



**A. Filipa Ferreira
Da Silva**

Nitronas: Estudos de síntese e reactividade



**A. Filipa Ferreira
Da Silva**

Nitronas: Estudos de síntese e reactividade

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica Prof. Doutor José A. Silva Cavaleiro, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Joana Filipa Brites Barata, Bolseira de Pós-doutoramento da Universidade de Aveiro

Aos meus pais, irmãs, e avó
Ao Joel

o júri
presidente

Doutor Artur Manuel Soares Silva
Professor catedrático da Universidade de Aveiro

Doutor José A. Silva Cavaleiro
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Ana Margarida Gomes da Silva
Investigadora Auxiliar do Requite – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Doutora Joana Filipa Brites Barata
Bolsista de Pós-doutoramento do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Desejo expressar os meus agradecimentos a todos os que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Cavaleiro desejo agradecer pela orientação desta dissertação e pelos ensinamentos científicos.

Um agradecimento especial, à Joana Barata por ter sido minha co-orientadora, pela sua constante disponibilidade, motivação e pelos conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Graça Neves pelas sugestões e apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Artur Silva pela sua disponibilidade e paciência a qualquer hora do dia, na ajuda na interpretação dos espectros de RMN.

A todo o pessoal dos laboratórios de Química Orgânica pela ajuda sempre que necessária.

À Cláudia, amiga e colega de laboratório agradeço a ajuda, a companhia no laboratório e todas as nossas conversas e ideias sobre a Química Orgânica.

À Dorinha, amiga e colega de casa pela amizade e capacidade de me aturar durante esta fase, pelos momentos de risota que ajudaram a ultrapassar fases menos boas.

À Tixinha e à Cris, amigas de sempre agradeço a grande amizade, o apoio e os momentos de constante alegria e boa disposição que vivenciamos ao longo destes cinco anos.

Aos meus avós, em especial a minha avozinha, pela presença constante na minha vida, pelos sábios ensinamentos que sempre me transmitiu e pelo apoio incondicional desde sempre.

Aos meus Pais, agradeço todo o amor e carinho que sempre demonstraram e que me tornou naquilo que sou hoje.

À minha irmã Rita, obrigado por seres quem és na minha vida.

À minha pequenina Kiki, por ser a estrelinha do dia-a-dia de toda a família...

Ao Joel pelo amor, confiança e por me fazer acreditar em mim.

À Universidade de Aveiro e ao Departamento de Química o meu reconhecimento por me terem proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

palavras-chave

Porfirinas, corróis, nitronas, ciclo-adição 1,3-dipolar

resumo

O trabalho descrito nesta dissertação foi desenvolvido tendo como objectivo a funcionalização de porfirinas e corróis através de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar envolvendo diferentes dipolarófilos.

Neste trabalho, desenvolveu-se um estudo de tentativa de optimização da reacção de cicloadição 1,3-dipolar com nitronas em que porfirinas são utilizadas como dipolarófilo.

Foram também estudadas reacções em que derivados porfirínicos e corrólicos são utilizados como precursores de 1,3-dipolos, mais especificamente, nitronas, em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, com vários dipolarófilos, acetilenodicarboxilato de dimetilo, fumarato de dimetilo, propiolato de etilo. Tais reacções permitiram no caso das porfirinas, a introdução de anéis isoxazolidina e isoxazolina na posição β -pirrólica. No caso dos corróis, apenas a reacção com o fumarato de dimetilo levou à formação de um cicloaducto contendo um anel isoxazolidina.

A estrutura dos compostos sintetizados foi estabelecida com recurso a técnicas espectroscópicas actuais, nomeadamente ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) e espectrometria de massa em MALDI e UV-Vis.

keywords

Porphyrins, corroles, nitrones, 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

abstract

The research work described in this dissertation was focused on the porphyrin and corrole functionalization through 1,3-dipolar cycloaddition reactions involving different dipolarophiles.

In this work were developed an attempted to optimize the 1,3-cycloaddition reaction with nitrones, where porphyrin were used as dipolarophile.

Were also study the reactions in which the porphyrinic and corrolic derivatives were used as dipolar species, more specifically, nitrones, in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with several dipolarophiles, dimethyl acetylenedicarboxylate, dimethyl fumarate, ethyl propiolate. In the case of porphyrins, such reactions allowed the introduction of isoxazolidine and isoxalidine rings in the β -pyrrolic position. In the case of corroles, only the reaction with dimethyl fumarate led to the formation of isoxalidine ring.

The structural analysis of the synthesized compounds was made by using several spectroscopic methods mainly nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC), mass spectrometry and UV-Visible.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	iii
Preâmbulo.....	v
CAPÍTULO 1.....	1
1. Introdução.....	1
1.1 Macrociclos Tetrapirrólicos-Ocorrência Natural.....	1
1.2 Nomenclatura dos macrociclos tetrapirrólicos.....	3
1.3 Características e propriedades físicas e químicas.....	4
1.4 Reactividade dos macrociclos tetrapirrólicos.....	8
1.5 Métodos de síntese.....	9
1.6 Aplicações.....	15
Bibliografia.....	19
CAPÍTULO 2.....	23
2. Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.....	25
2.1 Reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de porfirinas com <i>N</i> -metilnitrona.....	31
2.2 Derivados porfirínicos como precursores de nitronas.....	32
2.2.1 Síntese da nitrona porfirínica.....	33
2.2.2 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona porfirínica com diferentes dipolarófilos.....	37
2.2.2.1 Reacção com acetilnodicarboxilato de dimetilo.....	38
2.2.2.2 Reacção com o fumarato de dimetilo.....	41
2.2.2.3 Reacção com o propiolato de etilo.....	45
2.2.4 Reacção com outros dipolarófilos.....	53
2.3 Derivados corrólicos como precursores de nitronas.....	55
2.3.1 Síntese da nitrona corrólica.....	56
2.3.2 Reacções de ciclo-adição da nitrona corrólica com diferentes dipolarófilos.....	60
2.3.2.1 Reacção com o acetilnodicarboxilato de dimetilo.....	61
2.3.2.2 Reacção com o fumarato de dimetilo.....	65
2.3.2.3 Reacção com o propiolato de etilo.....	68
2.4 Conclusão.....	70

CAPÍTULO 3.....	73
3 Parte experimental.....	75
3.1 Reagentes, solventes e equipamento.....	75
3.2 Síntese dos macrociclos de partida	76
3.2.1 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina.....	76
3.2.2 Síntese da 5,10,15,20-Tetrafenilporfirinato cobre(II).....	76
3.2.3 Síntese de (2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina)	76
3.2.4 Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol	77
3.2.5 Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)	77
3.2.6 Síntese de 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina).....	78
3.3 Síntese das nitronas	79
3.3.1 Síntese da nitrona porfirínica	79
3.3.2 Síntese da nitrona corrólica.....	80
3.4 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona porfirínica com diferentes dipolarófilos.....	81
3.4.1 Reacção com o acetilenodicarboxilato de dimetilo	81
3.1.1 Reacção com o fumarato de dimetilo.....	82
3.1.2 Reacção com o propiolato de etilo.....	82
3.5 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona corrólica com diferentes dipolarófilos... ..	83
3.5.1 Reacção com o acetilenodicarboxilato de dimetilo	84
3.5.2 Reacção com o fumarato de dimetilo.....	85
3.5.3 Reacção com o propiolato de etilo.....	85
Bibliografia	87

Abreviaturas

Ar	arilo
d	duplete
dd	duplo duplete
DDQ	5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
HMBC	correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em
HOMO	orbital molecular ocupada de elevada energia
HRMS-ESI	espectrometria de massa de alta resolução em ESI
HSQC	correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	constante de acoplamento
LUMO	orbital molecular ocupada de mais baixa energia
m	multiplete
M^+	ião molecular
MALDI-MS	espectrometria de massa em MALDI
Me	metilo
MW	microondas
<i>m/z</i>	razão massa/carga
NOESY	correlação espectroscópica bidimensional de efeito nuclear de Overhauser
PDT	terapia fotodinâmica
ppm	partes por milhão
<i>R_f</i>	factor de retenção
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de protão
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	tetrametilsilano
UV-Vis	espectroscopia de ultravioleta-visível
TPFFC	5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol
TPP	<i>meso</i> -tetrafenilporfirina
TPPF	<i>meso</i> -Tetraquis(pentafluorofenil)porfirina
GaTPFFC	5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)
UV/Vis	ultravioleta/visível
δ	desvio químico em ppm

PREÂMBULO

Os macrociclos tetrapirrólicos como as porfirinas, corróis, são compostos que ocorrem na natureza, tanto no reino animal como no vegetal, e que participam em funções vitais importantes, como a respiração e a fotossíntese. As potencialidades deste tipo de compostos foram já demonstradas em várias áreas científicas. Assim torna-se importante o desenvolvimento de estratégias de funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos que visem a obtenção de novos derivados com potencial aplicação nas mais diversas áreas.

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar têm-se revelado uma ferramenta útil para a funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos. Nestas reacções, os macrociclos tetrapirrólicos podem participar como dipolarófilos ou como precursores de 1,3-dipolos do tipo nitrona, ileto de azometino, por exemplo.

Neste trabalho serão exploradas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar nas quais, porfirinas e corróis participam como 1,3-dipolo do tipo nitrona em reacções com diferentes dipolarófilos, tendo em vista a obtenção de derivados contendo anéis isoxazolidina e isoxazolina.

CAPÍTULO 1

MACROCICLOS TETRAPIRRÓLICOS

1. INTRODUÇÃO

1.1 Macrociclos Tetrapirrólicos-Ocorrência Natural

Desde os tempos primórdios da sua existência o Homem procura com constante e inesgotável curiosidade respostas para perguntas consideradas mais ou menos banais. Perguntas como porque é que a erva é verde ou porque é que o sangue é vermelho e não de outra cor, constituem exemplos de verdadeiro desejo de saber.

As respostas para tais inquietações começaram a ser reveladas quando em pleno século XVII, com a ajuda do microscópio, os anatomistas demonstraram que o sangue é um tecido no sentido anatómico da palavra, constituído por uma parte fluída, o plasma, e por partículas extremamente pequenas, os corpúsculos. Determinar a composição destes componentes, bem como a sua função em processos vitais tornou-se tarefa de químicos e fisiologistas. Foi assim descoberto que o vermelho associado às partículas, é devido a grupo prostético heme (Figura 1.1 a), que é parte constituinte da hemoglobina e da mioglobina.¹ Enquanto a hemoglobina transporta o oxigénio molecular da sua fonte no organismo para o local onde é necessário, a mioglobina é responsável pelo seu armazenamento nos músculos.

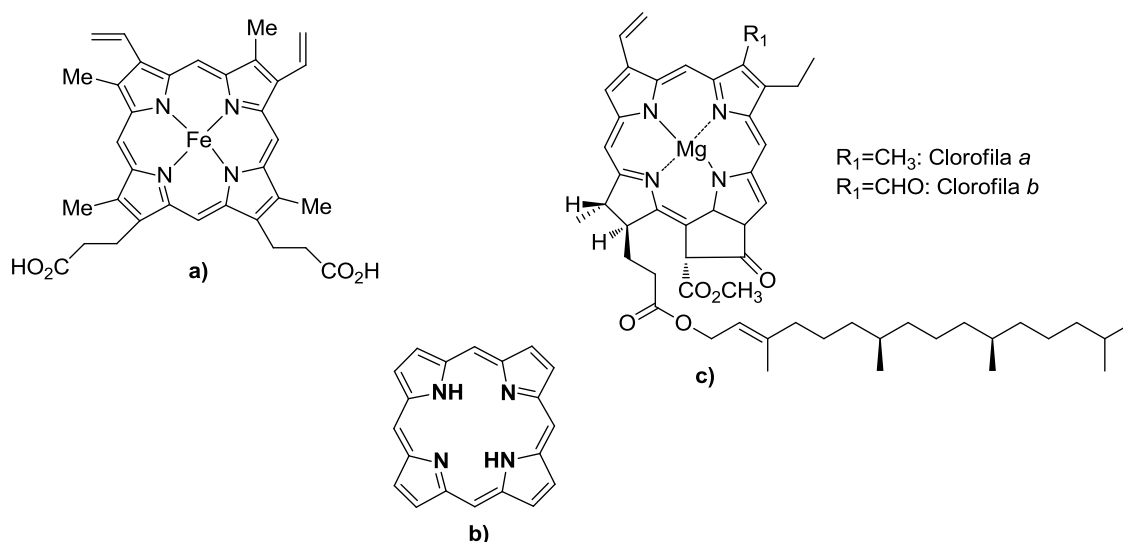


Figura 1.1 Estrutura do grupo heme (a), das clorofilas a e b (b) e do núcleo porfirínico

Muitas dúvidas prevaleceram por um longo período quanto à estrutura do grupo heme, até que foi descoberto, através de procedimentos químicos, que este grupo podia ser convertido num composto sem ferro, a cujo núcleo chamaram porfirina (figura 1.1 b). Para além de ter identificado a composição química do grupo heme, Hans Fisher sintetizou-o a partir dos seus constituintes mais simples.

Contudo, os seus trabalhos não se limitaram aos pigmentos vermelhos presentes no sangue. Fischer correlacionou a estrutura do grupo heme com a estrutura dos pigmentos das plantas verdes responsáveis pela fotossíntese, as clorofilas (Figura 1.1 c), e demonstrou que tais pigmentos possuem o mesmo esqueleto base que as porfirinas, um macrociclo 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 1930.²

Existem ainda outros compostos de elevada importância biológica que possuem na sua estrutura sistemas tetrapirrólicos, como é o caso dos citocromos, que participam na transferência de electrões, biossíntese de esteróides e em mecanismos de destoxificação¹, e da vitamina B12, cuja deficiência surge associada à anemia perniciosa. Esta doença foi pela primeira vez descrita em 1821 e caracterizava-se pelo facto de o paciente possuir glóbulos vermelhos em baixa quantidade e com formas variáveis.^{3,4} Estudos realizados por George Whipple, George Minot e William Murphy demonstraram que a ingestão de determinados alimentos, principalmente fígado, tinham uma influência positiva sobre os pacientes que sofriam desta doença. Tais descobertas acerca da “terapia do fígado” em casos de anemia, concedeu aos mesmos autores o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 1934. A “terapia do fígado” veio a colocar a hipótese de que talvez a ausência de determinada substância no fígado fosse um requisito necessário para a produção satisfatória de glóbulos vermelhos.³⁻⁵

Em 1948, Folker e colaboradores ⁶ conseguiram isolar a partir de um extracto de fígado um composto cristalino vermelho, o qual veio a ser designado por vitamina B₁₂ (Figura 1.2). Em 1956, a sua estrutura foi elucidada por Dorothy Crowfoot-Hodgkins através de estudos por difracção de Raio X, tendo em 1964 recebido o Prémio Nobel da Química.⁷

Através destes estudos foi identificado pela primeira vez um novo macrociclo complexado com cobalto, que foi designado por corrina.⁶⁻⁹

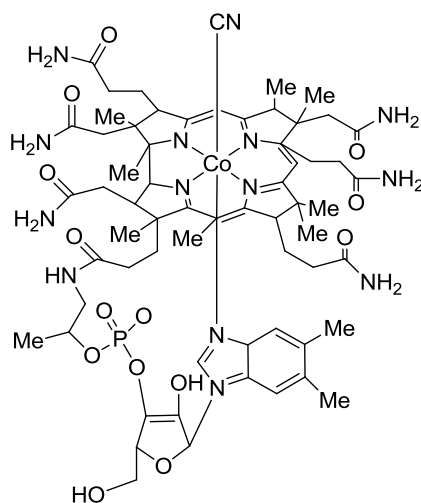


Figura 1.2 Estrutura da vitamina B₁₂

Em 1960, Johnson e Price¹⁰ ao tentarem desenvolver métodos sintéticos para a preparação de corrinas, descobriram um método relativamente simples para a preparação de vários derivados metálicos de um macrociclo contendo onze ligações duplas. Por sugestão do editor da revista onde publicaram estes resultados esse macrociclo foi denominado de corrol (Figura 1.3 - estrutura **d**)).

Em 1965, Johnson e Kay¹¹ corrigiram a primeira estrutura sugerida e indicaram o termo corrol para designar a estrutura **e**), que contém dez ligações duplas (Figura 1.3).

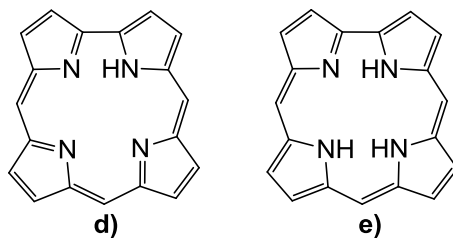


Figura 1.3 Estruturas propostas para o macrociclo corrólico por Johnson e Price (1960) e por Johnson e Kay (1965).

1.2 Nomenclatura dos macrociclos tetrapirrólicos

Os macrociclos tetrapirrólicos acolhem uma vasta classe de compostos, cujo núcleo base é constituído por quatro anéis pirrólicos, unidos entre si por quatro ligações metínicas, no caso das porfirinas, e três ligações metínicas e uma ligação directa, no caso dos corróis. Os quatro átomos de carbono que formam as ligações metínicas são designados por posições *meso*, enquanto que os carbonos dos anéis pirrólicos são designadas por posições β -pirrólicas.

Actualmente, existem dois sistemas de nomenclatura passíveis de serem aplicados no macrociclo porfirínico (Figura 1.4), o sistema proposto por Hans Fischer, e mais recentemente, o proposto pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). No sistema proposto pela escola de Fischer os carbonos externos dos anéis pirrólicos são numerados de 1 a 8, e as posições *meso* são designadas pelas letras gregas, alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ) Na nomenclatura recomendada pela IUPAC todos os átomos de carbono e azoto que fazem parte da macrociclo porfirínico são numerados de 1 a 24.¹²

A nomenclatura dos macrociclos corrólicos é análoga ao sistema de nomenclatura das porfirinas, no entanto, embora a posição 20 seja inexistente, os átomos de azoto internos mantêm-se numerados de 21 a 24.¹³

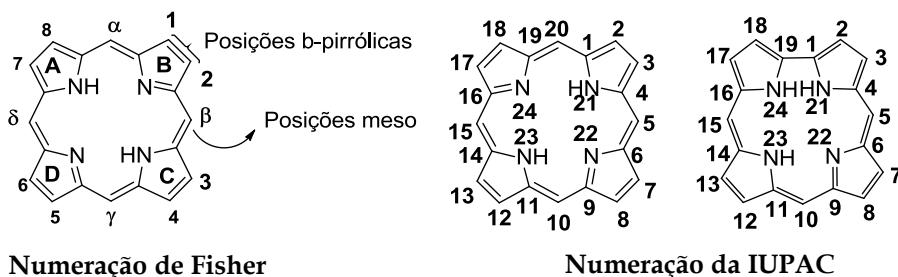
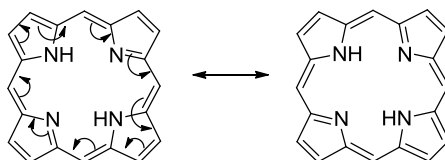


Figura 1.4 Numeração do macrociclo porfirínico segundo Fischer e IUPAC, e macrociclo corrólico segundo a IUPAC

1.3 Características e propriedades físicas e químicas

O macrociclo porfirínico apresenta um sistema aromático com vinte e dois electrões Π , dos quais apenas dezoito estão em situação de se deslocalizarem cumprindo a lei de Hückel ($4n+2$ electrões Π) para a aromaticidade (Esquema 1.1). Deste modo, a porfirina pode perder uma ou duas ligações duplas mantendo o seu carácter aromático.



Esquema 1.1

Quando a porfirina perde uma ligação dupla gera um novo composto com dois centros sp^3 num dos anéis pirrólicos, as clorinas (figura 1.5 f). Por sua vez, quando perde duas ligações duplas geram as bacterioclorinas (figura 1.5 g), assim como isobacterioclorinas (figura 1.5 h), definidas estruturalmente pela presença de dois anéis pirrólicos com dois centros sp^3 . Nas bacterioclorinas estes centros apresentam-se em posições opostas, enquanto nas isobacterioclorina encontram-se em posições adjacentes.

É importante realçar que as clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas são anéis aromáticos aonde permanecem os dezoito electrões Π conjugados.¹⁴

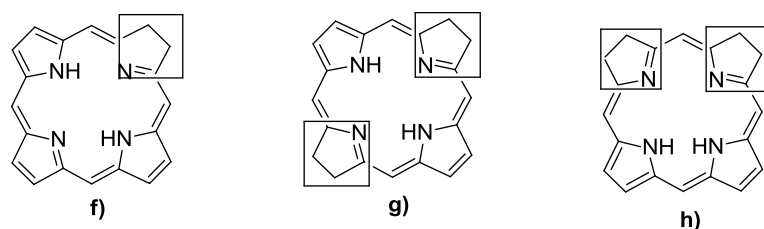
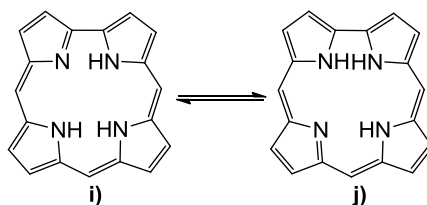


Figura 1.5 Estrutura da clorina, bacterioclorina, isobacterioclorina

Os corróis são macrociclos tetrapirrólicos que podem ser considerados intermediários entre as corrinas e as porfirinas. O núcleo corrólico contém uma ligação directa entre duas unidades pirrol, idêntica à estrutura da corrina, e mantém o sistema aromático de 18 electrões Π como a porfirinas, ou seja, apenas nove das dez ligações duplas existentes no macrociclo contribuem para o carácter aromático.¹³

De acordo com os estudos realizados por Dyke *et al.*, o átomo de azoto imino na estrutura corrólica está localizado preferencialmente na posição 22. No entanto, em 1997, Ghosh e Jynge realizaram um estudo teórico que sugeriu a existência dos dois tautómeros i e j (Esquema 1.2), e permitiu concluir que não existe uma diferença significativa entre eles. Para além disso, as ligações por pontes de hidrogénio no interior do macrociclo sugerem que o tautomerismo N-H devera ser extremamente fácil e rápido. Neste trabalho, utilizar-se-á a estrutura j) como estrutura representativa do macrociclo corrólico.¹³



Esquema1.2

À semelhança do que acontece com as porfirinas, também os corróis podem originar compostos afins em vários estados de oxidação.¹³

Os macrociclos tetrapirrólicos são caracterizados pela sua intensa coloração e por isso apresentam bandas típicas de absorção na zona do visível do espectro electromagnético. O espectro de absorção das porfirinas apresenta uma banda de forte intensidade na região entre 390 e 420 nm, designada de banda Soret e quatro bandas satélite menos intensas, na região dos 450-750 nm, designadas por bandas Q. A banda Soret reflecte a presença dos dezoito electrões π deslocalizados, responsáveis pelo carácter aromático deste tipo de compostos. É assim, a banda de maior intensidade nos espectros de visível quer de compostos de tipo porfirina, quer de compostos do tipo clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina.

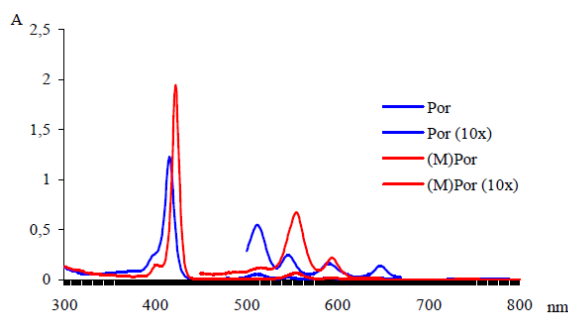


Figura 1.6 Espectro de UV-vis de uma porfirina (linha azul) e do respectivo complexo metálico (linha vermelha), mostrando a zona das bandas Q ampliada

No entanto quando o anel sofre abertura ou a conjugação é interrompida a banda Soret desaparece.^{14,15} A posição e número de bandas que cada composto porfirínico apresenta são dependentes da natureza do macrociclo e dos grupos substituintes que se encontram nas posições periféricas do macrociclo, bem como, pelo metal que possuem.¹⁵ Desta forma, a complexação do anel geralmente aumenta a intensidade da Soret e reduz as bandas Q para duas (Figura 1.6). Os substituintes sacadores de electrões também influenciam a posição das bandas, deslocando-as para maiores comprimentos de onda.¹⁵

A semelhança entre os macrociclos do tipo corrol e os macrociclos porfirínicos faz com que os seus espectros de absorção sejam semelhantes. Os corróis também apresentam uma banda intensa na região dos 400-440 nm e bandas de absorção entre 500-700 nm que são identificadas, tal como nas porfirinas, por bandas Soret e Q, respectivamente.^{13, 16, 17} No entanto, os seus espectros de absorção, nomeadamente dos *meso*-triarilcorróis, exibem duas diferenças

importantes em relação aos espectros de absorção das porfirinas: ocorre uma maior variação nas bandas ópticas dos corróis com a substituição dos grupos fenilo do que nas porfirinas correspondentes e a posição das bandas de absorção dos corróis são bastante dependentes do tipo de solvente usado, em contraste com os pequenos desvios observados nas porfirinas correspondentes. Em solventes polares, esta dependência é justificada, pela ocorrência de interações por ponte de hidrogénio internas entre os grupos NH e o solvente.¹⁷

A aromaticidade dos macrociclos tetrapirrólicos é também, evidenciada por espectroscopia RMN. Macrociclos do tipo porfirina e corrol apresentam um sinal, correspondente à ressonância dos prótons que se encontram no interior do respectivo anel, que surge a campos mais altos (δ entre -2 e -3 ppm) do que o dos prótons do tetrametilsilano (TMS), enquanto os sinais dos prótons *meso* e β -pirrólicos surgem a campos mais baixos (δ entre 7 e 9 ppm). Isto deve-se ao facto da deslocalização electrónica do macrociclo provocar forte protecção no interior do anel e uma desprotecção no exterior deste.^{15,17}

Embora a estrutura do macrociclo do tipo corrol não seja completamente planar, devido a aproximação dos grupos NH dos pirróis da ligação directa, o espectro de RMN ¹H dos corróis evidencia um macrociclo com uma simetria C₂, ou seja, as partes [A-B] e [C-D] são magnética e quimicamente equivalentes, devido a troca rápida dos prótons entre os anéis B e C (figura 1.7).¹⁷

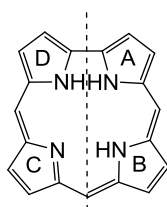
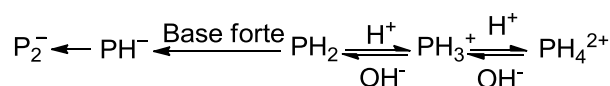


Figura 1.7 Estrutura do macrociclo corrólico evidenciando a simetria C₂

Como já foi anteriormente referido, os macrociclos tetrapirrólicos são compostos aromáticos e por isso sofrem transformações típicas destes últimos.¹⁸ Estas podem ocorrer na cavidade interior ou na periferia do anel. As transformações na cavidade interior dos macrociclos tetrapirrólicos são em grande parte promovidas pelos átomos de azoto das unidades pirrólicas, os quais podem coordenar uma grande variedade de metais. A formação de complexos metálicos é muito importante porque permite a protecção dos átomos de azoto internos face ao ataque de espécies electrofílicas e ao uso de ácidos e bases fortes. A reactividade das posições periféricas do anel vê-se também afectada pela complexação do macrociclo.

No caso específico dos macrociclos porfirínicos, os átomos de azoto na presença de bases fortes, como alcóxidos, originam dianiões. Por outro lado, em meio ácido, são facilmente protonados, dando origem a espécies mono e dicatiónicas (Esquema 1.3).

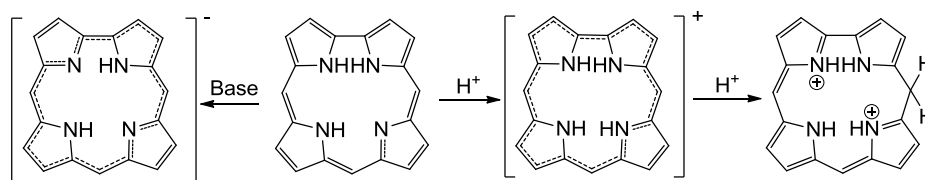


Esquema 1.3

Complexos como os de magnésio (II) e zinco (II), isto é, complexos com iões de baixa electronegatividade, tornam o macrociclo porfirínico mais rico em electrões, induzindo uma carga negativa mais elevada na periferia deste e, como tal, são considerados “ideais” para reacções com oxidantes e electrófilos. No entanto, estes complexos são muito lábeis em meio ácido. Desta forma, em reacções que utilizam condições reaccionais acídicas, como a formilação e a nitração, opta-se pela utilização de complexos mais estáveis como os de níquel (II) ou cobre (II). Por outro lado, complexos de Fe (III) e Sn(IV), isto é, sistemas complexados com iões de elevada electronegatividade, são mais indicados para reacções com nucleófilos e de redução.^{14,15}

As posições *meso* apresentam uma maior dependência de reactividade consoante o tipo de metal presente na cavidade do macrociclo. Este efeito pode ser controlado pela escolha do metal a introduzir no núcleo porfirínico. Assim, complexos com iões de baixa electronegatividade como o magnésio (II) e o zinco (II), tornam o macrociclo mais rico em electrões e por isso induzem uma electronegatividade crescente na periferia do anel, tornando as posições *meso* mais susceptível para reacções com electrófilos e oxidantes.¹⁸ Por outro lado, metais com elevada electronegatividade, como o estanho (IV) tendem a desactivar as posições *meso* e a activar as β -pirrólicas para ataques electrofílicos e, por isso são mais indicados para reacções com nucleófilos e redutores. 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 β -pirrólicas.¹⁸

Os corróis quando tratados com soluções básicas diluídas originam derivados monoaniónicos (a perda de um dos átomos de hidrogénio do interior do anel diminui a tensão estérea), que mantém o seu carácter aromático, enquanto por tratamento com ácido fraco originam derivados monoprotónados, espécies também aromáticas. No entanto, o tratamento com ácido sulfúrico concentrado resulta no desaparecimento da banda Soret, pois ocorre a interrupção do sistema π aromático conjugado em virtude da formação de uma espécie dicatiónica (Esquema 1.4).^{19,20}



Esquema 1.4

Devido ao facto de possuírem três NH, os corróis na sua forma protonada actuam como ligandos trianiónicos, sendo a sua cavidade interna menor que a da porfirina, conseguindo estabilizar iões metálicos com menor raio iónico e com um estado de oxidação mais elevado. Geralmente, o número de oxidação mais estável nos metalocorróis é o estado de oxidação três. Existem várias publicações que reportam a preparação de metalocorróis com metais em diferentes estados de oxidação, nomeadamente, Fe(III) e Fe(IV), Co(III), Co(IV) e Co(V), Mn(III),

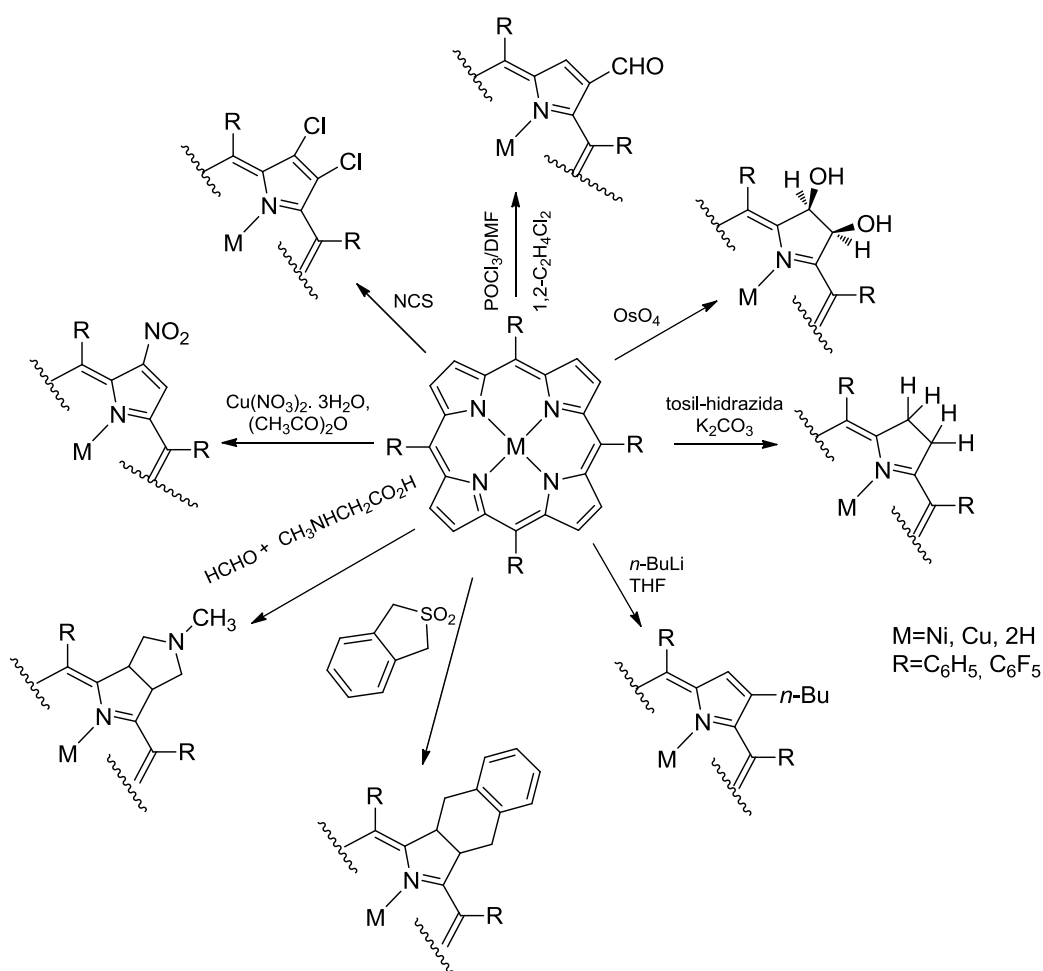
Mn(IV) e Mn(V), Cr(V), Ru(III), Rh(III), As(III) e As(V), Sb(III) e Sb(IV), Bi(III) e Bi(IV), Ge(IV), Sn(IV), P(V), Ni(III), Cu(III), e Ga(III).¹⁸ Segundo os cálculos efectuados pela Teoria da Funcional (DFT), o ião gálio no estado de oxidação três, Ga(III), é o ião metálico que melhor se encaixa na cavidade interna do corrol,²⁰ sendo considerado o protótipo de metalocorróis, assim como o 5,10,15,20-tetrafenilporfirinatozínco(II), Zn(II)TPP, é a metaloporfirina modelo.²¹

O método sintético para a formação de metalocorróis envolve a metalacção directa do corrol, a partir de sais metálicos divalentes.

1.4 Reactividade dos macrociclos tetrapirrólicos

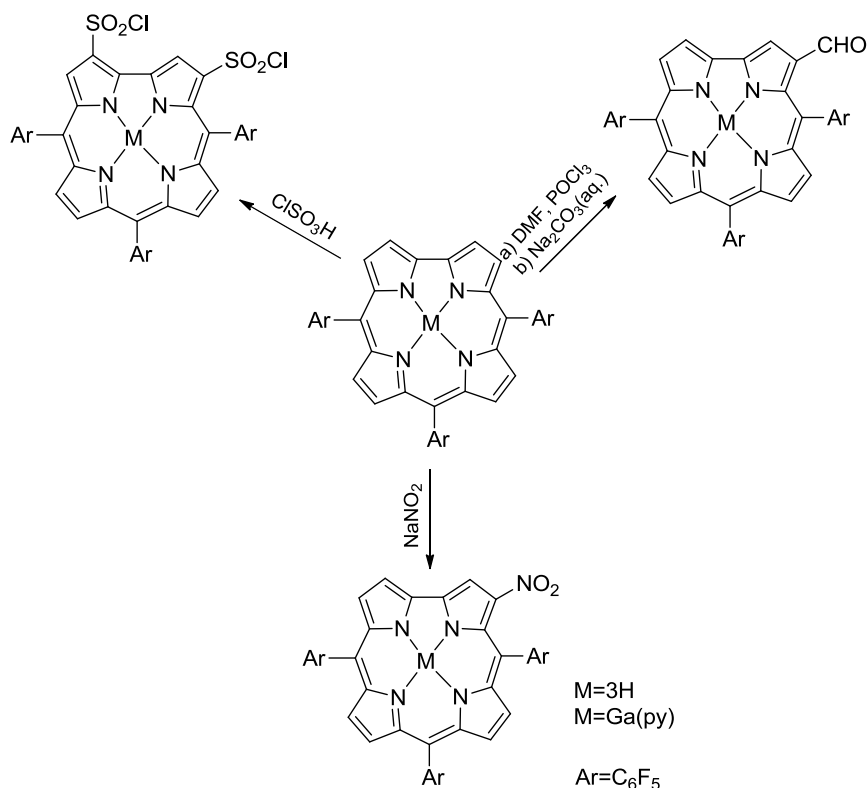
Reactividade de *meso*-tetraarilporfirinas

No que diz respeito às reacções na periferia do anel porfirínico, tem-se como reacções características as reacções de substituição electrofílica, típicas de compostos aromáticos. Exemplos destas reacções são as reacções de formilação,²² nitração,²³ cloração²⁴. Para além das reacções de substituição electrofílica, o macrociclo porfirínico pode ainda participar em reacções de ciclo-adicção,²⁵ reacções de substituição nucleofílica,²⁶ reacções de oxidação²⁷ e redução²⁸.



Esquema 1.5 Esquema geral representativo da reactividade de porfirinas na posição β -pirrólica

À semelhança dos macrociclos porfirínicos, também os macrociclos corróicos apresentam reacções de substituição electrofílica, como por exemplo, bromação,²⁹ clorossulfonação,³⁰ nitração³¹ e formilação³² (Esquema 1.6). Para além das reacções de substituição electrofílica, o macrociclo corróico pode ainda participar em reacções de cicloadição.³³ As reacções de cicloadição 1,3-dipolar serão discutidas no capítulo seguinte.



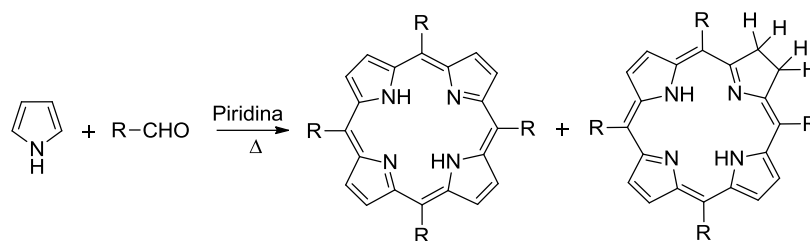
Esquema 1.6 Esquema geral representativo da reactividade de corróis nas posições β -pirrólicas

1.5 Métodos de síntese

Métodos de Síntese de *meso*-tetrarilporfirinas

Existe uma grande variedade de rotas de síntese de macrociclos tetrapirrólicos. No entanto, apenas irá ser apresentada a evolução das rotas de síntese para a preparação da *meso*-tetrafenilporfirina, composto usado como ponto de partida neste trabalho.

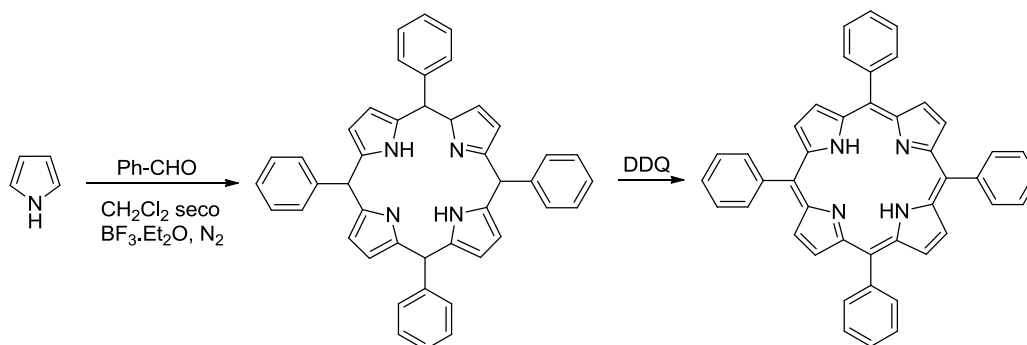
A síntese de *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) foi pela primeira vez efectuada por Rothmund em 1935. O método consistia no aquecimento de pirrol com benzaldeído, em piridina, a 220°C durante 48 horas e em condições anaeróbias. Os rendimentos obtidos eram muito baixos, geralmente inferiores a 5% e normalmente as porfirinas vinham contaminadas com a respectiva clorina (Esquema 1.7).³⁴



Esquema 1.7

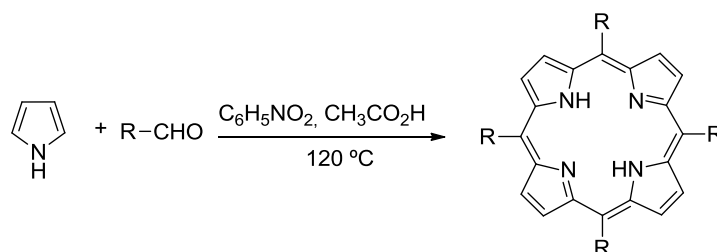
Nos anos 60, Adler, Longo e Shergalis ³⁵ impulsionaram a síntese de porfirinas *meso*-substituídas, a partir da tetramerização equimolar de pirrol e aldeído. Ao realizarem a condensação de benzaldeído e pirrol em solventes ácidos em refluxo e na presença de ar, obtiveram a TPP com rendimentos entre os 30-40%. No entanto este novo método apresentava os mesmos inconvenientes da síntese de Rothmund, a contaminação com a correspondente clorina. A solução encontrada para solucionar tal problema consistiu no posterior tratamento da mistura reaccional com quinonas, as quais oxidavam a clorina à porfirina.

Entre 1979 e 1986, Lindsey ³⁶ desenvolveu uma nova estratégia para a síntese de porfirinas *meso*-substituídas. O processo baseava-se na formação do porfirinogénio por condensação de pirrol e aldeídos aromáticos numa solução diluída de clorofórmio, à temperatura ambiente, na presença de TFA ou $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, seguindo-se a sua oxidação, à temperatura ambiente, por adição de DDQ ou *p*-cloranil (Esquema 1.8). A porfirina esperada foi obtida com um rendimento, dependendo dos substituintes, na ordem dos 30-35%.

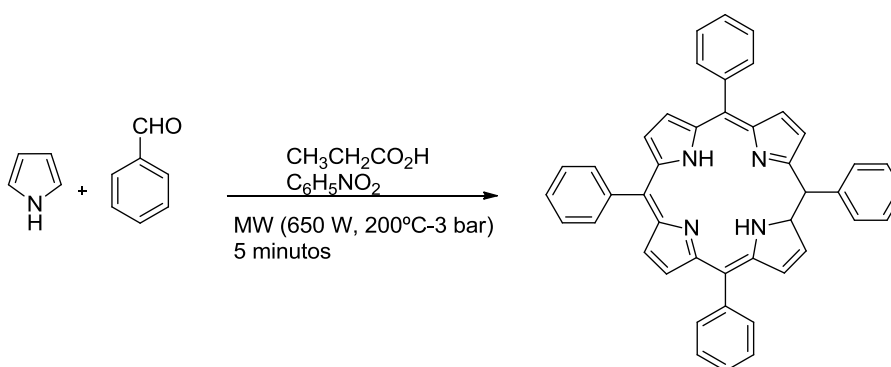


Esquema 1.8

Em 1991, Gonsalves e colaboradores ³⁷ desenvolveram um novo método que se baseia na utilização de uma mistura de ácido acético ou propiónico com 30% de nitrobenzeno. A reacção decorre a 120°C , durante uma hora e permite a obtenção num único passo de TPP (esquema 1.9). Este método é muito utilizado hoje em dia e permite a obtenção de TPP com um rendimento de cerca de 25%.

**Esquema 1.9**

Recentemente, foi desenvolvida no laboratório de Química Orgânica da Universidade de Aveiro uma metodologia que, tendo por base as condições de Adler, faz uso da radiação microondas para promover a síntese da TPP, com um rendimento de 35% (Esquema 1.10).³⁸

**Esquema 1.10**

A maioria das reacções efectuadas em síntese orgânica são realizadas em aquecimento clássico, utilizando banhos de óleo, areia ou mantas de aquecimento para esse efeito. As desvantagens deste tipo de aquecimento por condução consistem no facto de ser lento e pouco eficiente, uma vez que, depende da condutividade térmica dos materiais em uso; da temperatura do sistema não ser homogénea, existindo um gradiente de temperatura em que, na maioria das vezes, o vaso reaccional atinge temperaturas superiores à temperatura da mistura reaccional, facto este que poderá provocar locais de sobreaquecimento, levando à possível degradação de reagentes e produtos.

Desde 1990, a síntese orgânica assistida por microondas (MAOS) tornou-se um suporte de vanguarda para a síntese eficiente de novos compostos químicos e para a descoberta de nova reactividade química. Contrariamente ao que sucede no aquecimento clássico, no aquecimento em microondas, também conhecido por aquecimento dieléctrico, existe um aquecimento homogéneo e eficiente do sistema reaccional, uma vez que a radiação não é absorvida pelo reactor (vidro, Teflon ou quartzo, transparentes à radiação) interagindo directamente com a mistura reaccional (reagentes, solventes e catalisadores).³⁹ É assim, um tipo de aquecimento independente da condutividade térmica do material. O uso da irradiação com microondas oferece vantagens significativas, tais como:⁴⁰

- Elevadas temperaturas de reacção pela combinação do aquecimento com radiação microondas e com vasos fechados;
- Redução dos tempos de reacção, elevados rendimentos e reacções mais limpas;
- O uso de solventes com pontos de ebulição mais baixos sob pressão em vasos fechados;
- Aquecimento específico de catalisadores metálicos que absorvem fortemente radiação microondas;
- Condições experimentais mais reprodutíveis devido ao controlo exacto da temperatura e pressão.

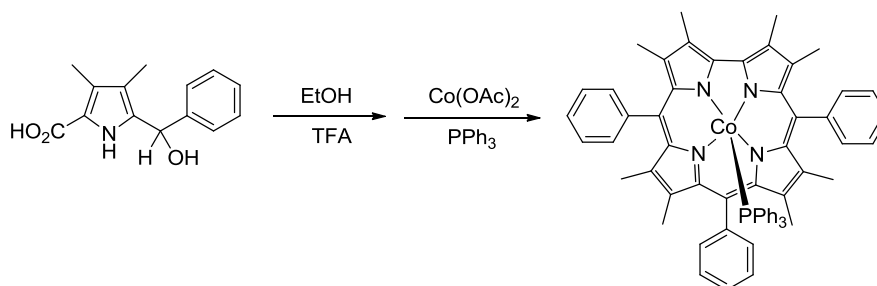
Uma grande variedade de reacções tem beneficiado deste tipo de aquecimento, incluindo as cicloadições.^{39,40}

Síntese de *meso*-triarilcorróis

O estudo de macrociclos do tipo corrol foi iniciado em 1965, quando Johnson e Kay¹¹ tentaram desenvolver um método de síntese para a preparação de corrinas, que envolvia a redução de corróis. Uma vez que esta tentativa não foi bem-sucedida, e a síntese de análogos porfirínicos estava em voga, a química dos corróis permaneceu no esquecimento durante muitos anos. É de salientar que a primeira publicação reportando a síntese de um corrol *meso*-substituídos surgiu apenas em 1993, 50 anos após a publicação de métodos de síntese da *meso*-tetrafenilporfirina.

Durante muitos anos as porfirinas *meso*-substituídas com quatro substituintes idênticos eram as mais acessíveis, e por isso eram os compostos mais estudados nas diferentes áreas. O desenvolvimento de métodos de síntese de corróis *meso*-substituídos (corróis do tipo A3) torna-se importante, na medida em que permitiu explorar a química dos corróis.¹⁹

O primeiro método de síntese de *meso*-triarilcorróis foi descrito por Licocchia et al.⁴¹ e envolveu a tetramerização do ácido 3,4-dimetil-5-(fenil-hidroximetil)pirrol-2-carboxílico na presença de sais de cobalto(II) e de trifenilfosfina obtendo-se o respectivo corrol (Esquema 1.11).



Esquema 1.11

A presença de iões cobalto foi fundamental para a obtenção do macrociclo corrólico, uma vez que outros metais, nomeadamente, cobre, níquel ou ródio, originavam a correspondente porfirina.

Em 1996, foi reportado que durante a síntese convencional da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-dinitro-4-t-butilfenil)porfirina por condensação de pirrol e do aldeído adequado se obteve o correspondente corrol (Figura 1.7) como subproduto da reacção.

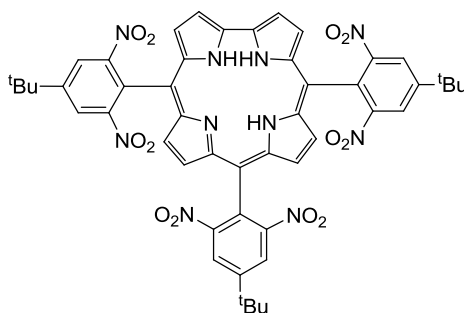
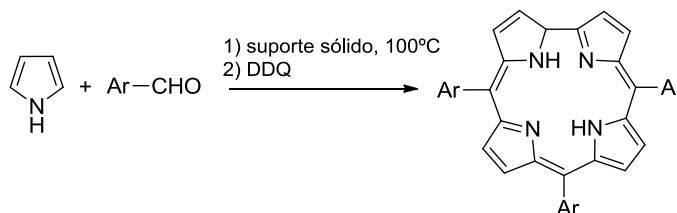


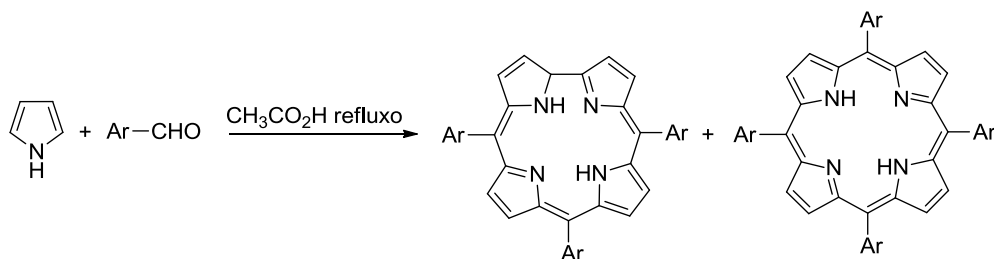
Figura 1.7 Estrutura do 5,10,15,20-tetraquis(2,6-dinitro-4-t-butilfenil)corrol

Em 1999 os grupos de Paolesse ⁴² e Gross⁴³, reportaram quase simultaneamente a preparação de 5,10,15-triarilcorróis a partir da reacção de condensação de pirrol com aldeídos aromáticos. No entanto, Gross et al. foram os autores da primeira publicação reportando a síntese de corróis a partir de reagentes comercialmente disponíveis. A rota sintética proposta baseia-se na condensação de pirrol e aldeídos na ausência de solvente. O método consiste em aquecer a 100°C, durante 4 horas, uma mistura de pirrol e aldeído em quantidades equimolares num suporte sólido (florisil, sílica ou alumina básica), seguindo-se a oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (Esquema 1.12). O 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol (TPFFC) é obtido com um rendimento de 11%.⁴³



Esquema 1.12

A via desenvolvida por Paolesse et al. baseia-se no método de Rothmund para a preparação de *meso*-tetrarilporfirinas, variando apenas a proporção de pirrol e benzaldeído (3:1). A reacção é efectuada em ácido acético, a refluxo durante 4 horas. Nestas condições, são obtidos como produtos principais da reacção o *meso*-trifenilcorrol e a correspondente *meso*-tetrafenilporfirina, ambos com rendimentos de 6%, sugerindo uma possível competição entre a formação dos dois macrociclos (Esquema 1.13). Em 2001, os mesmos autores estenderam o método de Rothmund “modificado” a outros aldeídos aromáticos mono-substituídos, permitindo a síntese de uma vasta gama de *meso*-triarilcorróis, incluindo a síntese do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol com rendimento de apenas 4%.⁴⁴



Esquema 1.13

No entanto, estes métodos apresentam algumas limitações. O método proposto por Gross só é aplicável a aldeídos aromáticos com grupos sacadores de electrões, enquanto o método de Paollesse, embora mais versátil, não funciona com aldeídos estereamente impedidos e os corróis são geralmente acompanhados pela formação da porfirina correspondente.

Estas publicações não só constituíram o ponto de partida para um crescimento impressionante de estudos envolvendo estes macrociclos, como estimulou o desenvolvimento de novas abordagens sintéticas. Apesar de a química de síntese de corróis ainda não estar tão desenvolvida como a das porfirinas, é hoje em dia bastante versátil.

Em 2000, Lee et al.⁴⁵ reportaram um estudo no qual demonstraram que a reacção de pirrol e aldeídos aromáticos catalisada por ácido trifluoroacético (TFA), seguindo as condições geralmente adoptadas para a formação dos *meso*-arildipirrometanos, podem originar outros polipirróis lineares de maiores dimensões, através da variação da razão molar de reagentes. A subsequente ciclização oxidativa, geralmente realizada por utilização de DDQ ou *p*-cloranil, origina o macrociclo corrólico com elevado rendimento.

Seguindo esta metodologia, em 2003, Gryko e Koszarna⁴⁶ descreveram a síntese de *meso*-triarilcorróis que se baseava na adição ácido trifluoroacético (TFA) a uma mistura de aldeído e pirrol, seguida de diluição da mistura com diclorometano e oxidação com DDQ. Este método permite a utilização de aldeídos reactivos, moderadamente reactivos e estereamente impedidos, variando apenas as condições reaccionais. Para aldeídos aromáticos de elevada reactividade, os melhores rendimentos de síntese de corrol foram obtidos na presença de uma pequena quantidade de ácido, enquanto que com aldeídos menos reactivos foram necessárias maiores quantidades de TFA e um excesso de aldeído. Através desta metodologia obteve-se o 5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrol com um rendimento de 21%.

Já em 2006 foi publicado por Koszarna e Gryko,⁴⁷ um novo método de síntese de corróis *meso*-substituídos num único passo, no qual a condensação entre pirrol e aldeídos aromáticos ocorre numa mistura de água e metanol, na presença de ácido clorídrico. Após extracção dos compostos orgânicos da mistura reaccional com clorofórmio, procede-se à oxidação com cloranil. O rendimento obtido para o 5,10,15-trifenilcorrol é de 32%.

Mais recentemente, foi reportado por Chauhan *et al.*⁴⁸ uma nova rota sintética mais eficiente. Esta metodologia consiste na condensação de aldeídos e pirrol numa proporção de 1:2, catalisada por Amberlyst, seguida de ciclização oxidativa com DDQ à temperatura ambiente. A particularidade desta síntese é o facto de ser realizada na ausência de solvente, facto este que os autores consideraram ideal para a formação de tetrapirrometanos e conseqüentemente do corrol, enquanto condições mais diluídas, que envolvam solventes, favorecem a formação do porfirinogénio e conseqüentemente do macrociclo porfirínico. Este método permite obter o 5,10,15-trifenilcorrol com 15% de rendimento e o 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol com um rendimento de 30%, o mais elevado até hoje conseguido.

Para a síntese do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol, um dos macrociclos base desta tese, foi usado o método de Gryko, por se revelar o método mais rápido e eficiente.

1.6 Aplicações

As propriedades dos macrociclos tetrapirrólicos tornam vasto o campo de aplicação deste tipo de compostos.

Compostos do tipo porfirina têm um papel de destaque em áreas distintas como, catálise⁴⁹, catálise enzimática⁵⁰, modelos de sistemas biomiméticos⁵¹, sensores químicos⁵², agentes biocidas⁵³, novos materiais electrónicos⁵⁴.

Apesar da química dos corróis não estar tão desenvolvida como a das porfirinas, devido às barreiras impostas pelos métodos de síntese, também os corróis se tornaram alvo de estudo em diversas áreas de aplicação. Actualmente, são usados como catalisadores,^{55,56} sensores,^{57,58,59} eléctrodos,^{60,61} no desenvolvimento de células solares⁶² e sistemas de transferência de energia⁶³.

No entanto, é na medicina que o uso de compostos do tipo porfirina tem maior destaque, onde são usados na detecção de tecidos neoplásicos, na inibição de agentes virais presentes no sangue e em terapia fotodinâmica (PDT) de tecidos cancerosos^{64,65,66,67,68}. São também aplicados no tratamento de doenças da pele (acne, psoríase, etc), arteriosclerose, artrites e na degeneração macular da retina relacionada com a idade.^{69,70,71}

Terapia Fotodinâmica

A PDT é uma técnica que combina o uso de luz branca ou luz de comprimento de onda na região do infravermelho próximo com um fotossensibilizador na presença de oxigénio. De um modo geral, este tratamento envolve vários passos que começam com a administração tópica ou sistémica do fotossensibilizador químico ao paciente, seguida de iluminação do tecido alvo com luz apropriada.^{72,73}

A destruição/morte das células cancerígenas pode ser explicada pelo diagrama de Jablonsky modificado (Figura 1.8).

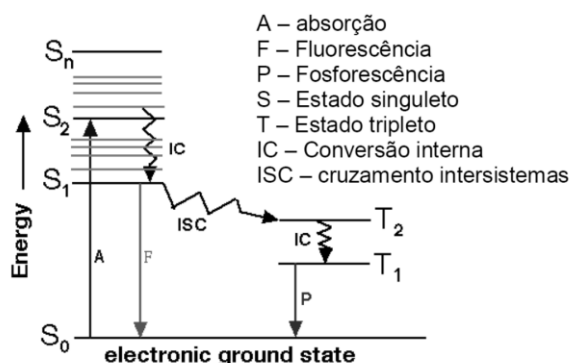
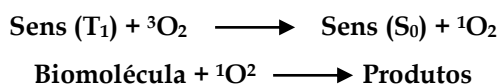


Figura 1.8. Diagrama de Jablonsky

O fotossensibilizador possui um máximo de absorção ao comprimento de onda da luz incidente. No estado singuleto fundamental S_0 os electrões do PS absorvem energia e passam a um estado excitado S_n . Quando se inicia o processo de decaimento os electrões podem perder energia por conversão interna ou relaxação vibracional até ao estado excitado S_1 . Nesse nível energético, o sensibilizador pode perder a parte que resta da energia inicialmente absorvida regressando ao estado fundamental com emissão de luz (fluorescência) ou pode, por cruzamento intersistemas, passar ao estado tripleto excitado T_n , podendo novamente perder energia por conversão interna até atingir o estado excitado T_1 . Este estado possui um tempo de vida suficientemente longo para que possam ocorrer dois tipos de reacções:

- **Reacção do tipo I** - mecanismo em que são gerados compostos radicalares por transferência ou abstracção de electrões ou de átomos de H, respectivamente, do fotossensibilizador. Estes radicais livres ou iões radicalares reagem posteriormente com o oxigénio molecular originando peróxidos e superóxidos, sofrendo as moléculas autooxidação.
- **Reacção do tipo II** - mecanismo de transferência de energia do sensibilizador excitado no estado T_1 para o oxigénio molecular que se encontra no estado tripleto fundamental (T_0) originando oxigénio singuleto 1O_2 , retornando o sensibilizador ao estado fundamental.



Pensa-se ser este tipo de oxigénio, espécie bastante citotóxica, que reage com as componentes das células cancerígenas oxidando-as e conduzindo à sua destruição.

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®, Photogem® e Photofrin®. Estes fotossensibilizadores são denominados fotossensibilizadores de 1ª geração. Apesar de já terem sido objecto de vastos ensaios clínicos e se encontrarem no mercado, estes fotossensibilizadores, apresentam desvantagens, como por exemplo:

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

Na tentativa de colmatar as falhas dos fotossensibilizadores de 1ª geração, tem-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 2ª 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 a 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.⁷⁴

Bibliografia

1. Manso, A. Freire, M. Azevedo, "Introdução à Bioquímica Humana", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1986**, cap. 3, pag. 147.
2. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1930/fisher-lecture.html>. 15/5/2009
3. Milgrom, L. R., "The Colours of Life", Oxford University Press, **1997**.
4. Presentation Speech - Nobel Prize in Physiology or Medicine **1934**,
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/press.html. 15/5/2009
5. University of Bristol - School of Chemistry,
<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/vitb12/b12.htm>. 20/1/2010
6. Rickes, E.L; Brink, N. G.; Koniuzy, F.R.; Wood, T. R.; Folkers, K. *Science*, **1948**, 107.
7. Presentation Speech - Nobel Prize in Chemistry **1964**,
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1964/press.html. 20/1/2010
8. Hodgkin, D. C.; Kamper, J.; MacKay, M.; Pickworth, J.; Trueblood, K. N.; White, J. G.,
Structure of Vitamin B12. *Nature* **1956**, 178, 64.
9. Hodgkin, D. C.; Pickworth, J.; Robertson, J. H.; Trueblood, K. N.; Prosen, R. J.; White,
J.G., Structure of Vitamin B12. *Nature* **1955**, 176, 325.
10. Johnson, A. W.; Price, R., *J. Chem. Soc.* **1960**, 1649.
11. Johnson, A. W.; Kay, I. T., *Chem. Soc.* **1965**, 1620.
12. Merritt, J. E., Loening, K. L., *Pure Appl. Chem.*, **1979**, 51, 2251.
13. Kadish, K.M.; Smith, K. M., Guillard, R. "The Porphyrin Handbook", Academic Press,
2000, vol.2, cap.11, pág. 201.
14. "Porphyrins and Metalloporphyrins", K. M. Smith (Ed), Elsevier Scientific
15. Janson, T.R.; Katz, J.J. "The Porphyrins - Physical Chemistry, Part B", D. Dolphin (Ed),
Academic Press, Nova Iorque, **1979**, vol. IV, cap. 1.
16. Scheer, H., "Synthesis and Stereochemistry of Hidroporphyrins" em "The Porphyrins",
editado por D. Dolphin, Academic Press, New York, **1978**, vol 2, pg 1-37
17. Erben, C.; Will, S.; Kadish, K. M., Metalloporfóles: Molecular structure, spectroscopy
and electronic states. In *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard,
R., Eds. Academic Press: **2000**; Vol. 2 - Heteroporphyrins, Expanded Porphyrins and
Related macrocycles.
18. Smith, K. M., "Porphyrins, Corrins and Phthalocyanines" em *Comprehensive Organic
Compounds*" editado por D. Barton e D.Ollis Preganon, Oxford, **1979**, parte 17, 321.
19. Gryko, D. T., *J. Org. Chem.* **2002**, (11), 1735.
20. Nardis, S.; Monti, D.; Paolesse, R., Novel aspects of Corrole chemistry. *Mini-Rev. Org.
Chem.* **2005**, 2, 355.
21. Bendix, J.; Dmochowski, I. J.; Gray, H. B.; Mahammed, A.; Simkhovich, L.; Gross, Z.,
Angew. Chem. **2000**, 39, 4048.

22. Paolesse, R.; Jaquinod, L.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6193
23. Catalano, M. M.; Crossley, M. J.; Harding, M. M.; King, L. G. *Chem. Commun.* **1984**, 1535.
24. Wijesekera, T.; Dupre, D.; Cader, M. S. R.; Dolphin, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 765.
25. Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; *Archivoc* **2003**, 107
26. Callot, J. H.; Krattinger, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1165
27. Brüchner, C.; Dolphin, D.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9425
28. Whitlock, H. W.; Hanauer, R.; Oester, M. Y.; Bower, B. K.; *J. Am. Soc.* **1969**, 91, 7485
29. Paolesse, R.; Nardis, S.; Sagone, F.; Khoury, R. G., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, (2), 550
30. Mahammed, A.; Goldberg, I.; Gross, Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3443.
31. Saltsman, I.; Mahammed, A.; Goldberg, I.; Tkachenko, E.; Botoshansky, M.; Gross, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7411.
32. Paolesse, R.; Nardis, S.; Venanzi, M.; Mastroianni, M.; Russo, M.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1192.
33. a) 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; b) Vale, L. S. H. P.; Barata, J. F. B.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Paz, F. A. A.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8904; c) Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2007**, 1987
34. Simkhovick, L.; Mahammed, A.; Goldberg, I.; Tkachenko, E.; Botoshansky, M.; Gross, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7411.
35. Janson, T. R.; Katz, J. J., "The Porphyrins – Structure and Synthesis, Part A", editado por Dolphin, D., Academic Press, Nova Iorque **1978**, vol. 1, cap. 2 e 3.
36. Lindsey, L. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerattaz, A. M. J. *Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
37. Gonsalves, A. M. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 635.
38. De Paula, R.; Faustino, M. A. F.; Pinto, D. C. G. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 453.
39. (a) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 9225-9283; (b) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis* **2002**, Wiley-VCH, 1ª edição, Weinheim. c) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis – Chemistry at the Speed of Light* **2002**, 1ª edição, CEM Publishing, U.S.A.
40. C. O. Kappe, D. Dallinger, *Nat. Rev. Drug Disc.* **2006**, 5, 51.
41. Licoccia, S.; Paolesse, R., Metal Complexes of Corroles and Other Corrinoids. In *Structure and Bonding*, Springer-Verlag: Berlim **1995**; Vol. 84, 71.
42. Paolesse, R.; Jaquinod, L.; Nurco, D. J.; Mini, S.; Sagone, F.; Boschi, T.; Smith, K. M., *Chem. Commun.* **1999**, 14, 1307.

43. Gross, Z.; Galili, N.; Saltsman, I., The first direct synthesis of corroles from pyrrole. *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 1427.
44. a)ref. 20; b) Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y.; Hayashida, O. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 721-758. c) Reyes-Ortega, Y.; Alvarez-Toledano, C.; Ramírez-Rosales, D.; Sánchez-Sandoval, A.; González-Vergara, E.; Zamorano-Ulloa, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 667.
45. Ka, J. W.; Lee, C. H., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4609.
46. Gryko, D. T.; Koszarna, B., *Org. Bio. Chem.* **2003**, *1*, 350.
47. Koszarna, B.; Gryko, D. T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3707.
48. Chauhan, S. M. S.; Kumari, P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 779.
49. Meunier, B.; Robert, A.; Pratviel, G.; Bernadou, J.; *Metalloporphyrins in Catalytic oxidations and oxidative DNA" in The Porphyrin Handbook*, KM Kadish, K. M. Smith R. Guillard, Eds. volume 4, **2000**. b) Korotchenko, V. N.; Severin, K.; Gagn, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1961.
50. a) Solladie, N.; Hamel, A.; Gross, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6075. b) Aratani, N.; Cho, H. S.; Ahn, T. K.; Cho, S.; Kim, D.; Sumi, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9668, c) Alstrum-Azevedo, J. H.; Brennaman, M. K.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6802.
51. a) Li, C-Y.; Zhang, X-B.; Han, Z-X.; Åkermark, B.; Sun, L.; Shen, G-L.; Yu, R-Q. *Analyst.* **2006**, *131*, 388, b) Barbe, J-M.; Canard, G.; Brandès, S.; Guillard, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2118, c) He, C-H.; Ren, F-L.; Zhang, X-B.; Han, Z-X. *Talanta* **2006**, *70*, 364.
52. a) Purrello, R.; Gurrieri, S.; Lauceri, R. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*. b) Nardis, S.; Donato, M. *Sensors and Actuators B* **2004**, *103*, 339.
53. Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1.
54. Pederson, T. G.; Lynge, T. B. *Thin Solid Films* **2005**, *477*, 182.
55. Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3995.
56. Mahammed, A.; Gross, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2883.
57. Referência 40 a).
58. Ref. 51 a)
59. He, C-H.; Ren, F-L.; Zhang, X-B.; Han, Z-X. *Talanta* **2006**, *70*, 364.
60. Radecki, J.; Stenka, I.; Dolusic, E.; Dehaen, W. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 2282.
61. Radecki, J.; Stenka, I.; Dolusic, E.; Dehaen, W.; Plavec, J. *Comb. Chem. HighThroughput Screening*, **2004**, *7*, 375.
62. Sorasaene, K.; Taqavi, P.; Henling, L. M.; Gray, H. B.; Tkachenko, E.; Mahammed, A.; Gross, Z. *J Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, *11*, 189.
63. D'Souza, F.; Chitta, R.; Ohkubo K.; Tasior, M.; Subbaiyan, N. K., Zandler, M. E.; Rogacki, M. K., Gryko, D. T.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14263.

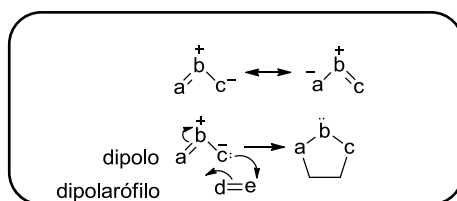
64. Jori, G, em "*Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use*", Bock, G., Hamett, S. (eds.), John Wiley and Sons, Chichester **1989**, 159.
65. *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology* em *Comprehensive Series in Photosciences*, editado por Calzavara- Pinton, P.; Szeimeies, R-M; Ortel, B., vol. 2 **2001**, Amesterdão.
66. Allison, R. R; Downie, G. H; Cuenca, R.; Hu, X.; Childs, C. JH; Sibata, C. H *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2004**, 1, 27.
67. Jori, G.; Perria, C. *Photodiagnostic and phototerapeutic techniques in medicine*, Documento Editoriale srl, Milano **1995**.
68. Avier, D.; Cotton, S.; Davis, M.; Segev, A.; Khaselev, N.; Galili, N.; Gross, Z.; Yayon, A. *Cancer Res.* **2000**, 60, 2973
69. Levy, J. G., *Seminars in Oncology* **1994**, 21, 4.
70. Trauner, K. B., Hasan, T., *Photochem. Photobiol.* **1996**, 64, 740.
71. Castano, A. P.; Demidova, T. N. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2004**, 1, 279
72. Ribeiro, J. N.; Jorge, R. A.; Silva, A. R.; Flores, A. V.; Ronchi, L. M.; Tedesco, A. C. *Ecl. Quim.* **2007**, 1, 7.
73. Bonnet, R., *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 659;
74. Bonnett, R., "Chemical Aspects of Photodynamic Therapy", Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam **2000**, 32, 1356

CAPÍTULO 2

REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

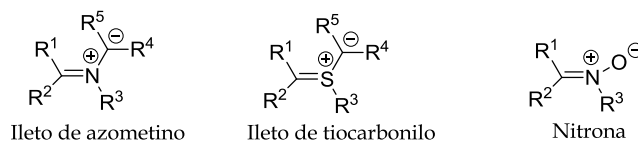
2. REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar são reacções que ocorrem entre um componente 4π e um componente 2π originando um composto heterocíclico com cinco ligações (Esquema 2.1). O componente 4π , também designado por 1,3-dipolo, é constituído por três átomos onde pelo menos um é um heteroátomo e é representado por formas zwitteriónicas em que a carga positiva esta localizada no átomo central e a carga negativa está distribuída pelos dois átomos terminais.

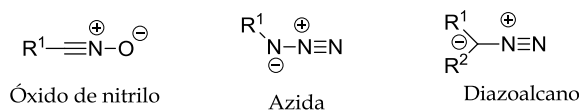


Esquema 2.1

Os 1,3-dipolos podem dividir-se em dois grupos distintos: o tipo alilo, com uma estrutura angular e o tipo propargilo/alenilo com uma estrutura linear (Esquema 2.2).



Dipolos do tipo alilo



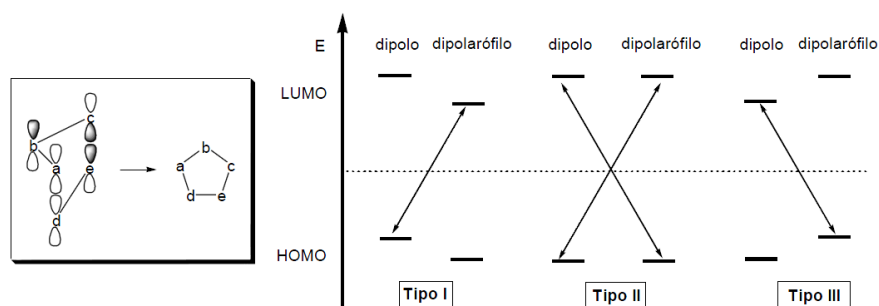
Dipolos do tipo propargilo/alenilo

Esquema 2.2 Tipos de 1,3-dipolos

O mecanismo da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar embora seja um mecanismo concertado, na maioria dos casos, não se pode descartar a hipótese de possíveis processos radiculares ou iónicos.¹ Nestas reacções, a aproximação dipolo-dipolarófilo tem lugar em dois planos paralelos, de forma a que se produza uma interacção orbitalar $\pi 4s + \pi 2s$, permitida pelas regras de simetria de Woodward e Hoffmann.² Este processo pode ser estudado com base na teoria das orbitais molecular de fronteira (FMO) de Fukui.³

Em 1974, Reiner Sustmann classificou as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar em função da interacção HOMO-LUMO dominante, em três categorias (Esquema 2.3).¹ As cicloadições do tipo I são aquelas em que a interacção dominante é entre a HOMO do dipolo e a LUMO do

dipolarófilo, ao contrário das do tipo III, em que a interacção dominante é entre a LUMO do dipolo e a HOMO do dipolarófilo. As cicloadições do tipo II ocorrem quando as possíveis interacções $HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}$ e $LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo}$ são energeticamente semelhantes, de maneira que a interacção dominante dependerá, em cada caso particular, tanto da natureza do dipolo como da do dipolarófilo.



Esquema 2.3 Interações orbitales dipolo-dipolarófilo e classificação das cicloadições com base na teoria de FMO

Os diferentes tipos de interacção dependem dos grupos substituintes tanto do dipolarófilo como do 1,3-dipolo. Por exemplo, numa interacção do tipo II, se o dipolarófilo contiver grupos sacadores de electrões, a interacção mais favorável será entre a LUMO do dipolarófilo e a HOMO do 1,3-dipolo, enquanto que se o dipolarófilo tiver grupos dadores de electrões a interacção mais favorável será entre a HOMO do dipolarófilo e a LUMO do 1,3-dipolo.

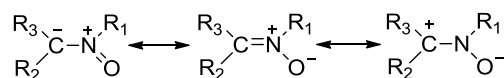
A alteração do controlo orbital de HOMO (dipolo) – LUMO (dipolarófilo) para LUMO (dipolo) – HOMO (dipolarófilo) (ou vice-versa) pode ter consequências na regioselectividade e estereoselectividade de uma determinada reacção.

A aproximação do 1,3-dipolo ao dipolarófilo pode ocorrer segundo um processo *endo* ou *exo*. No processo *endo* a aproximação do 1,3-dipolo ao dipolarófilo dá-se de tal modo que os grupos substituintes insaturados do dipolarófilo ficam sob o sistema 4π do dipolo-processo em que ocorre máxima acumulação de ligações insaturadas. Em contrapartida, na adição *exo* a aproximação envolve um arranjo espacial no qual os grupos substituintes insaturados do dipolarófilo ficam mais afastados do sistema 4π do dipolo.

Com o estudo desenvolvido nesta dissertação pretendia-se obter macrociclos tetrapirrólicos contendo anéis isoxazolidina, isoxazolina, e por isso, seleccionou-se como 1,3-dipolo, as nitronas.

As nitronas são 1,3-dipolos do tipo alílico, constituídos por dois heteroátomos N e O, e são representadas pelas estruturas de ressonância, presentes no Esquema 2.4. Todos estes grupos N-óxidos têm um carácter dipolar e as reacções típicas desta depende do seu estado

dipolar. A polarização do grupo N-óxido azometino depende do efeito mesomérico dos substituintes R_1 , R_2 e R_3 . Grupos sacadores de electrões R_2 e R_3 diminuem a densidade electrónica do átomo de carbono, aumentando as suas propriedades electrofílicas.^{2,4}

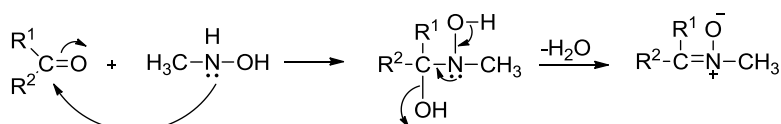


Esquema 2.4

Uma das razões de sucesso da aplicação de nitronas em síntese é que, ao contrário de outros 1,3-dipolos, a maioria deste 1,3-dipolos são compostos estáveis que não requerem a formação *in situ*, no entanto existem excepções, como aquela que será apresentada mais à frente.⁵

Na literatura encontram-se descritos vários procedimentos para gerar nitronas. Destes podem ser referidos a condensação de compostos de carbonilo com *N*-hidroxilaminas monosubstituídas,⁶ a oxidação de aminas secundárias ou *N,N*-hidroxilaminas dissusbtituídas,⁷ a alquilação de oximas,⁸ a fotoisomerização de oxaziridinas.⁹

A condensação de compostos de carbonilo com *N*-hidroxilaminas monosubstituídas foi o método escolhido para sintetizar as nitronas utilizadas neste trabalho.¹⁰ O mecanismo de formação da nitrona ocorre através do ataque do grupo amino ao composto de carbonilo gerando um di-álcool, que, por desidratação origina a respectiva nitrona (Esquema 2.7).¹⁰

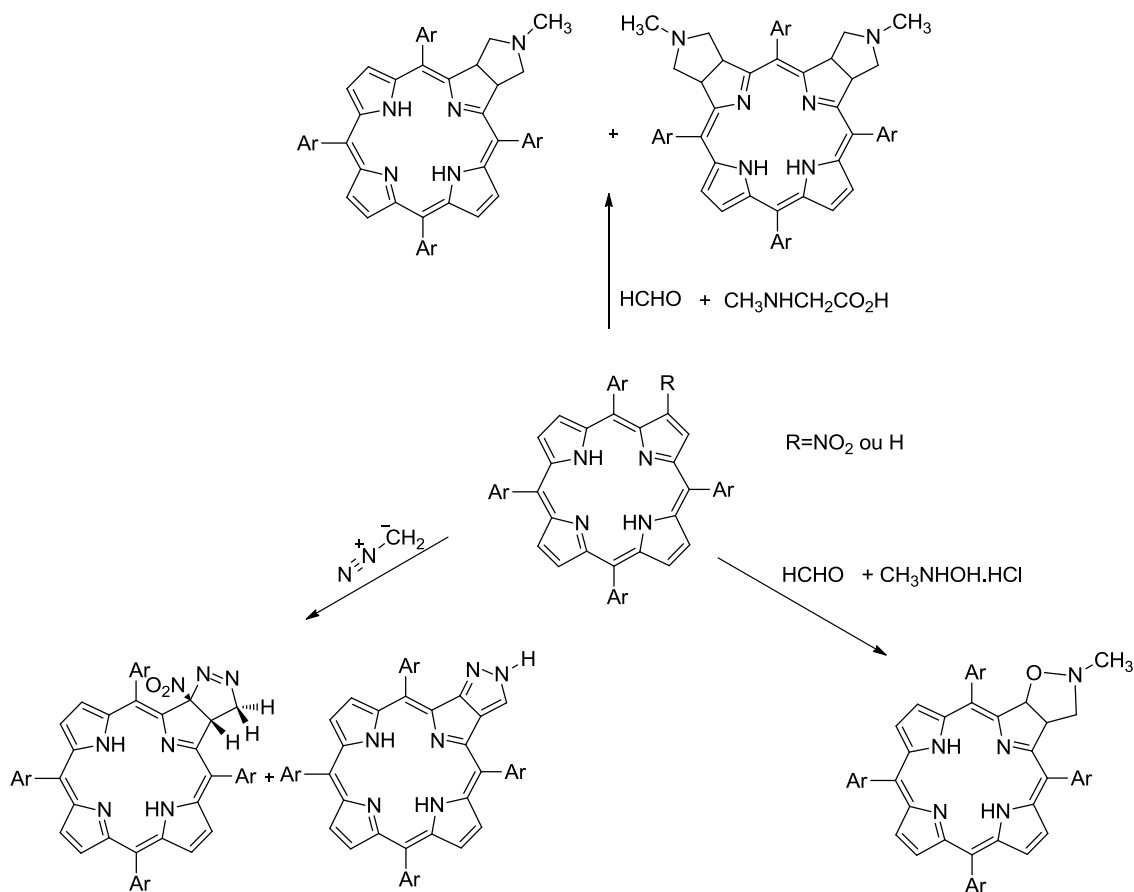


Esquema 2.5

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar das nitronas sintetizadas neste trabalho com os diferentes dipolarófilos são reacções do tipo II, nas quais, a interacção dominante irá depender da natureza dos grupos substituintes do dipolarófilo, tal como já foi anteriormente explicado.

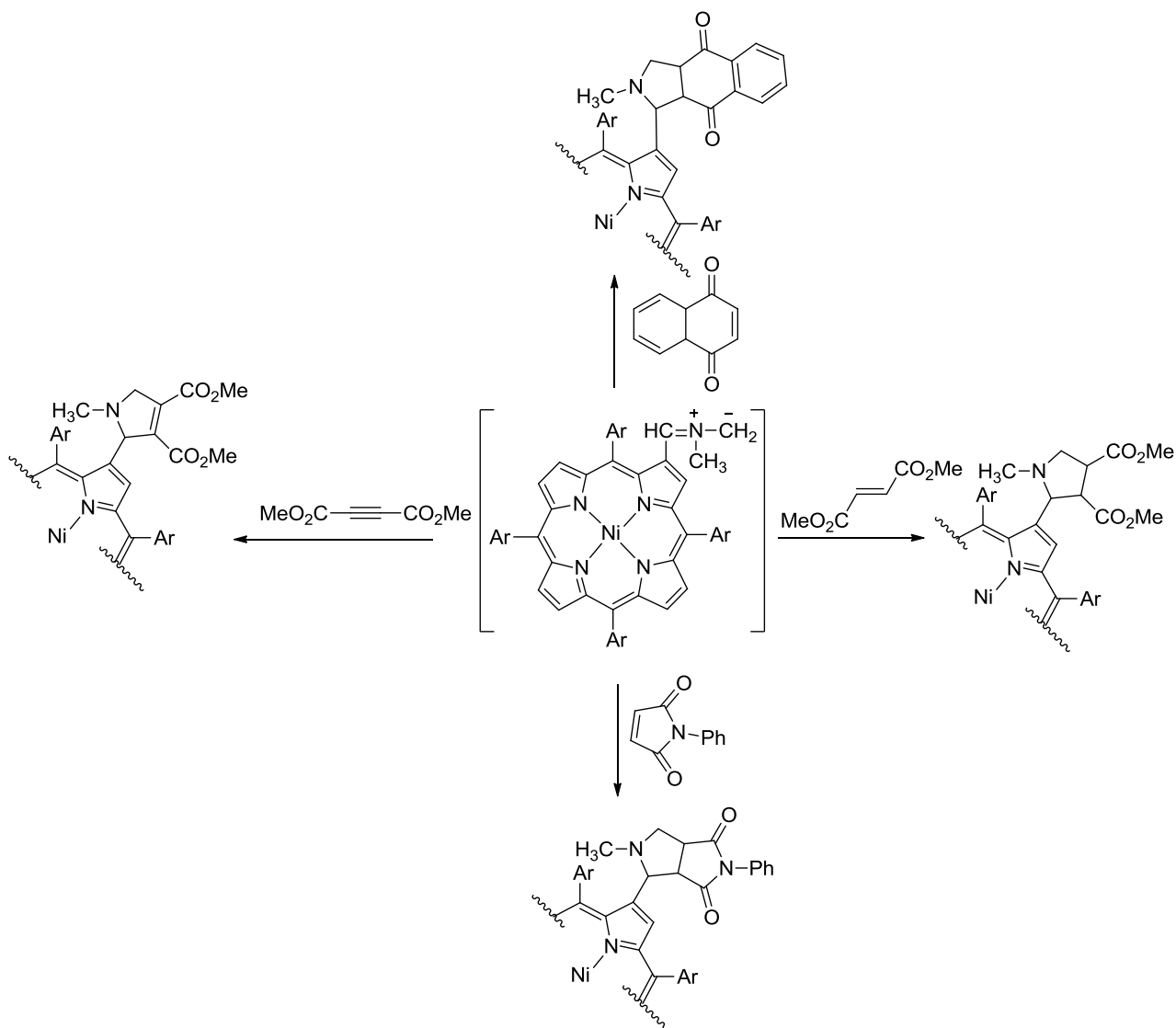
Experimentalmente observa-se que a reacção de ciclo-adição de nitronas a alcenos deficientes em electrões é geralmente mais rápida que aquelas em que o dipolarófilo é rico em electrões, e por sua vez, estas mais rápidas se o alceno não for activado.

A versatilidade das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar na funcionalização de macrociclos tetrapirrólicos tem sido confirmada na última década. O grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro desenvolveu um estudo onde demonstrou que as porfirinas participam em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar como dipolarófilo, na presença de iletos de azometino,¹¹ nitronas,¹² diazometano¹³ gerando clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorina (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

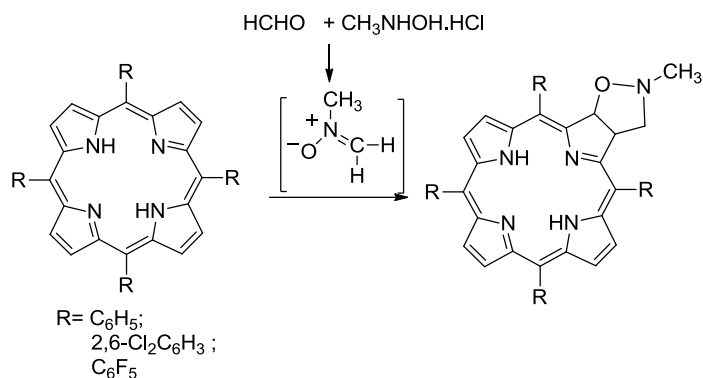
O mesmo grupo¹⁴ e Drovetskaya et al.¹⁵ descreveram o mesmo tipo de reacções utilizando uma porfirina formilada como precursor de iletos de azometino. Este ileto porfirínico foi gerado *in situ* a partir da *N*-metilglicina e reagiu em seguida com um conjunto de dipolarófilos tendo sido obtidos os correspondentes derivados porfirínicos β-substituídos (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

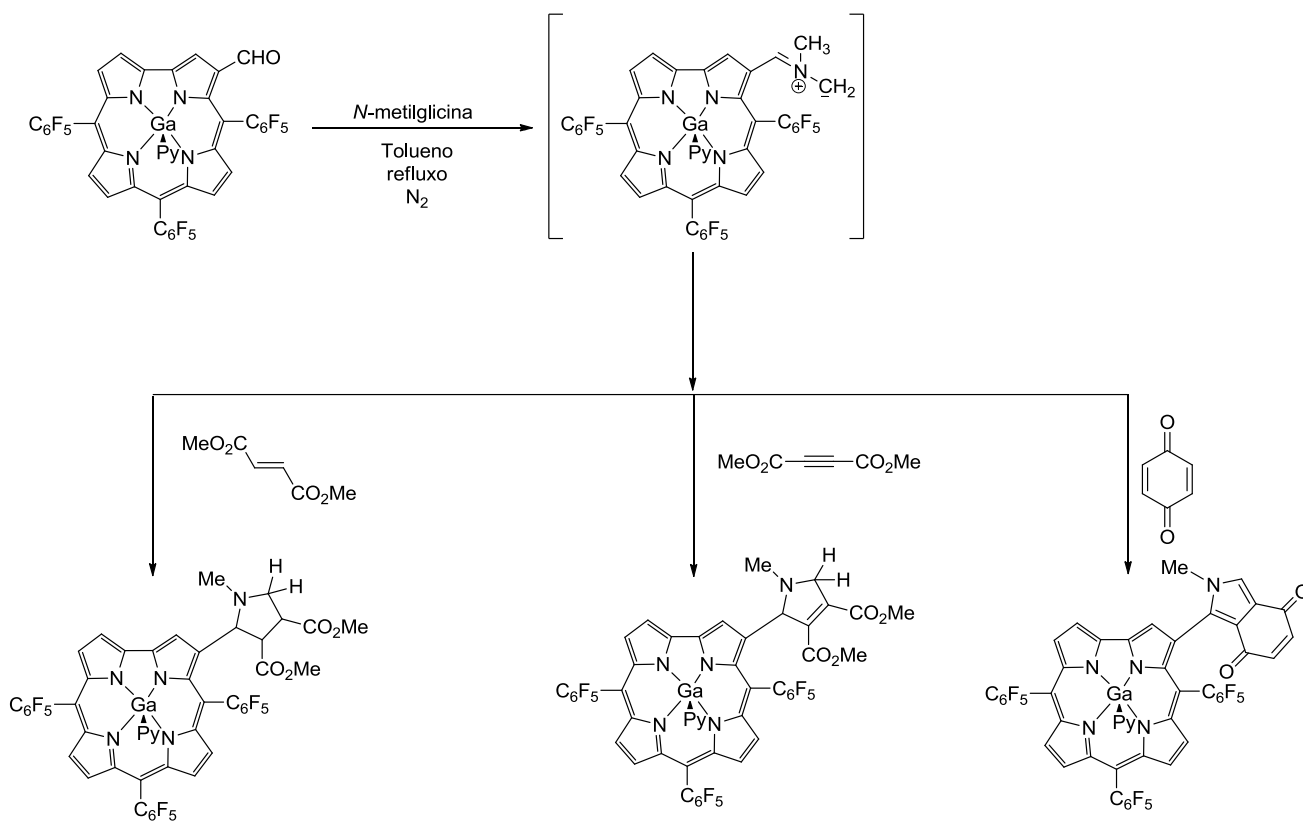
O estudo envolvendo nitronas como 1,3-dipolo foi iniciado utilizando a *N*-metilnitrona, gerada *in situ* por adição de cloreto de *N*-metil-hidroxiilamónio, paraformaldeído e carbonato de potássio. A reacção de cicloadição 1,3-dipolar foi efectuada adicionando as *meso*-tetraarilporfirinas escolhidas à solução anterior, resultando nas respectivas clorinas (Esquema 2.8).¹²

De acordo com os resultados obtidos, o grupo constatou que nitronas *N*-substituídas reagem com *meso*-tetraarilporfirinas dando origem a clorinas e bacterioclorinas. Concluíram também que grupos substituintes sacadores de electrões nos anéis das posições *meso* aumentam a reactividade do macrociclo tetrapirrólico, por exemplo, a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina apresentava a clorina correspondente em melhor rendimento (72%).



Esquema 2.8

Perante os resultados obtidos com as porfirinas, o grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro estendeu os seus estudos aos corróis e demonstraram que estes participam como precursores de 1,3-dípolos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar na presença de vários dipolarófilos.¹⁶ Neste caso, foi usado o 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) como precursor do ileto de azometino, (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

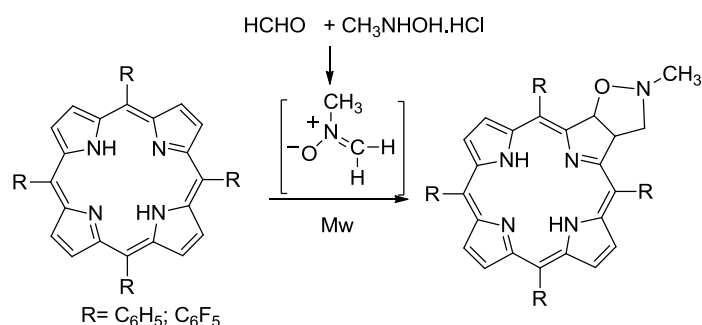
No sentido de dar continuidade aos trabalhos já efectuados no campo das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com porfirinas e corróis, pretendeu-se com este trabalho explorar este tipo de reacções utilizando nitronas.

2.1 REACÇÃO DE CICLO-ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE PORFIRINAS COM *N*-METILNITRONA

A reacção de ciclo-adição de *meso*-tetraarilporfirinas com a *N*-metilnitrona, desenvolvida pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, foi realizada por aquecimento clássico da reacção e decorreu durante seis dias, independentemente da porfirina utilizada.

Pretendeu-se, numa primeira fase do trabalho, diminuir o tempo de reacção tirando partido do uso de uma fonte de energia alternativa, a radiação microondas (MW), que tal como já foi descrito no Capítulo I, apresenta uma série de vantagens relativamente ao aquecimento clássico.

O estudo iniciou-se com a adição de 2 equivalentes de cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio, 5 equivalentes de paraformaldeído e 4 equivalentes de carbonato de potássio a uma solução da respectiva porfirina em tolueno (Esquema 2.10). A mistura foi irradiada durante 5 minutos utilizando uma potência de 60 W. As reacções foram monitorizadas por TLC e por UV-Vis. Nestas condições, verificou-se que, tanto no caso em que se utilizou a TPP, como no que utilizou a TPPF, obteve-se apenas a respectiva porfirina de partida.



Esquema 2.10

Uma vez que não se verificou qualquer tipo de reacção, seguiram-se então três ensaios onde se alteraram algumas das condições reaccionais, como potência, temperatura, tempo e solvente. Nos primeiros ensaios realizados, a reacção foi efectuada em tolueno e em DMF a 60°C e 120°C, respectivamente, aplicando uma potência de 60 w, variando o tempo de reacção entre 5 a 30 minutos. Optou-se ainda por adicionar brometo de tetrabutilamónio e efectuar a reacção a 78°C, aplicando uma potência de 780 W e com um tempo de reacção entre 5 e 30 minutos. Mais uma vez, independentemente da porfirina utilizada não se verificou reacção.

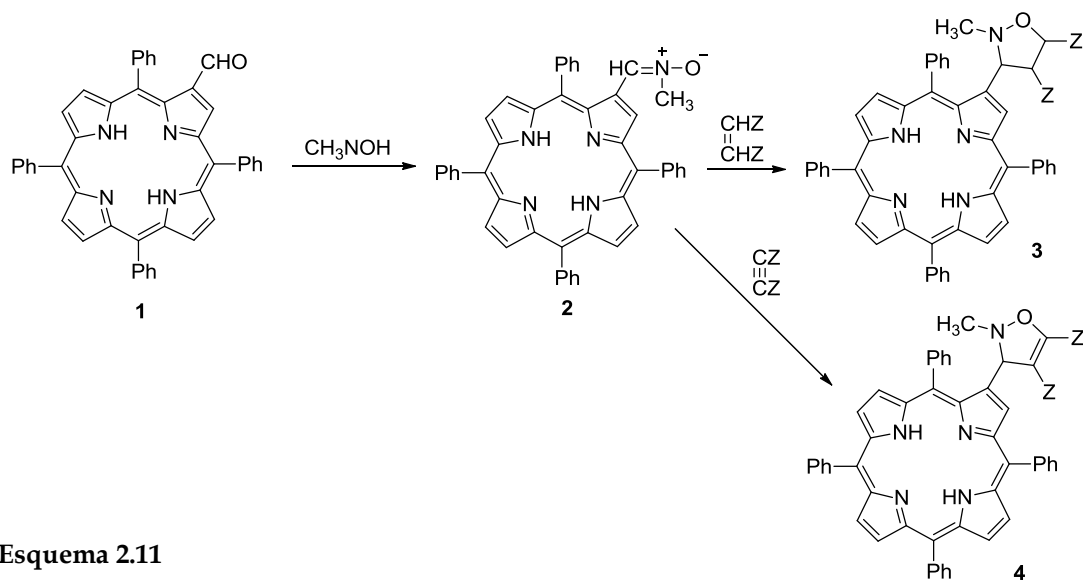
Dados os resultados obtidos nas reacções com as diferentes porfirinas decidiu-se complexar ambos os macrociclos com o ião zinco, uma vez que porfirinas complexadas com iões metálicos apresentam diferente reactividade (posições β -pirrólicas tornam-se mais nucleofílicas). Escolheu-se o ião zinco como ião complexante, dada a facilidade com que este é removido do interior do macrociclo. As reacções em MW foram efectuadas utilizando as condições reaccionais já descritas, no entanto, não se verificou qualquer reacção entre a respectiva porfirina complexada com zinco e a *N*-metilnitrona.

Verificou-se assim que a *N*-metilnitrona não reage com *meso*-tetrarilporfirinas em microondas, independentemente de o macrociclo da respectiva porfirina estar ou não complexado. Uma das justificações possíveis para o facto da reacção entre as porfirinas e a *N*-metilnitrona não ocorrer em microondas, poderá ser devido à não formação da nitrona *in situ* ou até mesmo devido ao facto de, esta depois de formada reagir entre ela em vez de reagir com a porfirina.

2.2 DERIVADOS PORFIRÍNICOS COMO PERCURSORES DE NITRONAS

Como já foi referido anteriormente, o grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro introduziu a utilização de porfirinas como precursores de íletos de azometino em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.¹⁷

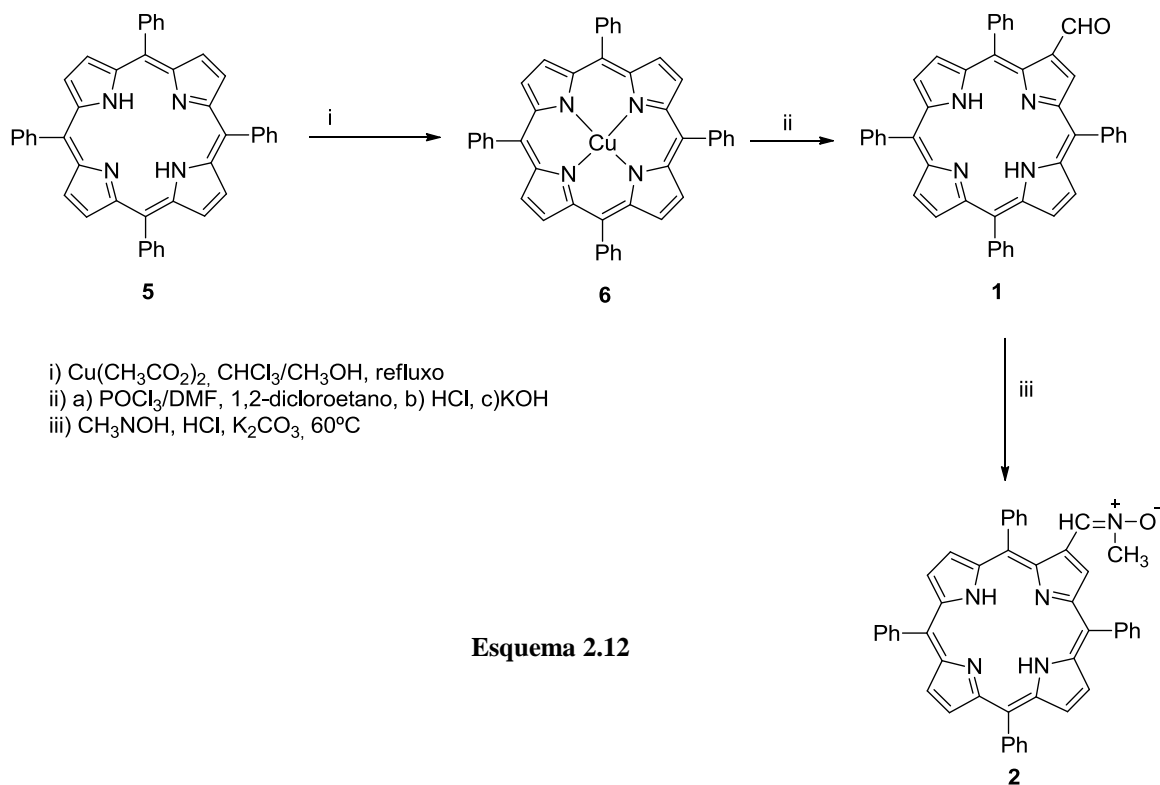
Tendo como ponto de partida, os resultados obtidos pelo grupo foi proposto na presente tese dar continuidade aos estudos sobre a utilização de derivados porfirínicos como precursores de espécies dipolares. Neste contexto, foi proposto a utilização de derivados porfirínicos contendo o grupo formilo numa posição β -pirrólica como precursores de espécies dipolares do tipo nitrona. Assim, foi planeada a síntese da nitrona porfirínica **2** e a sua utilização no acoplamento com vários dipolarófilos, tendo em vista a obtenção de novos compostos porfirínicos **3,4** contendo anéis isoxazolidina **3** e isoxazolina **4** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

2.2.1 Síntese da nitrona porfirínica

A síntese da nitrona porfirínica **2** envolve a preparação da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-formilTPP) e subsequente condensação com o cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio (Esquema 2.12).



Como se pode verificar pelo esquema 2.12, a síntese da nitrona porfirínica, tem como ponto de partida a preparação do macrociclo base, a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP). A síntese da TPP obtida com um rendimento de 22%, foi realizada segundo a literatura, promovendo-se a condensação de pirrol com benzaldeído numa mistura de ácido acético glacial e nitrobenzeno a refluxo.¹⁷

O passo seguinte consistiu na introdução do grupo formilo numa posição β -pirrólica do macrociclo porfirínico. A introdução deste grupo funcional é normalmente conseguida através da formilação de Vilsmeier Haack¹⁸, uma das reacções de substituição electrófila mais utilizadas na transformação de macrociclos tetrapirrólicos. É de realçar a importância de proceder à complexação prévia do macrociclo por forma a evitar a protonação dos azotos pirrólicos (o que tornaria o macrociclo não reactivo) e simultaneamente activar a periferia do anel, tornando-o mais rico em electrões e por conseguinte mais nucleófilo. Os iões metálicos geralmente utilizados para o efeito são o cobre (II) e o níquel (II). A complexação do macrociclo com o ião níquel (II) tem como vantagem o facto de permitir a obtenção de espectros de RMN, o que não seria possível se se usasse o ião cobre. O objectivo era obter a nitrona porfirínica na sua forma livre e por isso usamos o ião cobre na complexação, pois o processo de descomplexação deste metal é mais fácil. O método escolhido para a inserção do ião metálico foi o método do

acetato do ião metálico em clorofórmio/metanol.¹⁹ Assim, a síntese do complexo de cobre (II) foi efectuada, sob aquecimento, por reacção da TPP com acetato de cobre (II) numa mistura de clorofórmio/metanol. A reacção foi seguida por espectroscopia de UV-vis e TLC.

De seguida, procedeu-se à reacção de Vilsmeier-Haack, por tratamento com cloreto de fosforilo (POCl_3) e DMF em 1,2-dicloroetano, seguindo-se um período de hidrólise do composto intermediário da reacção. A mistura reaccional foi posteriormente descomplexada, por tratamento ácido. Procedeu-se à purificação da mistura reaccional por cromatografia de coluna em sílica gel obtendo-se assim a 2-formilTPP com um rendimento de 84 %.

Sintetizada a 2-formilTPP, prosseguiu-se para a síntese da nitrona porfirínica **2**. A condensação de cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio e K_2CO_3 efectuou-se em tolueno, a 60°C sob atmosfera de azoto. Decorridas 24 horas de reacção, a TLC da mistura reaccional revelou um novo composto de menor R_f e a presença de 2-formilTPP. Assim, optou-se por adicionar cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio, K_2CO_3 e manter o refluxo mais 24 horas. Finda a reacção separaram-se por cromatografia de coluna, o produto esperado com um rendimento de 64 % e uma pequena quantidade de 2-formilTPP que não reagiu (19%).

O produto obtido foi caracterizado por espectrofotometria de UV-Vis, fluorescência, RMN de ^1H e espectrometria de massa.

O espectro de visível do composto apresenta uma banda Soret respectivamente a 425 nm e quatro bandas Q na região dos 520-660 nm (figura 2.1). Note-se que o espectro de visível do composto **2** é semelhante ao espectro de visível da 2-formilTPP.

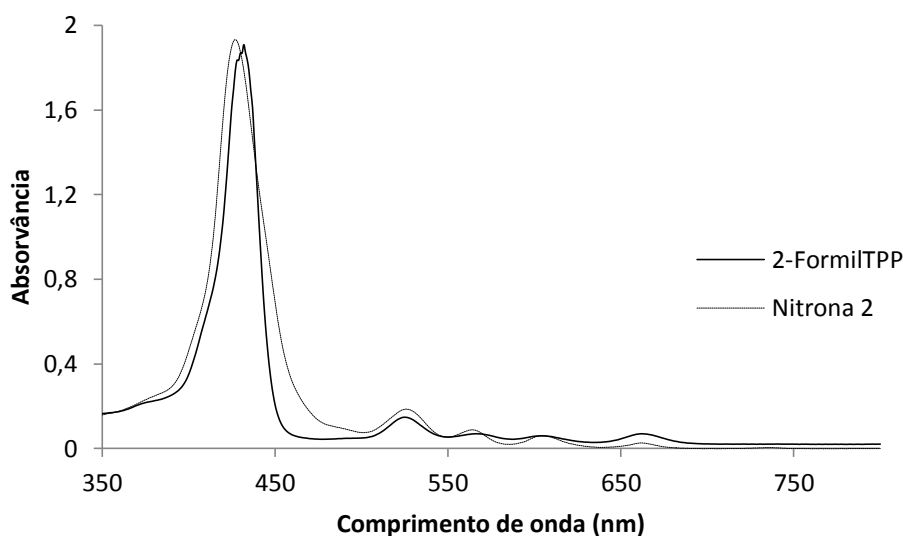


Figura 2.1 Espectro de UV-Vis da nitrona porfirínica e da 2-formilTPP em tolueno.

O espectro de fluorescência foi registado no intervalo entre 600-800 nm com excitação no comprimento de onda da banda Soret (427 nm). Assim verifica-se que, a nitrona porfirínica absorve a 427nm e emite a 665 e a 750 nm. (Figura 2.2).

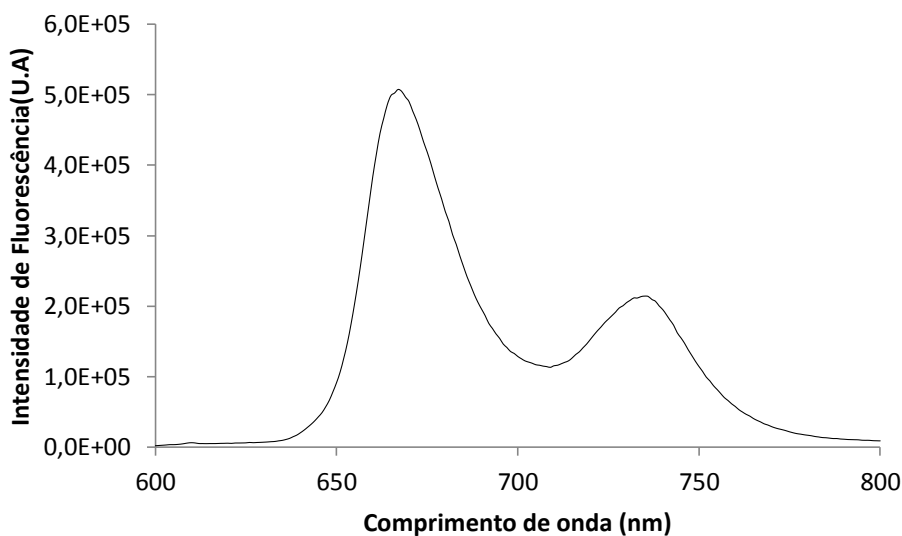


Figura 2.2 Espectro de fluorescência da nitrona porfirínica **2** em tolueno.

O espectro de massa do produto revelou um sinal correspondente ao ião $[M+H]^+$ a m/z 672, cujo valor indica a adição de 29 unidades de massa à 2-formilTPP, resultado que nos indicou a possibilidade de se ter formado um composto do tipo nitrona.

A estrutura da nitrona **2** foi deduzida pela análise dos espectros de RMN de 1H , ^{13}C e com o auxílio de técnicas bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC, HSQC).

O espectro de RMN de 1H do produto (Figura 2.3) apresenta na zona alifática um singuleto a δ 3,64 ppm, correspondente à ressonância do grupo metilo e um singuleto a δ 6,94 correspondente à ressonância do protão H-1'. Já na zona aromática distinguiram-se três multipletos entre δ 7,74 e 8,93 ppm atribuídos à ressonância dos protões H-Ph e H- β , e um singuleto a δ 10,46 ppm atribuído à ressonância do protão H-3.

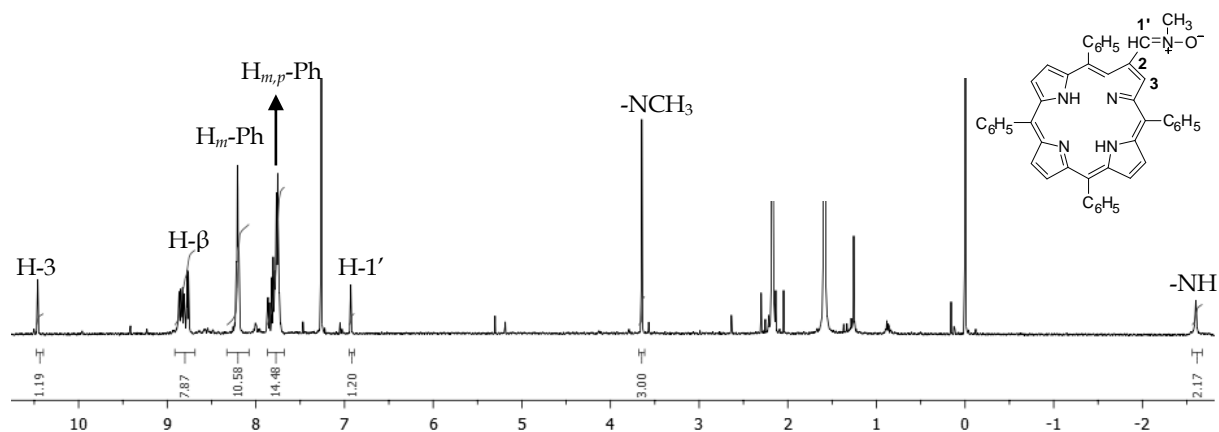


Figura 2.3 Espectro de RMN ^1H da nitrona porfirínica

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , observou-se na zona alifática um sinal a δ 54,1ppm correspondente à ressonância do metilo presente no grupo nitrona. Através do espectro de HSQC (Figura 2.4) atribuíram-se os sinais a δ 131,9 e δ 135,5 aos carbonos C-1' e C-3, respectivamente.

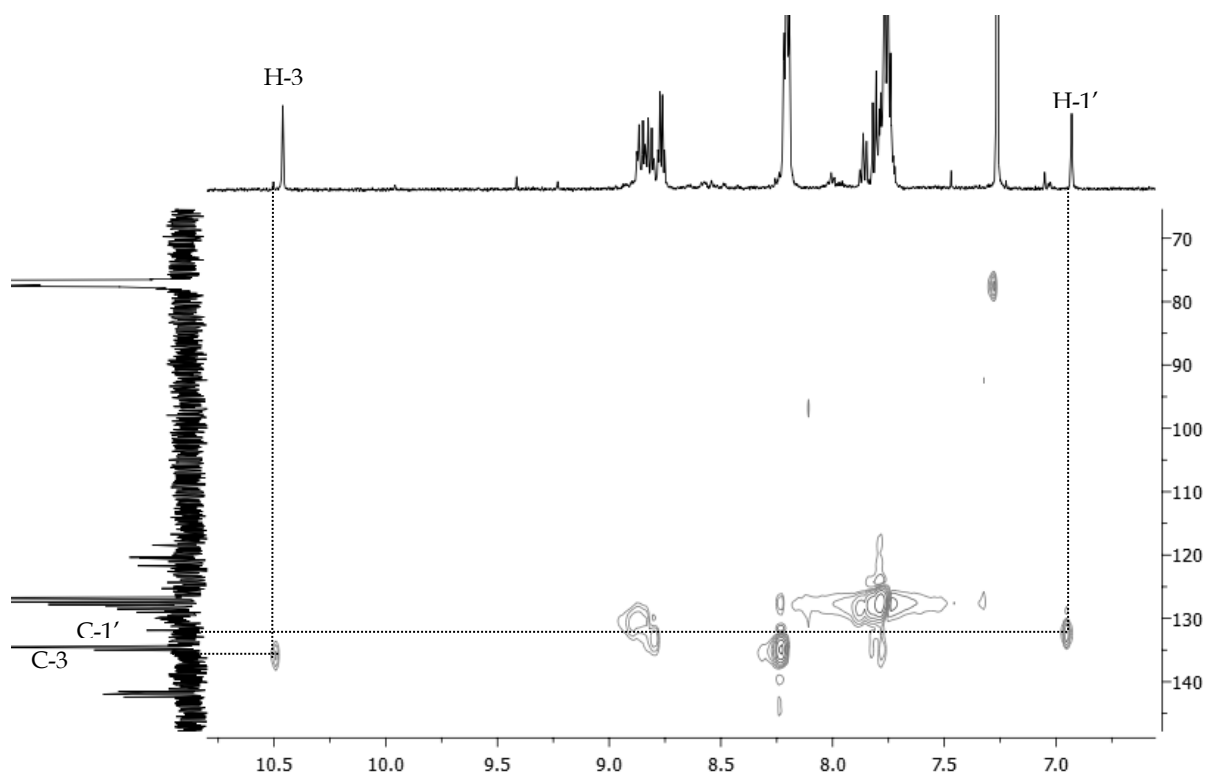


Figura 2.4 Espectro de HSQC da nitrona porfirínica

No espectro de HMBC (Figura 2.5) verifica-se que o sinal em forma de singuleto a δ 3,64 ppm relativo a ressonância dos prótons do grupo N-Me se correlaciona com o sinal a δ 131,9 ppm correspondente à ressonância do carbono C-1', verificando-se ainda uma correlação entre este carbono e o sinal referente à ressonância do próton H-3. Foi ainda possível observar que o

sinal na forma de singuleto a δ 6,94 ppm relativo a ressonância do protão H-1' se correlaciona com o sinal a δ 54,1 ppm referente à ressonância do carbono do grupo CH₃.

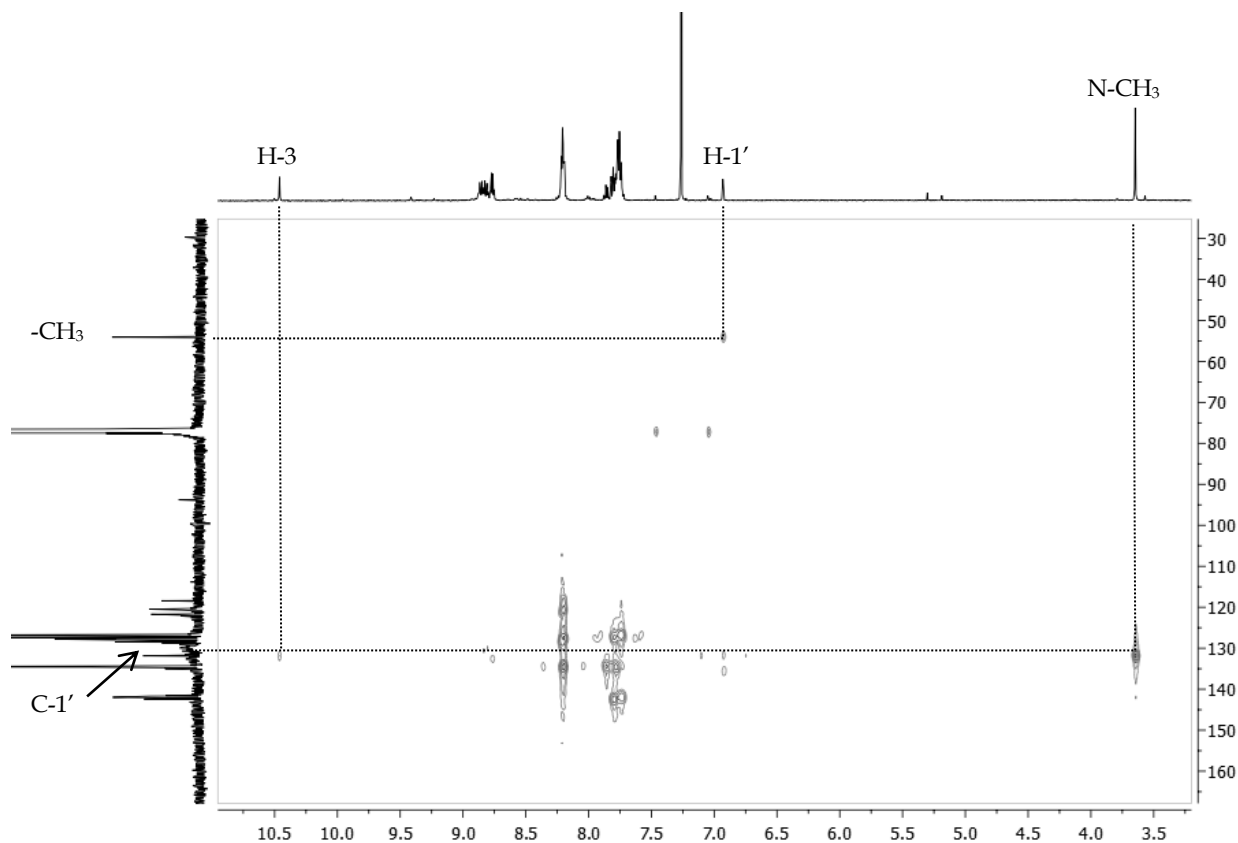


Figura 2.5 Expansão do espectro de HMBC da nitrona porfirínica

2.2.2 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona porfirínica com diferentes dipolarófilos

Uma vez sintetizada a nitrona, procedeu-se ao estudo da sua utilização em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. Tal como se pode verificar no esquema 2.11, a utilização de alcenos ou alcinos como dipolarófilos conduz à formação de aductos possuindo anéis isoxazolidina e isoxazolina, respectivamente. Foram seleccionados como dipolarófilos o fumarato de dimetilo, o acetilenodicarboxilato de dimetilo, o propiolato de etilo, a β -vinil-*meso*-tetrafenilporfirina, o benzonitrilo e o fulereno.

A metodologia experimental adoptada consistiu na adição do dipolarófilo desejado a uma solução da respectiva nitrona em tolueno seco. As quantidades adicionadas de dipolarófilo e o tempo de reacção dependeram da reactividade do dipolarófilo.

De seguida, serão apresentados os resultados obtidos da nitrona com o respectivo dipolarófilo.

2.2.2.1 Reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo

O primeiro dipolarófilo seleccionado foi o acetilenodicarboxilato de dimetilo activado pela presença de dois grupos ésteres.

A reacção de cicloadição entre a nitrona **2** e o acetilenodicarboxilato de dimetilo foi realizada adicionando 6 equivalentes de acetilenodicarboxilato, num tubo fechado a 60 °C. Após uma hora de reacção verificou-se por TLC que quase toda a nitrona de partida tinha sido convertida, num novo produto de cor vermelha acastanhada. No entanto, a TLC também revelou a presença de uma pequena quantidade de 2-formilTPP. Dando-se a reacção por terminada, procedeu-se à sua purificação por cromatografia em camada fina (Figura 2.6), tendo sido isolada a fracção maioritária com um rendimento de 86%.

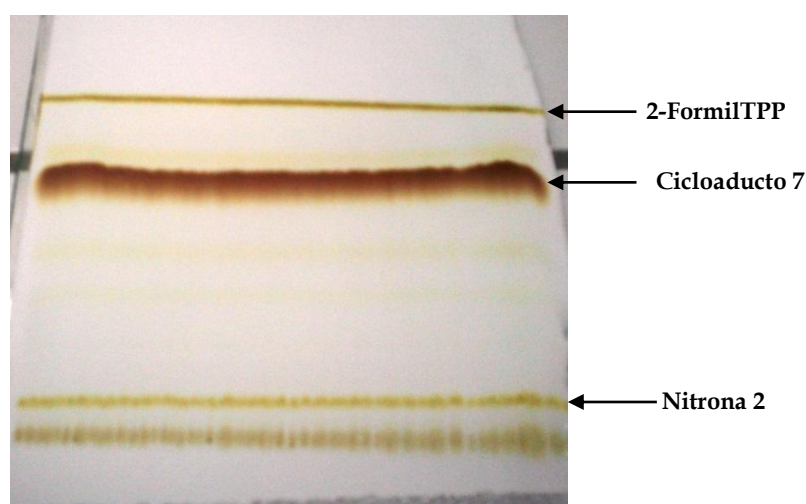
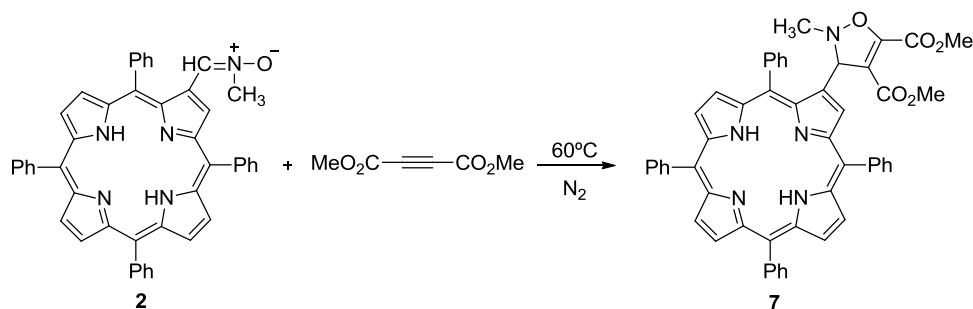


Figura 2.6 Imagem de uma placa de cromatografia em camada fina através da reacção da nitrona **2** com o acetilenodicarboxilato de dimetilo.

De modo a perceber a razão pela qual surge na reacção uma quantidade de 2-formilTPP, foi realizado um ensaio, no qual se aqueceu a 60°C a nitrona porfirínica **2** em tolueno. Após dois dias de aquecimento, verificou-se por TLC a presença de 2-formilTPP em solução. Concluimos assim, que o facto de a nitrona **2** se converter em 2-formilTPP não está associado à presença do dipolarófilo, mas sim, à temperatura da reacção. Assim, pode-se concluir que a 2-formilTPP vai ser sempre um dos produtos da reacção de cicloadição da nitrona **2** a qualquer dipolarófilo, como se poderá verificar mais à frente.

O produto obtido foi caracterizado por espectrofotometria de UV-Vis e fluorescência, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H , ^{13}C) e espectrometria de massa, e foi identificado como sendo o cicloaducto **7**. (esquema 2.13)



Esquema 2.13

No espectro de visível do cicloaducto **7**, a banda Soret sofre um desvio para menores comprimentos de onda λ (420 nm), bem como, as bandas Q e apresenta uma forma mais estreita relativamente ao espectro de UV-Vis da nitrona **2** (Figura 2.7).

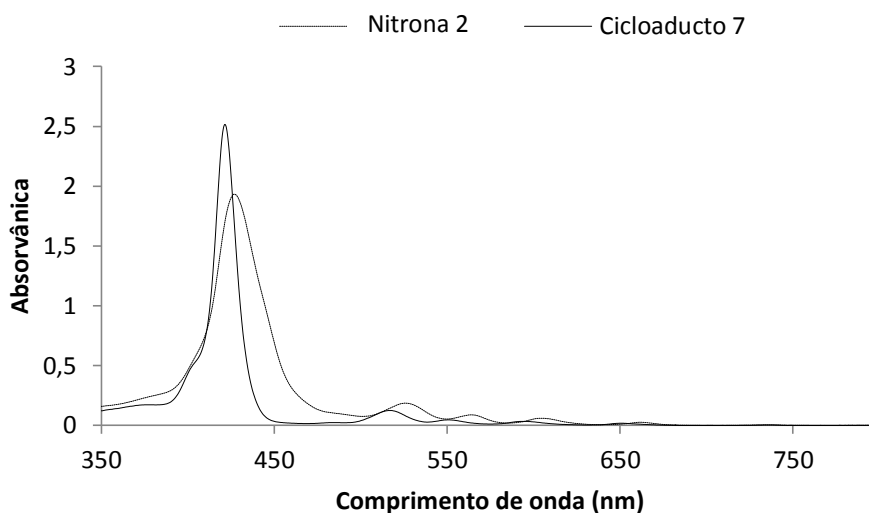


Figura 2.7 Espectro de UV-vis da Nitrona **2** e do cicloaducto **7** em tolueno

Os espectros de fluorescência foram registados no intervalo entre 600-800 nm com excitação no comprimento de onda da banda Soret (420 nm), verificando-se que, o cicloaducto **7** emite a 665 e a 732 nm (Figura 2.8).

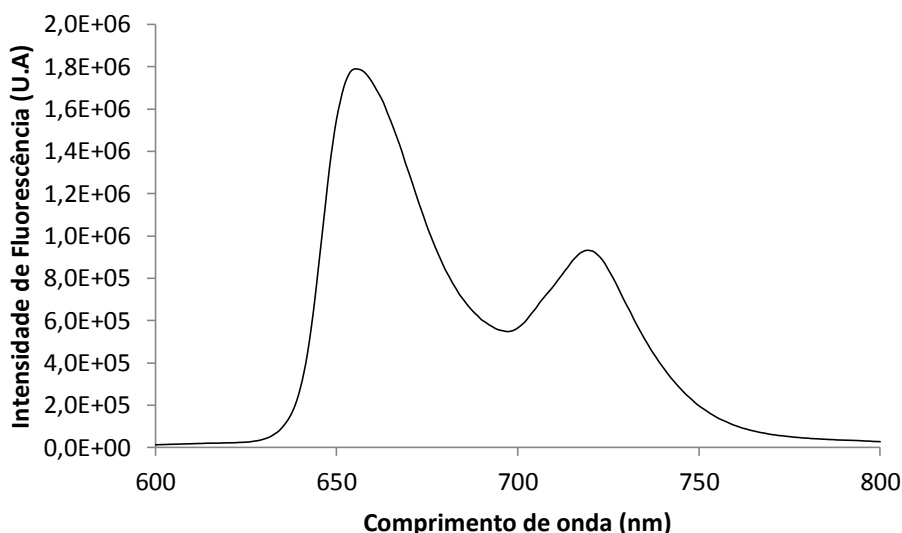


Figura 2.8 Espectro de fluorescência em tolueno do cicloaducto 7.

O espectro de massa do cicloaducto 7 revelou um sinal correspondente ao ião $[M+H]^+$ a m/z 814, cujo valor indica a adição de uma molécula de acetileno dicarboxilato de dimetilo.

A estrutura do cicloaducto 7 foi deduzida pela análise dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C .

O espectro de RMN de 1H (Figura 2.9) do produto apresenta na zona alifática para além dos três singletos a δ 3,94, 3,36 e 2,68 ppm correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos $N-CH_3$, $3-CO_2Me$ e $4-CO_2Me$, um singuleto correspondente à ressonância do próton $H-3'$ a δ 5.34 ppm.

Na zona aromática do espectro de RMN de 1H (Figura 2.9) observaram-se dois multipletos, um a δ 7,69-7,83 ppm, outro a δ 8,15-8,23 ppm, correspondente à ressonância dos prótons *meta* e *para* e prótons *orto* dos anéis fenilo, respectivamente. Os sinais relativos à ressonância dos prótons β -pirrólicos, surgem na forma de três dupletos, um deles mal resolvido, a δ 8,31, 8,74, 8,83 ppm, respectivamente, e um singuleto a δ 8,85 ppm. O sinal gerado pela ressonância do próton $H-3$ surge a δ 8,80 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C do cicloaducto 7 foi comparado com o espectro de RMN ^{13}C da nitrona 2 observando-se o aparecimento dos sinais referentes à ressonância dos carbonos do anel isoxazolina. Observou-se na zona alifática os sinais a δ 43,0; 51,5; 53,2 ppm atribuídos à ressonância dos carbonos dos grupos $5'-CO_2CH_3$, $4'-CO_2CH_3$, e $N-CH_3$, respectivamente.

Os sinais relativos à ressonância dos carbonos $C-3'$, $C-3$, $C-4'$ e $C-5'$ surgem a δ 77,0; 135,0; 142,2; 151,6 ppm, respectivamente. Verifica-se ainda existência de dois sinais a δ 159,7 e 162,6 ppm correspondentes a ressonância dos carbonos carbonílicos dos dois grupos éster $3'-CO_2Me$ e $4'-CO_2Me$.

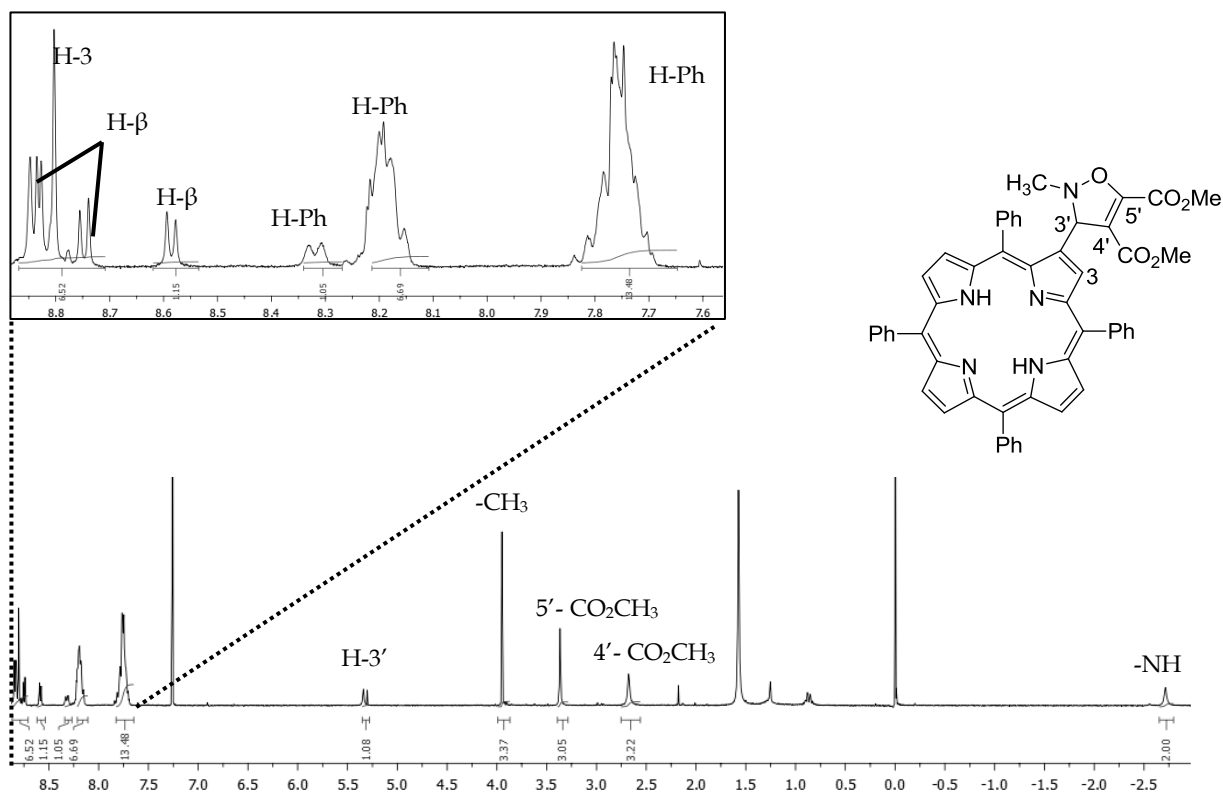


Figura 2.9 Espectro de RMN ^1H do cicloadducto 7

2.2.2.2 Reacção com o fumarato de dimetilo

O segundo dipolarófilo seleccionado foi o fumarato de dimetilo, também este activado pela presença de dois grupos ésteres. A reacção com este dipolarófilo já haveria sido descrita pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, mas com complexo de níquel da nitrona porfirínica.¹² Assim, pretendia-se verificar a influência do metal na reactividade da nitrona porfirínica para reacção de cicloadição 1,3-dipolar.

A reacção de ciclo-adição entre a nitrona **2** e o fumarato de dimetilo foi realizada adicionando 6 equivalentes de fumarato de dimetilo, num tubo fechado a 60°C. Após uma hora de reacção verificou-se por TLC a presença de grande quantidade de nitrona de partida e uma pequena quantidade de um novo produto de cor rosa acastanhada. A reacção permaneceu durante 24 horas. Após este tempo, a TLC de controlo revelou a presença de nitrona **2**, pelo que se adicionou nova quantidade de fumarato de dimetilo. A reacção permaneceu durante mais 24 horas. Concluídas as 42 horas de reacção, apesar de ainda existir material de partida por reagir, optou-se por terminar a reacção. Procedeu-se à purificação da mistura reaccional por cromatografia em camada fina (Figura 2.10) tendo sido isoladas duas fracções maioritárias.

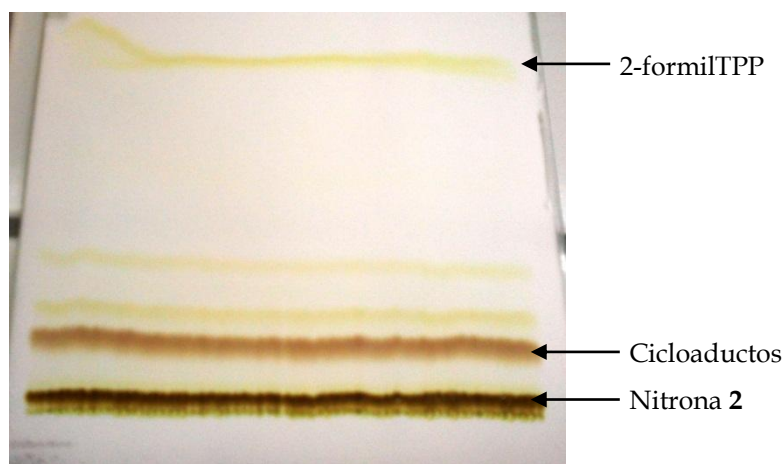
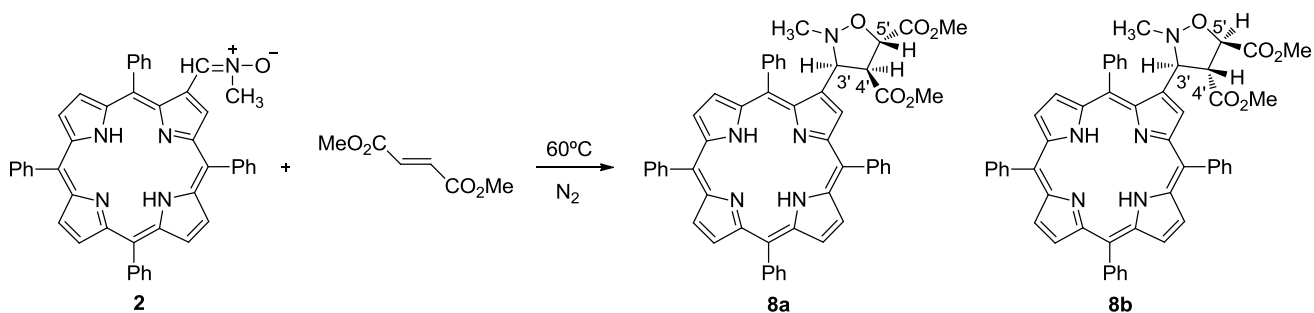


Figura 2.10 Imagem da placa de cromatografia em camada fina da reacção da nitrona **2** com o fumarato de dimetilo.

A primeira fracção isolada, com menor R_f e de cor castanha correspondeu à nitrona porfirínica **2** que não reagiu, tendo sido recuperada 40%.

Seria de esperar a obtenção de dois diastereómeros, facto que, numa primeira análise, por observação da TLC nos levou a pensar que apenas estaríamos na presença de um cicloaducto, e à partida a reacção seria estereosselectiva. No entanto, a segunda fracção foi analisada por RMN de ^1H que nos revelou a presença de uma mistura composta por dois produtos. Esta mistura foi obtida com um rendimento de 33% (Esquema 2.14).

Na tentativa de separarmos os dois produtos, vários eluentes foram testados, no entanto, não foi possível obter os dois cicloaductos separadamente. Facto este relevante, uma vez que o grupo de Química Orgânica¹² isolou-os quando o macrociclo de ambos se encontrava complexado com níquel.



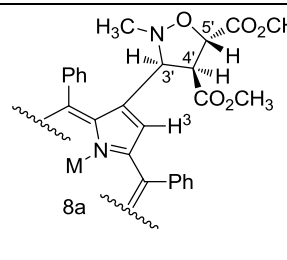
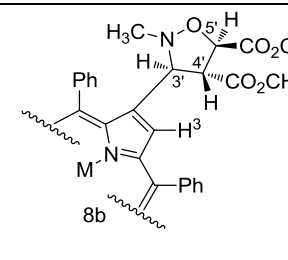
Esquema 2.14

A mistura obtida foi caracterizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H , ^{13}C) e espectrometria de massa.

O espectro de massa da mistura revelou um sinal correspondente ao ião $[\text{M}+\text{H}]^+$ a m/z 815, cujo valor indicou a adição de uma molécula de fumarato de dimetilo à nitrona **2**, e assim a presença de dois diastereómeros.

Como não se conseguiu isolar os diastereómeros, optou-se por comparar o nosso espectro de RMN de ^1H da mistura com o obtido para o núcleo complexado com níquel (Tabela 1) e assim atribuir, por analogia, os sinais dos respectivos protões.

Tabela 1. Desvios químicos da ressonância dos protões dos cicloaductos complexados com níquel obtidos pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro e da ressonância dos protões dos cicloaductos sem níquel, atribuídos por analogia.

Protões	 8a		 8b	
	M=Ni	M=2H	M=Ni	M=2H
CH ₃	3,77	3,77	3,83	3,86
4'-CO ₂ CH ₃	3,54	3,49	2,55	2,47
5'-CO ₂ CH ₃	2,57	2,47	2,64	2,64
H-5'	3,85-3,87	3,95-3,98	4,01	4,08-4,18
H-4'	4,07	4,08-4,18	3,53-3,55	3,69-3,72
H-3'	4,92	4,97	5,18	5,25

De acordo com os valores apresentados na Tabela 1. e por comparação, relativamente ao cicloaducto **8a**, foram identificados na zona alifática do espectro de RMN ^1H (Figura 2.11, A), três sinais na forma de singuleto a δ 2,47, 3,49 e 3,77 ppm gerados pela ressonância dos protões metílicos dos grupos 5'-CO₂Me, e 4'-CO₂Me, N-Me respectivamente. O duplete a δ 4,97 ppm é referente à ressonância do protão H-3', o qual acopla com o protão H-4', cujo sinal surge na forma de um multiplete entre δ 4,08-4,18 ppm. O sinal relativo à ressonância do protão H-5' surge sob a forma de um multiplete entre δ 3,85-3,87 ppm.

Relativamente ao cicloaducto **8b**, ainda na zona alifática (Figura 2.11 A) por analogia, foram identificados três sinais na forma de singuleto a δ 2,47, 2,64 e 3,86 ppm gerados pela ressonância dos protões metílicos dos grupos 4'-CO₂Me, e 5'-CO₂Me, N-Me respectivamente. O duplete a δ 5,25 ppm é referente à ressonância do protão H-3', o qual acopla com o protão H-4', cujo sinal surge na forma de um multiplete entre δ 3,69-3,72 ppm. O sinal relativo à ressonância do protão H-5' surge sob a forma de um multiplete entre δ 4,08-4,18 ppm.

Na zona aromática do espectro de RMN de ^1H (Figura 2.11 B), foi ainda possível distinguir por analogia, os sinais relativos à ressonância dos protões β -pirrólicos dos dois cicloaductos, sob a forma de dupletos entre δ 8,57-8,87, e dois singuletos, a δ 8,9 e 9,1, atribuídos à ressonância do protão H-3 do cicloaducto **8b** e **8a**, respectivamente.

Comparando os resultados obtidos da nitrona livre com a nitrona complexada com níquel, observou-se uma diminuição do tempo de reacção: dois dias para a nitrona livre e sete dias para o complexo de níquel (II) e a obtenção de uma mistura de diastereómeros que não foi possível separar.

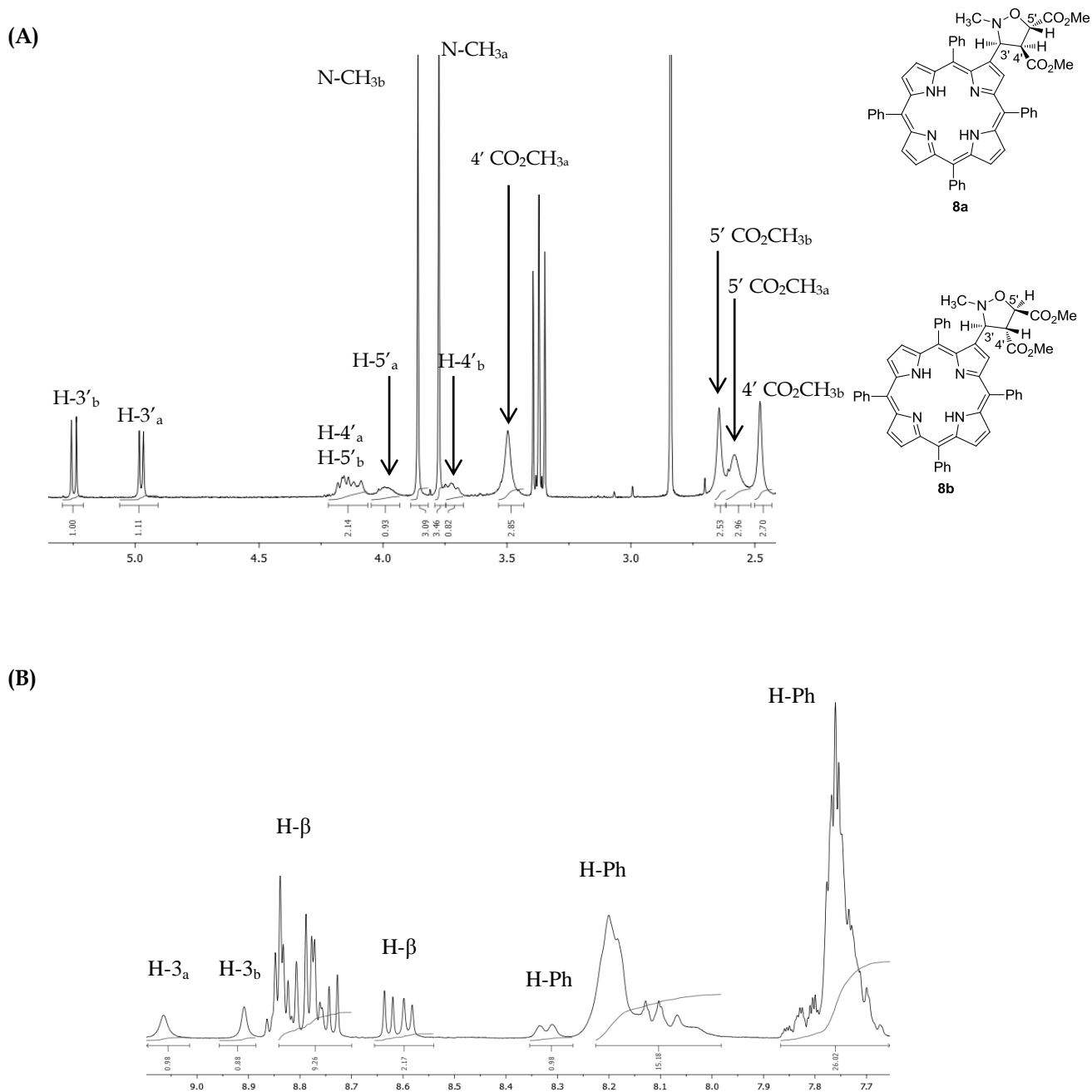


Figura 2.11 Expansões do espectro de RMN ^1H da mistura dos cicloaducto **8a** e **8b** da zona alifática (A), e da zona aromática (B)

2.2.2.3 Reacção com o propiolato de etilo

Uma vez que o resultado obtido com o acetileno dicarboxilato de dimetilo foi bastante satisfatório, decidiu-se testar outro alcino como dipolarófilo, o propiolato de etilo, também este activado por um grupo éster.

A reacção foi realizada adicionando 12 equivalentes de propiolato de etilo a uma solução de nitrona porfirínica **2** e decorreu a 60°C num tubo fechado. Verificou-se, num primeiro ensaio, que comparativamente ao acetileno dicarboxilato de dimetilo este dipolarófilo era menos reactivo na presença da nitrona porfirínica, reactividade esta provavelmente associada ao facto da presença de apenas um grupo do tipo éster. Após duas horas de reacção verificou-se por TLC a presença de um novo produto de cor vermelha acastanhada. Dado que ainda permanecia na mistura reaccional, alguma quantidade de nitrona de partida, adicionaram-se mais 12 equivalentes de propiolato e prolongou-se o aquecimento mais 24 horas. Concluídas as 24 horas de reacção, a TLC revelou a presença de nitrona porfirínica **2** e do novo produto. Optou-se por terminar a reacção e proceder-se à purificação da mistura reaccional por cromatografia em camada fina, tendo-se verificado que, a nova fracção formada que aparentemente parecia uma na TLC, afinal correspondia a duas fracções (figura 2.12).

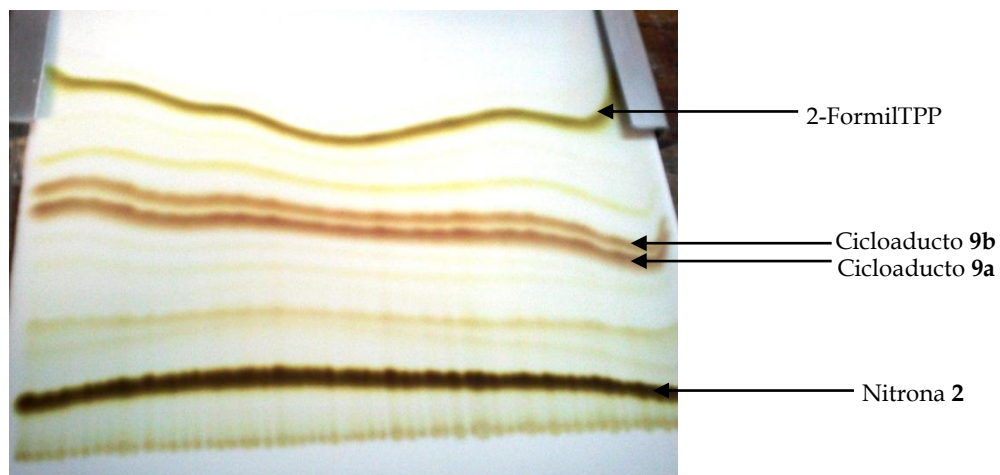
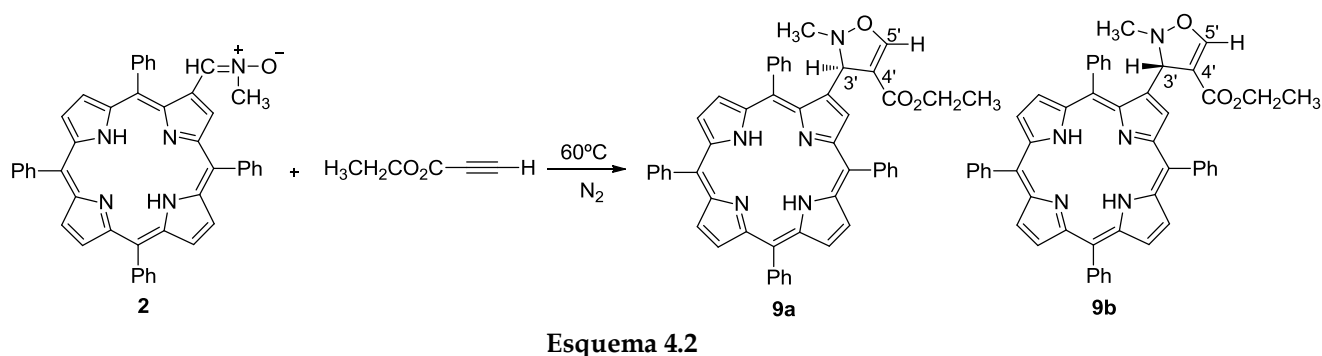


Figura 2.12 Imagem da placa de cromatografia em camada fina da reacção da nitrona **2** com o propiolato de etilo

As duas fracções foram isoladas e caracterizadas por espectrofotometria de UV-vis, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H , ^{13}C), NOESY, espectrometria de massa e identificadas como sendo os cicloaductos **9a** e **9b** (Esquema 4.2). O cicloaducto **9a** foi obtido com um rendimento de 17,5% e corresponde ao derivado com menor valor de R_f , enquanto o cicloaducto **9b** foi obtido com um rendimento de 13%, tratando-se do derivado que apresentou maior valor de R_f .



Os espectros de visível dos compostos **9a** e **9b** são iguais (figura 2.17). Apresentam uma banda Soret a 419 nm e duas bandas Q na região dos 506-640 nm desviadas para menores comprimentos de onda e mais estreitas, relativamente ao espectro de visível da nitrona porfirínica.

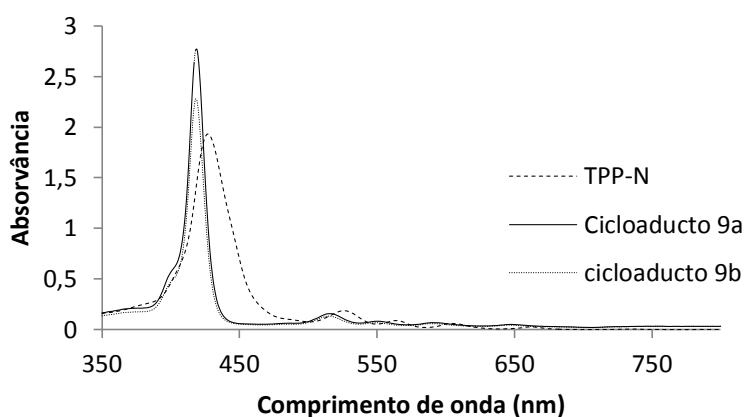
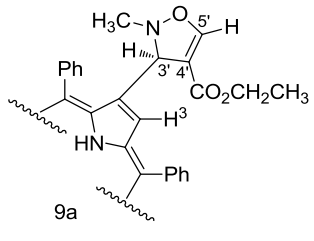
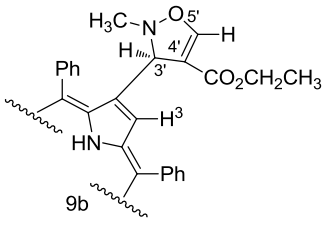


Figura 2.13 Espectro de UV-Vis dos cicloaductos **9a** e **9b** e da nitrona porfirínica em diclorometano

Os espectros de massa dos compostos **9a** e **9b** revelaram um pico do ião molecular a m/z 770, cujo valor indicou a adição de uma molécula de propiolato de etilo à nitrona porfirínica.

As estruturas dos cicloaductos **9a** e **9b** foram deduzidas pela análise dos espectros de RMN de ^1H com o auxílio de espectros bidimensionais de correlação espectroscópica homo (COSY) e ainda estudos de efeito nuclear de Overhauser (NOE). Os desvios químicos dos prótons dos respectivos cicloaductos encontram-se apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Desvios químicos e multiplicidade dos sinais do espectro de RMN de ^1H dos cicloaductos **9a** e **9b**

Protões		
N-CH ₃	s, 1,25	s, 2,78
CH ₃	t, 0,85	t, 1,27
CH ₂	m, 3,74-3,95	m, 4,19-4,22
H-5'	s, 2,63	d, 5,89
H-3'	s, 5,31	d, 4,87
H-3	m, 8,39-8,41	s, 9,07

Relativamente ao cicloaducto **9a**, verificou-se que o seu espectro de RMN de ^1H apresenta na zona aromática um sinal a δ 8,39-8,41 ppm na forma de um multiplete correspondente à ressonância do protão H-3 (Figura 2.14 C).

Na zona alifática verificam-se os cinco sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel isoxazolina (Figura 2.14 A). O sinal correspondente à ressonância dos protões do grupo N-CH₃ surge na forma de um singuleto a δ 1,25 ppm. Com um desvio químico de 0,85 ppm surge um sinal na forma de triplete correspondente à ressonância dos protões do grupo CH₃ do grupo etilo. Os sinais na forma de singuleto que surgem a δ 2,63 e 5,31 ppm, correspondem à ressonância do protão H-5' e H-3', respectivamente. O sinal correspondente ressonância do grupo CH₂ do grupo etilo surge na forma de um multiplete entre δ 3,74-3,95 ppm, pois para além de acoplarem com os protões do grupo CH₃, acoplam entre si não sendo quimicamente equivalentes.

Relativamente ao cicloaducto **9b**, verificou-se que o seu espectro de RMN de ^1H (Figura 2.14B) apresenta na zona aromática um singuleto a δ 9,07 ppm correspondente à ressonância do protão H-3. A ressonância deste protão encontra-se mais desprotegida do que o protão H-3 do cicloaducto **9a**. Na zona alifática do espectro de RMN de ^1H do cicloaducto **9b**, tal como no espectro do cicloaducto **9a**, verifica-se a existência de cinco sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel isoxazolina, no entanto, estes surgem de um modo geral mais desprotegidos que os mesmos protões do cicloaducto **9a**. Observou-se um sinal na forma de singuleto a δ 2,78 ppm correspondente à ressonância dos protões do grupo N-CH₃, um sinal na forma de multiplete relativo à ressonância do grupo CH₂ entre δ 4,19-4,22 ppm, uma vez que acoplam entre si e com os protões do grupo CH₃. O sinal correspondente à ressonância do protão H-5' surge na forma de um duplete a δ 5,89 ppm com uma constante de acoplamento

pequena, $J=2,7$ Hz, o que significa que este protão está a acoplar com outro protão a longa distância. O sinal do protão H-3' surge na forma de duplete, a δ 4,87 ppm com uma constante de acoplamento de $J=2,5$ Hz, o que significa que também este protão está a acoplar com outro protão a longa distância e que provavelmente será com o H-5'. Comparativamente ao desvio químico apresentado pelo protão H-3' do cicloaducto **9a**, verificamos que o mesmo protão no cicloaducto **9b** se encontra mais protegido.

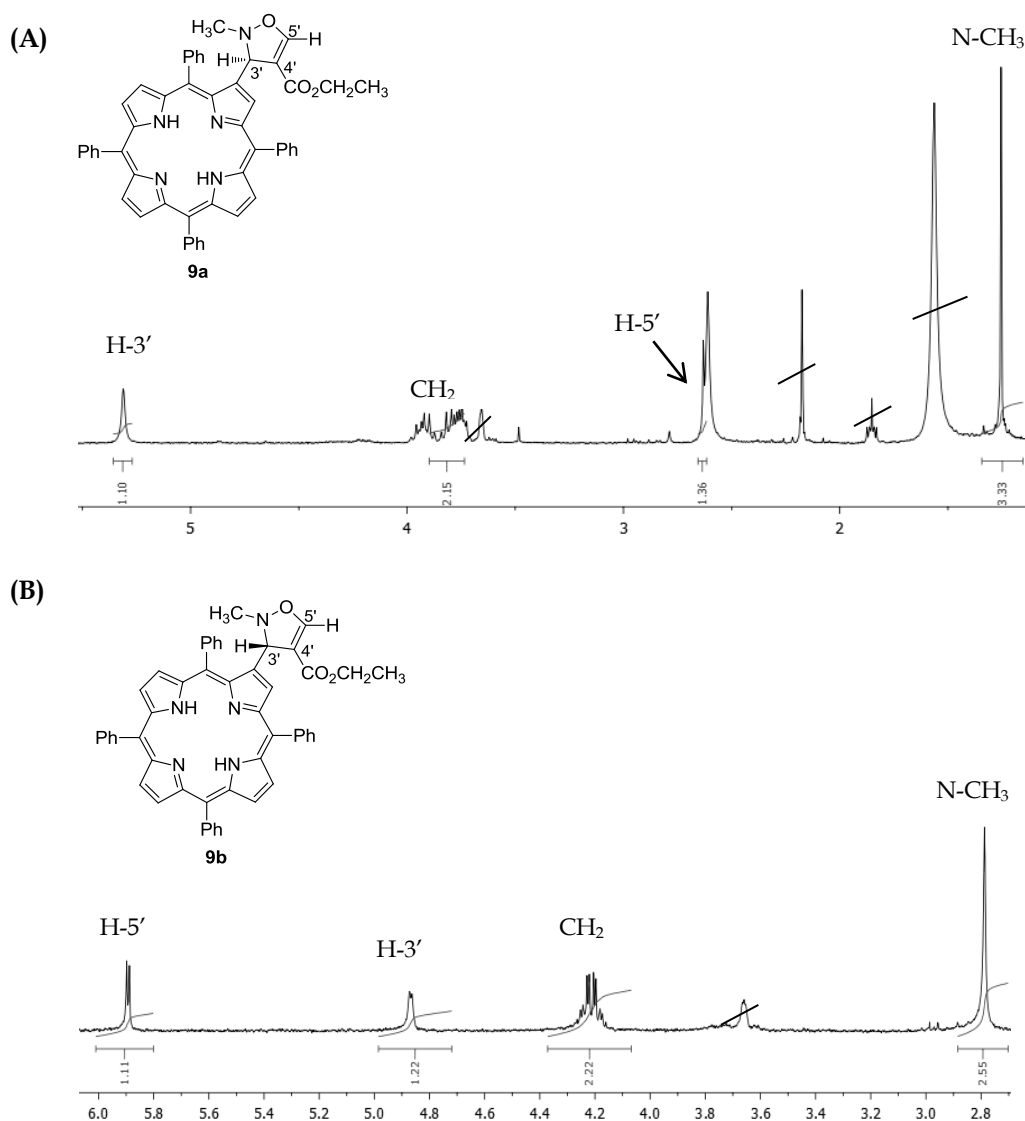


Figura 2.14 Expansão do espectro de RMN de ^1H da zona alifática dos cicloaductos **9a**(A) e **9b**(B)

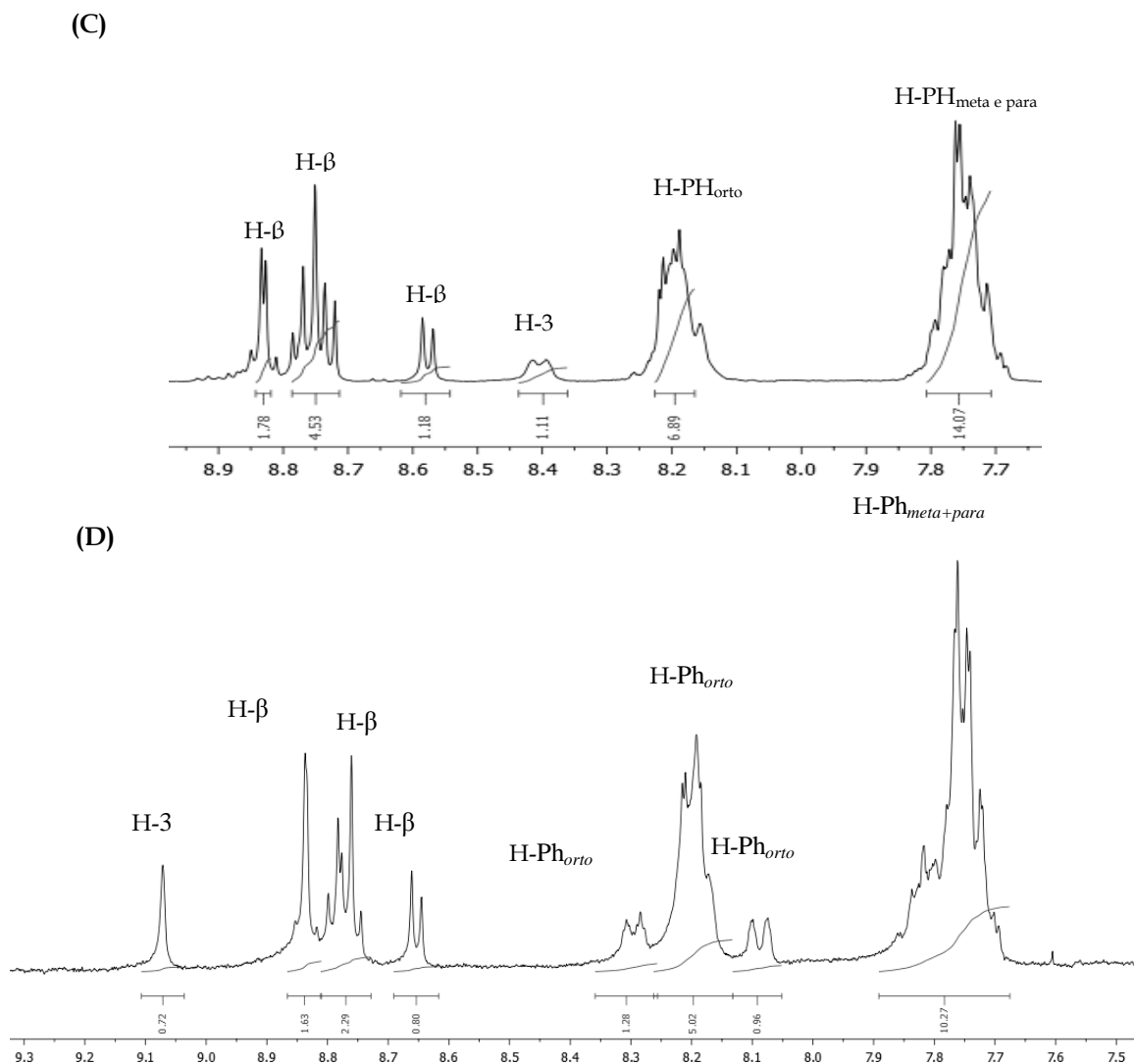


Figura 2.15 Expansão do espectro de RMN de ^1H da zona aromática dos cicloaductos **9a** (C) e **9b** (D).

Em suma, verificou-se pelos espectros de RMN de ^1H dos cicloaductos **9a** e **9b**, que os prótons do anel isoxazolina, bem com o próton H-3 do macrociclo porfirínico do cicloaducto **9a** surgem de um modo geral, a campos mais altos do espectro, logo, mais protegidos do que os prótons do cicloaducto **9b**. Isto sugere que, o anel isoxazolina apresenta diferente configuração em ambos os cicloaductos, facto este, que foi investigado por meio de espectros de NOESY.

O espectro de NOESY do cicloaducto **9a** (Figura 2.16) demonstrou uma correlação entre os sinais referentes à ressonância dos prótons H-3 e H-3'. Verificou-se também, que os sinais referentes às ressonâncias dos prótons H-3' e H-5' se correlacionam com o sinal referente à ressonância de diferentes prótons *orto*, *meta* e *para* dos grupos fenilo ligados às posições *meso* do macrociclo porfirínico.

Conclui-se assim que, o macrociclo porfirínico assume uma posição perpendicular ao anel isoxazolina e paralela ao próton H-3'. Os grupos fenilo assumem uma posição paralela relativamente ao anel isoxazolina.

A correlação espacial observada entre o sinal referente à ressonância próton do H-3' e o sinal referente à ressonância do próton H-5', poderá indicar que o anel isoxazolina se encontra ligeiramente torcido (Figura 2.16).

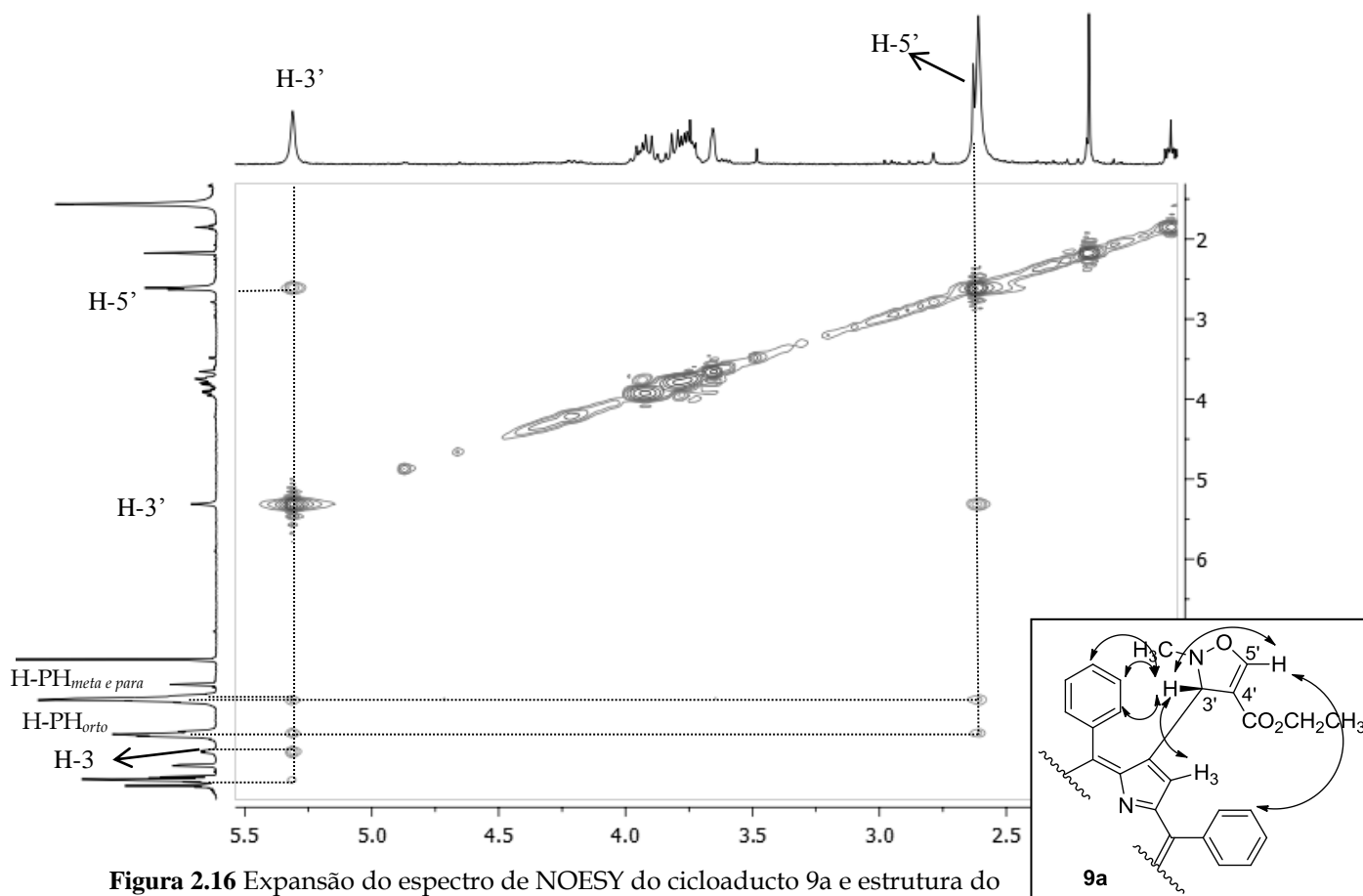


Figura 2.16 Expansão do espectro de NOESY do cicloaducto **9a** e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.

Relativamente ao espectro de NOESY do cicloaducto **9b** (Figura 2.17) verifica-se a correlação entre os sinais referentes à ressonância dos protões H-3' e H-5', os quais também se correlacionam com as ressonâncias dos protões *orto*, *meta* e *para* dos grupos fenilo.

Enquanto que no espectro de NOESY do cicloaducto **9a**, se observa a correlação entre o protão H-3 e o protão H-3', no espectro de NOESY do cicloaducto **9b** não se observa tal correlação. Verifica-se correlação entre o sinal referente à ressonância do protão H-3' com o sinal referente à ressonância do grupo N-CH₃, correlação esta não observada no espectro de NOESY do cicloaducto **9a** (Figura 2.16). Assim, a diferença estrutural entre os cicloaductos **9a** e **9b** é a posição do protão H-3', o qual ocupa uma posição perpendicular ao macrociclo **9b** promovendo a aproximação do anel isoxazolina do macrociclo porfirínico que justifica a maior desprotecção sentida pelos protões do anel.

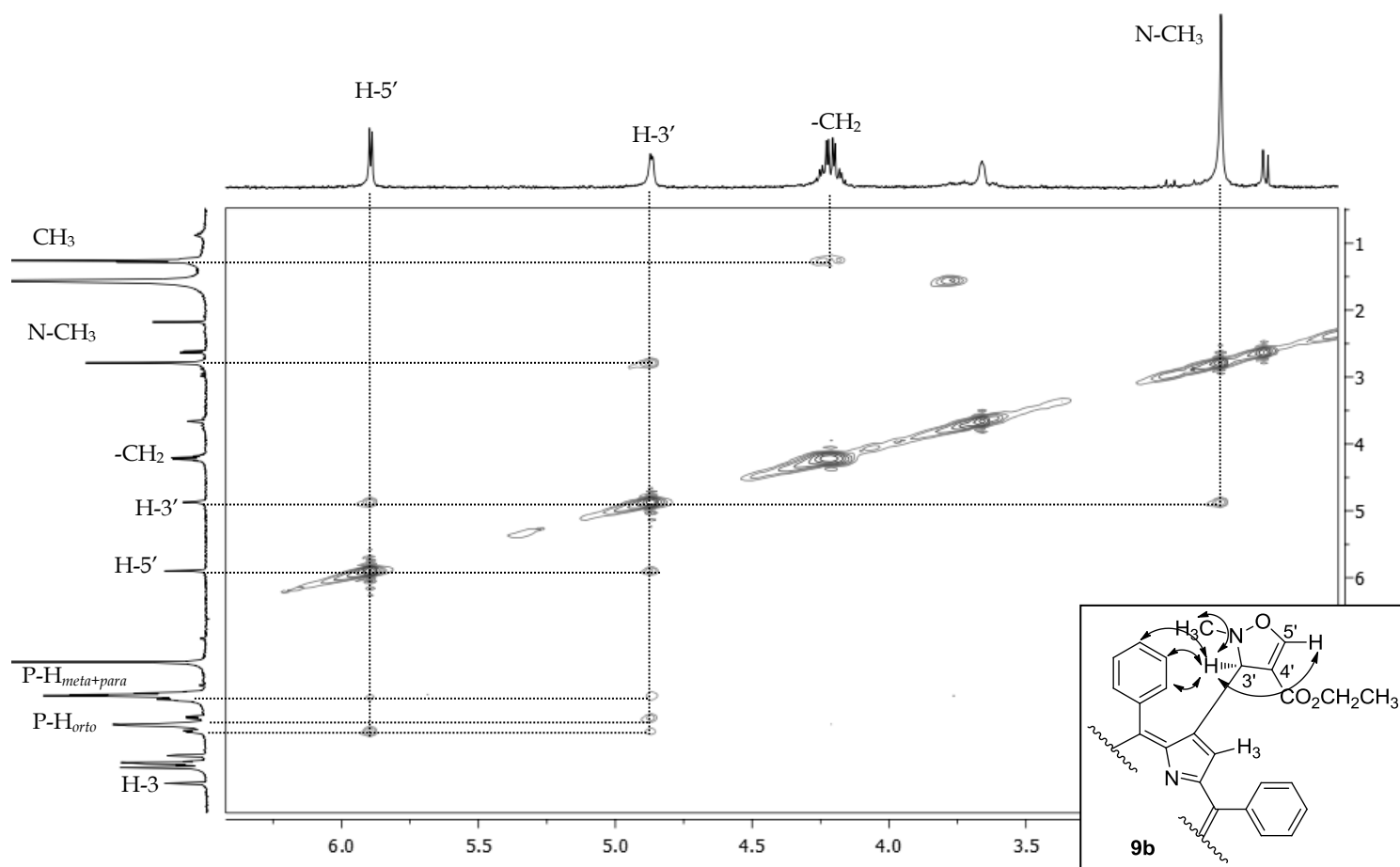


Figura 2.17 Expansão do espectro de NOESY do cicloaducto **9b** e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.

Tal como já foi anteriormente referido, a aproximação do 1,3-dipolo ao dipolarófilo pode ocorrer segundo um processo *endo* ou *exo*. Em cada um dos processos, o ataque pode ainda ocorrer em qualquer uma das faces do dipolarófilo, segundo um processo de adição *syn* ou *anti*.

Uma vez que em ambos os cicloadductos obtidos o grupo propiolato de etilo se encontra próximo do macrociclo porfirínico pode-se afirmar que a reacção ocorre segundo um processo *endo*. A posição do protão H-3' em cada cicloadducto pode ser justificada pelo facto de o ataque da nitrona porfirínica ao propiolato de etilo ocorrer segundo um processo *syn*, originando o cicloadducto **9a**, e segundo uma processo *anti* originando o cicloadducto **9b** (Figura 2.18).

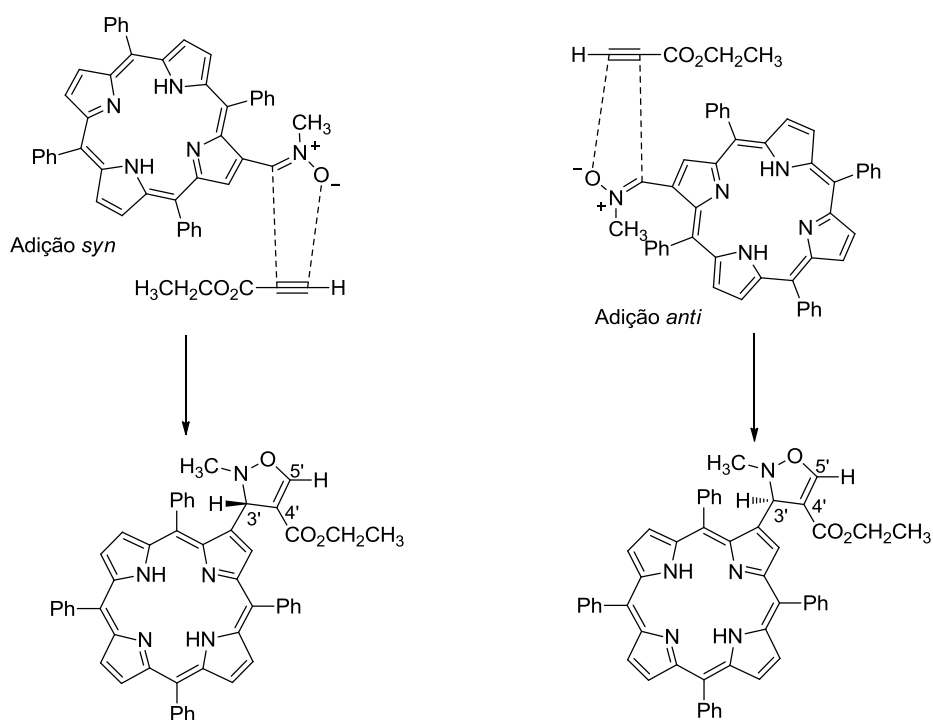


Figura 2.18 Esquema representativo do processo de ciclo-adição

2.2.2.4 Reacção com outros dipolarófilos

Dados os resultados anteriormente apresentados, decidiu-se estudar este tipo de reacções com outro tipo de dipolarófilos.

O grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro ¹³ descreveu a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de um derivado porfirínico precursor de um ileto de azometino gerado "in situ" com a 1,4-naftoquinona, da qual resultaram dois produtos, um produto tetra-desidrogenado e um produto di-desidrogenado (Figura 2.19).

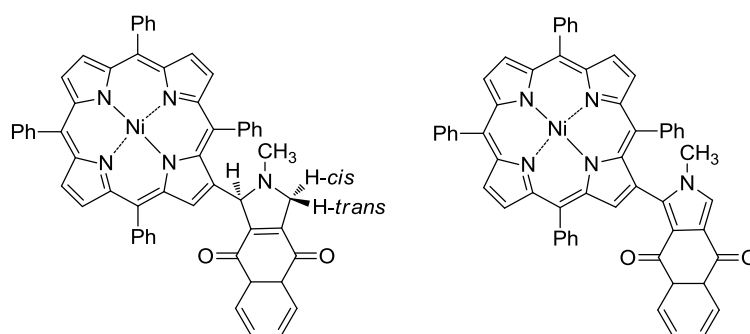


Figura 2.19 Estrutura dos cicloadductos porfirínicos obtidos por *Silva A.*¹³ na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar do derivado porfirínico precursor do ileto de azometino com a 1,4-naftoquinona

Face aos resultados obtidos aquando do uso de derivados porfirínicos precursores de ileto de azometino, decidiu-se realizar o mesmo tipo de reacção com a nitrona porfirínica.

Assim, a uma solução de nitrona porfirínica em tolueno seco, adicionaram-se 6 equivalentes de 1,4-naftoquinona, decorrendo a reacção a 60°C sob atmosfera de azoto. Após seis horas de reacção analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se apenas, o aparecimento do derivado formulado e da nitrona de partida. Perante isto, decidiu-se adicionar mais equivalentes de 1,4-naftoquinona e aumentar a temperatura para 120°C de modo a forçar as condições reaccionais. Após 24 horas de reacção, a TLC revelou apenas a nitrona porfirínica, ou seja, não se verificou qualquer reacção.

Perante os resultados obtidos, concluiu-se que a reactividade da nitrona porfirínica na reacção com a 1,4-naftoquinona é diferente da reactividade dos derivados porfirínicos utilizados como precursores de ileto de azometino.

Não conformados com os resultados obtidos, decidimos testar outros dipolarófilos, como o benzonitrilo e o fulereno C₆₀.

Já testada em reacções de Diels-Alder, pretendia-se agora, testar a reactividade da β -vinil-*meso*-tetrafenilporfirina como dipolarófilo em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar na presença de nitronas.

A uma solução de nitrona porfirínica foram adicionados 6 equivalentes de β -vinil-*meso*-tetrafenilporfirina, tendo a reacção decorrido a 60°C. Decorridas 2 horas de reacção, efectuou-se uma TLC, onde se verificou que o único produto formado era apenas a 2-formilTPP. Não se verificando a formação de um novo produto após 24 horas de reacção, decidiu-se aumentar a temperatura da reacção para 120°C, contudo, após mais 24 horas de reacção não se verificou qualquer alteração.

Optimistas com os resultados obtidos com o acetileno-carboxilato de dimetilo e o propiolato de etilo, decidimos testar a reactividade da nitrona com outro alcino, o benzonitrilo. Utilizando o mesmo número de equivalentes e as mesmas condições reaccionais descritas anteriormente para os outros dipolarófilos, não obtivemos nenhum dos cicloaductos expectados.

Verificado até então, que a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona porfirínica com os dipolarófilos mencionados não ocorria, decidimos testar um último dipolarófilo, o fulereno C₆₀.

Drovetskaya et al.¹⁵ descreveu uma reacção na qual utilizou o 5,10,15-tetrafenilporfirinatoniuel(II) formilado como precursor de um ileto de azometino e o fulereno C₆₀ como dipolarófilo, e obteve o respectivo cicloaducto com um rendimento de 40% (Figura 2.20).

A reacção com a nitrona porfirínica foi realizada num volume superior de tolueno ao usado nas reacções anteriormente descritas, em virtude da falta de solubilidade do fulereno. A reacção decorreu a 60°C sob atmosfera de azoto durante 5 horas, findas as quais, por TLC, não se verificou a formação de qualquer produto. Tal como nas reacções anteriores, aumentou-se a temperatura para 120°C e prolongou-se o tempo de reacção para 12 horas. Contudo, também com este dipolarófilo não ocorreu nenhuma reacção.

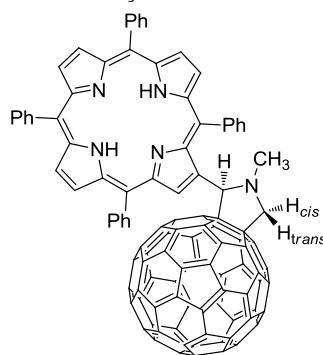


Figura 2.20 Estrutura do cicloaducto porfirínico obtido por Drovetskaya et al.¹⁵, na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar do derivado porfirínico precursor do ileto de azometino com fulereno C₆₀

Tal como já foi descrito anteriormente, as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com nitronas dependem de factores electrónicos, bem como, de factores estéreos. Com os resultados obtidos, verificou-se que a nitrona porfirínica não reage com dipolarófilos acima descritos e que

a sua reactividade perante estes, é totalmente diferente da reactividade demonstrada pelos derivados porfirínicos precursores de iletos de azometino.

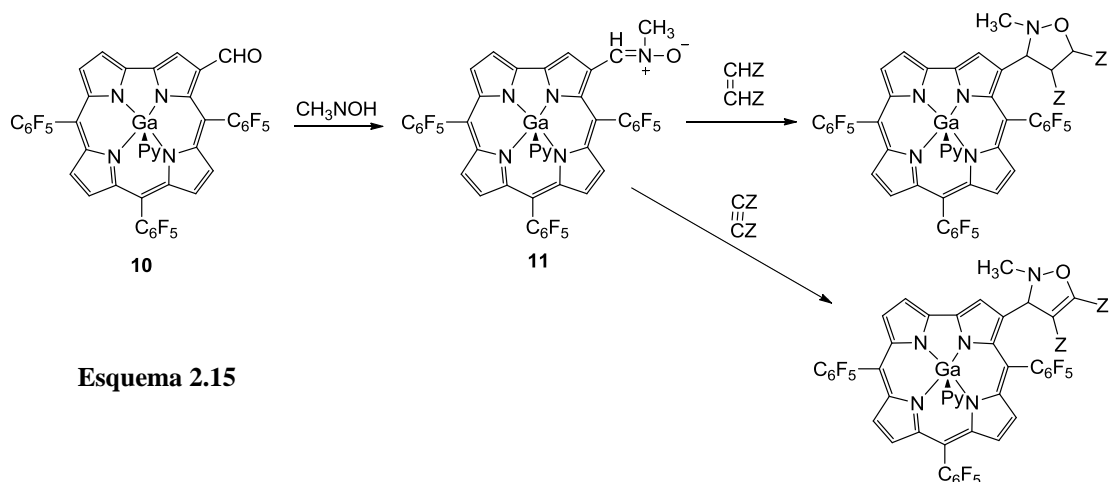
Prova-se assim que a diferença de um átomo no 1,3-dipolo, neste caso, de um carbono para um oxigénio altera a reactividade do mesmo, tornando os iletos de azometino mais reactivos que as nitronas.

Nas reacções anteriormente descritas, o facto de não ter ocorrido reacção, para além de estar associado a factores electrónicos, poderá também estar associado factores estéreos, uma vez que os dipolarófilos possuem grupos volumosos.

2.3 DERIVADOS CORRÓLICOS COMO PERCURSORES DE NITRONAS

Estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de Química Orgânica,¹⁶ demonstraram que *meso*-triarilcorróis podem funcionar como precursores de 1,3-dipolos, mais precisamente de iletos de azometino, em reacções de ciclo-adição com diversos dipolarófilos, gerando corróis β -substituídos com bons rendimentos. Tendo em consideração estes resultados, bem como, os obtidos com os derivados porfirínicos, decidiu-se alargar o estudo sobre reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com precursores de nitronas ao macrociclo corrólico.

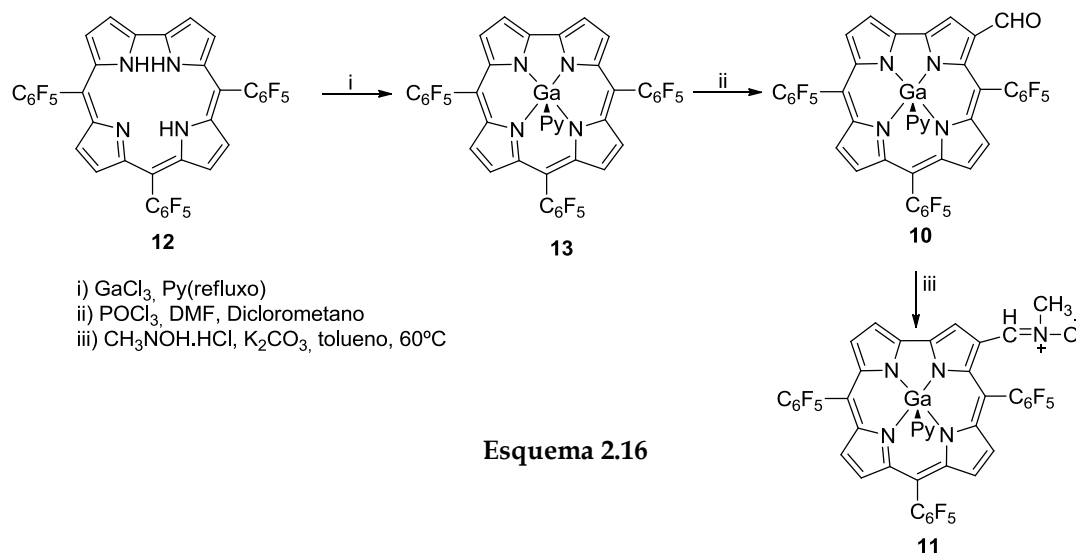
Começou-se por planear a síntese da nitrona corrólica **11**, que posteriormente foi utilizada no acoplamento com diferentes dipolarófilos (Esquema 2.15). Tal, como sucedeu no caso das porfirinas, era esperado obter novos compostos corrólicos contendo anéis isoxazolidina e isoxazolina.



Esquema 2.15

2.3.1 Síntese da nitrona corrólica

A síntese da nitrona corrólica foi efectuada através da reacção entre o complexo corrólico de gálio formulado com a *N*-metilhidroxilamina. À semelhança da síntese da nitrona porfirínica, esta síntese divide-se em duas partes: a primeira relativa à complexação do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol e posterior formilação e a segunda referente à síntese da nitrona (Esquema 2.16).



O 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol (TPFFC) **12** foi preparado por condensação de pirrol e pentafluorobenzaldeído, catalisada por TFA, seguida de oxidação com DDQ e purificação, de acordo com o procedimento descrito por Koszarna et al,²⁰ sendo obtido com um rendimento de 12 %. O 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolato de gálio(III)(piridina) (GaTPFFC) **13** foi preparado de forma quantitativa por reacção do TPFFC **12** com GaCl₃ em piridina seca a refluxo, seguindo o procedimento descrito por Saltsman et al.²¹

O procedimento adoptado para a reacção de formilação de Vilsmeier envolveu a preparação do reagente de Vilsmeier, cloreto de fosforilo e DMF sob atmosfera de azoto, seguindo-se a adição gota-a-gota do reagente de Vilsmeier a uma solução do complexo corrólico de gálio(III) a formular em diclorometano. A adição foi realizada durante cerca de 2 minutos e a reacção decorreu a temperatura ambiente durante 5 minutos. Seguiu-se a hidrólise com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio durante a noite. Após a hidrólise, a mistura reaccional foi lavada com água destilada, e a fase orgânica extraída com diclorometano, e depois seca por sulfato de sódio anidro. Em seguida, analisou-se a fase orgânica por TLC e verificou-se a existência de três produtos principais de cor verde. Procedeu-se a purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, obtendo-se o 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolato de gálio(III)(piridina) (3-CHO-GaTPFFC), com um rendimento de 68%.

Sintetizado o 3-CHO-GaTPFFC **10**, procedeu-se à síntese da nitrona corrólica. A uma solução de 3-CHO-GaTPFFC **10** em tolueno e adicionou-se cloreto de *N*-metil-hidroxiilamónio e carbonato de potássio. A mistura reaccional foi mantida sob a 60°C sob atmosfera de azoto durante uma hora, finda a qual se verificou por TLC que o derivado formilado **10** tinha sido praticamente todo consumido. A reacção foi terminada e procedeu-se à purificação da mistura reaccional por cromatografia de camada fina tendo-se obtido a nitrona corrólica **11** com um rendimento de 85%.

A nitrona corrólica foi caracterizada por espectrofotometria de UV-vis e fluorescência, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H) e espectrometria de massa.

No espectro de UV-vis da nitrona corrólica **11**, a banda Soret e as bandas Q sofrem um desvio para maiores comprimentos de onda e apresentam uma forma mais larga, quando comparado com espectro de UV-vis do 3-CHO-GaTPFFC (Figura 2.21).

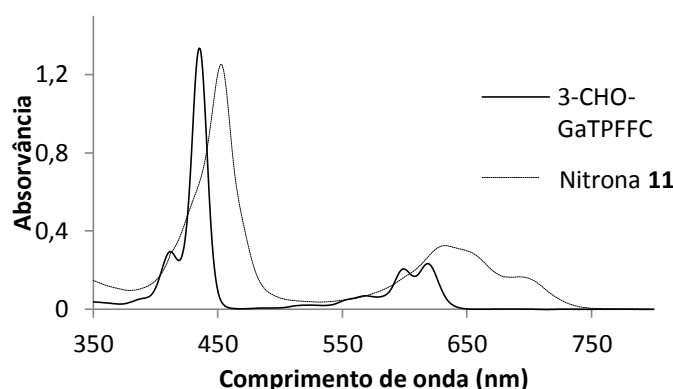


Figura 2.21 Espectro de UV-vis da nitrona corrólica **11** e do 3-CHO-GaTPFFC **10**

O espectro de fluorescência da nitrona corrólica foi registado no intervalo entre 600-800 nm com excitação no comprimento de onda da banda Soret (451 nm). Assim verifica-se que, a nitrona corrólica emite a 624 e a 683 nm (Figura 2.22).

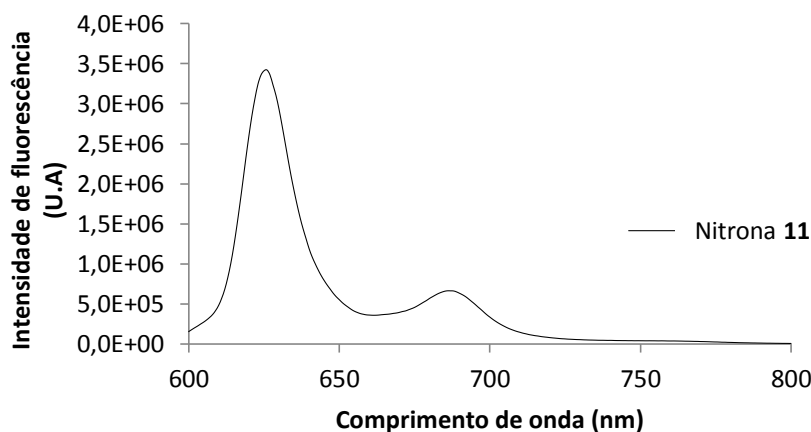


Figura 2.22 Espectro de fluorescência da nitrona corrólica **11**

O espectro de massa da nitrona **11** revelou um sinal correspondente ao ião $[M+H]^+$ a m/z 904, cujo valor indica a adição de 29 unidades de massa ao 3-CHO-GaTPFFC, indicando a estrutura proposta.

A estrutura da nitrona **11** foi deduzida pela análise dos espectros de ressonância magnética nuclear (1H) e com o auxílio de técnicas bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC, HSQC).

O espectro de RMN de 1H da nitrona **11**, assim como de todos os macrociclos corrólicos sintetizados neste trabalho, foi realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada. O objectivo da piridina é aumentar a solubilidade dos compostos em análise e desta forma aumentar a resolução do espectro. Com esta adição, verifica-se que, a piridina não deuterada, ligando axial dos derivados corrólicos sintetizados, é substituída pela piridina deuterada adicionada, passando a primeira a existir no solvente. Deste modo, passam a surgir no espectro de RMN de 1H , os sinais correspondentes à ressonância dos protões da piridina não deuterada a δ 7,38, 7,75 e 8,58 ppm, típicos da piridina livre, referentes à ressonância dos protões *meta*, *para*, *orto*, respectivamente. Quando a mesma piridina se encontra como ligando axial do ião gálio (III), os sinais referentes aos protões *meta*, *para* e *orto* surgem δ 4,79, 6,40, e 7,07 ppm. Assim, no espectro apresentado na figura 2.19, são indicados os sinais correspondentes à ressonância dos protões da piridina não deuterada, dado que foi substituída pela piridina deuterada adicionada.

Na zona alifática do espectro de RMN de 1H (Figura 2.23) observou-se um singuleto a δ 4,01 ppm que foi atribuído à ressonância do grupo metilo. Já na zona aromática distinguiu-se um singuleto a δ 7,81 ppm atribuído a H-1'. A ressonância gerada pelo protão H-17 origina um sinal em forma duplete a δ 8,65 ppm, enquanto que a ressonância gerada pelos protões H-18, 2 origina um sinal em forma de singuleto a δ 9,22 e δ 10,85 ppm.

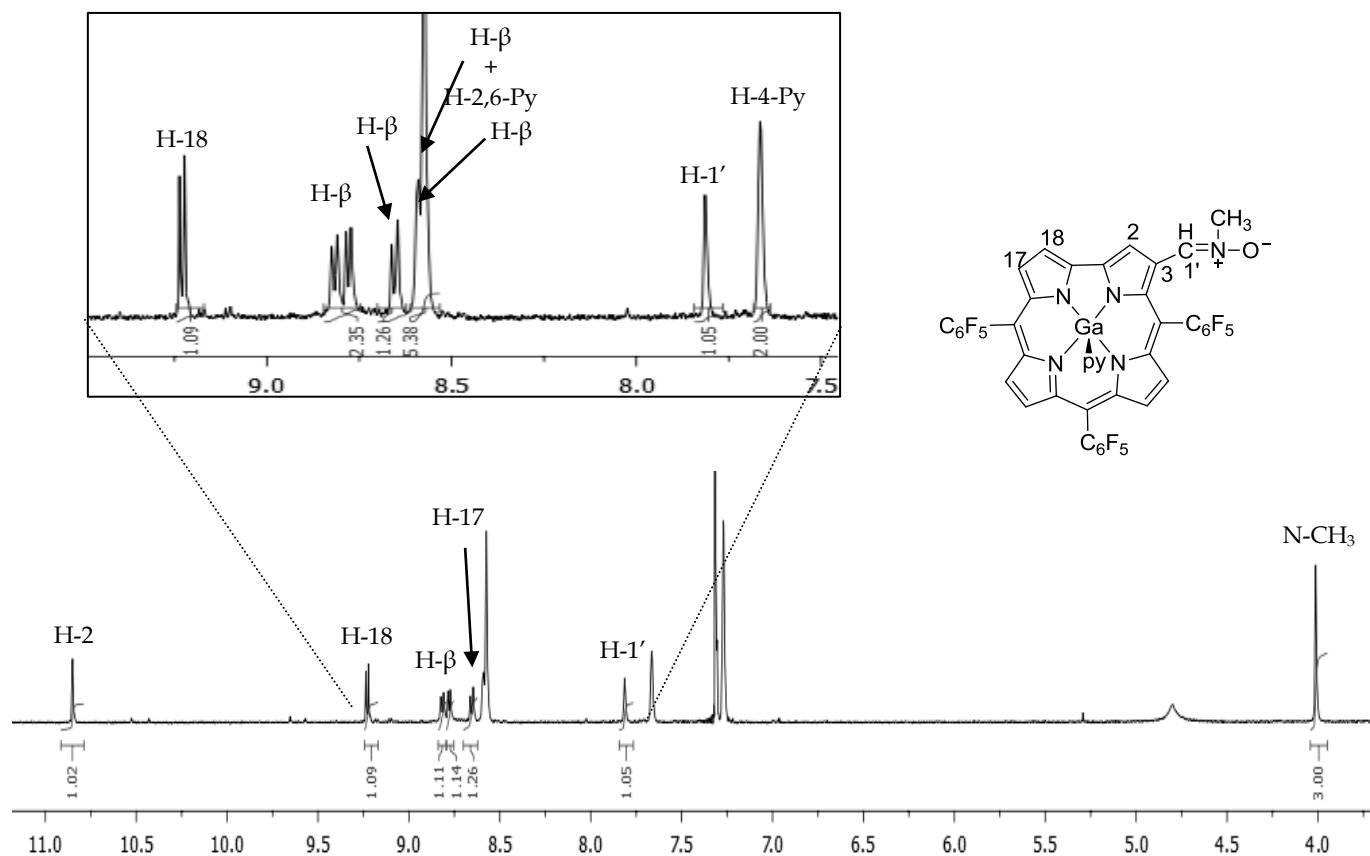


Figura 2.23 Espectro de RMN ^1H da nitrona corr6lica

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , observou-se na zona alifática um sinal a δ 54,2 atribuído à ressonância do metilo do grupo nitrona. Com a ajuda do espectro de HSQC (Figura 2.24) atribuíram-se os sinais a δ 129,8, 118,1 e 118,5 à ressonância dos carbonos C-1' e C-2 e C-18, respectivamente.

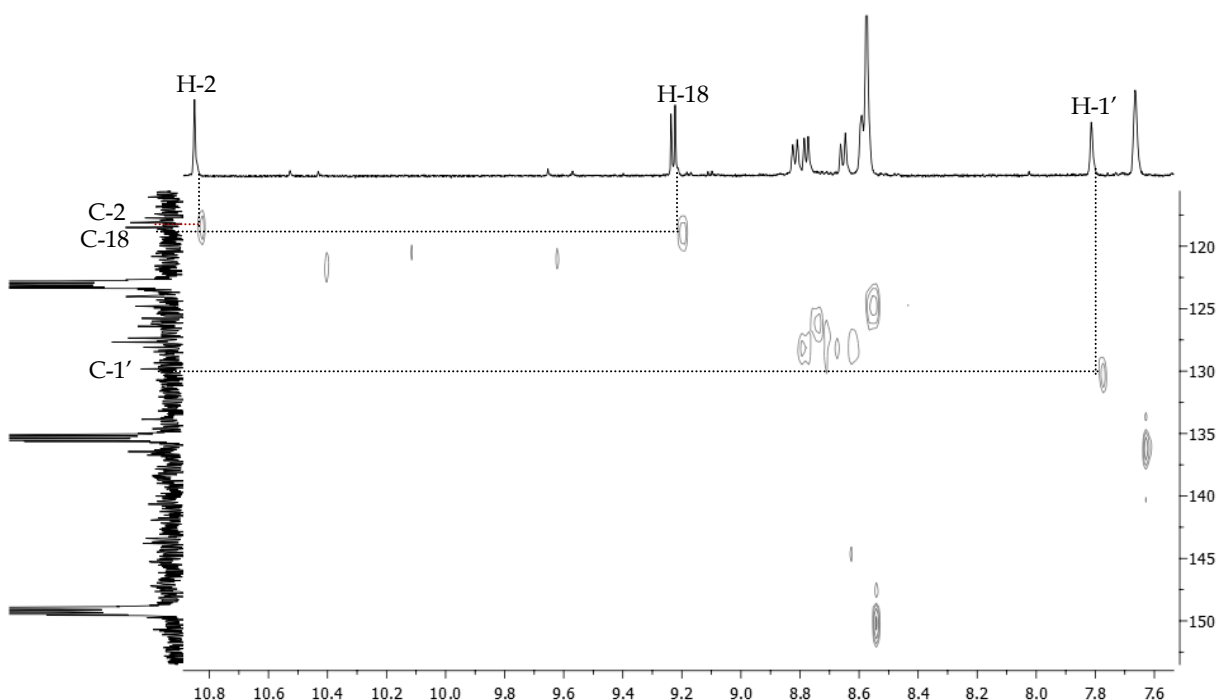


Figura 2.24. Expansão do espectro de HSQC da nitrona corrólica

Os resultados obtidos na síntese da nitrona corrólica foram bastante satisfatórios. Comparando as sínteses de ambas as nitronas, verificou-se que para além de a reacção de síntese da nitrona corrólica ser muito mais rápida do que a nitrona porfirínica, dispensa nova adição de reagentes. Verificou-se ainda que, a própria nitrona corrólica se forma à temperatura ambiente, sendo no entanto esta reacção mais demorada (cerca de 2 a 3 horas).

2.3.2 Reacções de ciclo-adição da nitrona corrólica com diferentes dipolarófilos

Uma vez sintetizada a nitrona corrólica, procedeu-se ao estudo da sua utilização em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com os mesmos dipolarófilos, de forma a comparar a sua reactividade com a da nitrona porfirínica anteriormente estudada. A metodologia experimental adoptada para as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar foi semelhante à usada com a nitrona porfirínica, e consistiu na adição do dipolarófilo desejado a uma solução da nitrona corrólica em tolueno seco. As quantidades adicionadas de dipolarófilo e o tempo de reacção dependeram igualmente da reactividade do dipolarófilo.

De seguida, serão apresentados os resultados obtidos para cada reacção com o respectivo dipolarófilo.

2.3.2.1 Reacção com o acetileno dicarboxilato de dimetilo

A reacção foi realizada utilizando 4 equivalentes de acetileno dicarboxilato de dimetilo que foram adicionados a uma solução de nitrona corrólica **11** em tolueno seco, que permaneceu a 60 °C num tubo fechado. Após uma hora de reacção verificou-se por TLC a presença de um novo produto de cor verde arroxeadada, e que a nitrona de partida não tinha sido consumida na totalidade. No entanto, verificou-se também a presença de uma pequena quantidade de 3-formil-5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina). Assim, realizou-se nova adição de 6 equivalentes do dipolarófilo e deixou-se a reacção durante 24 horas. Findas as 24 horas, analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se que, para além de ainda existir nitrona corrólica de partida e a quantidade de 3-formil-5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) ter aumentado, estavam a formar-se produtos mais polares que se acumulavam no ponto de aplicação. Assim, a reacção foi dada por terminada, procedendo-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, tendo sido isoladas três fracções maioritárias indicadas na Figura 2.25. A primeira fracção isolada, com maior valor de R_f e de cor verde, correspondeu ao 3-CHO-GaTPFFC **10**, tendo sido recuperado 15 % deste derivado.

A segunda fracção de cor verde arroxeadada caracterizada por MALDI-MS e RMN ¹H, foi identificada como produto de reacção entre a nitrona **11** e o acetileno dicarboxilato de dimetilo. Esta fracção foi obtida com um rendimento de 13%. A terceira fracção isolada corresponde à nitrona de partida **11** que foi recuperada com um rendimento de 52 %.

Com o objectivo de aumentar o rendimento da reacção, decidimos repetir a reacção, desta vez a uma temperatura de 120°C. Verificou-se assim que, após 6 horas de reacção obteve-se maior quantidade da primeira e segunda fracções, 25% e 19%, respectivamente, e um maior consumo de nitrona corrólica de partida, cerca de 39% recuperada (Figura 2.25).

Tal como se verificou no caso da nitrona porfirínica, também a nitrona corrólica em tolueno a 60°C se regenera no seu derivado formilado, 3-formil-5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina), na ausência de qualquer dipolarófilo.

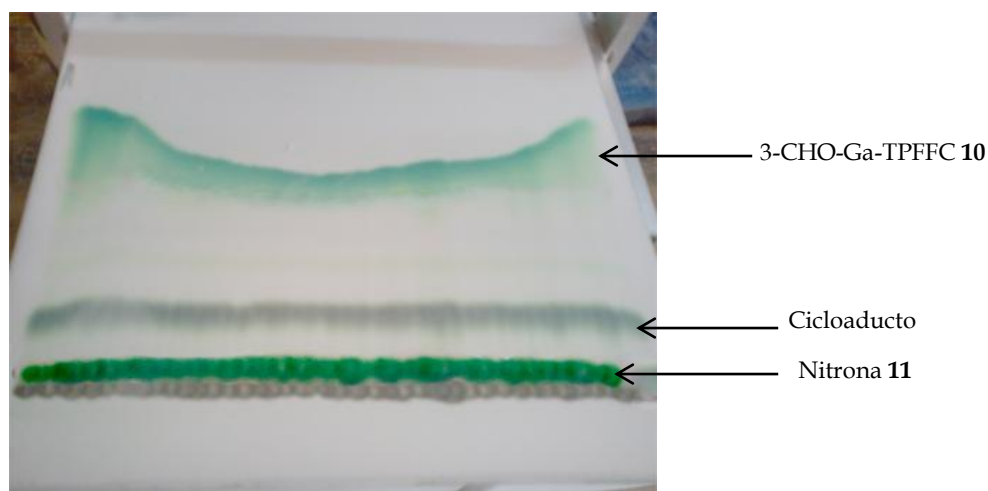
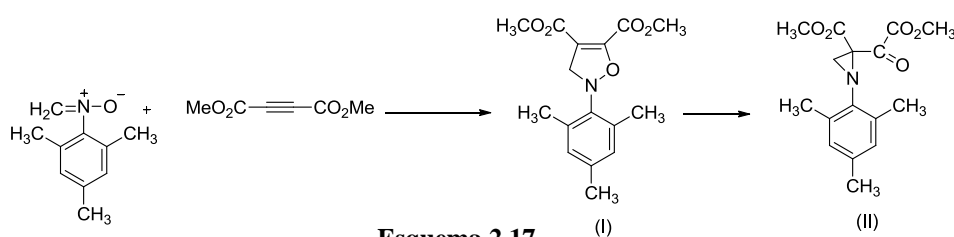


Figura 2.25 Imagem da cromatografia em camada fina da reacção nitrona corrólica com o acetilnodicarboxilato de dimetilo

O espectro de massa do composto obtido mostrou o pico do ião molecular $(M+H)^+$ a m/z 1062, que nos indicou a adição de uma molécula de acetilnodicarboxilato.

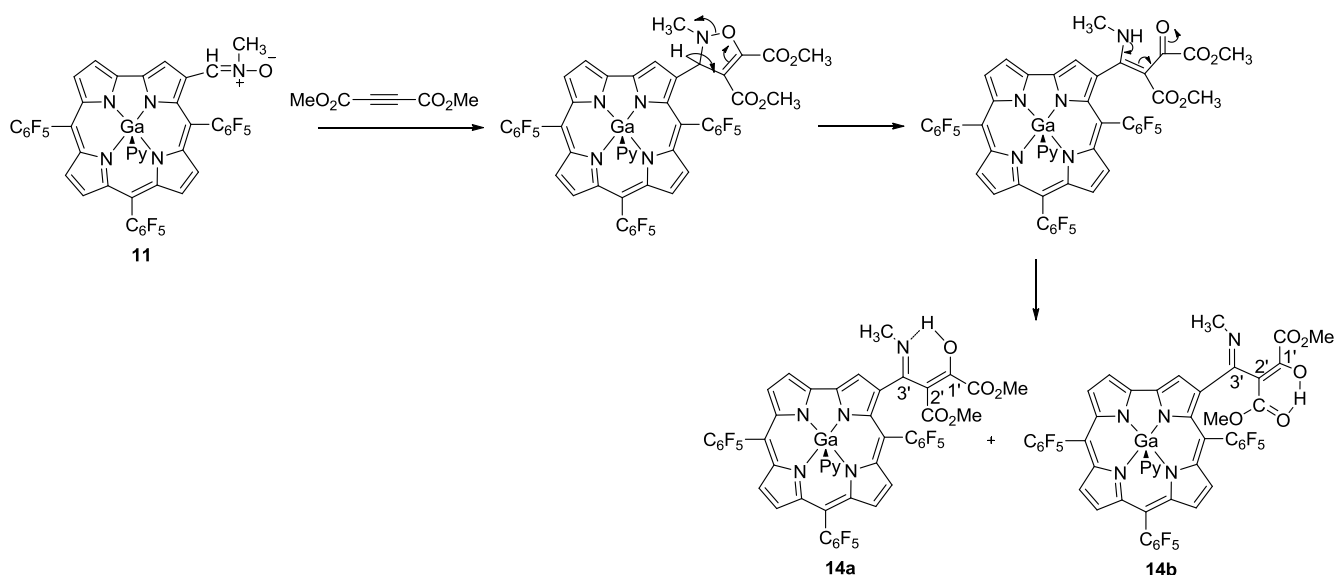
No entanto, pela análise do espectro de RMN de 1H e comparando com o espectro do cicloaducto **7** obtido utilizando a nitrona porfirínica, verificou-se que o composto isolado não correspondia ao cicloaducto esperado, pois não se observou o sinal correspondente à ressonância do protão H-3', que deveria surgir a δ 5 ppm, aproximadamente. Para além disso, verificamos também que estávamos na presença de uma mistura de compostos, dada a duplicidade dos sinais. Posto isto, fomos averiguar possíveis transformações que poderiam ocorrer no anel isoxazolina.

As isoxazolininas são compostos instáveis que podem sofrer, entre outras transformações, isomerismo térmico. Num estudo desenvolvido por Baldwin e colaboradores²² foi demonstrado que a *N*-(2,4,6-trimetilfenil)nitrona quando tratada com acetilnodicarboxilato de dimetilo produzia a 2-acilaziridina (II), via isomerização térmica da isoxazolina (I) (Esquema 2.17). Perante isto, e de acordo com a massa do composto, colocamos a hipótese de que o anel isoxazolina se teria formado e posteriormente isomerizado numa 2-acilaziridina. Contudo o espectro de RMN de 1H não estava de acordo com a presença da 2-acilaziridina, uma vez que não se observava o sinal correspondente à ressonância dos dois protões do anel aziridina, que deveriam surgir aproximadamente entre δ 5-6 ppm.²²



Esquema 2.17

De seguida, tendo em conta que a ligação simples N-O²³ é consideravelmente fraca admitiu-se a hipótese de ocorrer a abertura do anel isoxazolina, apresentando-se na forma de enol. Tal abertura do anel isoxazolina ocorreria de acordo com o mecanismo apresentado no esquema 2.18. O facto de estarmos perante uma mistura de isómeros, era justificado pela posição *cis* ou *trans* dos grupos carboxilos e da conseqüente ligação por ponte de hidrogénio tanto estabelecida com o átomo de azoto, num dos casos, ou com o grupo carbonilo do grupo carboxilo noutro caso.



Esquema 2.18

Analisando o espectro de RMN de ¹H da mistura verificamos que esta hipótese era viável, pois verificamos, na zona aromática do espectro (figura 2.26 A) a presença de dois singletos a δ 8,32 e 8,39 ppm atribuídos à ressonância do protão do grupo -OH de cada um dos cicloaductos.

O sinal a δ 8,39 ppm foi atribuído a ressonância do protão do grupo -OH do cicloaducto **14b**, uma vez que este consegue estabelecer uma ligação por ponte de hidrogénio com o átomo de oxigénio (átomo mais electronegativo) do grupo carbonilo ligado a C-2'. Neste caso os grupos éster estão em posição *trans*.

A ressonância do grupo OH do cicloaducto **14b** foi atribuída ao sinal que surge a δ 8,32 ppm, pois uma vez que os grupos éster estão em posição *cis*, este protão estabelece uma ponte de hidrogénio com o átomo de azoto, (menos electronegativo que o oxigénio), e por isso surge relativamente mais protegido.

Ainda na zona aromática surgem os sinais característicos correspondentes à ressonância dos sete protões β-pirrólicos da mistura de cicloaductos **14b** e **14a**: um multipletto a δ 9,19-9,20

ppm correspondente às ressonâncias dos prótons H-18 e dois singletos a δ 9,11 e 9,11 ppm relativo à ressonância dos prótons H-2. A ressonância dos restantes prótons β -pirrólicos surge na forma de multipletos a δ 8,85-8,87, 8,73-8,77 e 8,64-8,65 ppm.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H da mistura (Figura 2.26) observam-se cinco sinais na forma de singuleto. O singuleto que surge a δ 3,97 ppm corresponde à ressonância dos prótons do grupo N-CH₃ de um dos cicloaductos. O sinal da ressonância do grupo N-CH₃ correspondente ao outro cicloaducto surge sobreposto com pelo pico satélite do clorofórmio.

Os quatro singuletos restantes, que surgem a δ 3,90, 3,86, 3,75 e 3,68 ppm correspondem à ressonância dos prótons metílicos dos grupos 1'CO₂CH₃ e 2'CO₂CH₃ de ambos os cicloaductos.

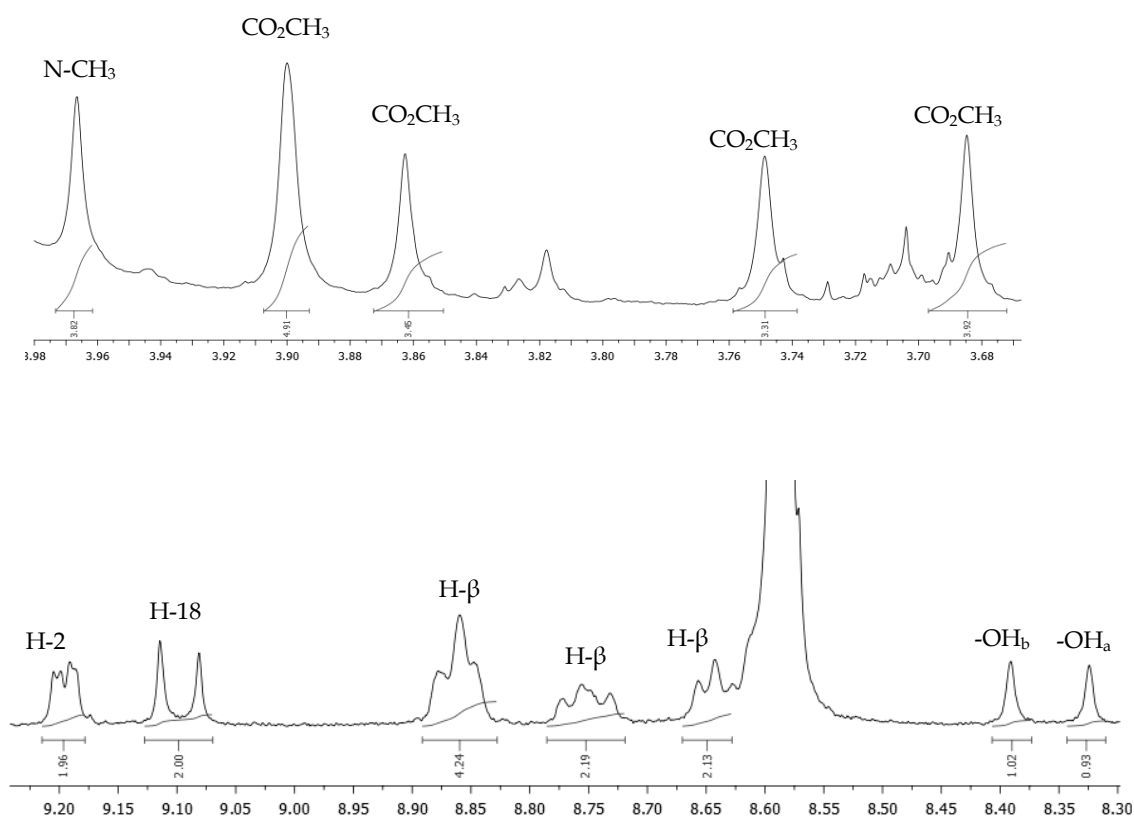


Figura 2.26 Expansões das zonas alifática (A) e (B) aromática do espectro de RMN ^1H da mistura dos cicloaductos **14b** e **14a**.

Comparando os resultados da mesma reacção com a nitrona porfirínica constatou-se que as diferentes nitronas apresentam diferente reactividade na presença do acetileno dicarboxilato de dimetilo, uma vez que a reacção entre a nitrona porfirínica com o acetileno dicarboxilato de dimetilo origina apenas um cicloaducto contendo um anel isoxazolina com um rendimento de 86 % e a mesma reacção com a nitrona corrólica origina uma mistura

contendo dois cicloaductos na forma enólica. Verificou-se assim que, a nitrona porfirínica é mais reactiva que a nitrona corrólica na presença de acetilenodicarboxilato dimetilo.

2.3.2.2 Reacção com o fumarato de dimetilo

A reacção foi realizada adicionando 6 equivalentes de fumarato de dimetilo a uma solução de nitrona corrólica em tolueno seco que permaneceu a 60°C num tubo selado. Após três horas de reacção, o TLC da mistura reaccional revelou a presença de grande quantidade de nitrona corrólica, de 3-formil-5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) e de uma pequena quantidade de um novo produto de cor cinzenta arroxeadada. Assim foram efectuadas duas adições de 6 equivalentes de fumarato de dimetilo e deixou-se a reacção durante 40 horas.

Apesar de ainda se verificar a presença da nitrona corrólica de partida, decidiu-se terminar a reacção e proceder à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, tendo sido isolado três fracções (Figura 2.27).

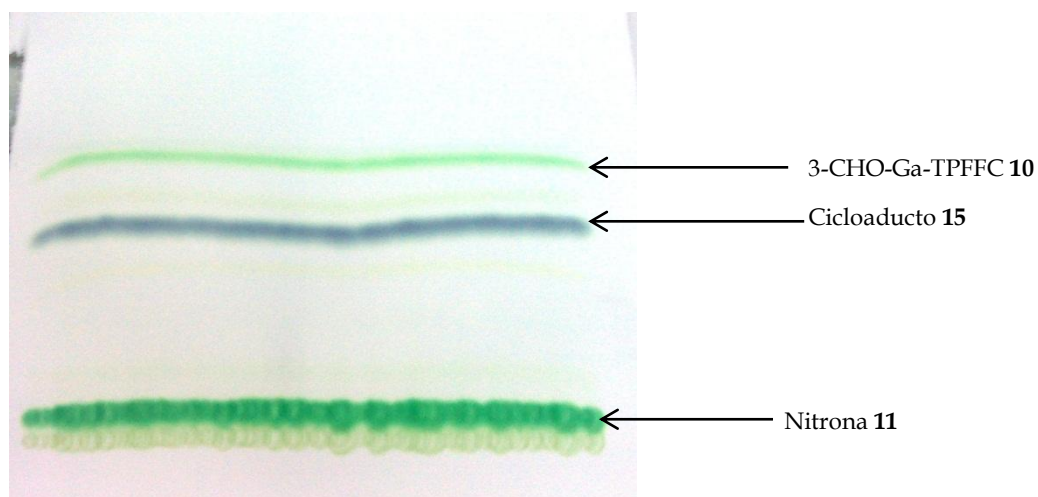
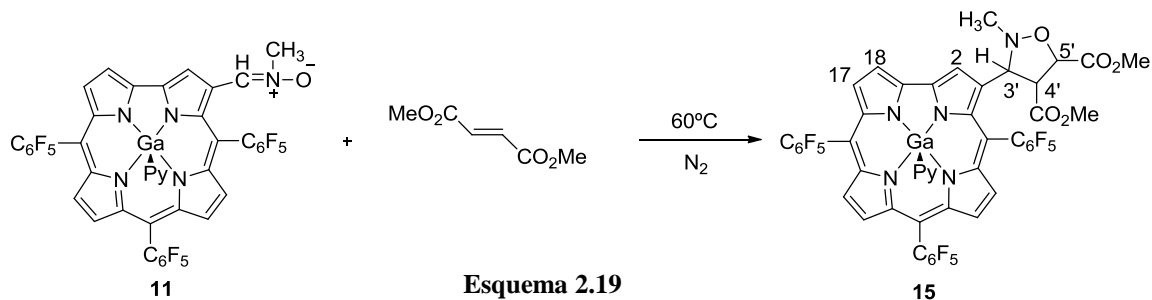


Figura 2.27 Imagem da placa de cromatografia em camada fina da reacção da nitrona 11 com o fumarato de dimetilo

A primeira fracção correspondia à nitrona corrólica, tendo sido recuperada 42% deste derivado. A terceira fracção correspondeu ao 3-CHO-GaTPFFC 10. A segunda, de cor arroxeadada foi caracterizada por MALDI-MS, RMN de ^1H e identificada como sendo o cicloaducto 15 (Esquema 2.19). Esta fracção e foi obtida com um rendimento de 16%.



Esquema 2.19

A análise por MALDI-MS revelou um pico a m/z 1064 correspondente ao ião molecular $[M+H]^+$, confirmando a adição de uma molécula de fumarato de dimetilo à nitrona corróica.

O espectro de RMN de ^1H do produto isolado apresenta na zona aromática (Figura 2.28 B) os sinais correspondentes à ressonância dos setes protões β -pirrólicos. Observa-se um singuleto a δ 9,43 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,87 e 9,18 ppm relativos à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente. As ressonâncias dos restantes quatro protões β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,80, 8,73 e 8,63 ppm.

Na zona alifática (Figura 2.28 A), verifica-se a existência de seis sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel isoxazolidina. De acordo com os sinais atribuídos à ressonância dos protões metílicos dos grupos CO_2CH_3 presentes no anel isoxazolidina obtido no caso da nitrona porfirínica **2**, foram atribuídos os três sinais na forma de singuleto a δ 2,64, 3,56 e 3,99 ppm à ressonância dos protões metílicos dos grupos 5'- CO_2Me , 4'- CO_2Me e N-Me, respectivamente.

O duplete a δ 5,08 ppm é referente à ressonância do protão H-3', o qual acopla com o protão H-4', cujo sinal surge na forma de um duplo duplete a δ 4,74 ppm.

O sinal gerado pela ressonância do protão H-5' surge na forma de um multiplete a δ 4,43 ppm.

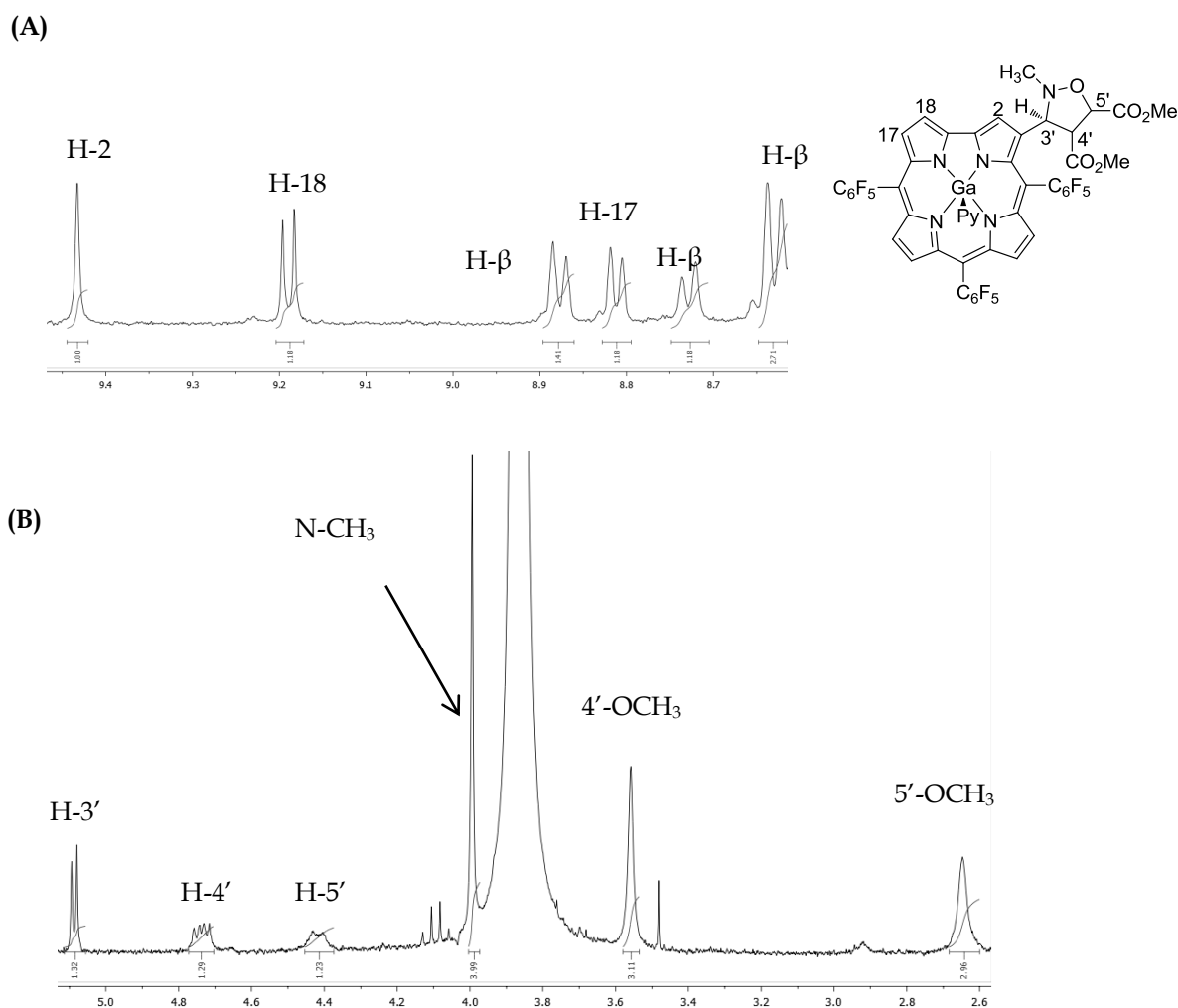


Figura 2.28 Expansões das zonas aromática (A) e alifática (B) do espectro de RMN ^1H do cicloaducto 15.

Tal como foi anteriormente descrito, a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar entre nitrona porfirínica e o fumarato de dimetilo origina dois diastereómeros em quantidades semelhantes, enquanto que, numa primeira análise, a mesma reacção com a nitrona corróica apenas originou um cicloaducto.

Apesar de o espectro de RMN de ^1H do composto isolado, apenas revelar a presença de um cicloaducto, colocou-se a hipótese de em vez de um cicloaducto, termos dois cicloaductos isoméricos, admitindo que a estereoquímica do anel isoxazolina é controlada pela estereoquímica do próton H-3' (Figura 2.29). O facto de no caso das porfirinas se ter obtido dois diastereómeros isoláveis poderá indicar que existe um impedimento estéreo que não permite que haja rotação na molécula, ao contrário do que sucede no caso dos corróis, no qual se poderá admitir que existe rotação justificando uma vez mais o facto de apenas ser detectado um dos isómeros.

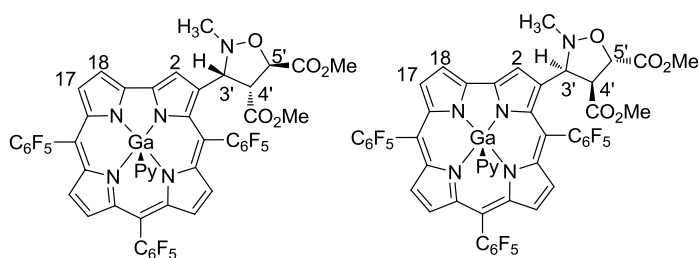


Figura 2.29 Estrutura dos cicloaductos possíveis de obter na reacção da nitrona **11** com o fumarato de dimetilo

2.3.2.3 Reacção com o propiolato de etilo

A reacção foi realizada adicionando 4 equivalentes de propiolato de etilo a uma solução de nitrona corróica **11** em tolueno seco num tubo selado. A mistura foi mantida a 60°C durante 2 horas. Após duas horas de reacção, analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se a presença de grande quantidade de nitrona, do derivado formilado e ainda de uma pequena quantidade de novo produto de cor verde arroxeadada. Optou-se por adicionar novamente 4 equivalentes de propiolato de etilo e deixar a reacção durante dois dias. Após este período, a reacção foi terminada e a mistura reaccional purificada por TLC preparativa (Figura 2.30).

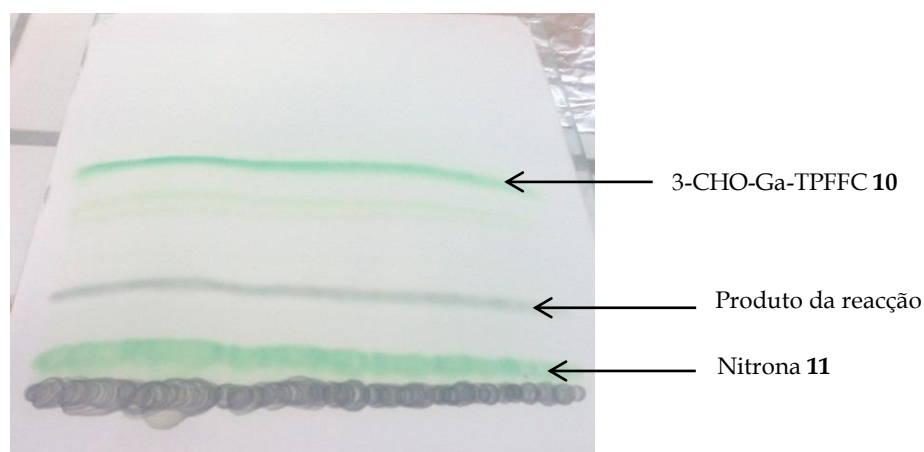


Figura 2.30 Imagem da placa de cromatografia em camada fina da reacção da nitrona **11** com o propiolato de etilo

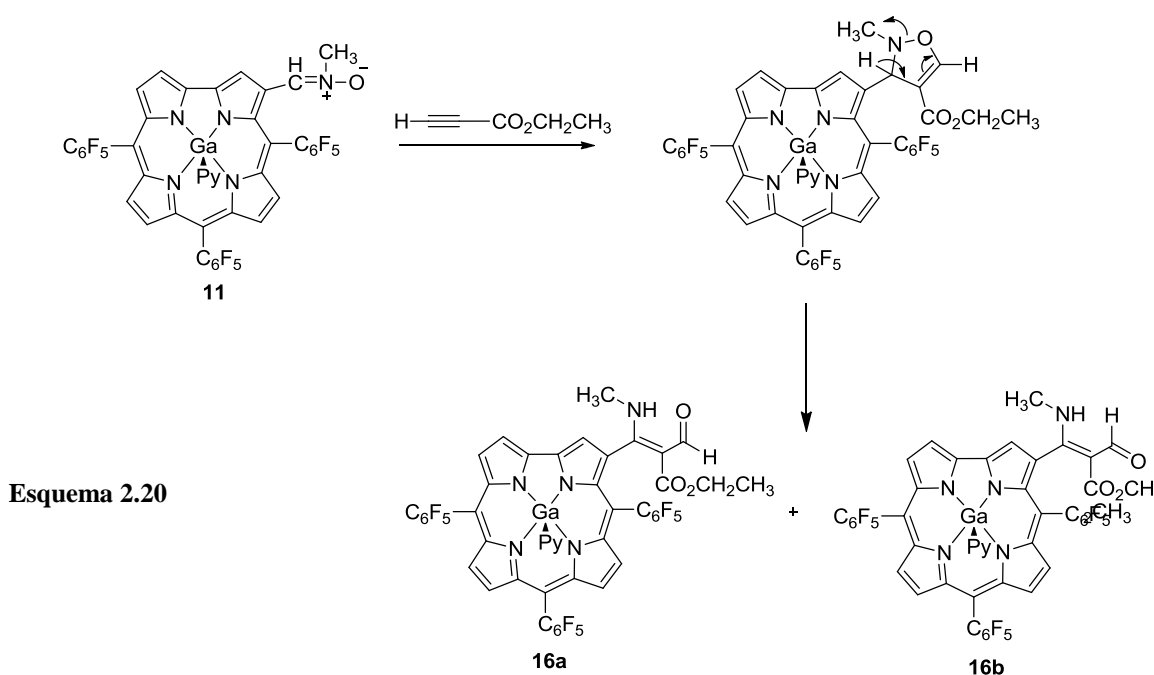
Foram isoladas três fracções: a primeira correspondente à nitrona corróica recuperada (45%), a terceira correspondente ao 3-formil-5,10,15 tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) (20%). A segunda fracção foi analisada por

MALDI-MS, RMN ^1H e identificada como sendo o produto da reacção entre a nitrona **11** e o propiolato de etilo. Esta fracção foi obtida com um rendimento de 9%.

A análise por MALDI-MS revelou um pico a m/z 1018 correspondente ao ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, que confirmou a adição de uma molécula de propiolato de etilo à nitrona corrólica.

À semelhança do que sucedeu na reacção da nitrona corrólica com acetilenodicarboxilato de dimetilo, o espectro de RMN de ^1H da fracção isolado revelou a presença de uma mistura de dois compostos e a ausência dos sinais relativos ao anel isoxazolina, uma vez que não se verificou a presença do sinal correspondente à ressonância do protão H-3'.

Assim, e após a comparação dos dois espectros, colocou-se a hipótese de estarmos na presença do mesmo tipo de cicloaducto, no qual, o anel isoxazolina sofre uma abertura. Neste caso, a abertura do anel dá origem a dois compostos contendo a função aldeído. O mecanismo de abertura do anel de isoxazolina encontra-se apresentado no esquema 2.20

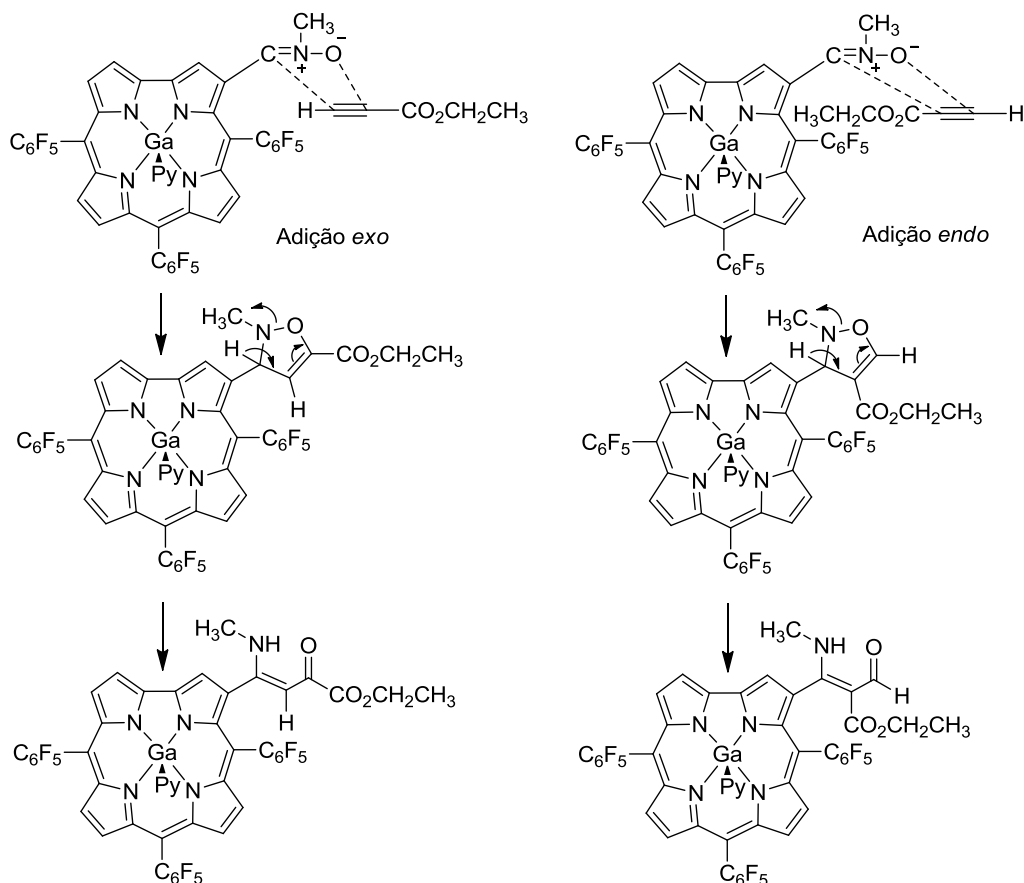


O espectro de RMN de ^1H da mistura revelou na zona aromática dois singletos a δ 9,71 e 10,02 ppm que confirmou a ressonância do protão do grupo aldeído de ambos os cicloaductos.

Ainda na zona aromática, surgem os sinais correspondentes à ressonância dos sete protões β -pirrólicos de ambos os cicloaductos. Observam-se um duplete, a δ 9,17 ppm correspondente à ressonância dos protões H-18 e dois singletos a δ 9,12 e 9,08 ppm relativo às ressonâncias dos protões H-2. Os sinais dos restantes quatro protões β -pirrólicos de cada macrociclo surgem sob a forma de multipeto.

Na zona alifática do espectro de RMN de ^1H observam-se quatro singletos relativos à ressonância dos protões do grupo N- CH_3 e do grupo CH_3 do grupo etilo a δ 2,84, 2,90, 2,76 e 3,89 ppm. O sinal relativo à ressonância do grupo CH_2 do grupo etilo de ambos os cicloaductos surgem na forma de multipeto a δ 4,26-4,27 e 4,46-4,38 ppm.

Uma vez que o espectro de RMN de ^1H da mistura leva a admitir que estamos na presença de um aldeído, podemos supor que a reacção entre a nitrona corróica e o propiolato de etilo ocorre segundo um processo de adição *endo*, tal como se verifica quando a mesma reacção é efectuada com a nitrona porfirínica. Se a reacção ocorresse segundo um processo de adição *exo*, não obteríamos um aldeído mas sim um α -cetoácido (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

2.4 Conclusão

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que a nitrona porfirínica **2** reage com dipolarófilos contendo grupos sacadores de electrões, o acetilendodicarboxilato de dimetilo, o fumarato de dimetilo e o propiolato de etilo, originando os correspondentes cicloadductos com o anel isoxazolidina e isoxazolina, respectivamente. No entanto, não se verifica a formação de qualquer cicloadducto β -substituído quando a nitrona porfirínica **2** é colocada na presença de dipolarófilos como a 1,4-naftoquinona, o benzonitrilo e o fulereno C_{60} .

Foi também demonstrado que a nitrona corróica **11** na presença dos mesmos dipolarófilos contendo grupos sacadores de electrões apresenta diferente reactividade quando

comparada com a nitrona porfirínica **2**. Neste caso, apenas se verifica a formação de um cicloadducto β -substituído com um anel isoxazolidina, quando a reacção é realizada na presença do fumarato de dimetilo. No entanto, a mesma reacção realizada com a nitrona porfirina **2** origina dois cicloadductos, enquanto que esta apenas origina um cicloadducto.

A reacção da nitrona corróica **11** com os dois outros dipolarófilos contendo grupos sacadores de electrões testados, ao contrário do que sucede com a nitrona porfirínica **2**, originam cicloadductos cujo anel isoxazolina sofre uma abertura.

Em resumo, pode-se afirmar que a reactividade demonstrada pela nitrona porfirínica **2** em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar é superior à reactividade demonstrada pela nitrona corróica **11** que não produz, de um modo geral, os cicloadductos esperados.

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTO

Os reagentes comerciais, de diversas marcas, foram utilizados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiam. Apenas a 1,4-naftoquinona foi purificada previamente por sublimação.

Os solventes utilizados nos diferentes processos de transformação, purificação e cristalização efectuados eram analiticamente puros, ou foram, quando necessário, previamente purificados:

-DMF foi seca na presença de sulfato de magnésio por refluxo seguido de destilação a pressão reduzida,

-piridina foi seca na presença de hidróxido de sódio por refluxo seguido de uma destilação fraccionada, e tolueno foi seco por introdução de fio de sódio no frasco que o continha.

Os solventes utilizados nas operações de purificação foram previamente destilados. A evolução das reacções químicas foi controlada por TLC, em folhas plastificadas ou de alumínio revestidas de sílica gel 60 com espessura 0,2 mm (Merck).

As purificações realizadas por TLC preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 (Merck), com aproximadamente 0,5 mm de espessura e activadas numa estufa a 110°C durante 12 horas.

As purificações realizadas por cromatografia em coluna foram efectuadas em colunas de vidro preenchidas com sílica gel 60, de granulometria 0,040-0,063 mm da Merck. Foram também utilizadas em algumas purificações em coluna sílica gel 60 e alumina neutra activada, ambas para TLC (Merck).

Os espectros de UV-Vis foram registados num espectrofotómetro UV-2501PC Shimadzu em células de vidro de percurso óptico de 1 cm.

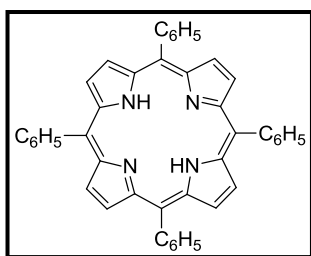
Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em dois equipamentos distintos. Alguns dos espectros de RMN foram obtidos num equipamento Bruker Avance 300 operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H , 75,47 MHz para ^{13}C . Outros espectros de RMN foram registados num equipamento Bruker Avance 500 operando a uma frequência de 500,13 MHz para ^1H e de 125,77 MHz para ^{13}C . Os solventes utilizados para a aquisição destes espectros foram clorofórmio e piridina deuterados, tendo sido usado TMS como padrão interno.

Os espectros de massa de MALDI-MS foram realizados num espectrómetro de MALDI/TOF/TOF 4800 Applied Biosystems MDS Sciex usando clorofórmio como solvente e não tendo sido utilizada qualquer matriz. Os espectros de massa ESIMS foram realizados num espectrómetro micromass Q-TOF-2TH. Os espectros de massa de electrospray de alta resolução foram realizados pelo Serviço de Amostras da Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M usando clorofórmio como solvente e álcool 3-nitrobenzilico.

3.2 Síntese dos macrociclos de partida

3.2.1 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina

A uma mistura de ácido acético glacial (150 mL) e nitrobenzeno (70 mL), em refluxo a 120 °C, foram adicionados (3 mL; 29,7 mmol) de benzaldeído, com agitação constante. De seguida, adicionou-se, gota a gota, 2 mL pirrol (28,8 mmol) durante cerca de 15 minutos. A mistura foi deixada em refluxo durante mais uma hora. Findo o tempo de reacção o aquecimento foi desligado. Após arrefecimento adicionou-se 200 mL de metanol de forma a precipitar a porfirina. A 5,10,15,20-tetrafenilporfirina foi obtida pura sob a forma de cristais de cor púrpura e com um rendimento de 24% (1,07 g).



Rendimento: 24%

RMN de 1H (300 MHz, CDCl₃), δ : -2,79 (s, 2H, H-N); 7,73-7,91 (m, 12 H, H-10,15,20-Ph-*m,p*); 8,22 (dd, 6H, H-10,15,20-Ph-*o*, $J = 7,3$ e $1,7$ Hz); 8,85 (s, 8H, H- β).

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (%): 417 (100), 515 (5,2), 549 (2,3), 589 (1,6),

646 (1,4).

3.2.2 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirinatocobre(II)

A uma solução de 5,10,15, 20- tetrafenilporfirina (200mg, 0,326 mmol) em 100 mL de clorofórmio e 40 de metanol, a refluxo, adicionaram-se 200 mg de acetato de cobre. A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante 30 min. A mistura reaccional foi lavada com água e a fase orgânica extraída com diclorometano, seca através de Na₂SO₄ anidro e evaporada até à secura com o auxílio do evaporador rotativo. O resíduo foi retomado em diclorometano e recristalizado numa mistura de diclorometano/n-Hexano, tendo-se obtido o (5, 10, 15, 20-tetrafenilporfirinato)cobre(II) quantitativamente (200 mg).

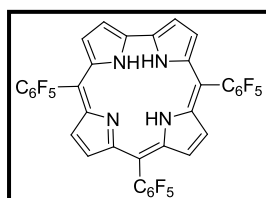
3.2.3 Síntese de (2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina)

A uma solução de 109 mg (0,162 mmol) de (5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)cobre(II) em 50 mL de 1,2-dicloroetano, adicionou-se DMF seca (5,5 mL) e POCl₃ seco (4,6 mL). A mistura foi mantida a refluxo e sob atmosfera de azoto durante 7h. Findo esse tempo, foi desligado o aquecimento e a mistura permaneceu durante a noite. Adicionou-se ao balão reaccional ácido sulfúrico concentrado (2mL) e a mistura resultante foi deixada sob agitação durante 6 min. Findo esse tempo, à mistura reaccional colocada num banho de gelo, adicionou-se uma quantidade de uma solução aquosa de carbonato de potássio. A mistura reaccional foi lavada

várias vezes com água, extraída com diclorometano, seca através de Na_2SO_4 anidro e evaporada à securo com a ajuda do evaporador rotativo. O resíduo obtido foi purificado por uma coluna de cromatografia em sílica gel, usando tolueno como eluente. A (2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina) foi obtida com um rendimento de 86% (93,7 mg).

3.2.4 Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol

Num balão de 50 mL em forma de pêra colocaram-se 0,22 mL (2 mmol) de pentafluorobenzaldeído, aos quais se adicionaram 20 μL (24 μmol) de uma solução de TFA a 10 % em diclorometano a que se seguiu a adição de 0,21 mL (3 mmol) de pirrol. A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 10 minutos, findos os quais se adicionaram 20 mL de diclorometano. A mistura reaccional foi sonicada num banho de ultrasounds e em seguida adicionou-se uma solução de 546 mg (2,4 mmol) de DDQ em 2 mL de tolueno e 2 mL de THF. A mistura reaccional foi deixada em agitação durante 5 minutos, após o que foi colocada no topo de uma coluna cromatográfica, usando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (1:4) e fase estacionária sílica para TLC. Apenas foi recolhida a fracção de cor arroxeadada correspondente ao TPFFC, o qual foi cristalizado a partir de diclorometano e *n*-Hexano, obtendo-se desta forma o corrol pretendido com um rendimento de 12% (64 mg).



Rendimento: 12%

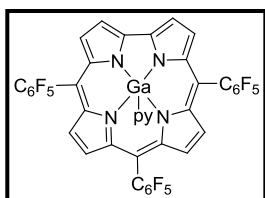
RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz), δ (ppm): 8,58 (2d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-3 e H-17); 8,59 e 8,77 (2d; 4 H; $J = 4,8$ Hz; H-7, H-13 ou H-8, H-12); 9,12 (d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-2 e H-18).

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ): 408 (4,74), 560 (2,87), 602 (2,23).

MALDI-MS m/z 797 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.5 Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

A uma solução de 1 g de TPFFC em 150 mL de piridina seca contida num balão de 500 mL adicionou-se 5 g de cloreto de gálio(III) anidro. O balão foi colocado num banho de óleo e a mistura deixada em refluxo durante 2 horas sob atmosfera de argon, após as quais se realizou a análise por TLC da mistura reaccional, tendo-se verificado o desaparecimento do composto de partida. A reacção foi dada como terminada e após arrefecimento procedeu-se sua a lavagem com uma solução de ácido cítrico e a qual se adicionou diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e extraída com diclorometano, tendo em seguida sido seca por passagem por sulfato de sódio anidro e evaporada à securo. O GaTPFFC foi cristalizado a partir de diclorometano e *n*-Hexano, tendo sido obtido de forma quantitativa.



Rendimento: Quantitativo

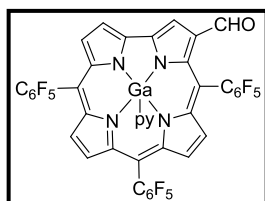
RMN ¹H (CDCl₃, 500,13 MHz), δ (ppm) : 2,91 (d; 2 H; *J* = 5,3 Hz; H_o-Py); 5,84 (dd não resolvido; 2 H; H_m-Py); 6,64 (t; 1 H; *J* = 7,5 Hz; H_p-Py); 8,65 (d; 2 H; *J* = 4,4 Hz; H-2, H-8 e H-12); 8,80 (d; 2 H; *J* = 3,9 Hz; H-7, H-3, 17); 8,86 (d; 2 H; *J* = 4,4 Hz; H-7, 13 ou H-8,12) ; 9,24 (d; 2 H; *J* = 3,9 Hz; H-2, H-18).

UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (log ε): 398 (4,76), 420 (5,45), 568 (4,23), 594 (4,37).

MALDI-MS m/z 863 [M]⁺⁺

3.2.6 Síntese de 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

A preparação do reagente de Vilsmeier foi realizada num pequeno recipiente fechado com um septo, sob atmosfera de azoto e mantido sobre gelo. Colocaram-se 0,16 mL (2,07 mmol) de DMF no interior do recipiente fechado, e deixou-se arrefecer a mesma. Em seguida, adicionaram-se 0,12 mL (1,16 mmol) de cloreto de fosforilo gota a gota. Deixou-se em agitação sobre gelo durante 15 minutos. Em seguida, retirou-se o banho de gelo e deixou-se esta mistura sob agitação por mais 15 minutos. Adicionaram-se de seguida 4 mL de diclorometano seco, e em agitação o recipiente foi recolocado sobre gelo durante 1 minuto para arrefecer o reagente formado. Retiraram-se 0,43 mL de reagente de Vilsmeier que se adicionaram gota a gota a uma solução de 100 mg de GaTPFFC em 8 mL de diclorometano seco, contida num balão de 50 mL fechado com um septo e sob atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura reaccional reagir durante 10 minutos. No final da reacção, verteu-se a mistura reaccional sobre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, tendo o balão sido lavado com diclorometano, e a mistura deixada sob agitação durante a noite. A fase orgânica foi lavada com água destilada, extraída com diclorometano, seca por sulfato de sódio anidro e evaporada à secura. A purificação da mistura reaccional foi realizada por cromatografia preparativa em camada fina, tendo sido usada uma mistura de *n*-hexano: acetato de etilo: piridina (150:50:1) como eluente. Foram desta forma isolados os três derivados formilados 2-CHO-GaTPFFC (17 mg, 15 %), 3-CHO-GaTPFFC (75 mg, 67,2 %) e 2,17-(CHO)₂-GaTPFFC (5 mg, 4%).



Rendimento: 70%

RMN ¹H (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 8,50 (d; 1 H; *J* = 4,7 Hz; H-β); 8,54 (d; 1 H; *J* = 4,7 Hz; H-β); 8,69 (d; 1 H; *J* = 4,7 Hz; H-β); 8,75 (d; 1 H; *J* = 4,1 Hz; H-17); 8,77 (d; 1 H; *J* = 4,7 Hz; H-β); 9,14 (d; 1 H; *J* = 4,1 Hz; H-18); 9,67 (s; 1 H; H-2); 10,53 (s; 1

H; CHO).

UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (log ε): 410 (4,62), 432 (5,23), 602 (4,39), 620 (4,46).36

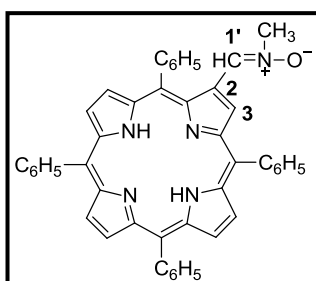
MALDI-MS m/z 890 [M]⁺⁺.

3.3 Síntese das nitronas

3.3.1 Síntese da nitrona porfirínica

Uma mistura de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (20 mg, 0,287 mmol), cloreto de *N*-metil-hidroxiilamónio (46,2mg, 0,556 mmol) e K_2CO_3 (157mg, 1,14 mmol) em 3 mL em tolueno foi colocada a 60°C sob atmosfera de azoto. Após decorridas 24 horas de reacção, em virtude de a TLC da mistura reaccional revelar a presença de 2-formilTPP, adicionou-se mais cloreto de *N*-metilhidroxiilamónio (46,2mg, 0,556 mmol), K_2CO_3 (157mg, 1,14 mmol) e deixou-se mais 24 horas.

Depois de arrefecida à temperatura ambiente, o carbonato da mistura reaccional foi filtrado através dum funil de algodão e lavado com diclorometano. O filtrado obtido foi concentrado com a ajuda do evaporador rotativo e purificado por cromatografia de coluna usando diclorometano como eluente. Recolheu-se em primeiro lugar a porfirina de partida que ficou por reagir (3,2 mg, 16 %), seguindo-se a nitrona porfirínica com um rendimento de 64% (12,8 mg) que foi recristalizada em diclorometano/*n*-hexano.



Rendimento: 64%

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): -2,61 (s, 2H, H-N); 3,65 (s, 3H; CH_3); 6,94 (s, 1H, H-1'); 7,74-7,71 (m, 12 H, $H_{meta+para-Ph}$); 8,08-8,34 (m; 8H, $H_{orto-Ph}$); 8,68-8,93 (m, 6H, H- β); 10,46 (s; 1H, H-3).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125,77 MHz), δ (ppm): 54,1(CH_3); 126,6; 127,0;

127,3; 127,8 ($C_{meta+para-Ph}$); 127, 9; 128,1; 128,4 (C- β); 131,9 (C-1'); 134,6 ($C_{orto-Ph}$); 135,5 (C-3)

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (%): 425 (100), 516 (7,2), 556 (3,5), 606 (3,1), 648 (1,4).

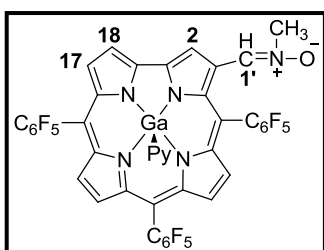
MALDI-MS m/z = 672 [$M+H$] $^+$.

HRMSESI m/z para $C_{46}H_{33}N_5O$ [$M+H$] $^+$ calculado 672,2757; experimental 672,2746

3.3.2 Síntese da nitrona corrólica

Uma mistura de 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) (20 mg, 0,020 mmol), cloreto de *N*-metil-hidroxiilamónio (46,2mg, 0,556 mmol) e K_2CO_3 (157mg, 1,14 mmol) em 3 mL de tolueno foi colocada a 60°C sob atmosfera de azoto, durante 1 hora.

Depois de arrefecida à temperatura ambiente, o carbonato da mistura reaccional foi filtrado através dum funil de algodão e lavado com diclorometano. O filtrado obtido foi concentrado com a ajuda do evaporador rotativo e purificado por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etilo:piridina (150:50:1), tendo-se obtido a nitrona corrólica com um rendimento de 79 % (15,8 mg).



Rendimento: 79%

RMN 1H (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 300,13 MHz), δ (ppm) e J

(Hz): 4,013 (s; 1 H, CH₃); 7,66 (s; 1 H, H-4-Py); 7,81 (s; 1 H, H-1'); 8,57-8,59 (m; 4 H; 2xH- β , H-2-Py e H-6-py); 8,65 (d; 1 H; J = 4,7 Hz; H- β); 8,77 (d; 1 H; J = 4,1 Hz; H-17); 8,81 (d; 1 H; J = 4,7 Hz; H- β); 9,22 (d; 1 H; J = 4,1 Hz; H-18); 10,85 (s; 1 H; H-2);

RMN ^{13}C (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 300,13 MHz), δ (ppm): 54,38 (N-Me); 118,1 (C-2); 118,5 (C-18); 122,8 (C-3,5 da C₅D₅N); 124,0 (C- β); 124,8 (C-17); 127,3 (C- β); 127,8 (C- β); 129,8 (C-1'); 135,6 (C-4 da C₅D₅N); 148,8 (C-2,6 da C₅D₅N);

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ): 450(5,23), 627 (4,39), 689 (4,46)

MALDI-MS m/z = 918,9 [M+H]⁺.

HRMSESI m/z para C₄₆H₃₃N₅O [M+H]⁺ calculado 918,9974; experimental 918,9976

3.4 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona porfirínica com diferentes dipolarófilos

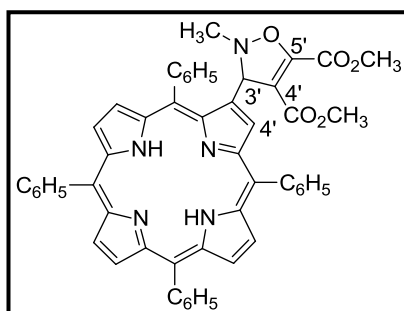
Procedimento geral

Num tubo selado dissolveu-se a nitrona porfirínica (5mg, 0,047 mmol) em 0,15 ml de tolueno seco. A essa solução adicionaram-se os equivalentes adequados de cada dipolarófilo. Colocou-se a mistura a 60°C, sob agitação e atmosfera de azoto. Após 1 hora de reacção realizou-se o controlo da reacção por TLC. Nos casos em que se verificou o aparecimento de uma quantidade pequena de produto, adicionou-se mais equivalentes do respectivo dipolarófilo e prolongou-se a reacção durante mais 24 horas. Este processo foi repetido várias vezes até se deixar de observar evolução da reacção.

Depois de arrefecida à temperatura ambiente, o tolueno usado como solvente foi evaporado a pressão reduzida, tendo sido o resíduo retomado em diclorometano e purificado por TLC preparativa em camada fina.

3.4.1 Reacção com o acetileno dicarboxilato de dimetilo

Esta reacção envolveu a adição de 6 equivalentes de acetileno dicarboxilato de dimetilo (8 µL, 0,065 mmol) a uma solução de nitrona porfirínica (5 mg) em tolueno seco (0,2 mL) em fio se sódio (0,2 mL), tal como descrito no procedimento geral. Após uma hora, a reacção foi terminada e o resíduo obtido purificado por TLC preparativa, usando como eluente diclorometano, tendo-se obtido o aducto com um rendimento de 86%.



Rendimento: 86%

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,71 (s, 2H, N-H); 2,68 (s, 3 H, 5'-CO₂CH₃); 3,36 (s, 3 H, 4'-CO₂CH₃); 3,94 (s, 3 H, N-CH₃); 5,34 (s, 1 H, H-3'); 7,69-7,83 (m, 14 H, H_{meta} e *para*-Ph); 8,15-8,23 (m, 6 H, H_{orto}-Ph); 8,31 (d, 1 H, H- β); 8,58 (d, 1 H, $J=4,8$ Hz, H- β); 8,74 (d, 1 H, $J=4,8$ Hz, H- β); 8,80 (s, 1

H, H-3); 8,83 (d, 1 H, $J=3,0$ Hz; H- β); 8,85 (s, 1 H, H- β);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125.77 MHz), δ : 43,0(5'-CO₂CH₃); 51,5 (4'-CO₂CH₃); 53,2(CH₃); 76,6-77,6(C-3'+ CDCl_3); 126,6; 127,0; 127,3; 127,8 (C_{meta+para}-Ph); 127,9; 128,1; 128,3 (C- β); 134,6 (C_{orto}-Ph); 135,0(C-3); 142,2(C-4'); 151,6(C-5'); 159,7(CO₂CH₃); 162,6(CO₂CH₃);

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ): 421 (5,7), 520 (4,6), 550 (4,3), 599 (4,3), 662 (4,1).

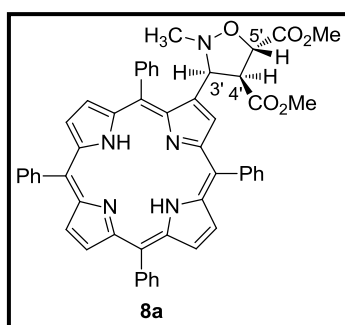
MALDI-MS m/z = 814,2 [M+H]⁺

HRMSESI m/z para C₅₂H₃₉N₅O₅ [M+H]⁺ calculado 814,3024; experimental 814,3007

3.1.1 Reacção com o fumarato de dimetilo

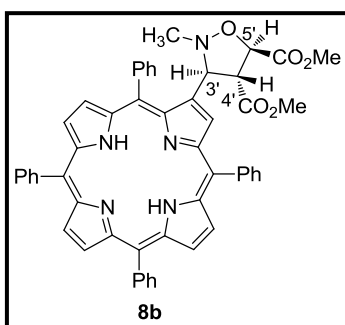
Uma solução de nitrona porfirínica (5 mg,) e fumarato de dimetilo (6 mg, 0,041 mmol), num pequeno volume de tolueno (0,3 mL), foi aquecida num tubo fechado a 60°C, sob atmosfera de azoto. Após 24 horas de aquecimento, a TLC de controlo revelou a presença de uma grande quantidade de porfirina por reagir, razão pela qual se decidiu adicionar mais fumarato de dimetilo e manter o aquecimento durante mais um dia.

Depois de arrefecida à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi purificada por TLC preparativa usando como eluente diclorometano. A mistura de diastereómeros foi obtida com um rendimento de 33% e foi recuperada 40 % de nitrona.



Rendimento: 33%

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,57 (s, 3H, 5'-CO₂Me); 3,49 (s, 3 H, 4'-CO₂Me); 3,77 (s, 3 H, N-Me); 3,95-3,98(m, 1H, H-5'); 4,08-4,18 (m, 1 H, H-4'); 4,97 (d, 1 H, J=5,0 Hz H-3'); 7,67-7,83 (m, 12 H, H-Ph); 7,83-8,20 (m, 8 H, H-Ph); 8,58-8,63 (m, 1 H, H-β); 8,72-8,86 (d, 6 H, H-β); 9,1(s, 1H, H-3);



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, 5'-CO₂Me); 2,64 (s, 3 H, 4'-CO₂Me); 3,86 (s, 3 H, N-Me); 3,69-3,72 (m, 1H, H-4'); 4,08-4,18 (m, 1H, H-5'); 5,25 (m, 1H, H-3'); 5,24 (d, 1 H, J=6, Hz H-3'); 7,67-7,83 (m, 12 H, H-Ph); 7,83-8,20 (m, 8 H, H-Ph); 8,58-8,63 (m, 1 H, H-β); 8,72-8,86 (d, 6 H, H-β); 8,9 (s, 1H, H-3);

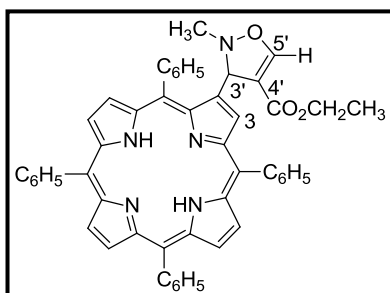
MALDI-MS m/z= 815,9 [M+H]⁺

3.1.2 Reacção com o propiolato de etilo

Uma solução de nitrona porfirínica (5 mg) e 12 equivalentes de propiolato de etilo (9 μL, 0,074 mmol) foram aquecidos num tubo selado a 60°C. Após duas horas de reacção verificou-se por TLC a presença de um novo produto de cor vermelha acastanhada. Dado que ainda permanecia na mistura reaccional, alguma quantidade de nitrona, optou-se por adicionar mais propiolato de etilo e a reacção permaneceu durante 24 horas. Concluídas as 24 horas de reacção, apesar de ainda existir nitrona porfirínica por reagir, optou-se por terminar a reacção. Procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, usando como eluente

clorofórmio: éter de petróleo (1:1), tendo-se isolado três fracções, por ordem crescente de R_f, a nitrona porfirínica (32 %), o cicloaducto **9a** (17,5%) e o cicloaducto **9b** (13 %).

Cicloaducto **9b**



Rendimento: 13%

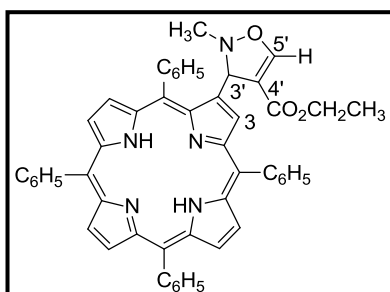
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm):-2,76 (s, 2H, N-H); 1,27 (m, 3H, CH₃); 2,78 (s, 3 H, N-CH₃); 4.19-4.22 (m, 2H, CH₂); 4.87 (d, 1 H, J=2.5 Hz, H-3'); 5,90 (d, 1 H, J=2.7Hz, H-5'); 7.69-7.85 (m, 14 H, Ph_{meta e para}); 8.07-8.30 (m, 6H, Ph_{orto}); 8.64-8.83 (m, 6 H, H- β); 9,07 (s, 1H, H-3);

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (%):418 (100), 508 (4,6), 543 (2,5), 584 (2,3), 642 (1,8).

MALDI-MS m/z 770 [M+H]⁺.

HRMSESI m/z para C₅₁H₃₉N₅O₃ [M+H]⁺ calculado770,3125; experimental 770,3109

Cicloaducto **9a**



Rendimento: 17,5%

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm):-2,76 (s, 2H, N-H); 0,85 (t, 3H, CH₃); 1,25 (s, 3 H, N-CH₃); 2,63 (s, 1 H, H-5'); 3,74-3,95 (m, 2H, CH₂); 5,31 (s, 1 H, H-3'); 7.69-7.79 (m, 14 H, Ph_{meta e para}); 8.15-8.21 (m, 6H, Ph_{orto}); 8,39-8,41 (m, 1H, H-3); 8,57(d, 1H, J=5.7Hz, H- β); 8,72-8,87 (m, 4H, H- β);

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ε):418 (100%), 508 (4,6%), 543 (2,5%), 584 (2,3%), 642 (1,8%).

MALDI-MS m/z 770 [M+H]⁺.

HRMSESI m/z para C₅₁H₃₉N₅O₃ [M+H]⁺ calculado770,3125; experimental 770,3109

3.5 Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da nitrona corróica com diferentes dipolarófilos

Procedimento geral

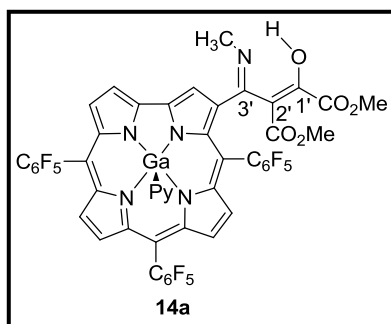
Num tubo fechado dissolveu-se a nitrona corróica (5mg, 0,005 mmol) em 0,15 ml de tolueno seco. A essa solução adicionaram-se os equivalentes adequados de cada dipolarófilo. Colocou-se a mistura a 60°C, sob agitação e atmosfera de azoto. Após 1 hora de reacção realizou-se o controlo da reacção por TLC. Nos casos em que se verificou o aparecimento de uma quantidade pequena de produto, adicionou-se mais equivalentes do respectivo dipolarófilo e prolongou-se a reacção durante mais 24 horas.

Depois de arrefecida à temperatura ambiente, o tolueno usado como solvente foi evaporado a pressão reduzida, tendo sido o resíduo retomado em diclorometano e purificado por TLC preparativa em camada fina.

3.5.1 Reacção com o acetileno dicarboxilato de dimetilo

Uma solução de nitrona corrólica (5mg, 0,005 mmol) em tolueno seco (0,3 ml) e 4equiv. de acetileno dicarboxilato de dimetilo (3 µl, 0,022 mmol) foram aquecidos a 60°C num tubo fechado. Após uma hora de reacção verificou-se por TLC a presença de um novo produto de cor verde arroxeadada, e que a nitrona corrólica não tinha sido toda consumida. Assim, optou-se por adicionar novamente 4 equiv. do dipolarófilo e deixou-se a reacção por 24 horas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de n-Hexano/acetato de etilo/piridina (150:50:1), tendo-se isolado, o 3-CHO-Ga-TPFFC (15%, 0,75 mg) a nitrona que não reagiu (52%, 2,6 mg) e o produto da reacção (13%, 0,65 mg).

A mesma reacção foi também realizada com tolueno a refluxo. Após 6 horas de reacção a reacção foi terminada e o resíduo purificado segundo o procedimento acima descrito, tendo-se isolado o 3-CHO-Ga-TPFFC (25%, 1,25) a nitrona que não reagiu (39%, 1,95 mg) e a mistura de cicloaductos (19%, 0,95 mg).



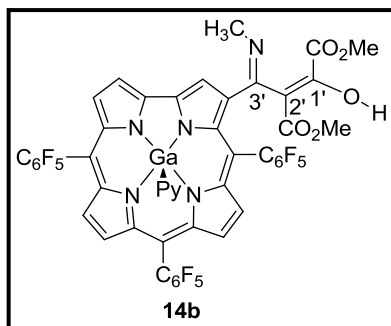
Rendimento da mistura: 19%

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃+ gotas de C₅D₅N), δ(ppm):

3,68 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,90 (s, 3H, CO₂CH₃); 8.64-8.83 (m, 6 H, H- β); 8,32(s, 1H, OH do **14 b**);8,39(s, 1H, OH do **14a**); 8,64-8,65 (m, 2H, H-β); 8,73-8,77(m, 2H, H-β); 8,85-8,87(m, 4H, H-β); 9,08(s, 2H, H-2); 9,11(s, 2H, H-2); 9,19-9,20 (m, 2H, H-18)

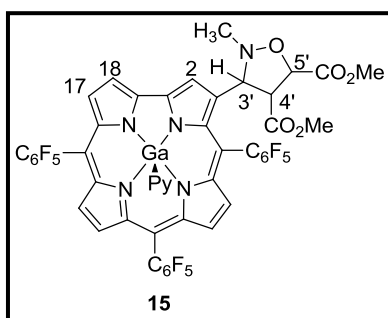
MALDI-MS m/z 1062 [M+H]⁺.

HRMSESI m/z para C₄₅H₁₇F₁₅GaN₅O₅ [M+H]⁺ calculado 1062,0318; experimental 1062,0310



3.5.2 Reacção com o fumarato de dimetilo

A uma solução de nitrona corróica (**11**, 5,9 mg, 0,006 mmol) em tolueno seco (0,2 mL) adicionou-se 4 equiv. fumarato de dimetilo (5,6 mg, 0,035 mmol). A mistura foi mantida a 60°C num tubo fechado. Decorridas 3 horas de reacção, verificou-se por TLC a presença de nitrona. Assim, optou-se por adicionar novamente fumarato de dimetilo (5,6 mg, 0,035 mmol) e deixar a reacção durante 40 horas. A reacção foi terminada e purificada por cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de tolueno: acetato de etilo:piridina(90:10:1), tendo-se isolado o 3-CHO-GaTPFFC **10** (10%, 0,50 mg), o aducto **15** (16%, 0,94 mg), a nitrona corróica **11** que não reagiu (42%, 2,5 mg).



Rendimento: 16%

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ (ppm):

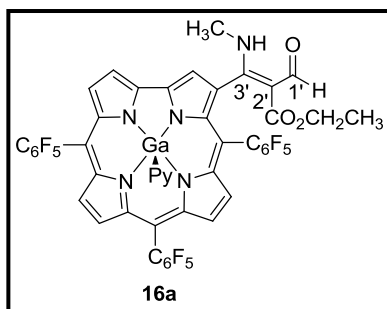
2,64(s, 3H, 5'-CO₂Me); 3,56 (s, 3H, 4'-CO₂Me); 3,99(s, 3H, N-Me); 4,74 (dd, 1H, H-4'); 4,43 (d, 1 H, H-5'); 5,08 (d, 1 H, $J=4,4$ Hz; H-3'); 8,63 (d; 1 H; $J=4,6$ Hz; H- β); 8,73 (d; 1 H; $J=4,6$ Hz; H- β); 8,80 (d; 1 H; $J=4,6$ Hz; H- β); 8,87(m, 1H, $J=4,1$ Hz, H-17); 9,18 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H-18); 9,43(m, 1H, H-2)

MALDI-MS m/z 1064 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $\text{C}_{45}\text{H}_{19}\text{F}_{15}\text{GaN}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1064,0475 experimental 1064,0475

3.5.3 Reacção com o propiolato de etilo

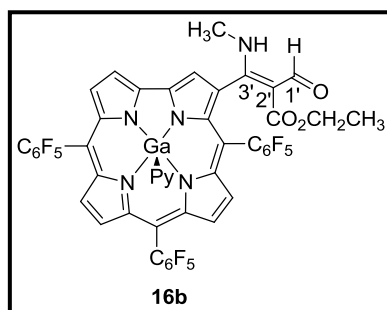
A uma solução de nitrona corróica **11** (4,9 mg, 0,005 mmol) em tolueno seco (0,15 mL) adicionou-se 6 equiv. de propiolato de etilo (4 μL , 0,043 mmol). A mistura foi mantida a 60°C num tubo fechado. Após 3 horas de reacção adicionou-se novamente 6 equiv. de propiolato de etilo (4 μL , 0,043 mmol) e deixou-se a reagir durante 52 horas. A reacção foi terminada e purificada por cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de *n*-hexano: acetato de etilo:piridina(150:50:1), tendo-se isolado o 3-CHO-GaTPFFC **10** (20%, 1 mg), o produto da reacção (9% 0,41 mg), a nitrona corróica **11** que não reagiu (55%, 2,75 mg).



Rendimento da mistura: 9%

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ (ppm):

2,84 (s, 3H, N- CH_3); 2,90 (s, 3H, N- CH_3); 2,76 (s, 3H, CH_3); 3,89 (s, 3H, CH_3); 4,26-4,27 (m, 2H, CH_2); 4,46-4,38 (m, 2H, CH_2); 8,72-8,73 (m, 1H, H- β); 8,80-8,83 (m, 2H, H- β); 9,08 (s, 1H, H-2); 9,12 (s, 1H, H-2); 9,18 (d, 2H, $J=4,0$ Hz, H-18); 9,7 (s, 1H, CHO do **16 b**); 10,0 (s, 1H, CHO do **16 a**)



MALDI-MS m/z 1018 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $\text{C}_{44}\text{H}_{17}\text{F}_{15}\text{GaN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

calculado 1018,0420 experimental 1018,0413

Bibliografia

1. Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Münchhausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; García, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7227.
2. Torrsell, K. B. G., *Nitrile, Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH: Weinheim, **1988**, p. 25.
3. Tufariello, J. J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., Wiley and Sons, New York, **1984**, vol.2, cap.9
4. Sengupta, P.; Banerji, A., *J. Indian Inst. Sci.*, **2001**, *81*, 313.
5. Pellissier, H., *Tetrahedron* , **2007**, *63*, 3235.
6. a) Franco, S.; Merchan, F.L.; Merino, P. Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275; b) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.L.; Merino, P. Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *25*, 2537.
7. (a) Murahashi, S.I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443. (b) Murahashi, S.I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736.
8. (a) Shindo, M., Fukuda, Y., and Shishido, K., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 929; (b) Gotoh, M., Sun, B., Hirayama, K., and Noguchi, M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 887
9. Splitter, J. S., and Calvin, M., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 651.
10. Sustman, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569
11. Silva, A. M.G.; Tomé, A. C.; Neves M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 3065
12. Silva, A. M.G. "Transformações de cicloadição e síntese de novos macrociclos tetrapirrólicos", Tese de doutoramento, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, **2002**
13. Silva, A. M.G.; Tomé, A. C.; Neves M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *Synlett* **2002**, 1155
14. Silva, A. M. G.; Tome, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 726.
15. Drovetskaya, T.; Reed, C. A.; Boyd, P., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 44, 7971.
16. Vale, L. S. H.P., "Funcionalização de meso-triarilcorróis via reacções de cicloadição", Tese de mestrado, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, **2007**
17. Gonsalves, A. M. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M. J. *Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 635.
18. Jaquinod, L., " Funcionalization of 5,10,15,20-Tetra-Substitued Porphyrins" em " The Porphyrin Handbook-Synthesis and Organic Chemistry", editado por K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard, Academic Press, San Diego, **2000**, vol.1
19. Buchler, J. W., "Porphyrins and Metalloporphyrins", editado por K. M. Smith, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, **1975**, 177.
20. Gryko, D. T.; Koszarna, B., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 350.

21. Saltsman, I.; Mahammed, A.; Goldberg, I.; Tkachenko, E.; Botoshansky, M.; Gross, Z., J. *Chem. Soc.* **2002**, 124, 7411.
22. Baldwin, J.; Pudussery, R.; Qureshi, A.; Sklarz, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5325
23. (a) Parpani, P.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1417, (b) Padwa, A.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3125, (c) Freeman, J. P.; Duchamp, D. J.; Chidester, C. G.; Slomp, G.; Szmuszkowicz, J.; Raban, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1380.