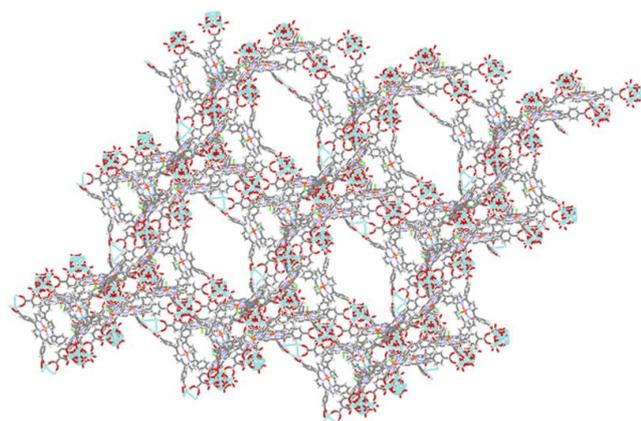
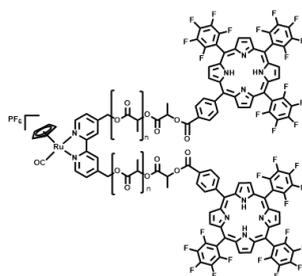


Síntese



Incorporação em polímeros

# Novas abordagens na síntese de macrociclos porfirínicos para incorporação em polímeros

José Nuno Martins de Almeida

Mestrado em Química

Departamento de Química e Bioquímica

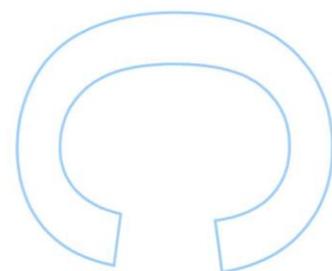
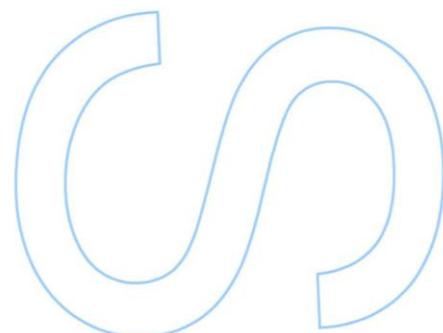
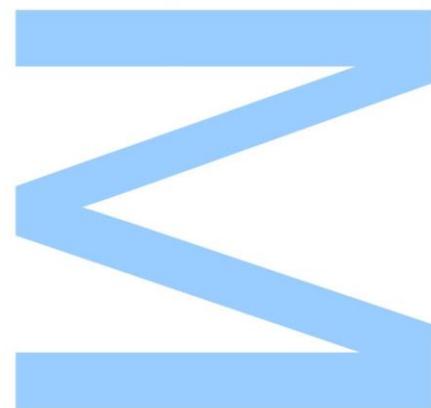
2016

## Orientador

Prof. Dr. Baltazar Manuel Romão de Castro, Professor Catedrático, Faculdade de Ciências

## Coorientador

Dra. Ana Margarida Gomes da Silva, Investigadora Externa, Faculdade de Ciências



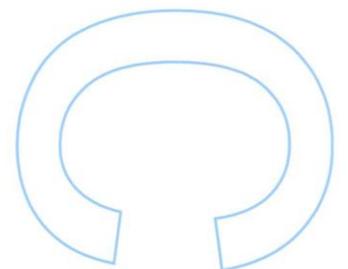
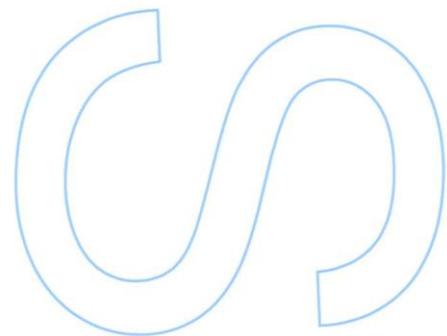
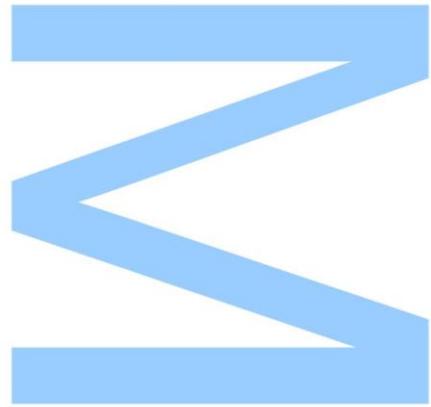




Todas as correções determinadas pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_





# Agradecimentos

Em primeiro lugar gostava de pedir desculpa a quem não aparecer referido nesta lista, quer por lapso, quer por falta de espaço. Portanto, vai desde já, um grande “obrigado” a todas as pessoas que estiveram envolvidas neste percurso.

Um agradecimento especial vai para todas as organizações envolvidas neste trabalho: ao Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto (onde foi realizado a maior parte do trabalho para a presente dissertação) e Laboratório Associado para a Química Verde (REQUIMTE/LAQV), ao Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP) e a todas as pessoas que lá trabalham (um agradecimento especial à Mariana Andrade, Rui Rocha e Sílvia Maia), ao consórcio M-ERA.Net pelo financiamento do projeto MOFsENS (M-ERA-NET/0005/2014) do qual usufruo de uma bolsa de investigação, e à ação COST CM1302 pela oportunidade de colaboração europeia, assim como de formação científica.

Ao Professor Doutor Baltazar de Castro pelo trabalho como meu orientador, pela oportunidade dada para fazer trabalho de investigação, assim como pelo importante apoio prestado ao longo dos últimos anos.

À Doutora Ana Margarida da Silva pelo seu trabalho como minha co-orientadora e por ser a força motriz por trás do trabalho aqui descrito, pela oportunidade de me fazer conhecer e trabalhar a ciência das porfirinas, pelo grande contributo na minha formação científica teórica e laboratorial, sempre de forma entusiasmante, paciente, amiga e, acima de tudo, alegre.

À Professora Doutora Maria da Conceição Rangel pela oportunidade de poder fazer parte do seu grupo de investigação, pelo acolhimento, pela simpatia e pelo sentimento de estar em casa em todas as ocasiões.

Ao Professor Doutor Augusto Tomé (Universidade de Aveiro) pelo apoio prestado, e pelos valiosos conselhos de como fazer ciência.

À Doutora Andreia Valente (Universidade de Lisboa) pela oportunidade de colaboração científica e por toda a informação disponibilizada para a realização da presente dissertação.

À Doutora Susana Rebelo pela simpatia, transmissão de conhecimento e ajuda no laboratório, na síntese de porfirinas.

Ao Doutor Luís Cunha-Silva pela simpatia com que disponibilizou o precioso tempo na realização de trabalho e análise de dados de cristalografia de raios-X dos compostos descritos.

Ao Doutor André Silva pela amizade, simpatia, disponibilidade e ajuda imprescindível na realização de trabalho e interpretação de resultados de espectrometria de massa.

À Doutora Andreia Leite por toda a simpatia, amizade, paciência, sentido de humor e ajuda na realização de trabalho e interpretação dos resultados de espectroscopia de ressonância paramagnética eletrónica, absorção eletrónica e fluorescência.

A todos os colegas e amigos com quem tive o prazer de partilhar o espaço laboratorial (e não só) e cujo apoio se revelou imprescindível (principalmente quando tudo corria mal), por ordem alfabética: André Barbosa, Aníbal F. da Silva, Carla Queirós, Diana Julião, Fátima Mirante, Iwona Kuźniarska-Biernacka, Sofia Ferreira, Susana Ribeiro, Tânia Moniz e Victor Fernandez.

Ao Hélder Oliveira, João Rodrigues, Miguel Barbosa, Paul da Costa, e Paulo Serra por todo o apoio prestado e amizade.

Ao Ivo Monteiro, por toda a paciência, constante preocupação e amizade.

À Cristina “Lebenslangerschicksalsschatz” Queirós, por todo o apoio, paciência, carinho, confiança e pelo sentido acrescido que dá ao meu dia-a-dia.

A toda a minha família, especialmente aos meus pais Camilo e Clara, por todo o seu esforço, paciência e infindável apoio, à minha irmã Sofia e sobrinhos Daniel e Noah, por todo o apoio, carinho e inspiração.

Mais uma vez, envio um pedido de desculpas a alguém que tenha esquecido.

.

## Resumo

O presente trabalho teve como finalidade a síntese de novos macrociclos porfirínicos, via reações de cicloadição e posterior combinação com polímeros (incluindo polímeros de ruténio e redes metalo-orgânicas), com vista à obtenção de novos fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica (PDT), nomeadamente do cancro.

Após uma breve introdução, no primeiro capítulo, das propriedades químicas e aplicações das porfirinas, poder-se-á encontrar no segundo capítulo uma descrição da síntese de clorinas, através de reações de cicloadição 1,3-dipolar da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina com nitronas *N*-substituídas. Verificou-se que o rendimento na síntese de clorinas fundidas a anéis isoxazolidínicos pode chegar até perto dos 90%, isolando-se também bacterioclorinas em pequena quantidade. A determinação da estrutura de uma bacterioclorina (fundida ao anel *N*-benzil-isoxazolidínico) foi possível por difração de raios-X de cristal único, tendo também sido estudada por cálculos de DFT. Na parte final deste capítulo, procedeu-se à síntese de bisaductos mistos do tipo bacterioclorina e isobacterioclorina (fundidos aos anéis pirrolidínico e isoxazolidínico), dependendo da sequência de adição das espécies 1,3-dipolares (ileto de azometino e nitrona).

No terceiro capítulo está descrita a síntese, com aquecimento por irradiação de micro-ondas, de complexos metálicos de Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II) dos macrociclos: a) 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina e b) clorina resultante da reação de cicloadição 1,3-dipolar da 5-(4-metoxicarbonilfenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina com ileto de azometino, seguida de hidrólise. Com menor rendimento, foi ainda sintetizada a clorina resultante da adição da nitrona à mesma porfirina. A coordenação ao Cu(II) de alguns complexos porfirínicos obtidos foi estudada por ressonância paramagnética eletrónica. Os macrociclos livres de metal referidos nos dois pontos anteriores, foram ainda conjugados a um polímero de ruténio, este último selecionado como sistema de entrega de fármacos (com propriedades anti-metastásicas já conhecidas), com vista à obtenção de novas plataformas para PDT.

Por fim, no quarto capítulo desta dissertação poder-se-ão encontrar resultados preliminares referentes à síntese de novos ligandos de clorina e a sua posterior incorporação em redes metalo-orgânicas (MOF).

*Palavras-chave:* macrociclos porfirínicos, cicloadições 1,3-dipolares, PDT, complexos porfirínicos, incorporação em polímeros



## Abstract

The present work aimed to synthesize new porphyrinic macrocycles via cycloaddition reactions and subsequent combination with polymers (including ruthenium polymers and metal-organic frameworks) to obtain new photosensitizers for photodynamic therapy (PDT) of cancer.

After a brief introduction, in the first chapter, of the chemistry and applications of porphyrins, a description of the chlorin synthesis through 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin with *N*-substituted nitrones, can be found in the second chapter. It has been found that the synthesis of isoxazolidine-fused chlorins can reach about 90% of yield, whereas bacteriochlorins are also isolated in small amounts. The determination of the structure of a *N*-benzyl-isoxazolidine fused bacteriochlorin was possible by single crystal X-ray diffraction and studied by DFT calculations. In the final part of this chapter, mixed bisadducts of the bacteriochlorin and isobacteriochlorin types (fused to pyrrolidine and isoxazolidine rings) were synthesized, depending on the addition sequence of 1,3-dipolar species (azomethine ylide and nitron).

In the third chapter is described the microwave-assisted synthesis of Fe(III), Cu(II), Zn(II) and Pt(II) metal complexes of the macrocycles: a) 5-(4-carboxyphenyl)-10,15,20-tris(pentafluorophenyl)porphyrin and b) chlorin resulting from the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 5-(4-methoxycarbonylphenyl)-10,15,20-tris(pentafluorophenyl)porphyrin with azomethine ylide, followed by hydrolysis. The chlorin resulting from the addition of nitron to the same porphyrin was also synthesized, although at lower yields. The coordination to Cu(II) of some of the obtained complexes was studied by electronic paramagnetic resonance. The metal-free macrocycles referred in the two previous points were further conjugated to a ruthenium polymer, the latter selected as a drug delivery system (with known antimetastatic properties), in order to obtain new platforms for PDT.

Finally, in the fourth chapter of this dissertation we can find preliminary results regarding the synthesis of new chlorin ligands, and their subsequent incorporation in Metal Organic Frameworks (MOF).

**Keywords:** porphyrinic macrocycles, 1,3-dipolar cycloadditions, PDT, porphyrinic complexes, polymer incorporation



# Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>v</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>ix</b>
<b>Índice .....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de figuras .....</b>	<b>xvii</b>
<b>Lista de esquemas .....</b>	<b>xxiii</b>
<b>Lista de tabelas .....</b>	<b>xxv</b>
<b>Lista de abreviaturas geral.....</b>	<b>xxvii</b>
<b>Lista de abreviaturas de compostos .....</b>	<b>xxix</b>
<b>Lista de símbolos .....</b>	<b>xxxi</b>
<b>Capítulo 1 Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Macrociclos porfirínicos – Uma perspectiva geral .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Nomenclatura e Estrutura .....	4
1.1.2 Características e propriedades físico-químicas .....	6
1.1.3 Reatividade .....	10
1.1.4 Principais Aplicações – Da catálise à medicina .....	10
<b>1.2 Análise e revisão de métodos de síntese de: .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Porphirinas .....	17
1.2.2 Hidroporphirinas .....	20
<b>1.3 Referências bibliográficas .....</b>	<b>26</b>
<b>Capítulo 2 Síntese de hidroporphirinas através de reações de cicloadição 1,3-dipolares</b>	<b>35</b>

<b>2.1 Motivação e objetivos</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2 Síntese de clorinas e bacterioclorinas fundidas ao anel isoxazolidínico</b> .....	<b>37</b>
2.2.1 Caracterização estrutural de bacterioclorinas.....	38
2.2.2 Caracterização estrutural de clorinas .....	39
2.2.3 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência .....	42
<b>2.3 Síntese de bis-aductos mistos: Duas estratégias</b> .....	<b>43</b>
2.3.1 Estudos de HPLC-DAD-MS dos produtos de reação .....	44
2.3.2 Caracterização estrutural .....	46
2.3.2.1 Cálculos DFT.....	46
2.3.2.2 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup> H .....	47
2.3.2.3 Espectroscopia de UV-Vis .....	48
<b>2.4 Referências bibliográficas</b> .....	<b>50</b>
<b>Capítulo 3 Síntese e estudos de complexação de macrociclos porfirínicos meso-carboxifenilo substituídos</b> .....	<b>51</b>
<b>3.1 Motivação e objetivos</b> .....	<b>53</b>
<b>3.2 Síntese da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10)</b> .....	<b>55</b>
<b>3.3 Caracterização estrutural</b> .....	<b>55</b>
3.3.1 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup> H .....	55
3.3.2 Espectroscopia de RMN de <sup>19</sup> F.....	56
3.3.3 Cristalografia de raios-X.....	56
3.3.4 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência .....	58
<b>3.4 Complexação da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10) com diferentes íons de metal</b> .....	<b>59</b>
3.4.1 Caracterização estrutural .....	60
3.4.1.1 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência .....	60
3.4.1.2 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup> H .....	62
3.4.2 Reação de complexação da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10) com Pt(II).....	62
<b>3.5 Estudo da interação de porfirinas com íons de Cu(II) por RPE</b> .....	<b>64</b>
<b>3.6 Síntese de clorinas através de reações de 1,3-DC</b> .....	<b>67</b>
3.6.1 Uso de nitrona como espécie 1,3-dipolar .....	67
3.6.1.1 Caracterização estrutural .....	68
3.6.2 Uso de ileto de azometino como espécie 1,3-dipolar .....	69

3.6.2.1 Caracterização estrutural .....	70
3.6.3 Reações de complexação de clorinas com Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II) .....	74
3.6.3.1 Caracterização estrutural .....	74
3.6.3.2 Tentativa de síntese da metaloclorina 14-Pt(II) .....	76
3.6.4 Estudo da interação de clorinas com iões de Cu(II) por RPE .....	77
3.6.5 Conjugação de porfirinas e clorinas a compostos organometálicos de Ru(II) .....	79
<b>3.7 Referências bibliográficas .....</b>	<b>80</b>
<b>Capítulo 4 Redes Metal-Orgânicas (MOFs) baseadas em porfirinas .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1 Introdução – Conceitos e definições .....</b>	<b>85</b>
4.1.1 Redes Metal-Orgânicas Luminescentes (LMOFs).....	86
4.1.2 Os macrociclos porfirínicos e MOFs – Uma revisão.....	89
<b>4.2 Motivação e objetivos.....</b>	<b>95</b>
<b>4.3 Síntese de um MOF de zircónio (PCN-224) com aquecimento por micro-ondas ....</b>	<b>96</b>
<b>4.4 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (16) por aquecimento com micro-ondas .....</b>	<b>97</b>
<b>4.5 Síntese de MOFs utilizando a clorina 18 como ligando.....</b>	<b>99</b>
4.5.1 MOF de zircónio .....	99
4.5.2 MOF de háfnio.....	101
<b>4.6 Referências bibliográficas .....</b>	<b>102</b>
<b>Capítulo 5 Conclusões e perspetivas futuras.....</b>	<b>107</b>
<b>Capítulo 6 Parte Experimental.....</b>	<b>111</b>
<b>6.1 Equipamento, reagentes e solventes.....</b>	<b>113</b>
<b>6.2 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (1).....</b>	<b>115</b>
<b>6.3 Reações de 1,3-DC da porfirina 1 com nitronas .....</b>	<b>115</b>
6.3.1 Procedimento Geral .....	115
6.3.2 Com a nitrona N1 – Síntese da clorina 2a .....	116
6.3.3 Com a nitrona N2 – Síntese da clorina 2b .....	116
6.3.4 Com a nitrona N3 – Síntese da clorina 2c .....	117
6.3.5 Com a nitrona N4 – Síntese da clorina 2d .....	118

<b>6.4 Síntese da clorina 5 .....</b>	<b>118</b>
<b>6.5 Síntese das isobacterioclorinas mistas 6 e 7.....</b>	<b>119</b>
<b>6.6 Síntese das bacterioclorinas mistas trans-8 e cis-8.....</b>	<b>119</b>
<b>6.7 Síntese de 5-(4-metoxicarbonilfenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (9), 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10) e respetivos complexos de Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II).....</b>	<b>120</b>
6.7.1 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de ferro(III) [10-Fe(III)].....	121
6.7.2 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de cobre(II) [10-Cu(II)] .....	122
6.7.3 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de zinco(II) [10-Zn(II)].....	122
6.7.4 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de platina(II) [10-Pt(II)].....	123
<b>6.8 Reações de 1,3-DC da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonil-fenil)porfirina (9) com N-metilnitrona .....</b>	<b>123</b>
6.8.1 Hidrólise do éster da clorina 11 (síntese da clorina 12).....	124
<b>6.9 Reações de 1,3-DC da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonil-fenil)porfirina (9): síntese da clorina 13 e 14 e respetivos complexos de Fe(III), Cu(II) e Zn(II).....</b>	<b>124</b>
6.9.1 Hidrólise do éster da clorina 13 (síntese da clorina 14).....	125
6.9.2 Síntese da metaloclorina 14-Fe(III).....	126
6.9.3 Síntese da metaloclorina 14-Cu(II) .....	126
6.9.4 Síntese da metaloclorina 14-Zn(II).....	127
6.9.5 Síntese da metaloclorina 14-Pt(II).....	127
<b>6.10 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (15) .....</b>	<b>127</b>
<b>6.11 Síntese da clorina 17, partindo da reação de 1,3-DC de 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (15) e ileto de azometino .....</b>	<b>128</b>
6.11.1 Hidrólise da clorina 17 (síntese da clorina 18).....	129
<b>6.12 Síntese do MOF PCN-224 utilizando a 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (16) como ligando.....</b>	<b>129</b>
<b>6.13 Síntese de um MOF derivado do PCN-224, utilizando a clorina 18 como ligando .....</b>	<b>130</b>
<b>6.14 Síntese de um MOF de háfnio, utilizando a porfirina 16 como ligando.....</b>	<b>130</b>

6.15 Síntese de um MOF de háfnio, utilizando a clorina 18 como ligando .....	130
6.16 Referências bibliográficas .....	131
<b>Anexos - Estruturas .....</b>	<b>1</b>
<b>Anexos - Tabelas .....</b>	<b>4</b>
<b>Anexos – Espectros de RMN de <sup>13</sup>C .....</b>	<b>5</b>
<b>Anexos – Espectros RMN de <sup>19</sup>F .....</b>	<b>6</b>



## Lista de figuras

- Figura 1.1** Quarto passo da via de biossíntese do grupo hemo nos seres humanos. A condensação do hidroximetilbilano a porfirinogénio pode ocorrer segundo 2 vias: a) por via da uroporfirinogénio III sintetase ou b) por uma via não enzimática, esta resultando na formação de uroporfirinogénio I que, após oxidação, é convertido em uroporfirina I. A acumulação destas porfirinas nos tecidos leva ao desenvolvimento de sintomas de porfiria. Fotografia de Mathias Petry em miniatura; diagnosticado com CEP por Hans Gunther, e mais tarde estudado por Hans Fischer. .... 3
- Figura 1.2** Numeração e nomenclatura (de acordo com a IUPAC) do macrociclo do tipo porfirina, clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina. O sistema eletrónico de 18 eletrões  $\pi$  está representado a negro. .... 5
- Figura 1.3** Tipos de espectros de absorção eletrónica de derivados porfirínicos, na região das bandas Q (IV – I). .... 6
- Figura 1.4** Espectro de absorção eletrónica típico de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com grupos arilos substituídos com halogénios nas posições orto. .... 7
- Figura 1.5** Espectros de absorção eletrónica de porfirinas *meso*-tetra-arilporfirinas, em  $\text{CHCl}_3$ . À esquerda está representado o espectro de absorção da porfirina livre de metal e à direita o espectro da metaloporfirina de zinco. .... 8
- Figura 1.6** Energias das orbitais calculadas para a porfirina, metaloporfirina, metaloclorina e metalobacterioclorinas de Zn(II). Adaptado da ref. 14. .... 9
- Figura 1.7** Representação esquemática da reação de conversão de  $\text{CO}_2$  a CO catalisada pela metaloporfirina FeTDHPP (ref. 24) ou pela metaloporfirina Fe-p-TMA (ref. 25). .... 11
- Figura 1.8** Sistemas multiporfirínicos com capacidade para deteção de diferentes iões de metal: A - a construção do sistema multiporfirínico teve como base a substituição nucleofílica de hexafluorobenzeno com porfirinas substituídas com grupos fenólico. B - Sistemas multiporfirínicos angulares (estrutura em cima) e lineares (estrutura em baixo). Adaptado da ref. 41. .... 12
- Figura 1.9** Estruturas de agentes químicos usados na BNCT. BPA – *L*-boro-fenilalanina; BSH – borocaptato de sódio. Adaptado da ref. 48 ..... 13
- Figura 1.10** A – TM90, um composto anti-cancerígeno à base de ciclopentadienil-ruténio com ligandos bidentados que aumentam a estabilidade e bioatividade do complexo; B –

Valores de IC <sub>50</sub> para o TM90 e cisplatina, em células do cancro da mama. Adaptado da ref. 68 .....	16
<b>Figura 2.1</b> A) Estrutura de raios-X de mono-cristal da bacterioclorina <i>trans</i> -3c; B) Empacotamento cristalino da bacterioclorina <i>trans</i> -3c com perspetiva ao longo da direção [1 0 0] da célula unitária, com as ligações C-H···F a tracejado cinzento.....	38
<b>Figura 2.2</b> A) Estruturas otimizadas das bacterioclorinas 3a e 4a; B) Estruturas otimizadas das bacterioclorinas 3c, obtidas por cálculos DFT. ....	39
<b>Figura 2.3</b> A - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da clorina 2d em acetonitrilo deuterado; B - Ampliações para os sinais correspondentes aos prótons H-2, H-3, H-3 <sup>1</sup> , H-fenilo e H-β. ....	40
<b>Figura 2.4</b> Espectro de COSY da clorina 2d.....	41
<b>Figura 2.5</b> Espectro de RMN de <sup>19</sup> F seccionado para clorina 2d, acetonitrilo. ....	42
<b>Figura 2.6</b> Espectro de UV-Vis (vermelho) e fluorescência (azul) da clorina 2d em metanol.....	42
<b>Figura 2.7</b> Cromatogramas obtidos após análise por HPLC-DAD-MS a $\lambda = 380$ nm dos bis-aductos mistos sintetizados de acordo com: A - estratégia A, com representação do espectro de UV-Vis e de massa (MS-ESI) do pico IV; B - estratégia B, com representação do espectro de UV-Vis e de massa do pico I.....	45
<b>Figura 2.8</b> Estruturas otimizadas das isobacterioclorinas 6 e 7 e bacterioclorinas <i>cis</i> -8 e <i>trans</i> -8. ....	46
<b>Figura 2.9</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H das bacterioclorinas <i>trans</i> -8 e <i>cis</i> -8 com ampliação na região aromática (8,50 a 8,00 $\delta$ /ppm) e na região dos sinais dos NH (-1,50 a 2,20 $\delta$ /ppm). ....	47
<b>Figura 2.10</b> A - Espectros de UV-Vis e de B - fluorescência das bacterioclorinas 8, em metanol.....	48
<b>Figura 3.1</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da porfirina 10 em CDCl <sub>3</sub> , com ampliação na região aromática.....	55
<b>Figura 3.2</b> Estrutura da porfirina 10, obtida por difração de raios-X de monocristal....	57
<b>Figura 3.3</b> Detalhes estruturais da porfirina 10: A - dímero; B - empacotamento cristalino visualizado no plano ac; C) empacotamento cristalino visualizado no plano ab. Os átomos de carbono das moléculas de hexano estão representados a cor púrpura. ....	58

- Figura 3.4** A - Espectro de absorção UV-Vis (linha a preto) e de fluorescência ( $\lambda_{exc} = 409$  nm, linha a vermelho) da porfirina 10. B - Ampliação da região das bandas Q do espectro de absorção UV-Vis da porfirina 10, em metanol..... **59**
- Figura 3.5** A - Espectros normalizados de absorção UV-Vis em metanol da porfirina 10 e metaloporfirinas 10-M, com ampliação na região da banda B e B - das bandas Q. C - Espectros de emissão de fluorescência das metaloporfirinas 10-M em metanol. [linhas a tracejado de modo a simplificar os espectros]..... **61**
- Figura 3.6** Espectro de  $^1\text{H}$  da fração 10-Pt(II)a em  $\text{CDCl}_3$ , ampliado na região aromática. .... **62**
- Figura 3.7** Espectro de  $^1\text{H}$  da fração 10-Pt(II)b em  $\text{CDCl}_3$ , ampliado na região aromática. .... **63**
- Figura 3.8** Espectro de RPE da metaloporfirina 10-Cu(II) obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno. .... **64**
- Figura 3.9** Espectro de RPE da metaloporfirina 10-Cu(II) obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno, após adição de um excesso de Cu(II) (esquerda) e sobreposição deste espectro (vermelho) com o espectro de RPE da metaloporfirina 10-Cu(II) (a preto, à direita). .... **65**
- Figura 3.10** Espectro de RPE da metaloporfirina 10-Zn(II) obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno, após adição de um excesso de Cu(II) (esquerda) e sobreposição deste espectro (preto) com o espectro de RPE da metaloporfirina 10-Cu(II) após adição de um excesso de Cu(II) (direita). .... **66**
- Figura 3.11** Representação esquemática das possíveis estruturas monoméricas e diméricas da porfirina 10 com Cu(II). .... **66**
- Figura 3.12** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina 11 e os isómeros 11a e 11b, ampliados na região de sinais de ressonância dos prótons NH. .... **68**
- Figura 3.13** Produtos obtidos da reação de 1,3-DC com a porfirina 9 como dipolarófilo e ileto de azometino como espécie 1,3-dipolar. Apenas foi possível isolar-se a isobacterioclorina lbc-13a em quantidades que permitissem posteriores estudos por RMN e UV-Vis. As restantes frações poderão ser isómeros representados na figura à direita (também poderão ser formados compostos do tipo bacterioclorina). .... **69**
- Figura 3.14** Zona ampliada do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da região de sinais de ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos das clorinas 13 e 13a, em  $\text{CDCl}_3$ . .... **71**

- Figura 3.15** A) Espectros de absorção da clorina 13 (tracejado cinzento) e isobacterioclorina lbc-13a (vermelho cheio) em metanol. B) Espectros de absorção (preto, cheio) e emissão (vermelho, tracejado) da clorina 14. .... **73**
- Figura 3.16** A) Espectros normalizados de absorção UV-Vis em metanol da clorina 14 e metaloclorinas 14-M, com ampliação na região da banda B e B) das bandas Q. C) Espectros de emissão de fluorescência da clorina 14 e metaloclorina 14-Zn(II) em metanol. [linhas a tracejado de modo a simplificar os espectros]..... **75**
- Figura 3.17** A) Zona ampliada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das frações 14-Pt(II)-2 e 14-Pt(II)-1 em DMSO- $d_6$ . B) Espectros de absorção eletrónica das duas frações obtidas, assim como da porfirina 10, metaloporfirina 14-Pt(II) e clorina 14, em metanol. .... **76**
- Figura 3.18** Espectro de RPE da metaloclorina 14-Cu(II) em DMSO/tolueno a 100K. **77**
- Figura 3.19** Espectro de RPE da metaloclorina 13-Cu(II) (a preto) e da clorina 13 após adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a vermelho), obtido em DMSO/tolueno a 100K. .... **77**
- Figura 3.20** Espectro de RPE da metaloclorina 14-Zn(II) com adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a preto) e da clorina 14 após adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a vermelho), obtido em DMSO/tolueno a 100K. .... **78**
- Figura 3.21** Conjugado PS-Polímero-Ru(II), obtido pela colaboração entre a FCUL e FCUP, no âmbito da ação COST CM1302..... **79**
- Figura 4.1** Representação esquemática de síntese de redes metalo-orgânicas (MOFs) partindo de centros metálicos e ligandos orgânicos. Após a adição destes dois componentes dissolvidos num solvente apropriado, dá-se a precipitação de um sólido cristalino, podendo-se formar estruturas uni-, bi- ou tridimensionais. .... **85**
- Figura 4.2** A – Síntese do MOF LIFM-CL1 na forma hidratada (emissão azul) e na forma desidratada (emissão ciano). B – Mecanismo de emissão do LIFM-CL1·H<sub>2</sub>O e do C - LIFM-CL1. Na estrutura hidratada, a tautomerização entre as formas ceto-enólicas no estado excitado está bloqueado por coordenação com H<sub>2</sub>O, ao passo que na estrutura desidratada (C), o processo de ESIPT é ativado. Adaptado da ref. 14 ..... **88**
- Figura 4.3** Estrutura cristalina e topologia do material PCN-222(Fe). O ligando porfirínico de ferro (a, quadrado azul) está ligado a quatro agregados de Zr<sub>6</sub> (b, cuboide cor-de-laranja), resultando numa rede 3D com topologia do tipo Kagome (d, e) com canais largos 1D (c). Átomos de zircónio a preto, carbono a cinzento, oxigénio a vermelho, azoto a azul e ferro a laranja. Adaptado da ref. 32..... **90**

- Figura 4.4** Estruturas cristalinas dos MOF-525 e 545. a) unidade octaédrica cúbica,  $Zr_6(OH)_4O_4(CO_2)_{12}$ ; b) topologia do MOF-525; c) representação estrutural do MOF-525; d) unidade cúbica,  $Zr_6O_8(CO_2)_8(H_2O)_8$ ; e) topologia do MOF-545; f) representação estrutural do MOF-545. Átomos de zircónio a verde, carbono a preto, azoto a verde escuro e oxigénio a vermelho. Adaptado da ref. 35 ..... **91**
- Figura 4.5** a) Agregado metálico de  $Zr_6$  do MOF PCN-225, com oito átomos de oxigénio a formar um poliedro distorcido a verde; b) Agregado metálico idealizado de  $Zr_6$  do MOF PCN-222, como os átomos de zircónio a formar um octaedro e os oitos átomos de oxigénio a formarem um cubo, a verde.c) Vista da estrutura do PCN-225 ao longo do eixo b, com dois tipos de canais.d) Representação esquemática simplificada do PCN-225 com a porfirina como quadrados verdes e os agregados de zircónio a cor-de-rosa. Adaptado da ref. 39 ..... **92**
- Figura 4.6** Resultados obtidos através da pesquisa bibliográfica dos últimos 12 anos na plataforma SCOPUS, utilizando as palavras “metal-organic frameworks” e “medicine” (barras a preto). Para comparação fez-se também a pesquisa com as palavras “metal-organic frameworks” e “porphyrin” (barras com linhas diagonais) e “metal-organic frameworks” e “catalysis” (barras a branco) [consulta realizada em agosto de 2017].. **93**
- Figura 4.7** a) Estrutura cristalina com topologia tipo Kagome das nanopartículas de MOF (adaptado da ref. 67; b) Descrição esquemática da geração de  $^1O_2$  pelo MOF de háfnio usando uma clorina di-substituída como ligando (adaptado da ref. 68); c) Estrutura cristalina do MOF de háfnio com clorina tetrassubstituída, vista ao longo da direção [001] e d) [100] (adaptado da ref. 69). ..... **94**
- Figura 4.8** a) Difractogramas obtidos por cristalografia por raios-X de pós, das reações solvotérmica (preto), por aquecimento com micro-ondas durante uma hora (vermelho) e 10 minutos (azul) do PCN-224. b) Difractogramas simulados e experimentais obtidos da ref. 36 ..... **96**
- Figura 4.9** A – Difractograma obtido por cristalografia de raios-X de pós do material obtido através da reação da clorina 18 com  $ZrCl_4$ . B – Imagem obtida por SEM com ampliação de 5000x do material obtido. C – Imagem obtida por SEM das estruturas do tipo “rosa-do-deserto”. C – Imagem obtida por SEM dos grãos cúbicos. .... **100**
- Figura 4.10** Espectros de UV-Vis da clorina 18 após 48 horas a 80°C num reactor de síntese solvotérmica e da porfirina 16, em etanol. Espectro completo à esquerda e ampliação para as bandas Q à direita..... **101**



## Lista de esquemas

<b>Esquema 1.1</b> Síntese de tetra-arilporfirinas pelo método de Rothmund (A), pelo método de Adler (B) e pelo método de Gonsalves (C).....	<b>17</b>
<b>Esquema 1.2</b> Exemplo de uma das reações realizadas por Lindsey e colaboradores na síntese de porfirinas a partir de dipirrometanos, com recurso a aquecimento por irradiação de micro-ondas. Adaptado da ref. 93.....	<b>19</b>
<b>Esquema 1.3</b> Síntese de clorina através da redução da H <sub>2</sub> TPP com diimida em vários passos segundo o procedimento de Whitlock. Adaptado da ref. 95. ....	<b>21</b>
<b>Esquema 1.4</b> Exemplos de síntese de hidroporfirinas por hidrogenação catalítica e hidroxilação mediada por OsO <sub>4</sub> . ....	<b>22</b>
<b>Esquema 1.5</b> Síntese de clorinas fundidas a barreleno utilizando porfirina 1 como dipolarófilo e naftaceno como espécie diénica, através de reações de Diels–Alder com recurso a aquecimento por irradiação de micro-ondas. Adaptado da ref. 95.....	<b>24</b>
<b>Esquema 1.6</b> Visão geral da estrutura da presente dissertação. A linha azul corresponde ao conteúdo do capítulo 2 (síntese de clorinas e bis-aductos mistos); a linha laranja corresponde ao conteúdo do capítulo 3 (síntese de porfirinas e clorinas com o grupo arilo carboxifenilo e complexação dos respectivas porfirinas e hidroporfirinas, para posterior incorporação em polímeros); e a linha a verde corresponde ao conteúdo do capítulo 4 (síntese de ligandos porfirínicos para construção de MOFs). ....	<b>25</b>
<b>Esquema 2.1</b> Síntese de clorinas (2a-d) e bacterioclorinas (3 e 4) a partir de reações de 1,3-DC da porfirina 1 a nitronas <i>N</i> -substituídas (N1-4).....	<b>37</b>
<b>Esquema 2.2</b> Síntese de bis-aductos mistos com anéis pirrolidínicos e isoxazolidinícos segundo duas estratégias: A - Síntese de isobacterioclorinas partindo da clorina 2a e B - Síntese de bacterioclorinas partindo da clorina 5.....	<b>44</b>
<b>Esquema 3.1</b> Síntese da porfirina 10 através do método de A e B) Lindsey [ref. 2 e 6] e pelo método de C) Gonsalves [este trabalho; ref. 14] .....	<b>54</b>
<b>Esquema 3.2</b> Síntese de clorinas através de reações 1,3-DC de nitronas (11) e iletos de azometino (13) à porfirina 9, com posterior hidrólise do éster em meio ácido (12 e 14). ....	<b>67</b>
<b>Esquema 4.1</b> Síntese de porfirinas 15 e 16 e clorinas 17 e 18. Método A – ácido propiónico em refluxo durante 12 horas, com aquecimento convencional; Método B – ácido acético em refluxo durante 15 minutos, com aquecimento por irradiação de micro-ondas. O rendimento do método B corresponde a 5 vezes a reação descrita.....	<b>97</b>



## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.1</b> Fotossensibilizadores aprovados ou em ensaios clínicos para PDT, até à data de agosto de 2017. ....	<b>15</b>
<b>Tabela 1.2</b> Síntese de clorinas fundidas a barreno, utilizando porfirina como dipolarófilo e pentaceno como espécie diénica em reações de Diels–Alder. Os rendimentos estão representados na forma AA (XX, YY) em que AA = rendimento para a clorina, XX = rendimento com base na porfirina recuperada e YY = porfirina recuperada. Adaptado da ref. 95. ....	<b>23</b>
<b>Tabela 2.1</b> Comprimentos de onda com absorvância máxima e respetivos valores de absorvidade e comprimentos de onda com emissão máxima e valores de rendimento quântico para as clorinas 2a-d. ....	<b>43</b>
<b>Tabela 2.2</b> Comprimentos de onda com absorção máxima e respetivos valores de absorvidade molar e comprimentos de onda com emissão máxima e valores de rendimento quântico calculados para as bacterioclorinas <i>trans</i> -8 e <i>cis</i> -8. ....	<b>48</b>
<b>Tabela 2.3</b> Comparação das propriedades fotofísicas das bacterioclorinas 8 com as propriedades de <i>meso</i> -tetra-arilbacterioclorinas já descritas. ....	<b>49</b>
<b>Tabela 3.1</b> Dados cristalográficos e de refinamento para a porfirina 10. ....	<b>57</b>
<b>Tabela 3.2</b> Síntese das metaloporfirinas 10-M através de aquecimento por irradiação de micro-ondas. ....	<b>60</b>
<b>Tabela 3.3</b> Síntese das metaloclorinas 14-M através de aquecimento por irradiação de micro-ondas. ....	<b>74</b>
<b>Tabela 4.1</b> Síntese da clorina 17 por reações de 1,3-DC utilizando ileto de azometino formado a partir de <i>N</i> -metilglicina (X) e paraformaldeído (Y) e a porfirina 15 como dipolarófilo. <i>o</i> -DCB = <i>orto</i> -diclorobenzeno; 1,2-DCE = 1,2-dicloroetano. ....	<b>98</b>
<b>Tabela 4.2</b> Percentagens atómicas e mássicas das zonas 1 e 2, do material obtido após reação solvotérmica da clorina 18 com ZrCl <sub>4</sub> , obtidas por SEM/EDS. ....	<b>100</b>
<b>Tabela A1</b> Dados espectroscópicos das metaloporfirinas 10-M, obtidos em metanol. ....	<b>A4</b>
<b>Tabela A2</b> Dados espectroscópicos das metaloclorinas 14-M, obtidos em metanol. ....	<b>A4</b>



## Lista de abreviaturas geral

<b>1,3-DC</b>	Cicloadição 1,3-Dipolar ( <i>1,3-Dipolar Cycloaddition</i> )
<b>BET</b>	Teoria de Adsorção Molecular de <i>Brunauer–Emmett–Teller</i>
<b>BNCT</b>	Terapia por Captura de Neutrões de Boro ( <i>Boron Neutron Capture Therapy</i> )
<b>COSY</b>	Correlação Espectroscópica Homonuclear, Bidimensional, em RMN
<b>D–A</b>	Diels–Alder
<b>DFT</b>	Teoria do Funcional de Densidade ( <i>Density Functional Theory</i> )
<b>DSSC</b>	Células Solares Sensibilizadas por Corantes ( <i>Dye-Sensitized Solar Cell</i> )
<b>ESIPT</b>	Transferência de Protão Intramolecular do Estado Excitado ( <i>Excited-State Intramolecular Proton Transfer</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HOMO</b>	Orbital Molecular Ocupada de Maior Energia ( <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> )
<b>HPLC-DAD-MS</b>	Cromatografia Líquida de Alta Pressão Acoplada a um Detetor de Fotodiódos e Espectrómetro de Massa
<b>HRMS</b>	Espectrometria de Massa de Alta Resolução ( <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> )
<b>IGTS</b>	Sistemas de Terapia Guiada por Imagem ( <i>Image-Guided Therapy Systems</i> )
<b>LUMO</b>	Orbital Molecular Vazia de Menor Energia ( <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> )
<b>LLCT</b>	Transferência de Carga Ligando-Ligando ( <i>Ligand to ligand charge transfer</i> )
<b>MS-ESI</b>	Espectrometria de Massa por Ionização por <i>Electrospray</i>
<b>MT</b>	Metal de Transição
<b>MW</b>	Micro-ondas ( <i>Microwave</i> )
<b>PBU</b>	Unidade de Ligação Primária ( <i>Primary Binding Unit</i> )
<b>PDT</b>	Terapia Fotodinâmica ( <i>Photodynamic Therapy</i> )
<b>PS</b>	Fotossensibilizador ( <i>Photosensitizer</i> )
<b>P-XRD</b>	Difração de Raios-X de Pó ( <i>Powder X-Ray Diffraction</i> )
<b>SC-XRD</b>	Difração de Raios-X de Cristal Único ( <i>Single Crystal X-Ray Diffraction</i> )
<b>ppm</b>	Partes por milhão

<b>R<sub>f</sub></b>	Fator de retenção
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>ROS</b>	Espécies Reativas de Oxigénio ( <i>Reactive Oxygen Species</i> )
<b>RPE</b>	Ressonância Paramagnética Eletrónica
<b>SBU</b>	Unidade de Ligação Secundária ( <i>Secondary Binding Unit</i> )
<b>SEM/EDS</b>	Microscopia Eletrónica de Varrimento com Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X ( <i>Scanning Electron Microscopy/Energy-Dispersive X-ray spectroscopy</i> )
<b>TLC</b>	Cromatografia de Camada Fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visível

## Lista de abreviaturas de compostos

<b>BODIPY</b>	Dipirrometeno de boro ( <i>Boron-dipyrromethene</i> )
<b>BPA</b>	L-Boro-fenilalanina
<b>BSH</b>	Borocaptato de sódio
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
<b>DDQ</b>	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>FeTDHPP</b>	5,10,15,20-tetraquis(2,6-di-hidroxifenil)porfirinato de Fe(III)
<b>Fe-p-TMA</b>	5,10,15,20-tetraquis(4-trimetilamóniofenil)porfirinato de Fe(III)
<b>H<sub>2</sub>TPP</b>	5,10,15,20-tetrafenilporfirina
<b>H<sub>2</sub>TPC</b>	5,10,15,20-tetrafenilclorina
<b>LMOF</b>	Rede Metalo-Orgânica Luminescente ( <i>Luminescent Metal Organic Framework</i> )
<b>MOF</b>	Rede Metalo-Orgânica ( <i>Metal Organic Framework</i> )
<b>m-THPC</b>	5,10,15,20-tetraquis(3-hidroxifenil)clorina
<b>OEP</b>	Octaetilporfirina
<b>PIZA</b>	<i>Porphyritic Illinois Zeolite Analog</i>
<b>PCN</b>	Rede de Coordenação Porosa ( <i>Porous Coordination Network</i> )
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetra-hidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TDCP</b>	5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina



## Lista de símbolos

<b>Abs</b>	absorvância
<b>d</b>	duplete
<b>dd</b>	duplo duplete
<b>ddd</b>	duplo duplete de dupletos
$\delta$	desvio químico (em ppm)
$\varepsilon$	absortividade molar
$\phi_f$	rendimento quântico de fluorescência
$\lambda_{\text{máx}}$	comprimentos de onda com máximos de absorvância
<b>J</b>	constante de acoplamento
<b>m</b>	multipleto
<b>(M+H)<sup>+</sup></b>	ião molecular protonado
<b>M<sup>+</sup></b>	ião molecular radicalar
<b>m/z</b>	razão massa/carga
<b>s</b>	singuleto
<b>t</b>	tripleto



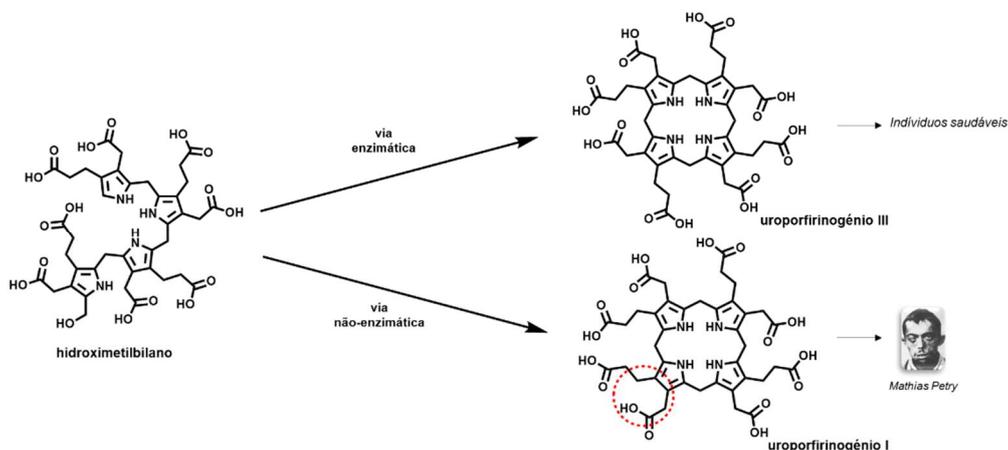
# Capítulo 1 Introdução

---



## 1.1 Macrociclos porfirínicos – Uma perspectiva geral

A porfíria eritropoiética congénita (CEP do inglês *Congenital Erythropoietic Porphyria*) é uma doença rara associada a um erro do metabolismo, traduzido por uma atividade ineficiente da enzima uroporfirinogénio III sintase, sendo esta a quarta enzima pertencente à via da biossíntese do grupo hemo. Dentro desta via, a ineficácia da enzima faz com que a condensação do intermediário hidroximetilbilano resulte na formação de uroporfirinogénio I e não em uroporfirinogénio III. À semelhança do que acontece noutros tipos de porfíria, a acumulação de uroporfirina I (formada após oxidação de uroporfirinogénio I) nos tecidos dos doentes com CEP, traduz-se em hemólise crónica e fotossensibilidade e consequentemente em lesões na pele, após exposição solar (figura 1.1).



**Figura 1.1** Quarto passo da via de biossíntese do grupo hemo nos seres humanos. A condensação do hidroximetilbilano a porfirinogénio pode ocorrer segundo 2 vias: a) por via do uroporfirinogénio III sintase ou b) por uma via não enzimática, esta resultando na formação de uroporfirinogénio I que, após oxidação, é convertido em uroporfirina I. A acumulação destas porfirinas nos tecidos leva ao desenvolvimento de sintomas de porfíria. Fotografia de Mathias Petry em miniatura; diagnosticado com CEP por Hans Gunther, e mais tarde estudado por Hans Fischer.

A definição de CEP foi dada pelo médico alemão Hans Gunther em 1911, após o diagnóstico a Mathias Petry, um indivíduo de 19 anos de Leipzig, que apresentava sintomas de CEP desde os vinte meses de idade (figura 1.1). A presença de grandes quantidades de hematoporfirina nos excrementos de Mathias Petry, levou Meyer-Betz a colocar a hipótese de ser este pigmento o causador da CEP e em 1913 autoadministrase com hematoporfirina, por forma a demonstrar os efeitos fotodinâmicos consequentes. Embora sofresse durante algumas semanas da fotossensibilidade causada pela injeção do pigmento, só mais tarde é que se viria a comprovar que a porfirina associada à CEP não é a hematoporfirina, mas sim a uroporfirina I. No entanto, havia algum fundamento no ato heróico de Meyer-Betz, já que os estudos anteriores de J. H. Schultz e Felix

Hoppe-Seyler demonstraram um pigmento presente na urina de pacientes com porfíria, muito semelhante à hematoporfirina preparada por Joseph Scherer.<sup>1</sup>

Nesta mesma altura, Hans Fischer, um químico de Munique com especial interesse na química dos pirróis e dos pigmentos do sangue, conhece Mathias Petry. Este torna-se ajudante de laboratório de Fischer, assim como o seu fornecedor de porfirinas (extraídas dos seus excrementos), numa colaboração que durou perto de dez anos. Durante este período, Fischer terá conseguido isolar dos excrementos de Petry, a uroporfirina I e a coproporfirina I. Após a morte de Petry, foi Fischer quem realizou a autópsia clínico-patológica do seu corpo e observou que as porfirinas se concentravam predominantemente nas células eritropoiéticas deste.<sup>2</sup> Adicionalmente, Fischer detetou um pigmento azul na omoplata de Petry, que identificou como sendo um complexo de uroporfirina de cobre. Esta descoberta foi inesperada, já que 30 anos antes, Church<sup>3</sup> estudou o mesmo complexo presente nas penas de algumas aves da América do Sul, que após tratamento alcalino era convertido em etioporfirina, uma porfirina também obtida da clorofila por Willstätter.<sup>4</sup> Esta observação motivou Fischer, em 1926, a sintetizar as etioporfirinas I, II e III e a estudar mais aprofundadamente as suas estruturas. Curiosamente, as conclusões de Fischer acabaram por demonstrar que estava errado quanto a opor-se à estrutura de macrociclo tetrapirrólico das porfirinas, proposta por Küster em 1913 (e abandonada pelo próprio em 1921).<sup>5,6</sup>

Em 1929, Hans Fischer consegue o apelidado “feito de coroação”, ao sintetizar o grupo heme (uma porfirina de Fe(III), derivado do grupo hemo) a partir de unidades pirrólicas. Em 1930 foi reconhecido pela Academia Sueca com o prémio Nobel da Química<sup>7</sup> e 10 anos mais tarde consegue demonstrar que as porfirinas no sangue e as clorofilas nas plantas, partilham de uma mesma estrutura base de macrociclo tetrapirrólico.

### 1.1.1 Nomenclatura e Estrutura

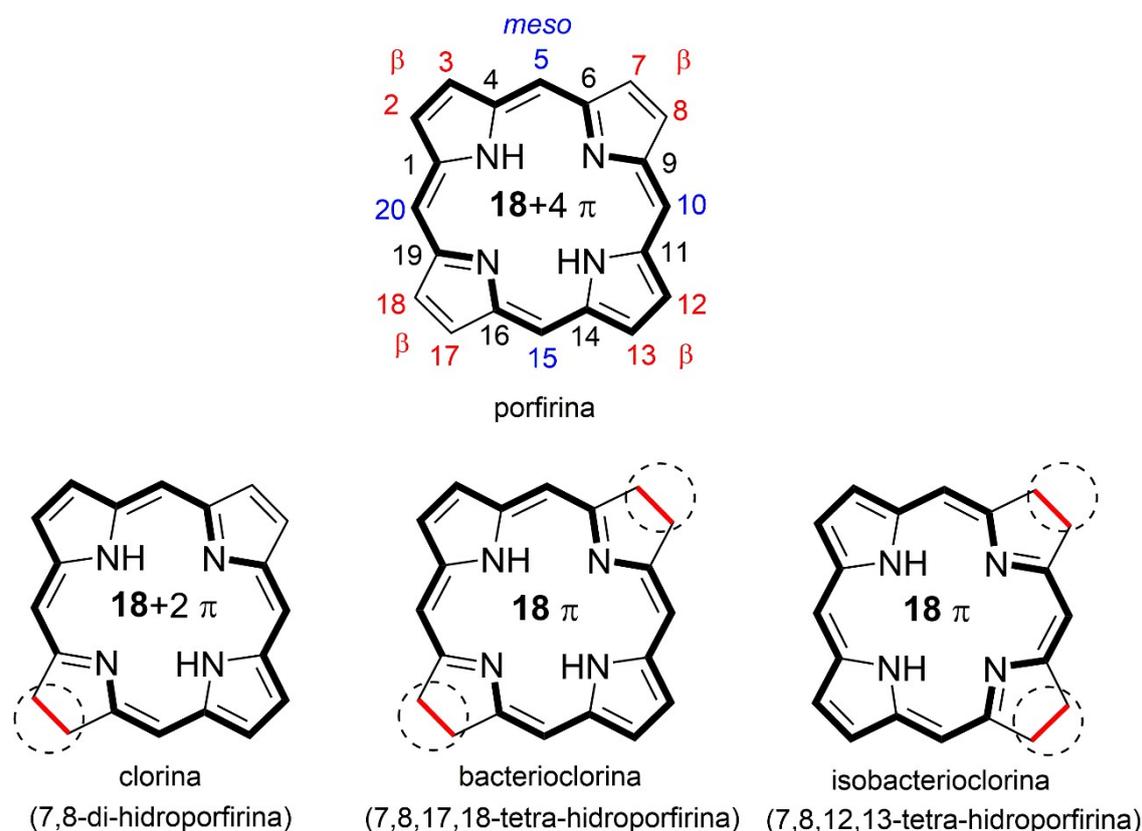
Tal como proposto por Küster e mais tarde confirmado por Fischer, as porfirinas são macrociclos tetrapirrólicos, em que os anéis pirrólicos estão ligados entre si por pontes metínicas (=CH-). A nomenclatura usual para estes compostos baseia-se no sistema de Fischer, em que os quatros átomos de carbono que formam as pontes metínicas do macrociclo tomam a designação de posições *meso*, enquanto que as posições  $\beta, \beta'$  dos anéis pirrólicos são designadas de posições  $\beta$ -pirrólicas.

Na figura 1.2 está representada a numeração do macrociclo tal como proposto pela IUPAC, com a indicação da posição dos carbonos *meso* (5,10,15,20) e  $\beta$ -pirrólicos (2,3,7,8,12,13,17 e 18). A numeração dos átomos do macrociclo a usar neste trabalho

será a recomendada pela IUPAC, podendo haver a referência aos átomos do macrociclo segundo a sua posição de  $\alpha$ -pirrólicos,  $\beta$ -pirrólicos e *meso*.

O macrociclo tetrapirrólico é denominado porfirina quando se encontra completamente insaturado. A perda de uma ou duas ligações duplas na porfirina, leva à possível formação de três derivados porfirínicos denominados hidroporfirinas, dependendo da posição onde estas perdas ocorrem: se a redução ocorrer em apenas uma ligação dupla  $\beta$ -pirrólica, o macrociclo denomina-se clorina. Se a redução ocorrer em duas ligações duplas  $\beta$ -pirrólicas em anéis pirrólicos opostos, estamos na presença de uma bacterioclorina e de isobacterioclorina se a redução ocorrer em anéis pirrólicos adjacentes (**figura 1.2**).

Uma das características importantes dos macrociclos tetrapirrólicos é o seu sistema aromático de 18 elétrons  $\pi$  deslocalizados, sistema esse que está no cerne das propriedades eletrônicas e das funções das várias porfirinas encontradas na natureza (**figura 1.2**).



**Figura 1.2** Numeração e nomenclatura (de acordo com a IUPAC) do macrociclo porfirina, clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina. O sistema eletrônico de 18 elétrons  $\pi$  está representado a negrito.

### 1.1.2 Características e propriedades físico-químicas

O espectro de absorção eletrónica das porfirinas é bastante característico, com uma banda de transição de grande intensidade na região do ultravioleta visível, designada por banda B (ou banda de Soret) e quatro bandas de transição com intensidade menor na região do visível, designadas por bandas Q. Stern e colaboradores<sup>8</sup> observaram durante o período de 1934-39 diversos tipos de espectros de absorção de derivados porfirínicos e categorizaram-nos em quatro tipos, de acordo com a intensidade das quatro bandas Q (figura 1.3): *etio* (IV > III > II > I), *rhodo* (III > IV > II > I), *oxorhodo* (III > II > IV > I) e *filo* (IV > II > III > I).

A porfina (designação comum dada à porfirina não substituída), apresenta um espectro de absorção do tipo *filo*, ao passo que a  $\beta$ -octaetilporfirina (**OEP**) apresenta um espectro do tipo *etio*. No entanto, a maioria das porfirinas sintetizadas e referidas na literatura exibem padrões espectrais diferentes dos quatro acima mencionados tal como, por exemplo, a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**H<sub>2</sub>TPP**) que apresenta um espectro tipo *etio* modificado, com uma banda Q IV mais intensa relativamente às outras bandas Q.

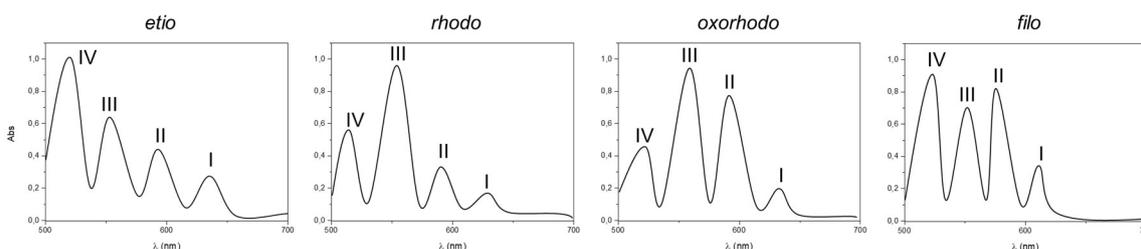
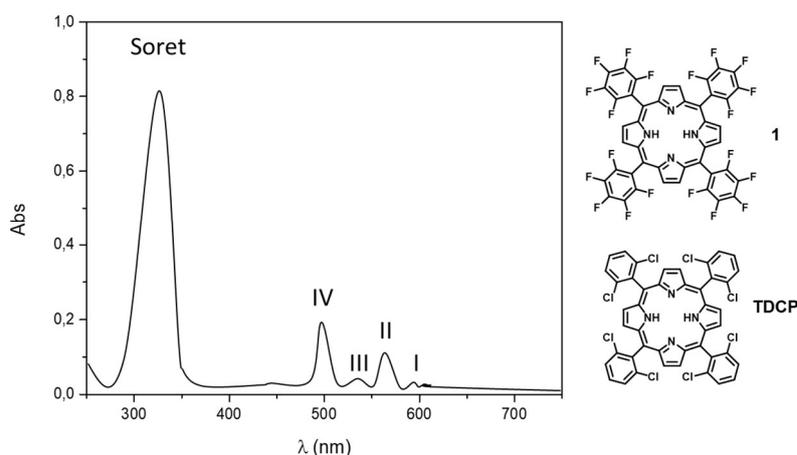


Figura 1.3 Tipos de espectros de absorção eletrónica de derivados porfirínicos, na região das bandas Q (IV – I).

Deve-se referir também que as porfirinas tetrassubstituídas nas posições *meso* com grupos arilo *orto*-substituídos apresentam espectros em que a intensidade das bandas III e I diminuem significativamente, relativamente aos grupos arilo *para*-substituídos. Isto é particularmente notório em porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com grupos arilo substituídos com halogénios nas posições *orto*, tais como a 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (**TDCP**, figura 1.4) e 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (porfirina **1** neste trabalho, figura 1.4), em que o espectro de absorção na região das bandas Q, apresenta o tipo de intensidade IV > II > III > I, devido ao impedimento de rotação dos anéis arilo.<sup>9</sup>



**Figura 1.4** Espectro de absorção eletrónica típico de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com grupos arilos substituídos com halogénios nas posições *orto*.

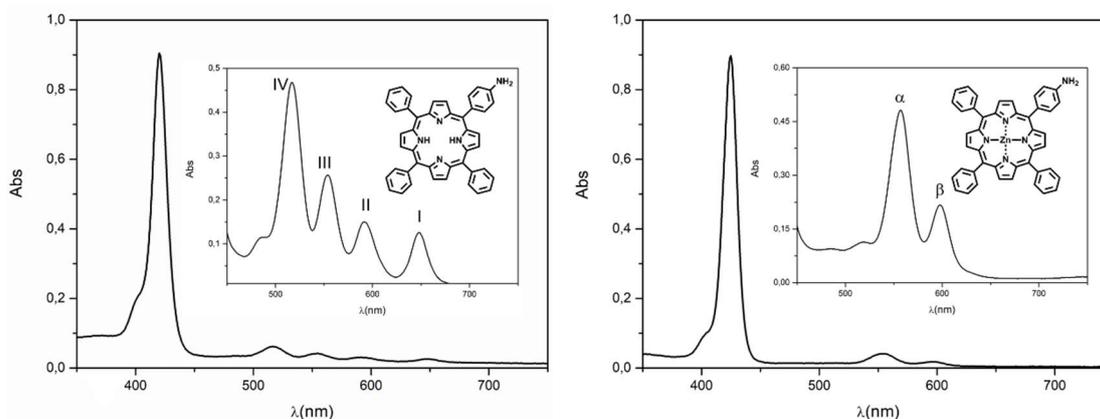
As porfirinas também apresentam diferentes espectros de absorção, dependendo do pH do meio. A pH ácido os azotos internos da porfirina estão protonados, produzindo desta forma espécies dicatiónicas com um espectro de absorção eletrónica com a banda B e uma única banda de absorção na região dos 500 nm no caso da porfina, ao passo que a protonação da **OEP** altera o seu espectro de absorção eletrónica do tipo *etio* para um espectro com duas bandas. A valores de pH alcalino, poder-se-á formar uma porfirina dianiónica, por remoção dos dois prótons dos azotos internos. As porfirinas podem ainda comportar-se como ligandos tetradentados com capacidade para coordenar grande parte dos iões de metais da tabela periódica, formando-se metaloporfirinas.

As metaloporfirinas podem ser classificadas como regulares ou irregulares, dependendo se o metal coordenado tiver ou não a camada de valência totalmente preenchida. No caso das metaloporfirinas regulares, o espectro de absorção eletrónica consiste numa banda B na região do UV próximo e de duas bandas Q, designadas de  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo esta simplificação do espectro na região das bandas Q devida ao aumento da simetria das metaloporfirinas relativamente às porfirinas sem ião de metal (figura 1.5).<sup>10</sup>

Normalmente, os espectros de absorção e emissão das metaloporfirinas regulares, devem-se em grande parte a transições associadas aos eletrões  $\pi$  da porfirina. Por outro lado, no caso das metaloporfirinas irregulares, ocorrem transferências de carga entre o ião de metal e a porfirina.

Os espectros das metaloporfirinas irregulares podem ainda ser divididos em: normais (quando os eletrões não têm energia suficiente para interagir com os eletrões  $\pi$  da porfirina), hipo (espectro similar ao das metaloporfirinas normais, mas em que

apresentam um desvio de bandas hipsocrômico e hiper [observação de bandas de absorção adicionais para além das bandas B e Q, normalmente devido a transferências de carga das orbitais  $\pi$  preenchidas das porfirinas, para orbitais d não preenchidas de metais de transição como por exemplo Fe(III), Mn(III) ou Cr(III)].<sup>10</sup>



**Figura 1.5** Espectros de absorção eletrónica de porfirinas *meso*-tetra-arilporfirinas, em  $\text{CHCl}_3$ . À esquerda está representado o espectro de absorção da porfirina livre de metal e à direita o espectro da metaloporfirina de zinco.

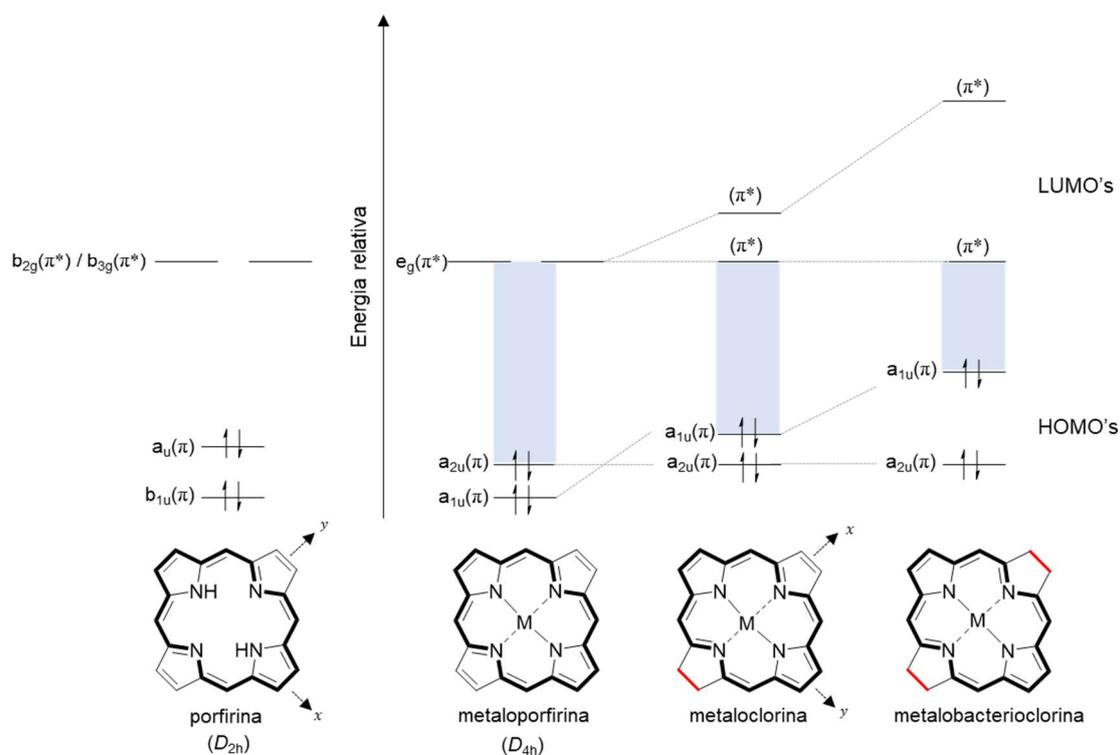
O contributo de Martin Gouterman com o modelo das quatro orbitais,<sup>11</sup> permitiu uma compreensão mais intuitiva das transições eletrónicas possíveis para as porfirinas e desta forma dos seus espectros de absorção eletrónica. Neste caso, são consideradas apenas as duas orbitais moleculares ocupadas de maior energia (HOMO) e as duas orbitais moleculares vazias de menor energia (LUMO).

Nas porfirinas com simetria  $D_{4h}$  (tais como as metaloporfirinas e porfirinas dicatiónicas), as duas orbitais HOMO são do tipo  $a_{1u}(\pi)$  e  $a_{2u}(\pi)$  e do tipo  $a_u(\pi)$  e  $b_{1u}(\pi)$  em porfirinas com simetria  $D_{2h}$  (tais como as porfirinas livres de metal). As duas orbitais LUMO são do tipo  $e_{gx}(\pi^*)$  e  $e_{gy}(\pi^*)$  nas porfirinas com simetria  $D_{4h}$  e do tipo  $b_{2g}(\pi^*)$  e  $b_{3g}(\pi^*)$  nas porfirinas com simetria  $D_{2h}$ . Os subscritos x e y referem-se às direções dos componentes associados aos dipolos de transição, aquando da promoção de um eletrão do estado fundamental para estados excitados. Como nas porfirinas livres estas direções são perpendiculares entre si, é possível observar-se o aparecimento de quatro bandas Q no espectro de absorção eletrónica (cada componente tem duas bandas Q associadas). Por outro lado, a inserção de um ião de metal na porfirina aumenta a simetria do macrociclo (de  $D_{2h}$  para  $D_{4h}$ ), fazendo com que as transições nas direções x e y sejam equivalentes, resultando no aparecimento de apenas duas bandas Q no espectro de absorção eletrónica. Na **H<sub>2</sub>TTP**, por exemplo, a transição eletrónica  $a_{2u}(\pi) \rightarrow e_g(\pi^*)$  configura um estado excitado com um momento dipolar de transição polarizado ao longo do eixo definido pelos NH-HN da porfirina. Este eixo foi arbitrariamente definido como o eixo dos xx ao passo que a direção y corresponde à

direção perpendicular a esta.<sup>12</sup> A transição de menor energia está polarizada ao longo do eixo NH-HN e é designada como banda  $Q_x$ . Relativamente às hidroporfirinas, Gouterman demonstrou que a redução da porfirina a clorina força o eixo NH-HN a ser paralelo à direção  $y$  da transição dipolar, fazendo com que a banda  $Q_y$  seja bastante mais intensa do que a banda  $Q_x$ .<sup>12</sup> Deste modo, a atribuição das direções de transição dipolar nas hidroporfirinas é inversa à das porfirinas, embora esta atribuição seja ainda fonte de discussão.<sup>13</sup>

Vários cálculos da energia de orbitais moleculares de porfirinas, clorinas e bacterioclorinas mostram que as orbitais LUMO são isoenergéticas. No entanto, a distorção do macrociclo (observada principalmente na geometria  $D_{2h}$ ) destabiliza as HOMO e a energia destas é aumentada sistematicamente de porfirina a bacterioclorina. Isto diminui o intervalo HOMO-LUMO entre sucessivas porfirinas, explicando assim o desvio batocrómico das bandas  $Q_y$ .<sup>14, 15</sup>

O desvio batocrómico da banda  $Q_y$  é mais notório nas bacterioclorinas, já que a menor conjugação dos eletrões  $\pi$ , leva a um aumento da energia das orbitais  $e_{gx}(\pi^*)$  e  $a_{1u}(\pi)$  (em simetria  $D_{4h}$ ), ao passo que as energias das orbitais  $e_{gy}(\pi^*)$  e  $a_{2u}(\pi)$  não sofrem alterações significativas.<sup>16</sup>



**Figura 1.6** Energias das orbitais calculadas para a porfirina, metaloporfirina, metaloclorina e metalobacterioclorinas de Zn(II). Adaptado da ref. 14.

Relativamente aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das porfirinas pode-se observar os sinais correspondentes aos prótons internos NH a campo alto ( $\delta$  entre -2 e -3 ppm) e os sinais dos prótons periféricos *meso* e  $\beta$ -pirrólicos a campos muito baixos ( $\delta = 10\text{-}11$  ppm e  $\delta = 8\text{-}9$  ppm, respetivamente). Esta elevada diferença nos valores dos desvios químicos dos prótons internos e externos é devida a uma elevada anisotropia magnética, resultante da deslocalização eletrónica à volta do macrociclo tetrapirrólico.<sup>17</sup>

### 1.1.3 Reatividade

As porfirinas e derivados porfirínicos podem sofrer transformações nos átomos de azoto interiores, nas posições *meso* ou  $\beta$ -pirrólicas. No entanto, a porfirina livre é, geralmente, mais reativa nas posições *meso*. Isto deve-se ao estado de sexteto eletrónico para o qual as subunidades pirrólicas tendem, fazendo com que as posições *meso* sejam mais pobres em eletrões.<sup>18</sup>

Quando formam complexos com iões de metal divalentes (Mg(II), Ni(II) ou Pd(II), por exemplo) as posições *meso* são ativadas e as metaloporfirinas resultantes ficam mais suscetíveis a participar em reações com oxidantes e eletrófilos. Por outro lado, se a coordenação ocorrer com iões de metal com números de oxidação elevados, como o estanho(IV), as posições  $\beta$ -pirrólicas são ativadas e a metaloporfirina tende a participar em reações de redução e de substituição nucleofílicas.

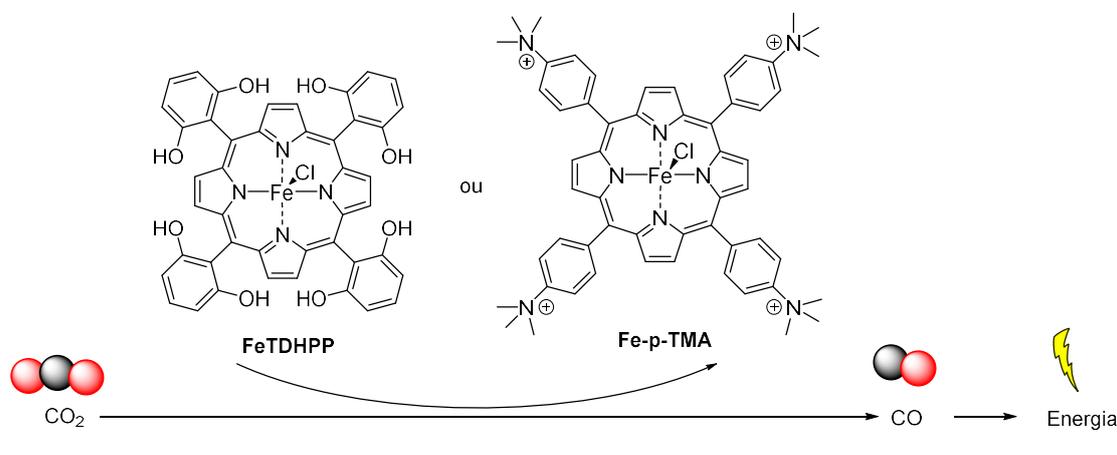
Na periferia do macrociclo, podem ainda ocorrer reações de substituição eletrofílica tais como nitrações, halogenações, sulfonações, formilações e ainda reações de cicloadição, que serão discutidas mais à frente.

### 1.1.4 Principais Aplicações – Da catálise à medicina

As aplicações das porfirinas e derivados porfirínicos abrangem diversas áreas, tal como registado nuns dos cânones da química das porfirinas mais importantes, como os volumes 6 e 14 do *The Porphyrin Handbook*<sup>19, 20</sup> ou nos atuais 44 volumes do *Handbook of Porphyrin Science*.<sup>21</sup> Por exemplo, na área da catálise, constata-se que as metaloporfirinas são os macrociclos tetrapirrólicos mais estudados como catalisadores. Para além da sua importante função como catalisadores em diversas reações redox na síntese orgânica,<sup>22, 23</sup> as metaloporfirinas demonstraram uma atividade catalítica adequada para reações relacionadas com a produção/armazenamento de energia. Por exemplo, foi demonstrado que a 5,10,15,20-tetraquis(2,6-di-hidroxifenil)porfirinato de Fe(III) (**FeTDHPP**, figura 1.7) catalisa a conversão de  $\text{CO}_2$  em CO, podendo este gás ser depois convertido noutra tipo de combustível como metanol ou hidrocarbonetos.<sup>24</sup>

Mais recentemente, foi demonstrada a elevada atividade catalítica de um sistema constituído por uma porfirina de ferro funcionalizada com grupos 4-trimetilamóniofenilo (**Fe-p-TMA**, figura 1.7) nas posições *meso*, com capacidade para converter CO<sub>2</sub> em CO e CH<sub>4</sub>, na presença de luz solar e à temperatura ambiente, abrindo portas à investigação de produção de energia a partir do CO<sub>2</sub> atmosférico.<sup>25</sup>

Embora ainda haja espaço para exploração no estudo das porfirinas como catalisadores homogéneos, a explosão na investigação de redes metalo-orgânicas (MOFs, acrónimo do inglês *Metal-Organic Frameworks*) fez-se sentir na ciência destes macrociclos, onde o número de estruturas de MOFs porfirínicos para estudos catalíticos, tem crescido rapidamente.<sup>26-29</sup> No capítulo 4 deste trabalho pode-se encontrar uma discussão mais aprofundada das redes metalo-orgânicas com porfirinas.



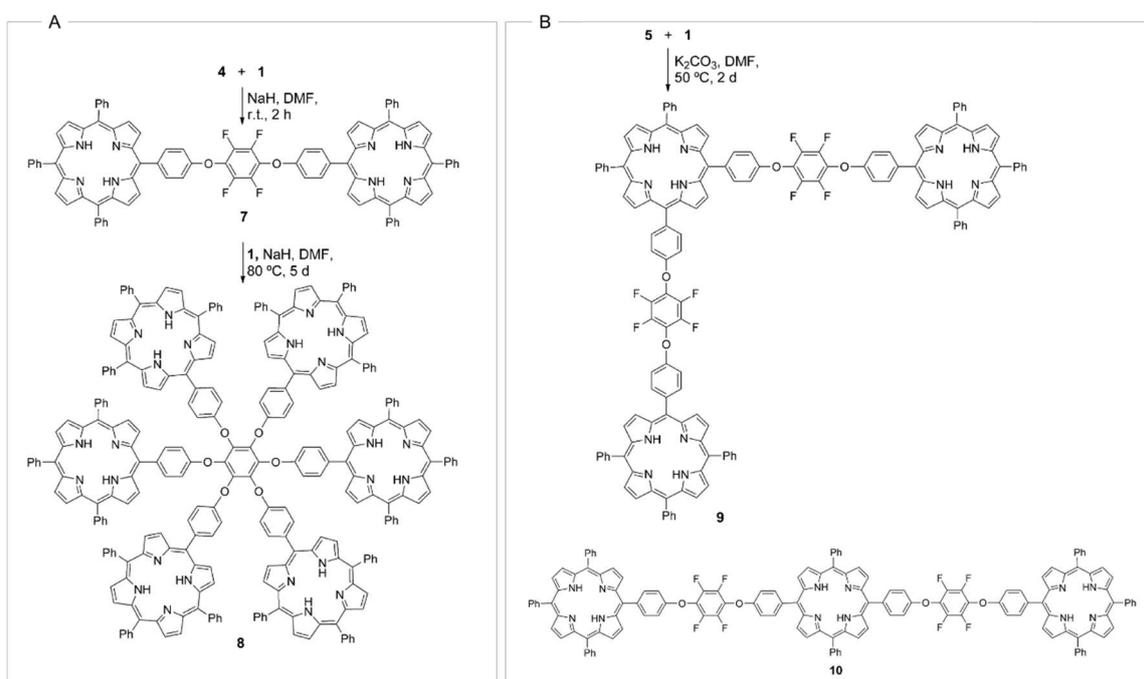
**Figura 1.7** Representação esquemática da reação de conversão de CO<sub>2</sub> a CO catalisada pela metaloporfirina **FeTDHPP** (ref. 24) ou pela metaloporfirina **Fe-p-TMA** (ref. 25).

As propriedades das porfirinas são adequadas também para a sua utilização como sensores.<sup>30-32</sup> Para a deteção de oxigénio, por exemplo, as metaloporfirinas de paládio e platina têm demonstrado resultados promissores devido às suas propriedades fotofísicas.<sup>33-35</sup> Para além de ser mais abundante na crosta terrestre do que o paládio, muitos complexos de platina possuem uma elevada fosforescência à temperatura ambiente, o que faz com que seja um metal preferencial em metaloporfirinas para a deteção de oxigénio.<sup>36</sup> No entanto, este tipo de metaloporfirinas é mais suscetível à fotodegradação, a qual pode ser evitada com a utilização de porfirinas halogenadas *meso*-tetrassubstituídas.<sup>37</sup>

A deposição de porfirinas em filmes é um dos métodos mais fiáveis para a construção de um sensor.<sup>30, 32</sup> Já foi demonstrada, por exemplo, a construção de filmes de uma tríade de *meso*-tetrafenilporfirina de zinco que revelou uma resposta seletiva a várias aminas,<sup>38</sup> mostrando assim a possibilidade da construção de um “*multisensor array*”<sup>39</sup> e

ainda a construção de um filme com um dímero porfirínico para a detecção de amoníaco.<sup>40</sup>

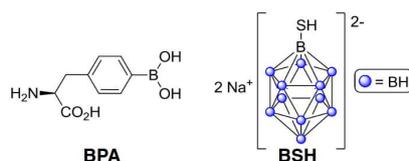
A possibilidade de construção de um sistema porfirínico com mais de três porfirinas (até um máximo de seis) também foi recentemente demonstrada para a detecção de vários iões de metal através de métodos colorimétricos.<sup>41</sup> Neste caso, observou-se que com o aumento do número de porfirinas no sistema houve aumento da estabilidade dos complexos de  $Pb^{2+}$  e  $Hg^{2+}$  formados (figura 1.8A). Adicionalmente, verificou-se que a afinidade para com os iões de metal depende do ângulo da estrutura do sistema sintetizado (linear ou angular), tendo a estrutura linear demonstrado uma afinidade maior para os iões de  $Hg^{2+}$  (figura 1.8B).



**Figura 1.8** Sistemas multiporfirínicos com capacidade para detecção de diferentes iões de metal: **A** - a construção do sistema multiporfirínico teve como base a substituição nucleofílica de hexafluorobenzeno com porfirinas substituídas com grupos fenólico. **B** - Sistemas multiporfirínicos angulares (estrutura em cima) e lineares (estrutura em baixo). Adaptado da ref. 41.

Um exemplo da versatilidade das porfirinas é a possibilidade da sua conjugação com outras moléculas, aumentando assim a capacidade sensitiva do sistema final. Exemplo disso são as díades porfirina-rodamina para a detecção de diversos iões de metal<sup>42-44</sup> e, mais recentemente, as díades porfirina-dicetonato de boro.<sup>45</sup> A vantagem destas últimas díades é que não apresentam uma diminuição de intensidade de luminescência devido ao efeito sinérgico entre a porfirina e dicetonato de boro, contrariamente ao observado nos conjugados porfirina-BODIPY (usados para fins de diagnóstico por imagem ou como fotossensibilizadores).<sup>46</sup>

A conjugação de porfirinas com compostos de boro é de especial importância para o tratamento do cancro através da terapia por captura de neutrões de boro (BNCT). A BNCT consiste na fissão nuclear de  $^{10}\text{B}$  após captura de neutrões de baixa energia, resultando na formação de partículas energéticas ( $^4\text{He}^{2+}$  e  $^7\text{Li}^{3+}$ ) que causam danos celulares por processos de ionização.<sup>47</sup> No entanto, a terapia ainda é limitada pelo número de agentes de boro (os mais utilizados atualmente são L-boro-fenilalanina e borocaptato de sódio; figura 1.9) e pelo baixo número de tumores para os quais são seletivos.<sup>48</sup>



**Figura 1.9** Estruturas de agentes químicos usados na BNCT. **BPA** – L-boro-fenilalanina; **BSH** – borocaptato de sódio. Adaptado da ref. 48

Assim sendo, uma abordagem que poderá aumentar a capacidade terapêutica da BNCT é a sua associação à terapia fotodinâmica do cancro (PDT), onde as porfirinas e hidroporfirinas, corróis<sup>49</sup> e ftalocianinas<sup>50</sup> já têm demonstrado resultados positivos.<sup>51-54</sup>

Apesar de ainda ser um tópico de investigação em aberto, o consenso à volta do mecanismo de ação da PDT baseia-se na reação de um fotossensibilizador (PS) ativado pela luz, com oxigénio molecular, criando desta forma espécies de oxigénio reativas (ROS), que podem eliminar células cancerígenas ou microbiais.<sup>55</sup> Após atingir uma concentração ótima no tecido afetado, o PS é ativado por irradiação com luz de um dado comprimento de onda, dentro da “janela terapêutica” (600-850 nm). Desta forma, os PS que absorvem radiação com comprimentos de onda maiores (próximos do infravermelho) serão mais eficientes no tratamento de tumores mais profundos. As clorinas e bacterioclorinas são PS ótimos para o tratamento destes tumores mais profundos, devido às suas bandas de absorção máxima a aproximadamente 650 nm e 730 nm, respetivamente.

O desenvolvimento da primeira geração de PS para PDT ocorreu no início de 1970, com o aparecimento do Photofrin<sup>®</sup>: uma mistura complexa de dímeros e oligómeros de hematoporfirina, aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) e que ainda é muito utilizado atualmente (entrada 1, tabela 1.1). No entanto, a utilização deste PS acarreta algumas desvantagens tais como a absorção limitada de luz visível (sendo apenas eficiente contra tumores superficiais), a dificuldade na purificação, a hidrofobicidade e efeitos secundários no paciente, entre eles, a fotossensibilidade da pele. Por forma a melhorar a absorção de radiação com maiores comprimentos de onda, e diminuir alguns

efeitos secundários, foi desenvolvida uma segunda geração de PS, tendo como base clorinas e bacterioclorinas.

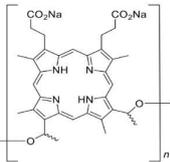
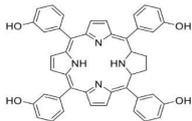
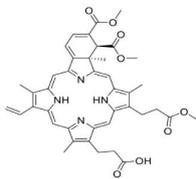
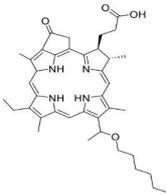
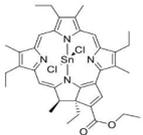
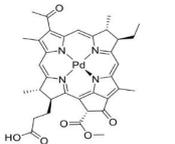
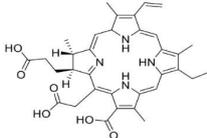
Em 2001, a *meso*-tetraquis(3-hidroxifenil)clorina (*m*-THPC) foi aprovada na Europa sob o nome comercial Foscan<sup>®</sup> para o tratamento dos câncros da cabeça e pescoço (com especial incidência nas cavidades orais e nasais, faringe e laringe), mostrando uma percentagem de sucesso de tratamento de 86%, em 25 pacientes (entrada 2, tabela 1.1). No entanto, alguns estudos mostraram que a utilização de *m*-THPC como PS em pacientes com cancro pancreático provoca fotossensibilidade da pele. Felizmente, a verteporfina (uma clorina vendida sob o nome de Visudyne<sup>®</sup>, aprovada globalmente em 2000 para o tratamento da degeneração macular associada ao envelhecimento) mostrou não ter este tipo de efeitos secundários em pacientes com o mesmo tipo de cancro (entrada 3, tabela 1.1).<sup>56</sup> Outros exemplos de PS de clorina, atualmente estudados em ensaios clínicos são o Photoclor<sup>®</sup> para o tratamento de carcinoma basocelular assim como do cancro da mama e pulmões (entrada 4, tabela 1.1) e o Purlytin<sup>®</sup> para o tratamento do cancro da próstata e pele (entrada 5, tabela 1.1).<sup>57</sup>

Ainda em estudos clínicos para a aprovação como PS para PDT estão as bacterioclorinas, que têm demonstrado já resultados promissores para o tratamento do cancro da próstata, como por exemplo o Tookad<sup>®</sup> (entrada 6, tabela 1.1)<sup>58</sup> e WST-11.<sup>59</sup> A Redaporfin<sup>®</sup> (ou LUZ11) é um exemplo de um PS do tipo bacterioclorina atualmente em ensaios clínicos para a utilização na PDT de tumores pigmentados (entrada 7, tabela 1.1).<sup>60</sup>

O que se verifica atualmente no mercado dos PS disponíveis é que estes reúnem algumas características que poderão ser indicadas para a PDT, mas nenhum destes é considerado um PS ideal (i.e., depuração rápida do organismo e não-toxicidade na ausência de luz). Isto acontece porque a maioria dos PS da primeira e segunda geração são hidrofóbicos e podem agregar facilmente em meio aquoso, afetando assim as propriedades bioquímicas e fotofísicas.<sup>61</sup> Adicionalmente, a maioria dos efeitos secundários causados pelos PS de segunda geração são devidos a uma localização não específica nos tecidos, o que levou ao desenvolvimento da terceira geração de PS.<sup>51</sup>

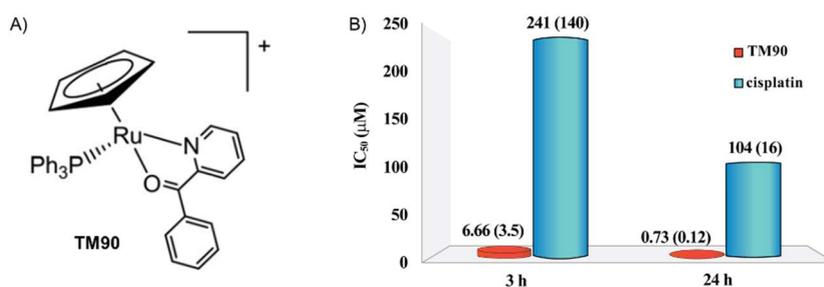
O design de um PS de terceira geração tem duas estratégias: 1) a utilização de um PS que seja ativo apenas no local pretendido e 2) conjugação do PS com moléculas de fácil penetração nas células (como por exemplo carboidratos ou péptidos). Embora a síntese de clorinas glicoconjugadas já esteja descrita,<sup>62</sup> a sua utilização para PDT ainda está no início de exploração. Sakuma *et al.*<sup>63</sup> demonstraram que uma clorina glicoconjugada teve uma melhor atividade na apoptose de células cancerígenas, comparativamente com o clinicamente aprovado Laserphyrin<sup>®</sup>, embora se tivesse verificado também uma baixa seletividade, podendo afetar tecido saudável.

**Tabela 1.1** Fossensibilizadores aprovados ou em ensaios clínicos para PDT, até à data de agosto de 2017.

Entrada	Nome	Estrutura	Tipo de Macrocielo	$\lambda_{m\acute{a}x}$	Aprovação clínica
1	Photofrin <sup>®</sup>		porfirina	630 nm	Aprovado
2	Foscan <sup>®</sup>		clorina	652 nm	Aprovado
3	Verteporfin <sup>®</sup>		clorina	689 nm	Em ensaios
4	Photochlor <sup>®</sup>		clorina	665 nm	Em ensaios
5	Purlytin <sup>®</sup>		clorina	664 nm	Em ensaios
6	Tookad <sup>®</sup>		bacterioclorina	762 nm	Em ensaios
7	Redaporfin <sup>®</sup>		bacterioclorina	749 nm	Em ensaios
8	clorina e6		clorina	663 nm	Aprovado

A seletividade da PDT pode ser aumentada por conjugação do PS com um fragmento citotóxico ou transportador (do próprio PS ou de um fármaco). Hu *et al.*<sup>64</sup> desenvolveram um conjugado clorina e6-albumina de soro humano, onde a libertação do PS nas células tumorais ocorre após disrupção das ligações entre o PS e a proteína, pelo tripéptido glutationa (presente em maior concentração nas células tumorais).

Outro exemplo de fragmentos para a conjugação com um PS, são os complexos de ruténio<sup>65-67</sup> que têm aparecido como alternativas viáveis aos fármacos de platina (tal como a cisplatina) muito usados na quimioterapia, apresentando, no entanto, menos efeitos secundários. Por exemplo, estudos *in vivo* realizados por Mendes *et al.*<sup>68</sup> mostraram que um novo membro na família dos complexos de ruténio Ru( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>) suprimiu o crescimento de tecidos tumorais primários, tendo demonstrado ainda propriedades anti-metastásicas. Desta forma, estes novos compostos à base de ruténio poderão ser excelentes candidatos para formar uma nova plataforma conjugada PS-complexo de ruténio (figura 1.10).



**Figura 1.10 A** – TM90, um composto anti-cancerígeno à base de ciclopentadienil-ruténio com ligandos bidentados que aumentam a estabilidade e bioatividade do complexo; **B** – Valores de IC<sub>50</sub> para o TM90 e cisplatina, em células do cancro da mama. Adaptado da ref. 68

A PDT com utilização de compostos porfíricos como PS também tem demonstrado um papel importante na foto-destruição de bactérias.<sup>50, 55, 69</sup>

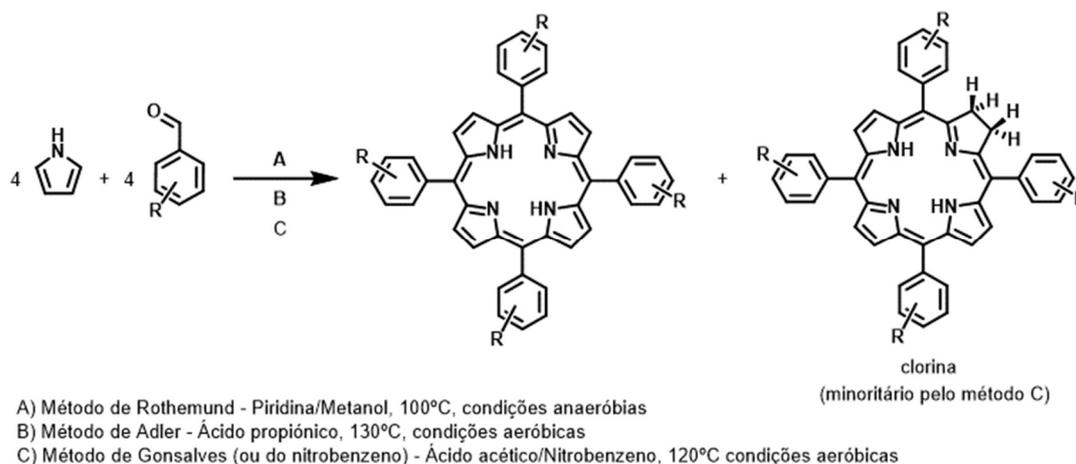
A eficiência da penetração dos PS depende de as bactérias serem do tipo *gram* positivo ou *gram* negativo. Geralmente, os PS neutros, catiónicos ou aniónicos podem destruir bactérias do tipo *gram* positivo, ao passo que apenas os PS catiónicos destroem bactérias do tipo *gram* negativo, dado a sua anfifilicidade ser compatível com a permeação das membranas celulares deste tipo de bactérias.<sup>70</sup> Adicionalmente, Alves *et al.*<sup>71</sup> demonstraram que um PS porfírico (ou neste caso, um foto-inativador) usado para a foto-inativação de bactérias *gram* positivas e negativas, é mais eficiente quando a carga total da molécula é igual ou superior a +3. Este tipo de porfirina catiónica foi também utilizado para a construção de um material com potenciais aplicações na desinfeção de águas potáveis ou residuais.<sup>72</sup>

## 1.2 Análise e revisão de métodos de síntese de:

### 1.2.1 Porfirinas

Uma revisão bibliográfica dos métodos de síntese de porfirinas  $\beta$ -substituídas, mostra que estas podem ser obtidas utilizando duas estratégias: 1) através da síntese do macrociclo porfirínico, seguida por funcionalização ou 2) através da síntese do macrociclo porfirínico a partir de unidades pirrólicas já funcionalizadas.<sup>73</sup>

No caso das porfirinas *meso*-substituídas (que são as porfirinas centrais da presente dissertação), o trabalho pioneiro de Rothemund em 1935 veio acrescentar uma referência clássica a qualquer introdução histórica dos métodos de síntese de porfirinas.<sup>74</sup> Aqui, Rothemund descreveu a síntese num único passo de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas simétricas, através da condensação de pirrol e de aldeídos utilizando uma mistura de piridina/metanol como solvente, em condições anaeróbias e 100°C de temperatura. Mais tarde, Adler<sup>75</sup> melhorou o rendimento deste último método, ao realizar esta síntese num único passo em meio ácido e em condições aeróbicas. Apesar da contribuição de Adler ter desbravado terreno no número de porfirinas sintetizadas, os rendimentos destas reações ainda eram baixos para a condensação de pirrol com um grande número de aldeídos, principalmente arilaldeídos *orto*-substituídos.



**Esquema 1.1** Síntese de tetra-arilporfirinas pelo método de Rothemund (A), pelo método de Adler (B) e pelo método de Gonsalves (C).

O método do nitrobenzeno (C, esquema 1.1) para a síntese da **H<sub>2</sub>TPP**, desenvolvido por Gonsalves *et al.*<sup>76</sup> evita o recurso a técnicas cromatográficas de purificação, pois a **H<sub>2</sub>TPP** cristaliza no meio reacional, após adição de metanol. Adicionalmente, este método permite a síntese com bons rendimentos de porfirinas *meso*-tetra-aril-substituídas nas posições *orto*. A combinação nitrobenzeno/ar a 120°C demonstrou ser

eficaz para a oxidação do porfirinogénio a porfirina, sendo um bom exemplo de uma reação num único passo.

A formação do porfirinogénio é o primeiro passo no método desenvolvido por Lindsey, nos anos 80.<sup>77, 78</sup> Neste método, a condensação do pirrol com o aldeído é catalisada por trifluoreto de boro, em atmosfera inerte e à temperatura ambiente. O segundo passo consiste na oxidação do porfirinogénio utilizando DDQ (5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona), formando assim a porfirina. O método de Lindsey permite obter *meso*-arilporfirinas com estruturas variadas, assim como porfirinas assimétricas<sup>79</sup> com rendimentos na ordem dos 30%. No entanto, este método torna-se dispendioso porque requer a utilização de elevadas quantidades de quinonas e o recurso a técnicas cromatográficas para purificação.

Embora os métodos de Lindsey e de Gonsalves sejam bastante atrativos para aplicações industriais, continua a haver uma necessidade cada vez maior do desenvolvimento de métodos de síntese concordantes com os princípios da química verde.<sup>80</sup> Esta concordância passa, por exemplo, pela utilização de fontes de energia alternativas às convencionais (banho de óleo), tais como micro-ondas ou aquecimento óhmico.<sup>81, 82</sup> De facto, um grande avanço na síntese “verde” de porfirinas foi conseguido com trabalho de Henriques *et al.*<sup>83</sup> Aqui, a síntese de **H<sub>2</sub>TPP** ocorreu através da condensação de pirrol e benzaldeído utilizando somente água a 200 °C como solvente, catalisador ácido e oxidante (obtendo-se um rendimento máximo de 27%) recorrendo ao aquecimento por irradiação de micro-ondas, durante 10 minutos.

Um longo caminho tem sido percorrido desde 1992 com o trabalho de Petit *et al.*<sup>84</sup> na síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas utilizando o aquecimento por irradiação de micro-ondas, com um forno doméstico (o acesso a tecnologia de micro-ondas, adequada à síntese orgânica, começa a ser possível a partir de 2001).<sup>85</sup> Uma revisão dos métodos de síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas utilizando aquecimento por irradiação de micro-ondas pode ser encontrado no trabalho de Cavaleiro *et al.*<sup>86</sup>, Pinto *et al.*<sup>87</sup> e Pineiro.<sup>88</sup> Daqui conclui-se que os métodos mais importantes para a síntese de *meso*-tetrafenilporfirinas sob irradiação de micro-ondas são adaptações de metodologias clássicas como a de Adler (com ácido propiónico como solvente, catalisador ácido e oxigénio como oxidante) assim como do método do nitrobenzeno de Gonsalves. As vantagens da utilização da irradiação por micro-ondas comparativamente com os métodos de aquecimento convencionais são o aumento de rendimento e de seletividade do produto e diminuição dos tempos de reação assim como da quantidade de contaminações com as correspondentes clorinas.<sup>85</sup>

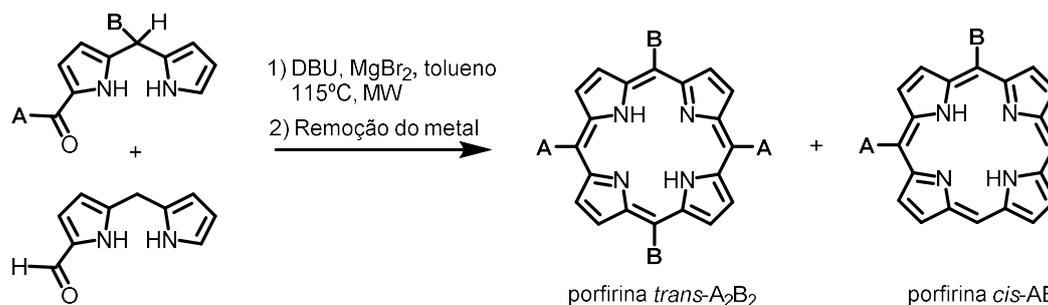
Uma das características importantes da síntese por micro-ondas é a metalação de porfirinas, tal como exemplificado no trabalho pioneiro de Liu *et al.*<sup>89</sup> Neste caso foram

aplicados procedimentos de micro-ondas para a síntese de porfirinas e ftalocianinas e correspondentes complexos de Mg, Zn, Cu, InCl, AlCl, Tb(OAc), Lu(OAc) e La(OAc).

Outra vantagem da utilização da irradiação por micro-ondas é a síntese de porfirinas com grupos substituintes volumosos nas posições *orto* dos grupos *meso*-fenilo das porfirinas. Por exemplo, Nascimento *et al.*<sup>90</sup> demonstraram que com apenas 5 minutos de irradiação de micro-ondas de uma mistura com quantidades estequiométricas de pirrol e aldeídos aromáticos em ácido propiónico e nitrobenzeno, levou à obtenção de porfirinas livres com bons rendimentos. Adicionalmente, a complexação destas porfirinas com os sais de Zn, Cu, Ni, Co e Mn em DMF, utilizando condições de aquecimento por micro-ondas similares, resultou na obtenção de metaloporfirinas com bons rendimentos (entre 73 e 96%).

Para além da redução do tempo de reação, o aquecimento por irradiação de micro-ondas mostra-se eficiente na complexação de porfirinas com iões de metal, contrariamente aos métodos de síntese tradicionais drásticos e morosos. Os iões de metal do grupo 10 da tabela periódica, tais como o Ni(II), Pd(II) e Pt(II) são bastante estudados para formação de complexos porfirinicos destes metais. Tal como referido anteriormente, as metaloporfirinas de Pd(II) e Pt(II) são especialmente importantes para aplicações biológicas, mas as condições de síntese destes compostos envolvem temperaturas e tempos de reação elevados. Dean *et al.*<sup>91</sup> estudaram a inserção de iões de metal do grupo 10 em porfirinas e clorinas sob condições de aquecimento por micro-ondas e demonstraram ter conseguido reduzir os tempos de reações de várias horas para perto de 15 minutos assim como aumentar os rendimentos das reações.

A síntese de porfirinas assimétricas também tem sido estudada por Lindsey e colaboradores através da utilização de dipirrometanos ou bilanos como materiais de partida e aquecimento por irradiação de micro-ondas (esquema 1.2). Desta forma, mostrou-se ser possível a síntese de porfirinas com um número de substituintes nas posições *meso* de quatro ( $A_4$ , *cis*- $A_2B_2$ , *trans*- $A_2B_2$ , *cis*- $ABC_2$  e ABCD) ou dois (*cis*-AB, *cis*- $A_2$ , *trans*- $A_2$ ), de uma forma acessível e rápida.<sup>92-94</sup>



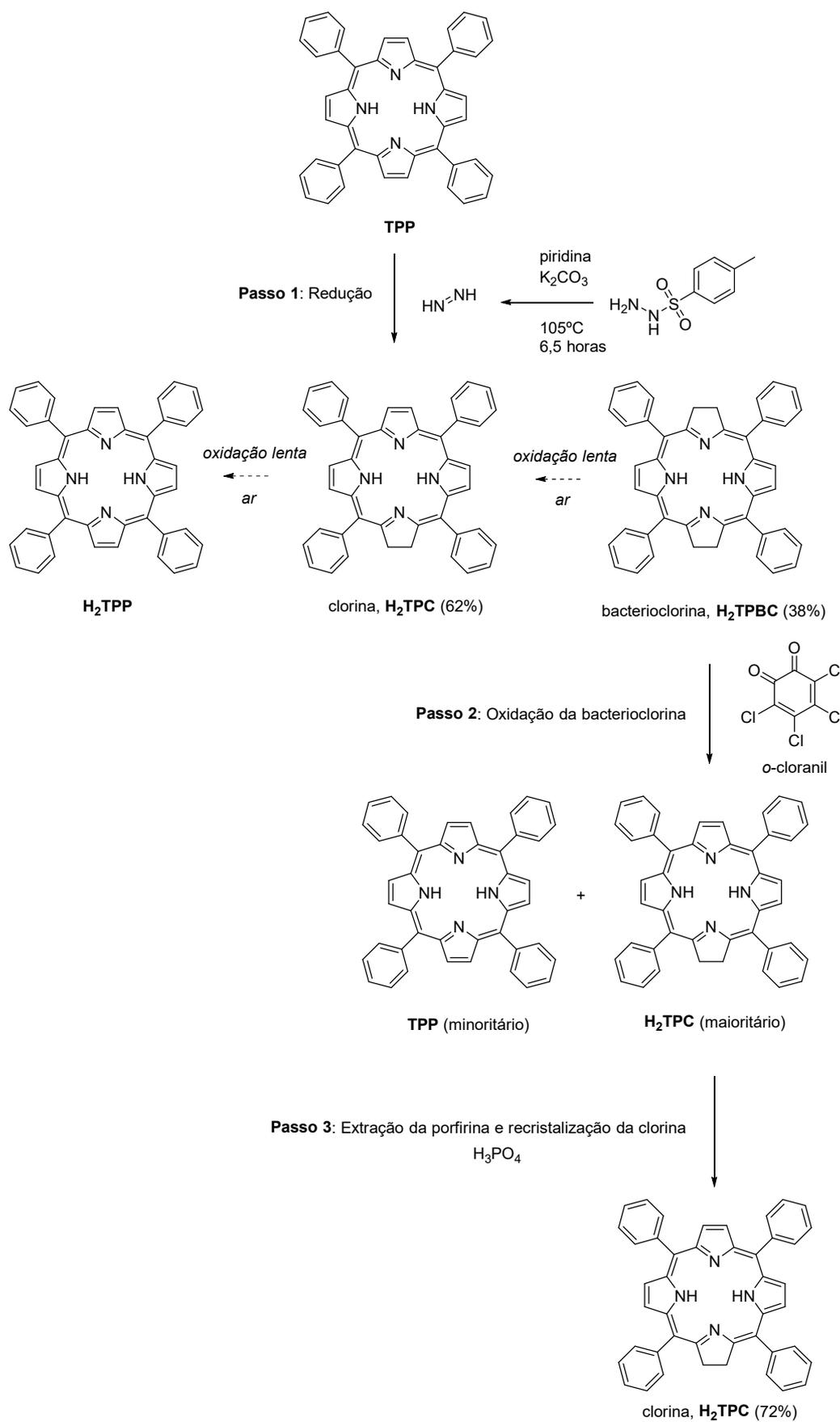
**Esquema 1.2** Exemplo de uma das reações realizadas por Lindsey e colaboradores na síntese de porfirinas a partir de dipirrometanos, com recurso a aquecimento por irradiação de micro-ondas. Adaptado da ref. 93

## 1.2.2 Hidroporfirinas

Uma revisão extensa de métodos de síntese de clorinas a partir de porfirinas já foi publicada por Taniguchi e Lindsey,<sup>95</sup> no entanto esta próxima secção introduzirá alguns métodos de síntese de hidroporfirinas que se consideram relevantes para a contextualização do presente trabalho.

O método de Whitlock permitiu, a partir dos anos 70, obter clorinas de uma forma mais fácil, contrária à até então estabelecida, que consistia em isolar clorinas como produtos secundários das sínteses de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, estas iniciadas por Rothemund, e melhoradas por Calvin.<sup>96</sup> O método inicialmente introduzido por Whitlock<sup>97</sup> consistia na redução da **H<sub>2</sub>TPP** com diimida (HN=NH) gerada *in situ* a partir de uma mistura de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e tosil-hidrazida (*p*-TsNHNH<sub>2</sub>) em piridina, durante 6,5 horas a 105°C (passo 1, esquema 1.3). Os produtos desta reação consistiam numa mistura de porfirina, clorina e bacterioclorina, cuja separação era bastante exigente. Deste modo, o segundo passo deste método consistia na oxidação preferencial da bacterioclorina a clorina, com *orto*-cloranil (esquema 1.3). O terceiro passo consistia na extração de alguma porfirina residual com ácido fosfórico, isto porque a porfirina é mais facilmente protonada do que a clorina, sendo a porfirina extraída para a fase aquosa. Deste modo era possível obter-se a *meso*-tetrafenilclorina (**H<sub>2</sub>TPC**) com um rendimento de 72% (passo 3, esquema 1.3). Neste estudo também foi observada a seletividade da reação para a formação de bacterioclorinas ou isobacterioclorinas, dependendo se a clorina se encontrava coordenada a Zn(II) ou não: a redução da metaloclorina de Zn(II) dava origem a isobacterioclorinas, ao passo que a redução da clorina livre de metal, dava origem a bacterioclorinas. Esta observação foi explicada partindo da hipótese de que a redução da porfirina a clorina força o percurso de deslocalização eletrónica que expõe a ligação dupla do anel pirrólico oposto e que, deste modo, favorece o seu ataque. Por outro lado, a introdução de um metal na clorina, favorece a deslocalização eletrónica que expõe a ligação dupla do anel pirrólico adjacente ao já reduzido.<sup>98, 99</sup>

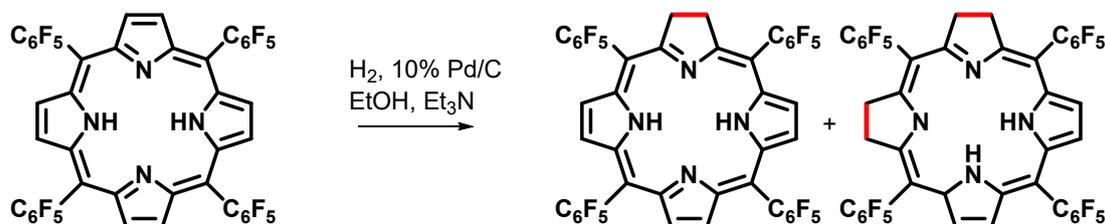
Desde então, a hidrogenação de porfirinas com *p*-TsNHNH<sub>2</sub> para obtenção de clorinas tem sido utilizada exaustivamente para várias porfirinas *meso*-substituídas, entre elas a *meso*-tetraquis(3-hidroxifenil)porfirina, cuja hidrogenação resulta na *meso*-tetraquis(3-hidroxifenil)clorina que já tem demonstrado utilidade no tratamento do cancro, através do fotossensibilizador Foscan® (secção 1.1.4).



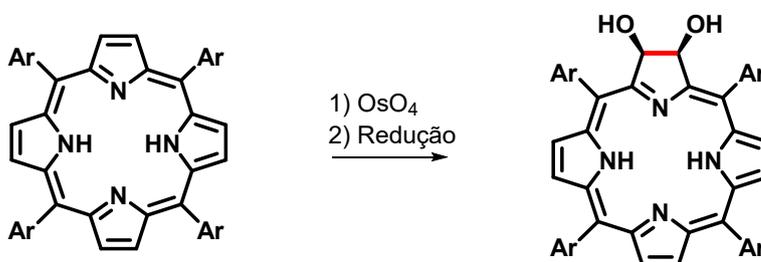
**Esquema 1.3** Síntese de clorina através da redução da H<sub>2</sub>TPP com diimida em vários passos segundo o procedimento de Whitlock. Adaptado da ref. 95.

Para além da redução de porfirinas através de diimida, as hidroporfirinas podem ser sintetizadas através de hidrogenação catalítica,<sup>100</sup> hidroxilação mediada por tetróxido de ósmio ( $\text{OsO}_4$ )<sup>101, 102</sup> (esquema 1.4), reações de Diels–Alder<sup>103-105</sup> e de cicloadição 1,3-dipolar.

Hidrogenação catalítica, ref. 100



Hidroxilação mediada por  $\text{OsO}_4$ , ref. 101 e 102



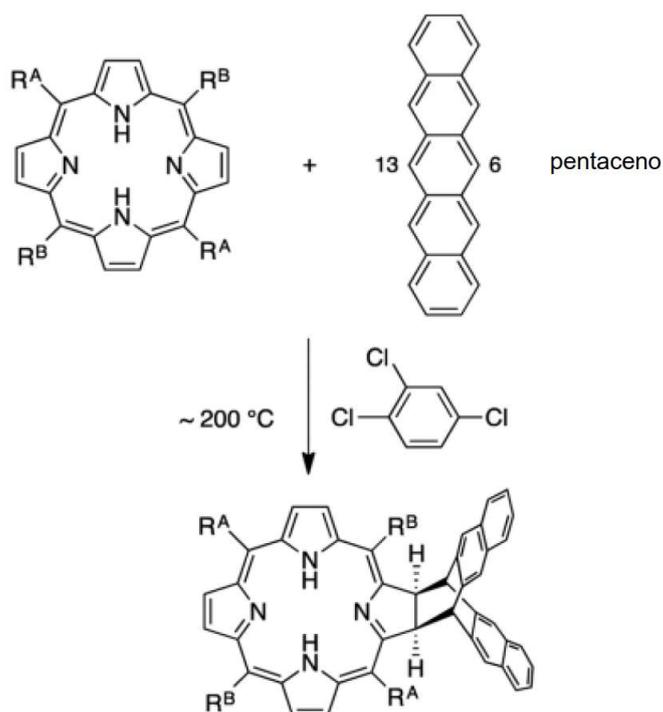
**Esquema 1.4** Exemplos de síntese de hidroporfirinas por hidrogenação catalítica e hidroxilação mediada por  $\text{OsO}_4$ .

As reações de Diels–Alder (D–A) e 1,3-dipolar (1,3-DC) são reações pericíclicas muito importantes dentro da síntese orgânica. Esta importância advém da formação de ligações  $\sigma$  entre o término de dois sistemas  $\pi$  conjugados, resultando num composto cíclico num único passo concertado. As cicloadições são classificadas segundo  $[m + n]\pi$  em que  $m$  e  $n$  correspondem ao número de eletrões envolvidos em cada componente. Assim sendo as reações de Diels–Alder e de cicloadição 1,3-dipolar são classificadas como sendo cicloadições  $[4+2]\pi$ .<sup>106</sup>

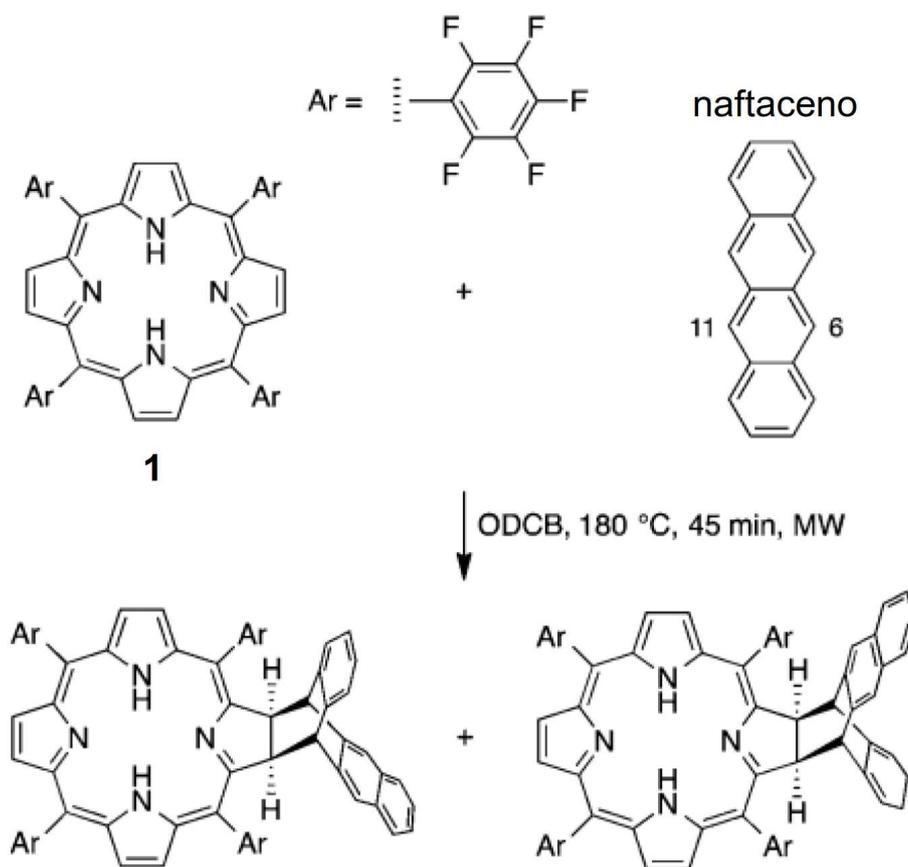
As reações de cicloadição são muitas vezes caracterizadas pelos baixos rendimentos para a formação de clorinas e pelos longos tempos de reação. No entanto, o trabalho de Silva *et al.*<sup>107</sup> veio demonstrar a possibilidade da formação de clorinas fundidas a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, através de reações de Diels–Alder, com bons rendimentos. Foi demonstrado que os rendimentos eram superiores com a utilização de porfirinas *meso*-dissubstituídas em posições *trans* (tabela 1.2). Adicionalmente, verificou-se a eficiência do aquecimento por irradiação por micro-ondas na reação da porfirina 1 com naftaceno (esquema 1.5), com formação de clorinas isoméricas após reação de Diels–Alder. Desta forma, ultrapassou-se a limitação pelo aquecimento

convencional, onde não se observou formação de produtos para a mesma reação (esquema 1.5).<sup>108</sup>

**Tabela 1.2** Síntese de clorinas fundidas a barreleno, utilizando porfirina como dipolarófilo e pentaceno como espécie diénica em reações de Diels–Alder. Os rendimentos estão representados na forma AA (XX, YY) em que AA = rendimento para a clorina, XX = rendimento com base na porfirina recuperada e YY = porfirina recuperada. Adaptado da ref. 95.



entrada	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	Rendimento (%)
1			28 (63, 55)
2			16 (60, 74)
3			6.8 (22, 69)
4			77 (87, 12)
5			62 (71, 12)



### Mistura de isómeros com 23% rendimento

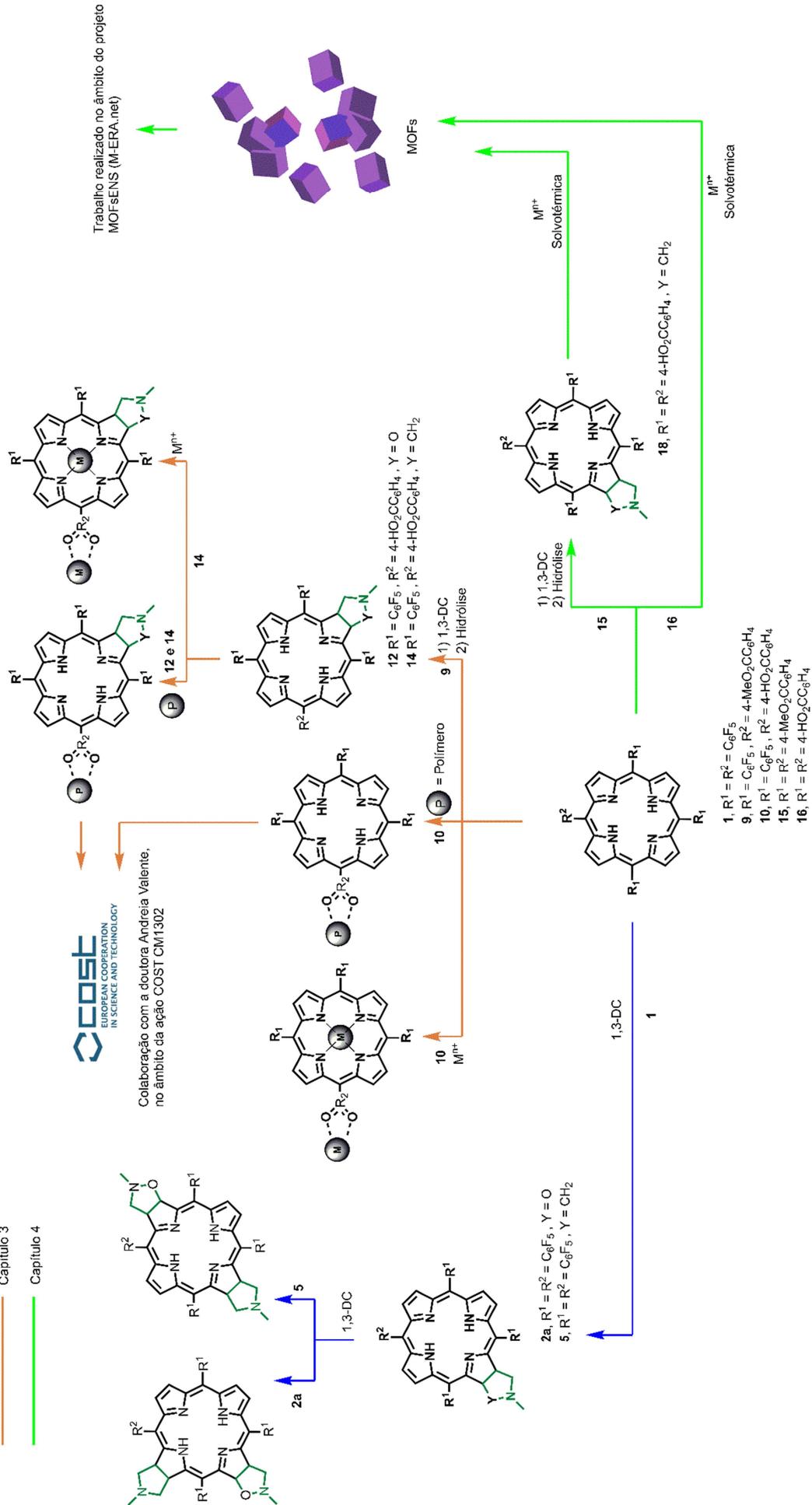
**Esquema 1.5** Síntese de clorinas fundidas a barreleno utilizando porfirina **1** como dipolarófilo e naftaceno como espécie diénica, através de reações de Diels–Alder com recurso a aquecimento por irradiação de micro-ondas. Adaptado da ref. 95.

Trabalhos anteriores também mostraram que as porfirinas podem participar como dipolarófilos em reações de 1,3-DC com várias espécies 1,3-dipolares tais como ileto de azometino,<sup>107-109</sup> óxidos de nitrilo,<sup>110</sup> iminas de nitrilo,<sup>111</sup> diazoalcanos,<sup>112</sup> ileto de carbonilo<sup>113</sup> e nitronas.<sup>114, 116</sup> Embora os produtos maioritários destas reações sejam clorinas fundidas a heterociclos, também é possível obterem-se bis-adiuctos.

Estudos teóricos demonstraram que as reações de 1,3-DC de ileto de azometino a *meso*-tetra-arilporfirinas são irreversíveis e com seletividade local para a formação maioritariamente em isobacterioclorinas como bis-adiuctos, ao passo que as cicloadições com nitronas são reversíveis e formam maioritariamente bacterioclorinas.<sup>117</sup> Desta forma, o primeiro capítulo desta dissertação terá como tema a síntese de clorinas e bis-adiuctos utilizando nitronas e ileto de azometino como espécies dipolares e o estudo da seletividade local das reações de síntese de bis-adiuctos.

Na página seguinte apresenta-se um esquema geral da presente dissertação.

- Capítulo 2
- Capítulo 3
- Capítulo 4



**Esquema 1.6** Visão geral da estrutura da presente dissertação. A linha azul corresponde ao conteúdo do capítulo 2 (síntese de clorinas e bis-adiutos mistos); a linha laranja corresponde ao conteúdo do capítulo 3 (síntese de porfirinas e clorinas com o grupo arilo carboxifenilo e complexação das respetivas porfirinas e hidroporfirinas, para posterior incorporação em polímeros); e a linha verde corresponde ao conteúdo do capítulo 4 (síntese de ligandos porfirínicos para construção de MOFs).

### 1.3 Referências bibliográficas

1. Reuben, A.; *Hepatology*, **2006**, 43, 1403-1409.
2. Fischer, H.; Hilmer, H.; Lindner, F.; Putzer, B.; *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie*, **1925**, 150, 44-101.
3. Church, A. H.; *Proceedings of the Zoological Society of London*, **1913**, 1913, 639-643.
4. The Nobel Prize in Chemistry 1915  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1915/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1915/) (acedido a 20 julho de 2017).
5. To-Figueras, J.; Millet, O.; Herrero, C., "Congenital Erythropoietic Porphyrria" em "Handbook of Porphyrin Science" editado por Kadish, K. M; Smith, K. M. e Guillard, R.; World Scientific Publishing Company, Singapura, **2013**, vol. 4, 151-217.
6. Drabkin, D. L., "Selected Landmarks in the History of Porphyrins and Their Biologically Functional Derivatives" em "The Porphyrins", editado por Dolphin, D.; Academic Press, Nova Iorque, **1978**, vol.1, 29-83.
7. The Nobel Prize in Chemistry 1930  
[https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1930/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1930/) (acedido a 20 de julho de 2017).
8. Stern, A.; Wenderlein, H.; *Zeitschrift Fur Physikalische Chemie-Abteilung a-Chemische Thermodynamik Kinetik Elektrochemie Eigenschaftslehre*, **1934**, 170, 337-350.
9. Wijesekera, T. P; Dolphin, D., "Synthetic Aspects of Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry" em "Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations", editado por Sheldon, R. A.; CRC Press, Nova Iorque, **1994**, cap. 7, 193-239.
10. Gouterman, M., "Optical Spectra and Electronic Structure of Porphyrins and Related Rings" em "The Porphyrins", editado por Dolphin, D.; Academic Press, Londres, **1978**, vol. 3, 11-57.
11. Gouterman, M.; *The Journal of Chemical Physics*, **1959**, 30, 1139-1161.
12. Gouterman, M.; *Journal of Molecular Spectroscopy*, **1961**, 6, 138-163.
13. Mandal, A. K.; Taniguchi, M.; Diers, J. R.; Niedzwiedzki, D. M.; Kirmaier, C.; Lindsey, J. S.; Bocian, D. F.; Holten, D.; *The Journal of Physical Chemistry A*, **2016**, 120, 9719-9731.
14. Chang, C. K.; Hanson, L. K.; Richardson, P. F.; Young, R.; Fajer, J.; *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1981**, 78, 2652-2656.

15. Arnaut, L. G.; *Advances in Inorganic Chemistry*, **2011**, 63, 187-233.
16. Hasegawa, J.; Ozeki, Y.; Ohkawa, K.; Hada, M.; Nakatsuji, H.; *The Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, 102, 1320-1326.
17. Gonsalves, A. M. d. A. R.; Melo, T. P., “*Espectroscopia de Ressonância Magnética e Nuclear*”, Imprensa da Universidade de Coimbra, **2007**, 49-50.
18. Scheer, H.; Inhoffen, H. H., “*Hydroporphyrins: Reactivity, Spectroscopy, and Hydroporphyrin Analogues*” em “*The Porphyrins*” editado por Dolphin, D., Academic Press, Nova Iorque, **1978**, vol. 2, 45-90.
19. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., “*The Porphyrin Handbook: Applications: Past, Present and Future*”; Academic Press, San Diego, **2000**; vol. 6.
20. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., “*The Porphyrin Handbook: Medical Aspects of Porphyrins.*”; Academic Press, San Diego, **2003**; vol. 14.
21. Kadish, K. M.; Guillard, R.; Smith, K. M., “*Handbook of Porphyrin Science: with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine.*”; World Scientific Publishing Company, Singapura, **2010**, vol. 1-44.
22. Kuijpers, P. F.; Tiekink, M. J.; Breukelaar, W. B.; Broere, D. L. J.; van Leest, N. P.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B.; *Chemistry - A European Journal*, **2017**, 23, 7945-7952.
23. Wang, H. X.; Zhou, C. Y.; Che, C. M.; *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2017**, 359, 2253-2258.
24. Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Saveant, J. M.; *Science*, **2012**, 338, 90-94.
25. Rao, H.; Chmidt, L. C. S.; Bonin, J.; Robert, M.; *Nature*, **2017**, 548, 74-79.
26. Meng, A. N.; Chaihu, L. X.; Chen, H. H.; Gu, Z. Y.; *Scientific Reports*, **2017**, 7, 1-9.
27. Li, J. W.; Ren, Y. W.; Qi, C. R.; Jiang, H. F.; *Chemical Communications*, **2017**, 53, 8223-8226.
28. Castro, K.; Figueira, F.; Mendes, R. F.; Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M.; Simões, M. M. Q.; Paz, F. A. A.; Tomé, J. P. C.; Nakagaki, S.; *ChemCatChem*, **2017**, 9, 2939-2945.
29. Antonangelo, A. R.; Bezzu, C. G.; Mughal, S. S.; Malewschik, T.; McKeown, N. B.; Nakagaki, S.; *Catalysis Communications*, **2017**, 99, 100-104.
30. Paollesse, R.; Nardis, S.; Monti, D.; Stefanelli, M.; Di Natale, C.; *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 2517-2583.
31. Paollesse, R.; Monti, D.; Nardis, S.; Natale, C. D., “*Porphyrin-Based Chemical Sensors*” em “*Handbook of Porphyrin Science*”, editado por Kadish, K. M.; Smith, K. M. e Guillard, R.; World Scientific Publishing Company, Singapura, **2012**, vol. 12, 121-225.

32. Ishihara, S.; Labuta, J.; Van Rossom, W.; Ishikawa, D.; Minami, K.; Hill, J. P.; Ariga, K.; *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2014**, 16, 9713-9746.
33. Li, Z.; Roussakis, E.; Koolen, P. G. L.; Ibrahim, A. M. S.; Kim, K.; Rose, L. F.; Wu, J.; Nichols, A. J.; Baek, Y.; Birngruber, R.; Apiou-Sbirlea, G.; Matyal, R.; Huang, T.; Chan, R.; Lin, S. J.; Evans, C. L.; *Biomedical Optics Express*, **2014**, 5, 3748-3764.
34. Koolen, P. G. L.; Li, Z. X.; Roussakis, E.; Paul, M. A.; Ibrahim, A. M. S.; Matyal, R.; Huang, T.; Evans, C. L.; Lin, S. J.; *Plastic and Reconstructive Surgery*, **2017**, 140, 89-96.
35. Roussakis, E.; Li, Z. X.; Nowell, N. H.; Nichols, A. J.; Evans, C. L.; *Angewandte Chemie-International Edition*, **2015**, 54, 14728-14731.
36. Tian, Y. Q.; Shumway, B. R.; Meldrum, D. R.; *Chemistry of Materials*, **2010**, 22, 2069-2078.
37. Arunkumar, C.; Kooriyaden, F. R.; Zhang, X.; Sujatha, S.; Zhao, J.; *New Journal of Chemistry*, **2017**, 41, 4908-4917.
38. Roales, J.; Pedrosa, J. M.; Guillen, M. G.; Lopes-Costa, T.; Pinto, S. M. A.; Calvete, M. J. F.; Pereira, M. M.; *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2015**, 210, 28-35.
39. Rakow, N. A.; Sen, A.; Janzen, M. C.; Ponder, J. B.; Suslick, K. S.; *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 4528-4532.
40. Garg, K.; Singh, A.; Majumder, C.; Nayak, S. K.; Aswal, D. K.; Gupta, S. K.; Chattopadhyay, S.; *Organic Electronics*, **2013**, 14, 1189-1196.
41. Costa, J. I. T.; Oliveira, E.; Santos, H. M.; Tomé, A. C.; Neves, M.; Lodeiro, C.; *ChemPlusChem*, **2016**, 81, 143-153.
42. Li, J.; Yin, C.; Huo, F.; *Dyes and Pigments*, **2016**, 131, 100-133.
43. Sun, X. D.; Li, D. M.; Chen, G. D.; Zhang, J. L.; *Dyes and Pigments*, **2006**, 71, 118-122.
44. Pires, S. M. G.; Nunez, C.; Serra, V. V.; Sanchez-Coronilla, A.; Faustino, M. A. F.; Simoes, M. M. Q.; Silva, A. M. S.; Neves, M.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C.; *Dyes and Pigments*, **2016**, 135, 113-126.
45. Costa, L. D.; Guieu, S.; Rocha, J.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; *New Journal of Chemistry*, **2017**, 41, 2186-2192.
46. Khan, T. K.; Broring, M.; Mathur, S.; Ravikanth, M.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2013**, 257, 2348-2387.
47. Barth, R. F.; Coderre, J. A.; Vicente, M. G. H.; Blue, T. E.; *Clinical Cancer Research*, **2005**, 11, 3987-4002.

48. Luderer, M. J.; de la Puente, P.; Azab, A. K.; *Pharmaceutical Research*, **2015**, 32, 2824-2836.
49. Teo, R. D.; Hwang, J. Y.; Termini, J.; Gross, Z.; Gray, H. B.; *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 2711-2729.
50. Mondal, D.; Bera, S.; *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **2014**, 5, 1-14.
51. Chilakamarthi, U.; Giribabu, L.; *The Chemical Record* **2017**, 17, 1-29.
52. Abrahamse, H.; Hamblin, M. R.; *Biochemical Journal*, **2016**, 473, 347-364.
53. Zou, F. J.; Zhou, W. J.; Guan, W. J.; Lu, C.; Tang, B. Z.; *Analytical Chemistry*, **2016**, 88, 9707-9713.
54. Huang, H.; Song, W.; Rieffel, J.; Lovell, J. F.; *Frontiers in Physics*, **2015**, 3, 1-15.
55. Yin, R.; Hamblin, M. R.; *Current Medicinal Chemistry*, **2015**, 22, 2159-2185.
56. Huggett, M. T.; Jermyn, M.; Gillams, A.; Illing, R.; Mosse, S.; Novelli, M.; Kent, E.; Bown, S. G.; Hasan, T.; Pogue, B. W.; Pereira, S. P.; *British Journal of Cancer*, **2014**, 110, 1698-1704.
57. Conte, C.; Ungaro, F.; Mazzaglia, A.; Quaglia, F., "Photodynamic Therapy for Cancer: Principles, Clinical Applications, and Nanotechnological Approaches" em "Nano-Oncologicals: New Targeting and Delivery Approaches" editado por Alonso, M. J. e Garcia-Fuentes, M.; Springer International Publishing, Cham, **2014**; 123-160.
58. Azzouzi, A.-R.; Lebdai, S.; Benzaghrou, F.; Stief, C.; *World Journal of Urology*, **2015**, 33, 937-944.
59. Moore, C. M.; Azzouzi, A.-R.; Barret, E.; Villers, A.; Muir, G. H.; Barber, N. J.; Bott, S.; Trachtenberg, J.; Arumainayagam, N.; Gaillac, B.; Allen, C.; Schertz, A.; Emberton, M.; *BJU International*, **2015**, 116, 888-896.
60. Pucelik, B.; Arnaut, L. G.; Stochel, G.; Dabrowski, J. M.; *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2016**, 8, 22039-22055.
61. Allison, R. R.; Sibata, C. H.; *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, **2010**, 7, 61-75.
62. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A.; *Synlett*, **2005**, 857-859.
63. Sakuma, S.; Otake, E.; Torii, K.; Nakamura, M.; Maeda, A.; Tujii, R.; Akashi, H.; Ohi, H.; Yano, S.; Morita, A.; *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2013**, 17, 331-342.
64. Hu, D. H.; Sheng, Z. H.; Gao, G. H.; Siu, F. M.; Liu, C. B.; Wan, Q.; Gong, P.; Zheng, H. R.; Ma, Y. F.; Cai, L. T.; *Biomaterials*, **2016**, 93, 10-19.

65. Li, W.; Xie, Q.; Lai, L.; Mo, Z.; Peng, X.; Leng, E.; Zhang, D.; Sun, H.; Li, Y.; Mei, W.; Gao, S.; *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2017**, 18, 83-94.
66. Bogoeva, V.; Siksjø, M.; Sæterbø, K. G.; Melø, T. B.; Bjørkøy, A.; Lindgren, M.; Gederaas, O. A.; *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2016**, 14, 9-17.
67. Sweigert, P.; Xu, Z. M.; Hong, Y. L.; Swavey, S.; *Dalton Transactions*, **2012**, 41, 5201-5208.
68. Mendes, N.; Tortosa, F.; Valente, A.; Marques, F.; Matos, A.; Morais, S. T.; Tomaz, I. A.; Gärtner, F.; Garcia, M. H.; *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2017**, 17, 126-136.
69. Carvalho, C. M. B.; Gomes, A.; Fernandes, S. C. D.; Prata, A. C. B.; Almeida, M. A.; Cunha, M. A.; Tomé, J. P. C.; Faustino, M. A. F.; Neves, M.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Lin, Z.; Rainho, J. P.; Rocha, J.; *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **2007**, 88, 112-118.
70. Nitzan, Y.; Gutterman, M.; Malik, Z.; Ehrenberg, B.; *Photochemistry and Photobiology*, **1992**, 55, 89-96.
71. Alves, E.; Costa, L.; Carvalho, C. M.; Tomé, J. P.; Faustino, M. A.; Neves, M. G.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A.; Cunha, Â.; Almeida, A.; *BMC Microbiology*, **2009**, 9, 70.
72. Carvalho, C. M. B.; Alves, E.; Costa, L.; Tomé, J. P. C.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Almeida, A.; Cunha, Â.; Lin, Z.; Rocha, J.; *ACS Nano*, **2010**, 4, 7133-7140.
73. Smith, K. M., "*Porphyrins and Metalloporphyrins*", Elsevier, Nova Iorque, **1975**, cap. 1, 3-55.
74. Rothmund, P.; *Journal of the American Chemical Society*, **1935**, 57, 2010-2011.
75. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L.; *The Journal of Organic Chemistry*, **1967**, 32, 476-476.
76. Gonsalves, A. M. d. A. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 28, 635-640.
77. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M.; *The Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 827-836.
78. Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C.; *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 4969-4970.
79. Lindsey, J. S., "*Synthesis of meso-Substituted Porphyrins*" em "*The Porphyrin Handbook*" editado por Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Academic Press, San Diego, **2000**, vol.1, 45-118.
80. Anastas, P.; Eghbali, N.; *Chemical Society Reviews*, **2010**, 39, 301-312.

81. Cardoso, M.; Gomes, A.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Neves, M.; da Silva, F. D. C.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S.; *RSC Advances*, **2015**, 5, 66192-66199.
82. Pinto, J.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. G.; Silva, A. M. S.; Costa, J. C. S.; Santos, L.; Enes, R.; Cavaleiro, J. A. S.; Vicente, A.; Teixeira, J. A. C.; *Green Chemistry*, **2013**, 15, 970-975.
83. Henriques, C. A.; Pinto, S. M. A.; Aquino, G. L. B.; Pineiro, M.; Calvete, M. J. F.; Pereira, M. M.; *ChemSusChem*, **2014**, 7, 2821-2824.
84. Petit, A.; Loupy, A.; Maiuardb, P.; Momenteaub, M.; *Synthetic Communications*, **1992**, 22, 1137-1142.
85. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S., "*Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**, 15-16.
86. Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S., "meso-Tetraarylporphyrin Derivatives: New Synthetic Methodologies" em "*Handbook of Porphyrin Science*", editado por Kadish, K. M; Smith, K. M. e Guillard, R.; World Scientific Publishing Company, Singapura, **2012**, vol. 2, 193-294.
87. Pinto, S. M. A.; Henriques, C. A.; Tomé, V. A.; Vinagreiro, C. S.; Calvete, M. J. F.; Dąbrowski, J. M.; Pineiro, M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2016**, 20, 45-60.
88. Pineiro, M.; *Current Organic Synthesis*, **2014**, 11, 89-109.
89. Liu, M. O.; Tai, C. H.; Hu, A. T.; *Materials Chemistry and Physics*, **2005**, 92, 322-326.
90. Nascimento, B. F. O.; Pineiro, M.; Gonsalves, A. M. d. A. R.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2007**, 11, 77-84.
91. Dean, M. L.; Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E.; Brückner, C.; *Dalton Transactions*, **2008**, 1341-1345.
92. Dogutan, D. K.; Lindsey, J. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 6728-6742.
93. Dogutan, D. K.; Ptaszek, M.; Lindsey, J. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 6187-6201.
94. Dogutan, D. K.; Zaidi, S. H. H.; Thamyonkit, P.; Lindsey, J. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 7701-7714.
95. Taniguchi, M.; Lindsey, J. S.; *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 344-535.
96. Ball, R. H.; Dorough, G. D.; Calvin, M.; *Journal of the American Chemical Society*, **1946**, 68, 2278-2281.

97. Whitlock, H. W.; Hanauer, R.; Oester, M. Y.; Bower, B. K.; *Journal of the American Chemical Society*, **1969**, 91, 7485-7489.
98. Brückner, C.; Dolphin, D.; *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 9425-9428.
99. Adams, K. R.; Berenbaum, M. C.; Bonnett, R.; Nizhnik, A. N.; Salgado, A.; Valles, M. A.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1992**, 1465-1470.
100. de Souza, M. C.; Pedrosa, L. F.; Cazagrande, G. S.; Ferreira, V. F.; Neves, M.; Cavaleiro, J. A. S.; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 10, 628-633.
101. Samankumara, L. P.; Zeller, M.; Krause, J. A.; Brückner, C.; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2010**, 8, 1951-1965.
102. Hyland, M. A.; Hewage, N.; Panther, K.; Nimthong-Roldán, A.; Zeller, M.; Samaraweera, M.; Gascon, J. A.; Brückner, C.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 3603-3618.
103. Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Neves, M. S. M. P. G.; Cavaleiro, J. A. S.; *Chemical Communications*, **1997**, 13, 1199-1200.
104. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M.; Cavaleiro, J. A. S.; Kappe, C. V.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 4723-4726.
105. de Oliveira, K. T.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; Neves, M.; Neri, C. R.; Garcia, V. S.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 8709-8715.
106. Dinda, B., "Cycloaddition Reactions" em "Essentials of Pericyclic and Photochemical Reactions", Springer International Publishing, Cham, **2017**, 37-106.
107. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 3065-3068.
108. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Chemical Communications*, **1999**, 17, 1767-1768.
109. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 2306-2314.
110. Galezowski, M.; Gryko, D. T.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 5942-5950.
111. Li, X. F.; Zhuang, J. P.; Li, Y. L.; Liu, H. B.; Wang, S.; Zhu, D. B.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1555-1559.
112. Moura, N. M. M.; Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Neves, M.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Abouricha, S.; Roder, B.; Cavaleiro, J. A. S.; *Arkivoc*, **2010**, 5, 24-33.
113. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2002**, 7, 1155-1157.

114. Flemming, J.; Dolphin, D.; *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7281-7283.
115. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A.; *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 603-605.
116. Aguiar, A.; Leite, A.; Silva, A. M. N.; Tomé, A. C.; Cunha-Silva, L.; de Castro, B.; Rangel, M.; Silva, A. M. G.; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 7131-7135.
117. Jiménez-Osés, G.; García, J. I.; Silva, A. M. G.; Santos, A. R. N.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7937-7943.



## Capítulo 2 Síntese de hidroporfirinas através de reações de cicloadição 1,3-dipolares

---

O trabalho descrito neste capítulo, encontra-se publicado em *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, **4**, 534-544. DOI: 10.1039/C6QO00771F

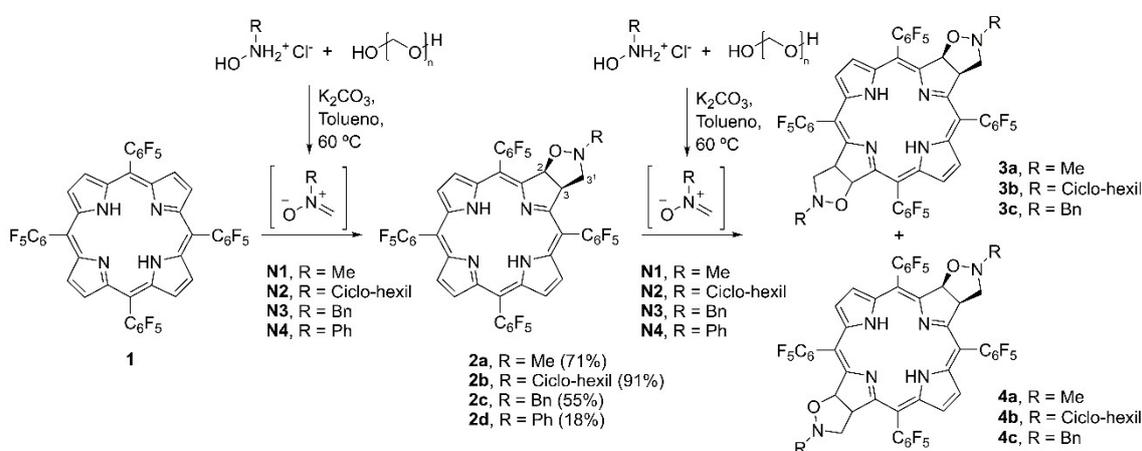


## 2.1 Motivação e objetivos

De forma a dar continuidade a trabalhos anteriores relativos à seletividade local (“site selectivity”) na formação de bacterioclorinas e isobacterioclorinas,<sup>1,2</sup> decidiu-se virar a atenção para as reações 1,3-DC usando nitronas *N*-substituídas como 1,3-dipolos e a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (porfirina **1**) como dipolarófilo (esquema 2.1).

## 2.2 Síntese de clorinas e bacterioclorinas fundidas ao anel isoxazolidínico

Estudos anteriores do nosso grupo, conducentes à reação da porfirina **1** com *N*-metilnitrona (**N1**) gerada *in situ* a partir de cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio e paraformaldeído na presença de carbonato de potássio, mostraram que as condições ideais para obtenção da clorina fundida ao anel isoxazolidínico (mono-adiucto, clorina **2a**) consistem na utilização de tolueno como solvente, a 60°C e 30 horas de tempo de reação.<sup>3,4</sup> Embora o rendimento de síntese da clorina **2a** seja satisfatório (71%), o mesmo não acontece com os bis-adiuctos (**3a** e **4a**) que são obtidos em quantidades muito pequenas, muito provavelmente devido à: i) instabilidade térmica dos bis-adiuctos fundidos ao anel isoxazolidínico, levando por retro-cicloadição à clorina **2a** e ii) dificuldade na separação da mistura isomérica das quatro bacterioclorinas possíveis de serem formadas, derivadas da assimetria quer da clorina **2a** quer da própria nitrona. Desta forma, optou-se por ampliar o domínio das reações de 1,3-DC à porfirina **1**, utilizando um leque de nitronas *N*-substituídas (**N1** a **N4**) e ao mesmo tempo explorar a natureza da seletividade local relativamente à formação de bis-adiuctos.



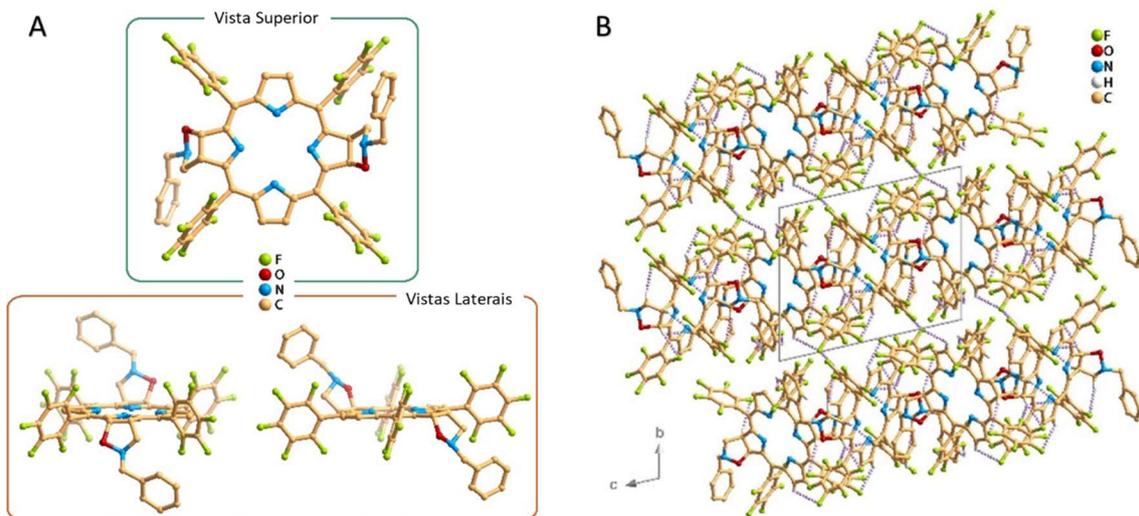
**Esquema 2.1** Síntese de clorinas (**2a-d**) e bacterioclorinas (**3 e 4**) a partir de reações de 1,3-DC da porfirina **1** a nitronas *N*-substituídas (**N1-4**).

Verificou-se que com a utilização de diferentes nitronas *N*-substituídas com grupos metilo (**N1**), ciclo-hexilo (**N2**), benzilo (**N3**) e fenilo (**N4**), o rendimento do mono-adiucto (**2a-d**) seguiu a tendência de reatividade **N4**<**N3**<**N1**<**N2**. Adicionalmente, observou-se a formação de bacterioclorinas nestas reações, à exceção da reação com a *N*-fenil nitrona (**N4**), em que não foi observada qualquer formação de bacterioclorinas.

A clorina **2c** foi obtida com um rendimento de 55%, e as bacterioclorinas **3c** e **4c** como uma mistura complexa, em quantidades pequenas.

### 2.2.1 Caracterização estrutural de bacterioclorinas

Neste caso, a bacterioclorina **3c** cristalizou numa mistura de diclorometano/metanol, verificando-se ter qualidade suficiente para ser estudada por difração de raios-X (figura 2.1).



**Figura 2.1** A) Estrutura de raios-X de mono-cristal da bacterioclorina *trans*-**3c**; B) Empacotamento cristalino da bacterioclorina *trans*-**3c** com perspetiva ao longo da direção [1 0 0] da célula unitária, com as ligações C-H...F a tracejado cinzento.

A estrutura cristalina obtida, confirmou de forma inequívoca a formação do isómero *trans* da bacterioclorina **3c**. Os dois anéis isoxazolidínicos fundidos ao macrociclo estão em posições opostas e em orientações também opostas, relativamente ao plano tetrapirrólico. O ângulo diédrico entre os anéis isoxazolidínicos e o plano tetrapirrólico é de 67,02° e de 65,77° para o grupo *N*-benzilo. O empacotamento cristalino destas moléculas *trans*-**3c** tem uma direção clara e é reforçada por uma extensa rede de interações intermoleculares, nomeadamente ligações de hidrogénio do tipo C-H...F, entre diversos grupos C-H e os anéis aromáticos pentafluorados de moléculas adjacentes.

Através de cálculos de DFT realizados pelo professor Giampaolo Barone da Universidade de Palermo (Itália), foi possível estudar em mais pormenor a formação da estrutura *trans-3c*, tendo como modelo as bacterioclorinas **3** e **4** e os seus quatro estereoisómeros *cis* e *trans* possíveis, considerando apenas os tautómeros com os hidrogénios NH dos pirróis  $\beta,\beta$ -insaturados (figura 2.2A). Destes resultados é possível concluir-se que há uma reduzida diferença de energia entre as estruturas *cis-3* e *cis-4* e também entre as estruturas *trans-3* e *trans-4*. Resultados semelhantes foram obtidos para as estruturas isoméricas **3c** (figura 2.2B), em que as estruturas *trans* são menos estáveis que as estruturas *cis*. Assim sendo, o facto de se terem obtido cristais da bacterioclorina *trans-3c*, poderá ter sido devido aos efeitos favoráveis do empacotamento cristalino e das interações intermoleculares entre as unidades estruturais.

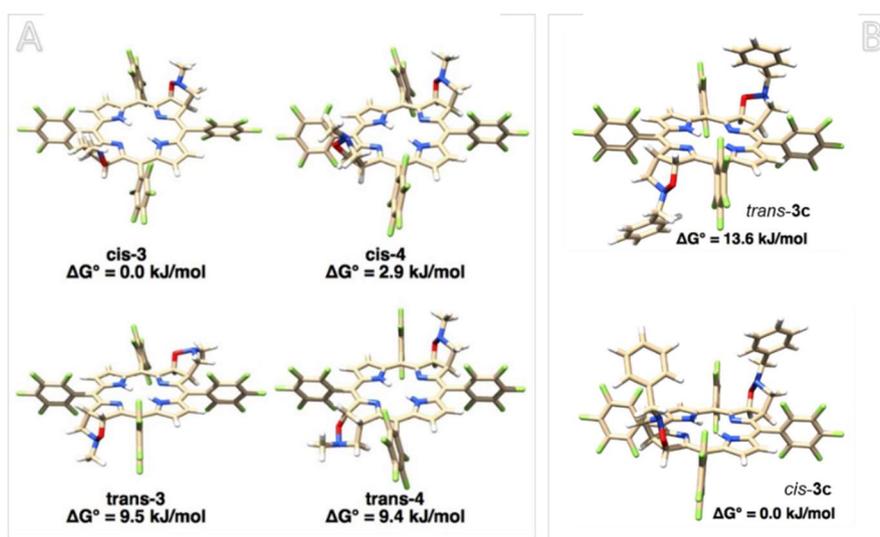
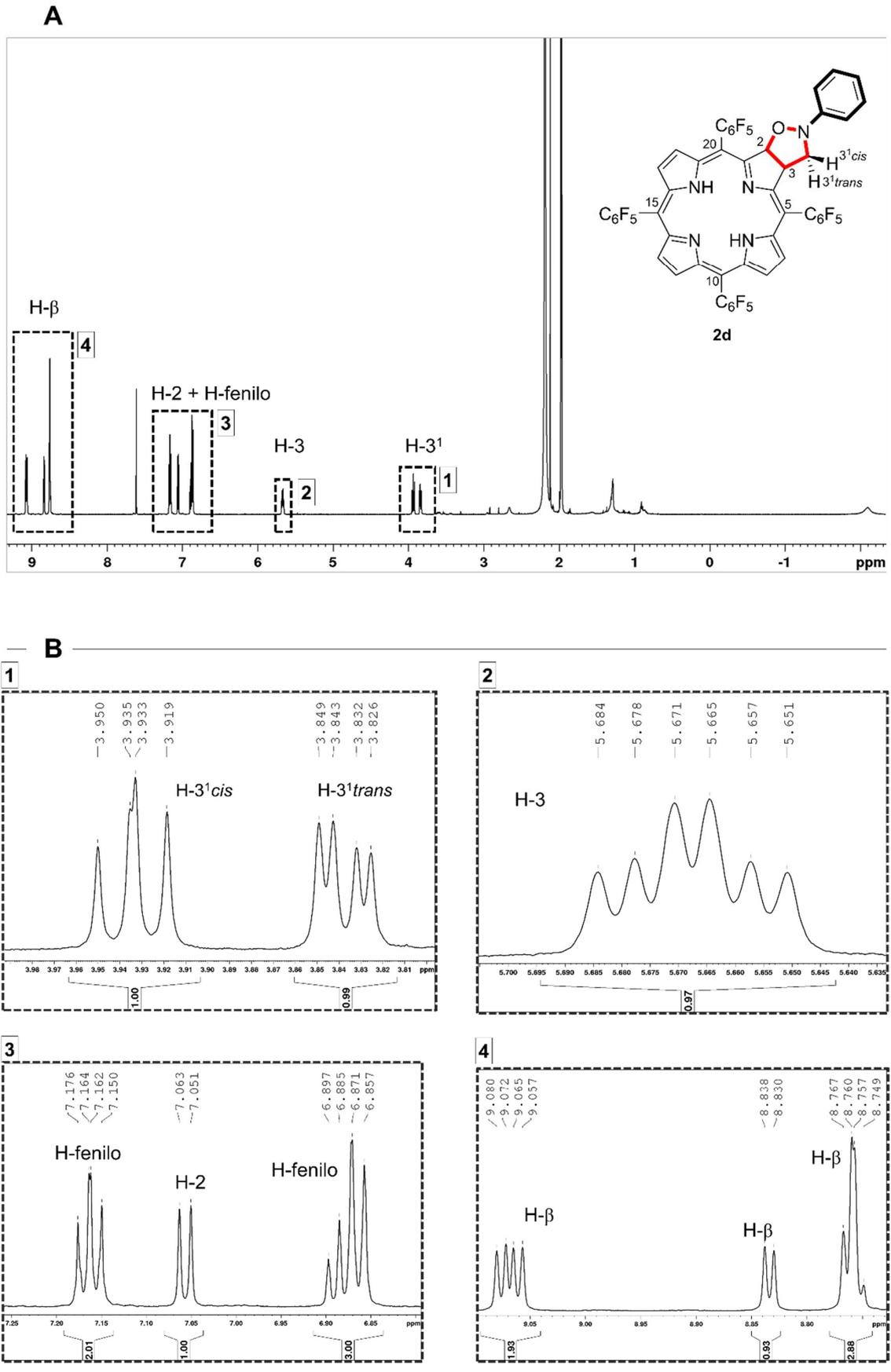


Figura 2.2 A) Estruturas otimizadas das bacterioclorinas **3a** e **4a**; B) Estruturas otimizadas das bacterioclorinas **3c**, obtidas por cálculos DFT.

## 2.2.2 Caracterização estrutural de clorinas

Todas as clorinas fundidas ao anel isoxazolidínico foram caracterizadas por RMN e espectrometria de massa. Os espectros de massa de todas as clorinas apresentaram o pico de ião molecular  $[M+H]^+$  como pico base. Nos espectros de RMN de  $^1H$ , a presença do anel isoxazolidínico é confirmada pelos sinais correspondentes às ressonâncias dos seis prótons aromáticos  $\beta$ -pirrólicos e pelos quatro prótons com ligação aos carbonos  $sp^3$  do anel pirrolina (H-2 e H-3) e do anel isoxazolidínico (H-3<sup>1</sup>*cis* e *trans*). Na figura 2.3 está representado o espectro de RMN de  $^1H$  da clorina **2**. Aqui é possível observar-se um singuleto a -2,10  $\delta/ppm$  correspondente aos NH e dois duplos dupletos a 3,84  $\delta/ppm$  e 3,93  $\delta/ppm$  correspondentes a H-3<sup>1</sup>*trans* e H-3<sup>1</sup>*cis*, respetivamente.



**Figura 2.3** **A** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **2d** em acetoneitrilo deuterado; **B** - Ampliações para os sinais correspondentes aos prótons H-2, H-3, H-3', H-fenilo e H- $\beta$ .

Esta atribuição foi feita de acordo com a observação do espectro COSY, em que se verifica o acoplamento entre H-3<sup>1cis</sup> e H-3, e um acoplamento menos intenso com o H-3<sup>1trans</sup>. Também por COSY verificou-se o acoplamento entre H-2 e H-3, mas não entre H-2 e H-3<sup>1</sup> (figura 2.4).

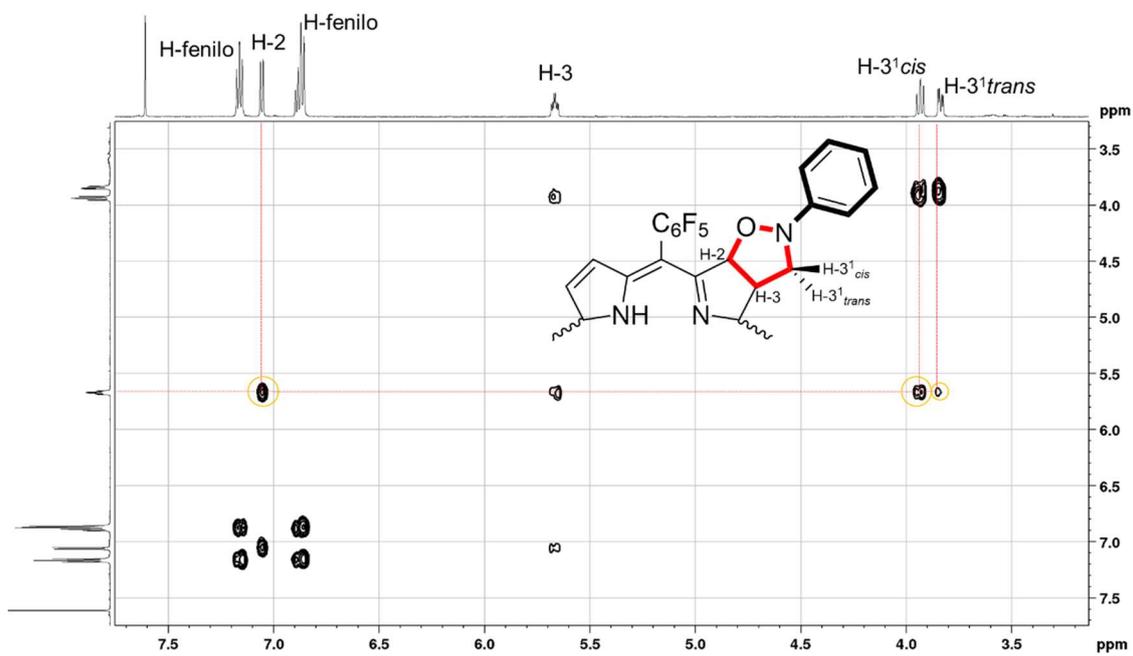


Figura 2.4 Espectro de COSY da clorina 2d.

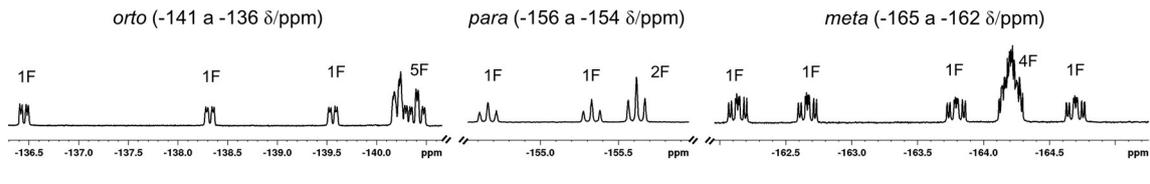
Adicionalmente, o sinal correspondente à ressonância de H-2 aparece mais desprotegido (7,06  $\delta$ /ppm), devido à proximidade com o átomo de oxigénio eletronegativo. Nesta mesma região podem-se observar os sinais dos prótons aromáticos do grupo *N*-fenilo, e entre 8,75  $\delta$ /ppm e 9,08  $\delta$ /ppm, os sinais correspondentes aos 6 prótons  $\beta$ -pirrólicos (figura 2.3B).

O espectro de RMN de <sup>19</sup>F da clorina 2d mostra sinais distintos para as ressonâncias dos átomos de flúor dos quatro grupos pentafluorofenilo (figura 2.5). Por exemplo, na região correspondente à ressonância dos átomos de flúor *para* (-156 a -154  $\delta$ /ppm, figura 2.5) é possível observarem-se três tripletos distintos na proporção de 1F:1F:2F, correspondendo aos átomos de flúor *para* dos grupos pentafluorofenilo nas posições 20 e 5, com ambientes químicos diferentes, e aos dois átomos de flúor *para* dos grupos pentafluorofenilo nas posições 10 e 15, com ambientes químicos semelhantes.

Na região com sinais correspondentes às ressonâncias dos átomos de flúor *orto* (-141 a -136  $\delta$ /ppm), verifica-se um duplo duplete a -136,5  $\delta$ /ppm bastante afastado dos restantes sinais a valores de desvio químico mais negativos, atribuído ao átomo de flúor

*orto* do pentafluorofenilo na posição 20, próximo do átomo de oxigénio do anel isoxazolidínico.

Já na região correspondente à ressonância dos átomos de flúor *meta* (-165 a -162  $\delta$ /ppm), verificam-se quatro duplo duplete de dupletos: dois a campo mais fraco atribuídos aos F-*meta* do grupo pentafluorofenilo na posição 20, e outros dois a campo mais forte aos F-*meta* do grupo pentafluorofenilo na posição 5.

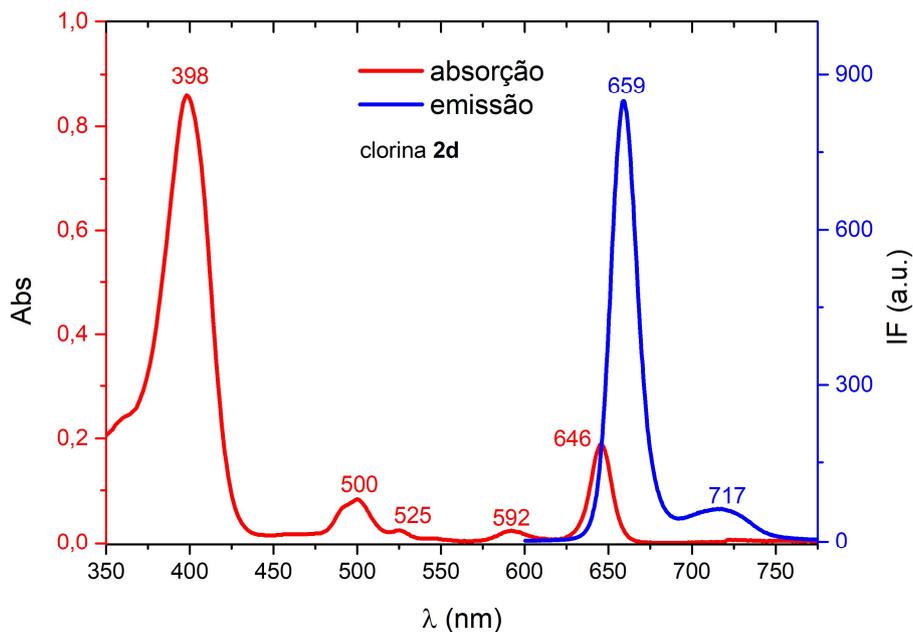


**Figura 2.5** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  seccionado para clorina **2d**, acetone nitrilo.

Através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da clorina **2d** também foi possível confirmar a presença do anel isoxazolidínico, verificando-se o sinal referente às ressonâncias dos carbonos 2, 3<sup>1</sup> e 3 a 86,0; 60,0 e 54,9  $\delta$ /ppm respetivamente (figura em anexo, página A5).

### 2.2.3 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência

Os espectros de UV-Vis das clorinas **2a-d** são muito semelhantes entre si e mostram uma banda B intensa a 398 nm, três bandas Q de menor intensidade na zona do verde-amarelo e uma banda Q mais intensa a 645-646 nm (figura **2.6**).



**Figura 2.6** Espectro de UV-Vis (vermelho) e fluorescência (azul) da clorina **2d** em metanol.

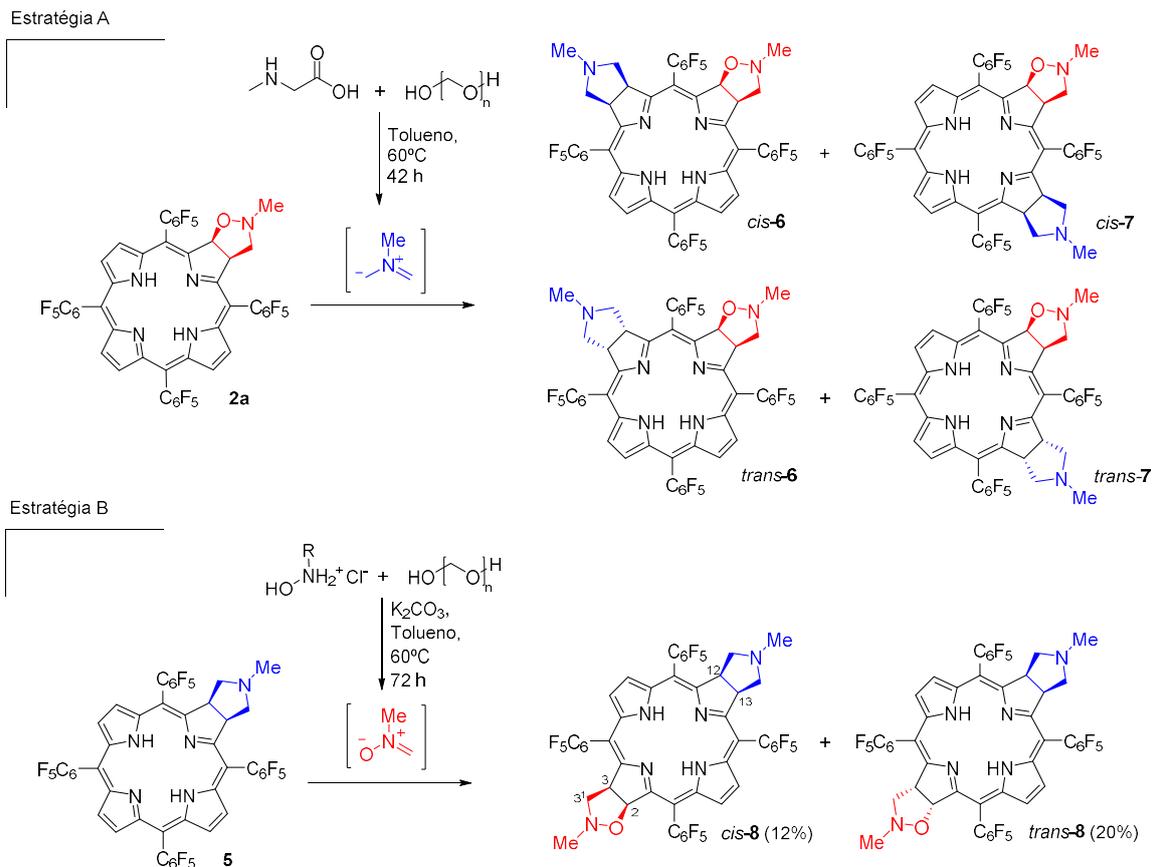
Nos espectros de fluorescência observaram-se duas bandas de emissão a 650-659 nm e 715-721 nm, com valores de rendimento quântico entre 0,05 e 0,25. Como exemplo, está representado na figura **2.6** o espectro de absorção e de emissão da clorina **2d**, e na tabela **2.1** estão reunidos os comprimentos de onda com absorção máxima e respetivos valores de absortividade molar das diferentes clorinas, assim como os comprimentos de onda de emissão máxima e respetivos valores de rendimento quântico.

**Tabela 2.1** Comprimentos de onda com absorvância máxima e respetivos valores de absortividade e comprimentos de onda com emissão máxima e valores de rendimento quântico para as clorinas **2a-d**.

clorina	Absorção $\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon_{\text{máx}} \times 10^3 [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$ )					Emissão	
	B(0,0)	Qx(1,0)	Qx(0,0)	Qy(1,0)	Qy(0,0)	$\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$	$\phi_F$
<b>2a</b>	398 (190)	499 (11)	525 (2,7)	594 (3,4)	646 (40)	650; 715	0,19
<b>2b</b>	398 (140)	500 (13)	526 (3,7)	593 (3,8)	646 (32)	657; 721	0,135
<b>2c</b>	398 (66)	500 (6,3)	524 (1,7)	591 (1,7)	645 (14)	658; 720	0,254
<b>2d</b>	398 (380)	500 (37)	525 (1,2)	592 (11)	646 (86)	659; 717	0,054

### 2.3 Síntese de bis-aductos mistos: Duas estratégias

Tendo em conta os baixos rendimentos das reações 1,3-DC para obtenção das bacterioclorinas **3** e **4**, decidiu-se explorar uma nova abordagem de síntese de bis-aductos de forma a melhorar o seu rendimento. A previsão era a de que adicionando ileto de azometino à clorina **2a**, substituindo deste modo as nitronas *N*-substituídas assimétricas, obter-se-ia um bis-aducto misto com um anel pirrolidínico e isoxazolidínico fundidos (estratégia **A**, esquema **2.2**). Deste modo aumentar-se-ia a estabilidade do bis-aducto, muito devido à maior estabilidade do anel pirrolidínico, e diminuir-se-ia a complexidade da mistura de produtos devido à simetria do ileto de azometino. No entanto, quando se fez reagir o ileto de azometino gerado a partir de paraformaldeído e sarcosina com a clorina **2a**, observou-se a formação de uma mistura complexa de compostos, devida à assimetria da mesma clorina (esquema **2.2A**).

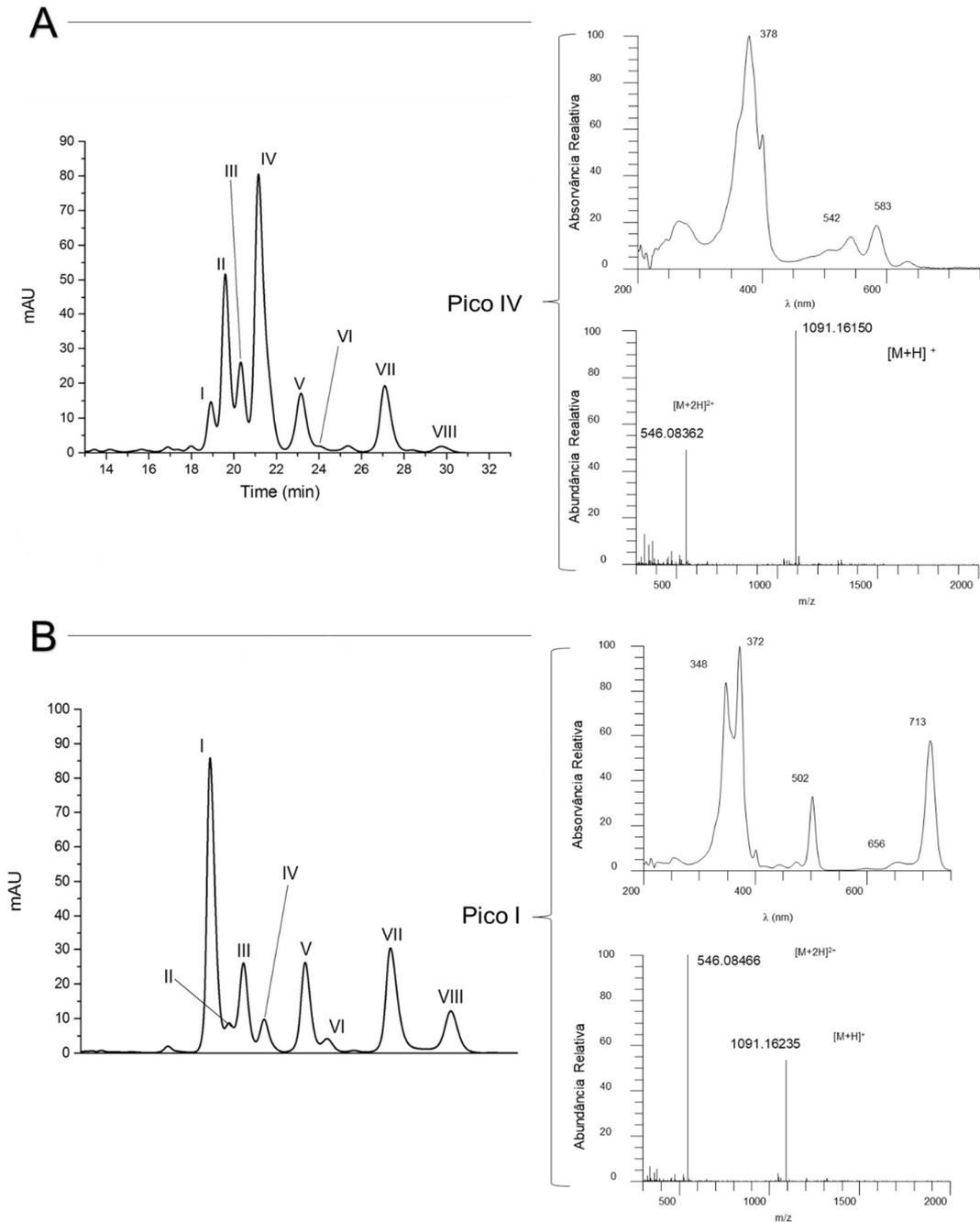


**Esquema 2.2** Síntese de bis-adiuctos mistos com anéis pirrolidínicos e isoxazolidínicos segundo duas estratégias: **A** - Síntese de isobacterioclorinas partindo da clorina **2a** e **B** - Síntese de bacterioclorinas partindo da clorina **5**.

### 2.3.1 Estudos de HPLC-DAD-MS dos produtos de reação

Após uma separação preliminar dos produtos mais polares por TLC preparativa, a mistura reacional foi estudada por HPLC-DAD-MS (figura **2.7A**, página seguinte). No cromatograma desta mistura foram detetados três picos mais intensos (picos II, III e IV, figura **2.7A**, página seguinte) com o mesmo valor de íão molecular e todos com  $\lambda_{\text{máx}} = 583 \text{ nm}$  no espectro de absorção eletrônica.

Dada a presença destes três picos com maior intensidade, pode-se desta forma concluir serem estruturas do tipo isobacterioclorina **6** e **7** (esquema **2.2A** e figura **2.7A**, onde se representa como exemplo os espectros de UV-Vis e de massa do pico IV).



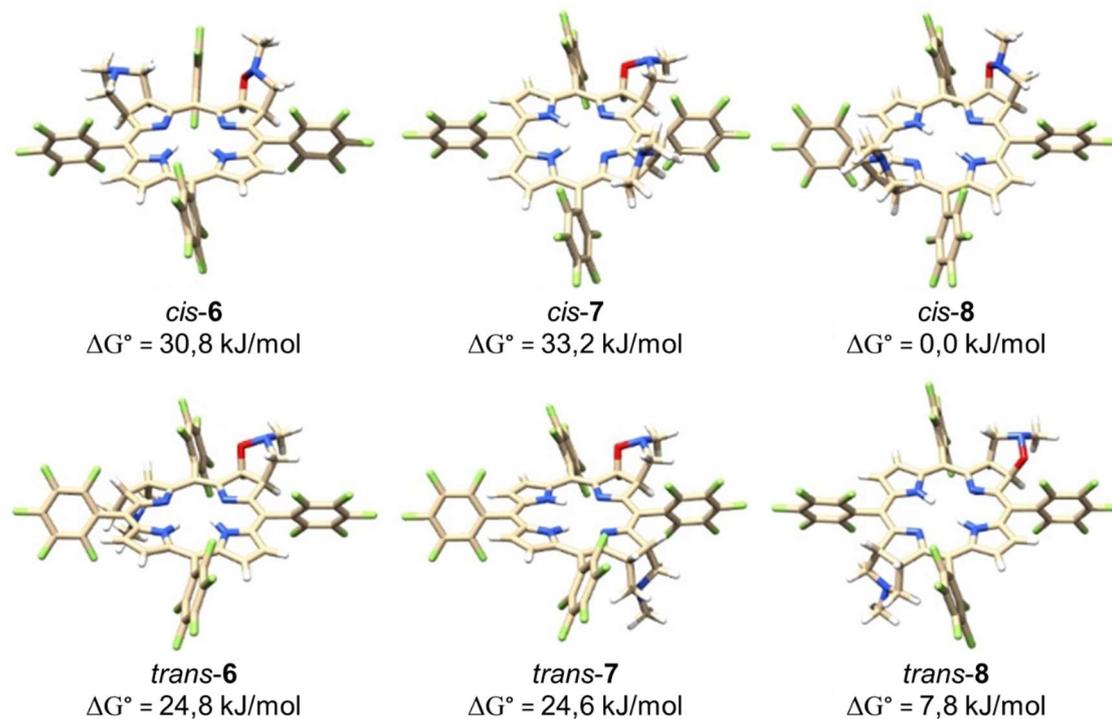
**Figura 2.7** Cromatogramas obtidos após análise por HPLC-DAD-MS a  $\lambda = 380$  nm dos bis-aductos mistos sintetizados de acordo com: **A** - estratégia A, com representação do espectro de UV-Vis e de massa (MS-ESI) do pico IV; **B** - estratégia B, com representação do espectro de UV-Vis e de massa do pico I.

A segunda abordagem consistiu na adição da nitrona à clorina fundida ao anel pirrolidínico **5**. Com esta abordagem observou-se a formação de bacterioclorinas **8** (estratégia **B**, esquema **2.2**), com a sua predominância confirmada por HPLC-DAD-MS (figura **2.7B**). Neste caso observa-se um pico intenso no cromatograma da mistura reacional após uma separação preliminar (pico I), com  $m/z$  de 1091  $[M+H]^+$  e um espectro de absorção eletrónica típico de compostos do tipo bacterioclorina (figura **2.7B**). Adicionalmente, o pico V também tem  $m/z$  de 1091  $[M+H]^+$  e um espectro de absorção eletrónica semelhante à estrutura correspondente ao pico I (figura **2.7B**).

## 2.3.2 Caracterização estrutural

### 2.3.2.1 Cálculos DFT

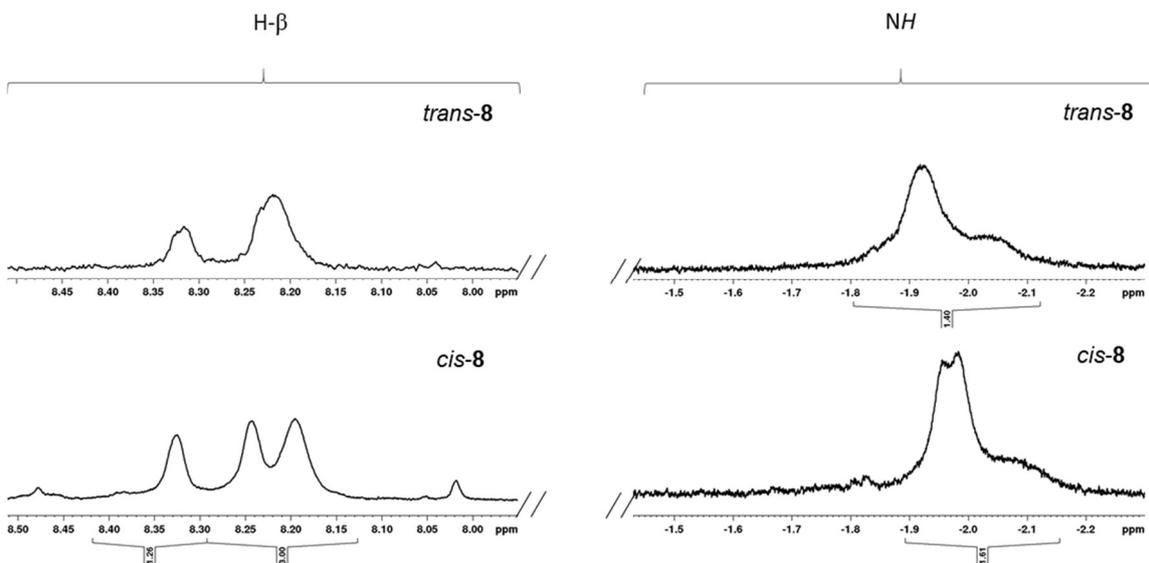
Foram realizados cálculos DFT para os bis-adtuctos mistos, apresentando-se as estruturas optimizadas para os isómeros representadas na figura **2.8**. Tal como esperado, as bacterioclorinas são sempre termodinamicamente mais estáveis devido ao maior carácter aromático (*cis-8* e *trans-8*), comparativamente com as isobacterioclorinas (**6** e **7**).



**Figura 2.8** Estruturas optimizadas das isobacterioclorinas **6** e **7** e bacterioclorinas *cis-8* e *trans-8*.

### 2.3.2.2 Espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$

Foi possível a separação das bacterioclorinas **8** por TLC preparativa e a sua identificação por RMN. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos dois isómeros confirmam a adição de um segundo anel exocíclico fundido, tal como indicado pelo número de prótons aromáticos  $\beta$ -pirrólicos (4 H) e prótons ligados a carbonos  $\text{sp}^3$  (10 H). Comparando os dois espectros, nota-se as seguintes diferenças: i) no espectro do isómero com maior  $R_f$  os quatro prótons  $\beta$ -pirrólicos aparecem como dois singletos largos a 8,20 e 8,30  $\delta/\text{ppm}$ , ao passo que no outro isómero (com menor  $R_f$ ) é observado um multipletto entre 8,20 e 8,24  $\delta/\text{ppm}$  e um singuleto largo a 8,33  $\delta/\text{ppm}$ ; ii) no isómero com  $R_f$  maior, a ressonância dos prótons NH dos anéis pirrólicos aparece como um singuleto largo a -1,92  $\delta/\text{ppm}$ , enquanto que no isómero com menor  $R_f$  é possível verificarem-se dois singletos largos com desvios químicos muito próximos a -1,98 e -1,96  $\delta/\text{ppm}$  (figura 2.9). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da estrutura com  $R_f$  maior indicia uma maior simetria estrutural, concluindo-se desta forma ser a bacterioclorina *trans*-**8**. Assim sendo, a fração com  $R_f$  menor corresponde à bacterioclorina *cis*-**8**. Comparativamente com as clorinas, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das bacterioclorinas apresentam as ressonâncias dos prótons  $\beta$ -pirrólicos e dos prótons ligados aos carbonos  $\text{sp}^3$  a desvios químicos menores, devido à redução de fluxo da corrente eletrónica no macrociclo.



**Figura 2.9** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  das bacterioclorinas *trans*-**8** e *cis*-**8** com ampliação na região aromática (8,50 a 8,00  $\delta/\text{ppm}$ ) e na região dos sinais dos NH (-1,50 a 2,20  $\delta/\text{ppm}$ ).

### 2.3.2.3 Espectroscopia de UV-Vis

Os espectros de absorção e emissão dos bis-adiuctos mistos **8** estão representados na figura 2.10. Entre 300 e 400 nm observam-se duas bandas, atribuídas ao desdobramento da banda B devido ao levantamento da degenerescência das orbitais  $e_g$ . Tal como esperado, considerando a similaridade estrutural, os isómeros *cis* e *trans* têm espectros semelhantes, exibindo ambos uma banda de absorção forte a 718 nm (típica dos espectros do tipo bacterioclorina) e uma banda de emissão máxima a 722 nm, com valor médio de rendimento quântico de 0,15 (tabela 2.2)

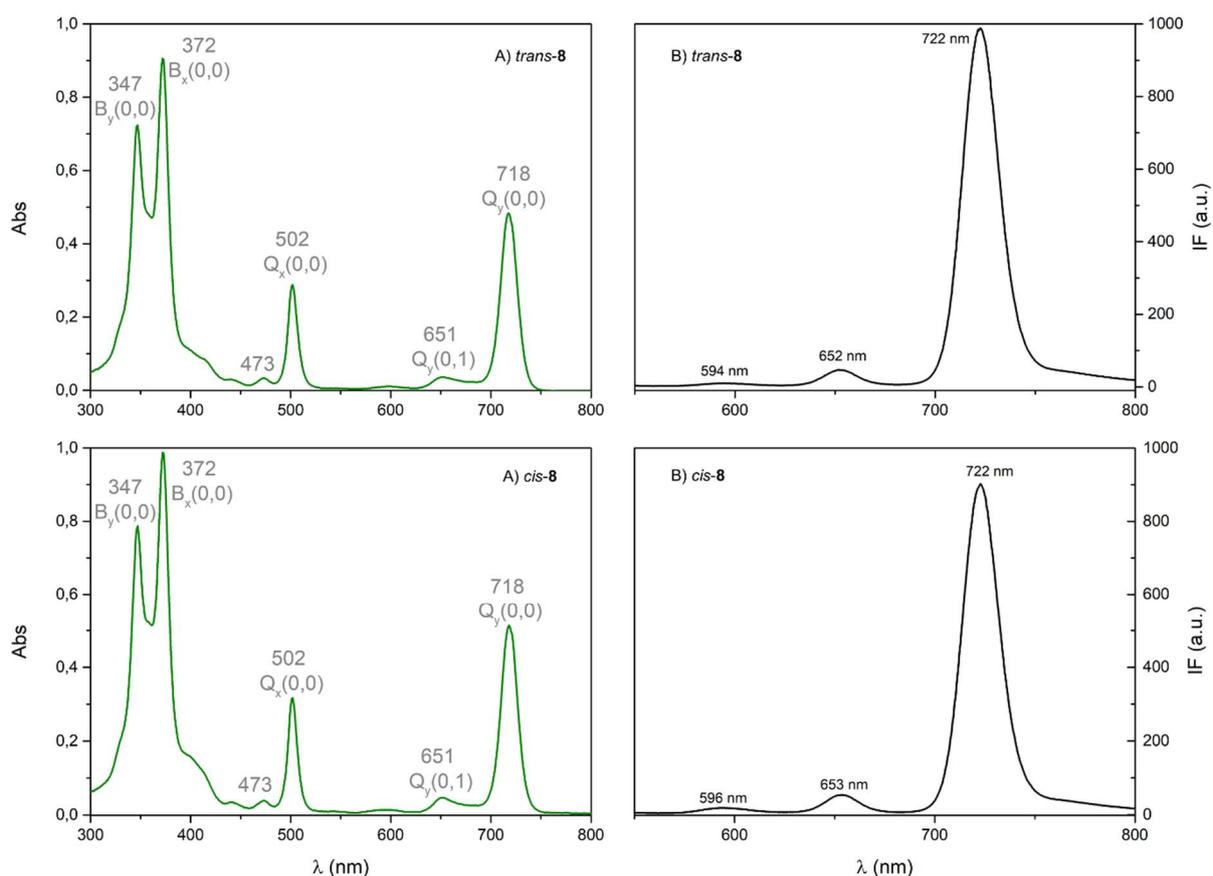


Figura 2.10 A - Espectros de UV-Vis e de B - fluorescência das bacterioclorinas **8**, em metanol

Tabela 2.2 Comprimentos de onda com absorção máxima e respetivos valores de absorvidade molar e comprimentos de onda com emissão máxima e valores de rendimento quântico calculados para as bacterioclorinas *trans*-**8** e *cis*-**8**.

Estrutura	Absorção $\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon_{\text{máx}} \times 10^3 [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$ )					Emissão	
	$B_y(0,0)$	$B_x(0,0)$	$Q_x(0,0)$	$Q_y(0,1)$	$Q_y(0,0)$	$\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$	$\phi_F$
<i>trans</i> - <b>8</b>	347 (130)	372 (140)	502 (52)	651 (7)	718 (85)	652; 722	0,145
<i>cis</i> - <b>8</b>	347 (130)	372 (150)	502 (51)	651 (6)	718 (84)	653; 722	0,156

Deste modo, foi possível a síntese de tetra-hidroporfirinas do tipo isobacterioclorina e bacterioclorina através de uma nova estratégia de síntese: a adição de ileto de azometino à clorina fundida ao anel isoxazolidínico resulta na formação de isobacterioclorinas, ao passo que a adição de nitrona à clorina fundida ao anel pirrolidínico, resulta na formação de bacterioclorinas.

Adicionalmente, as propriedades fotofísicas das bacterioclorinas **8** são comparáveis a outras *meso*-tetra-arilbacterioclorinas, tais como a F<sub>2</sub>BMet<sup>5</sup>, e *m*-THPBC<sup>6</sup> (tabela 2.3), mostrando serem ótimos candidatos como PS para a PDT do cancro.

**Tabela 2.3** Comparação das propriedades fotofísicas das bacterioclorinas **8** com as propriedades de *meso*-tetra-arilbacterioclorinas já descritas.

Estrutura	Absorção $\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon_{\text{máx}} \times 10^3 [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$ )	Emissão	
	Qy(0,0)	$\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$	$\phi_{\text{F}}$
<i>trans</i> - <b>8</b> <sup>a</sup>	718 (85)	722	0,145
<i>cis</i> - <b>8</b> <sup>a</sup>	718 (84)	722	0,156
F <sub>2</sub> BMet <sup>b</sup> (ref. 5)	743 (140)	746	0,138
<i>m</i> -THPBC <sup>a</sup> (ref. 6)	735 (91)	746	0,11

a – em metanol  
b – em etanol

## 2.4 Referências bibliográficas

1. Jiménez-Osés, G.; García, J. I.; Silva, A. M. G.; Santos, A. R. N.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7937-7943.
2. Bruhn, T.; Brückner, C.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 80, 4861-4868.
3. Aguiar, A.; Leite, A.; Silva, A. M. N.; Tomé, A. C.; Cunha-Silva, L.; de Castro, B.; Rangel, M.; Silva, A. M. G.; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 7131-7135.
4. Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Silva, A. M. G.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **2000**, 4, 532-537.
5. Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Dąbrowski, J. M.; Silva, E. F. F.; Schaberle, F. A.; Abreu, A. R.; Rocha, L. B.; Barsan, M. M.; Urbańska, K.; Stochel, G.; Brett, C. M. A., *Chemistry - A European Journal*, **2014**, 20, 5346-5357.
6. Bonnett, R.; Charlesworth, P.; Djelal, B. D.; Foley, S.; McGarvey, D. J.; Truscott, T. G., *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2*, **1999**, 2, 325-328.
7. Almeida, J.; Aguiar, A.; Leite, A.; Silva, A. M. N.; Cunha-Silva, L.; de Castro, B.; Rangel, M.; Barone, G.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. G.; *Organic Chemistry Frontiers*, **2017**, 4, 534-544.

**Capítulo 3 Síntese e estudos de  
complexação de macrociclos porfirínicos  
*meso*-carboxifenilo substituídos**

---

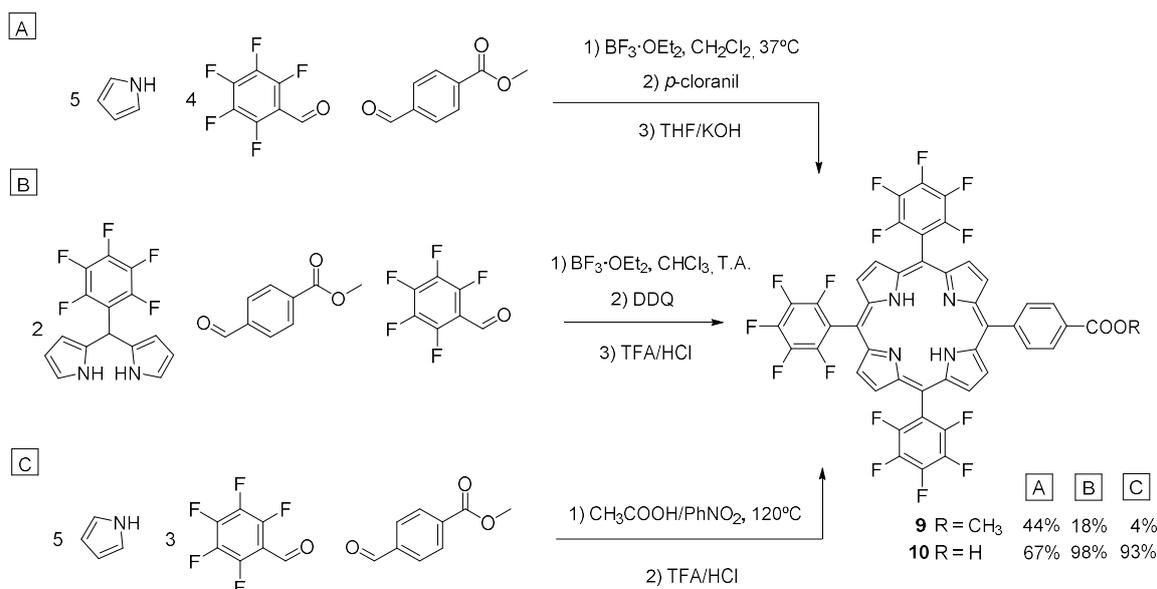


### 3.1 Motivação e objetivos

Segundo dados bibliográficos disponíveis na literatura, a descrição da síntese da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (porfirina **10**, neste trabalho) foi inicialmente publicada por Iida *et al.*<sup>1</sup> e mais tarde por Nango *et al.*<sup>2</sup> Ambas as descrições consistem na reação de condensação de 5 equivalentes molares de pirrol, 4 equivalentes molares de pentafluorobenzaldeído e 1 equivalente molar de 4-formilbenzoato de metilo em diclorometano. Este processo de síntese teve como base um método de Lindsey<sup>3</sup> alterado, que consistiu no aumento da quantidade de catalisador ácido usado (trifluoreto de boro, BF<sub>3</sub>) e na utilização de *para*-cloranil como oxidante, resultando num rendimento de 44% para a porfirina com o grupo ácido protegido (porfirina **9**, neste trabalho). A porfirina com o grupo ácido desprotegido (porfirina **10**, neste trabalho) foi obtida com um rendimento de 67%, após hidrólise do éster em meio alcalino (rota **A**, esquema **3.1**). De facto, observa-se que este método alterado de Lindsey tem sido usado com alguma frequência para a síntese deste tipo de porfirinas,<sup>4</sup> assim como na síntese da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (porfirina **1**).<sup>5</sup>

Só quase 20 anos após o trabalho de Nango *et al.*<sup>2</sup> é que esta porfirina com o grupo carboxifenilo na posição *meso* voltou a ser estudada, na forma de complexo de zinco, desta vez para aplicações relacionadas com a oxidação da água com recurso à energia solar, através das células solares sensibilizadas com corantes (DSSCs, acrónimo do inglês *Dye Sensitized Solar Cell*).<sup>6</sup> Neste caso, a síntese da porfirina consistiu na reação de 2 equivalentes molares de 5-(pentafluorofenil)dipirrometano, 1 equivalente molar de 4-formilbenzoato de metilo e 1 equivalente molar de pentafluorobenzaldeído, em clorofórmio. Aqui, o *p*-cloranil foi substituído por DDQ e o tempo de reação de 30 horas, resultando num rendimento de 18% para a porfirina **9** e de 98% para a porfirina **10** após hidrólise em meio ácido (rota **B**, esquema **3.1**).

Todos estes trabalhos tiraram partido da maior eficiência destas porfirinas halogenadas para a transferência eletrónica do estado singuleto, do maior tempo de vida do estado tripleto e maior resistência à oxidação, com especial importância para a transferência eletrónica em membranas biológicas e para as DSSCs. Para esta última aplicação, o grupo carboxilato da porfirina é crucial já que, para além de proporcionar um acoplamento estável entre o semicondutor e o corante, garante também uma injeção eletrónica mais eficiente entre estes. O grupo carboxilato é dos grupos mais utilizados hoje em dia na investigação de corantes para DSSCs e o que promove uma dinâmica de transferência eletrónica mais eficiente, dentro dos grupos funcionais ancorantes alternativos (fosfonato, acetilacetato e hidroxamato).<sup>7, 8</sup>



**Esquema 3.1** Síntese da porfirina **10** através do método de **A e B**) Lindsey [ref. 2 e 6] e pelo método de **C**) Gonsalves [este trabalho; ref. 14]

O grupo carboxilato mostrou também ser importante na ancoragem de porfirinas como fotossensibilizadores nas interfaces lípido/água de membranas lipídicas,<sup>9-11</sup> na produção de conjugados porfirínicos com péptidos<sup>12</sup> e na produção de nanoconjugados porfirínicos anfífilicos.<sup>13</sup> Tendo em conta a elevada estabilidade face à degradação oxidativa, as diferentes dinâmicas de estados excitados e farmacocinéticas (para além da possibilidade do grupo carboxilato poder ser usado como unidade quelante para a preparação de polímeros de coordenação ou como grupo funcional para ancorar polímeros através de ligações do tipo amida ou éster) estipulou-se como objetivo principal desta fase, a síntese da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (porfirina **10**, rota **C**, esquema **3.1**) e o estudo das propriedades espectroscópicas dos complexos metálicos desta porfirina com os iões de metal Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II). Este estudo foi posteriormente estendido aos complexos metálicos de clorinas obtidas por reação de 1,3-DC da porfirina **9** com o ileto de azometino e com a *N*-metilnitrona.

Desta forma, pretendemos obter uma série de novos macrociclos porfirínicos com propriedades de luminescência adequadas para diversas aplicações, incluindo a construção de sensores óticos e para PDT, entre outras.

## 3.2 Síntese da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10)

A presente síntese do éster metílico da porfirina consistiu na condensação de 3 equivalentes molares de pentafluorobenzaldeído, 1 equivalente molar de 4-formilbenzoato de metilo e 5 equivalentes molares de pirrol numa mistura de ácido acético/nitrobenzeno (rota **C**, esquema **3.1**).<sup>14</sup> A porfirina **9** foi isolada após purificação por coluna cromatográfica com sílica gel, com um rendimento de 4%, fazendo-se posteriormente a hidrólise do grupo éster numa mistura de TFA/HCl durante 24 horas a 90°C. Após recristalização numa mistura de diclorometano/hexano, obteve-se 0,183 g de porfirina **10** (rota **C**, esquema **3.1**).

## 3.3 Caracterização estrutural

### 3.3.1 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H

Por RMN de <sup>1</sup>H pôde-se comprovar a simetria  $C_2$  da porfirina **10**. Na região a desvios químicos entre 8,8  $\delta$ /ppm e 9,1  $\delta$ /ppm, pode observar-se que os prótons  $\beta$ -pirrólicos apresentam sinais de ressonância na forma de dois dupletos com desvios químicos diferentes atribuídos a H-2,8 e H-3,7 e dois dupletos com desvios químicos muito próximos (sistema AB), atribuídos aos restantes prótons  $\beta$ -pirrólicos H-12,13,17,18 (figura **3.1**).

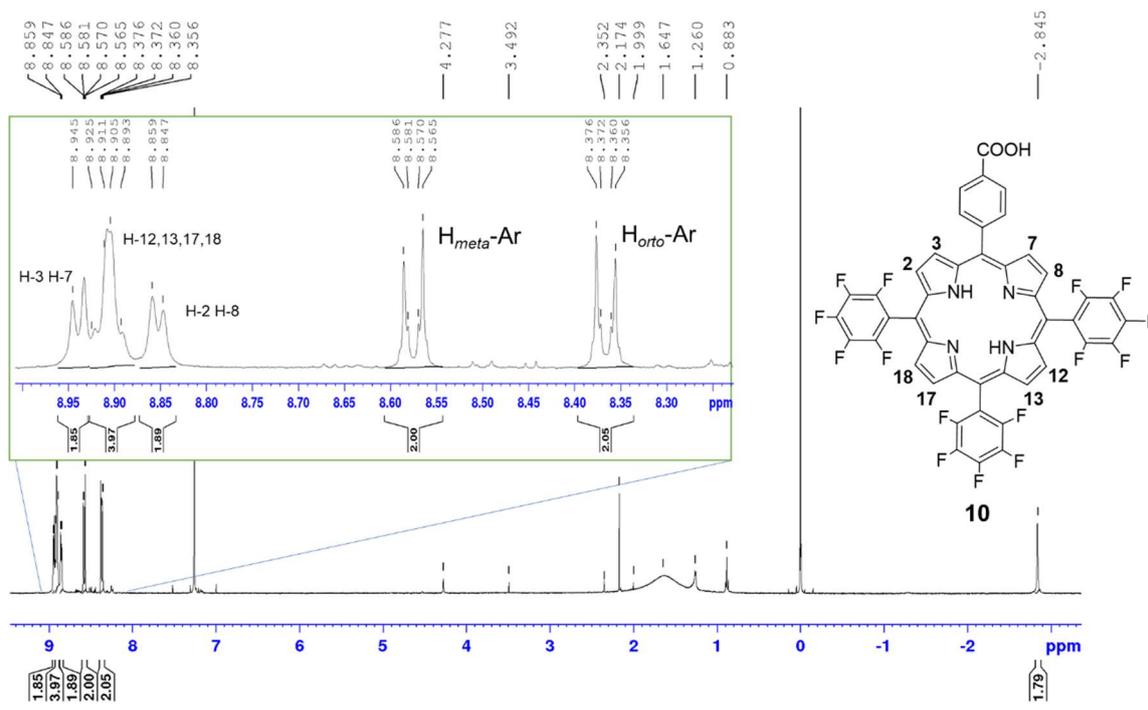


Figura 3.1 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da porfirina **10** em CDCl<sub>3</sub>, com ampliação na região aromática.

Começando a campo forte, o espectro revela que o sinal correspondente à ressonância dos prótons *NH* sofreu um desvio para menores valores de desvio químico, relativamente ao mesmo sinal na porfirina **1**, de  $-2,92 \delta/\text{ppm}$  para  $-2,84 \delta/\text{ppm}$ . Este desvio deve-se à diminuição da proteção dos prótons *NH* pela corrente eletrónica do macrociclo, devido à diminuição do número de grupos substituintes pentafluorofenilo.<sup>15</sup> Na região a valores de desvio químico entre  $8,3 \delta/\text{ppm}$  e  $8,6 \delta/\text{ppm}$  verificam-se dois dupletos correspondentes aos prótons *orto* e *meta* do grupo carboxifenilo, sendo que os sinais das ressonâncias dos prótons *meta* aparecem com maiores valores de desvio químico, devido ao efeito combinado de anisotropia e eletronegatividade que o grupo ácido carboxílico causa nestes prótons.<sup>16</sup>

### 3.3.2 Espectroscopia de RMN de $^{19}\text{F}$

O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  da porfirina **10** (em anexo), apresenta três conjuntos de sinais distintos entre  $-161$  e  $-136 \delta/\text{ppm}$ . Começando a valores de desvio químico mais negativos, observa-se um multipletto atribuído à ressonância dos 6 átomos de flúor na posição *meta* do grupo pentafluorofenilo. Entre  $-151,70$  e  $-151,41 \delta/\text{ppm}$  surgem 2 tripletos, atribuídos às ressonâncias dos 3 átomos de flúor na posição *para* e a  $-136,65 \delta/\text{ppm}$  e  $-136,52 \delta/\text{ppm}$  surgem dois duplo dupletos ( $J$  23,5;  $J$  8,1) atribuídos às ressonâncias dos 6 átomos de flúor na posição *orto* dos grupos pentafluorofenilo.

### 3.3.3 Cristalografia de raios-X

Foi possível obter cristais da porfirina **10**, através de uma cristalização lenta numa mistura de clorofórmio e hexano. Estes cristais demonstraram ter qualidade suficiente para análise por difração de raios-X de monocristal, tendo a estrutura cristalina confirmado a preparação da porfirina **10**, que cristalizou no sistema monoclinico e grupo espacial  $C2/c$  (tabela **3.1**).

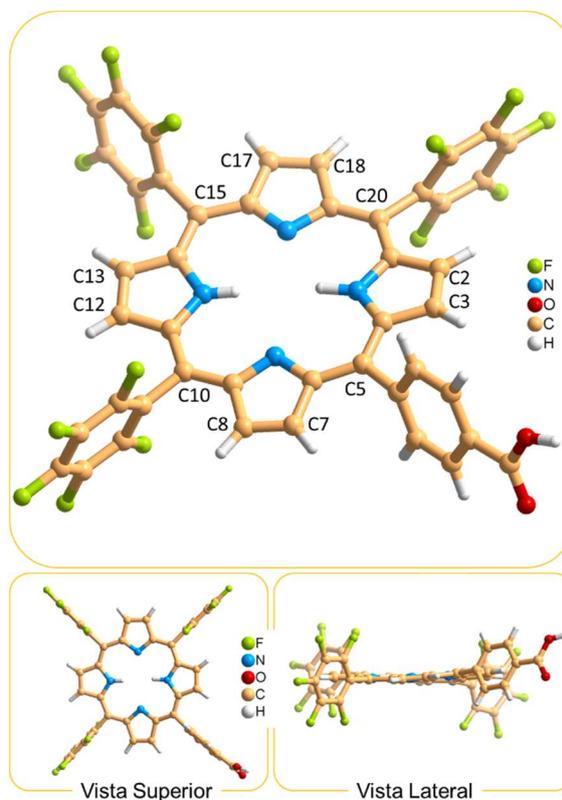
A unidade assimétrica mostra a presença de uma molécula da porfirina **10** e uma molécula e meia de hexano, como solvente de cristalização. Comparativamente com os dados cristalográficos para a porfirina **1**,<sup>17</sup> verifica-se que a porfirina **10** possui uma ligeira distorção de acordo com as distâncias dos carbonos *meso* ao plano N4 definido pelos quatro átomos de azoto centrais (figura **3.2**). O átomo de carbono na posição 20 é o que apresenta uma maior distância ao plano N4 ( $0,227 \text{ \AA}$ ), ao passo que a menor distância observada pertence ao carbono na posição 10 ( $0,042 \text{ \AA}$ ).

Relativamente aos carbonos nas posições  $\beta$ , verifica-se que o maior distanciamento ao plano N4 pertence aos carbonos 13 e 18 com distâncias de  $0,209 \text{ \AA}$  e  $0,174 \text{ \AA}$ ,

respetivamente. Os grupos substituintes arilo nas posições 5,10,15 e 20 apresentam ângulos diédricos de 72°, 79°, 79° e 80° respetivamente, relativamente ao plano médio definido pelos quatro átomos de azoto centrais.

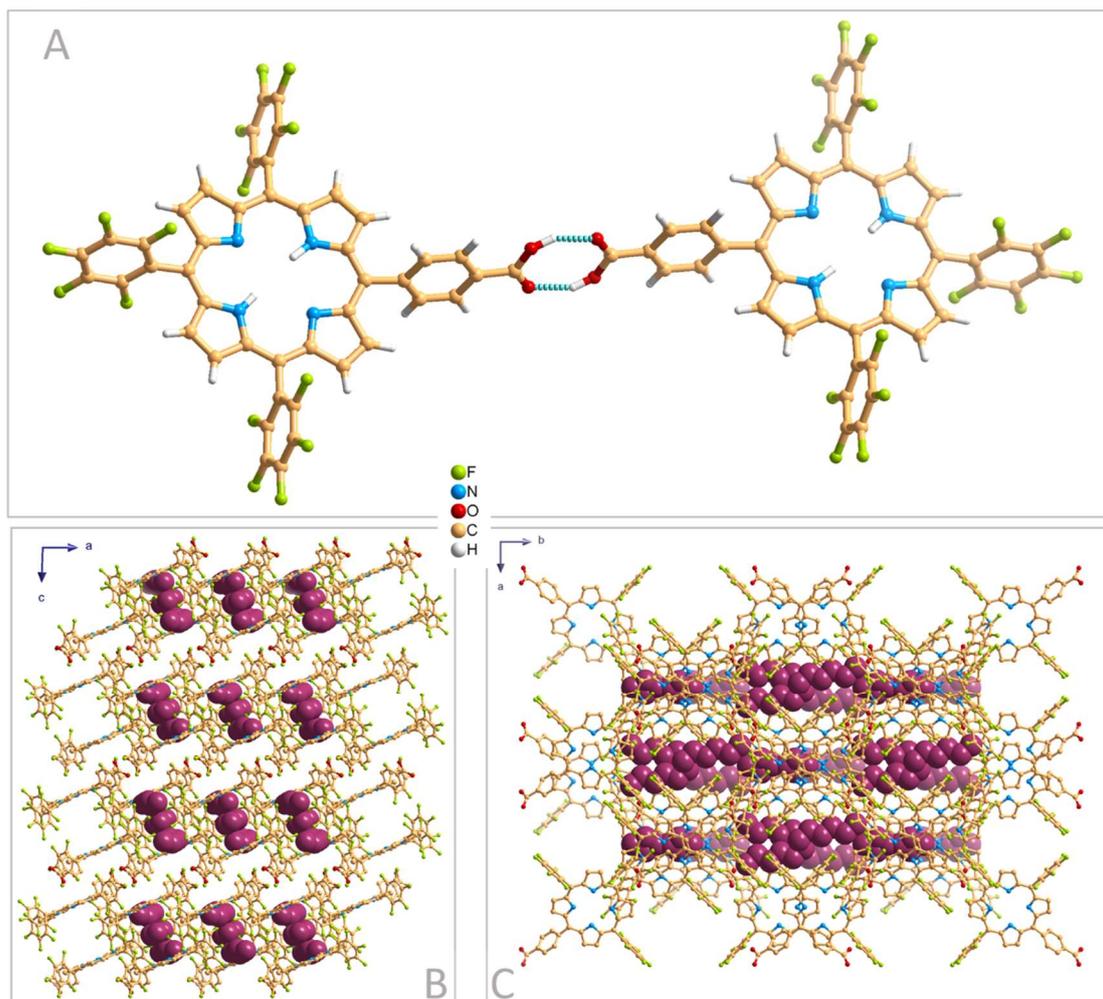
**Tabela 3.1** Dados cristalográficos e de refinamento para a porfirina **10**.

Porfirina <b>10</b>	
Fórmula Química	C <sub>54</sub> H <sub>36</sub> F <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub>	1057,87
Descrição do cristal	Prisma vermelho
Crystal size /mm	0,35 × 0,26 × 0,12
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c
a /Å	16,7872(9)
b /Å	24,9663(13)
c /Å	26,3075(13)
α /°	90
β /°	91,737(2)
γ /°	90
Volume /Å <sup>3</sup>	11020,8(10)
Z	8
ρ <sub>calculado</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1,275
F(000)	4312
μ /mm <sup>-1</sup>	0,113
Intervalo de θ /°	3,649 a 26,372
Intervalos de índices	-19 ≤ h ≤ 19 -29 ≤ k ≤ 29 -30 ≤ l ≤ 31
Reflexões recolhidas	71076
Reflexões independentes	9700 (R <sub>int</sub> = 0,0265)
Índices de R finais [F <sup>2</sup> >2s(F <sup>2</sup> )]	R <sub>1</sub> = 0,0626 wR <sub>2</sub> = 0,2499
Índices de R finais (F <sup>2</sup> )	R <sub>1</sub> = 0,0758 wR <sub>2</sub> = 0,2696
Δρ <sub>max</sub> e Δρ <sub>min</sub> /e.Å <sup>-3</sup>	0,462 e -0,437



**Figura 3.2** Estrutura da porfirina **10**, obtida por difração de raios-X de monocristal.

Adicionalmente, as moléculas de porfirina adjacentes interagem através de ligações de hidrogénio fortes O-H···O envolvendo os dois grupos carboxifenilo, levando à formação de espécies diméricas (figura **3.3A**). Além disso, os referidos dímeros estão envolvidos numa extensa rede de ligações de hidrogénio mais fracas, nomeadamente C-H···F (não representadas) levando a um empacotamento global com espaços (canais e bolsas) ocupadas pelas moléculas de hexano (figura **3.3B** e **3.3C**).



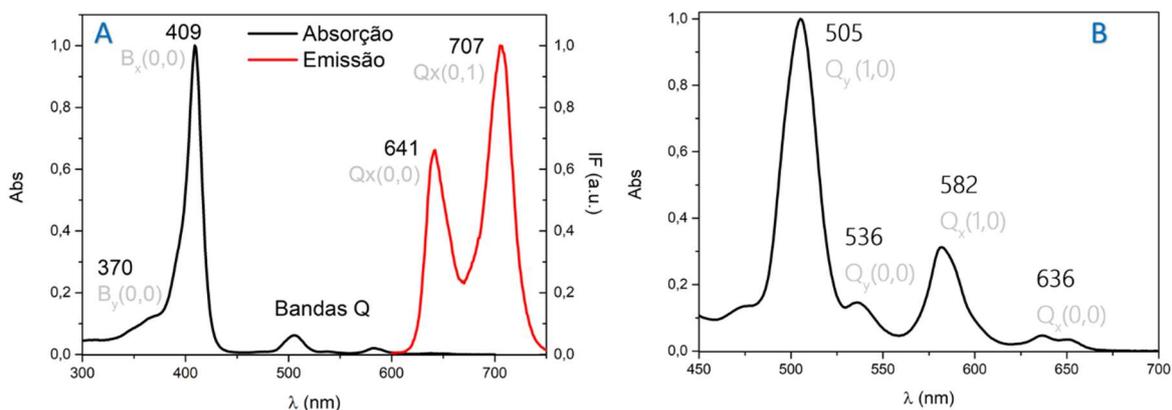
**Figura 3.3** Detalhes estruturais da porfirina **10**: **A** - dímero; **B** - empacotamento cristalino visualizado no plano ac; **C**) empacotamento cristalino visualizado no plano ab. Os átomos de carbono das moléculas de hexano estão representados a cor púrpura.

### 3.3.4 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência

A porfirina **10** apresenta um espectro de absorção eletrônica do tipo *etio* modificado, em que a intensidade das bandas III e I diminui significativamente (figura 3.4). O padrão espectral é praticamente semelhante ao da porfirina **1** com a banda  $B_x$  correspondente à transição para o segundo estado excitado ( $S_0 \rightarrow S_2$ ) a 409 nm com um ombro a 370 nm ( $B_y$ ) e as bandas Q correspondentes à transição fraca para o primeiro estado excitado ( $S_0 \rightarrow S_1$ ) com comprimentos de onda a 505, 536, 582 e 636 (largo), com absorvâncias decrescentes. Comparativamente com as absorvidades molares da porfirina **1**, observou-se um aumento dos valores da porfirina **10** para cada uma das bandas, em metanol. Por exemplo, o valor de absorvidade molar calculado para a banda B da porfirina **1** é de  $160.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , ao passo que na porfirina **10** é de  $761.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Verifica-se, no entanto, que este aumento dos valores de absorvidade molar

pode ser devido a efeitos de solvente (e à possível presença de espécies diméricas em solução),<sup>18</sup> já que o mesmo cálculo para a porfina **10** em clorofórmio, resulta num valor de 190.000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> de absorvidade molar para a banda B.

O espectro de emissão da porfina **10** em metanol ( $\phi_F = 0,051$ ), mostra duas bandas na região entre 600 e 750 nm correspondentes à transição S1 → S0 com uma banda a 641 nm correspondente a Q<sub>x</sub>(0,0) e a 707 nm correspondente a Q<sub>x</sub>(0,1) (figura 3.4A).



**Figura 3.4 A** - Espectro de absorção UV-Vis (linha a preto) e de fluorescência ( $\lambda_{exc} = 409$  nm, linha a vermelho) da porfina **10**. **B** - Ampliação da região das bandas Q do espectro de absorção UV-Vis da porfina **10**, em metanol.

### 3.4 Complexação da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfina (**10**) com diferentes iões de metal

A síntese dos complexos metálicos foi feita recorrendo ao aquecimento por irradiação de micro-ondas (tabela 3.2, entradas 1 a 4) segundo o protocolo de Rebelo *et al.*,<sup>19</sup> substituindo a dimetilformamida por acetonitrilo como solvente, desta forma evitando a substituição nucleofílica dos átomos de fluor na posição *para* dos anéis pentafluorofenilo, pela dimetilamina formada pela degradação térmica da dimetilformamida.<sup>20</sup> Adicionalmente, verificou-se que a agitação prévia ao aquecimento da mistura reacional com cloreto de ferro(II), favorece a complexação da porfina com este ião de metal sendo posteriormente oxidado a Fe(III) durante o aquecimento.<sup>19</sup> As reações envolveram a utilização de 10 equivalentes do sal de metal, à exceção da reação de complexação com Pt(II), onde se utilizaram 3 equivalentes do sal correspondente.

A eficiência da utilização da radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento neste tipo de complexações mostra-se evidente comparativamente com os métodos de aquecimento convencionais. Por exemplo, neste trabalho obteve-se a metaloporfina **10-Zn(II)** de forma quantitativa após 1 minuto a 120°C, através de aquecimento por irradiação de micro-ondas (entrada 3, tabela 3.2). Por outro lado, para a mesma reação

utilizando aquecimento convencional,<sup>6</sup> são necessárias 19 horas para a obtenção da mesma metaloporfirina.

**Tabela 3.2** Síntese das metaloporfirinas **10-M** através de aquecimento por irradiação de micro-ondas.

Entrada	Metaloporfirina	Sal de metal	Condições MW <sup>a)</sup>	Rendimento (%)
1	<b>10-Fe(III)</b>	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	30 min. <sup>b)</sup> , 120°C	61
2	<b>10-Cu(II)</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	10 min., 120°C	76
3	<b>10-Zn(II)</b>	Zn(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	1 min., 120°C	quantitativo
4	<b>10-Pt(II)</b>	PtCl <sub>2</sub>	20 min., 250°C	56

a) Entrada 1 a 3 - acetonitrilo como solvente; 4 - benzonitrilo como solvente.

b) com pré-agitação à temperatura ambiente, durante 1 hora.

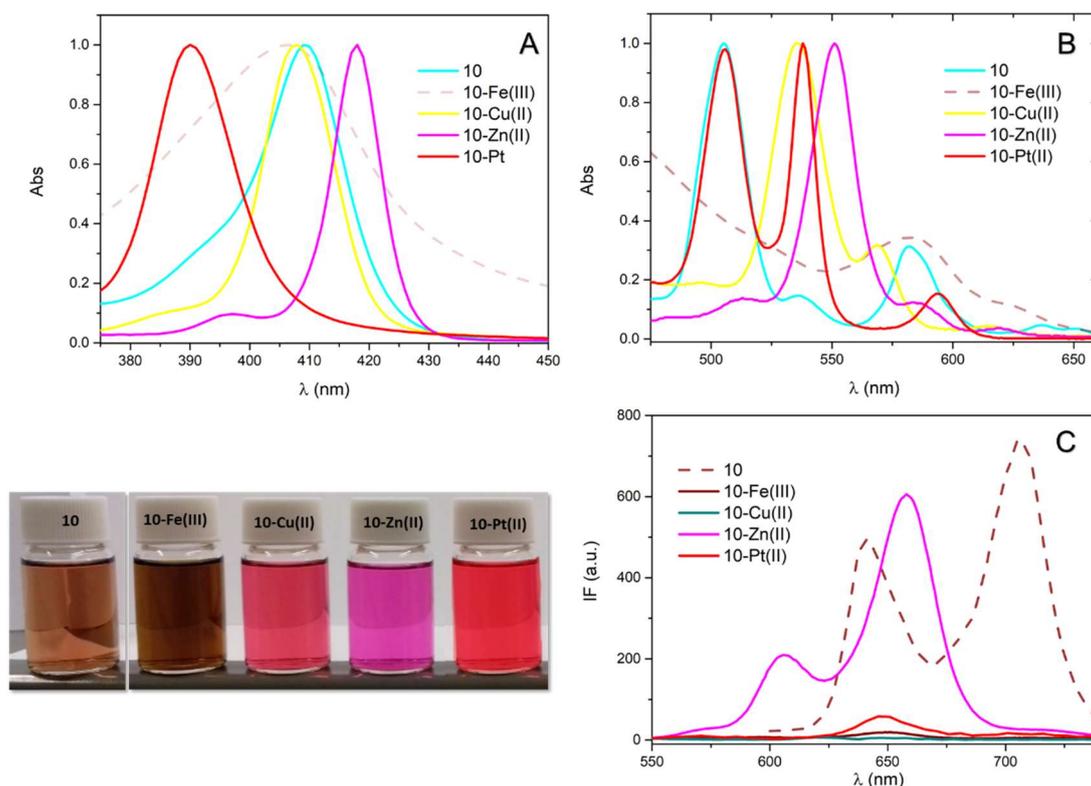
### 3.4.1 Caracterização estrutural

#### 3.4.1.1 Espectroscopia de UV-Vis e fluorescência

Os espectros de absorção eletrónica dos complexos **10-Fe(III)**, **10-Cu(II)**, **10-Zn(II)** e **10-Pt(II)** estão representados na figura **3.5A** com ampliação na região da banda B e na figura **3.5B** com ampliação na região das bandas Q (a tabela **A1**, página A4 em anexo, reúne os dados espectroscópicos das metaloporfirina **10-M** obtidos em metanol).

Na região entre 350 e 450 nm (figura **3.5A**) verifica-se que a inserção de Pt(II) na porfirina **10** causa um desvio hipsocrómico de 19 nm da banda B, ao passo que a inserção de Zn(II) causa um desvio batocrómico de 9 nm. O desvio batocrómico da metaloporfirina **10-Zn(II)** é típico de espectros de metaloporfirinas regulares ao passo que na metaloporfirina **10-Pt(II)** o desvio hipsocrómico da banda B é típico de metaloporfirinas irregulares do tipo *hipso*, devendo-se a interações entre as orbitais  $d_{\pi}$  do metal com a orbital  $e_g(\pi^*)$  da porfirina. Esta interação aumenta o intervalo energético entre as HOMOs e LUMOs da porfirina, o que leva a que as transições eletrónicas ocorram a comprimentos de onda menores.<sup>21</sup> O menor desvio de comprimentos de onda da banda B é observado para as porfirinas **10-Fe(III)** e **10-Cu(II)**, para as quais se observa um espectro de absorção eletrónica típico de metaloporfirinas irregulares do tipo *híper* e *hipso*, respectivamente.

Relativamente à região das bandas Q (figura **3.5B**), observa-se uma simplificação do número de bandas para todas as metaloporfirinas e uma diminuição do valor de absorvidades molares à exceção dos valores da metaloporfirina **10-Cu(II)** em que a banda Q(1,0) a 536 nm mantém o valor de absorvidade molar após metalação da porfirina **10**.



**Figura 3.5 A** - Espectros normalizados de absorção UV-Vis em metanol da porfirina **10** e metaloporfirinas **10-M**, com ampliação na região da banda B e **B** - das bandas Q. **C** - Espectros de emissão de fluorescência das metaloporfirinas **10-M** em metanol. [linhas a tracejado de modo a simplificar os espectros]

Nas presentes condições experimentais (metanol como solvente e 25°C), observaram-se duas bandas no espectro de emissão da metaloporfirina **10-Zn(II)** ( $\phi_F = 0,033$ ) em que a banda a 597 nm tem menos 3 vezes a intensidade da banda a 647 nm e uma fraca emissão de fluorescência para as metaloporfirinas **10-Fe(III)**, **10-Cu(II)** e **10-Pt(II)** segundo a ordem de intensidades **10-Pt(II)** > **10-Fe(III)** > **10-Cu(II)**. À temperatura ambiente, era expectável a fraca emissão das metaloporfirinas **10-Cu(II)** e **10-Fe(III)** ( $\phi_F = 0,010$  e  $\phi_F = 0,008$ , respectivamente) mas a da metaloporfirina **10-Pt(II)** não o era.<sup>22</sup> Tal como no espectro de emissão da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinato de platina(II), a metaloporfirina **10-Pt(II)** apresenta uma banda de emissão a 650 nm e outra de menor intensidade a 706 nm. No entanto, a redução de intensidade das bandas de emissão desta metaloporfirina poderá dever-se ao carácter polar do solvente em que a experiência foi efetuada (metanol), possibilitando fenómenos de *quenching* ao interagir com a porfirina no estado excitado.<sup>23</sup>

### 3.4.1.2 Espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das metaloporfirinas **10-Zn(II)** e **10-Pt(II)**, confirma-se a inserção do íão de metal na cavidade do macrociclo pela ausência dos sinais de ressonância dos prótons *NH* a desvios químicos negativos.

Na região de sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons aromáticos das metaloporfirinas **10-Zn(II)** e **10-Pt(II)**, observa-se um ligeiro desvio dos sinais para valores de desvio químico maiores (8,90  $\delta/\text{ppm}$  a 9,22  $\delta/\text{ppm}$ ) e para valores de desvio químico menores (8,82  $\delta/\text{ppm}$  a 8,90  $\delta/\text{ppm}$ ) respetivamente, relativamente ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da porfirimina **10**. Esta observação poderá ser interpretada de acordo com interações do íão de metal com o macrociclo, tendo em conta que a complexação com Zn(II) da porfirimina **10** induz um aumento do fluxo da corrente eletrónica do macrociclo, levando a uma desproteção dos prótons  $\beta$ -pirrólicos da metaloporfirimina **10-Zn(II)**<sup>24</sup> ao passo que na metaloporfirimina **10-Pt(II)**, o desvio para valores a campo forte poderá dever-se a transferências eletrónicas  $d_{\pi}$  (platina)- $\pi^*$  (porfirimina).<sup>25</sup>

### 3.4.2 Reação de complexação da 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirimina (**10**) com Pt(II)

A reação da porfirimina **10** com  $\text{PtCl}_2$  resultou na formação de outras espécies, sendo que a mistura reacional foi purificada por coluna com sílica gel. Desta purificação recolheram-se duas frações com diferentes valores de  $R_f$ , sendo a fração com menor valor de  $R_f$  a correspondente à metaloporfirimina **10-Pt(II)**.

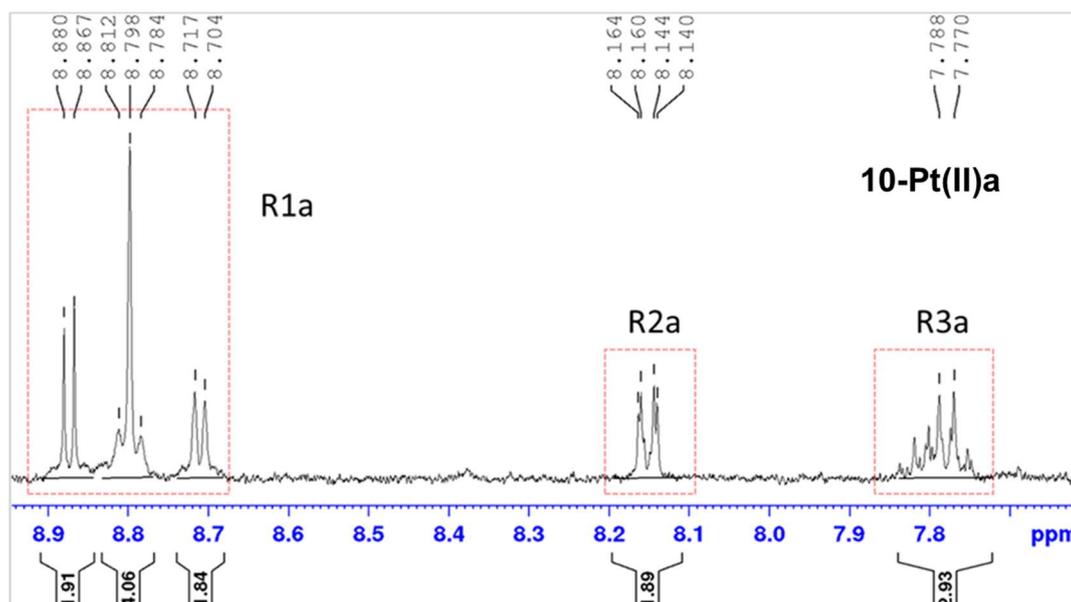


Figura 3.6 Espectro de  $^1\text{H}$  da fração **10-Pt(II)a** em  $\text{CDCl}_3$ , ampliado na região aromática.

A fração impura com maior valor de  $R_f$  foi posteriormente purificada por TLC preparativa usando clorofórmio como eluente tendo-se recolhido duas frações com valores de  $R_f$  distintos: a fração com maior  $R_f$  denominada **10-Pt(II)a** e a fração com menor  $R_f$  denominada **10-Pt(II)b** e estudaram-se por RMN de  $^1\text{H}$  (figura 3.6 e 3.7) e espectroscopia de UV-Vis.

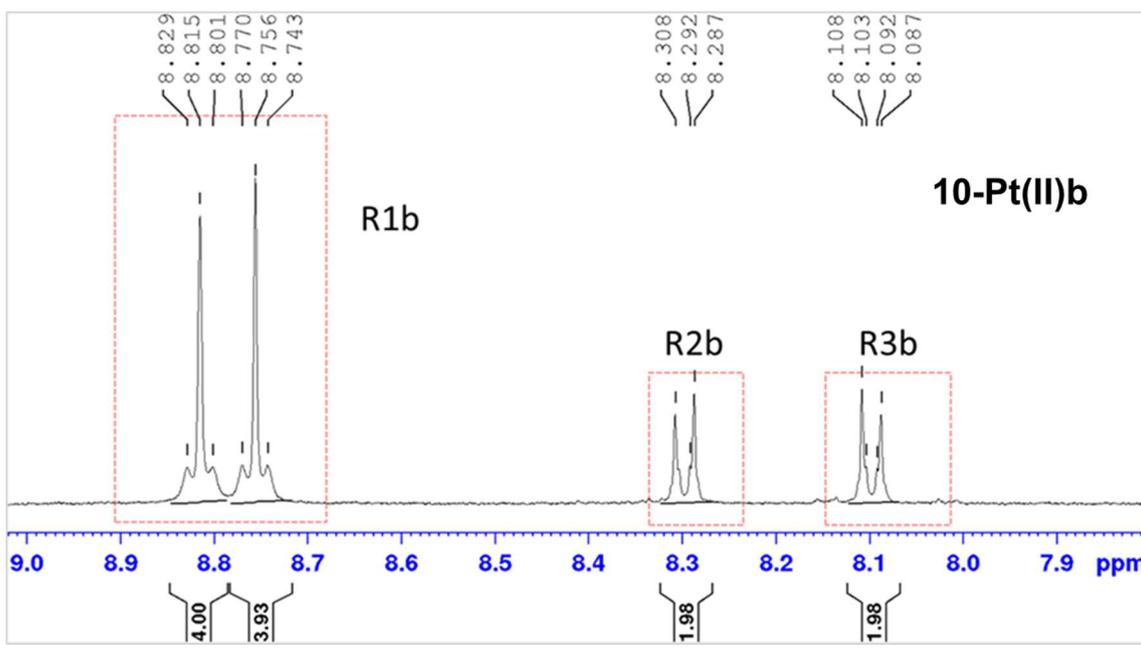


Figura 3.7 Espectro de  $^1\text{H}$  da fração **10-Pt(II)b** em  $\text{CDCl}_3$ , ampliado na região aromática.

Por análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das duas frações, verifica-se a ausência dos sinais  $\text{NH}$  e poder-se-á concluir que a estrutura da fração **10-Pt(II)a** apresenta uma maior assimetria, relativamente à estrutura da fração **10-Pt(II)b**, devido à multiplicidade dos sinais de ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos na região de 8,7 a 8,9  $\delta/\text{ppm}$  (**R1** nas figuras 3.6 e 3.7). Adicionalmente, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons arilo (**R2** e **R3** nas figuras 3.6 e 3.7) são distintos. Dada a menor polaridade da fração **10-Pt(II)a** e a integração dos sinais das regiões **R2a** e **R3a** (figura 3.6) corresponderem a 5 prótons, supõem-se que esta fração corresponde à metaloporfirina com o grupo fenilo como substituinte, resultante de uma possível descarboxilação térmica.

Os espectros de UV-Vis destas duas frações revelam o mesmo número de bandas a comprimentos de onda similares à metaloporfirina **10-Pt(II)**, no entanto, a intensidade de absorvância das bandas da fração **10-Pt(II)b** revelou ser superior à das bandas da metaloporfirina **10-Pt(II)** e da fração **10-Pt(II)a**, à mesma concentração em metanol.

### 3.5 Estudo da interação de porfirinas com iões de Cu(II) por RPE

Por forma a averiguar a formação de espécies diméricas em solução, decidiu-se estudar a interação da porfirina **10** em solução, na presença do ião de metal de Cu(II) tirando partido das suas propriedades paramagnéticas e possibilidade de ser monitorizado por ressonância paramagnética eletrónica (RPE). Numa primeira fase, foi possível obter-se o espectro de RPE da metaloporfirina **10-Cu(II)** em DMSO/tolueno que por comparação com espectros anteriormente descritos para complexos de Cu(II) com conjugados porfirina-ligando do tipo 3-hidroxi-4-piridinonas (3,4-HPO), revelou que o ião de Cu(II) está coordenado aos quatro azotos centrais do macrociclo.<sup>26</sup>

Na figura **3.8** está representado o espectro de RPE da metaloporfirina **10-Cu(II)**, sendo este típico de um sistema de um eletrão ( $S = \frac{1}{2}$ ) com linhas atribuídas à interação hiperfina do eletrão desemparelhado com o núcleo de cobre ( $I = \frac{3}{2}$ ) e com os quatro núcleos de azoto ( $I = 1$ ).

Numa segunda fase, registaram-se os espectros de RPE de soluções da porfirina **10** após adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (porfirina:cobre), de modo a estudar as propriedades de quelatação da porfirina, dado os dois locais de coordenação diferentes: um pelos quatro azotos do macrociclo (esfera de coordenação N4, a azul na figura **3.8**) e outro pelo ácido carboxílico periférico (esfera de coordenação O2, a vermelho na figura **3.8**).

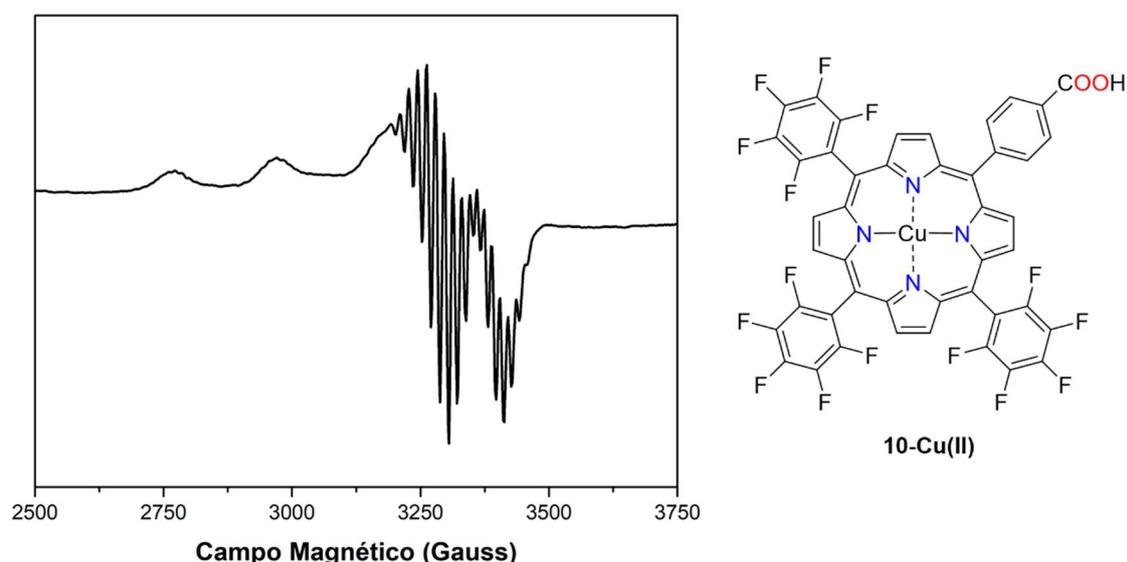
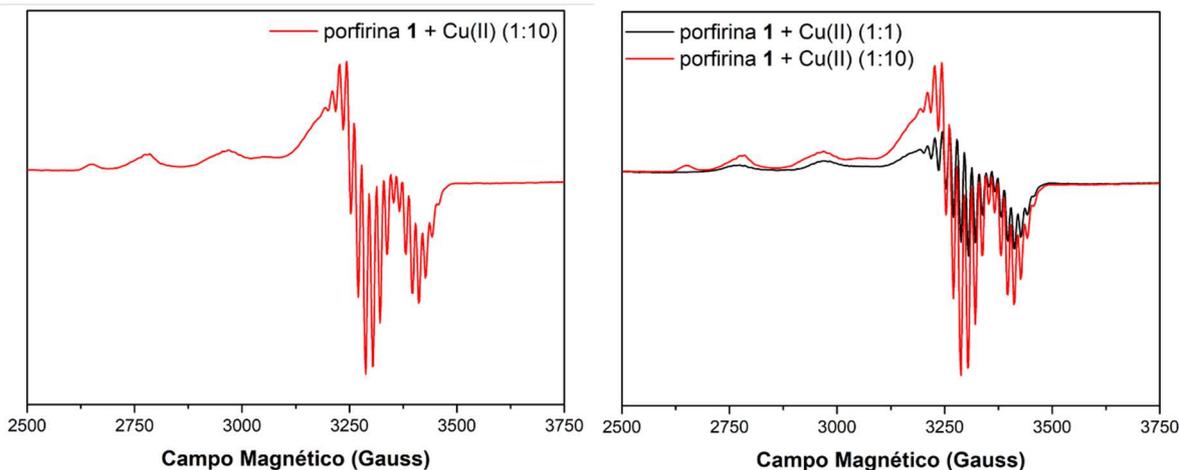


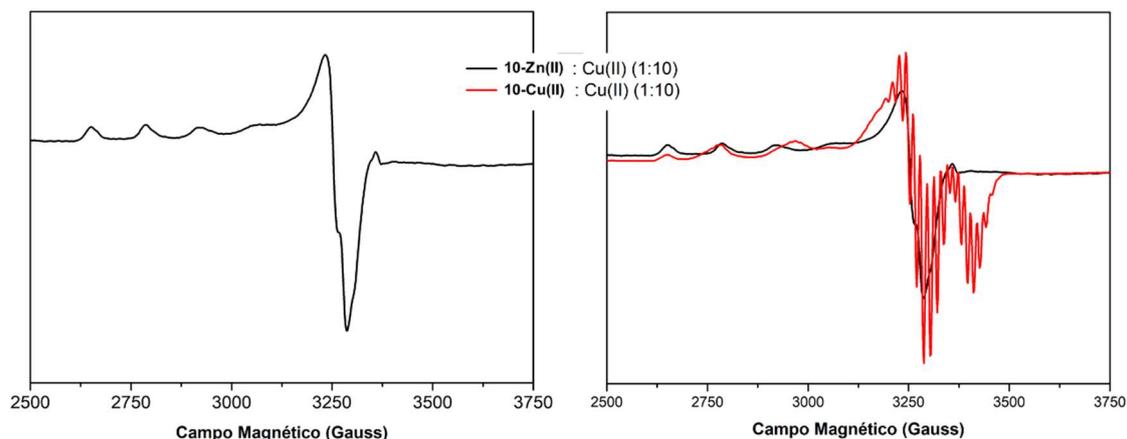
Figura 3.8 Espectro de RPE da metaloporfirina **10-Cu(II)** obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno.



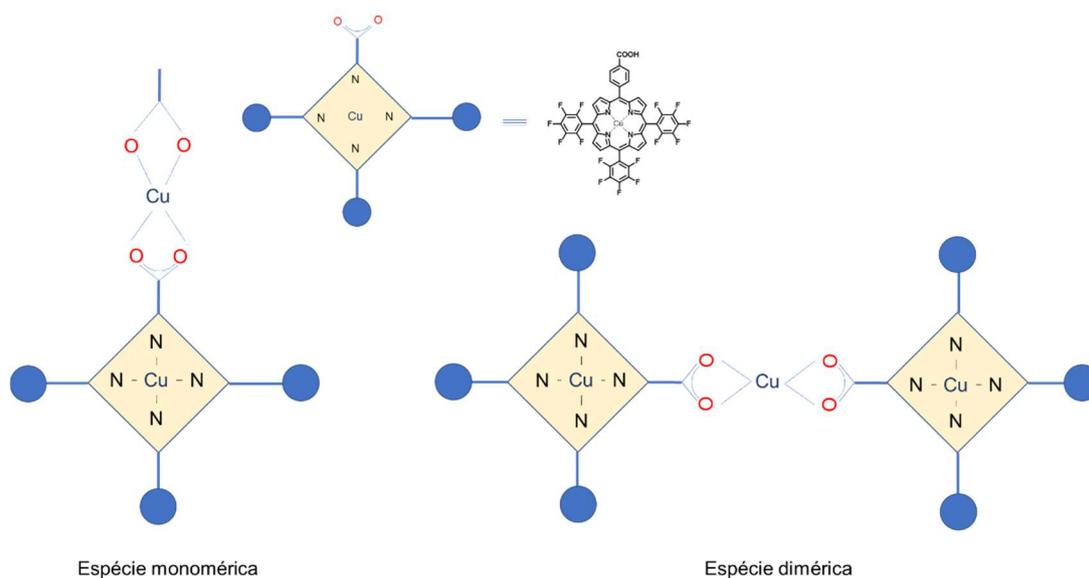
**Figura 3.9** Espectro de RPE da porfirina **1** obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno, após adição de um excesso de Cu(II) (esquerda) e sobreposição deste espectro (vermelho) com o espectro de RPE da porfirina **1** após adição de uma concentração equimolar de uma solução de Cu(II) (a preto, à direita).

Os espectros obtidos com as sucessivas adições de Cu(II) mostram não só os sinais correspondentes à coordenação do Cu(II) aos átomos de azoto do macrociclo, mas também o aparecimento de um novo sinal a campo baixo (2650 Gauss) após adição de Cu(II) numa razão molar de 1:10 (figura 3.9). O aparecimento deste novo sinal parece indicar a coordenação do ião de cobre(II) a outro local de coordenação da metaloporfirina **10-Cu(II)**, possivelmente ao ácido carboxílico periférico.

Tendo em conta a inactividade em RPE do ião Zn(II), devido à sua natureza diamagnética, decidiu-se obter um espectro da metaloporfirina **10-Zn(II)** após adição de uma solução de acetato de cobre(II), devendo desta forma confirmar a interação deste metal com o ácido carboxílico periférico, já que o local de coordenação N4 está bloqueado (figura 3.10). O espectro obtido para a metaloporfirina **10-Zn(II)** é claramente diferente do espectro da metaloporfirina **10-Cu(II)**, sendo muito semelhante a espectros de RPE de complexos de cobre(II) com ligandos bidentados do tipo *N*-alquil-3-hidroxi-4-piridinona.<sup>27</sup> O espectro é típico de um sistema com  $S = \frac{1}{2}$  e exhibe apenas linhas devidas à interação do eletrão desemparelhado com o núcleo de cobre ( $I = \frac{3}{2}$ ), tal como esperado para uma interação com a esfera de coordenação O<sub>2</sub> fornecida pelo ácido carboxílico da porfirina. Deste modo, parecem haver indícios que o ião de Cu(II) interage com o ácido carboxílico periférico da porfirina, podendo haver a formação de espécies monoméricas ou diméricas (figura 3.11)



**Figura 3.10** Espectro de RPE da metaloporfirina **10-Zn(II)** obtido numa matriz gelada de DMSO/tolueno, após adição de um excesso de Cu(II) (esquerda) e sobreposição deste espectro (preto) com o espectro de RPE da metaloporfirina **10-Cu(II)** após adição de um excesso de Cu(II) (direita).



**Figura 3.11** Representação esquemática das possíveis estruturas monoméricas e diméricas da porfirina **10** com Cu(II).

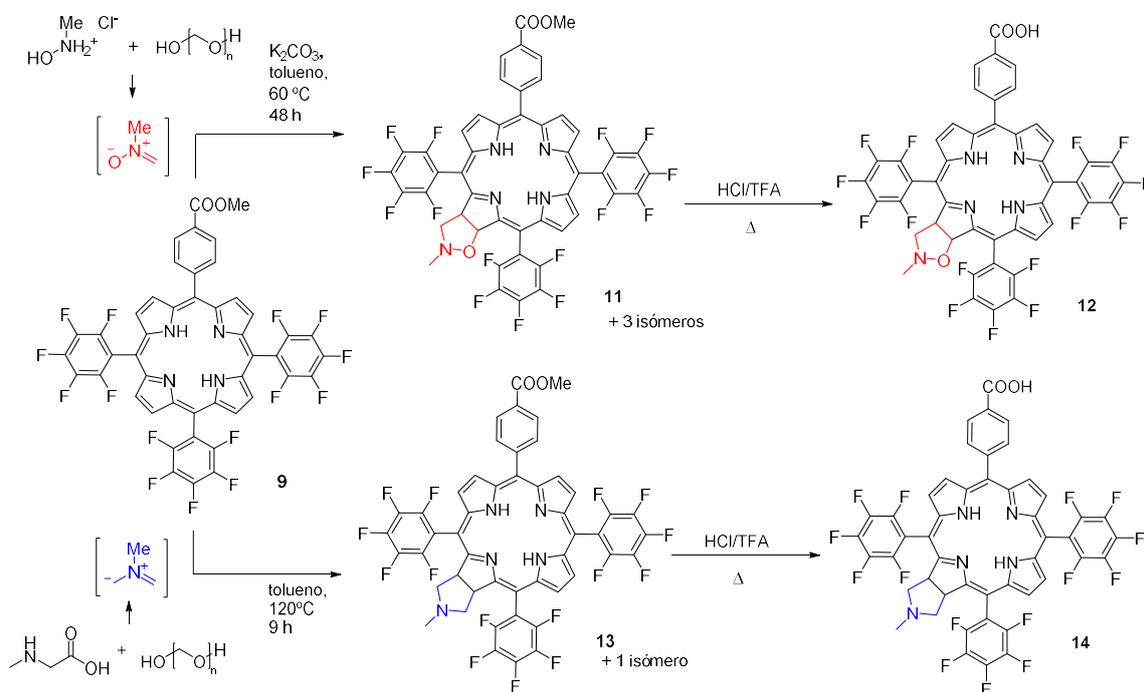
Os complexos **10-M** foram analisados por espectrometria de massa (MALDI-TOF), verificando-se que no espectro de **10-Cu(II)** observa-se em maior abundância o pico  $[M^+]$  correspondente ao monómero. No entanto, serão feitos mais estudos por MS-ESI, por forma a racionalizar a presença ou não de espécies diméricas.

### 3.6 Síntese de clorinas através de reações de 1,3-DC

Tal como referido anteriormente, a segunda fase do trabalho consistiu na reação de 1,3-DC utilizando a porfirina **9** como dipolarófilo e *N*-metilnitrona ou ileto de azometino como espécies 1,3-dipolares (esquema **3.2**, clorinas **11** e **13**, respetivamente), procedendo-se posteriormente à hidrólise do éster (esquema **3.2**, clorinas **12** e **14**, respetivamente).

#### 3.6.1 Uso de nitrona como espécie 1,3-dipolar

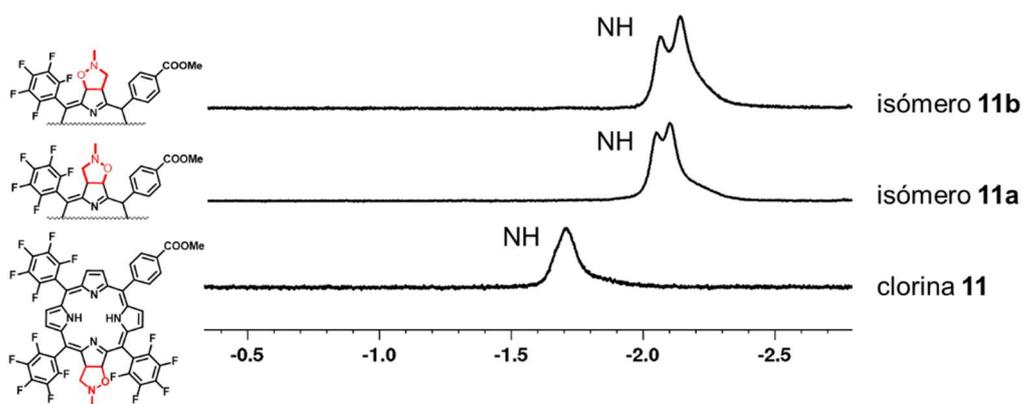
A síntese da clorina **11** consistiu no método já referido no **capítulo 2**, obtendo-se uma mistura de isómeros resultantes da adição da nitrona à ligação dupla do anel pirrólico vizinho dos 2 anéis pentafluorofenilo ou vizinho do anel fenilo *para*-substituído, podendo ainda assumir orientações distintas em relação a este último anel. No entanto, aquando da hidrólise do éster do grupo 4-(metoxicarbonil)fenilo da clorina **11**, verificou-se ter ocorrido retro-cicloadição com formação da porfirina **10** (porfirina com grupo carboxifenilo), diminuindo desta forma o rendimento da reação para a clorina **12** (esquema **3.2**, 34%).



**Esquema 3.2** Síntese de clorinas através de reações 1,3-DC de nitronas (**11**) e iletos de azometino (**13**) à porfirina **9**, com posterior hidrólise do éster em meio ácido (**12** e **14**).

### 3.6.1.1 Caracterização estrutural

Como já foi referido no **capítulo 2**, as clorinas fundidas a anéis isoxazolidínicos, obtidas a partir de *N*-alquilnitronas dão origem a espectros de RMN de  $^1\text{H}$  caracterizados por um singuleto entre -2,08 e -1,65  $\delta/\text{ppm}$  correspondente à ressonância dos dois prótons *NH*, dois multipletos entre 2,72 e 3,88  $\delta/\text{ppm}$  correspondentes à ressonância dos prótons H-3<sup>1</sup>*cis* e H-3<sup>1</sup>*trans*, um multipletos entre 5,20 e 5,70  $\delta/\text{ppm}$  correspondente ao próton H-3 e um multipletos entre 6,70 e 7,19  $\delta/\text{ppm}$  correspondente ao próton H-2. Assim sendo, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **11** é possível observar-se um singuleto largo a -1,71  $\delta/\text{ppm}$  correspondente aos dois prótons *NH*, um singuleto largo a 2,59  $\delta/\text{ppm}$  corresponde aos três prótons do grupo *N*-metilo do anel isoxazolidínico, dois multipletos entre 2,87 e 3,04  $\delta/\text{ppm}$  e 3,38 e 3,59  $\delta/\text{ppm}$  correspondentes aos prótons H-3<sup>1</sup>*cis* e H-3<sup>1</sup>*trans* e um singuleto a 4,10  $\delta/\text{ppm}$  correspondente aos três prótons do éster metílico. Uma observação indicativa da presença da clorina fundida ao anel isoxazolidínico é o distanciamento entre os sinais correspondentes ao H-2 e H-3 do macrociclo, já que o sinal correspondente a H-2 surge a campo mais fraco do que o sinal correspondente a H-3, devido à aproximação com o átomo de oxigénio eletronegativo do anel isoxazolidínico. Na região a desvios químicos típicos de prótons aromáticos, nota-se uma maior complexidade que dificultam a sua interpretação, muito devido à sobreposição de sinais. No entanto, dos dois isómeros da clorina **11** que foram possíveis isolar (figura **3.12**, isómero **11a** e **11b**), fazem-se as seguintes observações relativamente aos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ : os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons *NH* são muito semelhantes entre os dois isómeros, aparecendo mais protegidos do que os prótons *NH* da clorina **11**; tendo em conta o desdobramento do sinal dos *NH* dos isómeros **11a** e **11b**, refletindo assim uma maior assimetria na molécula, põe-se a hipótese de que os dois isómeros têm o anel isoxazolidínico em posição adjacente ao grupo 4-(metoxicarbonil)fenilo.

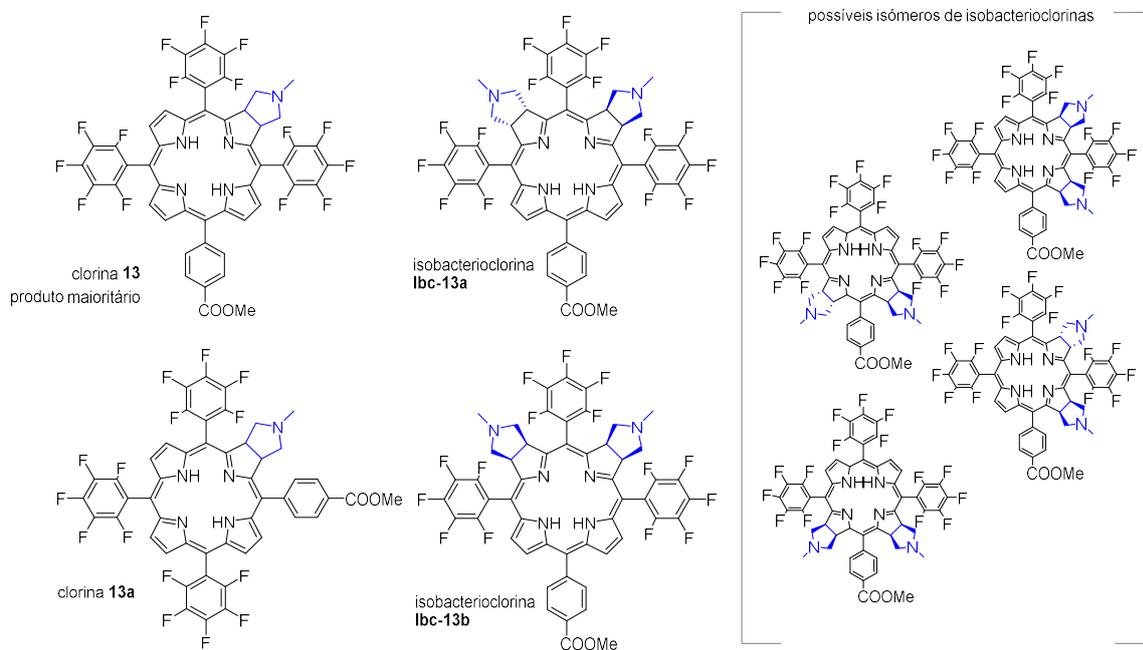


**Figura 3.12** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **11** e os isómeros **11a** e **11b**, ampliados na região de sinais de ressonância dos prótons *NH*.

Analisando o espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  da clorina **11**, observam-se três conjuntos de sinais para os átomos de flúor *meta* e *para*, mas para os átomos de flúor na posição *orto*, observam-se quatro tipos de conjuntos de sinais diferentes: um multiplete entre -139,87 e -139,37  $\delta/\text{ppm}$  correspondente a um átomo de flúor; um multiplete entre -137,41 e -136,48  $\delta/\text{ppm}$  correspondente a três átomos de flúor e dois dupletos a -135,50  $\delta/\text{ppm}$  e a -134,52  $\delta/\text{ppm}$ , cada um correspondente a um átomo de flúor.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **12**, obtida após hidrólise do éster da clorina **11**, demonstra uma maior assimetria. Na região do espectro a desvios químicos negativos, os sinais correspondentes às ressonâncias dos NH aparecem na forma de dois singuletos largos a -1,93 e -1,85  $\delta/\text{ppm}$ . Enquanto que nas regiões pertencentes às ressonâncias dos prótons do anel isoxazolidínico e prótons dos carbonos  $\text{sp}^3$ , os sinais permanecem praticamente inalterados, nota-se uma alteração dos sinais na região dos prótons H- $\beta$ . Nesta região denota-se que os sinais destes prótons aparecem a campo mais fraco, sendo representativo do ambiente químico mais eletronegativo, que desprotege os prótons  $\beta$ -pirrólicos adjacentes ao grupo carboxifenil.

### 3.6.2 Uso de ileto de azometino como espécie 1,3-dipolar



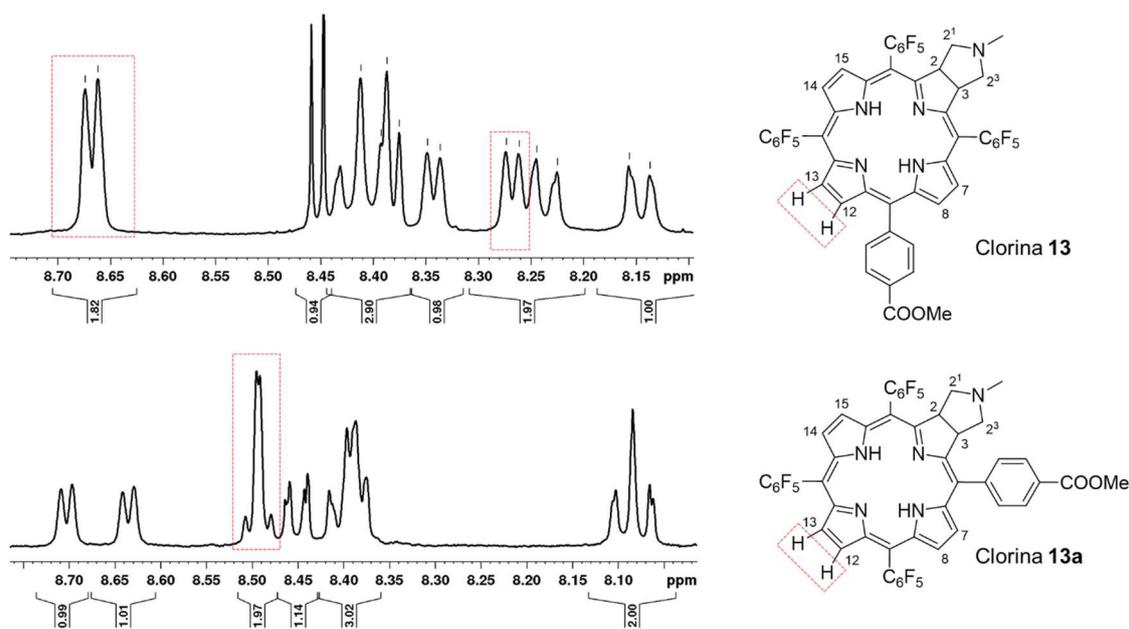
**Figura 3.13** Produtos obtidos da reação de 1,3-DC com a porfirina **9** como dipolarófilo e ileto de azometino como espécie 1,3-dipolar. Apenas foi possível isolar-se a isobacterioclorina **lbc-13a** em quantidades que permitissem posteriores estudos por RMN e UV-Vis. As restantes frações poderão ser isômeros representados na figura à direita (também poderão ser formados compostos do tipo bacterioclorina).

A síntese da clorina **13** (figura **3.13**) consistiu no método referido no **capítulo 2**, tendo sido isolada após purificação por coluna de cromatografia e em alguns ensaios por TLC preparativa. Para além da clorina **13**, resultante da adição do ileto de azometino à dupla ligação do anel pirrólico vizinho dos 2 anéis pentafluorofenilo, também se isolou o isómero **13a** (figura **3.13**), resultante da adição à dupla ligação vizinha ao anel fenilo *para*-substituído. Foi possível isolar-se também uma mistura de isobacterioclorinas **lbc-13a-d** (figura **3.13**) resultante da adição de uma segunda unidade de ileto de azometino à ligação dupla adjacente ao anel pirrolidínico da clorina **13**, seguindo a ordem de polaridades **13** < **13a** < **lbc-13a-d**.

### 3.6.2.1 Caracterização estrutural

Por análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **13**, verifica-se um desvio para campo fraco dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons NH, relativamente aos mesmos sinais no espectro da porfirina **9** (desvio de 1,27  $\delta/\text{ppm}$ ). Desta observação poder-se-á inferir que a fusão da porfirina **9** ao anel pirrolidínico e redução a clorina, causam uma desproteção dos prótons NH. As ressonâncias dos prótons H-pirrolidina aparecem na forma de multipletos entre 2,50  $\delta/\text{ppm}$  e 2,62  $\delta/\text{ppm}$  assim como as ressonâncias dos prótons H-2 e H-3 entre 5,18  $\delta/\text{ppm}$  e 5,25  $\delta/\text{ppm}$ .

A distinção entre a clorina **13** e o isómero **13a** foi conseguida com base na multiplicidade dos prótons  $\beta$ -pirrólicos H-12 e H-13 (figura **3.14**). Ao passo que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **13**, as ressonâncias dos prótons H-12 e H-13 aparecem como dois dupletos com desvios químicos muito distintos (com correlação confirmada pelo espectro de COSY), indiciando ambientes químicos diferentes, no espectro da clorina **13a** a ressonância dos mesmos prótons aparece na forma de dois dupletos com desvios químicos muito próximos (sistema AB), indiciando ambientes químicos similares. Adicionalmente, as ressonâncias dos prótons NH no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **13a**, aparecem na forma de dois singuletos a -2,02  $\delta/\text{ppm}$  e -1,94  $\delta/\text{ppm}$  e na forma de um singuleto largo a -1,57  $\delta/\text{ppm}$  no espectro da clorina **13**.



**Figura 3.14** Zona ampliada do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da região de sinais de ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos das clorinas **13** e **13a**, em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  da clorina **13** (figura **A4**, na página **A7**, em anexo) mostra três conjuntos de sinais diferentes nas regiões de desvios químicos para cada uma das ressonâncias dos átomos de flúor *meta*, *para* e *orto* do grupo pentafluorofenilo: três multipletos entre  $-162$  e  $-160$   $\delta/\text{ppm}$  correspondentes aos seis átomos de flúor *meta* e três tripletos entre  $-152$  e  $-151$   $\delta/\text{ppm}$  com  $J = 20,3$  Hz, correspondentes aos três átomos de flúor *para*. Na região de sinais correspondentes às ressonâncias dos átomos de flúor *orto* é possível verificar-se um duplo duplete de dupletos a  $-137,42$   $\delta/\text{ppm}$  correspondente a dois átomos de flúor ( $J = 30,9; 24,4$  e  $7,6$  Hz), um multipletto entre  $-137,17$  e  $-137,01$   $\delta/\text{ppm}$  correspondente a dois átomos de flúor, e a campo mais fraco, dois duplos dupletos a  $-135,49$  e  $-135,27$   $\delta/\text{ppm}$  ( $J = 24,0$  e  $7,2$  Hz) cada um integrando para um átomo de flúor. Estes dois sinais poderão ser atribuídos aos dois átomos de flúor *orto* dos grupos pentafluorofenilo das posições 5 e 20 mais próximas do anel pirrolidínico, já que o ambiente químico dos dois átomos é bastante diferente.

A confirmação da estrutura do tipo isobacterioclorina (**ibc-13a**) por RMN  $^1\text{H}$  foi feita observando os seguintes sinais: um singuleto a  $2,18$   $\delta/\text{ppm}$  correspondente à ressonância dos seis prótons dos dois grupos metilo dos anéis pirrolidina; dois multipletos entre  $2,19$  e  $2,34$   $\delta/\text{ppm}$  correspondentes aos quatro prótons H-2<sup>1</sup> e H-7<sup>3</sup> dos anéis pirrolidínicos e dois multipletos entre  $2,56$  e  $2,97$   $\delta/\text{ppm}$  correspondentes aos quatro prótons H-2<sup>3</sup> e H-7<sup>1</sup> também dos anéis pirrolidínicos; uma sobreposição de sinais entre  $4,21$   $\delta/\text{ppm}$  e  $4,70$   $\delta/\text{ppm}$  na forma de um multipletto que corresponde à

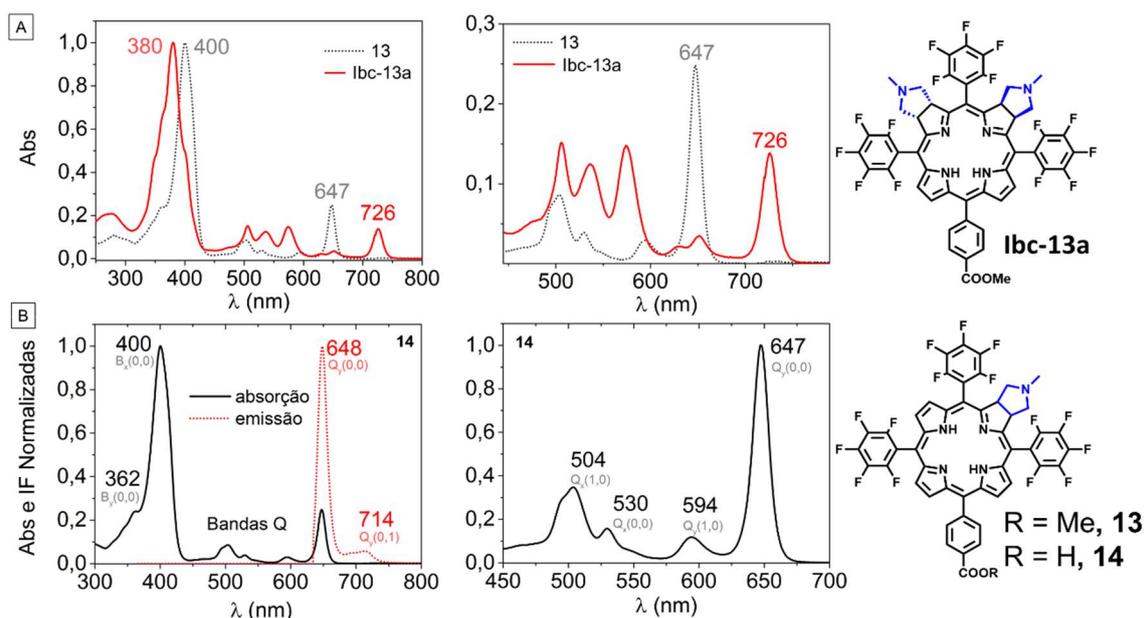
ressonância dos quatro prótons nas posições  $\beta$ -pirrólicas saturadas e aos prótons *NH* do macrociclo. O aparecimento dos sinais dos prótons nas posições  $\beta$ -pirrólicas saturadas a valores de desvio químicos menores é devido à diminuição do fluxo da corrente eletrônica, sendo o desvio dos sinais dos prótons *NH* para valores positivos, típico de aductos do tipo isobacterioclorina, devido à orientação dos prótons para fora do plano do macrociclo.<sup>28</sup>

O multipletto entre 4,21  $\delta$ /ppm e 4,70  $\delta$ /ppm poderá confirmar a estrutura da isobacterioclorina **13a** com os anéis pirrolidina com configuração *trans*, pois caso estivéssemos na presença do isômero de isobacterioclorina **13b**, poder-se-iam verificar dois multipletos relativos às ressonâncias dos prótons nas posições  $\beta$ -pirrólicas saturadas, fruto da maior assimetria da estrutura.

A diminuição do fluxo de corrente eletrônica nos compostos do tipo isobacterioclorina faz com que os sinais correspondentes aos prótons nas posições  $\beta$ -pirrólicas insaturadas apareçam mais protegidos, verificando-se no caso do espectro da isobacterioclorina **13a**, dois dupletos a 7,00  $\delta$ /ppm e 7,50  $\delta$ /ppm com  $J = 4,5$  Hz. Finalmente, a 7,87 e 8,24  $\delta$ /ppm observam-se dois dupletos correspondentes aos prótons *orto* e *meta* do grupo 4-(metoxicarbonil)fenilo, com  $J = 8,4$  Hz. Dado os sinais destes prótons permanecerem inalterados, pode-se inferir que a bis-adição acontece preferencialmente em anéis pirrólicos adjacentes e opostos ao grupo 4-(metoxicarbonil)fenilo.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **14**, obtida por hidrólise do éster da clorina **13**, observa-se que os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons *NH* aparecem agora como dois singuletos largos a -1,79 e -1,71  $\delta$ /ppm e que os sinais dos prótons  $\beta$ -pirrólicos para além de terem sofrido um desvio para valores de desvio químico mais positivos, aparecem agora mais distanciados entre si, inferindo-se alguma assimetria fruto da presença do grupo carboxifenilo. Os sinais das ressonâncias dos prótons *N-CH*<sub>3</sub>, H-2, H-3, H-2<sup>1</sup> e H-2<sup>3</sup> não sofreram alterações significativas, assim como os sinais atribuídos aos prótons *orto* e *meta* do anel carboxifenilo.

As estruturas das clorinas **13** e **14** foram também confirmadas por espectrometria de massa por ESI e apresentaram um pico de íão molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  com valores de  $m/z$  de 1000,17 e 986,16, respetivamente.



**Figura 3.15 A)** Espectros de absorção da clorina **13** (tracejado cinzento) e isobacterioclorina **13a** (vermelho cheio) em metanol. **B)** Espectros de absorção (preto, cheio) e emissão (vermelho, tracejado) da clorina **14**.

Na figura **3.15A**, estão representados os espectros de absorção eletrónica da clorina **13** (a tracejado) e da isobacterioclorina **13a** (a vermelho) em metanol. No espectro da clorina **13** verifica-se um aumento de intensidade da banda Q<sub>y</sub>(0,0) a 647 nm, confirmando-se assim a presença de um composto do tipo clorina.

Relativamente à banda B(0,0) verifica-se um desvio batocrómico, relativamente à mesma banda no espectro da porfirina **9**. Contrariamente ao observado na porfirina **9**, não foram observadas variações à lei de Beer-Lambert para o cálculo de absorptividades molares na gama de concentrações 10<sup>-5</sup> a 10<sup>-6</sup> mol·dm<sup>-3</sup>, podendo ser indicativo da menor agregação dos compostos do tipo clorina. Relativamente ao espectro de absorção eletrónica de **13a** (figura **3.15A**, linha vermelha a cheio), constata-se que é um espectro típico de derivados do tipo isobacterioclorina, à exceção da banda a 726 nm, que poderá ser devida a uma contaminação da amostra com um derivado do tipo bacterioclorina.

Na figura **3.15B** estão representados os espectros de absorção eletrónica e de emissão de fluorescência da clorina **14** em metanol. Da interpretação do espectro de absorção eletrónica da clorina **14**, conclui-se que a hidrólise do éster da clorina **13** não é traduzida por alterações nas propriedades de absorção.

O espectro de emissão da clorina **14** (a tracejado vermelho na figura **3.15B**) mostra duas bandas: uma intensa a 648 nm e outra de fraca intensidade a 714 nm atribuídas a

$Q_y(0,0)$  e  $Q_y(0,1)$ , respetivamente, sendo o valor de rendimento quântico calculado para a clorina **14** de  $\phi_F = 0,157$ .

### 3.6.3 Reações de complexação de clorinas com Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II)

As reações de complexação tiveram como base o método já descrito no capítulo anterior para as reações com a porfirina **10**, i.e., adição de 10 equivalentes do sal de metal, acetonitrilo como solvente e aquecimento por irradiação de micro-ondas até à temperatura de 120°C. A exceção a este método foi a reação de complexação da clorina **14** com Pt(II), em que se utilizaram 3 equivalentes do sal de platina(II), benzonitrilo como solvente e o aquecimento por irradiação de micro-ondas até à temperatura de 250°C (tabela 3.3).

**Tabela 3.3** Síntese das metaloclorinas **14-M** através de aquecimento por irradiação de micro-ondas.

Entrada	Metaloclorina	Sal de metal	Condições MW <sup>a)</sup>	Rendimento (%)
1	<b>14-Fe(III)</b>	FeCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	30 min. <sup>b)</sup> , 120°C	quantitativo
2	<b>14-Cu(II)</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	10 min., 120°C	50
3	<b>14-Zn(II)</b>	Zn(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	1 min., 120°C	74
4	<b>14-Pt(II)</b>	PtCl <sub>2</sub>	20 min., 250°C	- <sup>c)</sup>

a) Entrada 1 a 3 - acetonitrilo como solvente; 4 - benzonitrilo como solvente.

b) com pré-agitação à temperatura ambiente, durante 1 hora.

c) vários produtos.

#### 3.6.3.1 Caracterização estrutural

Por RMN de <sup>1</sup>H, confirmou-se a inserção do metal no caso de **14-Zn(II)**, pela ausência de sinais dos prótons *NH*, a desvios químicos negativos.

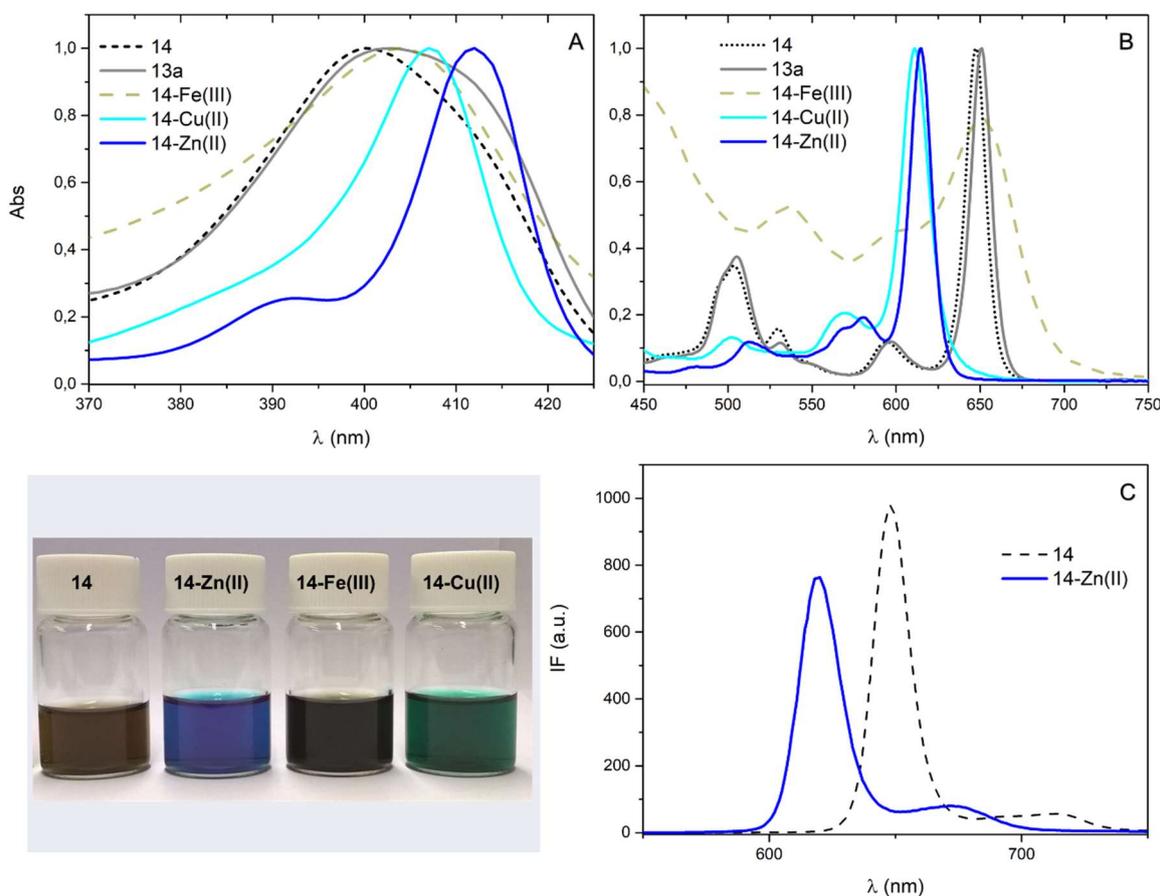
Os espectros de absorção eletrónica dos complexos **14-Fe(III)**, **14-Cu(II)**, **14-Zn(II)** e das clorinas sem metal **14** e **13a**, estão representados na figura 3.16A com ampliação na região da banda B e na figura 3.16B com ampliação na região das bandas Q (na tabela A2 em anexo, estão reunidos os dados espectroscópicos das metaloclorinas **14-M**, obtidos em metanol).

Todos os complexos de metal da clorina **14** demonstraram um aumento de intensidade na banda  $Q_y(0,0)$ , com alterações de intensidade verificadas nas restantes bandas Q. A representação do espectro da clorina **13a** na figura 3.16A e 3.16B serve para demonstrar que as diferenças estruturais, assim como a presença do grupo

carboxifenilo, parecem não influenciar as propriedades eletrónicas do macrociclo, comparativamente com o espectro da clorina **14**.

Contrariamente ao desvio hipsocrómico e batocrómico observado no espectro de absorção eletrónica das porfirinas **10-Cu(II)** e **10-Zn(II)** respetivamente, observa-se em ambos os espectros das clorinas **14-Cu(II)** e **14-Zn(II)** um desvio batocrómico da banda B, e um desvio hipsocrómico da banda Q<sub>y</sub>(0,0) para perto de 600 nm, comparativamente com o espectro da clorina **14**. No entanto, em ambas as metaloclorinas **14-Cu(II)** e **14-Zn(II)** verificou-se um aumento dos valores de absorvidade molar relativamente aos valores da clorina **14**, sendo mais notório no caso da metaloclorina **14-Zn(II)** [305.000 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> para a banda B e 50.000 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> para a banda Q<sub>y</sub>(0,0)].

Tal como esperado, as metaloclorinas **14-Fe(III)** e **14-Cu(II)** mostraram um espectro de emissão com intensidade fraca, ao passo que o espectro de emissão da metaloclorina **14-Zn(II)** apresenta o mesmo padrão da clorina **14** desviado 28 nm para menores comprimentos de onda (figura 3.16C).



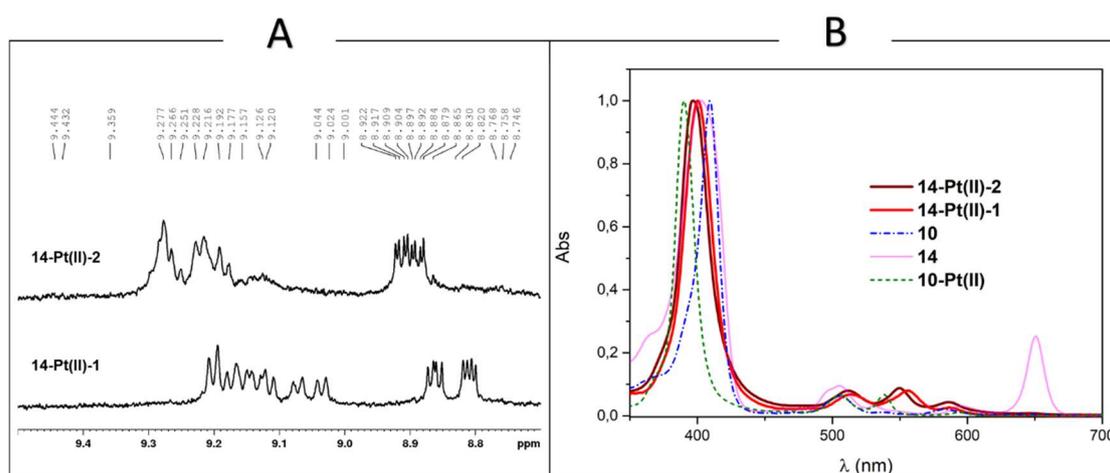
**Figura 3.16** A) Espectros normalizados de absorção UV-Vis em metanol da clorina **14** e metaloclorinas **14-M**, com ampliação na região da banda B e B) das bandas Q. C) Espectros de emissão de fluorescência da clorina **14** e metaloclorina **14-Zn(II)** em metanol. [linhas a tracejado de modo a simplificar os espectros]

Adicionalmente, a inserção de um ião metal à clorina **14** provou uma diminuição do valor do rendimento quântico segundo a ordem Zn(II)  $\ll$  Cu(II)  $<$  Fe(III) [ver tabela **A2**, página **A4**, em anexo].

### 3.6.3.2 Tentativa de síntese da metaloclorina **14-Pt(II)**

A tentativa de reação de complexação da clorina **14** com Pt(II) teve como base um método já descrito.<sup>29</sup> Este consiste na utilização de aquecimento por irradiação de micro-ondas até 250°C durante 20 minutos e o uso de benzonitrilo como solvente. Após análise por TLC verificou-se que a mistura reacional continha vários produtos, que foram posteriormente purificados por TLC preparativa, utilizando uma mistura de eluentes clorofórmio/metanol (85:5). Desta separação, isolaram-se duas frações maioritárias com  $R_f$  baixo, daqui adiante designadas de **14-Pt(II)-1** e **14-Pt(II)-2**, sendo a fração **14-Pt(II)-1** a mais polar ( $R_f$  menor) e a **14-Pt(II)-2** a menos polar ( $R_f$  maior). As duas frações foram posteriormente analisadas por RMN de  $^1\text{H}$  e espectroscopia de UV-Vis (figura **3.17**).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambas as frações em DMSO- $d_6$  indiciam estruturas na forma de complexos metálicos, devido à ausência de sinal dos prótons *NH* na região a desvios químicos negativos. Embora não se possa afirmar com total segurança a ausência dos sinais do anel pirrolidínico devido à presença de contaminantes, verifica-se com mais certeza a ausência dos sinais correspondentes aos prótons H-2 e H-3 das posições  $\beta$ -pirrólicas saturadas, podendo-se inferir desta forma que ocorreu oxidação a porfirina, durante a reação da clorina **14** com Pt(II).



**Figura 3.17** A) Zona ampliada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das frações **14-Pt(II)-2** e **14-Pt(II)-1** em DMSO- $d_6$ . B) Espectros de absorção eletrónica das duas frações obtidas, assim como da porfirina **10**, metaloporfirina **14-Pt(II)** e clorina **14**, em metanol.

Observa-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da fração **14-Pt(II)-2** (figura 3.17A), que os sinais na região entre 8,70 e 9,40  $\delta/\text{ppm}$  estão a campo mais fraco relativamente ao espectro da fração **14-Pt(II)-1**. Nesta região registam-se dois conjuntos de sinais entre 8,77 e 8,96  $\delta/\text{ppm}$  e entre 9,01 e 9,35  $\delta/\text{ppm}$

Da análise por espectroscopia de UV-Vis destas frações conclui-se que não são compostos do tipo clorina, devido à ausência da banda a  $\approx 650\text{ nm}$ . No entanto, o padrão espectral de ambas as frações parece corresponder a uma metaloporfirina (figura 3.17B).

### 3.6.4 Estudo da interação de clorinas com iões de Cu(II) por RPE

À semelhança dos estudos descritos na secção 3.5 anterior, para a porfirina **10**, procedeu-se ao estudo da interação da clorina **14** com iões de Cu(II), em solução. Verificou-se que a metaloclorina **14-Cu(II)** apresenta o mesmo perfil encontrado para a metaloporfirina **10-Cu(II)** em DMSO/tolueno a 100K. No entanto, a resolução do espectro é inferior, muito devido a problemas de solubilidade da metaloclorina nesta mistura de solventes (figura 3.19).

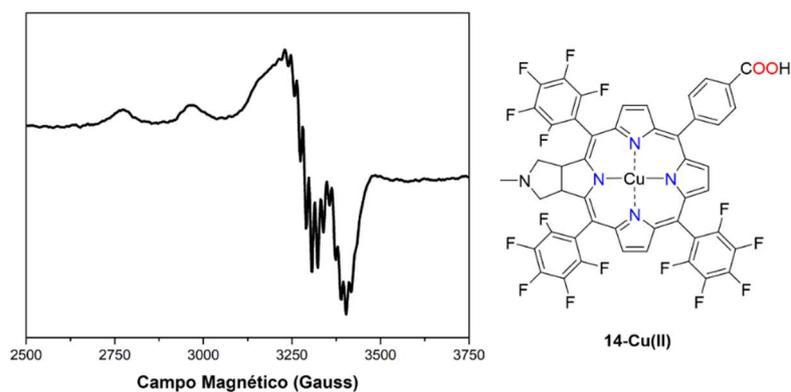


Figura 3.18 Espectro de RPE da metaloclorina **14-Cu(II)** em DMSO/tolueno a 100K.

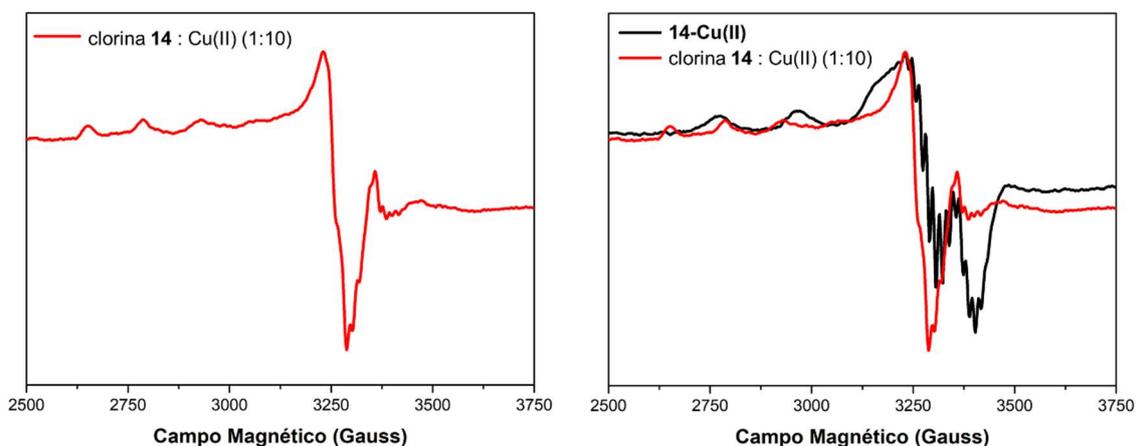
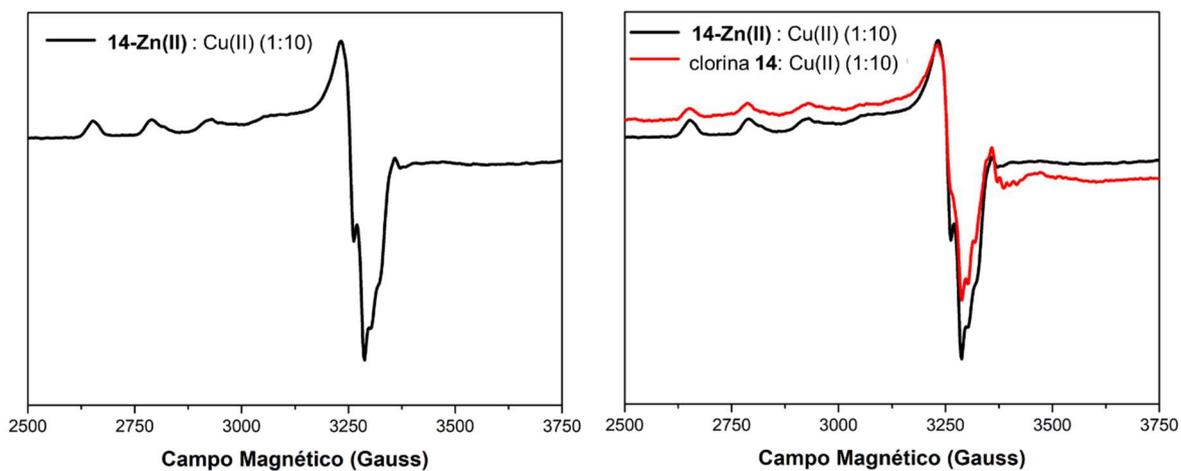


Figura 3.19 Espectro de RPE da metaloclorina **13-Cu(II)** (a preto) e da clorina **13** após adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a vermelho), obtido em DMSO/tolueno a 100K.

Procedeu-se também à titulação da clorina **14** com Cu(II), verificando-se que para a razão molar de 1:10 (clorina:metal), o espectro obtido apresenta ainda sobreposição de sinais referentes à coordenação do Cu(II) aos quatro azotos do macrociclo e ao ácido carboxílico, sendo que o sinal devido à interação do ião Cu(II) com os átomos de oxigénio do ácido carboxílico é notório (figura 3.19).

De modo a melhor compreender estas diferenças, novas experiências terão que ser realizadas em que se siga a titulação para razões molares clorina:metal mais baixas, visto que neste caso e para comparação com os estudos com a porfirina **10** (secção 3.5), apenas se obteve o espectro para a razão molar 1:10 (clorina:metal).

Os estudos de titulação da clorina **14-Zn(II)** com Cu(II) demonstraram ser muito semelhantes aos resultados obtidos com a titulação da porfirina **10-Zn(II)** com Cu(II) (figura 3.20). Após comparação dos resultados obtidos para a porfirina e para a clorina, parece haver a evidência que ambos os compostos se comportam do mesmo modo na presença de Cu(II). No entanto, de forma a apoiar estas observações, algumas experiências terão ainda que ser realizadas, assim como a simulação dos parâmetros de Hamiltonianos de Spin para ambos os casos, o que permitirá avaliar de um modo mais rigoroso a validade destes resultados.

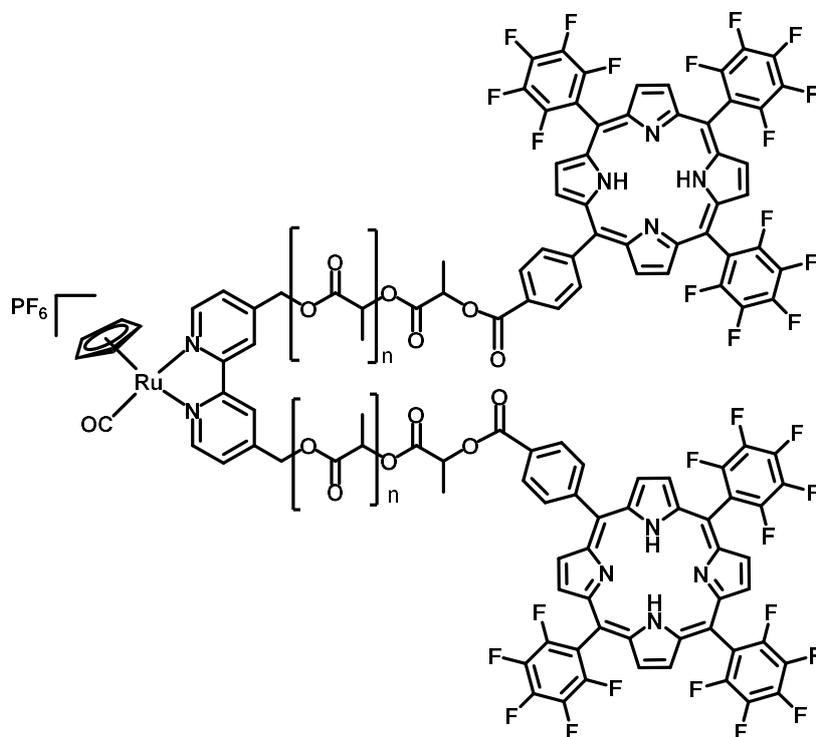


**Figura 3.20** Espectro de RPE da metaloclorina **14-Zn(II)** com adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a preto) e da clorina **14** após adição de Cu(II) até à razão molar de 1:10 (a vermelho), obtido em DMSO/tolueno a 100K.

### 3.6.5 Conjugação de porfirinas e clorinas a compostos organometálicos de Ru(II)

No âmbito da ação COST CM1302 (“Smart Inorganic Polymers”),<sup>30</sup> desenvolveu-se uma colaboração com a doutora Andreia Valente e a sua equipa da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Este grupo de investigação tem vindo a desenvolver com sucesso novos compostos de Ru(II) com baixo peso molecular, que demonstraram já um potencial notável para aplicação na terapia do cancro, muito devido às suas propriedades anti-metastásicas e baixa toxicidade. Adicionalmente, quando estes compostos organometálicos estão ligados a um macroligando polimérico, a internalização celular é melhorada significativamente.<sup>31</sup>

Deste modo, a equipa da doutora Andreia Valente conseguiu a conjugação da porfirina **10** e das clorinas **12** e **14** ao polímero de ruténio (figura **3.21**). Futuramente, estes novos conjugados serão objeto de estudos fotoquímicos e de toxicidade de forma a avaliar a sua potencial aplicação alternativa à quimioterapia do cancro, combinando as propriedades anti-metastásicas do fragmento organometálico de Ru(II), as propriedades geradoras de oxigénio singuleto do macrociclo porfirínico e o transporte seletivo proporcionado pelos ligandos poliméricos.



**Figura 3.21** Conjugado PS-Polímero-Ru(II), obtido pela colaboração entre a FCUL e FCUP, no âmbito da ação COST CM1302.

### 3.7 Referências bibliográficas

1. Iida, K.; Nango, M.; Okada, K.; Hikita, M.; Matsuura, M.; Kurihara, T.; Tajima, T.; Hattori, A.; Ishikawa, S.; Yamashita, K.; Tsuda, K.; Kurono, Y.; *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1995**, 68, 1959-1968.
2. Nango, M.; Iida, K.; Yamaguchi, M.; Yamashita, K.; Tsuda, K.; Mizusawa, A.; Miyake, T.; Masuda, A.; Yoshinaga, J.; *Langmuir*, **1996**, 12, 1981-1988.
3. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M.; *The Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 827-836.
4. Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gao, F.; Luttrull, D.; DeGraziano, J. M.; Ma, X. C.; Makings, L. R.; Lee, S. J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 3638-3649.
5. van der Made, A. W.; Hoppenbrouwer, E. J. H.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W.; *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1988**, 107, 15-16.
6. Milot, R. L.; Moore, G. F.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W.; Schmuttenmaer, C. A.; *The Journal of Physical Chemistry C*, **2013**, 117, 21662-21670.
7. Martini, L. A.; Moore, G. F.; Milot, R. L.; Cai, L. Z.; Sheehan, S. W.; Schmuttenmaer, C. A.; Brudvig, G. W.; Crabtree, R. H.; *The Journal of Physical Chemistry C*, **2013**, 117, 14526-14533.
8. Milot, R. L.; Schmuttenmaer, C. A.; *Accounts of Chemical Research*, **2015**, 48, 1423-1431.
9. Bronshtein, I.; Afri, M.; Weitman, H.; Frimer, A. A.; Smith, K. M.; Ehrenberg, B.; *Biophysical Journal*, **2004**, 87, 1155-1164.
10. Bronshtein, I.; Aulova, S.; Juzeniene, A.; Lanl, V.; Ma, L.-W.; Smith, K. M.; Malik, Z.; Moan, J.; Ehrenberg, B.; *Photochemistry and Photobiology*, **2006**, 82, 1319-1325.
11. Dror, S. B.; Bronshtein, I.; Garini, Y.; O'Neal, W. G.; Jacobi, P. A.; Ehrenberg, B.; *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2009**, 8, 354-361.
12. Choi, Y.; McCarthy, J. R.; Weissleder, R.; Tung, C. H.; *ChemMedChem*, **2006**, 1, 458-463.
13. Gaware, V. S.; Hakerud, M.; Juzeniene, A.; Hogset, A.; Berg, K.; Masson, M.; *Biomacromolecules*, **2017**, 18, 1108-1126.
14. Gonsalves, A. M. d. A. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 28, 635-640.

15. Foxon, S. P.; Lindsay Smith, J. R.; O'Brien, P.; Reginato, G.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, **2001**, 1145-1153.
16. Birnbaum, E. R.; Hodge, J. A.; Grinstaff, M. W.; Schaefer, W. P.; Henling, L.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E.; Gray, H. B.; *Inorganic Chemistry*, **1995**, 34, 3625-3632.
17. Gonsalves, A. M. d. A. R.; Melo, T. P., “*Espectroscopia de Ressonância Magnética e Nuclear*”, Imprensa da Univ. de Coimbra, **2007**, 49-50.
18. Ungnade, H. E.; Lamb, R. W.; *Journal of the American Chemical Society*, **1952**, 74, 3789-3794.
19. Rebelo, S. L. H.; Silva, A. M. N.; Medforth, C. J.; Freire, C.; *Molecules*, **2016**, 21, 482-494.
20. Juillard, J.; *Pure and Applied Chemistry*, **1977**, 49, 885-892.
21. Mink, L. M.; Neitzel, M. L.; Bellomy, L. M.; Falvo, R. E.; Boggess, R. K.; Trainum, B. T.; Yeaman, P.; *Polyhedron*, **1997**, 16, 2809-2817.
22. Eastwood, D.; Gouterman, M.; *Journal of Molecular Spectroscopy*, **1970**, 35, 359-375.
23. Lai, S.-W.; Hou, Y.-J.; Che, C.-M.; Pang, H.-L.; Wong, K.-Y.; Chang, C. K.; Zhu, N.; *Inorganic Chemistry*, **2004**, 43, 3724-3732.
24. Saucedo, L.; Mink, L. M.; *Journal of Chemical Education*, **2005**, 82, 790-790.
25. Milgrom, L. R.; *Polyhedron*, **1984**, 3, 879-882.
26. Silva, A. M. G.; Leite, A.; Gonzalez, P.; Domingues, M. R. M.; Gameiro, P.; de Castro, B.; Rangel, M.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7821-7828.
27. Rangel, M.; Leite, A.; Silva, A. M. N.; Moniz, T.; Nunes, A.; Amorim, M. J.; Queiros, C.; Cunha-Silva, L.; Gameiro, P.; Burgess, J.; *Dalton Transactions*, **2014**, 43, 9722-9731.
28. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 2306-2314.
29. Dean, M. L.; Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E.; Brückner, C.; *Dalton Transactions*, **2008**, 10, 1341-1345.
30. European Network on Smart Inorganic Polymers <http://www.sips-cost.org/home/index.html> (acedido a setembro de 2017).
31. Morais, T. S.; Valente, A.; Tomaz, A. I.; Marques, F.; Garcia, M. H.; *Future Medicinal Chemistry*, **2016**, 8, 527-544.



# **Capítulo 4 Redes Metal-Orgânicas (MOFs) baseadas em porfirinas**

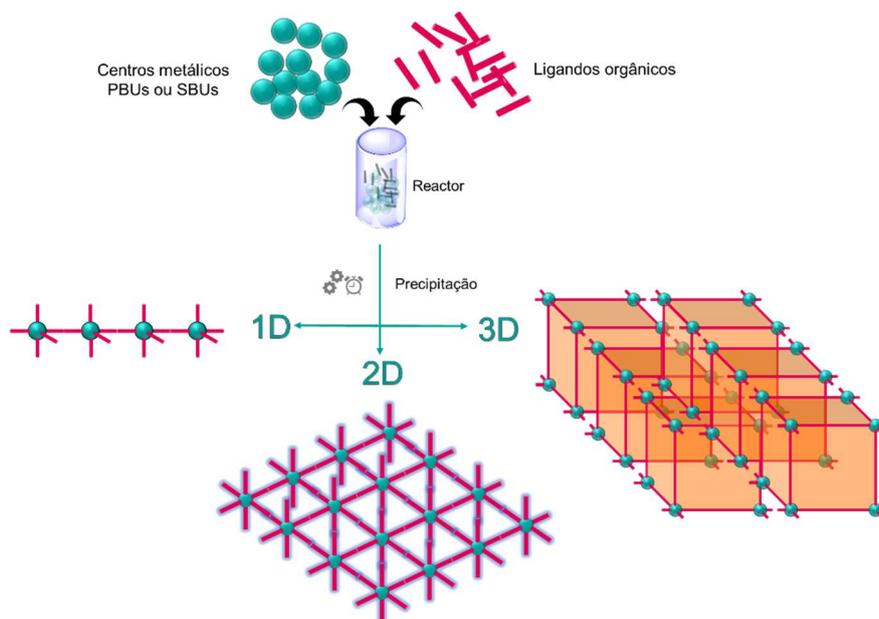
---



## 4.1 Introdução – Conceitos e definições

As redes metalo-orgânicas (MOFs, acrónimo do inglês *Metal-Organic Frameworks*) têm vindo a suscitar um crescente interesse, muito devido às suas topologias moleculares e flexibilidade de conceção,<sup>1</sup> assim como devido às suas potenciais aplicações no armazenamento de gases,<sup>2</sup> na separação de analitos<sup>3</sup> e na catálise.<sup>4, 5</sup>

Adotando a síntese reticular<sup>6</sup> como principal abordagem para a formação de MOFs, obtêm-se sólidos cristalinos constituídos por unidades inorgânicas e orgânicas (centros de metais e ligandos, respetivamente), unidas entre si. Os ligandos são geralmente moléculas orgânicas relativamente rígidas, contendo pelo menos dois grupos funcionais localizados em posições opostas ou *exo*, sendo capazes de coordenar os iões de metal de forma a promover a polimerização. Os centros de metal (também denominados PBUs, acrónimo do inglês *Primary Building Units*) são formados por um ião de metal ou por agregados de iões de metal (também denominados SBUs, acrónimo do inglês *Secondary Building Units*) possuindo posições disponíveis para coordenação com os ligandos (figura 4.1). As moléculas orgânicas, cuja função estrutural é interligar os centros de metal, devem satisfazer um conjunto de requisitos a fim de poderem dar origem a MOFs. Em primeiro lugar, devem conter mais do que um grupo funcional (de preferência em posições *exo* de modo a polimerizar) capaz de coordenar os centros de metal escolhidos.



**Figura 4.1** Representação esquemática de síntese de redes metalo-orgânicas (MOFs) partindo de centros metálicos e ligandos orgânicos. Após a adição destes dois componentes dissolvidos num solvente apropriado, dá-se a precipitação de um sólido cristalino, podendo-se formar estruturas uni-, bi- ou tridimensionais.

Os ligandos mais utilizados para este propósito são os ácidos carboxílicos, grupos hidroxilo, ácidos sulfônicos e fosfônicos e anéis aromáticos contendo heteroátomos (particularmente azoto). As moléculas orgânicas devem também, de preferência, ser razoavelmente rígidas, o que se traduz no uso frequente de ligandos com anéis aromáticos. Esta “rigidez estrutural” dos ligandos permite reduzir a ocorrência de isomerismo supramolecular assim como promover a formação de redes robustas e estáveis.

Uma seleção ponderada dos iões de metal é fundamental na preparação dos MOFs, não só porque determina muitas das propriedades finais destes (tais como magnetismo e fotoluminescência), mas também porque vai ditar a dimensionalidade (1D-3D) do MOF. Das mais de duas décadas de investigação, resultou a utilização de um grande número de metais da tabela periódica para a construção de MOFs. Os metais de transição (MT), geralmente da primeira série, assim como os lantanóides (Ln) são os mais utilizados. Do ponto de vista estrutural, os centros de metal baseados em MT e Ln apresentam conectividades distintas: enquanto que os primeiros assumem tipicamente números de coordenação entre 2 e 6, os segundos exibem geometrias de coordenação que acomodam até 12 átomos, sendo bastante raros os números de coordenação inferiores a 6. As geometrias de coordenação dos MT são geralmente rígidas devido à reduzida variabilidade dos comprimentos e ângulos de ligação, o que contrasta com a maior flexibilidade observada com os iões Ln. Topologicamente, os MOFs baseados em MT e Ln são bastante diferentes, observando-se redes mais complexas no caso dos MOFs de Ln. Enquanto que se observa uma grande variabilidade de raios iónicos e estados de oxidação dos iões de MT, os iões Ln apresentam geralmente o estado de oxidação formal +3, e uma reduzida variabilidade de raios iónicos. Adicionalmente, os Ln coordenam-se preferencialmente a átomos dadores eletronegativos (tal como o oxigénio) enquanto que com MT o uso de ligandos azotados é mais frequente.<sup>7, 8</sup>

#### 4.1.1 Redes Metalo-Orgânicas Luminescentes (LMOFs)

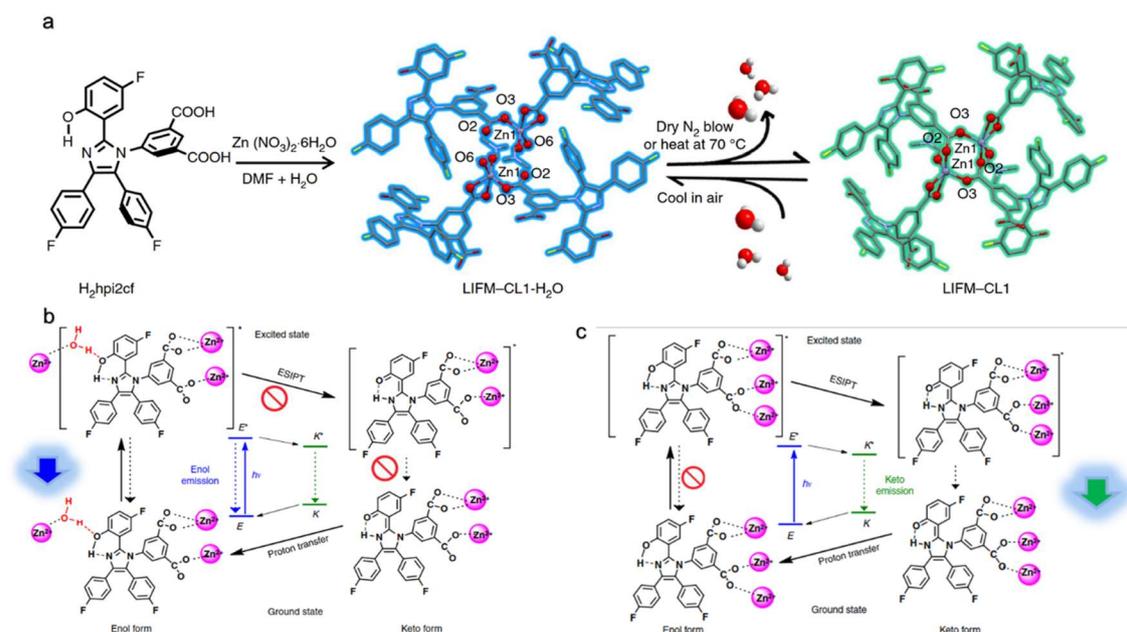
Os métodos colorimétricos são um dos métodos de deteção de analitos mais atrativos, simplesmente por serem métodos, geralmente, com monitorização visual. Para os LMOFs, qualquer alteração nas características espectroscópicas pode, em princípio, ser utilizada como um sinal de deteção, sendo a variação de intensidade de fluorescência a alteração mais comumente observada.<sup>9</sup>

Adicionalmente às aplicações já referidas dos MOFs, a aplicação deste tipo de materiais como sensores químicos é bastante promissora já que estes podem apresentar diferentes graus de aumento ou atenuação (*quenching*) de fluorescência em

resposta a interações com os analitos alojados nos poros do MOF. Neste caso, utiliza-se o acrónimo LMOF para este tipo de material (do inglês *Luminescent Metal-Organic Frameworks*), havendo já extensos artigos de revisão de LMOFs para aplicações na deteção de analitos.<sup>10-13</sup> Os ligandos orgânicos são muitas vezes constituídos por anéis aromáticos ou por estruturas com conjugação de eletrões  $\pi$ , podendo ser excitados, dando origem a emissão ótica, ou fotoluminescência, após irradiação. Adicionalmente, os centros de metal podem também contribuir para a fotoluminescência. A origem da fotoluminescência pode advir dos ligandos orgânicos, dos centros metálicos, dos agregados metálicos ou até mesmo das moléculas de analito adsorvidas nos poros dos LMOFs. No caso dos ligandos orgânicos (com estrutura aromática, ou com conjugação de eletrões  $\pi$ ), classifica-se a luminescência como de transferência de carga ligando-ligando (*“linker-based luminescence of ligand-to-ligand charge transfer”* com acrónimo do inglês, LLCT). Dado estes fluoróforos orgânicos estarem imobilizados num arranjo ordenado, e aproximados uns dos outros, a natureza da sua comunicação intermolecular é alterada resultando em foto-emissões diferentes das da sua forma livre.

No entanto, a fotoluminescência pode dever-se também a fenómenos de mudanças estruturais nos próprios ligandos. Recentemente, Chen *et al.*<sup>14</sup> demonstraram a possibilidade de um MOF de Zn(II) poder detetar água em quantidades muito reduzidas (<0,05% v/v) de modo reversível e rápido (em menos de 2 segundos), através de uma transferência intramolecular de um protão a partir do estado excitado do ligando (ESIPT, acrónimo do inglês *“Excited-State Intramolecular Proton Transfer”*). Este fenómeno de ESIPT é um processo fotoquímico que produz um tautómero do tipo ceto-enólico com uma estrutura eletrónica diferente da do estado excitado. Desta forma, os cromóforos com fenómenos de ESIPT exibem uma emissão dupla, do estado excitado na forma cetónica para o tautómero após transferência de protão, ou do estado excitado na forma enólica para o tautómero após transferência de protão.<sup>15</sup>

Como demonstrado na figura 4.2, as pontes de hidrogénio entre a água e o grupo OH na forma hidratada LIFM-CL1·H<sub>2</sub>O impedem a transferência de um protão do ligando no estado excitado para o átomo de azoto do grupo imidazol, permanecendo desta forma na forma enólica e emitindo luz azul. Por outro lado, a forma desidratada (LIFM-CL1) não interfere no processo de ESIPT, ficando o ligando na forma cetónica e desta forma emitindo luz da cor ciano.



**Figura 4.2 A** – Síntese do MOF LIFM-CL1 na forma hidratada (emissão azul) e na forma desidratada (emissão ciano). **B** – Mecanismo de emissão do LIFM-CL1-H<sub>2</sub>O e do **C** - LIFM-CL1. Na estrutura hidratada, a tautomerização entre as formas ceto-enólicas no estado excitado está bloqueado por coordenação com H<sub>2</sub>O, ao passo que na estrutura desidratada (**C**), o processo de ESIPPT é ativado. Adaptado da ref. 14

Os fenómenos de *quenching* ou de aumento de luminescência estão dependentes da natureza eletrónica da molécula a ser detetada. Estes fenómenos podem ser devido a transferências eletrónicas ou de energia entre o analito e o LMOF, ou devido a uma combinação destes dois. Os compostos nitroaromáticos, por exemplo, são tipicamente *quenchers* fortes de luminescência, devido à sua elevada afinidade eletrónica.

Por outro lado, espécies ricas em eletrões, como o benzeno e derivados com substituintes dadores de eletrões, podem aumentar a intensidade de fluorescência do material, possivelmente devido à sua capacidade de doar um eletrão do estado excitado para a LUMO ou banda de condução do MOF. No entanto, o que se tem vindo a verificar é que, a monitorização da evolução de uma nova banda de emissão é mais sensível do que a monitorização das variações de intensidade de fluorescência da mesma banda, podendo-se traduzir também em menores limites de deteção.

#### 4.1.2 Os macrociclos porfirínicos e MOFs – Uma revisão

A utilização de porfirinas como unidades de construção de matrizes supramoleculares, principalmente para aplicação em sistemas fotossintéticos, tem-se demonstrado frutífera.<sup>16-18</sup> Grande parte do sucesso deve-se à possibilidade de formar ligações de pontes de hidrogénio quando a porfirina possui múltiplos grupos doadores e aceitadores capazes disso.<sup>17</sup> Por exemplo, quando estes grupos estão na posição 5 e 10 do macrociclo, obtêm-se estruturas angulares,<sup>19</sup> ao passo que se estiverem nas posições 5 e 15, obtêm-se estruturas lineares<sup>20</sup> (ver figura 1.8 do capítulo 1, como exemplo).

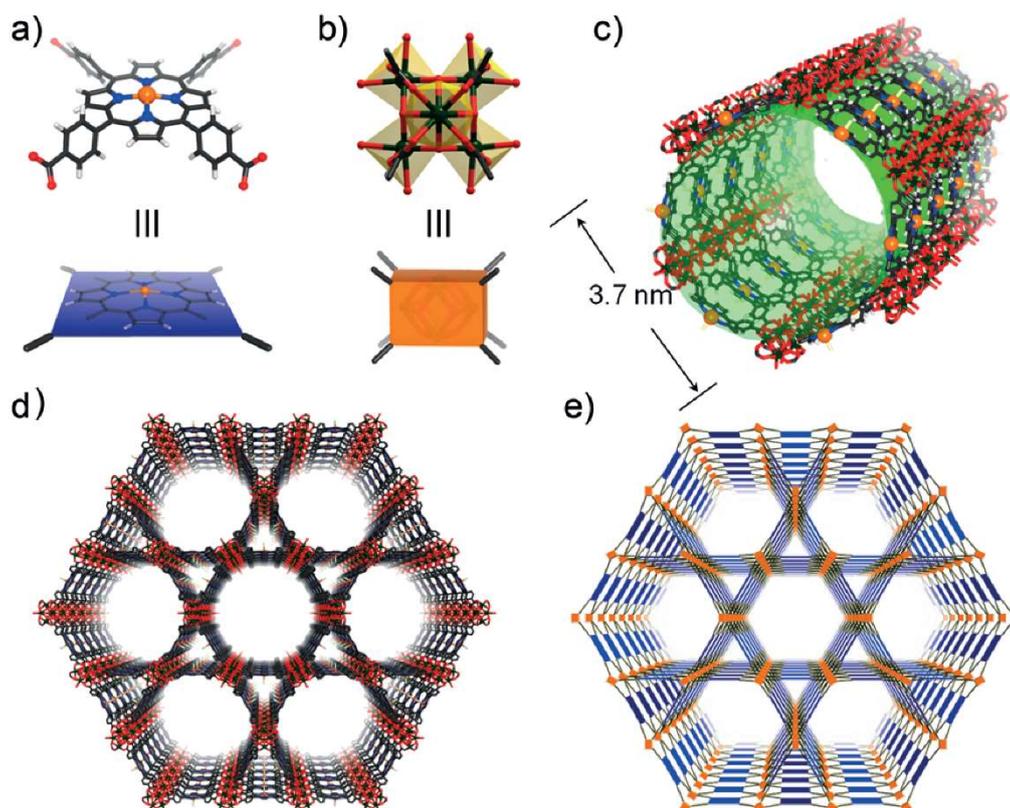
O grupo carboxifenilo é um dos grupos funcionais mais utilizados para a formação de materiais porfirínicos supramoleculares através de pontes de hidrogénio, muito devido à facilidade de síntese destes compostos.<sup>16</sup> Usando a porfirina 5,10,15,20-tetraquis(carboxifenil)porfirina (porfirina **16**, neste trabalho) por exemplo, é possível a formação de diferentes estruturas, dependendo das condições de preparação do material, tais como pH, interações com outros iões de metal, ou com outras unidades auxiliares.

Embora não tomassem a designação de MOF, as estruturas reportadas por Goldberg *et al.*<sup>21</sup> usando a porfirina **16** como ligando e vários iões lantanóides, apresentaram cavidades com 0,4 a 0,6 nm de diâmetro, assim como elevada estabilidade, podendo assim ser consideradas estruturas do tipo MOF.<sup>22</sup> Adicionalmente, Goldberg e colaboradores registaram alguma dificuldade na construção de estruturas rígidas com metaloporfirinas, ao obterem estruturas unicamente bidimensionais, utilizando uma metaloporfirina de cobalto como ligando. De facto, a dificuldade na construção de estruturas rígidas com metaloporfirinas já tinha sido observada,<sup>23</sup> isto até à síntese do **ZnPO-MOF** utilizando a 5,15-bis(4-piridil)-10,20-bis(pentafluorofenil)porfirina como ligando e 1,2,4,5-tetraquis(4-carboxifenil)benzeno como co-ligando. Os centros de metal deste MOF eram constituídos por  $Zn^{2+}$ , sendo que a metalação da porfirina ocorreu durante a síntese solvotérmica.<sup>24</sup> Desde então, vários exemplos de MOFs com porfirinas têm aparecido na literatura.<sup>25</sup>

Burnett e Choe<sup>26</sup> demonstraram a possibilidade de obtenção de MOFs com estruturas tridimensionais partindo de estruturas bidimensionais, inserindo um co-ligando na estrutura bidimensional. Outra abordagem para a síntese de MOFs consiste nas modificações do material pós-síntese<sup>27</sup>, obtendo-se desta forma diferentes funções para a mesma estrutura-base do MOF. Exemplo disso é o trabalho de Chen *et al.*<sup>28</sup> onde foi possível a síntese de um MOF de Zr multifuncional, dependendo do tipo de espaçadores funcionais que se instalavam e desinstalavam na estrutura base.

A primeira descrição de um MOF porfirínico pertence a Robson *et al.*<sup>29</sup> usando a 5,10,15,20-tetrapiridilporfirinato de paládio(II) e iões de cádmio(II) como centros metálicos, obtendo-se estruturas com geometrias lineares e em forma de L. No entanto, a utilização dos iões de cádmio(II) como PBUs leva a uma diminuição de robustez da estrutura, e perda de cristalinidade após remoção do solvente. Por outro lado, a utilização de SBUs aumenta a robustez da estrutura do MOF, tal como exemplificado para a estruturas porfirínicas PIZA.<sup>30, 31</sup>

A obtenção de estruturas MOF mais robustas e estáveis apareceu com o trabalho de Feng *et al.*<sup>32</sup> com a síntese do MOF PCN-222(Fe) (acrónimo do inglês *Porous Coordination Network*), que demonstrou resultados favoráveis na catálise biomimética (figura 4.3). Neste caso, foi utilizada a porfirina 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirinato de ferro(III) como ligando e unidades de zircónio (Zr<sub>6</sub>) como agregados de iões de metal, partindo do sal de ZrCl<sub>4</sub>.

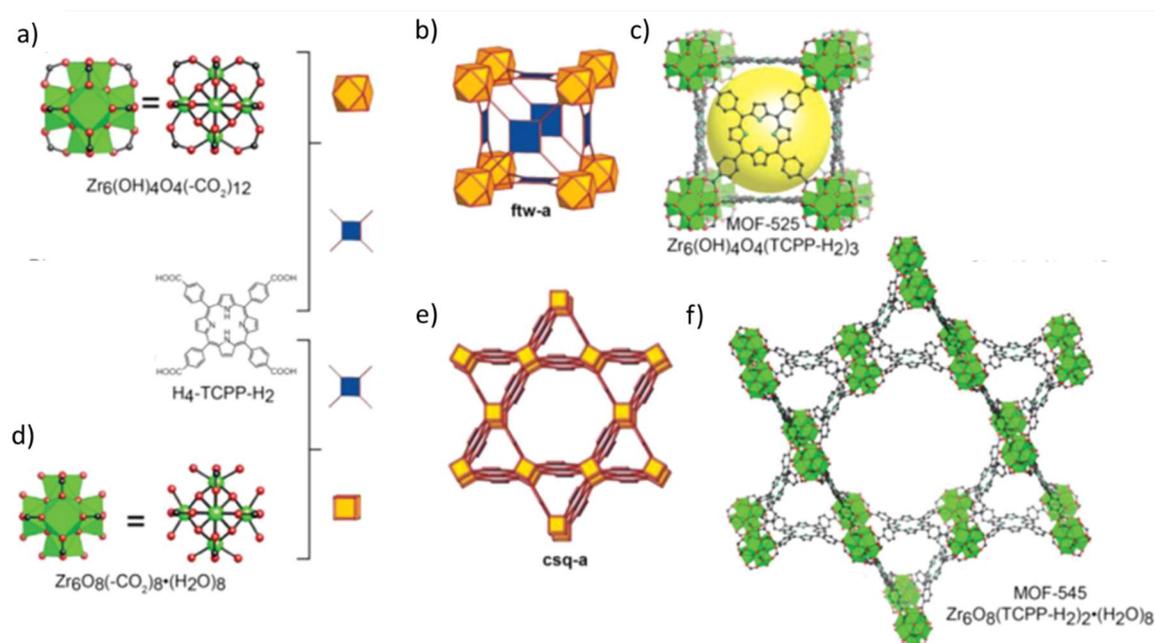


**Figura 4.3** Estrutura cristalina e topologia do material PCN-222(Fe). O ligando porfirínico de ferro (a, quadrado azul) está ligado a quatro agregados de Zr<sub>6</sub> (b, cuboide cor-de-laranja), resultando numa rede 3D com topologia do tipo Kagome (d, e) com canais largos 1D (c). Átomos de zircónio a preto, carbono a cinzento, oxigénio a vermelho, azoto a azul e ferro a laranja. Adaptado da ref. 32

A estrutura do MOF resultante revelou que cada unidade de  $Zr_6(OH)_8$  está ligada a oito moléculas de porfirina, contrariamente ao observado nos MOFs da série UiO (materiais da Universidade de Oslo), em que cada unidade de  $Zr_6$  está ligada a doze moléculas de ligando, resultando assim na formação de mesoporos de menor dimensão (figura 4.3c).

Um aspecto relevante e que facilitou daqui adiante a síntese de MOFs porfirínicos de zircónio, foi a utilização de ácido benzóico como agente modulador, já que este facilita o crescimento dos cristais ao diminuir a velocidade de coordenação do ligando com o íão de metal.<sup>33</sup> Exemplo disso foi a síntese do PCN-222(Pd) que revelou ser um excelente sensor e sequestrador de íões de cobre(II) através de um sistema bifuncional catalítico e fluorimétrico.<sup>34</sup>

A escolha do sal de metal na síntese de MOFs, revela-se importante para a estrutura final desejada, assim como a escolha do agente modulador. Exemplo disso é o trabalho de Morris *et al.*<sup>35</sup> onde se descreve a síntese dos Zr-MOFs porfirínicos, MOF-525 e MOF-545 (figura 4.4). Para a síntese do MOF-525, foi utilizado  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  como sal de zircónio, a porfirina **16** como ligando e ácido acético como agente modulador. Esta estrutura revelou ter uma elevada área superficial (BET = 2620 m<sup>2</sup>/g), não afetando a estabilidade geral da estrutura, que revelou ter poros cúbicos com 20 Å (figura 4.4b e 4.4c).

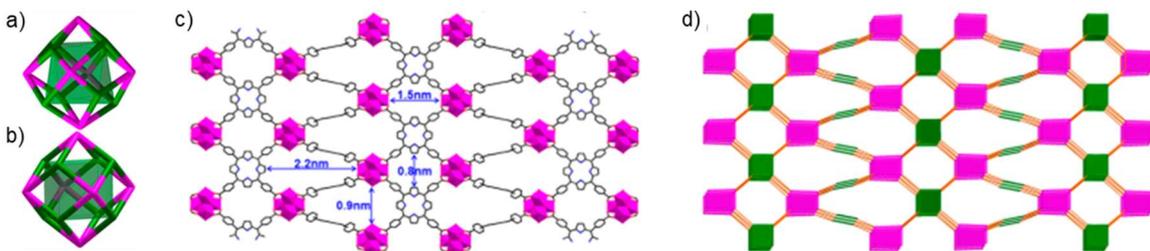


**Figura 4.4** Estruturas cristalinas dos MOF-525 e 545. **a)** unidade octaédrica cúbica,  $Zr_6(OH)_4O_4(CO_2)_{12}$ ; **b)** topologia do MOF-525; **c)** representação estrutural do MOF-525; **d)** unidade cúbica,  $Zr_6O_8(CO_2)_8(H_2O)_8$ ; **e)** topologia do MOF-545; **f)** representação estrutural do MOF-545. Átomos de zircónio a verde, carbono a preto, azoto a verde escuro e oxigénio a vermelho. Adaptado da ref. 35

Por outro lado, a síntese do MOF-545 consistiu na utilização de  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  como sal de zircónio, a porfirina **16** como ligando e ácido fórmico como agente modulador (figura **4.4d-f**). Neste caso, foi também observado que em cada unidade de zircónio (SBU) desta estrutura, havia uma substituição de quatro carboxilatos por moléculas de água, resultando assim numa unidade de zircónio cúbica (figura **4.4d**), dando origem a uma estrutura de MOF com canais hexagonais e triangulares unidimensionais, com 36 Å e 8 Å de diâmetro, respetivamente (figura **4.4f**). Curiosamente, embora tenha sido possível a síntese do Fe-MOF-545 com o complexo de ferro(III) da porfirina **16** como ligando, tal não aconteceu na síntese do Fe-MOF-525. No entanto, após a síntese do MOF-525, procedeu-se à pós-metalacção do material, através da reação do MOF-525 com cloreto de ferro, obtendo-se o Fe-MOF-525.

De facto, as metaloporfirinas são importantes ligandos na construção de MOFs, tal como verificado na série de materiais PCN-224. Nesta estrutura, cada unidade de agregado metálico de zircónio contém seis pontos de conexão, contrariamente aos oito pontos observados no material PCN-222. Isto foi conseguido ao ser utilizado um excesso de sal de zircónio durante a síntese, o que propiciou uma competição entre os aglomerados de zircónio por ligandos de porfirina **16**, levando a uma diminuição dos números de coordenação. Adicionalmente, também foi possível a síntese dos materiais PCN-224(Ni) e PCN-224(Co), partindo das correspondentes metaloporfirinas. No entanto, a obtenção de uma fase pura de PCN-224(Fe) só foi possível com a pós-metalacção do material com porfirina sem metal (PCN-224).<sup>36</sup> O PCN-224 demonstrou uma grande estabilidade num intervalo amplo de valores de pH, tendo estimulado outros trabalhos de investigação para deteção de explosivos nitroaromáticos<sup>37</sup> e para deteção em tempo real de oxigénio em solução.<sup>38</sup>

A procura de Zr-MOFs porfirínicos com maior estabilidade térmica e química, culminou no trabalho de Jiang *et al.*<sup>39</sup> com a síntese do PCN-225 (figura **4.5**).

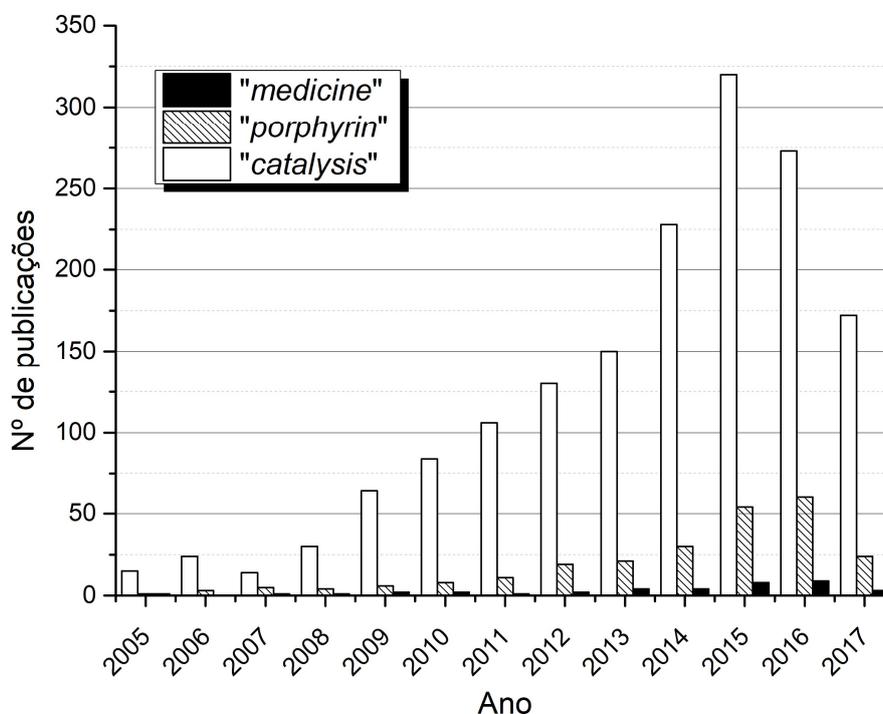


**Figura 4.5** a) Agregado metálico de  $Zr_6$  do MOF PCN-225, com oito átomos de oxigénio a formar um poliedro distorcido a verde; b) Agregado metálico idealizado de  $Zr_6$  do MOF PCN-222, como os átomos de zircónio a formar um octaedro e os oito átomos de oxigénio a formarem um cubo, a verde. c) Vista da estrutura do PCN-225 ao longo do eixo b, com dois tipos de canais. d) Representação esquemática simplificada do PCN-225 com a porfirina como quadrados verdes e os agregados de zircónio a cor-de-rosa. Adaptado da ref. 39

Este material mostrou ser estável dentro de um intervalo amplo de valores de pH (de 1 a 11), assim como a temperaturas elevadas ( $\geq 350$  °C). Comparativamente com o PCN-222, a estrutura do PCN-225 possui menor simetria, muito devido à disposição dos átomos de oxigénio no agregado metálico de  $Zr_6$ , formando um poliedro distorcido (figura 4.5a), contrariamente ao poliedro cúbico formado pelos oito átomos de oxigénio dos agregados de  $Zr_6$  do PCN-222 (figura 4.5b).

Mais recentemente explorado na área dos MOFs porfirínicos é a síntese destes materiais com porfirinas com conceção personalizada.<sup>40</sup> Nesta área é explorada a possibilidade de inclusão de diferentes grupos substituintes nas posições *meso* do macrociclo porfirínico, podendo desta forma aumentar o tamanho dos poros do MOF,<sup>41</sup> conferir diferentes propriedades óticas ao material, assim como uma maior flexibilidade que poderá ser convertida em energia mecânica.<sup>42</sup>

As aplicações dos materiais MOF na biomedicina<sup>43, 44</sup> e nanomedicina<sup>45, 46</sup> estão agora a começar a ser investigadas (figura 4.6). Grandes esforços têm sido feitos na investigação destes materiais para o transporte e libertação controlada de fármacos<sup>47-51</sup> ou biomoléculas,<sup>52</sup> na proteção de biomacromoléculas,<sup>53</sup> biomimetismo<sup>54</sup> e imobilização de enzimas,<sup>55</sup> como agentes de diagnóstico<sup>56, 57</sup> e no tratamento do cancro<sup>58-60</sup>.

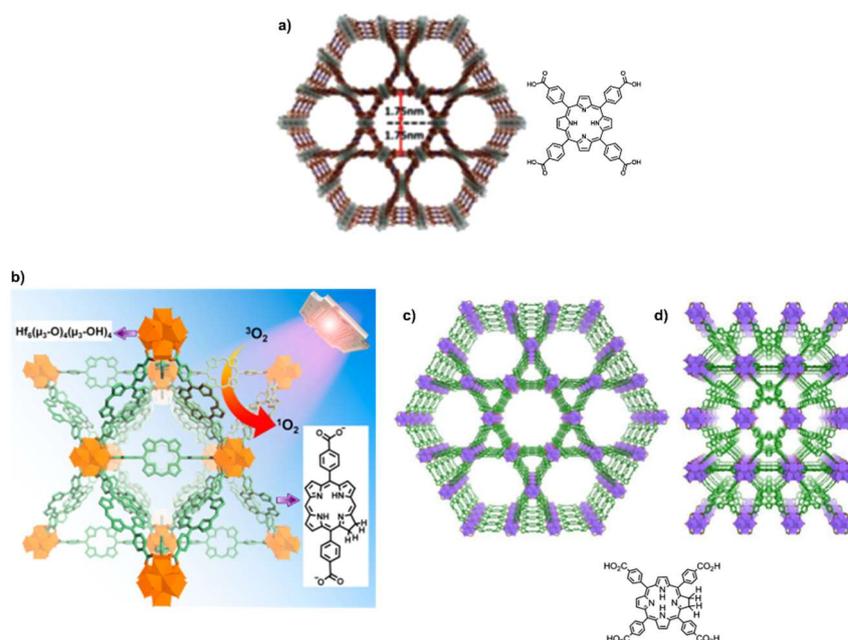


**Figura 4.6** Resultados obtidos através da pesquisa bibliográfica dos últimos 12 anos na plataforma SCOPUS, utilizando as palavras “*metal-organic frameworks*” e “*medicine*” (barras a preto). Para comparação fez-se também a pesquisa com as palavras “*metal-organic frameworks*” e “*porphyrin*” (barras com linhas diagonais) e “*metal-organic frameworks*” e “*catalysis*” (barras a branco) [consulta realizada em agosto de 2017]

Devido às suas estruturas porosas altamente ordenadas, a incorporação de fotossensibilizadores (PS) nos MOFs resultam numa plataforma eficiente para a transferência energética, dado que os fenómenos de *quenching* são restringidos devido à não-agregação dos PS. Deste modo, a eficiência da formação de oxigénio singuleto necessária à PDT do cancro é aumentada pela estrutura dos MOFs,<sup>61, 62</sup> garantindo a estes materiais um lugar na disciplina da fotonanomedicina.<sup>63</sup>

As porfirinas, como PS por excelência na PDT do cancro, têm demonstrado resultados promissores para o mesmo propósito quando incorporadas nas estruturas dos MOFs. Lu *et al*<sup>64</sup> descreveram a síntese de um nano-MOF de háfnio utilizando a porfirina *meso*-dissubstituída 5,15-bis(4-carboxifenil)porfirina como ligando, como uma plataforma eficiente para a PDT do cancro da cabeça e pescoço, demonstrando também uma eficácia anti-cancerígena quando combinada com a radioterapia.<sup>65</sup> Zhou *et al.* demonstraram as potencialidades do PCN-224 para a PDT, sintetizando nanopartículas deste material com diferentes tamanhos, verificando-se uma melhor internalização celular das nanopartículas com 90 nm de diâmetro, assim como a pós-funcionalização destas nanopartículas com ácido fólico, melhorando também a internalização celular.<sup>66</sup>

Mais recentemente, foi possível a síntese de nanopartículas de um MOF porfirínico com estrutura semelhante ao PCN-222, que mostrou resultados promissores para a terapia guiada por imagem (IGTS, acrónimo do inglês *Imaging-Guided Therapy Systems*) e para a combinação da quimioterapia com a PDT (figura 4.7a).<sup>67</sup>



**Figura 4.7 a)** Estrutura cristalina com topologia tipo Kagome das nanopartículas de MOF (adaptado da ref. 67; **b)** Descrição esquemática da geração de  $^1\text{O}_2$  pelo MOF de háfnio usando uma porfirina di-substituída como ligando (adaptado da ref. 68); **c)** Estrutura cristalina do MOF de háfnio com porfirina tetrassubstituída, vista ao longo da direção [001] e **d)** [100] (adaptado da ref. 69).

Tal como observado nos fotossensibilizadores tradicionais, a utilização de hidroporfirinas como ligandos na construção de MOFs para a PDT do cancro, aumenta a eficácia desta terapia. O primeiro exemplo vem de Lin *et al.*<sup>68</sup> com a síntese de um MOF de háfnio com a 5,15-di(4-carboxifenil)clorina como ligando (figura **4.7b**). Este material demonstrou ser três vezes mais eficiente a gerar oxigénio singuleto do que o seu análogo porfirínico, assim como uma citotoxicidade superior em duas linhas de células tumorais do cólon. Mais tarde, o mesmo grupo demonstrou o efeito sinérgico de um MOF de háfnio com a 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)clorina como ligando, em que os poros estavam carregados com uma enzima anti-tumoral (figura **4.7c**). Os resultados demonstraram a eficácia desta estratégia no tratamento de tumores locais e distantes, em modelos de cancro colorrectal.<sup>69</sup>

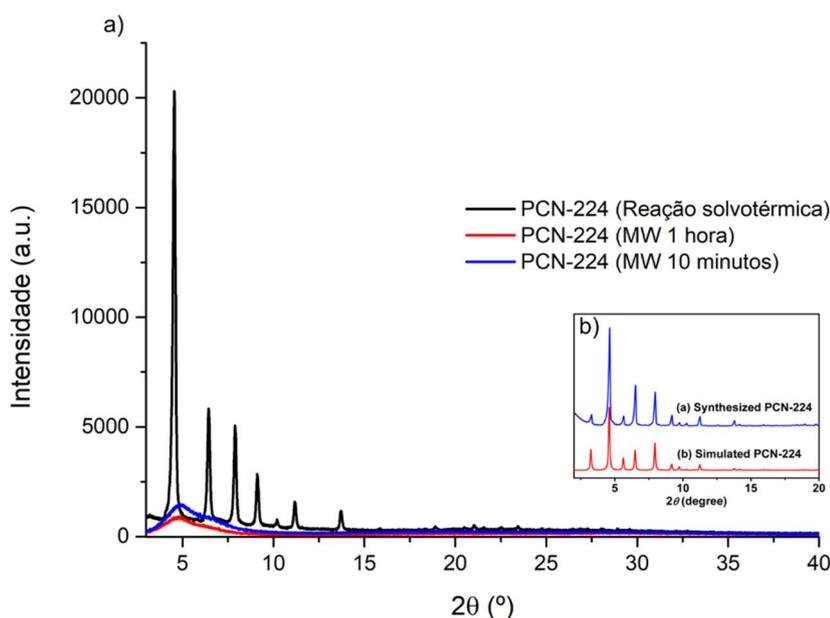
## 4.2 Motivação e objetivos

Tendo em conta o enorme potencial demonstrado pelos MOFs de clorina para a PDT do cancro, propusemo-nos sintetizar a clorina resultante da reação da porfirina 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (**15**) com o ileto de azometino e realizar estudos conducentes à preparação de MOFs com zircónio(II) ou háfnio(IV) como centros de metal.

Por outro lado, a já demonstrada potencial aplicação dos MOFs como sensores de diversos analitos (especialmente de gases tóxicos e explosivos) serviu também como motivação para o trabalho descrito de seguida, que foi realizado no âmbito do projeto MOFsENS (M-ERA-NET/0005/2014). Este projeto tem como objetivo sintetizar MOFs para aplicação como sensores óticos e resulta de uma parceria entre Portugal e Espanha. Do grupo de trabalho em Portugal cabe a função de síntese de diversos fluoróforos para incorporação em MOFs sendo que aos grupos em Espanha cabe a função de realizar estudos fotofísicos dos fluoróforos e MOFs resultantes, e a fabricação e avaliação dos sensores óticos na presença de gases tóxicos e ambientes nocivos.

### 4.3 Síntese de um MOF de zircónio (PCN-224) com aquecimento por micro-ondas

Numa primeira fase, procedeu-se à síntese do MOF PCN-224, de acordo com o método já descrito.<sup>36</sup> Após lavagem do sólido obtido, deixou-se em suspensão numa solução de acetona durante 72 horas, secando-se de seguida a 60 °C durante 4 horas a 100 mbar. Após análise por PXR, confirmou-se a presença da estrutura pretendida, comparativamente com o espectro de PXR já publicado (figura 4.8). Procedeu-se também a ensaios de síntese do PCN-224 por irradiação de micro-ondas, utilizando razões estequiométricas de porfirina **16** e sal de metal (ZrCl<sub>4</sub>). Os ensaios com tempos de reação de 60, 30 e 10 minutos resultaram todos na formação de um pó insolúvel cor de tijolo, que após tratamento como anteriormente descrito e análise por PXR, demonstrou não corresponder a um material cristalino (possivelmente devido à formação do complexo porfirínico de zircónio, nestas condições reacionais). O mesmo aconteceu com o sólido obtido após reação solvotérmica com quantidades de reagentes triplicadas (figura 4.8).

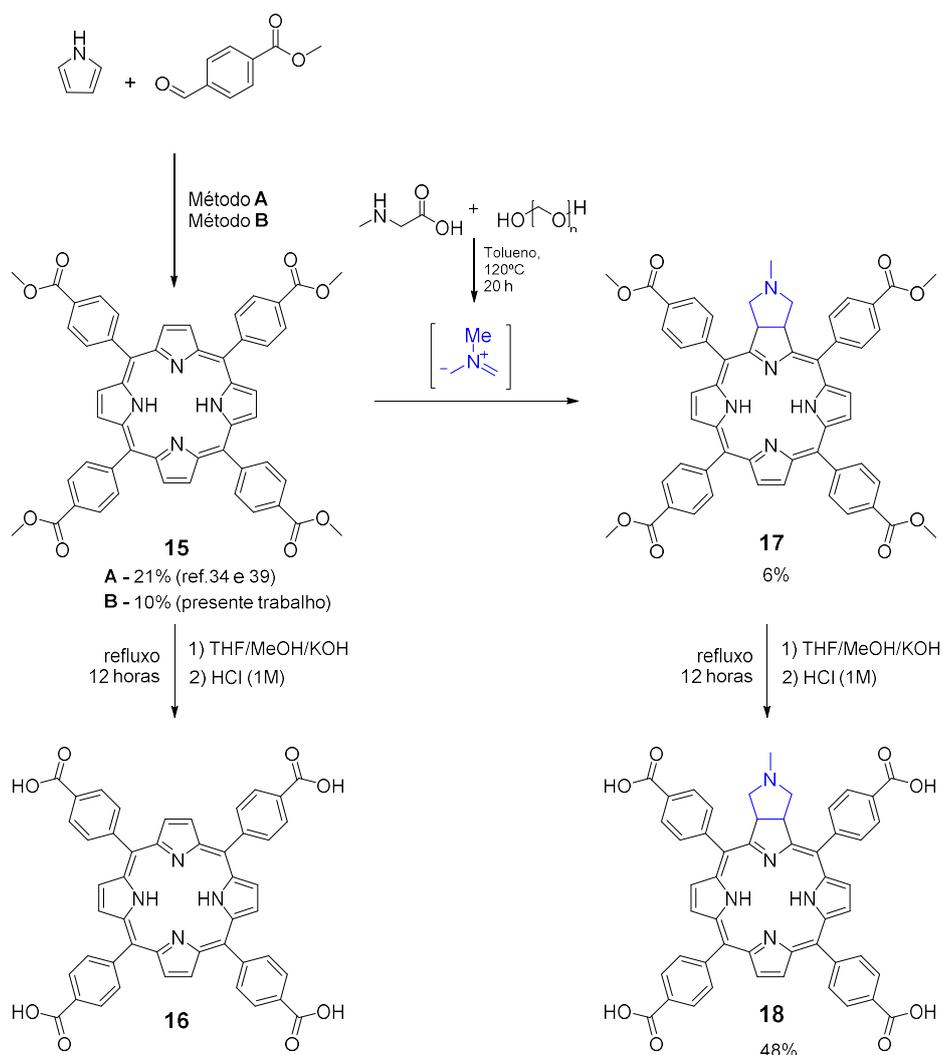


**Figura 4.8** a) Difractogramas obtidos por cristalografia por raios-X de pós, das reações solvotérmica (preto), por aquecimento com micro-ondas durante uma hora (vermelho) e 10 minutos (azul) do PCN-224. b) Difractogramas simulados e experimentais obtidos da ref. 36

Nos trabalhos descritos para a construção de MOFs utilizando a porfirina **16** como ligando, verifica-se que esta é obtida comercialmente<sup>35, 37, 38, 65</sup> ou através da condensação de pirrol e 4-formilbenzoato de metilo em ácido propiónico em refluxo durante 12 horas e posterior hidrólise dos ésteres em meio alcalino (esquema 4.1).<sup>32, 34,</sup>

## 4.4 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (16) por aquecimento com micro-ondas

De modo a explorar a síntese da porfirina **15** por métodos mais sustentáveis procedeu-se à condensação de pirrol e 4-formilbenzoato de metilo em ácido acético em refluxo, recorrendo à irradiação por micro-ondas, tendo como base o método de Rebelo *et al.* já referido noutros capítulos (esquema 4.1).<sup>70</sup> Após ensaios realizados no modo de vaso fechado e vaso aberto concluiu-se que ambos os modos resultam num rendimento similar para a porfirina **15** ( $\approx 7\%$ ), que precipita no meio reacional após 30 minutos. No entanto, como no modo em vaso aberto é possível um aumento de escala de reação, optou-se por repetir esta síntese em modo de vaso aberto, cinco vezes, obtendo-se no total 570 mg de porfirina **15** ( $\approx 10\%$ ), após precipitação no meio reacional (esquema 4.1).



**Esquema 4.1** Síntese de porfirinas **15** e **16** e clorinas **17** e **18**. Método **A** – ácido propiónico em refluxo durante 12 horas, com aquecimento convencional; Método **B** – ácido acético em refluxo durante 15 minutos, com aquecimento por irradiação de micro-ondas. O rendimento do método **B** corresponde a 5 vezes a reação descrita.

Mais uma vez reconhecendo as potencialidades dos MOFs porfirínicos para aplicações na PDT do cancro bem como os resultados promissores já demonstrados em trabalhos anteriores, decidiu-se estudar a reação de 1,3-DC do ileto de azometino com a porfirina **15**, por forma a obter a clorina **18**, após hidrólise dos ésteres em meio alcalino (esquema **4.1**), sendo depois utilizada como ligando na construção de MOFs de zircónio ou háfnio.

Começou-se por realizar a reação de 1,3-DC utilizando 2 equivalentes de *N*-metilglicina e 5 equivalentes de paraformaldeído em tolueno num banho de óleo a 120°C. Após mais 4 adições dos reagentes e ao final de 20 horas de reação aplicou-se a mistura reacional numa coluna com sílica gel, isolando-se a clorina **17** com 6% de rendimento. Por forma a aumentar o rendimento da reação e a melhorar a solubilidade da porfirina **15** (praticamente insolúvel em tolueno), decidiu-se fazer a reação em *o*-diclorobenzeno (*o*-DCB) a duas temperaturas diferentes (120°C e 200°C) e utilizando 4 e 10 equivalentes de *N*-metilglicina e paraformaldeído, respetivamente. Verificou-se que em ambas as reações a diferentes temperaturas, o rendimento para o clorina **17** não ultrapassou os 2% (tabela **4.1**)

**Tabela 4.1** Síntese da clorina **17** por reações de 1,3-DC utilizando ileto de azometino formado a partir de *N*-metilglicina (**X**) e paraformaldeído (**Y**) e a porfirina **15** como dipolarófilo. *o*-DCB = *orto*-diclorobenzeno; 1,2-DCE = 1,2-dicloroetano.

Entrada	Temp.	Eq. Mol. X	Eq. Mol. Y	Nº Adições	Solvente	Conc. porfirina (mol/L)	Tempo	Rend. <b>17</b>	Rec. <b>15</b>	Aquecimento
1	120°C	2	5	4	tolueno	0,005	20 horas	6%	67%	banho de óleo
2	200°C	4	10	4	<i>o</i> -DCB	0,010	20 horas	2%	79%	banho de areia
3	120°C	4	10	4	<i>o</i> -DCB	0,009	20 horas	1%	88%	banho de óleo
4	120°C	4	10	1	tolueno anidro	0,007	4 horas	4%	79%	banho de óleo
5	120°C	4	10	3	1,2-DCE	0,007	45 minutos	2%	80%	MW
6	120°C	8	20	1	1,2-DCE	0,005	1 hora	3%	95%	MW

Outra estratégia para a tentativa de aumento de rendimento da reação foi a de diminuir a presença de água proveniente da condensação de *N*-metilglicina com paraformaldeído. Neste caso, realizou-se a reação 1,3-DC em condições anidras (tolueno anidro e peneiros moleculares ativados) num banho de óleo a 120°C com 4 e 10 equivalentes de *N*-metilglicina e paraformaldeído durante 4 horas (entrada 4, tabela **4.1**), isolando-se a clorina **17** com 4% de rendimento. Por fim, estudou-se também a mesma reação de 1,3-DC utilizando aquecimento por irradiação de micro-ondas, utilizando o 1,2-dicloroetano como solvente. Destes ensaios concluiu-se que a reação não é favorecida com um excesso de reagentes, nem com adições sucessivas. Verificou-se também por TLC que nestes casos, a clorina **17** era obtida nos primeiros

15 minutos da reação não se verificando uma melhoria de rendimento com o aumento de tempo de reação ou com o aumento da quantidade de reagentes.

Os baixos rendimentos obtidos para a síntese da clorina **17** através destes ensaios não eram esperados, já que seria de esperar que o grupo 4-(metoxicarbonil)fenilo fosse mais eletronegativo do que o grupo fenilo, tendo-se verificado em trabalhos anteriores que a clorina resultante da reação de **H<sub>2</sub>TTP** com ileto de azometino era obtida com rendimento de 12% em tolueno (e 21% em *o*-DCB).<sup>71</sup>

A hidrólise dos ésteres da clorina **17** foi feita em meio alcalino, durante um período de 12 horas, obtendo-se a clorina **18** com 48% de rendimento (esquema **4.1**).

A estrutura da clorina **18** foi confirmada por RMN de <sup>1</sup>H, verificando-se um singuleto a -1,84 δ/ppm correspondente aos prótons NH e dois multipletos a 2,30-2,36 δ/ppm e 2,65-2,70 δ/ppm correspondentes aos prótons do anel pirrolidínico H-2<sup>3</sup> e H-2<sup>1</sup>, respetivamente. A 5,27-5,33 δ/ppm observa-se um multiplete correspondente aos dois prótons H-2 e H-3. Na região aromática a interpretação do espectro torna-se difícil devido à sobreposição de sinais. Destaca-se, no entanto o duplete a 8,64 δ/ppm, mais afastado dos outros sinais, podendo assim corresponder aos dois prótons do anel pirrólico oposto ao anel pirrólico reduzido.

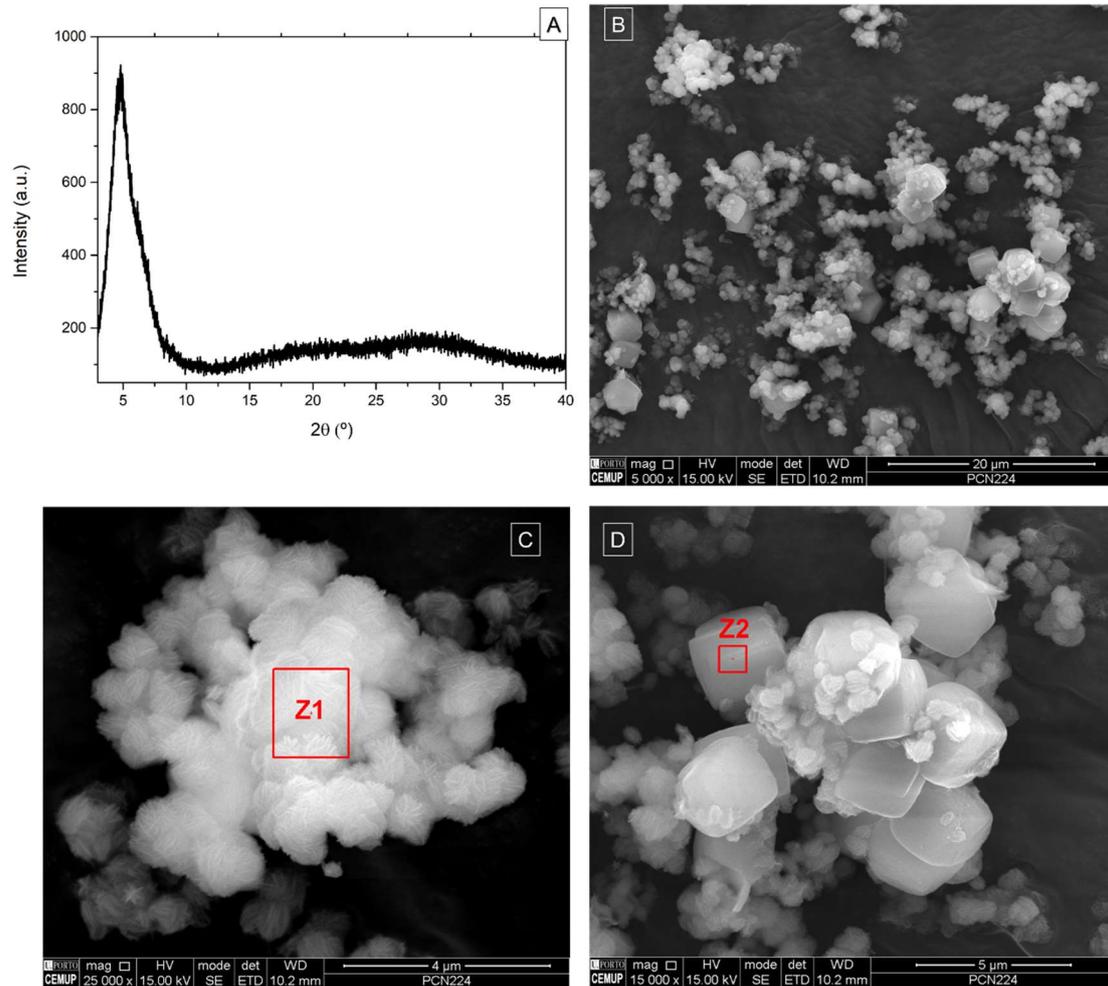
## 4.5 Síntese de MOFs utilizando a clorina **18** como ligando

### 4.5.1 MOF de zircónio

A clorina **18** foi depois utilizada como ligando na síntese de MOFs. A primeira abordagem consistiu na síntese de um derivado do PCN-224, segundo o protocolo já descrito,<sup>36</sup> obtendo-se 3,7 mg de um pó cor de tijolo. A análise de PXRD deste material, demonstra a presença de um material amorfo, devido à presença de um sinal de fundo largo (figura **4.9A**). Esta observação poder-se-á dever a diversas razões, uma delas sendo a instabilidade da clorina **17** às condições de pressão e temperatura da reação. Outra razão poderá ser a perda de cristalinidade do material, devido à saída das moléculas de solvente dos poros, provocada pela secagem em vácuo.

Foi possível o estudo da morfologia do sólido obtido por microscopia eletrónica de varrimento e a sua microanálise por raios-X (SEM/EDS). Observaram-se principalmente dois tipos de morfologia (figura **4.9B**): uma do tipo “rosa-do-deserto” com perto de 1 µm de espessura (figura **4.9C**) e outra do tipo cúbica com perto de 2,5 µm de espessura (figura **4.9D**), verificando-se também que existem grãos onde estas duas morfologias coexistem. A análise por EDS das duas zonas confirmou a presença de carbono, azoto,

oxigénio e zircónio, verificando-se uma maior concentração deste último elemento na zona 1 (figura 4.9C e tabela 4.2).



**Figura 4.9** A – Difractograma obtido por cristalografia de raios-X de pós do material obtido através da reação da clorina **18** com  $ZrCl_4$ . B – Imagem obtida por SEM com ampliação de 5000x do material obtido. C – Imagem obtida por SEM das estruturas do tipo “rosa-do-deserto”. C – Imagem obtida por SEM dos grãos cúbicos.

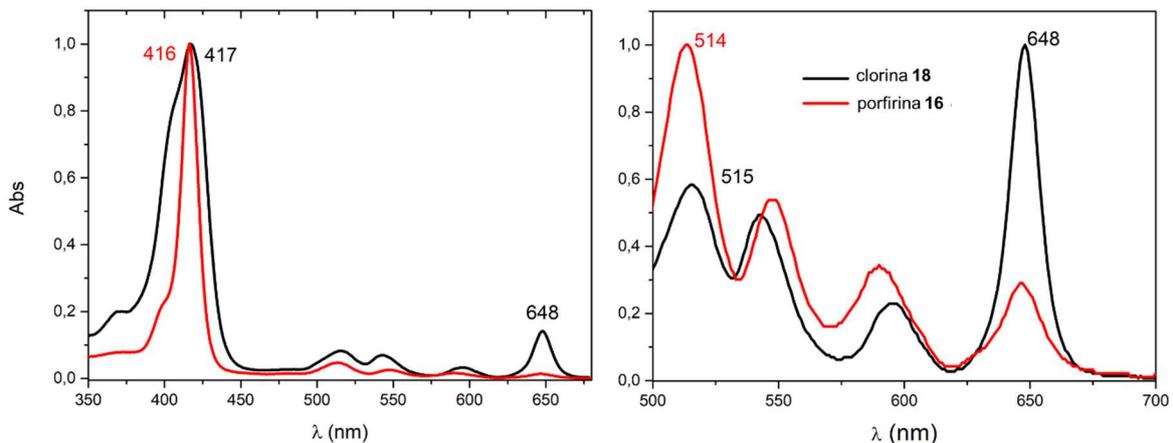
**Tabela 4.2** Percentagens atómicas e mássicas das zonas 1 e 2, do material obtido após reação solvotérmica da clorina **18** com  $ZrCl_4$ , obtidas por SEM/EDS.

Elemento	Z1		Z2	
	% atómica	% mássica	% atómica	% mássica
Carbono	75,57	61,45	67,84	56,53
Azoto	7,58	7,19	8,87	8,62
Oxigénio	14,28	15,47	21,56	23,93
Zircónio	2,57	15,89	1,73	10,92

### 4.5.2 MOF de háfnio

Por forma a se poderem reproduzir condições de síntese de MOFs de clorinas semelhantes às atualmente descritas,<sup>68</sup> optou-se por estudar a reação de síntese solvotérmica de MOF's com háfnio(IV) como ião de metal. Em primeiro lugar, procedeu-se à síntese do MOF porfirínico utilizando-se ácido benzóico como agente modulador, cloreto de háfnio(IV) como sal de metal e a porfirina **16** como ligando. A reação foi realizada em di-etilformamida (DEF) a 120 °C durante 48 horas, ao fim das quais procedeu-se à centrifugação e decantação da mistura, isolando-se um sólido violeta. Paralelamente, estudou-se a reação de síntese de um MOF com a clorina **18** como ligando e háfnio(IV) como ião de metal, utilizando ácido fórmico como agente modulador, cloreto de háfnio(IV) como sal de metal e clorina **18**. Neste caso, o solvente utilizado foi DMF, tendo a reação ocorrido a 80 °C durante 48 horas.

Simultaneamente colocou-se no forno de síntese solvotérmica um vaso apenas com uma solução da clorina **18** em DMF, confirmando-se por UV-Vis que a estrutura de clorina é mantida durante o tempo e temperatura de reação (figura 4.10).



**Figura 4.10** Espectros de UV-Vis da clorina **18** após 48 horas a 80°C num reactor de síntese solvotérmica e da porfirina **16**, em etanol. Espectro completo à esquerda e ampliação para as bandas Q à direita.

Em ambas as reações (com porfirina ou clorina como ligando) obteve-se quantidades reduzidas dos sólidos cristalinos com cor violeta, aparentemente de boa qualidade. No entanto, a reação com a clorina **18** como ligando, resultou na obtenção de sólidos cristalinos em menor quantidade. De momento, aguarda-se uma oportunidade para realizar estudos estruturais e morfológicos destes materiais, por SC-XRD e SEM/EDS, respetivamente.

## 4.6 Referências bibliográficas

1. Lu, W. G.; Wei, Z. W.; Gu, Z. Y.; Liu, T. F.; Park, J.; Park, J.; Tian, J.; Zhang, M. W.; Zhang, Q.; Gentle, T.; Bosch, M.; Zhou, H. C.; *Chemical Society Reviews*, **2014**, 43, 5561-5593.
2. Gomez-Gualdrón, D. A.; Colon, Y. J.; Zhang, X.; Wang, T. C.; Chen, Y.-S.; Hupp, J. T.; Yildirim, T.; Farha, O. K.; Zhang, J.; Snurr, R. Q.; *Energy & Environmental Science*, **2016**, 9, 3279-3289.
3. Cadiau, A.; Adil, K.; Bhatt, P. M.; Belmabkhout, Y.; Eddaoudi, M.; *Science*, **2016**, 353, 137-140.
4. Wu, C. D.; Zhao, M.; *Advanced Materials*, **2017**, 29, 21-29.
5. Lee, J.; Farha, O. K.; Roberts, J.; Scheidt, K. A.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T.; *Chemical Society Reviews*, **2009**, 38, 1450-1459.
6. Yaghi, O. M.; *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 15507-15509.
7. Rocha, J.; Paz, F. A. A., "Metal-Organic Frameworks: O que são e para que servem", *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, editado por André, J. P.; **2014**, 38, 15-21.
8. Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M.; *Science*, **2013**, 341, 1230444-(1)-1230444-(12).
9. Yi, F. Y.; Chen, D. X.; Wu, M. K.; Han, L.; Jiang, H. L.; *ChemPlusChem*, **2016**, 81, 675-690.
10. Lustig, W. P.; Mukherjee, S.; Rudd, N. D.; Desai, A. V.; Li, J.; Ghosh, S. K.; *Chemical Society Reviews*, **2017**, 46, 3242-3285.
11. Kumar, P.; Deep, A.; Kim, K. H.; *TrAC-Trends in Analytical Chemistry*, **2015**, 73, 39-53.
12. Hu, Z. C.; Deibert, B. J.; Li, J.; *Chemical Society Reviews*, **2014**, 43, 5815-5840.
13. Kreno, L. E.; Leong, K.; Farha, O. K.; Allendorf, M.; Van Duyne, R. P.; Hupp, J. T.; *Chemical Reviews*, **2012**, 112, 1105-1125.
14. Chen, L.; Ye, J. W.; Wang, H. P.; Pan, M.; Yin, S. Y.; Wei, Z. W.; Zhang, L. Y.; Wu, K.; Fan, Y. N.; Su, C. Y.; *Nature Communications*, **2017**, 8, 10.
15. Bhattacharya, B.; Halder, A.; Paul, L.; Chakrabarti, S.; Ghoshal, D.; *Chemistry - A European Journal*, **2016**, 22, 14998-15005.

16. Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I.; *Chemical Reviews*, **2009**, 109, 1630-1658.
17. George, S.; Goldberg, I.; *Crystal Growth & Design*, **2006**, 6, 755-762.
18. Wasielewski, M. R.; *Accounts of Chemical Research*, **2009**, 42, 1910-1921.
19. Shi, X. X.; Barkigia, K. M.; Fajer, J.; Drain, C. M.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66, 6513-6522.
20. Fathalla, M.; Strutt, N. L.; Sampath, S.; Katsiev, K.; Hartlieb, K. J.; Bakr, O. M.; Fraser Stoddart, J.; *Chemical Communications*, **2015**, 51, 10455-10458.
21. Muniappan, S.; Lipstman, S.; George, S.; Goldberg, I.; *Inorganic Chemistry*, **2007**, 46, 5544-5554.
22. Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X. M.; Garcia-Martinez, J.; Kitagawa, S.; Ohrstrom, L.; O'Keeffe, M.; Suh, M. P.; Reedijk, J.; *Pure and Applied Chemistry*, **2013**, 85, 1715-1724.
23. Choi, E. Y.; Barron, P. M.; Novotny, R. W.; Son, H. T.; Hu, C. H.; Choe, W.; *Inorganic Chemistry*, **2009**, 48, 426-428.
24. Shultz, A. M.; Farha, O. K.; Hupp, J. T.; Nguyen, S. T.; *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, 131, 4204-4205.
25. Burnett, B. J.; Barron, P. M.; Choe, W.; *CrystEngComm*, **2012**, 14, 3839-3846.
26. Burnett, B. J.; Choe, W.; *CrystEngComm*, **2012**, 14, 6129-6131.
27. Roy, P.; Schaate, A.; Behrens, P.; Godt, A.; *Chemistry - A European Journal*, **2012**, 18, 6979-6985.
28. Chen, C.-X.; Wei, Z.-W.; Jiang, J.-J.; Zheng, S.-P.; Wang, H.-P.; Qiu, Q.-F.; Cao, C.-C.; Fenske, D.; Su, C.-Y.; *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139, 6034-6037.
29. Abrahams, B. F.; Hoskins, B. F.; Michail, D. M.; Robson, R.; *Nature*, **1994**, 369, 727-729.
30. Kosal, M. E.; Chou, J. H.; Wilson, S. R.; Suslick, K. S.; *Nature Materials*, **2002**, 1, 118-121.
31. Smithenry, D. W.; Wilson, S. R.; Suslick, K. S.; *Inorganic Chemistry*, **2003**, 42, 7719-7721.
32. Feng, D. W.; Gu, Z. Y.; Li, J. R.; Jiang, H. L.; Wei, Z. W.; Zhou, H. C.; *Angewandte Chemie-International Edition*, **2012**, 51, 10307-10310.
33. Schaate, A.; Roy, P.; Godt, A.; Lippke, J.; Waltz, F.; Wiebcke, M.; Behrens, P.; *Chemistry – A European Journal*, **2011**, 17, 6643-6651.
34. Chen, Y. Z.; Jiang, H. L.; *Chemistry of Materials*, **2016**, 28, 6698-6704.

35. Morris, W.; Voloskiy, B.; Demir, S.; Gandara, F.; McGrier, P. L.; Furukawa, H.; Cascio, D.; Stoddart, J. F.; Yaghi, O. M.; *Inorganic Chemistry*, **2012**, 51, 6443-6445.
36. Feng, D.; Chung, W.-C.; Wei, Z.; Gu, Z.-Y.; Jiang, H.-L.; Chen, Y.-P.; Darensbourg, D. J.; Zhou, H.-C.; *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, 135, 17105-17110.
37. Yang, J.; Wang, Z.; Hu, K. L.; Li, Y. S.; Feng, J. F.; Shi, J. L.; Gu, J. L.; *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2015**, 7, 11956-11964.
38. Yang, J.; Wang, Z.; Li, Y. S.; Zhuang, Q. X.; Gu, J. L.; *Chemistry of Materials*, **2016**, 28, 2652-2658.
39. Jiang, H. L.; Feng, D. W.; Wang, K. C.; Gu, Z. Y.; Wei, Z. W.; Chen, Y. P.; Zhou, H. C.; *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, 135, 13934-13938.
40. Huh, S.; Kim, S.-J.; Kim, Y.; *CrystEngComm*, **2016**, 18, 345-368.
41. Liu, T. F.; Feng, D. W.; Chen, Y. P.; Zou, L. F.; Bosch, M.; Yuan, S.; Wei, Z. W.; Fordham, S.; Wang, K. C.; Zhou, H. C.; *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, 413-419.
42. Deria, P.; Gómez-Gualdrón, D. A.; Bury, W.; Schaef, H. T.; Wang, T. C.; Thallapally, P. K.; Sarjeant, A. A.; Snurr, R. Q.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, 13183-13190.
43. Horcajada, P.; Gref, R.; Baati, T.; Allan, P. K.; Maurin, G.; Couvreur, P.; Ferey, G.; Morris, R. E.; Serre, C.; *Chemical Reviews*, **2012**, 112, 1232-1268.
44. McKinlay, A. C.; Morris, R. E.; Horcajada, P.; Ferey, G.; Gref, R.; Couvreur, P.; Serre, C.; *Angewandte Chemie-International Edition*, **2010**, 49, 6260-6266.
45. Wuttke, S.; Zimpel, A.; Bein, T.; Braig, S.; Stoiber, K.; Vollmar, A.; Muller, D.; Haastert-Talini, K.; Schaeske, J.; Stiesch, M.; Zahn, G.; Mohmeyer, A.; Behrens, P.; Eickelberg, O.; Bolukbas, D. A.; Meiners, S.; *Advanced Healthcare Materials*, **2017**, 6, 11-14.
46. He, C. B.; Liu, D. M.; Lin, W. B.; *Chemical Reviews*, **2015**, 115, 11079-11108.
47. Tan, L. L.; Li, H. W.; Zhou, Y.; Zhang, Y. Y.; Feng, X.; Wang, B.; Yang, Y. W.; *Small*, **2015**, 11, 3807-3813.
48. Orellana-Tavra, C.; Marshall, R. J.; Baxter, E. F.; Lazaro, I. A.; Tao, A.; Cheetham, A. K.; Forgan, R. S.; Fairen-Jimenez, D.; *Journal of Materials Chemistry B*, **2016**, 4, 7697-7707.
49. Zheng, H. Q.; Zhang, Y. N.; Liu, L. F.; Wan, W.; Guo, P.; Nystrom, A. M.; Zou, X. D.; *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 962-968.
50. Li, H.; Lv, N.; Li, X.; Liu, B.; Feng, J.; Ren, X.; Guo, T.; Chen, D.; Fraser Stoddart, J.; Gref, R.; Zhang, J.; *Nanoscale*, **2017**, 9, 7454-7463.

51. Teplensky, M. H.; Fantham, M.; Li, P.; Wang, T. C.; Mehta, J. P.; Young, L. J.; Moghadam, P. Z.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Kaminski, C. F.; Fairen-Jimenez, D.; *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139, 7522-7532.
52. Zhuang, J.; Young, A. P.; Tsung, C. K.; *Small*, **2017**, 13, 1700880 (1-14).
53. Liang, K.; Ricco, R.; Doherty, C. M.; Styles, M. J.; Bell, S.; Kirby, N.; Mudie, S.; Haylock, D.; Hill, A. J.; Doonan, C. J.; Falcaro, P.; *Nature Communications*, **2015**, 6, 1-8.
54. Nath, I.; Chakraborty, J.; Verpoort, F.; *Chemical Society Reviews*, **2016**, 45, 4127-4170.
55. Lian, X.; Fang, Y.; Joseph, E.; Wang, Q.; Li, J.; Banerjee, S.; Lollar, C.; Wang, X.; Zhou, H. C.; *Chemical Society Reviews*, **2017**, 46, 3386-3401.
56. Dalapati, R.; Balaji, S. N.; Trivedi, V.; Khamari, L.; Biswas, S.; *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2017**, 245, 1039-1049.
57. Li, Y. T.; Tang, J. L.; He, L. C.; Liu, Y.; Liu, Y. L.; Chen, C. Y.; Tang, Z. Y.; *Advanced Materials*, **2015**, 27, 4075-4080.
58. He, L. C.; Brasino, M.; Mao, C. C.; Cho, S.; Park, W.; Goodwin, A. P.; Cha, J. N.; *Small*, **2017**, 13, 1-7.
59. Zhang, W.; Li, B.; Ma, H.; Zhang, L.; Guan, Y.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Jing, P.; Yue, S.; *ACS applied materials & interfaces*, **2016**, 8, 21465-21471.
60. Wuttke, S.; Braig, S.; Preiss, T.; Zimpel, A.; Sicklinger, J.; Bellomo, C.; Radler, J. O.; Vollmar, A. M.; Bein, T.; *Chemical Communications*, **2015**, 51, 15752-15755.
61. Park, J.; Feng, D. W.; Yuan, S.; Zhou, H. C.; *Angewandte Chemie-International Edition*, **2015**, 54, 430-435.
62. Lismont, M.; Dreesen, L.; Wuttke, S.; *Advanced Functional Materials*, **2017**, 27, 1606314 (1-16).
63. Obaid, G.; Broekgaarden, M.; Bulin, A. L.; Huang, H. C.; Kuriakose, J.; Liu, J.; Hasan, T.; *Nanoscale*, **2016**, 8, 12471-12503.
64. Lu, K.; He, C.; Lin, W.; *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, 136, 16712-16715.
65. Liu, J.; Yang, Y.; Zhu, W.; Yi, X.; Dong, Z.; Xu, X.; Chen, M.; Yang, K.; Lu, G.; Jiang, L.; Liu, Z.; *Biomaterials*, **2016**, 97, 1-9.
66. Park, J.; Jiang, Q.; Feng, D.; Mao, L.; Zhou, H.-C.; *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 3518-3525.
67. Liu, W.; Wang, Y. M.; Li, Y. H.; Cai, S. J.; Yin, X. B.; He, X. W.; Zhang, Y. K.; *Small*, **2017**, 13, 1603459 (1-8).
68. Lu, K. D.; He, C. B.; Lin, W. B.; *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, 7600-7603.

69. Lu, K. D.; He, C. B.; Guo, N. N.; Chan, C.; Ni, K. Y.; Weichselbaum, R. R.; Lin, W. B.; *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 12502-12510.
70. Rebelo, S. L. H.; Silva, A. M. N.; Medforth, C. J.; Freire, C.; *Molecules*, **2016**, 21, 481-494.
71. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *The Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 2306-2314.

## **Capítulo 5 Conclusões e perspectivas futuras**

---



A presente dissertação teve como tema principal a síntese de novos macrociclos porfirínicos para a sua posterior ligação a polímeros. Para este propósito foi, em primeiro lugar, estudada a versatilidade das reações de cicloadição 1,3-dipolar (1,3-DC) de porfirinas com iletos de azometino e nitronas (capítulo 2). Aqui, foi possível concluir-se que a adição de diferentes nitronas à 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **1** depende de vários factores, entre eles: 1) a reatividade da porfirina; 2) a reatividade da nitrona, que aumenta segundo o carácter dador de eletrões dos substituintes no átomo de azoto da nitrona (*N*-ciclohexil > *N*-metil > *N*-benzil > *N*-fenil); 3) a regioselectividade e selectividade local da reação, que é um fator crítico se se pretenderem obter bisaductos e 4) da estabilidade térmica limitada as bactericlorinas e isobacterioclorinas fundidas ao anel isoxazolidínico.

Nesta parte do trabalho (capítulo 2) foi também explorada uma nova estratégia para síntese de bisaductos mistos. Os resultados experimentais e teóricos apresentados permitiram concluir que a adição de ileto de azometino a clorinas fundidas ao anel isoxazolidínico resultam na formação de isobacterioclorinas, ao passo que a adição de nitronas a clorinas fundidas ao anel pirrolidínico resultam na formação de bacterioclorinas mistas. Dada a absorção a comprimentos de onda elevados (> 700 nm), e da presença de dois anéis exocíclicos com potencial atividade biológica (pirrolidina e isoxazolidina), estas bacterioclorinas mistas poderão, futuramente, ser muito interessantes para mais estudos relativamente à sua utilização na PDT do cancro.

No capítulo 3 foi explorada a síntese de porfirinas e clorinas com um grupo ácido carboxílico, para a posterior ligação a outros substratos (entre eles, polímeros). Tendo-se verificado algumas discrepâncias nos cálculos dos valores de absorvidade molar da porfirina 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina **10**, dever-se-á no futuro fazer mais estudos espectroscópicos com esta porfirina, envolvendo diferentes solventes (próticos e apróticos).

As reações de complexação da porfirina **10** com diferentes metais (Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II)) com recurso a aquecimento por irradiação de micro-ondas, demonstraram ser possível reduzir os tempos de reação de horas (no aquecimento convencional) para minutos. Relativamente à metaloporfirina **10-Pt(II)**, dever-se-ão fazer mais estudos fotofísicos de modo a compreender as propriedades óticas deste macrociclo, que tem revelado ter uma grande importância para a PDT do cancro.

Os estudos de EPR realizados da metaloporfirina **10-Cu(II)** e **10-Zn(II)** permitiram concluir que há interação de iões de Cu(II) com os oxigénios do grupo ácido carboxílico da metaloporfirina, revelando a possibilidade de construção de novos polímeros metal-ligando.

Ainda no capítulo **3**, foi possível a síntese de novas clorinas através da reação de 1,3-DC da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina **9** a ileto de azometino ou nitrona. Embora se tenha observado retro-cicloadição no caso das clorinas fundidas ao anel isoxazolidínico, após hidrólise do éster da clorina **11**, a clorina fundida ao anel pirrolidínico (clorina **14**) mostrou ser bastante mais estável às condições de hidrólise.

A clorina **14** demonstrou ter propriedades óticas adequadas para a utilização para a PDT do cancro, entre elas a absorção de luz a 647 nm e valor rendimento quântico de  $\phi_F = 0,157$ . Foi possível também a complexação da clorina **14** com diferentes iões de metal, utilizando o aquecimento com recurso à irradiação por micro-ondas, obtendo-se resultados favoráveis. Menos favoráveis foram os resultados obtidos da reação de complexação da clorina **14** com Pt(II), já que à temperatura em questão (250°C) ocorre oxidação da porfirina a clorina.

Os resultados dos estudos de EPR das metaloclorinas **14-Cu(II)** e **14-Zn(II)** demonstraram ser muito semelhantes aos das metaloporfirinas **10-Cu(II)** e **10-Zn(II)**, embora ainda sejam necessárias mais experiências com esta técnica espectroscópica, para apoiar estas observações.

Futuramente, pretendem-se realizar estudos fotofísicos dos conjugados porfirina **10**-ligando-complexo de Ru(II) e clorina **12**-ligando-complexo de Ru(II) obtidos, tendo em vista uma potencial aplicação na PDT do cancro.

No capítulo **4** foi explorada a preparação de MOFs porfirínicos, utilizando a porfirina **16** e a clorina **18** como ligandos. descrito o trabalho realizado no âmbito do projeto europeu MOFsENS (M-ERA-NET/0005/2014). Apesar dos baixos rendimentos obtidos, no futuro pretende-se realizar estudos morfológicos e estruturais dos materiais obtidos, assim como otimizar os métodos de síntese e purificação.

Como trabalho futuro, essa otimização poderá passar pela utilização de porfirinas  $A_2B_2$  com grupos fortemente sacadores de eletrões (A = pentafluorofenilo) e o grupo ácido carboxílico (B = carboxifenilo), para obtenção de clorinas através de reações 1,3-DC. Desta forma, poder-se-á aumentar o rendimento para clorinas, e conseqüentemente o rendimento para a síntese de MOFs.

# Capítulo 6 Parte Experimental





## 6.1 Equipamento, reagentes e solventes

Os reagentes comerciais utilizados nas sínteses dos compostos foram obtidos através da Sigma-Aldrich sem qualquer purificação prévia. Para as pesagens utilizaram-se as balanças: analítica Metler AT 201 ( $2 \times 10^{-5}$  g) e semi-analítica Metler ( $2 \times 10^{-4}$  g).

As reações de síntese foram realizadas utilizando diferentes tipos de aquecimento: aquecimento convencional e aquecimento por irradiação de micro-ondas. No aquecimento convencional utilizaram-se placas de aquecimento Corning com sensor de temperatura, modelo Cat. 6795PR e no caso do aquecimento por micro-ondas foi usado um reator de cavidade monomodo de modelo CEM Discover SP-X, com 300 W de potência máxima de magnetron e sistema de refrigeração por ar comprimido.

A evolução das reações foi seguida por cromatografia de camada fina realizada em folhas de sílica gel 60 F254, da Merck. A separação dos compostos provenientes das várias misturas reacionais foi efetuada recorrendo à “cromatografia rápida” (“flash”) com sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) da Merck. Para alguns compostos, recorreu-se à cromatografia de camada fina preparativa em placas de vidro (20 x 20 cm) revestidas com uma camada de sílica gel 60 G (Merck) com cerca de 0,5 mm de espessura e secas em estufa a 100°C durante cerca de 12 horas.

Para as sínteses solvotérmicas de MOFs, utilizaram-se vasos de Teflon com aproximadamente 10 mL de volume total, sendo estes acondicionados de seguida em autoclaves de aço e colocados num forno convetor (Memmert UF30), durante 2 a 3 dias.

Na medição da absorvância das diferentes amostras recorreu-se a um espectrofotómetro de UV-Vis de feixe duplo, Shimadzu UV-3600, e a uma célula de quartzo de 1 cm de passo ótico. Os espectros de fluorescência foram obtidos através de um fluorímetro Varian Cary Eclipse. As medições de rendimentos quânticos de fotoluminescência absoluta foram realizadas no espectrómetro Quantaaurus QY C1347-11 (Hamamatsu) equipado com uma esfera integradora de modo a medir todo o fluxo luminoso.

Os espetros de RMN foram obtidos no Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP), registados num aparelho Bruker Avance III 400, operando a 400,14 MHz para  $^1\text{H}$ , a 100,63 MHz para  $^{13}\text{C}$  e a 376,46 MHz para  $^{19}\text{F}$ . Excepcionalmente obtiveram-se espetros de RMN num aparelho Bruker Avance III HD 600, operando a 600,13 MHz para  $^1\text{H}$  e a 150,92 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os desvios químicos ( $\delta$ ) são apresentados em ppm, as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hz. O padrão interno utilizado foi o TMS. O  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$  foi utilizado como calibrante para as análises de RMN de  $^{19}\text{F}$ .

Os espetros de massa por ionização electrospray (ESI-MS) foram obtidos no Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP), usando um espectrómetro de massa

Thermo Scientific LTQ-Orbitrap XL, externamente calibrado com um kit padrão fornecido pelo fabricante. As amostras foram dissolvidas em metanol e infundidas diretamente na fonte iónica por electro pulverização. O espectrómetro foi operado no modo de ionização positivo ajustando a tensão capilar a 3,1 kV, sendo a temperatura do capilar de transferência de iões de 275 °C. Os espetros foram registados para os valores  $m/z$  entre 400 e 3500.

O procedimento para a obtenção dos espetros de MALDI consistiu na dissolução das amostras em metanol (1 mg/mL), aplicando-se gotas de 1  $\mu$ L desta solução, numa placa de MALDI sem adição de matriz, fazendo-se de seguida a análise por LDI (Laser Desorption Ionization). Os espetros foram de seguida obtidos num espectrómetro de massa Bruker UltrafleXtreme MALDI-TOF-MS operado no modo refletor de iões positivos, utilizando extração retardada no intervalo de massas entre 700 e 4000  $m/z$ , com perto de 2000 disparos de laser. Os espetros de MS completos foram calibrados externamente com uma mistura de péptidos, de acordo com as instruções do fabricante. O espectómetro de massa foi operado usando o software FlexControl 3.4 e o tratamento de dados foi realizado no FlexAnalysis 3.4.

Os dados dos espetros de difração de raios-X de cristal único foram adquiridos a baixa temperatura num difratómetro da marca Bruker, modelo X8 Kappa APEX II na Universidade de Aveiro.

Os difratogramas de raios-X de pós (P-XRD) foram registados num difratómetro Rigaku Smartlab equipado com um detetor D/teX Ultra 250 a temperatura ambiente e geometria Bragg-Brentano, utilizando radiação monocromatizada  $\text{CuK}\alpha$  como feixe incidente ( $\lambda_1 = 1,540598 \text{ \AA}$ ), 45 kV e 200 mA. Os dados de intensidade foram obtidos por método de contagem de passo em modo contínuo (passo de  $0,01^\circ$ ), a uma velocidade de  $15^\circ/\text{min}$ , num alcance de ca.  $3 \leq 2\theta \leq 50^\circ$ .

As análises de SEM foram realizadas no Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP), na Unidade de Imagem, Microestrutura e Microanálise (iMICROS). O sistema utilizado foi o microscópio eletrónico de varrimento ambiental, de alta resolução (Schottky) com microanálise por raios-X e análise de padrões de difração de eletrões retrodifundidos, com o modelo FEI Quanta 400 FEG ESEM. Os dados resultantes dos estudos de espectroscopia de raios-X por energia dispersiva (EDS) foram obtidos no mesmo microscópio, com 10 keV e usando o sistema de microanálise EDAX Genesis X4M.

Os espetros de ressonância paramagnética eletrónica (RPE) foram obtidos no Laboratório de Ressonância Magnética do Centro de Materiais da Universidade do Porto (LRM-CEMUP) e registados num espectrómetro Bruker ELEXSYS E 500, equipado com

um sistema de temperatura controlada (ER 4B1 VT). As amostras foram dissolvidas numa mistura de DMSO/tolueno (1:1), transferidas para um tubo capilar e este colocado num tubo de quartzo com diâmetro de 4 mm. A aquisição dos espectros foi realizada a temperatura  $100 \pm 1$  K, com as seguintes condições experimentais: 100 kHz de frequência de micro-ondas e 20 mW de potência, 8 G de amplitude de modulação, 60 dB de ganho, 300 s de tempo de aquisição.

## 6.2 Síntese de 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (1)

Esta porfirina foi preparada de acordo com um método já publicado:<sup>1</sup> a uma mistura de ácido acético glacial (150 mL) e nitrobenzeno (70 mL) em refluxo, adicionou-se pentafluorobenzaldeído (3,6 mL; 28,8 mmol) e 2 mL (28 mmol) de pirrol, gota a gota. Após arrefecimento da mistura refluxada durante 1 hora, procedeu-se à destilação do nitrobenzeno e ácido acético, a pressão reduzida. De seguida purificou-se a porfirina **1** por cromatografia em coluna usando uma mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano (2:8) como eluente e cristalizou-se a porfirina **1** (primeira fração) com uma mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano. Rendimento = 5%

## 6.3 Reações de 1,3-DC da porfirina 1 com nitronas

### 6.3.1 Procedimento Geral

Num balão de pêra de 50 mL dissolveu-se a porfirina (0,0513 mmol) em tolueno (3 mL) e adicionou-se hidrocloreto de hidroxilamónio *N*-substituído (4 equivalentes molares), paraformaldeído (10 equivalentes molares) e carbonato de potássio (8 equivalentes molares). A mistura resultante foi aquecida a 60°C sob atmosfera de azoto, com posteriores adições de hidrocloreto de hidroxilamónio *N*-substituído, paraformaldeído e carbonato de potássio após 6 e 22 horas de reação. Manteve-se a mistura a 60°C, até perfazer 30 horas de reação. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional de modo a reter os resíduos de carbonato e procedeu-se à purificação por cromatografia “flash” em coluna com gel de sílica, e uma mistura de diclorometano/hexano (1:1) como eluente. Após a recuperação da porfirina **1** de partida, eluiu-se a respetiva clorina e bacterioclorinas, se e quando formadas.

### 6.3.2 Com a nitrona N1 – Síntese da clorina 2a

A uma solução de porfirina **1** (50,0 mg; 0,0513 mmol) em tolueno (3 mL), adicionou-se cloreto de *N*-metil-hidroxilamónio (17,2 mg; 0,205 mmol), paraformaldeído (15,4 mg; 0,513 mmol) e carbonato de potássio (56,8 mg; 0,411 mmol) e procedeu-se de acordo com o procedimento geral. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). Após eluição da porfirina de partida **1** que ficou por reagir isolou-se a clorina **2a** (37 mg; 71%) e uma fração mais polar, identificada como sendo uma mistura de bacterioclorinas **3a/4a**. Os dados espectroscópicos da clorina **2a** estão de acordo com os já publicados.<sup>3</sup>

#### Bacterioclorinas **3a/4a**

**UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 348 (220); 372 (290); 443 (6,1); 472 (9,2); 502 (90); 710 (150) nm.

### 6.3.3 Com a nitrona N2 – Síntese da clorina 2b

A uma solução de porfirina **1** (50,0 mg; 0,0513 mmol) em tolueno (3 mL), adicionou-se cloreto de *N*-ciclohexil-hidroxilamónio (31,2 mg; 0,206 mmol), paraformaldeído (15,4 mg; 0,513 mmol) e carbonato de potássio (56,8 mg; 0,411 mmol) e segundo o procedimento geral. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). Após eluição da porfirina de partida **1** que ficou por reagir, isolou-se a clorina **2b** (51 mg; 91%). Foi ainda possível a eluição de frações mais polares, identificadas como bacterioclorinas **3b/3b** (5,6 mg).

#### Clorina **2b**

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -1,95 (s largo; 2H; *NH*); 1,10-1,18 e 1,45-1,62 (2m; 8H; *H*-ciclohexil); 1,86 e 2,39 (2s largo; 2H; *H*-ciclohexil); 3,02 e 3,60 (2s largo; 2H; *H*-3<sup>1</sup>); 5,32–5,33 (m; 1H; *H*-3); 6,80 (s largo; 1H; *H*-2); 8,43 (d; *J* 4,8; 1H; *H*- $\beta$ ); 8,54 (s; 2H; *H*- $\beta$ ); 8,56 (d; *J* 4,8; 1H; *H*- $\beta$ ); 8,76 e 8,78 (2d; *J* 5,6; 2H; *H*- $\beta$ ). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -162,57 (s largo; 1F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -161,83 (ddd; 1F; *J* 22,6; *J* 20,7 e *J* 7,5;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -161,59 a -161,45 (m; 4F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -160,20 (s largo; 1F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -159,81 (dd; 1F; *J* 22,6 e *J* 15,0;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -152,65 (t; *J* 20,7; 1F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -151,70 (t; *J* 20,7; 2F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -150,91 (s largo; 1F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -139,43 (s largo; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -137,02 a -136,65 (m; 5F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -135,64 (d; *J* 18,8; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -132,38 (s largo; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,63 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 25,1; 25,2; 26,4; 30,6; 31,4; 61,4; 66,9; 85,6; 97,8; 99,1; 106,9;

107,1; 124,7; 125,3; 128,8; 128,9; 133,5; 133,6; 136,2; 136,5; 140,8; 141,4; 144,4; 146,0; 148,4; 153,8; 154,0. **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 398 (140), 500 (13), 526 (3,7), 593 (3,8), 646 (32) nm. **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  657; 721 nm;  $\phi_F = 0,135$ . **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{51}\text{H}_{24}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1102,1656; experimental 1102,1668.

### 6.3.4 Com a nitrona N3 – Síntese da clorina 2c

A uma solução de porfirina **1** (50,0 mg, 0,0513 mmol) em tolueno (3 mL), adicionou-se hidrocloreto de *N*-benzil-hidroxi-lamônio (32,8 mg; 0,205 mmol), paraformaldeído (15,4 mg; 0,513 mmol) e carbonato de potássio (56,8 mg; 0,411 mmol) segundo o procedimento geral. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). Após eluição da porfirina de partida **1** que ficou por reagir, isolou-se a clorina **2c** (24 mg; 55%) e recristalizou-se o sólido a partir de uma mistura de diclorometano/metanol. Eluíram-se frações mais polares, identificadas como bacterioclorinas **3c/4c** (pequena quantidade).

#### Clorina **2c**

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,01 (s largo; 2H; *NH*); 3,51 (s largo; 2H;  $\text{H}-3^1$ ); 3,81 (s largo; 2H;  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5,43–5,44 (m; 1H;  $\text{H}-3$ ); 6,80 (s largo; 1H;  $\text{H}-2$ ); 7,02–7,05 (m; 2H;  $\text{H}_{\text{orto-Ph}}$ ); 7,20–7,23 (m; 3H;  $\text{H}_{\text{meta+para-Ph}}$ ); 8,45 (d;  $J$  4,4; 2H;  $\text{H}-\beta$ ); 8,52 (d;  $J$  4,4; 1H;  $\text{H}-\beta$ ); 8,55 (s largo; 1H;  $\text{H}-\beta$ ); 8,78 (d;  $J$  4,4; 2H;  $\text{H}-\beta$ ). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -162,23 a -162,17 (m; 1F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -161,73 a -161,36 (m; 5F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -160,13 (s largo; 1F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -159,77 (s largo; 1F;  $F_{\text{meta-Ar}}$ ); -152,44 (t;  $J$  20,7; 1F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -151,59 (t;  $J$  20,7; 2F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -150,74 (s largo; 1F;  $F_{\text{para-Ar}}$ ); -139,4 (s largo; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -136,99 a -136,69 (m; 5F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -135,43 (s largo; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ); -133,40 (s largo; 1F;  $F_{\text{orto-Ar}}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,63 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 30,9; 40,0; 61,6; 85,8; 106,3; 124,0; 124,5; 127,6; 128,0; 128,1; 128,2; 129,0; 132,8; 135,7; 139,9; 140,4; 153,0; 153,2. **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 398 (66); 500 (6,3); 524 (1,7); 591 (1,7); 645 (14) nm. **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  658; 720 nm;  $\phi_F = 0,254$ . **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{52}\text{H}_{20}\text{F}_{20}\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1110,1343; experimental 1110,1326.

#### Bacterioclorina *trans*-**3c**

**RMN de  $^1\text{H}$  (600,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,17 (s largo; 2H; *NH*); 3,21–3,52 (m; 4H; 2  $\times$   $\text{CH}_2$ -isoxazolidina); 3,79–3,80 (m; 4H; 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5,30–5,31 (m; 2H; 2  $\times$   $\text{CH}$ -isoxazolidina); 6,67 (s largo; 2H; 2  $\times$   $\text{CH}$ -isoxazolidina); 7,07–7,11 e 7,25–7,28 (2m; 10H;

H-Ph); 8,29 e 8,36 (2s largo; 4H; H- $\beta$ ). **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $C_{60}H_{29}F_{20}N_6O_2^+$   $[M+H]^+$  1245,2033; experimental 1245,2042.

### 6.3.5 Com a nitrona N4 – Síntese da clorina 2d

A uma solução de porfirina **1** (50,0 mg; 0,0513 mmol) em tolueno (3 mL), adicionou-se hidrocloreto de *N*-fenil-hidroxilamónio (29,8 mg; 0,205 mmol), paraformaldeído (15,4 mg; 0,513 mmol) e carbonato de potássio (56,8 mg; 0,411 mmol) e procedeu-se de acordo com o procedimento geral. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). Após eluição da porfirina de partida **1** que ficou por reagir, isolou-se a clorina **2d** (10 mg; 18%) e recristalizou-se o sólido a partir de uma mistura de diclorometano/metanol.

**RMN de  $^1H$  (600,13 MHz;  $CD_3CN$ )**  $\delta$ : -2,10 (s largo; 2H; NH); 3,84 (dd; 1H;  $J$  10,2 e  $J$  3,6; H-3<sup>1 $_{trans}$</sup> ); 3,93 (dd; 1H;  $J$  10,2 e  $J$  8,4; H-3<sup>1 $_{cis}$</sup> ); 5,67 (ddd; 1H;  $J$  8,4;  $J$  7,5 e  $J$  3,6; H-3); 6,86-6,90 (m; 3H; H-Ph); 7,06 (d; 1H;  $J$  7,5; H-2); 7,15-7,18 (m; 2H; H-Ph); 8,75-8,77 (m; 3H; H- $\beta$ ); 8,83 (d; 1H;  $J$  4,8; H- $\beta$ ); 9,06 e 9,08 (2d; 2H;  $J$  4,8; H- $\beta$ ). **RMN de  $^{19}F$  (376,46 MHz;  $CD_3CN$ )**  $\delta$ : -164,70 (ddd; 1F;  $J$  24,4;  $J$  20,7 e  $J$  7,5;  $F_{meta-Ar}$ ), -164,29 a -164,12 (m; 4F;  $F_{meta-Ar}$ ); -163,79 (ddd; 1F;  $J$  24,4;  $J$  20,7 e  $J$  7,5;  $F_{meta-Ar}$ ); -162,66 (ddd; 1F;  $J$  24,4;  $J$  20,7 e  $J$  7,5;  $F_{meta-Ar}$ ); 162,14 (dt; 1F;  $J$  20,7 e  $J$  7,5;  $F_{meta-Ar}$ ); -155,62 (t;  $J$  20,7; 2F;  $F_{para-Ar}$ ); -155,33 (t;  $J$  20,7; 1F;  $F_{para-Ar}$ ); -154,66 (t;  $J$  20,7; 1F;  $F_{para-Ar}$ ); -140,48 a -140,17 (m; 5F;  $F_{orto-Ar}$ ); -139,56 (dd;  $J$  22,6 e  $J$  7,5; 1F;  $F_{orto-Ar}$ ); -138,33 (dd;  $J$  22,6 e  $J$  7,5; 1F;  $F_{orto-Ar}$ ); -136,46 (dd;  $J$  22,6 e  $J$  7,5; 1F;  $F_{orto-Ar}$ ). **RMN de  $^{13}C$  (150,92 MHz;  $CD_3CN$ )**  $\delta$ : 54,9; 60,0; 86,0; 97,4; 98,2; 106,2; 106,4; 114,9; 115,5; 122,5; 125,0; 125,1; 128,7; 128,9; 129,0; 133,1; 133,10; 135,7; 135,8; 140,4; 140,5; 149,3; 153,1; 163,4; 166,4. **UV-Vis (metanol)  $\lambda_{m\acute{a}x}$  ( $\epsilon \times 10^3 [M^{-1}\cdot cm^{-1}]$ )** 398 (380); 500 (37); 525 (1,2); 592 (11); 646 (86) nm. **Fluorescência (metanol)  $\lambda_{m\acute{a}x}$**  659; 717 nm;  $\phi_F = 0,054$ . **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $C_{51}H_{18}F_{20}N_5O^+$   $[M+H]^+$  1096,1187; experimental 1096,1187.

## 6.4 Síntese da clorina 5

Esta síntese teve como base um método já descrito,<sup>2</sup> alterando a fonte de aquecimento, utilizando irradiação de micro-ondas: a uma solução de porfirina **1** (0,100 g; 0,103 mmol) em 10 mL de tolueno num vaso reacional de MW de 35 mL, adicionou-se sarcosina (0,0183 g; 0,215 mmol) e paraformaldeído (0,0154 g; 0,542 mmol), deixando-se a mistura sob irradiação de micro-ondas (250 W de potência máxima) em

modo de vaso fechado, a 120°C durante 15 minutos. Findo este período fez-se uma nova adição com as mesmas quantidades de reagentes e purificou-se a mistura por coluna em sílica gel, eluindo-se a clorina **5** como segunda fração (após a eluição da porfirina **1**) utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/acetona (95:5). Rendimento = 61%. Os dados espectroscópicos da clorina **5** estão de acordo com os já publicado.<sup>2</sup>

## 6.5 Síntese das isobacterioclorinas mistas **6** e **7**

A uma solução de clorina **2a** (21,6 mg; 0,0209 mmol) em tolueno (2,5 mL), adicionou-se *N*-metilglicina (3,0 mg; 0,034 mmol) e paraformaldeído (3,5 mg; 0,12 mmol). Procedeu-se de seguida ao aquecimento desta mistura a 60°C sob atmosfera de azoto, durante 16 horas. Posteriormente fizeram-se mais duas adições diárias de *N*-metilglicina e paraformaldeído até perfazer 48 horas de reação. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada de modo a reter qualquer resíduo sólido e depois purificada por TLC preparativa usando a mistura de eluentes diclorometano/acetona (99:1). Isolou-se a clorina de partida **2a** e a mistura de bisaductos. Subsequentemente, esta mistura foi analisada por HPLC-DAD-MS.

Isobacterioclorinas **6** e **7** (mistura)

**RMN de <sup>1</sup>H (400,15 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,28 (s largo; 3H); 2,49–2,56 (m; 6H); 2,65–2,79 (m; 2H); 2,89–2,92 (m; 1H); 3,08–3,09 (m; 1H); 3,74–3,75 (m; 1H); 4,46 (s largo; 2H); 5,13 (s largo; 1H); 5,97 (s largo; 1H); 7,18–7,22 (m; 2H); 7,57–7,65 (m; 2H). **UV-Vis (metanol)** λ<sub>máx</sub> 378; 401; 542; 582; 633 nm. **HRMS (ESI) m/z**: calculado para C<sub>49</sub>H<sub>23</sub>F<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 1091,1608; experimental 1091,1601.

## 6.6 Síntese das bacterioclorinas mistas *trans*-**8** e *cis*-**8**

A uma solução da clorina fundida ao anel pirrolidínico **5** (10 mg; 0,0097 mmol) em tolueno (1 mL), adicionou-se hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamónio (3,2 mg; 0,038 mmol), paraformaldeído (2,9 mg; 0,097 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,7 mg; 0,078 mmol). A solução resultante foi aquecida a 60°C sob atmosfera de azoto durante 16 horas. Posteriormente fizeram-se mais duas adições diárias de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamónio, paraformaldeído e carbonato de potássio até perfazer 72 horas de reação. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada de modo a reter qualquer resíduo sólido e depois purificada por TLC preparativa usando

uma mistura de eluentes diclorometano/acetona (95:5). Isolaram-se duas frações de cor verde correspondentes às bacterioclorinas *trans*-**8** (2,1 mg; 20% de rendimento) e *cis*-**8** (1,3 mg; 12% de rendimento).

#### Bacterioclorina *trans*-**8**

**RMN de <sup>1</sup>H (600,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: -1,92 (s largo; 2H; NH); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,42 (s largo; 2H; CH<sub>2</sub>); 2,54 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,88; 3,08 e 3,36 (3s largo; 4H; CH<sub>2</sub>); 5,11–5,16 (m; 3H; H-3, 12, 13); 6,67 (s largo; 1H; H-2); 8,20 (s largo; 3H; H-β); 8,30 (s largo; 1H; H-β). **UV-Vis (metanol)** λ<sub>máx</sub> (ε × 10<sup>3</sup> [M<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>]) 347 (130); 372 (140); 502 (52); 718 (85) nm. **Fluorescência (metanol)** λ<sub>máx</sub> 652; 722 nm; φ<sub>F</sub> = 0,145. **HRMS (ESI) m/z**: calculado para C<sub>49</sub>H<sub>23</sub>F<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 1091,1608; experimental 1091,1623.

#### Bacterioclorina *cis*-**8**

**RMN de <sup>1</sup>H (600,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: -1,98 e -1,96 (2s largo; 2H; NH); 2,20 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,45–2,52 (m; 2H; CH<sub>2</sub>); 2,58 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 2,89 (s largo; 1H; CH<sub>2</sub>); 3,06–3,09 (m; 2H; CH<sub>2</sub>); 3,49 (s largo; 1H; CH<sub>2</sub>); 5,10–5,15 (m; 3H; H-3, 12, 13); 6,65 (s largo; 1H; H-2); 8,20–8,24 (m; 3H; H-β); 8,33 (s largo; 1H; H-β). **UV-Vis (metanol)** λ<sub>máx</sub> (ε × 10<sup>3</sup> [M<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>]) 347 (130); 372 (150); 502 (51); 718 (84) nm. **Fluorescência (metanol)** λ<sub>máx</sub> 649; 713 nm; φ<sub>F</sub> = 0,156. **HRMS (ESI) m/z**: calculado para C<sub>49</sub>H<sub>23</sub>F<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 1091,1608; experimental 1091,1601.

## 6.7 Síntese de 5-(4-metoxicarbonilfenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (9), 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirina (10) e respetivos complexos de Fe(III), Cu(II), Zn(II) e Pt(II)

**Porfirina 9** - A um balão de 1 L contendo uma mistura de pentafluorobenzaldeído (3,84 mL; 0,0311 mol) em 200 mL de ácido acético glacial e 100 mL de nitrobenzeno, adicionou-se 4-formilbenzoato de metilo (1,97 g; 0,0120 mol) e deixou-se em agitação. Aqueceu-se a mistura até 120°C e foi-se adicionando pirrol (4,20 mL; 0,0600 mol) gota a gota, lentamente. Após 45 minutos de reação a 120°C e com agitação, procedeu-se à destilação do ácido acético e nitrobenzeno em linha de vácuo. A mistura reacional resultante foi purificada por coluna de cromatografia a seco, usando como sistema de eluentes hexano/diclorometano (7:3) para eluir a porfirina tetrassubstituída **1**,

aumentando-se de seguida a polaridade para hexano/diclorometano (6:4) e finalmente hexano/diclorometano (1:1), por forma a eluir a porfirina **9** (0,500 g; 4%)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,83 (s; 2H; NH); 4,15 (s; 3H; Ar-COOCH<sub>3</sub>); 8,33 (d; 2H;  $J$  8,3; H<sub>orto</sub>-Ar); 8,50 (d; 2H;  $J$  8,3; H<sub>meta</sub>-Ar); 8,86 (d; 2H;  $J$  4,7; H- $\beta$ ); 8,90-8,95 (m largo; 6H; H- $\beta$ ); **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -161,65 a -161,40 (m; 6F; F<sub>meta</sub>-Ar); -151,59 (2t; 3F;  $J$  21,1; F<sub>para</sub>-Ar); -136,67 e -136,53 (2dd; 6F;  $J$  23,6;  $J$  8,4 e  $J$  23,7;  $J$  8,5; F<sub>orto</sub>-Ar).

**Porfirina 10** - Dissolveu-se a porfirina **9** (0,200 g; 0,212 mmol) numa mistura de TFA/HCl 37% (1:2) com volume total de 160 mL e deixou-se a reagir a 90°C, com agitação, durante 24 horas. A mistura reacional foi diluída com 80 mL de diclorometano, lavada com água desionizada e neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada no evaporador rotativo. Após recristalização em diclorometano/hexano, obteve-se um sólido púrpura correspondente à porfirina **10** (0,183 g; 93%).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,84 (s largo; 2H; NH); 8,37 (d; 2H;  $J$  8,3; H<sub>orto</sub>-Ar); 8,60 (d; 2H;  $J$  8,3; H<sub>meta</sub>-Ar); 8,85 (d; 2H;  $J$  4,7; H- $\beta$ ); 8,92 (AB; 4H;  $J$  5,3; H- $\beta$ ); 8,93 (d; 2H;  $J$  4,7; H- $\beta$ ); **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -161,63 a -161,36 (m; 6F; F<sub>meta</sub>-Ar); -151,56 (t; 2F;  $J$  20,3; F<sub>para</sub>-Ar); -151,51 (t; 1F;  $J$  20,3; F<sub>para</sub>-Ar); -136,65 (dd; 4F;  $J$  23,5 e  $J$  7,9; F<sub>orto</sub>-Ar); -136,52 (dd; 2F;  $J$  23,5 e  $J$  7,9; F<sub>orto</sub>-Ar); **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 409 (761); 505 (57); 582 (18). **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  642; 707 nm;  $\phi_{\text{F}} = 0,051$ . **MS (MALDI)**  $m/z$ : calculado para C<sub>45</sub>H<sub>15</sub>F<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [ $\text{M}^+$ ] 928,096; experimental 928,119.

### 6.7.1 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de ferro(III) [10-Fe(III)]

Esta síntese realizou-se de acordo com o protocolo de Rebelo *et al.*<sup>4</sup> Após agitação à temperatura ambiente, de uma mistura da porfirina **10** (0,0250 g; 0,0269 mmol) e cloreto de ferro(II) tetrahidratado (0,0540 g; 0,270 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo num vaso fechado de 10 mL durante uma hora, procedeu-se ao aquecimento da mistura resultante usando irradiação micro-ondas (150 W de potência máxima) a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi posteriormente lavada com água desionizada e a fase orgânica levada à secura. Após cristalização numa mistura de clorofórmio/hexano obteve-se 0,0168 g da metaloporfirina **10-Fe(III)**. Rendimento = 61%

**UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) Este espectro apresentou sinais bastante largos a 407 (45) e 583 (35). **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  Sem emissão observada;  $\phi_{\text{F}} = 0,008$  **MS (MALDI)**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{13}\text{F}_{15}\text{FeN}_4\text{O}_2^+$  [ $\text{M-Cl}$ ] $^+$  982,0143; experimental 981,956.

### 6.7.2 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de cobre(II) [10-Cu(II)]

A uma solução de porfirina **10** (0,0250 g; 0,0270 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo, num vaso fechado de 10mL, adicionou-se acetato de cobre(II) monohidratado (0,0540 g; 0,270 mmol) e deixou-se a resultante mistura reacional sob irradiação de micro-ondas (150 W de potência máxima) a 120°C durante 5 minutos. Após lavagem da mistura com água desionizada e fase orgânica levada à secura, obteve-se 0,0203 g da metaloporfirina **10-Cu(II)** após cristalização numa mistura de clorofórmio/hexano. Rendimento = 76%

**UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 408 (139); 536 (57); 569 (19); **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  Sem emissão observada;  $\phi_{\text{F}} = 0,010$ . **MS (MALDI)**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{13}\text{CuF}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 989,010; experimental 989,003.

### 6.7.3 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de zinco(II) [10-Zn(II)]

A uma solução de porfirina **10** (0,0250 g; 0,0270 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo, num vaso fechado de 10 mL, adicionou-se acetato de zinco(II) di-hidratado (0,0590 g; 0,270 mmol) e deixou-se a mistura resultante sob irradiação de micro-ondas (150 W de potência máxima) a 120°C durante 1 minuto. Após lavagem da mistura com água desionizada e a fase orgânica levada à secura, obteve-se a metaloporfirina **10-Zn(II)** com um rendimento quantitativo, após cristalização numa mistura de clorofórmio/hexano.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 8,46 a 8,51 (m; 2H;  $\text{H}_{\text{orto-Ar}}$ ); 8,97 a 9,02 e 9,12 a 9,15 (2m; 10H;  $\text{H}_{\text{meta}}$  e  $\text{H-}\beta$ ). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -161,91 a -161,73 (m; 6F;  $\text{F}_{\text{meta-Ar}}$ ); -152,26 a -152,01 (m; 3F;  $\text{F}_{\text{para-Ar}}$ ); -136,98 a -136,74 (m; 6F;  $\text{F}_{\text{orto-Ar}}$ ). **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 418 (346); 551 (5). **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  599; 645 nm;  $\phi_{\text{F}} = 0,033$ . **MS (MALDI)**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{13}\text{F}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$  [ $\text{M}^+$ ] 990,009; experimental 990,057.

#### 6.7.4 Síntese de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-tris(pentafluorofenil)porfirinato de platina(II) [10-Pt(II)]

Para um vaso reacional de micro-ondas de 10 mL, com uma solução de porfirina **10** (0,0250 g; 0,0270 mmol) em 2,5 mL de benzonitrilo anidro, adicionou-se cloreto de platina(II) (0,0240 g; 0,0810 mmol). A reação ocorreu sob agitação e irradiação micro-ondas, em modo de vaso fechado, com 100 W de potência máxima, a 250°C durante 20 minutos. Aplicou-se a mistura reacional numa coluna cromatográfica com sílica gel, eluindo-se em primeiro lugar o benzonitrilo com tolueno, a porfirina **10** de partida com clorofórmio assim como outra fração mais polar e uma terceira fração com clorofórmio/metanol (9:1), correspondente à metaloporfirina **10-Pt(II)**. Rendimento = 56%

**RMN de <sup>1</sup>H (400,15 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,29 (d; 2H; *J* 8,4; H<sub>orto</sub>-Ar); 8,52 (d; 2H; *J* 8,3; H<sub>meta</sub>-Ar); 8,75 (d; 2H; *J* 4,8; H-β); 8,79-8,87 (m; 6H; H-β); **UV-Vis (metanol)** λ<sub>máx</sub> (ε × 10<sup>3</sup> [M<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>]) 390 (367); 506 (22); 538 (22); 593 (3,3); **Fluorescência (metanol)** λ<sub>máx</sub> Sem emissão observada; φ<sub>F</sub> = 0,008. **MS (MALDI) *m/z***: calculado para C<sub>45</sub>H<sub>14</sub>F<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pt<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 1122,052; experimental 1122,157.

#### 6.8 Reações de 1,3-DC da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (9) com *N*-metilnitrona

A uma mistura de porfirina **9** (0,1011 g; 0,1072 mmol) em 10 mL de tolueno, adicionou-se hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamónio (0,0333 g; 0,399 mmol), paraformaldeído (0,0299 g; 0,996 mmol) e carbonato de potássio (0,1102 g; 0,797 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação em banho de óleo à temperatura de 60°C e sob atmosfera de azoto durante quarenta e oito horas, durante as quais fizeram-se mais três adições de hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamónio, paraformaldeído e carbonato de potássio. Terminada a reação, lavou-se a mistura reacional com água desionizada e extraiu-se com diclorometano. Após secagem com sulfato de sódio anidro, filtragem e evaporação no evaporador rotativo, retomou-se a mistura reacional em diclorometano e aplicou-se numa coluna cromatográfica em sílica gel usando como sistema de eluentes a mistura de diclorometano/hexano (2:1). Após recuperada a porfirina de partida **9**, seguiu-se uma fração correspondente à clorina **11** (0,0290 g; 27%). Posteriormente aumentou-se a polaridade do eluente para uma mistura de diclorometano/hexano (4:1) recolhendo-se mais duas frações correspondentes a isómeros da clorina **11**.

### Clorina 11

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -1,70 (s largo; 2H; NH); 2,58 (s largo; 3H;  $\text{N-CH}_3$ ); 2,89-3,02 e 3,40-3,57 (2m; 2H; H-2<sup>3</sup>); 4,10 (s; 3H; Ar-COOCH<sub>3</sub>) 5,21-5,41 (m; 1H; H-3); 6,66-6,85 (m; 1H; H-2); 8,08-8,49 e 8,70-8,72 (2m; 10H; H-Ar e H- $\beta$ ).

#### 6.8.1 Hidrólise do éster da clorina 11 (síntese da clorina 12)

Uma solução da clorina 11 (0,0631 g; 0,0630 mmol) dissolvida em 40 mL de TFA/HCl 37% (1:2) foi colocada a 70°C em banho de óleo, com agitação, durante 24 horas. A mistura reacional foi depois diluída em diclorometano, lavada com água desionizada e neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada no evaporador rotativo. Após retomar em diclorometano, aplicou-se a mistura reacional em placas de TLC preparativa usando como sistema de eluentes a mistura tolueno/metanol (9:1). A fração menos polar foi identificada como sendo correspondente à porfirina 10 obtida por retrocicloadição, seguindo-se a fração correspondente à clorina hidrolisada 12 (0,0216 g; 34%).

#### 6.9 Reações de 1,3-DC da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (9): síntese da clorina 13 e 14 e respetivos complexos de Fe(III), Cu(II) e Zn(II)

A uma solução de porfirina 9 (0,114 g; 0,121 mmol) em 10 mL de tolueno, adicionou-se sarcosina (0,0200 g; 0,224 mmol) e paraformaldeído (0,0169 g; 0,563 mmol), deixando-se a mistura em agitação, a 120°C e sob atmosfera de azoto. Após três horas de reação, fizeram-se mais duas adições de sarcosina e paraformaldeído, perfazendo nove horas de reação no total. Findo este tempo, aplicou-se a mistura reacional numa coluna em sílica gel, usando diclorometano para eluir a porfirina de partida 9 e a clorina 13 (0,0609 g; 50%). A eluição de outras frações (correspondentes a outros aductos da reação) fez-se com o sistema de eluentes diclorometano/acetona (9:1). Essas frações foram posteriormente purificadas por TLC preparativa, usando como sistema de eluentes a mistura tolueno/acetona (9:1), obtendo-se como fração menos polar um isómero da clorina 13 (13a), seguindo-se uma mistura de quatro isobacterioclorinas (13a-d).

### Clorina 13

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -1,57 (s largo; 2H; NH); 2,20 (s; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 2,52-2,57 (m; 2H; H-2<sup>3</sup>); 2,52-2,57 (m; 2H; H-2<sup>1</sup>); 4,10 (s; 3H; Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 5,18-5,25 (m; 2H; H-2, H-3); 8,14 (d;  $J$  8,0; 1H; H<sub>orto</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 8,24 (d;  $J$  8,0; 1H; H<sub>orto</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 8,26 (d;  $J$  4,8; 1H; H- $\beta$ ); 8,34 (d;  $J$  4,9; 1H; H- $\beta$ ); 8,38 (d;  $J$  4,8; 1H; H- $\beta$ ); 8,42 a 8,43 (m; 2H; H<sub>meta</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 8,45 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ); 8,66 (d;  $J$  4,8; 2H; H- $\beta$ ). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -161,88 a -161,58 (m; 2F; F<sub>meta</sub>-Ar); -160,88 a -160,64 (m; 2F; F<sub>meta</sub>-Ar); -160,48 a -160,25 (m; 2F; F<sub>meta</sub>-Ar); -152,13 (t; 1F;  $J$  20,5; F<sub>para</sub>-Ar); -151,88 (t; 1F;  $J$  20,3; F<sub>para</sub>-Ar); -151,73 (t; 1F;  $J$  20,3; F<sub>para</sub>-Ar); -137,42 (ddd; 2F;  $J$  30,9;  $J$  24,4 e  $J$  7,6; F<sub>orto</sub>-Ar); -137,17 a -137,01 (m; 2F; F<sub>orto</sub>-Ar); -135,49 (dd; 1F;  $J$  24,0 e  $J$  7,1; F<sub>orto</sub>-Ar); -135,27 (dd; 1F;  $J$  23,7 e  $J$  7,2; F<sub>orto</sub>-Ar). **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{49}\text{H}_{25}\text{F}_{15}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H]<sup>+</sup> 1000,1763; experimental 1000,1773.

### Clorina 13a

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,02 e -1,94 (2s; 2H; NH); 2,12 (s largo; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 2,43-2,48 (m; 2H; H-2<sup>3</sup>); 2,88-2,98 e 3,02-3,14 (2m; 2H; H-2<sup>1</sup>); 4,10 (s; 3H; Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 5,19-5,21 e 5,42-5,44 (2m; 2H; H-2, H-3); 8,08 (t;  $J$  8,0; 2H; H<sub>orto</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 8,36 a 8,41 (m; 3H; H<sub>meta</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ; 2H- $\beta$ ); 8,44 a 8,46 (d;  $J$  8,0; 1H; H<sub>meta</sub>Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 8,47 a 8,50 (AB;  $J$  4,8; 2H; H- $\beta$ ); 8,62 a 8,64 (d;  $J$  4,8; 1H; H- $\beta$ ); 8,69 a 8,70 (d;  $J$  8,0; 1H; H- $\beta$ ). **UV-Vis (metanol)  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])** 403 (65); 506 (13); 531 (4,1); 597 (4,1); 651 (32) nm.

### Isobacterioclorina Ibc-13a

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 2,17 (s; 6H; 2 $\times$ N- $\text{CH}_3$ ); 2,21-2,37 (2m; 4H; H-2<sup>1</sup> e 2<sup>3</sup>); 2,68 e 2,87 (2s largos; 2 $\times$ 2H; H-7<sup>1</sup> e H-7<sup>3</sup>); 4,03 (s; 3H; Ar- $\text{COOCH}_3$ ); 4,22 a 4,50 (m largo; 6H; NH e H-2, H-3, H-7 e H-8); 6,99 (d;  $J$  4,3; 2H; H- $\beta$ ); 7,50 (d;  $J$  4,4; 2H; H- $\beta$ ). **UV-Vis (metanol)  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ])** 381 (85); 506 (13); 536 (10); 574 (12); 652 (2,9); 726 (12) nm.

## 6.9.1 Hidrólise do éster da clorina 13 (síntese da clorina 14)

Uma solução da clorina 13 (0,0892 g; 0,0892 mmol) em 80 mL de TFA/HCl 37% (1:2) foi colocada em agitação num banho de óleo a 90°C durante vinte e quatro horas. A mistura reacional foi depois diluída em diclorometano, lavada com água desionizada e neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi

seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se a clorina **14** de modo quantitativo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz; DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : -1,78 e -1,71 (2s; 2H; NH); 2,12 (s largo; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 2,42-2,47 (m; 2H; H- $2^3$ ); 3,15-3,28 (m; 2H; H- $2^1$ ); 5,20-5,32 (m; 2H; H-2, H-3); 8,22 a 8,24 (d;  $J$  8,1; 1H; H<sub>orto</sub>Ar-COOH); 8,29 a 8,31 (d;  $J$  8,1; 1H; H<sub>orto</sub>Ar-COOH); 8,33 a 8,37 (m; 2H; H<sub>meta</sub>Ar-COOH); 8,41 a 8,43 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ); 8,62 a 8,64 (d;  $J$  4,8; 1H; H- $\beta$ ); 8,70 a 8,71 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ); 8,73 a 8,76 (m; 1H; H- $\beta$ ); 8,82 a 8,84 (d;  $J$  4,9; 1H; H- $\beta$ ); 9,17 a 9,18 (d;  $J$  5,2; 1H; H- $\beta$ ). **RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -162,86 a -162,65 (m; 2F; F<sub>meta</sub>-Ar); -161,42 a -161,02 (m; 4F; F<sub>meta</sub>-Ar); -154,08 (t; 1F;  $J$  22,7; F<sub>para</sub>-Ar); -153,24 a -153,08 (m; 2F; F<sub>para</sub>-Ar); -139,88 (d; 2F;  $J$  22,2; F<sub>orto</sub>-Ar); -139,74 a -139,38 (m; 2F; F<sub>orto</sub>-Ar); -137,67 (t; 2F;  $J$  20,7; F<sub>orto</sub>-Ar). **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 400 (155); 503 (12); 530 (5,5); 472 (9,2); 594 (7,2); 647 (35) nm. **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  648; 714 nm;  $\phi_{\text{F}} = 0,157$ . **HRMS (ESI)  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{23}\text{F}_{15}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$  986,1534; experimental 986,1597.

### 6.9.2 Síntese da metaloclorina 14-Fe(III)

A uma solução de clorina **14** (0,0250 g, 0,0254 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo, adicionou-se 0,0504 g de  $\text{FeCl}_2$  (0,254 mmol) e deixou-se sob irradiação de micro-ondas (150 W de potência máxima), a 120°C durante 30 minutos, em modo de vaso fechado. A mistura reacional foi posteriormente lavada em água desionizada e a fase orgânica levada à secura. A metaloporfirina **14-Fe(III)** foi obtida após cristalização numa mistura de clorofórmio/hexano, com rendimento quantitativo.

**UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 404 (65); 461 (10,3); 535 (6,7); 597 (5,8); 651 (9,9) nm.

### 6.9.3 Síntese da metaloclorina 14-Cu(II)

A uma solução de clorina **14** (0,0125 g, 0,0127 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo, adicionou-se 0,0253 g de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (0,127 mmol) e deixou-se sob irradiação de micro-ondas (150 W de potência máxima), a 120°C durante 5 minutos, em modo de vaso fechado. Após lavagem com água desionizada, levou-se a fase orgânica à secura e cristalizou-se a metaloporfirina **14-Cu(II)** numa mistura de clorofórmio/hexano. Rendimento = 50%

**UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]) 407 (171); 502 (4,6); 567 (6,8); 611 (34) nm.

#### 6.9.4 Síntese da metaloclorina 14-Zn(II)

A uma solução de clorina **14** (0,0275 g, 0,0279 mmol) em 2,5 mL de acetonitrilo, adicionou-se 0,0612 g de  $Zn(CH_3COO)_2$  (0,279 mmol) e deixou-se sob irradiação de micro-ondas (150 W de potência máxima), a 120°C durante 1 minuto, em modo de vaso fechado. Após lavagem com água desionizada, levou-se a fase orgânica à secura e cristalizou-se a metaloporfirina **14-Zn(II)** a partir de uma mistura de clorofórmio/hexano. Rendimento = 74%

**RMN de  $^1H$  (400,15 MHz; DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 2,10 (s largo; 3H; N-CH<sub>3</sub>); 2,34-2,40 (m; 2H; H-23); 3,19-3,23 (m; 2H; H-21); 5,03-5,11 (m; 2H; H-2, H-3); 8,04 a 8,13 (2d;  $J$  8,2; 2H; H<sub>orto</sub>Ar-COOH); 8,26-8,28 (t;  $J$  4,8; 2H; H- $\beta$ ); 8,31-8,36 (m; 2H; H<sub>meta</sub>Ar-COOH); 8,31-8,36 (m; 1H; H- $\beta$ ) 08,44-8,45 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ); 8,47-8,48 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ); 8,71-8,72 (d;  $J$  4,6; 1H; H- $\beta$ ). **UV-Vis (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $\epsilon \times 10^3$  [ $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ ]) 412 (305); 615 (50) nm. **Fluorescência (metanol)**  $\lambda_{\text{máx}}$  620; 672 nm;  $\phi_F = 0,079$ .

#### 6.9.5 Síntese da metaloclorina 14-Pt(II)

A uma solução da clorina **14** (0,0127 g; 0,0129 mmol) em 2 mL de benzonitrilo, adicionou-se cloreto de platina(II) (0,0103 g; 0,0387 mmol) e colocou-se a resultante mistura reacional sob irradiação de micro-ondas a 250°C durante 20 minutos, em modo de vaso fechado. Findo este tempo, aplicou-se a mistura reacional numa coluna cromatográfica de gel de sílica, eluindo-se em primeiro lugar o benzonitrilo com tolueno, e a clorina **14** de partida com um sistema de eluentes clorofórmio/metanol (9:1). A posterior mistura de frações eluída foi depois aplicada em placas de TLC preparativa usando como sistema de eluentes clorofórmio/metanol (85:5), eluindo-se assim duas frações maioritárias. A fração com maior  $R_f$  foi identificada como sendo correspondente a **14-Pt(II)-2** e a fração com menor  $R_f$  como sendo correspondente a **14-Pt(II)-1**.

### 6.10 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (15)

Realizou-se a síntese da porfirina **15** em micro-ondas usando dois métodos. O primeiro método consistiu na condensação de pirrol e 4-formilbenzoato de metilo usando uma potência de 150 W de micro-ondas, durante 15 minutos, a 120°C. Fizeram-se três ensaios com um vaso de 35 mL de micro-ondas, cada um contendo 18 mL de ácido acético, 1254,8  $\mu L$  de pirrol e 0,2955 g de 4-formilbenzoato de metilo. No fim das reações juntou-se o conteúdo dos três vasos num matraz de vidro e após 30 min

observou-se a precipitação de um sólido violeta em 30 minutos. Massa total obtida: 77 mg. Rendimento de 7%.

Como segundo método, procedeu-se à mesma reação utilizando o aparelho de micro-ondas em modo de vaso aberto, utilizando um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador. Para este balão transferiu-se 54 mL de ácido acético, 374,4  $\mu\text{L}$  de pirrol e 0,8865 g de 4-formilbenzoato de metilo (quantidades equivalentes a três ensaios com os vasos de 35 mL, no modo de vaso fechado). Massa total obtida: 74 mg (rendimento de 6%). Realizou-se esta reação 5 vezes, adicionando a cada vaso 0,8900 g de aldeído e 374  $\mu\text{L}$  de pirrol. Obteve-se 569 mg de porfirina **15**, correspondendo a um rendimento de 10%.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -2,80 (s largo; 2H; NH); 4,11 (s; 12H; 4 $\times$ Ar-COOCH<sub>3</sub>); 8,29 (d; 8H;  $J$  7,9; H<sub>orto</sub>-Ar); 8,44 (d; 8H;  $J$  7,9; H<sub>meta</sub>-Ar); 8,81 (s largo; 8H; H- $\beta$ ).

### 6.11 Síntese da clorina **17**, partindo da reação de 1,3-DC de 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxicarbonilfenil)porfirina (**15**) e ileto de azometino

A uma solução da porfirina **15** (0,0569 g; 0,0672 mmol) em 14 mL de tolueno, adicionou-se sarcosina (0,0119 g; 0,134 mmol) e paraformaldeído (0,0101 g; 0,337 mmol). Deixou-se a solução a 120°C, com agitação e atmosfera de azoto durante 20 horas. Durante este período fizeram-se mais três adições de sarcosina e paraformaldeído, num intervalo de cinco horas. Findo este tempo aplicou-se a mistura reacional diretamente numa coluna de gel de sílica usando como sistema de eluentes a mistura clorofórmio/acetona (95:5) eluindo desta forma a porfirina **15** de partida (67%). Posteriormente aumentou-se a polaridade do sistema de eluentes para clorofórmio/acetona (9:1) de forma a eluir a clorina **17** (6%).

**RMN de  $^1\text{H}$  (400,15 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -1,82 e -1,75 (2s; 2H; NH); 2,03 (s; 3H; N-CH<sub>3</sub>); 2,37-2,43 (m; 2H; H-2<sup>3</sup>); 2,82-2,89 (m; 2H; H-2<sup>1</sup>); 4,08 (m; 12H; Ar-COOCH<sub>3</sub>); 5,30-5,38 (m; 2H; H-2, H-3); 8,06 (dd;  $J$  11,0 e  $J$  7,9; 4H; H<sub>orto</sub>Ar-COOCH<sub>3</sub>); 8,14 a 8,24 (m; 6H; 4 $\times$ H<sub>orto</sub>Ar-COOCH<sub>3</sub> e 2 $\times$ H- $\beta$ ); 8,34 a 8,43 (m; 10H; 8 $\times$ H<sub>meta</sub>Ar-COOCH<sub>3</sub> e 2 $\times$ H- $\beta$ ); 8,56 (d;  $J$  4,9; 2H; H- $\beta$ ).

### 6.11.1 Hidrólise da clorina 17 (síntese da clorina 18)

Dissolveu-se a clorina **17** (0,0206 g; 0,0228 mmol) numa mistura de 4 mL de tetrahidrofurano/metanol (1:1) e adicionou-se 0,7 mL de hidróxido de potássio (2 mol/L). Refluxou-se a solução obtida e deixou-se reagir durante doze horas. Findo este tempo levou-se a mistura reacional à secura, recorrendo ao evaporador rotativo e adicionou-se 2 mL de água desionizada por forma a dissolver o sólido castanho resultante. Foi-se adicionando HCl (1 mol/L) gota a gota, até não se observar a formação de mais precipitado. Filtrou-se o precipitado com uma pequena porção de algodão e dissolveu-se em etanol. Massa obtida da clorina **18**: 11 mg (rendimento = 48%).

**RMN de <sup>1</sup>H (400,15 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)** δ: -1,84 (s; 2H; NH); 2,30-2,36 (m; 2H; H-2<sup>3</sup>); 1,92 (s; 3H; N-CH<sub>3</sub>); 2,65-2,70 (m; 2H; H-2<sup>1</sup>); 5,27-5,33 (m; 2H; H-2, H-3); 8,13 a 8,22 (m; 8H; H<sub>ortho</sub>Ar-COOH); 8,28 a 8,35 (m; 13H; H<sub>meta</sub>Ar-COOH e H-β); 8,64 (d; J 4,7; 1H; H-β). **UV-Vis (etanol)** λ<sub>máx</sub> (ε × 10<sup>3</sup> [M<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>]) 417; 515; 543; 596; 594; 648 nm.

### 6.12 Síntese do MOF PCN-224 utilizando a 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (16) como ligando

A uma solução de porfirina **16** (0,0100 g; 0,0126 mmol; obtida comercialmente) em 2 mL de dimetilformamida adicionou-se cloreto de zircónio(IV) (0,0344 g; 0,148 mmol) e ácido benzóico (0,3996 g; 3,272 mmol) e deixou-se a resultante solução de cor verde no sonicador durante 10 minutos. Findo este tempo, transferiu-se a solução para um vaso de Teflon e este para um reactor de aço inox para depois ser colocado num forno a 120°C durante vinte e quatro horas. Filtrou-se o sólido com recurso a papel de filtro e pressão reduzida, lavando-se três vezes com dimetilformamida e duas vezes com acetona. Após armazenamento durante quatro horas no exsiccador, raspou-se o sólido do papel de filtro para um frasco de vidro e adicionou-se acetona, deixando o sólido submerso durante 72 horas. Após este período secou-se o sólido em pistola de secagem a 60°C e 100 mbar, durante quatro horas. A análise por P-XRD deste material mostrou corresponder ao difratograma já publicado.

### 6.13 Síntese de um MOF derivado do PCN-224, utilizando a clorina 18 como ligando

A uma solução da clorina **18** (0,0070 g; 8,2  $\mu\text{mol}$ ) em 1,2 mL de dimetilformamida, adicionou-se cloreto de zircónio(IV) (0,0182 g; 78,1  $\mu\text{mol}$ ) e ácido benzóico (0,2438 g; 1,996 mmol). Deixou-se a resultante solução a sonicar durante 10 minutos e transferiu-se para um vaso de Teflon e posteriormente para um reactor de aço inox. Colocou-se o vaso no forno e deixou-se durante 24 horas a 120°C. Findo este período, filtrou-se o sólido com um funil de prego de vidro e lavou-se três vezes com dimetilformamida e duas vezes com acetona. Transferiu-se o sólido para um frasco de vidro e submergiu-se com acetona, ficando armazenado no exsiccador durante a noite. Após decantação da acetona, secou-se o sólido em pistola de secagem a 80°C e 50 mbar durante quatro horas, obtendo-se 3,7 mg de material. A análise por P-XRD deste material mostrou um padrão largo, não parecendo corresponder a um material com grande nível de cristalinidade.

### 6.14 Síntese de um MOF de háfnio, utilizando a porfirina 16 como ligando

Esta síntese teve como método um procedimento já descrito:<sup>5</sup> a um vaso de Teflon adicionou-se 1 mL de uma solução de porfirina **16** (1,9 mg/mL em DEF (di-etilformamida), 2,4  $\mu\text{mol}$ ), 1 mL de cloreto de háfnio(IV) (2mg/mL em DEF, 6,2  $\mu\text{mol}$ ) e 60 mg de ácido benzoico (0,49 mmol). A mistura reacional foi mantida a 120°C num forno, durante 2 dias. O resultante pó violeta foi centrifugado, lavado com DMF fresca e com uma solução de 1% de trietilamina em etanol (v/v) e por fim etanol. De momento, o material aguarda a análise por difração de raios-X.

### 6.15 Síntese de um MOF de háfnio, utilizando a clorina 18 como ligando

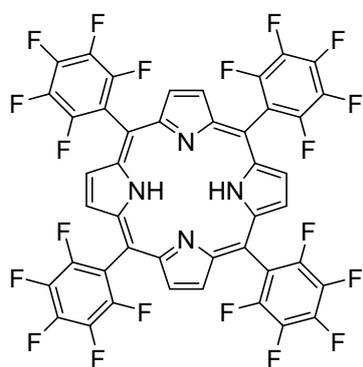
Esta síntese teve igualmente como método um procedimento já descrito:<sup>5</sup> a um vaso de Teflon adicionou-se 1 mL de uma solução de clorina **18** (1,9 mg/mL em DEF (di-etilformamida), 2,2  $\mu\text{mol}$ ), 1 mL de cloreto de háfnio(IV) (2mg/mL em DEF, 6,2  $\mu\text{mol}$ ) e 60  $\mu\text{L}$  de uma solução de ácido fórmico 88% (1,4 mmol). A mistura reacional foi mantida num forno a 80°C durante 2 dias. O resultante pó violeta foi centrifugado, lavado com DMF fresca e com uma solução de 1% de trietilamina em etanol (v/v) e por fim etanol. De momento, o material aguarda a análise por difração de raios-X.

## 6.16 Referências bibliográficas

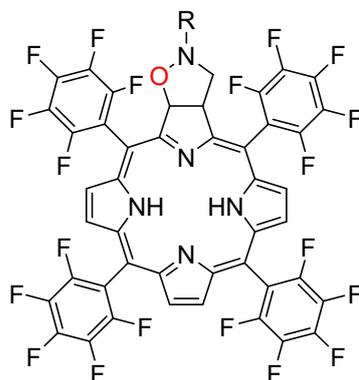
1. Gonsalves, A. M. d. A. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 28, 635-640.
2. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Chemical Communications*, **1999**, 1767-1768.
3. Aguiar, A.; Leite, A.; Silva, A. M. N.; Tomé, A. C.; Cunha-Silva, L.; de Castro, B.; Rangel, M.; Silva, A. M. G.; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 7131-7135.
4. Rebelo, S. L. H.; Silva, A. M. N.; Medforth, C. J.; Freire, C.; *Molecules*, **2016**, 21, 481-494.
5. Park, J.; Jiang, Q.; Feng, D.; Mao, L.; Zhou, H.-C.; *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 3518-3525.



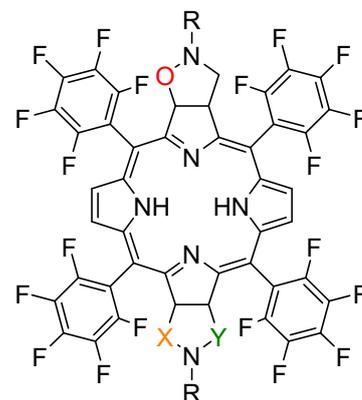
# Anexos - Estruturas



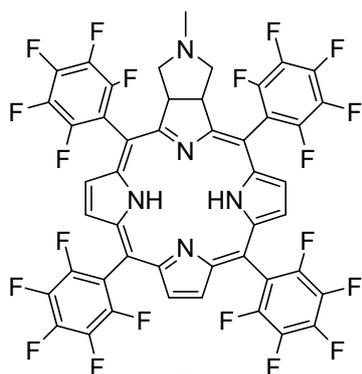
1



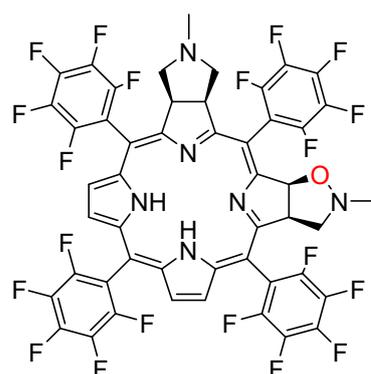
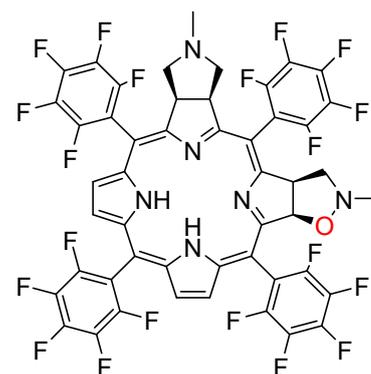
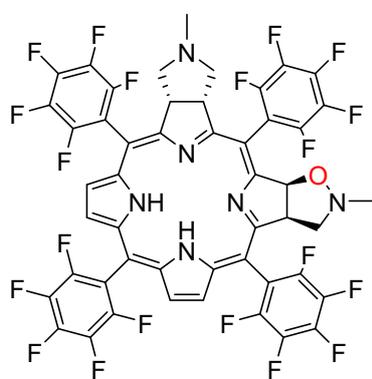
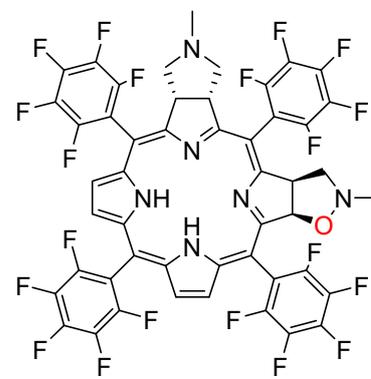
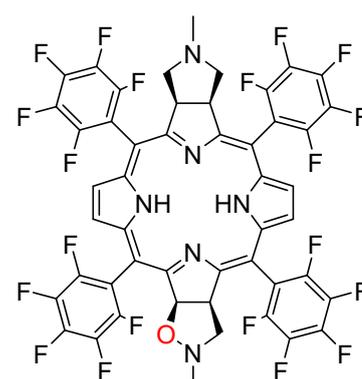
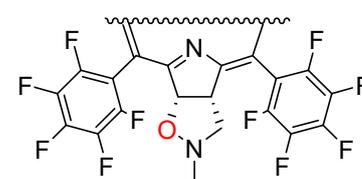
R = Me, **2a**  
 R = Ciclo-hexil, **2b**  
 R = Bn, **2c**  
 R = Ph, **2d**

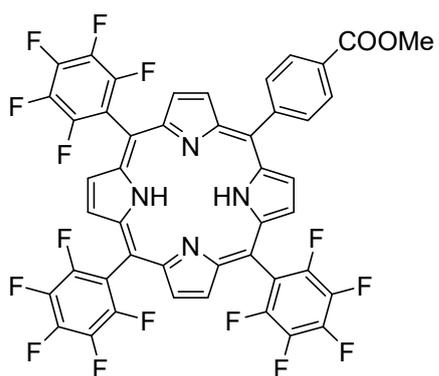


R = Me; X = C; Y = O, **3a**  
 R = Ciclo-hexil; X = C; Y = O, **3b**  
 R = Bn; X = C; Y = O, **3c**  
 R = Me; X = O; Y = C, **4a**  
 R = Ciclo-hexil; X = O; Y = C, **4b**  
 R = Bn; X = O; Y = C, **4c**

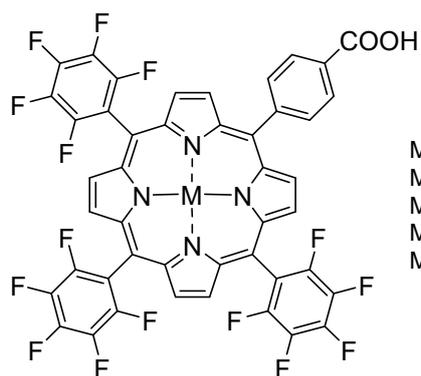


5

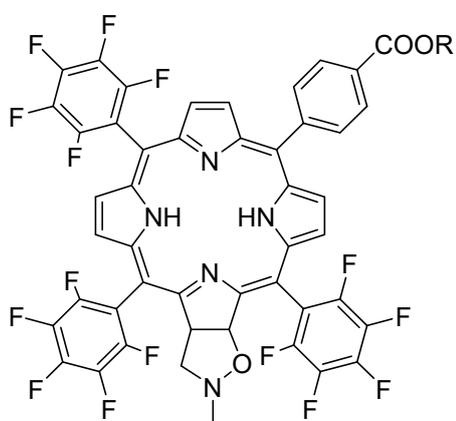
*cis-6**cis-7**trans-6**trans-7**cis-8**trans-8*



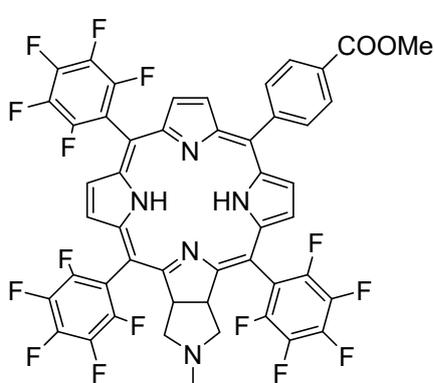
9



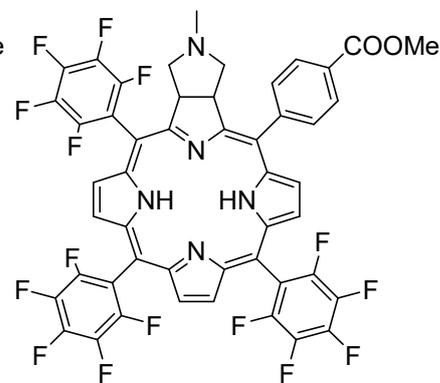
M = 2H, **10**  
 M = Fe(III), **10-Fe(III)**  
 M = Cu(II), **10-Cu(II)**  
 M = Zn(II), **10-Zn(II)**  
 M = Pt(II), **10-Pt(II)**



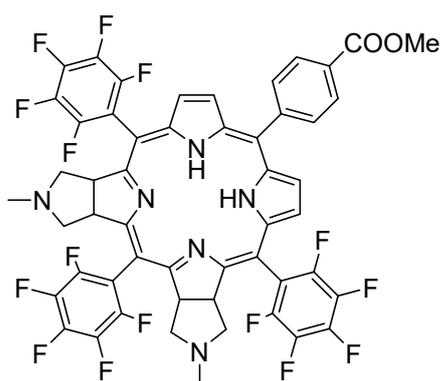
R = Me, **11**  
 R = H, **12**



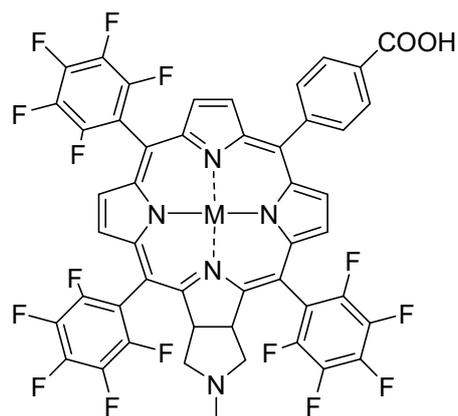
13



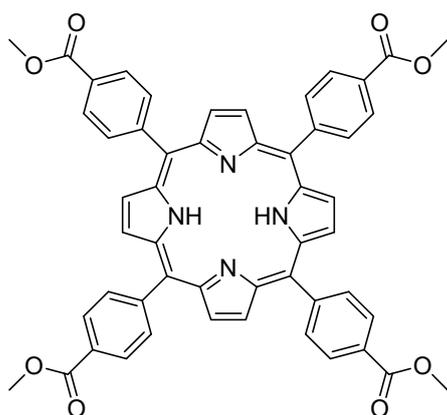
13a



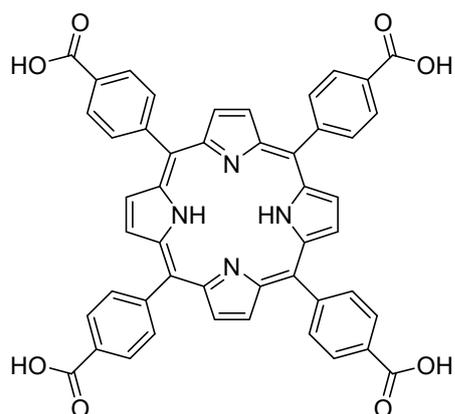
lbc-13a



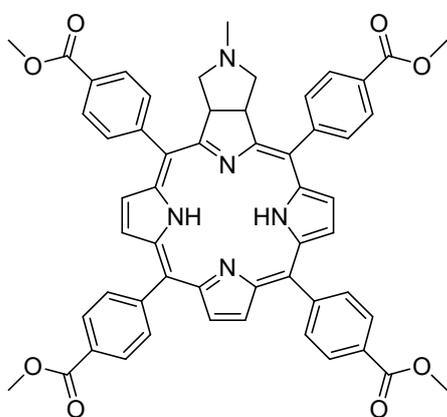
M = 2H, **14**  
 M = Fe(III), **14-Fe(III)**  
 M = Cu(II), **14-Cu(II)**  
 M = Zn(II), **14-Zn(II)**  
 M = Pt(II), **14-Pt(II)**



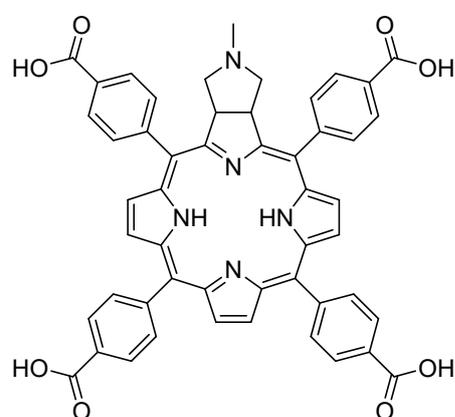
porfiringa 15



porfiringa 16



clorina 17



clorina 18

## Anexos - Tabelas

**Tabela A1** Dados espectroscópicos das metaloporfirinas **10-M**, obtidos em metanol.

Entrada	Metaloporfirina	Absorção $\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon_{\text{máx}} \times 10^3 [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$ )			Emissão	
		B(0,0)	Q(0,0)	Q(0,1)	$\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$	$\phi_F$
1	<b>10-Fe(III)</b>	404 (65)	583 (35)		N.O.	0,008
2	<b>10-Cu(II)</b>	408 (139)	536 (57)	569 (19)	N.O.	0,01
3	<b>10-Zn(II)</b>	418 (346)	551 (5)		599; 645	0,033
4	<b>10-Pt(II)</b>	390 (367)	506 (22)	593 (3,3)	N.O.	0,008

**Tabela A2** Dados espectroscópicos das metaloclorinas **14-M**, obtidos em metanol.

Entrada	Metaloclorina	Absorção $\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$ ( $\epsilon_{\text{máx}} \times 10^3 [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$ )				Emissão	
		B(0,0)	$Q_x(0,0)$	$Q_x(0,1)$	$Q_y(0,0)$	$\lambda_{\text{máx}}[\text{nm}]$	$\phi_F$
1	<b>14-Fe(III)</b>	404 (65)	461 (10,3)	535 (6,7)	651 (9,9)	N.O.	0,007
2	<b>14-Cu(II)</b>	407 (171)	502 (4,6)	567 (6,8)	611 (34)	N.O.	0,008
3	<b>14-Zn(II)</b>	412 (305)			615 (50)	620; 672	0,079



## Anexos – Espectros RMN de $^{19}\text{F}$

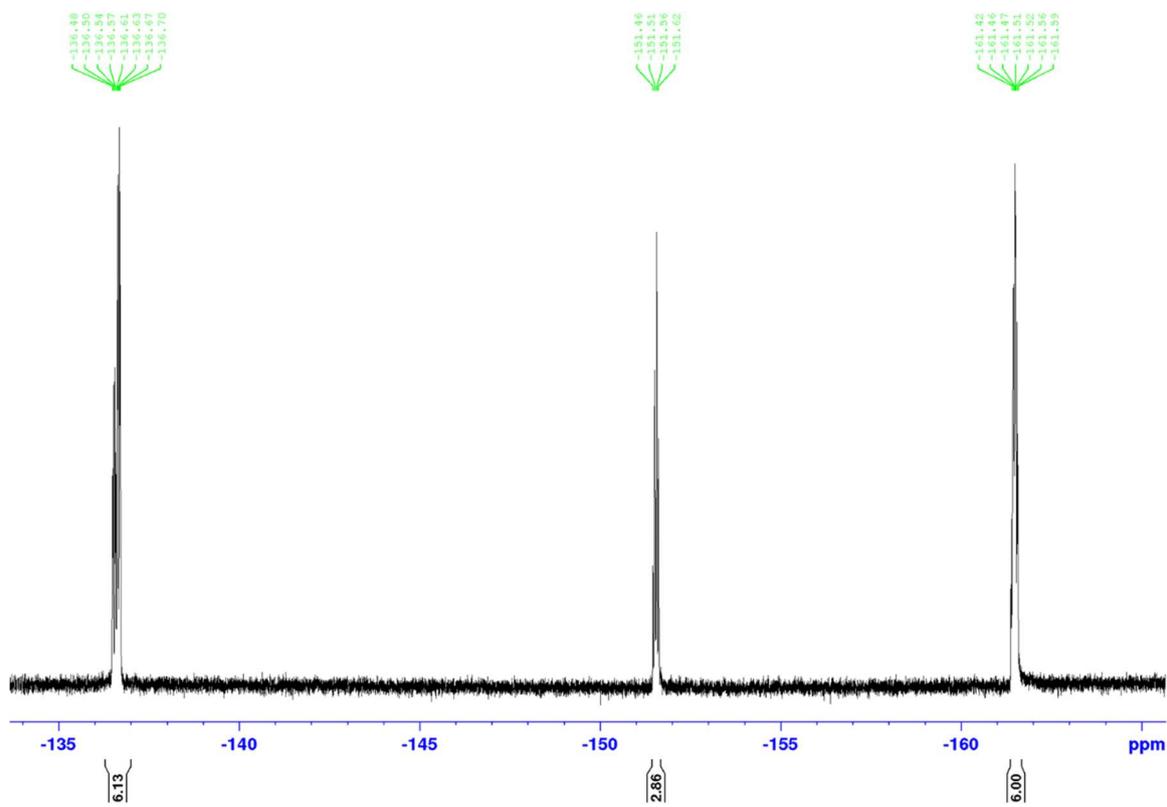


Figura A2 Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), da porfirina **10**.

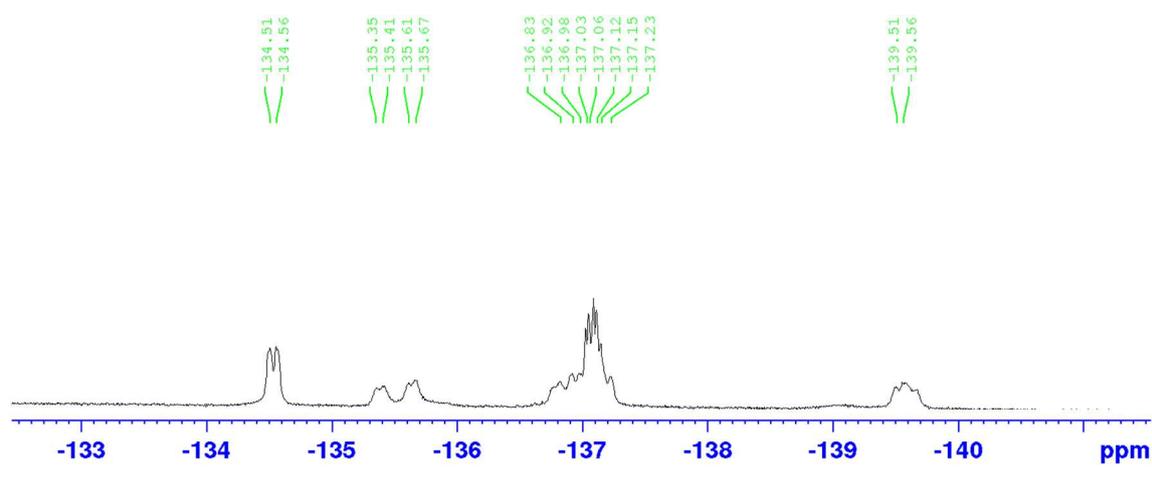


Figura A3 Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46,  $\text{CDCl}_3$ ) da clorina **11**, ampliado na região de ressonâncias dos átomos de flúor  $F_{\text{orto-Ar}}$ .

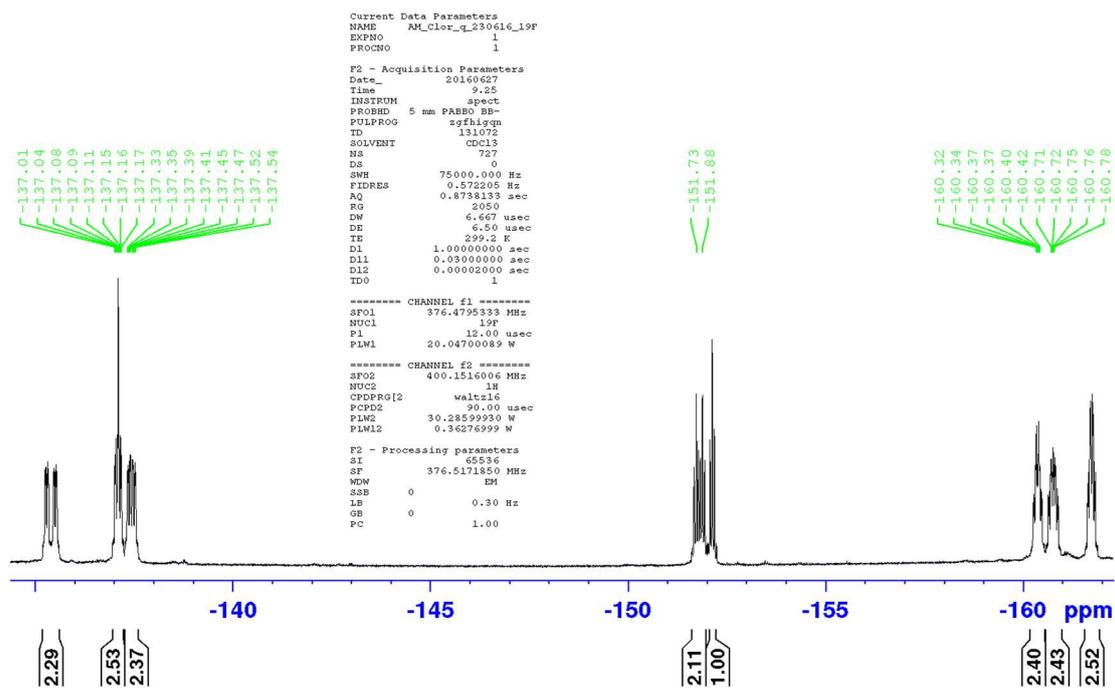


Figura A4 Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da clorina 13.