

Nelson António Melo Pereira

REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO NA SÍNTESE DE NOVOS DIPIRROMETANOS E HIDROPORFIRINAS

Tese de doutoramento em Química, ramo de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e pelo Professor Doutor Arménio Coimbra Serra e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nelson António Melo Pereira

REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO NA SÍNTESE DE NOVOS DIPIRROMETANOS E HIDROPORFIRINAS

Tese de doutoramento em Química, ramo de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e pelo Professor Doutor Arménio Coimbra Serra e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ao meu saudoso pai, à minha mãe e à minha irmã

Agradecimentos

O trabalho apresentado nesta tese foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, a quem agradeço os constantes ensinamentos e transmissão de sabedoria que resultou num enorme *upgrade* dos meus conhecimentos em química. Desejo expressar também o meu agradecimento ao Doutor Arménio Coimbra Serra, co-orientador no desenvolvimento dos trabalhos, por todo o apoio e esclarecimentos prestados.

Ao Professor Mathias Senge desejo apresentar a minha gratidão pela oportunidade que me foi concedida de poder integrar o seu grupo de investigação, num período de 3 meses, no Trinity College em Dublin, assim como, agradecer a sua constante disponibilidade no esclarecimento de dúvidas. Não poderia deixar de agradecer a todos os colegas do grupo no TCD pela amizade, facilitando a minha integração.

Ao Professor Hugh Burrows agradeço a colaboração nos estudos fotoquímicos, bem como à Liliana Martelo e Sofia Fonseca. A minha gratidão vai, igualmente, para o Doutor Américo Lemos pela colaboração numa parte dos estudos desenvolvidos, assim como para a Doutora Filomena Botelho e para a Mafalda Laranjo a realização dos estudos da actividade biológica. Grato também à Sabrina Oliveira pela colaboração nos estudos biológicos. À Doutora Marta Piñeiro o meu agradecimento pela contribuição nos estudos de PDT. À Doutora Elisa Serra e à Doutora Dina Murtinho o meu obrigado pelo apoio e esclarecimentos prestados. Ao Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz agradeço a realização das análises de RMN, à Sílvia Gramacho os de infravermelho e ao Doutor José Paixão a de cristalografia de raios-X. Agradeço também à dona Lurdes toda a ajuda prestada no laboratório.

Um enorme agradecimento a todos os colegas e amigos de laboratório, em especial ao Bruno, à Bruna, à Susana, à Fernanda, à Dora, à Isabel, à Ana, à Sónia e ao Albertino pelo companheirismo e amizade, tal como aos estagiários Carles e Rita.

Grato ao Professor António M. d'Albuquerque Rocha Gonçalves por me ter dado a oportunidade de integrar, há nove anos, o grupo de Química Orgânica.

Agradeço ao Centro de Química da Universidade de Coimbra o acolhimento para a realização destes estudos e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) a atribuição da bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/61573/2009).

Grato a todos os meus amigos, dos quais destaco os meus pais, a minha irmã Susana e a Patrícia, cuja gratidão para com eles é imensurável. Obrigado por tudo.

Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Abreviaturas.....	v
Nomenclatura.....	ix
Preâmbulo.....	xiii
Capítulo 1 - Introdução.....	1
1.1. Compostos pirrólicos: considerações gerais.....	2
1.2. A importância dos dipirrometanos.....	5
1.3. Aplicações dos macrociclos tetrapirrólicos.....	13
1.3.1. Terapia fotodinâmica (PDT).....	13
1.3.2. Macrociclos tetrapirrólicos usados em PDT.....	15
1.4. Reações de ciclo-adição.....	19
1.4.1. Reações de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos.. ...	19
1.4.2. Reações dipolares com aniões metil azafulvênio e diazafulvênio.....	33
1.5. Referências.....	44
Capítulo 2 - Dipirrometanos α-funcionalizados com oximas e hidrazonas.....	55
2.1. Funcionalização de dipirrometanos: introdução.....	56
2.2. Reação de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com azo-alquenos.....	62
2.3. Reação de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com nitroso-alquenos.....	72
2.4. Conclusão.....	77
2.5. Referências.....	78

Capítulo 3 - <i>bis</i>-hetero-Diels-Alder na síntese de dipirrometanos.....	81
3.1. Síntese de dipirrometanos: introdução.....	82
3.2. Dupla reacção de ciclo-adição de azo-alquenos com pirrol	88
3.3. Dupla reacção de ciclo-adição de nitroso-alquenos com pirrol	95
3.4. Conclusão	100
3.5. Referências	101
Capítulo 4 - Ciclo-adição [8π+2π] na síntese de novos fotossensibilizadores..	103
4.1. Síntese de hidroporfirinas: introdução.....	104
4.2. Clorinas e bacterioclorinas: reacção de aniões metil diazafulvénio com porfirinas.....	113
4.3. Derivatização das clorinas	132
4.4. Propriedades fotofísicas	139
4.5. Estudos de citotoxicidade <i>in vitro</i> após PDT	146
4.6. Conclusão	151
4.7. Referências	154
Capítulo 5 - Perspectivas futuras.....	161
Capítulo 6 – Experimental.....	167
6.1. Reagentes, solventes e instrumentação	168
6.2. Síntese dos compostos.....	170
6.2.1. Referentes ao Capítulo 2.....	170
6.2.2. Referentes ao Capítulo 3.....	183
6.2.3. Referentes ao Capítulo 4.....	189
6.3. Fotofísica dos compostos	216
6.4. Estudos biológicos <i>in vitro</i>	217
6.4.1. Cultura das células	217

6.4.2. Captação dos fotossensibilizadores	217
6.4.3. Tratamento fotodinâmico	217
6.4.4. Avaliação da citotoxicidade	218
6.5. Referências	219

Resumo

O estudo, que originou esta tese de Doutorado, teve como objectivos principais o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção de dipirrometanos funcionalizados com hidrazonas e oximas e, além disso, a síntese de novas clorinas e bacterioclorinas (hidroporfirinas) com características ideais para a sua aplicação como fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica (PDT). Esses objectivos foram alcançados através de dois tipos de reacções de ciclo-adição, reacções de hetero-Diels-Alder e de ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$.

Foi descrita uma nova funcionalização-1,9 de dipirrometanos, baseada em reacções de hetero-Diels-Alder de azo- e nitroso-alquenos. Os dipirrometanos participam em reacções de ciclo-adição com azo- e nitroso-alquenos, gerados *in situ* a partir de α -halo-hidrazonas e α -halo-oximas, respectivamente, originando derivados com cadeias contendo hidrazonas e oximas. Em ambos os casos, os ciclo-adtuctos formados inicialmente sofrem abertura de anel, possibilitando a aromatização das unidades pirrólicas. Controlando a estequiometria da reacção, é possível obter derivados mono- ou *bis*-funcionalizados, alargando o leque de futuras aplicações. É importante realçar que estas reacções são consideravelmente mais rápidas em meios aquosos, passando de 2-3 dias de reacção, em meios orgânicos, para 2-3 horas. A redução do grupo oxima do 5,5-dietil-1-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroximinoetil)dipirrometano, a amina, permitiu obter uma nova classe de dipirrometanos funcionalizados com α -aminoésteres.

Foi desenvolvida uma nova estratégia de síntese "on-water" de dipirrometanos 5-substituídos. Duas reacções de Diels-Alder consecutivas ("one-pot") de azo- e nitroso-alquenos, gerados a partir α,α -di-halo-hidrazonas e α,α -di-halo-oximas, respectivamente, com pirrol, permitiram a síntese eficiente de dipirrometanos *meso*-substituídos com hidrazonas e oximas. Estes resultados demonstraram a vantagem do uso de meios aquosos, levando a tempos reaccionais reduzidos. Através desta metodologia sintética, conseguiu-se introduzir grupos funcionais não muito usuais neste tipo de compostos dipirrólicos.

Foi descrita a síntese de uma nova classe de clorinas e bacterioclorinas que apresentam uma estabilidade considerável para macrociclos tetrapirrólicos do tipo hidroporfirinas. Apresentámos, pela primeira vez, uma reacção de ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ envolvendo porfirinas que, ao reagirem com aniões metil diazafulvénio, gerados a partir da extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, originaram clorinas fundidas com o sistema 4,5,6,7-tetra-

hidropirazolo[1,5-*a*]piridina. Os melhores resultados foram encontrados sob irradiação de micro-ondas em apenas 20 minutos de reacção. As *meso*-tetraarilclorinas participam igualmente na ciclo-adicção [$8\pi+2\pi$] com os aniões metil diazafulvénio formando novas bacterioclorinas fundidas com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina numa forma *síte*-, regio- e estereosselectiva.

Dados de absorção no UV-Vis e de fluorescência mostraram que as clorinas e bacterioclorinas apresentam intensas bandas de absorção em 650 nm e 730 nm, respectivamente, na desejada “janela” terapêutica para PDT (600-800 nm). Essas características fotofísicas, requeridas para PDT, aliada a uma boa estabilidade, levou-nos a avaliar a actividade biológica, como fotossensibilizadores, de algumas dessas clorinas em linhas celulares do melanoma.

A redução dos grupos ésteres, presentes no anel fundido, a hidroximetilos permitiu aumentar a hidrofiliidade das clorinas, que foi determinante nos estudos de PDT que realizámos. O derivado di-hidroximetilo da *meso*-tetrafenilclorina, com um $IC_{50} = 31$ nM numa determinada linha celular do melanoma, colocou-o entre os mais eficientes em células tumorais do melanoma. O interesse deste tipo de fotossensibilizadores é reforçado pela elevada citotoxicidade observada em células do melanoma do tipo melanótico que, normalmente, apresentam alguma resistência ao tratamento de PDT, por interferência da melanina.

Algumas das clorinas foram derivatizadas. Foi encontrada uma via para a transformação dos grupos ésteres, presentes no anel fundido, a grupos azidas. A presença de grupos azidas nestas hidroporfirinas abriu a porta à sua exploração em reacções químicas de “click”. Aliás, estudos preliminares evidenciam que estas clorinas com azidas formam bioconjugados, por reacções de “click”, com determinadas biomoléculas, possibilitando, no futuro, uma maior selectividade destes fotossensibilizadores para os tumores.

Globalmente, apresentámos os primeiros exemplos de reactividade de azo- e nitroso-alquenos com compostos dipirrólicos e a descrição, pela primeira vez, numa ciclo-adicção [$8\pi+2\pi$] de aniões metil diazafulvénio com macrociclos tetrapirrólicos. Estes estudos originaram um vasto leque de compostos com elevadas potencialidades para aplicações biológicas.

Abstract

The main goals of the study that led to this PhD thesis were, first of all, the development of new synthetic methods to obtain dipyrromethanes functionalized with hydrazones and oximes and, secondly, the synthesis of new chlorins and bacteriochlorins (hydroporphyrins) with ideal characteristics for being used as photosensitizers in photodynamic therapy (PDT). These objectives were achieved with two types of cycloaddition reactions, hetero-Diels-Alder and $[8\pi + 2\pi]$ cycloaddition reactions.

A new 1,9-functionalization of dipyrromethanes based on hetero-Diels–Alder reaction of azo- and nitrosoalkenes was developed. Dipyrromethanes participate in cycloadditions with azo- and nitrosoalkenes, generated *in situ* from α -halohydrazones and α -halohydrazones, respectively, giving derivatives with side chains containing hydrazones and oximes. In both cases the initially formed cycloadducts undergo ring opening, allowing the aromatization of the pyrrolic units. By controlling the reaction stoichiometry it is possible to get mono or *bis*-functionalized derivatives, thus widening the range of future applications. It must be emphasized that these reactions are considerably quicker in aqueous media, going from 2-3 days in organic media to 2-3 hours. The reduction of oxime moiety of 1-(2'-ethoxycarbonyl-2'-hydroxyiminoethyl)-5,5-diethyldipyrromethane to amine led to a new class of dipyrromethanes functionalized with α -amino esters.

A novel “on-water” synthetic strategy to 5-substituted dipyrromethanes was achieved. Two consecutive Diels-Alder reactions (one-pot) of azo-alkenes or nitrosoalkenes, generated from α,α -dihalohydrazones or α,α -dihalooximes, respectively, with pyrrole, gave hydrazone or oxime *meso*-substituted dipyrromethanes in good yields. Our results demonstrated the advantage of the use of aqueous media which leads to reduced reaction times. With this synthetic methodology we were able to introduce functional groups which are unusual in this type of dipyrrolic compounds.

The synthesis of a new class of chlorins and bacteriochlorins, exhibiting considerable stability for hydroporphyrinic tetrapyrrolic macrocycles, was described. We presented a new and unprecedented $[8\pi+2\pi]$ cycloaddition of diazafulvenium methides, generated by thermal extrusion of sulfur dioxide from 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*c*][1,3]thiazoles, with porphyrins, affording chlorins fused with a 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridine. The best results were obtained in just 20 minutes under microwave irradiation. *meso*-Tetraarylchlorins also participate in cycloadditions

with diazafulvenium methides to afford new 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-fused bacteriochlorins with site-, regio-, and stereoselectivity.

UV-Vis absorption and fluorescence data have shown that the chlorins and bacteriochlorins exhibit intense absorption bands at 650 nm and 730 nm, respectively, in the desired therapeutic window for PDT (600-800 nm). These favorable photophysical characteristics, combined with high stability, led us to evaluate the biological activity of some of the chlorins as photosensitizers in melanoma cell lines.

The reduction of the fused ring ester groups to hydroxymethyl increased the hydrophilicity of chlorins which was crucial in our PDT studies. The dihydroxymethyl derivative of *meso*-tetraphenylchlorin has an $IC_{50} = 31$ nM in a melanoma cell line, making this photosensitizer one of the most photoactive in melanoma cells. The interest of this type of photosensitizers is enhanced by the high cytotoxicity observed in melanotic melanoma cell type which normally presents some resistance to PDT treatment by the action of melanin.

Some of the chlorins were derivatized. A route to convert the ester groups present in the fused ring to azides was found. The presence of the azides in these hydroporphyrins opened a new door to their study in click chemistry. Indeed, preliminary studies showed that these chlorins with azides form bioconjugates with certain biomolecules, from "click" reactions, which will allow, in the future, greater selectivity of these photosensitizers to tumors.

Overall, the first examples of reactivity of azo- and nitrosoalkenes towards dipyrrolic compounds as well as an unprecedented $[8\pi+2\pi]$ cycloaddition of 1,2-diazafulvenium methides with tetrapyrrolic macrocycles was described. These studies led to a wide range of compounds with high potential for biological applications.

Abreviaturas

Ac	Grupo acetilo
AMD	Degeneração macular associada ao envelhecimento (do inglês <i>age related macular degeneration</i>)
Ar	Derivados do fenilo
aq.	Aquoso
Bn	Grupo benzilo
BODIPY	4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (do inglês <i>boron-dipyrromethene</i>)
Bu	Grupo butilo
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo (do inglês <i>dimethyl acetylenedicarboxylate</i>)
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona
DEPT	do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
equiv.	Equivalentes
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
ESI	Ionização por electrospray (do inglês <i>electrospray ionisation</i>)
Et	Grupo etilo
ET	Estado de transição
ex.	Exemplo
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (do inglês <i>Food and Drug Administration</i>)
HMBC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	Do inglês <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>

HOMO	Orbital molecular ocupada de maior energia (do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HSQC	Do inglês <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hp	Hematoporfirina
HpD	Derivado da Hematoporfirina (do inglês <i>hematoporphyrin derivative</i>)
IBILI	Instituto Biomédico de Investigação em Luz e Imagem
IC ₅₀	Concentração que inibe a proliferação celular em 50% (do inglês <i>50% inhibitory concentrations</i>)
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
IV	Espectroscopia de Infravermelho
LUMO	Orbital molecular desocupada de menor energia (do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m	multiplete
M	lão molecular
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperóxibenzóico
Me	Grupo metilo
Ms	Grupo mesilo
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (do inglês <i>(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide</i>)
MW	Micro-ondas (do inglês <i>microwave</i>)
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NOESY	Do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
Npe6	Mono- <i>L</i> -aspartil-clorina e6
PDT	Terapia Fotodinâmica (do inglês <i>Photodynamic Therapy</i>)
P.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Singleto
sl	Singleto largo
T	Temperatura

t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TCA	Ácido tricloroacético (do inglês <i>trichloroacetic acid</i>)
1,2,4-TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
TFA	Ácido trifluoroacético (do inglês <i>trifluoroacetic acid</i>)
TFAA	anidrido trifluoroacético (do inglês <i>trifluoroacetic anhydride</i>)
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina (do inglês <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Grupo tosilo
UV-Vis	Espectroscopia de ultravioleta-visível

Nomenclatura

Seguiu-se, de uma forma geral, a nomenclatura recomendada pela IUPAC,^{1,2} recorrendo, em certos casos, aos nomes triviais por uma questão de simplificação.

Adoptou-se a seguinte numeração para os dipirrometanos (Figura I).³

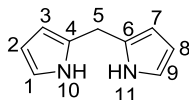


Figura I

Existem dois sistemas de nomenclatura para os macrociclos tetrapirrólicos, o de Fischer⁴ e o da IUPAC.³ Na nomenclatura de Fischer as unidades pirrólicas são identificadas pelas letras A, B, C e D e os carbonos periféricos desses anéis encontram-se nas posições β -pirrólicas, numeradas de 1 a 8 (Figura II). Os carbonos metínicos que estabelecem a ligação entre essas unidades estruturais são identificados pelas letras do alfabeto grego α , β , γ , δ que se encontram nas designadas posições *meso*. Os carbonos adjacentes aos azotos são designados por α -pirrólicos e são numerados de 1' a 8'.

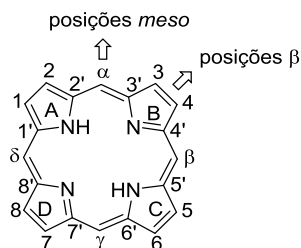


Figura II

O mesmo autor adoptou ainda nomes triviais para um vasto número de compostos desta família, relacionados com a função ou a ocorrência natural dos mesmos (exemplos na Figura III).

¹ A. C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A. P. Rauter and J. A. R. Rodrigues, *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos (Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Brasileira)*, Lidel, Lisboa, 2002.

² A. D. McNaught, P. A. S. Smith, *Nomenclature of Heterocyclic Compounds*. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1984.

³ G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.*, 1987, **59**, 779-832.

⁴ H. Fischer and H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1934.

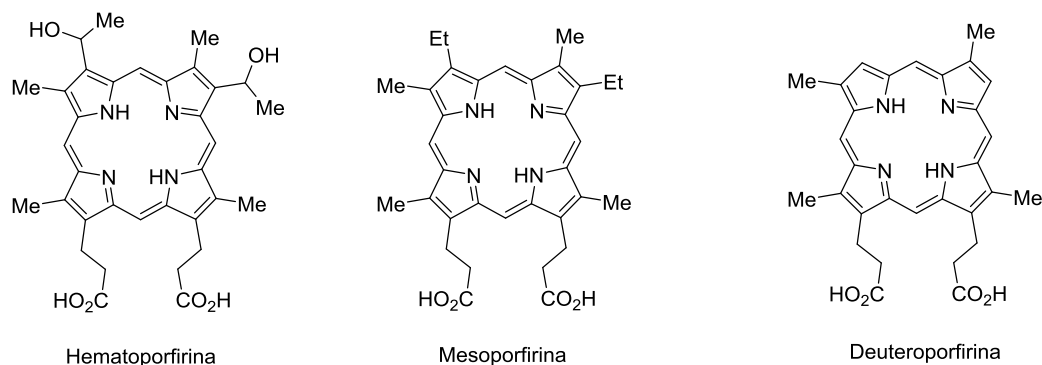


Figura III

No sistema IUPAC, os átomos de carbono são numerados de 1 a 20 e os átomos de nitrogênio de 21 a 24 (Figura IV). Neste sistema, as posições *meso* correspondem aos números 5, 10, 15 e 20 e os grupos substituintes são referenciados pelo número do átomo de carbono ao qual se encontram ligados e ordenados alfabeticamente (Figura III). No entanto, a IUPAC admite a utilização duma nomenclatura semi-sistemática, onde é permitida a utilização dos nomes triviais propostos por Fischer. Os nomes IUPAC das 2,3-di-hidroporfirinas e 7,8,17,18-tetra-hidroporfirinas podem também ser substituídos pelos respectivos nomes triviais clorina e bacterioclorina (Figura IV).

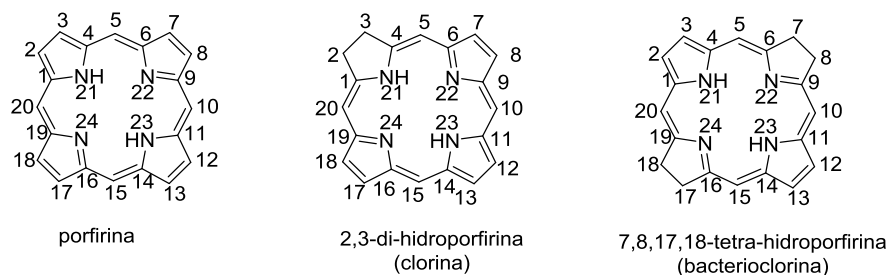


Figura IV

Ao longo da tese foi utilizada a nomenclatura IUPAC, usando em certos casos, os nomes triviais por simplificação. Na numeração das clorinas e bacterioclorinas com anéis fundidos seguimos a adoptada neste tipo de sistemas (exemplo na Figura V).⁵

⁵ A. M. G. Silva, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva and J. A. S. Cavaleiro, *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, **70**, 2306-2314.

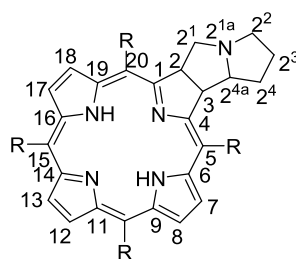


Figura V

A nomenclatura dos aniões metil azafulvénio e aniões metil diazafulvénio foi adaptada do inglês *azafulvenium methide* e *diazafulvenium methide*, considerando o catião azafulvénio ou diazafulvénio como um substituinte do anião metilo.⁶

⁶ M. I. L. Soares, *A química de dipolos conjugados na síntese de pirróis e pirazóis*, tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, 2007.

Preâmbulo

O trabalho descrito nesta Tese de Doutoramento em Química centra-se no desenvolvimento de novos dipirrometanos e macrociclos tetrapirrólicos do tipo clorinas e bacterioclorinas. Na delineação do projecto que originou esta tese, um dos factores determinantes para o estudo deste tipo de compostos pirrólicos foram, sem dúvida, as suas enormes potencialidades que, ao longo de vários anos, têm sido exploradas em diversas áreas da Química. Na Introdução (Capítulo 1) são abordadas algumas aplicações de dipirrometanos, especialmente como precursores de porfirinas e corantes do tipo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY). No que concerne aos macrociclos tetrapirrólicos a relevância vai para as aplicações na área biológica, nomeadamente em Terapia Fotodinâmica (PDT).

O estudo que é aqui apresentado foca-se, mais concretamente, em dois tipos reacções de ciclo-adição: em primeiro, reacções de Diels-Alder de nitroso- e azo-alquenos que originam a funcionalização-1,9 de dipirrometanos (Capítulo 2) ou a síntese de dipirrometanos 5-substituídos (Capítulo 3); em segundo, reacções 1,7-dipoares de espécies do tipo anião metil diazafulvénio com porfirinas, levando à formação de novas clorinas e bacterioclorinas (Capítulo 4). Convém, contudo, contextualizar a elaboração do plano para a realização destes estudos. A reactividade, por um lado, de nitroso- e azo-alquenos e, por outro, de aniões metil aza- e diazafulvénio, abordada num sub-capítulo da Introdução, tem sido amplamente explorada pelo grupo de investigação da Professora Teresa Pinho e Melo da Universidade de Coimbra. Por outro lado, a minha Dissertação de Mestrado tinha-se centrado na síntese de porfirinas como fotossensibilizadores para PDT. A possibilidade, inicialmente só no papel, de obter compostos bastante interessantes da reacção dos intermediários acima referidos com dipirrometanos e porfirinas, serviu de base para a idealização do plano de trabalhos.

Além dos capítulos já referidos, no Capítulo 5 são expostas algumas perspectivas futuras e no Capítulo 6 está a descrição experimental, portanto, a tese encontra-se dividida num total de 6 Capítulos. Os Capítulos 2, 3 e 4 são iniciados como uma pequena introdução, para enquadramento do tema em causa, e finalizam com uma conclusão.

De realçar que, no Capítulo 4, além da síntese de clorinas e bacterioclorinas, são apresentadas algumas das suas características fotofísicas, e os resultados da actividade biológica em PDT de alguns desses fotossensibilizadores.

O trabalho apresentado nesta tese foi realizado, no período entre Novembro de 2009 e Dezembro de 2013, no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, com a excepção de uma estadia de 3 meses no Grupo de Investigação do Professor Mathias Senge no *School of Chemistry* do Trinity College em Dublin. O trabalho é original, excepto quando devidamente referenciado, e não foi submetido para a obtenção de qualquer grau noutra universidade.

Parte dos resultados aqui descritos deram origem à publicação de 4 artigos originais em revista científica e foram ainda apresentados em comunicações, orais e em painel, em conferências científicas nacionais e internacionais. Foi ainda publicado um artigo de revisão no decurso do Doutoramento.¹ Além disso, foram obtidos resultados que não puderam ser abordados nesta tese, por questões de confidencialidade, e que originaram um pedido provisório de patente.

¹ Nelson A. M. Pereira, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, *Recent Developments in the Synthesis of Dipyrromethanes. A Review*, *Organic Preparations and Procedures International*, 2014, **46**, 183-213.

Capítulo 1

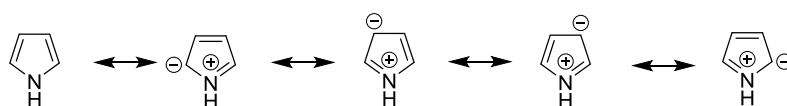
Introdução

1.1. Compostos pirrólicos: considerações gerais	2
1.2. A importância dos dipirrometanos	5
1.3. Aplicações dos macrociclos tetrapirrólicos.....	13
1.3.1. Terapia fotodinâmica (PDT).....	13
1.3.2. Macrociclos tetrapirrólicos usados em PDT.....	15
1.4. Reacções de ciclo-adição	19
1.4.1. Reacções de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos.. ...	19
1.4.2. Reacções dipolares com aniões metil azafulvénio e diazafulvénio.....	33
1.5. Referências	44

1.1. Compostos pirrólicos: considerações gerais

A história do pirrol remonta a 1834, quando Runge designou de pirrol uma fracção obtida a partir da destilação dum alcatrão que, na presença de ácidos minerais, causavam uma coloração vermelha em lascas de madeira.¹ Essa designação foi mantida por Anderson que, mais tarde, isolou o pirrol numa forma mais pura por destilação de óleos de ossos.² No entanto, a sua estrutura só foi estabelecida em 1870 por Baeyer e Emmerling.³

O pirrol pertence ao conjunto de estruturas heterocíclicas aromáticas de cinco membros, tendo o nitrogénio como único heteroátomo. Esta aromaticidade resulta da contribuição de 5 orbitais p, quatro dos carbonos e uma do nitrogénio, envolvendo seis electrões π deslocalizados. O pirrol tem seis electrões distribuídos por cinco átomos, como se pode observar pelas estruturas de ressonância (Esquema 1.1). Portanto, apresenta uma densidade electrónica π em cada carbono, por exemplo, maior do que o benzeno.⁴



Esquema 1.1.

Os dipirrometanos e dipirrometenos são compostos constituídos por duas unidades pirrólicas ligadas entre si pelas posições α através de uma ponte metilénica ou metínica, respectivamente (Figura 1.1). Do ponto de vista estrutural, e considerando a disposição relativa dos átomos de nitrogénio, os dipirrometanos apresentam um único confórmero, enquanto os dipirrometenos, devido à maior rigidez rotacional criada pela ponte metínica, podem apresentar três conformações, *Z-syn*, *Z-anti* e *E-syn*.⁵ O facto de os dipirrometenos apresentarem um maior grau de insaturação faz com que possuam uma conjugação de 12 electrões π deslocalizados e apresentem, na forma livre ou complexados com metais ou boro, características de absorção e emissão de luz bastante interessantes.⁶⁻⁸

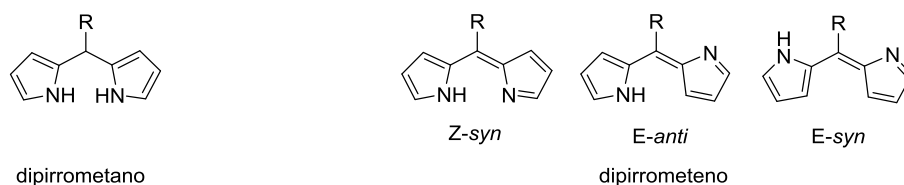


Figura 1.1. Representação da estrutura conformacional dum dipirrometano (esquerda) e dum dipirrometeno (direita).

Dos compostos tetrapirrólicos, as porfirinas e seus derivados (Figura 1.2) encontram-se entre as estruturas mais importantes. O termo porfirina deriva dos antepassados gregos da palavra *phurpura* e, como o próprio nome indica, designava a cor púrpura.⁹ Em 1884, Nencki,¹⁰ isolou a primeira porfirina numa forma pura a partir do heme, um hidrocloreto da hematoporfirina. Kuster,¹¹ em 1912, foi o primeiro a propor a estrutura da porfirina **1.1**. No entanto, foi com Fisher,¹² em 1926, que a representação estrutural numa porfirina foi confirmada quando sintetizou a etioporfirina.

Os macrociclos porfirínicos são compostos constituídos por quatro anéis pirrólicos ligados entre si, por quatro ligações metínicas, apresentando um sistema altamente conjugado. Dos 22 electrões π da estrutura base das porfirinas, 18 formam um sistema conjugado aromático que segue a regra de Huckel ($4n+2$).⁹ Como resultado desta extensa conjugação, as porfirinas são compostos corados que apresentam uma forte absorção na região do visível por volta dos 400 nm, a chamada banda Soret, e outras bandas de menor intensidade entre 450-700 nm, designadas de bandas Q.^{13, 14} Além das porfirinas existem outras formas reduzidas deste tipo de macrociclos tais como as clorinas **1.3** (di-hidroporfirinas), as bacterioclorinas **1.4** e isobacterioclorinas **1.5** (tetra-hidroporfirinas). Estes macrociclos pirrólicos podem complexar com metais (ex. **1.2**).

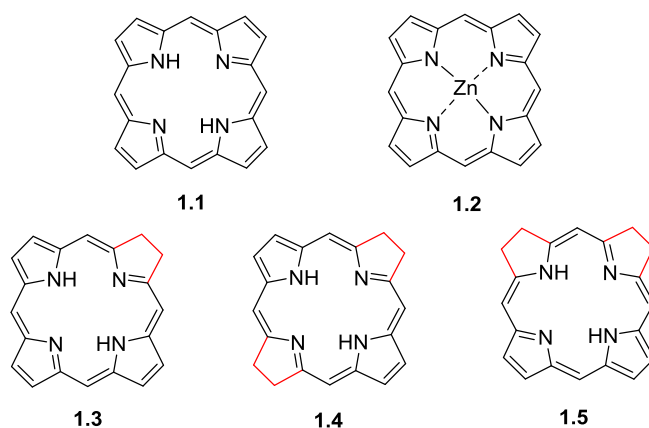


Figura 1.2. Estrutura da porfirina **1.1**, da metaloporfirina de zinco (II) **1.2**, da clorina **1.3**, da bacterioclorina **1.4** e da isobacterioclorina **1.5**.

As clorinas possuem, tal como as porfirinas, 18 electrões π no sistema conjugado aromático, apresentando, no total, menos dois electrões π do que as porfirinas, resultante da saturação numa unidade pirrólica. No caso das bacterioclorinas a conjugação é conseguida com os mesmos 18 electrões π que,

neste caso, correspondem ao seu número total de elétrons π . As bacterioclorinas apresentam saturação das duplas ligações em duas unidades pirrólicas opostas, enquanto que as isobacterioclorinas, formas isoméricas das bacterioclorinas, apresentam as duas unidades pirrólicas adjacentes reduzidas. Como consequência, as isobacterioclorinas não são macrociclos aromáticos.

As diferenças estruturais, entre estes compostos porfirínicos, fazem com que difiram em determinadas propriedades fotofísicas. As hidroporfirinas apresentam uma maior absorção na região do vermelho e infravermelho próximo em comparação com porfirinas. As clorinas possuem bandas típicas de absorção por volta dos 650 nm e as bacterioclorinas por volta de 730-750 nm (Figura 1.3).^{15, 16}

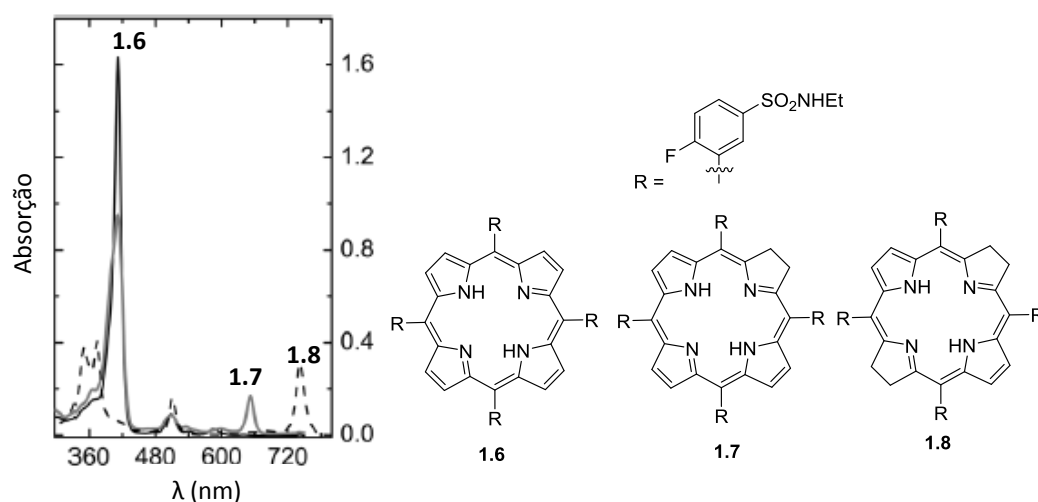
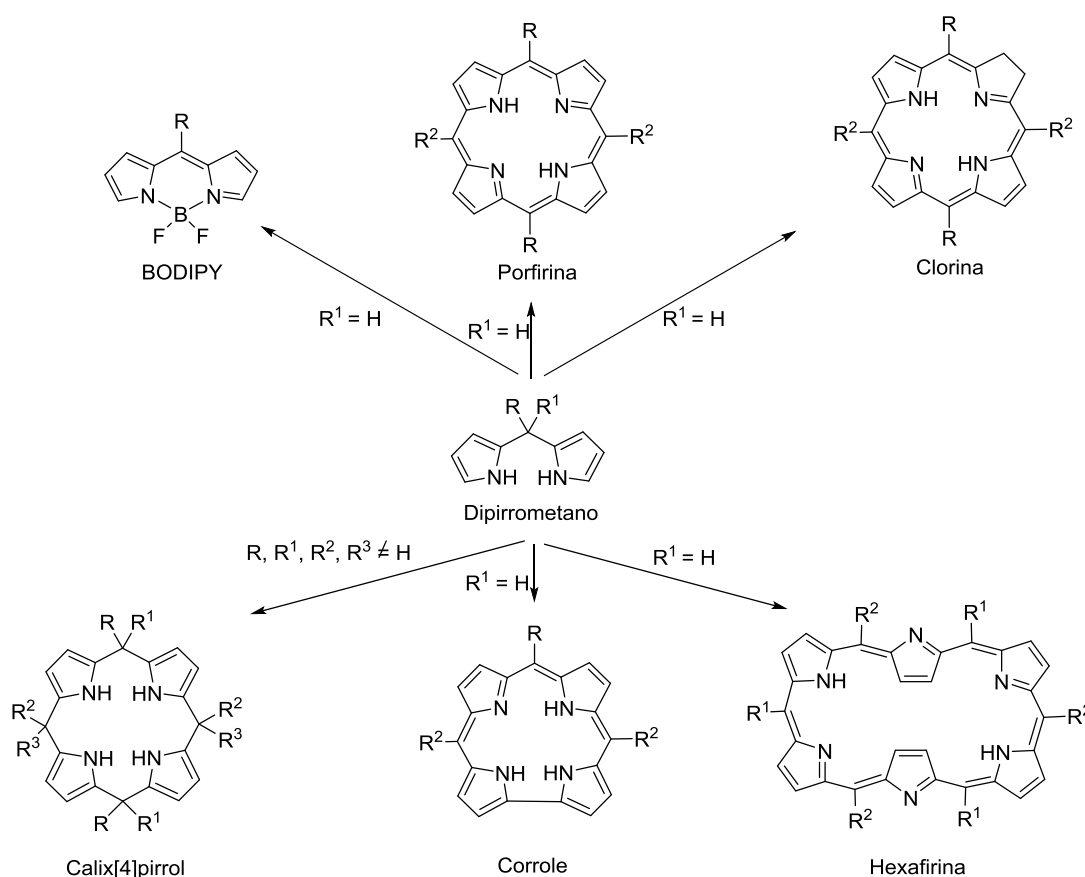


Figura 1.3. Espectros de absorção UV-Vis da porfirina **1.6**, da clorina **1.7** e da bacterioclorina **1.8** em metanol (adaptado de ref. ¹⁷).

1.2. A importância dos dipirrometanos

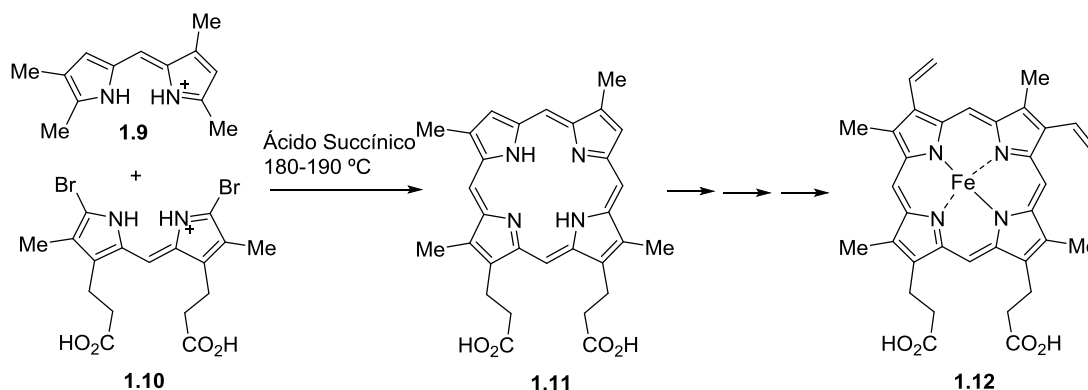
Sem dúvida que o grande interesse neste tipo de compostos, ao longo dos tempos, está inteiramente relacionada com a síntese dos compostos porfíricos e análogos tais como corróis, hidroporfirinas, porfirinas expandidas e cálix[4]pirróis.^{8, 18-24} Recentemente, tem vindo a crescer o interesse em outras aplicações, com especial destaque o seu uso como precursores para a preparação de cromóforos do tipo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY). Este tipo de compostos apresentam características fotofísicas ideais para o desenvolvimento de sensores.²⁵⁻³⁴

No Esquema 1.2 encontram-se representados alguns dos diversos tipos de compostos preparados a partir de dipirrometanos.



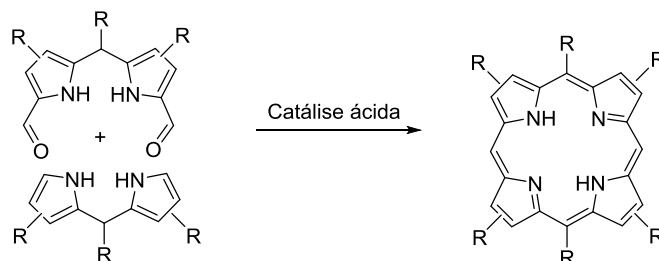
Esquema 1.2.

A síntese de porfirinas a partir de compostos dipirrólicos foi conseguida, inicialmente, por Fischer na preparação do heme (**1.12**) por intermédio da deuteroporfirina IX (**1.11**).³⁵ Esta metodologia baseava-se na condensação, catalisada por ácido succínico, do 1,9-dimetildipirrometeno **1.9** com o 1,9-dibromodipirrometeno **1.10** (Esquema 1.3).



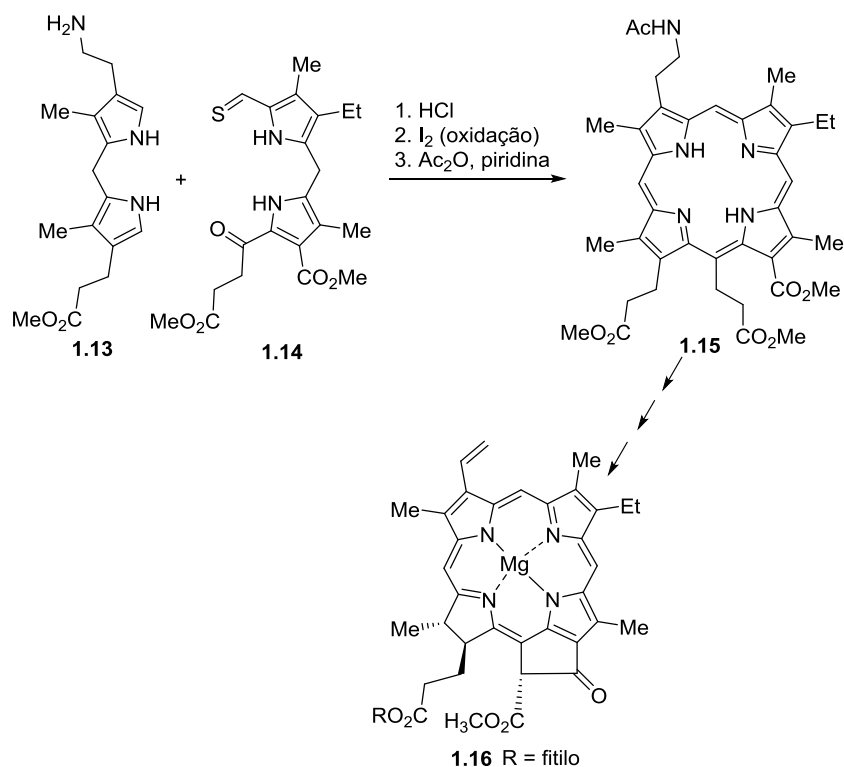
Esquema 1.3.

Alguns anos depois, em 1960, MacDonald, baseando-se na estratégia de Fischer, verificou que a utilização de dipirrometanos em vez de dipirrometenos era uma estratégia mais eficaz para a síntese de um vasto leque de porfirinas.³⁶ Daí a síntese “2+2” de porfirinas (via dipirrometano) ser designada também de síntese de MacDonald. Este método envolve a condensação dum dipirrometano α -diformilado com um dipirrometano α -livre (Esquema 1.4). Várias porfirinas funcionalizadas podem ser preparadas usando esta via sintética.



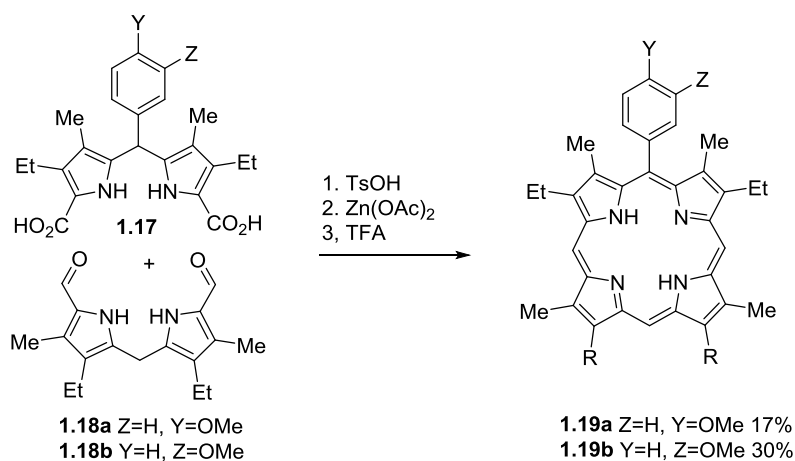
Esquema 1.4.

Um exemplo notável, que veio comprovar a importância desta via sintética de porfirinas, foi o caso da síntese total da clorofila *a* (1.16), por Woodward, partindo dos dipirrometanos 1.13 e 1.14 (Esquema 1.5).^{37, 38} Esta metodologia revelou ser extremamente útil para a síntese de macrociclos tetrapirrólicos naturais e de estruturas não simétricas.



Esquema 1.5.

Pandey sintetizou várias porfirinas mistas, ou seja, possuindo grupos alquílicos e arílicos (Esquema 1.6). Como exemplo, as porfirinas **1.19** foram obtidas a partir da condensação entre dipirrometanos os 1,9-diformilados **1.18** e os 1,9-dicarboxidipirrometanos **1.17**. Em meio ácido dá-se a descarboxilação dos dipirrometanos **1.17**, seguida da ciclização com os dipirrometanos **1.17**. Os porfirinogénios que se formam são posteriormente oxidados *in situ* às respectivas porfirinas **1.19**.³⁹

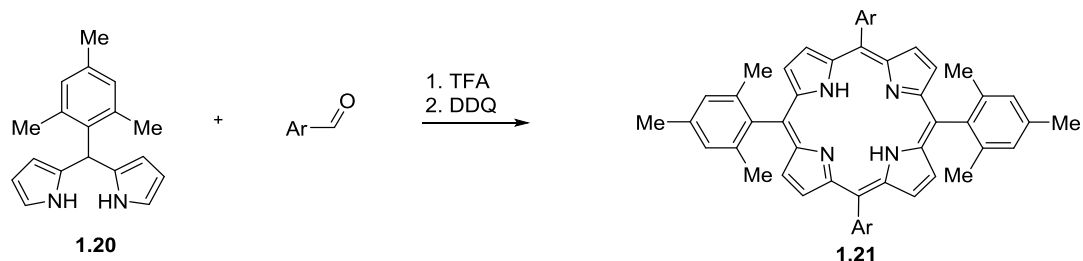


Esquema 1.6.

Lindsey e seus colaboradores sintetizaram as porfirinas *meso*-tetraarílicas **1.21**, partindo da condensação, catalisada por ácido, do dipirrometano **1.20** com diversos

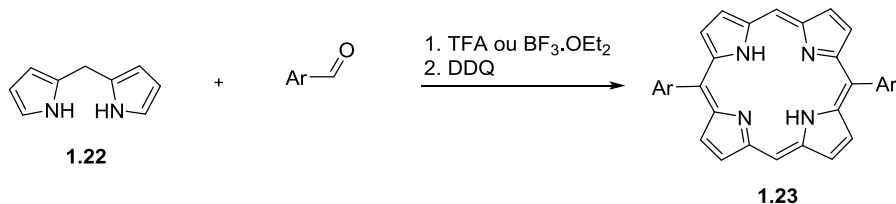
aldeídos (Tabela 1.1).⁴⁰ A mesma estratégia foi seguida por outros autores para a síntese de várias porfirinas.⁴¹⁻⁴⁴

Tabela 1.1. Síntese das *meso*-tetraarilporfirinas **1.21** a partir de condensação do dipirrometano **1.20** com diversos aldeídos aromáticos.



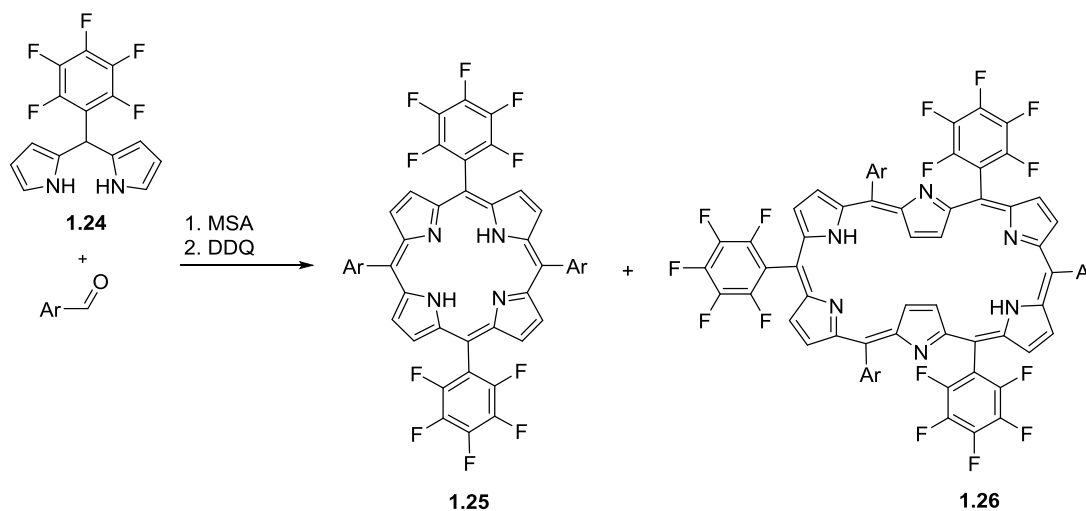
Entrada	Ar	Porfirina, rendimento
1	Ph	1.21a 38%
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1.21b 48%
3	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	1.21c 35%
4	<i>p</i> -IC ₆ H ₄	1.21d 35%
5	<i>m</i> -IC ₆ H ₄	1.21e 31%
6	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	1.21f 44%
7	C ₆ F ₅	1.21g 28%

Esta via foi utilizada também por Senge,⁴⁵ Banfi⁴⁶ e Gonsalves⁴⁷ para a preparação de porfirinas 5,15-diarílicas (Tabela 1.2) a partir do dipirrometano *meso*-livre **1.22**.

Tabela 1.2. Síntese das porfirinas 5,15-disubstituídas **1.23** a partir do dipirrometano **1.22**.

Entrada	Ar	Condições reaccionais	Porfirina, rendimento	Ref.
1	<i>m</i> -(MeO)C ₆ H ₄	TFA, DDQ	1.23a 52%	45
2	<i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	TFA, DDQ	1.23b 66%	45
3	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	TFA, DDQ	1.23c 50%	45
4	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	TFA, DDQ	1.23d 58%	45
5	<i>p</i> -(<i>n</i> -butil-O)C ₆ H ₄	TFA, DDQ	1.23e 44%	45
6	<i>p</i> -(<i>n</i> -pentil-O)C ₆ H ₄	TFA, DDQ	1.23f 40%	45
7	Ph	TFA, DDQ	1.23g 25%	46
8	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	BF ₃ .OEt ₂ , DDQ	1.23h 11%	46
9	2-Br,5-(HO)C ₆ H ₃	TFA, DDQ	1.23i 11%	47
10	4-I,3-(HO)C ₆ H ₃	TFA, DDQ	1.23j 3%	47
11	2-Cl,5-(HO)C ₆ H ₃	TFA, DDQ	1.23k 4%	47

A síntese de compostos porfirínicos por intermédio de dipirrometanos não se limita apenas a compostos tetrapirrólicos. Diversas porfirinas expandidas têm sido preparadas através desta estratégia.^{22, 24, 48} Por exemplo, Osuka e seus colaboradores verificaram que a síntese de algumas porfirinas expandidas por intermédio dos dipirrometanos apresentava vantagens em termos de selectividade comparativamente à preparação directa a partir da condensação do pirrol com os aldeídos.⁴⁹⁻⁵² Estes autores sintetizaram as hexafirinas *meso*-substituídas **1.26** a partir do dipirrometano **1.24** (Tabela 1.3).⁵²

Tabela 1.3. Síntese das hexafirinas **1.26** a partir do dipirrometano **1.24**.


Entrada	Ar	Porfirina, rendimento	Hexafirina, rendimento
1	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	1.25a 5%	1.26a 23%
3	<i>o</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₄	1.25c 4%	1.26c 14%
4	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1.25d 8%	1.26d 9%
5	2,6-(EtO) ₂ C ₆ H ₃	1.25e 2%	1.26e 11%
6	2,6-(BnO) ₂ C ₆ H ₃	1.25f 5%	1.26f 12%
7	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1.25g 6%	1.26g 12%
8	1-naftil	1.25h 5%	1.26h 19% ^a
9	2-naftil	1.25i 6%	1.26i 9% ^b
12	Ph	1.25l 19%	1.26l 19% ^b
13	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1.25m 9%	1.26m 11% ^b
14	<i>p</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₄	1.25n 5%	1.26n 10% ^b

^a Formação de outras porfirinas expandidas; ^b Tempo de oxidação reduzido (5-10 min)

A utilização de dipirrometanos não se limita apenas à síntese de compostos porfíricos. São também precursores na preparação de dipirrometanos difluoroboronados conhecidos como BODIPY (Figura 1.4). Entre as várias classes de cromóforos fluorescentes, os BODIPY têm-se destacado nos últimos anos.²⁵⁻³⁴ O primeiro composto desta classe foi reportado por Treibs e Kreuzer em 1968,⁵³ no entanto, estes compostos só começaram a concentrar as atenções dos investigadores a partir do início da década de 1990, quando Boyer e seus colaboradores verificaram a sua potencialidade como cromóforos para aplicação em lasers.^{54, 55} A partir daí foi reconhecido o seu uso como corantes em várias aplicações biológicas.^{25, 28, 33, 56} A sua aplicação estende-se, por exemplo, a diversos sensores,^{27, 34, 57-60} e mais recentemente à terapia fotodinâmica (PDT).⁶¹ O BODIPY **1.27** (Figura 1.4) é usado como sensor de

iões metálicos,⁶² o **1.28** como fotossensibilizador em PDT⁶³ e o **1.29** como emissor laser na região do vermelho.⁶⁴

Dependendo da estrutura e do ambiente químico envolvente, os compostos BODIPY apresentam as seguintes propriedades fotofísicas: bandas de absorção estreitas, tipicamente por volta dos 500-550 nm, coeficientes de extinção molar elevados ($\epsilon > 80000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), rendimentos quânticos de fluorescência, em certos casos, a rondar a unidade, tempos de vida nos estados excitados relativamente longos (na ordem dos nanossegundos) e boa foto-estabilidade.^{30, 65-67}

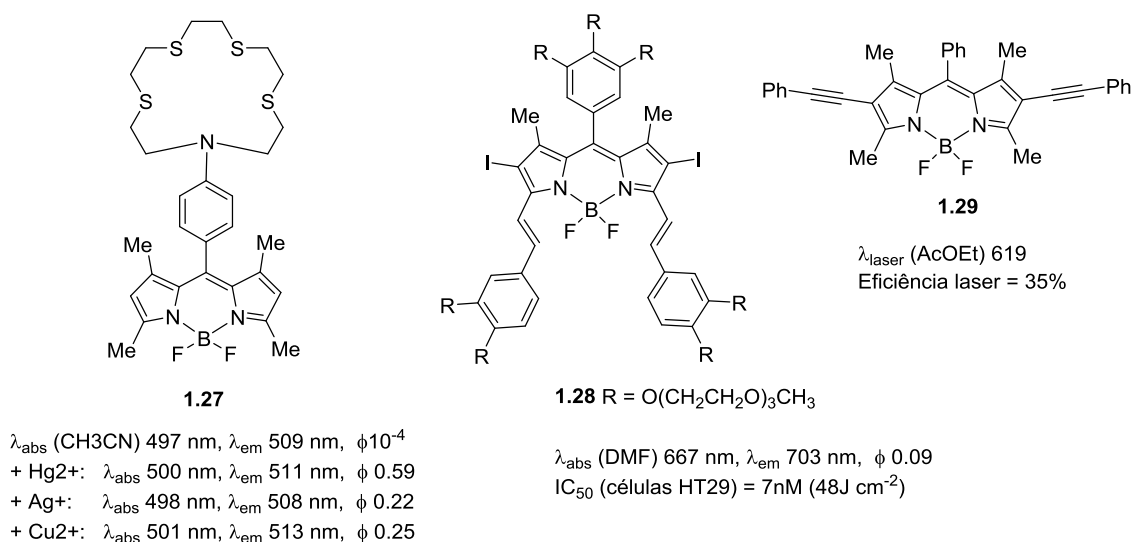
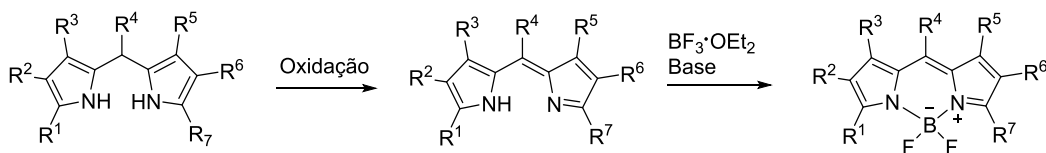


Figura 1.4. BODIPY **1.27** usado como sensor de iões metálicos, **1.28** usado como fotossensibilizador em PDT e **1.29** usado como emissor de laser no vermelho.

A síntese mais comum de compostos BODIPY é através da oxidação dos precursores dipirrometanos, seguida da boronação, em meio básico, com o complexo de trifluoreto de boro-éter dietílico (BF₃·OEt₂) (Esquema 1.7).



Esquema 1.7.

A maioria deste tipo de cromóforos absorve abaixo de 600 nm e, um dos principais requisitos para várias aplicações, principalmente medicinais, é que os cromóforos absorvam em comprimentos de onda na zona do vermelho e infravermelho próximo, dentro da “janela” terapêutica. O aumento do sistema conjugado provoca um desvio batocrômico. A necessidade do desenvolvimento de novos compostos

porfirínicos ou do tipo BODIPY constituiu uma forte razão para que parte do trabalho desenvolvido neste Doutorado incidisse na síntese e funcionalização de dipirrometanos, seus precursores.

1.3. Aplicações dos macrociclos tetrapirrólicos

Os macrociclos tetrapirrólicos pertencem a uma classe de estruturas que desempenham importantes funções na Natureza como por exemplo o heme (**1.30**), a vitamina B₁₂ (**1.31**) e a clorofila *a* (**1.18**) (Figura 1.5). Estas moléculas são designadas de “pigmentos da vida”.⁶⁸⁻⁷¹

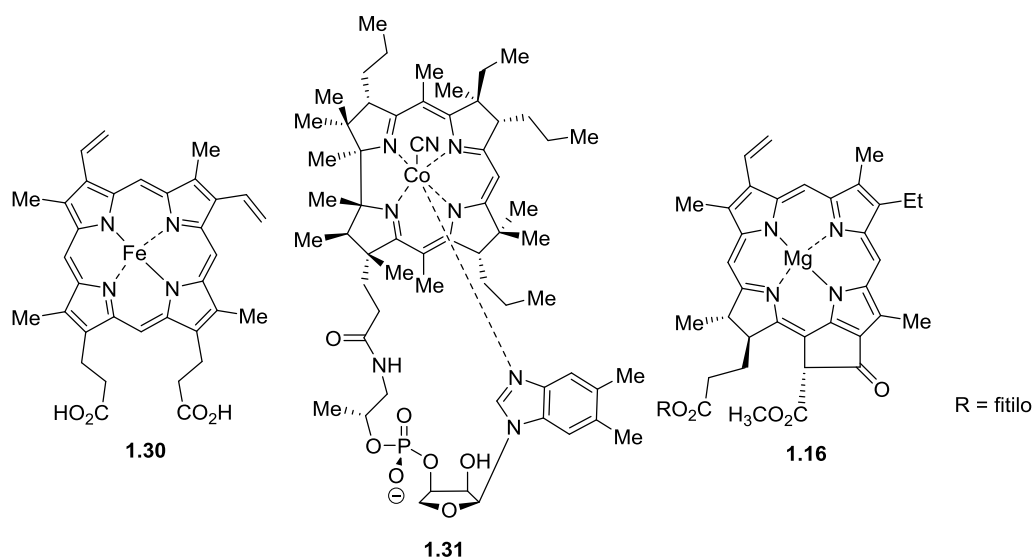


Figura 1.5. Estruturas representativas de macrociclos tetrapirrólicos naturais: o heme (**1.30**), a vitamina B₁₂ (**1.31**) e a clorofila *a* (**1.16**).

Este tipo de macrociclos continua a focar diversos grupos de investigação no seu estudo e desenvolvimento.^{24, 48, 72-80} O facto destes compostos apresentarem absorção típica na região do visível, particularmente no vermelho e infravermelho próximo, faz com que sejam bastante úteis em diversas áreas. Têm sido estudados em processos que mimetizam os processos fotossintéticos,⁸¹⁻⁸³ como sensores em células solares^{74, 75, 77, 81, 84-86} e em catálise.^{79, 87-95} No entanto, é na área da medicina^{76, 96-102} que se têm demonstrado as mais relevantes aplicações. Neste caso, são usados como fotossensibilizadores para diagnóstico, através de imagem, ou em tratamento através de terapia fotodinâmica (PDT). Dado que, parte deste trabalho incide na síntese de novos fotossensibilizadores para PDT, apenas irá ser detalhada esta área.

1.3.1. Terapia fotodinâmica (PDT)

A terapia fotodinâmica (PDT) tem sido usada principalmente no tratamento de doenças cancerosas^{76, 98, 103-105} e de outras doenças não cancerosas, nomeadamente a

queratose actínica, o acne, a síndrome de Barrett e a degeneração macular associada ao envelhecimento (AMD).¹⁰⁶⁻¹¹¹ No caso do cancro, esta técnica tem despertado um grande interesse na comunidade científica por apresentar algumas vantagens relativamente aos tratamentos convencionais, nomeadamente à quimioterapia e radioterapia.¹¹²⁻¹¹⁴ Ao utilizar radiação inofensiva, luz visível, e fotossensibilizadores que, na ausência de luz, são geralmente inócuos para as células, a PDT não apresenta os efeitos secundários que normalmente estão associadas aos tratamentos convencionais como a destruição maciça das células normais.

O princípio da PDT baseia-se na acumulação nas células tumorais de um fotossensibilizador, via administração tópica ou sistémica, seguindo-se a irradiação de luz visível, normalmente na região do vermelho ou no infravermelho próximo, originando espécies citotóxicas que induzem a morte celular (Figura 1.6).^{115, 116} O tecido é irradiado com um feixe de luz na “janela” fototerapêutica, normalmente entre 600 a 800 nm, que é a região com maior penetração no tecido e com energia suficiente para produzir oxigénio singleto. De uma forma simplista, podem-se resumir os processos que ocorrem na PDT da seguinte forma: o fotossensibilizador, depois de absorver luz, é excitado para um estado singleto de maior energia e, em seguida, pode decair para o estado tripleto de menor energia, através dum cruzamento intersistema, sendo que neste estado tripleto excitado o sensibilizador pode formar radicais, por transferência protónica ou electrónica a substratos biológicos, produzindo várias espécies reactivas de oxigénio ou, por outro lado, pode transferir a sua energia para o oxigénio molecular e formar o oxigénio singleto. Estas formas de oxigénio são espécies citotóxicas que causam a destruição tumoral.

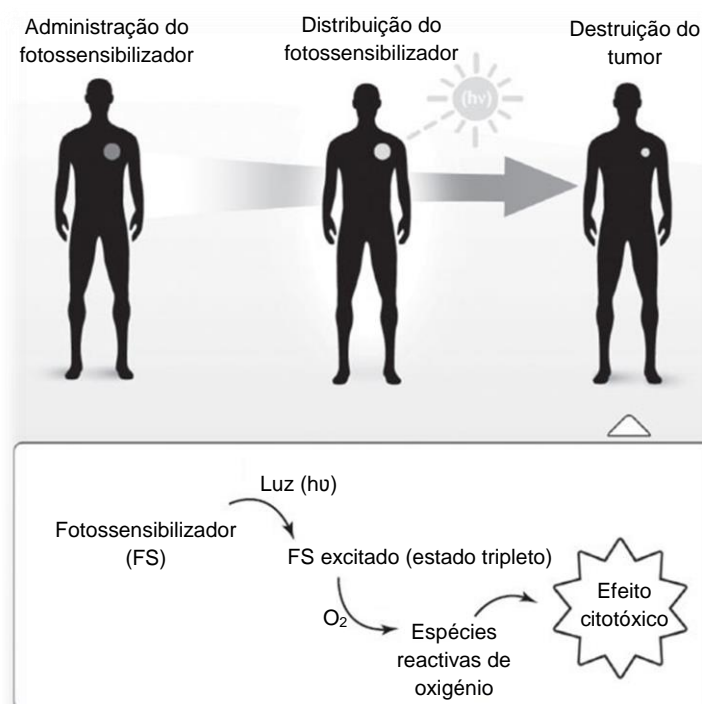


Figura 1.6. Princípio geral de acção da Terapia Fotodinâmica.

1.3.2. Macro ciclos tetrapirrólicos usados em PDT

A origem da PDT remonta a 1900 quando Oscar Raab descobriu que a combinação entre o corante acridina e a luz era letal para uma certa espécie de microrganismo, o *Paramecium caudatum*.¹¹⁷ No entanto, a primeira aplicação clínica para o tratamento de cancro através da terapia fotodinâmica deu-se com H. von Tappeiner e A. Jesionek, tentando tratar tumores na pele com eosina e luz branca.¹¹⁸

Os primeiros desenvolvimentos em PDT com compostos porfirínicos ocorreram com Hausmann¹¹⁹ e Meyrer-Betz,¹²⁰ quando verificaram uma forte sensibilidade à exposição à luz e reacções na pele depois de assimilarem hematoporfirina (Hp) (1.32, Figura 1.7), o derivado do grupo prostético da hemoglobina, o heme (1.30, Figura 1.5). O estudo, envolvendo compostos porfirínicos, foi prosseguindo com vários autores e foram precisos vários anos, após estas descobertas, para que se reconhecesse a PDT como uma possibilidade no tratamento do cancro. Foi nos anos 70, a partir dos trabalhos desenvolvidos por Dougherty e seus colaboradores, que a PDT passou a ser reconhecida como uma terapia alternativa às convencionais para o tratamento do cancro, tendo sido usada com sucesso no tratamento de vários tipos de tumores. Dougherty demonstrou que podia erradicar por completo tumores mamários em ratos

usando um derivado oligomérico da hematoporfirina (HpD) e irradiando os tumores com luz vermelha.¹²¹ Em 1978, o mesmo autor iniciou os estudos clínicos no tratamento de diferentes tipos de tumores com o HpD.¹²² Seguiram-se vários estudos, até que, em 1993, foi aprovado no Canadá o primeiro fotossensibilizador para o tratamento do cancro da bexiga, com o nome comercial de Photofrin[®] (1.40, Figura 1.7), preparado a partir do derivado da hematoporfirina.¹²³ Depois do Canadá, seguiu-se a sua aprovação em outros países e, desde então, outros fotossensibilizadores foram sendo desenvolvidos, existindo neste momento oito fotossensibilizadores aprovados em diversos países, para PDT ou diagnóstico, em doenças oncológicas e não oncológicas (Tabela 1.4).^{61, 124}

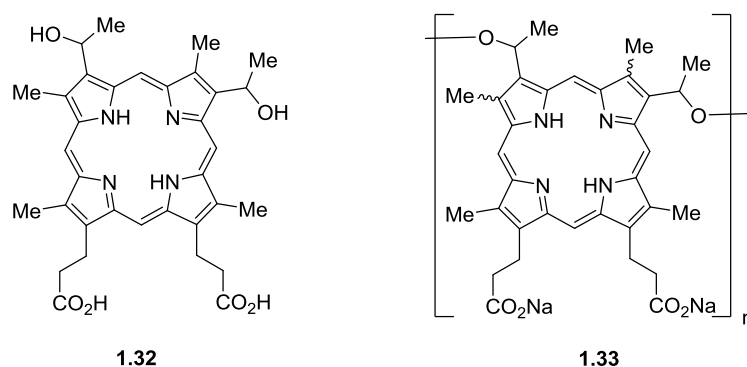


Figura 1.7. Estrutura da hematoporfirina (Hp, 1.32) e uma representação da estrutura do Photofrin[®] (1.33).

Não há dúvida que o Photofrin[®] tem um lugar importante na história da terapia fotodinâmica por ter sido o primeiro fotossensibilizador aprovado pela entidade norte americana *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de certo tipo de tumores. No entanto, estes fotossensibilizadores derivados da hematoporfirina, considerados de 1^a geração, apresentavam algumas limitações. A sua fraca absorção na desejada “janela” fototerapêutica (600 - 800 nm), a pouca selectividade para os tumores e a sua farmacocinética desfavorável tinham como resultado uma indesejável e severa fotossensibilidade dos tecidos saudáveis.¹²⁵ Além disso, o facto de esta ser uma mistura complexa de vários componentes torna-se difícil identificar e isolar o componente mais activo. Assim, foi necessário desenvolver novos sensibilizadores capazes de suprir algumas destas desvantagens, levando ao aparecimento dos fotossensibilizadores de segunda e terceira gerações.¹²⁶⁻¹²⁸ Como já foi referido, uma das características desejáveis dos fotossensibilizadores é absorver fortemente na zona do vermelho, na designada “janela” fototerapêutica. Por esta razão, a maioria dos novos fotossensibilizadores de segunda geração, que actualmente se encontram

aprovados ou em estudos clínicos, pertencem ao grupo das clorinas e bacterioclorinas (Figura 1.8).¹²⁴

Tabela 1.4. Fotossensibilizadores porfirínicos, aprovados ou em avaliação clínica, em terapia fotodinâmica ou de diagnóstico em doenças oncológicas e não oncológicas.

Entrada	Composto	Nome comercial	λ_{\max} (nm) ϵ_{\max} ($M^{-1} cm^{-1}$)	Aplicação
<i>Aprovado</i>				
1	Porfímero sódico	Photofrin	632 (3000)	Cancros do esófago, bexiga, pulmão, cervical; síndrome de Barrett
2	Ácido 5-aminolevulinico	Levulan	632 (5000)	Queratose actínica
3	Aminolevulinato de metilo	Metvixia	-	Queratose actínica
4	Aminolevulinato de hexilo	Cysview	-	Diagnóstico de cancro da bexiga
5	Derivado benzoporfirínico monoácido	Visudyne	689 (34000)	Degeneração macular associada ao envelhecimento
6	5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i>-hidroxifenil)clorina	Foscan	652 (35000)	Cancros da cabeça e pescoço
7	Mono-<i>L</i>-aspartilclorina e6	Laserphyrin Litx	664 (40000)	Cancro do pulmão
8	Ftalocianina tetrasulfonada de alumínio	Photosens	676 (200000)	Cancros do estômago, pele, boca e mama
<i>Avaliação clínica</i>				
9	Complexo de estanho (IV) da etiopurina de etilo	Purlytin	664 (30000)	Carcinomas da pele e mama, sarcoma de Kaposi, degeneração macular associada ao envelhecimento
10	2-(1-Hexiloxietil)-2-devinil-pirfeoforbida-a	Photochlor	665 (47000)	Cancros do esófago, pulmão, carcinoma basocelular da pele e síndrome de Barrett
11	Bacteriofeoforbida de paládio	Tookad	763 (88000)	Cancro da próstata
12	WST11	Stakel	-	Cancro da próstata
13	Motexafin de lutécio	Antrin, Optrin, Lutrin	732 (42000)	Cancros da próstata, mama e cervicais; degeneração macular associada ao envelhecimento, doenças arteriais
14	Ftalocianina de silicone	-	675 (200000)	Cancro da pele, Doença de Bowen, queratose actínica, micose fúngica

A redução de uma dupla ligação periférica do sistema conjugado das porfirinas origina clorinas e provoca no espectro de absorção uma banda mais intensa na zona do vermelho (≈ 650 nm). A redução de duas ligações duplas dos pirróis opostos no macrociclo, formando as bacterioclorinas, provoca uma maior absorção na zona do infravermelho próximo (≈ 750 nm).¹⁶ As hidroporfirinas (clorinas e bacterioclorinas) têm demonstrado ser bons fotossensibilizadores no tratamento e de diagnóstico na prevenção de cancro e outras doenças não cancerosas.^{82, 83} No caso das clorinas podemos referir os exemplos da 5,10,15,20-tetraquis(*m*-hidroxifenil)clorina (**1.34**),

comercialmente designada de Foscan[®], aprovada na União Europeia no tratamento de cancros na cabeça e pescoço, da mono-*L*-aspartilclorina e6 (**1.36**) (Laserphyrin[®]), aprovada no Japão para cancros do pulmão e ainda o derivado monoácido do tipo benzoporfirina **1.38** (Visudyne[®]), aprovada para a degeneração macular associada ao envelhecimento (AMD). De destacar também os fotossensibilizadores do tipo clorina que se encontram numa fase avançada de avaliação clínica: o complexo de estanho (IV) da etiopurpurina de etilo (**1.35**) (Purlytin[®]), para o tratamento de adenocarcinoma da mama, sarcoma de Kaposi, carcinoma basocelular da pele e AMD, e a 2-(1-hexiloxietil)-2-devinil-pirofeoforbida-a (**1.37**) (Photochlor[®]), avaliada para o cancro do esófago, cancro do pulmão, carcinoma basocelular da pele e síndrome de Barrett. No que diz respeito a bacterioclorinas com resultados promissores em PDT existem os complexos de paládio das bacteriofeoforbidas **1.39** (Tookad[®]) e **1.40** (Stakel[®]), testadas para o tratamento de cancro da próstata.

Os excelentes resultados em PDT que as clorinas e bacterioclorinas têm apresentado, em vários tipos de tumores, levou-nos a explorar novas estratégias sintéticas para a obtenção de fotossensibilizadores deste tipo.

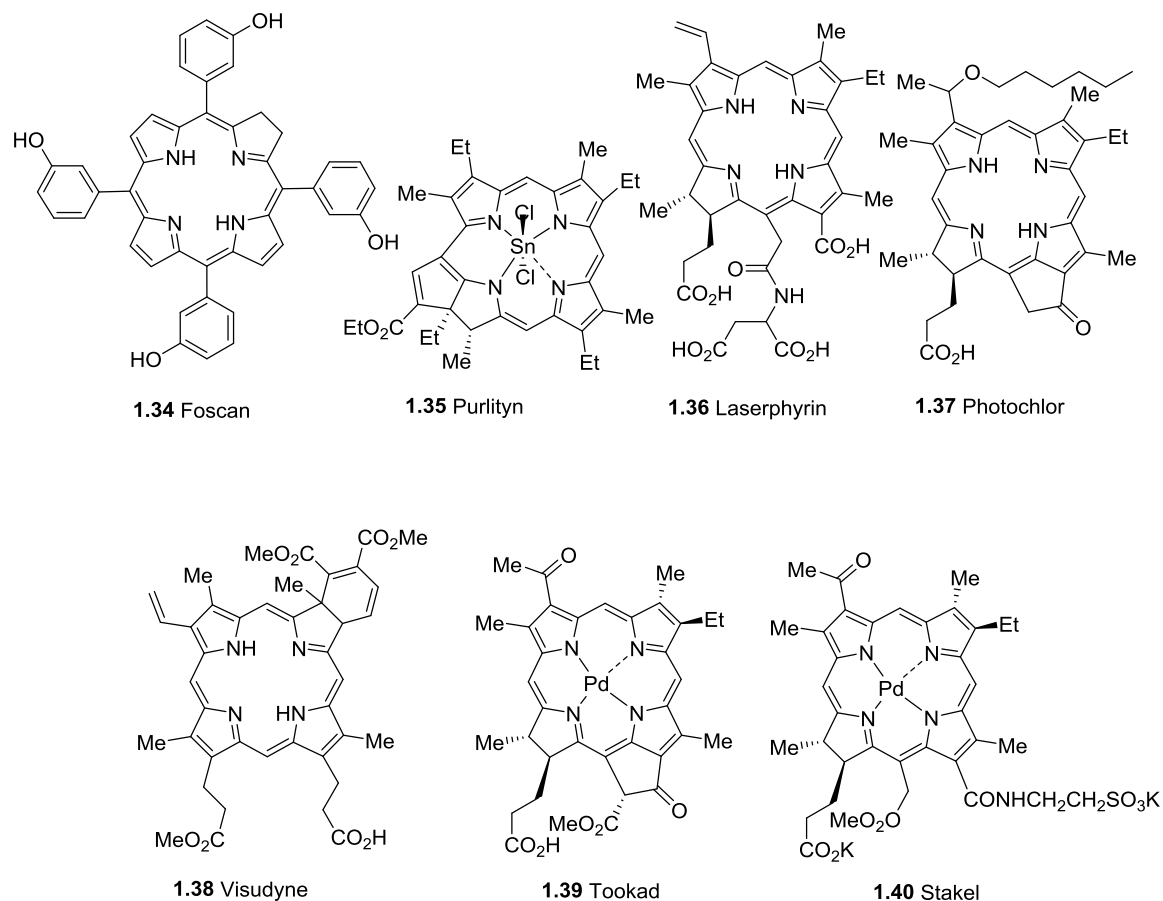


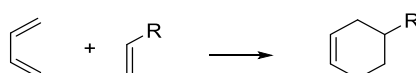
Figura 1.8. Estrutura dos fotossensibilizadores do tipo clorinas e bacterioclorinas aprovados em PDT ou em fase de avaliação clínica.

1.4. Reacções de ciclo-adição

As reacções de ciclo-adição encontram-se entre as estratégias mais poderosas de síntese química e têm fascinado a comunidade científica ao longo de gerações.¹²⁹⁻¹⁴¹ O aparecimento das regras de Woodward-Hoffmann,^{142, 143} na década de 60 do século passado, teve um grande impacto no interesse e estudo deste tipo de reacções. O princípio, defendido por estes autores, veio dar um suporte teórico às reacções concertadas, defendendo que são governadas pela simetria das orbitais moleculares dos reagentes e dos produtos. Estas regras tinham uma ligação natural com as investigações desenvolvidas por Otto Diels e Kurt Alder¹⁴⁴ que constituíram um grande marco na história das reacções de ciclo-adição. Em seguida serão abordados dois tipos de ciclo-adição: a reacção de Diels-Alder e reacções de ciclo-adição dipolares.

1.4.1. Reacções de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos

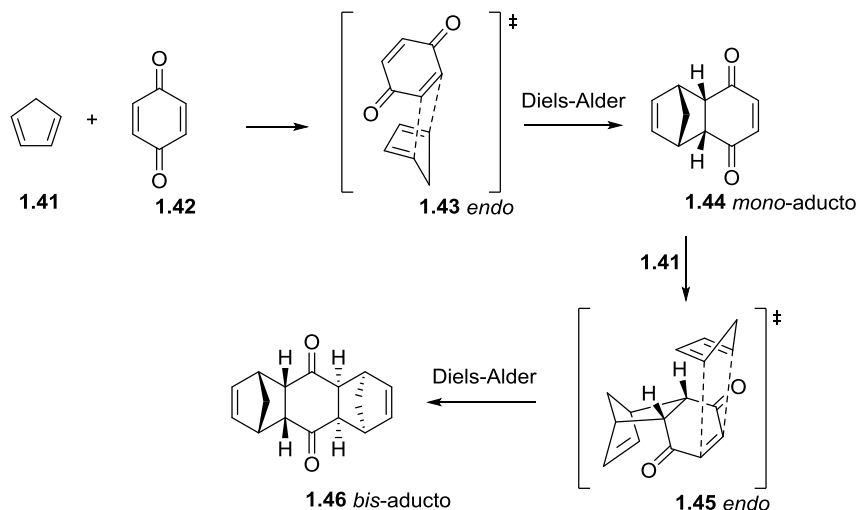
A designação de reacção de Diels-Alder deriva dos estudos desenvolvidos por Otto Diels e Kurt Alder,¹⁴⁴ em 1928, que lhes valeu o prémio Nobel da Química mais tarde em 1950. Na reacção de Diels-Alder é formado um anel de seis membros partindo dum dieno com quatro electrões π e dum dienófilo com dois electrões π (Esquema 1.8).



Esquema 1.8.

Apesar dos estudos de Otto Diels e Kurt Alder terem dado origem ao nome da reacção, esta já era conhecida anteriormente, por exemplo, através dos trabalhos iniciados por Zincke em 1893,¹⁴⁵ que envolvia a dimerização da tetracloropentadienona. Em 1906, Albrecht¹⁴⁶ publicou o primeiro estudo sobre a reacção entre o ciclopentadieno (**1.41**) e a 1,4-benzoquinona (**1.42**). Este autor defendeu que a reacção envolvida seria a adição-1,4. No entanto, posteriormente, Otto Diels e Kurt Alder estabeleceram a estrutura correcta dos produtos formados entre **1.47** e **1.48**, tendo identificado o *mono-ducto* **1.44** e *bis-ducto* **1.46**, resultado da reacção de ciclo-adição [4+2] (Esquema 1.9).¹⁴⁴

A reacção de Diels-Alder pode ser classificada como homo-Diels-Alder quando envolve apenas hidrocarbonetos e hetero-Diels-Alder quando envolve heteroátomos.



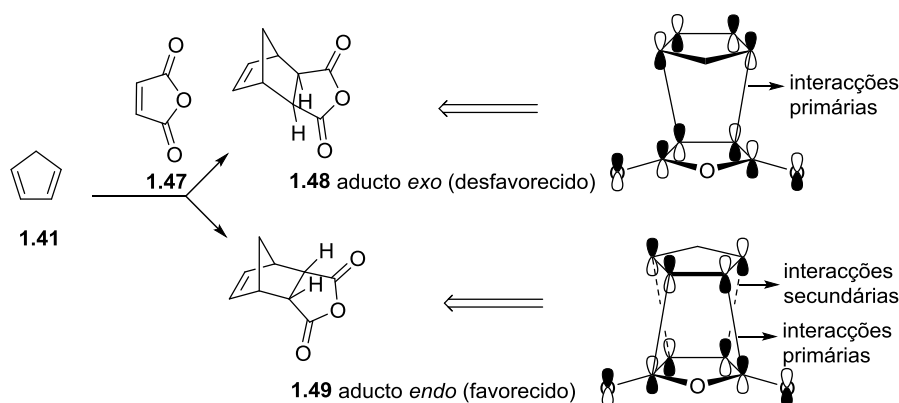
Esquema 1.9.

A reacção de Diels-Alder é geralmente descrita como um processo concertado onde ocorre conservação da simetria orbital, ou seja, sem formação de intermediários e com um único estado de transição.¹⁴⁷ Este pressuposto é verificado uma vez que a estereoquímica *cis* ou *trans* do dienófilo é mantida no ciclo-aducto. O facto de se tratar de um mecanismo concertado não significa que, no estado de transição, as duas novas ligações σ se formem ao mesmo tempo e, portanto, podem ocorrer através dum processo assíncrono.^{148, 149}

Por outro lado, esta ciclo-adição pode ser dividida em reacção de Diels-Alder do tipo normal, inverso e neutra. Enquanto no primeiro caso a inclusão de substituintes dadores de electrões no dieno e electroatractores no dienófilo favorecem a reactividade, no segundo caso a reactividade é favorecida com o dieno com substituintes atractores de electrões e o dienófilo com substituintes electrodoadores. No caso da reacção de Diels-Alder do tipo neutra a reactividade pode ser favorecida por ambas as situações. Interpretando com base na teoria das orbitais de fronteira, a reacção do tipo normal é controlada pela interacção HOMO do dieno e LUMO do dienófilo e a reacção tipo inversa é controlada pela LUMO do dieno e HOMO do dienófilo.^{135, 142, 150}

Dependendo dos grupos substituintes e, conhecendo alguns parâmetros das orbitais de fronteira, é possível influenciar a reactividade ou prever a selectividade da reacção. Por exemplo, o regioisómero maioritário resulta da interacção dos extremos do dieno e do dienófilo com os coeficientes das orbitais moleculares de fronteira mais elevados. Adicionalmente, a aproximação entre o dieno e o dienófilo determina a

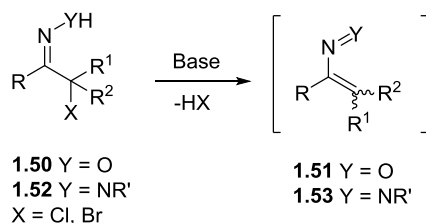
estereosselectividade, resultando na possibilidade de formação de dois ciclo-adtuctos denominados de *endo* e *exo*. A sua formação é controlada cineticamente e de acordo com as regras de Alder e Stein,¹⁵¹ geralmente, o produto *endo* é favorecido apesar do produto *exo* ser termodinamicamente mais estável. A selectividade será favorecida pelo estado de transição que corresponder o máximo de sobreposição das orbitais e, assim, as interacções orbitais secundárias poderão ser determinantes.¹⁵²⁻¹⁵⁶ Por exemplo, de acordo com os cálculos teóricos obtidos por Cossio para a reacção do ciclopentadieno (**1.41**) com o anidrido maleico (**1.47**) (Esquema 1.10), as interacções orbitais secundárias no estado de transição favorecem a formação do aducto *endo* **1.49** em detrimento do aducto *exo* **1.48**, na razão de 91:9 (*endo:exo*).¹⁵³



Esquema 1.10.

Dois tipos de dienos que têm sido bastante utilizados em reacções de Diels-Alder ou como aceitadores de Michael em adições conjugadas são os nitroso-alquenos **1.51** ou azo-alquenos **1.53** (Esquema 1.11).¹⁵⁷⁻¹⁶³ Os nitroso-alquenos deficientes em electrões são geralmente espécies reactivas instáveis, portanto, geralmente são formados e utilizados *in situ*. No caso dos azo-alquenos essa estabilidade depende muito dos substituintes e, por isso, alguns são isoláveis.

O método mais comum para a formação de nitroso e azo-alquenos é através da desidro-halogenação, promovida por uma base, de α -halo-oximas **1.50** e α -halo-hidrazonas **1.52**, respectivamente (Esquema 1.11).



Esquema 1.11.

O primeiro exemplo de um nitroso-alqueno isolado, o 1,1,2-trifluoro-2-nitroso-eteno (**1.54**) (Figura 1.9), foi reportado por Griffin e Haszeldine em 1960.¹⁶⁴

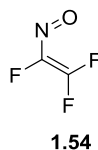
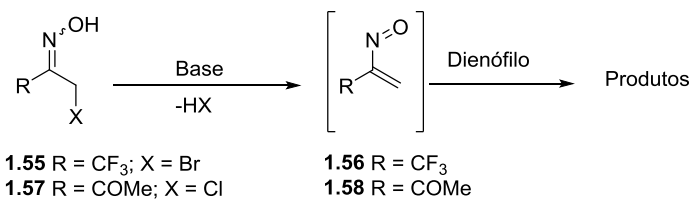


Figura 1.9. Estrutura do primeiro nitroso-alqueno conjugado isolado.

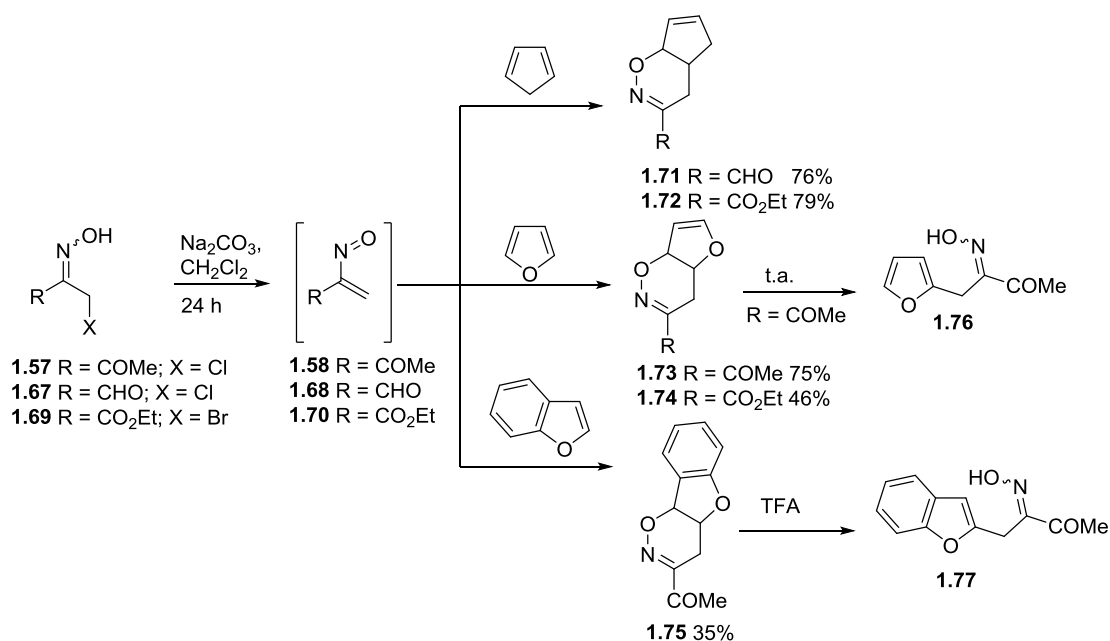
Uma das reacções mais estudadas dos nitroso-alquenos é, sem dúvida, a reacção de ciclo-adição [4+2] com alquenos. Neste tipo reacção, os nitroso-alquenos podem actuar como sistemas 2π ^{165, 166} ou, na maioria dos casos, como hetererodienos conjugados (4π).^{158, 161-163}

Os nitroso-alquenos participam em ciclo-adições com diferentes olefinas ricas em electrões tais como éteres vinílicos, enolatos trimetilsililados, enaminas, alquenos de acetais trimetilsililados, metoxialenos, estirenos substituídos, aliltrimetilsilano, dienos conjugados, furanos, pirróis, indóis e di-hidroquinolinas.¹⁵⁸ Por exemplo, os nitroso-alquenos **1.56** e **1.58** reagem com diversos dienófilos originando as 1,2-oxazinas **1.59-166** com rendimentos de moderados a bons (14-94%) (Tabela 1.5).^{167, 168} Por outro lado, a maioria das 1,2-oxazinas foram obtidas numa forma regioselectiva (Entradas 1-6), à excepção das **1.65** em que se formaram os dois regioisómeros **1.65a** e **1.65b** (Entrada 7).

Tabela 1.5. Formação das 1,2-oxazinas **1.59-1.66** via reacção de hetero-Diels-Alder dos nitroso-alquenos **1.56** e **1.58** com diversos dienófilos.


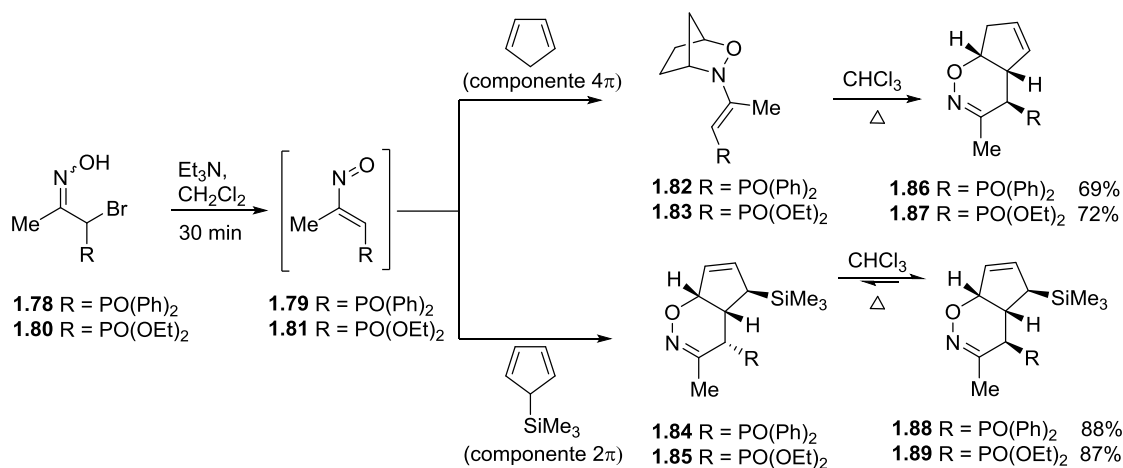
Entrada	Nitroso-alqueno	Dienófilo	Condições reaccionais	1,2-Oxazina (rendimento)	Ref.
1	1.56		Na ₂ CO ₃ , éter metil <i>t</i> -butílico, 6 dias	 1.59 (72%)	168
2	1.56		Na ₂ CO ₃ , éter metil <i>t</i> -butílico, 6 dias	 1.60a 1.60b (94%, 37:63)	168
3	1.56		Na ₂ CO ₃ , éter metil <i>t</i> -butílico, 6 dias	 1.61 (70%)	168
4	1.58		Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 24 h	 1.62 (82%)	167
5	1.58		Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 24 h	 1.63 (43%)	167
6	1.58		Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 24 h	 1.64 (14%)	167
7	1.58		Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 24 h	 1.65a 1.65b (36%, 87:13)	167
8	1.58		Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 24 h	 1.66 (46%)	167

Outro tipo de compostos que têm sido bastante usados como dienófilos em reacções de hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos conjugados são os sistemas cíclicos e aromáticos. Alguns exemplos estudados por Girlchrist e seus colaboradores estão representados no Esquema 1.12. A reacção dos nitroso-alquenos **1.58**, **1.68** e **1.70**, gerados a partir das correspondentes α -halo-oximas, com o ciclopentadieno, o furano e o benzofurano formam as 1,2-oxazinas **171-175** com rendimentos bastante razoáveis (35%-79%).¹⁶⁷ Observaram também que os ciclo-aductos **1.73** e **1.75** isomerizam para as oximas de cadeia aberta **1.76** e **1.77**, após algumas horas à temperatura ambiente ou na presença de ácido trifluoroacético, respectivamente.



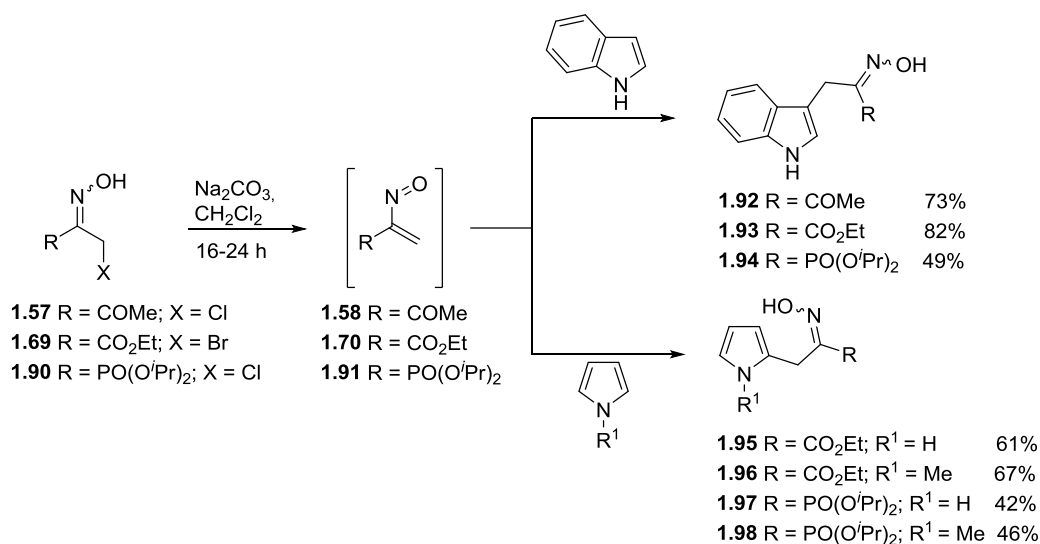
Esquema 1.12.

Palacios e seus colaboradores estudaram a reactividade de nitroso-alquenos funcionalizados no carbono terminal com grupos fosforados (Esquema 1.13).¹⁶⁹ Estes autores verificaram que no caso da ciclo-adição dos nitroso-alquenos **1.79** e **1.81** com o ciclopentadieno, os nitroso-alquenos actuavam como o componente 2π e o ciclopentadieno como o componente 4π , levando à formação de compostos bicíclicos **1.82** e **1.83**. O aquecimento destes compostos, em clorofórmio, originaram as 1,2-oxazinas **1.86** e **1.87** através de um rearranjo de aza-Cope.¹⁷⁰ Na presença do 5-trimetilsililciclopentadieno, os nitroso-alquenos **1.79** e **1.81** são interceptados, actuando como dienos, para formarem uma mistura de diastereoisómeros **1.84:1.88** e **1.85:1.89** nas razões de 50:50 e 92:8, respectivamente. Com o aquecimento dessas misturas reaccionais as 1,2-oxazinas **1.88** e **1.89** foram isoladas com rendimentos elevados, 88% e 87%.



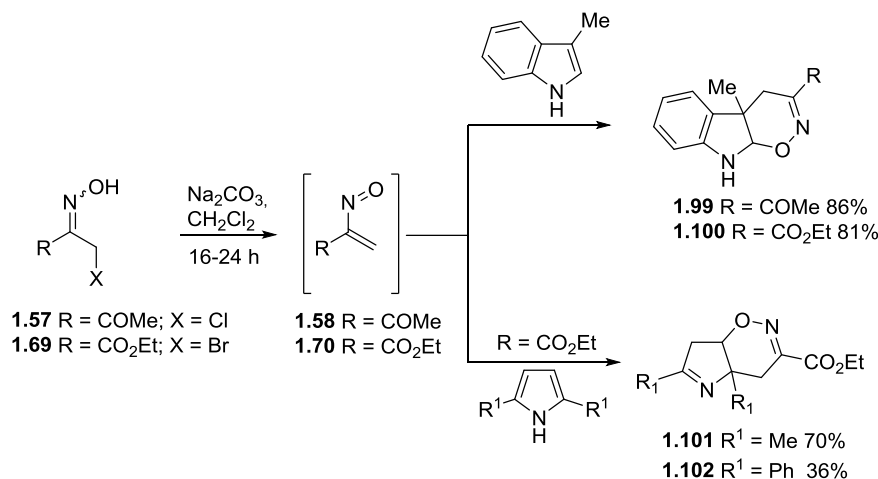
Esquema 1.13.

Substratos como indóis e pirróis foram também usados em reacções com nitroso-alquenos (Esquema 1.14).^{167, 171-173} Gilchrist e seus colaboradores verificaram que reacção dos nitroso-alquenos **1.58** e **1.70** com o indol resultaram na sua funcionalização, na posição 3, com oximas de cadeia aberta, dando origem a **1.92** e **1.93** com bons rendimentos (73% e 82%).¹⁶⁷ Usando o pirrol e o *N*-metilpirrol como dipolarófilos, Gilchrist obteve os respectivos pirróis **1.95** e **1.96** substituídos com as oximas de cadeia aberta mas nas posições 2.^{171, 172} A formação, nestes dois casos, de oximas de cadeia aberta em vez dos ciclo-aductos gerou alguma dúvida quanto ao tipo de reacção seguida. Lemos e seus colaboradores obtiveram resultados similares aos obtidos por Gilchrist para o pirrol e o indol a partir de outros nitroso-alquenos. Por exemplo, partindo da α -cloro-oxima fosforada **1.90** obtiveram também o indol **1.94** e os pirróis **1.97** e **1.98** em rendimentos moderados (42-49%).¹⁷³



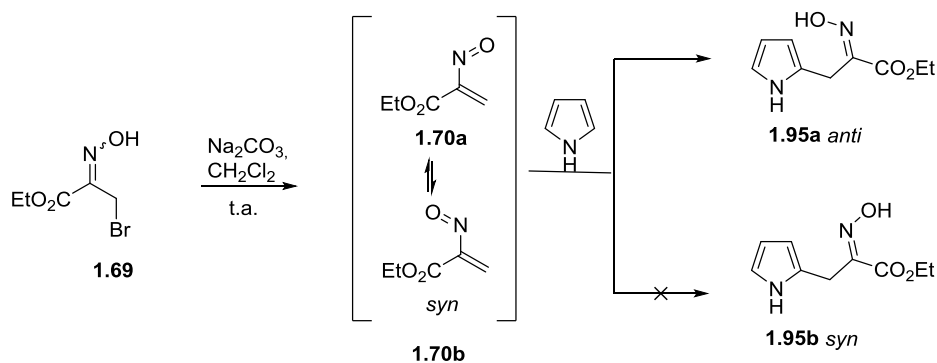
Esquema 1.14.

Gilchrist aprofundou o estudo com indóis e pirróis substituídos para perceber melhor o comportamento mecanístico desta reacção com este tipo de substratos. Inicialmente verificou que as reacções dos nitroso-alquenos **1.58** e **1.70** com o 3-metilindol originaram os ciclo-aductos **1.99** e **1.100** (Esquema 1.15) com rendimentos elevados (81-86%).¹⁶⁷ Também na reacção do nitroso **1.70** com o 2,5-dimetilpirrol e o 2,5-difenilpirrol observaram a formação dos produtos cíclicos **1.91a** e **1.91b** em vez dos produtos de cadeia aberta como tinham verificado com o pirrol.¹⁷²



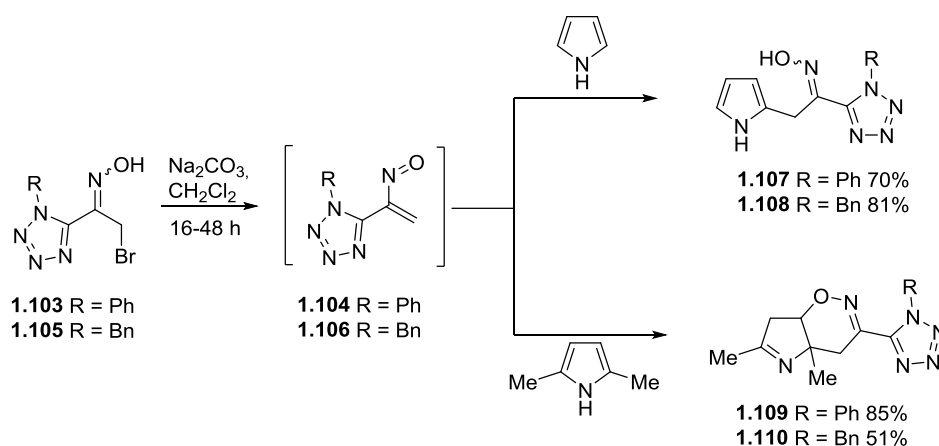
Esquema 1.15.

Por outro lado, nos casos em que obtiveram as oximas de cadeia aberta, verificaram a formação de um único estereoisómero como demonstrado, por exemplo, no Esquema 1.16. À partida, nas condições suaves a que reacção ocorre e, portanto com a possibilidade de isomerização reduzida, na hipótese de se tratar de adição conjugada os dois isómeros *syn* e *anti* poderiam ser formados. Caso a reacção seguida fosse de Diels-Alder, com subsequente abertura de anel, o único isómero possível seria o *anti*. A partir destas observações, Gilchrist e seus colaboradores propuseram que se tratava duma reacção de ciclo-adição e não duma adição conjugada.



Esquema 1.16.

Pinho e Melo e seus colaboradores reportaram, recentemente, reacções de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos funcionalizados com tetrazóis com diversos alquenos ricos em electrões e heterocíclicos.^{174, 175} Dois dos heterocíclicos usados como dienófilos foram o pirrol e o 2,5-dimetilpirrol (Esquema 1.17). Os nitroso-alquenos **1.103** e **1.105**, funcionalizados respectivamente com o 1-fenil-1*H*-tetrazol e o 1-benzil-1*H*-tetrazol, na presença de pirrol ou 2,5-dimetilpirrol, apresentaram o mesmo comportamento que Gilchrist tinha verificado para os nitroso-alquenos apresentados nos Esquemas 1.14 e 1.15. As reacções de **1.103** e **1.105** com o pirrol originaram as oximas de cadeia aberta **1.107** e **1.108** enquanto que com o 2,5-dimetilpirrol formaram-se as 1,2-oxazinas **1.109** e **1.110**. Tanto nos produtos de cadeia aberta, como nos ciclo-aductos, obtiveram bons rendimentos (51-85%).

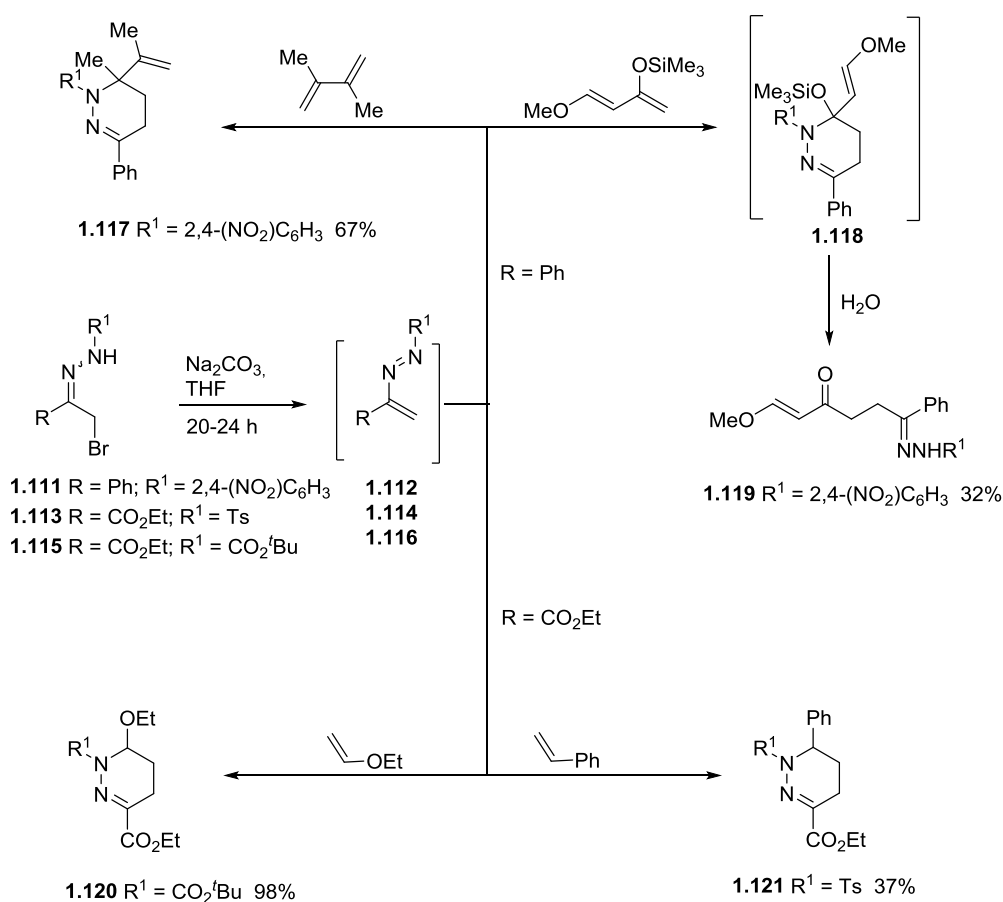


Esquema 1.17.

Os dois átomos de nitrogénio nos azo-alquenos (**1.53**, Esquema 1.11) e a presença de substituintes atractores de electrões na sua estrutura fazem com que estes heterodienos possuam uma estabilidade superior à dos nitroso-alquenos e um forte carácter electrofílico. Tal como nos nitroso-alquenos, a ciclo-adição predominante com dienófilos ricos em electrões é a hetero-Diels-Alder do tipo inverso. Normalmente os ciclo-aductos são obtidos com um elevado grau de regioselectividade e estereoselectividade, regidos pelas interacções entre a LUMO do azo-alqueno e a HOMO do dienófilo.^{157, 161, 176-179} Vários azo-alquenos conjugados, gerados a partir da desidro-halogenação-1,4 de α -halo-hidrazonas, catalisada por base, reagem com diferentes dienófilos ricos em electrões originando 1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas.

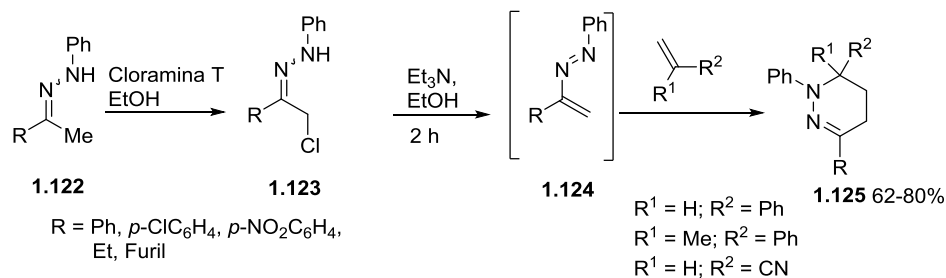
Os azo-alquenos não substituídos no carbono terminal são, regra geral, muito instáveis e têm de ser gerados e interceptados pelos dienófilos *in situ*. Gilchrist estudou a reactividade de azo-alquenos não substituídos no carbono terminal, gerados a partir da desidro-halogenação catalisada por base das respectivas α -halo-hidrazonas, com diferentes dienófilos.^{180, 181} Os azo-alquenos **1.112**, **1.114** e **1.116**

(Esquema 1.18) reagiram com dienófilos acíclicos ricos em electrões e originaram os produtos das reacções de hetero-Diels-Alder com rendimentos de moderados a muito bons (32-98%) duma forma selectiva. No caso da reacção do azo-alqueno **1.112** com o dieno conjugado 2,3-dimetilbutadieno formou-se o ciclo-aducto **1.117** com um bom rendimento 67%.¹⁸⁰ A reacção do mesmo azo-alqueno com o 3-trimetilsililoxi-1-metoxi-1,3-butadieno deu origem ao produto de cadeia aberta **1.119**, formado a partir da hidrólise do ciclo-aducto **1.118**.¹⁸⁰ O azo-alqueno **1.114** foi interceptado pelo estireno para originar a tetra-hidropiridazina **1.121** com um rendimento de 37% e o **1.116** reage com o éter etil vinílico para formar o ciclo-aducto **1.120** quantitativamente.¹⁸¹



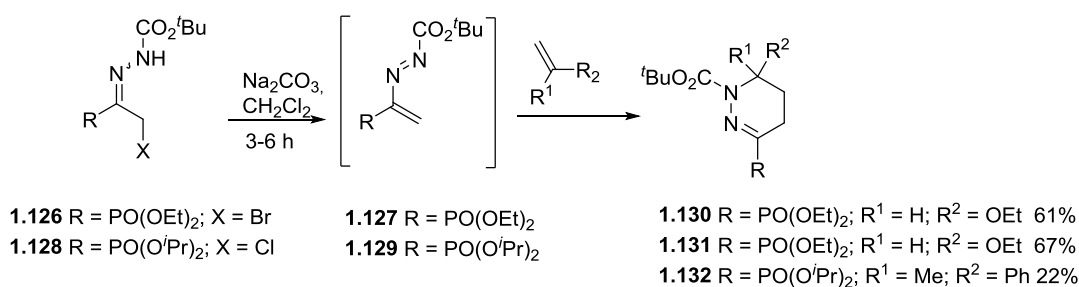
Esquema 1.18.

A reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos foi também estudada por Rai (Esquema 1.19).¹⁸² Neste caso, os azo-alquenos **1.124** foram preparados *in situ* a partir da desidrocloração, promovida por trietilamina, das α -cloro-hidrazonas **1.123**. Estas halo-hidrazonas foram preparadas, previamente, através da cloração de **1.122** com Cloramina T. A reacção dos azo-alquenos **1.124** com estireno, α -metilestireno e acrilonitrilo, durante duas horas e à temperatura ambiente, levou à formação das tetra-hidropiridazinas com bons rendimentos (62-80%).



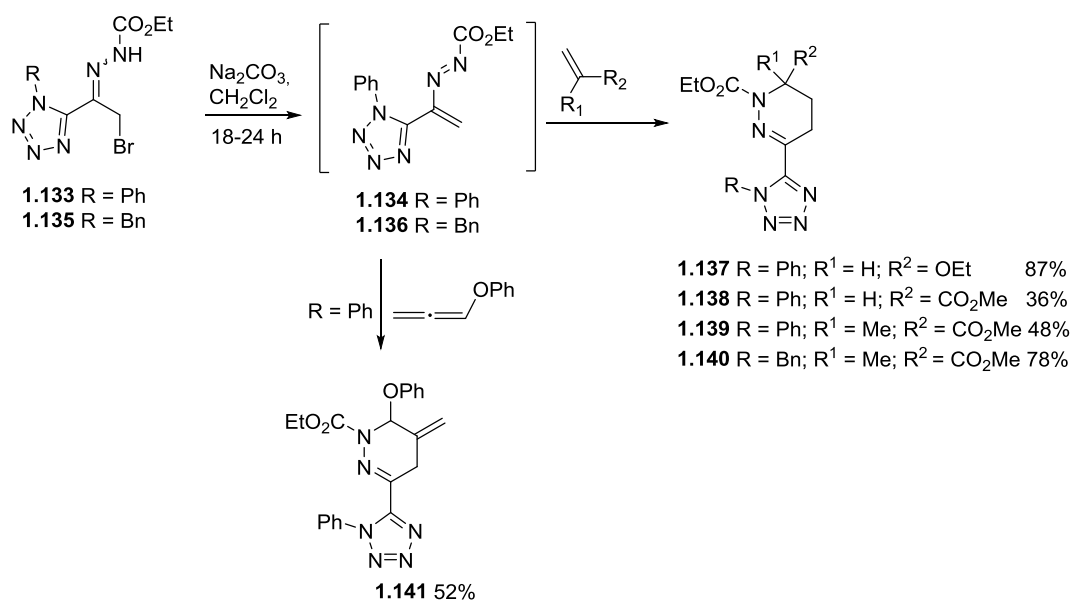
Esquema 1.19.

Lemos e colaboradores sintetizaram as tetra-hidropiridazinas **1.130**, funcionalizadas com grupos fosfonatos, partindo da reacção dos azo-alquenos **1.127** e **1.129**, preparados a partir da desidro-halogenação catalisada por carbonato de sódio das α -halo-hidrazonas **1.126** e **1.128**, com alquenos ricos em electrões (Esquema 1.20).¹⁸³



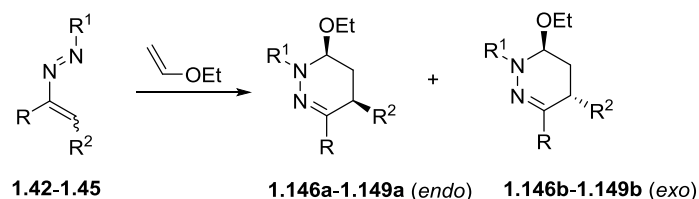
Esquema 1.20.

Pinho e Melo e seus colaboradores também exploraram a reactividade de azo-alquenos, neste caso substituídos com tetrazóis (Esquema 1.21). Das reacções dos 3-tetrazolil-1,2-diaza-1,3-butadienos **1.134** e **1.136** com dienófilos acíclicos obtiveram as 3-tetrazolil-1,4,5,6-tetra-hidropiridazinas **1.137-1.141** regioselectivamente. A ciclo-adição do azo-alqueno **1.134** com o éter etil vinílico originou o ciclo-aducto **1.137** com um rendimento de 87%. Verificaram também que o mesmo azo-alqueno é interceptado pelo aleno rico em electrões, o 1-fenoxipropano-1,2-dieno, para originar **1.141** como único produto com um rendimento moderado (52%). Os mesmos autores observaram que os 1,2-diaza-1,3-dienos **1.134** e **1.136** reagem não só com dienófilos ricos em electrões mas também com alquenos deficientes em electrões. As reacções do azo-alqueno **1.134** com o acrilato de metilo e com o metacrilato de metilo levaram à formação das tetra-hidropiridazinas **1.138** e **1.139** com rendimentos de 36% e 48%, respectivamente. A ciclo-adição de **1.136** com o metacrilato de metilo originou o ciclo-aducto **1.140** com um rendimento superior (78%). Estes autores concluíram, com base em cálculos teóricos, que em ambos os casos, com dienófilos ricos e deficientes em electrões, as reacções são hetero-Diels-Alder do tipo inversa.



Esquema 1.21.

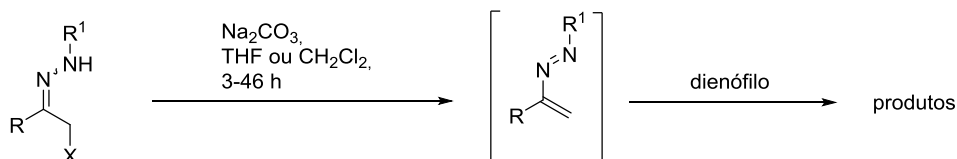
A reactividade de azo-alquenos 1,3,4-substituídos foi estudada com diversos dienófilos.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Como foi referido anteriormente, a presença de substituintes no carbono terminal estabiliza os azo-alquenos. Gilchrist¹⁸⁵ e Attanasi¹⁸⁶ fizeram reagir os azo-alquenos **1.142-1.145** com o éter etil vinílico e obtiveram as tetra-hidropiridazinas **1.146-1.149** com bons rendimentos (62-83%) (Tabela 1.6) e com regioespecificidade. No que diz respeito à estereoquímica, os produtos *endo* **1.146a-1.149a** formaram-se preferencialmente em relação aos isómeros *exo*. Os ciclo-actos **1.147-1.149** (Entradas 2-4) foram obtidos em condições heterogéneas de água.¹⁸⁶

Tabela 1.6. Reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos 1,3,4-substituídos com o éter etil vinílico.

Entrada	Azo-alqueno	Condições reaccionais	Produto maioritário, rendimento ^a	Endo/Exo ^b	Ref.
1	1.142 R = Me; R ¹ = Ts; R ² = CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C., 18 h	1.146a 78%	---	185
2	1.143 R = Me, R ¹ = CONH ₂ ; R ² = CO ₂ Et;	H ₂ O, Yb(OTf) ₃ , 15 °C., 16 h	1.147a 83%	(97:3)	186
3	1.144 R = Me, R ¹ = CONHPh; R ² = CO ₂ Me	H ₂ O, 15 °C., 13 h	1.148a 75%	(89:11)	186
4	1.145 R = Me, R ¹ = CONH ₂ ; R ² = CONMe ₂	H ₂ O, 15 °C., 24 h	1.149a 62%	(85:15)	186

^a Isolado; ^b determinado por RMN ¹H

A importância da reacção de hetero-Diels-Alder com azo-alquenos conjugados estende-se também aos dienófilos heteroaromáticos como o furano, pirrol e indol (Tabela 1.7).^{180, 181, 183, 187}. A reactividade apresentada pelo furano, pirrol e seu derivado 2,5-dimetílico com os azo-alquenos é muito semelhante à dos nitroso-alquenos. A reacção de diversos azo-alquenos com o furano levou à formação das tetra-hidropiridazinas **1.154-159** (Entradas 1-6). Os produtos isolados das reacções de vários azo-alquenos com pirrol foram as hidrazonas de cadeia aberta **1.160-1.163** (Entradas 6-10), obtidas com rendimentos de moderados a bons (38-92%).^{181, 183, 187} No caso do 2,5-dimetilpirrol os compostos formados foram os ciclo-aductos **1.164-1.166** (Entradas 11-13). A formação dos compostos de cadeia aberta para o pirrol e cíclicos para o 2,5-dimetilpirrol pode ser explicada da mesma forma do que o racionalizado para os nitroso-alquenos, descrito anteriormente. Além disso, Gilchrist obteve evidências da formação do intermediário cíclico da reacção de **1.116** com o pirrol, ou seja, antes da abertura de anel.¹⁷² Desta forma, veio reforçar a tese de que os produtos de cadeia aberta **1.160-1.163** se formam via reacção de Diels-Alder. Todas as ciclo-adições foram regioespecíficas dando origem apenas como um único regioisómero.

Tabela 1.7. Reacções de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos com o furano, pirrol e 2,5-dimetilpirrol.

1.111 R = Ph; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃; X = Br

1.115 R = CO₂Et; R¹ = CO₂^tBu; X = Br

1.128 R = PO(OⁱPr)₂; R¹ = CO₂^tBu; X = Cl

1.133 R = 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il; R¹ = CO₂Et; X = Br

1.150 R = Me; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃; X = Cl

1.152 R = CO₂Et; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃; X = Br

1.112 R = Ph; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃
1.116 R = CO₂Et; R¹ = CO₂^tBu

1.129 R = PO(OⁱPr)₂; R¹ = CO₂^tBu

1.134 R = 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il; R¹ = CO₂Et

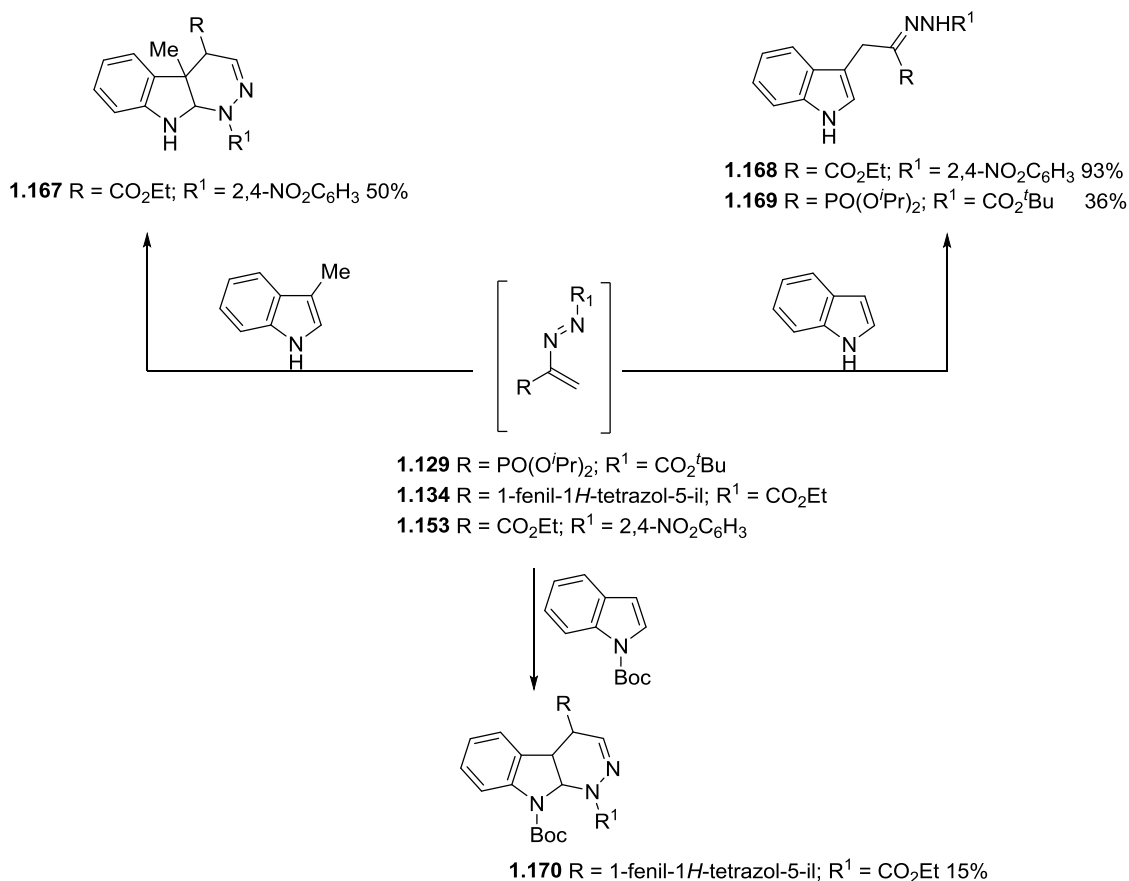
1.151 R = Me; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃
1.153 R = CO₂Et; R¹ = 2,4-NO₂C₆H₃

Entrada	Azo-alqueno	Dienófilo	Produto, rendimento	Ref.
				180, 181, 183, 187
1	1.112		1.154 R = Ph; R ¹ = 2,4-NO ₂ C ₆ H ₃ 89 %	
2	1.151		1.155 R = Me; R ¹ = 2,4-NO ₂ C ₆ H ₃ 22%	
3	1.116		1.156 R = CO ₂ Et; R ¹ = CO ₂ ^t Bu 100%	
4	1.153		1.157 R = CO ₂ Et ; R ¹ = 2,4-NO ₂ C ₆ H ₃ 73%	
5	1.128		1.158 R = PO(O ⁱ Pr) ₂ ; R ¹ = CO ₂ ^t Bu 44%	
6	1.134		1.159 R = 1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il; R ¹ = CO ₂ Et 68%	
				181, 183, 187
7	1.116		1.160 R = CO ₂ Et; R ¹ = CO ₂ ^t Bu 75%	
8	1.153		1.161 R = CO ₂ Et ; R ¹ = 2,4-NO ₂ C ₆ H ₃ 92%	
9	1.128		1.162 R = PO(O ⁱ Pr) ₂ ; R ¹ = CO ₂ ^t Bu 38%	
10	1.134		1.163 R = 1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il; R ¹ = CO ₂ Et 50%	
				172, 187
11	1.116		1.164 R = CO ₂ Et; R ¹ = CO ₂ ^t Bu 91%	
12	1.153		1.165 R = CO ₂ Et ; R ¹ = 2,4-NO ₂ C ₆ H ₃ 96%	
13	1.134		1.166 R = 1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il; R ¹ = CO ₂ Et 39%	

A reacção dos azo-alquenos **1.129**, **1.134** e **1.153** com o indol e seus derivados também apresentaram uma reactividade idêntica à dos pirróis (Esquema 1.22).^{172, 183,}

¹⁸⁷ A reacção de **1.153** e **1.129** com o indol e originou os indóis funcionalizados na

posição 3 com hidrazonas de cadeia aberta **1.168** e **1.169**, respectivamente.^{172, 183} Da reacção do 3-metilindol com o azo-alqueno **1.153** Gilchrist e seus colaboradores isolaram o composto bicíclico com um rendimento moderado (50%).¹⁷² Também neste caso, à semelhança do que sucede com o 2,5-dimetilpirrol, o substituinte metilo bloqueia a aromatização e impede a abertura do anel. Pinho e Melo e seus colaboradores ao usarem o indol na intercepção do azo-dieno **1.134** obtiveram, depois de várias tentativas de optimização, uma mistura inseparável de produtos. Recorrendo ao indol protegido, o *N*-Boc-indol, obtiveram o ciclo-aducto **1.170**, mas com um baixo rendimento.¹⁸⁷

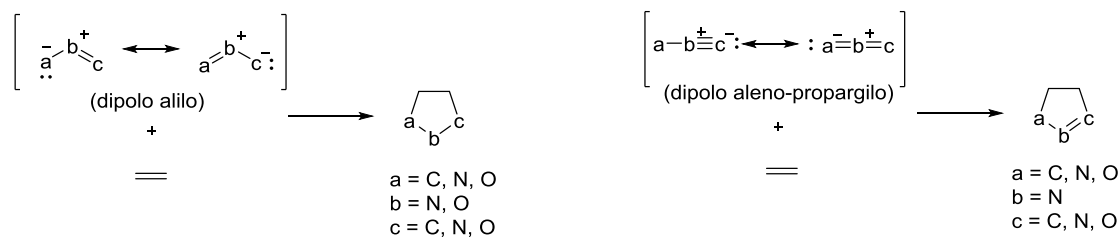


Esquema 1.22.

1.4.2. Reacções dipolares com aniões metil azafulvénio e diazafulvénio

As ciclo-adições dipolares são reacções onde uma espécie dipolar e um dipolarófilo reagem para formar um heterocíclico de cinco membros, como se pode ver a título exemplificativo na ciclo-adição 1,3-dipolar no Esquema 1.23. A reacção 1,3-

dipolar é uma das estratégias mais usuais para a formação heterocíclicos de cinco membros.^{132, 136, 188, 189}



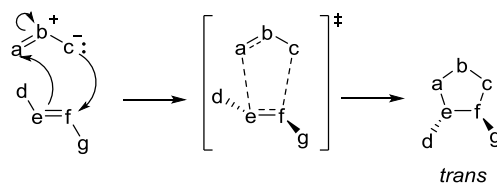
Esquema 1.23.

O 1,3-dipolo é uma espécie com quatro electrões π distribuídos por três átomos, onde os mais comuns são o carbono, nitrogénio e oxigénio, que formam uma espécie com cargas formais positiva e negativa deslocalizada sobre os três átomos. Os 1,3-dipolos podem ser classificados do tipo anião alilo, com geometria angular, como por exemplo as nitronas e iletos azometinos que possuem o nitrogénio no centro do dipolo, e os iletos ou iminas de carbonilo que apresentam o oxigénio no centro. Podem também ser designados do tipo anião propargilo/aleno, com estrutura linear, tais como óxidos de nitrilo, iminas de nitrilo, iletos de nitrilo, diazoalcanos e azidas.

A história dos 1,3-dipolos está ligada a Curtius¹⁹⁰ quando, em 1883, descobriu o éster diazoacético. No entanto, foi apenas em 1888 com Buchner¹⁹¹ que foi descrita a primeira reacção 1,3-dipolar entre o éster diazoacético e ésteres β -insaturados. Foi na década de sessenta, com os estudos desenvolvidos por Huisgen,¹⁹² que o conceito de reacção 1,3-dipolar ficou estabelecido como uma estratégia sintética bastante importante em química orgânica na formação de heterocíclicos, alargando o estudo a diversos dipolos. Tal como para a reacção de Diels-Alder, os trabalhos desenvolvidos por Woodward e Woffmann¹⁴² deram um grande contributo para a compreensão dos mecanismos que suportam este tipo de ciclo-adição. Igualmente importantes foram os estudos realizados por Houk e seus colaboradores, que trouxeram grandes desenvolvimentos para a previsão da reactividade e regioselectividade das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.¹⁹³

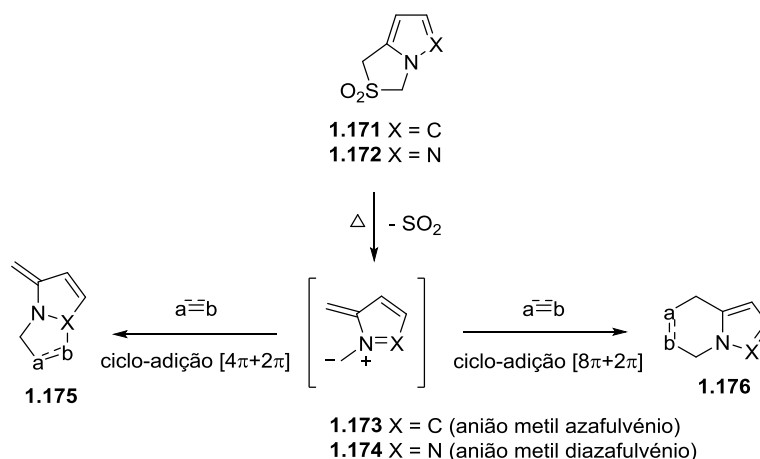
A reacção 1,3-dipolar segue, na maioria dos casos, um mecanismo concertado que ocorre com conservação da estereoquímica do dipolarófilo (Esquema 1.24).¹⁴⁷ Tal como na reacção de Diels-Alder o mecanismo concertado é regido pelas orbitais moleculares de fronteira dos substratos, a HOMO e LUMO do dipolo e dipolarófilo. A aproximação *endo* ou *exo* do dipolo ao dipolarófilo, que rege a estereosselectividade do ciclo-aducto, está relacionada com a estabilização do estado de transição pelas interacções secundárias das orbitais no caso *endo* ou, na sua ausência, no *exo*. No

entanto, em alguns casos, os impedimentos estéreos, sobrepondo-se a essas interacções orbitais, podem determinar a selectividade *endo* ou *exo*.



Esquema 1.24.

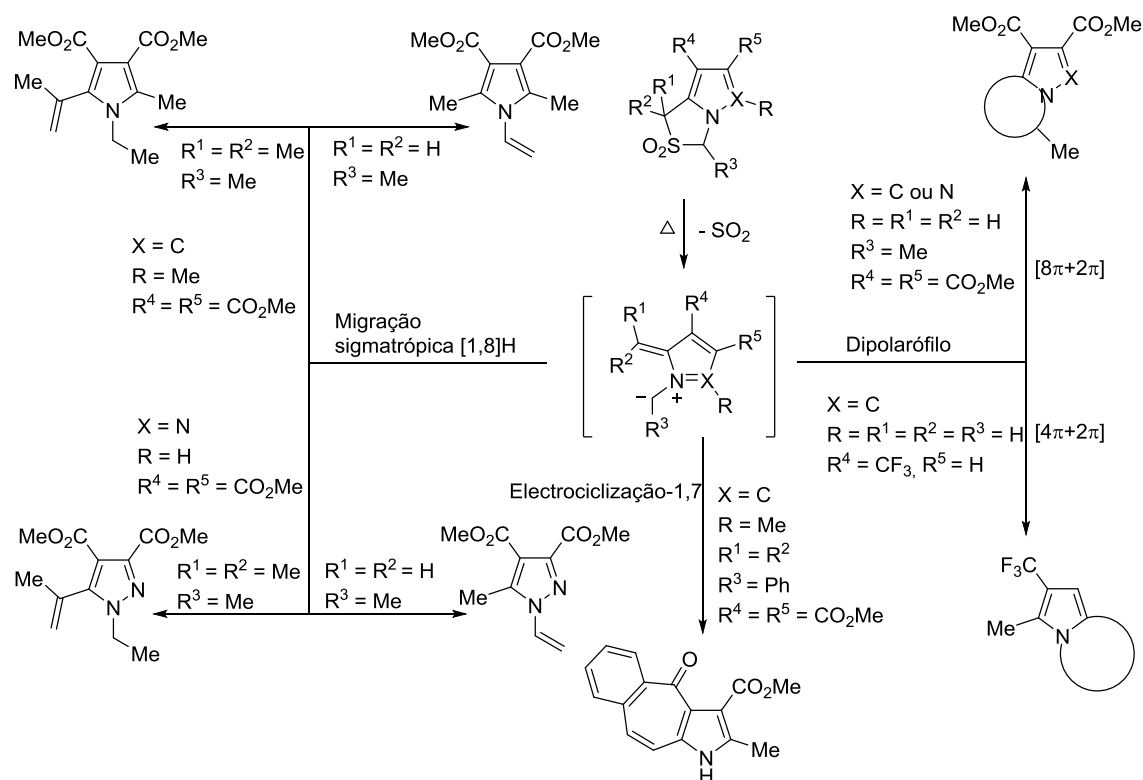
Reacções pericíclicas envolvendo dipolos conjugados com oito electrões π , do tipo anião metil 1-azafulvénio **1.173** e anião 1,2-diazafulvénio **1.174** (Esquema 1.25), que podem ser considerados respectivamente iletos azometinos conjugados e iminas azometinas conjugadas, têm sido objecto de estudo pelo nosso grupo de investigação ao longo dos anos.¹⁹⁴⁻²⁰⁷ Este tipo de aniões metil azafulvénio e metil diazafulvénio podem actuar, à partida, como 1,3-dipolos de quatro electrões π originando ciclo-ductos **1.175** ou como 1,7 dipolos de oito electrões π levando à formação de ciclo-ductos **1.176**. Estes intermediários dipolares constituem uma importante ferramenta sintética na preparação de pirróis e pirazóis funcionalizados.



Esquema 1.25.

Os aniões metil azafulvénio **1.173** e diazafulvénio **1.174** são gerados a partir da extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **1.171** ou 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis **1.172**, respectivamente. Estes dipolos participam em reacções pericíclicas, nomeadamente em migrações sigmatrópicas [1,8]H em ambas as espécies dipolares **1.173** e **1.174** e electrociclizações-1,7 no caso dos aniões metil azafulvénio. Na presença de dipolarófilos estes intermediários podem ser interceptados em reacções de ciclo-adicção $[4\pi + 2\pi]$, como 1,3-dipolos (determinados aniões metil azafulvénio), ou em ciclo-adicções $[8\pi + 2\pi]$, como dipolos

1,7-dipolos (aniões metil azafulvénio e diazafulvénio). Alguns exemplos dessas reacções estão representados no Esquema 1.26.

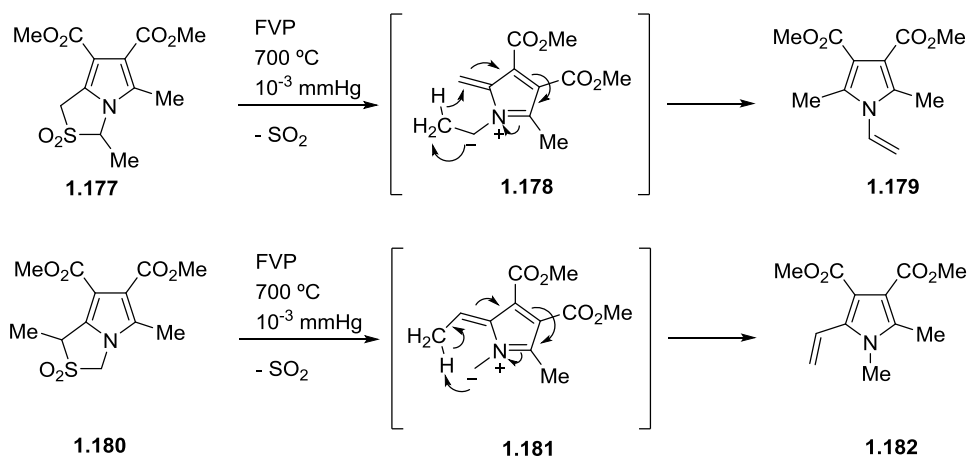


Esquema 1.26.

A primeira evidência de formação de aniões metil 1-azafulvénio decorreu dos estudos desenvolvidos por Storr e seus colaboradores que incidiam na reactividade de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.²⁰⁸ Anteriormente, Padwa tinha tentado gerar dipolos do tipo anião metil 1-azafulvénio termicamente e fotoquimicamente, mas as suas tentativas não geraram os resultados pretendidos.²⁰⁹ Storr verificou que a formação dos aniões metil 1-azafulvénio a partir da extrusão térmica de dióxido de enxofre dos respectivos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis poderia ser atingida através de condições de pirólise rápida de vácuo (FVP). Depois da tentativa falhada de extrusão do dióxido de enxofre a 300 °C dessas sulfonas, Storr e seus colaboradores tentaram a termólise a 700 °C e à pressão de 10⁻³ mmHg, em fase gasosa sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP), originando a extrusão de dióxido de enxofre. No entanto, não se verificou qualquer tipo de ciclo-adição, após tentativa de interceptação do intermediário dipolar com diferentes dipolarófilos.²⁰⁸

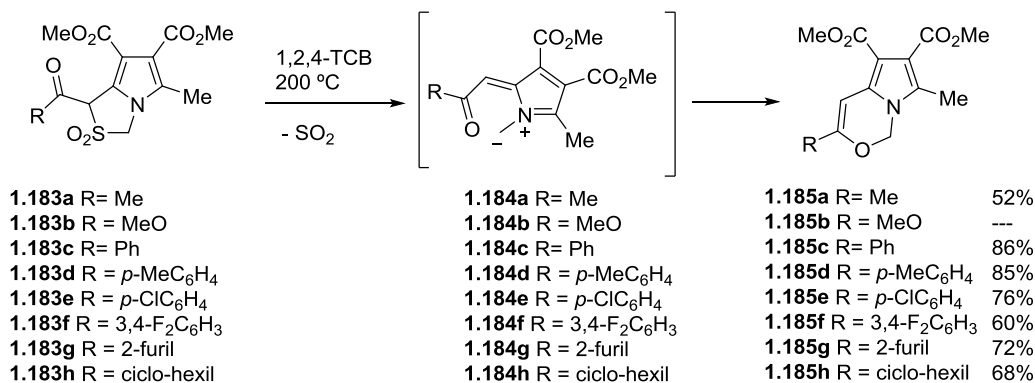
A primeira evidência de formação de aniões metil 1-azafulvénio e respectiva interceptação em reacções pericíclicas foi conseguida, por estes autores, ao efectuarem a termólise, a 700 °C e 10⁻³ mmHg, do 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazol-6,7-

dicarboxilato de dimetilo (**1.177**) e 1-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.180**) que conduziu à obtenção do *N*-vinilpirrol **1.179** e *C*-vinilpirrol **1.182**, respectivamente (Esquema 1.27). A explicação para a formação destes pirróis foi descrita com a eliminação de dióxido de enxofre, formação dos intermediários aniões metil azafulvénio **1.178** e **1.181** seguindo-se o rearranjo através de migrações sigmatrópicas [1,8]H envolvendo o sistema de oito electrões π dos dipolos.



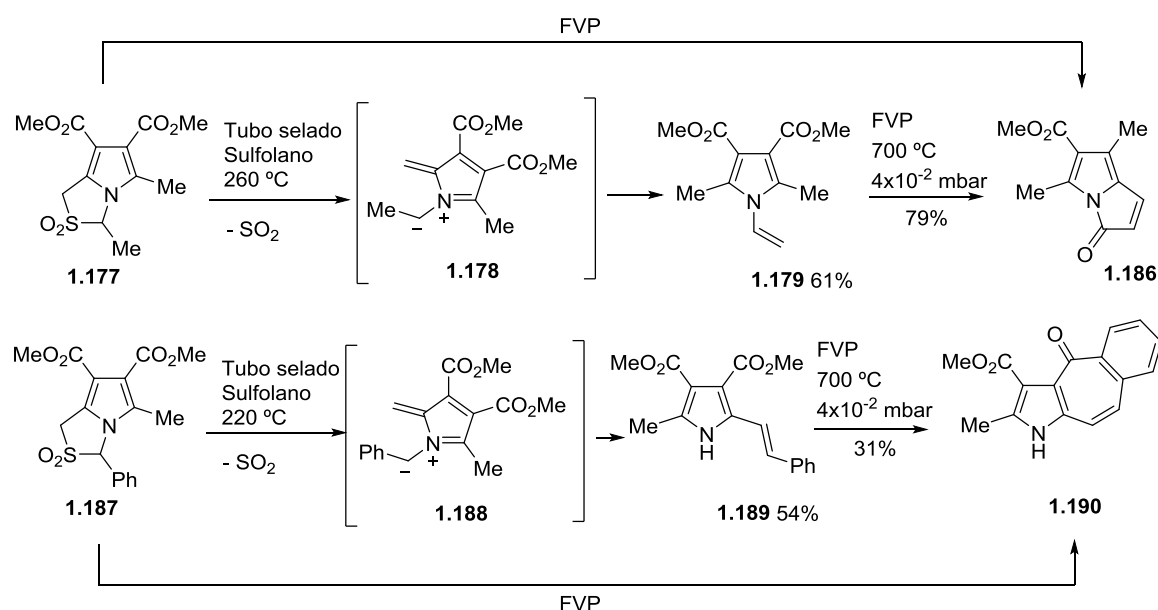
Esquema 1.27.

O mesmo grupo de investigação estudou a reactividade de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **1.183**, substituídos com grupos acilos na posição 1, aumentando assim o sistema dipolar conjugado para dez electrões π (Esquema 1.28). A termólise destes pirrolo-tiazóis foi possível em solução de 1,2,4-triclorobenzeno a uma temperatura mais baixa (200 °C), levando à formação de 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazinas **1.185** via electrociclização-1,9 do intermediário dipolar **1.184**. Também neste caso não se verificou a intercepção dos dipolos na presença de dipolarófilos como a *N*-fenilmaleimida, acetileno dicarboxilato de dimetilo ou *bis*-(trimetilsilil)acetileno.



Esquema 1.28.

Pinho e Melo e seus colaboradores deram um grande contributo para o estudo da reactividade de aniões metil azafulvénio e diazafulvénio. Iniciando esses estudos com a reactividade de aniões metil azafulvénio, Pinho e Melo demonstrou que o *N*-vinilpirrol **1.179** podia ser obtido em 61% a partir do anião metil azafulvénio **1.178**, gerado por termólise em solução, em tubo selado, à temperatura de 260 °C da sulfona **1.177** (Esquema 1.29).²⁰⁷ Estes resultados vieram demonstrar que não eram necessárias as temperaturas e condições de pirólise rápida de vácuo usadas por Storr²⁰⁸ para obter o mesmo pirrol. Nas condições de pirólise rápida, a 700 °C e 8×10^{-2} mbar, obtiveram a 5-oxo-5*H*-pirrolizina **1.186**, diferente do que tinha obtido Storr, o *N*-vinilpirrol **1.132a**. No entanto, Pinho e Melo verificou que composto **1.186** deriva do *N*-vinilpirrol **1.179** quando sujeito às condições de pirólise rápida. Os mesmos autores observaram que partindo do 2,2-dioxo-pirrolol[1,2-*c*]tiazol **1.187**, em condições reaccionais idênticas, obtinham o *C*-vinilpirrol **1.189** e o heterociclo **1.190**.



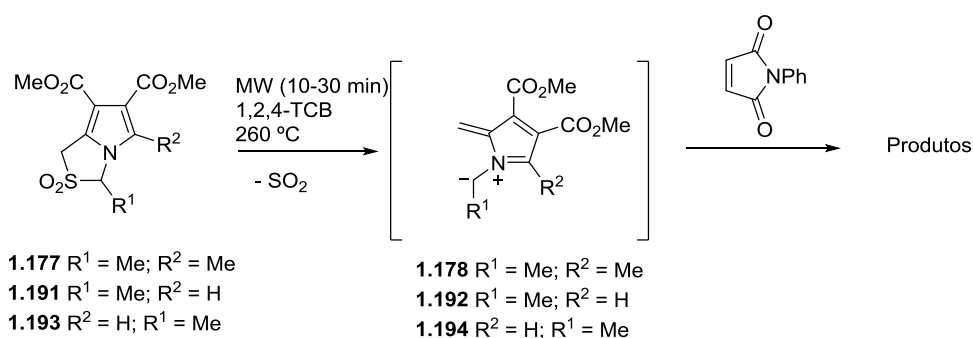
Esquema 1.29.

Estes autores alargaram o estudo a outros substratos, permitindo gerar vários intermediários do tipo metil azafulvénio, desenvolvendo um estudo aprofundado sobre a sua reactividade em reacções pericíclicas, nomeadamente em migrações sigmatrópicas [1,8]H e electrociclizações-1,7.^{194, 197, 199-201, 204-207, 210}

A primeira evidência de intercepção intermolecular dum anião azafulvénio via ciclo-adição [$8\pi+2\pi$] foi reportada por Pinho e Melo e seus colaboradores, quando introduziram a irradiação de micro-ondas para extrusão de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolol[1,2-*c*]tiazóis e respectiva formação dos intermediários dipolares (Tabela 1.8).¹⁹⁹ Os aniões metil azafulvénio **1.178**, **1.192** e **1.194** foram gerados a

partir dos respectivos pirrolo-tiazóis **1.177**, **1.191** e **1.193**, em solução de 1,2,4-triclorobenzeno, recorrendo a irradiação de micro-ondas entre 10 e 30 minutos, a uma temperatura de 260 °C. Por exemplo, na presença da *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo, o anião metil azafulvénio **1.178** levou à formação do produto **1.195**, resultado da ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$, com um rendimento de 30% em conjunto com o *N*-vinilpirrol **1.179** (37%). O anião metil diazafulvénio **1.192** revelou uma maior selectividade na reacção com a *N*-fenilmaleimida ao originar apenas o produto da ciclo-adição 1,7-dipolar **1.196**, com um rendimento de 39%. No caso do dipolo **1.194**, como não é substituído em C-3, não ocorre migração sigmatrópico-1,7, tendo-se formado de forma selectiva o ciclo-aducto **1.197** em 62%.

Tabela 1.8. Ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ de aniões metil azafulvénio com a *N*-fenil maleimida.



Entrada	Anião metil azafulvénio	Produtos, rendimentos
1	1.178	<p> 1.195 30% 1.179 37% </p>
2	1.192	<p>1.196 39%</p>
3	1.194	<p>1.197 62%</p>

Apesar de, teoricamente, estes sistemas dipolares, aniões metil azafulvénio e diazafulvénio poderem, à partida, actuar como 1,3-dipolos ou 1,7-dipolos, no entanto, nunca se tinha verificado a sua participação em ciclo-adições 1,3-dipolar, até que, Pinho e Melo e seus colaboradores, em 2010, reportaram os primeiros casos em que isso se verificou.¹⁹⁷ Estes autores demonstraram que derivados trifluorometilados de aniões metil azafulvénios têm um padrão de reactividade diferente dos até então estudados (Tabela 1.9). Um dos exemplos estudados, o anião metil azafulvénio **1.199**, gerado a partir do pirrolo-tiazol **1.198**, apresentou selectividade para a reacção 1,3-dipolar com dipolarófilos deficientes em electrões como o acetilenodicarboxilato de dimetilo e a *N*-fenilmaleimida, originando exclusivamente os ciclo-aductos **1.202** e **1.203** com rendimentos de 61% e 72% respectivamente. O anião metil azafulvénio **1.201**, derivado do 3-benzil-2,2-dioxo-7-trifluorometil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazol (**1.200**), na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo formou uma mistura dos ciclo-aductos **1.204** e **1.205** resultantes das ciclo-adições 1,3-dipolar e 1,7-dipolar, respectivamente. Da mesma forma, a reacção da *N*-fenilmaleimida com o mesmo dipolo originou uma mistura dos produtos das duas reacções dipolares (Entrada 4).¹⁹⁴

Tabela 1.9. Ciclo-adições $[4\pi+2\pi]$ e $[8\pi+2\pi]$ de aniões metil azafulvénio com diferentes dipolarófilos.

Entrada	Anião metil azafulvénio	Dipolarófilo	Produtos, rendimentos
	1.198 R ¹ = H 1.200 R ¹ = Bn		1.199 R ¹ = H 1.201 R ¹ = Bn
1	1.199	MeO ₂ C—C≡C—CO ₂ Me	 1.202 61%
2	1.199		 1.203 72%
3	1.201	MeO ₂ C—C≡C—CO ₂ Me	 1.204 1.205 49% (89:11)
4	1.201		 1.206 1.207 77% (24:76)

O primeiro exemplo de um anião metil 1,2-diazafulvénio, o **1.209** (Tabela 1.10), foi igualmente descrito por Storr e colaboradores, obtido a partir da extrusão de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol **1.208** por aquecimento em 1,2,4-triclorobenzeno ou em tubo selado a 300 °C.²⁰⁸ Estes autores não observaram a formação de quaisquer ciclo-aductos da reacção do dipolo **1.209** com a *N*-fenilmaleimida ou com o acetileno dicarboxilato de dimetilo. No entanto, usando o dipolarófilo *bis*-(trimetilsilil)acetileno verificaram a formação da 4,7-di-hidro-

pirazolo[1,5-*a*]piridina **1.212** com um rendimento de 34% através duma ciclo-adição 1,7-dipolar. Este resultado da ciclo-adição [$8\pi+2\pi$] do metil diazafulvénio **1.209** com o mesmo acetileno sililado foi comprovado, posteriormente, por Pinho e Melo, nas mesmas condições reaccionais, originando o ciclo-aducto **1.212** com um rendimento superior (54%), juntamente com o produto aromatizado **1.213** (7%) (Tabela 1.10, Entrada 1).²⁰² Pinho e Melo, contrariando os resultados obtidos por Storr, demonstrou também que o dipolo **1.209** participa em ciclo-adições 1,7-dipolar com dipolarófilos deficientes em electrões. Por exemplo, a reacção com a *N*-fenilmaleimida originou o ciclo-aducto **1.214** com um rendimento de 98%. O estudo com o anião metil diazafulvénio **1.209** foi alargado a vários dipolarófilos participando em ciclo-adições [$8\pi+2\pi$] e que resultaram na formação de vários derivados de pirazolo[1,5-*a*]piridina com rendimentos de moderados a bons (28-98%).²⁰² Adicionalmente, os mesmos autores tentaram a ciclo-adição 1,7-dipolar partindo do 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*][1,3]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.210**) e, também neste caso, foram bem sucedidos na intercepção da espécie dipolar **1.211** por dipolarófilos deficientes em electrões. A reacção com o acetileno dicarboxilato de dimetilo deu origem a uma mistura de di-hidpirazolo[1,5-*a*]piridinas **1.215** e **1.216** em 85% de rendimento, enquanto que na ciclo-adição com a *N*-fenilmaleimida obtiveram os dois diastereoisómeros **1.217** (81%) e **1.218** (13%).

Tal como tinha sido estudada, por estes autores, a reactividade dos pirrolo-tiazóis em condições de micro-ondas, também no caso dos pirazolo-tiazóis este método de aquecimento se mostrou bastante eficiente. O anião metil diazafulvénio **1.211**, gerado pela extrusão de SO₂ do pirazolo-tiazol **1.210** em 1,2,4-triclorobenzeno, sob irradiação de micro-ondas, reage com o acetileno dicarboxilato de dimetilo para formar a mistura dos ciclo-aductos **1.215** e **1.216** com um rendimento global de 81%. Usando a *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo foram obtidos os dois diastereoisómeros **1.217** (67%) e **1.218** (14%). Comparando os resultados obtidos das reacções em aquecimento convencional e sob irradiação por micro-ondas (Entradas 4 e 5), pode-se constatar que o segundo método se revelou uma estratégia sintética interessante para este tipo de ciclo-adições, uma vez que se reduziram os tempos reaccionais de três horas no método convencional para dez minutos, mantendo os bons rendimentos.

Tabela 1.10. Ciclo-adição [8π+2π] de aniões metil diazafulvénio com diferentes dipolarófilos.

1,2,4-TCB
230-300 °C
ou
MW (10 min)
230 °C
- SO₂

Dipolarófilo → produtos

1.208 R = H
1.210 R = Me

1.209 R = H
1.211 R = Me

Entrada	Anião metil diazafulvénio	Dipolarófilo	Produtos, rendimentos	
1	1.209	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$	 1.212 54%	 1.213 7%
3	1.209		 1.214 98%	
4	1.211	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	 1.215	 1.216
Aquecimento convencional (3h): 85% (40:60) Irradiação de MW (10 min): 81% (42:58)				
5	1.211		 1.217	 1.218
Aquecimento convencional (3h): 1.217 81%; 1.218 3% Irradiação de MW (10 min): 1.217 67%; 1.218 14%				

1.5. Referências

1. F. F. Runge, *Annalen der Physik*, 1834, **31**, 65-78.
2. T. Anderson, *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 1857, **21**, 571-595.
3. A. Baeyer, A. Emmerling, *Chemische Berichte*, 1870, **3**, 514-517.
4. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2010.
5. D. Salazar-Mendoza, S. A. Baudron, M. W. Hosseini, *Inorganic Chemistry*, 2008, **47**, 766-768.
6. T. K. Khan, M. Broring, S. Mathur, M. Ravikanth, *Coordination Chemistry Reviews*, 2013, **257**, 2348-2387.
7. H. Maeda, *European Journal of Organic Chemistry*, 2007, 5313-5325.
8. T. E. Wood, A. Thompson, *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 1831-1861.
9. L. R. Milgrom, *The Colours of Life An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford University Press, Oxford, 1997.
10. M. Nencki, N. Sieber, *Arch. Explt. Path. Pharmacol*, 1884, **18**, 401-422.
11. W. Z. Z. Küster, *Physiol. Chem.*, 1912, **82**, 463-476.
12. H. Fischer, J. Klarer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1926, **450**, 181-201.
13. M. Gouterman, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 1961, **6**, 138-163.
14. M. Gouterman, G. H. Wagnière, L. C. Snyder, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 1963, **11**, 108-127.
15. H. Scheer, H. H. Inhoffen, *Hydroporphyrins: Reactivity, Spectroscopy, and Hydroporphyrin Analogues* em *The Porphyrins*, ed. D. Dolphin, Academic Press, New York, 1978, vol. 2, pp. 45-85.
16. E. D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brückner, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 4151-4202.
17. C. J. P. Monteiro, J. Pina, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2012, **11**, 1233-1238.
18. L. Flamigni, D. T. Gryko, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1635-1646.
19. P. A. Gale, P. Anzenbacher Jr, J. L. Sessler, *Coordination Chemistry Reviews*, 2001, **222**, 57-102.
20. D. T. Gryko, D. Gryko, C.-H. Lee, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 3780-3789.
21. J. S. Lindsey, *Accounts of Chemical Research*, 2010, **43**, 300-311.
22. Y. Pareek, M. Ravikanth, T. K. Chandrashekar, *Accounts of Chemical Research*, 2012, **45**, 1801-1816.

23. M. Yedukondalu, M. Ravikanth, *Coordination Chemistry Reviews*, 2011, **255**, 547-573.
24. V. V. Roznyatovskiy, C.-H. Lee, J. L. Sessler, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 1921-1933.
25. Y. Yang, Q. Zhao, W. Feng, F. Li, *Chemical Reviews*, 2012, **113**, 192-270.
26. L. M. Wysocki, L. D. Lavis, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2011, **15**, 752-759.
27. M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 480-520.
28. G. Ulrich, R. Ziesel, A. Harriman, *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, **47**, 1184-1201.
29. S. Suzuki, M. Kozaki, K. Nozaki, K. Okada, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2011, **12**, 269-292.
30. A. Loudet, K. Burgess, *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 4891-4932.
31. C. Caltagirone, P. A. Gale, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 520-563.
32. P. J. Brothers, *Inorganic Chemistry*, 2011, **50**, 12374-12386.
33. N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 1130-1172.
34. M. Benstead, G. H. Mehl, R. W. Boyle, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3573-3601.
35. H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1929, **468**, 98-116.
36. G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *Journal of the American Chemical Society*, 1960, **82**, 4384-4389.
37. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Journal of the American Chemical Society*, 1960, **82**, 3800-3802.
38. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7599-7659.
39. S. K. Pandey, A. L. Gryshuk, A. Graham, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, M. P. Dobhal, G. Zheng, Z. Ou, R. Zhan, K. M. Kadish, A. Oseroff, S. Ramaprasad, R. K. Pandey, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 10059-10073.
40. B. J. Littler, Y. Ciringh, J. S. Lindsey, *The Journal of Organic Chemistry*, 1999, **64**, 2864-2872.

41. M. K. Panda, G. D. Sharma, K. R. Justin Thomas, A. G. Coutsolelos, *Journal of Materials Chemistry*, 2012, **22**, 8092-8102.
42. P. Heier, C. Forster, D. Schollmeyer, N. Boscher, P. Choquet, K. Heinze, *Dalton Transactions*, 2013, **42**, 906-917.
43. M. Boccalon, E. Iengo, P. Tecilla, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2013, **11**, 4056-4067.
44. D. T. Gryko, M. Tasiar, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 3317-3321.
45. A. Wiehe, Y. M. Shaker, J. C. Brandt, S. Mebs, M. O. Senge, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 5535-5564.
46. S. Banfi, E. Caruso, L. Buccafurni, R. Murano, E. Monti, M. Gariboldi, E. Papa, P. Gramatica, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **49**, 3293-3304.
47. A. Serra, M. Pineiro, C. I. Santos, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, M. Abrantes, M. Laranjo, M. F. Botelho, *Photochemistry and Photobiology*, 2010, **86**, 206-212.
48. S. Saito, A. Osuka, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, **50**, 4342-4373.
49. S. Shimizu, J.-Y. Shin, H. Furuta, R. Ismael, A. Osuka, *Angewandte Chemie International Edition*, 2003, **42**, 78-82.
50. R. Taniguchi, S. Shimizu, M. Suzuki, J.-Y. Shin, H. Furuta, A. Osuka, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 2505-2507.
51. J.-Y. Shin, H. Furuta, K. Yoza, S. Igarashi, A. Osuka, *Journal of the American Chemical Society*, 2001, **123**, 7190-7191.
52. M. Suzuki, A. Osuka, *Organic Letters*, 2003, **5**, 3943-3946.
53. A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1968, **718**, 208-223.
54. J. H. Boyer, A. M. Haag, G. Sathyamoorthi, M.-L. Soong, K. Thangaraj, T. G. Pavlopoulos, *Heteroatom Chemistry*, 1993, **4**, 39-49.
55. M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, T. G. Pavlopoulos, *Heteroatom Chemistry*, 1990, **1**, 389-399.
56. H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano, *Chemical Reviews*, 2009, **110**, 2620-2640.
57. H. N. Kim, W. X. Ren, J. S. Kim, J. Yoon, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 3210-3244.
58. Y. Jeong, J. Yoon, *Inorganica Chimica Acta*, 2012, **381**, 2-14.
59. A. Nano, R. Ziesel, P. Stachelek, A. Harriman, *Chemistry – A European Journal*, 2013, **19**, 13528-13537.

60. R. Ziessel, G. Ulrich, A. Haefele, A. Harriman, *Journal of the American Chemical Society*, 2013, **135**, 11330-11344.
61. A. Kamkaew, S. H. Lim, H. B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chung, K. Burgess, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 77-88.
62. K. Rurack, M. Kollmannsberger, U. Resch-Genger, J. Daub, *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 968-969.
63. H. He, P.-C. Lo, S.-L. Yeung, W.-P. Fong, D. K. P. Ng, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, **54**, 3097-3102.
64. I. García-Moreno, D. Zhang, Á. Costela, V. Martín, R. Sastre, Y. Xiao, *Journal of Applied Physics*, 2010, **107**, -.
65. A. B. Nepomnyashchii, A. J. Bard, *Accounts of Chemical Research*, 2012, **45**, 1844-1853.
66. R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, *New Journal of Chemistry*, 2007, **31**, 496-501.
67. J. Karolin, L. B. A. Johansson, L. Strandberg, T. Ny, *Journal of the American Chemical Society*, 1994, **116**, 7801-7806.
68. A. R. Battersby, E. McDonald, *Accounts of Chemical Research*, 1979, **12**, 14-22.
69. Y. J. Avissar, P. A. Moberg, *Photosynthesis Research*, 1995, **44**, 221-242.
70. A. R. Battersby, *Natural Product Reports*, 2000, **17**, 507-526.
71. A. R. Battersby, F. J. Leeper, *Chemical Reviews*, 1990, **90**, 1261-1274.
72. J. S. Lindsey, D. F. Bocian, *Accounts of Chemical Research*, 2011, **44**, 638-650.
73. L. F. Lindoy, K. M. Park, S. S. Lee, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 1713-1727.
74. L. L. Li, E. W. G. Diau, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 291-304.
75. B. E. Hardin, H. J. Snaith, M. D. McGehee, *Nature Photonics*, 2012, **6**, 162-169.
76. M. Ethirajan, Y. H. Chen, P. Joshi, R. K. Pandey, *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 340-362.
77. F. D'Souza, O. Ito, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 86-96.
78. C. M. Che, V. K. Y. Lo, C. Y. Zhou, J. S. Huang, *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 1950-1975.
79. D. Astruc, *Nature Chemistry*, 2012, **4**, 255-267.
80. Y. Amao, *Chemcatcher*, 2011, **3**, 458-474.
81. M. K. Panda, K. Ladomenou, A. G. Coutsolelos, *Coordination Chemistry Reviews*, 2012, **256**, 2601-2627.

82. G. Bottari, O. Trukhina, M. Ince, T. Torres, *Coordination Chemistry Reviews*, 2012, **256**, 2453-2477.
83. S. V. Bhosale, S. V. Bhosale, G. V. Shitre, S. R. Bobe, A. Gupta, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 3939-3954.
84. M. E. Ragoussi, M. Ince, T. Torres, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, **2013**, 6475-6489.
85. Y. Ooyama, Y. Harima, *Chemphyschem*, 2012, **13**, 4032-4080.
86. L. Giribabu, R. K. Kanaparthi, V. Velkannan, *Chemical Record*, 2012, **12**, 306-328.
87. A. Fateeva, P. A. Chater, C. P. Ireland, A. A. Tahir, Y. Z. Khimyak, P. V. Wiper, J. R. Darwent, M. J. Rosseinsky, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2012, **51**, 7440-7444.
88. F. di Lena, K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, 2010, **35**, 959-1021.
89. F. Jaouen, E. Proietti, M. Lefevre, R. Chenitz, J. P. Dodelet, G. Wu, H. T. Chung, C. M. Johnston, P. Zelenay, *Energy & Environmental Science*, 2011, **4**, 114-130.
90. C. Costentin, S. Drouet, M. Robert, J. M. Saveant, *Science*, 2012, **338**, 90-94.
91. S. F. Zhu, X. Cui, X. P. Zhang, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012, 430-434.
92. S. M. Paradine, M. C. White, *Journal of the American Chemical Society*, 2012, **134**, 2036-2039.
93. T. Xue, S. Jiang, Y. Q. Qu, Q. Su, R. Cheng, S. Dubin, C. Y. Chiu, R. Kaner, Y. Huang, X. F. Duan, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2012, **51**, 3822-3825.
94. C. T. Carver, B. D. Matson, J. M. Mayer, *Journal of the American Chemical Society*, 2012, **134**, 5444-5447.
95. C. Costentin, M. Robert, J. M. Saveant, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 2423-2436.
96. S. Yano, S. Hirohara, M. Obata, Y. Hagiya, S. Ogura, A. Ikeda, H. Kataoka, M. Tanaka, T. Joh, *Journal of Photochemistry and Photobiology C-Photochemistry Reviews*, 2011, **12**, 46-67.
97. P. Skupin-Mrugalska, J. Piskorz, T. Goslinski, J. Mielcarek, K. Konopka, N. Duzgunes, *Drug Discovery Today*, 2013, **18**, 776-784.
98. S. L. Luo, E. L. Zhang, Y. P. Su, T. M. Cheng, C. M. Shi, *Biomaterials*, 2011, **32**, 7127-7138.

99. C. K. Lim, J. Heo, S. Shin, K. Jeong, Y. H. Seo, W. D. Jang, C. R. Park, S. Y. Park, S. Kim, I. C. Kwon, *Cancer Letters*, 2013, **334**, 176-187.
100. S. S. Kelkar, T. M. Reineke, *Bioconjugate Chemistry*, 2011, **22**, 1879-1903.
101. L. M. Davids, B. Kleemann, *Cancer Treatment Reviews*, 2011, **37**, 465-475.
102. A. M. Bugaj, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2011, **10**, 1097-1109.
103. C. A. Robertson, D. H. Evans, H. Abrahamse, *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 2009, **96**, 1-8.
104. A. E. O'Connor, W. M. Gallagher, A. T. Byrne, *Photochemistry and Photobiology*, 2009, **85**, 1053-1074.
105. P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S. O. Gollnick, S. M. Hahn, M. R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B. C. Wilson, J. Golab, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, **61**, 250-281.
106. S. R. Wiegell, M. Haedersdal, P. Eriksen, H. C. Wulf, *British Journal of Dermatology*, 2009, **160**, 1308-1314.
107. M. N. Taylor, M. L. Gonzalez, *British Journal of Dermatology*, 2009, **160**, 1140-1148.
108. A. Stritt, H. F. Merk, L. R. Braathen, V. von Felbert, *Photochemistry and Photobiology*, 2008, **84**, 388-398.
109. N. J. Shaheen, J. E. Richter, *Lancet*, 2009, **373**, 850-861.
110. A. Mitra, G. I. Stables, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2006, **3**, 116-127.
111. T. Dai, Y. Y. Huang, M. R. Hamblin, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2009, **6**, 170-188.
112. K. Moghissi, K. Dixon, M. Stringer, J. A. Thorpe, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2009, **6**, 159-166.
113. C. Hopper, C. Niziol, M. Sidhu, *Oral oncology*, 2004, **40**, 372-382.
114. S. Lecleire, F. Di Fiore, M. Antonietti, E. Ben-Soussan, P. Hochain, E. Lerebours, P. Michel, P. Ducrotte, *American Journal of Gastroenterology*, 2008, **103**, 2215-2219.
115. C. A. Robertson, D. H. Evans, H. Abrahamse, *Journal of Photochemistry and Photobiology B, Biology*, 2009, **96**, 1-8.
116. K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich, *Lasers Med Sci*, 2009, **24**, 259-268.
117. O. Raab, *Zeitung Biol.*, 1900, **39**, 524-526.

-
118. H. von Tappeiner, A. Jesionek, *Muench. Med. Wochenschrift*, 1903, **47**, 2042-2044.
119. W. Hausmann, *Biochem. Zeitung*, 1911, **30**, 276-316.
120. F. Meyer-Betz, *Dtsch Arch. Klin.*, 1913, **112**, 476-503.
121. T. J. Dougherty, G. B. Grindey, R. Fiel, K. R. Weishaupt, D. G. Boyle, *Journal of the National Cancer Institute*, 1975, **55**, 115-121.
122. T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle, A. Mittleman, *Cancer Research*, 1978, **38**, 2628-2635.
123. T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, **90**, 889-905.
124. A. B. Ormond, H. S. Freeman, *Materials*, 2013, **6**, 817-840.
125. R. R. Allison, C. H. Sibata, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010, **7**, 61-75.
126. D. Wohrle, A. Hirth, T. Bogdahn-Rai, G. Schnurpfeil, M. Shopova, *Russian Chemical Bulletin*, 1998, **47**, 807-816.
127. L. B. Josefsen, R. W. Boyle, *British Journal of Pharmacology*, 2008, **154**, 1-3.
128. M. O. Senge, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2012, **9**, 170-179.
129. S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* em *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001.
130. K. E. O. Ylijoki, J. M. Stryker, *Chemical Reviews*, 2013, **113**, 2244-2266.
131. W. Oppolzer, *Synthesis-Stuttgart*, 1978, 793-802.
132. M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chemical Reviews*, 2008, **108**, 2952-3015.
133. G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 902-923.
134. M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chemical Reviews*, 1996, **96**, 49-92.
135. K. N. Houk, *Accounts of Chemical Research*, 1975, **8**, 361-369.
136. K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chemical Reviews*, 1998, **98**, 863-909.
137. H. W. Fruhauf, *Chemical Reviews*, 1997, **97**, 523-596.
138. E. J. Corey, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2002, **41**, 1650-1667.
139. I. Coldham, R. Hufton, *Chemical Reviews*, 2005, **105**, 2765-2809.
140. C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, **48**, 4900-4908.
141. F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chemical Reviews*, 2009, **109**, 4207-4220.
142. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1969, **8**, 781-853.

143. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angewandte Chemie*, 1969, **81**, 797-869.
144. O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1928, **460**, 98-122.
145. T. Zincke, H. Günther, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1893, **272**, 243-270.
146. W. Albrecht, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1906, **348**, 31-49.
147. K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Accounts of Chemical Research*, 1995, **28**, 81-90.
148. K. N. Houk, R. J. Loncharich, J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *Journal of the American Chemical Society*, 1989, **111**, 9172-9176.
149. W. L. Jorgensen, D. Lim, J. F. Blake, *Journal of the American Chemical Society*, 1993, **115**, 2936-2942.
150. K. Fukui, *Accounts of Chemical Research*, 1971, **4**, 57-64.
151. K. Alder, G. Stein, *Angewandte Chemie*, 1937, **50**, 0510-0519.
152. D. Suarez, J. A. Sordo, *Chemical Communications*, 1998, 385-386.
153. A. Arrieta, F. P. Cossio, B. Lecea, *Journal of Organic Chemistry*, 2001, **66**, 6178-6180.
154. Y. Apeloig, E. Matzner, *Journal of the American Chemical Society*, 1995, **117**, 5375-5376.
155. D. Ginsburg, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 2095-2135.
156. D. M. Birney, K. N. Houk, *Journal of the American Chemical Society*, 1990, **112**, 4127-4133.
157. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, F. R. Perrulli, S. Santeusanio, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, **2009**, 3109-3127.
158. A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chemical Reviews*, 2011, **111**, 5004-5041.
159. P. G. Tsoungas, *Heterocycles*, 2002, **57**, 1149-1178.
160. K. M. L. Rai, *Heterocycles via Oxime Cycloadditions* em *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II*, ed. A. Hassner, Springer Berlin Heidelberg, 2008, vol. 13, pp. 1-69.
161. A. Lemos, *Molecules*, 2009, **14**, 4098-4119.
162. T. L. Gilchrist, *Chemical Society Reviews*, 1983, **12**, 53-73.
163. M. L. Il'ya, L. I. Sema, *Russian Chemical Reviews*, 1998, **67**, 467.
164. C. E. Griffin, R. N. Haszeldine, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1960, 1398-1406.
165. E. Francotte, R. Merényi, B. Vandenbulcke-Coyette, H.-G. Viehe, *Helvetica Chimica Acta*, 1981, **64**, 1208-1218.

-
166. H. G. Viehe, R. Merenyi, E. Francotte, M. Van Meerssche, G. Germain, J. P. Declercq, J. Bodart-Gilmont, *Journal of the American Chemical Society*, 1977, **99**, 2340-2342.
167. T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1983, 1283-1292.
168. R. Zimmer, H. U. Reissig, *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, **57**, 339-347.
169. J. s. M. de los Santos, R. Ignacio, G. Rubiales, D. Aparicio, F. Palacios, *The Journal of Organic Chemistry*, 2011, **76**, 6715-6725.
170. L. E. Overman, P. G. Humphreys, G. S. Welmaker, *The Aza-Cope/Mannich Reaction em Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., 2004.
171. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 7655-7662.
172. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1993, 1391-1395.
173. E. Guimarães, A. Lemos, M. Lopes, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2007, **182**, 2149-2155.
174. S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 6756-6759.
175. S. M. M. Lopes, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8902-8909.
176. A. Lemos, *Targets in Heterocyclic Systems*, 2010, **14**, 1-18.
177. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusano, *Arkivoc*, 2002, 274-292.
178. O. A. Attanasi, P. Filippone, *Synlett*, 1997, 1128-1140.
179. D. L. Boger, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 2869-2939.
180. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1979, 249-257.
181. S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos, T. G. Roberts, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5615-5624.
182. S. L. Gaonkar, K. M. L. Rai, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 5969-5970.
183. A. Lemos, M. Lopes, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2008, **183**, 2882-2890.
184. M. S. South, T. L. Jakuboski, *Tetrahedron Letters*, 1995, **36**, 5703-5706.
185. S. J. Clarke, D. E. Davies, T. L. Gilchrist, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1983, 1803-1807.

-
186. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Fringuelli, F. Mantellini, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, *Helvetica Chimica Acta*, 2001, **84**, 513-525.
187. S. M. M. Lopes, A. F. Brigas, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, **2012**, 2152-2160.
188. A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* em *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2003, vol. 59.
189. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *Journal of Organic Chemistry*, 2002, **67**, 3057-3064.
190. T. Curtius, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, **16**, 2230-2231.
191. E. Buchner, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1888, **21**, 2637-2647.
192. R. Huisgen, *Angewandte Chemie*, 1963, **75**, 604-637.
193. K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *Journal of the American Chemical Society*, 1973, **95**, 7301-7315.
194. W. J. Pelaez, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 3646-3655.
195. N. A. M. Pereira, S. M. Fonseca, A. C. Serra, T. M. V. D. Pinho e Melo, H. D. Burrows, *European Journal of Organic Chemistry*, 2011, 3970-3979.
196. N. A. M. Pereira, A. C. Serra, T. M. V. D. Pinho e Melo, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010, 6539-6543.
197. C. M. Nunes, M. R. Silva, A. M. Beja, R. Fausto, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 411-414.
198. C. M. Nunes, S. Lopes, T. M. V. D. Pinho e Melo, R. Fausto, *Journal of Molecular Structure*, 2009, **921**, 101-108.
199. M. I. L. Soares, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 4889-4893.
200. M. I. L. Soares, S. M. M. Lopes, P. F. Cruz, R. M. M. Brito, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9745-9753.
201. T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, C. M. Nunes, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1833-1841.
202. T. M. V. D. Pinho e Melo, C. M. Nunes, M. I. L. Soares, J. A. Paixao, A. M. Beja, M. R. Silva, *Journal of Organic Chemistry*, 2007, **72**, 4406-4415.
203. T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. D. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 791-794.

204. T. M. V. D. Pinho e Melo, *Arkivoc*, 2006, 89-104.
205. T. M. V. D. Pinho e Melo, *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, 2873-2888.
206. T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. D. Rocha Gonsalves, J. A. Paixao, A. M. Beja, M. R. Silva, *Journal of Organic Chemistry*, 2005, **70**, 6629-6638.
207. T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. D. Rocha Gonsalves, H. McNab, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 3889-3893.
208. O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, A. P. A. Crew, *Chemical Communications*, 2000, 675-676.
209. A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *The Journal of Organic Chemistry*, 1989, **54**, 644-653.
210. A. Kaczor, T. Melo, M. I. L. Soares, R. Fausto, *Journal of Physical Chemistry A*, 2006, **110**, 6531-6539.

Capítulo 2

Dipirrometanos α -funcionalizados com oximas e hidrazonas

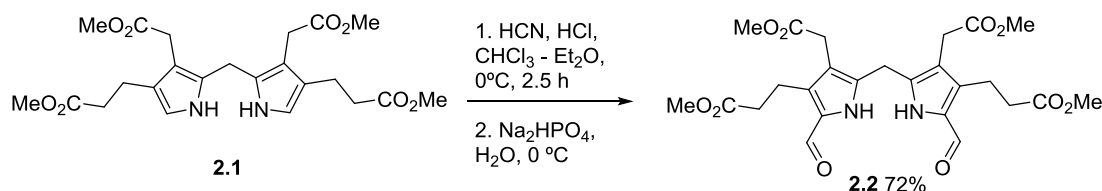
2.1. Funcionalização de dipirrometanos: introdução.....	56
2.2. Reacção de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com azo-alquenos	62
2.3. Reacção de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com nitroso-alquenos	72
2.4. Conclusão	77
2.5. Referências	78

Parte dos resultados apresentados neste capítulo foram publicados em revista científica:

Nelson A.M. Pereira, Américo Lemos, Arménio C. Serra, Teresa M.V.D. Pinho e Melo, Functionalization of dipyrromethanes via hetero-Diels–Alder reaction with azo- and nitrosoalkenes, Tetrahedron Letters, 54 (2013) 1553-1557.

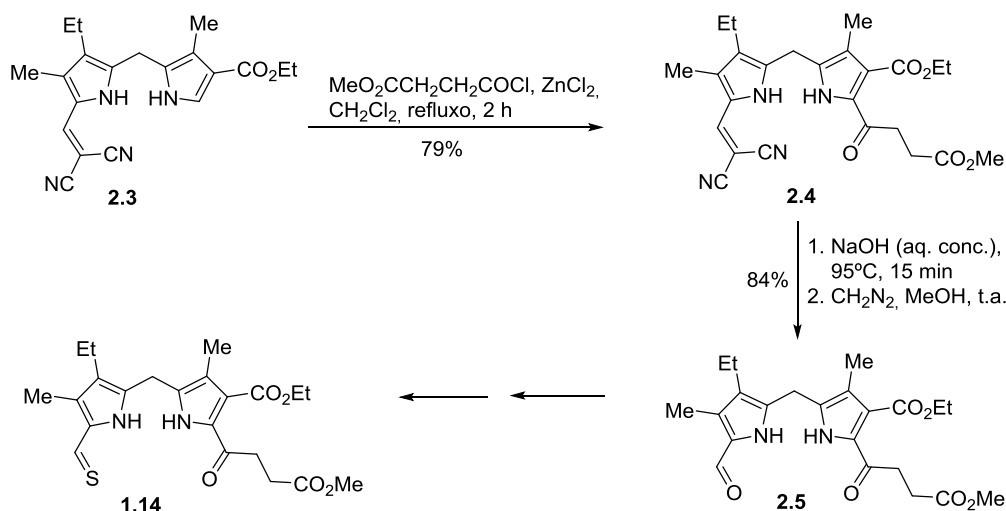
2.1. Funcionalização de dipirrometanos: introdução

A síntese e funcionalização de compostos dipirrólicos do tipo dipirrometano estão, na maioria dos casos, ligados ao estudo de macrociclos pirrólicos. A funcionalização de dipirrometanos nas posições α começou a ter uma grande importância com os estudos efectuados por MacDonald e seus colaboradores na síntese de porfirinas, a partir da condensação de um dipirrometano 1,9-diformilado e um dipirrometano 1,9-livre (Esquema 1.4, Capítulo 1).¹ Baseando-se no método desenvolvido por Gattermann para a formilação de compostos aromáticos,² MacDonald obteve o dipirrometano diformilado **2.2** com um rendimento de 72% a partir da reacção do dipirrometano **2.1** com HCN, na presença de HCl gasoso (Esquema 2.1).¹



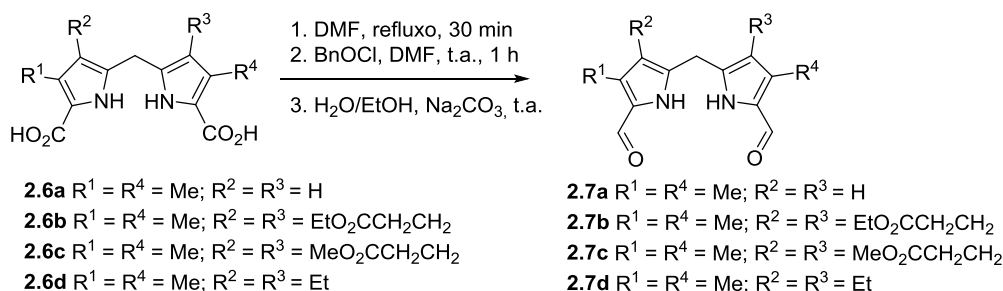
Esquema 2.1.

Quase em simultâneo com os trabalhos desenvolvidos por MacDonald, Woodward e seus colaboradores sintetizaram a clorofila *a* (**1.16**) partindo dos dipirrometanos **1.13** e **1.14** (Esquema 1.5, Capítulo 1), dando também um grande contributo para a funcionalização deste tipo de compostos dipirrólicos. Fazendo reagir o dipirrometano **2.3** com o cloreto de 3-(metoxicarbonil)propionilo, catalisado por cloreto de zinco, através duma acilação de Friedel-Crafts, formou o dipirrometano **2.4** com um bom rendimento (79%) (Esquema 2.2). A desprotecção do grupo dicianovinilo de **2.4** com uma solução de hidróxido de sódio, seguida do tratamento com diazometano, levou à formação do dipirrometano **2.5**, que foi depois convertido, em dois passos, a **1.14**.^{3, 4}



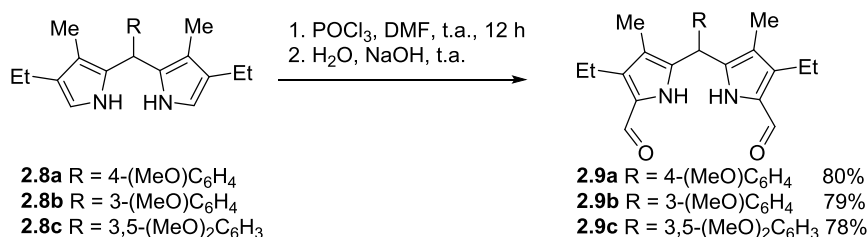
Esquema 2.2.

A estratégia “2+2” para a síntese de porfirinas a partir de dipirrometanos, alargou a possibilidade da preparação de estruturas não simétricas. Usando um procedimento modificado da reacção de Vilsmeier-Haack,⁵ Clezi e seus colaboradores exploraram a formilação de vários dipirrometanos β -substituídos. Alguns desses exemplos encontram-se no Esquema 2.3. Os dipirrometanos diformilados **2.7** foram obtidos a partir da reacção dos correspondentes compostos dicarboxílicos **2.6** com *N,N*-dimetilformamida e cloreto de benzoílo.⁶



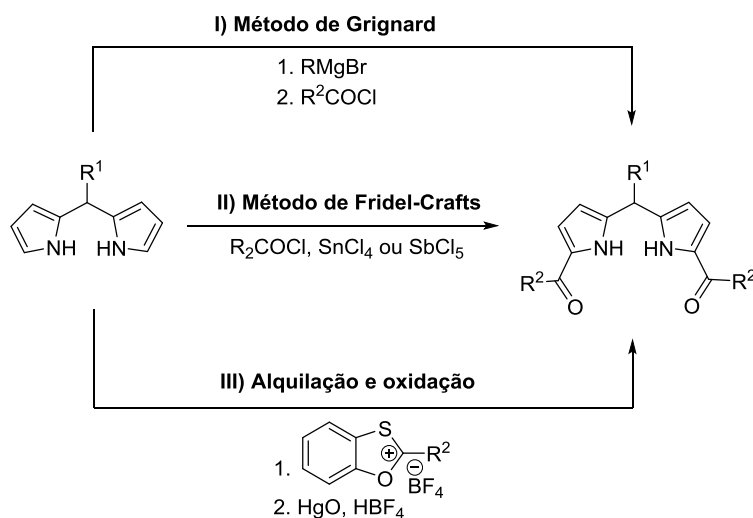
Esquema 2.3.

Pandey e seus colaboradores formilaram os dipirrometanos **2.8** (Esquema 2.4), recorrendo ao reagente de Vilsmeier, com tricloreto de fosforilo e *N,N*-dimetilformamida, originando os dipirrometanos **2.9** com rendimentos a rondar os 80%.⁷



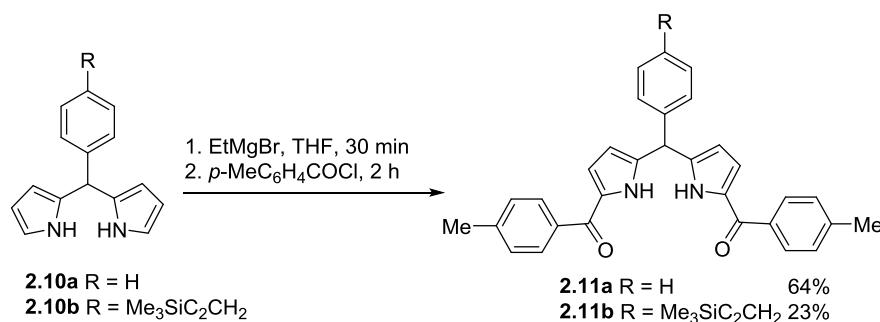
Esquema 2.4.

A introdução selectiva de grupos acilos nas posições α -pirrÓlicas dos dipirrometanos, seguido da sua redução aos carbinÓis, tem-se revelado de extrema importância para a síntese de porfirinas *meso*-substituídas não simétricas.⁸ A acilação de dipirrometanos α -livres pode ser efectuada recorrendo ao método de Grignard,  acilação de Fridel-Crafts ou através da alquilação com derivados do tetrafluoroborato de benzoxatiÓlio seguida de hidrÓlise oxidativa. Estes métodos encontram-se representados no Esquema 2.5.



Esquema 2.5.

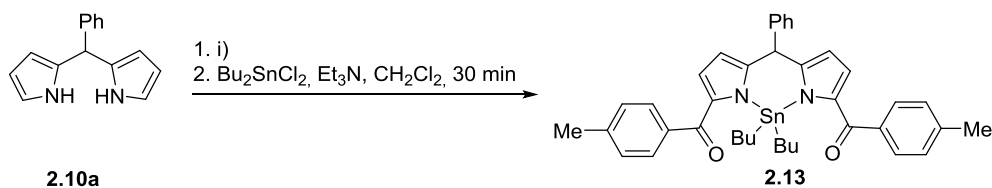
Lindsey e seus colaboradores verificaram que o tratamento dos dipirrometanos com um excesso dos reagentes de acilação, o brometo de etilmagnsio (5 equiv.) e cloreto de *p*-toluílo (5 equiv.), em tetra-hidrofurano e à temperatura ambiente, levou à formação dos dipirrometanos diacilados **2.11** com rendimentos moderados (Esquema 2.6).⁹

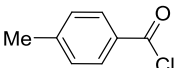
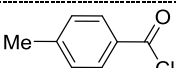
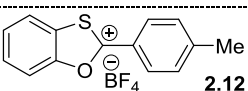


Esquema 2.6.

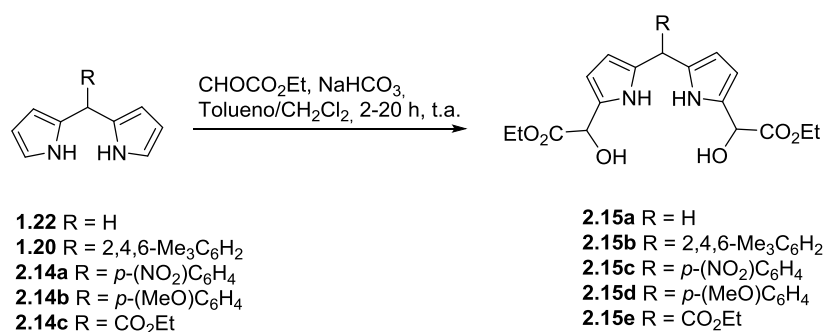
Posteriormente, Lindsey, com o intuito de diminuir os problemas associados à purificação dos dipirrometanos 1,9-diacilados, desenvolveu uma estratégia que simplificava esse processo de isolamento. Essa estratégia consistia na formação de complexos de estanho dos dipirrometanos acilados (Tabela 2.1).¹⁰ Estes autores procederam à diacilação do dipirrometano **2.10a**, um dos exemplos estudados, através dos três métodos descritos anteriormente no Esquema 2.5, seguida da complexação com dicloreto de dibutilestanho para dar origem ao dipirrometano **2.13** (Tabela 2.1). No método de Fridel-Crafts (Entrada 1), a partir de cloreto de toluílo catalisado por pentacloreto de antimônio, obtiveram o complexo **2.13** em 58%. Na metodologia de Grignard (Entrada 2), usando o cloreto de toluílo e brometo de etilmagnésio, o mesmo complexo foi formado em 46%. A terceira via estudada consistiu na alquilação do dipirrometano **2.10a** com o sal do benzoxatiolio **2.12**, seguida de hidrólise oxidativa com óxido de mercúrio (II) e ácido tetrafluorobórico. Depois da complexação formou-se o dipirrometano **2.13** com um rendimento de 37% (Entrada 3).

Tabela 2.1. Acilação do 5-fenildipirrometano usando diferentes métodos, seguida da complexação com estanho.



Entrada	Condições reacionais (i)	Rendimento
1	 SbCl ₅ , DCM, 5 min	58%
2	 EtMgBr, THF-tolueno, 40 min	46%
3	 1. DBU, THF, 8 min; 2. HgO, HBF ₄ (aq.), 3 h	37%

O principal objectivo desta funcionalização de dipirrometanos era a sua utilização na síntese “2+2” de porfirinas. No entanto, para se dar a condensação com os dipirrometanos α -livres, os grupos acilos dos dipirrometanos diacilados têm de ser reduzidos aos respectivos carbinóis, geralmente com boro-hidreto de sódio. Para evitar esses dois passos, acilação e redução, Tomas Moore desenvolveu uma metodologia que consistia na funcionalização directa de dipirrometanos α -livres a 1,9-dicarbinóis (Esquema 2.7). Fazendo reagir os dipirrometanos **2.10a** e **2.14** com glicoxalato de etilo, catalisado por hidrogenocarbonato de sódio, à temperatura ambiente, obtiveram os dióis **2.15** quantitativamente.¹¹

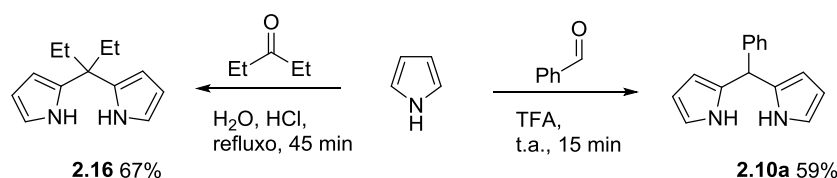


Esquema 2.7.

Os métodos mais utilizados para a alquilação-1,9 de dipirrometanos são acilações e formilações. Sabendo da importância destas espécies dipirrólicas, por exemplo, na síntese de compostos do tipo BODIPY, existe a necessidade de desenvolver novas estratégias para introdução de determinados grupos funcionais que, através dos métodos conhecidos, implicariam vários passos sintéticos. Os trabalhos desenvolvidos por Gilchrist¹²⁻¹⁴, Lemos¹⁵ e mais recentemente por Pinho e Melo,¹⁶⁻¹⁸ envolvendo a reacção de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos conjugados, demonstram ser importantes para funcionalização de pirróis com oximas e hidrazonas. Estas duas classes de compostos, as oximas¹⁹⁻²² e hidrazonas,²³⁻²⁵ têm despertado um grande interesse pelas suas actividades biológicas. Isto levou-nos a explorar a funcionalização de dipirrometanos com hidrazonas e oximas via reacção de hetero-Diels-Alder com azo-alquenos e nitroso-alquenos.

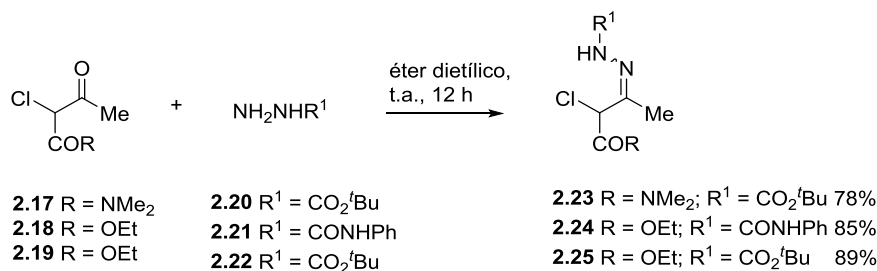
2.2. Reacção de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com azo-alquenos

Para o desenvolvimento deste trabalho foi necessário preparar inicialmente os dipirrometanos (Esquema 2.8). O 5,5-dietildipirrimetano (**2.16**) foi preparado de acordo com o procedimento desenvolvido por Gonsalves e colaboradores para a síntese de dipirrometanos em meio aquoso.²⁶ O dipirrometano **2.16** foi preparado a partir da condensação, em refluxo de água, da 3-pentanona com pirrol, catalisada por ácido clorídrico, com um rendimento de 67%. Além do rendimento ter sido inferior ao obtido por Gonsalves, 90%, deparámo-nos com alguma dificuldade no processo de isolamento do produto. Deste modo, optámos por preparar o 5-fenildipirrometano (**2.10a**) através do procedimento da literatura desenvolvido por Lindsey e seus colaboradores.²⁷ Neste caso, o composto **2.10a** foi obtido a partir da condensação de benzaldeído com um grande excesso de pirrol (25 equiv.), durante 15 minutos, catalisada por ácido trifluoroacético e à temperatura ambiente. O produto foi obtido com um rendimento de 59%.



Esquema 2.8.

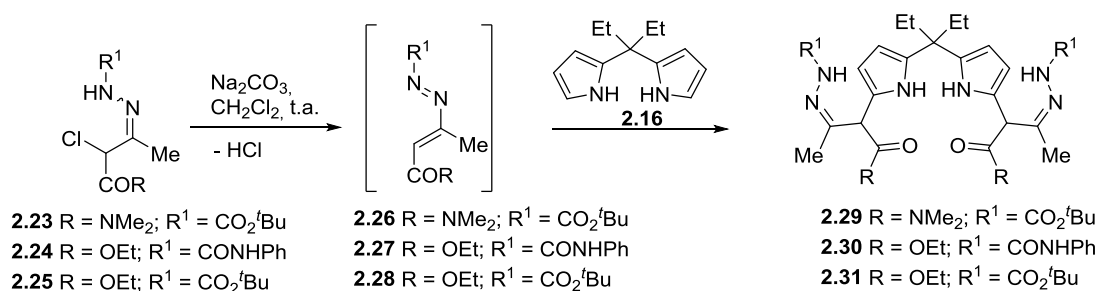
Em seguida, procedemos à síntese das α -cloro-hidrazonas, precursores dos azo-alquenos usados na funcionalização dos dipirrometanos. As hidrazonas **2.23-2.25** (Esquema 2.9) foram preparadas com bons rendimentos (78-89%), a partir da reacção dos respectivos compostos carbonílicos clorados **2.17-2.19** com as hidrazinas **2.20-2.22**, através de um procedimento adaptado da literatura.²⁸



Esquema 2.9.

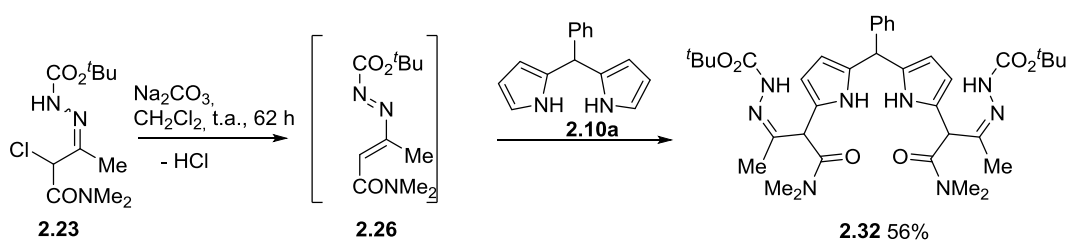
Depois de preparados os precursores, o passo seguinte foi a funcionalização dos dipirrometanos com as hidrazonas. Fazendo reagir as α -cloro-hidrazonas **2.23-2.25**, em excesso (2.3-3.4 equiv.), com o 5,5-dietildipirrometano (**2.16**) à temperatura ambiente, catalisada por carbonato de sódio, levou à formação dos dipirrometanos **2.29-2.31**, *bis*-funcionalizados com hidrazonas de cadeia aberta, com rendimentos moderados (49-68%) (Tabela 2.2). Os azo-alquenos **2.26-2.28**, formados *in situ* pela desidrocloração das respectivas α -cloro-hidrazonas **2.23-2.25**, foram interceptados pelo dipirrometano **2.16** originando selectivamente os dipirrometanos **2.29-2.31**.

Tabela 2.2. *bis*-Funcionalização-1,9 do 5,5-dietildipirrometano *via* reacção de hetero-Diels-alder com os azo-alquenos **2.26-2.28**.



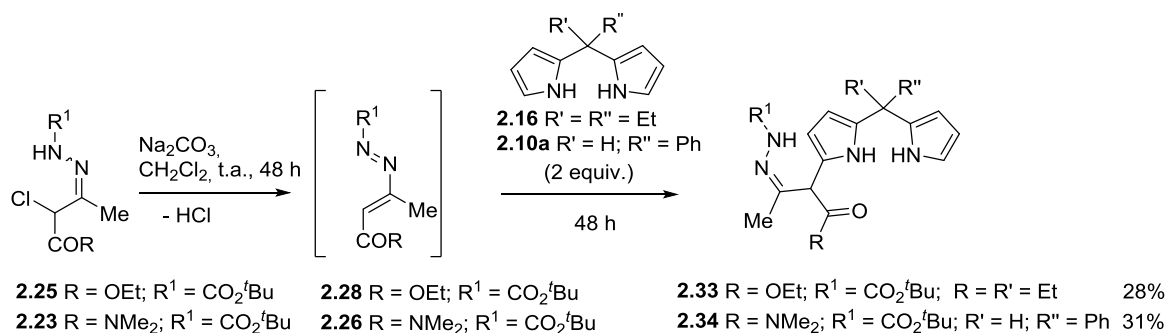
Entrada	Hidrazona	Tempo de reacção	Produto, rendimento
1	2.23 (2.3 equiv.)	52 h	2.29 59%
2	2.24 (3.4 equiv.)	80 h	2.30 49%
3	2.25 (2.4 equiv.)	72 h	2.31 68%

Depois da reacção com o 5,5-dietildipirrometano (**2.16**) os estudos foram alargados ao 5-fenildipirrometano (**2.10a**). Fazendo reagir **2.10a** com um excesso de hidrazona **2.23** (3.3 equiv.), numa suspensão de carbonato de sódio em diclorometano, obtivemos o dipirrometano *bis*-funcionalizado **2.32** com um rendimento de 56% após 62 horas de reacção (Esquema 2.10).



Esquema 2.10.

Após termos verificado que a *bis*-funcionalização decorreu de forma selectiva tentámos a *mono*-funcionalização. A reacção da hidrazona **2.25** com um excesso de dipirrometano **2.16** (2 equiv.) originou o *mono*-aducto **2.33** com um rendimento de 28% de uma forma selectiva (Esquema 2.11). Em condições idênticas, o 5-fenildipirrometano (**2.10a**) reagiu com o azo-alqueno **2.26**, levando à formação de **2.34** com um rendimento de 31% e, também neste caso, não foi observada a formação do *bis*-aducto.



Esquema 2.11.

A elucidação estrutural dos compostos foi efectuada com recurso a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão (RMN ¹H). Nas Figuras 2.1 e 2.2 estão representados os espectros de RMN ¹H relativos aos compostos **2.29** e **2.33**, respectivamente. No espectro de **2.29** podemos confirmar a presença dos 4 protões das posições 2, 3, 6 e 7 (β -pirrólicos), através dos seus desvios químicos que aparecem a 5.95-5.93 ppm. Não se observam sinais que corresponderiam aos protões das posições 1 e 9 (α -pirrólicos). Estes surgem, normalmente, para desvios maiores como se pode comprovar no espectro do composto *mono*-substituído **2.33**, onde os 4 protões β -pirrólicos aparecem a 5.97-6.11 ppm e o protão α -pirrólico a 6.63 ppm. A presença dos 4 sinais correspondentes aos protões β -pirrólicos, nos dois compostos **2.29** e **2.33**, confirma a adição selectiva das hidrazonas às posições 1 e 9 dos dipirrometanos.

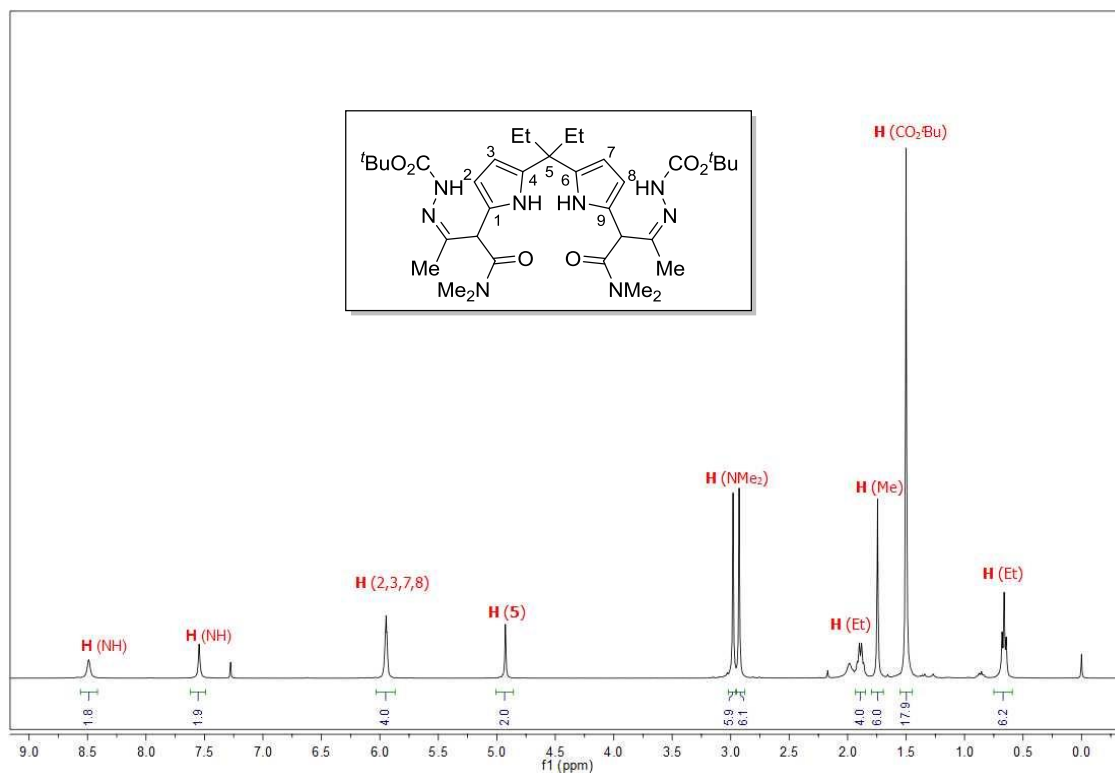


Figura 2.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **2.29** em CDCl_3 .

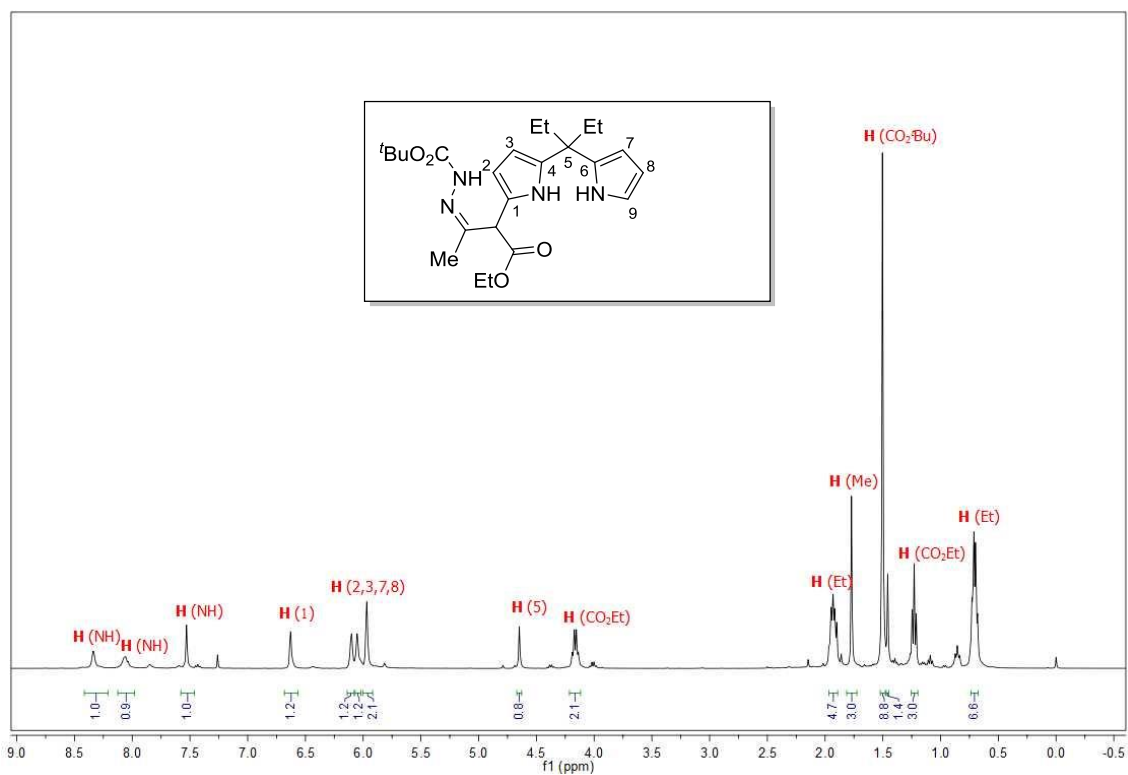
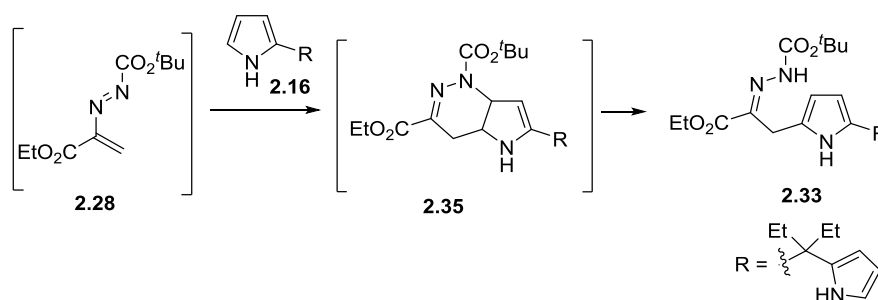


Figura 2.2. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **2.33** em CDCl_3 .

Do ponto de vista mecanístico, a reacção dos dipirrometanos **2.16** e **2.10a** com os azo-alquenos **2.26-2.28** pode ser explicada com base na reactividade verificada por este tipo de heterodienos, ou de nitroso-alquenos, com o pirrol e que foi descrita no Capítulo 1.^{12-18, 29} A título exemplificativo representou-se, no Esquema 2.12, o mecanismo para a formação do dipirrometano **2.33**. Assim, a alquilação do dipirrometano **2.16** resulta numa reacção de hetero-Diels-Alder do azo-alqueno **2.28** com o dipirrometano **2.16**, levando à formação da 1,4,5,6-tetra-hidropiridazina **2.35**. A abertura de anel do ciclo-aducto **2.35** com a aromatização das unidades pirrólicas, origina o dipirrometano funcionalizado **2.33**.

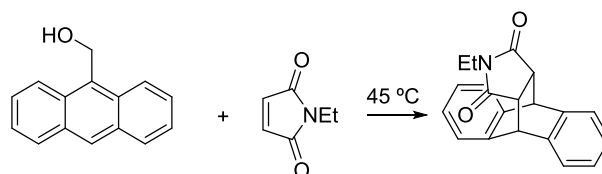


Esquema 2.12.

Normalmente, os azo-alquenos conjugados são gerados *in situ* a partir da correspondente α -halo-hidrazona por tratamento de base inorgânica em solventes orgânicos (ex. diclorometano, THF).^{13, 15, 18} A baixa solubilidade da base nestes solventes permite uma desidro-halogenação lenta das α -halo-hidrazonas, mantendo uma concentração baixa dos azo-alquenos em relação ao dienófilo e, deste modo, previne a formação de reacções secundárias entre os dienos. No entanto, as reacções em água têm despertado um grande interesse, não só pela diminuição dos custos e pelos benefícios ambientais, mas porque podem apresentar uma reactividade diferente.³⁰⁻³² Em alguns casos, as reacções de Diels-Alder são aceleradas e apresentam uma maior selectividade quando decorrem em água, ou quando usada como co-solvente, em comparação com solventes orgânicos.³³⁻³⁵ Os primeiros resultados quantitativos, que demonstraram a influência da água na aceleração de reacções de Diels-Alder, foram reportados por Breslow e seus colaboradores.³⁵ Um dos exemplos estudados foi a reacção de Diels-Alder entre o antraceno-9-carbinol e a *N*-etilmaleimida (Tabela 2.3). A reacção em água foi acelerada em relação à reacção em diferentes solventes orgânicos. Por exemplo, foi 200 vezes mais rápida em água do que em acetonitrilo. Verificaram que a polaridade do solvente não seria o principal factor a afectar a cinética da reacção, uma vez que esta é maior em 2,2,4-trimetilpentano do que, por exemplo, em metanol. De acordo com estes autores, a explicação para a aceleração da reacção em água deriva do efeito hidrofóbico. Este

efeito está associado às interações que provocam a agregação de espécies apolares em soluções aquosas. A forte coesão entre as moléculas de água tende a diminuir a superfície de contacto entre as moléculas hidrofóbicas (soluto) e a água, provocando um “empacotamento” entre as moléculas do soluto. Nas reacções de Diels-Alder esse efeito poderá provocar uma aproximação favorável entre o dieno e dienófilo e ser responsável pelo aumento da velocidade de reacção. Breslow verificou que a adição de sais como o cloreto de lítio (agente de “salting out”), que aumentam o efeito hidrofóbico, à reacção entre o antraceno-9-carbinol e a *N*-etilmaleimida (Tabela 2.3) em água, provocou um aumento da velocidade da reacção comparativamente à cicloadição na ausência do sal.³⁶ Por outro lado, a adição de cloreto de guanidínio (agente de “salting in”) diminui o efeito hidrofóbico e originou um decréscimo na velocidade da reacção.

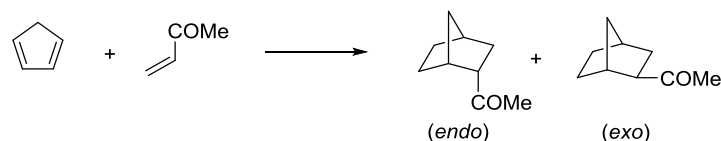
Tabela 2.3. Constantes cinéticas da reacção de Diels-Alder entre o antraceno-9-carbinol e a *N*-etilmaleimida em diferentes solventes.³⁵



Entrada	Solvente	Constantes cinéticas de 2ª ordem ($k \times 10^5, M^{-1} s^{-1}$)
1	2,2,4-Trimetilpentano	796 ± 71
2	1-Butanol	666 ± 23
3	Metanol	344 ± 25
4	Acetonitrilo	107 ± 8
5	Água	22600 ± 700

Além da afectar a cinética da reacção, o efeito hidrofóbico pode interferir na selectividade das reacções de Diels-Alder em água. Breslow observou que na reacção do ciclopentadieno com a metil vinil cetona (Tabela 2.4) a razão entre os produtos *endo/exo* sobe de 3.8, na ausência de solvente, ou de 8.5 em etanol, para 21.5 na reacção em água.³⁴ A preferência do produto *endo* em meio aquoso foi racionalizada, não só pelas interações orbitais moleculares secundárias no estado de transição, mas também pelo facto de o complexo activado que conduz ao produto *endo* é, significativamente, mais compacto em água e, portanto, entropicamente mais favorável.

Tabela 2.4. Razão dos produtos *endo/exo* da reacção de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a metil vinil cetona em diferentes solventes.³⁴



Entrada	Solvente	Razão dos produtos <i>endo/exo</i>
1	Excesso de ciclopentadieno	3.8
2	Etanol	8.5
5	Água	21.4

Além do efeito hidrofóbico, as reacções em meios aquosos podem ser afectadas por outras interacções.³² Reagentes que estabeleçam pontes de hidrogénio com a água, nos seus estados iniciais ou no estado de transição, podem sofrer uma redução da diferença entre as energias das orbitais HOMO e LUMO, afectando a velocidade das reacções. O aumento da velocidade de determinadas reacções em água pode ser também associado à polaridade. Reacções com estados de transição mais polares do que os estados iniciais são aceleradas em água.³⁷ Contudo, o fenómeno, proposto por Marcus e Jung,³⁸ responsável pela aceleração das reacções em água, onde todos os reagentes são insolúveis e um deles é líquido, denominadas de reacções “on water”,³⁹ resulta de interacções que ocorrem na superfície de contacto entre as duas fases, aquosa e o óleo (reagentes). Em grandes superfícies hidrofóbicas (Figura 2.3), determinadas moléculas de água apresentam protões livres direccionados para a superfície de contacto, ao contrário do que sucede em pequenos agregados hidrofóbicos. A agitação vigorosa nessas reacções permite que os protões penetrem na fase orgânica, interagindo no estado de transição e funcionando como catalisadores.

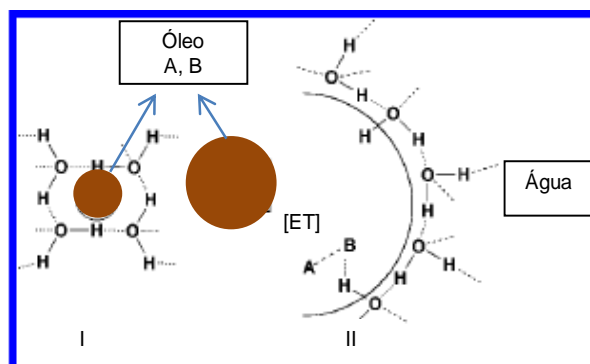
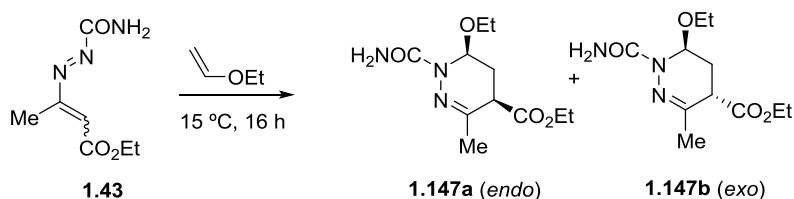


Figura 2.3. Representação do efeito de aceleração de reacções “on water” descrito por Marcus e Jung.³⁸ I – Hidratação de pequenos agregados hidrofóbicos; II - Grandes superfícies hidrofóbicas; Reagentes A e B. (adaptado de ref. ³²)

No que diz respeito à reacção de Diels-Alder envolvendo azo-alquenos, Attanasi e seus colaboradores demonstraram que, em alguns casos, a reactividade em meios aquosos é superior à em meios orgânicos (Tabela 2.5).⁴⁰ Por exemplo, a reacção do azo-alqueno **1.43** com o éter etil vinílico revelou uma conversão superior a 6 vezes em água em relação à mesma reacção em tetra-hidrofurano (THF). Da mesma forma a diastereoselectividade foi diferente nos dois meios, com as razões *endo:exo* de 92:8 em água e 75:25 em THF.

Tabela 2.5. Reacção de hetero-Diels-Alder entre o azo-alqueno **1.43** e o éter etil vinílico em diferentes solventes.⁴⁰



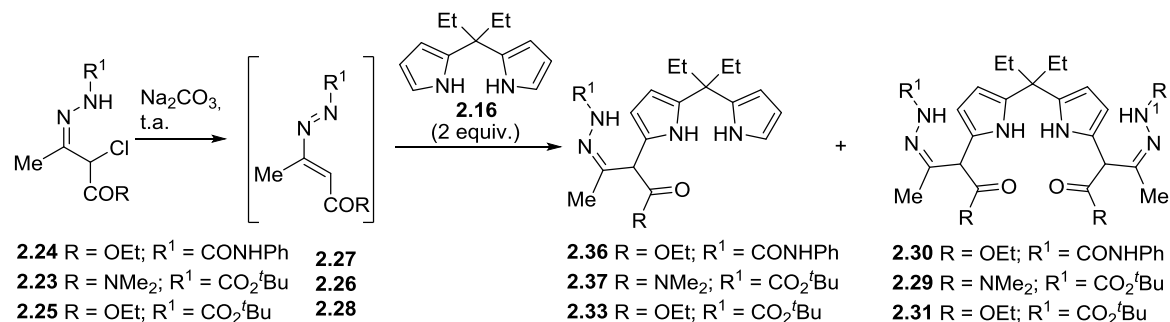
Entrada	Solvente	Conversão ^a	1.147a (endo)	1.147a (exo)
1	Água	100% ^b	92	8
2	Diclorometano	81%	90	10
3	Acetato de etilo	22%	77	23
4	Tolueno	19%	74	26
5	Tetra-hidrofurano	16%	75	25

^a Em relação ao meio aquoso; ^b na presença de Yb(OTf)₃

Tendo por base estes resultados em água, e de a funcionalização dos dipirrometanos **2.10a** e **2.16** com os azo-alquenos **2.26-2.28** ter funcionado de forma eficiente em diclorometano, levou a que fosse explorada, no nosso grupo de investigação, a sua reactividade em meios aquosos.⁴¹ Fazendo reagir, durante 2.5 horas, um excesso de dipirrometano **2.16** (2 equiv.) com a cloro-hidrazona **2.24** em água, na presença de carbonato de sódio e à temperatura ambiente, deu origem ao dipirrometano mono-funcionalizado **2.36** com um rendimento de 21% juntamente com o *bis*-aducto **2.30** numa percentagem residual (Tabela 2.6, Entrada 1). A adição de diclorometano como co-solvente resultou numa melhoria significativa do rendimento. Usando o mesmo excesso de dipirrometano, durante 2 horas de reacção, numa mistura de água e diclorometano (9:1.5) levou à formação dos produtos **2.36** e **2.30** com um rendimento de 81% e 17%, respectivamente (Entrada 2). Nas mesmas condições reaccionais, a reacção dos azo-alquenos **2.26** e **2.28** com o dipirrometano

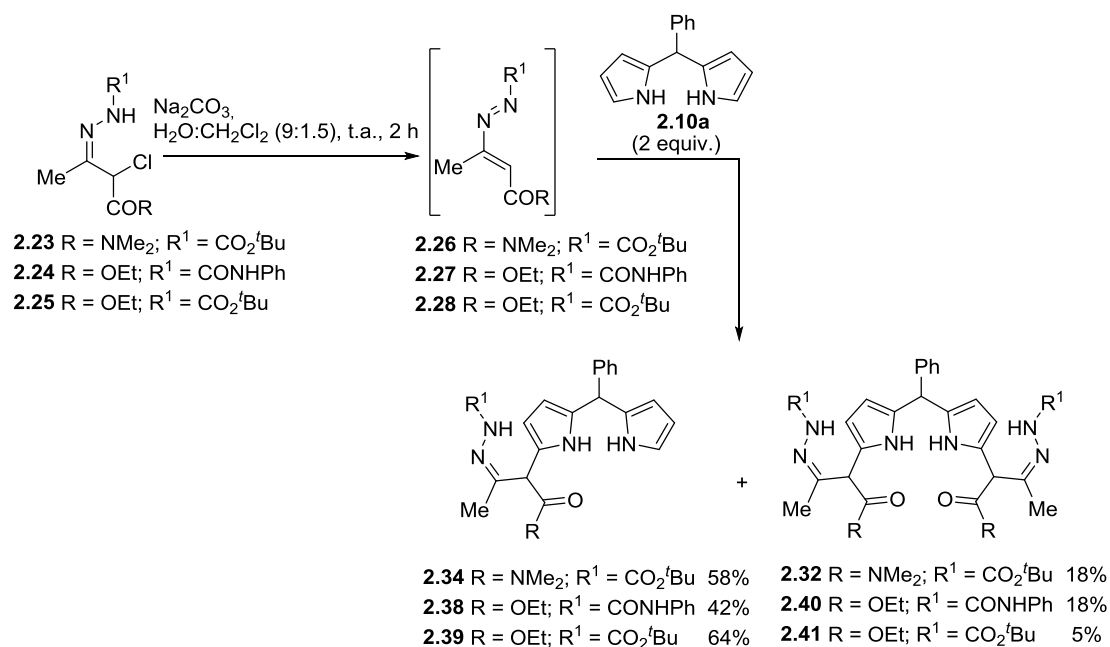
2.16 originou os mono-adtos **2.36** e **2.37** com rendimentos de 27% e 53%, em conjunto com os *bis*-adtos **2.29** (31%) e **2.31** (13%).

Tabela 2.6. Reacção de hetero-Diels-Alder dos azo-alquenos **2.26-2.28** com o 5,5-dietildipirrometano (**2.16**) em meio aquoso.



Entrada	Hidrazona	Condições reaccionais	Produtos, rendimentos	
1	2.24 (0.5 equiv.)	H ₂ O, 2.5 h	2.36 21%	2.30 3%
2	2.24 (0.5 equiv.)	H ₂ O:CH ₂ Cl ₂ (9:1.5), 2 h	2.36 81%	2.30 17%
3	2.23 (0.5 equiv.)	H ₂ O:CH ₂ Cl ₂ (9:1.5), 2 h	2.37 27%	2.29 31%
4	2.25 (0.5 equiv.)	H ₂ O:CH ₂ Cl ₂ (9:1.5), 2 h	2.33 53%	2.31 13%

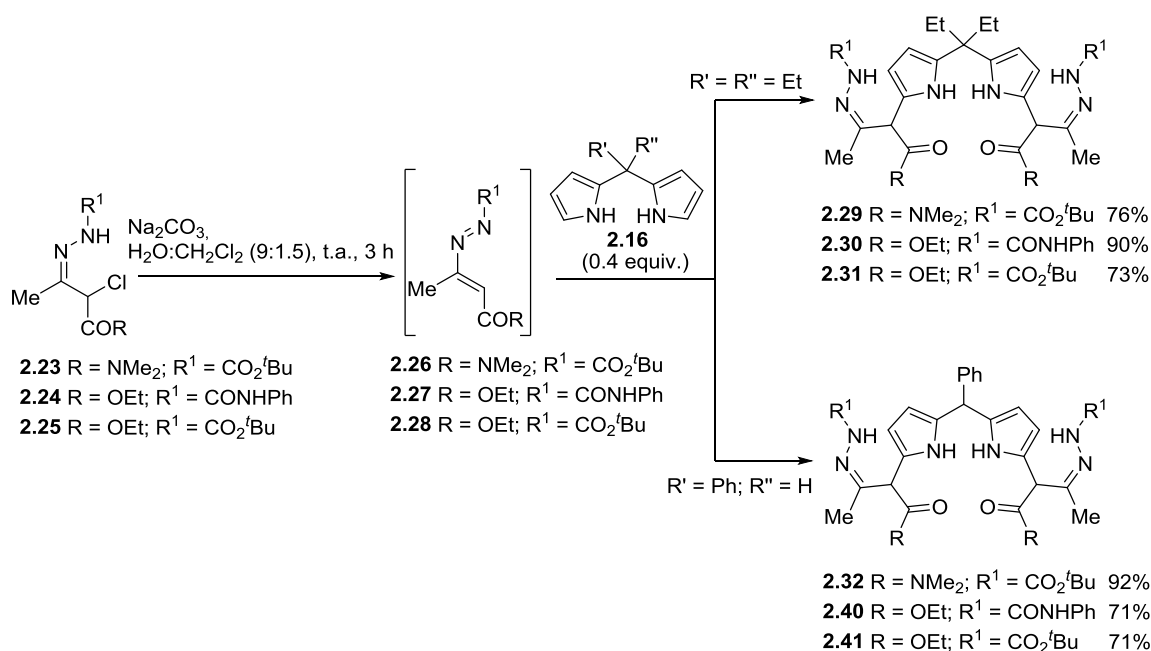
A reacção das hidrazonas **2.23-2.25** com excesso de 5-fenildipirrometano (**2.10a**), nas condições reaccionais optimizadas na mistura de solventes água-diclorometano, levou à formação dos produtos *mono*-funcionalizados **2.234**, **2.38** e **2.39** com rendimentos moderados (42-64%) (Esquema 2.13). Tal como na reacção com o 5,5-dietildipirrometano (**2.16**), também neste caso se formaram os *bis*-adtos **2.32**, **2.40** e **2.41** em conjunto com os respectivos mono-adtos.



Esquema 2.13.

Em seguida, foram testadas as condições para a *bis*-funcionalização usando excesso das α -cloro-hidrazonas. Fazendo reagir o dipirrometano **2.16** com a hidrazona **2.23** (2.3 equiv.), durante 3 horas, formou-se o dipirrometano *bis*-funcionalizado **2.29** como único produto em 76% de rendimento (Esquema 2.14). Nas mesmas condições, a reacção com os azo-alquenos **2.27** e **2.28** deu origem aos *bis*-aductos **2.30** e **2.31** com rendimentos de 90 e 73%. O estudo foi alargado ao dipirrometano **2.10a** e, também neste caso, os dipirrometanos *bis*-funcionalizados **2.32**, **2.40** e **2.41** foram obtidos selectivamente e com bons rendimentos (71-92%).

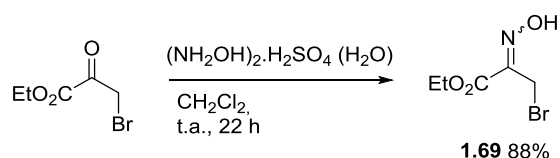
Analisando os resultados nos dois meios reaccionais podemos constatar que, duma forma geral, os melhores rendimentos foram obtidos na reacção de hetero-Diels-Alder em meio aquoso. Na mono-funcionalização, em diclorometano, os rendimentos dos mono-aductos variam entre 28-31% e na reacção em meio aquoso entre 27-81%. Os dipirrometanos *bis*-funcionalizados foram obtidos com rendimentos moderados (49-68%) em diclorometano e com bons rendimentos (71-92%) na mistura de solventes água-diclorometano. Mas a diferença mais considerável foi na diminuição dos tempos reaccionais, passando de 48-80 h na reacção em diclorometano para 2-3 h no meio aquoso. Isto veio demonstrar que a água como solvente afectou positivamente este tipo de hetero-Diels-Alder, envolvendo os azo-alquenos **2.26-2.28**.



Esquema 2.14.

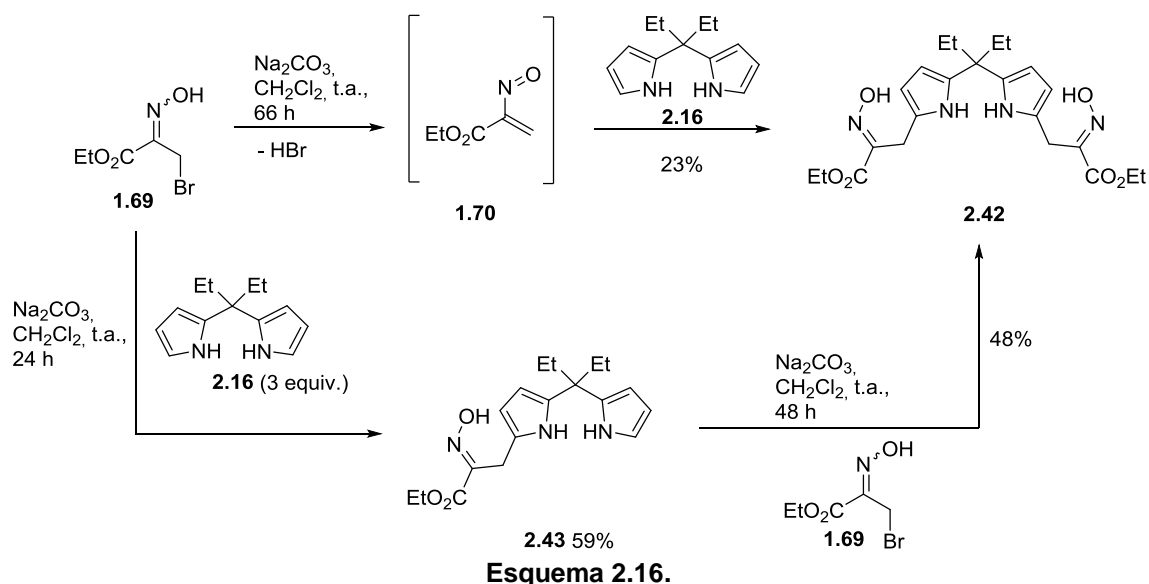
2.3. Reacção de hetero-Diels-Alder de dipirrometanos com nitroso-alquenos

O trabalho com vista à funcionalização de dipirrometanos foi alargado à hetero-Diels-Alder com nitroso-alquenos conjugados. A α -bromo-oxima **1.69** (Esquema 2.15), precursor do nitroso-alqueno pretendido, foi preparada a partir da condensação do bromopiruvato de etilo com sulfato de hidroxilamina através dum procedimento da literatura.^{42, 43}



Esquema 2.15.

Estudámos a participação do nitroso-alqueno **1.70** (Esquema 2.16), preparado *in situ* através da desidrobromação da bromo-oxima **1.69**, catalisada por carbonato de sódio, em reacção com o dipirrometano **2.16**. Na primeira abordagem, fizemos reagir **2.16** com um excesso de bromo-oxima **1.69** (2.5 equivalentes), ao longo de 66 horas. Nestas condições, obtivemos o dipirrometano *bis*-funcionalizado **2.42** com um rendimento de 23%. No entanto, obtivemos também uma mistura complexa, onde se podia identificar o dipirrometano mono-funcionalizado **2.43**, que dificultou o processo de purificação. Devido à dificuldade verificada no isolamento dos produtos, optámos por uma estratégia diferente para a *bis*-funcionalização, isto é, partindo do produto mono-funcionalizado. Desta forma, preparámos o mono-adiuto **2.43** com um rendimento de 59%, a partir da reacção do dipirrometano **2.16** (3 equiv.) com o nitroso-alqueno **1.70**. Em seguida, partindo de **2.43** e fazendo-o reagir com a oxima **1.69** sintetizámos o *bis*-adiuto **2.42** com um rendimento de 48%, diminuindo também a formação de sub-produtos, o que facilitou o processo de isolamento.



Esquema 2.16.

A determinação da estrutura dos dipirrometanos **2.42** e **2.43** foi conseguida por espectroscopia de RMN ¹H. Tal como sucedeu com a hetero-Diels-Alder com os azoalquenos, descrita na secção anterior, também neste caso a reacção de **2.16** com o nitroso-alqueno **1.70** levou à formação dos dipirrometanos **2.42** e **2.43**, funcionalizados com oximas de cadeia aberta, numa forma regioselectiva. A funcionalização ocorreu apenas nas posições α -pirrólicas como se pode confirmar através das Figuras 2.4 e 2.5 relativas aos espectros de RMN ¹H de **2.42** e **2.43**, respectivamente. Na Figura 2.4 podemos identificar o sinal correspondente aos prótons β -pirrólicos H (2,3,7,8) a 5.90 ppm. Por outro lado, no espectro do mono-adiucto **2.43** os prótons β -pirrólicos surgem a 5.92-6.09 ppm e o próton α -pirrólico H (9) a 6.57 ppm.

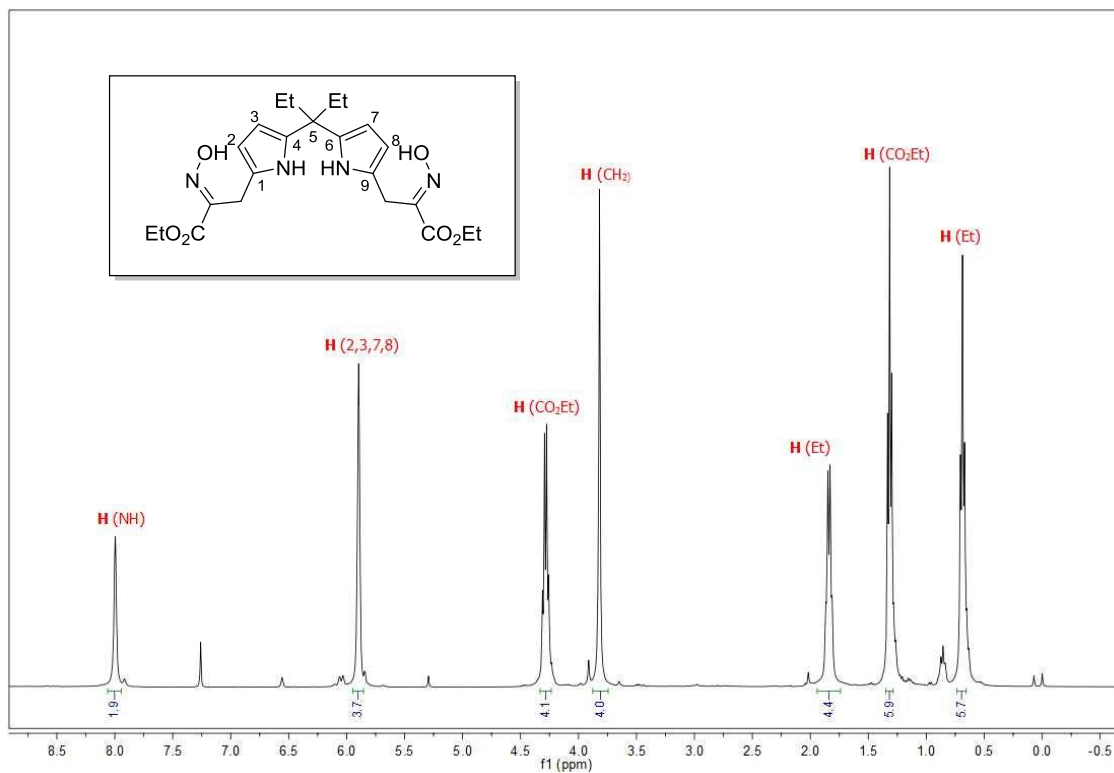


Figura 2.4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 2.42 em CDCl_3 .

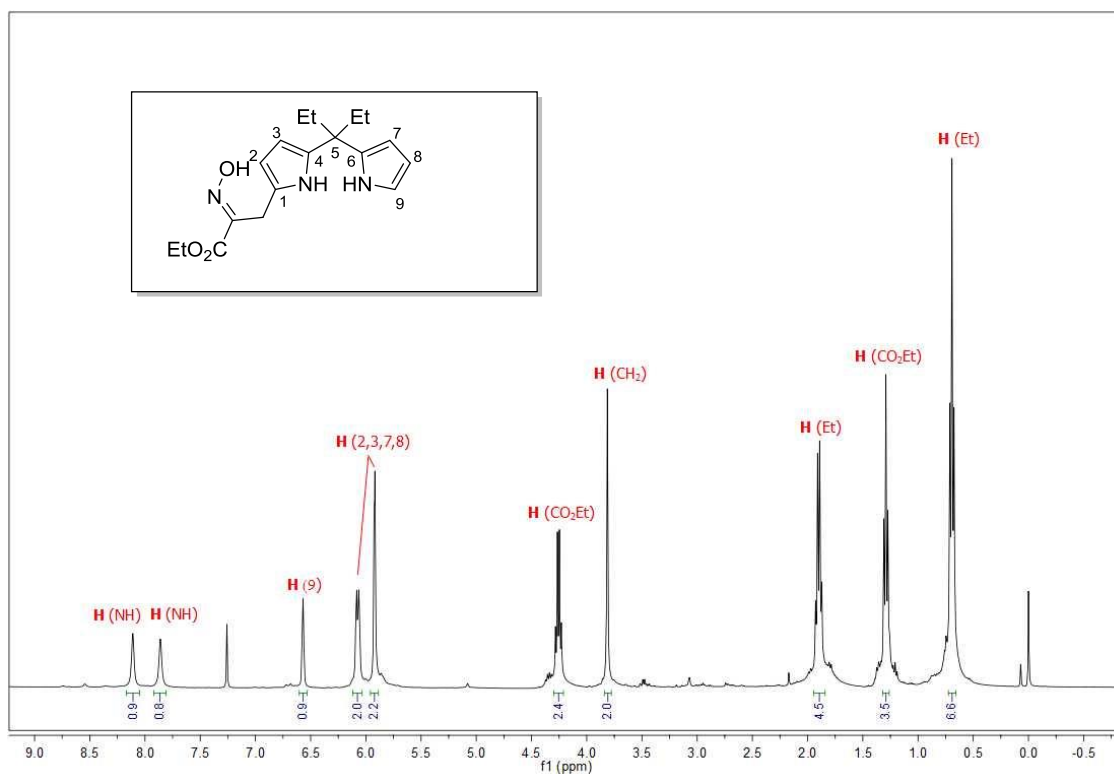
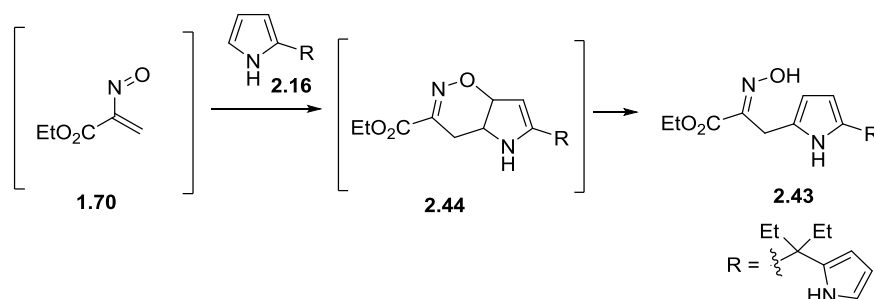


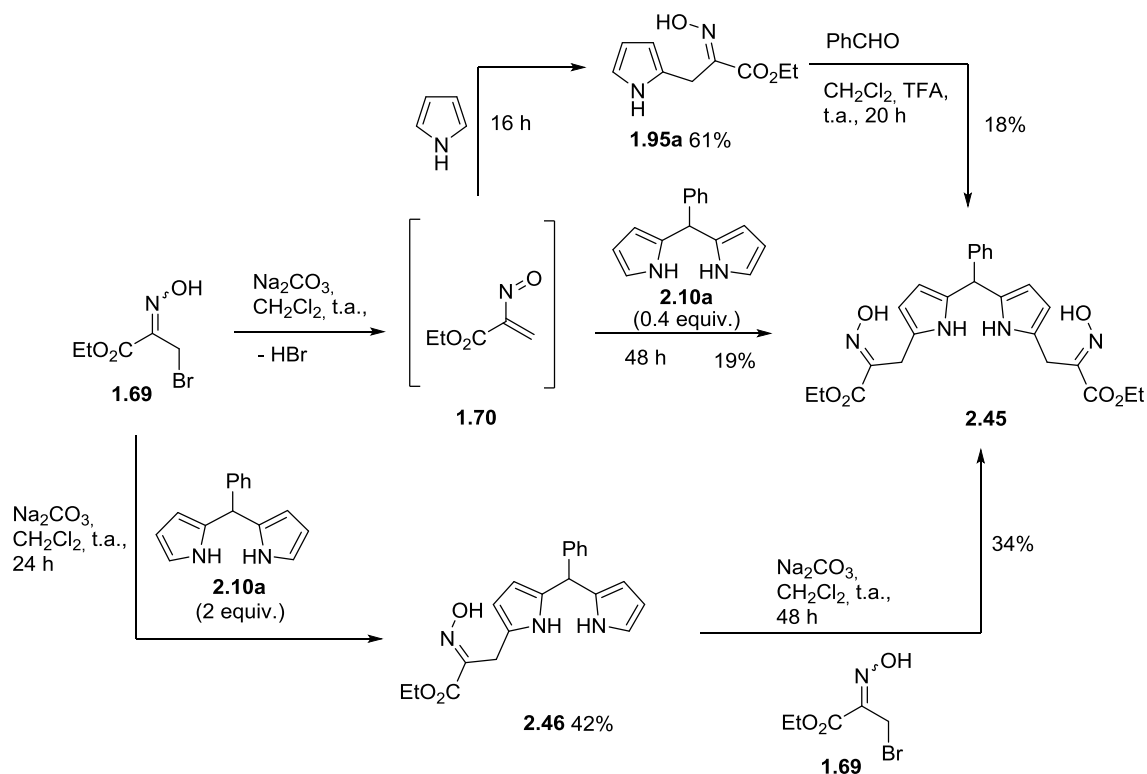
Figura 2.5. Espectro de RMN ^1H (400 Mz) de 2.43 em CDCl_3 .

A formação dos dipirrometanos **2.42** e **2.43** com as oximas de cadeia aberta pode ser racionalizada, em termos de mecanismo, de forma semelhante ao descrito na secção anterior (Esquema 2.12) para os azo-alquenos. Por exemplo, o dipirrometano **2.43** deriva da 1,2-oxazina **2.44**, formada via reacção de hetero-Diels-Alder entre o azo-alqueno **1.70** e o dipirrometano **2.16**, através da abertura de anel (Esquema 2.17).



Esquema 2.17.

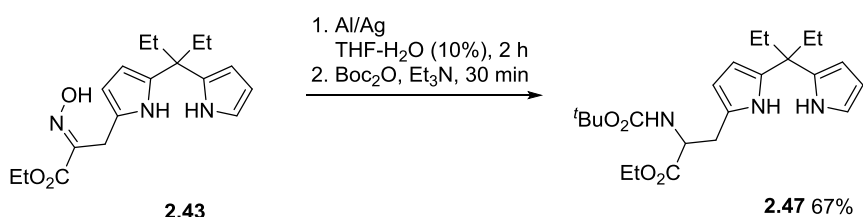
Depois de explorarmos a reacção do nitroso-alqueno **1.70** com o 5,5-dietildipirrometano (**2.16**) fizemo-lo com o 5-fenildipirrometano (**2.10a**). Para a *bis*-funcionalização adoptámos várias estratégias (Esquema 2.18). A reacção de **2.10a** com excesso de bromo-oxima **1.70** (2.2 equiv.), durante 48 horas, originou o *bis*-aducto **2.45** com 19% de rendimento. Na segunda estratégia, optámos por preparar primeiro o mono-funcionalizado **2.46** e em seguida a funcionalizá-lo ao *bis*-aducto. Fazendo reagir a bromo-oxima **1.69**, na presença de carbonato de sódio, com excesso de dipirrometano **2.10a** (2 equiv.) levou à formação do composto **2.46** com um rendimento de 42%. O *mono*-aducto **2.46**, quando sujeito a outra ciclo-adição com o nitroso-alqueno **1.70**, originou o dipirrometano *bis*-funcionalizado **2.45** com um rendimento moderado de 34%. Finalmente, foi tentada uma via diferente a partir do pirrol **1.95a**, funcionalizado a partir do mesmo azo-alqueno como descrito na literatura.¹⁴ O dipirrometano **2.45** foi obtido com um rendimento de 18% a partir da condensação do benzaldeído com o pirrol **1.95a** (2 equiv.), catalisada por ácido trifluoroacético, adaptando um procedimento descrito por Lindsey.⁴⁴



Esquema 2.18.

Posteriormente, tal como sucedera com os azo-alquenos (secção anterior), foi tentada a reacção dos dipirrometanos **2.16** e **2.10a** com o nitroso-alqueno **1.70** em meios aquosos. No entanto, no sistema água-diclorometano, não se deu a reacção de hetero-Diels-Alder devido degradação do azo-alqueno **1.70**.

As funcionalidades introduzidas nos dipirrometanos, através das reacções com os azo-alquenos ou os nitroso-alquenos, podem servir de partida para outros derivados. Por exemplo, verificámos que o α -iminoéster **2.43** pode ser reduzido ao α -aminoéster **2.47** (Esquema 2.19). A redução de **2.43** foi efectuada de acordo com procedimentos da literatura^{14, 18} com uma amálgama de alumínio e mercúrio numa solução de tetra-hidrofurano com 10% de água, seguida da protecção com di-*t*-butil-dicarbonato. O composto **2.47** foi obtido com um rendimento de 67%. Esta derivatização da oxima **2.43** permitiu obter uma nova classe de dipirrometanos funcionalizados com grupos importantes como os α -aminoésteres.

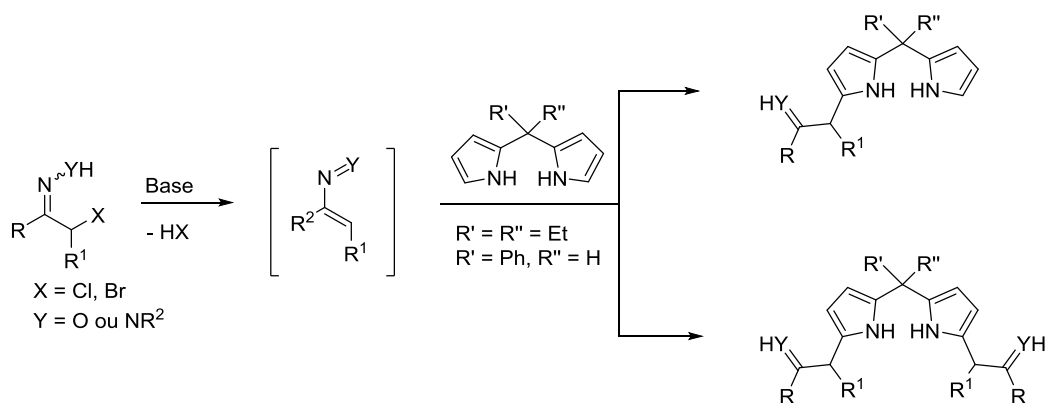


Esquema 2.19.

2.4. Conclusão

Neste capítulo foi abordada uma nova estratégia de funcionalização de dipirrometanos nas posições 1 e 9. A reacção de hetero-Diels-Alder de azo-alquenos conjugados, gerados *in situ* a partir das respectivas α -halo-hidrazonas, com o 5,5-dietildipirrometano ou o 5-fenildipirrometano, originou os respectivos dipirrometanos funcionalizados com hidrazonas (Esquema 2.21). A reacção de nitroso-alquenos, obtidos no meio reaccional a partir de α -halo-oximas, com os mesmos dipirrometanos levou à sua funcionalização com oximas de cadeia aberta. Assim, conseguimos incorporar nos dipirrometanos dois grupos funcionais, as oximas e hidrazonas, que têm despertado um grande interesse na comunidade científica pela sua importância, nomeadamente em funções biológicas. Demonstrámos ser possível controlar a monofuncionalização e a *bis*-funcionalização, permitindo obter diversos derivados e assim aumentar o leque de aplicações. A redução do grupo oxima, do 5,5-dietil-1-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)dipirrometano, a uma amina, abriu um novo caminho à obtenção de novos dipirrometanos funcionalizados com α -aminoésteres.

A maioria destas reacções podem ocorrer em meios aquosos e com tempos reaccionais relativamente baixos (2-3 h), permitindo enquadrar esta metodologia sintética na química “verde”. Estas condições serão também importantes para futuros “scale ups”.



2.5. Referências

1. G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *Journal of the American Chemical Society*, 1960, **82**, 4384-4389.
2. L. Gattermann, W. Berchemann, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1898, **31**, 1765-1769.
3. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Journal of the American Chemical Society*, 1960, **82**, 3800-3802.
4. R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7599-7659.
5. A. Vilsmeier, A. Haack, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 1927, **60**, 119-122.
6. R. Chong, P. Clezy, A. Liepa, A. Nichol, *Australian Journal of Chemistry*, 1969, **22**, 229-238.
7. S. K. Pandey, A. L. Gryshuk, A. Graham, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, M. P. Dobhal, G. Zheng, Z. Ou, R. Zhan, K. M. Kadish, A. Oseroff, S. Ramaprasad, R. K. Pandey, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 10059-10073.
8. J. S. Lindsey, *Accounts of Chemical Research*, 2009, **43**, 300-311.
9. W.-S. Cho, H.-J. Kim, B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *The Journal of Organic Chemistry*, 1999, **64**, 7890-7901.
10. S. Tamaru, L. H. Yu, W. J. Youngblood, K. Muthukumar, M. Taniguchi, J. S. Lindsey, *Journal of Organic Chemistry*, 2004, **69**, 765-777.
11. Y. Terazono, E. J. North, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, *Organic Letters*, 2012, **14**, 1776-1779.
12. S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos, T. G. Roberts, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5615-5624.
13. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1993, 1391-1395.
14. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 7655-7662.
15. A. Lemos, M. Lopes, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2008, **183**, 2882-2890.

16. S. M. M. Lopes, A. F. Brigas, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, **2012**, 2152-2160.
17. S. M. M. Lopes, F. Palacios, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8902-8909.
18. S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. P. e. Melo, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 6756-6759.
19. F. Worek, H. Thiermann, *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, **139**, 249-259.
20. H. P. M. vanHelden, R. W. Busker, B. P. C. Melchers, P. L. B. Bruijnzeel, *Archives of Toxicology*, 1996, **70**, 779-786.
21. J. Kassa, *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 2002, **40**, 803-816.
22. T. C. Marrs, P. Rice, J. A. Vale, *Toxicol Rev*, 2006, **25**, 297-323.
23. G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M. R. Ali, M. M. Alam, *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2014, **6**, 69-80.
24. P. Kumar, B. Narasimhan, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, **13**, 971-987.
25. S. Rollas, S. G. Kucukguzel, *Molecules*, 2007, **12**, 1910-1939.
26. A. I. J. F. N. Sobral, N. G. C. L. Rebanda, M. da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos Silva, A. M. Beja, J. A. Paixão, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 3971-3973.
27. B. J. Littler, M. A. Miller, C. H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *Journal of Organic Chemistry*, 1999, **64**, 1391-1396.
28. A. Lemos, J. P. Lourenço, *Arkivoc*, 2010, 170-182.
29. E. Guimarães, A. Lemos, M. Lopes, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2007, **182**, 2149-2155.
30. M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 1415-1427.
31. A. Chanda, V. V. Fokin, *Chemical Reviews*, 2009, **109**, 725-748.
32. R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chemical Reviews*, 2010, **110**, 6302-6337.
33. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, **44**, 3275-3279.
34. R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout, *Tetrahedron Letters*, 1983, **24**, 1901-1904.
35. D. C. Rideout, R. Breslow, *Journal of the American Chemical Society*, 1980, **102**, 7816-7817.
36. R. Breslow, *Accounts of Chemical Research*, 1991, **24**, 159-164.
37. J. J. Gajewski, *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, **57**, 5500-5506.
38. Y. Jung, R. A. Marcus, *Journal of the American Chemical Society*, 2007, **129**, 5492-5502.

39. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, **44**, 3275-3279.
40. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Fringuelli, F. Mantellini, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, *Helvetica Chimica Acta*, 2001, **84**, 513-525.
41. S. M. M. Lopes, C. S. B. Gomes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *submetido a Eurjoc*.
42. T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1983, 1283-1292.
43. J. Hartung, M. Schwarz, *Org. Synth.*, 2002, **79**, 228-232.
44. R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure & Appl. Chem.*, 1996, **68**, 1373-1380.

Capítulo 3

bis-hetero-Diels-Alder na síntese de dipirrometanos

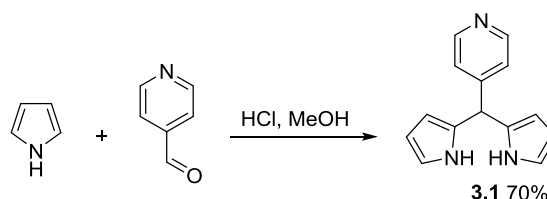
3.1. Síntese de dipirrometanos: introdução.....	82
3.2. Dupla reacção de ciclo-adição de azo-alquenos com pirrol	88
3.3. Dupla reacção de ciclo-adição de nitroso-alquenos com pirrol	95
3.4. Conclusão	100
3.5. Referências	101

Parte dos resultados apresentados neste capítulo foram publicados em revista científica:

Nelson A.M. Pereira, Susana M.M. Lopes, Américo Lemos, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, On-Water Synthesis of Dipyrromethanes via Bis-Hetero-Diels-Alder Reaction of Azo- and Nitrosoalkenes with Pyrrole, Synlett, 25 (2014) 423-427.

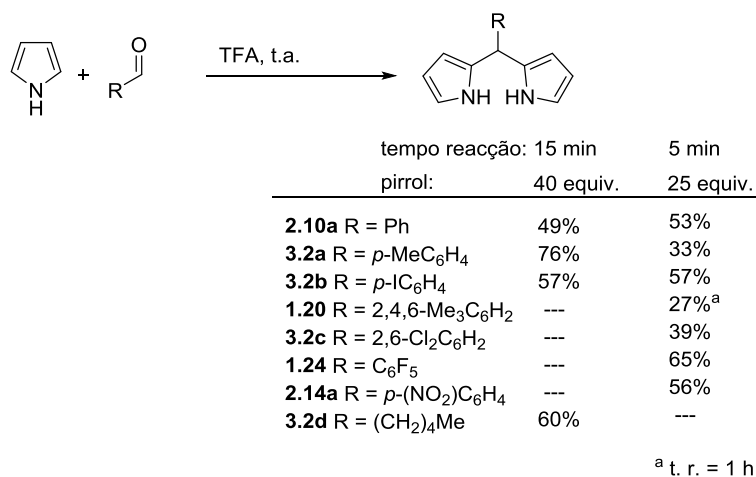
3.1. Síntese de dipirrometanos: introdução

Como já foi referido nos capítulos anteriores os dipirrometanos são importantes “blocos de construção” na síntese de compostos porfirínicos e do tipo BODIPY. Por isso, tem crescido o interesse no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a sua preparação.¹⁻⁶ Uma das vias sintéticas mais utilizadas para a obtenção de dipirrometanos *meso*-substituídos consiste na condensação de aldeídos (ou cetonas) com pirrol catalisada por ácido. A primeira síntese de um dipirrometano com um substituinte na posição 5 foi descrita por Nagarkatti, em 1974. A condensação, catalisada por HCl, do pirrol com piridina-4-carboxaldeído deu origem ao dipirrometano **3.1** com um rendimento de 70% (Esquema 3.1).⁷



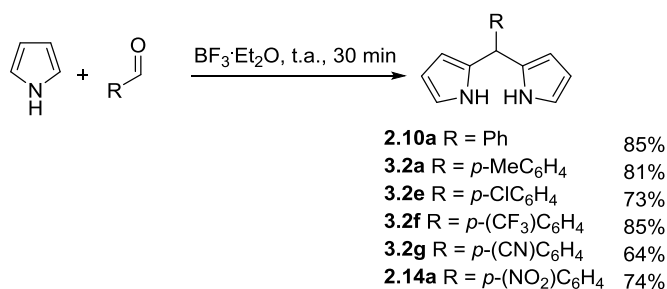
Esquema 3.1.

Um dos problemas associados a esta via sintética é formação competitiva de outros oligómeros, como por exemplo tripirrometanos. Um contributo importante para a diminuição deste problema foi dado por Lindsey e seus colaboradores. Em 1994, reportaram a síntese de dipirrometanos 5-substituídos com uma reduzida formação dos sub-produtos indesejados, fazendo reagir, à temperatura ambiente, aldeídos aromáticos ou alifáticos com excesso de pirrol (40 equiv.) e usando o ácido trifluoroacético como catalisador (Esquema 3.2).⁸ Neste caso, o pirrol é utilizado como reagente e solvente, sendo depois removido o seu excesso por destilação a pressão reduzida, e os dipirrometanos purificados por cristalização ou por coluna de cromatografia. Nestas condições, foram obtidos os dipirrometanos com rendimentos razoáveis. Posteriormente, o mesmo grupo de investigação, utilizando a mesma metodologia, reduziu o excesso de pirrol para 25 equivalentes e substituiu a cromatografia por uma destilação fraccionada a pressão reduzida, no processo de purificação.⁹ Com este procedimento, conseguiram obter uma vasta gama de dipirrometanos *meso*-substituídos com bons rendimentos e em escalas maiores.



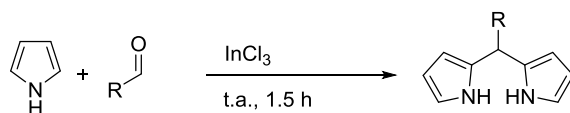
Esquema 3.2.

Na condensação do pirrol com aldeídos, para originar os respectivos dipirrometanos, outros catalisadores têm sido utilizados, como por exemplo o eterato de trifluoreto de boro (BF₃·Et₂O). Král e seus colaboradores demonstraram que poderiam obter dipirrometanos com bons rendimentos fazendo reagir um excesso do pirrol (60 equiv.) com diversos aldeídos e usando BF₃·Et₂O como catalisador (Esquema 3.3).¹⁰



Esquema 3.3.

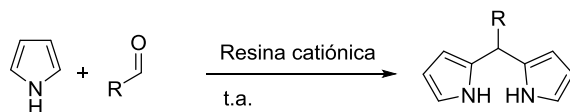
Os ácidos de Lewis, como o cloreto de índio (InCl₃) ou o brometo de magnésio (MgBr₂), também têm revelado ser bons catalisadores na reacção de aldeídos aromáticos e alifáticos com pirrol. Lindsey verificou que a condensação de aldeídos com pirrol (100 equiv.), catalisada por InCl₃, originou os respectivos dipirrometanos (Tabela 3.1) com rendimentos entre 49 e 82%.¹¹ Observaram que, substituindo o InCl₃ pelo MgBr₂ em aldeídos mais volumosos, como é caso do 2,4,6-trimetilbenzaldeído (Entrada 6), necessitavam de condições reaccionais mais suaves. Estes autores constataram também que, usando estes ácidos de Lewis em vez de TFA, obtinham misturas reaccionais com menos sub-produtos, o que facilitava no processo de purificação. Após remoção do excesso de pirrol conseguiram obter os dipirrometanos através de cristalizações.

Tabela 3.1. Síntese de dipirrometanos *meso*-substituídos usando InCl_3 e MgBr_2 como catalisador.


Entrada	R	Produtos, rendimentos		
		Purificação:	Cromatografia	Cristalização
1	Ph		2.10a 82%	2.10a 71%
2	<i>p</i> -(MeO) C_6H_4		2.14b 62%	2.14b 63%
3	C_6F_5		1.24 80%	1.24 79%
4	<i>p</i> -(CO_2Me) C_6H_4		3.2h 75%	3.2h 75%
5	(CH_2) $_4$ Me		3.2d 62%	3.2d ---
6	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$		1.20 56% ^a (65%) ^b	1.20 49% ^a (63%) ^b

^a reacção a 60 °C durante 5 h; ^b usado MgBr_2 como catalisador

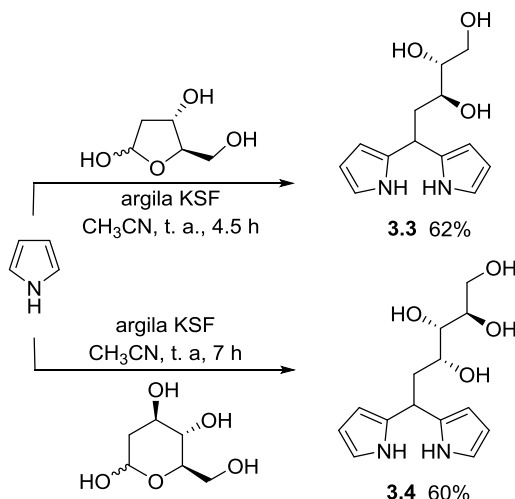
Naik e seus colaboradores reportaram que resinas de troca catiónica podem ser usadas como catalisadores heterogêneos na formação de 5-arildipirrometanos (Tabela 3.2). A condensação, à temperatura ambiente, de aldeídos aromáticos com excesso de pirrol deu origem aos respectivos dipirrometanos com rendimentos na ordem dos 60-80%.¹²

Tabela 3.2. Síntese de 5-aryl-dipirrometanos catalisada por resinas catiónicas.


Entrada	R	Resina	Tempo de reacção	Produtos, rendimentos
1	Ph	In-130	12 h	2.10a 80%
2	<i>p</i> -(MeO) C_6H_4	T-63	10 h	2.14b 72%
3	2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	T-63	10 h	3.2c 71%
4	<i>p</i> - ClC_6H_4	T-63	10 h	3.2e 77%
5	<i>p</i> - FC_6H_4	T-63	10 h	3.2i 77%
6	<i>p</i> - MeC_6H_4	T-63	10 h	3.2a 71%
7	<i>p</i> -(NO_2) C_6H_4	T-63	10 h	2.14a 61%
8	<i>o</i> -(NO_2) C_6H_4	T-63	10 h	3.2j 73%

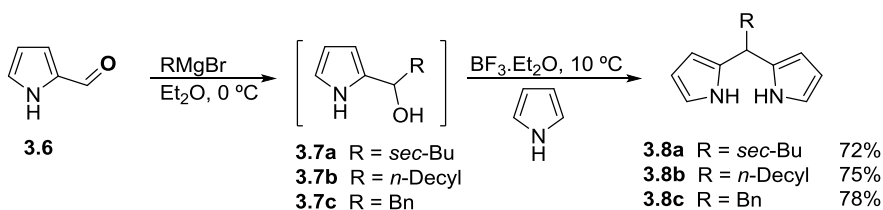
Usando estratégia idêntica de catálise heterogênea, Yadav e seus colaboradores verificaram que açúcares como a 2-desoxi-D-ribose e a 2-desoxi-D-glucose reagem com excesso de pirrol, na presença de argila ácida montmorilonita

KSF, para dar origem aos dipirrometanos derivados de açúcares **3.3** e **3.4** (Esquema 3.4).¹³



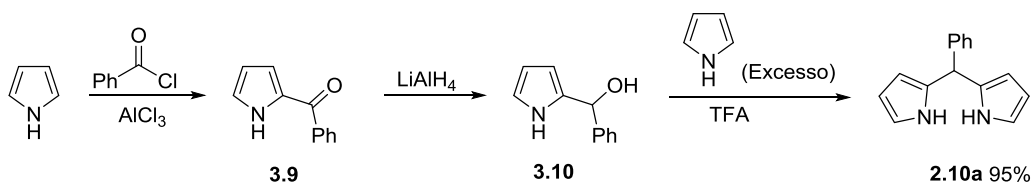
Esquema 3.4.

A adição de reagentes de Grignard ao pirrol-2-carboxaldeído (**3.6**) provou ser um método eficiente na síntese dos dipirrometanos 5-substituídos **3.8** (Esquema 3.5). A adição destes compostos organometálicos ao aldeído levou à formação do respectivo carbinol **3.7** que, sem ser isolado, reage com o pirrol através duma condensação catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Este método permitiu sintetizar dipirrometanos substituídos na posição 5 com diferentes cadeias alifáticas.¹⁴



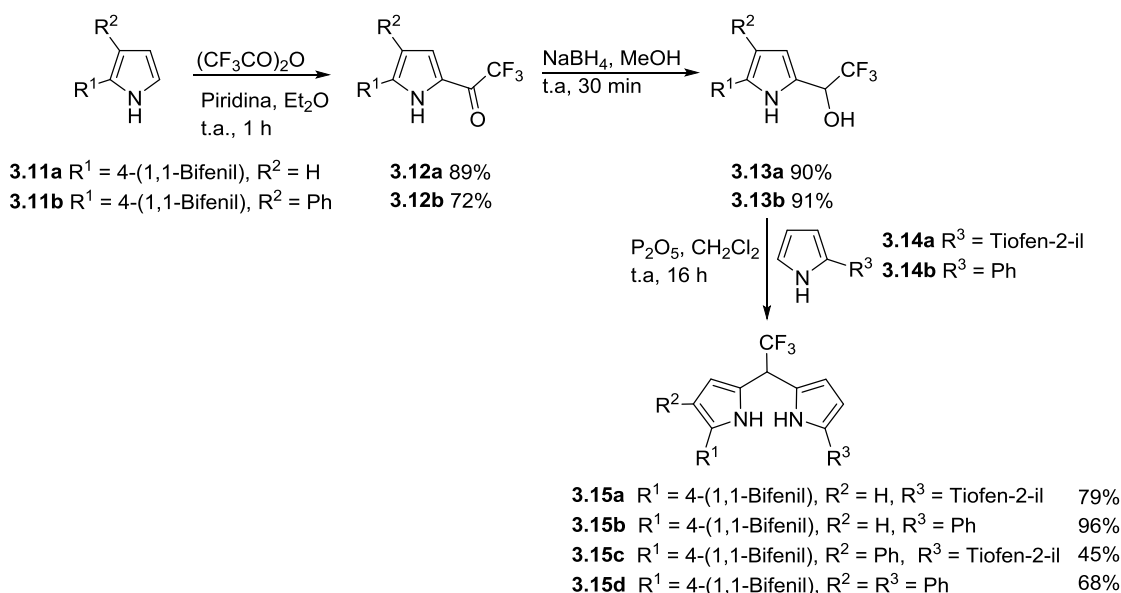
Esquema 3.5.

A preparação de dipirrometanos *meso*-substituídos pode ser obtida, também, a partir de 2-acilpirróis. Lindsey descreveu a obtenção do 5-fenildipirrometano (**2.10a**) com um rendimento de 95% através dessa metodologia (Esquema 3.6).⁸ A estratégia consistiu, inicialmente, na acilação do pirrol com cloreto de benzoílo, seguida da redução de **3.9** com LiAlH_4 para formar o carbinol **3.10**. Finalmente, o composto **3.10** foi condensado com excesso de pirrol para dar origem a **2.10a**.



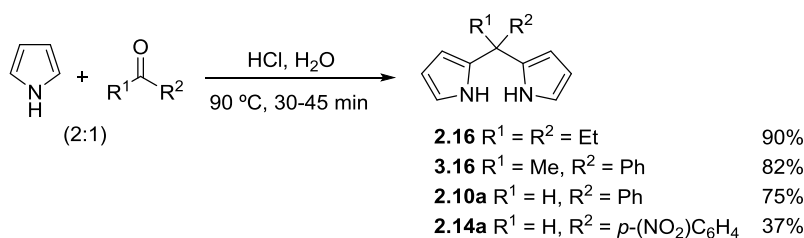
Esquema 3.6.

Esta via, a partir de pirróis α -acilados, para a preparação de dipirrometanos apresenta, em alguns casos, vantagens em relação ao método directo que resulta da condensação entre o aldeído e o pirrol. Uma das vantagens é na síntese de dipirrometanos não simétricos. Por exemplo, recentemente, foi descrita a síntese de dipirrometanos não simétricos, substituídos na posição 5 com grupos trifluorometilos (Esquema 3.7).^{15, 16} A estratégia sintética envolve a trifluoroacetilação dos pirróis **3.11** para formar **3.12**, seguida da redução com NaBH₄ originando os compostos **3.13**. Estes reagem com os pirróis 2-substituídos **3.14**, na presença de P₂O₅, levando à formação dos dipirrometanos **3.15** com rendimentos entre 45 e 96%.



Esquema 3.7.

Gonsalves e seus colaboradores foram os primeiros autores a preparar dipirrometanos *meso*-substituídos em meios aquosos (Esquema 3.8).¹⁷ A reacção do pirrol com o aldeído ou cetona, numa solução aquosa à temperatura de 90 °C, catalisada por HCl, levou à formação dos respectivos dipirrometanos, que precipitaram do meio reaccional. Nestas condições não foi necessário usar um excesso de pirrol e, portanto, foi usado na razão 2:1 (pirrol:aldeído). Desde então, vários autores exploraram outras condições para a síntese de dipirrometanos 5-substituídos em água.¹⁸⁻²⁰

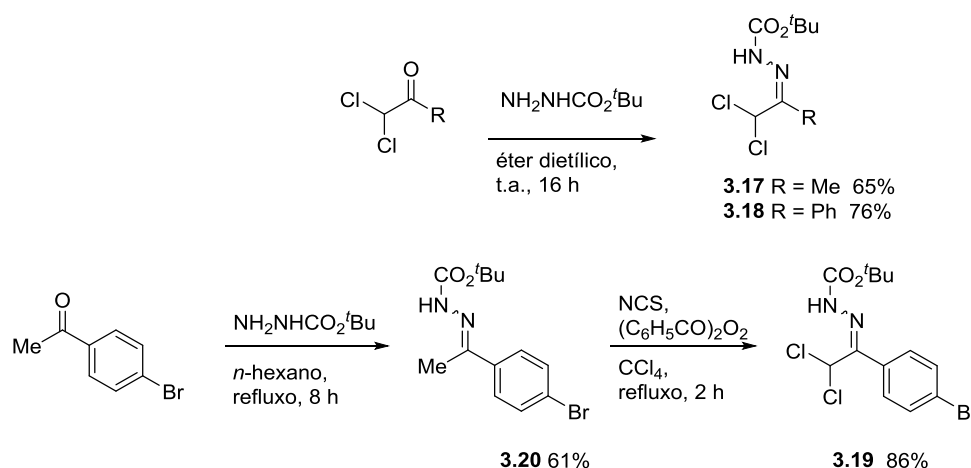


Esquema 3.8.

Como pudemos constatar, a maioria dos métodos para a síntese dos dipirrometanos envolvem meios ácidos, o que poderá limitar o uso de determinados grupos funcionais. Por exemplo, Lindsey verificou que a condensação catalisada por ácido do pirrol com aldeídos derivados de piridina, quinolina e 1*H*-imidazol não formaram os pretendidos dipirrometanos devido à precipitação de sais que se formavam antes da condensação.²¹ Portanto, surge a necessidade de encontrar vias sintéticas alternativas para os casos que não suportam meios ácidos. O facto de termos sido bem sucedidos na funcionalização-1,9 dos dipirrometanos através de hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos conjugados, descrita no capítulo anterior, levou-nos a explorar uma estratégia semelhante mas, neste caso, para a síntese de dipirrometanos 5-substituídos.

3.2. Dupla reacção de ciclo-adição de azo-alquenos com pirrol

Iniciámos o estudo com a síntese das α,α -dicloro-hidrazonas **3.17-3.19** (Esquema 3.9). As dihalo-hidrazonas **3.17** e **3.18** foram preparadas fazendo reagir, à temperatura ambiente, respectivamente, a 1,1-dicloroacetona e a 1,1-dicloroacetofenona com o hidrazinocarboxilato de *t*-butilo, através de um procedimento adaptado da literatura.²² A α,α -dicloro-hidrazona **3.19** foi preparada em dois passos. Em primeiro lugar sintetizámos a 4-bromoacetofenona-*t*-butoxicarbonil-hidrazona (**3.20**) a partir da reacção da 4-bromoacetofenona com o hidrazinocarboxilato de *t*-butilo, em refluxo de hexano.²³ Em seguida procedemos à dicloração de **3.20** com *N*-clorosuccinimida, na presença duma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo, seguindo um procedimento descrito por South.²⁴ As dicloro-hidrazonas **3.17-3.19** foram obtidas com bons rendimentos (65-86%).

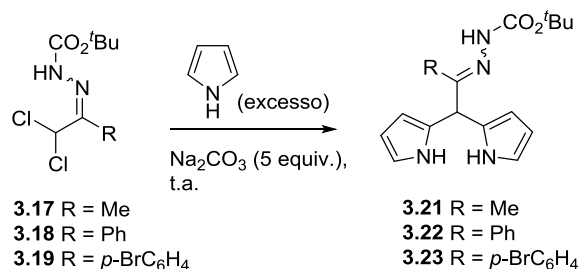


Esquema 3.9.

Depois de preparados os precursores necessários, foi explorada a reactividade da α,α -dicloro-hidrazona **3.17** com o pirrol (Tabela 3.3). Desta forma, fizemos reagir, durante 24 horas, a hidrazona **3.17** com excesso de pirrol (9 equiv.), em diclorometano e à temperatura ambiente, na presença de carbonato de sódio (Entrada 1). Nestas condições reaccionais obtivemos o dipirrometano **3.21** mas com um baixo rendimento (10%). O aumento do excesso de pirrol (17 equiv.) e do tempo de reacção (66 h) levou a uma ligeira melhoria no rendimento (Entrada 2). Como já foi referido anteriormente (ver secção 3.1), a estratégia usada na síntese de dipirrometanos 5-substituídos, catalisada por ácido, normalmente implica o uso de um grande excesso de pirrol (25-

40 equiv.) para evitar a formação de outros oligómeros.^{8, 9} Por isso, decidimos aumentar significativamente o excesso de pirrol na reacção com a hidrazona **3.17**. Assim, a reacção com o pirrol (87 equiv.), na ausência de solvente e durante 24 horas, deu origem ao dipirrometano **3.21** com um rendimento razoável de 34% (Entrada 3). Utilizando estas condições, mas com um tempo de reacção de 66 horas, observámos uma melhoria significativa e obtivemos o dipirrometano **3.21** com um rendimento de 75% (Entrada 4). No processo de purificação, o excesso de pirrol é recuperado por destilação e o produto purificado por coluna de cromatografia. Estas condições optimizadas foram usadas para a síntese dos dipirrometanos **3.22** e **3.23**, a partir das α,α -dicloro-hidrazonas **3.18** e **3.19**, respectivamente (Entradas 5 e 6). Os compostos **3.22** e **3.23** foram obtidos com rendimentos inferiores, 17% e 38%, em relação a **3.21**.

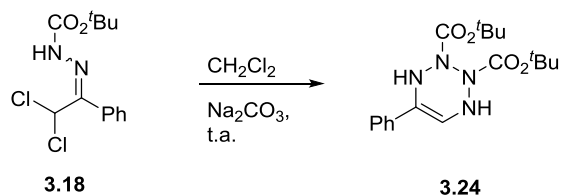
Tabela 3.3. Síntese dos dipirrometanos **3.21-3.23** a partir da reacção de α,α -dicloro-hidrazonas **3.17-3.19** com pirrol.



Entrada	Pirrol (equiv.)	Condições reaccionais	Produtos, rendimentos
1	9	CH_2Cl_2 , 24 h	3.21 10%
2	17	CH_2Cl_2 , 66 h ^a	3.21 18%
3	87	Sem solvente, 24 h	3.21 34%
4	87	Sem solvente, 66 h	3.21 75%
5	87	Sem solvente, 66 h	3.22 17% ^b
6	87	Sem solvente, 66 h	3.23 38%

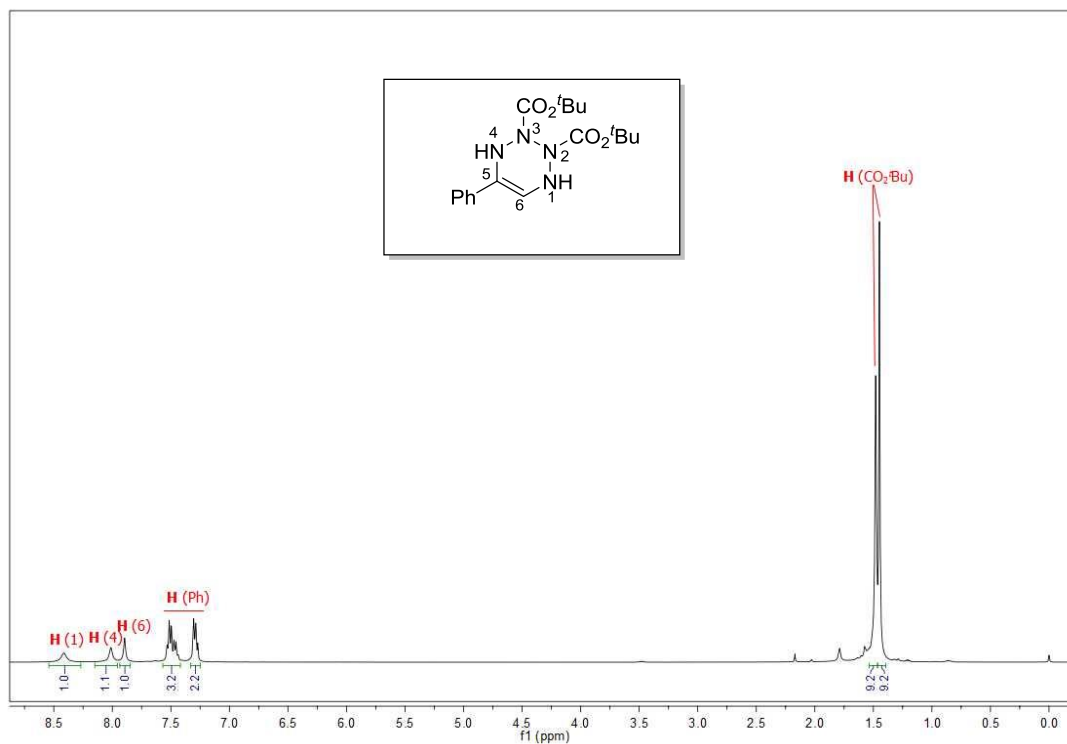
^a Usados 10 equiv. de Na_2CO_3 ; ^b formado em conjunto com o produto **3.24** (Esquema 3.12).

Uma das explicações para o baixo rendimento na obtenção de **3.22** advém da formação, em conjunto com o dipirrometano, dum composto resultante da auto-condensação da hidrazona de partida **3.18**. Esse produto, identificado como a 1,4-dihidro-1,2,3,4-tetrazina **3.24** (Esquema 3.10), foi obtido também tratando a α,α -dicloro-hidrazona **3.18** com carbonato de sódio em diclorometano, na ausência de pirrol.



Esquema 3.10.

A identificação do composto **3.24** foi conseguida recorrendo a espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Na Figura 3.1 está representado o espectro de RMN ^1H de **3.24**. Os prótons correspondentes aos grupos *t*-butilos aparecem a 1.45 e 1.48 ppm e o grupo fenilo aparece a 7.53-7.27 ppm. A atribuição dos outros prótons foi conseguida através das correlações observadas no espectro de NOESY (Figura 3.2). Verificamos que existem conectividades entre os prótons H (1) a 8.41 e H (6) a 7.89 ppm e entre os prótons H (4) a 8.01 e H (Ph) a 7.31-7.27 ppm.



.Figura 3.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **3.24** em CDCl_3 .

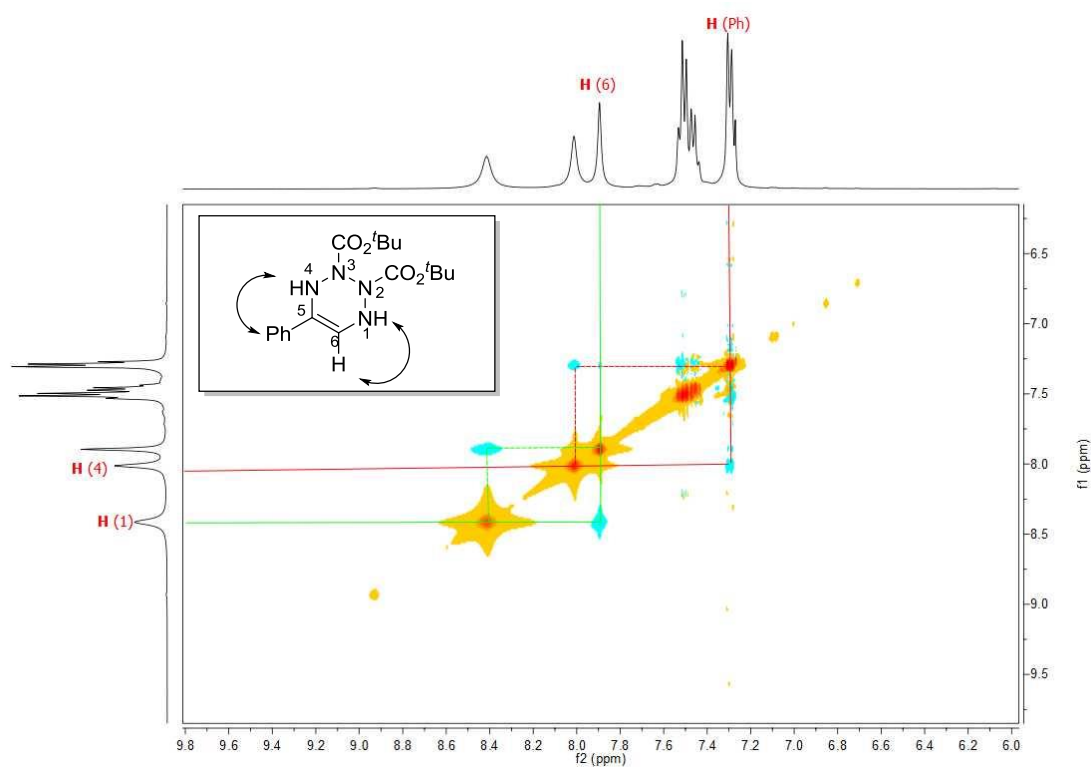
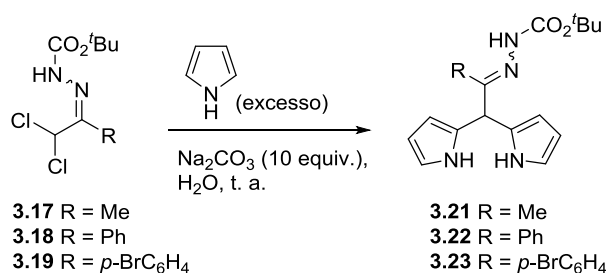


Figura 3.2. Expansão do espectro de NOESY de **3.24** em CDCl_3 .

Apesar de termos tido um bom rendimento na síntese do dipirrometano **3.21** nas condições otimizadas (Entrada 4, Tabela 3.3), a preparação dos compostos **3.22** e **3.23** não foi tão bem sucedida. Isto levou-nos a explorar outras condições reaccionais. No Capítulo anterior tinha sido demonstrado que a reacção de hetero-Diels-Alder, envolvendo azo-alquenos, em meios aquosos resultou, na maioria dos casos, em melhores resultados comparativamente à reacção em diclorometano. Decidimos, portanto, explorar a síntese dos dipirrometanos **3.21-3.23** a partir da reacção das α,α -dicloro-hidrazonas **3.17-3.19** com o pirrol em água (Tabela 3.4).

Tabela 3.4. Síntese dos dipirrometanos **3.21-3.23** a partir da reacção de α,α -dicloro-hidrazonas **3.17-3.19** com pirrol em água.



Entrada	Pirrol (equiv.)	Tempo reacção (h)	Purificação	Produtos, rendimentos
1	10	2	cromatografia	3.21 16%
2	20	0.75	cromatografia	3.21 25%
3	20	4	cromatografia	3.21 46%
4	20	4	cristalização	3.21 82%
5	20	4	cromatografia	3.22 21% ^a
6	20	4	cristalização	3.122 21% ^a
7	20	4	cromatografia	3.23 54%
8	20	4	cristalização	3.23 79%

^a Formado em conjunto com o produto **3.24** (Esquema 3.10).

Numa primeira abordagem fizemos reagir a α,α -dicloro-hidrazona **3.17** com excesso de pirrol (10 equiv.) em água, à temperatura ambiente, e obtivemos o dipirrometano **3.21** em 16% (Entrada 1, Tabela 3.4). Verificámos é que eram necessárias apenas 2 horas de reacção em água para ter um rendimento idêntico ao obtido em diclorometano em 66 horas (Entrada 2, Tabela 3.3). Aumentando o excesso de pirrol para 20 equivalentes e o tempo de reacção para 4 horas os resultados melhoraram para um rendimento de 46% (Entrada 3, Tabela 3.4). No entanto, os melhores resultados foram obtidos alterando o processo de purificação. Usando as condições otimizadas foi possível purificar o produto **3.21** por cristalização com um rendimento de 82% (Entrada 4, Tabela 3.4), superior ao rendimento de 46% obtido

aquando da purificação por coluna de cromatografia. O estudo foi alargado às hidrazonas **3.18** e **3.19** usando as condições reaccionais optimizadas (Entradas 5-8, Tabela 3.4). Tal como tinha sucedido nas condições anteriores, na ausência de solvente (Entrada 5, Tabela 3.3), a reacção da hidrazona **3.18** com pirrol, em água, originou o dipirrometano **3.22** com um baixo rendimento, juntamente com o produto da auto-condensação da hidrazona **3.24** (Entradas 5 e 6, Tabela 3.4). Em contradição com este resultado, o dipirrometano **3.23** foi obtido com um bom rendimento (79%), recorrendo à cristalização no processo de purificação (Entrada 8, Tabela 3.4).

Tal como tinha sucedido na funcionalização dos dipirrometanos, descrita no Capítulo 2, a síntese dos dipirrometanos **3.21-3.23** foi afectada positivamente nas condições em água. Resultou numa melhoria nos rendimentos e redução bastante significativa nos tempos reaccionais de 66 horas, em diclorometano, para 4 horas. Alguns dos factores que afectam a reactividade de determinadas reacções em água estão descritos no capítulo anterior.

A elucidação estrutural dos dipirrometanos foi conseguida com recurso a RMN ^1H . Através do espectro de RMN ^1H de **3.21** (Figura 3.3) identificam-se facilmente os sinais relativos aos grupos *t*-butilo, metilo e NH a 1.53, 1.83 e 7.51 ppm, respectivamente. Do núcleo do dipirrometano podemos confirmar a presença do próton da posição *meso* H (5) a 5.05 ppm, dos 4 prótons das posições β -pirrónicas H (2,3,7,8) a 6.05-6.13 ppm, dos 2 prótons das posições α -pirrónicas H (1,9) a 6.70 ppm e dos NH pirrónicos a 8.74 ppm.

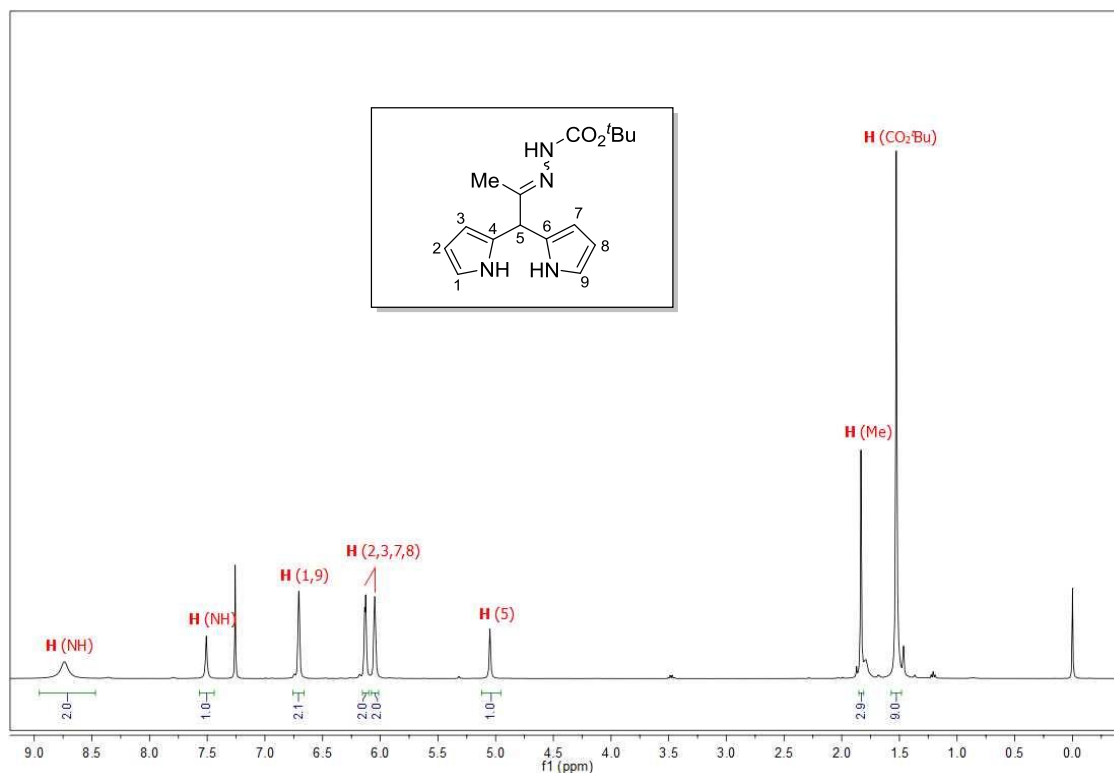
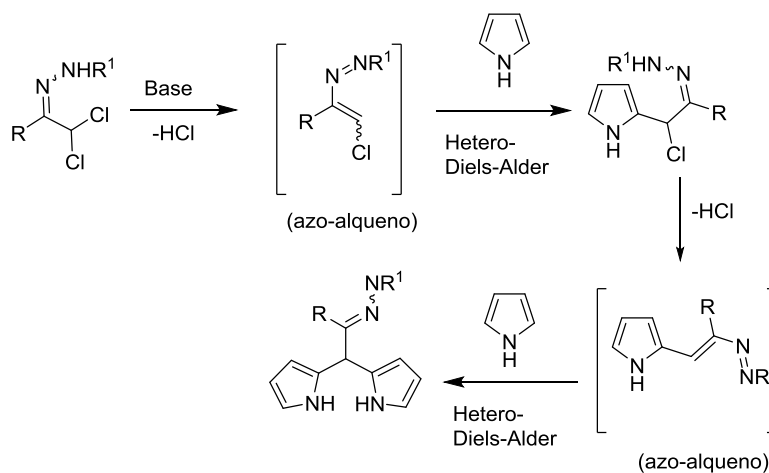


Figura 3.3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **3.21** em CDCl_3 .

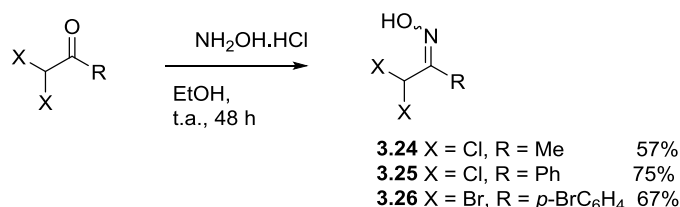
A explicação mecanística para esta síntese dos dipirrometanos **3.21-3.23** pode ser racionalizada, de forma idêntica, ao descrito para a reacção dos azo-alquenos com os dipirrometanos, abordado no Capítulo 2. No entanto, na síntese dos dipirrometanos 5-substituídos, **3.21-3.23** temos duas reacções de hetero-Diels-Alder consecutivas de nitroso-alquenos, neste caso, com o pirrol, originando os respectivos ciclo-aductos (Esquema 3.11). Esses intermediários cíclicos sofrem abertura de anel, possibilitando a aromatização das unidades pirrólicas e conseqüente formação dos dipirrometanos *meso*-substituídos com hidrazonas de cadeia aberta.



Esquema 3.11.

3.3. Dupla reacção de ciclo-adição de nitroso-alquenos com pirrol

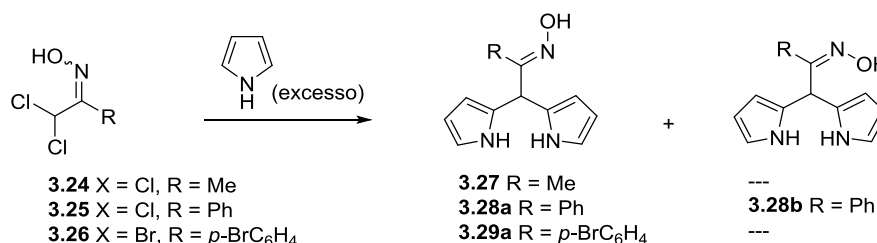
Depois de explorada a síntese de dipirrometanos *meso*-substituídos a partir das α,α -dicloro-hidrazonas, o estudo foi alargado aos nitroso-alquenos, gerados a partir de α,α -dihalo-oximas. As α,α -dihalo-oximas **3.24-3.26** (Esquema 3.12) foram preparadas a partir da condensação das respectivas cetonas di-halogenadas com hidroxilamina, através dum procedimento da literatura.²⁵



Esquema 3.12.

A reacção da di-halo-oxima **3.24** com excesso de pirrol (87 equiv.), durante 66 horas, à temperatura ambiente e na ausência de solvente, originou o dipirrometano **3.27** com 25% de rendimento (Entrada 1, Tabela 3.5). Nas mesmas condições fizemos reagir a oxima **3.21b** e, neste caso, obtivemos os dipirrometanos **3.23a** e **3.23b**, ou seja, as duas oximas isoméricas num rendimento global de 17% (Entrada 2). O dipirrometano **3.29a** foi obtido com 11% de rendimento a partir de **3.26** (Entrada 3).

Tabela 3.5. Síntese dos dipirrometanos **3.27-3.29** a partir da reacção de α,α -dihalo-oximas **3.24-3.26** com pirrol, na ausência de solvente.



Entrada	Pirrol (equiv.)	Condições reaccionais	Produtos, rendimentos ^a
1	87	Na ₂ CO ₃ (5 equiv.), t.a., 66 h	3.27 25% ---
2	87	Na ₂ CO ₃ (5 equiv.), t.a., 66 h	3.28a 14% 3.28b 3%
3	87	Na ₂ CO ₃ (5 equiv.), t.a., 66 h	3.29a 11% ---

^a isolamento por coluna de cromatografia

Nestas condições (Tabela 3.5), a reacção das di-halo-oximas **3.24-3.26** com o pirrol foi pouco eficiente. O passo seguinte foi estudar a sua reactividade em água

(Tabela 3.6). Assim, a reacção da α,α -dicloro-oxima **3.24** com pirrol, em água e à temperatura ambiente, levou à formação do dipirrometano **3.27** com um rendimento de 74% (Entrada 1, Tabela 3.6). Além da melhoria significativa no rendimento, o tempo reaccional diminui consideravelmente, passando de 66 h para 4 h. A outra grande vantagem da reacção em água em relação às condições anteriores (ausência de solvente), foi a possibilidade de isolar o produto através de cristalização. Usando as mesmas condições, foi isolado **3.28** como mistura das duas oximas isoméricas (**3.28a** e **3.28b**) com rendimento global de 57 % (Entrada 2). As oximas **3.29a** e **3.29b** foram obtidas com um rendimento global de 76% a partir de **3.26**.

A reactividade e selectividade destas reacções de hetero-Diels-Alder foram diferentes nas duas condições experimentais (Tabelas 3.5 e 3.6). Sem dúvida que a eficiência e a velocidade das reacções foram superiores em água, similar ao verificado na funcionalização dos dipirrometanos em meios aquosos (Capítulo 2) e na síntese dos dipirrometanos com hidrazonas (Secção 3.2). Estes resultados vêm dar algum suporte aos estudos que demonstram que a água pode beneficiar algumas reacções de Diels-Alder.^{26, 27}

Tabela 3.6. Síntese dos dipirrometanos **3.27-3.29** a partir da reacção de α,α -dihalo-oximas **3.24-3.26** com pirrol, em água.

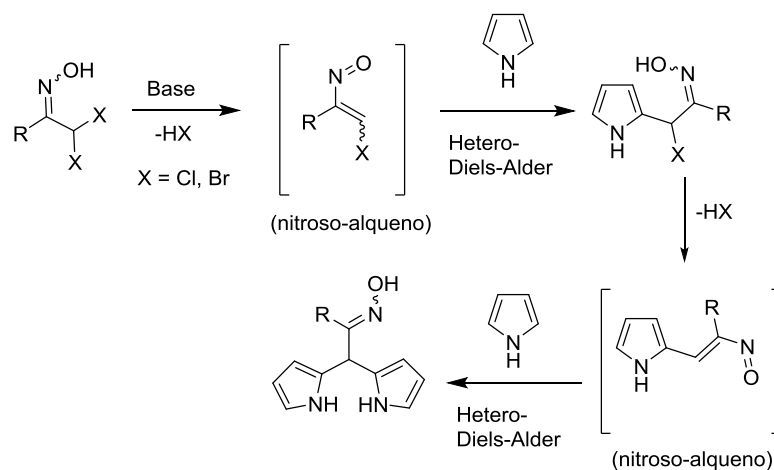
<p>3.24 X = Cl, R = Me 3.25 X = Cl, R = Ph 3.26 X = Br, R = <i>p</i>-BrC₆H₄</p>			
<p>3.27 R = Me 3.28a R = Ph 3.29a R = <i>p</i>-BrC₆H₄</p>			
<p>--- 3.28b R = Ph 3.29b R = <i>p</i>-BrC₆H₄</p>			
Entrada	Pirrol (equiv.)	Condições reaccionais	Produtos, rendimentos ^a
1	20	Na ₂ CO ₃ (10 equiv.), H ₂ O, t.a., 4 h	3.27 74% ---
2	20	Na ₂ CO ₃ (10 equiv.), H ₂ O, t.a., 4 h	3.28a:3.28b 57% (40:60)
3	20	Na ₂ CO ₃ (10 equiv.), H ₂ O, t.a., 4 h	3.29a:3.29b 76% (28:72)

^a isolamento por cristalização

As estruturas dos dois isómeros **3.28a** e **3.28b** foram atribuídas através dos seus RMN ¹H (Figuras 3.4 e 3.5) e recorrendo aos espectros bidimensionais NOESY (Figuras 3.6 e 3.7). Uma das diferenças mais evidentes nos espectros das oximas **3.28a** e **3.28b** encontra-se nos desvios do protão *meso* H (5), sendo que o da oxima **3.28a** aparece a 5.23 ppm e o da oxima **3.28b** a 6.27 ppm. A atribuição das estruturas aos compostos foi suportada pela correlação que se observa entre o protão do OH e

os prótons do grupo fenilo no espectro NOESY da oxima **3.28a** (Figura 3.6) e que não se verifica na oxima **3.28b** (Figura 3.7).

Na formação destes dipirrometanos o mecanismo seguido é idêntico ao da síntese dos dipirrometanos a partir das hidrazonas, com uma sequência de duas reacções de hetero-Diels-Alder, neste caso, envolvendo nitroso-alquenos com pirrol, com as subsequentes aberturas de anel (Esquema 3.13).



Esquema 3.13.

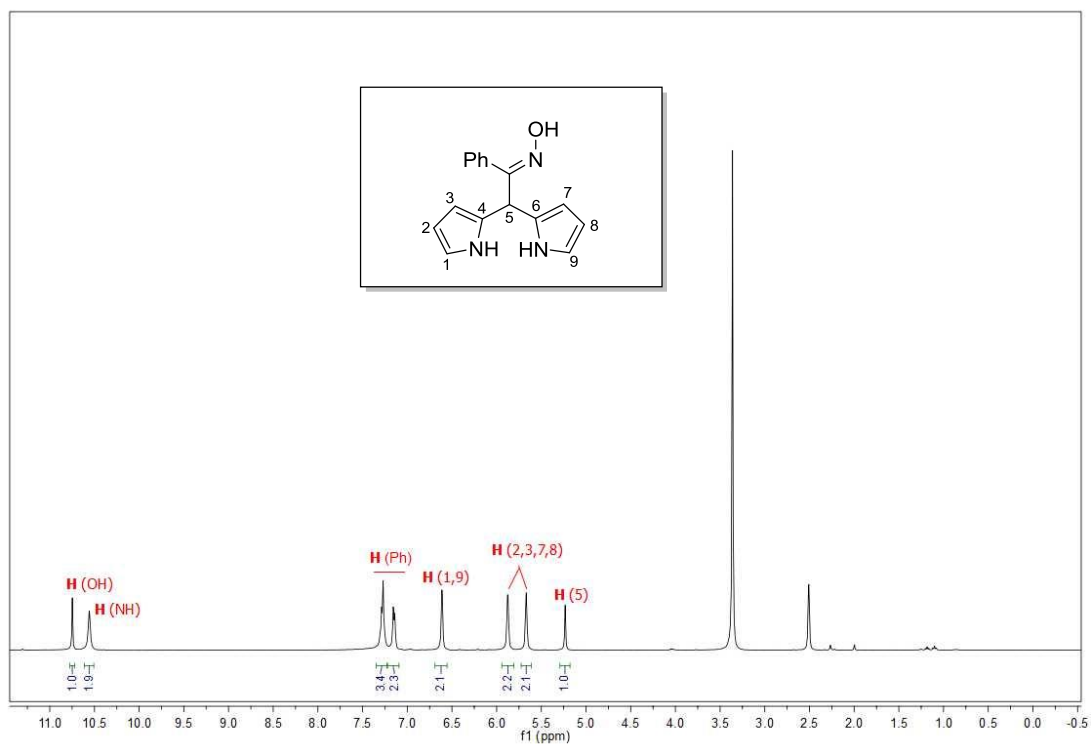


Figura 3.4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 3.28a em $\text{DMSO-}d_6$.

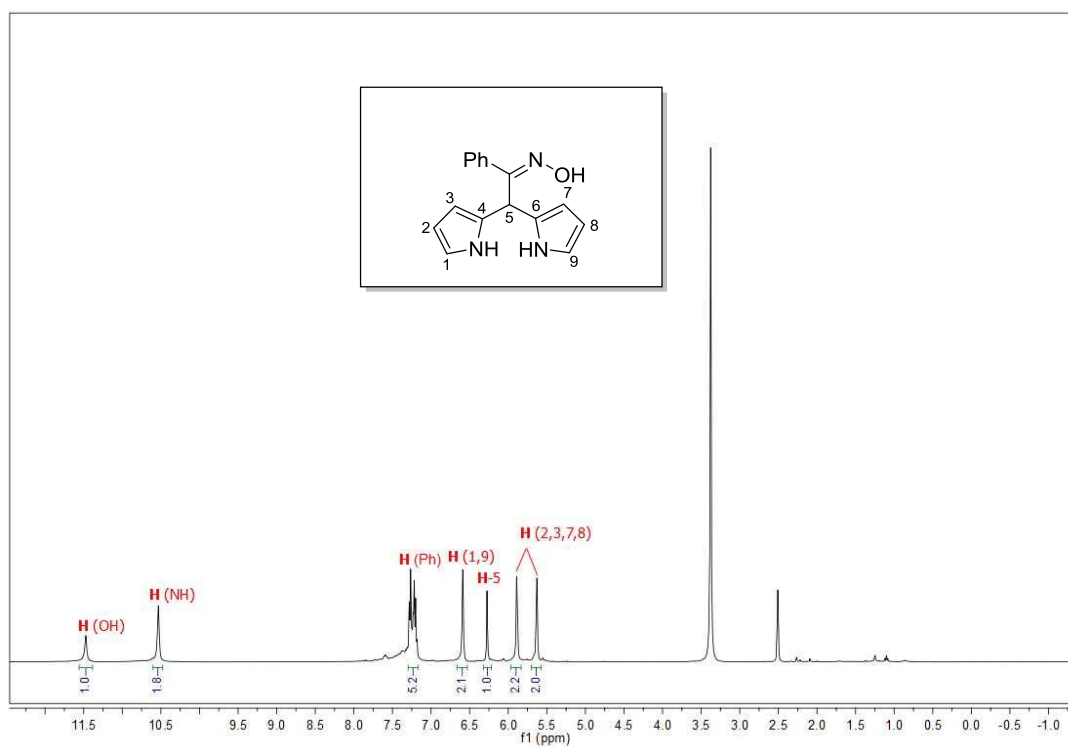


Figura 3.5. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 3.28b em $\text{DMSO-}d_6$.

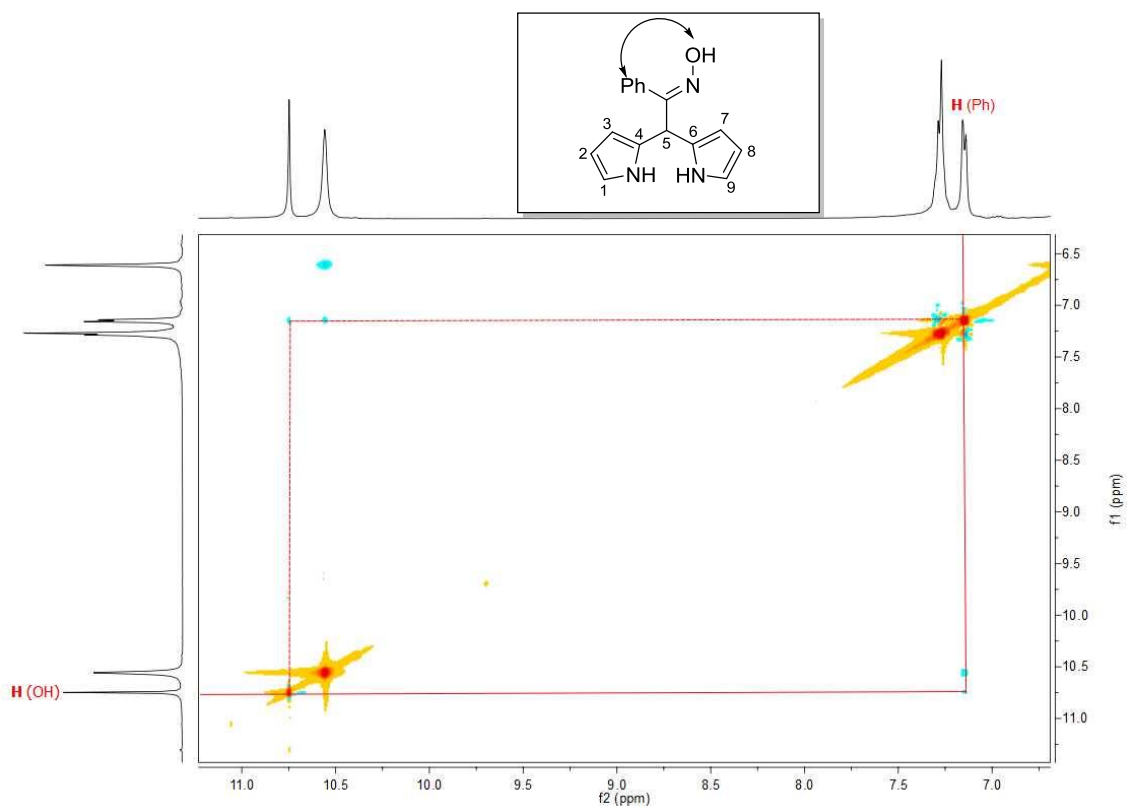


Figura 3.6. Expansão do espectro NOESY de **3.28a** em DMSO- d_6 .

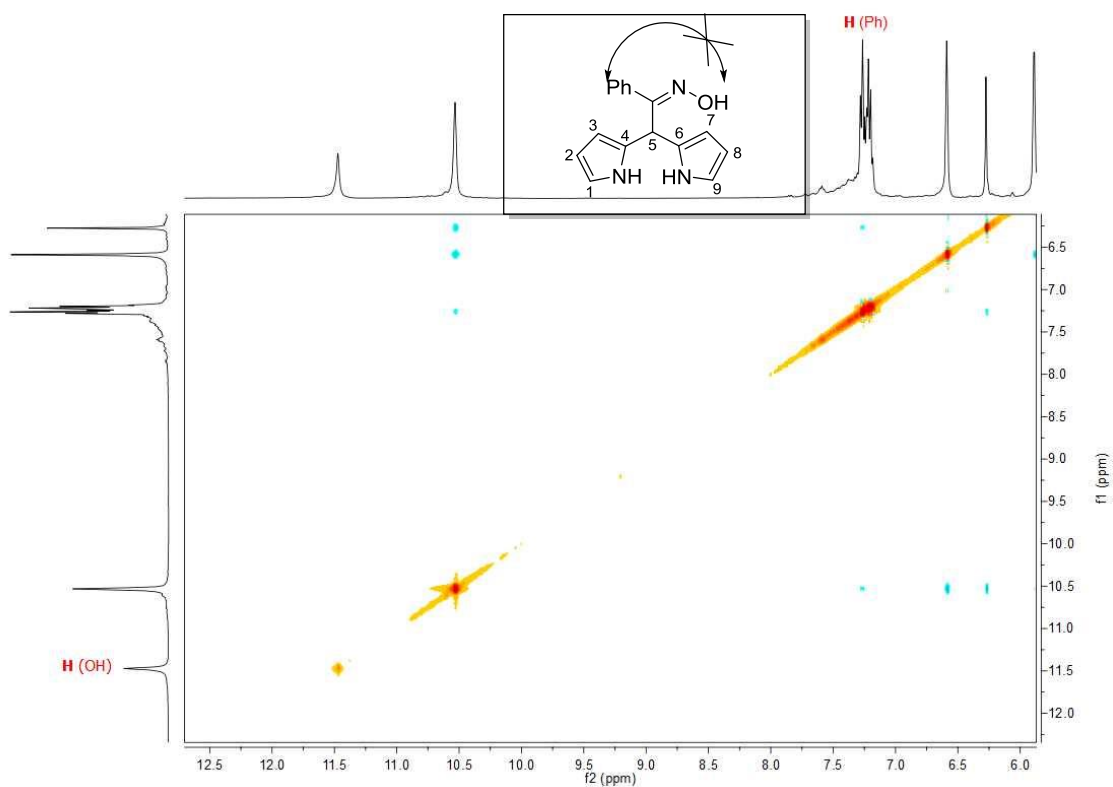
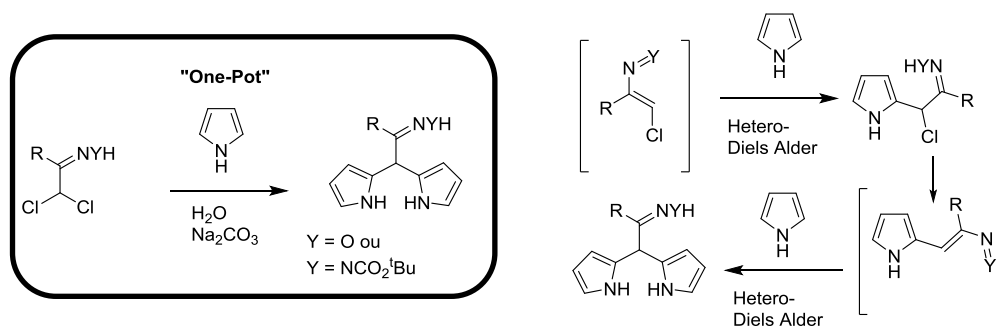


Figura 3.7. Expansão do espectro NOESY de **3.28b** em DMSO- d_6 .

3.4. Conclusão

Neste Capítulo foi descrita uma nova síntese de dipirrometanos 5-substituídos. Esta estratégia sintética representa uma metodologia bastante diferente das metodologias usuais na preparação de dipirrometanos *meso*-substituídos, que envolvem condensações entre aldeídos ou cetonas com o pirrol, em condições ácidas. No método desenvolvido por nós, foram obtidos dipirrometanos substituídos na posição 5 com importantes grupos funcionais como hidrazonas e oximas, em condições reaccionais “suaves”, num meio básico e à temperatura ambiente. Além disso, os dipirrometanos são obtidos de forma directa (“one-pot”) a partir da reacção entre α,α -dihalo-hidrazonas ou α,α -di-halo-oximas com pirrol (Esquema 3.14), sem a necessidade de recorrer a vários passos para conseguir a funcionalização com estes grupos funcionais. Experimentalmente, foram estudadas diferentes condições e, duma forma geral, os melhores resultados foram obtidos com as reacções em água (“on water”). Por exemplo, os tempos reaccionais nessas condições aquosas (4 h) são bastante inferiores aos verificados na ausência de solvente (66 h). Isto vem suportar alguns estudos que demonstram que determinadas reacções de Diels-Alder são aceleradas em meios aquosos. Adicionalmente, após as reacções em água os produtos podem ser purificados por cristalização.

Esta síntese dos dipirrometanos resulta de duas reacções de hetero-Diels-Alder consecutivas de azo-alquenos ou nitroso-alquenos, gerados respectivamente a partir da desidro-halogenação de α,α -di-halo-hidrazonas ou α,α -di-halo-oximas, com o pirrol (Esquema 3.14). Os ciclo-aductos formados sofrem abertura de anel para originar os dipirrometanos funcionalizados em *meso* com as hidrazonas e oximas de cadeia aberta.



Esquema 3.14.

3.5. Referências

1. N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 1130-1172.
2. D. T. Gryko, D. Gryko, C.-H. Lee, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 3780-3789.
3. J. S. Lindsey, *Accounts of Chemical Research*, 2010, **43**, 300-311.
4. A. Loudet, K. Burgess, *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 4891-4932.
5. G. Ulrich, R. Ziesel, A. Harriman, *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, **47**, 1184-1201.
6. T. E. Wood, A. Thompson, *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 1831-1861.
7. J. P. Nagarkatti, K. R. Ashley, *Synthesis*, 1974, **1974**, 186-187.
8. C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 11427-11440.
9. B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *The Journal of Organic Chemistry*, 1999, **64**, 1391-1396.
10. M. Dudic, P. Lhotak, V. r. Kra'k, K. Lang, I. Stibor, *Tetrahedron Letters*, 1999, **40**, 5949-5952.
11. J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J. S. Lindsey, *Organic Process Research & Development*, 2003, **7**, 799-812.
12. R. Naik, P. Joshi, S. P. Kaiwar, R. K. Deshpande, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2207-2213.
13. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Satheesh, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 3673-3676.
14. K. Singh, S. Sharma, A. Sharma, *Synthetic Communications*, 2011, **41**, 3491-3496.
15. L. N. Sobenina, A. M. Vasil'tsov, O. V. Petrova, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, G. Clavier, R. Meallet-Renault, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *Organic Letters*, 2011, **13**, 2524-2527.
16. L. N. Sobenina, O. V. Petrova, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, R. Meallet-Renault, B. A. Trofimov, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, **2013**, 4107-4118.
17. A. I. J. F. N. Sobral, N. G. C. L. Rebanda, M. da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos Silva, A. M. Beja, J. A. Paixão, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 3971-3973.
18. L. Zoli, P. G. Cozzi, *ChemSusChem*, 2009, **2**, 218-220.

19. Z. H. Wu, J. L. Hu, K. K. Wang, C. Gao, H. Y. Wang, L. Zhang, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2012, **32**, 616-620.
20. E. D. Taoufik Rohand, Thien H. Ngo, Wouter Maes, Wim Dehaen, *ARKIVOC*, 2007, **X**, 307-324.
21. D. Gryko, J. S. Lindsey, *The Journal of Organic Chemistry*, 2000, **65**, 2249-2252.
22. A. Lemos, J. P. Lourenço, *ARKIVOC*, 2010, 170-182.
23. R. Matunas, A. J. Lai, C. Lee, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 6298-6308.
24. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukesherer, *Journal of Organic Chemistry*, 1996, **61**, 8921-8934.
25. S. C. Yoon, J. Cho, K. Kim, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, 1998, 109-116.
26. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, **44**, 3275-3279.
27. D. C. Rideout, R. Breslow, *Journal of the American Chemical Society*, 1980, **102**, 7816-7817.

Capítulo 4

Ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ na síntese de novos fotossensibilizadores

4.1. Síntese de hidroporfirinas: introdução.....	104
4.2. Clorinas e bacterioclorinas: reacção de aniões metil diazafulvénio com porfirinas.....	113
4.3. Derivatização das clorinas.....	132
4.4. Propriedades fotofísicas.....	139
4.5. Estudos de citotoxicidade <i>in vitro</i> após PDT.....	146
4.6. Conclusão.....	151
4.7. Referências.....	154

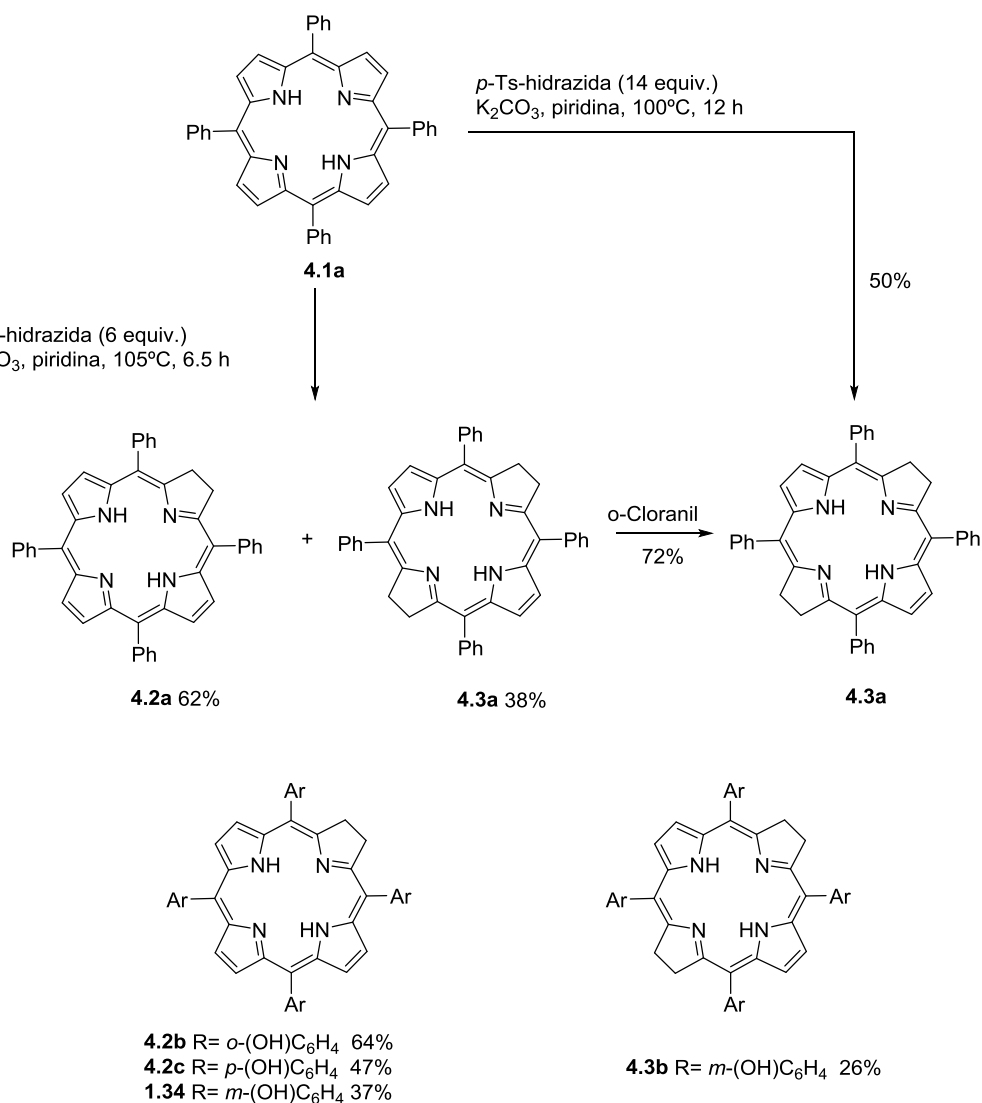
Parte dos resultados apresentados neste capítulo foram publicados em revista científica:

[1] Nelson A.M. Pereira, Arménio C. Serra, Teresa M.V.D. Pinho e Melo, Novel Approach to Chlorins and Bacteriochlorins: $[8\pi+2\pi]$ Cycloaddition of Diazafulvenium Methides with Porphyrins, *Eur. J. Org. Chem.*, (2010) 6539-6543. [2] Nelson A.M. Pereira, Sofia M. Fonseca, Arménio C. Serra, Teresa M.V.D. Pinho e Melo, Hugh .D. Burrows, $[8\pi+2\pi]$ Cycloaddition of meso-Tetra- and 5,15-Diarylporphyrins: Synthesis and Photophysical Characterization of Stable Chlorins and Bacteriochlorins, *Eur. J. Org. Chem.*, (2011) 3970-3979.

4.1. Síntese de hidroporfirinas: introdução

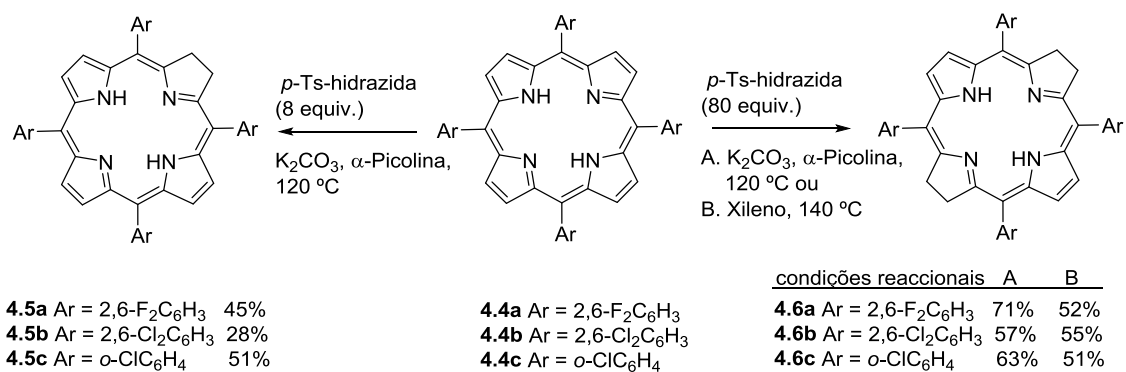
No Capítulo 1 foi descrita a importância que as clorinas e bacterioclorinas (hidroporfirinas) desempenham nas diversas aplicações, principalmente na medicina. Uma das características mais importantes destes compostos reside na sua forte absorção na região do vermelho e do infravermelho próximo. Devido à sua importância, várias metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas para a sua preparação.¹⁻⁶ Essas estratégias envolvem o recurso às clorinas e bacterioclorinas naturais, a transformação de porfirinas ou síntese total. Das três vias, a mais usual é a síntese através da derivatização de porfirinas. Entre os vários métodos que usam essa via, os mais referenciados são a redução, a adição à dupla pirrólica com tetróxido de ósmio e reacções de ciclo-adição. Alguns exemplos serão descritos a seguir.

A redução de porfirinas por diimida, desenvolvido por Whitlock e seus colaboradores em 1969,⁷ foi um marco importante para a síntese de hidroporfirinas. Fazendo reagir a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) (Esquema 4.1) com *p*-toluenosulfonil-hidrazina, precursor da diimida, na presença de carbonato de potássio e em refluxo de piridina, levou à formação de uma mistura de 5,10,15,20-tetrafenilclorina (**4.2a**) e 5,10,15,20-tetrafenilbacterioclorina (**4.3a**). A oxidação dessa mistura com *o*-cloranil, com o intuito de oxidar a bacterioclorina **4.3a** à clorina **4.2a**, resultou na formação de **4.2a** com 72% de rendimento. Usando o mesmo método, Bonnet e seus colaboradores descreveram a síntese de 5,10,15,20-tetraquis(hidroxi-fenil)clorinas **4.2b**, **4.2c** e **1.34** com rendimentos entre 37% e 64% e a bacterioclorina **4.3b** em 26%.⁸ A clorina **1.34**, comercialmente designada de Foscan[®], revelou ser um fotossensibilizador bastante activo em terapia fotodinâmica (PDT), servindo para o desenvolvimento de novos sensibilizadores hidroporfirínicos.



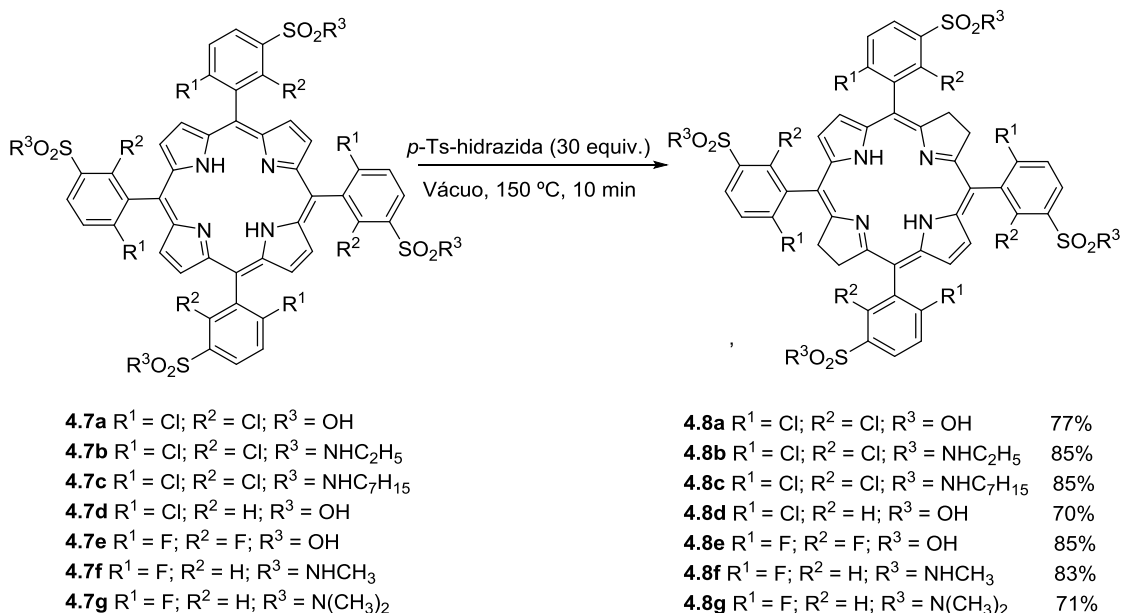
Esquema 4.1.

Usando o mesmo agente redutor, a diimida, gerada *in situ* a partir *p*-toluenosulfonil-hidrazina, Gonsalves e seus colaboradores obtiveram as *meso*-tetraarilclorinas **4.5** e as *meso*-tetraarilbacterioclorinas **4.6** halogenadas nos grupos arilos (Esquema 4.2).^{9, 10} Estas clorinas e bacterioclorinas foram obtidas com rendimentos moderados a partir das respectivas *meso*-tetraarilporfirinas **4.4**.



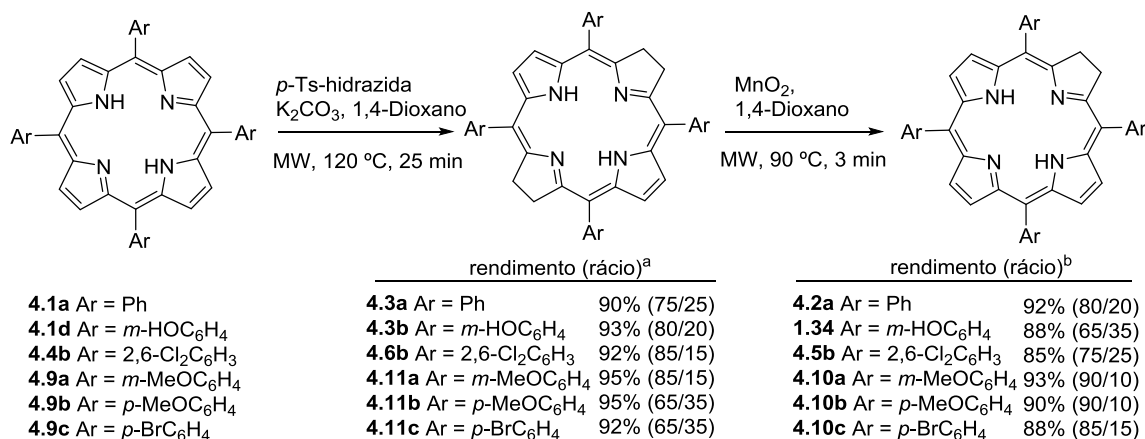
Esquema 4.2.

Adaptando o método de Whitlock,⁷ Pereira descreveu a síntese de *meso*-sulfamoilarilbacterioclorinas halogenadas **4.8** (Esquema 4.3) através da redução das porfirinas **4.7** com diimida, gerada na ausência de solvente e de base.¹¹ A reacção da *p*-toluenossulfonil-hidrazina com as porfirinas **4.7**, a 150 °C e sob vácuo, durante 10 minutos, originou as bacterioclorinas **4.8** com bons rendimentos (70-85%).



Esquema 4.3.

Recentemente, Pineiro e seus colaboradores sintetizaram as *meso*-tetraarilclorinas **4.2a**, **1.34**, **4.5b** e **4.10a-4.10c** e as *meso*-tetraarilbacterioclorinas **4.3a**, **4.3b**, **4.6b** e **4.11a-4.11c** sob irradiação de microondas (Esquema 4.4). A reacção das respectivas porfirinas com *p*-toluenossulfonil-hidrazida, durante 25 minutos e a uma temperatura de 120 °C, originou as bacterioclorinas como produto maioritário juntamente com uma percentagem menor das respectivas clorinas. A oxidação das bacterioclorinas com MnO₂, sob irradiação de MW durante 3 minutos, levou à formação das clorinas com bons rendimentos.¹²

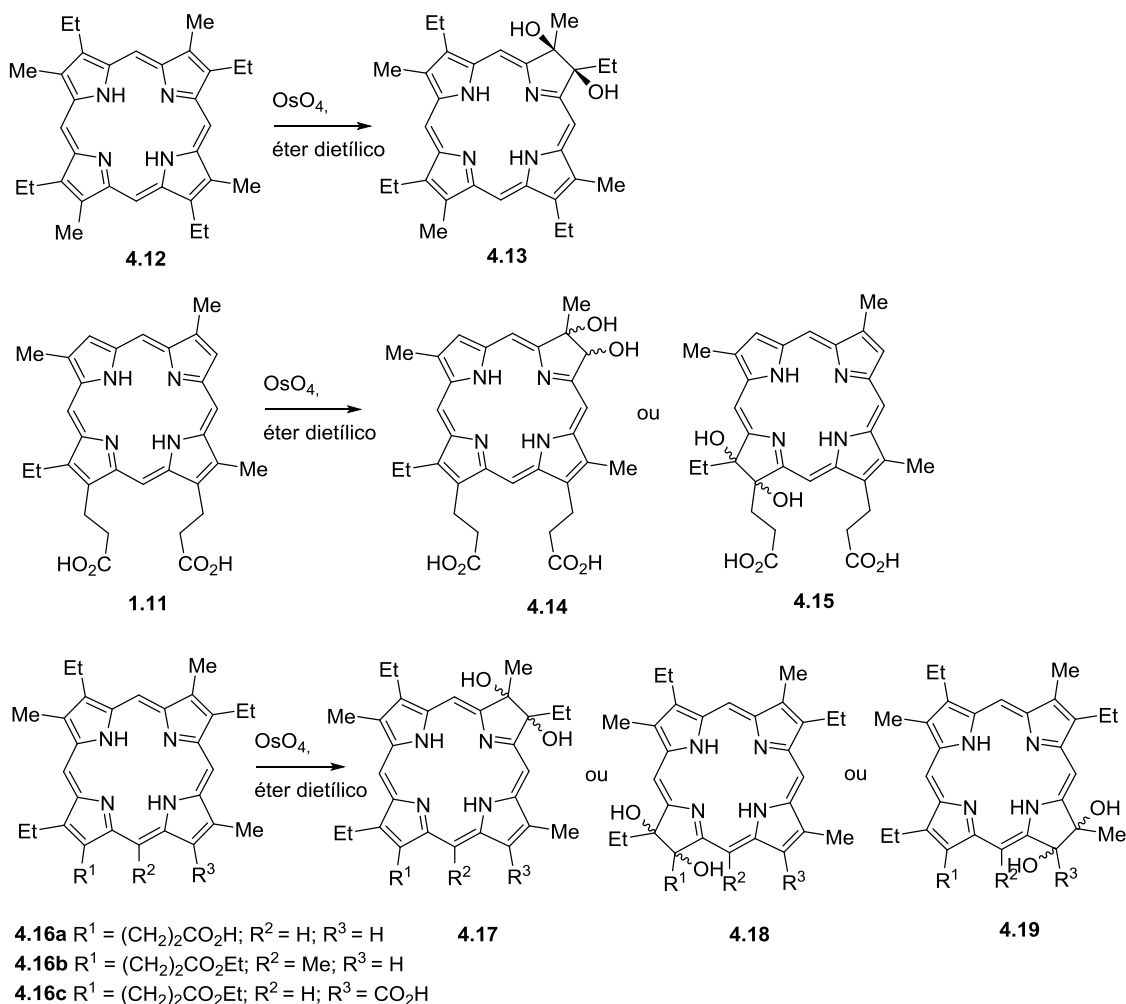


^a bacterioclorina/clorina

^b clorina/porfirina

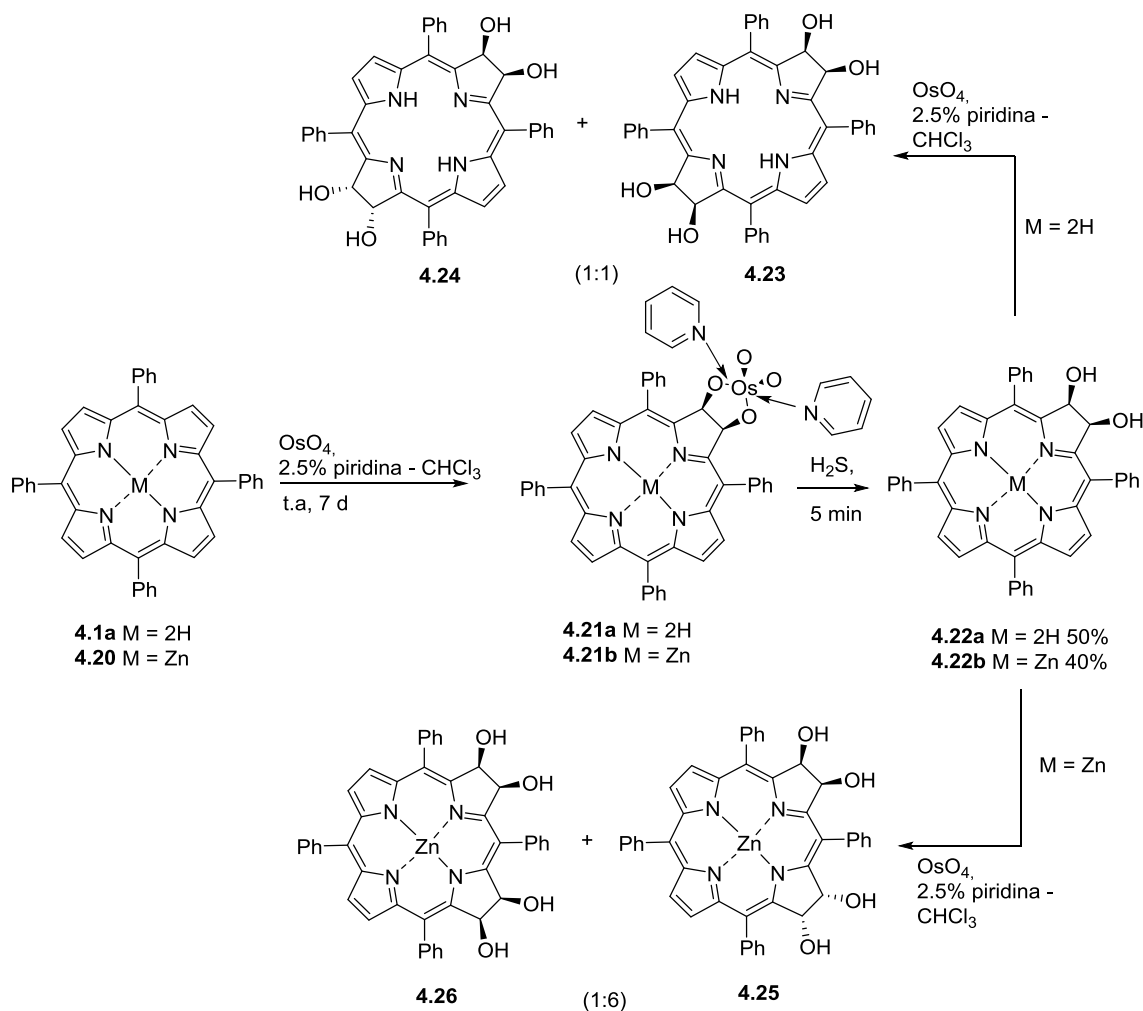
Esquema 4.4.

Outra das estratégias que tem sido usada na síntese de hidroporfirinas incide em reacções de adição à dupla ligação das posições *beta*-pirrólicas das porfirinas. Em 1940, Hans Fisher e Hans Eckoldt descreveram a oxidação de porfirinas naturais com tetróxido de ósmio (Esquema 4.5).¹³ Estes autores obtiveram as 2,3-di-hidroxiclorinas **4.13**, **4.14** (ou **4.15**) e **4.17** (ou **4.18** ou **4.19**) a partir da etioporfirina (**4.12**), deuteroporfirina (**1.11**) e das porfirinas **4.16**, respectivamente. A oxidação de porfirinas *beta*-substituídas, semelhantes às de ocorrência natural, com tetróxido de ósmio foi bastante estudada por diversos autores.^{6, 14-17}



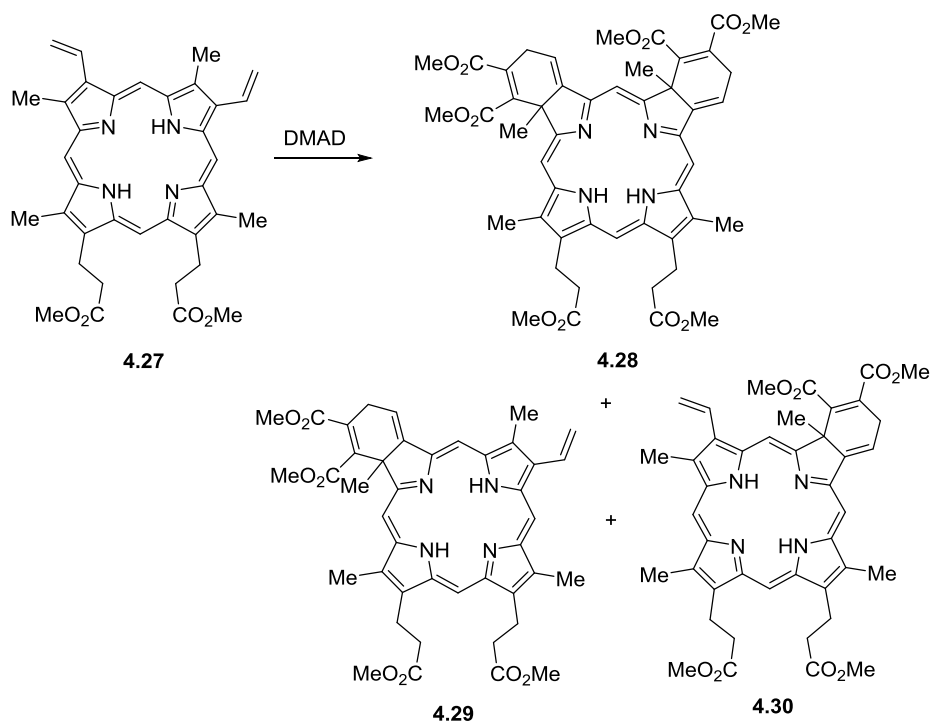
Esquema 4.5.

A primeira abordagem de oxidação de *meso*-tetraarilporfirinas com tetróxido de ósmio foi descrita por Dolphin e Bruchner em 1995.¹⁸ A adição de OsO_4 à 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) ou à metaloporfirina de zinco (II) **4.20** levou à formação das respectivas hidroporfirinas (Esquema 4.6). Fazendo reagir a porfirina **4.1a** com uma quantidade equimolar de OsO_4 , à temperatura ambiente e durante 7 dias, originou o complexo **4.21a** que, depois de tratado com H_2S , formou a di-hidroxiclorina **4.22a** com um rendimento de 50%. Em condições idênticas, a metaloclorina de zinco (II) **4.22b** foi obtida em 40%. Os mesmos autores verificaram que, partindo da clorina di-hidroxilada **4.22a** e submetendo-a a condições de oxidação idênticas, obtinham as tetra-hidroxibacterioclorinas **4.23** e **4.24** na razão 1:1., enquanto que a partir da metaloclorina de zinco (II) **4.22b** obtinham as isobacterioclorinas **4.25** e **4.26** na razão de 6:1.¹⁹



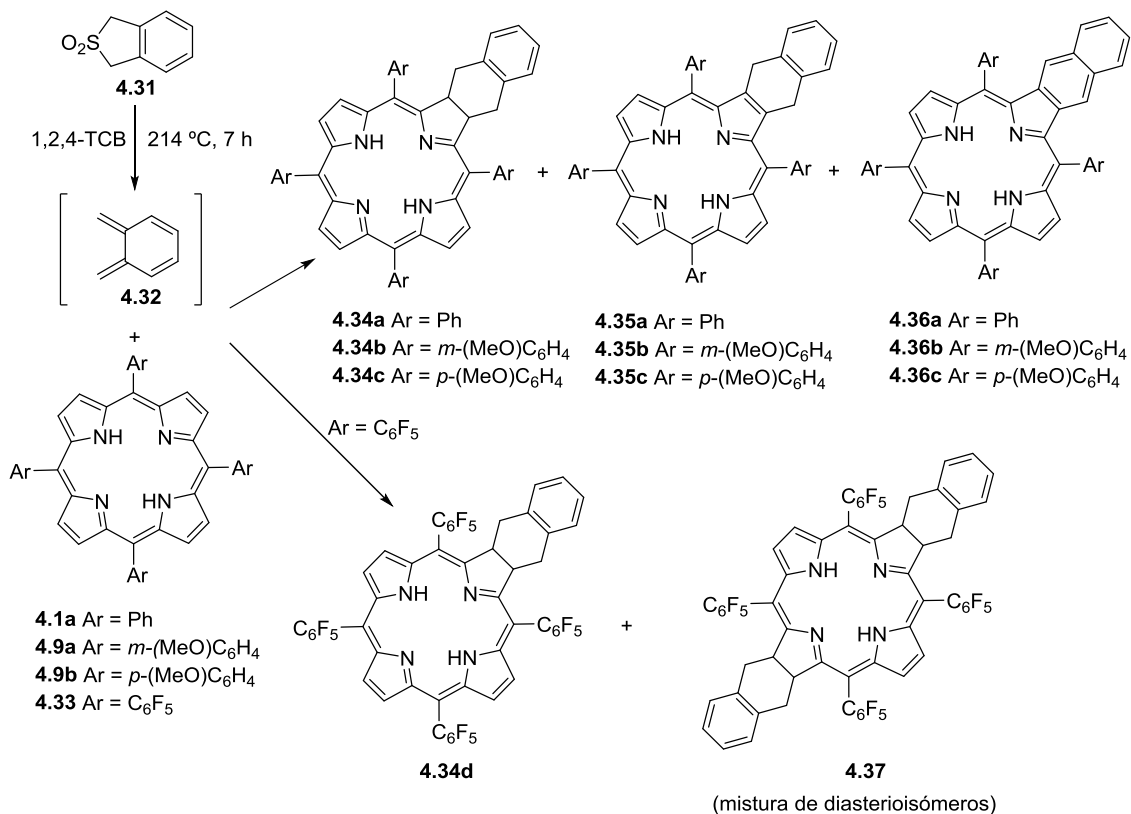
Esquema 4.6.

O interesse na síntese de clorinas e bacterioclorinas estáveis, que não envolvesse vários passos, fez com que fossem desenvolvidos métodos alternativos à redução e oxidação. Reacções de ciclo-adição envolvendo as unidades pirrólicas das porfirinas revelaram ser uma via importante para a preparação de hidroporfinas. Johnson e seus colaboradores verificaram que o éster dimetilico da protoporfirina IX (4.27) participava como dieno em reacções de Diels-Alder. Um dos exemplos estudados envolveu a reacção com o acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD), originando a isobacterioclorina 4.28 como único produto (Esquema 4.7).^{20, 21} Posteriormente, Dolphin e seus colaboradores identificaram as clorinas isoméricas 4.29 e 4.30 como produtos principais dessa reacção de Diels-Alder.²²



Esquema 4.7.

A participação de porfirinas como dienófilos em reacções de Diels-Alder foi descrita pela primeira vez, em 1997, por Cavaleiro e seus colaboradores (Esquema 4.8).²³ Fazendo reagir as *meso*-tetraarilporfirinas **4.1a**, **4.9a** e **4.9b**, em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno, com o *o*-benzoquinodimetano **4.32**, gerado a partir da extrusão de dióxido de enxofre da sulfona **4.31**, obtiveram as clorinas **4.34a-4.34c** juntamente com as respectivas porfirinas **4.35** e **4.36**, que resultaram da oxidação de **4.34**. Quando usaram a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (**4.33**) observaram a formação de três produtos, a clorina **4.34d** e uma mistura de diastereoisómeros da bacterioclorina **4.37**.

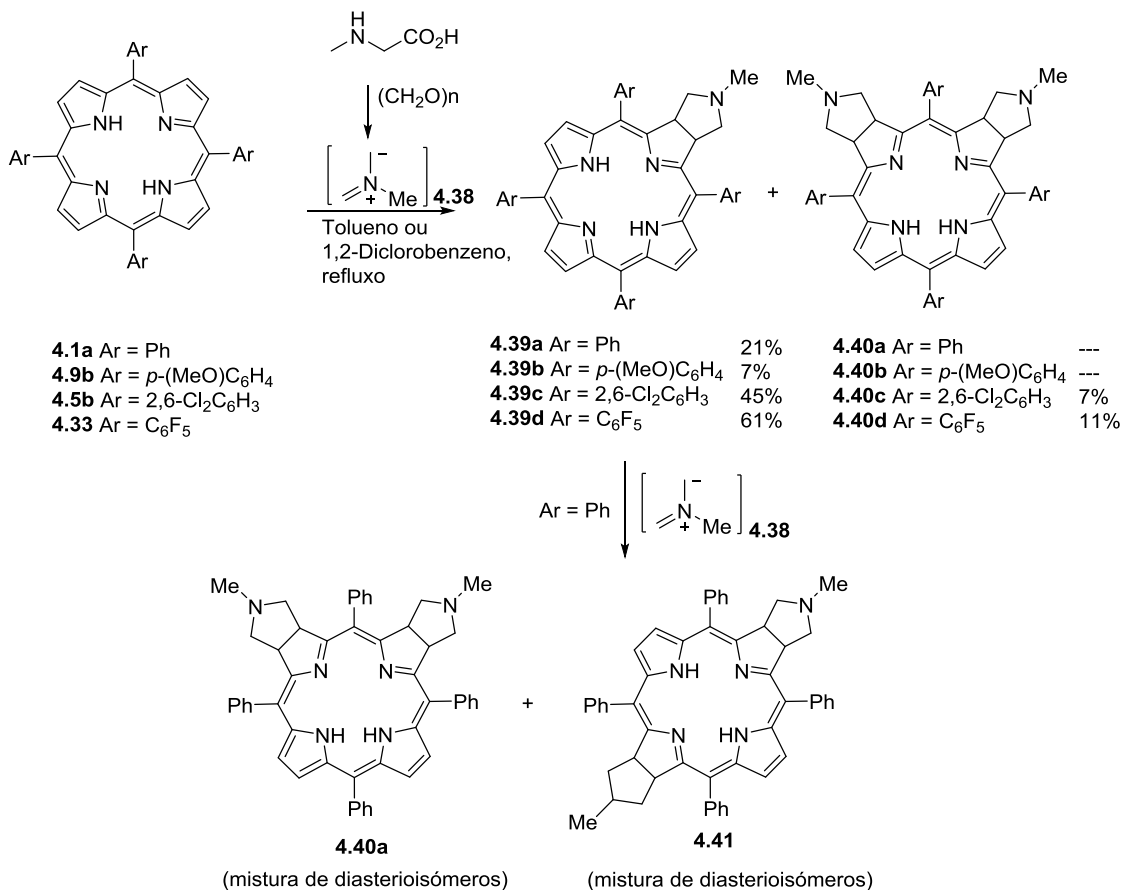


Esquema 4.8.

Depois de ter sido bem sucedido na reacção de Diels-Alder com porfirinas, o mesmo grupo de investigação demonstrou que *meso*-tetraarilporfirinas também actuam como dipolarófilos em ciclo-adições 1,3-dipolar.^{24, 25} Estes autores descreveram a síntese das clorinas **4.39** (Esquema 4.9) a partir da reacção das correspondentes porfirinas com o ileto azometínico **4.38**, obtido *in situ* a partir da sarcosina e do paraformaldeído. As porfirinas que possuem grupos arilos com substituintes electroattractores revelaram uma maior reactividade com o dioplo **4.35**, como foram os casos da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (**4.5b**) e da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (**4.33**), que originaram as respectivas clorinas com rendimentos de 45% e 61%. Formaram-se, no entanto, em conjunto com as clorinas as isobacterioclorina **4.40c** e **4.40d**. Partindo da clorina **4.39a** e, fazendo-a reagir com um excesso do dipolo **4.38**, observaram à formação duma mistura dos *bis*-aductos como uma mistura de diastereoisómeros, da isobacterioclorina **4.40a** e da bacterioclorina **4.41**.²⁴

Desde os primeiros estudos realizados por Cavaleiro e seus colaboradores,²⁵ demonstrando que as porfirinas podem actuar como dipolarófilos em reacções 1,3-dipolares, vários tipos de dipolos têm sido usados em ciclo-adições com macrociclos

porfíricos, nomeadamente ileto de azometino,²⁶⁻³¹ diazometano,^{32, 33} ileto de carbonilo,³⁴ óxidos de nitrilo,³⁵⁻³⁹ nitronas⁴⁰ e iminas de nitrilo.^{41, 42}

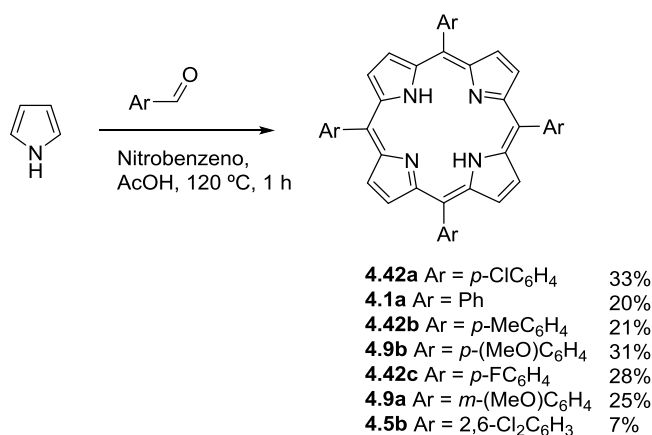


Esquema 4.9.

O uso de porfirinas como dienófilos ou dipolarófilos em reacções de ciclo-adição tem-se revelado uma estratégia importantíssima para a síntese de hidroporfirinas que, duma forma geral, apresentam uma estabilidade superior às obtidas a partir da redução com diimida. Daí a importância no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas, o que nos levou a explorar a síntese de clorinas bacterioclorinas a partir de reacções dipolares envolvendo aniões metil diazafulvénio.

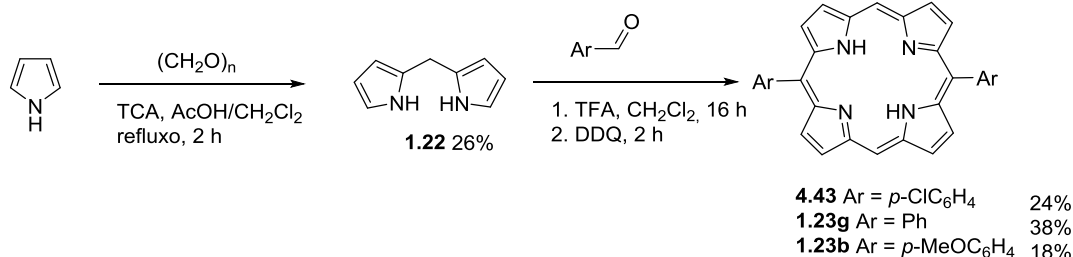
4.2. Clorinas e bacterioclorinas: reacção de aniões metil diazafulvénio com porfirinas

Para explorarmos a reactividade dos aniões metil diazafulvénio com porfirinas, optámos por sintetizar dois tipos destes macrociclos: 5,10,15,20-tetraarilporfirinas e 5-15-diarilporfirinas. Iniciámos com a síntese de várias 5,10,15,20-tetraarilporfirinas (Esquema 4.10), recorrendo ao método desenvolvido por Rocha Gonsalves.⁴³ Fazendo reagir o pirrol com o aldeído pretendido em quantidades equivalentes, numa mistura de nitrobenzeno e ácido acético (1:2) a 120 °C, obtivemos as respectivas porfirinas, que precipitam do meio reaccional com o arrefecimento da mistura e após adição de metanol, com rendimentos próximos dos descritos na literatura.^{43, 44}



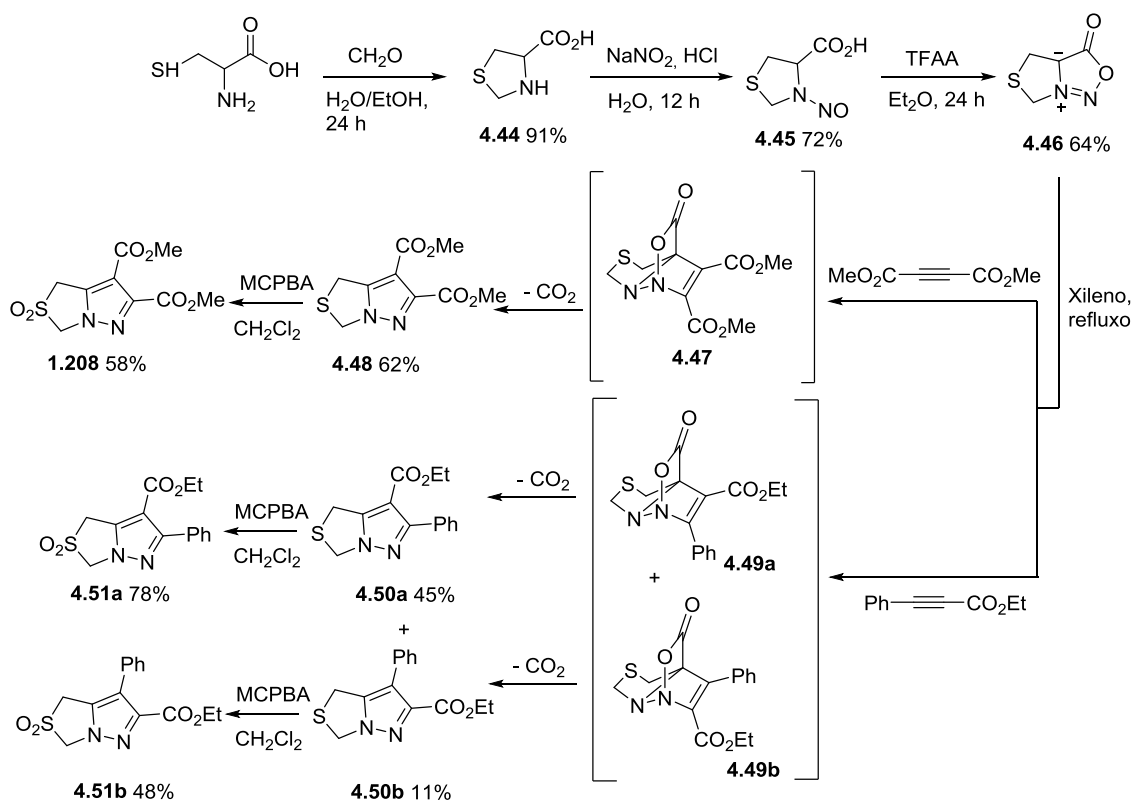
Esquema 4.10.

Para a síntese das porfirinas 5,15-diarílicas (Esquema 4.11) foi necessário preparar previamente o dipirrometano **1.22**. O dipirrometano foi sintetizado a partir da reacção do pirrol com paraformaldeído, em refluxo numa mistura de ácido acético e diclorometano, na presença duma quantidade catalítica de ácido tricloroacético. A ciclização do dipirrometano com o aldeído desejado, catalisada por ácido trifluoroacético, origina o respectivo porfirinogénio que é oxidado *in situ* às porfirinas **4.43**, **1.23g** e **1.23b**. Os compostos foram preparados de acordo com um procedimento da literatura.⁴⁵



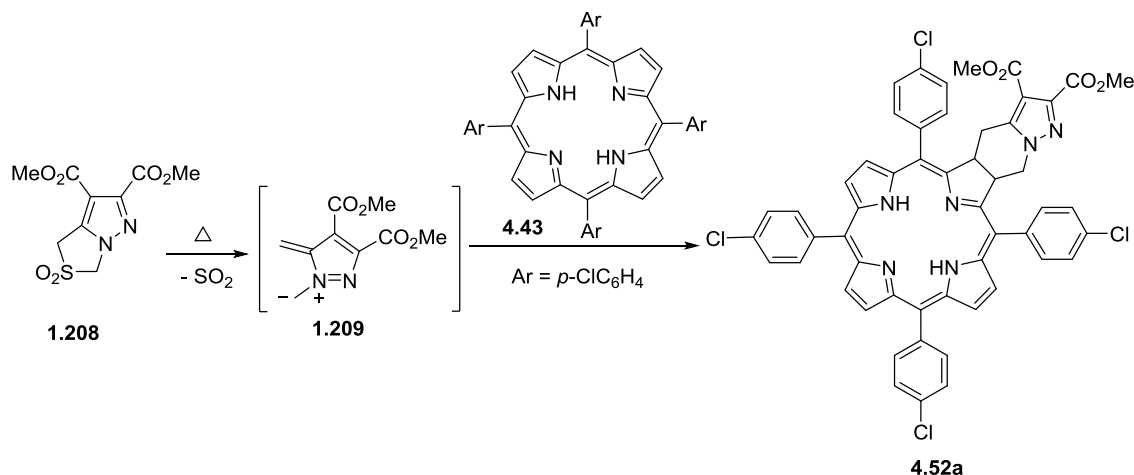
Esquema 4.11.

Em seguida, procedemos à síntese dos precursores dos aniões metil diazafulvénio. A estratégia sintética usada para a preparação dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis **1.208** e **4.51** foi a representada no Esquema 4.12.^{46, 47} Em primeiro lugar, preparámos a tiazolidina **4.44** através da reacção entre a *L*-cisteína e o formaldeído. O ácido *N*-nitroso-tiazolidina-4-carboxílico (**4.45**) foi preparado por nitroação de **4.44** com nitrito de sódio, na presença de HCl. A espécie mesoiónica **4.46** foi obtida a partir da reacção de **4.45** com anidrido trifluoroacético. Esta espécie pode actuar como 1,3-dipolo em reacções de ciclo-adição. Assim, fazendo reagir o dipolarófilo acetilenodicarboxilato de dimetilo com o dipolo **4.46**, formou-se o ciclo-aducto **4.47** que, após extrusão *in situ* de dióxido de carbono, originou o 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**4.48**) com um rendimento de 62%. A oxidação de **4.48** com ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (MCPBA) levou à formação do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**4.43**) com um rendimento de 58%. Seguindo a mesma estratégia foram preparados dois novos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis **4.51a** e **4.51b**.^{48, 49} Neste caso, foi usado o fenilpropiolanto de etilo como dipolarófilo na reacção dipolar com a espécie mesoiónica **4.46**, originando os dois regioisómeros **4.50a** (45%) e **4.50b** (11%). Depois de separados por coluna de cromatografia, os compostos **4.45a** e **4.45b** foram oxidados com MCPBA às respectivas sulfonas **4.46a** e **4.46b**, com rendimentos de 78% e 48%, respectivamente. A confirmação estrutural dos dois regioisómeros foi conseguida por cristalografia de raios-X.^{48, 49} Depois de preparados os precursores dos aniões metil diazafulvénio, a etapa seguinte foi explorar a sua reactividade com as porfirinas.



Esquema 4.12.

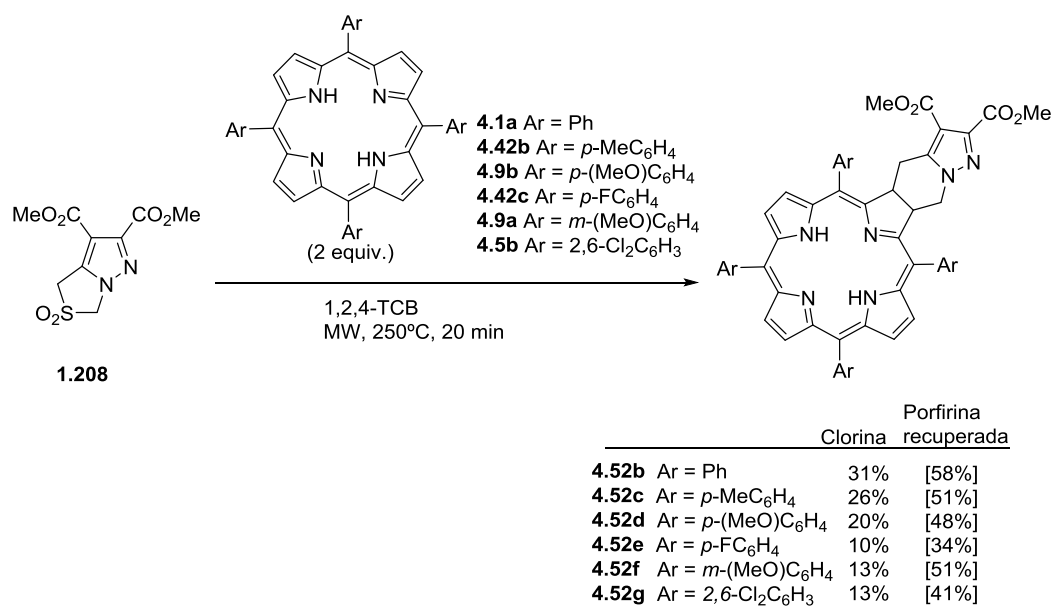
Pinho e Melo e seus colaboradores, demonstraram que o 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol **1.208** reage com diferentes tipos de dipolarófilos, ricos e deficientes em electrões (exemplos apresentados no Capítulo 1).⁵⁰ Portanto, iniciámos por explorar a reactividade do anião metil diazafulvénio **1.209**, gerado *in situ* por extrusão térmica de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**), com a 5,10,15,20-tetraquis(*p*-clorofenil)porfirina (**4.43**), em diferentes condições reaccionais (Tabela 4.1). Numa primeira abordagem fizemos reagir um excesso de 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol **1.208** (4 equiv.) com a porfina **4.43**, em 1,2,4-triclorobenzeno e sob irradiação de MW a uma temperatura de 250 °C durante 20 minutos. No final da reacção retirámos uma pequena amostra da mistura reaccional e observámos, através de espectroscopia de absorção de UV-Vis, bandas típicas de clorina (~650 nm) e bacterioclorina (~730 nm). Depois de constatarmos que houve formação de hidroporfirinas (clorinas e bacterioclorinas), o passo seguinte foi a optimização das condições reaccionais para obter a clorina de forma selectiva. Por isso, de modo a evitar a formação da bacterioclorina, fizemos reagir a porfina **4.43** e o pirazolo **1.208** em quantidades equimolares. Nestas condições, obtivemos a clorina fundida com o anel 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina **4.52a** com um rendimento de 15% (Entrada 1).

Tabela 4.1. Síntese da clorina **4.52a** a partir da reacção de ciclo-adição do anião metil diazafulvénio **1.209** com 5,10,15,20-tetraquis(*p*-clorofenil)porfirina (**4.43**).


Entrada	1.208 (equiv.)	Condições reacionais	Clorina 4.52a rendimento (%)	Porfirina recuperada (%)
1	1	1,2,4-TCB, MW, 250 °C. 20 min	15	---
2	2	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 10 min	18	44
3	2	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 20 min	30	65
4	2	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 40 min	18	34
5	2	1,2,4-TCB, MW, 230 °C, 20 min	15	47
6	3	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 20 min	22	67
7	2	Sulfolano, MW, 250 °C, 20 min	3	58
8	2	1,2,4-TCB, 230 °C, 6 h	22	---

A reacção, durante 10 minutos à temperatura de 250 °C, da porfirina **4.43** com um excesso da sulfona **1.208** (2 equiv.) levou à formação da clorina **4.52a** com um rendimento de 18% (Entrada 2). Contudo, os melhores resultados foram obtidos quando aumentámos o tempo reaccional para 20 min, usando o mesmo excesso de sulfona (2 equiv.). A clorina **4.52a** foi obtida com um rendimento de 30% e ainda se recuperou 65% da porfirina de partida (Entrada 3). O aumento do tempo reaccional para 40 min, a diminuição da temperatura para 230 °C ou a substituição do 1,2,4-triclorobenzene por sulfolano não melhorou o rendimento da clorina (Entradas 4 a 7). Fazendo reagir a sulfona **1.208** com a porfirina **4.43**, em 1,2,4-triclorobenzene e a 230 °C, recorrendo a aquecimento convencional durante 6 horas, originou a clorina com um rendimento de 22% (Entrada 8). Assim, os melhores resultados foram obtidos quando se usou um excesso de sulfona (2 equiv.) com aquecimento por irradiação de microondas (250 °C, 20 min) (Entrada 3).

Usando essas condições otimizadas, a reacção do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol **1.208** foi alargada a outras *meso*-tetraarilporfirinas (Esquema 4.13).

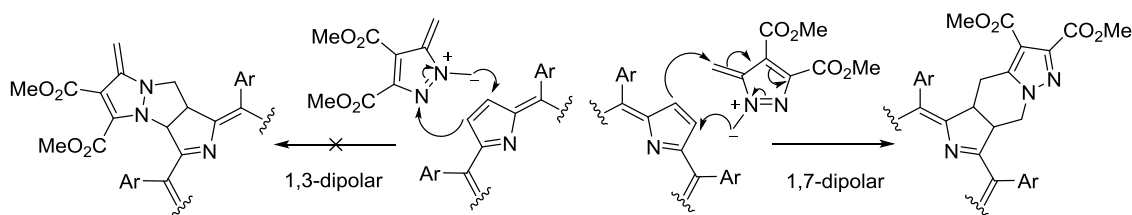


Esquema 4.13.

A reacção de **1.208** com a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) foi a mais eficiente, resultando na formação da clorina **4.52b** com um rendimento de 31% e recuperou-se 58% da porfirina de partida. Por outro lado, a reacção do dipolo com a 5,10,15,20-tetraquis(*p*-fluorofenil)porfirina (**4.42c**) foi a que apresentou o pior resultado, com um rendimento da clorina **4.52e** de 10%. As ciclo-adições com as porfirinas 5,10,15,20-tetraquis(*p*-toluil)porfirina (**4.42b**) e 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina (**4.9b**) originaram as clorinas **4.52c** e **4.52d** com 26% e 20% de rendimento, respectivamente. Partindo da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (**4.5b**) obtivemos a clorina **4.52g** com rendimento de 13%. O mesmo rendimento foi obtido usando a 5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (**4.9a**), tendo originado a clorina **4.52f** como uma mistura de atropisómeros, resultado da restrição rotacional do grupo arilo pela presença dum substituinte volumoso em *meta*. Se analisarmos estes resultados da síntese das clorinas **4.52** podemos constatar que a presença de substituintes electroattractores ou electrodoadores nos grupos arilos não afecta significativamente a reactividade. O facto de as clorinas **4.52f** e **4.52g** apresentarem rendimentos menores poderá estar relacionado com algum impedimento estérico devido à presença de grupos volumosos em *meta* e *orto*.

Nas condições otimizadas, a formação das clorinas **4.52** ocorreu duma forma selectiva. O anião metil diazafulvénio **1.209** actuou apenas como 1,7-dipolo em reacções de ciclo-adição [$8\pi+2\pi$] (Esquema 4.14) com as *meso*-tetraarilporfirinas, não

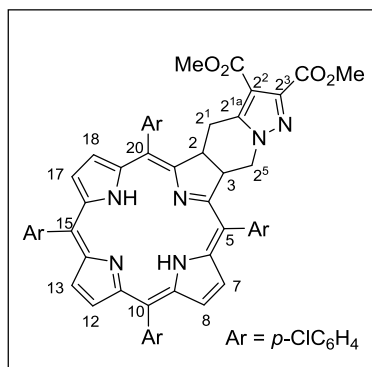
se tendo verificado a participação em reacções 1,3-dipolar. Estes resultados encontram-se concordantes com os observados por Storr⁴⁶ e Pinho e Melo⁵⁰ envolvendo dipolarófilos não porfirínicos.



Esquema 4.14.

A estratégia de usar um excesso de porfirina (2 equiv.) evitou a formação dos *bis*-aductos, bacterioclorinas e isobacterioclorinas, portanto, obtivemos selectivamente as clorinas. Isto representa uma vantagem relativamente a alguns métodos de ciclo-adição envolvendo porfirinas que, em alguns casos, originam misturas de isómeros e/ou *bis*-aductos, sempre de difícil separação.²⁻⁴

A elucidação estrutural das clorinas **4.52** foi conseguida recorrendo à espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Na Tabela 4.2 encontram-se os dados mais relevantes relativos aos espectros de RMN ¹H (Figura 4.1) e de RMN ¹³C (Figura 4.2) da clorina **4.52a**. A atribuição dos sinais foi suportada pelos espectros DEPT (Figura 4.3), e os bidimensionais HSQC (Figura 4.4) e HMBC (Figura 4.5).

Tabela 4.2. Dados mais relevantes relativos aos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C da clorina **4.52a**.


	Posição	^1H (ppm)	^{13}C (ppm)
NH		-1.72 (s, 2H)	---
Anel tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina	2^1	2.73 (dd, $J = 15.9$ e 9.3 Hz, 1H)	26.0
		3.54 (dd, $J = 15.9$ e 6.8 Hz, 1H)	
	CO_2Me	3.78 (s, 3H)	51.7
		3.84 (s, 3H)	52.5
	2^5	3.99 (dd, $J = 13.6$ e 8.9 Hz, 1H)	49.3
	4.44 (dd, $J = 13.6$ e 7.4 Hz, 1H)		
β -H pirrólico [C (sp^3)]	2	5.42-5.36 (m, 1H)	45.5
	3	5.70-5.64 (m, 1H)	48.0
β -H pirrólico [C (sp^2)]		8.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)	124.3
	7, 8,	8.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)	124.5
	12, 13,	8.40 (s, 2H)	132.5, 132.6
	17, 18	8.57 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)	128.2
		8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)	128.3

No espectro de RMN ^1H da clorina **4.52a** (Figura 4.1) os sinais correspondentes aos 4 prótons do anel fundido de seis membros H (2^1) e H (2^5) surgem como duplos dubletos a 2.73, 3.54, 3.99 e 4.44 ppm, correspondentes a cada próton. Os 2 prótons a 2.73 e a 3.54 ppm encontram-se no carbono C (2^1) e apresentam acoplamento geminal ($J = 15.9$ Hz). Os prótons com os desvios a 3.99 e 4.44 ppm do C (2^5) têm um acoplamento entre si com um $J = 13.6$ Hz. Os H (2^1) e H (2^5) e surgem como duplo dubletos porque, além do acoplamento geminal, apresentam também acoplamento vicinal, respectivamente com o H (2) e o H (3). As constantes correspondentes encontram-se na Tabela 4.2. Aos prótons H (2^5) atribuímos os maiores desvios (3.99 e 4.44 ppm), identificados de forma idêntica em outros ciclo-aductos envolvendo aniões metil diazafulvénio.^{50, 51} Os prótons H (2) e H (3) surgem como multipletos com desvios a 5.42-5.36 e 5.70-5.64 ppm. Os prótons dos metilos dos ésteres aparecem como

singletos a 3.78 e 3.84 ppm. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 4.2) e no DEPT (Figura 4.3) conseguimos identificar os carbonos C (2) e C (3), a 45.5 e 48.0 ppm, os carbonos C (2¹) e C (2⁵) a 26 e 49.3 ppm (sinais negativos no DEPT) e os carbonos dos Me (CO₂Me) a 51.7 e 52.5 ppm. Através do espectro HSQC (Figura 4.4) identificamos as correlações entre C (2¹) e os H (2¹), entre C (2⁵) e os H (2⁵), entre C (2) e o H (2) e entre C (3) e o H (3). No HSQC verificamos também a correlação entre os carbonos β -pirrólicos C (7,8,12,13,17,18) e os correspondentes H (7,8,12,13,17,18). No espectro de HMBC (Figura 4.5) destacam-se as conectividades entre C (2¹) e o H (2) e entre C (2⁵) e o H (3). Ambos os C (2) e C (3) correlacionam também com H (2¹) e H (2⁵).

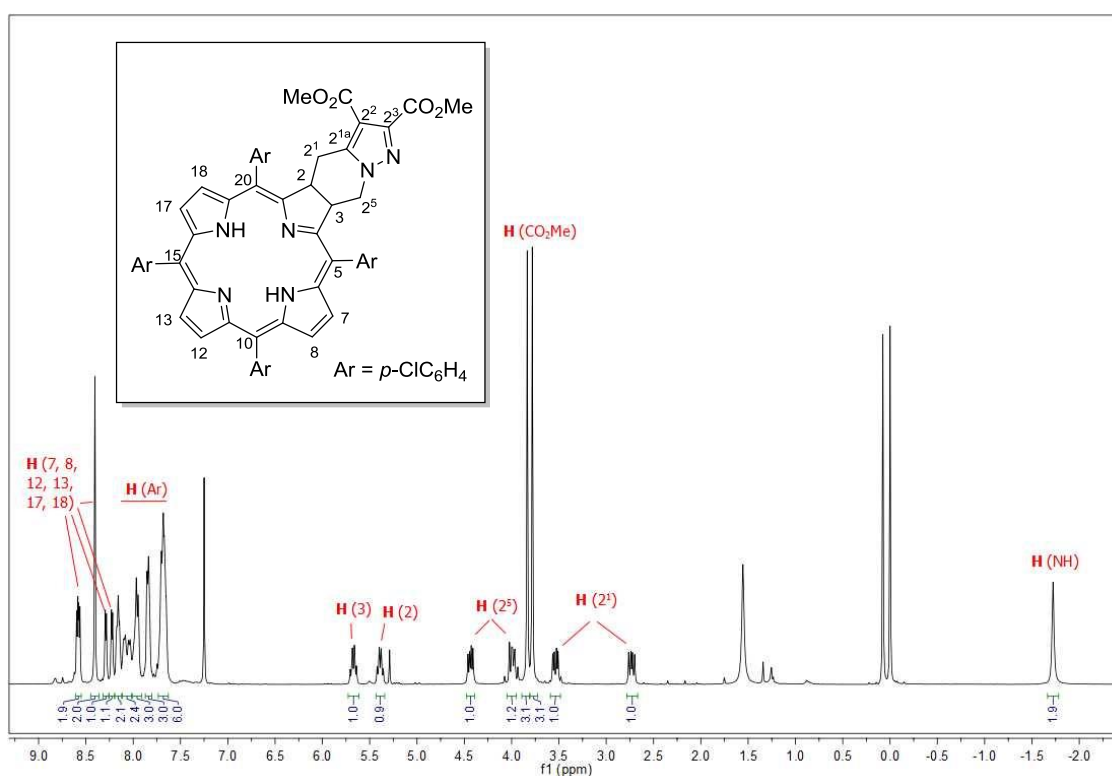


Figura 4.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de **4.52a** em CDCl_3 .

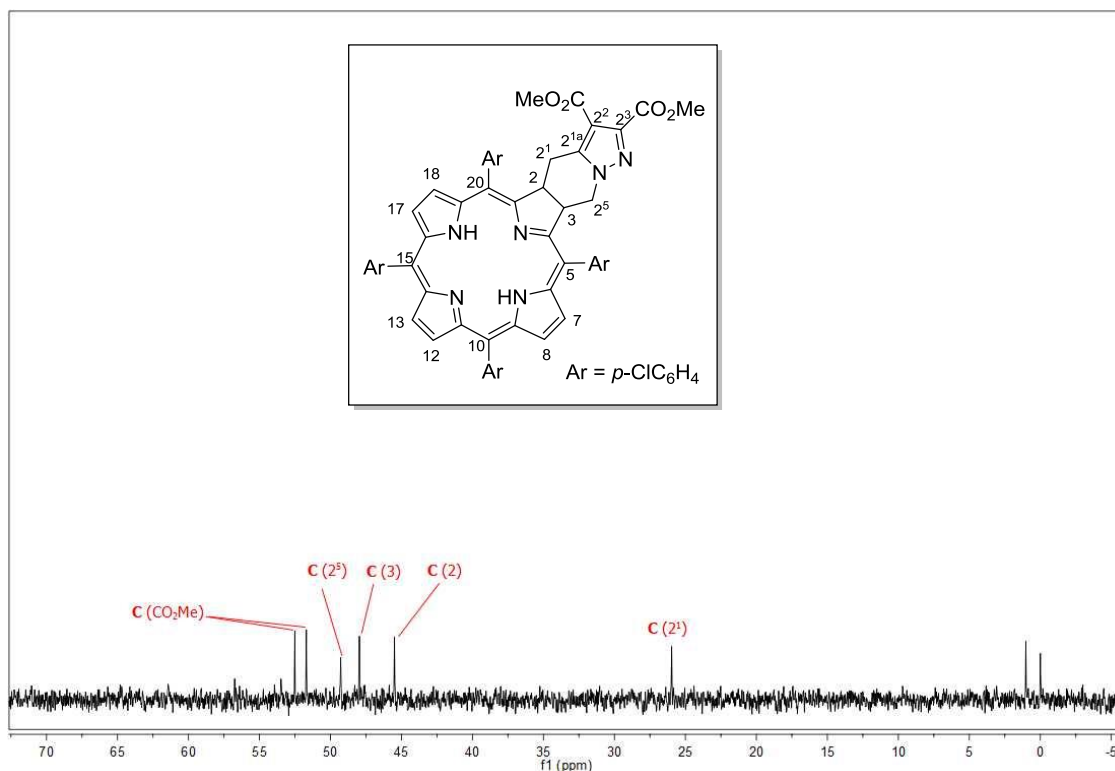


Figura 4.2. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) de **4.52a** em CDCl_3 .

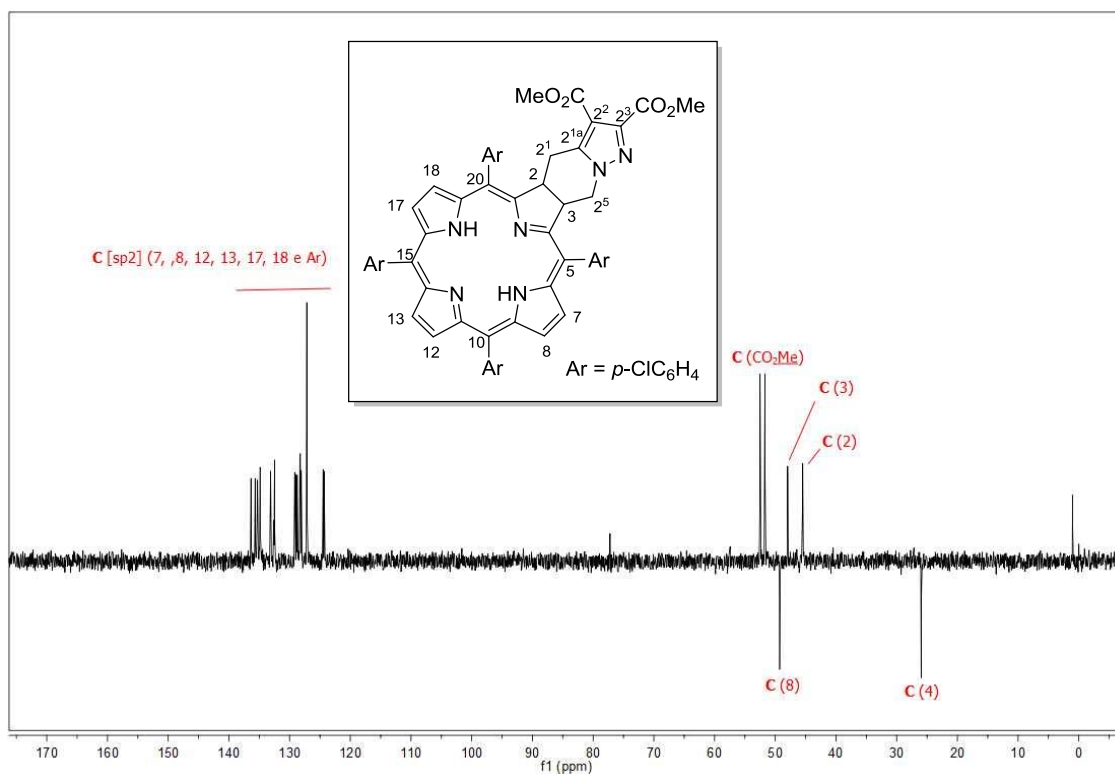


Figura 4.3. Espectro DEPT de **4.52a** em CDCl_3 .

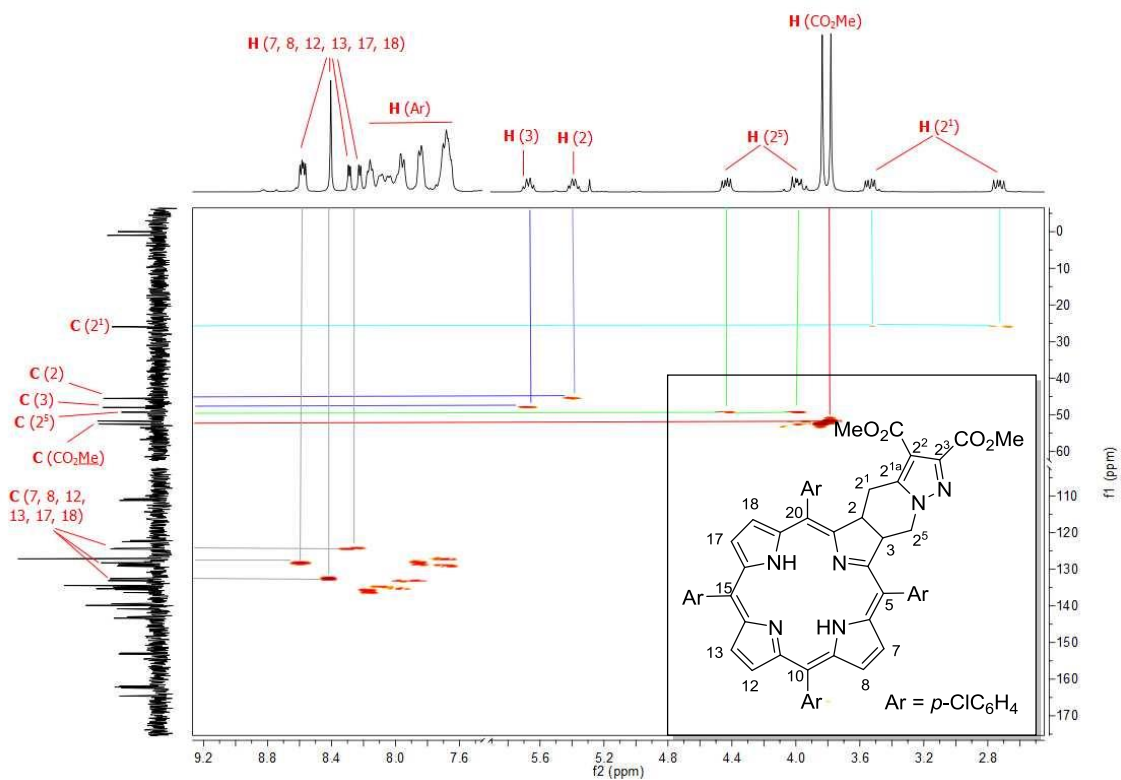


Figura 4.4. Expansão do espectro HSQC de **4.52a** em CDCl_3 .

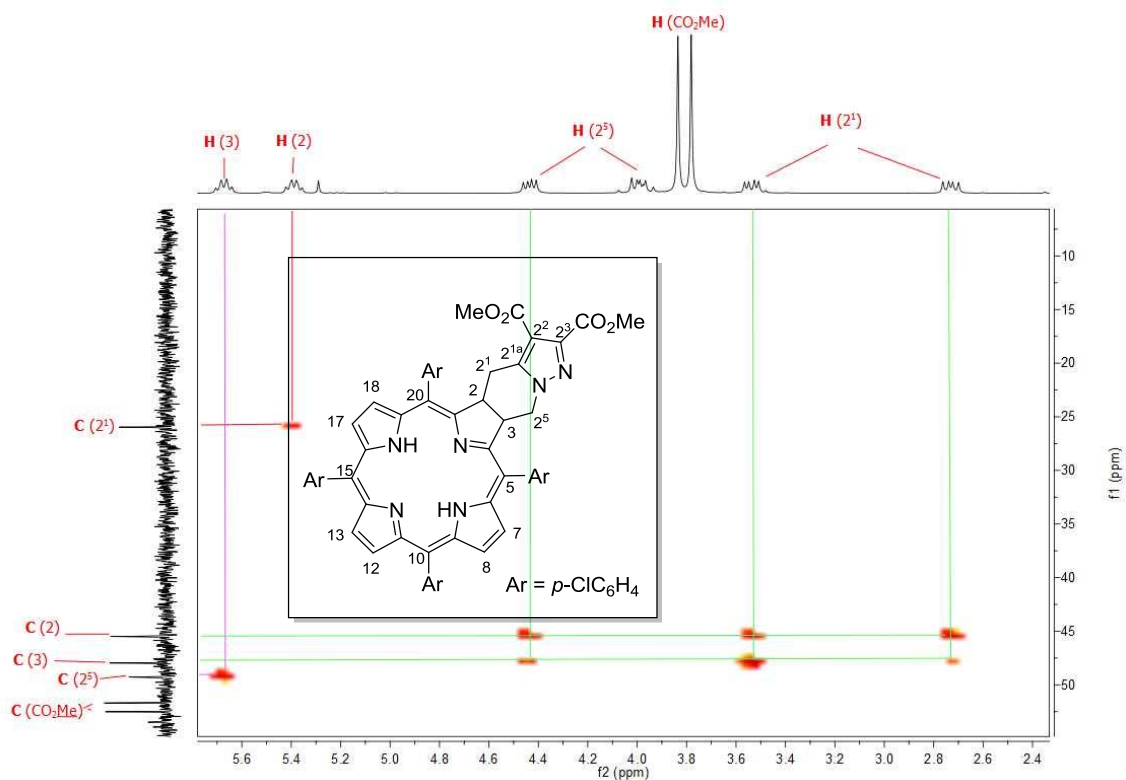
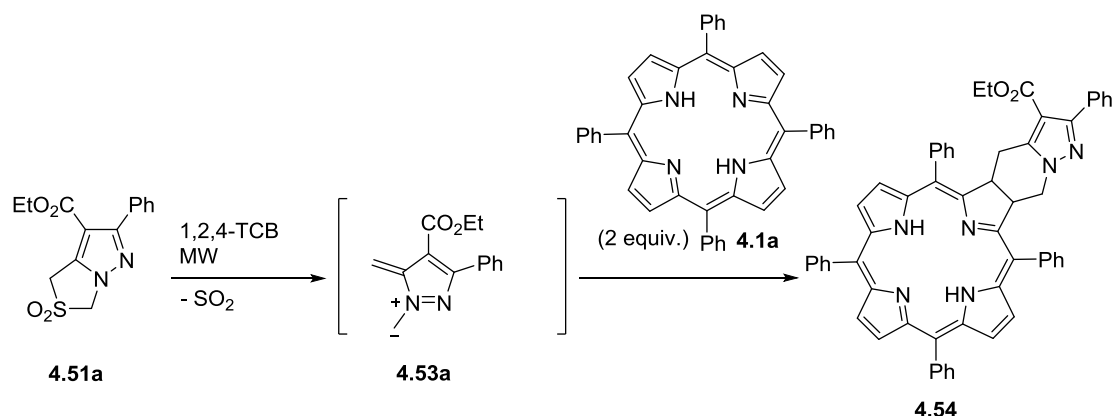


Figura 4.5. Expansão do espectro HMBC de **4.52a** em CDCl_3 .

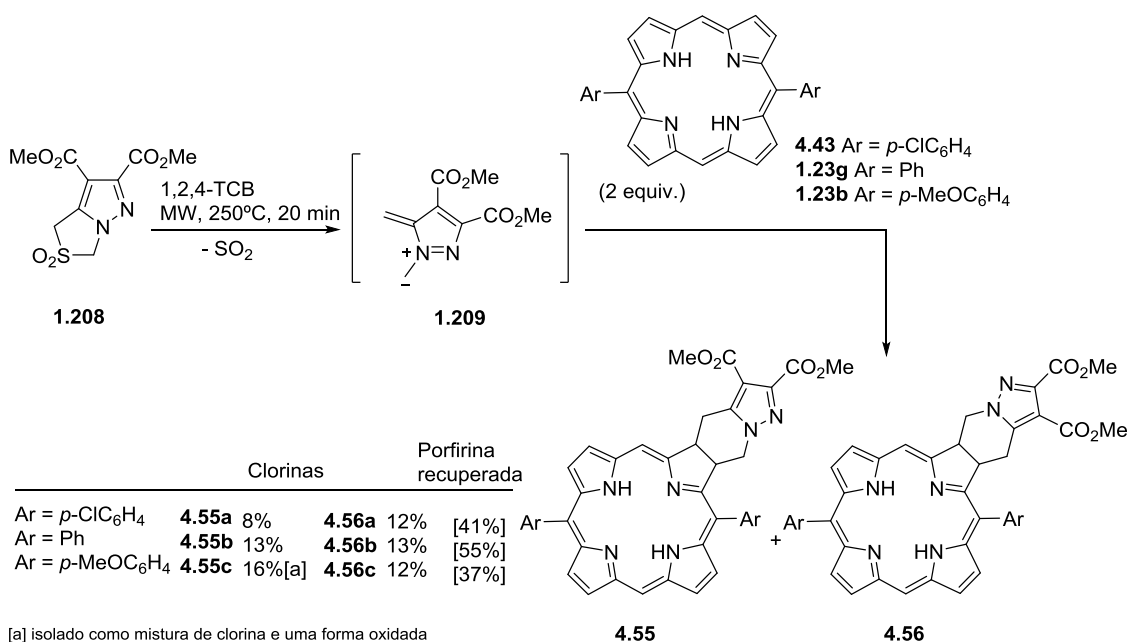
Depois de termos verificado que o anião metil diazafulvénio **1.209** reage com *meso*-tetraarilporfirinas, originando as clorinas **4.52** com rendimentos moderados (10-31%), fomos explorar a reactividade do anião metil diazafulvénio **4.53a** (Tabela 4.3).⁴⁸
⁴⁹ Fizemos reagir a sulfona **4.51a** com a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) em diferentes condições reaccionais, sob irradiação de microondas. À semelhança do observado para o anião metil diazafulvénio **1.209**, as condições mais favoráveis foram quando se irradiou a mistura durante 20 minutos à temperatura de 250 °C. Formou-se a clorina **4.54** com um rendimento de 39% e recuperou-se 53% da porfirina de partida (Entrada 4). Constatámos que, em condições idênticas, o dipolo **4.53a** apresentou uma reactividade com a porfirina **4.1a** superior à do dipolo **4.47**, com rendimentos para as respectivas clorinas de 39% e 31%.

Tabela 4.3. Síntese da clorina **4.54** em diferentes condições reaccionais.



Entrada	Condições reaccionais	Clorina 4.54 rendimento (%)	Porfirina recuperada (%)
1	200 °C. 10 min	13	82
2	250 °C, 10 min	35	59
3	200 °C, 20 min	20	49
4	250 °C, 20 min	39	53

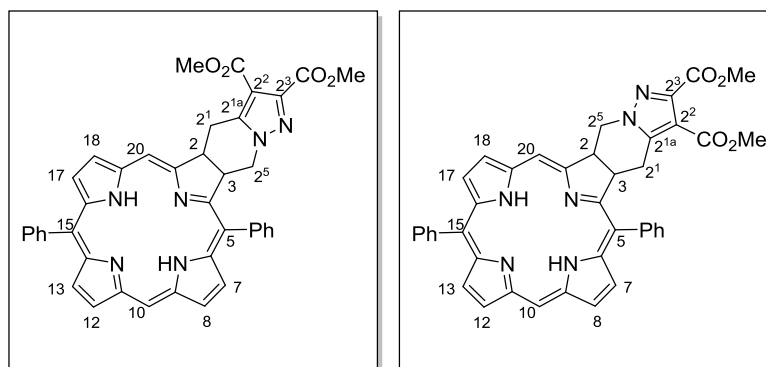
As *meso*-tetraarilporfirinas são, sem dúvida, os macrociclos porfirínicos mais estudados. No entanto, alguns autores demonstraram que algumas porfirinas diarílicas, por serem estruturas menos volumosas e com menor peso molecular, apresentam algumas vantagens em relação aos compostos pirrólicos tetraarílicos, nomeadamente em PDT.^{45, 52, 53} Assim, optámos também por estudar as porfirinas 5-15-diarílicas **4.43**, **1.23g** e **1.23b** como dipolarófilos na ciclo-adição com o metil diazafulvénio **4.47** (Esquema 4.15).



Esquema 4.15.

A reacção da 5,15-*bis*(*p*-clorofenil)porfirina (**4.43**) com a sulfona **1.208**, nas condições optimizadas de MW (250 °C, 20 min), levou à formação de duas clorinas regioisoméricas, **4.55a** e **4.56a**, com um rendimento global de 20% e recuperando 41% da porfirina inicial. O melhor resultando foi obtido com a 5,15-difenilporfirina (**1.23g**) com um rendimento global para as clorinas **4.55b** e **4.56b** de 26% na razão de 1:1. Da reacção da 5,15-*bis*(*p*-metoxifenil)porfirina (**1.23b**) com **4.47** obtivemos a clorina **4.56c** com um rendimento de 12%. Além de **4.56c** isolámos a outra clorina regioisomérica **4.55c**, contaminada com uma espécie oxidada da clorina que não conseguimos identificar. Pela análise destes resultados, verificamos que a eficiência da ciclo-adição envolvendo as porfirinas diarílicas, em termos de rendimentos globais, é semelhante à verificada com as *meso*-tetraarilporfirinas.

A atribuição da estrutura a cada regioisómero foi conseguida através dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C, suportada pelas correlações verificadas nos espectros de HSQC, HMBC e NOESY. Na Tabela 4.4 encontram-se os dados dos RMN ¹H das clorinas **4.55b** e **4.56b**.

Tabela 4.4. Dados relativos aos espectros de RMN de ^1H das clorinas **4.55b** e **4.56b**.


Clorina		4.55b	4.56b
	Posição	^1H (ppm)	^1H (ppm)
NH		-1.64 e -2.22 (2s, 2H)	-1.71 e -2.32 (2s, 2H)
Anel tetra- hidropirazolo[1,5- a]piridina	2^1	3.80-3.76 (m, 1H) 4.47 (dd, $J = 16.2, 7.3$ Hz, 1H)	2.90 (dd, $J = 16.2, 7.3$ Hz, 1H) 3.18 (dd, $J = 16.2, 7.4$ Hz, 1H)
	CO_2Me	3.81 (s, 3H)	3.62 (s, 3H)
		3.94 (s, 3H)	3.79 (s, 3H)
	2^5	3.93-3.90 (m, 1H) 4.31 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H)	4.88 (dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H) 5.22 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H)
	β -H pirrólico [$\text{C}(\text{sp}^3)$]	2	5.46-5.39 (m, 1H)
3		5.55-5.49 (m, 1H)	5.37-5.31 (m, 1H)
β -H pirrólico [$\text{C}(\text{sp}^2)$]		8.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)	8.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)
		8.65 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H)	8.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H)
	7, 8, 12, 13, 17, 18	8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) 8.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) 8.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H) 9.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)	8.82 (s, 2H) 8.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) 9.07 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)
		7.80-7.70 (m, 6H)	7.82-7.69 (m, 6H)
	Ph	8.01-7.97 (m, 2H) 8.18-8.13 (m, 2H)	8.00-7.98 (m, 2H) 8.11-8.10 (m, 1H) 8.18-8.17 (m, 1H)
<i>meso</i>	20	8.97 (s, 1H)	8.79 (s, 1H)
	10	9.87 (s, 1H)	9.82 (s, 1H)

Nas Figuras 4.6 e 4.7 estão representadas as principais conectividades observadas nos espectros NOESY das clorinas **4.55b** e **4.56b**, respectivamente. No espectro de **4.55b** conseguimos observar que os prótons H (2¹), a 3.80-3.76 e 4.47 ppm, e o próton H (2), a 5.46-5.39 ppm, correlacionam com o próton *meso* H (20) a 8.97 ppm. Da mesma forma, verificamos que os prótons H (2⁵), a 3.93-3.90 e 4.31 ppm, e o próton H (3), a 5.55-5.49 ppm, apresentam conectividade com os prótons fenílicos a 8.01-7.97 ppm. Estas relações invertem-se no espectro NOESY da clorina **4.56b** (Figura 4.7), ou seja, observam-se as interações entre os prótons H (2¹) e H (3) com os prótons fenílicos e as correlações entre os prótons H (2⁵) e H (2) com o próton *meso* H (20).

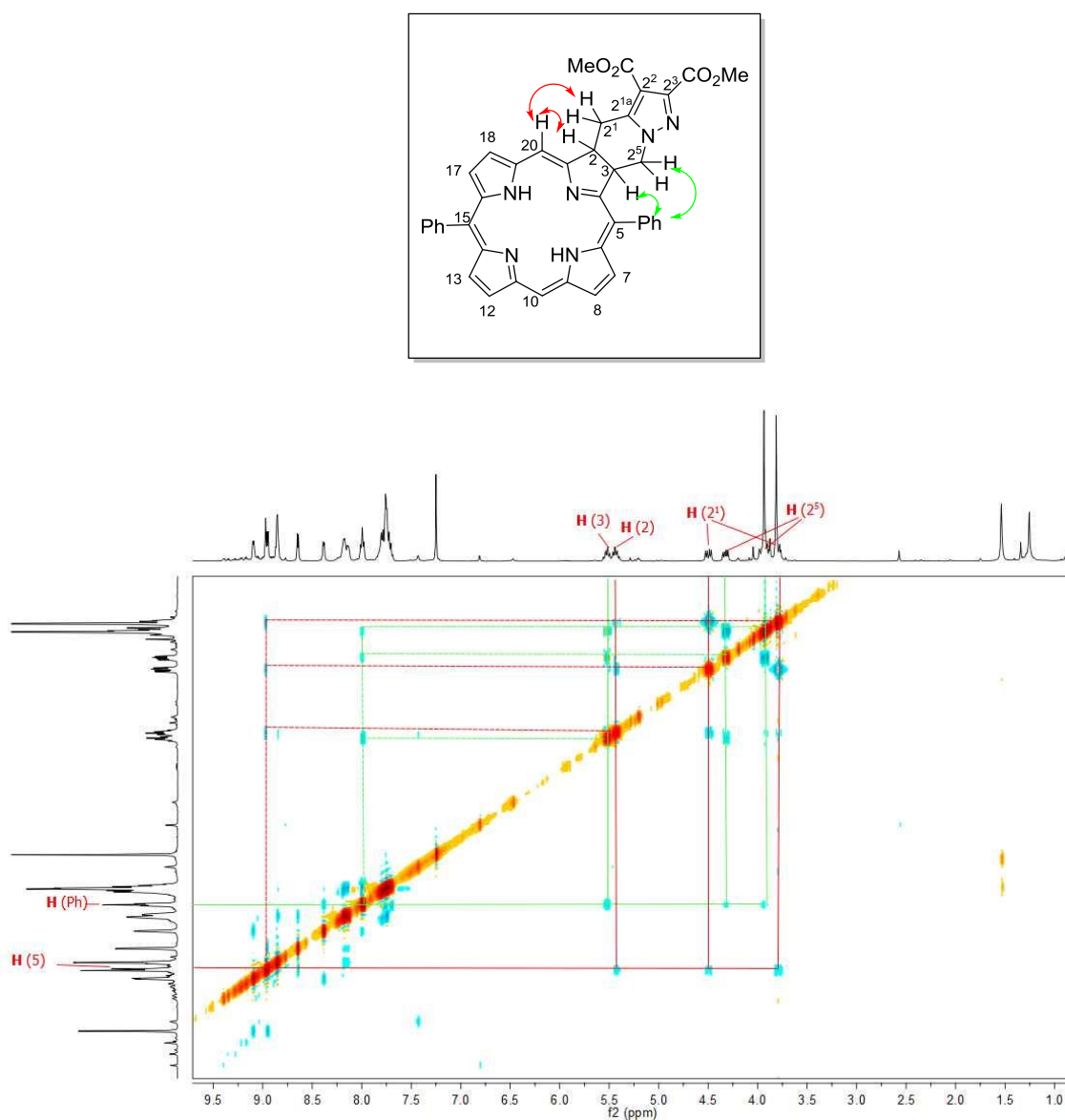


Figura 4.6. Expansão do espectro NOESY de **4.55b** em CDCl₃.

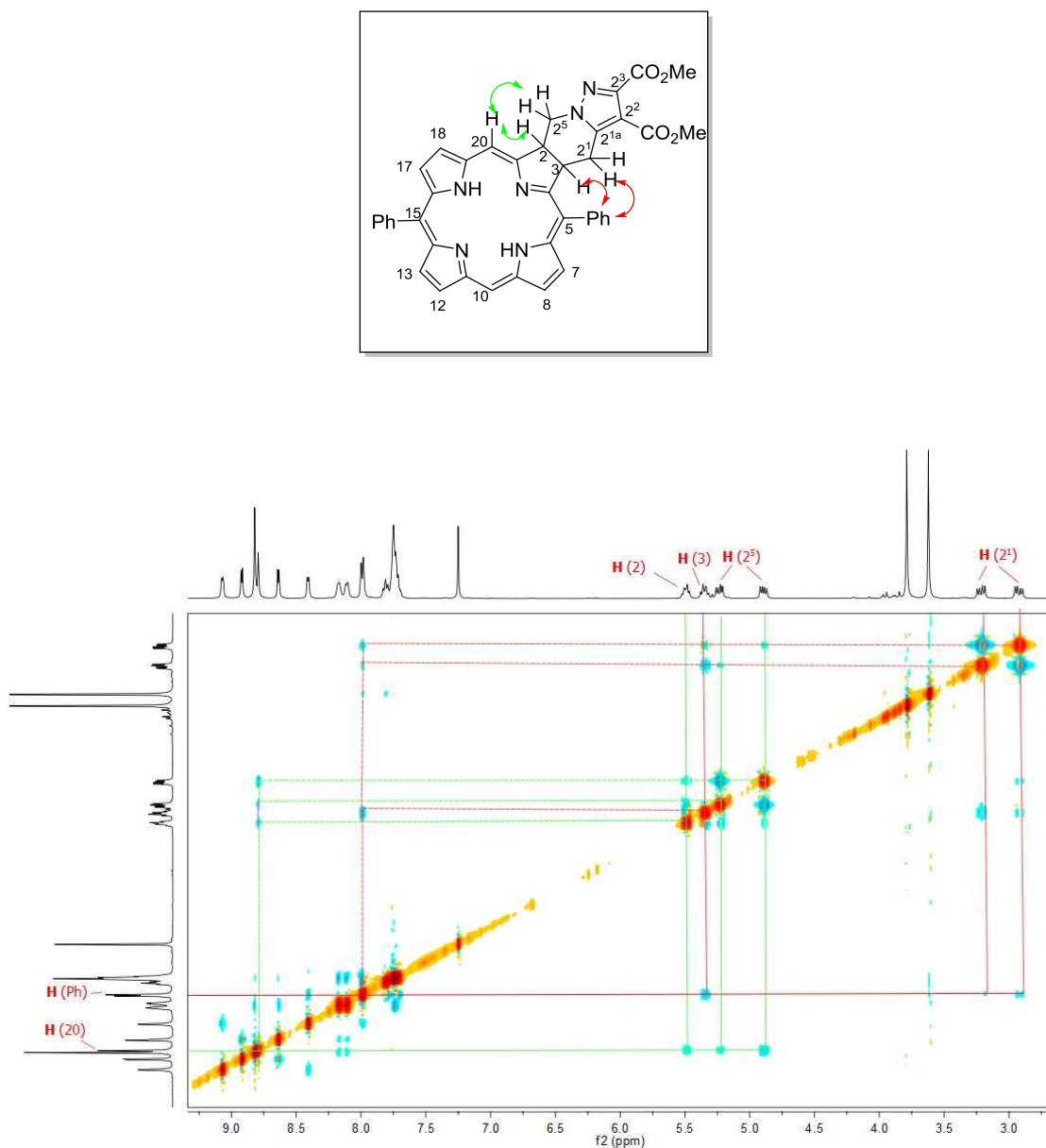
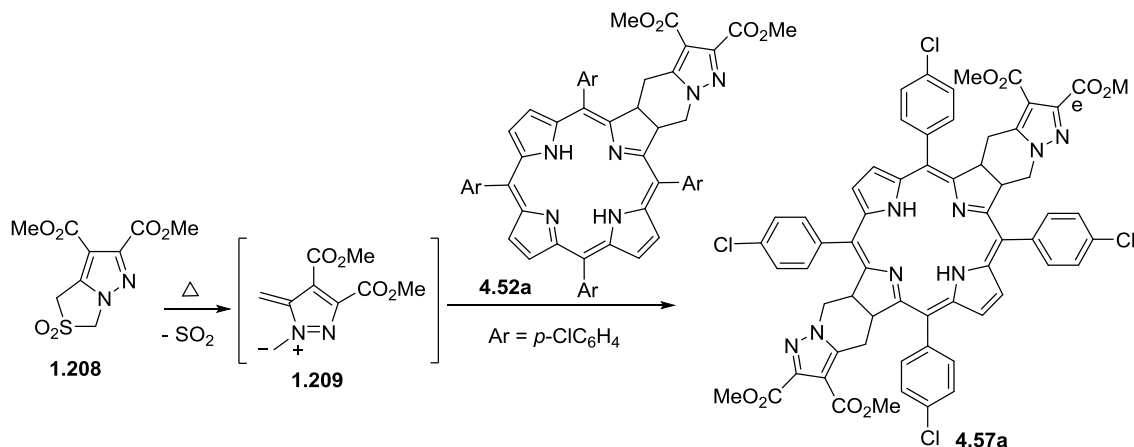


Figura 4.7. Expansão do espectro NOESY de **4.56b** em CDCl_3 .

Depois de estabelecida a estratégia sintética para a síntese das clorinas tetraarílicas e diarílicas, fundidas com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina, decidimos explorar a ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ para a preparação de bacterioclorinas. Como já foi referido anteriormente, na primeira tentativa para preparar a *meso*-tetraclorina **4.52a** (Tabela 4.1), a partir da respectiva porfirina, quando se usou um excesso de sulfona **1.208** (4 equiv.) verificámos a formação duma mistura de clorina e bacterioclorina. O principal objectivo era obter as clorinas e bacterioclorinas selectivamente, evitando assim purificações complexas. Deste modo, optámos por otimizar as condições experimentais para a obtenção das

bacterioclorinas partindo das clorinas e não do sistema “one-pot” a partir das porfirinas. A reactividade da clorina **4.52a** com o anião metil diazafulvénio **1.209**, gerado *in situ* a partir de **1.208**, foi explorada em diferentes condições (Tabela 4.5). A reacção sob irradiação de microondas, a 250° C durante 20 minutos, usando 1.1 equivalentes de sulfona **1.208**, originou a bacterioclorina **4.57a** com um rendimento de 8%, recuperando 50% de clorina que não reagiu (Entrada 1). Usando um excesso considerável de dipolo **1.209** (10 equiv.), resultou apenas numa pequena melhoria (Entrada 2). No entanto, praticamente toda a clorina foi consumida. Resultado idêntico verificou-se com um excesso do anião metil diazafulvénio (4.4 equiv) em 10 minutos de reacção (Entrada 3). Contudo, o melhor resultado foi obtido fazendo reagir a clorina **4.52a** com a sulfona **1.208** (4.4 equiv.), em 1,2,4-triclorobenzeno, recorrendo ao aquecimento convencional durante 4 horas. A reacção, a 225 °C, levou à formação da bacterioclorina **4.57a** com um rendimento de 36%. A evolução da reacção foi controlada por espectroscopia de UV-Vis, até que a banda da clorina (~650 nm) desaparecesse.

Tabela 4.5. Síntese da bacterioclorina **4.57a** a partir da reacção do anião metil diazafulvénio **1.209** com a clorina **4.52a** em diferentes condições experimentais.



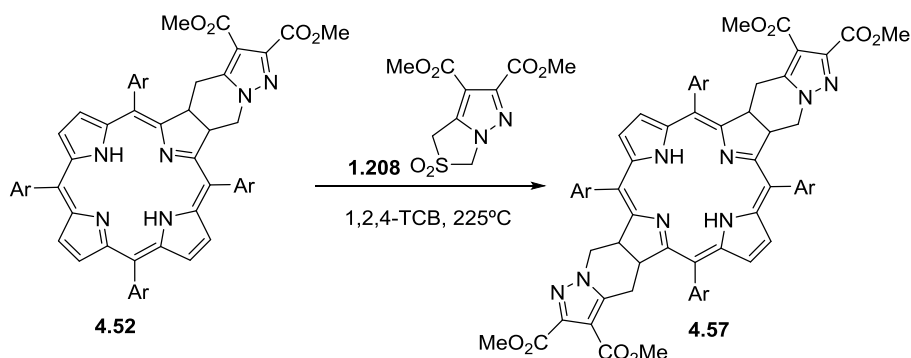
Entrada	1.208 (equiv.)	Condições reacionais	Bacterioclorina 4.57a rendimento (%)	Clorina recuperada (%)
1	1.1	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 20 min	8	50
2	10	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 20 min	12	--- ^[a]
3	4.4	1,2,4-TCB, MW, 250 °C, 10 min	12	--- ^[a]
4	4.4	1,2,4-TCB, 225 °C, 4 h	36	12

^[a] quantidades vestigiais

Depois de encontradas as melhores condições para obter **4.57a**, a síntese foi alargada a outras bacterioclorinas (Tabela 4.6). As bacterioclorinas *meso*-tetrafenílica

4.57b e meso-tetra-*p*-toluúlica **4.57c** foram preparadas com rendimentos de 29% e 27%, respectivamente, fazendo reagir a sulfona (6.1 equiv.) com as clorinas durante 4 e 5 horas (Entradas 1 e 2). Com um rendimento inferior, 16%, foi obtida a bacterioclorina **4.57d** a partir de 5.5 equivalentes de sulfona (Entrada 3).

Tabela 4.6. Síntese das bacterioclorinas **4.57b-4.57d**.



Entrada	1.208 (equiv.), Tempo de reacção	Clorina	Bacterioclorina rendimento (%) ^[a]
1	6.1, 4 h	4.52b Ar = Ph	4.57b Ar = Ph 29
2	6.1, 5 h	4.52c Ar = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4.57c <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ 27
3	5.5, 5 h	4.52d Ar = <i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄	4.57d <i>p</i> -(MeO)C ₆ H ₄ 16

^[a] recuperadas quantidades vestigiais de clorina de partida

Um dos problemas associados aos métodos conhecidos de síntese de bacterioclorinas através de reacções de ciclo-adição, 1,3-dipolar ou de Diels-Alder, está na formação de misturas de isómeros dos *bis*-aductos, normalmente de difícil separação, como por exemplo isobacterioclorinas.²⁻⁴ Uma das grandes vantagens que observámos com esta ciclo-adição [$8\pi+2\pi$] na síntese das bacterioclorinas foi a *site*-, regio- e estereosselectividade. Na Figura 4.8 está representado a estrutura do único isómero obtido da bacterioclorina **4.57a** atribuída por cristalografia de raios-X que, apesar da dificuldade na obtenção de mono-cristais, conseguiu-se definir o seu núcleo. Verificamos que os dois anéis 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina se apresentam com configuração *cis*. A estrutura foi estabelecida por RMN ¹H (Figura 4.9) e RMN ¹³C (Figura 4.10).

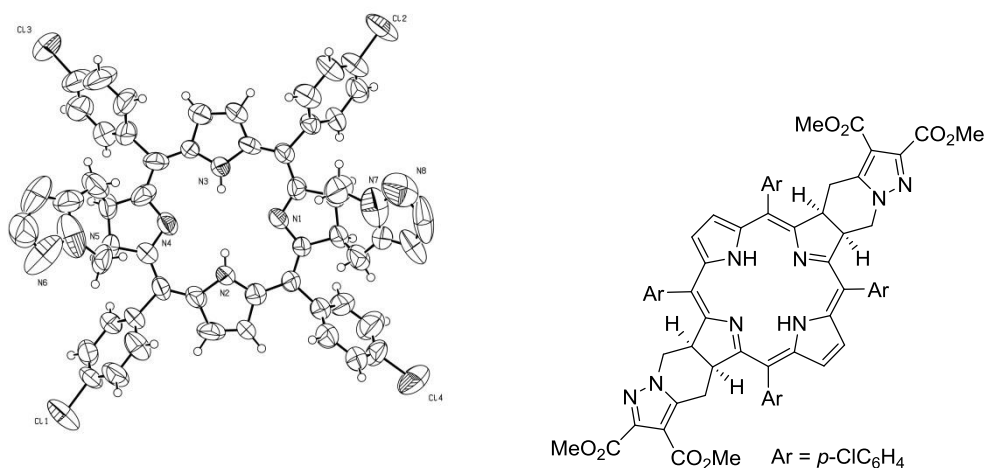


Figura 4.8. Estrutura da bacterioclorina **4.57a** determinada por raio-X.

O espectro de RMN ^1H da bacterioclorina **4.57a** apresenta dois sinais correspondentes aos prótons NH a -1.80 e 1.76 ppm na razão de 75:25. À partida, poderia indicar a presença de 2 compostos isoméricos. No entanto, essa duplicação não se verifica nos restantes sinais. Vários estudos têm demonstrado a existência de tautomerismo nos NH de porfirinas, clorinas e bacterioclorinas.^{7, 54-57} Aliás, o tautomerismo dos NH nas bacterioclorinas é energeticamente menos favorecido e, normalmente, observado à temperatura ambiente,^{7, 57} o que vai de encontro ao observado por nós.

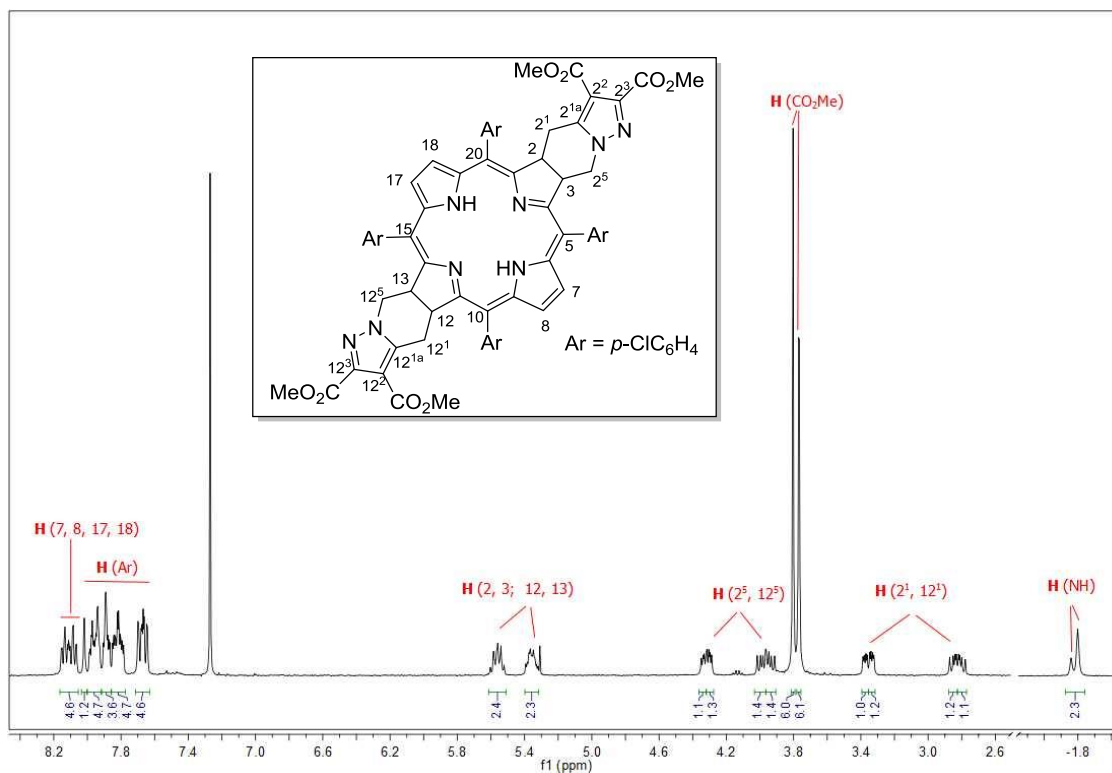


Figura 4.9. Expansão do espectro de RMN ^1H de **4.57a** em CDCl_3 .

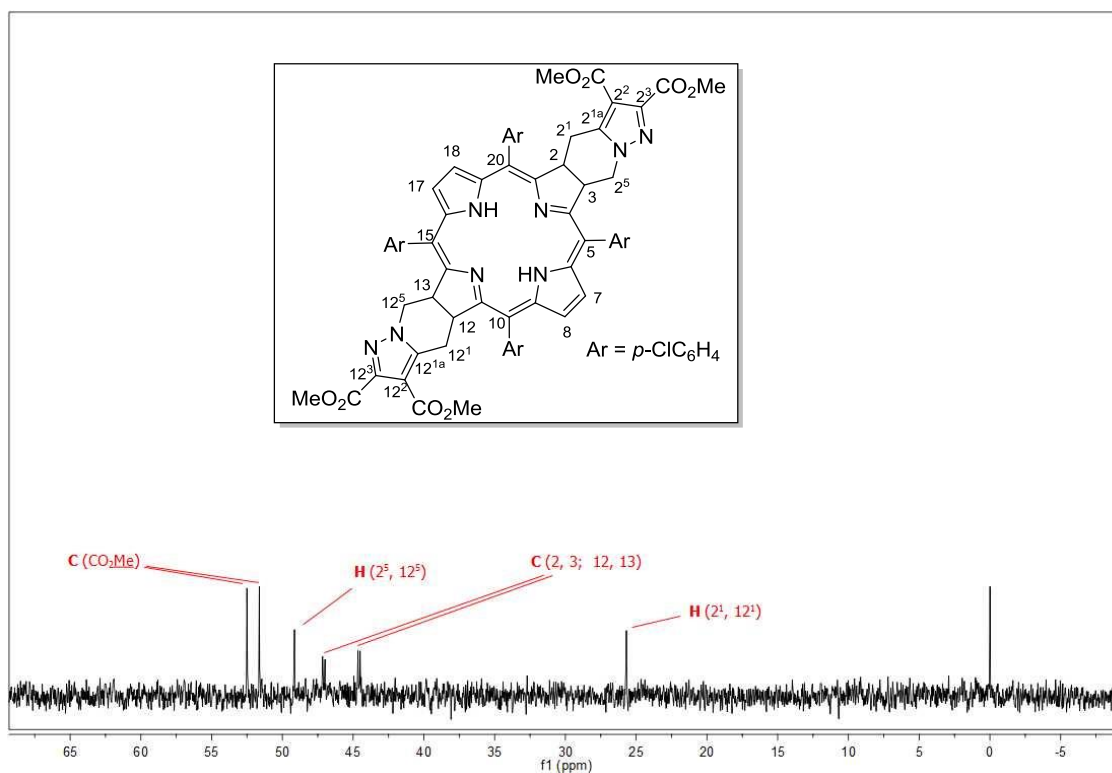
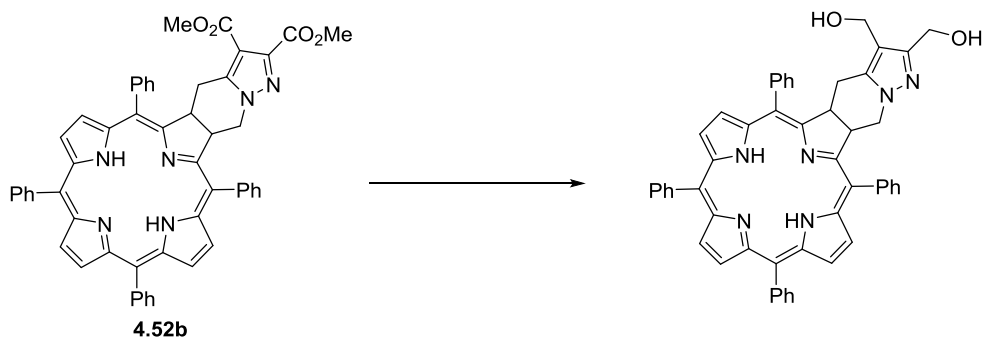


Figura 4.10. Expansão do espectro de RMN ^{13}C de **4.57a** em CDCl_3 .

4.3. Derivatização das clorinas

Depois da síntese de clorinas e bacterioclorinas via reacção de ciclo-adição 1,7-dipolar com aniões metil diazafulvénio, o passo seguinte consistiu na derivatização destes compostos hidroporfirínicos, nomeadamente, na transformação dos grupos ésteres. Um dos objectivos que tínhamos em mente, quando nos propusemos a sintetizar as clorinas e bacterioclorinas, seria a sua aplicação em PDT. Sabe-se que um bom fotossensibilizador para PDT requer alguma anfifilicidade para se acumular nas células^{58, 59} e, por isso, optámos por transformar os macrociclos sintetizados em compostos mais hidrofílicos. Esse estudo foi iniciado com a redução dos grupos ésteres da clorina *meso*-tetrafenilílica **4.52b** a álcoois com hidreto de alumínio lítio (LiAlH_4) (Esquema 4.17). Na primeira tentativa de redução, a reacção de **4.52b** com um excesso de LiAlH_4 (12 equiv.), a 50 °C, levou à formação de uma mistura de compostos. No processo de purificação, por coluna de cromatografia, recuperamos apenas uma pequena fracção com a clorina di-hidroxilada **4.58**, sendo que a maior parte do resíduo ficou retido na coluna de cromatografia. A análise, por espectroscopia de UV-Vis, ao resíduo que ficou retido, revelou um espectro típico dum derivado metalado, apenas com duas bandas de absorção a 421 e 625 nm. Os métodos de síntese de porfirinatos de alumínio (III) envolvem, normalmente, condições suaves à temperatura ambiente.^{60, 61} A presença dum grande excesso de LiAlH_4 poderá ter levado à complexação da clorina com sais de alumínio. Adicionalmente, os complexos porfirínicos de Al (III), devido à forte oxofilicidade do alumínio, podem formar oligómeros.⁶⁰⁻⁶³ O nosso objectivo era a optimização da redução da clorina **4.48b** e, portanto, não nos focámos em perceber aprofundadamente os compostos que se tinham formado, mas sim em contornar o problema. Assim, optámos por complexar a clorina **4.52b** com zinco. A metalação ficou completa ao fim de 12 horas, fazendo reagir **4.52b** com um excesso de acetato de zinco à temperatura ambiente. Em seguida, fez-se reagir a metaloclorina de Zn (II) com LiAlH_4 (12 equiv.), a uma temperatura de 50 °C. Após 4 horas de reacção verificámos, por TLC, que a metaloclorina diéster tinha sido consumida. Por fim, desmetalámos o derivado da redução com ácido trifluoroacético. A clorina di-hidroxilada **4.58** foi isolada, por cromatografia, com um rendimento global de 84%.



Condições reacionais	4.58
LiAlH ₄ , CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O, 50 °C, 4 h	< 5%

1. Zn(OAc) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 12 h	
2. LiAlH ₄ , CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O, 50 °C, 4 h	84%
3. TFA, 30 min	

Esquema 4.17.

Através do espectro de RMN ¹H (Figura 4.11) pode-se comprovar facilmente a redução. Os singletos correspondentes aos grupos metilos dos ésteres da clorina de partida **4.48b**, que surgem a 3.75 e 3.85 ppm, desaparecem para dar lugar a 4 dubletos distorcidos a 4.36 e 4.13 ppm, correspondentes aos prótons H (2^{2'}, 2^{3'}) da clorina **4.58**.

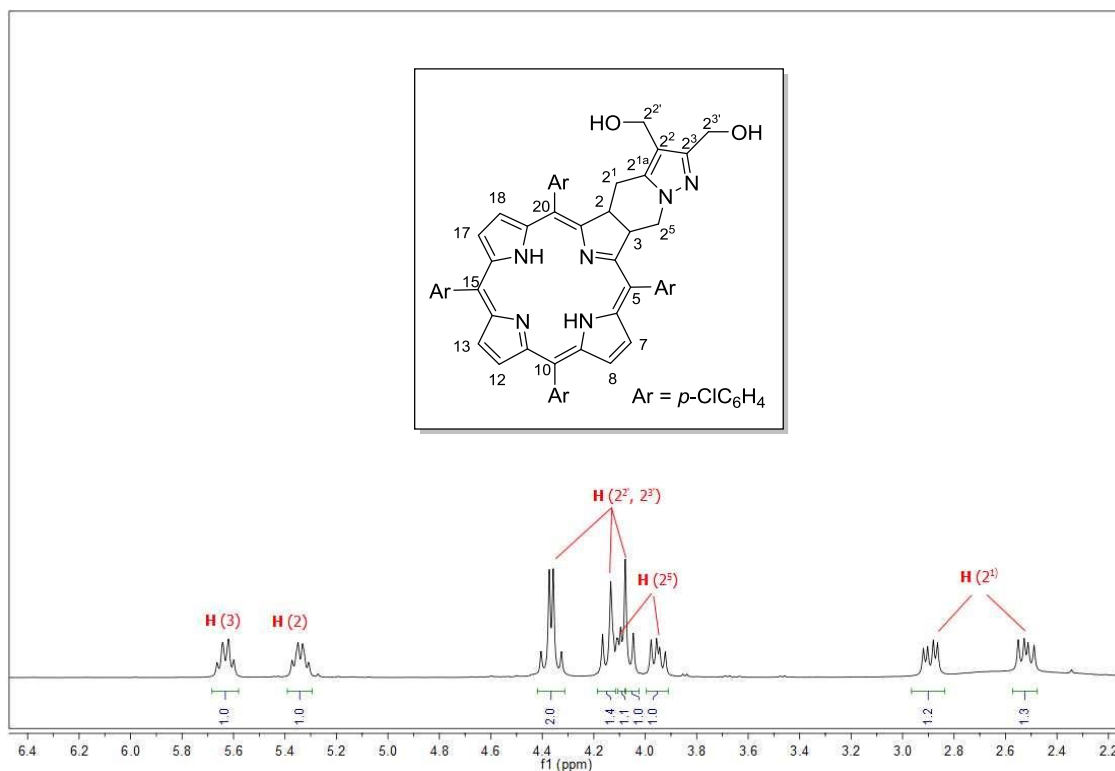
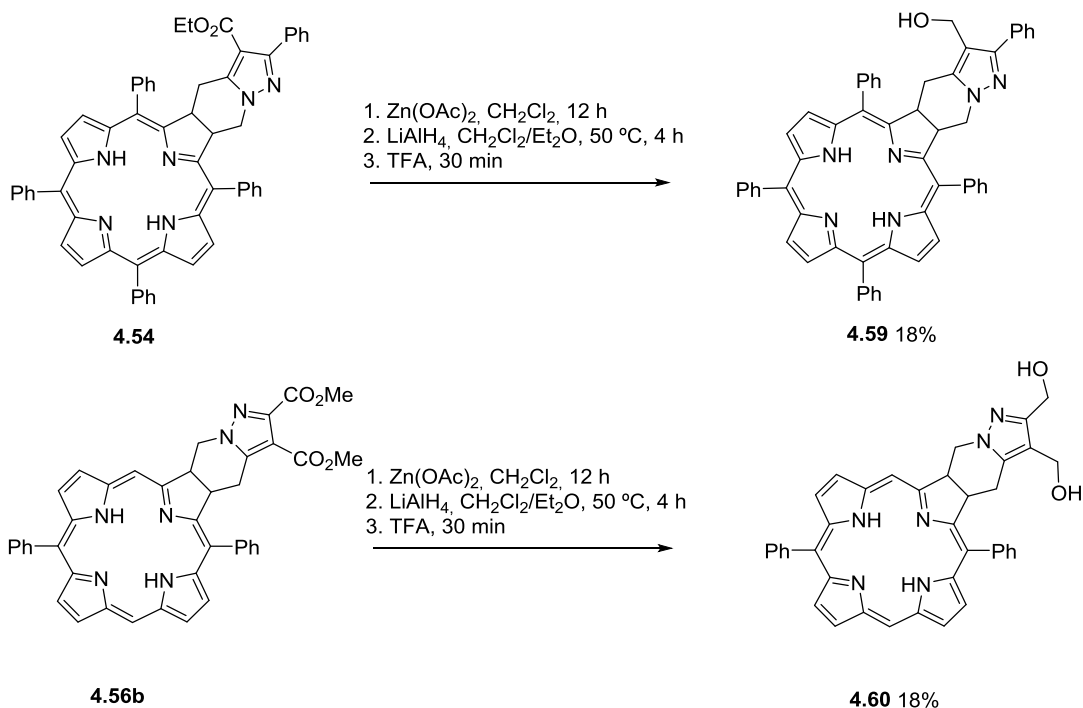


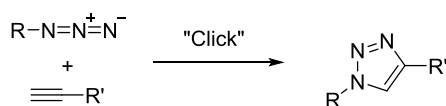
Figura 4.11. Expansão do espectro de RMN ¹H do composto **4.58** em CDCl₃.

Além da clorina **4.52b**, foram alvo da redução a clorina **4.54** e a clorina 5,15-difenil **4.56b** em condições similares (Esquema 4.18). As clorinas **4.59** e **4.60** foram obtidas com rendimentos de 18%.^{48, 64} A baixa eficiência na redução destas clorinas deveu-se, sobretudo, a perdas do produto no processo de isolamento. Depois da reacção é feita uma extracção, no entanto, devido à presença de sais de alumínio, forma-se uma emulsão que dificulta o processo de separação e promove a perda de material.



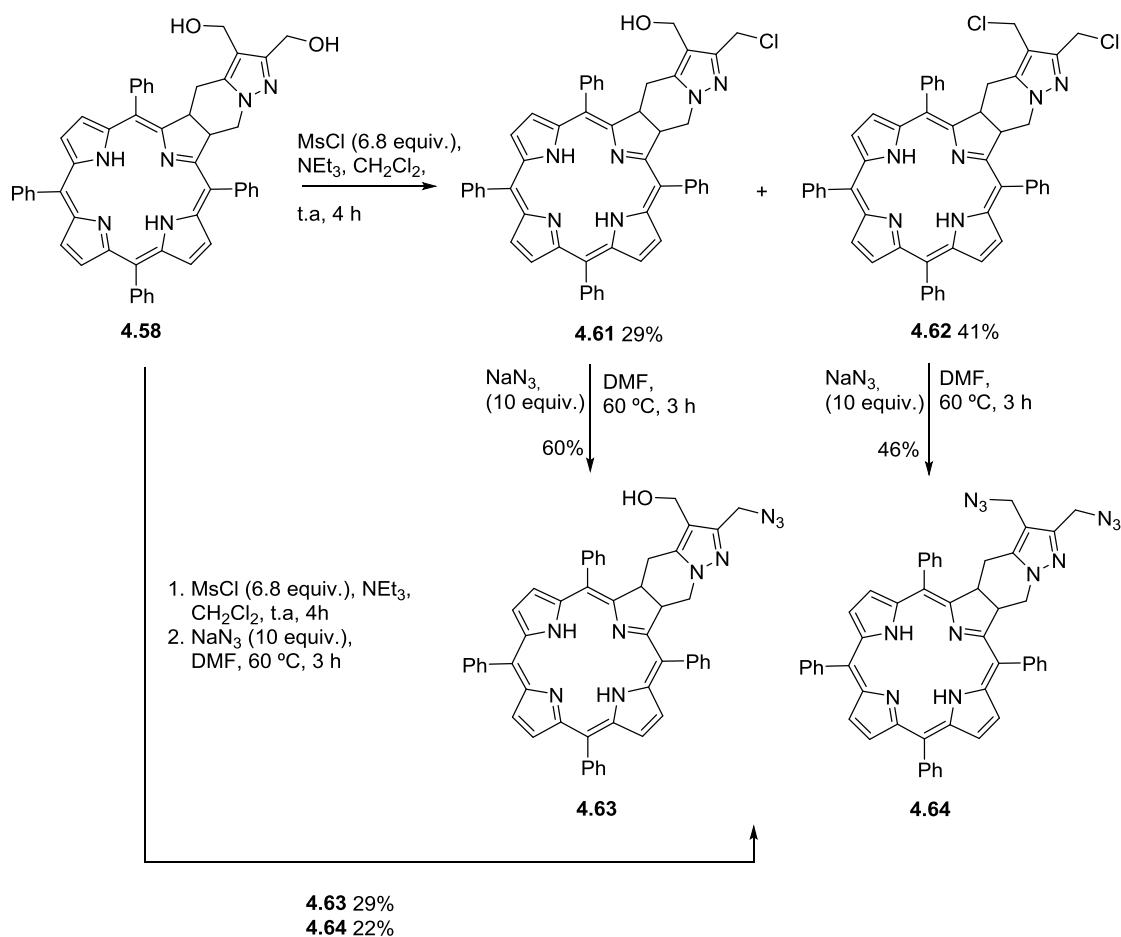
Esquema 4.18.

A química por via de reacções “click”, termo introduzido em 2001 por K. B. Sharpless, tem emergido como uma das mais importantes estratégias para a síntese de moléculas, utilizadas nas mais diversas aplicações. O exemplo mais estudado é, certamente, a ciclo-adição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos (Esquema 4.19), inicialmente descrita por Huisgen.⁶⁵ Esta reacção começou a despertar um grande interesse com a introdução de catalisadores de cobre pelos grupos de Sharpless⁶⁶ e Meldal⁶⁷, aumentando a sua velocidade e selectividade. A possibilidade de introduzir grupos azida nas clorinas sintetizadas por nós, permitiria a “click” com biomoléculas alvo e, assim, aumentar a especificidade do fotossensibilizador para as células tumorais. Isso levou-nos a estudar essa estratégia.



Esquema 4.19.

Iniciámos o processo pela mesilação dos grupos hidroxilos da clorina **4.58**. Os mesilatos, bons grupos abandonantes, poderiam ser depois substituídos por azidas. Da reacção da clorina di-hidroxilada **4.58** com excesso de cloreto de mesilo (6.8 equiv.), na presença de trietilamina (7.5 equiv.) e à temperatura ambiente, isolámos dois compostos (Esquema 4.20). Numa primeira análise aos RMN ^1H desses compostos verificámos a ausência dos sinais correspondentes aos grupos metilos do mesilo, o que nos levou a duvidar da eficácia da mesilação. No entanto, através dos seus espectros de massa chegámos à conclusão tratar-se dos produtos **4.61** e **4.62**. A sua formação resultou da mesilação dos hidroxilos seguida da fácil substituição nucleofílica do mesilato pelo ião cloreto. O mesmo fenómeno é descrito por outros autores na mesilação^{68, 69} e tosilação⁷⁰ de álcoois. Além disso, mesmo usando um considerável excesso de cloreto de mesilo, a reacção levou à formação duma mistura do produto mono-clorado **4.61** e diclorado **4.62**, com rendimentos de 41 e 29%, respectivamente. Surpreendentemente, a reacção mostrou regioselectividade na mono-cloração.



Esquema 4.20.

A atribuição da estrutura do isômero **4.61** foi conseguida por comparação dos seus espectros de ressonância magnética nuclear com os da clorina di-hidroxilada **4.58**. Das correlações verificadas nos espectros HMQC e HMBC da clorina **4.58** (Figura 4.12) conseguimos atribuir os prótons H (2^2) e H (2^3) assim como os respectivos carbonos C (2^2) e C (2^3).

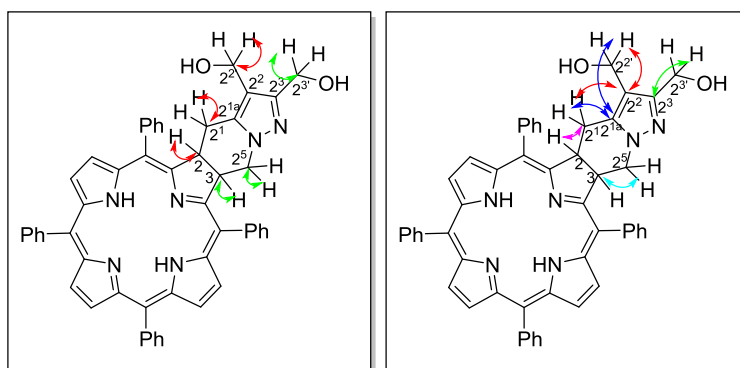


Figura 4.12. Principais correlações observados nos espectros HMQC (esquerda) e HMBC (direita) de **4.58** em CDCl_3 .

Comparámos os espectros de RMN ^1H de **4.58** e da clorina clorada **4.61** (Figura 4.13). As diferenças não foram suficientemente elucidativas para chegarmos a alguma conclusão. Por outro lado, comparando os espectros de RMN ^{13}C de cada clorina (Figura 4.14), verificámos que o C (2^3) sofre um desvio, passando de 57.7 ppm na clorina di-hidroxilada **4.58** para 37.9 ppm na porfirina clorada **4.61**. De forma idêntica os carbonos C (2^2) e C (2^3), na clorina diclorada **4.62**, surgiram para desvios de 36.3 e 33.8 ppm. Assim foi-nos possível atribuir a estrutura do isômero **4.61**.

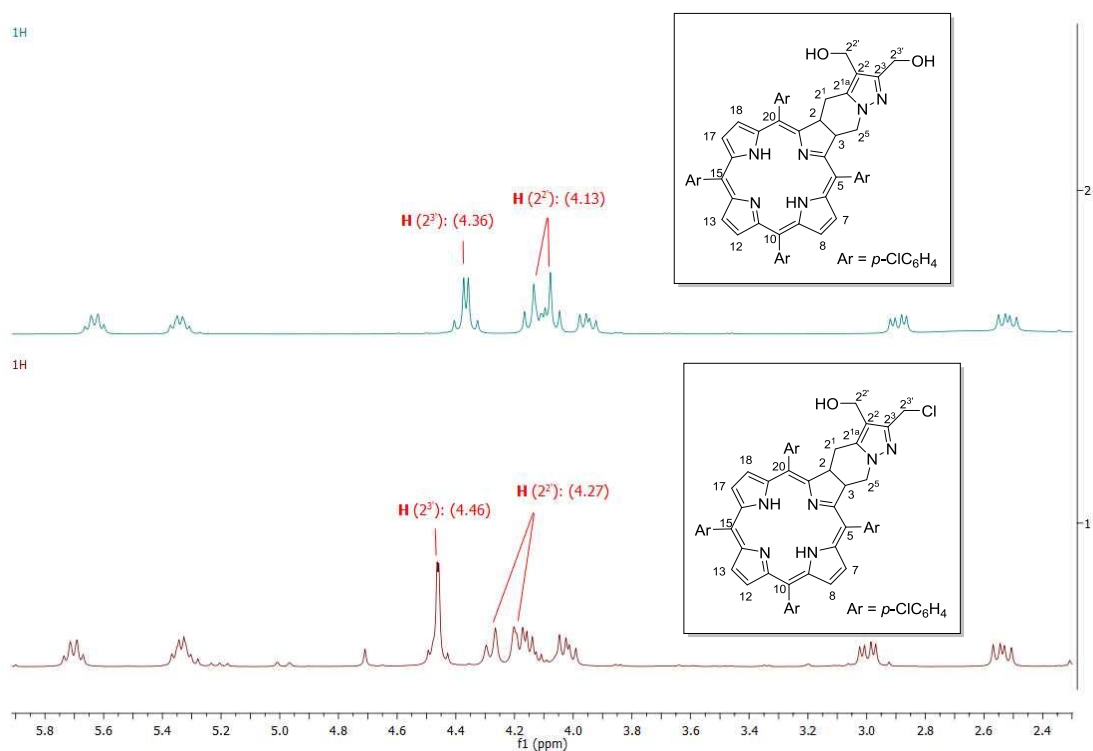


Figura 4.13. Expansão dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) de **4.58** e **4.61** em CDCl_3 .

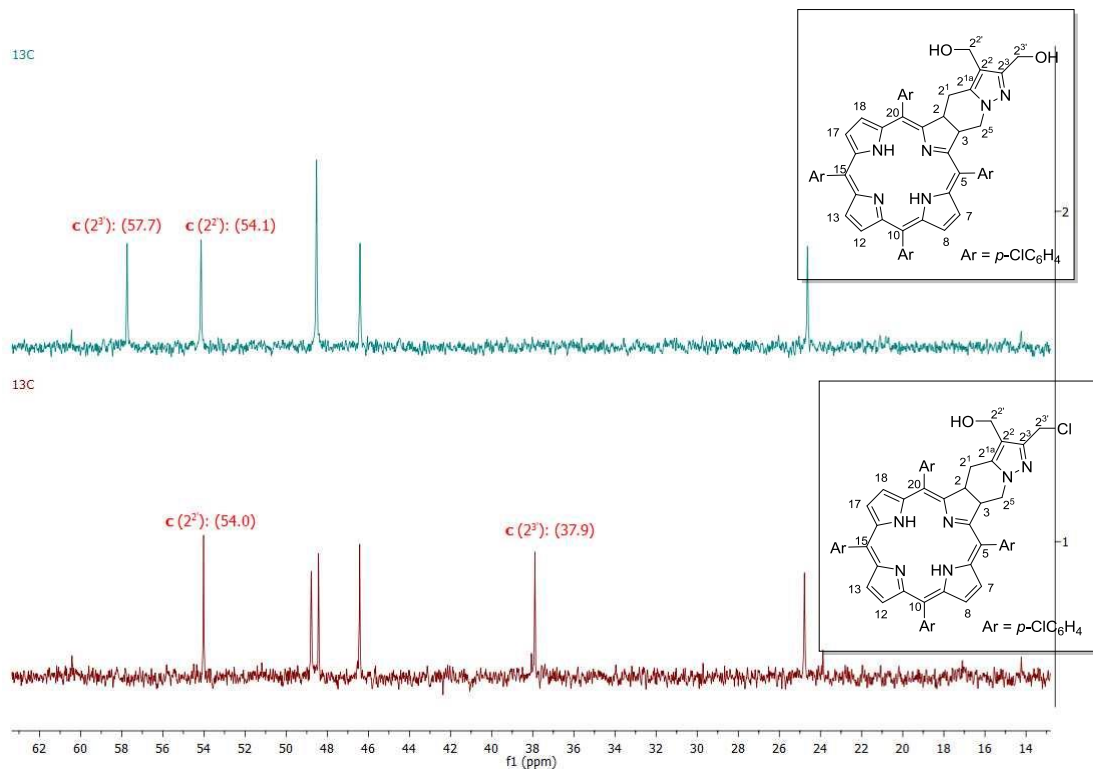
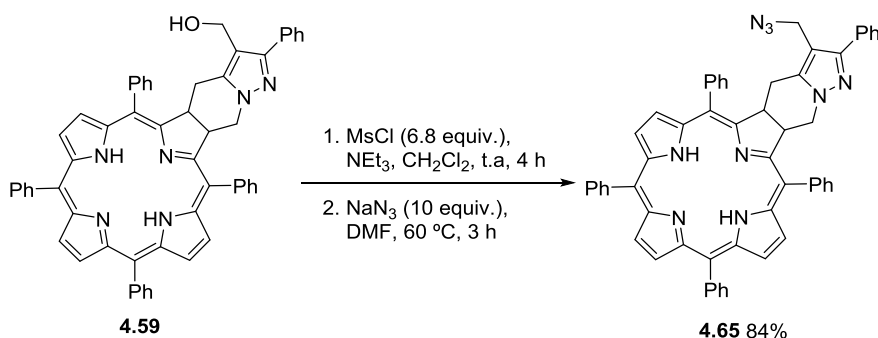


Figura 4.14. Expansão dos espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) de **4.58** e **4.61** em CDCl_3 .

Depois de isoladas as clorinas **4.61** e **4.62** tentámos a substituição dos cloros por azidas. Fazendo reagir a clorina clorada **4.61** com um excesso de azida de sódio (10 equiv.), a 60 °C em *N,N*-dimetilformamida, levou à formação da clorina **4.63** com um rendimento de 60% (Esquema 4.20). Em condições reaccionais semelhantes, a clorina **4.64** foi obtida com um rendimento de 46% a partir de **4.62**. Foi ainda realizado um ensaio “one-pot”, onde fizemos reagir o produto da cloração de **4.58**, sem isolar as clorinas formadas, com azida de sódio. Nestas condições, as clorinas **4.63** e **4.64** foram isoladas com rendimentos globais de 29% e 22%, respectivamente. As condições “one-pot” foram igualmente exploradas com a clorina **4.59** (Esquema 4.21). Fez-se reagir a clorina com azida de sódio, em DMF e à temperatura de 60 °C, o produto resultante da reacção entre **4.59** e cloreto de mesilo (6.8 equiv.). Da reacção resultou a clorina **4.65** com um rendimento de 84%.



Esquema 4.21.

Foram realizados estudos exploratórios de reacções de “click” destas clorinas, funcionalizadas com azidas, com determinadas biomoléculas e obtivemos resultados bastante promissores. Será, portanto, uma estratégia que iremos continuar a explorar.

4.4. Propriedades fotofísicas

Como já foi abordado no Capítulo 1, as porfirinas na forma de base livre (não metaladas) apresentam espectros de absorção de UV-Vis com uma banda intensa na gama dos 400-450 nm, designada de Soret, e outras quatro bandas de menor intensidade 500-700 nm, as bandas Q. Comparativamente às porfirinas, as clorinas e bacterioclorinas apresentam uma banda de absorção mais intensa, a aproximadamente 650 e 750 nm, respectivamente (Figura 1.3, Capítulo 1). O modelo das quatro orbitais, proposto por Gouterman,^{71, 72} tem sido o mais usado para interpretar os espectros de absorção de porfirinas. De acordo com Gouterman estes espectros podem ser explicados com base nas transições electrónicas entre duas orbitais ocupadas de maior energia (HOMO) e duas orbitais desocupadas de menor energia (LUMO), representadas na Figura 4.15.

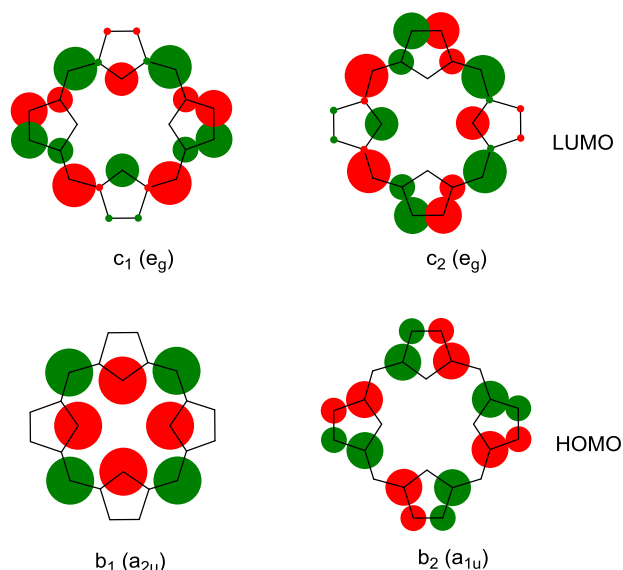


Figura 4.15. Representação das orbitais moleculares de compostos porfíricos com simetria D_{4h} de acordo com o modelo de Gouterman.^{71, 72}

A estrutura base duma porfirina pode apresentar simetria D_{4h} ou D_{2h} , caso se encontre metalada ou na forma de base livre, respectivamente. No caso das porfirinas com simetria D_{4h} as duas orbitais HOMO, praticamente degeneradas, são do tipo a_{2u} e a_{1u} , enquanto que as duas orbitais LUMO, degeneradas, são rotuladas de e_{gx} e e_{gy} (Figura 4.16). Nas porfirinas com simetria D_{2h} perde-se a degeneração, passando as orbitais HOMO a b_{1u} e a_u e as orbitais LUMO a b_{2g} e b_{3g} . Por uma questão de simplificação, Gouterman designou de b_1 , b_2 , c_1 e c_2 a a_{2u} , a_{1u} , b_{3g} e b_{2g} , respectivamente.

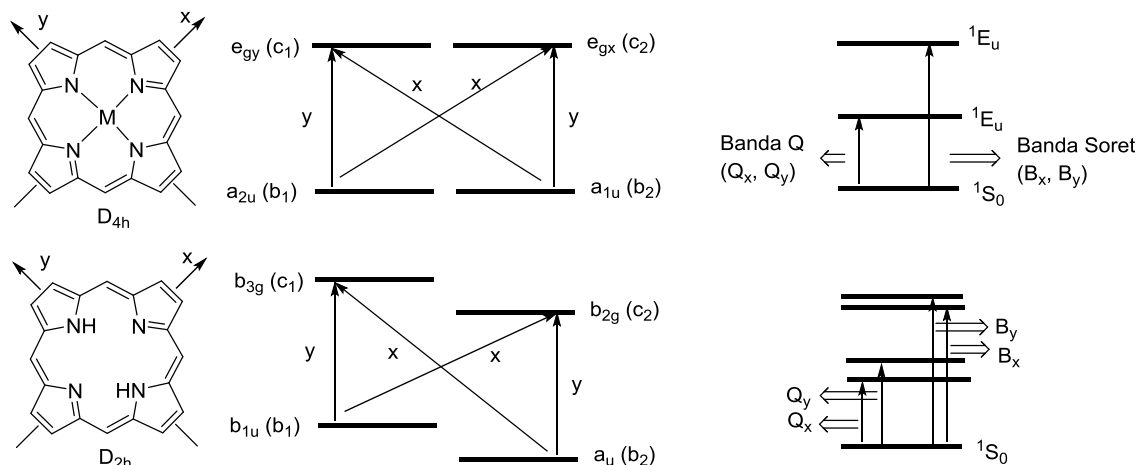


Figura 4.16. Representação das transições eletrônicas de porfirinas com simetria D_{4h} (ex. metaloporfirinas) e D_{2h} (porfirinas de base livre) de acordo com o modelo das 4 orbitais de Gouterman (adaptado de ref.⁷³).

Os estados excitados resultantes das transições $a_{1u} \rightarrow e_{gy}$ e $a_{2u} \rightarrow e_{gx}$ (simetria D_{4h}) ou $b_{1u} \rightarrow b_{2g}$ e $a_u \rightarrow b_{3g}$ (simetria D_{2h}) têm polarização em x . Por outro lado, os que resultam das transições $a_{1u} \rightarrow e_{gx}$ e $a_{2u} \rightarrow e_{gy}$ (D_{4h}) e $b_{1u} \rightarrow b_{3g}$ e $a_u \rightarrow b_{2g}$ (D_{2h}) são polarizados em y . No caso dos compostos com simetria D_{4h} , devido à degenerescência orbital, originam um par de transições de menor energia, Q_x e Q_y , e um par de transições energéticas de maior energia, B_x e B_y . Nas porfirinas com simetria D_{2h} , o facto de as orbitais apresentarem energias diferentes, resulta numa divisão das transições Q_x e Q_y (menor energia) e das transições B_x e B_y (maior energia). O par de transições B_x e B_y , fruto da proximidade energética das orbitais c_1 e c_2 , surge normalmente como uma banda apenas, a Soret. A forte intensidade da Soret resulta da interferência construtiva das transições associadas (somatório dos dipolos de transição) enquanto que a fraca intensidade das bandas Q resultam duma combinação destrutiva das transições correspondentes. As porfirinas de base livre apresentam um par de bandas Q_x em comprimentos de onda maiores $Q_x(0,0)$, $Q_x(1,0)$ e um par de bandas Q_y em comprimentos de onda menores $Q_y(0,0)$, $Q_y(1,0)$, como consequência das transições eletrônicas para níveis vibracionais diferentes.

A redução de porfirinas às clorinas e bacterioclorinas provoca uma diminuição na simetria, afectando as orbitais HOMO e LUMO (Figura 4.17). Tendo em conta as densidades eletrônicas das orbitais, a redução das unidades pirrólicas afecta preferencialmente b_2 e c_1 , provocando uma variação das suas energia.^{74, 75} A diminuição da diferença energética entre essas HOMO e LUMO nas clorinas e

bacterioclorinas origina o desvio batocrômico da banda de maior comprimento de onda (Q_x).

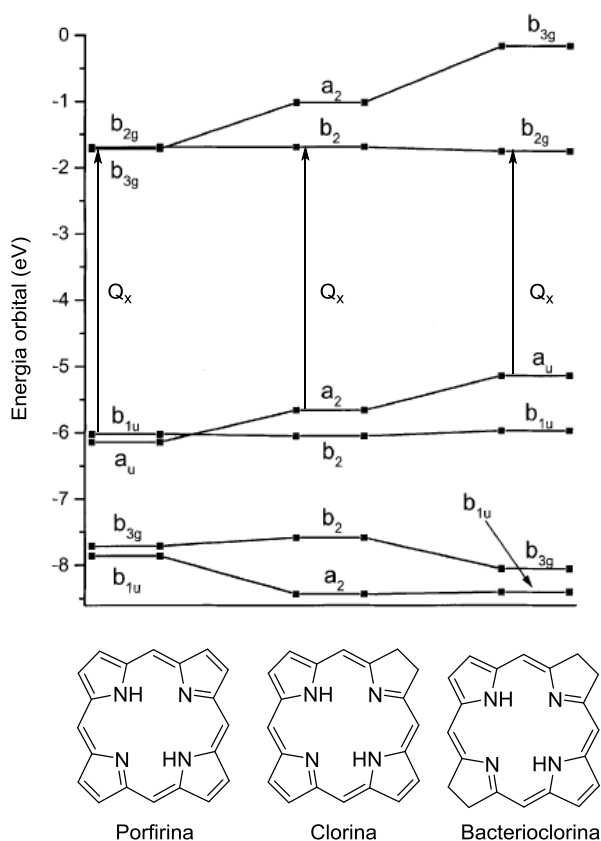


Figura 4.17. Comparação dos níveis energéticos das orbitais moleculares de fronteira de porfirinas, clorinas e bacterioclorinas (adaptado de ref. ⁷⁴)

As clorinas *meso*-tetraarílicas **4.52 e** as 5,15-diarílicas **4.55 e 4.56**, sintetizadas por nós, apresentam espectros com uma banda intensa a 640-650 nm (Figura 4.18). Estas clorinas apresentam coeficientes de extinção molar dessa última banda na ordem dos $22000-44700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (diclorometano) que comparam com os valores, $29600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (metanol),⁷⁶ do fotossensibilizador 5,10,15,20-tetraquis(*m*-hidroxifenil)clorina (Foscan[®]). A banda a 650 nm é consideravelmente mais intensa do que a que se observa nas porfirinas. Por exemplo, o ϵ da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina ronda os $5000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (diclorometano).⁷⁷

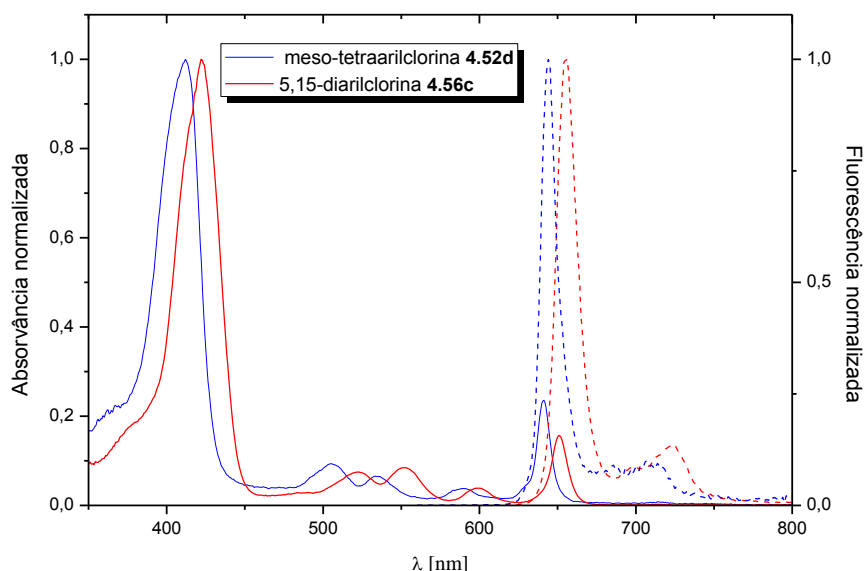
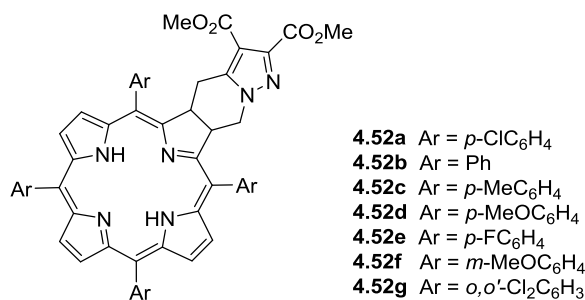


Figura 4.18. Espectros normalizados de absorção de UV-Vis (linha contínua) e de emissão de fluorescência (linha tracejada) da *meso*-tetraarilclorina **4.52d** e da 5,15-diarilclorina **4.56c**.

As *meso*-tetraarilclorinas **4.52** apresentam espectros de absorção muito similares entre si, com exceção do derivado 2,6-diclorofenil com um ligeiro desvio, 6 nm, para o vermelho (Tabela 4.7).

Tabela 4.7. Dados de absorção UV-Vis e de fluorescência das *meso*-tetraarilclorinas **4.52**.



Entrada	Clorina	Absorção, ^[a] λ_{\max}/nm ($\log \epsilon / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Fluorescência, ^[b] λ_{\max}/nm (Φ_F)
1	4.52a	418 (5.26), 518 (4.18), 545 (4.13), 596 (3.83), 649 (4.44)	656, 700, 722 (0.22)
2	4.52b	416 (5.27), 518 (4.17), 545 (4.10), 595 (3.79), 649 (4.40)	654, 698, 721 (0.27)
3	4.52c	419 (5.26), 520 (4.14), 548 (4.12), 596 (3.81), 649 (4.35)	654, 699, 722 (0.30)
4	4.52d	421 (5.30), 522 (4.13), 552 (4.18), 597 (3.86), 649 (4.37)	656, 700, 725 (0.29)
5	4.52e	416 (5.26), 516 (4.13), 544 (4.03), 595 (3.68), 649 (4.39)	655, 699, 725 (0.25)
6	4.52f	418 (5.34), 516 (4.37), 544 (4.29), 594 (4.13), 649 (4.52)	654, 698, 725 (0.28)
7	4.52g	417 (5.30), 513 (4.44), 538 (4.24), 601 (4.20), 655 (4.67)	663, 705, 726 (0.02)

^[a] Em diclorometano; ^[b] em tolueno

As 5,15-diarilclorinas **4.55** e **4.56** (Tabela 4.8) apresentam um desvio de 10 nm para o azul em relação às clorinas *meso*-tetraarílicas **4.52**. As clorinas **4.52**, **4.55** e **4.56** apresentam uma banda Soret (ou B) mais larga, em relação às porfirinas que lhes deram origem, possivelmente fruto da divisão das bandas B_x e B_y como consequência da redução da simetria.

Tabela 4.8. Dados de absorção UV-Vis e de fluorescência das 5,15-diarilclorinas **4.55** e **4.56**.

Entrada	Clorina	Absorção, ^[a] λ_{\max}/nm ($\log \epsilon / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Fluorescência, ^[b] λ_{\max}/nm (Φ_F)
1	4.55a	409 (5.25), 503 (4.33), 529 (4.14), 587 (4.06), 639 (4.54)	644, 684, 708 (0.20)
2	4.56a	408 (5.22), 502 (4.30), 530 (4.14), 587 (4.02), 639 (4.59)	644, 683, 706 (0.20)
3	4.55b	409 (5.24), 504 (4.28), 529 (4.12), 585 (4.01), 639 (4.56)	643, 685, 709 (0.18)
4	4.56b	407 (5.22), 502 (4.28), 530 (4.11), 587 (4.00), 639 (4.57)	644, 684, 705 (0.18)
5	4.56c	410 (5.24), 505 (4.28), 534 (4.15), 587 (4.01), 639 (4.54)	644, 685, 710 (0.17)

^[a] Em diclorometano; ^[b] em tolueno

Após a absorção de luz os compostos porfirínicos são excitados para níveis singletos S_n . Através de processos de relaxação não radiativos ocorre o decaimento desses estados S_n para o estado excitado S_1 . A transição de S_1 para o estado fundamental (S_0), caso se processe através de um processo radiativo, dá-se com emissão de fluorescência. Este decaimento pode surgir para diferentes níveis vibracionais do estado fundamental, sendo que a banda Q (0,0) no espectro de fluorescência é a que corresponde à transição de maior energia.⁷⁸ Apesar da emissão nas porfirinas estar associada normalmente à transição $S_1 \rightarrow S_0$, existem alguns casos descritos na literatura de emissão de fluorescência relativa à transição $S_2 \rightarrow S_0$.⁷⁹⁻⁸² Sendo uma transição fortemente permitida, ocorre rapidamente e, portanto, pode dar origem a esse fenômeno.

Os espectros de fluorescência das *meso*-tetraarilclorinas **4.52** e das diarilclorinas **4.55** e **4.56** foram obtidos após excitação a 545 e 530 nm, respectivamente, e apresentam algumas diferenças significativas relativamente aos espectros típicos de fluorescência de clorinas que, normalmente, apresentam apenas duas bandas atribuídas às emissões Q_x (0,0) e Q_x (0,1). Duma forma inesperada, em

todas as clorinas sintetizadas observámos 2 bandas de emissão facilmente identificáveis e uma banda intermédia muito pouco intensa. Nas *meso*-tetraarílicas **4.52** surgem por volta dos 656, 700 e 722 nm (Tabela 4.7) enquanto que nas clorinas 5,15-diarílicas aparecem com um desvio de 10 nm para o azul relativamente às *meso*-tetraarílicas (Tabela 4.8). Confirmámos que a banda intermédia não se tratava de qualquer impureza, uma vez que, através da excitação nestas três bandas, obtivemos três espectros idênticos. Apesar da natureza desta banda intermédia não se encontrar clarificada, poderá estar associada à perda de simetria destas estruturas com anéis expandidos.

Foram determinados os rendimentos quânticos de fluorescência (ϕ_F) das clorinas em tolueno, tendo como referência a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina ($\phi_F = 0.11$).⁸³ Para as *meso*-tetraarilclorinas **4.52** os valores encontram-se na gama 0.22-0.30 com excepção do derivado 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil) **4.52g** com um valor bastante inferior (0.02). Uma das explicações para esta redução poderá estar relacionada com o efeito do átomo pesado dos átomos de cloro em *orto*, provocando um aumento do cruzamento intersistema para o estado tripleto.⁸⁴ As clorinas diarílicas **4.55** e **4.56** apresentam rendimentos quânticos um pouco inferiores, no intervalo de 0.17-0.20.

Os compostos **4.57** exibem espectros característicos de bacterioclorinas com três bandas a 385, 529 e 727 nm (Figura 4.19).

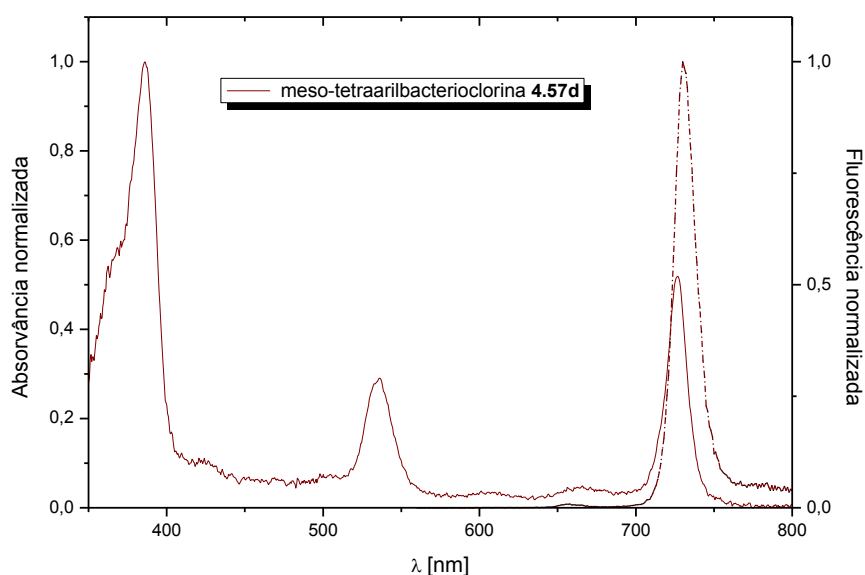
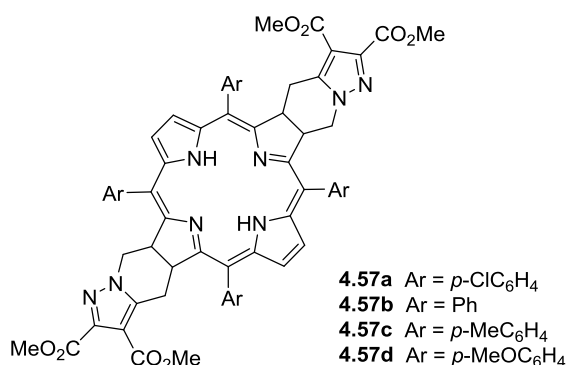


Figura 4.19. Espectros normalizados de absorção de UV-Vis (linha contínua) e de emissão de fluorescência (linha tracejada) da *meso*-tetraarilbacterioclorina **4.57d**.

Estas bacterioclorinas apresentam coeficientes de extinção molar elevados, com valores de 77624 a 107151 $M^{-1}cm^{-1}$, na banda de maior comprimento de onda (~730 nm) (Tabela 4.9). No que diz respeito à fluorescência, estes compostos têm uma única emissão com um pequeno desvio de Stokes (3-6 nm). Os rendimentos quânticos de fluorescência das bacterioclorinas **4.57** variam entre os 0.20 e 0.28. Por exemplo, o composto **4.57d** apresenta um ϕ_F que é aproximadamente o triplo da bacterioclorina derivada do Foscan[®], a 5,10,15,20-tetraquis(*m*-hidroxifenil)bacterioclorina ($\phi_F = 0.11$, metanol).⁷⁶

Tabela 4.9. Dados de absorção UV-Vis e de fluorescência das *meso*-tetraarilbacterioclorinas **4.57**.



Entrada	Bacterioclorina	Absorção, ^[a] λ_{max}/nm ($\log \epsilon /M^{-1}cm^{-1}$)	Fluorescência, ^[b] λ_{max}/nm (ϕ_F)
1	4.57a	385 (5.12), 529 (4.64), 727 (4.89)	733 (0.20)
2	4.57b	385 (5.24), 528 (4.86), 727 (4.99)	730 (0.25)
3	4.57c	384 (5.27), 532 (4.81), 725 (5.03)	730 (0.23)
4	4.57d	385 (5.22), 536 (4.66), 727 (4.91)	730 (0.28)

^[a] Em diclorometano; ^[b] em tolueno

4.5. Estudos de citotoxicidade *in vitro* após PDT

O melanoma, principalmente o metastático, continua a ser o cancro de pele mais mortífero, fruto da elevada reincidência e resistência às terapias tradicionais como a quimioterapia.^{85, 86} Por outro lado, a terapia fotodinâmica tem vindo a ser explorada como uma via alternativa aos tratamentos convencionais e, em certos casos, com resultados bastante animadores.^{87, 88} As excelentes características fotofísicas das clorinas e bacterioclorinas fundidas com o anel 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina, com bandas intensas na janela terapêutica (600-800 nm), aliada a uma boa estabilidade, fizeram com que estes fotossensibilizadores fossem bons candidatos para terapia fotodinâmica. Assim, algumas destas hidroporfirinas foram avaliadas como fotossensibilizadores em PDT.ⁱ

Foi avaliada a actividade *in vitro* das meso-tetraarilclorinas diéster **4.52b** e di-hidroxilada **4.58**, em duas linhas celulares do melanoma humano, a A357 e a C32. Foram preparadas formulações das clorinas **4.52b** e **4.58** em DMSO (1 mg/mL) e as concentrações desejadas (1nM a 10 μ M) foram obtidas por diluições sucessivas. As células foram incubadas com as clorinas, nas várias concentrações, durante 24 horas e a uma temperatura de 37 °C. Após o período de incubação, o meio celular foi substituído por um livre de fotossensibilizador e em seguida as células foram irradiadas com luz filtrada para a gama do vermelho ($\lambda_{cut\ off} < 560$ nm), a uma fluência de 7,5 mW/cm² até serem atingidos 10 J/cm². A proliferação celular foi determinada através do teste colorimétrico de MTT, após 24 h do tratamento fotodinâmico. Para cada ensaio foram realizados 2 testes sem fotossensibilizador (controlos): células na ausência e na presença da formulação de DMSO. Foi igualmente avaliada a toxicidade no escuro de **4.52b** e **4.58**, após a incubação de 24 h nas linhas celulares A357 e, nos dois casos, a toxicidade foi pouco significativa. (Figura 4.20).

ⁱ No grupo de investigação da Professora Filomena Botelho, no IBILI da Universidade de Coimbra.

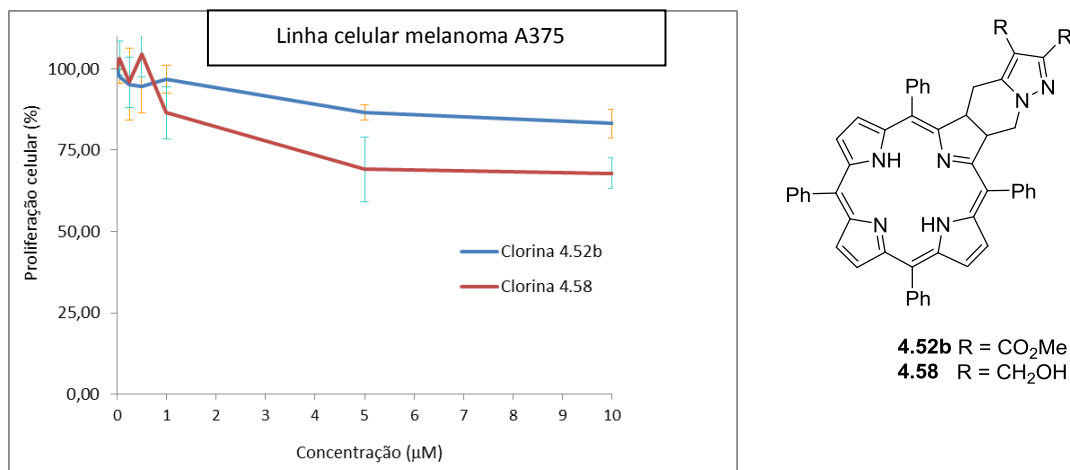


Figura 4.20. Avaliação da toxicidade no escuro das clorinas **4.52b** e **4.58** nas células do melanoma humano A375, na gama de concentrações 50 nM – 10 μM.

Os estudos de citotoxicidade demonstram que, após o tratamento fotodinâmico de 24 h, a proliferação celular é dependente da concentração dos fotossensibilizadores **4.52b** e **4.58** (Figura 4.21). Verificou-se igualmente que existe uma grande diferença na actividade citotóxica entre as clorinas diéster **4.52b** e di-hidroxilada **4.58** nas duas linhas celulares, sendo a citotoxicidade apresentada pela clorina **4.58** bastante superior à verificada com a clorina **4.52b**. A clorina **4.52b** apresenta IC₅₀ (concentração que inibe a proliferação celular em 50%) de 1.85 μM e 0.78 μM nas células A375 e C32, respectivamente (Tabela 4.10). Por outro lado, o derivado di-hidroxilado **4.58** apresenta valores de IC₅₀ consideravelmente menores. Na linha celular do melanoma C32 o IC₅₀ calculado foi de 231 nM ao passo que nas linhas A375 o valor foi de 31 nM. Portanto, as células tumorais A375 apresentam uma sensibilidade maior ao tratamento fotodinâmico com a clorina **4.58**. O tratamento da linha A375 com 500 nM da clorina **4.58** origina um decréscimo na população de células vivas para 29.4±8.9% em relação ao controlo. Tratamento idêntico com **4.58** às células C32 origina um decréscimo na população de células vivas para 64.1±15.9%. Estudos adicionais com a clorina **4.58** revelaram que na morte celular, após o tratamento fotodinâmico, estão envolvidos processos de necrose e apoptose, nas duas linhas do melanoma estudadas.

Estes estudos revelaram que as pequenas diferenças estruturais das duas clorinas **4.52b** e **4.58** representaram uma diferença considerável na citotoxicidade.

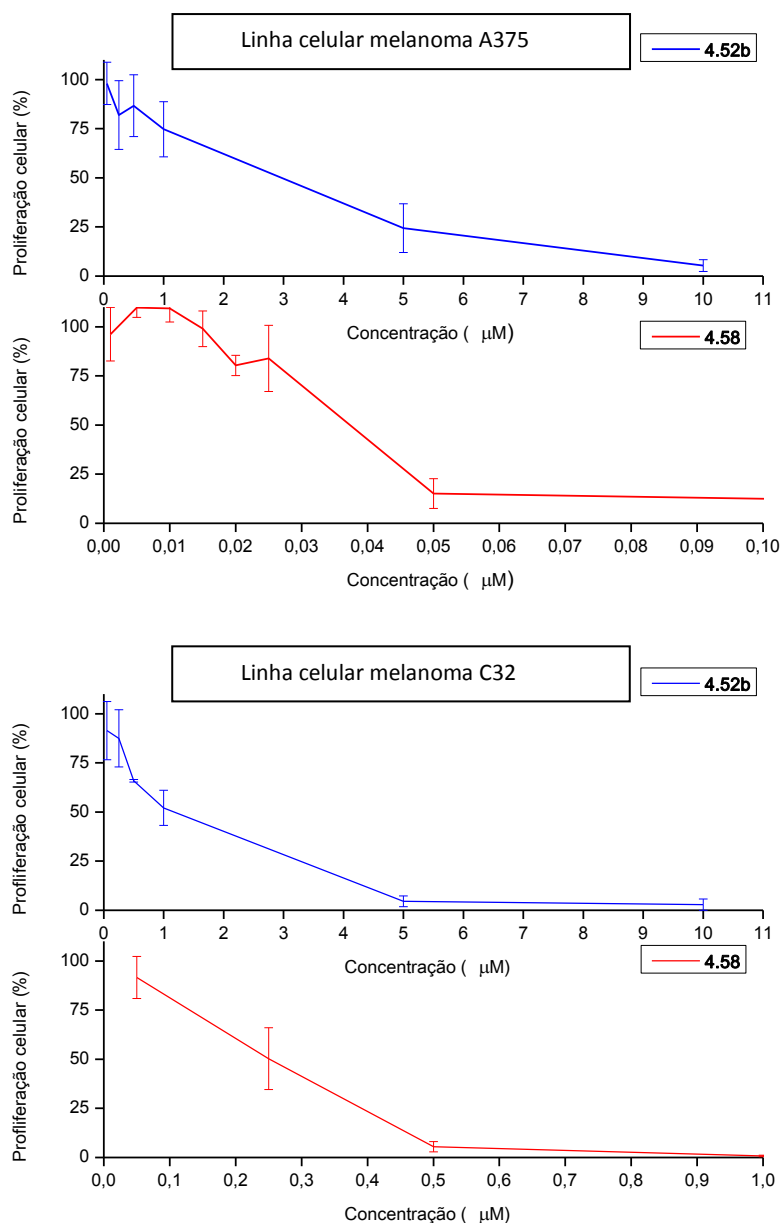


Figura 4.21. Curvas dose-resposta das células do melanoma humano A375 e C32 às clorinas **4.52b** e **4.58**, 24 horas após PDT, na gama de concentrações 10 nM – 10 µM.

Tabela 4.10. Valores dos IC_{50} das clorinas **4.52b** e **4.58** nas linhas celulares de melanoma A375 e C32, 24 horas após o tratamento fotodinâmico.

Entrada	Clorina	IC_{50} (10 J/cm ²)	
		A375	C32
1	4.52b	1.85 µM	0.78 µM
2	4.58	31 nM	231 nM

A maior hidrofiliçidade da clorina hidroxilada **4.58** poderá ser responsável por uma maior acumulação e/ou uma localização celular em locais vitais para as células. Aliás, os estudos de captação dos fotossensibilizadores pelas linhas celulares podem suportar essa hipótese, uma vez que a clorina **4.58** é cerca de 10 vezes mais captada pelas células do que a clorina **4.52b**. Geralmente, a reacção fotodinâmica depende bastante da captação, retenção e acumulação dos sensibilizadores pelos tumores.^{89, 90}

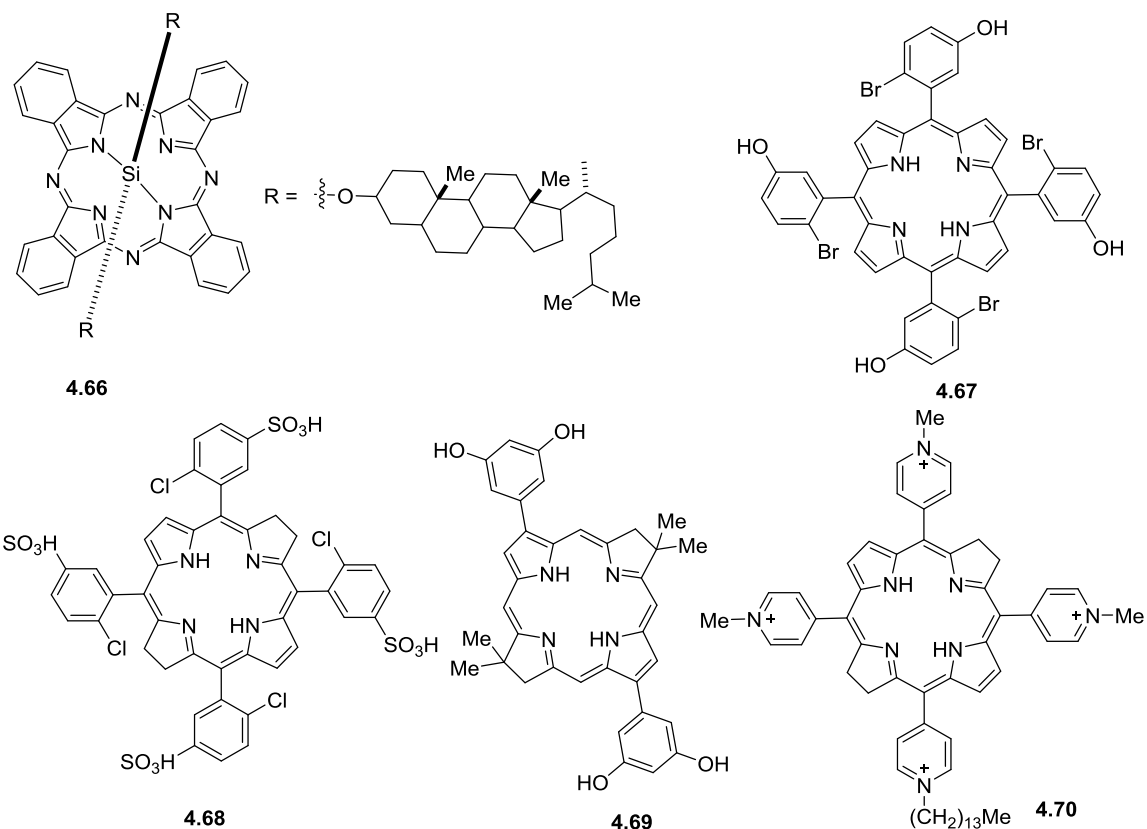
Na Tabela 4.11 encontram-se os resultados de PDT *in vitro* em diversas linhas celulares do melanoma de alguns dos fotossensibilizadores mais activos. Apesar de não se poder fazer a comparação directa, porque a actividade varia com o tipo de células, a fluência de radiação, tempo do tratamento, entre outros factores, são poucos os fotossensibilizadores com valores de IC₅₀ na ordem dos nanomolar. A ftalocianina **4.66** (Entradas 1 e 2, Tabela 4.11) apresenta os IC₅₀ mais baixos em linhas celulares do melanoma, com 8 e 6 nM, a uma fluência de radiação 12 J/cm².⁹¹ Na mesma linha celular usada por nós para a clorina **4.58** e em condições fotodinâmicas idênticas (Tabela 4.10), a 5,10,15,20-tetraquis(2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina (**4.67**) apresenta um IC₅₀ de 50 nM (Entrada 3, Tabela 4.11).⁹² De realçar também as duas bacterioclorinas **4.68**^{93, 94} e **4.69**⁹⁵ com actividade fotodinâmica interessante (Entradas 4-8). Contudo, no caso de **4.68**, os autores exploraram a eficiência em diferentes fluências de radiação mantendo as concentrações do fotossensibilizador a 5 e 20 µM e obtiveram valores de LD₅₀ (dose de radiação que inibe a proliferação celular em 50%) de 0.13 e 0.26 J/cm². Recentemente foi obtido um IC₅₀ de 10 nM nas linhas do melanoma B78-H1 (rato) usando a porfirina catiónica **4.70** (Entrada 9).⁹⁶ No entanto, os autores não filtraram a radiação do visível para a zona do vermelho, na “janela” fototerapêutica, e a excitação do fotossensibilizador **4.70** ocorrerá sobretudo na banda Soret, na zona do violeta.

Comparando os resultados de PDT da clorina **4.58** nas células tumorais do melanoma (Tabela 4.10), com os verificados com os fotossensibilizadores da Tabela 4.11, constatamos que a clorina di-hidroxilada **4.58** passa a fazer parte dos mais eficientes.

Um dos problemas associados à eficiência da PDT, em melanomas fortemente pigmentados com melanina (melanóticos), resulta da competição entre a melanina e o fotossensibilizador na absorção da radiação ou, da interferência da melanina no processo de transferência energética do fotossensibilizador para o oxigénio molecular, diminuindo a formação de oxigénio singleto.⁹⁷ A eficiência da clorina **4.58** foi superior nas células A375, que são do tipo melanoma melanótico, comparativamente à

atividade demonstrada nas células C32 (amelanótico). Assim a clorina **4.58** é um bom candidato a fotossensibilizador para PDT em melanomas com forte pigmentação.

Tabela 4.11. Resultados de PDT *in vitro* em diversas linhas celulares do melanoma de alguns dos fotossensibilizadores.



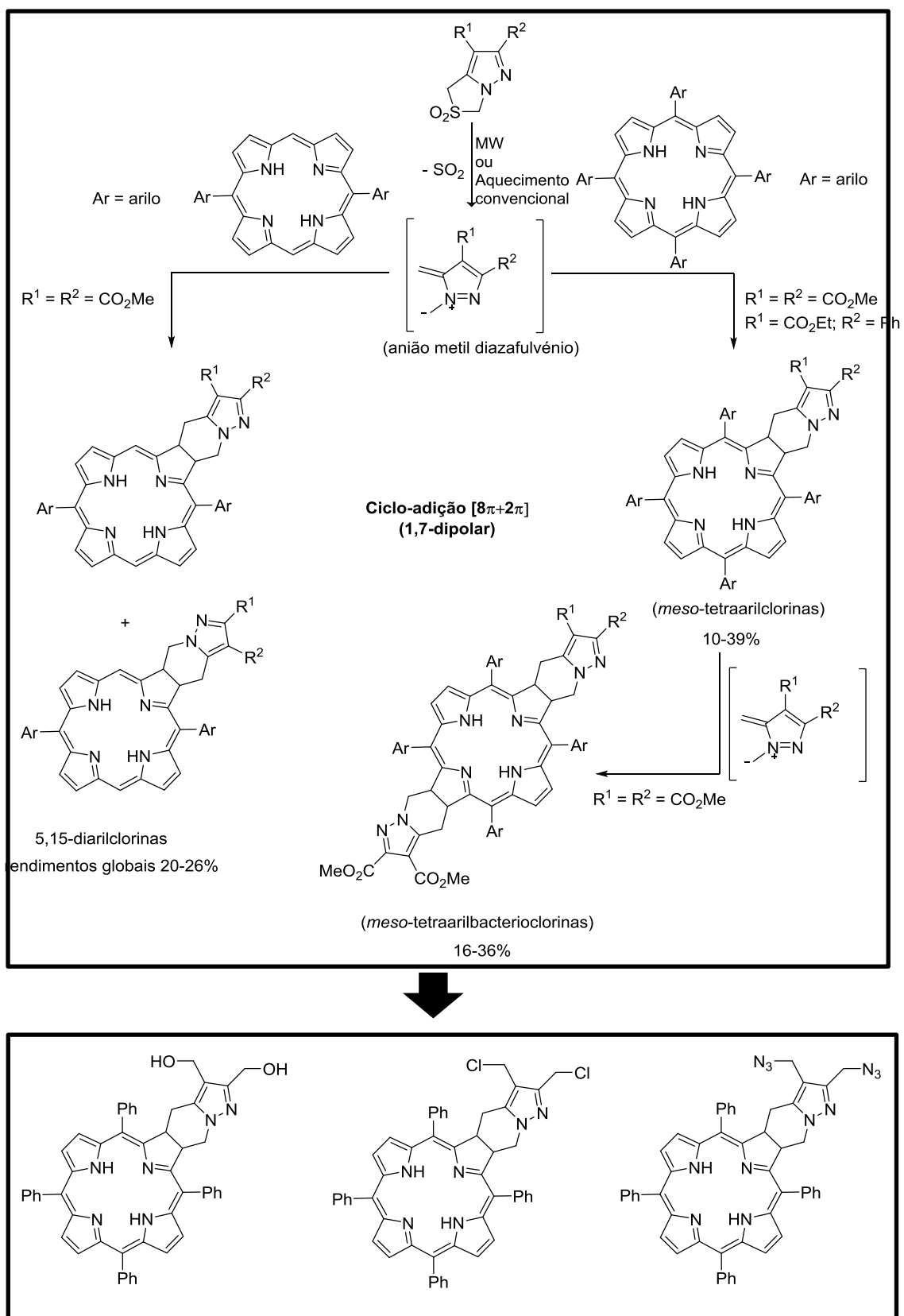
Entrada	Fotossensibilizador	Linha celular do melanoma	IC ₅₀	Dose radiação	Irradiação no UV-Vis	Tempo após irradiação	Ref
1	4.66	Humano M3Dau	8 nM	12 J/cm ²	--- ^[b]	8 h	91
2	4.66	Humano SK-MEL-2	6 nM	12 J/cm ²	--- ^[b]	8 h	91
3	4.67	Humano A375	50 nM	10 J/cm ²	> 560 nm	24 h	92
4	4.68	Humano SK-MEL-188	20 μM	0.26 J/cm ² ^[a]	> 600 nm	24 h	93
5	4.68	Rato S91	5 μM	0.13 J/cm ² ^[a]	> 600 nm	24 h	94
6	4.69	Rato B16-G4F	100 nM	10 J/cm ²	730 nm	24 h	95
7	4.69	Rato B16-F1	200 nM	10 J/cm ²	730 nm	24 h	95
8	4.69	Rato B16-F10	100 nM	10 J/cm ²	730 nm	24 h	95
9	4.70	Rato B78-H1	10 nM	7.2 J/cm ²	--- ^[c]	24 h	96

^[a] LD₅₀ (dose de radiação que inibe a proliferação celular em 50%); ^[b] lâmpada de halogênio-tungstênio; ^[c] lâmpada de halogênio

4.6. Conclusão

Neste capítulo descrevemos um novo método de síntese de macrociclos pirrólicos do tipo clorina e bacterioclorina. Na primeira abordagem a essa nova estratégia sintética, verificámos que *meso*-tetraarilporfirinas reagem com dipolos do tipo de anião metil diazafulvénio, originando clorinas fundidas com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina (Esquema 4.22). Constatamos, portanto, que as *meso*-tetraarilclorinas foram obtidas via ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$, onde os aniões metil diazafulvénio funcionam como o componente 8π e as porfirinas como dipolarófilos (componente 2π). Trata-se da primeira descrição duma ciclo-adição 1,7-dipolar envolvendo macrociclos porfirínicos. As *meso*-tetraarilclorinas foram obtidas, selectivamente, a partir da reacção de *meso*-tetraarilporfirinas com aniões metil diazafulvénio, gerados *in situ* a partir da extrusão térmica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis. Depois de exploradas diferentes condições reaccionais, os melhores resultados foram alcançados recorrendo a irradiação de micro-ondas ($T = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min) e as *meso*-tetraarilclorinas foram obtidas com rendimentos de 10-39%. O estudo foi alargado a 5,15-diarilporfirinas e, neste caso, formaram-se as duas formas regioisoméricas das 5,15-diarilclorinas (Esquema 4.22). Observámos também que as *meso*-tetraarilclorinas participam como dipolarófilos em ciclo-adição $[8\pi+2\pi]$ com aniões metil-diazafulvénio, originando *meso*-tetraarilbacterioclorinas com rendimentos moderados (16-36%). Neste caso, o aquecimento convencional, durante 4-5 horas, revelou ser mais eficiente do que a irradiação de micro-ondas. No entanto, uma das mais interessantes observações foi a selectividade (*site*-, regio- e estereoselectividade) com que as bacterioclorinas se formaram, representando uma vantagem relativamente a estratégias idênticas envolvendo outro tipo de ciclo-adições.

A introdução de grupos azida nos compostos irá permitir iniciar uma nova reactividade envolvendo este tipo macrociclos fundidos, ou seja, a conjugação com determinadas biomoléculas alvo, via reacções de “click”, aumentando a especificidade do fotossensibilizador para as células tumorais. Seguiu-se a derivatização de algumas clorinas fundidas com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina e alguns desses derivados estão representados no Esquema 4.22. Os grupos ésteres do anel das clorinas foram reduzidos a hidroximetilos que, após reacção com cloreto de mesilo, originaram derivados clorometilos. A substituição nucleofílica dos cloros por azidas permitiu-nos obter clorinas com o tipo de funcionalização que pretendíamos para as reacções de “click”.



Esquema 4.22.

Foram apresentadas as características fotofísicas de absorção e fluorescência da maioria destas hidroporfirinas fundidas, que demonstram um potencial enorme como fotossensibilizadores para aplicações biomédicas. As *meso*-tetraarilclorinas apresentam uma banda de absorção intensa por volta dos 650 nm e as 5,15-diarilclorinas a 630 nm. As clorinas possuem rendimentos quânticos de fluorescência de 0,17-0,30 (643-726 nm), com exceção do derivado 2,6-diclorofenil das *meso*-tetraarilclorinas com um rendimento quântico de 0,02. As *meso*-tetraarilbacterioclorinas sintetizadas exibem uma banda de absorção intensa a rondar os 725 nm e uma banda de fluorescência com um desvio de Stokes de 3-6 nm. Os rendimentos quânticos de fluorescência encontram-se no intervalo 0,20-0,28.

Estas características fotofísicas, bastante interessantes para um fotossensibilizador, aliada à boa estabilidade que apresentam, levaram-nos a avaliar a actividade biológica em PDT de alguns destes macrociclos pirrólicos fundidos com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina. Por exemplo, a clorina di-hidroxilada (Esquema 4.22) apresenta um IC_{50} para a linha celular do melanoma A375 de 31 nM a uma fluência de radiação de 10 J/cm^2 . Esta actividade fotodinâmica coloca-a entre os fotossensibilizadores mais activos em linhas celulares de melanoma. A linha celular A375 é do tipo melanoma melanótico, fortemente pigmentada em melanina. Normalmente, os melanomas deste tipo apresentam alguma resistência a PDT devido a processos competitivos entre os fotossensibilizadores e a melanina. Os melhores resultados, nos estudos efectuados com a clorina di-hidroxilada fundida com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina, foram nas células A375, portanto, esta clorina apresenta-se como um bom candidato a fotossensibilizador para PDT neste tipo de melanoma.

4.7. Referências

1. M. Pineiro, *Current Organic Synthesis*, 2014, **11**, 89-109.
2. M. Pineiro, A. C. Serra, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Synthetic Strategies to Chlorins and Bacteriochlorins* em *Handbook of Porphyrins: Chemistry, Properties and Applications*, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2012, pp. 89-160.
3. J. A. S. Cavaleiro, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2009, **13**, 408-414.
4. M. Galezowski, D. T. Gryko, *Current Organic Chemistry*, 2007, **11**, 1310-1338.
5. S. Fox, R. W. Boyle, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 10039-10054.
6. F.-P. Montforts, B. Gerlach, F. Hoepfer, *Chemical Reviews*, 1994, **94**, 327-347.
7. H. W. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *Journal of the American Chemical Society*, 1969, **91**, 7485-7489.
8. R. Bonnett, R. D. White, U. J. Winfield, M. C. Berenbaum, *Biochem. J.*, 1989, **261**, 277-280.
9. M. Pineiro, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, M. M. Pereira, S. J. Formosinho, L. G. Arnaut, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2002, **106**, 3787-3795.
10. M. Pineiro, M. M. Pereira, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2001, **138**, 147-157.
11. M. M. Pereira, C. J. P. Monteiro, A. V. C. Simões, S. M. A. Pinto, A. R. Abreu, G. F. F. Sá, E. F. F. Silva, L. B. Rocha, J. M. Dąbrowski, S. J. Formosinho, S. Simões, L. G. Arnaut, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 9545-9551.
12. B. F. O. Nascimento, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, M. Pineiro, *Inorganic Chemistry Communications*, 2010, **13**, 395-398.
13. H. Fischer, H. Eckoldt, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1940, **544**, 138-162.
14. R. K. Pandey, F.-Y. Shiau, A. B. Sumlin, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1994, **4**, 1263-1267.
15. A. N. Kozyrev, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *Tetrahedron Letters*, 1996, **37**, 3781-3784.
16. K. M. Barkigia, C. K. Chang, J. Fajer, *Journal of the American Chemical Society*, 1991, **113**, 7445-7447.

17. K. R. Adams, M. C. Berenbaum, R. Bonnett, A. N. Nizhnik, A. Salgado, M. A. Valles, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1992, 1465-1470.
18. C. Brückner, D. Dolphin, *Tetrahedron Letters*, 1995, **36**, 3295-3298.
19. C. Brückner, D. Dolphin, *Tetrahedron Letters*, 1995, **36**, 9425-9428.
20. H. J. Callott, A. W. Johnson, A. Sweeney, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1973, 1424-1427.
21. R. Grigg, A. W. Johnson, A. Sweeney, *Chemical Communications (London)*, 1968, 697-697.
22. V. S. Pangka, A. R. Morgan, D. Dolphin, *The Journal of Organic Chemistry*, 1986, **51**, 1094-1100.
23. A. C. Tome, P. S. S. Lacerda, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *Chemical Communications*, 1997, 1199-1200.
24. A. M. G. Silva, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, **70**, 2306-2314.
25. A. M. G. Silva, A. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Chemical Communications*, 1999, 1767-1768.
26. S. Singh, A. Aggarwal, S. Thompson, J. o. P. C. Tomé, X. Zhu, D. Samaroo, M. Vinodu, R. Gao, C. M. Drain, *Bioconjugate Chemistry*, 2010, **21**, 2136-2146.
27. A. R. S. B. R. R. P. Saravanana, *Synthetic Communications*, 2010, **40**, 2329-2335.
28. D. T. Gryko, M. Gałęczowski, *Organic Letters*, 2005, **7**, 1749-1752.
29. R. M. S. Sousa, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, V. V. Serra, A. I. R. N. A. Barros, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, 132-143.
30. J. M. de Souza, F. F. de Assis, C. M. B. Carvalho, J. A. S. Cavaleiro, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *Tetrahedron Letters*, 2014, **55**, 1491-1495.
31. M. Q. Mesquita, J. C. J. M. D. S. Menezes, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tome, J. A. S. Cavaleiro, A. Cunha, A. Almeida, S. Hackbarth, B. Roeder, M. A. F. Faustino, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, **24**, 808-812.
32. A. M. G. Silva, A. C. Tom, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, 2002, **2002**, 1155-1157.
33. A. Desjardins, J. Flemming, E. D. Sternberg, D. Dolphin, *Chemical Communications*, 2002, 2622-2623.
34. J. Flemming, D. Dolphin, *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**, 7281-7283.

35. X. Li, J. Zhuang, Y. Li, H. Liu, S. Wang, D. Zhu, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 1555-1559.
36. L. Xingang, F. Yaqing, H. Xiaofen, L. Xianggao, *Synthesis*, 2005, **2005**, 3632-3638.
37. S. Ostrowski, P. Wyrebek, A. Mikus, *Heterocycles*, 2006, **68**, 885-888.
38. X. Li, B. Liu, X. Yu, P. Yi, R. Yi, P. J. Chmielewski, *Journal of Organic Chemistry*, 2012, **77**, 2431-2440.
39. P. Wyrebek, A. Mikus, S. Ostrowski, *Heterocycles*, 2012, **85**, 57-64.
40. A. M. G. Silva, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, D. Perrone, A. Dondoni, *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**, 603-605.
41. N. M. M. Moura, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tome, A. M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, B. Roeder, J. A. S. Cavaleiro, *ARKIVOC*, 2010, 24-33.
42. P. Wyrebek, S. Ostrowski, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2012, **85**, 1167-1174.
43. A. M. d. A. R. Gonsalves, J. M. T. B. Varejão, M. M. Pereira, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1991, **28**, 635-640.
44. M. Pineiro, A. L. Carvalho, M. M. Pereira, A. M. d. A. R. Gonsalves, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *Chemistry – A European Journal*, 1998, **4**, 2299-2307.
45. A. Serra, M. Pineiro, C. I. Santos, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, M. Abrantes, M. Laranjo, M. F. Botelho, *Photochemistry and Photobiology*, 2010, **86**, 206-212.
46. O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2001, **0**, 1795-1806.
47. O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 10011-10021.
48. A. R. Ferreira, N. A. M. Pereira, T. M. V. D. Pinho e Melo, Relatório de Estágio, Universidade de Coimbra, 2013.
49. A. R. Ferreira, Relatório de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2014.
50. T. Melo, C. M. Nunes, M. I. L. Soares, J. A. Paixao, A. M. Beja, M. R. Silva, *Journal of Organic Chemistry*, 2007, **72**, 4406-4415.
51. M. I. L. Soares, T. Melo, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 4889-4893.
52. M. Laranjo, A. C. Serra, M. Abrantes, M. Piñeiro, A. C. Gonçalves, J. Casalta-Lopes, L. Carvalho, A. B. Sarmiento-Ribeiro, A. Rocha-Gonsalves, F. Botelho, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, **10**, 51-61.

53. S. Banfi, E. Caruso, L. Buccafurni, R. Murano, E. Monti, M. Gariboldi, E. Papa, P. Gramatica, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **49**, 3293-3304.
54. P. Wacker, K. Dahms, M. O. Senge, E. Kleinpeter, *Journal of Organic Chemistry*, 2008, **73**, 2182-2190.
55. M. J. Crossley, M. M. Harding, S. Sternhell, *Journal of Organic Chemistry*, 1992, **57**, 1833-1837.
56. C. B. Storm, Y. Teklu, *Journal of the American Chemical Society*, 1972, **94**, 1745-&.
57. D. Fan, M. Taniguchi, J. S. Lindsey, *Journal of Organic Chemistry*, 2007, **72**, 5350-5357.
58. R. W. Boyle, D. Dolphin, *Photochemistry and Photobiology*, 1996, **64**, 469-485.
59. A. Wiehe, E. J. Simonenko, M. O. Senge, B. Röder, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2001, **05**, 758-761.
60. Y. Kaizu, N. Misu, K. Tsuji, Y. Kaneko, H. Kobayashi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1985, **58**, 103-108.
61. G. J. E. Davidson, L. H. Tong, P. R. Raithby, J. K. M. Sanders, *Chemical Communications*, 2006, 3087-3089.
62. G. J. E. Davidson, L. A. Lane, P. R. Raithby, J. E. Warren, C. V. Robinson, J. K. M. Sanders, *Inorganic Chemistry*, 2008, **47**, 8721-8726.
63. A. Ghosh, D. K. Maity, M. Ravikanth, *New Journal of Chemistry*, 2012, **36**, 2630-2641.
64. C. S. Sánchez, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2013.
65. R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chemische Berichte*, 1967, **100**, 2494-2507.
66. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, **41**, 2596-2599.
67. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *The Journal of Organic Chemistry*, 2002, **67**, 3057-3064.
68. R. G. Edwards, L. Hough, A. C. Richardson, E. Tarelli, *Carbohydrate Research*, 1974, **35**, 111-129.
69. H. W. Kim, Y.-S. Lee, D. Shetty, H. J. Lee, D. S. Lee, J.-K. Chung, M. C. Lee, K.-H. Chung, J. M. Jeong, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2010, **31**, 3434-3436.
70. R. Ding, Y. He, X. Wang, J. Xu, Y. Chen, M. Feng, C. Qi, *Molecules*, 2011, **16**, 5665-5673.
71. M. Gouterman, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 1961, **6**, 138-163.

72. M. Gouterman, G. H. Wagnière, L. C. Snyder, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 1963, **11**, 108-127.
73. V. N. Nemykin, R. G. Hadt, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2010, **114**, 12062-12066.
74. A. B. J. Parusel, S. Grimme, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2001, **5**, 225-232.
75. C. Bruckner, J. R. McCarthy, H. W. Daniell, Z. D. Pendon, R. P. Ilagan, T. M. Francis, L. Ren, R. R. Birge, H. A. Frank, *Chemical Physics*, 2003, **294**, 285-303.
76. R. Bonnett, P. Charlesworth, B. D. Djelal, S. Foley, D. J. McGarvey, T. George Truscott, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1999, 325-328.
77. P. Reeta, R. Kanaparthi, L. Giribabu, *Journal of Chemical Sciences*, 2013, **125**, 259-266.
78. M. Gouterman, *Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings* em *The Porphyrins*, Academic Press, Inc., New York, 1978, vol. 3, pp. 1-156.
79. A. Marcelli, P. Foggi, L. Moroni, C. Gellini, P. R. Salvi, I. J. Badovinac, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2007, **111**, 2276-2282.
80. S. Akimoto, T. Yamazaki, I. Yamazaki, A. Osuka, *Chemical Physics Letters*, 1999, **309**, 177-182.
81. L. Bajema, M. Gouterman, C. B. Rose, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 1971, **39**, 421-431.
82. M. Perez-Morales, G. de Miguel, H. J. Bolink, M. T. Martin-Romero, L. Camacho, *Journal of Materials Chemistry*, 2009, **19**, 4255-4260.
83. S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry* 2nd ed. edn., Marcel Dekker, Inc., New York, 1993.
84. E. G. Azenha, A. C. Serra, M. Pineiro, M. M. Pereira, J. S. de Melo, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, A. Gonsalves, *Chemical Physics*, 2002, **280**, 177-190.
85. C. Garbe, U. Leiter, *Clin Dermatol*, 2009, **27**, 3-9.
86. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim, U. Keilholz, G. Pentheroudakis, o. b. o. t. E. G. W. Group, *Annals of Oncology*, 2012, **23**, vii86-vii91.
87. A. Kawczyk-Krupka, A. M. Bugaj, W. Latos, K. Zaremba, A. Sieroń, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, **10**, 503-509.

88. I. Baldea, A. G. Filip, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, **63**, 109-118.
89. W. N. Leung, X. Sun, N. K. Mak, C. M. N. Yow, *Photochemistry and Photobiology*, 2002, **75**, 406-411.
90. C. A. Robertson, D. H. Evans, H. Abrahamse, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2009, **96**, 1-8.
91. J. Barge, R. Decreau, M. Julliard, J. C. Hubaud, A. S. Sabatier, J. J. Grob, P. Verrando, *Exp Dermatol*, 2004, **13**, 33-44.
92. M. Laranjo, A. C. Serra, M. Abrantes, M. Pineiro, A. C. Goncalves, J. Casalta-Lopes, L. Carvalho, A. B. Sarmiento-Ribeiro, A. Rocha-Gonsalves, F. Botelho, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, **10**, 51-61.
93. J. M. Dabrowski, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, C. J. Monteiro, K. Urbanska, S. Simoes, G. Stochel, *ChemMedChem*, 2010, **5**, 1770-1780.
94. J. M. Dabrowski, K. Urbanska, L. G. Arnaut, M. M. Pereira, A. R. Abreu, S. Simoes, G. Stochel, *ChemMedChem*, 2011, **6**, 465-475.
95. P. Mroz, Y. Y. Huang, A. Szokalska, T. Zhiyentayev, S. Janjua, A. P. Nifli, M. E. Sherwood, C. Ruzie, K. E. Borbas, D. Fan, M. Krayner, T. Balasubramanian, E. Yang, H. L. Kee, C. Kirmaier, J. R. Diers, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, M. R. Hamblin, *FASEB J*, 2010, **24**, 3160-3170.
96. V. Rapozzi, S. Zorzet, M. Zacchigna, E. Della Pietra, S. Cogoi, L. Xodo, *Molecular Cancer*, 2014, **13**, 75.
97. Y.-Y. Huang, D. Vecchio, P. Avci, R. Yin, M. Garcia-Diaz, R. Hamblin Michael, in *Biological Chemistry*, 2013, vol. 394, p. 239.

Capítulo 5

Perspectivas futuras

Iniciámos esta tese com a descrição da importância dos compostos dipirrólicos como dipirrometanos e dos macrociclos tetrapirrólicos como porfirinas e hidroporfirinas (clorinas e bacterioclorinas). Ao longo da tese foi abordado um novo método de funcionalização-1,9 de dipirrometanos, descrita uma nova via sintética de dipirrometanos 5-substituídos e a síntese de novas clorinas e bacterioclorinas fundidas com o anel 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina. Foram ainda apresentados resultados de PDT *in vitro* de algumas dessas clorinas. Resta-nos concluir com algumas das intenções de estudo para o futuro.

A funcionalização do 5-fenildipirrometano, via hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos, irá permitir explorar a preparação de novos corantes do tipo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) substituídos com oximas e hidrazonas de cadeia aberta (Figura 5.1).

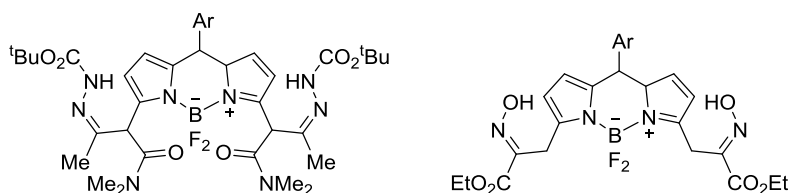
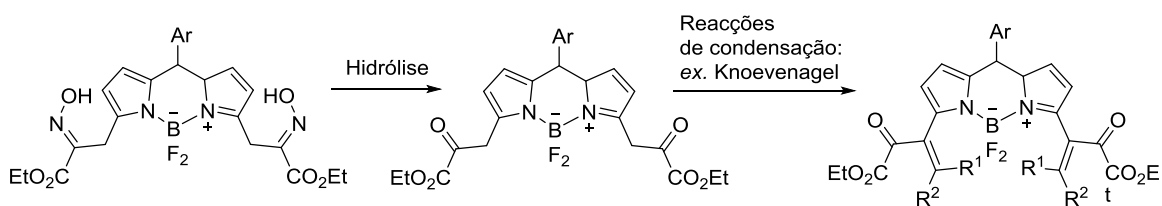


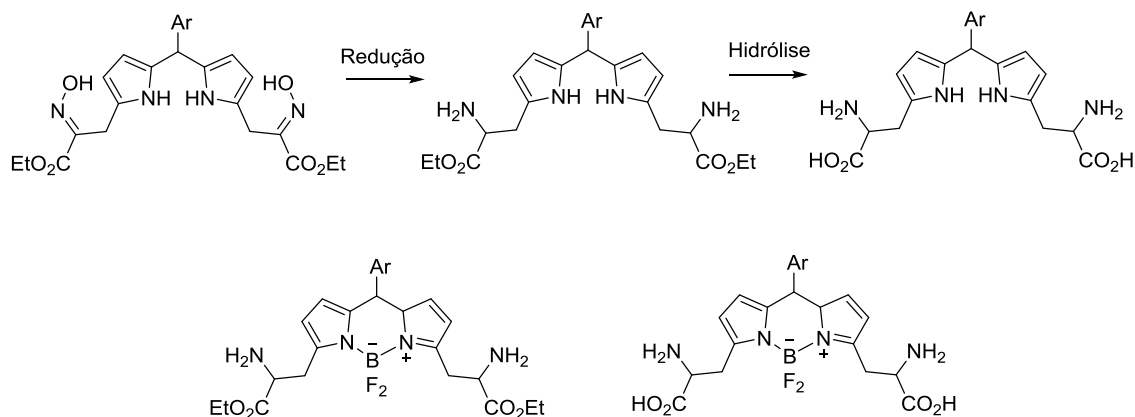
Figura 5.1. Compostos do tipo BODIPY a sintetizar futuramente.

As hidrazonas e oximas, compostos carbonílicos “mascarados”, podem ser transformadas facilmente a outros grupos funcionais. A preparação de derivados do tipo BODIPY com conjugação mais extensa (Esquema 5.1) irá ser um dos temas a desenvolver, possibilitando a obtenção de fluoróforos com emissão a comprimentos de onda maiores.



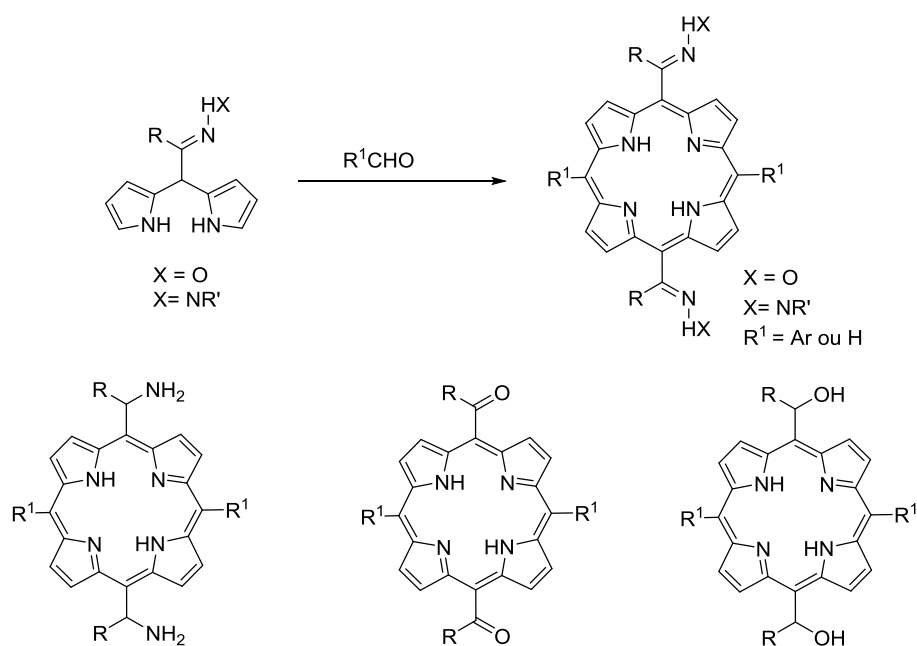
Esquema 5.1.

A redução do grupo α -hidroxi-iminoéster a α -aminoéster nos dipirrometanos (Esquema 5.2) abre a porta a uma nova classe dipirrometanos e compostos do tipo BODIPY, funcionalizados com α -aminoácidos.



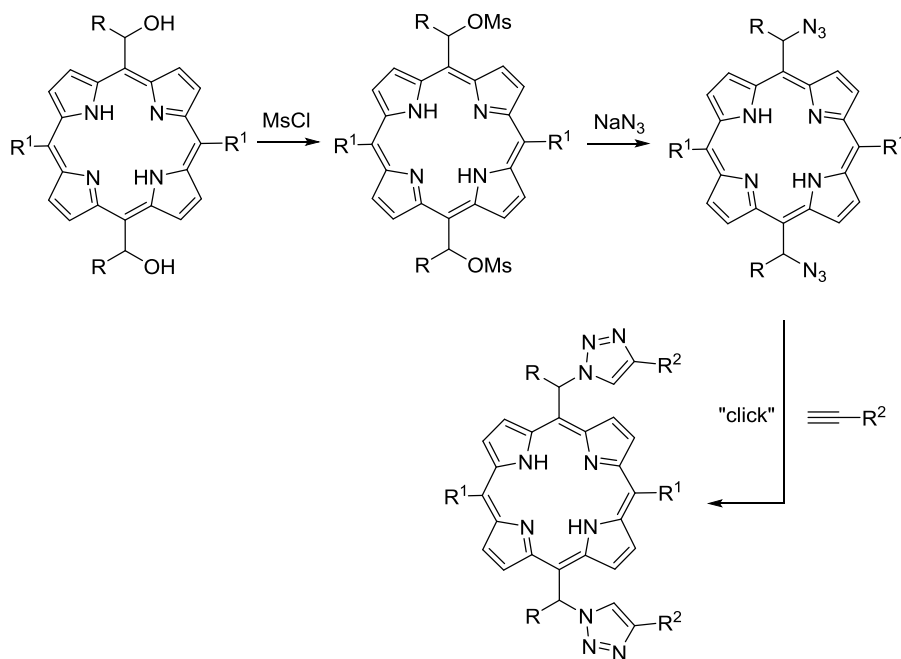
Esquema 5.2.

Os dipirrometanos 5-substituídos com oximas e hidrazonas, obtidos a partir da hetero-Diels-Alder de nitroso-alquenos e azo-alquenos com pirrol, irão ser estudados como precursores para a síntese de novas porfirinas, *meso*-funcionalizadas com oximas e hidrazonas (Esquema 5.3), e que poderão ser derivatizadas a outros grupos funcionais.



Esquema 5.3.

A mesilação de derivados hidroxilados, seguida da transformação a azidas, abre o caminho à sua utilização em reacções químicas de “click” (Esquema 5.4).



Esquema 5.4.

Após os bons resultados obtidos em PDT com a *meso*-tetrafenilclorina di-hidroxilada, fundida com o sistema 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-*a*]piridina, o passo seguinte será alargar o estudo a novos derivados. Porfirinas e clorinas que possuam substituintes hidroxilos nas posições *meta* dos grupos arilos, como por exemplo o Foscan[®], têm-se revelado, de uma forma geral, fotossensibilizadores bastante eficientes em PDT. Alguns estudos demonstraram que a presença de halogénios nas posições *orto* dos grupos arílicos *meta*-hidroxilados aumenta a actividade dos fotossensibilizadores, devido ao efeito do átomo pesado. Assim, iremos explorar a síntese e a avaliação em PDT de alguns derivados que incluam esses substituintes (Figura 5.2). Nalguns casos as porfirinas 5,15-diarílicas são mais eficientes em PDT do que as correspondentes *meso*-tetraarílicas. Portanto, iremos alargar o estudo a alguns derivados das clorinas 5,15-diarílicas (Figura 5.2).

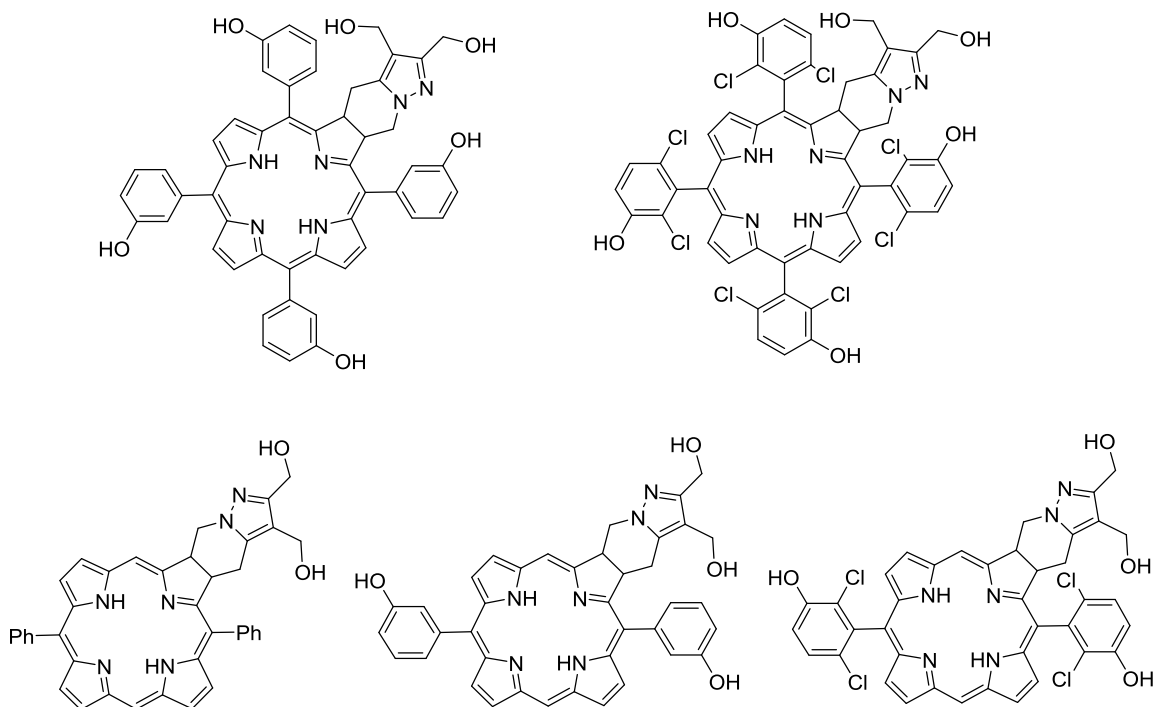
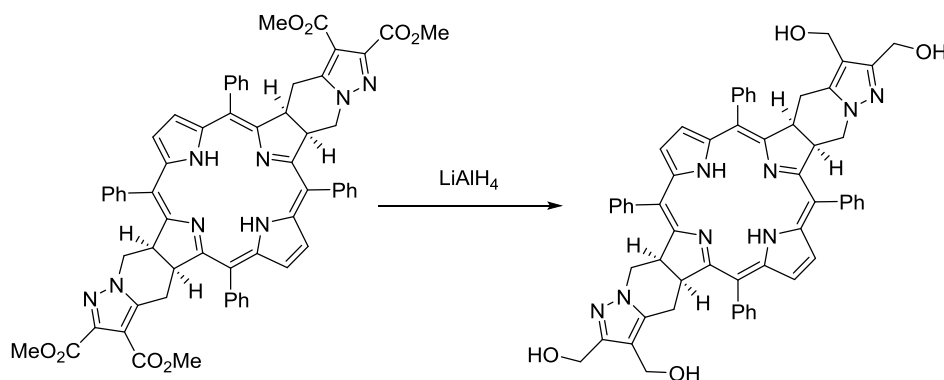


Figura 5.2. Fotossensibilizadores a explorar futuramente em PDT.

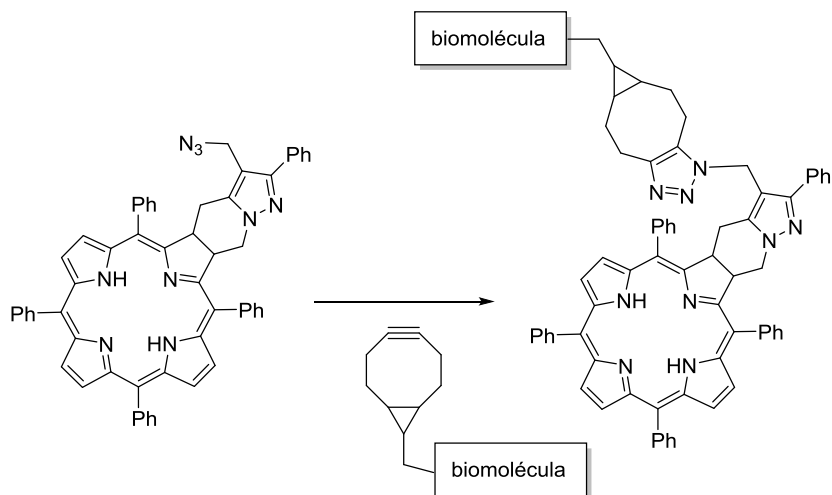
As bacterioclorinas apresentam uma importante característica para um bom fotossensibilizador para PDT, uma intensa absorção (~750 nm) na janela terapêutica. Alguns dos fotossensibilizadores do tipo bacterioclorina têm apresentado resultados bastante promissores em melanomas melanocíticos, porque, devido à absorção no infravermelho próximo, o efeito competitivo na absorção de luz pela melanina é reduzido. Iremos, portanto, explorar os derivados das bacterioclorinas (Esquema 5.5).



Esquema 5.5.

A incorporação de grupos azidas neste macrociclo, conseguida a partir da transformação dos grupos ésteres, proporciona-nos a possibilidade de explorar reacções químicas de “click”, envolvendo este tipo de clorinas e bacterioclorinas. Por exemplo, um dos objectivos futuros será a conjugação a biomoléculas que interagem

com especificidade em células tumorais, possibilitando um tratamento por PDT mais selectivo para os tumores (Esquema 5.6).



Esquema 5.6.

A investigação desenvolvida ao longo destes 4 anos de Doutoramento resultou no desenvolvimento de um conjunto de compostos com elevado potencial. Contudo, o trabalho não finda aqui, ficando em aberto novos estudos exploratórios para estes compostos.

Capítulo 6

Experimental

6.1. Reagentes, solventes e instrumentação	168
6.2. Síntese dos compostos.....	170
6.2.1. Referentes ao Capítulo 2.....	170
6.2.2. Referentes ao Capítulo 3.....	183
6.2.3. Referentes ao Capítulo 4.....	189
6.3. Fotofísica dos compostos	216
6.4. Estudos biológicos <i>in vitro</i>	217
6.4.1. Cultura das células	217
6.4.2. Captação dos fotossensibilizadores.....	217
6.4.3. Tratamento fotodinâmico	217
6.4.4. Avaliação da citotoxicidade	218
6.5. Referências	219

6.1. Reagentes, solventes e instrumentação

Reagentes

Todos os reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck ou Fluka e utilizados directamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

Solventes

Os solventes utilizados, excepto o 1,2,4-triclorobenzeno que foi usado directamente como adquirido, foram purificados seguindo os métodos referidos na literatura.¹

Instrumentação

Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de placa aquecida Leitz Wetzlar modelo 799, e os seus valores não são corrigidos.

Espectroscopia de infra-vermelho

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos num espectrómetro Nicolet 6700 FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os óleos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear, RMN ¹H e RMN ¹³C, foram obtidos nos espectrómetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz (RMN ¹H) e a 100 MHz (RMN ¹³C). O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado (CDCl₃), excepto nos casos indicados. Os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Espectrometria de massa

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII com ionização por electrospray (ESI).

Micro-ondas

As reacções realizadas com irradiação por micro-ondas foram efectuadas num aparelho da marca Discover S-Class da CEM Focused Synthesis System.

Difracção de Raios-X

A análise estrutural por difracção de raios-X foi efectuada num difractómetro Enraf-Nonius CAD-4.

Cromatografia

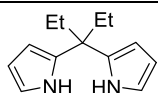
A maior parte dos compostos foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) fornecida pela Merck, Macherey-Nagel ou Fluka.

6.2. Síntese dos compostos

6.2.1. Referentes ao Capítulo 2

Síntese dos dipirrometanos

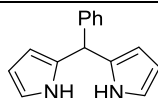
5,5-dietildipirrometano **2.16**²



O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.² Uma solução de 3-pentanona (15.00 mL, 0.14 mol) em água foi colocada em refluxo. A essa solução foi adicionado HCl (0.50 mL, sol. aq. 37%), seguida da adição gota a gota de pirrol (5.00 mL, 0.70 mol). Manteve-se a mistura em refluxo durante 45 minutos, após o qual se deixou arrefecer a 50°C. A fase orgânica (superior) foi decantada e deixada a arrefecer à temperatura ambiente. Formou-se um sólido branco que foi filtrado e lavado com água. O produto foi obtido com um rendimento de 67%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (sl, 2H, NH), 6.60 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.11-6.09 (m, 4H, β -H pirrólico), 1.88 (q, J = 7.3 Hz, 4H, CH₂), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 6H, Me) ppm.

5-fenildipirrometano **2.10a**³



O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.³ Borbulhou-se uma mistura de benzaldeído (1.0 mL, 10.0 mmol) e pirrol (17.4 mL, 250.0 mmol) com azoto durante 5 minutos. À mistura anterior foi adicionado TFA (44.4 μ L, 1.0 mmol) e deixou-se a mistura em agitação, sob atmosfera inerte de N₂, durante 15 minutos. Parou-se a reacção com NaOH (0.5 mL, 0.1 M), e a mistura foi extraída com diclorometano (50.0 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O excesso de pirrol foi removido por destilação a pressão reduzida. Passou-se o resíduo por coluna de cromatografia, usando diclorometano como eluente, controlando por TLC o aparecimento do dipirrometano (vermelho na revelação nos vapores de bromo). Isolou-se o produto como um sólido castanho com um rendimento de 59%.

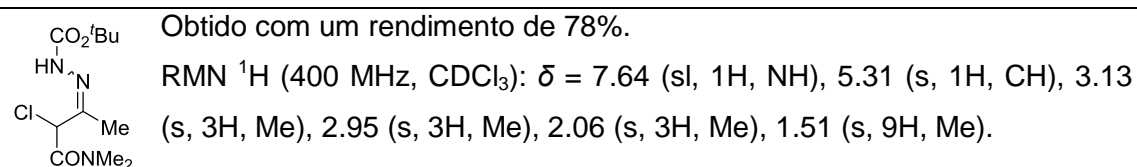
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (sl, 2H, NH), 7.21-7.37 (m, 5H, Ph), 6.65-6.64 (m, 2H, α -H pirrólico), 6.18-6.14 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.99-5.98 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.47 (s, 1H, *meso*) ppm.

Síntese das α -halo-hidrazonas e α -halo-oximas

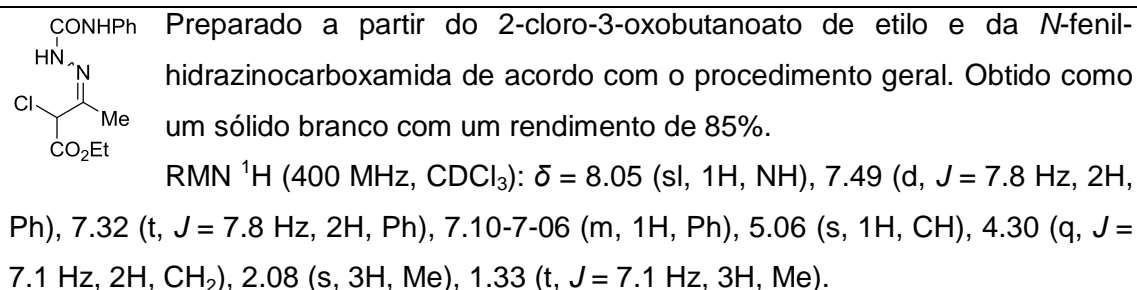
Procedimento geral para a síntese das hidrazonas:

As hidrazonas **2.23-2.25** foram preparadas de acordo com um procedimento adaptado da literatura.⁴ Exemplo: a uma solução de 2-cloro-*N,N*-dimetil-3-oxobutanamida (13 mmol), em éter dietílico (50 mL), foi adicionado hidrazinocarboxilato de *t*-butilo (14 mmol). Deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, durante 12 horas. Da mistura reaccional precipitou o produto **2.23** como um sólido branco que foi lavado com éter.

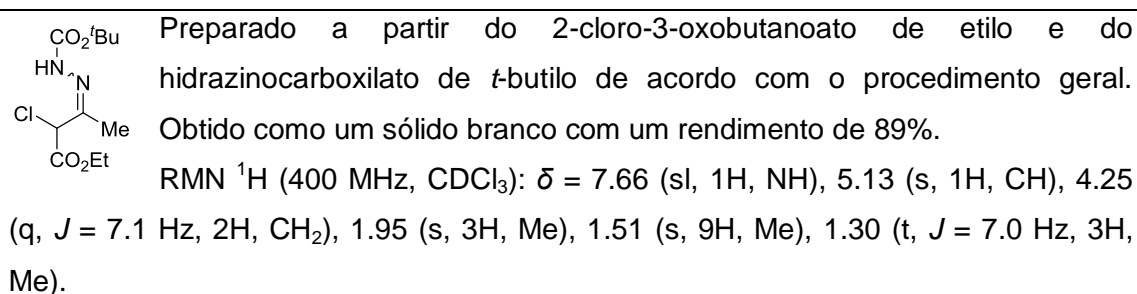
t-butoxicarbonil-hidrazona 1-cloro-1-(dimetilaminocarbonil)acetona **2.23**⁵

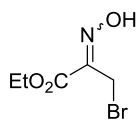


fenilaminocarbonil-hidrazona 1-cloro-1-(etoxicarbonil)acetona **2.24**⁶



t-butoxicarbonil-hidrazona 1-cloro-1-(etoxicarbonil)acetona **2.25**⁷



Procedimentos para a síntese das oximas:**Oxima 2-bromo-1-(etoxicarbonil)etanona **1.69**⁸**

O composto foi preparado seguindo um procedimento da literatura.⁸ A uma solução de bromopiruvato de etilo (3.8 mL, 30.0 mmol), em diclorometano (10.0 mL), foi adicionada uma solução de sulfato de hidroxilamina (5.0 g, 30.0 mmol) em água (30.0 mL). Deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, durante 22 horas. Extraiu-se a mistura com diclorometano (3 x 30.0 mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Precipitou-se o produto com hexano. Obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 88%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.64 (sl, 1H, OH), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.27 (s, 2H, CH₂), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me).

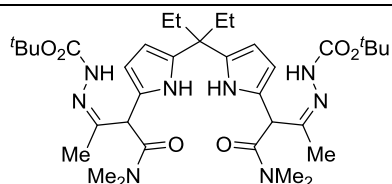
Reacção de hetero-Diels-Alder dos dipirrometanos com as α-halo-hidrazonas ou α-halo-oximasProcedimentos gerais para a bis-funcionalização:

Método A. Exemplo: a uma solução do dipirrometano **2.16** (0.70 mmol) em diclorometano (25.00 mL), na presença de Na₂CO₃ (7.50 mmol), foi adicionada, em pequenas porções de cada vez, a α-cloro-hidrazona **2.23** (1.60 mmol). O desaparecimento do dipirrometano foi controlado por TLC. Filtrou-se o Na₂CO₃ em celite e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna de cromatografia.

*Método B.*⁹ Exemplo: a uma suspensão do dipirrometano **2.16** (0.33 mmol) em água (9.00 mL), na presença de Na₂CO₃ (3.35 mmol), foi adicionada uma solução da α-cloro-hidrazona **2.23** (0.67 mmol) em diclorometano (1.50 mL). Manteve-se a mistura reaccional em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este tempo, foi adicionada mais hidrazona (0.10 mmol) em 3 porções com intervalos de 15 minutos. Deixou-se a reagir durante mais 1 hora. No final a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20.00 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. Os produtos foram purificados por coluna de cromatografia.

Com as hidrazonas:

1,9-*bis*[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(dimetilaminocarbonil)propil]-5,5-dietildipirrometano **2.29**



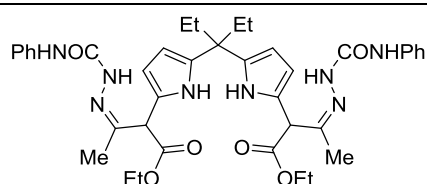
Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.23**.

Eluente: acetato de etilo. Obtido como um sólido branco. Rendimento: 59% (2.3 equiv. de hidrazona

em 52 h de reacção, Método A); 76% (Método B).

P.f. = 140-142 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 3261, 2969, 2933, 1721, 1635, 1521, 1393, 1367, 1242, 1164, 1051, 771 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.49 (s, 2H, NH), 7.55 (s, 2H, NH), 5.95-5.93 (m, 4H, β -H pirrólico), 4.93 (s, 2H, CH), 2.98 (s, 6H, Me), 2.93 (s, 6H, Me), 1.88 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2), 1.74 (s, 6H, Me), 1.50 (s, 18H, Me), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 152.8, 151.4, 137.0, 124.0, 107.4, 106.5, 81.3, 50.6, 43.6, 37.7, 35.7, 29.7, 28.3, 13.0, 8.4 ppm, EMAR (ESI): m/z = 685.4390, [$\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_6$ (M+H) $^+$, 685.4395].

5,5-dietil-1,9-*bis*[1'-(etoxicarbonil)-2'-(fenilaminocarbonil-hidrazono)propil]-dipirrometano **2.30**



Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.24**.

Eluente: diclorometano/acetato de etilo (1:1).

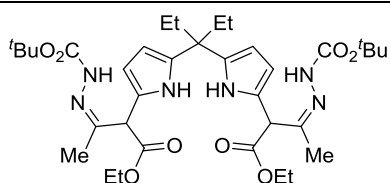
Obtido como um sólido branco. Rendimento: 49%

(3.4 equiv. de hidrazona em 80 h de reacção, Método A); 90% (Método B).

P.f. = 92-94 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3374, 2969, 1688, 1594, 1533, 1448, 1315, 1177, 1033, 754 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (s, 2H, NH), 8.12 (s, 1H, NH), 8.04 (s, 3H, NH), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ph), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 4H, Ph), 7.08 - 7.04 (m, 2H, Ph), 6.01-5.99 (m, 4H, β -H pirrólico), 4.56 (s, 1H, CH), 4.53 (s, 1H, CH), 4.22 - 4.19 (m, 4H, CH_2), 1.93-1.92 (m, 4H, CH_2), 1.81 (s, 3H, Me), 1.79 (s, 3H, Me), 1.28-1.25 (m, 6H, Me), 0.72 - 0.70 (m, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.1, 153.3, 153.2, 146.4, 146.3, 137.9, 137.4, 129.0, 123.4, 122.9, 122.9, 119.4, 119.3, 108.2, 108.0, 106.3, 61.6, 53.2, 43.8, 43.7, 29.8, 14.2, 13.8, 8.5, 8.4 ppm, EMAR (ESI): m/z = 725.3746, [$\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6$ (M+H) $^+$, 725.3769].

1,9-bis[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'--(etoxicarbonil)propil]-5,5-dietildipirrometano

2.31

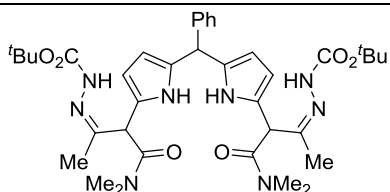


Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.25**.

Eluente: diclorometano/acetato de etilo (7:3). Obtido como um sólido branco. Rendimento de 68% (2.4

equiv. de hidrazona em 72 h de reacção, Método A); 73% (Método B).

P.f. = 81-83 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3327, 2977, 1728, 1505, 1445, 1392, 1368, 1023, 771 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, NH), 7.54 (s, 1H, NH), 5.96 (sl, 4H, β -H pirrólico), 4.66 (s, 2H, CH), 4.19 - 4.17 (m, 4H, CH_2), 1.90-1.89 (m, 4H, CH_2), 1.75 (s, 6H, Me), 1.50 e 1.46 (2s, 18H, Me), 1.26 - 1.23 (m, 6H, Me), 0.69 - 0.66 (m, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.2, 170.1, 152.7, 152.6, 148.8, 137.2, 137.1, 123.4, 107.4, 107.3, 106.3, 106.2, 81.4, 81.3, 61.4, 53.3, 43.7, 43.6, 29.5, 28.3, 14.1, 13.0, 12.9, 8.4. ppm, EMAR (ESI): m/z = 687.4076, $[\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 687.4075].

1,9-bis[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'--(dimetilaminocarbonil)propil]-5-fenildipirrometano **2.32**

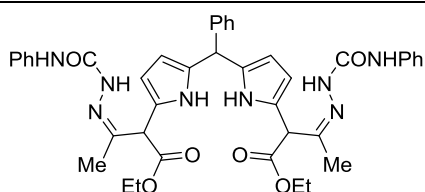
Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.23**.

Eluente: acetato de etilo. Obtido como um sólido rosa.

Rendimento de 56% (3.3 equiv. de hidrazona em 62 h

de reacção, Método A); 92% (Método B). P.f. = P.f. = 130-132 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 2978, 1716, 1636, 1496, 1396, 1368, 1248, 1163, 1052, 771 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.91 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 7.48 (s, 2H, NH), 7.28 - 7.15 (m, 5H, Ph), 5.96 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.73-5.69 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.34 (s, 1H, CH *meso*), 5.01 (s, 2H, CH), 3.05 (s, 6H, Me), 2.92 (s, 6H, Me), 1.79 (s, 3H, Me), 1.77 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 18H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 152.7, 151.0, 150.9, 142.0, 133.1, 133.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 124.8, 108.0, 107.9, 107.8, 107.7, 107.6, 81.3, 81.2, 50.1, 44.3, 37.9, 35.8, 28.3, 13.0, 12.9 ppm, EMAR (ESI): m/z = 705.4077, $[\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 705.4082].

1,9-bis[1'-(etoxicarbonil)-2'-(fenilaminocarbonil-hidrazono)propil]-5-fenildipirrometano

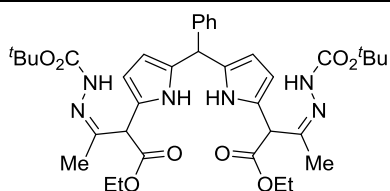
2.40⁹

Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.24**.

Eluente: acetato de etilo/hexano (1:2). Obtido sob a forma de espuma vermelha com um rendimento de

71% (Método B).

IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3369, 1731, 1685, 1595, 1533, 1448, 754 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.60-8.55 (m, 2H, NH), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 8.02 (s, 2H, NH), 7.44-7.40 (m, 4H, Ph), 7.30-7.18 (m, 9H, Ph), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Ph), 5.98 (s, 2H, β -H pirrónico), 5.79 (s, 2H, β -H pirrónico), 5.41 (s, 1H, CH *meso*), 4.58-4.56 (m, 2H, CH), 4.24-4.18 (m, 4H, CH_2), 1.84 (s, 6H, Me), 1.23-1.27 (m, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.1, 153.3, 146.1, 137.9, 133.6, 129.0, 128.6, 128.3, 127.1, 123.5, 123.4, 119.3, 119.2, 108.7, 107.5, 61.7, 53.3, 44.2, 14.1, 14.07, EMAR (ESI): m/z = 745.3469, $[\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 745.3456].

1,9-bis[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(etoxicarbonil)propil]-5-fenildipirrometano**2.41⁹**

Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.25**.

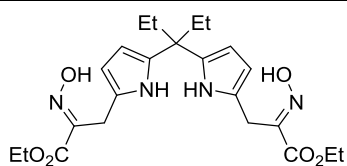
Eluente: acetato de etilo/hexano (1:2). Obtido como um sólido vermelho com um rendimento de 71%

(Método B).

P.f. = 98.5-100.1 $^{\circ}\text{C}$ (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3352, 1979, 1732, 1728, 1496, 1369, 1244, 1161, 769 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.63 e 8.55 (2s, 2H, NH), 7.56 e 7.53 (2s, 2H, NH), 7.31-7.17 (m, 5H, Ph), 5.97 (s, 2H, β -H pirrónico), 5.82-5.74 (m, 2H, β -H pirrónico), 5.39-5.34 (m, 1H, CH *meso*), 4.69 (s, 2H, CH), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2), 1.79 (s, 6H, Me), 1.46 e 1.50 (s, 18H, Me), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.1, 152.6, 148.4, 141.8, 133.3, 128.5, 128.4, 126.9, 124.0, 108.0, 107.6, 81.3, 61.5, 53.3, 44.2, 14.1, 13.1 ppm, EMAR (ESI): m/z = 707.3752, $[\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 707.3763].

Com as oximas:

5,5-dietil-1,9-*bis*(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)dipirrometano **2.42**

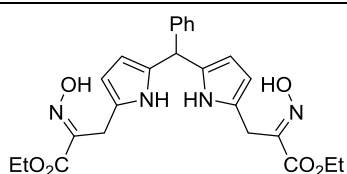


Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.16** e da oxima **1.69**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (8:2). Obtido como um óleo amarelo. Rendimento: 23% (2.5 equiv. de oxima em 66 h de reacção, Método A).

IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423, 3120, 2967, 1720, 1400, 1192, 1114, 1021, 769 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (s, 2H, NH), 5.90 (sl, 4H, β -H pirrólico), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CH_2), 3.82 (s, 4H, CH_2), 1.83 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6H, Me), 0.69 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.6, 150.6, 136.1, 123.7, 106.7, 105.9, 62.2, 43.8, 30.1, 23.3, 14.0, 8.5 ppm, EMAR (ESI): m/z = 461.2409, $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 461.2394].

O dipirrometano **2.42** foi preparado também a partir da reacção do dipirrometano mono-funcionalizado **2.43** (síntese descrita posteriormente) (0.40 mmol) com a oxima **1.69** (0.83 mmol), em 48 h de reacção, de acordo com procedimento geral. O produto foi obtido com um rendimento de 48%.

1,9-*bis*(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)-5-fenildipirrometano **2.45**



Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da oxima **1.69**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (8:2). Obtido como um óleo castanho. Rendimento: 19% (2.2 equiv. de oxima em 48 h de reacção, Método A).

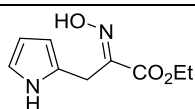
IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446, 3127, 3027, 1771, 1646, 1400, 1191, 1112, 1022, 667 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.23 (s, 2H, NH), 7.19 - 7.08 (m, 5H, Ph), 5.83 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.62 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.24 (s, 1H, CH *meso*), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2), 3.77 (s, 4H, CH_2), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.5, 149.1, 141.3, 131.3, 127.4, 127.3, 125.7, 123.5, 106.5, 106.0, 61.1, 43.1, 22.3, 12.9 ppm, EMAR (ESI): m/z = 481.2095, $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6 (\text{M}+\text{H})^+]$, 481.2081].

O dipirrometano **2.45** foi preparado a partir dos métodos alternativos:

Método I. A partir do dipirrometano mono-funcionalizado **2.46** (preparação descrita posteriormente) (0.31 mmol) e da oxima **1.69** (0.46 mmol), em 48 h de reação, de acordo com procedimento geral. O produto foi obtido com um rendimento de 34%.

Método II. O dipirrometano **2.45** foi obtido adaptando um procedimento descrito na literatura.¹⁰ A uma mistura do 2-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)pirrol (**1.95a**) (preparação descrita a seguir) (0.78 g, 4.00 mmol) e benzaldeído (0.20 mL, 2.00 mmol), em diclorometano (400 mL), foi adicionada uma quantidade catalítica de TFA (30.00 µL). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte de N₂, durante 20 h. Após esse tempo, a mistura foi neutralizada com NaOH (1 M) e lavada com água. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por coluna de cromatografia e obtido com um rendimento de 18%.

2-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)pirrol **1.95a**¹¹



O composto foi preparado seguindo um procedimento da literatura.¹¹

A uma solução de pirrol (6.60 mL, 95.00 mmol) em diclorometano (60.00 mL), na presença de Na₂CO₃ (8.00 g, 60.00 mmol), foi adicionada a α -bromo-oxima **1.69** (2.68 g, 12.75 mmol). Deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 16 h. Filtrou-se o Na₂CO₃ em celite e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna de cromatografia (diclorometano/acetato de etilo (3:2)). Obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 61%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.40 (s, 1H, NH), 6.70-6.68 (m, 1H, α -H pirrólico), 6.11-6.09 (m, 1H, β -H pirrólico), 6.06-6.04 (m, 1H, β -H pirrólico), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.95 (s, 2H, CH₂), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm,

Procedimentos gerais para a mono-funcionalização:

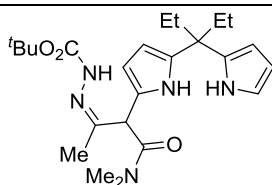
Método A. Exemplo: a uma solução do dipirrometano **2.16** (0.30 mmol) em diclorometano (25.00 mL), na presença de Na₂CO₃ (0.75 mmol), foi adicionada, em pequenas porções de cada vez, a α -cloro-hidrazona **2.25** (0.15 mmol). Deixou-se em agitação, à temperatura ambiente, durante 48 h. Filtrou-se o Na₂CO₃ em celite e

evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna de cromatografia.

Método B.⁹ Exemplo: a uma suspensão do dipirrometano **2.16** (1.08 mmol) em água (9.00 mL), na presença de Na₂CO₃ (2.70 mmol), foi adicionada uma solução da α -cloro-hidrazona **2.23** (0.54 mmol) em diclorometano (1.50 mL). Manteve-se a mistura reaccional em agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este tempo, a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20.00 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. Os produtos foram purificados por coluna de cromatografia.

Com hidrazonas:

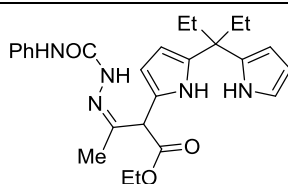
1-[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(dimetilaminocarbonil)propil]-5,5-dietildipirrometano **2.37**⁹



Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.23**. Eluente: acetato de etilo/hexano (2:1). Obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 27% (Método B).

P.f. = 136.3-139.9 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3384, 3303, 2971, 1724, 1643, 1511, 1241, 1169, 761 cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (sl, 1H, NH), 7.91 (sl, 1H, NH), 7.44 (sl, 1H, NH), 6.61 (sl, 4H, α -H pirrólico), 6.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 6.04 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.97 (sl. s, 2H, β -H pirrólico), 4.98 (s, 1H, CH), 3.03 (s, 3H, Me), 2.92 (s, 3H, Me), 1.97-1.90 (m, 4H, CH₂), 1.73 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 9H, Me), 0.73-0.68 (m, 6H, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 152.7, 150.6, 137.2, 136.4, 124.2, 116.6, 107.5, 107.3, 106.1, 105.7, 81.2, 50.4, 43.6, 37.8, 35.8, 29.6, 29.5, 28.3, 12.9, 8.4 ppm, EMAR (ESI): *m/z* = 444.2960, [C₂₄H₃₈N₅O₃ (M+H)⁺, 444.2969].

5,5-dietil-1-[1'-(etoxicarbonil)-2'-(fenilaminocarbonil-hidrazono)propil]dipirrometano **2.36**⁹

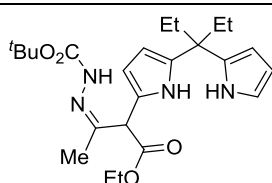


Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.24**. Eluente: acetato de etilo/hexano (1:1). Obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 81% (Método B).

P.f. = 72.5-74.2 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3371, 2968, 1728, 1689, 1533, 1448, 1228, 1034, 754 cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ =

8.78 (s, 1H, NH), 8.23 (sl, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, NH), 7.78 (sl, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph), 6.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, α -H pirrólico), 6.11-6.08 (m, 2H, β -H pirrólico), 6.01 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 4.57 (s, 1H, CH), 4.24-4.18 (m, 2H, CH₂), 1.93 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H, CH₂), 1.88 (s, 3H, Me), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me), 0.70 (t, 6H, $J = 7.6$ Hz, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.1, 153.7, 146.4, 138.0, 137.8, 136.3, 128.9, 123.3, 123.1, 119.3, 116.8, 107.8, 107.6, 106.2, 105.9, 61.6, 53.5, 43.6, 29.5, 14.1, 8.4$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 464.2645, [C_{26}H_{34}N_5O_3 (M+H)^+, 464.2656]$.

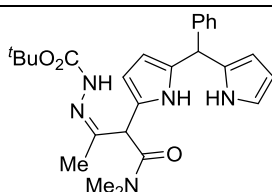
1-[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(etoxicarbonil)propil]-5,5-dietildipirrometano **2.33**



Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.16** e da hidrazona **2.25**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (9:1). Obtido como um sólido amarelo. Rendimento de 28% (2.0 equiv. de dipirrometano em 48 h de reacção, Método A); 53% (Método B).

P.f. = 43-45 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3369, 2971, 1724, 1503, 1368, 1242, 1161, 1037, 772$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.33$ (s, 1H, NH), 8.06 (s, 1H, NH), 7.53 (s, 1H, NH), 6.63 (sl, 1H, α -H pirrólico), 6.11-6.10 (m, 1H, β -H pirrólico), 6.05 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.97 (sl, 1H, β -H pirrólico), 4.65 (s, 1H, CH), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.95-1.92 (m, 4H, CH₂), 1.77 (s, 3H, Me), 1.50 e 1.46 (2s, 9H, Me), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, Me), 0.73 - 0.68 (m, 6H, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.0, 152.4, 148.0, 137.3, 136.2, 129.4, 128.2, 123.1, 116.7, 107.2, 105.8, 105.5, 81.2, 61.4, 53.2, 43.5, 29.6, 28.1, 13.3, 13.2, 8.3$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 467.2618, [C_{24}H_{36}N_4NaO_4 (M+Na)^+, 467.2629]$.

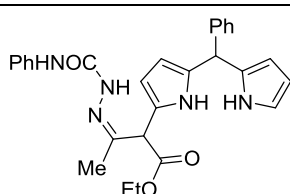
1-[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(dimetilaminocarbonil)propil]-5-fenildipirrometano **2.34**



Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.23**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (5:5). Obtido como um sólido violeta. Rendimento de 31% (2.2 equiv. de dipirrometano em 48 h de reacção, Método A); 58% (Método B). Mistura de 2 confórmeros rotacionais, p.f. = 97-99 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3303, 2978, 1719, 1634, 1495, 1396, 1368, 1249, 1162, 1053, 728$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.97$ (s, 1H, NH), 8.17 e 8.12 (2s, 1H, NH), 7.46 (s, 1H, NH), 7.28 - 7.15 (m, 5H, Ph), 6.68 (sl, 1H, α -H pirrólico), 6.12 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.97-5.96 (m, 1H,

β -H pirrólico), 5.86-5.74 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.40 (s, 1H, CH *meso*), 5.00 (s, 2H, CH), 3.05 e 3.04 (2s, 3H, Me), 2.92 e 2.91 (2s, 3H, Me), 1.77 e 1.76 (2s, 3H, Me), 1.49 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 152.7, 150.6, 142.3, 133.3, 132.5, 132.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.8, 124.7, 124.6, 117.3, 117.2, 108.2, 107.9, 107.6, 107.5, 107.2, 107.1, 81.3, 50.2, 50.2, 44.2, 37.9, 35.9, 28.3, 13.1, 13.0 ppm, EMAR (ESI): m/z = 464.2652, $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3 (\text{M}+\text{H})^+]$, 464.2656].

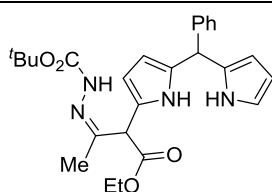
1-[1'-(etoxicarbonil)-2'-(fenilaminocarbonil-hidrazono)propil]-5-fenildipirrometano **2.38**⁹



Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.24**. Eluente: acetato de etilo/hexano (1:1). Obtido como um sólido vermelho com um rendimento de 42% (Método B).

P.f. = 83.3-84.8 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3369, 1728, 1685, 1595, 1533, 1448, cm^{-1} , 727, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.55 (sl, 1H, NH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, NH), 7.93 (sl, 1H, NH), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ph), 7.32-7.19 (m, 7H, Ph), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ph), 6.14 (s, 1H, α -H pirrólico), 6.68 (s, 1H, β -H pirrólico), 6.01 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.91 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.83 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.44 (s, 1H, CH *meso*), 4.61 (s, 1H, CH), 4.25-4.17 (m, 2H, CH_2), 1.87 (s, 3H, Me), 1.29-1.25 (m, 3H, Me) ppm RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 153.2, 145.9, 141.9, 137.9, 133.7, 132.3, 129.0, 128.7, 128.4, 127.1, 123.4, 123.3, 119.3, 117.3, 108.6, 108.5, 107.6, 107.2, 61.7, 53.3, 44.1, 14.1, 14.0, EMAR (ESI): m/z = 484.2336, $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3 (\text{M}+\text{H})^+]$, 484.2343].

1-[2'-*t*-(butoxicarbonil-hidrazono)-1'-(etoxicarbonil)propil]-5-fenildipirrometano **2.39**⁹



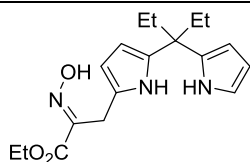
Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da hidrazona **2.25**. Eluente: acetato de etilo/hexano (1:2). Obtido como um sólido vermelho com um rendimento de 64% (Método B).

P.f. = 68.9-70.4 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3367, 2979, 1724, 1496, 1369, 1244, 1161, 727 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (s, 1H, NH), 8.25 (sl, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, NH), 7.38-7.18 (m, 5H, Ph), 6.69 (s, 1H, α -H pirrólico), 6.12 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.98 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.87 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.83-5.76 (m, 1H, β -H pirrólico), 5.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH), 4.66 (s, 1H, CH), 4.19-4.11 (m, 2H, CH_2), 1.78 e 1.81 (s, 3H, Me), 1.46 e 1.50 (s, 9H, Me), 1.26-1.20 (m, 3H, Me), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.1, 152.6, 142.3, 132.4, 128.5, 128.4, 126.8, 123.8, 117.4, 108.2, 108.0, 107.3, 107.1, 81.4, 61.6, 53.3, 44.1, 28.3,

14.1, 13.6 ppm, EMAR (ESI): $m/z = 465.2493$, $[C_{26}H_{33}N_4O_4 (M+H)^+, 465.2496]$.

Com oximas:

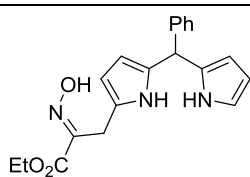
5,5-dietil-1-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)dipirrometano 2.43



Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.16** e da oxima **1.69**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (9:1). Obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 59% (3.0 equiv. de dipirrometano em 24 h de reacção, Método A).

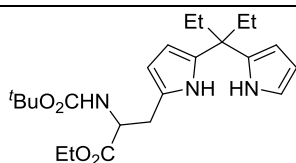
P.f. = 114-116 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3493, 3266, 2966, 1705, 1415, 1198, 1108, 1015, 767, 722 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11$ (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, NH), 6.57 (sl, 1H, α -H pirrólico), 6.09-6.06 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.92-5.93 (m, 2H, β -H pirrólico), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.81 (s, 2H, CH_2), 1.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me), 0.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.4, 150.3, 136.6, 136.4, 123.7, 116.7, 107.3, 106.6, 105.7, 105.6, 62.1, 43.5, 29.4, 23.2, 14.0, 8.4$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 354.1778$, $[C_{18}H_{25}N_3NaO_6 (M+Na)^+, 354.1788]$.

1-(2'-etoxicarbonil-2'-hidroxi-iminoetil)-5-fenildipirrometano 2.47



Preparado de acordo com o procedimento geral a partir do dipirrometano **2.10a** e da oxima **1.69**. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (9:1). Obtido como um óleo castanho. Rendimento: 42% (2.0 equiv. de dipirrometano em 24 h de reacção, Método A).

IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3413, 3141, 2972, 1714, 1400, 1301, 1191, 1114, 1025, 769, 727 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.32$ (s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, NH), 7.29 - 7.18 (m, 5H, Ph), 6.63-6.62 (m, 1H, α -H pirrólico), 6.11-6.10 (m, 1H, β -H pirrólico), 5.95 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.87 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.72 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.37 (s, 1H, CH *meso*), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.85 (s, 2H, CH_2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.4, 150.3, 142.1, 132.6, 132.3, 128.6, 128.4, 126.9, 124.4, 117.1, 108.31, 107.6, 107.2, 107.1, 62.2, 44.1, 23.2, 14.0$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 352.1669$, $[C_{20}H_{22}N_3O_3 (M+H)^+, 352.1656]$.

Redução da oxima 2.44 ao α -aminoéster 2.571-(2'-*t*-butoxicarbonilamino-2'-etoxicarboniletil)-5,5-dietildipirrometano **2.57**

A redução foi efectuada através duma amálgama de alumínio de acordo com um procedimento da literatura.¹²

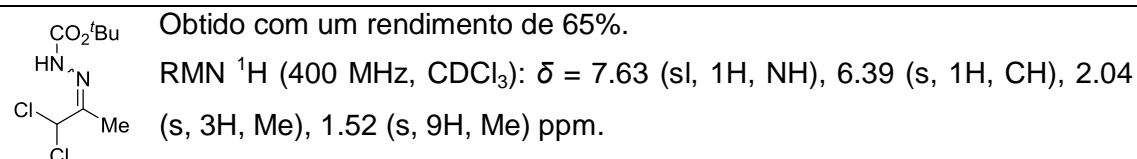
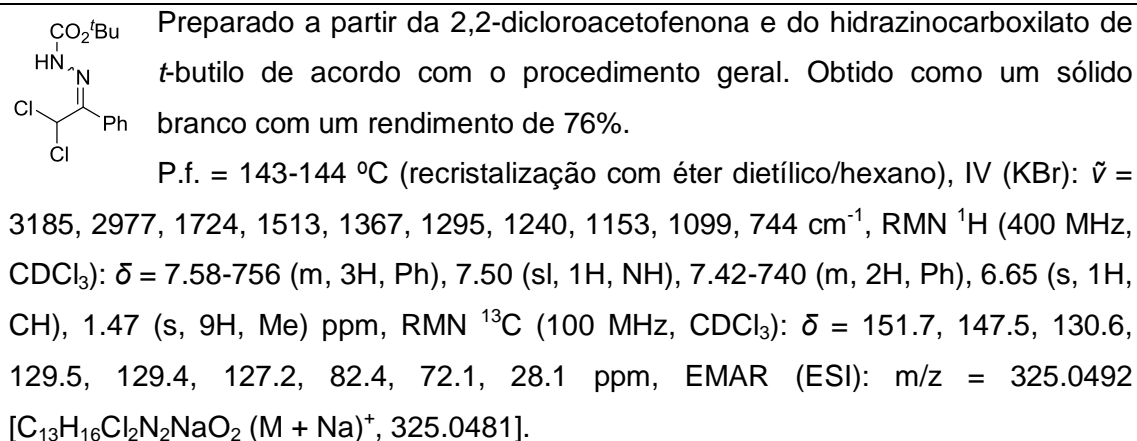
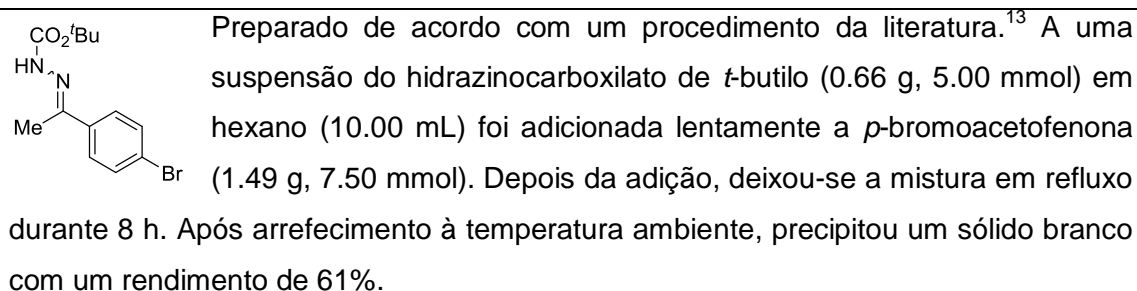
O dipirrometano **2.44** (1.40 g, 4.20 mmol), em THF aquoso (30.00 mL, 5%). A mistura reaccional foi controlada por TLC até que o dipirrometano de partida fosse consumido, o que se verificou após 2 h. A mistura foi filtrada por celite que foi bem lavada com THF. A solução filtrada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada (30.00 mL). A essa solução foi adicionada trietilamina (0.60 mL, 4.33 mmol) seguido de dicarbonato de di-*t*-butilo (0.91 g, 4.20 mmol) e deixada em agitação durante 30 min. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo com diclorometano e lavou-se a mistura com água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna de cromatografia usando diclorometano como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo com um rendimento de 67%.

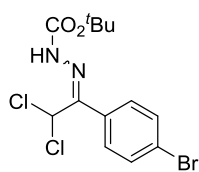
IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3386, 2974, 1704, 1507, 1397, 1167, 1128, 772, 720 cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, NH), 6.65 (s, 1H, α -H pirrólico), 6.12-6.11 (m, 1H, β -H pirrólico), 6.07 (s, 1H, β -H pirrólico), 5.95 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.84 (sl, 1H, β -H pirrólico), 5.06-5.05 (m, 1H, NH), 4.38-4.37 (m, 1H, CH), 4.12-4.05 (m, 2H, CH₂), 3.02-287 (m, 2H, CH₂), 1.92-187 (m, 4H, CH₂), 1.40 (s, 9H, Me), 1.24-1.21 (m, 3H, Me), 0.72-0.68 (m, 6H, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 155.1, 136.7, 136.4, 132.8, 129.5, 128.3, 125.1, 116.8, 107.4, 107.3, 106.3, 105.6, 79.9, 61.5, 53.7, 43.6, 31.3, 29.9, 29.7, 28.3, 14.1, 8.4 ppm, EMAR (ESI): m/z = 440.2514, [C₂₃H₃₅N₃NaO₄ (M+Na)⁺, 440.2520].

6.2.2. Referentes ao Capítulo 3

Síntese das α,α -di-halo-hidrazonas e α,α -di-halo-oximasProcedimento geral para a síntese das hidrazonas:

As hidrazonas **3.17** e **3.18** foram preparadas de acordo com um procedimento da literatura.⁴ Exemplo: a uma solução de 1,1-dicloroacetona (14.3 mmol), em éter dietílico (60.0 mL), foi adicionado hidrazinocarboxilato de *t*-butilo (16.5 mmol). Deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Da mistura reaccional precipitou o produto **3.17** como um sólido branco que foi lavado com éter.

t*-butoxicarbonil-hidrazona 1,1-dicloroacetona **3.17**⁴**t*-butoxicarbonil-hidrazona 2,2-dicloroacetofenona **3.18*******t*-butoxicarbonil-hidrazona da *p*-bromoacetofenona (**3.20**)¹³**

***t*-butoxicarbonil-hidrazona 2,2-dicloro-*p*-bromoacetofenona 3.19**

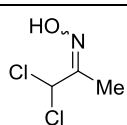
Preparado de acordo com um procedimento adaptado da literatura.¹⁴

Uma mistura da hidrazona **3.20** (1.00 g, 3.19 mmol), *N*-clorosuccinimida (0.94 g, 7.02 mmol) e peróxido de benzoílo (5 mg), em tetracloreto de carbono (50 mL), foi aquecida cuidadosamente (reação exotérmica) a refluxo. Deixou-se em agitação durante 2 horas. Após este tempo, deixou-se arrefecer a mistura à temperatura ambiente e filtrou-se a succinimida. Evaporou-se o solvente, levando à formação de um óleo que solidifica com o tempo. Depois de recristalizado (éter dietílico/hexano) é obtido como um sólido branco com um rendimento de 86%.

P.f. = 162-164 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3214, 2977, 1729, 1508, 1365, 1236, 1151, 1095, 1012, 750 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.44 (sl, 1H, NH), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.63 (s, 1H, CH), 1.47 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.5, 146.2, 132.8, 131.2, 125.9, 125.4, 82.7, 71.9, 28.1 ppm, EMAR (ESI): m/z = 380.9780 [$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$ (M + H)⁺, 380.9767].

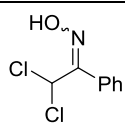
Procedimento geral para a síntese das oximas:

As oximas **3.24-3.26** foram preparadas de acordo com um procedimento da literatura.¹⁵ Exemplo: a uma solução de 1,1-dicloroacetona (12 mmol), em etanol (90 ml), foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (36 mmol). A mistura foi deixada em agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente, adicionou-se água (90 mL) e extraiu-se o produto com acetato de etilo (2 x 90 mL). Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente. O produto **3.24** foi obtido como um óleo que cristaliza a baixas temperaturas.

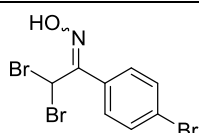
oxima 1,1-dicloroacetona 3.24

Obtido como cristais incolores com um rendimento de 57%.

P.f. = 37-39 °C (recristalização com hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 1715, 1399, 740 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (sl, 1H, OH), 6.25 (s, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.7, 70.6, 8.6 ppm, EMAR (ESI): m/z = 141.9817 [$\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}$ (M + H)⁺, 141.9821].

oxima 2,2-dicloroacetofenona **3.25**¹⁵

Preparado a partir da 2,2-dicloroacetofenona de acordo com o procedimento geral. Obtido como um óleo amarelo com um rendimento de 75%.

oxima 2,2-dicloro-*p*-bromoacetofenona **3.26**¹⁵

Preparado a partir da 2,2-dibromo-*p*-bromoacetofenona de acordo com o procedimento geral. Obtido como um sólido castanho com um rendimento de 67%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.8 (sl, 1H, OH), 7.75 d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.68 d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.51 (s, 1H, CH).

Síntese de dipirrometanos a partir da reacção de hetero-Diels-Alder de α,α -dicloro-hidrazonas ou α,α -di-halo-oximas com pirrol

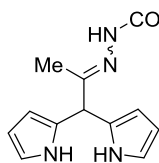
Procedimento geral:

Método A. Exemplo: a hidrazona **3.17** (1.66 mmol) é adicionada a uma suspensão de Na₂CO₃ (8.49 mmol) em pirrol (144.00 mmol). Deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, durante 66 h. O pirrol que não reagiu foi removido por destilação a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido com diclorometano e filtrou-se o Na₂CO₃ em celite. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida e os produtos foram purificados por coluna de cromatografia.

Método B. Exemplo: a uma solução de Na₂CO₃ (8.30 mmol) e pirrol (16.60 mmol) em água (11.00 mL) foi adicionada a hidrazona **3.17** (0.83 mmol). A mistura foi deixada em agitação, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Após esse tempo, extraiu-se a mistura com diclorometano (3 x 20 mL) e secou-se com Na₂SO₄. O solvente e o excesso de pirrol foram evaporados a pressão reduzida. Precipitaram-se os produtos com éter dietílico/hexano. Depois de filtrados e lavados com hexano deixaram-se a secar no vazio.

Com hidrazonas:

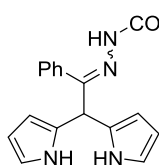
5-(1'-*t*-Butoxicarbonil-hidrazonoetil)dipirrometano **3.21**



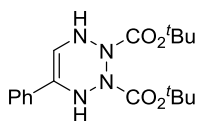
Preparados de acordo com os procedimentos gerais a partir da hidrazona **3.17**. Eluente: acetato de etilo/hexano (2:3). Obtido como um sólido branco. Rendimento: 75% (Método A); 82% (Método B).

P.f. = 137-138 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3337, 2979, 1720, 1529, 1369, 1245, 1164, 715 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.74 (sl, 2H, NH), 7.51 (s, 1H, NH), 6.70 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.13 (sl, 2H, β -H pirrólico), 6.05 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.05 (s, 1H, CH *meso*), 1.83 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.0, 152.9, 129.1, 117.6, 108.3, 106.9, 81.4, 46.4, 28.3, 13.9 ppm, EMAR (ESI): m/z = 303.1813, [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$, 303.1815].

5-(1'-*t*-Butoxicarbonil-hidrazono-1'-fenilmetil)dipirrometano **3.22** e 5-fenil-1,4-di-hidro-1,2,3,4-tetrazina-2,3-dicarboxilato de di-*t*-butilo **3.24**



Preparado de acordo com os procedimentos gerais a partir da hidrazona **3.18**. Eluente: acetato de etilo/hexano (1:2). **3.22** obtido como um sólido amarelo seguido de composto **2.24** como um sólido branco.

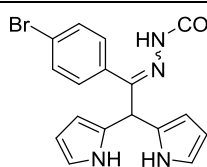


3.22 - Rendimento: 17% (Método A); 21% (Método B).

P.f. = 138-140 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370, 3301, 2977, 1743, 1486, 1369, 1236, 1157, 1097, 1029, 734 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (sl, 2H, NH), 7.65 (s, 1H, NH), 7.41-7.40 (m, 3H, Ph), 6.99 (sl, 2H, Ph), 6.70-6.69 (m, 2H, α -H pirrólico), 6.09-6.08 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.94 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.29 (s, 1H, CH *meso*), 1.48 e 1.42 (2s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.7, 145.6, 132.6, 129.7, 129.4, 128.3, 127.2, 117.8, 108.1, 107.1, 81.6, 45.8, 28.3 ppm, EMAR (ESI): m/z = 365.1980, [$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$, 365.1972].

3.24- Rendimento: 50% (Método A); 31% (Método B).

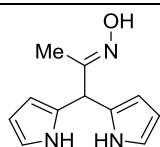
P.f. = 165-167 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345, 3212, 3068, 2979, 1712, 1569, 1481, 1432, 1378, 1301, 1141, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.41 (sl, 1H, NH), 8.01 (sl, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, CH), 7.53-7.44 (m, 3H, Ph), 7.31-7.29 (m, 2H, Ph), 1.48 (s, 9H, Me), 1.45 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.9, 149.3, 144.2, 129.9, 129.3, 128.9, 128.6, 82.1, 81.4, 28.2, 28.2 ppm, EMAR (ESI): m/z = 385.1841, [$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_4$ (M+Na) $^+$, 385.1846].

5-[1'-(*p*-bromofenil)-1'-(*t*-Butoxicarbonil-hidrazono)metil]dipirrometano **3.23**

Preparados de acordo com os procedimentos gerais a partir da hidrazona **3.19**. Eluente: acetato de etilo/hexano (2:3). Obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 38% (Método A); 79% (Método B).

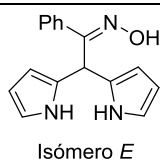
P.f. = 137-139 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3369, 2977, 1735, 1484, 1238, 1159, 1093, 1010, 723 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.98 (sl, 2H, NH), 7.45 (s, 1H, NH), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.58 (sl, 2H, α -H pirrólico), 5.98-5.97 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.79 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.18 (s, 1H, CH *meso*), 1.36 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.7, 144.8, 131.4, 129.8, 128.3, 127.4, 123.0, 116.8, 107.1, 106.4, 80.7, 45.1, 27.2 ppm, EMAR (ESI): m/z = 443.1081, [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$, 443.1077].

Com oximas:

5-(1'-hidroxi-iminoetil)dipirrometano **3.27**

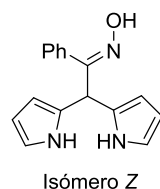
Preparados de acordo com os procedimentos gerais a partir da oxima **3.24**. Eluente: acetato de etilo/hexano (1:1). Obtido como um sólido branco. Rendimento: 25% (Método A); 74% (Método B).

P.f. = 142-144 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3338, 1403, 1218, 1095, 1029, 948, 728 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.02 (s, 1H, OH), 9.37 (s, 2H, NH), 6.67 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.06 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.97 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.00 (s, 1H, CH *meso*), 1.84 (s, 9H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): δ = 157.0, 129.5, 117.2, 107.6, 106.5, 44.3, 12.3 ppm, EMAR (ESI): m/z = 204.1132, [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ (M+H) $^+$, 204.1131].

5-[1'-fenil-1'-(hidroxi-imino)metil]dipirrometano **3.28a** (*E*) e **3.28b** (*Z*)

Preparados de acordo com os procedimentos gerais a partir da oxima **3.25**. Eluente: acetato de etilo/hexano (2:3).

Foram obtidos como uma mistura de isómeros *E/Z* (60:40) em 57% (Método B).



Isómero *E* – Sólido castanho, rendimento: 3% (Método A).

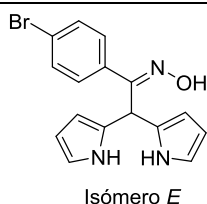
P.f. = baixo ponto de fusão. IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413, 1631, 1400, 1095, 1029, 927, 723 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.47 (sl, 1H, OH),

10.53 (s, 2H, NH), 7.28-7.20 (m, 5H, Ph), 6.59 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.27 (s, 1H, CH *meso*), 5.89 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.63 (sl, 2H, β -H pirrólico) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.0, 136.1, 129.1, 127.9, 127.7, 127.4, 116.8, 107.0, 106.4, 35.0 ppm, EMAR (ESI): m/z = 266.1295, $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 266.1288].

Isómero Z – Sólido castanho, rendimento: 14% (Método A).

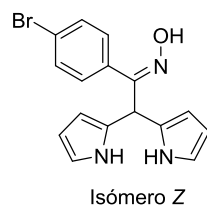
P.f. = 141-143 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3374, 1637, 1402, 1095, 1027, 885, 779, 721 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.75 (sl, 1H, OH), 10.56 (sl, 2H, NH), 7.29-7.27 (m, 3H, Ph), 7.16-7.14 (m, 2H, Ph), 6.61 (sl, 2H, α -H pirrólico), 5.88-5.87 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.67 (sl, 2H, β -H pirrólico), 5.23 (s, 1H, CH *meso*) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.9, 134.4, 130.0, 128.2, 127.8, 127.3, 116.7, 106.9, 106.5, 43.8 ppm, EMAR (ESI): m/z = 266.1292, $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 266.1288].

5-[1'-(*p*-bromofenil)-1'-(hidroxi-imino)metil]dipirrometano **3.29a** (*E*) e **3.29b** (*Z*)



Preparados de acordo com os procedimentos gerais a partir da oxima **3.26**. Eluente: acetato de etilo/hexano (2:3).

Foi obtido como uma mistura de isómeros *E/Z* (72:28) em 76% (Método B).



Isómero E – Sólido castanho.

P.f. = baixo ponto de fusão. IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3388, 1589, 1486, 1394, 1074, 1029, 1010, 929, 833, 723 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (sl, 2H, NH), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.67 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.15-6.14 (m, 2H, β -H pirrólico),

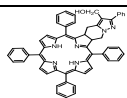
6.12 (s, 1H, CH *meso*), 6.02 (sl, 2H, β -H pirrólico) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.2, 134.4, 131.5, 129.3, 127.3, 123.8, 117.6, 108.5, 107.8, 37.7 ppm, EMAR (ESI): m/z = 344.0391, $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 344.0393].

Isómero Z – Sólido castanho, rendimento: 11% (Método A).

P.f. = 130-132 °C (recristalização com éter dietílico/hexano), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3392, 1587, 1486, 1392, 1074, 1027, 1012, 981, 734 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (sl, 2H, NH), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.69 (sl, 2H, α -H pirrólico), 6.15-6.14 (m, 2H, β -H pirrólico), 6.02 (bs, 2H, β -H pirrólico), 5.28 (s, 1H, CH *meso*) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.0, 132.0, 131.6, 131.4, 129.7, 128.5, 123.4, 117.9, 108.7, 107.6, 44.2 ppm, EMAR (ESI): m/z = 344.0392, $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 344.0393].

6.2.3. Referentes ao Capítulo 4

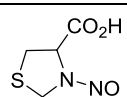
Síntese dos precursores dos aniões metil diazafulvénio

ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico **4.44**¹⁶

O composto foi preparado de acordo com um procedimento da literatura.¹⁶

A uma solução de L-cisteína (14.40 g, 0.12 mol) em água (120.00 mL) foi adicionada uma solução de formaldeído (12.00 mL, 0.16 mol; sol. aq. 37%) em etanol (90 mL) e deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Formou-se um sólido branco que foi filtrado e lavado com éter dietílico. O produto foi obtido com um rendimento de 91%.

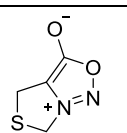
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, *J* = 8.9, 1H, CH₂), 3.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 2.81 (dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz, 1H, CH₂).

ácido 3-nitroso-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **4.45**¹⁷

O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹⁷

A uma suspensão do ácido 3-tiazolidina-4-carboxílico (**4.44**) (13.32 g, 0.10 mol) em água (50.00 mL) foi adicionado lentamente HCl concentrado até dissolver a suspensão. Uma solução de nitrito de sódio (10.35 g, 0.15 mol) em água (50.00 mL) foi adicionada gota a gota, através dum funil de adição, à mistura reaccional. Deixou-se em agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 100.00 mL), juntaram-se os extractos orgânicos e lavaram-se com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente. O resíduo foi precipitado com éter dietílico e formou-se um sólido amarelo com um rendimento de 72%. Amostra apresenta dois isómeros rotacionais na razão (60/40).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H) ppm. (isómero minoritário) δ = 5.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H) ppm.

4*H,6H*-tiazolo[3,4-*c*][1,2,3]oxadiazol-7-*io*-3-olato **4.46**¹⁷

O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹⁷

A uma suspensão de ácido *N*-nitroso-tiazolidina-4-carboxílico (**4.45**) (5.50 g, 33.91 mmol) em éter dietílico (350.00 mL) a 0 °C adicionou-se lentamente anidrido trifluoroacético (4.71 mL, 33.91 mmol) e deixou-se a reagir

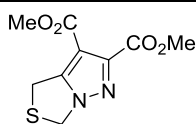
durante 6 horas a 0 °C. Em seguida, deixou-se a mistura em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado que foi filtrado e lavado com éter frio. O produto foi obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 64%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.41 (s, 2H, CH₂), 4.03 (s, 2H, CH₂).

Procedimento geral para a síntese dos 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis

Os compostos **4.48** e **4.50** foram preparados de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹⁷ Exemplo: uma solução de 4*H*,6*H*-tiazolo[3,4-*c*] [1,2,3]oxadiazol-7-*io*-3-olato **4.46** (21.57 mmol) e acetileno dicarboxilato de dimetilo (34.52 mmol) em xileno (15.00 mL) foi colocada em refluxo, em atmosfera inerte de N₂, durante 3 h. Evaporou-se o solvente e precipitou-se o produto do meio reaccional com metanol.

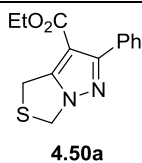
1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo **4.48**¹⁷



Obtido como um sólido amarelo com um rendimento de 62%.

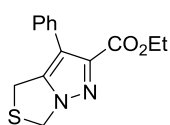
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.24 (s, 2H, CH₂), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, Me), 3.85 (s, 3H, Me) ppm.

7-fenil-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6-carboxilato de etilo **4.50a** e 6-fenil-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-7-carboxilato de etilo **4.50b**^{18, 19}



4.50a

Preparados a partir do dipolo **4.46** e do fenilpropionato de etilo de acordo com o procedimento geral. Obtidos os dois regioisómeros. Os produtos foram purificados por coluna de cromatografia usando como eluente [hexano/acetato de etilo (1/1)].



4.50b

Isómero **5.50a** – sólido branco, rendimento 45%.

P.f. = 75-77 °C (recristalização com metanol).

IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2983, 1712, 1508, 1442, 1373, 1294, 1139, 1051, 759, 696, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.72 (m, 2H, Ph), 7.41-7.39 (m, 3H, Ph), 5.26 (s, 2H, CH₂), 4.36 (s, 2H, CH₂), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6, 158.5, 149.3, 132.5, 129.2, 128.6, 127.8, 105.9, 60.1, 50.3, 29.3, 14.2 ppm, EMAR (ESI): *m/z* = 275.0843, [C₁₄H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺, 275.0849].

Isómero **4.50b** – sólido branco, rendimento 11%.

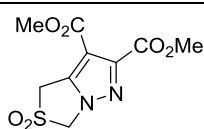
IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2971, 1724, 1457, 1365, 1299, 1178, 1024, 765, 698, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.32 (m, 5H, Ph), 5.30 (s, 2H, CH₂), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 4.11 (s, 2H, CH₂), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm,

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.1, 144.7, 143.2, 131.3, 129.3, 128.1, 127.5, 119.4, 60.9, 50.2, 26.9, 14.2 ppm.

Procedimento geral para a síntese dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis

Os compostos **1.208** e **4.51** foram preparados de acordo com um procedimento da literatura.¹⁷ A uma solução do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**4.48**) (12 mmol) em diclorometano (90 mL), a 0 °C, adicionou-se, aos poucos, ácido 3-cloroperoxibenzóico (77%) (4 equiv., 48 mmol) e deixou-se em agitação durante 1 h. Subiu-se a temperatura até aos 25 °C e deixou-se em agitação durante 3 h. Em seguida, a mistura foi lavada com uma solução aquosa de bissulfito de sódio a 10% (m/v) (2 x 100 mL) e com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% (m/v) (2 x 100 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

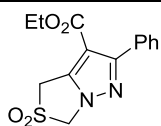
2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo **1.208**¹⁷



O produto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente [hexano / acetato de etilo (1/1)]. Obtido como um sólido branco com um rendimento de 58%.

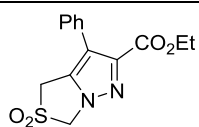
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.24 (s, 2H, CH_2), 4.70 (s, 2H, CH_2), 3.99 (s, 3H, Me), 3.89 (s, 3H, Me) ppm.

7-fenil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6-carboxilato de etilo **4.51a**^{18, 19}



Preparado a partir do pirazolo **4.50a** de acordo com o procedimento geral. O produto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente [hexano / acetato de etilo (1/1)]. Obtido como um sólido branco com um rendimento de 78%.

P.f. = 138-139 °C (recristalização com metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2913, 1715, 1475, 1346, 1133, 1094, 704 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73-7.71 (m, 2H, Ph), 7.44-7.43 (m, 3H, Ph), 5.25 (s, 2H, CH_2), 4.72 (s, 2H, CH_2), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.7, 156.3, 139.6, 131.1, 129.3, 129.2, 128.0, 109.3, 67.4, 60.8, 54.2, 14.1 ppm, EMAR (ESI): m/z = 305.0599, $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} (\text{M}-\text{H})^+]$, 305.0596].

6-fenil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-7-carboxilato de etilo **4.51b**^{18, 19}

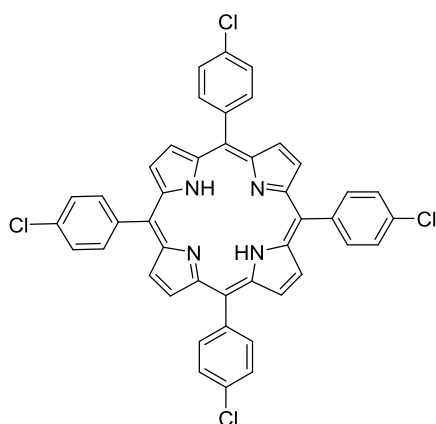
Preparado a partir do pirazolo **4.50b** de acordo com o procedimento geral. O produto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente [hexano / acetato de etilo (1/1)]. Obtido como um sólido branco com um rendimento de 48%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.34 (m, 5H, Ph), 5.31 (s, 2H, CH₂), 4.48 (s, 2H, CH₂), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.3, 143.2, 133.7, 129.8, 129.2, 128.4, 128.3, 122.9, 67.6, 61.4, 52.2, 14.1 ppm.

Síntese das porfirinas

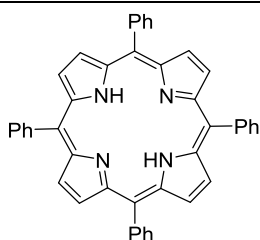
Procedimento geral para a síntese das porfirinas *meso*-tetraarílicas

A síntese das porfirinas *meso*-tetraarílicas foi efectuada de acordo com o método do nitrobenzeno descrito na literatura, com uma ligeira alteração na precipitação dos compostos.^{20, 21} Exemplo: a uma solução do *p*-clorobenzaldeído (0.40 mmol) em ácido acético (140 mL) e nitrobenzeno (70 mL), à temperatura de 120°C, foi adicionado pirrol (0.40 mmol) e deixou-se em agitação durante 1 hora. Após este tempo adicionou-se metanol (20 mL) e deixou-se a mistura a arrefecer. A porfirina **4.42a** precipitou do meio reaccional, foi filtrada e lavada com metanol.

5,10,15,20-tetraquis(*p*-clorofenil)porfirina **4.42a**²²

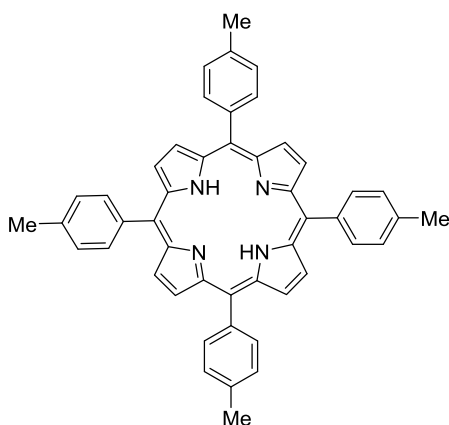
O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 33%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 (s, 8H, β-H pirrólico), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 8H, Ar), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 8H, Ar), -2.86 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetrafenilporfirina **4.1a**²²

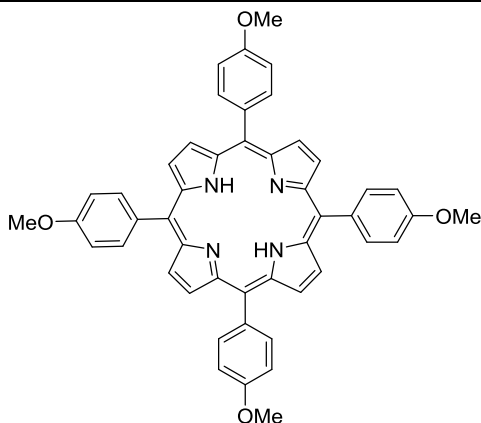
Preparada a partir do benzaldeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 20%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 (s, 8H, β -H pirrólico), 8.22-8.20 (m, 8H, Ar), 7.79-7.66 (m, 12H, Ar), -2.77 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetraquis(*p*-metilfenil)porfirina **4.42b**²²

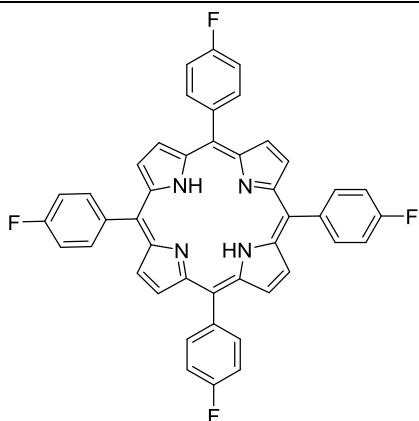
Preparada a partir do *p*-tolualdeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 21%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.73 (s, 8H, β -H pirrólico), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 8H, Ar), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 8H, Ar), 2.58 (s, 12H, Me), -2.93 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina **4.9b**²²

Preparada a partir do *p*-metoxibenzaldeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 31%.

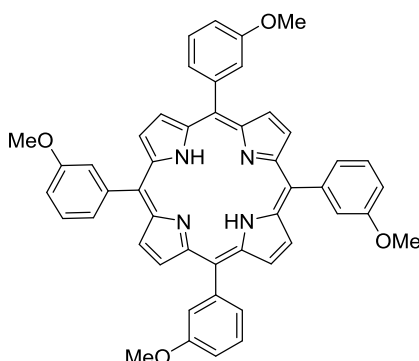
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.86 (s, 8H, β -H pirrólico), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 8H, Ar), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 8H, Ar), 4.10 (s, 12H, Me), -2.75 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetraquis(*p*-fluorofenil)porfirina **4.42c**²²

Preparada a partir do *p*-fluorobenzaldeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 28%.

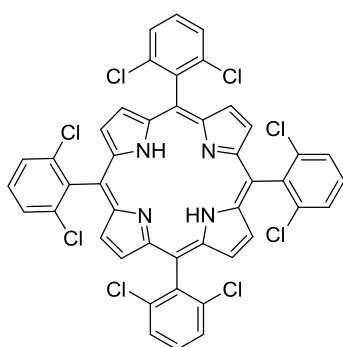
Os dados do RMN ¹H encontram-se concordantes com os da literatura.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.86 (s, 8H, β -H pirrólico), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 8H, Ar), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 8H, Ar), -2.81 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina **4.9a**²³

Preparada a partir do *m*-metoxibenzaldeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 25%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.89 (s, 8H, β -H pirrólico), 7.90-7.33 (m, 16H, Ar), 4.03 (s, 12H, Me), -2.78 (s, 2H, NH) ppm.

5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina **4.5b**²²

Preparada a partir do 2,6-diclorobenzaldeído. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 7%.

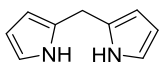
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 8H, β -H pirrólico), 7.71-7.62 (m, 12H, Ar), -2.68 (s, 2H, NH) ppm.

Procedimento geral para a síntese das porfirinas 5,15-diarílicas

As porfirinas 5,15-diarílicas foram preparadas de acordo com um método descrito na literatura.²⁴ Exemplo: uma solução de dipirrometano **1.22** (descrição da síntese a seguir) (3.42 mmol) e *p*-clorobenzaldeído (4.10 mmol) em diclorometano (650.00 mL) foi borbulhada com N₂ durante 15 min. A mistura foi colocada em agitação à temperatura ambiente, sob ambiente inerte de N₂, e adicionado ácido trifluoroacético, deixando-se a reagir durante 16 horas. Em seguida, a mistura foi neutralizada com

trietilamina e foi adicionado DDQ (5.15 mmol), ficando em agitação 2 horas. Concentrou-se a solução, evaporando o solvente, e purificou-se a porfirina por coluna de cromatografia usando como eluente [diclorometano/hexano (9/1)].

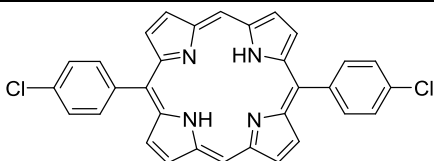
dipirrometano **1.22**²⁴



O dipirrometano foi preparado seguindo um método descrito na literatura.²⁴ A uma solução de pirrol (30.0 mL, 438.0 mmol), ácido tricloroacético (0.3 g, 18.0 mmol), ácido acético (20.0 mL) e diclorometano (20 mL), em refluxo, foi adicionada uma suspensão de paraformaldeído (0.7 g, 23.0 mmol) em diclorometano. A mistura foi deixada em refluxo durante 2 h. Após arrefecer, foi adicionada à mistura uma solução de NaOH a 10%. Extraiu-se a mistura, lavou-se muito bem com água e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente e destilou-se o pirrol em excesso a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente [diclorometano/hexano (9:1)]. O produto foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 26%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (sl, 2H, NH), 6.64-6.63 (m, 2H, α -H pirrólico), 6.15-6.14 (m, 2H, β -H pirrólico), 6.03 (sl, 2H, β -H pirrólico), 3.95 (s, 2H, CH *meso*) ppm.

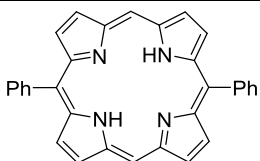
5,15-*bis*(*p*-clorofenil)porfirina **4.43**²⁵



O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 24%.

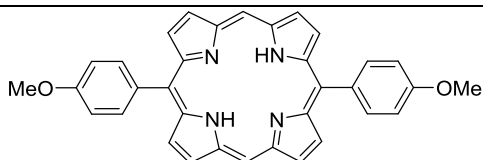
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.34 (s, 2H, CH *meso*), 9.41 (d, 4H, J = 4.1 Hz, β -H pirrólico), 9.06 (d, 4H, J = 4.1 Hz, β -H pirrólico), 8.20 (d, 4H, J = 8.1 Hz, Ar), 7.80 (d, 4H, J = 8.1 Hz, Ar), -3.15 (s, 2H, NH) ppm.

5,15-difenilporfirina **1.23g**²⁶



Preparada a partir do benzaldeído de acordo com o procedimento geral. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 36%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.32 (s, 2H, *meso*), 9.40 (d, 4H, J = 4.5 Hz, β -H pirrólico), 9.08 (d, 4H, J = 4.5 Hz, β -H pirrólico), 8.28-8.27 (m, 4H, Ar), 7.81-7.80 (m, 6H, Ar), -3.10 (s, 2H, NH) ppm.

5,15-bis(*p*-metoxifenil)porfirina **1.23b**²⁶

Preparada a partir do 4-metoxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral. O produto foi obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 18%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.33 (s, 2H, CH *meso*), 9.39 (d, 4H, *J* = 4.5 Hz, β-H pirrólico), 9.11 (d, 4H, *J* = 4.5 Hz, β-H pirrólico), 8.19 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.36 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 4.14 (s, 6H, Me), -3.07 (s, 2H, NH) ppm.

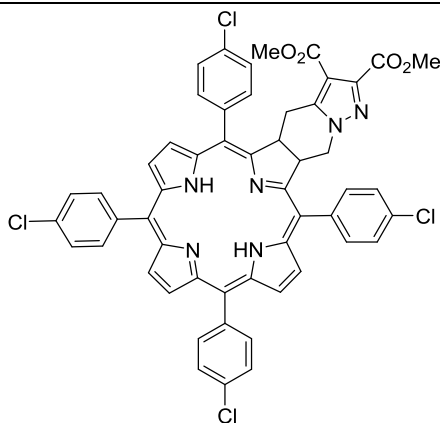
Reacção 1,7-dipolar de porfirinas com aniões metil diazafulvénio: síntese de clorinas

Procedimento geral para a síntese das clorinas

Exemplo: uma solução do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) (0,07 mmol) e 5,10,15,20-tetraqis(*p*-clorofenil)porfirina **4.43** (0,14 mmol), em 1,2,4-triclorobenzeno (1.00 mL), foi borbulhada com árgon. A mistura foi irradiada no micro-ondas a uma temperatura de 250 °C durante 20 minutos. Após arrefecer foram adicionadas umas gotas de trietilamina à mistura. A clorina e a porfirina que não reagiu foram isoladas por coluna de cromatografia usando como eluente [diclorometano/acetato de etilo (95:5)].

Clorinas 5,10,15,20-tetraarílicas:

Clorina **4.52a**



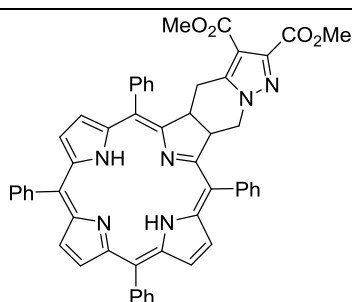
A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 30% e recuperou-se 65% da porfirina de partida.

P.f. > 300°C (recristalização com diclorometano/metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2949, 1743, 1559, 1516, 1489, 1472, 1394, 1360, 1213, 1176, 1056, 1090, 1016, 995, 969, 848, 722, 706, 488 cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.57 (d, *J* = 4.9 Hz,

1H, β-H pirrólico), 8.40 (s, 2H, β-H pirrólico), 8.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.17-8.14 (m, 2H, Ar), 8.10-8.03 (m, 2H, Ar), 7.97-7.95 (m, 3H, Ar), 7.85-7.84 (m, 3H, Ar), 7.70-7.65 (m, 6H, Ar), 5.70-5.64 (m, 1H,

β -H pirrólico reduzido), 5.42-5.36 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.44 (dd, $J = 13.6$, 7.4 Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.99 (dd, $J = 13.6$, 8.9 Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.84 (s, 3H, CO₂Me), 3.78 (s, 3H, CO₂Me), 3.54 (dd, $J = 15.9$, 6.8 Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.73 (dd, $J = 15.9$, 9.3 Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.72 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.6, 162.4, 162.2, 161.9, 153.1, 152.9, 143.4, 142.9, 140.9, 140.8, 139.9, 139.8, 139.4, 136.4, 135.7, 135.6, 135.4, 135.3, 135.0, 134.9, 134.4, 133.2, 133.1, 132.6, 132.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.2, 124.5, 124.3, 122.5, 122.2, 111.4, 111.2, 110.8, 52.5, 51.7, 49.3, 48.0, 45.5, 26.0$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 961.1629$, [C₅₃H₃₇Cl₄N₆O₄ (M+H)⁺, 961.1625], UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 418 (5.26), 518 (4.18), 545 (4.13), 596 (3.83), 649 (4.44) nm.

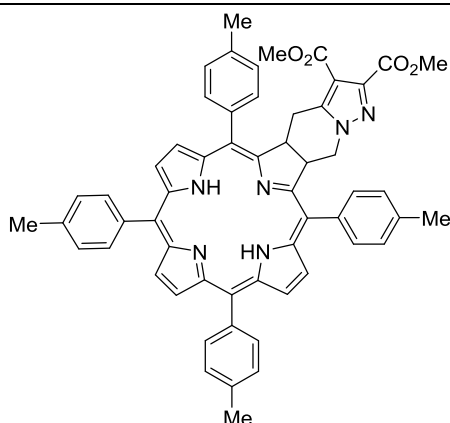
Clorina **4.52b**



Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 31% e recuperou-se

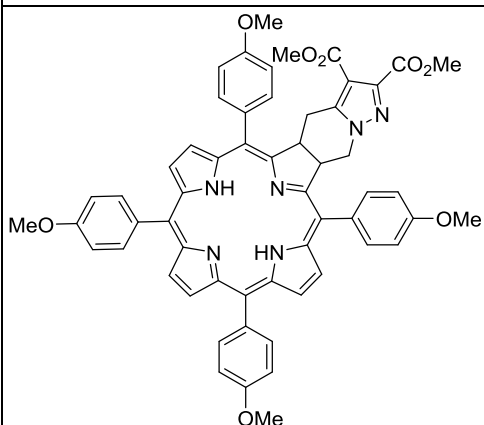
58% da porfirina de partida.

P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano/metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3360, 1734, 1700, 1684, 1653, 1597, 1559, 1517, 1507, 1490, 1473, 1437, 1360, 1312, 1260, 1219, 1178, 1083, 1056, 1031, 1002, 968, 796, 751, 705$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.60$ (2 d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 5.5$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.24-8.20 (m, 3H, Ar), 8.14-8.02 (m, 4H, Ar), 7.93-7.92 (m, 1H, Ar), 7.86-7.83 (m, 2H, Ar), 7.75-7.67 (m, 10H, Ar), 5.76-5.69 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.41-5.35 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.37 (dd, $J = 13.6$, 7.6 Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.97 (dd, $J = 13.6$, 9.4 Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.85 (s, 3H, CO₂Me), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 3.58 (dd, $J = 15.9$, 6.7 Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.64 (dd, $J = 15.9$, 9.9 Hz, 1H do anel), -1.64 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.5, 162.6, 162.3, 161.9, 153.2, 153.0, 143.7, 142.9, 141.7, 141.6, 141.2, 141.1, 140.9, 135.7, 135.5, 135.1, 134.6, 134.3, 133.9, 132.5, 132.4, 132.1, 131.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 126.8, 124.4, 124.2, 123.6, 123.3, 112.5, 112.3, 110.6, 52.5, 51.6, 49.3, 48.1, 45.6, 26.0$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 825.3151$, [C₅₃H₄₁N₆O₄ (M+H)⁺, 825.3184], UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 416 (5.27), 518 (4.17), 545 (4.10), 595 (3.79), 649 (4.40) nm.

Clorina **4.52c**

Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metilfenil)porfirina (**4.42b**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 26% e recuperou-se 51% da porfirina de partida.

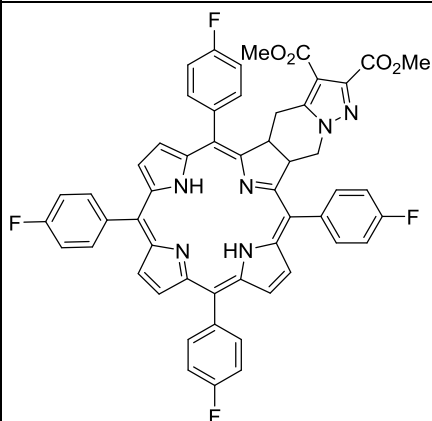
P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano/metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2919, 1734, 1653, 1635, 1559, 1517, 1473, 1437, 1360, 1308, 1215, 1181, 1108, 1082, 1055, 1023, 1001, 969, 723 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.44 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.25 (d, J = 4.7 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.10-7.89 (m, 7H, Ar), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.55-7.44 (m, 6H, Ar), 5.76-5.69 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.36-5.29 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.44 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.95 (dd, J = 13.6, 9.5 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.86 (s, 3H, CO_2Me), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 3.62 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.65 (s, 12H, Me), 2.55 (dd, J = 15.9, 10.2 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.63 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.5, 162.6, 162.3, 162.0, 153.3, 153.1, 144.0, 142.8, 141.2, 141.1, 138.9, 138.9, 138.7, 138.2, 138.2, 137.5, 137.4, 135.8, 135.5, 135.0, 134.6, 134.5, 134.3, 133.9, 133.8, 132.4, 132.3, 132.0, 131.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.5, 124.3, 124.1, 123.6, 123.3, 12.3, 112.1, 110.6, 52.5, 51.4, 49.5, 47.9, 45.6, 26.1, 21.6, 21.5 ppm, EMAR (ESI): m/z = 881.3784, $[\text{C}_{57}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+]$, 881.3810], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 419 (5.26), 520 (4.14), 548 (4.12), 596 (3.81), 649 (4.35) nm.

Clorina **4.52d**

Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina (**4.9b**) de acordo com o procedimento geral. Eluente:

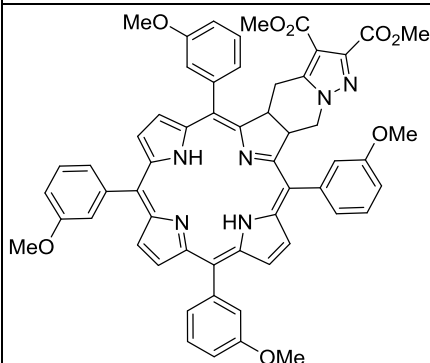
diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 20% e recuperou-se 48% da porfirina de partida. P.f. > 300 °C

(recristalização com diclorometano/metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3355, 2949, 2834, 1740, 1606, 1569, 1517, 1465, 1440, 1359, 1288, 1247, 1174, 1106, 1082, 1032, 1000, 969, 844, 798, 713, 596 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.44 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.09-7.90 (m, 7H, Ar), 7.78-7.76 (m, 1H, Ar), 7.33-7.30 (m, 2H, Ar), 7.21-7.11 (m, 6H, Ar), 5.72-5.65 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.37-5.30 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.45 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.03 (s, 12H, OMe), 3.92 (dd, J = 13.6, 9.7 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.87 (s, 3H, CO_2Me), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 3.56 (dd, J = 15.9, 6.7 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.54 (dd, J = 15.9, 10.2 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.61 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.8, 162.6, 162.3, 162.2, 159.5, 159.4, 159.3, 153.5, 153.2, 143.9, 142.8, 141.4, 141.3, 136.2, 135.9, 135.7, 135.6, 135.5, 135.0, 134.2, 133.9, 133.4, 132.9, 132.8, 132.4, 132.2, 128.1, 128.1, 124.3, 124.1, 123.3, 123.0, 114.2, 113.7, 113.6, 113.2, 112.3, 111.9, 111.7, 110.7, 55.6, 55.5, 55.4, 52.5, 51.4, 49.4, 48.0, 45.6, 26.0 ppm, EMAR (ESI): m/z = 945.3607, $[\text{C}_{57}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_8 (\text{M}+\text{H})^+$, 945.3606], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 421 (5.30), 522 (4.13), 552 (4.18), 597 (3.86), 649 (4.37) nm.

Clorina **4.52e**

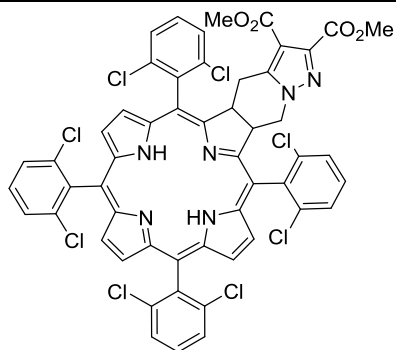
Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetraquis(*p*-fluorofenil)porfirina (**4.42c**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 10% e recuperou-se 34% da porfirina de partida. P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano / metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356,

2950, 1740, 1653, 1601, 1570, 1559, 1506, 1473, 1360, 1297, 1224, 1179, 1157, 1083, 1056, 1016, 1000, 970, 851, 795, 724, 587, 534 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.41 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.20-7.99 (m, 7H, Ar), 7.90-7.88 (m, 1H, Ar), 7.58-7.52 (m, 2H, Ar), 7.45-7.40 (m, 6H, Ar), 5.71-5.64 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.42-5.35 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.41 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.99 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 15.9, 6.8 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.72 (dd, J = 15.9, 9.5 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.69 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.7, 162.8 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 247.8 Hz), 162.5, 162.2, 162.0, 153.4, 153.1, 143.5, 143.0, 141.2, 141.1, 137.4 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 3.0 Hz), 137.0 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 3.2 Hz), 136.7, 136.6, 136.1, 136.0, 135.8, 135.6, 135.5, 135.1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 5.4 Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 4.1 Hz), 133.4 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 3.9 Hz), 132.6, 132.4, 128.3, 128.2, 124.4, 124.2, 122.6, 122.3, 116.1, 115.8, 115.7, 115.5, 115.0, 114.8, 114.1, 113.8, 111.4, 111.3, 110.8, 52.5, 51.6, 49.3, 48.1, 45.6, 25.9 ppm, EMAR (ESI): m/z = 897.2797, $[\text{C}_{53}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+$, 897.2807], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 416 (5.26), 516 (4.13), 544 (4.03), 595 (3.68), 649 (4.39) nm.

Clorina **4.52f**

Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (**4.9a**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi isolada como uma mistura de dois atropisómeros, tendo-se obtido um sólido de cor púrpura com um rendimento de 13% e recuperou-se 51% da porfirina

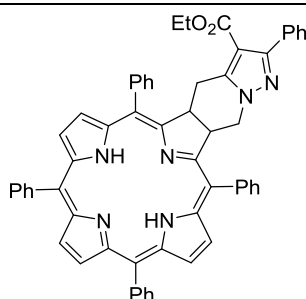
de partida. P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano / metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434, 2947, 2834, 1740, 1596, 1576, 1551, 1469, 1452, 1425, 1358, 1314, 1285, 1264, 1220, 1160, 1129, 1082, 1048, 802, 775, 719, 703 cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.65-8.63 (m, 2H, β -H pirrólico), 8.47 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.36-8.30 (m, 2H, β -H pirrólico), 7.80-7.44 (m, 13H, Ar), 7.28-7.26 (m, 3H, Ar), 5.85-5.72 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.42-5.35 (m, 1 H, β -H pirrólico reduzido), 4.50-4.42 (m, 1H, CH₂ do anel), 4.05 e 4.04 (2 s, 3H, 2 atrop.), 3.98-3.94 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 3.77 e 3.76 (2 s, 3H, 2 atrop.) 3.64-3.62 (m, 1H, CH₂ do anel), 2.67-2.60 (m, 1 H, CH₂ do anel), -1.67 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.3, 164.2, 162.7 162.6, 162.4, 162.3, 161.9, 161.8, 159.6, 159.5, 158.0, 153.0, 152.9, 152.8, 143.9, 143.8, 143.0, 142.8, 142.4, 142.3, 140.9, 140.8, 135.5, 135.4, 135.3, 132.5, 132.3, 129.7, 129.4, 129.2, 128.5, 128.2, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 126.9, 124.4, 124.3, 124.2, 123.2, 123.0, 122.9, 120.9, 120.1, 119.8, 118.2, 113.8, 113.6, 113.5, 112.3, 112.1, 110.6, 55.5, 55.4, 52.4, 51.5, 51.2, 49.4, 49.3, 48.0, 45.7, 45.6, 26.2 ppm, EMAR (ESI): *m/z* = 945.3615, [C₅₇H₄₉N₆O₄ (M+H)⁺, 945.3606], UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ϵ) = 418 (5.34), 516 (4.37), 544 (4.29), 594 (4.13), 649 (4.52) nm.

Clorina **4.52g**

Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (**4.5b**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5). A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 13% e recuperou-se 41% da porfirina de partida. P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano / metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447, 2919, 1734, 1557, 1428, 1357, 1215,

1190, 1083, 1056, 969, 818, 799, 779, 716 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.48 (2 d, sobreposição de 2 dubletos, J = 5.6 Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.29 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 7.89-7.85 (m, 2H, Ar), 7.75-7.62 (m, 10H, Ar), 5.55-5.48 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.05-4.98 (m, 1H, β -H pirrólico), 4.54 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.32 (dd, J = 13.4, 10.8 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.95 (s, 3H, CO_2Me), 3.90 (dd, J = 15.6, 9.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.84 (s, 3H, CO_2Me), 2.91 (dd, J = 15.6, 11.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.44 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.5, 162.6, 162.3, 162.1, 152.7, 152.4, 144.1, 143.2, 140.0, 139.8, 139.4, 139.2, 139.0, 138.9, 138.4, 138.3, 138.1, 135.1, 134.7, 131.9, 131.7, 131.4, 130.7, 130.5, 129.2, 129.1, 128.6, 127.8, 127.5, 127.3, 124.0, 123.8, 117.6, 110.8, 107.8, 107.3, 52.6, 51.6, 48.5, 48.2, 46.8, 25.1 ppm, EMAR (ESI): m/z = 1101.0055, $[\text{C}_{53}\text{H}_{33}\text{Cl}_8\text{N}_6\text{O}_4 (\text{M}+\text{H})^+$, 1101.0020], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log\epsilon$) = 417 (5.30), 513 (4.44), 538 (4.24), 601 (4.20), 655 (4.67) nm.

Clorina **4.54**^{18, 19}



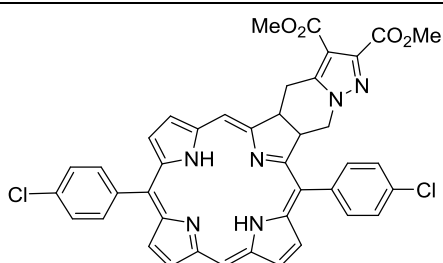
Preparada a partir do 7-fenil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6-carboxilato de etilo (**4.51a**) e da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**4.1a**) de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano. A clorina foi obtida como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 39% e recuperou-se 53% da porfirina de partida.

P.f. > 300 °C (recristalização com diclorometano/metanol), IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3355, 3054, 2925, 1714, 1550, 1540, 1398, 1290, 1176, 1135, 1049, 958, 794, 750, 703 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.59 (2 d, sobreposição de 2 dubletos, J = 4.8 Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.29-8.25 (m, 4H, β -H pirrólico e Ar), 8.17-8.02 (m, 5H, Ar), 7.96-7.94 (m, 1H, Ar), 7.86-7.81 (m, 2H, Ar), 7.75-7.65 (m, 10H, Ar), 7.47-7.43 (m, 2H, Ar), 7.30-7.26 (m, 3H, Ar), 5.79-5.72 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.46-5.40 (m, 1H, β -H pirrólico), 4.34 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.19-4.03 (m, 2H, CH_2 , CO_2Et), 3.98 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.72 (dd, J = 16.0, 6.9 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.75 (dd, J = 16.0, 9.5 Hz, 1H, CH_2 do anel), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Me, CO_2Et), -1.59 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.3, 163.3, 162.6, 153.1, 152.9, 152.5, 144.1, 141.7, 141.6, 141.3, 141.1, 140.9, 135.6, 135.4, 135.0, 134.7, 134.3, 133.9, 133.0, 132.4, 132.4, 132.3, 132.0, 129.3, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.8, 124.4, 124.2, 123.4, 123.1, 112.6, 112.5, 107.9, 59.5, 48.7, 48.3, 45.5, 26.6, 14.4 ppm, EMAR (ESI):

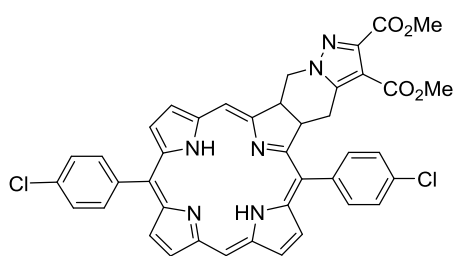
$m/z = 857.3568$, $[C_{58}H_{45}N_6O_2 (M+H)^+]$, 857.3598], UV/Vis (tolueno): λ_{max} (log ϵ) = 419 (5.01), 518 (4.17), 547 (4.08), 599 (3.78), 650 (4.44) nm.

Clorinas 5,15-diarílicas:

Clorinas 4.55a e 4.56a



4.55a



4.56a

Preparadas a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,15-*bis*(*p*-clorofenil)porfirina (**4.43**) de acordo com o procedimento geral. Obtidos os dois regioisómeros e recuperou-se 41% da porfirina de partida. Eluente: diclorometano/acetato de etilo

(95:5).

4.55a. Sólido de cor púrpura, rendimento de 8%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3446, 2950, 1734, 1606, 1488, 1473, 1423, 1395, 1308, 1219, 1177, 1153, 1090, 1055, 1016, 965, 792, 731, 713 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (s, 1H, *meso*), 9.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, β -H pirrólico),

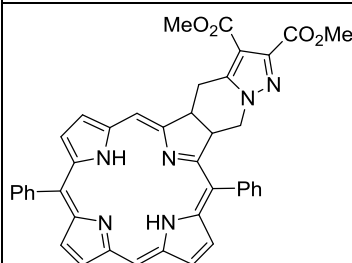
8.92 (sl, 2 H), 8.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.06-8.02 (m, 2H, Ar), 7.88-7.85 (m, 2H, Ar), 7.75-7.65 (m, 4H, Ar), 5.41-5.36 (m, 2H, β -H pirrólico reduzido), 4.42 (dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.30 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.93 (s, 3H, CO_2Me), 3.83 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.80 (s, 3H, CO_2Me), 3.75 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.72 (s, 1 H, NH), -2.30 (s, 1 H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.9, 163.0, 162.3, 161.7, 153.6, 150.9, 143.9, 142.6, 140.7, 139.6, 139.3, 138.9, 136.2, 135.7, 135.2, 135.1, 135.0, 134.7, 134.3, 133.9, 133.6, 133.2, 131.9, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 125.1, 123.2, 120.3, 110.9, 110.7, 109.4, 96.0, 52.4, 51.8, 49.3, 46.5, 45.3, 26.8$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 741.1778$, $[C_{41}H_{31}Cl_2N_6O_4 (M+H)^+]$, 741.1778], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = (5.25), 503 (4.33), 529 (4.14), 587 (4.06), 639 (4.54) nm.

4.56a. Sólido de cor púrpura, rendimento de 12%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3447, 2949, 1734, 1606, 1489, 1473, 1423, 1395, 1308, 1215, 1178, 1151, 1089, 1055, 1016, 964, 790, 731, 713 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.85$ (s, 1H, *meso*), 9.02 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.86 (d, $J = 4.2$

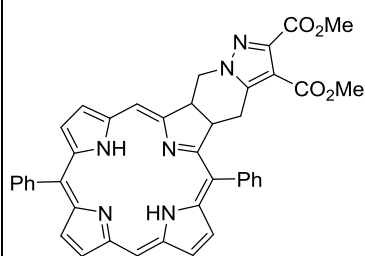
Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.67 (s, 1H, *meso*), 8.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.03-7.98 (m, 2H, Ar), 7.82-7.80 (m, 1H, Ar), 7.71-7.63 (m, 5H, Ar), 5.32-5.27 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.15-5.11 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.08 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 4.62 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.78 (s, 3H, CO₂Me), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 3.02 (dd, $J = 16.2, 7.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.92 (dd, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.83 (s, 1H, NH), -2.45 (s, 1H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.4, 162.2, 162.0, 161.8, 153.3, 151.0, 143.4, 142.7, 140.8, 139.3, 139.2, 139.1, 135.9, 135.6, 135.2, 135.0, 134.3, 134.2, 134.1, 133.4, 133.1, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.4, 127.3, 124.9, 123.3, 120.5, 111.0, 110.5, 109.0, 95.7, 52.3, 51.4, 50.2, 48.2, 43.6, 25.7$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 741.1778, [C_{41}H_{31}Cl_2N_6O_4 (M+H)^+, 741.1778]$, UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max} (\log \epsilon) = 408 (5.22), 502 (4.30), 530 (4.14), 587 (4.02), 639 (4.59)$ nm.

Clorinas **4.55b** e **4.56b**



4.55b

Preparadas a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,15-difenilporfirina (**1.23g**) de acordo com o procedimento geral. Obtidos os dois regioisómeros e recuperou-se 55% da porfirina de partida. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5).



4.56b

4.55b. Sólido de cor púrpura, rendimento de 13%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3447, 2949, 1740, 1606, 1554, 1489, 1472, 1441, 1421, 1395, 1316, 1220, 1178, 1154, 1083, 1054, 1001, 963, 955, 857, 786, 723, 706$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.87$ (s, 1H, *meso*), 9.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.97 (s, 1H, *meso*), 8.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.87 (d, $J = 4.5$ Hz,

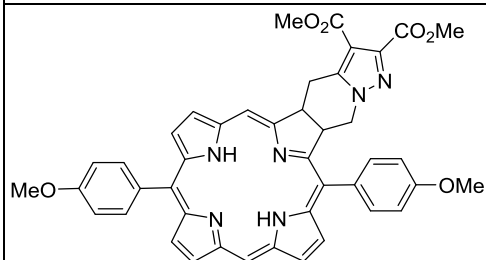
1H, β -H pirrólico), 8.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.65 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.18-8.13 (m, 2H, Ar), 8.01-7.97 (m, 2H, Ar), 7.80-7.70 (m, 6H, Ar), 5.55-5.49 (m, 1H, β -H pirrólico), 5.46-5.39 (m, 1H, β -H pirrólico), 4.47 (dd, $J = 16.2, 7.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 4.31 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.94 (s, 3H, CO₂Me), 3.93-3.90 (m, 1H, CH₂ do anel), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 3.80-3.76 (m, 1H, CH₂ do anel), -1.64 (s, 1H, NH), -2.22 (s, 1H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.5, 163.0, 162.6, 161.6, 153.8, 150.7, 143.8, 142.5, 140.9, 140.8, 140.3, 139.0, 139.3, 136.2, 134.2, 133.9, 133.8, 133.2, 132.2,$

131.9, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.1, 126.9, 124.7, 123.3, 121.7, 111.9, 110.5, 108.9, 95.7, 52.4, 51.8, 48.9, 46.5, 45.0, 26.7 ppm, EMAR (ESI): m/z = 673.2542, $[C_{41}H_{33}N_6O_4 (M+H)^+]$, 673.2558], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 409 (5.24), 504 (4.28), 529 (4.12), 585 (4.01), 639 (4.56) nm.

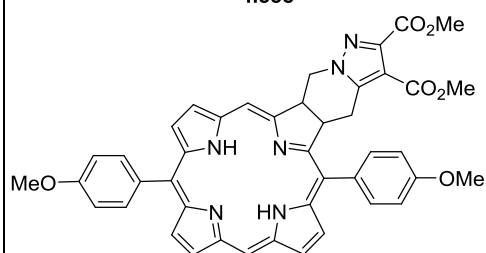
4.56b. Sólido de cor púrpura, rendimento de 13%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447, 2948, 1734, 1606, 1554, 1490, 1472, 1441, 1421, 1396, 1307, 1214, 1178, 1151, 1082, 1055, 1001, 963, 953, 857, 787, 723, 706 cm^{-1} , RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.82 (s, 1H, meso), 9.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.82 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.79 (s, 1H, meso), 8.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.18-8.17 (m, 1H, Ar), 8.11-8.10 (m, 1H, Ar), 8.00-7.98 (m, 2H, Ar), 7.82-7.69 (m, 6H, Ar), 5.52-5.46 (m, 1H, β -H pirrólico), 5.37-5.31 (m, 1H, β -H pirrólico), 5.22 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.88 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.79 (s, 3H, CO_2Me), 3.62 (s, 3H, CO_2Me), 3.18 (dd, J = 16.2, 7.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.90 (dd, J = 16.2, 7.3 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.71 (s, 1H, NH), -2.32 (s, 1H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.6, 162.2, 162.0, 161.5, 153.5, 150.9, 143.7, 142.7, 141.1, 140.9, 140.7, 139.0, 136.0, 134.5, 134.2, 134.1, 134.0, 133.1, 132.3, 132.0, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.1, 127.0, 124.5, 123.5, 122.1, 111.8, 111.0, 108.6, 95.4, 52.3, 51.4, 50.2, 48.1, 43.7, 25.7 ppm, EMAR (ESI): m/z = 673.2548, $[C_{41}H_{33}N_6O_4 (M+H)^+]$, 673.2558], UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 407 (5.22), 502 (4.28), 530 (4.11), 587 (4.00), 639 (4.57) nm.

Clorinas **4.55c** e **4.56c**



4.55c



4.56c

Preparadas a partir do 2,2-Dioxo-1H,3H-pirazolo[1,5-c]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da 5,15-bis(*p*-metoxifenil)porfirina (**1.23b**) de acordo com o procedimento geral. Obtidos os dois regioisómeros e recuperou-se 55% da porfirina de partida. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95:5).

4.55c. Contaminada com um derivado oxidado, sólido de cor púrpura, rendimento global de 16%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3348, 2950, 2834, 1735, 1606, 1508, 1465, 1422, 1288, 1247,

1174, 1071, 1034, 995, 956, 844, 788, 735 cm^{-1} , EMAR (ESI): $m/z = 733.2743$, $[\text{C}_{57}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_8 (\text{M}+\text{H})^+]$, 733.2769], UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 414, 508, 534, 587, 639 \text{ nm}$;

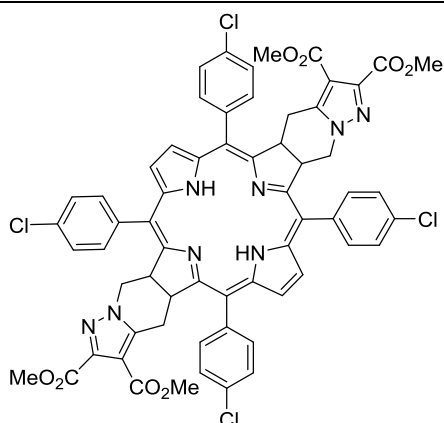
4.56c. Sólido de cor púrpura, rendimento de 12%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3347, 2951, 2834, 1734, 1606, 1507, 1465, 1422, 1289, 1246, 1175, 1084, 1055, 1033, 994, 964, 844, 792, 735 \text{ cm}^{-1}$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (s, 1H, *meso*), 9.08 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.93 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.85 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.83 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.80 (s, 1H, *meso*), 8.67 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.45 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, β -H pirrónico), 8.08-8.02 (m, 2H, Ar), 7.89-7.85 (m, 2H, Ar), 7.32-7.20 (m, 4H, Ar), 5.55-5.49 (m, 1H, β -H pirrónico reduzido), 5.39-5.32 (m, 1H, β -H pirrónico reduzido), 5.28 (dd, $J = 13.6, 6.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2 do anel), 4.89 (dd, $J = 13.6, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2 do anel), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, CO_2Me), 3.62 (s, 3H, CO_2Me), 3.26 (dd, $J = 16.2, 7.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2 do anel), 2.92 (dd, $J = 16.2, 7.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2 do anel), -1.67 (s, 1H, NH), -2.29 (s, 1H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.2, 162.3, 162.2, 161.4, 159.5, 159.4, 159.3, 153.9, 150.9, 144.0, 141.6, 139.0, 136.3, 135.6, 135.3, 135.2, 134.2, 133.3, 133.0, 132.9, 132.3, 128.3, 128.2, 124.4, 123.7, 122.0, 113.5, 112.6, 111.4, 108.5, 95.5, 55.6, 55.5, 52.3, 51.3, 50.5, 48.3, 44.0, 25.9 \text{ ppm}$, EMAR (ESI): $m/z = 733.2743$, $[\text{C}_{57}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_8 (\text{M}+\text{H})^+]$, 733.2769], UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 410 (5.24), 505 (4.28), 534 (4.15), 587 (4.01), 639 (4.54) \text{ nm}$.

Reacção 1,7-dipolar de clorinas com aniões metil diazafulvénio: síntese de bacterioclorinas

Procedimento geral para a síntese das bacterioclorinas

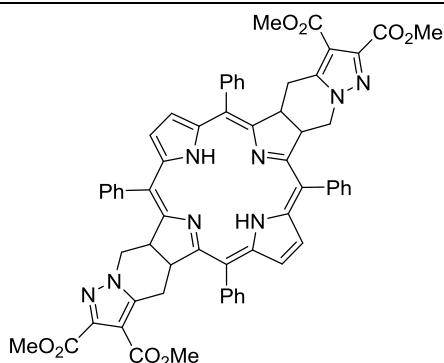
Exemplo: uma solução da clorina **4.52a** (0.026 mmol), em 1,2,4-triclorobenzeno (1.000 mL), foi borbulhada com árgon (15 min) e aquecida a uma temperatura de 225 °C, sob atmosfera inerte de árgon. À solução anterior foi adicionado, em pequenas porções e com intervalos de tempo (~ 30 min), o 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*][1,3]tiazol-6,7-dicarboxilato (4.4 equiv.), controlando a evolução da reacção por espectroscopia de UV-Vis (desaparecimento da banda característica das clorinas ~ 650 nm). Após arrefecer à temperatura ambiente, foram adicionadas umas gotas de trietilamina à mistura e a bacterioclorina foi purificada por coluna de cromatografia [diclorometano/acetato de etilo (9:1)].

Bacterioclorina 4.57a

A bacterioclorina foi obtida como um sólido de cor rosa com um rendimento de 36% e recuperou-se 12% da clorina de partida, usando 4.4 equiv. de sulfona e 4 h de reacção.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3405, 2949, 1734, 1653, 1576, 1487, 1437, 1395, 1363, 1302, 1220, 1171, 1090, 1053, 1017, 905, 873, 855, 788, 668 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.16-8.06 (m, 4H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 4H),

7.91-7.87 (m, 3H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.70-7.64 (m, 4H), 5.60-5.52 (m, 2H, β -H pirrónico), 5.39-5.32 (m, 2H, β -H pirrónico), 4.33 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H, CH_2 do anel), 4.30 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.99 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.94 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.80 (s, 6H, CO_2Me), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.37 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.35 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.84 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.80 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.80 e -1.76 (2s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.4, 162.1, 161.2, 160.6, 158.1, 157.6, 143.4, 142.8, 139.4, 139.1, 137.5, 137.1, 136.7, 136.4, 135.8, 135.7, 134.9, 134.5, 132.7, 132.6, 132.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.1, 123.7, 123.3, 122.9, 114.4, 114.2, 113.9, 110.8, 52.5, 51.6, 49.2, 47.2, 47.0, 44.7, 44.5, 25.7 ppm, EMAR (ESI): m/z = 1170.2190, $[\text{C}_{62}\text{H}_{46}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_8 \text{M}^+, 1170.2187]$, UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) = 385 (5.12), 529 (4.64), 727 (4.89) nm.

Bacterioclorina 4.57b

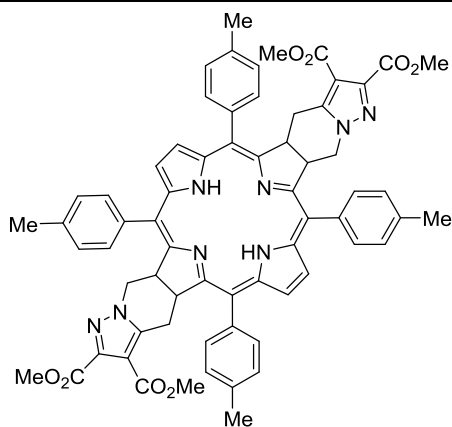
Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da clorina **4.52b** de acordo com o procedimento geral. Eluente:

diclorometano/acetato de etilo (9:1). A bacterioclorina foi obtida como um sólido de cor rosa com um rendimento de 29%, usando 6.1 equiv. de sulfona e 4 h de reacção.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407, 2950, 1740, 1628, 1597, 1570, 1491, 1441, 1395, 1363, 1312, 1220, 1171, 1110, 1084, 1053, 1002, 904, 873, 851, 791, 752, 706 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.17 (2d,

sobreposição de 2 dubletos, $J = 6.2$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.13 (2d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 6.2$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.02-7.91 (m, 8H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 8H), 5.64-5.56 (m, 2H, β -H pirrólico reduzido), 5.37-5.31 (m, 2H, β -H pirrólico reduzido), 4.26 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 4.24 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.94 (dd, $J = 13.7, 8.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.89 (dd, $J = 13.7, 8.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.80 (s, 6H, CO₂Me), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.37 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.35 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.71 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.68 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.66 e -1.71 (2s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.5, 162.2, 161.0, 160.5, 158.1, 157.6, 143.7, 142.7, 141.2, 141.1, 140.8, 137.6, 137.2, 136.8, 135.1, 134.7, 134.6, 131.6, 131.5, 131.4, 131.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 123.6, 123.2, 122.8, 115.5, 115.3, 115.2, 115.0, 110.6, 52.4, 51.5, 49.2, 47.2, 47.1, 44.7, 44.6, 25.7$ ppm, EMAR (ESI): $m/z = 1034.3757, [C_{62}H_{50}N_8O_8 M^+, 1034.3746]$, UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{max} (\log \epsilon) = 385 (5.24), 528 (4.86), 727 (4.99)$ nm.

Bacterioclorina **4.57c**

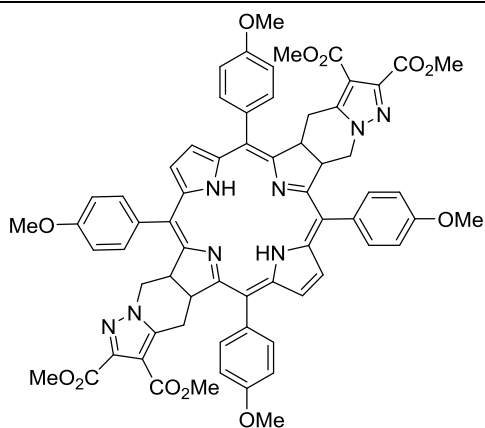


Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da clorina **4.52c** de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (9:1). A bacterioclorina foi obtida como um sólido de cor rosa com um rendimento de 27%, usando 6.1 equiv. de sulfona e 5 h de reacção.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3442, 2950, 1740, 1628, 1576, 1496, 1309, 1219, 1180, 1109, 1084, 1053, 1023, 905, 874, 851, 795, 675$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.06-8.03$ (m, 3H), 7.99-7.95 (m, 4H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 4H), 5.64-5.56 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.32-5.27 (m, 2H, β -H pirrólico), 4.33 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 4.31 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H, CH₂ fused ring), 3.91 (dd, $J = 13.6, 8.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.86 (dd, $J = 13.6, 8.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.81 (s, 6H, CO₂Me), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.44 (dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.40 (dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.66 (dd, $J = 15.9, 9.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.63 e 2.62 (2s, 12H, Me), 2.60 (dd, $J = 15.9, 9.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.66 e -1.71 (2s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.5, 162.2, 161.1, 160.5, 158.2, 157.6, 143.9, 142.6, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.1, 137.7, 137.6,$

137.4, 137.3, 137.0, 134.9, 134.5, 131.4, 131.3, 131.2, 131.1, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.3, 123.5, 123.2, 122.8, 115.3, 115.1, 115.0, 113.9, 114.7, 110.6, 52.5, 51.4, 49.2, 47.2, 47.0, 44.7, 44.6, 25.8, 21.6, 21.5 ppm, EMAR (ESI): $m/z = 1090.4395$, $[C_{66}H_{58}N_8O_8 M^+, 1090.4372]$, UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max} (\log\epsilon) = 384 (5.27)$, 532 (4.81), 725 (5.03) nm.

Bacterioclorina **4.57d**



Preparada a partir do 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxilato de dimetilo (**1.208**) e da clorina **4.52d** de acordo com o procedimento geral. Eluente: diclorometano/acetato de etilo (9:1). A bacterioclorina foi obtida como um sólido de cor rosa com um rendimento de 16%, usando 5.5 equiv. de sulfona e 5 h de reacção.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3408, 2951, 2837, 1740, 1607, 1576, 1514, 1465, 1396, 1288, 1247, 1175, 1108, 1083, 1053, 1032, 905, 874, 853, 783, 675 \text{ cm}^{-1}$, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.07\text{-}8.05$ (m, 3H), 8.02-8.00 (m, 3H), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 4H), 5.64-5.56 (m, 2H, β -H pirrólico), 5.36-5.29 (m, 2H, β -H pirrólico), 4.37-4.31 (m, 2H, CH_2 do anel), 4.04 (s, 12H, OMe), 3.93-3.88 (m, 2H, CH_2 do anel), 3.82 (s, 6H, CO_2Me), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 3.41 (dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.38 (dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.66 (dd, $J = 15.4, 9.1$ Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.60 (dd, $J = 15.4, 9.1$ Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.68 e -1.72 (2s, 2H, NH) ppm, EMAR (ESI): $m/z = 1154.4187$, $[C_{66}H_{58}N_8O_{12} M^+, 1154.4169]$, UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{max} (\log\epsilon) = 385 (5.22)$, 536 (4.66), 727 (4.91) nm.

Síntese dos derivados das meso-tetraarilclorinas

Procedimento geral para a redução dos ésteres das clorinas a álcoois

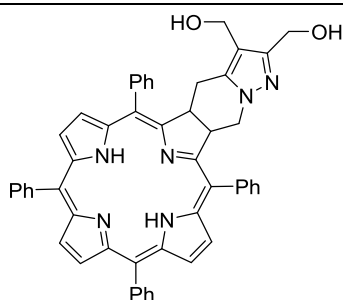
Exemplo:

A) *Metação*: A uma solução da clorina **4.52b** (0.056 mmol) em diclorometano (10.000 mL) adicionaram-se umas gotas de trietilamina. À mistura anterior foi adicionada uma solução de $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (0.560 mmol) em metanol (1.000 mL) e deixou-se a reagir 12 horas. A metação foi controlada por espectroscopia de Uv-Vis (banda de 650 nm

desvia para ~620 nm). Evaporou-se o solvente isolou-se a clorina metalada por uma coluna de cromatografia rápida (diclorometano).

B) Redução: A uma suspensão de LiAlH_4 (0.672 mmol) em éter dietílico seco (10 mL), a 0 °C, foi adicionada, gota a gota, uma solução da clorina metalada em diclorometano (10 mL). Após a adição, a mistura foi aquecida a 50 °C e deixada a reagir durante 4 horas. A mistura foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado acetato de etilo (50 mL), água (20 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (0.5 mL) para destruir o excesso de LiAlH_4 . Deixou-se em agitação vigorosa durante 16 horas à temperatura ambiente. Para remover os sais de alumínio filtrou-se a mistura por celite, lavando-a bem com acetato de etilo. As duas fases foram separadas num funil de separação e a fase aquosa foi extraída novamente com acetato de etilo (50 mL). Juntaram-se os dois extractos orgânicos e evaporou-se o solvente. Para desmetalar a clorina, adicionou-se ácido trifluoroacético (2 mL) e deixou-se em agitação durante 30 minutos. A mistura foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto por coluna de cromatografia.

Clorina 4.58



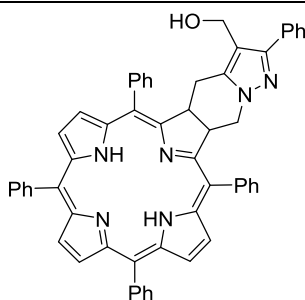
Eluente: acetato de etilo. Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento global de 84%.

IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 3359, 2924, 1567, 1550, 1398, 1180, 1002, 968, 794, 752, 703 cm^{-1} , RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.58 (2d, sobreposição de 2 dubletos, J = 5.2 Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.42 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.22-8.20 (m, 1H, Ar), 8.16-8.00 (m, 6H, Ar), 7.91-7.89 (m, 1H, Ar), 7.78-7.76 (m, 2H, Ar), 7.69-7.61 (m, 10H, Ar), 5.66-5.60 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.37-5.31 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CH_2OH), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CH_2OH), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CH_2OH), 4.12-4.08 (m, 1H, CH_2 do anel), 4.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CH_2OH), 3.95 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.89 (dd, J = 15.4, 6.5 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.52 (dd, J = 15.4, 9.2 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.67 (s, 2H, NH) ppm,

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.2, 163.1, 153.0, 152.8, 149.3, 141.7, 141.4, 140.9, 140.8, 138.1, 135.6, 135.4, 135.3, 134.8, 134.2, 133.9, 132.4, 132.3, 132.0, 131.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 126.8, 124.3, 124.2, 123.3, 123.1, 114.7, 112.6, 112.3, 57.7, 54.1, 48.5, 46.4, 24.6 ppm, EMAR (ESI): m/z = 769.3285, $[\text{C}_{51}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2 (\text{M}+\text{H})^+]$, 769.3270], UV/Vis (etanol): λ_{max} (log ϵ) = 414 (4.92),

515 (4.03), 543 (3.98), 595 (3.64), 650 (4.29) nm.

Clorina **4.59**^{18, 19}

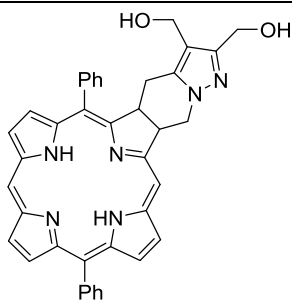


Foi preparada a partir da clorina **4.54** usando 6 equiv. de LiAlH_4 em vez dos 12, como descrito no procedimento geral. Eluente: acetato de etilo. Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento global de 18%.

P.f. > 300 °C, IV (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 2961, 2924, 2853, 1715, 1553, 1442, 1398, 1261, 1095, 1029, 798, 703 cm^{-1} , RMN ^1H

(400 MHz, CDCl_3): δ = 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.29-8.25 (m, 2H, 1H do β -H pirrólico e 1H Ar), 8.20-8.18 (m, 2H, Ar), 8.10-8.05 (m, 4H, Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, Ar), 7.85-7.81 (m, 2H, Ar), 7.74-7.66 (m, 10H, Ar), 7.58-7.56 (m, 2H, Ar), 7.31-7.28 (m, 2H, Ar), 7.24-7.22 (m, 1H, Ar), 5.77-5.71 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.38-5.32 (m, 1H, β -H pirrólico), 4.29-4.19 (m, 3H, 1H do CH_2 do anel e 2 do CH_2OH), 4.05 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H, CH_2 do anel), 3.03 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.75 (dd, J = 15.3, 9.8 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.61 (s, 2H, NH) ppm, EMAR (ESI): m/z = 815.3463, $[\text{C}_{56}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 815.3493].

Clorina **4.60**²⁷



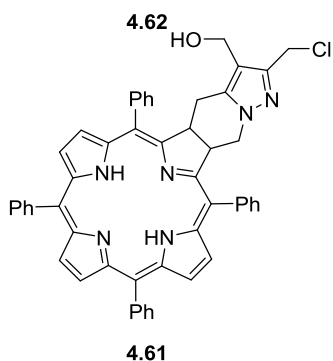
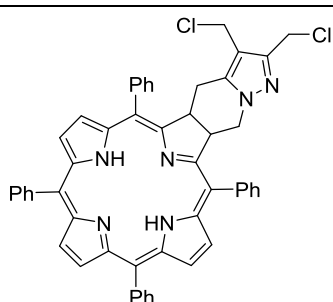
Foi preparada a partir da clorina **4.56b** como descrito no procedimento geral. Eluente: acetato de etilo. Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento global de 18%.

P.f. > 300 °C, RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.84 (s, 1H), 9.09 (sl, 1H), 8.94 (sl, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (sl, 1H), 8.62 (sl, 2H), 8.44 (sl, 1H), 8.10-7.99 (m, 3H, Ar), 7.86-7.80 (m, 2H, Ar), 7.71-7.62 (m, 5H, Ar), 5.50-5.42 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.38-5.30 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.00-4.92 (m, 1H, CH_2 do anel), 4.80-4.72 (m, 1H, CH_2 do anel), 4.36-4.26 (m, 2H, CH_2OH), 4.04-3.97 (m, 2H, CH_2OH), 2.77-2.72 (m, 1H, CH_2 do anel), 2.64-2.56 (m, 1H, CH_2 do anel), -1.79 (sl, 1H, NH), -2.37 (sl, 1H, NH) ppm,

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 167.3, 165.6, 152.3, 149.9, 148.5, 140.6, 140.5, 140.2, 138.7, 136.8, 135.1, 134.4, 133.9, 133.8, 133.4, 131.9, 131.3, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 125.4, 123.1, 120.6, 115.1, 112.0, 108.4, 96.6, 55.7, 52.2, 49.8, 48.4, 43.7, 23.9 ppm, EMAR (ESI): m/z = 617.2649, $[\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2 (\text{M}+\text{H})^+]$, 617.2633].

Procedimento geral da reacção das clorinas hidroxiladas com cloreto de mesilo

Exemplo: a uma solução de clorina hidroxilada **4.58** (0.14 mmol), em diclorometano seco (5.00 ml), na presença de trietilamina (1.08 mmol), num banho de gelo, foi adicionado gota a gota cloreto de mesilo (0.97 mmol). Depois da adição deixou-se a reagir à temperatura ambiente durante 4 horas. Lavou-se a mistura com água, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Isolaram-se os produtos por coluna de cromatografia ou seguiu-se com o resíduo sem isolar os produtos para o passo seguinte.

Clorinas 4.61 e 4.62

Eluente: hexano/acetato de etilo (2/1). Obtidas as clorinas **4.62** e **4.61** com rendimentos de 41 e 29%, respectivamente.

4.62 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (2 d, sobreposição de 2 dubletos, J = 4.8 Hz, 2H, β-H pirrólico), 8.35 (s, 2H, β-H pirrólico), 8.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.14-8.10 (m, 3H, Ar), 8.04-7.96 (m, 4H, Ar), 7.84-7.82 (m, 1H, Ar), 7.75-7.71 (m, 2H, Ar), 7.67-7.58 (m, 10H, Ar), 5.66-5.59 (m, 1H, β-H pirrólico reduzido), 5.28-5.22 (m, 1H, β-H pirrólico reduzido), 4.40 (s, 2H, CH₂Cl), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.14 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Cl), 4.06 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.86 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.91 (dd, J = 15.3, 6.4 Hz, 1H, CH₂

do anel), 2.38 (dd, J = 15.3, 10.0 Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.72 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.7, 161.6, 152.0, 151.8, 144.6, 140.7, 140.7, 140.6, 140.3, 139.9, 138.8, 134.6, 134.4, 134.1, 133.6, 133.5, 133.2, 132.8, 131.4, 131.3, 131.0, 130.9, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8, 126.7, 126.6, 125.7, 123.3, 123.1, 122.4, 122.1, 111.5, 111.2, 110.9, 47.7, 47.3, 45.2, 36.2, 33.8, 28.6, 23.6 ppm, EM (ESI): m/z = 805.26, [C₅₁H₃₉Cl₂N₆ (M+H)⁺, 805.26].

4.61 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.60 (2d, sobreposição de 2 dubletos, J = 4.8 Hz, 2H, β-H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β-H pirrólico), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H, β-H pirrólico), 8.26-8.24 (m, 1H, Ar), 8.19-8.17 (m, 2H, Ar), 8.12-8.04 (m, 4H, Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, Ar), 7.85-7.80 (m, 2H, Ar), 7.75-7.67 (m, 10H, Ar), 5.73-5.67 (m, 1H, β-H pirrólico reduzido), 5.37-5.28 (m, 1H, β-H pirrólico

reduzido), 4.48 (2d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 12.5$, 2H, CH_2Cl), 4.27 (d, dubleto distorcido, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.20-4.13 (m, 2H, sobreposição de 1H de CH_2OH e 1H do anel), 4.02 (dd, $J = 13.5$, 8.8 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.99 (dd, $J = 15.4$, 6.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.54 (dd, $J = 15.3$, 9.6 Hz, 1H, CH_2 do anel), -1.65 (s, 2H, NH) ppm, RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.0$, 162.9, 153.1, 152.9, 145.8, 141.7, 141.6, 141.3, 140.9, 140.8, 139.1, 135.6, 135.4, 135.2, 134.8, 134.5, 134.2, 133.9, 132.4, 132.3, 132.1, 131.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.8, 124.3, 124.2, 123.4, 123.1, 114.8, 112.6, 112.2, 54.0, 48.7, 48.4, 46.4, 37.9, 24.7 ppm, EM (ESI): $m/z = 787.29$, $[\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{ClN}_6\text{O} (\text{M}+\text{H})^+]$, 787.29].

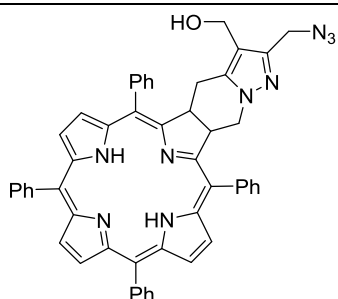
Procedimento geral da reacção das clorinas cloradas com azida de sódio

Exemplo: a uma solução da clorina **4.61** (0.04 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) adicionou-se NaN_3 (0.40 mmol). Deixou-se a mistura em agitação a 60 °C, sob ambiente inerte de N_2 , durante 3 horas. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida e purificou-se a clorina **4.63** por coluna de cromatografia.

Método alternativo

Exemplo: depois da mesilação (ver procedimento geral da mesilação), sem a separação dos produtos mono-clorado **4.61** e diclorado **4.62**, lavou-se a mistura com água. Extraiu-se com diclorometano e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Ao resíduo, em DMF, adicionou-se NaN_3 (0.40 mmol) e deixou-se a reagir durante 3 horas. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida e purificaram-se as clorinas **4.63** e **4.64** por coluna de cromatografia.

Clorina 4.63

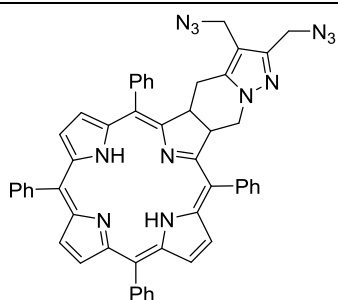


Eluente: diclorometano/acetato de etilo (95/5). Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 60% (método geral); 29% (método alternativo).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.59$ (2d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 5.0$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.26-8.25 (m, 1H, Ar), 8.19-8.18 (m, 2H, Ar), 8.11-8.04 (m, 2H, Ar), 7.93-7.91 (m, 1H, Ar), 7.84-7.80 (m, 2H, Ar), 7.75-7.65 (m, 10H, Ar), 5.72-5.66 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.39-5.32 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.22-4.10 (m, 5H, sobreposição de 2H de CH_2OH , 2H de CH_2N_3 e 1H do anel), 4.03 (dd, $J = 13.4$, 8.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.87 (dd, $J = 15.3$, 6.4 Hz, 1H, CH_2 do anel), 2.58

(dd, $J = 15.3, 9.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.65 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.0, 162.9, 153.0, 152.9, 144.2, 141.8, 141.7, 141.3, 140.9, 140.8, 138.8, 135.6, 135.4, 135.3, 134.8, 134.3, 133.9, 132.4, 132.3, 132.1, 131.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 126.8, 124.3, 124.2, 123.4, 123.1, 114.8, 112.6, 112.2, 54.0, 48.7, 48.5, 46.9, 46.4, 24.7$ ppm, EM (ESI): $m/z = 794.33$, [C₅₁H₄₀N₉O (M+H)⁺, 794.33].

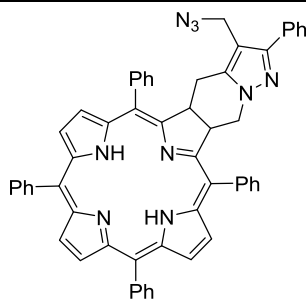
Clorina 4.64



Preparada a partir da clorina **4.62**. Eluente: diclorometano. Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 46% (método geral); 22% (método alternativo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.51$ (2d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 4.9$ Hz, 2H, β -H pirrólico), 8.35 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.21 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.16-8.15 (m, 1H, Ar), 8.09-7.97 (m, 6H, Ar), 7.86-7.84 (m, 1H, Ar), 7.77-7.72 (m, 2H, Ar), 7.70-7.56 (m, 10H, Ar), 5.66-5.60 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.29-5.22 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.10 (2d, sobreposição de 2 dubletos, $J = 12.0$ Hz, 2H, CH₂N₃), 3.90 (dd, $J = 13.4, 9.3$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 3.83 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CH₂N₃), 3.78 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CH₂N₃), 2.89 (dd, $J = 15.3, 6.5$ Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.42 (dd, $J = 15.3, 9.9$ Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.72 (s, 2H, NH) ppm, RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.8, 162.6, 153.1, 152.9, 144.3, 141.7, 141.3, 140.9, 139.9, 135.6, 135.5, 135.2, 134.7, 134.2, 133.9, 132.5, 132.3, 132.1, 131.9, 128.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 126.8, 124.3, 124.2, 123.4, 123.2, 112.6, 112.2, 108.9, 48.8, 48.5, 46.7, 46.5, 43.3, 24.9$ ppm, EM (ESI): $m/z = 819.34$, [C₅₁H₃₉N₁₂ (M+H)⁺, 819.34].

Clorina 4.65



Preparada a partir da clorina **4.59**. Eluente: diclorometano. Obtido como um sólido de cor púrpura com um rendimento de 84% (método alternativo).

IV (KBr): $\tilde{\nu} = 3462, 2922, 2101, 1551, 1472, 1441, 1359, 967, 795, 750, 702$ cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.62$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.43 (s, 2H, β -H pirrólico), 8.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, β -H pirrólico), 8.26-8.24 (m, 1H, Ar), 8.20-8.07 (m, 6H, Ar), 7.96-7.94 (m, 1H, Ar), 7.86-7.82 (m, 2H, Ar), 7.76-7.68 (m, 10H, Ar), 7.49 (d, $J = 7.1$

Hz, 2H, Ar), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 5.78-5.71 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 5.41-5.35 (m, 1H, β -H pirrólico reduzido), 4.34 (dd, $J = 13.4$, 7.7 Hz, 1H, CH₂ do anel), 4.01-3.91 (m, sobreposição de 1H do anel e 2H do CH₂N₃, 3H), 3.05 (dd, $J = 15.3$, 6.7 Hz, 1H, CH₂ do anel), 2.54 (dd, $J = 15.3$, 10.3 Hz, 1H, CH₂ do anel), -1.60 (s, 2H, NH) ppm, EMAR (ESI): $m/z = 840.3532$, [C₅₆H₄₂N₉ (M+H)⁺, 840.3557].

6.3. Fotofísica dos compostos

A absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência no estado estacionário foram obtidas, à temperatura ambiente, recorrendo aos espectrómetros Shimadzu UV-2100 e Horiba-Jobin-Ivon-SPEX Fluorolog 3-22, respectivamente. Para a aquisição dos espectros de absorção as clorinas e bacterioclorinas foram dissolvidas em diclorometano e para os espectros de fluorescência em tolueno. Os rendimentos quânticos de fluorescência foram determinados usando a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (tolueno) como referência ($\phi_F = 0.11$).²⁸

6.4. Estudos biológicos *in vitro*

6.4.1. Cultura das células

As linhas celulares de melanoma humano A375 (CRL1619) e C32 (CRL1585) foram adquiridas na *American Type Culture Collection* e foram cultivadas de acordo com procedimentos padrões, usando o meio de Eagle modificado por Dulbecco (Sigma–Aldrich, Inc; Sigma D-5648) e suplementado com 10% de soro bovino fetal (Gibco Invitrogen Life Technologies; Gibco 2010-04), 1% de penicilina-estreptomicina (100 U/mL penicillina e 10 µg/mL estreptomicina – (Gibco 15140-122); Gibco Invitrogen Life Technologies) e 100 µM piruvato de sódio (Gibco Invitrogen Life Technologies; Gibco 1360). As linhas celulares foram mantidas a 37°C, em atmosfera humidificada com 95% de ar e 5% de CO₂, numa incubadora Binder (Binder, Alemanha). Para a realização das experiências, as células aderentes foram tratadas com uma solução de 0.25% de tripsina-EDTA (Gibco).

6.4.2. Captação dos fotossensibilizadores

As células, 1×10^5 , foram incubadas com o fotossensibilizador (1.5 µM) durante 24 horas, após o qual foram libertadas por tripsinização e lavadas com PBS. De modo a garantir a desagregação e ruptura das células foi adicionado metanol (5 mL) e, a suspensão resultante, foi deixada no escuro durante 24 h. A intensidade de fluorescência do sobrenadante foi determinada no espectrómetro Perkin Elmer LS45 (88107), com excitação a 404 nm. A concentração intracelular foi determinada recorrendo a curvas de calibração, obtidas a partir de soluções de cada fotossensibilizador em metanol.

6.4.3. Tratamento fotodinâmico

Para cada experiência, as células foram mantidas na incubadora durante a noite para a sua adesão às placas. Os fotossensibilizadores foram preparados em DMSO (1 mg/mL) e as concentrações pretendidas foram obtidas por diluições sucessivas. Os sensibilizadores foram administrados em várias concentrações (de 1 nM a 10 µM) e as células incubadas durante 24 h. Em cada ensaio foram realizados dois controlos sem fotossensibilizador: células na ausência e na presença da formulação de DMSO. Após

o período de incubação, o meio celular foi lavado com PBS e substituído por um novo, livre de fotossensibilizador. Em seguida, as células foram irradiadas com luz filtrada para a gama do vermelho ($\lambda_{cut\ off} < 560\text{ nm}$), a uma fluência de $7,5\text{ mW/cm}^2$ até serem atingidos 10 J/cm^2 . A avaliação foi efectuada 24 h após o tratamento.

6.4.4. Avaliação da citotoxicidade

A avaliação da citotoxicidade após o tratamento fotodinâmico foi efectuada através do teste colorimétrico de MTT. As linhas celulares foram lavadas e incubadas com uma solução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (0.5 mg/mL) em PBS, a um pH de 7.4, a $37\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Para solubilizar os cristais de *formazan*, que se formam após o MTT, foi adicionada uma solução de HCl (0.04 M) em isopropanol. A absorvância foi medida com o leitor de placas Biotek Synergy HT. A citotoxicidade é expressa como a percentagem de culturas celulares, sujeitas a PDT, em relação às culturas tratadas apenas com a formulação usada nos sensibilizadores. Este procedimento permitiu estabelecer curvas dose-resposta, através do Origin 8.0, e calcular a concentração que inibe a proliferação em 50% (IC_{50}).

6.5. Referências

1. W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, 2003.
2. A. I. J. F. N. Sobral, N. G. C. L. Rebanda, M. da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos Silva, A. M. Beja, J. A. Paixão, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 3971-3973.
3. B. J. Littler, M. A. Miller, C. H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *Journal of Organic Chemistry*, 1999, **64**, 1391-1396.
4. A. Lemos, J. P. Lourenço, *Arkivoc*, 2010, 170-182.
5. O. A. Attanasi, L. Bianchi, L. A. Campisi, L. D. Crescentini, G. Favi, F. Mantellini, *Organic Letters*, 2013, **15**, 3646-3649.
6. O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusano, *Synthesis*, 1984, **1984**, 671-672.
7. O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusano, *Synthesis*, 1984, **1984**, 873-874.
8. T. L. Gilchrist, T. G. Roberts, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1983, 1283-1292.
9. S. M. M. Lopes, C. S. B. Gomes, A. Lemos, T. M. V. D. P. e. Melo, *submetido a Eurjoc*.
10. R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure & Appl. Chem.*, 1996, **68**, 1373-1380.
11. T. L. Gilchrist, A. Lemos, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 7655-7662.
12. S. M. M. Lopes, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 6756-6759.
13. R. Matunas, A. J. Lai, C. Lee, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 6298-6308.
14. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukeshere, *Journal of Organic Chemistry*, 1996, **61**, 8921-8934.
15. S. Cheol Yoon, J. Cho, K. Kim, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1998, 109-116.
16. O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2001, 1795-1806.
17. O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 10011-10021.
18. A. R. Ferreira, N. A. M. Pereira, T. M. V. D. Pinho e Melo, Relatório de Estágio, Universidade de Coimbra, 2013.

19. A. R. Ferreira, Relatório de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2014.
20. M. Pineiro, A. L. Carvalho, M. M. Pereira, A. M. d. A. R. Gonsalves, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *Chemistry – A European Journal*, 1998, **4**, 2299-2307.
21. A. M. d. A. R. Gonsalves, J. M. T. B. Varejão, M. M. Pereira, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1991, **28**, 635-640.
22. R. Naik, P. Joshi, S. P. Kaiwar, R. K. Deshpande, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2207-2213.
23. S. Banfi, E. Caruso, S. Caprioli, L. Mazzagatti, G. Canti, R. Ravizza, M. Gariboldi, E. Monti, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, **12**, 4853-4860.
24. A. C. Serra, M. Pineiro, C. I. Santos, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, M. Abrantes, M. Laranjo, M. F. Botelho, *Photochemistry and Photobiology*, 2010, **86**, 206-212.
25. C. Ryppa, M. O. Senge, S. S. Hatscher, E. Kleinpeter, P. Wacker, U. Schilde, A. Wiehe, *Chemistry – A European Journal*, 2005, **11**, 3427-3442.
26. S. Banfi, E. Caruso, L. Buccafurni, R. Murano, E. Monti, M. Gariboldi, E. Papa, P. Gramatica, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **49**, 3293-3304.
27. C. S. Sánchez, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2013.
28. S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry* 2nd ed. edn., Marcel Dekker, Inc., New York, 1993.