirrol **121**.

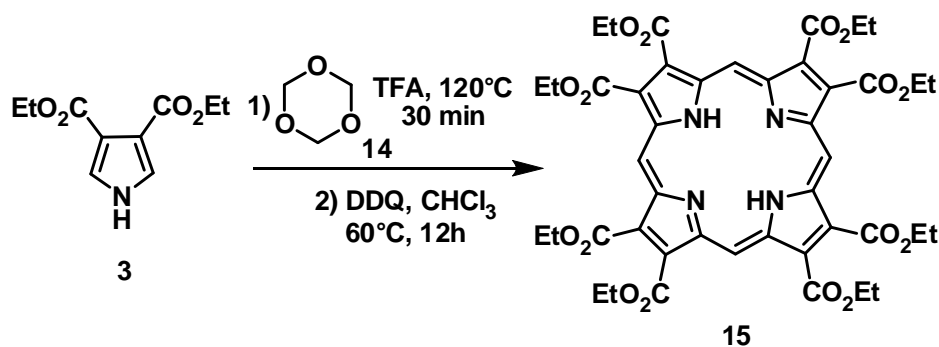
O composto **121** não foi obtido pelo uso da metodologia original (condição b),⁷⁴ nem das modificações realizadas (condições a e c). Em alguns casos não se observou o consumo do material de partida e, na maioria foram observadas apenas misturas complexas.

Estes últimos resultados nos levou a abandonar a rota proposta e investir esforços nas sínteses de outros compostos que se mostraram mais promissores.

4.7. Síntese da porfirina 15 e tentativas de preparação dos compostos 19 e 82

Outra abordagem também explorada para se tentar obter os compostos **12** e **13** consistiu nas tentativas de síntese das porfirinas **15** e **81**, seguida de tentativas de redução e oxidação para se obter os compostos **12** e **13**. (Esquema 22).

Dentre várias metodologias testadas^{18,23,66} a única que foi capaz de fornecer resultados positivos foi o método de Uno⁶⁶ que faz uso de TFA como solvente na presença de formaldeído gerado *in situ* (Esquema 48).



Esquema 48. Síntese da porfirina **15**.

O composto **15** apresentou um espectro de UV-Vis característico de porfirinas (Figura 14), com uma absorção extremamente intensa na região entre 400-450nm denominada de banda Soret, seguida de 3 bandas com absorções bem menos intensas, porém significantes e uma ultima banda centrada em 661nm cujo coeficiente de absorvidade molar não foi determinado devido a sua intensidade extremamente baixa.

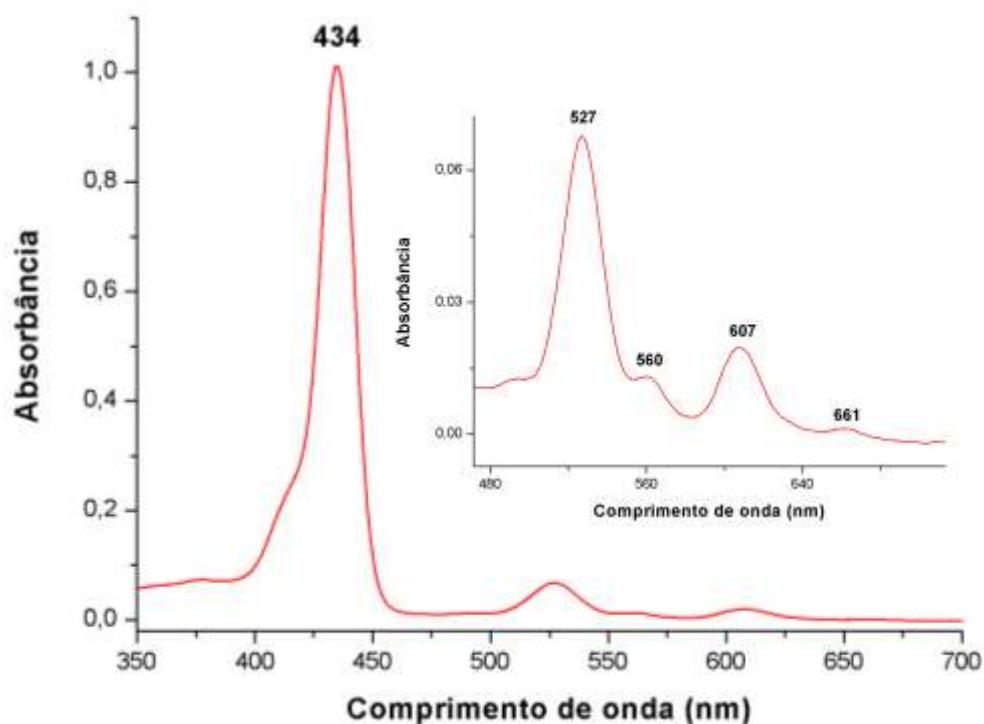


Figura 14. Espectro de UV-Vis do composto **15** em CHCl_3 .

Este primeiro teste reacional apresentou um rendimento baixo (6%), porém aceitável dentro da química de porfirinas cujos melhores rendimentos encontram-se na faixa de 20-30%. Foi realizado um estudo sistemático, na tentativa de melhorar este rendimento, variando tempo reacional e temperatura de ambas as etapas (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Condições reacionais testadas na etapa de formação do porfirinogênio para a síntese da porfirina **15**.

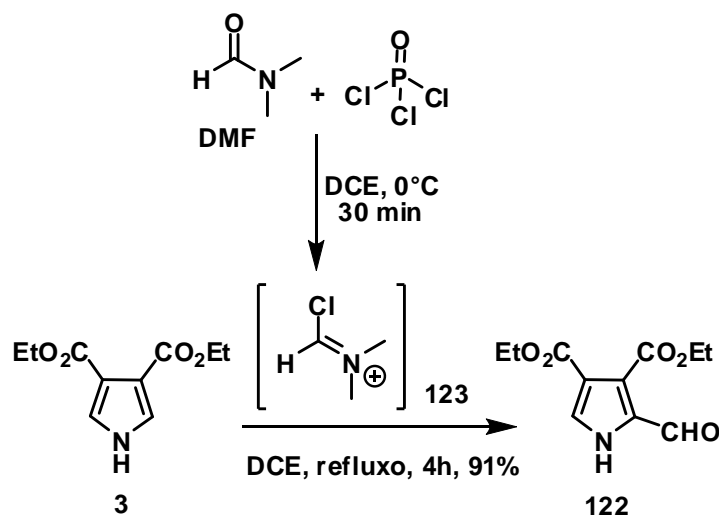
Entrada	Pirrol 3 (mmol)	1,3,5-trioxano (mmol)	TFA (mL)	T (°C)	t (h)
(1)	0,47	0,21	3	25	24
(2)	0,47	0,21	3	80	24
(3)	0,47	0,21	3	80	48
(4)	0,47	0,21	3	120	4
(5)	0,47	0,21	3	120	2
(6)	0,47	0,47	6	120	1
(7)	0,47	0,47	6	120	0,5

Tabela 6: Condições reacionais testadas na etapa de oxidação do porfirinogênio para a síntese da porfirina 15.

Entrada da tabela 5	DDQ (mmol)	CHCl ₃ (mL)	T (°C)	t (h)	Rendimento (%)
(1)	0,50	6	60	12	-
(2)	0,50	6	60	12	Traços
(3)	0,50	6	60	12	7,0
(4)	0,50	6	60	12	1,0
(5)	1,00	6	60	12	5,0
(6)	2,00	12	60	12	4,0
(7)	2,00	12	60	12	9,0

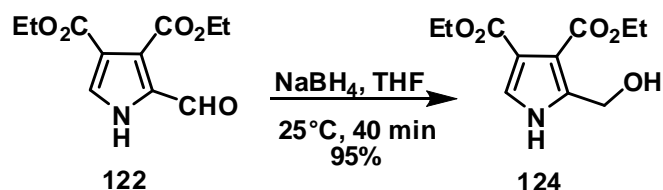
Como mostrado na introdução deste trabalho (Esquema 9), existe também a possibilidade de utilizar pirróis contendo um substituinte hidroximetil na posição α do anel, o que pode levar a rendimentos superiores àqueles encontrados para uso de pirróis não substituídos.

Sendo assim, o pirrol **122** foi preparado através da formilação de Vilsmeier-Haack do composto **3** em 1,2-dicloroetano (DCE) sob aquecimento na presença do reagente de Vilsmeier **123**, preparado a partir da reação da *N,N*-dimetilformamida (DMF) com POCl₃ (Esquema 49).⁷⁵



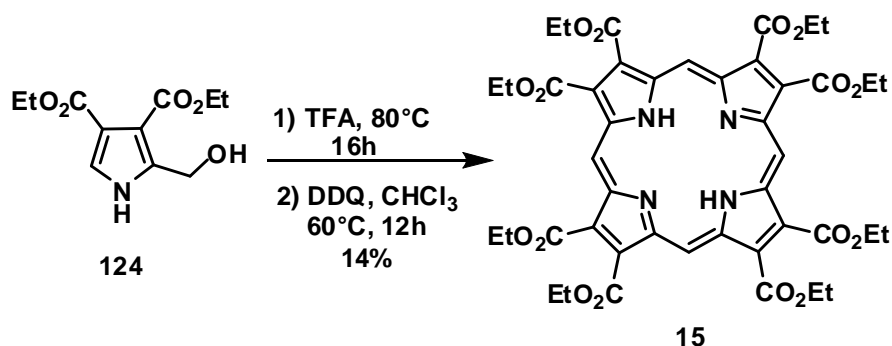
Esquema 49. Formilação do pirrol **3**.

Em seguida o composto **122** foi reduzido pelo uso de NaBH_4 em THF, levando ao pirrol **124** em 95% de rendimento (Esquema 50).⁷⁶



Esquema 50. Redução do pirrol **122**.

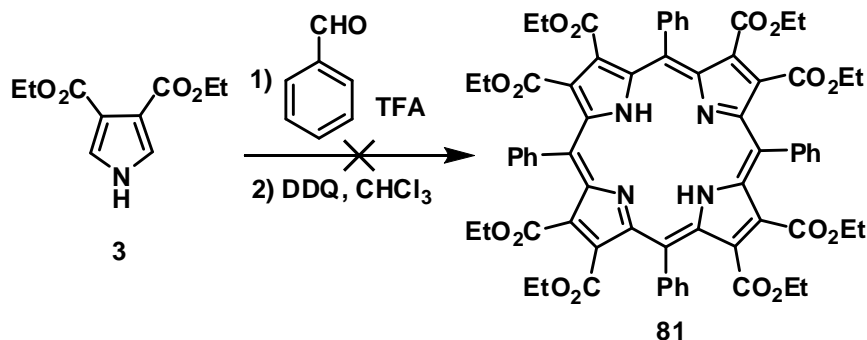
O composto **124** foi empregado na síntese da porfirina **15** com rendimento de 14% (Esquema 51), muito semelhante àqueles encontrados quando se utiliza o pirrol **3** (Esquema 48, Tabelas 5 e 6).



Esquema 51. Síntese da porfirina **3** utilizando o pirrol **124**.

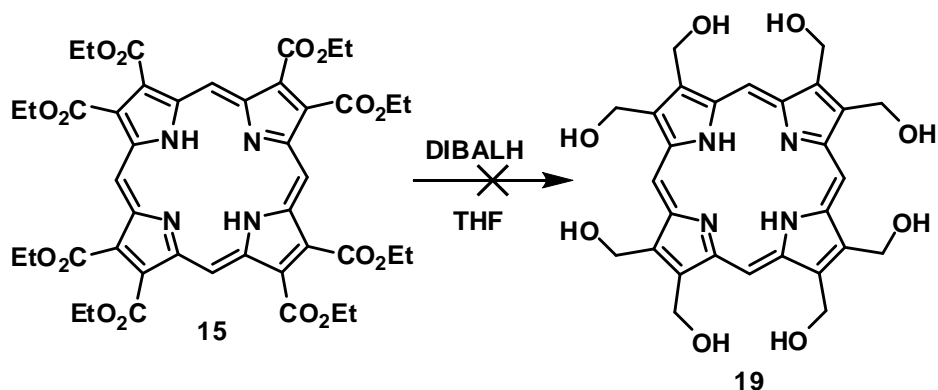
Concluiu-se que o uso do pirrol **3** oferece maior vantagem sobre o pirrol **124**, pois ambos os compostos levam a rendimentos semelhantes da porfirina **15** e, para que se possa usar o pirrol **124** é necessário introduzir 2 etapas adicionais na rota sintética.

A síntese de porfirinas utilizando o pirrol **3** foi testada ainda com benzaldeído, porém não resultou na formação da porfirina **81** (Esquema 52). Provavelmente a reação não ocorre devido ao fato de o pirrol **3** ser pouco nucleofílico, e o benzaldeído menos reativo que formaldeído.



Esquema 52. Tentativa de síntese da porfirina **81**.

Após a síntese da porfirina **15** ter sido otimizada, foram iniciados os testes de redução de **15** com DIBALH em THF, inicialmente a 0°C, visando a obtenção da porfirina octa-hidroxilada **122** (Esquema 53).⁵⁵



Esquema 53. Tentativa de redução da porfirina **15** com DIBALH.

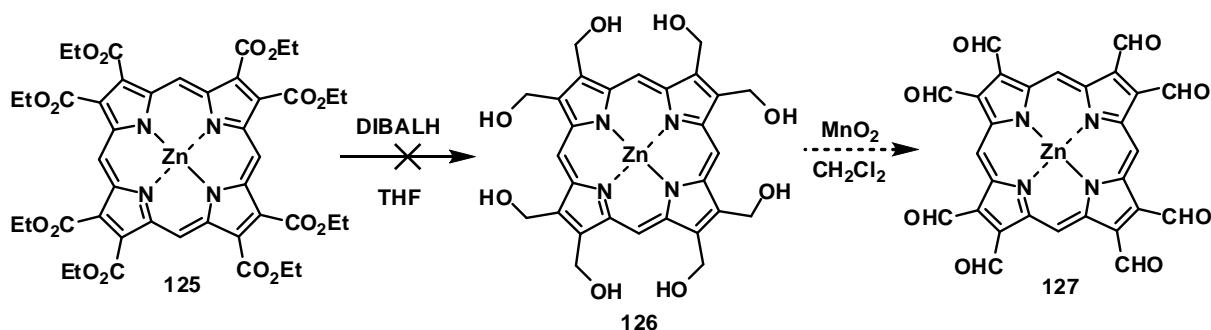
O teste foi executado exatamente como na redução do pirrol **4** (Esquema 29). Inicialmente, a porfirina **15** foi solubilizada em THF anidro a 0°C em atmosfera de N₂, seguido da adição de 18 eq de DIBALH. Após 1h a TLC indicou apenas a presença do material de partida, o que nos levou a adicionar mais 8 eq do agente redutor. A reação foi monitorada por TLC com sucessivas adições de DIBALH sendo observada apenas a presença do material de partida.

Após 6h notou-se uma ligeira mudança de cor na mistura reacional, a qual passou de marrom para verde-escuro. A TLC indicou um pequeno consumo da porfirina **15** e formação de produtos de R_f inferiores ao do material de partida, contudo, em pequenas quantidades. A reação foi mantida ainda a 0°C efetuando várias adições de DIBALH ao longo do tempo. Após um período total de 8h a reação

havia adquirido uma coloração preta e foi possível verificar o consumo total do material de partida com indicação da presença de compostos aderidos à base da placa. A análise por UV-Vis revelou a ausência de quaisquer bandas características de porfirinas ou quaisquer de seus derivados como clorinas, bacterioclorinas ou isobacterioclorinas, levando-nos a crer que todo o material havia sido degradado.

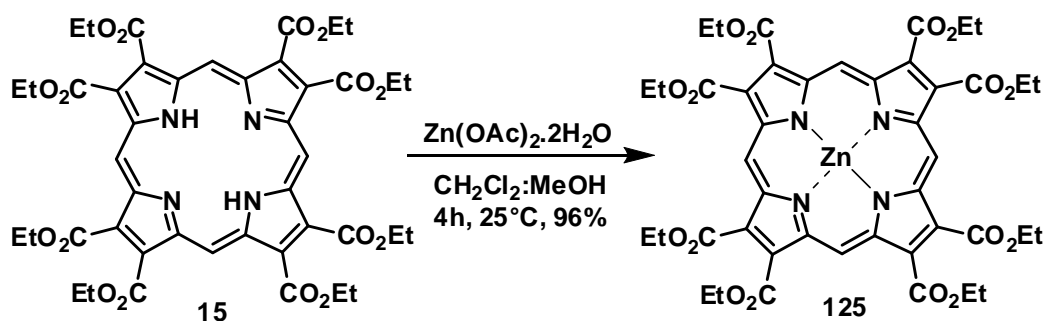
Como justificativa para tal resultado foi levantada a hipótese de que, assim como no caso dos pirróis, os átomos de nitrogênio da porfirinativesses sido desprotonados pelo DIBALH, levando a uma modificação da reatividade do heterociclo.

Para contornar este problema foi proposta a inserção de um íon metálico no centro do núcleo porfirinóide (processo denominado como metalação) para, posteriormente, efetuar a reação de redução dos substituintes carboetóxi ligados às posições β pirrólicas. Tal abordagem levaria à obtenção da octaformilporfirina **125** contendo um íon de Zn(II) em sua estrutura, o qual poderia ser facilmente removido pelo tratamento ácido com TFA diluído ou levado adiante na rota sintética proposta (Esquema 54).

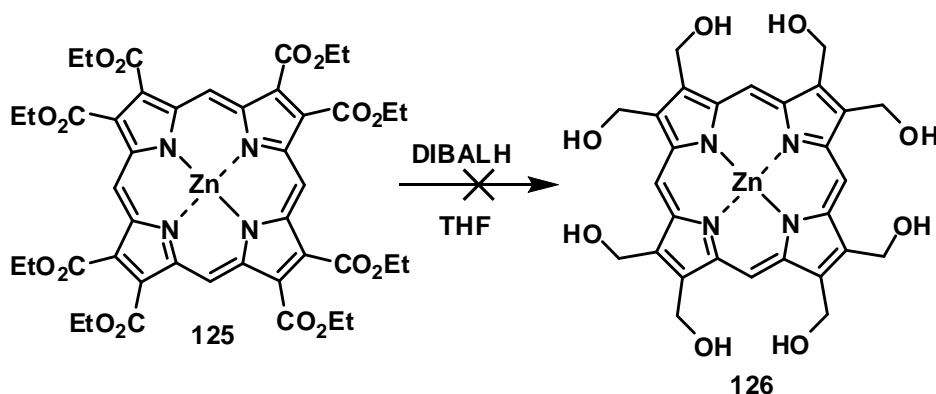


Esquema 54. Abordagem alternativa utilizando a zincoporfirina **125**.

A metalação de **15** foi executada em uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}/1:1$ na presença de $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (30 eq) a 25°C , obtendo-se o composto **125** em 96% de rendimento (Esquema 55).⁷⁷

Esquema 55. Metalação da porfirina **15**.

Entretanto, ao ser submetido às mesmas condições utilizadas na tentativa de redução da porfirina **15**, o composto **125** se comportou de maneira semelhante, se mostrando inerte ao tratamento com dezenas de equivalentes de DIBALH (Esquema 56). Tentativas de aquecimento para favorecer a redução foram realizadas sendo observada a degradação completa do composto **125**.

Esquema 56. Tentativa de redução do composto **125**.

Apesar de seu propósito de servir como precursor do composto **127** ter se mostrado infrutífero, o composto **125** foi útil como ferramenta auxiliar na caracterização da porfirina **15**. Acredita-se que, devido a um problema de tempo de relaxação dos núcleos, dois dos sinais esperados para o espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** apresentaram intensidade extremamente baixa, ao ponto de um deles sequer ser detectado (Figura 15).

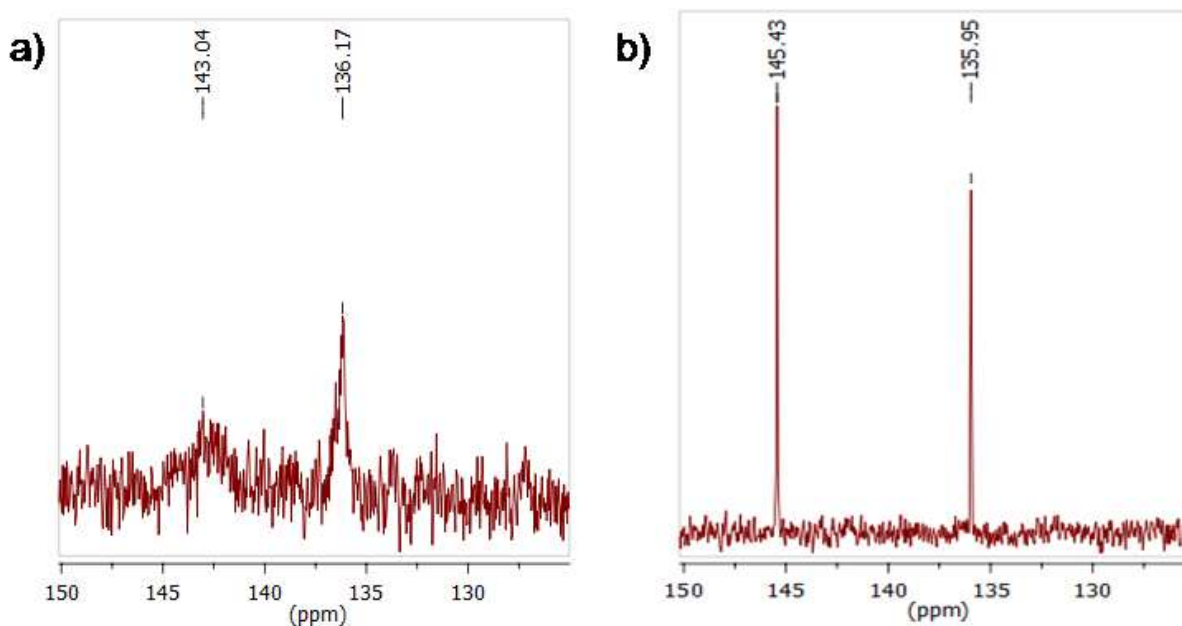


Figura 15. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (a). Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **125** (b).

Os núcleos dos átomos de carbono quaternário do composto contendo o íon central de Zn(II) apresentam tempo de relaxação bem menor do que aqueles que não o contêm. Os espectros de gHBMC de ambos os compostos permitem obter as mesmas conclusões, pois no caso do composto **15** apenas uma das correlações pode ser detectada, ao passo que para a metaloporfirina **126** ambas as correlações esperadas são vistas no espectro (Figura 16).

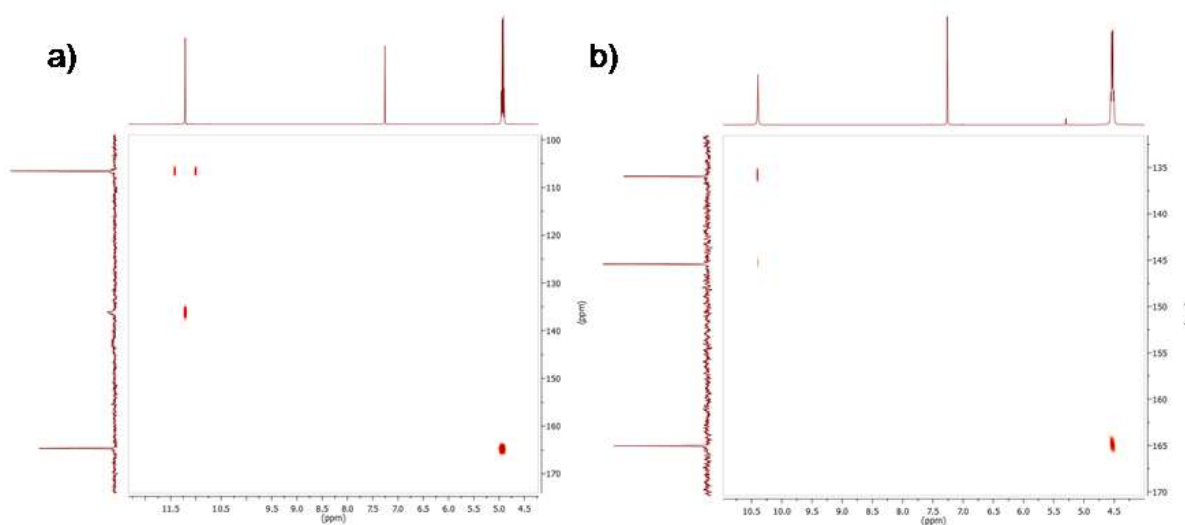


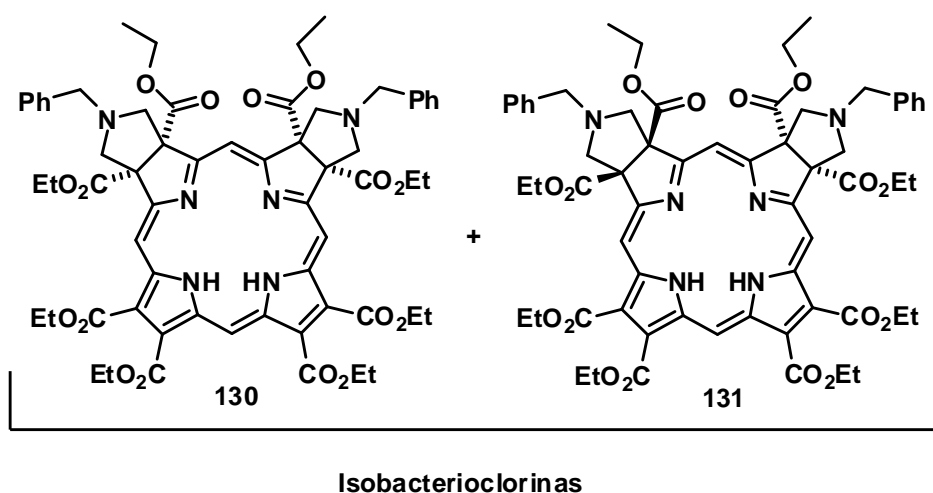
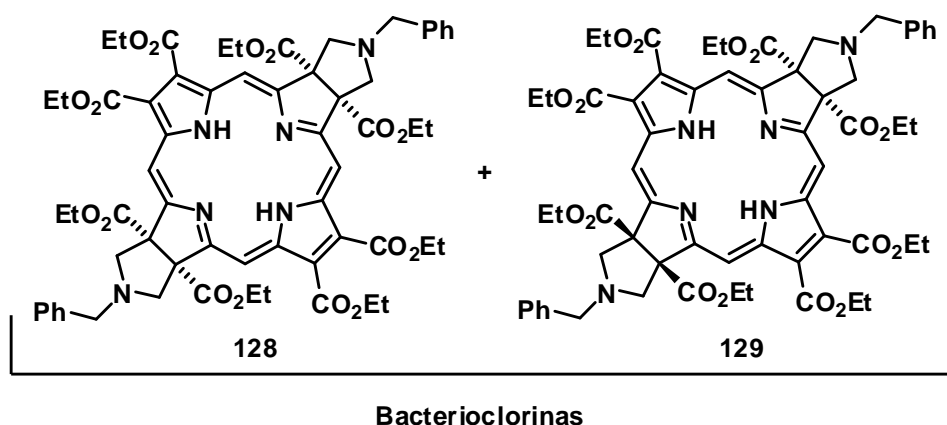
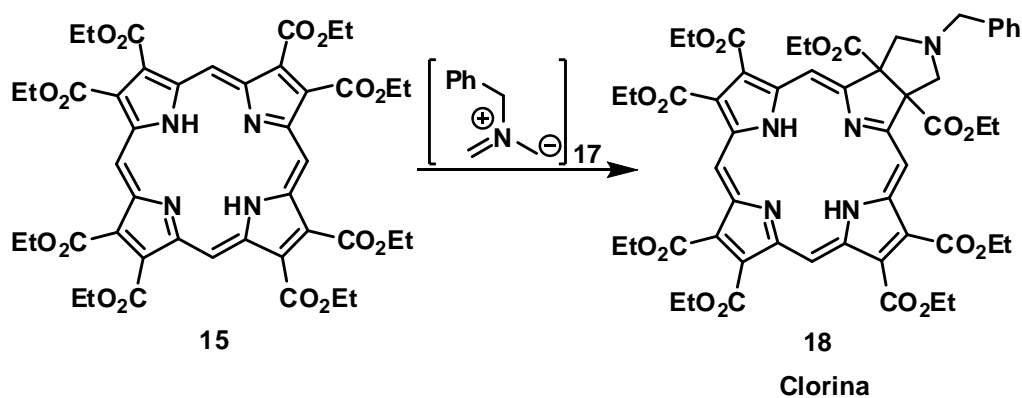
Figura 16. Espectros de gHBMC dos compostos **15** (a) e **125** (b).

4.8. Síntese da Clorina 18 Através da Reação 1,3-Dipolar Entre a Porfirina 15 e o Ileto de Azometino Benzílico 17

Neste ponto do trabalho constatamos que muitas das abordagens de síntese de uma porfirina octaformilada não tiveram sucesso. Um ponto positivo até o momento tinha sido a obtenção das porfirinas **15** e **125** que poderiam servir como um modelo polifuncionalizável (transformações nos ésteres) ou como um modelo bastante adequado para a realização de reações de cicloadições nas posições β -pirrólicas.

Por motivos variados resolvemos investir esforços na química de cicloadições, principalmente porque em nosso grupo de pesquisas estas transformações são o centro de muitas das sínteses em estudo. Ainda, os produtos de cicloadição poderiam render derivados do tipo clorina ou bacterioclorina que são compostos de grande interesse para uso em PDT.

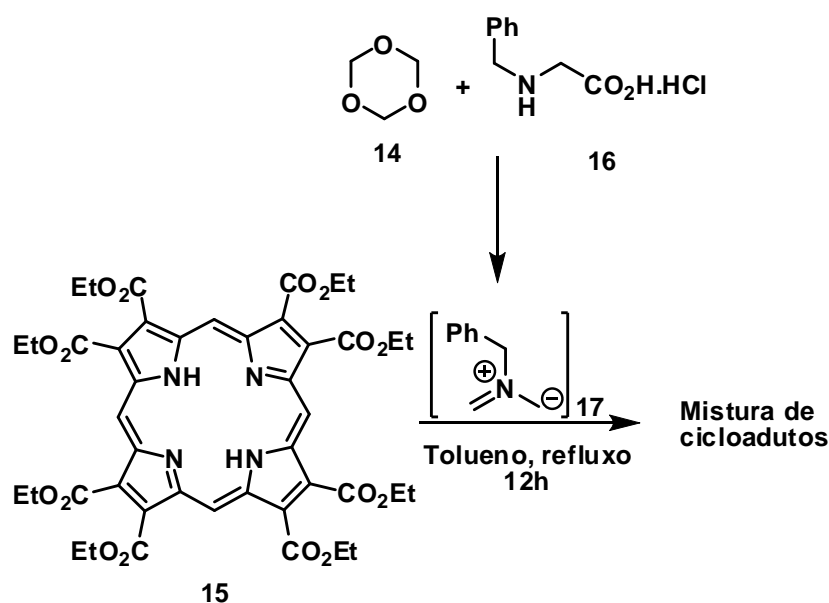
Assim, resolveu-se testar a reação 1,3-dipolar entre **15** e o ileto de azometinobenzílico **17** (Esquema 57).²⁶



Esquema 57. Proposta sintética envolvendo a porfirina **15** e o dipolo **17**.

Ao contrário do trabalho de Galezowski²⁶ o substrato aqui utilizado possui todas as posições β -pirrólicas adequadamente substituídas para proporcionar a reação com o dipolo **17** em qualquer uma delas. Ainda, o substrato **15** poderia sofrer cicloadição em uma ou duas posições rendendo os possíveis produtos apresentados no esquema 57.

Inicialmente a reação foi executada na presença de cloridrato de *N*-benzilglicina (**16**) (5 eq) e o trioxano **14** (5 eq), em tolueno anidro a refluxo (Esquema 58). Após 2h foi constatada a presença de um produto de R_f superior, porém muito similar ao da porfirina de partida. Foi confirmado por UV-Vis que se tratava de uma clorina, devido ao surgimento de uma banda de absorção em 668 nm.



Esquema 58. Reação entre o composto **15** e o dipolo **17**.

Foram adicionados mais 5 eq do aminoácido e do trioxano utilizados. Após um total de 4h de reação a TLC indicou que ainda havia material de partida, porém, seu consumo ficou evidente devido à intensificação da absorção em 668nm. Após 6h e um total de 20 eq dos reagentes **14** e **16** observou-se o surgimento de uma pequena banda de absorção em 740nm, característica de bacterioclorinas (Figura 17).

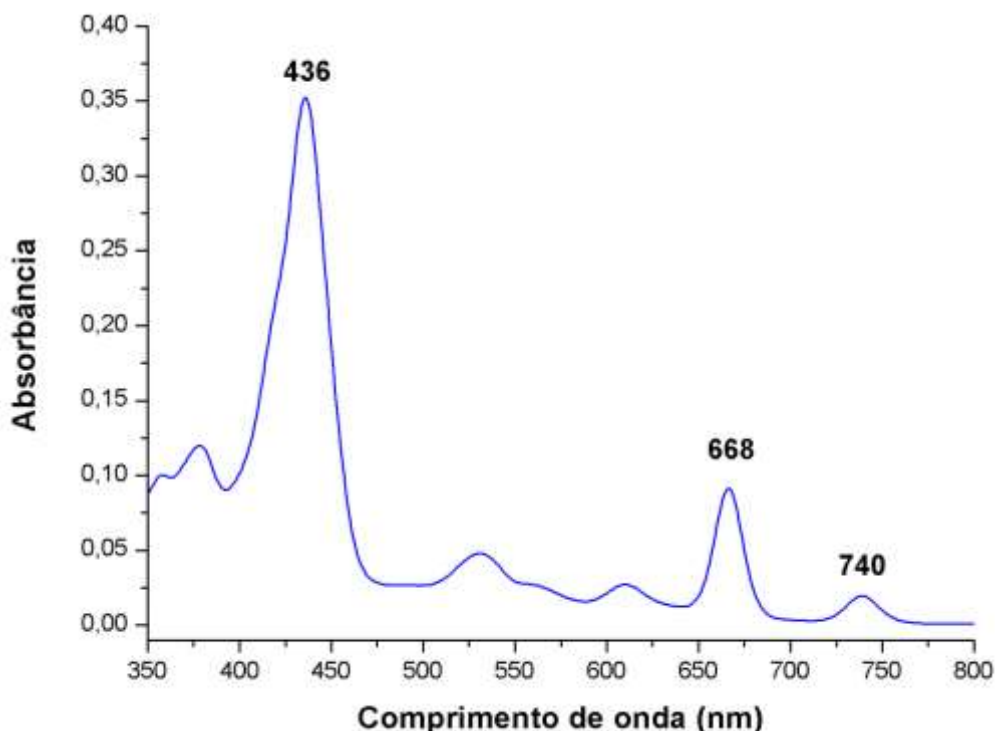


Figura 17. Espectro de UV-Vis de uma alíquota removida da reação entre o composto **15**, o trioxano **14** e o aminoácido **16**.

As adições de mais equivalentes dos reagentes utilizados continuaram a ser realizadas, pois o objetivo era converter todo o material e partídanas bacterioclorinas correspondentes, uma vez que estes compostos possuem características fotofísicas mais interessantes do ponto de vista de aplicação em PDT. A reação foi monitorada ao longo de 12h com um total de 50 eq de ambos os reagentes utilizados. A realização de adições consecutivas dos reagentes geradores do dipolo **17** se faz necessária, uma vez que, sob condições térmicas tão elevadas, estes reagentes tendem a se degradar em curtos períodos de tempo, impedindo a continuidade da reação.

O processo de isolamento dos compostos obtidos foi feito através de TLC preparativa, uma vez que o uso de cromatografia em coluna não se mostrou eficiente na separação destes compostos.

Apesar do material de partida ter sido completamente consumido e do espectro de UV-Vis apresentar bandas de absorção características dos compostos desejados, foi possível isolar apenas uma mistura de cicloadutos (bacterioclorinas e, possivelmente, isobacterioclorinas) na forma de traços. Isso nos levou a concluir que, na presença de grande excesso dos reagentes por um longo período de tempo,

ocorre a degradação dos compostos presentes na mistura. Além disso, ocorre também a formação de uma vasta gama de compostos, os quais podem ser observados na TLC, provavelmente provenientes de múltiplas cicloadições do dipolo **17** aos produtos inicialmente formados.

Optou-se por trabalhar no intuito de manter a reação apenas até que uma quantidade significativa da clorina **18** tivesse sido formada e pudesse ser isolada livre da presença de grandes impurezas. A quantidade de clorina presente no meio reacional foi estimada através da relação entre as bandas de absorção ao redor de 430 e 660nm, pois se sabe que a última banda Q da clorina representa cerca de 20% da banda Soret.

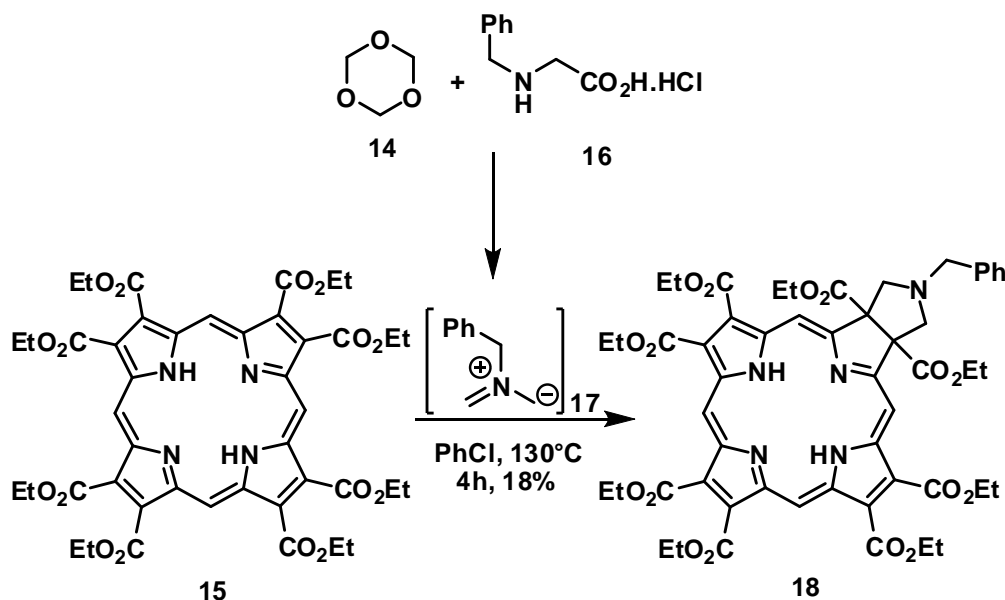
Em todos os testes executados foi sempre necessária a adição de grandes quantidades dos reagentes (precursores do dipolo), bem como de longos períodos reacionais para que fosse possível observar uma boa intensidade da banda de 668nm (>10% da Soret). Isso fazia com que ocorresse a formação de grandes quantidades de produtos secundários e baixas quantidades do produto de interesse. Apesar dos esforços investidos, até tal ponto ainda não se sabia o rendimento da clorina **18**, pois todas as tentativas feitas para purificar o composto resultaram em misturas contendo várias impurezas e pouca quantidade do produto desejado.

Ao longo dos testes realizados, foi observado que a solubilidade da porfirina **15** em tolueno era limitada, apenas ao aquecer a mistura reacional o composto se tornava completamente solúvel. Foi levantada a hipótese de que o problema de solubilidade pudesse ser a causa dos resultados até então obtidos. Devido a uma baixa velocidade de consumo do material de partida, os reagentes **14** e **16** poderiam ser degradados sem que o dipolo, por eles gerado, tivesse a chance de produzir uma reação efetiva com o substrato **15**.

A fim de testar esta hipótese, o tolueno foi substituído por clorobenzeno como solvente nesta reação. O aumento da solubilidade de **15** no meio reacional de clorobenzeno levou a uma melhora no desenvolvimento reacional, tanto do ponto de vista cinético (reação mais rápida) quanto de rendimento e redução da formação de produtos secundários.

Agora, a reação foi iniciada com 15 eq dos reagentes **14** e **16** e mantida a 130°C. Ao longo de 3h foram adicionados mais 10 e 5 eq de **14** e **16**, respectivamente. Após a última adição, aguardou-se mais 1h (totalizando 4h de reação) até que se pudesse concluir que praticamente todo o material de partida

tivesse sido consumido. Foram necessárias duas etapas consecutivas de purificação por placas preparativas, para que a clorina **18** pudesse ser obtida livre de impurezas, em um rendimento de 18% (Esquema 59).



Esquema 59. Síntese otimizada da clorina **18**.

O composto **18** foi obtido na forma de um filme fino, aderido à parede do recipiente no qual era armazenado. Tentativas de induzir o crescimento de cristais foram efetuadas tanto com o intuito obter cristais adequados para análises de raios X, bem como para facilitar a manipulação deste composto. Entretanto, o composto **18** se mostrou solúvel em uma vasta gama de solventes orgânicos desde o menos polares (pentano, hexano, Et₂O), até aqueles de maior polaridade (MeOH, EtOH, DMF), fato que pode ter impossibilitado sua cristalização.

A caracterização de **18** foi efetuada através de análises de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, DEPT-135, gHSQC, gHMBC, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) MALDI-TOF e UV-Vis (Figura 18).

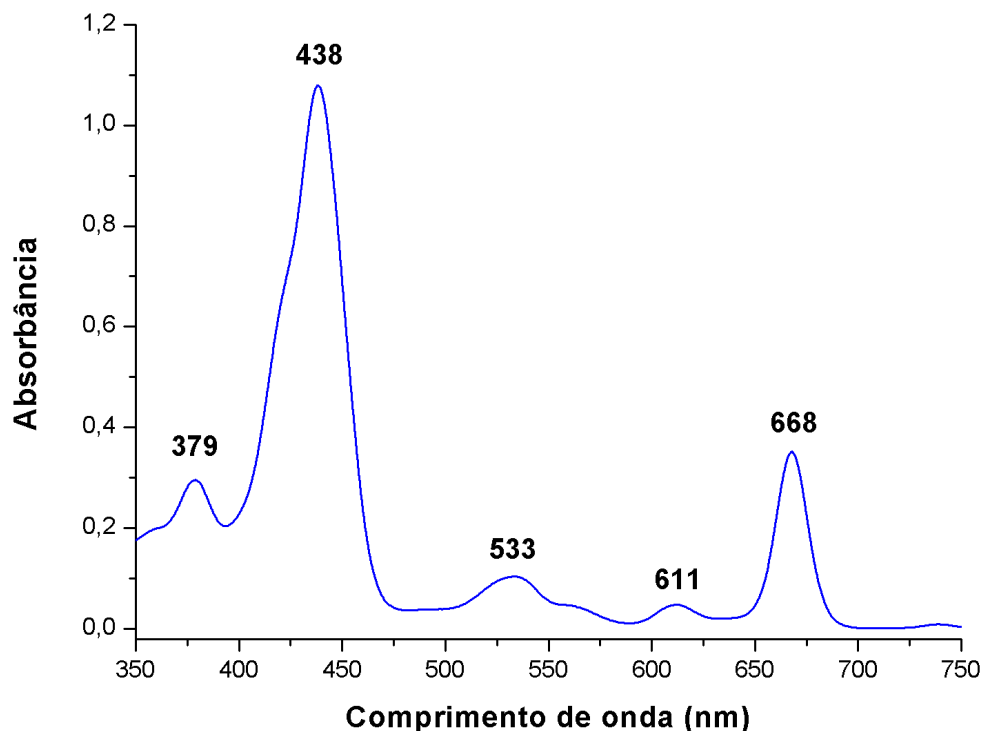


Figura 18. Espectros de UV-Vis em CHCl_3 da clorina **18**.

Além das caracterizações estruturais realizadas, também foram realizados estudos de agregação, e medidas de oxigênio singlete, fluorescência e fotodegradação afim de avaliar a potencialidade deste composto como um candidato a estudos de aplicação em PDT. Estes resultados envolvendo a síntese, caracterização e estudos fotofísicos da clorina **18** foram submetidos para publicação na revista *Dyes and Pigments*.

4.9. Estudos Fotofísicos Realizados com o Composto 18

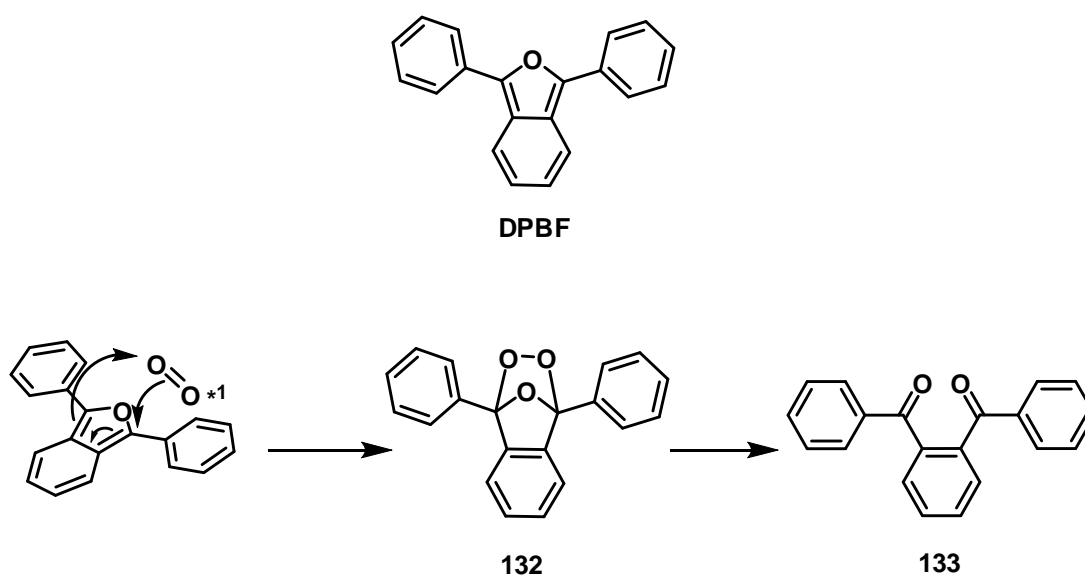
4.9.1. Rendimento Quântico de Oxigênio Singlete (Φ_{Δ})

O rendimento quântico de oxigênio singlete tem por objetivo avaliar a capacidade de produção de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) por um fotossensibilizador. Um elevado rendimento quântico de $^1\text{O}_2$ é um pré-requisito importante para que um composto possa ser considerado um bom fotossensibilizador.

Existem duas maneiras de realizar esta medida, sendo a primeira delas denominada de método direto^{78,79} e a segunda de método indireto.^{80,81} No método

direto o fotossensibilizador é excitado por uma fonte de luz monocromática de alta potência (laser), fazendo com que haja a produção de oxigênio singlete (Figura 1). Ao retornar ao seu estado fundamental, a molécula de oxigênio singlete emite luz na forma de fosforescência, a qual é detectada no comprimento de onda característico de 1270nm.

O método indireto baseia-se no uso de um captor específico de oxigênio singlete, o qual reage rapidamente com esta espécie e cujo decaimento pode ser facilmente detectado a partir de técnicas acessíveis com baixos limites de detecção. O captor mais comumente utilizado é o 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) (Esquema 60), o qual apresenta uma banda de absorção característica em 417nm, permitindo seu monitoramento por UV-Vis. Este foi o método empregado nas medidas efetuadas com o composto **18**.



Esquema 60. Reação do DPBF com o 1O_2 .

As medidas foram realizadas tanto com o composto **18** quanto com o padrão de azul de metileno (Figura 19).

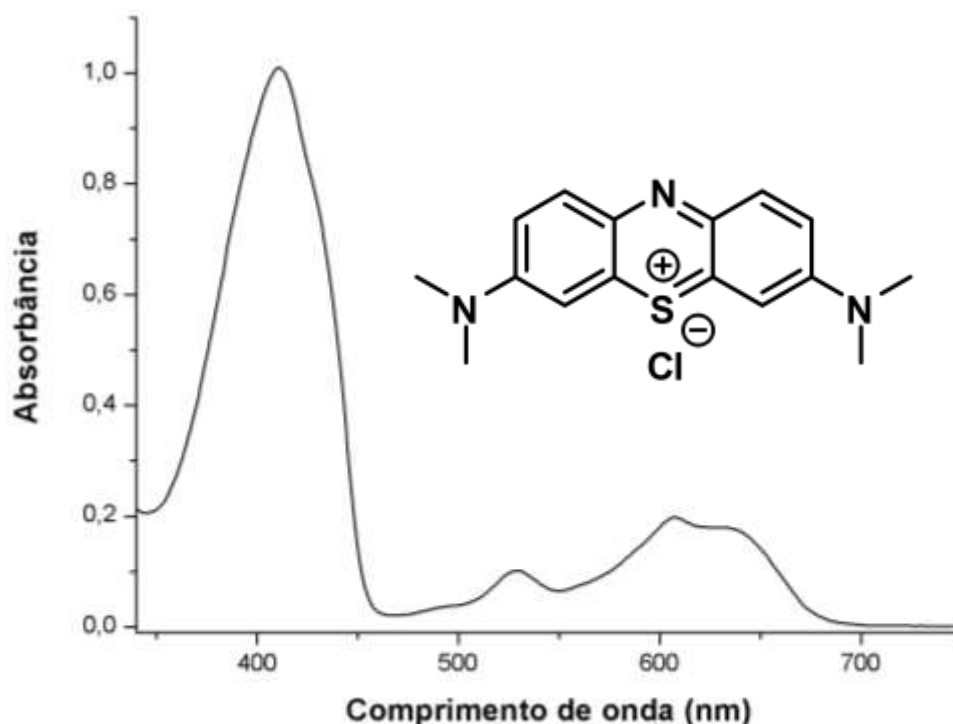


Figura 19. Estrutura do azul de metileno e seu espectro de UV-Vis em EtOH.

O rendimento quântico de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) pode ser calculado a partir da equação 1.⁸²

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{K \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{K^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad \text{Equação (1)}$$

Na equação representada acima Φ_{Δ} e $\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$ representam o rendimento quântico de oxigênio singlete da amostra e do padrão utilizado, respectivamente. K^{Std} e K (coeficientes angulares do gráfico do $\ln(A_{\text{DPBF}}) \times \text{tempo irr.}$) são as taxas de consumo de DPBF na presença do padrão e da amostra, enquanto que $I_{\text{abs}}^{\text{Std}}/I_{\text{abs}}$ é a razão entre o número de fótons absorvidos pelo padrão e pela amostra, respectivamente.

Tanto o padrão quanto o composto **18** tiveram suas medidas realizadas em EtOH grau HPLC, no qual sabe-se que o azul de metileno apresenta $\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$ um igual a 0,52.⁸³

As medidas foram realizadas misturando, em uma cubeta, volumes iguais de soluções de absorbância conhecida (aproximadamente 2,00 para o DPBF

e 0,40 para a amostra) nos comprimentos de onda de 417 nm para o DPBF e 438 nm para a clorina **18**.

São tomados estes valores, pois ao efetuar a mistura das duas soluções na cubeta, os valores de absorvância para ambos os compostos será reduzido aproximadamente pela metade. Isso faz com que a banda do DPBF não exceda valores de absorvância permitidos para a validade da lei de Lambert Beer (aproximadamente 1,2 é o valor máximo que se pode considerar). Esta mistura foi irradiada pela fonte de laser utilizando, neste caso, pulsos de 3s, potência de 50 mW e comprimento de onda igual a 661 nm.

A absorvância da mistura é medida antes que se realize a primeira irradiação, quando ainda nenhum oxigênio singlete foi produzido e, portanto, nenhuma fração do DPBF foi degradada. A cada irradiação realizada a amostra tem sua absorvância verificada de tal forma que é possível observar um decréscimo em intensidade da banda de absorção característica do DPBF em 417 nm (Figura 20).

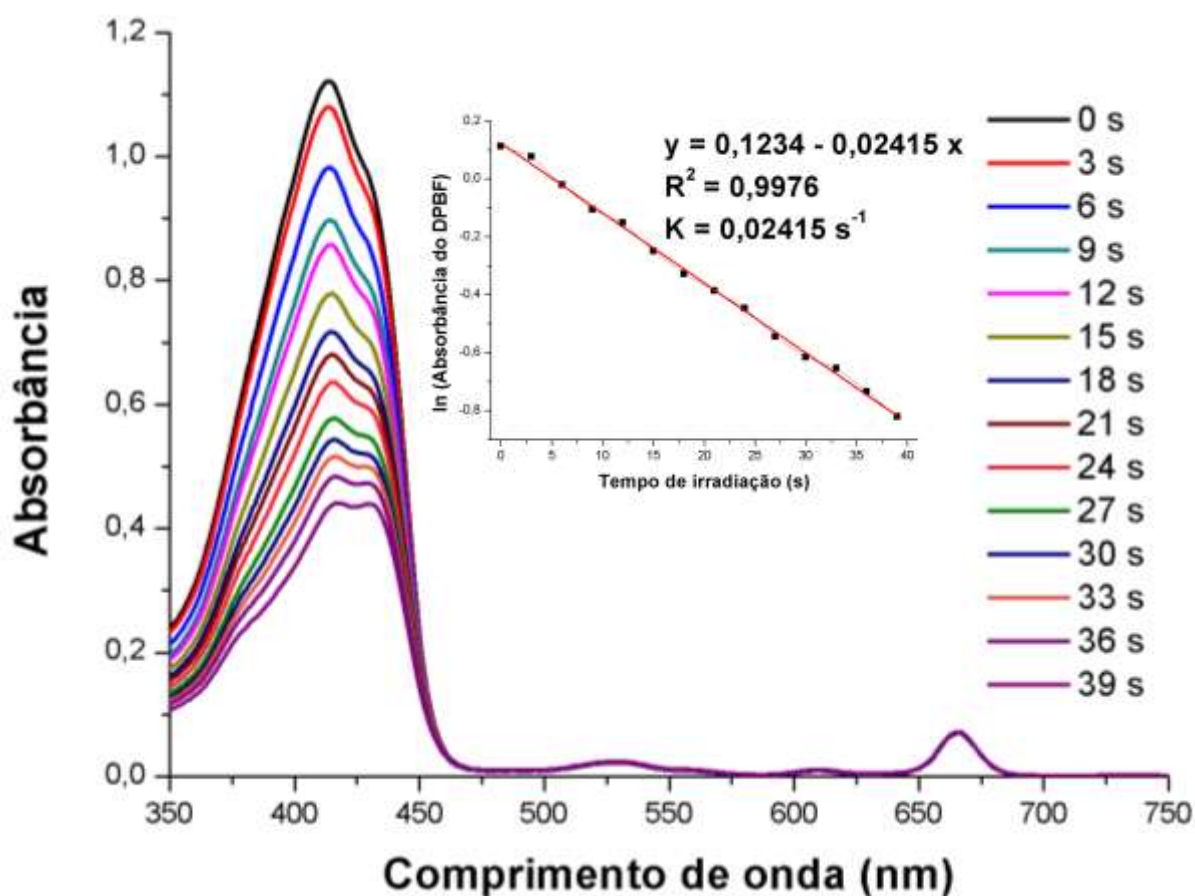


Figura 20. Consumo do DPBF na presença da clorina **18** durante as irradiações realizadas.

O mesmo foi feito na presença do azul de metileno (Figura 21) e ambas as medidas foram feitas em triplicata.

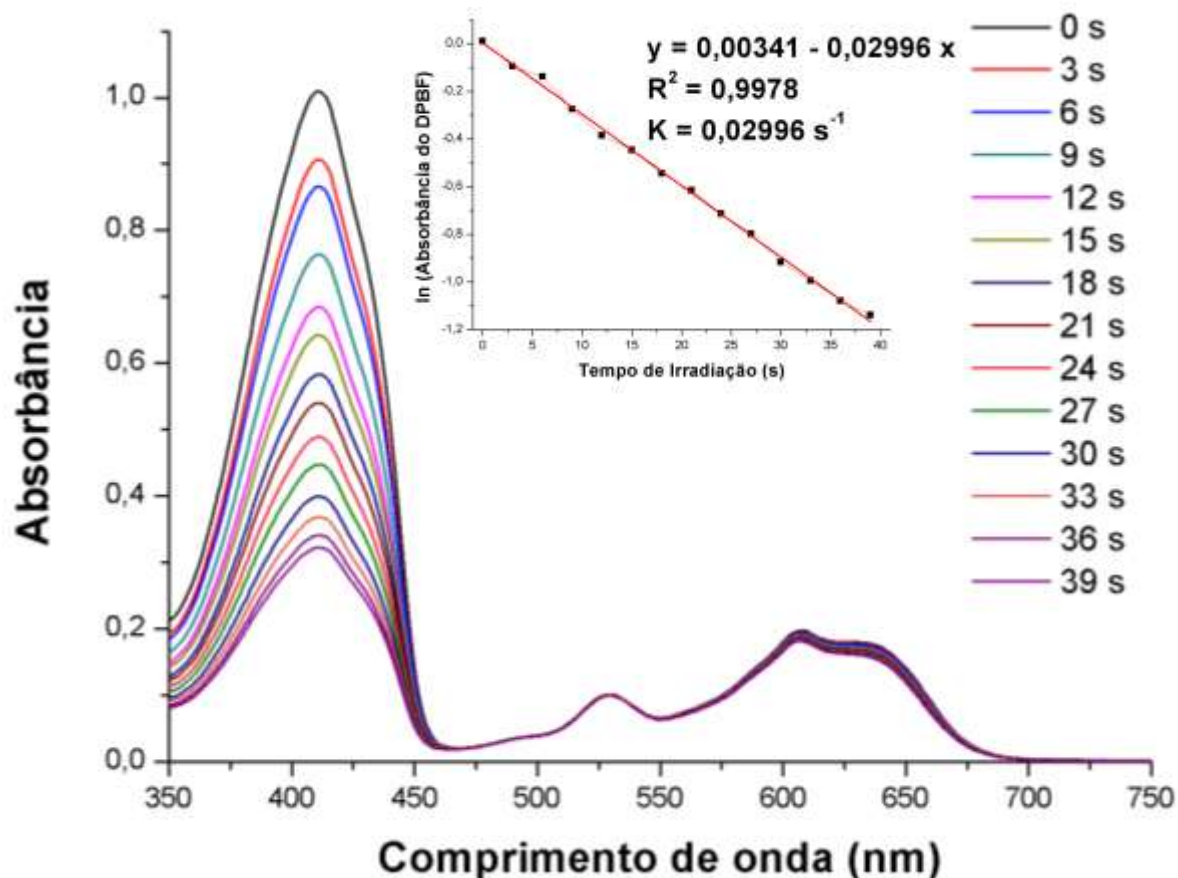


Figura 21. Consumo do DPBF na presença do azul de metileno durante as irradiações realizadas.

A partir dos dados obtidos obteve-se um valor de 0,42 para o Φ_{Δ} da clorina **18**. Trata-se de um valor moderado, o qual pode ser justificado em função do alto rendimento quântico de fluorescência obtido para este composto.

4.9.2. Rendimento quântico de fluorescência (Φ_F)

O rendimento quântico de fluorescência pode ser entendido como uma razão entre o número de moléculas que fluorescem e o número de moléculas que foram excitadas em uma determinada amostra.

De forma semelhante ao caso das medidas efetuadas para se determinar o rendimento quântico de oxigênio singlete, esta propriedade pode ser

determinada por duas classes de métodos diferentes. A primeira delas é denominada de métodos primários. Neste tipo de método, é feita uma calibração absoluta do sistema detecção/excitação, o que elimina a necessidade de se utilizar qualquer padrão secundário.

A segunda classe de métodos mencionada acima é chamada de método do padrão secundário, pois, como o próprio nome sugere, faz uso de compostos cujo rendimento quântico de fluorescência já é conhecido e que possui um espectro de emissão semelhante (na mesma faixa de comprimento de onda) que a amostra.

Para medir o rendimento quântico de fluorescência do composto **18** foi utilizado o método de padrão secundário mencionado acima, no qual o composto padrão escolhido foi a tetrafenilporfirina (TPP), cujo valor de rendimento quântico de fluorescência é $\Phi_F=0,10$ em tolueno.⁸⁴

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

Nesta equação Φ_F é o rendimento quântico de fluorescência da amostra e Φ_F^{Std} é o rendimento do padrão utilizado. F e F_{Std} são as áreas sobre as curvas dos espectros de emissão da amostra e do padrão, respectivamente, e A e A_{Std} são as absorvâncias da amostra e do padrão.

Foram preparadas soluções do composto **18** e da TPP, ambas em tolueno. Estas soluções foram desoxigenadas com fluxo de N_2 e tiveram suas absorvâncias no UV-Vis ajustadas para 0,02 e 0,03, respectivamente, para evitar fenômenos de supressão de fluorescência.

Para a obtenção dos espectros de emissão ambos os compostos **18** e a TPP foram excitados no comprimento de onda igual a 417 nm. Constatou-se um máximo de emissão bastante intenso em 674 nm para a clorina **18** e dois máximos em 654 nm e 719 nm para a TPP, como já esperado. O Φ_F foi calculado, levando a um valor de 0,34 para o composto **18**. Valores típicos para clorinas estão na faixa de 0,05 – 0,10 (Figuras 22 e 23).

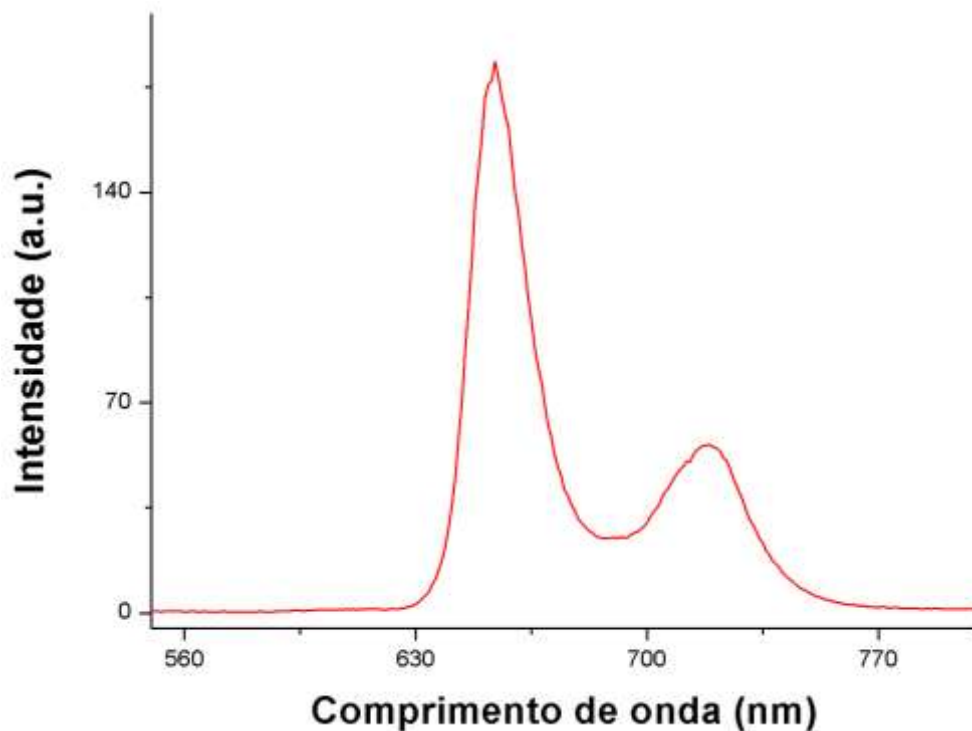


Figura 22. Espectros de fluorescência da TPP em tolueno.

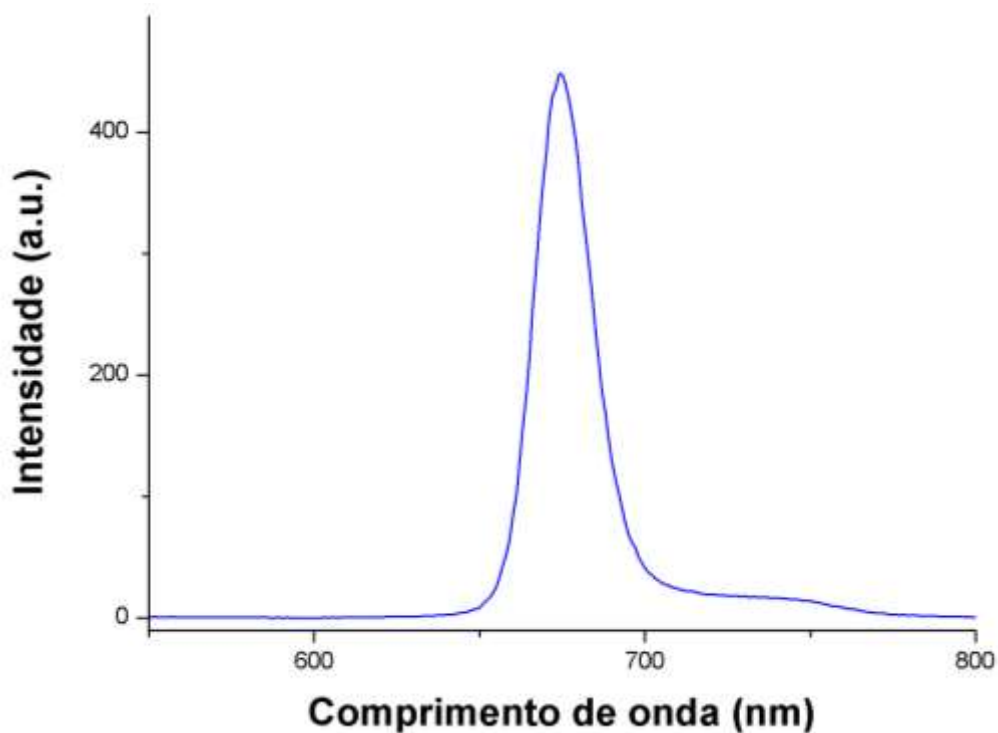


Figura 23. Espectro de fluorescência da clorina 18 em tolueno.

Este elevado valor de Φ_F pode ser utilizado para justificar o Φ_Δ moderado apresentado pelo composto **18**. Altos valores de Φ_F indicam que a maior

parte das moléculas excitadas tendem a retornar ao seu estado fundamental emitindo luz na forma de fluorescência, logo, apenas uma pequena fração de moléculas irá sofrer o cruzamento intersistemas, necessário para que o oxigênio singlete possa ser produzindo.

4.9.3. Estudos de Agregação por UV-Vis e RMN

O fenômeno da agregação pode ser entendido como um processo no qual monômeros moleculares formam arranjos de empacotamento contendo duas ou mais estruturas (Figura 8). Isso acontece principalmente com estruturas aromáticas, nas quais seus orbitais π de sistemas individuais passam a interagir fortemente, levando à formação de estruturas agregadas.

Esses tipos de interações perturbam os níveis de energia dos estados fundamentais e excitados do composto, o que resulta em um deslocamento das bandas de absorção no UV-Vis (deslocamento hipsocrômico). A formação de agregados depende fortemente da estrutura do composto, do solvente, da temperatura e da concentração.

Outra consequência observada é que a formação de agregados moleculares diminui o tempo de vida do estado triplete das moléculas, fazendo com que o Φ_{Δ} sofra um decréscimo comparado ao rendimento do monômero desagregado.

Após realizar análises de UV-Vis em várias concentrações diferentes, ficou claro que o composto **18** possui uma estrutura livre de agregação (Figura 24).

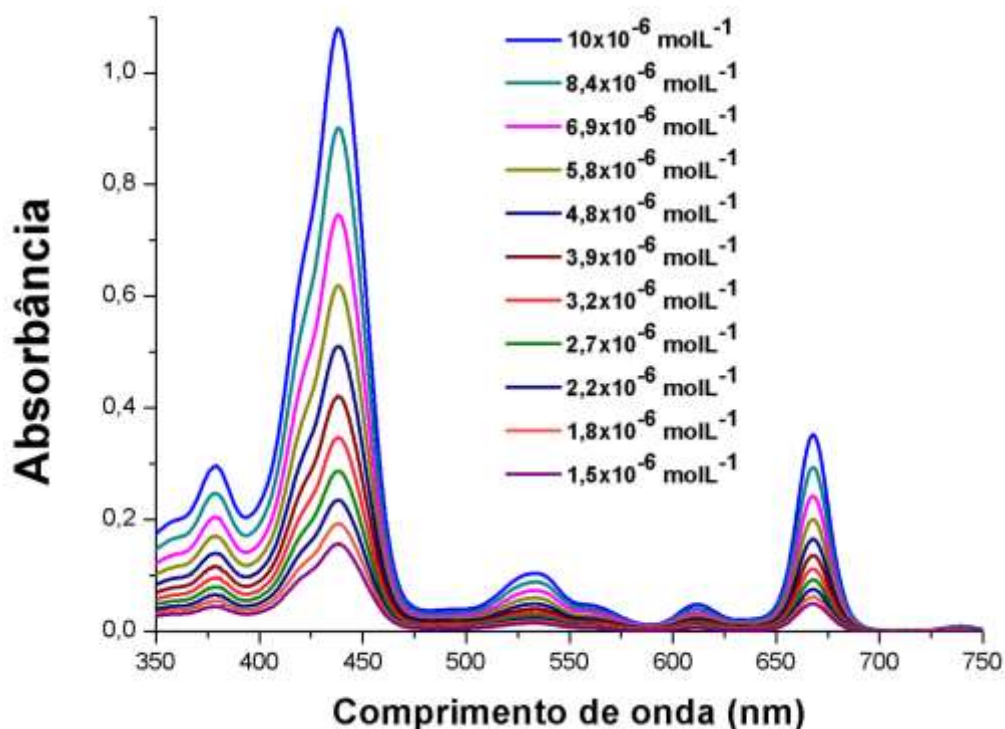


Figura 24. Estudos de agregação do composto **18** através de análises de UV-Vis em CHCl₃.

Outra forma de avaliar a formação de agregados é através de estudos de RMN. Sabe-se que, quando presentes na forma de agregados, compostos do tipo porfirina e seus derivados apresentam espectros de RMN de ¹H com sinais de baixa resolução, alargados e com seus deslocamentos químicos alterados em comparação ao composto não-agregado. Isso ocorre devido à perturbação da anisotropia de anel decorrente das interações entre os sistemas π das moléculas agregadas.

A clorina **18** teve seus espectros de RMN de ¹H obtidos dentro de uma faixa de concentração bem mais elevada do que aquela utilizada para os estudos com UV-Vis (Figura 25).

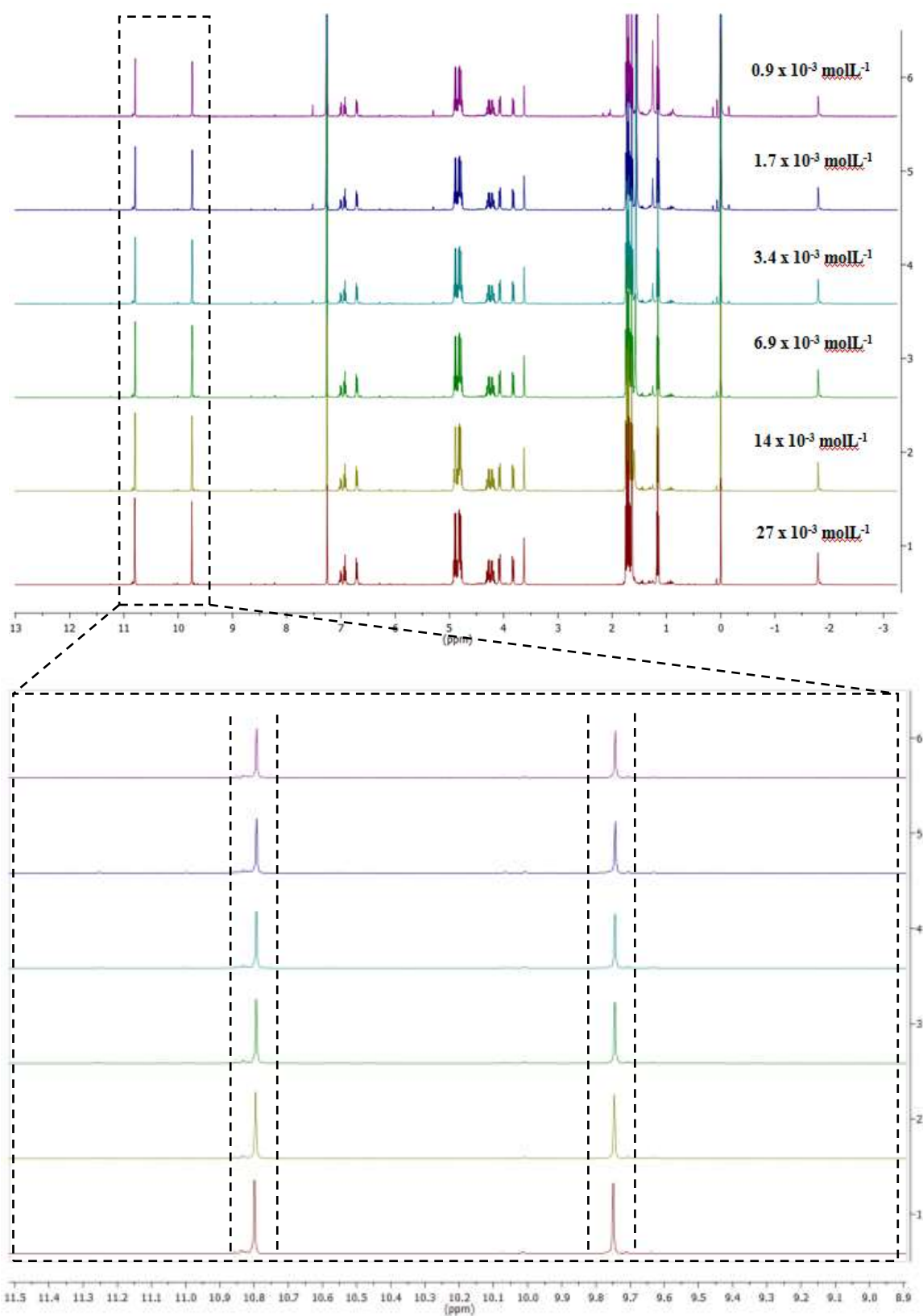


Figura 25. Estudos de agregação por RMN de ^1H do composto **18** em CDCl_3 .

Como é possível observar na figura 25, todos os sinais presentes no espectro de RMN do composto **18** mantiveram seus deslocamentos químicos,

resolução e multiplicidade dentro da faixa de concentração estudada (aproximadamente 1,0-30 mM), reafirmando o fato de que a clorina **18** não apresenta a formação de agregados em solução, em concentrações desta magnitude, as quais são mais elevadas do que aquelas empregadas em aplicações de PDT.

A justificativa para este comportamento é que o anel de cinco membros formado na reação de cicloadição entre a porfirina **15** e o ileto **17**, adota uma orientação aproximadamente perpendicular ao núcleo tetrapirrólico, impondo fortes repulsões estéricas a qualquer molécula que tente se aproximar por aquela face do heterociclo (Figura 26). A presença dos substituintes carboetóxi também contribui para a existência dessas forças repulsivas, porém, em ambas as faces do composto **18**, elevando ainda mais a dificuldade de formação de agregados.

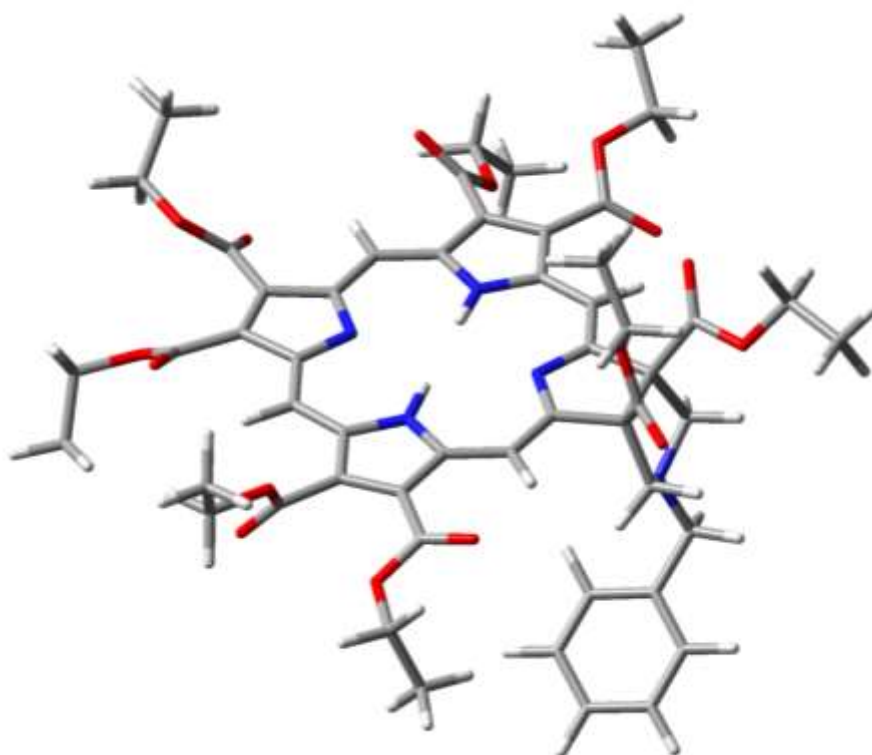
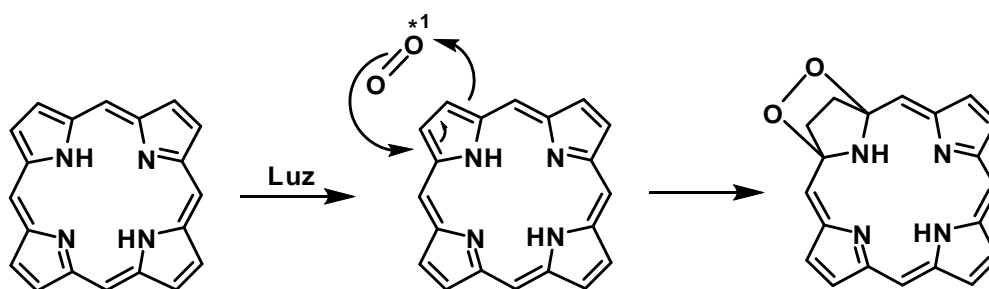


Figura 26. Estrutura otimizada da clorina **18** utilizando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

4.9.4. Estudos de Fotodegradação

A fotodegradação (photobleaching) ou também chamada de fotobranqueamento, refere-se à degradação do fotossensibilizador pelo oxigênio singlete por ele próprio gerado, devido à exposição à luz (Esquema 61).



Esquema 61. Fotodegradação de uma porfirina.

A forma mais simples de avaliar a estabilidade de um fotossensibilizador, com relação à fotodegradação, é tomar uma solução do mesmo e realizar várias irradiações consecutivas com laser, com um acompanhamento por UV-Vis.

Uma solução de absorbância 1,08 da clorina **18** foi irradiada utilizando o mesmo laser empregado nos estudos de oxigênio singleto (661 nm, 50 mW). Entretanto, para estes estudos o tempo de irradiação dos pulsos foi elevado para 1 min. O espectro de UV-Vis da amostra foi obtido antes de se iniciar as irradiações e após cada uma delas, somando um total de 10 pulsos (Figura 27).

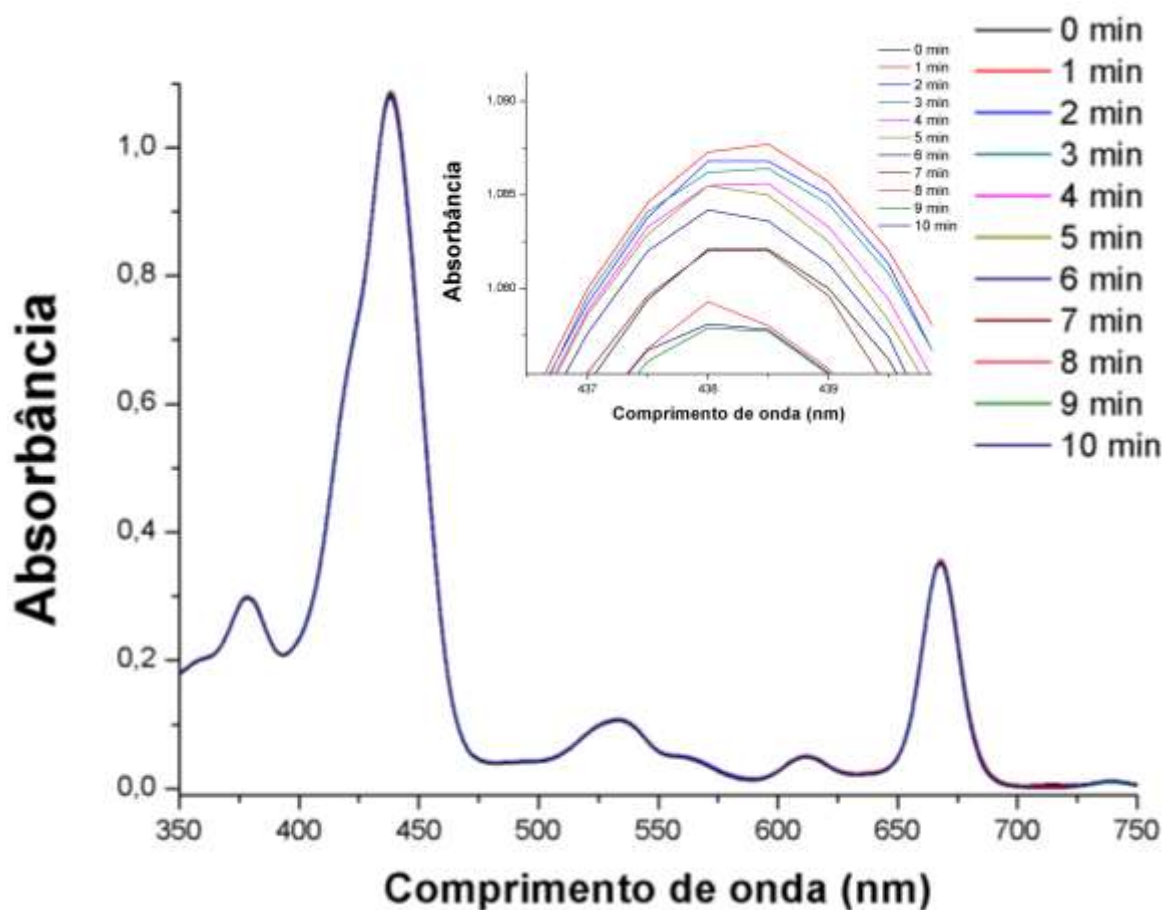
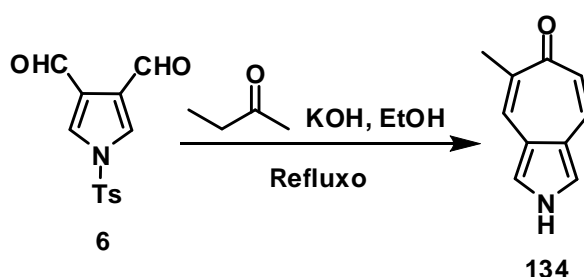


Figura 27. Estudo de fotodegradação realizados com a clorina **18** em CHCl_3 .

Como é possível observar, não ocorre praticamente variação alguma da absorbância do composto **18** durante as irradiações realizadas, o que nos leva a crer que este composto apresenta uma alta estabilidade frente à exposição à luz.

5. Conclusões e Perspectivas Futuras

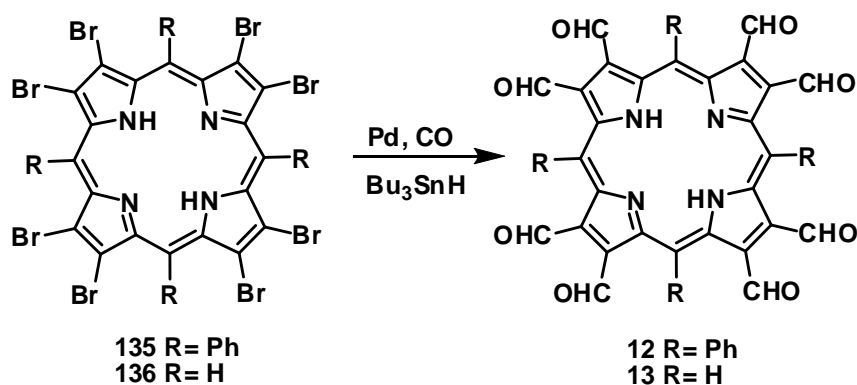
Na primeira parte deste trabalho, foram sintetizados diversos pirróis 3,4-dissubstituídos, dentre os quais se destaca o pirrol dialdeído **6**. Apesar dos insucessos das abordagens para a síntese porfirinas **12** e **13**, entende-se que o pirrol **6** possui um grande potencial para a realização de funcionalizações diversas nas porções aldeído. Testes preliminares realizados demonstraram ser possível obter produtos ciclizados a partir da reação com cetonas em meio básico criando perspectivas futuras para desenvolver uma boa pesquisa com o composto **6** (Esquema 62).



Esquema 62. Reação do pirrol **6** com butanona.

Pretende-se explorar as possibilidades de funcionalização com o pirrol **6** a fim de preparar alguns compostos que possam justificar uma publicação no futuro.

Apesar da síntese das porfirinas poliformiladas **12** e **13** não ter sido efetuada com sucesso, ainda não descartamos a possibilidade de obtenção destes heterociclos. Talvez estes compostos possam ser obtidos a partir das reações de carbonilação com paládio das octabromoporfirinas correspondentes, na presença de um nucleófilo apropriado (Esquema 63), algo que poderá ser explorado em projetos futuros.



Esquema 63. Abordagem sintética proposta para a obtenção das porfirinas **12** e **13**.

Um fato bastante positivo deste trabalho foi a realização da síntese e avaliações fotofísicas da clorina **18**. Além da obtenção de um composto inédito a partir de um dos intermediários propostos neste trabalho, a clorina **18** demonstrou ser uma boa candidata para estudos de PDT, atuando como boa geradora de oxigênio singlete, bem como não apresentando formação se agregados em solução. Estes estudos poderão ser realizados em parceria com grupos já colaboradores do nosso, como por exemplo, o grupo do professor Vanderlei Bagnato do Instituto de Física da USP/São Carlos.

Tendo concluído este trabalho de mestrado, pretendemos investir esforços na exploração da química de bacterioclorinas bromadas, visando o estudo das reações de acoplamento cruzando com paládio.

Em dezembro do ano passado realizamos a submissão do pedido de bolsa de doutorado à FAPESP, adotando o projeto “*Reações de Acoplamento Cruzado em Tetrabromobacterioclorinas: Abordagens para a Síntese de Sistemas de Alta Conjugação*” como tema de nossa pesquisa. Estamos aguardando a resposta da referida agência.

6. Parte Experimental

6.1. Generalidades

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

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

Os espectros de massas 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.

As medidas de oxigênio singlete e fotodegradação foram realizadas com um laser Apto FTC 500.

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

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

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

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

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

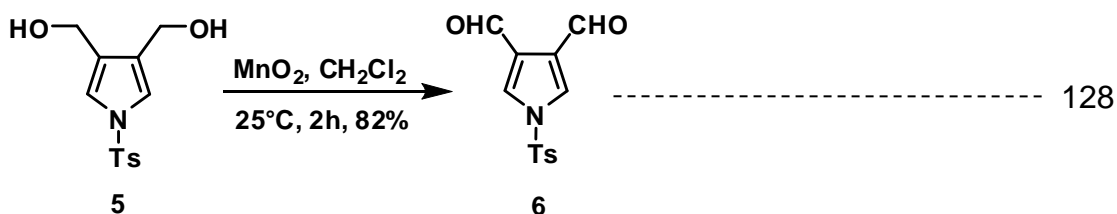
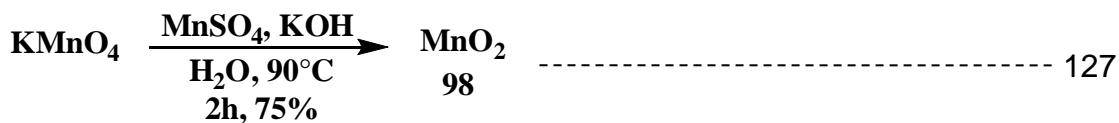
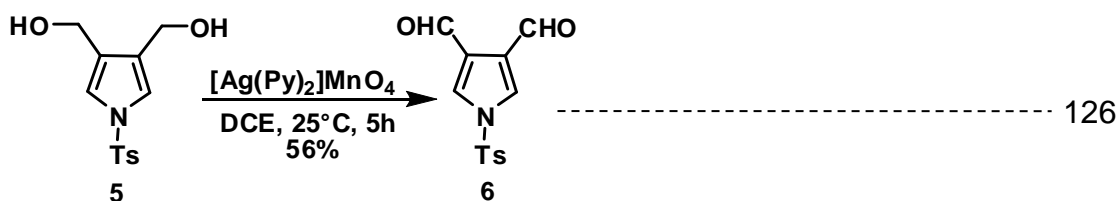
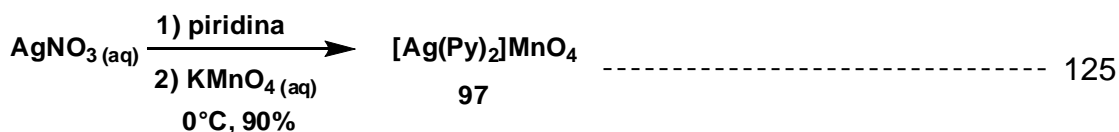
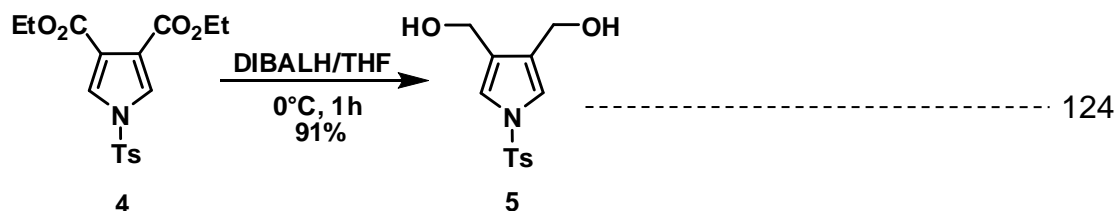
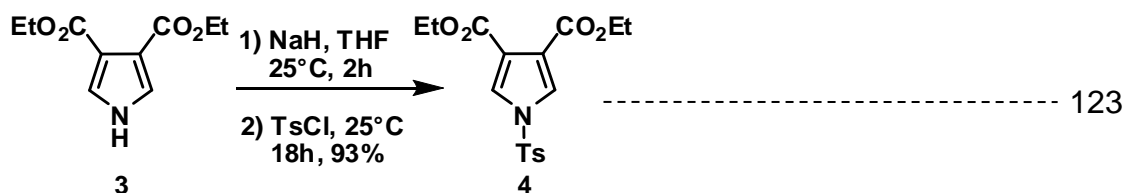
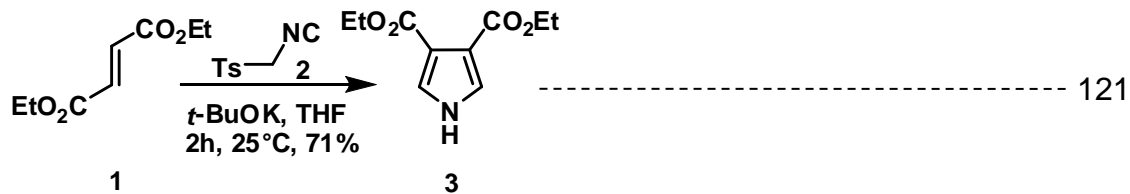
Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

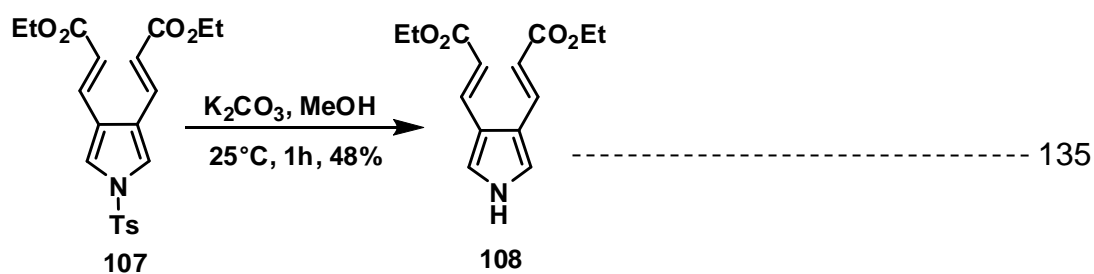
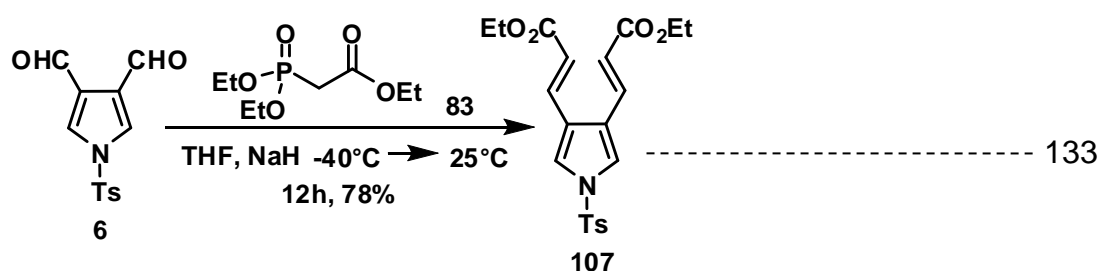
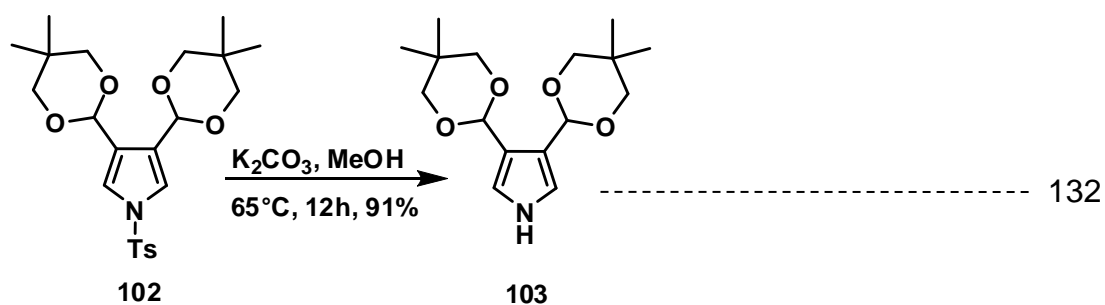
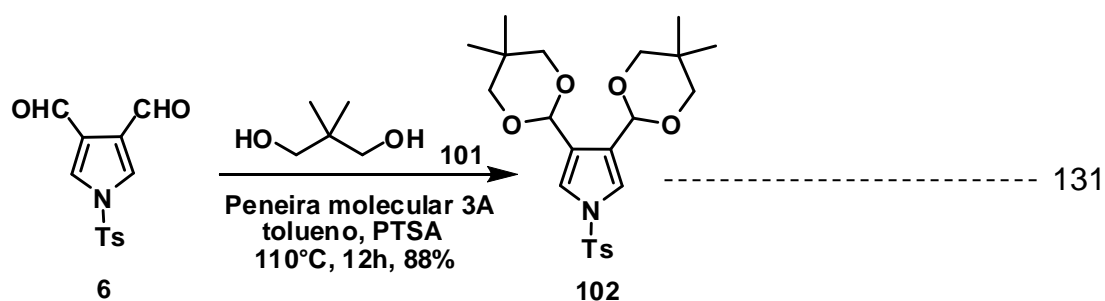
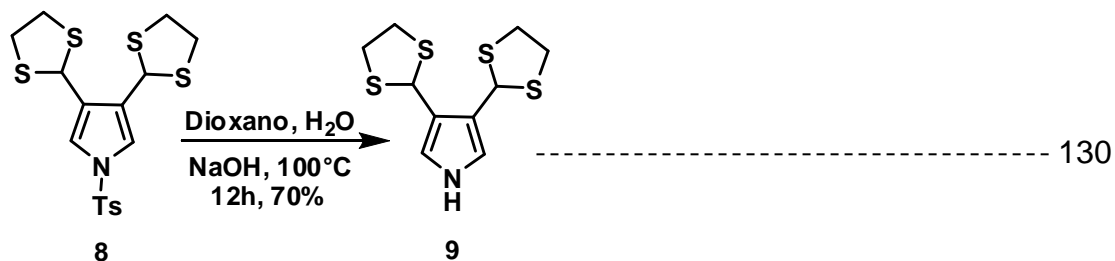
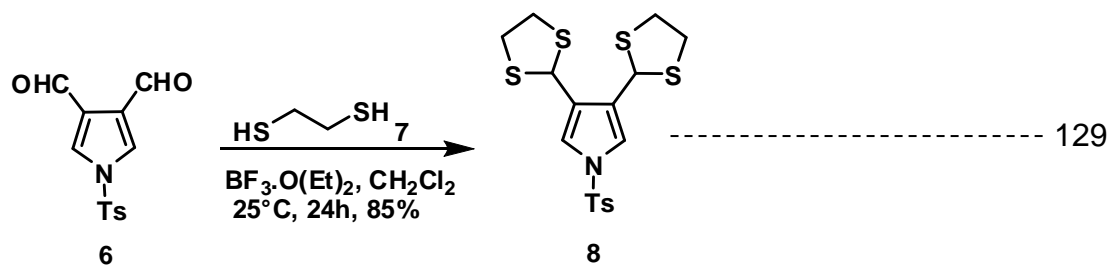
Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Büchi.

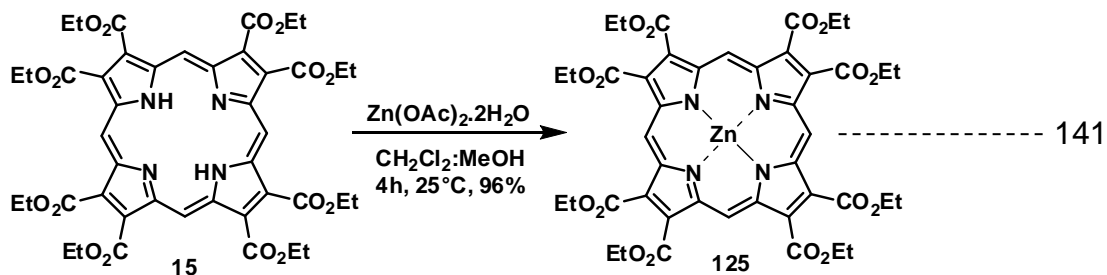
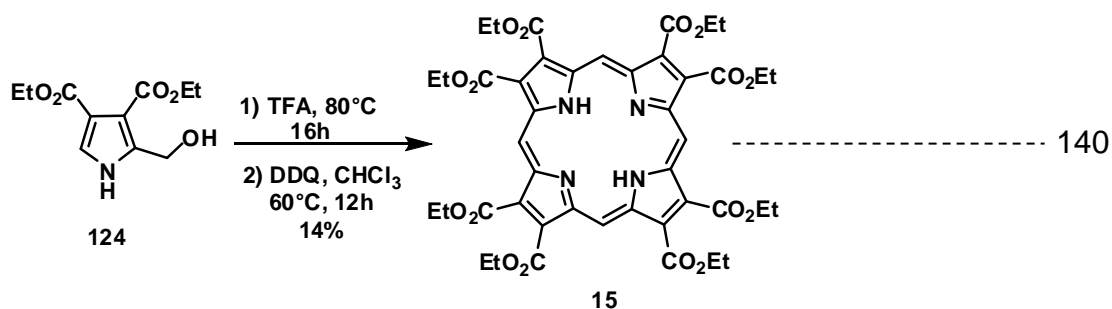
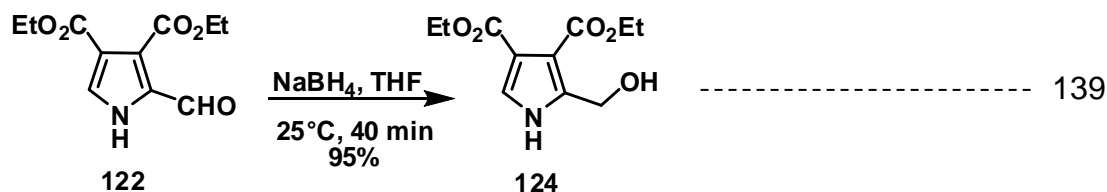
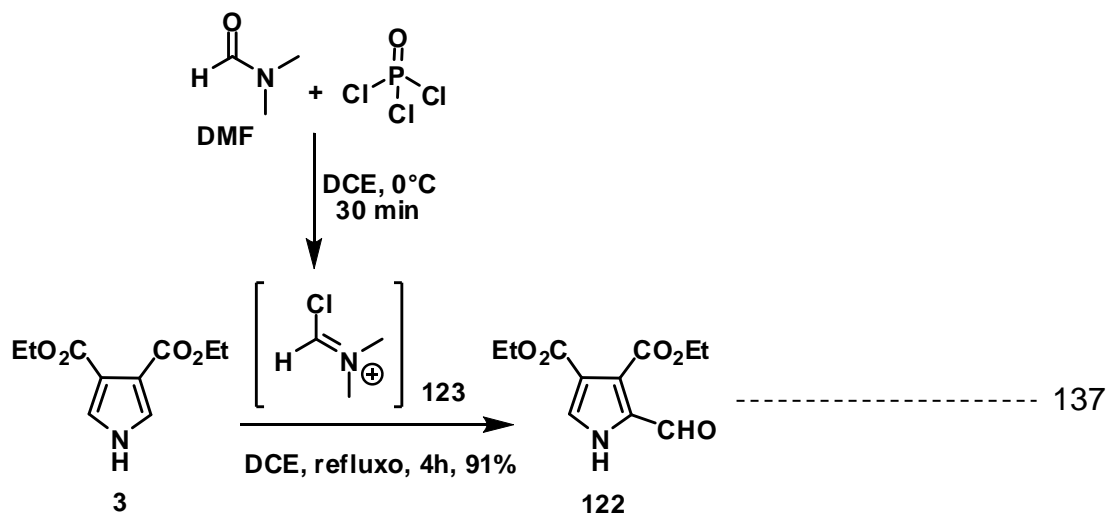
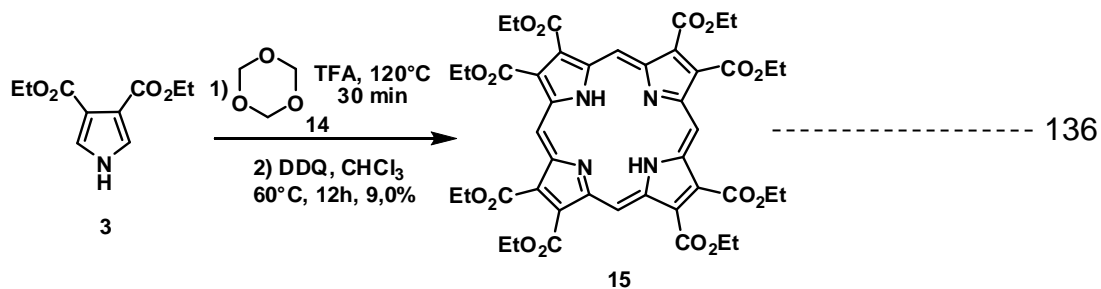
Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais²⁶.

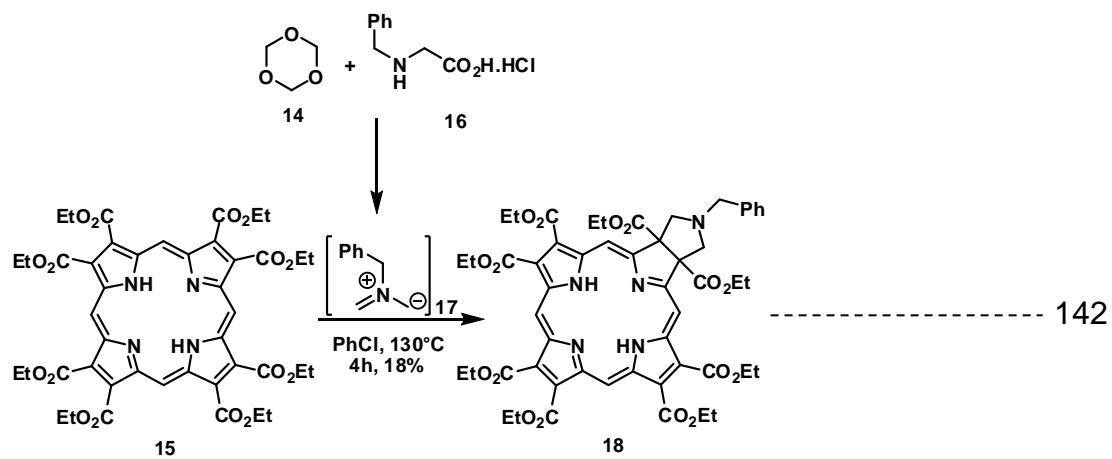
Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

6.2. Índice de Reações



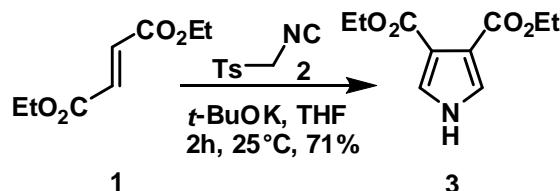






6.3. Procedimento Experimental

6.3.1. Síntese do 1*H*-pirróis-3,4-dicarboxilato de di-etila (3)



Procedimento: Preparou-se uma suspensão de *t*-butóxido de potássio (7,09 g; 60,0 mmol) em 90 mL de THF anidro sob agitação e atmosfera de N₂. A mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se, gota à gota, uma solução de fumarato de dietila (5,00 mL; 5,26 g; 30mmol) e isocianeto de *p*-toluenometila (5,98 g; 30mmol) em 60 mL de THF anidro. Após a adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação a 25°C durante 2h. Adicionou-se então uma solução aquosa de HCl (100 mL) de pH = 5–6 e extraiu-se com AcOEt (2X, 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O composto foi cristalizado com AcOEt 4 vezes, obtendo-se 3,35 g de um sólido branco cristalino. A água-mãe foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia flash em coluna com sílica-gel empregando como eluente uma mistura de tolueno:AcOEt/7:3. Obteve-se mais 1,14g do mesmo produto.

Rendimento: 4,49 g (21,3 mmol) – 71%.

RMN de ¹H:(CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,34 (t, 6H, *J*= 7,1 Hz); 4,30 (q, 4H, *J*= 7,1 Hz); 7,36 (d, 2H, *J*= 2,9 Hz); 9,39 (s.l, 1H).

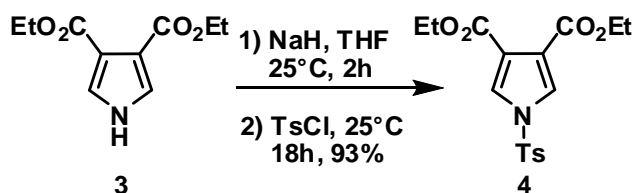
RMN de ¹³C: (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 14,3; 60,3; 115,9; 125,7; 164,1.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 212.0921 (calc. [M+H]⁺, C₁₀H₁₄NO₄⁺, 212.0917).

Infravermelho: *v*_{max}: (KBr): 769 cm⁻¹; 1060 cm⁻¹; 1288 cm⁻¹; 1438 cm⁻¹; 1720 cm⁻¹; 2979 cm⁻¹; 3263 cm⁻¹.

Ponto de fusão: obtido: 148-149°C; **literatura:** 149-150°C.⁵³

6.3.2. Síntese do 1-Tosil-1H-pirrol-3,4-dicarboxilato de di-etila (4)



Procedimento: Preparou-se um suspensão de NaH (518 mg; 21,6 mmol) em 30 mL de THF anidro sob agitação em atmosfera de N₂ a 25°C. Adicionou-se então, gota a gota, uma solução do pirrol **3** (3,00 g; 14,3 mmol) em 60 mL de THF anidro sob a suspensão de NaH a 0°C. Após a adição a temperatura da mistura reacional foi novamente elevada até 25°C, permanecendo sob agitação por 2h. A esta mistura foi adicionada, gota a gota, uma solução do TsCl (4,26 g; 21,6 mmol) em 30 mL de THF anidro a 25°C, seguido de agitação por 18h. A reação foi neutralizada com uma solução aquosa de HCl (100 mL) de pH entre 5–6 e extraída com AcOEt (100 mL, 2X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel empregando como eluente tolueno: AcOEt/9,5: 0,5. Obteve-se um óleo incolor.

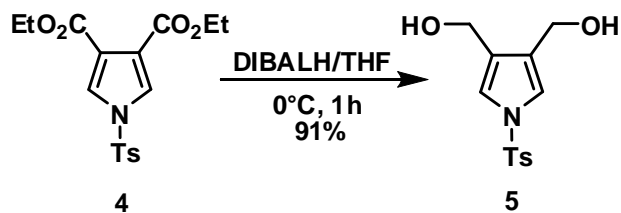
Rendimento: 4,56 g (13,3 mmol) – 93%.

RMN de ¹H: (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,33 (t, 6H, *J*= 7,1 Hz); 2,44 (s, 3H); 4,28 (q, 4H, *J*= 7,1 Hz); 7,36 (d, 2H, *J*= 8,0 Hz); 7,63 (s, 2H); 7,82 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz).

RMN de ¹³C: (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 14,2; 21,7; 60,9; 119,8; 125,5; 127,5; 130,5; 134,5; 146,5; 162,4.

MS: m/z (intensidade relativa) [M⁺]: (26,28%), 65; (100%), 91; (15,33%), 120; (10,28%), 137; (29,53%), 155; (4,89%), 320; (2,73%), 365.

6.3.3. Síntese do 3,4-di(hidróximetil)-1-tosil-1H-pirrol (5)



Procedimento: 4,19 g (11,5 mmol) do composto 4 foram dissolvidos em 50 mL de THF anidro, sob agitação em atmosfera de N_2 a 0°C . Adicionou-se então, gota a gota, 38,4 mL (57,6 mmol) de uma solução comercial de DIBALH $1,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tolueno. Após 1h a reação foi finalizada adicionando-se água destilada a 0°C (20 mL em porções de 1 mL), levando a formação do precipitado de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Foram adicionados mais 100 mL de água a 0°C , seguido de extração com AcOEt (300 mL 3X). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo levando a formação de um óleo incolor. Depois de uma noite em freezer a aproximadamente -20°C ocorreu a formação de um sólido branco cristalino, o qual foi lavado com duas porções de 10 mL de hexano e seco sob auto-vácuo.

Rendimento: 2,94 g (10,5mmol) – 91%.

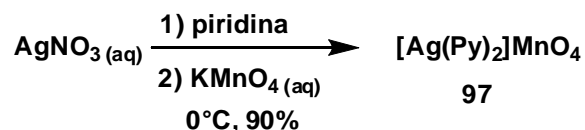
RMN de ^1H : (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 2,40 (s, 3H); 2,95 (s.l, 2H); 4,48 (s, 4H,); 7,08 (s, 2H); 7,29 (d, $J= 8,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,74 (d, $J= 8,3 \text{ Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 21,6; 56,8; 119; 127,0; 127,4; 130,1; 135,7; 145,2.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (15,10%), 41; (20,97%), 53; (33,60%), 65; (32,72%), 80; (100%), 91; (67,57%), 108; (16,33%), 155; (4,35%), 263; (5,02%), 281.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 676 cm^{-1} ; 1073 cm^{-1} ; 1168 cm^{-1} ; 1438 cm^{-1} ; 1364 cm^{-1} ; 1595 cm^{-1} ; 2917 cm^{-1} , 3140 cm^{-1} , 3273 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: $109\text{-}110^\circ\text{C}$; **literatura:** não encontrado.

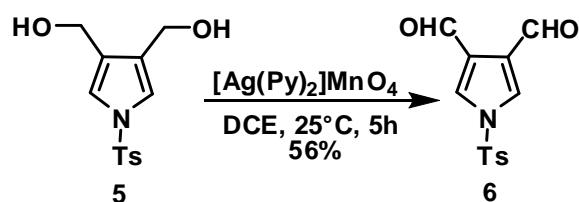
6.3.4. Síntese do permanganato de dipiridilargentato (I) (97)

Procedimento: 1,63 g (10,0 mmol) de permanganato de potássio foram dissolvidos em 20 mL de H₂O, seguido da adição de 2,45 mL (30,0 mmol) de piridina. A solução foi resfriada a 0°C e colocada sob agitação. Preparou-se uma solução de AgNO₃ (1,72 g; 10,0 mmol) em 25 mL de água, a qual foi adicionada lentamente sobre a solução de permanganato, levando a formação de um precipitado roxo-escuro. Após o término da adição a suspensão permaneceu sob agitação por mais 10 min e, em seguida, o precipitado foi coletado por filtração. Lavou-se o precipitado com H₂O a 0°C (300 mL) e tolueno anidro (200 mL), seguido de secagem sob auto-vácuo.

Rendimento: 3,44 g (8,95 mmol) – 90%.

UV-Vis: (piridina) $\lambda_{(\text{max})}$ (nm): 490, 509, 528, 549 e 571.

6.3.5. Síntese do 1-Tosil-1*H*-pirrol-3,4-dicarbaldeído (6) empregando [Ag(Py)₂]MnO₄.



Procedimento: 50 mg (0,18 mmol) do pirrol **5** foram dissolvidos em 15 mL de DCE anidro sob agitação em atmosfera de N₂ a 25°C, seguido da adição de 173 mg (0,45 mmol) de [Ag(Py)₂]MnO₄. Após 3h adicionou-se mais 1 eq. (20 mg) do reagente oxidante. Após 5h a mistura reacional foi filtrada com celite para a remoção do [Ag(Py)₂]MnO₄. O sólido foi lavado com CH₂Cl₂ (50 mL) e, em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Formou-se um sólido branco, o qual foi seco em auto-vácuo.

Rendimento: 28 mg (0,10 mmol) – 56%.

RMN de ¹H: (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 2,39 (s, 3H); 7,33 (d, 2H, *J*=8,1 Hz); 7,73 (s, 2H); 7,79 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 10,09 (s, 2H).

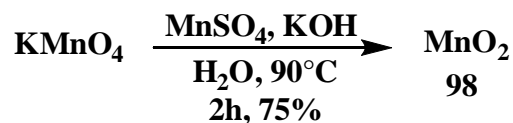
RMN de ¹³C: (CDCl₃, 100,62) δ (ppm): 21,8; 126,8; 127,6; 127,7; 130,8; 133,8; 147,2; 185,9.

MS: m/z (intensidade relativa) [M⁺]: (34,53%), 65; (56,39%), 91; (100%), 122; (1,25%), 277.

Infravermelho: ν_{max}: (KBr): 674 cm⁻¹; 1071 cm⁻¹; 1176 cm⁻¹; 1511 cm⁻¹; 1686 cm⁻¹; 2834 cm⁻¹; 3125 cm⁻¹.

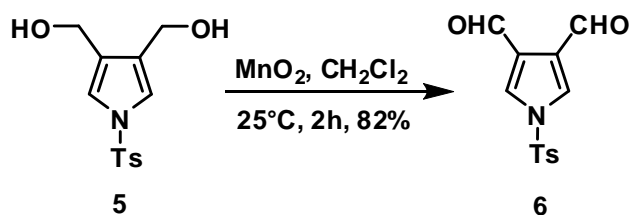
Ponto de fusão: obtido: 202-204°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.6. Síntese do dióxido de manganês (IV) (98)



Procedimento: Preparou-se uma solução de KMnO_4 (9,60 g; 60,8 mmol) em 60 mL de H_2O a 90°C sob agitação. A esta solução foram adicionadas, simultaneamente, 15 mL de uma solução aquosa de $\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (8,42 g; 49,8 mmol) e 11,7 mL de uma solução aquosa 40% de KOH (4,68 g; 83,4 mmol), durante cerca de 1h. Após a adição dos reagentes ocorreu a formação de um precipitado marrom e a mistura permaneceu sob agitação e aquecimento por mais 1h. A mistura foi então resfriada a 25°C e o precipitado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água em abundancia (500 mL) e, em seguida, seco em estufa a 100°C por 24h, levando a um rendimento de 75,4% (7,25 g; 83,4 mmol) do produto desejado.

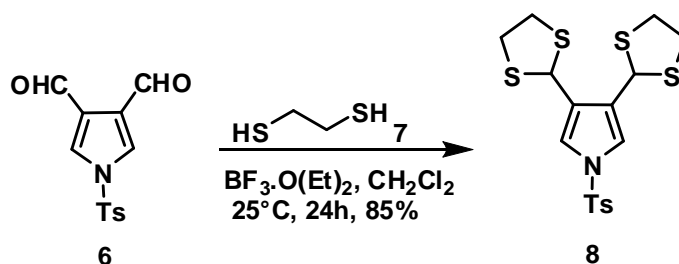
Rendimento: 7,25g (83,4mmol) – 75%.

6.3.7. Síntese do 1-Tosil-1*H*-pirrol-3,4-dicarbaldeído (6) empregando MnO₂.

Procedimento: 2,10 g (7,46 mmol) do pirrol **5** foram dissolvidos em 210 mL de CH₂Cl₂ anidro sob agitação em atmosfera de N₂ a 25°C, seguido da adição do MnO₂. Após 2h a mistura reacional foi filtrada com celite para a remoção do MnO₂. O sólido foi lavado com CH₂Cl₂ (300 mL) e, em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Formou-se um sólido branco, o qual foi seco em auto vácuo.

Rendimento: 1,70 g (6,13 mmol) – 82%.

6.3.8. Síntese do 3,4-di(1,3-ditiolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol (8)



Procedimento: 1,25 g (4,51 mmol) do pirrol **6** foram dissolvidos em 35 mL de CH_2Cl_2 anidro, sob agitação em atmosfera de N_2 a 25°C . Adicionou-se 7,30 mL (8,20 g; 87,10 mmol) do 1,2-etanoditiol (**7**), seguido de 0,2 mL de $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})$. Após 24h adicionou-se mais 100 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se a reação com 200 mL de uma solução aquosa 5% de NaOH. A fase aquosa foi extraída com mais 100 mL de CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O composto foi obtido após cristalização com CHCl_3 /pentano.

Rendimento: 2,27 g (5,28 mmol) – 85%

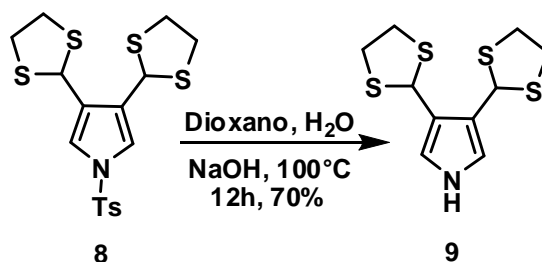
RMN de ^1H : (C_6D_6 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,67 (s, 1H); 2,58 - 2,73 (m, 8H); 5,73 (s, 2H); 6,47 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,57 (s, 2H).

RMN de ^{13}C : (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 21,6; 39,0; 47,0; 120,6; 127,0; 127,6; 130,1; 135,7; 145,2.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (68,36%), 45; (52,44%), 65; (100%), 91; (44,88%), 122; (38,01%), 154; (28,22%), 274; (6,21%), 429.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 673 cm^{-1} ; 1061 cm^{-1} ; 1167 cm^{-1} ; 1360 cm^{-1} ; 1594 cm^{-1} ; 2918 cm^{-1} ; 3146 cm^{-1} ; 3439 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: $160\text{--}161^\circ\text{C}$; **literatura:** não encontrado.

6.3.9. Síntese do 3,4-di(1,3-ditiolan-2-il)-1*H*-pirrol (9)

Procedimento: 3,74 g (8,70 mmol) do pirrol **8** foram suspensos em 160 mL de dioxano, seguido da adição de 60 mL de uma solução aquosa 5 mol.L⁻¹ de NaOH. A mistura foi posta sob agitação e aquecida até o refluxo (100°C). Após 18h a reação foi concentrada sob vácuo e extraída com AcOEt (200 mL 2X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi cristalizado com CHCl₃/pentano.

Rendimento: 1,67 g (6,06 mmol) – 70%

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 3,30 - 3,43 (m, 8H); 5,92 (s, 2H); 6,92 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz); 8,02 (s.l, 1H).

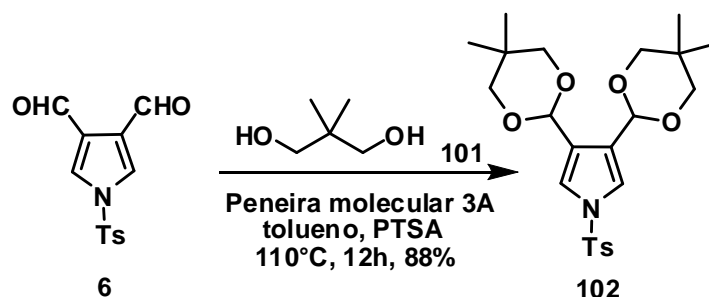
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 39,4; 48,2; 118,4; 121,2.

MS: m/z (intensidade relativa) [M⁺]: (79,85%), 45; (35,14%), 100; (79,72%), 123; (100%), 154; (29,66%), 183; (34,33%), 214; (26,26%), 275.

Infravermelho: ν_{max}: (KBr): 585 cm⁻¹; 688 cm⁻¹; 1070 cm⁻¹; 1437 cm⁻¹; 2914 cm⁻¹; 3337 cm⁻¹.

Ponto de fusão: obtido: 122-124°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.10. Síntese do 3,4-bis(5,5-dimetil-1,3-dioxan-1-il)-1-tosil-1H-pirrol (102)



Procedimento: 200 mg (0,720 mmol) do pirrol **6** foram dissolvidos em 50 mL de tolueno anidro seguida da adição de 60 mg PTSA di-hidratado (0,29 mmol) e cerca de 100 mg de peneira molecular. A mistura foi refluxada por 12h sob agitação e, em seguida, filtrada para remover a peneira e extraída com solução saturada de NaHCO_3 (100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto **102** foi obtido na forma de um sólido branco que foi seco em auto-vácuo.

Rendimento: 282 mg (0,630 mmol) – 88%.

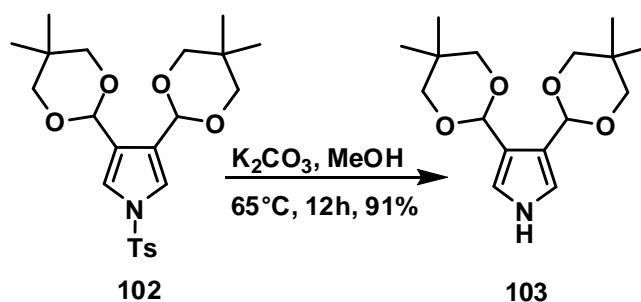
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 0,75 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,53 (d, $J=10,7$ Hz, 4H); 3,67 (d, $J=11,2$ Hz, 4H); 5,43 (s, 2H); 7,25 (m, 4H); 7,75 (d.t., $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 21,6; 21,9; 23,1; 30,2; 77,4; 97,3; 119,0; 124,6; 127,2; 130,0; 135,8; 145,1.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (24,40%), 45; (43,59%), 59; (53,67%), 91; (100%), 122; (66,04%), 208; (86,46%), 294; (6,35%), 449.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 673 cm^{-1} ; 1063 cm^{-1} ; 1087 cm^{-1} ; 1171 cm^{-1} ; 2843 cm^{-1} ; 2956 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: 160-163°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.11. Síntese do 3,4-bis(5,5-dimetil-1,3-dioxan-1-il)-1*H*-pirrol (103)

Procedimento: 60 mg (0,13 mmol) do pirrol **102** foram dissolvidos em 20 mL de MeOH anidro sob agitação, seguido da adição de 100 mg (0,70 mmol) de K_2CO_3 anidro. A mistura foi aquecida ao refluxo ($\sim 65^\circ\text{C}$) por 12h. Ao final deste período o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com AcOEt (50 mL, 2X) e H_2O (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo, levando ao produto **103** na forma de um sólido branco.

Rendimento: 36 mg (0,12 mmol) – 91%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 0,75 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,53 (d, $J=10,7$ Hz, 4H); 3,67 (d, $J=11,2$ Hz, 4H); 5,43 (s, 2H); 7,25 (m, 4H); 7,75 (d.t, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 2H).

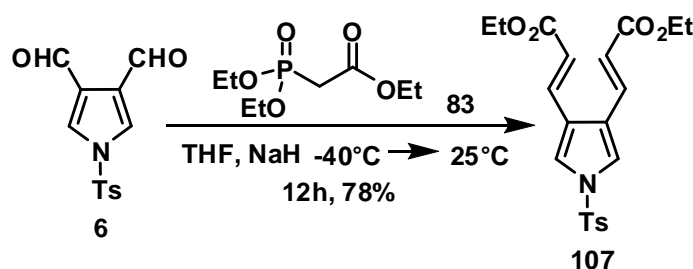
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 21,6; 21,9; 23,1; 30,2; 77,4; 97,3; 119,0; 124,6; 127,2; 130,0; 135,8; 145,1.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (23,09%), 40; (14,94%), 94; (100%), 122; (23,61%), 140; (16,82%), 208; (7,72%), 295.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 922 cm^{-1} ; 961 cm^{-1} ; 984 cm^{-1} ; 1089 cm^{-1} ; 1104 cm^{-1} ; 2866 cm^{-1} ; 2950 cm^{-1} ; 3322 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: $128\text{--}134^\circ\text{C}$; **literatura:** não encontrado.

6.3.12. Síntese do (2*E*, 2'*E*)-3,3'-(1-tosil-1*H*-pirrol-3,4-di-il)-diacrilato de dietila (107)



Procedimento: Preparou-se uma suspensão de 12,0 mg (0,520 mmol) de NaH em 0,3 mL de THF anidro e uma solução 91,3 μ L (103 mg/0,460 mmol) do fosfonato **83** em 0,4 mL do mesmo solvente. Ambos os sistemas foram agitados e mantidos sob atmosfera de N₂ e resfriados a -40°C. Após a estabilização da temperatura, a solução do fosfonato **83** foi adicionada sobre a suspensão de NaH e, após a adição, a temperatura foi elevada lentamente até 0°C. Após permanecer cerca de 5 minutos nesta temperatura, a mistura foi resfriada novamente até -40°C. Preparou-se uma solução do pirrol **6** (40 mg/0,14 mmol) em 2,0 mL de THF anidro, a qual foi adicionada, gota a gota, sobre a mistura mantida a -40°C. Após a adição, a temperatura da mistura foi elevada lentamente até 25°C e assim ela permaneceu por 12h. A reação foi extraída com CH₂Cl₂ (50mL, 2X) e solução saturada de NH₄Cl (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel utilizando como eluente tolueno:AcOEt/9:1.

Rendimento: 45,6 mg (0,110 mmol) – 78%.

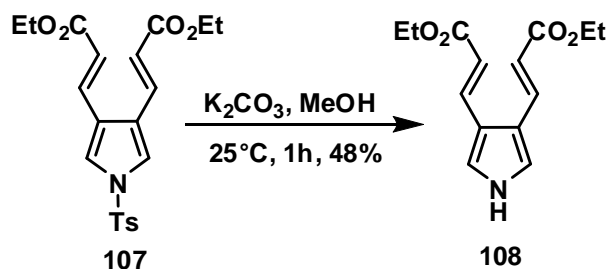
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); 2,43 (s, 3H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H); 6,21 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,40 (s, 2H); 7,58 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 14,2; 21,6; 60,5; 119,6; 120,7; 123,4; 127,2; 130,4; 134,5; 134,8; 146,1; 166,5.

MS: m/z (intensidade relativa) [M⁺]: (18,82%), 44; (31,07%), 65; (100%), 91; (21,79%), 145; (36,20%), 155; (23,65%), 188; (20,58%), 343; (5,61%), 417.

Infravermelho: ν_{\max} : (KBr): 668 cm⁻¹; 967 cm⁻¹; 1039 cm⁻¹; 1068 cm⁻¹; 1164 cm⁻¹; 1277 cm⁻¹; 1645 cm⁻¹; 1700 cm⁻¹; 3983 cm⁻¹; 3108 cm⁻¹.

Ponto de fusão: obtido: 100-102°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.13. Síntese do (2*E*, 2'*E*)-3,3'-(1*H*-pirrol-3,4-di-il)-diacrilato de dietila (108)

Procedimento: 20 mg (48 μmol) do pirrol **107** foram dissolvidos em 10 mL de MeOH anidro, seguido da adição de 35 mg de K_2CO_3 (0,25 mmol). A mistura foi mantida a 25°C em agitação sob atmosfera de N_2 durante 1h. O MeOH foi removido sob vácuo e, ao resíduo, adicionou-se 50mL de H_2O e extraiu-se com AcOEt (50mL, 2X). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel utilizando como eluente tolueno:AcOEt/1:1.

Rendimento: 6,1 mg (23 μmol) – 48%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 6,18 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H); 7,12 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H); 8,86 (s.l, 1H).

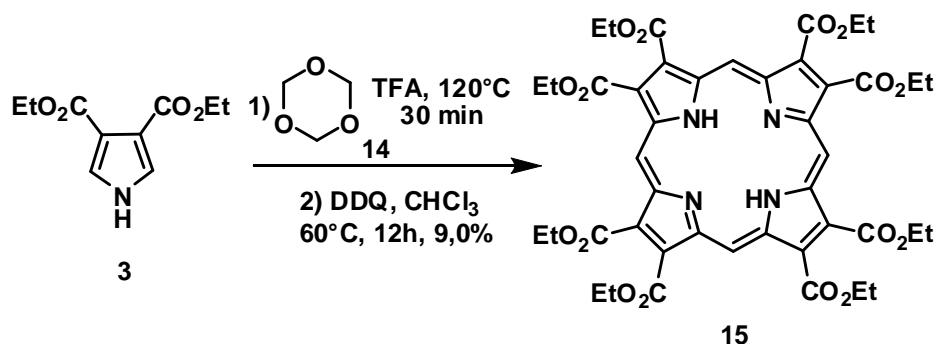
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 14,4; 60,3; 116,0; 119,7; 120,0; 136,7; 167,4.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (41,18), 44; (42,87), 59; (100), 117; (47,68), 144; (68,85), 146; (52,72), 190; (33,19), 263.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 754 cm^{-1} ; 1083 cm^{-1} ; 1154 cm^{-1} ; 1259 cm^{-1} ; 1622 cm^{-1} ; 1683 cm^{-1} ; 1927 cm^{-1} ; 1952 cm^{-1} ; 3285 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: 120-124°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.14. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (15) utilizando o pirrol 3



Procedimento: Em um tubo selado foram adicionados 200 mg (0,950 mmol) do pirrol **3** e 42 mg (0,47 mmol) do trioxano **14**, seguido da adição de 3,0 mL de TFA. A reação foi mantida a 120°C sob agitação durante 0,5h. O TFA foi remoído com fluxo de N₂ e, logo em seguida, foram adicionados 12 mL de clorofórmio e 478 mg (2,00 mmol) de DDQ. A reação foi mantida por mais 12h a 60°C. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e purificada diretamente por cromatografia flash em coluna com sílica-gel, utilizando como eluente uma mistura de CH₂Cl₂:MeOH/9,8:0,2. A porfirina **15** foi cristalizada em metanol anidro a quente.

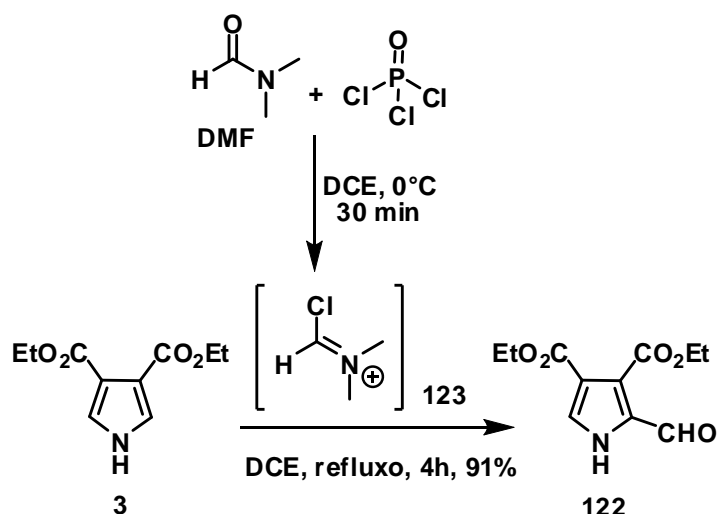
Rendimento: 19,0 mg (0,020 mmol) – 9,0%.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -3,03 (s.l, 2H); 1,76 (t, $J=7,2$ Hz, 24H); 4,93 (q, $J=7,19$ Hz, 16H), 11,2 (s, 4H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 14,5; 62,6; 106; 136; 143; 165.

UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 434 (5.52), 527 (4.44), 560 (3.60), 607 (3.78) nm.

HRMS (MALDI-TOF): $m/z = 887,2980$ (calc. $[M+H]^+$, C₄₄H₄₇N₄O₁₆⁺, 887,2981).

6.3.15. Síntese do Dietil 2-formil-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato (**122**)

Preparação do reagente de Vilsmeier-Haack: Foram adicionados, durante cerca de 10 min, 1,5 mL (2,45 g/16,0 mmol) de POCl_3 a 1,5 mL (1,46/20,0 mmol) de DMF anidro à 0°C sob agitação em atmosfera de N_2 . Após a adição, a mistura foi mantida a 0°C por 30 min e, em seguida, adicionou-se 8,0 mL de DCE anidro.

Reação de Formilação: 3,0 mL da solução do reagente de Vilsmeier recém-preparada foram adicionados, gota a gota, a uma suspensão do pirrol **3** (500 mg/2,40 mmol) em 6,0 mL de DCE anidro sob agitação e atmosfera de N_2 à 0°C . Após a adição a mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo do solvente ($\sim 83^\circ\text{C}$) durante 4h. Foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NaOAc e a mistura foi mantida no refluxo por mais 30 min. A reação foi extraída com CH_2Cl_2 (100 mL, 2X) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O pirrol **122** foi isolado por cromatografia flash em coluna com sílica-gel, empregando como eluente hexano:AcOEt/6:4.

Rendimento: 514 mg (2,15 mmol) – 91%.

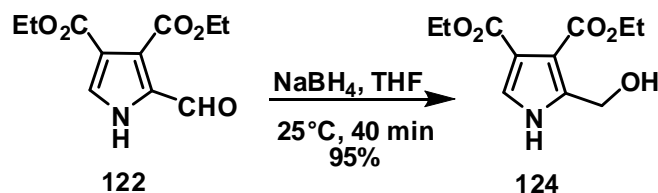
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,35 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 1,40 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 4,32 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,43 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,59 (d.d, $J_1=3,3$ Hz, $J_2=1,0$ Hz, 1H), 9,90 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 10,3 (s.l, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ (ppm): 14,2; 60,8; 61,8; 129; 118; 124; 132; 161; 181.

MS: m/z (intensidade relativa) [M^+]: (99,12%), 93; (48,11%), 121; (100%), 138; (67,07%), 167; (20,44%), 194; (4,88%), 211.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 765 cm^{-1} ; 1208 cm^{-1} ; 1665 cm^{-1} ; 1692 cm^{-1} ; 1734 cm^{-1} ; 3263 cm^{-1} .

Ponto de fusão: obtido: 65,0-65,6°C; literatura: 62,0-64,0°C⁸⁵

6.3.16. Síntese do Dietil 2-(hidroximetil)-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato (124)

Procedimento: 508 mg (2,12 mmol) do pirrol **122** foram dissolvidos em 8,5 mL de THF anidro, seguido da adição de 88,2 mg (2,33 mmol) de NaBH₄. A reação foi mantida a 40 min a 25°C. Adicionou-se 50 mL de H₂O e extraiu-se com CH₂Cl₂ (50 mL, 2X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. O composto foi obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 489 mg (2,00 mmol) – 95%.

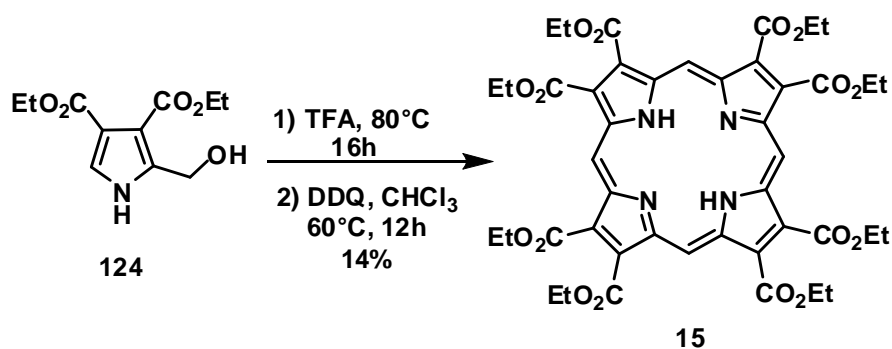
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,34 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 3,74 (t, $J=5,9$ Hz, 1H); 4,28 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 4,28 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 4,75 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 9,65 (s.l, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,62 MHz) δ (ppm): 14,2; 14,3; 57,3; 60,4; 60,7; 111,5; 116,9; 123,2; 139,1; 164,4; 165,3.

MS: m/z (intensidade relativa) [M⁺] (32,36%), 66; (48,32%), 95; (100%), 123; (81,39%), 166; (39,31%), 195; (6,37%), 241.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 771 cm⁻¹; 1297 cm⁻¹; 1704 cm⁻¹; 2983 cm⁻¹; 3298 cm⁻¹; 3429 cm⁻¹.

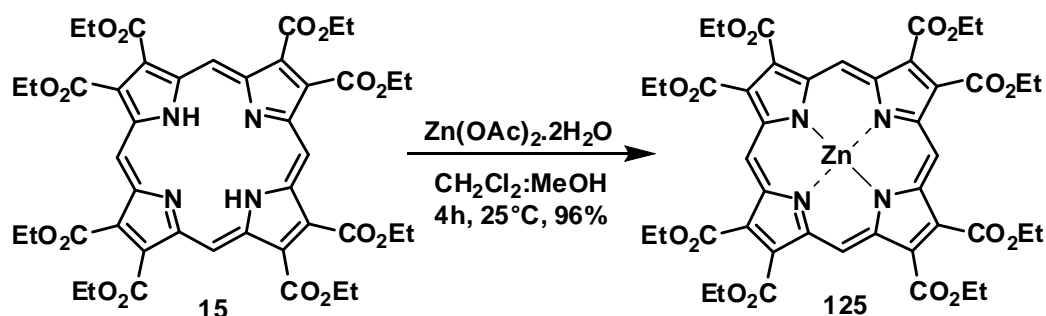
Ponto de fusão: obtido: 84,6-85,7°C; **literatura:** não encontrado.

6.3.17. Síntese da 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirina (15) utilizando o pirrol 124

Procedimento: Em um tubo selado foram adicionados 50,7 mg (0,950 mmol) do pirrol **3** e 1,5 mL de TFA. A reação foi mantida a 80°C sob agitação durante 16h. O TFA foi removido com fluxo de N₂ e, logo em seguida, foram adicionados 2,5 mL de clorofórmio e 95 mg (0,42 mmol) de DDQ. A reação foi mantida por mais 12h a 60°C. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e purificada diretamente por cromatografia flash em coluna com sílica-gel, utilizando como eluente uma mistura de CH₂Cl₂:MeOH/9,8:0,2. A porfirina **15** foi cristalizada em metanol anidro a quente.

Rendimento: 29,0 mg (0,030 mmol) – 14,0%.

6.3.18. Síntese do 2,3,7,8,12,13,17,18-octa(carboxietil)porfirinato de zinco (II) (125)



Procedimento: 20,0 mg (22,5 μmol) da porfirina **15** foram dissolvidos em 16,0mL de uma mistura 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH, ambos anidros. Em seguida, foram adicionados 149 mg (0,680 mmol) de acetato de zinco(II) di-hidratado. A reação foi mantida a temperatura ambiente por 4h sob agitação. O solvente foi removido sob vácuo, seguido da adição de 50 mL de H₂O e extração com CH₂Cl₂ (50 mL, 2X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. O composto **125** foi purificado por cristalização com MeOH anidro a quente.

Rendimento: 20,5 mg (21,6 μmol) – 96%.

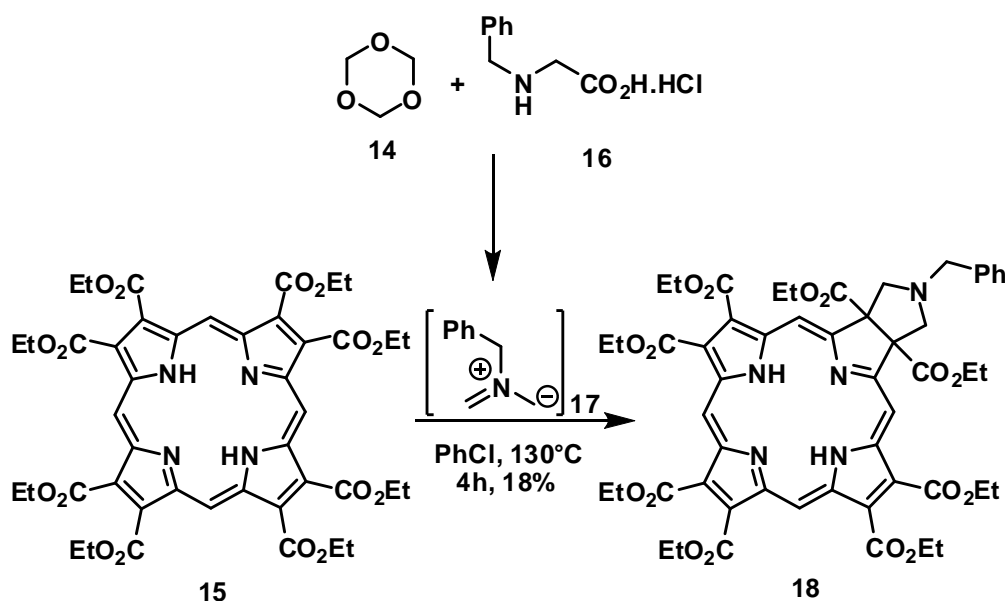
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,76 (t, $J=7,2$ Hz, 24H), 4,93 (q, $J=7,19$ Hz, 16H), 11,2 (s, 4H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 14,5; 62,6; 106; 136;143; 165.

UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ):439 (5.14), 575 (4.14) nm.

HRMS (MALDI-TOF):; $m/z = 948,2069$ (calc. $[\text{M}+\text{H}]^+$, C₄₄H₄₄N₄O₁₆Zn⁺, 948,2038).

6.3.19. Síntese da 1H,23H,25H-Pirrolo[3,4-b]porfina-2,3-di-hidro-3a,21a,7,8,12,13,17,18-octa(carbóxi-*etil*)-2-(fenilmetano) (18)



Procedimento: 50 mg (56,4 μmol) da porfirina **3** foram solubilizados em 10 mL de clorobenzeno, seguido da adição de 174 mg (0,846 mmol) de cloridrato de *N*-benzilglicina e 76,2 mg (0,846 mmol) de 1,3,5-trioxano. A reação foi mantida sob agitação a 130°C durante 2h. Adicionou-se então mais 0,564 mmol da glicina e do trioxano. Após mais 1h foram adicionados mais 0,282 mmol de ambos os reagentes. Após um total de 4h a reação foi encerrada e resfriada a 25°C. Adicionou-se 60 mL de uma solução saturada de K_2CO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 (60 mL, 2X). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em camada delgada preparativa com sílica-gel utilizando como eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}/9,9:0,1$.

Rendimento: 10,2 mg (10,0 μmol) – 18%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): -1,79 (s, 2H); 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); 1,65 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); 1,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); 1,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); 3,63 (s, 2H); 3,83 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H); 4,08 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H); 4,17-4,33 (m, 4H); 4,77-4,85 (m, 12H); 4,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 9,75 (s, 2H); 10,80 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 13,8; 14,4; 14,5; 58,4; 62,0; 62,1; 62,3; 62,7; 66,6; 72,1; 98,0; 108,6; 126,9; 127; 137,1; 137,3, 137,8; 128,0; 128,1; 131,6; 133,1; 137,1; 137,3; 137,8; 148,2; 164,4; 164,6; 165,5; 166,6; 170,8.

UV-Vis (CHCl_3) $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ ($\log\epsilon$): 379 (4.46), 438 (5.03), 533 (4.03), 611 (3.72), 668 (4.54) nm.

HRMS (MALDI-TOF): $m/z = 1020,3858$ (calc. $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{53}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_{16}^+$, 1020,3873).

7. Espectros de RMN

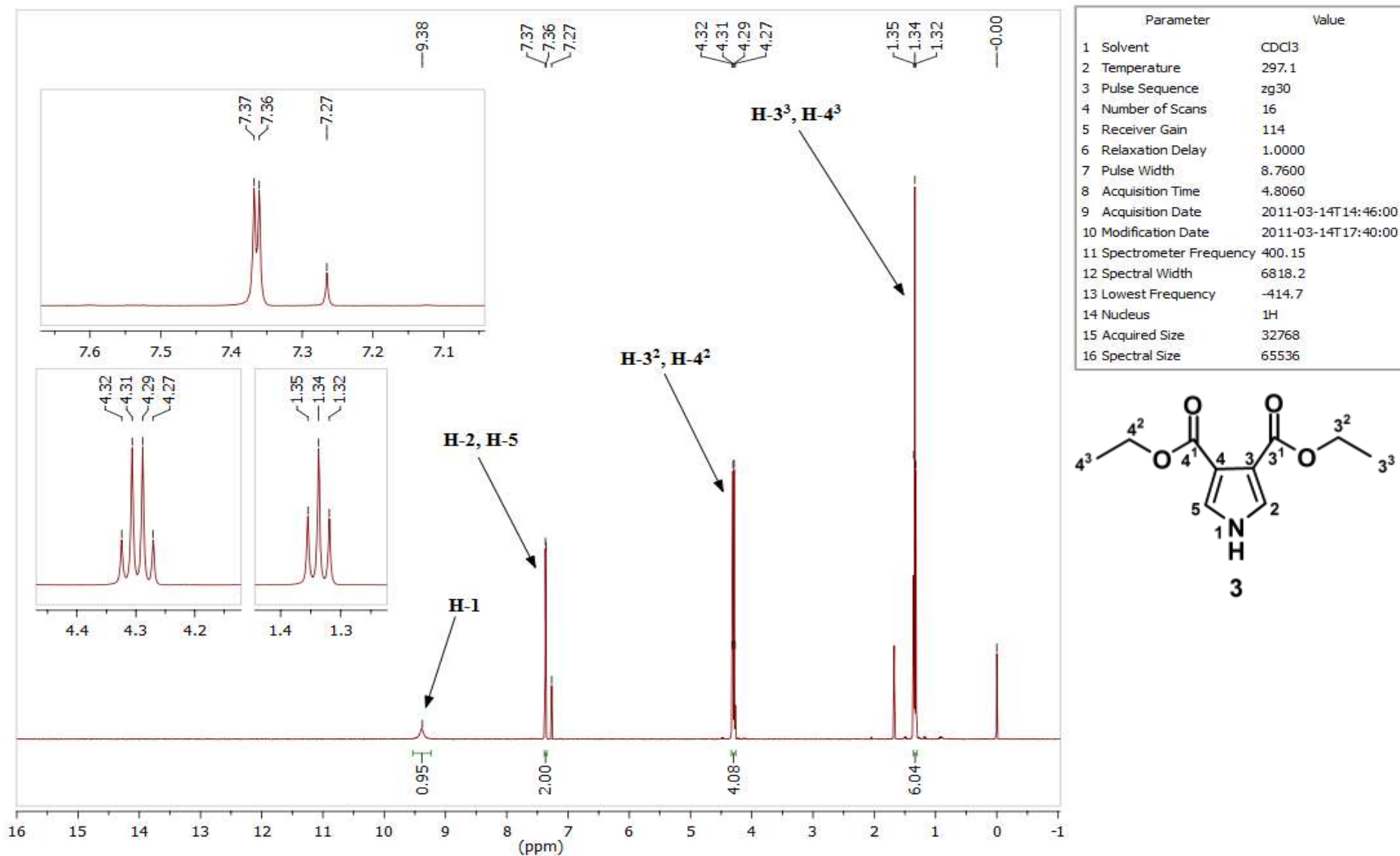


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

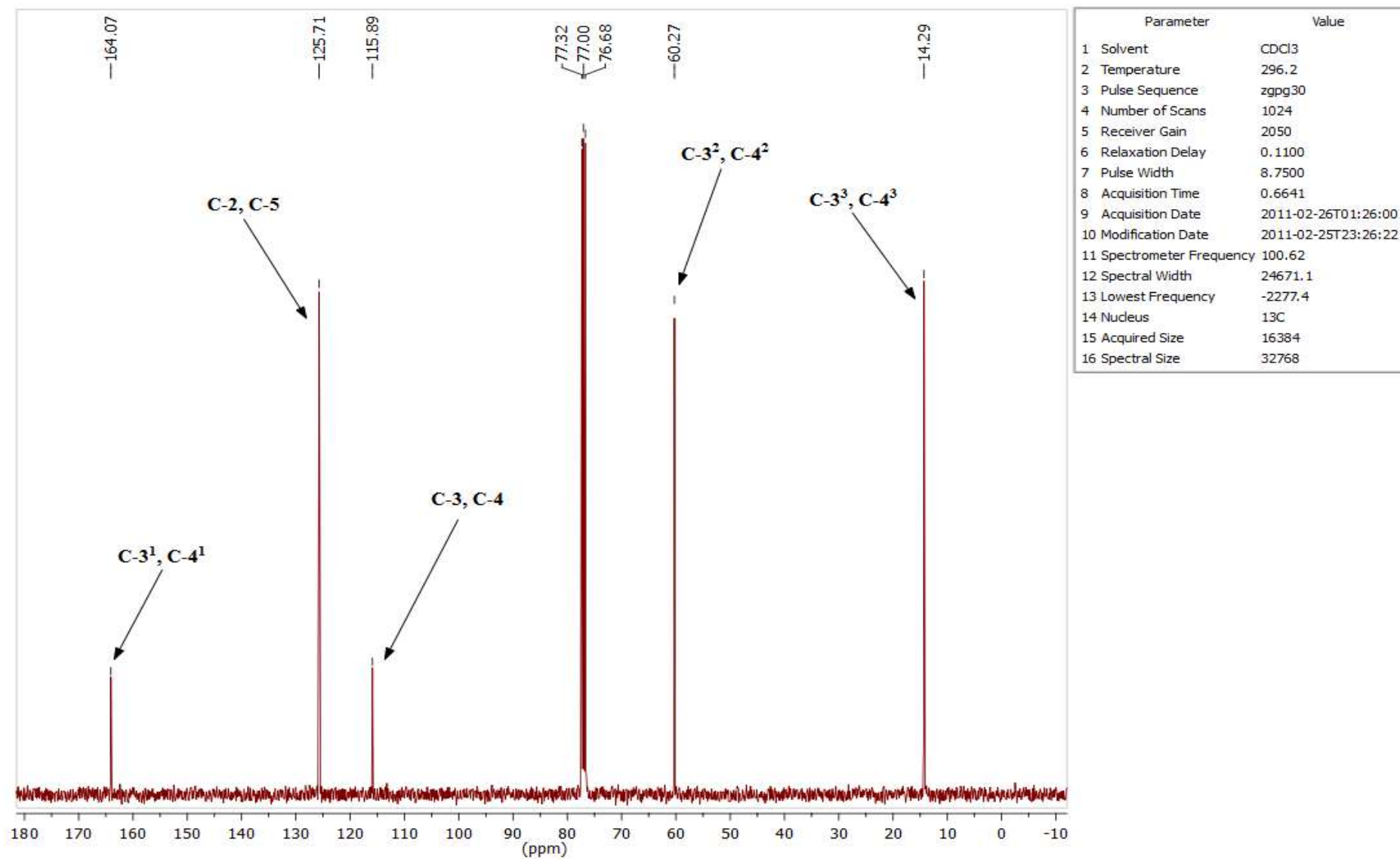


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3**.

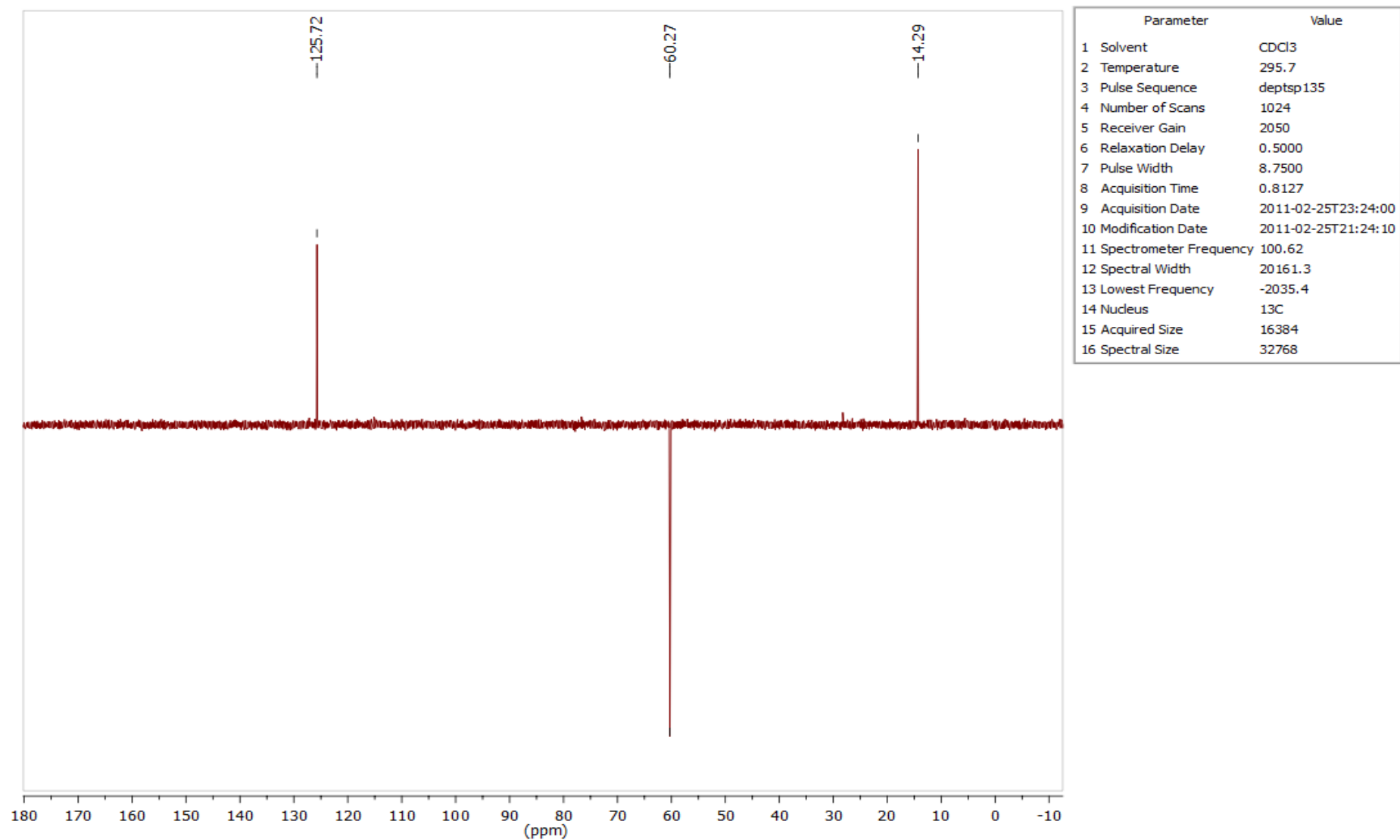


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **3**.

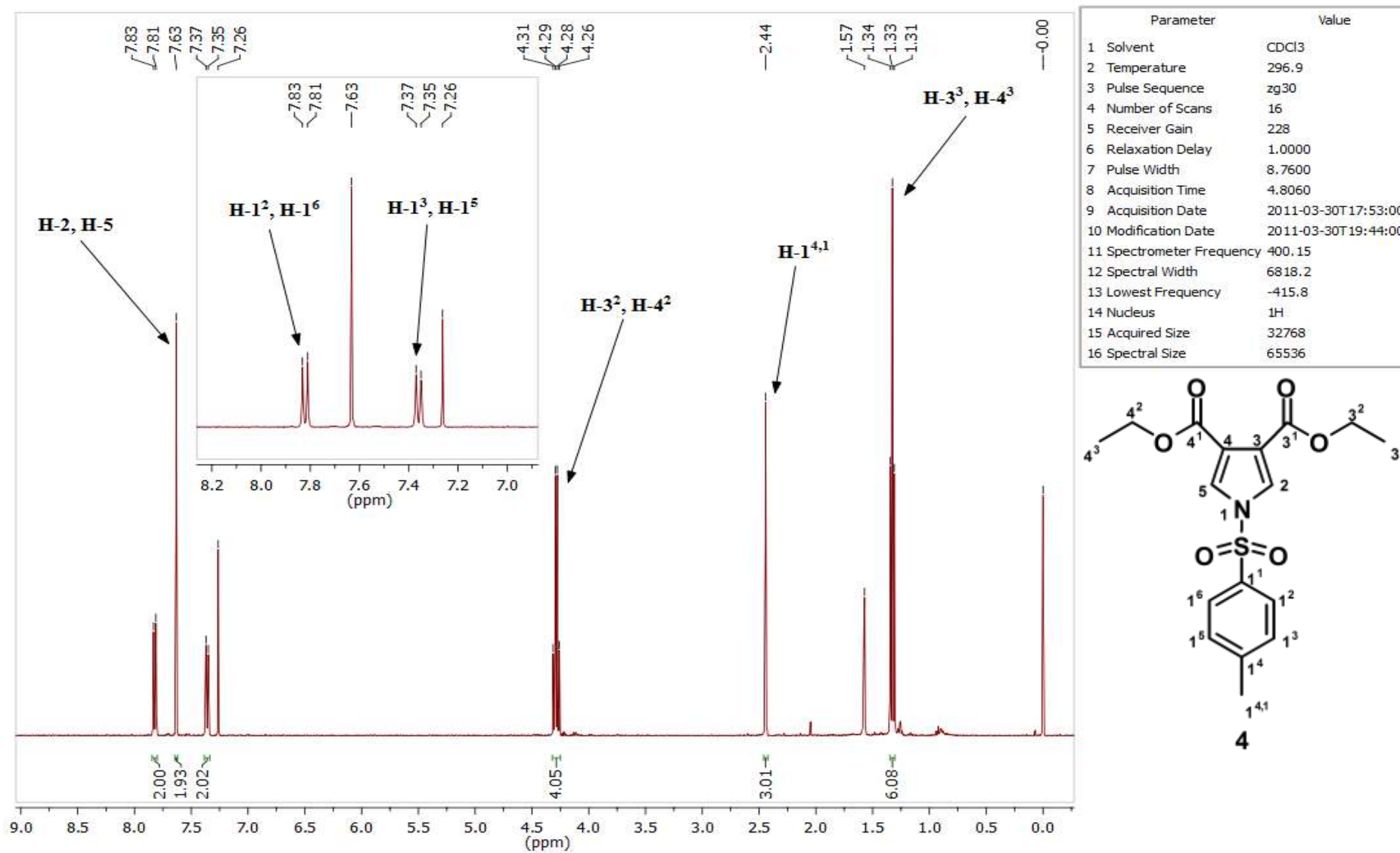


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

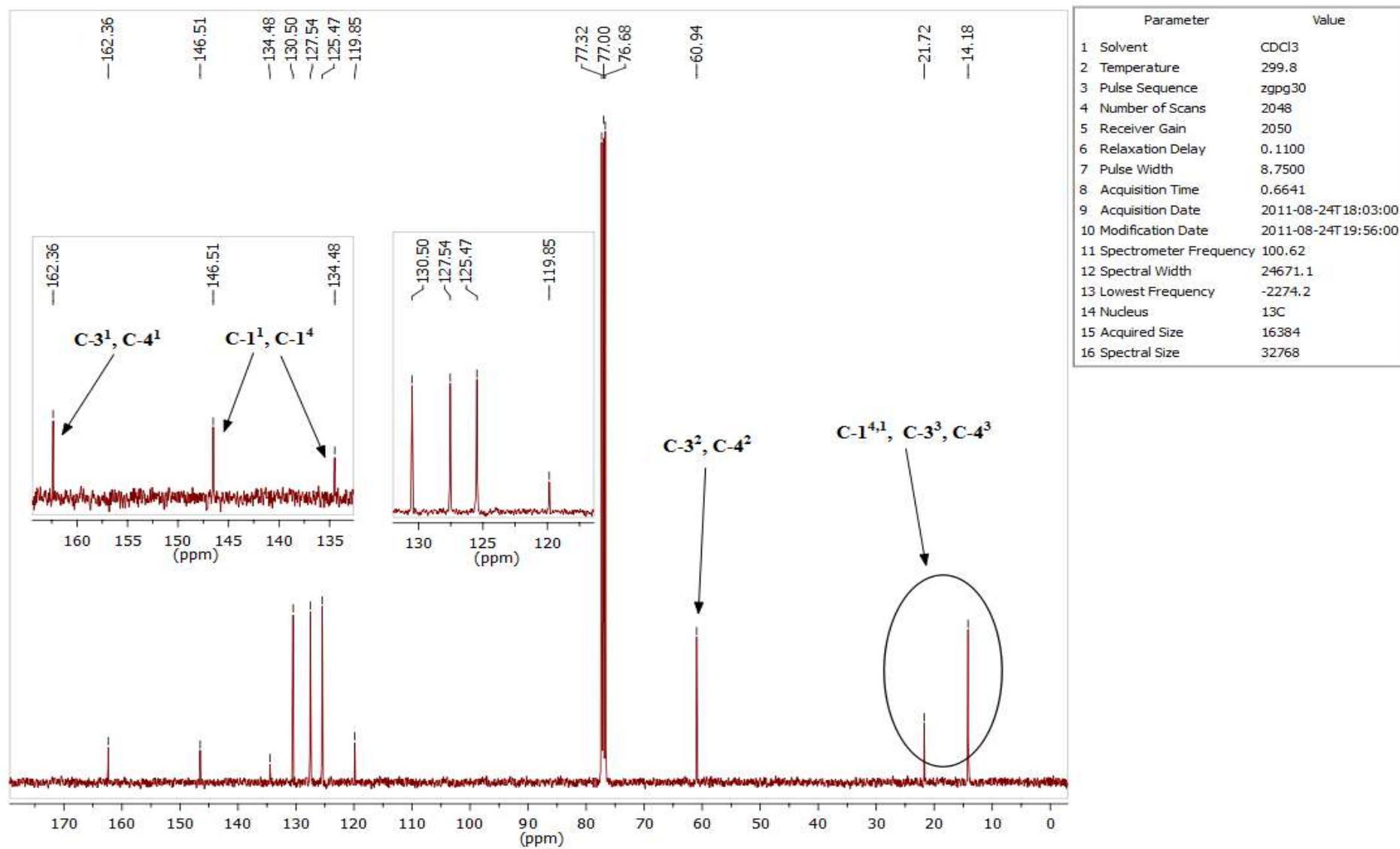


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4**.

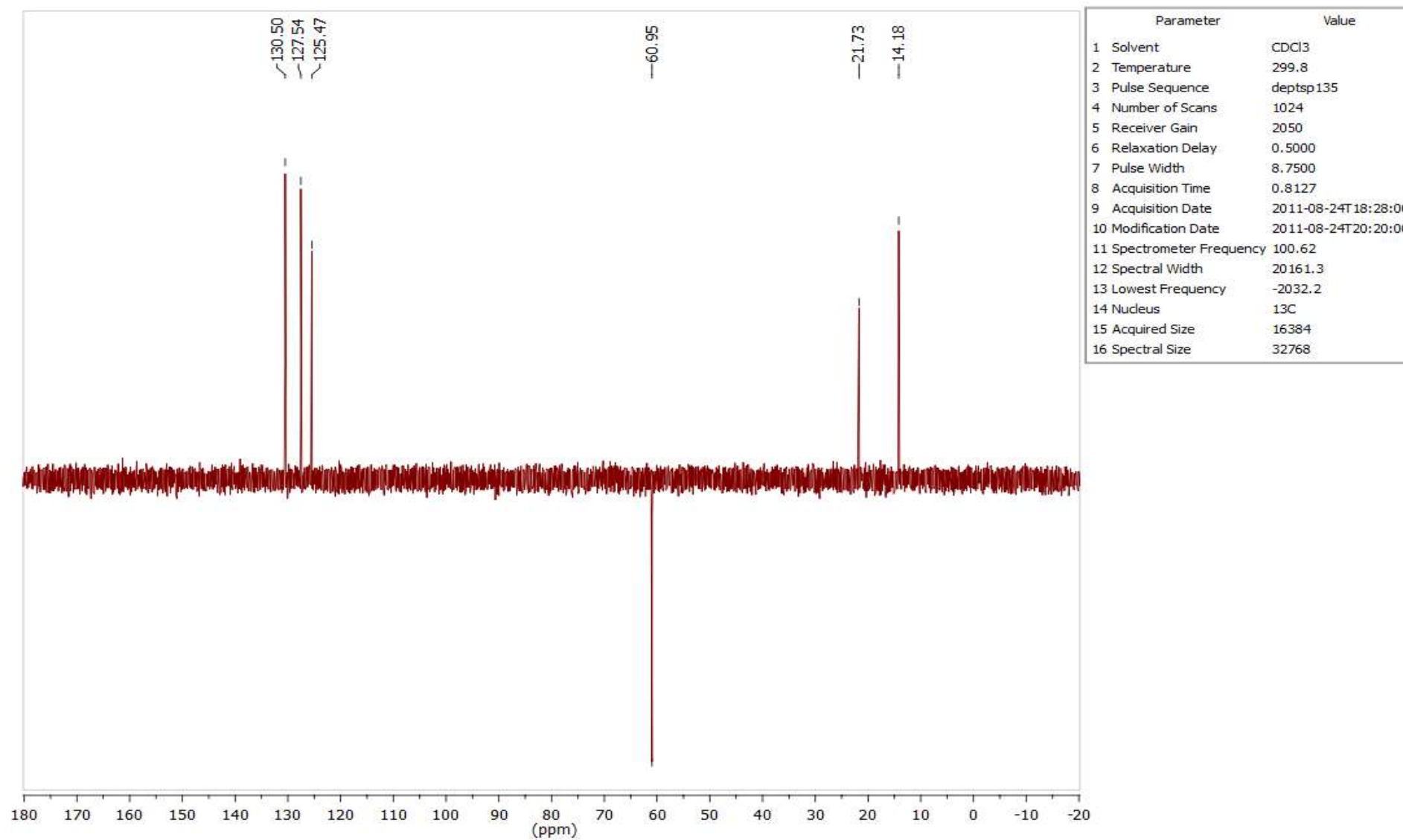


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **4**.

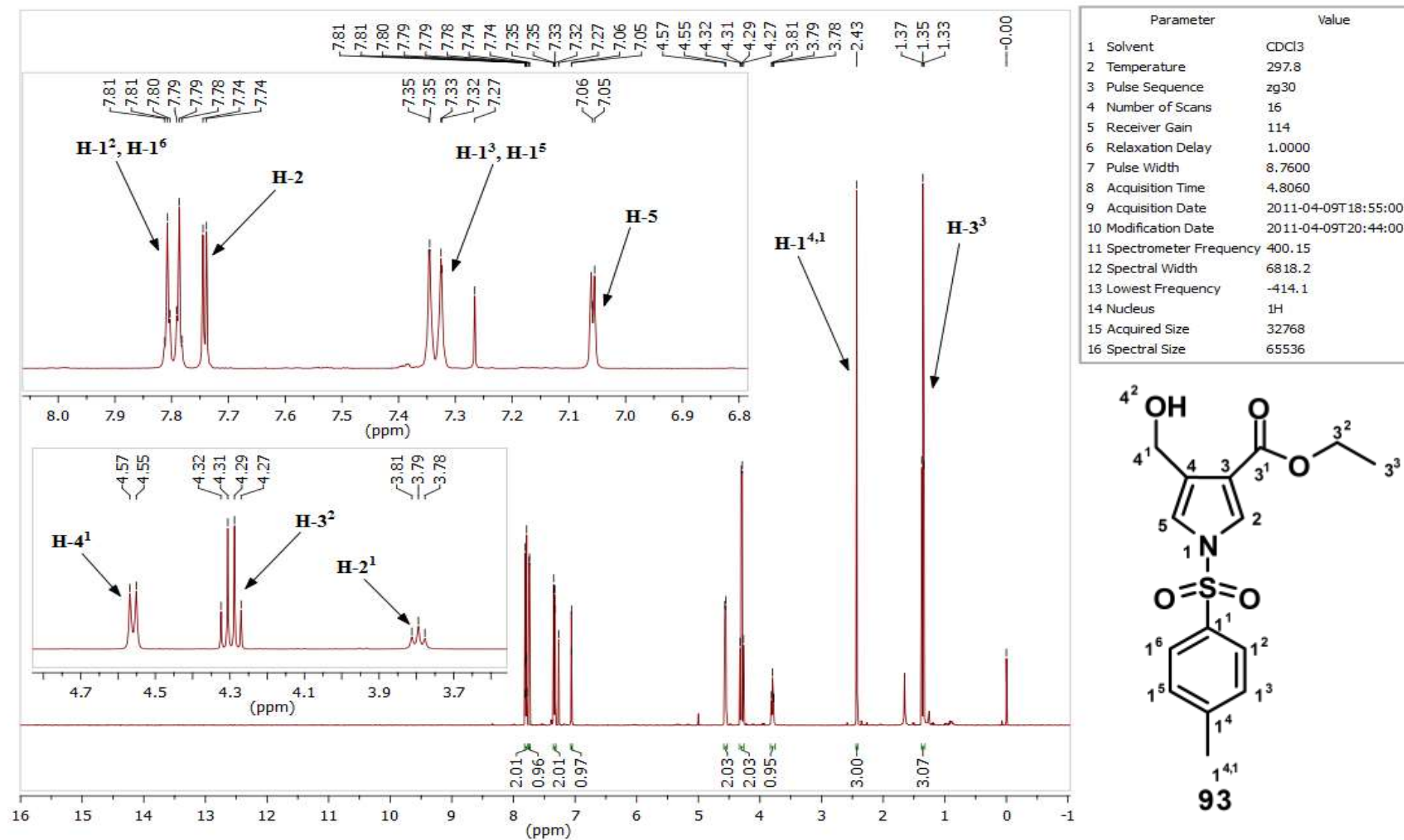


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **93**.

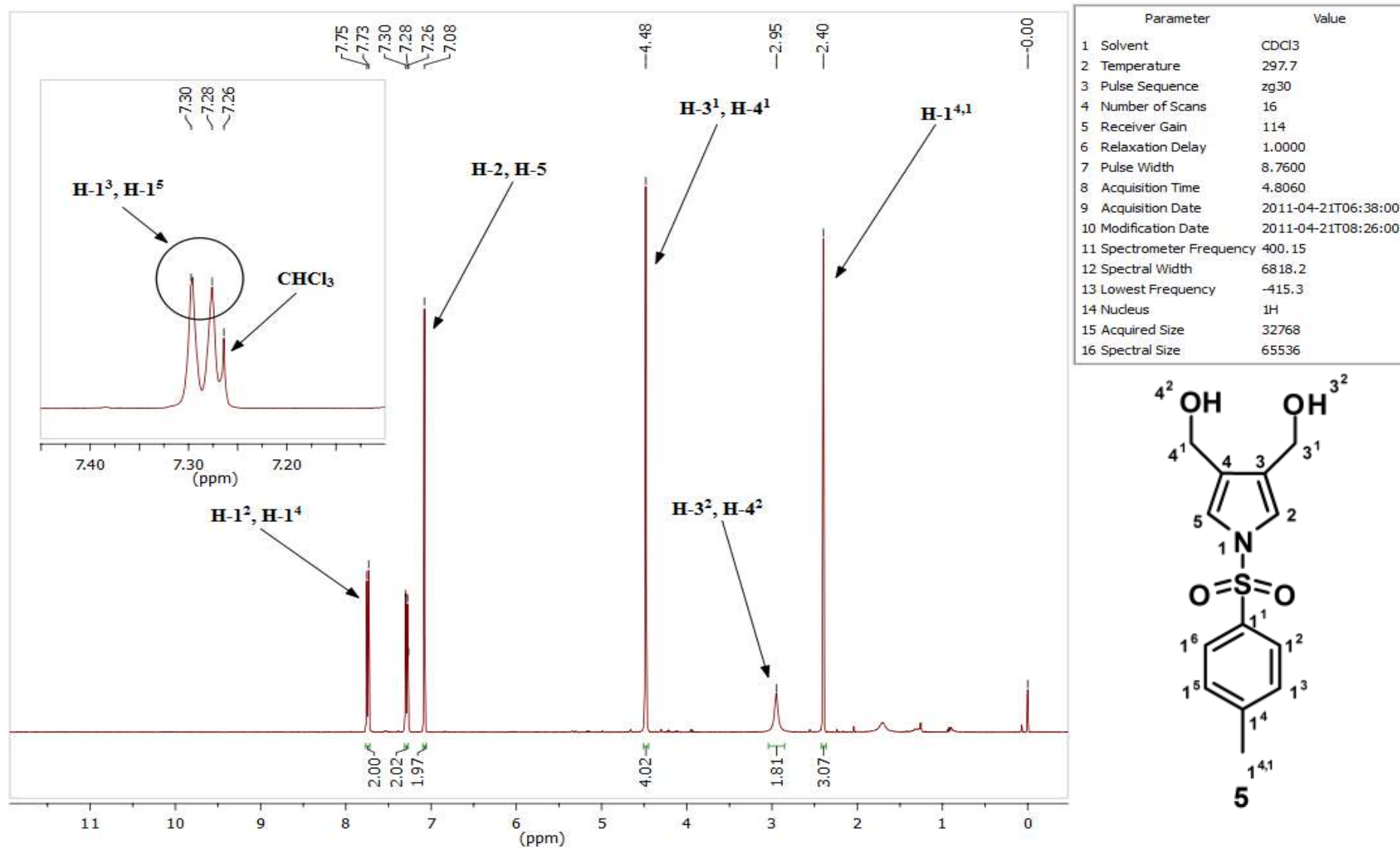


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5**.

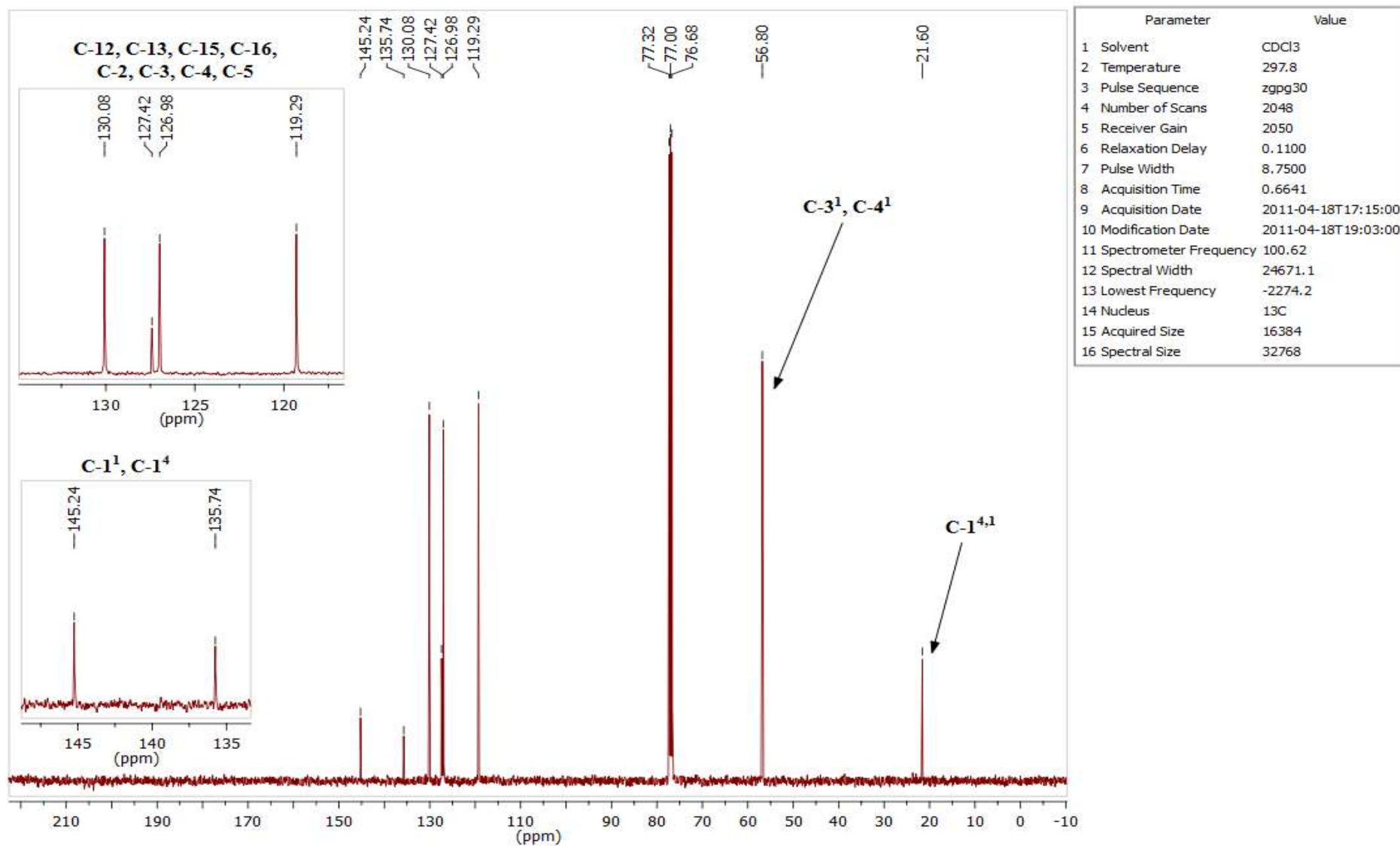


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5**.

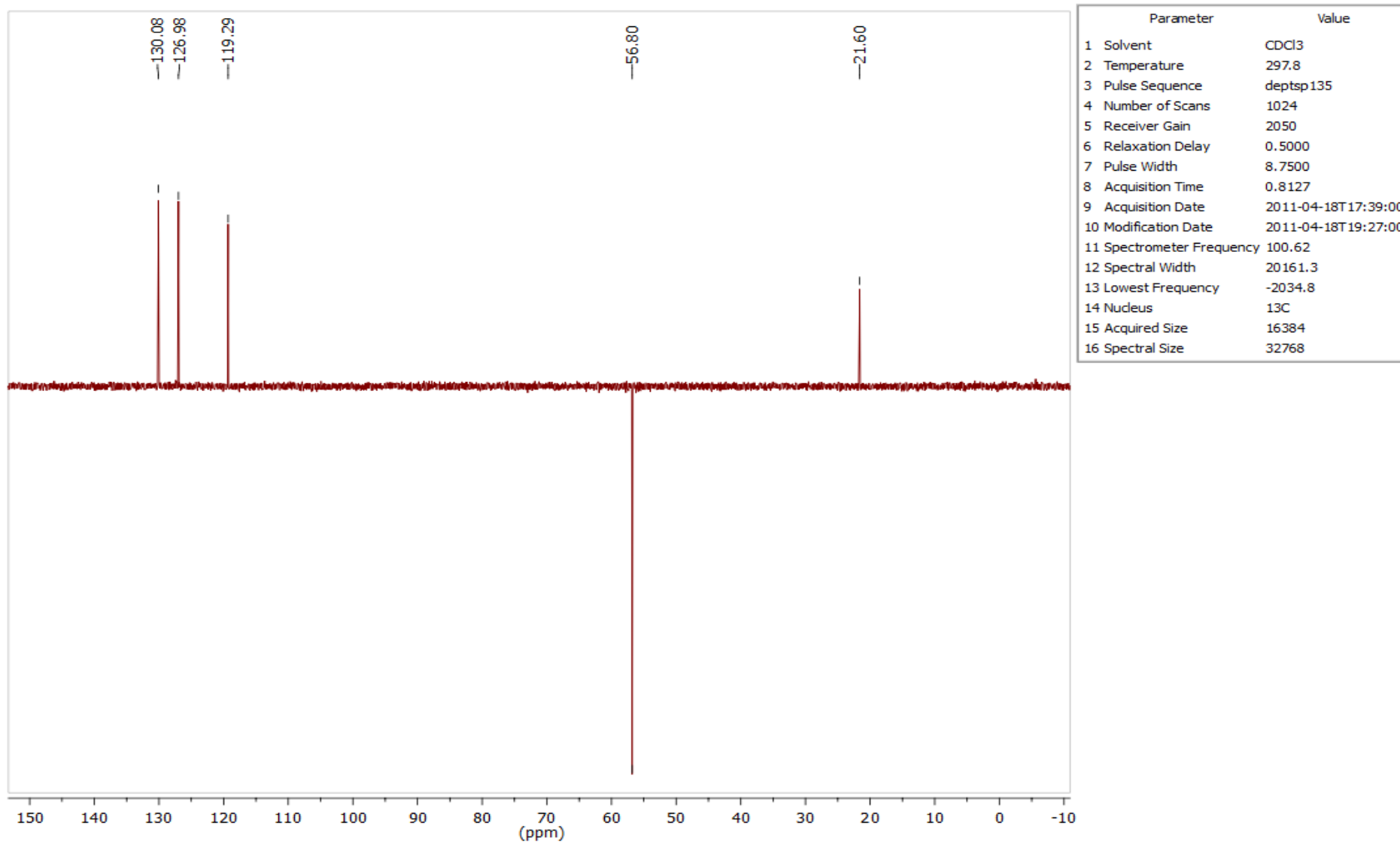


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **5**.

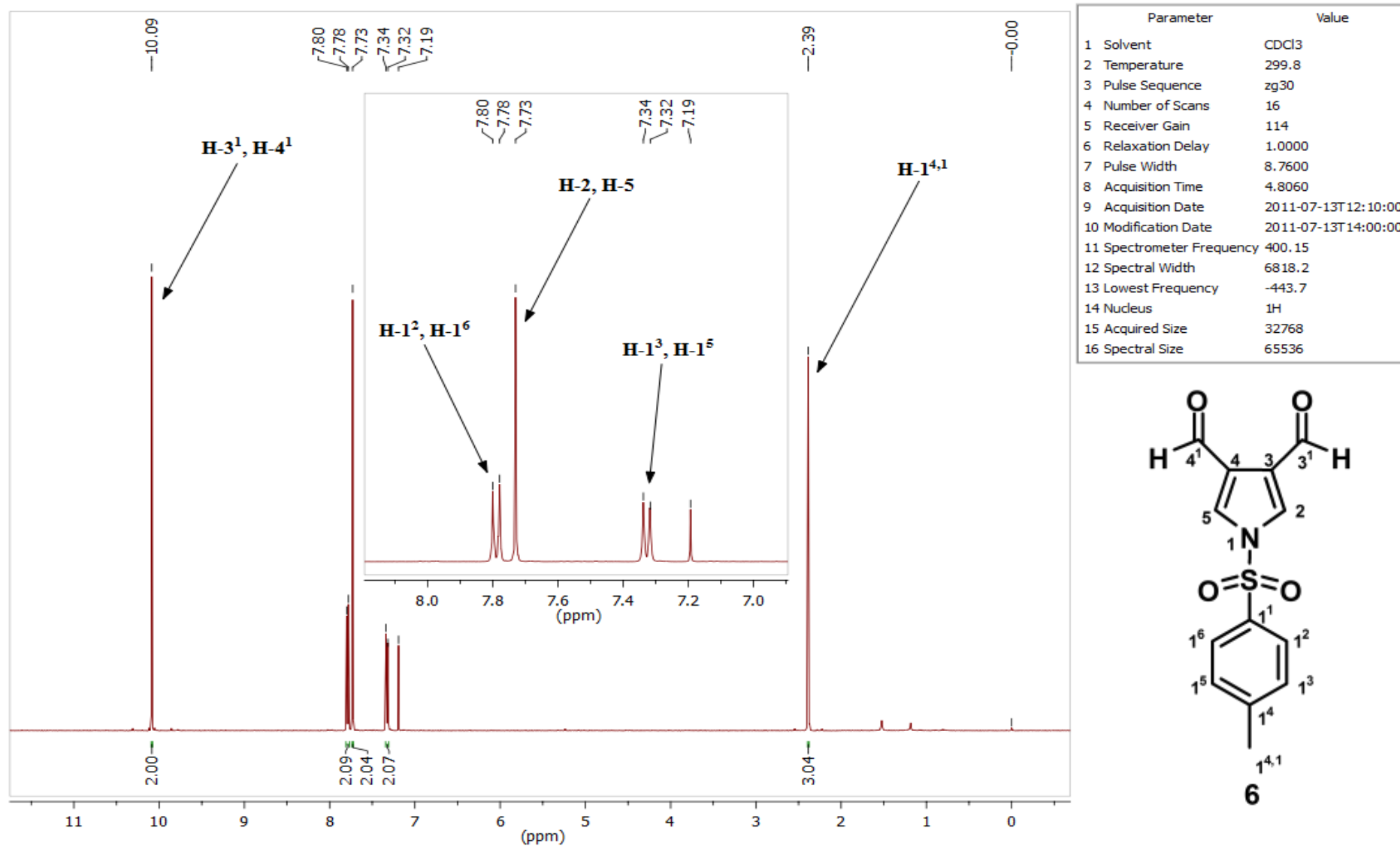


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6**.

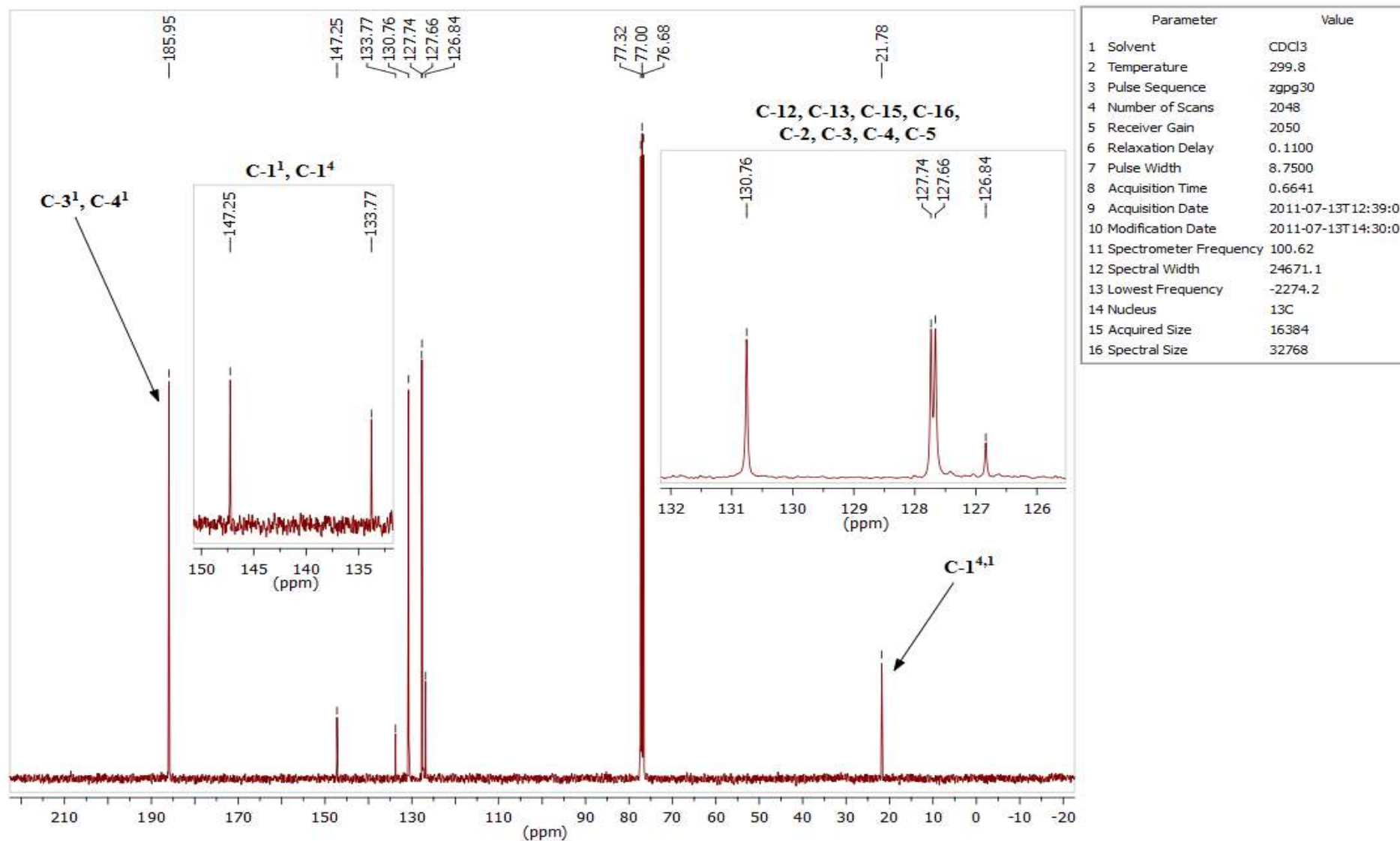


Figura 39. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **6**.

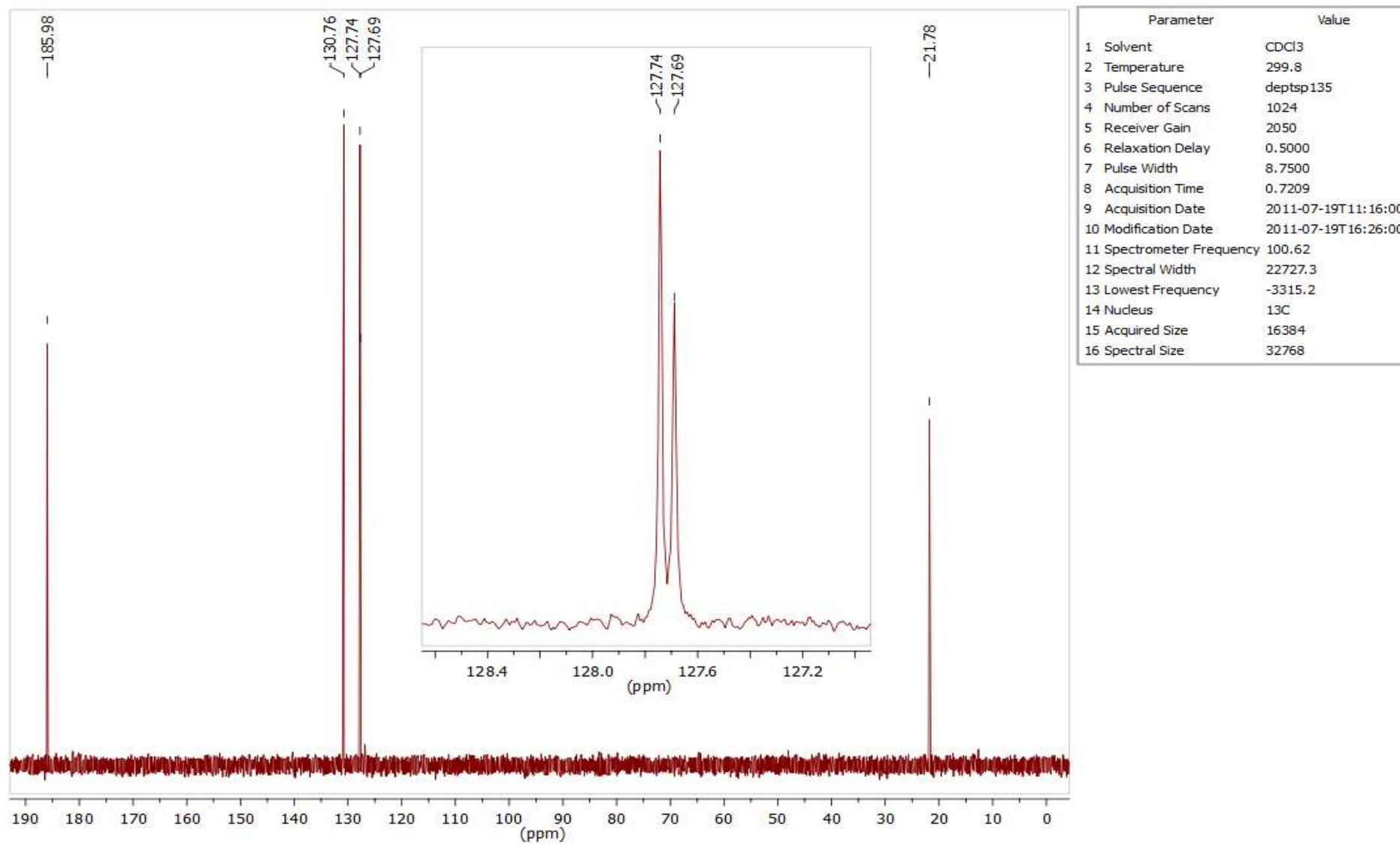


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **6**.

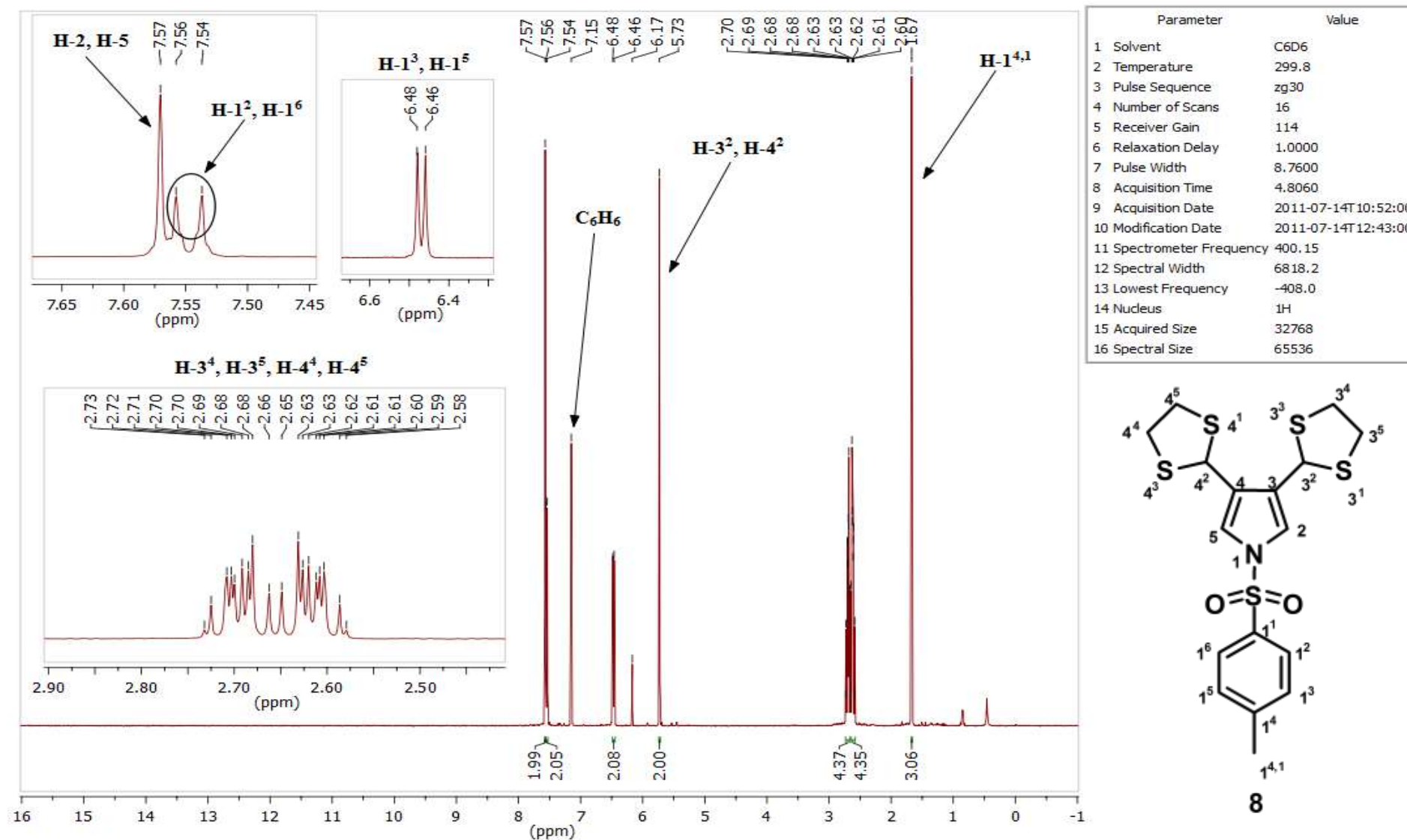


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto **8**.

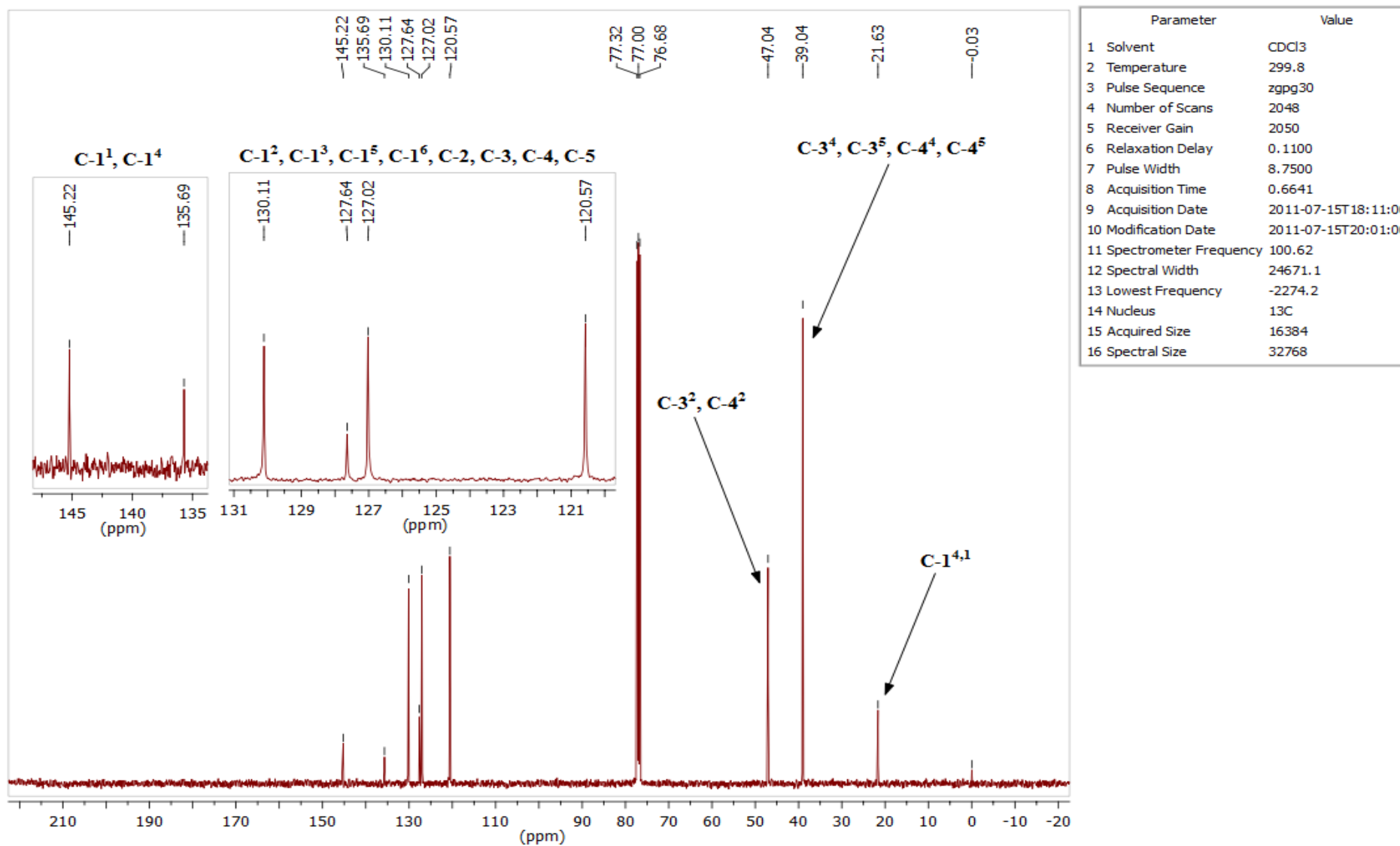


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8**.

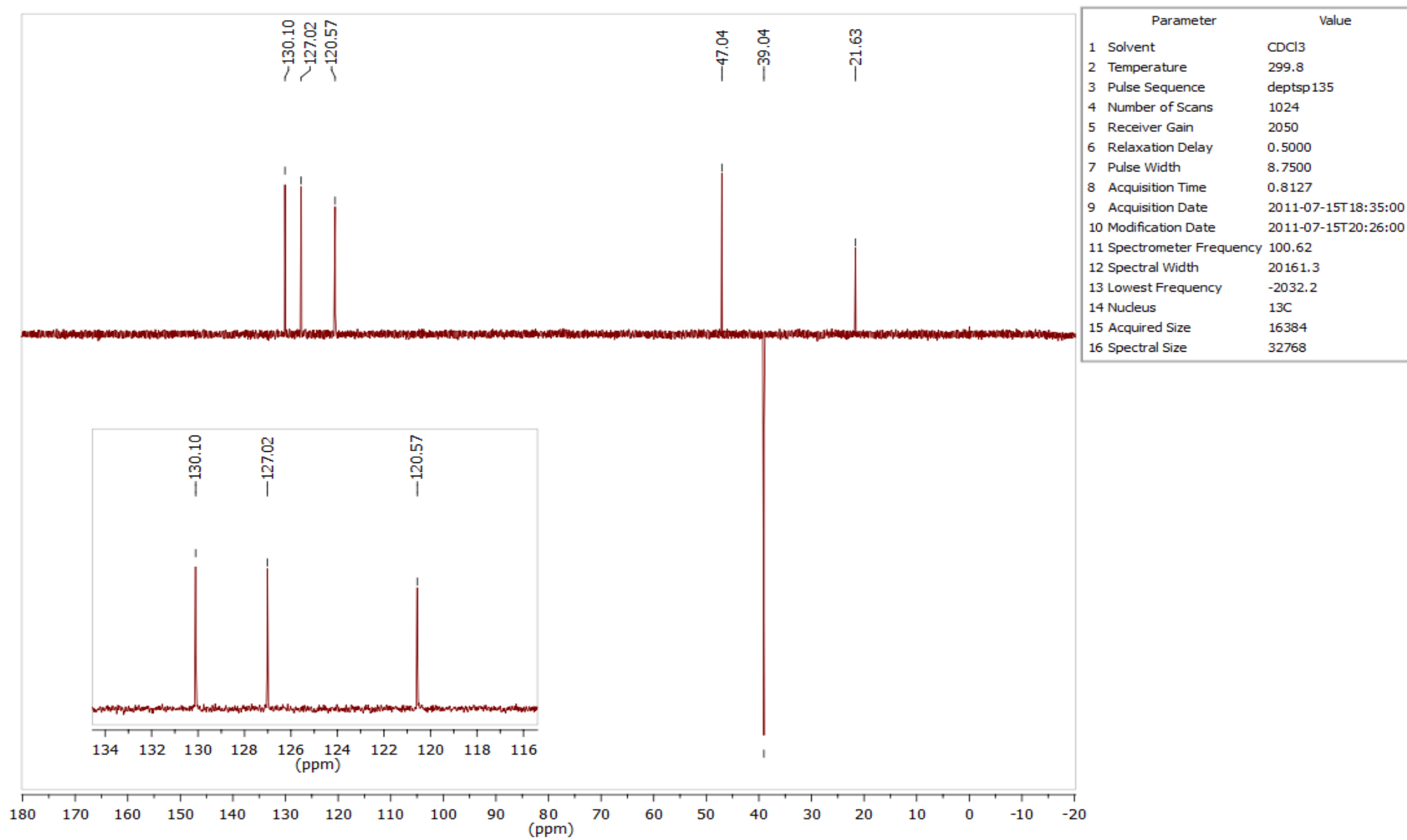


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **8**.

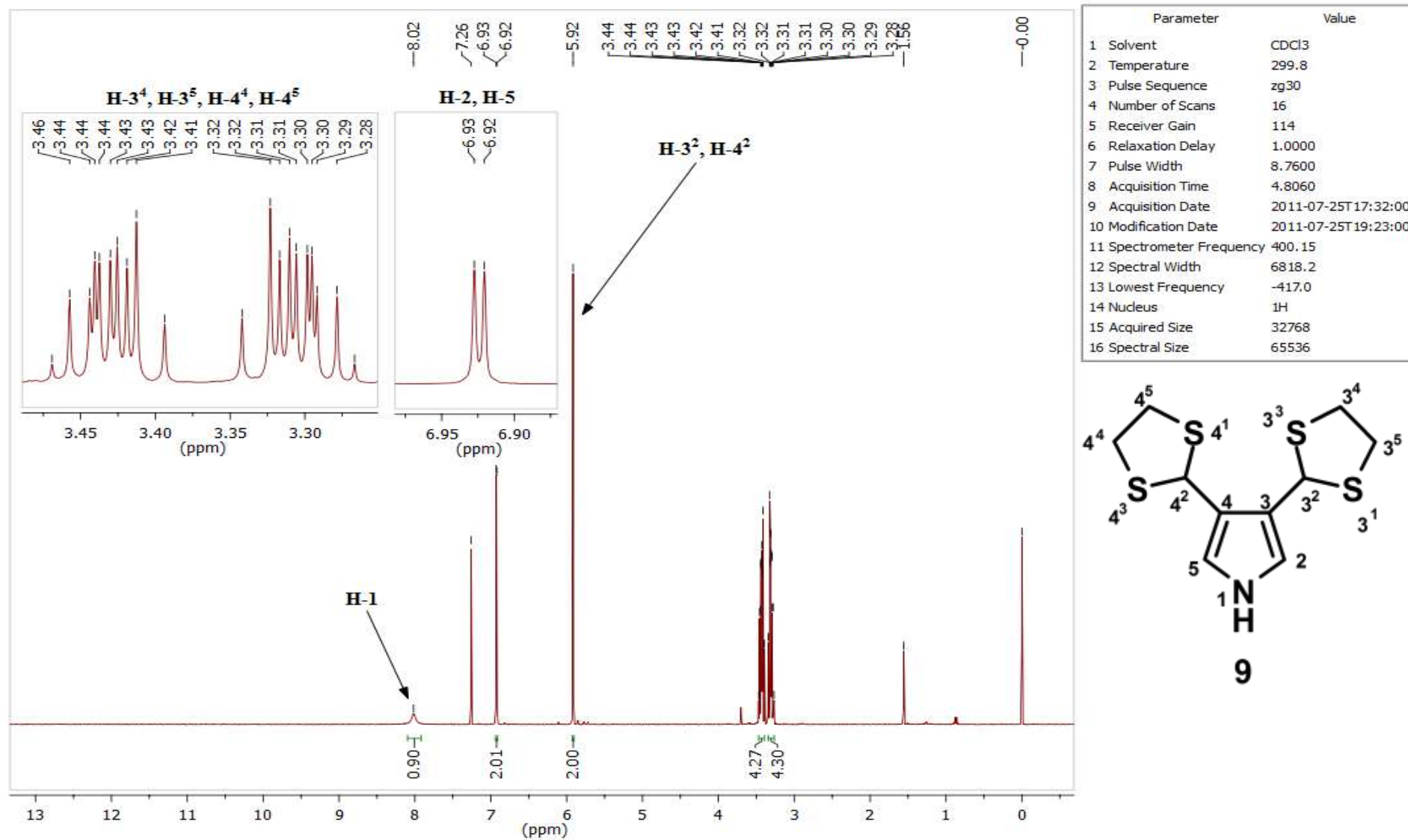


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9**.

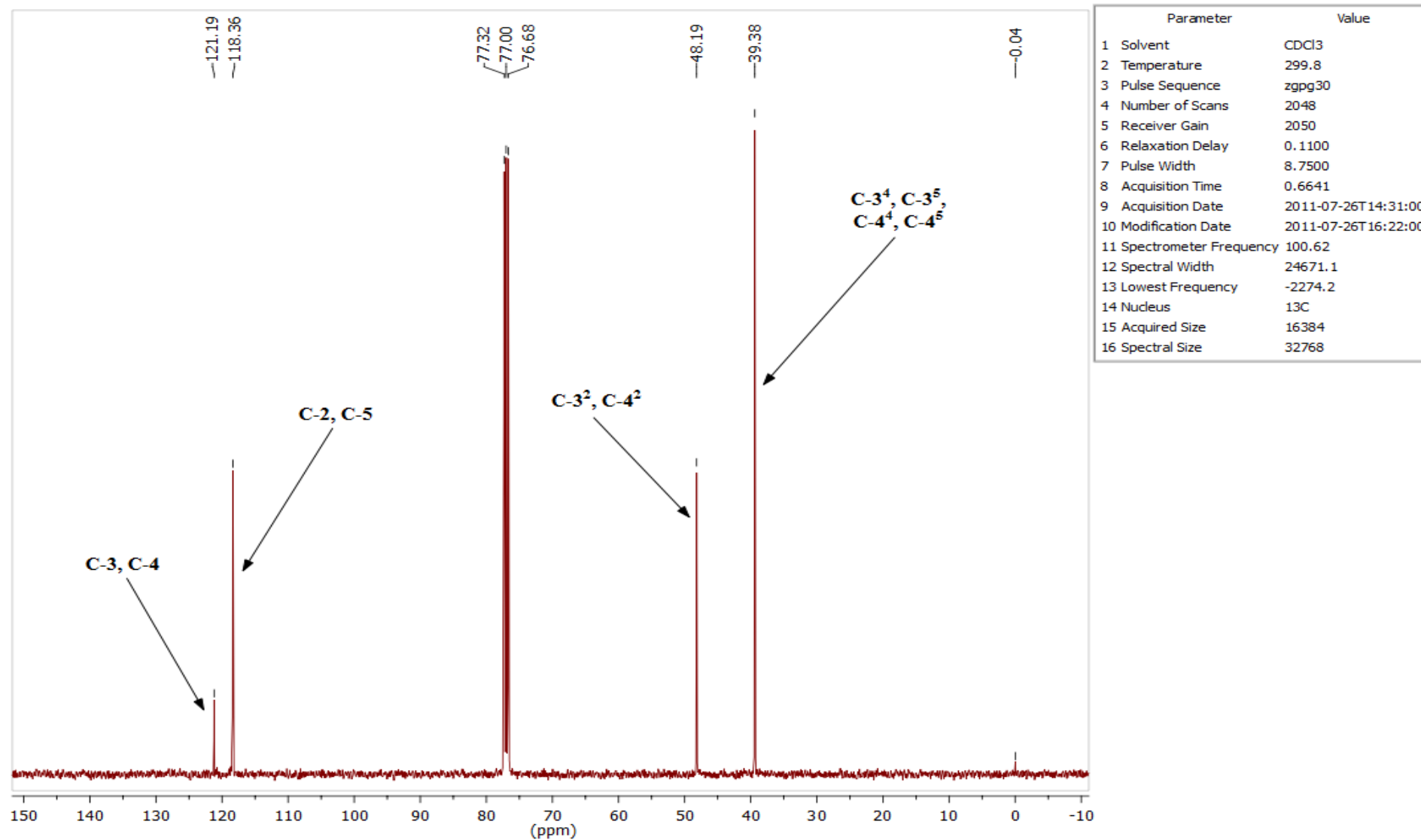


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **9**.

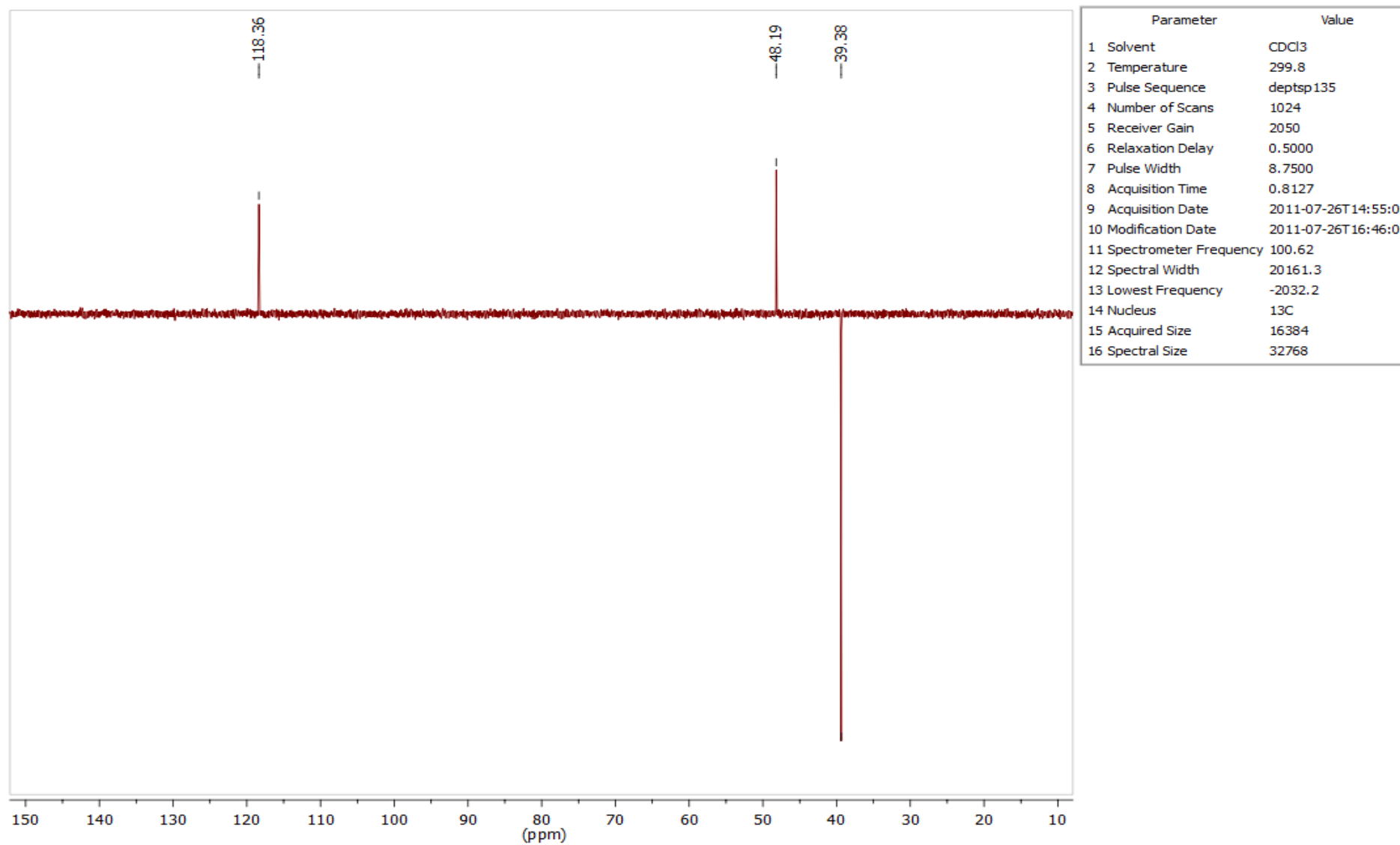


Figura 46. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **9**.

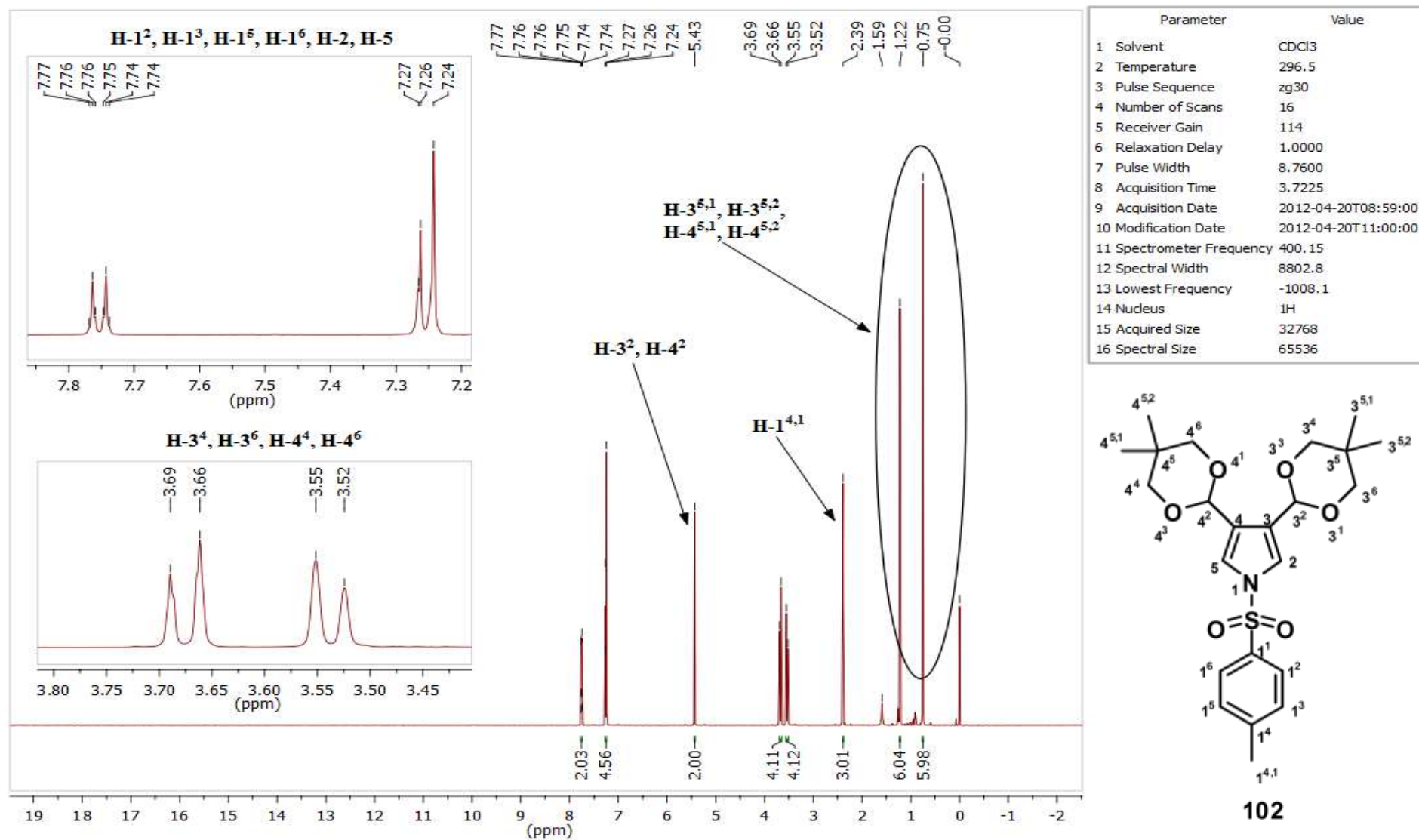


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **102**.

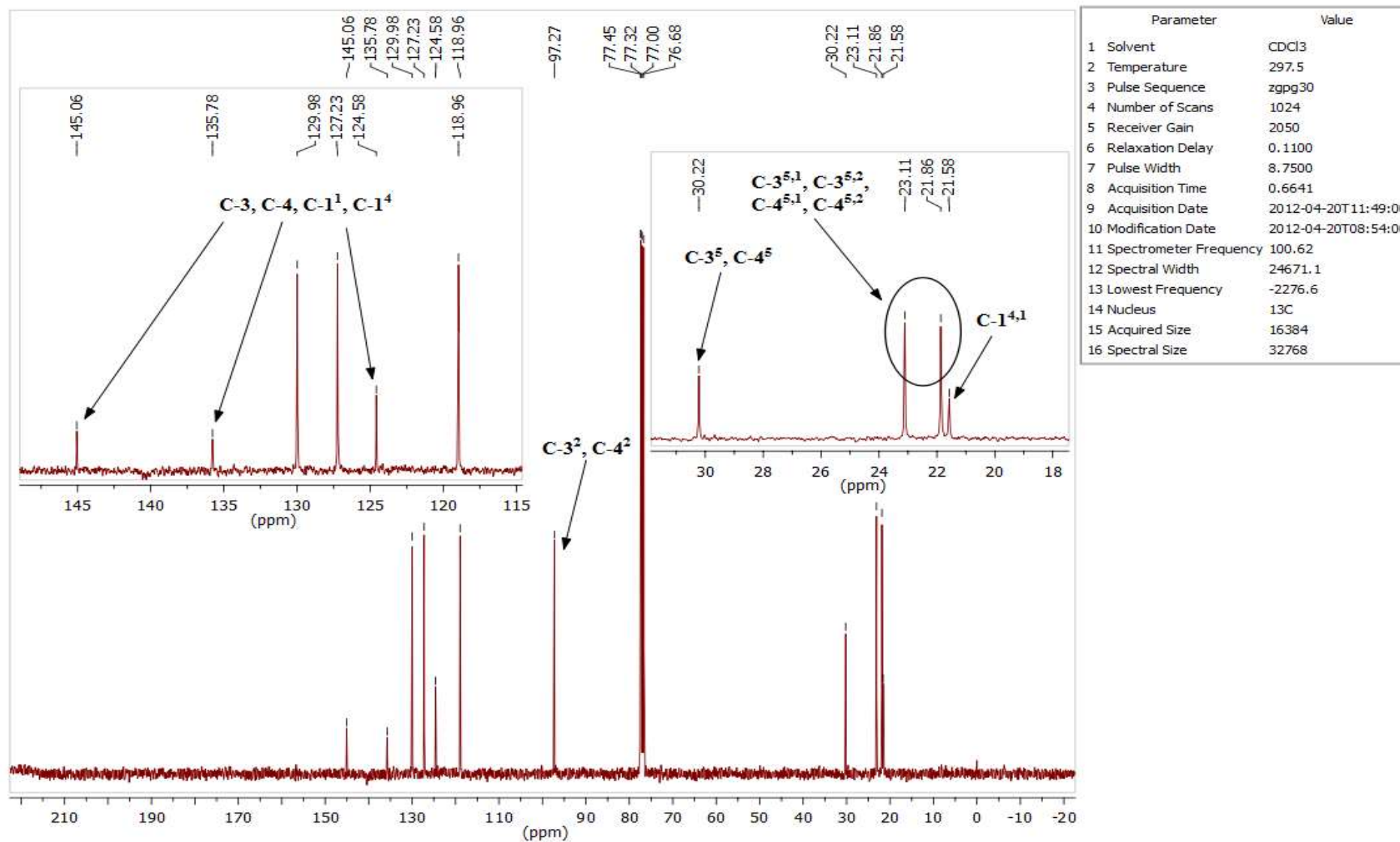


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **102**.

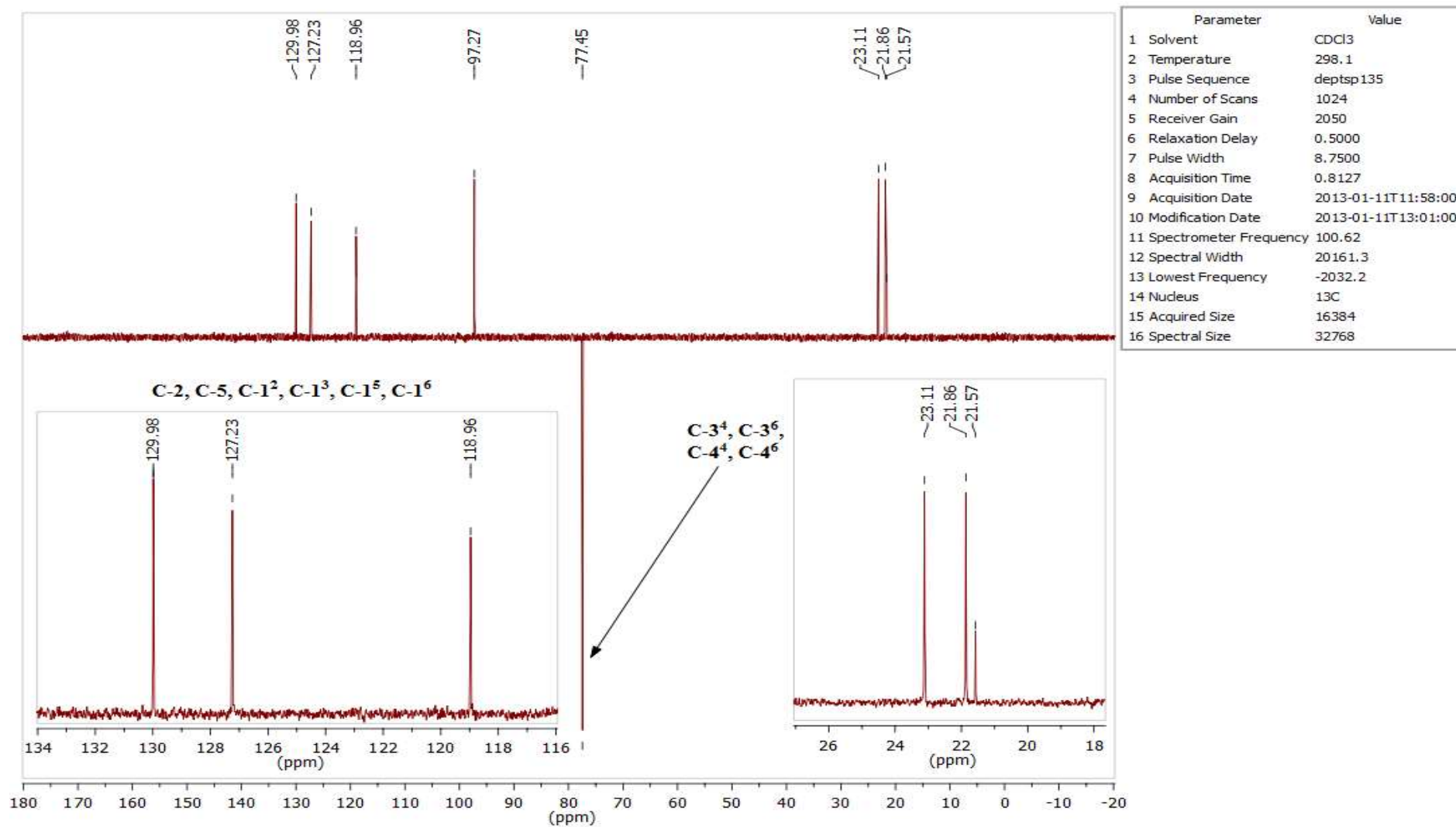


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **102**.

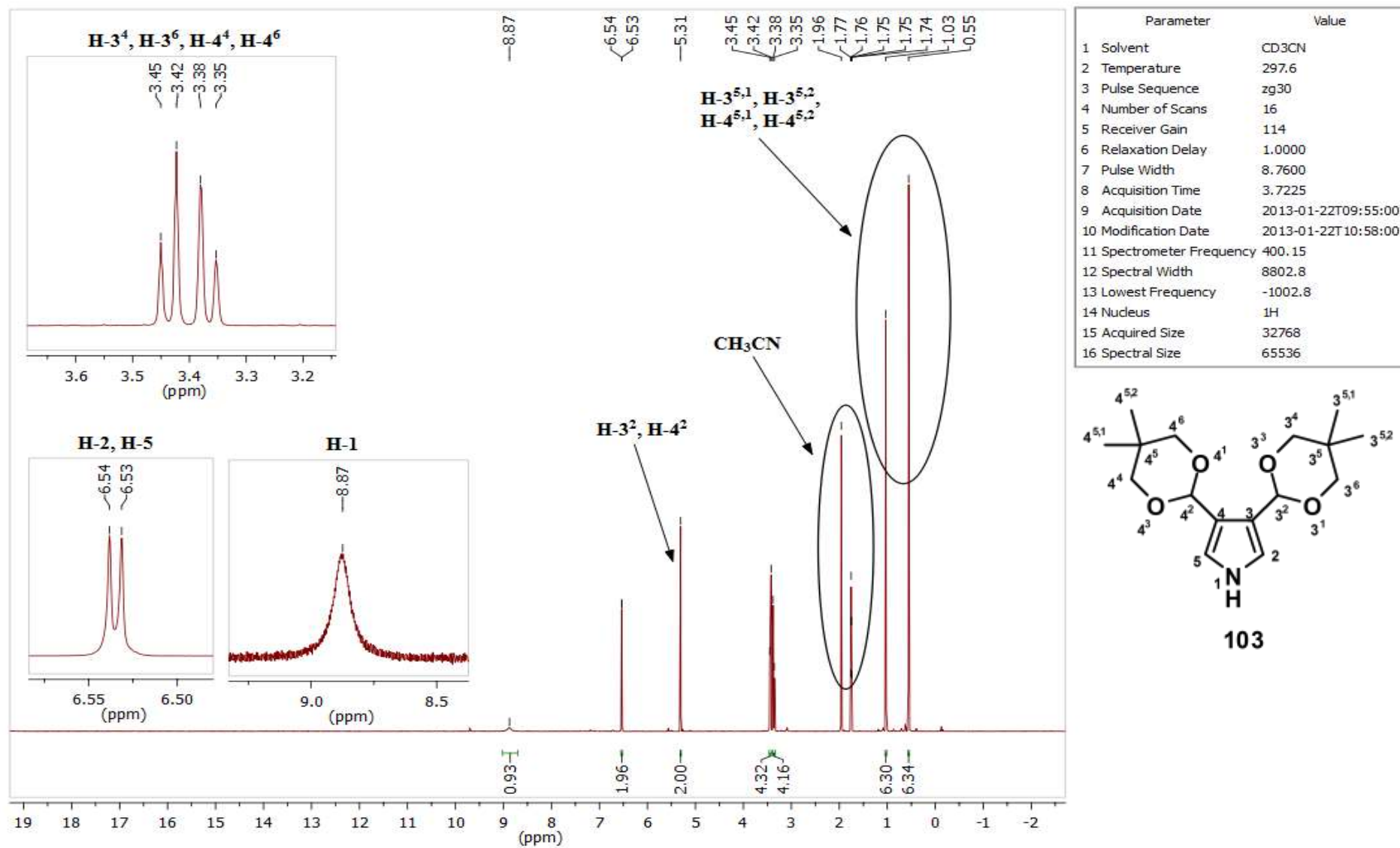


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto **103**.

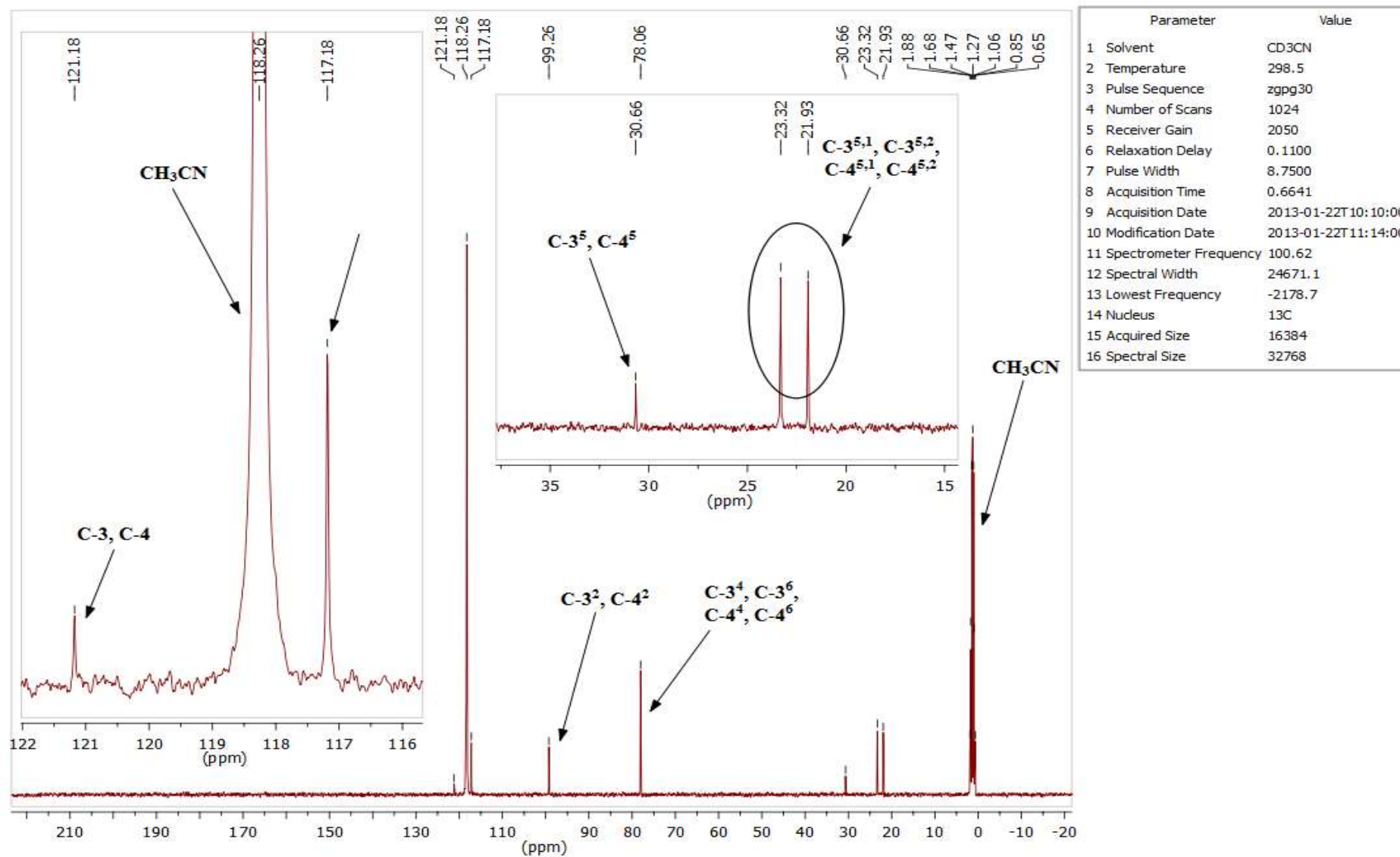


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) do composto **103**.

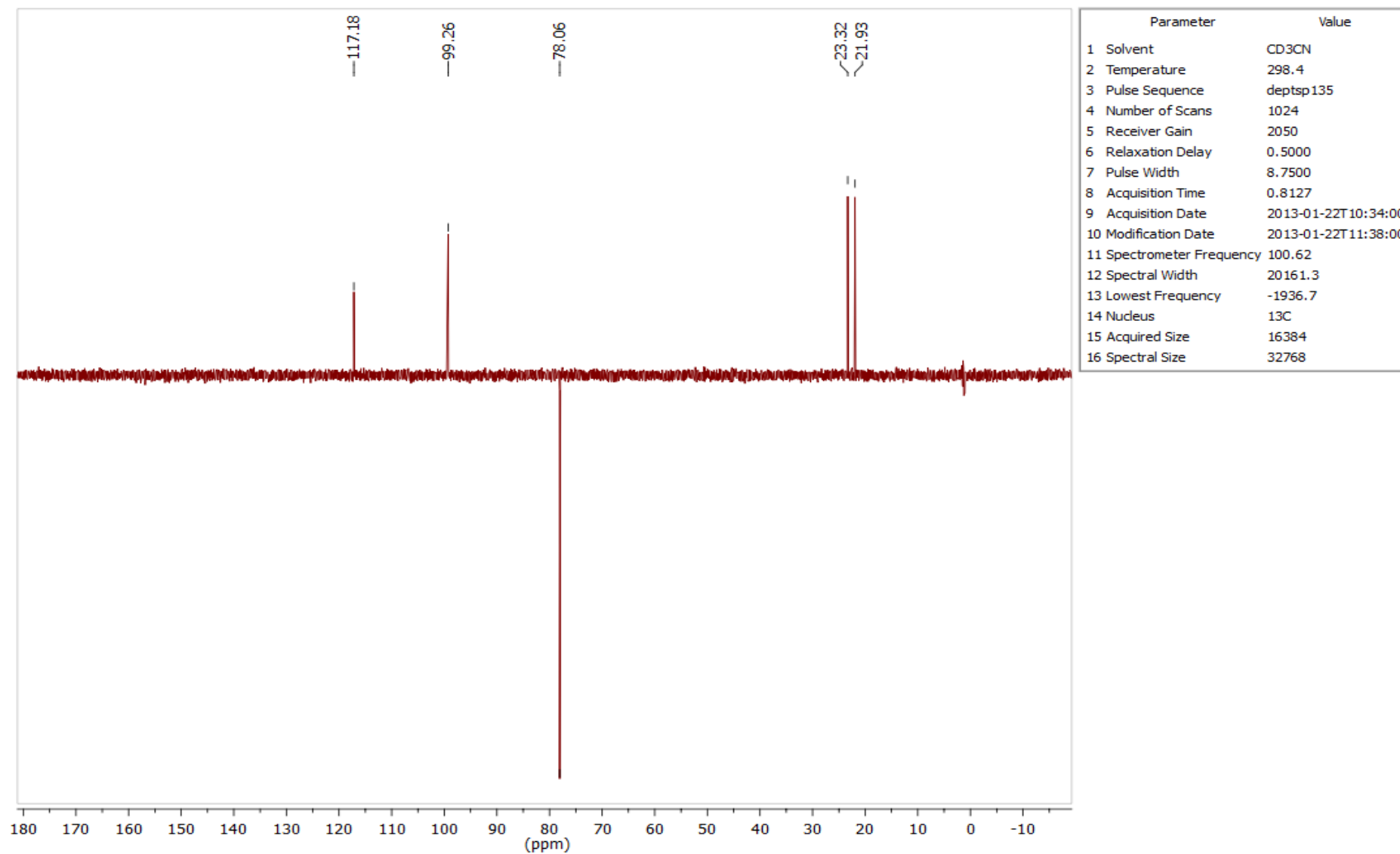


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CD_3CN) do composto **103**.

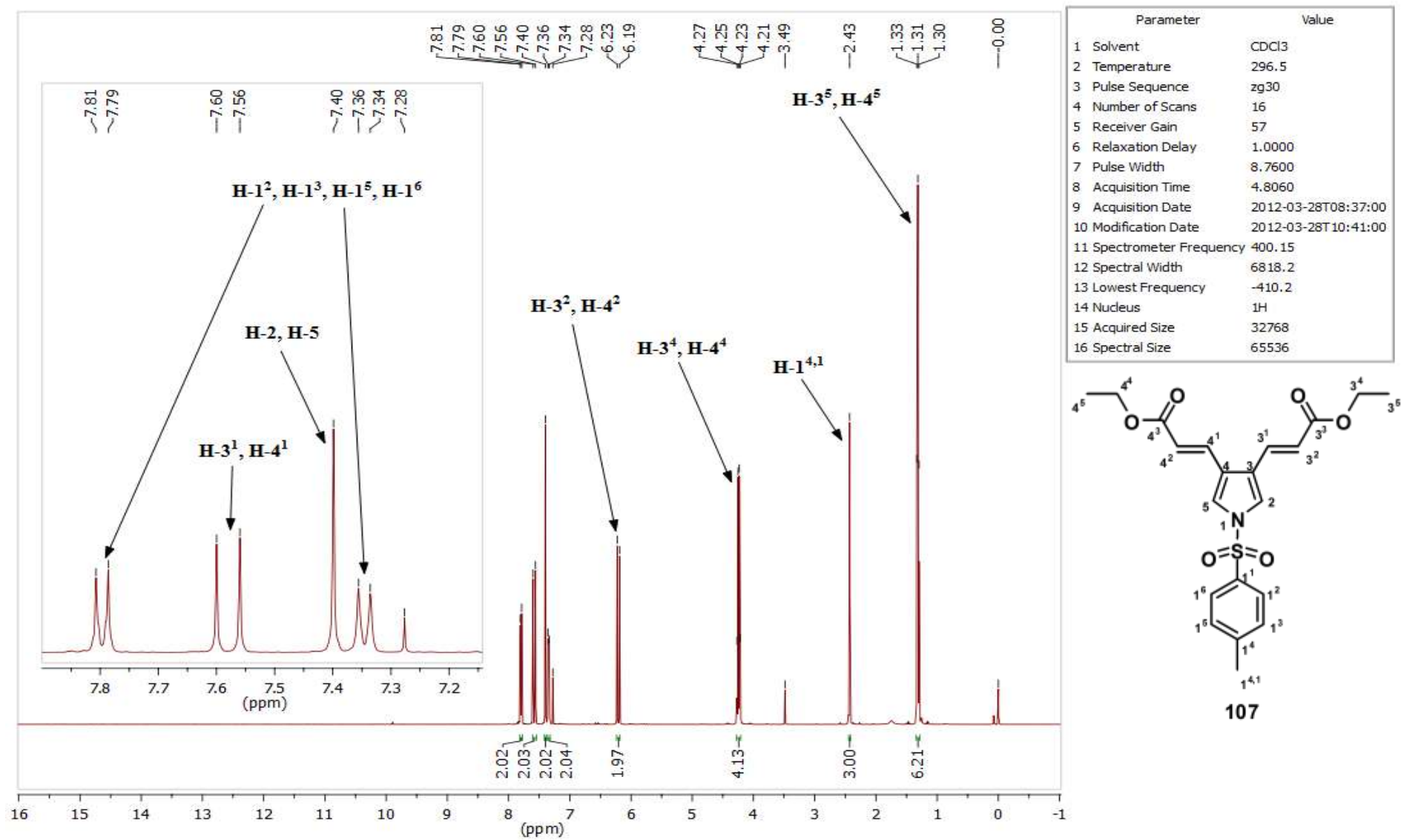


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **107**.

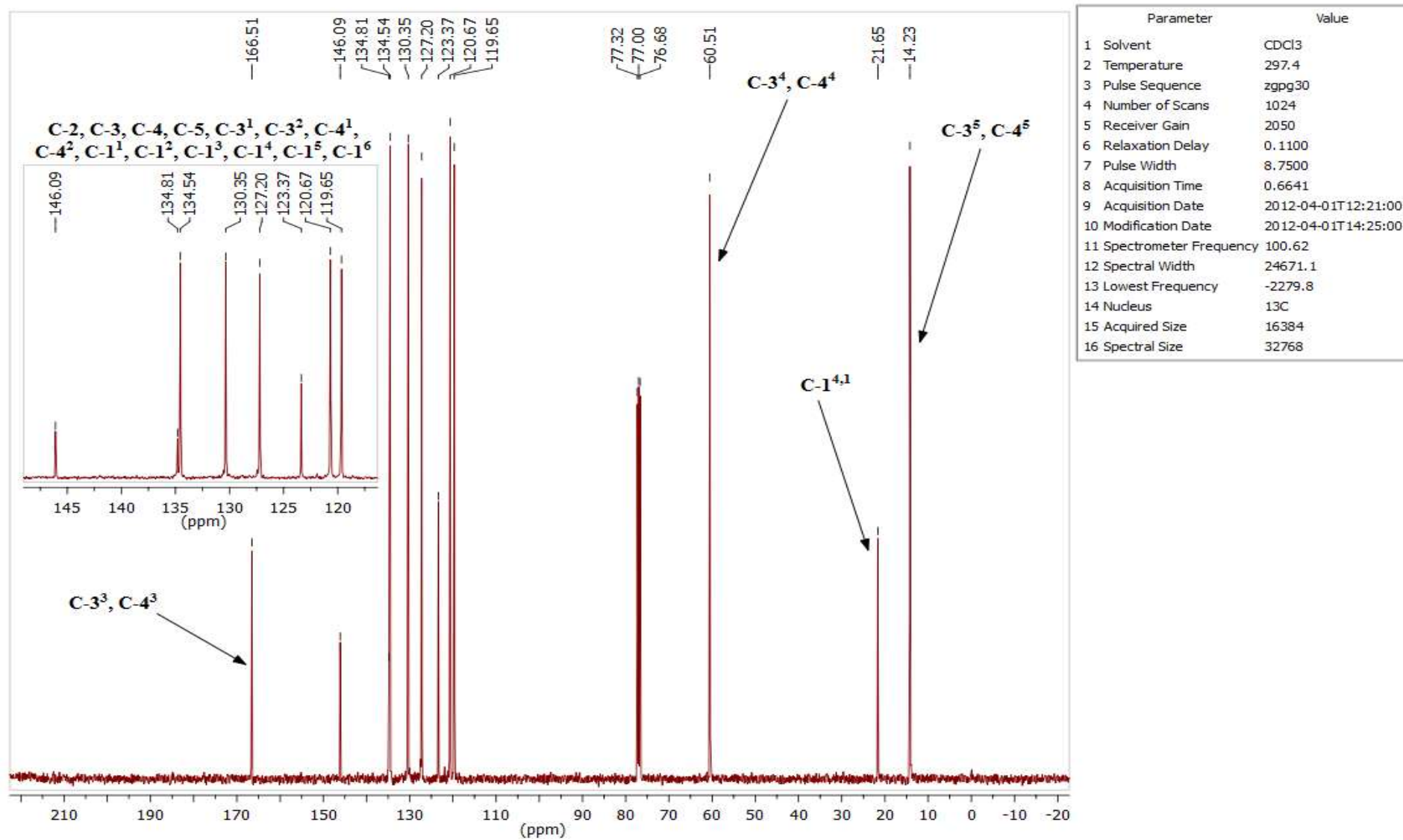


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **107**.

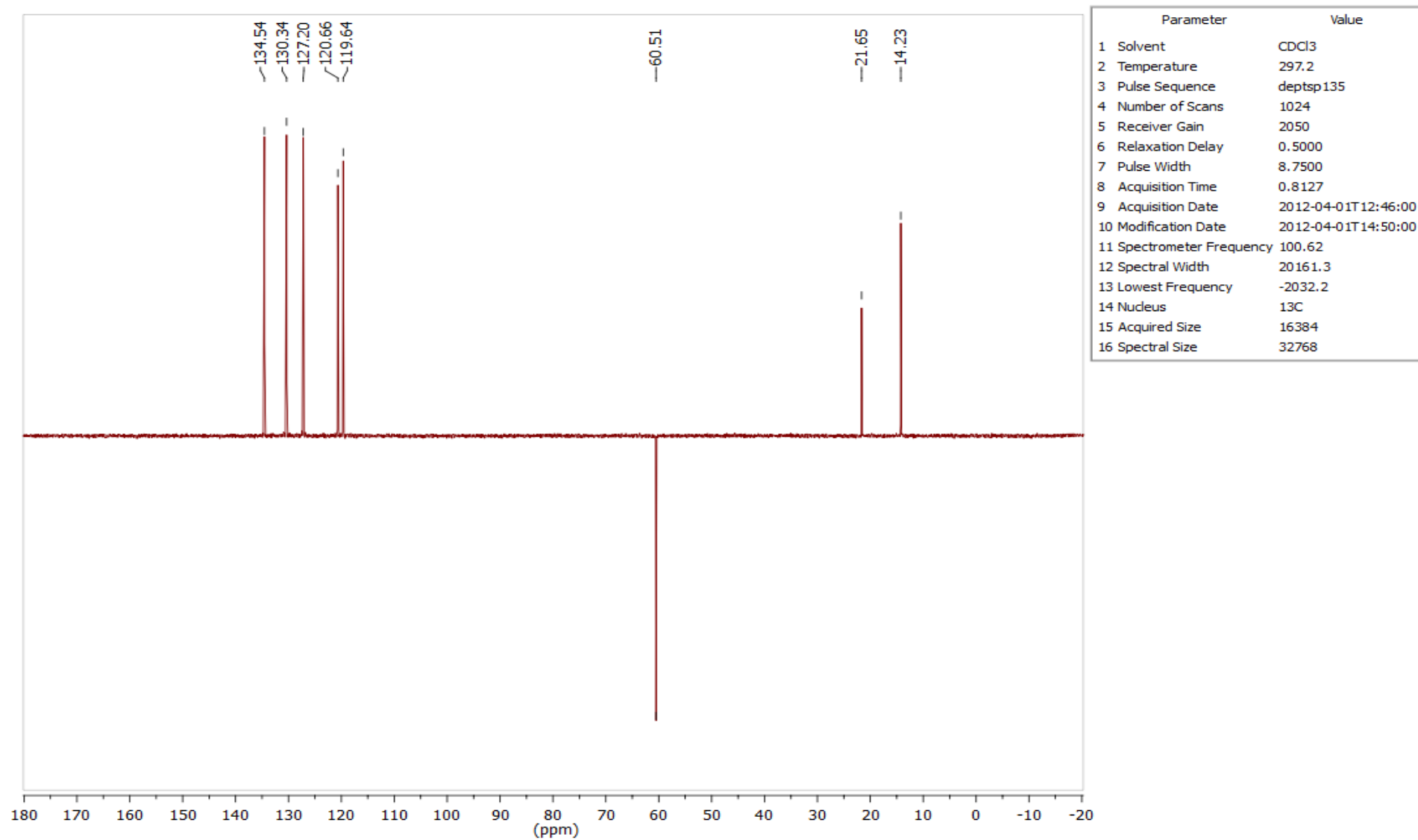


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **107**.

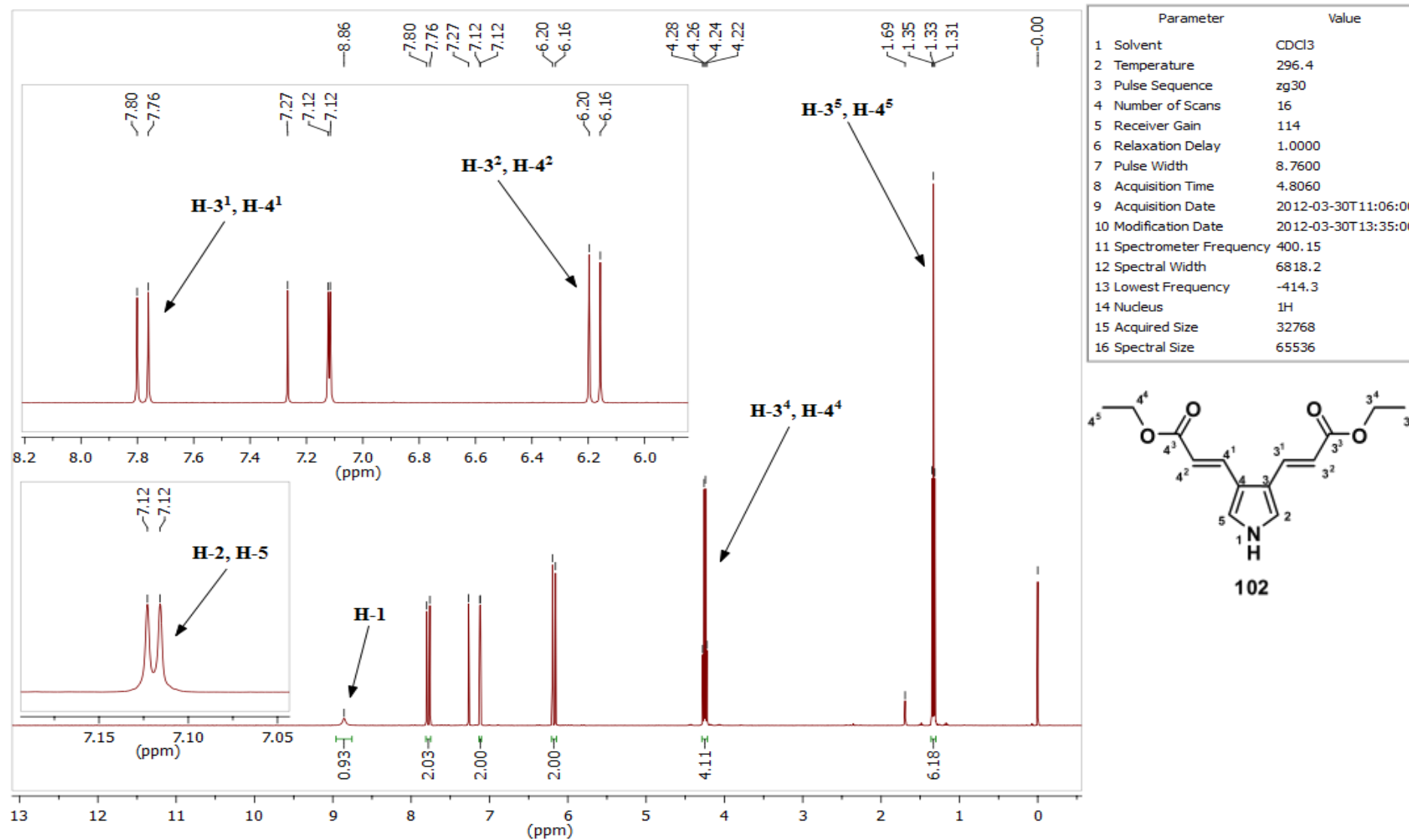


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **108**.

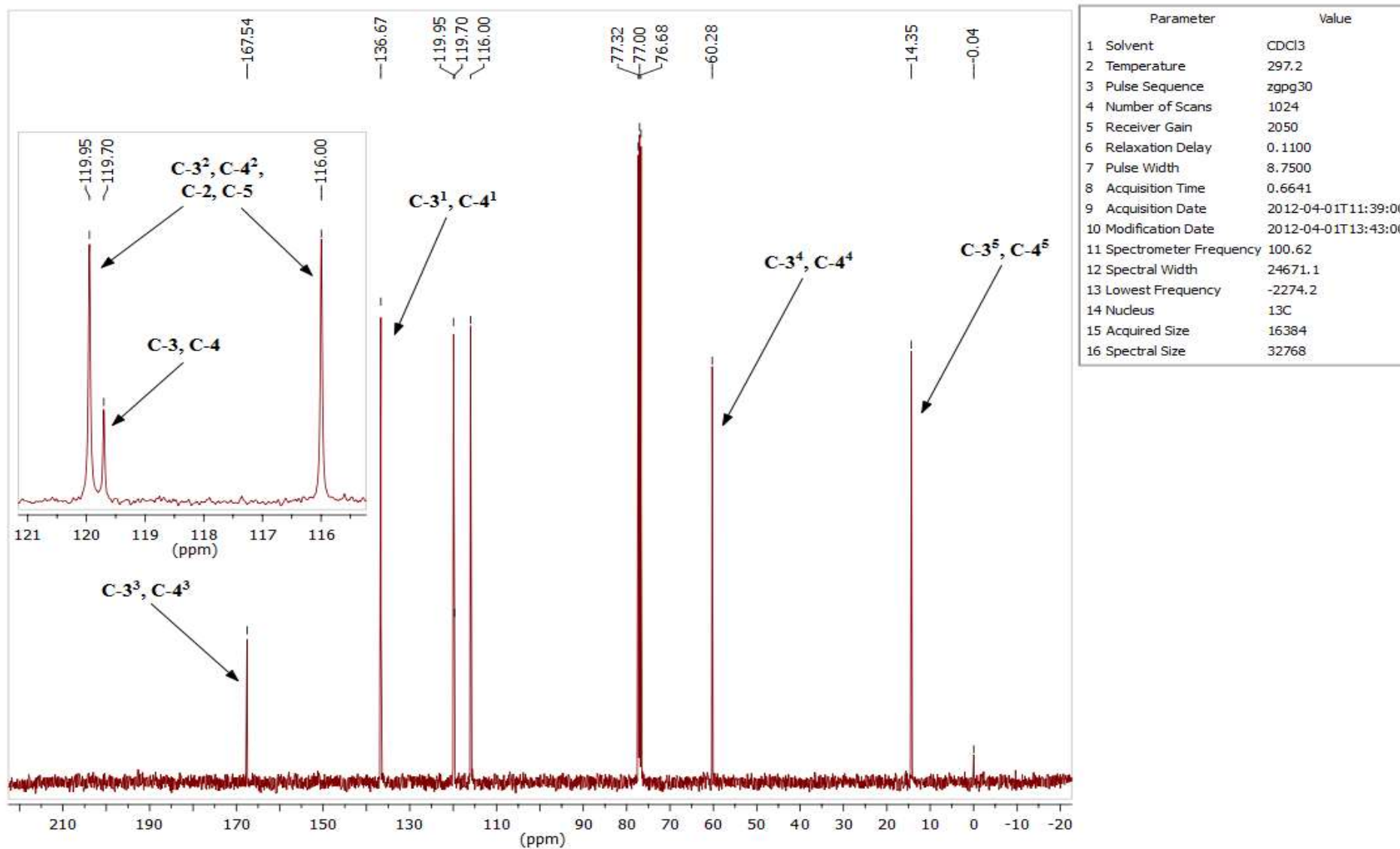


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **108**.

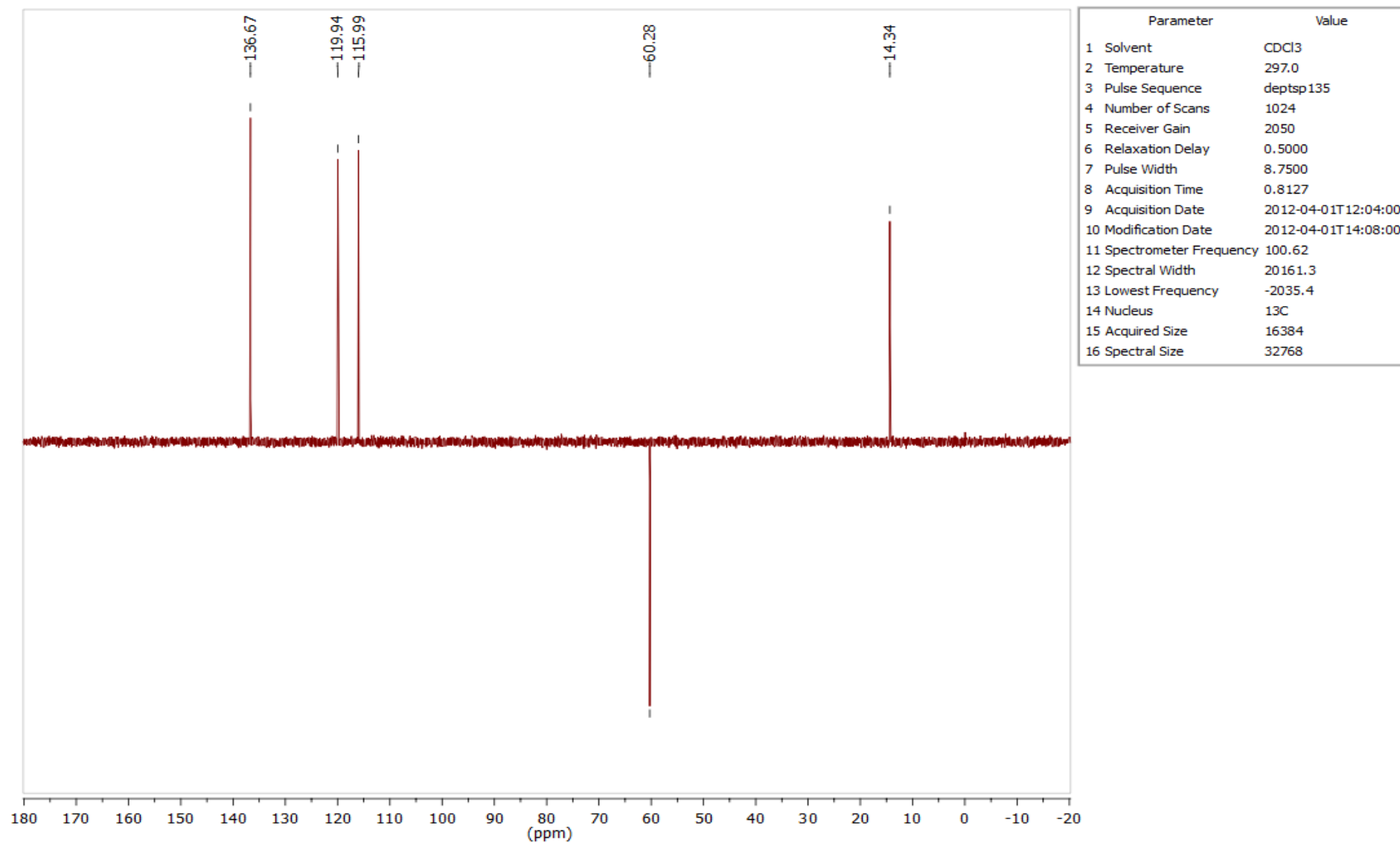


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **108**.

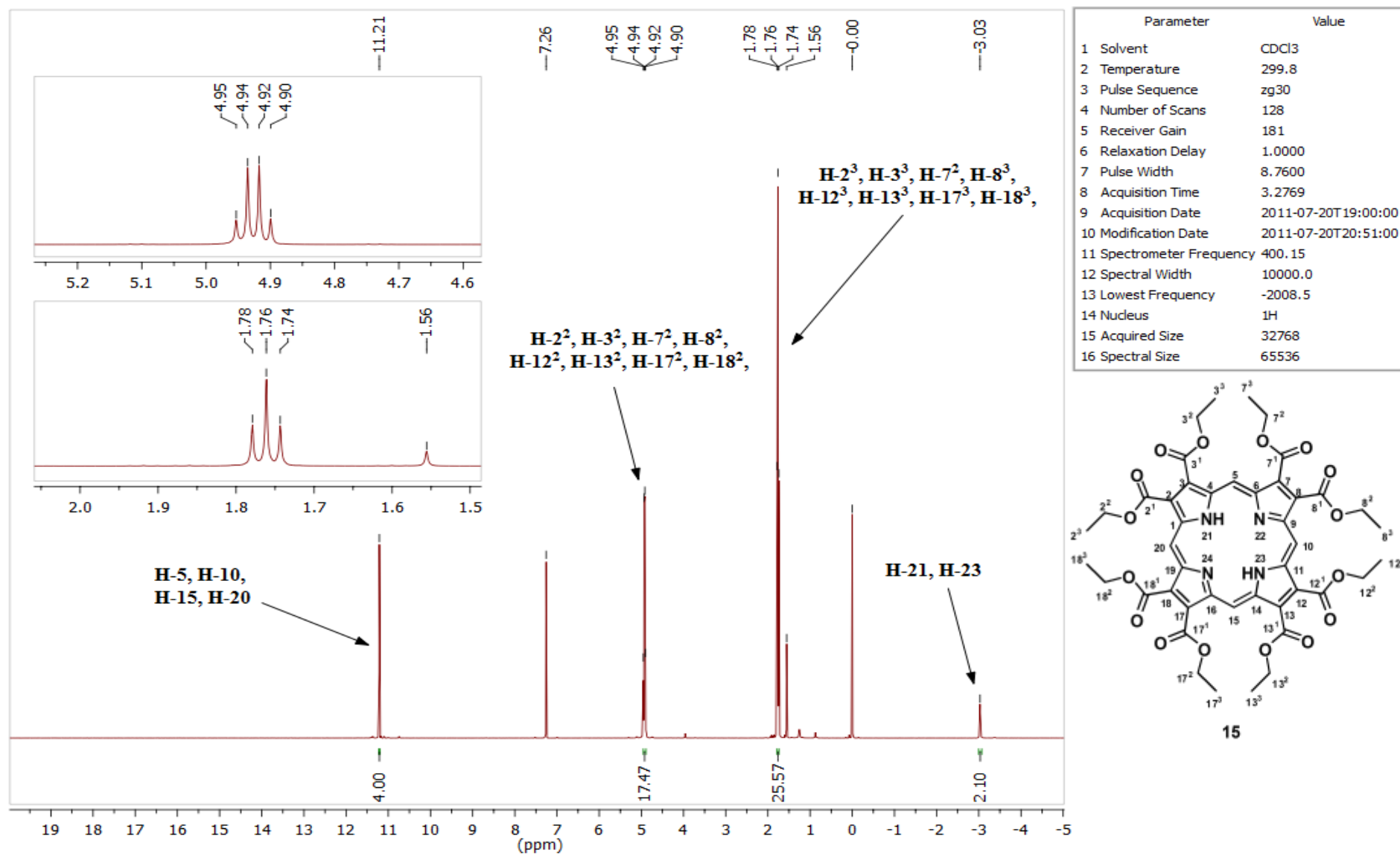


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **15**.

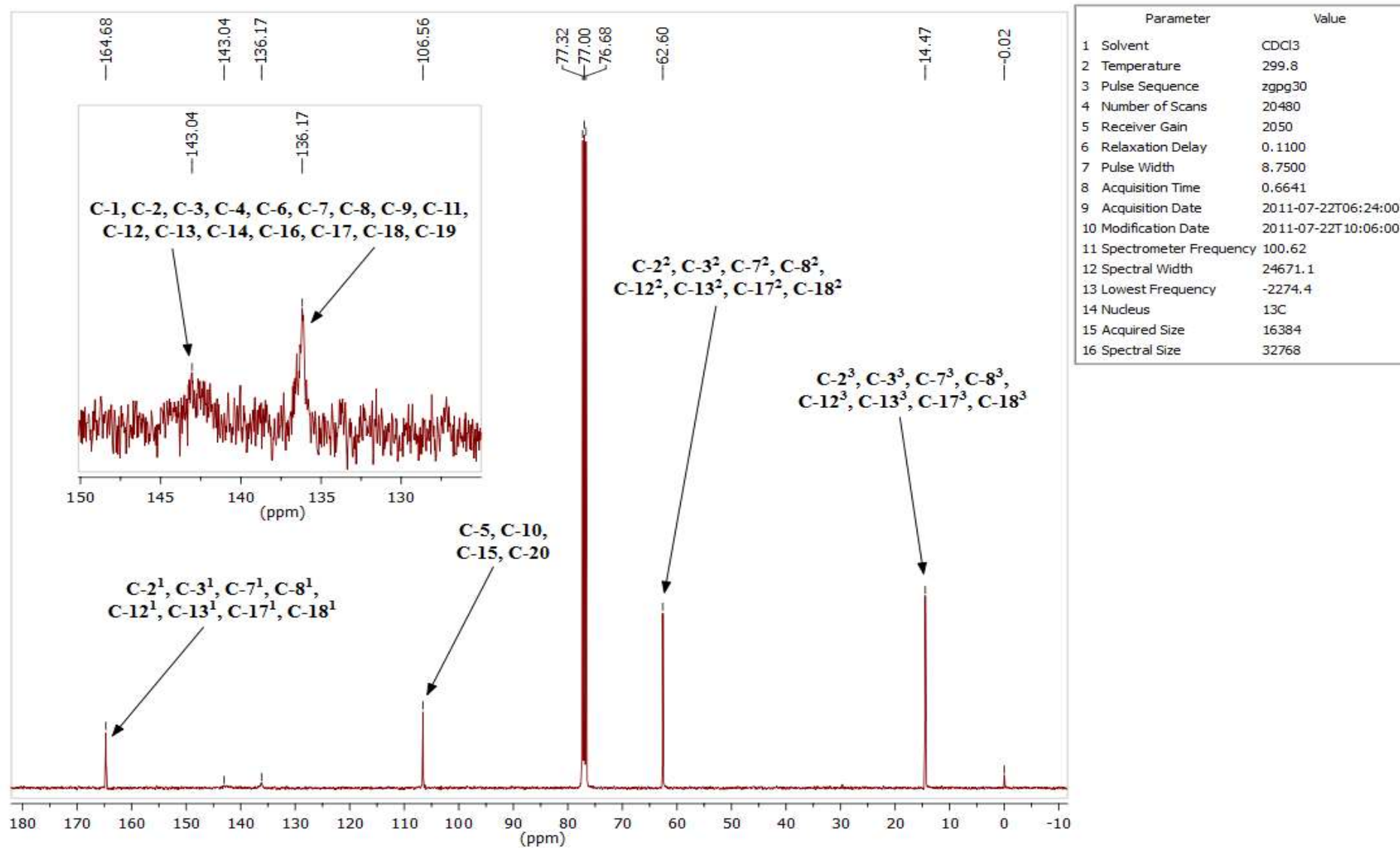


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **15**.

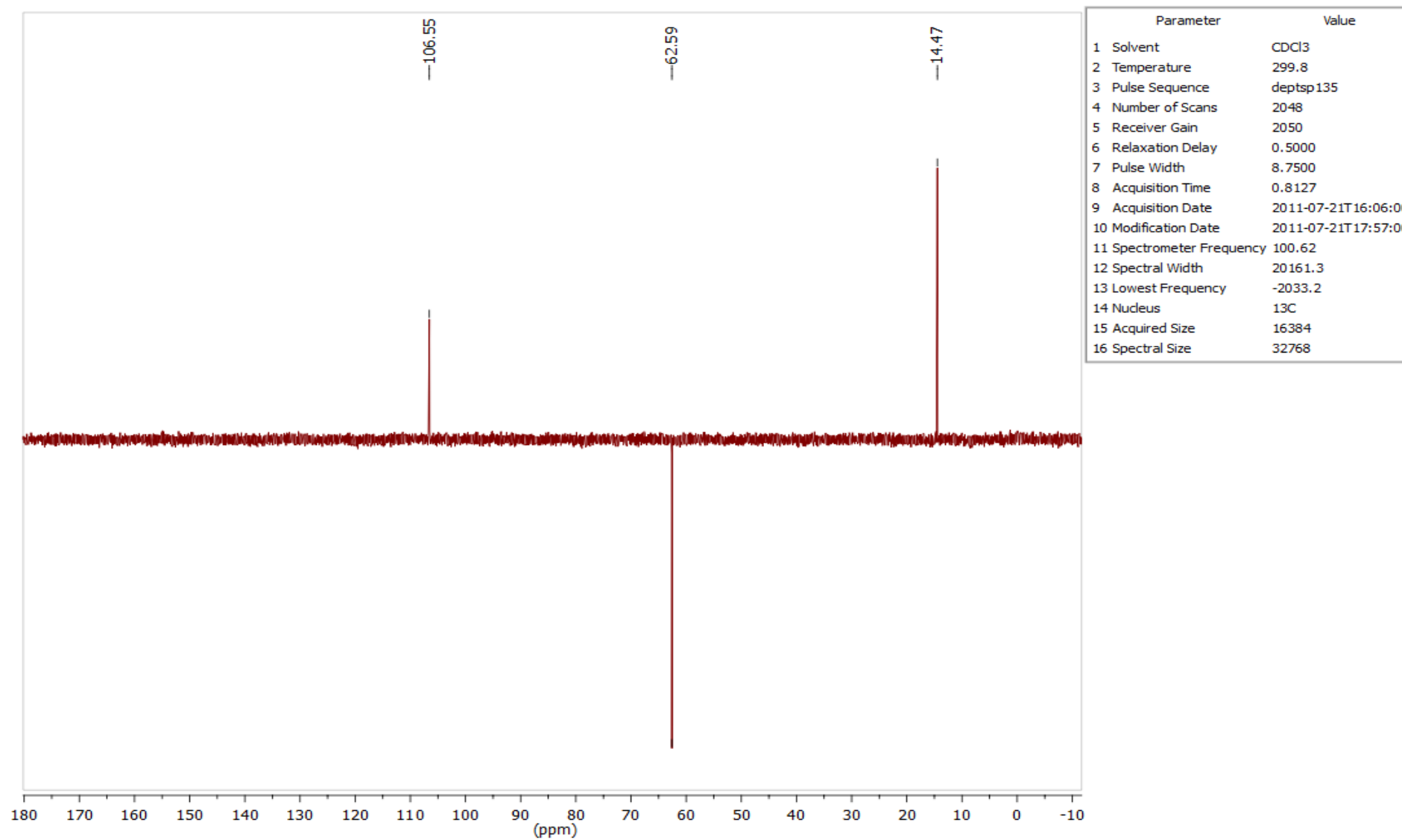


Figura 61. Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **15**.

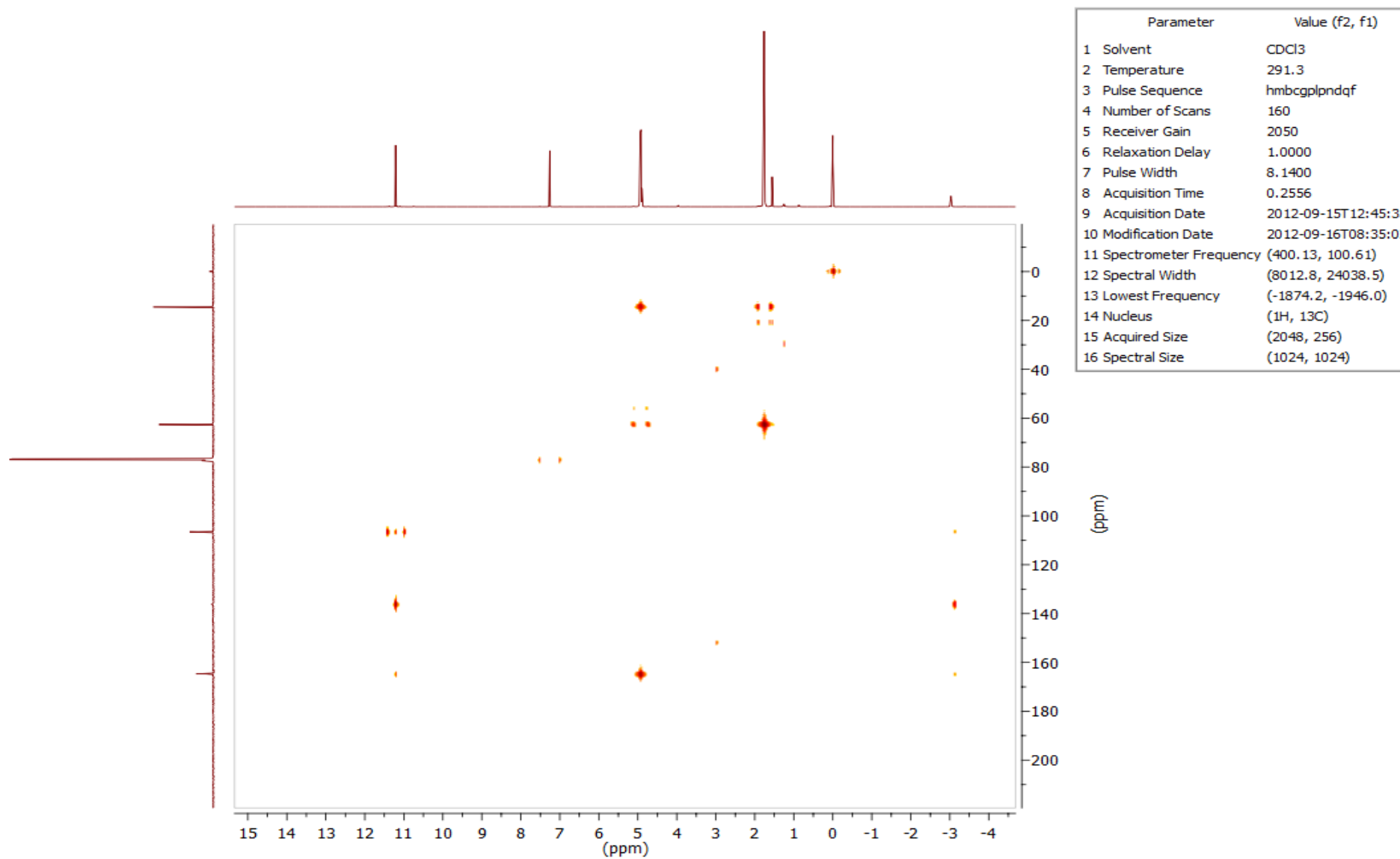


Figura 62. Espectro de RMN degHMBC do composto **15**.

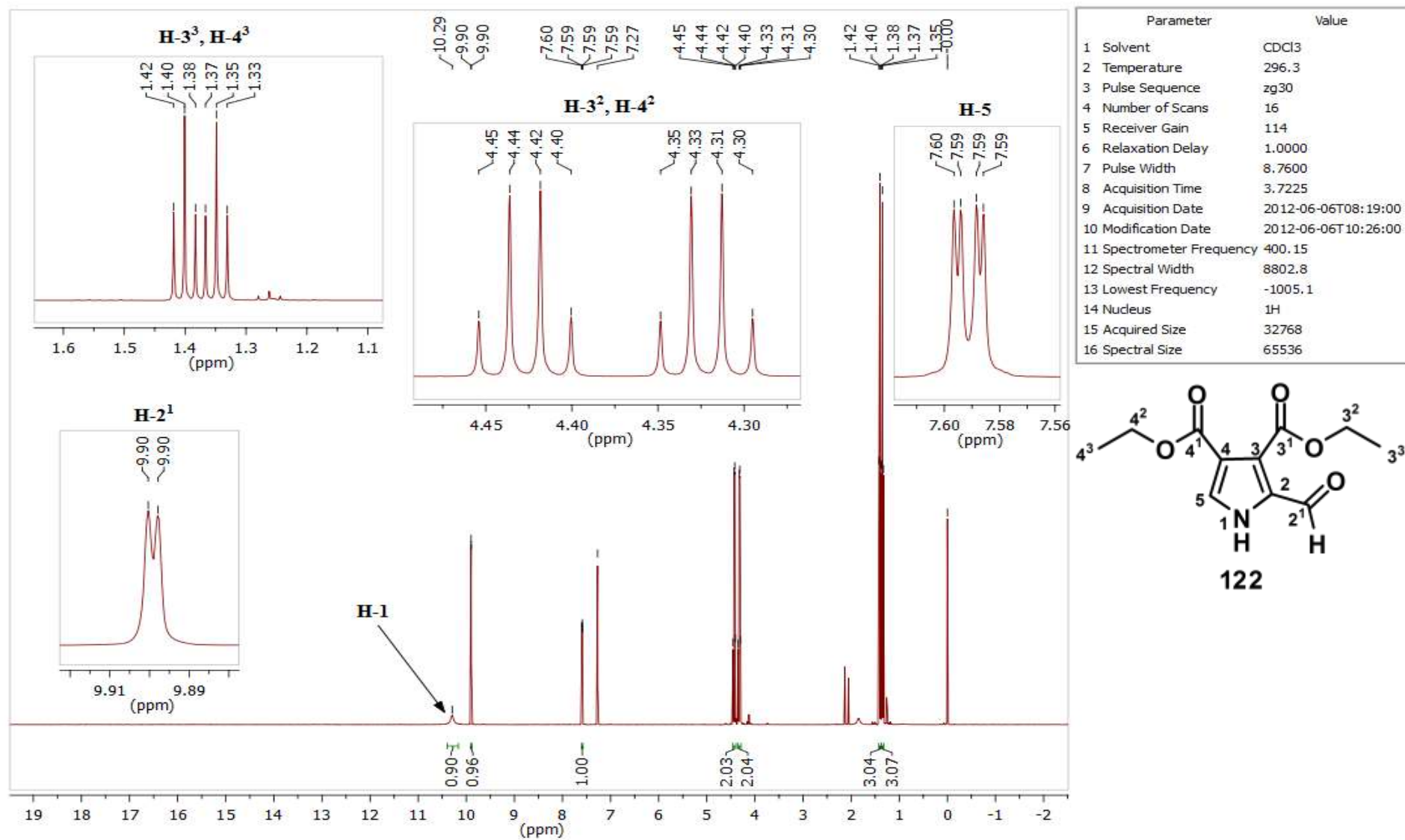


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **122**.

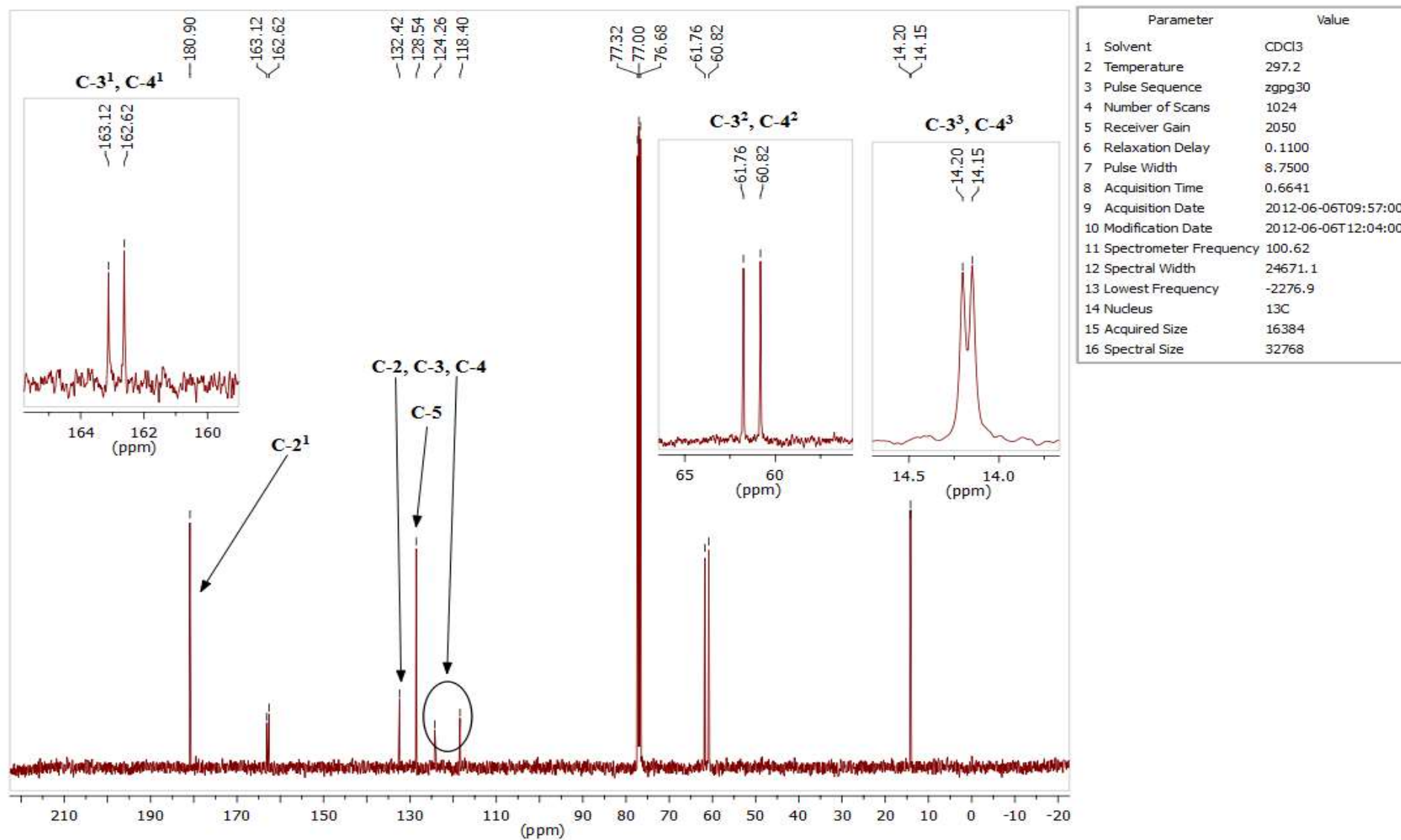


Figura 64. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **122**.

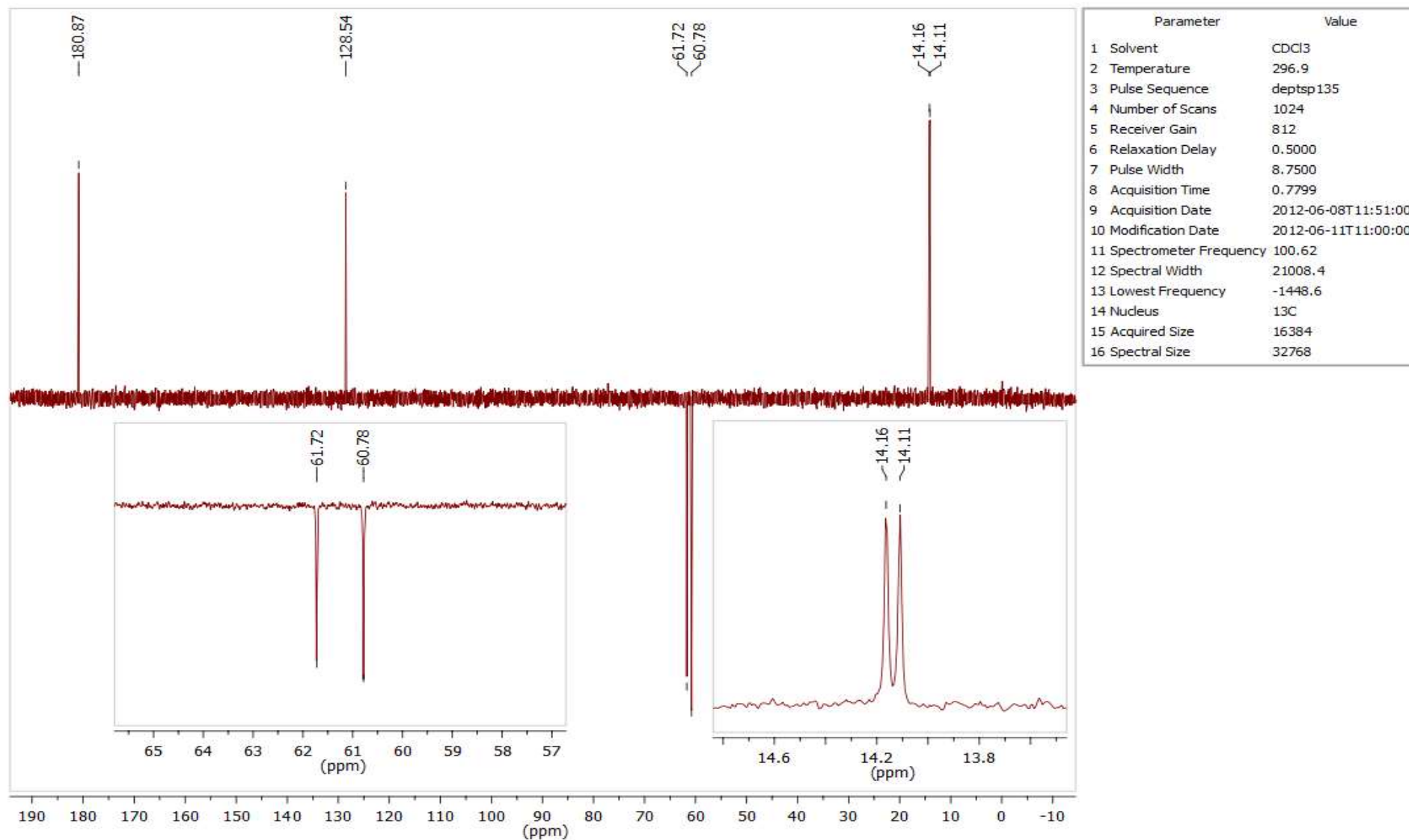


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **122**.

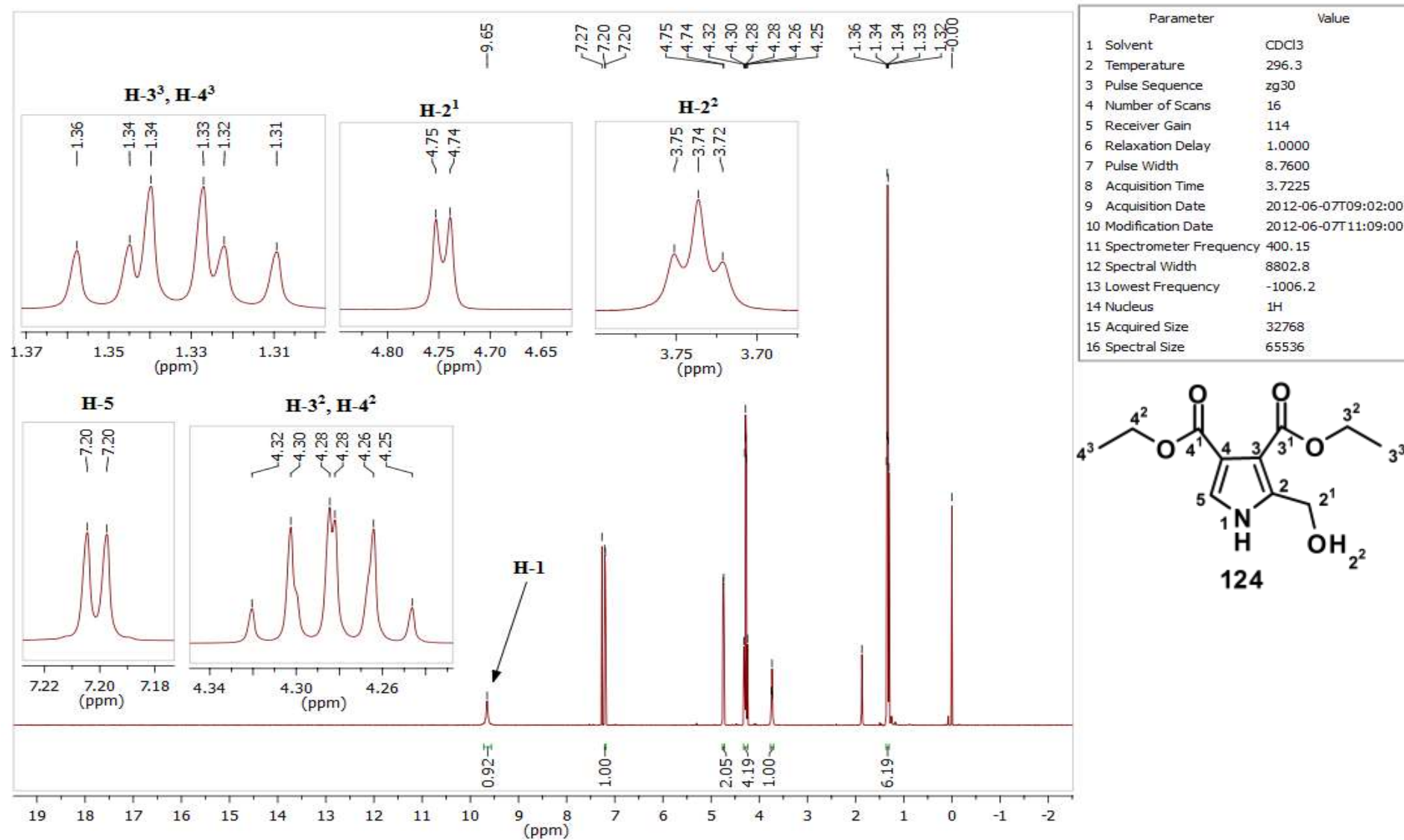


Figura 66. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 124.

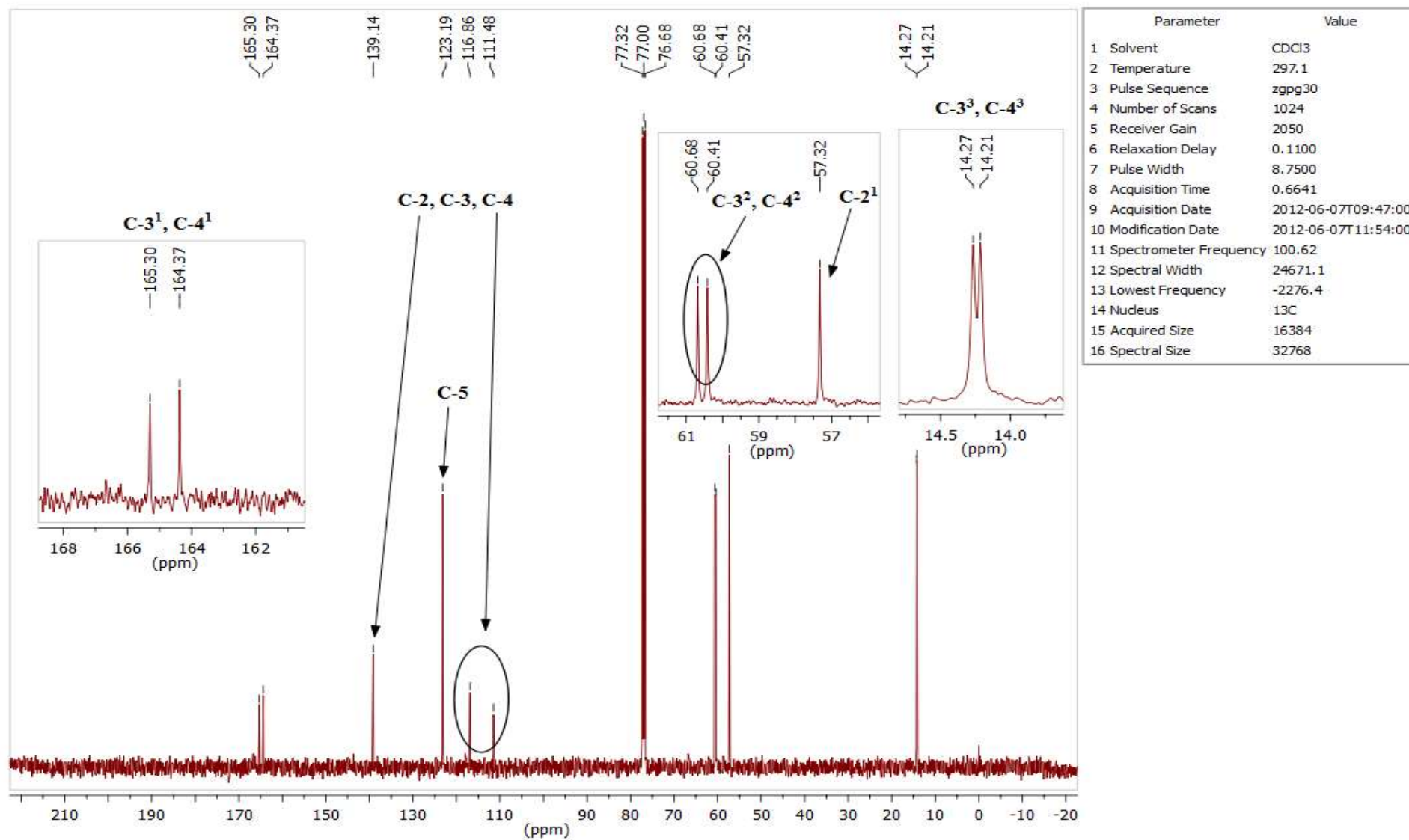


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **124**.

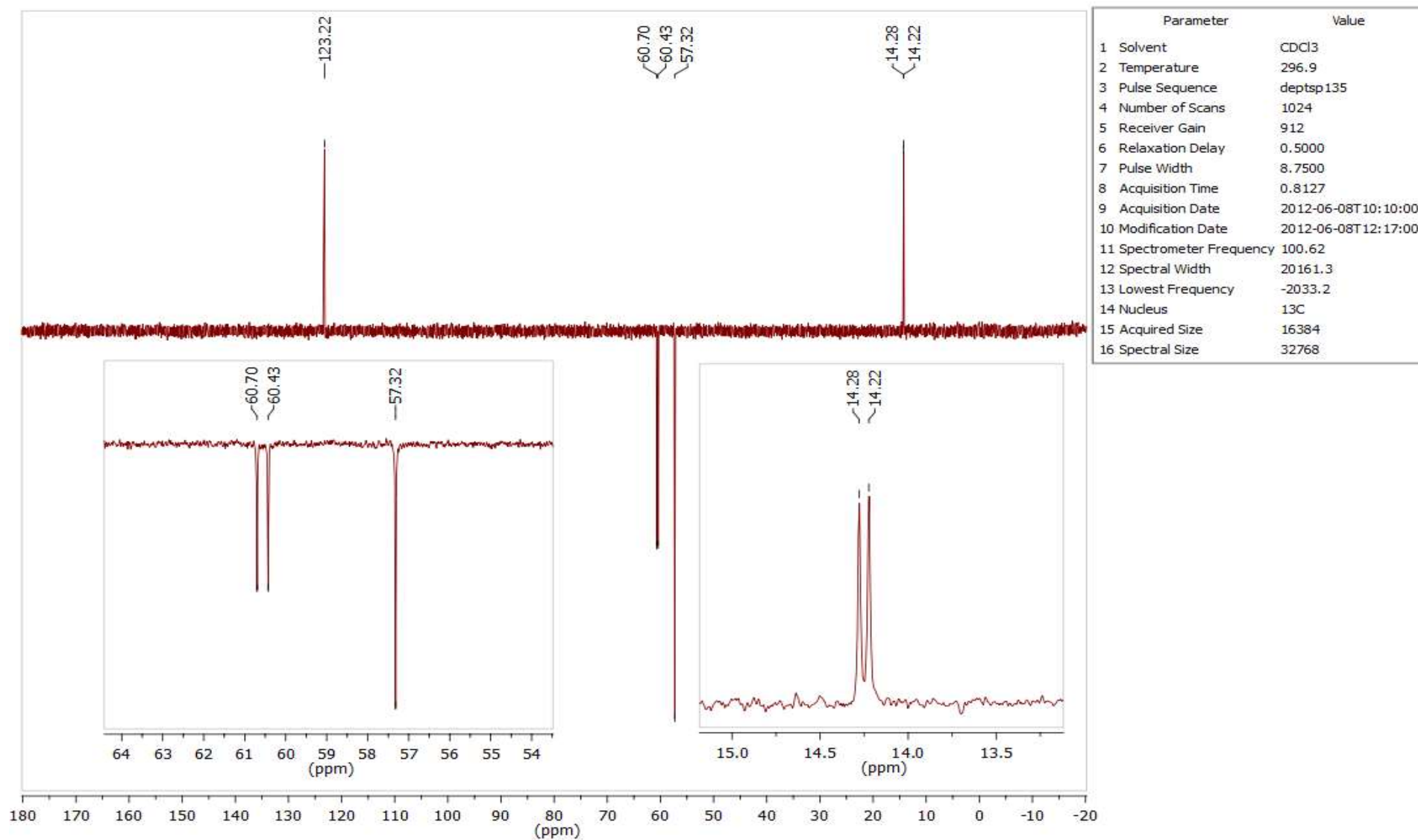


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **124**.

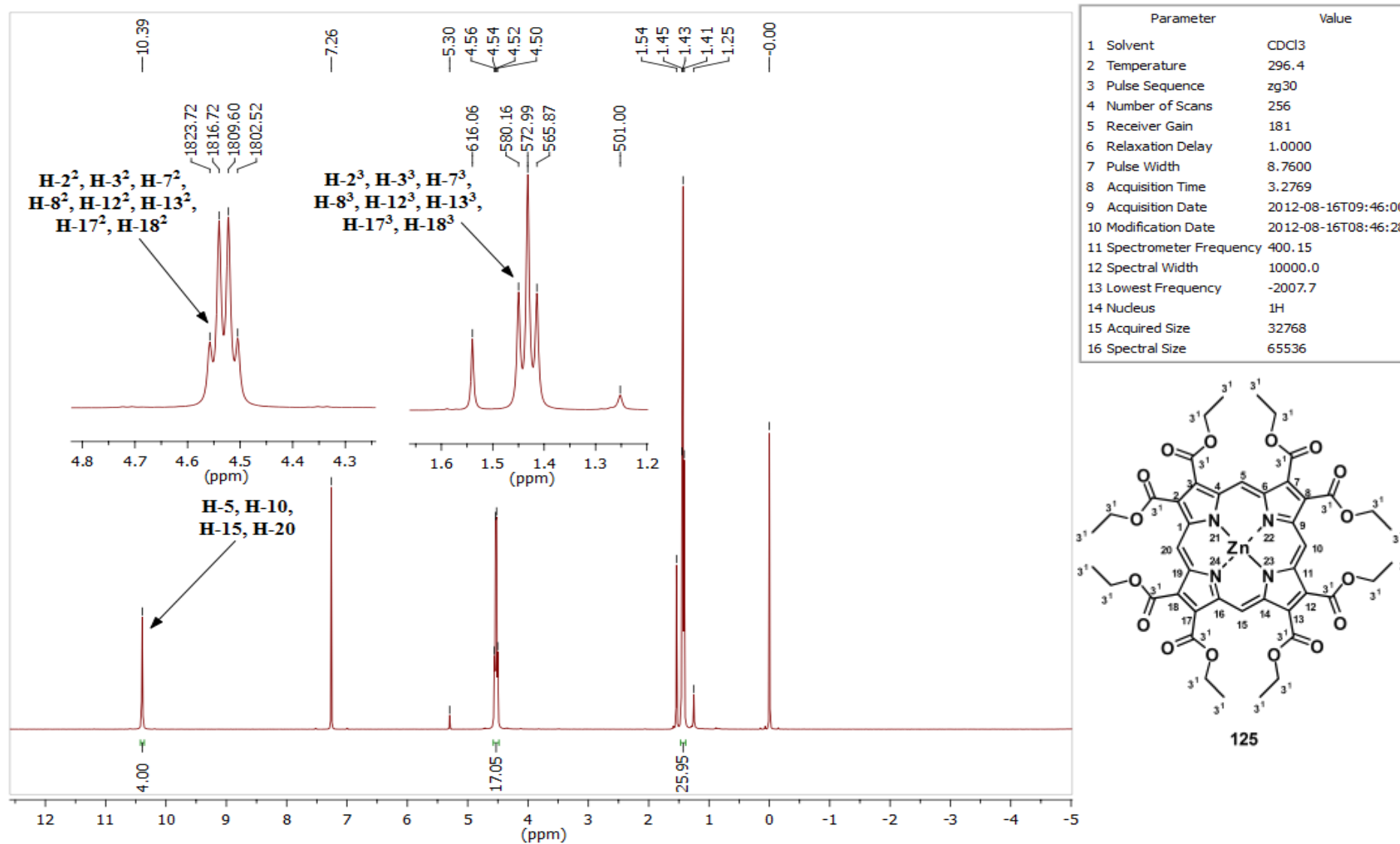


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 125.

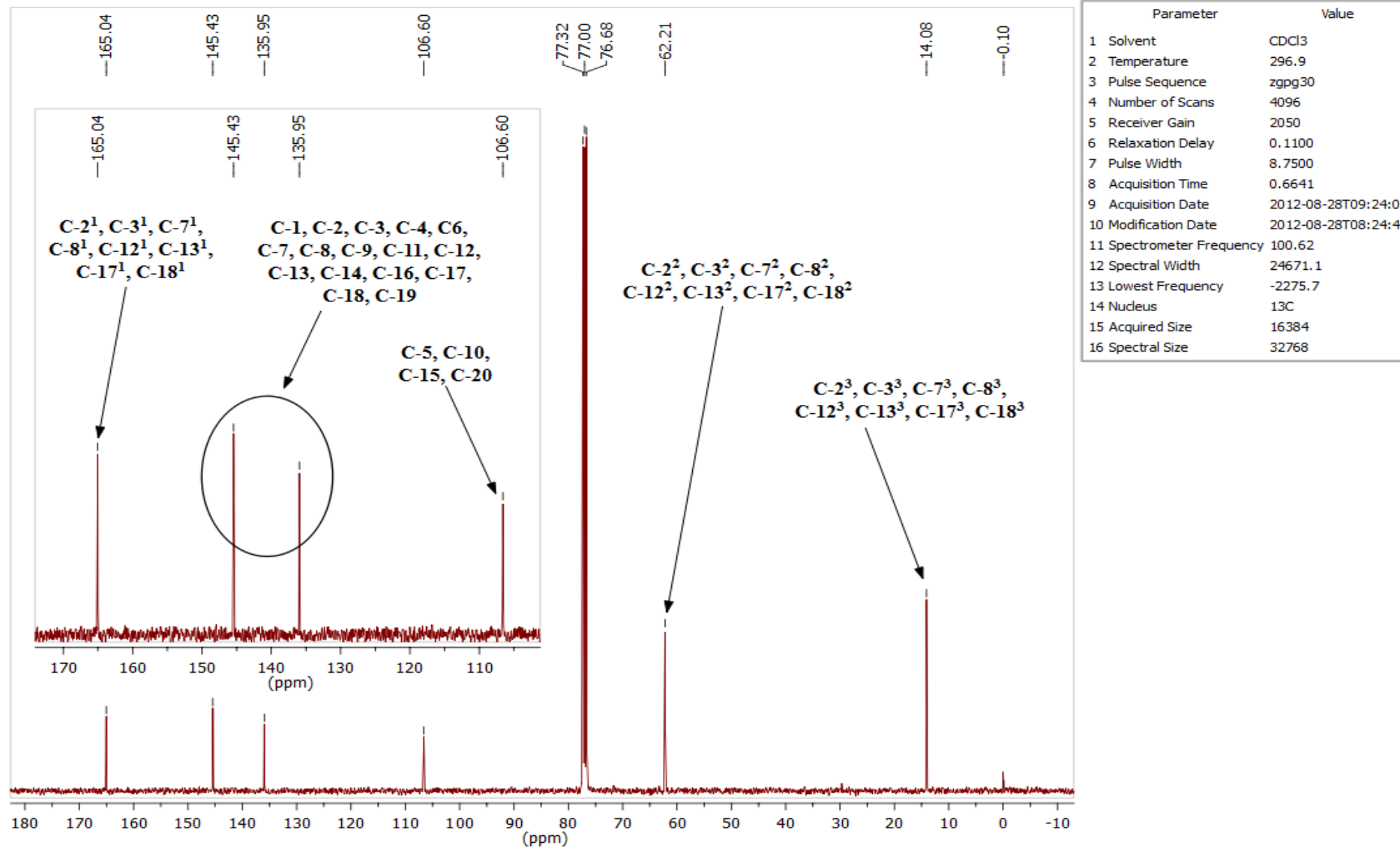


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **125**.

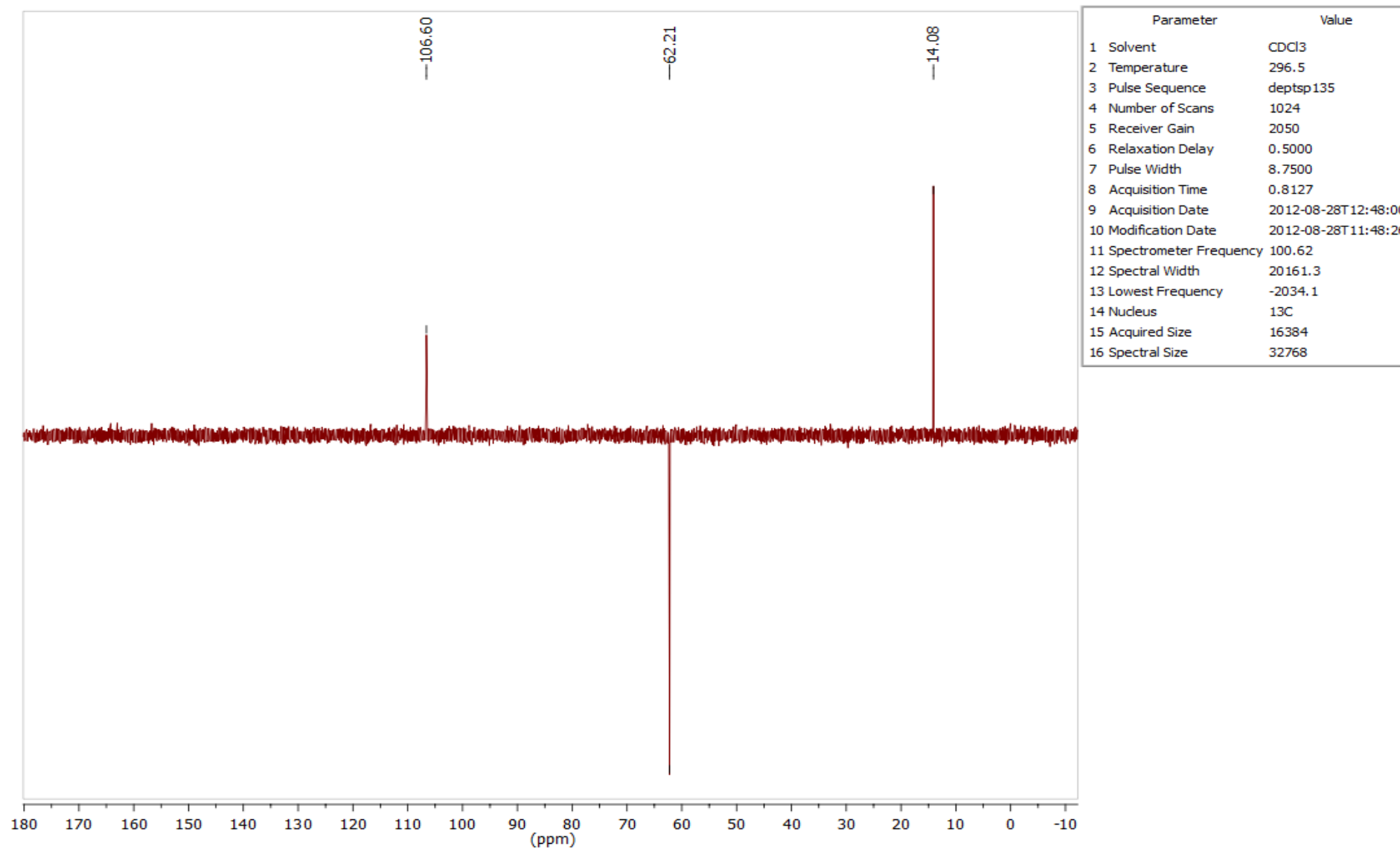


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **125**.

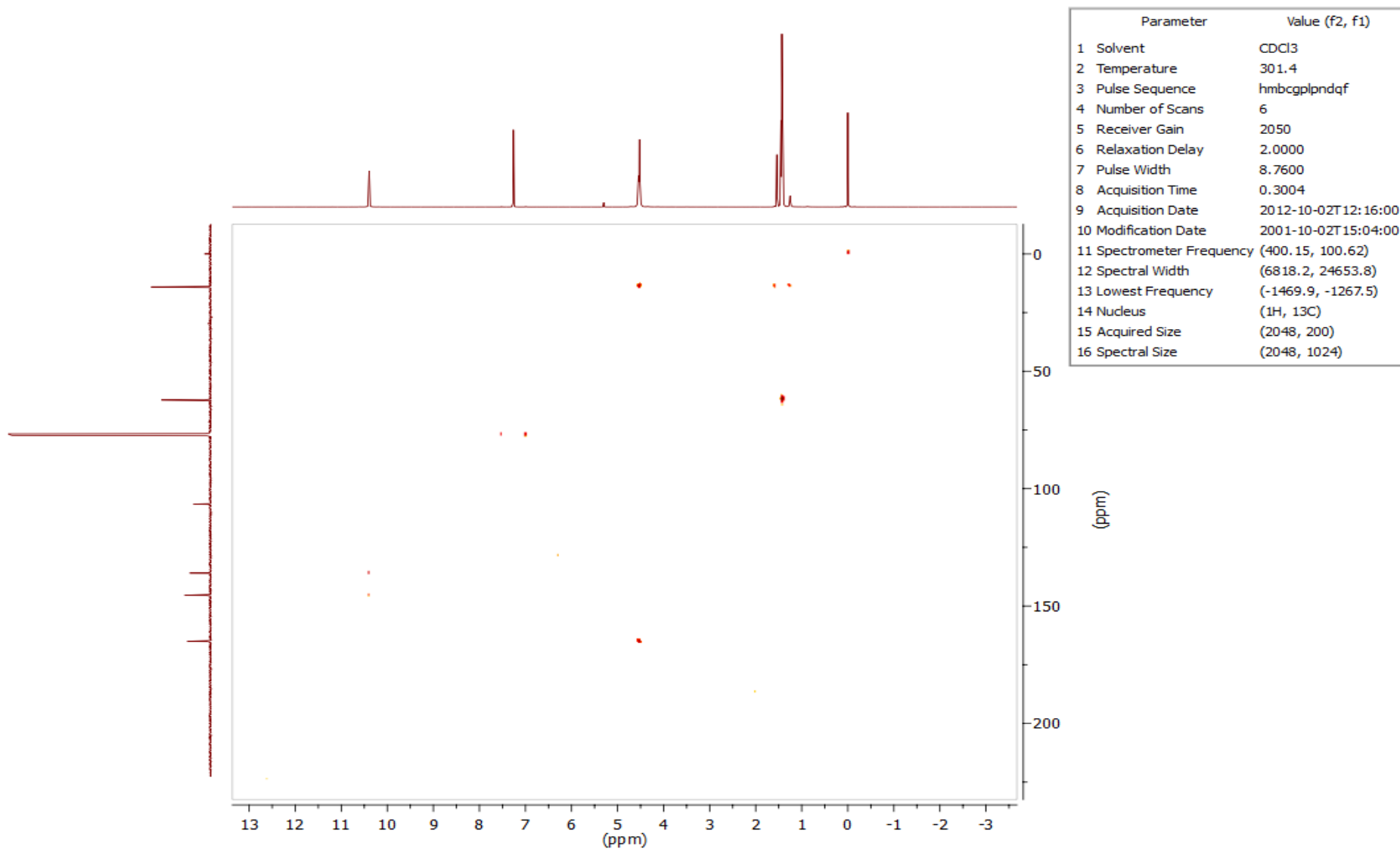


Figura 72. Espectro de RMN de gHMBC do composto **125**.

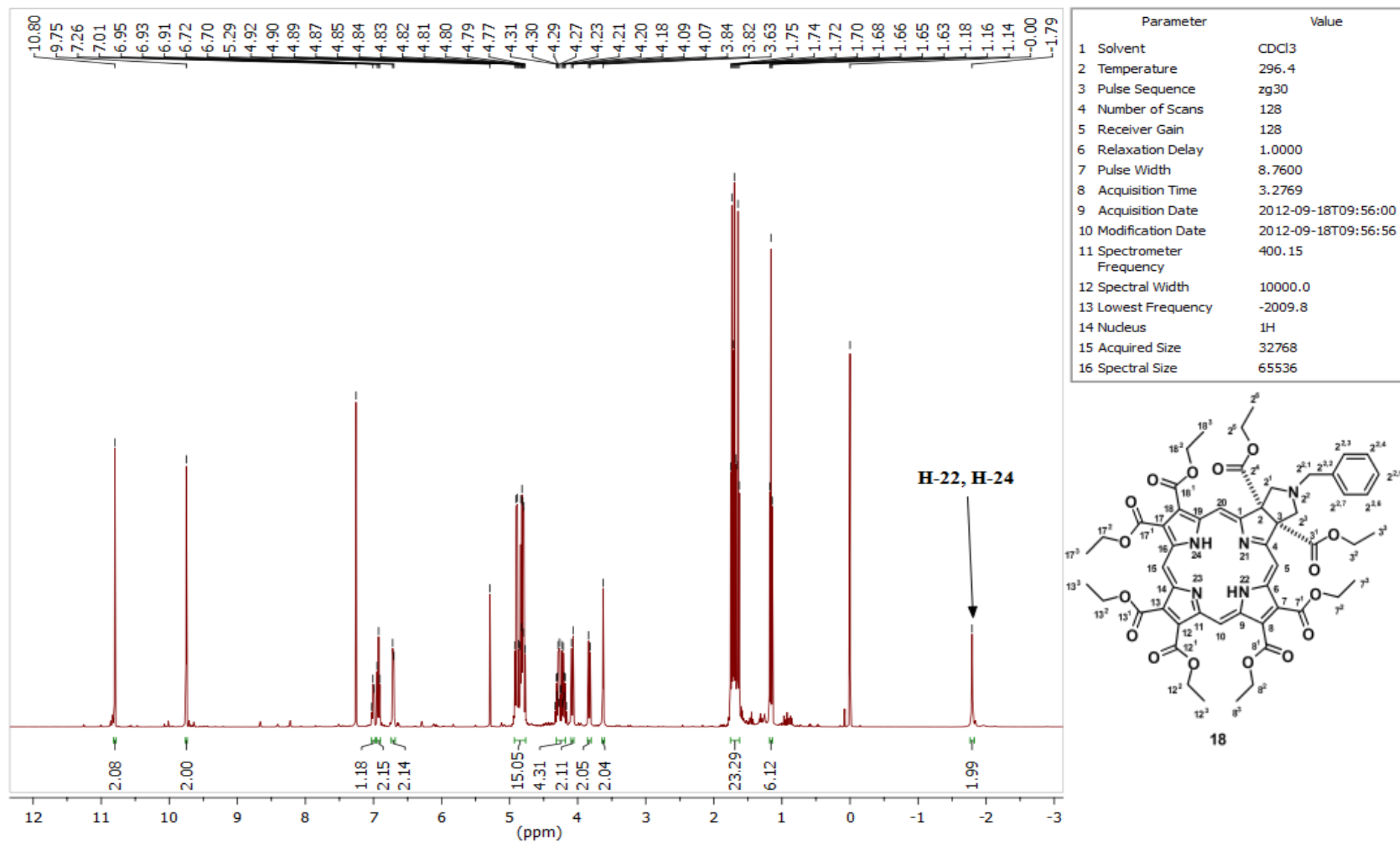


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

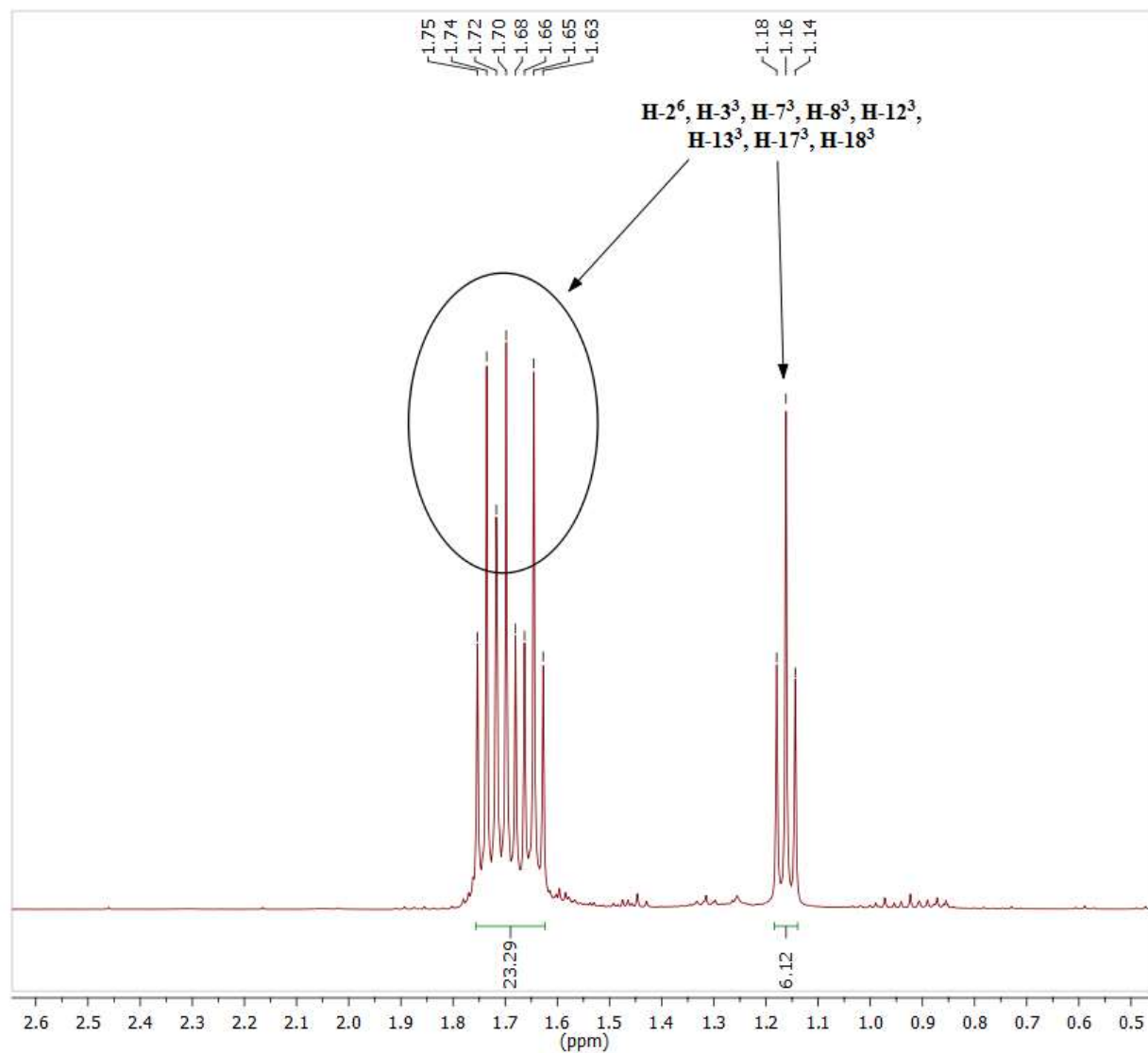


Figura 74. Expansão 1 do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **18**.

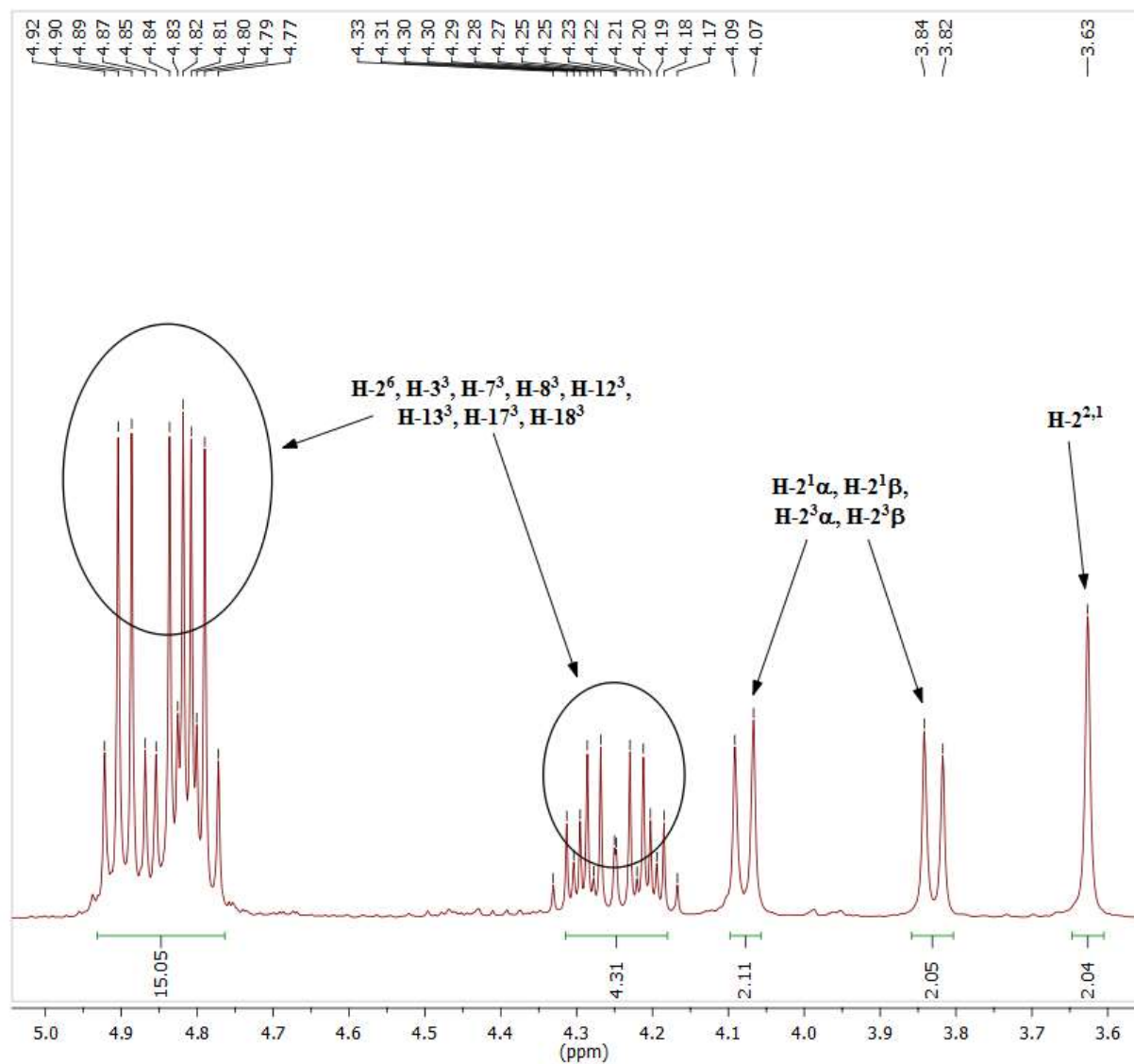


Figura 75. Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

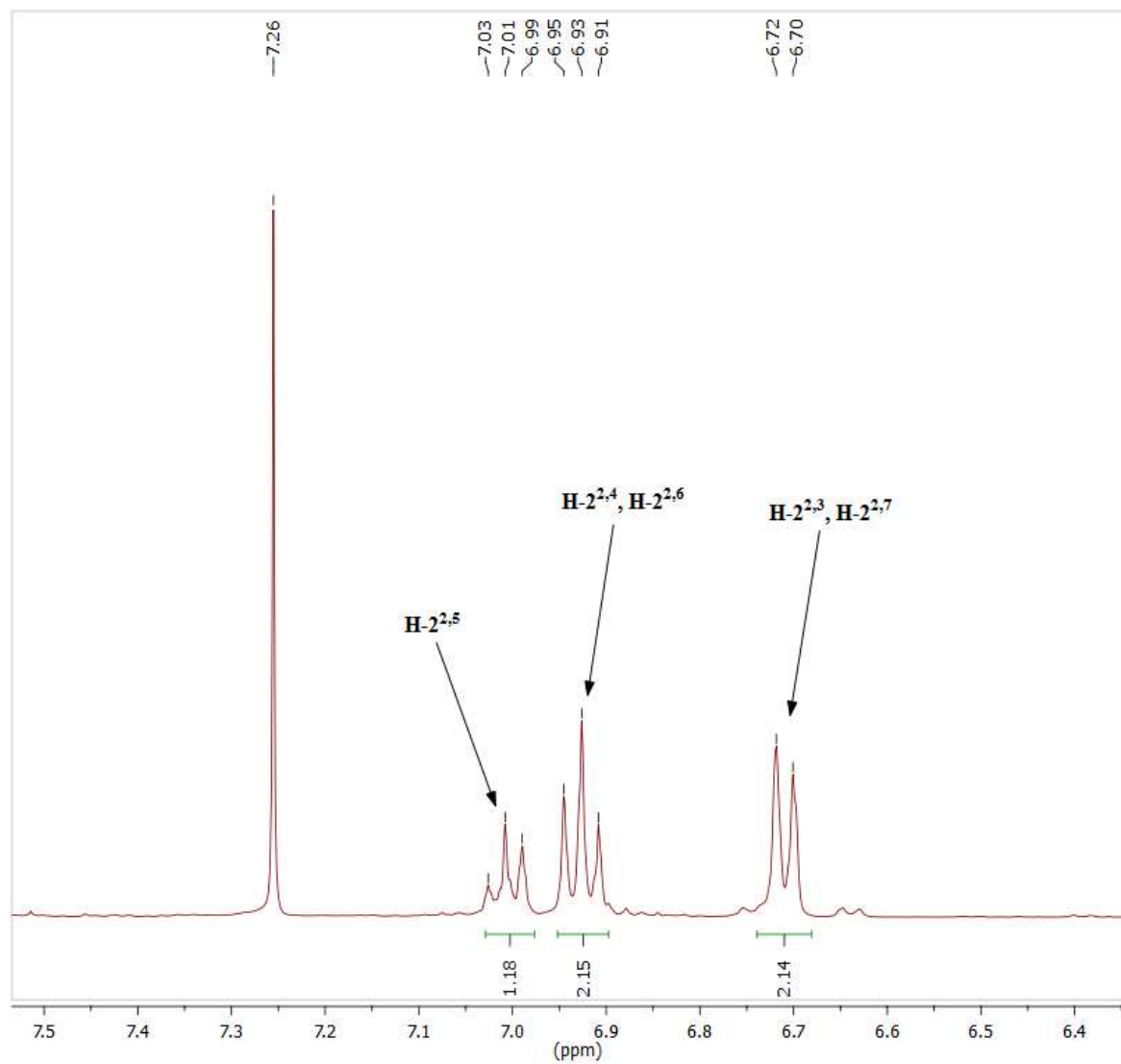


Figura 76. Expansão 3 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

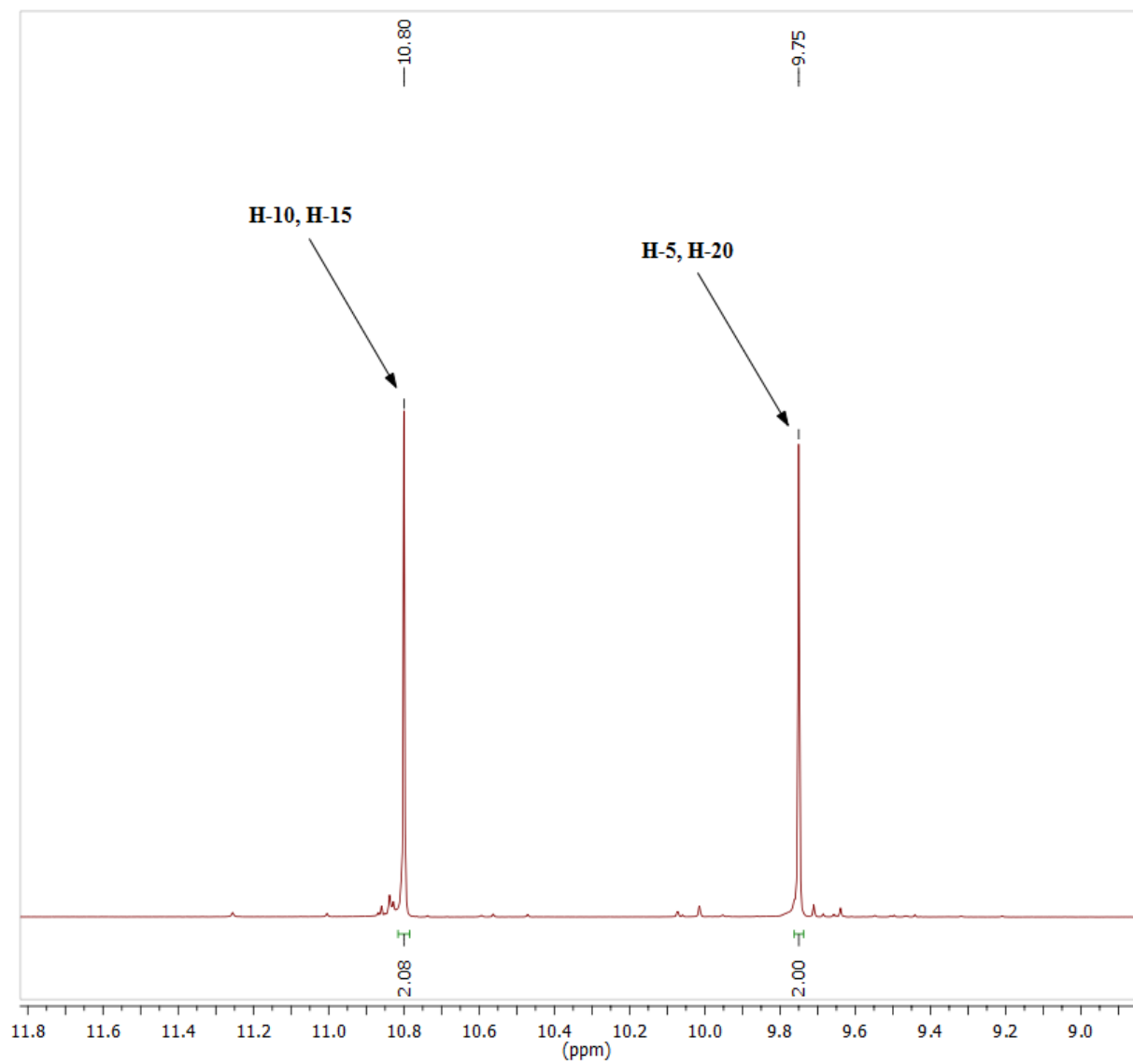


Figura 77. Expansão 4 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

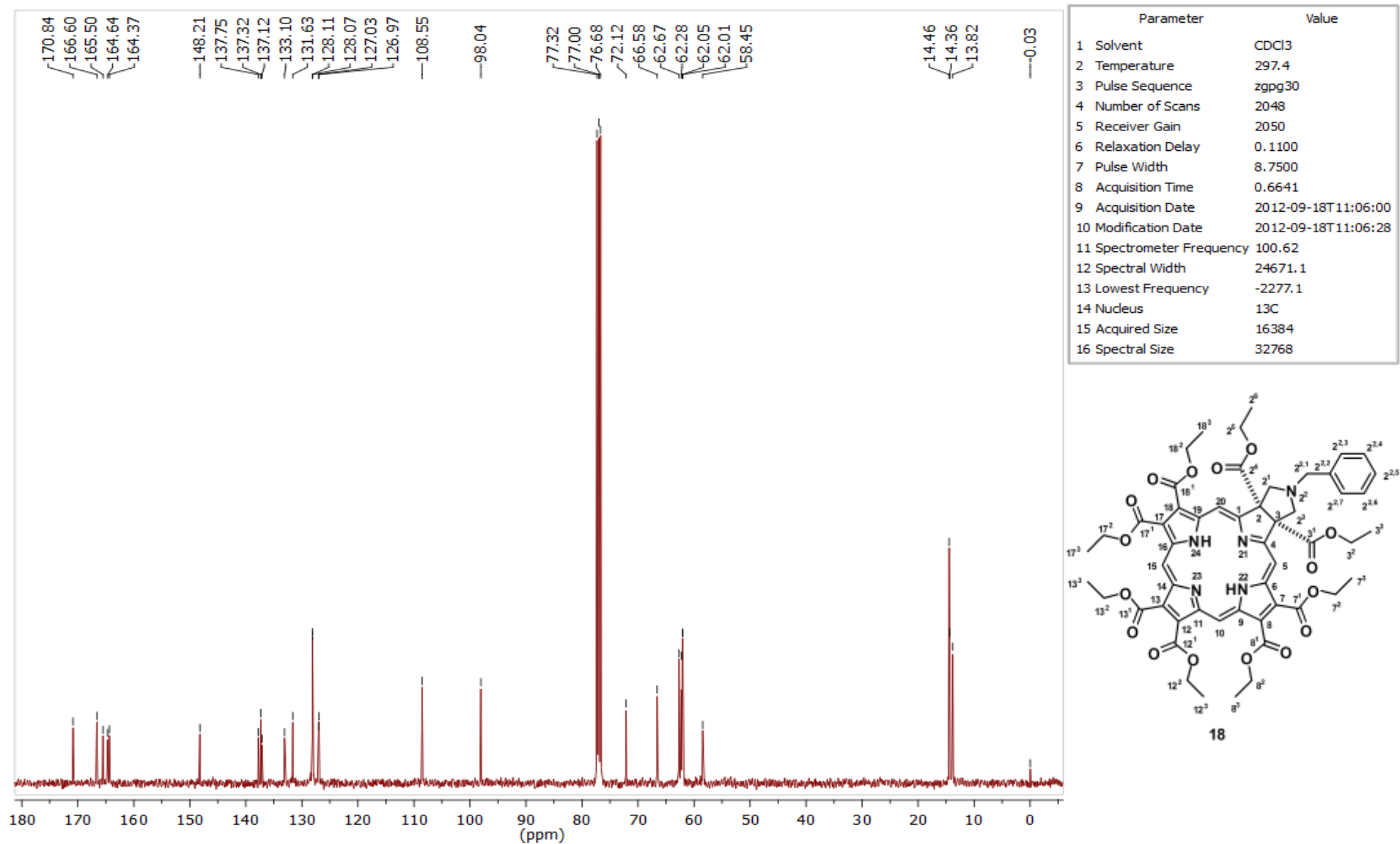


Figura 78. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **18**.

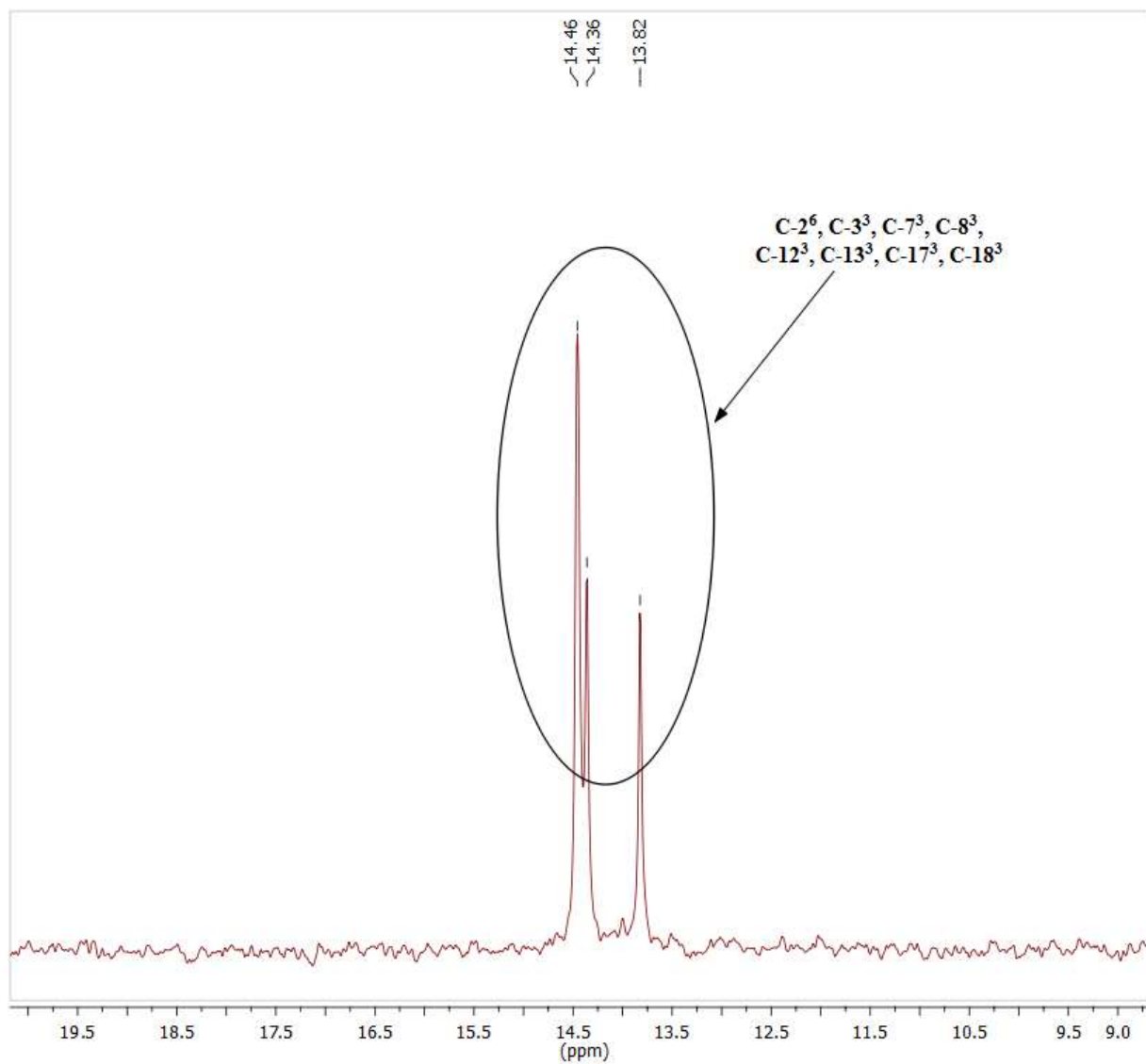


Figura 79. Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

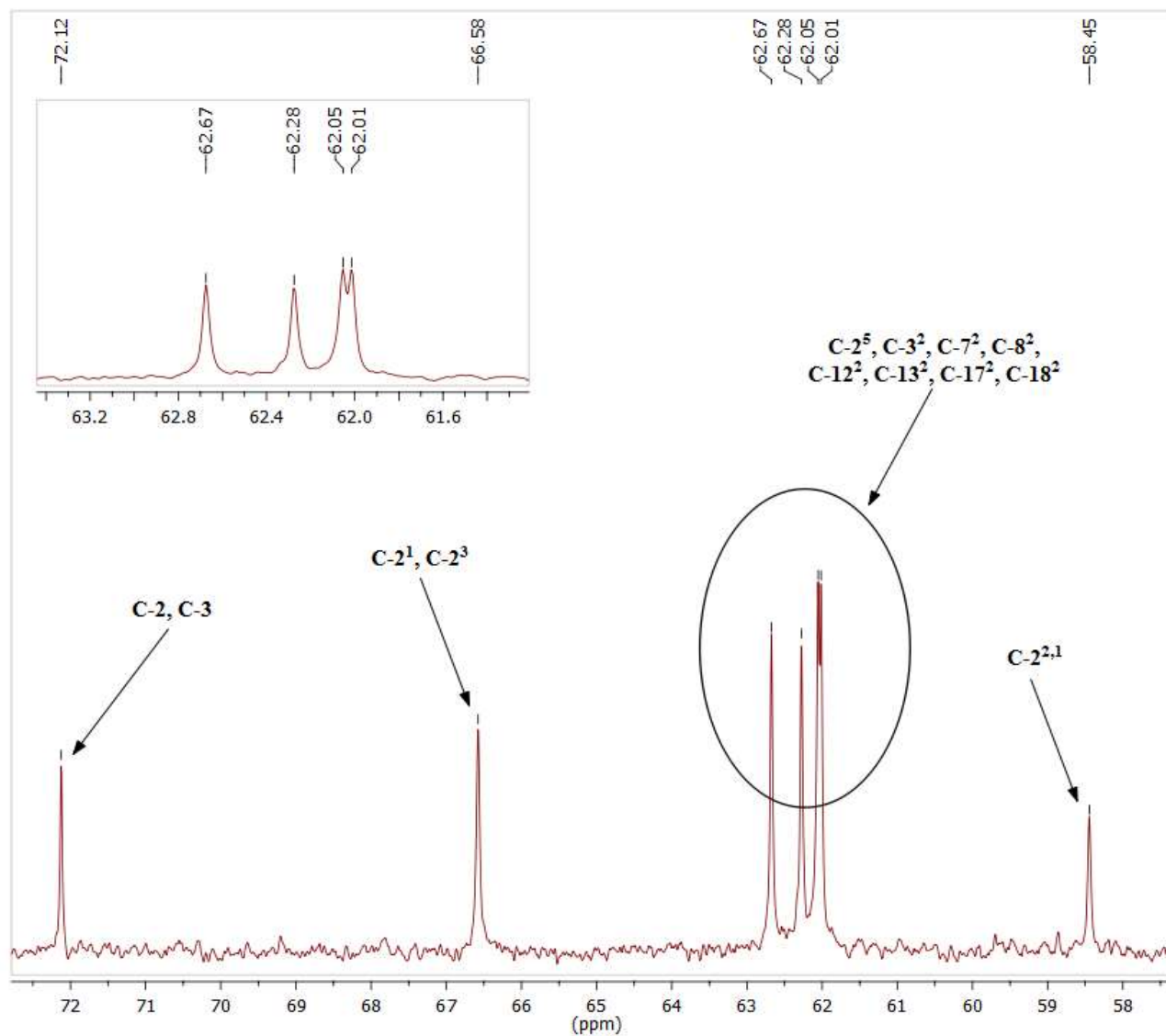


Figura 80. Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto 18.

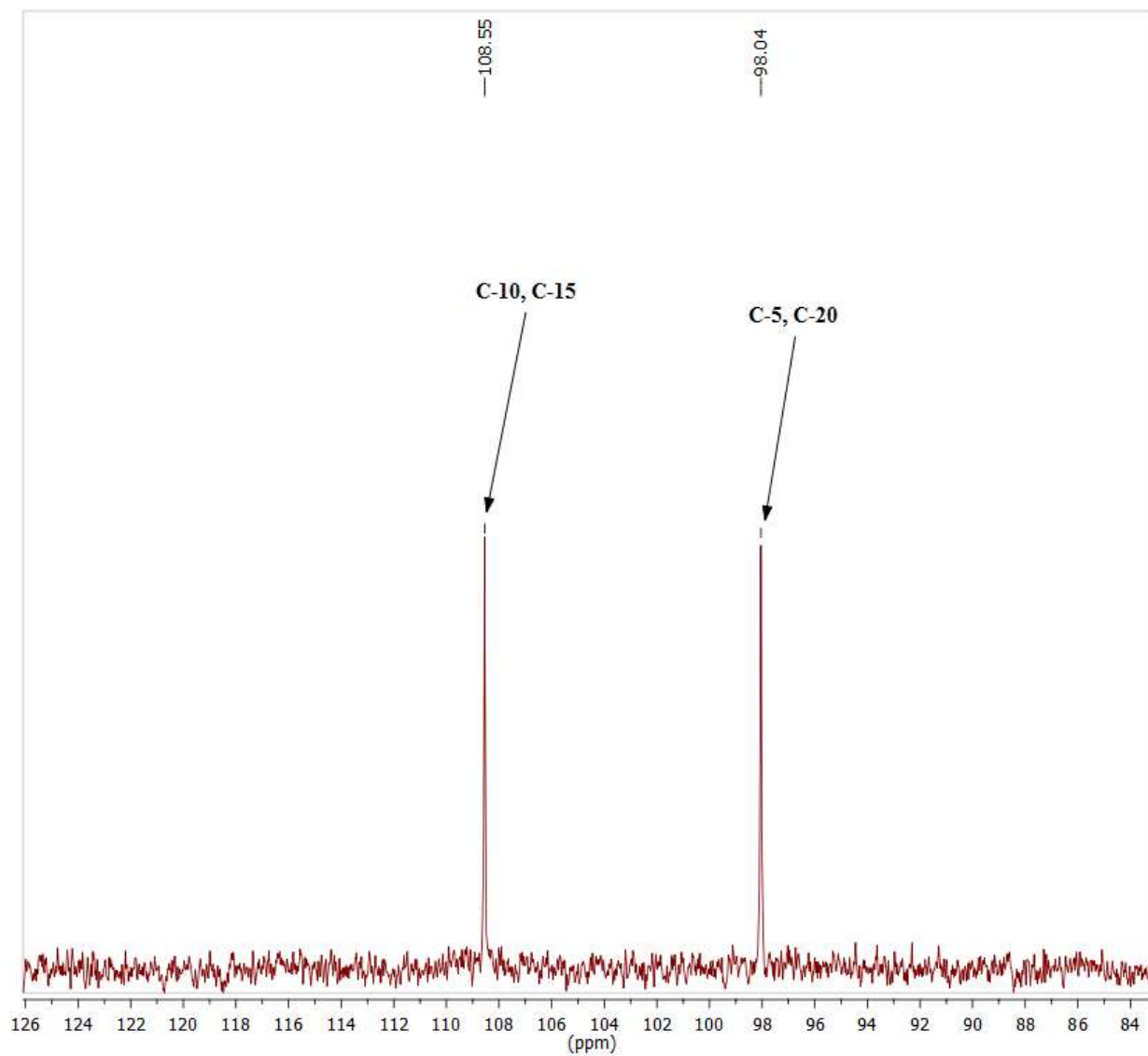


Figura 81. Expansão 3 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18.

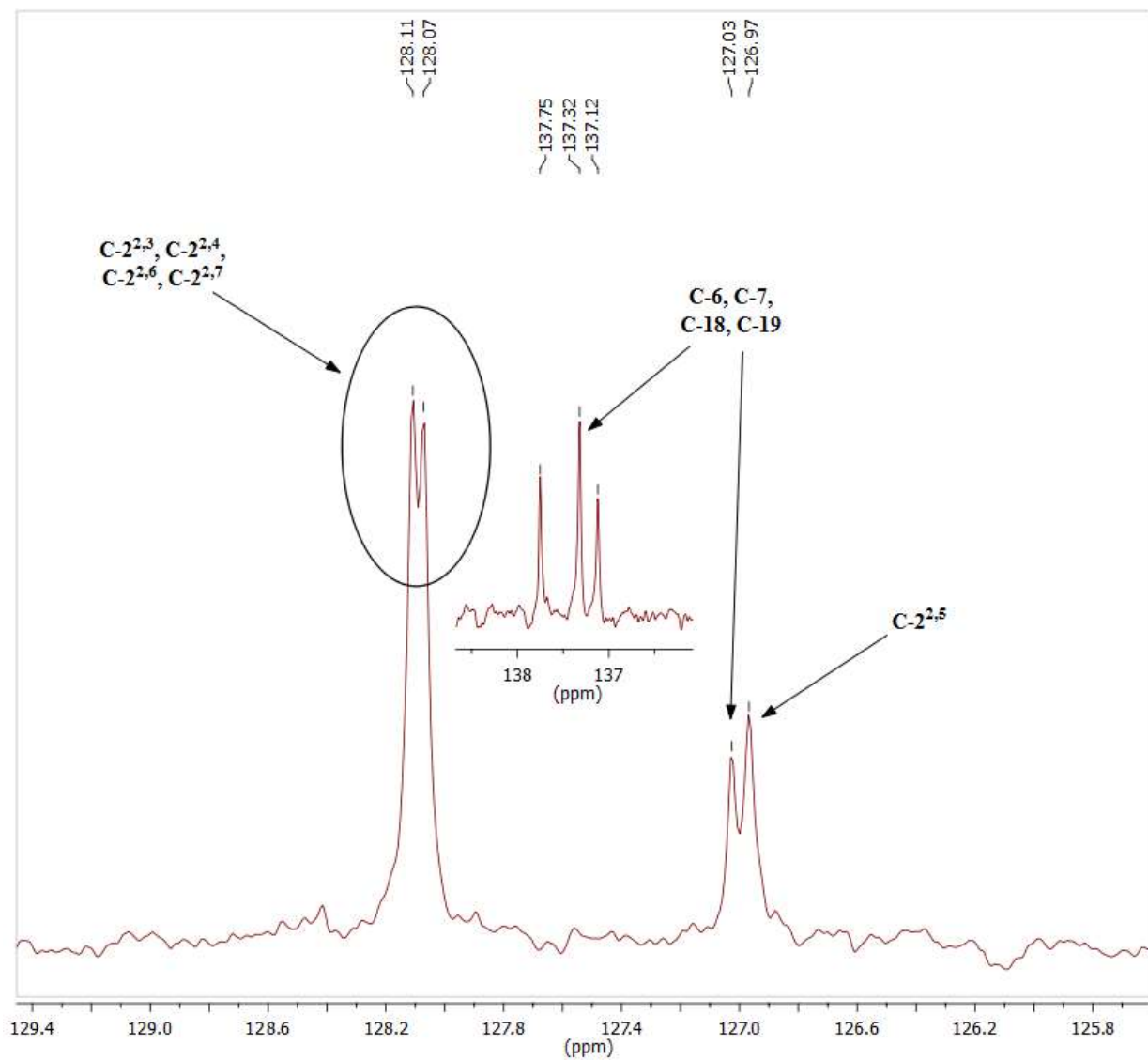


Figura 82. Expansão 4 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18.

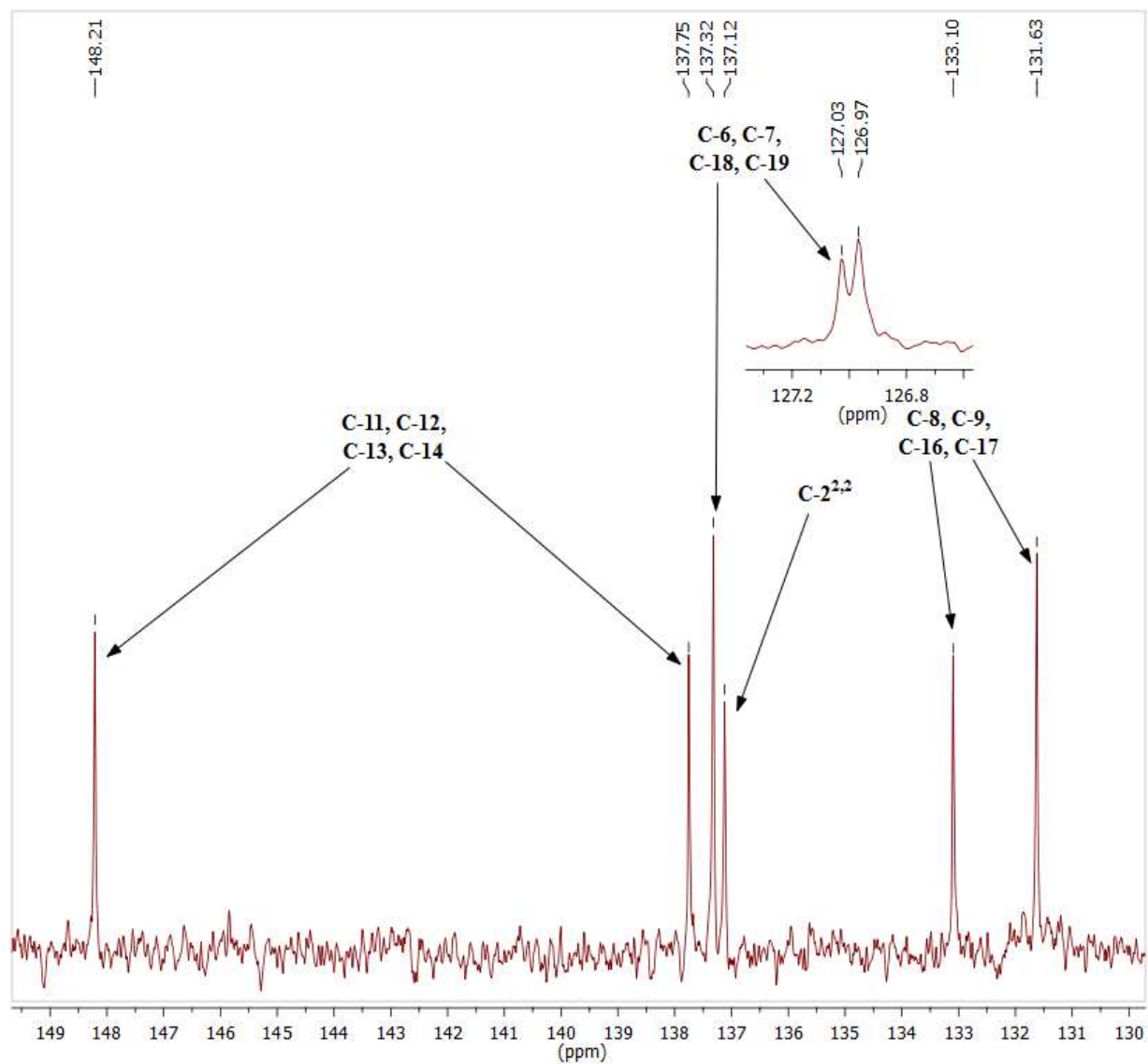


Figura 83. Expansão 5 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18.

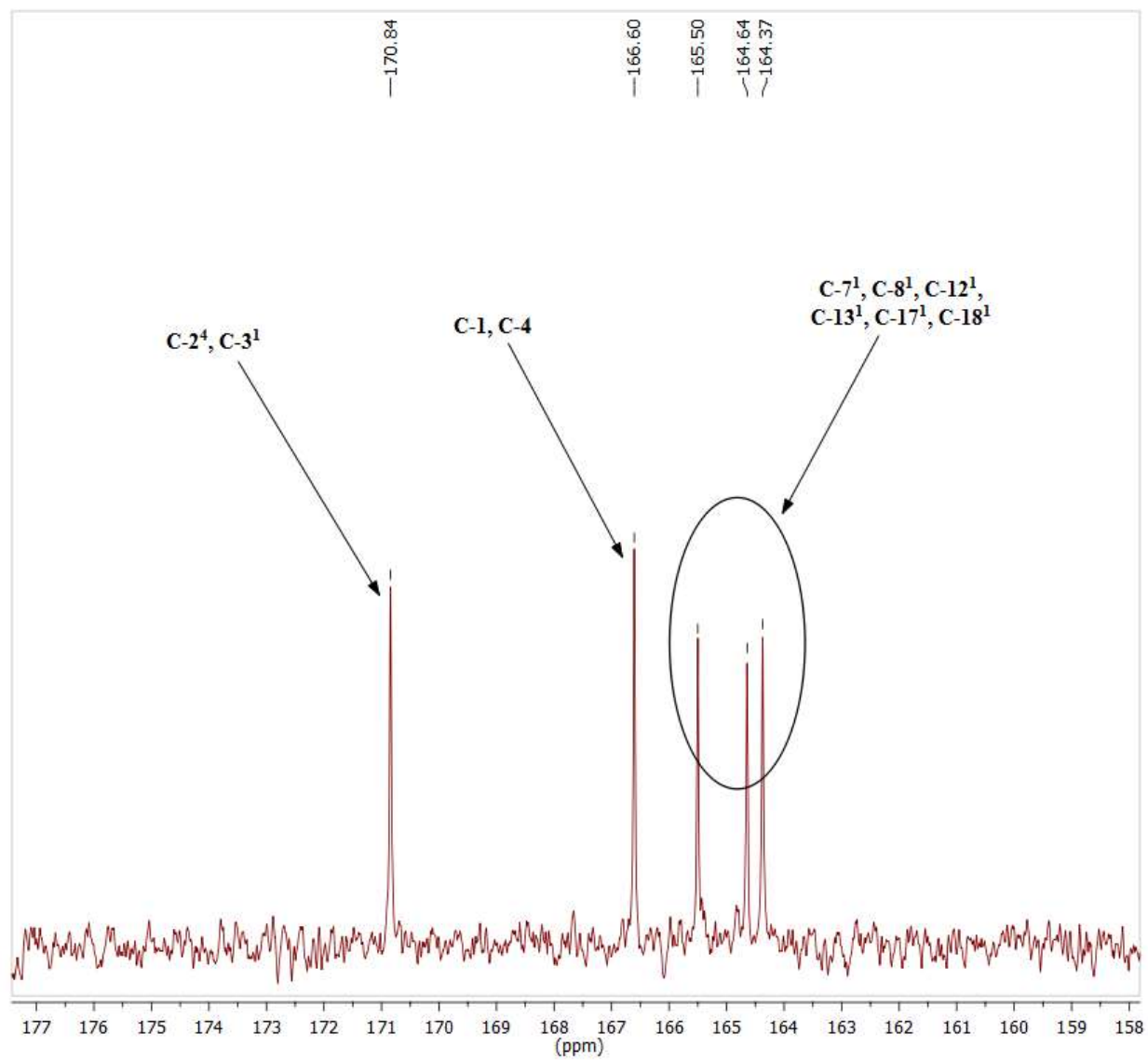


Figura 84. Expansão 6 do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18.

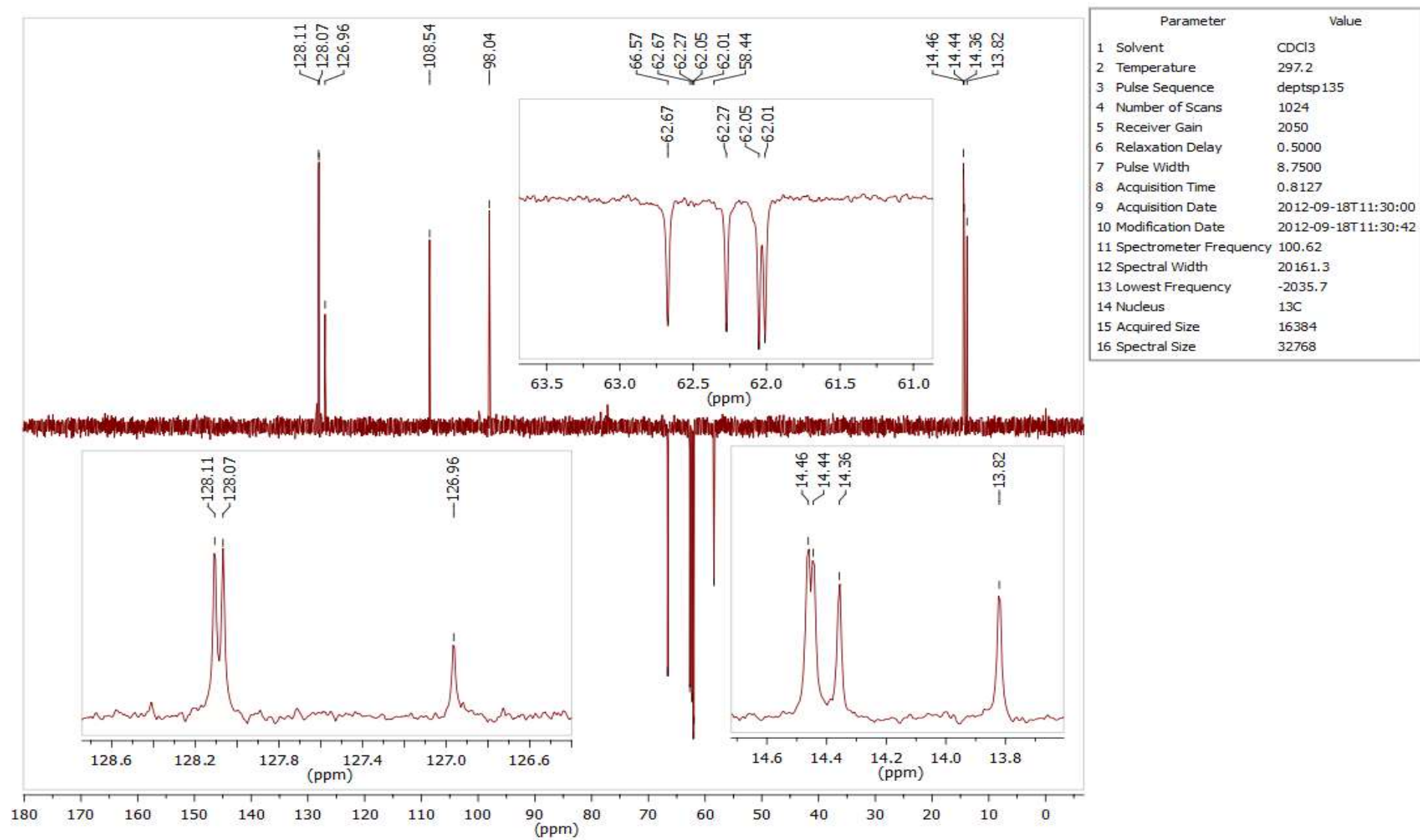


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **18**.

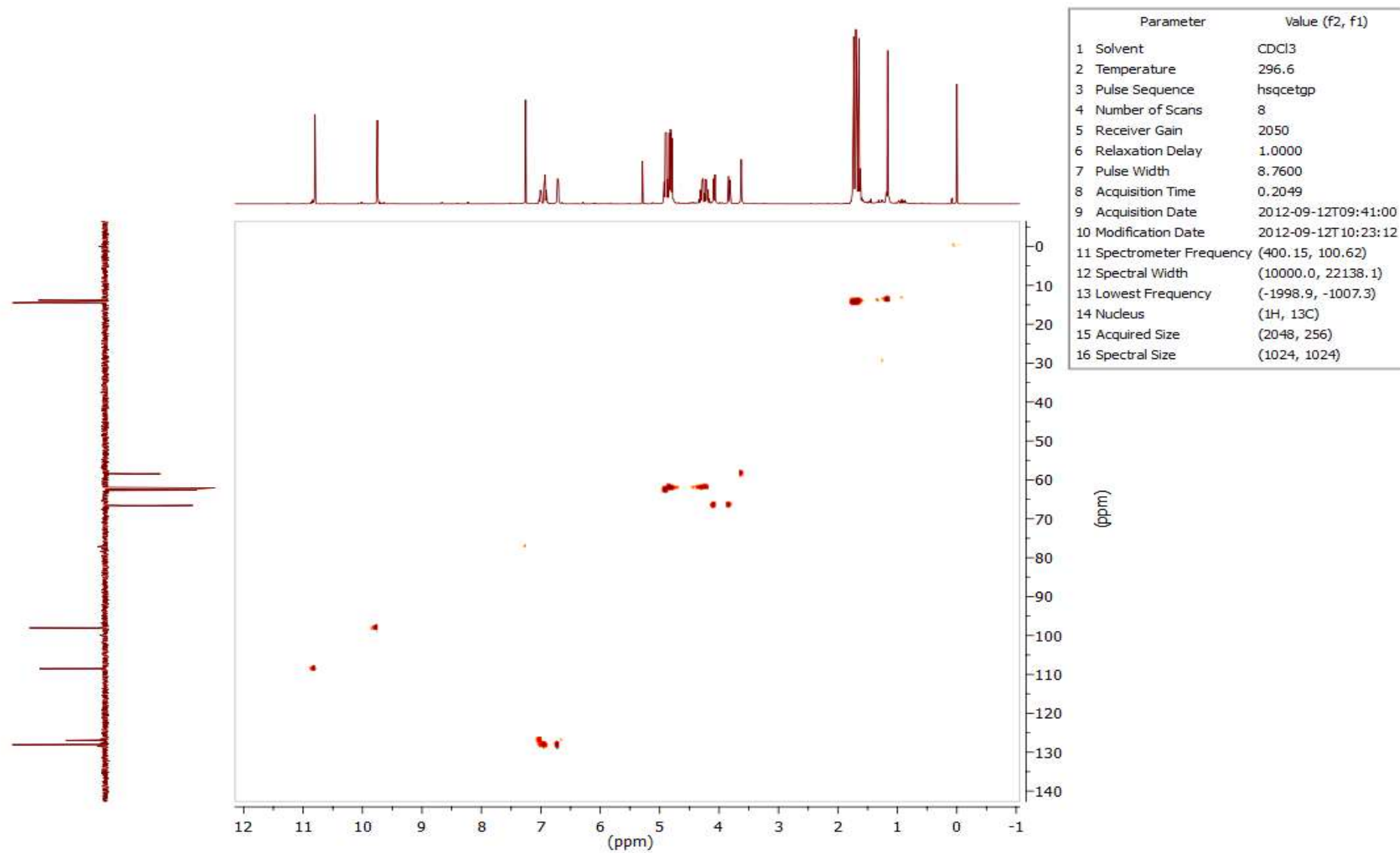


Figura 86. Espectro de RMN de gHSQC do composto **18**.

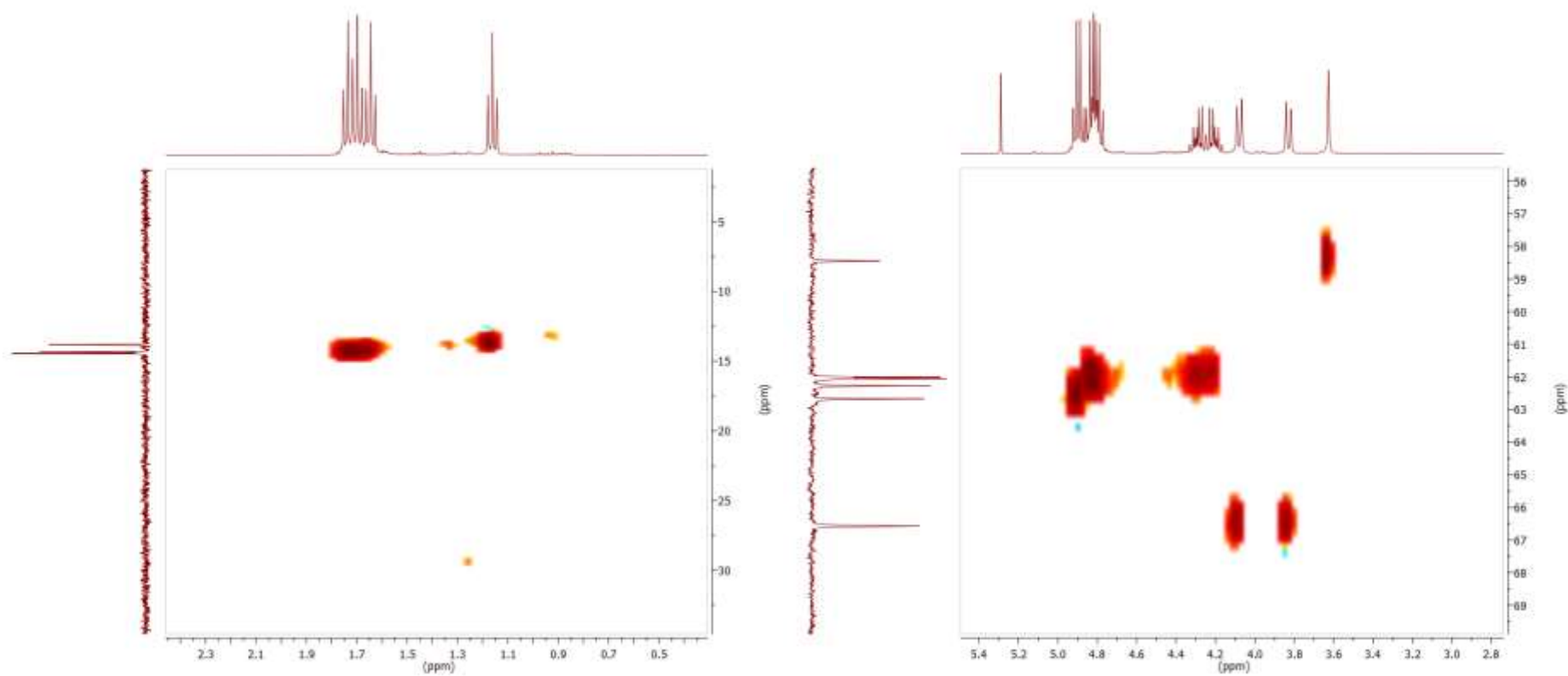


Figura 87. Expansão 1 dos espectros de RMN de gHSQC do composto **18**.

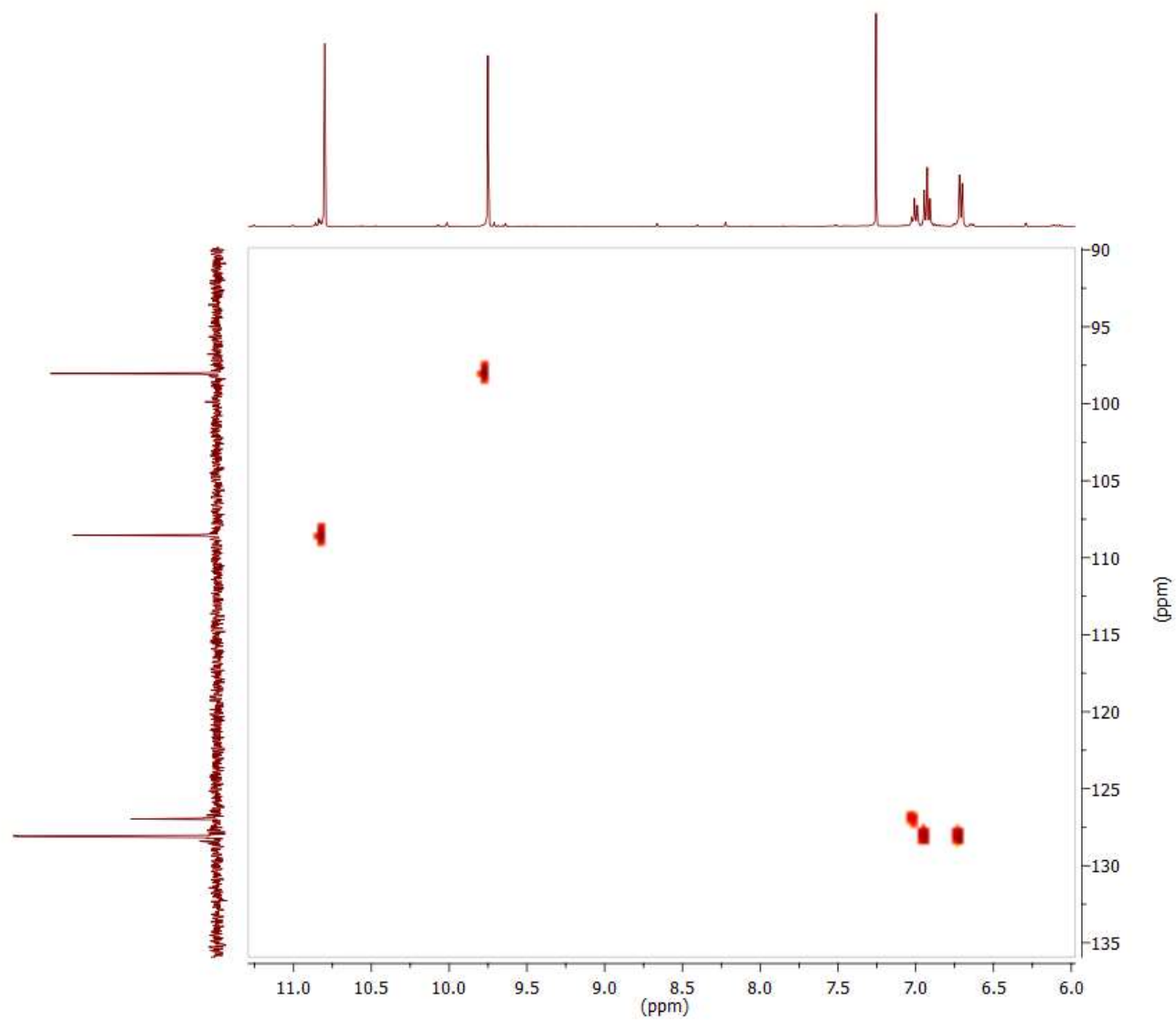


Figura 88. Expansão 2 do espectro de RMN de gHSQC do composto **18**.

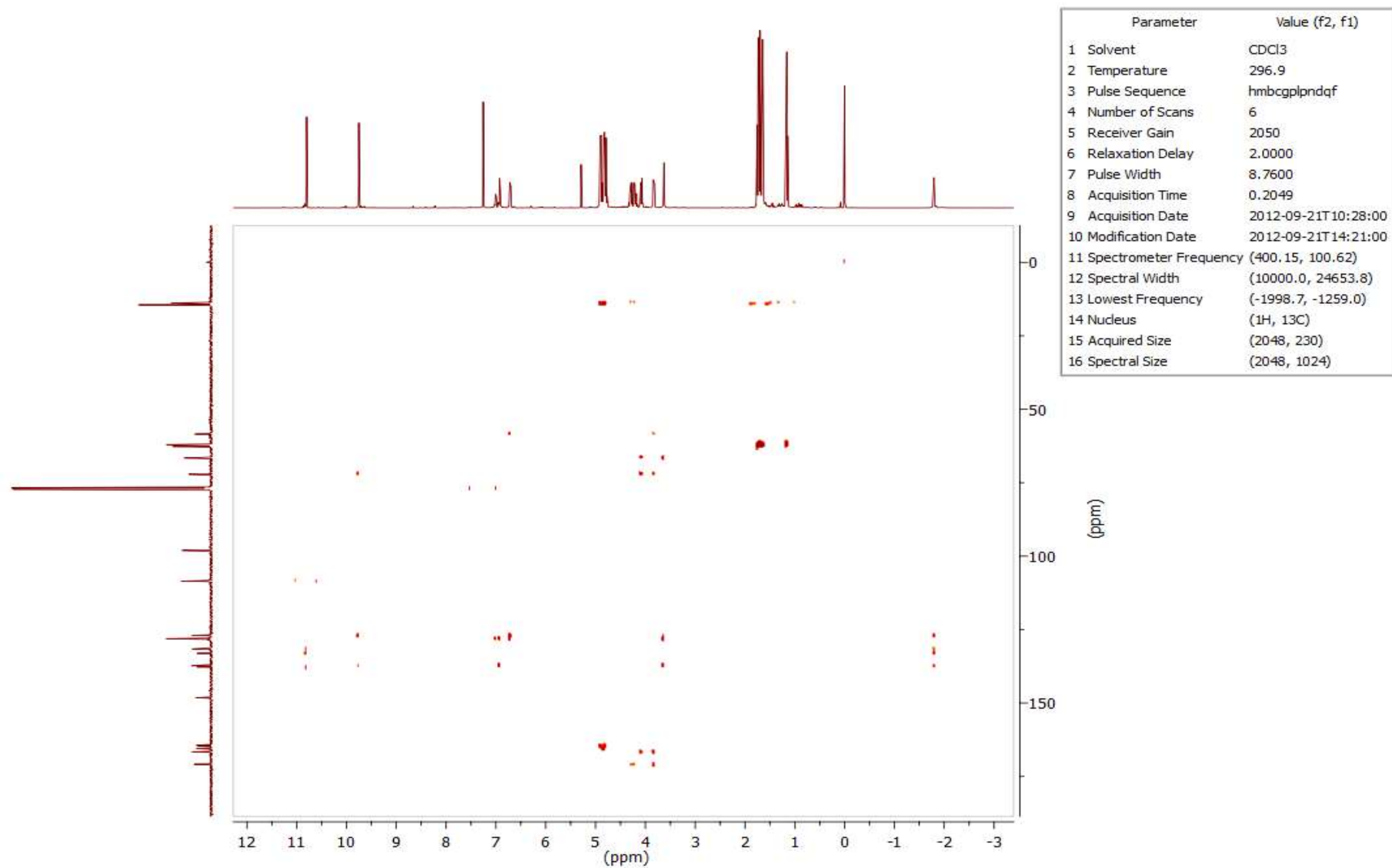


Figura 89. Espectro de RMN de gHMBC do composto **18**.

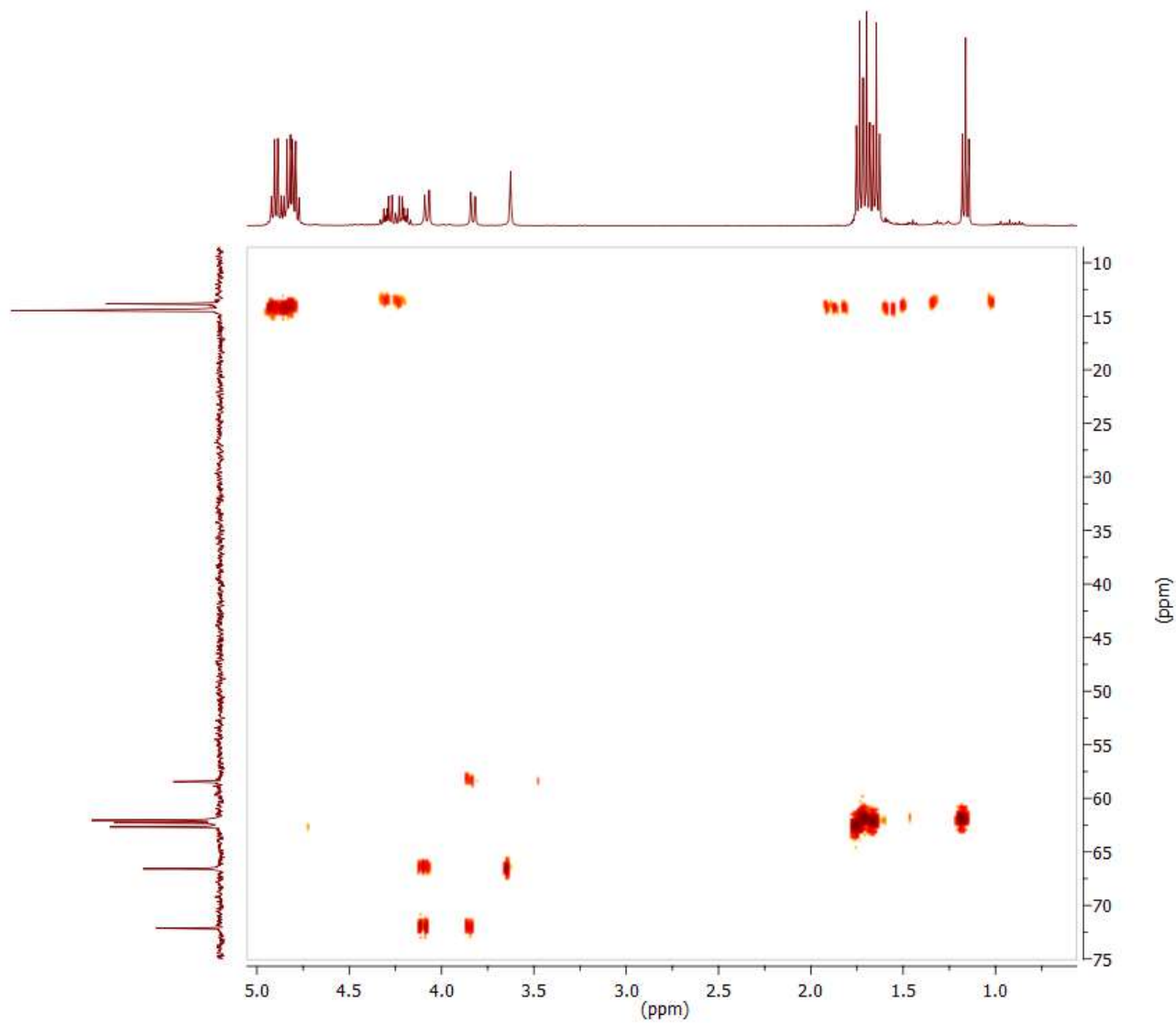


Figura 90. Expansão 1 do espectro de RMN de gHMBC do composto **18**.

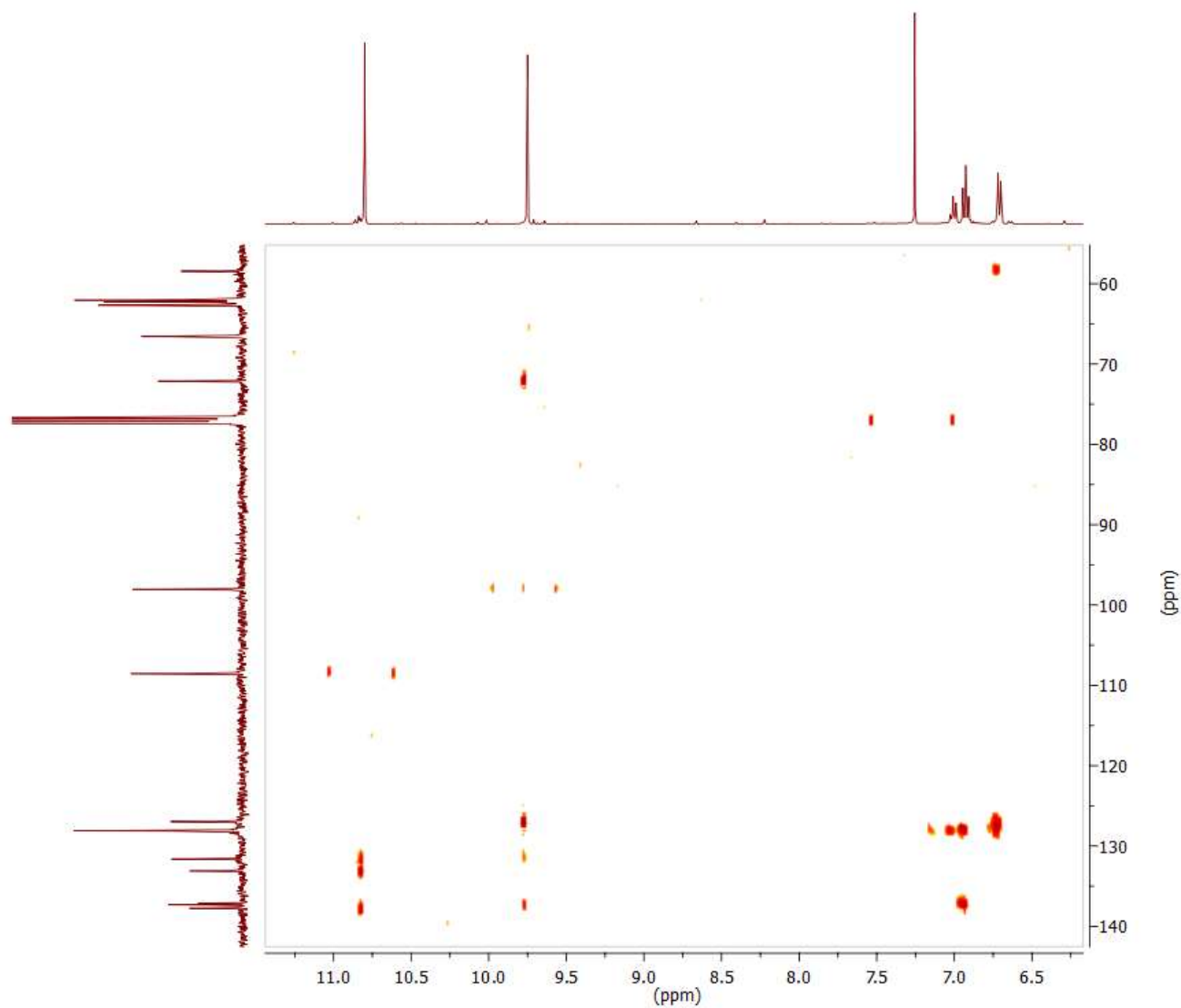


Figura 91. Expansão 2 do espectro de RMN de gHMBC do composto **18**.

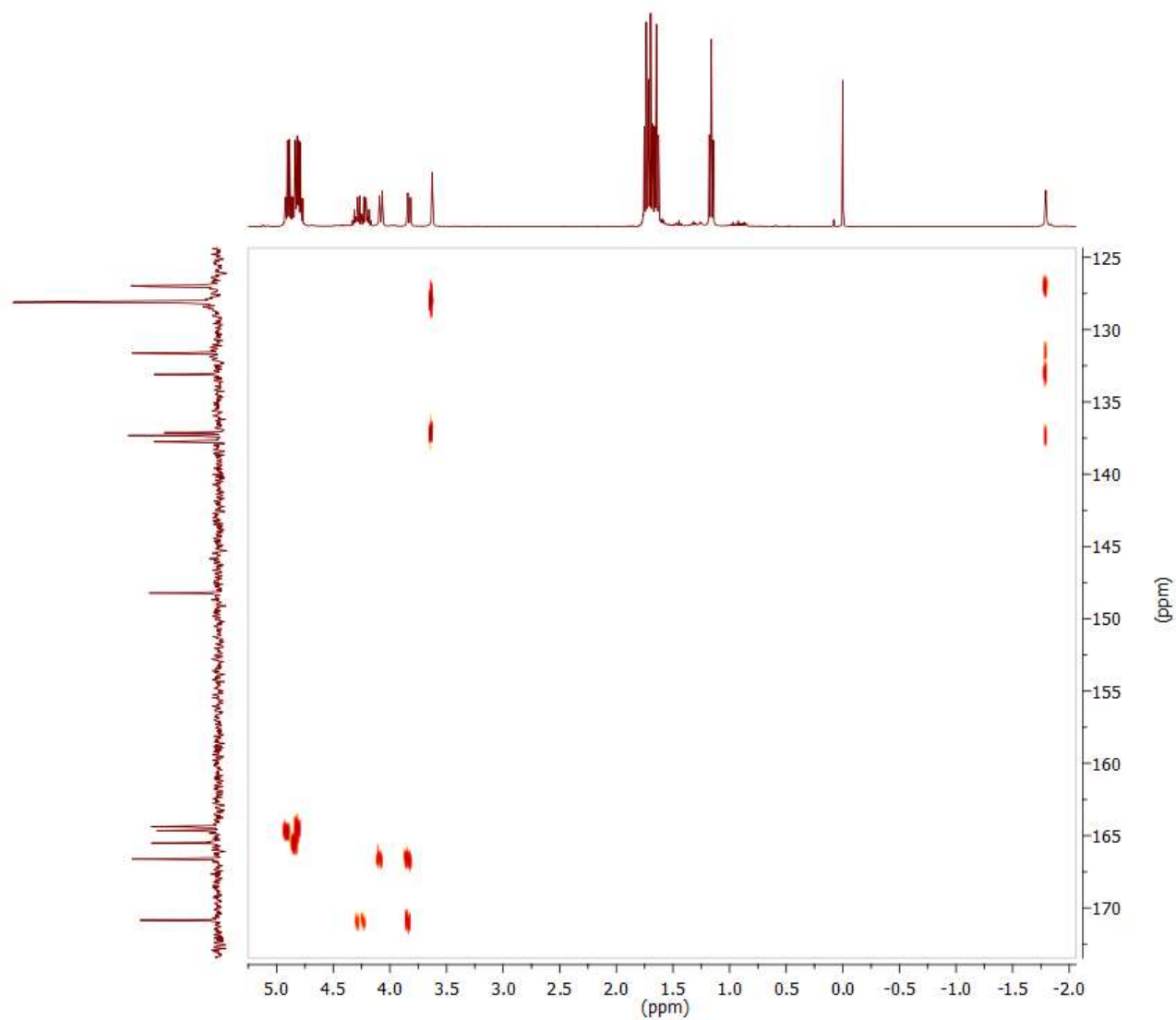


Figura 92. Expansão 3 do espectro de RMN de gHMBC do composto **18**.

8. *Espectros de UV-Vis*

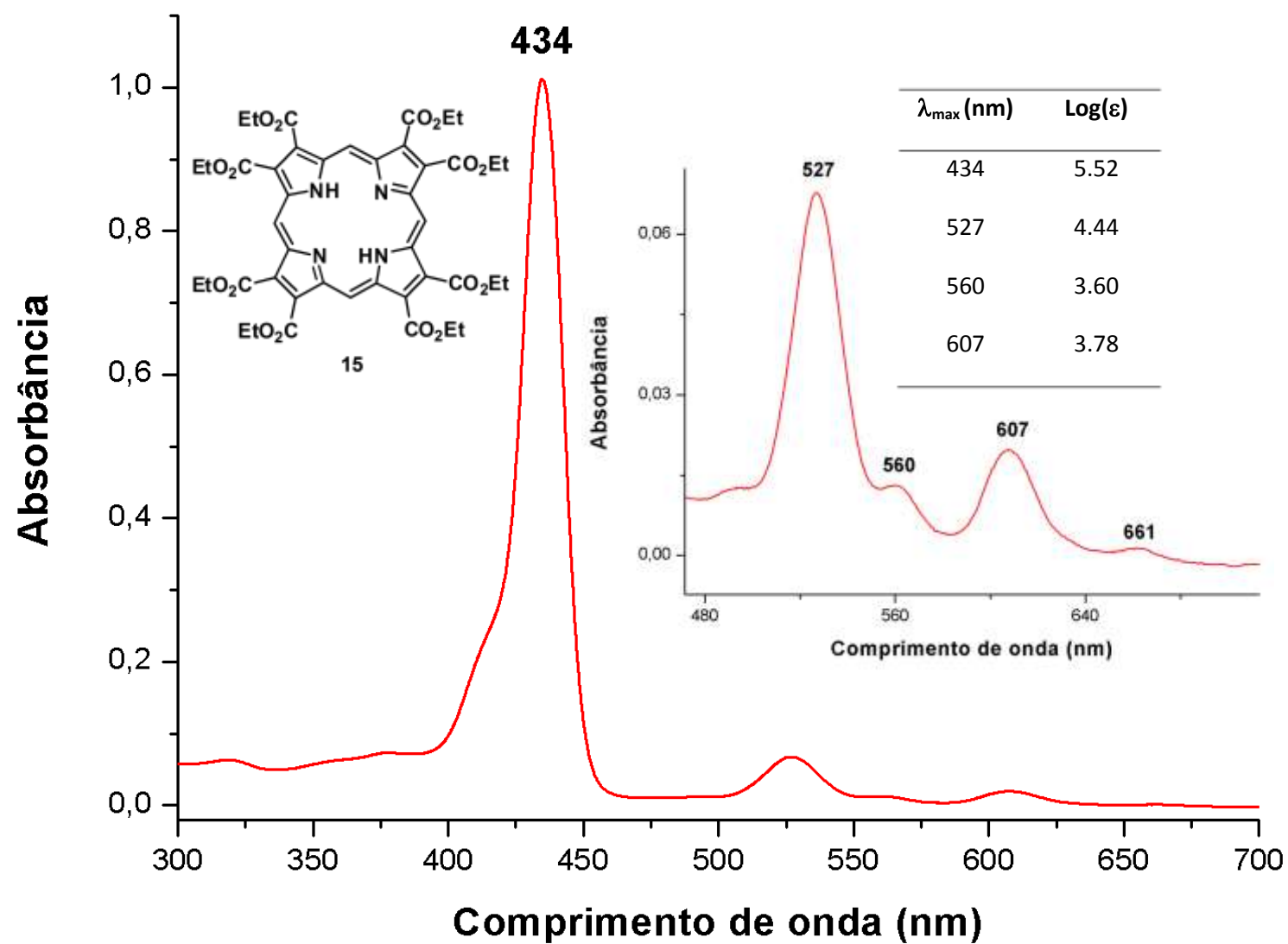


Figura 93. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto 15.

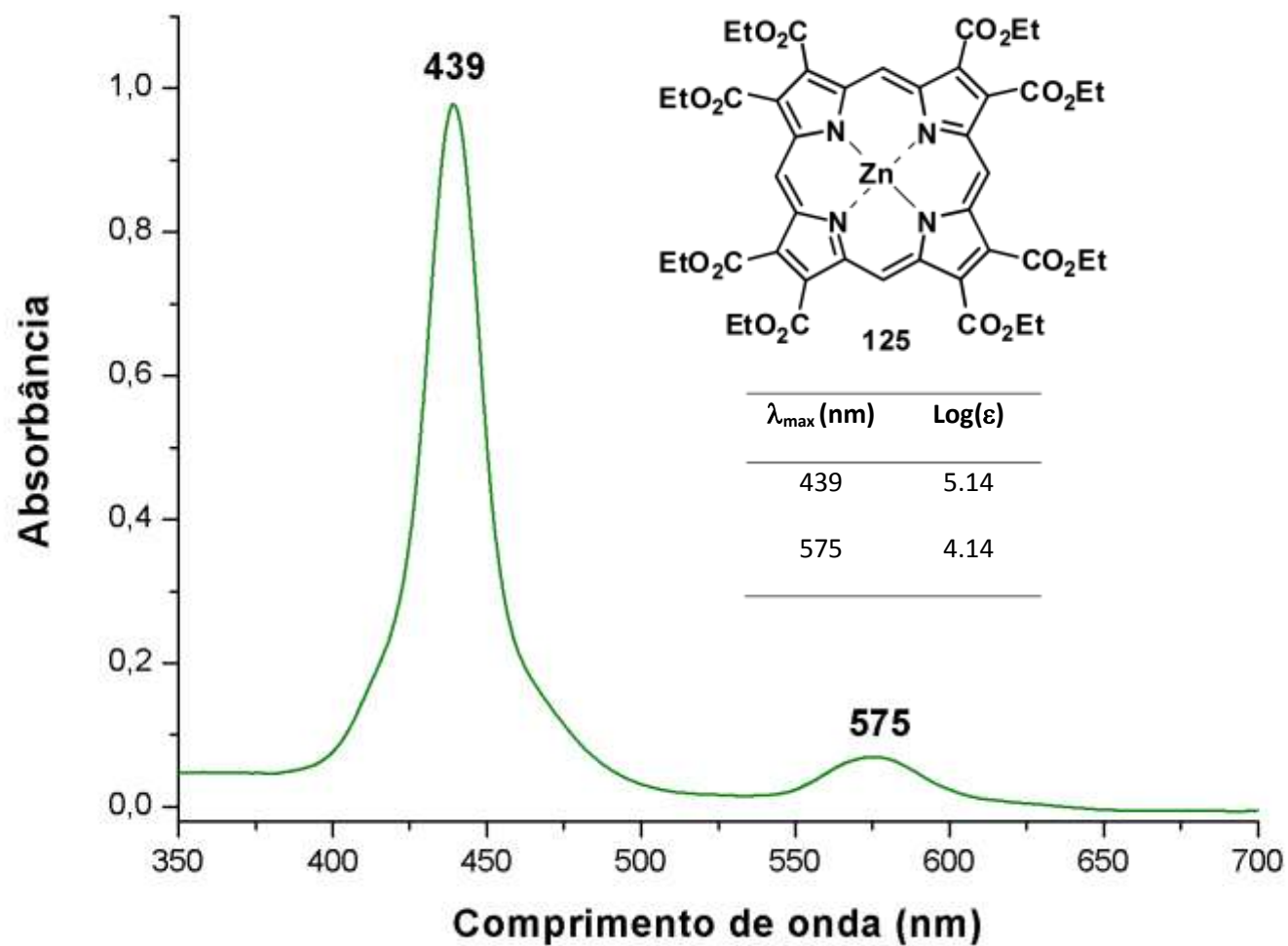


Figura 94. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto **125**.

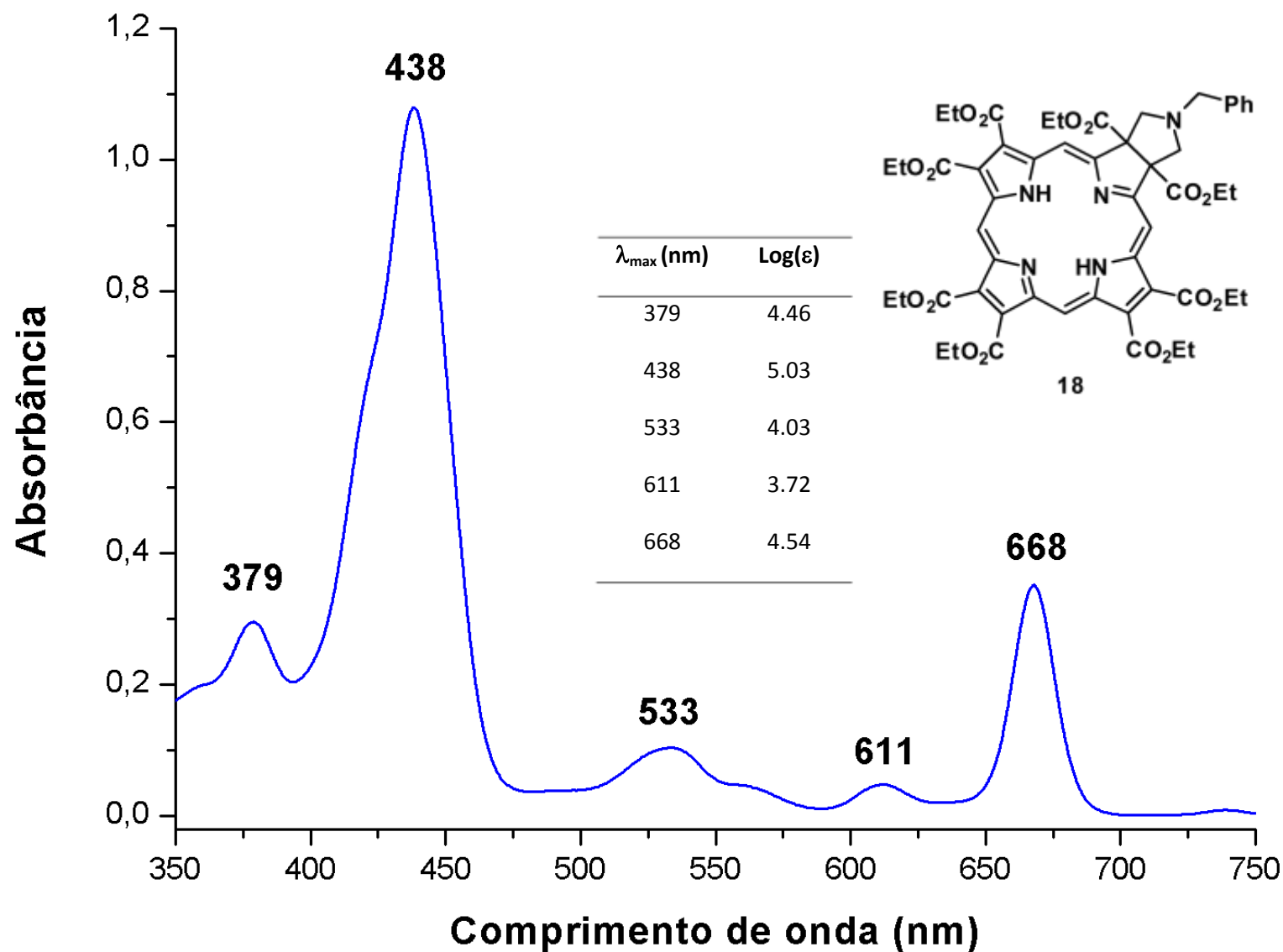


Figura 95. Espectro de UV-Vis e coeficientes de absorvidade molar (ϵ) em CHCl_3 composto 18.

9. *Espectros de Massa de Alta Resolução*

tam 06 IN MEOH PHOSP AC

2010-TAM 06-03 6 (0.119)

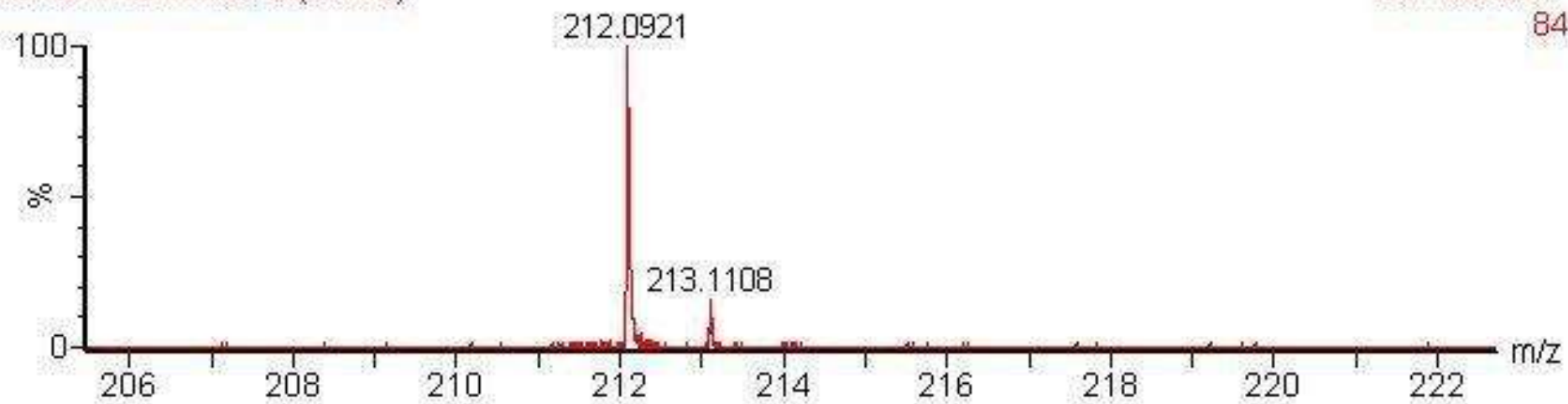
TOF MS ES+
84

Figura 96. Espectro de HRMS (ESI-TOF) do composto **3**.

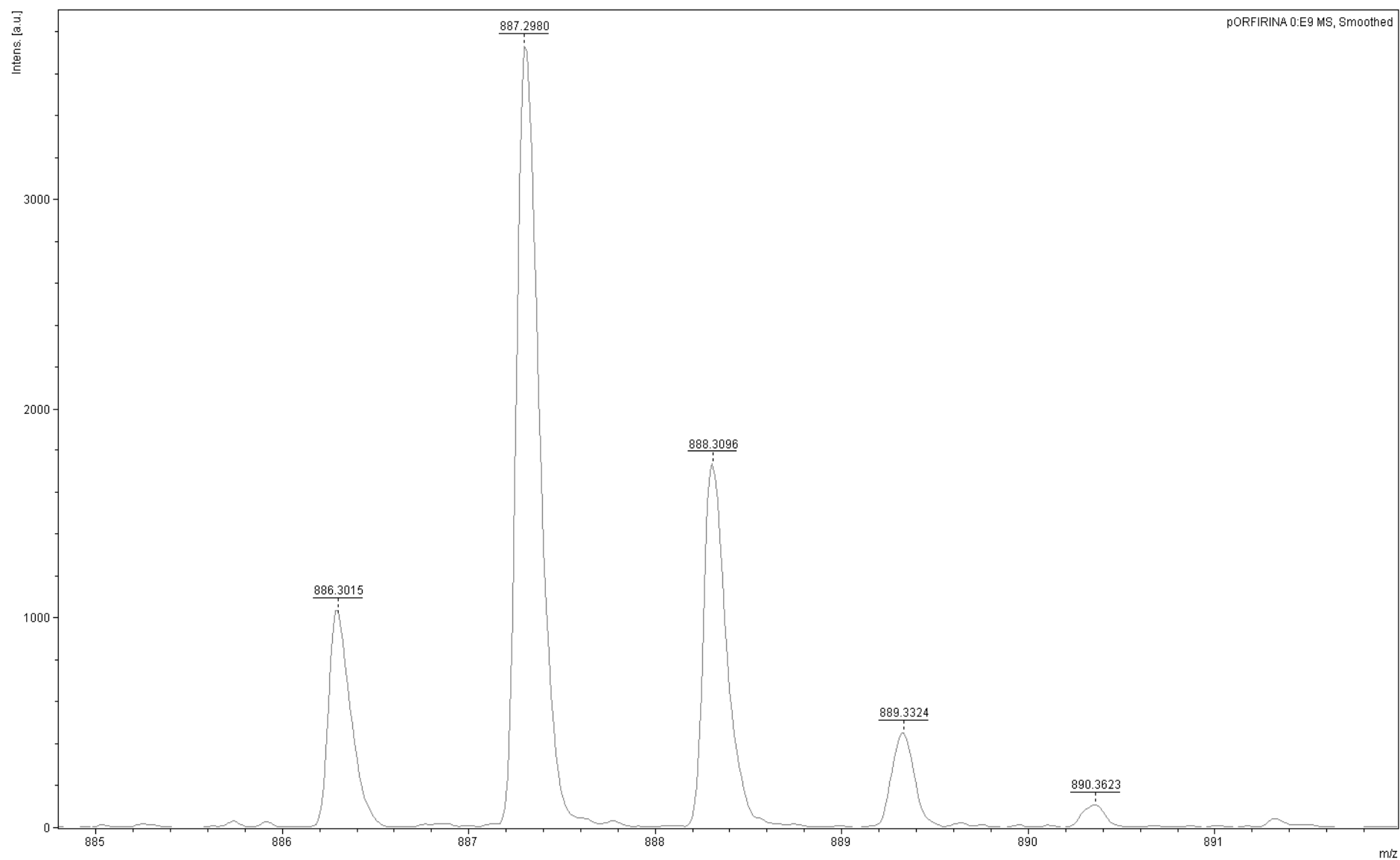


Figura 97. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto **15**.

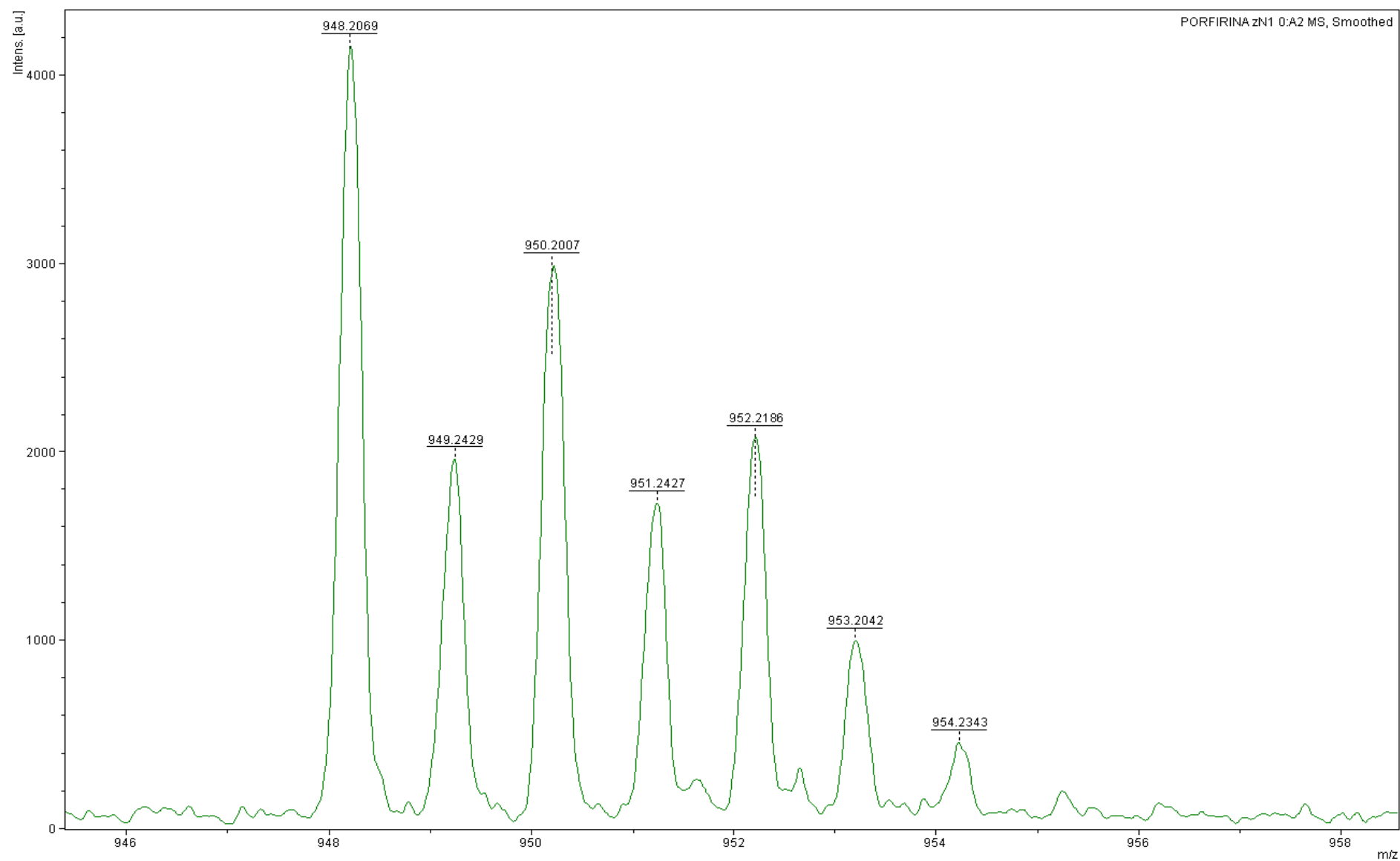


Figura 98. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto **125**.

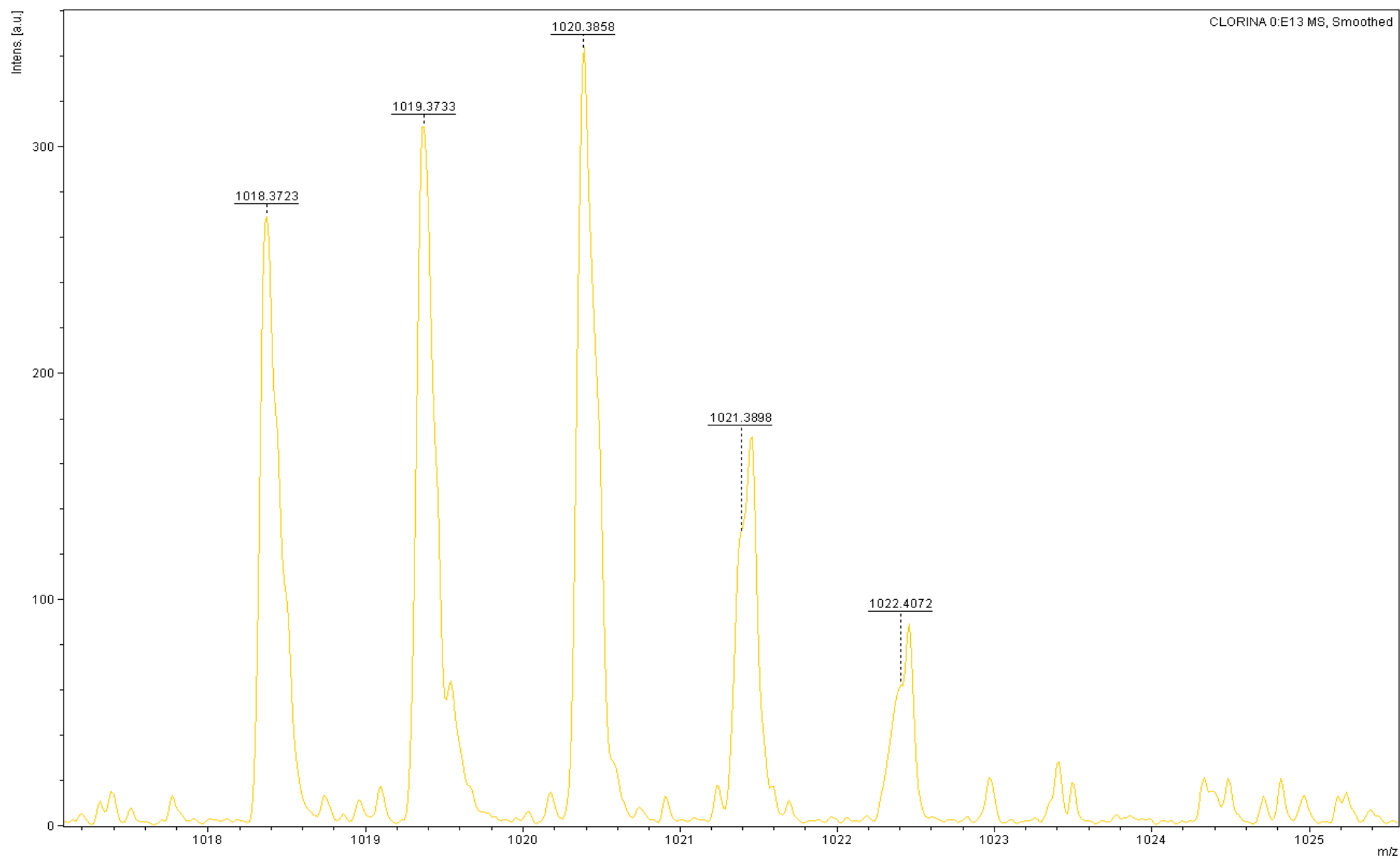


Figura 99. Espectro de HRMS (MALDI-TOF) do composto **18**.

10. Referências Bibliográficas

- ¹ RAAB, O. "Ueber die wirkung fluorescierenden stoffe auf infusorien".Z. Biol., **39**:
- ² SIMPLÍCIO, F.I.; MAIONCHI, F.& HIOKA, N. "Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos".Quim. Nova, **25** (5): 801, 2002.
- ³ BONNETT, R. "Photodynamic therapy in historical perspective".Rev. Contemp. Pharmacother.,**10** (1): 1,1999.
- ⁴JESIONEK, A.&VON TAPPEINER, H."Zur behandlung der hautcarcinome mitfluoreszierenden stoffen".Dtsch. Ark. Klin. Med.,**82**: 223, 1905.
- ⁵ STERNBERG, E.D.; DOLPHIN, D. & BRÜCKNER, C. "Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy".Tetrahedron, **54** (17): 4151,1998.
- ⁶ a) LAURENS, H. "The Physiological Effects of Radiation Energy". Tudor Press: New York, 1933. b) MEYER-BETZ, F. Deutsches Arch. Klin. Med., **112**: 476, 1913.
- ⁷ BONNET, R. "Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy". Chem. Soc. Rev.,**24**: 19, 1995.
- ⁸ TANELIAN, C.; MECHIN, R.; SEGHROUCHNI, R.& SCHWEITZER, C. "Mechanistic and kinetic aspects of photosensitization in the presence of oxygen".Photochemistry and Photobiology, **71**: 12, 2000.
- ⁹ SMITH, G. J.;"Photo-oxidation of tryptophan sensitized by methylene blue".J. Chem. Soc. Faraday Transaction II, **74**: 1350, 1978.
- ¹⁰ OCHSNER, M. "Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours".J. Photochemistry and Photobiology B, **39**:1, 1997.
- ¹¹ SONGCA, S. P. & MBATHA, B. "Solubilization of meso-tetraphenylporphyrin photosensitizers by substitution with fluorine and with 2,3-dihydroxy-1-propyloxy groups". J. Pharm. Pharmacol.,**52**: 1361, 2000.
- ¹² GROSSWEINER, L. I.; PATEL, A. S. & GROSSWEINER, J. B. "Type I and type II mechanisms in the photosensitized lysis of phosphatidylcholine liposomes by hematoporphyrin". Photochemistry and Photobiology,**36**: 159, 1982.
- ¹³ a) CALZAVARA-PINTON, P. G.; VENTURINI, M. & SALA, R. "Photodynamic therapy: update 2006 part 1: photochemistry and photobiology". J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.,**21**: 293, 2007. b) CALZAVARA-PINTON, P. G.; VENTURINI, M. & SALA, R. "Photodynamic therapy: update 2006 part 2: clinical results". J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.,**21**: 439, 2007. c) JUZENIENE, A. & MOAN, J. "The history of PDT in norway part one: identification of basic mechanisms of general PDT". Photodiag. Photodyn. Ther., **4**: 3, 2007. d) DE-YU, X. "Research and development of photodynamic therapy photosensitizers in China". Photodiag. Photodyn. Ther.,**4**: 13, 2007. e) JUZENIENE A.& MOAN, J. "The history of PDT in norway part II. Recent advances in general PDT and ALA-PDT".Photodiag.Photodyn.Ther.,**4**: 80, 2007. f)

CASAS, A. & BATLLE, A. "Photodynamic therapy in Argentina". *Photodiag. Photodyn. Ther.*, **3**: 205, 2006. g) LANG, K.; MOSINGER, J. & WAGNEROVÁ, D. M. "Photophysical properties of porphyrinoid sensitizers non-covalently bound to host molecules; models for photodynamic therapy". *Coord. Chem. Rev.*, **248**: 321, 2004. h) DETTY, M. R.; GIBSON, S. L. & WAGNER, S. J. "Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy". *J. Med. Chem.*, **47**: 3897, 2004. i) SIMPLICIO, F. I.; MAIONCHI, F. & HIOKA, N. "Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos". *Quim. Nova*, **25**: 801, 2002. j) PUSHPAN, S. K.; VENKATRAMAN, S.; ANAND, V. G.; DANKAR, J.; PARMESWARAN, D.; GANESAN, S. & CHADRASHEKAR, T. K. "Porphyrins in photodynamic therapy - a search for ideal photosensitizers". *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2**: 187, 2002. k) MADSEN, S. J.; SUN, C.; TROMBERG, B. J.; WALLACE, V. P. & HIRSCHBERG, H. "Photodynamic therapy of human glioma spheroids using 5-aminolevulinic acid". *Photochemistry and Photobiology*, **72**: 128, 2000. l) MORI, H.; SAKATA, I.; OBANA, A.; NAKAJIMA, S.; HIKIDA, M. & KUMAI, T. "Photodynamic therapy for experimental tumors using ATX-S10(Na), a hydrophilic chlorin photosensitizer, and diode laser". *Jpn. J. Cancer Res.*, **91**: 753, 2000. m) ALI, H. & VAN LIER, J. E. "Metal complexes as photo- and radiosensitizers". *Chem. Rev.*, **99**: 2379, 1999. n) STERNBERG, E. D. & DOLPHIN, D. "Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy". *Tetrahedron*, **54**: 4151, 1998. o) DOLPHIN, D. "1993 Syntex sward lecture photomedicine and photodynamic therapy". *Can. J. Chem.*, **72**: 1005, 1994.

¹⁴ RIBEIRO, J. N.; JORGE, R. A.; DA SILVA, A. R.; FLORES, A. V.; RONCHI, L. M. & TEDESCO, A. C. "Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica através da fotoxidação de triptofano". *Ecl. Quím.*, **32**: 7, 2007.

¹⁵ BONNET, R. & MARTINEZ, G. "Photobleaching of sensitizer used in photodynamic therapy". *Tetrahedron*, **57** (47), 9513, 2001.

¹⁶ CARVALHO, C. M. B.; BROCKSOM, T. J. & DE OLIVEIRA, K. T. "Tetrabenzoporphyrins: synthetic developments and applications", *Chem. Soc. Rev.*, DOI: 10.1039/c0xx00000x.

¹⁷ a) ROTHEMUND, P. "A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin". *J. Am. Chem. Soc.*, **58**: 625, 1936. b) ROTHEMUND, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **61**: 2912, 1939.

¹⁸ ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J. & KORSAKOFF, L. "A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine". *J. Org. Chem.*, **32**: 476, 1967.

¹⁹ TOMÉ, J. P. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; MENDONÇA, A. F.; PEGADO, I. N.; DUARTE, R. & VALDEIRA, M. L. "Synthesis of glycoporphyrin derivatives and their antiviral activity against herpes simplex virus types 1 and 2". *Bioorg. Med. Chem.*, **13**: 3878, 2005.

- ²⁰ LÓ, S. M. S.; DUCATTI, D. R. B.; DUARTE, M. E. R.; BARREIRA, S. M. W.; NOSEDA, M. D. & GONÇALVES, A. G. "Synthesis of meso-tetraarylporphyrins using SeO₂ as oxidant". *Tetrahedron Lett.*, **52** (13): 1441, 2011.
- ²¹ MIKROYANNIDIS, J. A.; CHARALAMBIDIS, G.; COUTSOLELOS, A. G.; BALRAJU, P. & SHARMA, G. D. "Novel zinc porphyrin with phenylenevinylene meso-substituents: Synthesis and application in dye-sensitized solar cells". *Journal of Power Sources*, **196** (15): 6622, 2011.
- ²² TEMELLI, B. & UNALEROGLU, C. "Synthesis of meso-tetraphenyl porphyrins via condensation of dipyrromethanes with *N*-tosyl imines". *Tetrahedron*, **65** (10): 2043, 2009.
- ²³ LINDSEY, J. S.; HSU, H. C. & SCHREIMAN, I. C. "Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions". *Tetrahedron Lett.*, **27**: 4969, 1986.
- ²⁴ LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C. & MARGUERETTAZ, A. M. J. "Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions". *J. Org. Chem.*, **52**: 827, 1987.
- ²⁵ WAGNER, R. W. & LINDSEY, J. S. "Boron-dipyrromethene dyes for incorporation in synthetic multi-pigment light-harvesting arrays". *Pure & Appl. Chem.*, **68** (7): 1373, 1996.
- ²⁶ GALEZOWSKI, M. & GRYKO, D. T. "Synthesis of Locked meso- β -Substituted Chlorins via 1,3-Dipolar Cycloaddition". *J. Org. Chem.*, **71**: 5942, 2006.
- ²⁷ HELBERGER, J. H.; REDAY, A. V. & HEVER, D. B. "Über die einwirkung von metallen auf o-cyanacetophenon sowie auf 3-methylphtalimidin; synthese des tetrabenzoporphins. III. mitteilung zur kenntnis der benzoporphine", *J. Liebigs Ann. Chem.*, **533** (1): 197, 1938.
- ²⁸ LINSTAD, R. P. & WEISS, F. T. "Phthulocyanines and related compounds. part XX. further investigations on tetrabenzporphin and allied substances", *J. Chem. Soc.*, 2975, 1950.
- ²⁹ KOPRANENKOV, V. N.; DASHKEVICH, S. N. & LUK'YANETS, E. A. "meso-Tetraaryltetrabenzoporphines". *Zh. Obshch. Khim.*, **51**: 2513, 1981 [*J. Gen. Chem. USSR.*, **51**: 1981. (Engl. Transl.)].
- ³⁰ LUK'YANETS, E. A.; DASHKEVICH, S. N. & KOBAYASHI, N. "Improved method of synthesis of zinc meso-tetraphenyltetrabenzoporphine". *Zh. Obshch. Khim.*, **63**: 1411, 1993 [*Russ. J. Gen. Chem.*, **63**: 1993 (Engl. Transl.)].
- ³¹ GALANIN, N. E.; KOLESNIKOV, N. A.; KUDRIK, E. V. & SHAPOSHNIKOV, G. P. "Synthesis and spectral characteristics of unsymmetrical porphirazines with triphenylmethyl groups". *Zh. Org. Khim.*, **40**: 297, 2004 [*Russ. J. Org. Chem.*, **40**: 2004 (Engl. Transl.)].

- ³² REMY, D. E. "A versatile synthesis of tetrabenzoporphyrins". *Tetrahedron Lett.*, **24** (14): 1451, 1983.
- ³³ FINIKOVA, O.; CHEPRAKOV, A.; BELETSKAYA, I. & VINOGRADOV, S. "An expedient synthesis of substituted tetra-aryltetrabenzoporphyrins". *Chem. Commun.*, 2001, 261.
- ³⁴ FINIKOVA, O. S.; CHEPRAKOV, A. V.; CHERNOV, S. YU.; FILATOV, M. A.; VINOGRADOV, S. A. & BELETSKAYA, I. P. "New selective synthesis of substituted tetrabenzoporphyrins". *Dokl. Akad. Nauk.*, **391** (6): 781, 2003 [*Dokl. Chem.*, 2003 (Engl. Transl.)].
- ³⁵ MAESTRIN, A. P. J.; NERI, C. R.; DE OLIVEIRA, K. T.; SERRA, O. A. & IAMAMOTO, Y. "Extração e purificação de clorofila *a*, da alga *Spirulina maxima*: um experimento para os cursos de química". *Quim. Nova*, **32** (6): 1670, 2009.
- ³⁶ LI, K.; GUO, C. & CHEN, Q. "Efficient One-Pot Regioselective Synthesis of 2,3-dibromo-5,10,15,20-tetraarylporphyrins from 5,10,15,20-tetra-arylchlorins". *Synlett.*, (17): 2867, 2009.
- ³⁷ SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, M. A. S. & CAVALEIRO, J. A. S. "meso-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions". *Chem. Commun.*, (17): 1767, 1999.
- ³⁸ WYRĘBEK, P.; MIKUS, A. & OSTROWSKI, S. "1,3-Dipolar cycloaddition reaction in porphyrin systems with functionalized alkyl nitrile oxides – synthesis of isoxazoline-fused chlorins". *Heterocycles*, **85** (1): 57, 2012.
- ³⁹ UCHOA, A. F.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAPTISTA, M. S.; BORTOLUZZI, A. J.; IAMAMOTO, Y. & SERRA, O. A. "Chlorin photosensitizers sterically designed to prevent self-aggregation". *J. Org. Chem.*, **76**: 8824, 2011.
- ⁴⁰ DE OLIVEIRA, K. T.; SILVA, A. M. S.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; NERI, C. R.; GARCIA, V. S.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y. & CAVALEIRO, J. A. S. "Synthesis of new amphiphilic chlorin derivatives from protoporphyrin-IX dimethyl ester". *Tetrahedron*, **64** (37): 8709, 2008.
- ⁴¹ a) KNORR, L. "Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazinchinizinderivate". *Chem. Ber.*, **17** (1): 546, 1884. b) KNORR, L. "Synthetische versuche mit dem acetessigester. ii. mittheilung: ueberführung des diacetbernsteinsäureesters und des acetessigesters in pyrrolderivate". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **236**: 290, 1886. c) DAVIES, D. T. "Aromatic Heterocyclic Chemistry", p. 10, Oxford, New York, N.Y., **1992**.
- ⁴² GILCHRIST, T. L. "Heterocyclic Chemistry", 2nd ed., p. 188, John Wiley & Sons, New York, N.Y., **1992**.
- ⁴³ VAN LEUSEN, A. M.; SIDERIUS, H.; HOOGENBOOM, B. E. & VAN LEUSEN, D. "A new and simple synthesis of the pyrrole ring system from Michael acceptors and tosylmethylisocyanides". *Tetrahedron Lett.*, **13** (52): 5337, 1972.

- ⁴⁴ CAREY, F. A. & SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis* 4th Ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, 191-240, 2001.
- ⁴⁵ BARTON, D. H. R. & ZARD, S. Z. "A new synthesis of pyrroles from nitroalkenes". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (16): 1098, 1985.
- ⁴⁶ FAN, H. PENG, J.; HAMANN, M. T. & HU, J-F. "Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms", *Chem. Ver.*, **108**: 264, 2008.
- ⁴⁷ FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; CUNHA, A. C.; PEREIRA, L. O. R. & FERREIRA, M. L. G. "Recent advances in the synthesis of pyrroles". *Org. Prep. Proced. Int.*, **33** (5): 411, 2001.
- ⁴⁸ JOLICOEUR, B.; CHAPMAN, E. E.; THOMPSON, A. & LUBELL, W. D. "Pyrrole protection", *Tetrahedron*, **62** (50): 11531, 2006.
- ⁴⁹ KRAUSE, N. & WINTER, C. "Gold-catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: a powerful access to carbo- and heterocycles", *Chem Rev.*, **111** (3): 1994, 2011.
- ⁵⁰ GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F. & ZENI, G. "Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom", *Chem. Rev.*, **111** (4): 2937, 2011.
- ⁵¹ LIN, C.-H.; LIN, K.-H.; PAL, B. & TSOU, L.-D. "Iterative synthesis of acenes via homo-elongation". *Chem. Commun.*, (7): 803, 2009.
- ⁵² DAVEY, W. & GOTTFRIED, H. "Condensation of o-Phthalaldehyde with Ketones. II". *J. Org. Chem.*, **26**: 3705, 1961.
- ⁵³ ARNOLD, D. P.; NITSCHINSK, L. J.; KENNARD, C. H. L. & SMITH, G. "Preparation of some pyrrole-3,4-dicarboxylic acid derivatives and the crystal structure of 2-methylpyrrolo[3,4-clpyrrole-1,3(h2, 5h)-dione". *Aust. J. Chem.*, **44** (2): 323, 1991.
- ⁵⁴ MAGNUS, P.; DANIKIEWICZ, W. & KATOH, T. "Synthesis of helical poly-pyrroles. multiple atropisomerism resulting in helical enantiomeric conformations" *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (6): 2465, 1990.
- ⁵⁵ ZAKHARKIN, L. I. & KHORLINA, I. M. "Reduction of esters of carboxylic acids into aldehydes with diisobutylaluminium hydride". *Tetrahedron Lett.*, **3** (14): 619, 1962.
- ⁵⁶ KIM, M. S.; CHOI, Y. M. & AN, D. K. "Lithium diisobutyl-t-butoxyaluminum hydride, a new and efficient reducing agent for the conversion of esters to aldehydes", *Tetrahedron Lett.*, **48** (29): 5061, 2007.
- ⁵⁷ OI, R. & SHARPLESS, K. B. "3-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-1,5-dihydro-3h-2,4-benzodioxepine", *Org Synth. Coll.*, **9**: 251, 1998.

- ⁵⁸Kürti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier, 276-277, 2005.
- ⁵⁹HSU, D.-T. & LIN, C.-H. "Synthesis of benzo[c] and naphtho[c]heterocycle diesters and dinitriles via homoelongation", J. Org. Chem., **74**: 9180, 2009.
- ⁶⁰ FIROUSABADI, H.; VESSAL, B. & NADERI, M. "Bispyridinesilver permanganate [Ag(C₅H₅N)₂]MnO₄: an efficient oxidizing reagent for organic substrates", Tetrahedron Lett., **23** (17): 1847, 1982.
- ⁶¹ KURODA, C.; KOSHIO, H.; KOITO, A.; SUMIYA, H.; MURASE, A. & HIRONO, Y. "Nazarov cyclization of 4-cycloalkylidene-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-one derivatives. synthesis of spiro[4.5]decane, spiro[4.4]nonane, and their derivatives", Tetrahedron, **56** (35): 6441, 2000.
- ⁶² NEMOTO, H.; KUROBE, H.; FUKUMOTO, K. & KAMETANI, T. "A novel approach to the stereocontrolled synthesis of steroid side chains including the cd-ring system: the first total synthesis of (+)-8 α -(phenylsulfonyl)-des-AB-cholestane and its efficient conversion into grundmann's ketone and vitamin D₃", J. Org. Chem., **51**: 5311, 1986.
- ⁶³ Pereira, F. M. Metátese de Fechamento de Anel: Espiro-Anelação Estereosseletiva / Reações Multicomponentes de **Diels-Alder** na Síntese de Compostos Tricíclicos. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química, - UFSCar, 2011. Dissertação de Mestrado, 208 p.
- ⁶⁴ FILATOV, M. A. & CHEPRAKOV, A. V. "The synthesis of new tetrabenzo- and tetranaphthoporphyrins via the addition reactions of 4,7-dihydroisoindole", Tetrahedron, **67** (19): 3559, 2011.
- ⁶⁵ XU, H.-J.; MACK, J.; DESCALZO, A. B.; SHEN, Z.; KOBAYASHI, N.; YOU, X.-Z. & RURACK, K. "meso-Aryl phenanthroporphyrins: synthesis and spectroscopic properties", Chem. Eur. J., **17** (32): 8965, 2011.
- ⁶⁶ UNO, H.; INOUE, K.; INOUE, T. & ONO, N. "Oligocyclization of 2-(hydroxymethyl)pyrroles with electronwithdrawing groups at β -positions: formation and structural elucidation of porphyrinogens and hexaphyrinogens", Org. Biomol. Chem., **1** (21): 3857, 2003.
- ⁶⁷ TAKEDA, J.; OHYA, T. & SATO, M. "A new synthesis of octaarylporphyrin: naturally occurring porphyrin mimics", Chem. Pharm. Bull., **38** (1): 264, 1990.
- ⁶⁸ MILGRAM, B. C.; ESKILDSEN, K.; RICHTER, S. M.; SCHEIDT, W. R. & SCHEIDT, K. A. "Microwave-assisted piloty-robinson synthesis of 3,4-disubstituted pyrroles", J. Org. Chem., **72**: 3941, 2007.
- ⁶⁹ YUEN, A. K. L.; JOLLIFFE, K. A. & HUTTON, C. A. "Preparation of the central tryptophan moiety of the celogentin/moroidin family of anti-mitotic cyclic peptides", Aust. J. Chem., **59** (11): 819, 2006.

- ⁷⁰ KAROUSIS, N.; LIEBSCHER, J. & VARVOUNIS, G. "Synthesis of (*E*)-3-(1*H*-pyrrol-3-yl)prop-2-ene derivatives using organophosphorous reagents", *Synthesis*, (9): 1494, 2006.
- ⁷¹ VON ESSEN, R.; FRANK, D.; SÜNNEMANN, H. W.; VIDOVIC', D.; MAGULL, J. & MEIJERE, A. "Domino 6π -electrocyclization/diels–alder reactions on 1,6-disubstituted (*e,z,e*)-1,3,5-hexatrienes: versatile access to highly substituted tri- and tetracyclic systems", *Chem. Eur. J.*, **11** (22): 6583, 2005.
- ⁷² LANSKY, A.; REISER, O. & MEIJERE, A. "Highly efficient alkene-alkene and arene-alkene coupling reactions with vicinal dibromides", *Synlett*, (7): 405, 1990.
- ⁷³ DESHPANDE, R.; JIANG, L.; SCHIMIDT, G.; RAKOVAN, J.; WANG, X.; WHEELER, K. & WNG, H. "A concise approach to the synthesis of *opp*-dibenzoporphyrins through the heck reaction", *Org. Lett.*, **11** (19): 4251, 2009.
- ⁷⁴ MEZIANE, M. A. A.; ROYER, S. & BAZUREAU, J. P. "A practical 'one-pot' synthesis of ethyl isoquinoline-3-carboxylate by domino reactions: a potential entry to constrained nonproteogenic amino acid derivatives", *Tetrahedron Lett.*, **42** (6): 1017, 2001.
- ⁷⁵ BOIADJIEV, S. E. & LIGHTNER, D. A. "Synthesis, structure, and fluorescence of isomeric indolizinediones. Carbonyl-bridged isodipyrrinones", *Monatshefte für Chemie*, **136** (4): 553, 2003.
- ⁷⁶ RYPPA, C.; SENGE, M. O.; HATSCHER, S. S.; KLEINPETER, E.; WACKER, P.; SCHILDE, U. & WIEHE, A. "Synthesis of mono- and disubstituted porphyrins: *a*- and 5,10-*a*2-type systems", *Chem. Eur. J.*, **11** (11): 3427, 2005.
- ⁷⁷ MILANESIO, M.E.; GERVALDO, M.; OTERO, L.A.; SERENO, L.; SILBER, J.J. & DURANTINI, E.N. "Synthesis and photophysical properties of Zn(II) porphyrin- C_{60} dyad with potential use in solar cells", *J. Phys. Org. Chem.*, **15** (12): 844, 2002.
- ⁷⁸ WILKINSON, F.; HELMAN, W. P. & ROSS, A. B. "Rate constants for the decay and reactions of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. an expanded and revised computation", *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **24** (2): 663, 1995.
- ⁷⁹ MEHRDAD, Z.; NOLL, A.; GRABNER, E.-W. & SCHMIDT, R. "Sensitization of singlet oxygen *via* encounter complexes and *via* exciplexes of $\pi\pi^*$ triplet excited sensitizers and oxygen", *Photochem. Photobiol. Sci.*, **1** (4): 263, 2002.
- ⁸⁰ ANDRADE, M. L. Investigação da Forma o de Intermediário Exciplexo Durante a Oxida o do Tetrafenil Etileno por A o do Oxigênio Singlete. São Carlos, Programa de Pós-Gradua o em Química – UFSCar, 1995. Disserta o de Mestrado.
- ⁸¹ Wefers, H. "Singlet oxygen in biological systems", *Bioelectrochem. Bioenerg.*, **18** (1-3): 91, 1987.

⁸² Kadish, K. M.; Smith, K. M. & Guillard, R. Handbook of Porphyrin Science With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Volume 6, World Scientific, 268 – 275, 2010.

⁸³ RIBEIRO, J. Fotofísica e Determinação de Parâmetros Fotodinâmicos da Ftalocianina de Zinco em Meios Homogêneo e Microheterogêneo. Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química – UFU, 2003. Dissertação de mestrado, 119 p.

⁸⁴ PINEIRO, M.; CARVALHO, A. L.; PEREIRA, M. M.; GONSALVES, A. M. D'A. R.; ARNAUT, L. G. & FORMOSINHO, S. J. "photoacoustic measurements of porphyrin triplet-state quantum yields and singlet-oxygen efficiencies", Chem. Eur. J., **5** (11): 2299, 1998.

⁸⁵ KRAYER, M.; PTASZEK, M.; KIM, H.; MENEELY, K. R.; FAN, D.; SECOR, K. & LINDSEY, J.S. "Expanded scope of synthetic bacteriochlorins via improved acidcatalysis conditions and diverse dihydrodipyrin-acetals", J. Org. Chem., **75**: 1031, 2010.