

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

**Estudos sobre a Síntese de Derivados do tipo
Benzoclorinas**

Juliana Maria de Souza

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

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Bolsista CNPq

São Carlos – SP
2016

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

S729e Souza, Juliana Maria de
Estudos sobre a síntese de derivados do tipo
benzoclorinas / Juliana Maria de Souza. -- São
Carlos : UFSCar, 2016.
201 p.

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

1. Síntese. 2. Porfirinas. 3. Clorinas. 4.
Tetrabenzoporfirinas. 5. Benzoclorinas. I. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Juliana Maria de Souza, realizada em 18/02/2016:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

Antonio Carlos Bender Burtoloso

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso
IQSC/USP

Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva

Profa. Dra. Sandrina Isabel Ribeiro Martins da Silva
UFSCar

Dedico este trabalho aos meus pais, Marly e Reginaldo, que através de Deus me deram o dom da vida e por fazerem o possível e impossível para que eu tenha oportunidades na vida, nunca me deixando desistir dos meus sonhos. E também às minhas irmãs, Renata e Tatiana, por sempre estarem ao meu lado em todos os momentos.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”

- Martin Luther King -

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, essencial em minha vida, pelas pessoas que colocou em meu caminho. Algumas delas me inspiram, me ajudam, me desafiam e me encorajam a ser cada dia melhor. Minha jornada de vitórias e derrotas me fez enxergar o verdadeiro significado e beleza da vida, contribuindo muito para meu crescimento pessoal e profissional, e isso não seria possível sem a presença de Deus em cada passo que dou.

À minha família, em especial aos meus pais, Marly e Reginaldo, que não mediram esforços para que eu completasse mais esta etapa da minha vida. Sempre presentes em todos momentos da minha vida, sejam de felicidade ou de tristeza. Agradeço igualmente às minhas queridas irmãs, Renata e Tatiana, essenciais em minha vida.

Ao professor Kleber Thiago de Oliveira, meu pai em São Carlos e orientador, pelos ensinamentos, dedicação e paciência desde 2011, ano que entrei em seu grupo de pesquisa, minha segunda família. Palavras não são suficientes para expressar quão grata sou pela oportunidade de fazer parte do seu grupo, pela sua amizade e por não me deixar desanimar frente às dificuldades enfrentadas durante estes últimos dois anos.

Ao Francisco Fávoro de Assis, pela excelente co-orientação durante minha iniciação científica e pela grande ajuda durante o mestrado, serei eternamente grata. Sem sombra de dúvidas, o melhor co-orientador que alguém poderia ter.

Ao professor Timothy John Brocksom e ao professor Marco Antônio B. Ferreira, pelos excelentes conselhos dados durante o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os amigos do Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO) pela amizade, sugestões durante as reuniões de grupo e pelos momentos de descontração durante o trabalho.

Aos meus queridos amigos, os melhores que alguém pode ter, Juliana Poltronieri, Marina Domeniconi, Renata Alves e João Pedro Gutierrez pela amizade e conselhos.

A todos os docentes e funcionários do DQ/UFSCar pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes anos.

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

Ao CNPq pela bolsa concedida para o desenvolvimento deste projeto, à FAPESP e à 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.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente com a minha formação acadêmica e na realização deste trabalho.

Abreviações

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

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

Boc – grupo *terc*-butoxicarbonil

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

DCC - *N, N'*-diciclo-hexilcarbodiimida

DCE – 1,2-Dicloroetano

DCM - Diclorometano

DCU - 1,3-diciclo-hexil ureia

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

DEPT - 135 – Incremento sem Distorção por Transferência de Polarização
– ângulo 135° do inglês *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

DMA - *N,N*-dimetil- aminoacroleína

DMAP - 4-dimetilaminopiridina

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas do
inglês *Gas Chromatography Mass Spectrometry*

gCOSY – Espectroscopia de correlação bidimensional do inglês
Correlation Spectroscopy

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução

LUMO – Orbital molecular desocupado de menor energia do inglês
Lowest unoccupied molecular orbital

NBS – *N*-Bromossuccinimida

NIR – Infravermelho próximo do inglês *Near-infrared*

NiTPPBr₄- 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato) de níquel
(II)

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

PDT –Terapia fotodinâmica

PTSA – Ácido *p*-toluenossulfônico

Py – Piridina

R_f – Coeficiente de retenção

RMN – Ressonância magnética nuclear

r.t. – Temperatura ambiente do inglês *room temperature*

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

t.a. – Temperatura ambiente

TBAF - Fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – Tetra-hidrofurano

TLC – Cromatografia em camada delgada do inglês *Thin layer chromatography*

TosMIC – Isocianeto de *p*-toluenossulfonilmetila

TPP – *meso*-Tetrafenilporfirina

TPPBr₄ - 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina

TPPF – *meso*-Tetraquis(pentafluorofenil)porfirina

TS – Estado de transição do inglês *Transition state*

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura básica de uma porfirina.....	08
Figura 2: Espectro de absorção na região do visível típico de porfirinas, neste caso, da protoporfirina IX.....	09
Figura 3: Estrutura e espectro de UV-Vis típico de clorinas.....	12
Figura 4: Estruturas das clorofilas <i>a</i> e <i>b</i>	13
Figura 5: Estrutura básica de um derivado do tipo benzoclorina.....	19
Figura 6: Espectros de absorção na região do visível de uma porfirina (esquerda) e de uma tetrabenzoporfirina (direita), onde as linhas vermelhas representam M= Pd e as linhas pretas representam M= 2H. Ar = <i>p</i> -(carbometoxi)fenil.....	25
Figura 7: Espectro de RMN de ¹ H do composto 27	54
Figura 8: Espectro de RMN de ¹ H da porfirina 50	75
Figura 9: Espectro de UV-Visível da TPP (49) e da porfirina bromada 50	76
Figura 10: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 2	121
Figura 11: Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 2	122
Figura 12: Espectro de RMN de ¹³ C (DEPT-135, CDCl ₃) do composto 2	123

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3.....	124
Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3.....	125
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 3.....	126
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4.....	127
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4.....	128
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 4.....	129
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5.....	130
Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5.....	131
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 5.....	132
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7.....	133
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7.....	134
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 7.....	135

Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8.....	135
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 8.....	136
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 8.....	137
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto 9.....	138
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto 10.....	139
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto 12.....	140
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 24.....	141
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 24.....	142
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 24.....	143
Figura 34: Espectro de HRMS (ESI – TOF) do composto 24.....	144
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) do composto 25.....	145
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 25.....	146

Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 25.....	147
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto 26.....	148
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto 26.....	149
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, C_6D_6) do composto 26.....	150
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto 27.....	151
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto 27.....	152
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, C_6D_6) do composto 27.....	153
Figura 44: Espectro de RMN gCOSY do composto 27.....	154
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 29.....	155
Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 29.....	156
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 29.....	157
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 31.....	158

Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 31.....	159
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 31.....	160
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 46.....	161
Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 46.....	162
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 46.....	163
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 47.....	164
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 48.....	165
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 48.....	166
Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 48.....	167
Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 48.....	168
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 30.....	169
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 30.....	170

Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 30	171
Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 32	172
Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 32	173
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 32	174
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 50	175
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 50	176
Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 50	177
Figura 68: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 composto 50	178
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 50a	179
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 50a	180
Figura 71: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 do composto 50a	181
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 50d	182
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 50d	183

Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **50d**.....184

Figura 75: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 composto **50d**.....185

Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **51**.....186

Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **51**.....187

Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **51**.....188

Figura 79: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 composto **51**.....189

Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **50c**.....190

Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **50c**.....191

Lista de Esquemas

Esquema i: Síntese das benzoclorinas (iii).....	01
Esquema ii: Abordagem alternativa para síntese de benzoclorinas partindo de pirróis 3,4-dissubstituídos.....	02
Esquema iii: Rota alternativa para síntese de benzoclorinas.....	03
Scheme iv: First approach for benzochlorins (iii) synthesis.....	04
Scheme v: Second approach to access benzochlorins starting from 3,4-disubstituted pyrroles.....	05
Scheme vi: Third approach to access benzochlorins derivatives	06
Esquema 1: Algumas das principais metodologias utilizadas na síntese de porfirinas, neste caso, a TPP (4).....	11
Esquema 2: Metodologias comumente utilizadas na preparação de clorinas.....	16
Esquema 3: Síntese do precursor utilizado na preparação de clorinas funcionalizadas.....	17
Esquema 4: Esquema geral da síntese de clorinas pela metodologia de Lindsey.....	18
Esquema 5: Obtenção de benzoclorinas partindo de uma octaetilporfirina <i>meso</i> -substituída.....	21
Esquema 6: Síntese da porfirina 24 empregando-se DMA.....	22
Esquema 7: Alguns derivados do tipo benzoclorina estudados por Morgan e Gupta.....	22
Esquema 8: Síntese de benzoclorinas segundo Clesy <i>et al.</i>	23

Esquema 9: Modificações feitas no metil feoforbídeo- <i>a</i> (39) e obtenção da benzoclorina 44	24
Esquema 10: Síntese de tetrabenzoporfirinas através das metodologias via aromatização oxidativa e <i>via</i> retro Diels-Alder.....	26
Esquema 11: Utilização da reação de Heck seguida de aromatização <i>one-pot</i> para a síntese de sistemas de conjugação estendida.....	27
Esquema 12: Análise retrossintética do projeto de pesquisa.....	32
Esquema 13: Síntese do pirrol formilado 8	33
Esquema 14: Síntese do primeiro fragmento 13	33
Esquema 15: Síntese do dipirrolmetano 20	34
Esquema 16: Condensação dos compostos 13 e 20 em meio ácido.....	34
Esquema 17: Síntese da clorina 22	35
Esquema 18: Preparação da benzoclorina 23 pela abordagem de aromatização oxidativa.....	35
Esquema 19: Síntese e mecanismo de formação do composto 2	38
Esquema 20: Síntese e mecanismo de obtenção da amida de Weinreb 3	39
Esquema 21: Mecanismo da remoção do grupo Boc da amida 3 e amidação para obtenção de 4	40
Esquema 22: Síntese do isocianeto 5	41
Esquema 23: Mecanismo de formação do isocianeto 5	41

Esquema 24: Mecanismo da reação de Barton-Zard para obtenção do pirrol 7	42
Esquema 25: Síntese do pirrol formilado 8	42
Esquema 26: Intermediário tetraédrico metal-quelado e formação do pirrol formilado 8	43
Esquema 27: Nova faixa de rendimento do pirrol 8 após aumento da quantidade do LiAlH ₄	44
Esquema 28: Resumo dos resultados obtidos na síntese do pirrol formilado 8	45
Esquema 29: Síntese e mecanismo de formação do nitropirrol 9	46
Esquema 30: Síntese e mecanismo de redução do composto 10 com LiBH ₄	47
Esquema 31: Síntese e mecanismo de formação do composto 12	48
Esquema 32: Resumo dos resultados obtidos até este ponto do trabalho.....	49
Esquema 33: Adaptação da metodologia de Lindsey utilizando pirróis protegidos com Boc.....	50
Esquema 34: Proteção do pirrol 7 com (Boc) ₂ O.....	51
Esquema 35: Proteção do pirrol formilado 8 com (Boc) ₂ O.....	52
Esquema 36: Síntese do pirrol 25	52
Esquema 37: Redução do pirrol 25	53
Esquema 38: Síntese do composto 27	53

Esquema 39: Síntese da dihidrodipirina 28	54
Esquema 40: Proposta de mecanismo para a formação do composto 28	55
Esquema 41: Resumo dos resultados obtidos na síntese do fragmento 28	57
Esquema 42: Remoção do Boc do composto 27	57
Esquema 43: Mecanismo de remoção do Boc em meio ácido.....	58
Esquema 44: Visão geral da abordagem sintética alternativa (I) – Síntese dos derivados do tipo benzoclorinas.....	60
Esquema 45: Síntese do pirrol 31	61
Esquema 46: Mecanismo de formação do cetoaldeído.....	61
Esquema 47: Mecanismo da reação de Wittig.....	62
Esquema 48: Síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos pela metodologia de <i>van Leusen</i>	63
Esquema 49: Síntese e mecanismo de bromação da pinacolona (45).....	64
Esquema 50: Mecanismo de formação da α -hidroxicetona 47	65
Esquema 51: Síntese e mecanismo de formação da ilida estabilizada 48	66
Esquema 52: Síntese do pirrol 32	66
Esquema 53: Resumo dos resultados obtidos para obtenção do pirrol 32	67
Esquema 54: Síntese das novas porfirinas β -substituídas 33 e 34	67

Esquema 55: Mecanismo de formação de porfirinas.....	68
Esquema 56: Mecanismo de hidrólise do acetal em meio ácido.....	69
Esquema 57: Proposta para obtenção da benzoclorina partindo-se da TPP (49).....	71
Esquema 58: Bromação da TPP (49) com NBS.....	72
Esquema 59: Mecanismo da formação da TPPBr ₄ (50) com NBS.....	72
Esquema 60: Tautomerismo NH presente em porfirinas de base livre.....	74
Esquema 61: Metalção da porfirina 50a.....	76
Esquema 62: Ciclo catalítico do acoplamento de Sonogashira.....	77
Esquema 63: Acoplamento de Sonogashira “ <i>copper-free</i> ” para obtenção da porfirina 50d.....	78
Esquema 64: Acoplamento de Stille para obtenção da porfirina 51.....	79
Esquema 65: Ciclo catalítico do acoplamento de Stille.....	80
Esquema 66: Síntese do composto 50c.....	81
Esquema 67: Síntese e mecanismo de desproteção da porfirina 50d.....	81

Lista de Tabelas

Tabela 1: Testes realizados para a hidratação das triplas ligações da porfirina **51**.....82

SUMÁRIO

RESUMO	01
ABSTRACT.....	02
1. Introdução.....	07
1.1. Porfirinas.....	08
1.2. Clorinas.....	12
1.3. Benzoclorinas.....	19
1.4. Sistemas porfirinóides de alta conjugação.....	24
2. Objetivos.....	29
3. Plano de Pesquisa.....	31
4. Resultados e Discussão	36
4.1. Síntese do pirrol formilado 8	37
4.2. Adaptação da metodologia de Lindsey.....	45
4.3. Utilização de pirróis protegidos.....	49
4.4. Abordagem sintética alternativa (I) para síntese de benzoclorinas.....	59
4.4.1. Síntese das novas estruturas pirrólícas 3,4-dissubstituídas.....	60
4.4.2. Testes para obtenção das porfirinas 33 e 34	67
4.5. Abordagem sintética alternativa (II) para síntese de benzoclorinas.....	70
4.5.1. Reação de bromação da TPP (49).....	72
4.5.2. Reações de acoplamento.....	77
4.5.3. Testes de hidratação das ligações triplas.....	81
5. Conclusão e Perspectivas Futuras	83

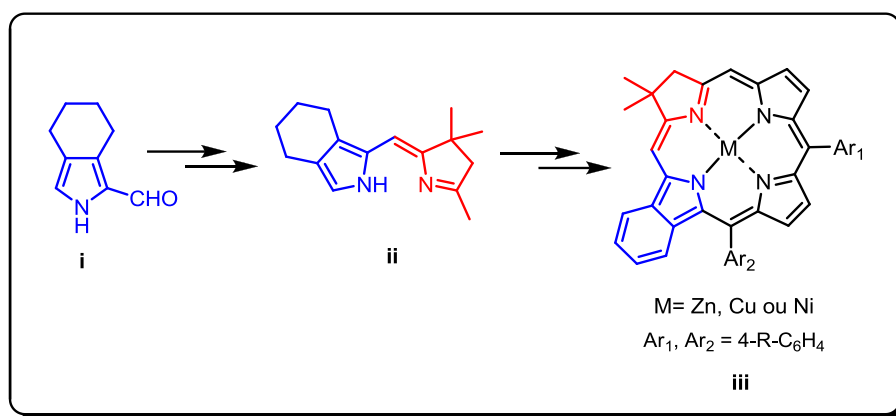
6. Parte Experimental	85
6.1. Generalidades.....	86
6.2. Índice de Reações.....	88
6.3. Procedimento Experimental.....	93
6.3.1. Síntese do ácido 2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)acético (2).....	93
6.3.2. Síntese do <i>terc</i> -butil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato (3).....	94
6.3.3. Síntese da 2-formamida- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacetamida (4).....	95
6.3.4. Síntese da 2-isociano- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacetamida (5).....	96
6.3.5. Síntese da <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida (7).....	97
6.3.6. Síntese do 4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-1-carbaldeído (8).....	98
6.3.7. Síntese do (<i>E</i>)-1-(2-nitrovinil)-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol (9).....	99
6.3.8. Síntese do 1-(2-nitroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol (10).....	100
6.3.9. Síntese da 4,4-dimetil-5-nitro-6-(4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-1-il)hexan-2-ona (12).....	101
6.3.10. Síntese do <i>terc</i> -butil 1-formil-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato (24).....	102
6.3.11. Síntese do (<i>E</i>)- <i>terc</i> -butil 1-(2-nitrovinil)-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato (25).....	103
6.3.12. Síntese do <i>terc</i> -butil 1-(2-nitroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato (26).....	104
6.3.13. Síntese do <i>terc</i> -butil 1-(3,3-dimetil-2-nitro-5-oxohexil)-4,5,6,7-tetrahydro-2 <i>H</i> -isoindol-2-carboxilato (27).....	105
6.3.14. Síntese da (<i>E</i>)-hex-3-ene-2,5-diona (29).....	107

6.3.15. Síntese da 1,1'-(1 <i>H</i> -pirrol-3,4-diil)dietanona (31).....	108
6.3.16. Síntese da 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (46).....	109
6.3.17. Síntese da 1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-ona (47).....	110
6.3.18. Síntese da 3,3-Dimetil-1-(trifenilfosforanilideno)butan-2-ona (48).....	111
6.3.19. Síntese da (<i>E</i>)-2,2,7,7-tetrametiloct-4-ene-3,6-diona (30).....	112
6.3.20. Síntese da 1,1'-(1 <i>H</i> -pirrol-3,4-diil)bis(2,2-dimetilpropan-1-ona) (32).....	113
6.3.21. Síntese do dióxido de manganês (IV).....	114
6.3.22. Síntese da 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (50).....	115
6.3.23. Síntese do 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato) de níquel (II) (50a).....	116
6.3.24. Síntese do trimetil((trimetilestanil)etil)silano (50c).....	117
6.3.25. Síntese do 2,3,12,13-tetrakis(trimetilsililetinil)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel (II) (50d).....	118
6.3.26. Síntese do 2,3,12,13-tetraetil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel (II) (51).....	119
7. Sessão de Espectros.....	120
8. Referências Bibliográficas	193

RESUMO

Estudos sobre a Síntese de derivados do tipo Benzoclorinas

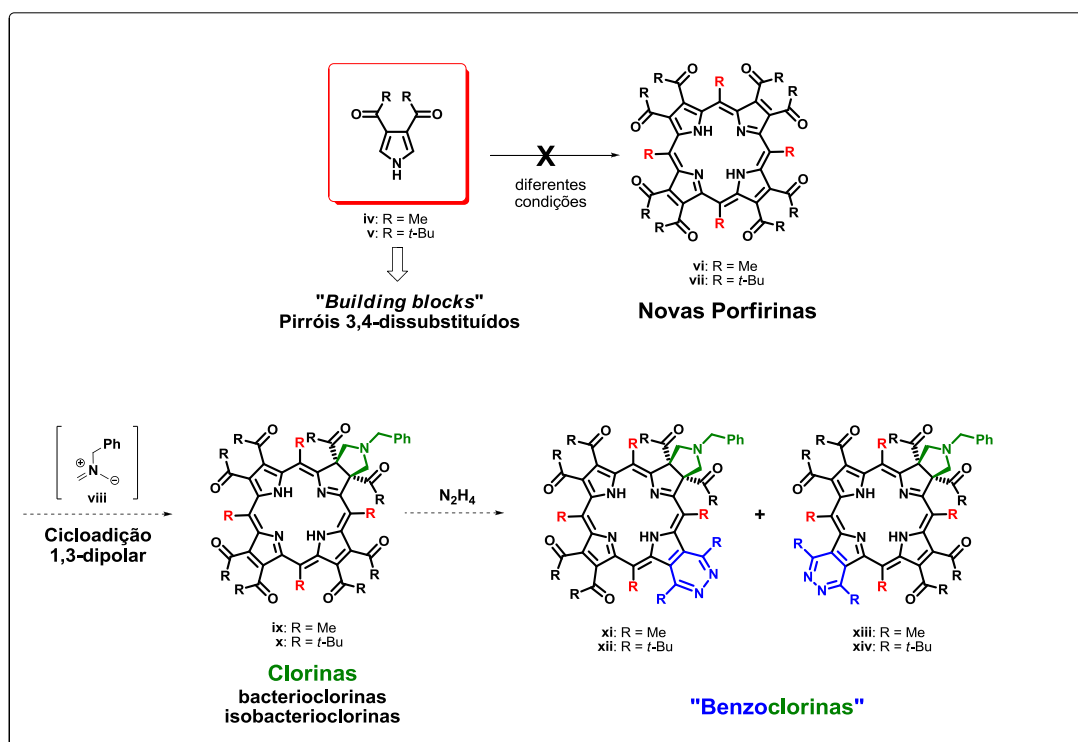
Neste trabalho foram realizados alguns estudos visando a síntese de novos derivados do tipo benzoclorinas contendo bandas de absorção entre as regiões do visível e infravermelho próximo. A principal abordagem sintética adotada consistiu em se utilizar o pirrol formilado (**i**), o qual seria empregado na síntese do composto (**ii**), possibilitando, assim, a formação de clorinas devidamente preparadas para oxidação e obtenção dos compostos desejados (**iii**) (Esquema i).



Esquema i: Síntese das benzoclorinas (**iii**).

Foram estudadas diferentes abordagens sintéticas para a obtenção de intermediários do tipo monopirróis 3,4-dissubstituídos e do tipo diidrofirina obtendo-se alguns sucessos em algumas etapas, contudo, sem atingir o objetivo final de síntese da benzoclorina desejada **iii** (Esquema i).

Frente a estes resultados, investiu-se em uma segunda abordagem cuja ideia principal consistiu na obtenção de novas estruturas pirrólícas (**iv** e **v**) através da metodologia de van Leusen que, após tetramerização e reações posteriores forneceriam alguns derivados do tipo benzoclorina (Esquema ii).

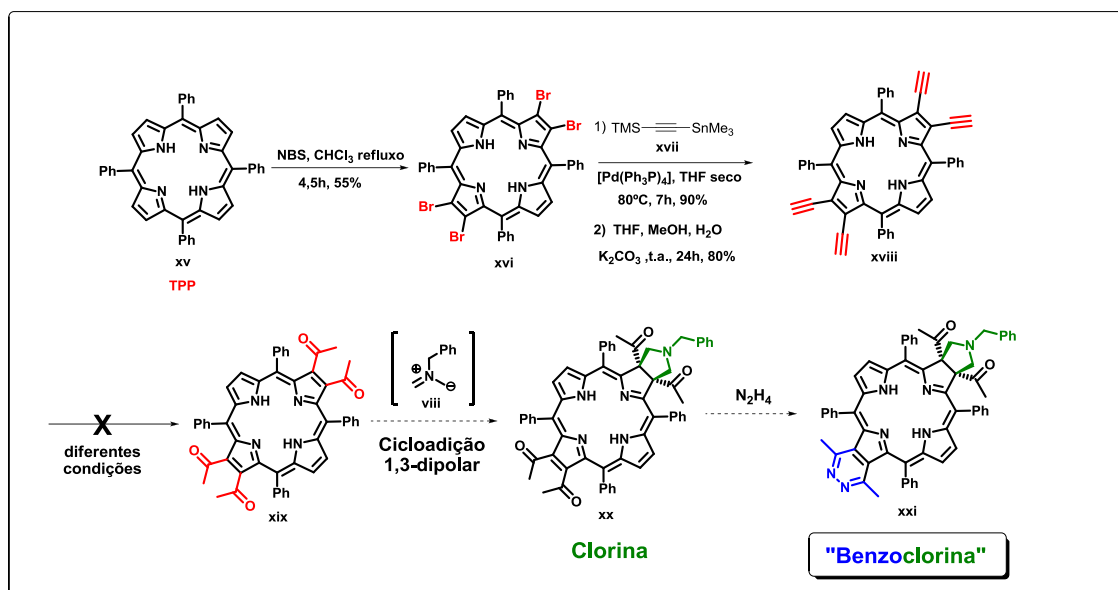


Esquema ii: Abordagem alternativa para síntese de benzoclorinas partindo de pirróis 3,4-dissubstituídos.

Neste caso foi possível atingir o sucesso parcial de síntese dos pirróis (iv) e (v), entretanto, mesmo após várias tentativas, não foi possível obter os intermediários porfirínicos, os quais serviriam de precursores diretos para as sínteses desejadas.

Ainda, investimos esforços numa terceira abordagem baseada na preparação de um porfirinóide tetra-acetilênico do tipo (xviii) que, sendo transformado na correspondente cetona, possibilitaria funcionalizações para preparar compostos análogos ao desejados inicialmente (esquema iii). Esta terceira abordagem foi explorada com sucesso até a síntese do derivado xviii, não sendo possível avançar com a mesma até o final. Algumas tentativas de prosseguir com esta rota foram realizadas, deixando algumas possibilidades de continuidade dentro de nosso grupo de pesquisas,

contudo, decidimos não mais investir esforços para a conclusão deste mestrado.

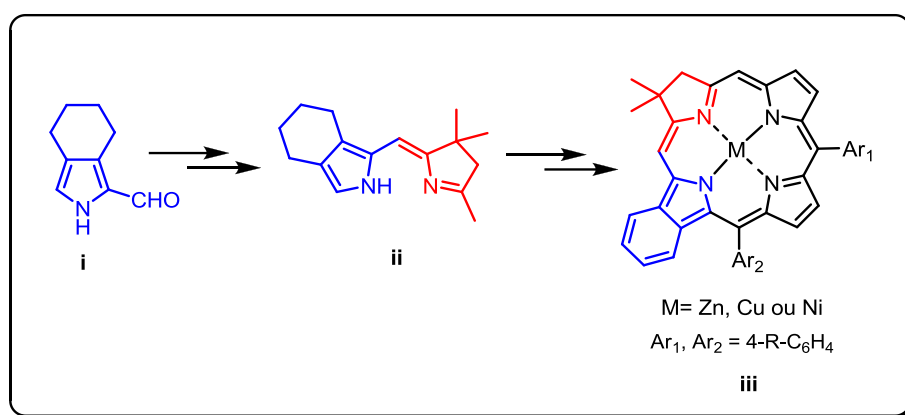


Esquema iii: Rota alternativa para síntese de benzochlorinas.

ABSTRACT

Studies about the Synthesis of benzochlorins derivatives

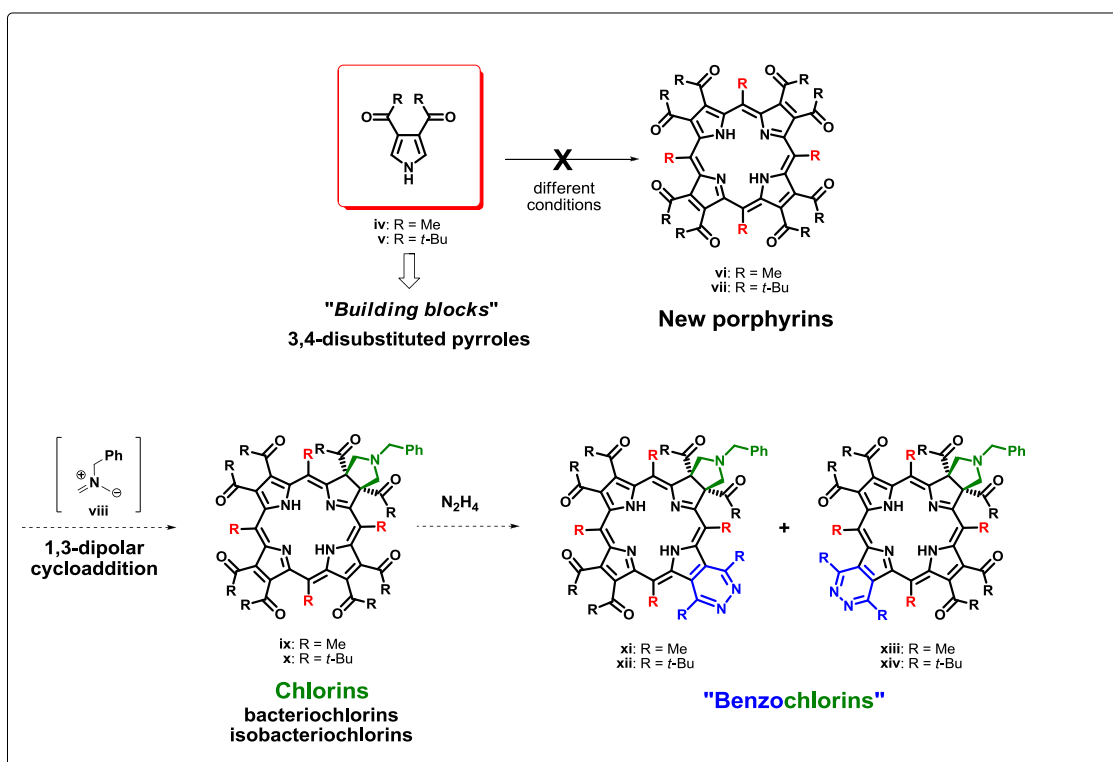
Herein, studies about the synthesis of new benzochlorin derivatives were carried out aiming at the preparation of compounds with special photophysical properties, such absorption bands between the visible and near infrared region. The main synthetic approach was planned to start from the formylated pyrrole (**i**) in order to obtain the compound (**ii**) as a precursor for the synthesis of chlorins. Subsequent oxidation was also planned to give the corresponding benzochlorins (**iii**) (Scheme iv).



Scheme iv: First approach for benzochlorins (**iii**) synthesis.

Different synthetic approaches were studied aiming at the synthesis of 3,4-disubstituted pyrroles in order to yield successfully the dihydropyrin derivative (**ii**), however, intermediate steps were not succeeded (Scheme iv).

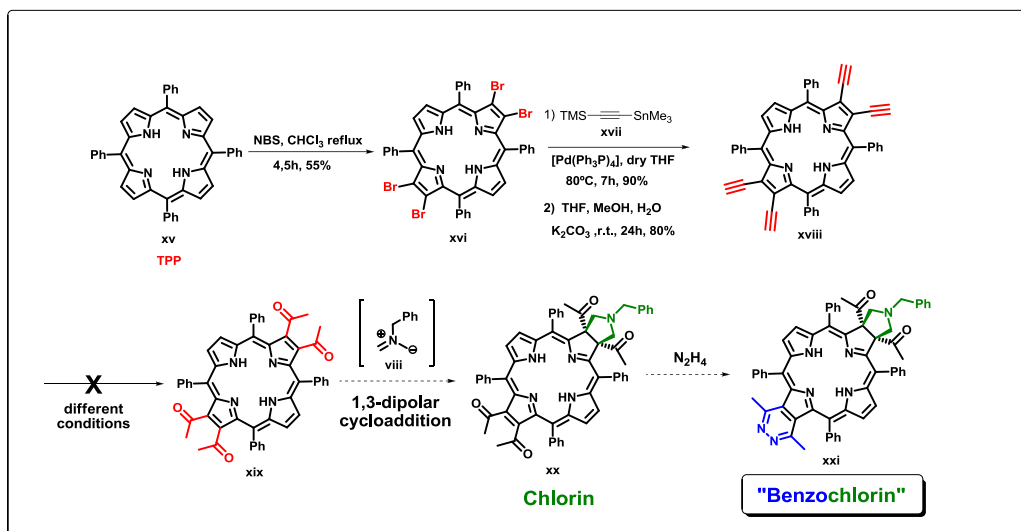
Taking into account the synthesis of benzochlorins, a second approach was proposed based on the new pyrrolic structures (**iv** and **v**), which after tetramerization and subsequent reactions would provide the desired benzochlorin derivatives (Scheme v).



Scheme v: Second approach to access benzochlorins starting from 3,4-disubstituted pyrroles.

In this case, it was possible to achieve partial success with the synthesis of pyrroles (**iv**) and (**v**), however, even after several attempts, we were not able to synthesize porphyrin derivatives, which serve as a direct intermediate for the desired synthesis.

To finish, an approach based on the preparation of tetrahydroacetylenic porphyrinoids (**xviii**) was proposed aiming at subsequent hydrations to yield the corresponding ketones, and posterior functionalizations which would allow the obtainment of analogs of the desired benzochlorins (Scheme vi). It is important to mention, this last approach has been successfully explored until the synthesis of tetraacetylene derivative (**xviii**), however we were not able to conclude these studies in time. Attempts to continue this last approach will be taken into account in future researches of our group.



Scheme vi: Third approach to access benzochlorins derivatives.

Introdução

1. Introdução

1.1. Porfirinas

As porfirinas e seus derivados estão entre os compostos mais estudados para atuar como fotossensibilizadores. São compostos policíclicos e têm como estrutura básica quatro unidades pirrólicas, que formam uma estrutura conjugada e aromática, contendo 22 elétrons π (Figura 1).

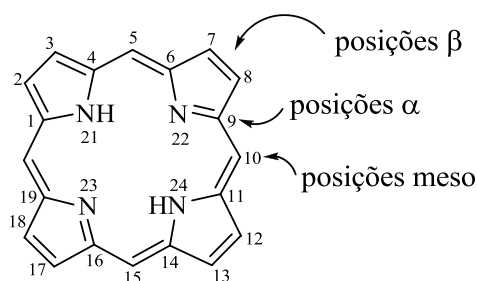


Figura 1: Estrutura básica de uma porfirina.

Com relação às propriedades fotofísicas das porfirinas, destacam-se as bandas de absorção características na região do visível, sendo uma banda de maior intensidade por volta de 400 nm, denominada banda Soret e 4 bandas menos intensas compreendidas na região entre 500-650 nm, denominadas bandas Q (Figura 2). Compostos com absorções nestas regiões do espectro eletromagnético são bastante adequados para uso enquanto fotossensibilizadores para produção de oxigênio singlete,¹ dentre outros processos de fotocatalise,^{2a-d} tornando os derivados porfirinóides também atrativos em síntese orgânica.

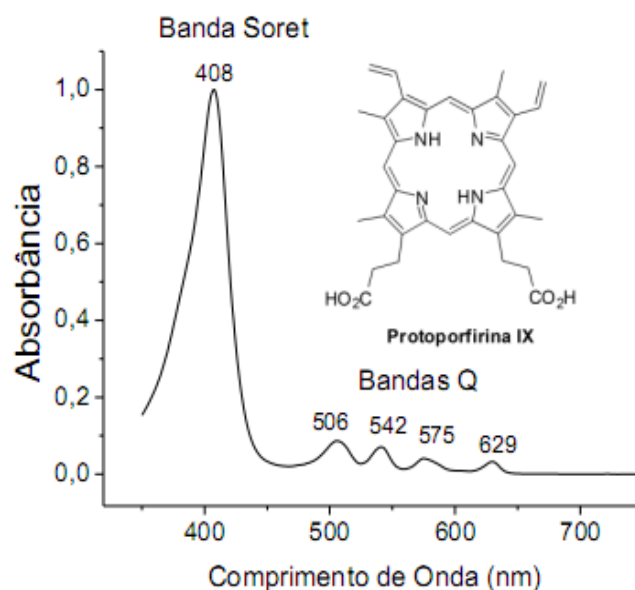


Figura 2: Espectro de absorção na região do visível típico de porfirinas, neste caso, da protoporfirina IX.

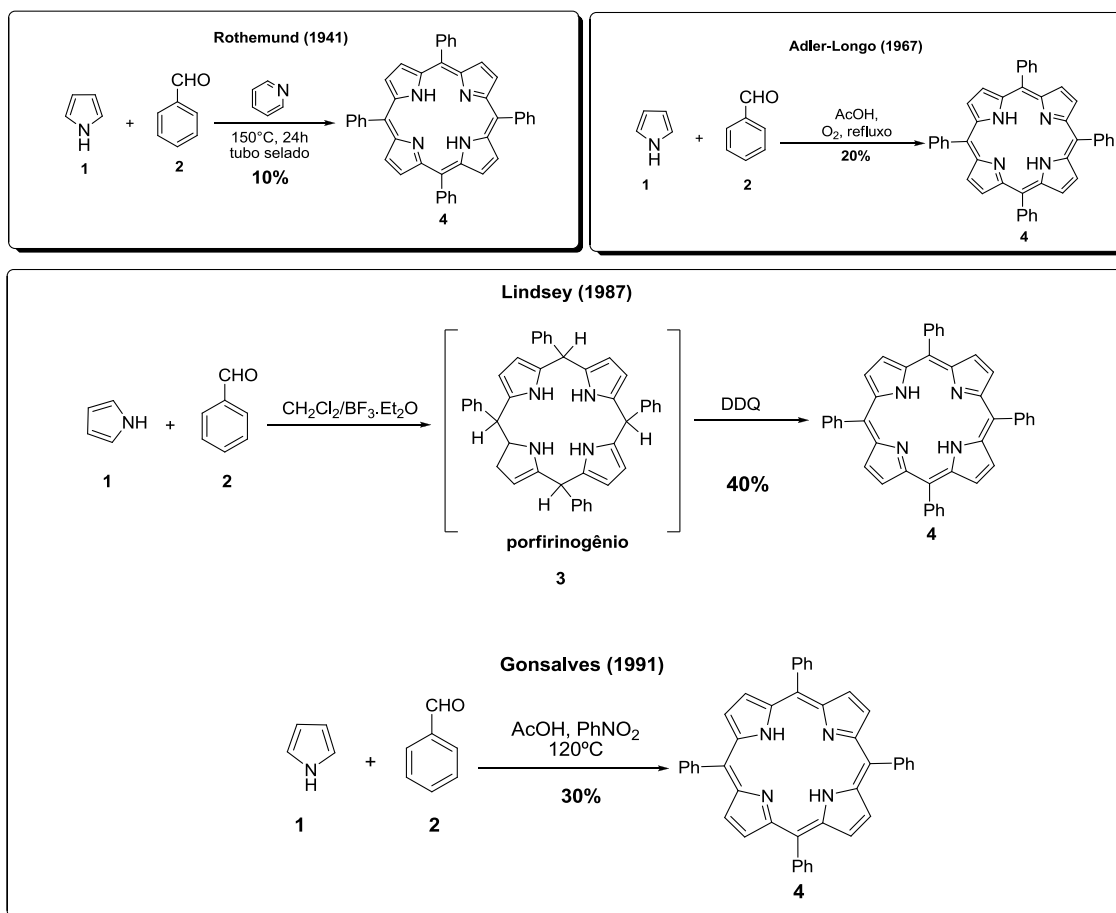
Em relação a sua ocorrência natural, as porfirinas podem ser encontradas na forma da protoporfirina IX complexada com ferro (II) (denominada grupo heme), presente nas hemoglobinas do sangue. Estes compostos têm importante participação no processo de respiração celular, uma vez que são as estruturas responsáveis pelo transporte de oxigênio pelo corpo, através da complexação do oxigênio ao metal contido no núcleo porfirínico. Em 1934, Triebbs reportou a descoberta de porfirinas na constituição do petróleo, principalmente em suas frações mais pesadas. Mais tarde, Skinner e Moore isolaram a partir do petróleo, porfirinas contendo vanádio ou níquel em seu núcleo.^{3a,b}

Dentre as porfirinas que são extensamente estudadas pode-se citar a *meso*-Tetrafenilporfirina (TPP) (**4**) (Esquema 1), que foi sintetizada pela primeira vez na década de 30 por Rothemund, através da reação entre o pirrol (**1**) e benzaldeído (**2**) em meio de piridina a 150°C.⁴ Porém, esta

metodologia apresentava problemas relacionados aos baixos rendimentos obtidos e também ao fato de se utilizar pirróis e benzaldeídos, cujos substituintes não possuíssem estabilidade térmica adequada de forma a suportar as condições de temperaturas aplicadas.

Diante dos problemas apresentados, foram realizadas modificações em tal método. A primeira delas foi feita por Adler e Longo, no fim da década de 60,⁵ onde a síntese da TPP foi então efetuada através da reação do pirrol (**1**) com benzaldeído (**2**) sob refluxo em ácido acético (Esquema 1).⁶

Na década de 80, Lindsey desenvolveu um método que proporcionou condições reacionais mais brandas para a síntese de porfirinas, permitindo o uso de vários aldeídos e pirróis funcionalizados. Esta metodologia consiste na reação entre o pirrol e o aldeído, na proporção 1:1 em CH₂Cl₂ anidro à 25°C, na presença de catalisadores como o ácido de Lewis BF₃·(Et₂O). Nesta metodologia, primeiramente é sintetizado um intermediário do tipo porfirinogênio, o qual é oxidado à porfirina com *p*-cloranil ou DDQ ^{7a-c} (Esquema 1).



Esquema 1: Algumas das principais metodologias utilizadas na síntese de da TPP (4).

Na década de 90, Gonsalves⁸ readaptou a abordagem de Adler-Longo, utilizando refluxo em ácido acético e nitrobenzeno (Esquema 1). Nesta síntese ocorrem sucessivas reações de substituição eletrofílica aromática condensando pirróis e aldeídos por meio de catálise ácida. Após a formação de um heterociclo, a partir das quatro unidades pirrôlicas, o porfirinogênio (3) é oxidado à porfirina na presença de um oxidante, neste caso, o próprio co-solvente nitrobenzeno.

De uma maneira geral, as metodologias de síntese de porfirinas até então reportadas são bastante similares e baseiam-se no mesmo princípio de ativação de uma unidade do tipo aldeído por um ácido de Lewis e

substituições eletrofílicas aromáticas em unidades pirrólicas, conduzindo à formação de intermediários do tipo porfirinogênio (ciclização) e à oxidação do mesmo nas correspondentes porfirinas.

1.2. Clorinas

As clorinas são os derivados porfirínicos de maior abundância no planeta, uma vez que estes compostos estão presentes em praticamente todos os tipos de plantas, terrestres e aquáticas, das quais se tem conhecimento.⁹ Sua estrutura se diferencia das porfirinas pela redução de uma das duplas ligações das posições β pirrólicas. Do ponto de vista fotofísico, a grande diferença entre esses dois tipos de compostos está nas bandas de absorção na região do visível. Diferentemente das porfirinas, as clorinas apresentam uma banda de absorção bastante intensa na região próxima à 650 nm (Figura 3).

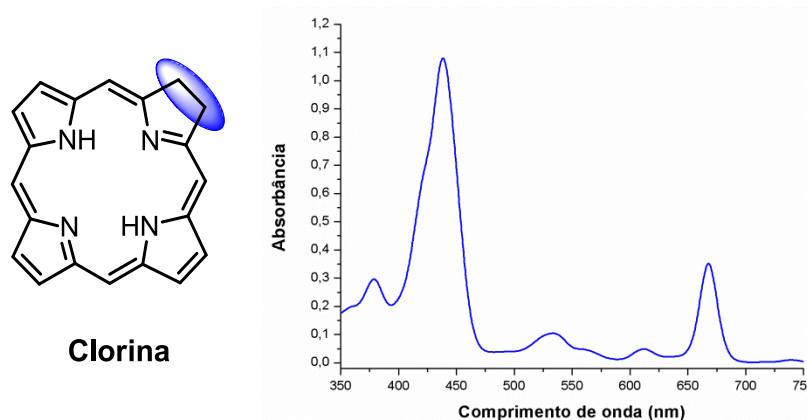


Figura 3: Estrutura e espectro de UV-Vis típico de clorinas.

O primeiro derivado natural do tipo clorina foi isolado pela primeira vez em 1817 por Caventou e Pelletier.¹⁰ Mais tarde, em 1864, Stokes foi quem identificou que o pigmento isolado por Caventou e Palletier, era na verdade composto por duas substâncias diferentes, as quais foram

denominadas como clorofila *a* e clorofila *b* (Figura 4).¹¹ Os dois compostos só foram efetivamente separados por Willstätter,¹² após o desenvolvimento da cromatografia. Além das estruturas aqui representadas, existem outros três tipos de clorofilas (*c*, *d* e *f*).⁹⁰

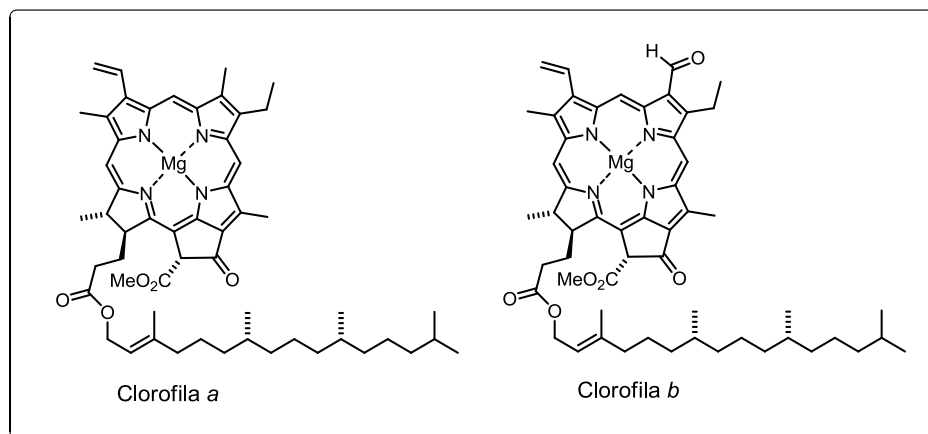


Figura 4: Estruturas das clorofilas *a* e *b*.

Além de sua grande ocorrência natural, estes compostos encontram aplicações em áreas da ciência como a química de materiais,^{13, 14} medicina^{15,16,17} e catálise.^{18,19} Dentre estas, vale a pena destacar a terapia fotodinâmica (PDT), uma fototerapia não invasiva que vem sendo utilizada, principalmente no tratamento de câncer de diversos tipos,^{20,21,22} bem como na inativação de fungos e bactérias.^{23,24,25} Esta técnica faz uso de moléculas fotossensibilizadoras capazes de induzir a produção de oxigênio singlete (¹O₂), o principal agente responsável pela ação fotodinâmica.

As clorinas têm ocupado um papel de destaque na área de fotomedicina enquanto fotossensibilizadores adequados para suas aplicações, em destaque, boa biocompatibilidade, farmacocinética favorável, altas taxas de “*uptake*” celular, seletividade tumoral, não sensibilidade no escuro, dentre outras vantagens.^{20,21} Apresentam ainda bons rendimentos quânticos de produção de ¹O₂, com bandas de absorção

intensas na região de 650-670 nm (Figura 3), onde os lasers utilizados apresentam maior penetrabilidade nos tecidos, permitindo tratamentos de regiões tumorais mais volumosas.

A primeira síntese total de clorinas foi descrita em 1960 por Woodward,²⁶ a qual envolveu 46 etapas para a síntese da clorofila *a* (Figura 4). Antes da síntese de Woodward, já se tinha conhecimento de alguns relatos envolvendo síntese de clorinas. Entretanto, tratava-se de modificações estruturais dos compostos de origem natural, ou mesmo procedimentos em que estes compostos eram obtidos na forma de subprodutos das sínteses de porfirinas.^{27,28}

Pode-se dizer que, a busca incessante por fotossensibilizadores cada vez mais eficientes nos tratamentos anti-câncer, bem como sua utilização em diversos outros campos da ciência, foram os principais fatores que estimularam o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, bem como da química dos derivados porfirínicos, dentre eles, as clorinas.

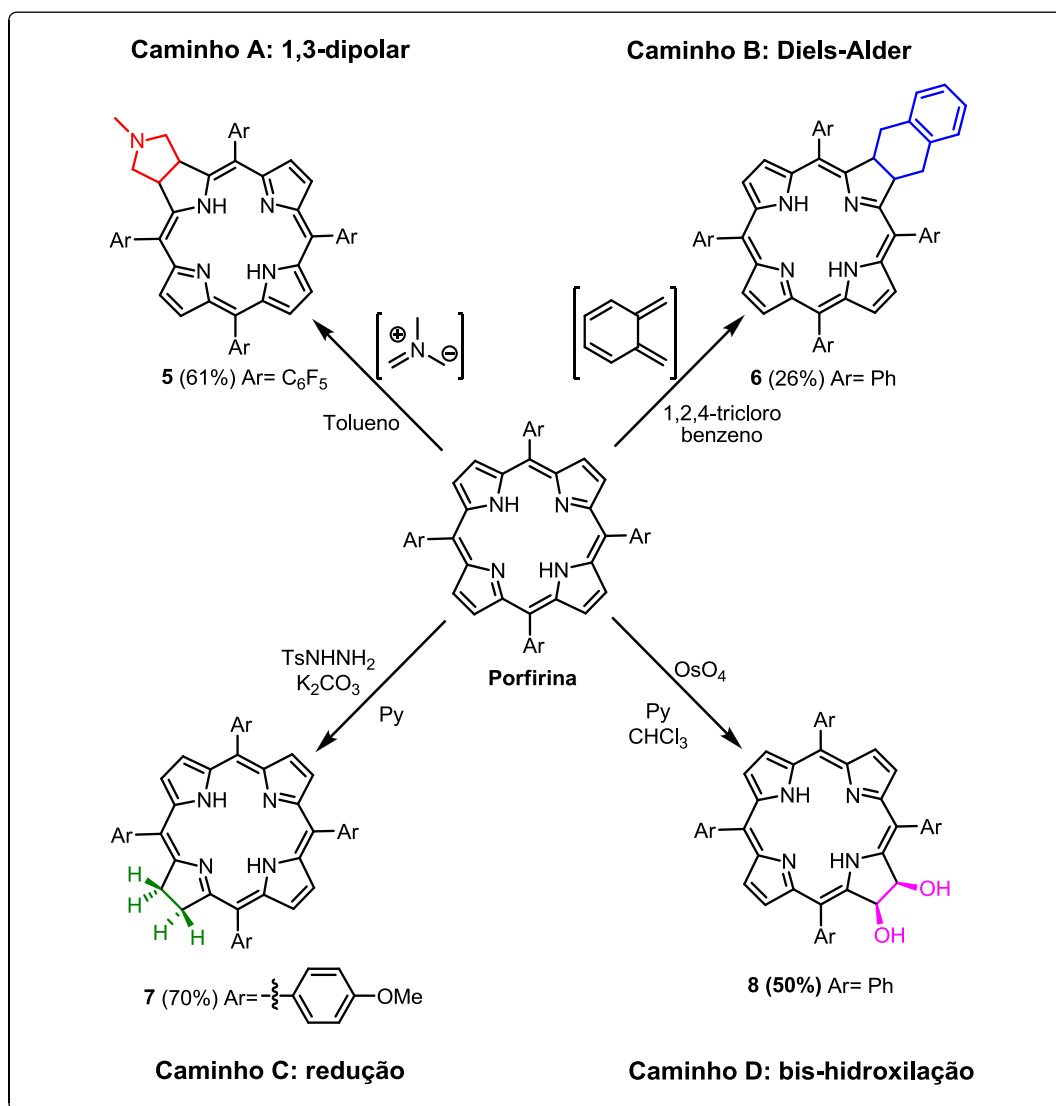
Uma das alternativas mais simples para a obtenção desses compostos é a redução da dupla ligação β -pirrólica pela inserção de hidrogênio (Esquema 2, caminho C). Pode-se utilizar, tanto *p*-toluenossulfonil-hidrazida, quanto hidrazina.^{29,30,31} Reações de *bis*-hidroxilação, através do uso de tetróxido de ósmio, também podem produzir clorinas (Esquema 2, caminho D). O inconveniente desta última metodologia está na quantidade do reagente utilizado, uma vez que são necessárias quantidades estequiométricas em relação à porfirina de partida.^{32,33}

Outra metodologia extensamente explorada na síntese de clorinas envolve as reações de cicloadição. Os primeiros trabalhos envolvendo porfirinas em reações de Diels-Alder foram publicados no início da década de 80 por Dolphin.³⁴ Entretanto, essa química foi bastante explorada por

Cavaleiro e colaboradores, os quais demonstraram o uso de porfirinas tanto como dienos, quanto como dienófilos em reações de Diels-Alder (Esquema 2, caminho B).^{35,36,37,38}

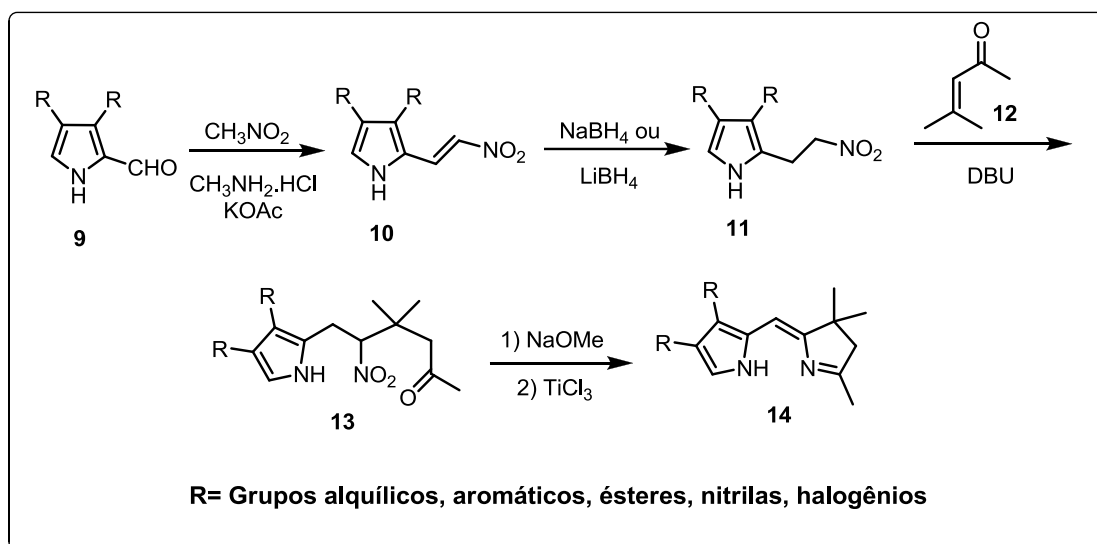
O mesmo grupo também explorou as reações 1,3-dipolar como uma poderosa ferramenta na obtenção de clorinas, utilizando principalmente o ileto de azometino metílico e a *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (TPPF) (Esquema 1, caminho A).^{39,40,41,42}

Recentemente, nosso grupo também tem dado contribuições para a química de clorinas e explorou reações 1,3-dipolar, porém, empregando como dipolo o ileto de azometino benzílico (volumoso) em condições suaves e seletivas, obtendo compostos e baixa agregação para estudos em PDT.⁴³



Esquema 2: Metodologias comumente utilizadas na preparação de clorinas.

A síntese de clorinas também já foi realizada através de abordagens lineares e convergentes, preparando-se previamente cada uma das unidades pirrólicas, como na síntese de Woodward.²⁶ Adaptando a metodologia já desenvolvida por Battersby,⁴⁴ Lindsey estabeleceu uma abordagem para a obtenção de clorinas funcionalizadas, partindo-se de pirróis β -formilados, previamente funcionalizados (Esquema 3).⁴⁵

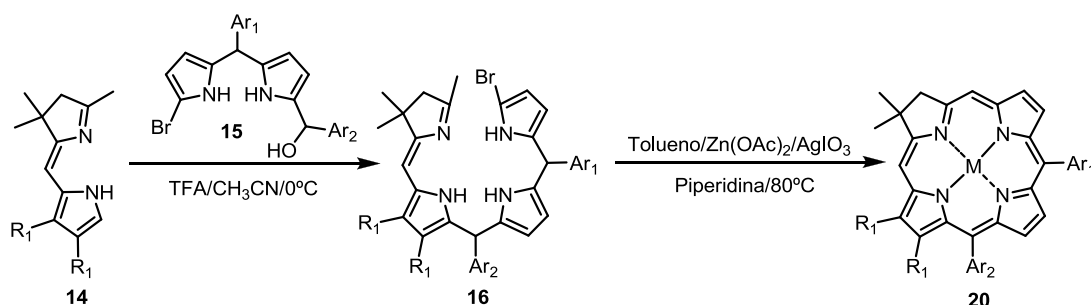


Esquema 3: Síntese do precursor utilizado na preparação de clorinas funcionalizadas.

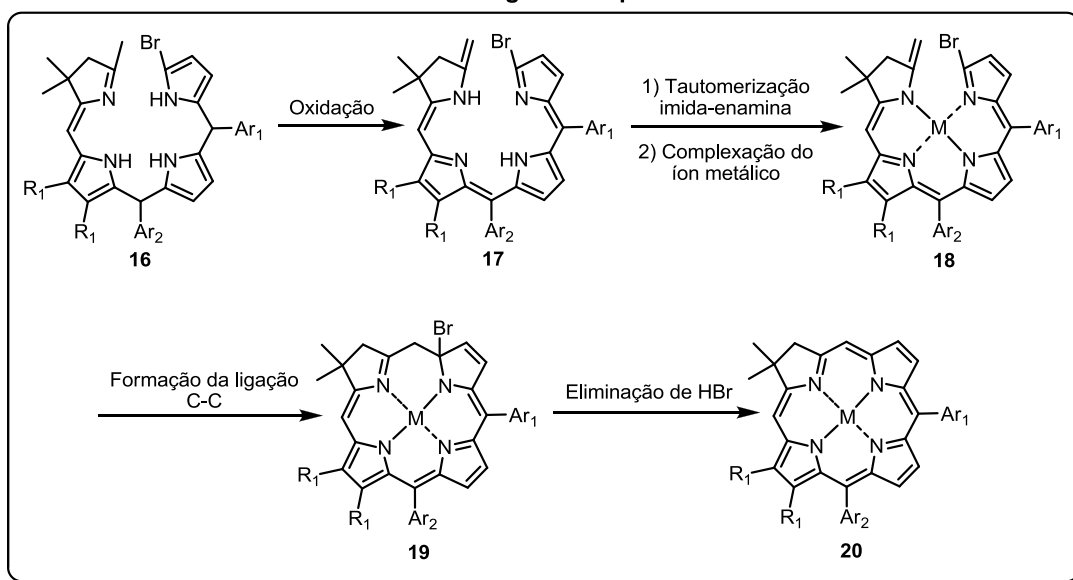
Partindo-se de um pirrol **9**, a condensação com nitrometano, seguida de redução da dupla ligação, leva à formação do composto **11**. Foi feita então a adição conjugada do ânion gerado no composto **11** à cetona α,β -insaturada **12**, levando à nitrocetona **13**. Este composto, por sua vez, foi submetido às condições de ciclização redutiva do tipo McMurry, gerando o composto **14** (Esquema 3).⁴⁵

O composto **14** foi então utilizado na síntese de clorinas estáveis, através da condensação com um composto do tipo dipirrolmetano **15** (Esquema 4) previamente funcionalizado, o qual pode ser preparado utilizando procedimentos da literatura.⁴⁵ Primeiramente foi efetuada a condensação em meio ácido entre os fragmentos **14** e **15**. O composto **16** foi então submetido às condições de ciclização oxidativa. Nesta etapa, ocorre primeiramente a oxidação do composto **16**, levando ao intermediário **17**, o qual passa por um processo de tautomerização imina-enamina, seguido de coordenação ao íon metálico formando o complexo **18**. Como

passo seguinte, ocorre o ataque nucleofílico da dupla ligação terminal ao carbono no qual se encontra ligado o átomo de bromo, seguido de eliminação de HBr, dando origem assim, à clorina de interesse **20** (Esquema 4).⁴⁵



Intermediários formados na segunda etapa da síntese de clorinas



R_1 = Grupos alquílicos, aromáticos, ésteres, nitrilas, halogênios
 R_2 = H, aromáticos

Esquema 4: Esquema geral da síntese de clorinas pela metodologia de Lindsey.

As principais vantagens dessa metodologia são: i) a obtenção de produtos estáveis frente processos de oxidação, devido à presença do grupo dimetil geminal, ii) permite a formação de clorinas contendo diversos tipos de funcionalizações através variação dos substituintes R_1 , R_2 e Ar , iii)

elimina a possibilidade de se trabalhar com misturas de regio e estereoisômeros, o que geralmente torna os processos de purificação extremamente trabalhosos.

1.3. Benzoclorinas

As benzoclorinas são derivados sintéticos e consistem, em termos estruturais, em clorinas contendo um anel benzênico fundido à estrutura principal. (Figura 5). Tais derivados de base livre apresentam uma de suas bandas Q por volta de 660 nm, sendo que a inserção de um metal em seu núcleo geralmente leva a um deslocamento batocrômico de cerca de 20 à 30 nm.⁴⁶

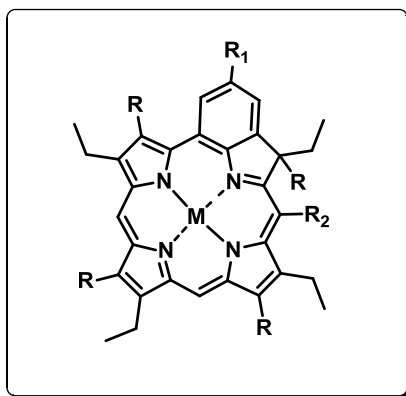


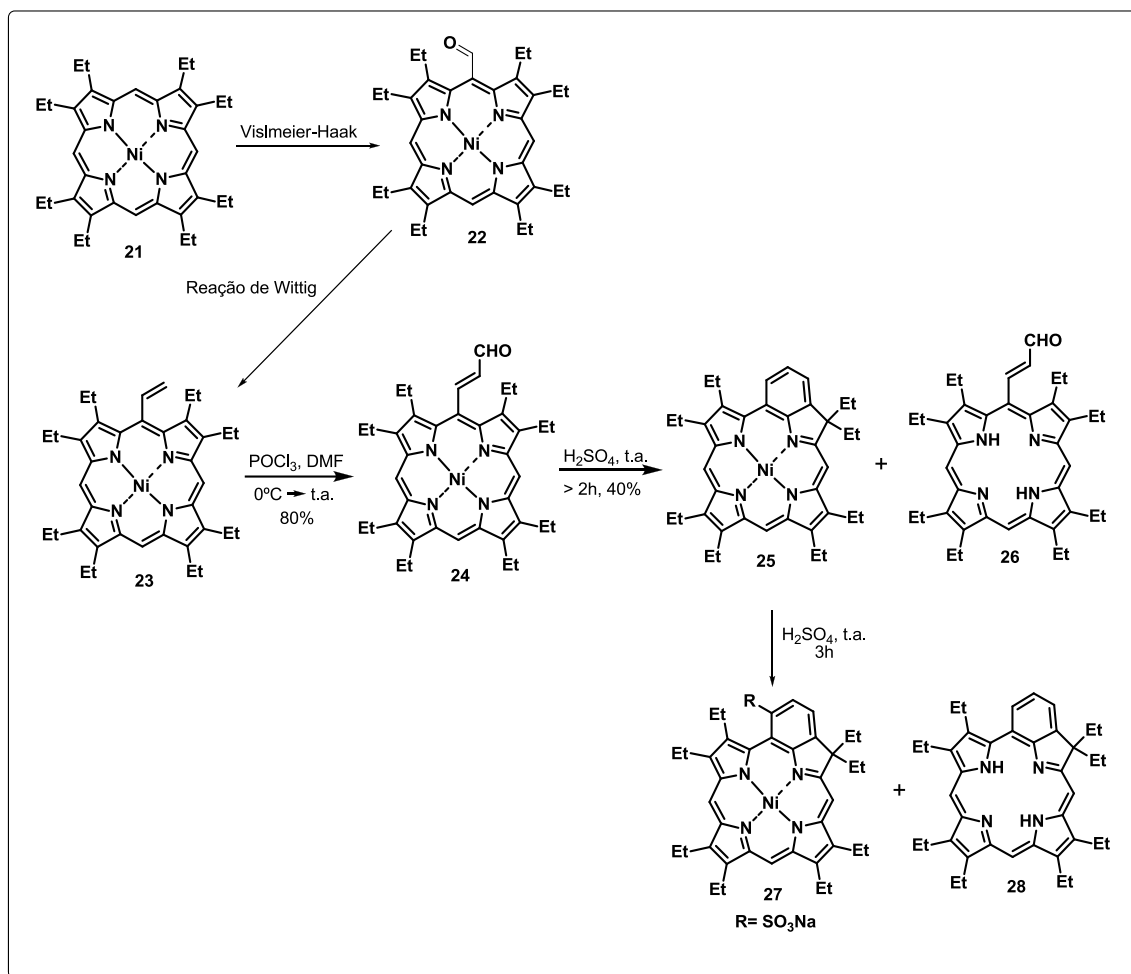
Figura 5: Estrutura básica de um derivado do tipo benzoclorina.

Tais compostos podem ser sintetizados através de porfirinas *meso*-substituídas, destacando-se sua obtenção a partir da octaetil e etio-porfirinas.^{47,48,49,50}

A primeira síntese de benzoclorinas foi relatada por Arnold *et al.* em 1978, consistindo em uma formilação em uma das posições *meso* da

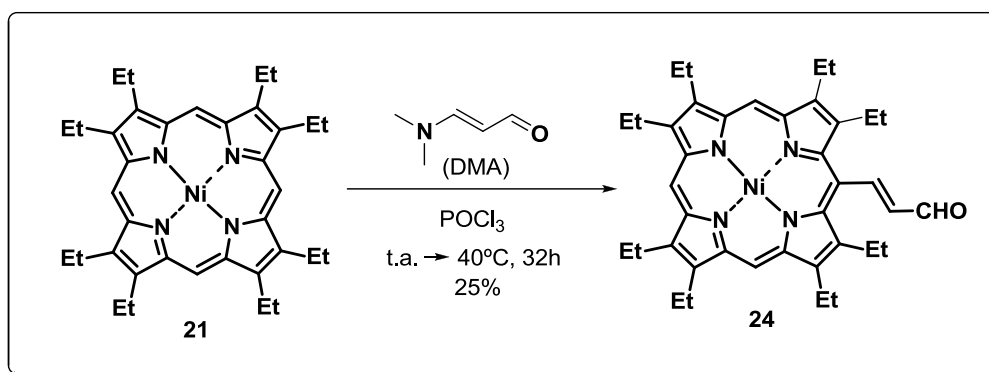
porfirina niquelada **21**, seguida da reação de Wittig para obtenção da octaetilporfirina **23**. Ao se realizar a reação de **23**, contendo um grupo vinil em uma de suas posições *meso*, com o reagente de Vilsmeier, Arnold *et al.*,⁴⁷ observaram que a formilação ocorre preferencialmente na cadeia lateral da mesma. Sendo assim, a *meso*-acrilaldeído porfirina **24** é obtida e o tratamento desta em meio ácido leva à formação da benzoclorina **25** (Esquema 5). Destaca-se que, ao se utilizar porfirinas de base livre contendo em uma posição *meso* substituintes tais como, acrilaldeído ou ésteres, a ciclização leva à formação de um anel de 5 membros fundido à estrutura principal. Tais derivados recebem o nome de purpurinas.

Ainda, de acordo com Morgan *et al.*,⁴⁸ ao submeter a benzoclorina **25** à condições ácidas por períodos prolongados, pode-se obter benzoclorinas mono-sulfonadas (Esquema 5).



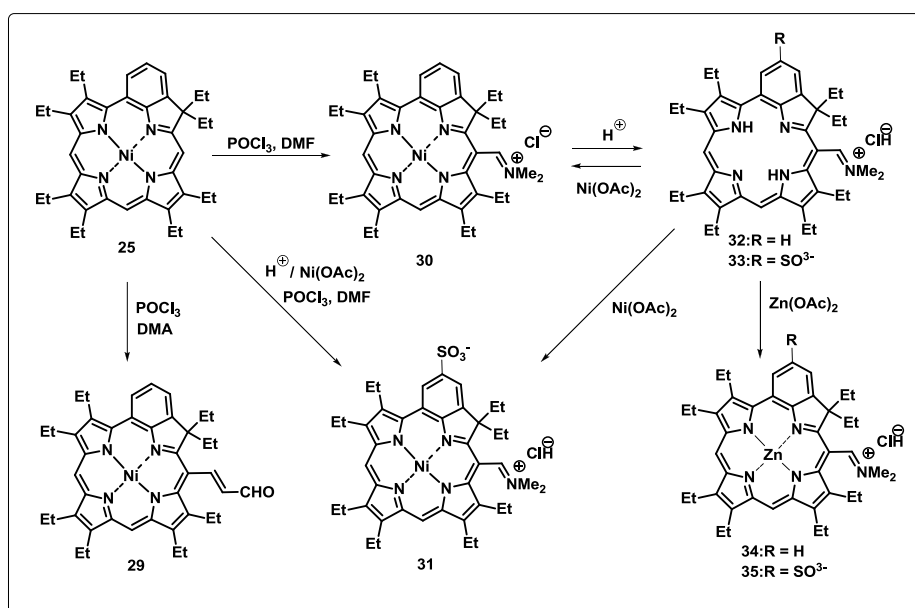
Esquema 5: Obtenção de benzoclorinas partindo de uma octaetilporfirina *meso*-substituída.

É importante mencionar que Vicente e Smith⁵¹ foram os primeiros a mostrar o uso da 3-(*N,N*-dimetilamino)acroleína (DMA), na síntese de porfirinas contendo o grupo formil vinílico em uma das posições *meso* (24) (Esquema 6). O emprego desse reagente torna possível economizar duas etapas na síntese de benzoclorinas, tal como mostrado no esquema 6.



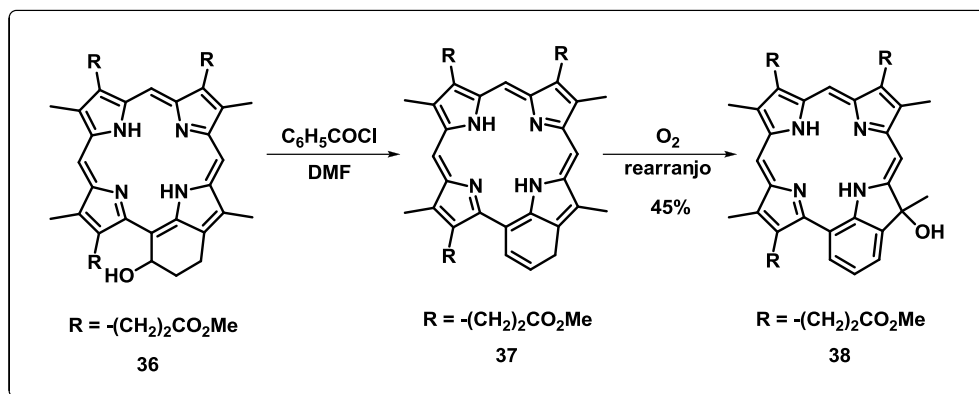
Esquema 6: Síntese da porfirina **24** empregando-se DMA.

Também, derivados do tipo benzoclorinas contendo sal de imínio em uma das posições *meso* foram sintetizados por Morgan e Gupta.⁵² Entre os compostos obtidos neste estudo, destaca-se a benzoclorina **32**, a qual apresenta bandas de absorção em 387 nm (banda Soret) e em 795 nm (banda Q), ambas com intensidades similares. Porém, quando metalada, a benzoclorina **32** apresenta bandas de absorção típicas de clorinas, ou seja, a presença do metal resulta em um *blue shift* da banda Q (Esquema 7).



Esquema 7: Alguns derivados do tipo benzoclorina estudados por Morgan e Gupta.

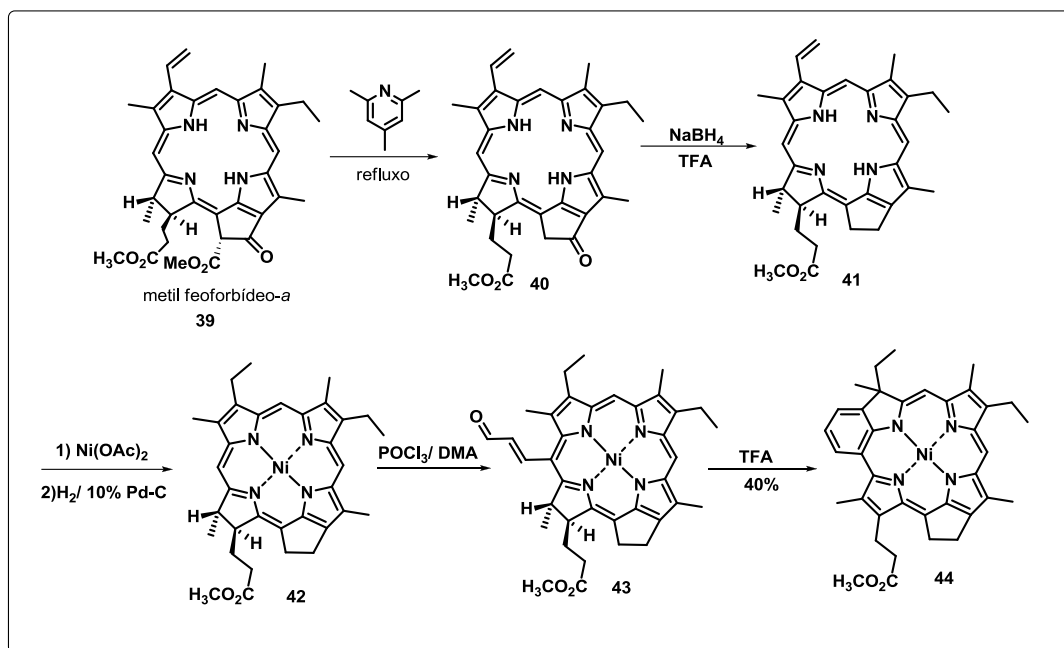
Clesy *et al.* reportaram ainda a síntese da benzoclorina **38** a partir da porfirina **36**, contendo um anel de 6 membros saturado fundido à estrutura principal. A metodologia consistiu na desidratação de **36** com cloreto de benzoíla, seguida de um rearranjo na presença de oxigênio (Esquema 8).⁵³



Esquema 8: Síntese de benzoclorinas segundo Clesy *et al.*

Com a finalidade de se utilizar um material de partida que pudesse ser facilmente obtido, Mettath *et al.* propuseram a utilização da *Spirulina pacifica*, a partir da qual pode ser feita a extração da clorofila *a*, sendo esta convertida ao metil feoforbídeo-*a* (**39**) que é um material de partida bastante funcionalizado e explorado na síntese de fotossensibilizadores modificados.^{54,55}

Por exemplo, o próprio metil feoforbídeo-*a* (**39**) já foi utilizado na síntese da benzoclorina **44** (Esquema 9).⁵⁶



Esquema 9: Modificações feitas no metil feoforbídeo-*a* (**39**) e obtenção da benzoclorina **44**.

1.4. Sistemas Porfirinóides de Alta Conjugação.

Denominam-se sistemas porfirinóides de alta conjugação, quaisquer derivados porfirinóides onde há uma extensão do sistema conjugado através da incorporação de unidades aromáticas sucessivas (Figura 6).⁵⁷

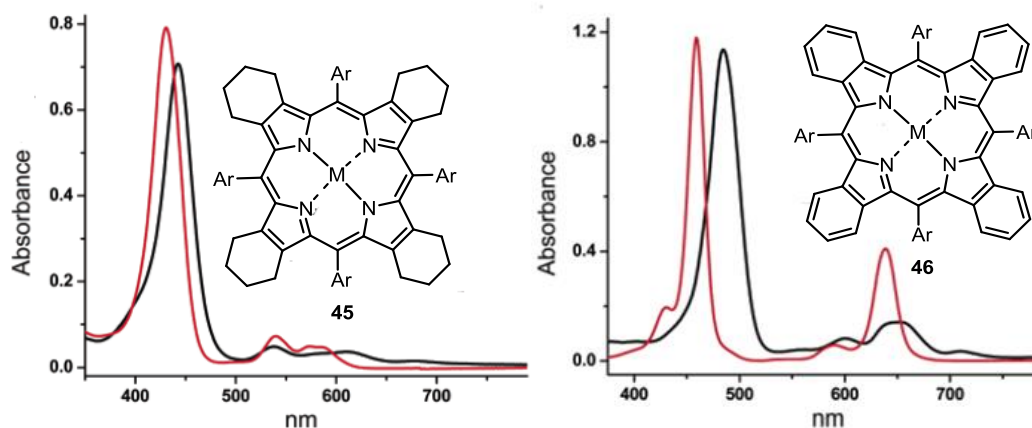


Figura 6: Espectros de absorção na região do visível de uma porfirina (esquerda) e de uma tetrabenzoporfirina (direita), onde as linhas vermelhas representam $M = Pd$ e as linhas pretas representam $M = 2H$. $Ar = p$ - (carbometoxi)fenil.

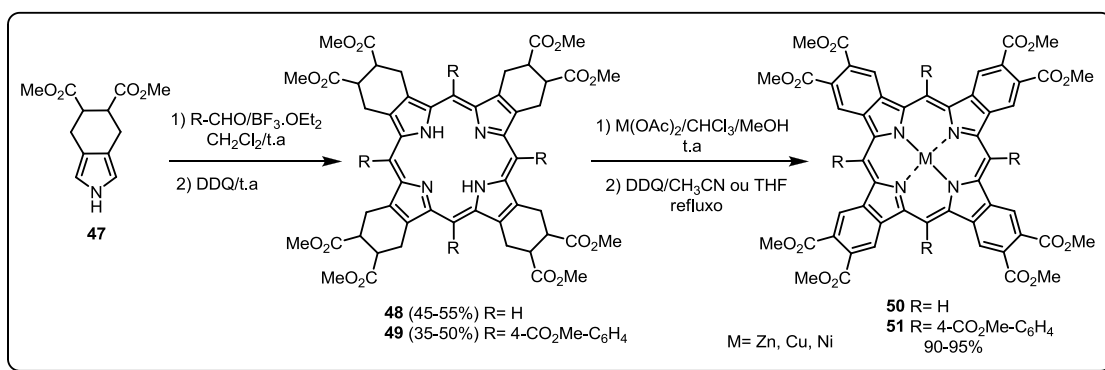
A extensão do sistema conjugado de **45** para **46** (Figura 6) leva a um deslocamento batocrômico das bandas de absorção, como pode ser observado para as principais bandas de maior intensidade.⁵⁸ No caso das bandas secundárias de menor intensidade, é comumente observada uma alteração no padrão de absorção, muitas vezes levando à intensificação das mesmas. A modulação de propriedades espectroscópicas como a absorção e a fluorescência, são as principais vantagens de se preparar sistemas de alta conjugação, uma vez que propriedades como estas são importantes no que diz respeito utilização de tais compostos em estudos na área de fotônica e biomarcação.⁵⁷

Uma das estratégias sintéticas mais clássicas para a obtenção desse tipo de sistema faz uso de pirróis devidamente funcionalizados, contendo anéis periféricos saturados, como blocos construtores de partida (Esquema 10). No caso das tetrabenzoporfirinas **50** e **51**, parte-se do pirrol **47**,

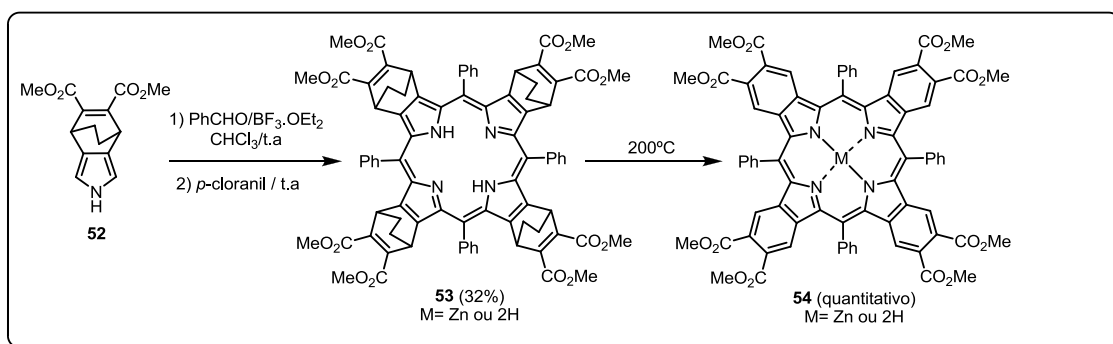
chegando-se inicialmente nas porfirinas **48** e **49**. Mediante o emprego de condições oxidantes adequadas, obtêm-se então os compostos **50** e **51**.^{59,60}

Outra abordagem, também bastante explorada, é o método de retro Diels-Alder (Esquema 10). Neste caso, o pirrol de partida **52** tem um anel de seis membros semi-saturado contendo uma ponte de dois carbonos (Esquema 10). Após a obtenção da porfirina **53** na forma de mistura (M= Zn ou 2H), a mesma pode ser submetida a altas temperaturas, promovendo assim a eliminação de etileno nos quatro anéis periféricos, levando à formação do produto de interesse.^{60,61}

Metodologia *via* aromatização oxidativa



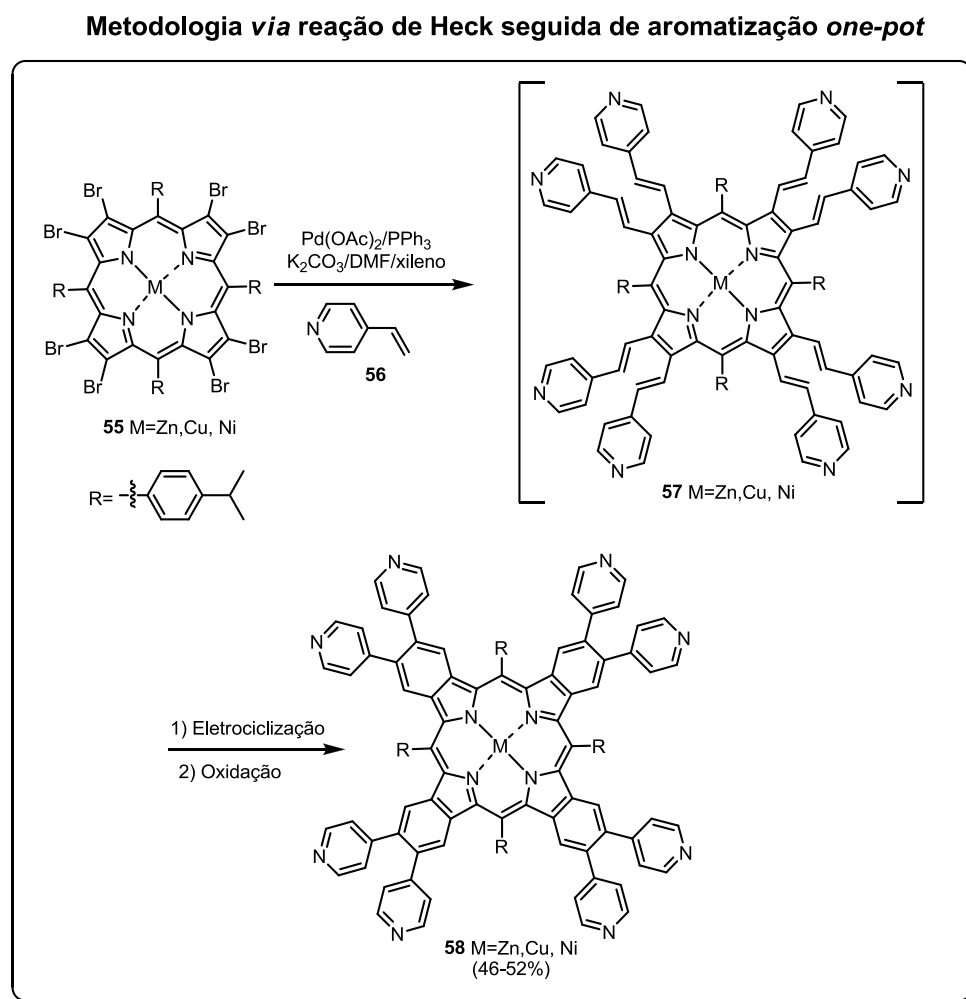
Metodologia *via* retro Diels-Alder



Esquema 10: Síntese de tetrabenzoporfirinas através das metodologias *via* aromatização oxidativa e *via* retro Diels-Alder.

Outra metodologia que vem sendo cada vez mais utilizada na síntese de sistemas de conjugação estendida faz uso da reação de Heck-Mizoroki, seguida de aromatização *one-pot*.

No exemplo mostrado no esquema 11 foi efetuado o acoplamento entre a octabromoporfirina **55** e a 4-vinilpiridina (**56**), mediante condições de catálise com paládio e trifenilfosfina, na presença de base. Inicialmente forma-se o produto de acoplamento **57**, o qual é tido como intermediário reacional, pois, nas condições empregadas, ocorre a eletrociclicação dos sistemas conjugados periféricos, seguida de oxidação, gerando o produto **58**, completamente aromatizado (Esquema 11).^{60,62}



Esquema 11: Utilização da reação de Heck seguida de aromatização *one-pot* para a síntese de sistemas de conjugação estendida.

Estas são as metodologias mais empregadas na preparação de sistemas porfirinóides de conjugação estendida. Desta forma, a proposta deste projeto foi realizar a síntese de novas estruturas que reunissem características estruturais e as propriedades fotofísicas de clorinas e de sistemas de alta conjugação, formalmente benzoclorinas, contudo, diferentes daquelas já reportadas na literatura. A ideia aqui foi realizar a síntese de clorinas estáveis contendo unidades benzo em uma posição β , conforme especificado adiante.

Objetivos

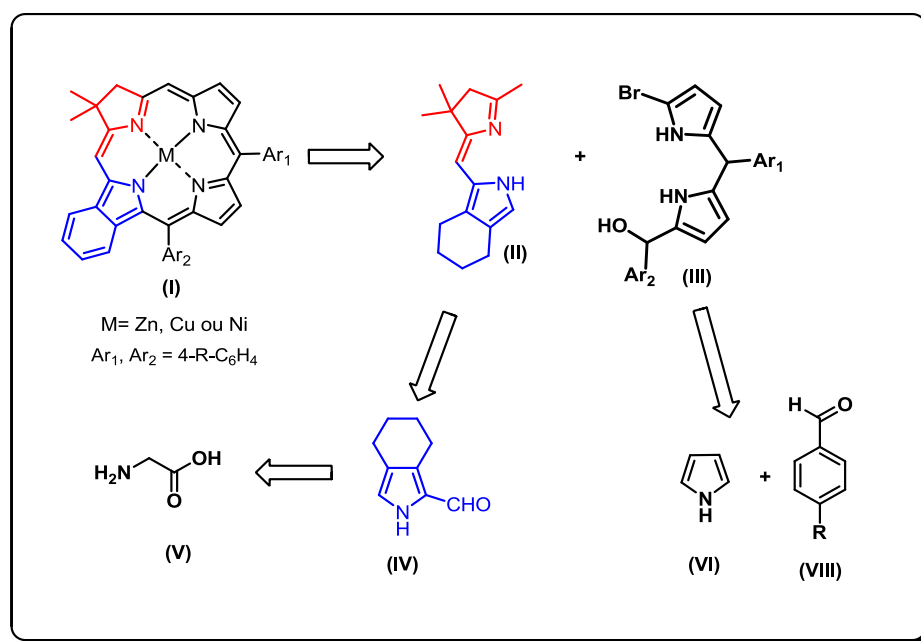
2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho estão centrados na realização de estudos sobre a síntese de novos derivados do tipo benzoclorina, formalmente de novas clorinas contendo anéis do tipo benzo fundidos a uma posição β adjacente à redução contida no sistema porfirinóide. Devido ao que já se conhece sobre esta classe de compostos, é esperado que estas novas estruturas híbridas apresentem propriedades que as tornem atrativas e adequadas para estudos em terapias fotônicas, aplicações em dispositivos de células solares, bem como bio-marcadores fluorescentes, por exemplo, com bandas de absorção na região do infravermelho próximo (NIR).

Plano de Pesquisa

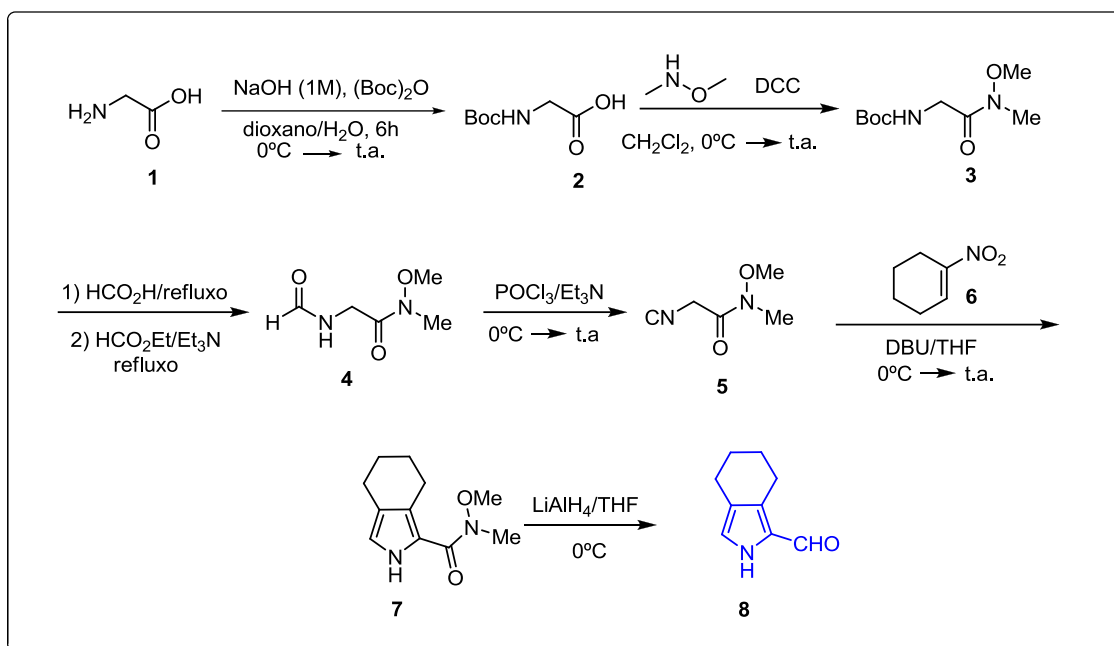
3. Plano de Pesquisa

Nossa proposta para a obtenção de novos derivados do tipo benzoclorinas tem como ponto de partida a síntese de pirróis β -substituídos com grupos alquílicos e formilados em uma posição α (IV), a partir dos quais é possível produzir intermediários do tipo (II). Após sucessivas etapas, incluindo a de aromatização oxidativa, seria possível obter monobenzoclorinas do tipo (I) (Esquema 12).



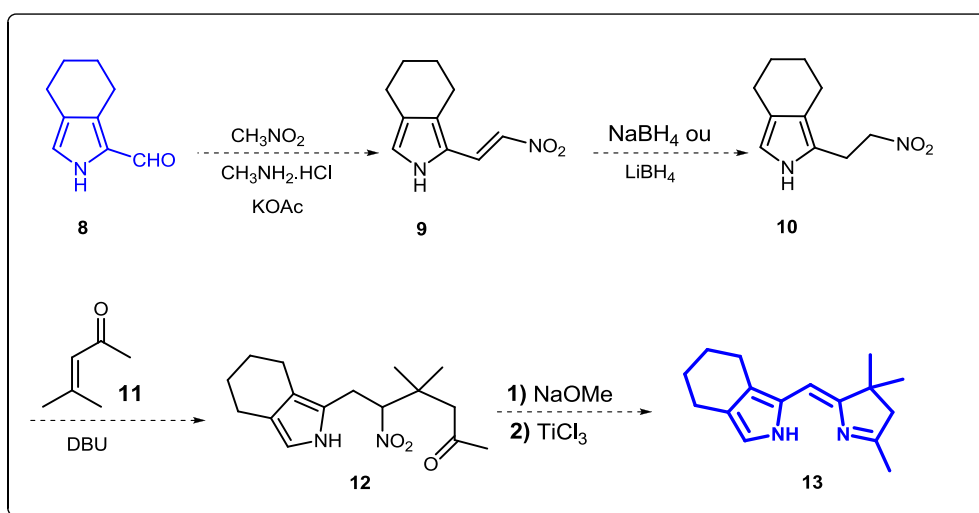
Esquema 12: Análise retrossintética do projeto de pesquisa.

Para a síntese do pirrói precursor **8** resolvemos seguir uma metodologia já descrita na literatura a qual prepara esta estrutura em 6 etapas (Esquema 13).^{63 a-c}



Esquema 13: Síntese do pirrol formilado **8**.

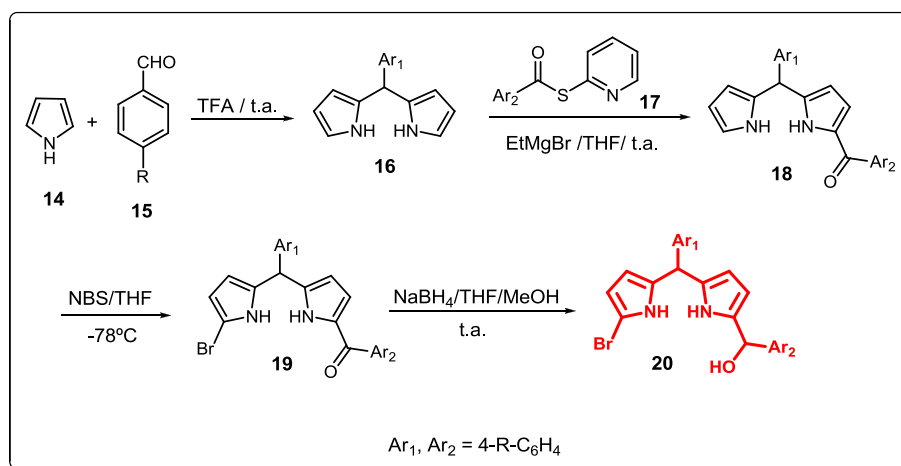
A partir do pirrol **8** foi proposto efetuar a síntese de **13** através de uma adaptação da metodologia de Lindsey (Esquema 14).



Esquema 14: Síntese do primeiro fragmento **13**.

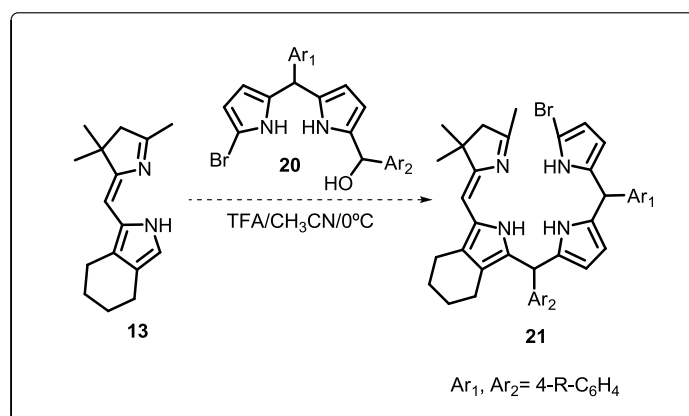
Após obtenção de **13**, propusemos investir esforços na síntese do dipirrolmetano **20**, sendo esta a segunda unidade precursora da síntese da

benzoclorina desejada (Esquema 15).⁶⁴ Fundamentalmente, esta preparação consiste na condensação do pirrol **14** com um benzaldeído *p*-substituído **15**, seguida de uma acilação do tipo Friedel-Crafts, empregando o tio-éster **17** e EtMgBr,⁴⁵ obtendo-se então o composto **18**. Na etapa seguinte, a reação de **18** com 1 equivalente de NBS a -78°C deve levar à formação do composto **19**, que é precursor direto de **20**.⁴⁵



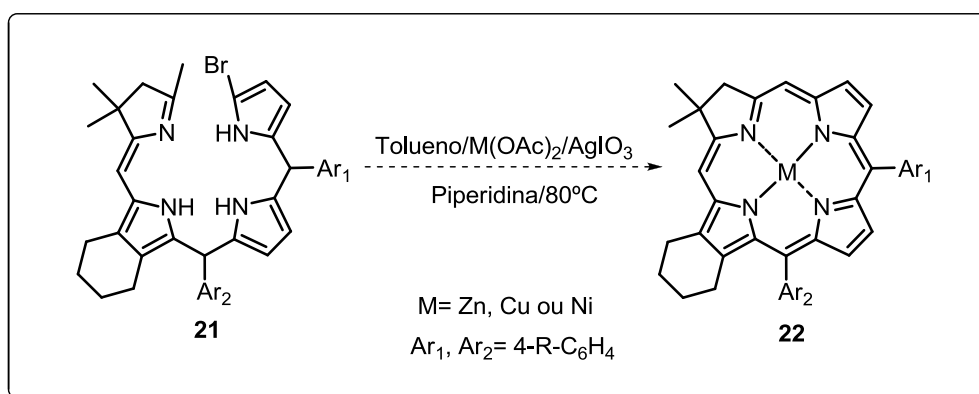
Esquema 15: Síntese do dipirrolmetano **20**.

Tendo os dois fragmentos **13** e **20**, propusemos realizar a condensação entre os mesmos em condições ácidas, promovendo, dessa forma, a formação de **21** (Esquema 16).



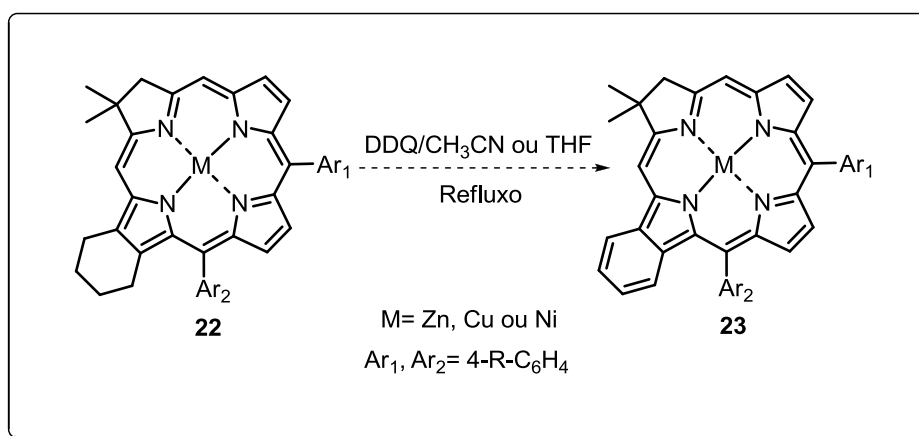
Esquema 16: Condensação dos compostos **13** e **20** em meio ácido.

Como passo final para se obter a clorina **22**, o intermediário **21** seria submetido às condições de ciclização oxidativa, utilizando AgIO_3 como agente oxidante, além de um sal de Zn^{2+} , Cu^{2+} ou Ni^{2+} , já que a presença de um cátion metálico se faz necessária para facilitar a etapa de ciclização (Esquema 17).⁴⁵



Esquema 17: Síntese da clorina **22**.

Uma vez preparada a clorina **22**, a obtenção de um sistema de conjugação estendida seria estudada através de metodologias que permitissem a aromatização oxidativa (Esquema 18).⁵⁹



Esquema 18: Preparação da benzochlorina **23** pela abordagem de aromatização oxidativa.

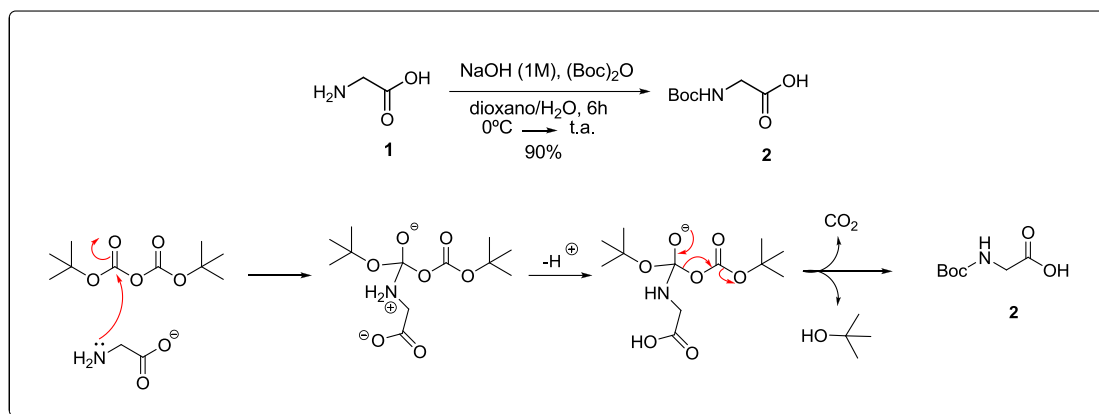
Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese do pirrol formilado **8**

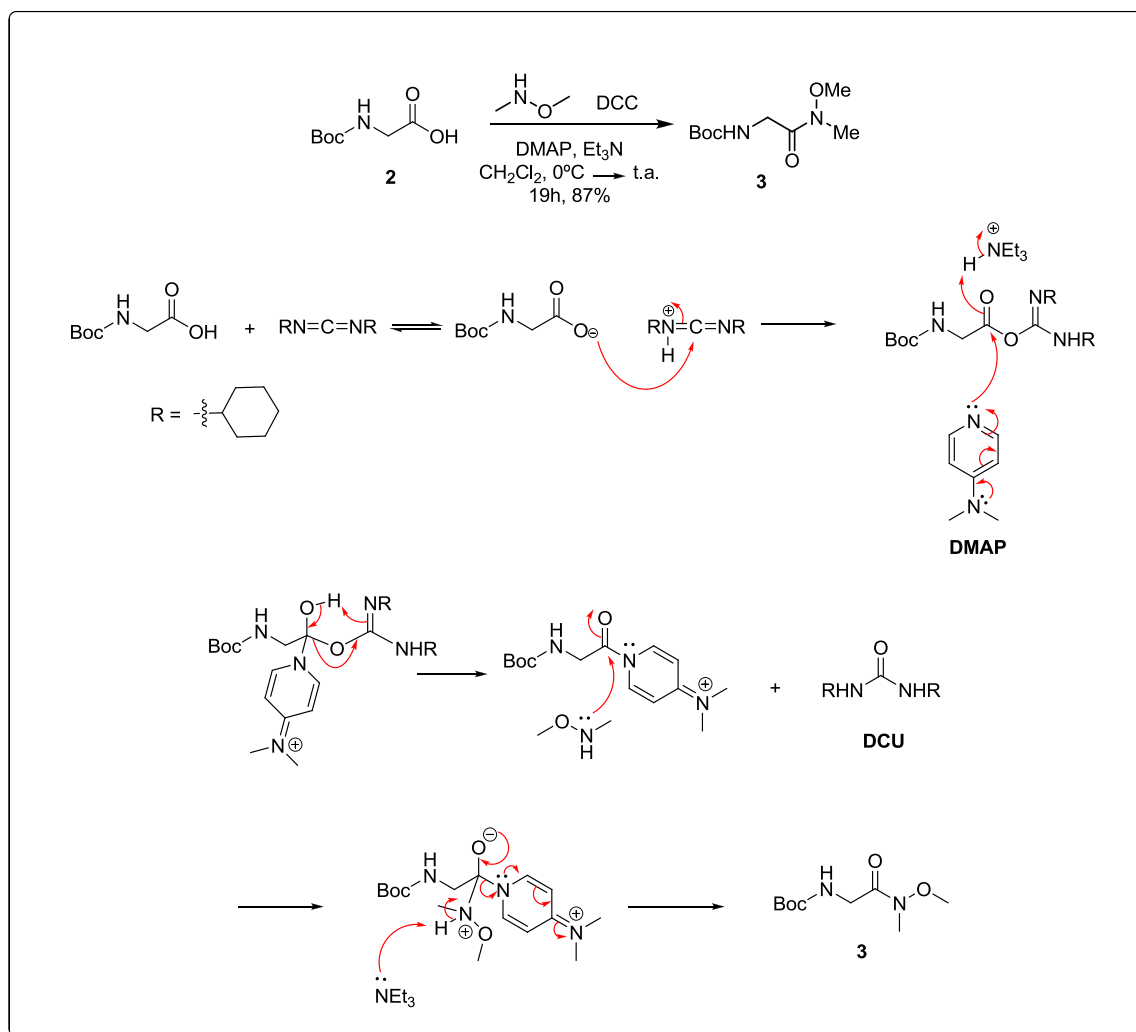
A abordagem sintética utilizada para preparar a monobenzoclorina de interesse, parte da utilização do 4,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-iso-indol-1-carbaldeído (**8**) (Esquema 13) como bloco construtor de partida. O primeiro ponto importante é a presença do grupo carbaldeído na posição 2 do sistema tetra-isoindólico, necessário para a síntese de clorinas através da metodologia adaptada de Lindsey (Esquema 14).⁴⁵ A outra razão de se ter escolhido partir do composto **8** é o fato de que o mesmo já incorpora um sistema cíclico saturado de 6 átomos de carbono, necessário para formação do anel aromático periférico desejado no produto final, o qual deverá ser obtido utilizando-se a metodologia de aromatização oxidativa (Esquema 18).⁵⁹

A síntese do composto **8** já se encontra descrita na literatura e pode ser efetuada em seis etapas.⁶⁵ Primeiramente, realizou-se a proteção da glicina (**1**) com (Boc)₂O, utilizando-se como solvente dioxano e uma solução de NaOH (1M), onde a base atua na desprotonação do ácido carboxílico, aumentando sua solubilidade no meio racional (Esquema 19). Após extração e cristalização em AcOEt e hexano, o composto **2** foi obtido em 90% de rendimento.



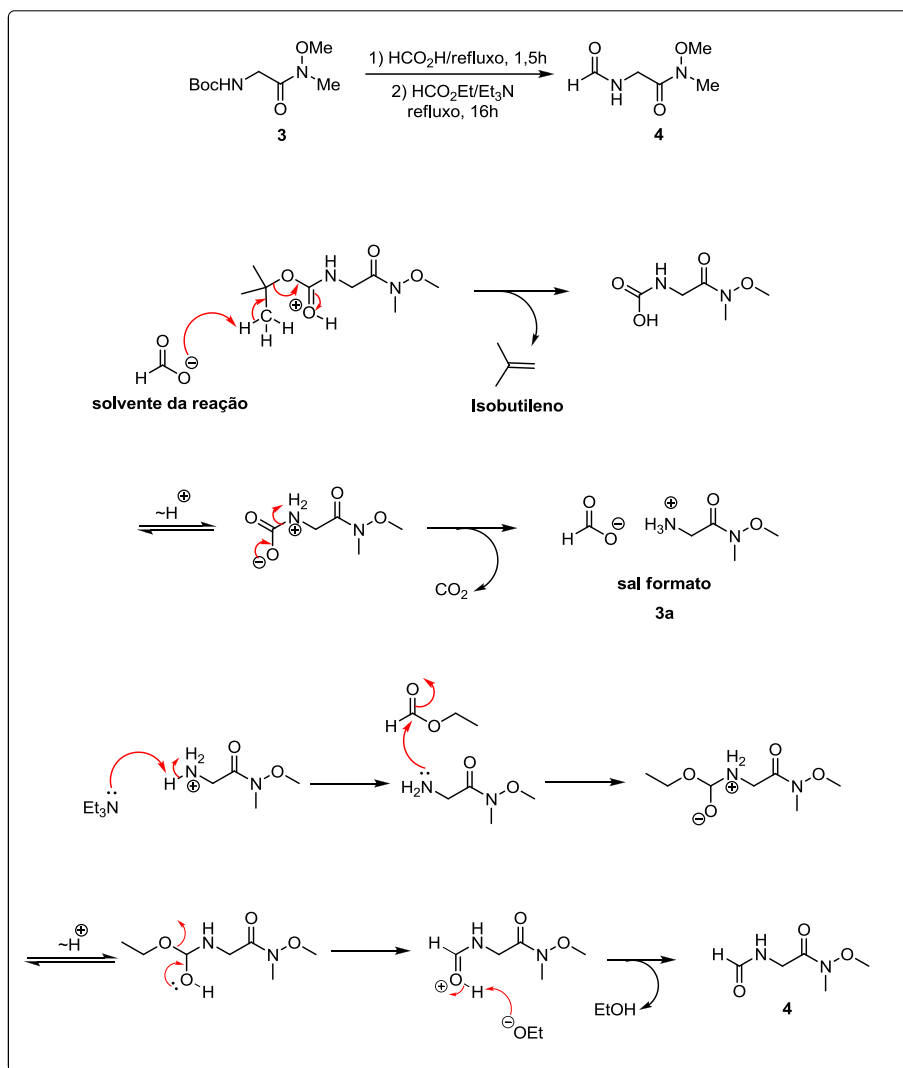
Esquema 19: Síntese e mecanismo de formação do composto **2**.

A amida de Weinreb **3** foi preparada através da reação da *N*-(Boc)glicina **2** com o cloridrato de *N*-*O*-dimetilhidroxilamina em diclorometano (Esquema 20).⁶⁶ Uma vez que se utiliza *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) nesta reação, ocorre a formação da diciclohexilureia (DCU) como subproduto, de difícil remoção. A forma encontrada para se obter a amida de interesse **3** livre de tal impureza, foi realizar a filtração do DCU em um funil de placa sinterizada antes e depois de realizar a extração, além de posteriores cristalizações em AcOEt a quente. Assim, foi possível obter o composto **3** em 87% de rendimento.



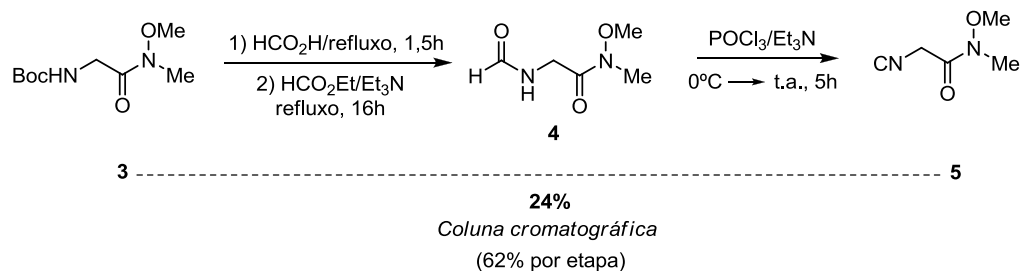
Esquema 20: Síntese e mecanismo de obtenção da amida de Weinreb **3**.

A diamida **4** foi obtida através da remoção do grupo Boc da amida de Weinreb **3** em ácido fórmico sob refluxo, levando à obtenção do sal formato **3a**, seguido da amidação com formato de etila em meio básico (Esquema 21).

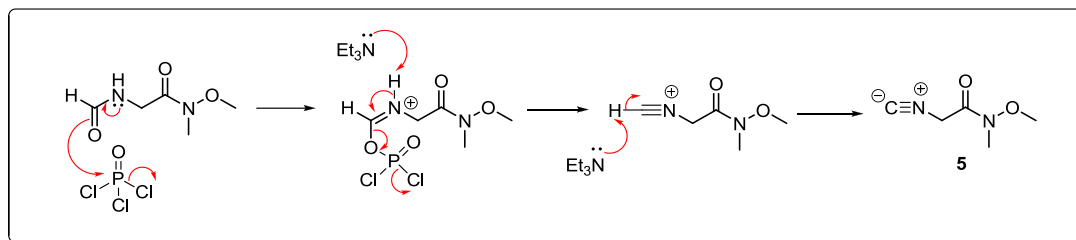


Esquema 21: Mecanismo da remoção do grupo Boc da amida **3** e amidação para obtenção de **4**.

O composto **4**, sem purificação, foi submetido à próxima etapa, a qual consistiu na reação de desidratação da amida primária, empregando POCl₃ e Et₃N, levando ao isocianeto **5** em 24% de rendimento (global, em relação à amida de Weinreb **3**), após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 22 e 23).

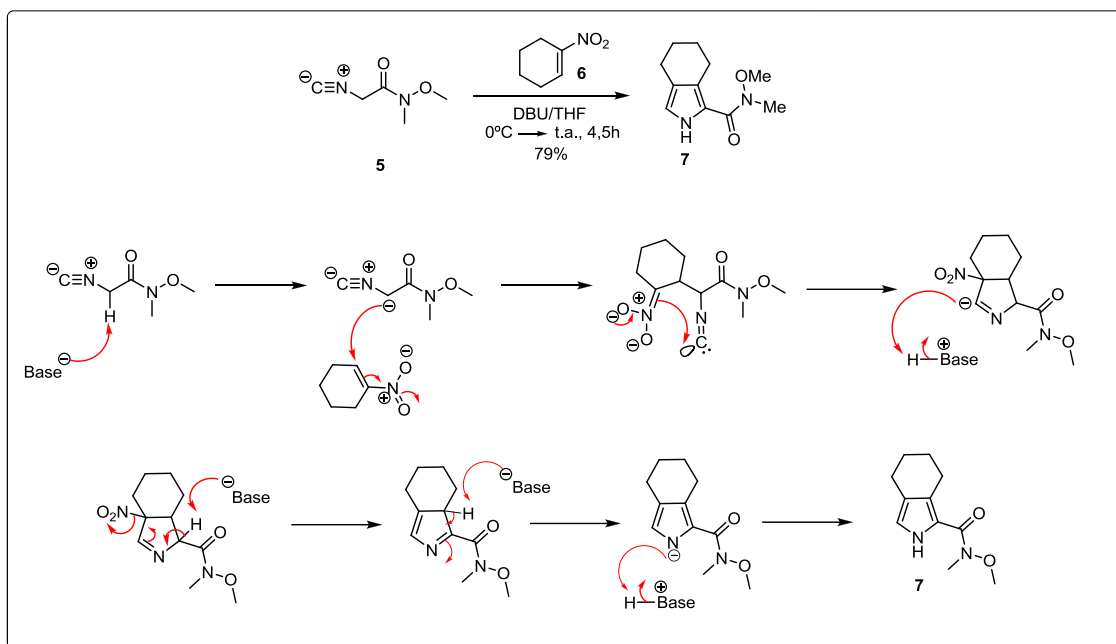


Esquema 22: Síntese do isocianeto 5.



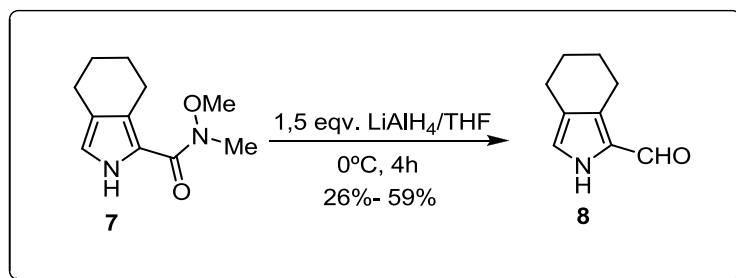
Esquema 23: Mecanismo de formação do isocianeto 5.

A reação do composto **5** com a nitro-olefina **6**, utilizando DBU como base (reação de Barton-Zard),⁶⁷ levou à formação do pirrol **7** em 79% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 24).



Esquema 24: Mecanismo da reação de Barton-Zard para obtenção do pirrol **7**.

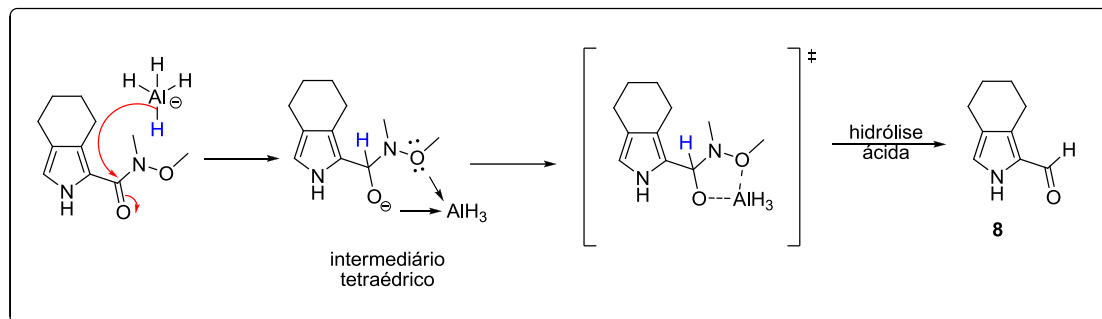
A síntese do pirrol formilado **8** foi realizada mediante redução da função amida utilizando 1,5 eqv. de LiAlH_4 em THF à 0°C (Esquema 25).



Esquema 25: Síntese do pirrol formilado **8**.

Com relação ao mecanismo de redução, é conhecido que a habilidade de quelação desse tipo de amida possibilita a formação de um intermediário tetraédrico cíclico de 5 membros, o qual é estável à baixas temperaturas e é hidrolisado apenas durante o *workup* da reação em meio ácido, levando ao

aldeído de interesse (Esquema 26). A formação de tal intermediário, evita, dessa forma, a redução ao álcool correspondente, o que é comum quando se utiliza outros tipos de amidas.⁶⁸

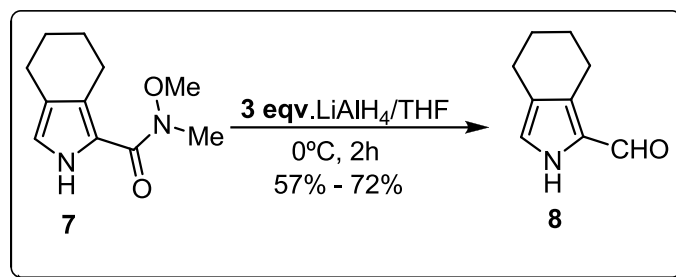


Esquema 26: Intermediário tetraédrico metal-quelado e formação do pirróis formilado **8**.

Acompanhando-se a reação por TLC analítica, notou-se a formação de dois produtos de menor polaridade em relação ao material de partida. A análise do espectro de RMN de ¹H confirmou que um desses produtos tratava-se do composto de interesse **8** e, o segundo composto em questão, equivalia ao álcool correspondente, obtido em 4% de rendimento. Além disso, ao final das 4,5 h de reação, não houve consumo de todo material de partida, permanecendo cerca de 5% do mesmo intacto.

Foi possível obter o pirróis **8** numa faixa de rendimento entre 26% - 59%, após purificação em coluna cromatográfica. Porém, foi observado que tal composto apresenta baixa estabilidade. Sabe-se que meios ácidos aceleram a polimerização de pirróis em geral, sendo assim, passou-se a utilizar sílica comum e basificar a mesma com Et₃N, com a finalidade de perder a menor quantidade possível de produto. Vale destacar que, o pirróis **8** deve ser usado imediatamente após coluna cromatográfica, dada sua alta instabilidade.

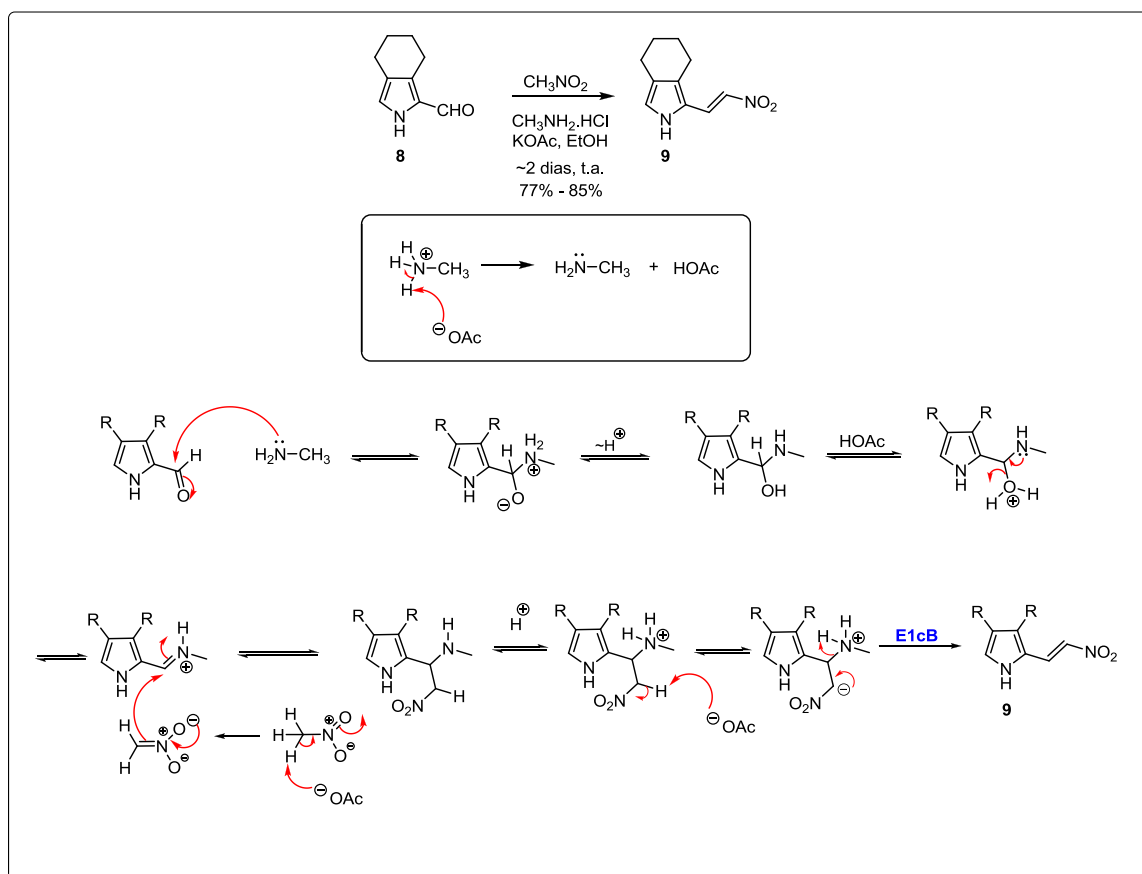
A fim de diminuir o tempo reacional para obtenção do pirrol formilado **8**, aumentou-se a quantidade de equivalentes de LiAlH_4 de 1,5 para 3 eqv. em relação ao pirrol de partida **7**. Nestas condições, houve consumo de todo material de partida em 2h de reação e formação apenas do produto de interesse **8**, além de ter sido possível aumentar a faixa de rendimento para 57%-72% (Esquema 27).



Esquema 27: Nova faixa de rendimento do pirrol **8** após aumento da quantidade do LiAlH_4 .

O esquema 28 resume os resultados obtidos na síntese do pirrol formilado **8**.

Notou-se que esta reação se processa de forma muito lenta e, além disso, acompanhando-se a mesma por TLC analítica, foi possível observar que após certo período (5h) não ocorre mais consumo de material de partida, sendo necessária a adição de mais equivalentes dos reagentes (mesma quantidade colocada inicialmente), até que houvesse o consumo de todo pirrol **8**. O composto **9**, ainda não descrito na literatura, foi obtido numa faixa de 77%-85% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

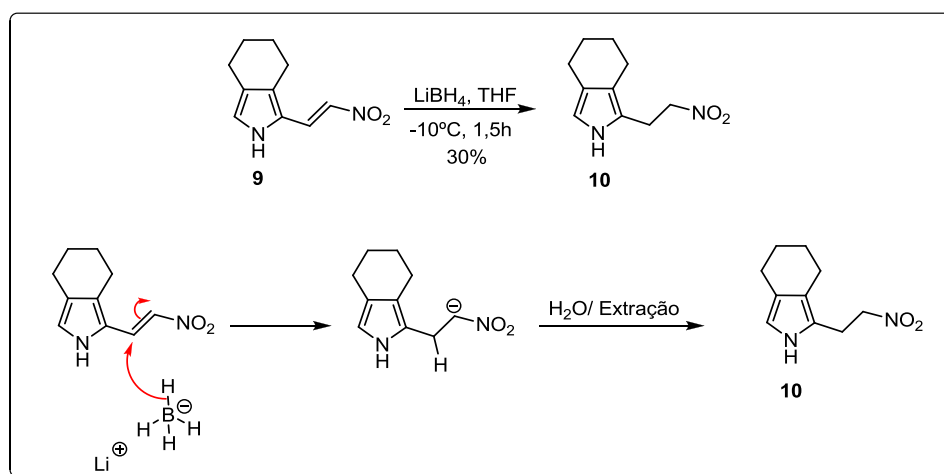


Esquema 29: Síntese e mecanismo de formação do nitropirrol **9**.

Uma vez que o pirrol **9** também apresenta baixa estabilidade, o mesmo teve que ser utilizado imediatamente após purificação. Deve-se destacar também que, se armazenado, o mesmo deve ser feito em meio

diluído e em baixa temperatura, porém, tempos de armazenamento muito prolongados levou à perdas significativas de **9**.

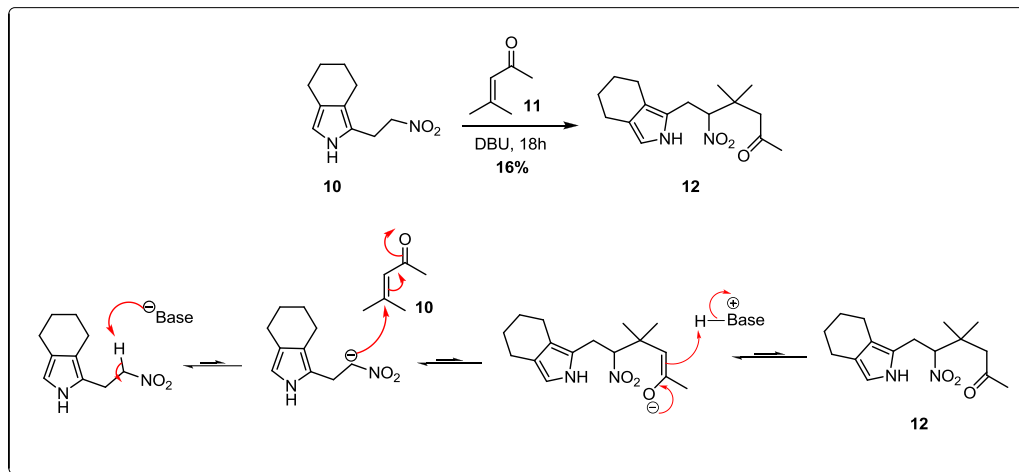
Em seguida, a redução do pirrol **9** foi testada com LiBH_4 em THF à -10°C , ocorrendo consumo de todo material de partida em apenas 1,5h de reação. O melhor rendimento obtido do nitrocomposto **10** foi de 30% após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 30). No entanto, o composto **10** apresentou-se ainda mais instável quando comparado aos pirróis **8** e **9**, sendo assim, passou-se a utilizá-lo sem purificação, tomando os cuidados já descritos anteriormente



Esquema 30: Síntese e mecanismo de redução do composto **10** com LiBH_4 .

A próxima etapa consistiu no tratamento de **10** com base, neste caso o DBU, à temperatura ambiente, com a finalidade de gerar o ânion no átomo de carbono vizinho ao grupo nitro e realizar a adição do correspondente nitroenolato gerado no óxido de mesitila (**11**). É importante mencionar que esta metodologia possui uma limitação, pois, a aproximação do carbânion é dificultada pelo impedimento estérico oferecido pelas metilas presentes na cetona em questão, o que implica na formação de um intermediário tetraédrico relativamente congestionado e de energia elevada (Esquema

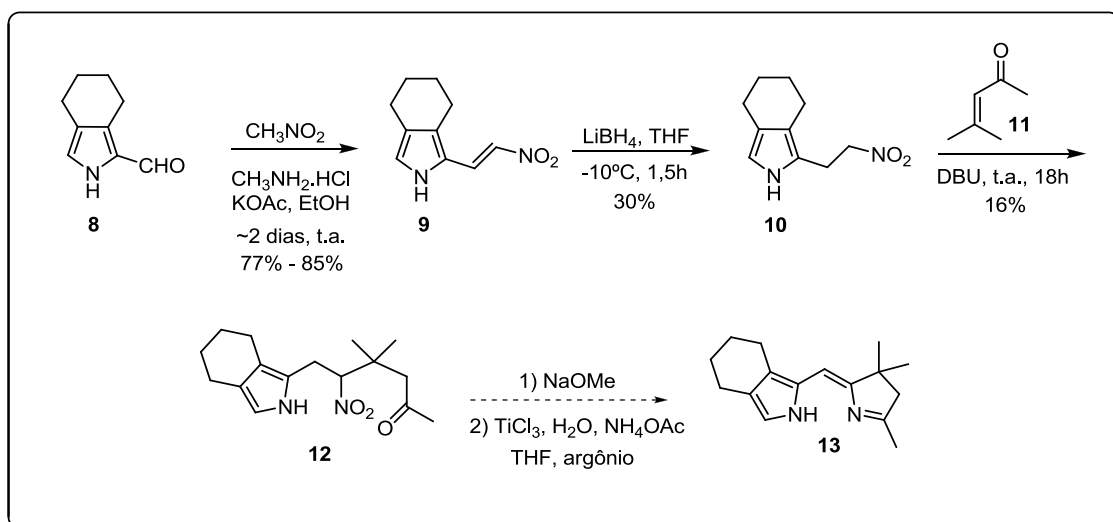
31). Desta forma, é esperado que esta reação, já aplicada a outros intermediários e rotas sintéticas,⁶⁹ entre em equilíbrio numa posição desfavorável à formação majoritária de produto.



Esquema 31: Síntese e mecanismo de formação do composto **12**.

O composto de interesse **12** pôde ser isolado e purificado por coluna cromatográfica, sendo obtido em 16% de rendimento. No entanto, o produto **12** não se apresentou muito mais estável que os demais pirróis.

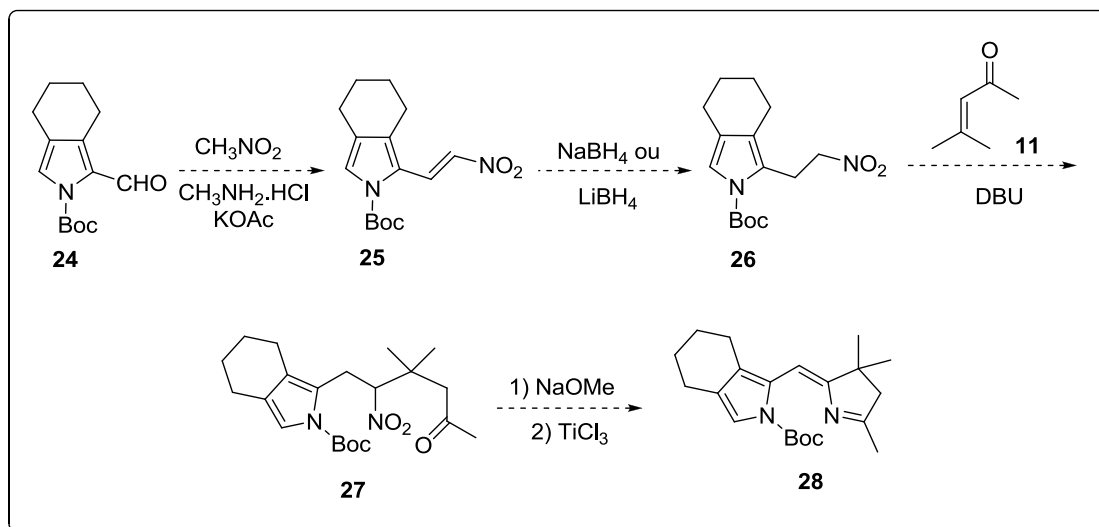
O esquema 32 resume os resultados obtidos até este ponto do trabalho. Dada a baixa estabilidade de 4 intermediários consecutivos, necessários para síntese do primeiro fragmento **13** e a baixa quantidade em massa do composto **12** que havíamos conseguido sintetizar, tornou-se inviável continuar com a abordagem sintética inicialmente proposta.



Esquema 32: Resumo dos resultados obtidos até este ponto do trabalho.

4.3. Utilização de pirróis protegidos

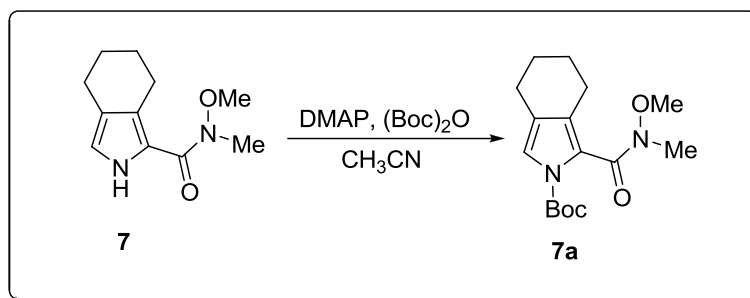
Frente à baixa estabilidade dos compostos descritos, uma estratégia adotada a fim de facilitar a utilização desses pirróis foi a inserção de um grupo de proteção ao nitrogênio dos pirróis (Esquema 33). Tal grupo poderia atuar aumentando a estabilidade dos compostos em questão, pois, acreditamos que a baixa estabilidade dos pirróis aqui utilizados, estava relacionada com a presença de grupos alquílicos nas posições β -pirrónicas, que atuam doando densidade eletrônica ao anel, tornando-os mais reativos; este fato não ocorre, por exemplo, em pirróis que contém grupos retiradores nestas mesmas posições, como observado em alguns trabalhos em nosso grupo de pesquisa. Entre os possíveis grupos de proteção para nitrogênio,⁷⁰ optou-se em se utilizar o *terc*-butoxicarbonil (Boc), uma vez que se trata de uma proteção em princípio simples, podendo ser colocada e removida com facilidade.



Esquema 33: Adaptação da metodologia de Lindsey utilizando pirróis protegidos com Boc.

Evidentemente que o ideal seria inserir a proteção em um pirrol que estável, por este motivo, decidiu-se proteger o pirrol **7** antes de realizar a redução da amida de Weinreb, pois dessa forma seria minimizada a perda de material devido degradação/polimerização.

A proteção do pirrol **7** foi feita a partir da reação do mesmo com di-*tert*-butil dicarbonato (1,2 eqv.) e DMAP catalítico (10 mol%) em CH_3CN à temperatura ambiente (Esquema 34).⁷¹ A reação foi acompanhada por um período superior a 24h, observando-se consumo parcial do material de partida. Alterou-se a base para *t*-BuOK, empregando-se 2 eqv. do mesmo em THF, porém, mesmo com posterior adição de mais equivalentes da base (2 eqv.) e de excesso do $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,5 eqv.), ainda não foi possível observar consumo total do pirrol **7** após 24h adicionais.

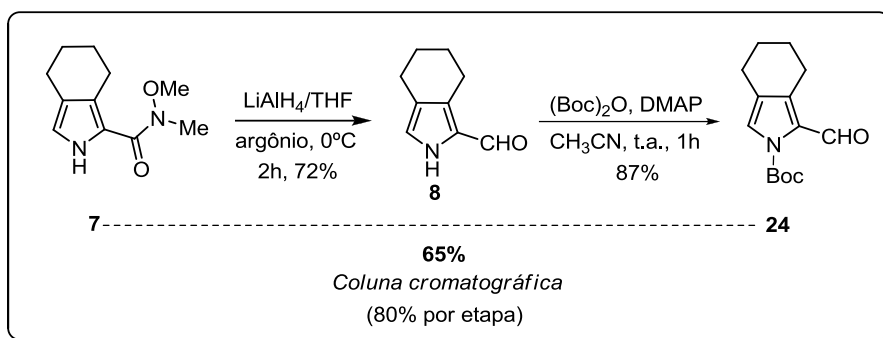


Esquema 34: Proteção do pirrol **7** com $(\text{Boc})_2\text{O}$.

O melhor resultado foi obtido quando a reação foi feita com NaH (4 eqv.) e $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 eqv.) em THF a temperatura ambiente. Neste caso, após 1h de reação ocorreu o consumo quase completo do pirrol **7**. A reação foi mantida por mais 1h nas mesmas condições para que houvesse conversão de todo material de partida em **7**, porém, não se observou muitas alterações na TLC do meio reacional. Após separação em coluna cromatográfica, o pirrol protegido **7a** foi obtido em 48% de rendimento, recuperando-se aproximadamente 17% do material de partida.

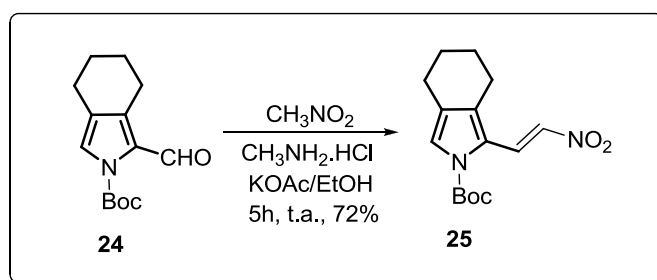
Para uma reação de proteção, o rendimento aqui relatado não é tão satisfatório. Diante deste resultado, resolvemos testar a proteção do pirrol formilado **8** com $(\text{Boc})_2\text{O}$ e DMAP, utilizando exatamente as mesmas condições descritas para **7**. Em 1h de reação houve consumo de todo pirrol **8** e após coluna cromatográfica, o produto **24** foi obtido em 87% de rendimento mostrando-se bastante estável (Esquema 35).

Vale destacar que, optou-se por não fazer purificação por coluna cromatográfica do pirrol formilado. Dada a instabilidade do composto **8**, foi mais viável utilizá-lo sem purificação prévia na etapa de proteção, conseguindo um rendimento global de 65% (em relação à amida de Weinreb **7**) (Esquema 35).



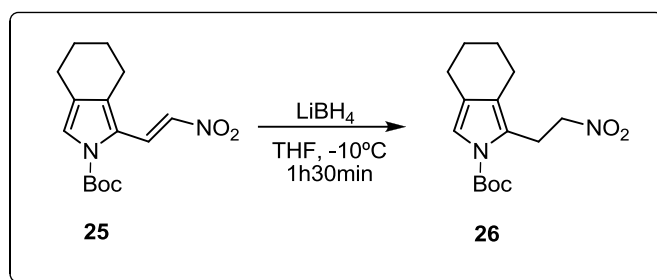
Esquema 35: Proteção do pirrol formilado **8** com $(\text{Boc})_2\text{O}$.

A reação de **24** com o nitrometano foi realizada em um período de 5h, ocorrendo consumo de todo pirrol de partida e a formação do produto **25** de forma majoritária, o qual foi obtido em bom rendimento (72%) e, além disso, apresentou-se bastante estável (Esquema 36).

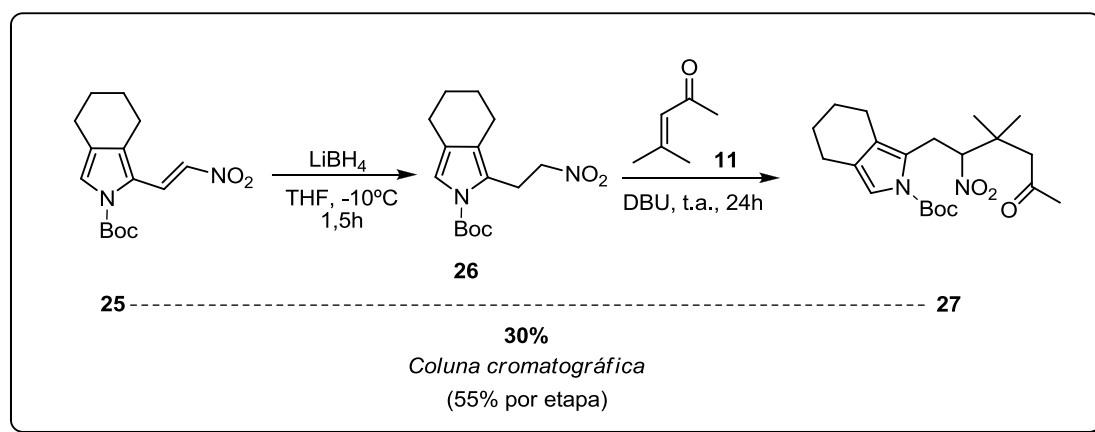


Esquema 36: Síntese do pirrol **25**.

A redução do pirrol **25** foi feita exatamente da mesma forma como realizada para o correspondente desprotegido **9**. Porém, ao contrário do esperado, o pirrol **26** não se apresentou tão estável, sendo utilizado na próxima etapa sem purificação (Esquema 37).

Esquema 37: Redução do pirrol **25**.

A reação entre o pirrol **26** e o óxido de mesitila (**11**) em meio básico (DBU) levou ao produto **27** em aproximadamente 30% de rendimento global (em relação ao pirrol **25**), após 24h de reação (Esquema 38). A purificação foi feita em coluna cromatográfica *flash* utilizando como eluente tolueno/AcOEt (9,5:0,5). Porém, mesmo testando outros eluentes não foi possível obter uma amostra completamente pura, como pode ser visto no espectro de RMN ^1H abaixo (Figura 7).

Esquema 38: Síntese do composto **27**.

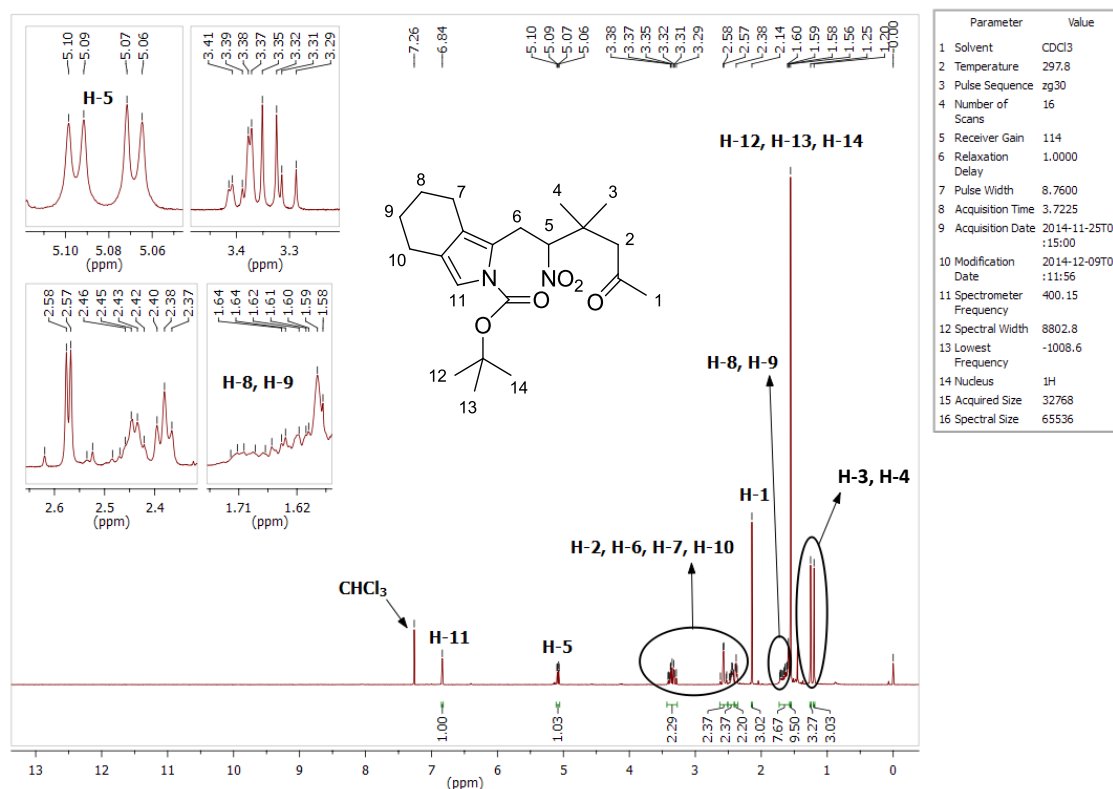
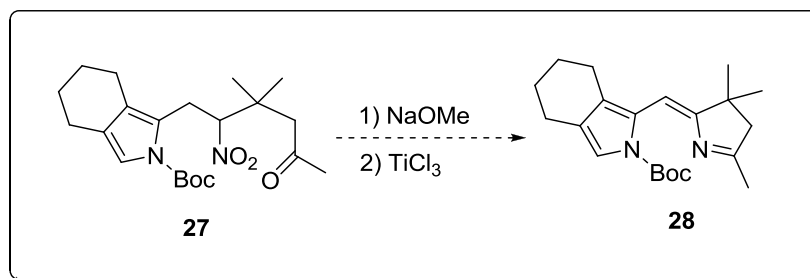


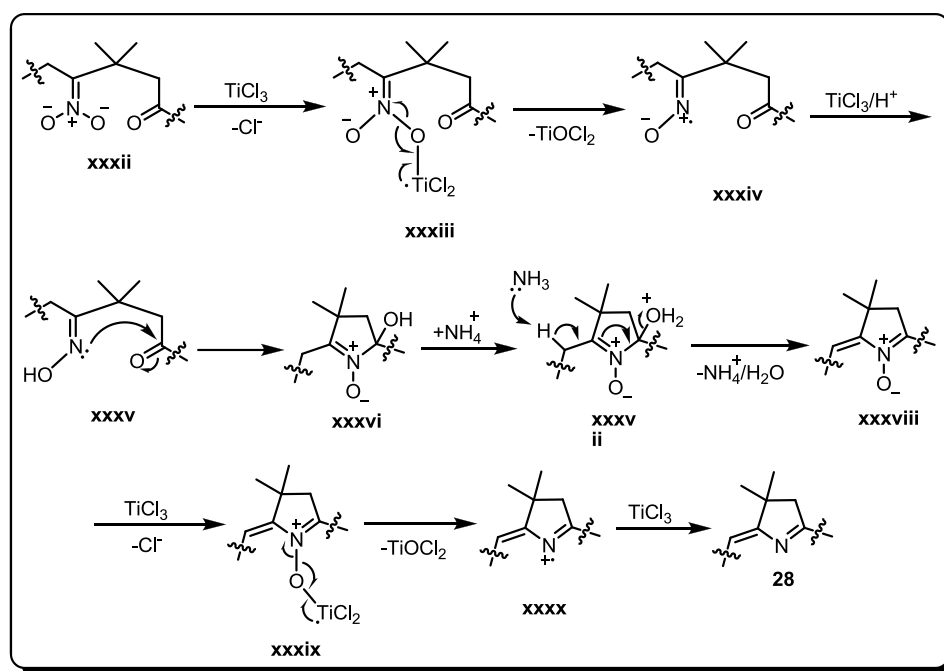
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H do composto **27**.

Para obtenção de **28** (Esquema 39), utilizou-se condições descritas na literatura,³⁷ preparando-se inicialmente o ânion nitronato, a partir do tratamento de uma solução do composto **27** em THF com uma solução de NaOMe em metanol (5 eqv.) durante 1h. Esta mistura foi então adicionada gota a gota à uma solução aquosa contendo TiCl_3 (4,2 eqv.) e NH_4OAc (meio tamponado pH ~ 6).



Esquema 39: Síntese da dihidrodipirina **28**.

Não encontramos na literatura nenhum estudo que detalhasse o mecanismo deste tipo de reação. Entretanto, encontramos um trabalho onde os autores falam sobre os possíveis intermediários formados durante a reação, sem entrar em detalhes sobre como estes intermediários são formados.⁷² Partindo destas informações, elaboramos uma proposta de mecanismo para explicar a formação de tais intermediários e, conseqüentemente, do produto **28** (Esquema 40).



Esquema 40: Proposta de mecanismo para a formação do composto **28**.

Após ser tratado com NaOMe , o composto **27** é desprotonado, levando à formação do ânion nitroalcoide **xxxii**. Ocorre então a ligação de uma molécula de TiCl_3 a um dos átomos de oxigênio do ânion nitroalcoide, levando ao intermediário **xxxiii**. A partir deste ponto, o átomo de titânio disponibiliza o único elétron presente em sua camada de valência ($[\text{Ar}]4s^1$) para formar uma ligação com o átomo de oxigênio ao qual está ligado. Isso

leva a uma cisão homolítica da ligação N-O e à formação do cátion-radical **xxxiv** (Esquema 40).

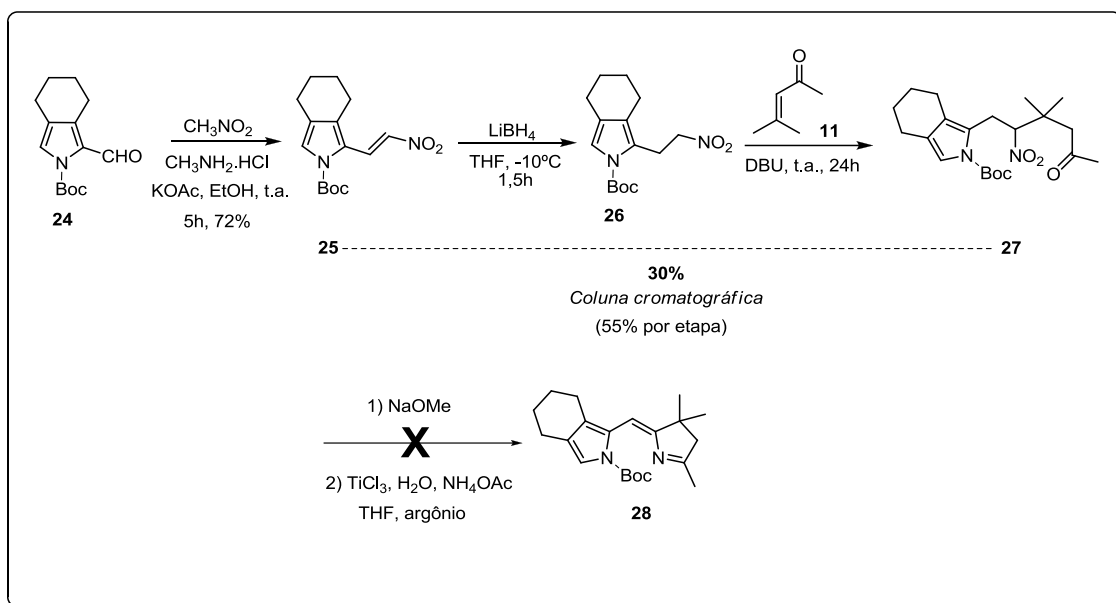
Este intermediário é então reduzido por outra molécula de TiCl_3 , levando à oxima **xxxv**. O ataque do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio ao grupo carbonila, seguido de eliminação de uma molécula de água, leva então ao *N*-óxido **xxxviii**. Este intermediário se liga a outra molécula de TiCl_3 , ocorrendo o mesmo processo de oxidação descrito no primeiro passo da proposta, gerando assim o cátion-radical **xxxx**. O composto **28** deve ser formado após redução deste intermediário por outra molécula de TiCl_3 (Esquema 40).

Em relação aos resultados obtidos para esta reação, a mesma foi realizada a temperatura ambiente por um período de 6h e, ao acompanhá-la por TLC, foi possível observar a presença de um único produto com o mesmo R_f do material de partida, porém, de coloração diferente quando revelado em solução de vanilina. O composto em questão foi isolado e a análise de RMN de ^1H mostrou que não se tratava do produto desejado, mas sim do material de partida livre de impurezas e bastante estável.

Uma vez que o composto **27** mostrou-se pouco reativo a temperatura ambiente, a reação foi repetida à 72°C e acompanhada por TLC por um período de aproximadamente 18h. Observou-se degradação do material de partida, sendo que parte do mesmo permaneceu intacta, sendo posteriormente recuperado.

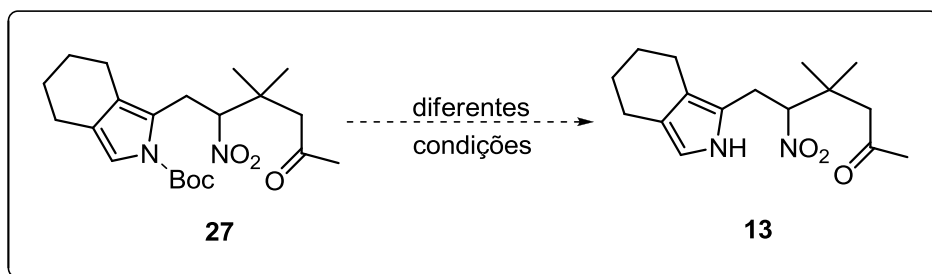
Repetiu-se a reação utilizando quantidades maiores do TiCl_3 (10 eqv.) e do NaOMe (10 eqv.), iniciando-se a temperatura ambiente. Após 5h, ainda havia material de partida, sendo assim, o meio reacional foi submetido ao aquecimento (72°C) e após um tempo superior a 12h, a TLC mostrou a presença de material de partida e a formação de alguns produtos

em quantidades muito baixas, além de degradação/polimerização. O esquema 41 resume os resultados obtidos até este ponto.



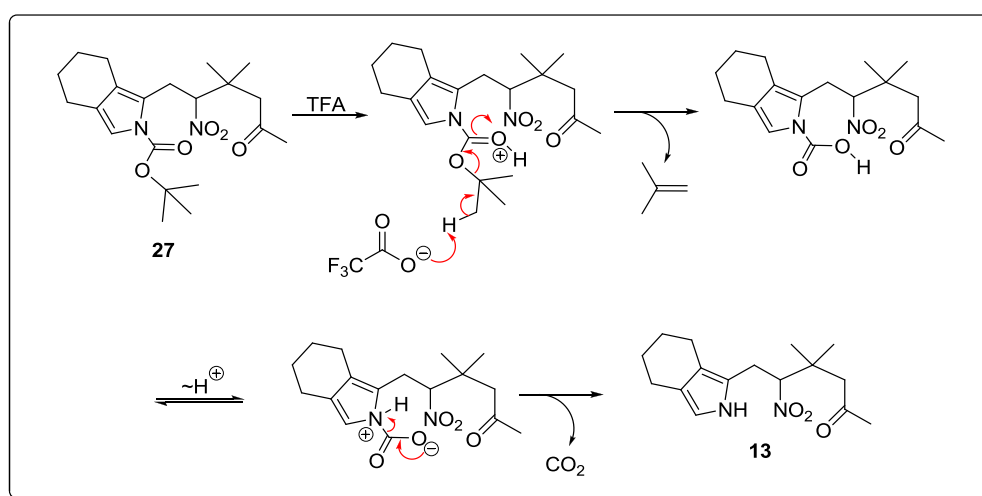
Esquema 41: Resumo dos resultados obtidos na síntese do fragmento **28**.

Provavelmente, o Boc, por ser um grupo protetor razoavelmente volumoso, estava oferecendo certo impedimento estérico para a aproximação do TiCl₃ dificultando a formação do produto desejado. Com o objetivo de verificar se isto de fato estava ocorrendo, optamos por remover a proteção para estudar melhor a ciclização redutiva (Esquema 42).



Esquema 42: Remoção do Boc do composto **27**.

O primeiro teste foi realizado com TFA (13 eqv) em CH_2Cl_2 anidro a temperatura ambiente (Esquema 43).⁷³ Geralmente, a remoção de Boc em meio ácido ocorre de forma rápida, porém, após 5h de reação ainda havia material de partida. Além disso, foi possível observar que maior parte do composto era degradada conforme se aumentava o tempo reacional, indicando que se a proteção estivesse de fato ocorrendo, o produto desprotegido mostrava-se ainda mais sensível neste meio, sendo degradado rapidamente.



Esquema 43: Mecanismo de remoção do Boc em meio ácido.

A desproteção de **27** também foi testada com uma solução de TBAF (10 eqv.) em THF à temperatura de refluxo.⁷⁴ Após 1h de reação houve consumo do todo material de partida e conversão do mesmo a um produto de R_f ligeiramente menor. Análises preliminares de RMN de ^1H sugerem que a desproteção tenha ocorrido, porém, o pirrol formado não é o de interesse.

Utilizou-se também K_2CO_3 (3 eqv) numa mistura $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (3:1) sob refluxo.⁷⁵ Nestas condições, o composto **27** mostrou-se mais reativo, ocorrendo a formação de vários subprodutos, não sendo possível isolá-los,

dada a baixa quantidade formada. Além disso, vale ressaltar que mesmo deixando-se reagir *overnight*, não houve consumo de todo material de partida, sendo este posteriormente recuperado.

Outra metodologia empregada foi a utilização de I₂ molecular (8 mol%) em CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera inerte de argônio.⁷⁶ Após aproximadamente 20h à temperatura ambiente, foi possível observar pequena quantidade do material de partida e alguns produtos formados, entre eles, um foi obtido majoritariamente. Este foi purificado por coluna cromatográfica, porém o espectro de RMN de ¹H mostrou-se bastante complexo, além de não apresentar os sinais esperados para o pirrol desprotegido.

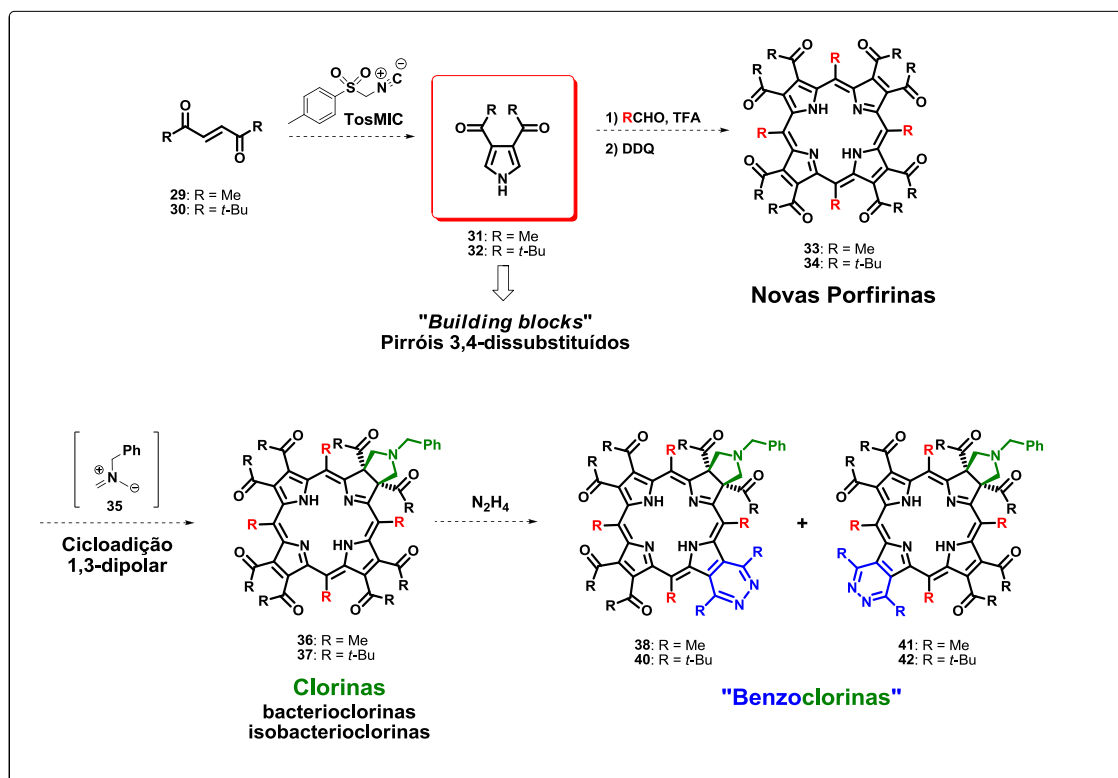
Diante dos resultados mostrados até o momento, ou seja, a instabilidade de vários intermediários na rota sintética para obtenção do fragmento **13** necessário para síntese da monobenzoclorina **23** e, a dificuldade de remoção do grupo protetor para dar continuidade à proposta, o projeto mostrou-se, por ora, inviável.

Em trabalhos futuros, poderemos retomar este projeto e analisar se a presença de grupos retiradores ligados ao anel de seis membros fundido aos pirróis aqui estudados, pode influenciar de forma positiva na estabilidade/reatividade dos mesmos.

4.4. Abordagem sintética alternativa (I) para obtenção de benzoclorinas

A nova abordagem sintética proposta neste projeto tem entre os principais desafios a preparação de novas estruturas pirrólicas 3,4-dissubstituídas de modo a possibilitar a síntese de porfirinas β -substituídas

inéditas e posteriores funcionalizações para a obtenção de benzoclorinas (Esquema 44). Fundamentalmente, propusemos sintetizar pirróis 3,4-dissubstituídos com grupos sacadores de elétrons que rendendo as porfirinas desejadas permitiriam produzir sistemas do tipo clorina após cicloadições 1,3-dipolares, bem como anéis do tipo *benzo* pela reação das carbonilas vicinais com hidrazina.

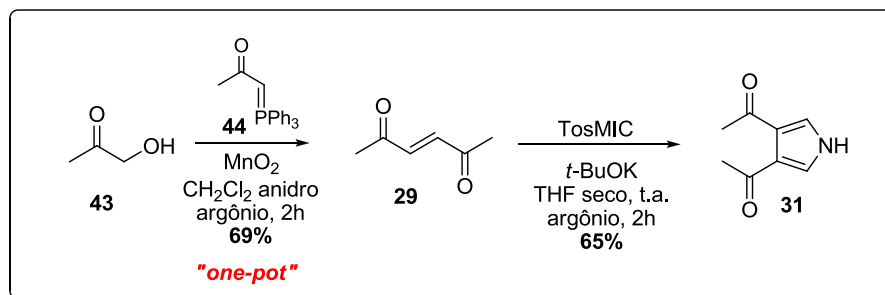


Esquema 44: Visão geral da abordagem sintética alternativa (I) – Síntese dos derivados do tipo benzoclorinas.

4.4.1. Síntese das novas estruturas pirrólicas 3,4-dissubstituídas

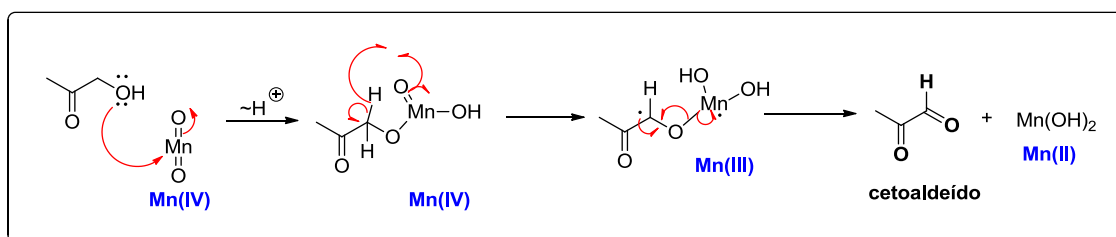
A síntese do composto **29** foi feita através da oxidação *one-pot* da hidroxiacetona (**43**) com MnO_2 (recém preparado), em CH_2Cl_2 anidro e atmosfera inerte de argônio, seguido da reação de Wittig com a fosforana

estabilizada **44**,⁷⁷ levando à formação do (*E*)-alceno de interesse em 69% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica. Após obtenção da dicetona **29**, empregou-se a metodologia de van Leusen na síntese do pirrol **31**, utilizando o TosMIC como isocianeto. Após purificação em coluna cromatográfica, obteve-se a nova estrutura pirrólica **31** com 65% de rendimento (Esquema 45).



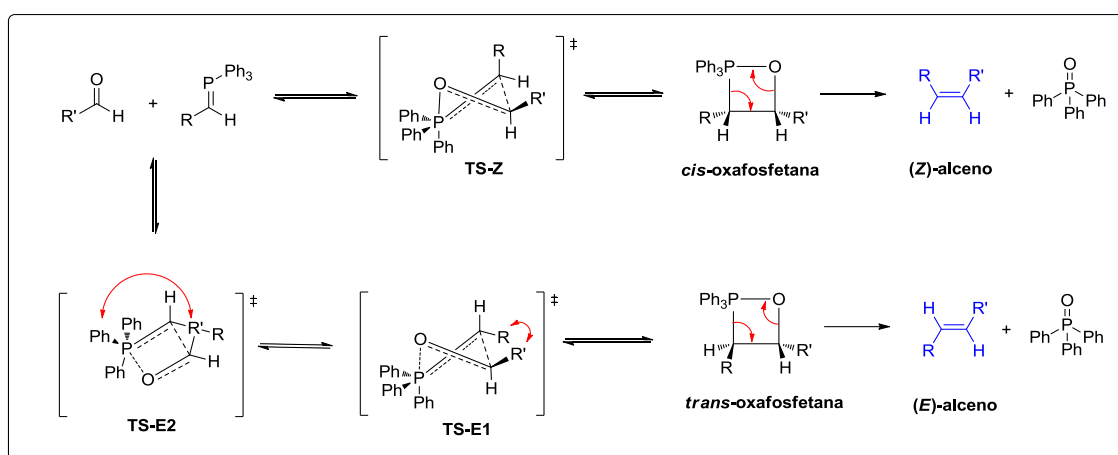
Esquema 45: Síntese do pirrol **31**.

Geralmente, cetoaldeídos apresentam baixa estabilidade, o que torna sua purificação inviável. Por esta razão, utilizando-se a metodologia *one-pot*, evita-se possíveis perdas deste intermediário, pois, ao ser gerado, este já será imediatamente consumido no meio reacional, levando a formação da dicetona **29** através da reação de Wittig. A oxidação do álcool com MnO_2 apresenta mecanismo radicalar, passando primeiramente pela formação de um intermediário éster de manganês com posterior formação do radical vizinho à carbonila (Esquema 46).



Esquema 46: Mecanismo de formação do cetoaldeído.

A reação de Wittig permite a preparação de alcenos através da reação de aldeídos ou cetonas com ilidas geradas a partir de um sal de fosfônio. A geometria do alceno resultante depende da reatividade da ilida. Fosforanas estabilizadas tendem a formar (*E*)-alcenos, enquanto as não-estabilizadas levam aos (*Z*)-alcenos. O mecanismo aceito atualmente para esta transformação envolve um estado de transição cíclico de 4 membros, correspondente a etapa limitante da reação, levando à formação da oxafosfetana^{78a-b} (Esquema 47).



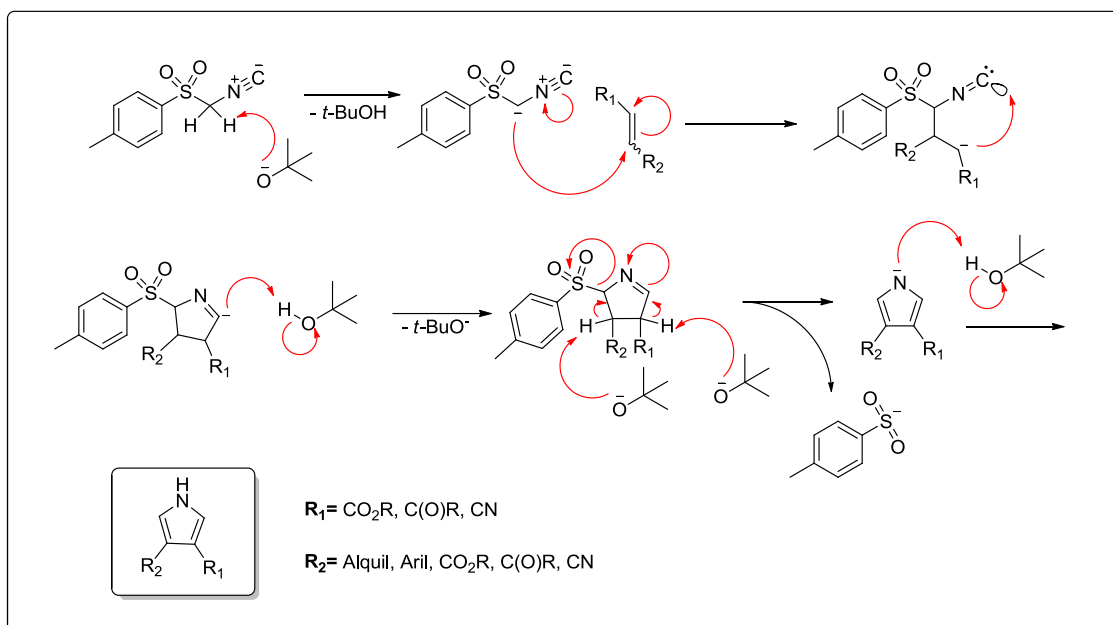
Esquema 47: Mecanismo da reação de Wittig.

Acreditava-se que esta reação passava por um intermediário zwitteriônico, denominado betaína. No entanto, atualmente se sabe que tal intermediário apresenta maior energia quando comparado aos materiais de partida e à oxafosfetana, portanto, não apresenta tempo de vida significativo. Segundo Vedejs,^{78a-b} considerando-se um estado de transição planar (**TS-E2**), tem-se que o mesmo seria desestabilizado por interações repulsivas do tipo 1,3 entre os grupos R' e Ph. Sendo assim, o intermediário cíclico formado no estado de transição adota uma torção no anel de forma a minimizar tais repulsões, tal como mostrado em **TS-Z** e **TS-E1** (Esquema 47). No caso da utilização de ilidas estabilizadas, ao se

adotar um estado de transição como descrito em **TS-E1**, as interações repulsivas 1,2 são minimizadas, favorecendo a formação do (*E*)-alceno.

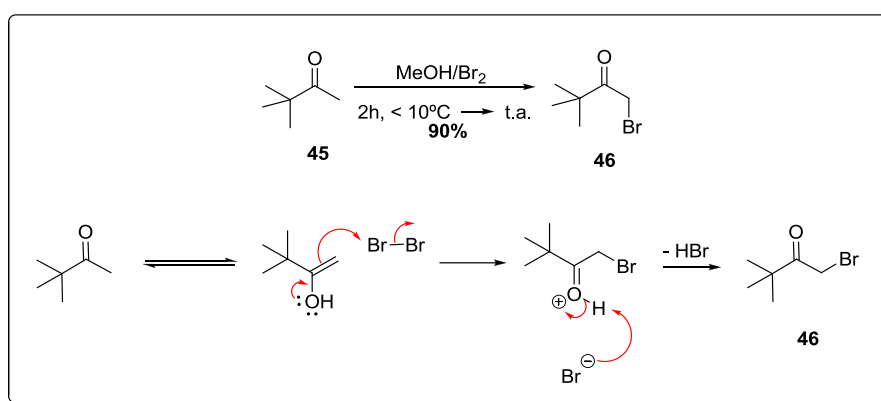
Uma das principais metodologias empregadas na síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos foi desenvolvida no início da década de 70 por van Leusen e colaboradores.⁷⁹ Esta metodologia baseia-se na utilização de isocianetos como espécies nucleofílicas, efetuando adições conjugadas em diferentes tipos de aceptores de Michael, seguidas de ciclização e, por fim, eliminação de um bom grupo de partida levando a aromatização do sistema (Esquema 48).

O isocianeto de metil-*p*-toluenossulfonila (TosMIC) foi escolhido por van Leusen pois, além do grupo sulfona possuir um grande caráter elétron-deficiente, o que facilita a remoção do hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao átomo de enxofre, este substituinte também atua como excelente grupo de partida após o anel de cinco membros ter sido formado, levando com facilidade à aromatização do sistema.



Esquema 48: Síntese de pirróis 3,4-dissubstituídos pela metodologia de van Leusen.

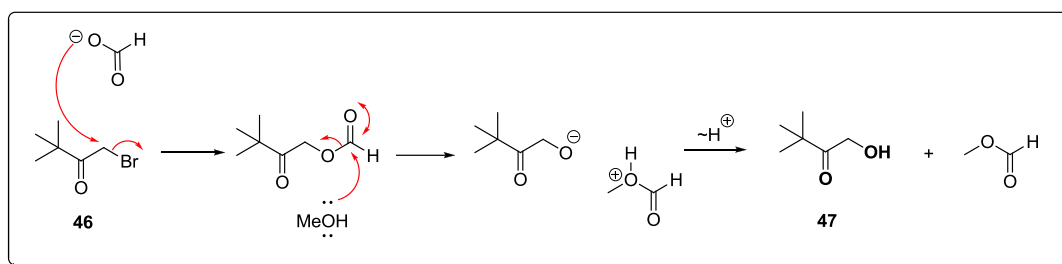
Dando continuidade, resolvemos sintetizar também o pirrol **32**, para então iniciar os testes de síntese das porfirinas desejadas (esquema 44). Para tanto, a reação de bromação da pinacolona (**45**) foi feita empregando-se bromo molecular em metanol rendendo **46** em 90% após destilação a vácuo.⁸⁰ Em relação ao mecanismo da reação, há um equilíbrio ceto-enólico que é deslocado para a forma enólica na medida em que a mesma reage com a molécula de Br₂, levando a formação do composto bromado **46** e liberação de HBr (Esquema 49).



Esquema 49: Síntese e mecanismo de bromação da pinacolona (**45**).

O composto **46** foi transformado em **47** pela reação com formato de céσιο (3 eqv.) em metanol seco sob condições de refluxo (Esquema 50).⁸¹ É importante destacar que, a transformação de α -halocetonas em α -hidroxicetonas, ocorre via mecanismo S_N2, podendo-se empregar não apenas hidróxidos (LiOH, NaOH, KOH, por exemplo) como fonte de nucleófilo, mas também sais de formato, tais como HCO₂Na, HCO₂K e HCO₂Cs. A utilização deste último é a mais indicada, pois além de fornecer maiores rendimentos, as reações ocorrem num período de tempo consideravelmente menor. O formato de céσιο mostra-se tão eficiente, pois, a ligação O-Cs é mais fraca devido ao maior raio atômico do átomo de

césio, o que aumenta a nucleofilicidade do íon formato neste caso, quando comparado com o de sódio ou de potássio, por exemplo.



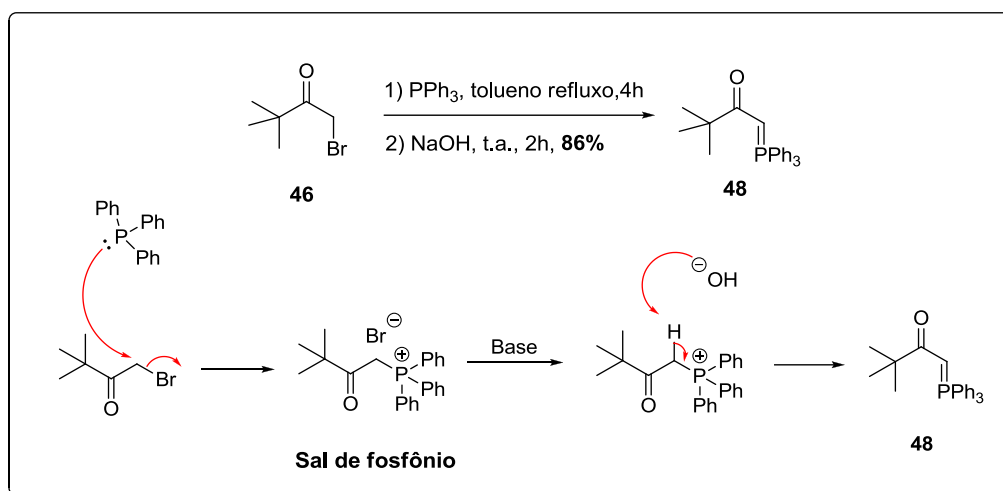
Esquema 50: Mecanismo de formação da α -hidroxicetona **47**.

Uma vez que não é possível acompanhar o consumo do material de partida por TLC analítica, tornou-se necessário o acompanhamento da reação por GC-MS. Após consumo de toda pinacolona bromada **46**, parte do excesso do formato de césio precipitado no meio foi removido por filtração. O material resultante foi purificado por coluna cromatográfica *flash*, usando como eluente hexano/AcOEt (7:3). A extração, em princípio, removeria todo HCO_2Cs remanescente, porém dada a solubilidade do álcool obtido em água, tal procedimento tornou-se inviável.

Porém, acreditamos que parte do álcool **47** estava sendo perdida durante a purificação, devido aos baixos rendimentos obtidos quando comparados com o da literatura. Sendo assim, optou-se por utilizar **47** sem purificação prévia na próxima etapa e, além disso, notamos que ao remover o metanol e adicionar pentano à amostra antes da filtração para a remoção do formato de césio, este era removido de forma mais eficiente.

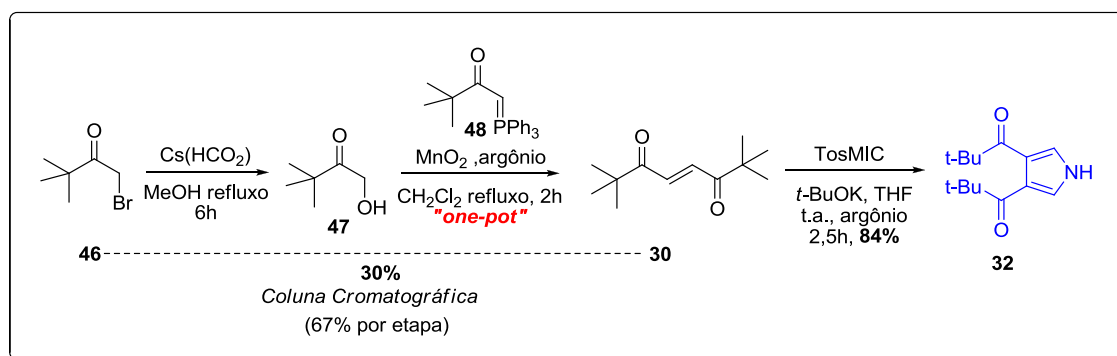
Para realizar a síntese da dicetona **30**, foi preciso preparar primeiro a ilida de Wittig **48**. Para tanto o mesmo intermediário **46** foi utilizado. A substituição nucleofílica da PPh_3 a **46** levou à formação do sal de fosfônio, sendo esta reação realizada em condições de refluxo de tolueno por um período 4h. O sal obtido foi então tratado com base para obtenção da ilida

48 em 86% de rendimento, não sendo necessário nenhum tipo de purificação (Esquema 51).⁸²



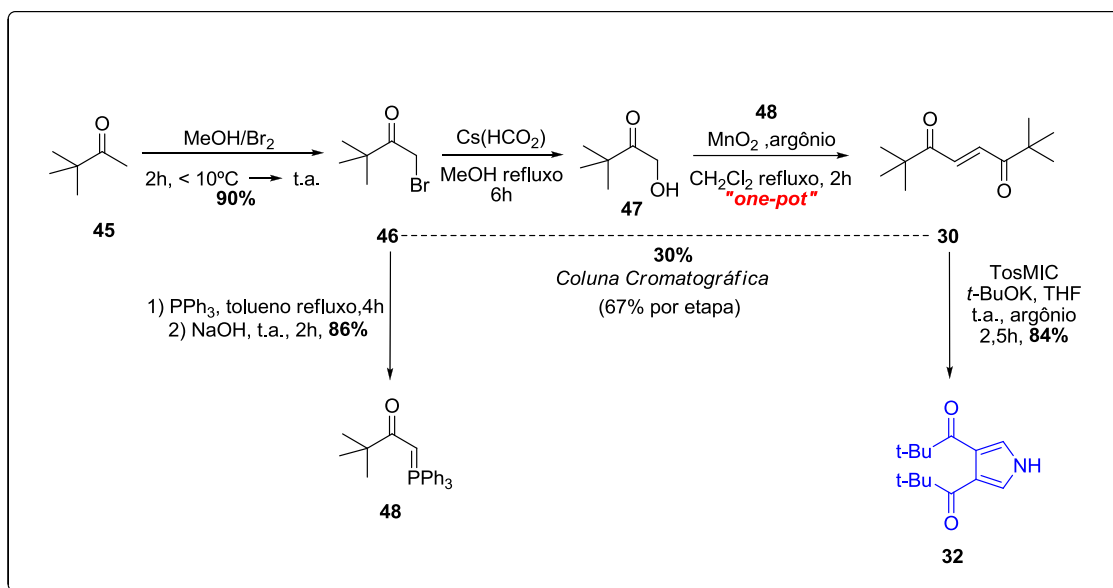
Esquema 51: Síntese e mecanismo de formação da ilida estabilizada **48**.

Em seguida, de forma análoga a descrita anteriormente para a síntese do pirrol **32**, realizou-se a oxidação *one-pot* de **47** e a reação com **48** forneceu a dicetona **30** em 30% (partindo do composto bromado **46**, rendimento global).⁵⁷ O pirrol **32** também foi obtido através da metodologia de van Leusen, exatamente da mesma forma que **31**, em 84% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 52).



Esquema 52: Síntese do pirrol **32**.

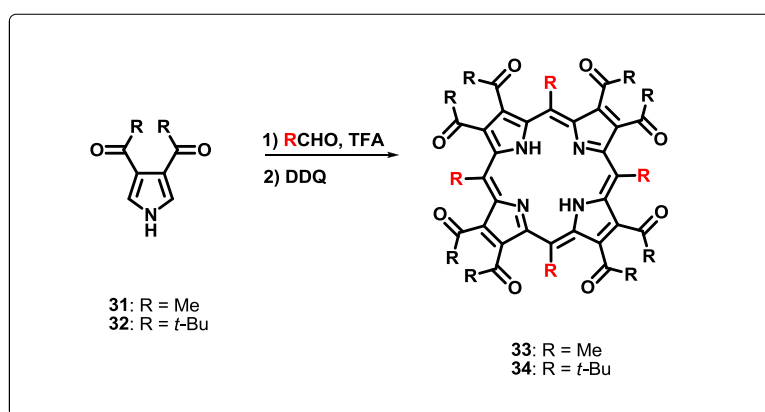
No Esquema 53 é mostrado um resumo dos resultados obtidos para obtenção do composto **32**.



Esquema 53: Resumo dos resultados obtidos para obtenção do pirrol **32**.

4.4.2. Testes para obtenção das porfirinas **33** e **34**.

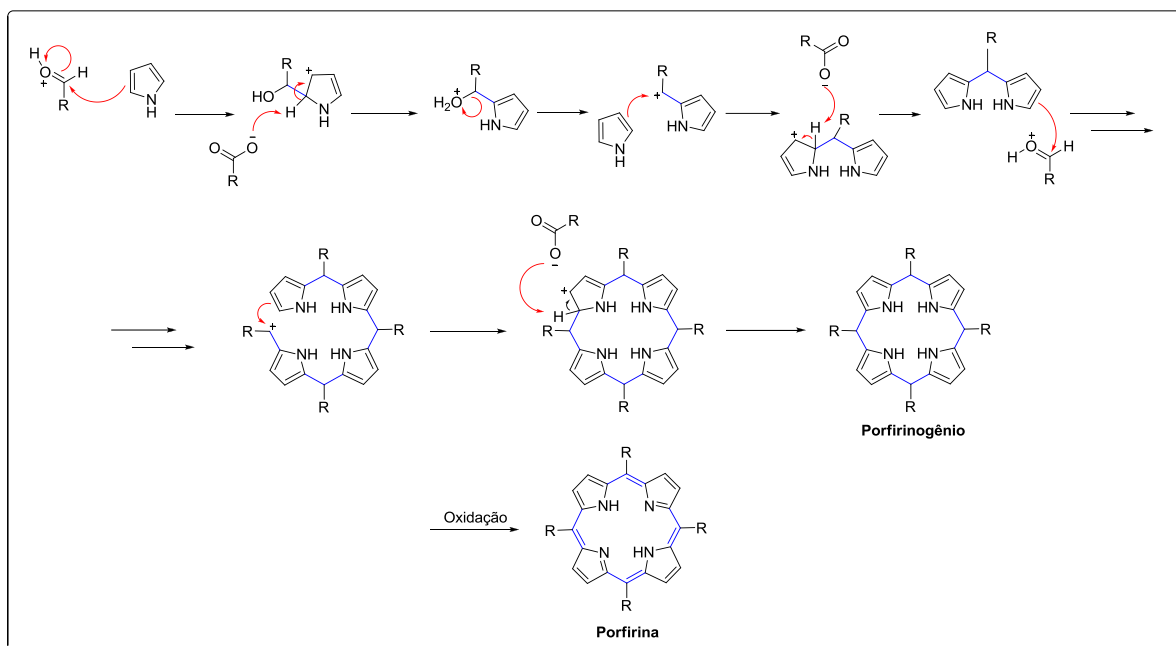
Uma vez obtidos os pirróis **31** e **32**, investiram-se esforços na síntese das porfirinas **33** e **34**, respectivamente (Esquema 54).



Esquema 54: Síntese das novas porfirinas β -substituídas **33** e **34**.

O mecanismo de formação de porfirinas é mostrado no esquema 55. Trata-se de uma reação de substituição eletrofílica aromática entre o pirrol e o aldeído, onde o ácido atua como catalisador, podendo atuar também como solvente da reação em alguns casos. O intermediário ciclizado

contendo 4 unidades pirrólicas é denominado porfirinogênio, o qual dá origem à porfirina após ser oxidado (Esquema 55).



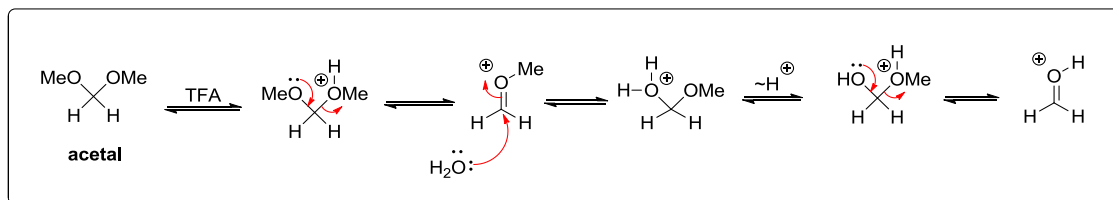
Esquema 55: Mecanismo de formação de porfirinas.

Para a realização destes estudos, partimos de condições já exploradas com sucesso por nosso grupo de pesquisas envolvendo pirróis 3,4-dissubstituídos com grupos sacadores de elétrons.^{83,84}

No primeiro teste para obtenção de **33**, utilizou-se como fonte de aldeído o acetal dimetoximetano em TFA (Esquema 56), iniciando-se a etapa de formação do porfirinogênio a 120^oC. Nos primeiros 30 min de reação, já foi possível observar degradação/polimerização do pirróis, além da presença de quantidade significativa de material de partida.

Adicionou-se aproximadamente mais 10 equivalentes do acetal à mistura reacional, no entanto, o perfil da reação não foi alterado. Mesmo aumentando a temperatura para 175^oC, não houve consumo de todo material de partida, mesmo assim, o TFA foi removido adicionando-se CHCl₃ e DDQ a fim de observar se ocorreria formação da porfirina. A

análise por TLC mostrou a formação de vários compostos após a adição do oxidante, porém nenhum deles apresentou bandas de absorção características de porfirina na região do UV-Vis.



Esquema 56: Mecanismo de hidrólise do acetal em meio ácido.

Devido à baixa reatividade do pirrol **31**, repetiu-se a reação utilizando trioxano, iniciando-se a mesma a uma maior temperatura (175⁰C) e aumentando o tempo reacional da primeira etapa para aproximadamente 20h. Observou-se degradação de grande parte do material de partida, sendo que este não foi consumido por completo.

Acreditamos a princípio que o pirrol **32** pudesse apresentar melhores resultados na síntese de porfirinas, pois, as cetonas *terc*-butílicas por serem mais impedidas poderiam evitar possíveis reações laterais e, ainda, neste caso, não existe a possibilidade da ocorrência de condensações aldólicas indesejadas.

Ao se realizar a reação para obtenção da porfirina **34** em TFA (120⁰C), o pirrol **32** mostrou-se consideravelmente mais reativo que **31**, pois, em 30 min de reação o mesmo já havia sido consumido por completo. A oxidação com DDQ foi acompanhada por TLC por um tempo de reação de aproximadamente 20h. Houve formação de alguns produtos, porém, nenhum deles apresentou espectro de absorção de porfirina.

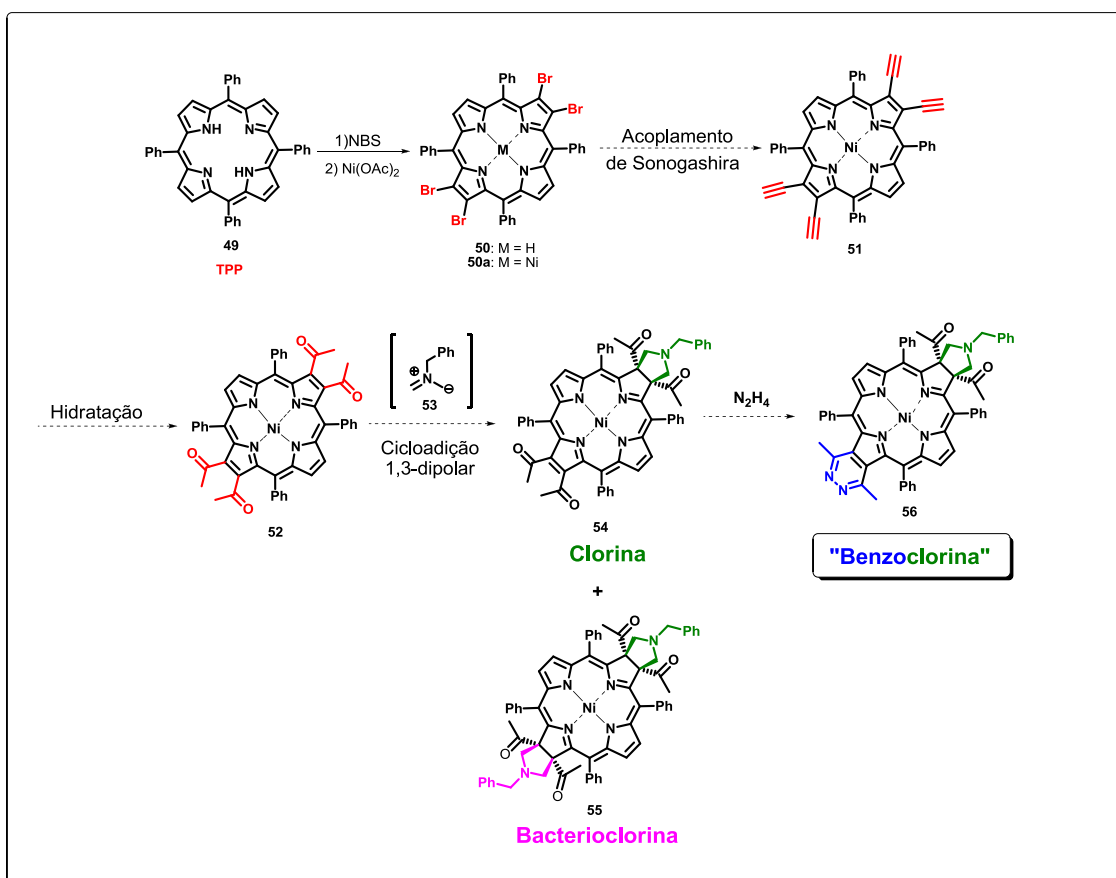
Apesar do pirrol de partida **32** ter sido consumido de forma rápida, existe a possibilidade de não ter ocorrido a formação do porfirinogênio, mas sim de algum intermediário menos avançado ou até mesmo de polímeros de cadeia maior. Sendo assim, aumentou-se o tempo da primeira etapa para aproximadamente 24h e a temperatura para 175⁰C, a fim de analisar se a formação do intermediário porfirínico seria favorecida. De tempos em tempos realizaram-se testes de oxidação com DDQ (em pequenas alíquotas reacionais), no entanto, não houve formação de porfirina, apenas degradação/polimerização de grande parte do material de partida.

Testou-se também a metodologia de Lindsey,⁸⁵ empregando o ácido de Lewis BF₃.Et₂O em CH₂Cl₂ e utilizando, neste caso, o dimetoximetano como fonte de aldeído. A reação foi feita inicialmente a temperatura ambiente, porém o material de partida **32** permaneceu praticamente intacto mesmo após adição de mais ácido de Lewis e excesso do acetal (tempo total de aproximadamente 20h). A reação foi submetida à temperatura de refluxo, no entanto, o perfil reacional não mudou. Realizou-se o teste de oxidação e como esperado, não se observou a formação de porfirina. Esta mesma metodologia também foi testada em meios reacionais mais concentrados, porém, a porfirina também não foi formada nestes casos.

Os resultados apresentados acima nos surpreenderam bastante, pois já havíamos experimentado sucesso em algumas abordagens similares em nosso grupo envolvendo pirróis bem parecidos. Contudo, diante destes insucessos resolvemos, por ora, não investir mais nas sínteses das porfirinas desejadas por esta via, certos de que os pirróis preparados deverão ser de interesse em outros trabalhos de nossa equipe.

4.5. Abordagem sintética alternativa (II) para obtenção de benzoclorinas

Neste caso resolvemos propor uma abordagem que se baseava na síntese da tetra-bromoporfirina antipodal, seguida do acoplamento de Stille⁸⁶ para obtenção das cetonas metílicas nas posições destacadas abaixo (Esquema 57). A partir desta porfirina, realizaríamos a reação de cicloadição 1,3-dipolar seguida da reação com hidrazina, como já discutido anteriormente, ou seja, uma abordagem cujo porfirinóide precursor das benzoclorinas seja um pouco mais simples.⁸⁷

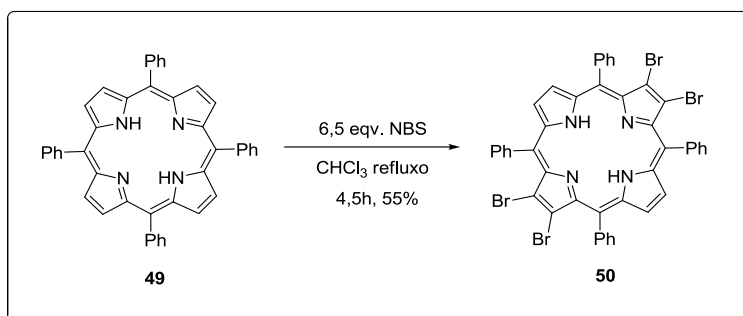


Esquema 57: Proposta para obtenção da benzoclorina partindo-se da TPP (49).

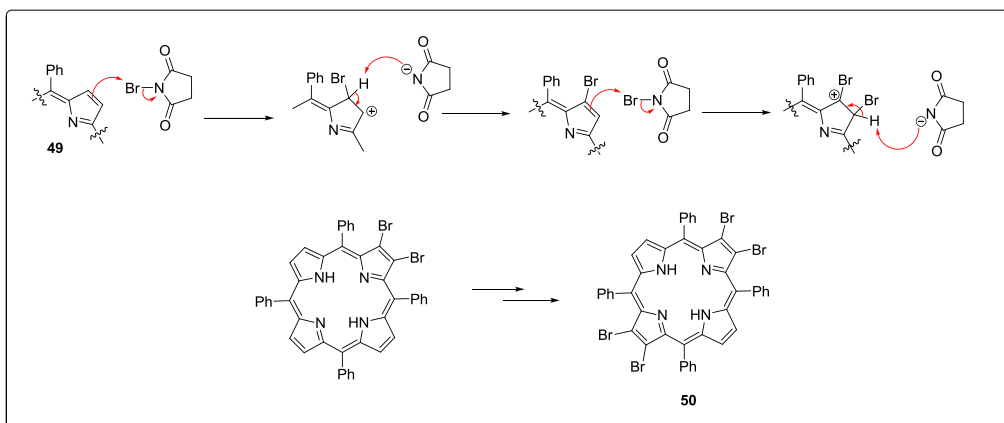
4.5.1. Reação de bromação da TPP (49)

Porfirinas bromadas têm sido amplamente utilizadas em reações de acoplamento cruzado, como por exemplo, Heck, Sonogashira, Stille e Suzuki, permitindo a formação de novas ligações C-C.^{88 a-e} Atualmente, um grande número de métodos para síntese de porfirinas bromadas foram desenvolvidos, desde a bromação nas posições *meso* da porfirina, bem como nas β -pirrólicas.⁸⁹

A síntese da porfirina **50**, bromada em 4 posições β -pirrólicas em antipodal, já se encontra descrita na literatura, podendo ser realizada a partir da reação da TPP (**49**) com N-bromossuccinimida (NBS) em condições de refluxo de clorofórmio (Esquema 58),^{90 a,b} passando por um mecanismo de substituição eletrofílica aromática (Esquema 59).



Esquema 58: Bromação da TPP (**49**) com NBS.



Esquema 59: Mecanismo da formação da TPPBr₄ (**50**) com NBS.

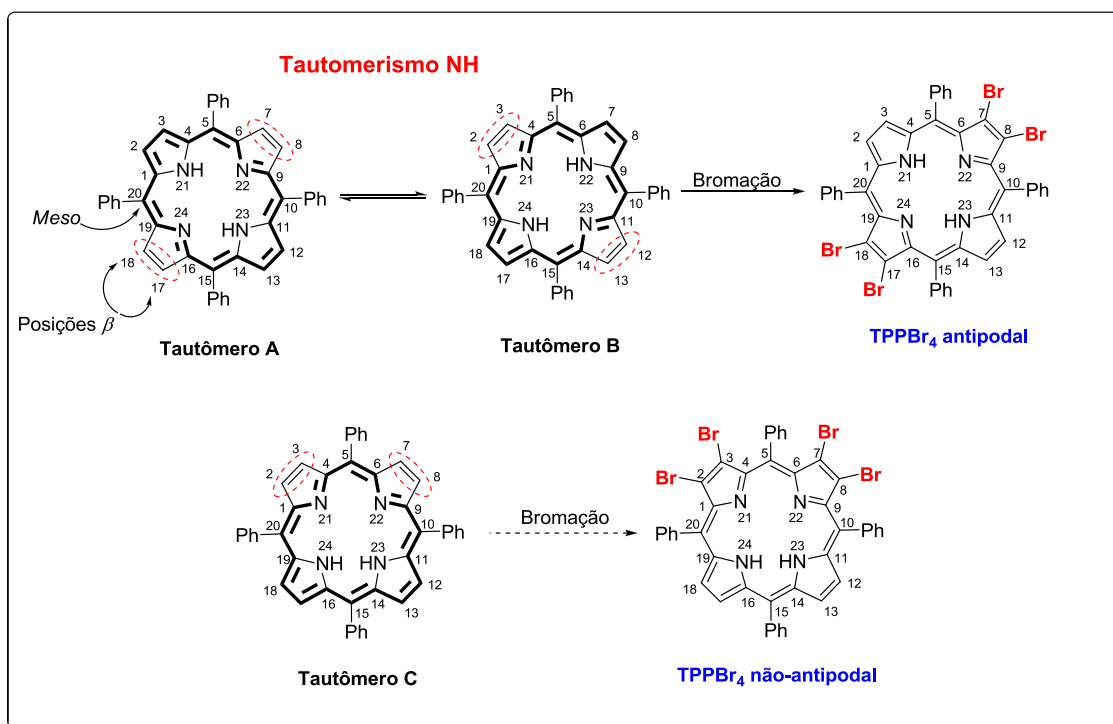
Observou-se que, após 4,5h de reação houve consumo de todo material de partida, resultando na formação da porfirina de interesse **50** de forma majoritária. A mesma foi isolada por coluna cromatográfica *flash*, sendo obtido em 55% de rendimento, após lavagem em MeOH.

Um problema encontrado nesta etapa foi a baixa solubilidade da porfirina **50**, o que dificultou consideravelmente sua purificação, pois a mesma precipitava com frequência no topo na coluna, levando a rendimentos inferiores a 30%. Este problema foi minimizado aplicando-se na coluna cromatográfica, o composto a ser purificado suportado em sílica. Ainda, devido à baixa solubilidade de **50**, o eluente utilizado foi CH₂Cl₂ puro, o qual não é o melhor solvente para separar o composto de interesse das impurezas devidamente. Devido a isto, a porfirina **50**, mesmo após a cromatografia ainda se encontrava impura, sendo necessário lavar a mesma em MeOH algumas vezes, para remoção de impurezas solúveis neste solvente. Somente assim foi possível obter **50** em bom grau de pureza e rendimentos razoáveis (55%).

Um aspecto interessante desta reação, que deve ser destacado, é a sua regioselectividade. Ao se usar a TPP (**49**) (base livre) e 6 eqv. de NBS, a porfirina **50** é obtida majoritariamente. O aumento da quantidade de NBS para 12 eqv., curiosamente, não leva a formação de porfirinas bromada em mais de 4 posições (H₂TPPBr_n, n > 4), como se esperaria que ocorresse; apenas é observado uma menor taxa de formação do composto **50**.

Tal comportamento pode ser explicado através do tautomerismo NH existente na porfirina de base livre (Esquema 60). Pode-se observar que os tautômeros A e B apresentam 22 elétrons π , porém, apenas 18 dos mesmos são necessários para manter a aromaticidade do sistema. Dessa forma, as ligações C=C destacadas apresentam maior caráter de dupla, sendo mais ricas em elétrons. Logo, a bromação, seja por via radicalar ou substituição

eletrofílica, ocorre preferencialmente nestas posições, levando à obtenção da porfirina tetra-bromada antipodal (via tautômeros A e B).⁹¹



Esquema 60: Tautomerismo NH presente em porfirinas de base livre.

A formação da TPPBr₄ não-antipodal é desfavorecida, pois, o tautômero C, apresenta maior energia em relação aos tautômeros A e B. Isso se deve a maior proximidade dos hidrogênios (NH-23 e NH-24), ocorrendo, portanto, maior repulsão entre os mesmos, o que leva a desestabilização da estrutura. Ao se inserir um metal no núcleo porfirínico, essa regiosseletividade é perdida, podendo se obter porfirinas bromadas em até 8 posições.

A disposição antipodal dos átomos de bromo nas 4 posições β -pirrólicas da porfirina **50**, pode ser confirmada através do espectro de RMN de ¹H, pois uma vez que a molécula em questão é simétrica, com os 4

hidrogênios β -pirrólicos equivalentes, resultando em um singlete em 8,7 ppm (Figura 8).

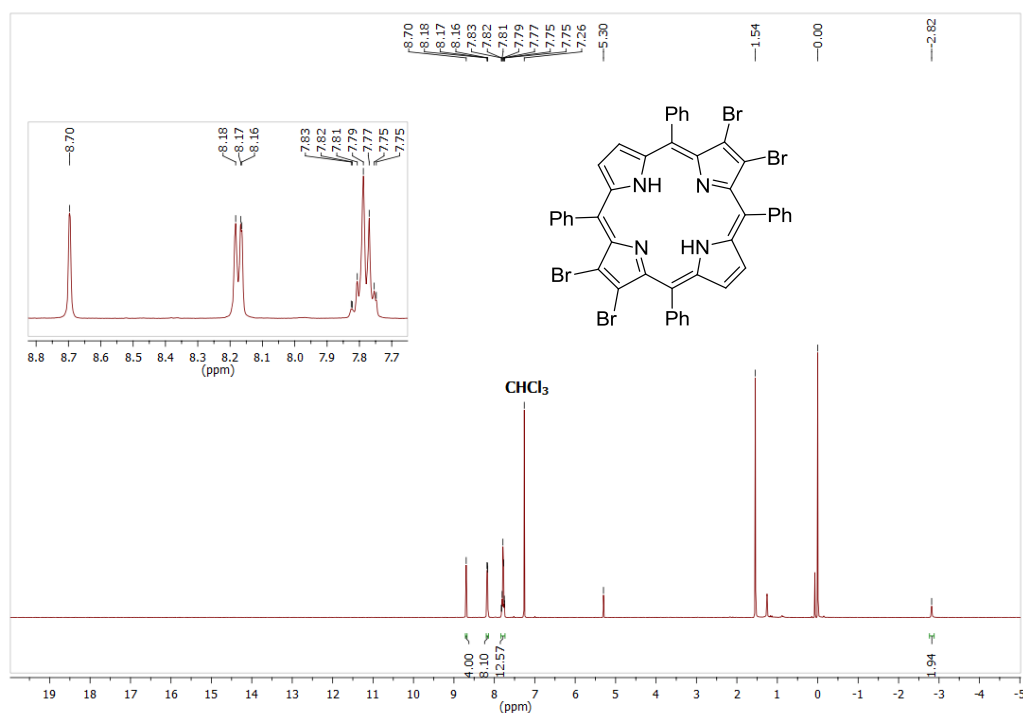


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H da porfirina **50**.

Na figura 9 também é possível verificar o deslocamento batocrômico no espectro de UV-Vis, observado após bromação da TPP (**49**).

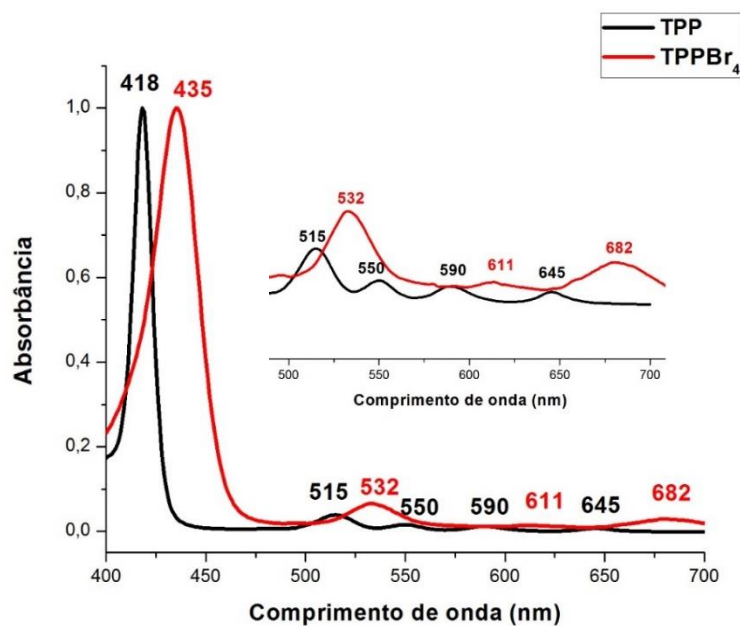
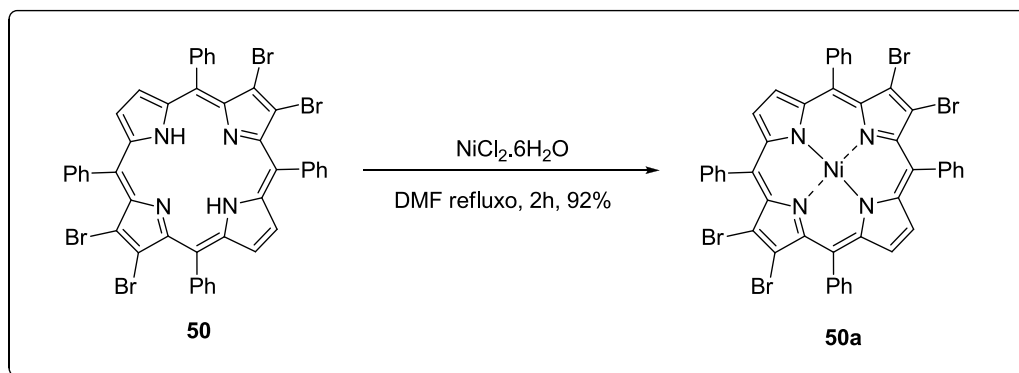


Figura 9: Espectro de UV-Visível da TPP (**49**) e da porfirina bromada **50**.

Antes de se iniciar os testes de acoplamento, a porfirina **50** foi metalada utilizando-se 10 eqv. de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sob refluxo de DMF, ocorrendo o consumo de todo material de partida em um período de 2h. O composto **50a** foi obtido em 92% de rendimento após cristalização em MeOH (Esquema 61).⁹²

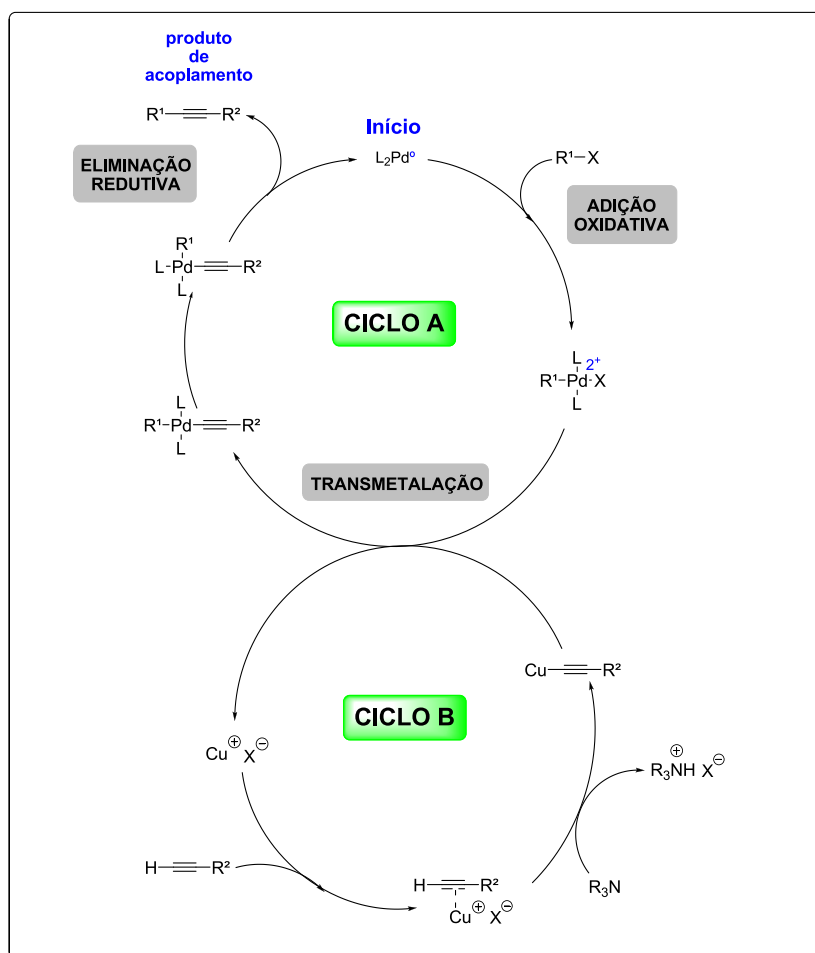


Esquema 61: Metalação da porfirina **50a**.

4.5.2. Reações de acoplamento

O acoplamento cruzado de Sonogashira encontra-se entre as reações empregadas com sucesso em síntese orgânica, quando se visa a formação de novas ligações C(sp²)-C(sp).⁹³

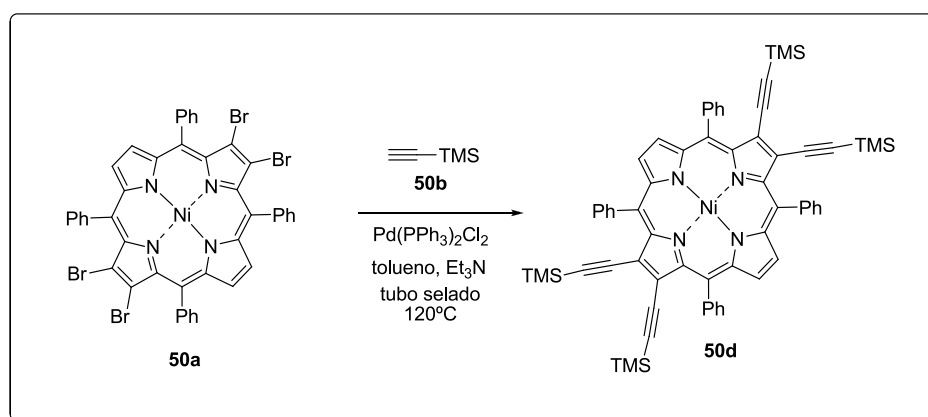
Tal reação consiste no acoplamento de haletos arílicos ou vinílicos (ou ainda triflatos) com acetilenos terminais em meio básico, utilizando-se catálise de paládio e cobre. A utilização de cobre como co-catalisador aumenta a reatividade do sistema, aumentando, dessa forma, a velocidade da reação e permitindo que as mesmas sejam realizadas em condições mais brandas (Esquema 62).



Esquema 62: Ciclo catalítico do acoplamento de Sonogashira.

Vale destacar que, a utilização de cobre nas reações de Sonogashira, apesar de importante, apresenta um aspecto negativo. A presença de oxigênio no meio reacional, além de levar à oxidação da espécie de paládio, também pode promover o homoacoplamento entre alcinos na presença de cobre, demandando um cuidado ainda maior ao se realizar tais reações para que a formação de produtos laterais seja evitada. Por esta razão, é comum se encontrar reações de Sonogashira denominadas “*copper-free*”.

Primeiramente, realizou-se o acoplamento de Sonogashira “*copper-free*”, utilizando tolueno como solvente e Et₃N, empregando-se 5 eqv. do trimetilsililacetileno (**50b**) e 12,5 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ para cada átomo de bromo presente na molécula. Todos os testes foram feitos em tubo selado, iniciando-se a uma temperatura de 120°C (Esquema 63).



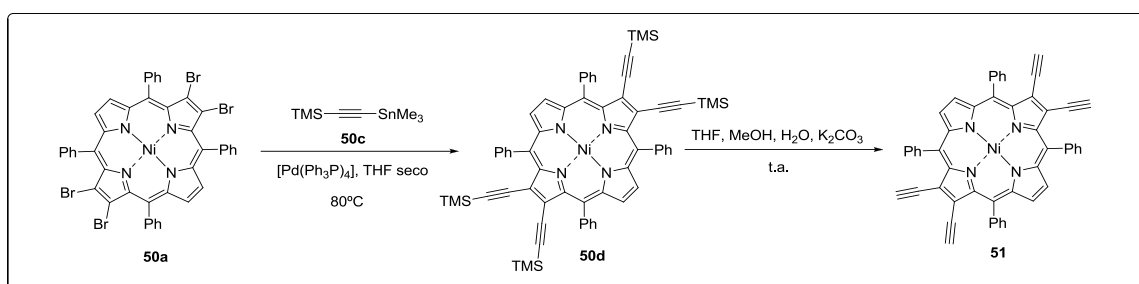
Esquema 63: Acoplamento de Sonogashira “*copper-free*” para obtenção da porfirina **50d**.

Em um primeiro teste, estabeleceu-se um tempo reacional de 20h, observando-se o consumo de todo material de partida e formação de dois produtos majoritários. Os compostos em questão foram isolados por placa preparativa e pelas análises dos espectros de RMN de ¹H pudemos concluir

que se tratavam de misturas complexas de produtos de acoplamento em pelo menos uma posição, ocorrendo também a perda de um ou mais átomos de bromo.

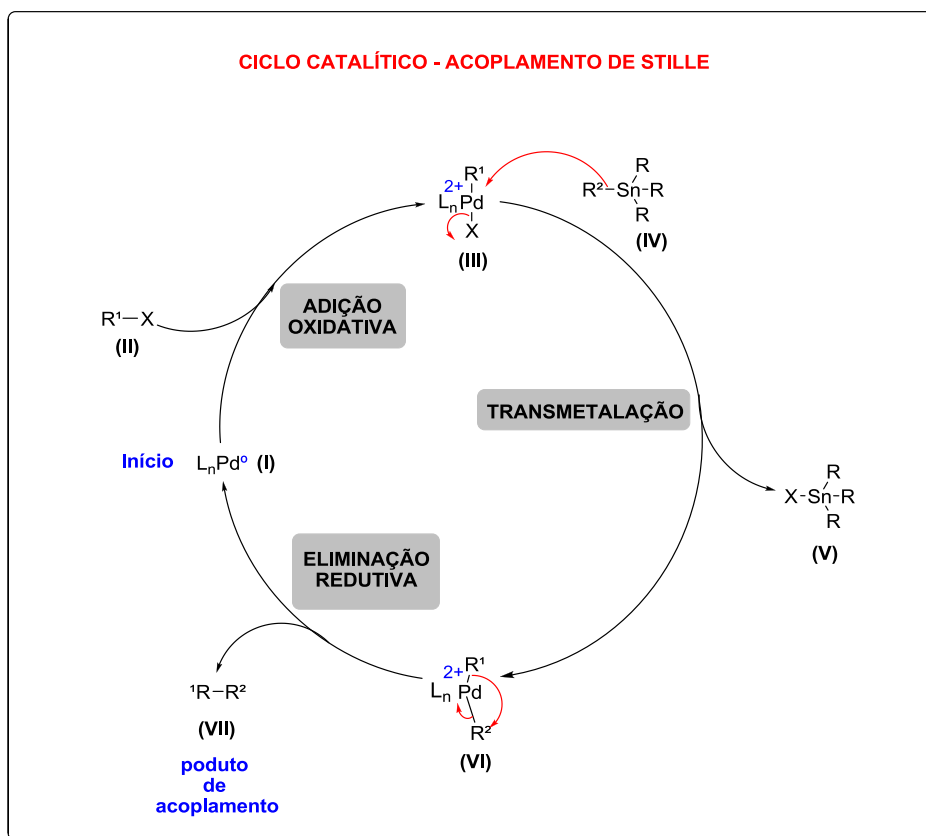
Foram feitos alguns testes aumentando-se o tempo de reação, utilizando excessos de alguns reagentes e variando a temperatura, porém, nenhum apresentou resultados diferentes em relação aos já relatados. Também foram realizados testes utilizando CuI como co-catalisador, variando a temperatura de 60°C à 90°C, porém, os resultados observados foram exatamente os mesmos.

Diante dos resultados descritos, decidimos por realizar o acoplamento de Stille, já descrito na literatura, para obtenção do composto **51** (Esquema 64).⁹⁴ Tal acoplamento consiste na reação entre uma organoestana e um haleto orgânico na presença de paládio.



Esquema 64: Acoplamento de Stille para obtenção da porfirina **51**.

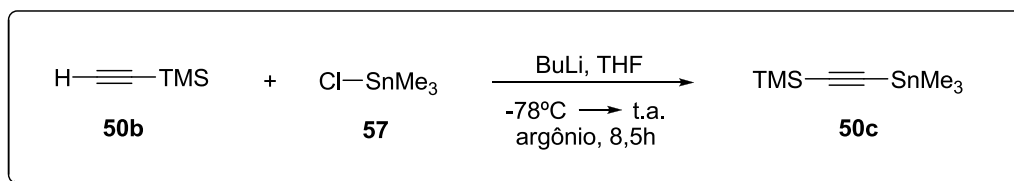
O ciclo catalítico do acoplamento de Stille se inicia com a adição oxidativa do haleto orgânico (II) ao catalisador de Pd(0), levando a espécie oxidada Pd(II). Em seguida, ocorre a transmetalção com a organoestana (IV), onde ocorre a troca do haleto X pelo grupo R² ligado ao átomo de estanho. A etapa de eliminação redutiva gera o produto de acoplamento desejado (VII), regenerando o catalisador de paládio e reiniciando o ciclo catalítico (Esquema 65).



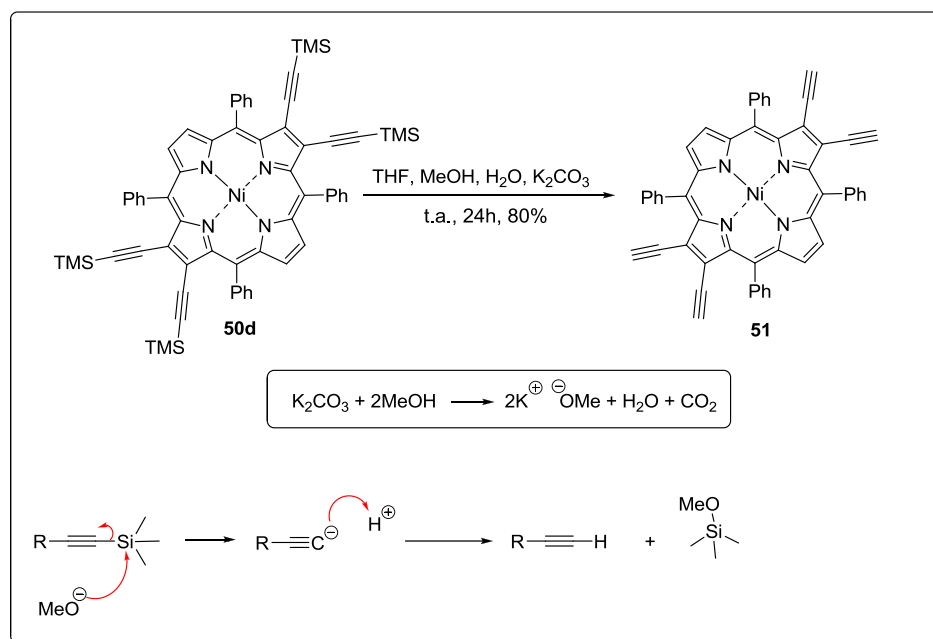
Esquema 65: Ciclo catalítico do acoplamento de Stille.

No acoplamento de Stille realizado para obtenção de **51**, utilizou-se 13,5 mol% do catalisador $[Pd(Ph_3P)_4]$ e 2 eqv. do alcino **50c**, para cada átomo de bromo, empregando uma temperatura de $80^\circ C$. O material de partida **50a** foi consumido por completo em 7h de reação, levando à porfirina de interesse **50d** em 90% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica.

Vale destacar que, o composto **50c** não é comercial, sendo necessário realizar sua preparação (Esquema 66).⁹⁵

Esquema 66: Síntese do composto **50c**

A remoção da proteção de silício de **50d** foi feita utilizando K_2CO_3 em uma mistura de THF, MeOH e água à temperatura ambiente durante um período de 24h. A porfirina **51** também foi purificada por coluna cromatográfica, sendo obtida em 80% de rendimento. O mecanismo de desproteção da porfirina **50d** é mostrada no esquema 67 abaixo.

Esquema 67: Síntese e mecanismo de desproteção da porfirina **50d**.

4.5.3. Testes de hidratação das ligações triplas

Foram feitos alguns testes de hidratação das ligações triplas da porfirina **51** (Tabela 1). As condições destacadas nas entradas de 1 a 6,

resultaram na degradação do material de partida. No entanto, a entrada 7 mostrou um comportamento diferente pois, nas primeiras horas de reação houve a formação de quatro produtos que, acreditamos, em princípio, se tratar dos produtos de hidratação em 1, 2, 3 e 4 posições, sendo que este último deveria apresentar maior polaridade.

Tabela 1: Testes realizados para a hidratação das triplas ligações da porfirina **51**.

Entrada	Catalisadores	Solvente	Temperatura
1	FeCl ₃ (5 mol%) / 1,1 eqv. MsOH	DCM	t.a.
2	HAuCl ₄ .3H ₂ O (5 mol%) / 4 eqv. H ₂ O	DCE	t.a.
3	HAuCl ₄ .3H ₂ O (5 mol%) / AgSbF ₆ (10 mol%) / 4 eqv. H ₂ O	DCE	t.a.
4	2 eqv. HCO ₂ H	DCM	t.a.
5	HCO ₂ H catalítico	DCM	t.a.
6	PtCl ₂ (7 mol%) / H ₂ O	THF	t.a.
7	10 eqv. PTSA	DCM	t.a.

Como o produto de maior polaridade observado na TLC estava presente em menor quantidade, estendeu-se o tempo reacional a fim de que uma maior quantidade do mesmo fosse formado. Após 24h de reação, apenas dois produtos estavam presentes majoritariamente no meio reacional. Decidiu-se isolá-los por cromatografia em placa preparativa, porém, observamos que não havia apenas dois compostos, mas sim uma mistura. Sendo assim, foram feitas análises de RMN de ¹H apenas dos majoritários. Os espectros obtidos mostraram-se complexos, além de não apresentar nenhum dos sinais esperados para a porfirina de interesse **52**. Seguramente esta reação ainda deverá ser melhor explorada bem como a presente rota continuada. Contudo, entendemos não haver mais tempo hábil para concluir os mesmos no âmbito deste mestrado.

Conclusão e Perspectivas Futuras

5. Conclusão e Perspectivas Futuras

A primeira abordagem sintética adotada, utilizando a metodologia adaptada de Lindsey para obtenção de novas estruturas do tipo benzoclorinas, mostrou-se inviável devido a baixa estabilidade dos pirróis intermediários envolvidos. A inserção de um grupo protetor, neste caso, o Boc, aumentou consideravelmente a estabilidade de alguns intermediários pirrólicos, porém, devido aos problemas encontrados na etapa de ciclização reductiva de McMurry com TiCl_3 e a dificuldade em se remover a proteção, decidimos investir em uma nova proposta para síntese de benzoclorinas. Em trabalhos futuros, pretendemos utilizar pirróis contendo grupos sacadores inseridos no anel de seis membros e analisar se a estabilidade / reatividade dos mesmos será alterada de forma positiva.

A segunda abordagem proposta, que consistiu na síntese das novas estruturas pirrómicas 3,4-dissubstituídas foi realizada com sucesso, porém, não obtivemos nenhum resultado positivo em relação à síntese das porfirinas. No entanto, ainda pretendemos explorar tais compostos, uma vez que são de estruturas inéditas e devidamente funcionalizadas para várias transformações de interesse.

Na terceira abordagem sintética, conseguimos atingir a síntese de um derivado do tipo tetraacetilenoporfirina, contudo, os testes de hidratação das ligações triplas não levaram aos resultados esperados. Ainda pretendemos estudar uma maior quantidade de catalisadores e condições reacionais para tal reação e dar continuidade a esta abordagem sintética.

De uma maneira geral, pudemos explorar neste trabalho diversos aspectos da reatividade de pirróis substituídos e sínteses de sistemas mais complexos. Aprendemos muito sobre a química destes compostos e os resultados aqui obtidos certamente serão úteis para trabalhos futuros.

Parte Experimental

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 (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, s.l = singlete largo, d = dubleto, d.l = dubleto largo, t = tripleto, t.l = tripleto largo, 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, dquint = 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.

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

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

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

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

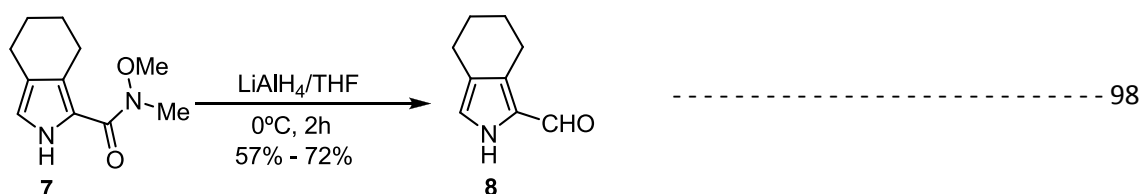
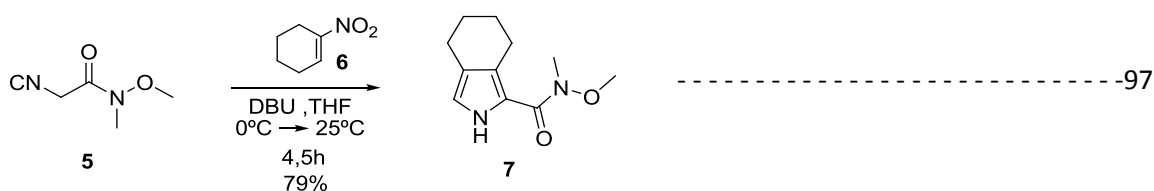
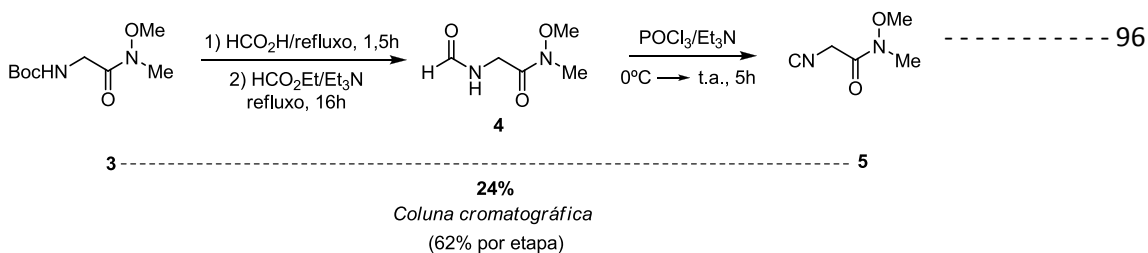
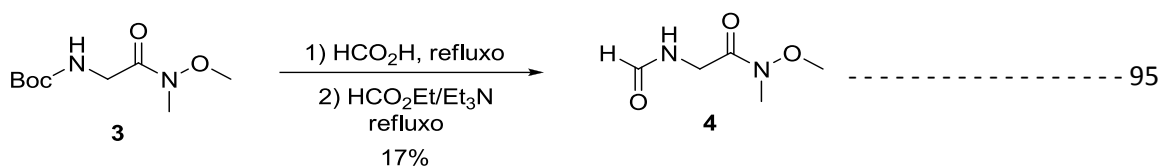
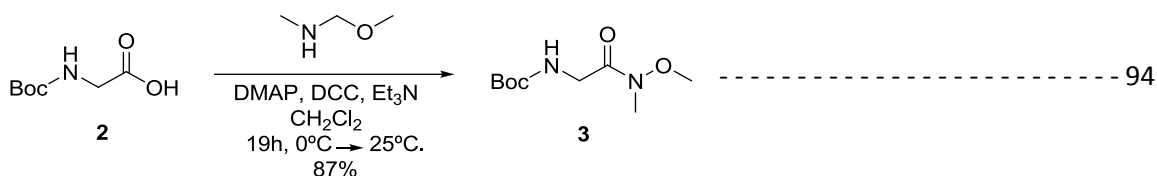
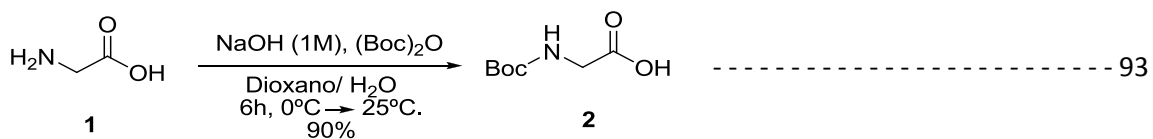
Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

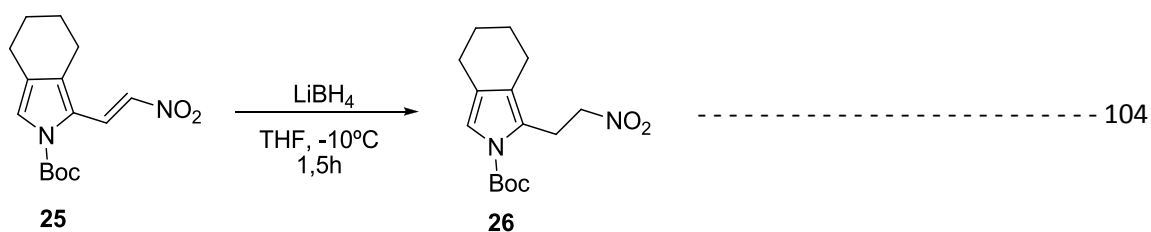
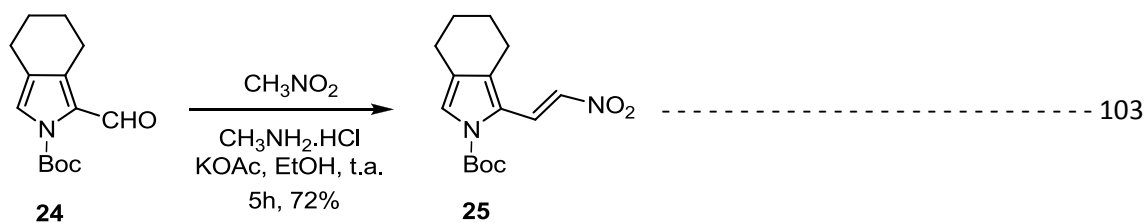
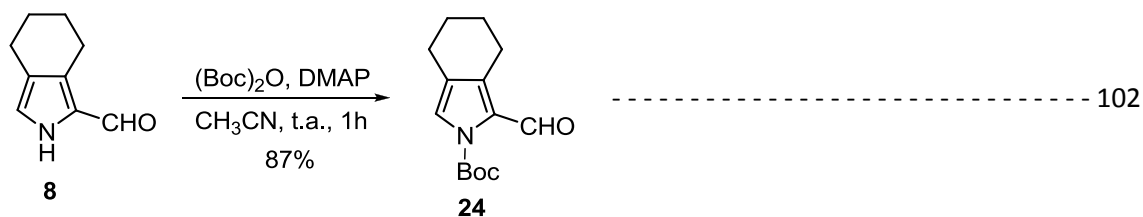
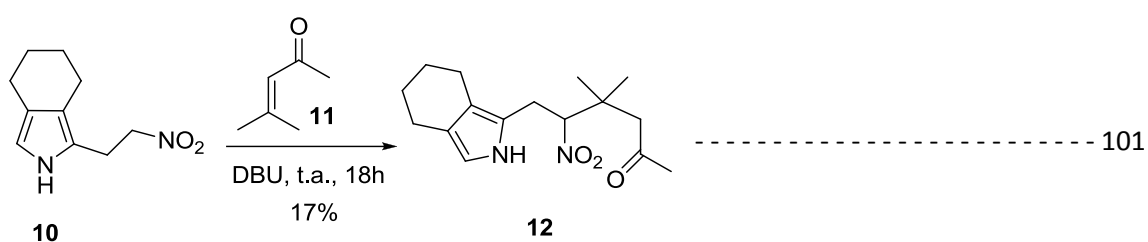
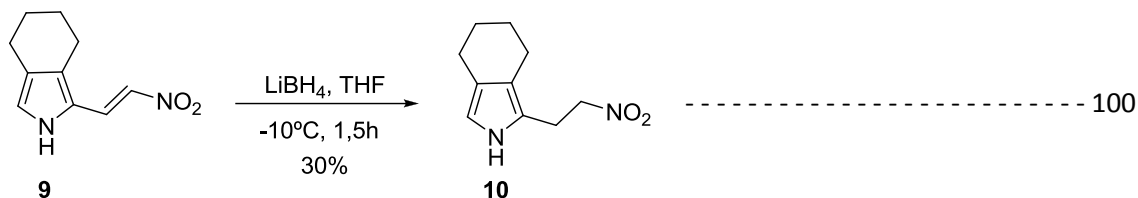
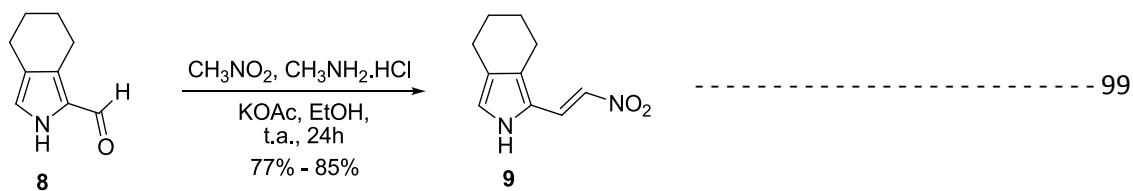
Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Büchi.

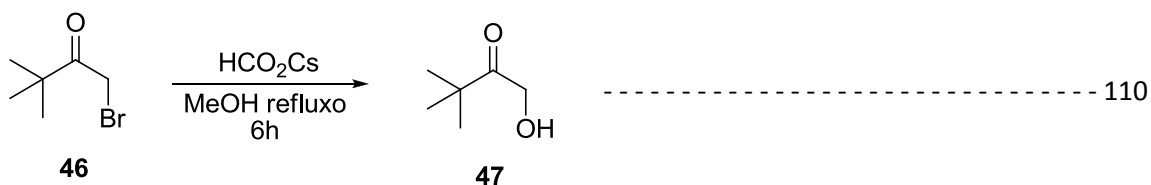
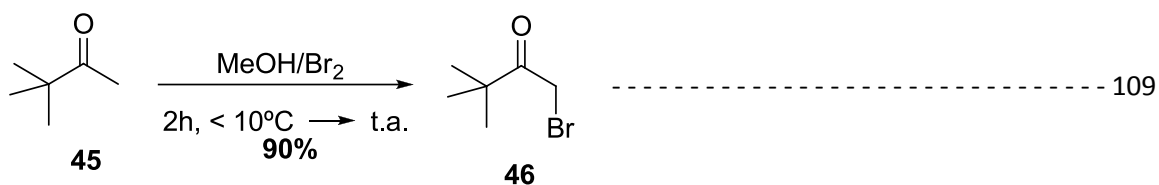
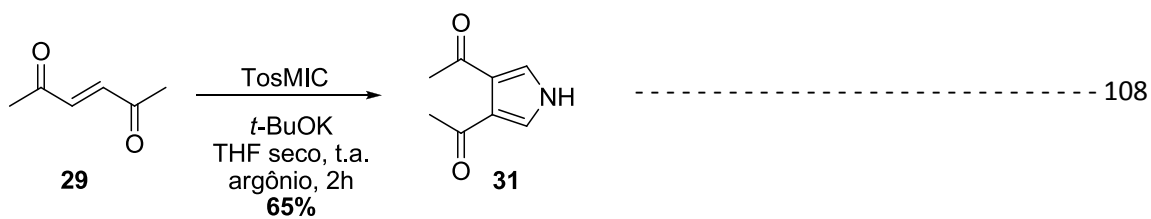
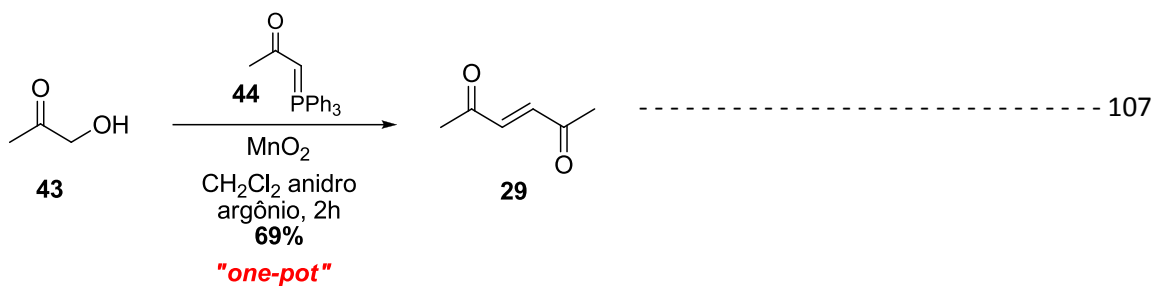
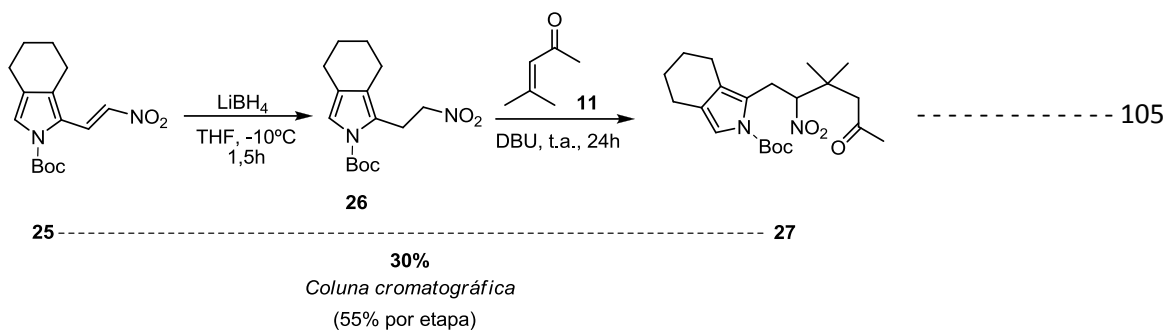
Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.

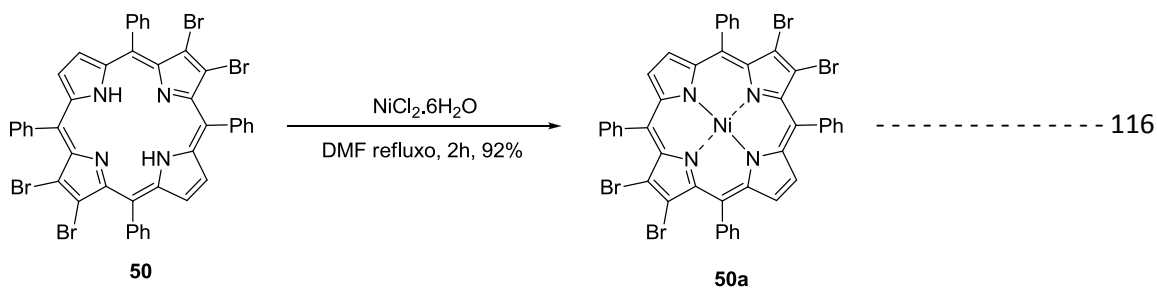
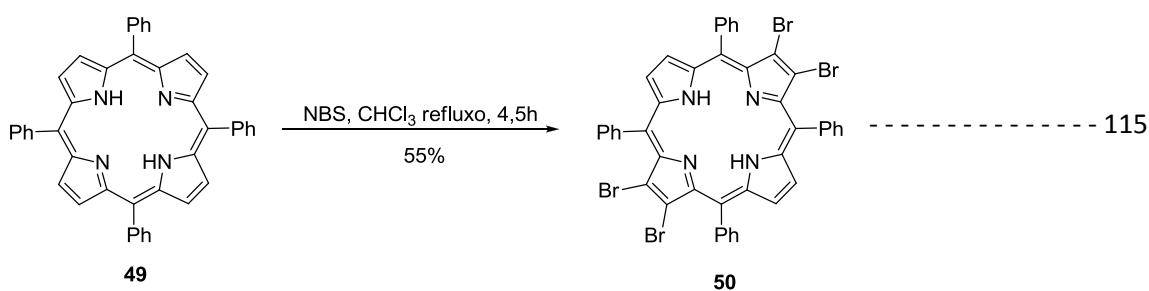
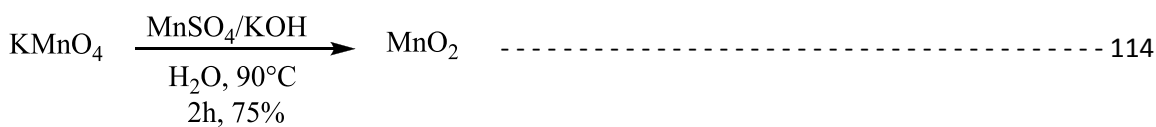
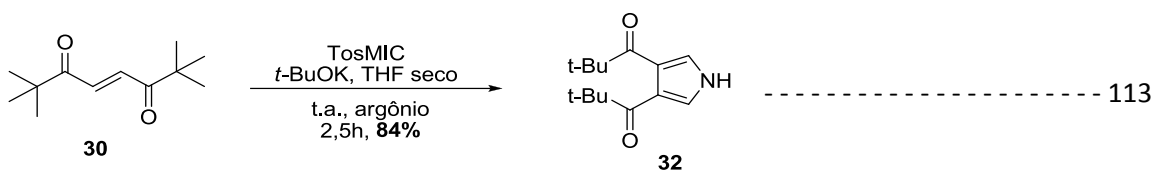
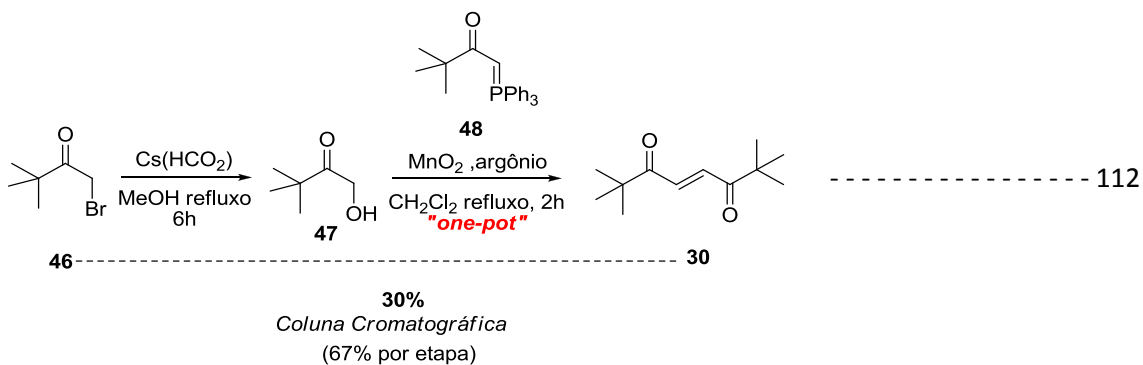
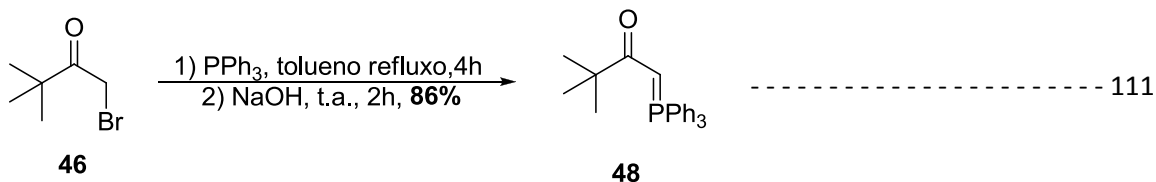
Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

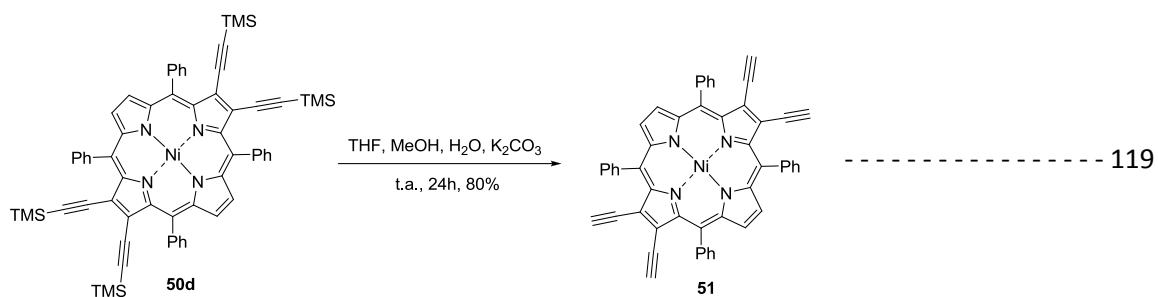
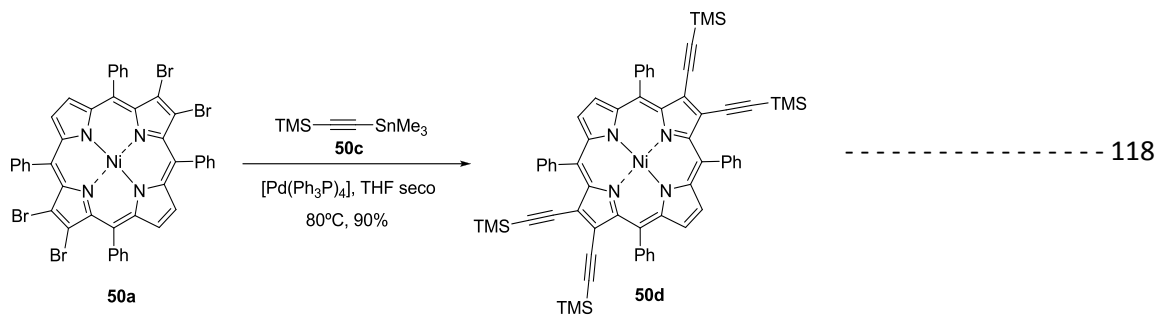
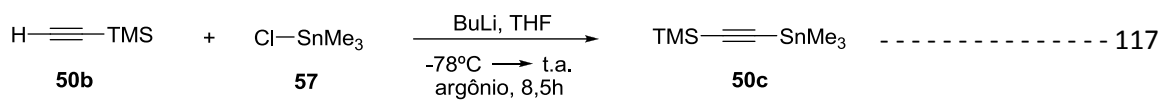
6.2. Índice de reações



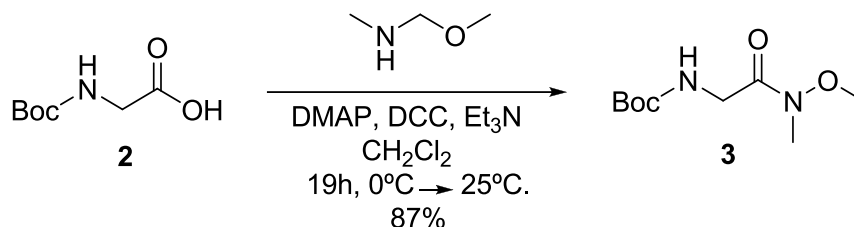








6.3.2. Síntese do *tert*-butil 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato (**3**)

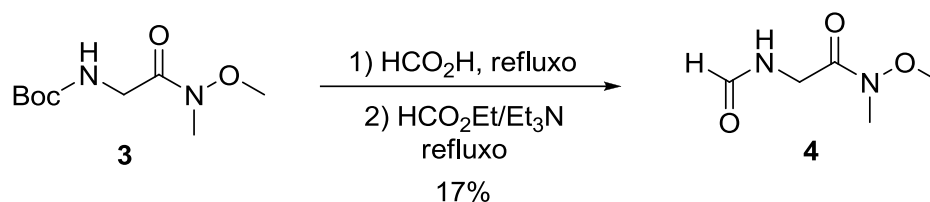


Procedimento: A um balão contendo 508 mg (2,9 mmol) da glicina protegida **2** em 14,5 mL de CH_2Cl_2 , adicionaram-se 371 mg (3,8 mmol) de cloridrato de *N,O*-Dimetilhidroxilamina e 35 mg (1 mol%) de DMAP. A mistura resultante foi resfriada à 0°C , adicionando-se em seguida 0,7 mL (4,9 mmol) de Et_3N (lentamente, por cerca de 5 min) e 701,5 mg de DCC. A reação permaneceu sob agitação magnética e 0°C durante 1h e então à temperatura ambiente por 18h. O precipitado de DCU foi removido parcialmente por filtração em funil de placa sinterizada e a extração foi realizada em CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), lavando-se a fase orgânica com uma solução diluída de HCl (pH = 4). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida à 40°C , filtrando-se novamente o DCU remanescente. Após cristalização em AcOEt, a amida de Weinreb **3** foi obtida em 87% de rendimento (550,6 mg, 2,5 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,96 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,08 (d.1, $J = 4,3$ Hz, 2H), 5,28 (s.1, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 28,3; 32,3; 41,7; 61,4; 79,6; 155,9; 170,2.

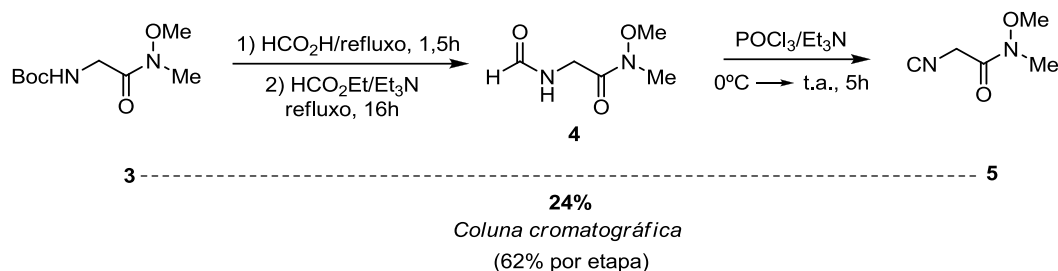
6.3.3. Síntese da 2-formamida-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (4)



Procedimento: A um balão contendo 40,5 mL de ácido fórmico foi adicionado 8,43 g (38,6 mmol) da amida de Weinreb **3**. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética e aquecida até a temperatura de refluxo por 1,5h. O ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida, adicionando-se em seguida 60,7 mL de formato de etila e 54,0 mL de Et₃N, mistura a qual foi submetida ao refluxo novamente por 16h. O formato de etila foi removido à vácuo e a extração do material resultante feita em CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida a 40°C, levando à diamida **4** em 17%, após purificação em coluna cromatográfica *flash* com sílica-gel, empregando-se uma mistura AcOEt/MeOH (8:2) como eluente.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,25 (d.l, *J*= 4,4 Hz, 2H), 6,64 (s.l, 1H), 8,27 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 32,3; 39,3; 61,5; 161,1; 169,1.

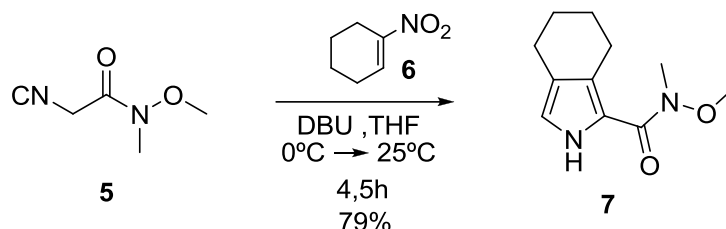
6.3.4. Síntese da 2-isociano-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**5**)

Procedimento: A uma solução à 0°C da diamida **4** sem purificação prévia (512 mg, 3,5 mmol) em 11,3 mL de THF, foi adicionado 2,0 mL (14,4 mmol) de Et₃N, seguido da adição de 358 µL (3,84 mmol) de POCl₃, sendo esta feita lentamente. A mistura reacional foi agitada por 2h à 0°C e então por mais 2h à temperatura ambiente. A reação foi resfriada novamente à 0°C e tratada com 14 mL de CH₂Cl₂, seguido da adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (14 mL). Esta mistura bifásica foi agitada durante 1h e então tratada com água destilada e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida à 40°C. Após purificação em coluna cromatográfica (CH₂Cl₂/AcOEt (8:2)), obteve-se o isocianeto **5** em 24% de rendimento global (calculado em relação à amida de Weinreb – 2,0 g/ 9,2 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 3,24 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,41 (s, 2H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 32,6; 43,6; 61,6; 160,7; 163,8.

6.3.5. Síntese da *N*-metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxamida (**7**)

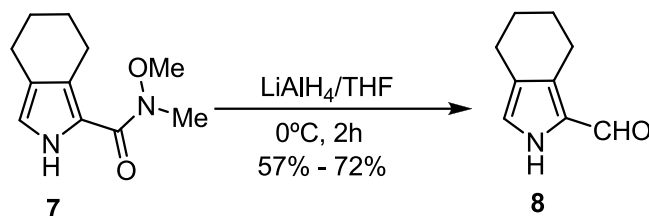


Procedimento: A uma solução do isocianeto **5** (1,40 g, 10,9 mmol) e DBU (5,74 mL, 38,2 mmol) em THF (28 mL), adicionou-se uma solução do 1-nitro-ciclohexeno (**6**) (1,74 mL, 15,4 mmol) em THF (28 mL) gota a gota. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à 0°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente por 4h. O solvente foi removido sob pressão reduzida à 40°C e o material resultante purificado em coluna cromatográfica *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt (8:2)). O pirrol de interesse **7** foi obtido em 79% de rendimento (1,80g, 8,6 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,70-1,78 (m, 4H), 2,56 (t.1, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,89 (t.1, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,59 (d.1, *J* = 2,9 Hz, 1H), 9,32 (s.1, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 21,9; 23,4; 23,5; 23,9; 33,2; 61,2; 117,3; 118,4; 121,4; 130,3; 161,5.

6.3.6. Síntese do 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carbaldeído (8)

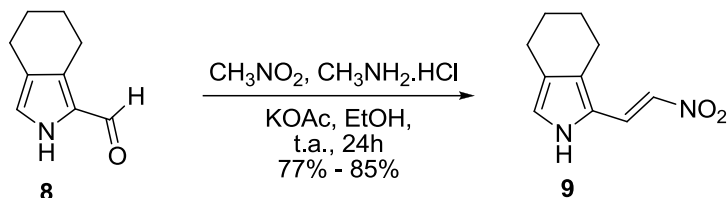


Procedimento: A uma solução de LiAlH_4 (27,4 mg, 0,72 mmol) em 2,5 mL de THF seco à 0°C , sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se uma solução do pirrol **7** (50 mg, 0,24 mmol) em 1,0 mL de THF seco, gota a gota, mantendo-se a reação sob agitação magnética por 2h. Em seguida, adicionaram-se uma solução de KHSO_4 (0,82 g/ 20 mL de água) e uma solução de ácido cítrico (5% m/v, 50 mL), mantendo temperatura de 0°C durante a adição. A extração foi feita com Et_2O (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL) e em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob vácuo à 20°C . Após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/ AcOEt (7:3)), obteve-se o pirrol formilado **8** em 72% de rendimento (26 mg, 0,17 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,75- 1,79 (m, 4H), 2,54 (t.l, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,85 (t.l, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,85 (d.l, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,1 (s.l, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 20,9; 21,4; 22,8; 23,3; 122,6; 123,9; 127,9; 133,6; 176,8.

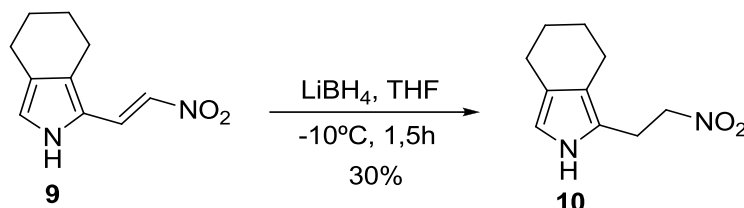
6.3.7. Síntese do (*E*)-1-(2-nitrovinil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol (**9**)



Procedimento: O pirrol formilado **8** (36 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em 1,0 mL de EtOH absoluto, adicionando-se em seguida o cloridrato de metilamina (12,8 mg, 0,19 mmol) e o KOAc (18,6 mg, 0,19 mmol). Por último, adicionou-se o nitrometano (32,2 μL , 0,6 mmol), deixando-se a reação sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 24h. A extração foi feita com AcOEt (2 x 50 mL) e água, a fase orgânica seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C. Após purificação em coluna cromatográfica *flash* (Hexano/AcOEt (7:3)), o pirrol de interesse **9** foi obtido em 85% de rendimento (39,2 mg, 0,20 mmol).

RMN de ^1H (CD_3CN , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,67- 1,79 (m, 4H), 2,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,88 (d.l, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 9,56 (s.l, 1H).

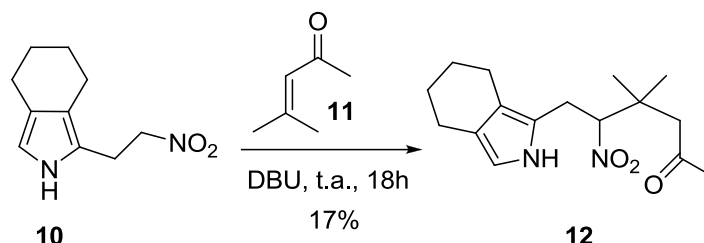
6.3.8. Síntese do 1-(2-nitroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol (10)



Procedimento: Dissolveu-se o pirrol **9** (70,0 mg; 0,36 mmol) em 1,4 mL de THF seco e após a mistura atingir a temperatura de -10°C , adicionou-se 2 equivalentes de LiBH_4 (16,7 mg; 0,73 mmol), deixando-a sob agitação magnética e atmosfera inerte de argônio por 1,5h. A extração foi realizada em CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl , a fase orgânica seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C . A purificação foi realizada por coluna cromatográfica com sílica comum/ Et_3N (Hexano/ AcOEt (7:3)), levando ao pirrol **10** em 30% de rendimento (21,2 mg; 0,11 mmol).

RMN de ^1H (C_6D_6 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,60- 1,66 (m, 4H), 2,24-2,26 (m, 2H), 2,55- 2,60 (m, 4H), 3,68 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,04-6,05 (m, 1H), 6,81 (s.l, 1H).

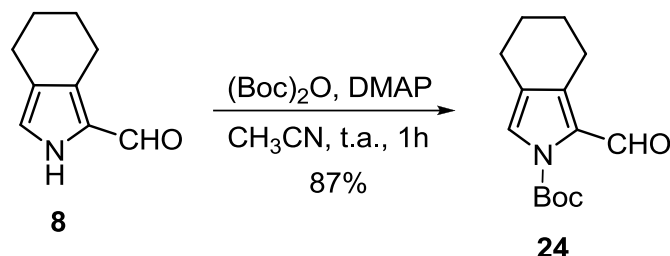
6.3.9. Síntese da 4,4-dimetil-5-nitro-6-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-il)hexan-2-ona (**12**)



Procedimento: Uma suspensão do pirrol **10** (21,2 mg; 0,11 mmol) em 35,7 μL (0,33 mmol) do óxido de mesitila (**11**), foi tratada com DBU (46,7 μL ; 0,03 mmol). A mistura resultante foi submetida à agitação magnética e à temperatura ambiente por 18h. A reação foi então diluída com AcOEt e a extração feita com água e uma solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica com sílica comum/ Et_3N (Hexano/AcOEt (7:3)) levando ao composto **12** em 17% de rendimento (5,3 mg, 0,018 mmol).

RMN de ^1H (C_6D_6 , 400,15 MHz) δ (ppm): 0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,57- 1,73 (m, 4H), 1,69 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,53 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 5,90$ Hz, 2H), 2,59 (dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,98 (d.d, $J = 15,3$ Hz, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5.14 (d.d, $J = 11,2$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,03- 6,04 (m, 1H), 6,96 (s.l, 1H).

6.3.10. Síntese do *tert*-butil 1-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (**24**)



Procedimento: Em uma solução contendo o pirrol **8** (26,0 mg; 0,17 mmol) e o (Boc)₂O (45,6 mg; 0,21 mmol) em 1 mL de CH₃CN foi adicionado a DMAP (2,1 mg; 0,1 equivalentes). A reação foi mantida a temperatura ambiente e agitação magnética por 1h. A extração foi feita em CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) e água, além de uma solução de *brine*. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica *flash* (Hexano/AcOEt (7:3)) levando ao composto **24** em 87% de rendimento (37,4 mg, 0,15 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,61 (s, 9H), 1,66-1,77 (m, 4H), 2,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,13 (s.l, 1H), 10,37 (s, 1H).

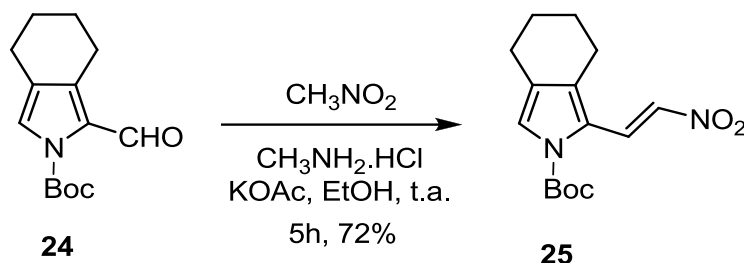
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 21,5; 22,6; 22,7; 24,2; 28,0; 84,8; 122,7; 123,8; 129,1; 137,3; 148,6; 183,4.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 1497 cm⁻¹; 1654 cm⁻¹; 1740 cm⁻¹; 2862 cm⁻¹; 2937 cm⁻¹; 2975 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* = 250.1434 (calc. [M+H]⁺, C₁₄H₂₀NO₃⁺, 250,1398).

Ponto de fusão: 95-104 °C.

6.3.11. Síntese do (*E*)-*tert*-butil 1-(2-nitrovinil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (**25**)



Procedimento: O pirrol formilado **24** (150 mg, 0,602 mmol) foi dissolvido em 3,0 mL de EtOH absoluto, adicionando-se em seguida o cloridrato de metilamina (106,8 mg, 1,58 mmol) e o KOAc (154,9 mg, 1,58 mmol). Por último, adicionou-se nitrometano (0,27 mL, 5 mmol), deixando-se a reação sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 5h. A extração foi feita com AcOEt (3 x 50 mL) e água, a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C. Após coluna cromatográfica *flash* (Hexano/AcOEt (7:3)), o pirrol de interesse **25** foi obtido em 72% de rendimento (127,6 mg, 0,436 mmol).

RMN de ¹H (acetona-d₆, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,64 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H)*, 7,42-7,43 (m, 1H)*, 8,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).

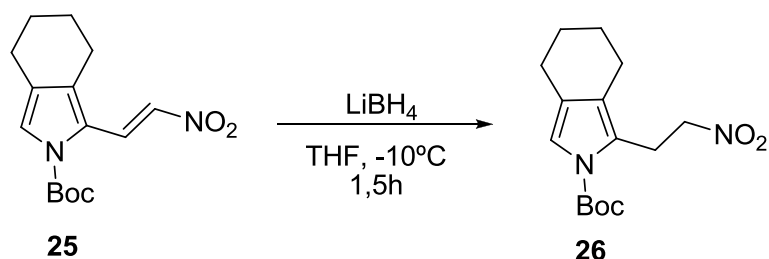
*sinais sobrepostos.

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 21,6; 22,5; 22,9; 25,0; 28,0; 85,1; 121,5; 123,9; 124,5; 129,6; 133,9; 134,0; 148,7.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 1610 cm⁻¹; 1740 cm⁻¹; 2865 cm⁻¹; 2935 cm⁻¹; 2985 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 101-112 °C.

6.3.12. Síntese do *terc*-butil 1-(2-nitroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (**26**)

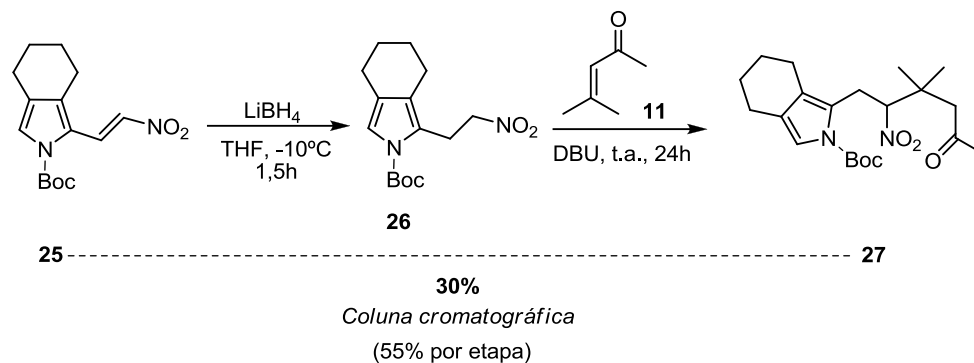


Procedimento: Dissolveu-se o pirrol **25** (101,6 mg; 0,35 mmol) em 2,0 mL de THF seco e após a mistura atingir a temperatura de -10°C , adicionou-se 2 equivalentes de LiBH_4 (16,0 mg; 0,70 mmol), deixando-a sob agitação magnética por 1,5h. A extração foi realizada em CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl , a fase orgânica seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C . O composto **26** foi utilizado sem purificação na etapa posterior.

RMN de ^1H (C_6D_6 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,29 (s, 9H); 1,43-1,50 (m, 4H); 2,23 (t.l, $J = 5,3$ Hz, 2H); 2,34 (t.l, $J = 5,3$ Hz, 2H); 3,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,94 (s.l, 1H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100,4 MHz) δ (ppm): 21,4; 22,1; 23,7; 23,9; 25,0; 27,8; 74,5; 82,9; 116,8; 122,4; 123,1; 124,5; 149,8.

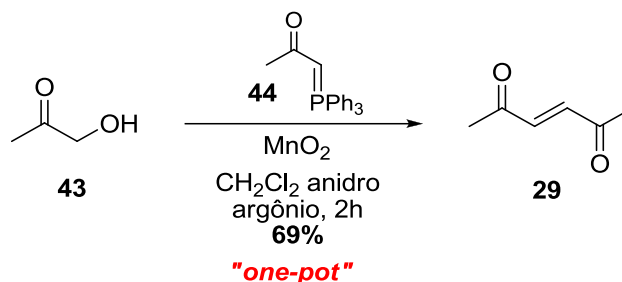
6.3.13. Síntese do *tert*-butil 1-(3,3-dimetil-2-nitro-5-oxohexil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato (**27**)



Procedimento: Uma suspensão do pirrol **26**, sem purificação prévia, em 3 eqv do óxido de mesitila (**11**), foi tratada com 0,3 eqv de DBU. A mistura resultante foi submetida à agitação magnética e temperatura ambiente por 24h. A reação foi então diluída com AcOEt e a extração feita com água e uma solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 20°C . A purificação foi realizada por coluna cromatográfica *flash* (tolueno/AcOEt (9,5:0,5)) levando ao composto **27** em 30% de rendimento global (91,2 mg, 0,23 mmol) em relação ao composto **25** (224,6 mg; 0,77 mmol).

RMN de ^1H (C_6D_6 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,18 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,61 – 1,38 (m, 4H), 1,66 (s, 3H); 2,18 – 2,06 (m, 2H); 2,34 – 2,44 (m, 3H); 2,62 – 2,70 (m, 1H); 3,33– 3,43 (m, 2H); 5,46 – 5,55 (m, 1H); 6,92 (t.l, $J = 1,2$ Hz, 1H).

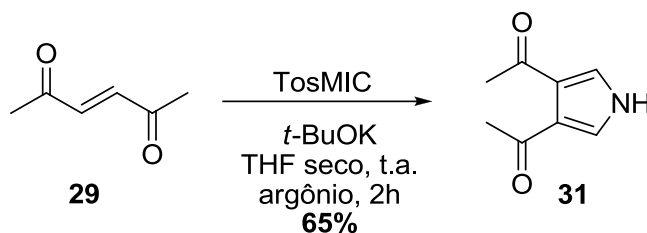
RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100,4 MHz) δ (ppm): 21,7; 22,2; 23,6; 23,8; 23,9; 24,0; 26,4; 27,8; 31,0; 36,6; 50,6; 82,6; 93,9; 117,1; 122,4; 123,9; 124,9; 127,8; 128,1; 128,3; 204,4.

6.3.14. Síntese da (*E*)-hex-3-ene-2,5-diona (**29**)

Procedimento: Foi preparada uma suspensão do MnO_2 (1,2 g, 13,5 mmol) em 15 mL de CH_2Cl_2 anidro, adicionando-se em seguida a fosforana estabilizada **44** (434,1 mg, 1,35 mmol) e a hidroxicetona **43** (102,7 μL , 1,35 mmol). A reação foi deixada sob agitação magnética e atmosfera inerte de argônio e então submetida a temperatura de refluxo por um período de 2h. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, realizando, em seguida, a filtração em um funil de placa sinterizada com celite para remoção do MnO_2 . O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida à 40°C e o resíduo resultante aplicado em coluna cromatográfica *flash*, utilizando como eluente AcOEt/Hexano (9:1). Após purificação a dicetona **29** foi obtida em 69% de rendimento (104,2 mg, 0,93 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 2,38 (s, 6H), 6,80 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 28,0; 137,8; 198,5.

6.3.15. Síntese da 1,1'-(1*H*-pirrol-3,4-diil)dietanona (**31**)

Procedimento: Preparou-se uma suspensão de *t*-BuOK (1,02 g, 8,93 mmol) em 20 mL de THF seco, deixando-a em atmosfera inerte de argônio e agitação magnética à 0°C. Separadamente, preparou-se uma solução da dietona **29** (334 mg, 2,98 mmol) e TosMIC (890,5 mg, 4,47 mmol) em 10 mL de THF seco, a qual foi adicionada gota a gota à suspensão de *t*-BuOK. Após adição, retirou-se o banho de gelo e a reação foi deixada a temperatura ambiente durante 2h. A extração foi feita com AcOEt (3 x 50 mL) e uma solução de HCl com pH ~ 4, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 40°C. O pirrol **31** foi obtido em 65% de rendimento (292 mg, 1,93 mmol), após purificação por coluna cromatográfica *flash*, usando como eluente AcOEt/Hexano (9:1).

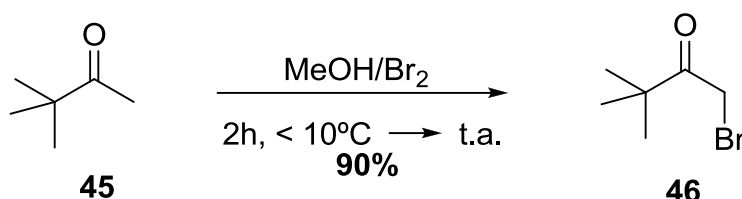
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 2,51 (s, 6H), 7.32 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 9,58 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 29,3; 125,6; 129,8; 195,5.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 1528 cm⁻¹; 1663 cm⁻¹; 3248 cm⁻¹.

Ponto de fusão: 128-141°C.

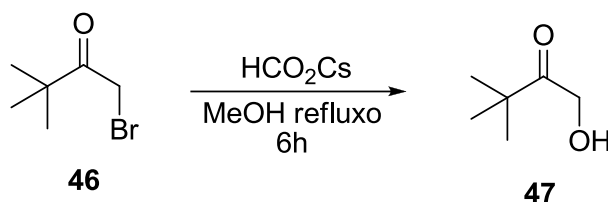
6.3.16. Síntese da 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (46)



Procedimento: Em um balão de 500 mL de 2 bocas, foram adicionados 13,8 mL (10,8 g, 0,108 mmol) de pinacolona (**45**) e 60 mL de metanol. Em um funil de adição, adicionou-se 5,15 mL de Br₂ (16,1 g, 0,101 mmol) diluído em 10 mL de metanol. Ainda a temperatura ambiente, adicionaram-se algumas gotas da solução de Br₂ à solução contendo a pinacolona (**45**), colocando-se em seguida um banho de gelo, para manter a temperatura reacional inferior à 10^oC, prosseguindo-se com a adição de bromo gota a gota. Após o término da adição, manteve-se a agitação magnética nestas condições por 0,5 h, retirando-se em seguida o banho de gelo e deixando a reação prosseguir a temperatura ambiente por um período de 1,5 h. Adicionou-se 100 mL de água, extraíndo-se em seguida com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 40^oC. Após purificação por destilação a vácuo, obteve-se o composto **46** em 90% de rendimento (17,5 g, 0,098 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,23 (s, 9H), 4,19 (s, 2H).

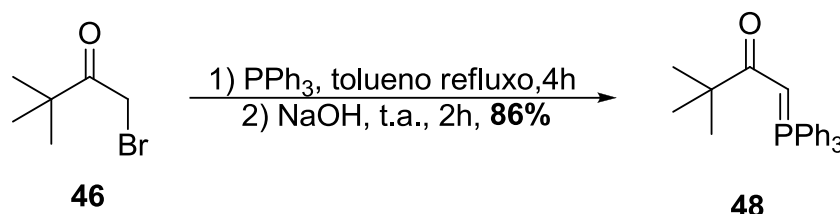
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 26,7; 31,7; 44,2; 206,1.

6.3.17. Síntese da 1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-ona (47)

Procedimento: Uma solução contendo 0,35 mL da 1-bromo-pinacolona (**46**) (500 mg, 2,8 mmol) e o formato de céσιο (0,98 g, 8,4 mmol) em 15 mL de MeOH seco foi submetida a temperatura de refluxo por um período de 6h. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, removendo-se parte do excesso do formato de céσιο por filtração. O metanol foi removido sob pressão reduzida à 40°C e o resíduo resultante foi lavado algumas vezes com pentano com a finalidade de remover o restante do formato de céσιο. O composto **47** foi obtido na forma de óleo, após filtração e remoção do pentano.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,19 (s, 9H), 3,23 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H).

6.3.18. Síntese da 3,3-Dimetil-1-(trifenilfosforanilideno)butan-2-ona (48)



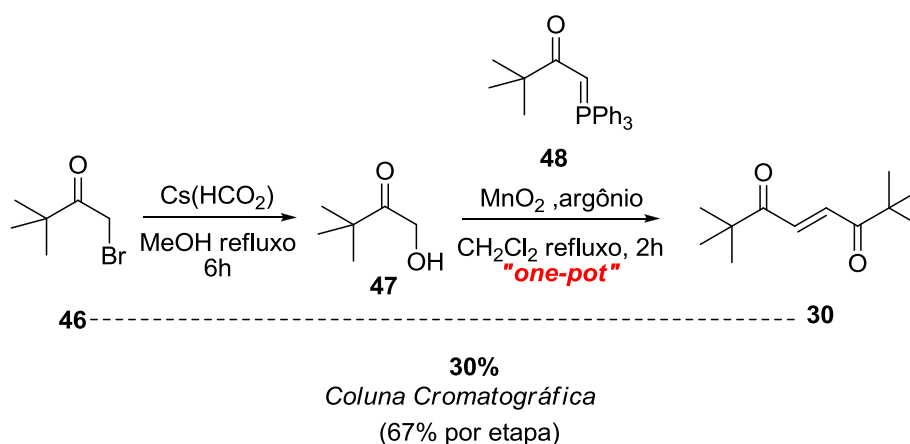
Procedimento: Uma solução contendo a 1-bromo-pinacolona (**46**) (2,5 mL, 20 mmol) e a trifenilfosfina (4,9 g, 20 mmol) em 25 mL de tolueno seco, foi submetida a temperatura de refluxo por um período de 4h sob atmosfera inerte de argônio. Após este tempo, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e o sal de fosfônio foi filtrado e lavado com Et₂O (3 x 50 mL). O sal de fosfônio foi então dissolvido em 125 mL de uma mistura de água e CH₂Cl₂ (1,5:1), adicionando-se em seguida 50 mL de uma solução aquosa de NaOH 2M. A reação foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por 2h, sendo posteriormente extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), a fase orgânica lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (1 x 100 mL) e então seca com Na₂SO₄ anidro. Após remover o solvente sob pressão reduzida à 40°C, a fosforana **48** foi obtida em 86% (6,2 g, 17,2 mmol) de rendimento, não sendo necessária a realização de purificação.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,10 (s, 9H), 3,67 (d, *J* = 27,0 Hz, 1H)*, 7,51-7,64 (m, 15H).

*Acoplamento com o fósforo.

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 28,7; 47,9; 127,4; 128,3; 128,4; 128,6; 128,7; 131,7; 131,9; 132,0; 132,1; 132,9; 133,0; 200,3.

6.3.19. Síntese da (*E*)-2,2,7,7-tetrametiloct-4-ene-3,6-diona (30)

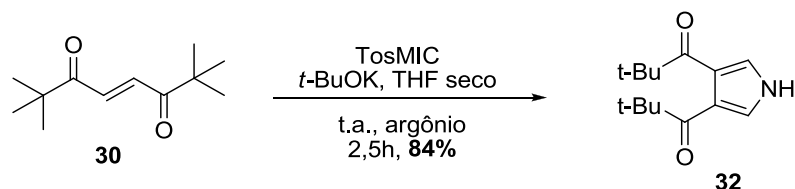


Procedimento: Foi preparada uma suspensão do MnO_2 (7,0 g, 80 mmol) em 80 mL de CH_2Cl_2 anidro, adicionando-se em seguida a fosforana estabilizada **48** (2,88 g, 8 mmol) e a hidroxicetona **47** sem purificação (8 mmol). A reação foi deixada sob agitação magnética e atmosfera inerte de argônio e então submetida a temperatura de refluxo por um período de 2h. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, realizando, em seguida, a filtração em um funil de placa sinterizada com celite para remoção do MnO_2 . O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida à 40°C e o resíduo resultante aplicado em coluna cromatográfica *flash*, utilizando como eluente AcOEt/Hexano (7:3). Após a purificação a dicetona **30** foi obtida em 30% de rendimento global (938,3 mg, 4,78 mmol), em relação à pinacolona bromada **66** (16 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,20 (s, 18H), 7,44 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 25,8; 43,7; 133,1; 204,5.

6.3.20. Síntese da 1,1'-(1*H*-pirrol-3,4-diil)bis(2,2-dimetilpropan-1-ona) (32)



Procedimento: Preparou-se uma suspensão de *t*-BuOK (1,64 g, 14,3 mmol) em 30 mL de THF seco, deixando-a sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética à 0°C. Separadamente, preparou-se uma solução da dicetona **30** (938,3 mg, 4,78 mmol) e TosMIC (1,43 g, 7,2 mmol) em 20 mL de THF seco, a qual foi adicionada gota a gota à suspensão de *t*-BuOK. Após adição, retirou-se o banho de gelo e a reação foi deixada a temperatura ambiente durante 2,5 h. A extração foi feita com AcOEt (3 x 50 mL) e uma solução de HCl com pH ~ 4, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 40°C. O pirrol **32** foi obtido em 84% de rendimento (940,5 mg, 4 mmol), após purificação por coluna cromatográfica *flash*, usando como eluente AcOEt/Hexano (1:1).

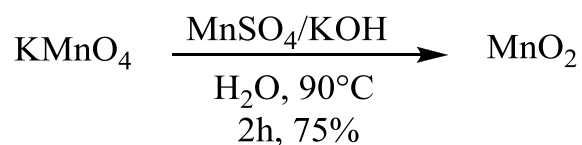
RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,25 (s, 18H), 6,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 9,10 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 27,5; 44,2; 119,0; 124,2; 206,9.

Infravermelho: ν_{max} : (KBr): 1507 cm⁻¹; 1625 cm⁻¹; 1676 cm⁻¹; 2972 cm⁻¹; 3370 cm⁻¹.

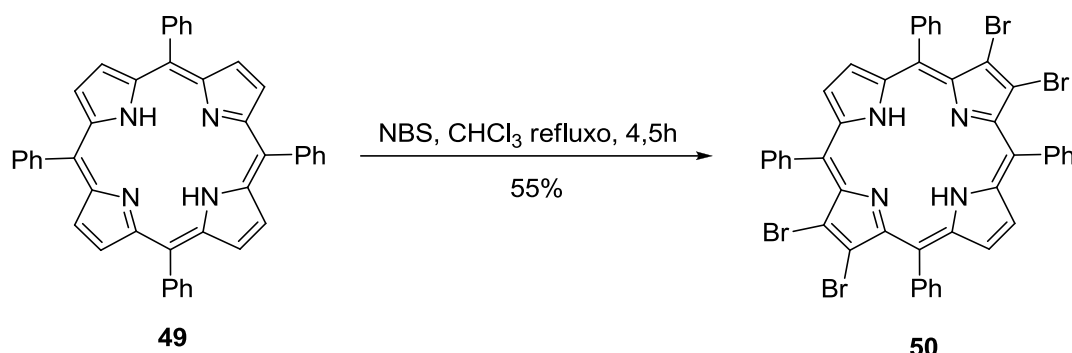
Ponto de fusão: 142- 153°C.

6.3.21. Síntese do dióxido de manganês (IV)



Procedimento: Preparou-se uma solução de KMnO_4 (9,60 g, 60,8 mmol) em 60 mL de água a 90°C sob agitação magnética. 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 adição dos reagentes, ocorre a formação de um precipitado marrom. A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento por mais 1h. A reação foi então resfriada a 25°C e o precipitado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água em abundância (500 mL) e, em seguida, seco em estufa a 100°C por 24h, levando a um rendimento de 75% (7,25g; 83,4 mmol) do produto desejado.

6.3.22. Síntese da 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (50)



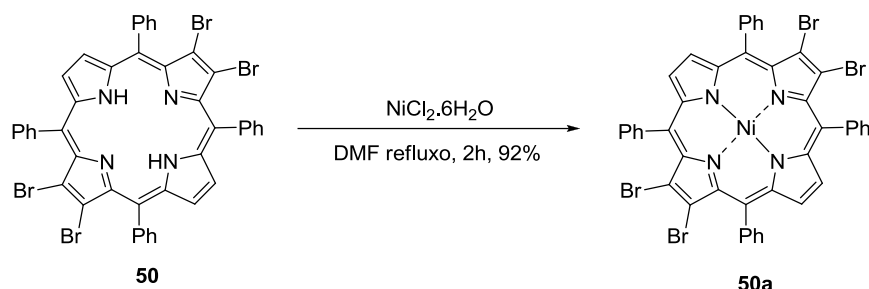
Procedimento: A porfirina **49** (300 mg, 0,49 mmol) e o NBS (571,8 mg, 3,2 mmol) foram dissolvidos em 60 mL de CHCl₃, submetendo-se em seguida a mistura reacional à agitação magnética e temperatura de refluxo por um período de 4,5h. O solvente foi removido sob pressão reduzida à 40°C e o resíduo resultante purificado em coluna cromatográfica *flash*, utilizando CH₂Cl₂ como eluente. Dada a baixa solubilidade da porfirina **50** formada, o resíduo obtido deve ser primeiramente dissolvido em clorofórmio e suportado em sílica, e somente então aplicado na coluna, com a finalidade de evitar a precipitação do produto na mesma. O produto **50** foi obtido em 55% de rendimento (252,1 mg, 0,271 mmol) após lavagem com MeOH.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): -2,81 (s.l, 2H); 7,75-7,82 (m, 12H); 8,16-8,18 (m, 8H); 8,69 (s, 4H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,4 MHz) δ (ppm): 120,4; 125,4; 127,5; 128,6; 129,3; 135,5; 140,3; 140,6; 148,1.

UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (nm): 435; 532; 611; 682.

6.3.23. Síntese do 2,3,12,13-tetrabromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato) de níquel (II) (50a)



Procedimento: Dissolveu-se parcialmente a porfirina bromada **50** (100 mg, 0,11 mmol) em 44 mL de DMF, adicionando-se em seguida 10 equivalentes do $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (257 mg, 1,1 mmol). A mistura reacional foi submetida a temperatura de refluxo e agitação magnética por um período de 2h. A extração foi feita com água e CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida.* O resíduo obtido foi lavado com MeOH, levando a porfirina metalada **50a** em 92% de rendimento.

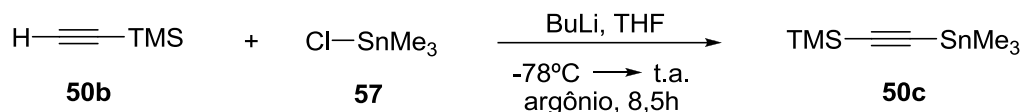
* A fase orgânica não deve ser seca com Na_2SO_4 anidro, pois parte da porfirina **50a** precipita e fica aderida ao sal, não podendo ser recuperada por completo posteriormente. Vale ressaltar que, a água residual proveniente da extração é removida facilmente durante a lavagem com MeOH.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 7,62-7,70 (m, 12H); 7,84-7,85 (m, 8H); 8,53 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 118,8; 124,8; 127,3; 128,5; 133,4; 134,0; 137,3; 139,0; 144,7.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm): 432; 549; 593.

6.3.24. Síntese do trimetil((trimetilestanil)etnil)silano (**50c**)

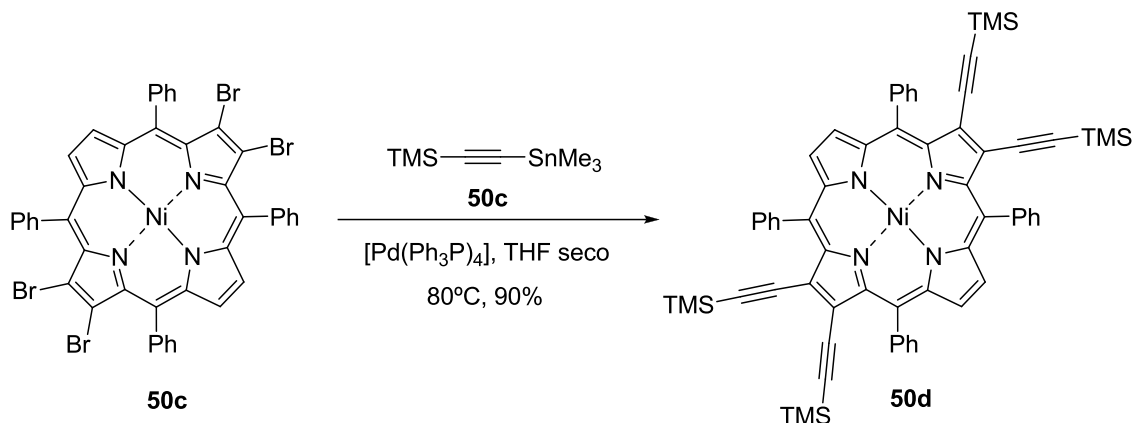


Procedimento: A um balão contendo o trimetilsililacetileno (**50b**) (494,6 μL , 3,5 mmol) em 10,5 mL de THF seco à -78°C , adicionou-se 1,5 mL (3,7 mmol) de uma solução 2,5 M de BuLi em hexanos. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos nesta temperatura. Em um segundo balão, preparou-se uma solução do cloreto de trimetilestanho (**57**) (767,2 mg; 3,8 mmol) em 7,0 mL de THF seco, a qual foi transferida lentamente para o primeiro balão. Deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente, mantendo a agitação magnética por cerca de 8h. O *quench* da reação foi feito com água e a fase aquosa extraída com Et_2O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida à 40°C . O composto **50c** foi obtido em 60% de rendimento (548,5 mg; 2,1 mmol), não sendo realizado nenhum procedimento para purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 0,17 (s, 9H), 0,29 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): -7,61; 0,20; 113,3; 117,5.

6.3.25. Síntese do 2,3,12,13-tetrakis(trimetilsililetinil)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel (II) (50d)



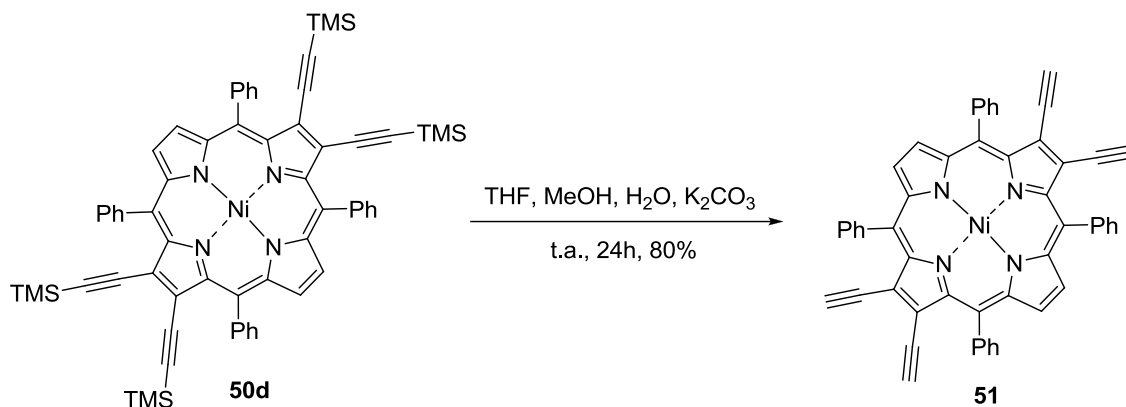
Procedimento: A uma suspensão da porfirina **50c** (30,0 mg, 30,4 μmol) e do catalisador $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$ (4,8 mg, 4,1 μmol) em 2,5 mL de THF seco, adicionou-se uma solução do trimetil(trimetilsililetinil)estanho (**50c**) (63,5 mg, 0,24 mmol) em 2,0 mL de THF seco. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a uma temperatura de 80°C durante 6h. Após consumo de todo material de partida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida à 40°C . A porfirina **50d** foi obtida em 90% de rendimento (28,9 mg, 27,4 μmol) após purificação em coluna cromatográfica *flash*, empregando como eluente hexano/ CH_2Cl_2 (8,5: 1,5).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 0,14 (s, 36H); 7,57-7,70 (m, 12H); 7,86-7,90 (m, 8H); 8,44 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 0,8; 98,3; 110,1; 119,3; 127,1; 128,6; 132,3; 133,1; 134,3; 139,8; 140,5; 145,0.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm): 449, 560, 618.

6.3.26. Síntese do 2,3,12,13-tetraetil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel (II) (**51**)



Procedimento: A uma solução da porfirina **50d** (30,9 mg, 29 μmol) em 6,0 mL de THF, adicionaram-se 3,0 mL de MeOH, 0,3 mL de água e K_2CO_3 (49,8 mg, 0,36 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por um período de 24h. Após consumo de todo material de partida, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e então foi feita a extração com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) e água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica *flash*, empregando hexano / CH_2Cl_2 (1:1) como eluente, levando a porfirina **51** em 80% de rendimento (17,8 mg, 23,2 μmol).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 3,49 (s, 4H); 7,55-7,58 (m, 8H); 7,66- 7,70 (m, 4H); 7,81-7,85 (m, 8H); 8,70 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,4 MHz) δ (ppm): 90,3; 118,9; 126,9; 128,4; 131,7; 133,3; 133,6; 139,6; 139,9; 143,9.

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (nm): 440; 557; 608.

Sessão de Espectros

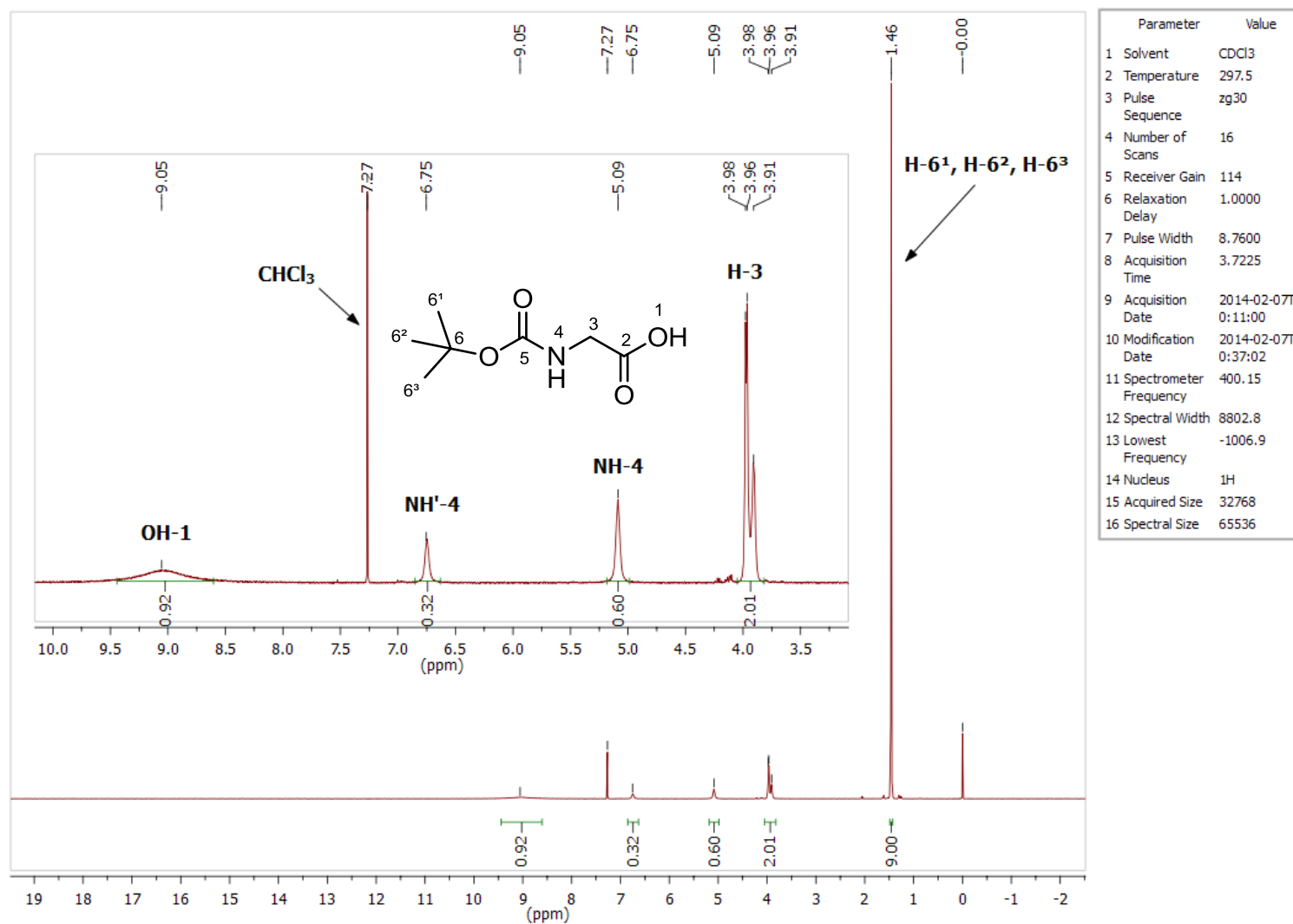


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2.

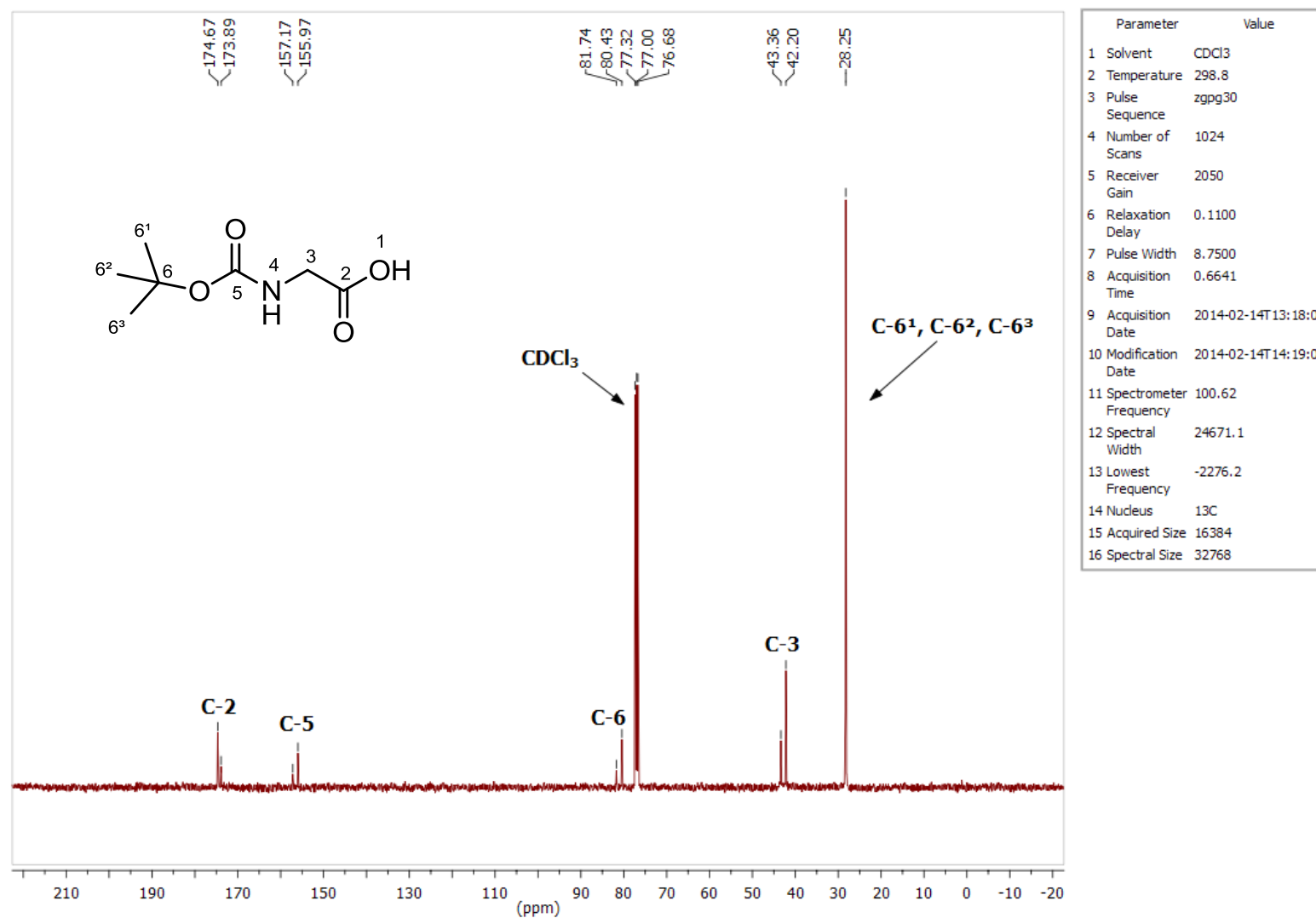


Figura 11: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 2.

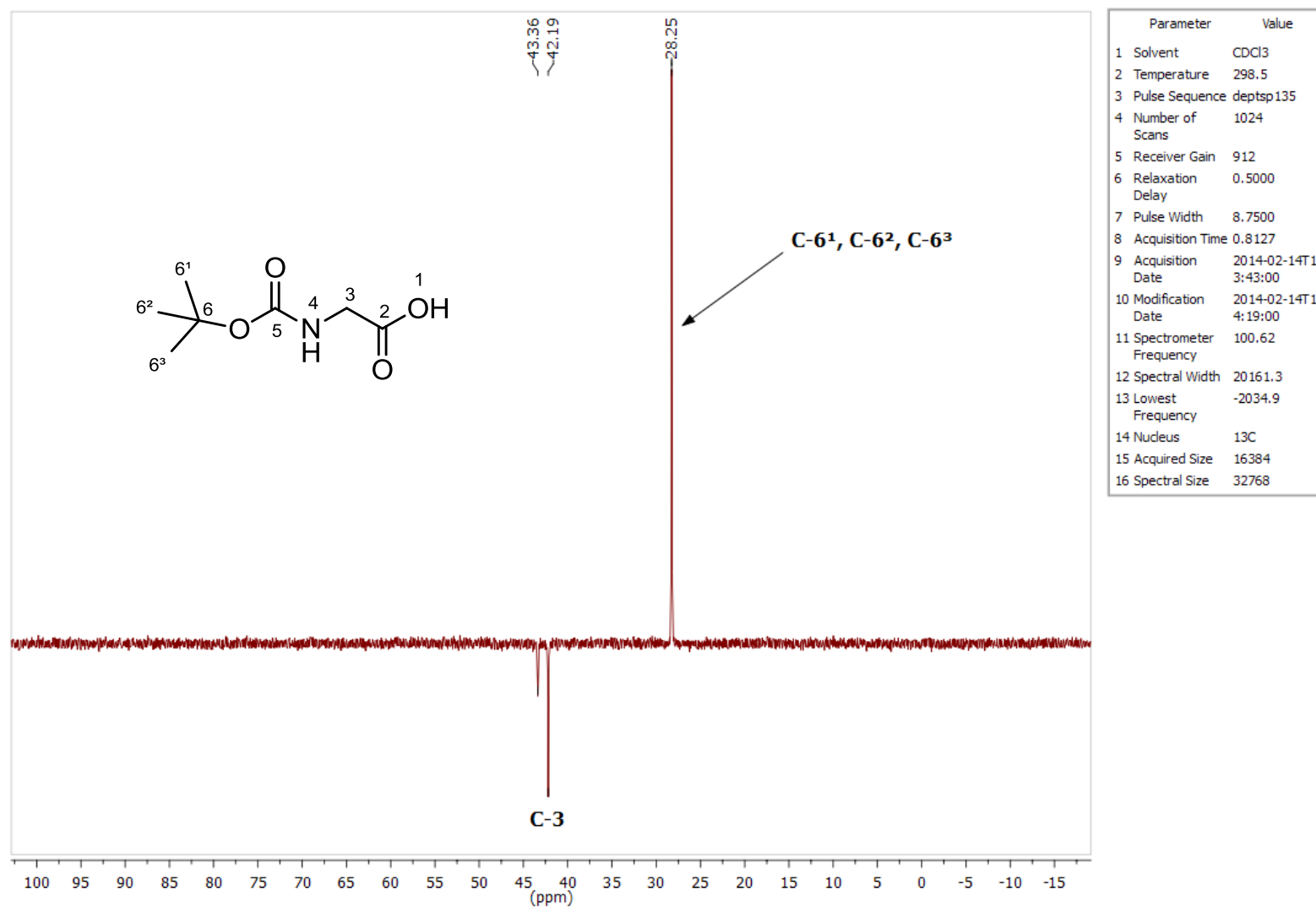


Figura 12: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto 2.

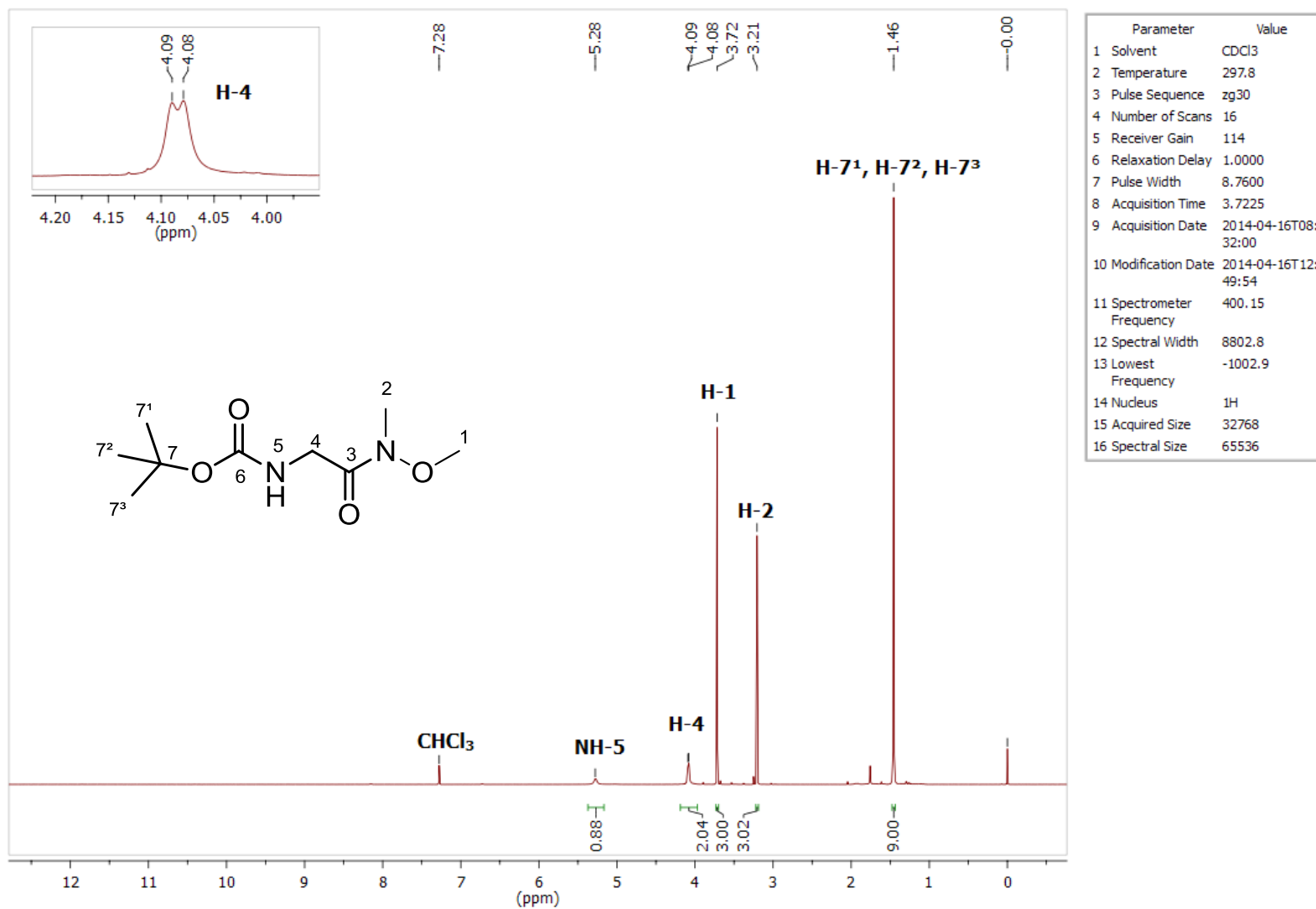


Figura 13: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3.

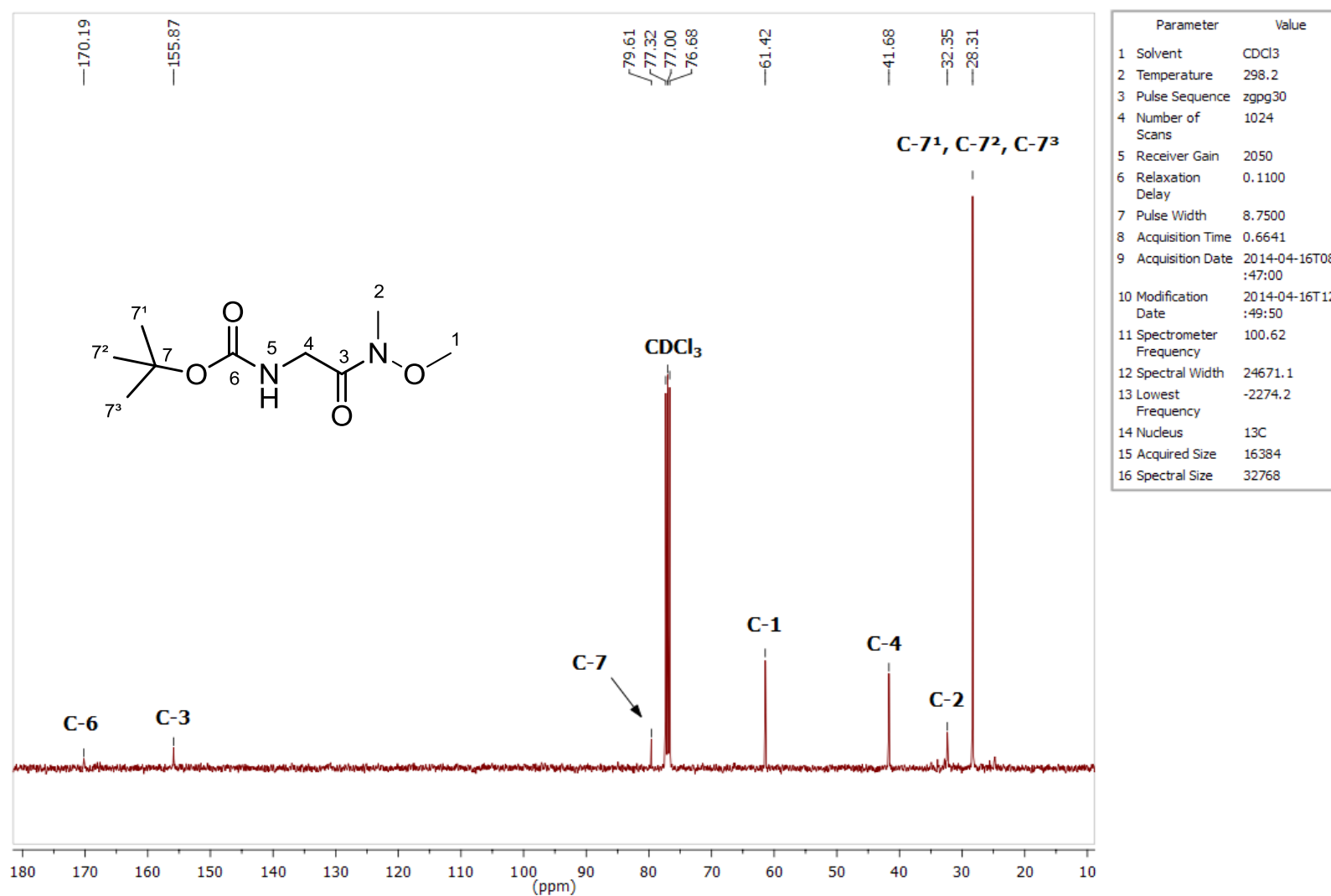


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3.

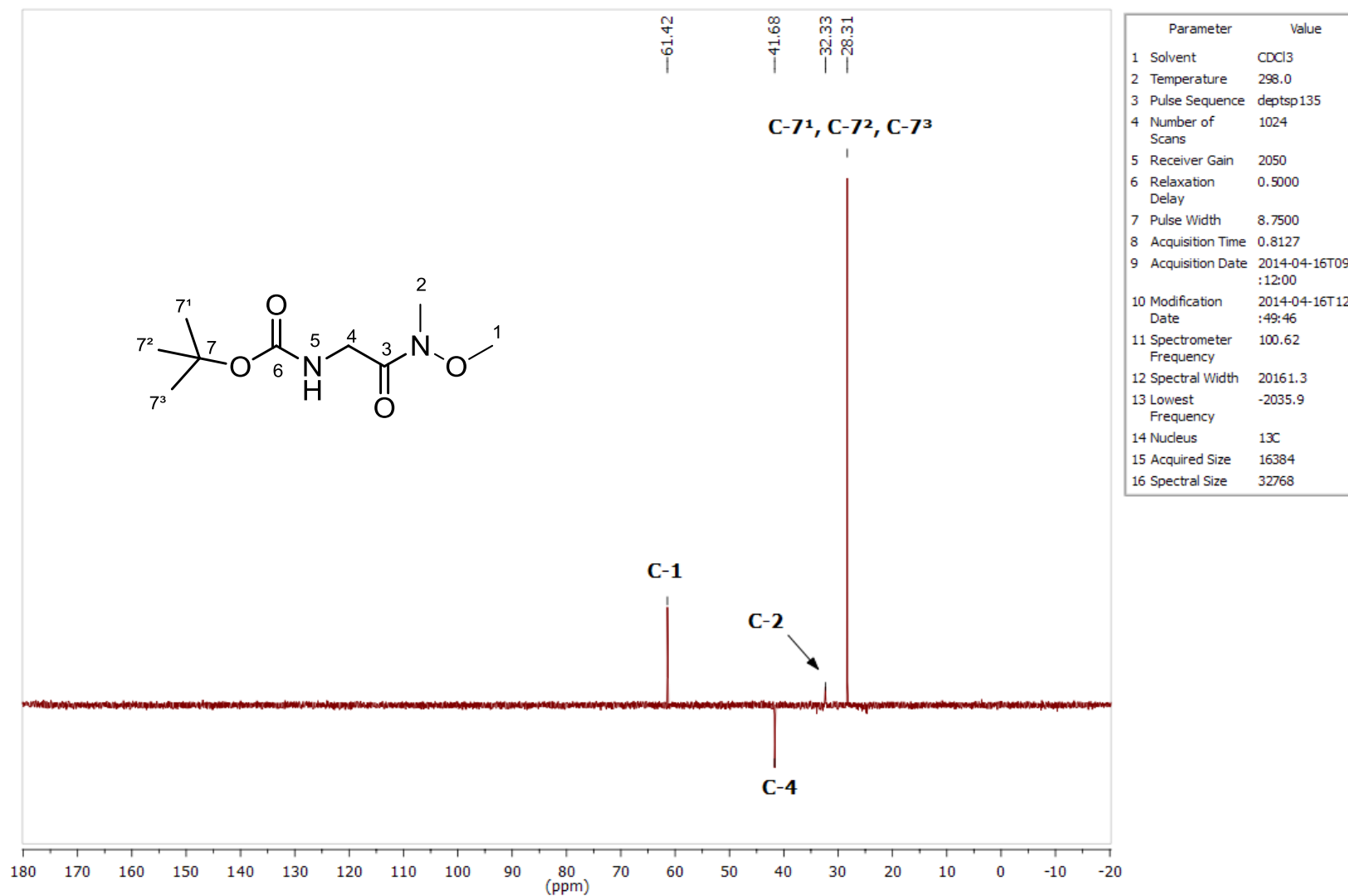


Figura 15: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **3**.

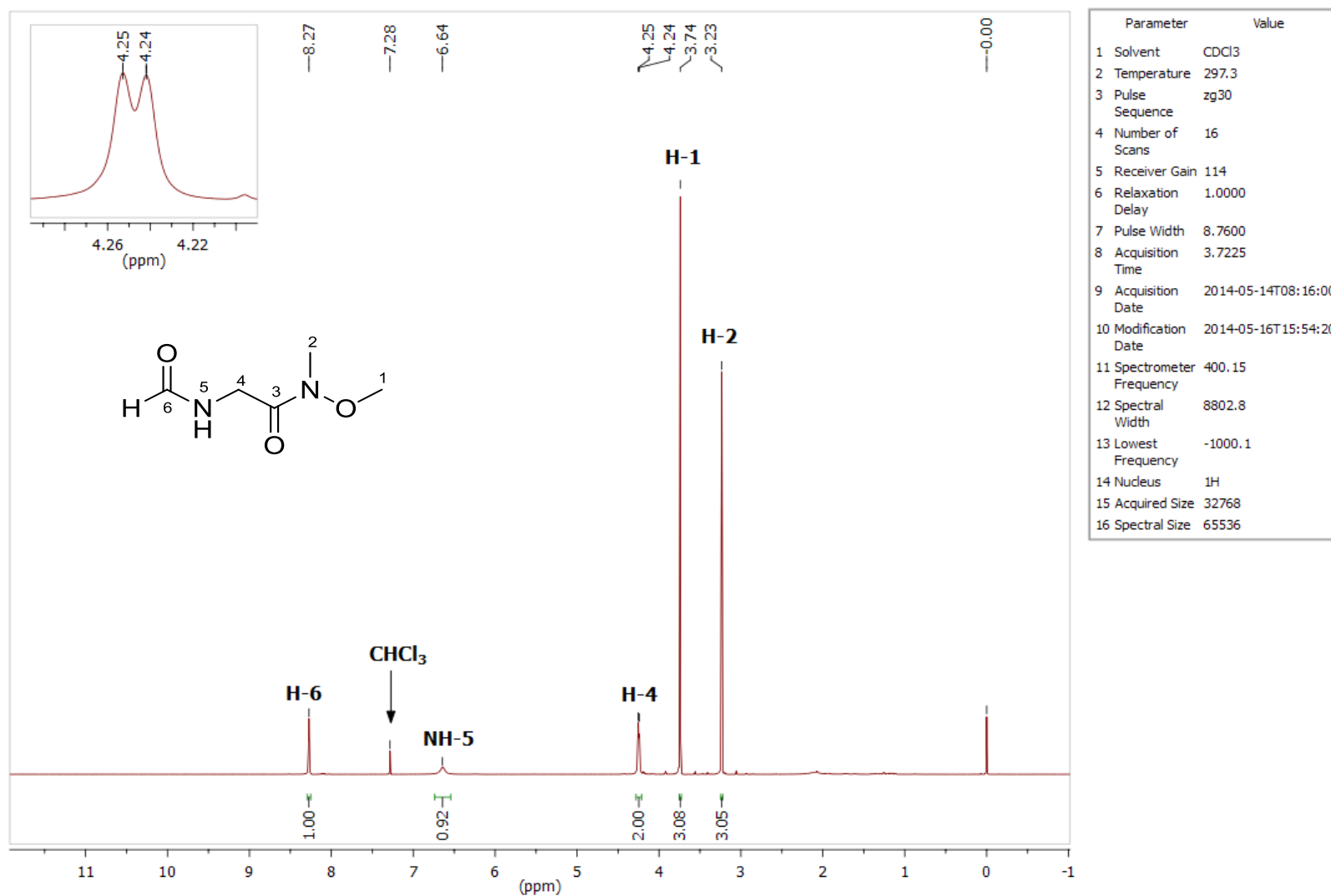


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4.

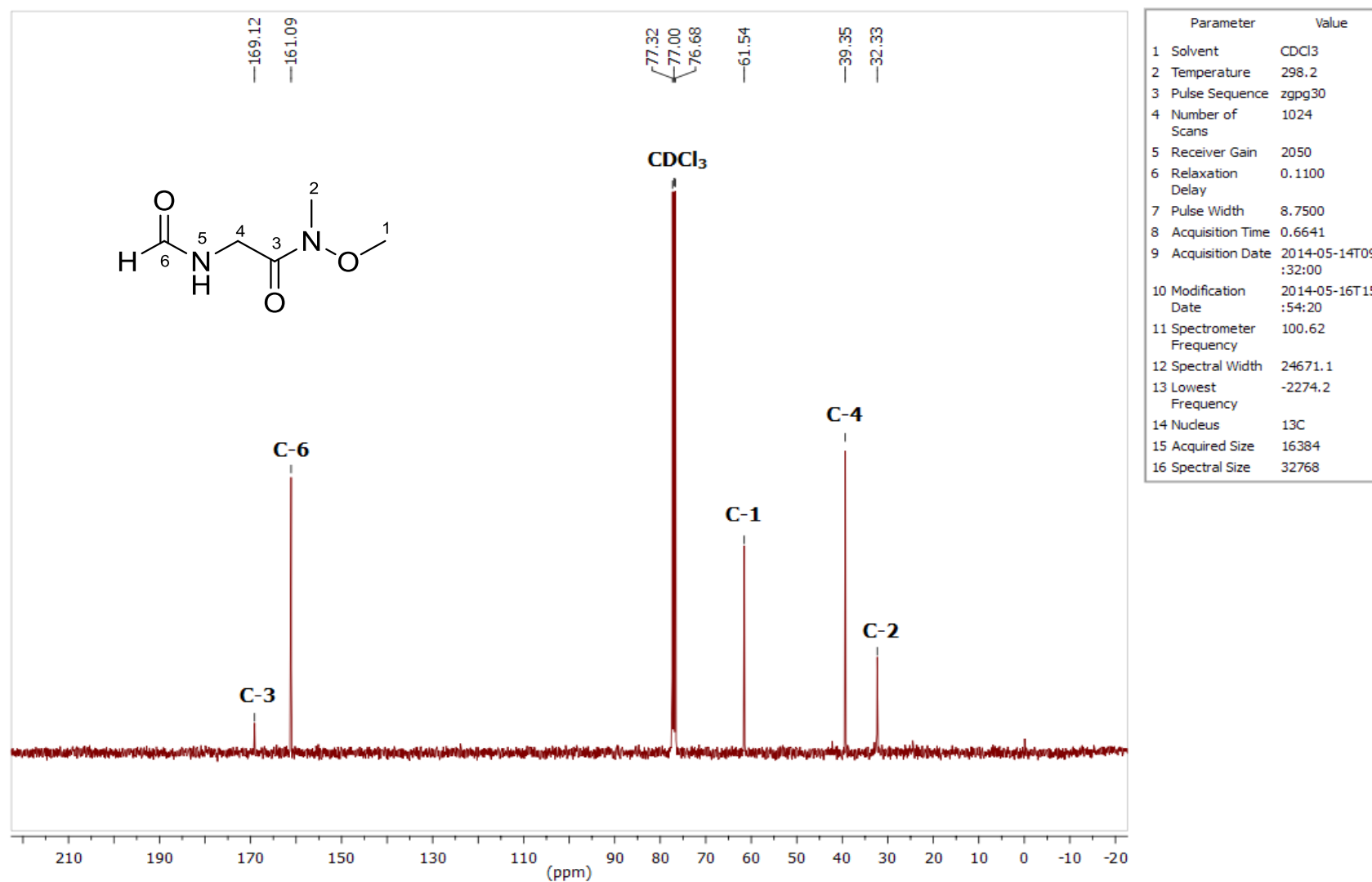


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4.

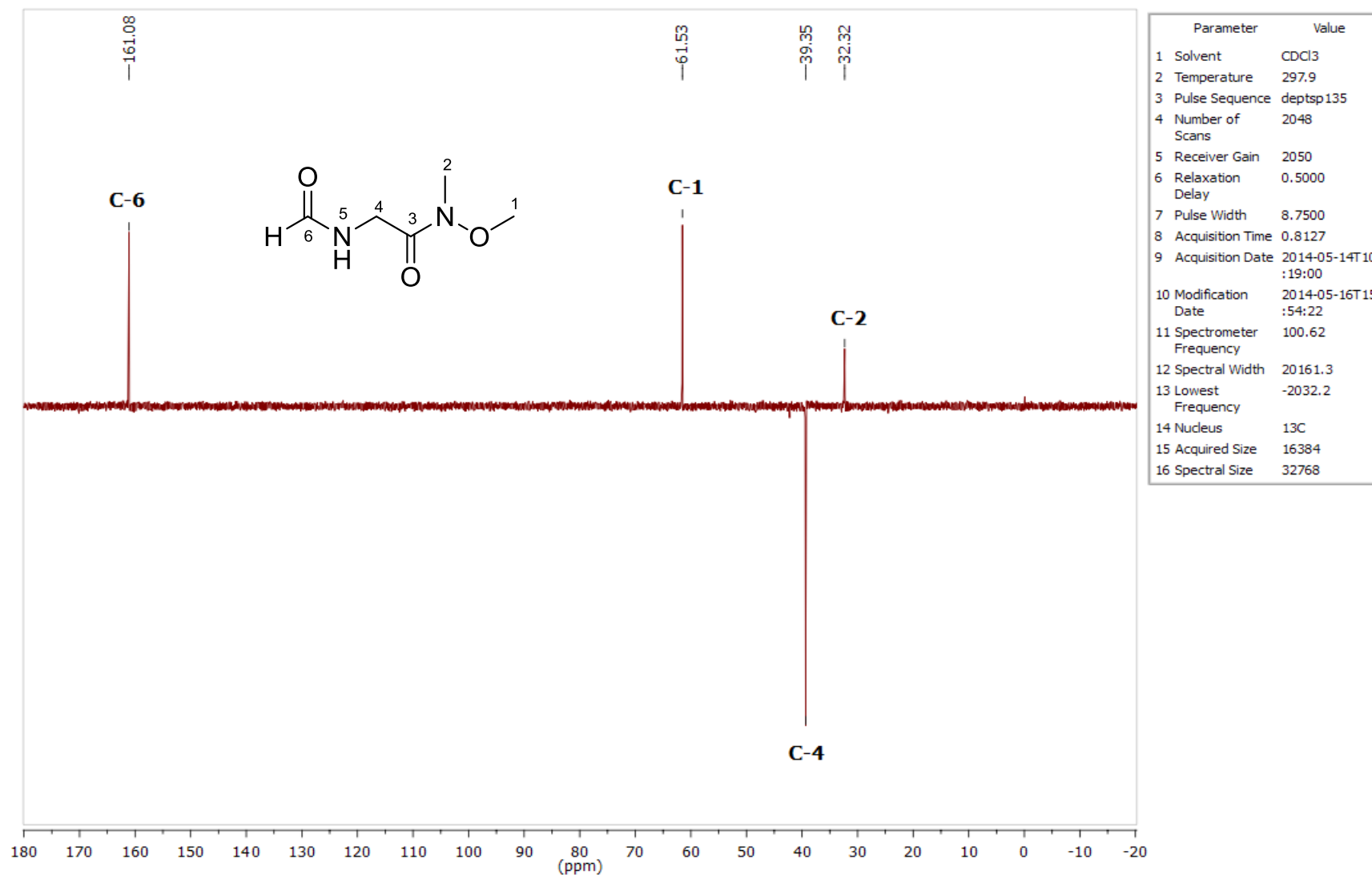


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **4**.

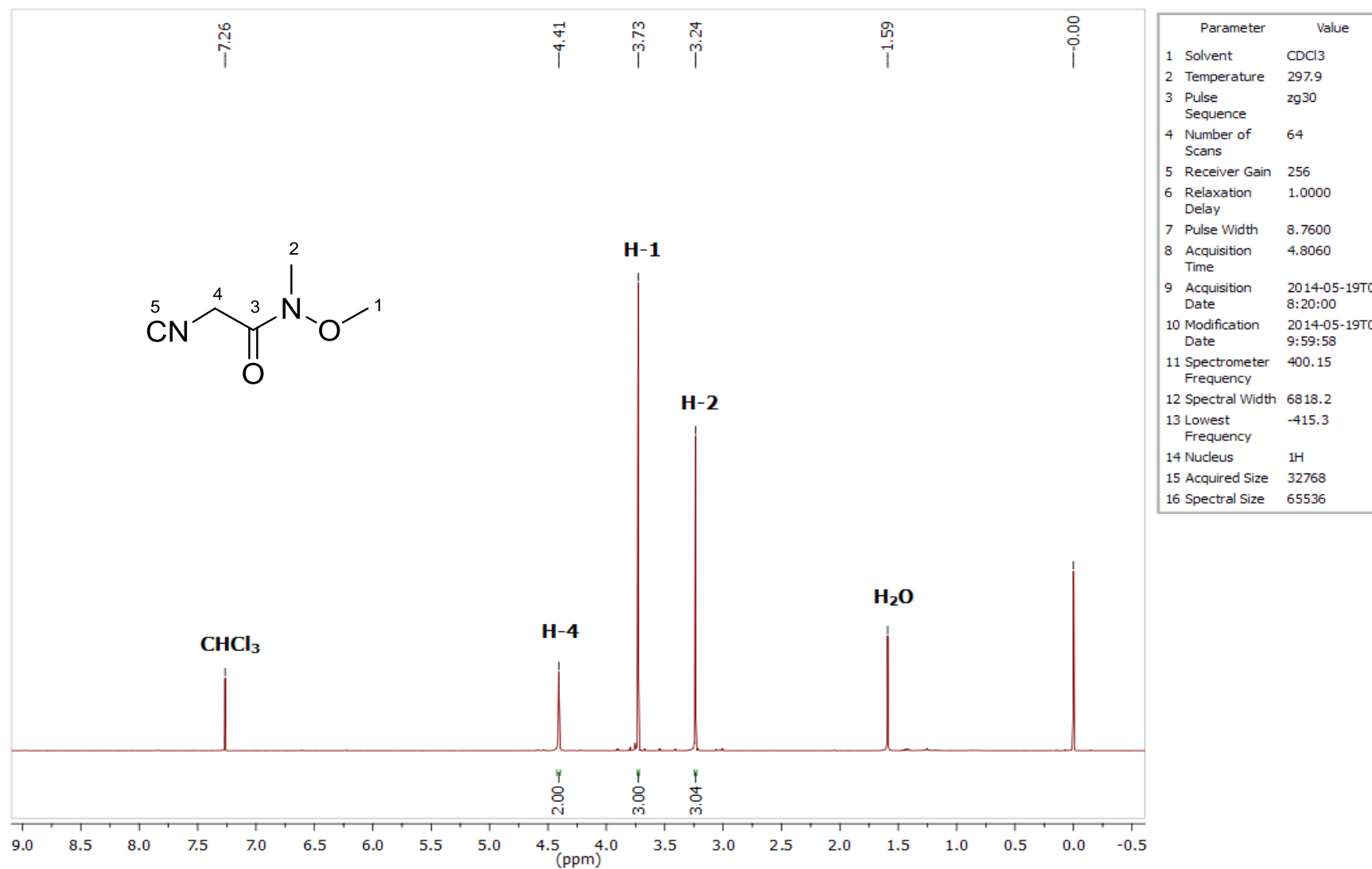
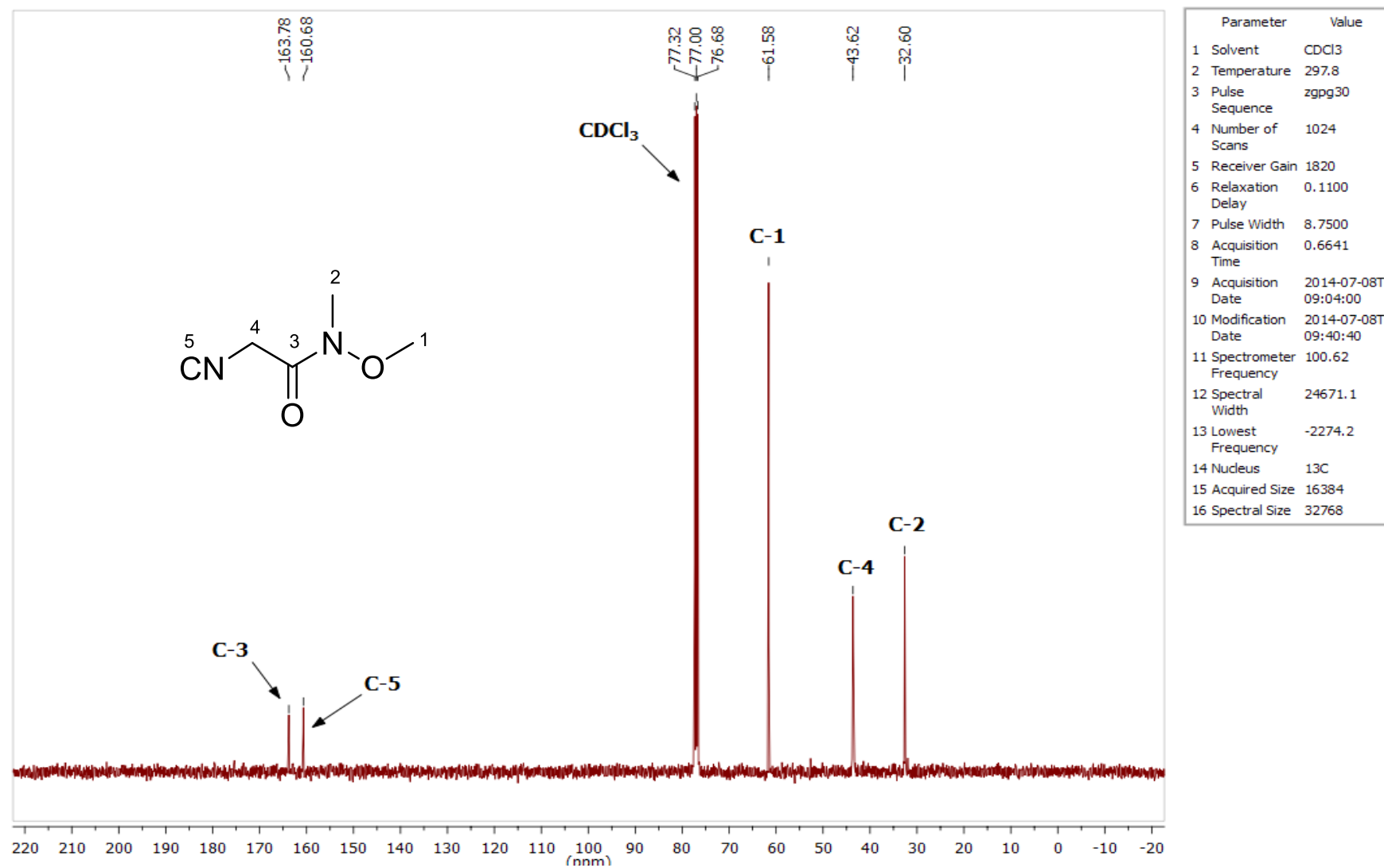


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5.

Figura 20: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5.

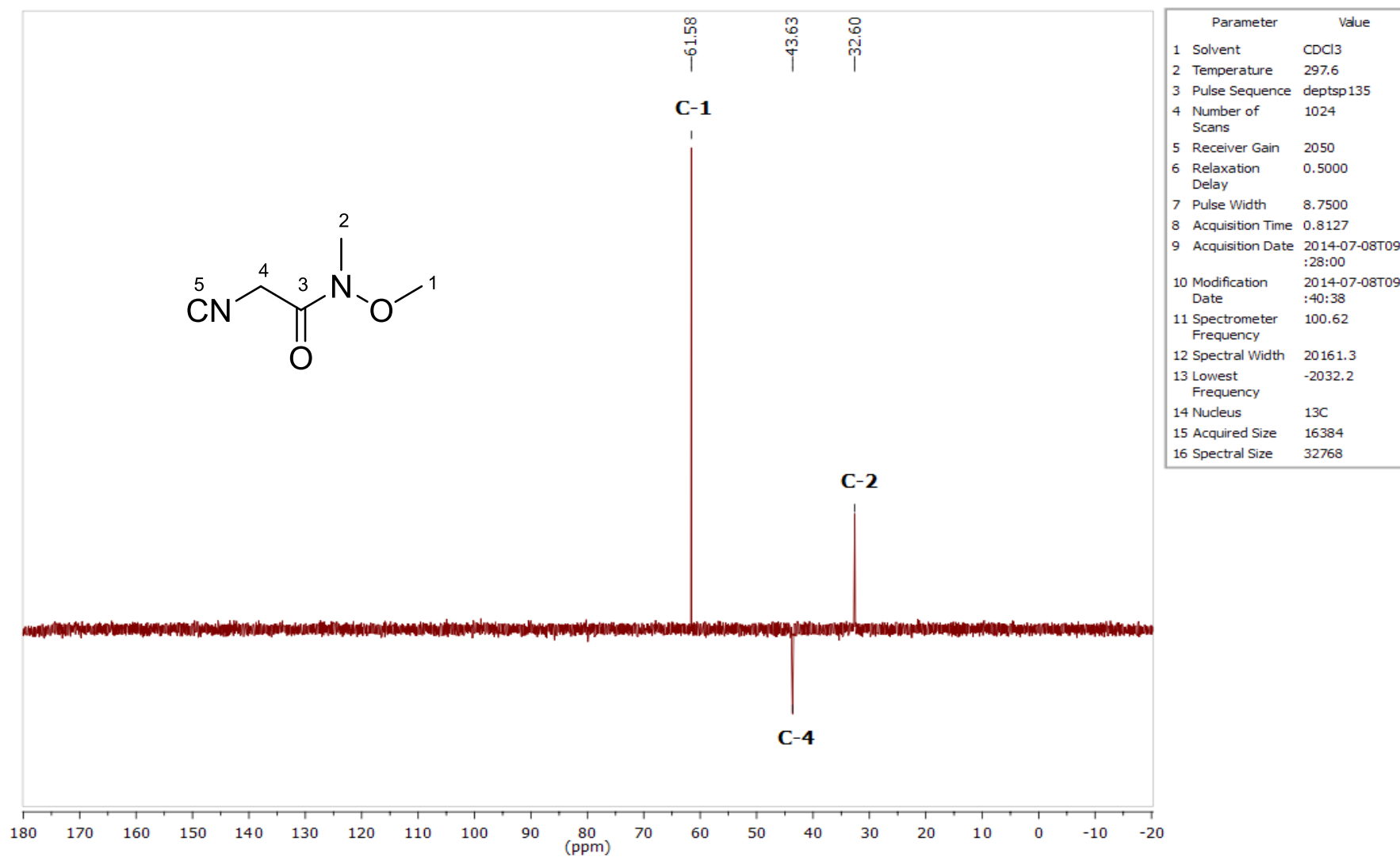


Figura 21: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto 5.

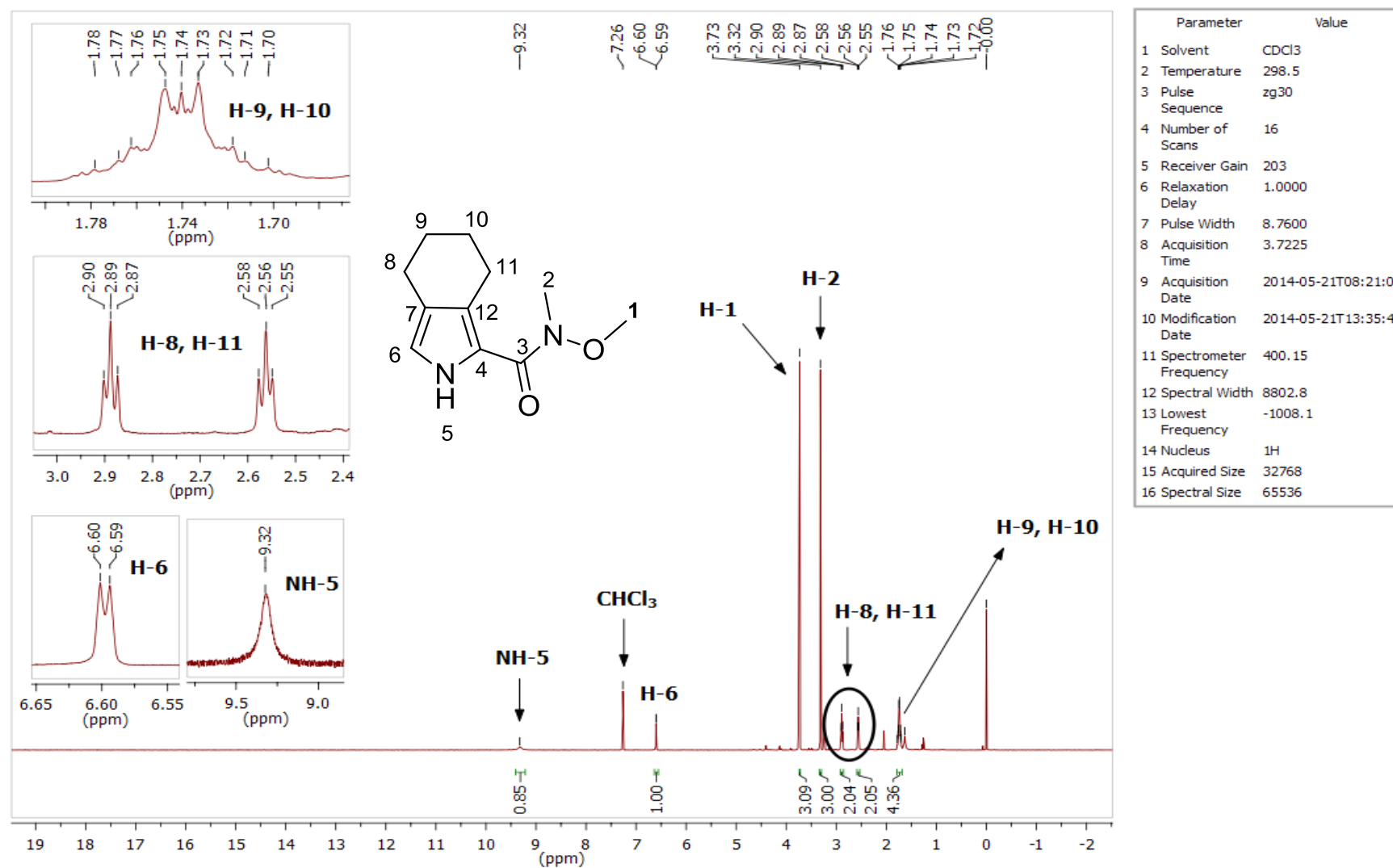


Figura 22: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 7.

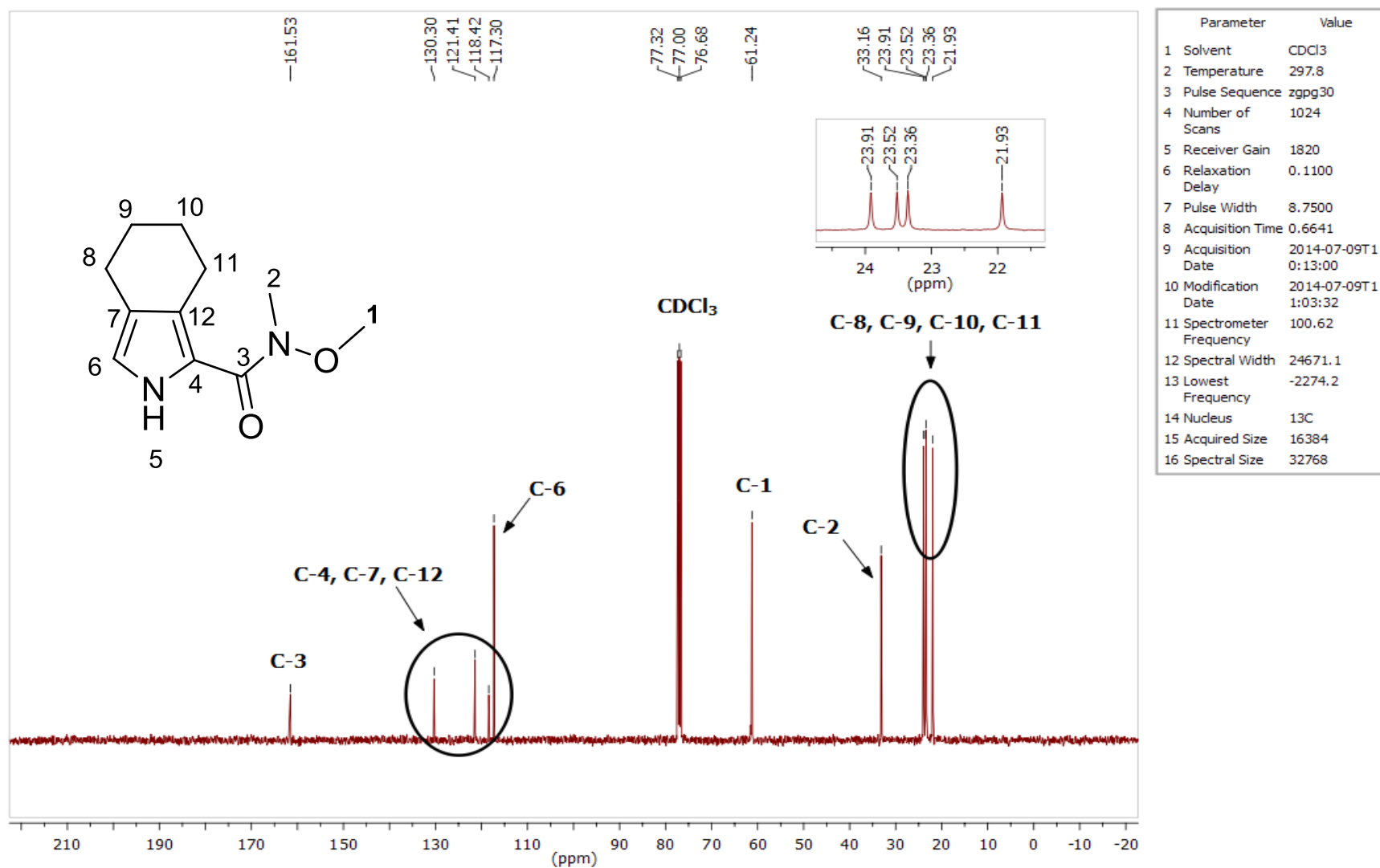


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7.

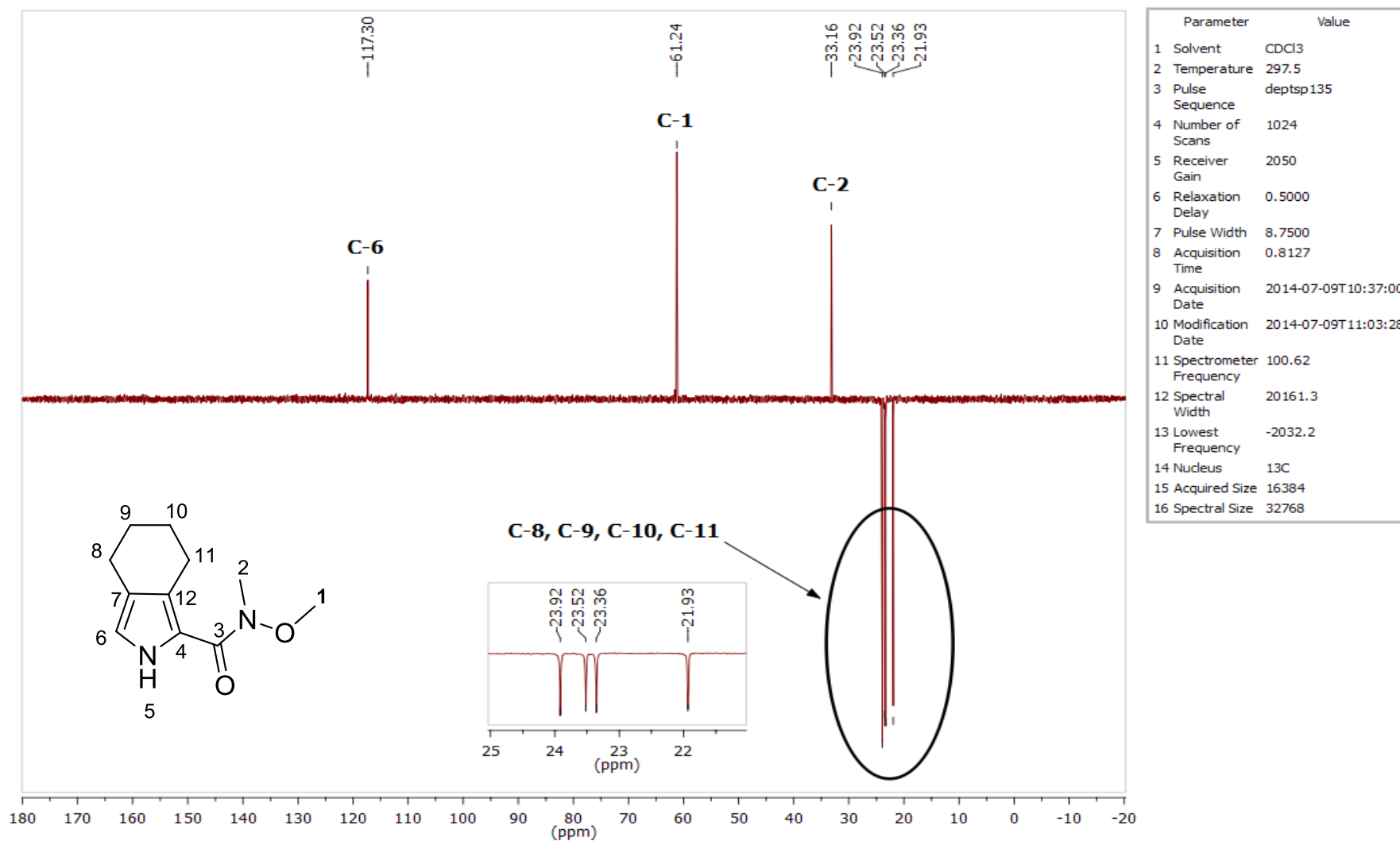


Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 7.

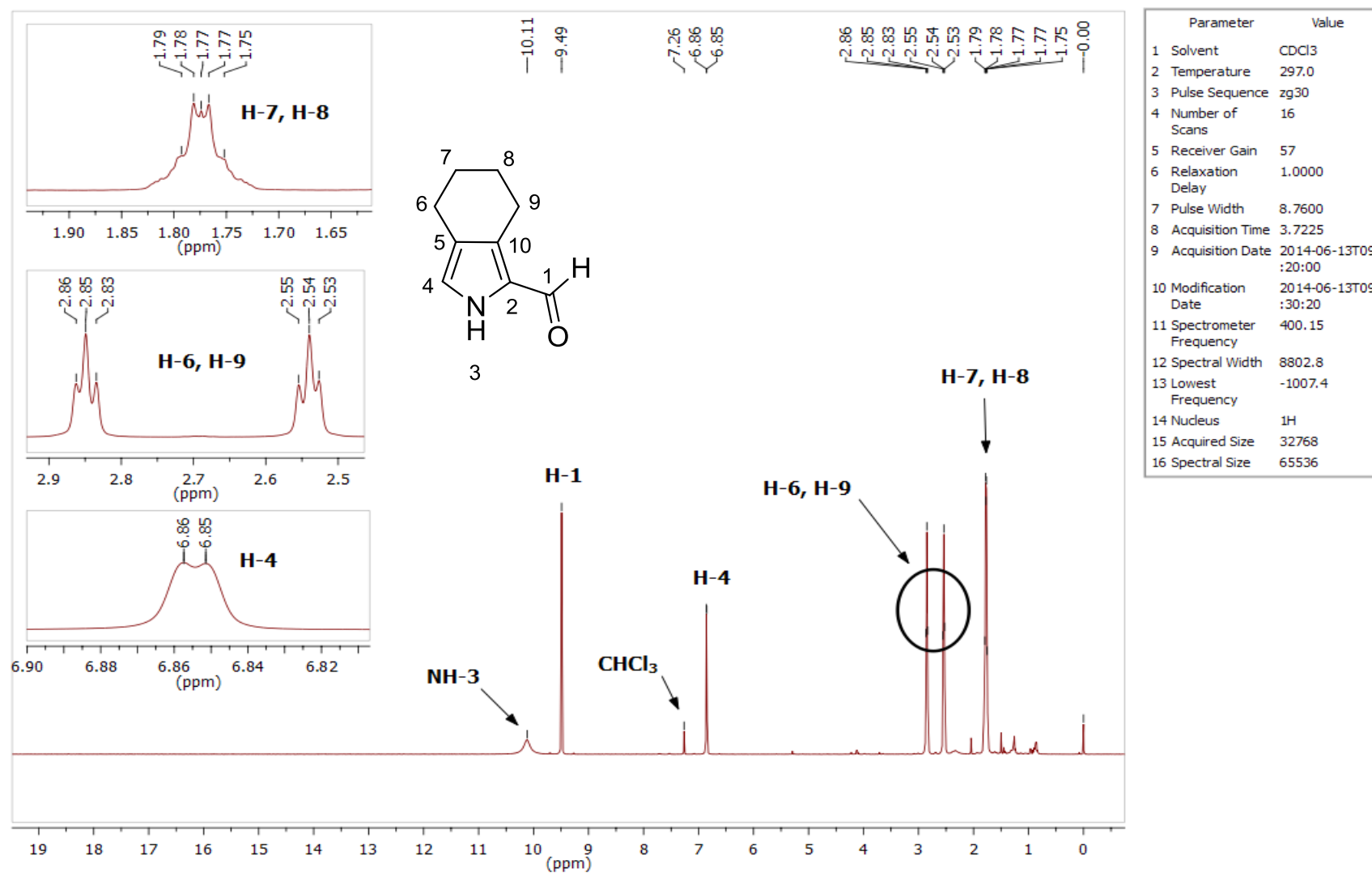


Figura 25: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8**.

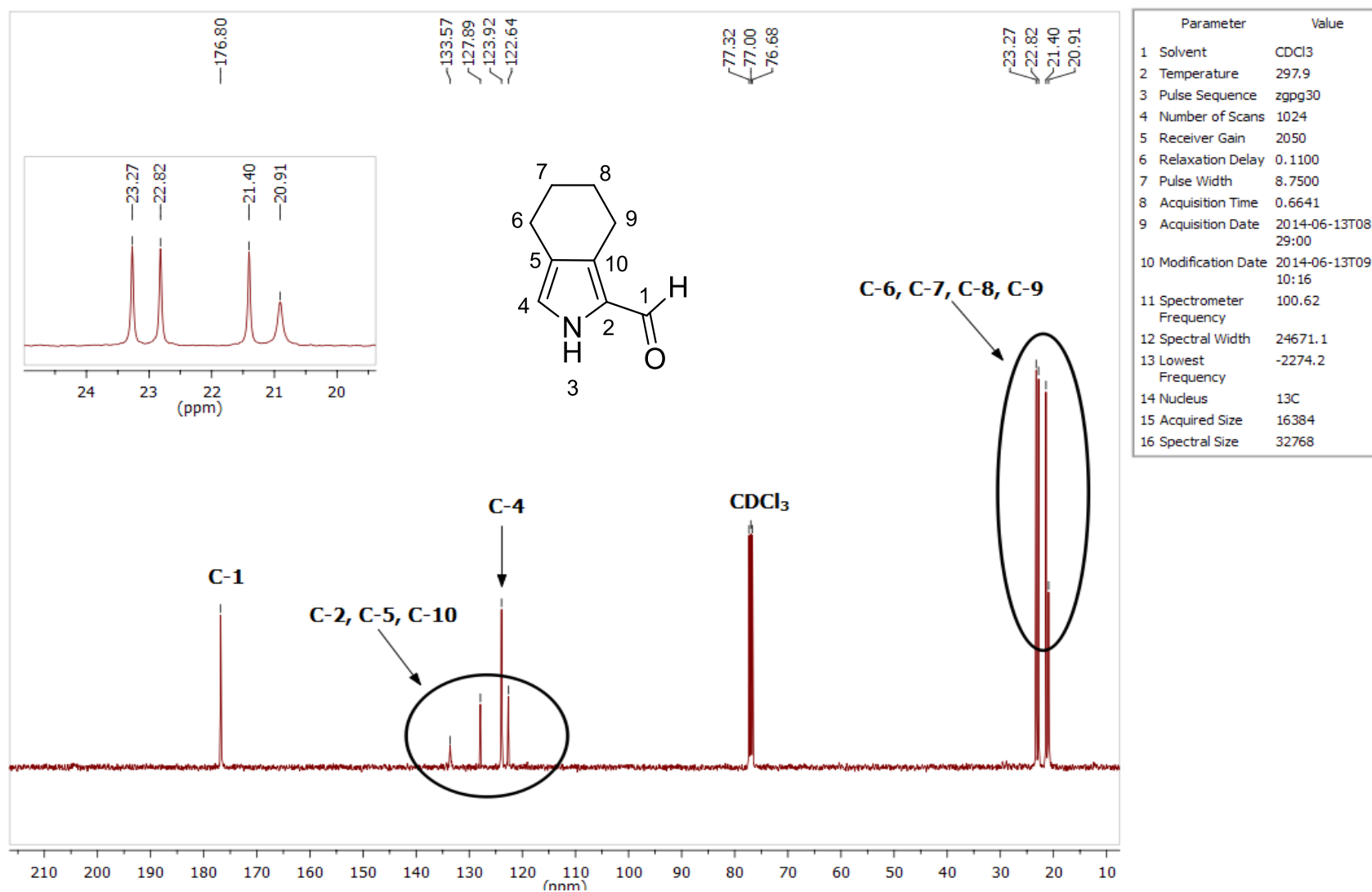


Figura 26: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 8.

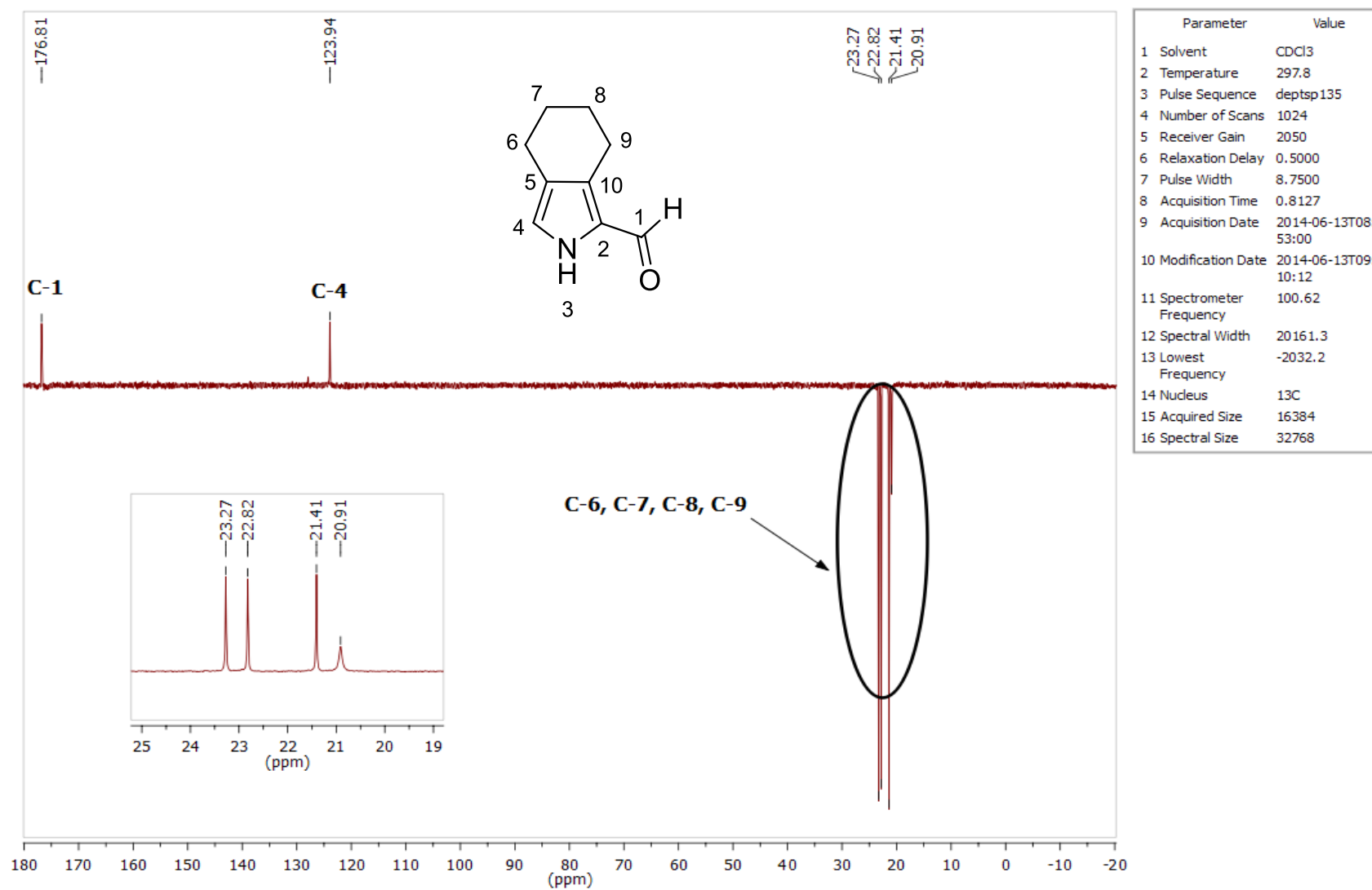


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 8.

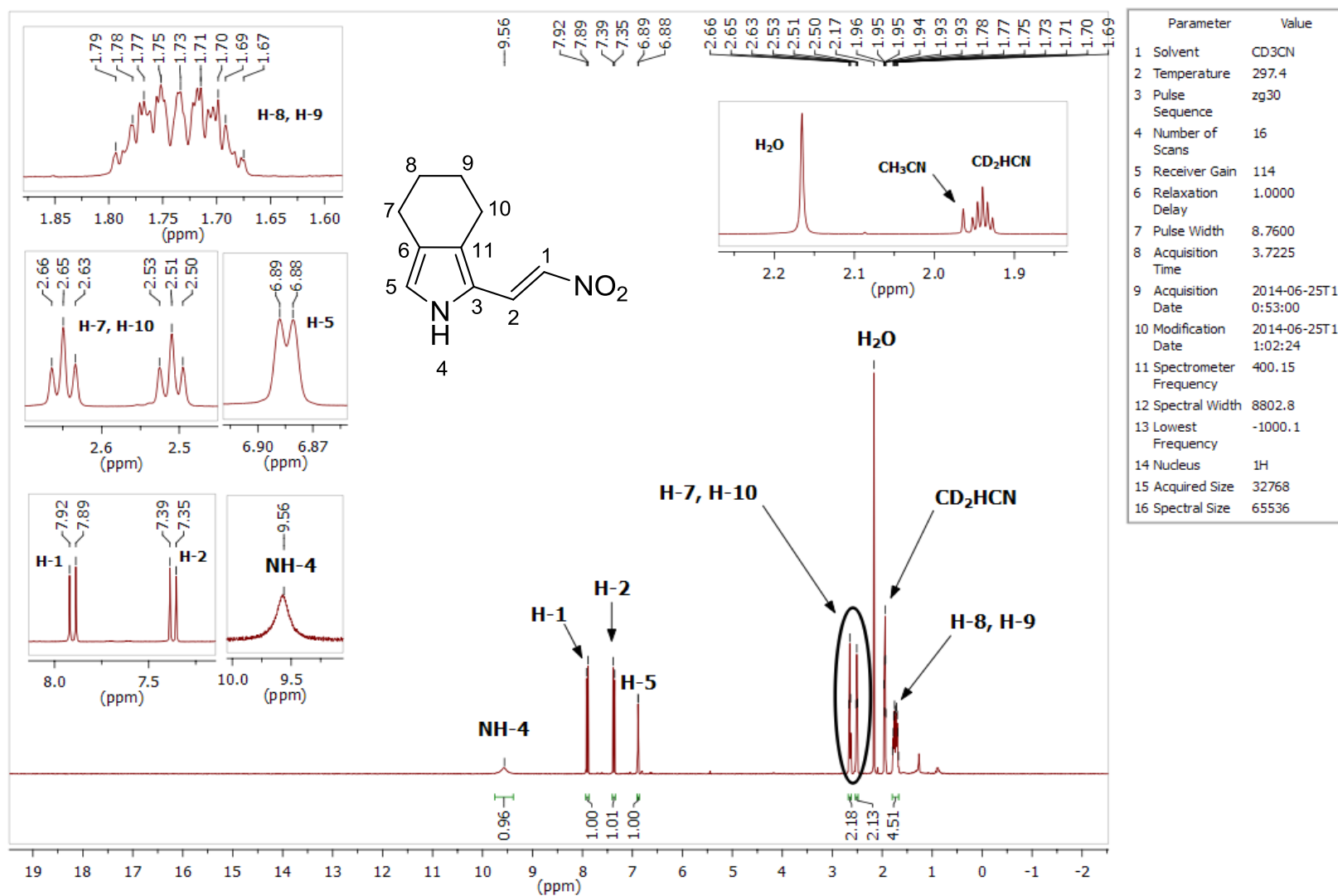


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN) do composto 9.

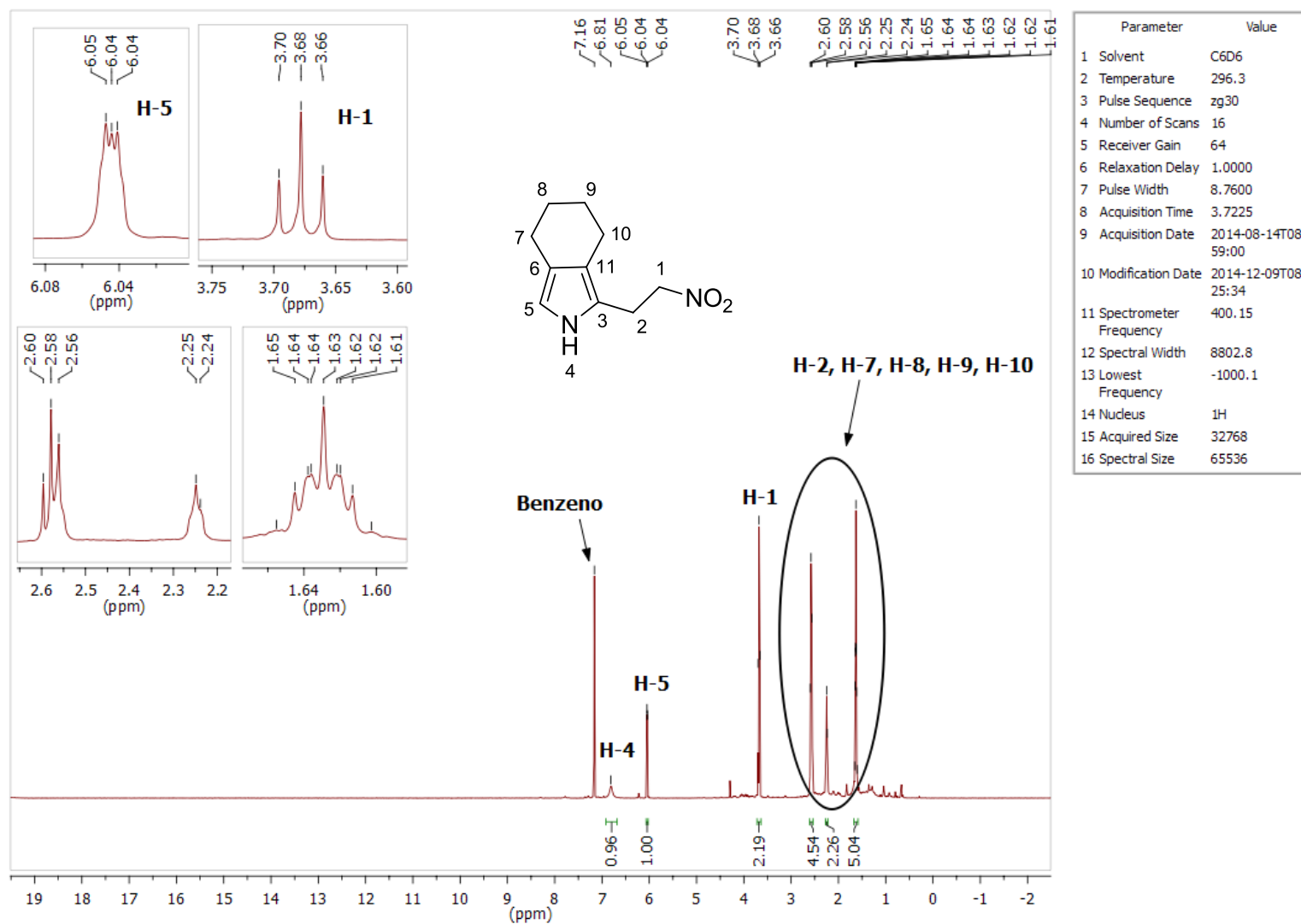


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto **10**.

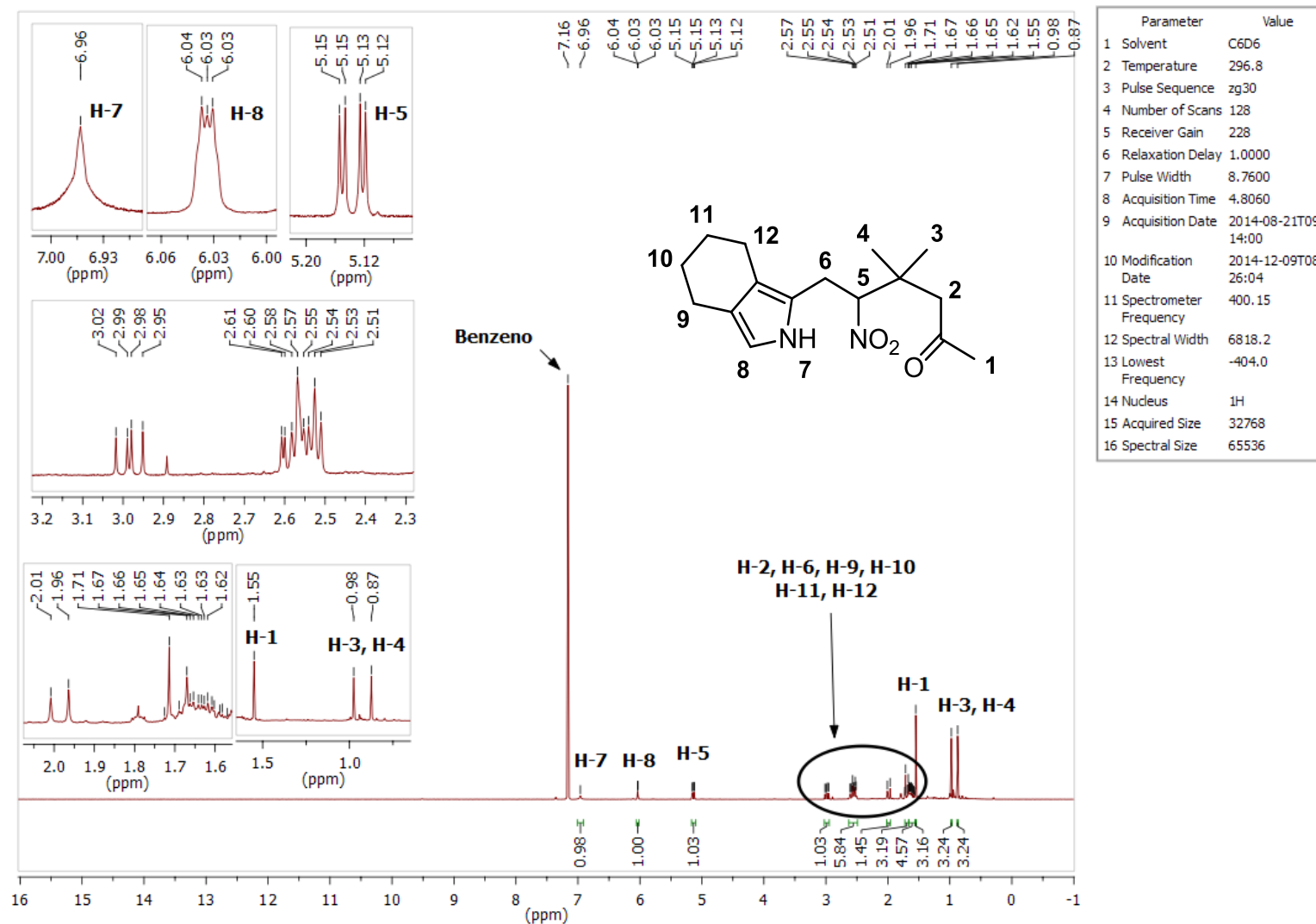


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, C₆D₆) do composto 12.

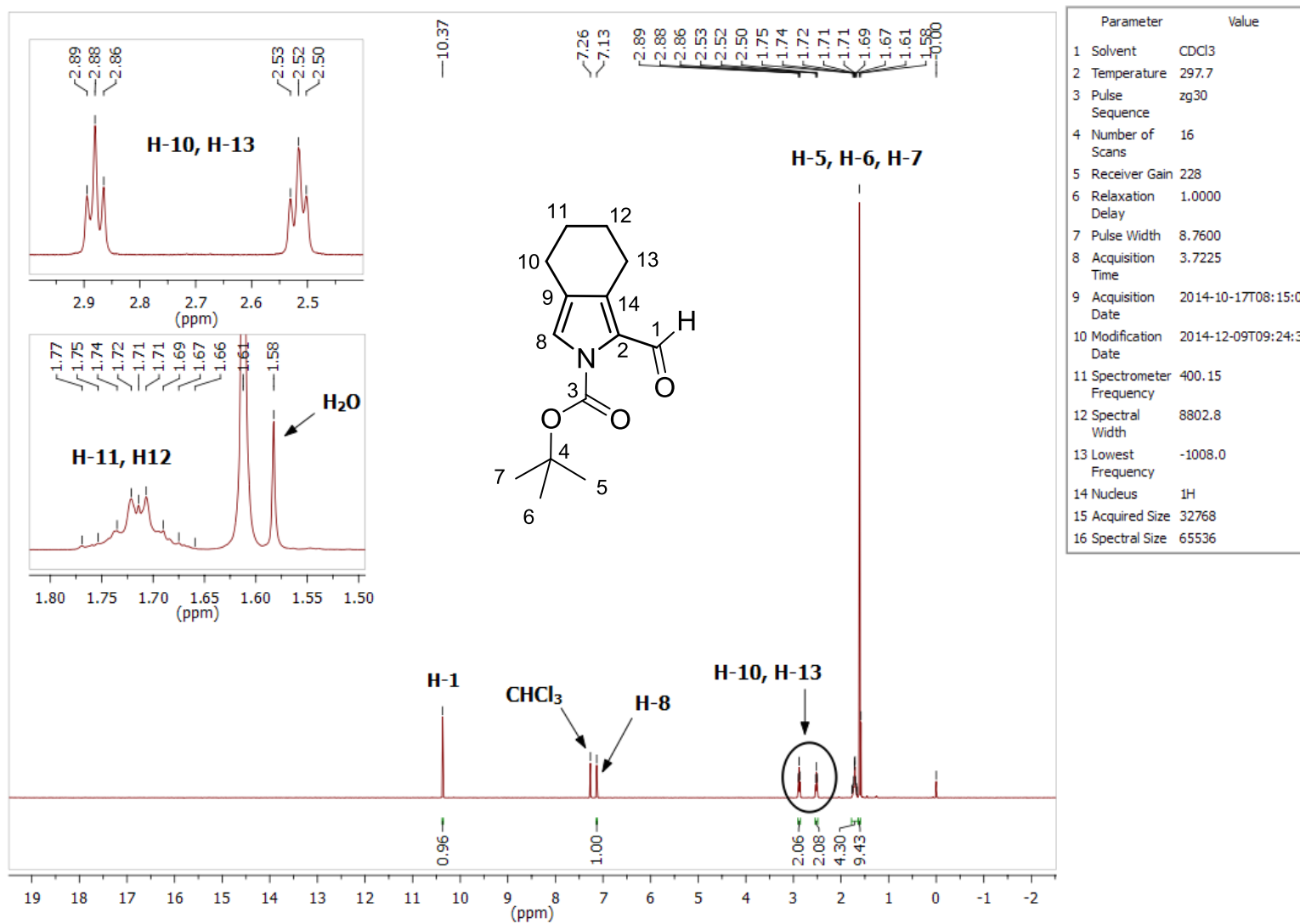


Figura 31: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **24**.

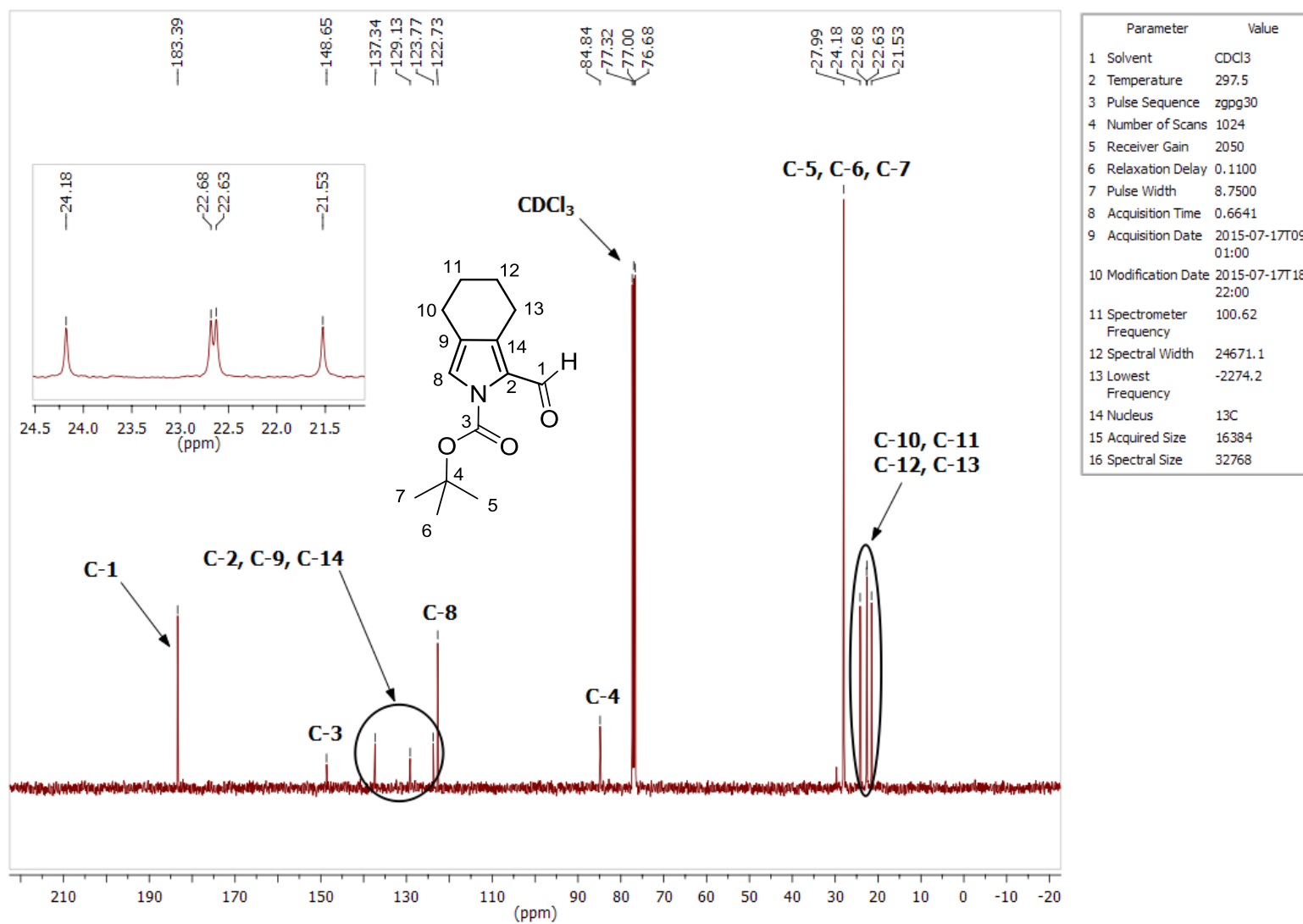


Figura 32: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 24.

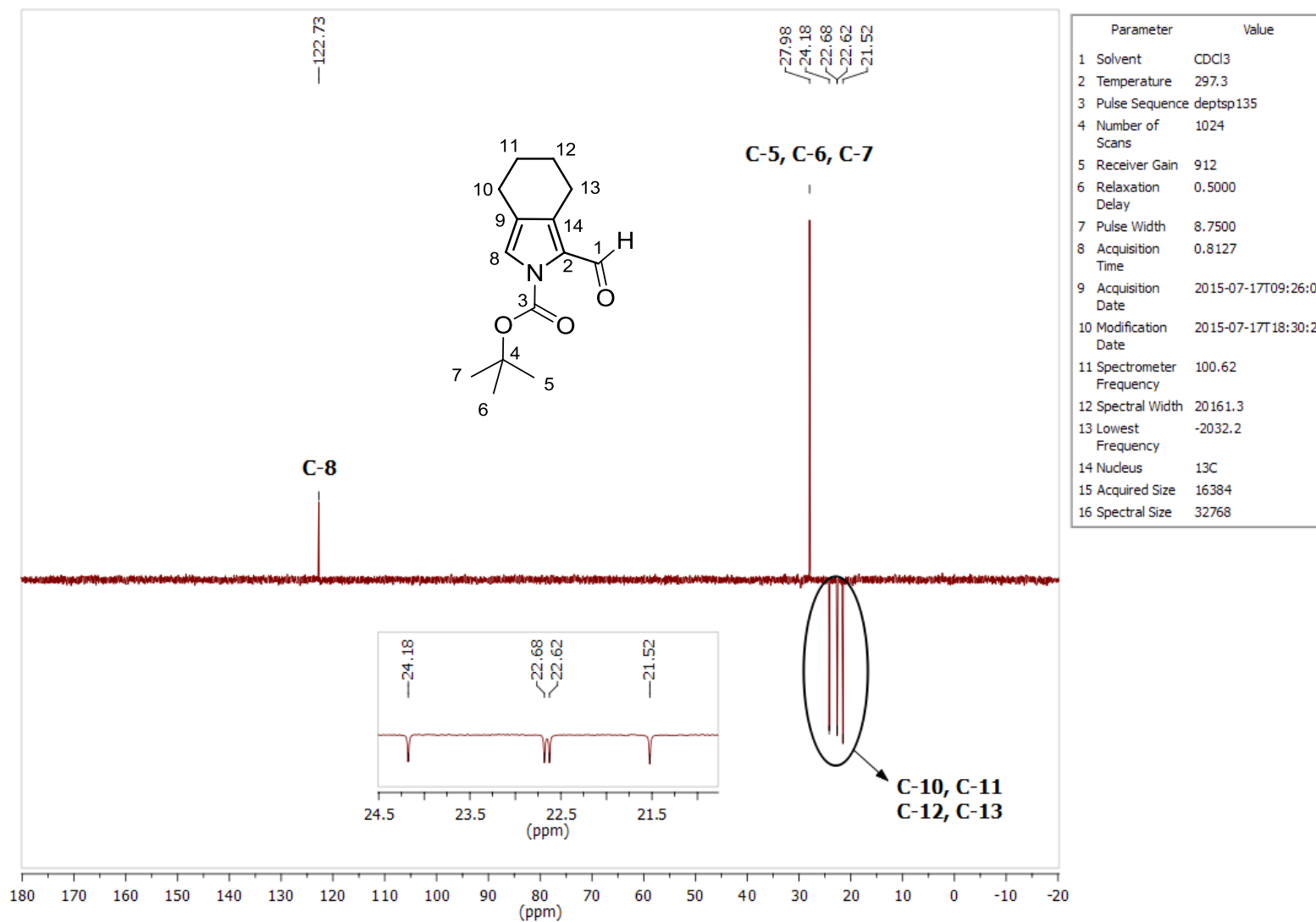


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto 24.

jms_PFBoc_141106164436 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.20E4
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-300.00]

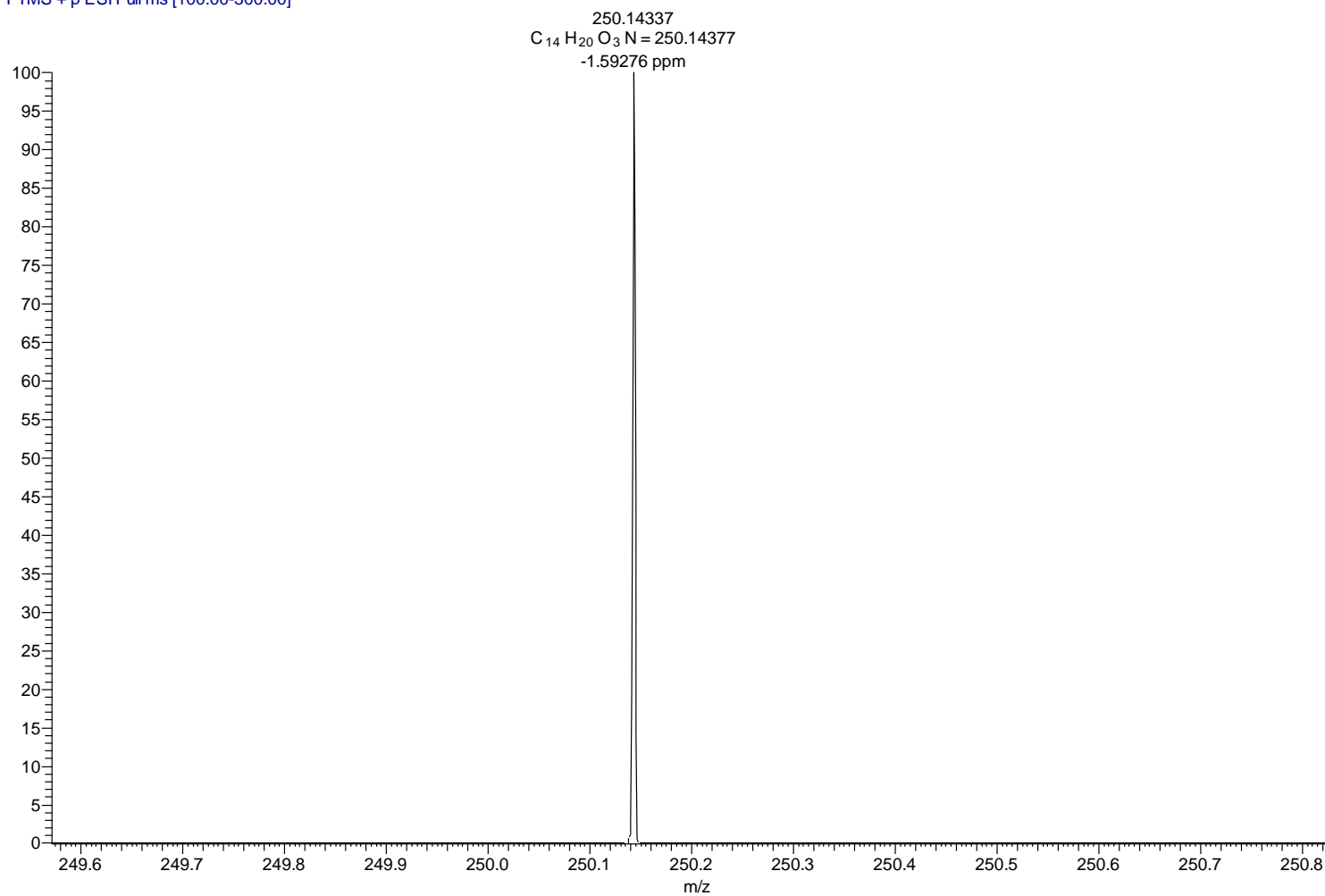


Figura 34: Espectro de HRMS (ESI – TOF) do composto **24**.

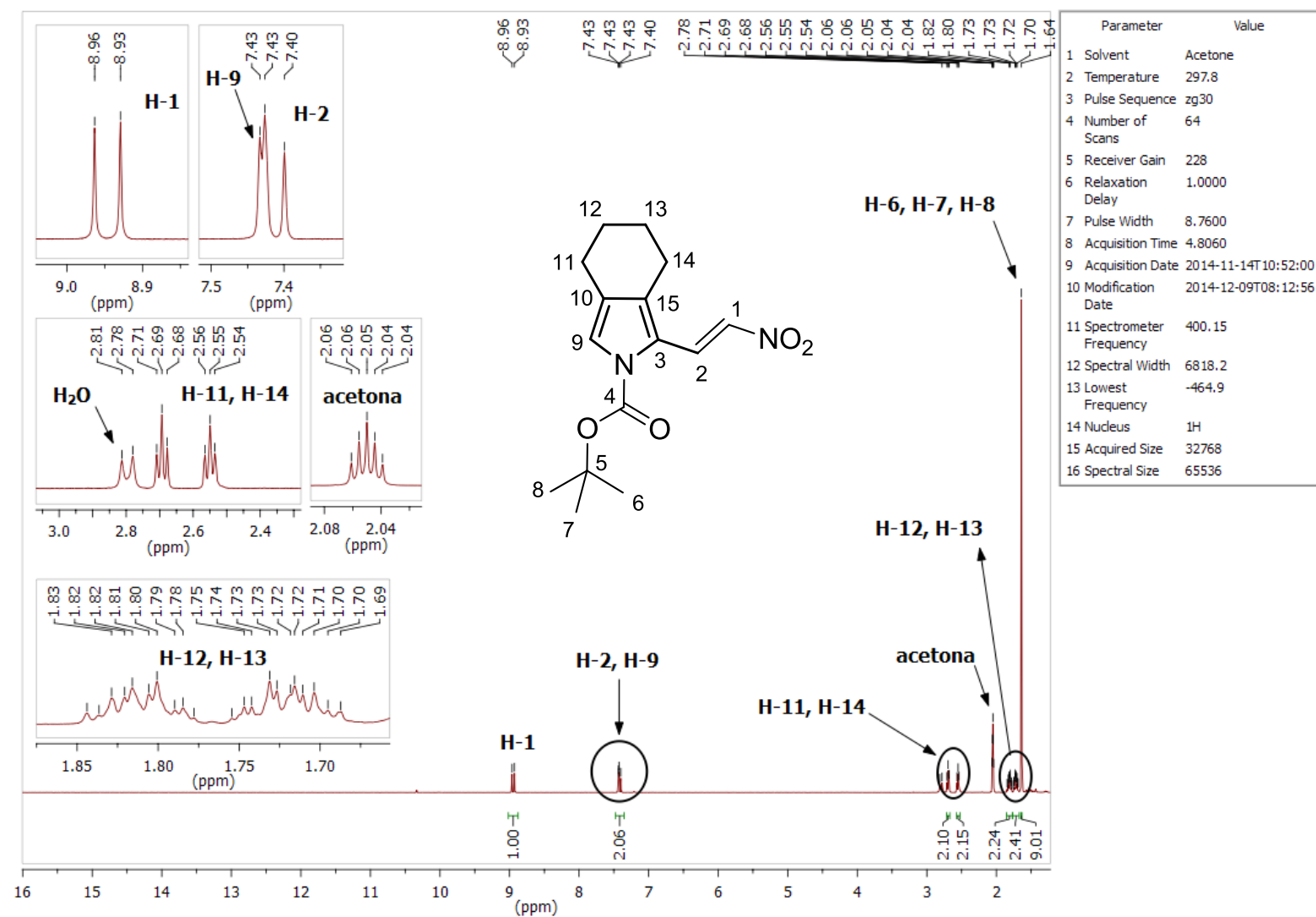


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) do composto 25.

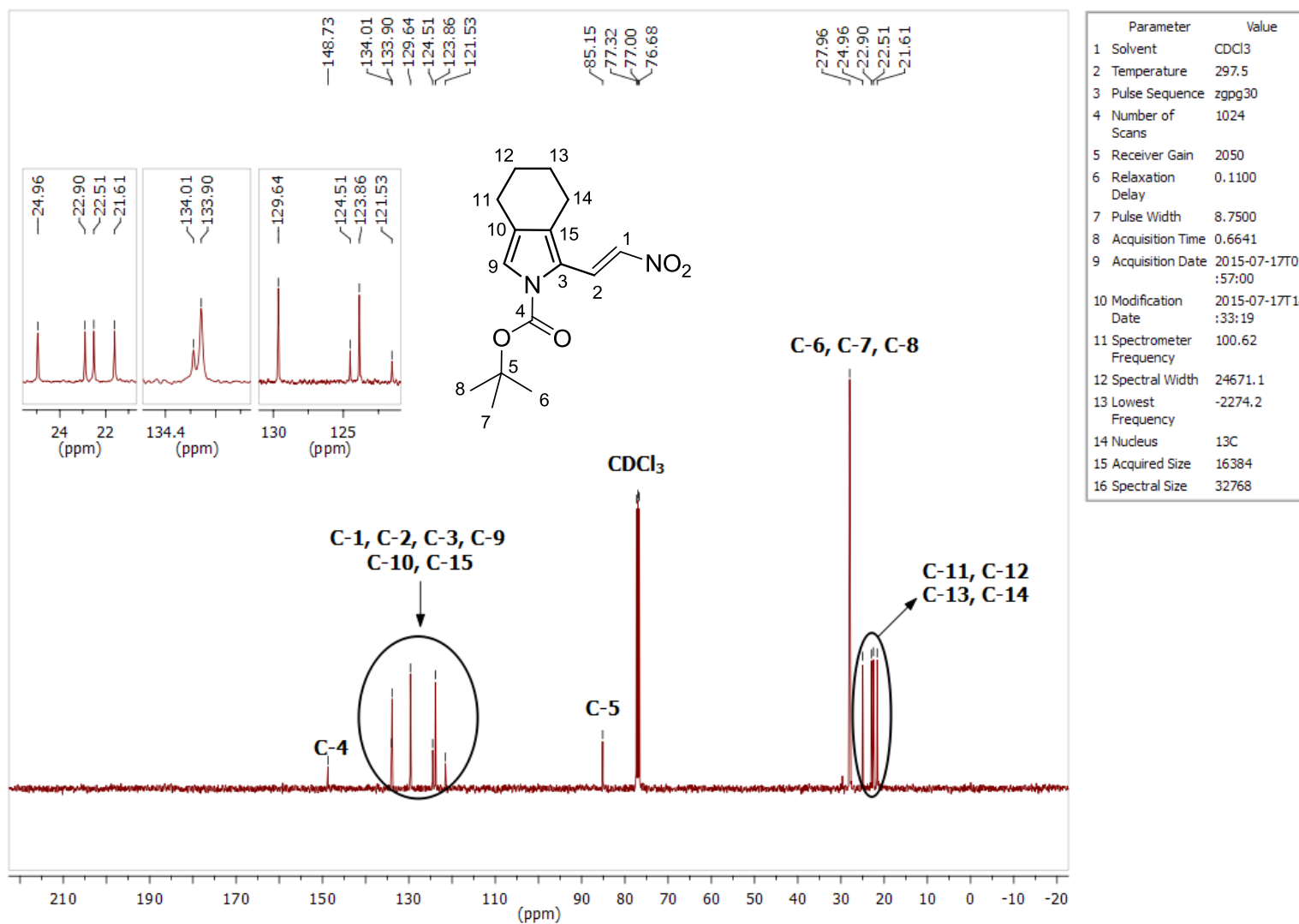


Figura 36: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 25.

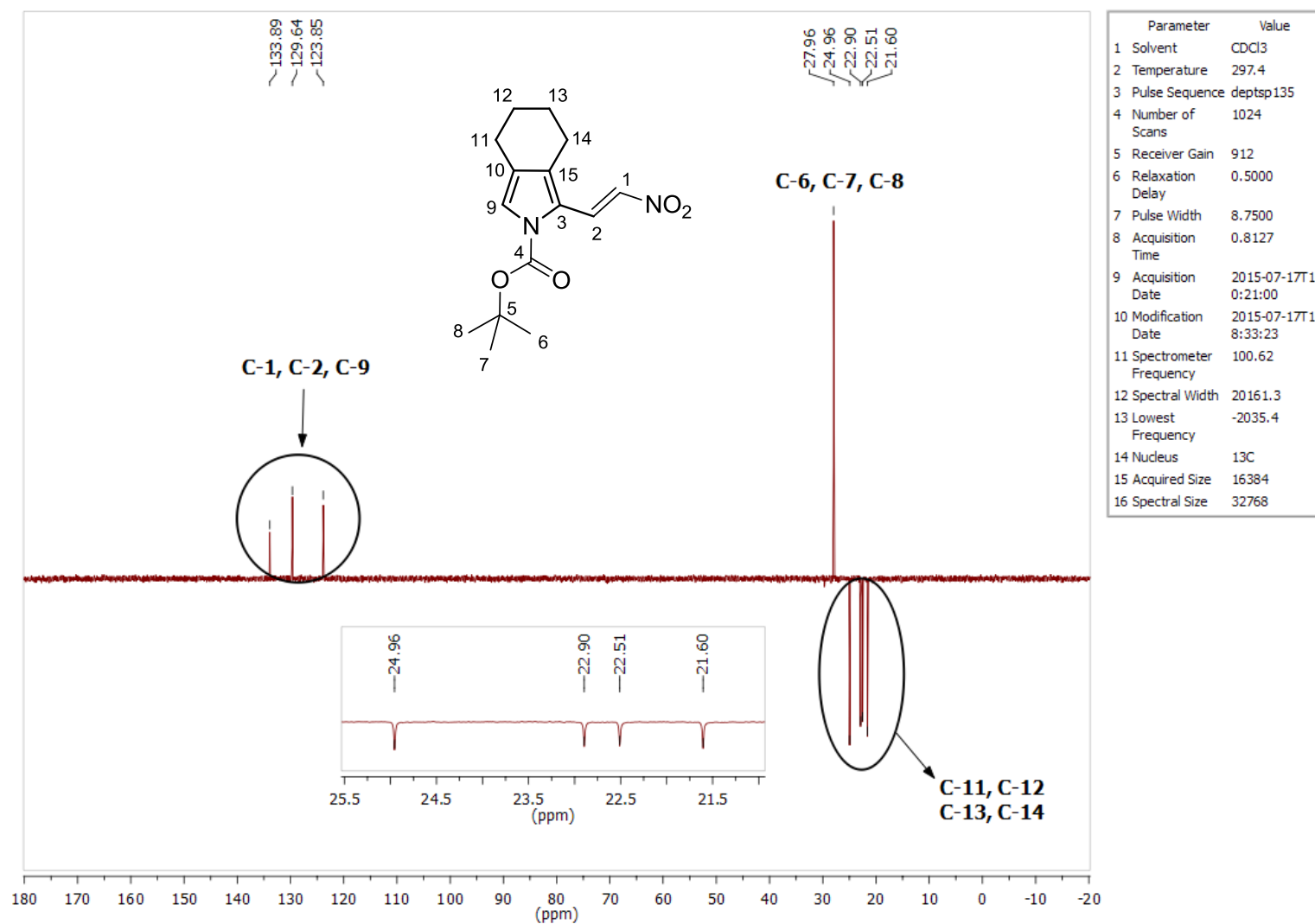


Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **25**.

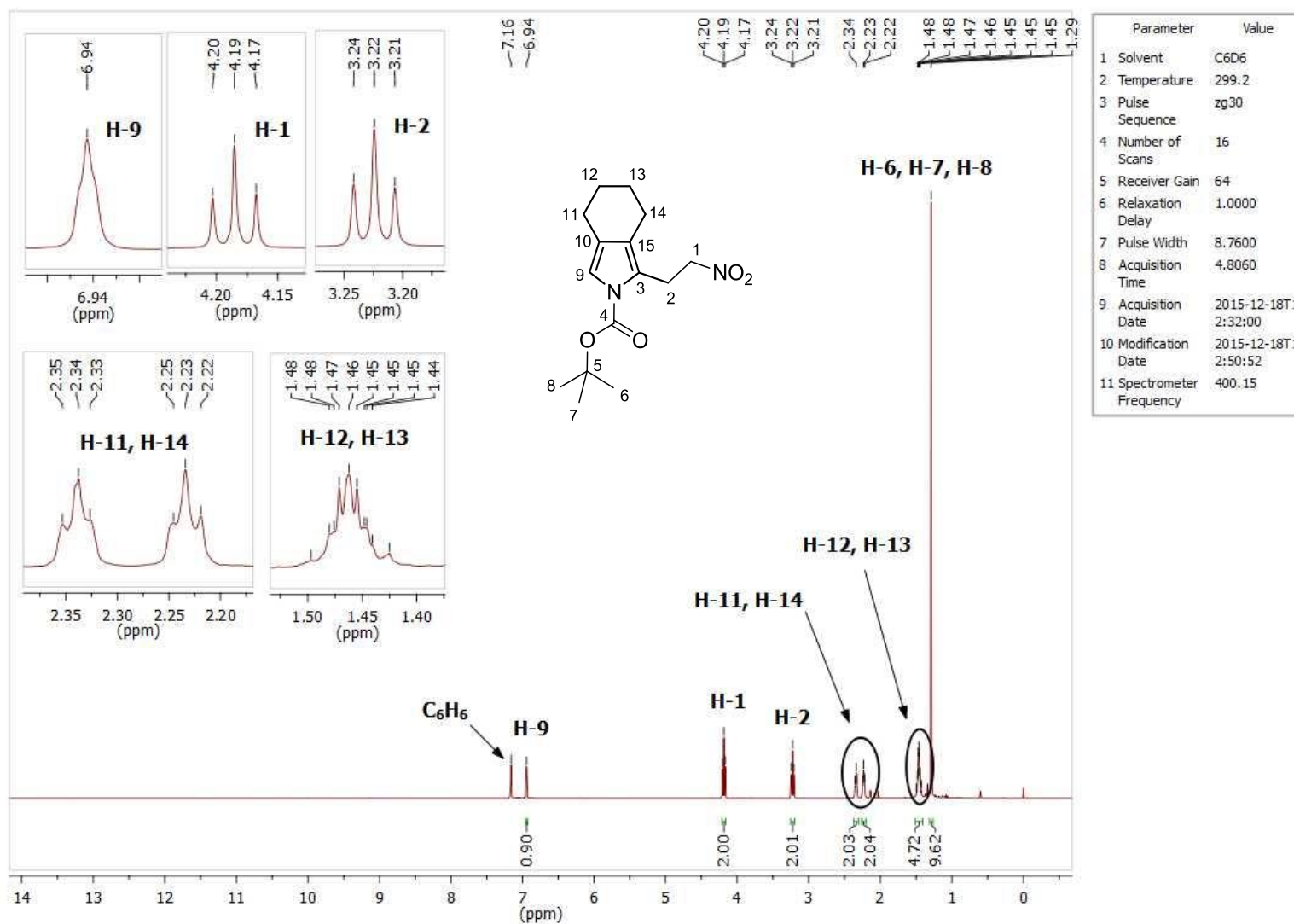


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto 26.

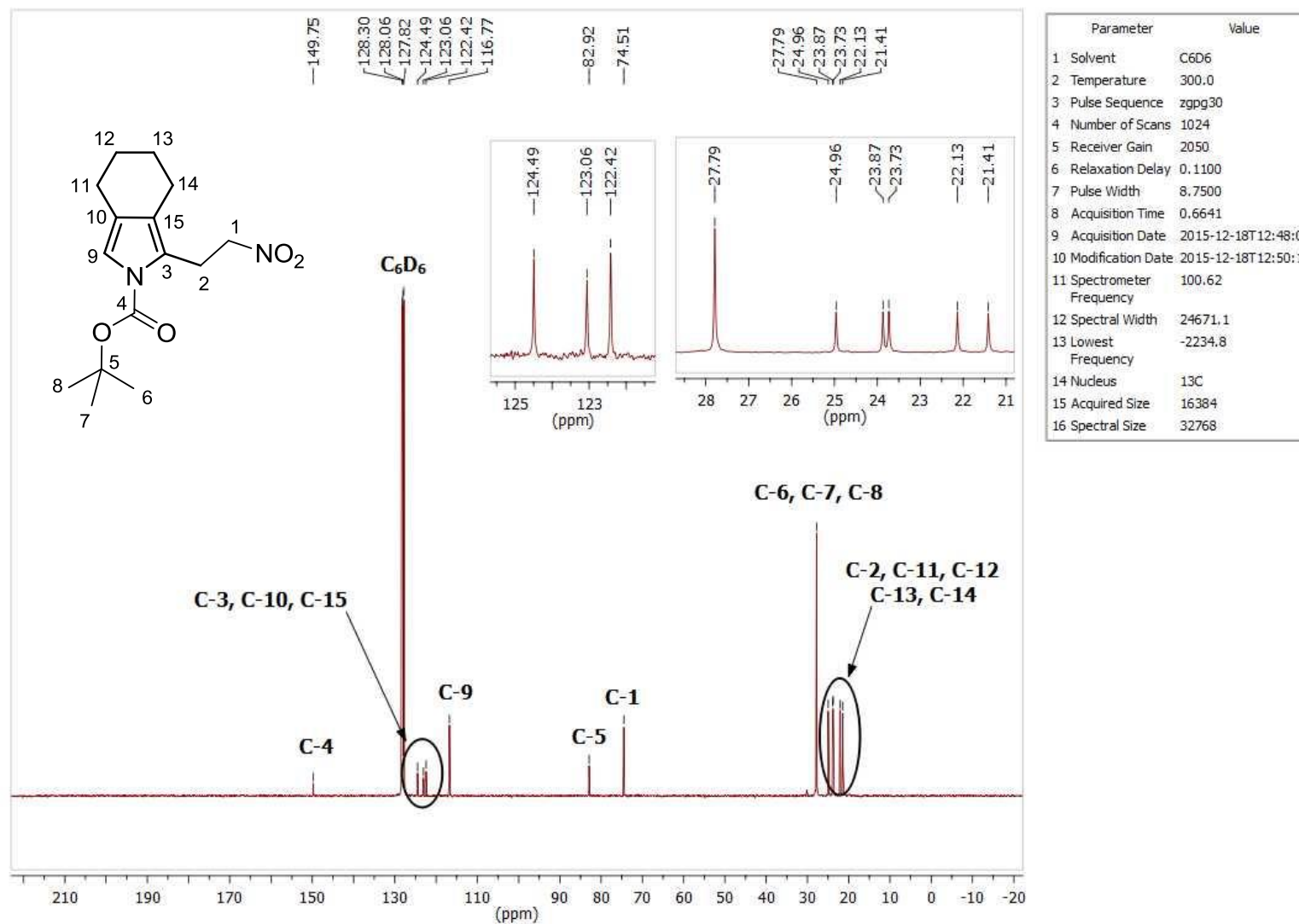


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto **26**.

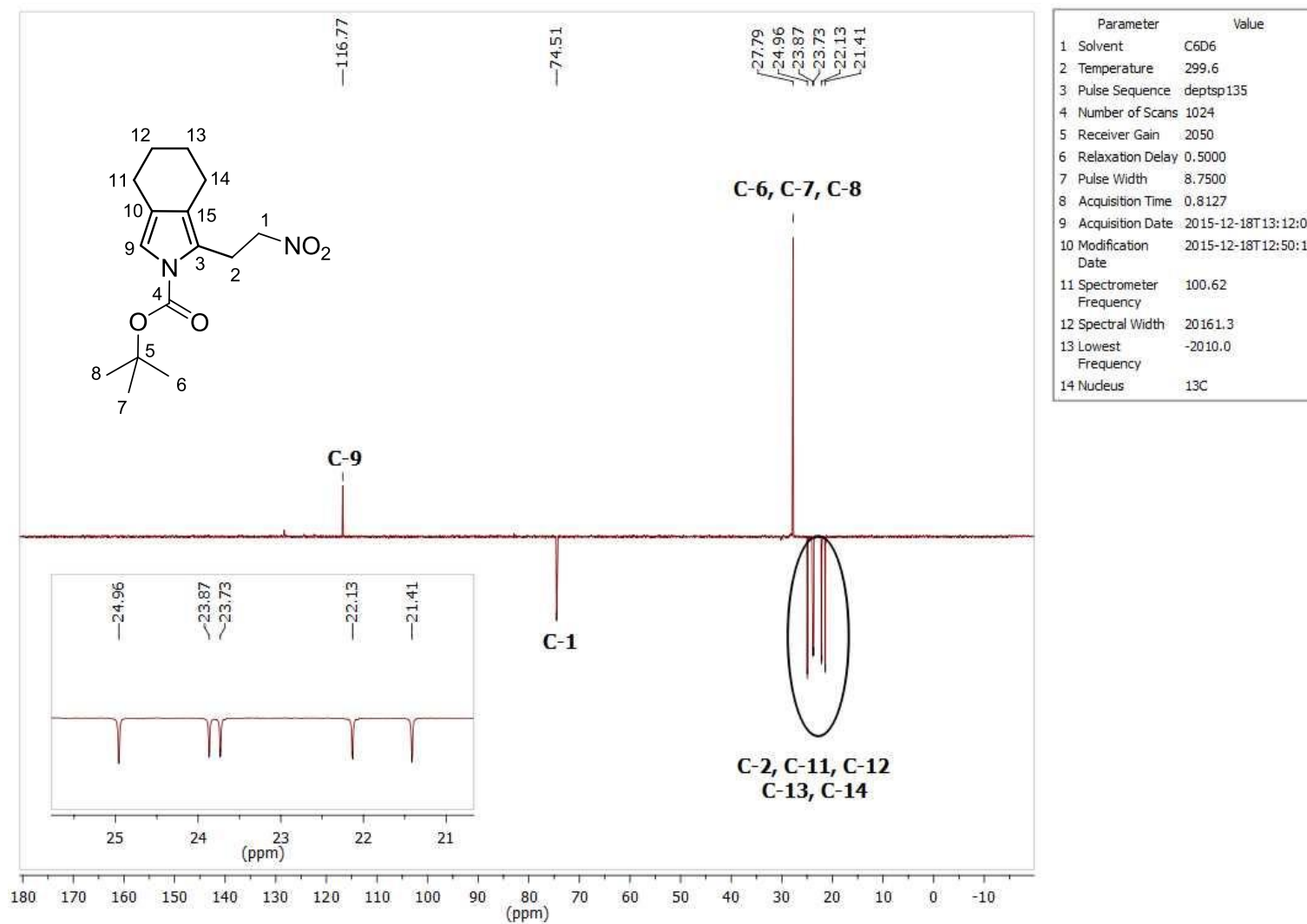


Figura 40: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, C₆D₆) do composto **26**.

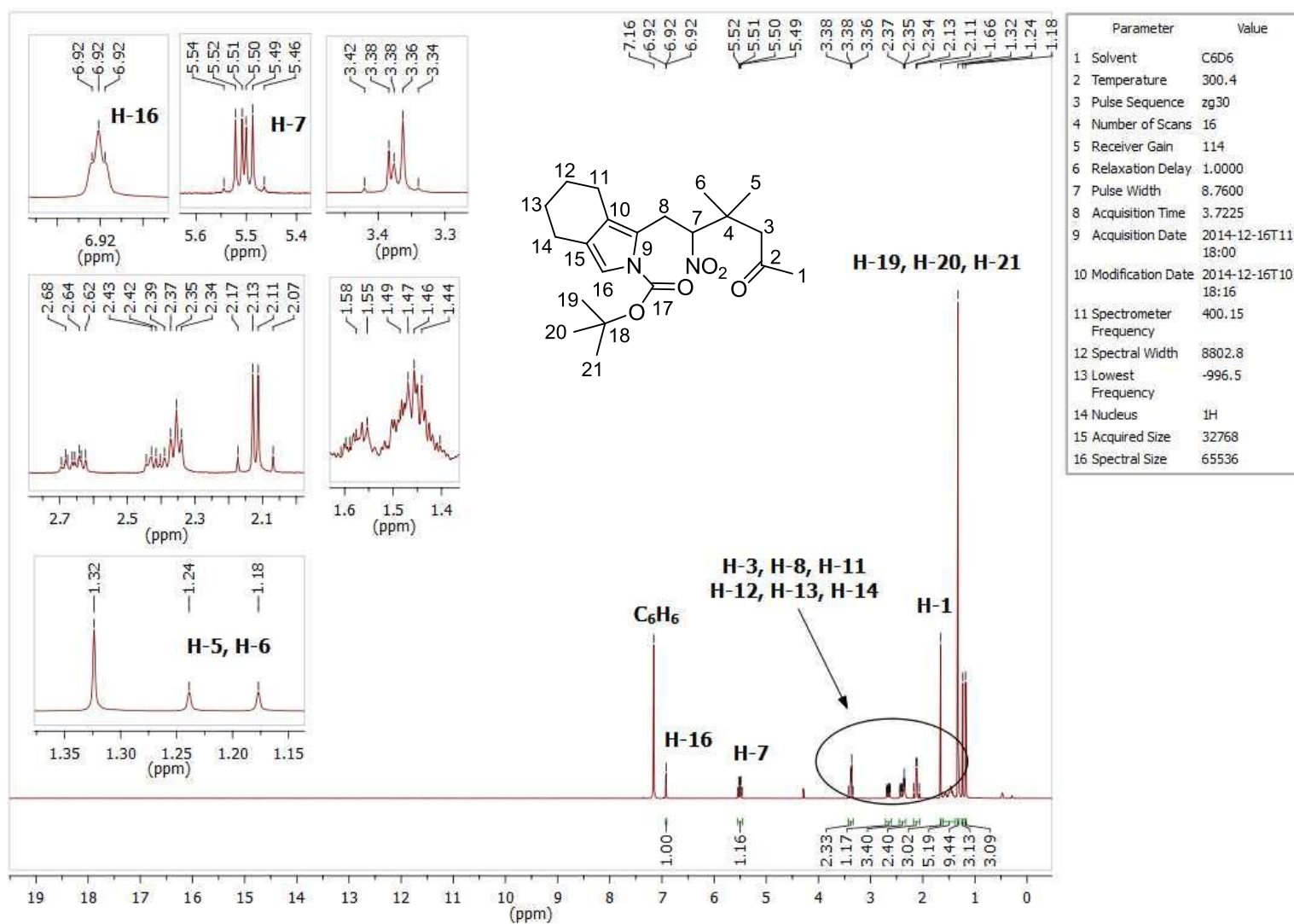


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do composto **27**.

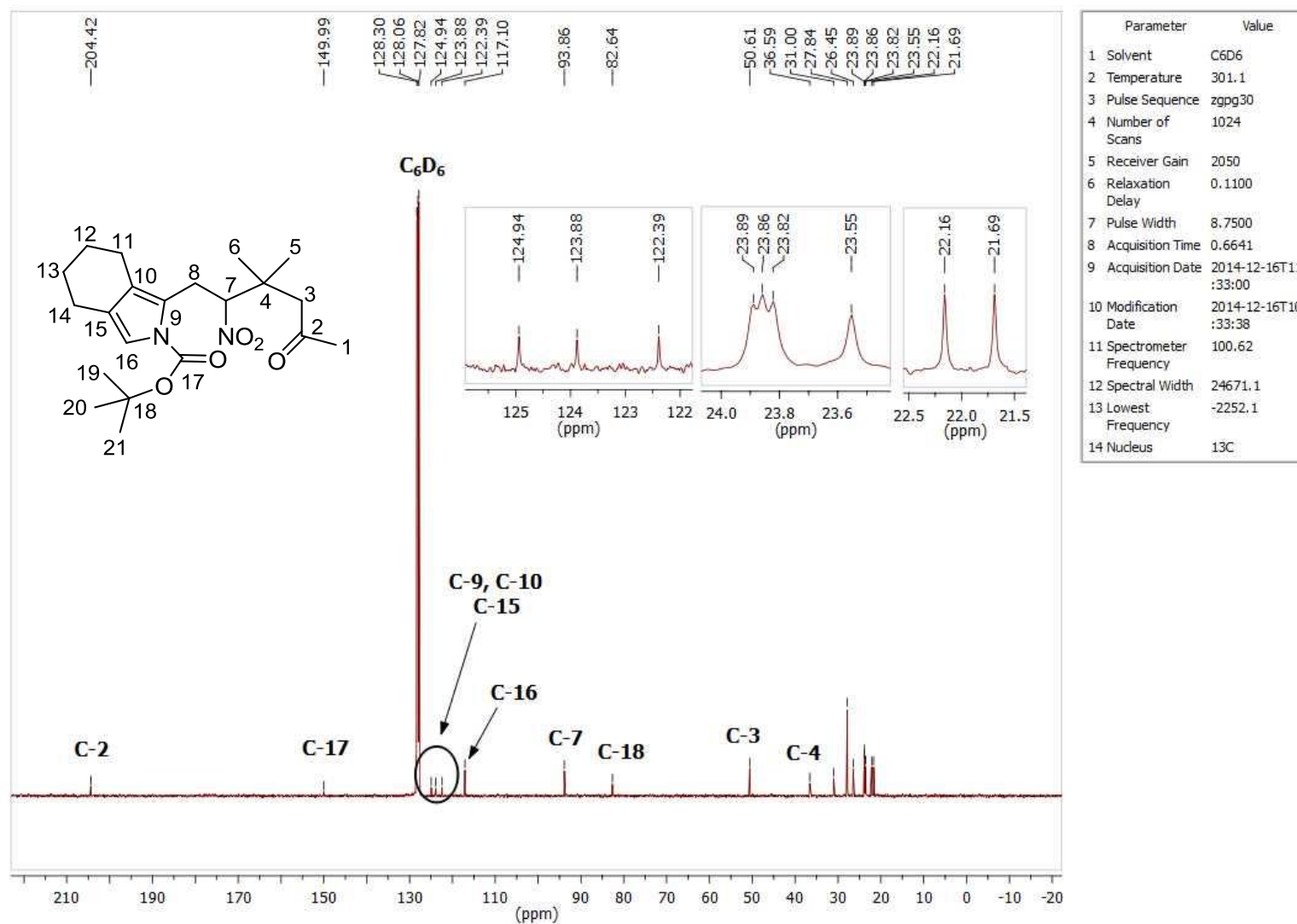


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto **27**.

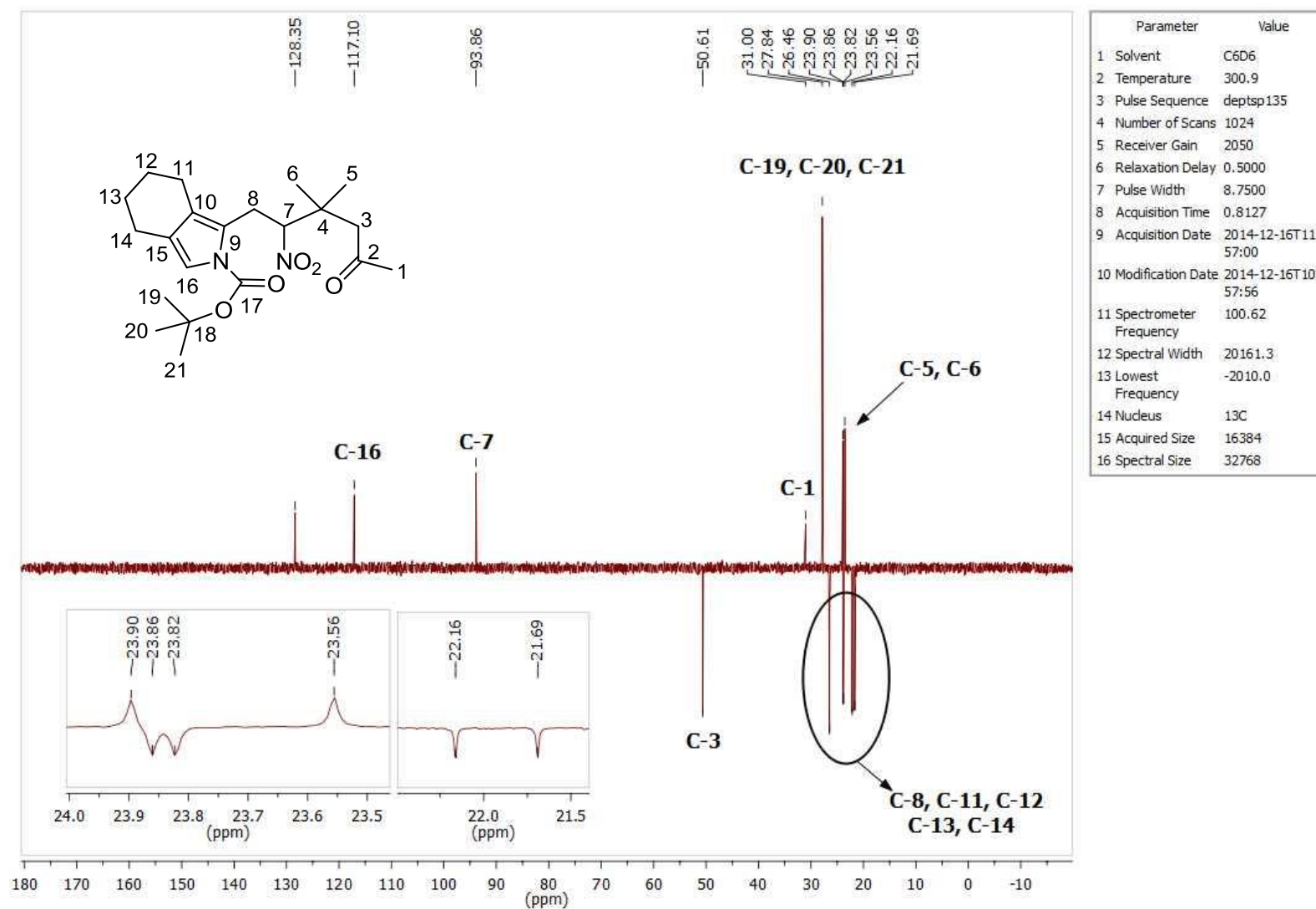


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, C_6D_6) do composto 27.

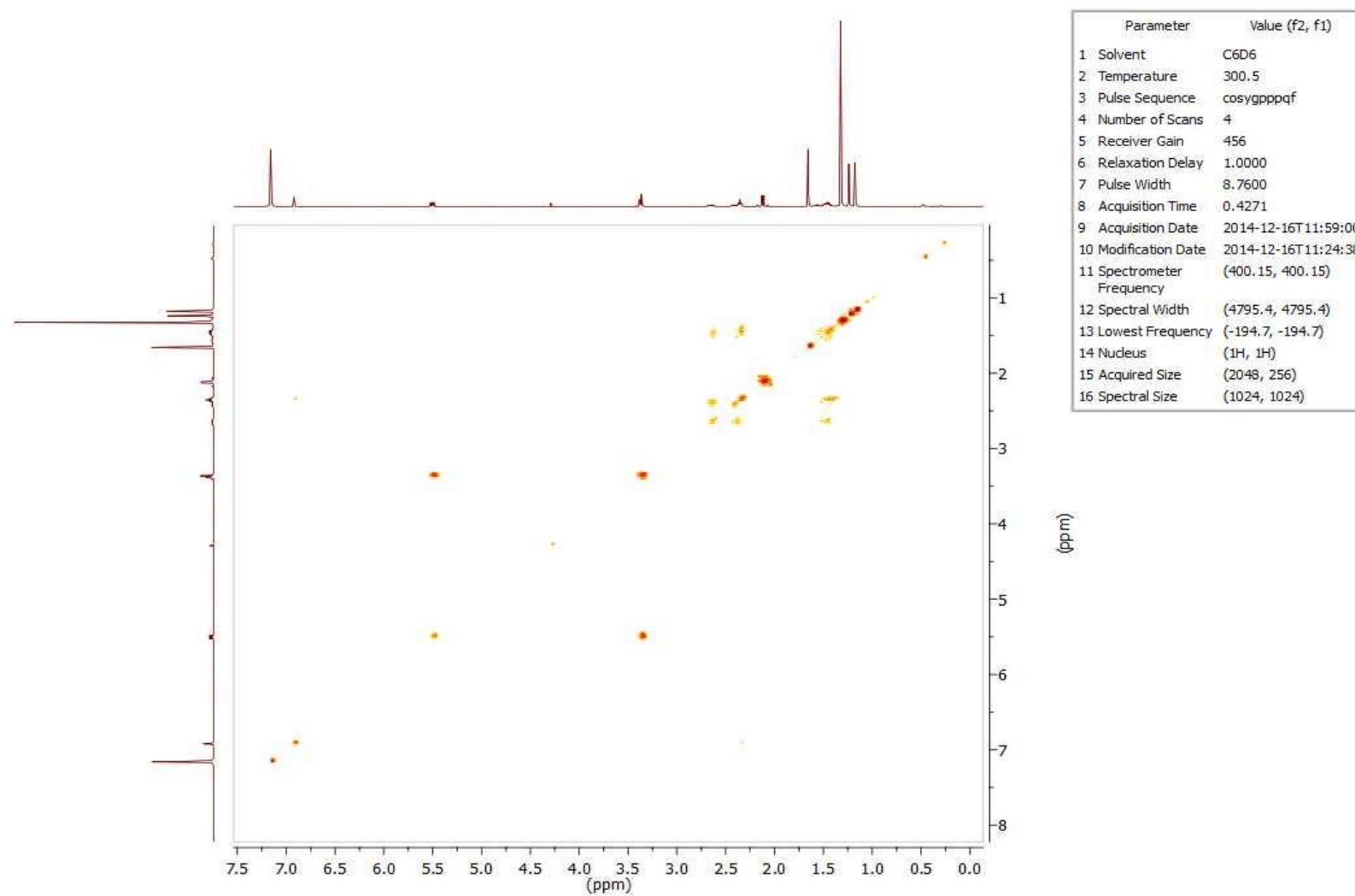


Figura 44: Espectro de RMN gCOSY do composto **27**.

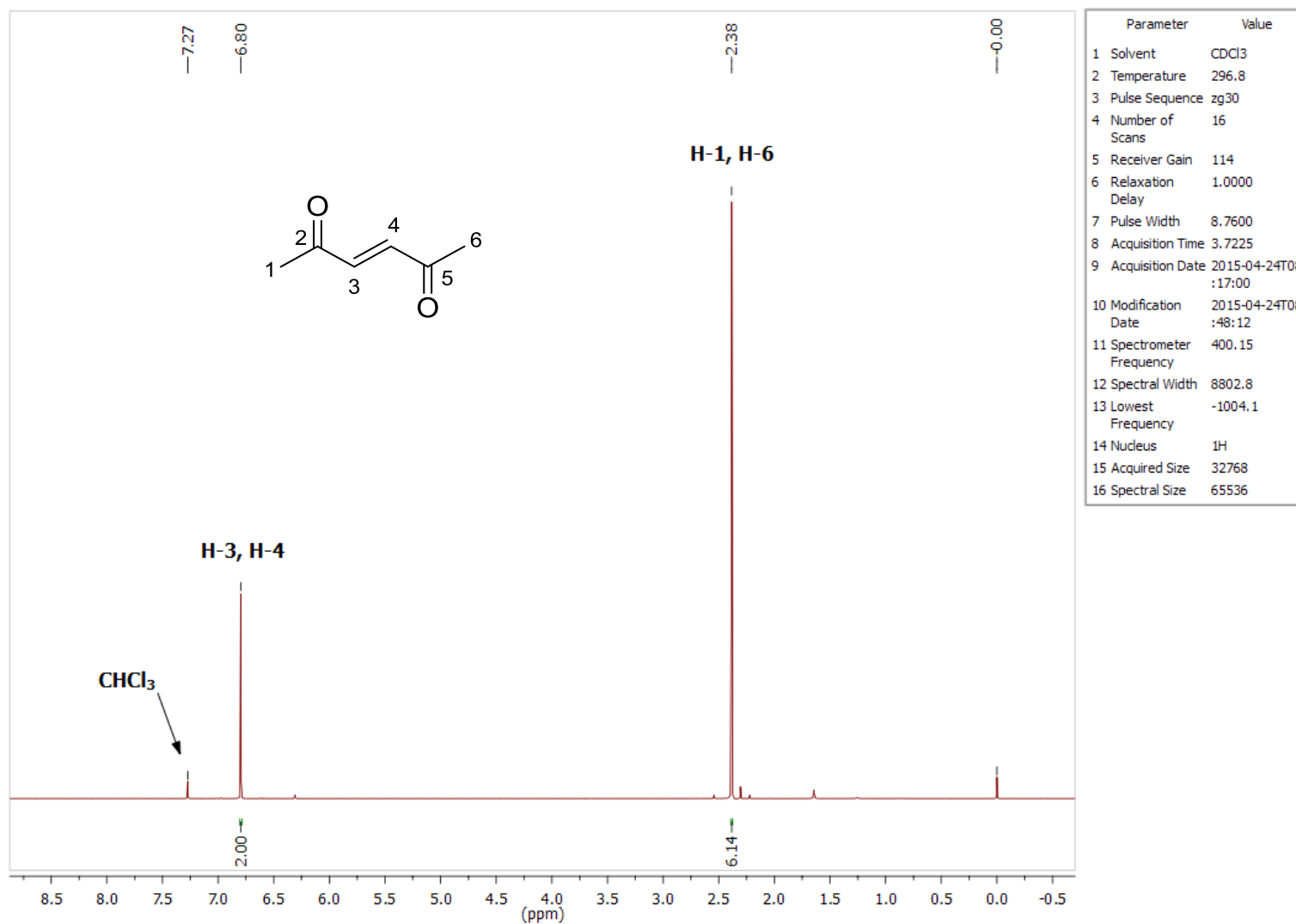


Figura 45: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **29**.

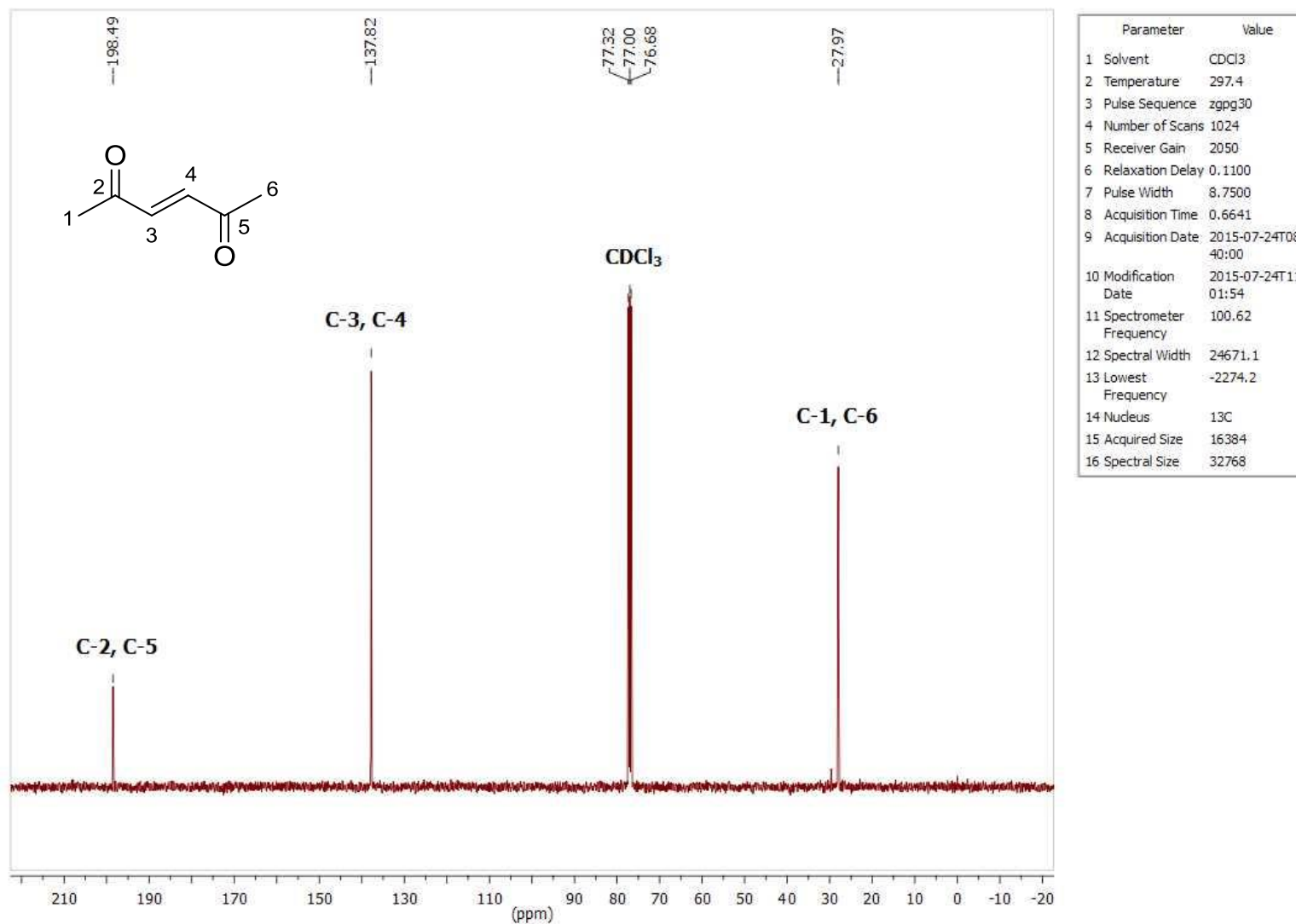


Figura 46: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 29.

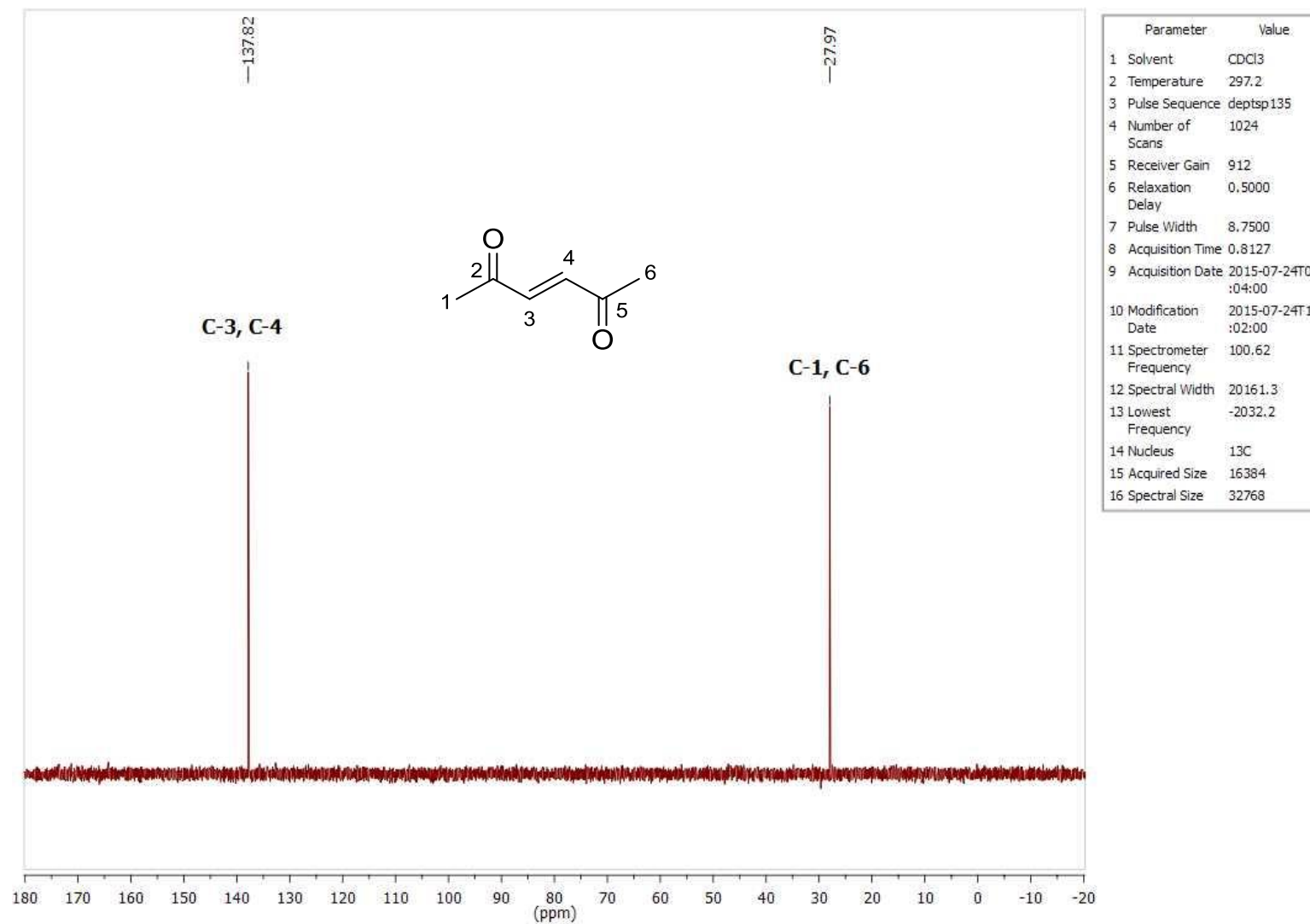


Figura 47: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **29**.

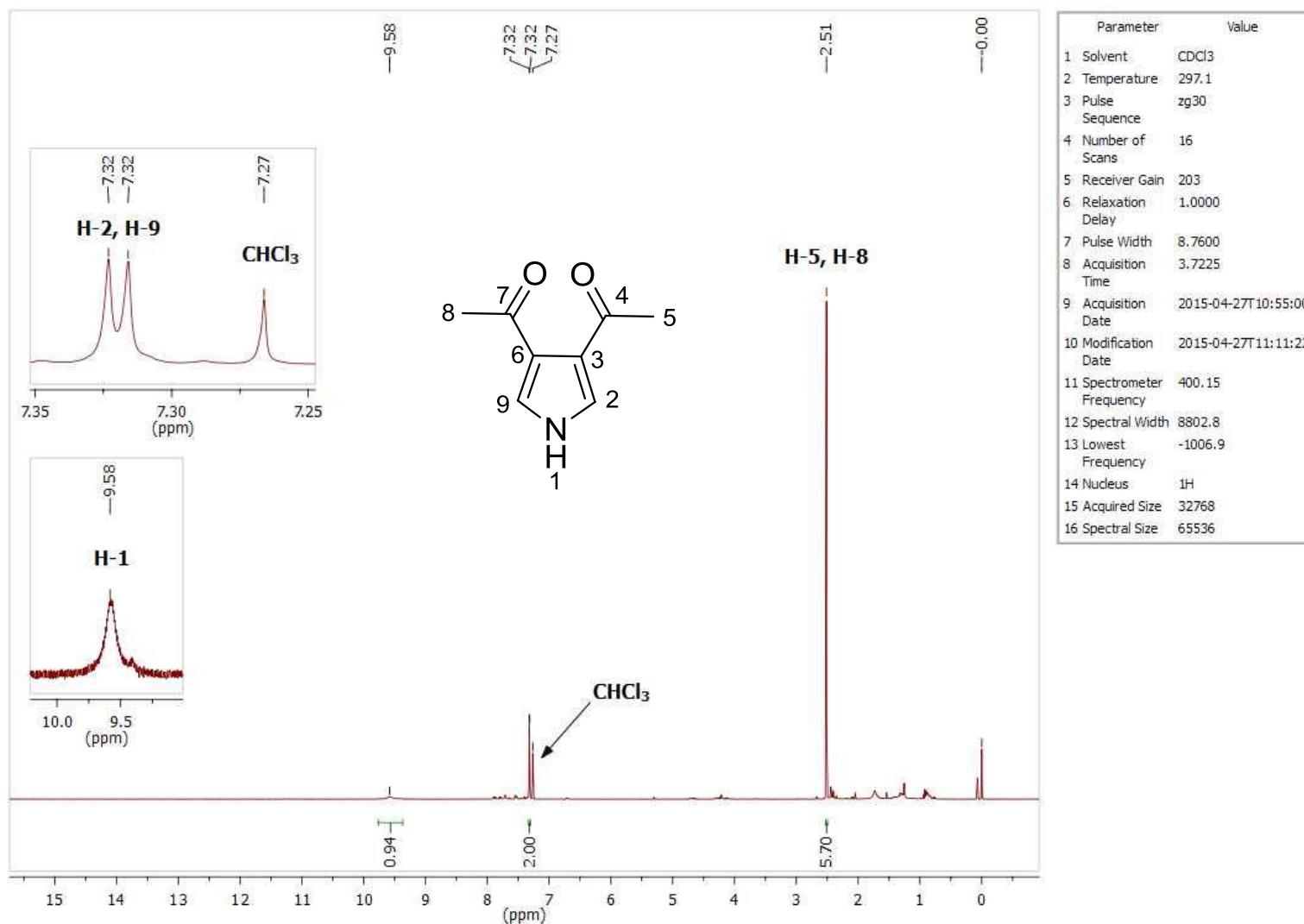


Figura 48: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 31.

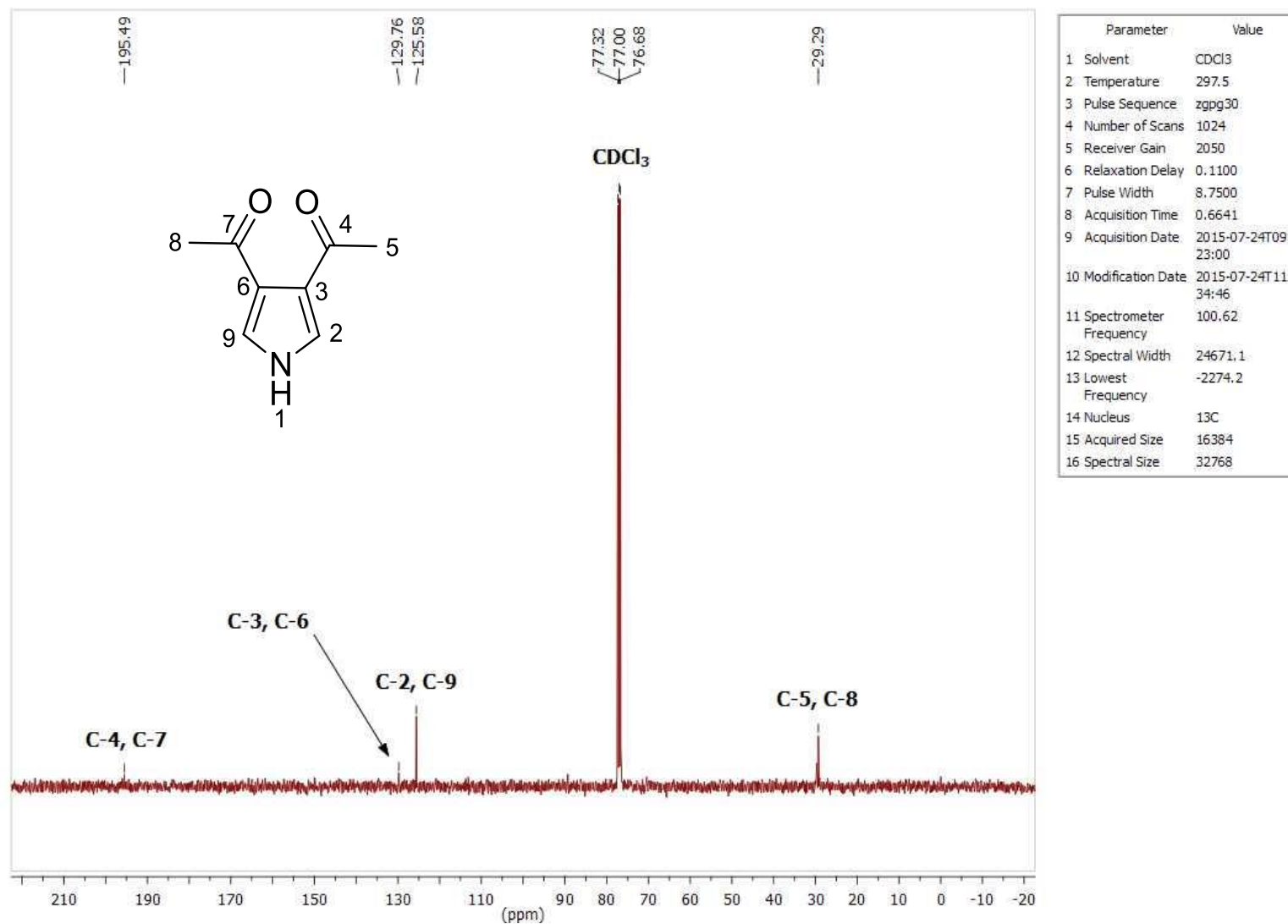


Figura 49: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 31.

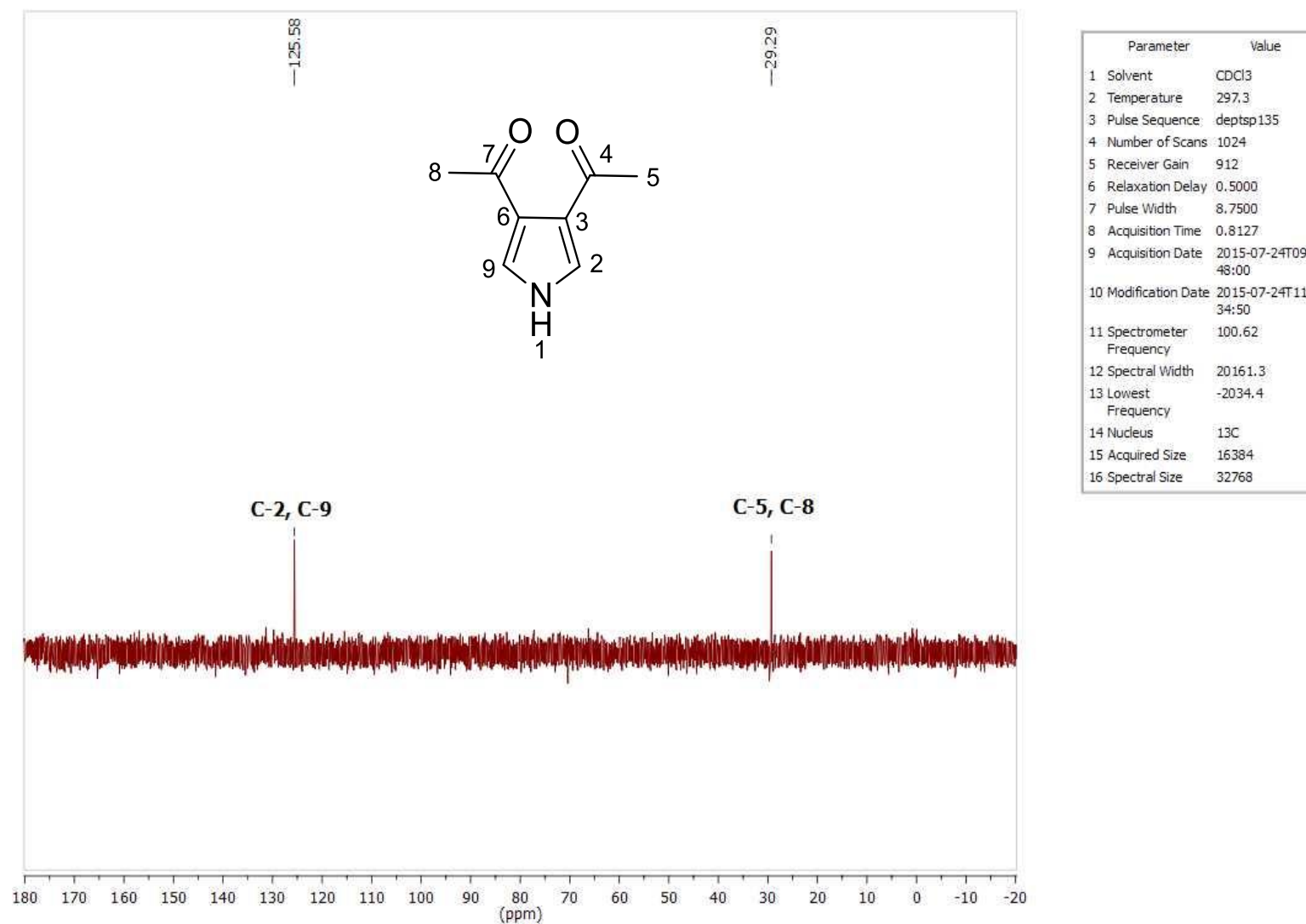


Figura 50: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **31**.

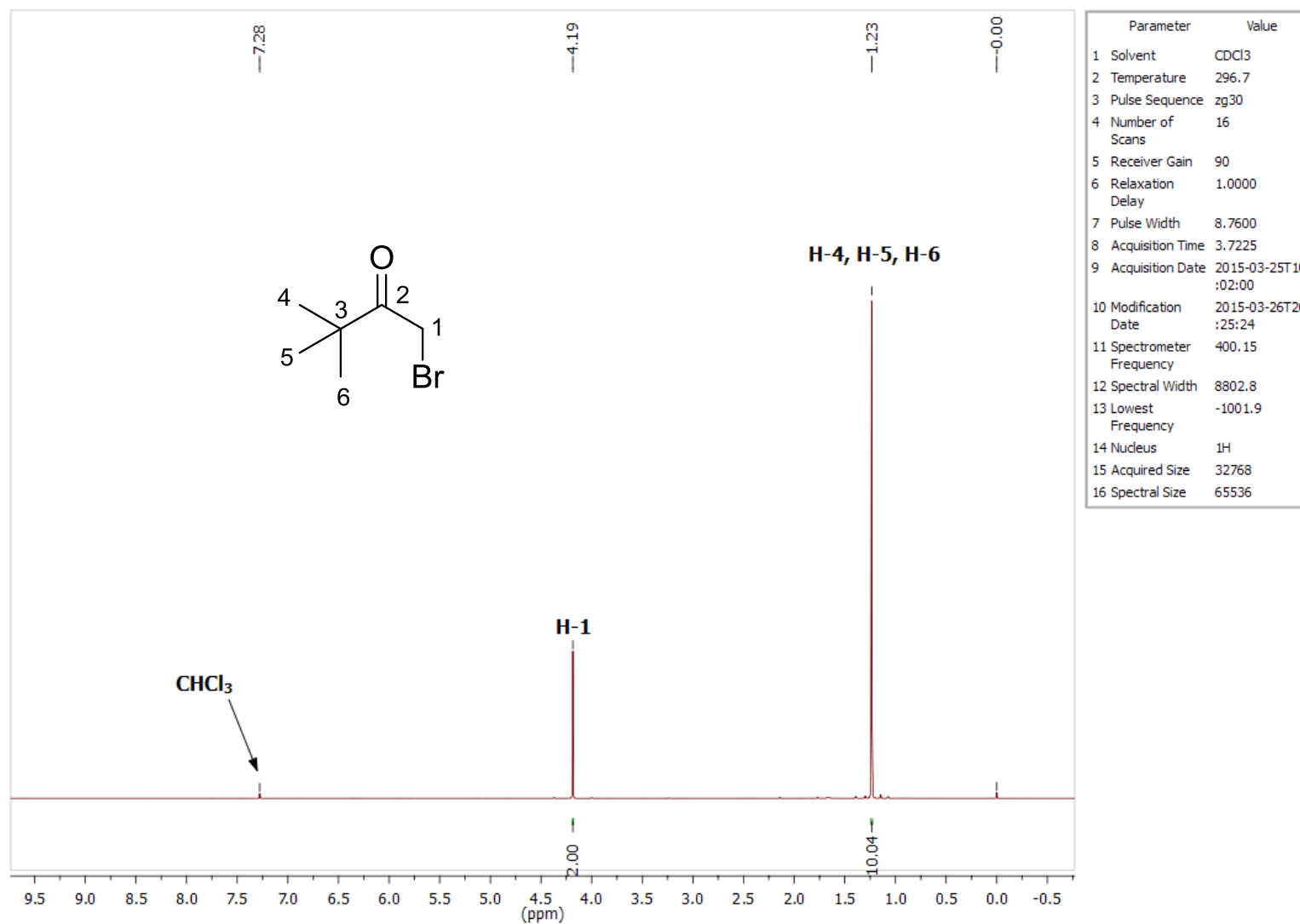


Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **46**.

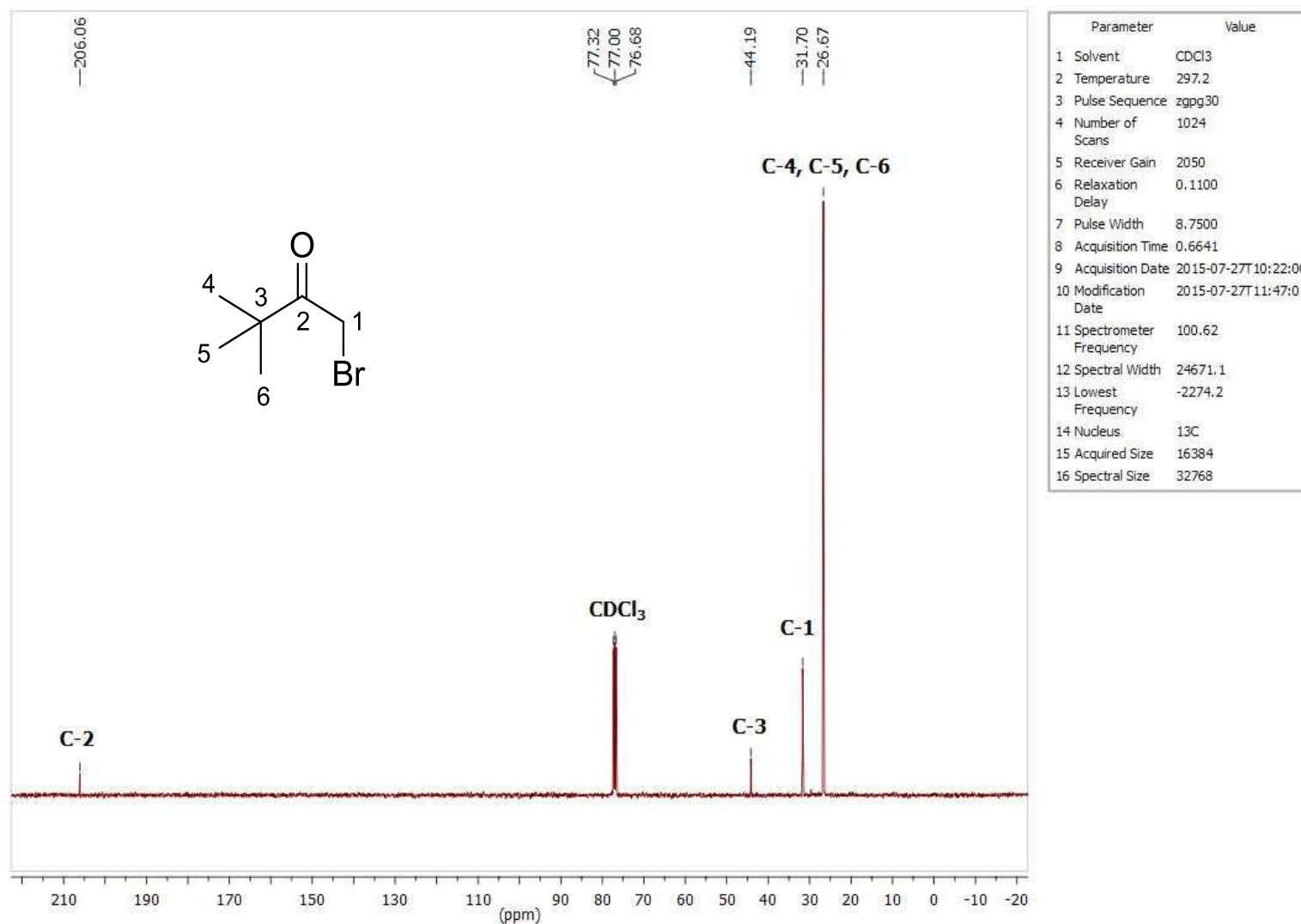


Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 46.

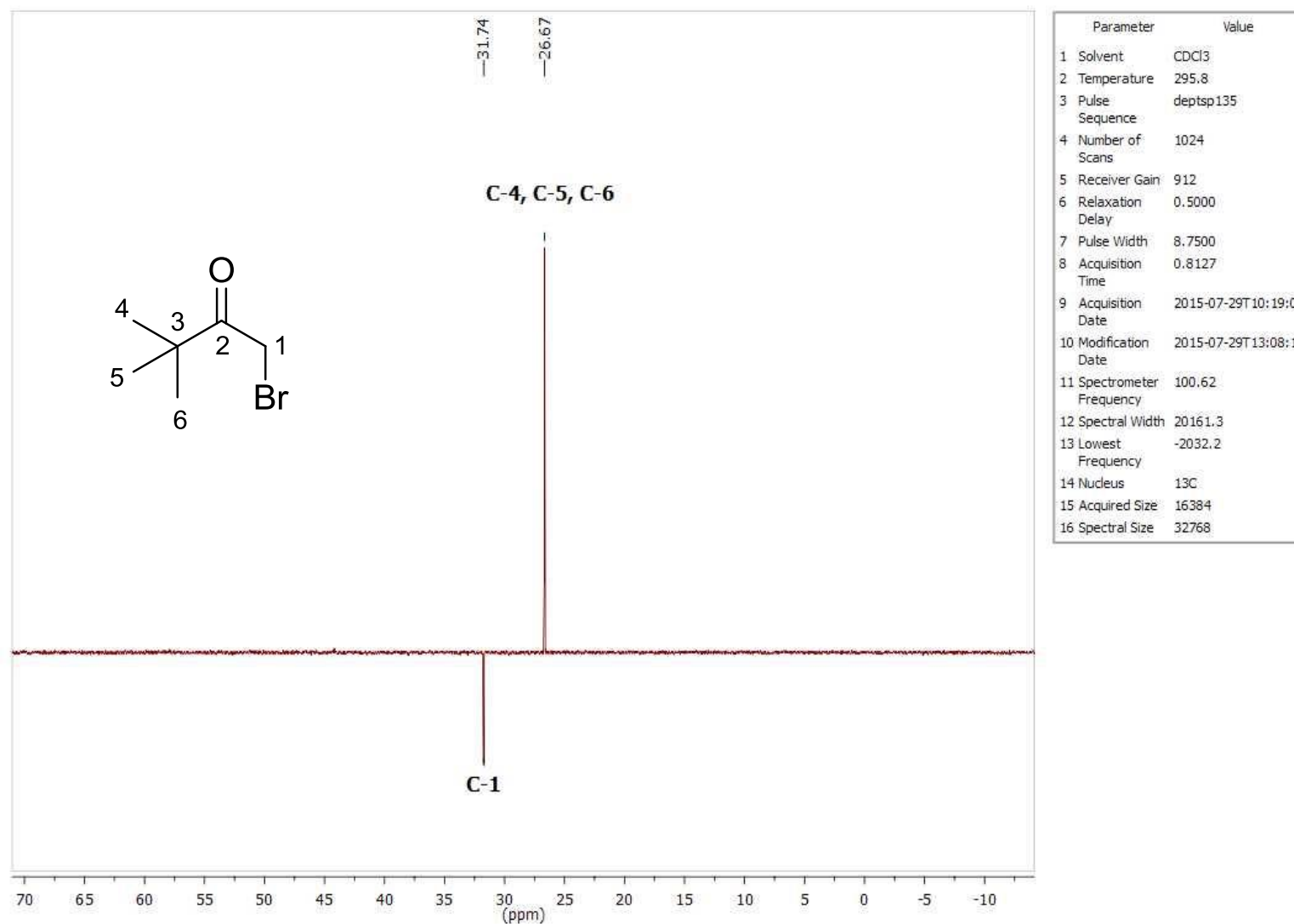


Figura 53: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **46**.

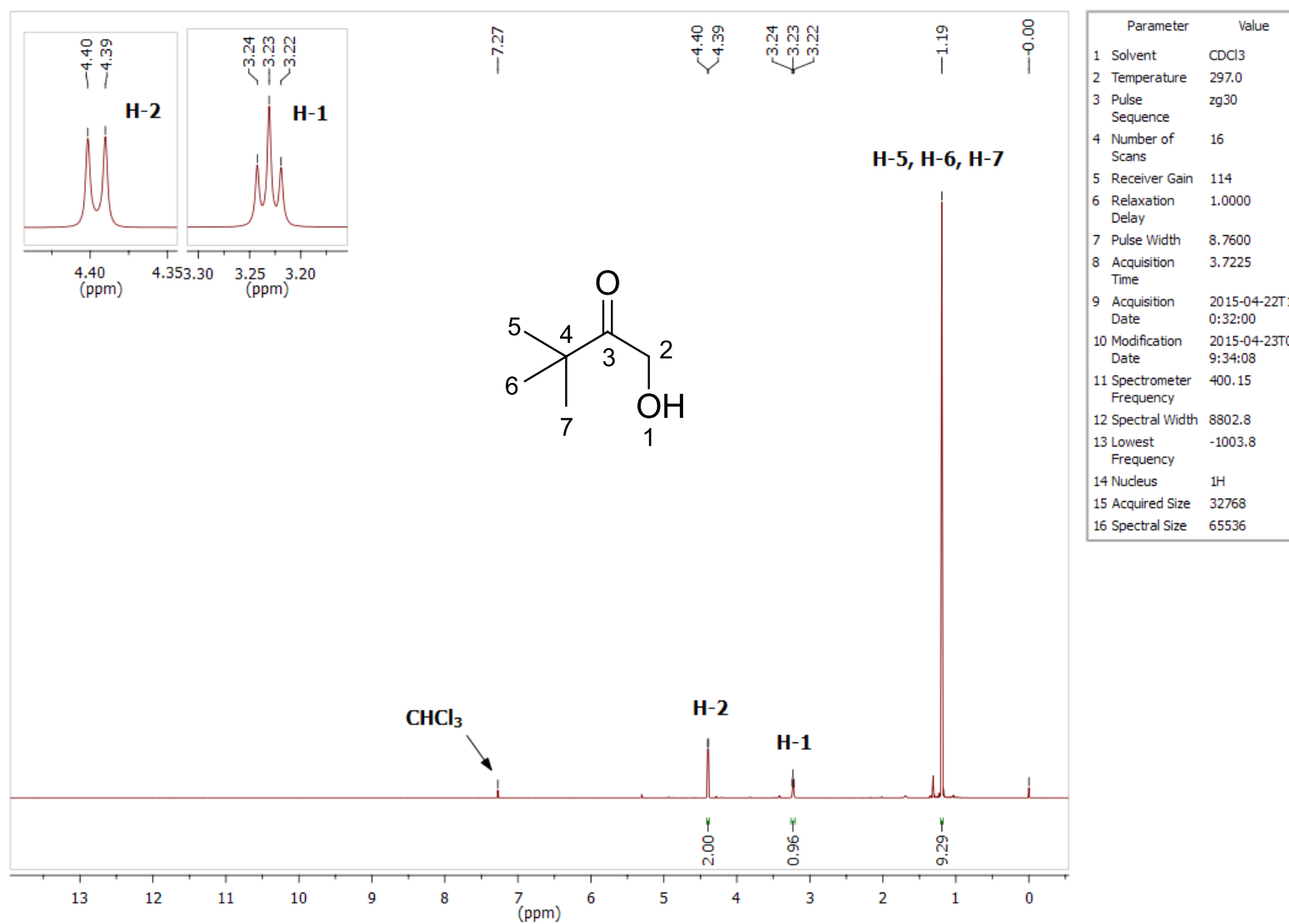


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 47.

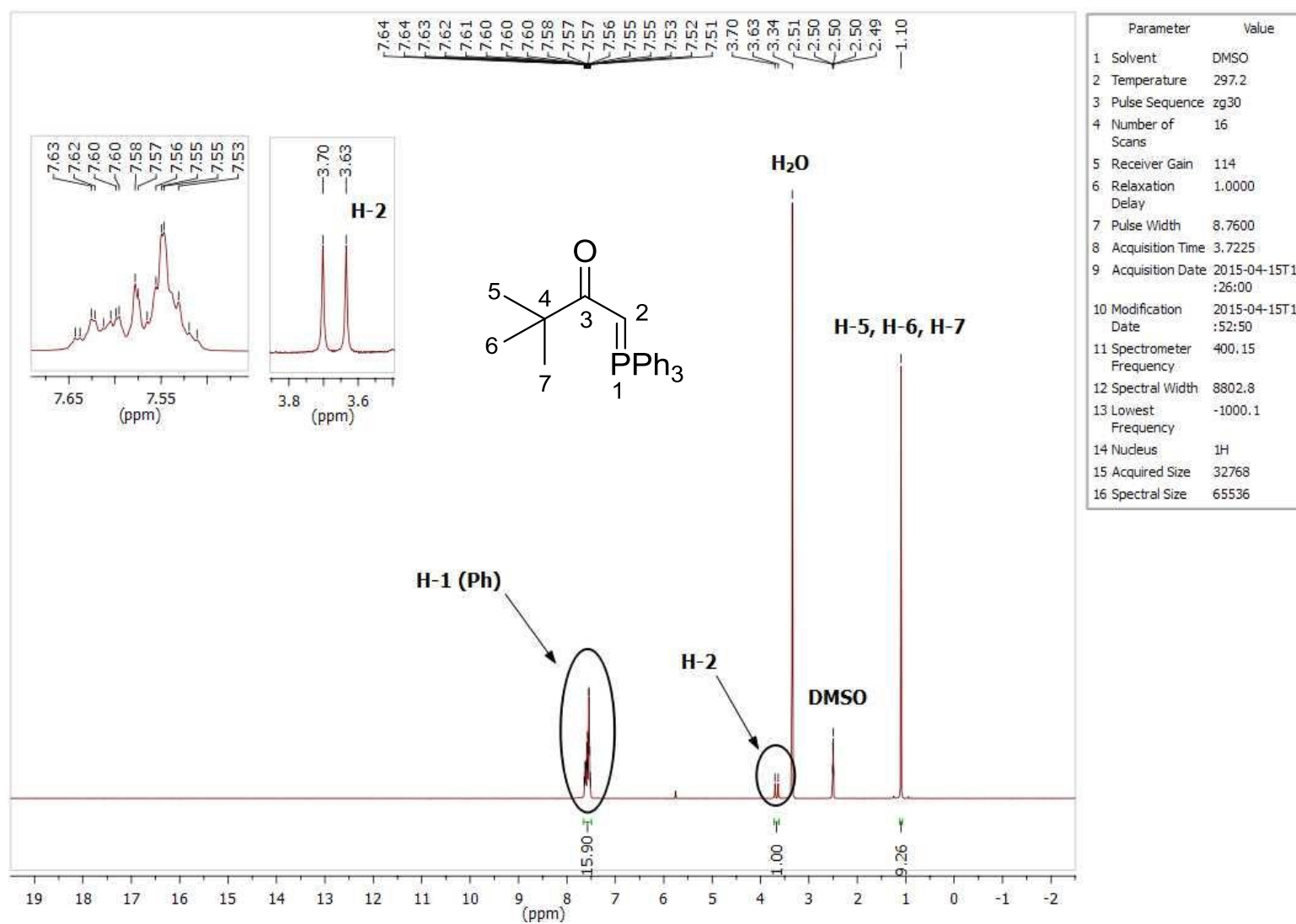


Figura 55: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 48.

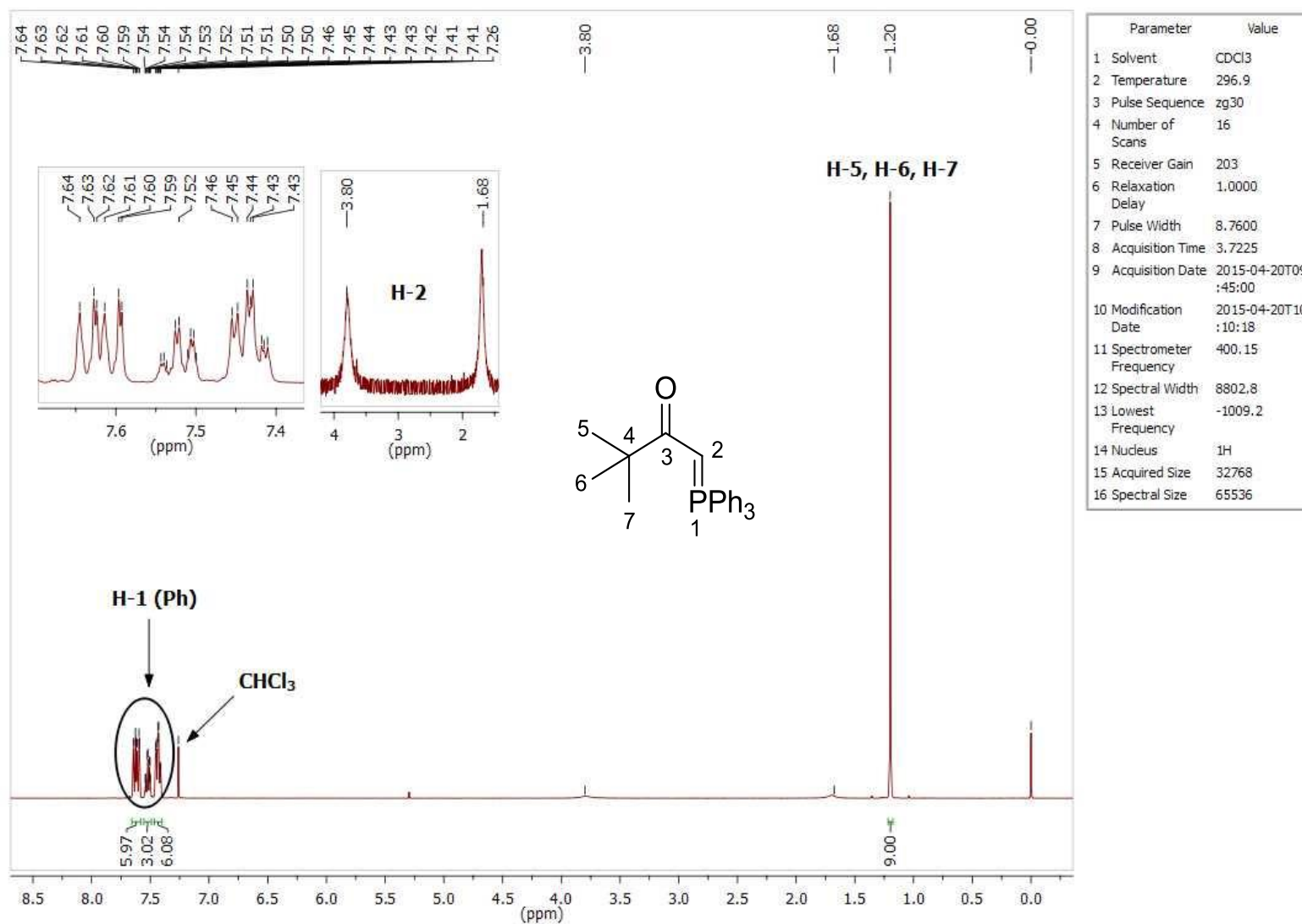


Figura 56: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 48.

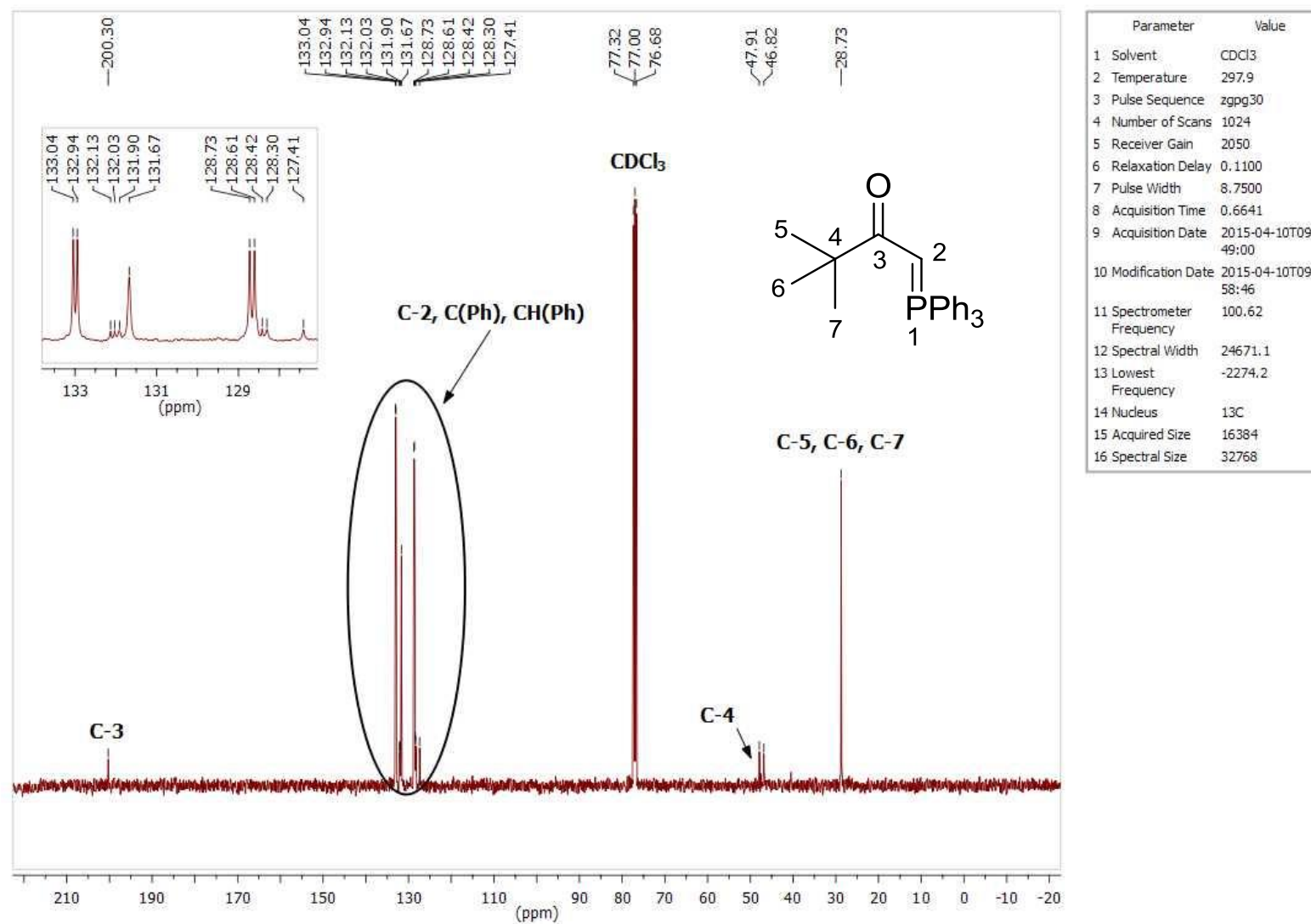


Figura 57: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 48.

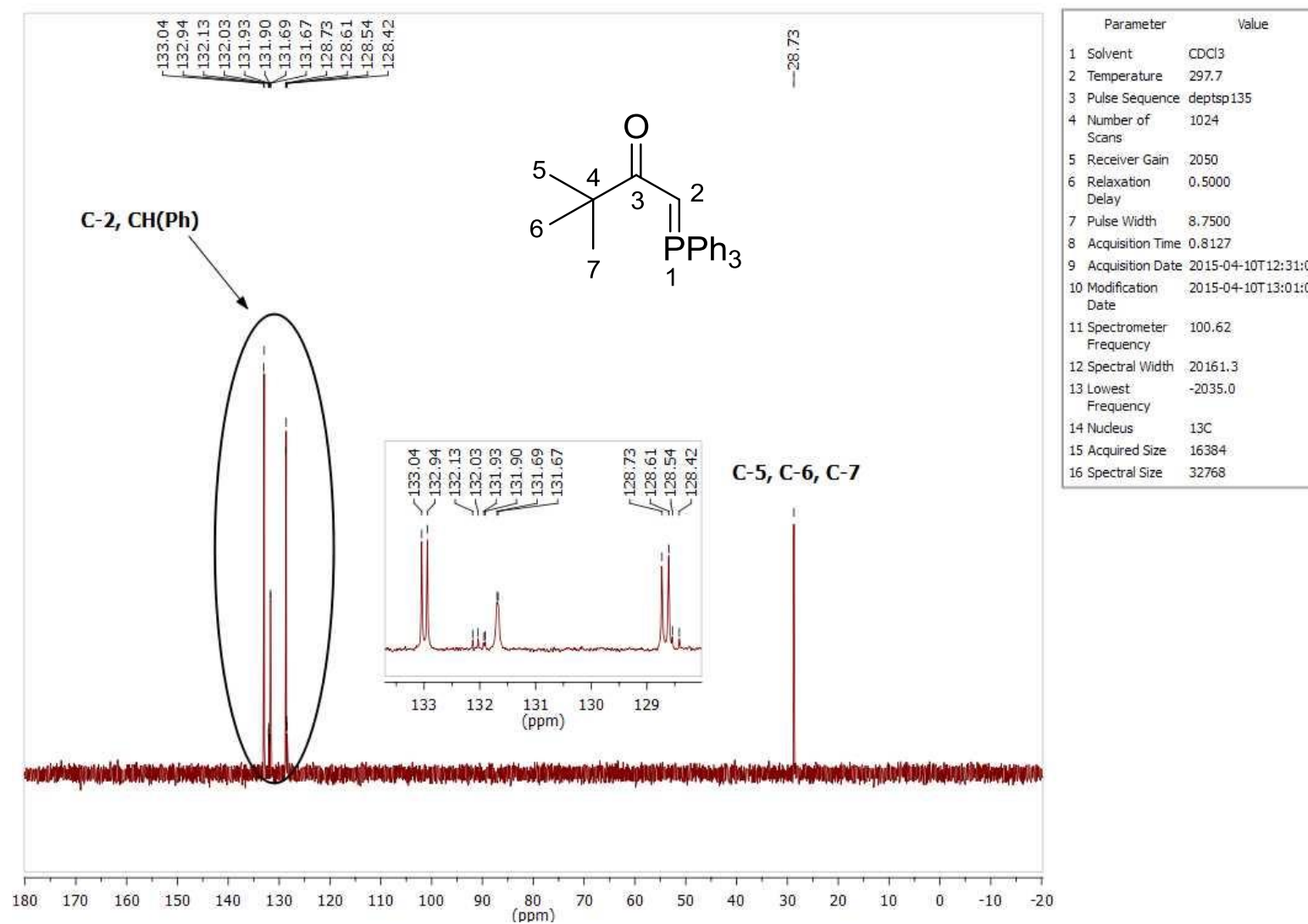


Figura 58: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto 48.

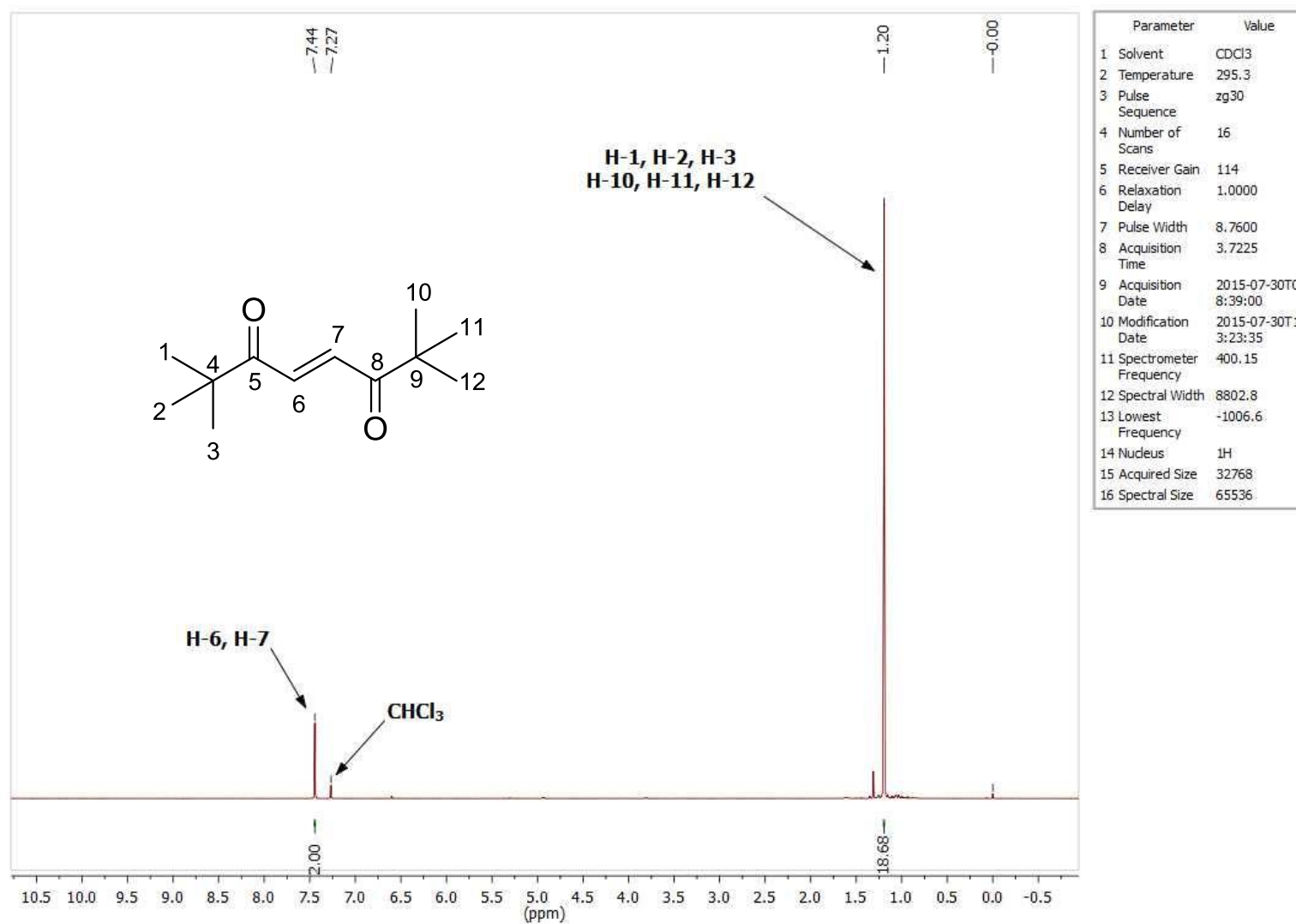


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

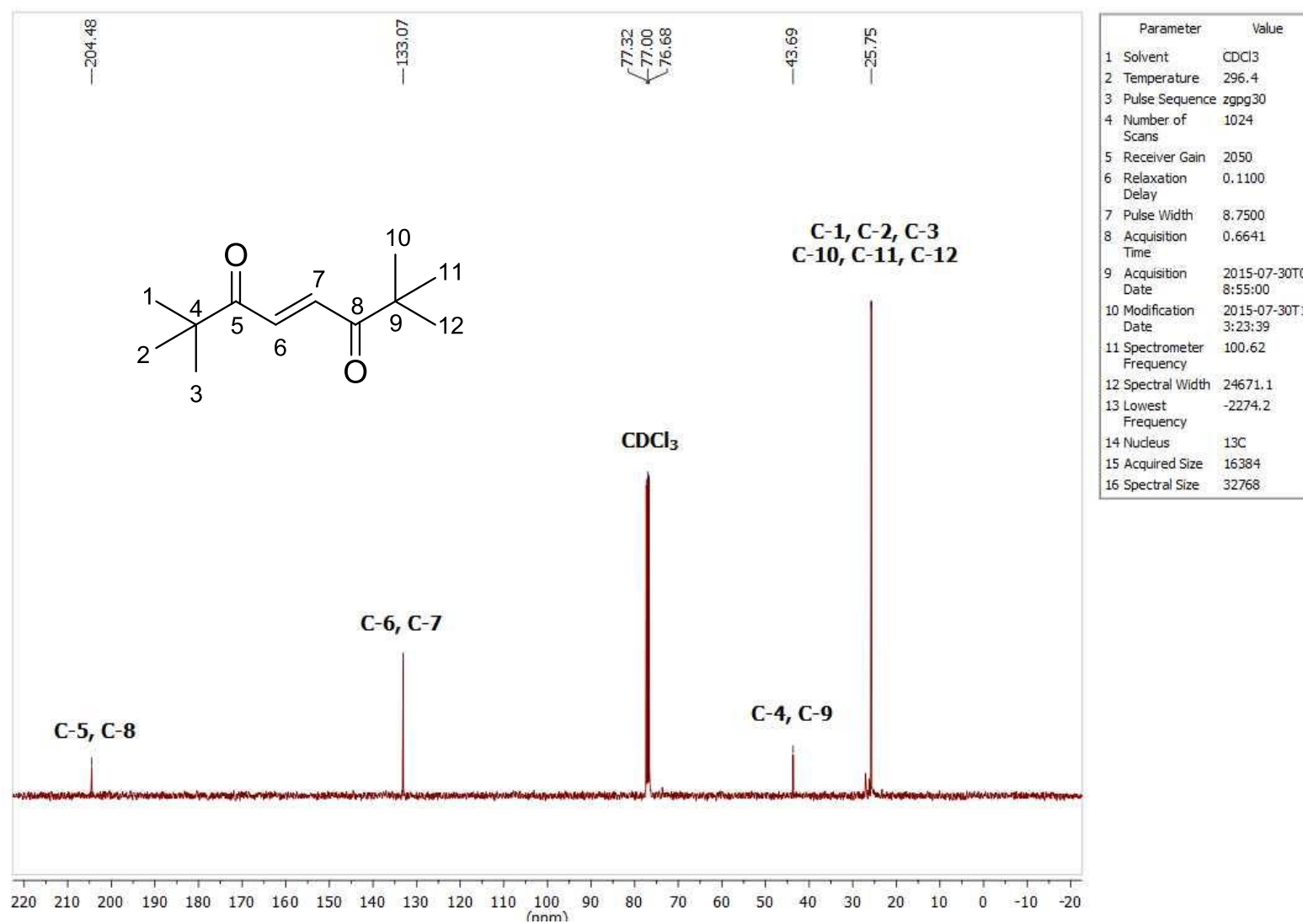


Figura 60: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **30**.

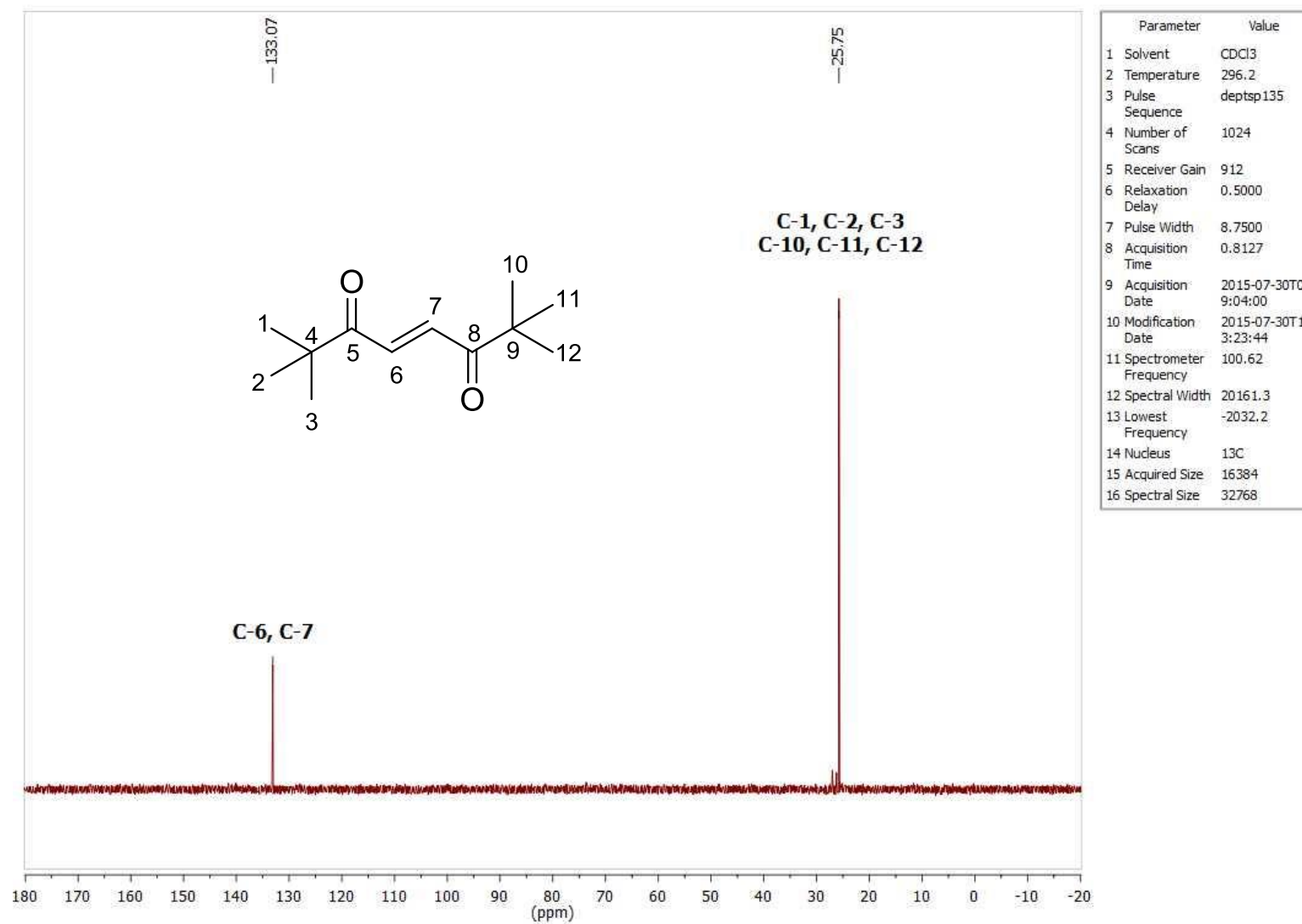


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 30.

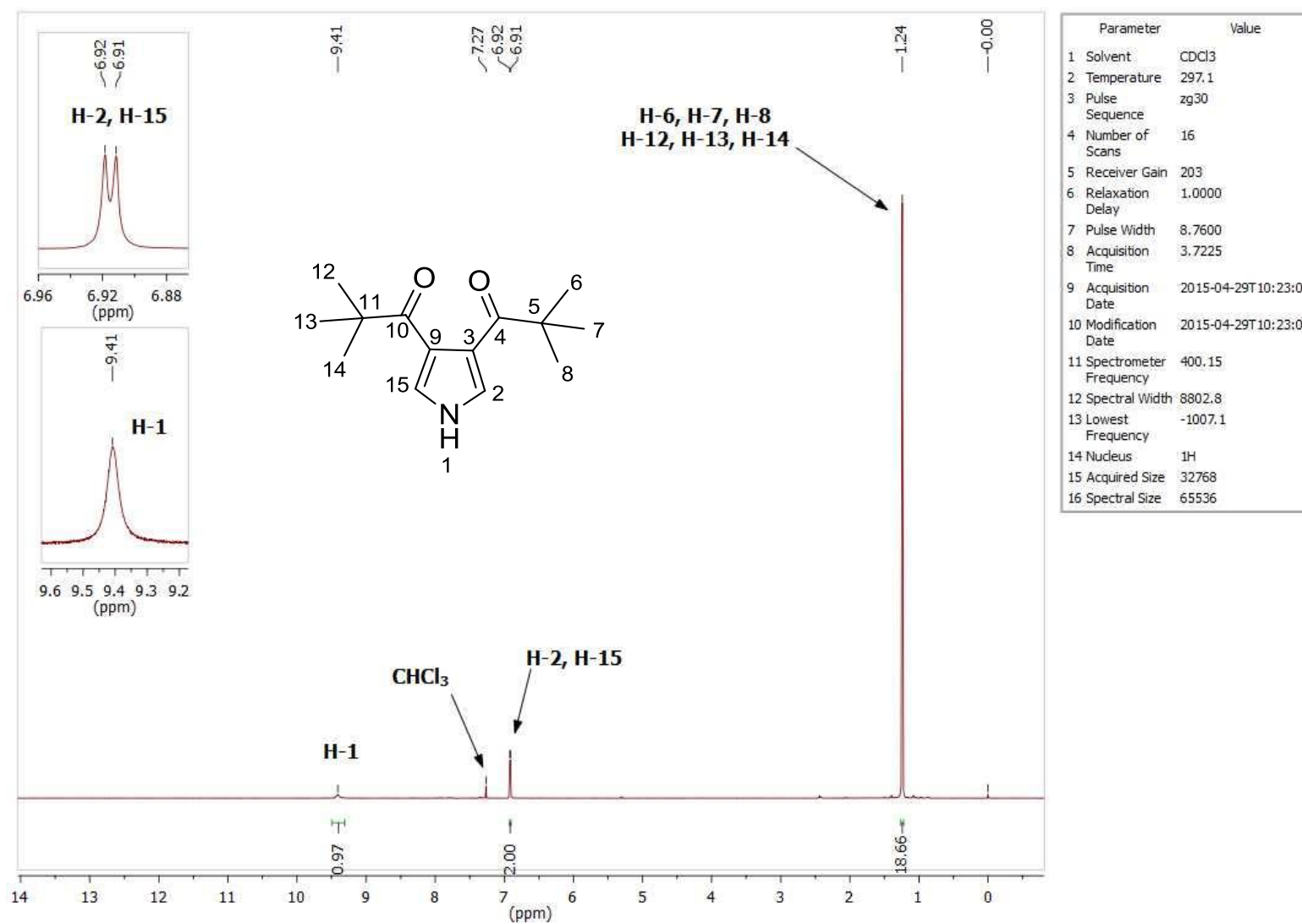


Figura 62: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 32.

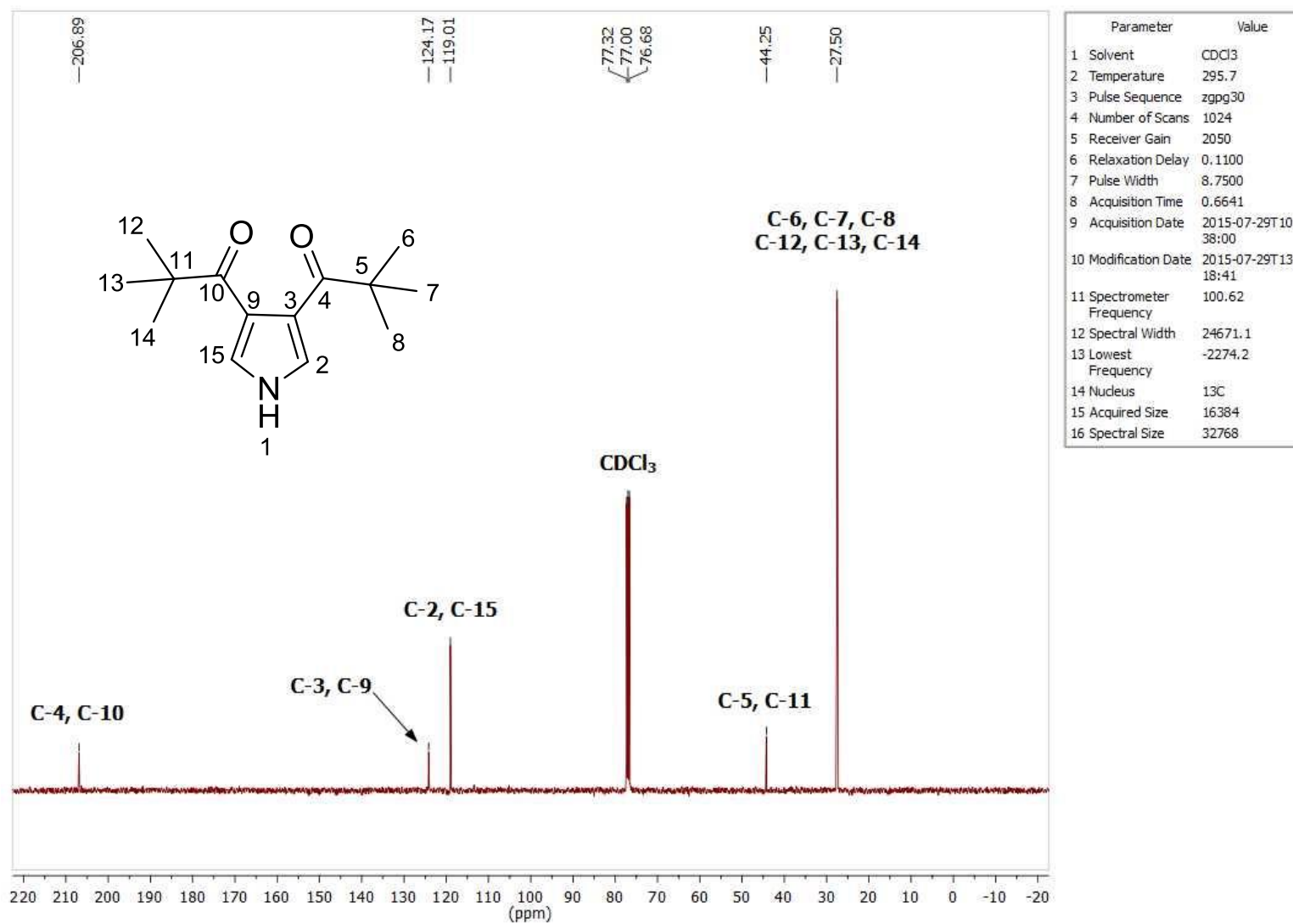


Figura 63: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32**.

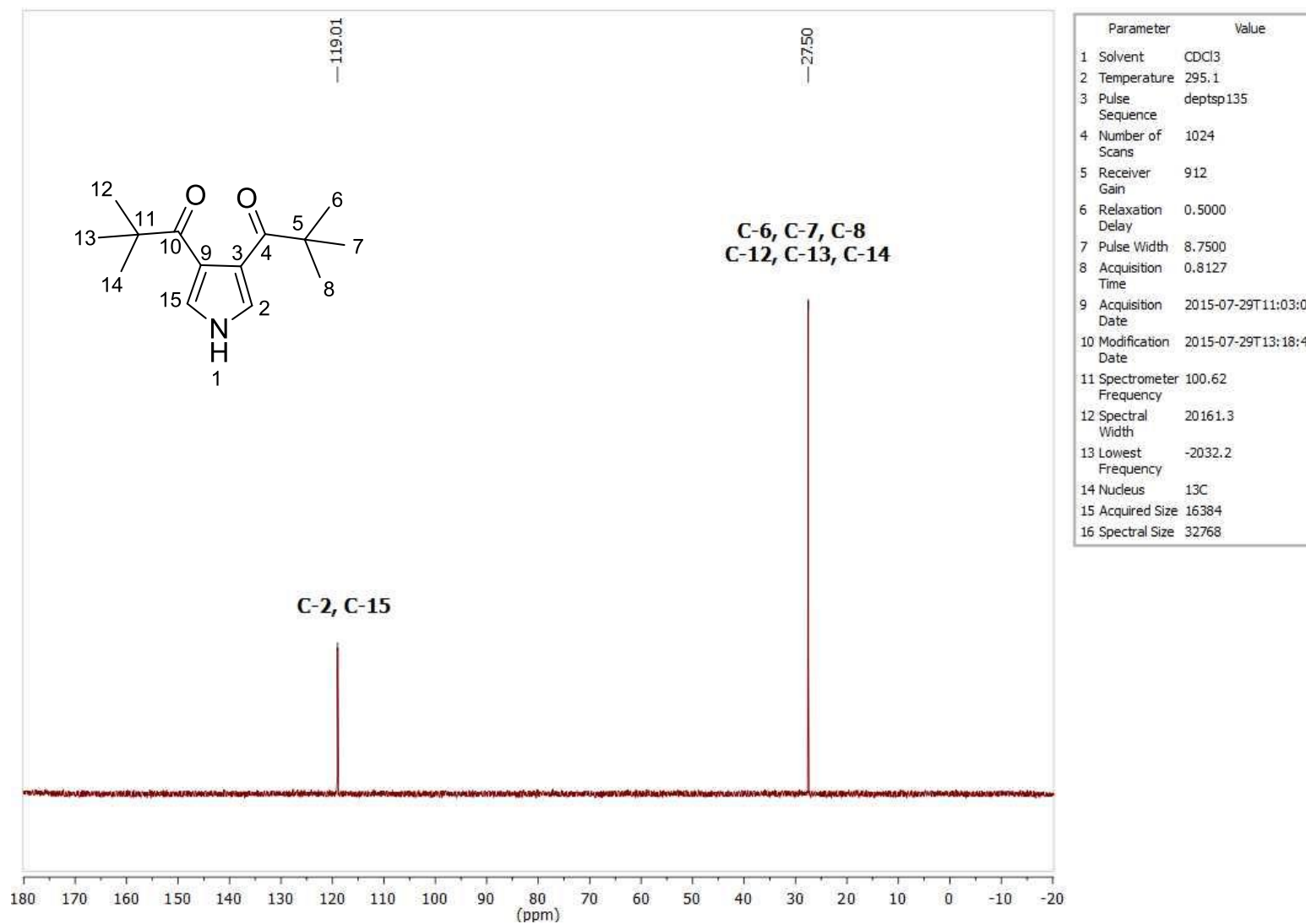


Figura 64: Espectro de RMN de ¹³C (DEPT-135, CDCl₃) do composto **32**.

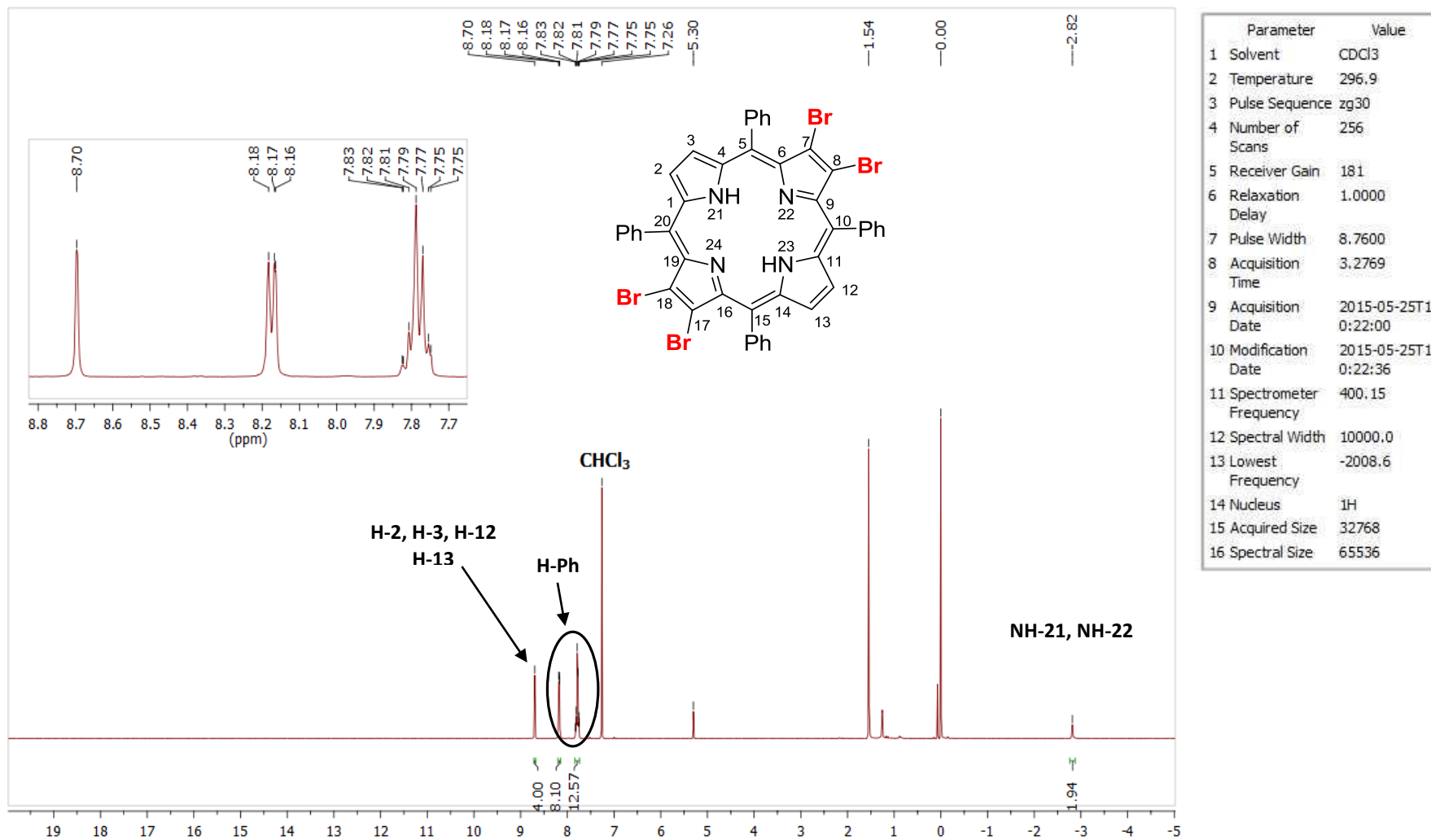


Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 50.

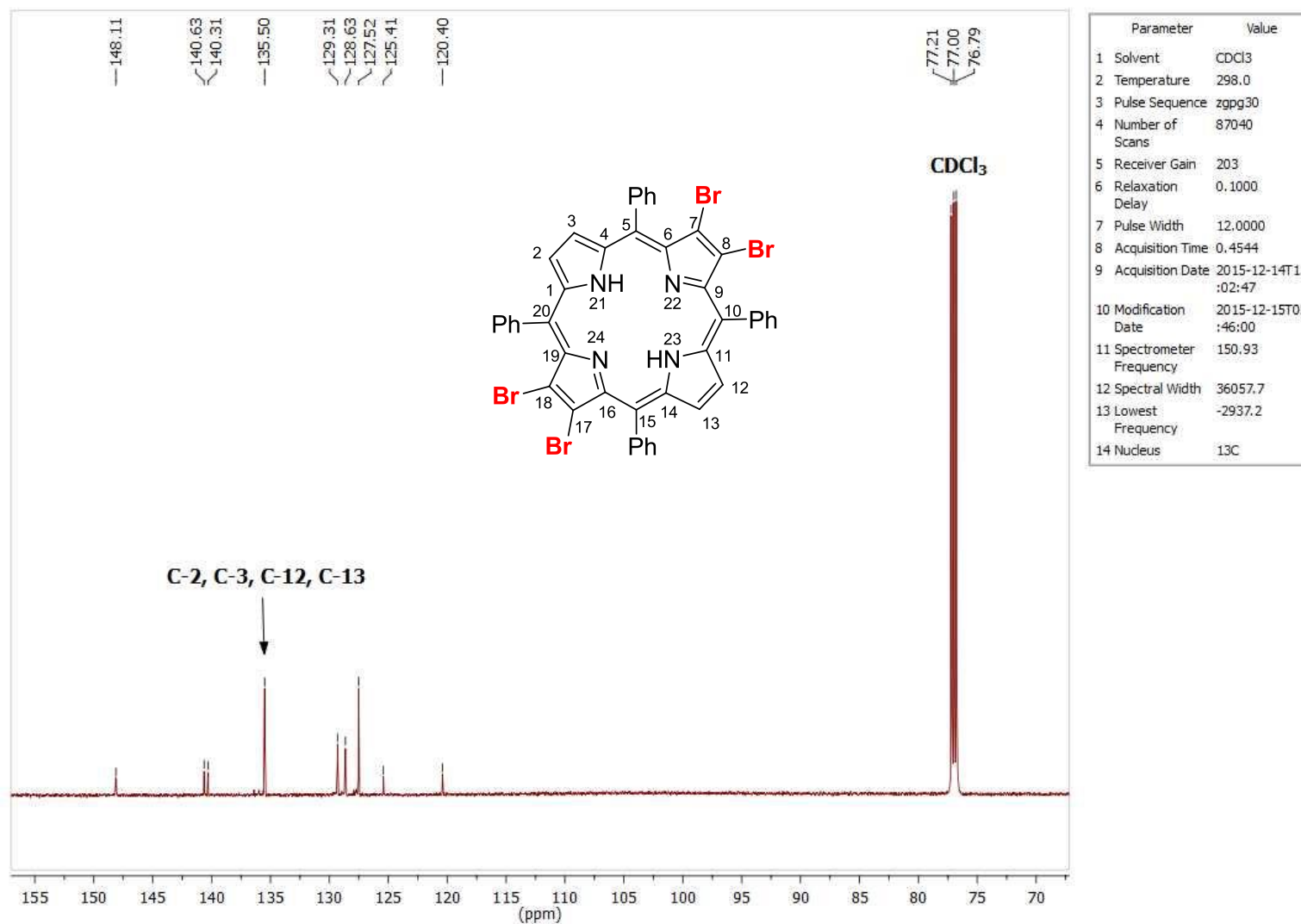


Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

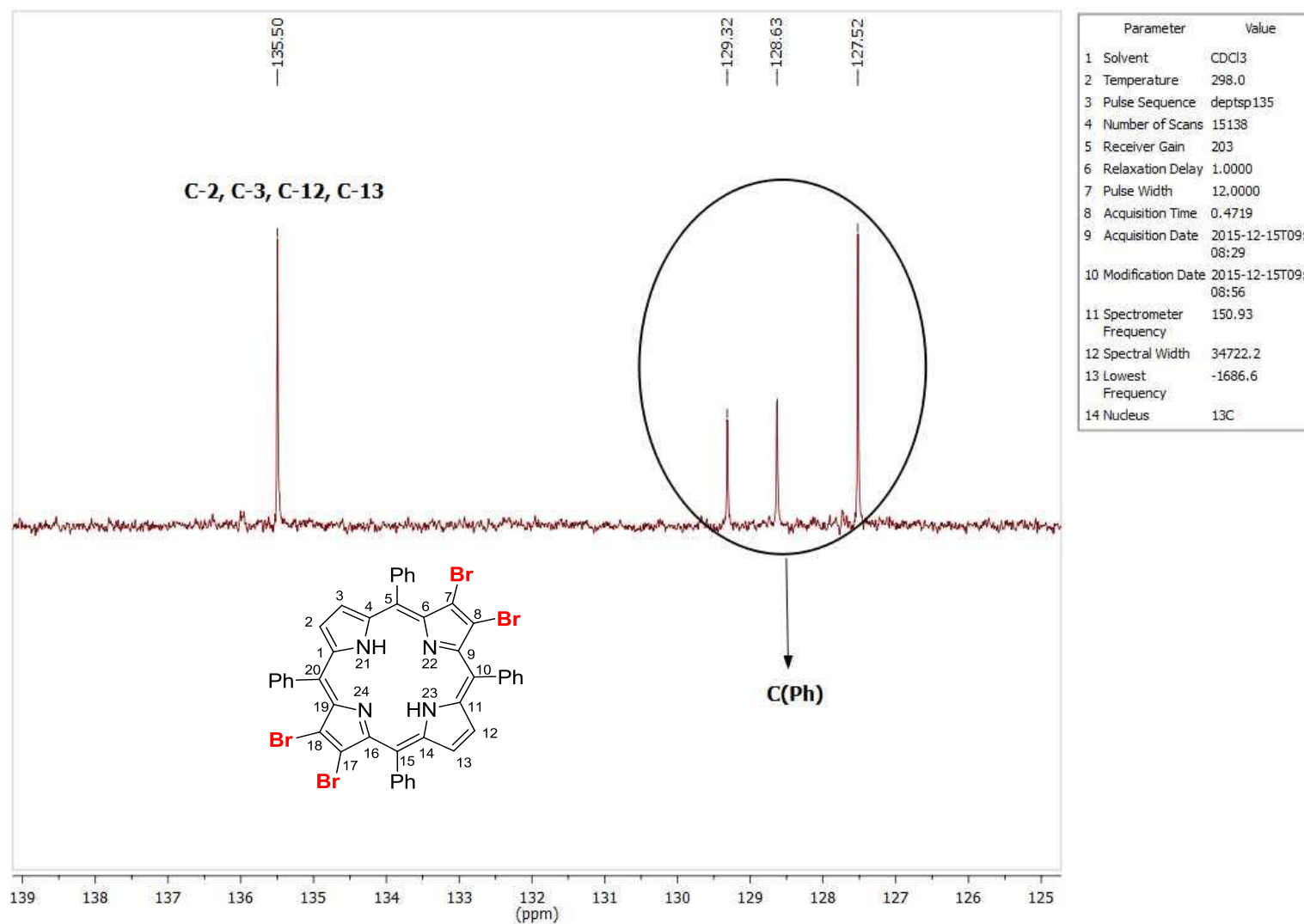


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **50**.

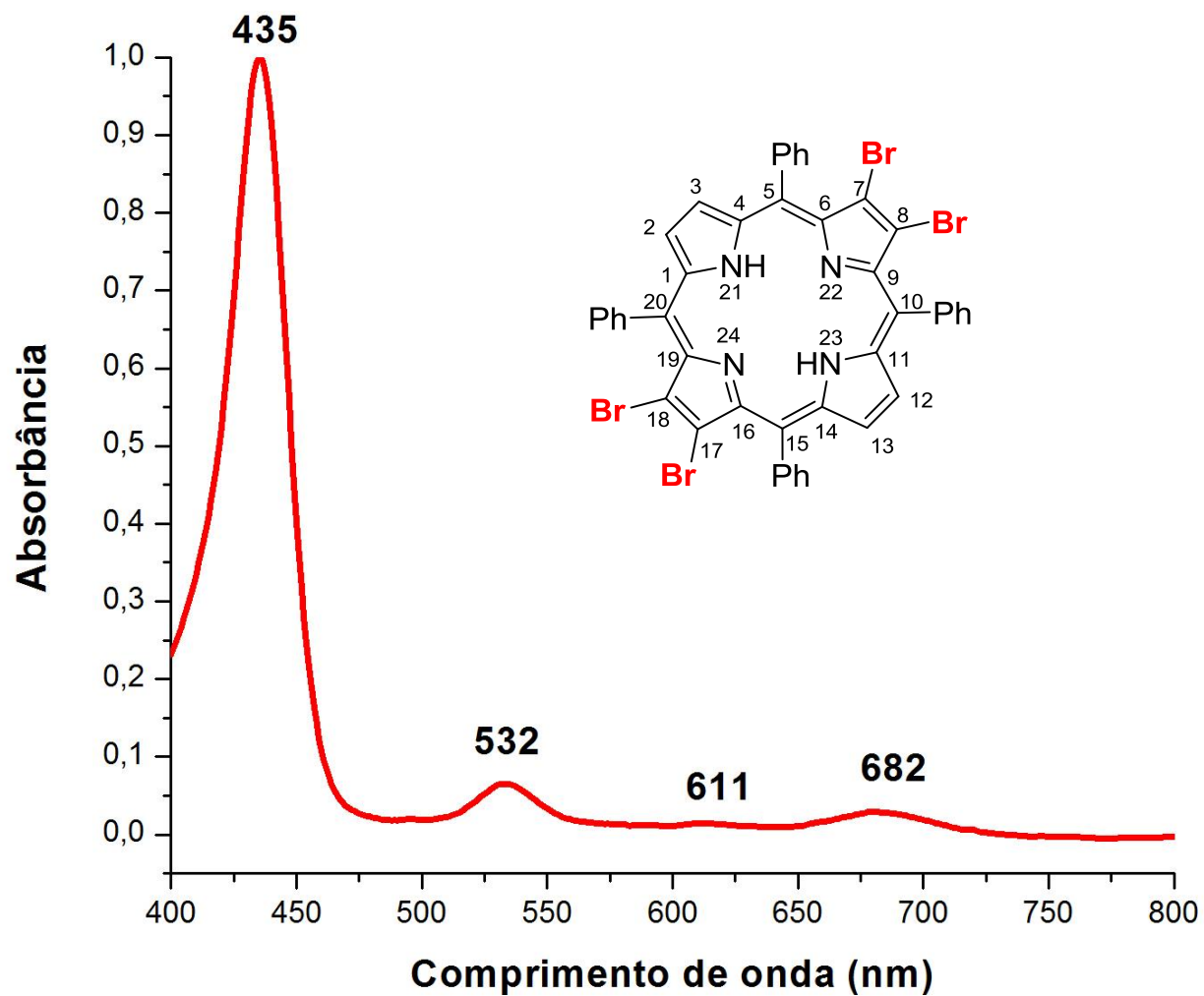


Figura 68: Espectro de UV-Vis em CH₂Cl₂ composto 50.

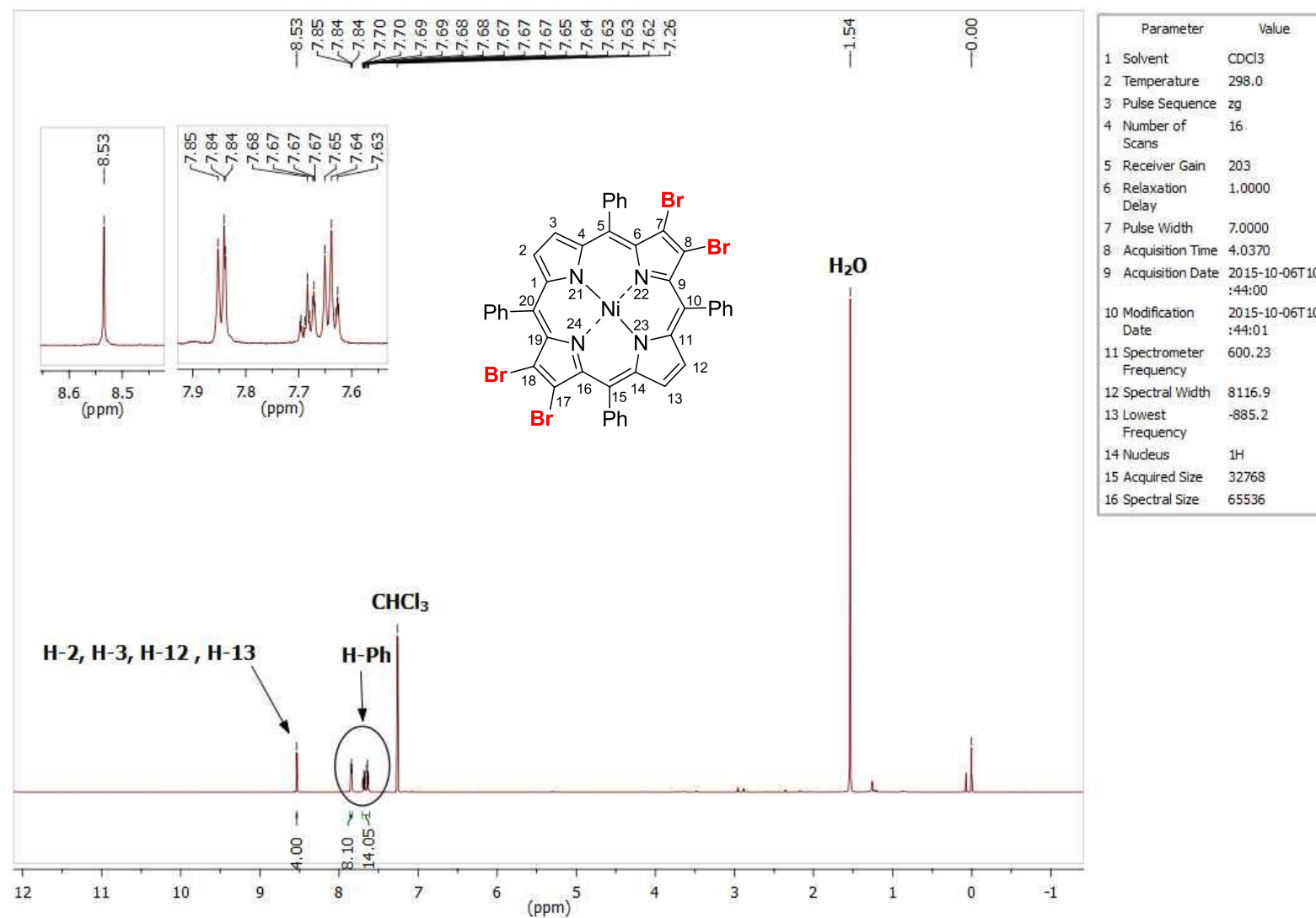


Figura 69: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **50a**.

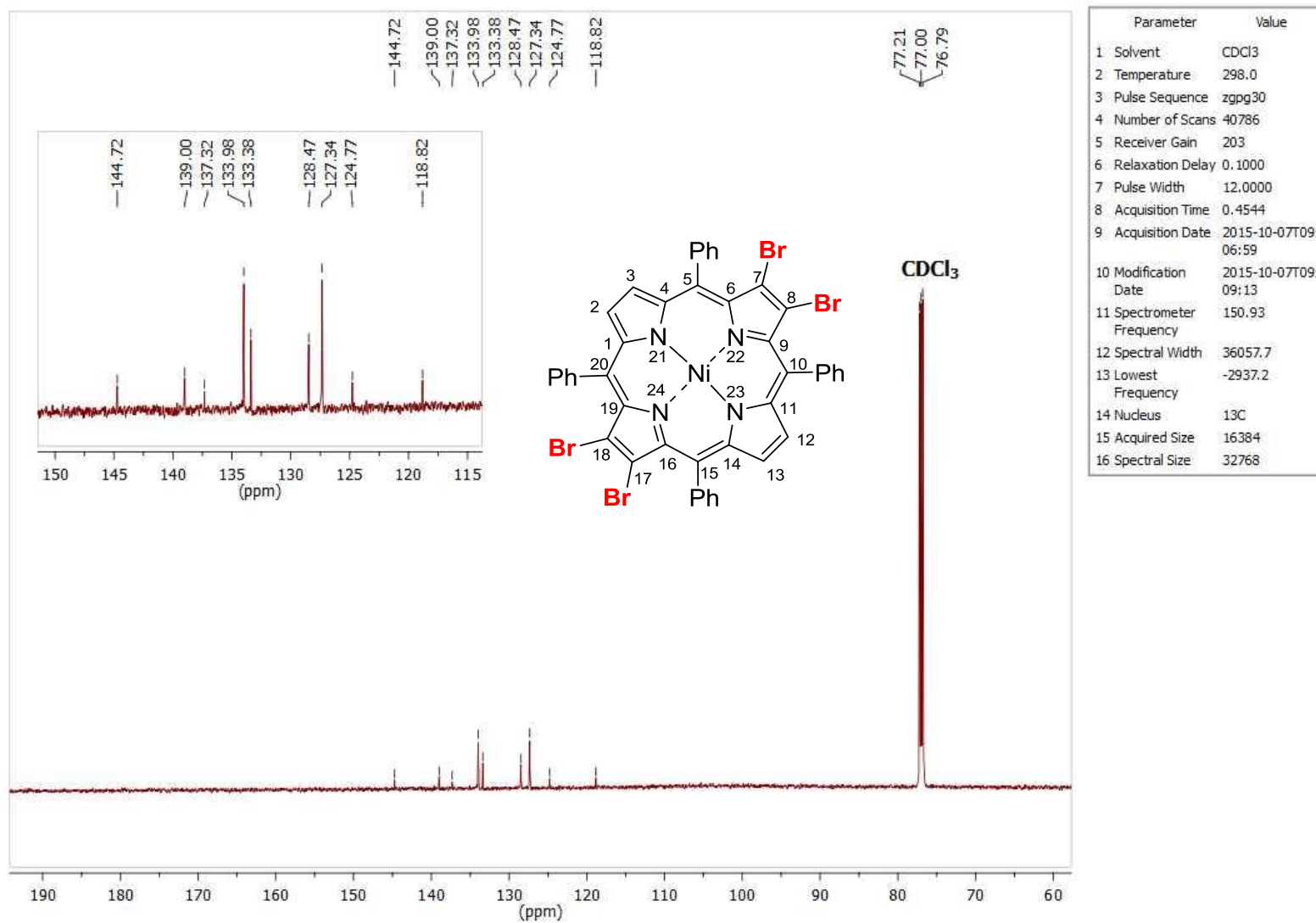


Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **50a**.

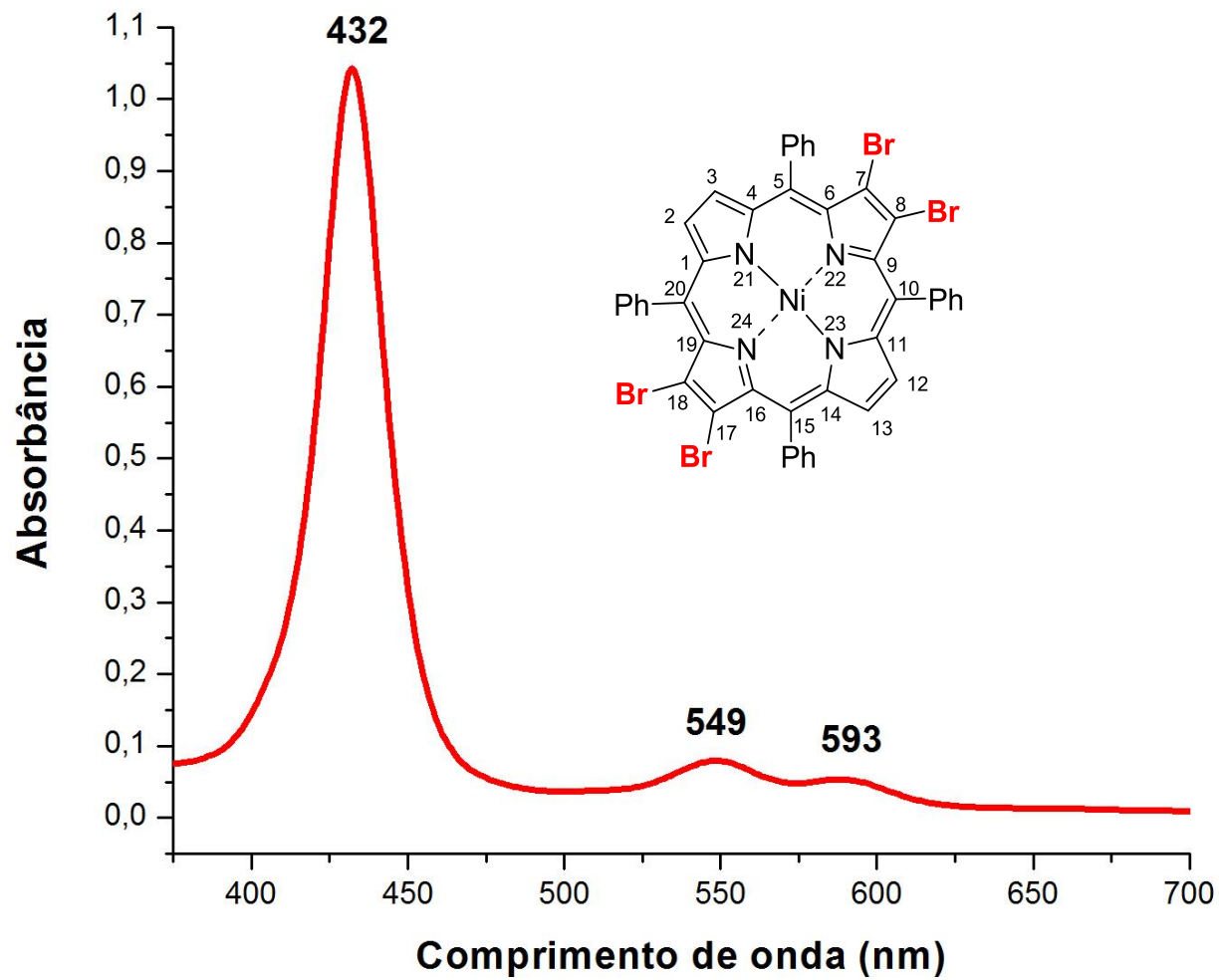


Figura 71: Espectro de UV-Vis em CH₂Cl₂ do composto 50a.

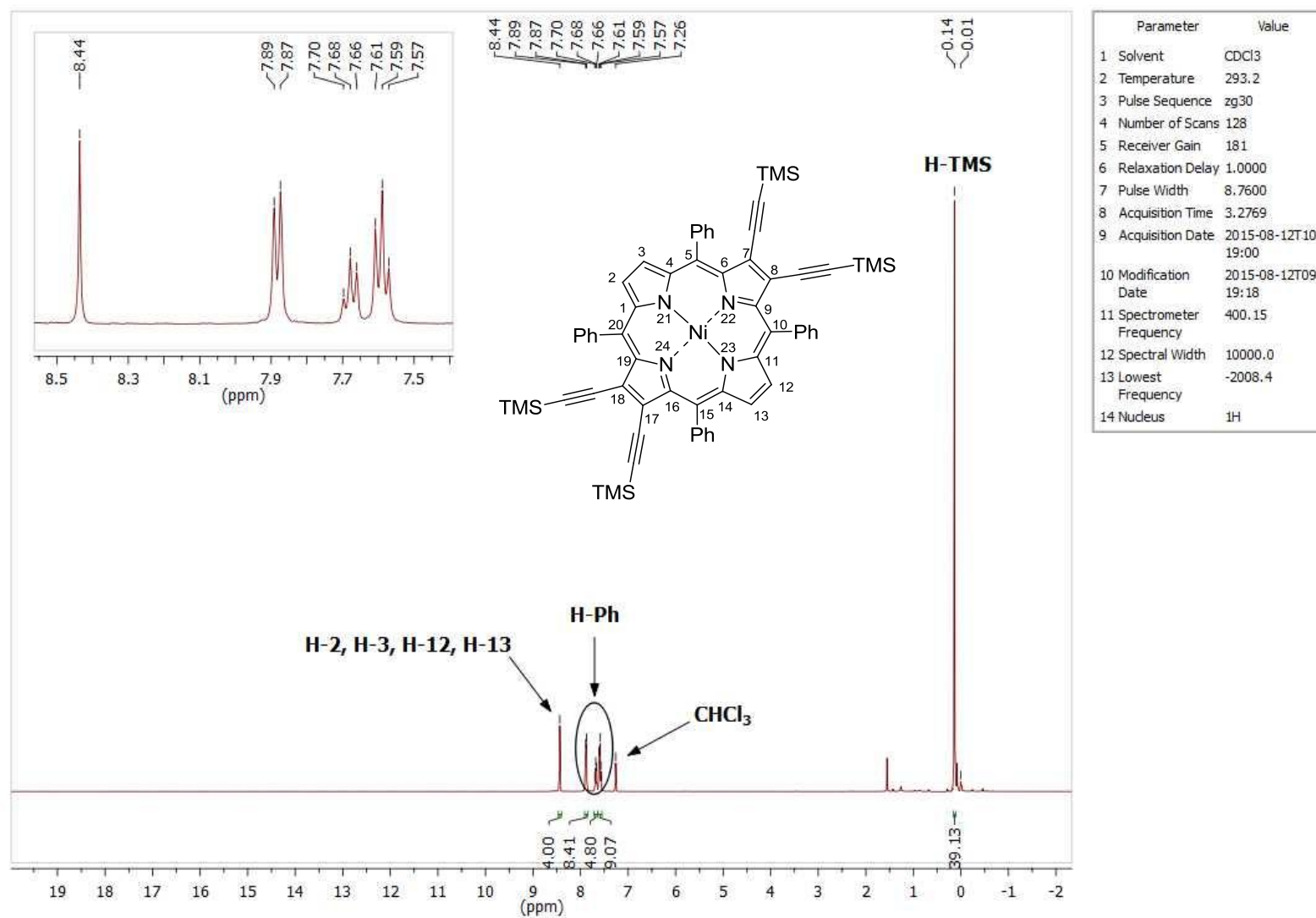


Figura 72: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **50d**.

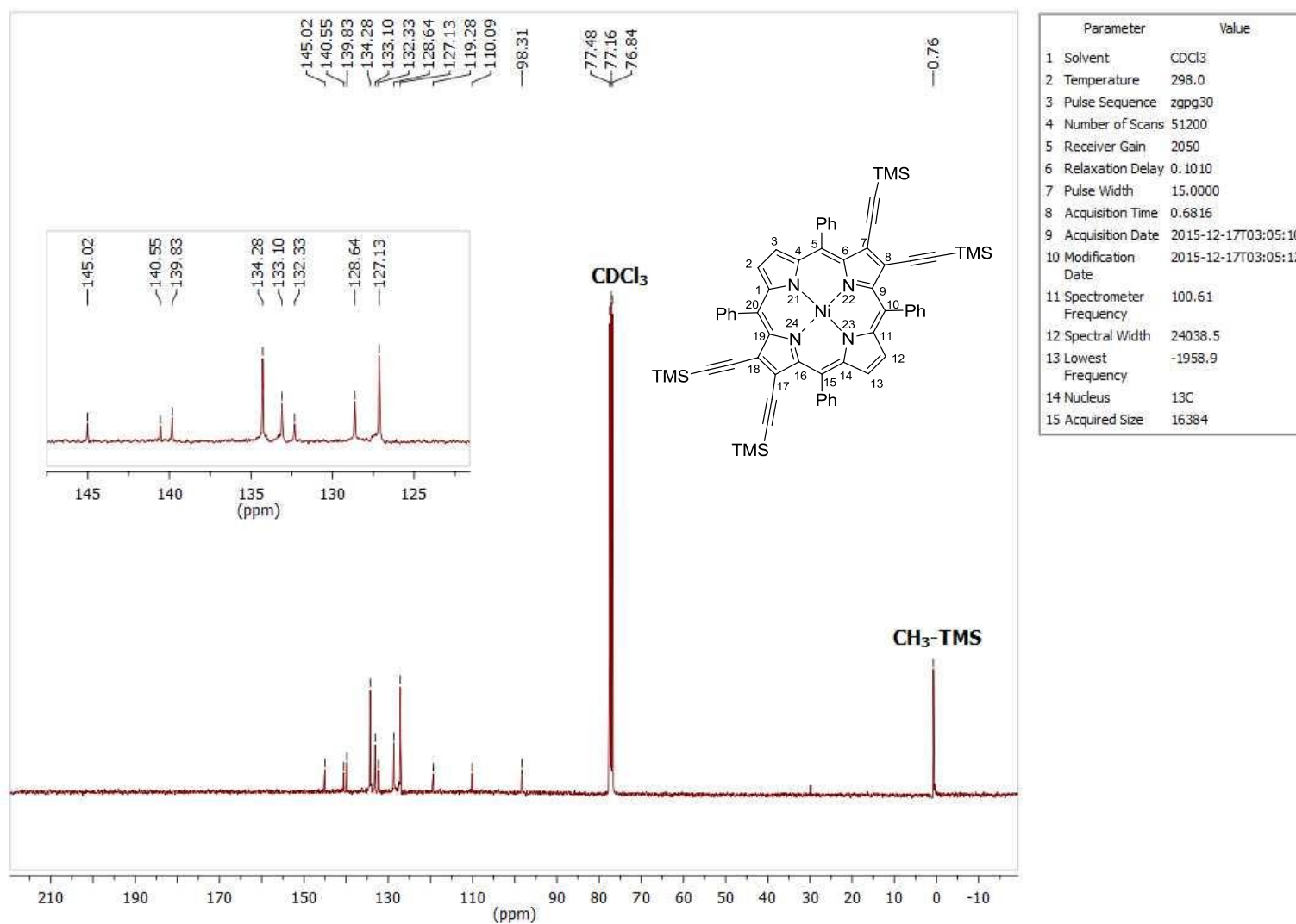


Figura 73: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **50d**.

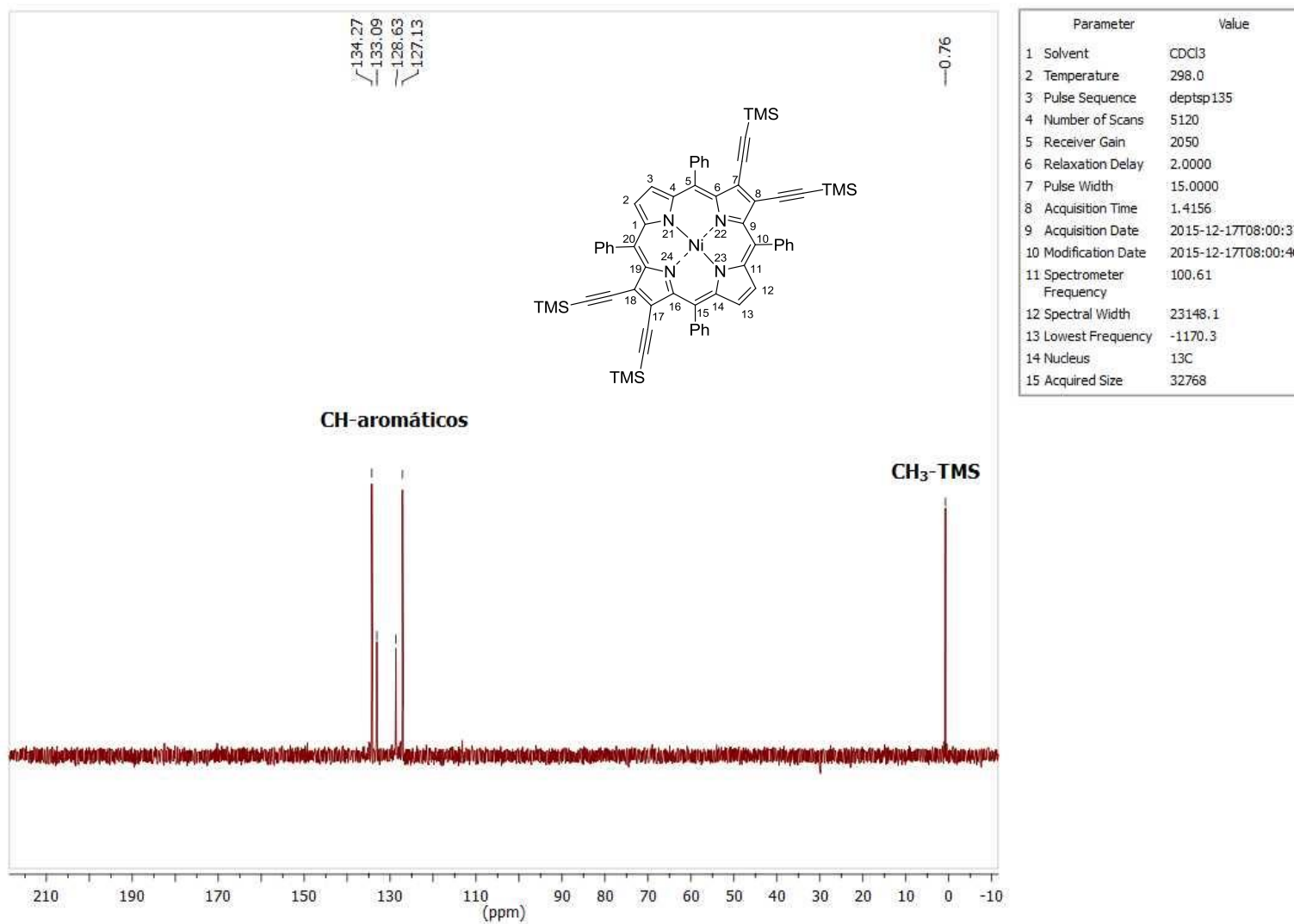


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto 50d.

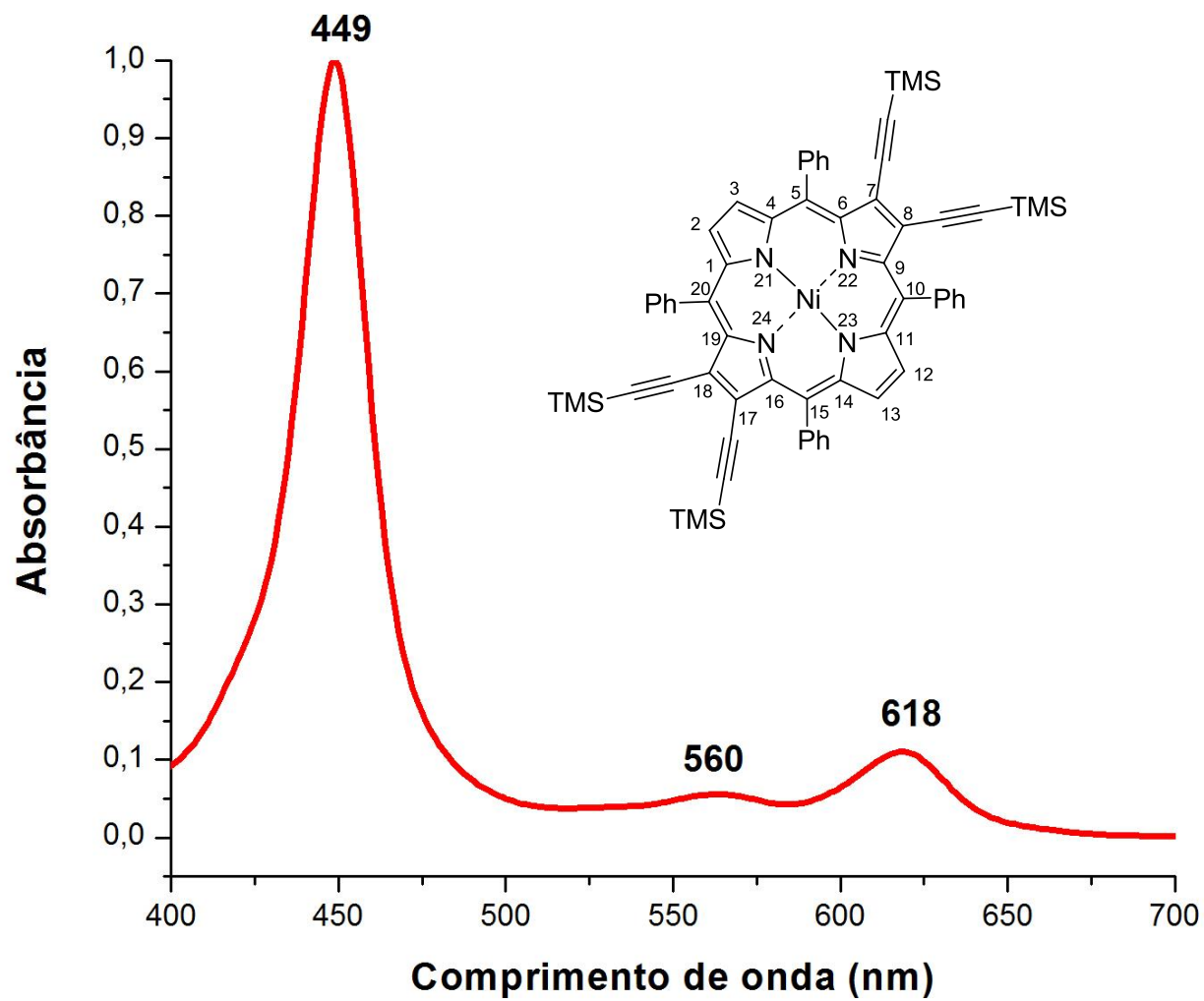


Figura 75: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 composto **50d**.

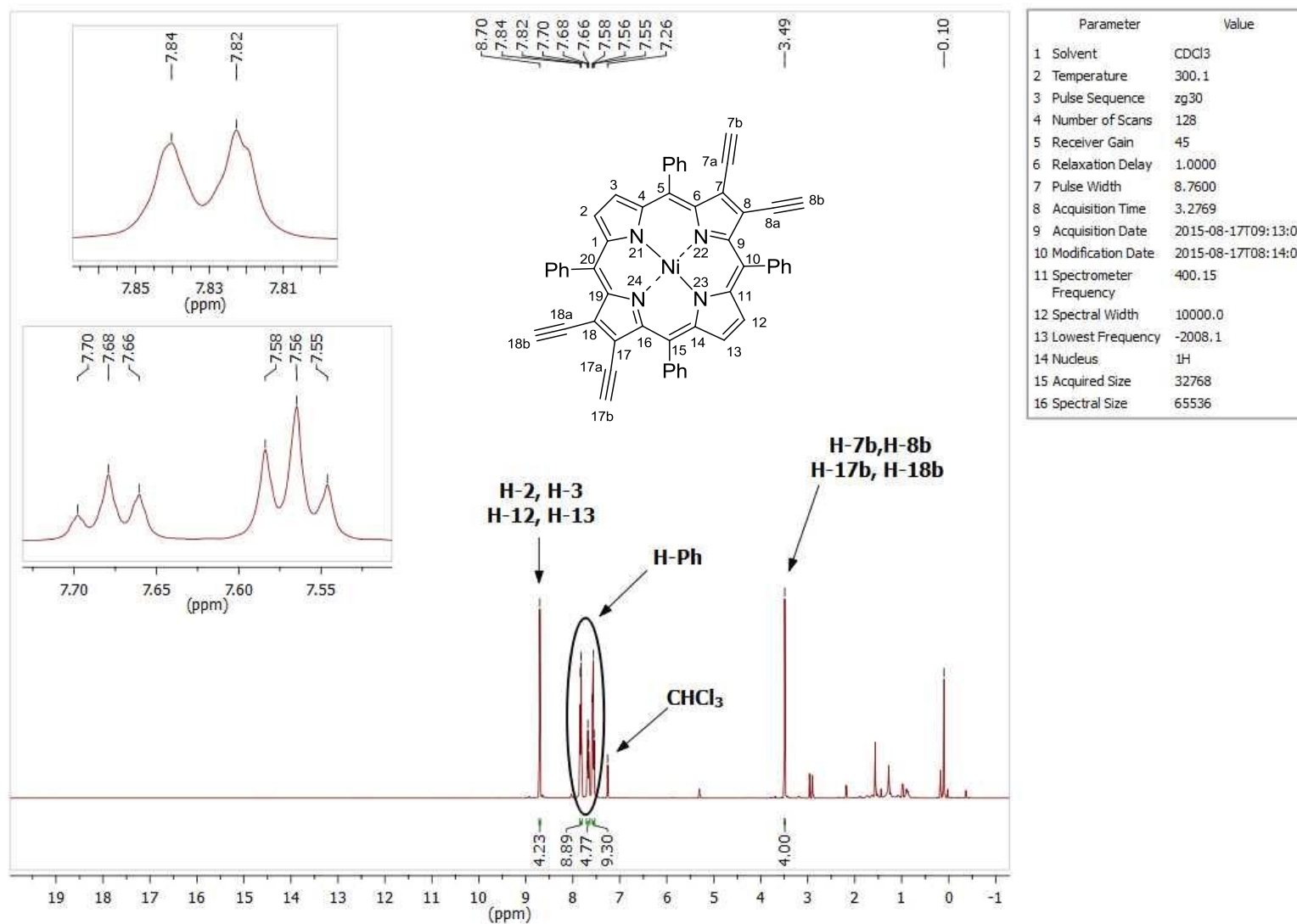


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **51**.

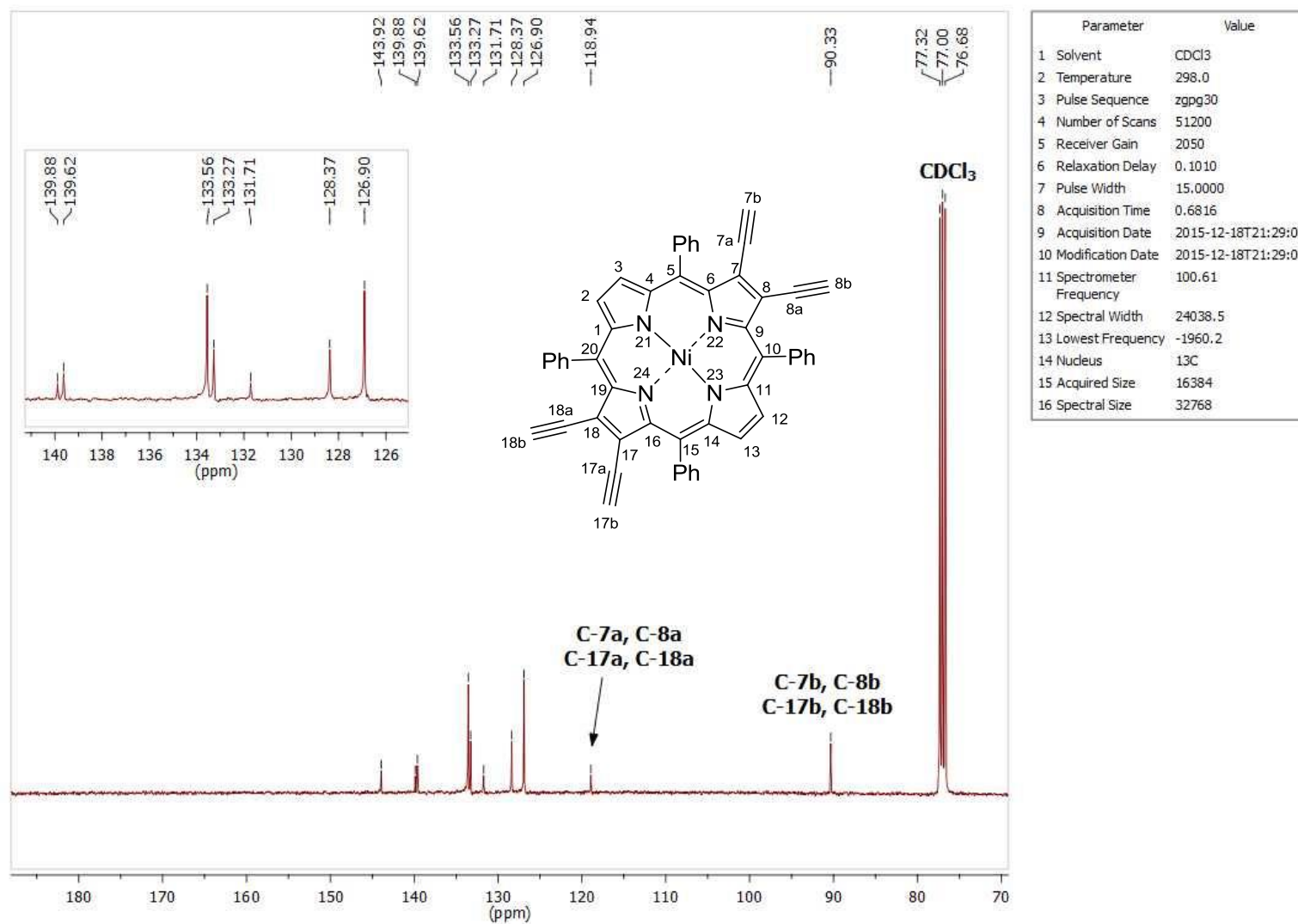


Figura 77: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 51.

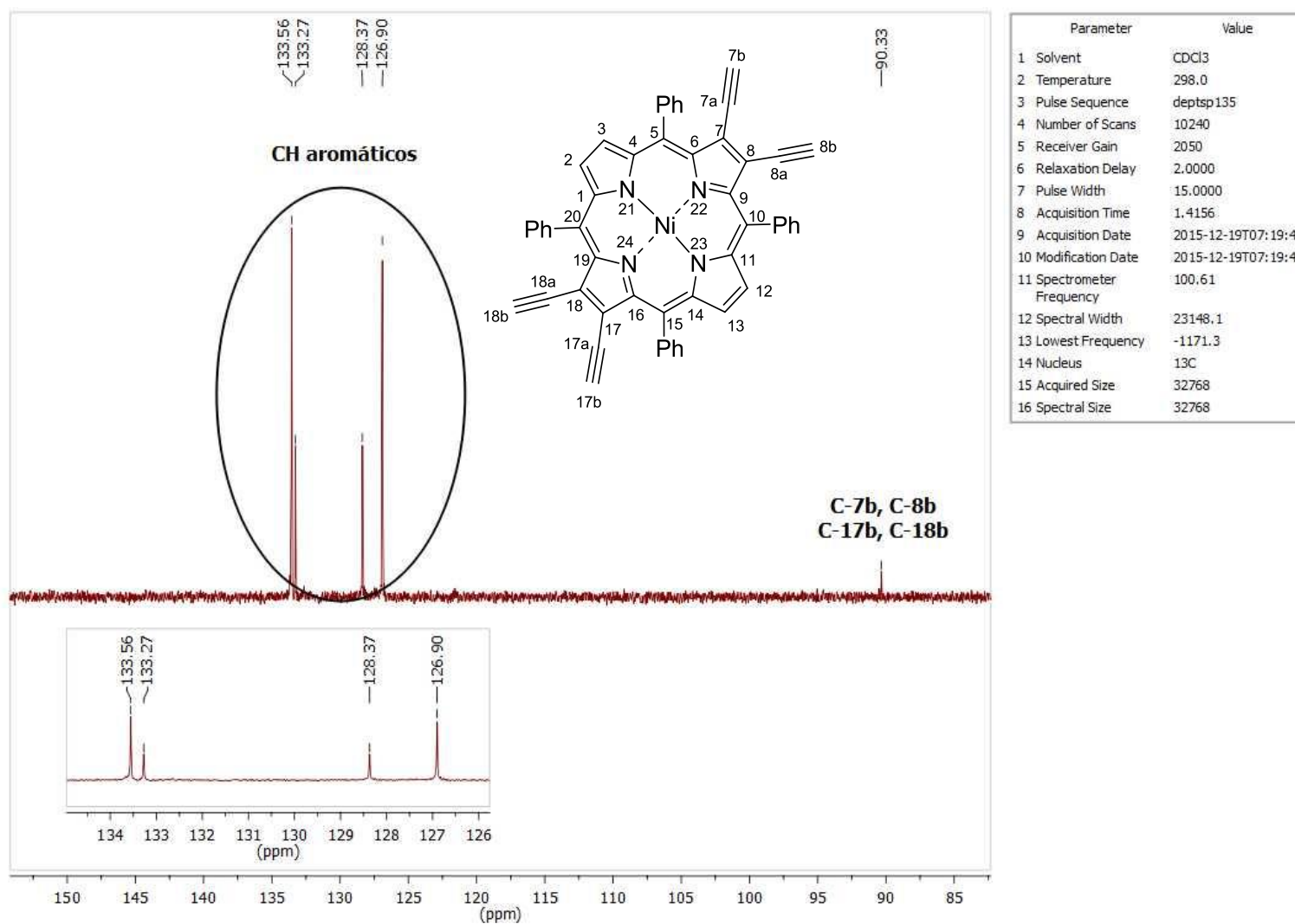


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135, CDCl_3) do composto **51**.

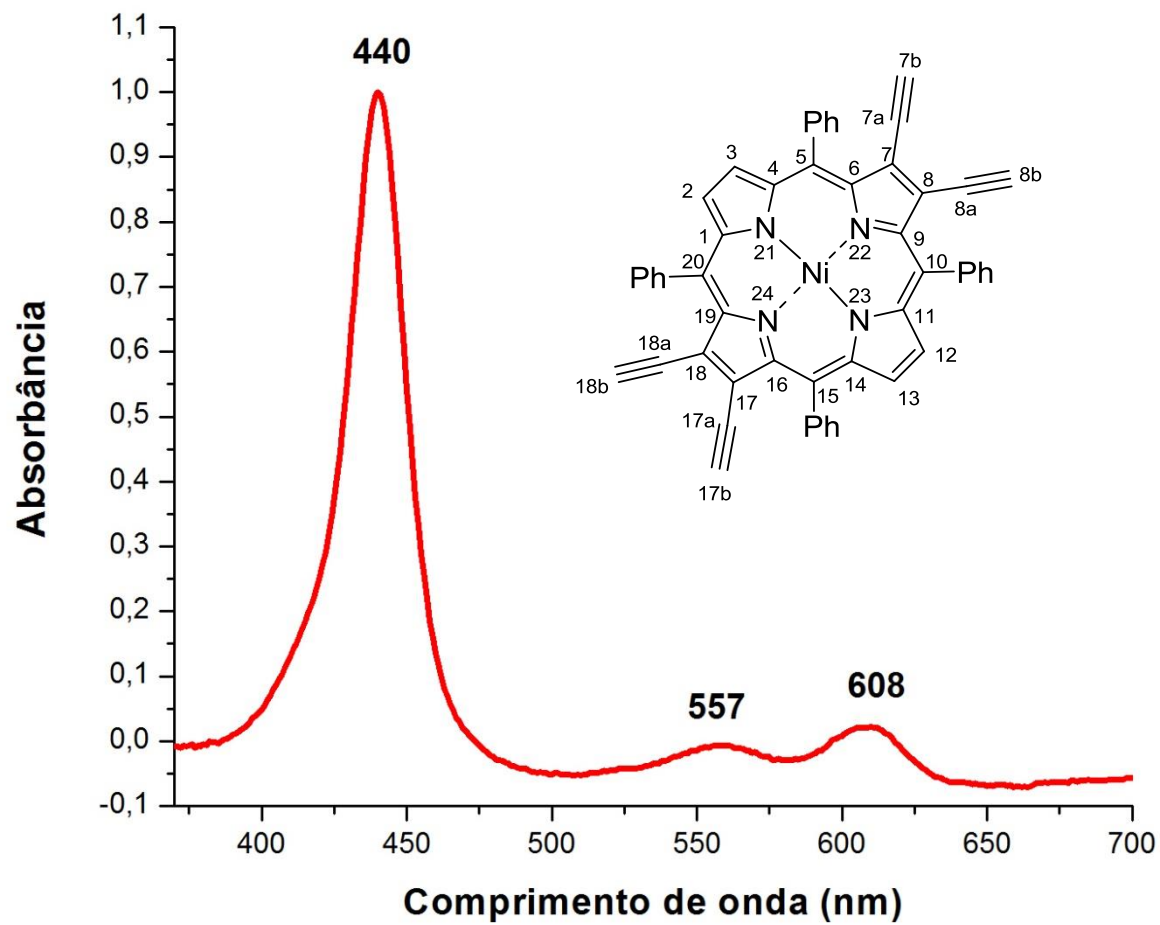


Figura 79: Espectro de UV-Vis em CH_2Cl_2 composto **51**.

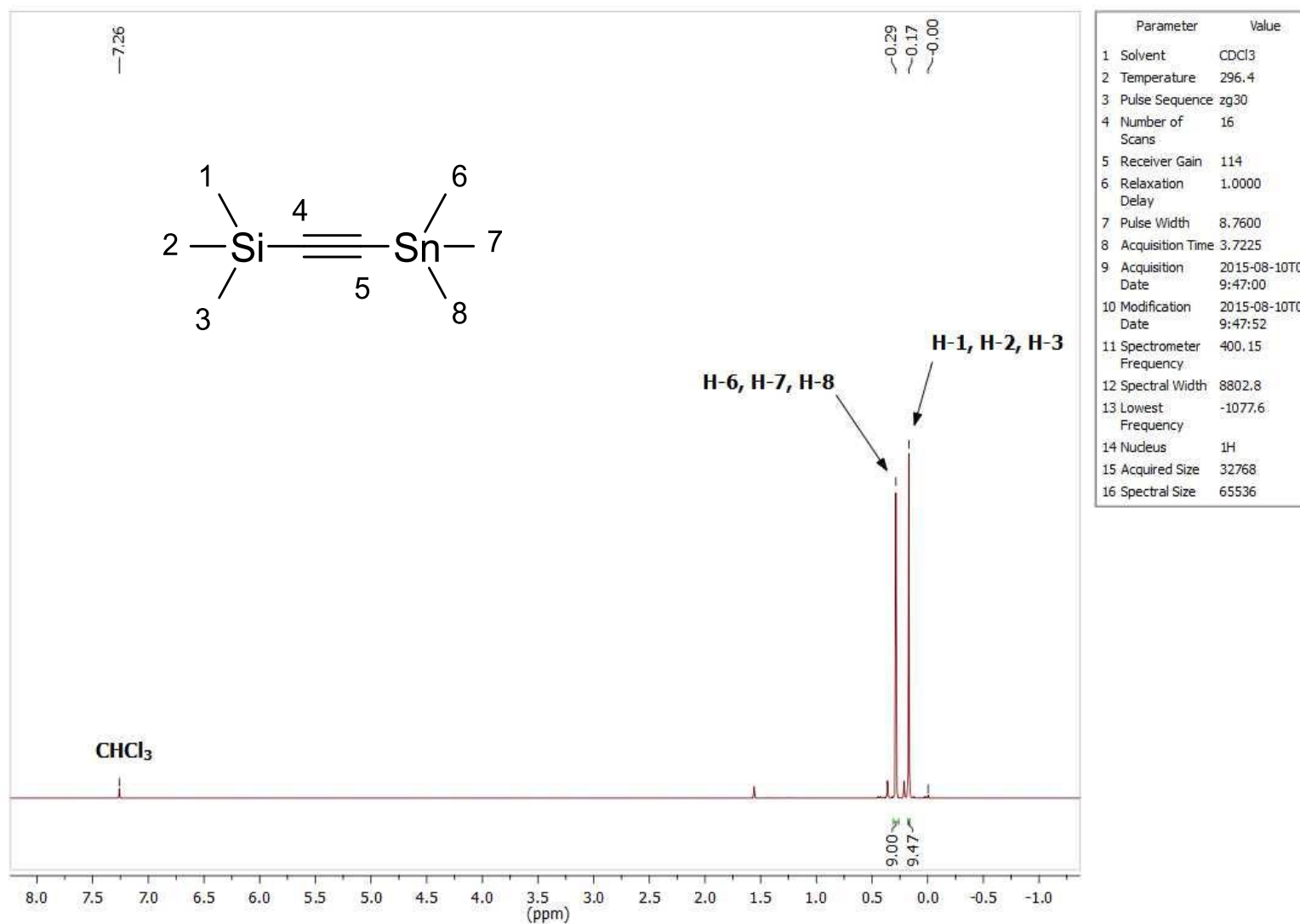


Figura 80: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 50c.

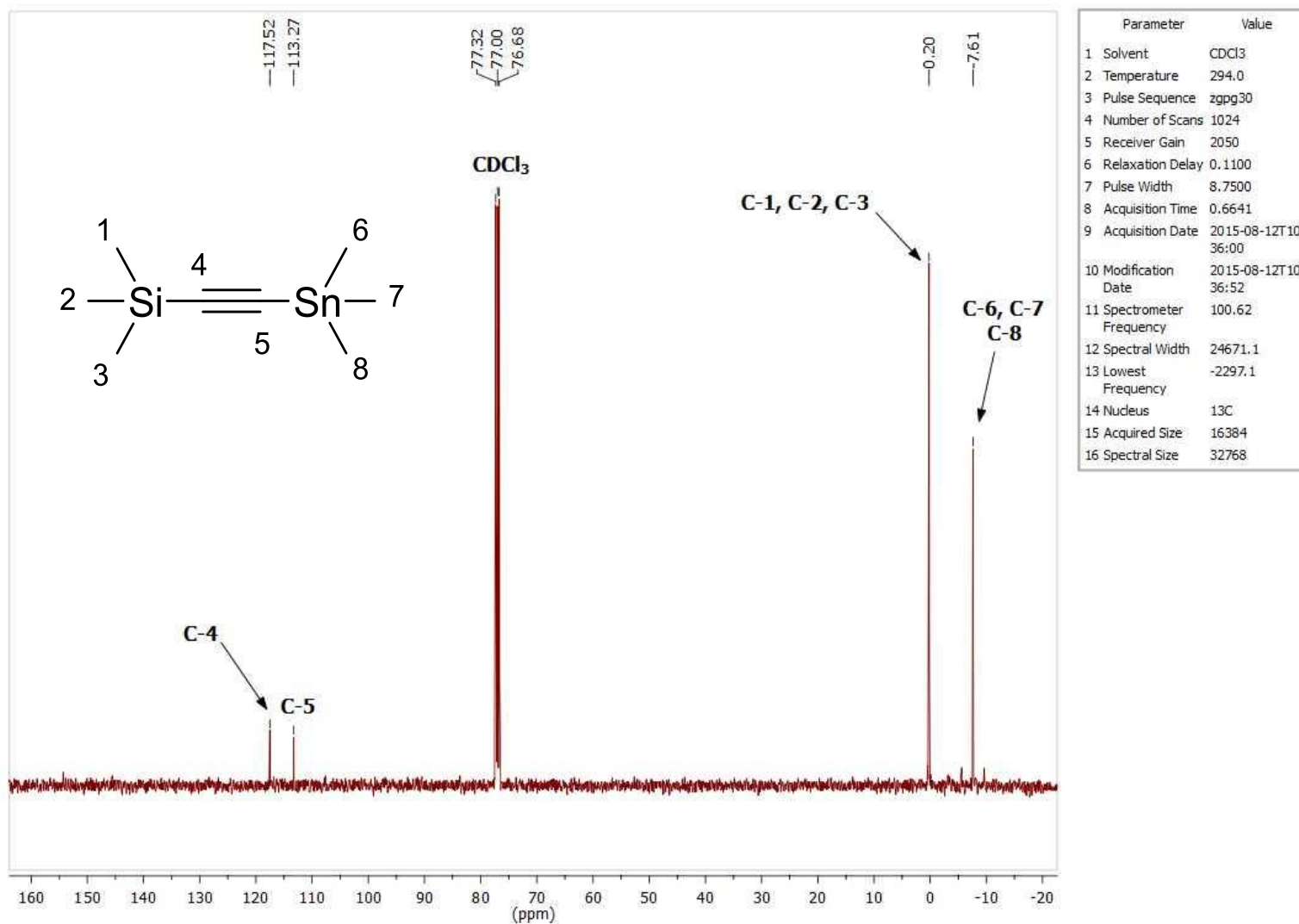


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **50c**.

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

¹ Oliveira, K. T.; Souza, J. M.; Gobo, N. R. S.; de Assis, F. F.; Brocksom, T. J. *Rev. Virtual Quim.*, **2015**, 7, 310.

² a) Fateeva, A.; Chater, P. A.; Ireland, C.P.; Tahir, A.A.; Khimyak, Y. Z.; Wiper, P.V.; Darwent, J. R.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chem.*, **2012**, 124, 7558. b) Wang, Z.; Medforth, C. J.; Shelnut, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16720. c) Mele, G.; Sole, del R.; Vasapollo, G.; García-López, E.; Palmisano, L.; Schiavello, M. *J. Catal.*, **2003**, 217, 334. d) Wang, C.; Li, J.; Mele, G.; Yang, G-M.; Zhang, F-X.; Palmisano, L.; Vasapollo, G. *Appl. Catal. B- Environ.*, **2007**, 76, 218.

³ a) Muniyappan, R. *J. Chem. Educ.*, **1955**, 32, 277. b) Dunning, H. N.; Moore, J. W.; Bieber, H.; Williams, R. B. *J. Chem. Eng. Data*, **1960**, 5, 546.

⁴ a) Rothemund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 625. b) Rothemund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2912.

⁵ Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.

⁶ 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. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3878.

⁷ a) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827. b) Chmielewski, P. J.; Latos-Grazynski, L.; Rachlewicz, K.; Glowiak, T. *Angew. Chem.*, **1994**, 33, 779. c) Ojadi, E. C. A.; Linschitz, H.; Gouterman, M.; Walter, R. I.; Lindsey, J. S.; Wagner, R. W.; Droupadi, P. R.; Wang, W. *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 13192.

- ⁸ Gonsalves, A. M. R.; Varejão, J. M. T. B.; Perena, M. M.; *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 635.
- ⁹ de Oliveira, K. T.; Momo, P. B.; de Assis, F. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J. *Curr. Org. Synthesis*, **2014**, 11, 42.
- ¹⁰ Delépine, M.; Pelletier, J.; Caventou, J. *J. Chem. Educ.*, **1951**, 28, 454.
- ¹¹ Stokes, G. G. *J. Chem. Soc.*, **1864**, 17, 304.
- ¹² Battersby, A.R. *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 507.
- ¹³ Chen, T.; Qiu, L.; Yang, Z.; Peng, H. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 5031.
- ¹⁴ Wang, X.-F.; Tamiaki, H. *Energy Environ. Sci.*, **2010**, 3, 94.
- ¹⁵ Teiten, M.-H.; Even, P.; Burgos, P.; Frochot, C.; Aubert, S.; Carré, M.-C.; Bolotine, L.; Merlin, J.-L.; Guillemin, F.; Viriot, M.-L. *C. R. Biologies*, **2002**, 325, 487.
- ¹⁶ Huang, P.; Lin, J.; Wang, S.; Zhou, Z.; Li, Z.; Wang, Z.; Zhang, C.; Yue, X.; Niu, G.; Yang, M.; Cui, D.; Chen, X. *Biomaterials*, **2013**, 34, 4643.
- ¹⁷ Pandey, R. K.; Goswami, L. N.; Chen, Y.; Gryshuk, A.; Missert, J. R.; Oseroff, A.; Dougherty, T. J. *Laser Surg. Med.*, **2006**, 38, 445.
- ¹⁸ Pires, S. M. G.; de Paula, R.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Santos, I. C. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Catal. Commun.*, **2009**, 11, 24.
- ¹⁹ Rahimi, R.; Tehrani, A. A.; Fard, M. A.; Sadegh, B. M. M.; Khavasi, H. *R. Catal. Commun.*, **2009**, 11, 232.
- ²⁰ Allison, R. R.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn.*, **2010**, 7, 61.
- ²¹ Ormond, A. B.; Freeman, H. S. *Materials*, **2013**, 6, 817.
- ²² Ethirajan, M.; Chen, Y.; Joshi, P.; Pandey, R.K. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 340.
- ²³ Tegos, G. P.; Anbe, M.; Yang, C.; Demidova, T. N.; Satti, M.; Mroz, P.; Janjua, S.; Gad, F.; Hamblin, M. R. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**, 50, 1402.

- ²⁴ Costa, D. C. S.; Gomes, M. C.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Almeida, A.; Tomé, J. P. C. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2012**, *11*, 1905.
- ²⁵ da Silva, A. P.; Kurachi, C.; Bagnato, V. S.; Inada, N. M. *Photodiagn. Photodyn.*, **2013**, *10*, 328.
- ²⁶(a) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnett, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Hauck, F. P.; Itô, S.; Langemann, A.; Le Goff, E.; Leimgruber, W.; Lwowski, W.; Sauer, J.; Valenta, Z.; Volz H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3800. (b) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.*, **1961**, *2*, 383.
- ²⁷ Fischer, H.; Orth, H. Die Chemie des Pyrrols; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1937**.
- ²⁸ (a) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 2912. (b) Aronoff, S.; Calvin, M. *J. Org. Chem.*, **1943**, *8*, 205. (c) Calvin, M.; Ball, R.H.; Aronoff, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 2259.
- ²⁹ (a) Crossley, M. J.; King, L. G. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4370. (b) Mironov, A. F.; Moskalchuk, T. V.; Shashkov, A. S. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2004**, *30*, 261.
- ³⁰ Pereira, M. M.; Monteiro, C. J. P.; Simões, A. V. C.; Pinto, S. M. A.; Abreu, A. R.; Sá, G. F. F.; Silva, E. F. F.; Rocha, L. B.; Dabrowski, J. M.; Formosinho, S. J.; Simões, S.; Arnaut, L. G. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9545.
- ³¹ Genady, A. R.; Gabel D. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2915.
- ³² (a) Brückner, C.; Dolphin, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3295. (b) Macalpine, J. K.; Boch, R.; Dolphin, D. *J. Porphyrins Phtalocyanines*, **2002**, *6*, 146.
- ³³ Bonnett, R.; Nizhnik, A. N.; Berenbaum, M. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1822.
- ³⁴ DiNello, R.K.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5196.

- ³⁵ (a) Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.*, **1997**, 1199. (b) Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron*, **2000**, *41*, 3065.
- ³⁶ 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. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8709.
- ³⁷ Uchoa, A. F.; de Oliveira, K. T.; Baptista, M. S.; Bortoluzzi, A. J.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8824.
- ³⁸ dos Santos, F. A. B.; Uchoa, A. F.; Baptista, M. S.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Dyes and Pigments*, **2013**, *99*, 402.
- ³⁹ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.*, **1999**, 1767.
- ⁴⁰ Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2306.
- ⁴¹ Gomes, A. T. P. C.; Leão, R. A. C.; Alonso, C. M. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Pinheiro, S.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 2270.
- ⁴² Gomes, A. T. P. C.; Leão, R. A. C.; da Silva, F. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Pinheiro, S.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Porphyrins Phtalocyanines*, **2009**, *13*, 247.
- ⁴³ de Assis, F. F.; de Souza, J. M.; Assis, B. H. K.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Dyes and Pigments*, **2013**, *98*, 153.
- ⁴⁴ (a) Battersby, A. R.; Dutton, C. J.; Fookes, C. J. R.; Turner, S. P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1235. (b) Battersby, A. R.; Fookes, C. J. R.; Snow, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 2725.

- ⁴⁵ (a) Strachan, J.-P.; O'Shea, D. F.; Balasubramanian, T.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3160. (b) Balasubramanian, T.; Strachan, J.-P.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7919.
- ⁴⁶ Garbo, G. M. *J. Photochem. Photobiol. B.*, **1996**, *34*, 109.
- ⁴⁷ Arnold, D. P.; Gaete-Holmes, R.; Johnson, A. W.; Smith, A.R.P.; Williams, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1978**, *1*, 1660.
- ⁴⁸ Morgan, A.R.; Garbo, G.M.; Rmnpersand, A.; Skalkos, D.; Keck, R.W.; Selman, S.H. *SPIE Conf. Proc.*, **1989**, *1065*, 146.
- ⁴⁹ Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4407.
- ⁵⁰ Li, G.; Pandey, S. K.; Graham, A.; Dobhal, M. P.; Mehta, R.; Chen, Y.; Gryshuk, A.; Rittenhouse-Olson, K.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 158.
- ⁵¹ Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4407.
- ⁵² Morgan, A.R.; Gupta, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5347.
- ⁵³ Clezy, P. S.; Mirza, A. H.; Ravi, B. N.; Thuc, L. *Aust. J. Chem.*, **1984**, *37*, 143.
- ⁵⁴ Uliana, M. P.; Pires, L.; Pratavieira, S.; Brocksom, T. J.; Oliveira, K. T.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2014**, *13*, 1137.
- ⁵⁵ Pandey, R. K.; Sumlinl, A. B.; Constantine, S.; Aoudia, M.; Potter, W. R.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Rodgers, M. A.; Smith. K. M.; Dougherty, T. J. *Photochem. Photobiol.*, **1996**, *64*, 194.
- ⁵⁶ Mettath, S.; Shibata, M.; Alderfer, J. L.; Senge, M. O.; Smith, K. M.; Rein, R.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1646.
- ⁵⁷ Roznyatovskiy, V. V.; Lee, C.-H.; Sessler, J. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1921.
- ⁵⁸ Finikova, O. S.; Cheprakov, A. V.; Beletskaya, I. P.; Carroll, P. J.; Vinogradov, S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 522.

- ⁵⁹ Finikova, O.; Cheprakov, A.; Beletskaya, I.; Vinogradov, S. *Chem. Commun.*, **2001**, 261.
- ⁶⁰ Carvalho, C. M. B.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 3302.
- ⁶¹ (a) Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 45. (b) Murashima, T.; Tsujimoto, S.; Yamada, T.; Miyazawa, T.; Uno, H.; Ono, N.; Sugimoto, N. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 113.
- ⁶² Jiang, L.; Zaenglein, R. A.; Engle, J. T.; Mittal, C.; Hartley, C. S.; Ziegler, C. J.; Wang, H. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6927.
- ⁶³ (a) Maiti, D. K.; Bhattacharjee, R.; Datta, A.; Banerjee, A. *J. Phys. Chem.*, **2013**, *117*, 23178. (b) Ahn G.; Lansiaux, A.; Goossens, J.; Bailly, C.; Baldeyrou, B.; Schifano-Faux, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Ryckebusch, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 8119. (c) Coffin, A. R.; Roussell, M. A.; Tserlin, E.; Pelkey, E. T. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6678.
- ⁶⁴ Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11427.
- ⁶⁵ Coffin, A. R.; Roussell, M. A.; Tserlin, E.; Pelkey, E. T. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6678.
- ⁶⁶ Ahn G.; Lansiaux, A.; Goossens, J.; Bailly, C.; Baldeyrou, B.; Schifano-Faux, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Ryckebusch, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 8119.
- ⁶⁷ Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1098.
- ⁶⁸ White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G.I. *Chem Innovation*, **2000**, *30*, 17.
- ⁶⁹ de Assis, F. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 1402.
- ⁷⁰ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**.

- ⁷¹ Kancharla, P.; Reynolds, K. A. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8375.
- ⁷² McMurry, J. E.; Melton, J. J. *Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- ⁷³ Ding, X-B; Furkert, D.P.; Capon, R.J.; Brimble, M.A. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 378.
- ⁷⁴ Routier,S.; Sauge, L.; Ayerbe,N.; Coudert, G.; Mérour, J-Y. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 589.
- ⁷⁵ Chakrabarty, M.; Kundu, T.; Harigaya, Y. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 2069.
- ⁷⁶ Kumar, G. P.; Rambabu, D.; Rao, M.V.B.; Pal, M. *Journal of Chemistry*, **2013**, *1*.
- ⁷⁷ Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2002**, 974.
- ⁷⁸ (a) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3905. (b) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.*, **1994**, *21*, 1-157.
- ⁷⁹ van Leusen, A.M.; Siderius, H.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13*, 5337.
- ⁸⁰ Kishino, H. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4589.
- ⁸¹ Wong, F. F. *et al. J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3452.
- ⁸² Oare, D. A. *et al. J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132.
- ⁸³ Carvalho, C. M. B.; Fujita, M. A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 9986.
- ⁸⁴ De Assis, F. F.; Souza, J. M.; Assis, B. H. K.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Dyes and Pigments*, **2013**, *98*, 153.
- ⁸⁵ Lindsey, J.S.; Schreiman, I.C.; Hsu, H.C.; Kearney, P.C.; Margueretz, A.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827.
- ⁸⁶ Yu, Z.; Ptaszek, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3708.
- ⁸⁷ Li, K.; Guo, C.; Chen, Q. *Synlett* , **2009**, 2867.
- ⁸⁸ (a) Shanmugathan, S.; Johnson, C .K.; Edwards, C.; Matthews, E.K.; Dolphin, D.; Boyle, R. W. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, *4*, 228. (b)

-
- Shi, B.; Boyle, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2002**, *1*, 1397. (c) Deshpande, R.; Jiang, L.; Schmidt, G.; Rakovan, J.; Wang, X.; Wheeler, K.; Wang, H. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4251. (d) Setsune, J.-I. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2004**, *8*, 93. (e) Sharman, W. M.; van Lier, J. E. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, *4*, 441.
- ⁸⁹ Chumakov, D. E.; Khoroshutin, A. V.; Anisimov, A. V.; Kobrakov, K. I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2009**, *45*, 259.
- ⁹⁰ (a) Kumar, P. K.; Bhyrappa, P.; Varghese, B. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4849. (b) Li, K.-L.; Guo, C. -C.; Chen, Q. -Y. *Synlett*, **2009**, *17*, 2867.
- ⁹¹ Crossley, M. J.; Burn, P. L.; Chew, S. S.; Cuttance, F. B.; Newsom, I. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1564.
- ⁹² Kadish, K.M.; Araullo-McAdams, C.; Han, B.C.; Franzen, M.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8364.
- ⁹³ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084.
- ⁹⁴ Boerner, L.J. K.; Mazumder, S.; Pink, M.; Baik, M.-H.; Zaleski, J. M. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14539.
- ⁹⁵ Wu, Y.-T.; Bandera, D.; Maag, R.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10729.