



**Ana Teresa Peixoto  
de Campos Gomes**

**Diazocompostos na síntese de derivados  
porfirínicos**



**Ana Teresa Peixoto  
de Campos Gomes**

**Diazocompostos na síntese de derivados  
porfirínicos**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química dos Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor José A. S. Cavaleiro e da Professora Doutora Maria da Graça Pinho Morgado da Silva Neves, respectivamente Professor Catedrático e Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

À minha Avó Julieta.



## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva**  
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro**  
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves**  
Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Maria Manuela Marques Raposo**  
Professora Auxiliar da Escola de Ciências do Departamento de Química da Universidade do Minho







## agradecimentos

Aos meus orientadores, Professor José Cavaleiro e Professora Graça Neves, que fazendo jus ao seu título, me conduziram neste trabalho pelo caminho mais adequado, transmitindo valiosos conhecimentos científicos. Agradeço toda a compreensão nos momentos mais difíceis, toda a disponibilidade, ajuda e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Artur Silva, pela disponibilidade e ajuda preciosíssima na elucidação estrutural de todos os compostos e, principalmente, por me dar a conhecer o “maravilhoso mundo” da Química Orgânica.

Ao Professor Augusto Tomé pelas valiosas sugestões que me transmitiu ao longo deste trabalho.

À Professora Amparo Faustino, pela ajuda prestada não só ao longo deste trabalho, mas também ao longo destes últimos anos.

Ao Professor Mário Simões, pela leitura atenta desta dissertação e pelas sugestões preciosas.

À Cristina Alonso, por toda a ajuda prestada no decorrer deste trabalho, mas sobretudo pela sua amizade.

Ao Dr. Hilário, pela ajuda na aquisição dos espectros de RMN e pela paciência que sempre teve comigo nos momentos de maior desorganização.

Ao Professor Vítor Ferreira da Universidade Federal Fluminense, Niterói, pelos preciosos conselhos, importantes para o desenvolvimento deste trabalho.

À Raquel Capela Leão, pela valiosa cooperação neste trabalho e, principalmente pela forte amizade criada em tão pouco tempo, que de certeza que perdurará a vida toda.

Ao grupo de Espectrometria de Massa de Universidade de Aveiro. À Professora Graça Marques pela disponibilidade e ajuda na interpretação dos espectros de massa.

A todos os professores que leccionaram as cadeiras do Mestrado em Química dos Produtos Naturais, pelo excelente rigor e nível científico das suas aulas.

Ao Departamento de Química da Universidade de Aveiro por me proporcionarem as condições necessárias para o desenvolvimento desta dissertação. À Unidade de Química Orgânica, Produtos Naturais e Agro-alimentares por me conceder a Bolsa de Investigação Científica.

A toda a “trupe” do Laboratório de Química Orgânica e à “Mãezinha de todos nós” Dr. Fátima por tudo.

A todos os meus amigos.

Ao Luís Sérgio, ao Mário, à Mafalda, à Andreia, à Carla e ao Kléber pelas gargalhadas diárias e, mais importante, pela verdadeira amizade.

À Carla e ao Rui, minha única família em Aveiro, por partilharem comigo alguns dos melhores momentos da minha vida.

À minha imensa família.

Ao meu pai, à minha mãe e à minha irmã pela ajuda, carinho, apoio e compreensão. Obrigada por fazerem de mim o que eu sou hoje.

Ao Luís, por ter estado, e ainda estar, sempre ao meu lado, apoiando-me e incentivando-me incondicionalmente, mesmo em condições tão adversas.

**palavras-chave**

Porfirinas, PDT, diazocompostos, clorinas, glico-hidroporfirinas.

**resumo**

O trabalho descrito nesta dissertação envolve estudos de funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com diazocompostos e está dividido em duas partes, uma introdutória e outra de índole experimental. Na primeira parte, são feitas algumas considerações sobre propriedades e aplicações de porfirinas e também sobre a química dos diazocompostos. Neste ponto dar-se-á particular ênfase à reactividade de diazocompostos na presença de metais de transição e a alguns trabalhos envolvendo estes compostos e porfirinas.

Na segunda parte deste trabalho, são realizados estudos de decomposição de diazocompostos com metais de transição na presença de porfirinas. Estes iniciam-se estudando a reacção da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina com diazoacetato de etilo na presença de  $Rh_2(OAc)_4$ . São obtidos produtos de ciclopropanação, de inserção C-H e expansão de Buchner. Este estudo é estendido a outros catalisadores ( $CuCl$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $CuOTf.C_6H_6$ ,  $Pd(OAc)_2$  e Fe-TDCTPP) e a outras porfirinas com características estruturais diferentes (5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina e a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina). O tipo de produtos obtidos (produtos de ciclopropanação, inserção C-H e expansão de Buchner) depende do catalisador e da porfirina usados. São ainda preparadas hidroporfirinas com unidades glicosídicas a partir de diazocompostos com essas unidades e recorrendo ao catalisador ( $CuCl$ ) e à porfirina (5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina) que proporcionam melhores rendimentos para produtos de ciclopropanação. Esta é uma nova abordagem para a síntese de clorinas com resíduos de hidratos de carbono como potenciais fotossensibilizadores em PDT. Por fim, e dada a versatilidade do catalisador de ródio em reacções de inserção, são descritos estudos de funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos com grupos OH e  $NH_2$  com diazoacetato de etilo.

**keywords**

Porphyrins, PDT, diazocompounds, chlorins, glyco-hydroporphyrins.

**abstract**

The work described in this dissertation reports studies of functionalization of meso-tetra-arylporphyrins with diazocompounds and is divided in two parts, the introduction and another one related with the experimental work. In the first part, it will be considered properties and applications of porphyrins and also some considerations about the chemistry of diazocompounds, namely in the presence of transition metals.

In the second part of this work, studies on the decomposition of diazocompounds with transition metals in the presence of porphyrins are described. These are initiated with the reaction of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin with ethyl diazoacetate in the presence of  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ . In this reaction products of cyclopropanation, C-H insertion and Buchner expansion are obtained. These studies are extended to other catalysts ( $\text{CuCl}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e  $\text{Fe-TDCTPP}$ ) and to other porphyrins with different structural features (5,10,15,20-tetrakis(*m*-methoxyphenyl)porphyrin and 5,10,15,20 tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin). The distribution of the cyclopropanation, C-H insertion and Buchner expansion products are dependent on the porphyrin and the metal catalysts used. New reduced glycol-porphyrins are also prepared by using carbohydrate-based  $\alpha$ -diaoacetates. This is a new approach for the synthesis of hydroporphyrins containing carbohydrate moieties as potentials photosensitizers in PDT. Finally, giving the versatility of Rh catalysts in the insertion reactions, it will be described the results obtained in the reaction of OH and  $\text{NH}_2$  substituted tetrapyrrolic macrocycles with ethyl diazoacetate.

Agradecimentos	I
Resumo	II
Abstract	III
Índice	IV
Abreviaturas	VIII
<b>Capítulo I</b>	<b>1</b>
1. Introdução	3
1.1. Macrociclos tetrapirrólicos	3
1.1.1. Considerações gerais	3
1.1.2. Nomenclatura de derivados porfirínicos	5
1.1.3. Algumas propriedades físicas e químicas de porfirinas	6
1.1.4. Síntese de macrociclos tetrapirrólicos	9
1.1.5. Aplicações de porfirinas	12
1.1.5.1. Actividade fotodinâmica – Mecanismo de fotossensibilização	13
1.1.5.2. Terapia fotodinâmica do cancro	14
1.1.5.3. Fotoinactivação de microrganismos	16
1.1.6. Derivados glicoporfirínicos	17
1.2. Alguns aspectos da química dos diazocompostos	20
1.2.1. Generalidades	20
1.2.2. Síntese de diazocompostos $\alpha$ -carbonílicos	22
1.2.3. Algumas reacções envolvendo diazocompostos	24
1.2.3.1. Decomposição de diazocompostos catalisadas por metais de transição	27
1.2.4. Decomposição de diazocompostos por acção catalítica na presença de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas	38

<b>Capítulo II</b>	<b>41</b>
2. Estudos de funcionalização de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas com diazocompostos	43
2.1. Optimização das condições de reacção de macrociclos tetrapirrólicos com o diazoacetato de etilo.	45
2.1.1. Considerações mecanísticas	51
2.2. Reacção de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas com diazocompostos na presença de vários catalisadores	54
2.2.1. Reacção da <i>meso</i> -tetraporfirinatozinco(II) ( <b>1a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	55
2.2.1. Reacção da <i>meso</i> -tetraquis(3-metoxifenil)porfirinatozinco (II) ( <b>2a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	58
2.2.3. Reacção da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)porfirinatozinco (II) ( <b>3a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	61
2.2.4. Caracterização espectroscópica dos produtos obtidos das reacções das porfirinas <b>1a-3a</b> com o diazoacetato de etilo	64
2.2.5. Conclusão	94
2.3. Síntese de derivados glico-porfirínicos reduzidos a partir de $\alpha$ -diazooacetatos de hidratos de carbono	94
2.3.1. Caracterização estrutural das glico-porfirinas reduzidas	99
2.3.2. Conclusão	108
2.4. Reacções de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas com grupos polares com diazocompostos na presença de $Rh_2(OAc)_4$	108
2.4.1. Reacção da 5-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirinatozinco (II) ( <b>23a</b> ) com o diazoacetato de etilo	111
2.4.2. Reacção da 5-(4-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirinatozinco (II) ( <b>24a</b> ) com o diazoacetato de etilo	113
2.4.3. Conclusão	116

2.5. Parte experimental	117
2.5.1. Reagentes e equipamento	117
2.5.2. Procedimento experimental	118
2.5.2.1. Síntese de porfirinas simétricas	118
2.5.2.2. Síntese de porfirinas assimétricas	118
2.5.2.3. Síntese de complexos de zinco das <i>meso</i> -tetra- -arylporfirinas– Procedimento geral	120
2.5.2.4. Síntese de cloro[ <i>meso</i> -tetraquis(2,6-diclorofenil)- porfirinato] de ferro (III)	120
2.5.3. Optimização das condições de reacção de macrociclos tetrapirrólicos com o diazoacetato de etilo	121
2.5.3.1. Reacção efectuada para a confirmação do mecanismo de formação do produto de inserção C-H <b>6</b>	126
2.5.3.2. Reacção de descomplexação da <i>trans</i> -clorina <b>5</b>	126
2.5.4. Reacção de <i>meso</i> -tetra-arylporfirinas com diazocompostos na presença de vários catalisadores	129
2.5.4.1. Reacção da <i>meso</i> -tetraporfirinatozinco(II) ( <b>1a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	129
2.5.4.2. Reacção da <i>meso</i> -tetraquis(3-metoxifenil)porfirinatozinco (II) ( <b>2a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	131
2.5.4.3. Reacção da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)porfirinatozinco (II) ( <b>3a</b> ) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores	134
2.5.5. Síntese de derivados glico-porfirínicos reduzidos a partir de $\alpha$ -diazacetatos de hidratos de carbono	138
2.5.5.1. Procedimento Geral	138
2.5.6. Reacções de <i>meso</i> -tetra-arylporfirinas com grupos polares com diazocompostos na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	142

2.5.6.1. Reacção da 5-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirinatozinco (II) <b>(23a)</b> com o diazoacetato de etilo na presença de $Rh_2(OAc)_4$	142
2.5.6.2. Reacção da 5-(4-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirinatozinco (II) <b>(24a)</b> com o diazoacetato de etilo na presença de $Rh_2(OAc)_4$	143
Bibliografia	145

Abs. – absorvência

Ar - arilo

Bn – Benzilo

COSY – correlação espectrocópica homonuclear, bidimensional, em RMN

d – duplete

dd – duplo duplete

ddd – duplo duplo duplete

DAG – di-acetonídeo da glucose

DAGAL – di-acetonídeo da galactose

DAF – di-acetonídeo da frutose

DDQ – 5,6 – diciano-2,3-diclorobenzoquinona

DMF – *N,N'*-dimetilformamida

DNA – Ácido desoxiribonucleico

EM – espectrometria de massa

equiv. - equivalentes

ESI – ionização por “electrospray”

ESR - espectroscopia de ressonância de spins electrónicos

Et – etilo

Fe(TDCPP)Cl - complexo de Fe (III) da *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina

*Hm* – protão *meta*

HMBC - correlação espectrocópica heteronuclear, bidimensional, em RMN

*Ho* – protão *orto*

*Hp* – protão *para*

HpD – derivado da hematoporfirina

HRMS- Espectrometria de massa de alta resolução

HSQC - correlação espectrocópica heteronuclear, bidimensional, em RMN

HETEs - ácidos hidroxí-eicosatetraenóico

int. rela. – intensidade relativa

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

$J$  – constante de acoplamento  
m – multiplete  
M – íon metal  
MALDI - Matrix-assisted laser desorption/ionization  
MAXil- mono-acetonídeo da xilose  
 $m/z$  – relação massa/ carga  
 $M^+$  -íon molecular  
Me – metilo  
NOESY – Efeito nuclear de Overhauser, bidimensional  
PDT – Terapia Fotodinâmica  
 $PH_2$  – macrociclo porfirínico livre  
Ph – fenilo  
ppm – partes por milhão  
Py – piridina  
q - quarteto  
RMN – ressonância magnética nuclear  
RMN de  $^1H$  – ressonância magnética nuclear de próton  
RMN de  $^{13}C$  – ressonância magnética nuclear de carbono 13  
RMN de  $^{19}F$  – ressonância magnética nuclear de flúor 19  
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência adquirida  
Solv. – Solvente  
t - tripleto  
Temp. – temperatura  
t. a. – temperatura ambiente  
TFA – ácido trifluoroacético  
TLC – Cromatografia em camada fina  
TMS – tetrametilsilano  
TPP – 5,10,15,20-tetrafenilporfirina  
Ts - tosilo  
UV-Vis – espectroscopia de ultravioleta/visível  
ZnTPP - *meso*-tetrafenilporfirinatozincó

$\delta$  – desvio químico

$\lambda$  – comprimento de onda

$\lambda_{\text{máx}}$  – comprimento de onda para os máximos de absorvência

$\epsilon$  – absorvidade molar

$\eta$  – rendimento

## **Capítulo I**

---

### **Introdução**



# 1. Introdução

As porfirinas demonstraram já as suas potencialidades em vários campos científicos, com principal destaque para aplicações medicinais como a Terapia Fotodinâmica (PDT). Nos últimos anos vários têm sido os esforços para o desenvolvimento de novos métodos para converter porfirinas em derivados com características estruturais e espectroscópicas adequadas para a sua potencial aplicação em PDT.

Neste trabalho serão apresentados estudos de funcionalização de várias porfirinas com diazocompostos na presença de metais de transição, podendo ser esta uma nova metodologia para a preparação de derivados para uso em PDT. Por isto, e uma vez que esta é uma abordagem pouco explorada na química das porfirinas, é conveniente fazer algumas considerações, não só relativas a características das porfirinas, mas também, à química de diazocompostos.

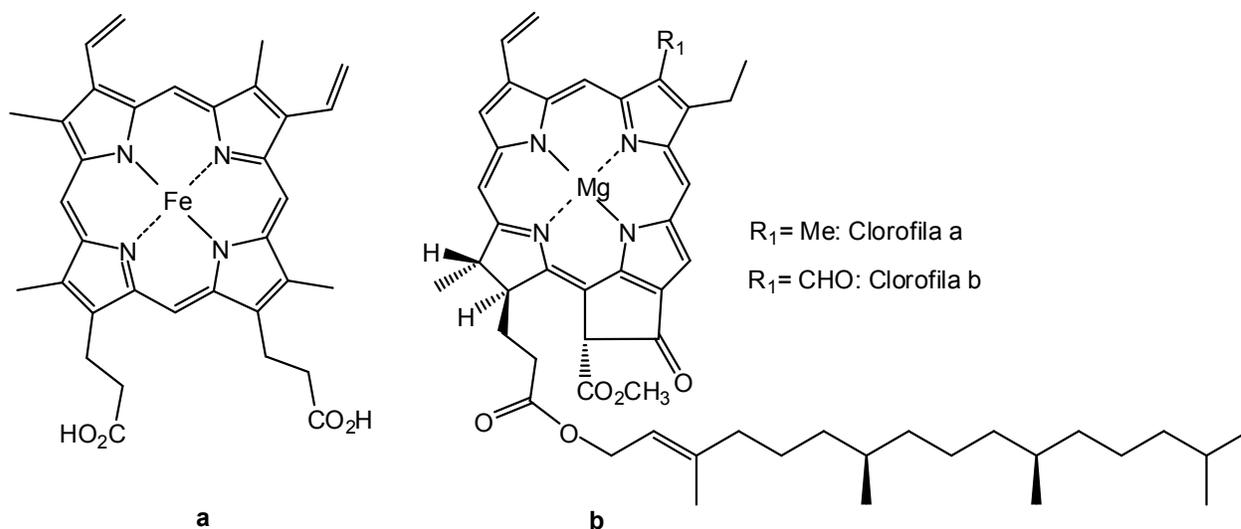
## 1.1. Macrociclos tetrapirrólicos

### 1.1.1. Considerações gerais

Desde que os anatomistas do século XVII, com a ajuda do microscópio, demonstraram que o sangue é um tecido, no sentido anatómico da palavra, constituído por uma parte fluida, o plasma, e por partículas extremamente pequenas, os corpúsculos, tornou-se tarefa de químicos e fisiologistas identificar esses componentes e a sua função nos processos vitais. Quanto às partículas, foi descoberto que a cor vermelha é devida a uma substância que contém ferro, mais tarde designada de hemoglobina.<sup>1</sup>

Devido à sua forte afinidade com o oxigénio molecular, a hemoglobina assume uma importância vital na transferência do oxigénio do sangue arterial para o sangue venoso, durante a sua passagem pelos pulmões aquando da respiração.

A hemoglobina é constituída por uma parte proteíca, a globina, e um grupo prostético de cor vermelha, o grupo heme (Figura 1.1 a). Este grupo, depois de tratado com ácido clorídrico, é convertido num derivado designado por cloro-hemina. No entanto, muitas dúvidas prevaleceram por um longo período quanto à estrutura química deste derivado, até Hans Fischer ter identificado a composição química do grupo heme, sintetizando-o a partir dos seus constituintes mais simples. No entanto, os seus trabalhos não se limitaram aos pigmentos vermelhos presentes no sangue. Fischer correlacionou a estrutura do grupos heme com a estrutura dos pigmentos das plantas verdes responsáveis pela fotossíntese, as clorofilas (Figura 1.1 b), e demonstrou que estes pigmentos possuem o mesmo esqueleto base que as porfirinas – o sistema tetrapirrólico. A importância de todas estas descobertas foi devidamente assinalada pela Academia Sueca de Ciências ao atribuir a H. Fischer o Prémio Nobel da Química em 1930.<sup>2</sup>



**Figura 1.1.** Estrutura do grupo heme (a) e das clorofilas a e b (b).

Existem ainda outros sistemas tetrapirrólicos de elevada importância biológica, como é o caso dos citocromos. Estes participam na transferência de electrões, produção de energia celular, biossíntese de esteróides e em mecanismos de destoxificação.<sup>1</sup>

Assim, os sistemas tetrapirrólicos, nas suas várias formas, reduzidas, oxidadas e complexadas estão presentes em importantes funções vitais, tais como a respiração, o transporte de electrões, a fotossíntese, diversas funções enzimáticas e ainda na destoxificação de drogas.<sup>3,4</sup>

O grande interesse nestes compostos baseia-se na sua importância biológica e na possibilidade de serem aplicados em áreas distintas<sup>5</sup> como as de catálise, catálise enzimática,<sup>6,7</sup> modelos de sistemas fotossintéticos,<sup>8</sup> transportadores artificiais de oxigénio, sensores químicos,<sup>9</sup> sistemas optoelectrónicos, semicondutores, supercondutores, cristais líquidos,<sup>10</sup> agentes biocidas, tais como fungicidas<sup>11</sup> e insecticidas,<sup>12</sup> e na PDT.<sup>4</sup>

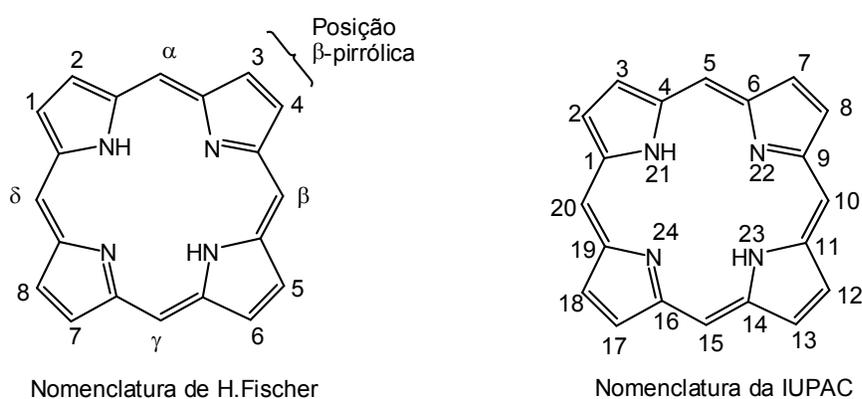
As porfirinas são moléculas com uma enorme capacidade de actuarem como fotossensibilizadores quando irradiadas com luz. Esta é, certamente, uma das áreas mais promissoras para estes compostos. A PDT é já uma modalidade usada no diagnóstico e tratamento do cancro e o seu princípio está a ser aplicado a muitas outras áreas, nomeadamente na inactivação ou eliminação de microrganismos,<sup>13</sup> vírus<sup>14</sup> e príões<sup>15</sup> em fluídos ou materiais contaminados e em infecções.<sup>16</sup>

### 1.1.2. Nomenclatura de derivados porfirínicos

Existem dois sistemas de nomenclatura para estes macrociclos, um proposto por H. Fischer e o outro, mais recente, proposto pela IUPAC.<sup>15</sup>

Na nomenclatura proposta por Fischer, os carbonos externos dos anéis pirrólicos são numerados de 1 a 8 - posições também designadas por  $\beta$ -pirrólicas. As pontes metínicas (posições inter-pirrólicas) são designadas pelas letras gregas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e são também designadas por posições *meso* (Figura 1.2). A síntese de

novas porfirinas e o desenvolvimento de técnicas de análise (e.g. RMN de  $^{13}\text{C}$  ou Raio X), revelou que o sistema proposto por Fischer não era o mais conveniente. Com o sistema proposto pela IUPAC, foram introduzidas regras mais claras que contemplavam todos os átomos do anel. Assim, os vinte e quatro átomos pertencentes ao macrociclo foram numerados de 1 a 24. Os hidrogénios ligados aos átomos de azoto encontram-se no N-21 e N-23, por convenção. No entanto, as designações *meso* e  $\beta$ -pirrólicas continuam a ser largamente utilizado (Figura 1.2).<sup>15, 17</sup>



**Figura 1.2.** Nomenclatura de porfirinas por H. Fischer e pela IUPAC.

### 1.1.3. Algumas propriedades físicas e químicas de porfirinas

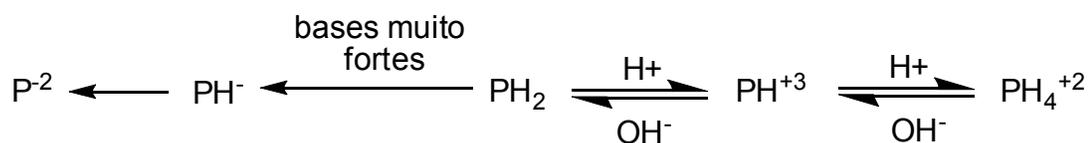
As porfirinas são compostos que apresentam carácter aromático, onde apenas 18 electrões  $\pi$ , dos 22 que possuem, são responsáveis pela aromaticidade. As análises por Raio X de porfirinas e de metaloporfirinas sugerem que o esqueleto porfirínico é planar, o que evidencia o carácter aromático.<sup>18</sup>

A elevada aromaticidade apresentada por este tipo de compostos é responsável pelo aparecimento em espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de sinais correspondentes à ressonância dos prótons internos  $-\text{NH}$  a campos elevados (valores de  $\delta$  entre -2 e -5 ppm), enquanto que os prótons metínicos surgem a

campos mais baixos (10 ppm) devido ao efeito desprotector provocado pela corrente de anel gerada pelos electrões  $\pi$ .<sup>18</sup>

Devido à elevada conjugação apresentada pelas porfirinas, estes compostos são altamente corados e possuem um espectro de visível muito característico, constituído por uma banda de absorção a aproximadamente 400 nm denominada banda Soret, e por quatro outras bandas de absorção a comprimentos de onda superiores, denominadas bandas Q. A banda Soret é a banda mais intensa que surge no espectro de visível das porfirinas sendo o coeficiente de absorção molar da ordem dos  $10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$ .<sup>18</sup> Esta banda encontra-se em todos os macrociclos tetrapirrólicos que possuam um núcleo completamente conjugado. Comparando com a das porfirinas, a banda Soret das clorinas (núcleos com uma unidade pirrólica reduzida) é mais fraca. No entanto a última banda Q das clorinas está deslocada 20-30 nm para a zona do vermelho do espectro de visível e têm uma intensidade 10 vezes maior face à correspondente banda nas porfirinas.<sup>18</sup> A intensidade, posição e número destas bandas é influenciado tanto pelos substituintes do anel como pelo metal que possuem. Assim, a complexação do anel geralmente aumenta a intensidade da Soret e reduz as outras para duas. Os substituintes sacadores de electrões também influenciam a posição das bandas, deslocando-as para maiores comprimentos de onda.<sup>18</sup>

As porfirinas, na sua forma livre, podem comportar-se como bases fortes ou como ácidos fracos. As propriedades ácido-base das porfirinas resultam dos azotos pirrólicos, dois dos quais podem ganhar protões e outros dois apresentam a capacidade de os perderem (Figura 1.3).<sup>20</sup>



**Figura 1.3.** Características ácido-base das porfirinas.

Os quatro átomos de azoto no interior do macrociclo são ideais para complexar com catiões metálicos, formando metaloporfirinas. Estes complexos têm vindo a ser estudados extensivamente e quase todos os metais da tabela periódica foram inseridos no macrociclo porfirínico, apesar de na Natureza apenas se encontrarem complexadas com alguns deles, como é o caso do magnésio, ferro, zinco, manganês, cobre, níquel e cobalto. As metaloporfirinas desempenham um papel importante em processos biológicos. Por exemplo, o Fe (II) complexa com a protoporfirina IX, formando, como já foi referenciado, o grupo prostético da hemoglobina e da mioglobina. Estas ligam-se reversivelmente ao oxigénio molecular. A hemoglobina transporta o oxigénio no plasma sanguíneo e a mioglobina armazena-o nas células. O mesmo complexo forma, também, o grupo prostético de catalases e peroxidases, que são componentes essenciais da defesa biológica contra a toxicidade de drogas exógenas.<sup>19</sup>

Os complexos metálicos das porfirinas podem sofrer uma grande variedade de reacções, nomeadamente de substituição aromática electrofílica. A complexação das porfirinas com metais de baixa electronegatividade aumenta a densidade electrónica na periferia do anel porfirínico convertendo-o numa espécie muito reactiva em relação a moléculas electrofílicas e, além disso, o metal evita a protonação dos azotos pirrólicos e consequente formação do dicatião porfirínico não nucleofílico.<sup>18,20</sup> Os complexos metálicos com iões magnésio (II) e zinco (II), são complexos de baixa electronegatividade, o que tornam o macrociclo mais rico em electrões, logo ideais para reacções com oxidantes e electrófilos. No entanto, estes complexos são muito lábeis em meio ácido, razão pela qual em reacções em que se utilizam condições reaccionais acídicas (como reacções de formilação e de nitração) se opte pela utilização de complexos mais estáveis como os de níquel (II) ou de cobre (II). Já os metais com elevada electronegatividade, como o de estanho (IV), são mais indicados para reacções de redução e nucleofílicas.<sup>18</sup>

Relativamente às transformações periféricas estas podem ocorrer nas posições *meso* ou  $\beta$ -pirrólicas.<sup>21</sup>

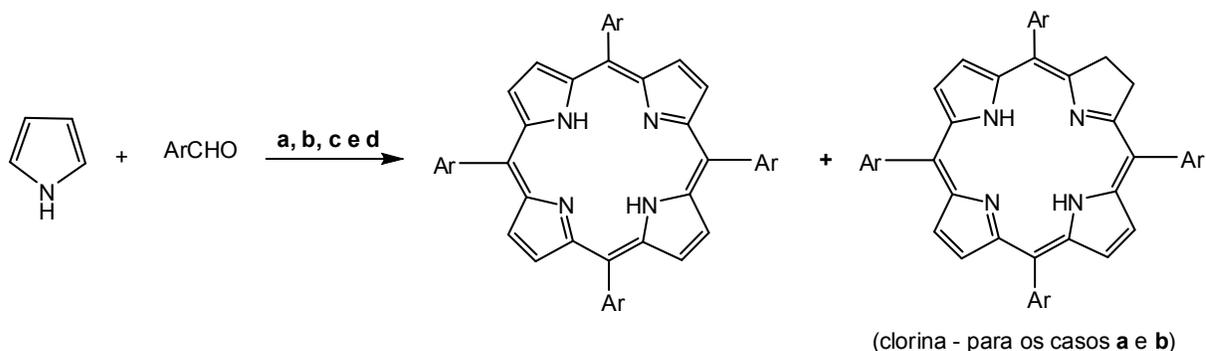
Sabe-se que a grande maioria dos complexos metálicos de porfirinas sem substituintes nas posições *meso* sofrem reacções preferencialmente nessas posições e não nas posições  $\beta$ -pirrónicas. Por outro lado, sabe-se que as clorinas exibem maior tendência para a substituição nas posições *meso* adjacentes às do anel pirrónico reduzido.<sup>18,21</sup>

#### 1.1.4. Síntese de macrociclos tetrapirrónicos

Um grande número de porfirinas naturais e sintéticas com variadas estruturas químicas e características podem ser isoladas da natureza ou sintetizadas em laboratório. A síntese de materiais porfirínicos pode ocorrer segundo duas vias: através de intermediários pirrónicos ou introduzindo modificações em pigmentos naturais ou mesmo em porfirinas já sintetizadas.

Dada a existência de várias rotas de síntese de macrociclos tetrapirrónicos, abordaremos, de forma breve, apenas os processos de síntese de macrociclos porfirínicos do tipo estudado neste trabalho, porfirinas *meso*-substituídas. Estas podem ser sintetizadas por vários métodos, sendo o processo mais utilizado o da condensação de pirrol com um aldeído. No entanto, se na reacção de condensação for usada uma mistura de aldeídos obtêm-se porfirinas assimétricas.

A primeira referência à síntese de porfirinas *meso*-substituídas deve-se a Rothemund, em 1935, que preparou mais de trinta porfirinas, entre as quais a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP).<sup>22</sup> Esta síntese, foi realizada através do aquecimento do pirrol e o correspondente benzaldeído em piridina a 220°C durante 48 horas em condições anaérobias (Esquema 1.1 **a**). Apesar deste método ser bastante simples, os produtos eram obtidos com rendimentos muito baixos (inferiores a 5%) e normalmente as porfirinas encontravam-se contaminadas com a correspondente clorina.



- a:** Condições de Rothmund: piridina, 220°C, 48 h  
**b:** Condições de Alder e Longo: CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, 141°C, 30min  
**c:** Condições de Lindsey: 1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., BF<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>; 2. DDQ  
**d:** Condições de Rocha Gonçalves: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 120°C, 1h

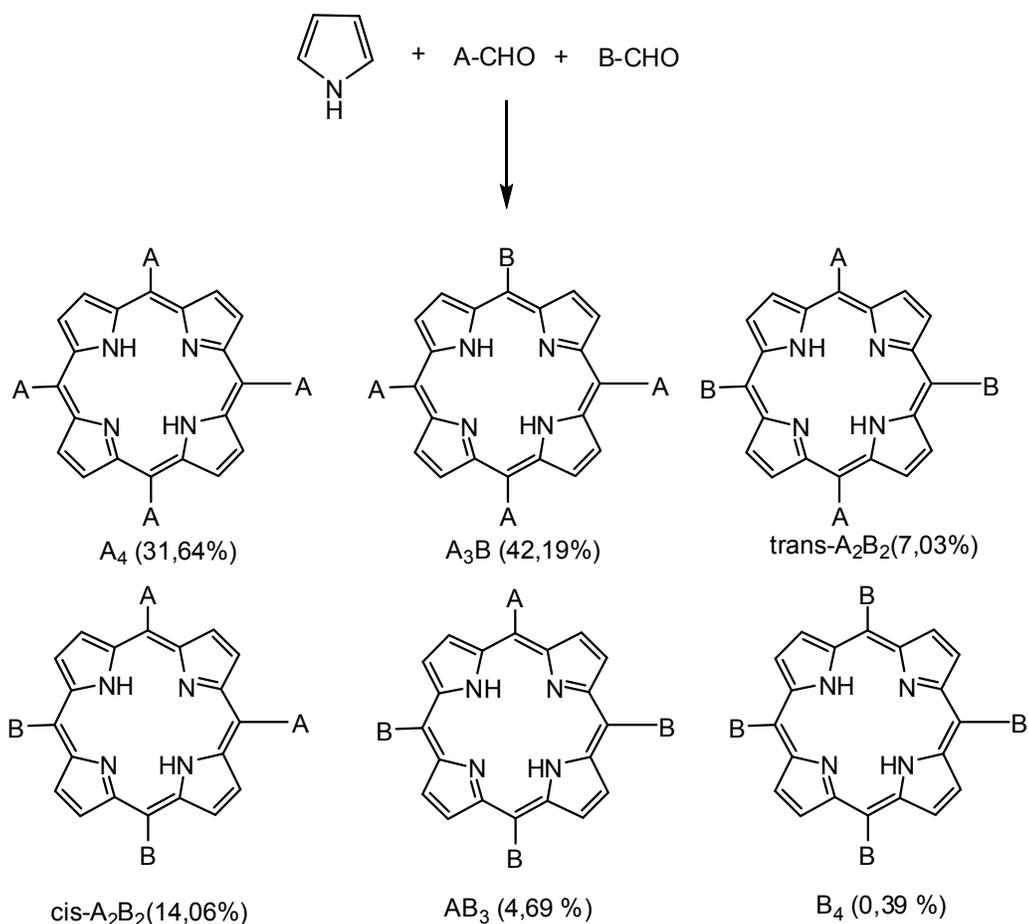
### Esquema 1.1

Os baixos rendimentos obtidos nas condições de Rothmund levaram, mais tarde, Alder e Longo a alterar as condições de condensação. Neste caso esta reacção ocorria em meio ácido e em condições aeróbias. Assim, a TPP foi obtida refluxando o pirrol e o benzaldeído em ácido propiónico durante 30 minutos, obtendo-se o produto final na forma cristalina directamente do meio reaccional (Esquema 1.1 **b**). No entanto, o macrociclo porfirínico encontrava-se também contaminado com a correspondente clorina, embora em pequenas quantidades.<sup>23</sup>

Entre 1979 e 1986, Lindsey e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia de síntese que se baseava no facto do intermediário, o meso-tetrafenilporfirinogénio, ser termodinamicamente favorável quando o pirrol e o benzaldeído são condensados nas condições apropriadas (Esquema 1.1 **c**). Este tipo de síntese é realizado em duas etapas: inicialmente o pirrol e o aldeído condensam numa solução de diclorometano seco na presença de um catalisador ácido (BF<sub>3</sub>, TFA ou BCl<sub>3</sub>), à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto e protegido da luz; numa segunda fase, o porfirinogénio formado é oxidado por adição de um agente oxidante (DDQ ou *p*-cloranil) originando a correspondente porfirina livre dos derivados reduzidos.<sup>24</sup>

Estudos desenvolvidos por Rocha Gonsalves e seus colaboradores da Universidade de Coimbra, demonstraram que poderiam preparar, num só passo, porfirinas *meso*-tetra-aril-substituídas com bons rendimentos e sem estarem contaminados com a respectiva clorina, por condensação do pirrol e do benzaldeído numa mistura de ácido acético ou ácido propiónico com 30% de nitrobenzeno a 120°C, durante 1 hora e em condições aeróbias (Esquema 1.1 **d**).<sup>25</sup> Esta foi a metodologia utilizada para síntese dos macrociclos porfirínicos usados neste trabalho.

Este método permite ainda a síntese de porfirinas *meso*-substituídas não simétricas, através da condensação do pirrol com uma mistura de aldeídos. A quantidade dos diferentes compostos formados depende da proporção de aldeídos presente na mistura reaccional e da sua reactividade. Se considerarmos uma mistura de dois aldeídos, A-CHO e B-CHO na razão 3:1 podemos obter, com rendimentos diferentes, a combinação de porfirinas representadas no esquema 1.2, supondo que a reactividade dos aldeídos é igual.



Esquema 1.2

### 1.1.5. Aplicações de porfirinas em medicina

Devido às suas propriedades químicas e físicas, os compostos porfirínicos podem ser aplicados em áreas distintas, como já foi referido no ponto 1.1. No entanto, é na medicina que o uso destes compostos ganha maior destaque, onde são aplicados com sucesso em PDT, na detecção de tecidos neoplásicos e na inibição de agentes virais presentes no sangue. Tem sido também avaliada a sua aplicabilidade como agentes intercalantes do DNA, no tratamento de doenças da pele (acne, eczema, psoríase, etc.), arteriosclerose, artrites e na degeneração da mácula da retina<sup>4,6,7,9,11,12,26</sup>

A aplicação das porfirinas como agentes terapêuticos baseia-se, sobretudo, nas suas actividades fotodinâmica e fotossensibilizadora, ou seja, na capacidade que estes compostos possuem de gerar oxigénio singuleto ou outras espécies citotóxicas quando são excitadas por radiação de comprimento de onda adequado.<sup>4</sup>

Apresentaremos alguns aspectos importantes das aplicações de porfirinas nas áreas atrás referenciadas.

### 1.1.5.1. Actividade fotodinâmica – Mecanismo de fotossensibilização

O mecanismo de fotossensibilização foi sendo estabelecido ao longo do século XX, sendo o seu conhecimento responsável pelo grande desenvolvimento da PDT.<sup>16</sup>

Nos anos 30 foi conhecida a dependência da presença de oxigénio e da acumulação do fotossensibilizador para obter o efeito fotodinâmico e com isto foram propostos vários mecanismos para o explicar. Mais recentemente, foi sugerido que o resultado da PDT é devido a vários processos fotoquímicos e biológicos e é este conceito que ainda prevalece para explicar o efeito fotodinâmico.<sup>16</sup>

O processo de fotossensibilização é mostrado no diagrama de Jablonski modificado (Figura 1.4), que apresenta as diversas transições que um electrão sofre após passar ao estado excitado.

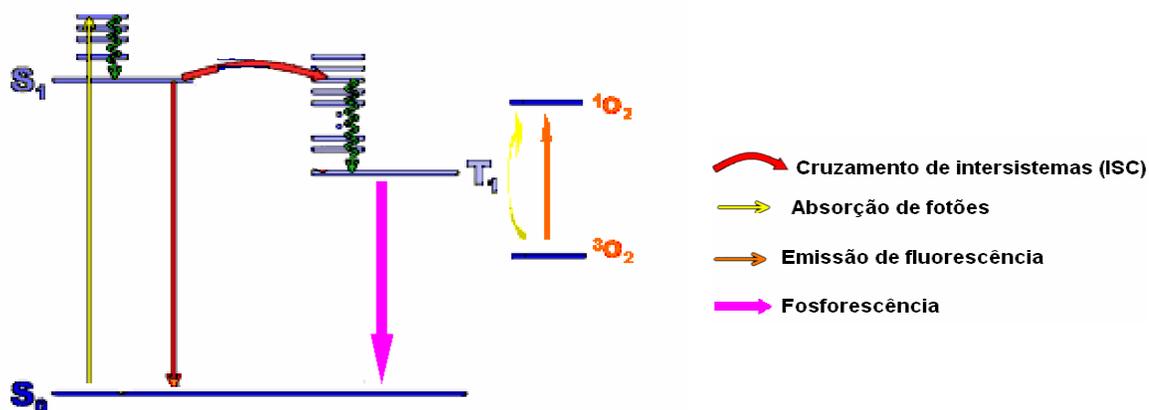


Figura 1.4. Diagrama de Jablonski modificado.

Este processo pode ser explicado pela capacidade que o macrociclo porfirínico possui em absorver energia no espectro de visível, passando do seu estado fundamental de singuleto ( $S_0$ ) para um estado excitado ( $S_1$ ). Neste estado, o fotossensibilizador, através de um fenómeno designado cruzamento de intersistemas (CIS), pode passar para o estado excitado tripleto ( $T_1$ ). Assim, a molécula de porfirina no estado  $T_1$  transfere a sua energia para o oxigénio molecular no estado fundamental de tripleto ( $^3O_2$ ), convertendo-o em oxigénio singuleto ( $^1O_2$ ). O  $^1O_2$  é uma espécie altamente reactiva e oxidante, reagindo indiscriminadamente com uma série de biomoléculas que constituem as membranas de organelos celulares, como por exemplo lípidos insaturados, colesterol e aminoácidos. Dado que as membranas celulares desempenham importantes funções biológicas, tais como delinear e organizar os sistemas biológicos, a sua destruição pode levar à destruição do sistema vascular de um tumor ou à inactivação de microrganismos.<sup>26,27,28,29</sup>

Esta característica confere às porfirinas o papel de fotossensibilizadores e a sua combinação com luz e oxigénio é a base da PDT.

### **1.1.5.2. Terapia fotodinâmica do cancro**

Os meios de tratamento de cancro incluem a cirurgia, para casos de tumores sólidos localizados, a radioterapia e a quimioterapia, para o caso de tumores não localizados. Todos estes tratamentos causam graves danos físicos e emocionais aos pacientes, e muitas vezes não eliminam o cancro, apenas o remetem para um estado de latência temporária. Por isto surge a necessidade de descobrir outros agentes terapêuticos que permitam a eliminação do cancro com danos mínimos para o paciente. A aplicação das propriedades fotossensibilizadoras de macrociclos tetrapirrólicos na terapia do cancro pode ser uma das alternativas.

A PDT tem sido usada no tratamento de tumores e o primeiro passo desta terapia envolve a administração, geralmente intravenosa, do fotossensibilizador que se liga às lipoproteínas de baixa densidade da corrente sanguínea. Uma vez que as células tumorais possuem maior quantidade de lipoproteínas de baixa densidade do

que as células normais e como, apesar da elevada irrigação sanguínea, a drenagem linfática é reduzida, o fotossensibilizador concentra-se nestes tecidos e a sua eliminação é mais lenta. O fotossensibilizador é então activado com luz a um determinado comprimento de onda onde absorve extensamente comparado com os crómoforos endógenos. Quando activado, o fotossensibilizador converte o oxigénio moléculas (estado tripleto) a oxigénio singuleto, que reage imediatamente com os componentes celulares vitais que conduzem à morte celular, como já foi referido.<sup>30,31</sup>

A aplicação desta terapia no tratamento de neoplasias foi iniciada com uma mistura de oligómeros, obtidos a partir da hematoporfirina, e que se encontra comercializada sob as designações de Photosan<sup>®</sup>, Photogem<sup>®</sup> e Photofrin<sup>®</sup>. Estes fotossensibilizadores são denominados fotossensibilizadores de 1<sup>a</sup> geração.<sup>32,33</sup>

Apesar destes fotossensibilizadores terem sido objecto de vastos ensaios clínicos e se encontrarem no mercado, apresentam algumas desvantagens, como por exemplo:

- baixa selectividade para com o tecido tumoral;
- fotossensibilidade cutânea durante algumas semanas;
- a banda de absorção onde a droga é fotoactivada (zona do vermelho) é fraca e não se encontra na zona ideal do espectro;
- são misturas de composição variável, não tendo sido possível isolar nem caracterizar o principal composto activo.<sup>27,32</sup>

Na tentativa de colmatar as falhas dos fotossensibilizadores de 1<sup>a</sup> geração, têm-se vindo a desenvolver novas moléculas cuja selectividade e actividade se revele melhor que os que já se encontram em comercialização. Surgem, então, os fotossensibilizadores de 2<sup>a</sup> geração. Estas moléculas apresentam algumas diferenças quando comparadas com as primeiras, quer nos intervalos que medeiam entre a administração do fotossensibilizador e a irradiação do tecido neoplásico, quer no que se refere à dose de fotossensibilizador administrada e luz requerida para provocar necrose. A síntese destes fotossensibilizadores permitiu estabelecer as características ideais para um composto poder ser usado em PDT, tais como:

- solubilidade adequada em líquidos corporais, o que condiciona tanto o seu transporte como o tempo de retenção;
- elevada selectividade para o tecido neoplásico em relação ao tecido normal;
- não possuir toxicidade na ausência da luz;
- absorver perto do vermelho do espectro do visível ( $\lambda > 650$  nm), já que a radiação deste comprimento de onda tem maior poder de penetração nos tecidos;
- elevado rendimento de oxigénio singuleto, e por isso deverá possuir um estado excitado tripleto com tempo de vida e energia adequados;
- não sofrer degradação pela luz, já que tal se pode reflectir negativamente no rendimento quântico do oxigénio singuleto;
- síntese curta e de elevado rendimento;
- ser uma substância pura e de composição constante;
- e, fundamentalmente, que provoque necrose dos tecidos neoplásicos.

Alguns destes fotossensibilizadores de 2ª geração são derivados de clorinas, bacterioclorinas, benzoporfirinas, ftalocianinas e naftalocianinas. Estes são compostos que apresentam algumas propriedades fotofísicas desejáveis, como é o caso das clorinas e as bacterioclorinas que apresentam uma banda de absorção intensa entre os 660-690 nm e 730 nm, respectivamente; as ftalocianinas e naftalocianinas apresentam uma banda intensa entre os 670 nm e os 820 nm e as benzoporfirinas que apresentam grande aptidão para se localizarem rapidamente nas células neoplásicas.<sup>33</sup>

### **1.1.5.3. Fotoinactivação de microrganismos**

As propriedades fotodinâmicas das porfirinas têm sido também estudadas para a sua aplicação na destruição de bactérias, vírus e outros microrganismos.<sup>34</sup>

A fotoinactivação de microrganismos é baseada em três conceitos: a acumulação preferencial do fotossensibilizador na célula microbiana; a irradiação da célula, a um comprimento de onda adequado, que induz a activação fotoquímica do

O<sub>2</sub> para os seu estado excitado (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), reagindo com várias macromoléculas da bactéria (de acordo com a localização subcelular do fotossensibilizador) provocando danos letais na célula. O pré-requisito para este processo é a ligação da porfirina à membrana citoplasmática.<sup>35</sup>

Estudos realizados demonstraram que a fotoinativação é muito promissora no caso de bactérias Gram + , *mycoplasmas* e leveduras, contudo a fotoinativação de bactérias Gram - revelou-se ineficaz.<sup>34,35</sup> Este insucesso atribuí-se ao facto das bactérias Gram – possuírem uma membrana externa que protege a parede celular impedindo a ligação da porfirina à membrana celular. Para superar esta barreira, o fotossensibilizador pode ser aplicado juntamente com um agente desorganizador da membrana não citotóxico (como PMNP – Polymyxin B nonapeptide) ou então usando fotossensibilizadores catiónicos que interagem com organelos da membrana externa, desorganizando-a e aumentando a sua permeabilidade.<sup>34,35</sup>

Quanto à fotoinativação de vírus, resultados francamente animadores têm sido obtidos na inativação de vírus *Herpes simplex* e do vírus da estomatite vesicular.<sup>14,36,37</sup>

O grande objectivo da fotoinativação de microrganismos visa, sobretudo, a sua aplicação na fotoesterilização do sangue e produtos derivados contaminados com o vírus da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Para tal, será necessário efectuar muitos estudos neste sentido.

### **1.1.6. Derivados glicoporfirínicos**

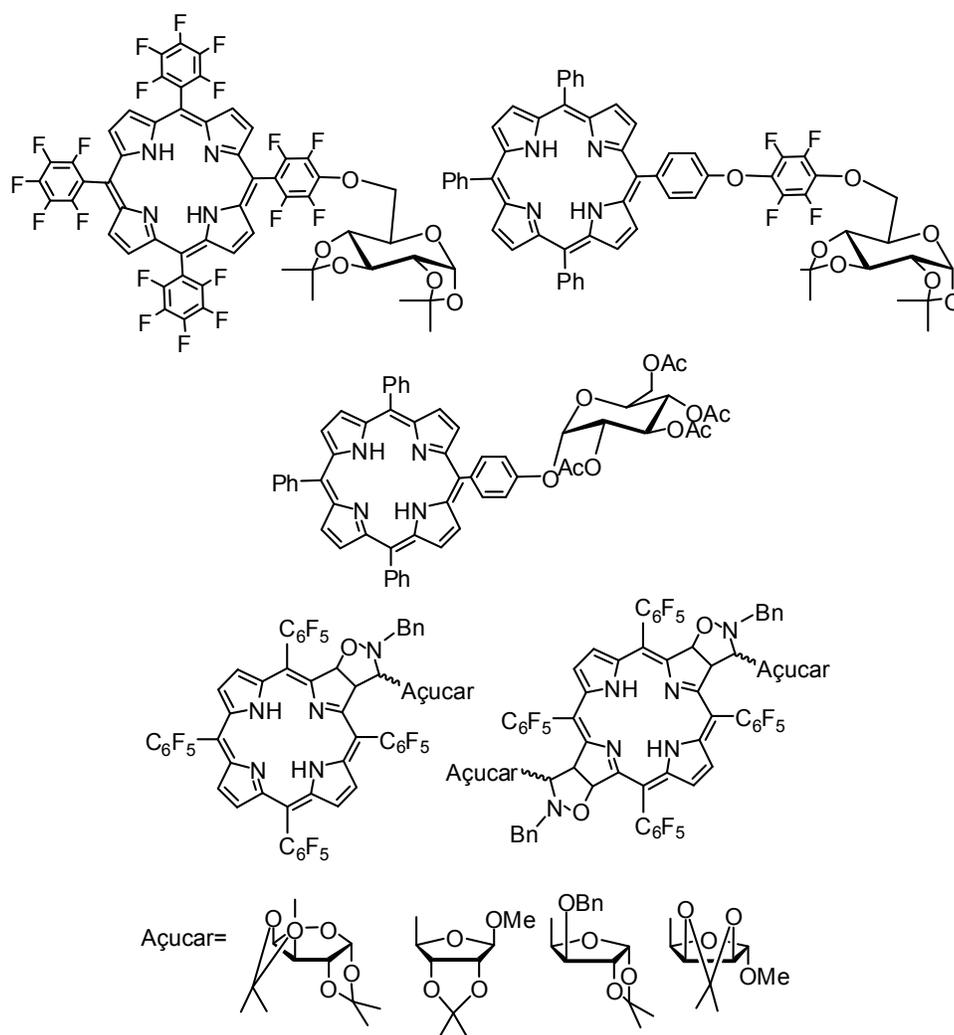
Porfirinas covalentemente ligadas a vários compostos biológicos activos desempenham um papel importante no desenvolvimento de áreas como a medicina e engenharia. Até muito recentemente, a maioria dos estudos neste campo eram concentrados no uso destes compostos para modelar os processos de transferência de energia, transporte de oxigénio, fotossíntese e catálise regioselectiva. Por exemplo, os derivados porfirínicos ligados a aminoácidos foram preparados como modelos de hemoproteínas e para estudos de processos de transferência de energia.

A síntese e propriedades de lipoporfirinas são, também amplamente estudadas e podem ser úteis na obtenção de aparelhos electrónicos, fotoactivos e sensores moleculares.<sup>38,39</sup>

A análise de algumas publicações destes últimos anos mostra que os conjugados porfirinas – hidratos de carbono são úteis para o desenvolvimento destes campos. Nos dias de hoje, o interesse no uso de glicoporfirinas como sensibilizadores eficientes para a PDT do cancro e como antivirais de acção directa tem vindo a crescer. Estes compostos exibem várias propriedades importantes devido à sua anfifilicidade e múltiplas funcionalidades. A propriedade mais importante é a sua elevada solubilidade em água e outros líquidos, o que os torna susceptíveis de poderem ser administrados intravenosamente, o que aumenta a possibilidade do seu uso em medicina. A presença de hidratos de carbono quirais como substituintes de porfirinas torna estes derivados instrumentos apropriados para o estudo de processos de reconhecimento molecular e catálise, já que permitem que o estudo seja feito em solução aquosa.<sup>40,41</sup> Para além da elevada solubilidade em água, o volume dos hidratos de carbono conferem ao centro activo do catalisador uma protecção para reacções paralelas e podem afectar positivamente as características físicas e químicas das porfirinas, em particular a sua geometria molecular, agregação, etc. A introdução em macrociclos tetrapirrólicos, que já só por si têm afinidade para células tumorais, de moléculas de hidratos de carbono que podem interagir com receptores específicos da superfície da membrana celular, pode ajudar a introdução destes conjugados na célula devido a endocitose mediada por receptores e aumentar a selectividade da sua acumulação em tecidos tumorais.<sup>33,39</sup>

Muitos são os derivados glico-porfirínicos sintetizados e que exibiram excelentes propriedades hidrofílicas e elevada afinidade para tecidos tumorais e partículas virais. Existem duas formas distintas de funcionalização de porfirinas com resíduos de hidratos de carbono: por funcionalização nos substituintes nas posições *meso*<sup>14,42,36,43</sup> ou por funcionalização nas posições  $\beta$ -pirrólicas.<sup>44</sup> Esta é, por isso, uma das formas de preparar derivados porfirínicos com as características adequadas para poderem ser usadas como fotossensibilizadores em PDT consiste na sua

ligação a compostos biológicos. Assim, na figura 1.6 apresentam-se alguns derivados glicoporfirínicos sintetizados pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, que mostraram excelentes resultados na fotoinativação de alguns vírus.<sup>14,36, 42,44</sup>



**Figura 1.6.** Alguns derivados glico-porfirínicos sintetizados pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro

Dentro do tipo de investigação desenvolvida em Aveiro na funcionalização de porfirinas com unidades glicosídicas, considera-se fundamental continuar a

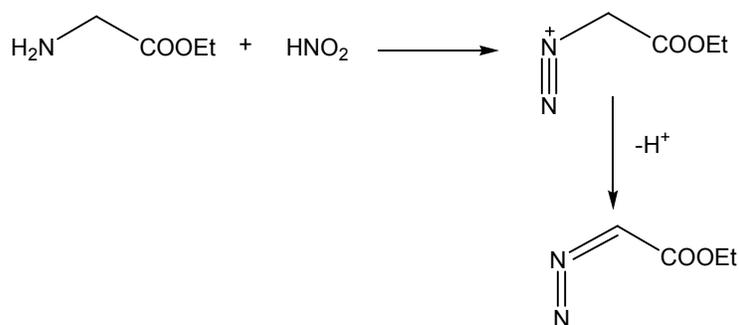
desenvolver metodologias conducentes a derivados glicoporfirínicos com potenciais aplicações medicinais. Neste trabalho, será apresentada uma nova metodologia para a preparação destes derivados que consiste em reacções de decomposição de  $\alpha$ -diazó ésteres com unidades glicosídicas, catalisada por metais de transição, na presença de macrociclos tetrapirrólicos.

## 1.2. Alguns aspectos da química de diazocompostos

### 1.2.1. Generalidades

O início da química de diazocompostos data de 1858 quando Peter Griess descobriu diazocompostos aromáticos. Griess estudou esta classe de compostos por mais de duas décadas, mas só depois de 10 anos da sua descoberta é que foi estabelecida a sua síntese.<sup>45</sup>

O primeiro diazo composto alifático foi isolado algum tempo depois, em 1883 por Theodor Curtius. Este investigador obteve o diazoacetato de etilo através da diazotização de aminoacetato de etilo (esquema 1.3).<sup>45,46</sup>



Esquema 1.3

Desde então, os diazocompostos têm fascinado os químicos orgânicos devido às inúmeras reacções que podem ser realizadas na sua presença recorrendo a diferentes condições experimentais: com aquecimento, com irradiação de luz, com

ácidos de Lewis e ácidos de Brønsted e por decomposição sob acção catalítica de metais de transição. Durante muito tempo o conhecimento da química destes compostos foi muito escassa, e só nas últimas décadas é que esta teve maior desenvolvimento. Esta classe de substâncias contendo o grupo diazo ( $-N_2$ ) constitui uma ferramenta importante para a síntese de compostos orgânicos, principalmente porque permite a formação de novas ligações C-C que são difíceis de obter por outras metodologias.<sup>45,46</sup>

A nomenclatura destes compostos segue as regras da IUPAC (Blue Book, IUPAC, 1979) e das recomendações de 1993. O termo diazo é usado para uma classe de compostos que incluem espécies neutras, catiónicas, aniónicas e compostos radicalares com o grupo  $-N_2$  ou  $-N_2^-$ . Esta designação excluiu os compostos azo, isto é, compostos em que o grupo  $-N_2-$  está ligado nos dois lados por átomos de carbono.

Assim, os compostos na forma de  $RN_2^+X^-$  são designados pelo nome de  $X^-$  e pela adição do sufixo “-diazónio” ao nome do correspondente RH; por exemplo, a espécie  $CH_3-N_2^+$  é designada por sal de metanodiazónio. No caso de compostos neutros,  $RC=N_2$ , são designados pela adição do prefixo “diazo” ao nome de RH; por exemplo, o composto  $N_2CHCO_2CH_2CH_3$  é designado por diazoacetato de etilo.<sup>45</sup>

Em termos de classificação os diazocompostos dividem-se em dois grupos: os diazocompostos alifáticos e os diazocompostos  $\alpha$ -carbonílicos. Estas substâncias diferenciam-se principalmente pela estabilidade e facilidade de preparação. Os diazocompostos alifáticos são mais instáveis, com métodos de preparação mais elaborados. Os diazocompostos  $\alpha$ -carbonílicos são mais estáveis e a sua síntese é mais fácil, sendo alguns comerciais.<sup>46</sup>

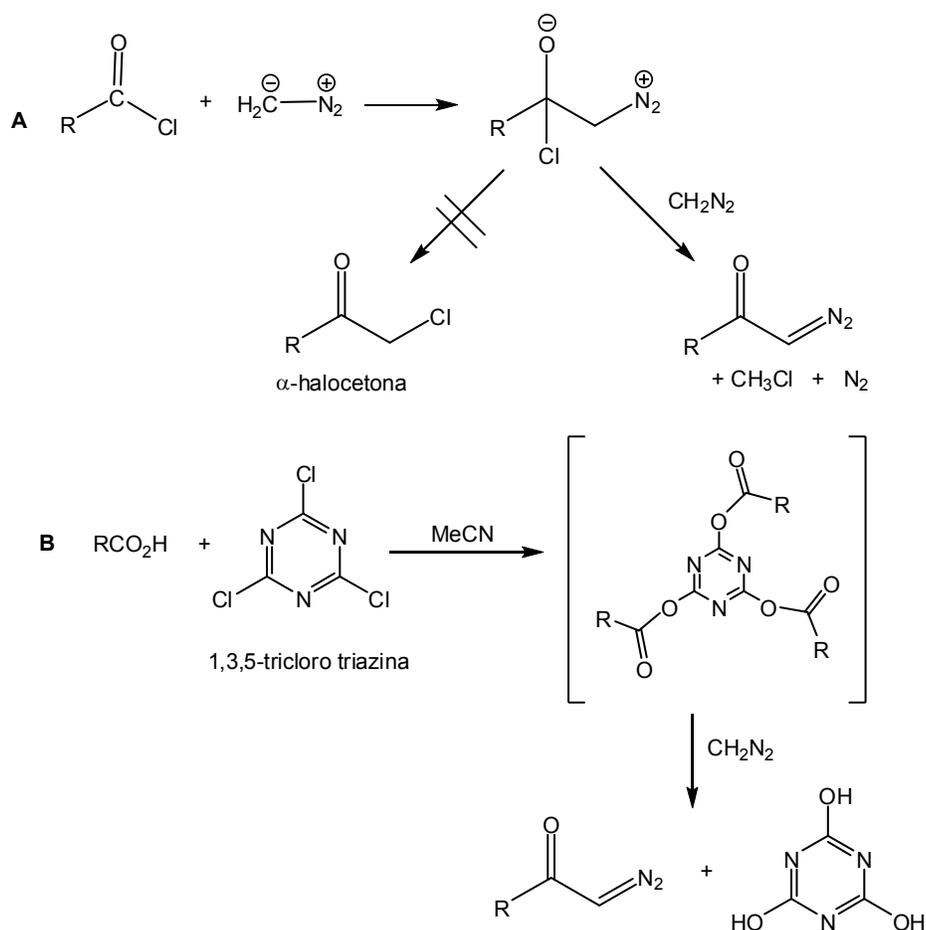
Os compostos diazo  $\alpha$ -carbonílicos participam em várias reacções das quais se destacam as reacções de substituição, reacção de inserção em ligações C-H ou X-H, ciclopropanação, formação de íletos, rearranjo de Wolf, oxidação, ciclização catalisada por ácido, cicloadição 1,3-dipolar, formação de íletos seguida por rearranjo, entre outras.<sup>45,46, 47</sup>

Durante este trabalho foram usados compostos diazo  $\alpha$ -carbonílicos para estudos de funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos. Assim, serão apresentadas algumas formas de síntese destes compostos e considerações sobre algumas das reacções em que participam.

### 1.2.2. Síntese de diazocompostos $\alpha$ -carbonílicos

Uma das metodologias mais importantes para preparar  $\alpha$ -diazocetonas acíclicas, com o grupo diazo na posição terminal envolve a reacção entre o diazometano com halogenetos de ácidos ou anidridos (Esquema 1.4 **A**). Esta reacção deve ser realizada com um excesso de diazometano, pois o ácido (HX) produzido poderá reagir por substituição nucleofílica com a  $\alpha$ -diazocetona fornecendo  $\alpha$ -halocetona.<sup>45, 46, 48</sup>

Recentemente as reacções de ácidos carboxílicos com 1,3,5-triclorotriazina seguido de tratamento com diazometano fornecem  $\alpha$ -diazocetonas em bons rendimentos, sendo esta uma alternativa ao uso de cloreto de ácidos (Esquema 1.4 **B**).<sup>46, 49</sup>



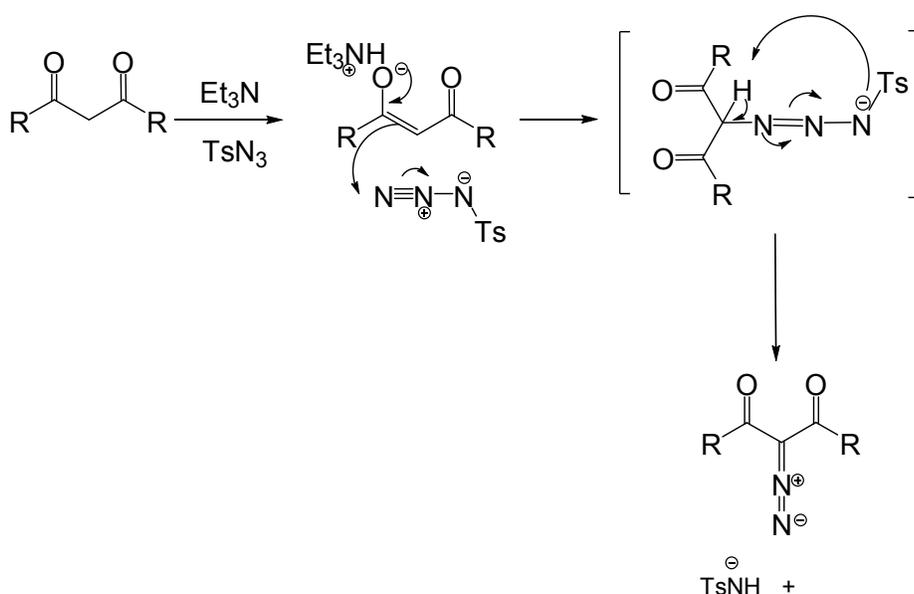
Esquema 1.4

Uma outra abordagem, que tem tido bastante êxito, envolve reacções de transferência do grupo diazo. Este tipo de reacções surgiu como consequência da limitação que a acilação de diazometano apresenta na síntese de  $\alpha$ -diazocetonas cíclicas. As substâncias que têm sido utilizadas para a transferência o grupo diazo para as posições  $\alpha$ -metilénicas de derivados de cetonas e ácidos são as sulfonilazidas, tais como tosilazida e mesilazida.<sup>45, 46, 50</sup>

O mecanismo destas reacções envolve inicialmente a remoção do protão  $\alpha$ -carbonílico por uma base, formando enolatos. Este reage com a azida de tosilo ( $\text{TsN}_3$ ), formando o diazo composto correspondente. O manuseio de sulfonilazidas

deve ser cuidadoso, devido à formação de sulfonilnitrenos durante a decomposição térmica (esquema 1.5).<sup>46,51,52</sup>

A azida de mesilo é considerada um óptimo reagente de transferência do grupo diazo comparado com a azida de tosilo. As suas vantagens são o baixo custo da sua preparação e a grande facilidade com que a mesilazida em excesso e o subproduto da reacção, a sulfonamida, são removidos da mistura reaccional.<sup>46</sup>



Esquema 1.5

### 1.2.3. Algumas reacções envolvendo diazocompostos

Como já foi referido, a decomposição de diazocompostos pode ser provocada, por exemplo, por termólise e por irradiação com luz a um determinado comprimento de onda (fotólise directa). Desta decomposição resulta a formação de compostos com um átomo de carbono di-radicalar, designado por carbeno que são intermediários altamente reactivos e exibem baixa selectividade. Por isso têm sido pouco usados em síntese orgânica.<sup>45,46</sup>

A decomposição de diazocompostos pode ocorrer, também, na presença de metais de transição, formando intermediários complexados com o metal, designados de carbenóides. Estes são espécies mais estáveis e selectivas, pois a coordenação do carbeno com o metal modera a reactividade da espécie de carbono divalente e aumenta a sua selectividade.<sup>45,46</sup>

Assim, os métodos catalíticos suplantaram a decomposição térmica e fotolítica e são procedimentos eficientes para a ciclopropanação, inserção e formação de iletos, etc. Para além disso, os recentes avanços na compreensão mecanística das transformações catalisadas por metais de transição desmistificaram o “voodoo” que era associado a este tipo de processos.<sup>45</sup>

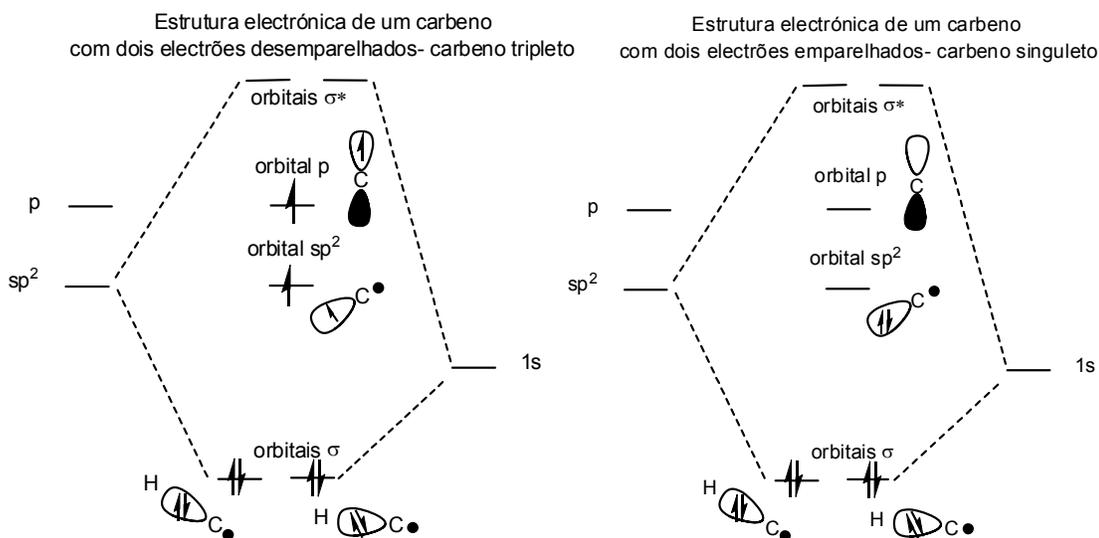
Para uma melhor compreensão da mecanística da química dos diazocompostos, é importante conhecer melhor as espécies intermediárias (carbenos e carbenóides) que se formam durante as reacções que envolvem estas substâncias.

Os carbenos são espécies neutras que contêm um átomo de carbono divalente com apenas seis electrões de valência e a sua fórmula geral é  $R_1R_2C:$ . Este átomo de carbono tem hibridação  $sp^2$ . A orbital p está vazia ou semi-preenchida e é perpendicular ao plano que contém  $R_1$ ,  $R_2$  e o par de electrões não compartilhado.<sup>53,54</sup>

Os carbenóides são moléculas em que todos os átomos de carbono são tetravalentes, mas que têm as mesmas propriedades dos carbenos. Normalmente, os carbenóides têm átomos de carbono que estão simultaneamente ligados a átomos de metal ou a átomos de halogénios. É difícil ter a certeza se numa reacção que envolve carbenos a espécie reactiva é um carbeno livre ou um carbenóide.<sup>45,54</sup>

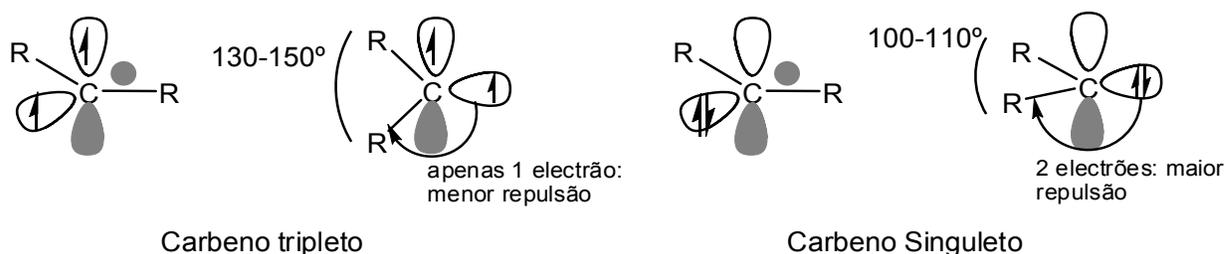
Investigações espectroscópicas, nomeadamente a espectroscopia de ressonância de spins electrónicos (ERS) sobre a estrutura de carbenos mostraram que estes podem apresentar duas estruturas electrónicas possíveis: a singuleto e a tripleto. Os carbenos singuleto possuem um par de electrões numa orbital não ligante  $sp^2$ , ficando a orbital p vazia (com ângulos de ligação entre 100 e 110°) não sendo detectáveis em espectroscopia de ERS. Os carbenos tripleto possuem os dois

electrões desemparelhados, um numa orbital  $sp^2$  e o outro na orbital p (com ângulos de ligação entre  $130$  e  $150^\circ$ ) e são detectados por espectroscopia de ERS (Figura 1.7). No entanto, alguns carbenos, como o  $:CH_2$  podem ser encontrados nas duas formas apesar de uma delas poder ser a mais comum.<sup>53,54</sup>



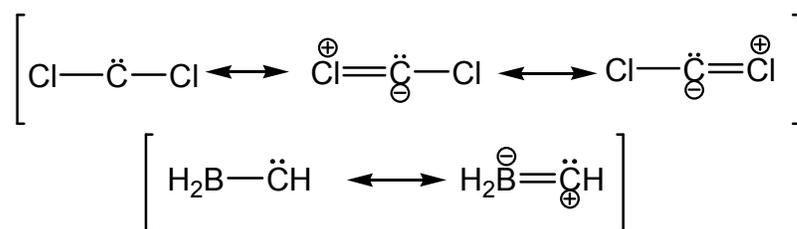
**Figura 1.7-** Possíveis estruturas electrónicas de carbenos.

A existência de dois estados de spins explica a diferença de comportamentos de carbenos tripleto e singuleto em espectroscopia de ESR; a ocupação das orbitais também explica o ângulo de ligação inferior para o caso dos carbenos singuleto, em que existe maior repulsão dos electrões emparelhados na orbital  $sp^2$  (Figura1.8).<sup>53</sup>



**Figura 1.8.** Estruturas electrónicas de carbenos tripleto e singuleto e respectivos ângulos de ligação.

De acordo com a lei de Hund, a forma tripleto do carbeno deve ser mais estável do que a forma singuleto. De facto, a forma tripleto de metileno ( $:\text{CH}_2$ ) é cerca de 9 kcal/mol mais baixa do que a energia da forma singuleto. No entanto, a maioria dos substituintes, particularmente substituintes com pares de electrões não compartilhados, estabilizam as formas singuleto. Assim, enquanto que carbenos hidrocarbonados são mais estáveis na forma tripleto, as formas singuleto de carbenos com substituintes dadores de electrões ou sacadores de electrões são, normalmente, mais estáveis do que as formas tripleto (Figura 1.9).<sup>45</sup>



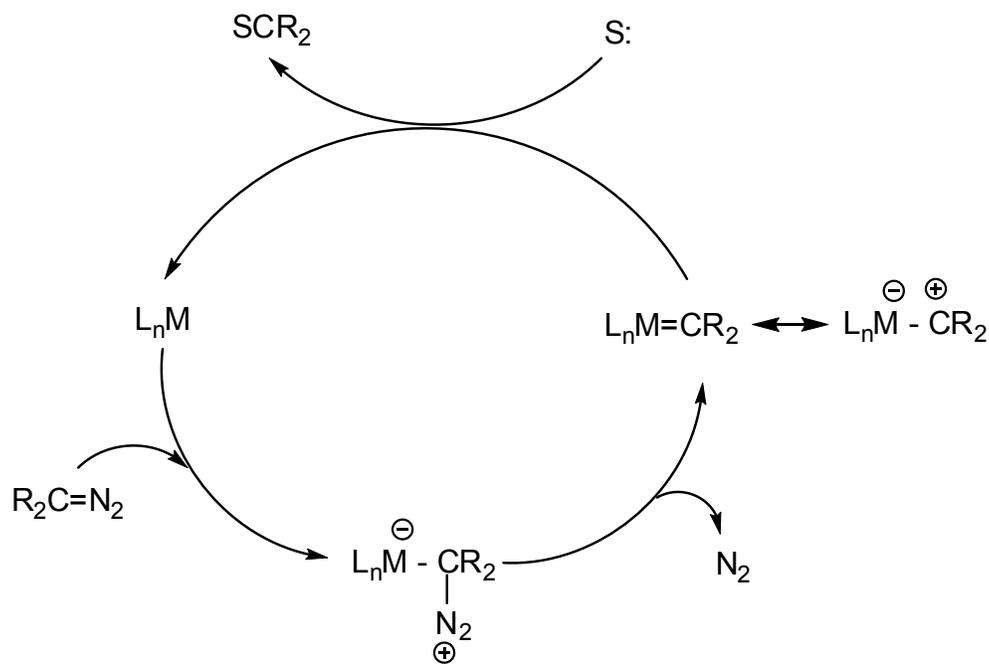
**Figura 1.9.** Exemplos de carbenos singuleto estabilizados pelos respectivos substituintes.

### 1.2.3.1. Decomposição de diazocompostos catalisada por metais de transição

Metais de transição, como o Cu(I) e Cu(II), Pd(II) e Rh(II) catalizam a decomposição de compostos diazo através de complexos metal-carbeno (carbenóides), fornecendo métodos sintéticos muito úteis.<sup>47, 55</sup>

O uso deste processo catalítico foi iniciado em 1952 por Yates que postulou que catalisadores de metais de transição reagem com diazocompostos através da formação de um complexo intermediário electrofílico metal-carbeno. A actividade catalítica destes complexos metálicos depende da coordenação do seu metal central, que permite que eles reajam como electrófilos com diazocompostos. Doyle propôs um ciclo catalítico para a formação de um carbenóide e a sua reacção com um substrato rico em electrões, S:. A adição electrofílica causa a perda de azoto e a

formação do complexo metal-carbeno estabilizado. A transferência do carbeno para um substrato rico em electrões completa o ciclo catalítico (Figura 1.10).<sup>45,56</sup>



**Figura 1.10.** Ciclo catalítico da adição de um carbeno a um substrato rico em electrões.

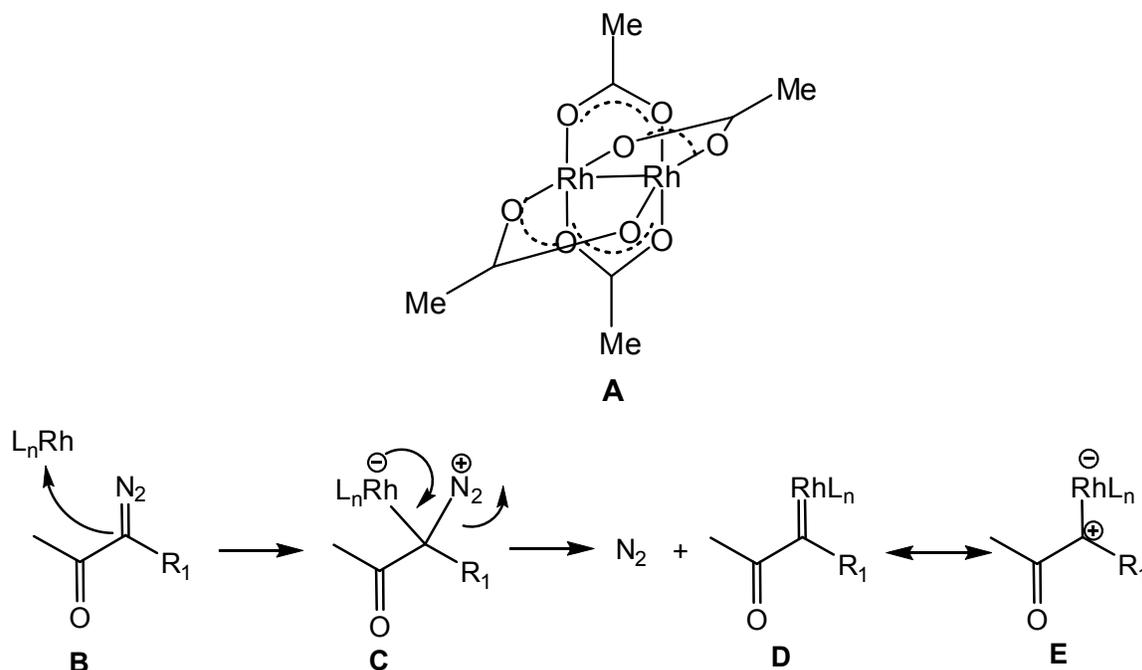
Apesar de muitos complexos de metais de transição formarem carbenóides, o desenvolvimento de carboxilatos de ródio (Rh) permitiu obter maior selectividade (químico, regio e estéreo) em reacções com compostos diazo carbonílicos.<sup>57</sup>

Um dos carboxilatos mais usados, o  $Rh_2(OAc)_4$ , é um composto binuclear com quatro ligandos de acetato e possui um local de coordenação vazio por átomo de metal (Figura 1.11 **A**). A decomposição de compostos diazo carbonílicos catalisada por Rh envolve o intermediário electrofílico metal-carbeno (**D**), que pode ser considerado um ileto com polaridade invertida (**E**). Este é estabilizado pelo ródio por cedência de um electrão, mas destabilizado pelo grupo carbonílico sacador de electrões. Este tipo de ileto invertido nunca foi isolado e não induz metátase de alcenos. A pureza do  $Rh_2(OAc)_4$  parece ser crucial para a elevada actividade catalítica, particularmente, para reacções intramoleculares.

A selectividade na formação de carbenóides de ródio pode ser influenciada por factores eletrónicos dos ligantes carboxilatos bidentados. Por exemplo, o *bis*-tetratrilfluoracetato de ródio é mais reactivo do que o *bis*-acetato de ródio, sendo porém menos selectivo.

As reacções orgânicas que podem ocorrer através da espécie metal-carbeno de diazocompostos são várias e incluem: <sup>45,46,47</sup>

- (i) ciclopropanação de alcenos, alcinos;
- (ii) inserção em ligações C-H, N-H, O-H e S-H;
- (iii) formação de íletos;
- (iv) Reacção de Buchner. <sup>55, 67</sup>



**Figura 1.11.** Decomposição de compostos diazo carbonílicos catalizada por um complexo de ródio.

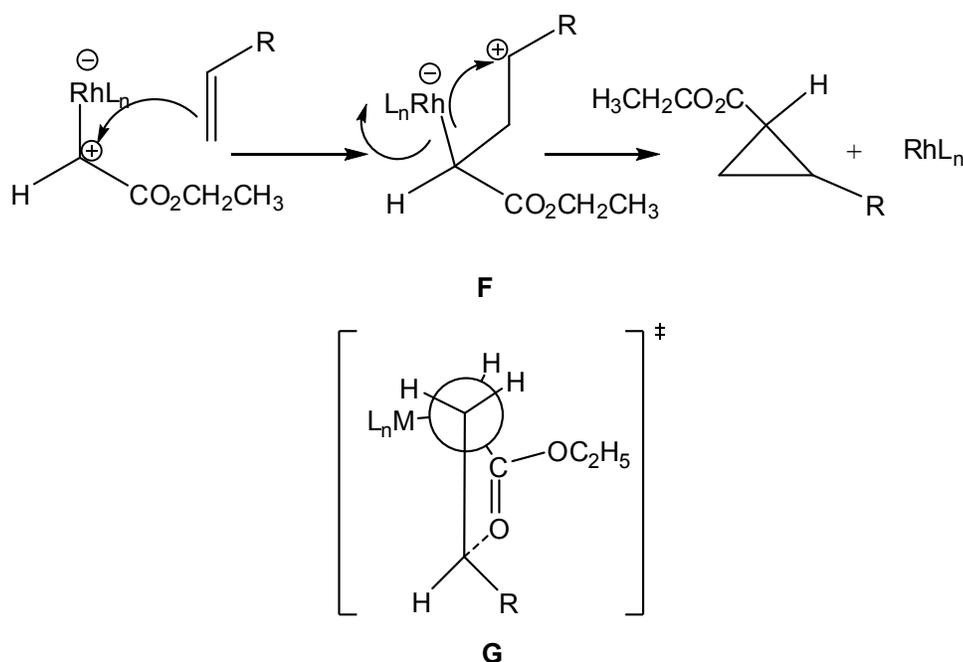
Apresentaremos em seguida alguns aspectos mecanísticos de reacções de decomposição de diazocompostos envolvendo metais de transição consideradas relevantes para o desenvolvimento deste trabalho.

### **i. Reacções com ligações múltiplas – reacção de ciclopropanação**

A ciclopropanação de alcenos é uma reacção há muito estudada. Esta reacção pode também, ocorrer em alcinos, produzindo substâncias com um anel de ciclopropeno. Estes anéis, sob influência de vários reagentes electrofílicos ou nucleofílicos, sofrem ruptura, produzindo outros intermediários importantes em síntese orgânica.<sup>47</sup>

O estudo sistemático de vários complexos de metais de transição revelou que as espécies de ródio são os catalisadores mais suaves e eficazes para ciclopropanação. Os carbenóides, que se formam ao complexar com carbenos gerados a partir de diazocompostos, facilmente se adicionam a ligações C-C duplas e triplas.<sup>46</sup>

Doyle e seus colaboradores conduziram as investigações mais importantes no que diz respeito ao mecanismo das reacções de catalisadores metálicos. Este grupo sugeriu que a reacção que ocorre entre o carbenóide e as ligações duplas favorecem, geralmente, os ciclopropanos com estereoquímica *trans*. Neste mecanismo, a regioselectividade na formação do anel é determinada por efeitos estereo-electrónicos, ou seja, por interacção entre o átomo de carbono electrofílico do alceno original com o oxigénio do grupo carbonílico (Figura 1.12 -**G**). Neste trabalho, Doyle concluiu também que alcenos ricos em electrões são mais reactivos e que no começo da reacção ocorre a associação da ligação  $\pi$  do alceno com o centro electrofílico do complexo metal-carbeno, seguida pela formação de uma ligação  $\sigma$  com a eliminação do catalisador (Figura 1.12 - **F**).<sup>47, 53</sup>



**Figura 1.12.** Mecanismo de ciclopropanação catalisada por metais de transição.

Apesar de esta explicação ser razoável, deve-se ter atenção em considerar este mecanismo uma vez que os intermediários nunca foram observados. No entanto, como ponto de partida, esta análise é consistente com os princípios mecanísticos e torna compreensível as observações experimentais.<sup>47, 53</sup>

Um exemplo desta reacção na indústria farmacêutica é a do grupo Merck Frosst Canada que usa a química da adição de diazocompostos ao furano para preparar dienos cis-trans na síntese dos metabolitos do ácido aracnídeo, os ácidos hidroxi-eicosatetraenóico (HETEs), reguladores de algumas actividades dérmicas importantes.<sup>47,58</sup>

## ii. Reacções de inserção

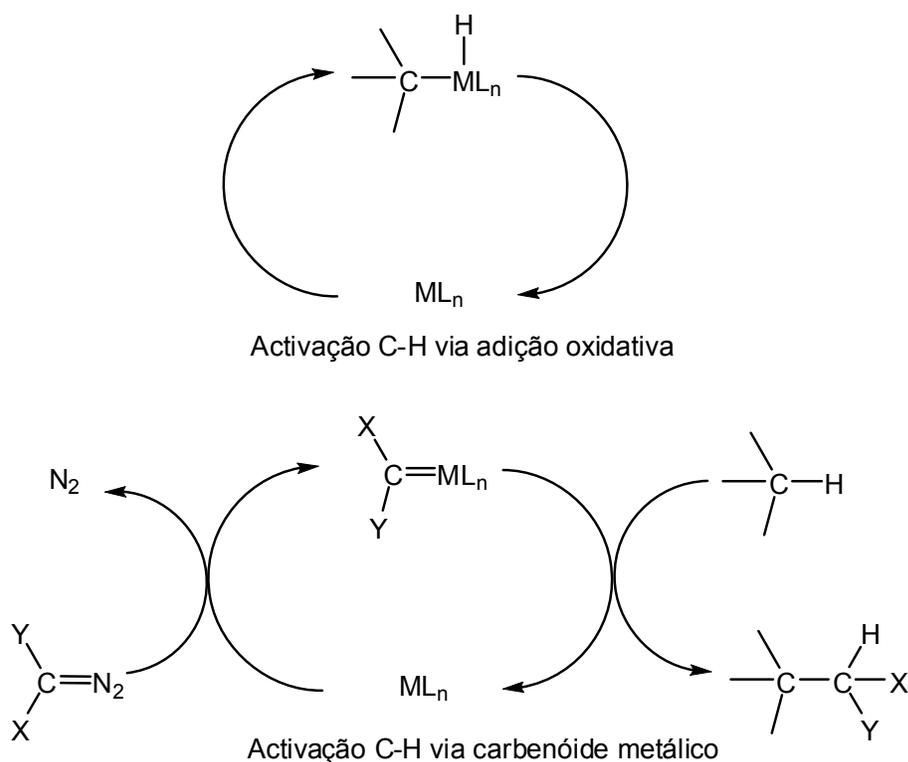
Juntamente com reacções de ciclopropanação, a inserção em ligações simples é a reacção mais característica dos carbenos. A inserção de compostos diazo em ligações X-H (X= C,N,O,S) é uma transformação orgânica muito poderosa,

uma vez que permite a funcionalização de ligações não reactivas, principalmente quando nos referimos a ligações C-H.<sup>59,60</sup>

A activação de ligações C-H não funcionalizadas foi intensivamente estudada na década de 80, mas o desenvolvimento de um método catalítico prático mostrou-se algo muito difícil. Apesar da activação de ligações C-H através da adição oxidativa (Figura 1.13) de um complexo metálico muito reactivo ter sido muito explorada, a dificuldade de regenerar o complexo complicou a procura de um novo processo catalítico.<sup>61</sup>

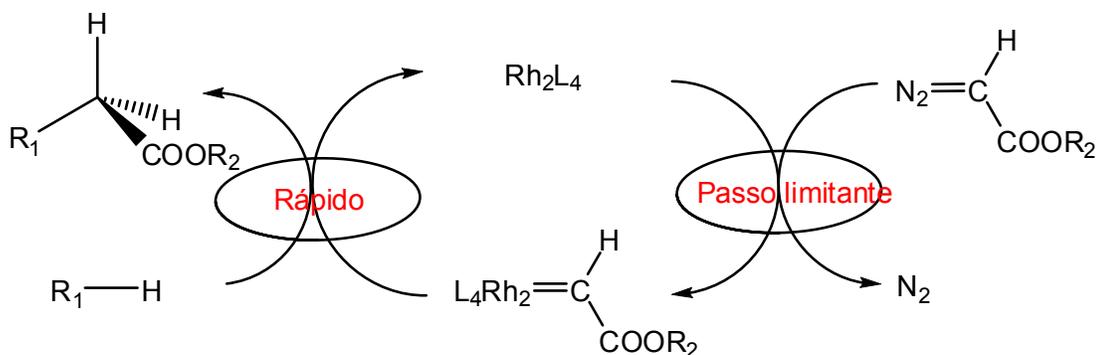
Uma alternativa que mostrou ser bastante promissora seria a inserção C-H induzida por um carbenóide metálico (Figura 1.13).<sup>47</sup>

Na activação da ligação C-H induzida pelo carbenóide metálico, o átomo de metal não interage directamente com a ligação C-H, o que difere da adição oxidativa.



**Figura 1.13.** Activação de uma ligação C-H via adição oxidativa e via carbenóide metálico.

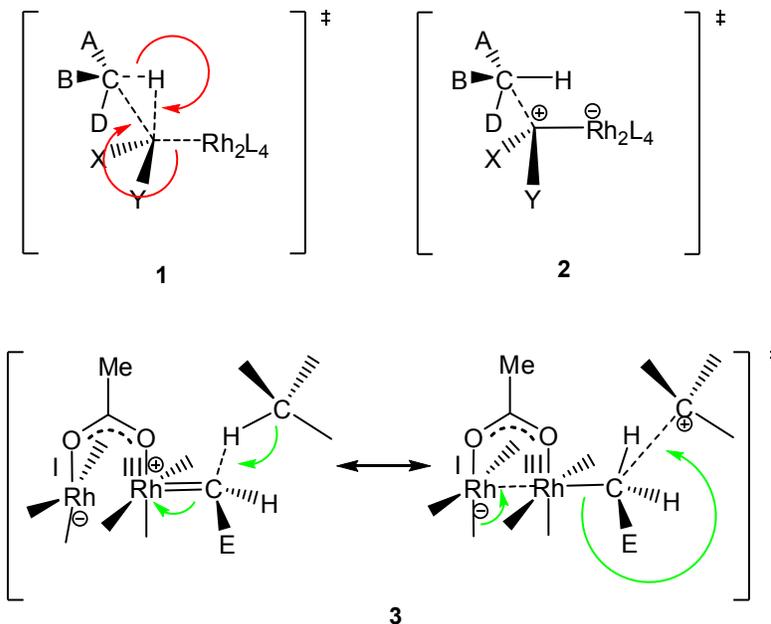
Num caso ideal, a nova ligação C-C entre dois carbonos  $sp^3$  é criada através da activação da ligação C-H de um hidrocarboneto saturado de forma diastereo- e enantiosselectiva. Foi assumido que esta reacção envolve um complexo ródio-carbeno e que o ciclo catalítico consiste em três passos: expulsão de azoto do diazocomposto catalisada pelo ródio, activação da ligação C-H e formação da ligação C-H (Figura 1.14). Estes dois últimos passos foram assumidos como uma única reacção. O primeiro passo é limitante para inserções em ligações C-H secundárias, e, uma vez que a informação mecanística desta reacção e subsequentes passos são escassas, foram feitas várias especulações sobre este processo.<sup>62</sup>



**Figura 1.14.** Representação esquemática do ciclo catalítico da reacção de activação da ligação C-H/ formação da ligação C-C catalisada pelo  $Rh_2(OAc)_4$ .

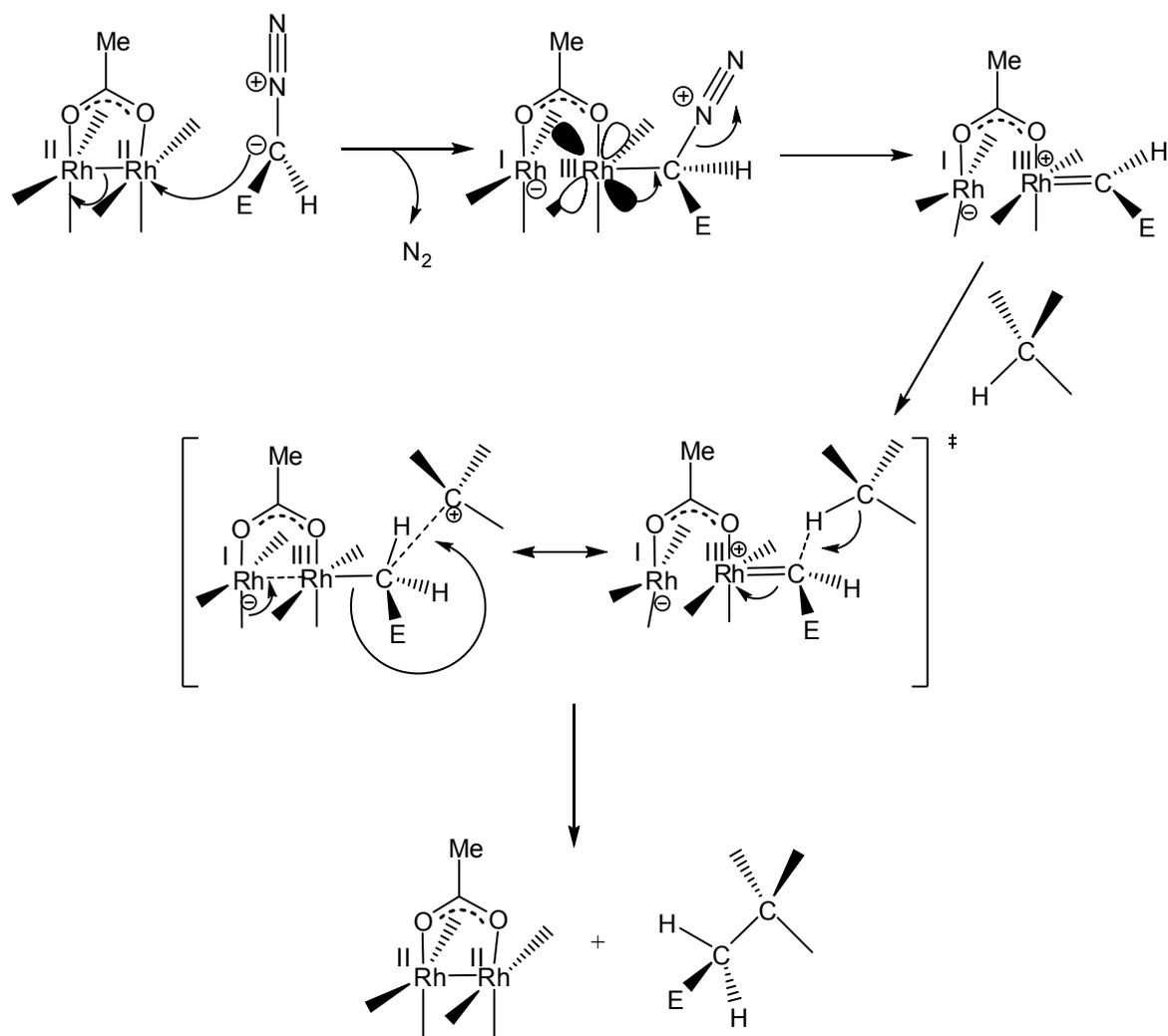
Doyle sugeriu um estado de transição da reacção da activação da ligação C-H com três centros (Figura 1.15 – 1), que é ainda aceite. Taber sugeriu um outro estado de transição com interacções mais pronunciadas (Figura 1.15 – 2), em que ocorre transferência de hidrogénio para o ródio, seguida de eliminação redutiva (2).<sup>47,63</sup> Em 2002, Yamanaka e seus colaboradores reportaram um estudo intensivo sobre a mecanística deste processo. Este grupo sugeriu que existem dois factores importantes no estado de transição: um é a transferência de hidrogénio do alceno para o átomo de carbono do carbeno e o outro é a regeneração da ligação Rh-Rh acompanhada da formação da ligação C-C (Figura 1.15 – 3). A reacção é concertada,

e não em vários passos, mas de forma não sincronizada, com a transferência de hidrogénio a preceder a formação da ligação C-C.<sup>62</sup>



**Figura 1.15.** Modelos do estado de transição da reacção de activação da ligação C-H com o complexo ródio-carbeno descritos por Doyle (1), Taber (2) e Yamanaka (3).

Os estudos computacionais realizados por Yamanaka revelam que no mecanismo deste processo a orbital p vazia do carbenóide interage com a orbital  $\sigma$  da ligação C-H, passando por o estado de transição descrito, em que ocorre a transferência de hidrogénio do alcano para o átomo de carbono do carbeno e a formação da ligação C-C com a regeneração da ligação Rh-Rh (Figura 1.16). Os átomos de ródio não interagem directamente com a ligação C-H do alcano.<sup>62</sup>



**Figura 1.16.** Mecanismo de inserção C-H.

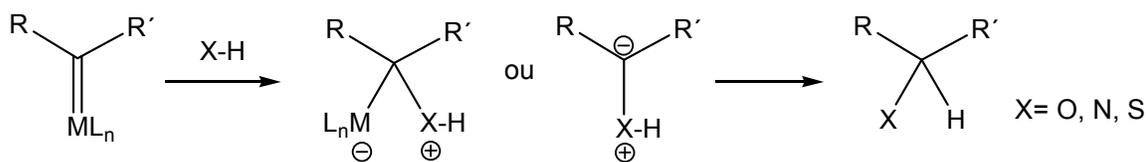
Um bom catalisador para reacções de inserção C-H requer um carácter electrofílico no seu átomo de metal. Porém se o metal é muito electrofílico, o catalisador tem baixa selectividade devido à elevada reactividade e é susceptível a reacções de competição indesejáveis. Se o metal não for electrofílico o suficiente o catalisador não é reactivo para inserções C-H. Assim, grupos sacadores de electrões no metal ou adjacentes ao carbono do carbenóide aumentam a electrofilicidade do carbenóide. Os melhores complexos metálicos ligam-se ao carbono do carbenóide

através de ligações  $\sigma$ -dativas fortes e ligações  $\pi$  retro-dativas fracas, que estabilizam o carbono do carbenóide, assegurando a sua electrifilicidade.<sup>47</sup>

O reconhecimento do  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  como um catalisador eficaz em transformações de carbenóides, principalmente em reacções de inserção C-H, resultou em vários estudos intensivos desta metodologia em reacção de inserção em ligações polares, X-H (X= O, N, S).

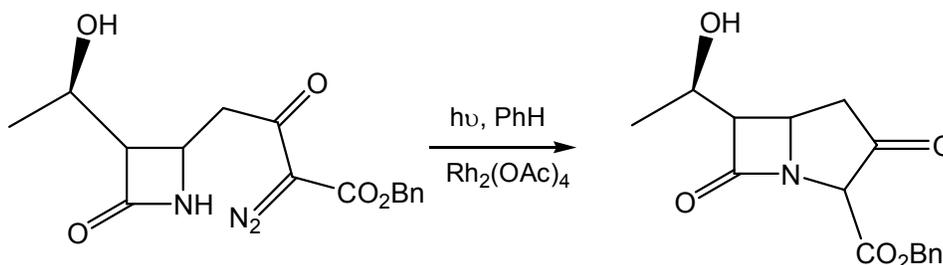
Nos anos 70, Yates reportou a decomposição de diazocetonas na presença de alcoóis e fenóis com cobre, resultando na inserção de carbenos e carbenóides nas ligações O-H. Teyssié reportou a inserção do diazoacetato de etilo em ligações O-H de alcóois simples e insaturados na presença de ródio. Estes estudos foram estendidos a reacções de inserção em ligações N-H.<sup>56,64</sup>

Não é possível ainda encontrar uma descrição exaustiva do processo mecanístico de reacções de inserção em ligações polares X-H (X= O, S e N), tal como acontece com as reacções de inserção C-H. No entanto, acredita-se que as reacções de inserção em ligações polares ocorrem em vários passos, em que inicialmente é formado o íleto, seguida da transferência de protão (Figura 1.17).<sup>65</sup>



**Figura 1.17.** Mecanismo de inserção em ligações polares, X-H.

A aplicação desta metodologia para funcionalização de compostos orgânicos foi posta em prática em várias áreas. Por exemplo, investigadores da Merck incorporaram uma reacção de inserção N-H catalisada por  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  na síntese da  $\beta$ -lactama tienamicina, um antibiótico (Esquema 1.6).<sup>55</sup>



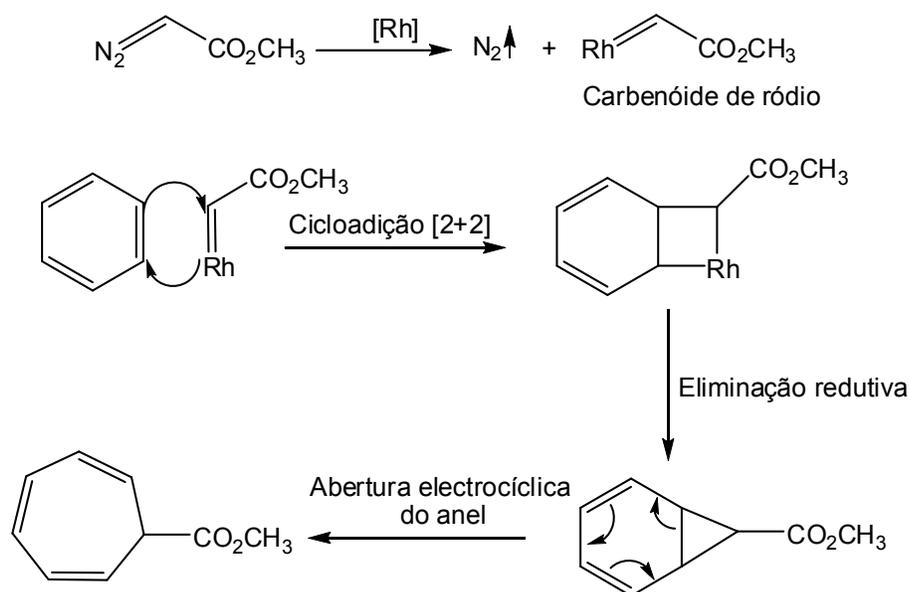
Esquema 1.6

### iii. Reacção de Buchner

A química dos ciclo-heptatrienos foi muito discutida desde o trabalho clássico de Buchner. Era difícil obter uma síntese eficiente e selectiva de ciclo-heptatrienos substituídos, uma vez que sistemas triénicos são muito lábeis. Este problema foi resolvido através da adição de carbenos a moléculas aromáticas produzindo misturas de isómeros de ciclo-heptatrienos.<sup>66,67</sup>

Assim, a adição de carbenos, produzidos a partir de compostos diazo carbonílicos mono- ou di-substituídos, a derivados de benzeno, catalisada por carboxilatos de ródio (II) produz, com rendimentos elevados, derivados do ciclo-heptatrieno. Esta reacção é conhecida como Método de Buchner para expansão de anéis.<sup>63,68</sup>

O mecanismo desta reacção é um mecanismo concertado, que consiste, inicialmente, na formação do carbenóide de ródio, seguido da cicloadição deste à molécula aromática. A eliminação redutiva do catalisador gera o derivado de ciclopropano, que por tautomerismo, mais concretamente abertura electrocíclica do anel, gera o ciclo-heptatrieno substituído (Esquema 1.7).<sup>62,65,69</sup>



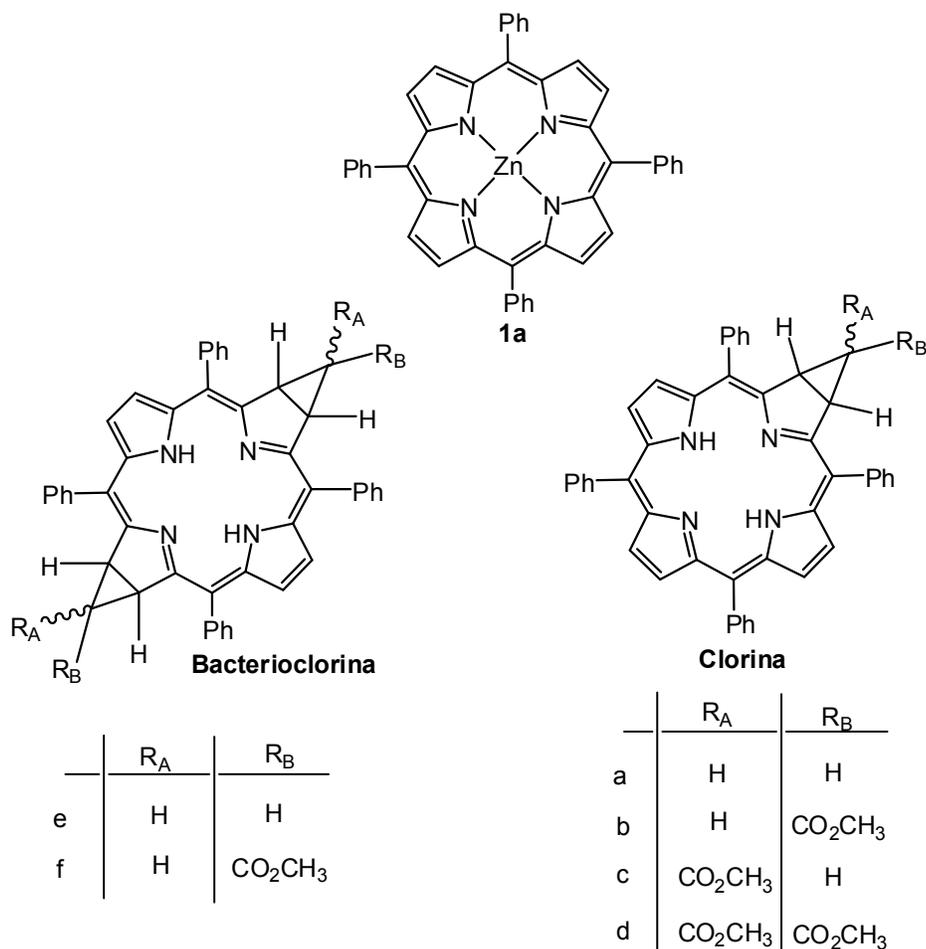
Esquema 1.7

#### 1.2.4. Decomposição de diazocompostos por acção catalítica na presença de *meso*-tetra-arilporfirinas

As porfirinas são excelentes reagentes para reacções pericíclicas, principalmente devido às ligações duplas periféricas. Nos últimos anos, foram feitos estudos intensivos de reacções de cicloadição com porfirinas e, mais recentemente com corróis.<sup>70,71</sup> O grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro foi pioneiro em reacções de porfirinas como dienófilos e dipolarófilos formando os correspondentes aductos.<sup>72</sup>

Estes macrociclos porfirínicos podem, também, reagir com carbenos gerados a partir de compostos diazo.<sup>72</sup> Em 1972, Callot fez a adição de vários carbenos gerados a partir de compostos diazo (diazometano, diazoacetato de metilo e diazoacetoacetato de etilo) ao *meso*-tetrafenilporfirinato de zinco (ZnTPP (**1a**)). Esta reacção foi catalisada por cloreto de cobre ( $\text{CuCl}$ ) e realizada em benzeno a refluxo. Os produtos obtidos, depois da descomplexação, foram as respectivas clorinas (**a**,

**b, c, d)** e no caso em que foram usados o diazometano e o diazoacetato de metilo, foram também isoladas as bacterioclorinas (**e e f**) (Figura 1.18).<sup>73, 74</sup>



**Figura 1.18.** Reacção da ZnTPP (**1a**) com vários carbenos, formados a partir de diazocompostos catalisada por CuCl.

Apesar dos rendimentos baixos desta reacção (20-30%), foram possíveis sintetizar, com apenas um passo reaccional, di-hidroporfirinas que absorvem perto do vermelho do espectro do visível ( $\lambda > 650$  nm), que, como já foi referido no primeiro capítulo deste trabalho, este é um requisito importante para um fotossensibilizador para PDT.



## Capítulo II

---

### Estudos de funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com diazocompostos



## 2. Estudos de funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com diazocompostos

O uso de diazocompostos têm atraído muita atenção por parte de químicos orgânicos devido à sua versatilidade em várias transformações sintéticas.<sup>45,66</sup> Porém, os estudos de funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos a partir do uso destas substâncias é uma área pouco explorada, estando restringidos ao trabalho de Callot.<sup>74</sup> Neste trabalho foi referido apenas um catalisador, o CuCl e utilizada uma metaloporfirina *meso*-tetra-substituída, *meso*-tetrafenilporfirinatozinc(II).

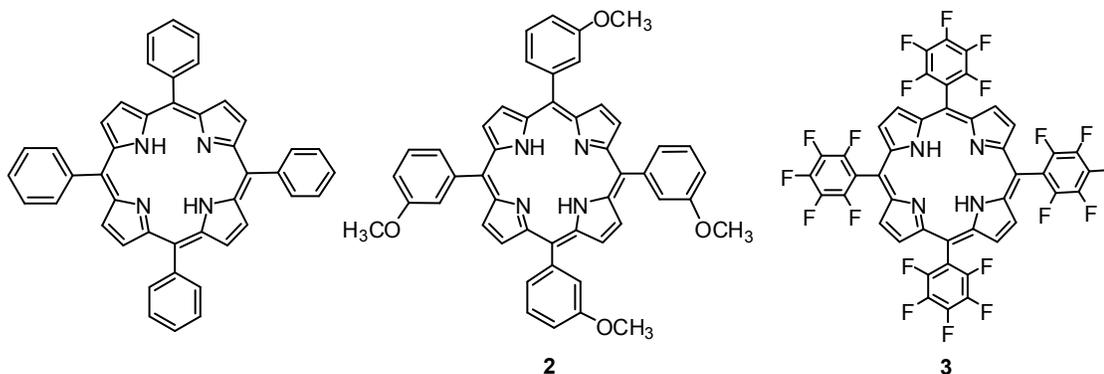
Neste trabalho, e como parte de um projecto de colaboração com o grupo de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense de Niterói, Rio de Janeiro, pretendia-se preparar derivados de tipo clorina com resíduos de hidratos de carbono a partir de diazocompostos com estas unidades.

Dadas as escassas informações sobre a reactividade de porfirinas com diazocompostos, numa primeira fase deste trabalho estudaram-se quais as melhores condições reaccionais para funcionalizar macrociclos tetrapirrólicos com diazocompostos. Para isto, foi escolhida uma porfirina simétrica de síntese fácil, a *meso*-tetrafenilporfirina (também usada por Callot) e o diazoacetato de etilo, uma vez que é um diazocomposto comercial e de fácil acesso. Como catalisador desta reacção foi seleccionado o tetra-acetato de ródio ( $Rh_2(OAc)_4$ ), reconhecido como o mais eficiente na decomposição de diazocompostos.<sup>57,61</sup>

Estabelecidas as melhores condições reaccionais, foi realizado um estudo comparativo da eficiência de vários catalisadores na reacção de decomposição de diazocompostos na presença de três porfirinas com diferentes características estruturais. O catalisador e a porfirina que nos proporcionaram melhores rendimentos na formação de clorinas foram usados para a síntese de hidroporfirinas com unidades glicosídicas, a partir de diazo ésteres com estas unidades.

Por fim, o estudo de funcionalização de porfirinas com diazocompostos foi estendido a porfirinas com grupos polares OH e NH com objectivo de obter os produtos de inserção do diazoacetato de etilo na presença de  $Rh_2(OAc)_4$ .

Para o estudo comparativo da eficiência de vários catalisadores na decomposição de diazocompostos foram utilizadas porfirinas com características electrónicas diferentes (figura 2.1): a porfirina **1**, sem substituintes nos grupos fenilo, a porfirina **2**, com grupos dadores de electrões e a porfirina **3**, com grupos sacadores de electrões.

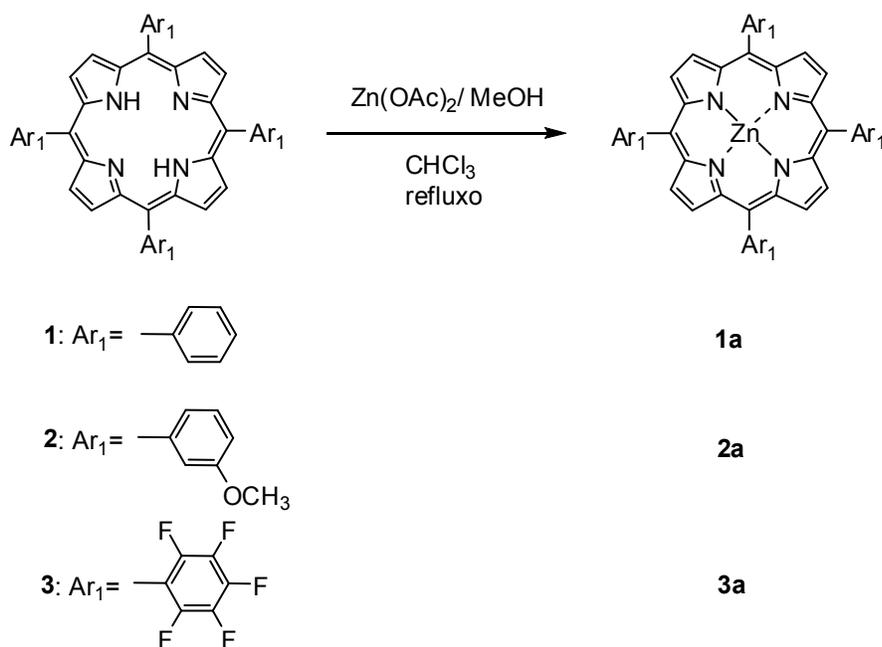


**Figura 2.1.** Porphirinas escolhidas para o estudo de reactividade de porfirinas com diazocompostos.

A síntese destes macrociclos encontra-se descrita na literatura. Estes foram sintetizados pelo método proposto por Rocha Gonsalves *et al.*, o qual envolve a condensação de pirrol com os aldeídos aromáticos adequados numa mistura de ácido acético glacial e nitrobenzeno, em refluxo.<sup>25</sup>

Uma vez que as reacções dos macrociclos sintetizados com diazocompostos são catalisadas por metais de transição, foi necessário preparar os respectivos complexos de zinco, evitando assim a complexação do macrociclo com o metal do catalisador.

As condições experimentais utilizadas para preparar os complexos de zinco encontram-se apresentadas no esquema 2.1. Os complexos **1a** - **3a** foram obtidos quantitativamente após cristalização.<sup>18</sup>



Esquema 2.1

## 2.1. Optimização das condições de reacção de macrociclos tetrapirrólicos com o diazoacetato de etilo

Como já foi referido anteriormente, Callot e seus colaboradores fizeram a adição de vários diazocompostos (diazometano, diazoacetato de metilo e diazoacetoacetato de etilo) ao *meso*-tetrafenilporfirinatozinc(II) (**1a**). Esta reacção foi catalisada por CuCl e realizada em benzeno a refluxo tendo obtido as respectivas clorinas com rendimentos de cerca de 20%.<sup>74</sup>

Tendo em conta a reactividade de solventes orgânicos aromáticos com diazocompostos na presença de complexos metálicos, e a formação de dímeros dos carbenos do diazocomposto existe a necessidade de encontrar melhores condições de reacção de porfirinas com diazocompostos catalisadas por metais de transição. Desta forma pretende-se diminuir as reacções concorrentes e encontrar condições que permitam o uso de porfirinas mais polares.

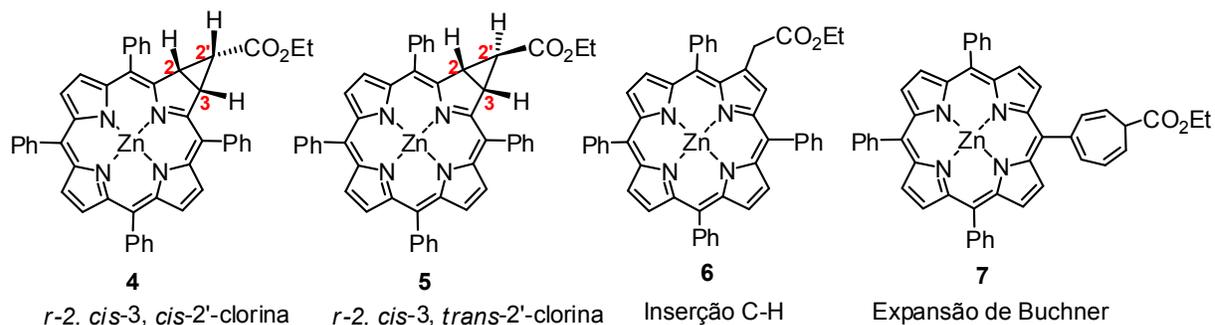
Para efectuar este estudo de condições reaccionais tiveram-se em consideração alguns aspectos referenciados na literatura que, conjugados, permitiriam uma maior eficiência na decomposição de diazocompostos. Assim, é sabido que:

- ocorre melhor eficiência catalítica quando são usados ~1-3% de catalisador;
- os melhores resultados são obtidos à temperatura ambiente;
- os melhores solventes para este tipo de reacções são solventes não reactivos como o diclorometano ou outros hidrocarbonetos halogenados.<sup>67, 75,76,77</sup>

Assim, este estudo foi iniciado com a reacção entre a porfirina **1a**, o diazoacetato de etilo e o complexo metálico mais reactivo, o  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ . Foram testados dois solventes, o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , diferentes temperaturas e ainda diferentes quantidades do diazocomposto (Tabela 2.1). Em todos os casos em que ocorreu reacção, foram obtidos dois produtos de ciclopropanação (**4** e **5**), o produto da inserção C-H **6** e o produto da expansão de Buchner **7** (figura 2.2.). A atribuição da estereoquímica das clorinas **4** e **5** está de acordo com a regra da IUPAC que refere que, quando um substituinte e um átomo de hidrogénio estão ligados a mais do que duas posições de um monociclo, as relações estereoquímicas dos substituintes são indicadas a partir de um substituinte de referência.<sup>78</sup>

Assim, para a clorina **4**, considerando o hidrogénio da posição 2 como referência, os hidrogénios das posições 3 e 2' estão em situação *cis*. Para a clorina **5**, considerando a mesma referência (o hidrogénio da posição 2), o hidrogénio da posição 3 encontra-se em situação *cis* e o da posição 2' em situação *trans*.

No entanto, por uma questão de simplicidade na discussão deste trabalho, atribuiu-se à *r*-2, *cis*-3, *cis*-2'-clorina a designação de *cis*-clorina **4**, e à *r*-2, *cis*-3, *trans*-2'-clorina a designação de *trans*-clorina **5**. Esta simplificação da nomenclatura foi estendida a todas a clorinas obtidas ao longo deste trabalho.



**Figura 2.2.** Produtos resultantes da reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

O procedimento experimental adoptado para as reacções foi sempre o mesmo. Assim, a porfirina **1a** foi colocada num balão de duas tubuladuras juntamente com o catalisador. De seguida estes dois sólidos foram dissolvidos no solvente seleccionado e removeu-se o  $\text{O}_2$  do sistema borbulhando  $\text{N}_2$ . Durante a reacção o sistema foi mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . O balão reaccional foi colocado sob agitação, procedendo-se, então, à adição gota-a-gota do diazoacetato de etilo (com a excepção da reacção A em que o diazoacetato de etilo foi adicionado todo de uma vez). A evolução da reacção foi acompanhada pela libertação de azoto resultante da decomposição do diazocomposto. Finda a adição, a mistura foi mantida sob agitação e sob temperatura controlada, durante uma noite. Uma vez que desta reacção resulta a formação de uma mistura complexa, a mistura reaccional foi fraccionada por coluna de sílica gel, em que geralmente a primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu. É importante referir que em todos os casos em que a reacção ocorreu foram recuperados entre 40-55% de porfirina de partida. A segunda fracção recolhida revelou ser constituída pela *cis*-clorina **4** e pelo produto resultante da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H numa posição  $\beta$ -pirrólica **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. Destas fracções foi apenas possível concluir que existia material porfirínico

aprisionado no gel que resulta de reacções de dimerização do diazoacetato de etilo, formando o fumarato e o maleato de etilo (óleos).<sup>67</sup> As fracções 2 e 3 foram, posteriormente, purificadas por TLC preparativa. De notar que a purificação dos compostos formados foi sempre bastante morosa e dificultada pela presença de compostos oleosos incolores. A estrutura de todos os compostos isolados foi confirmada por RMN de <sup>1</sup>H mono e bi-dimensional, RMN de <sup>13</sup>C e por espectrometria de massa e cujos espectros serão discutidos no ponto 2.2.4.

No caso da reacção A (tabela 2.1) foi adicionado um largo excesso de diazocomposto (60 equivalentes em relação à porfirina) de uma só vez. O solvente escolhido foi o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a quantidade de catalisador foi de 0,5 % em mol em relação ao diazoacetato de etilo. A reacção foi realizada à temperatura ambiente. Desta reacção apenas foi possível isolar a fracção mais polar constituída pelo gel de coloração esverdeada, sem que se observasse a formação de qualquer dos produtos atrás referidos.

Decidiu-se, então, diminuir a quantidade de diazoacetato de etilo para 10 equivalentes e aumentar ligeiramente a quantidade de catalisador para 1% em relação ao diazocomposto (Reacção B). Para evitar a reacção de dimerização do diazoacetato de etilo, a adição deste composto foi feita gota-a-gota, de 15 em 15 minutos. Neste caso foi possível obter os compostos **4**, **5**, **6** e **7**, assim como a fracção verde sob a forma de gel referida anteriormente.

Na tentativa de melhorar os rendimentos da reacção, optou-se por aumentar a quantidade de diazoacetato de etilo para 20 equivalentes (Reacção C), mantendo as restantes condições. No entanto observou-se que o aumento da quantidade de diazocomposto não levou a uma melhoria dos rendimentos, havendo, também, um ligeiro decréscimo no valor de conversão. Nesta reacção observou-se também que a purificação dos compostos formados era mais difícil, uma vez que se formaram muitos produtos secundários resultantes da dimerização do diazocomposto.

Assim, sempre na tentativa de melhorar os rendimentos da reacção, diminuindo a probabilidade de ocorrerem reacções paralelas com o diazocomposto, optou-se por adicionar o diazocomposto diluído. Isto permitia que o diazocomposto

ficasse mais disponível para reagir com a porfirina. Então, na reacção D foram adicionados 10 equivalentes de diazoacetato de etilo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com uma concentração 0,2M, na presença de 1 % de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ . Também aqui, os resultados não foram muito diferentes dos que foram obtidos para a reacção B.

Noutra tentativa, decidiu-se aumentar a quantidade de catalisador para 5%, adicionando gota-a-gota 10 equivalentes de diazoacetato de etilo (reacção E). Observou-se uma diminuição dos rendimentos dos produtos da reacção e do valor de conversão, o que nos leva a pensar que o excesso de catalisador não é favorável à reacção.

Numa outra abordagem (reacção F) decidiu-se mudar o solvente da reacção para o 1,2-dicloroetano. Como este solvente não permite uma solubilização completa da porfirina usada **1a** a reacção foi realizada a 50°C. Nesta reacção observou-se a formação de todos os produtos esperados, porém os rendimentos foram ligeiramente inferiores aos obtidos na reacção B. Também neste caso foi observada a formação da fracção verde sob a forma de gel. Este não é um solvente adequado para estas reacções porque, apesar de ser inerte, não permite a solubilização adequada de porfirinas mais polares.

Por último, e como os melhores resultados foram obtidos com o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, as condições da reacção B foram mantidas, mas a reacção foi realizada à temperatura de refluxo do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (reacção G). Os resultados obtidos foram semelhantes aos da reacção B, mas o valor da conversão da porfirina **1a** foi ligeiramente mais elevada.

**Tabela 2.1.** Percentagens de conversão e de selectividade obtidos na reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 

	$\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$	Solv./ Temp.	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (% mol)	Conversão (%)	Selectividade (%) ( $\eta$ %)			
					4	5	6	7
Reacção A	60 eqv. Adição total	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / t.a.	0,5	100	-	-	-	-
Reacção B	10 eqv. Gota a gota	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / t.a.	1	59,1	19,6 (11,6)	22,6 (13,3)	25,6 (15,1)	25,6 (15,1)
Reacção C	20 eqv. Gota a gota	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / t.a.	1	56,0	20,6 (11,6)	21,6 (12,1)	27,6 (15,6)	23,7 (13,3)
Reacção D	10 eqv. em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ Gota a gota	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / t.a.	1	50,0	24,9 (12,4)	24,9 (12,4)	26,6 (13,3)	14,2 (7,0)
Reacção E	10 eqv. Gota a gota	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 40°C	5	44,0	16,2 (7,0)	12,1 (5,5)	27,5 (12,1)	32,3 (14,2)
Reacção F	10 eqv. Gota a gota	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ / 50°C	1	58,1	15,3 (8,8)	15,3 (8,8)	33,7 (19,4)	19,9 (11,6)
Reacção G	10 eqv. Gota a gota	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 40°C	1	63,1	18,4 (11,6)	21,1 (13,3)	24,7 (15,6)	21,1 (13,3)

Assim, de todas as condições estudadas verificou-se que quando eram usados 10 equivalentes de diazoacetato de etilo adicionados gota a gota em diclorometano a refluxo na presença de 1% em mol de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (reacção G) os rendimentos dos produtos obtidos eram os mais satisfatórios e a purificação dos compostos era mais eficaz.

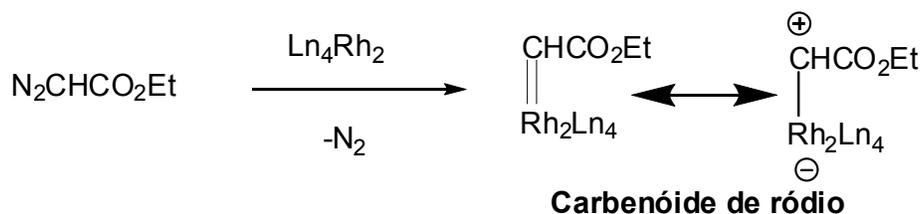
Com estas condições reaccionais é minimizada a formação de produtos secundários resultantes de reacções paralelas. No entanto, a maior vantagem é que estas condições permitem que este estudo de reactividade de porfirinas com

diazocompostos seja alargado a macrociclos mais polares pois permitem a dissolução destas.

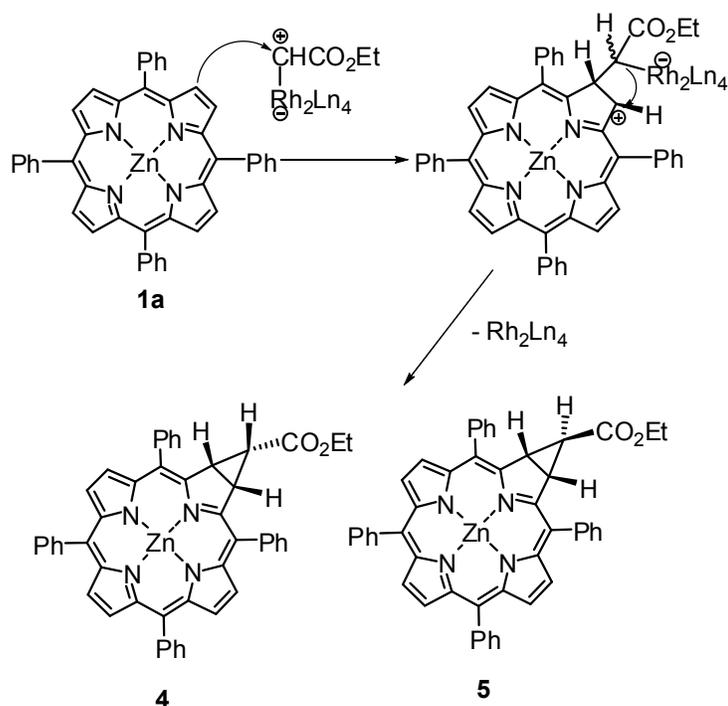
### 2.1.1. Consideração mecanísticas

Segundo a bibliografia consultada<sup>45,46,47,62,67</sup> e de acordo com o que foi apresentado na introdução, podemos propor o mecanismo para a formação dos produtos **4**, **5**, **6** e **7**. Em todos os casos, a mecanística deste processo envolve a formação inicial de um carbenóide de ródio:

Formação do carbenóide:



A formação dos derivados de ciclopropano **4** e **5** pode ser explicada pela associação da ligação  $\pi$  da dupla ligação da posição  $\beta$ -pirrólica com o centro electrofílico do complexo metal-carbeno. De seguida ocorrerá a formação da ligação  $\sigma$  com a eliminação do catalisador (Esquema 2.3).

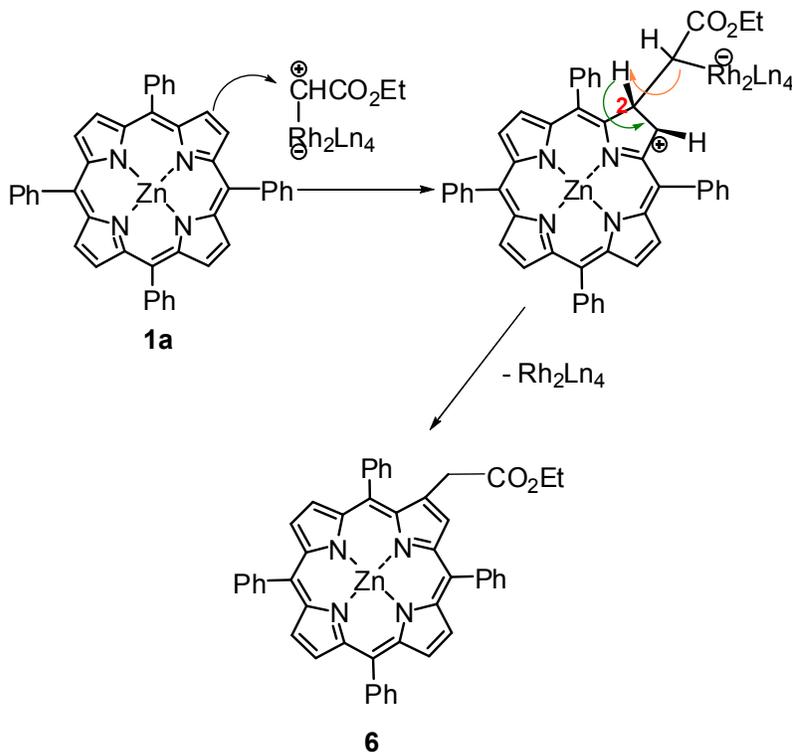


Esquema 2.3

Uma vez que o produto **6** é um produto de inserção C-H numa ligação com carácter de alceno (algo que não é muito comum) levou-nos a pensar que este composto poderia resultar da abertura do anel de ciclopropano das clorinas **4** e **5**. Para testar esta hipótese sujeitaram-se as clorinas **4** e **5** às mesmas condições reaccionais da reacção entre a porfirina **1a** e o diazoacetato de etilo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a refluxo na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ), mas sem a adição do diazocomposto, esperando que as clorinas originassem o produto **6**. Ao fim de 24 horas sob estas condições observou-se que as clorinas não davam origem ao produto **6**, confirmando assim que este é resultante da inserção C-H do diazoacetato de etilo numa ligação com carácter de alceno.

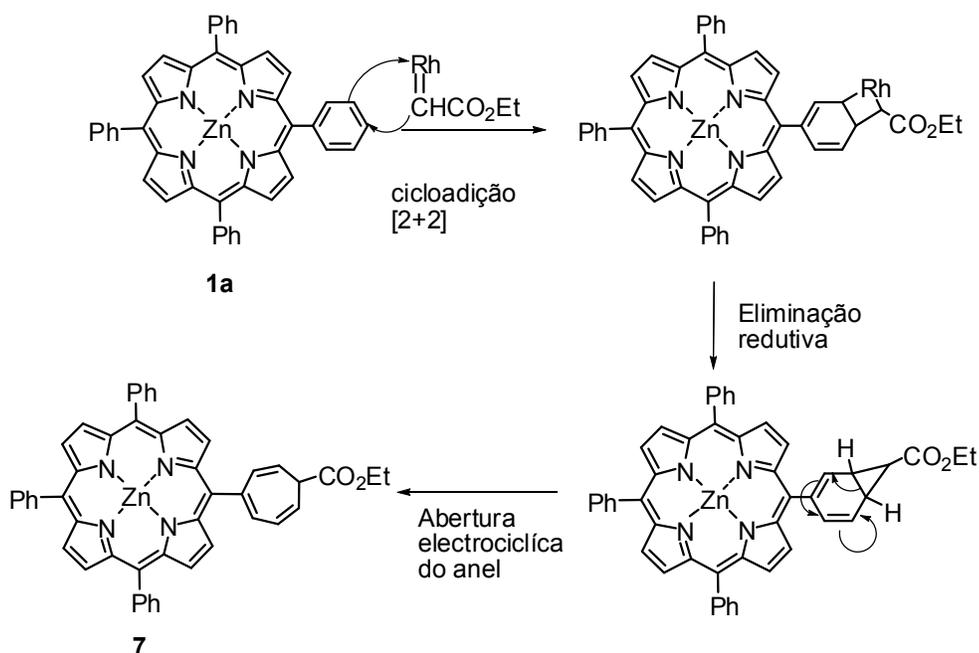
Assim, e como ainda não é possível encontrar na literatura uma explicação mecanística de inserção de diazocompostos em ligações C-H de duplas ligações, podemos sugerir que esta reacção ocorre por associação da ligação  $\pi$  da dupla ligação da posição  $\beta$ -pirrólica com o centro electrofílico do complexo metal-carbeno, tal como acontece no caso da ciclopropanação. Porém, de seguida deverá ocorrer a

eliminação do catalisador, com ataque do carbono do carbeno ao protão H-2 com a regeneração da dupla ligação da posição  $\beta$ -pirrólica. (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4**

A formação do produto resultante da expansão de Buchner **7** durante a reacção poderá ocorrer por um mecanismo concertado, que consiste na cicloadição do carbenóide metálico ao anel fenilo de uma posição *meso* da porfirina. A eliminação redutiva do catalisador gera o derivado de ciclopropano que, por abertura electrocíclica do anel, gera o ciclo-heptatrieno substituído (Esquema 2.5).



**Esquema 2.5**

Assumiu-se que, para qualquer porfirina e qualquer catalisador, os mecanismos de formação dos produtos análogos seguem as considerações apresentadas para o macrociclo **1a**.

## 2.2. Reacção de *meso*-tetra-arylporfirinas com diazocompostos na presença de vários catalisadores

No ponto anterior vimos que é possível obter clorinas através da reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada na presença de acetato de ródio. Porém, verificámos que com este catalisador se obtinham, para além das clorinas, os produtos de inserção C-H e de expansão de Buchner. Este facto faz com que o Rh(II) não seja o catalisador ideal se o objectivo do trabalho for a obtenção de clorinas. Assim, decidiu-se estudar a eficiência de outros catalisadores também capazes de

promover a reacção de decomposição de diazocompostos, procurando estabelecer as condições ideais para favorecer a ciclopropanação.<sup>79,80,81</sup>

Na tentativa de otimizar os resultados obtidos anteriormente com o catalisador de Rh(II), foram seleccionados vários catalisadores de cobre, o CuCl (também usado por Callot, mas noutras condições reaccionais), o CuOTf e o Cu(OTf)<sub>2</sub> e ainda o Pd(OAc)<sub>2</sub>. Uma vez que a utilização de metaloporfirinas como catalisadores da reacção de decomposição de diazocompostos está bem documentada na literatura,<sup>82,83,84</sup> foi também seleccionado para este estudo o complexo de Fe(III) da *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (Fe(TDCPP)Cl). Este catalisador foi sintetizado no decorrer deste trabalho usando metodologia sintética reportada na literatura e descrita na parte experimental deste trabalho.

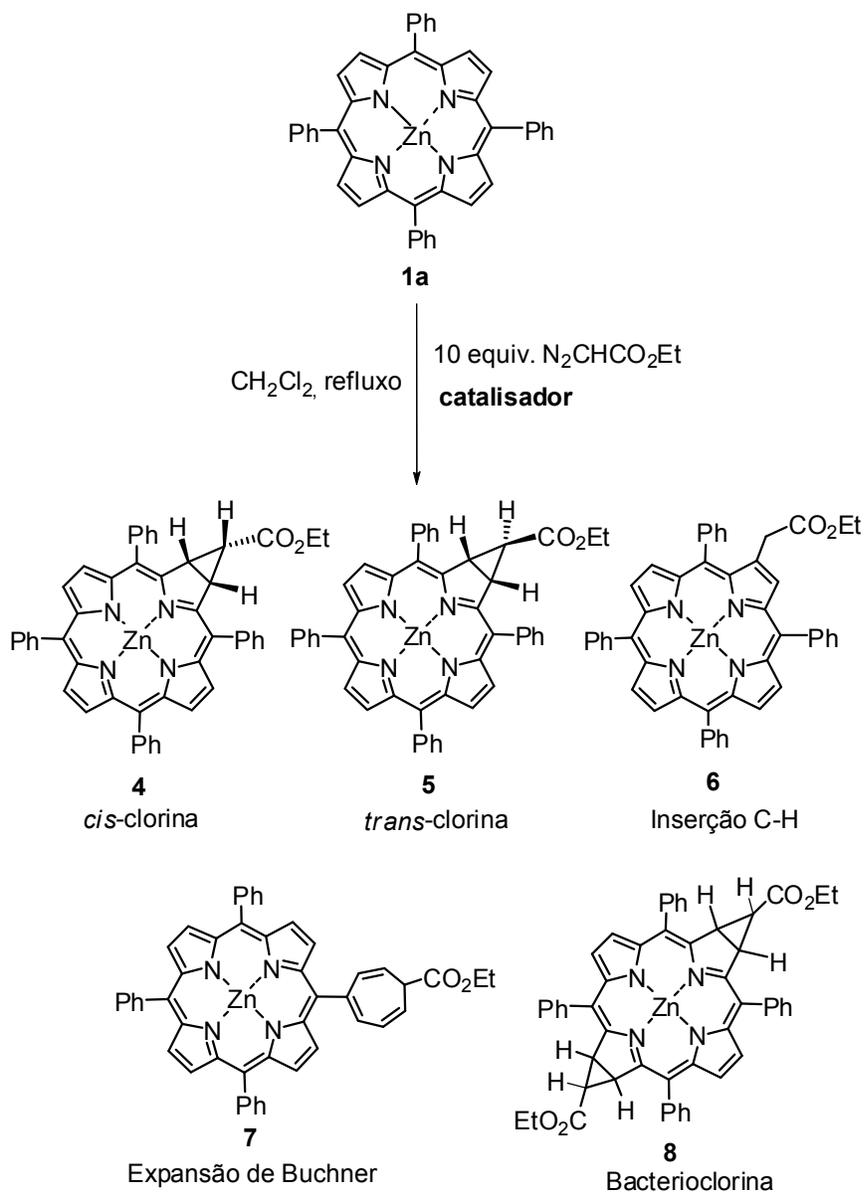
O diazocomposto usado para este estudo foi mais uma vez o diazoacetato de etilo.

O estudo da eficiência destes catalisadores foi realizado para as três porfirinas descritas anteriormente, **1a**, **2a** e **3a** (fig 2.1). As condições reaccionais usadas neste estudo foram aquelas que se mostraram mais eficazes na reacção da porfirina **1a** com diazoacetato de etilo catalisada por Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, ou seja, a porfirina e o catalisador foram dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, sob atmosfera de azoto e foram adicionados 10 equivalentes do diazoacetato de etilo, gota a gota, à temperatura de refluxo do solvente.

### **2.2.1. Reacção da *meso*-tetraporfirinatozínco(II) (**1a**) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores**

O estudo da eficiência dos vários catalisadores seleccionados para a reacção das várias porfirinas com o diazoacetato de etilo foi iniciado com a macrociclo porfirínico **1a**. Devido à baixa reactividade de catalisadores à base de cobre e paládio, foram usados 2% mol destes catalisadores em relação ao diazocomposto. O catalisador porfirínico de Fe foi usado em 1% mol em relação ao diazocomposto.

As estruturas dos produtos obtidos são apresentados no esquema 2.6 e os respectivos rendimentos encontram-se sumariados na tabela 2.2. Nesta tabela foram também incluídos, para fins comparativos, os resultados obtidos para a reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  que nos proporcionou os melhores rendimentos (Reacção G do ponto 2.1).



**Esquema 2.6**

**Tabela 2.2.** Percentagens de conversão e de selectividade para os vários produtos obtidos na reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores

Catalisador	Conversão (%)	Selectividade (%)				
		4	5	6	7	8
1% Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	63,0	18,4 (11,6)	21,1 (13,3)	25,4 (16,0)	21,1 (13,3)	-
2%Cu(OTf) <sub>2</sub>	63,0	2,7 (1,7)	28,2 (17,7)	-	-	-
2% CuCl	70,0	5,1 (3,5)	28,0 (19,6)	-	-	2,3 (1,6)
2% CuOTf.C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	66,0	1,2 (0,8)	20,2 (13,3)	-	1,2 (0,8)	-
2%Pd(OAc) <sub>2</sub>	44,0	1,8 (0,8)	20,2 (8,9)	-	-	-
1% Fe(TDCPP)Cl	14,0	5,7 (0,8)	25,7 (3,6)	-	19,1 (2,7)	-

Através da análise da tabela 2.2 podemos observar que Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub> e CuCl são os catalisadores que proporcionaram conversões mais elevadas. No entanto, os catalisadores de cobre favorecem preferencialmente a formação da *trans*-clorina **5**. Verificou-se também que em todas as reacções e para todos os catalisadores testados o isómero *trans* é o maioritário. Os catalisadores Pd(OAc)<sub>2</sub> e Fe(TDCPP)Cl, mostraram-se pouco eficientes apresentando conversões e rendimentos dos produtos obtidos baixos.

É de referir que, quando foi usado o CuCl, foi possível obter, para além das clorinas **4** e **5**, o produto resultante da ciclopropanação de duas posições β-pirrólicas em situação oposta originando a bacterioclorina **8**. A estrutura deste composto foi confirmada por UV-Vis e espectrometria de massa e será discutida no ponto 2.3.4.

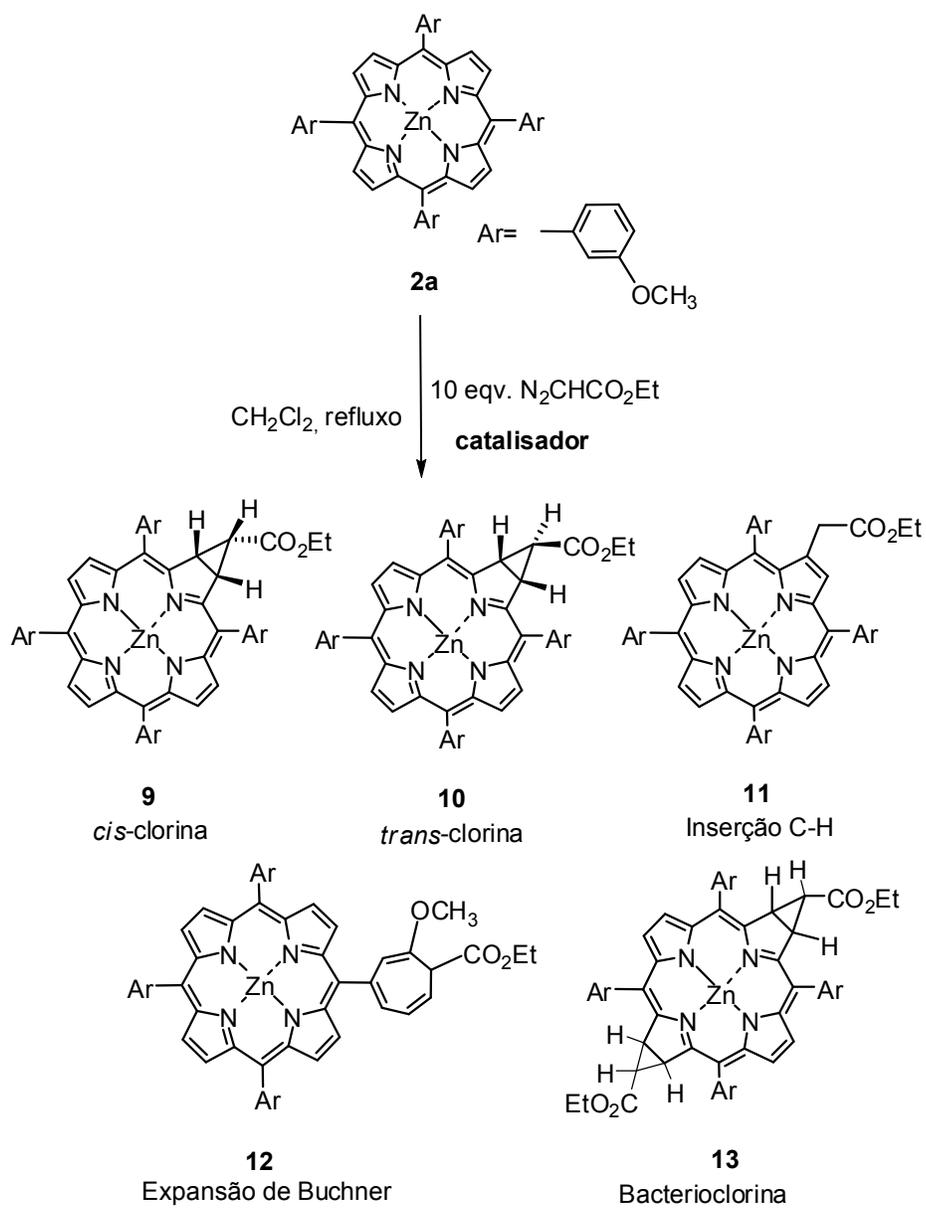
Assim, podemos concluir que na reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo, o CuCl e o Cu(OTf)<sub>2</sub> são os catalisadores que permitem obter a clorina **5** com rendimentos mais elevados.

No entanto, é de realçar a versatilidade do catalisador de Rh(II) que, para além de permitir a síntese das duas clorinas, também possibilita a obtenção de derivados porfirínicos funcionalizados na posição β-pirrólica, através da formação de uma nova ligação C-C por inserção do diazocomposto na posição β-pirrólica e do produto da expansão de Buchner de um anel fenilo de uma posição *meso* com rendimentos satisfatórios. Esta pode ser uma nova abordagem para a funcionalização de porfirinas nestas posições.

### **2.2.2. Reacção da *meso*-tetraquis(3-metoxifenil)porfirinatozínco (II) (**2a**) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores**

O estudo da eficiência de vários catalisadores na reacção de decomposição do diazoacetato de etilo foi também realizado com uma metaloporfirina com grupos dadores de electrões nos grupos fenilo das posições *meso*, a *meso*-tetraquis(3-metoxifenil)porfirinatozínco(II) (**2a**). As condições reaccionais são idênticas às usadas para o macrociclo **1a**. Os produtos obtidos são apresentados no esquema 2.7 e os respectivos rendimentos são apresentados na tabela 2.3.

O perfil das reacções da porfirina **2a** com diazoacetato de etilo na presença dos diferentes catalisadores é análogo ao observado com a porfirina **1a**. Quando a reacção ocorreu na presença de Rh(II) observou-se a formação dos dois produtos de ciclopropanação, a *cis*-clorina **9** e a *trans*-clorina **10** e também a do produto de inserção C-H em posição β-pirrólica **11** e a do produto de expansão de Buchner **12**.



**Esquema 2.7**

**Tabela 2.3.** Percentagens de conversão e de selectividade para os vários produtos obtidos na reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores

Catalisador	Conversão (%)	Selectividade (%)				
		9	10	11	12	13
1% Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	61,9	21,8 (13,5)	24,9 (15,4)	24,9 (15,4)	27,5 (17)	-
2% Cu(OTf) <sub>2</sub>	33,9	2,7 (0,9)	26,5 (9)	-	-	-
2% CuCl	69,9	2,6 (1,8)	25,9 (18)	-	-	1,1 (0,8)
2% CuOTf.C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	51,9	1,7 (0,9)	26,2 (13,6)	-	5,2 (2,7)	-
2% Pd(OAc) <sub>2</sub>	45,9	1,1 (0,5)	25,7 (11,8)	-	9,8 (4,5)	-
1% Fe(TDCPP) Cl	24	3,7 (0,9)	11,3 (2,7)	-	7,5 (1,8)	-

À semelhança do ocorrido para a porfirina **1a**, o Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> e o CuCl proporcionaram as maiores valores de conversão.

Também neste caso os catalisadores de cobre se mostraram os mais eficientes para a formação preferencial da *trans*-clorina **10**, sendo o CuCl aquele que proporcionou melhores rendimentos. Esta estereoselectividade é também observada quando o catalisador usado é o Pd(OAc)<sub>2</sub>. Tal como no caso da reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuCl, também aqui se observou a formação da bacterioclorina **13**, correspondente à ciclopropanação de duas posições β-pirrólicas opostas, porém em menor rendimento. A sua presença foi confirmada por espectroscopia de UV-Vis e espectrometria de massa. Estas análises serão discutidas no ponto referente à caracterização espectroscópica dos produtos destas reacções.

O catalisador de Fe(TDCPP)Cl foi o que proporcionou menor conversão, menor selectividade e menores rendimentos.

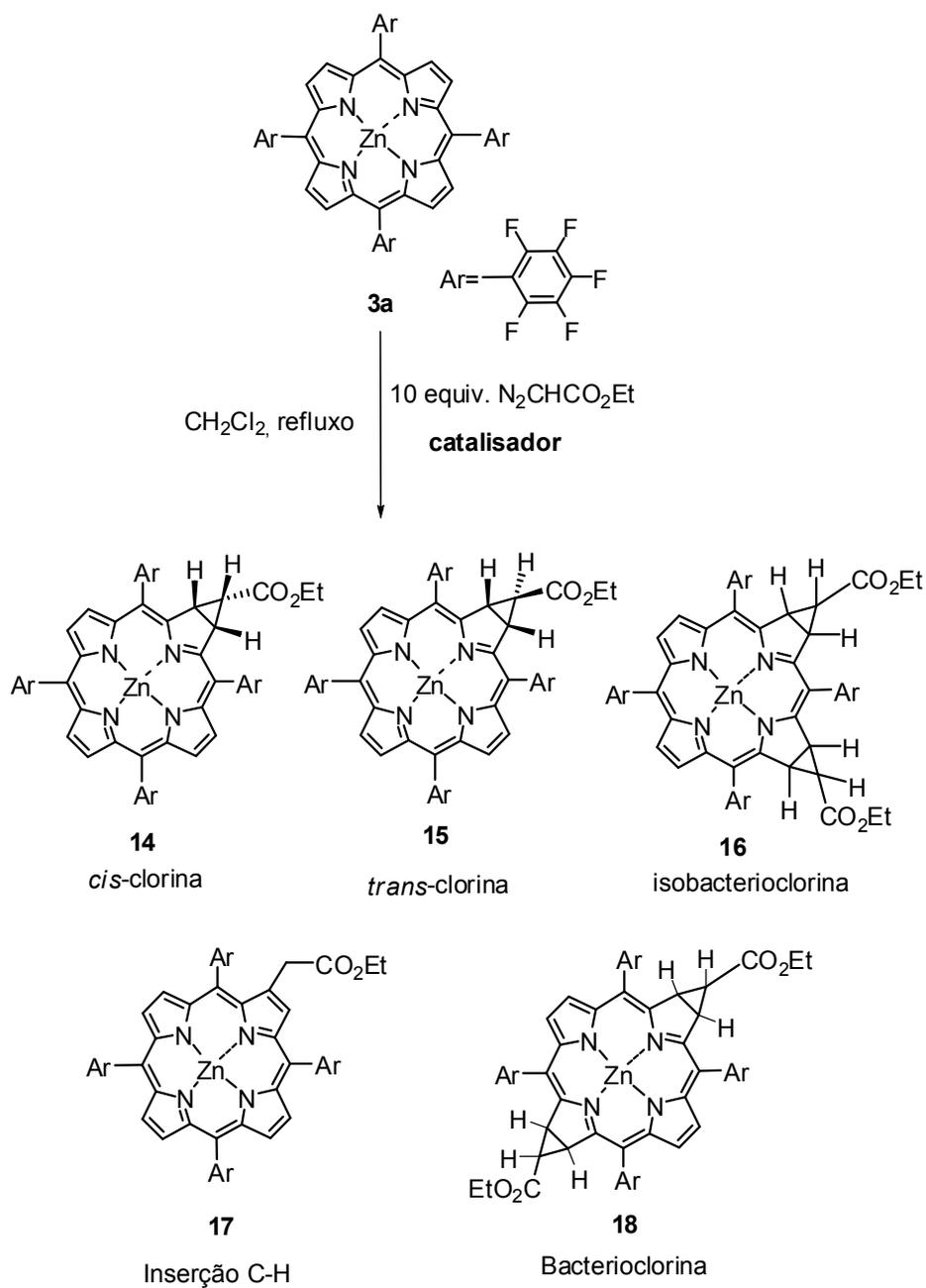
Um ponto interessante destas reacções foi o aumento do rendimento verificado para o produto de expansão de Buchner **12** quando foram usados os catalisadores de Rh, de Pd, de Fe e o CuOTf. A formação deste produto pode ser explicada pela activação dos grupos arilo devido à presença dos grupos metoxiladores de electrões.

Assim, à semelhança do que foi observado na reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo, podemos concluir que o CuCl é o catalisador que proporciona melhores rendimentos da clorina **10**. Também no caso da porfirina **2a** é possível a sua funcionalização nas posições periféricas do macrociclo, através da reacção de diazocompostos catalisadas por Rh(II), pois também se forma o produto de inserção C-H formando uma nova ligação C-C e obtem-se o produto de expansão de Buchner.

### **2.2.3. Reacção da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinatozinco (II) (3a) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores**

Como já foi referido, estes estudos foram também estendidos ao *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinatozinco(II) (**3a**), porfirina com grupos sacadores de electrões nos grupos fenilo das posições *meso*. Os produtos obtidos e os seus rendimentos são apresentados no esquema 2.8 e na tabela 2.4, respectivamente.

A reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo mostrou um perfil muito diferente das observadas anteriormente. O catalisador menos eficiente desta reacção foi o Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, apresentando rendimentos bastante baixos para a obtenção das duas clorinas e para o produto de inserção C-H na posição β-pirrólica **17**. Com nenhum outro catalisador foi observada a formação deste produto **17**. Nas restantes reacções observa-se que o isómero *trans* da clorina é o produto maioritário.



**Esquema 2.8**

**Tabela 2.4.** Percentagens de conversão e de selectividade para os vários produtos obtidos na reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores

Catalisador	Conversão (%)	Selectividade (%)				
		14	15	16	17	18
1% Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	31,9	13,8 (4,4)	11,0 (3,5)	-	8,7 (2,8)	-
2% Cu(OTf) <sub>2</sub>	39,9	(Vest.)	38,3 (15,3)	6,5 (2,6)	-	-
2% CuCl	65,9	2,7 (1,8)	41,0 (27)	39,5 (26)	-	(Vest.)
2% CuOTf.C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	23,9	(Vest.)	85,0 (20,3)	(Vest.)	-	-
2% Pd(OAc) <sub>2</sub>	19,9	(Vest.)	19,1 (3,8)	9,5 (1,9)	-	-
1% Fe(TDCPP) Cl	13,9	(Vest.)	39,6 (5,5)	-	-	-

Os catalisadores de cobre foram aqueles que proporcionaram melhores rendimentos da *trans*-clorina, atingindo-se no caso em que foi utilizado o CuCl como catalisador um rendimento de 27%. Surpreendentemente os catalisadores de cobre utilizados, juntamente com o Pd(II), conduziram à formação de um produto de bis-adição. Se com as porfirinas **1a** e **2a**, foi possível obter as respectivas bacterioclorinas (ciclopropanação em posições β-pirrólicas opostas), desta vez, com o derivado **3<sup>a</sup>**, a isobacterioclorina **18** foi obtida em quantidades vestigiais. No entanto, desta reacção foi possível obter a isobacterioclorina **16** (ciclopropanação em posições β-pirrólicas adjacentes) com rendimento mais elevados. É possível que esta inversão na selectividade da bis-adição seja devido a factores electrónicos provocados pelos grupos substituintes das posições *meso*. No entanto, seriam

necessários estudos teóricos para a confirmação desta hipótese. A caracterização espectroscópica de todos os produtos obtidos será discutida no ponto 2.3.4.

Assim, o CuCl é o catalisador mais eficiente para a ciclopropanação da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo, permitindo obter a *trans*-clorina com melhores rendimento. Para além destes derivados, é possível neste caso obter a isobacterioclorina com um rendimento igualmente satisfatório.

É de referir a baixa reactividade deste macrociclo com o diazoacetato de etilo na presença de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, em que, para além das clorinas, se obtém o produto de inserção C-H **17** com baixo rendimento quando comparado com os rendimentos obtidos quando as porfirinas **1a** e **2a** foram usadas.

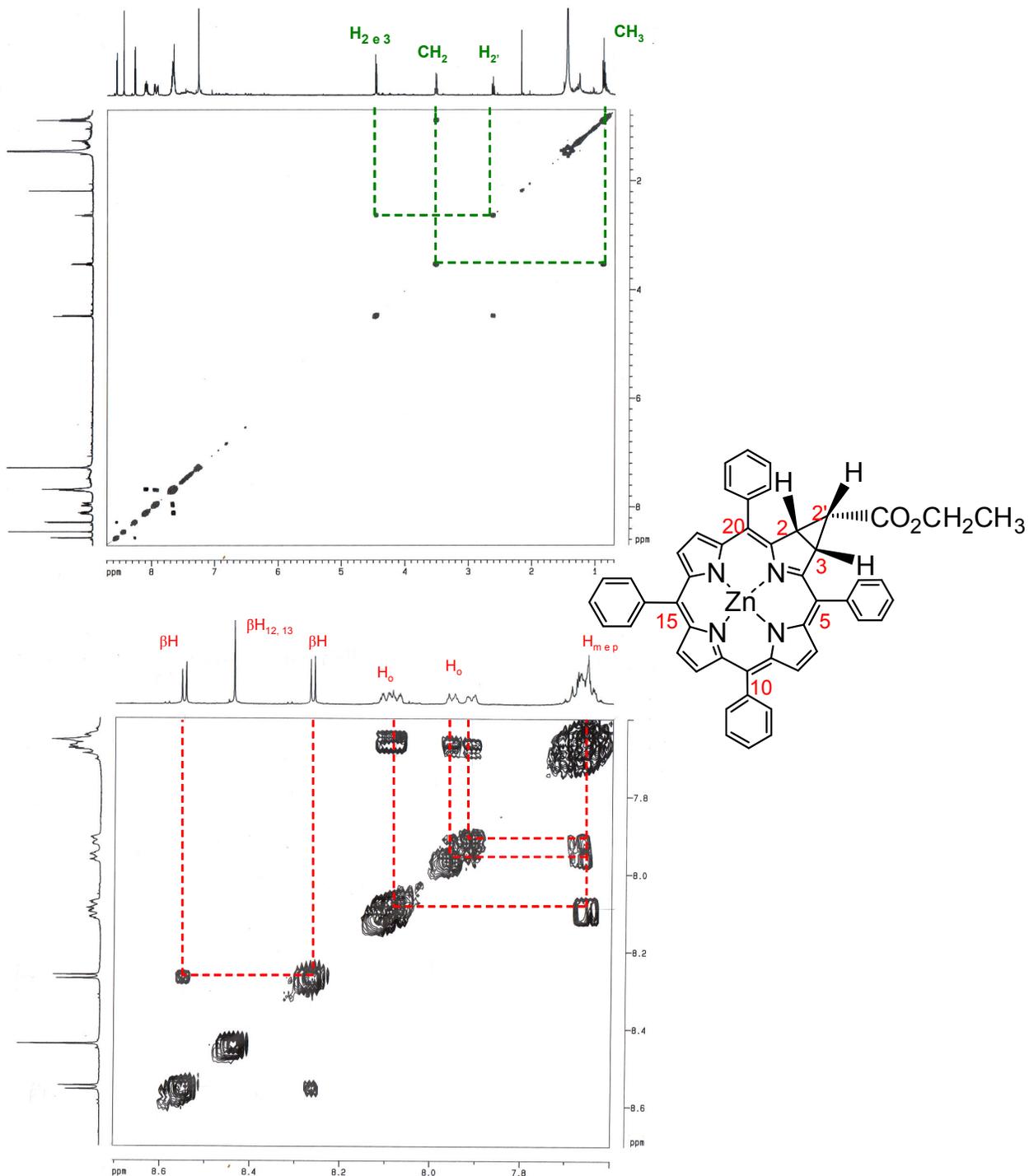
#### **2.2.4. Caracterização espectroscópica dos produtos obtidos das reacções das porfirinas 1a-3a com o diazoacetato de etilo**

A caracterização espectroscópica dos compostos obtidos da reacção das porfirinas **1a-3a** com o diazoacetato de etilo envolveu estudos de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa e espectrofotometria de UV-Vis.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H das clorinas **4** e **5** são, como seria de esperar, muito semelhantes.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da clorina **4**, observa-se que os sinais referentes à ressonância dos protões β-pirrólicos surgem como dois dupletos, a δ 8,55 e 8,27 ppm (*J*=4,6 Hz), e um como singuleto a δ 8,44 ppm, que devido à estrutura da molécula se pode atribuir aos protões β-H<sub>12</sub> e <sub>13</sub>. Observa-se também que os protões *orto* (Ho) dos grupos fenilo surgem como 3 multipletos distintos na zona aromática do espectro: um a δ 8,06-8,12 ppm referente à ressonância de 4 Ho, um a δ 7,94-7,96 ppm referente à ressonância de 2 protões Ho e o terceiro a δ 7,90-7,93 ppm referente à ressonância de 2 protões Ho. Os protões *meta* e *para* destes grupos fenilo surgem, também, em forma de multipletos a δ 7,63-7,67 ppm. O sinal referente à ressonância dos protões da posição β-pirrólica reduzida, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>, surge a δ 4,47

ppm na forma de duplete, gerando uma constante de acoplamento de  $J= 8,2$  Hz, que confirma a estereoquímica da molécula como sendo *cis*. O sinal referente à ressonância do próton  $H_2$  surge a  $\delta$  2,62 ppm na forma de tripleto com uma constante de acoplamento de  $J= 8,2$  Hz. Os sinais referentes à ressonância dos prótons do grupo etilo surgem na forma de quarteto a  $\delta$  3,52 ppm ( $J= 7,1$  Hz) para o caso dos prótons metilénicos e na forma de tripleto a  $\delta$  0,88 ppm ( $J= 7,1$  Hz) para os prótons metílicos. O espectro de correlação espectroscópica homonuclear  $H^1/H^1$  (COSY) (figura 2.9) foi uma ferramenta indispensável para a atribuição dos sinais. A atribuição dos sinais dos prótons  $H_\alpha$  dos grupos fenilo será discutida mais à frente juntamente com a atribuição dos mesmos sinais para a clorina **5**. A identificação inequívoca dos prótons  $\beta$ -H foi realizada recorrendo ao espectro de NOESY, discutido, também, mais adiante.



**Figura 2.9.** Ampliação das zonas alifática e aromática do espectro de COSY da clorina **4**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **5** apresenta pequenas diferenças quando comparado com o da clorina **4**, nomeadamente no que se refere ao deslocamento químico dos sinais referentes à ressonância dos prótons de grupo etilo e do próton  $\text{H}_2$ . Relativamente aos prótons do grupo etilo, o quarteto ( $J=7,1$  Hz) correspondente à ressonância dos prótons metilénicos surge, neste caso, mais desprotegido, a  $\delta$  4,23 ppm e o sinal referente à ressonância dos prótons do grupo metilo, surge também mais desprotegido, a  $\delta$  1,25-1,32 ppm em forma de multiplete. A multiplicidade deste sinal é justificada pela presença nesta zona do espectro do sinal referente à ressonância do próton  $\text{H}_2$ . A ressonância dos prótons  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  surgem a  $\delta$  4,41 ppm na forma de duplete com uma constante de acoplamento de  $J= 2,7$  Hz, característica de sistemas deste tipo com a configuração *trans*. Também neste caso, os espectros de COSY e de NOESY (figuras 2.10 e 2.12, respectivamente) mostraram-se indispensáveis para a atribuição dos sinais.

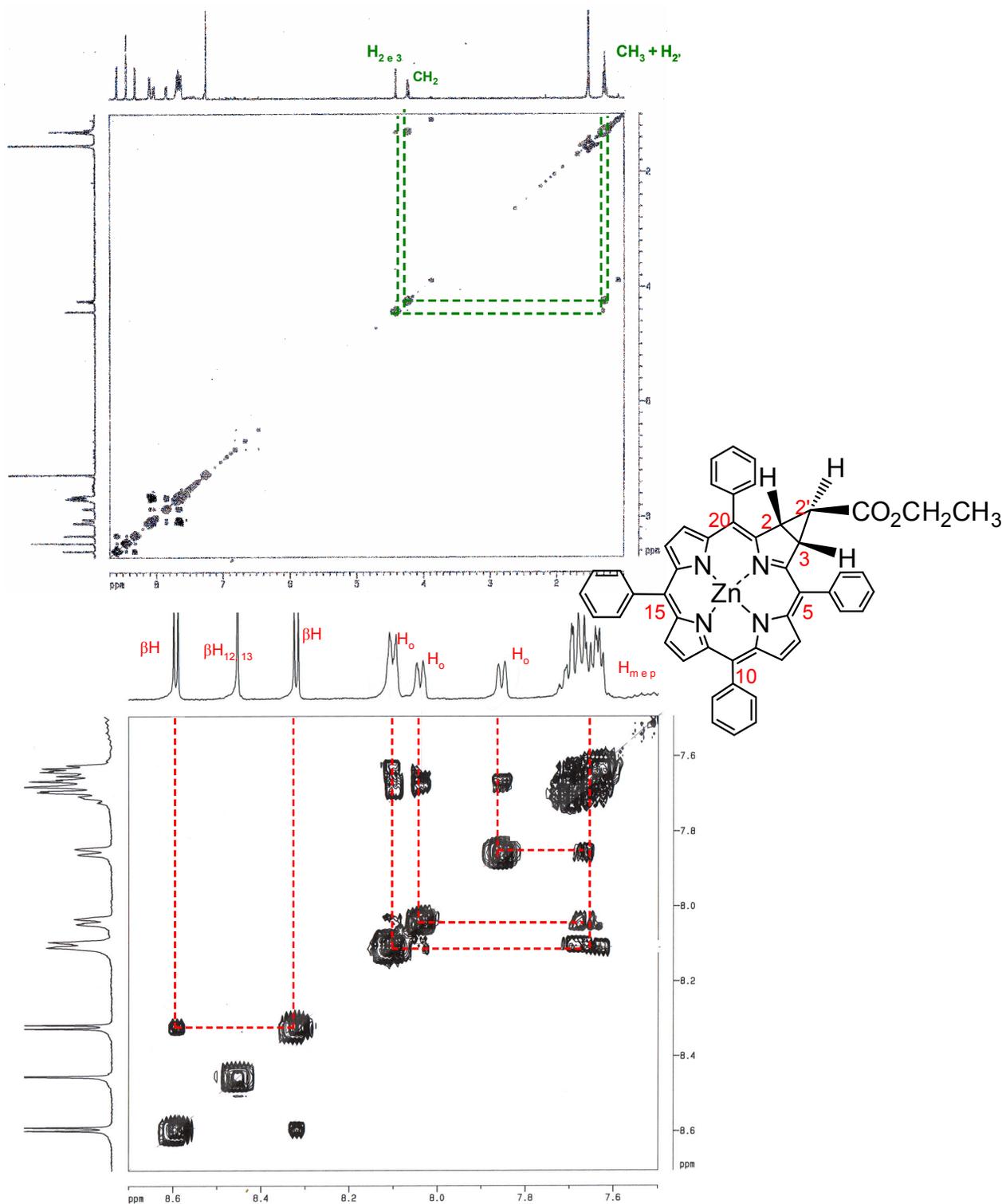


Figura 2.10. Ampliação das zonas alifática e aromática do espectro de COSY da clorina 5

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  desta clorina, tal como no da **4**, os prótons dos grupos fenilos apresentam uma multiplicidade inesperada para moléculas simétricas. Este facto conduziu-nos à realização de estudos de NOESY destas duas clorinas de modo a obter informação complementar sobre a correlação de prótons espacialmente próximos.

No caso da clorina **4** (figura 2.11), podemos verificar a existência de correlação entre os prótons metilénicos e metílicos do grupo etilo e correlação entre  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_2'$ , tal como seria de esperar. Neste espectro podemos também verificar a existência de correlação entre os prótons  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  e os dois sinais referentes à ressonância de  $\text{H}_\alpha$  a  $\delta$  7,94-7,97 e 7,90-7,93 ppm. Com isto, podemos afirmar que estes sinais são referentes à ressonância dos prótons  $\text{H}_\alpha$  dos anéis fenilo das posições 5 e 20, sem podermos, no entanto, distingui-los entre si. O desdobramento dos prótons  $\text{H}_\alpha$  destas posições é facilmente justificada pela assimetria da molécula. Podemos observar, também, a correlação existente entre os prótons  $\beta\text{-H}_{12, 13}$  e o sinal em forma de multiplete a 7,94-7,97 ppm devido à ressonância dos prótons *orto* dos fenilos em posições 10 e 15. Estes por sua vez apresentam também correlação com o sinal em forma de duplete a 8,55 ppm. Assim, conjugando estes dados com os obtidos no espectro de COSY, podemos atribuir o sinal a 8,55 ppm como devido aos prótons  $\beta\text{-H}_{8, 17}$  e o sinal a  $\delta$  8,27 ppm como gerado pela ressonância dos prótons  $\beta\text{-H}_{7, 18}$ . Podemos, ainda, verificar a existência de correlação entre os sinais  $\beta\text{H}_{8, 17}$  e  $\beta\text{H}_{12, 13}$  e o sinal referente à ressonância dos 4 prótons *orto* a  $\delta$  8,06-8,12 ppm. Assim, podemos afirmar que este sinal é referente à ressonância dos prótons  $\text{H}_\alpha$  dos anéis fenilo das posições 10 e 15.

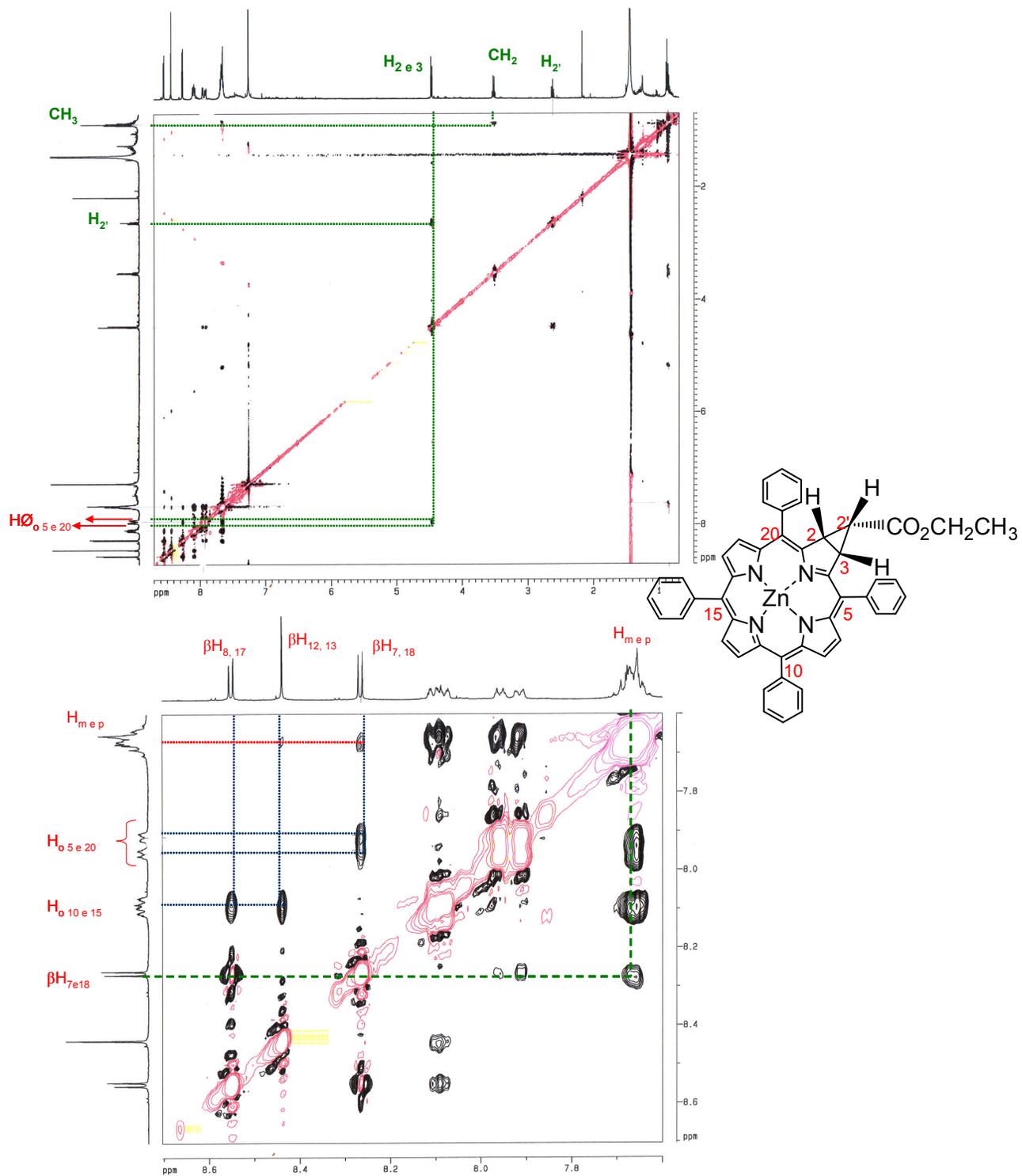


Figura 2.11. Ampliação das zonas alifática e aromática do espectro de NOESY da clorina 4

O espectro de NOESY da clorina **5** (figura 2.12) mostra que existe correlação entre os prótons o singuleto a 8,45 ppm, atribuído à ressonância dos prótons  $\beta H_{12,13}$ , e o sinal em forma de duplete a 8,59 ppm, que pode ser atribuídos à ressonância dos prótons  $\beta H_{8,17}$ . Por exclusão de partes o sinal em forma de duplete a 8,32 ppm é referente à ressonância dos prótons  $\beta H_{7,18}$ . Podemos observar também, a correlação existente entre os  $\beta H_{7,18}$  e os prótons Ho cujos sinais surgem a  $\delta$  8,09-8,11 e  $\delta$  7,85-7,86 ppm. Para além disso, podemos verificar, também, a existência de correlação entre os prótons  $H_2$  e  $H_3$  e estes prótons Ho. Este facto sugere-nos que os 4 prótons dos anéis fenilo das posições *meso* 5 e 20 surgem dois deles a  $\delta$  7,85-7,86 ppm e os outros dois a  $\delta$  8,09-8,11 ppm. Neste espectro verificamos ainda a correlação existente entre os prótons  $\beta H_{12,13}$  com os prótons Ho cujos sinais surgem a  $\delta$  8,03-8,05 ppm e  $\delta$  8,09-8,11 ppm. Existe também correlação entre estes prótons Ho e os prótons  $\beta H_{8,17}$ . Este facto indica que o sinal entre 8,03-8,05 ppm é relativo à ressonância dos prótons Ho dos anéis fenilo das posições 10 e 15 e o sinal a  $\delta$  entre 8,09-8,11 ppm, para além de incluir os prótons Ho dos anéis fenilos das posições 5 e 20, é referente, também, à ressonância dos prótons Ho dos anéis fenilos das posições 10 e 15, justificando, assim, a integração deste sinal em 4 prótons.

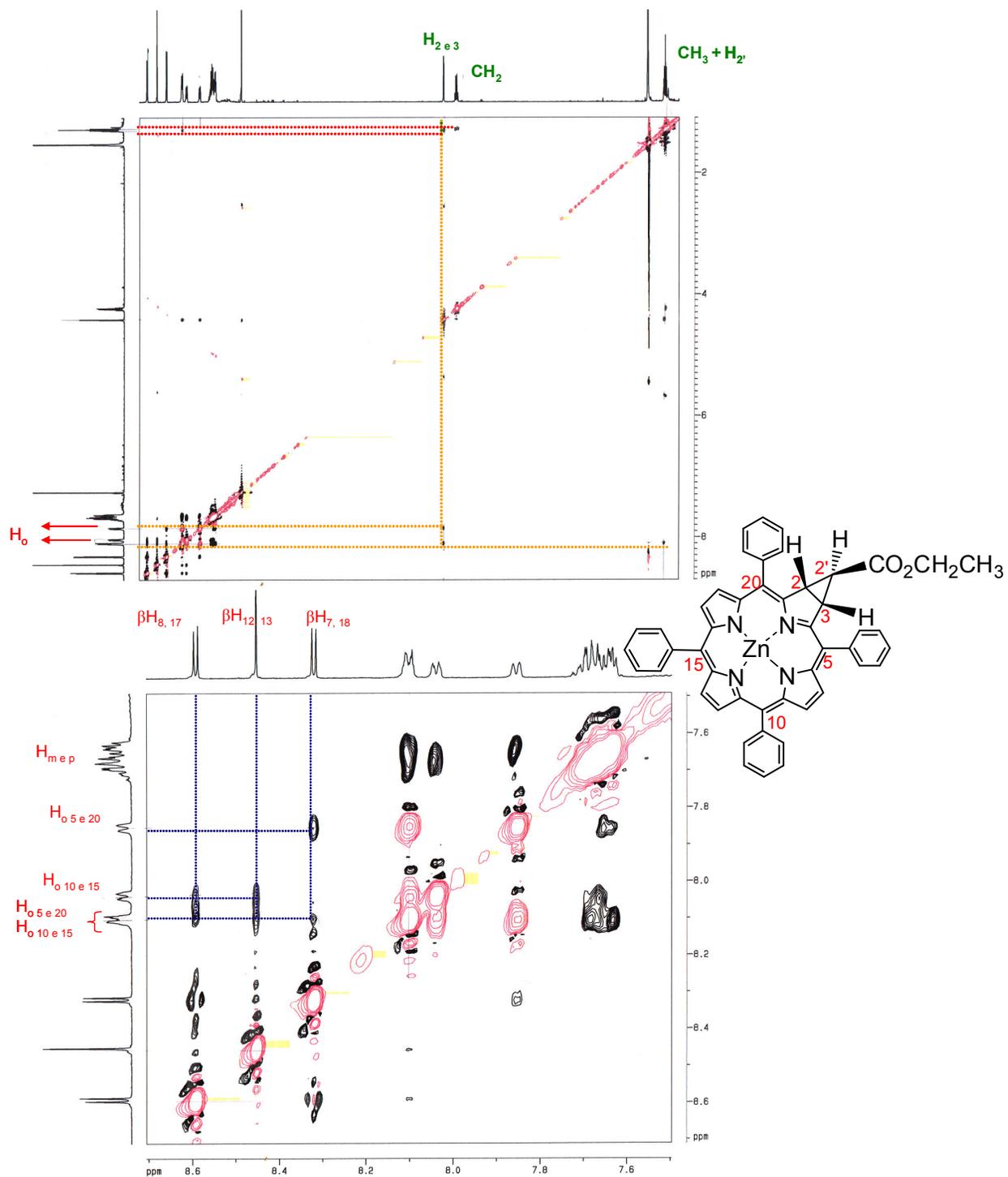
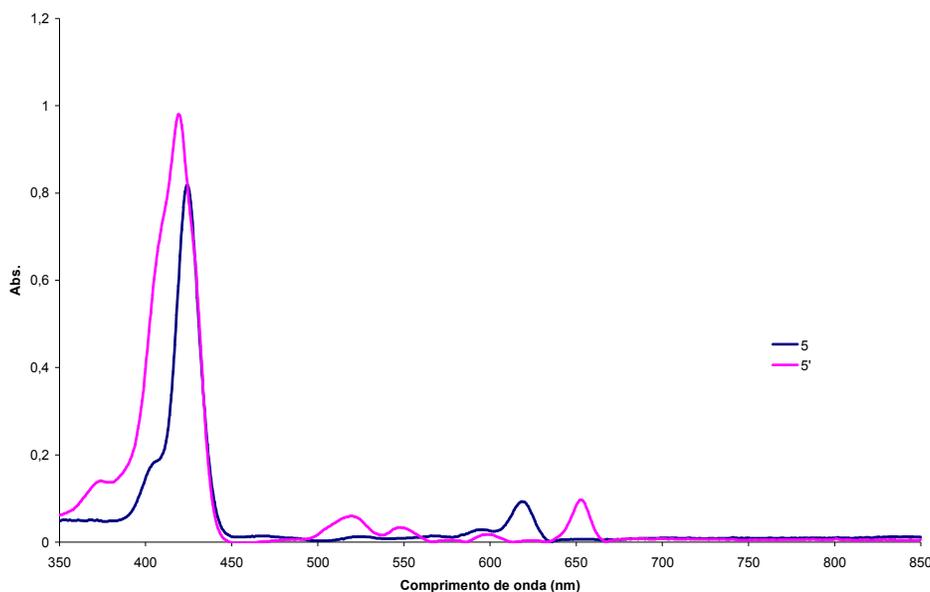


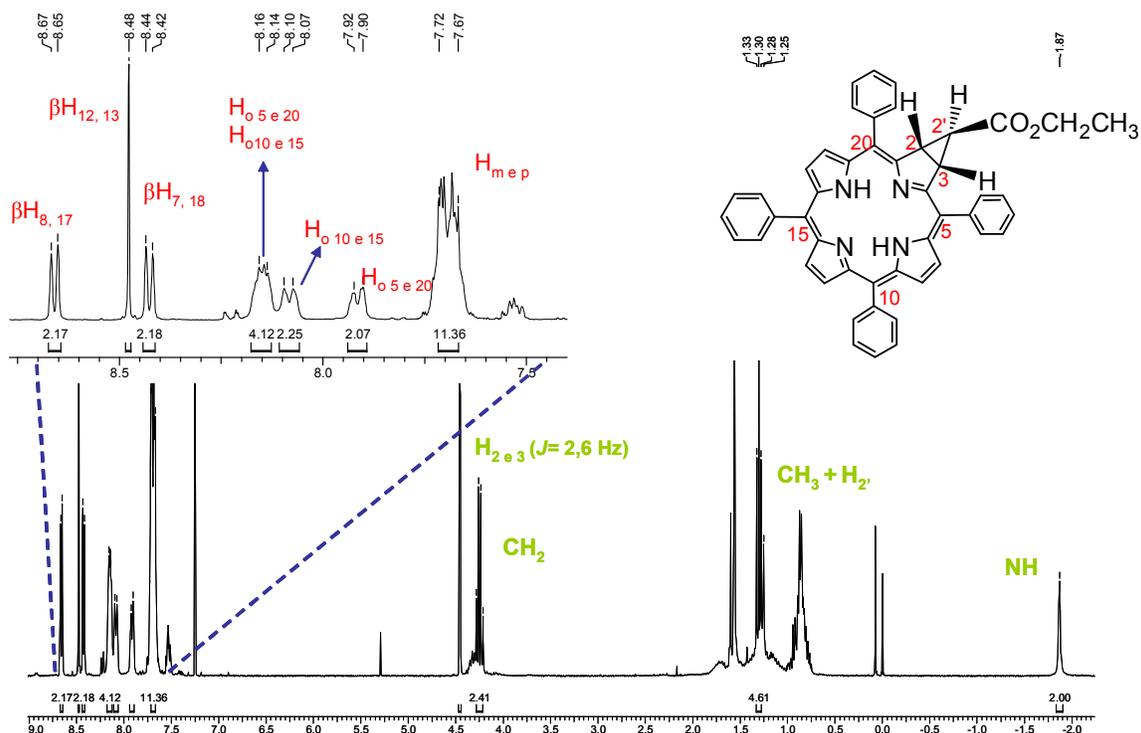
Figura 2.12. Ampliação das zonas alifática e aromática do espectro de NOESY da clorina 5

Apesar desta caracterização permitir a identificação da ressonância de todos os prótons, os espectros de NOESY das clorinas **4** e **5** apresentam alguns aspectos curiosos que merecem alguma consideração. Por exemplo, no espectro de NOESY da clorina **4** podemos verificar a existência de correlação dos prótons  $\beta_{H_{7,18}}$  e os prótons *meta* e *para*, bastante distantes espacialmente. Mais, no espectro de NOESY da clorina **5** podemos observar correlação entre os prótons  $H_2$  e  $H_3$  e os prótons metílicos e  $H_2'$  que surgem a  $\delta$  1,25-1,32 ppm, o que, mais uma vez, para prótons tão distantes espacialmente é pouco vulgar (isómero *trans*). Outro aspecto curioso é referente ao desdobramento dos prótons  $H_\alpha$  dos anéis fenilo em três sinais distintos, sugerindo-nos que a molécula não é simétrica. Este facto, levou-nos a pensar que o anel de ciclopropano ou o átomo de zinco provoca uma distorção tal na estrutura que seja responsável por estas correlações e estes desdobramentos.

Para testar esta hipótese, removeu-se o metal da clorina **5** por tratamento ácido seguida de neutralização, formando-se o derivado **5'**. Esta remoção foi confirmada por UV-Vis (figura 2.13), observando-se um deslocamento da última banda Q de 612 nm para 650 nm, característico de clorinas descomplexadas. O espectro de RMN de  $^1H$  deste composto é apresentado na figura 2.14.



**Figura 2.13.** Espectro de UV-Vis da metaloclorina **5** e da clorina **5'** em  $CHCl_3$

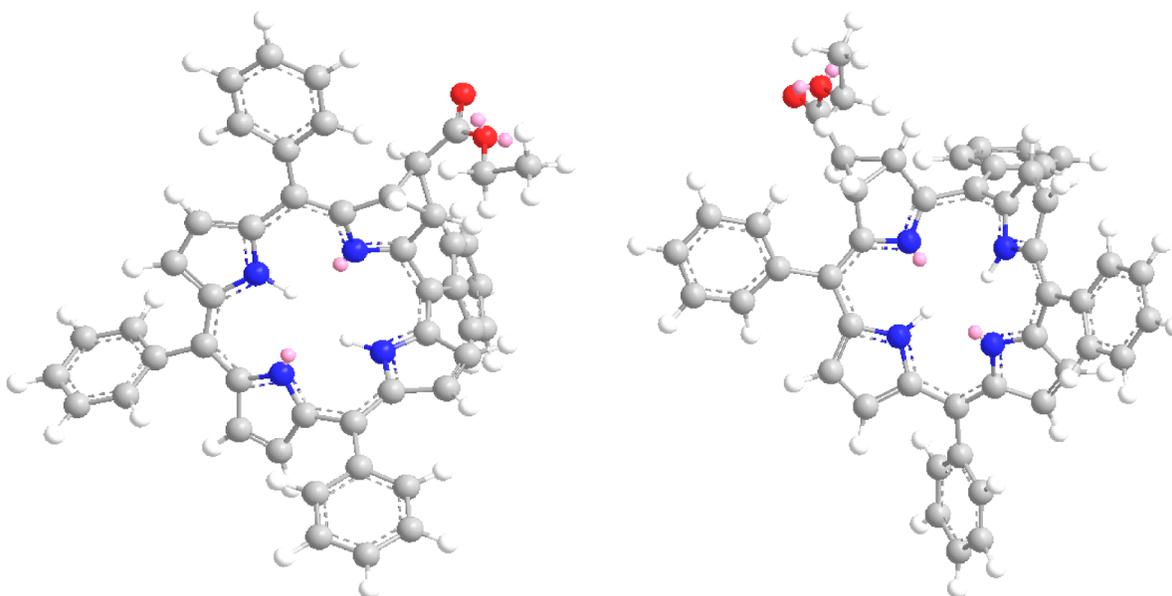


**Figura 2.14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **5'**

Como podemos observar pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **5'**, a remoção do átomo de zinco da molécula não simplifica o seu espectro, observando-se, também, o mesmo desdobramento de sinais gerados pela ressonância dos prótons  $\text{H}_\alpha$ . Assim, podemos concluir que os efeitos observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de NOESY das clorinas **4** e **5** são devidos à distorção das moléculas imposta pelo anel de ciclopropano. A simulação a três dimensões das estruturas das clorinas **4** e **5** descomplexadas realizada no programa CS Chem3D Model<sup>\*</sup> tornou-se uma ferramenta importante para confirmar a distorção destas moléculas.

\* Licença N° 10507 do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

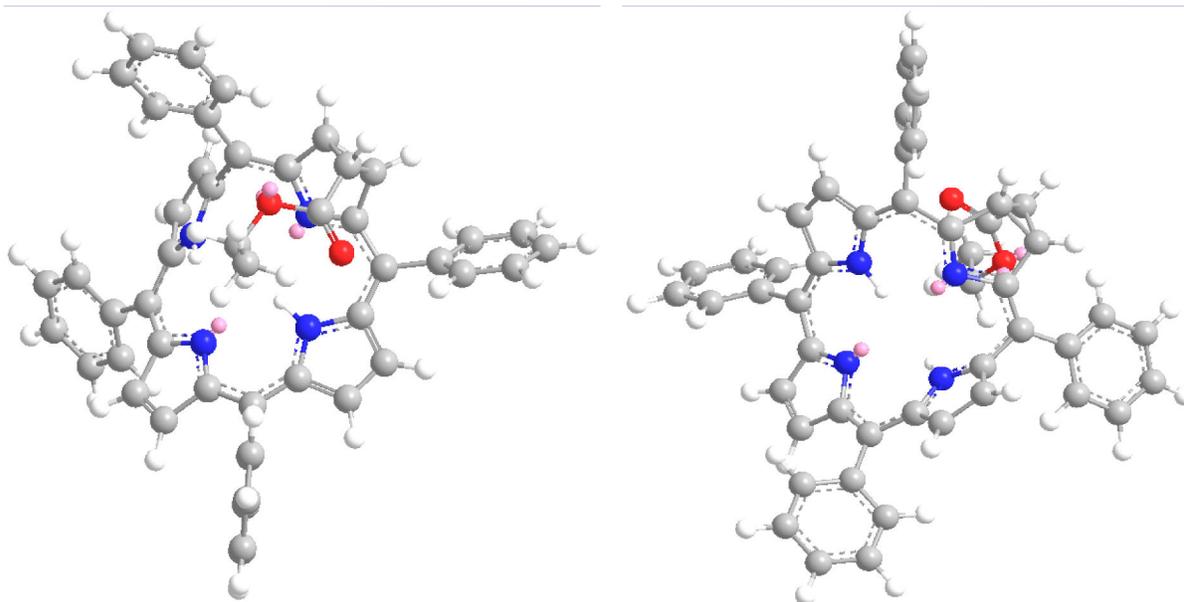
Na figura 2.15 apresenta-se a simulação para a clorina **5'** e podemos facilmente observar que todos os grupos fenilo estão em planos diferentes entre si e em planos diferentes relativamente ao núcleo porfirínico. Este facto pode explicar o desdobramento dos sinais dos prótons  $H_\alpha$  destes grupos. Este modelo mostra também que esta distorção da molécula pode provocar uma correlação entre os prótons  $H_2$  e  $H_3$  e o próton  $H_2'$ .



**Figura 2.15.** Dois planos diferentes da simulação em CS Chem3D Model da estrutura da clorina **5'**

A simulação a 3 dimensões da clorina **4** descomplexada (figura 2.16) mostra também que existe uma grande distorção na estrutura. Neste modelo, podemos, também, perceber que, devido à distorção da molécula provocada pelo ciclopropano, a cadeia do grupo etilo está muito próxima do centro do macrociclo tetrapirrólico. Este facto pode justificar o aparecimento do sinal gerado pela ressonância do grupo metilo desta cadeia a campos mais alto, uma vez que este grupo sofre o efeito protector provocado pela corrente de anel gerada pelos electrões  $\pi$ . Este efeito, não se verifica para a clorina **5**, em que a ressonância dos prótons deste grupo metilo

surge a campos mais baixos, juntamente com o sinal referente à ressonância do próton H<sub>2</sub>.

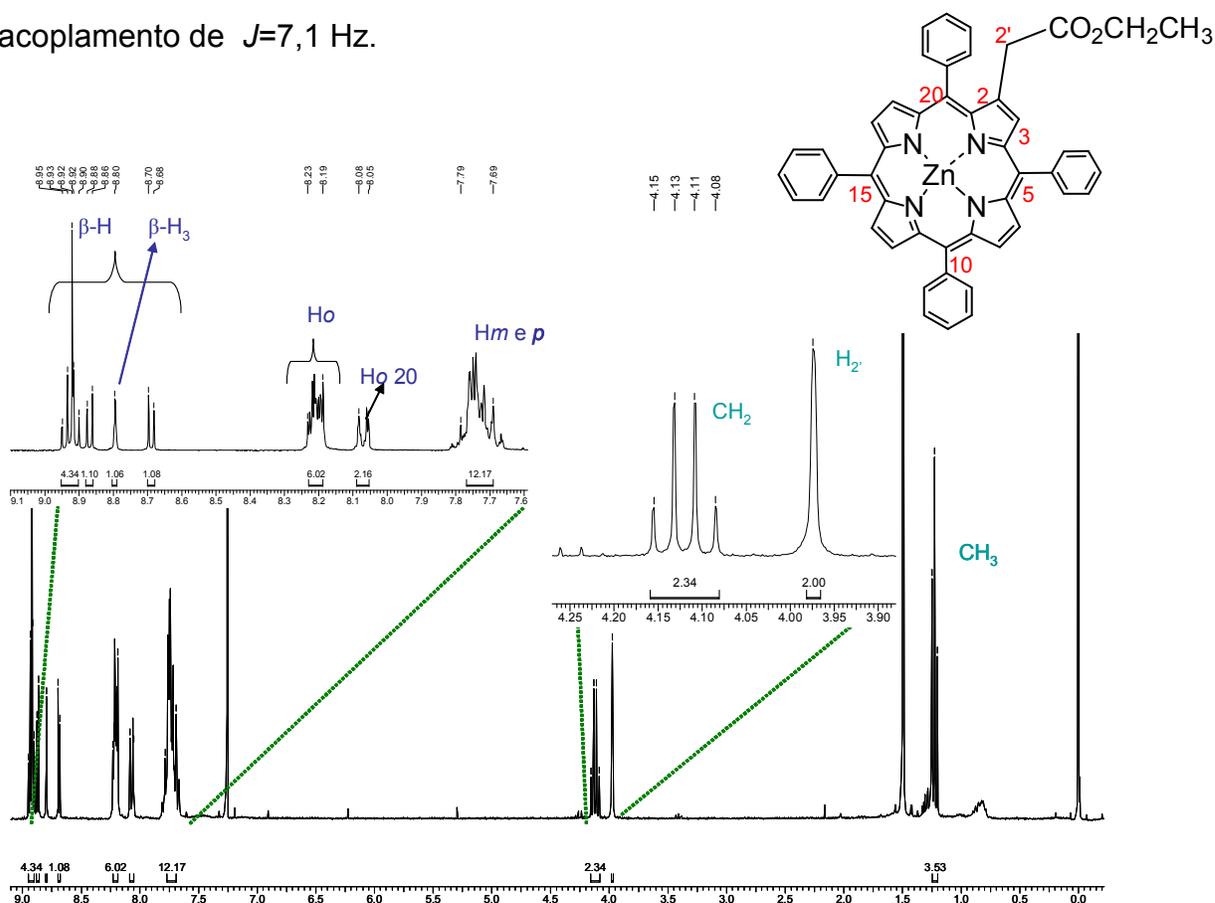


**Figura 2.16.** Simulação em CS Chem3D Model da clorina **4** descomplexada

A estrutura das clorinas **4** e **5** foram ainda sujeitas a estudos de espectrometria de massa de alta resolução em ESI. Os seus espectros de massa confirmam as estruturas apresentadas (ver parte experimental).

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto de inserção C-H **6** (figura 2.17) apresenta, na zona aromática do espectro, quatro sinais distintos referentes à ressonância dos prótons β-pirrólicos: um sinal na forma de multipletto a δ 8,90-8,95 ppm devido à ressonância de 4 prótons, um sinal na forma de dupletto a δ 8,87 ppm (*J*= 4,7 Hz) referente à ressonância de um próton, um sinal na forma de singuleto a δ 8,79 ppm referente à ressonância de um próton e um outro sinal na forma de dupletto (*J*= 4,7 Hz) a δ 8,69 ppm devido à ressonância de um próton. Dado que o único próton β-pirrólico que deveria surgir com a multiplicidade de singuleto é o β-H<sub>3</sub>,

podemos atribuir inequivocamente o sinal a  $\delta$  8,79 ppm a este protão. Ainda na zona aromática do espectro surgem os sinais referentes à ressonância dos protões Ho dos grupos fenilo das posições *meso* sob a forma de dois multipletos a  $\delta$  8,19-8,23 e a  $\delta$  8,05-8,08 ppm, referentes à ressonância de 6 e 2 protões, respectivamente. Dada a estrutura da molécula, podemos atribuir o sinal a  $\delta$  8,05-8,08 ppm como gerada pela ressonância dos protões Ho da posição 20 mais próxima da posição onde ocorreu a inserção. A ressonância devido aos protões *meta* e *para* destes grupos surgem a  $\delta$  7,67-7,78 ppm na forma de multipletos. Na zona alifática deste espectro surgem os sinais referentes à ressonância dos protões metilénicos do grupo etilo na forma de quarteto ( $J=7,1$  Hz) a  $\delta$  4,12 ppm e o sinal referente à ressonância dos protões  $H_2'$  na forma de singuleto a  $\delta$  3,97 ppm. O tripleto correspondente à ressonância dos protões metílicos do grupo etilo surge a  $\delta$  1,25 ppm com uma constante de acoplamento de  $J=7,1$  Hz.



**Figura 2.17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de inserção C-H 6

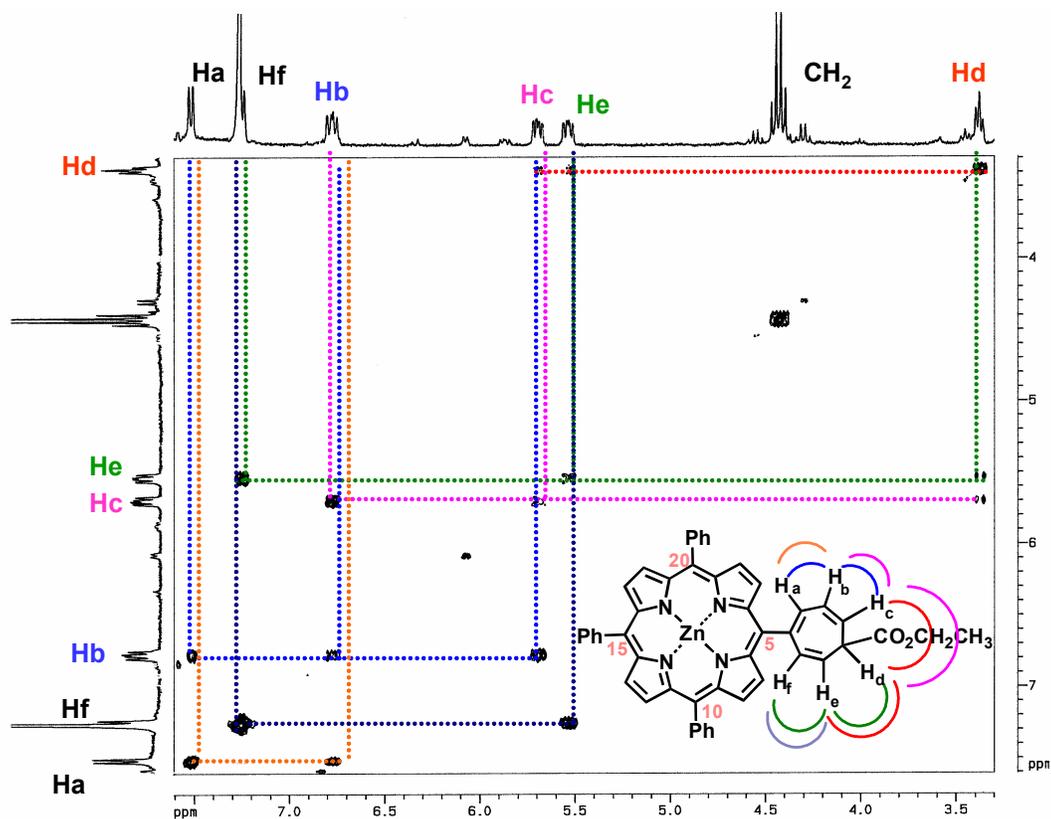
Dada a simplicidade da sua estrutura, o composto **6** foi apenas sujeito a estudos de correlação heteronuclear ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC) o que permitiu identificar alguns dos sinais devido à ressonância dos carbonos da molécula (ver parte experimental).

A fórmula molecular do derivado **6** foi confirmada por espectrometria de alta resolução.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto resultante da expansão de Buchner **7** é composto por dois dupletos a  $\delta$  9,39 e  $\delta$  9,16 ppm ( $J= 4,6$  Hz) referente à ressonância de dois prótons  $\beta$ -pirrólicos e por um multipletto a  $\delta$  8,88-9,01 ppm referente à ressonância de 6 prótons  $\beta$ -pirrólicos. Na zona aromática do espectro surgem ainda dois multipletos a  $\delta$  8,20-8,22 ppm e a  $\delta$  7,72-7,77 ppm, referentes à ressonância dos 6 prótons *Ho* e à ressonância dos 9 prótons *Hm* e *p* dos grupos fenilo das posições *meso* 10, 15 e 20, respectivamente. Devido à expansão do anel do grupo fenilo da posição 5, surgem 6 sinais referentes à ressonância dos prótons deste grupo. A atribuição inequívoca dos sinais de cada próton foi feita com o auxílio do espectro de COSY (figura 2.18).

Assim, pela análise do espectro podemos verificar que o sinal na forma de dupletto a  $\delta$  7,51 ppm ( $J= 6,0$  Hz) é referente à ressonância do próton *Ha* (que acopla apenas com *Hb*) e o sinal na forma de multipletto a  $\delta$  7,25-7,50 ppm é referente à ressonância do próton *Hf*. A multiplicidade deste sinal é difícil de identificar dado surgir sob o sinal referente à ressonância dos prótons do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que aparece como contaminante do  $\text{CDCl}_3$ . O sinal na forma de duplo dupletto (dd) a 6,77 ppm ( $J= 6,0$  e 9,1 Hz) pode ser atribuído à ressonância do próton *Hb* cuja multiplicidade é justificada pelo seu acoplamento com *Ha* e *Hc*. O sinal na forma de duplo dupletto de dupletos (ddd) ( $J= 1,3, 6,0$  e 9,1 Hz) a  $\delta$  5,69 ppm é referente à ressonância do próton *Hc* e a sua multiplicidade é justificada devido ao seu acoplamento com *Hb*, *Hd* e ainda com *He*. O próton *Hd* surge na forma de triplete ( $J= 6,0$  Hz) a  $\delta$  3,37 ppm que acopla apenas com *Hc* e *He*. O sinal na forma de ddd ( $J= 1,3, 6,0$  e 9,1 Hz) que surge a  $\delta$  5,53 ppm é atribuído à ressonância do próton *He* que acopla com *Hf*, *Hd* e *Hc*. Por último, os sinais referentes à ressonância dos prótons do grupo metilénicos e

metílicos surgem a  $\delta$  4,42 e 1,34 ppm, respectivamente, na forma de quarteto e triplete, com a mesma constante de acoplamento de 7,1 Hz.

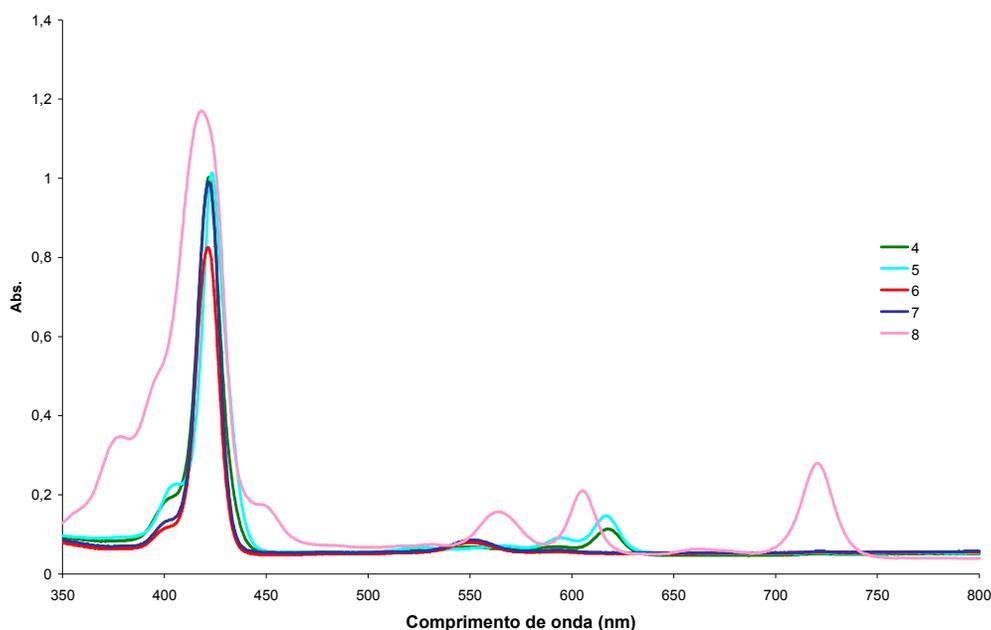


**Figura 2.18.** Expansão do espectro de COSY do produto **7**.

A fórmula molecular do derivado **7** foi, também, confirmada por espectrometria de alta resolução.

Os espectros de UV-vis têm uma enorme importância para a identificação do tipo de macrociclo sintetizado. Na figura 2.19 são apresentados os espectros de UV-Vis dos compostos **4-7** e ainda o da bacterioclorina **8** formada na reação da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo quando catalisada por CuCl. Esses espectros confirmam que os compostos **4** e **5** são macrociclos reduzidos complexados, uma vez que, para além de possuírem uma banda intensa a cerca de 420 nm, a banda Soret característica de todos os macrociclos tetrapirrólicos, possuem também uma

banda de absorção intensa a comprimentos de onda de 617 nm. O espectro de visível dos compostos **6** e **7** são típicos de metaloporfirinas. O espectro de visível do composto **8** é característico de bacterioclorinas apresentando, para além da banda Soret a 419 nm, uma intensa banda de absorção a 722 nm. A estrutura deste composto foi ainda confirmada por MALDI apresentando um ião com razão  $m/z$  850 correspondente a  $[M+2H]^+$ .

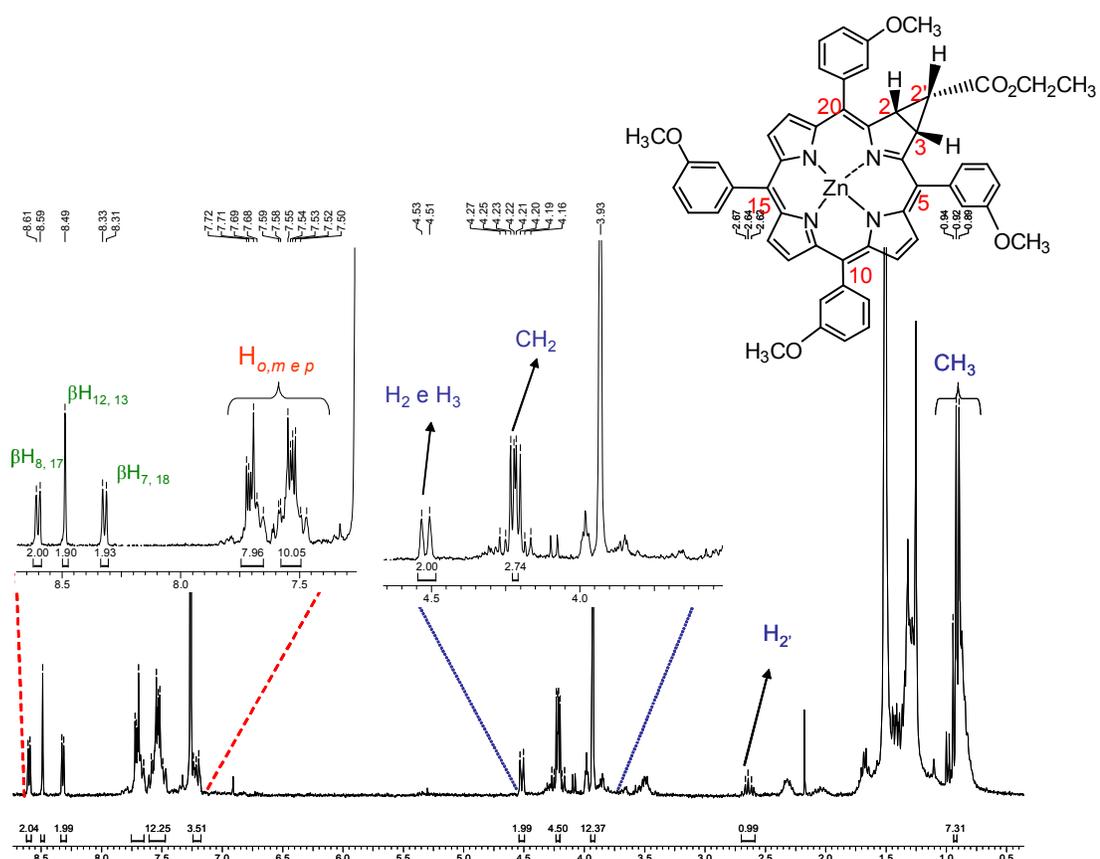


**Figura 2.19.** Espectros de UV-Vis dos derivados **4-8** em  $\text{CHCl}_3$

O espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos obtidos das reacções da porfirina **2a** e **3a** com o diazoacetato de etilo têm algumas características em comum com os produtos análogos resultantes da reacção de porfirina **1a**. Por isso, a descrição da caracterização estrutural dos compostos **9-12** e **14-17** limitar-se-á a assinalar diferenças consideradas relevantes.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **9** (figura 2.20) verificamos a existência de três sinais distintos relativos à ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos: um sinal na forma de duplete ( $J= 4,6$  Hz) a  $\delta$  8,60 ppm referente à ressonância dos prótons

$\beta\text{H}_{8,17}$ , um singuleto a  $\delta$  8,49 ppm referente à ressonância dos prótons  $\beta\text{H}_{12,13}$  e um duplete ( $J= 4,6$  Hz) a  $\delta$  8,32 ppm referente à ressonância dos prótons  $\beta\text{H}_{7,18}$ . O sinal referente à ressonância dos 8 prótons  $\text{H}_o$  dos grupos metoxifenilo das posições *meso* surgem na forma de multiplete a  $\delta$  7,65-7,73 ppm enquanto que o sinal referente à ressonância dos 12 prótons  $\text{H}_m$  e  $p$  dos mesmos grupos surgem na forma de multiplete a  $\delta$  7,46-7,61 ppm. O sinal relativo à ressonância dos prótons dos grupos metoxilo surge na forma de singuleto a 3,90 ppm. A  $\delta$  4,52 ppm surge o sinal devido à ressonância dos prótons  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  na forma de duplete. A constante de acoplamento destes prótons é de  $J=8,2$  Hz e confirma a sua estereoquímica *cis*. O sinal referente à ressonância dos prótons metilénicos do grupo etilo surge na forma de quarteto a  $\delta$  4,19 ppm ( $J= 6,1$  Hz). Ainda neste espectro surge a  $\delta$  2,64 ppm o sinal na forma de triplete ( $J= 8,2$  Hz) referente ao próton  $\text{H}_{2'}$  e a  $\delta$  0,84-0,94 ppm surge, na forma de multiplete, o sinal referente à ressonância dos prótons do grupo metilo.



**Figura 2.20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **9**

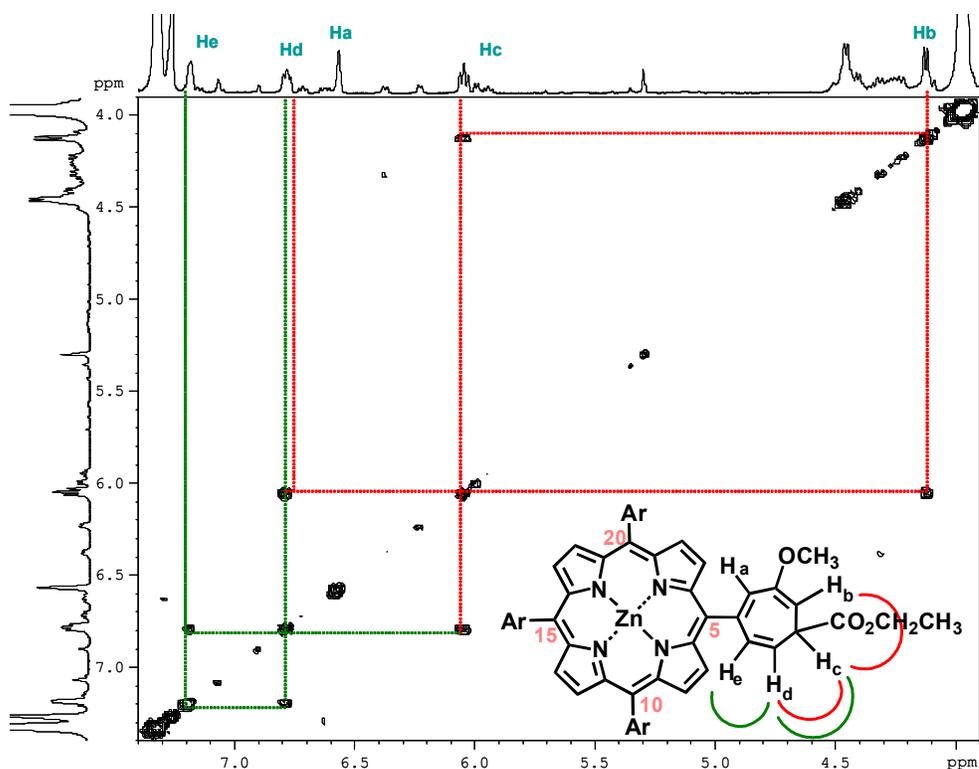
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **10** apresenta poucas diferenças relativamente ao da clorina **9**. Estas residem no sinal referente à ressonância de  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  que surgem na forma de dois dupletos a  $\delta$  4,49 e 4,44 ppm, gerando constantes de acoplamento de  $J = 2,6$  Hz. Esta constante de acoplamento confirma a estereoquímica *trans* da estrutura. O sinal relativo aos prótons metilénicos do grupo etilo não surge em forma de quarteto, mas sim na forma de multipletto a  $\delta$  4,15-4,26 ppm. Esta multiplicidade pode ser justificada pela torção da molécula provocada pelo anel de ciclopropano, agravada pela fraca liberdade de rotação dos grupos metoxifenilo. Tal como na clorina **5**, o sinal referente à ressonância do próton  $\text{H}_2$  surge juntamente com o sinal referente à ressonância dos prótons metílicos,

formando um multipletto a  $\delta$  1,24-1,30 ppm. Os sinais dos prótons dos metoxilo dos grupos metoxifenilo das posições *meso*, surgem como dois sinais singletos, um a  $\delta$  3,93 ppm referente a 3 prótons e o outro a  $\delta$  3,91 ppm relativo a 9 prótons.

A análise por RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** é, à semelhança do composto **6**, fácil de analisar. Os prótons  $\beta$ -pirrólicos surgem como quatro sinais distintos na forma de multipletto a  $\delta$  8,95-8,99 ppm referente a 4 prótons, dois dupletos a  $\delta$  8,92 e  $\delta$  8,77 ppm ( $J= 4,6$  Hz) referente a 2 prótons e um singletto a  $\delta$  8,86 ppm referente à ressonância do próton  $\beta\text{-H}_3$ . Ainda na zona aromática verificamos a presença de dois multiplettos: um a  $\delta$  7,58-7,83 ppm referente à ressonância dos 12 prótons *orto* e *meta* dos grupos metoxifenilo e outro a  $\delta$  7,29-7,35 ppm relativo aos 4 prótons *para* destes grupos. A ressonância dos prótons metilénicos do grupo etilo surgem como dois quartetos a 4,17 ppm ( $J=7,1$  Hz) e a 4,15 ppm ( $J= 7,1$  Hz). Os prótons metilénicos  $\text{H}_2'$  surgem na forma de dois singlettos, um a  $\delta=4,07$  ppm e outro a  $\delta=4,06$  ppm. Os sinais dos prótons dos grupos metoxilo das posições *meso*, surgem como dois multiplettos a  $\delta$  3,95-3,96 ppm referente a 9 prótons e o outro a  $\delta$  3,92 ppm na forma de singletto relativo a 3 prótons. O sinal na forma de triplete que surge a  $\delta$  1,26 ppm com uma constante de acoplamento de  $J=7,1$  Hz é referente à ressonância dos prótons metílicos do grupo etilo. O anormal desdobramento dos sinais dos prótons metilénicos do grupo etilo,  $\text{H}_2'$  e  $\text{OCH}_3$  pode ser justificado pela assimetria da molécula provocada pela fraca liberdade de rotação tanto da cadeia alifática que se inseriu na posição  $\beta$ -pirrólica como do grupo metoxifenilo da posição 20.

Para o caso do produto de expansão de Buchner **12** o espectro RMN de  $^1\text{H}$  apresenta várias semelhanças com o do composto **7**. A única dúvida resultante da análise deste espectro reside na localização do grupo etilo em relação ao grupo metoxilo. Esta dúvida foi facilmente eliminada através da análise espectro de COSY deste composto (figura 2.21). Assim, podemos verificar que o sinal na forma de singletto a  $\delta$  6,56 ppm pode ser atribuído à ressonância do próton  $\text{H}_a$  uma vez que ele não acopla com nenhum próton vizinho. O próton  $\text{H}_b$  surge na forma dupletto ( $J=7,5$  Hz) a  $\delta$  4,13 ppm que acopla apenas com  $\text{H}_c$ . O sinal na forma de dd ( $J= 7,5$

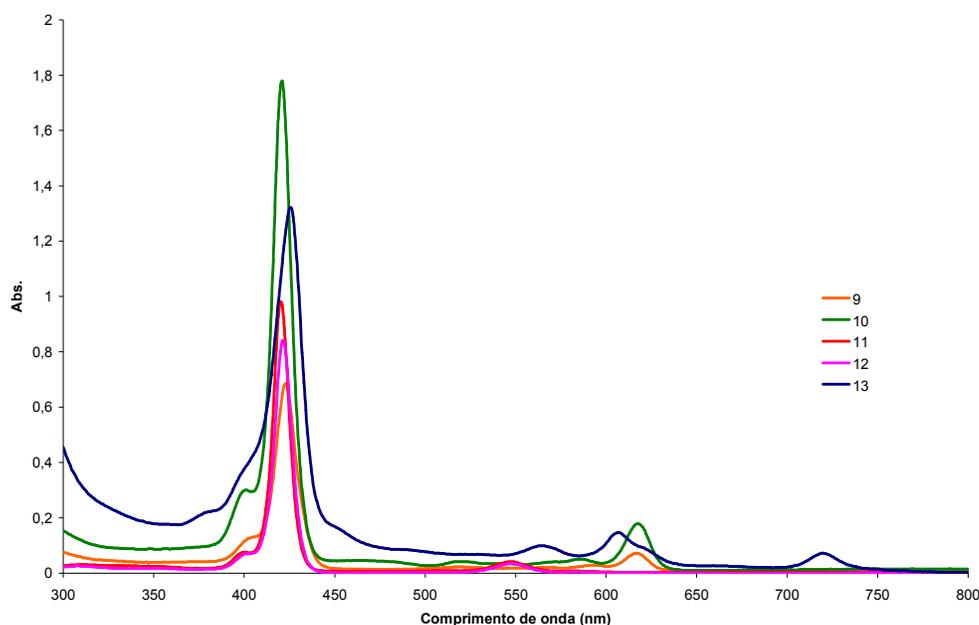
e 9,7 Hz) a  $\delta$  6,04 ppm é referente à ressonância do próton Hc e a sua multiplicidade é justificada devido ao seu acoplamento com Hb e Hd. O sinal na forma de dd ( $J=5,5$  e 9,7 Hz) a  $\delta$  6,78 ppm é referente à ressonância do próton Hd e o sinal na forma de duplete a  $\delta$  7,19 ppm ( $J= 5,5$  Hz) é referente à ressonância do próton He. O sinal do grupo OCH<sub>3</sub> desta posição surge como um singuleto a  $\delta$  3,88 ppm. Por último, os sinais referentes à ressonância dos prótons metilénicos e metílicos do grupo etilo surgem a  $\delta$  4,46 ppm e a  $\delta$  1,42 ppm, respectivamente, na forma de quarteto e tripleto, com uma constante de acoplamento de  $J= 7,1$  Hz.



**Figura 2.21.** Expansão de parte do espectro COSY do derivado **12**

A fórmula molecular dos derivados **9**, **10**, **11** e **12** foi confirmada por espectrometria de massa de alta resolução por ESI, descrito na parte experimental.

Os derivados **9-12** foram, também, caracterizados por UV-Vis (figura 2.22). Os compostos **9** e **10** apresentam o espectro de UV-vis característico de clorinas, possuindo, para além da banda Soret, uma banda de absorção intensa a 617 nm e a 618 nm, respectivamente. Os produtos **11** e **12** apresentam um espectro característico de porfirina na forma de complexo metálico. Na figura 2.22 apresenta-se também o espectro de UV-Vis do derivado **13** que é típico de bacterioclorinas. A estrutura deste composto foi também confirmada por MALDI. O seu espectro de massa apresenta em pico correspondente a  $[M]^+$  a  $m/z = 968,3$ .

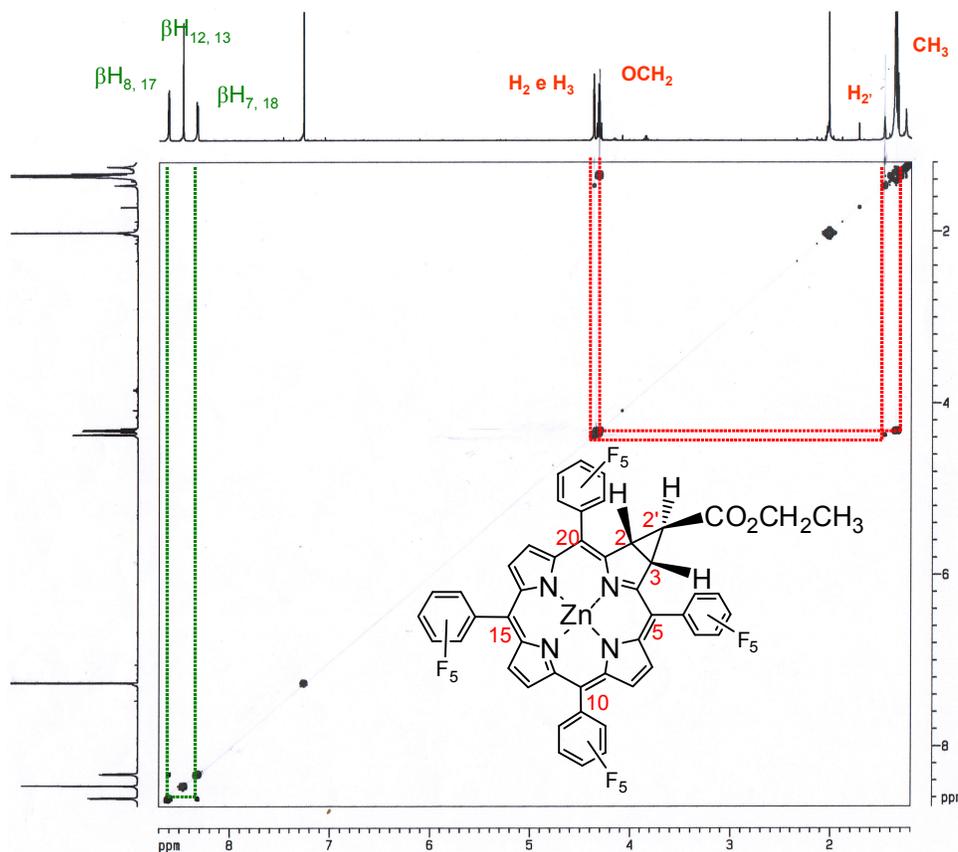


**Figura 2.22.** Espectro de UV-Vis dos derivados **9,10,11,12** e **13** em  $\text{CHCl}_3$

Também para o caso dos produtos das reacções da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo, os estudos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  mostraram-se muito semelhantes aos dos produtos da reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo, e por isso, todas as considerações ponderadas para esses serão, também, estendidas aos obtidos para a porfirina **3a**.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das clorinas **14** e **15** são muito semelhantes. Uma vez que nas reacções efectuadas foram obtidas quantidades mínimas da

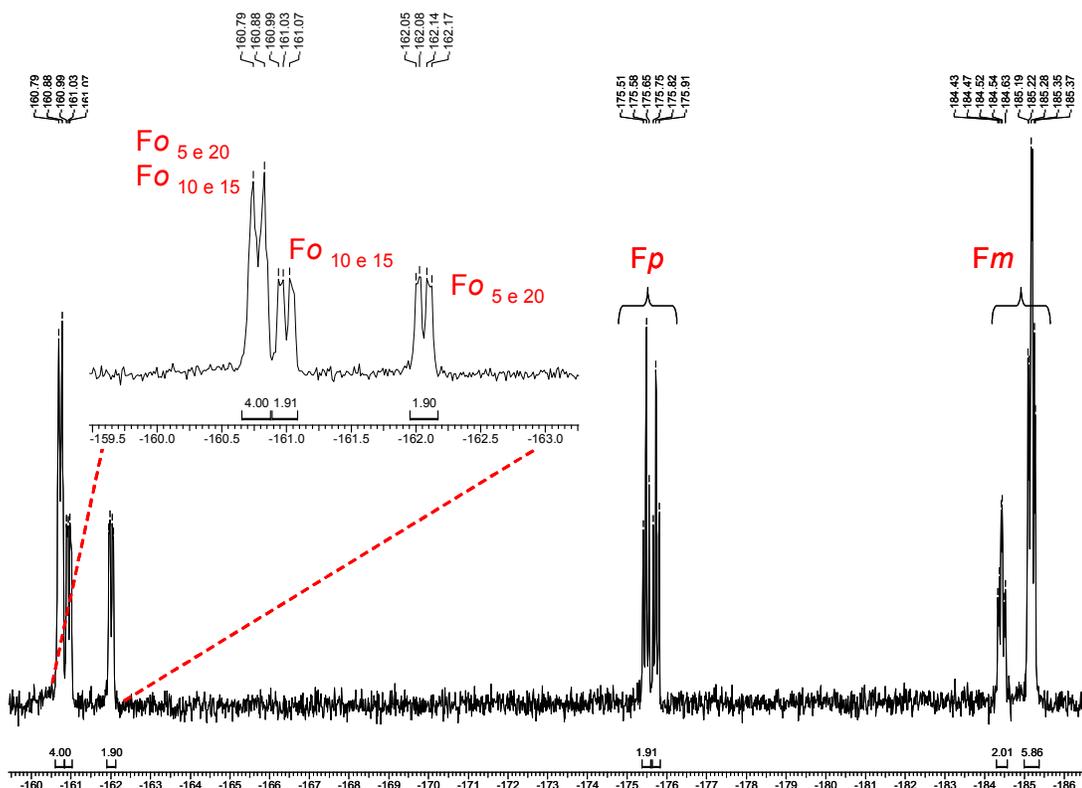
clorina **14**, os estudos necessários para a elucidação estrutural destes compostos foram realizados apenas com a clorina **15**. Assim, na zona aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **15** surgem os sinais dos prótons  $\beta$ -pirrólicos como três sinais distintos: um a  $\delta$  8,61 ppm na forma de duplete ( $J= 4,6$  Hz) referente à ressonância dos 2 prótons  $\beta\text{H}_{8,17}$ , outro em forma de singuleto a  $\delta$  8,49 ppm referente a 2 prótons  $\beta\text{H}_{12,13}$  e um terceiro em forma de duplete a  $\delta$  8,32 ppm ( $J= 4,6$  Hz) referente aos 2 prótons  $\beta\text{H}_{7,18}$ . O sinal referente à ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  surge como um duplete a  $\delta$  4,37 ppm gerando uma constante de acoplamento de  $J=2,7$  Hz, o que confirma a estereoquímica *trans* da molécula. O sinal referente à ressonância dos prótons metilénicos do grupo etilo surge como um quarteto a  $\delta$  4,31 ppm com uma constante de acoplamento de  $J=7,1$  Hz. Ao contrário do que acontece para a clorina **5**, o próton  $\text{H}_2'$  surge destacado do sinal referente à ressonância dos prótons do grupo metílico, surgindo como um tripleto ( $J= 7,1$  Hz) a  $\delta$  1,47 ppm. Já a ressonância dos prótons do grupo  $\text{CH}_3$  surge a  $\delta$  1,33 ppm na forma de tripleto ( $J= 7,1$  Hz). Estas atribuições foram confirmadas através da análise do espectro de COSY desta molécula, apresentado na figura 2.23.



**Figura 2.23.** Espectro de COSY da clorina **15**

Este composto foi também caracterizado por RMN de  $^{19}\text{F}$ . Um aspecto importante deste espectro é o desdobramento observado para os sinais referentes à ressonância dos átomos de flúor das posições *orto* dos grupos pentafluorofenilo (figura 2.24). Assim, estes átomos surgem como três multipletos distintos com integrais de 4F:2F:2F, a  $\delta$  -160,79 e -160,88 ppm,  $\delta$  -160,99 e -161,07 ppm e a  $\delta$  -162,05 e -162,17 ppm, respectivamente. Relembrando os espectros das clorinas **4** e **5**, podemos verificar que este é o mesmo desdobramento que ocorre nos prótons  $\text{H}_o$  dos anéis fenilo das posições *meso*. Assim, por analogia com o espectro da clorina **5**, podemos atribuir o sinal a 162,05 e -162,17 ppm à ressonância de quatro átomos de flúor *orto* das posições 5, 10, 15 e 20, o sinal a  $\delta$  -160,99 e -161,07 ppm dois átomos de flúor *orto* das posições 10 e 15 e o sinal a  $\delta$  -162,05 e -162,17 ppm a dois átomos de flúor dos anéis das posições 5 e 20. Os átomos de flúor *para* dos grupos

pentafluorofenilo surgem em forma de tripleto a  $\delta$  -175,58 e a  $\delta$  -175,82 ppm com a mesma constante de acoplamento de  $J= 21$  Hz e os átomos de flúor *meta* surgem como dois multipletos a  $\delta$  -184,43 e -184,54 ppm e a  $\delta$  - 185,19 e -185,37 ppm.



**Figura 2.24.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  da clorina **15**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **14** é, como já foi referido, muito semelhante ao da clorina **15**. As principais diferenças residem na constante de acoplamento de  $J=8,2$  Hz gerada pelo sinal de  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$ , que surge a  $\delta$  4,02 ppm na forma de duplete, confirmando a estereoquímica *cis* da molécula. Para além disso, o protão  $\text{H}_2'$  surge a  $\delta$  2,52 ppm na forma de tripleto com uma constante de acoplamento de  $J=8,2$  Hz. Em relação ao espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$ , não é possível observar o desdobramento dos átomos de flúor *orto* tal como se observou para os

protões  $H_o$  da clorina **4**, facto que pode ser explicado pela má resolução do espectro devido à reduzida quantidade de amostra obtida.

A formula molecular das clorinas **14** e **15** foram, também, confirmadas por espectrometria de massa de alta resolução (ver parte experimental).

O espectro de RMN de  $^1H$  da isobacterioclorina **16** (figura 2.25) evidencia estarmos perante duas estruturas muito semelhantes, neste caso, uma mistura dos diastereómeros **16a** e **16b** (figura 2.26). Neste, podemos verificar que na zona aromática surgem quatro conjuntos de sinais na forma de dupletos referentes a dois protões  $\beta$ -pirrólicos cada: a  $\delta$  7,99 ppm ( $J= 4,4$  Hz) com uma integração de 0,3, a  $\delta$  7,97 ppm ( $J= 4,4$  Hz) com uma integração de 0,6, a  $\delta$  7,62 ppm ( $J= 4,3$  Hz) com uma integração de 0,3 e a  $\delta$  7,60 ppm ( $J= 4,3$  Hz) com uma integração de 0,6. Esta integração dos sinais mostra-nos que a proporção destes dois compostos deverá ser aproximadamente 1:2. Os protões  $H_2$  e  $H_3$  e  $H_7$  e  $H_8$  surgem como cinco dupletos distintos: a  $\delta$  3,89 ppm referente ao produto maioritário com uma constante de acoplamento de  $J=2,6$  Hz, a  $\delta$  3,95 ppm ( $J= 2,9$  Hz), a  $\delta$  3,94 ppm ( $J=2,6$  Hz), a  $\delta$  3,87 ppm ( $J= 2,9$  Hz) e a  $\delta$  3,86 ppm ( $J= 2,6$  Hz), sendo cada um destes sinais referente ao produto minoritário. As constantes de acoplamento destes sinais confirmam estarmos perante duas estruturas em que os dois anéis de ciclopropano possuem a configuração *trans*. Os sinais referentes à ressonância dos protões do grupo etilo surgem a  $\delta$  4,22-4,28 ppm na forma de multiplete e a  $\delta$  1,30 e 1,29 ppm surgem na forma de dois tripletos ( $J= 7,0$  e  $7,2$  Hz, respectivamente) referentes aos 6 protões do grupo metilo desta cadeia. Podemos ainda verificar que o tripleto a  $\delta$  1,44 ppm ( $J= 2,6$  Hz) pode ser atribuído aos protões  $H_2$  e  $H_7$  do produto maioritário.

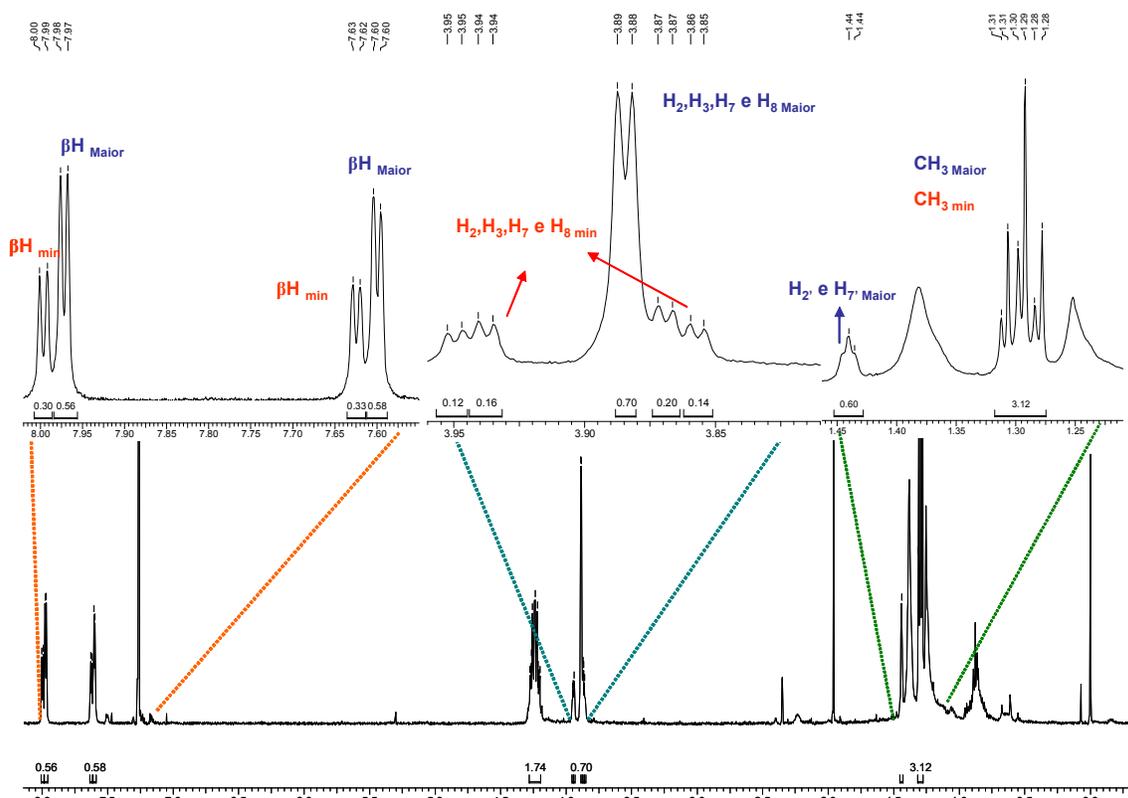


Figura 2.25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da fracção contendo as isobacterioclorinas **16**

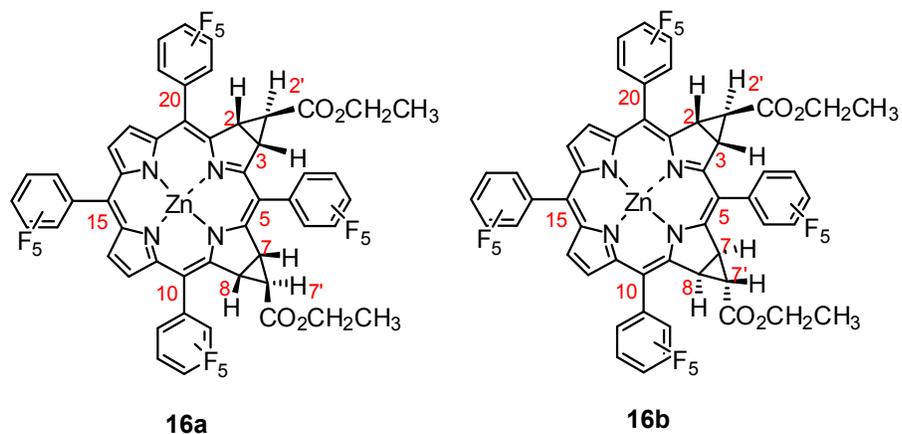


Figura 2.26. Estruturas dos diastereómeros **16a** e **16b**

Para podermos afirmar qual das duas isobacterioclorinas é a maioritária tivemos de recorrer ao espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (figura 2.27). Tendo em conta a

estruturas das duas isobacterioclorinas, seria de esperar cinco conjuntos de sinais para os átomos de Fo para a estrutura **16a**, com integrações de 2:2:2:1:1 e de quatro conjuntos de sinais para os mesmos átomos para estrutura **16b**, com integrações de 2:2:2:2. No entanto a zona onde surgem estes átomos mostra-se muito confusa. Apesar disto, a distinção das duas estruturas pode ser efectuada através dos sinais dos átomos de flúor *meta* dos grupos pentafluorofenilo. Na zona do espectro onde surgem estes sinais, podemos verificar a presença de um multipletto a  $\delta$  -182,86 e -183,04 ppm referente à ressonância de 2 átomos de flúor, destacado dos restantes multipletos referentes à ressonância de 6 e 10 átomos de flúor, respectivamente. Sabendo que o único anel pentafluorofenilo que não possui liberdade de rotação é o da posição 5 da estrutura **16a**, podemos afirmar que este sinal é referente à ressonância destes átomos de *Fm*. Uma vez que a integração deste sinal é de cerca 0,6, podemos assumir que o composto maioritário é o **16a**.

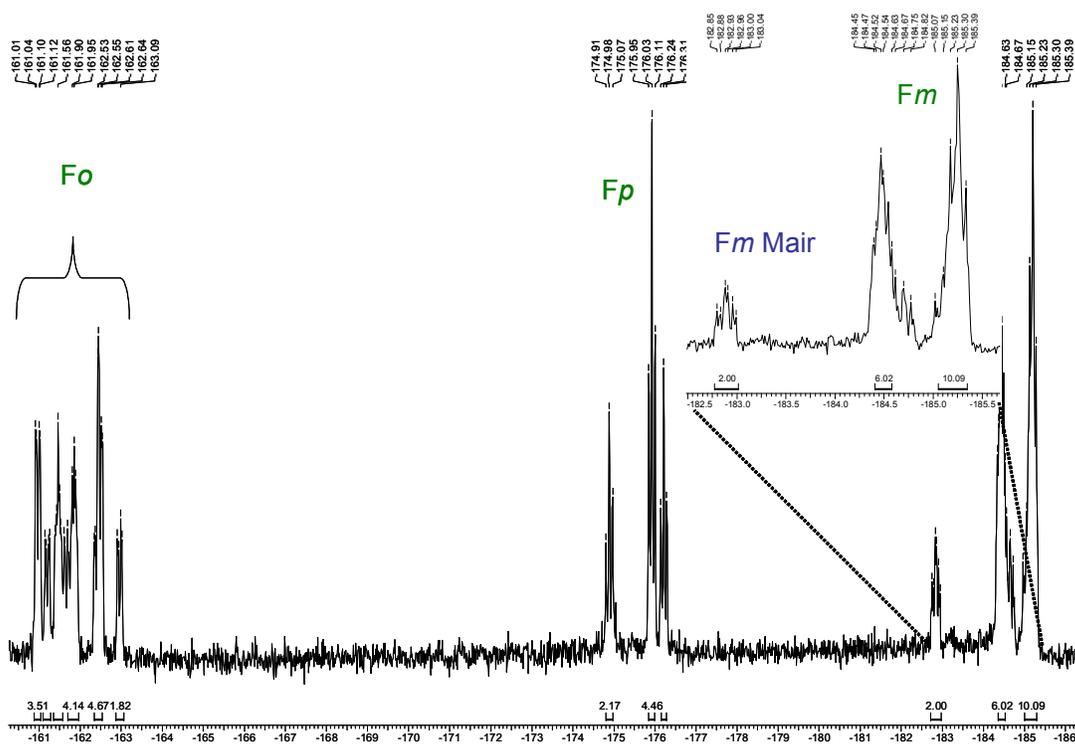


Figura 2.27. Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  da isobacterioclorina **16**

O espectro de massa de alta resolução confirmou estermos na presença de uma estrutura do tipo isobacterioclorina.

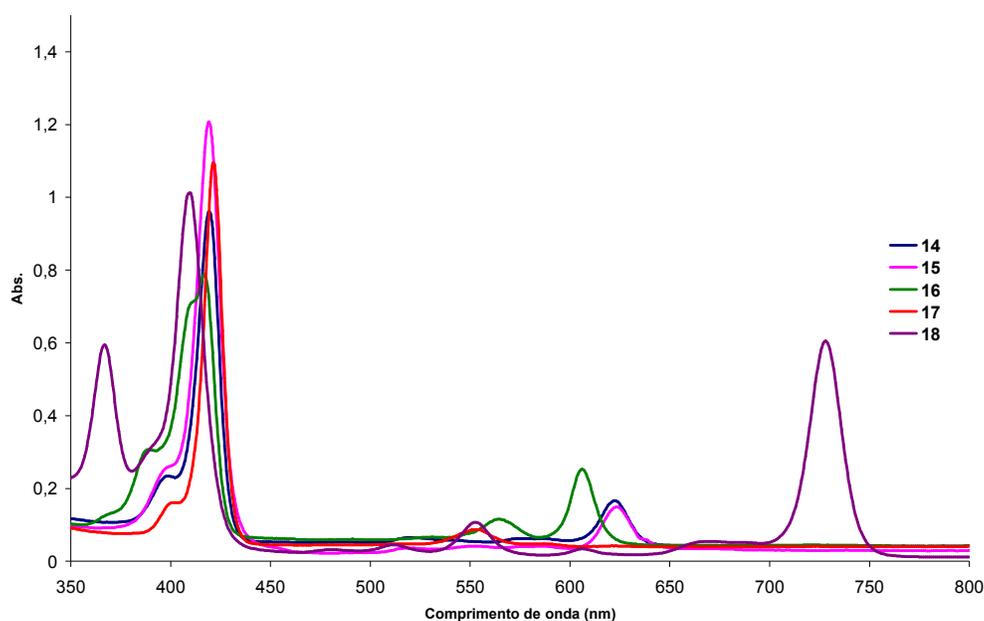
A análise do RMN de  $^1\text{H}$  do composto **17**, mostra claramente, estarmos na presença do produto de inserção C-H. Neste espectro podemos verificar que a ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos surgem como 4 sinais: um multipletto a  $\delta$  8,95-8,99 ppm referente à ressonância de 4 prótons, um dupletto ( $J= 4,6$  Hz) a  $\delta$  8,92 ppm referente à ressonância de 1 próton, um singuleto a  $\delta$  8,89 ppm referente à ressonância do próton  $\beta\text{-H}_3$  e um dupletto ( $J= 4,6$  Hz) a  $\delta$  8,77 ppm referente à ressonância de 1 próton. Os sinais da cadeia alifática da molécula surgem: a  $\delta$  4,30 ppm na forma de singuleto referente à ressonância dos prótons metilénicos  $\text{H}_2$ , a  $\delta$  4,16 ppm como um quarteto ( $J= 7,1$  Hz) relativo à ressonância dos prótons metilénicos do grupo etilo e a  $\delta$  1,22 ppm na forma de triplete, o sinal referente à ressonância dos prótons metílicos, com uma constante de acoplamento de  $J$  7,1 Hz.

O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do composto **17** mostra a presença de 5 sinais para a ressonância dos átomos de flúor das posições *orto*: um dupletto a  $\delta$  -159,33 ppm ( $J= 6,7$  Hz) referente à ressonância de 2 átomos de flúor, outro dupletto a  $\delta$  -160,13 ppm ( $J=6,7$  Hz) relativo a 2 átomos de flúor, outro dupletto a  $\delta$  -160,08 ppm ( $J= 6,7$  Hz) referente à ressonância de 2 átomos de flúor, outro dupletto a  $\delta$  -160,17 ppm ( $J= 6,7$  Hz) referente à ressonância de 2 átomos de flúor e um sinal na forma de multipletto a  $\delta$  -160,27 e -160,41 ppm referente à ressonância de 4 átomos. Dada a estrutura da molécula podemos atribuir os sinais na forma de dupletos ao átomos de flúor dos grupos pentafluorofenilo das posições *meso* mais próximas do local onde ocorreu a inserção, posições 5 e 20, o multipletto referente a 4 átomos de flúor *orto* aos das posições *meso* 10 e 15. Os átomos de flúor das posições *para* surgem na forma de triplete a  $\delta$  -174,79 ppm referente à ressonância de um átomo de flúor, que pode ser atribuído ao átomo de flúor *para* do grupo pentafluorofenilo da posição *meso* 20, e na forma de multipletto a  $\delta$  -175,39 e -175,64 ppm referente à ressonância de três átomos de flúor dos grupos pentafluorofenilo das posições 5, 10 e 15. Os átomos de flúor das posições *meta* surgem como dois multipletos: um a  $\delta$  -184,54 e

-184,74 ppm referente à ressonância de dois átomos de flúor e outro a  $\delta$  -185,10 e -185,34 ppm referente à ressonância de seis átomos de flúor, podendo ser atribuídos aos átomos de flúor dos grupos pentafluorfenilo das posições *meso* 20 e 5, 10 e 15, respectivamente.

O espectro de massa de alta resolução confirma a fórmula molecular deste derivado.

Os espectros de UV-Vis dos compostos **14-18** são apresentados na figura 2.28, confirmando a estrutura de clorina para os derivados **14** e **15**, a de isobacterioclorina para o derivado **16**, a de porfirina para o composto **17** e a de bacterioclorina para o composto **18**. Esta bacterioclorina foi também analisada por espectrometria de massa em MALDI, apresentando um ião de  $m/z= 1227$  correspondente a  $[M+4H]^+$ .



**Figura 2.28.** Espectros UV-Vis dos derivados **14**, **15**, **16**, **17** e **18** em  $\text{CHCl}_3$

### 2.2.5. Conclusão

Os estudo da eficiência dos vários catalisadores nas reacções estudadas permitiu-nos concluir que a distribuição dos produtos formados depende dos catalisadores usados e das características estruturais do macrociclo.

Com este estudo verificámos que o CuCl foi o catalisador que nos proporcionou obter a *trans*-clorina com os melhores rendimentos, qualquer que seja a porfirina usada. Concluímos, também, que a porfirina **3a**, na presença deste catalisador, é a mais reactiva possibilitando a obtenção de clorinas e isobacterioclorinas com maior rendimento e valor de conversão.

O catalisador de ródio é o único complexo metálico que permitiu a funcionalização das posições  $\beta$ -pirrólicas, não só por ciclopropanação, mas também por inserção do diazocomposto na ligação C-H e a obtenção de produtos funcionalizados nos grupos das posições *meso*. Com este catalisador reacção as porfirinas mais reactivas são a **1a** e **2a**. Ao contrário da porfirina **3a**, estes macrociclos não possuem substituintes desactivantes nas posições *meso*. Estes substituintes tornam as ligações duplas periféricas do macrociclo menos reactivas na presença de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, efeito explicado pelo facto do ligando acetato deste catalisador possuir, também, propriedades sacadoras de electrões.<sup>77</sup>

### 2.3. Síntese de derivados glico-porfirínicos reduzidos a partir de $\alpha$ -diazacetatos de hidratos de carbono

Nos últimos tempos foram sintetizados vários derivados porfirínicos com resíduos de hidratos de carbono que mostraram ser bons fotossensibilizadores em PDT. O sucesso nesta terapia deve-se à elevada afinidade de vários hidratos de carbono para as células cancerígenas e ao carácter anfifílico destes compostos.<sup>14,38,42,44</sup>

As características espectroscópicas de um derivado porfirínico glicosilado podem ser melhoradas através da redução de posições  $\beta$ -pirrólicas para formar clorinas. Estes compostos, como já foi referido, possuem uma elevada absorção a

comprimentos de onda na região do vermelho do espectro electromagnético o que permite uma penetração mais profunda da luz nos tecidos, permitindo a irradiação de tumores mais profundos e maiores.

Nesta parte do trabalho, propusemo-nos a sintetizar derivados porfirínicos reduzidos recorrendo a reacções de ciclopropanação com diazocompostos com resíduos glicosídicos. O estudo realizado no ponto 2.2 permitiu-nos concluir que a porfirina que melhor reage com diazocompostos é a porfirina **3a**, originando a *trans*-clorina **15** com rendimentos bastante satisfatórios. Para além disso, concluímos que o catalisador mais eficiente para a formação desta clorina é o CuCl. Este catalisador permite, também, a obtenção do produto de bis-ciclopropanação em duas posições pirrólicas adjacentes- a isobacterioclorina, cujas propriedades espectroscópicas são semelhantes às das clorinas. Assim, a porfirina **3a** e o CuCl foram os reagentes seleccionados para as reacções de decomposição de diazo ésteres com resíduos açúcar na forma de di-acetonídeos da glucose, frutose e galactose (DAG-**19**, DAF1-**21**, DAGAL-**22**) e de mono-acetonídeo da xilose (MAXil-**20**) (figura 2.29).

Estes compostos foram cedidos ao abrigo de uma colaboração com o grupo de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense, Niterói, sob orientação do Prof. Dr. Vítor Francisco Ferreira.

Os  $\alpha$ -diazacetatos de hidratos de carbono foram preparados a partir do acetoacetato de etilo de acordo com a metodologia sintética apresentada no esquema 2.9. O primeiro passo envolveu a transesterificação do acetoacetato de etilo com os álcoois (R-OH) contendo resíduos de hidratos de carbono DAG, MAXil, DAF1 e DAGAL catalizada por argilas como catalisadores, formando os respectivos  $\alpha$ -ceto-ésteres. De seguida procedeu-se a reacção de transferência do grupo diazo com azida de mesilo originando os  $\alpha$ -diazoceto-ésteres, que foram submetidos a sucedidas de reacções de desacetilação na presença de LiOH, produzindo os

$\alpha$ -diazacetatos	correspondentes	<b>19-22.</b>
------------------------	-----------------	---------------

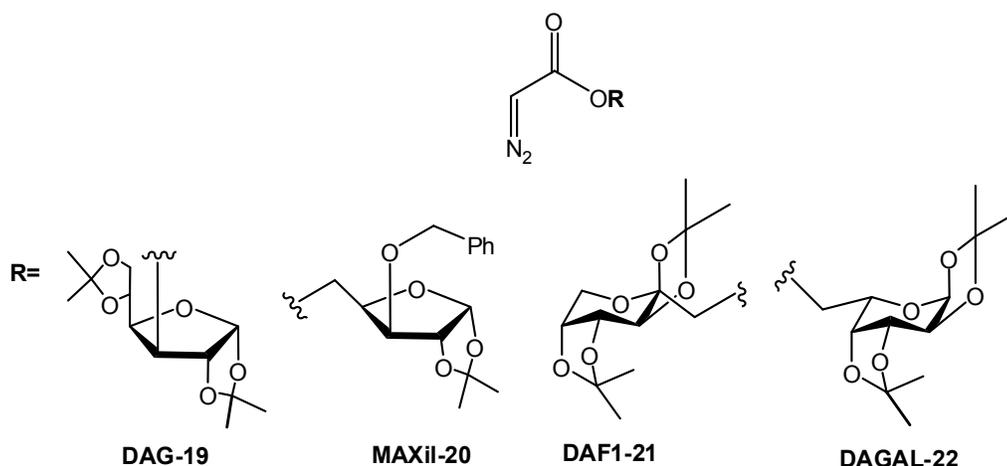
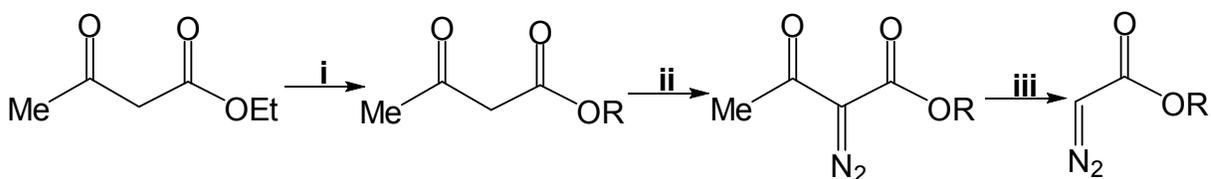


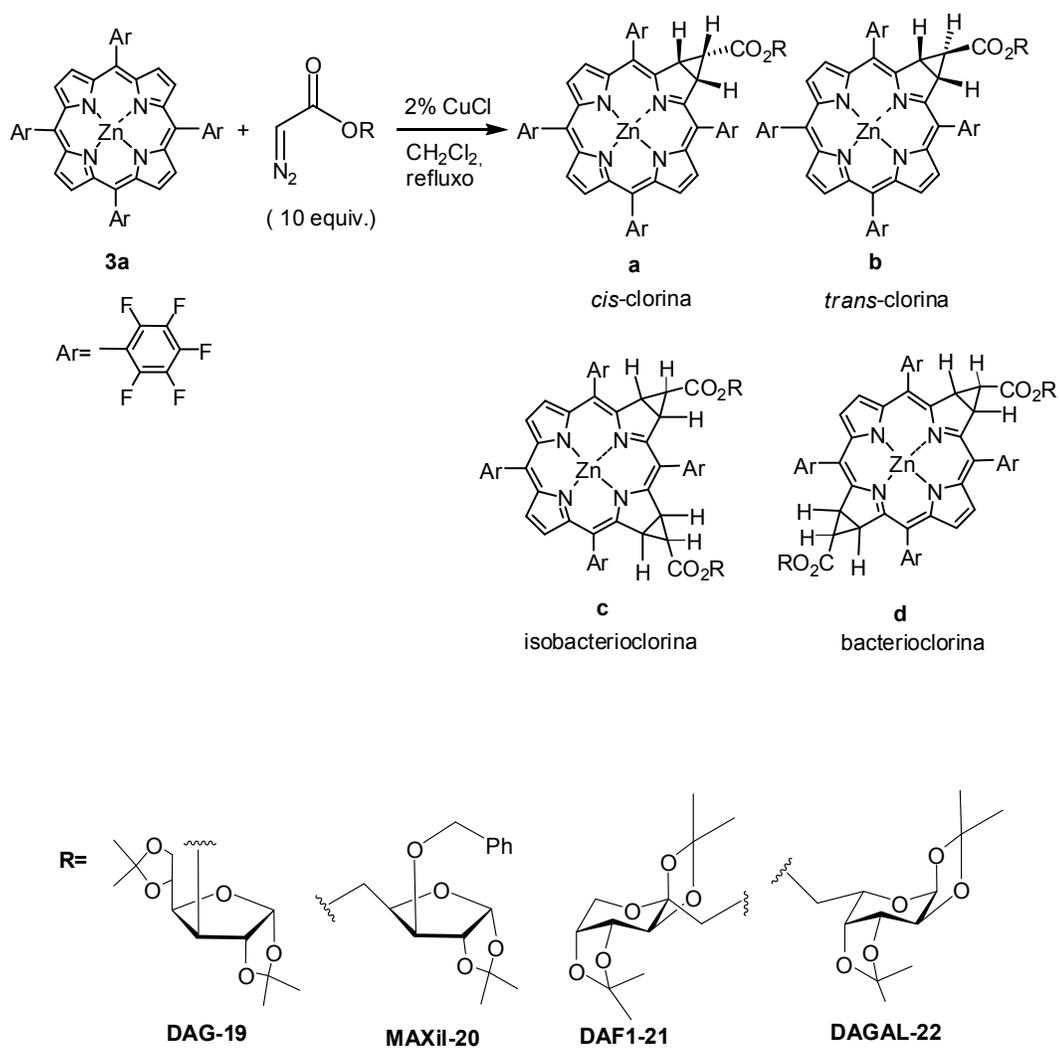
Figura 2.29



- i) R-OH, Catalisadores de argilas, 48h, 50-98%; ii)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb., 48 h, 73-85%; iii)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , temp.amb., 24h, 50-85%

Esquema 2.9

Assim, as reacção de ciclopropanação da porfirina **3a** com os diazocompostos glicosilados **19-22** foram realizadas nas condições descritas anteriormente: 10 equivalentes dos diazocompostos adicionados gota a gota em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a refluxo catalisada por  $\text{CuCl}$  (2%). Finda a reacção, a mistura reaccional foi controlada por TLC e fraccionada por cromatografia em coluna. De seguida, todas as fracções recolhidas foram purificadas por TLC preparativa, usando o eluente adequado. Os produtos obtidos encontram-se apresentados no esquema 2.10 e os seus rendimentos na tabela 2.5.



Esquema 2.10

**Tabela 2.5.** Resultados obtidos nas reacções da porfirina **3a** com os diazocompostos com resíduos glicosídicos catalisadas por CuCl

	Conversão (%)	Selectividade (%) ( $\eta\%$ )			
		clorina <b>a</b>	clorina <b>b</b>	isobact. <b>c</b>	bact. <b>d</b>
<b>19</b>	29,6	-	33,3 (9,9)	-	-
<b>20</b>	42,7	7,8 (3,3)	30,2 (12,9)	9,2 (3,9)	--
<b>21</b>	21,4	--	31,1(6,6)	--	--
<b>22</b>	34,3	10,8 (3,7)	23,8 (8,1)	--	--

- não ocorre formação

-- quantidades vestigiais (apenas detectável por UV-Vis e espectrometria de massa)

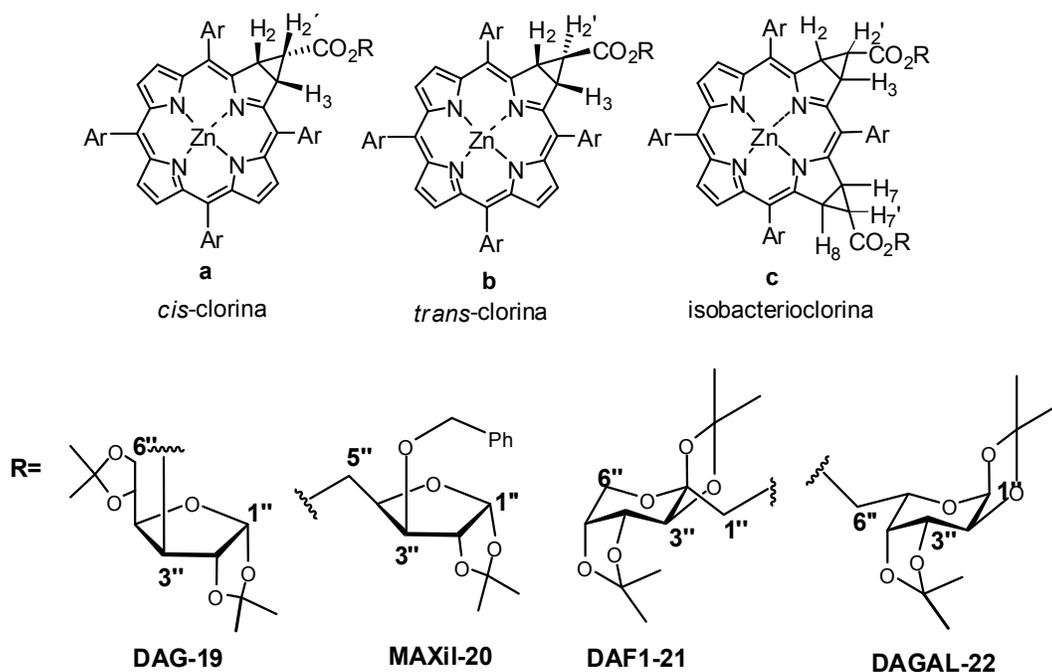
Como podemos observar através da análise da tabela 2.5, a distribuição dos produtos formados depende da estrutura do  $\alpha$ -dialo-acetato usado. Assim, a reacção da porfirina **3a** com o derivado da glucose **19** foi a mais selectiva, uma vez que só originou a *trans*-clorina **19b**. No entanto, no caso em que se usou o derivado dialo da frutose **21**, isolou-se não só a *trans*-clorina **21b**, mas também uma clorina menos polar que a **21b** e uma isobacterioclorina mais polar que a clorina **21b**, embora em quantidades vestigiais. Uma vez que o comportamento destas reacções se mostrou muito semelhante ao observado aquando das reacções da porfirina **3a** com o dialoacetato de etilo podemos afirmar que a clorina menos polar que a **21b** é a da *cis*-clorina **21a** e a isobacterioclorina mais polar que a clorina **21b** é a isobacterioclorina **21c**. Um aspecto curioso, foi a formação da bacterioclorina **21d**, na mesma proporção da isobacterioclorina **21c**. A reacção realizada com o derivado da galactose **22** permitiu-nos obter uma mistura das *cis* e *trans*-clorinas, **22a** e **22b**, sendo possível detectar, também, os dois produtos resultante da bis-adição, mais uma vez na mesma proporção. A reacção menos selectiva foi que envolveu o derivado da xilose **20**. Nesta reacção foi possível isolar os dois produtos de

ciclopropanação *cis* **20a** e *trans* **20b** e a isobacterioclorina **20c**, com rendimentos de 3,3, 12,9 e 3,9%.

De notar, que todas estas reacções realizadas com a porfina **3a** e com diazo ésteres com unidades glicosídicas na presença de CuCl, foram mais selectivas do que a reacção realizada com esta porfina e com este catalisador, mas usando o diazoacetato de etilo, levando, quase, exclusivamente à formação do estereoisómero *trans*. Esta selectividade pode ser justificada pela diferença estrutural dos diazocompostos usados, uma vez que, o impedimento estéreo dos compostos diazo contribuem para a estereoquímica apesar dos rendimentos tenderem a diminuir, tal como observado.<sup>53</sup>

### 2.3.1. Caracterização estrutural das glico-porfirinas reduzidas

Tal como descrevemos descrevemos, as reacções da porfina **3a** com diazocompostos com unidades glicosídicas na presença de CuCl, dão origem, dependendo do diazocomposto usado, a derivados do tipo clorina, isobacterioclorina e bacterioclorina (figura 2.30).



**Figura 2.30.** Derivados glicosilados sintetizados

Relativamente à caracterização por RMN de  $^1\text{H}$  dos novos derivados glicosilados, estes apresentam espectros com características análogas aos correspondentes compostos obtidos nas reacções com o diazoacetato de etilo, principalmente no que diz respeito aos deslocamentos químicos e multiplicidade dos sinais dos prótons  $\beta$ -pirrólicos,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_2'$ . Este facto facilitou a identificação do tipo de isómero obtido, *cis* ou *trans*. Quanto às unidades glicosídicas, os sinais devido à ressonância dos prótons surgem a deslocamentos químicos e com multiplicidade muito semelhantes aos apresentando pelos  $\alpha$ -diazo ésteres de origem.<sup>85</sup>

Na tabela 2.6 apresentam-se os desvios químicos e multiplicidade dos sinais apresentados por estes compostos.

Assim, para além dos sinais característicos do macrociclo porfirínico, surgem, também, a  $\delta$  esperados os sinais referentes à ressonância dos prótons do resíduo sacarídeo. A atribuição de todos os sinais foi confirmada por COSY. Por exemplo, as clorinas **20a** e **20b** possuem espectros de RMN de  $^1\text{H}$  com muitas semelhanças. No espectro da clorina **20a** podemos verificar que os sinais referentes aos prótons  $\beta$ -pirrólicos surgem a  $\delta$  entre 8,57-8,58 ppm na forma de multiplete, a 8,47 ppm na forma de singuleto e a 8,28 ppm na forma de duplete, gerando uma constante de acoplamento de 4,6 Hz. Os prótons  $\beta$ -pirrólicos da unidade de pirrol reduzida surgem como um duplete gerando uma constante de acoplamento de 8,2 Hz, o que confirma a estereoquímica da molécula como sendo *cis*. O sinal do próton  $\text{H}_2$  surge a  $\delta=2,88$  ppm como um tripleto ( $J= 8,2$  Hz), cuja constante de acoplamento está de acordo, também com a estereoquímica da molécula.

**Tabela 2.6.** Desvios químicos (ppm) e multiplicidade dos sinais do RMN de  $^1\text{H}$  das glico-porfirinas reduzidas sintetizadas

	19b	20a	20b	20c	21b	22a	22b
$\beta\text{-H}$	8,61 t J=4,1Hz	8,57-8,58 m	8,61 d J=4,6Hz	7,99 d J=4,6Hz	8,61 d J=4,6Hz	8,58 d J=4,6Hz	8,60 d J=4,7Hz
	8,47 s	8,47 s	8,47 s	7,96 d	8,46 s	8,45 s	8,46 s
	8,30-8,32	8,28 d J=4,6Hz	8,30-8,32	J=4,6Hz	8,30-8,33	8,29 d J=4,6Hz	8,29-8,30
	m		m	7,57-7,60 m	m		m
$\text{H}_2$ e $\text{H}_3$ ( $\text{H}_7$ e $\text{H}_8$ )*	4,46 d J=2,6Hz	4,51 d J=8,2Hz	4,47-4,41 m (+ $\text{H}_{5''}$ )	3,91-3,98 m (+ $\text{H}_{5''}$ )	4,49 d J=2,8Hz	4,44 d J=8,0Hz	4,45 d J=2,6Hz
	4,33 d J=2,6Hz						
$\text{H}_2'$ ( $\text{H}_7'$ )*	1,12 t J=2,6Hz	2,88 t J=8,2Hz	1,51 t J=2,5Hz	1,47-1,50 m	1,55 t J=2,8Hz	2,86 t J=8,0Hz	1,54 t J=2,6Hz
					4,41 d		
$\text{H}_1''$	5,67 d J=2,9Hz	5,37 d J=3,6Hz	5,74 d J=3,8Hz	5,95 m	J=11,7Hz	5,54 d J=4,9Hz	5,45 d J=5,0Hz
					4,29 d J=11,7Hz		
$\text{H}_2''$	4,37 d J=3,7Hz	4,29 d J=3,6Hz	4,56-4,50 m	4,61-4,63 m	-	4,36-4,38 m	4,32 dd J=2,5 e 5,0 Hz
$\text{H}_3''$	5,22 d J=2,6 Hz	3,52 d J= 3,4 Hz	3,92 d J=3,3 Hz	4,45-4,51 m	4,23 d J= 2,5 Hz	4,61dd J= 2,0 e 7,8 Hz	4,63 dd J= 2,5 e 7,9 Hz
$\text{H}_4''$	3,61-3,62 m	3,79-3,82 m	4,34-4,29 m	4,36-4,42 m	4,56 dd J= 2,5 e 8,0 Hz	4,31-4,34 m	4,24 dd J= 1,6 e 7,9 Hz
$\text{H}_5''$		3,75 dd J= 3,6 e 7,6 Hz	4,41-4,47 m	3,91-3,98 m (+ $\text{H}_2$ e $\text{H}_3$ e $\text{H}_7$ e $\text{H}_8$ )	4,09 d J= 8,0 Hz	4,12-4,14 m	4,05-4,09 m
	3,06-3,14 m	3,61 dd J= 7,6 e 11,9 Hz	(+ $\text{H}_2$ e $\text{H}_3$ )				
$\text{H}_6''$	3,77-3,89 m	4,10 d J=11,9Hz	4,63 d J=11,7Hz	4,67 d J=11,8Hz	3,84 d J=12,5Hz#	4,53-4,56 m	4,37-4,39 m
		3,34 d J=11,9Hz	4,53 d J=11,7Hz	4,47 d J=11,8Hz	3,63 d J=12,5Hz#		
Grupos Protectores	1,37 s ( $\text{CH}_3$ )	1,08 s ( $\text{CH}_3$ )	1,36 s ( $\text{CH}_3$ )	0,82-0,90 m ( $\text{CH}_3$ )	1,46 s ( $\text{CH}_3$ )	1,05 s ( $\text{CH}_3$ )	1,48 s ( $\text{CH}_3$ )
	1,24-1,25 m ( $\text{CH}_3$ )	1,03 s ( $\text{CH}_3$ )	1,19 s ( $\text{CH}_3$ )	7,29-7,33 m (Ph)	1,41 s ( $\text{CH}_3$ )	1,12 s ( $\text{CH}_3$ )	1,39 s ( $\text{CH}_3$ )
	1,13-1,16 m ( $\text{CH}_3$ )	6,88-6,89 m (Ph)	7,18-7,27 m (Ph)		1,27 m ( $\text{CH}_3$ )	1,18 s ( $\text{CH}_3$ )	1,28 s ( $\text{CH}_3$ )
					1,16 s ( $\text{CH}_3$ )	1,20-1,23 m	

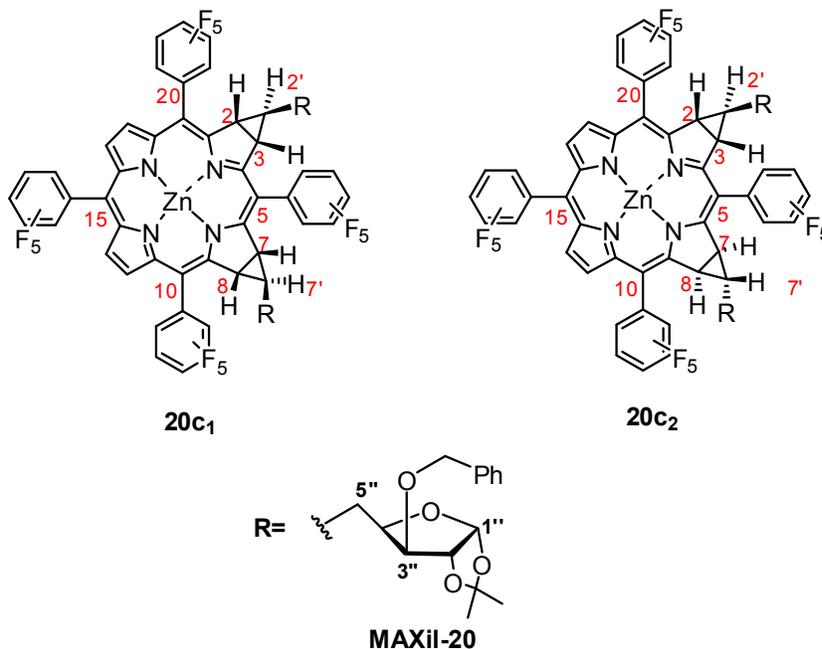
\* No caso de **20c**# referente aos prótons  $\text{CH}_2\text{Bn}$

Em relação à parte glicosídica da molécula, verificamos, tal como esperado, que os sinais referentes à ressonância dos prótons  $H_1''$ ,  $H_2''$ ,  $H_3''$ ,  $H_4''$ ,  $H_5''$  e  $H_6''$  surgem a  $\delta$  entre os 5,3 e 3,8 ppm. Assim, o sinal do próton  $H_1''$  surge como um duplete ( $J=3,6$  Hz) a 5,37 ppm e o sinal referente à ressonância do próton  $H_2''$  surge, também, como um duplete ( $J= 3,6$  Hz) a 4,29 ppm. A  $\delta$  3,52 ppm verifica-se a presença de um duplete gerando uma constante de acoplamento de 3,4 Hz referente à ressonância de  $H_3''$ . A multiplicidade deste sinal é justificada pela ausência de acoplamento deste próton com  $H_2''$ , uma vez que surgem em posição *trans*. O sinal referente a  $H_4''$  surge com uma multiplicidade de multiplete a  $\delta$  entre 3,79-3,83 ppm. Os dois dupletos que surgem a 3,75 ppm ( $J= 3,6$  Hz e  $J= 7,1$  Hz) e a 3,61 ppm ( $J= 7,1$  Hz e  $J= 11,9$  Hz) são referentes à ressonância dos prótons  $H_5''$  e o sinal na forma de duplete a 3,34 ppm é relativo à ressonância do próton  $H_6''$ , gerando uma constante de acoplamento de 11,9 Hz. Os sinais dos prótons do grupo isopropilideno surgem como dois sinais distintos: um singuleto a 1,08 ppm e um singuleto a 1,03 ppm. Os sinais dos grupos fenilo surgem como um multiplete a  $\delta$  entre 6,88-6,98 ppm. No caso da clorina **20b**, as diferenças observadas são mínimas verificando-se a presença de todos os sinais esperados a  $\delta$  característicos. As principais diferenças residem na multiplicidade do sinal referente a  $H_2$  e  $H_3$ , que por surgir na mesma região do espectro que o próton  $H_5''$ , surge sob a forma de um multiplete. No entanto, a estereoquímica da molécula é confirmada pela constante de acoplamento gerada pelo sinal a  $\delta$  1,05 ppm relativo a  $H_2'$  ( $J= 2,5$  Hz), típica deste sistema *trans*. Para as restantes clorinas verifica-se, também, a presença dos sinais correspondentes para o resíduo de açúcar a  $\delta$  esperados, apresentando valores e multiplicidade semelhantes aos do  $\alpha$ -diazó ésteres de origem. Por isto, é importante, apenas referir os aspectos que nos permitiram concluir estarmos na presença de uma clorina *cis* ou *trans*. Os sinais que nos permitem verificar esta transformação são os referentes à ressonância dos prótons  $H_2$ ,  $H_3$  e  $H_2'$ . Assim, para a clorina **19b**, para além dos sinais dos prótons  $\beta$ -pirrólicos e dos sinais da unidade glicosídica, podemos verificar a presença de dois dupletos a 4,46 ppm ( $J=2,6$  Hz) e a 4,33 ppm ( $J=2,6$  Hz) relativos a  $H_2$  e  $H_3$ , cujas constantes de acoplamento indicam estarmos na presença do isómero *trans*. Não é

de estranhar que estes prótons surjam com esta multiplicidade, evidenciando ambientes químicos diferentes. Isto pode ser explicado pela torção da molécula provocada pelo anel de ciclopropano e pela porção de açúcar. A clorina **21b** apresenta também os sinais característicos da redução da posição  $\beta$ -pirrólica correspondente à entrada do resíduo de frutose. Assim, a  $\delta$  4,49 ppm surge um sinal na forma de duplete, referente à ressonância dos prótons  $H_2$  e  $H_3$ , cuja constante de acoplamento gerada ( $J= 2,8$  Hz) confirmando a estereoquímica *trans* da molécula. O sinal do próton  $H_{2'}$  surge a  $\delta$  1,55 ppm na forma de tripleto gerando uma constante de acoplamento de 2,8 Hz. Por fim, as clorinas **22a** e **22b** possuem espectros de RMN de  $^1H$  muito semelhantes, residindo as principais diferenças nas constantes de acoplamento geradas pelos prótons  $H_2$  e  $H_3$ . Assim, para o caso da *cis*-clorina **22a** estes sinais surgem a  $\delta$  4,44 ppm na forma de duplete gerando uma constante de acoplamento de 8,0 Hz. Na *trans*-clorina **22b** estes sinais surgem na forma de duplete a  $\delta$  4,45 ppm, gerando uma constante de acoplamento de 2,6 Hz. Estes derivados apresentam também diferenças no sinal referente ao próton  $H_{2'}$ . Este, na clorina **22a**, surge a  $\delta$  2,86 ppm na forma de tripleto ( $J= 8,0$  Hz) enquanto que na clorina **22b**, surge, também como tripleto ( $J= 2,6$  Hz), mas a  $\delta$  1,54 ppm.

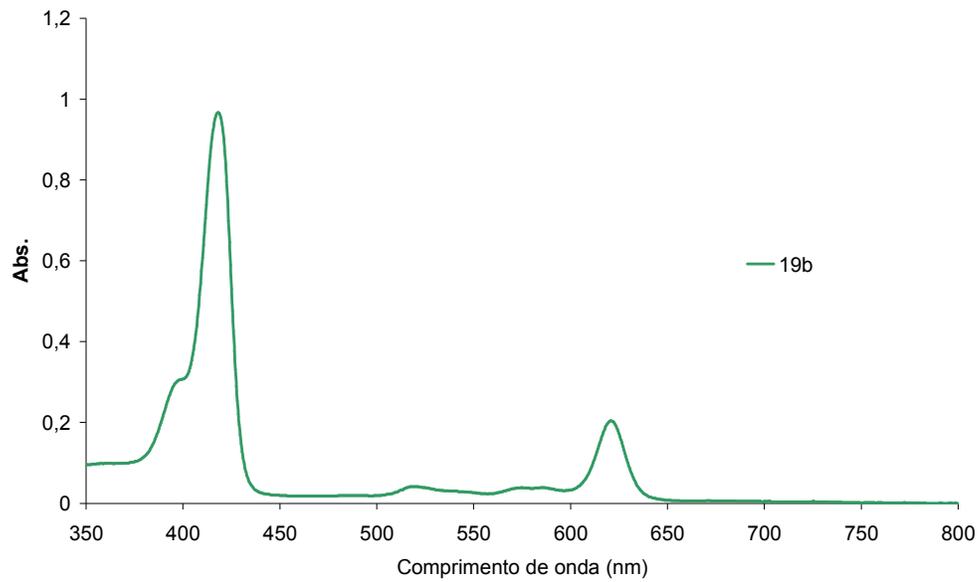
O espectro de RMN de  $^1H$  da isobacterioclorina **20c**, mostrou-se, tal como seria de esperar, difícil de interpretar, devido à complexidade da molécula. Tal como acontece com o caso da isobacterioclorina **16**, a presença de dois dupletos a 7,99 e 7,96 ppm referentes à ressonância de quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos ( $J= 4,6$  Hz) e um multiplete a 7,57-7,60 ppm referente à ressonância de mais quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos levamos a concluir que estamos na presença de duas estruturas muito semelhantes. No entanto, não é possível calcular as constantes de acoplamento geradas pelos prótons  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_7$ ,  $H_8$ ,  $H_{2'}$  e  $H_{7'}$  o que dificulta atribuição da configuração das estruturas. Também o espectro de RMN de  $^{19}F$  mostrou-se difícil de analisar, devido, não só à complexidade das estruturas, mas também devido à pouca quantidade de amostra. No entanto, uma vez que o comportamento observado nas reacções da porfirina **3a** com os diazo ésteres com unidades glicosídicas foi muito semelhante ao observado com o diazoacetato de etilo, podemos inferir que

deveremos estar perante duas estruturas com os anéis de ciclopropano com configuração *trans* **20c<sub>1</sub>** e **20c<sub>2</sub>** (Figura 2.31).

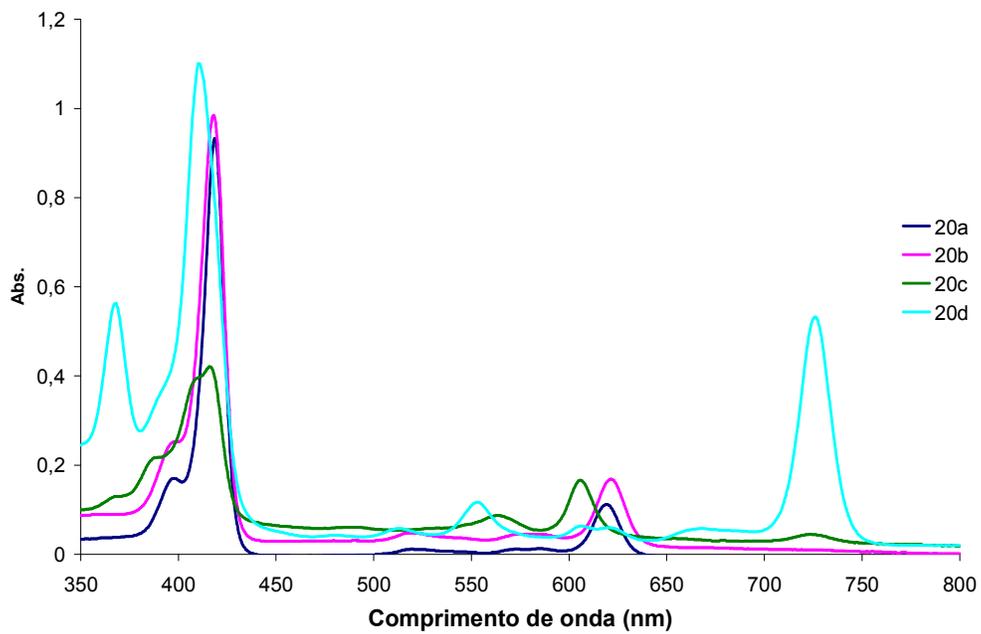


**Figura 2.31.** Estruturas das isobacterioclorinas **20c<sub>1</sub>** e **20c<sub>2</sub>**.

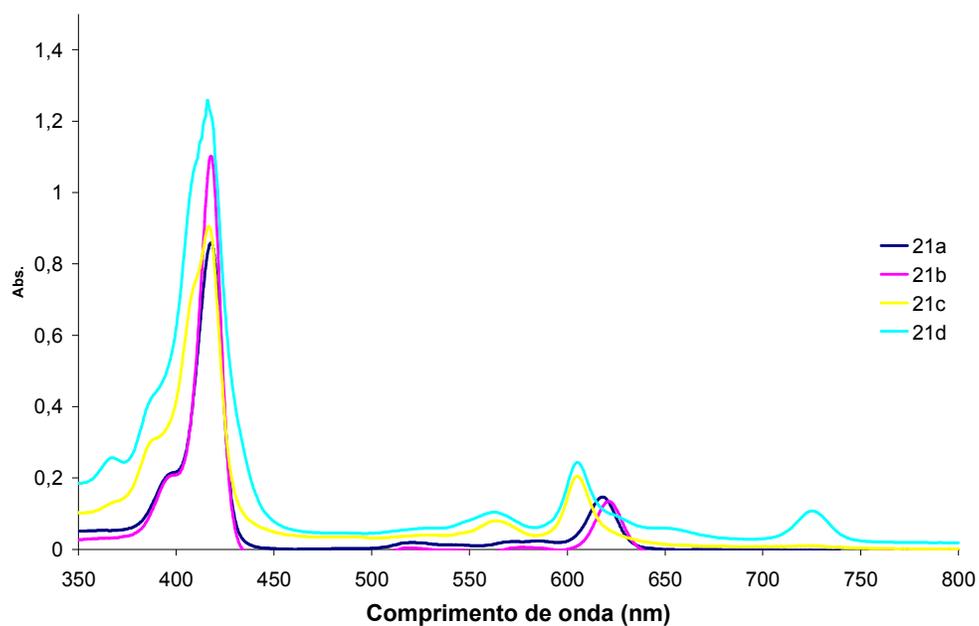
Na figura 2.32 são apresentados os espectros de UV-Vis dos vários derivados glicosídicos obtidos. Estes espectros mostram, claramente, estamos na presença das estruturas atrás referidas. Nestes espectros podemos também, verificar, que a introdução da unidade glicosídica não produz grandes alterações nos espectros de visível, apresentando todos eles espectros típicos do tipo de macrociclo.



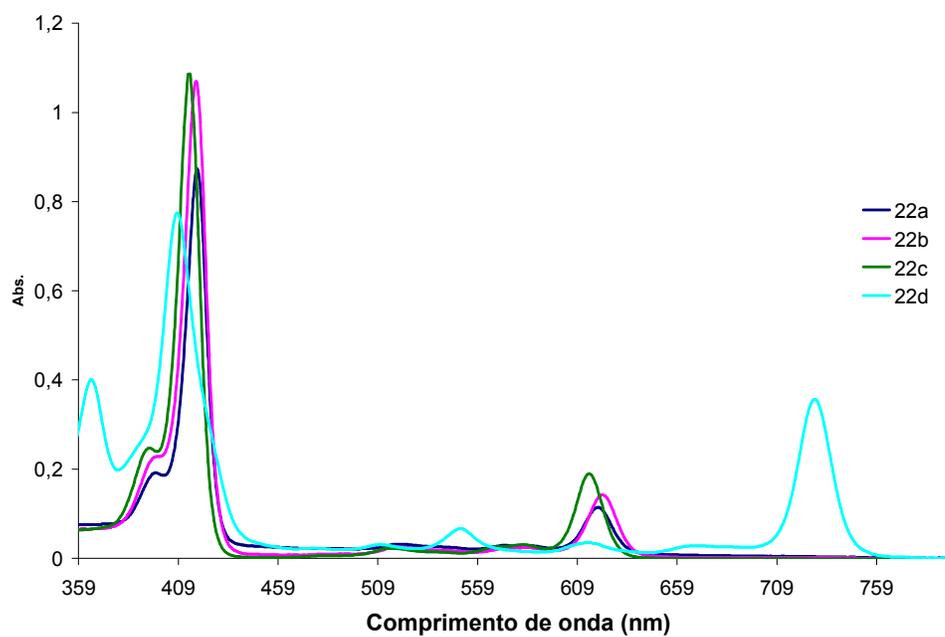
– Derivado DAG-19



B- Derivados do MAXil-20



C- Derivados do DAF1-21



D-Derivados do DAGAL-22

**Figura 2.32.** Espectros de UV-Vis dos derivados glicosilados sintetizados em  $\text{CHCl}_3$

Os espectros de massa dos derivados glicosilados sintetizados a partir de  $\alpha$ -diázo acetatos com resíduos sacarídeos foram efectuados em MALDI. Como é típico destes derivados, os espectros de massa mostraram que nem sempre é possível obter apenas o pico correspondente ao ião molecular, mas também, se obtêm picos de  $m/z$  correspondentes a fragmentos resultantes da saída de um ou mais grupos protectores ou de uma molécula de hidrato de carbono, e no caso dos produtos de bis-adição, da saída de duas moléculas de hidrato de carbono.

Assim, para o caso do derivado **19b** o espectro de massa apresenta o pico de  $m/z=1351,2$  relativo ao do ião  $[M]^+$ , o pico de  $m/z=1336,2$  relativo ao do ião  $[M-CH_3]^+$  correspondente à perda de um grupo metilo dos grupos isopropilideno e o sinal do ião  $[M-C_{14}H_{22}O_7]^+$  com  $m/z = 1049,1$  correspondente à saída do resíduo de açúcar.

As clorinas **20a** e **20b** apresentam, como seria de esperar, o mesmo espectro de massa, constituído pelo pico de  $m/z= 1356,2$  correspondente ao ião  $[M]^+$  e pelo pico de  $m/z=1049,1$  do ião  $[M-C_{16}H_{20}O_6]^+$  relativo à saída do resíduo de açúcar. O espectro de massa da isobacterioclorina **20c** é constituído por dois picos: um a  $m/z= 1676,3$  correspondente ao ião  $[M]^+$  e outro a  $m/z= 1369,1$  relativo ao ião  $[M-C_{16}H_{20}O_6]^+$  relativo à saída do resíduo do açúcar. Este espectro de massa é igual ao da bacterioclorina **20d**.

O mesmo comportamento no espectro de massa é observado, também, para as clorinas **21a** e **21b**. Os seus espectros de massa são constituídos por ião de  $m/z= 1336,1$  correspondente a  $[M]^+$  e o sinal do ião  $[M-C_{13}H_{20}O_7]^+$  com  $m/z= 1049,1$  relativo à perda da porção de açúcar. O espectro de massa da isobacterioclorina **21c** apresenta o ião de  $m/z= 1638,3$  correspondente a  $[M]^+$  e o pico de  $m/z= 1349,1$  relativo ao  $[M-C_{13}H_{20}O_7]^+$  resultante da saída de uma molécula de hidrato de carbono. No caso da bacterioclorina **21d**, o espectro de massa é composto por três sinais diferentes: um correspondente a  $[M]^+$  de  $m/z= 1638,3$ , um a  $m/z= 1349,1$  relativo ao  $[M-C_{13}H_{20}O_7]^+$  relativo à perda de uma molécula de hidrato de carbono e o pico do ião  $[M-C_{26}H_{40}O_{14}]^+$  a  $m/z 1049,1$  resultante da saída de duas moléculas de hidrato de carbono.

Também para os derivados **22a-d** foi possível identificar os iões referentes a  $[M]^{+}$  como também os iões referentes à perda de uma unidade glicosídica,  $[M-C_{14}H_{22}O_7]^+$ . Assim, o espectro de massa das clorina **22a** e **22b** é constituído pelo ião de  $m/z= 1336,1$  e pelo ião de  $m/z= 1049,0$  correspondentes a  $[M]^{+}$  e a  $[M-C_{14}H_{22}O_7]^+$ , respectivamente. Para os caso dos derivados **22c** e **22d** é possível identificar o ião de  $m/z= 1636,2$  e o ião de  $m/z= 1349,1$  correspondentes a  $[M]^{+}$  e a  $[M-C_{14}H_{22}O_7]^+$ , respectivamente.

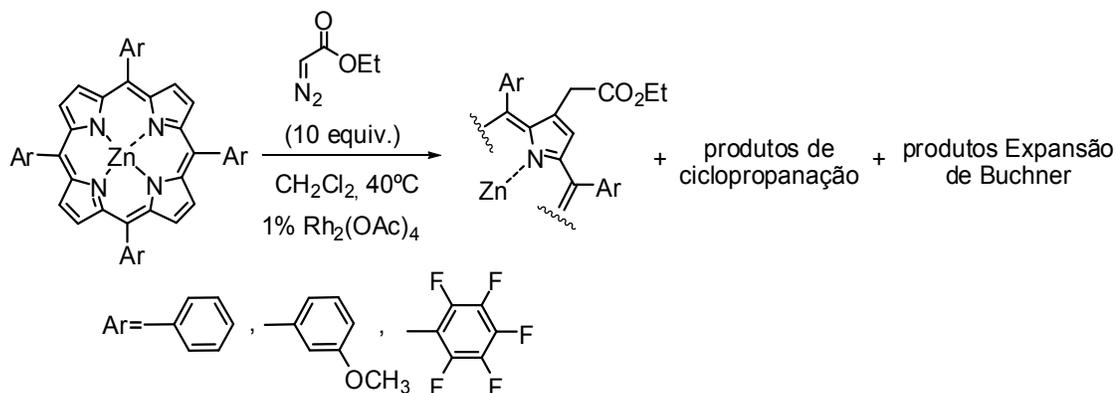
### 2.3.2. Conclusão

Nesta parte do trabalho verificámos que a porfirina **3a** reage com vários  $\alpha$ -diazó ésteres com resíduos de hidratos de carbono, na presença de CuCl, formando glico-porfirinas reduzidas. Com este estudo verificámos que o tipo de produtos formados, assim como os seus rendimentos são dependentes da estrutura do diazocomposto. Em suma, as reacções de decomposição de  $\alpha$ -diazó ésteres com resíduos de hidratos de carbono apresentam-se como uma nova rota de síntese de porfirinas reduzidas com unidades glicosídicas. Estes derivados apresentam características espectroscópicas e estruturais adequadas para poderem ser utilizados como potenciais fotossensibilizadores em PDT.

## 2.4. Reacções de *meso*-tetra-arilporfirinas com grupos polares com diazocompostos na presença de $Rh_2(OAc)_4$

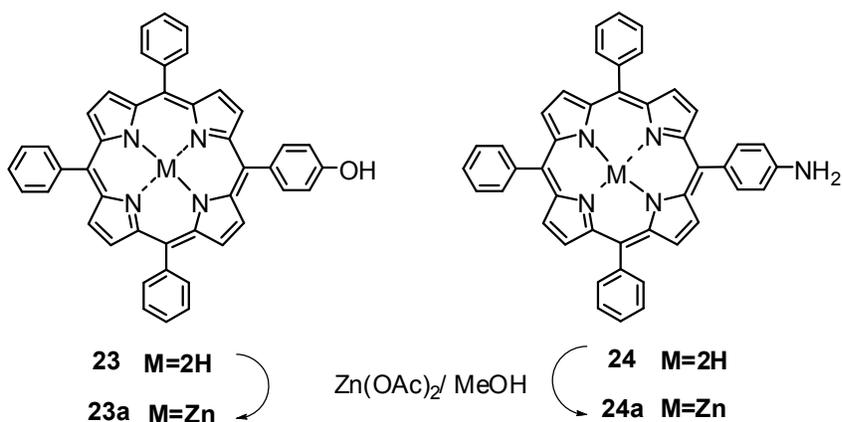
Os diazocompostos participam, como já foi referido, em reacções de inserção em ligações C-H e em ligações polares X-H (X= N, O e S). Uma vez que estas reacções produzem novas ligações, elas podem ser muito úteis em síntese orgânica e a aplicação desta metodologia para a funcionalização de compostos orgânicos foi posta em prática em diversas áreas.<sup>45, 46, 55</sup>

No capítulo anterior verificou-se que quando as porfirinas **1a-3a** reagem com o diazoacetato de etilo catalisadas por  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  foi possível isolar o produto de inserção C-H em posições  $\beta$ -pirrólicas (**6**, **11** e **17**, respectivamente) (Esquema 2.11). Verificou-se também que as porfirinas que proporcionaram melhores rendimentos para os produtos de inserção foram os macrociclos **1a** e **2a**.



Esquema 2.11

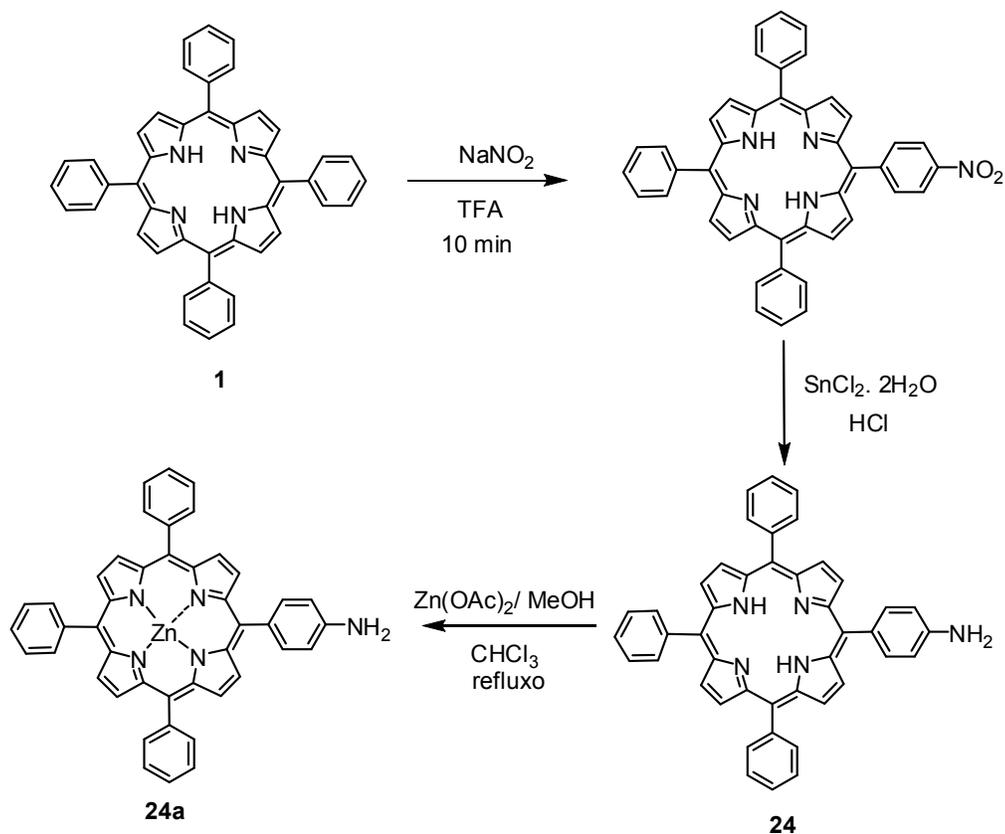
Assim, decidiu-se estudar a possibilidade de funcionalização de porfirinas com grupos que permitissem a inserção de diazocompostos, aproveitando a versatilidade do complexo de Rh(II). Para efectuar este estudo escolheram-se porfirinas com grupos polares OH (**23**) e  $\text{NH}_2$  (**24**), apresentadas na figura 2.33.



**Figura 2.33.** Estruturas das porfirinas e respectivos complexos de zinco com grupos polares OH (**23** e **23a**) e  $\text{NH}_2$  (**24** e **24a**) utilizados neste estudo

A porfirina **23** foi sintetizada pelo método proposto por Rocha Gonsalves através da condensação de pirrol com hidroxibenzaldeído e benzaldeído numa mistura a refluxo de ácido acético e nitrobenzeno.<sup>25</sup> O processo de purificação tornou-se bastante moroso uma vez que se trata de uma porfirina assimétrica e foi necessário separá-la das outras porfirinas resultantes das combinações possíveis da mistura de aldeídos utilizada.

A porfirina **24** foi preparada a partir da porfirina **1** de acordo com a sequência reaccional apresentada no esquema 2.12. Depois do processo de nitração com nitrito de sódio e TFA e purificação do derivado nitrado, seguiu-se a redução com cloreto de estanho (II) em HCl. O produto pretendido foi obtido após purificação em coluna e cristalização com um rendimento de 78 %.<sup>86</sup>

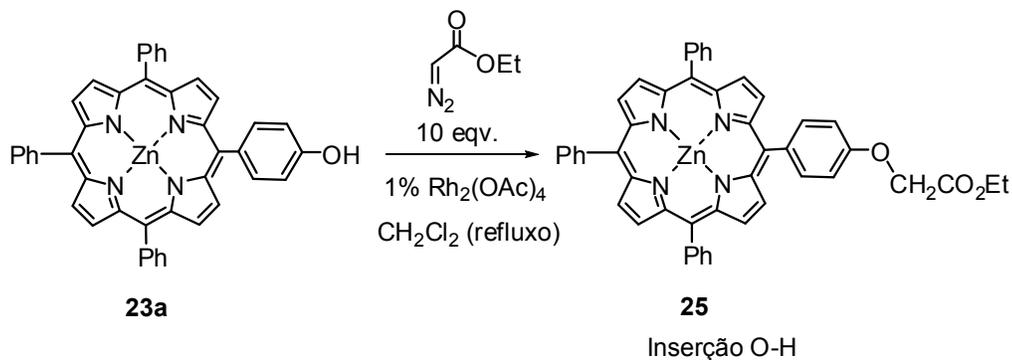


Esquema 2.12

Tal como no caso das porfirinas **1-3**, foi necessário preparar os complexos de zinco das porfirinas **23** e **24**, evitando assim a complexação do macrociclo com o metal do catalisador. O método usado para a complexação foi igual ao apresentado no esquema 2.1, originando os macrociclos **23a** e **24a**.

#### 2.4.1. Reacção da 5-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirinatozinco (II) (**23a**) com o diazoacetato de etilo

A reacção de porfirina **23a** com o diazoacetato de etilo na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  foi realizada nas condições optimizadas no estudo efectuado no ponto 2.1 (esquema 2.13). Assim, à porfirina **23a** dissolvido em diclorometano a refluxo foram adicionados, gota-a gota 10 equivalentes de diazoacetato de etilo, na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (1% mol). Depois da adição do diazocomposto a mistura foi mantida em agitação durante cerca de 12 horas.



**Esquema 2.13**

No final da reacção observou-se por TLC que a porfirina de partida **23a** não tinha sido totalmente consumida e tinha ocorrido a formação de apenas um produto maioritário. A purificação da mistura reaccional foi realizada através do fraccionamento por cromatografia em coluna usando como eluente o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A primeira fracção recolhida foi identificada como sendo a porfirina **23a** que não reagiu e a segunda fracção como sendo constituída pelo produto **25**. Este foi sujeito a nova

purificação por TLC preparativa, obtendo-se o produto de inserção O-H **25** com um rendimento de 51%.

A estrutura do composto **25** foi analisada por espectrometria de massa em MALDI. A análise do espectro confirma estarmos na presença do produto **25** verificando-se o pico com  $m/z = 778$  referente ao ião molecular  $[M]^+$ .

A estrutura deste composto foi confirmada por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e por estudos de correlação espectroscópica heteronuclear ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  encontra-se apresentado na figura 2.34.

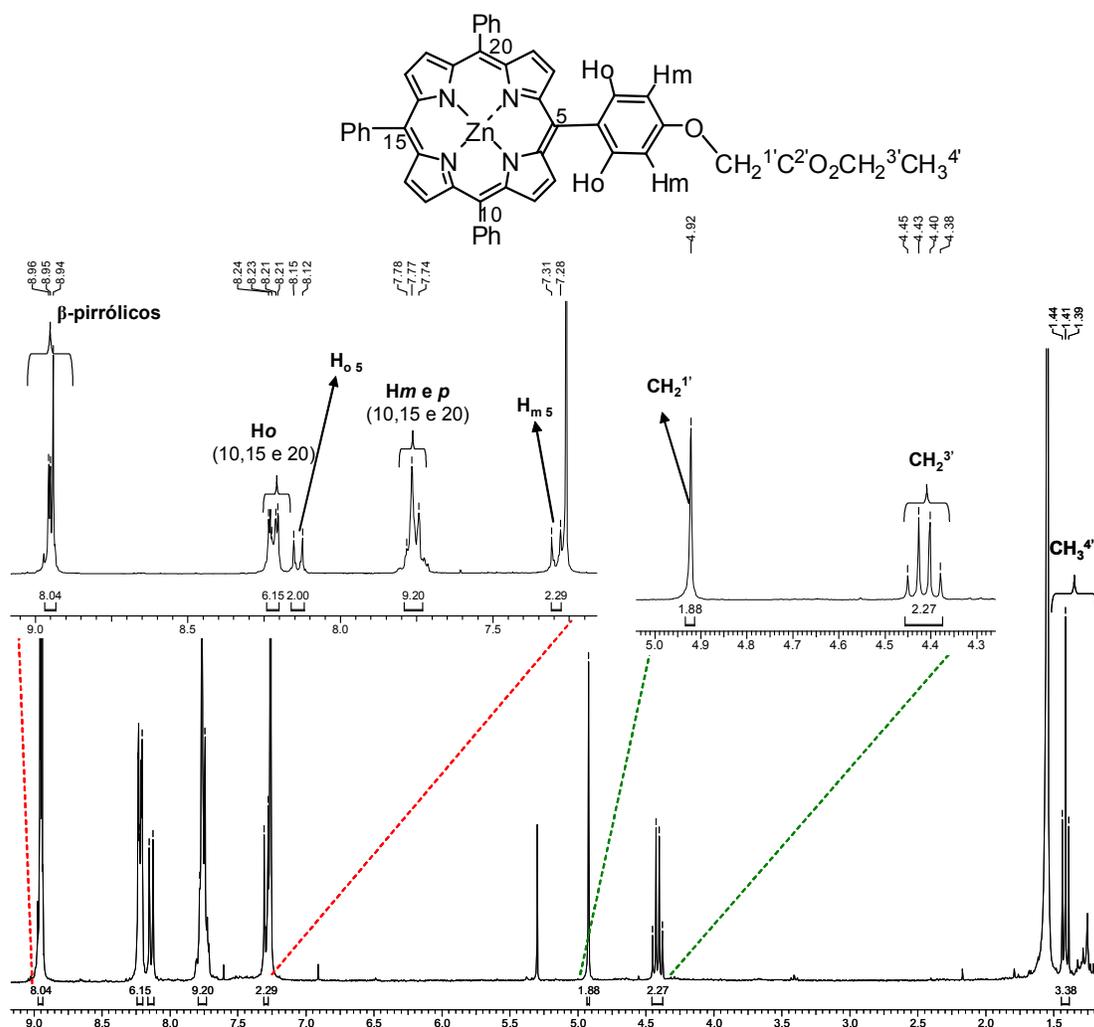
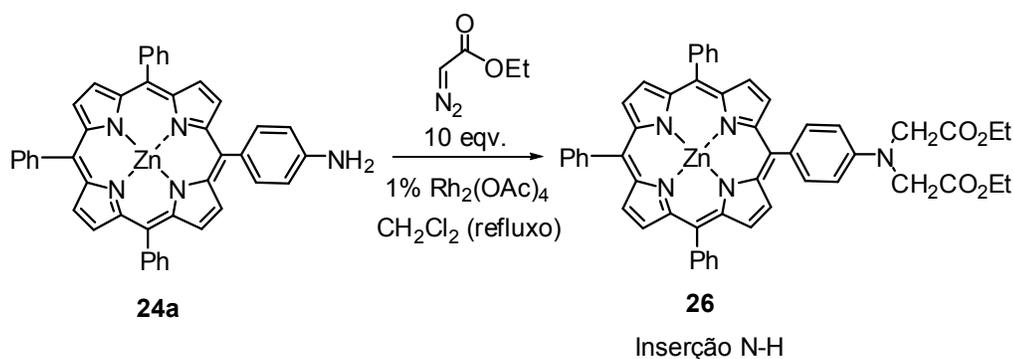


Figura 2.34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de inserção O-H **25**.

Assim, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostra uma sinal sob forma de multipletos referente à ressonância dos 8 prótons  $\beta$ -pirrólicos a  $\delta$  8,94-8,96 ppm. A ressonância dos 6 prótons *orto* dos grupos fenílicos das posições *meso* 10,15 e 20 do macrociclo surgem na forma de multipletos a  $\delta$  8,21-8,24 ppm enquanto que os prótons *meta* e *para* destes substituintes surgem também da forma de multipletos a  $\delta$  7,74-7,78 ppm. Em relação aos prótons do grupo hidroxifenilo que sofreu a inserção podemos afirmar que a ressonância dos prótons  $H_o$  surgem na forma de dupletos ( $J= 8,5$  Hz) a  $\delta$  8,14 ppm e os prótons  $H_m$  surgem, também, na forma de dupletos ( $J= 8,5$  Hz) a  $\delta$  7,29 ppm. Os prótons *orto* deste grupo surgem mais desprotegidos do que os *meta* devido à sua proximidade ao anel porfirínico, sofrendo o efeito anisotrópico do anel. A  $\delta$  4,92 ppm surge um sinal na forma de singuleto atribuído à ressonância dos prótons metilénicos  $H^1$  da cadeia lateral que se inseriu na ligação O-H. Os prótons do grupo metilénicos  $H^3$  surgem na forma de quarteto ( $J= 7,1$  Hz) a  $\delta$  4,41 ppm. Por último a  $\delta$  1,41 ppm surge um sinal na forma de triples ( $J= 7,1$  Hz) referente à ressonância dos prótons metílicos do grupo etilo.

#### **2.4.2. Reacção da 5-(4-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirinatozínco (II) (24a) com o diazoacetato de etilo**

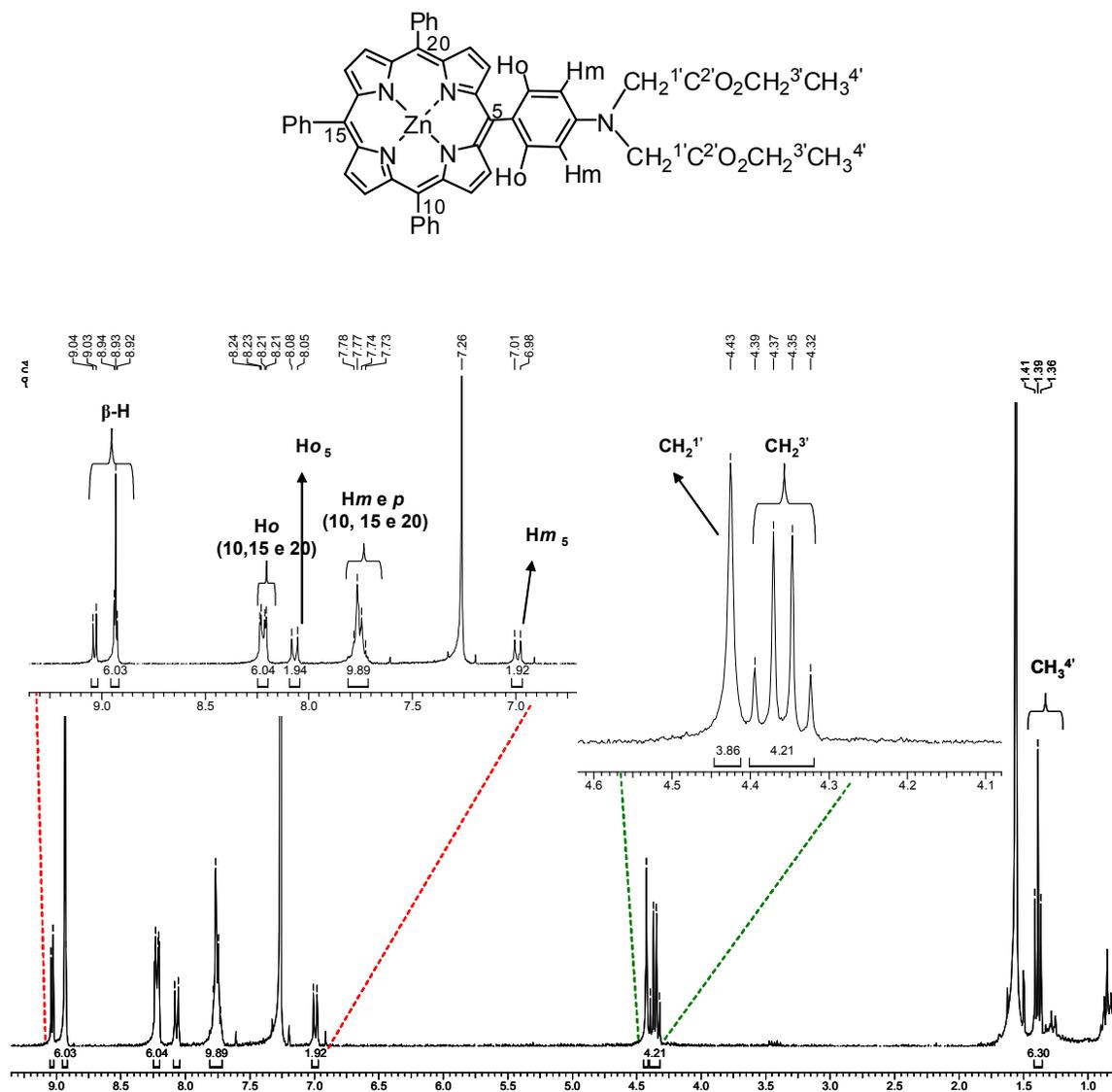
Uma vez conseguida com sucesso a inserção do diazoacetato de etilo em ligações O-H, estendeu-se este estudo à reacção da porfirina **24a** com o diazoacetato de etilo na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ . Esta reacção foi realizada sob as mesmas condições usadas para a porfirina **23a**, ou seja, foram adicionados 10 equivalentes de diazoacetato de etilo gota a gota a uma solução de **24a** e  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (1% mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a refluxo (esquema 2.14).

**Esquema 2.14**

No final da reacção observou-se, por TLC, a formação de vários produtos, não sendo esta reacção tão produtiva como a reacção com a porfirina **23a** e o diazoacetato de etilo. A mistura reaccional foi fraccionada por cromatografia em coluna usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Deste fraccionamento obteve-se apenas uma fracção maioritária que foi identificada como sendo constituída pelo composto **26** impuro. Esta fracção foi, então, purificada por TLC preparativa usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtendo-se o produto **26** puro com um rendimento de 24%.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é muito simples de analisar e demonstra claramente a inserção de duas unidades de acetato de etilo (Figura 2.35). Podemos observar que a  $\delta$  9,03 ppm surge um sinal em forma de duplete ( $J= 4,6$  Hz) referente à ressonância de 2 prótons  $\beta$ -pirrólicos. Os restantes prótons  $\beta$ -pirrólicos surgem em forma de multiplete a  $\delta$  8,92-8,94 ppm. A  $\delta$  8,21-8,24 ppm surge, na forma de multiplete, o sinal referente à ressonância dos 6 prótons *orto* dos grupos fenilo 10,15 e 20 e a  $\delta$  7,73-7,78 ppm surge outro sinal em forma de multiplete referente à ressonância dos 6 prótons *meta* e 3 prótons *para* destes grupos. A  $\delta$  8,07 ppm surge um sinal em forma de duplete ( $J= 8,6$  Hz) que pode ser atribuído aos  $\text{H}_o$  do grupo amino-fenilo na posição 5 do macrociclo. Tal como no caso anterior, a desprotecção destes prótons deve-se à proximidade da corrente do anel porfirínico. O sinal na forma de duplete a  $\delta$  6,99 ppm ( $J= 8,6$  Hz) pode ser atribuído à ressonância dos  $\text{H}_m$  deste substituinte. A  $\delta$  4,43 ppm surge um sinal na forma de singuleto referente à

ressonância dos 4 prótons (2+2) metilénicos H<sup>1'</sup> da cadeia que se inseriu na ligação N-H e a  $\delta$  4,35 ppm surge um sinal na forma de quarteto ( $J= 7,1$  Hz) referente à ressonância dos 4 prótons metilénicos H<sup>3'</sup>. Por fim, surge a  $\delta$  1,39 ppm o sinal na forma de triploto ( $J= 7,1$  Hz) referente á ressonância dos 6 prótons metílicos.



**Figura 2.35.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto de inserção N-H 26.

A estrutura o composto **26** foi também confirmada por espectrometria de massa. Assim, a análise por MALDI mostra o pico com  $m/z= 863,4$  referente ao ião molecular  $[M]^+$ .

Desta reacção não foi possível isolar o produto resultante da mono-inserção, talvez devido à elevada reactividade do grupo  $NH_2$  perante o excesso de diazoacetato de etilo.

### 2.4.3. Conclusão

As porfirinas reagem com diazocompostos formando, para além dos produtos de ciclopropanação, produtos de inserção, como é o caso das inserções C-H nas posições  $\beta$ -pirrónicas e em ligações polares O-H e N-H. Esta é uma forma rápida e eficaz de formar novas ligações que de outra forma se mostram difíceis de ocorrer. Este facto faz com que as reacções de inserção catalisadas por ródio possam ser uma nova abordagem para a funcionalização de macrociclos tetrapirrónicos. Este estudo pode ser ainda alargado a porfirinas com grupos  $NH_2$  na posição  $\beta$ -pirrónica e a porfirinas com grupos com ligações S-H.

## 2.5. Parte Experimental

### 2.5.1. Reagentes e equipamento

- Os solventes comerciais usados durante a purificação de todos os compostos foram previamente destilados, e no caso, do clorofórmio, do diclorometano e do éter de petróleo, passados através de óxido de alumínio neutro (Merck).
- Os reagentes comerciais, de diferentes marcas, foram usados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza o permitiram.
- O diclorometano usado como solventes nas reacções foi previamente seco em hidreto de sódio a refluxo. Após 60 minutos em refluxo, o diclorometano foi recolhido, tendo-se desprezado os primeiros 20 mL.
- A evolução das reacções foi seguida por cromatografia em camada fina realizada em folhas de plástico revestidas com sílica gel 60 (Merck).
- As cromatografias preparativas foram realizadas em placas de vidro (20 X20 cm) revestidas com uma camada de sílica gel 60 (Merck) de cerca de 0,5 cm de espessura e activadas na estufa a 100 °C durante 10 horas.
- Para as cromatografias em coluna foi utilizada sílica gel 60 (Merck) com granulometria 0,063-0,200 mm.
- Os espectros de visível foram registados num espectrofotómetro UV-2501PC Shimadzu em células de vidro de percurso óptico de 1 cm.
- Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  foram registados num aparelho Bruker Avance 300 a 300,13, 75,47 e 282,38 MHz, respectivamente ou num aparelho Avance 500 a 500,13 e 125,77 MHz para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. O solvente utilizado para a aquisição dos espectros foi o clorofórmio deuterado e TMS como referência.
- Os espectros de massa foram realizados num espectrómetro de MALDI-TOF/TOF 4800 Applied Biosystems usando  $\text{CHCl}_3$  como solvente e não tendo sido usada qualquer matriz. Os espectros de massa de electrospray de alta

resolução foram efectuados na Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M usando  $\text{CHCl}_3$  como solvente e álcool 3-nitrobenzílico (NBA) como matriz.

## 2.5.2. Procedimento experimental

### 2.5.2.1. Síntese de porfirinas simétricas

As porfirinas utilizadas durante este trabalho foram, na sua maioria, porfirinas *meso*-tetra-substituídas simétricas. Esta escolha deve-se ao facto destes macrociclos serem de síntese fácil e rendimentos relativamente altos, dependendo do aldeído utilizado. A síntese destes compostos encontra-se descrita na literatura. No entanto, é importante referir que o método utilizado para a síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas foi o proposto por Rocha Gonçalves et al., o qual envolve a condensação de pirrol com aldeídos aromáticos numa mistura de ácido acético glacial e nitrobenzeno, em refluxo.<sup>25</sup>

### 2.5.2.2 Síntese de porfirinas assimétricas

#### Síntese da 5-hidroxifenil-10,15,20-trifenilporfirina (23)

A porfirina **23** foi sintetizado de acordo com método proposto por Rocha Gonçalves, por condensação de pirrol com hidroxibenzaldeído e benzaldeído numa mistura de ácido acético e nitrobenzeno. O processo de purificação tornou-se bastante moroso uma vez que se obtiveram outras porfirinas resultantes das combinações possíveis da mistura de aldeídos utilizada. Assim, a mistura reaccional foi fraccionada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para remover a porfirina **1** que se forma no decorrer desta síntese. A fracção

correspondente à porfirina **23** é recolhida com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2%) e, posteriormente, purificada por cromatografia em coluna de sílica gel.

#### Síntese da 5(4-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirina (**24**)

A uma solução da porfirina **1** (100 mg, 0,163 nmol) em TFA (10 mL) foi adicionado nitrito de sódio (20 mg, 0,29 mmol). Depois de 3 minutos em agitação à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi adicionada a 100 mL de água destilada e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e água, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e seca em sulfato de sódio anidro. Depois de removido o solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado em sílica gel usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo (2:1). A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina **1** que não reagiu, a segunda constituída pela porfirina mono nitrada numa posição *para* de um grupo fenilo e a terceira fracção constituída pelos produtos resultantes da poli-nitração.

O resíduo do derivado nitrado foi dissolvido em HCl concentrado (10 mL) e colocado em agitação. A esta solução foi adicionado, lentamente, cloreto de estanho (II) (220 mg, 0,095 mmol). A mistura final foi aquecida a 65 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Findo este tempo a mistura reaccional foi adicionada a 100 mL de água destilada fria. Seguiu-se a neutralização da solução aquosa até pH=8 com hidróxido de amónio. Esta solução aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica seca em sulfato de sódio anidro. Depois de removido o solvente sob vácuo, o resíduo foi purificado em por cromatografia em coluna de sílica gel flash eluída usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A porfirina **24** pretendida foi obtida, após cristalização em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, com um rendimento de 78%.

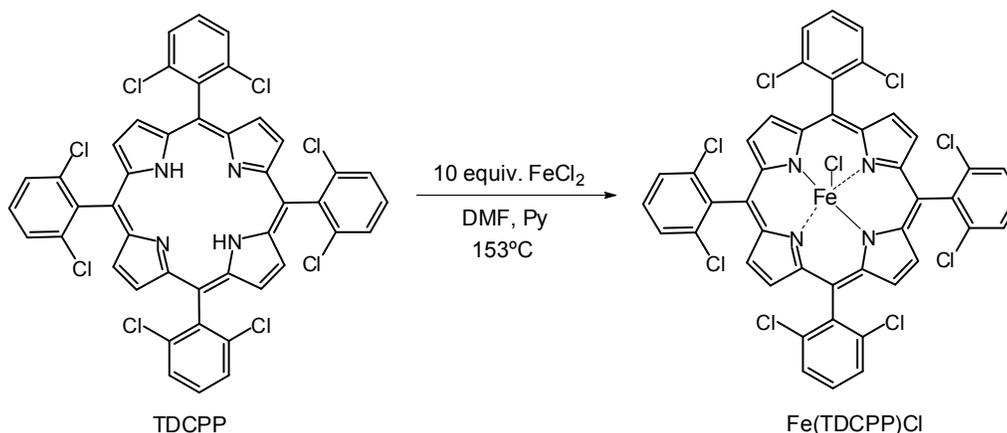
**5(4-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirina (**24**): RMN de <sup>1</sup>H:** -2,76 (s; 2H; NH); 7,07 (d; 2H; *J*= 8,2 Hz; *Hm*<sub>5</sub>); 7,71-7,78 (m; 9H; *Hm* e *p*<sub>10,15,20</sub>); 7,99 (d; 2H; *J*= 8,2 Hz; *Ho*<sub>5</sub>); 8,20-8,22 (m; 6H; *Ho*<sub>10,15,20</sub>); 8,83-8,84 (m; 6H; βH); 8,94 (d; 2H; *J*= 4,7 Hz; βH).

### **2.5.2.3. Síntese de complexos de zinco das *meso*-tetra-arilporfirinas 1, 2, 3, 23 e 24 – Procedimento geral**

Num balão de 250 mL colocaram-se 500 mg de porfirina e dissolveram-se em 190 mL de clorofórmio. O acetato de zinco (250 mg,  $1,14 \times 10^{-4}$  mol) foi dissolvido em metanol (50 mL) e adicionado à solução de porfirina. A mistura foi mantida em agitação a 60 °C durante cerca de 30 minutos. Findo este tempo, a mistura reaccional foi evaporada até à *secura*. O resíduo foi retomado em  $\text{CHCl}_3$  e lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  destilada de modo a remover o excesso de acetato de zinco. Em seguida a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e evaporada à *secura*. Após remoção do solvente a pressão reduzida, o resíduo foi deixado a cristalizar em clorofórmio/ metanol, obtendo-se o complexo de zinco porfirínico quantitativamente.

### **2.5.2.4. Síntese de cloro[*meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinato]ferro(III) (Fe(TDCPP)Cl)**

Colocaram-se 100 mg de *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (TDCPP) ( $1,12 \times 10^{-4}$  mol) num balão de fundo redondo de 25 mL e dissolveram-se em 10 mL de DMF e 0,5 mL de piridina. A esta solução foram adicionados 10 equivalentes de  $\text{FeCl}_2$  ( $1,12 \times 10^{-3}$  mol, 164 mg) e deixou-se em agitação a 153°C sob atmosfera de azoto durante 5 horas. Findo este tempo a reacção ficou 12 horas em vaso aberto em agitação à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado até à *secura* e o resíduo obtido foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e cristalizado em éter de petróleo. Depois de filtrado, foram obtidas 69,3 mg de um sólido de cor castanho que foi identificado como sendo a cloro[*meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinato]ferro(III) (Fe(TDCPP)Cl) (Esquema 2.15).

**Esquema 2.15**

**Fe(TDCPP)Cl** : **UV-Vis**:  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 397 (100%) 441 (39,6 %) 511 (10,8%) 581 (3,4 %); **EM em MALDI**:  $m/z= 939,9$  [M]<sup>+</sup>

### 2.5.3. Optimização das condições de reacção de macrociclos tetrapirrólicos com o diazoacetato de etilo

#### Reacção A:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 3,2 mg (0,5 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $7,45 \times 10^{-6}$  mol) de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (60 equivalentes,  $8,494 \times 10^{-3}$  mol, 0,9 mL) foi adicionado de uma só vez a esta solução. A reacção foi acompanhada com a libertação de azoto resultante da decomposição do diazoacetato de etilo. Quando a libertação de azoto terminou, o vaso reaccional foi aberto e a reacção controlada por TLC. Este mostrou que a

porfirina de partida tinha sido totalmente consumida e tinham-se formado vários produtos de cor verde. A mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo. Tentou-se fraccionar a mistura reaccional por coluna de sílica gel, no entanto, todos os produtos verdes formados estavam sob a forma de uma goma verde, o que tornou impossível a sua purificação.

### Reacção B:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 6,5 mg (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol) de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,45 \times 10^{-3}$  mol, 150 µL) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo 2:1 e aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (41 mg, 41%), a segunda fracção pela *cis*-clorina **4** e pelo produto resultante da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H numa posição β-pirrólica **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4**, **5**, **6** e **7** puros com rendimentos de 11,6 %, 13,3 %, 15,1 % e 15,1%, respectivamente.

### Reacção C:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 6,5 mg (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (20 equivalentes,  $2,98 \times 10^{-3}$  mol, 300  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 8 horas. Aquando a adição foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (44 mg, 44%) , a segunda fracção *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (11,6%) , **5** (12,1%), **6** (15,6%) e **7** (13,3%), puros.

### Reacção D:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 6,5 mg (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 6 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,49 \times 10^{-3}$  mol, 150  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado numa solução de 0,2 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,45 mL) gota a gota durante cerca de 8 horas. Aquando a adição foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de

agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (50 mg, 50%) , a segunda fracção pela *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*- clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Mais uma vez, foram obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (12,4%) , **5** (12,4%), **6** (13,3%) e **7** (7,8%), puros.

#### Reacção E:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 32,5 mg (5 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $7,45 \times 10^{-5}$  mol) de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,49 \times 10^{-3}$  mol, 150 µL) foi adicionado) gota a gota durante cerca de 8 horas. Aquando a adição foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (56 mg, 56%), a segunda fracção pela *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*- clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (7,0%) , **5** (5,5%), **6** (12,1%) e **7**(14,2%), puros.

Reacção F:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 6,5 mg (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de dicloroetano seco e esta solução foi mantida em agitação a 50°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,45 \times 10^{-3}$  mol, 150  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (42 mg, 42%) a segunda fracção pela clorina *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (8,8%) , **5** (8,8%), **6** (19,4%) e **7** (11,6%), puros.

Reacção G:

Pesaram-se 100 mg ( $1,49 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 6,5 mg (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,45 \times 10^{-3}$  mol, 150  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até

à secura e o resíduo retomado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (37 mg, 37%), a segunda fracção pela *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (11,6%) , **5** (13,3%), **6** (15,6%) e **7** (13,3%), puros.

#### **2.5.3.1. Reacção efectuada para a confirmação do mecanismo de formação do produto 6**

Pesaram-se 20 mg ( $2,98 \times 10^{-5}$  mol) da *cis*-clorina **4** juntamente com 1,3 mg de Rh<sub>2</sub>(OAc) (1 % mol em relação ao diazoacetato de etilo que se deveria adicionar,  $2,98 \times 10^{-6}$  mol) num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto durante cerca de 12 horas.

O mesmo procedimento foi adoptado para a *trans*-clorina **5**. Estas reacções foram controladas por TLC. Findo este tempo não se observou a formação do produto **6** nem de outro produto.

#### **2.5.3.2. Reacção de descomplexação da clorina 5**

A uma solução de clorina **5** (10,0 mg,  $1,28 \times 10^{-5}$  mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) foi adicionado 0,3 mL de ácido trifluoroacético. A solução foi agitada à temperatura ambiente até que se observasse a mudança de cor de azul para verde. A mistura reaccional foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, lavada com água destilada e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi recolhida e seca em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi concentrado e purificado por TLC preparativa usando

como eluente uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e éter de petróleo numa proporção 2:1, obtendo-se a clorina **5'** com um rendimento de 95%.

***r-2, cis-3, cis-2'*-clorina 4:** RMN de <sup>1</sup>H δ: 0,88 (t; 3H; *J*=7,1 Hz; CH<sub>3</sub>); 2,62 (t; 1H; *J*=8,2 Hz; H<sub>2</sub>); 3,52 (q; 2H; *J*=7,1 Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,47 (d; 2H; *J*=8,2 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,63-7,67 (m; 12H; *Hm* e *p*); 7,90-7,93 (m; 2H; *Ho* 5 e 20); 7,94-7,97 (m; 2H; *Ho* 5 e 20); 8,06-8,12 (m; 4H; *Ho* 10 e 15); 8,27 (d; 2H; *J*=4,6 Hz; βH<sub>7, 18</sub>); 8,44 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,55 (d; 2H; *J*=4,6 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:** λ<sub>máx</sub> nm (log ε) em CHCl<sub>3</sub>: 423 (5,32) 524 (3,67) 567 (3,67) 594 (3,87) 617 (4,31); **HRME em ESI:** *m/z* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Zn correspondente a [M]<sup>+</sup> 762,19737; encontrada 762,19677.

***r-2, cis-3, trans-2'*-clorina 5:** RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm): 1,25-1,32 (m; 4H; CH<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>); 4,23 (q; 2H; *J*=7,1 Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,41 (d; 2H; *J*=2,7 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,62-7,70 (m; 12H; *Hm* e *p*); 7,85-7,86 (m; 2H; *Ho* 5 e 20); 8,03-8,05 (m; 2H; *Ho* 10 e 15); 8,09-8,11 (m; 4H; *Ho* 10 e 15 e *Ho* 5 e 20); 8,32 (d; 2H; *J*=4,6 Hz; βH<sub>7, 18</sub>); 8,45 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,59 (d; 2H; *J*=4,6 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C δ:** 14,45 (CH<sub>3</sub>); 22,04 (C<sub>2</sub>); 39,25 (C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>); 61,05 (CH<sub>2</sub>); 113,43; 124,94; 126,60 (*Cm* e *p*); 127,37 (C<sub>5',10',15',20'</sub>); 127,40 (C<sub>5',10',15',20'</sub>); 127,50 (C<sub>5',10',15',20'</sub>); 127,59 (C<sub>5',10',15',20'</sub>); 127,99 (βC<sub>7, 18</sub>); 129,60 (βC<sub>12, 13</sub>); 132,64 (C<sub>o</sub> 5 e 20); 133,49 (βC<sub>8, 17</sub>); 133,56 (C<sub>o</sub> 10 e 15); 133,58 (C<sub>o</sub> 5,10, 15 e 20); 142,56; 146,78 (C<sub>α</sub>); 148,23 (C<sub>α</sub>); 153,65 (C<sub>α</sub>); 157,04; 173,71 (C=O); **UV-Vis:** λ<sub>máx</sub> nm (log ε) em CHCl<sub>3</sub>: 420 (5,79) 524 (3,67) 518 (4,08) 585 (4,18) 617 (4,74); **HRME em ESI:** *m/z* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Zn correspondente a [M]<sup>+</sup> 762,19737; encontrada 762,19616.

***r-2, cis-3, trans-2'*-clorina 5':** RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm): -1,86 (s, 2H, NH); 0,80-0,94 (m; 4H; CH<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>); 4,25 (q; 2H; *J*=7,1 Hz; CH<sub>2</sub>); 4,46 (d; 2H; *J*=2,6 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,67-7,73 (m; 12H; *Hm* e *p*); 7,90-7,92 (m; 2H; *Ho* 5 e 20); 8,07-8,09 (m; 2H; *Ho* 10 e 15); 8,15-8,16 (m; 4H; *Ho* 10 e 15 e *Ho* 5 e 20); 8,43 (d; 2H; *J*=4,9 Hz; βH<sub>7, 18</sub>); 8,48 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,66 (d; 2H; *J*=4,9 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); λ<sub>máx</sub> nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 419 (100%) 518 (6,02 %) 548 (3,47 %) 597 (1,73 %) 652 (9,39 %).

**Inserção C-H 6:** RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 1,25 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_3$ ); 3,97 (s; 2H;  $\text{H}_2$ ); 4,12 (q; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{OCH}_2$ ); 7,67-7,78 (m; 12H;  $\text{Hm e p}$ ); 8,05-8,08 (m; 2H;  $\text{Ho}_{20}$ ); 8,19-8,23 (m; 6H;  $\text{Ho}_{5,10 \text{ e } 15}$ ); 8,69 (d; 1H;  $J=4,7$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); 8,79 (s; 1H;  $\beta\text{H}_3$ ); 8,87 (d; 1H;  $J=4,7$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); 8,90-8,95 (m; 4H;  $\beta\text{H}$ ) RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 14,15 ( $\text{CH}_3$ ); 29,70 ( $\text{C}_2$ ); 60,63 ( $\text{CH}_2$ ); 121,05; 121,53; 126,45 ( $\text{Cm e p}$ ); 126,53 ( $\text{Cm e p}$ ); 126,89 ( $\text{Cm e p}$ ); 126,46 ( $\text{Cm e p}$ ); 128,09; 131,45 ( $\beta\text{C}$ ); 131,90 ( $\beta\text{C}$ ); 131,97 ( $\beta\text{C}$ ); 132,45 ( $\beta\text{C}$ ); 133,23 ( $\text{Co}_{20}$ ); 134,37 ( $\text{Co}_{5,10 \text{ e } 15}$ ); 134,40 ( $\text{Co}_{5,10 \text{ e } 15}$ ); 135,20 ( $\beta\text{C}_3$ ); 137,93; 142,57; 142,74; 142,92; 148,21; 150,11; 150,24; 150,36; 150,97; 172,25 ( $\text{C}=\text{O}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em  $\text{CHCl}_3$ : 419 (6,16) 511 (3,84) 548 (4,70) 583 (3,72); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$  correspondente a  $[\text{M}]^+$  762,19737; encontrada 762,19677.

**Expansão de Buchner 7:** RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 1,34 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_3$ ); 4,42 (q; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{OCH}_2$ ); 3,37 (t; 1H;  $J=6,0$  Hz;  $\text{Hd}$ ); 5,53 (ddd; 1H;  $J=1,5$  Hz,  $J=6,0$  Hz,  $J=9,1$  Hz;  $\text{He}$ ); 5,69 (ddd; 1H;  $J=1,3$  Hz,  $J=6,0$  Hz,  $J=9,1$  Hz;  $\text{Hc}$ ); 6,77 (dd; 1H;  $J=6,0$  Hz,  $J=9,1$  Hz;  $\text{Hb}$ ); 7,25-7,50 (m; 1H;  $\text{Hf}$ ); 7,51 (d; 1H;  $J=6,0$  Hz;  $\text{Ha}$ ); 7,72-7,77 (m; 9H;  $\text{Hm e p}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,20-8,22 (m; 6H;  $\text{Ho}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,88-9,01 (m; 6H;  $\text{H}\beta$ ); 9,16 (d; 1H;  $J=4,6$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); 9,39 (d; 1H;  $J=4,6$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em  $\text{CHCl}_3$ : 420 (5,88) 483 (3,33) 510 (4,43) 547 (3,63) 584 (3,59); **HREM em ESI:**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$  correspondente a  $[\text{M}]^+$  762,19737; encontrada 762,19677.

**Bacterioclorina 8:** **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 419 (100%) 565 (9,03 %) 607 (13,68%) 722 (20,12%); **EM em MALDI:**  $m/z=850,2$   $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

## 2.5.4. Reacção de *meso*-tetra-arilporfirinas com diazocompostos na presença de vários catalisadores

### 2.5.4.1. Reacção da *meso*-tetraporfirinatozínco(II) (**1a**) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Pesaram-se 50 mg ( $7,45 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **1a** juntamente com 3,3 mg (1% mol,  $7,45 \times 10^{-6}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $7,47 \times 10^{-4}$  mol, 78,5  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (18 mg), a segunda fracção pela clorina *cis*-clorina **4** e pelo produto da expansão de Buchner **7** e a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **5** e o produto de inserção C-H **6**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **4** (11,6%) , **5** (13,3%), **6** (16,0%) e **7** (13,3%), puros.

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  foi de 5,4 mg (2 % mol,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol). A purificação dos produtos foi idêntico ao procedimento

adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 18 mg de porfirina **1a** que não reagiu e os produtos **4** e **5**, com rendimentos de 1,7 e 17,7 %, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuCl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de CuCl foi de 1,47 mg (2% mol,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 15 mg de porfirina **1a** que não reagiu e os produtos **4**, **5** e **8** com rendimentos de 3,5, 19,6 e 1,6%, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

Procedimento idêntico ao anterior anterior, porém a quantidade de CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> foi de 7,5 mg (2% mol,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 17 mg de porfirina **1a** que não reagiu e os produtos **4**, **5** e **7**, com rendimentos de 0,8, 13,3 e 0,8%, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Pd(OAc)<sub>2</sub> foi de 3,3 mg (2% mol,  $1,49 \times 10^{-5}$  mol). A purificação dos produtos foi idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 28 mg de porfirina **1a** que não reagiu e os produtos **4** e **5** com rendimentos de 0,8 e 8,9%, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **1a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Fe(TDCPP)Cl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Fe-(TDCPP)Cl foi de 7,2 mg (1% mol,  $7,45 \times 10^{-6}$  mol). A purificação dos produtos foi também idêntico

ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 43 mg de porfirina **1a** que não reagiu e os produtos **4**, **5** e **7** com rendimentos de 0,8, 3,6 e 2,7 %, respectivamente.

#### **2.5.4.2. Reacção da *meso*-tetraquis(3-metoxifenil)porfirinatozinco (II) (**2a**) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores**

##### Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Pesaram-se 50 mg ( $6,26 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **2a** juntamente com 2,8 mg (1 % mol,  $6,26 \times 10^{-6}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $6,26 \times 10^{-4}$  mol, 65,9  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 2:1 e aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (19 mg), a segunda fracção pela *cis*-clorina **9** e por o produto resultante da expansão de Buchner **11**. A terceira fracção, eluída apenas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  era constituída pela *trans*-clorina **10** e o produto de inserção C-H numa posição  $\beta$ -pirrólica **12**. Foram ainda obtidas fracções mais polares de coloração verde sob a forma de gel. As segunda e terceira fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **9** (13,5%), **10** (15,4%), **11** (15,4%) e **12** (17%).

Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Cu(OTf)<sub>2</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Cu(OTf)<sub>2</sub> foi de 4,5 mg (2% mol, 1,25x10<sup>-5</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 33 mg de porfirina **2a** que não reagiu e os produtos **9** e **10** com rendimentos de 0,9 e 9 %, respectivamente.

Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuCl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de CuCl foi de 1,24 mg (2% mol, 1,25x10<sup>-5</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 15 mg de porfirina **2a** que não reagiu e os produtos **9**, **10**, **12** e **13** com rendimentos de 1,8, 18 e 0,8 %, respectivamente.

Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> foi de 7,5 mg (2% mol, 1,25x10<sup>-5</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 24 mg de porfirina **2a** que não reagiu e os produtos **9**, **10** e **12** com rendimentos de 0,9, 13,6 e 2,7 %, respectivamente.

Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Pd(OAc)<sub>2</sub> foi de 2,8 mg (2% mol, 1,25x10<sup>-5</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 27 mg de porfirina **2a**

que não reagiu e os produtos **9**, **10** e **12** com rendimentos de 0,5, 11,8 e 4,5 %, respectivamente.

Reacção da porfirina **2a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Fe(TDCPP)Cl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Fe(TDCPP)Cl foi de 6,1 mg (1% mol,  $6,26 \times 10^{-6}$  mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 38 mg de porfirina **2a** que não reagiu e os produtos **9**, **10** e **12** com rendimentos de 0,9, 2,7 e 1,8 %, respectivamente.

***r*-2, *cis*-3, *cis*-2'-clorina 9: RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm):** 0,84-0,94 (m; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,64 (t; 1H;  $J= 8,2$  Hz; H<sub>2</sub>); 3,90 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 4,19 (q; 2H;  $J=6,1$  Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,24 (q; 2H;  $J=5,7$  Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,52 (d; 2H;  $J= 8,2$  Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,46-7,61 (m; 12H; *Hm* e *p*); 7,65-7,73 (m; 8H; *Ho*); 8,32 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta\text{H}_{7, 18}$ ); 8,49 (s; 2H;  $\beta\text{H}_{12, 13}$ ); 8,60 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta\text{H}_{8, 17}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em CHCl<sub>3</sub>: 423 (5,51) 521 (3,87) 567 (3,83) 593 (4,01) 617 (4,47); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para C<sub>52</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn [M]<sup>+</sup> 882,23958; encontrada 882,23903.

***r*-2, *cis*-3, *trans*-2'-clorina 10: RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm):** 1,24-1,30 (m; 4H; CH<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>); 3,91 (s; 9H; OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 4,15-4,26 (m; 2H; OCH<sub>2</sub>); 4,44 (d; 2H;  $J= 2,6$  Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,49 (d; 2H;  $J= 2,6$  Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,15-7,23 (m; 4H; *Hp*); 7,38-7,71 (m; 12H; *Ho* e *m*); 8,35-8,37 (m; 2H;  $\beta\text{H}_{7, 18}$ ); 8,49 (s; 2H;  $\beta\text{H}_{12, 13}$ ); 8,63 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta\text{H}_{8, 17}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em CHCl<sub>3</sub>: 421 (5,46) 518 (3,85) 541 (3,75) 585 (3,93) 618 (4,48); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para C<sub>52</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn [M]<sup>+</sup> 882,23958; encontrada 882,23903.

**Inserção C-H 11: RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm):** 1,26 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz; CH<sub>3</sub>); 3,92 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,95-3,96 (m; 9H; OCH<sub>3</sub>); 4,06 (s; 2H; H<sub>2</sub>); 4,07 (s; 2H; H<sub>2</sub>); 4,15 (q; 2H;  $J= 7,01$  Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,17 (q; 2H;  $J= 7,13$  Hz; OCH<sub>2</sub>); 7,29-7,35 (m; 4H; *Hp*); 7,58-7,83

(m; 12H; Ho e mp); 8,77 (d; 1H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H); 8,86 (s; 1H;  $\beta$ H<sub>3</sub>); 8,92 (d; 1H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H); 8,95-8,99 (m; 4H;  $\beta$ H) ; **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em CHCl<sub>3</sub>: 420 (5,79) 484 (3,32) 510 (3,47) 547 (4,36) 583 (3,37); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para C<sub>52</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn [M]<sup>+</sup> 882,23958; encontrada 882,23903.

**Expansão de Buchner 12: RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm):** 1,42 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz; CH<sub>3</sub>); 3,88 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 4,13 (d; 1H;  $J= 7,5$  Hz; Hb); 4,46 (q; 2H;  $J= 7,1$  Hz; OCH<sub>2</sub>); 6,04 (dd; 1H;  $J= 7,6$  Hz,  $J= 9,7$  Hz; Hc); 6,56 (s; 1H; Ha); 6,78 (dd; 1H;  $J=5,5$  Hz,  $J= 9,7$  Hz; Hd); 7,19 (d; 1H;  $J= 5,5$  Hz; He); 7,63 (s; 4H; Hp<sub>10,15 e 20</sub>); 7,76-7,81 (m; 9H; Ho e m<sub>10,15 e 20</sub>); 8,91-9,01 (m; 6H; H $\beta$ ); 9,28 (d; 1H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H); 9,43 (d; 1H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em CHCl<sub>3</sub>: 421 (5,69) 484 (3,29) 510 (4,48) 548 (4,32) 584 (3,45); **HREM em ESI:**  $m/z$  calculado para C<sub>52</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn [M]<sup>+</sup> 882,23958; encontrada 882,23903.

**Bacterioclorina 13: UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 425 (100%) 562 (7,43 %) 605 (10,92%) 718 (12,89%); **EM em MALDI:**  $m/z= 968,3$  [M]<sup>+</sup>.

#### 2.5.4.3. Reacção da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinatozínco (II) (3a) com o diazoacetato de etilo na presença de vários catalisadores

##### Reacção da porfirina 3a com o diazoacetato de etilo catalisada por Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>

Pesaram-se 50 mg ( $4,82 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **3a** juntamente com 2,1 mg (1 % mol,  $4,82 \times 10^{-6}$  mol) de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $4,82 \times 10^{-4}$  mol, 78,5  $\mu$ L) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à *secura* e o resíduo retomado em

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pela porfirina de partida que não reagiu (34 mg), a segunda fracção pela *cis*-clorina **14**, a terceira fracção constituída pela *trans*-clorina **15** e o produto de inserção C-H numa posição β- pirrólica (**17**). Estas fracções foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura hexano/acetato de etilo 4:1 sendo obtidos os produtos **14** (4,4%) , **15** (3,5%) e **17** (2,8%).

#### Reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Cu(OTf)<sub>2</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Cu(OTf)<sub>2</sub> foi de 3,4 mg (2% mol, 9,64x10<sup>-6</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 30 mg de porfirina **2a** que não reagiu e os produtos **14** (quantidade vestigial), **15** e **16** com rendimentos de 15,3 e 2,6 %, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuCl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de CuCl foi de 0,95 mg (2% mol, 9,64x10<sup>-6</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 17 mg de porfirina **3a** que não reagiu e os produtos **14**, **15** e **16** com rendimentos de 1,8, 27 e 26 %, respectivamente.

#### Reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo catalisada por CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> foi de 7,5 mg (2% mol, 9,64x10<sup>-6</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 38 mg de porfirina **3a** que não reagiu e os produtos **14** (quantidade vestigial), **15** ( 20,3 %) e **16** (quantidade vestigial).

Reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub>

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Pd(OAc)<sub>2</sub> foi de 2,2 mg (2% mol, 9,64x10<sup>-6</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 40 mg de porfirina **3a** que não reagiu e os produtos **14** (quantidade vestigial), **15** e **16** com rendimentos de 3,8 e 1,9 %, respectivamente.

Reacção da porfirina **3a** com o diazoacetato de etilo catalisada por Fe(TDCPP)Cl

Procedimento idêntico ao anterior, porém a quantidade de Fe(TDCPP)Cl foi de 4,7 mg (1% mol, 4,82x10<sup>-6</sup> mol). A purificação dos produtos foi também idêntico ao procedimento adoptado para a reacção anterior sendo obtidas 43 mg de porfirina **3a** que não reagiu e os produtos **14** (quantidade vestigial) e **15** com rendimentos de 5,5 %, respectivamente.

***r*-2, *cis*-3, *cis*-2'-clorina **14**: RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm):** 0,92 (t; 3H; *J*= 7,1 Hz; CH<sub>3</sub>); 2,52 (t; 1H; *J*= 8,2 Hz; H<sub>2</sub>); 3,69 (q; 2H; *J*= 7,1 Hz; CH<sub>2</sub>); 4,02 (d; 2H; *J*= 8,2 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 7,99 (d; 2H; βH<sub>7, 18</sub>); 8,28 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,51 (d; 2H; *J*= 4,6 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); : **RMN de <sup>19</sup>F δ:** -160,46- -161,12 (m; 6F; Fo); 162,65- -162,98 (m; 2F; Fo); -175,73- -175,85 (m; 1F; Fp); -176,20- -176,45 (m; 2F; Fp); ; -176,63- -176,90 (m; 1F; Fp); -184,543- -185,15 (m; 5F; Fm); -185,50- -185,98 (m; 3F; Fm); **UV-Vis:** λ<sub>máx</sub> nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 410 (100%) 513 (2,46%) 566 (8,31%) 616 (17,0%); **HRME em ESI:** *m/z* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>15</sub>F<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Zn [M+H]<sup>+</sup> 1123,01671; encontrada 1123,01597.

***r*-2, *cis*-3, *trans*-2'-clorina **15**: RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm):** 1,33 (t; 3H; *J*= 7,1 Hz; CH<sub>3</sub>); 1,47 (t; 1H; *J*= 2,7 Hz; H<sub>2</sub>); 4,31 (q; 2H; *J*= 7,1 Hz; OCH<sub>2</sub>); 4,37 (d; 2H; *J*= 2,7 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 8,32 (d; 2H; *J*= 4,6 Hz; βH<sub>7, 18</sub>); 8,49 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,61 (d; 2H; *J*= 4,6 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); **RMN de <sup>19</sup>F δ:** -160,79- -160,88 (m; 4F; Fo); 160,99- -161,07 (m; 2F; Fo); 162,05- -162,17 (m; 2F; Fo); -175,58 (t; 2F; *J*= 21Hz; Fp); -175,82 (t; 2F; *J*= 21Hz; Fp); -

184,43- -185,37 (m; 2F; *Fm*); -185,19- -185,37 (m; 6F; *Fm*); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em  $\text{CHCl}_3$ : 415 (5,57) 453 (3,06) 516 (3,90) 575 (3,89) 621 (4,88); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{15}\text{F}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1123,01671; encontrada 1123,01616.

**Isobacteriolorina 16: RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm):** 1,29 (t; 3H;  $J=7,2$  Hz;  $\text{CH}_3$  **16a**); 1,30 (t; 3H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_3$  **16b**); 1,44 (d; 2H;  $J=2,6$  Hz;  $\text{H}_2'$  e  $\text{H}_7'$  **16a**); 3,87 (d; 1H;  $J=2,9$  Hz;  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  **16b**); 3,89 (d; 4H;  $J=2,6$  Hz;  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  **16a**); 3,94 (d; 1H;  $J=2,6$  Hz;  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  **16b**); 3,86 (d; 1H;  $J=2,6$  Hz;  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  **16b**); 3,95 (d; 1H;  $J=2,9$  Hz;  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  **16b**); 4,22-4,28 (m; 8H;  $\text{OCH}_2$ ); 7,60 (d; 2H;  $J=4,3$  Hz,  $\beta\text{H}$  **16b**); 7,62 (d; 2H;  $J=4,3$  Hz,  $\beta\text{H}$  **16a**); 7,97 (d; 2H;  $J=4,4$  Hz,  $\beta\text{H}$  **16b**); 7,99 (d; 2H;  $J=4,4$  Hz,  $\beta\text{H}$  **16a**); **RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 14,13 ( $\text{CH}_3$ ); 29,35; 29,68; 30,69; 35,59; 36,70; 37,09; 61,76; 61,82; 65,29; 106,74; 115,68; 123,49; 130,09; 138,95; 143,02; 151,22; 154,81; 166,68; 172,45; 172,58; 216,77 (C=O); **RMN de  $^{19}\text{F}$   $\delta$ :** -161,01- -161,12 (m; 3F;  $\text{Fo}$ ); -161,24- -161,53 (m; 2F;  $\text{Fo}$ ); -161,49- -161,62 (m; 3F;  $\text{Fo}$ ); -162,44- -162,64 (m; 4F;  $\text{Fo}$ ); -163,00- -163,11 (m; 2F;  $\text{Fo}$ ); -174,98 (t; 2F;  $J=21,3$  Hz;  $\text{Fp}$ ); -176,03 (t; 4F;  $J=24,9$  Hz;  $\text{Fp}$ ); -176,38 (t; 2F;  $J=21,3$  Hz;  $\text{Fp}$ ); -182,85- -183,04 (m; 2F;  $\text{Fm}$ ); -184,45- -184,82 (m; 6F;  $\text{Fm}$ ); -185,09 - -185,39 (m; 10F;  $\text{Fm}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 385 (35,3%) 416 (100%) 563 (9,5%) 606 (28,7%); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{52}\text{H}_{21}\text{F}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1209,04567; encontrada 1209,05294.

**Inserção C-H 17: RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm):** 1,22 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_3$ ); 4,16 (q; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{OCH}_2$ ); 4,30 (s; 2H;  $\text{H}_2'$ ); 8,77 (d; 1H;  $J=4,6$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); 8,89 (s; 1H;  $\beta\text{H}_3$ ); 8,92 (d; 1H;  $J=4,6$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); 8,95-8,99 (m; 4H;  $\beta\text{H}$ ); **RMN de  $^{19}\text{F}$   $\delta$ :** -159,33 (d; 1F;  $J=6,7$  Hz;  $\text{Fo}_{5 \text{ ou } 20}$ ); -160,13 (d; 1F;  $J=6,7$  Hz;  $\text{Fo}_{5 \text{ ou } 20}$ ); -160,08 (d; 1F;  $J=6,7$  Hz;  $\text{Fo}_{5 \text{ ou } 20}$ ); -160,17 (d; 1F;  $J=6,7$  Hz;  $\text{Fo}_{5 \text{ ou } 20}$ ); -160,27- -160,41 (m; 4F;  $\text{Fo}_{10 \text{ e } 15}$ ); -174,80 (t; 1F;  $J=21,2$  Hz;  $\text{Fp}_{20}$ ); -175,39- -175,64 (m; 3F;  $\text{Fp}_{5, 10 \text{ e } 15}$ ); -184,54- -184,74 (m; 2F;  $\text{Fm}_{20}$ ); -185,19- -185,34 (m; 6F;  $\text{Fm}_{5, 10 \text{ e } 15}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (log  $\epsilon$ ) em  $\text{CHCl}_3$ : 415 (5,73) 545 (4,39) 579 (3,87) 623 (3,14); **HRME em ESI:**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{15}\text{F}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1123,01671; encontrada 1123,01616.

**Bacterioclorina 18: UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 368 (57,9 %) 410 (100%) 554 (10,4 %) 606 (3,4%) 729 (59,2 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1227$   $[\text{M}+4\text{H}]^+$ .

## 2.5.5. Síntese de derivados glico-porfirínicos reduzidos a partir de $\alpha$ -diazacetatos de hidratos de carbono

### 2.5.5.1. Procedimento Geral

Pesaram-se 50 mg ( $4,82 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **3a** juntamente com 0,95 mg (2 % mol,  $9,63 \times 10^{-6}$  mol) de  $\text{CuCl}$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a  $40^\circ\text{C}$  sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazo éster sacarídeo (10 equivalentes) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observada a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à secura e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo 2:1 a aplicado numa coluna de sílica gel flash. Todas as fracções obtidas foram purificadas por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas com uma mistura de hexano/ acetato de etilo 4:1.

A quantidade de cada diazo éster sacarídeo adicionada na reacção com a porfirina **3a** na presença de  $\text{CuCl}$ , assim como os rendimentos dos produtos obtidos para cada reacção são apresentados na tabela 2.7.

**Tabela 2.7.** Quantidade dos diazo éster **19-22** adicionados que envolveu a reacção da porfirina **3a** na presença de CuCl e rendimentos dos produtos obtidos

	Diazocomposto adicionado	<b>3a</b> recuperada	<i>Cis</i> -clorina <b>a</b>	<i>Trans</i> -clorina <b>b</b>	Isobact. <b>c</b>	Bact. <b>d</b>
<b>19</b>	157 mg 4,78x10 <sup>-4</sup> mol	34,8 mg	-	9,9%	-	-
<b>20</b>	167 mg 4,79x10 <sup>-4</sup> mol	28,3 mg	3,3 %	12,9%	3,9 %	
<b>21</b>	159 mg 4,78x10 <sup>-4</sup> mol	39,2 mg	--	6,6%	--	--
<b>22</b>	159 mg 4,77x10 <sup>-4</sup> mol	32,7 mg	3,7%	8,1%	--	--

- não ocorre formação

-- quantidades vestigiais (apenas detectável por UV-Vis e espectrometria de massa)

***r-2,cis-3,trans-2'*-clorina 19b:** RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm): 1,12 (t; 1H; J= 2,6 Hz; H<sub>2'</sub>); 1,10-1,15 (m; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,24-1,25 (m; 6H; CH<sub>3</sub>); 1,37 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 3,06-3,14 (m; 1H; H<sub>5''</sub>); 3,61-3,62 (m; 1H; H<sub>4''</sub>); 3,77-3,89 (m; 2H; H<sub>6''</sub>); 4,33 (d; 1H; J= 2,6 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,37 (d; 1H; J=3,7 Hz; H<sub>2''</sub>); 4,46 (d; 1H; J= 2,6 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 5,55 (d; 1H; J= 4,6 Hz, H<sub>3''</sub>); 5,60 (d; 1H; J=2,9 Hz; H<sub>1''</sub>); 8,30-8,32 (m; 2H; βH<sub>7, 18</sub>); 8,47 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,61 (t; 2H; J= 4,1 Hz; βH<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:** λ<sub>máx</sub> nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 385 (35,3%) 416 (100%) 563 (9,5%) 606 (28,7%); **EM em MALDI:** : m/z= 1351,2 [M]<sup>+</sup>; m/z= 1336,2 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; m/z= 1048,9 [M-C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

***r-2,cis-3,cis-2'*-clorina 20a:** RMN de <sup>1</sup>H δ (ppm): 1,03 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,08 (s; 3H;CH<sub>3</sub>); 2,88 (t; 1H; J=8,2 Hz; H<sub>2</sub>); 3,79-3,82 (m; 1H; H<sub>4''</sub>); 3,61 (dd; 1H; J= 3,6 Hz e J= 11,9 Hz; H<sub>5''</sub>); 3,52 (d; 1H; J=3,4 Hz; H<sub>3''</sub>); 3,75 (dd; 1H; J= 3,6 Hz e J= 7,06 Hz; H<sub>5''</sub>); 4,10 (d; 1H; J=11,9 Hz; H<sub>6''</sub>); 4,29 (d;1H J=3, 6 Hz; H<sub>2''</sub>); 4,34 (d; 1H; J=11,9 Hz; H<sub>6''</sub>); 4,51 (d; 2H; J=8,2 Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 5,37 (d; 1H; J=3,6Hz; H<sub>1''</sub>); 6,88-6,89 (m; 5H; Ph); 8,28 (d; 2H; J= 4,6 Hz; βH<sub>7, 18</sub>); 8,47 (s; 2H; βH<sub>12, 13</sub>); 8,57-8,58 (m; 2H; βH<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:** λ<sub>máx</sub> nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 397 (18,2%) 419 (100%) 519 (1,3%) 573 (1,3%)

589 (1,4 %) 619 (12,0%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1356,2 [M]^+$ ;  $m/z= 1049,1 [M-C_{16}H_{20}O_6]^+$ .

***r-2,cis-3,trans-2'*-clorina 20b:** **RMN de  $^1H \delta$  (ppm):** 1,19 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,36 (s; 3H;CH<sub>3</sub>); 1,51 (t; 1H;  $J=2,5$  Hz; H<sub>2'</sub>); 3,92 (d; 1H;  $J=3,3$  Hz; H<sub>3''</sub>); 4,29-4,34 (m; 1H; H<sub>4''</sub>); 4,41-4,47 (m; 2H; H<sub>5''</sub>+ H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,53 (d; 1H;  $J=11,7$  Hz; H<sub>6''</sub>); 4,63 (d; 1H;  $J=11,7$  Hz; H<sub>6''</sub>); 4,29 (d;1H  $J=3,8$  Hz; H<sub>2''</sub>); 5,74 (d; 1H;  $J=3,8$ Hz; H<sub>1''</sub>); 7,18-7,27 (m; 5H; Ph); 8,30-8,32 (m; 2H;  $\beta H_{7, 18}$ ); 8,47 (s; 2H;  $\beta H_{12, 13}$ ); 8,61 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta H_{8, 17}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{m\acute{a}x}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 418 (100%) 518 (4,9%) 575 (4,6%) 620 (17,2%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1356,2 [M]^+$ ;  $m/z= 1049,1 [M-C_{16}H_{20}O_6]^+$ .

**Isobacteriolorina 20c:** **RMN de  $^1H \delta$  (ppm):** 0,82-0,92 (m, 12H, CH<sub>3</sub>); 1,47-1,50 (m, 4H, H<sub>2</sub> e H<sub>7</sub>); 3,91-3,98 (m, 10H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>5''</sub>); 4,36-4,42 (m, 4H, H<sub>4''</sub>); 4,45-4,51 (m, 4H, H<sub>3''</sub>); 4,47 (d, 2H,  $J=11,8$  Hz, H<sub>6''</sub>); 4,61-4,63 (m, 4H, H<sub>2''</sub>); 4,67 (d, 2H,  $J=11,8$  Hz, H<sub>6''</sub>); 5,93-5,95 (m; 4H; H<sub>1''</sub>); 7,29-7,33 (m, 10H, Ph); 7,57-7,60 (m, 4H,  $\beta H_{17}$  ou  $\beta H_{13}$ ); 7,96 (d, 2H,  $J= 4,6$  Hz;  $\beta H_{18}$  e  $\beta H_{12}$ ); 7,99 (d, 2H,  $J= 4,6$  Hz;  $\beta H_{18}$  e  $\beta H_{12}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{m\acute{a}x}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 416 (100%) 489 (14,5 %) 565 (20,6 %) 605 (39,4 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1676,3 [M]^+$ ;  $m/z= 1369,1 [M-C_{16}H_{20}O_6]^+$ .

**Bacteriolorina 20d:** **UV-Vis:**  $\lambda_{m\acute{a}x}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 368 (51,1 %) 411 (100%) 513 (0,53 %) 554 (10,6 %) 609 (5,5 %) 727 (47,9 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1676,3 [M]^+$ ;  $m/z= 1369,1 [M-C_{16}H_{20}O_6]^+$ .

***r-2,cis-3,cis-2'*-clorina 21a:** **UV-Vis:**  $\lambda_{m\acute{a}x}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 418 (100%) 521 (2,2%) 574 (2,6%) 585 (2,8 %) 618 (17,1%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1336,1 [M]^+$ ;  $m/z= 1049,9 [M-C_{13}H_{20}O_7]^+$ .

***r-2, cis-3,trans-2'*-clorina 21b:** **RMN de  $^1H \delta$  (ppm):** 1,16 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,27 (m; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,41 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,46 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,55 (t; 1H;  $J= 2,8$  Hz; H<sub>2'</sub>); 3,63 (d; 1H;  $J=12,5$  Hz; H<sub>6''</sub>); 3,84 (d; 1H;  $J=12,5$  Hz; H<sub>6''</sub>); 4,09 (d; 1H;  $J= 8,0$  Hz; H<sub>5''</sub>); 4,23 (d;

1H;  $J= 2,5$  Hz; H<sub>3''</sub>); 4,29 (d; 1H;  $J= 11,7$  Hz; H<sub>1''</sub>); 4,41 (d; 1H;  $J= 11,7$  Hz; H<sub>1''</sub>); 4,49 (d; 2H;  $J=2,8$ Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,56 (dd; 1H;  $J=2,5$  Hz e  $J= 8,0$  Hz; H<sub>4''</sub>); 8,30-8,33 (m; 2H;  $\beta$ H<sub>7, 18</sub>); 8,46 (s; 2H;  $\beta$ H<sub>12, 13</sub>); 8,61 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 418 (100%) 518 (5,7%) 575 (6,0%) 585 (1,7%) 621 (12,5%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1336,1$  [M]<sup>+</sup>;  $m/z= 1049,1$  [M-C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

**Isobacteriolorina 21c:** **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 417 (100%) 491 (3,9%) 529 (4,4%) 564 (8,8 %) 605 (22,6 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1638,3$  [M]<sup>+</sup>;  $m/z= 1349,1$  [M-C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

**Bacteriolorina 21d:** **UV-Vis (ppm):**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 368 (19,9 %) 416 (100%) 563 (8,1 %) 727 (8,25 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1638,3$  [M]<sup>+</sup>;  $m/z= 1349,1$  [M-C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>;  $m/z= 1049,1$  [M-C<sub>26</sub>H<sub>10</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>.

***r-2,cis-3,cis-2'*-clorina 22a:** **RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm):** 1,05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,12 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,48 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,86 (t; 1H;  $J= 8,0$  Hz; H<sub>2'</sub>); 4,12-4,14 (m; 1H; H<sub>5''</sub>); 4,31-4,34 (m; 1H; H<sub>4''</sub>); 4,36-4,38 (m; 1H; H<sub>2''</sub>); 4,44 (d; 1H;  $J= 8,0$  Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,53-4,56 (m; 2H; H<sub>6''</sub>); 4,61 (dd; 1H;  $J= 2,0$  Hz e  $J= 7,8$  Hz; H<sub>3''</sub>); 5,54 (d; 1H;  $J=4,9$  Hz; H<sub>1''</sub>); 8,29 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz,  $\beta$ H<sub>7, 18</sub>); 8,45 (s; 2H;  $\beta$ H<sub>12, 13</sub>); 8,58 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 418 (100%) 519 (3,6%) 572 (3,3%) 585 (3,2 %) 620 (13,2%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1336,1$  [M]<sup>+</sup>;  $m/z= 1049,0$  [M-C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

***r-2, cis-3,trans-2'*-clorina 22b:** **RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm):** 1,28 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,39 (s; 6H; CH<sub>3</sub>); 1,47 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 1,54 (t; 1H;  $J= 2,6$  Hz; H<sub>2'</sub>); 4,05-4,09 (m; 1H; H<sub>5''</sub>); 4,23 (dd, 1H,  $J=1,6$  e  $7,9$  Hz, H<sub>4''</sub>); ); 4,32 (dd, 1H,  $J=2,5$  e  $5,0$  Hz, H<sub>2''</sub>); 4,37-4,39 (m, 2H, H<sub>6''</sub>); 4,45 (d; 1H;  $J= 2,6$  Hz; H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 4,63 (dd; 1H;  $J= 2,5$  Hz e  $J= 7,9$  Hz; H<sub>3''</sub>); 5,45 (d; 1H;  $J=5,0$  Hz; H<sub>1''</sub>); 8,29-8,30 (m; 2H;  $\beta$ H<sub>7, 18</sub>); 8,46 (s; 2H;  $\beta$ H<sub>12, 13</sub>); 8,60 (d; 2H;  $J= 4,6$  Hz;  $\beta$ H<sub>8, 17</sub>); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em CHCl<sub>3</sub>: 418 (100%) 518 (2,4%) 585 (2,6%) 621 (13,3%); **EM em MALDI:**  $m/z= 1336,1$  [M]<sup>+</sup>;  $m/z= 1049,0$  [M-C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

**Isobacteriolorina 22c:** **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 414 (100%) 512 (2,3 %) 583 (2,3 %) 615 (9,1 %); **EM em MALDI:**  $m/z= 1636,2$   $[\text{M}]^+$ ;  $m/z= 1349,1$   $[\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7]^+$ .

**Bacteriolorina 22c:** :  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 365 (51,8 %) 408 (100%) 477 (2,9 %) 511 (4,0 %) 550 (8,5 %) 614 (4,5 %) 728 (45,9 %) **EM em MALDI:**  $m/z= 1636,2$   $[\text{M}]^+$ ;  $m/z= 1349,1$   $[\text{M}-\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7]^+$ .

## 2.5.6. Reacções de *meso*-tetra-arilporfirinas com grupos polares com diazocompostos na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

### 2.5.6.1. Reacção da 5-hidroxifenil-10,15,20 trifenilporfirinatozínco (II) (23a) com o diazoacetato de etilo na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Pesaram-se 75 mg ( $1,10 \times 10^{-4}$  mol) da porfirina **23a** juntamente com 4,8 mg (1 % mol,  $1,10 \times 10^{-5}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 15 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $1,10 \times 10^{-4}$  mol, 114  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. Findo este tempo a mistura reaccional foi evaporada até à *secura* e o resíduo retomado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aplicado numa coluna de sílica gel flash. A primeira fracção recolhida era constituída pelo produto **25** impuro, a segunda fracção pela porfirina de partida que não reagiu (42 mg). A primeira fracção foi purificada por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas primeiro com éter de petróleo com o objectivo de eluir os compostos resultantes da dimerização do diazocomposto, e depois eluídas com uma mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e MeOH (1%). Foi obtido com um rendimento de 52% o produto **25** puro.

**Produto de inserção O-H 25:** RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 1,41 (t; 3H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_3^{4'}$ ); 4,41 (q; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_2^{3'}$ ); 4,92 (s; 2H;  $\text{CH}_2^{1'}$ ); 7,29 (d; 2H;  $J=8,5$  Hz;  $\text{Hm}_5$ ); 7,74-7,78 (m; 9H;  $\text{Hm e p}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,14 (d; 2H;  $J=8,5$  Hz;  $\text{Ho}_5$ ); 8,21-8,24 (m; 6H;  $\text{Ho}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,94-8,96 (m; 8H;  $\beta\text{H}$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 14,30 ( $\text{CH}_3^{4'}$ ); 61,58 ( $\text{CH}_2^{3'}$ ); 65,78 ( $\text{CH}_2^{1'}$ ); 112,82 ( $\text{Cm}_5$ ); 120,58 ( $\text{Cmeso}_5$ ), 121,12 ( $\text{Cmeso}_{10,15,20}$ ); 126,55 ( $\text{Cm e p}$ ); 127,49 ( $\text{C}_{10',15',20'}$ ); 131,98 ( $\text{C}\beta$ ); 134,42 ( $\text{Co}_{10,15,20}$ ); 136,26 ( $\text{Co}_5$ ); 142,79 ( $\text{C}_5$ ); 150,21 ( $\text{C}\alpha$ ); 150,43 ( $\text{C}\alpha$ ); 157,57 ( $\text{Cp}_5$ ); 169,14 ( $\text{C=O}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 424 (100%) 516 (0,6 %) 551 (4,7%); **EM em MALDI**  $m/z=778$  [M] $^+$

### 2.5.6.2. Reacção da 5-(4-aminofenil)10,15,20 trifenilporfirinatozinco (II) (24a) com o diazoacetato de etilo na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Pesaram-se 65,2 mg ( $9,39 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **24a** juntamente com 4,1 mg (1 % mol,  $9,39 \times 10^{-6}$  mol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  num balão de duas tubuladuras de 25 mL. Estes dois sólidos foram dissolvidos em 12 mL de diclorometano seco e esta solução foi mantida em agitação a 40°C sob atmosfera de azoto até completa dissolução. O diazoacetato de etilo (10 equivalentes,  $9,39 \times 10^{-4}$  mol, 98,7  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado gota a gota durante cerca de 6 horas. Foi observado a libertação de azoto. A reacção foi mantida nas mesmas condições de agitação e temperatura durante 1 noite. A purificação da mistura reaccional foi realizada por TLC preparativa em sílica gel 60 eluídas primeiro com éter de petróleo com o objectivo de eluir os compostos resultantes da dimerização do diazocomposto, e depois eluídas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Foi obtido com um rendimento de 24 % o produto **26** puro.

**Produto de inserção N-H 26:** RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 1,39 (t; 63H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_3^{4'}$ ); 4,35 (q; 4H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_2^{3'}$ ); 4,43 (s; 4H;  $\text{CH}_2^{1'}$ ); 6,99 (d; 2H;  $J=8,6$  Hz;  $\text{Hm}_5$ ); 7,73-7,78 (m; 9H;  $\text{Hme p}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,07 (d; 2H;  $J=8,6$  Hz;  $\text{Ho}_5$ ); 8,21-8,24 (m; 6H;  $\text{Ho}_{10,15 \text{ e } 20}$ ); 8,92-8,94 (m; 6H;  $\beta\text{H}$ ); 9,03 (d; 2H;  $J=4,6$  Hz;  $\beta\text{H}$ ); **UV-Vis:**  $\lambda_{\text{máx}}$  nm (int.rel.) em  $\text{CHCl}_3$ : 421 (100%) 550 (3,6%) 592 (0,7 %); **EM em MALDI**  $m/z=863,4$  [M] $^+$



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Manso, C., “Bioquímica Humana”, 2ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1977**;
- <sup>2</sup> [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1930/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1930/)
- <sup>3</sup> Manso, A.; Freire, A.; Azevedo, M., “Introdução à Bioquímica”, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1986**;
- <sup>4</sup> Cavaleiro, J. A. S.; Smith, K. M., *Rev. Port. Quím.*, **1989**, 31,29;
- <sup>5</sup> Pandey, R. K.; Zheng, G., “The Porphyrin Handbook- Applications: Past, Present and Future”, editado por Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Academic Press, New York, **2000**, vol.6;
- <sup>6</sup> Ortega, Y. R.; Toledano, C. A.; Rosales, D. R.; Sandoval A. S.; Vergara, E.G.; Ulloa, R. Z., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 667;
- <sup>7</sup> Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y.; Hayashida, O., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 721;
- <sup>8</sup> Solladié, N.; Hamel, A.; Gross, M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6075;
- <sup>9</sup> Purrello, R.; Gurrieri, S.; Lauceri, R., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190, 683;
- <sup>10</sup> Tian, H. J.; Inoue, K.; Yoza, K.; Ishi-I, T.; Shinkai, S., *Chem. Lett.*, **1998**, 871;
- <sup>11</sup> Carré, V.; Gaud, O.; Sylvain, I.; Bourdon, O.; Spiro, M.; Blais, J.; Granet, R.; Krausz, P.; Guilloton, M., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **1999**, 48, 57;
- <sup>12</sup> Ben Amor, T.; Tronchin, M.; Bortolotto, L.; Verdiglione, R.; Jori, G., *Photochem. Photobiol.*, **1998**, 67, 206;
- <sup>13</sup> Carvalho, C. M. B.; Gomes A. T. P. C.; Fernandes, S. C.; Prata, A. C. B.; Faustino, M. A. F.; Tomé, J. P. C.; Neves, M.G. P.M. S.; Tomé, A. C.; Lin, Z.; Rainho, J. P.; Almeida, M. A.; Cunha, M. A.; Rocha, J.; Cavaleiro, J. A. S., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **2007**, 88, 112;
- <sup>14</sup> Tomé, J. P. C.; Silva, E. M. P.; Pereira, A. M. V.M.; Alonso, C. M. A.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Tavares, S. A. P.; Duarte, R. R.; Caeiro, M. F.; Valdeira, M. L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 4705;
- <sup>15</sup> Milgrom, L. R., “The Colours of Life”, Oxford University Press, Oxford, **1997**;

- 
- <sup>16</sup> Bonnet, R., "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", Gordon and Breach Science Publishers, London, **2000**;
- <sup>17</sup> Moss, G. P., *Pure & Appl. Chem.*, **1987**, 59, 6, 779;
- <sup>18</sup> Scheer, H.; Kats, J. J., "Porphyrins and Metalloporphyrins", editado por Smith, K. M., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, **1975**;
- <sup>19</sup> Cowan, J. A.; "Inorganic Biochemistry: an introduction, 2nd ed.", Wiley-VCH: New York, **1997**;
- <sup>20</sup> Smith, K. M., "Comprehensive Organic Chemistry-The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", editado por Barton, D.; Ollis, W. D., Pergamon Press, Oxford, **1979**;
- <sup>21</sup> Janson, T. R.; Katz, J. J., "The Porphyrins: Physical Chemistry- Part. B", editado por Dolphin, D., Academic Press, New York, **1978**;
- <sup>22</sup> Rothmund, P.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1936**, 58, 625;
- Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmecher J.; Assour, J.; Korsakoff, L., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476;
- <sup>23</sup> Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmecher J.; Assour, J.; Korsakoff, L., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476;
- <sup>24</sup> Lindsey, L. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerattaz, A. M., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827;
- <sup>25</sup> Gonsalves, A. M. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 635;
- <sup>26</sup> Berg, H. V. D., *Chem. Br.*, **1986**, 22;
- <sup>27</sup> [www.photobiology.com](http://www.photobiology.com);
- <sup>28</sup> DeRosa, M. C. ; Crutchley R. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 233, 351;
- <sup>29</sup> <http://pt.wikipedia.org/wiki/Cancro>;
- <sup>30</sup> Sternberg, E. D.; Dolphin, D., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4151;
- <sup>31</sup> Jori, G; Berg, K.; Young, A. R., "The fundamental Bases of Phototherapy", OEMF spa, Milano, **1996**; 1;

- 
- <sup>32</sup> Bonnet, R., *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, 24, 659;
- <sup>33</sup> Bonnett, R., "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, **2000**;
- <sup>34</sup> Jori, G.; Brown, S. B., *Photochem. Photobiol.*, **2004**, 3, 403;
- <sup>35</sup> Jori, G.; Perria, C., "Photodiagnosis and Phototherapeutic Techniques in Medicine", Milano, Documento Editoriale srl., **1995**;
- <sup>36</sup> Tomé, J. P. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C. ; Cavaleiro, J. A. S.; Mendonça, A. F.; Pegado, I. N.; Duarte, R.; Valdeira, M. L., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13 , 3878;
- <sup>37</sup> Gomer, C. J., *Photochem. Photobiol.*, **1991**, 54, 1093;
- <sup>38</sup> Aksenova, A. A.; Sebyakin, Y. L.; Mironov, A. F., *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2003**, 29, 3, 201;
- <sup>39</sup> Song, X.; Miura, M.; Xu, X.; Taylor, K. K.; Majumder, S.A.; Hobbs, J.D.; Cesarano, J.; Shelnut, J. A., *Langmuir*, **1996**, 12, 2019;
- <sup>40</sup> Banfi, S.; Caruso, E.; Buccafurni, L.; Murano, R.; Monti, E.; Gariboldi, M.; Papa, E.; Gramatica, P. , *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3293;
- <sup>41</sup> Henderson, B. W.; Bellnier, D. A.; Greco, W. R.; Sharma, A.; Pandey, R. K.; Vaughan, L. A.; Weishaupt, K. R.; Dougherty, T., *J. Cancer Res.* **1997**, 57, 4000;
- <sup>42</sup> Tomé, J. P. C.; Frade, J. P.; Neves, M. G.P. M. S.; Tomé, A. C.; Valdeira, M. L.; Cavaleiro, J. A.S., "Aplicação de Porfirinas em Formulações Antivirais", INPI, Lisboa, **2001**, patente nº 102572(T);
- <sup>43</sup> Pandey, S. K.; Zheng, X.; Morgan, J.; Missert, J. R.; Liu, T.; Shibata, M.; Bellnier, D. A.; Oseroff, A. R.; Henderson, B. W.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K., *Molecular Pharmaceutics*, 4, 3, 448;
- <sup>44</sup> Silva, A. M. G.; Tome, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondine, A., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 603;
- <sup>45</sup> Zollinger, H; "Diazo Chemistry II- Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds"; VCH Publishers, New York, **1995**;

- 
- <sup>46</sup> Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V. ; Cunha, A.C., *Quim. Nova*, **2001**, 24, 4, 540;
- <sup>47</sup> Doyle, M. P., *Chem. Rev.* ,**1980**, 86, 919;
- <sup>48</sup> Ye, T.; Makervy, A., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091;
- <sup>49</sup> Forbes, D.C.; Barret, E. J.; Lewis, D. L.; Smith, M. C., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9943;
- <sup>50</sup> Evans, D. A.; Brittn, T.C.; Ellman; Dorw, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4011;
- <sup>51</sup> Scriven, E. F. V.; Turnbull, K., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 288;
- <sup>52</sup> March, J., “Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure”; Jonh Wiley & Sons; N. Y. P., **1992**.
- <sup>53</sup> Cleyden, J.;Greeves, N.; Warren, S; Wothers, P., “Organic Chemistry”, Oxford University, New York, **2001**, 1<sup>th</sup> ed;
- <sup>54</sup> Miler B., “Advanced Organic Chemistry-Reactions and Mechanisms”, Pearson Education, Inc., **2004**, 2<sup>nd</sup> ed.;
- <sup>55</sup> Tsuji, J., “Transition Metal Reagents and Catalysts – Innovation in Organic Synthesis”, Jonh Wiley and Sons Inc., **2000**;
- <sup>56</sup> Closs, G. L.; Closs L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4549;
- <sup>57</sup> Merlic, C. A.; Zechmen, A. L., *Synthesis*, **2003**, 8, 1137;
- <sup>58</sup> Kragballe, K.; Pinnamaneni, G.; Desjarlais, L.; Duell, E.A.; Voorhees, J. J., *J. Invest. Dermatol.*, **1986**, 87, 4, 494;
- <sup>59</sup> Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jorgensen, K. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 20, 3044;
- <sup>60</sup> Davies, H. M. L; Nikolai, J., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 23, 4176;
- <sup>61</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J., *Chem. Rev.* , **2003**, 103, 2861;
- <sup>62</sup> Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7181;
- <sup>63</sup> Taber, D. F.; You, K. K., Rheingold, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*; **1996**, 118, 547;

- 
- <sup>64</sup> Miller, D. J.; Moody, C. J., *Tetrahedron*, **1995**, 51,10811;
- <sup>65</sup> Zhang, X.; Ma, M.; Wang, J., *Arkivoc*, **2003**, ii, 84;
- <sup>66</sup> Doyle, M. P.; Phillips, I.M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3155;
- <sup>67</sup> Ancisux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssié, P., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 873;
- <sup>68</sup> Marchand, A. P.; Brockway, N. M., *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 4, 431;
- <sup>69</sup> Li, J.J.; “Name Reaction- A Collection of Detailed Reaction and Mechanisms”, Springer, Michigan, **2001**;
- <sup>70</sup> Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S; Kappe, C.O., *Tetrahedron Lett.* , **2005**, 46, 4723;
- <sup>71</sup> Barata, J. F. B.; Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *Synlett*, **2004**, 1291;
- <sup>72</sup> Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C., *Arkivoc*, **2003**, (xiv), 107;
- <sup>73</sup> Jaquinod, L., “The Porphyrin Handbook – Synthesis and Organic Chemistry”, editado por Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Academic Press, San Diego, **2000**, vol.1;
- <sup>74</sup> Callot, H. J., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 11, 1011;
- <sup>75</sup> Adams, J.; Spero, D.M., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1765;
- <sup>76</sup> Müller, P.; Tohill, S., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1725;
- <sup>77</sup> Davies, H. M. L.; Panaro, S.A., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4871;
- <sup>78</sup> Panico, R.; Powell, W. H.; Richer, J.; “A guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds 1993” – Tradução Portuguesa, Lidel, Lisboa, **2002**;
- <sup>79</sup> Donaldson, W. A. , *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8589;
- <sup>80</sup> (a) Pfaltz, A. “Cyclopropanation and C-H insertion with Cu. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*”; Springer, Berlin, **1999**; Vol. II, 538; (b) Charette, A. B.; Lebel,

---

H. "Cyclopropanation and C-H insertion with metal others than Cu and Rh in Comprehensive Asymmetric Catalysis"; Springer, Berlin, **1999**; Vol. II, 581.

<sup>81</sup> (a) Lebel, H.; Marcoux, J. .F.; Molinaro, C.; Charette, A. B., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 977. (b) Rechavi, D.; Lemaire, M. , *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3467.

<sup>82</sup> Teng, P. F.; Lai T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 837;

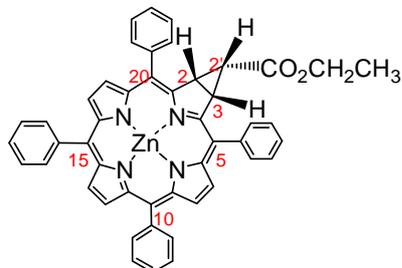
<sup>83</sup> Tagliatesta, P.; Pastorini, A., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 198, 57;

<sup>84</sup> Tagliatesta, P.; Pastorini, A., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2002**, 185, 127;

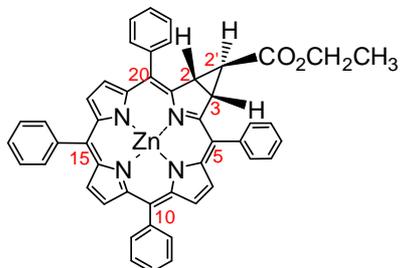
<sup>85</sup> Ferreira, V.F.; Leão, R.A.C.; Silva, F.C.; Pinheiro, S.; Lhosteb P.; Sinou, D., *Tetrahedron: Asymmetry* , **2007**, 18, 1217;

<sup>86</sup> Luguay, R.; Jaquinod, L.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 12, 2757.

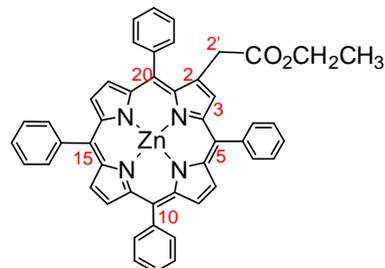
**Estruturas de alguns compostos obtidos nesta dissertação  
(para facilitar a leitura do documento)**



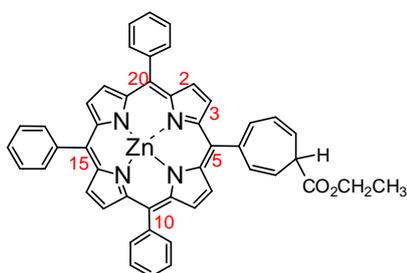
**Clorina 4**



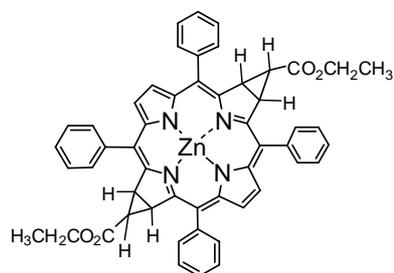
**Clorina 5**



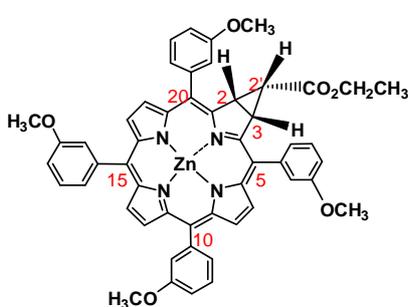
**Inserção C-H 6**



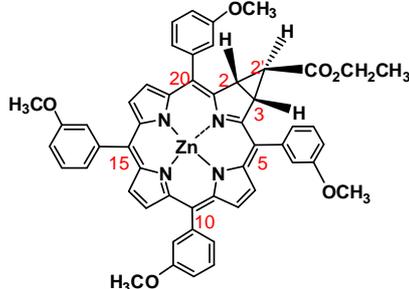
**Expansão de Buchner 7**



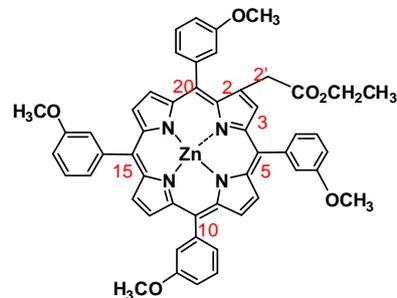
**Bacterioclorina 8**



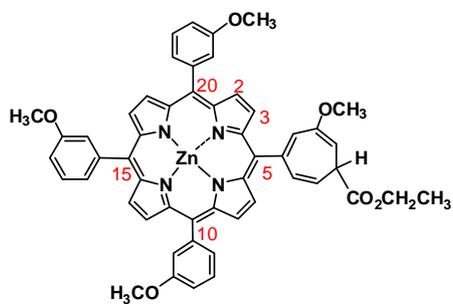
**Clorina 9**



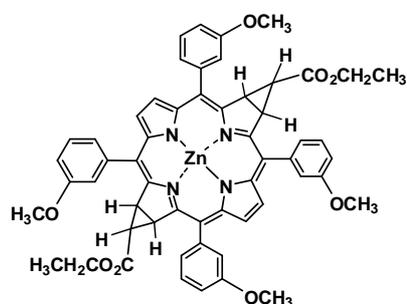
**Clorina 10**



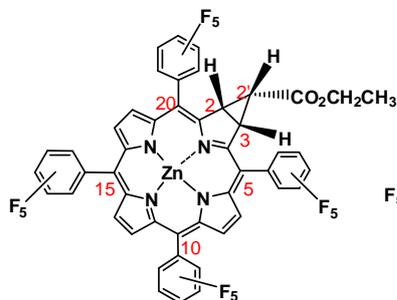
**Inserção C-H 11**



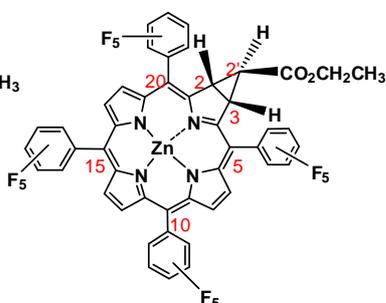
**Expansão de Buchner 12**



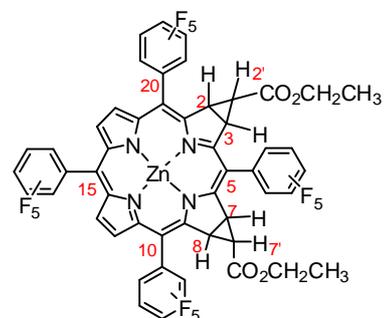
**Bacterioclorina 13**



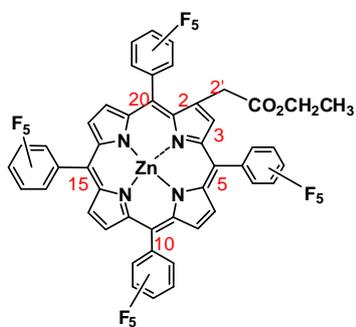
**Clorina 14**



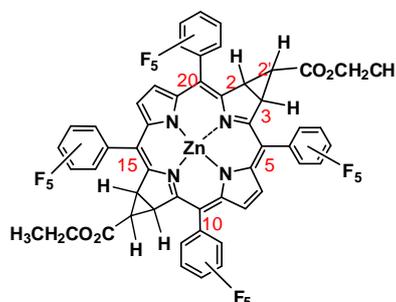
**Clorina 15**



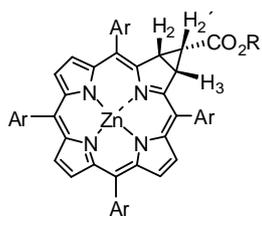
**Isobacterioclorigina 16**



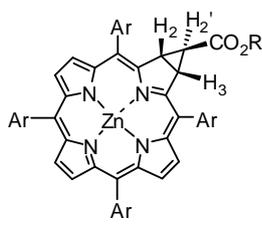
**Inserção C-H 17**



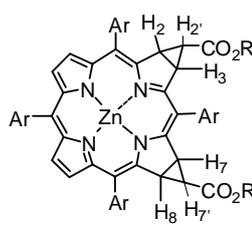
**Bacterioclorigina 18**



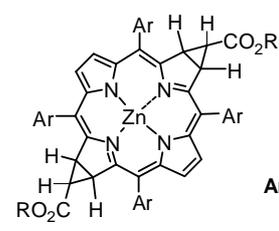
**a**  
*cis-clorina*



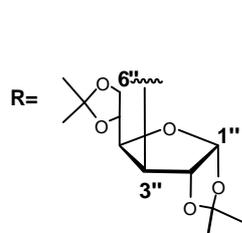
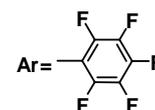
**b**  
*trans-clorina*



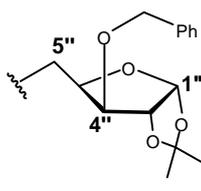
**c**  
*isobacterioclorigina*



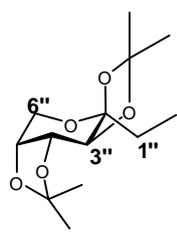
**d**  
*bacterioclorigina*



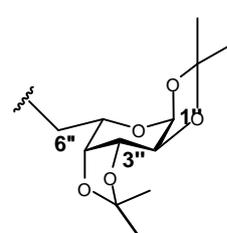
**DAG-19**



**MAXii-20**



**DAF1-21**



**DAGAL-22**