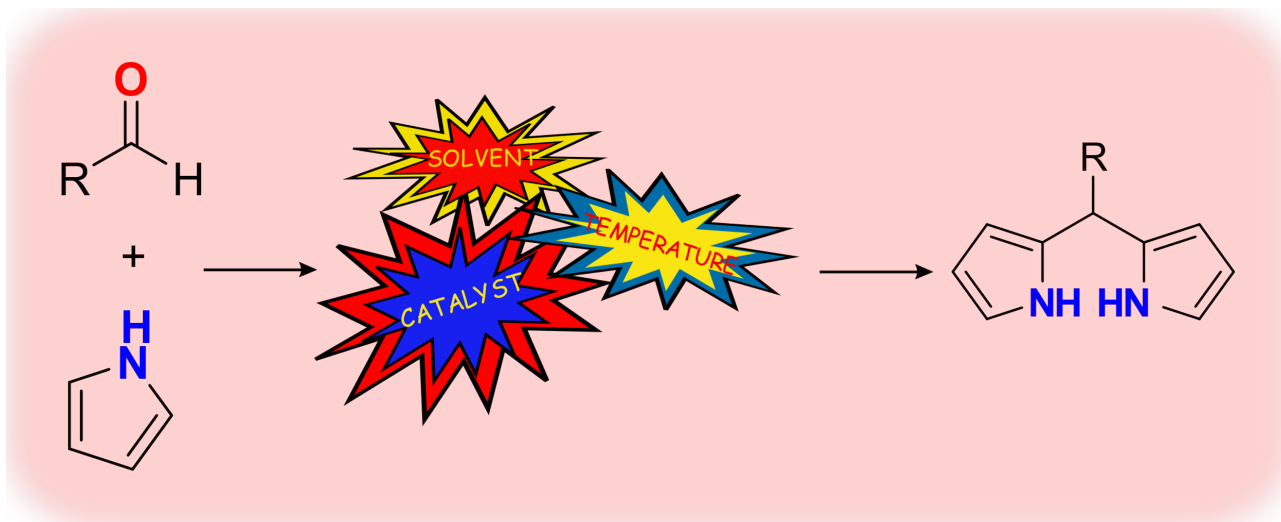


Graphical Abstract



A variety of conditions can lead the condensation of aldehydes and pyrrole to dipyrromethanes. Some of these approaches are discussed in this article.

ALGUMAS ESTRATÉGIAS DE PREPARAÇÃO DE DIPIRROMETANOS, UM PRECURSOR-CHAVE NA SÍNTESE DE BODIPY'S

João Luiz Petrarca de Albuquerque¹, Alcindo A. Dos Santos^{1*}

¹Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo

alcindo@iq.usp.br

Resumo: Dipirrometanos (DPM's) são estruturas químicas importantes pois são precursores de diversos compostos amplamente utilizados atualmente. Entre alguns exemplos estão as porfirinas e os BODIPYs. Estratégias de preparação destes compostos vem atraindo pesquisadores desde a década de 1970, principalmente por conta das suas propriedades e também pelo desafio sintético que representam. Para melhorar questões de eficiência e rendimento, muitas metodologias se utilizam de excessos de reagentes, altas temperaturas ou catalisadores menos convencionais. Porém, ainda assim os métodos existentes apresentam muitos pontos negativos passíveis de serem melhorados. Recentemente, com o desenvolvimento dos BODIPYs, volta a ganhar força a busca por novas estratégias de síntese dos DPM's, por parte da comunidade científica, e estratégias mais modernas têm surgido. Apesar disso, o tema se estende por décadas com desafios sintéticos importantes a serem superados.

Palavras-chave: dipirrometanos; BODIPY; síntese.

SOME STRATEGIES FOR THE PREPARATION OF DIPIRROMETHANES, A KEY INTERMEDIATE FOR THE SYNTHESIS OF BODIPYS

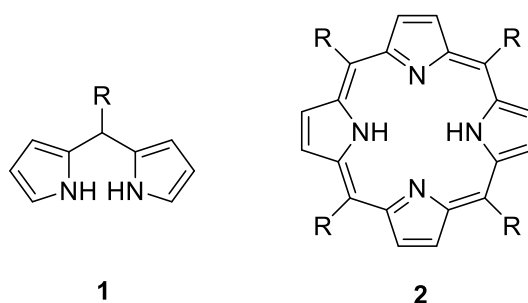
Abstract: Dipyrromethanes (DPM's) are important chemical structures as they are precursors of several compounds widely used today. Among some examples are porphyrins and BODIPYs. Strategies for preparing these compounds have been the object of attention of researchers since the 1970s, mainly because of their properties and also because of the synthetic challenge they represent. To improve efficiency and yield issues, many methodologies use excess reagents, high temperatures or less conventional catalysts. However, even so, the existing methods have many negative points that could be improved. Recently, with the development of BODIPYs, the search for new DPM's synthesis strategies have gained strength again, by the synthetic community, and more modern strategies have emerged. Despite this, the theme extends for decades with important synthetic challenges to be overcome.

Keywords: dipyrromethane; BODIPY; synthesis.

Introdução

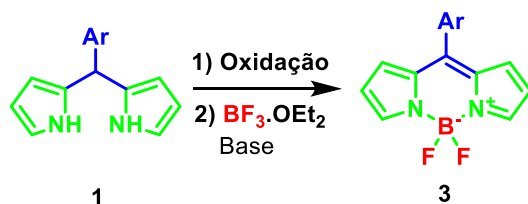
Algumas classes de compostos têm papel de destaque no desenvolvimento de certos ramos da química. Muitas têm uso em diversas áreas, sendo essenciais para o desenvolvimento de produtos, reagentes de análise, materiais (incluindo de tecnologia) e bens de consumo (de vários segmentos). Certamente, os DPM's (**1**, figura 1) fazem parte dessa limitada classe de compostos, estrategicamente empregados como intermediários-chave de produtos que apresentam aplicação em diversas áreas científicas e tecnológicas. Talvez a aplicação mais conhecida seja como precursores das porfirinas (**2**, figura 1). Estes macrocíclicos são classicamente produzidos por reação entre DPM's e aldeídos e correspondem a complexos metálicos presentes na natureza e de origem sintética, com aplicações em catálise e muitas outras.¹

Figura 1. Estruturas básicas de a) dipirrometanos meso substituídos e b) porfirinas



Recentemente os BODIPYs (**3**) vêm ganhando destaque, principalmente devido às suas propriedades fluorescentes e aplicações, decorrentes disso. Essas propriedades são bastante desejadas para aplicações destes compostos como sensores fluorescentes, moléculas capazes de detectarem analitos de interesse, como por exemplo cátions metálicos ou espécies oxidantes². Os BODIPYs têm como precursores sintéticos diretos, os DPM's (Esquema 1), e, portanto, estratégias eficientes para a preparação de DPMs, com maiores rendimentos, utilizando menores quantidades de reagentes e solventes e com catalisadores reaproveitáveis ou de baixo custo são altamente desejáveis nos dias de hoje.

Esquema 1. Formação de um núcleo básico de BODIPY (**3**) tendo como precursor o DPM (**1**).



Os DPM's são compostos por duas unidades pirrólicas unidas por uma ponte, constituída por um grupo metino. Sua estrutura nitrogenada permite que estas moléculas atuem como quelantes

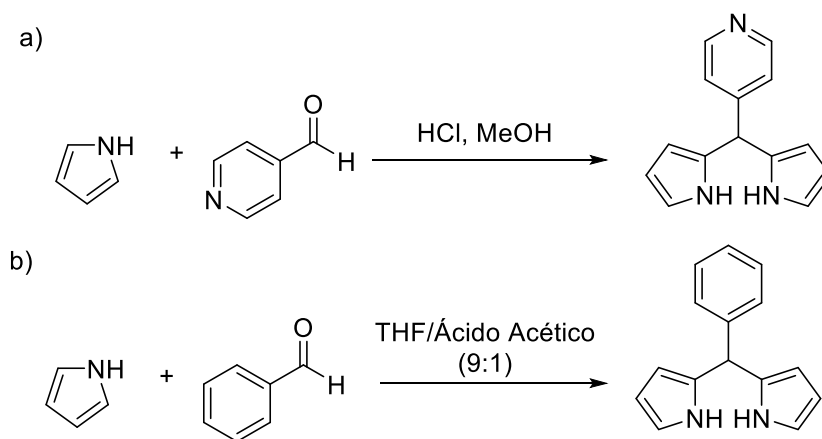
de metais de transição e também outros átomos, como o boro, o que permite a formação do BODIPY. A porção pirrólica, rica em elétrons, pode servir como nucleófilo em outras reações, permitindo a rápida funcionalização deste núcleo.

Movidos pelos desafios sintéticos e pela necessidade de preparação desse material para os seus diversos usos, pesquisadores do mundo todo ao longo de mais de 50 anos vêm se dedicando ao estudo de estratégias sintéticas destes núcleos. Esta resenha traz um histórico desse desenvolvimento, iniciando pelas rotas clássicas e suas limitações, passando por tentativas de desenvolver rotas mais verdes, como por exemplo, em meio aquoso e finalizando pela apresentação de estratégias modernas e até mesmo inusitadas.

Histórico da síntese de dipirrometanos

O desenvolvimento das estratégias sintéticas de dipirrometanos foi inicialmente movido pela química de porfirinas e a partir da década de 1970, algumas rotas começaram a ser relatadas em literatura. Nagarkatti, em 1974 relatou a síntese de DPM's meso-substituídos com piridinas, promovendo a condensação de pirrol e aldeídos com HCl gasoso em metanol (Esquema 2, a)³. Já em 1994, Vigmond utilizou uma mistura THF/ácido acético para obter o produto de interesse (Esquema 2, b)⁴.

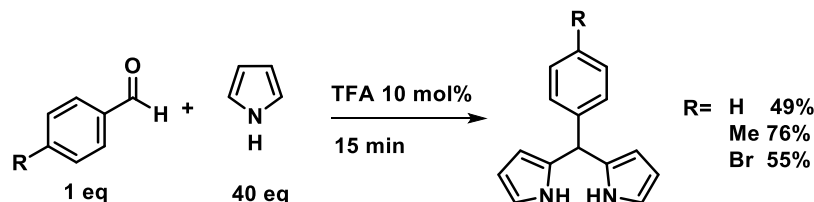
Esquema 2. Estratégias de síntese de DPM's, segundo a) Nagarkatti e b) Vigmond



Síntese clássica de dipirrometanos

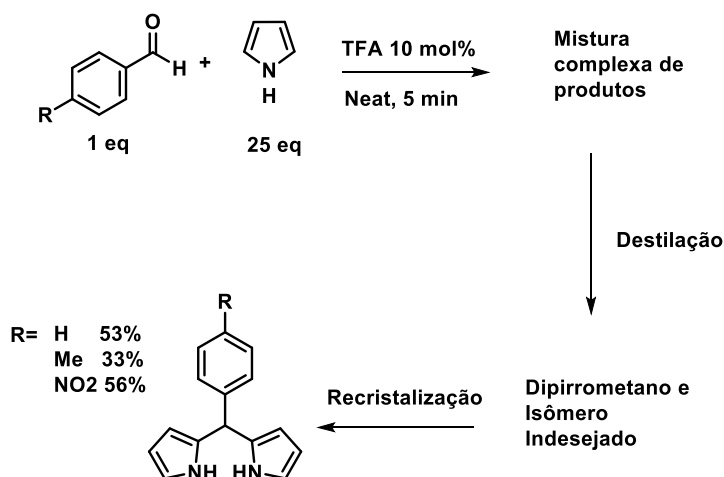
Em 1994, um trabalho publicado por Lindsay alterou o panorama da síntese de DPM⁵. Os autores relataram a condensação de aldeídos e pirróis utilizando ácido trifluoroacético como catalisador, em meio em que o próprio pirrol atuava como solvente da reação (Esquema 3). Desta forma, os autores conseguiram bom desempenho, utilizando 40 equivalentes de pirrol. A purificação descrita faz uso de destilação ou de coluna cromatográfica de sílica, sendo que os autores observaram que a recristalização direta não foi possível.

Esquema 3. Síntese de BODIPY, relatado por Lindsay, empregando ácido trifluoroacético



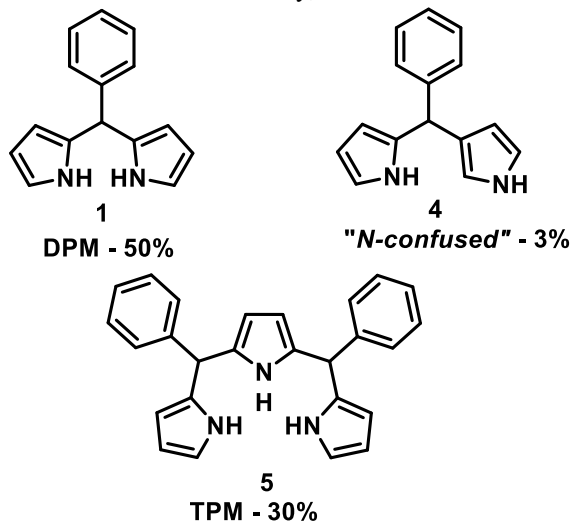
Em 1999, o mesmo pesquisador publicou outro trabalho, trazendo novas contribuições para o tema⁶. Amparados por análises quantitativas por cromatografia gasosa, os autores verificaram que o excesso de pirrol poderia ser diminuído para 25 equivalentes sem diminuir significativamente o rendimento do produto principal (Esquema 4). Isso significou uma grande contribuição para o tópico, pela diminuição expressiva de um dos reagentes, tornando o processo mais sustentável e menos dispendioso.

Esquema 4. Síntese relatada por Lindsay e método de purificação



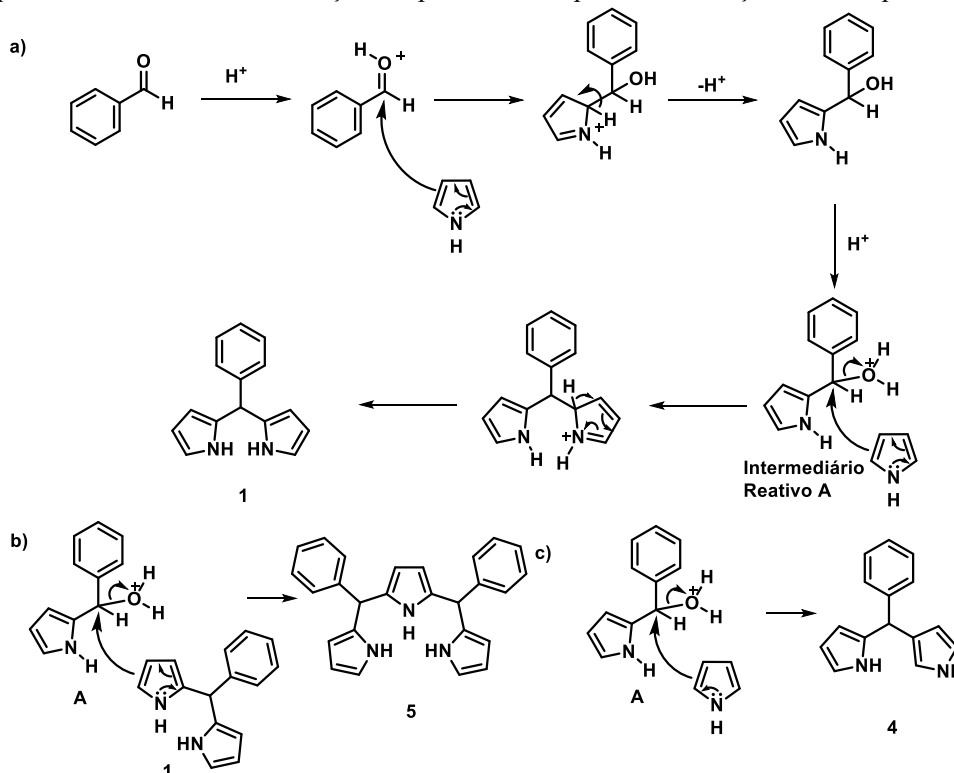
Provavelmente, a maior contribuição deste estudo foi o entendimento das as razões dos produtos e subprodutos principais formados. Lindsay observou que o principal subproduto formado corresponde à tripirranos (5), seguido dos DPM “N-confused” (4, Figura 2). Além disso, foram observados também outros oligômeros (maiores). A explicação do surgimento destes subprodutos está amparada na reatividade de pirróis.

Figura 2. Produtos caracterizados Lindsay, em seus trabalhos de síntese de DPM



A formação do DPM se dá por uma condensação, conforme apresentado no esquema 5. A ativação da carbonila pelo catalisador ácido gera o intermediário **A** que atua como eletrófilo na reação de substituição eletrofílica com o pirrol. Após a eliminação de água, o intermediário formado atua como eletrófilo para uma outra reação de substituição eletrofílica com outro pirrol. O produto desta reação é o PDP desejado. Porém, a reação não termina neste estágio. Os dipirrometanos são, essencialmente, pirróis substituídos e apresentam reatividade muito similar aos dos seus precursores. Assim, uma segunda condensação pode ocorrer da reação do DPM formado com o intermediário **A**, gerando o tripirrano (**5**), identificado por Lindsay como principal subproduto da reação. Pequenos oligômeros podem continuar sendo formados de reações subseqüentes das unidades pirrônicas com o intermediário **A**, gerando uma mistura complexa de oligômeros.

Esquema 5. Mecanismos de formação dos produtos e subprodutos da reação estudada por Lindsay



A posição mais nucleofílica de pirróis é a 2 (vicinal ao átomo de nitrogênio). Isso pode ser explicado pela formação de um intermediário mais estável quando o ataque ocorre por esta posição, visto que nessa estrutura a deslocalização de elétrons é mais expandida. Além disso, todos os átomos apresentam octeto completo, contribuindo para a maior estabilização. Porém, o ataque pela posição 3 não é proibido. Na verdade, ocorre, porém com menor frequência. Isso explica a formação do subproduto denominado “*N-confused*” (4), conforme mostrado no esquema 5, c.

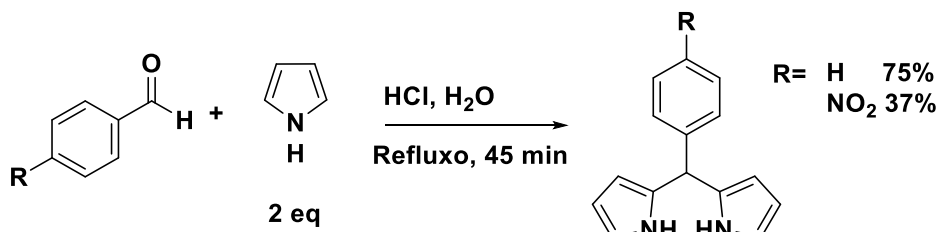
Além de quantificar os subprodutos formados na condensação de pirróis com aldeídos, o trabalho de Lindsay propôs, também, uma metodologia de purificação do DPM. Em trabalhos anteriores, destilação do pirrol excedente era efetuada, seguida da destilação do DPM e então, uma recristalização. Contudo, com esta estratégia, DPMs substituídos com grupo grandes não podiam ser destilados, devido aos seus altos pontos de ebulição. Além disso, os autores perceberam que os DPM’s não são muito estáveis em solventes orgânicos e, por consequência, durante o processo de purificação em coluna cromatográfica, limitando bastante os processos de purificação desses compostos.

Essa publicação foi de grande importância para a comunidade sintética de porfirinas e afins, pois apresentou um método robusto de preparação de DPM. Ainda persiste a busca por melhoramentos dos métodos de preparação de DPM pois apesar dos avanços trazidos por Lindsay a utilização de grande excesso de pirrol ainda representa uma limitação que impõe necessidades de etapas de purificação bastante dispendiosas e trabalhosas. Na virada do século, um trabalho

inaugurou uma nova metodologia para síntese de DPM, contornando a necessidade de excessos de reagentes e mostrando ser possível promover esta reação em meio aquoso.

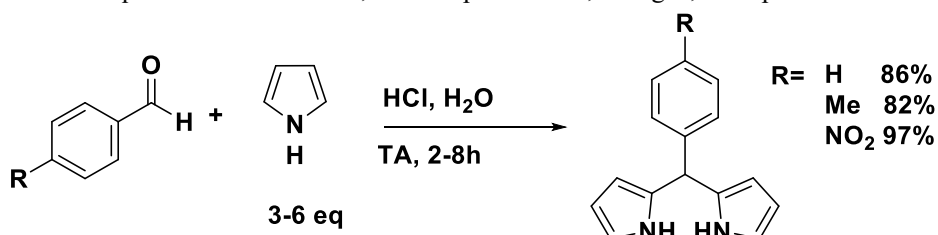
Nos anos 2000, Gonsalves e colaboradores relataram a preparação de DPMs em água⁷. Os autores partiram da hipótese de que, para suprimir as reações subsequentes de DPM e a formação de tripirranos, uma abordagem possível seria a proteção do DPM, impedindo que a reação se processasse. Sendo esses últimos insolúveis em água, após sua formação, saiam de solução, por precipitação, não participando mais de reações subsequentes que pudessem dar origem aos subprodutos indesejáveis. Desta forma, utilizando HCl como catalisador e promovendo a reação em refluxo, os autores foram capazes de obter diversos DPM's em bons rendimentos, sem a necessidade de utilizar excesso de pirrol. Apesar disso, não é uma metodologia muito adotada e existem relatos de pesquisadores que não foram capazes de reproduzir a condição relatada (Esquema 6).

Esquema 6. Síntese de DPM em água, relatada por Gonsalves



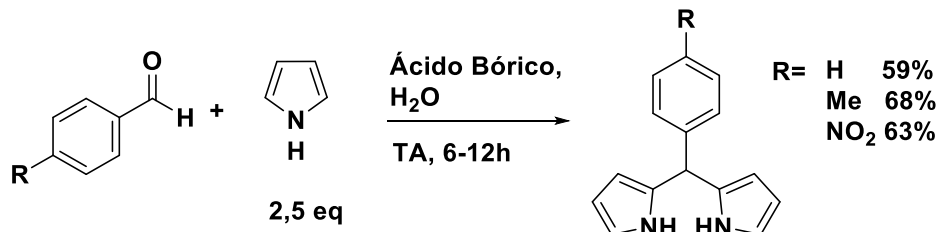
Alguns anos depois, Dehaen relatou uma variação, tendo como diferencial principal a utilização de HCl em água à temperatura ambiente em tempos reacionais mais longos.⁸ Neste trabalho, o produto sólido é simplesmente filtrado do meio reacional após o término da reação. Apesar da aparente robustez do método, os autores não descreveram claramente a pureza com que os produtos puderam ser obtidos por este procedimento, alegando apenas “uma pureza considerável”. De qualquer modo, este parece ser o método de maior recorrência e descrição em literatura.

Esquema 7. Síntese DPM, descrita por Dehaen, em água, à temperatura ambiente



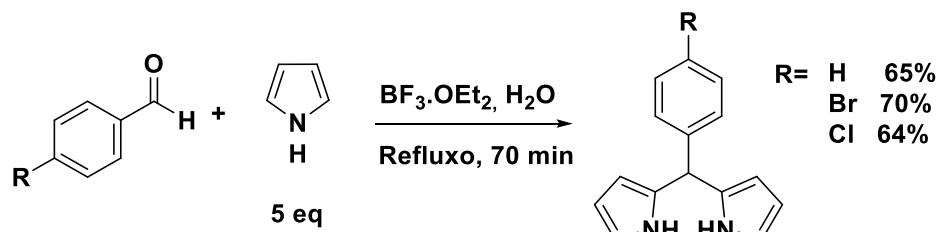
Na década seguinte, um outro protocolo, também em água, foi relatado por Chauan e colaboradores. Os autores relataram a utilização de ácido bórico como catalisador da reação de aldeídos e pirrol, à temperatura ambiente⁹. Neste caso, as purificações foram realizadas por coluna cromatográfica, implicando em baixos rendimentos impostos pela instabilidade em solvente orgânico, exigido para o procedimento cromatográfico de purificação (Esquema 8).

Esquema 8. Metodologia de síntese de DPM, empregando ácido bórico, em água, publicada por Chauan



Em 2019, Mortazavi-Manesh relatou a utilização de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em água, sob refluxo (Esquema 9)¹⁰. Os autores relataram que foi possível recrystalizar o produto após uma etapa de extração com diclorometano. Os rendimentos obtidos, segundo os autores, foram bons, se comparados com os dos métodos clássicos (em solventes orgânicos), porém menores do que os obtidos por Dehaen.

Esquema 9. Metodologia de preparação de DPM, empregando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, em água, publicada por Mortazavi-Manesh.



Considerações finais

Espero que com este trabalho tenhamos conseguido mostrar que os DPM's pertencem à uma importante classe de compostos, com uma história longa e cheia de avanços bastante significativos. Essa história mostra também que a busca de diferentes métodos para sua síntese ainda não acabou e é um tópico relevante para pesquisas até os dias atuais. Métodos modernos que permitam a obtenção desses núcleos em maiores rendimentos, sem a necessidade do uso de grandes excessos de reagentes e com meios reacionais recicláveis ainda são desejáveis na busca por metodologias mais sustentáveis. As estratégias de reação em meio aquoso apresentadas representam um grande avanço na síntese dos DPM. O fato de não utilizarem solventes orgânicos é bastante desejável pelo ponto de vista de química verde. Os rendimentos relatados são bastante atraentes e os procedimentos de purificação são substancialmente mais simples. Certamente, outras metodologias para a obtenção dos produtos de interesse utilizando água ainda são bem-vindas e contribuirão para a comunidade sintética. Complementarmente, cabe-nos dizer que outras abordagens de preparação de DPM's são conhecidas. Contudo, são conceitualmente diferentes e não foi nosso propósito relatá-las aqui, por não ser nossa intenção esgotar o assunto, neste trabalho

Agradecimentos

Os autores agradecem à Capes, CNPq e FAPESP pelo fomento à pesquisa.

Referências

1. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 476–476.
2. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (3), 1130–1172.
3. Nagarkatti, J. P.; Ashley, K. R.; *Synthesis.* **1974**, *1974* (03), 186–187.
4. Vigmond, S. J.; Chang, M. C.; Kallury, K. M. R.; Thompson, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (16), 2455–2458.
5. Lee, C. H.; S. Lindsey, J.; *Tetrahedron* **1994**, *50* (39), 11427–11440.
6. Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O’Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (4), 1391–1396.
7. Sobral, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; da Silva, M.; Lampreia, S. H.; Ramos Silva, M.; Beja, A. M.; Paixão, J.; Rocha Gonsalves, A. M. D. A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (20), 3971–3973.
8. Dehaen, W.; Rohand, T.; Dolusic, E.; Ngo, T.; Maes, W.; *Arkivoc* **2007**, *1* (10), 307–324.
9. Singhal, A.; Singh, S.; Chauhan, S. M. S.; *Arkivoc* **2017**, *2016* (6), 144–151.
10. Bagherzadeh, M.; Jonaghani, M. A.; Amini, M.; Mortazavi-Manesh, A. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2019**, *23* (06), 671–678.