

**PAULA SOFIA SARRICO LACERDA**

**PORFIRINAS COMO DIENÓFILOS EM REACÇÕES  
DE DIELS-ALDER**

**SÍNTESE DE NOVOS FOTOSSENSIBILIZADORES  
PARA APLICAÇÃO EM TERAPIA FOTODINÂMICA**



**UNIVERSIDADE DE AVEIRO**

**1998**

## RESUMO

A presente dissertação encontra-se dividida em três partes: uma de índole introdutória, outra onde se apresentam e discutem os resultados obtidos e finalmente, uma parte onde se descrevem todos os procedimentos experimentais efectuados.

Na primeira parte, de carácter geral, começamos por referir algumas características gerais das reacções de Diels-Alder, nomeadamente ao nível da reactividade. Devido ao papel crucial dos *o*-quinodimetanos no trabalho experimental apresentado nesta dissertação, é também feita uma referência à sua importância em reacções de Diels-Alder e a alguns dos métodos disponíveis para gerar este tipo de intermediários. Os compostos porfirínicos ocupam, nesta dissertação, um lugar de destaque pelo que neste capítulo também abordamos algumas características deste tipo de compostos. Depois de referirmos algumas características gerais ao nível da sua estrutura e reactividade, é feita também uma breve revisão das reacções de cicloadição de Diels-Alder envolvendo porfirinas, descritas na literatura. Por fim, referimos uma das mais promissoras aplicações de compostos porfirínicos no campo da medicina, a Terapia Fotodinâmica do cancro, onde estes compostos são utilizados como fotossensibilizadores.

Na segunda parte desta dissertação, descrevem-se os métodos e resultados obtidos na síntese e a caracterização dos novos compostos porfirínicos obtidos a partir da transformação de várias porfirinas segundo a reacção de cicloadição de Diels-Alder. Mostra-se aqui, pela primeira vez, que o macrociclo porfirínico pode participar como dienófilo em reacções de Diels-Alder. Foram utilizadas várias *meso*-arilporfirinas, e como dienos utilizámos o *o*-benzoquinodimetano e dois pirimidino-*o*-quinodimetanos. Esta reacção permite a formação, num só passo, de nafto[2,3-*b*]porfirinas, clorinas e bacterioclorinas. Estes dois últimos tipos de compostos apresentam características espectroscópicas que tornam possível o seu uso como fotossensibilizadores de segunda geração para a Terapia Fotodinâmica do cancro.

Na última parte são descritas pormenorizadamente todas as experiências efectuadas e as características espectroscópicas, nomeadamente de espectrofotometria de UV-Vis, espectrometria de massa e espectroscopia de RMN, dos compostos sintetizados.

## ABSTRACT

The work presented in this thesis is based on the use of *meso*-arylporphyrins as dienophiles in Diels-Alder reactions.

It has been shown that *meso*-arylporphyrins react with *ortho*-quinodimethanes to give Diels-Alder adducts. The reaction of several *meso*-tetraarylporphyrins with *o*-benzoquinodimethane, generated *in situ* by thermal elimination of SO<sub>2</sub> from 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-2,2-dioxide, was studied. The main products of the reactions were identified as 2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetrahydronaphtho[2,3-*b*]porphyrins (chlorins), 2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-dihydronaphtho[2,3-*b*]porphyrins and naphtho[2,3-*b*]porphyrins. When *meso*-tetra(pentafluorophenyl)porphyrin was used as dienophile, bis-addition was also observed and the adducts were identified as bacteriochlorins.

This study was extended to 5,15-diarylporphyrins and to other *o*-quinodimethanes. Similar results were also obtained in these cases.

Considering the UV-Vis spectra of some of these new products, we can expect that they are potential candidates to be used as photosensitizers in Photodynamic Therapy of cancer.

All the synthesized compounds were characterized by nuclear magnetic resonance, mass spectrometry and UV-Vis.

## ABREVIATURAS

Et – etilo

Me – metilo

OMe – metoxilo

P – propionato

Ph – fenilo

P<sup>Me</sup> – propionato de metilo

TPP – 5,10,15,20-tetrafenilporfirina

$\beta$ -NO<sub>2</sub>TPP – 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina

Hp – hematoporfirina

HpD – derivado da hematoporfirina

DMF – *N,N*-dimetilformamida

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

DBU – 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5-eno

equiv. – equivalentes

temp. amb. – temperatura ambiente

HOMO – do inglês “highest occupied molecular orbital”

LUMO – do inglês “lowest unoccupied molecular orbital”

TLC – cromatografia de camada fina; do inglês “thin layer chromatography”

R<sub>f</sub> – factor de retardamento

UV-Vis – ultravioleta - visível

sh – do inglês “shoulder”

EM – espectrometria de massa

FAB – do inglês “fast atom bombardment”

IE – impacto electrónico

M<sup>+</sup> – ião molecular (espectrometria de massa)

*m/z* – relação massa/carga (espectrometria de massa)

int. rel. – intensidade relativa

RMN – espectroscopia de ressonância magnética nuclear

RMN  $^1\text{H}$  – espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton

RMN  $^{13}\text{C}$  – espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono

TMS – tetrametilsilano

$J$  – constante de acoplamento

Multi. – multiplicidade

$\delta$  – desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

ppm – partes por milhão

s – singuleto

d – duplete

m – multiplete

dd – duplo duplete

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	v
ABREVIATURAS.....	vi
ÍNDICE.....	viii

## 1 INTRODUÇÃO

<b>1.1 Reacção de Diels-Alder.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 <i>Orto</i> -quinodimetanos como dienos em reacções de Diels-Alder .....	7
1.1.1.1 Formação de <i>o</i> -quinodimetanos.....	8
1.1.1.1.1 Termólise de benzociclobutenos.....	9
1.1.1.1.2 Eliminação térmica de N <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , CO e SO <sub>2</sub> .....	10
1.1.1.1.3 Eliminações 1,4 em <i>o</i> -xilenos com substituintes nas posições $\alpha$ .....	11
<b>1.2 Porfirinas.....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Nomenclatura.....	12
1.2.2 Aspectos gerais sobre porfirinas .....	14
1.2.3 Porfirinas em reacções de Diels-Alder.....	16
<b>1.3 Utilização de compostos porfirínicos em Terapia Fotodinâmica.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Aspectos gerais sobre a Terapia Fotodinâmica.....	23
1.3.2 Compostos porfirínicos como fotossensibilizadores.....	26

**2 SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS PORFIRÍNICOS****POR REACÇÃO DE PORFIRINAS COM****ORTO-QUINODIMETANOS**

<b>2.1</b>	<b>Preâmbulo.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2</b>	<b>Reacção de cicloadição entre <i>meso</i>-arilporfirinas e <i>o</i>-benzoquinodimetano...33</b>	<b>33</b>
2.2.1	Reacção do <i>o</i> -benzoquinodimetano com 5,10,15,20-tetra(metoxifenil)porfirinas e com a TPP .....	35
2.2.1.1	Caracterização dos compostos sintetizados.....	37
2.2.2	Reacção entre o <i>o</i> -benzoquinodimetano e a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina .....	46
2.2.3	Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com o <i>o</i> -benzoquinodimetano .	53
2.2.3.1	Caracterização dos compostos nitrados obtidos .....	58
2.2.4	Reacção entre a 5,10,15,20-tetra( <i>p</i> -piridil)porfirina e o <i>o</i> -benzoquinodimetano ...	61
2.2.4.1	Metilação da 5,10,15,20-tetra( <i>p</i> -piridil)-2,2 <sup>1</sup> ,2 <sup>6</sup> ,3-tetra- -hidronafto[2,3- <i>b</i> ]porfirina .....	63
2.2.5	Reacção da 5,15-di( <i>p</i> -metoxifenil)porfirina com o <i>o</i> -benzoquinodimetano .....	65
2.2.6	Experiências realizadas na tentativa de melhorar os rendimentos.....	67
2.2.6.1	Geração do dibromo- <i>o</i> -quinodimetano a partir do $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo- - <i>o</i> -xileno.....	68
2.2.6.2	Geração do <i>o</i> -quinodimetano a partir de uma sultina .....	70
2.2.6.3	Utilização de um complexo porfirínico como dienófilo .....	71



<b>2.3</b>	<b>Reacção de cicloadição entre <i>meso</i>-arilporfirinas e pirimidino-<i>o</i>-quinodimetanos.....</b>	<b>74</b>
2.3.1	Caracterização dos compostos obtidos.....	78
<b>2.4</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>82</b>

### 3 TRABALHO EXPERIMENTAL

<b>3.1</b>	<b>Reagentes e equipamento.....</b>	<b>84</b>
<b>3.2</b>	<b>Síntese do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofeno.....</b>	<b>85</b>
<b>3.3</b>	<b>Reacção do <i>o</i>-benzoquinodimetano com <i>meso</i>-arilporfirinas.....</b>	<b>86</b>
3.3.1	Reacção da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina com o <i>o</i> -benzoquinodimetano.....	87
3.3.2	Reacção entre o <i>o</i> -benzoquinodimetano e 5,10,15,20-tetra(metoxifenil)porfirinas.....	89
3.3.3	Reacção entre o <i>o</i> -benzoquinodimetano e a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina.....	92
3.3.4	Reacção entre o <i>o</i> -benzoquinodimetano e a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina.....	95

3.3.5 Reacção da 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)porfirina com o *o*-benzoquinodimetano ..... 58

3.3.5.1 Metilação da 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-  
-hidronafto[2,3-*b*]porfirina ..... 58

3.3.6 Reacção da 5,10-di(*p*-metoxifenil)porfirina com o *o*-benzoquinodimetano ..... 58

**3.4 Experiências realizadas na tentativa de melhorar os rendimentos das  
reacções de cicloadição.....58**

3.4.1 Geração do *o*-benzoquinodimetano a partir de uma sultina ..... 58

3.4.2 Geração do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xilileno a partir de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno .. 58

3.4.2.1 Reacção do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno com a  
5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina ..... 58

3.4.2.2 Reacção da 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina com  
1,2-dibromobenzociclobuteno ..... 58

3.4.3 Reacção do 5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de níquel (II) com o  
*o*-benzoquinodimetano ..... 58

**3.5 Reacção de pirimidino-*o*-quinodimetanos com dienófilos  
porfirínicos.....58**

3.5.1 Reacção de um pirimidino-*o*-quinodimetano com a  
5,10,15,20-tetrafenilporfirina..... 58

3.5.2 Reacção de um pirimidino-*o*-quinodimetano com a  
5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina ..... 58

3.5.3 Reacção de um pirimidino-*o*-quinodimetano com a  
2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina ..... 58

REFERÊNCIAS ..... 110

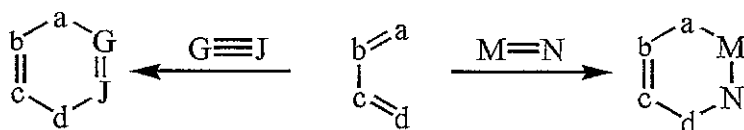
# 1 INTRODUÇÃO

1.1	REACÇÃO DE DIELS-ALDER.....	2
1.2	PORFIRINAS.....	12
1.3	UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS PORFIRÍNICOS EM TERAPIA FOTODINÂMICA.....	23

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 REACÇÃO DE DIELS-ALDER

A reacção de Diels-Alder é muito utilizada, desde há várias décadas, na síntese de compostos com anéis de seis membros. Nesta reacção, um dieno conjugado reage com um composto insaturado (dienófilo) formando-se um anel de seis membros (aducto). Este anel pode ter uma ou duas ligações duplas, dependendo do dienófilo utilizado (Esquema 1). Esta reacção é também denominada como cicloadição [4+2], uma vez que estão envolvidos nesta adição 4 electrões  $\pi$  do dieno e 2 electrões  $\pi$  do dienófilo.

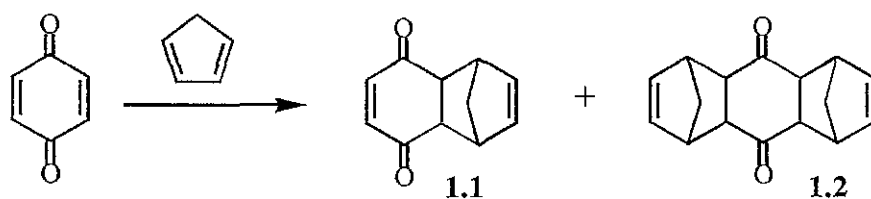


Esquema 1

A cicloadição [4+2] pode ser inter- ou intramolecular, estando, neste segundo caso, ambas as funções dieno e dienófilo presentes no mesmo composto. Como nem todos os átomos envolvidos na reacção necessitam de ser carbonos, podem-se sintetizar compostos carbo- ou heterocíclicos. Esta reacção é reversível, denominando-se, neste caso, por reacção retro-Diels-Alder. Em determinadas condições térmicas, o aducto pode ser clivado, dando origem aos compostos de partida.<sup>1,2</sup>

Os primeiros exemplos desta cicloadição surgiram no início deste século. Em 1906, Wieland<sup>3</sup> apresentou algumas reacções de dimerização de dienos conjugados, nomeadamente a dimerização do ciclopentadieno. Paralelamente, Albrecht<sup>4</sup> descreveu a reacção deste dieno com a *p*-benzoquinona, em que obteve um mono- e um

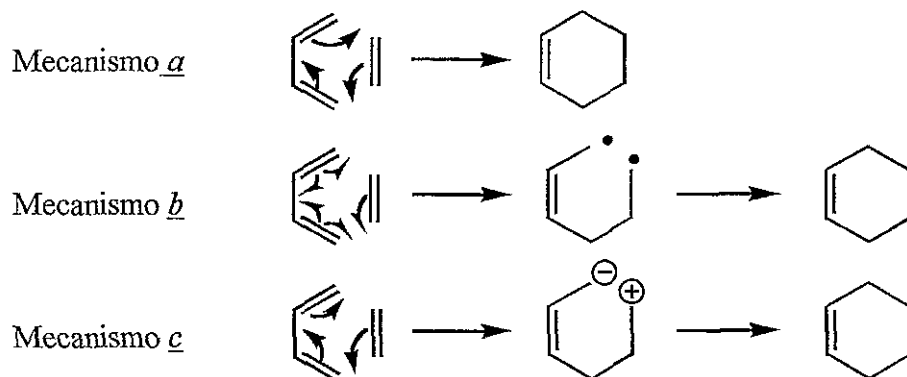
bis-aducto. A elucidação estrutural dos produtos desta cicloadição foi efectuada por Diels e Alder<sup>5</sup> em 1928, tendo estes investigadores proposto as estruturas 1.1 e 1.2 (Esquema 2).<sup>6</sup> A investigação desde então desenvolvida por Diels e Alder proporcionou um dos métodos mais importantes para a síntese de compostos cíclicos. Pelo trabalho desenvolvido nesta área, estes dois investigadores, receberam em 1950 o Prémio Nobel da Química. A reacção de Diels-Alder vai de encontro às necessidades de um método de síntese moderno, proporcionando uma excelente regio- e estereosselectividade, assim como, em alguns casos, uma elevada diastereosselectividade simples ou induzida. Além disso, também permite a síntese de moléculas complexas a partir de materiais simples.<sup>7</sup>



Esquema 2

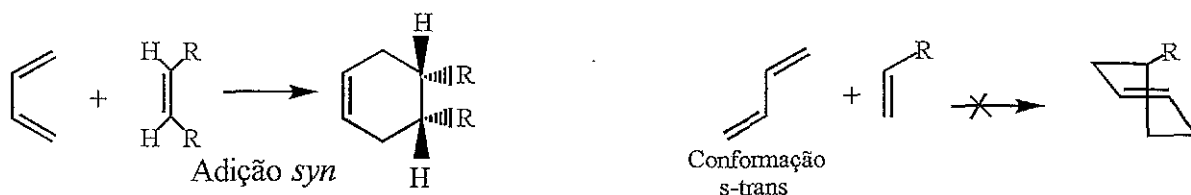
A natureza do mecanismo da cicloadição [4+2] tem proporcionado um aceso debate<sup>8</sup> entre investigadores. De um modo geral, existem três mecanismos para descrever reacções de Diels-Alder não catalisadas (ver Esquema 3). No mecanismo a verifica-se a formação de um estado de transição cíclico, sem a intervenção de intermediários, ocorrendo a reacção de uma forma concertada e num só passo. No mecanismo b a formação do aducto ocorre em dois passos. A reacção inicia-se com a formação de uma ligação  $\sigma$  entre o dieno e o dienófilo originando um intermediário birradicalar, formando-se então, no segundo passo, a segunda ligação  $\sigma$  com formação do anel. O mecanismo c também ocorre em dois passos no entanto, a espécie intermediária é um ião dipolar uma vez que a formação da primeira ligação  $\alpha$  ocorre por movimento de um par de electrões.<sup>1,9</sup> O mecanismo concertado a é o que melhor descreve a maioria das cicloadições [4+2] observadas. No entanto, em alguns casos a formação do intermediário birradicalar<sup>10</sup> ou ião dipolar<sup>11</sup> torna-se o mais provável. Resultados experimentais sugerem que o mecanismo em dois passos é menos

favorável energeticamente; mas quando se verifica um impedimento (por exemplo, devido a efeitos estéreos ou electrónicos) da formação simultânea das duas ligações  $\sigma$ , o mecanismo por passos já se torna competitivo energeticamente.<sup>8</sup>



Esquema 3

A reacção de Diels-Alder possui algumas características estereoquímicas, das quais destacamos as seguintes (Esquema 4): i) relativamente ao dienófilo, ocorre uma adição *syn* mantendo-se assim a sua configuração no aducto; ii) o dieno tem que possuir uma conformação *s-cis* aquando da reacção (ver Esquema 1 ou Esquema 3). Se a cicloadição ocorresse com o dieno na sua conformação *s-trans* (Esquema 4), a ligação dupla do anel formado estaria sob grande “tensão”. É de referir que, até agora, esta via nunca foi observada.<sup>12</sup>



Esquema 4

Alder verificou que a cicloadição [4+2] era favorecida pela presença de grupos “sacadores” de electrões no dienófilo e de grupos “dadores” de electrões no dieno. Mais tarde, verificou-se que a localização dos grupos “dadores” ou “sacadores” de

electrões no dieno e no dienófilo poderia ser invertida sem provocar uma redução do rendimento da reacção.<sup>12</sup>

Para, de uma forma simples, se analisar a reactividade e selectividade da reacção de Diels-Alder tem sido utilizada, com sucesso, a teoria das orbitais de fronteira.<sup>8</sup> Nesta teoria, considera-se que os electrões de valência de uma molécula se encontram na orbital molecular ocupada de maior energia (HOMO). Para que esta molécula reaja com outra é necessário que a sua orbital HOMO possa interagir com a orbital molecular desocupada de menor energia (LUMO) da segunda molécula. As orbitais de fronteira das duas moléculas podem possuir três arranjos diferentes, o que levou à definição de três tipos de reacções de Diels-Alder (ver Figura 1): reacção tipo *normal*, tipo *neutro* e tipo *inverso*.

Para se analisar a reactividade dos reagentes temos que considerar qual a interacção orbital dominante, i.e., aquela a que corresponde uma menor diferença de energia entre a orbital HOMO de uma molécula e a LUMO da outra molécula. Como se pode verificar na Figura 1, na reacção tipo *normal*, a interacção orbital dominante é a  $HOMO_{\text{dieno}}-LUMO_{\text{dienófilo}}$ ; na reacção tipo *inverso* é a  $HOMO_{\text{dienófilo}}-LUMO_{\text{dieno}}$ ; e na reacção tipo *neutro* nenhuma interacção de orbitais de fronteira domina. Todos os factores que provoquem uma diminuição da diferença energética HOMO-LUMO entre as duas moléculas provocam um aumento da reactividade. Este aumento da reactividade deve-se a que menores diferenças de energia, entre orbitais de fronteira que interactuam entre si, levam a uma maior estabilização do estado de transição.

Os grupos substituintes dos reagentes são factores a ter em consideração na reactividade. A introdução de substituintes “dadores” de electrões numa molécula provoca um aumento da energia das suas orbitais HOMO e LUMO; a introdução de substituintes “sacadores” de electrões numa molécula provoca a diminuição da energia de ambas as suas orbitais de fronteira. Desta forma, e tendo em consideração as interacções orbitais dominantes em cada tipo de reacção, podemos referir que, de um modo geral, na reacção de Diels-Alder tipo *normal* substituintes “sacadores” de electrões no dienófilo ou substituintes “dadores” de electrões no dieno provocam um aumento da reactividade. Na reacção de Diels-Alder tipo *inverso* verifica-se o contrário, uma vez que a reactividade é aumentada com a introdução de substituintes

“dadores” de electrões no dienófilo ou de substituintes “sacadores” de electrões no dieno. Na reacção de Diels-Alder tipo *neutro* qualquer tipo de substituição provoca um aumento da reactividade, desde que se verifique a complementaridade do carácter electrónico dos substituintes.<sup>1,6,9</sup>

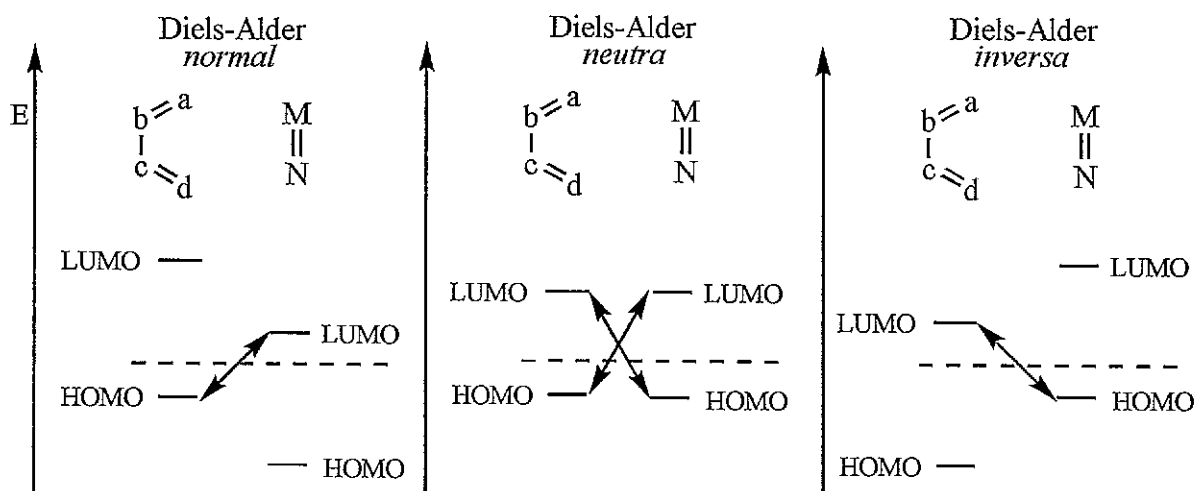


Figura 1- Tipos de reacção de Diels-Alder segundo a teoria das orbitais de fronteira.

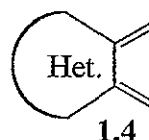
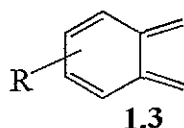
Actualmente, existe uma grande variedade de dienos, tanto de cadeia aberta como cíclicos. Alguns dienos, como por exemplo os *orto*-quinodimetanos, são tão reactivos que a sua existência exige que sejam gerados *in situ*. Este tipo de dienos será objecto de uma especial atenção, uma vez que todo o trabalho realizado no âmbito desta dissertação incide sobre alguns compostos desta família.



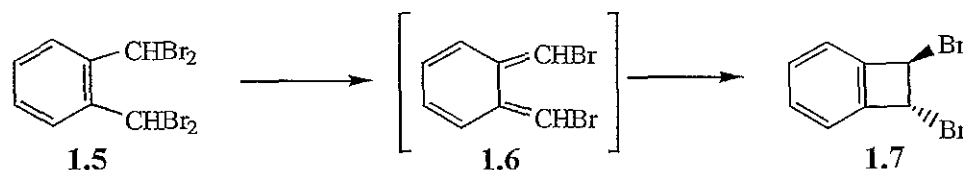
### 1.1.1 ORTO-QUINODIMETANOS COMO DIENOS EM REACÇÕES DE DIELS-ALDER

Um grupo de dienos muito utilizado em reacções de Diels-Alder são os *o*-quinodimetanos **1.3** (também denominados *o*-xililenos) e os seus análogos *o*-heteroquinodimetanos **1.4**.

A facilidade de execução de reacções de Diels-Alder, quer intra- quer intermoleculares, com estas espécies e a sua elevada reactividade são factores que contribuem para o grande interesse dos químicos orgânicos na sua utilização como intermediários na síntese de compostos carbo- e heteropolicíclicos. Como estes dienos são gerados *in situ* na presença do dienófilo, obtém-se num só passo o aducto de Diels-Alder.



Em 1910 Finkelstein<sup>13</sup> sintetizou o 1,2-dibromobenzociclobuteno, **1.7**, por redução do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno, **1.5**, com iodeto de sódio. No entanto, só em 1957 é que Cava *et al.*<sup>14</sup> sugeriram a participação do *o*-quinodimetano **1.6** como intermediário nessa reacção (Esquema 5). Este *o*-quinodimetano foi capturado pelo dienófilo *N*-fenilmaleimida,<sup>15</sup> provando-se desta forma a sua existência.<sup>16,17</sup>



Esquema 5

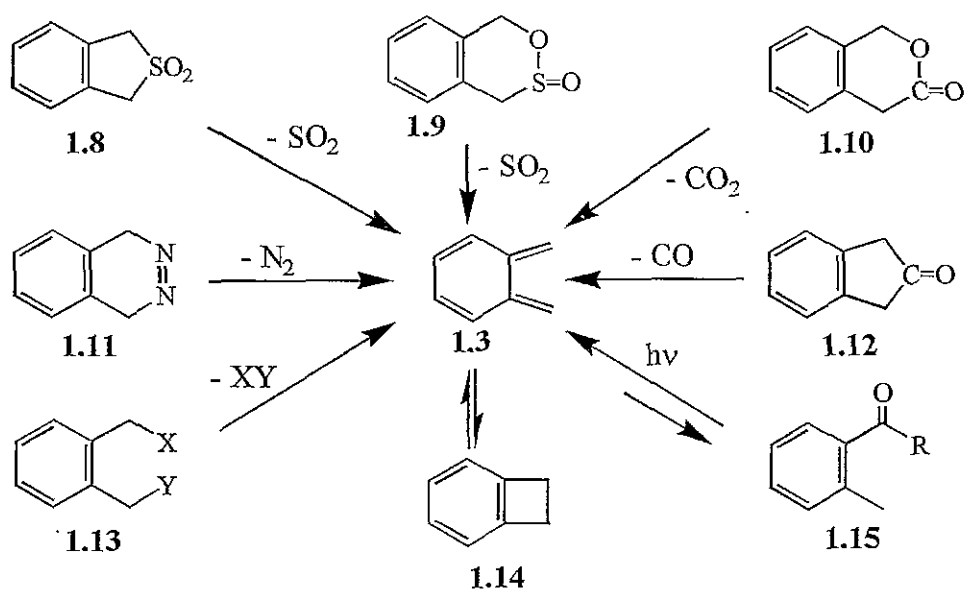
A elevada reactividade dos *o*-quinodimetanos explica a dificuldade na sua caracterização. Só em 1977 é que Flynn e Michl<sup>18</sup> conseguiram caracterizar o *o*-quinodimetano **1.3** (R = H) por espectroscopia de UV a  $-190^{\circ}\text{C}$ . Até então, a presença desta espécie era apenas evidenciada pela formação de dímeros e de aductos por reacção com dienófilos.<sup>16,17</sup> Estava assim aberto o caminho para o estudo, longo e frutuoso, de novas formas de geração destas espécies tão efémeras, assim como de novas aplicações na síntese de compostos orgânicos policíclicos através de reacções de Diels-Alder.

#### 1.1.1.1 FORMAÇÃO DE *o*-QUINODIMETANOS

Actualmente existe uma grande variedade de métodos e de precursores para gerar *o*-benzoquinodimetanos ou os seus análogos heterocíclicos, tendo já sido publicada uma vasta literatura de revisão<sup>16,17,19-24</sup> sobre a sua formação e utilização. Avanços recentes na metodologia de geração destes compostos permitem a sua formação em condições suaves e com controlo da estereoquímica da cicloadição ao dienófilo.

Os procedimentos gerais mais utilizados para a formação de *o*-quinodimetanos estão descritos no Esquema 6. Estes podem ser classificados de acordo com os seus diferentes precursores. Os métodos gerais mais utilizados são a fotoenolização<sup>25</sup> de *o*-alquilbenzaldeídos ou cetonas; a termólise de benzociclobutenos; a eliminação térmica de  $\text{N}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , CO e  $\text{SO}_2$ ; e a eliminação 1,4 em *o*-xilenos com substituintes nas posições  $\alpha$ .

Para a escolha do método de preparação de um *o*-quinodimetano a disponibilidade do material de partida, o rendimento obtido e a facilidade de execução do método são factores a considerar. Serão apresentadas de seguida, de uma forma resumida, algumas vantagens ou desvantagens de alguns dos métodos acima referidos.



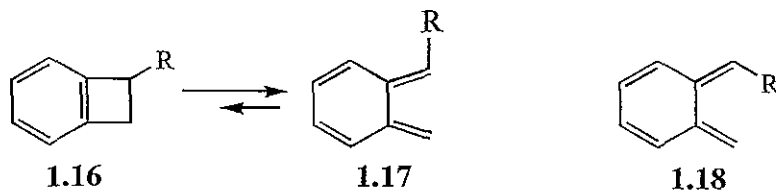
Esquema 6

#### 1.1.1.1.1 TERMÓLISE DE BENZOCICLOBUTENOS

Os benzociclobutenos são, de um modo geral, fáceis de obter e de serem manipulados quimicamente, tanto no anel aromático como no anel quadrangular. Esta característica torna este método bastante atractivo para a geração de *o*-quinodimetanos.

A formação do *o*-benzoquinodimetano a partir do benzociclobuteno 1.16 (R = H) ocorre a 200°C por abertura do anel quadrangular. No entanto, a presença de substituintes “dadores” de electrões, ligados aos carbonos sp<sup>3</sup>, permite um abaixamento considerável da temperatura necessária para a abertura do anel dos benzociclobutenos 1.16: R= alquilo, 140-180°C; R= OR' ou NHCOR', 110°C; R= OH, 80°C; R= NH<sub>2</sub>, 25°C.<sup>17</sup> Esta influência do substituinte torna-se ainda mais interessante para benzociclobutenos com R= OLi, uma vez que o centro α-aniónico no oxigénio permite a abertura do anel a uma temperatura inferior a 0°C. A introdução do grupo fenilo, como segundo substituinte, no anel ciclobuteno permite a realização da cicloadição a -70°C.<sup>26</sup>

A utilização de substituintes no benzociclobuteno provoca a formação exclusiva do (E)-*o*-quinodimetano **1.17** em detrimento do seu isômero Z, **1.18**, onde o impedimento estérico é maior.<sup>17</sup>

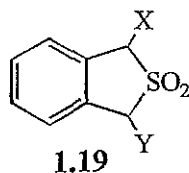


#### 1.1.1.1.2 ELIMINAÇÃO TÉRMICA DE N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO E SO<sub>2</sub>

Compostos heterocíclicos benzofundidos têm sido utilizados, com sucesso, na geração de *o*-quinodimetanos. Uma das vias de formação destes dienos ocorre através de uma reacção de retro-Diels-Alder. Dois desses processos implicam a eliminação de CO<sub>2</sub> de isocromanonas **1.10** ou a eliminação de N<sub>2</sub> de 1,4-di-hidro-2,3-diazanaftalenos **1.11**. A extrusão de CO<sub>2</sub> implica a utilização de temperaturas muito elevadas (~300°C), o que limita bastante a sua aplicabilidade na síntese de compostos com grupos substituintes termicamente instáveis. A eliminação de N<sub>2</sub> verifica-se com condições muito mais suaves, a cerca de -40°C. Esta eliminação também pode ser realizada fotoquimicamente. A utilização dos 1,4-di-hidro-2,3-diazanaftalenos **1.11** tem sido restrita devido à sua obtenção ser relativamente difícil.<sup>16,17</sup>

A extrusão térmica de SO<sub>2</sub>, em solução, de sulfonas **1.8** ou sultinas **1.9** também permite a formação de *o*-quinodimetanos. As sulfonas do tipo **1.8** são precursores muito versáteis, permitindo uma fácil funcionalização das posições  $\alpha$ . Os grupos substituintes presentes na sulfona influenciam a temperatura necessária para ocorrer a reacção. Utilizando as sulfonas **1.19** (X= H; Y= alquilo; Y= arilo) são necessárias temperaturas superiores a 180°C, enquanto que, por exemplo, com as sulfonas **1.19** (X= Ph; Y= NR; Y= SR) a extrusão de SO<sub>2</sub> ocorre a temperaturas inferiores a 110°C.<sup>27</sup> A utilização de sultinas **1.9** como precursores de *o*-quinodimetanos apresenta como principal vantagem a ocorrência da extrusão a cerca de 80°C. As sultinas eram

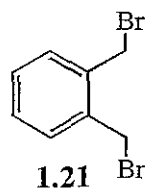
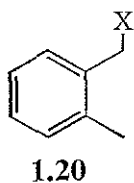
inicialmente sintetizadas por processos que envolviam vários passos, o que desencorajava a sua utilização. O aparecimento de novos métodos,<sup>28</sup> mais fáceis e rápidos, para a síntese destes compostos torna mais acessível a utilização deste tipo de precursores.



A irradiação das 2-indanonas **1.12**, com luz ultravioleta, provoca a sua descarbonilação gerando-se o *o*-quinodimetano.<sup>17</sup>

### 1.1.1.1.3 ELIMINAÇÕES 1,4 EM *o*-XILENOS COM SUBSTITUINTES NAS POSIÇÕES $\alpha$

Foram já utilizados, com sucesso, vários *o*-xilenos  $\alpha$ -substituídos na formação de *o*-quinodimetanos. Estes dienos formam-se através de uma eliminação 1,4 que, de um modo geral, pode ocorrer termicamente, por redução ou por catálise básica ou com o ião fluoreto.<sup>16</sup>



A substituição dos *o*-xilenos **1.13** influencia de uma forma decisiva as condições reaccionais. Por exemplo, utilizando o *o*-xileno **1.20** (X= halogénios, OH, OR, OCOR, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>OH), só se verifica a formação do *o*-quinodimetano (por eliminação de HX) realizando a reacção a baixa pressão e utilizando temperaturas superiores a 500°C. Utilizando outros *o*-xilenos, **1.21** e **1.5** por exemplo, verifica-se a eliminação dos

substituintes em condições reaccionais muito mais suaves, formando-se os *o*-quinodimetanos a temperaturas inferiores a 100°C.<sup>17</sup>

## 1.2 PORFIRINAS

As porfirinas são compostos heterocíclicos tetrapirrólicos, bastante abundantes na natureza onde desempenham funções extremamente importantes.

Das moléculas com um papel biológico<sup>29</sup> mais importante destacam-se a hemoglobina e a mioglobina, envolvidas nos processos de respiração dos animais; as clorofilas e bacterioclorofilas, as quais possuem um papel crucial na transformação de energia solar em energia química nos seres fotossintéticos e os citocromos, que actuam principalmente como transportadores de electrões em vários processos biológicos, como por exemplo a respiração e a fotossíntese. Esta grande diversidade de funções biológicas desempenhadas pelos compostos porfirínicos deve-se a uma característica muito interessante deste tipo de compostos que é a de pequenas alterações na sua estrutura base se reflectirem em utilizações biológicas bastante diferentes.<sup>30</sup>

### 1.2.1 NOMENCLATURA

Existem essencialmente dois sistemas de nomenclatura<sup>31,32</sup> para os macrociclos tetrapirrólicos. O decorrente da escola de Fischer, que tem como base uma nomenclatura trivial, e o proposto pela IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) que tem em vista uma maior uniformização dos nomes destes macrociclos.

No sistema de Fischer, Figura 2 (a), são referenciados três tipos de posições: as posições *meso* (carbonos “interpirrólicos”) que são representadas pelas letras gregas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ; as posições  $\alpha$ -pirrólicas (carbonos pirrólicos adjacentes aos azotos) que não são numeradas; e as posições  $\beta$ -pirrólicas (carbonos pirrólicos não adjacentes

aos azotos) numeradas de 1 a 8. No sistema IUPAC todos os átomos, tanto de carbono como de azoto, são numerados, como indicado na Figura 2 (b). Este último sistema será o utilizado nesta dissertação.

A nomenclatura de porfirinas com anéis fundidos é realizada segundo o método de Häntzsch-Widman. Neste método, de uma forma simplista, começamos por considerar os dois sistemas cíclicos em separado; as ligações periféricas da porfirina são identificadas sequencialmente pelas letras do alfabeto árabe e os carbonos do outro sistema cíclico são numerados em numeração árabe. A identificação da fusão é colocada entre parêntesis rectos, identificando primeiro os carbonos do outro sistema cíclico envolvidos na fusão, e depois, separado por um hífen, a ligação da porfirina envolvida na fusão. Como exemplos comparativos podemos referir a nafto[1,2-*b*]porfirina 1.42 e a fenantro[9,10-*b*]porfirina 1.43.

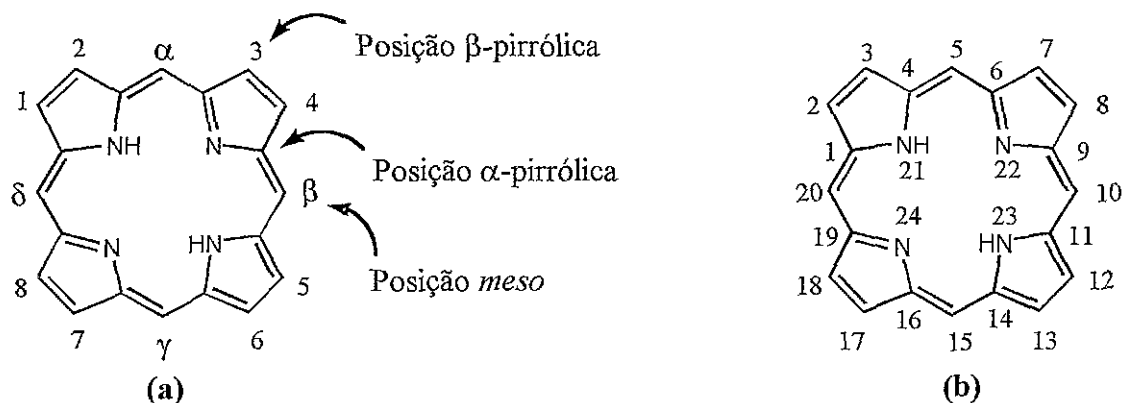
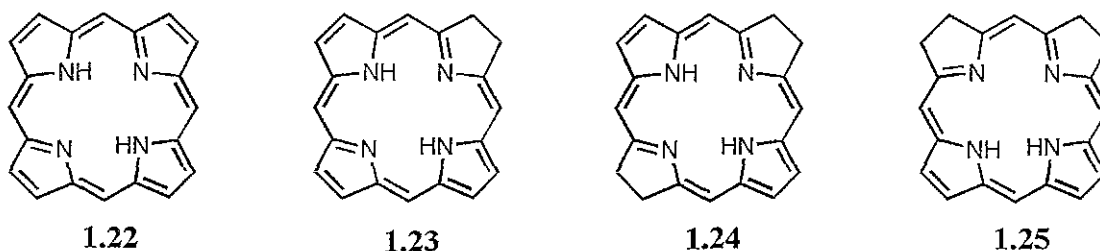


Figura 2- Comparação do sistema de nomenclatura segundo Fisher (a) e a IUPAC (b).

## 1.2.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE PORFIRINAS

O núcleo porfirínico é constituído por quatro anéis pirrólicos unidos por quatro pontes metínicas (=CH-) formando o macrociclo **1.22**.<sup>31</sup> Este macrociclo pode apresentar várias formas reduzidas entre as quais a clorina **1.23**, a bacterioclorina **1.24** e a sua forma isomérica, isobacterioclorina **1.25**. A clorina possui uma das ligações  $\beta$ -pirrólicas reduzida enquanto que a bacterioclorina e o seu isómero isobacterioclorina possuem duas ligações  $\beta$ -pirrólicas reduzidas. Na bacterioclorina as ligações reduzidas pertencem a anéis pirrólicos opostos e na isobacterioclorina estes são adjacentes.



Alguns sistemas cíclicos dizem-se aromáticos se possuírem um número de electrões  $\pi$  que obedeça à lei de Hückel ( $4n+2$  electrões  $\pi$ , sendo  $n$  um número inteiro). As porfirinas possuem um total de 22 electrões  $\pi$  ( $n=5$ ), no entanto, apenas 18 ( $n=4$ ) destes electrões  $\pi$  contribuem para o carácter aromático do macrociclo. Desta forma, o carácter aromático é mantido nas clorinas, **1.23**, bacterioclorinas, **1.24** e isobacterioclorinas, **1.25**, uma vez que possuem 20 e 18 electrões  $\pi$ , respectivamente.

A aromaticidade do macrociclo pode ser constatada directamente por espectroscopia de ressonância magnética nuclear ou por espectrofotometria de UV-Vis. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais devidos aos prótons pirrólicos N-H surgem à direita do sinal devido ao TMS, enquanto que os sinais dos prótons *meso* e dos  $\beta$ -pirrólicos sofrem um grande deslocamento para campos menos intensos.<sup>31</sup> Isto deve-se ao facto da deslocalização electrónica do macrociclo porfirínico provocar uma forte protecção no interior do anel e desprotecção no exterior deste. O elevado número de ligações duplas conjugadas presentes no anel porfirínico permite a absorção de



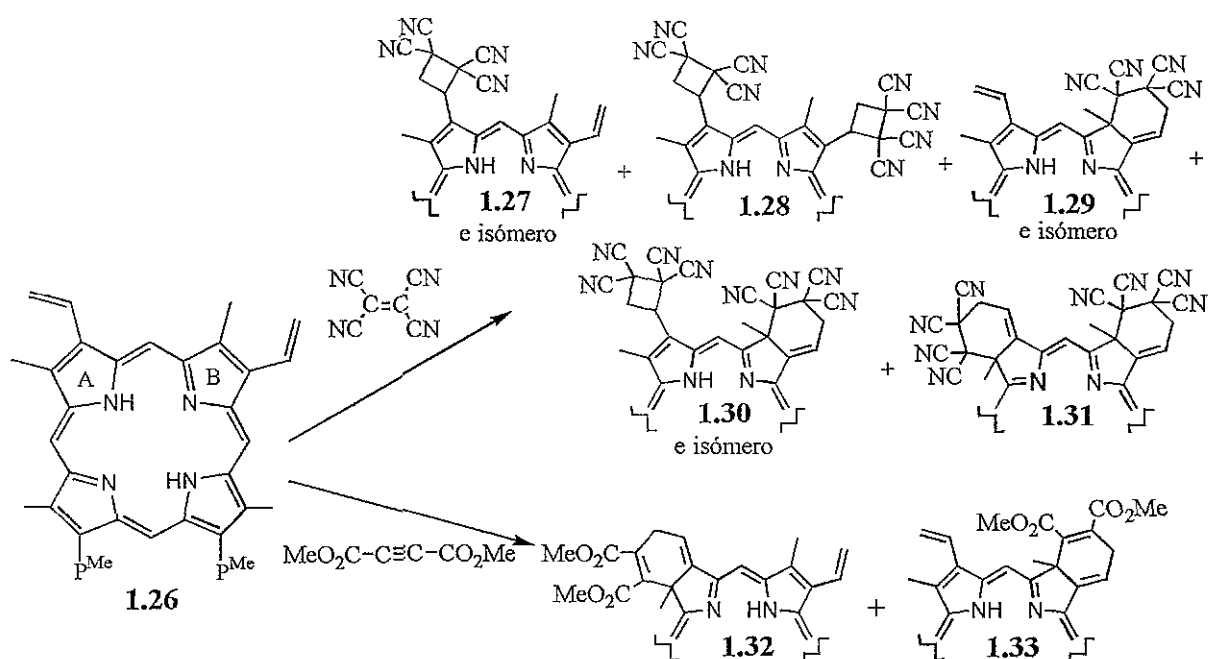
radiação na zona do visível, verificando-se no seu espectro uma banda característica, por volta dos 400 nm, denominada “Soret” com um coeficiente de extinção molar muito elevado e ainda outras bandas, de menor intensidade e a maiores comprimentos de onda, denominadas bandas Q. O número e intensidade relativa das bandas Q pode ser relacionado, no caso de macrociclos não complexados, com os substituintes presentes nas posições *meso* e  $\beta$ -pirrólicas, ou, no caso de complexos, com a estabilidade do ião metálico central. A absorção na zona do visível é evidenciada visualmente pela exibição de cor, característica tão agradável neste tipo de compostos.<sup>30</sup>

Os macrociclos porfirínicos podem sofrer reacções no interior do macrociclo ou nas suas posições periféricas. As reacções que ocorrem no interior do anel podem envolver protonação, o que é facilmente observado em meio ácido, *N*-alquilação induzida por agentes alquilantes, ou ainda complexação com iões metálicos. Considerando apenas o macrociclo em si, as posições periféricas onde podem ocorrer reacções são as *meso* e as  $\alpha$ - e  $\beta$ -pirrólicas. A reactividade destas posições é influenciada pelo tipo de metal presente no interior do macrociclo. Na realização, por exemplo, de uma substituição electrofílica, a utilização de metais de baixa electronegatividade (Mg<Zn<Cu<Ni<Pd) provoca a activação das posições *meso*, enquanto que utilizando a porfírina livre ou complexada com iões mais electronegativos as posições  $\beta$ -pirrólicas são activadas. A influência do tipo de metal utilizado também se reflecte no tipo de reacção que ocorre no macrociclo. A utilização de metais de baixa electronegatividade provoca uma maior densidade electrónica na periferia, o que propicia a utilização destes complexos em reacções com electrófilos e agentes oxidantes. Por outro lado, a complexação com metais com elevada electronegatividade, como o estanho (IV), provoca o efeito oposto favorecendo a realização de reacções nucleofílicas.<sup>30,32,33</sup>

### 1.2.3 PORFIRINAS EM REACÇÕES DE DIELS-ALDER

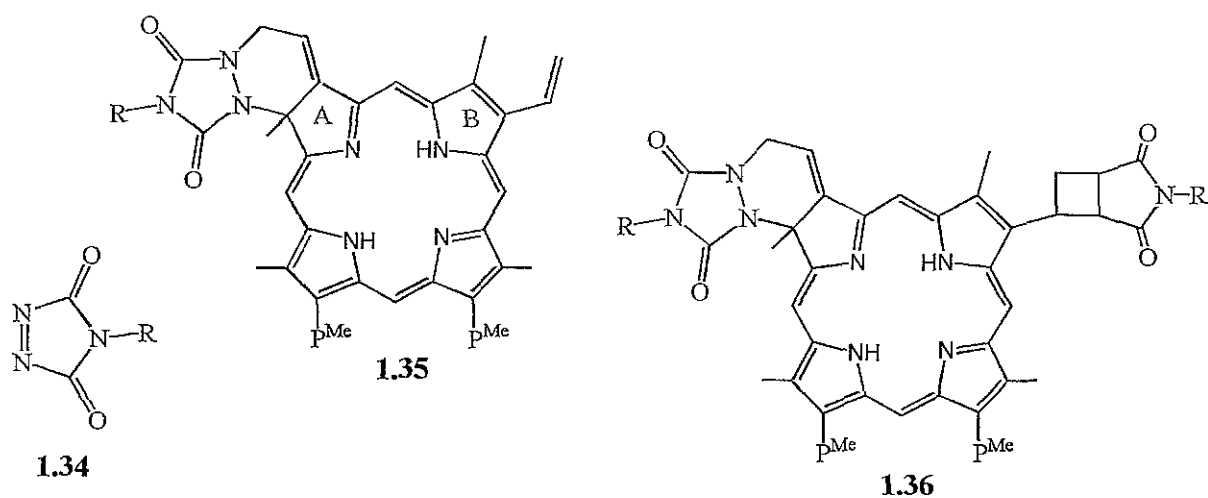
A utilização de porfirinas em reacções de Diels-Alder iniciou-se com a verificação de que porfirinas com grupos vinilo poderiam actuar como dienos neste tipo de reacções. Nestes compostos, o sistema diénico conjugado é constituído pelo grupo vinilo e pela ligação dupla da unidade pirrólica a que está ligado. Esta reacção apresentava-se como uma forma fácil de sintetizar di- ou tetra-hidroporfirinas.

No final dos anos 60, Callot *et al*<sup>34</sup> realizaram a cicloadição [4+2] do éster dimetílico da protoporfirina IX, **1.26**, com os dienófilos tetracianoetileno e acetilenodicarboxilato de dimetilo. As estruturas propostas para os produtos principais foram consideradas como resultantes da bis-adição [4+2], i.e., isobacterioclorinas. Já no início dos anos 80, estes estudos foram revistos, verificando-se uma maior complexidade de produtos formados. Na reacção entre a porfirina **1.26** e o tetracianoetileno<sup>35</sup> obtiveram-se vários produtos (ver Esquema 7): porfirinas **1.27** e **1.28** resultantes da mono- e bis-adição [2+2], clorinas **1.29** e **1.30** resultantes da formação dos mono-aductos [4+2] e bis-aductos [2+2]/[4+2] e ainda a isobacterioclorina **1.31**, mas em pequena quantidade. Face a estes resultados, a cicloadição entre o éster dimetílico da protoporfirina IX e o acetilenodicarboxilato de dimetilo também foi revista<sup>36</sup> observando-se unicamente a formação das clorinas **1.32** e **1.33** resultantes da cicloadição [4+2] ao anel pirrólico A ou ao anel B (Esquema 7).



Esquema 7

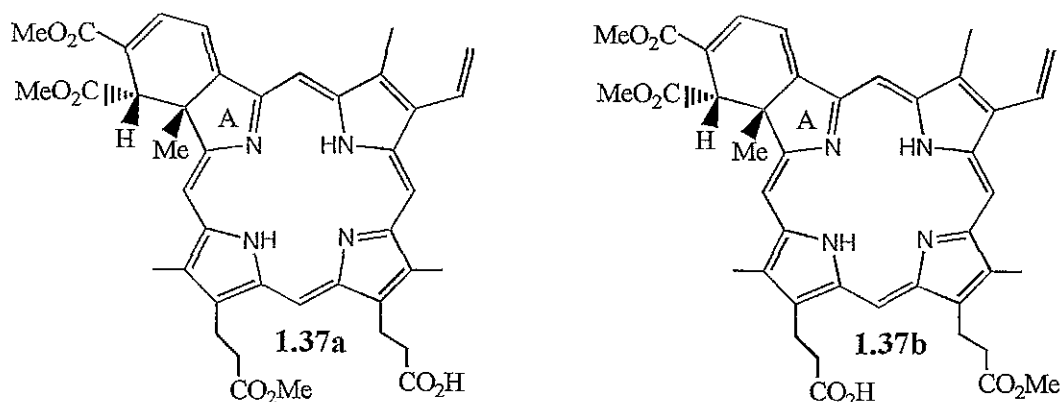
O estudo do comportamento da porfirina **1.26** em reacções de Diels-Alder foi alargado a outros dienófilos activados,<sup>36-38</sup> verificando-se apenas a mono- e não a bis-adição [4+2]. Por exemplo, da reacção de **1.26** com os compostos azóicos **1.34** (R= H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>) foram obtidas as clorinas **1.35** e os seus isómeros resultantes da monoadição [4+2] ao anel B. Em algumas destas reacções, também se verificou a formação de aductos [4+2]/[2+2], obtendo-se as clorinas **1.36** e os seus isómeros resultantes da cicloadição [2+2] no anel pirrólico A e da cicloadição [4+2] no anel pirrólico B. A reacção de Diels-Alder também permite, desta forma, a síntese de clorinas com anéis heterocíclicos fundidos. Utilizando outras porfirinas diviniladas, mas em anéis pirrólicos opostos, verifica-se a bis-adição [4+2] com formação das respectivas bacterioclorinas.<sup>37,39-41</sup> Foi sugerido<sup>37</sup> que a formação das bacterioclorinas é termodinamicamente favorecida, uma vez que estas retêm a simetria da via de deslocalização dos 18 electrões  $\pi$  verificada nas porfirinas.



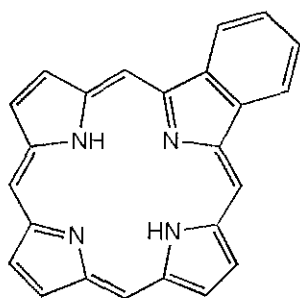
Como foi referido no início desta secção, a cicloadição de Diels-Alder apresenta-se como um método fácil e rápido de formação de clorinas e bacterioclorinas. Comparados com os das porfirinas, os espectros de UV-Vis destes cromóforos apresentam um desvio para o vermelho das bandas Q e um coeficiente de extinção molar mais elevado para a banda a maior comprimento de onda. Estas características, entre outras, são procuradas nos chamados fotossensibilizadores de segunda geração, os quais têm especial importância no tratamento do cancro, através da técnica denominada Terapia Fotodinâmica. Alguns aspectos gerais desta técnica serão referidos na secção seguinte.

Das clorinas acima referidas, sintetizadas através de uma reacção de Diels-Alder, destacamos o mono-ácido derivado da benzoporfirina **1.37**, cuja utilização em PDT se encontra em fase avançada de estudo. Este composto foi obtido a partir da clorina **1.32**; por tratamento com trietilamina e, em seguida, com DBU promove-se o rearranjo do anel exoporfirínico obtendo-se uma forma mais estável termodinamicamente (*trans*-1,3-ciclo-hexadieno). Por hidrólise ácida dos substituintes propionato de metilo, obtém-se uma mistura de diácido e dois isómeros mono-ácido **1.37a** e **1.37b**. Testes biológicos indicam que o efeito fotodinâmico é máximo para a clorina modificada no anel A e na forma mono-ácido.<sup>41,42</sup> Como a ocorrência da cicloadição [4+2] na porfirina **1.26** leva à formação de duas clorinas isoméricas que teriam de ser purificadas, e tendo em conta os resultados biológicos, foram sintetizadas<sup>41-44</sup> outras porfirinas que, após a realização da cicloadição, permitissem obter apenas um

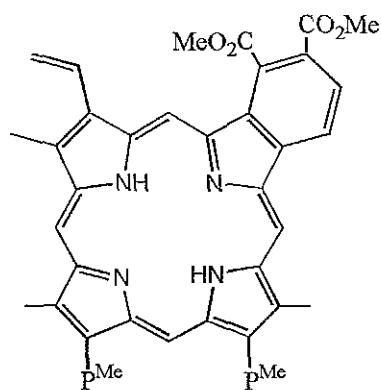
derivado da benzoporfirina com as características pretendidas. A utilização de  $\beta$ -vinil-*meso*-tetraarilporfirinas<sup>45</sup> também permitiu a síntese da respectiva benzoclorina.



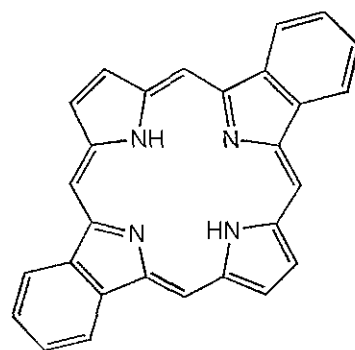
Outras reacções de Diels-Alder foram invocadas em estudos envolvendo compostos porfirínicos, nomeadamente na formação de benzoporfirinas (ver estrutura **1.38**).<sup>33</sup> Estas porfirinas foram inicialmente identificadas em depósitos petrolíferos, razão pela qual pertencem ao grupo das denominadas petroporfirinas. Foi sugerida<sup>46</sup> uma via para a sua formação nestes depósitos envolvendo a formação de aductos de Diels-Alder. Estes aductos seriam formados pela cicloadição entre um dienófilo natural, como por exemplo a plastoquinona, e vinilporfirinas como as clorofilas, formando-se, após degradação e oxidação, uma benzoporfirina. Isto levou a que a reacção de Diels-Alder fosse utilizada como uma via de síntese deste tipo de porfirinas. Um exemplo<sup>47</sup> é a aromatização (com a perda do grupo metilo angular) da clorina **1.33**, na presença de uma base e de um oxidante, obtendo-se a benzoporfirina substituída **1.39**. A utilização de uma porfirina monovinilada,<sup>48</sup> mas sem substituinte na posição  $\beta$ -pirrólica adjacente, permitiu, num só passo, a obtenção da respectiva benzoporfirina por reacção com o dienófilo acetilenodicarboxilato de dimetilo.



1.38

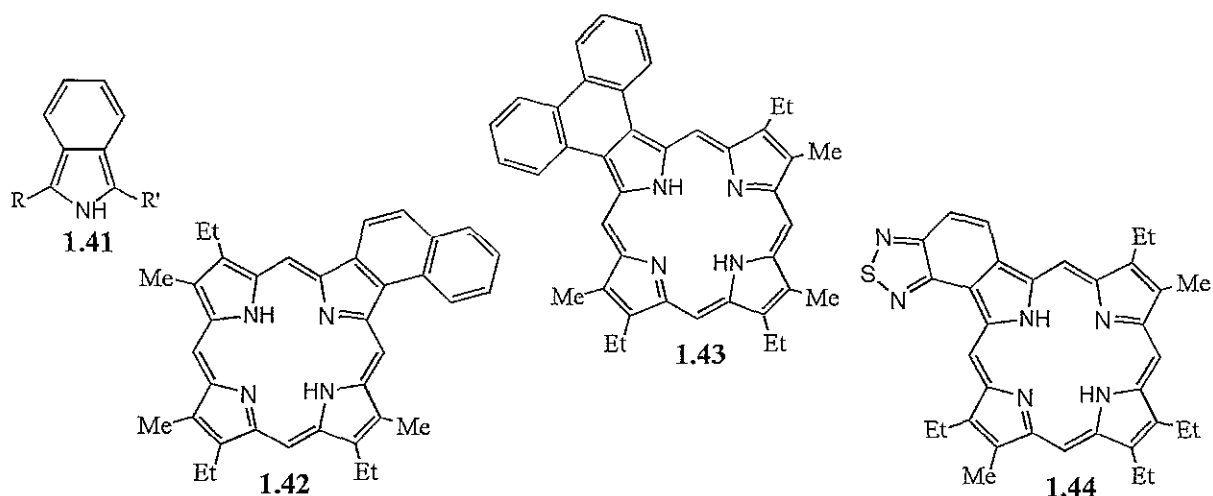


1.39

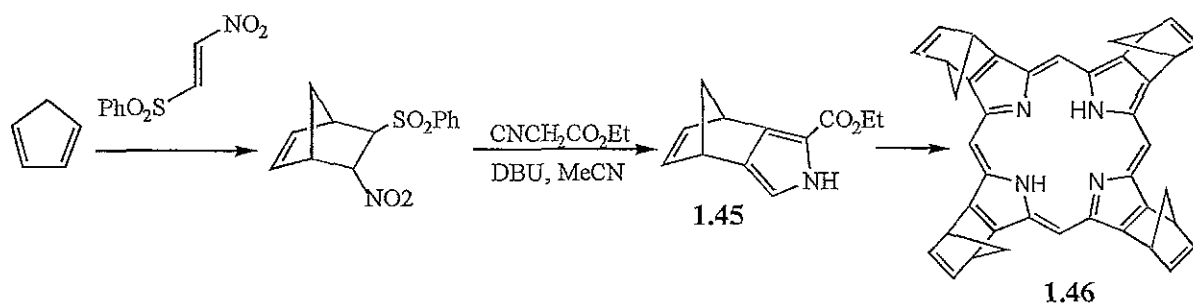


1.40

Monobenzoporfirinas<sup>49-51</sup> (estrutura base **1.38**) e dibenzo[*b,l*]porfirinas (estrutura base **1.40**) têm também sido sintetizadas por outras vias que não envolvem a reacção de Diels-Alder, nomeadamente através da sua síntese total. Como a estrutura destas porfirinas sugere, a introdução do anel exoporfirínico hexagonal na porfirina pode ser conseguida através da utilização de isoindóis, **1.41**. Foram assim apresentadas várias sínteses totais de dibenzo[*b,l*]porfirinas, recorrendo à utilização dos referidos isoindóis e pirróis, por processos envolvendo a formação de benzodipirrometenos<sup>52</sup> como intermediários ou através da polimerização<sup>51</sup> dos respectivos pirróis e isoindóis. A síntese total utilizando isoindóis foi alargada à síntese de nafto[1,2-*b*]porfirinas<sup>53,54</sup> **1.43**, de fenantroporfirinas<sup>55</sup> **1.43**, de porfirinas com anéis exo-heterocíclicos como as benzotiadiazoloporfirinas<sup>56</sup> **1.44** e ainda porfirinas com anéis aromáticos fundidos nas quatro posições  $\beta$ -pirrólicas (tetrabenzoporfirinas, tetranaftoporfirinas, etc.).<sup>57</sup> Algumas das aplicações<sup>57</sup> potenciais destas porfirinas altamente conjugadas incluem a sua utilização como materiais condutores, materiais ópticos não lineares e ainda em PDT uma vez que possuem uma absorção significativa a comprimentos de onda próximos de 630 nm.



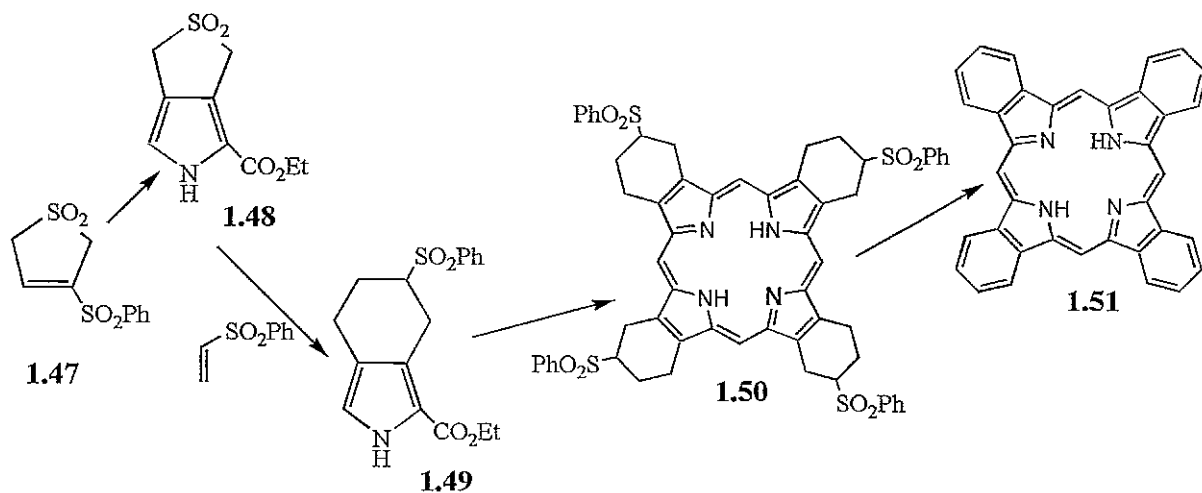
No Esquema 8 é apresentada a síntese total de uma porfirina com um sistema bicíclico fundido. O pirrol **1.45**, precursor da porfirina **1.46**, foi obtido através de uma cicloadição de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e o  $\beta$ -sulfonilnitroetileno. Outros dienos foram também utilizados, nomeadamente o ciclo-hexadieno e antracenos substituídos, obtendo-se as respectivas porfirinas tetrassubstituídas.<sup>58</sup>



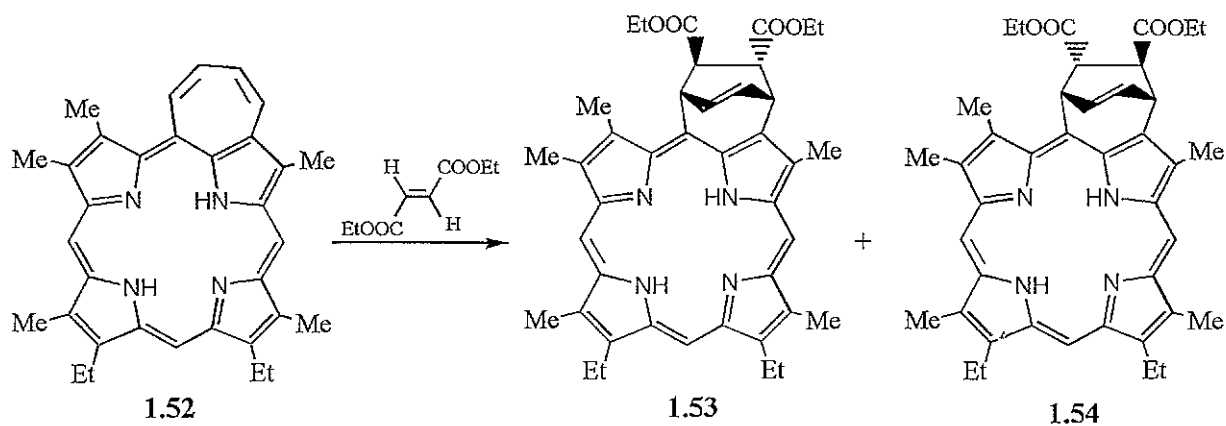
Esquema 8

Outro exemplo em que a cicloadição de Diels-Alder foi utilizada como ponto de partida na síntese total de uma porfirina, está descrito no Esquema 9. Esta síntese<sup>59</sup> foi iniciada pela reacção do sulfoleno **1.47** com isocianoacetato de etilo, formando o pirrol **1.48**. Este pirrol possui um sistema 3-sulfoleno fundido, que pode sofrer uma extrusão térmica de  $\text{SO}_2$  gerando *in situ* o correspondente *o*-quinodimetano. Como foi referido na secção 1.1.1, estes dienos são extremamente reactivos e podem reagir com dienófilos formando os respectivos aductos de Diels-Alder. Assim sendo, a extrusão

de SO<sub>2</sub> do composto **1.48** na presença de fenilvinilsulfona levou à formação do aducto **1.49**. A tetramerização do pirrol **1.49** permitiu a formação da porfirina **1.50**, a partir da qual se obteve, por eliminação dos grupos fenilsulfonilo, a tetrabenzoporfirina **1.51**.



A porfirina **1.52** possui um sistema diênico posicionado no anel heptagonal exoporfirínico. A reacção<sup>60</sup> desta porfirina com o fumarato de dietilo levou à formação dos aductos porfirínicos **1.53** e **1.54** (Esquema 10). Este é um exemplo de uma reacção de Diels-Alder em que a porfirina funciona como dieno mas que não envolve o anel porfirínico. As porfirinas obtidas podem ser utilizadas em modelos, com multicomponentes, para a fotossíntese e outros processos biológicos, onde as porfirinas estão ligadas a aceitadores de electrões.





## 1.3 UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS PORFIRÍNICOS EM TERAPIA

### FOTODINÂMICA

#### 1.3.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE A TERAPIA FOTODINÂMICA

Um dos principais objectivos deste trabalho é a síntese de novos compostos porfirínicos cujas características espectroscópicas apontam para uma possível aplicação como fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica. Este facto levou-nos a prestar uma atenção especial a esta técnica cuja aplicação mais importante é do foro oncológico.

A Terapia Fotodinâmica (PDT – **Photodynamic Therapy**) combina luz visível, oxigénio e um fotossensibilizador para induzir fotoquimicamente a morte selectiva de células.<sup>61</sup> O fotossensibilizador é talvez a peça mais importante desta técnica. Este tem a capacidade de, com o tempo, se concentrar preferencialmente no tecido neoplásico (tecido caracterizado por uma proliferação celular anárquica, desobedecendo aos mecanismos normais de controlo celular). Ao ser irradiado com luz de um comprimento de onda adequado, é capaz de gerar espécies citotóxicas levando à destruição das células neoplásicas, permitindo que o tecido circundante, que contém pouco fotossensibilizador, seja pouco afectado.<sup>62</sup> Este carácter selectivo é a arma para o sucesso desta técnica, uma vez que se podem reunir condições para que efeitos secundários nefastos, conhecidos na radio- e quimioterapia, não se verifiquem.

O processo terapêutico<sup>63,64</sup> oncológico é iniciado com a injeção (intravenosa ou intraperitoneal) duma solução do fotossensibilizador, esperando-se algum tempo para que este se localize preferencialmente no tecido neoplásico. Se o fotossensibilizador for fluorescente, como é o caso dos compostos porfirínicos, a irradiação dos tecidos com luz ultravioleta permite uma fácil localização dos tecidos neoplásicos além de permitir seguir o processo de acumulação do fotossensibilizador no tecido neoplásico. O tumor é então irradiado (geralmente utilizando um LASER<sup>61,65</sup>), com uma dose apropriada de luz visível (maior comprimento a que o fotossensibilizador absorve na região do visível), provocando a activação *in situ* do fotossensibilizador. Este

desencadeia fotorreações que irão provocar danos nas células neoplásicas, levando à necrose do tumor.

Além de serem utilizados no processo terapêutico, os fotossensibilizadores fluorescentes também podem ser utilizados apenas como meio de diagnóstico<sup>66-68</sup> para localizar e evidenciar tecidos neoplásicos.

O transporte do fotossensibilizador envolve vários componentes do plasma, nomeadamente proteínas ou lipoproteínas, dependendo da sua hidrofobicidade.<sup>69</sup> A fisiologia do tecido neoplásico é, em grande parte, responsável pela localização selectiva do fotossensibilizador nestes tecidos. Contudo, as características do fotossensibilizador também são factores a considerar no modo de entrada e localização na célula.<sup>70</sup>

Depois de irradiado com luz visível, um electrão do fotossensibilizador diamagnético (todos os spins electrónicos estão emparelhados) é excitado do estado singuleto fundamental ( $P^0$ ) para um estado singuleto excitado mais energético ( $^1P^*$ ), como se pode verificar na Figura 3. A espécie excitada irá sofrer, rapidamente, um processo de relaxação que poderá envolver o decaimento ao estado fundamental por emissão de luz (fluorescência) ou de calor, ou ainda por interacção com o meio, absorvendo este a energia da espécie excitada. Outro processo de relaxação alternativo, o mais importante para o efeito terapêutico desejado, ocorre através do denominado cruzamento intersistemas. Este envolve uma mudança do momento angular de spin do fotossensibilizador, passando este a um estado tripleto excitado ( $^3P^*$ ). O estado de tripleto (spins electrónicos paralelos) possui um tempo de vida superior ao do estado excitado  $^1P^*$  e uma energia ligeiramente inferior à energia do estado excitado  $^1P^*$  de menor energia vibracional. O decaimento do estado tripleto ao estado fundamental pode ocorrer por transferência de energia térmica, por fosforescência, por decomposição ou através de reacções fotoquímicas.<sup>71,72</sup> Estas reacções fotoquímicas podem ocorrer segundo dois mecanismos:<sup>73</sup>

- no mecanismo *tipo I*, o fotossensibilizador no estado tripleto pode reagir directamente com o substrato ocorrendo uma transferência de átomos de hidrogénio ou de electrões, formando-se espécies iónicas e radicais. Alguns dos radicais formados podem também reagir com o oxigénio molecular formando peróxidos,<sup>74</sup> superóxidos,

radicais hidroxilo e outros produtos oxigenados. O mecanismo *tipo I* é bastante influenciado pela concentração do substrato e é favorecido quando o fotossensibilizador está ligado ou associado a biomoléculas já oxidadas.

- no mecanismo *tipo II* ocorre a transferência de energia do estado tripleto do fotossensibilizador para uma molécula de oxigénio ( $^3\text{O}_2$ ; no estado fundamental possui um estado tripleto), levando à formação de oxigénio singuleto ( $^1\text{O}_2$ ; é uma forma excitada do oxigénio) e à regeneração do fotossensibilizador. A natureza electrofílica do  $^1\text{O}_2$  torna-o num oxidante de biomoléculas muito eficiente. Alguns dos seus alvos biológicos<sup>75</sup> (por exemplo, lípidos insaturados,<sup>74</sup> colesterol<sup>76</sup> e alguns resíduos de  $\alpha$ -aminoácidos de proteínas) são componentes importantes de membranas, sendo esta espécie a principal responsável pelos danos celulares verificados.

As reacções *tipo I* e *tipo II* podem ocorrer simultaneamente. A contribuição relativa destes dois processos depende da natureza e concentração do substrato e do fotossensibilizador, da concentração do oxigénio e da ligação do fotossensibilizador ao substrato.

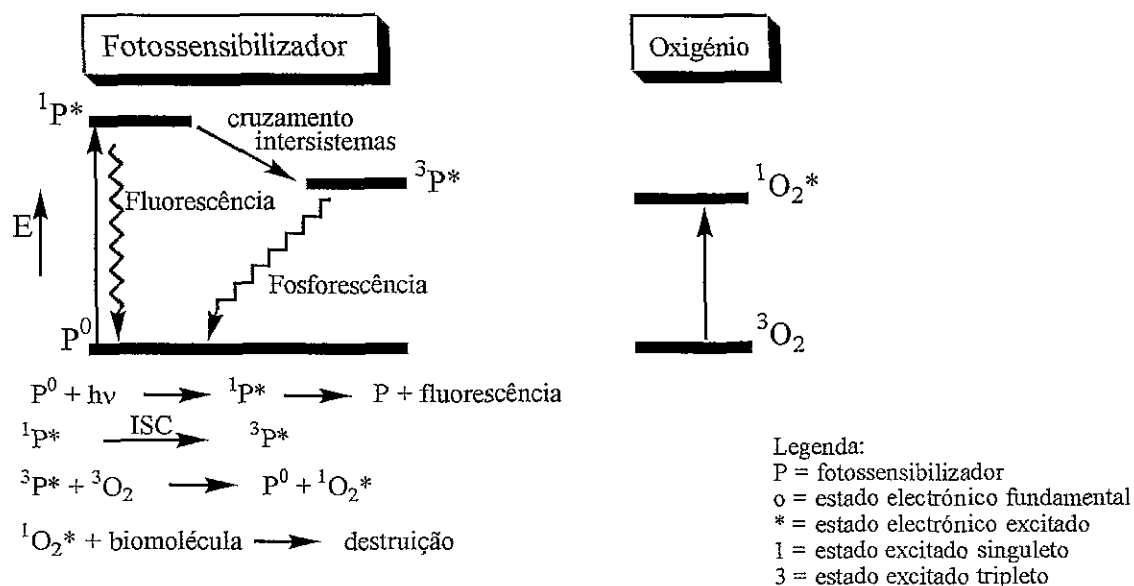


Figura 3- Diagrama de Jablonski simplificado (excluindo níveis vibracionais) e etapas principais do mecanismo de acção do fotossensibilizador em PDT.

Os danos macroscópicos, causados pela ocorrência do efeito fotodinâmico, verificam-se, essencialmente, devido a danos causados directamente às células neoplásicas ou por danos causados nas células do endotélio do sistema vascular do tumor.<sup>69</sup>

Dois factores muito importantes na selectividade oncológica de vários fotossensibilizadores são a sua tendência para se localizarem em células hiperproliferativas e a sua rápida entrada nas células do endotélio neovascular. Desta forma, distúrbios biológicos caracterizados por uma hiperproliferação celular ou neovascularização, que permitam uma acumulação do fotossensibilizador, podem ser candidatos a tratamento por PDT.<sup>77</sup> Tem sido estudada a aplicação da Terapia Fotodinâmica no tratamento da degeneração macular da retina (doença caracterizada pela formação de tecido neovascular sobre a retina; constitui a principal causa de cegueira em idosos), da psoríase e de doenças autoimunes<sup>78</sup> como artrites ou inflamações reumáticas. Várias bactérias, leveduras e vírus são inactivados após exposição ao sensibilizador e a luz vermelha, o que levou ao estudo da utilização desta terapia para a inactivação de vírus no sangue e derivados.<sup>79</sup>

### 1.3.2 COMPOSTOS PORFIRÍNICOS COMO FOTOSSENSIBILIZADORES

Desde a descoberta da afinidade de porfirinas para tecidos neoplásicos e da sua capacidade de, juntamente com luz e oxigénio, provocar a destruição destes tecidos, que se tem dedicado grande atenção à pesquisa de novos derivados porfirínicos para utilização como fotossensibilizadores.<sup>80</sup> Apesar da hegemonia dos compostos porfirínicos ou relacionados, outros tipos de compostos têm também sido estudados<sup>73,81</sup> como fotossensibilizadores.

Uma mistura denominada “derivado da hematoporfirina” (HpD), juntamente com as suas variantes comerciais (Photofrin II<sup>®</sup>, Photocarcinorin, Photosan e Photogem), ocupam um lugar importante na história da Terapia Fotodinâmica de tumores. Estes são os fotossensibilizadores porfirínicos de primeira geração.<sup>69</sup> Em 1961, Lipson et al<sup>82</sup> descreveram a utilização do HpD como um meio de diagnóstico ao visualizarem, sob

luz ultravioleta, tecido neoplásico devido à fluorescência do material porfirínico. O derivado de hematoporfirina é uma mistura obtida a partir da hematoporfirina (Hp), **1.55**, que foi a primeira porfirina em que foi detectada actividade fotodinâmica. Esta mistura (HpD) apresenta uma capacidade de acumulação nos tecidos neoplásicos e fluorescência superior à da Hp. Já no início dos anos 80, a HpD foi purificada<sup>83</sup> tendo-se obtido, por cromatografia de exclusão de gel, uma fracção de elevado peso molecular constituída essencialmente por dímeros e oligómeros porfirínicos. Esta fracção é biologicamente activa e apresenta uma menor citotoxicidade para as células vizinhas não neoplásicas. Esta fracção é designada Fotofrina<sup>®</sup> e é, até agora, o único fotossensibilizador porfirínico aprovado para o tratamento de tumores por Terapia Fotodinâmica. Vários estudos<sup>84-86</sup> foram realizados com vista à elucidação estrutural do material activo destas misturas.

As principais desvantagens do HpD e das suas variantes comerciais são: i) as suas bandas de absorção com maior comprimento de onda surgem a 630 nm (com baixos coeficientes de extinção) só se obtendo efeitos biológicos, após irradiação, em tumores até cerca de 5 mm de profundidade; ii) o fotossensibilizador permanece na pele durante cerca de 2-3 meses pelo que se torna necessário evitar luz intensa; iii) a complexa mistura de compostos não permite a utilização exclusiva do(s) componente(s) activo(s).<sup>64</sup>

Tendo como objectivo obter melhores fotossensibilizadores em que estas desvantagens fossem minoradas, surgiram os chamados fotossensibilizadores de segunda geração. O fotossensibilizador ideal deve possuir os seguintes requisitos<sup>69,64</sup> fundamentais: i) toxicidade mínima, tanto sua como de produtos de degradação, na ausência de luz; ii) transporte selectivo para o tumor; iii) ter uma elevada selectividade para o tecido neoplásico relativamente aos tecidos sãos; iv) ter uma estabilidade limitada *in vivo* para uma rápida eliminação após o tratamento; v) o seu estado de tripleto deve possuir um rendimento quântico elevado e um tempo de vida suficientemente longo para permitir a geração das substâncias citotóxicas; vi) deve possuir bandas de absorção entre 600-900 nm uma vez que as radiações com estes comprimentos de onda são menos absorvidas por cromóforos endógenos como a melanina, citocromos ou hemoglobina, além de que a estes comprimentos de onda a

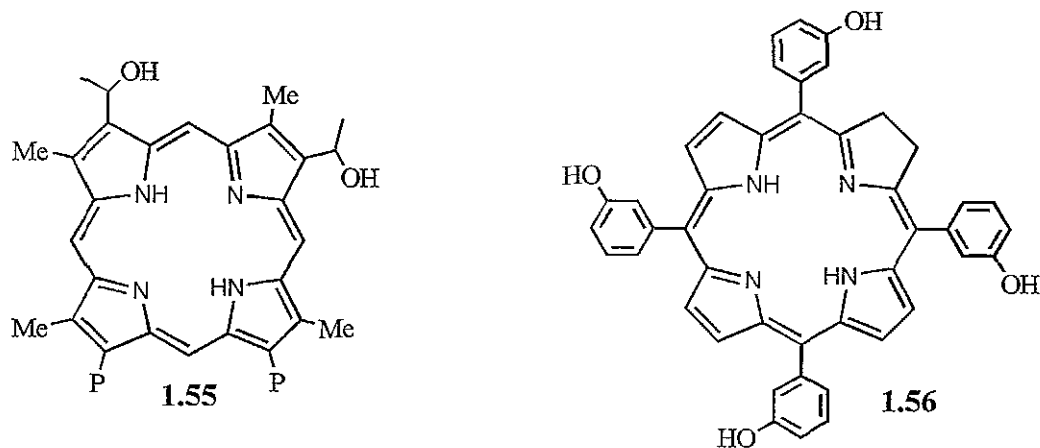
diminuição da importância dos processos de dispersão da luz permite uma maior penetração desta nos tecidos; vii) deve ainda ter uma composição conhecida ou, preferencialmente, ser uma substância pura simplificando assim a interpretação da relação dose/resposta; viii) a sua via de síntese deve ser curta e proporcionar rendimentos elevados. Estas são apenas algumas das características mais importantes sobre as quais o químico se debruça na procura do fotossensibilizador ideal. A complexidade de factores químicos, físicos e biológicos que intervêm durante a aplicação oncológica do fotossensibilizador tornam esta procura difícil mas ao mesmo tempo tão interessante. Existe actualmente uma vasta bibliografia publicada relativamente à síntese, propriedades fotofísicas e comportamento biológico em PDT de fotossensibilizadores do tipo porfirínico. Estes compostos podem ser divididos em três grandes classes de acordo com a estrutura do macrociclo: as próprias porfirinas, porfirinas reduzidas (clorinas, bacterioclorinas, purpurinas) e tetrazaporfirinas (ftalocianinas e naftocianinas). De seguida, será feita apenas uma breve incursão nos vários tipos de compostos dos chamados fotossensibilizadores de segunda geração.

Com uma substituição racional do anel porfirínico, é possível provocar, no seu espectro de UV-Vis, um desvio para o vermelho da banda de absorção a maior comprimento de onda. No entanto, o desvio é geralmente pequeno, assim como o aumento do seu coeficiente de extinção molar. Por esta razão, a procura de novos fotossensibilizadores tem-se concentrado em compostos com bandas relativamente intensas na região dos 650-800 nm.

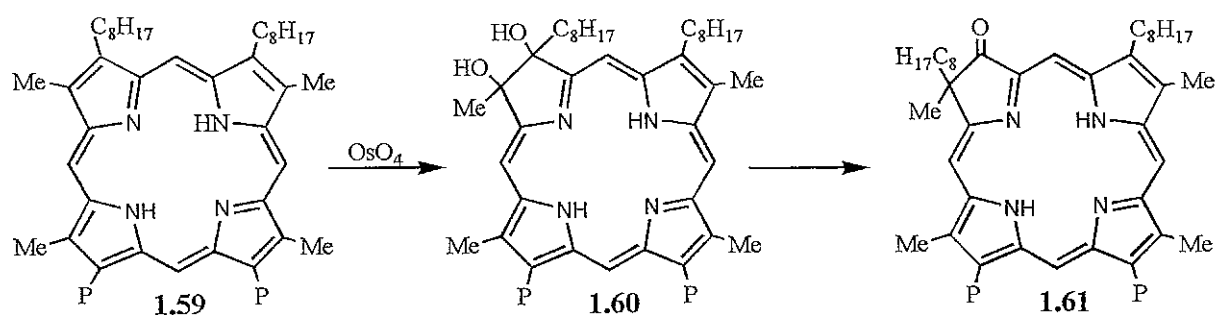
Algumas clorinas sintéticas mostram uma actividade biológica promissora. Um exemplo é a 5,10,15,20-tetra(*m*-hidroxifenil)clorina, **1.56**. Esta clorina apresenta boas propriedades fotoquímicas<sup>87</sup> e uma, já esperada, absorção elevada a 652 nm (devido à redução do macrociclo). A presença dos grupos hidroxilo permite a sua solubilidade em meios aquosos. Esta clorina tem sido utilizada em ensaios clínicos; a sua principal desvantagem deve-se ao facto de provocar fotossensibilidade cutânea.<sup>69,71</sup>

Nos sistemas biológicos as porfirinas reduzidas, sem substituintes nos anéis pirrólicos reduzidos, podem ser facilmente desidrogenadas às respectivas porfirinas. Ao utilizar este tipo de compostos como fotossensibilizadores em PDT, pode-se verificar a desidrogenação de parte do material fotossensibilizador. Isto iria provocar

uma diminuição da quantidade de material porfirínico activo para a luz utilizada, provocando assim uma actividade biológica inferior à esperada. Esta observação levou à síntese de novos macrociclos, quimicamente mais estáveis, onde esta desidrogenação *in vivo* pode ser diminuída ou eliminada.<sup>88</sup>

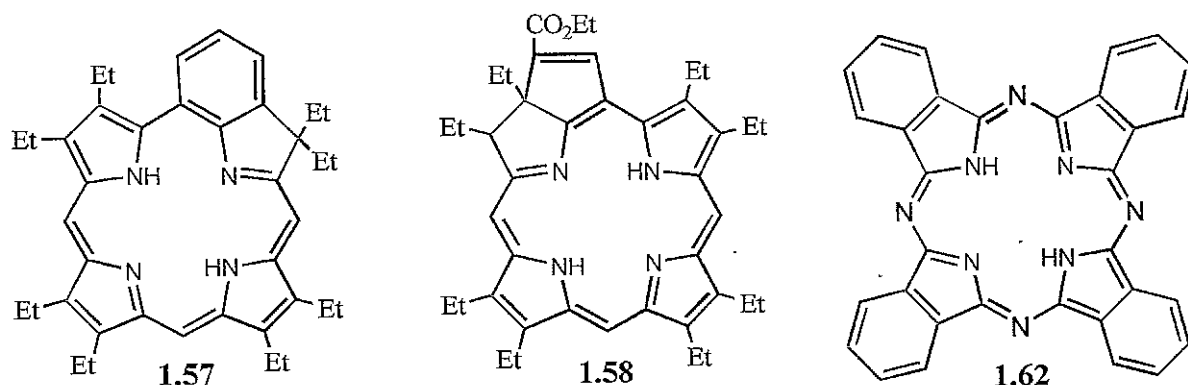


Algumas das formas encontradas para promover a referida protecção das ligações  $\beta$ -pirrólicas reduzidas incluem a introdução de grupos cetónicos,<sup>89</sup> de grupos alquilo<sup>90,91</sup> ou de anéis exoporfirínicos. Uma das vias utilizadas para a síntese deste último tipo de compostos é a reacção de Diels-Alder (ver secção 1.2.3), usada, por exemplo, na síntese da benzoclorina, **1.37**. Esta clorina acumula-se preferencialmente em células neoplásicas e em tecido neovascular. Outra aplicação promissora da clorina **1.37** consiste na eliminação de vírus e de células infectadas presentes no sangue, deixando os glóbulos vermelhos aparentemente intactos.<sup>77,79</sup> Outras benzoclorinas,<sup>92,93</sup> como por exemplo a clorina **1.57**, foram também sintetizadas e apresentam uma boa actividade biológica,<sup>94</sup> tanto em sistemas *in vitro* como *in vivo*. As purpurinas,<sup>92,95,96</sup> como por exemplo a etiopurpurina **1.58**, também possuem um anel exoporfirínico e alguns destes compostos apresentam uma boa actividade biológica. A oxoclorina<sup>97</sup> **1.61** é um exemplo de uma clorina em que a ligação  $\beta$ -pirrólica se encontra protegida por um grupo cetónico. A síntese desta clorina foi iniciada com a oxidação da porfirina **1.59** por acção do tetróxido de ósmio obtendo-se o diol **1.60** o qual, após rearranjo de pinacol em meio ácido, dá origem à oxoclorina **1.61** (Esquema 11). As várias vias de síntese referidas também têm sido utilizadas na preparação de isobacterioclorinas e bacterioclorinas.<sup>39-41,92,98,99</sup>



Esquema 11

Outro tipo de compostos, também relacionados com as porfirinas, que se encontram em estudo para aplicação em PDT são as tetrazaporfirinas (ftalocianinas, 1.62, e naftocianinas), algumas das quais apresentam uma boa actividade biológica.<sup>100-103</sup>



As células neoplásicas possuem na sua superfície antígenos diferentes dos que se encontram nas células sãs. A ligação de fotossensibilizadores de segunda geração a anticorpos monoclonais permite que este conjunto se ligue selectivamente aos referidos antígenos das células neoplásicas e assim o fotossensibilizador pode exercer a sua função citotóxica sem danificar os tecidos sãos. Estes são os denominados fotossensibilizadores de terceira geração. A ligação do fotossensibilizador ao antígeno pode ser efectuada directamente através da presença de substituintes apropriados, ou indirectamente, através de moléculas como dextrinas de baixo peso molecular, álcoois polivinílicos ou ácido 5-aminolevulínico.<sup>64</sup>



**2 SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS PORFIRÍNICOS**  
**POR REACÇÃO DE PORFIRINAS COM**  
***orto*-QUINODIMETANOS**

<b>2.1</b>	<b>PREÂMBULO.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2</b>	<b>REACÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE <i>meso</i>-ARILPORFIRINAS E O <i>o</i>-BENZOQUINODIMETANO.....</b>	<b>33</b>
<b>2.3</b>	<b>REACÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE <i>meso</i>-ARILPORFIRINAS E PIRIMIDINO-<i>o</i>-QUINODIMETANOS.....</b>	<b>74</b>
<b>2.4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>82</b>

## 2 SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS PORFIRÍNICOS POR REACÇÃO DE PORFIRINAS COM *orto*-QUINODIMETANOS

### 2.1 PREÂMBULO

Como foi referido no início desta dissertação, as reacções de Diels-Alder têm sido utilizadas, desde há várias décadas, como um método simples e expedito de síntese de compostos policíclicos. A utilização deste tipo de reacções como método de modificação do macrociclo porfirínico tem passado essencialmente pela utilização de vinilporfirinas, assumindo estas o papel de dieno na cicloadição. O facto do macrociclo porfirínico possuir duas ligações duplas periféricas isoladas da via de conjugação confere-lhe algumas propriedades reaccionais semelhantes às dos alcenos. Como os alcenos podem participar em reacções de Diels-Alder como dienófilos, isto levou-nos a colocar a hipótese destas ligações duplas periféricas das porfirinas poderem participar, como dienófilos, em reacções de Diels-Alder com dienos muito reactivos como os *o*-quinodimetanos. Esta nova via reaccional apresenta-se como uma forma simples e muito versátil de sintetizar, num só passo, di- e tetra-hidroporfirinas. Estes compostos, entre outras aplicações, podem ser utilizados como fotossensibilizadores de segunda geração na Terapia Fotodinâmica de tumores.

Neste trabalho foram utilizadas várias porfirinas *meso*-substituídas como dienófilos, e como dieno o *o*-benzoquinodimetano e dois pirimidino-*o*-quinodimetanos. Estes dienos são gerados *in situ* por extrusão térmica de SO<sub>2</sub> da sulfona correspondente. Como produtos principais obtiveram-se clorinas, porfirinas resultantes da desidrogenação destes aductos e ainda bacterioclorinas.

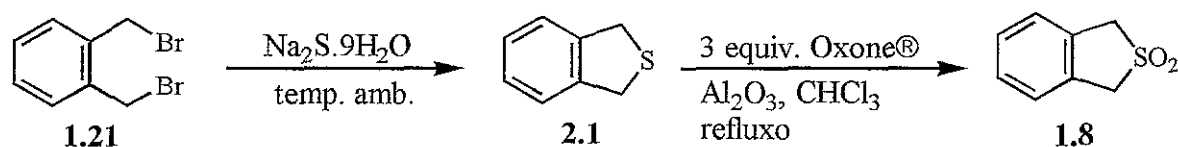
## 2.2 REACÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE *meso*-ARILPORFIRINAS E O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Como foi referido no capítulo anterior, o *o*-benzoquinodimetano **1.3** é um dieno muito reactivo. Este, ao ser gerado *in situ* na presença de um dienófilo, pode originar aductos de Diels-Alder através de uma cicloadição [4+2].

Actualmente, existem vários reagentes de partida que permitem gerar este *o*-quinodimetano (ver Esquema 6 na página 9). Neste trabalho, o *o*-benzoquinodimetano foi gerado *in situ* através da extrusão de SO<sub>2</sub> do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno (benzossulfona **1.8**). Foram também experimentados outros reagentes de partida para gerar o *o*-benzoquinodimetano mas os melhores resultados foram obtidos com a sulfona **1.8**. A utilização desses reagentes de partida será referida posteriormente neste capítulo.

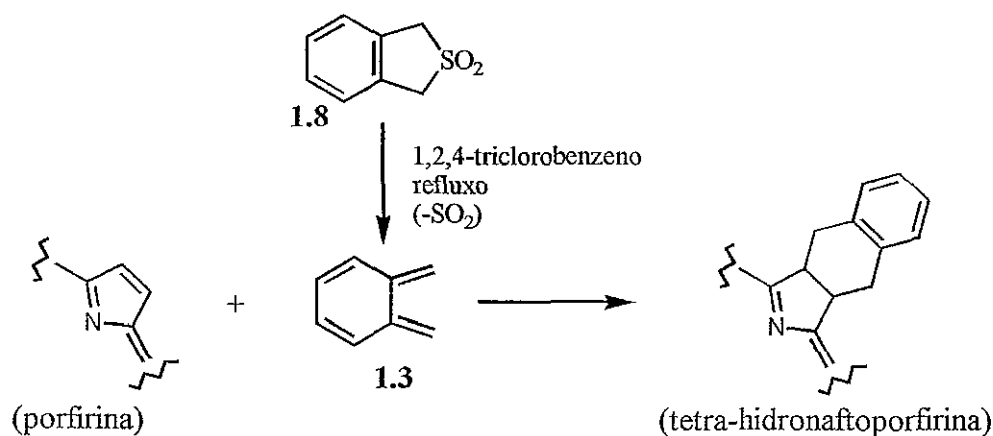
A benzossulfona **1.8** foi sintetizada utilizando uma variação<sup>17,104</sup> do procedimento utilizado por Cava e Deana.<sup>105</sup> Estes autores realizaram a sua síntese em dois passos. Utilizando sulfito de sódio anidro, gerado *in situ*, sintetizaram o tio-éter **2.1** a partir do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno **1.21**. No segundo passo, o tio-éter foi oxidado a sulfona utilizando ácido peracético. Neste trabalho, a sulfona **1.8** também foi sintetizada a partir do tio-éter **2.1** (ver Esquema 12) no entanto, este foi obtido por reacção entre  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno **1.21** e sulfureto de sódio nona-hidratado. Esta reacção foi realizada à temperatura ambiente durante duas horas, ao fim das quais se verificou, por TLC, que todo o *o*-xileno tinha reagido. Procedemos então à filtração da mistura reaccional para retirar os polímeros formados, lavando o filtrado com etanol. A água-mãe foi evaporada, a pressão reduzida, sendo depois diluída em água e extraída com ciclo-hexano. Após evaporação do solvente das fases orgânicas recolhidas, obtivemos um óleo amarelo, o tio-éter **2.1**. Passámos então ao segundo passo em que o tio-éter foi oxidado a sulfona. Como agente oxidante utilizámos Oxone<sup>®</sup>. Ao óleo amarelo adicionámos uma suspensão constituída por Oxone<sup>®</sup> e alumina desactivada (isto é, com uma pequena percentagem de água) em clorofórmio, tendo-se utilizado um excesso do agente oxidante para garantir que todo o tio-éter era

oxidado a sulfona. Esta mistura reaccional foi colocada a refluxar durante 4 horas, em agitação, ao fim das quais verificámos, por TLC, que todo o tio-éter tinha reagido. Depois de arrefecida a mistura reaccional, procedemos à filtração da alumina, sendo esta lavada com clorofórmio e por fim com acetona, para garantir que toda a sulfona era retirada dos sólidos. Após a evaporação do solvente, verificámos que a sulfona não estava pura uma vez que o sólido obtido apresentava uma coloração esverdeada e sabíamos que esta sulfona apresenta uma cor branca. Procedemos então à sua purificação por cromatografia em coluna. O sólido obtido por evaporação da fracção recolhida foi finalmente recristalizado obtendo-se cristais brancos em forma de agulha. A sulfona **1.8** foi obtida com um rendimento de 72% (rendimento calculado a partir do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno usado).



Esquema 12

Depois de sintetizada a benzossulfona **1.8**, foram então realizadas as várias cicloadições de Diels-Alder utilizando porfirinas como dienófilos. A síntese de aductos a partir da benzossulfona **1.8** foi realizada, pela primeira vez, por Cava e Deana,<sup>105</sup> tendo estes autores colocado esta sulfona e o dienófilo (*N*-fenilmaleimida) a reagir a 300°C, sem utilizar solvente. Neste trabalho, utilizámos condições mais suaves, utilizando como solvente o 1,2,4-triclorobenzeno.<sup>17</sup> Desta forma, foi gerado *in situ* o *o*-benzoquinodimetano que foi “capturado” pela porfirina obtendo-se um macrociclo porfirínico hidrogenado com dois anéis hexagonais fundidos (ver Esquema 13).



Esquema 13

### 2.2.1 REACÇÃO DO *o*-BENZOQUINODIMETANO COM 5,10,15,20-TETRA(METOXIFENIL)PORFIRINAS E COM A TPP

Este trabalho de síntese de aductos porfirínicos, através da extrusão de SO<sub>2</sub> da benzossulfona 1.8, iniciou-se utilizando a TPP como dienófilo. Devido à possibilidade de polimerização das moléculas do *o*-benzoquinodimetano, formadas durante a reacção, começámos por utilizar 2,4 equivalentes de sulfona. Depois de 6 horas de reacção em 1,2,4-triclorobenzeno, utilizando um banho de óleo a 230°C, realizou-se uma cromatografia de camada fina (TLC) da mistura reaccional. Esta indicava que a TPP ainda permanecia em grande excesso e que a sulfona de partida já tinha sido gasta, pelo que se prosseguiu a reacção após a adição de mais 2,4 equivalentes de sulfona. Depois de realizada a reacção, a mistura reaccional foi colocada no topo de uma coluna com sílica para se proceder à separação dos produtos formados. O 1,2,4-triclorobenzeno, foi eluído com éter de petróleo antes de se eluir o material porfirínico.

As fracções obtidas por cromatografia em coluna não estavam puras, pelo que foi necessário proceder à sua purificação por TLC preparativa. Além da porfirina de partida, obtiveram-se três fracções que apresentavam, em sílica, cores diferentes. Destas novas fracções só a maioritária era verde, o que sugeria tratar-se da clorina esperada. A realização dos espectros de UV-Vis, massa e RMN permitiu confirmar

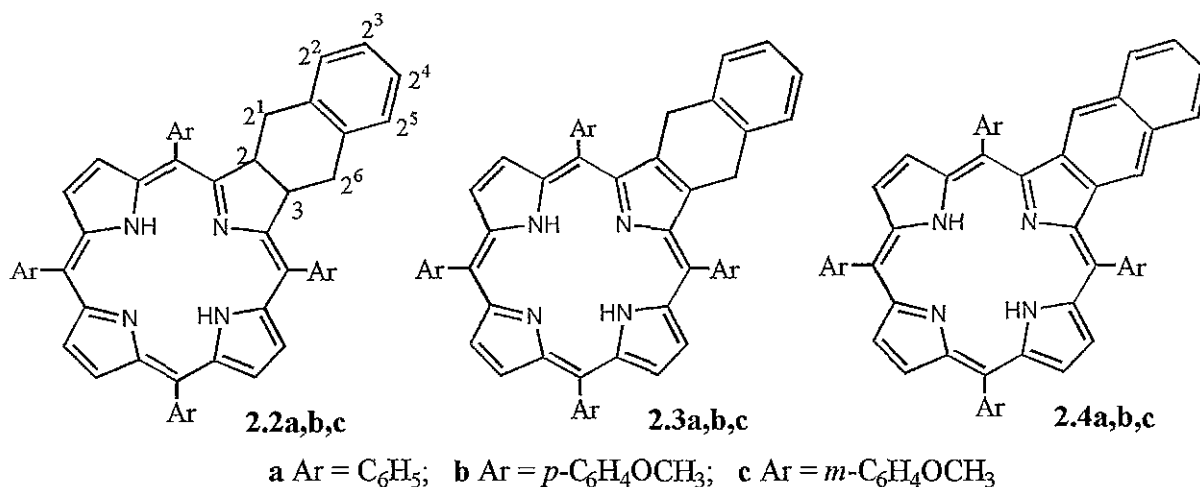
que esta fracção era constituída pela clorina **2.2a**. Com menor  $R_f$  (em sílica) que a clorina obteve-se, como produto minoritário, uma fracção rosa identificada como o composto **2.3a**. A outra fracção minoritária apresentava uma coloração castanha, possuindo um  $R_f$  em sílica superior a todas as outras fracções. Esta fracção foi identificada como a naftoporfirina **2.4a**.

As estruturas dos compostos minoritários **2.3a** e **2.4a** sugerem que eles se teriam formado por desidrogenação da clorina **2.2a**. Para comprovar isto promovemos a desidrogenação da clorina **2.2a**, utilizando como agente oxidante a DDQ. Após algum tempo de refluxo em clorofórmio, a clorina foi totalmente convertida na naftoporfirina **2.4a**.

Foram realizadas algumas experiências, que serão discutidas posteriormente, com vista a melhorar os rendimentos destas cicloadições; verificámos que a temperatura é um factor muito importante. Além disto, como pretendíamos obter uma maior quantidade de produtos, também aumentámos a quantidade de sulfona utilizada. A reacção da TPP com a benzossulfona **1.8** foi posteriormente repetida, tendo-se utilizado um banho de óleo a 250°C e um maior excesso de benzossulfona (10 equivalentes). Esta reacção também não foi completa uma vez que ainda se recuperou porfirina de partida, mas a quantidade dos vários produtos obtidos foi bastante superior à reacção realizada inicialmente.

A extrusão de  $SO_2$  da benzossulfona também foi realizada na presença de outras *meso*-tetraarilporfirinas, nomeadamente a 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirina e a 5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)porfirina. Cada porfirina foi colocada a reagir em 1,2,4-triclorobenzeno com 2,4 equivalentes de benzossulfona. Após 6 horas em refluxo, verificámos por TLC que grande parte destas porfirinas de partida ainda não tinha reagido. Por isso adicionámos mais 2,4 equivalentes de sulfona e continuámos o refluxo por mais 6 horas. Seguindo o processo de purificação já referido para a reacção com a TPP, obtivemos também, para cada porfirina de partida, três novas fracções. Na placa de TLC preparativa, estas fracções apresentavam cores e mobilidades relativas semelhantes às fracções obtidas na reacção com a TPP. A realização dos espectros de visível destas fracções permitiu uma rápida identificação dos compostos sintetizados por comparação com os obtidos na cicloadição com a TPP. A estrutura dos vários

compostos foi confirmada posteriormente através dos seus espectros de massa e RMN. A reacção do *o*-benzoquinodimetano com a 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirina e com o seu isómero *m*-metoxifenilporfirina permitiu a síntese das clorinas **2.2b** e **2.2c** e das porfirinas **2.3b**, **2.3c** e **2.4b**, **2.4c**.



### 2.2.1.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Os produtos obtidos foram caracterizados por espectrofotometria de UV-Vis e espectrometria de massa e, quando a quantidade obtida o permitiu, procedeu-se também à sua caracterização por ressonância magnética nuclear.

As 2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirinas **2.2** possuem um macrociclo tipo clorina. Este macrociclo confere-lhes um espectro de visível característico, com uma absorção significativa próxima dos 650 nm, como se pode verificar no espectro de UV-Vis da clorina **2.2a** presente na Figura 4.

Os produtos minoritários apresentam espectros de UV-Vis característicos de porfirinas (ver Figura 4), o que indica o restabelecimento do carácter porfirínico do macrociclo. Os espectros de UV-Vis das porfirinas de partida utilizadas apresentam quatro bandas Q, sendo a sua intensidade crescente com a diminuição do comprimento de onda a que ocorre a absorção (estas bandas são numeradas de I a IV à medida que o comprimento de onda diminui). Tanto as bandas Soret como as Q, das

$2^1,2^6$ -di-hidronafto[2,3-*b*]porfirinas **2.3**, surgem a comprimentos de onda próximos dos das bandas de absorção das respectivas porfirinas de partida. No entanto, verifica-se relativamente às porfirinas de partida, uma diminuição significativa da intensidade da banda III, surgindo esta, não como uma banda mas como um “shoulder”. Esta alteração do espectro será devida à presença dos dois anéis exoporfirínicos. A influência destes anéis sobre os espectros de UV-Vis é mais significativa para as nafto[2,3-*b*]porfirinas **2.4**. Isto porque, com a completa desidrogenação destes compostos, verifica-se um alargamento da conjugação do sistema- $\pi$ , o que provoca nos seus espectros um deslocamento para o vermelho tanto da Soret como das bandas Q.

Devido à semelhança entre os espectros de visível de cada tipo de compostos, só apresentamos os obtidos para os compostos sintetizados a partir da TPP.

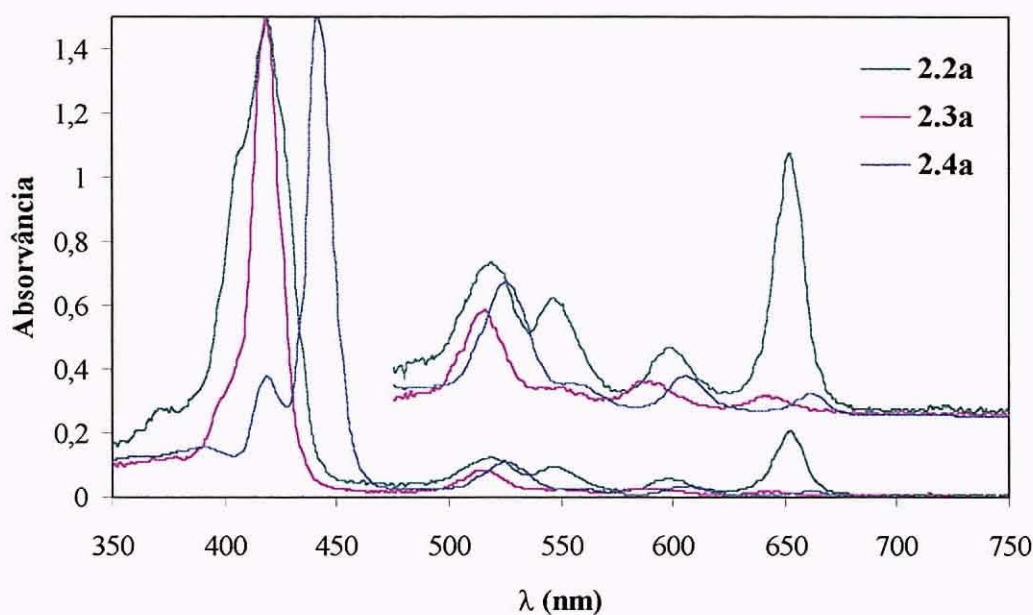


Figura 4- Espectros de UV-Vis dos produtos obtidos na cicloadição entre o *o*-benzoquinodimetano e a TPP

Os três tipos de compostos sintetizados apresentam uma simetria  $C_2$  (Figura 5). Esta simetria simplifica os seus espectros de RMN, uma vez que o número de sinais obtidos corresponde a metade da molécula.



As principais diferenças estruturais entre os três tipos de compostos sintetizados observam-se ao nível das ligações envolvidas na cicloadição [4+2] (ver Figura 5). No entanto, em termos de RMN, estas diferenças influenciam não só os prótons ligados aos carbonos envolvidos na cicloadição (C-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3), mas também o resto da molécula, nomeadamente os prótons β-pirrólicos e os prótons dos grupos N-H.

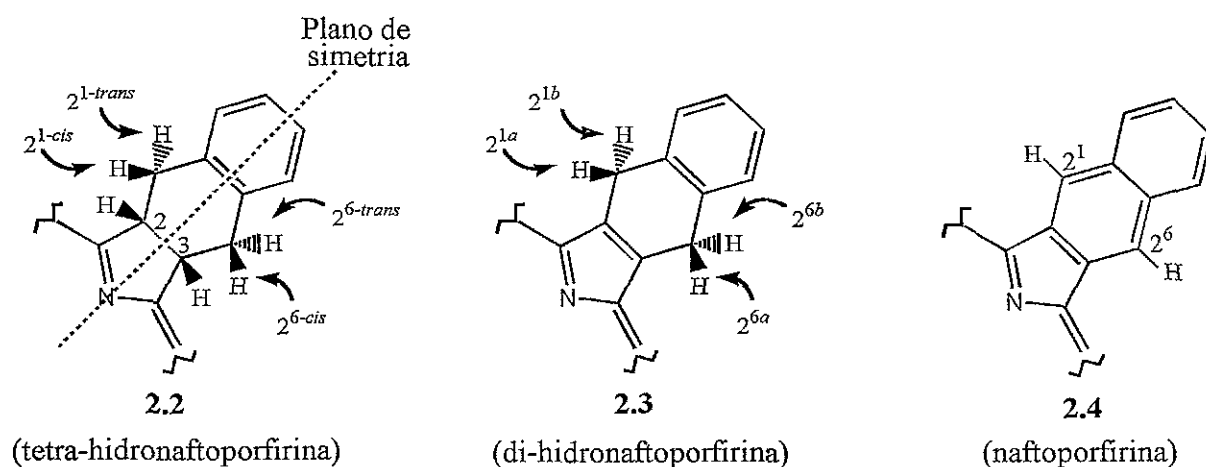


Figura 5

Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H das clorinas (ver Figura 6 e Tabela 1a) surgem dois grupos de sinais na zona alifática: um multipletto a cerca de 5 ppm e dois duplos dupletos a cerca de 3 ppm. Estes sinais são devidos aos prótons alifáticos H-2, H-3 e aos prótons ligados aos carbonos C-2<sup>1</sup> e C-2<sup>6</sup>. Devido à isomeria da molécula, os prótons H-2 e H-3 são idênticos pelo que provocam apenas um sinal no espectro de <sup>1</sup>H. Além disto, estes prótons estão directamente ligados ao macrociclo pelo que são mais influenciados pelo efeito desprotector da corrente de anel do macrociclo, o que nos leva a atribuir-lhes o sinal a 5 ppm. Como se pode verificar na Figura 5, os prótons ligados aos carbonos C-2<sup>1</sup> são quimicamente diferentes, uma vez que um está em posição *cis* (H-2<sup>1-cis</sup>) e o outro em posição *trans* (H-2<sup>1-trans</sup>) relativamente a H-2. Isto leva a que provoquem dois sinais diferentes a cerca de 3 ppm (devido à simetria da molécula, um dos sinais é devido a H-2<sup>1-cis</sup> e H-2<sup>6-cis</sup> e o outro sinal devido a H-2<sup>1-trans</sup> e H-2<sup>6-trans</sup>). A maior constante de acoplamento destes duplos dupletos é devida ao acoplamento geminal entre H-2<sup>1-cis</sup> e H-2<sup>1-trans</sup> (<sup>2</sup>J da ordem dos 14 Hz). Como era de

esperar, as constantes de acoplamento menores são diferentes para os dois sinais. Tendo em atenção bibliografia já publicada relativamente a aductos de Diels-Alder formados a partir de *o*-quinodimetanos, verificamos que o acoplamento  $^3J$  *trans*-axial (entre H-2<sup>1-*trans*</sup> e H-2) é superior ao acoplamento  $^3J$  *cis*-axial (entre H-2<sup>1-*cis*</sup> e H-2), pelo que atribuímos o duplo duplete de menor desvio químico a H-2<sup>1-*trans*</sup> e H-2<sup>6-*trans*</sup> ( $^3J$  da ordem dos 8 Hz) e o de maior desvio químico a H-2<sup>1-*cis*</sup> e H-2<sup>6-*cis*</sup> ( $^3J$  da ordem dos 6 Hz). A ocorrência da cicloadição é verificada não só através dos sinais já referidos, mas também pela presença, a cerca de 7 ppm, de dois duplos dupletos devidos aos prótons H-2<sup>2</sup> a H-2<sup>5</sup>.

As porfirinas **2.3** e **2.4** sofreram uma desidrogenação na ligação entre C-2 e C-3 (ver Figura 5), pelo que os seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H não possuem o sinal a 5 ppm característico das clorinas **2.2**. Devido à eliminação dos prótons H-2 e H-3 e à simetria da molécula, nos espectros das porfirinas **2.3** os prótons benzílicos (H-2<sup>1a</sup>, H-2<sup>1b</sup>, H-2<sup>6a</sup> e H-2<sup>6b</sup>) provocam um só sinal, um singuleto, a cerca de 4 ppm (ver Figura 7 e Tabela 1b). Nos espectros das nafto[2,3-*b*]porfirinas, **2.4**, não se verificam sinais na zona alifática (sinais devidos aos prótons cujos sinais estamos a analisar) uma vez que os dois anéis exoporfirínicos estão totalmente aromatizados. O sinal devido aos prótons H-2<sup>1</sup> e H-2<sup>6</sup> surge agora como um singuleto a um desvio químico superior ao do sinal do clorofórmio. O aumento da conjugação do sistema- $\pi$  provoca, também, uma maior desprotecção dos prótons H-2<sup>2</sup>,2<sup>3</sup>,2<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>, sendo os seus desvios químicos também superiores a 7.26 ppm (ver Figura 8 e Tabela 1c)

Como foi referido anteriormente, as diferenças estruturais dos três tipos de compostos também influenciam os prótons  $\beta$ -pirrólicos e os N-H. Devido à simetria C<sub>2</sub> verificada nos três tipos de compostos, os prótons  $\beta$ -pirrólicos de **2.2**, **2.3** e **2.4** apresentam um padrão de multiplicidade semelhante: um singuleto devido ao par H-12,13 e dois dupletos devidos aos pares H-7,18 e H-8,17. A posição relativa destes sinais é característica de cada grupo de compostos: nas clorinas **2.2**, o singuleto surge com um desvio químico intermédio entre os dos dupletos; nas porfirinas **2.3** o singuleto surge como o sinal com menor desvio químico; nas naftoporfirinas, **2.4**, o singuleto surge como o sinal com maior desvio químico. Nas clorinas o duplete que

surge com menor desvio químico foi atribuído aos prótons H-7,18 devido à sua proximidade à ligação C2-C3 com hibridação  $sp^3$ , o que provoca uma maior protecção destes prótons. Relativamente às porfirinas **2.3** e **2.4**, a simples análise dos espectros de RMN de  $^1H$  não permite atribuir os dupletos aos prótons que lhes deram origem. Relativamente aos N-H verifica-se para as clorinas uma maior desprotecção destes prótons devido à diminuição da corrente de anel provocada pela ligação periférica com hibridação  $sp^3$ .

O espectro de  $^1H$  da clorina **2.2c** não apresenta, como foi referido no início desta discussão, um número de sinais correspondente a metade da molécula. Esta alteração deve-se possivelmente à posição dos grupos metoxilo na molécula, que alteram a simetria da molécula. Neste espectro verifica-se a presença de quatro singuletos, a cerca de 4 ppm, devidos aos 4 grupos metoxilo e não de apenas dois singuletos correspondentes a metade da molécula. Esta alteração também se verifica ao nível dos sinais devidos aos prótons  $\beta$ -pirrólicos, obtendo-se para os hidrogénios H-7 e H-18 dois dupletos diferenciados (e não um só duplete como nas clorinas **2.2a,b**). É de referir que estas alterações não se verificam nos espectros das porfirinas **2.3c** e **2.4c** obtidas também a partir da 5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)porfirina.

Foram realizados os espectros de RMN de  $^{13}C$  à clorina **2.2a** e à naftoporfirina **2.4c**. Devido à já referida simetria  $C_2$  exibida por estas moléculas, o número de sinais presentes no espectro é cerca de metade do seu número de carbonos. No espectro de carbono da clorina, surgem dois sinais a campos maiores devidos aos quatro carbonos com hibridação  $sp^3$ : os dois carbonos benzílicos (C-2<sup>1</sup> e C-2<sup>6</sup>) surgem a 33.3 ppm e os dois carbonos C-2 e C-3, surgem a 48.0 ppm. A atribuição destes dois sinais foi feita tendo em conta o efeito desprotector da corrente de anel do macrociclo. Os restantes 20 sinais que surgem entre 168.0 e 112.6 ppm são devidos aos restantes carbonos, cuja hibridação é  $sp^2$ . Esta grande gama de desvios deve-se ao efeito anisotrópico do macrociclo. No espectro de carbono da naftoporfirina **2.4c**, os sinais surgem entre 114 e 160 ppm uma vez que todos os carbonos são aromáticos, com a única excepção dos carbonos dos grupos metoxilo que provocam sinais a campos muito superiores, a cerca de 56 ppm.

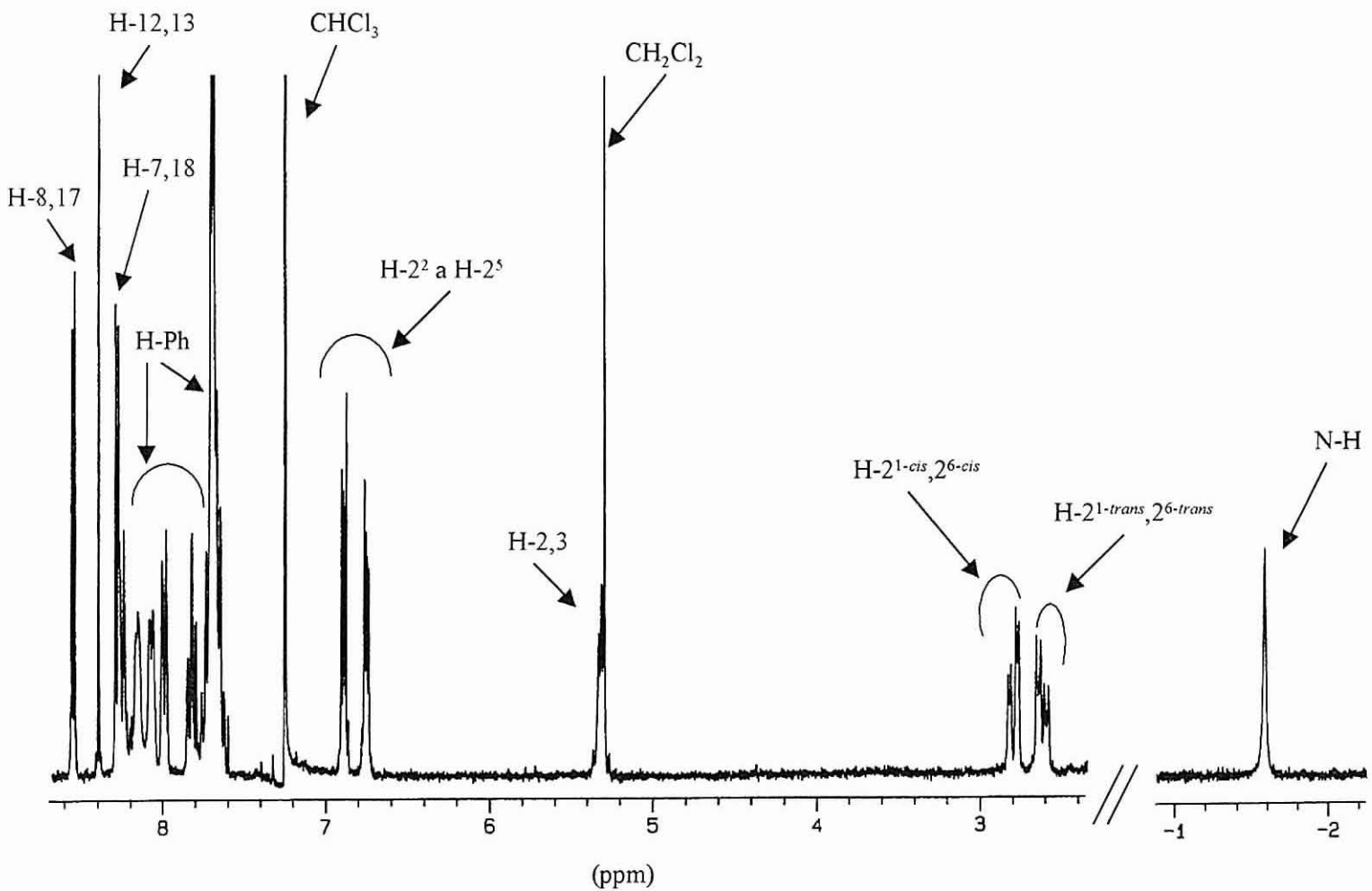


Figura 6- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina 2.2a (página 37) obtida na cicloadição entre o *o*-benzoquinodimetano e a TPP.

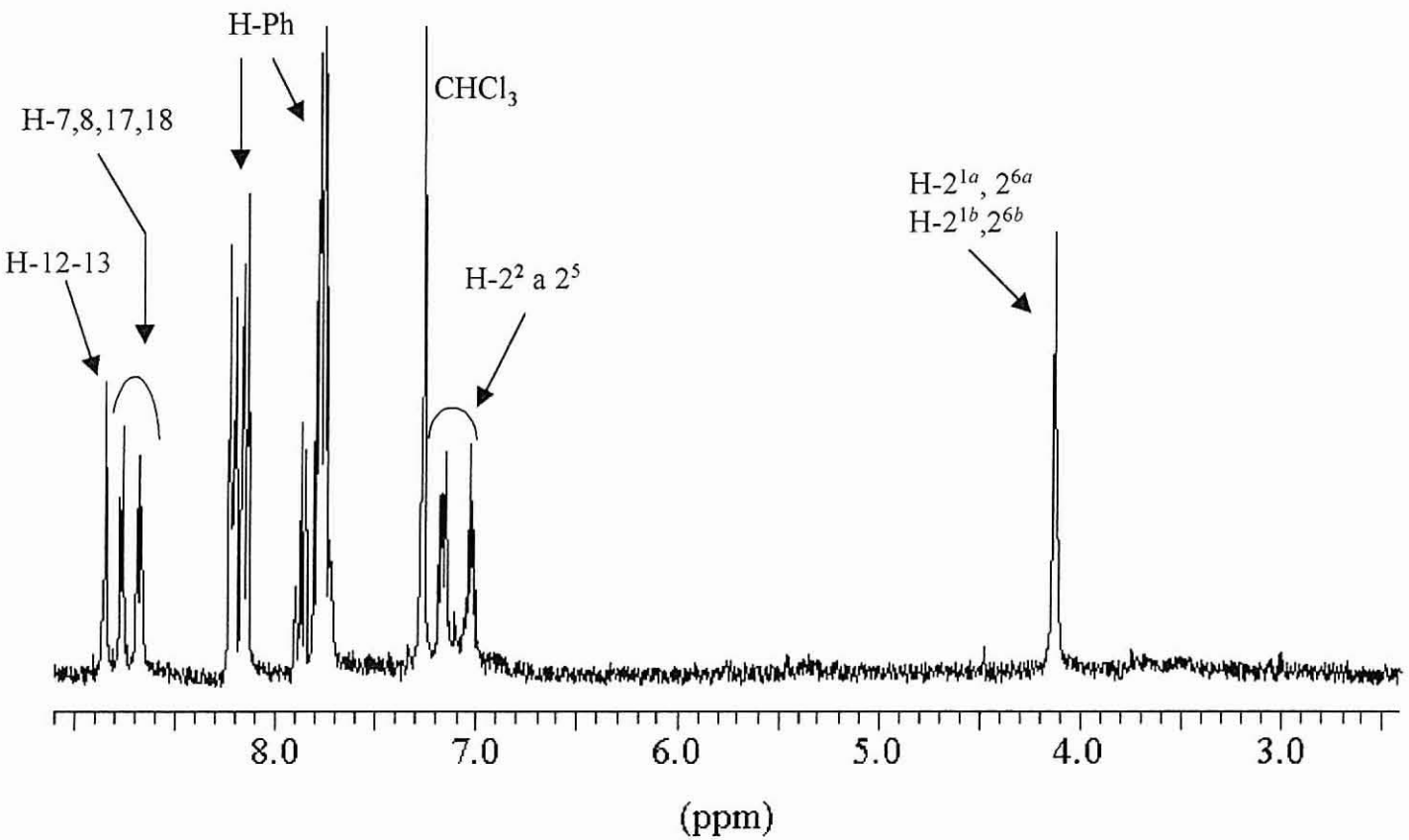


Figura 7- Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  da porfírina 2.3a (página 37) obtida na reação de cicloadição entre o *o*-benzoquinodimetano e a TPP

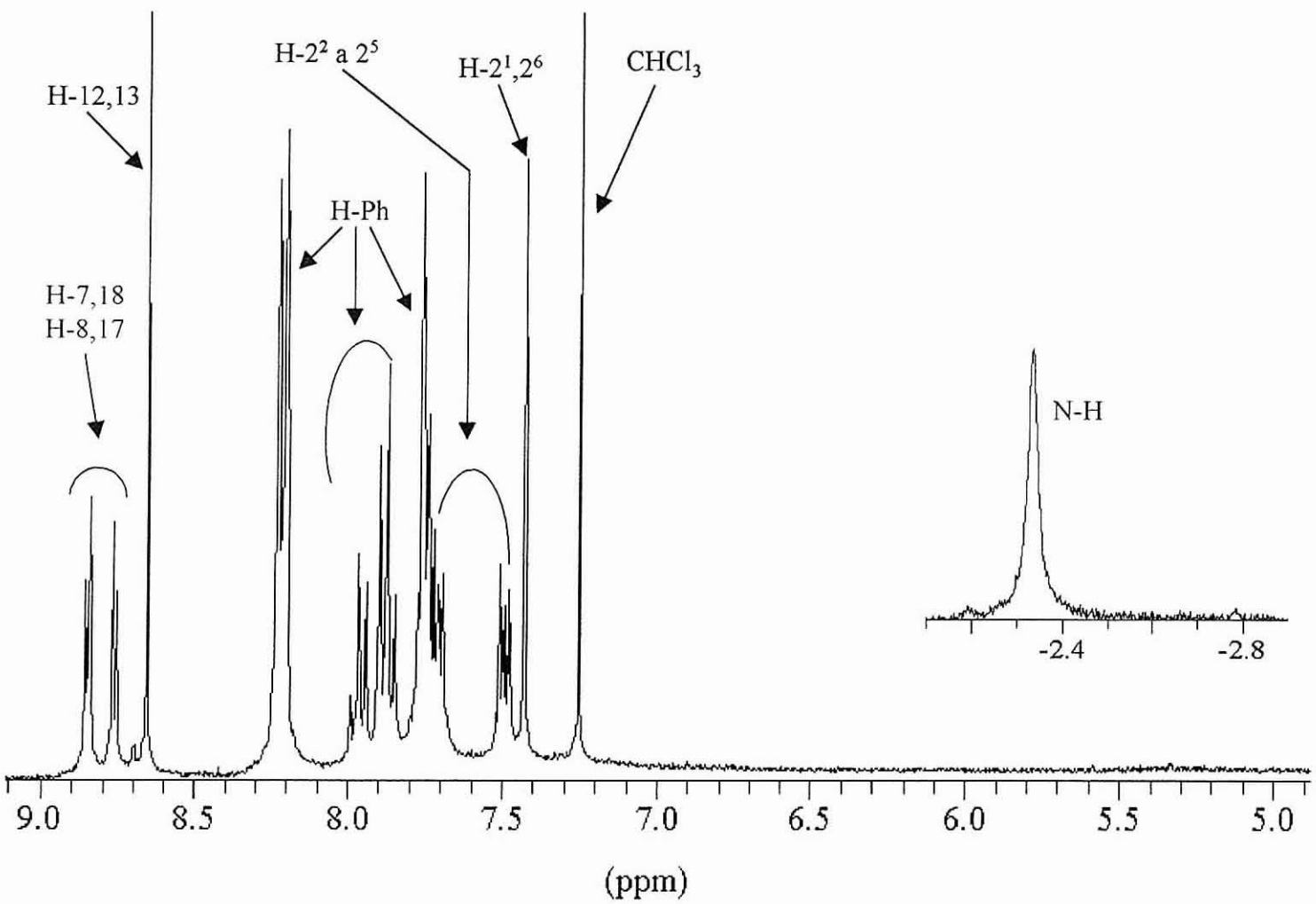


Figura 8- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da nftoporfirina 2.4a (página 37) obtida na reação de cicladição entre o *o*-benzoquinodimetano e a TPP

	N-H	H-2 <sup>1-trans</sup> , 2 <sup>6-trans</sup> / H-2 <sup>1-cis</sup> , 2 <sup>6-cis</sup>			H-2,3		H-7,8,12,13,17 e 18		
Comp.	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)
2.2a	-1.59	2.62 / 2.80	dd / dd	8.3, 14.2 / 5.8, 14.2	5.32	m	8.29 / 8.40 / 8.56	d / s / d	5.0
2.2b	-1.58	2.62 / 2.86	dd / dd	7.8, 14.1 / 5.1, 14.1	5.32	m	8.27 / 8.42 / 8.57	d / s / d	5.0
2.2c	-1.63	2.68 / 2.80	m / m	-----	5.36	m	8.33, 8.35 / 8.44 / 8.60	d / s / d	4.8

Tabela 1a – Alguns sinais de RMN de <sup>1</sup>H mais importantes das clorinas 2.2a, 2.2b e 2.2c.

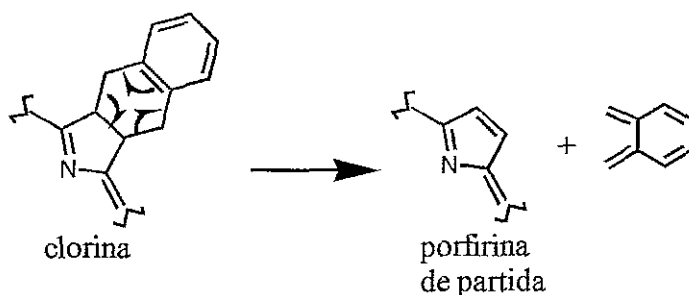
	N-H	H-2 <sup>1a</sup> , 2 <sup>6a</sup> , 2 <sup>1b</sup> , 2 <sup>6b</sup>			H-2,3		H-7,8,12,13,17 e 18		
Comp.	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)
2.3a	-2.78	4.13	s	-----	-----	-----	8.67 / 8.77 / 8.85	d / d / s	4.8
2.3c	-2.81	4.24	s	-----	-----	-----	8.72 / 8.81 / 8.89	d / d / s	4.5

Tabela 1b – Alguns sinais de RMN de <sup>1</sup>H mais importantes das porfirinas 2.3a, 2.3b e 2.3c.

	N-H	H-2 <sup>1</sup> , 2 <sup>6</sup>			H-2,3		H-7,8,12,13,17 e 18		
Comp.	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multi.	$\delta$ (ppm)	Multi.	$J$ (Hz)
2.4a	-2.33	7.43	s	-----	-----	-----	8.66 / 8.76 / 8.85	s / d / d	4.9
2.4b	-2.32	7.59	s	-----	-----	-----	8.67 / 8.77 / 8.86	s / d / d	4.8
2.4c	-2.38	7.58	s	-----	-----	-----	8.70 / 8.81 / 8.89	s / d / d	5.1

Tabela 1c – Alguns sinais de RMN de <sup>1</sup>H mais importantes das naftoporfirinas 2.4a, 2.4b e 2.4c.

Os espectros de massa dos vários produtos mostram os picos devidos aos respectivos iões moleculares assim como aos iões  $[M+H]^+$ . As clorinas **2.2** apresentam também o pico correspondente ao ião da respectiva porfirina de partida, que se terá formado na fonte através de uma reacção de retro-Diels-Alder (Esquema 14). Nas porfirinas **2.3** e **2.4** esta fragmentação não se verifica, uma vez que a ligação C2-C3 sofreu uma desidrogenação. Os vários espectros apresentam também vários picos com razões  $m/z$  baixas, características das fragmentações dos núcleos porfirínicos.



Esquema 14

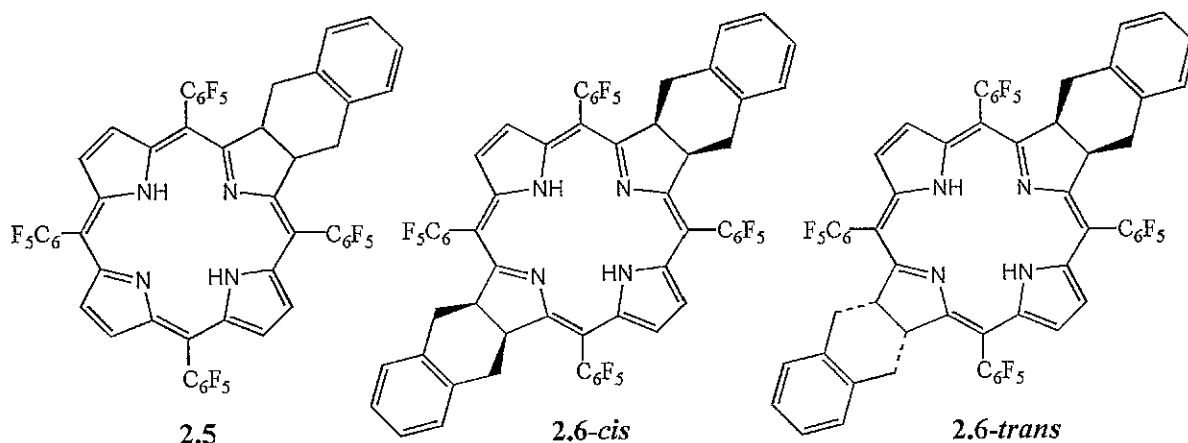
### 2.2.2 REACÇÃO ENTRE O *o*-BENZOQUINODIMETANO E A 5,10,15,20-TETRA(PENTAFLUOROFENIL)PORFIRINA

Como foi referido no capítulo 1.1, a presença de substituintes “sacadores” de electrões no dienófilo provoca geralmente uma melhoria da sua reactividade em reacções de Diels-Alder tipo *normal*. Isto levou-nos a realizar a cicloadição com a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina, uma vez que possui átomos de flúor “sacadores” de electrões.

A cicloadição entre a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina e o *o*-benzoquinodimetano foi realizada seguindo um procedimento semelhante ao já referido para a cicloadição. A mistura reaccional constituída pela porfirina, 10 equivalentes de benzossulfona e o 1,2,4-triclorobenzeno foi colocada a refluxar, em agitação e sob atmosfera de azoto, durante 6 horas. Depois de deixar arrefecer a mistura verificámos, por TLC, a formação de uma grande quantidade de um composto



verde. Apesar desta cromatografia indicar também a presença de porfirina de partida decidimos não continuar a reacção. Procedemos então à separação dos componentes da mistura reaccional por cromatografia em coluna. Depois de retirarmos o 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, eluímos o reagente de partida e uma fracção que na coluna se apresentava verde. No espectro de UV-Vis desta fracção podia-se ver uma banda a  $\lambda_{\max}$  658 nm (característica de clorinas) e também uma banda a  $\lambda_{\max}$  749 nm (característica de bacterioclorinas<sup>106</sup>). A presença de uma bacterioclorina significava que se tinha verificado uma bis-adição [4+2] ao macrociclo. Esta fracção verde foi então purificada por TLC preparativa, tendo-se revelado um processo demorado pois foi necessário utilizar duas misturas de solventes e realizar uma eluição contínua devido à semelhança do  $R_f$  dos seus componentes. Desta forma foi possível isolarmos a clorina **2.5** (produto principal) e duas fracções cujos espectros de visível indicavam tratar-se de duas bacterioclorinas (ver Figura 9). Destas duas fracções, uma (com  $R_f$  em sílica, muito próximo do da clorina) foi obtida em maior quantidade relativamente à outra (o produto com menor  $R_f$  em sílica).



A estrutura da clorina **2.5** foi confirmada por espectrometria de massa e RMN. Os seus espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C apresentam as características gerais descritas para as clorinas **2.2**. No entanto, é de referir que no espectro de <sup>1</sup>H da clorina **2.5**, a  $\delta \sim 3$  ppm, não se obtiveram os dois sinais diferenciados devidos aos prótons alifáticos, surgindo sim apenas um multipeto devido a estes quatro prótons.

Como foi referido, duas das fracções obtidas apresentam espectros de UV-Vis característicos de bacterioclorinas (ver Figura 9) com uma banda de absorção muito intensa a comprimentos de onda superiores a 700 nm. Os seus espectros de UV-Vis são muito semelhantes no entanto, o espectro do isómero minoritário apresenta um desvio para o vermelho relativamente ao isómero maioritário. Os espectros de massa realizados a estas duas fracções confirmam a bis-adição obtendo-se os picos a  $m/z$  1183 e  $m/z$  1182 correspondentes aos iões  $[M+H]^+$  e  $[M]^+$ , respectivamente. Além destes, também se obtiveram os picos a  $m/z$  1078 ( $[M-C_8H_8]^+$ ) e  $m/z$  974 ( $[M-2C_8H_8]^+$ ) resultantes da fragmentação ocorrida segundo uma reacção retro-Diels-Alder (ver Esquema 14 na página 46).

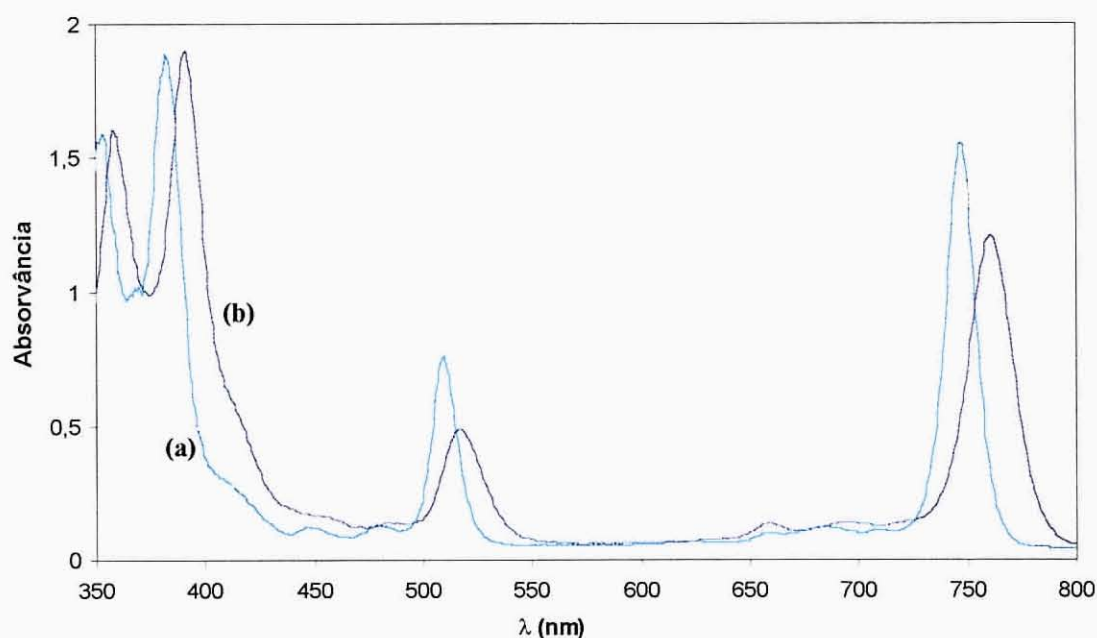
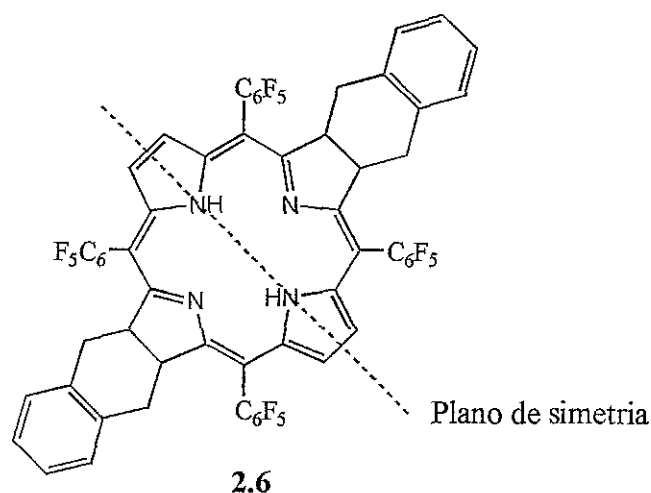


Figura 9- Espectros de UV-Vis das bacterioclorinas **2.6**: **(a)** isómero maioritário; **(b)** isómero minoritário

Devido à pequena quantidade da bacterioclorina minoritária, só foi possível caracterizar por RMN a bacterioclorina maioritária. O espectro de RMN de  $^1H$  realizado a esta fracção confirma também a entrada de duas moléculas de *o*-quinodimetano uma vez que a 5 ppm se observa um multiplete devido aos quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos ligados aos carbonos envolvidos na cicloadição. A cerca de 3 ppm estão também presentes os dois duplos dupletos devidos aos oito prótons benzílicos.

Ainda neste espectro, verificamos a presença de dois sinais a  $\delta$  8 ppm que, tendo em consideração os seus desvios químicos, podem ser atribuídos aos quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos ligados a carbonos com hibridação  $sp^2$ . Uma simples análise da estrutura geral da bacterioclorina, assim como do número de sinais de RMN provocados pelos restantes prótons, poderia apontar para a existência de dois planos de simetria. Isto não se verifica, uma vez que estes quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos provocam não um mas dois sinais de RMN. O facto de provocarem singuletos, indica que os prótons H-7 e o H-8 são quimicamente iguais, o mesmo acontecendo com H-17 e H-18. Se os prótons adjacentes fossem quimicamente diferentes, iriam provocar dupletos neste espectro. Assim sendo, o plano de simetria existente nesta bacterioclorina é diferente do plano de simetria existente nos outros compostos já caracterizados (ver também Figura 5 na página 39).



A assimetria verificada no outro plano de simetria esperado é muito pequena uma vez que os desvios químicos dos dois singuletos são muito próximos ( $\Delta\delta = 0.0038$  ppm). A referida assimetria poderá dever-se a uma ligeira perturbação da planaridade do macrociclo. Esta pequena assimetria não é detectada no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da bacterioclorina maioritária. Neste espectro, o número de sinais, resolvidos é o correspondente a cerca de  $\frac{1}{4}$  dos 36 carbonos passíveis de serem identificados. Os sinais devidos aos carbonos ligados aos átomos de flúor não se distinguem neste espectro uma vez que a pequena quantidade de amostra utilizada

aliada aos tempos de relaxação deste carbonos e aos acoplamentos entre estes carbonos e os átomos de flúor vizinhos não permite distinguir estes sinais do ruído do espectro. Na zona alifática deste espectro estão presentes apenas dois sinais devidos aos oito carbonos C-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3,12,12<sup>1</sup>,12<sup>6</sup>,13, e na zona aromática apenas se encontram resolvidos 6 sinais. Os vários espectros obtidos não permitem atribuir inequivocamente a estrutura **2.6-cis** ou **2.6-trans** a esta bacterioclorina maioritária.

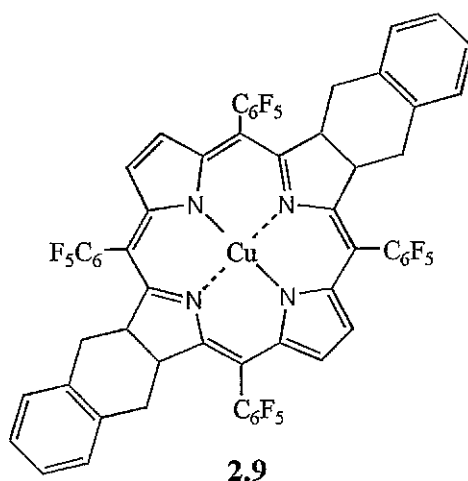
A adição de duas moléculas do *o*-benzoquinodimetano ao macrociclo porfirínico poderia ocorrer em anéis pirrólicos adjacentes ou opostos. Verificámos apenas a formação de bacterioclorinas e não de isobacterioclorinas. A formação de bacterioclorinas está de acordo com estudos prévios em que Callot<sup>107</sup> observou a bis-adição em posições opostas do metoxicarbonilcarbeno à TPP e em que Cavaleiro *et al.*<sup>37</sup> mostraram que em reacções de Diels-Alder de divinilporfirinas com dienófilos, a formação de bacterioclorinas é termodinamicamente mais favorecida que a formação de isobacterioclorinas.<sup>108</sup> A formação de duas formas diastereoméricas de bacterioclorina deve-se a que, depois de ocorrer a primeira cicloadição, a entrada da segunda molécula de *o*-quinodimetano pode ocorrer em posição “*cis*” ou “*trans*” relativamente à primeira.

Como esperávamos, a presença dos grupos pentafluorofenilo nas posições *meso* da porfirina provocou um aumento significativo na quantidade de clorina obtida. Utilizando 10 equivalentes de benzossulfona, obteve-se um rendimento de 80% para a clorina **2.5**, enquanto que na reacção com a TPP o rendimento da clorina **2.2a** foi apenas de 26% (relativamente à porfirina consumida). Além disto, a presença dos átomos de flúor na porfirina torna o macrociclo muito mais reactivo uma vez que, ao contrário da reacção com a TPP, se verificou a bis-adição ao macrociclo. A bacterioclorina maioritária foi obtida com um rendimento de 15% (relativamente à porfirina consumida).

Ao contrário do verificado para a TPP e para os seus derivados metoxilados, durante a extrusão de SO<sub>2</sub> na presença da 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina, não se verificou a formação de naftoporfirina nem de di-hidronaftoporfirina. Isto pode dever-se ao facto de esta porfirina possuir um elevado número de átomos de flúor, o que torna este macrociclo muito electropositivo, dificultando assim a sua oxidação.

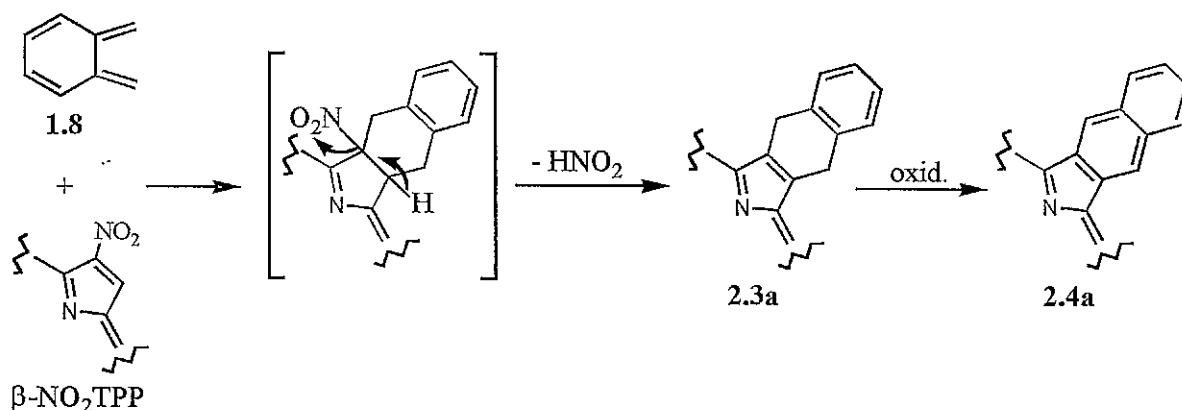


água, extraída com diclorometano e seca por passagem em sulfato de sódio anidro. O espectro de UV-Vis da mistura reaccional é semelhante ao da respectiva bacterioclorina livre, **2.6**, verificando-se no entanto, um deslocamento da banda a maior comprimento de onda de 747 nm para 768 nm. Este deslocamento para o vermelho, relativamente ao macrociclo livre é característico das bacterioclorinas complexadas.<sup>106</sup> A estrutura **2.9** foi, posteriormente, confirmada pela presença no seu espectro de massa dos picos a  $m/z$  1244 e  $m/z$  1243 devidos aos iões  $[M+H]^+$  e  $[M]^+$ , respectivamente.



### 2.2.3 REACÇÃO DA 2-NITRO-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Devido aos baixos rendimentos obtidos nas reacções de cicloadição com a TPP e com as 5,10,15,20-tetra(metoxifenil)porfirinas, decidimos experimentar essa reacção com a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina ( $\beta$ -NO<sub>2</sub>TPP). Esperávamos que a ligação  $\beta$ -pirrólica do anel pirrólico com o grupo NO<sub>2</sub> ficasse mais “localizada” (com maior carácter de “alceno”) e mais reactiva, devido à grande electronegatividade do grupo NO<sub>2</sub>. Com esta reacção pretendíamos obter, com bons rendimentos, a porfirina **2.3a**, gerada após eliminação de HNO<sub>2</sub> do aducto de Diels-Alder, e a naftoporfirina **2.4a**, formada por oxidação de **2.3a** (Esquema 15). Na prática, esta reacção revelou-se mais complicada do que tínhamos previsto.



Esquema 15

A cicloadição entre a  $\beta$ -NO<sub>2</sub>TPP e o *o*-benzoquinodimetano, gerado *in situ* por extrusão de SO<sub>2</sub> da sulfona **1.8**, foi iniciada usando 4 equivalentes de sulfona. Verificámos por TLC a formação de uma pequena quantidade de produtos, permanecendo ainda a porfirina de partida em grande excesso. Decidimos então adicionar mais 6 equivalentes de sulfona e continuar a reacção, mantendo o aquecimento por mais 6 horas. Passado este tempo, e depois de arrefecer, colocámos a mistura reaccional no topo de uma coluna com sílica. Depois de retirado o 1,2,4-triclorobenzeno, eluímos várias fracções que foram posteriormente purificadas

por TLC preparativa. Nesta cromatografia a fracção com maior  $R_f$  apresentava uma coloração castanha. Com um  $R_f$  inferior a esta fracção isolámos o reagente de partida (recuperámos cerca de 45%) e outra fracção castanha. Obtivemos ainda, com um  $R_f$  inferior a todos os outros compostos, duas fracções verdes. Estas apresentavam  $R_f$  muito próximos, tendo sido necessário, apesar da fracção com menor  $R_f$  ser um composto minoritário, efectuar uma nova purificação para obtermos as duas fracções puras. Pelas cores apresentadas, em sílica, por todas estas fracções pensámos estar em presença de duas clorinas e de duas naftoporfirinas.

Realizámos os espectros de UV-Vis das fracções que apresentavam, em sílica, uma coloração verde. Como se pode verificar na Figura 10, estas fracções apresentam algumas diferenças relativamente ao espectro típico de clorinas (ver também Figura 4), o que atribuímos a uma possível presença do grupo nitro nestas moléculas. O espectro de massa destas duas fracções permitiu confirmar tratar-se de duas clorinas. Os picos a  $m/z$  763 presentes nestes espectros correspondem a uma clorina obtida por entrada de uma molécula de *o*-benzoquinodimetano mantendo-se o grupo nitro na molécula. A formação de mais do que uma clorina deve-se à presença do grupo nitro que torna a porfirina de partida não simétrica.

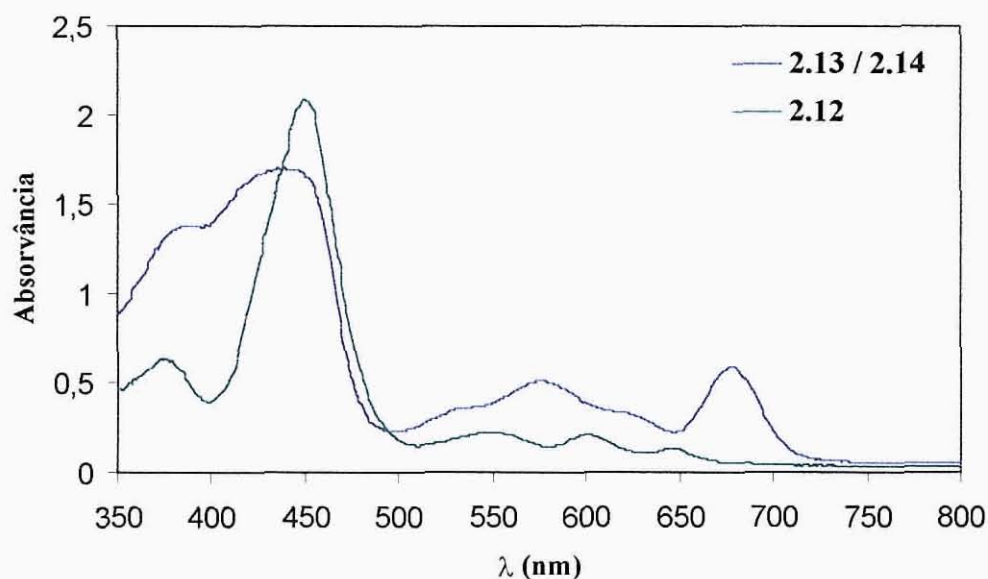


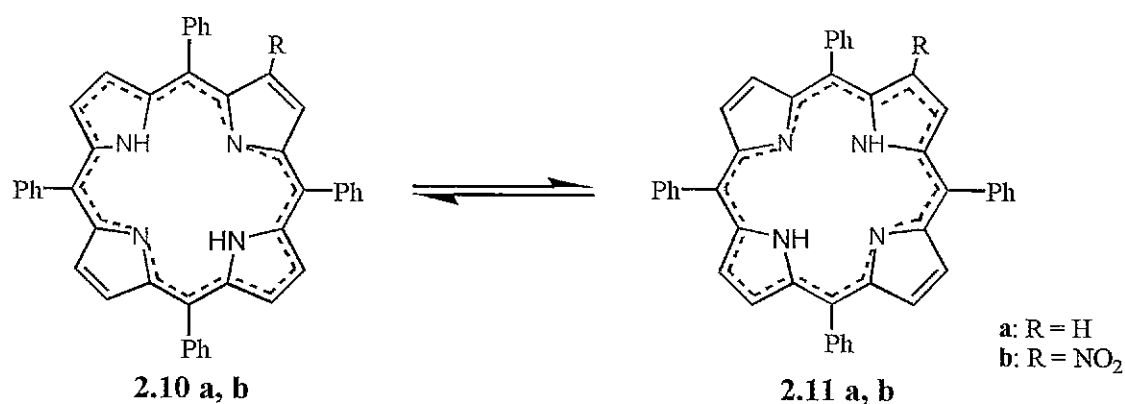
Figura 10- Espectros de UV-Vis das clorinas nitradas obtidas na cicloadição entre o *o*-benzoquinodimetano e a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina



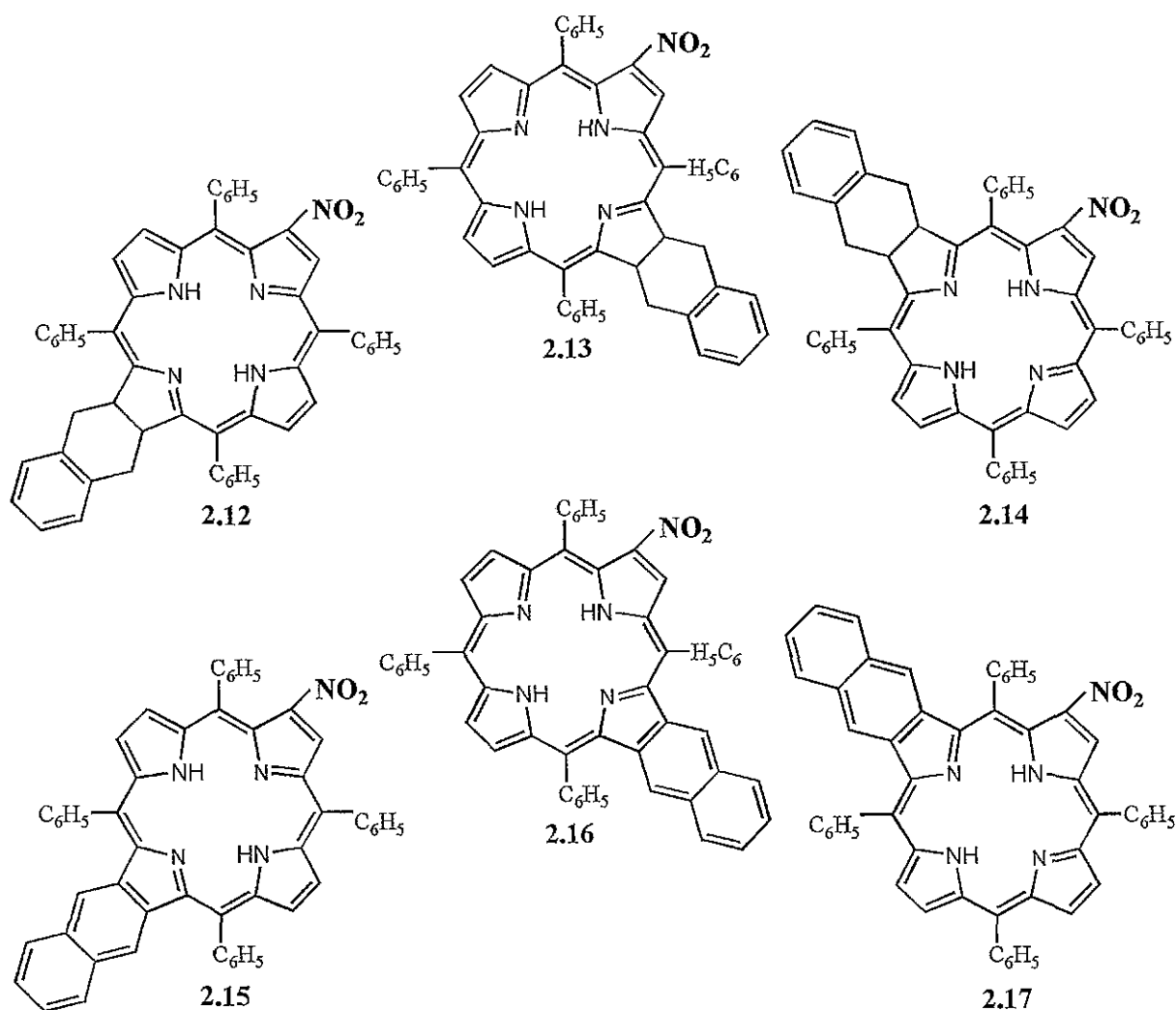
Uma vez que esperávamos a formação da naftoporfirina **2.4a** comparámos, por TLC, as duas fracções castanhas com a naftoporfirina obtida na reacção entre a TPP e o *o*-benzoquinodimetano; verificámos que o produto com maior  $R_f$  correspondia à naftoporfirina esperada. A estrutura foi confirmada através dos espectros de massa e de UV-Vis da referida fracção. Relativamente à outra fracção castanha o seu espectro de massa apresenta um ião molecular a  $m/z$  759 correspondente a uma naftoporfirina com o grupo nitro como substituinte (**2.15**, **2.16** ou **2.17**). O espectro de UV-Vis desta fracção é similar ao espectro de visível da porfirina de partida, a  $\beta$ -NO<sub>2</sub>TPP, mas com um deslocamento para o vermelho tanto da Soret como das bandas Q. Como já foi referido na secção 2.2.1.1, estas alterações no espectro de UV-Vis relativamente à porfirina de partida verificam-se em naftoporfirinas, o que está de acordo o tipo de estrutura atribuída a esta fracção.

Depois de conhecidos os tipos de compostos obtidos foi necessário identificar as suas estruturas além de tentar explicar os rendimentos obtidos. Os rendimentos obtidos (relativamente à porfirina de partida consumida) foram 25% e 2% para as clorinas, 13% para a 5,10,15,20-tetrafenilnafto[2,3-*b*]porfirina, **2.4a**, e 15% para a naftoporfirina nitrada.

A análise dos estudos realizados por Crossley *et al*<sup>110</sup> sobre a influência da  $\beta$ -substituição na TPP proporcionou-nos alguns dados úteis para a identificação dos compostos obtidos. A assimetria provocada pela  $\beta$ -substituição na TPP torna os seus tautómeros não degenerados, alterando assim o equilíbrio tautomérico (**2.10a**  $\rightleftharpoons$  **2.11a**) observado para a porfirina não substituída (TPP). Quando o equilíbrio é fortemente deslocado, este efeito pode ser facilmente verificado no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, realizado à temperatura ambiente, através do acoplamento em <sup>4</sup>J entre os dois prótons N-H e os prótons  $\beta$ -pirrólicos.



A presença do grupo nitro como substituinte na TPP provoca um grande deslocamento no equilíbrio tautomérico tornando-se a forma **2.10b** dominante. Neste tautómero o grupo nitro está colocado numa ligação dupla isolada, i.e., não envolvida na via de deslocalização do macrociclo. Admitindo que à temperatura a que é realizada a cicloadição o tautómero **2.10b** permanece dominante, a entrada do *o*-quinodimetano deve ocorrer no anel pirrólico oposto ao que contém o grupo nitro (clorina **2.12**) ou no anel pirrólico que contém este substituinte. Isto porque, no tautómero **2.10b**, são estes os anéis que possuem as ligações duplas isoladas passíveis de reagirem segundo uma cicloadição de Diels-Alder. Ao ocorrer a cicloadição no anel que contém o grupo nitro, as condições reaccionais favorecem a eliminação deste grupo, na forma de ácido nitroso, formando-se uma porfirina. Esta eliminação originou, após desidrogenação, a 5,10,15,20-tetrafenilnafto[2,3-*b*]porfirina, **2.4a** (ver Esquema 15). O facto do rendimento desta porfirina ter sido inferior ao da clorina maioritária poderá dever-se a efeitos estéreos provocados pelo grupo nitro aquando da cicloadição. Ainda tendo em conta o efeito tautomérico provocado pelo grupo nitro, a ocorrência da cicloadição nos anéis pirrólicos adjacentes ao anel pirrólico que contém o grupo nitro também seria possível. Como resultado desta cicloadição poderiam formar-se as clorinas **2.13** e **2.14**, mas como produtos secundários uma vez que o tautómero **2.11b** seria minoritário.



Tendo em conta estas considerações e a análise dos espectros de  $^1\text{H}$  (sobre os quais nos iremos debruçar de seguida), explicamos a obtenção da clorina **2.12** e da naftoporfirina **2.4a** como dois produtos maioritários. Relativamente à naftoporfirina nitrada, também obtida em grande quantidade, são três as estruturas possíveis, **2.15**, **2.16** ou **2.17**, no entanto a análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  indica tratar-se da estrutura **2.15**. Este composto era, de certo modo, previsível uma vez que a clorina **2.12**, clorina a partir da qual se teria formado por desidrogenação, é maioritária. Relativamente à clorina obtida em bastante menor quantidade, o seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  só permitiu verificar que a cicloadição ocorreu num anel adjacente ao que contém o grupo nitro, não nos permitindo identificar por qual dos dois isómeros, **2.13** ou **2.14**, seria constituída a fracção recolhida. Nestas estruturas, a presença dos anéis exoporfirínicos e do grupo nitro em anéis pirrólicos adjacentes poderá provocar uma

perturbação da planaridade do macrociclo, o que poderá contribuir para a grande diferença entre o espectro de visível exibido por esta clorina minoritária e pela maioritária, 2.12.

### 2.2.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS NITRADOS OBTIDOS

Os factores que mais influenciam os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das duas clorinas são a presença do grupo nitro, a ligação  $\beta$ -pirrólica com hibridação  $\text{sp}^3$  e a posição relativa entre eles. A presença do grupo nitro provoca uma desprotecção dos prótons  $\beta$ -pirrólicos, sendo este efeito mais intenso para o próton H-3, que está numa posição adjacente a este grupo. Isto deve-se à grande electronegatividade deste grupo, que provoca uma maior desprotecção magnética nos prótons próximos, provocando assim um deslocamento dos seus sinais para campos de menor intensidade.<sup>111</sup> Ao contrário do grupo nitro, a ligação  $\beta$ -pirrólica com hibridação  $\text{sp}^3$  provoca um deslocamento para campos maiores, sendo este efeito sentido nos dois prótons  $\beta$ -pirrólicos mais próximos da referida ligação.

Considerando os efeitos referidos, pode fazer-se uma primeira análise dos espectros tendo em conta a influência do macrociclo tipo clorina nos cinco prótons  $\beta$ -pirrólicos, ligados a carbonos com hibridação  $\text{sp}^2$ , relativamente à porfirina de partida. Como se pode verificar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina maioritária (Figura 11), o sinal que surge com maior desvio químico ( $\delta$  8.59 ppm) é o singuleto devido ao H-3, indicando que o efeito da ligação  $\beta$ -pirrólica reduzida sobre este próton não é muito significativo. O sinal, devido a prótons  $\beta$ -pirrólicos, que surge com menor desvio químico será devido aos dois prótons mais próximos da ligação reduzida, pois esta ligação induz a protecção destes prótons. Este sinal surge muito deslocado para campos maiores ( $\delta$  8.11 ppm) o que evidencia uma maior distanciação destes prótons relativamente ao grupo nitro. Em contrapartida, no espectro da clorina minoritária, o singuleto devido a H-3 surge deslocado para campos maiores ( $\delta$  8.35 ppm) o que indica uma influência directa da ligação  $\beta$ -pirrólica reduzida e o sinal com menor

deslocamento surge muito próximo dos sinais devidos aos outros prótons  $\beta$ -pirrólicos. Esta análise levou-nos a sugerir que a estrutura da clorina maioritária seria a **2.12**, não nos permitindo no entanto atribuir uma estrutura à clorina minoritária uma vez que os dados são insuficientes para distinguir entre a estrutura **2.13** e a estrutura **2.14**.

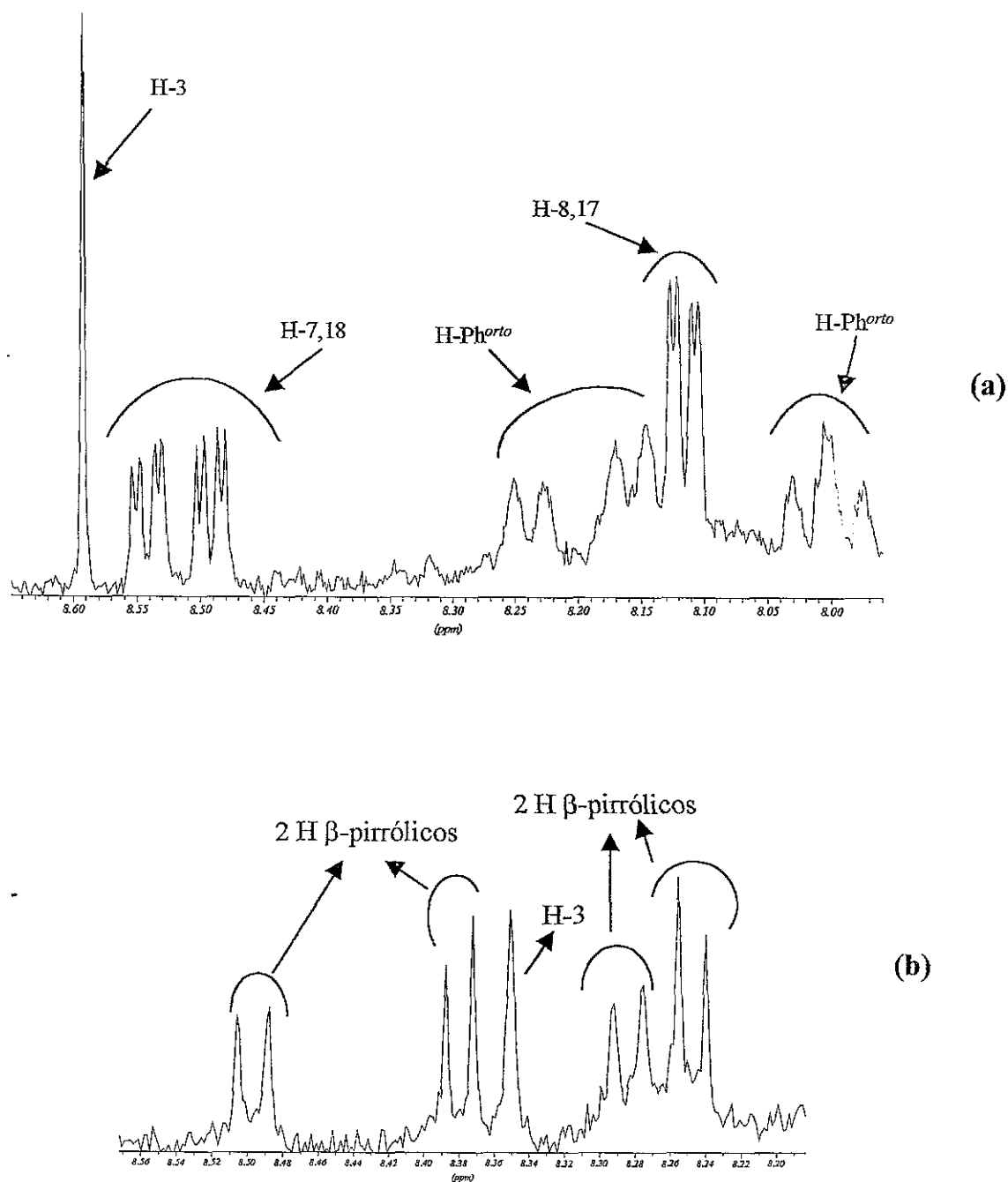


Figura 11- Região de alta frequência dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das clorinas obtidas na reacção entre o *o*-benzoquinodimetano e a  $\beta$ -NO<sub>2</sub>TPP: (a) clorina maioritária, **2.12**; (b) clorina minoritária.

Como foi referido anteriormente, a presença do grupo nitro numa posição  $\beta$ -pirrólica da TPP provoca uma clara predominância do tautómero **2.10b**. Este tautómero apresenta como principais características um acoplamento em  $^4J$  de 1.5 Hz entre os prótons N-H e H-7,8,17,18 e ainda desvios químicos muito próximos para os dois singuletos devidos aos N-H, uma vez que o seu ambiente químico é muito semelhante. Em contrapartida, no tautómero **2.11b** um próton N-H está no anel que contém o substituinte e o outro está no anel pirrólico oposto, proporcionando-lhes assim ambientes químicos muito diferentes que se traduzem em desvios químicos muito diferentes para estes prótons.<sup>110</sup>

Continuando a análise dos espectros das clorinas obtidas, e tendo em conta o efeito não degenerativo dos tautómeros provocado pelo grupo nitro, verifica-se que a clorina maioritária apresenta uma pequena diferença entre os desvios químicos dos dois N-H ( $\Delta\delta = 0.03$  ppm), verificando-se ainda um acoplamento em  $^4J$  de 1.8 Hz entre prótons  $\beta$ -pirrólicos e os N-H. Estes dados são concordantes com as características do tautómero **2.10b**, o que confirma a estrutura **2.12** inicialmente proposta para esta fracção. O espectro de  $^1H$  da clorina minoritária apresenta uma maior diferença dos desvios químicos para os singuletos devidos aos N-H ( $\Delta\delta = 0.13$  ppm), o que indica tratar-se de uma das clorinas **2.13** ou **2.14**.

A naftoporfirina nitrada, **2.15**, obtida nesta reacção apresenta um espectro de RMN de  $^1H$  típico deste tipo de porfirinas, sem os sinais a cerca de 3 ppm nem a 5 ppm característicos das clorinas. Neste espectro observamos o acoplamento em  $^4J$  de 1.6 Hz entre os prótons  $\beta$ -pirrólicos e os prótons N-H, além de uma pequena diferença no valor do desvio químico ( $\Delta\delta = 0.02$  ppm) dos dois singuletos devidos aos prótons N-H o que, tendo em atenção o referido relativamente à influência da não degeneração dos tautómeros no espectro de  $^1H$ , indica que o “tautómero base” deste composto teria uma estrutura do tipo **2.10b**. Tal como na zona de altas frequências do espectro de  $^1H$  da clorina **2.12**, também no espectro desta naftoporfirina verificamos que o singuleto provocado pelo próton H-3 é o sinal com maior desvio químico. Com um desvio químico ligeiramente inferior observamos os dois duplos dupletos devidos aos prótons H-7,18 (devido à sua proximidade ao grupo nitro, são mais influenciados pelo efeito desprotector deste grupo). O duplo duplete devido aos prótons H-8 e H-17 é o sinal

com menor desvio químico deste grupo de sinais uma vez que a proximidade à ligação pirrólica reduzida torna estes prótons mais protegidos.

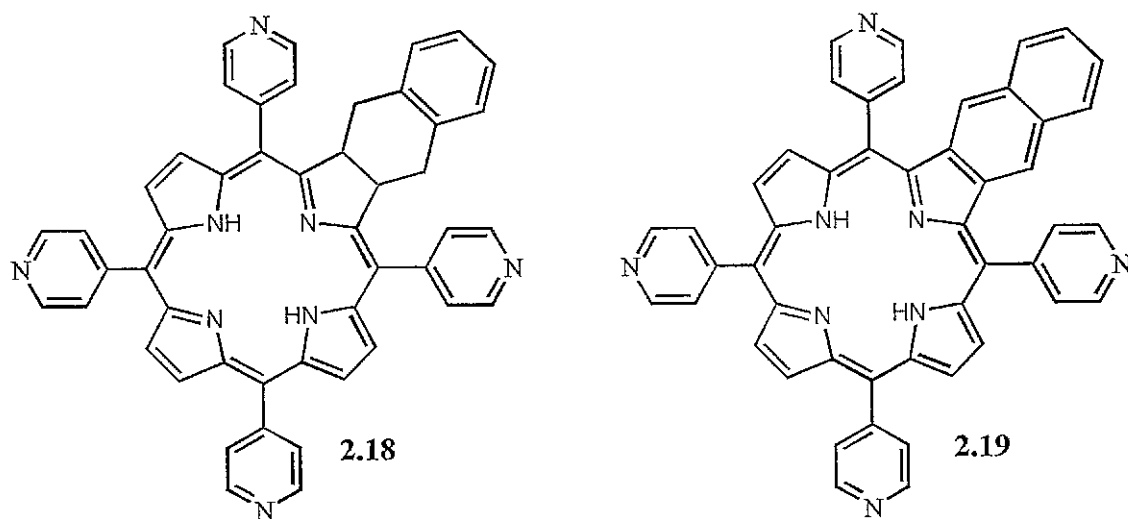
#### 2.2.4 REACÇÃO ENTRE A 5,10,15,20-TETRA(*p*-PIRIDIL)PORFIRINA E O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Recentemente verificou-se que, tal como o derivado de hematoporfirina, HpD, a 5,10,15,20-tetra(*N*-metil-*p*-piridil)porfirina acumula-se preferencialmente em tumores.<sup>112</sup> Outra característica biológica desta porfirina catiónica, e de outras porfirinas sintetizadas a partir desta, é a sua capacidade de se ligar fortemente ao DNA, sendo esta característica conhecida há já quase duas décadas.

A 5,10,15,20-tetra(*N*-metil-*p*-piridil)porfirina pode ser sintetizada a partir da 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)porfirina por metilação dos azotos dos anéis piridínicos presentes nas posições *meso*. Como neste trabalho pretendemos sintetizar compostos porfirínicos com características espectroscópicas interessantes para uma possível utilização em PDT, promovemos a cicloadição entre *o*-benzoquinodimetano e a 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)porfirina. Desta forma esperávamos obter uma clorina que, após metilação dos anéis piridínicos, pudesse também apresentar, além de boas características espectroscópicas, uma acumulação preferencial em tumores para uma possível utilização em PDT.

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito para as cicloadições anteriores, realizámos a cicloadição de Diels-Alder entre o *o*-benzoquinodimetano e a 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)porfirina. Depois de termos deixado evoluir a reacção durante 6 horas verificámos, por TLC, a formação de produtos, mantendo-se ainda alguma porfirina de partida. Tendo-se optado por não continuar a reacção, a mistura reaccional foi separada por cromatografia em coluna. Depois de eluído o solvente da reacção, eluímos uma fracção inicial que continha apenas vestígios de material porfirínico. Recolhemos ainda uma segunda fracção e, por fim, a porfirina de partida que não reagiu. A primeira fracção recolhida na coluna foi desprezada uma vez que era constituída por vários compostos, todos em pequena quantidade. A segunda fracção foi

purificada por TLC preparativa. Nesta cromatografia obtivemos duas fracções, sendo a fracção com menor  $R_f$  a maioritária. O espectro de UV-Vis da fracção maioritária indicou tratar-se de uma clorina, **2.18**, devido à grande absorção a  $\lambda_{\max}$  655 nm característica destes macrociclos. É de referir que, ao contrário do que se verificou para as outras clorinas sintetizadas, esta clorina apresenta-se, em sílica, com uma coloração castanho-rosado. O espectro de UV-Vis realizado à fracção minoritária indica tratar-se da naftoporfirina **2.19**, uma vez que apresenta um espectro de visível similar ao da porfirina de partida, mas com um deslocamento para o vermelho da Soret e das bandas Q. Estas estruturas foram confirmadas por espectrometria de massa e por RMN (no caso da clorina).



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **2.18** é semelhante ao das clorinas já descritas, observando-se os sinais a  $\delta \sim 3$  e 5 ppm devidos aos prótons benzílicos e  $\beta$ -pirrólicos ligados a carbonos com hibridação  $\text{sp}^3$ , respectivamente. Devemos no entanto referir a presença, neste espectro, de dois sinais a cerca de 9 ppm. Estes sinais são devidos aos prótons *meta* dos anéis piridínicos, bastante desprotegidos devido à proximidade do átomo de azoto. O efeito desprotector verificado sobre os prótons *meta* dos anéis piridínicos deve-se ao dipolo eléctrico associado ao par de electrões não ligantes do átomo de azoto do anel piridínico.<sup>111</sup> O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta a  $\delta$  33.4 e 47.9 ppm os dois sinais devidos aos carbonos benzílicos e aos carbonos



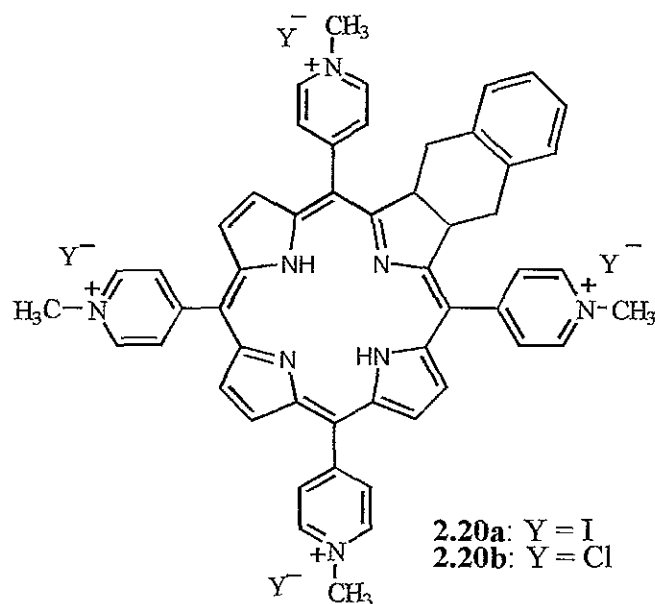
$\beta$ -pirrólicos com hibridação  $sp^3$ . A campos menores, entre 110 e 168 ppm, estão presentes os sinais devidos aos carbonos com hibridação  $sp^2$ .

#### 2.2.4.1 METILAÇÃO DA 5,10,15,20-TETRA(*p*-PIRIDIL)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-TETRA- -HIDRONAFTO[2,3-*b*]PORFIRINA

Depois de obtida a clorina **2.18**, procedemos à sua metilação com o iodeto de metilo como agente alquilante esperando obter a clorina metilada **2.20a**. Esta clorina apresenta-se na forma de sal o que a torna bastante solúvel em água, e como tal também nos líquidos fisiológicos, o que é uma característica muito importante para uma aplicação biológica, como por exemplo em PDT.

A reacção de metilação, utilizando *N,N*-dimetilformamida seca como solvente, foi realizada a 50°C. Depois de 3 horas de reacção, fizemos um TLC à mistura reaccional. Este indicou que toda a clorina de partida tinha reagido e que o produto formado era bastante polar uma vez que, utilizando metanol como eluente, não ocorreu qualquer eluição de material porfirínico. Devido à pequena quantidade de clorina utilizada, antes de procedermos à cristalização da mistura reaccional, evaporámos, a pressão reduzida, a DMF utilizada como solvente. Sem qualquer purificação prévia promovemos a cristalização, em água/acetona, do produto formado. Depois de filtrado o sólido, lavou-se com água fria para que o sólido não se dissolvesse.

Para uma possível aplicação biológica, o contra-ião é mudado para o ião cloreto, ião este que tem uma presença ubíqua nas células animais. Esta mudança do contra-ião foi efectuada fazendo passar o composto iodado, dissolvido em água, através de uma pequena coluna de troca iónica, utilizando água destilada como eluente. Ao longo desta eluição verificámos a alteração de cor do composto de amarelo para verde, verificando-se assim visualmente a troca do contra-ião. Como pretendíamos trocar o anião do composto, utilizámos uma resina de troca aniónica. Esta resina foi previamente lavada e activada com uma solução aquosa saturada de NaCl.



Os espectros de UV-Vis dos produtos obtidos a partir da reacção de metilação da clorina **2.18** apresentam um deslocamento para o vermelho ( $\Delta\lambda \sim 10$  nm) das suas bandas Soret, relativamente à clorina de partida, o que indica a ocorrência de uma reacção. Também nas bandas Q se verificam alterações relativamente à clorina de partida, uma vez que nestes espectros não se observam as quatro bandas Q presentes no espectro da clorina de partida. No entanto, à semelhança da clorina **2.18**, também os espectros de visível destes compostos apresentam bandas de absorção a cerca de 650 nm, sendo que no espectro do produto iodado esta banda surge mais deslocada para o vermelho ( $\lambda_{\text{max}}$  668 nm) que o produto clorado ( $\lambda_{\text{max}}$  638 nm). Esta alteração verificada com a mudança do contra-íon poderá dever-se a efeitos associados à quantidade de carga negativa transferida da forma aniónica para o núcleo porfirínico.<sup>113</sup>

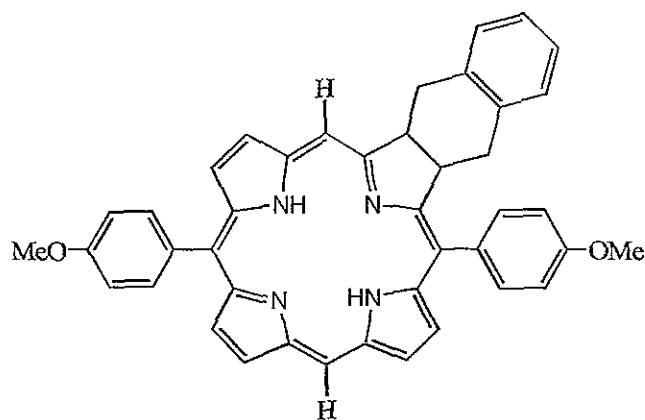
Os espectros de massa (ionização por FAB) realizados ao produto da reacção de metilação e ao produto resultante da mudança de contra-íon mostram apenas os picos devidos às várias matrizes utilizadas. Verificamos assim que a técnica de ionização por FAB não permite a identificação destes nossos compostos. Este tipo de porfirinas cationicas tem sido analisado utilizando outras técnicas de ionização como a electropulverização<sup>114</sup> ou por desadsorção de plasma,<sup>112</sup> pelo que a utilização destas técnicas poderia elucidar a estrutura dos produtos em causa.

Devido à pequena quantidade de clorina **2.18** utilizada e, conseqüentemente, de produtos formados, não foi possível realizar os respectivos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  que poderiam confirmar a metilação.

Apesar da falta de dados para caracterizar os produtos formados, a sua solubilidade em água, a mudança de cor resultante da troca do contra-íão e o desvio para o vermelho das bandas Soret relativamente à clorina de partida parecem indicar a ocorrência da metilação apesar de não fornecerem qualquer indicação sobre o possível grau de metilação dos compostos.

### 2.2.5 REACÇÃO DA 5,15-DI(*p*-METOXIFENIL)PORFIRINA COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Além das, já descritas, reacções de cicloadição entre *meso*-tetrarilporfirinas e o *o*-benzoquinodimetano, também experimentámos a referida reacção com uma *meso*-diarilporfirina. A reacção entre a 5,15-di(*p*-metoxifenil)porfirina e o *o*-benzoquinodimetano foi iniciada usando 5 equivalentes de benzossulfona **1.8**. Após seis horas de reacção verificámos, por TLC, a formação de uma pequena quantidade de produto, mantendo-se a porfirina de partida em grande excesso. Decidimos então adicionar mais 5 equivalentes da sulfona e manter o aquecimento por mais 6 horas. Depois de arrefecida, colocámos a mistura reaccional no topo de uma coluna com sílica. Depois de eluído o solvente da reacção, retirámos uma primeira fracção seguida da porfirina de partida que não reagiu. A primeira fracção eluída da coluna foi purificada por TLC preparativa. Nesta cromatografia observou-se a presença de uma fracção principal castanho-esverdeada (fracção com menor  $R_f$ ) além de várias fracções que, devido à pequena quantidade e semelhança de polaridade, foram desprezadas. Após a caracterização estrutural do referido composto maioritário, foi-lhe atribuída a estrutura **2.21**. Esta clorina foi obtida com um rendimento de 5.4% (relativamente à porfirina consumida).



2.21

O espectro de UV-Vis da fracção recolhida apresenta a  $\lambda_{\max}$  642 nm uma banda de absorção com uma intensidade superior à das outras bandas Q. Como já foi referido, este comportamento é característico das clorinas. No espectro de massa desta fracção observamos os picos a  $m/z$  626 e 627 correspondentes aos iões molecular e  $[M+H]^+$ . Além destes picos, também se obteve o pico a  $m/z$  522 que corresponde ao ião da porfirina de partida formada na fonte por reacção de retro-Diels-Alder (ver Esquema 14 na página 46).

A estrutura da clorina **2.21** é semelhante à da clorina **2.2b** (ver secção 2.2.1) no entanto, a inexistência dos grupos *p*-metoxifenilo nas posições 10 e 20 da clorina **2.21** torna esta estrutura assimétrica. Esta característica estrutural leva a que, de um modo geral, cada protão provoque um sinal de RMN distinto. Na zona alifática do espectro da fracção recolhida verificamos a presença de dois multipletos a cerca de  $\delta$  5 ppm e a campos maiores quatro duplos dupletos. Cada um destes sinais é devido a um protão. Tendo em atenção a análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das *meso*-tetrarilclorinas **2.2** e a referida assimetria da clorina **2.21**, podemos atribuir estes sinais aos protões H-2,3 e aos quatro protões ligados aos carbonos C-2<sup>1</sup> e C-2<sup>6</sup>, respectivamente. Na região de alta frequência deste espectro verificamos a presença de dois singuletos a  $\delta$  9.06 e 9.84 ppm. Estes sinais são devidos aos protões H-10 e H-20 que estão em posições *meso* da porfirina, o que os torna bastante desprotegidos. É de referir que o singuleto com menor desvio químico se encontra entre os picos devidos aos protões  $\beta$ -pirrólicos, o que indica uma maior protecção relativamente ao outro protão *meso*.

Como a presença de uma ligação  $\beta$ -pirrólica periférica reduzida provoca uma maior protecção dos prótons *meso* adjacentes, o sinal a  $\delta$  9.06 ppm é atribuído ao próton H-20. Relativamente aos seis prótons  $\beta$ -pirrólicos desprotegidos, cada um deles provoca um sinal, sendo de referir que estes se encontram distribuídos por um intervalo de cerca de 1.5 ppm. Este grande intervalo deve-se não só à influência da ligação do macrociclo que se encontra reduzida, mas também ao facto de os prótons  $\beta$ -pirrólicos adjacentes ao grupo arilo nas posições *meso* estarem mais protegidos do que os prótons  $\beta$ -pirrólicos adjacentes às posições *meso* não substituídas.<sup>115</sup> Ainda neste espectro, verificamos que cada um dos prótons NH provoca um sinal de RMN, obtendo-se assim dois singletos à direita do sinal devido ao TMS.

### 2.2.6 EXPERIÊNCIAS REALIZADAS NA TENTATIVA DE MELHORAR OS RENDIMENTOS

Tendo em consideração os baixos rendimentos obtidos nas reacções de cicloadição entre a TPP ou as 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirinas e o *o*-benzoquinodimetano, testámos várias modificações neste sistema reaccional por forma a aumentar os rendimentos das ditas reacções. Assim procurámos:

- a) usar porfirinas  $\beta$ -substituídas (ver secção 2.2.3);
- b) gerar o *o*-benzoquinodimetano a temperaturas mais baixas (a partir da benzossultina **1.9** e de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno);
- c) usar porfirinas na forma de complexos metálicos ( $\text{Ni}^{2+}$ );
- d) usar porfirinas protonadas (reacção efectuada em meio ácido ou na presença de sílica);
- e) efectuar a reacção em ampola selada.

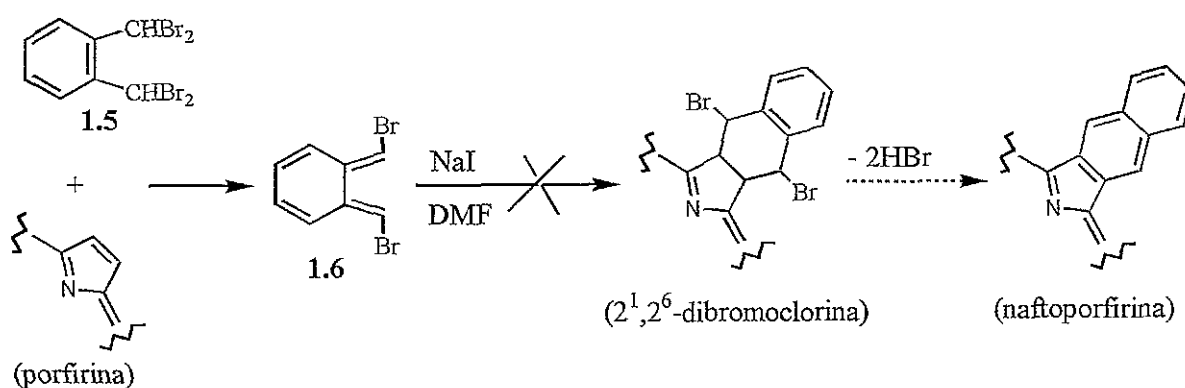
Relativamente a este último método, experimentámos efectuar a cicloadição entre a 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirina e a benzossulfona, mantendo o 1,2,4-triclorobenzeno como solvente, dentro de um tubo de vidro selado. Desta forma

pretendíamos minorar a desidrogenação da clorina sintetizada, desidrogenação essa que poderia ser facilitada por uma deficiente desoxigenação da atmosfera reaccional durante a realização da reacção em balão de fundo redondo. Depois de selado o tubo de vidro, este foi colocado numa estufa a 230°C durante 9 horas. Decorrido esse tempo, a cromatografia de camada fina realizada à mistura reaccional mostrou que praticamente não tinha ocorrido reacção.

Juntando sílica ou ácido trifluoroacético à mistura reaccional também não verificámos qualquer melhoria no rendimento da reacção.

### 2.2.6.1 GERAÇÃO DO DIBROMO-*o*-QUINODIMETANO A PARTIR DO $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRABROMO-*o*-XILENO

Como foi referido no capítulo introdutório, o análogo dibromado do *o*-benzoquinodimetano, **1.6**, pode ser gerado a partir do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno **1.5**. Esta via reaccional é de realização experimental simples e ocorre a uma temperatura baixa. Este *o*-quinodimetano ao ser gerado na presença de uma porfirina deveria levar à formação de aductos de Diels-Alder dibromados nas posições 2<sup>1</sup> e 2<sup>6</sup>, podendo, por eliminação de HBr, dar origem à naftoporfirina (Esquema 16).



Esquema 16

Para a realização<sup>116</sup> desta síntese, dissolvemos iodeto de sódio (NaI) e a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina em *N,N*-dimetilformamida seca, deixando aquecer a mistura a 55°C, em agitação, durante 15 minutos. Só então adicionámos uma solução de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno em DMF. Deixámos a reacção evoluir, em agitação, durante 8 horas a 60°C. Depois de arrefecida, adicionámos à mistura reaccional uma solução aquosa de tiosulfato de sódio para reduzir o iodo formado durante a reacção. A mistura foi então transferida para um balão de decantação onde foi diluída em água e extraída com diclorometano. As fracções orgânicas recolhidas foram secas com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. A cromatografia de camada fina realizada à mistura reaccional mostrou que não se tinham formado produtos porfirínicos nesta reacção. Isto foi confirmado através da realização de TLC preparativa ao material obtido.

Como a via reaccional anterior não funcionou, e para confirmar a formação do *o*-quinodimetano **1.6**, decidimos sintetizar previamente o 1,2-dibromobenzociclobuteno **1.7**, que pode também ser utilizado como precursor desse *o*-quinodimetano. O 1,2-dibromobenzociclobuteno foi sintetizado a partir do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno utilizando condições reaccionais semelhantes às referidas no método anterior mas sem a adição de porfirina. Isto porque o *o*-quinodimetano ao ser gerado a partir do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno, sem a presença de qualquer dienófilo, cicliza<sup>15</sup> espontaneamente formando o 1,2-dibromobenzociclobuteno (ver Esquema 5 na página 7). No espectro de massa deste composto estão presentes os picos moleculares a  $m/z$  260, 262 e 264, com intensidades relativas aproximadamente 1:2:1 características do padrão isotópico dos compostos com dois átomos de bromo.

Depois de sintetizado, o 1,2-dibromobenzociclobuteno foi colocado a reagir na presença da 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina mas utilizando o clorobenzeno como solvente, o que permite realizar a reacção, em refluxo, a cerca de 130°C. Desta vez, por comparação em TLC com a naftoporfirina obtida na reacção entre a benzossulfona e a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina na presença de DDQ, verificámos a formação de uma pequena quantidade da naftoporfirina **2.8**. Este facto levou-nos a pensar que a presença do *o*-quinodimetano, por si só, não seria suficiente

para se verificar a cicloadição à porfirina, sendo a temperatura um factor a ter em conta. Desta forma, evaporámos o clorobenzeno e repetimos a reacção utilizando um banho a 250°C e 1,2,4-triclorobenzeno como solvente. A cromatografia de camada fina realizada à mistura reaccional, no final desta reacção, não mostrou uma alteração significativa. A análise dos espectros de massa e UV-Vis do produto obtido confirmou tratar-se da naftoporfirina **2.8**.

Tendo em conta os resultados obtidos, verificamos que utilizando este método não tiramos partido da geração do *o*-quinodimetano a baixa temperatura, uma vez que a cicloadição ocorre a temperaturas bastante superiores. Assim sendo, este método não se apresenta como uma via alternativa para a síntese de naftoporfirinas.

#### 2.2.6.2 GERAÇÃO DO *o*-QUINODIMETANO A PARTIR DE UMA SULTINA

A benzossultina **1.9** é um bom precursor do *o*-benzoquinodimetano uma vez que este se forma a cerca de 80°C e não produz subprodutos orgânicos ou inorgânicos, excepto o dióxido de enxofre.<sup>28</sup> Apesar dos resultados obtidos com o tetrabromo-*o*-xileno **1.5** serem algo desanimadores, decidimos experimentar a síntese de clorinas utilizando a benzossultina.

A síntese<sup>28</sup> da sultina **1.9** foi iniciada dissolvendo  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno, hidroximetilsulfinato de sódio (rongalite) e brometo de cetiltributilamónio (sal quaternário de uma amina, utilizado como catalisador) em DMF. A suspensão resultante foi colocada a reagir, sob agitação, durante 3 horas num banho de gelo. Por cromatografia de camada fina (TLC) da mistura reaccional verificámos a formação de produtos e o consumo de todo o reagente de partida. A sultina formada foi purificada por cromatografia em coluna, obtendo-se, após evaporação do eluente, um óleo amarelo. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H deste óleo está de acordo com a bibliografia<sup>117</sup> publicada. Na zona alifática do espectro verificamos os quatro dupletos devidos aos quatro prótons alifáticos, sendo os dois dupletos com menor desvio químico ( $\delta$  3.52 e 4.38 ppm) devidos aos prótons do grupo CH<sub>2</sub> adjacente ao átomo de



enxofre e os outros ( $\delta$  4.93 e 5.26 ppm) devidos ao CH<sub>2</sub> adjacente ao átomo de oxigénio.

Depois de sintetizada, a benzossultina foi colocada a reagir com a TPP, utilizando tolueno como solvente. Após 5 horas de reacção, sob agitação e em refluxo, verificámos por TLC que toda a sultina tinha sido consumida mas quase não se tinham formado produto. Esta experiência veio confirmar a importância da temperatura na reacção de cicloadição da TPP com o *o*-benzoquinodimetano.

### 2.2.6.3 UTILIZAÇÃO DE UM COMPLEXO PORFIRÍNICO COMO DIENÓFILO

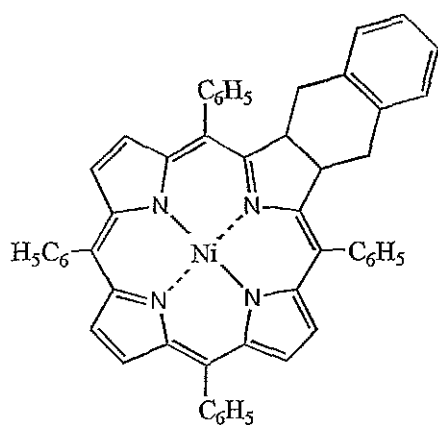
Como foi referido na secção 1.1, nas reacções de Diels-Alder a complementaridade electrónica entre o dieno e o dienófilo é um factor muito importante para o sucesso da cicloadição. No decorrer deste trabalho verificámos que a presença de grupos substituintes “sacadores” de electrões na porfirina melhora o rendimento da cicloadição com o *o*-benzoquinodimetano. Esta melhoria deve-se à diminuição da densidade electrónica na periferia do macrociclo provocada por estes substituintes.

A utilização de complexos porfirínicos pode ser uma forma de controlar a densidade electrónica na periferia do macrociclo. A presença de um átomo metálico electronegativo induz uma menor densidade electrónica no macrociclo, sendo este efeito mais acentuado na utilização de complexos de estanho (IV). A utilização destes complexos não é vantajosa caso se pretenda uma descomplexação posterior da porfirina pois, para tal, seriam necessárias condições rigorosas, o que poderia provocar uma diminuição da quantidade de composto livre obtido.<sup>118</sup> Apesar de não ser muito electronegativo, utilizámos o níquel como metal complexante da porfirina devido à facilidade de formação do complexo e de uma possível descomplexação posterior.

A extrusão de SO<sub>2</sub> da benzossulfona **1.8** foi realizada na presença do complexo de níquel da TPP, seguindo o procedimento geral já descrito para este tipo de cicloadição. Depois de terminada a reacção, separámos os componentes da mistura reaccional por cromatografia em coluna. Depois de eluído o solvente da reacção,

eluímos a porfirina de partida que não reagiu, seguida de uma fracção que apresentava uma coloração verde, tanto na coluna como em solução, pelo que esperávamos trata-se da clorina complexada. Esta fracção foi purificada por TLC preparativa, tendo-se verificado que o composto maioritário apresentava uma cor verde, tendo-se posteriormente confirmado que se tratava da clorina **2.22**. No entanto, além desta clorina verificámos a presença de várias outras fracções (a maioria com  $R_f$  superior à fracção maioritária) tendo a proximidade de polaridades dificultado a obtenção de fracções puras. Como pretendíamos verificar se ocorria uma melhoria no rendimento da clorina, não tentámos nova purificação dessas pequenas fracções.

Ainda durante a separação por cromatografia em coluna eluímos uma terceira fracção, mais polar. O seu espectro de UV-Vis indicava que se tratava maioritariamente de uma porfirina livre, o que nos levou a pensar que nas condições reaccionais utilizadas teria também ocorrido a descomplexação da porfirina de partida. A purificação desta fracção, por TLC preparativa, confirmou a presença de TPP e ainda de uma pequena quantidade de naftoporfirina **2.4a** e de clorina **2.2a** formadas pela cicloadição entre a TPP e o *o*-benzoquinodimetano.

**2.22**

De um modo geral, no espectro de UV-Vis de um complexo de clorina verifica-se que, tal como a sua forma livre, a banda de absorção a maior comprimento de onda é preponderante relativamente às outras bandas Q. Dependendo da electronegatividade do metal, pode-se verificar um deslocamento para o azul, tanto de Soret como das bandas Q. Outra característica destes complexos, relativamente às clorinas livres, é o

desaparecimento da banda Q a menor comprimento de onda.<sup>106</sup> Comparando o espectro de UV-Vis do complexo isolado por TLC preparativa (Figura 12) com o da clorina **2.2a** (Figura 4 na página 38) observamos estas características gerais. A estrutura **2.22** foi confirmada pelo espectro de massa desta fração, no qual se verificou a presença do pico a  $m/z$  774 devido ao ião molecular. Tal como nas outras clorinas sintetizadas, neste espectro também está presente o pico devido ao ião  $[M-C_8H_8]^+$  formado através de uma reacção de retro-Diels-Alder (ver Esquema 14 na página 46).

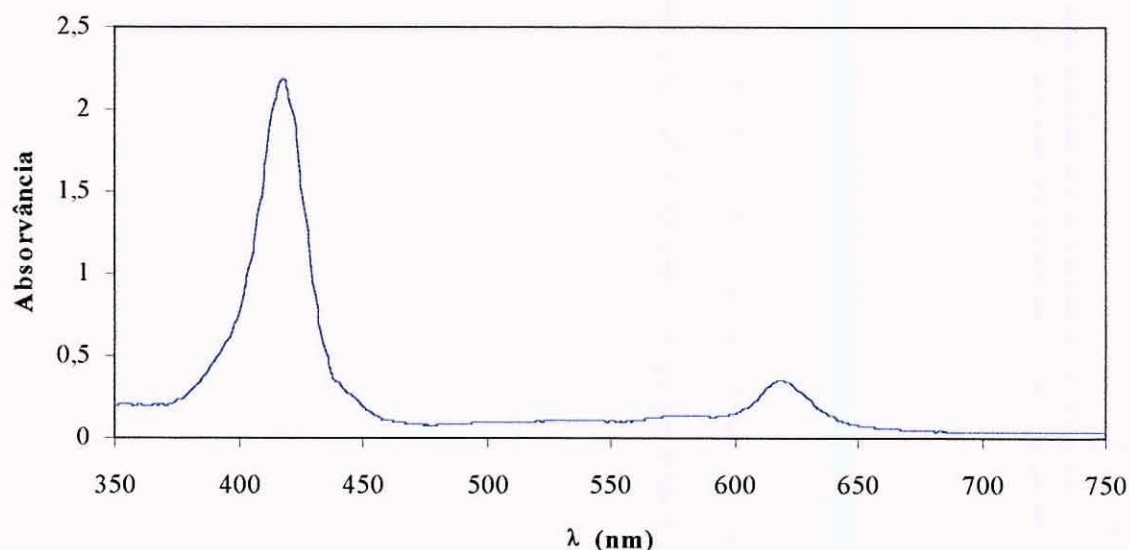


Figura 12- Espectro de UV-Vis da clorina **2.22**, obtida na cicloadição entre o complexo de níquel da TPP e o *o*-benzoquinodimetano.

No espectro de RMN de  $^1H$  da clorina **2.22**, a ausência de sinais a desvios químicos negativos confirma tratar-se de um complexo. A ocorrência da cicloadição é confirmada pela presença, a cerca de 2,5 ppm, dos dois duplos dupletos devidos aos quatro prótons benzílicos. Ao contrário do verificado no espectro de  $^1H$  da clorina **2.2a**, obtida a partir da TPP, o duplo duplete devido aos prótons H-2<sup>1-trans</sup> e H-2<sup>6-trans</sup> surge agora com maior desvio químico que o devido aos prótons H-2<sup>1-cis</sup> e H-2<sup>6-cis</sup> uma vez que a maior constante de acoplamento  $^3J$ , devida a um acoplamento “*trans*” com os prótons H-2 e H-3, surge no duplo duplete com maior desvio químico. Outros sinais também evidenciam a ocorrência da cicloadição, nomeadamente o multipletto a cerca

de 5 ppm devido aos dois prótons H-2 e H-3 e os dois duplos dupletos a cerca de 7 ppm devidos ao grupo C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Neste espectro também se verifica o padrão de sinais devidos aos prótons β-pirrólicos, que verificamos ser característico neste tipo de clorinas simétricas por nós sintetizadas, em que o singuleto devido aos prótons H-12,13 tem um deslocamento químico intermédio entre os dupletos devidos aos pares de prótons H-7,18 e H-8,17.

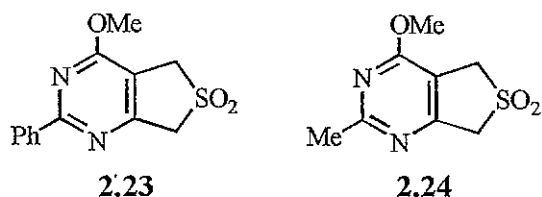
Com esta experiência verificamos que o uso do complexo de níquel da TPP na cicloadição com o *o*-benzoquinodimetano não provoca uma melhoria no rendimento da obtenção da respectiva clorina relativamente à reacção com a respectiva porfirina livre. Na cicloadição com a TPP livre obtivemos, relativamente à porfirina consumida, 26% de clorina 2.2, enquanto que usando o seu complexo de níquel obtivemos apenas 14% de clorina 2.22. Durante esta reacção também ocorreu a descomplexação do complexo de níquel, formando-se TPP (57%) que por sua vez também reagiu com o *o*-quinodimetano do meio reaccional tendo-se formado também a naftoporfirina 2.4 e a clorina 2.2, com um rendimento de 4% e 3% relativamente ao complexo consumido.

### 2.3 REACÇÃO DE CICLOADIÇÃO ENTRE *meso*-ARILPORFIRINAS E PIRIMIDINO-*o*-QUINODIMETANOS

Neste trabalho debruçámo-nos principalmente em cicloadições de Diels-Alder entre porfirinas e o *o*-benzoquinodimetano. No entanto, também realizámos algumas cicloadições com *o*-heteroquinodimetanos, obtendo-se aductos porfirínicos heterocíclicos.

Apesar da grande variedade de *o*-quinodimetanos conhecidos, neste trabalho utilizámos unicamente pirimidino-*o*-quinodimetanos. Estes, tal como o *o*-benzoquinodimetano, foram gerados *in situ* a partir da sulfona correspondente. O método de síntese utilizado para a realização das reacções é semelhante ao utilizado para a geração do *o*-benzoquinodimetano. No entanto, devido à maior facilidade de geração destes dienos heterocíclicos, o tempo de extrusão foi reduzido para 3 horas.

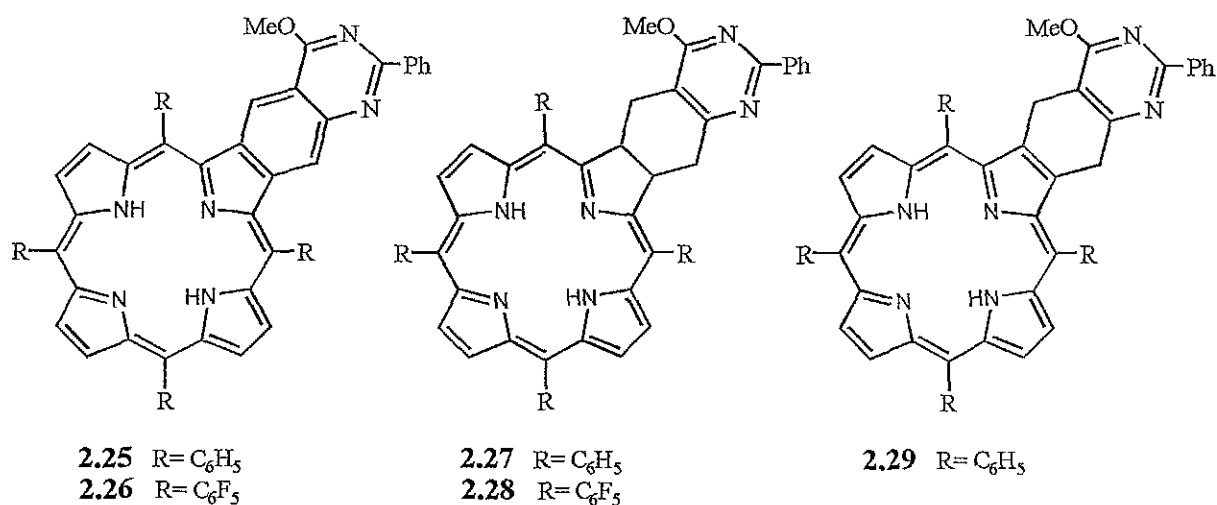
As porfirinas utilizadas foram a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina, a TPP, e a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, tendo-se realizado a cicloadição das duas primeiras porfirinas com a sulfona **2.23** e a terceira com a sulfona **2.24**.



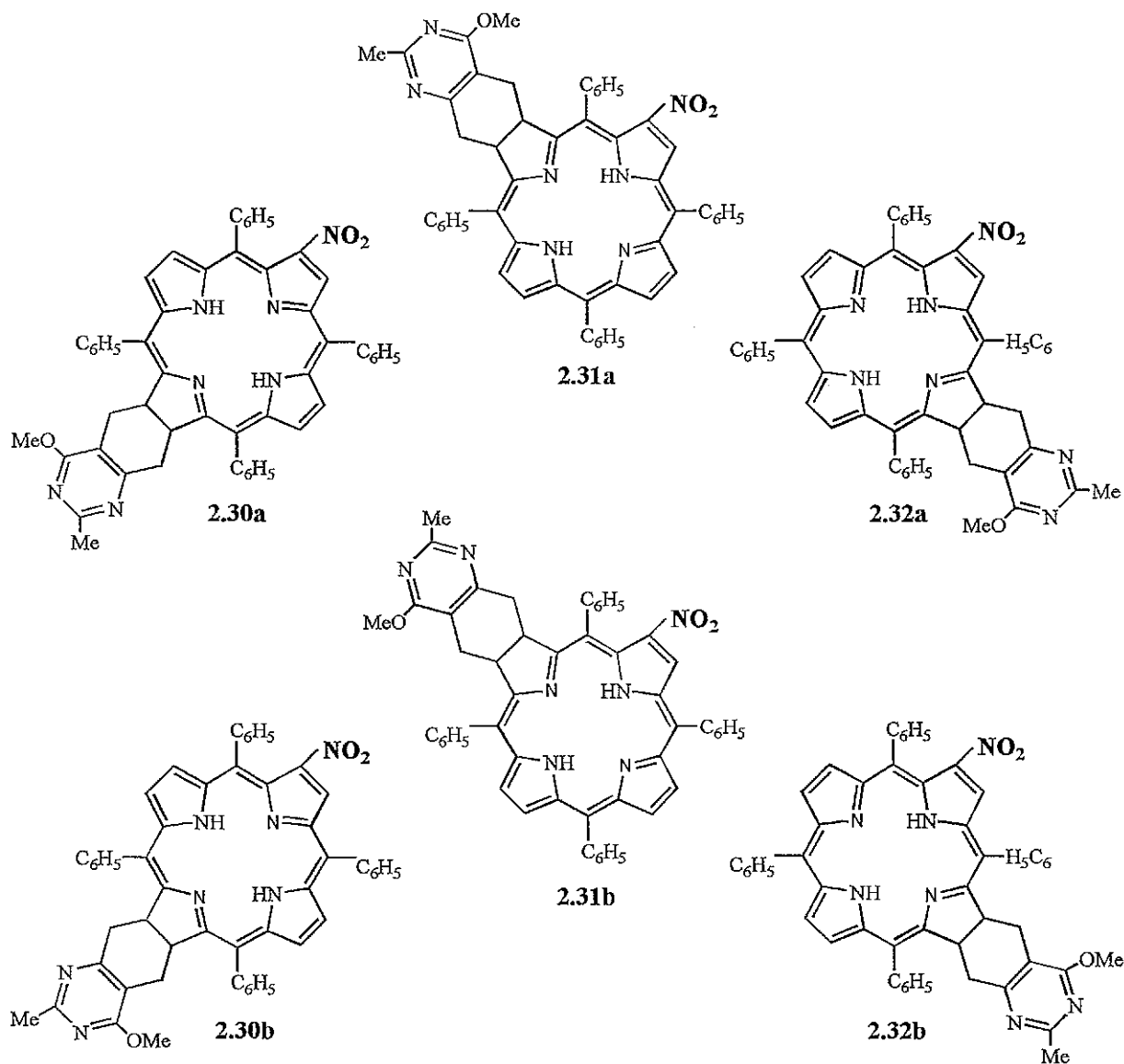
A reacção entre a TPP e a sulfona **2.23** foi iniciada utilizando 2 equivalentes desta sulfona. Após 3 horas de reacção verificámos, por TLC, que toda a sulfona tinha sido consumida e que se tinha formado apenas uma pequena quantidade de produto. Adicionámos então mais 2 equivalentes de sulfona à mistura reaccional, continuando a o refluxo por mais três horas. Depois de arrefecida a mistura reaccional, procedemos aos já habituais processos de separação por coluna e TLC preparativa. Neste último processo cromatográfico foi possível isolar três novas fracções, todas com uma mobilidade bastante inferior à da TPP.

As fracções recolhidas foram caracterizadas por UV-Vis. A fracção com maior  $R_f$  em sílica, apresentava um espectro semelhante ao apresentado pelas naftoporfirinas já descritas, com um desvio da Soret ( $\lambda_{\max}$  441 nm) para o vermelho relativamente à Soret da TPP ( $\lambda_{\max}$  416 nm). O espectro de massa desta fracção permitiu confirmar que se tratava da quinazolinoporfirina **2.25**, observando-se os picos a  $m/z$  822 e 823 devidos ao respectivo ião molecular e ião  $[M+H]^+$ . O espectro de UV-Vis realizado à fracção com menor  $R_f$  é semelhante ao da TPP o que, por comparação com o observado nas cicloadições com o *o*-benzoquinodimetano, indicava tratar-se da di-hidroquinazolinoporfirina **2.29**. Esta estrutura foi confirmada pelo espectro de massa desta fracção, no qual se verificam os picos a  $m/z$  824 e 825 devidos ao ião molecular e ao ião  $[M+H]^+$ , respectivamente. Com um  $R_f$  ligeiramente inferior ao da quinazolinoporfirina, surge a fracção principal, a clorina **2.27**. No seu espectro de UV-Vis verificamos a preponderância da banda a cerca de 650 nm característica das clorinas.

A reacção entre a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina e a sulfona **2.23** foi realizada em condições semelhantes às utilizadas na reacção com a TPP. A purificação por TLC preparativa do material porfirínico obtido nesta reacção permitiu isolar a clorina **2.28**, como produto principal, e ainda a quinazolinoporfirina **2.26**. É de referir que, ao contrário da cicloadição entre esta porfirina com o *o*-benzoquinodimetano, nesta reacção ocorreu a desidrogenação da clorina, formando-se **2.26**, e não se isolou nenhum composto resultante de uma bis-adição do *o*-quinodimetano à porfirina.



Da reacção entre a sulfona **2.24** e a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina podem resultar vários produtos. O ataque do *o*-quinodimetano pode ocorrer no anel pirrólico que contém o grupo NO<sub>2</sub> ou no anel oposto ou ainda nos dois anéis adjacentes ao que contém o substituinte (ver reacção desta porfirina com o *o*-benzoquinodimetano). Além disso, devido à assimetria do pirimidino-*o*-quinodimetano, para cada uma destas posições podem resultar duas clorinas isoméricas. A seguir apresentam-se as estruturas das 6 possíveis clorinas nitradas; não está indicada a estrutura dos compostos resultantes da reacção no anel com o grupo NO<sub>2</sub> pois levaria à eliminação de HNO<sub>2</sub>.



A reacção entre a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e a sulfona **2.24** foi realizada seguindo um procedimento semelhante ao já descrito. O material porfirínico foi purificado por cromatografia em coluna e por TLC preparativa. Além da porfirina de partida não consumida, foi possível isolar e identificar as duas clorinas mais abundantes. Em sílica, as duas clorinas apresentavam uma mobilidade muito inferior à porfirina de partida, mas os seus  $R_f$  eram muito semelhantes, o que obrigou à realização de várias purificações. Nas placas de TLC preparativa também se verificou a presença de uma série de pequenas fracções, com  $R_f$  superiores à porfirina de partida, mas não foi possível obter fracções puras para uma correcta identificação dos compostos.

Os espectros de  $^1\text{H}$  das clorinas isoladas são muito semelhantes e a comparação com os espectros das clorinas obtidas na reacção da mesma porfirina com o *o*-benzoquinodimetano indicam que a cicloadição ocorreu no anel pirrólico oposto ao que contém o grupo nitro. Desta forma, a estrutura atribuída a estas duas clorinas é a **2.30a** e **2.30b**, não se podendo, com base nestes espectros, dizer qual das estruturas corresponde a cada fracção.

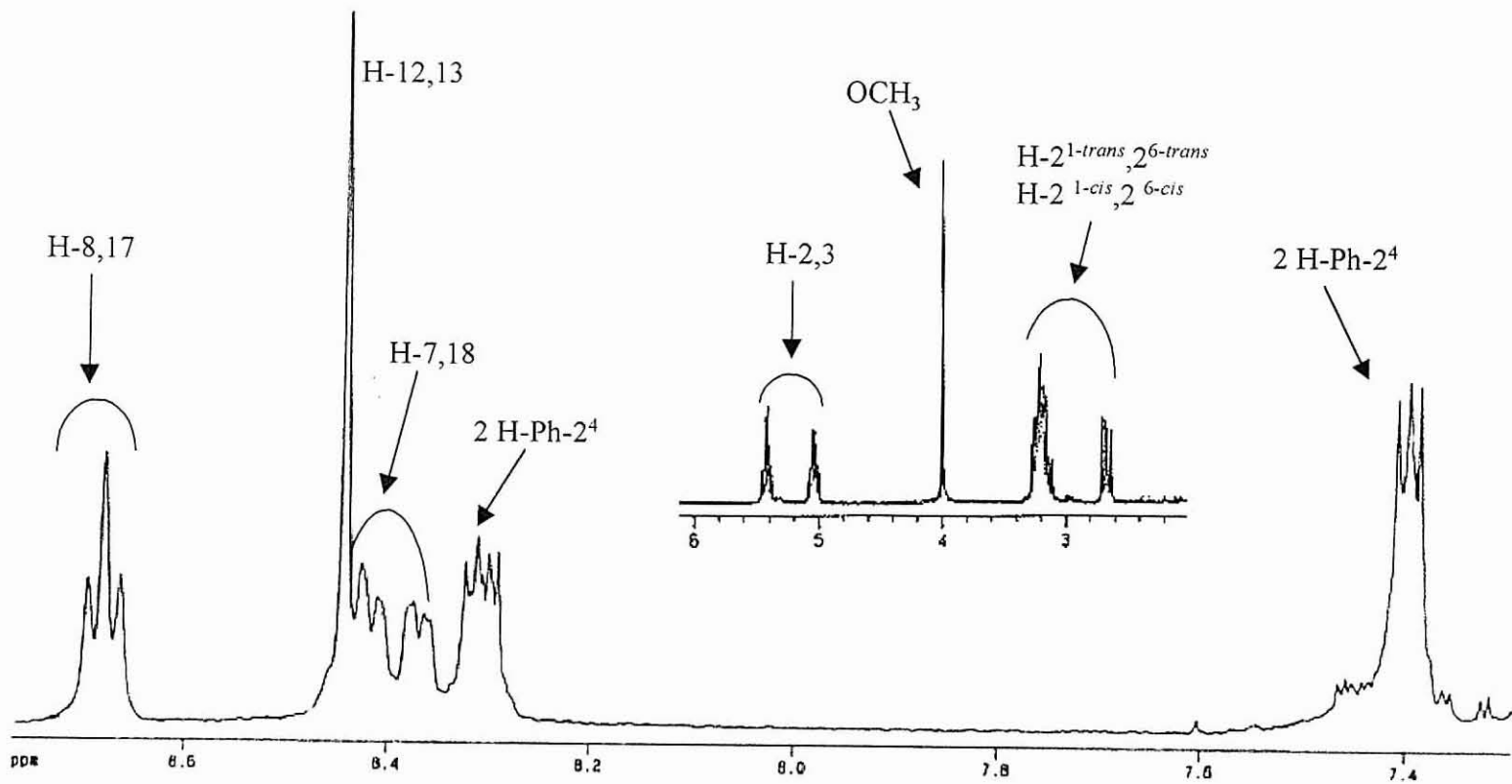
Ao realizar a purificação das clorinas **2.30**, em TLC preparativa, verificámos a presença de um grande número de pequenas fracções mais polares, o que tornou impossível verificar se as clorinas **2.31** ou **2.32** se tinham, ou não, formado durante a reacção.

### 2.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

Como era de esperar, os espectros de UV-Vis dos aductos obtidos com os *o*-quinodimetanos heterocíclicos apresentam características semelhantes aos dos seus análogos não-heterocíclicos uma vez que, comparativamente, não se provocaram alterações significativas na via de deslocalização dos macrociclos.

A introdução do grupo tetra-hidroquinazolina no macrociclo torna o aducto não simétrico, o que provoca algumas alterações nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  relativamente às respectivas clorinas com anéis exoporfirínicos não heterocíclicos (comparar os sinais devidos aos prótons alifáticos e  $\beta$ -pirrólicos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  presentes nas Figura 6, página 42, e Figura 13). Os ambientes químicos dos prótons H-2 e H-3 são diferentes pelo que, a cerca de 5 ppm, se observam dois multipletos diferenciados devidos a estes dois prótons. Também nos sinais devidos aos prótons ligados aos carbonos C-2<sup>1</sup> e C-2<sup>6</sup> se verificam alterações. Este prótons também provocam dois multipletos: o sinal com menor desvio químico é devido a um só próton, enquanto que o outro sinal é devido aos restantes três prótons.



Figura 13- Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina 2.28 (página 76).

A não existência de simetria na estrutura das clorinas **2.27** e **2.28**, provoca também algumas alterações na zona do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  devida aos prótons  $\beta$ -pirrólicos ligados a carbonos com hibridação  $\text{sp}^2$ . Nesta zona do espectro já não se obtêm apenas dois dupletos para os prótons H-7,18 e H-8,17, mas sim sinais diferenciados. O sinal devido aos prótons H-12,13 mantém-se como um singuleto, talvez devido a estes prótons estarem mais distanciados do grupo quinazolina, o qual está na origem da assimetria destas clorinas. No espectro da clorina **2.27**, os sinais devidos ao grupo fenilo ligado ao anel pirimidínico foram facilmente identificados por comparação com o espectro da clorina **2.28** (Figura 13), pois nesta os grupos fenilo nas posições *meso* do macrociclo não possuem prótons.

As clorinas **2.27** e **2.28** também foram caracterizadas por RMN de  $^{13}\text{C}$ . Uma vez que estas moléculas não são simétricas, entre 24.7 e 53.2 ppm verificamos, além do sinal devido ao grupo metoxilo, os quatro sinais devidos aos carbonos C-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3 com hibridação  $\text{sp}^3$ . Na região entre 110 e 170 ppm surgem os carbonos com hibridação  $\text{sp}^2$ , surgindo quase todos os sinais resolvidos. Devemos no entanto referir que, tal como na clorina **2.5**, os sinais provocados pelos carbonos ligados a átomos de flúor não surgem resolvidos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **2.28**.

Tal como verificámos na reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com o *o*-benzoquinodimetano, a identificação das clorinas só foi possível pela análise dos espectros de massa e de RMN de  $^1\text{H}$  uma vez que, devido à presença do grupo nitro, os espectros de UV-Vis não exibem o padrão característico das clorinas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das duas clorinas evidenciam a redução do macrociclo na ligação C12-C13 visto que, tal como na clorina **2.12** obtida na cicloadição entre o *o*-benzoquinodimetano e a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, também se verifica o acoplamento em  $^4J$  entre os N-H e os prótons  $\beta$ -pirrólicos (ver secção 2.2.3.1); uma pequena diferença de desvio químico entre os dois singuletos devidos aos N-H ( $\Delta\delta = 0.02$  e  $0.03$  ppm para a clorina maioritária e minoritária, respectivamente); e um padrão de sinais devidos aos prótons  $\beta$ -pirrólicos muito semelhante ao obtido no espectro da clorina **2.12** (comparar Figura 11, página 59, e Figura 14). Como se pode verificar na Figura 14, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das duas clorinas obtidas nesta reacção apresentam apenas ligeiras diferenças na região de elevada frequência. Estas

alterações surgem nomeadamente ao nível dos sinais devidos aos prótons  $\beta$ -pirrólicos, em que os desvios químicos dos duplos dupletos se encontram mais ou menos próximos, e ao nível dos prótons mais desprotegidos dos grupos fenilo das posições *meso*.

Tal como verificado nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das clorinas **2.27** e **2.28**, também nos espectros das clorinas **2.30a** e **2.30b** estão presentes os dois multipletos a cerca de 5 ppm devidos aos prótons do macrociclo H-2 e H-3. De igual forma, também estão presentes os dois sinais a cerca de 3 ppm, devidos aos quatro prótons ligados aos carbonos C-12<sup>1</sup> e C-12<sup>6</sup>. Destes sinais, o sinal com menor desvio químico é um duplo duplete devido a um só próton e o outro um multipletos devido aos outros três prótons.

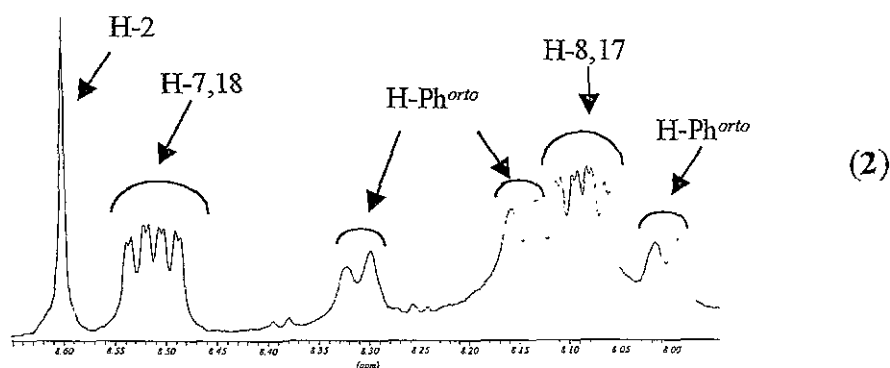
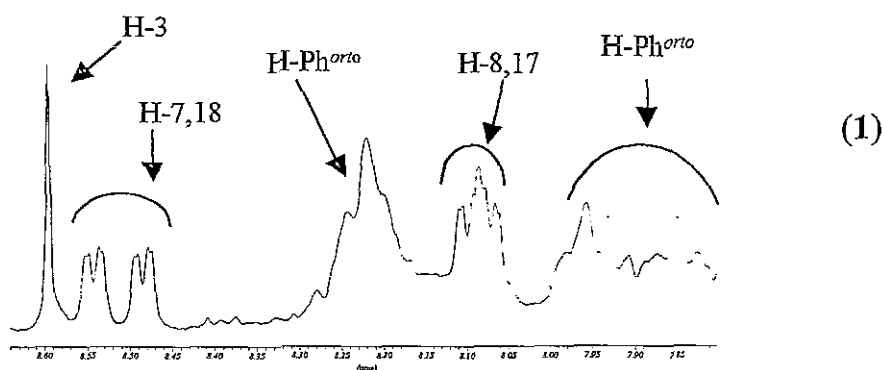


Figura 14- Região de alta frequência dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das clorinas nitradas **2.30a** e **2.30b**: (1) espectro da clorina maioritária; (2) espectro da clorina minoritária.

## 2.4 CONCLUSÕES

O trabalho realizado durante esta dissertação permitiu-nos chegar às seguintes conclusões:

- As *meso*-tetraarilporfirinas reagem, como dienófilos, com *o*-quinodimetanos originando aductos de Diels-Alder.

- Na reacção entre *meso*-tetraarilporfirinas e o *o*-benzoquinodimetano, gerado *in situ* por extrusão térmica de SO<sub>2</sub> do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno, obtêm-se como produtos principais as 2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirinas (clorinas). Obtêm-se também os produtos resultantes da sua desidrogenação: as 2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidronafto[2,3-*b*]porfirinas e as nafto[2,3-*b*]porfirinas.

- Quando a cicloadição é efectuada entre o *o*-benzoquinodimetano e a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina, além da monoadição, verifica-se também a bis-adição formando-se duas bacterioclorinas diastereoméricas.

- A temperatura a que é gerado o *o*-quinodimetano é extremamente importante: quando este é gerado a cerca de 250°C (a partir da benzossulfona) a cicloadição ocorre com rendimentos moderados; quando ele é gerado a uma temperatura inferior a 100°C (a partir da benzossultina ou do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabomo-*o*-xileno) a cicloadição não ocorre ou dá-se em pequena extensão.

- Ao contrário do esperado, a reacção dos *o*-quinodimetanos com a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina não é regiosselectiva; nesta reacção não se verifica uma melhoria significativa dos rendimentos.

- As *meso*-diarilporfirinas apresentam um comportamento idêntico ao das *meso*-tetraarilporfirinas na reacção com o *o*-benzoquinodimetano.

- Os *o*-quinodimetanos heterocíclicos também reagem com as porfirinas permitindo a síntese de clorinas com anéis heterocíclicos fundidos.

### 3 TRABALHO EXPERIMENTAL

3.1	REAGENTES E EQUIPAMENTO.....	84
3.2	SÍNTESE DO 2,2-DIÓXIDO DE 1,3-DI-HIDROBENZO[ <i>c</i> ]TIOFENO.....	85
3.3	REACÇÃO DO <i>o</i> -BENZOQUINODIMETANO COM <i>meso</i> -ARILPORFIRINAS.....	86
3.4	EXPERIÊNCIAS REALIZADAS NA TENTATIVA DE MELHORAR OS RENDIMENTOS DAS REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO.....	101
3.5	REACÇÃO DE PIRIMIDINO- <i>o</i> -QUINODIMETANOS COM DIENÓFILOS PORFIRÍNICOS.....	105

### 3 TRABALHO EXPERIMENTAL

#### 3.1 REAGENTES E EQUIPAMENTO

- Os reagentes comerciais foram utilizados sem qualquer purificação prévia.

- Os solventes comerciais como o éter de petróleo, o diclorometano e o clorofórmio utilizados nas operações de purificação e em algumas reacções de síntese foram destilados e passados previamente por uma coluna com óxido de alumínio neutro (Merck).

- A evolução das reacções foi seguida por TLC, usando pequenas folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 (Merck). Para verificar a presença de compostos não corados, como por exemplo as sulfonas, foram usadas folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 com indicador fluorescente a 254 nm (Merck).

- As cromatografias de camada fina preparativas foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 G (Merck), com uma espessura de 0.5 mm.

- Para as cromatografias em coluna utilizou-se sílica gel 60 (Merck) com granulometria 0.063-0.200 mm.

- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho eléctrico Reichert Thermovar e não foram corrigidos.

- Os espectros de massa foram realizados num espectrómetro VG AutoSpec-Q, operando a 70 eV, tendo sido obtidos a partir de soluções dos compostos em

clorofórmio. O método de ionização utilizado foi o FAB<sup>+</sup>, usando como matriz 3-NBA.

- Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registados num espectrómetro Brucker AMX 300, operando a 300 e a 75 MHz, respectivamente. Como solvente foi utilizado clorofórmio deuterado e como padrão o tetrametilsilano. Os desvios químicos estão indicados na escala  $\delta$  (TMS = 0 ppm). As constantes de acoplamento, *J*, estão em Hz.

### 3.2 SÍNTESE DO 2,2-DIÓXIDO DE 1,3-DI-HIDROBENZO[*c*]TIOFENO

**Nota:** A síntese do tio-éter **2.1** deve ser realizada no nicho devido à natureza lacrimogénea do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno utilizado.

A uma solução de sulfureto de sódio nona-hidratado (6.82 g; 28.4 mmol) em etanol a 95% (300 ml) foi adicionada, gota-a-gota, uma solução de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno **1.21** (5.00g; 18.9 mmol) em etanol a 95% (50 ml). A mistura foi colocada à temperatura ambiente, e em agitação, durante 2 horas.

Finda a reacção, a mistura reaccional foi filtrada, lavando-se os polímeros com etanol. A água-mãe foi evaporada a pressão reduzida, sendo depois diluída com água (100 ml) e extraída com ciclo-hexano (4 x 25 ml). Por evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo claro (tio-éter **2.1**).

O 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **2.1** obtido, e sem qualquer outra purificação, foi dissolvido em clorofórmio (150 ml) e oxidado com uma mistura de Oxone<sup>®</sup> (29 g; 2.5 equiv.) e alumina desactivada (18.9 g). A alumina foi desactivada adicionando 10 ml de água destilada a 50 g de alumina, agitando de seguida esta mistura até obter um sólido homogéneo. Colocou-se a mistura reaccional a refluxar durante 4 horas. Terminada a reacção, os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio e por fim com acetona. Depois de evaporado o solvente da água-mãe,

procedeu-se à purificação da sulfona por cromatografia em coluna, utilizando diclorometano como eluente.

O sólido obtido (2.29 g; 72% a partir do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno utilizado) foi recristalizado em diclorometano/hexano tendo-se obtido cristais brancos em forma de agulha que fundem a 152-153°C (lit.<sup>105</sup> 150-151°C).

RMN <sup>1</sup>H: 4.35 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.29-7.38 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

### 3.3 REACÇÃO DO *o*-BENZOQUINODIMETANO COM *meso*-ARILPORFIRINAS

Método geral:

Num balão de fundo redondo, dissolvemos a porfirina (~20 mg) e a benzossulfona **1.8** (10 equiv.) em 1,2,4-triclorobenzeno (4 ml). A mistura reaccional foi mantida, sob agitação e em atmosfera de azoto, num banho a 250°C durante 6 horas. A mistura reaccional foi deixada arrefecer, sendo então realizada uma cromatografia de camada fina (TLC) para verificar como decorreu a reacção. A sua eluição tem que ser iniciada com a utilização de éter de petróleo como eluente para separar o 1,2,4-triclorobenzeno do material porfirínico, utilizando-se então o eluente apropriado para separar os vários componentes da mistura reaccional.

Depois de uma separação prévia por coluna, procedeu-se à purificação das várias fracções por TLC preparativa utilizando para tal os eluentes apropriados. Os vários compostos foram retirados da sílica com clorofórmio, sendo, por fim, evaporado o solvente a pressão reduzida. Depois de purificados os vários compostos, estes foram caracterizados por espectrofotometria de UV-Vis, espectrometria de massa e de RMN.



### 3.3.1 REACÇÃO DA 5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

A extrusão de SO<sub>2</sub> da sulfona **1.8** na presença de TPP foi realizada segundo o procedimento acima descrito, tendo-se utilizado 20.1 mg (0.0327 mmol) de TPP e 10 equiv. (55 mg) de benzossulfona. Esta mistura reaccional foi mantida, em agitação e sob atmosfera de azoto, durante 6 horas. O banho utilizado estava a 250°C. Decorrido o tempo referido, a mistura reaccional foi arrefecida e procedeu-se à separação dos vários componentes por cromatografia em coluna. Nesta cromatografia, depois de retirado o 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, eluímos uma primeira fracção utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (3:1), seguida de uma segunda fracção utilizando diclorometano como eluente.

A primeira fracção retirada da coluna foi purificada em TLC preparativa. Utilizando uma mistura de éter de petróleo com 3% acetato de etilo, foi possível isolar a naftoporfirina **2.4a** (1.8 mg; 19% relativamente à TPP consumida) e a TPP (12.1 mg; recuperação 60%) que não reagiu. A naftoporfirina (fracção castanha) apresenta um R<sub>f</sub> apenas ligeiramente superior ao da TPP. A segunda fracção obtida na cromatografia em coluna foi purificada em TLC preparativa utilizando como eluente uma mistura de 30% de diclorometano em éter de petróleo. Nesta cromatografia obtivemos a clorina **2.2a** (2.4 mg; 26% relativamente à TPP consumida) e a di-hidronaftoporfirina **2.3a** (1.8 mg; 19% relativamente à TPP consumida). A clorina apresentava, em sílica, uma coloração verde e um R<sub>f</sub> superior ao da di-hidronaftoporfirina, que por sua vez apresentava uma coloração rosa.

#### 5,10,15,20-tetrafenil-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.2a**

A clorina **2.2a** foi cristalizada em diclorometano/hexano e os seus cristais não fundem até aos 300°C.

RMN <sup>1</sup>H: -1.59 (s, 2H, NH), 2.62 (dd, 2H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, *J* 8.3 e 14.2), 2.80 (dd, 2H, H-2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-cis</sup>, *J* 5.8 e 14.2), 5.32 (m, 2H, H-2,3), 6.76, 6.89 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>,

$J$  3.4 e 5.3), 7.63-7.85 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 7.99-8.27 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.29 (d, 2H, H-7,18,  $J$  5.0), 8.40 (s, 2H, H-12,13), 8.56 (d, 2H, H-8,17,  $J$  5.0).

**RMN** <sup>13</sup>C: 33.3, 48.0, 112.6, 122.5, 124.0, 126.1, 126.8, 127.4, 127.6, 127.8, 128.3, 131.9, 132.2, 133.9, 134.3, 135.3, 138.9, 141.1, 142.0, 142.3, 152.5, 168.0.

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 420 (100%; Soret), 521 (10.8%), 551 (9.0%), 559 (6.6%), 653 (15.2%).

**EM:** 719 [M + H]<sup>+</sup>, 718 [M]<sup>+</sup>, 614 [M - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

### 5,10,15,20-tetrafenil-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.3a**

**RMN** <sup>1</sup>H: -2.78 (s, 2H, NH), 4.13 (s, 4H, H-2<sup>1a</sup>,2<sup>1b</sup>,2<sup>6a</sup>,2<sup>6b</sup>), 7.02, 7.17 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>,  $J$  3.3 e 5.5), 7.71-7.90 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 8.13-8.23 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.67, 8.77 (2d, 4H, H-7,8,17,18,  $J$  4.8), 8.85 (s, 2H, H-12,13).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 401 sh, 418 (100%; Soret), 516 (7.7%), 552 sh, 587 (3.3%), 643 (2.5%).

**EM:** 717 [M + H]<sup>+</sup>, 716 [M]<sup>+</sup>.

### 5,10,15,20-tetrafenilnafto[2,3-*b*]porfirina, **2.4a**

A naftoporfirina **2.4a** foi cristalizada em diclorometano/hexano, obtendo-se cristais pretos que não fundem até 300°C.

**RMN** <sup>1</sup>H: -2.33 (s, 2H, NH), 7.43 (s, 2H, H-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>), 7.50, 7.71 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>,  $J$  3.2 e 6.2), 7.74-8.00 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 8.20-8.23 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.66 (s, 2H, H-12,13) 8.76, 8.85 (2d, 4H, H-7,8,17,18,  $J$  4.9).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 419 (27.2%), 442 (100%; Soret), 525 (8.6%), 555 sh, 606 (3.6%), 662 (2.7%).

**EM:** 715 [M + H]<sup>+</sup>, 714 [M]<sup>+</sup>.

### 3.3.2 REACÇÃO ENTRE O *o*-BENZOQUINODIMETANO E 5,10,15,20-TETRA(METOXIFENIL)PORFIRINAS

A reacção de cicloadição entre a 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirina (28.5 mg; 0.0388 mmol) e o *o*-benzoquinodimetano foi iniciada utilizando-se 2,4 equiv. (15.7 mg) de benzossulfona **1.8**. A reacção ocorreu segundo as condições reaccionais descritas no método geral. Após 6 horas de refluxo, adicionou-se mais 2,4 equiv. de benzossulfona à mistura reaccional, deixando a reacção evoluir por mais 6 horas. Depois de arrefecida a mistura reaccional, esta foi colocada no topo de uma coluna com sílica. Após a eluição do 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, o material porfirínico foi eluído utilizando, primeiro, uma mistura de diclorometano e éter de petróleo (1:1) e depois clorofórmio. As fracções recolhidas foram então purificadas por TLC preparativa. A primeira fracção recolhida da coluna foi purificada utilizando uma mistura de 40% de diclorometano em éter de petróleo. Esta cromatografia permitiu isolar a naftoporfirina **2.4b** (1.8 mg; 7% relativamente à porfirina consumida) que apresentava uma coloração castanha e, com um  $R_f$  ligeiramente inferior, a porfirina de partida (6.4 mg; recuperação 22%). Na purificação da segunda fracção recolhida na coluna, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e éter e petróleo (4:1), isolámos a clorina **2.2b** (1.7 mg; 7% relativamente à porfirina consumida), e a di-hidronaftoporfirina **2.3b** (0.8 mg; 3% relativamente à porfirina consumida). A fracção de clorina, que apresentava uma cor esverdeada, possuía um  $R_f$  superior ao da di-hidroporfirina.

A cicloadição de Diels-Alder entre a 5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)porfirina (30.8 mg; 0.0419 mmol) e o *o*-benzoquinodimetano foi realizada utilizando condições idênticas às já referidas para a 5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)porfirina. O processo de purificação utilizado foi semelhante ao referido, nomeadamente no que se refere aos eluentes utilizados nas várias cromatografias. Tal como nas reacções já descritas, também nesta cicloadição se recuperou o reagente de partida (15.1 mg; 49% de recuperação). Relativamente à porfirina consumida, obteve-se 6%

de clorina **2.2c** (1.1 mg), 8% de di-hidronaftoporfirina **2.3c** (1.5 mg) e 14% de naftoporfirina **2.4c** (2.5 mg).

5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.2b**

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.58 (s, 2H, NH), 2.62 (dd, 2H, H-2<sup>1-trans</sup>,2<sup>6-trans</sup>, *J* 7.8 e 14.1), 2.86 (dd, 2H, H-2<sup>1-cis</sup>,2<sup>6-cis</sup>, *J* 5.1 e 14.1), 4.06, 4.08 (2s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 5.32 (m, 2H, H-2,3), 6.79, 6.89 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.4 e 5.3), 7.16-7.39 (m, 8H, H-Ph<sup>meta</sup>), 7.88-8.17 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.27 (d, 2 H, H-7,18, *J* 5.0), 8.42 (s, 2H, H-12,13), 8.57 (d, 2H, H-8,17, *J* 5.0).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 424 (100%; Soret), 525 (12.3%), 553 (11.8%), 600 (9.2%), 653 (16.3%).

**EM:** 839 [M + H]<sup>+</sup>, 838 [M]<sup>+</sup>, 734 [M - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.3b**

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 420 (100%; Soret), 519 (7.5%), 554 (3.7%), 591 (3.1%), 648 (2.7%).

**EM:** 837 [M + H]<sup>+</sup>, 836 [M]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(*p*-metoxifenil)nafto[2,3-*b*]porfirina, **2.4b**

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.32 (s, 2H, NH), 4.10, 4.19 (2s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 7.30, 7.42 (2d, 8H, H-Ph<sup>meta</sup>, *J* 8.7), 7.52, 7.78 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.2 e 6.1), 7.59 (s, 2 H, H-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>), 8.12 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.67 (s, 2H, H-12,13), 8.77, 8.86 (2d, 4H, H-7,8,17,18, *J* 4.8).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 422 (32.9%), 445 (100%; Soret), 528 (10.8%), 558 sh, 607 (4.1%), 662 (2.4%).

**EM:** 835 [M + H]<sup>+</sup>, 836 [M]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.2c**

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.63 (s, 2H, NH), 2.68, 2.80 (2m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 3.92, 3.94, 3.97, 4.07 (4s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 5.36 (m, 2H, H-2,3), 6.79, 6.89 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.3 e 5.4), 7.28 (m, 2H, H-Ph), 7.53-7.87 (m, 14H, H-Ph), 8.33, 8.35 (2d, 2H, H-7,18, *J* 4.8), 8.44 (s, 2H, H-12,13), 8.60 (d, 2H, H-8,17, *J* 4.8).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 421 (100%; Soret), 519 (8.1%), 548 (6.1%), 599 (4.1%), 653 (13.1%).

**EM:** 839 [M + H]<sup>+</sup>, 838 [M]<sup>+</sup>, 734 [M - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.3c**

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.81 (s, 2H, NH), 3.97, 3.98 (2s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 4.24 (s, 4H, H-2<sup>1a</sup>, 2<sup>1b</sup>, 2<sup>6a</sup>, 2<sup>6b</sup>), 7.08, 7.20 (2dd, 2H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.3 e 5.4), 7.33, 7.43 (2m, 4H, H-Ph), 7.76-7.83 (m, 12H, H-Ph), 8.72, 8.81 (2d, 4H, H-7,8,17,18, *J* 4.5), 8.89 (s, 2H, H-12,13).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 415 (100%; Soret), 515 (8.7%), 544 sh, 587 (3.1%), 641 (1.9%).

**EM:** 837 [M + H]<sup>+</sup>, 836 [M]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(*m*-metoxifenil)nafto[2,3-*b*]porfirina, **2.4c**

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.38 (s, 2H, NH), 3.95, 3.99 (2s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 7.32-7.85 (m, 20H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup> e 16H-Ph), 7.58 (s, 2H, H-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>), 8.70 (s, 2H, H-12,13), 8.81, 8.89 (2d, 4H, H-7,8,17,18, *J* 5.1).

**RMN <sup>13</sup>C:** 55.5, 55.6, 113.6, 114.6, 115.7, 119.0, 120.2, 121.1, 124.5, 126.0, 126.5, 127.0, 127.4, 127.5, 127.7, 129.1, 129.5, 131.8, 133.3, 139.7, 143.3, 144.1, 158.0, 159.5.

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 419 (38.2%), 442 (100%; Soret), 525 (8.7%), 554 sh, 605 (3.3%), 661 (2.7%).

**EM:** 835 [M + H]<sup>+</sup>, 834 [M]<sup>+</sup>.

### 3.3.3 REACÇÃO ENTRE O *o*-BENZOQUINODIMETANO E A 5,10,15,20-TETRA(PENTAFLUOROFENIL)PORFIRINA

A reacção foi realizada segundo o procedimento já referido, utilizando 20.5 mg (0.021 mmol) de 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina e 10 equiv. (35.4 mg) de sulfona **1.8**. Depois de 6 horas de reacção, utilizando um banho a 250°C, deixámos arrefecer a mistura reaccional. Efectuámos então uma separação prévia dos componentes da mistura reaccional, utilizando para tal a cromatografia em coluna. Depois de retirado o 1,2,4-triclorobenzeno, eluímos a porfirina de partida que não reagiu (7.7 mg; recuperação 37%) utilizando uma mistura de éter de petróleo com 15% de diclorometano. O restante material porfirínico foi eluído com diclorometano.

Na purificação, por TLC preparativa, da fracção que continha os produtos da reacção utilizámos inicialmente uma mistura de éter de petróleo com 20% de diclorometano e obtivemos duas fracções, cujos espectros de UV-Vis indicaram tratar-se de misturas. Estas duas misturas foram novamente purificadas por TLC preparativa. A mistura com maior  $R_f$  foi purificada utilizando uma mistura de ciclo-hexano com 1% de acetato de etilo. Esta cromatografia permitiu isolar uma bacterioclorina **2.6** (2.3 mg; 15% relativamente à porfirina consumida) e, com um  $R_f$  ligeiramente inferior, a clorina **2.5** (11.3 mg; 80% relativamente à porfirina consumida). A purificação da mistura com menor  $R_f$  permitiu, utilizando ciclo-hexano com 2% acetato de etilo, isolar outra forma diastereomérica da bacterioclorina maioritária (0.5 mg; 3% relativamente à porfirina consumida).

#### 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.5**

Esta porfirina apresenta, em sílica, uma coloração verde. Foi cristalizada em diclorometano/hexano e os seus cristais não fundem até 300°C.

RMN <sup>1</sup>H: -1.71 (s, 2H, NH), 3.00 (m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 5.22 (m, 2H, H-2,3), 6.87 (m, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>), 8.35 (d, 2H, H-7,18, *J* 5.0), 8.42 (s, 2H, H-12,13), 8.65 (d, 2H, H-8,17, *J* 5.0).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** 33.3, 48.3, 123.9, 126.9, 127.0, 127.9, 132.1, 135.2, 136.6, 140.5, 152.5, 169.9.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 409 (100%; Soret), 507 (11.9%), 602 (4.2%), 658 (30.0%).

**EM:** 1079  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1078  $[\text{M}]^+$ , 974  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_8]^+$ .

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3,12,12<sup>1</sup>,12<sup>6</sup>,13-octa-hidronafto-[2,3-*b*]nafto[2,3-*l*]porfirina, **2.6 *cis* e *trans***

Diastereómero com maior  $R_f$  (maioritário)

Em sílica, esta bacterioclorina apresenta uma cor verde alaranjada. A sua cristalização foi realizada em diclorometano/hexano, obtendo-se cristais que não fundem até aos 300°C.

**RMN  $^1\text{H}$ :** -1.65 (s, 2H, NH), 2.82, 2.97 (2dd, 8H, H-2<sup>1-*trans*</sup>, 2<sup>6-*trans*</sup>, 12<sup>1-*trans*</sup>, 12<sup>6-*trans*</sup>, 2<sup>1-*cis*</sup>, 2<sup>6-*cis*</sup>, 12<sup>1-*cis*</sup>, 12<sup>6-*cis*</sup>), 5.03 (m, 4H, H-2,3,12,13), 6.85-6.94 (m, 8 H, H-2<sup>2</sup>, 2<sup>3</sup>, 2<sup>4</sup>, 2<sup>5</sup>, 12<sup>2</sup>, 12<sup>3</sup>, 12<sup>4</sup>, 12<sup>5</sup>), 7.995, 7.999 (2s, 4H, H-7,8,17,18).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** 33.1, 47.4, 122.1, 126.7, 127.1, 136.5, 136.9, 164.8.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 351 (82.7%), 382 (100%; Soret), 448 (6.4%), 481 (6.6%), 509 (40.1%), 661 (5.3%), 681 (6.4%), 749 (82.4%).

**EM:** 1183  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1182  $[\text{M}]^+$ , 1078  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_8]^+$ , 974  $[\text{M} - 2\text{C}_8\text{H}_8]^+$ .

Diastereómero obtido com menor  $R_f$  (minoritário)

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 358 (88.8%), 392 (100%; Soret), 517 (40%), 661(7.0%) 695 (7.3%), 762 (61.5%).

**EM:** 1183  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1182  $[\text{M}]^+$ , 1078  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_8]^+$ , 974  $[\text{M} - 2\text{C}_8\text{H}_8]^+$ .

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.7**

Em sílica, esta porfirina apresenta uma coloração rosa.

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.89 (s, 2H, NH), 4.51 (s, 4H, H-2<sup>1a</sup>,2<sup>1b</sup>,2<sup>6a</sup>,2<sup>6b</sup>), 7.29, 7.38 (2m, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>), 8.72, 8.85 (2d, 4H, H-7,8,17,18, *J* 4.4 Hz), 8.94 (s, 2H, H-12,13).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 412 (100%; Soret), 508 (9.7%), 545 sh, 580 (4.9%).

**EM:** 1077 [M + H]<sup>+</sup>, 1076 [M]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)nafto[2,3-*b*]porfirina, **2.8**

Em sílica, esta porfirina apresenta uma coloração castanha.

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.35 (s, 2H, NH), 7.74, 7.99 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.2 e 6.3), 7.84 (s, 2H, H-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>), 8.68 (s, 2H, H-12,13), 8.83, 8.94 (2d, 4H, H-7,8,17,18, *J* 4.8).

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 416 (35.6%), 438 (100%; Soret), 517 (8.7%); 552 (9.5%); 609 (4.0%), 668 (7.8%).

**EM:** 1075 [M + H]<sup>+</sup>, 1074 [M]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3,12,12<sup>1</sup>,12<sup>6</sup>,13-octa-hidronafto-[2,3-*b*]-nafto[2,3-*l*]porfirinato de cobre (II), **2.9**

A complexação foi realizada com a bacterioclorina maioritária obtida na cicloadição entre a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina e a benzossulfona **1.8**.

Num balão de fundo redondo dissolveu-se a bacterioclorina (9 mg) e 2.5 equiv. de acetato de cobre (II) mono-hidratado (3.8 mg) em piridina. Esta mistura manteve-se sob agitação e refluxo durante duas horas.

Terminada a reacção de complexação, lavou-se a mistura reaccional com água, de modo a retirar o excesso de acetato de cobre. A fase orgânica obtida foi extraída com diclorometano e seca através da passagem por sulfato de sódio anidro. Depois de removido o solvente por evaporação a pressão reduzida, o complexo foi cristalizado em diclorometano/metanol. Os cristais obtidos (6.8 mg, 72%) apresentam uma cor castanho-avermelhado e não fundem até 300°C.



**Vis:**  $\lambda_{\max.}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 395 (100%; Soret), 524 (21.4%), 644 (7.8%), 768 (66.8%).

**EM:** 1243  $[\text{M}]^+$ , 1244  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 3.3.4 REACÇÃO ENTRE O *o*-BENZOQUINODIMETANO E A 2-NITRO-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA

A cicloadição de Diels-Alder entre a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e o *o*-benzoquinodimetano foi realizada seguindo um procedimento semelhante ao referido anteriormente. Esta porfirina (23.0 mg; 0.0349 mmol) e a sulfona **1.8** (4 equiv.; 23.5 mg) foram dissolvidas em 1,2,4-triclorobenzeno; esta mistura foi colocada a reagir durante 6 horas, com agitação e sob atmosfera de azoto, num banho de óleo a 250°C. Passado esse tempo, verificámos por TLC a formação de algum produto pelo que, após a adição de mais 4 equiv. de sulfona, deixámos a reacção evoluir durante mais seis horas.

Depois de terminada a reacção, colocámos a mistura reaccional no topo de uma coluna com sílica. Após termos removido o 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, utilizando várias misturas de éter de petróleo e diclorometano, eluímos várias fracções. Consoante a composição das várias fracções obtidas, estas foram purificadas por TLC preparativa utilizando como eluentes ciclo-hexano com 3% acetato de etilo ou então com uma mistura de éter de petróleo e clorofórmio (2:1). Os compostos obtidos foram, por ordem decrescente de mobilidade, a naftoTPP **2.4a** (1.8 mg; 13% relativamente à porfirina consumida), a porfirina de partida (10.4 mg; recuperação 45%), a 2-nitronaftoporfirina **2.15** (2.2 mg; 15%), a clorina maioritária **2.12** (4.2 mg; 28%) e a clorina minoritária **2.13** ou **2.14** (0.3 mg; 2%). Em sílica, as clorinas apresentavam a característica cor verde e as naftoporfirinas apresentavam, coloração castanha.

2-nitro-5,10,15,20-tetrafenil-12,12<sup>1</sup>,12<sup>6</sup>,13-tetra-hidronafto[2,3-*l*]porfirina, **2.12**

**RMN <sup>1</sup>H:** -0.92, -0.89 (2s, 2H, NH), 2.55, 2.76 (2m, 4H, H-12<sup>1-trans</sup>, 12<sup>6-trans</sup>, 12<sup>1-cis</sup>, 12<sup>6-cis</sup>), 5.26 (m, 2H, H-12,13), 6.73, 6.86 (2m, 4H, H-12<sup>2</sup> a 12<sup>5</sup>), 7.67-7.85 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 7.97-8.22 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.11 (dd, 2H, H-8,17, *J* 1.8 e 5.0), 8.49, 8.54 (2dd, 2H, H-7,18, *J* 1.8 e 5.0), 8.59 (s, 1H, H-3).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 374 (33.5%), 450 (100%; Soret), 552 (13.1%), 600 (13.2%), 646 (10.3%).

**EM:** 764 [M + H]<sup>+</sup>, 763 [M]<sup>+</sup>, 717 [M - NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 613 [M - NO<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

Clorina minoritária, **2.13** ou **2.14**

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.06, -0.93 (2s, 2H, NH), 2.55, 2.75 (2m, 4H, H-benzílico), 5.26 (m, 2H, H-7,8 ou H-17,18), 6.73, 6.87 (2m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.61-8.14 (m, 20H, H-Ph), 8.25, 8.38 (2d, 2H, H  $\beta$ -pirrólicos, *J* 4.6), 8.28, 8.50 (2d, 2H, H  $\beta$ -pirrólicos, *J* 5.0), 8.35 (s, 1H, H-3).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 387 sh, 436 (100%; Soret), 540 sh, 576 (30.1%), 618 sh, 678 (34.7%).

**EM:** 764 [M + H]<sup>+</sup>, 763 [M]<sup>+</sup>, 717 [M - NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 613 [M - NO<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilnafto[2,3-*l*]porfirina, **2.15**

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.95, -1.93 (2s, 2H, NH), 7.38, 7.40 (2s, 2H, H-12<sup>1</sup>,12<sup>6</sup>), 7.49-7.97 (m, 16H, H-12<sup>2</sup> a 12<sup>5</sup> e 12H-Ph<sup>meta e para</sup>), 8.18-8.28 (m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>) 8.66 (dd, 2H, H-8,17, *J* 1.6 e 5.1), 8.81, 8.87 (2dd, 2H, H-7,18, *J* 1.6 e 5.1), 8.89 (s, 1H, H-3).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 395 (25.8%), 463 (100%; Soret), 551 (9.1%), 615 (8.4%), 686 (5.3%).

**EM:** 760 [M + H]<sup>+</sup>, 759 [M]<sup>+</sup>.

### 3.3.5 REACÇÃO DA 5,10,15,20-TETRA(*p*-PIRIDIL)PORFIRINA COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Num balão de fundo redondo dissolvemos 19.8 mg (0.0320 mmol) de 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)porfirina e 4 equiv. (21.6 mg) de benzossulfona **1.8** em 1,2,4-triclorobenzeno. Esta mistura foi colocada, em agitação e sob atmosfera de azoto, a reagir durante 6 horas. O banho utilizado na reacção estava a 250°C. Depois de ocorrida a reacção, deixámos arrefecer a mistura reaccional. Continuámos a reacção após a adição de mais 6 equiv. de sulfona, deixando novamente a reagir durante 6 horas. Depois de arrefecida, realizou-se uma primeira separação dos componentes da mistura reaccional, recorrendo-se à cromatografia em coluna. Depois de remover o 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, a primeira fracção foi eluída utilizando uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol. Esta fracção foi purificada por TLC preparativa, mas não foi possível isolar o grande número de pequenas fracções obtidas, pelo que desprezámos estes compostos. Utilizando uma mistura de clorofórmio com 5% de metanol eluímos uma fracção que, na coluna, se apresentava verde, e finalmente utilizando clorofórmio com 10% de metanol retirámos a porfirina de partida (5.5 mg; recuperação de 28%). A purificação, por TLC preparativa, da segunda fracção obtida na coluna permitiu isolar a naftoporfirina **2.19** (1 mg; 6% relativamente à porfirina consumida) e, com menor  $R_f$ , a clorina **2.18** (4.0 mg; 24%). Ao contrário do que se verificou para as outras clorinas sintetizadas, esta clorina apresentava, em sílica, uma coloração castanho-rosado.

#### 5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirina, **2.18**

A clorina foi cristalizada em diclorometano/éter de petróleo e os seus cristais não fundem até 300°C.

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.70 (s, 2H, NH), 2.67 (dd, 2H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>6-trans</sup>,  $J$  7.0 e 14.3), 2.86 (dd, 2H, H-2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-cis</sup>,  $J$  4.8 e 14.3), 5.38 (m, 2H, H-2,3), 6.76, 6.89 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>), 8.01-8.25 (m, 8H, H-Py<sup>orto</sup>), 8.32 (d, 2H, H-7,18,  $J$  4.9), 8.40 (s, 2H, H-12,13), 8.59 (d, 2H, H-8,17,  $J$  4.9), 9.08 (m, 8H, H-Py<sup>meta</sup>).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** 33.4, 47.9, 110.6, 120.2, 124.3, 126.5, 126.8, 127.3, 128.1, 130.0, 132.3, 134.5, 137.7, 140.2, 148.4, 149.3, 149.5, 150.0, 151.8, 167.8.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  ( $\log \epsilon$ ) = 420 (5.23), 517 (4.13), 544 (3.90), 602 (3.69), 655 (4.44).

**EM:** 723  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 722  $[\text{M}]^+$ , 618  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_8]^+$ .

**Análise elementar:** Obtido (%): C = 69.62; H = 4.46; N = 13.37;

Calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{34}\text{N}_8 \cdot \text{CHCl}_3$ : C = 69.88; H = 4.19; N = 13.30.

5,10,15,20-tetra(*p*-piridil)nafto[2,3-*b*]porfirina, **2.19**

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 417 (30.0%), 440 (100%; Soret), 521 (13.1%), 555 (5.7%), 605 (4.6%), 661 (3.3%).

**EM:** 719  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 718  $[\text{M}]^+$ .

### 3.3.5.1 METILAÇÃO DA 5,10,15,20-TETRA(*p*-PIRIDIL)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-TETRA- -HIDRONAFTO[2,3-*b*]PORFIRINA

Num balão de fundo redondo colocámos a clorina **2.18** (5 mg, 0.0069 mmol), um grande excesso de iodeto de metilo (45  $\mu\text{l}$ ) e DMF seca (4 ml). Deixámos evoluir a metilação durante 3 horas a 50°C, em agitação e sob atmosfera de azoto. Depois de decorrido o tempo referido, deixámos arrefecer a mistura reaccional e evaporámos o solvente a pressão reduzida. A cristalização do produto formado foi efectuada em água/acetona. Os cristais foram filtrados, utilizando um funil de prego, e lavados com água bastante fria para que o sólido não dissolva.

O Produto formado é solúvel em água, apresentado uma coloração amarela.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})/\text{nm}$  = 430 (Soret), 518, 668.

**i) Troca do contra-ião**

A troca do contra-ião do produto formado na reacção de metilação da clorina **2.18** foi realizada através da sua eluição numa coluna de troca iónica. A resina aniónica utilizada foi a BAE trisacril. Esta resina foi previamente lavada com uma solução de NaCl concentrada, sendo então transferida para uma pequena coluna de vidro. Depois de deixar compactar a resina, esta foi saturada com iões cloreto fazendo passar uma solução aquosa saturada de NaCl. Em seguida, removemos o excesso de sal, lavando a resina com água destilada. Para confirmar a saturação da resina medimos a condutividade da solução de NaCl introduzida na coluna e à saída desta, devendo a solução apresentar valores semelhantes. Procedeu-se de igual modo depois da lavagem com água destilada para retirar o excesso de sal.

Depois da resina estar convenientemente preparada, dissolvemos em água o produto obtido na reacção de metilação. Em seguida, introduzimos esta solução aquosa na coluna e procedemos à sua eluição utilizando água como eluente. À medida que se ia observando a mudança de cor de amarelo para verde, os iões iodeto eram substituídos por iões cloreto. Depois de recolhido o produto clorado, procedemos à sua liofilização para retirar a água.

O produto obtido é solúvel em água, apresentando uma coloração verde.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})/\text{nm} = 431$  (Soret), 638 largo.

### 3.3.6 REACÇÃO DA 5,10-DI(*p*-METOXIFENIL)PORFIRINA COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Num balão de fundo redondo dissolvemos a 5,10-di(*p*-metoxifenil)porfirina (18.4 mg; 0.0532 mmol) e 5 equiv. (29.6 mg) de benzossulfona **1.8** em 1,2,4-triclorobenzeno. A mistura reaccional foi colocada, em agitação e sob atmosfera de azoto, a reagir durante 6 horas. Em seguida, deixámos arrefecer a mistura reaccional. A análise da cromatografia de camada fina, realizada à mistura reaccional, levou-nos a continuar o aquecimento, após a adição de 5 equiv. de sulfona, por mais 6 horas. A mistura reaccional foi então colocada no topo de uma coluna com sílica. Após a remoção do 1,2,4-triclorobenzeno, eluímos duas fracções sendo a segunda constituída pela porfirina de partida que não reagiu (7.1 mg; recuperação 36%). A primeira fracção foi purificada por TLC preparativa. Utilizando tolueno como eluente isolámos um composto castanho-esverdeado, que foi identificado como a clorina **2.21**. Também verificámos a presença de outras fracções, com  $R_f$  superiores ao da clorina, mas a sua pequena quantidade levou-nos a desprezá-las. A presença de uma impureza na fracção que continha a clorina levou-nos a repetir a purificação, mas utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo com 5% de acetato de etilo. A clorina **2.21** foi obtida (1.2 mg) com um rendimento de 5.4% relativamente à porfirina consumida.

#### 5,15-di(*p*-metoxifenil)-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2.3-*b*]porfirina, **2.21**

**RMN <sup>1</sup>H:** -2.09, -1.52 (2s, 2H, NH), 2.84, 2.98, 3.66, 4.02 (4m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 4.09, 4.10 (2s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.33, 5.46 (2m, 2H, H-2,3), 6.81-7.00 (m, 4H, H2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>), 7.22-7.40 (m, 4H, H-Ph<sup>meta</sup>), 7.94-8.11 (m, 4H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.47, (m, 1H, H β-pirrólico), 8.66, 8.84, 8.87, 9.45 (4d, 4H, H β-pirrólico, *J* 4.5), 9.06 (s, 1H, H-20), 9.08 (m, 1H, H β-pirrólico), 9.84 (s, 1H, H-10).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 411 (100%; Soret), 507 (9.2%), 536 (5.0%), 588 (3.5%), 642 (17.3%).

**EM:** 627 [M + H]<sup>+</sup>, 626 [M]<sup>+</sup>, 523 [M - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

### 3.4 EXPERIÊNCIAS REALIZADAS NA TENTATIVA DE MELHORAR OS RENDIMENTOS DAS REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO

#### 3.4.1 GERAÇÃO DO *o*-BENZOQUINODIMETANO A PARTIR DE UMA SULTINA

**Nota:** A síntese da benzossultina deve ser realizada no nicho devido à natureza lacrimogénea do  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno utilizado.

Para a síntese da benzossultina **1.9** adicionámos  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*o*-xileno (2,6 g, 10 mmol), brometo de cetiltrimetilamónio (catalisador; 2 mmol, 0.7 g) e hidroximetilsulfonato de sódio (rongalite; 3 g, 20 mmol) a 20 ml de DMF seca. A suspensão resultante foi colocada em agitação, sob atmosfera de azoto, durante 3 horas a 0°C. Terminada a reacção adicionámos água (150 ml) à mistura reaccional e removemos os sólidos por filtração. A água-mãe foi extraída com éter etílico. A fase orgânica obtida foi lavada com água e seca com sulfato de sódio anidro, sendo então o solvente evaporado, a pressão reduzida. A benzossultina obtida foi purificada por cromatografia em coluna utilizando diclorometano como eluente. Este composto apresenta-se sob a forma de óleo amarelado. RMN  $^1\text{H}$ : 3.52, 4.38 (2s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{R}$ ,  $J$  15), 4.93, 5.26 (2s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O-SOR}$ ,  $J$  13.7), 7.18-7.34 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

O procedimento utilizado na extrusão de  $\text{SO}_2$  da benzossultina foi semelhante ao utilizado para a benzossulfona **1.8**. No entanto, o solvente utilizado foi o tolueno e não o 1,2,4-triclorobenzeno, pelo que o banho de óleo utilizado estava a cerca de 120°C. Após 6 horas de reacção, entre a TPP e 10 equiv. da benzossultina **1.9**, verificámos, por TLC, que toda a benzossultina tinha sido consumida sem praticamente se terem formado produtos porfirínicos.

### 3.4.2 GERAÇÃO DO $\alpha,\alpha'$ -DIBROMO-*o*-XILENO A PARTIR DE $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRABROMO-*o*-XILENO

#### 3.4.2.1 REACÇÃO DO $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRABROMO-*o*-XILENO COM A 5,10,15,20-TETRA(PENTAFLUOROFENIL)PORFIRINA

Iniciámos a reacção dissolvendo a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina (19.6 mg; 0.0201 mmol) e iodeto de sódio (0.02 g; 7 equiv.) em DMF seca (3 ml). Esta mistura foi aquecida durante 15 minutos, com agitação e sob atmosfera de azoto, utilizando um banho de óleo a 60°C. Em seguida adicionámos, durante 15 minutos, uma solução de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno, **1.5**, (0.017 g; 2 equiv.) em DMF (2 ml). A agitação e o aquecimento foram mantidos durante 8 horas. Depois de deixar arrefecer a mistura reaccional, adicionámos-lhe um pouco de água e 2 ml de solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10%. Esta mistura foi transferida para um balão de decantação, diluída com água e extraída com diclorometano. Depois de lavada com água e passada por sulfato de sódio anidro, a fase orgânica foi evaporada à securo. A cromatografia de camada fina realizada à mistura reaccional mostrou que não se tinha formado qualquer produto.

#### 3.4.2.2 REACÇÃO DA 5,10,15,20-TETRA(PENTAFLUOROFENIL)PORFIRINA COM 1,2-DIBROMOBENZOCICLOBUTENO

O 1,2-dibromobenzociclobuteno, **1.7**, foi sintetizado através da reacção do  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno, **1.5**, (1.00 g; 2.37 mmol) com iodeto de sódio (2.48 g; 7 equiv.) em DMF seca. Esta reacção foi realizada a 60°C, durante 7 horas. Depois de arrefecer, adicionámos à mistura reaccional um pouco de água e 2 ml de solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10%. Esta mistura foi então transferida para um balão de decantação onde foi diluída em água, procedendo-se então à sua extracção com diclorometano. A fase orgânica recolhida foi lavada com água e seca em sulfato



de sódio anidro. Após a evaporação do solvente, a pressão reduzida, obteve-se um óleo amarelo que continha o composto pretendido. O 1,2-dibromobenzociclobuteno foi purificado por TLC preparativa, utilizando éter de petróleo como eluente. EM IE (int. rel.): 260 (53%), 262 (100%), 264 (49%).

Depois de sintetizado o 1,2-dibromobenzociclobuteno, promovemos a reacção de cicloadição na presença de uma porfirina. Num balão de fundo redondo, dissolvemos a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina (20.0 mg; 0.0205 mmol) e 2 equiv. de 1,2-dibromobenzociclobuteno (11.0 mg) em clorobenzeno. Esta mistura foi colocada em agitação e refluxo durante 8 horas, utilizando um banho de óleo a cerca de 150°C. Decorrido este tempo, deixámos arrefecer esta mistura. Evaporámos, a pressão reduzida, o clorobenzeno e após a adição de mais 2 equiv. de 1,2-dibromobenzociclobuteno e de 1,2,4-triclorobenzeno continuámos a reacção por mais 8 horas. O banho utilizado nesta reacção estava a 250°C. Decorrido este tempo, deixou-se arrefecer a mistura reaccional e colocou-se no topo de uma coluna. O 1,2,4-triclorobenzeno foi removido com éter de petróleo e o material porfirínico foi eluído com uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (3:1). Esta fracção foi purificada por TLC preparativa utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (10:1). O  $R_f$  deste produto, assim como os seus espectros de UV-Vis e massa são iguais aos da naftoporfirina **2.8** obtida na reacção da 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina com o *o*-benzoquinodimetano na presença de DDQ.

### 3.4.3 REACÇÃO DO 5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINATO DE NÍQUEL (II) COM O *o*-BENZOQUINODIMETANO

Num balão de fundo redondo dissolvemos o complexo de níquel da TPP (20.0 mg; 0.0298 mmol) e 10 equiv. de benzossulfona **1.8** (50 mg) em 1,2,4-triclorobenzeno. A mistura foi colocada a reagir, em agitação e sob atmosfera de azoto, durante 6 horas, utilizando um banho a 250°C. Decorrido este tempo, deixámos arrefecer a mistura reaccional, sendo então colocada no topo de uma coluna com sílica. Utilizando éter de petróleo removemos o 1,2,4-triclorobenzeno. Utilizando uma

mistura de éter de petróleo e tolueno (4:1) eluímos o complexo de níquel da TPP (10.1 mg; 50% de recuperação) e, aumentando a polaridade da mistura utilizada como eluente, recolhemos ainda duas outras fracções. Em solução, a fracção menos polar apresentava-se verde e a mais polar vermelha.

A fracção verde eluída da coluna foi purificada por TLC preparativa, utilizando uma mistura de 5% de diclorometano em éter de petróleo, tendo-se obtido como fracção maioritária a clorina **2.22** (1.0 mg) com um rendimento de 14% relativamente ao complexo consumido. Nesta cromatografia verificámos a presença de outras fracções, que não foram quantificadas devido à proximidade dos  $R_f$ .

A fracção castanha eluída da coluna foi purificada por TLC preparativa utilizando uma mistura de diclorometano e éter de petróleo (1:4). Nesta cromatografia isolámos a TPP (4.9 mg), a naftoporfirina **2.4a** (0.4 mg) e a clorina **2.2a** (0.3 mg). Os rendimentos destes compostos foi de 57%, 4% e 3%, relativamente ao complexo consumido.

5,10,15,20-tetrafenil-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidronafto[2,3-*b*]porfirinato de níquel (II),  
**2.22**

**RMN <sup>1</sup>H:** 2.51 (dd, 2H, H-2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-cis</sup>, *J* 5.4 e 14.4), 2.63 (dd, 2H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, *J* 8.4 e 14.4), 4.81 (m, 2H, H-2,3), 6.79, 7.03 (2dd, 4H, H-2<sup>2</sup> a 2<sup>5</sup>, *J* 3.4 e 5.1), 7.57-7.62 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 7.77, 7.88 (2m, 8H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.07 (d, 2H, H-7,18, *J* 5.0), 8.16 (s, 2H, H-12,13), 8.28 (d, 2H, H-8,17, *J* 5.0).

**Vis:**  $\lambda_{\max}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 416 (100%; Soret), 504 sh, 537 sh, 576 (5.8%), 619 (16.1%).

**EM:** 775 [M + H]<sup>+</sup>, 774 [M]<sup>+</sup>, 670 [M - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

### 3.5 REACÇÃO DE PIRIMIDINO-*o*-QUINODIMETANOS COM DIENÓFILOS PORFIRÍNICOS

#### 3.5.1 REACÇÃO DE UM PIRIMIDINO-*o*-QUINODIMETANO COM A 5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA

Num balão de fundo redondo dissolvemos a TPP (20.8 mg; 0.0338 mmol) e 2 equiv. de 6,6-dióxido de 2-fenil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina, **2.23**, (18.7 mg) em 1,2,4-triclorobenzeno (4 ml). Esta mistura foi deixada em refluxo, sob atmosfera de azoto e em agitação, durante 3 horas. A reacção foi prolongada por mais 3 horas, após a adição de mais 2 equiv. de sulfona à mistura reaccional. Passado este tempo, deixámos arrefecer a mistura reaccional, sendo então colocada no topo de uma coluna com sílica. Após a remoção do 1,2,4-triclorobenzeno com éter de petróleo, eluímos a TPP que não foi consumida (13.2 mg; recuperação 63.5%) utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (3:1). O restante material porfirínico foi eluído com clorofórmio. Esta última fracção foi purificada por TLC preparativa e, utilizando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (2:3), foi possível isolar três fracções. A fracção menos polar é constituída pela quinazolinoporfirina **2.25** (0.3 mg; 3% relativamente à porfirina consumida). Com  $R_f$  ligeiramente inferior surge a clorina **2.27** (3.4 mg; 33% relativamente à porfirina consumida). A fracção com menor mobilidade é a porfirina **2.29** (0.6 mg; 5.9%).

5,10,15,20-tetrafenil-2<sup>2</sup>-metoxi-2<sup>4</sup>-fenilquinazolino[6,7-*b*]porfirina, **2.25**

Vis:  $\lambda_{\max}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 418 (25.9%), 441 (100%; Soret), 525 (8.0%), 552 sh, 602 (4.0%).

EM: 823  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 822  $[\text{M}]^+$ .

5,10,15,20-tetrafenil-2<sup>2</sup>-metoxi-2<sup>4</sup>-fenil-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-hidroquinazolino[6,7-*b*]-porfirina, **2.27**

Esta clorina foi cristalizada em diclorometano/metanol. Os cristais formados não fundem até 300°C.

**RMN <sup>1</sup>H:** -1.63 (s, 2H, NH), 2.62, 2.97 (2m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.29, 5.54 (2m, 2H, H-2,3), 7.32 (m, 3H, H-Ph-2<sup>4</sup>), 7.65-7.94 (m, 12H, H-Ph<sup>meta e para</sup>), 8.02-8.24 (m, 7H, H-Ph<sup>orto</sup>), 8.20 (m, 2H, H-Ph-2<sup>4</sup>), 8.28 (d, 2H, H-7,18, *J* 5.0), 8.36 (d, 1H, H-Ph<sup>orto</sup>, *J* 7.4), 8.40 (s, 2H, H-12,13), 8.54, 8.56 (2d, 2H, H-8,17, *J* 5.0).

**RMN <sup>13</sup>C:** 24.7, 29.7, 34.9, 46.9, 53.2, 112.4, 112.7, 114.4, 122.6, 122.7, 124.0, 124.1, 126.7, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.9, 131.9, 132.0, 132.1, 133.9, 134.3, 135.3, 137.8, 141.0, 141.2, 141.9, 142.1, 152.6, 160.9, 165.2, 167.0, 167.2.

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 420 (100%; Soret), 521 (11.0%), 548 (9.1%), 598 (7.6%), 651 (14.6%).

**EM:** 827 [M + H]<sup>+</sup>, 826 [M]<sup>+</sup>, 749 [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 615 [M - C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetrafenil-2<sup>2</sup>-metoxi-2<sup>4</sup>-fenil-2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>-di-hidroquinazolino[6,7-*b*]-porfirina, **2.29**

**Vis:** λ<sub>max</sub>(CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 418 (100%; Soret); 516 (8.2%), 544 sh, 589 (3.3%), 644 (2.4%).

**EM:** 825 [M + H]<sup>+</sup>, 824 [M]<sup>+</sup>.

### 3.5.2 REACÇÃO DE UM PIRIMIDINO-*o*-QUINODIMETANO COM A 5,10,15,20-TETRA(PENTAFLUOROFENIL)PORFIRINA

Esta cicloadição foi iniciada colocando num balão de fundo redondo 3 equiv. da pirimidinossulfona **2.23** (17.0 mg), a 5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)porfirina (20.0 mg; 0.0205 mmol) e o 1,2,4-triclorobenzeno (4 ml). Colocou-se esta mistura em refluxo, sob atmosfera de azoto e com agitação, durante 3 horas. Esta reacção foi, posteriormente, prolongada por mais 3 horas, após a adição à mistura reaccional de mais 3 equiv. da sulfona. Passado este tempo, deixámos arrefecer a mistura e procedemos à habitual cromatografia em coluna. Nesta cromatografia eluímos a porfirina de partida que não foi consumida (13.1 mg; recuperação 65%), utilizando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (2:1), e utilizando clorofórmio retirámos da coluna o restante material porfirínico. Esta fracção foi purificada por TLC preparativa. Utilizando como eluente uma mistura de 30% diclorometano em éter de petróleo, isolámos, após várias eluições, a fracção constituída pela naftoporfirina **2.26** (1.1 mg; 14%) e, com menor  $R_f$ , a fracção verde constituída pela clorina **2.28** (4.1 mg) com um rendimento de 51.3%, relativamente à porfirina consumida.

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2<sup>2</sup>-metoxi-2<sup>4</sup>-fenil-2,2<sup>1</sup>,2<sup>6</sup>,3-tetra-  
-hidroquinazolino[6,7-*b*]porfirina, **2.28**

Esta clorina foi cristalizada em clorofórmio/metanol. Os seus cristais não fundem até aos 300°C.

RMN <sup>1</sup>H: -1.66 (s, 2H, NH), 2.65, 3.09-3.26 (2m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02, 5.40 (m, 2H, H-2,3), 7.40, 8.31 (2m, 5H, H-Ph-2<sup>4</sup>), 8.37, 8.42 (2d, 2H, H-7,18, *J* 4.8), 8.45 (s, 2H, H-12,13), 8.68 (m, 2H, H-8,17).

RMN <sup>13</sup>C: 24.5, 34.8, 47.3, 48.1, 53.7, 113.4, 124.1, 127.9, 128.0, 128.3, 130.5, 132.2, 132.3, 135.2, 135.3, 137.3, 140.4, 140.7, 152.6, 152.8, 162.0, 165.3, 165.7, 168.5, 169.1.

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 408 (100%; Soret), 507 (10.9%), 601 (4.6%), 657 (27.9%).

**EM:** 1187 [M + H]<sup>+</sup>, 1186 [M]<sup>+</sup>, 974 [M - C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

5,10,15,20-tetra(pentafluorofenil)-2<sup>2</sup>-metoxi-2<sup>4</sup>-fenilquinazolino[6,7-*b*]porfirina,  
**2.26**

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}$ (CHCl<sub>3</sub>)/nm (int. rel.) = 415 (40%), 436 (100%; Soret), 516 (9.5%), 548 (9.2%), 602 (4.9%), 658 (7.0%).

**EM:** 1183 [M + H]<sup>+</sup>, 1182 [M]<sup>+</sup>.

### 3.5.3 REACÇÃO DE UM PIRIMIDINO-*o*-QUINODIMETANO COM A 2-NITRO-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA

A 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (26.2 mg; 0.0397 mmol) foi colocada a reagir com 4 equiv. de sulfona **2.24** (34.1 mg), utilizando o 1,2,4-triclorobenzeno como solvente, durante 3 horas em refluxo. A reacção foi prolongada por mais 3 horas, após a adição de mais 4 equiv. de sulfona. Decorrido este tempo, a mistura reaccional foi arrefecida e procedeu-se às habituais purificações por cromatografia em coluna e por TLC preparativa. Depois de remover o 1,2,4-triclorobenzeno, eluímos da coluna, utilizando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1), uma fracção constituída por uma pequena quantidade de material porfirínico. Esta fracção foi purificada por TLC preparativa, utilizando uma mistura de 40% diclorometano em éter de petróleo, mas não foi possível isolar fracções puras para uma correcta caracterização destas fracções minoritárias. Ainda relativamente à cromatografia em coluna, utilizando diclorometano eluímos a porfirina de partida (10.3 mg; recuperação 39%) e utilizando uma mistura de clorofórmio e acetona (1:1) eluímos uma fracção que foi purificada por TLC preparativa. Nesta purificação, utilizando uma mistura de 2% de acetona em clorofórmio, identificámos duas fracções verdes. Devido à

proximidade dos  $R_f$  destas duas fracções, foi necessário efectuar uma segunda purificação. Estas fracções são constituídas pelas clorinas **2.30a** e **2.30b**. A clorina com maior  $R_f$  foi obtida em maior quantidade (3.6 mg) relativamente à clorina da fracção com menor  $R_f$  (2.0 mg). Os rendimentos destes produtos foram de 18.5% e 10.3% (relativamente à porfirina consumida), respectivamente.

#### Clorina com maior $R_f$ , **2.30a** ou **2.30b**

**RMN  $^1\text{H}$ :** -0.96, -0.93 (2s, 2H, NH), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59, 2.78 (2m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.26, 5.37 (2m, 2H, H-12,13), 7.67-8.28 (m, 20H, H-Ph), 8.06-8.11 (m, 2H, H-8,17), 8.48, 8.54 (2dd, 2H, H-7,18,  $J$  1.6 e 5.0), 8.60 (s, 1H, H-3).

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.): 377 (29.8%), 441 (100%; Soret), 545 (11.6%), 600 (10.4%), 648 (6.4%).

**EM:** 810  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 809  $[\text{M}]^+$ , 794  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 763  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , 613  $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ .

#### Clorina com menor $R_f$ , **2.30a** ou **2.30b**

**RMN  $^1\text{H}$ :** -0.96, -0.93 (2s, 2H, N-H), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52, 2.83 (2m, 4H, H-2<sup>1-trans</sup>, 2<sup>1-cis</sup>, 2<sup>6-trans</sup>, 2<sup>6-cis</sup>), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.20, 5.41 (2m, 2H, H-12,13), 7.66-8.32 (m, 20H, H-Ph), 8.07, 8.10 (2dd, 2H, H-8,17,  $J$  1.8 e 5.0), 8.50, 8.53 (2dd, H-7,18,  $J$  1.8 e 5.0), 8.60 (s, 1H, H-3).

**Vis:**  $\lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)/\text{nm}$  (int. rel.) = 375 (30.1%), 448 (100%; Soret), 549 (10.6%), 600 (9.8%), 645 (5.3%).

**EM:** 810  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 809  $[\text{M}]^+$ , 794  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 763  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , 613  $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ .

## REFERÊNCIAS

1. F.F.A. Taticchi, "Dienes in the Diels-Alder Reaction", John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1990, Cap. 1.
2. W. Carruthers, "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis", (Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 8), Pergamon Press, Oxford, 1991, Cap. 1.
3. H. Wieland, *Chem. Ber.*, 1906, **39**, 1492; referência citada em 6
4. W. Albrecht, *Justus Lieb. Ann. Chem.*, 1906, **348**, 31; referência citada em 6
5. O. Diels e K. Alder, *Justus Lieb. Ann. Chem.*, 1928, **460**, 98; referência citada em 6.
6. T.M.V.D.P. Melo, "A Reacção de Diels-Alder no Desenvolvimento de Novos Métodos de Síntese de Compostos Heterocíclicos" Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra, 1995.
7. L.F. Tietze e G. Ketschau, em "Stereoselective Heterocyclic Synthesis I", (Topics in Current Chemistry, Vol 189), P. Metz, Ed., Springer-Verlag, Berlim, 1997, Cap. 1.
8. J. Sauer e R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 779.
9. J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", John Wiley & Sons, Nova Iorque, 4ª Ed., 1992, pag. 844.
10. G. Jenner e J. Rimmelin, *Tetrahedron Lett.* 1980, **21**, 3039.
11. P.G. Gassman e D.B. Gorman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8624.
12. T.W.G. Solomons, "Fundamentals of Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1997, 5ª Ed., pag. 504-508.
13. H. Finkelstein, *Chem. Ber.*, 1910, **43**, 1528; referência citada em 16.
14. M.P. Cava e D.R. Napier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1701; referência citada em 16.
15. M.P. Cava, A.A. Deana e K. Muth, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6458.
16. J.L. Charlton e M.M. Alauddin, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 2873.



17. A.C. Tomé, “Diarilazinas e *o*-Heteroquinodimetanos na Síntese de Compostos Heteropolicíclicos”, Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, 1994.
18. a) C.R. Flynn e J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 5802.  
b) C.R. Flynn e J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 3280; referências citadas em 17.
19. W. Oppolzer, *Synthesis*, 1978, 793.
20. R.L. Funk e K.P.C. Vollhardt, *Chem. Soc. Reviews*, 1980, **9**, 41.
21. T. Kametani e H. Nemoto, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3.
22. N. Martin, C. Seoane e M. Hanack, *Organic Prep. and Procedures Int.*, 1991, **23**, 237.
23. K. Ando e H. Takayama, *Heterocycles*, 1994, **37**, 1417.
24. T.-S. Chou, *Reviews on Heteroatom Chem.*, 1993, **8**, 65.
25. P.G. Sammes, *Tetrahedron*, 1976, **32**, 405.
26. W. Choy, H. Yang, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5796.
27. Z. Khan e T. Durst, *Can. J. Chem.*, 1987, **65**, 482.
28. M.D. Hoey e D.C. Dittmer, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1947.
29. T.M. Devlin, “Textbook of Biochemistry: with clinical correlations”, T.M. Devlin, Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, 3<sup>a</sup> Ed., 1993.
30. L.R. Milgrom, “The Colours of Life”, Oxford University Press, Oxford, 1997, pag. 84.
31. K.M. Smith, “Porphyrins and Metalloporphyrins”, K.M. Smith, Ed., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdão, 1975, Cap. 1.
32. R. Bonnet em “The Porphyrins”, D. Dolphin, Ed., Academic Press, Nova Iorque, 1978, Vol. 1, Cap. 1.
33. M.G.P.M.S. Neves, “Estudos da Reactividade de Macro ciclos Porfirínicos”, Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, 1986.
34. H.J. Callot, A.W. Johnson e A. Sweeney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 1424.
35. R.K. DiNello e D. Dolphin, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 5196.
36. V.S. Pangka, A.R. Morgan e D. Dolphin, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1094.

37. J.A.S. Cavaleiro, A.H. Jackson, M.G.P.M.S. Neves e K.R.N. Rao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 776.
38. A.R. Morgan e D.H. Kohli, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7603.
39. P. Yon-Hin, T.P. Wijesekera e D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2875.
40. R.K. Pandey, F.-Y. Shiau, K. Ramachandran e T.J. Dougherty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 1377.
41. L. Ma e D. Dolphin, *Can. J. Chem.*, 1997, **75**, 262.
42. D. Dolphin, *Can. J. Chem.*, 1994, **72**, 1005.
43. I. Meunier, R.K. Pandey, M.O. Senge, T.J. Dougherty e K.M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 961.
44. R.K. Pandey, N. Jagerovic, J.M. Ryan, T.J. Dougherty e K.M. Smith, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 5349.
45. M.A.F. Faustino, M.G.P.M.S. Neves, M.G.H. Vicente, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 3569.
46. E.W. Baker e S.E. Palmer, em "The Porphyrins", D. Dolphin, Ed., Academic Press, Nova Iorque, 1978, Vol. 1, Cap. 11.
47. A.R. Morgan, V.S. Pangka e D. Dolphin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1047.
48. P. Yon-Hin, T.P. Wijesekera e D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6135.
49. P.S. Clezy e A.H. Mirza, *Aust. J. Chem.*, 1982, **35**, 197.
50. P.S. Clezy e C.W.F. Leung, *Aust. J. Chem.*, 1993, **46**, 1705.
51. L.T. Nguyen, M.O. Senge e K.M. Smith, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 998.
52. R. Bonnett e K.A. McManus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 2461.
53. T.D. Lash e T.J. Roper, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7715.
54. T.D. Lash e C.P. Denny, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 59.
55. T.D. Lash e B.H. Novak, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4381.
56. T.D. Lash, C. Wijesinghe, A.T. Osuma e J.R. Patel, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2031.
57. N. Ono, H. Hironaga, K. Ono, S. Kaneko, T. Murashima, T. Ueda, C. Tsukamura e T. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 417.

58. S. Ito, T. Murashima e N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 3161.
59. M.G.H. Vicente, A.C. Tomé, A. Walter e J.A.S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3639.
60. P.A. Liddell, L.J. Demanche, S. Li, A.N. Macpherson, R.A. Nieman, A.L. Moore, T.A. Moore e D. Gust., *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 995.
61. H.I. Pass, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1993, **85**, 443.
62. H.V.D. Berg, *Chemistry in Britain*, 1986, **22**, 430.
63. D.I. Rosenthal e E. Glatstein, *Ann. Med.*, 1994, **26**, 405.
64. D. Wöhrle, A. Weitemeyer, A. Hirth e U. Michelsen, em "Photochemical Energy Conversion: Fundamentals and Applications", M. Kaneko, Ed., Industrial Publishing & Consulting Inc., Tóquio, 1996.
65. J.A. Parrish e B.C. Wilson, *Photochem. Photobiol.*, 1991, **53**, 731.
66. R. Cubeddu, G. Canti, P. Taroni e G. Valentini, *Photochem. Photobiol.*, 1993, **57**, 480.
67. S. Andersson-Engels, J. Johansson, K. Svanberg e S. Svanberg, *Photochem. Photobiol.*, 1991, **53**, 807.
68. T. Takemura, S. Nakajima e I. Sakata, *Photochem. Photobiol.*, 1994, **59**, 366.
69. R. Bonnett, *Chem. Soc. Reviews*, 1995, 19.
70. J. Moan, K. Berg, E. Kvam, A. Western, Z. Malik, A. Rück e H. Schneckenburger, em "Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use", John Wiley & Sons, Chichester, 1989, pag. 95.
71. M.G.H. Vicente, *Rev. Port. Quím.*, 1996, **3**, 47.
72. J. Kagan, "Organic Photochemistry: Principles and Applications", Academic Press, Londres, 1993, Cap. 1.
73. J.W. Lown, *Can. J. Chem.*, 1997, **75**, 99.
74. A.W. Girotti, *Photochem. Photobiol.*, 1990, **51**, 497.
75. T.M.A.R. Dubbelman, C. Prinsze, L.C. Penning e J.V. Steveninck, em "Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications", B.W. Henderson e T.J. Dougherty, Ed., Marcel Dekker, Nova Iorque, 1992, Cap. 3.

76. G.J. Bachowski, T.J. Pinter e A.W. Girotti, *Photochem. Photobiol.*, 1991, **53**, 481.
77. J.G. Levy e M. Obochi, *Photochem. Photobiol.*, 1996, **64**, 737.
78. K.B. Trauner e T. Hasan, *Photochem. Photobiol.*, 1996, **64**, 740.
79. E. Ben-Hur e B. Horowitz, *Photochem. Photobiol.*, 1995, **62**, 383.
80. M. Momenteau, D. Oulmi, P. Maillard e A. Croisy, *Proc. SPIE: Photodynamic Therapy of Cancer II*, 1994, **2325**, 13.
81. M. Wainwright, *Chem. Soc. Reviews*, 1996, 351.
82. R.L. Lipson, E.J. Baldes e A.M. Olsen, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1961, **26**, 1.
83. T.J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.*, 1983, **38**, 377.
84. C.J. Byrne, L.V. Marshallsay e A.D. Ward, *Photochem. Photobiol.*, 1987, **46**, 575.
85. R.K. Pandey, T.J. Dougherty e K.M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4657.
86. R.K. Pandey, F.-Y. Shiau, C.J. Medforth, T.J. Dougherty e K.M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7399.
87. R. Bonnett, D.J. McGarvey, A. Harriman, E.J. Land, T.G. Truscott e U.-J. Winfield, *Photochem. Photobiol.*, 1988, **48**, 271.
88. A.R. Morgan, em "Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications", B.W. Henderson e T.J. Dougherty, Ed., Marcel Dekker, Nova Iorque, 1992, Cap. 12.
89. J.W. Bats, G. Haake, A. Meier, F.-P. Montforts e G. Scheurich, *Liebigs. Ann.*, 1995, 1617.
90. D. Kusch, A. Meier e F.-P. Montforts, *Liebigs. Ann.*, 1995, 1027.
91. D. Kusch, E. Töllner, A. Lincke e F.-P. Montforts, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 784.
92. A.R. Morgan e S. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4291.
93. M.G.H. Vicente, I.N. Rezzano e K.M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1365.
94. D. Kessel e A.R. Morgan, *Photochem. Photobiol.*, 1993, **58**, 521.
95. A.R. Morgan, N.C. Tertel, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1347.

96. A.R. Morgan, G.M. Garbo, R.W. Keck, L.D. Eriksen e S.H. Selman, *Photochem. Photobiol.*, 1990, **51**, 589.
97. K. Woodburn, C.K. Chang, S. Lee, B. Henderson e D. Kessel, *Photochem. Photobiol.*, 1994, **60**, 154.
98. K.M. Smith, R.K. Pandey, F.-Y. Shiau, N.W. Smith, P. Iakovides e T.J. Dougherty, *Proc. SPIE: Optical Methods for Tumor Treatment and Detection*, 1992, **1645**, 274.
99. D. Kessel, K.M. Smith, R.K. Pandey, F.-Y. Shiau e B. Henderson, *Photochem. Photobiol.*, 1993, **58**, 200.
100. D. Wöhrle, N. Iskander, G. Gräschew, H. Sinn, E.A. Friedrich, W. Maier-Borst, J. Stern e P. Schlag, *Photochem. Photobiol.*, 1990, **51**, 351.
101. N.C. Yates, J. Moan e A. Western, *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.*, 1990, 379.
102. I. Rosenthal, *Photochem. Photobiol.*, 1991, **53**, 859.
103. D. Phillips, *Pure & Appl. Chem.*, 1995, **67**, 117.
104. R.P. Greenhalgh, *Synlett*, 1992, 235.
105. M.P. Cava e A.A. Deana, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4266.
106. H. Scheer e H.H. Inhoffen, em "The Porphyrins", D. Dolphin, Ed., Academic Press, Nova Iorque, 1978, Vol. 2, pag 45.
107. H.J. Callot, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1011.
108. A.C. Tomé, P.S.S. Lacerda, M.G.P.M.S. Neves e J.A.S. Cavaleiro, *Chem. Commun.*, 1997, 1199.
109. Referência 31, pag 181.
110. M.J. Crossley, M.M. Harding e S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 3608.
111. V.M.S. Gil, C.F.G.C. Geraldes, "Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1997, pag. 229.
112. M. Perrée-Fauvet, C. Verchère-Béaur, E. Tarnaud, G. Anneheim-Herbelin, N. Bône e A. Gaudemer, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 13569.
113. Referência 33, pag 122.
114. P. Bigey, S. Frau, C. Loup, C. Claparols, J. Bernadou e B. Meunier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1996, **133**, 679.

115. Referência 31, pag 426.
116. M.A. Hariri, F. Pautet e H. Fillion, *Synlett*, 1994, 459.
117. F. Jung, M. Molin, R. Van Den Elzen e T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 935.
118. Referência 31, pag 629.