



**Ana Mafalda Vaz
Martins Pereira**

Síntese de novos derivados tetrapirrólicos



**Ana Mafalda Vaz
Martins Pereira**

Síntese de novos derivados tetrapirrólicos

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

À memória do Zequinha e da tia Fernanda.

o júri

presidente

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

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

Prof. Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves
Professorar Associada do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Miguéns Pereira
Professora Associada da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

agradecimentos

Desejo expressar o meu sincero reconhecimento a todos aqueles que contribuíram para levar a “bom porto” este trabalho.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. José Cavaleiro e Prof. Dra. Maria da Graça Neves, desejo agradecer pela orientação desta dissertação, pelos valiosos ensinamentos, orientação científica, apoio e disponibilidade dispensados ao longo da realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Artur Silva desejo expressar a minha gratidão pela constante disponibilidade e valiosíssima ajuda prestada na realização e interpretação dos estudos de RMN, e em especial à sua paciência.

Ao Prof. Dr. Augusto Tomé desejo agradecer o precioso apoio na numeração dos vários compostos, a disponibilidade na leitura desta dissertação e as sugestões dadas.

À Prof. Dra. Diana Pinto agradeço a paciência e a disponibilidade que teve para comigo. Os reagentes que me cedeu foram preciosos.

À Prof. Dra. Amparo Faustino e ao Prof. Dr. Mário Simões agradeço as dicas para a resolução de problemas informáticos.

Ao Prof. Dr. Tomas Torres, Universidade Autónoma de Madrid, e ao Prof. Dr. Dirk Guldi, Universidade de Erlangen-Nürnberg, agradeço a disponibilidade na realização dos estudos fotofísicos das díades porfirina-ftalocianina.

À Dra. Cristina Barros e ao Dr. Hilário quero expressar o meu agradecimento pela pronta disponibilidade na aquisição de espectros de massa e RMN.

À Dra. Maria Fernanda Lucas quero agradecer a disponibilidade na realização de análises elementares.

À minha Dra. Graça por tudo...

Ao Dr. Artur por me ter incutido o “bichinho” da Química Orgânica... “Tranquila, Mafalda. Tranquila”.

Ao João Tomé, o meu companheiro de guerra... obrigada.

À Vanda e à Eduarda desejo expressar um agradecimento muito sentido. Em Outubro de 2003 embarcámos juntas nesta aventura e formámos o “trio maravilha”. Foram muitas as noites em que discutimos ideias e opiniões numa mesa redonda. Lutámos e partilhámos como uma verdadeira equipa. Agora, que nos aproximamos da recta final, quero agradecer-vos a amizade, o companheirismo, os conselhos e o apoio que me deram ao longo destes dois anos. Afinal, a união faz a força...

À Dra. Fátima, à Dra. Mimi e à D. Idília agradeço a prontidão e simpatia com que satisfizeram os meus pedidos. Obrigada pelo afecto e o apoio nos momentos menos bons.

Ao “pessoal” do laboratório: Cristina, Ana Margarida, Vera, Clementina, Carina, Paula, Margarida, Diana P., Francesca, Susana, João, Roger, Zhao, Anderson,

Alberto e Rodrigo, desejo agradecer a amizade, a camaradagem e a boa disposição que permitiram que esta caminhada fosse, nos seus bons e maus momentos, levada até ao fim. Em especial à Joana, à Andrea, à Vanda, à Eduarda e à Diana G. pela amizade.

Aos meus professores e colegas de mestrado, agradeço o apoio e a amizade. Ao Filipe Paz quero agradecer a amizade, o incentivo e o apoio que me concedeu ao longo destes anos.

Aos meus companheiros de viagem, Vera, Sandra, Regina e Filipe, agradeço a paciência que tiveram, e têm, para ouvir os meus desabafos.

Aos meus amigos, um sincero obrigada pelo apoio concedido ao longo desta caminhada. Em especial à Ana e à Mónica, agradeço a paciência que tiveram, e têm, para comigo.

À minha madrinha, à minha mana, aos meus tios João e Filomena e restante família, o meu muito obrigada pelo apoio que me concederam ao longo destes anos...sem vós tudo isto teria sido quase impossível...

Aos meus pais. Por tudo.

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

À Unidade de Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares da Universidade de Aveiro, na pessoa do Dr. José Cavaleiro, agradeço a Bolsa de Investigação.

palavras-chave

porfirinas, ftalocianinas, grupo nitro, grupo amino, ftalonitrilos, díades porfirina-ftalocianina, aminas aromáticas, brometos de arilo

resumo

A presente dissertação contempla a síntese de díades porfirina-ftalocianina e descreve os resultados obtidos em estudos de funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arylporfirinas, *via* grupos amino e nitro.

Este trabalho encontra-se dividido em quatro partes. Na primeira parte descrevem-se as características gerais de porfirinas e ftalocianinas, bem como algumas metodologias sintéticas utilizadas na sua preparação e potenciais aplicações.

A segunda parte desta dissertação descreve a síntese de díades porfirina-ftalocianina recorrendo à condensação cruzada entre a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina substituída na posição beta-pirrólica por um grupo ftalonitrilo e a unidade de ftalonitrilo e ftalonitrilos substituídos. Pela primeira vez, os dois crómoforos estão directamente ligados, sem qualquer espaçador, através da posição beta-pirrólica da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina. A porfirina-ftalonitrilo necessária para a síntese das díades foi preparada através da reacção de adição de fumaronitrilo à 5,10,15,20-tetrafenilporfirina funcionalizada com o grupo 1,3-butadienilo, seguida de oxidação do aducto resultante.

Os estudos fotofísicos das díades acima referidas permitiram verificar a ocorrência eficiente de transferência de energia da unidade porfirínica para a ftalocianina, capacidade essa que permitirá a estes sistemas serem usados para modelar a função antena do processo fotossintético.

Na terceira parte deste trabalho descreve-se a funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arylporfirinas com aminas aromáticas usando duas rotas sintéticas diferentes. A reacção de 2-nitro-5,10,15,20-tetra-arylporfirinas com aminas aromáticas originou novos derivados do tipo 2-arylaminoporfirinas. Verificou-se que esta metodologia é apenas aplicável à anilina e anilinas substituídas com grupos doadores de electrões. Nesta rota sintética também se obtiveram derivados porfirínicos de anéis fundidos.

A reacção entre o 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato Ni(II) e brometos de arilo na presença de paládio, reacção de arilação de Buchwald-Hartwig, permitiu, após reacção de descomplexação, a obtenção de novos derivados do tipo 2-arylaminoporfirinas com grupos substituintes doadores e aceitadores de electrões.

Na última parte descrevem-se, pormenorizadamente, todas as experiências efectuadas e as caracterizações espectroscópicas, nomeadamente de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa em FAB⁺ e espectroscopia de UV-vis, dos compostos sintetizados. Nalguns casos recorreu-se ainda a técnicas de RMN bidimensionais como COSY, HSQC, HMBC e NOESY.

keywords

porphyrins, phthalocyanines, nitro group, amino group, phthalonitriles, porphyrin-phthalocyanine dyads, aromatic amines, aryl bromides

abstract

The work presented in this dissertation describes the synthesis of porphyrin-phthalocyanine dyads and functionalization, *via* nitro and amino groups, of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins with aromatic amines.

In the first part the general properties of porphyrins and phthalocyanines are described and also some synthetic methodologies used in their preparation and some potential applications.

The second part of this dissertation describes, after a brief reference to biomimetic models for natural photosynthesis processes, the synthesis of porphyrin-phthalocyanine dyads by crossover condensation of a porphyrin-phthalonitrile derivative with different non-porphyrinic phthalonitriles. For the first time, these two chromophoric units are directly linked, without any spacer, through the beta-pyrrolic position of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin. The porphyrin-phthalonitrile was obtained by Diels-Alder reaction between the 1,3-butadienyl porphyrin (obtained by the thermal extrusion of SO₂ from a sulfolene derivate) with fumaronitrile, followed by the oxidation of the resulting adduct. The porphyrin-phthalocyanine dyads photophysical studies demonstrated an efficient energy transfer between chromophores, which indicates that these compounds may be used as antennae on biomimetic model systems of natural photosynthesis.

In the third part of this work it is described the functionalization of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins with aromatic amines using two different synthetic routes. The reaction of 2-nitro-5,10,15,20-tetraarylporphyrins with aromatic amines provides new 2-arylaminoporphyrins. This synthetic methodology is only applied to aniline and anilines substituted with electron donating groups. This reaction also provides the formation of new porphyrin derivatives bearing fused rings.

The reaction of Ni(II) complex of 2-amino-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin with aryl bromides, in the presence of palladium, Buchwald-Hartwig amination, leads, after demetallation, to 2-arylaminoporphyrins bearing electron donating and electron withdrawing groups.

In the last part there is a description of all experimental methodologies used on this work. All of the synthesized compounds were characterized by nuclear magnetic resonance, mass spectrometry and UV-vis spectroscopy. In some cases, several 2D-NMR techniques were used, namely, COSY, HSQC, HMBC and NOESY.

ABREVIATURAS	3
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Considerações gerais	9
1.2 Métodos de síntese	16
1.2.1 Síntese de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas simétricas	16
1.2.2 Síntese de ftalocianinas	20
1.3 Aplicações	28
2 SÍNTESE E ESTUDOS FOTOFÍSICOS DE DÍADES PORFIRINA-FTALOCIANINA.....	33
2.1 Considerações gerais	34
2.2 Reacção de Heck	42
2.3 Síntese da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina 15.....	44
2.3.1 Formação do derivado 2-sulfolenoTPP 12	46
2.3.1.1 Via sal de diazónio 10	46
2.3.1.2 Via 2-bromo-5,10,15,20-tetratrafenilporfirinato zinco (II)	48
2.3.2 Obtenção da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina 15.....	54
2.4 Síntese da porfirina-ftalonitrilo 17	56
2.5 Síntese de díades porfirina-ftalocianina	59
2.6 Estudo das propriedades fotofísicas das díades 18-21, dos precursores porfirínicos e ftalocianínicos e das tríades 18b-20b	69
2.6.1 Estudos de absorção no UV-vis das díades 18-21, dos precursores porfirínicos e ftalocianínicos e das tríades 18b-20b	69
2.6.2 Resultados dos estudos de fluorescência realizados com as díades 18-20 e com os respectivos precursores porfirínico e ftalocianínico	72
2.7 Conclusões.....	76
3 FUNCIONALIZAÇÃO DE MESO-TETRA-ARILPOFIRINAS COM AMINAS AROMÁTICAS ENVOLVENDO OS GRUPOS NITRO E AMINO.....	81
3.1 Considerações gerais	83

3.1.1	Funcionalização de posições β -pirrólicas da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina através do grupo nitro.....	83
3.1.1.1	Reacções na presença de espécies nucleofílicas	84
3.1.1.2	Redução do grupo nitro ao grupo amino	87
3.1.2	Reacção de arilação de Buchawald-Hartwig.....	88
3.2	Funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas através do grupo nitro.....	93
3.2.1	Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com anilina.....	93
3.2.2	Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i> -metoxifenil)porfirina com anilina	102
3.2.3	Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com outras aminas aromáticas.....	113
3.2.4	Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com anilina usando <i>o</i> -diclorobenzeno como solvente	116
3.3	Arilação da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com derivados de bromobenzeno	118
3.4	Estudos de formação de compostos com anéis fundidos por ciclização de derivados 2-anilinoTPP	128
3.5	Conclusões	135
4	SECÇÃO EXPERIMENTAL.....	139
4.1	Síntese dos compostos de partida.....	140
4.2	Síntese de díades de porfirina-ftalocianina	143
4.3	Funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas através do grupo nitro.....	149
4.4	Arilação da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com derivados de bromobenzeno	155
4.5	Estudos da formação dos compostos com anéis fundidos.....	159
5	BIBLIOGRAFIA	165

Abreviaturas

δ	desvio químico
ε	absortividade molar
λ	comprimento de onda
$\lambda_{\text{máx.}}$	comprimento de onda para os máximos de absorvância
AB	sistema AB
2-anilino- <i>m</i> -OMeTPP	2-anilino-5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i> -metoxifenil)porfirina
2-anilinoTPP	2-anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
Ar	arilo
2-BrTPP	2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
COSY	espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear
Cu(II)-2-NH ₂ TPP	2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato cobre (II)
Cu(II)-2-NO ₂ TPP	2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato cobre (II)
Cu(II)-2-NO ₂ - <i>m</i> -OMeTPP	2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i> -metoxifenil)porfirinato cobre (II)
d	duplete
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno
DBU	1,8-diazabicyclo[4.4.0]undec-7-eno
dd	duplo duplete
ddl	duplo duplete largo
DDQ	5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona
Di	diiminoisindolina
DMAE	<i>N,N</i> -dimetilaminoetanol
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	sulfóxido de dimetilo deuterado
dt	duplo tripleto
equiv.	equivalente molar
FAB	ionização por bombardeamento com átomos rápidos
HMBC	correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância
HRMS	espectrometria de massa de alta resolução

HSQC	correlação espectroscópica heteronuclear
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	constante de acoplamento
<i>m</i>	múltiplo
M^+	ião molecular
$[M+H]^+$	ião molecular protonado
<i>m</i> -OMeTPP	5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i> -metoxifenil)porfirina
MS	espectrometria de massa
<i>m/z</i>	razão massa/carga
Ni(II)-2-anilinoTPP	2-anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2-NH ₂ TPP	2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2-NO ₂ TPP	2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2- <i>o</i> -fluoroanilinoTPP	2- <i>o</i> -fluoroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2- <i>p</i> -bromoanilinoTPP	2- <i>p</i> -bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2- <i>p</i> -cloroanilinoTPP	2- <i>p</i> -cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
Ni(II)-2- <i>p</i> -toluidinoTPP	2- <i>p</i> -toluidino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II)
nm	nanômetros
NOESY	correlação espectroscópica de efeito nuclear de Overhauser
2-NO ₂ TPP	2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
2-NO ₂ - <i>m</i> -MeOTPP	2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(<i>m</i> -metoxifenil)porfirina
Pc	ftalocianina
Ph	fenilo
Pn	ftalonitrilo
Por	porfirina
Por-Pc	porfirina-ftalocianina
ppm	partes por milhão
2- <i>p</i> -bromo-anilinoTPP	2- <i>p</i> -bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
2- <i>p</i> -cloro-anilinoTPP	2- <i>p</i> -cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
2- <i>p</i> -toluidinoTPP	2- <i>p</i> -toluidino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
<i>rac</i> -BINAP	<i>rac</i> -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
R _f	factor de retardamento
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de próton
s	singuleto
sl	singuleto largo
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	tetrametilsilano
TPP	5,10,15,20-tetrafenilporfirina
UV-vis	espectroscopia de ultravioleta-visível
Zn(II)-2-BrTPP	2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato zinco (II)

CAPÍTULO I
Introdução

1 Introdução

1.1 Considerações gerais

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

A resposta para tais inquietações foi encontrada numa classe de compostos heterocíclicos constituídos por quatro anéis pirrólicos ligados por pontes metálicas designados por porfirinas, **Figura 1**. Enquanto a cor vermelha escarlata do sangue se deve ao grupo prostético heme que está envolvido nos processos respiratórios dos animais, a cor verde das plantas encontra a sua origem nas clorofilas a, b e c, que estão envolvidas nos seus processos fotossintéticos, **Figura 2**.¹

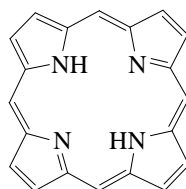


Figura 1 - Estrutura do núcleo porfirínico

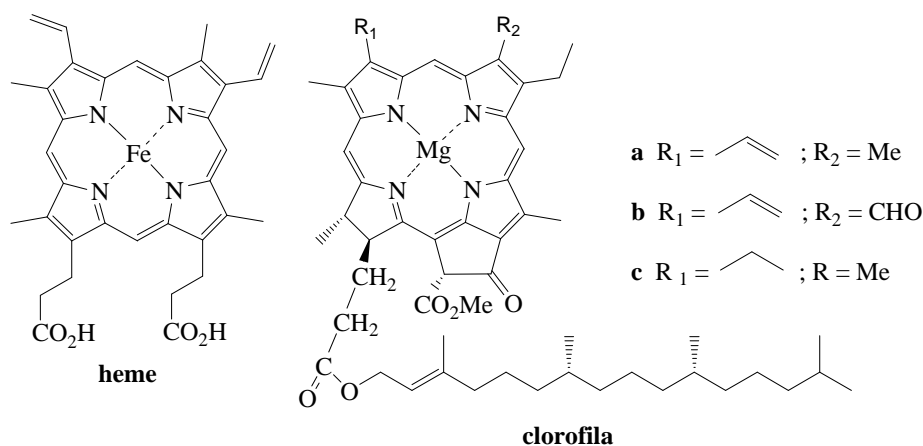


Figura 2 – Estruturas do grupo heme e das clorofilas

Contudo, nem sempre a curiosidade foi a catapulta para a evolução do Homem. Por vezes, as descobertas acidentais ou a sorte mostram-se tão ou mais importantes para que tal aconteça. É o caso da descoberta das ftalocianinas.

A primeira referência a este tipo de compostos foi feita em 1907 quando von Braun e Tcherniac, funcionários da South Metropolitan Gás Company, descreveram a formação de um composto escuro e insolúvel durante a preparação de 2-cianobenzamida. Em 1927, Diesbach e von der Weid, Universidade de Fribourg, descreveram a formação de um composto azul quando realizaram a reacção entre o 1,2-dibromobenzeno e o cianeto de cobre em piridina a refluxo. Posteriormente, em 1932, estes dois compostos viriam a ser identificados por Linstead como correspondendo à ftalocianina livre, **PcH₂**, e ao seu complexo de Cu(II), **CuPc**, representados na **Figura 3**.²

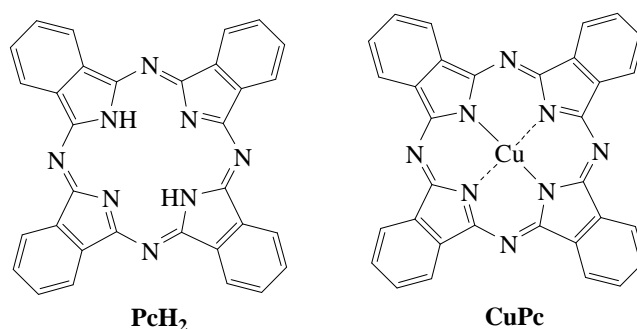


Figura 3 – Estruturas do macrociclo ftalocianínico e do respectivo complexo de Cu (II)

Todavia, nenhum deles caracterizou os compostos na altura da sua síntese e, portanto, a descoberta das ftalocianinas foi atribuída a quatro químicos da Scottish Dyes Ltd.

A cadeia de eventos que levou à completa elucidação estrutural da ftalocianina começou em 1928 durante a produção industrial, na Scottish Dyes Ltd., de ftalimida a partir de anidrido ftálico. A camada interna de vidro do reactor estalou e a mistura reaccional ficou em contacto com a camada de ferro exterior, resultando na formação de um material azul esverdeado. Devido aos interesses económicos da empresa, o material foi examinado por quatro dos seus funcionários, Drandige, Thomas, Drescher e Dunworth, cujos estudos preliminares revelaram que este composto de ferro apresentava potencial para ser usado como pigmento dada a sua elevada estabilidade e fraca solubilidade.

Automaticamente, e mais uma vez por interesses económicos, foi criada uma patente. Foi a partir daqui que nasceu a química das ftalocianinas.

Nesse mesmo ano a Imperial Chemical Industries (ICI) adquiriu a Scottish Dyes Ltd. A ICI estava interessada na estrutura desta nova substância e enviou uma amostra para Linstead. Após um trabalho exaustivo Linstead publicou a estrutura da ftalocianina de ferro em 1934. A estrutura foi confirmada por Robertson usando a difracção de raio-X.²

Linstead convencionou o nome da ftalocianina como a combinação da sua origem no anidrido ftálico (phthalo) e respectiva cor azul (cyanine).²

As ftalocianinas são macrociclos de origem sintética cuja estrutura é semelhante à da porfirina. Os anéis pirrólicos são agora unidades de isoindol e os átomos das pontes metínicas são azotos.

Actualmente, existem dois sistemas de nomenclatura passíveis de serem aplicados no macrociclo porfirínico, **Figura 4**. O proposto por Hans Fischer, e mais recentemente, o proposto pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC).

No sistema proposto por Fischer os quatro anéis pirrólicos são designados pelas letras A, B, C e D e as suas posições externas são designadas por posições β -pirrólicas. As pontes metínicas são designadas pelas letras gregas α , β , γ e δ e são normalmente conhecidas por posições *meso*.¹

Na nomenclatura recomendada pela IUPAC todos os átomos de carbono e azoto que fazem parte da macrociclo porfirínico são numerados de 1 a 24.¹

Na presente dissertação será utilizada a nomenclatura proposta pela IUPAC, no entanto, poderão, muitas vezes referir-se as posições 5, 10, 15 e 20 e os protões e os carbonos 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18 do macrociclo porfirínico como posições *meso* e protões e carbonos β -pirrólicos, respectivamente.

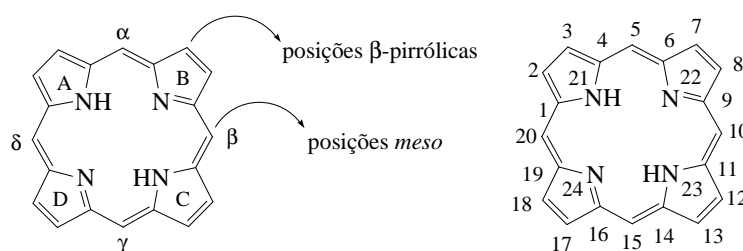


Figura 4 – Nomenclatura proposta por Fischer e pela IUPAC

Na **Figura 5** está representada a nomenclatura tradicionalmente usada para o macrociclo de ftalocianina na forma de complexo. Exceptuando os carbonos de fusão entre o anel pirrólico e o anel benzilo, os restantes estão numerados de 1 a 25. As posições internas e externas do anel benzilo são também designadas por posições α e β , respectivamente.³

Nesta dissertação serão empregues as duas nomenclaturas. A terminologia numérica quando a posição do átomo for conhecida e a alfabética quando se desconhecer a localização exacta do átomo de carbono ou hidrogénio.

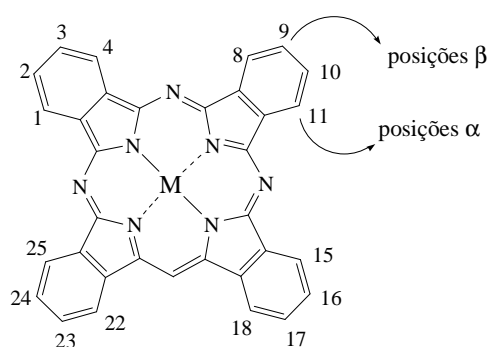


Figura 5 – Nomenclatura tradicionalmente usada para o macrociclo ftalocianínico em forma de complexo³

Os macrociclos porfirínicos podem ocorrer em diversas formas reduzidas, destacando-se as clorinas, di-hidroporfirinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas, tetra-hidroporfirinas, e porfirinogénios, hexa-hidroporfirinas, representadas na **Figura 6**.

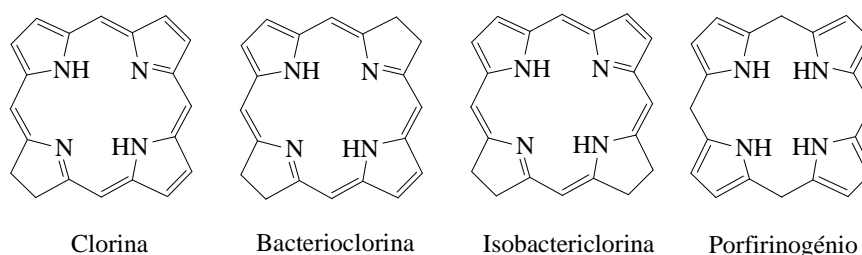


Figura 6 – Estruturas de análogos porfirínicos

Como análogos sintéticos do macrociclo ftalocianínico podem referir-se os compostos representados na **Figura 7**. As naftalocianinas cujos precursores são naftalonitrilos em vez de ftalonitrilos e as subftalocianinas que resultam da ciclotrimerização de ftalonitrilos.

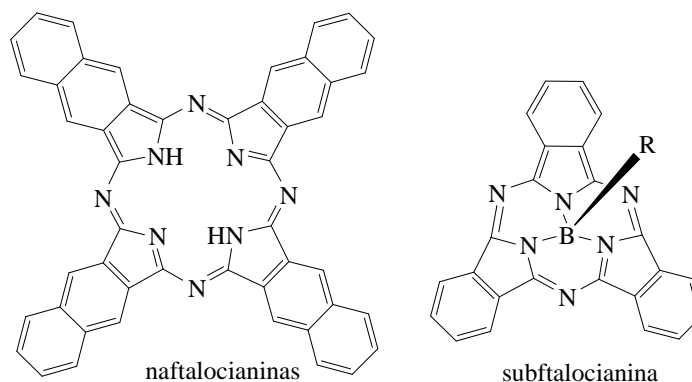


Figura 7 – Estruturas de análogos ftalocianínicos

Das propriedades exibidas pelas porfirinas e pelas ftalocianinas destacam-se a sua aromaticidade e as suas propriedades fotofísicas.

O macrociclo porfirínico apresenta vinte e dois electrões π , no entanto, apenas dezoito deles contribuem para o seu carácter aromático. A sua aromaticidade é comprovada não só pelo facto da molécula obedecer à regra de Hückel ($4n+2$ electrões π) e ser planar, mas também por apresentar forte absorvância na região do visível do espectro electromagnético. Um outro dado espectroscópico que confirma a aromaticidade deste composto é o facto do sinal dos prótons dos azotos pirrólicos se encontrar, no espectro de ressonância magnética de protão, desviado para a direita do tetrametilsilano (TMS).

Do ponto de vista reaccional as porfirinas participam em reacções de substituição aromática nucleofílica e electrofílica, reacções de cicloadição e interconversão de grupos funcionais.^{4,5} Este assunto será motivo de estudo no último capítulo desta dissertação.

As ftalocianinas com dezoito electrões π deslocalizados são moléculas planares que apresentam elevada capacidade de absorção na zona do ultravioleta-visível (UV-vis) do espectro electromagnético. Como compostos aromáticos que são, podem sofrer reacções de substituição aromática nucleofílica e, obviamente, substituição aromática electrofílica. Contudo, quando se procede à halogenação, sulfonação e nitração da ftalocianina o resultado é, inevitavelmente, devido às condições drásticas usadas, uma mistura complexa de isómeros. Se já de si é complicado realizar a nitração, a sulfonação e halogenação do

macrociclo ftalocianínico, proceder à conversão dos grupos introduzidos noutros grupos funcionais torna-se, de facto, uma tarefa árdua.

O recurso a precursores substituídos³ e, conseqüentemente, a obtenção de ftalocianinas substituídas é uma boa alternativa dado que estas podem, agora, ser funcionalizadas recorrendo a reacções de rotina.^{2,6} A introdução, nos últimos anos, da química do paládio para a funcionalização de precursores ftalocianínicos e das próprias ftalocianinas, *via* halogéneos, veio permitir, também, dinamizar esta área de investigação.^{3,7}

As porfirinas e as ftalocianinas, tal como já foi referido anteriormente, apresentam forte absorvância na zona do UV-vis e, portanto, possuem um espectro de absorção bastante característico.

No caso das porfirinas estas apresentam uma banda de absorção característica bastante intensa entre os 390 e 420 nm, designada de banda Soret. Entre os 420 e 700 nm, surgem quatro bandas designadas de bandas Q. Na **Figura 8** está representado um espectro do tipo “*etio*” (IV > III > II > I). Apesar de na Natureza as porfirinas se encontrarem complexadas com metais como o Mg, Fe, Co, Zn, Ni, Cu e Mn, estas apresentam a capacidade de complexar com a maioria dos metais presentes na tabela periódica. Os porfirinatos metálicos apresentam uma maior simetria que as correspondentes porfirinas livres, pelo que há simplificação do espectro de UV-vis, apresentando apenas duas bandas Q (**Figura 8**).

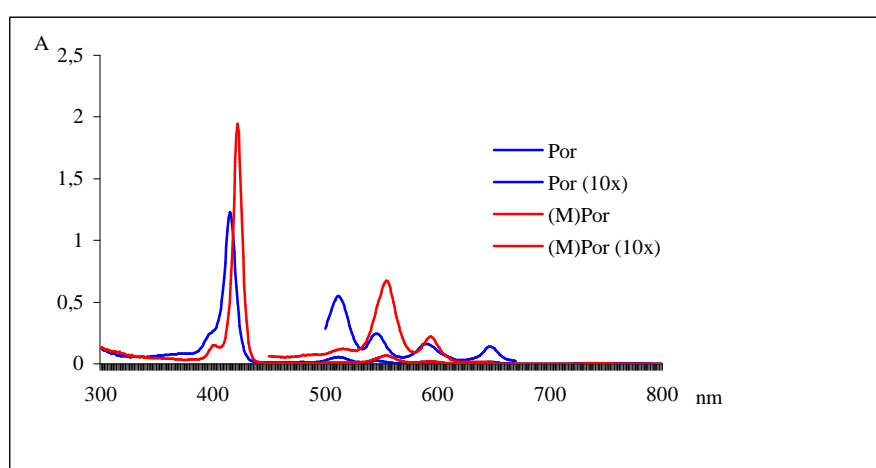


Figura 8 – Espectro de UV-vis de uma porfirina (linha azul) e do respectivo complexo metálico (linha vermelha), mostrando a zona das bandas Q ampliada

As clorinas, análogos porfirínicos, apresentam uma banda Soret e quatro bandas Q na mesma zona, mas com um coeficiente de molar da banda I maior que os das outras bandas Q, **Figura 9**.

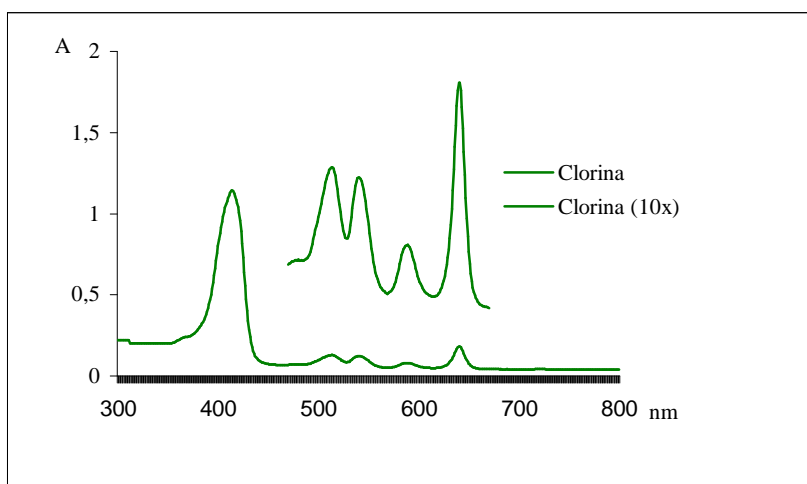


Figura 9 – Espectro de UV-vis de uma clorina, mostrando a zona das bandas Q ampliada

As ftalocianinas monoméricas possuem um espectro de absorção característico: uma banda Soret larga a λ 350 nm e duas bandas Q a λ 600 e 680 nm; esta última banda apresenta-se estreita mas de elevada intensidade, mesmo em relação à banda Soret. A introdução de ião metálico no macrocilo ftalocianínico não afecta de modo significativo o espectro de UV-vis, **Figura 10**.

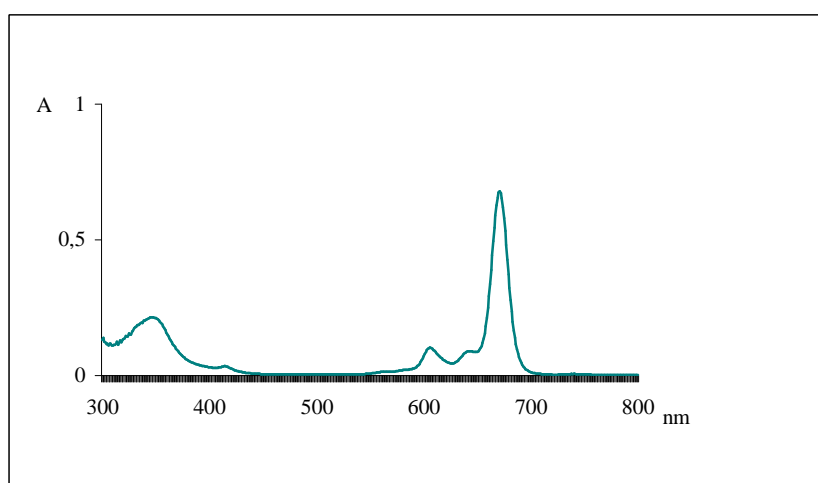


Figura 10 – Espectro de UV-vis de um complexo metálico ftalocianínico

1.2 Métodos de síntese

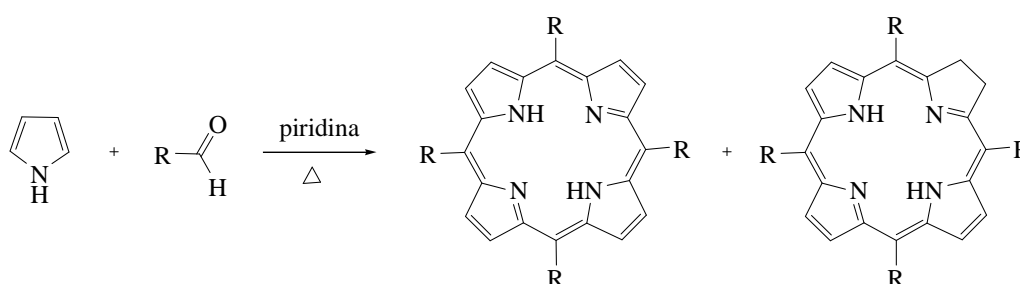
Não se pretendendo descrever de forma exaustiva todos os processos envolvidos na obtenção de porfirinas, abordar-se-ão, apenas, e de uma forma generalizada, as rotas sintéticas desenvolvidas para a obtenção de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas simétricas, o tipo de porfirinas que irá ser usado nesta dissertação como reagente de partida.

No caso das ftalocianinas será feita uma análise acerca dos vários métodos que permitem a síntese deste tipo de compostos, nomeadamente, àqueles que recorrem ao uso de ftalonitrilos e diiminoisindolinas como reagentes de partida.

1.2.1 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas simétricas

As porfirinas *meso*-tetrassubstituídas simétricas são geralmente preparadas por reacção de pirrol com um aldeído aromático ou alifático.

A primeira síntese de uma porfirina substituída nas posições *meso*, a 5,10,15,20-tetrametilporfirina, foi realizada por Rothmund em 1935. Rothmund preparou mais de trinta porfirinas, entre as quais a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP). O seu método era bastante simples e consistia no aquecimento de pirrol e aldeído em piridina num tubo selado a 150 °C durante 24 horas, **Esquema 1**.⁸



Esquema 1

Mais tarde, em 1941, Rothmund descreveu a síntese detalhada da TPP na qual aquecia 10 mL de pirrol (3,6 M) e 20 mL de benzaldeído (4,9 M) em 20 mL de piridina num tubo selado a 220 °C durante 48 horas, seguindo-se, o arrefecimento progressivo da mistura reaccional durante 10-18 horas. A porfirina foi obtida com um rendimento de 7,5-9%.

Para além, dos rendimentos de síntese serem muito baixos, na sua maioria inferiores a 5%, e as condições reaccionais serem muito drásticas, as porfirinas sintetizadas por esta metodologia encontravam-se, ainda, contaminadas com a correspondente clorina cuja separação recorrendo a técnicas cromatográficas era particularmente difícil.⁸

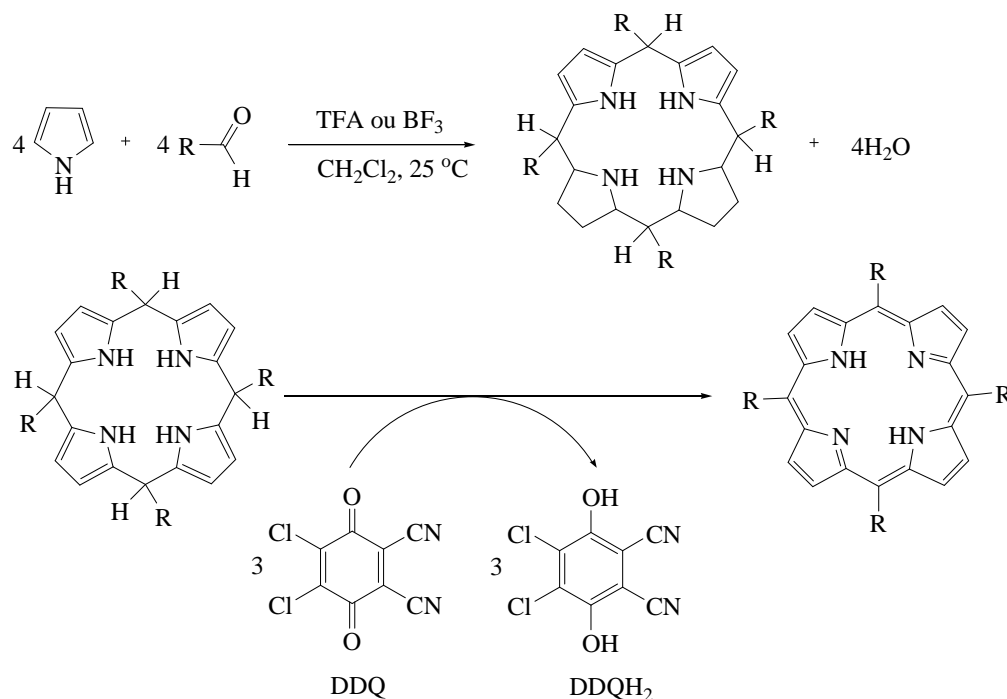
Na década de 60 do século passado Adler e Longo alteraram o método proposto por Rothemund realizando a reacção em meio ácido e em condições aeróbias. Esta nova metodologia permitiu um melhoramento significativo dos rendimentos de síntese dos macrociclos *meso*-substituídos. Por exemplo, a TPP foi obtida com um rendimento de 30-40% quando se refluxou pirrol em ácido acético durante 30 minutos. No entanto, esta nova rota sintética continuava a apresentar um dos problemas existentes no método apresentado por Rothemund: a contaminação com a correspondente clorina. A solução encontrada para ultrapassar tal conjectura consistiu no posterior tratamento da mistura reaccional com quinonas, as quais oxidavam a clorina à porfirina, não sendo desse modo necessário proceder à separação da dita mistura.

Em 1985 Gonsalves *et al* introduziu uma nova rota sintética para a obtenção de *meso*-tetra-alquilporfirinas cujos princípios se baseavam no facto do 5,10,15,20-tetra-alquilporfirinogénio ser o intermediário mais estável quando o pirrol e o aldeído eram condensados nas condições adequadas. Posteriormente, a sua oxidação deveria promover a formação da porfirina com elevados rendimentos. Poderá dizer-se que esta síntese é realizada em duas etapas.⁹

Nesse novo método, numa primeira fase, o pirrol e o aldeído alifático condensavam numa solução de tetracloreto de carbono na presença de ácido trifluoroacético (TFA), catalisador ácido, a 60 ° C. O porfirinogénio formado era, posteriormente, oxidado por adição de um agente oxidante (5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona (DDQ) ou *p*-cloroanil) ou fotoquimicamente à correspondente porfirina e cujos rendimentos de síntese rondaram os 18%.⁹

Lindsey, entre 1986 e 1987, estendeu esta metodologia à síntese de porfirinas *meso*-tetra-aril-substituídas. Para tal procedeu à formação do porfirinogénio por condensação de pirrol e aldeídos aromáticos numa solução diluída de clorofórmio, à temperatura ambiente, na presença de TFA ou BF₃.EtO₂, seguindo-se a sua oxidação, à temperatura ambiente, por adição de DDQ ou *p*-cloroanil, **Esquema 2**. A porfirina esperada foi obtida com um rendimento, dependendo dos substituintes, na ordem dos 30-35%.¹⁰

Este novo método é caracterizado pela utilização de condições suaves e elevado grau de diluição dos reagentes e, portanto, pode ser estendido a qualquer aldeído. Desde então, não obstante ter sido referido pela primeira vez pelo grupo de Coimbra, ficou conhecido como o método de Lindsey.

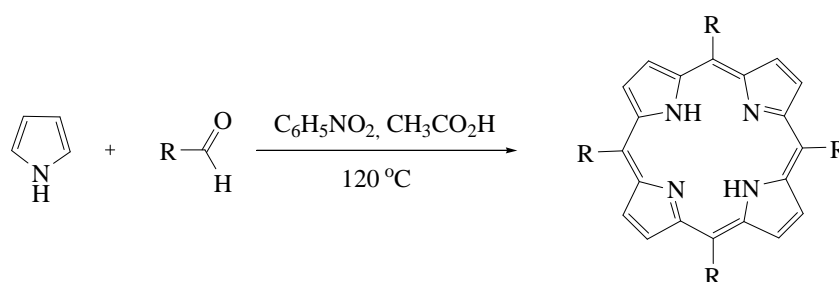


Esquema 2

Embora o método de dois passos proposto por Lindsey tenha sido um avanço na síntese de macrociclos *meso*-tetrassubstituídos relativamente às condições enérgicas propostas por Adler e Longo, permitindo o aumento do número de aldeídos passíveis de serem usados na preparação deste tipo de porfirinas, apresenta algumas desvantagens. Entre elas destacam-se os custos inerentes à utilização de quinonas como agentes oxidantes, e também o dispendioso processo de purificação necessário para isolar a porfirina sintetizada. Por estes motivos trata-se de um método utilizado apenas na preparação de pequenas quantidades de porfirina.

Quando se pretende preparar porfirinas em quantidades apreciáveis será de todo o interesse que a porfirina se possa formar e isolar directamente do meio reaccional, tal como no método de Adler-Longo.

Na exploração de métodos de oxidação alternativos ao uso de quinonas, o grupo de Coimbra¹¹ demonstrou que se a reacção de condensação de aldeídos aromáticos e de pirrol fosse realizada numa mistura de nitrobenzeno/ácido acético ou propiónico a quente, a oxidação da porfirinogénio era muito mais eficiente, **Esquema 3**, sendo possível sintetizar porfirinas com substituintes aromáticos na posições *meso*, que pelos métodos anteriores não se obtinham ou eram obtidos em baixos rendimentos. A título de exemplo a 5,10,15,20-tetraquis(*p*-metoxifenil)porfirina foi preparada com um rendimento de 45% enquanto que pelos outros métodos rondava os 7%.



Esquema 3

Neste método o nitrobenzeno actua como um verdadeiro agente oxidante de porfirinogénios gerando, assim, num único passo, as correspondentes porfirinas com elevada eficiência. Além disso, por vezes, é possível obter o macrociclo puro por cristalização do meio reaccional.

Esta será a rota sintética usada para a obtenção das duas porfirinas de partida utilizadas na obtenção dos compostos descritos nesta dissertação: a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) e a 5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (*m*-OMeTPP).

Apesar da primeira síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas simétricas ter sido feita em 1935 por Rothmund e se ter registado a introdução de condições mais rentáveis, nomeadamente, a catálise ácida e a utilização de um oxidante adequado que permitisse a oxidação do porfirinogénio à correspondente porfirina, a procura de rotas sintéticas mais eficientes continua ainda, nos dias de hoje, a ser motivo de estudo entre a comunidade científica.^{8,12}

1.2.2 Síntese de ftalocianinas

Neste ponto será feita uma abordagem às metodologias sintéticas usadas na preparação de ftalocianinas simétricas e ftalocianinas assimétricas, nomeadamente, àquelas que recorrem ao uso de ftalonitrilos e diiminoisindolinas.

Síntese de ftalocianinas simétricas

Tal como já foi referido a primeira síntese do macrociclo ftalocianínico na forma livre, **PcH₂**, foi realizada em 1907 quando von Braun e Tcherniac descreveram a formação de um composto escuro durante a preparação de 2-cianobenzamida, **Figura 11**.² Desde então, têm sido desenvolvidos vários métodos para preparar a ftalocianina e os precursores mais utilizados são o ftalonitrilo e a diiminoisindolina. Ambas as rotas sintéticas recorrem à reacção de ciclótetramerização do respectivo precursor para a formação da ftalocianina livre.²

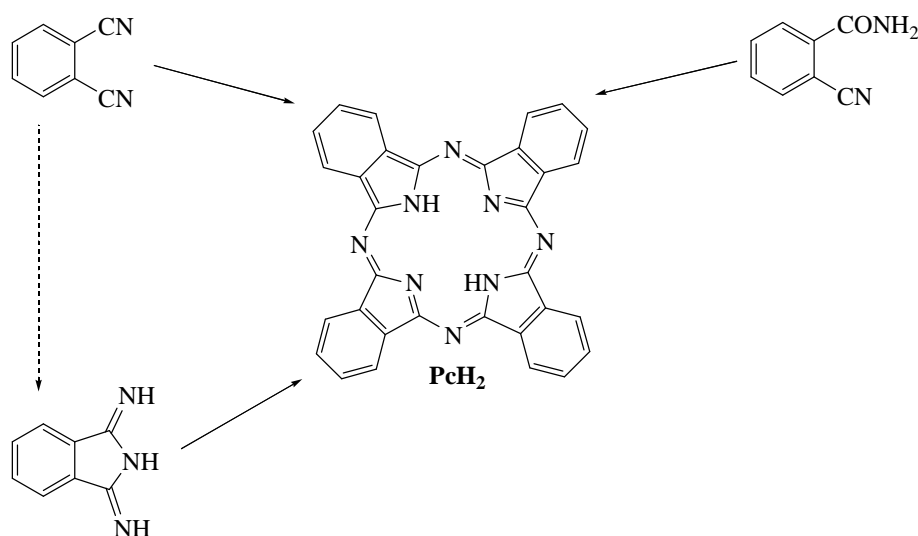


Figura 11 – Rotas sintéticas usadas na preparação da ftalocianina livre **PcH₂**

Por exemplo, o aquecimento da unidade de ftalonitrilo na presença de uma base (NH₃, DBU ou DBN) em solventes como o 1-pentanol ou *N,N*-dimetilaminoetanol (DMAE) ou o seu aquecimento com iões metálicos como Li⁺, Na⁺ ou Mg²⁺ em soluções alcoólicas,

seguido de tratamento ácido para remoção do metal central da ftalocianina, originam o macrociclo ftalocianínico na forma livre.²

O refluxo da diiminoisindolina em DMAE, formada a partir da adição de amoníaco ao ftalonitrilo, é outra vertente possível.²

Em 1927, Diesbach e von der Weid, relataram a formação do primeiro complexo metálico de ftalocianina, a **CuPc**, quando trataram 1,2-dibromobenzeno com CuCN, **Figura 12**. Contudo, é de salientar que foi a conversão de anidrido ftálico em ftalimida na Scottish Dyes Ltd., em 1928, que levou à descoberta oficial das ftalocianinas. Neste caso, como já foi anteriormente referido, o metal proveio da camada exterior de ferro que ficou exposta após a quebra da camada interna de vidro do reactor, **Figura 12**.²

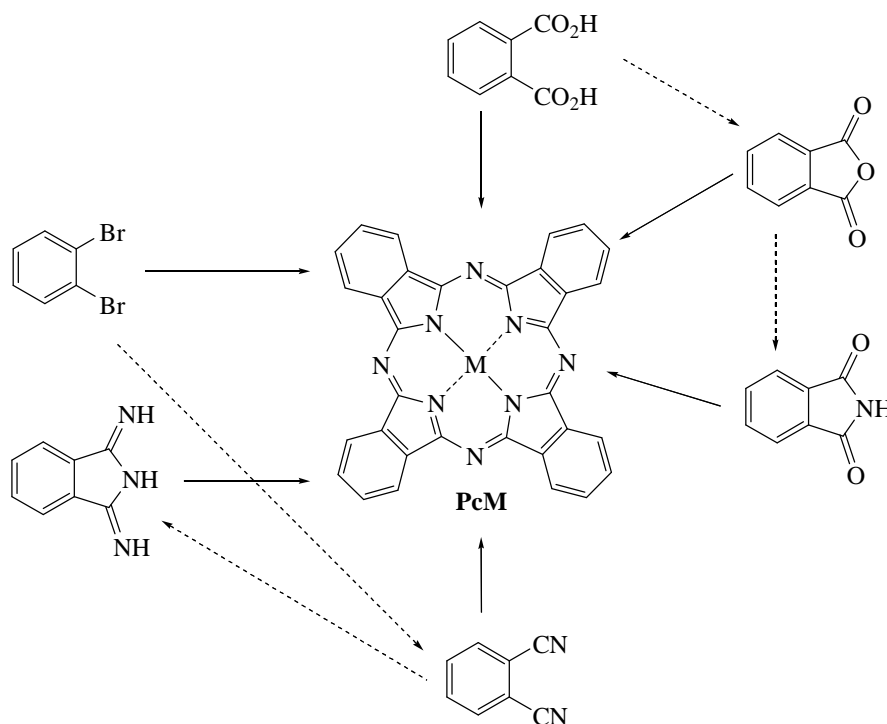


Figura 12 - Rotas sintéticas usadas na preparação de complexos metálicos de ftalocianina **PcM**

A ftalimida, o anidrido ftálico ou ácido ftálico podem ser usados como precursores de complexos metálicos de ftalocianina. Na verdade a maior parte dos processos industriais envolvem o uso destes compostos, especialmente, do anidrido ftálico, pois estes são mais baratos que o seu análogo ftalonitrilo. Para além do sal metálico adequado é necessário ureia (fonte de azoto) e molibdato de amónio como catalisador.²

Tal como no caso da preparação da ftalocianina livre, o ftalonitrilo é o precursor mais utilizado. O aquecimento do ftalonitrilo com metais ou sais metálicos na ausência de solventes a temperaturas superiores a 200 °C permite preparar complexos metálicos de ftalocianina. Contudo, quando se utilizam haletos metálicos como o FeCl_3 , CuCl_2 ou ZnCl_2 pode ocorrer mono-halogenação; a utilização de um solvente como a dimetilformamida (DMF) ou o DMAE evitam a formação da ftalocianina mono-halogenada. O aquecimento do ftalonitrilo na presença de uma base (NH_3 , DBU ou DBN) e de um sal metálico em solventes como o 1-pentanol ou DMAE apresenta-se como outra rota possível.²

A adição de um sal metálico a uma solução de diiminoisindolina em DMAE resulta, também, na síntese de complexos metálicos de ftalocianina.²

A complexação da ftalocianina livre com a maior parte dos metais constitui, devido ao seu elevado rendimento, um dos métodos mais eficientes para obter ftalocianinas complexadas. A troca de metais lábeis como Li^+ ou Na^+ por outros mais robustos constitui uma outra alternativa para a obtenção de complexos metálicos de ftalocianinas não substituídas.²

Se nos casos em que se pretende preparar a ftalocianina na forma livre ou sob a forma dos respectivos complexos metálicos os métodos anteriormente focados funcionam, a sua extensão à síntese de ftalocianinas substituídas é, de facto, uma tarefa árdua.

A síntese envolvendo precursores como os anidridos ftálicos ou ftalimidias é uma rota aliciente, especialmente, para a indústria. Contudo, a sua utilização é limitada dado que por causa das condições drásticas utilizadas durante a reacção de condensação poucos grupos funcionais podem estar presentes.

Os precursores de ftalocianinas substituídas mais utilizados são os correspondentes ftalonitrilos substituídos. Estes compostos permitem, para além de reacções limpas, a síntese de ftalocianinas livres e respectivos complexos metálicos em bons rendimentos (30-50%). Devido aos seus preços elevados o uso destes compostos tende a estar restringido a aplicações de alta tecnologia e síntese de pequena escala, onde a qualidade e não os custos é o factor de preocupação.

Todavia, outros compostos podem ser usados na síntese de ftalocianinas e entre eles destacam-se as diiminoisindolinas. Estes compostos têm sido propostos como os intermediários chave para a síntese de ftalocianinas a partir de outros precursores,

nomeadamente no caso dos ftalonitrilos. As diiminoisindolinas são quase todas formadas a partir do correspondente ftalonitrilo pela sua reacção em amoníaco na presença de metóxido de sódio e metanol.

Sendo consideradas os intermediários chave na reacção de ciclótetramerização as diiminoisindolinas reagem prontamente, mesmo à temperatura ambiente, para formar ftalocianinas. De facto, casos existem em que ftalonitrilos resistentes à reacção de condensação ou que apresentam baixos rendimentos, foram transformados nas correspondentes diiminoisindolinas de forma a induzir a formação de ftalocianinas e a aumentar o rendimento de síntese.

Claramente, a desvantagem de usar as diiminoisindolinas como precursores das ftalocianinas reside nas suas condições de reacção de preparação, as quais limitam o tipo de grupos funcionais que podem estar presentes naquela molécula.²

Quando o precursor ftalocianínico substituído é simétrico o único produto obtido é uma ftalocianina simétrica, **Figura 13**.

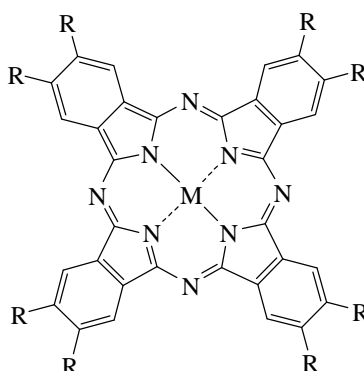


Figura 13 – Ftalocianina resultante da ciclótetramerização de um precursor simétrico

Caso o precursor seja assimétrico a sua ciclótetramerização origina uma mistura de isómeros que são, especialmente, difíceis de separar.³ Na **Figura 14** está exemplificado o caso em que se usa um ftalonitrilo monossustituído.

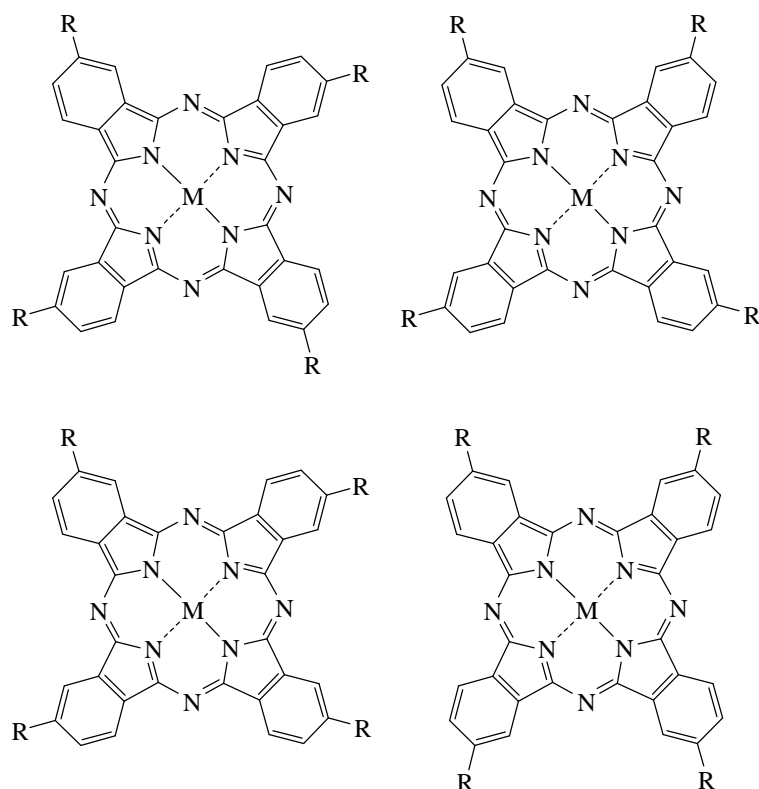


Figura 14 – Mistura de isómeros resultantes da cicl tetramerização de um precursor assimétrico monossustituído³

O modo como ocorre a cicl tetramerização de unidades de ftalonitrilo ou diiminoisindolina ainda está longe de estar esclarecido. Na **Figura 15**² estão apresentados alguns intermediários isolados, **A-E**, em estudos mecanísticos da síntese de ftalocianinas. Todas as rotas sintéticas estudadas usam um álcool como solvente. Do estudo da cicl tetramerização do ftalonitrilo na presença de iões metálicos como Li^+ , Na^+ ou Mg^{2+} , seguido de tratamento ácido para remoção do ião central da ftalocianina, resultou o isolamento das formas aniónicas **A** e **B** da diiminoisindolina. Enquanto a estrutura **A** é obtida na presença de metanol ou etanol, os álcoois volumosos parecem favorecer a formação de **B**. É possível que ambas as formas sejam intermediárias na reacção que conduz à formação da ftalocianina em 1-pentanol a refluxo. O intermediário **C**, obtido em bom rendimento quando se procedeu à reacção entre o 4-nitroftalonitrilo e metóxido de lítio em metanol a 116 °C, forma um quelato com o Ni^{2+} originando o composto **D**. Este último foi também isolado quando se realizou a reacção da diiminoisindolina com NiCl_2 . Aquecendo este intermediário **D** obtém-se através da libertação de pentanol e pentanal a ftalocianina complexada com Ni(II). O fecho do anel e respectiva aromatização são

levados a cabo *via* intermediário **E**. A formação de **E** pode, também, ocorrer através da adição sequencial de duas moléculas de ftalonitrilo ou de diiminoisindolina ao intermediário **C**.²

Quando se recorre aos métodos que envolvem a adição uma base (DBU ou DBN ou NH_3) o mecanismo de ciclótetramerização parece ser de todo semelhante ao acima descrito, excepto no facto do alcóxido ser formado através da acção da base.²

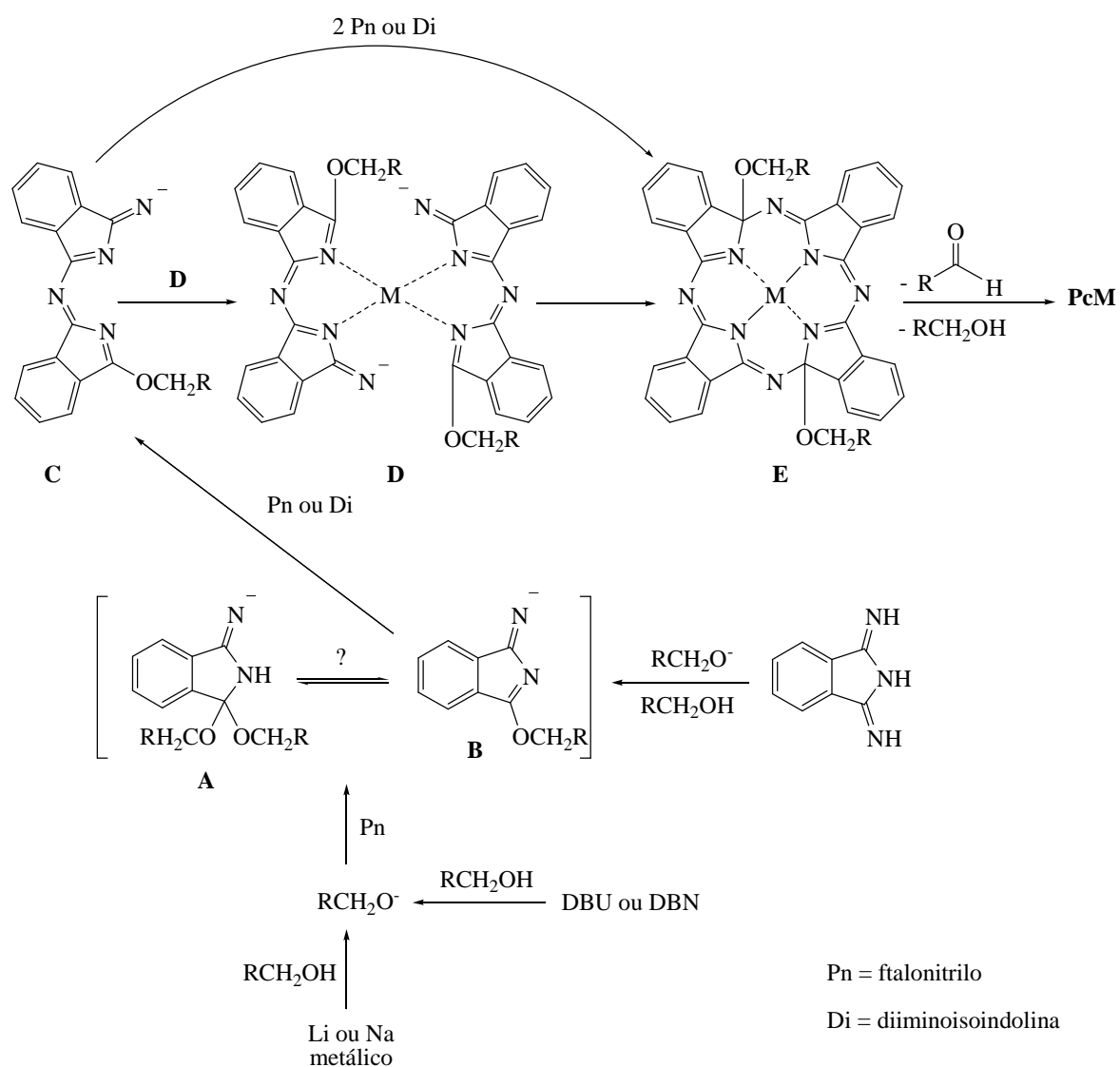


Figura 15 – Alguns dos intermediários isolados durante os estudos mecanísticos da reacção de ciclótetramerização de ftalonitrilos ou diiminoisindolinas²

Síntese de ftalocianinas assimétricas A₃B

Ftalocianinas contendo uma unidade de isoindol diferente (B) e três iguais (A) são designadas por ftalocianinas A₃B. Estas ftalocianinas são sintetizadas recorrendo à condensação cruzada. O método baseia-se na reacção de dois precursores diferentes, do tipo ftalonitrilo e/ou diiminoisoindolina, A e B, e resulta na formação de seis compostos diferentes, **Figura 16**. Por conseguinte, esta rota exige o uso de técnicas cromatográficas para o isolamento do composto pretendido.⁶

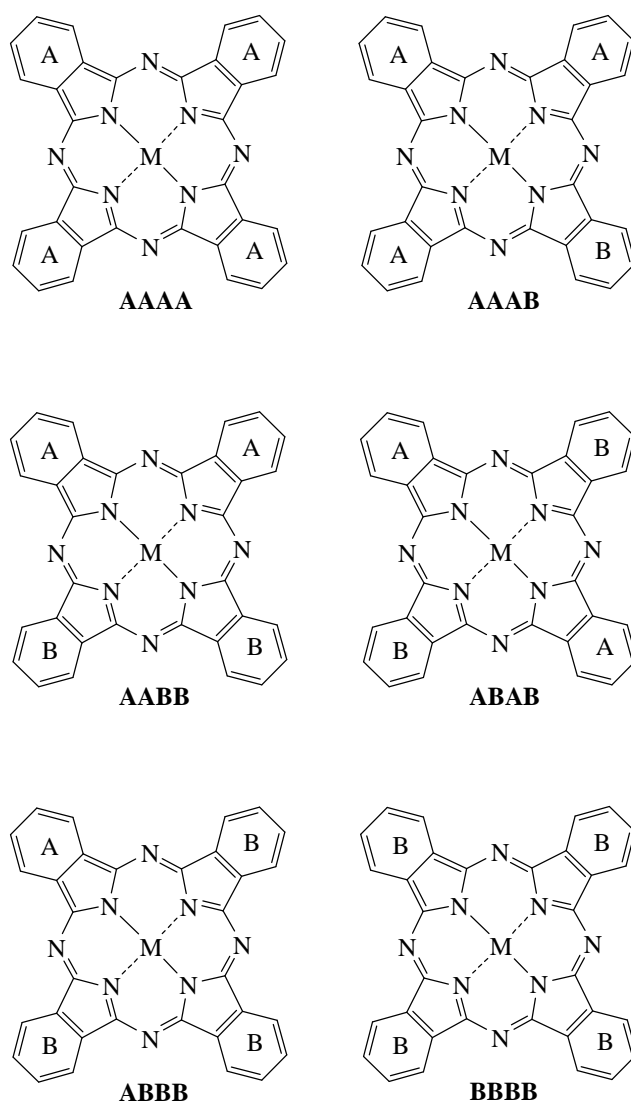


Figura 16 – Mistura resultante da condensação cruzada entre dois precursores ftalocianínicos A e B⁶

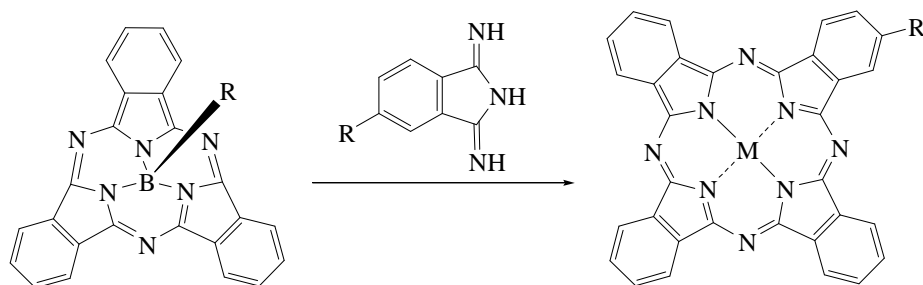
A estequiometria é dos factores mais determinantes e que podem ser manipulados de forma a direccionar a reacção para a máxima conversão no derivado A_3B . As considerações estatísticas predizem que a reacção de dois derivados diferentes com reactividade semelhante na proporção de 3:1 levará à formação de uma mistura de produtos na seguinte percentagem: A_4 (33%), A_3B (44%) e outros produtos (23%). Embora, a proporção 3:1 seja frequentemente usada de forma a favorecer a formação da ftalocianina A_3B , na prática o composto maioritário é a ftalocianina simétrica resultante do precursor mais abundante. Na realidade o rendimento do composto pretendido ronda os 10-20%.

O carácter electrónico ou a posição dos substituintes podem determinar a proporção dos vários compostos e portanto, a estequiometria dos reagentes pode ser modificada considerando a reactividade dos precursores. Assim, a proporção 9:1, ou ainda mais elevada, pode ser usada quando B é mais reactivo que A. Desta forma reduz-se o número de produtos com mais de uma subunidade de B. É de frisar que este será o método de síntese usado na preparação das díades porfirina-ftalocianina descritas no segundo capítulo desta dissertação.

É importante salientar que caso um dos precursores, ou mesmo os dois, seja assimétrico, além de se formarem os seis compostos resultantes da condensação cruzada das duas unidades, obtêm-se, ainda, os seus isómeros de posição.

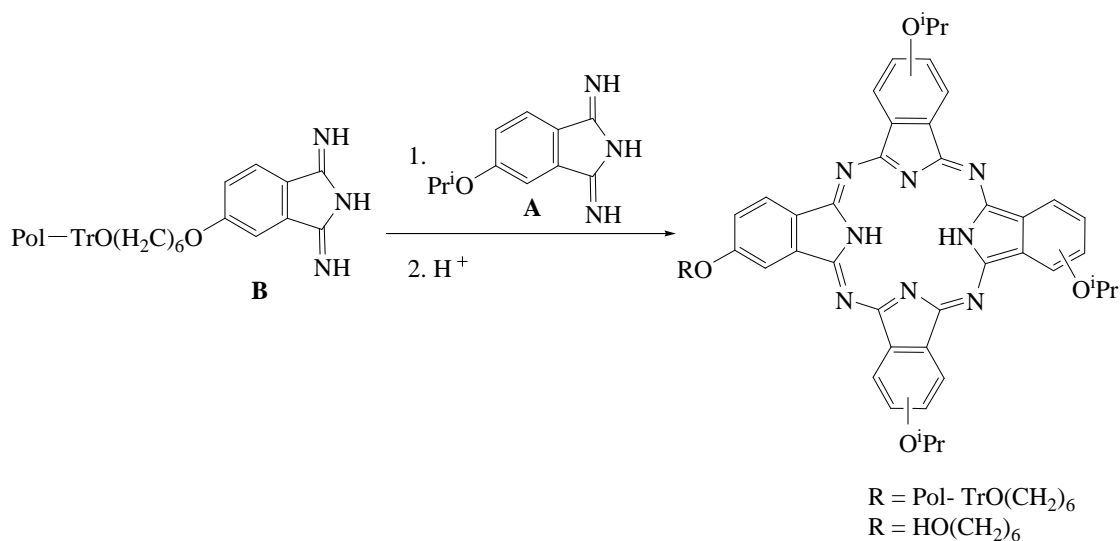
O primeiro método selectivo desenvolvido para a síntese de ftalocianinas assimétricas A_3B consiste na expansão das subftalocianinas, através da introdução de uma unidade de diiminoisindolina possuindo substituintes diferentes, **Esquema 4**. A formação da ftalocianina assimétrica A_3B resulta da clivagem da subftalocianina na presença de uma unidade de diiminoisindolina seguida de ciclização.^{6,13}

As subftalocianinas são obtidas por tratamento do ftalonitrilo com BCl_3 ou outros derivados de boro.¹³



Esquema 4

A obtenção de ftalocianinas assimétricas A_3B *via* síntese em fase sólida constitui outra metodologia selectiva. Este método baseia-se na ligação de um precursor ftalonitrilo ou diiminoisindolina (B) a um polímero que de seguida, é tratado com um excesso de outro precursor não ligado (A). Deste processo resulta uma ftalocianina A_3B ligada a um polímero, que após a remoção da ftalocianina simétrica A_4 , é libertada recorrendo a tratamento ácido, **Esquema 5**.^{6,14}



Esquema 5

1.3 Aplicações

Devido às suas propriedades físicas e químicas as porfirinas e as ftalocianinas são compostos que apresentam elevado potencial para serem aplicadas em áreas tão distintas como a terapia fotodinâmica (PDT), o fotodiagnóstico, a catálise e na ciência dos

materiais, nomeadamente, em áreas relacionadas com semicondutores e polímeros condutores, dispositivos ópticos não lineares, sensores químicos, sistemas de armazenamento de informação e sistemas de cristais líquidos coloridos.¹⁵

Tanto as porfirinas como as ftalocianinas apresentam elevada capacidade de absorver energia na zona do visível e de transferi-la, de forma mais ou menos eficiente, para outras moléculas. Sabendo que estes fenómenos ocorrem na fotossíntese e que esta é a responsável pela conversão de energia solar em energia química, as porfirinas e as ftalocianinas poderão ser usadas como modelos para a compreensão da função antena, estabilização de separação de carga e processos de transferência sequencial de electrões dos centros de reacção fotossintéticos. Este assunto será motivo de desenvolvimento no segundo capítulo desta dissertação.

As porfirinas não encontram grande aplicabilidade na indústria dado que são altamente sensíveis e facilmente destruídas pela luz, aquecimento e tratamento químico.

Por seu turno as ftalocianinas são de uma importância extrema para a indústria, nomeadamente, naquela que depende da cor.

Até meados do século XIX todas as cores tinham origem natural. Os corantes naturais usados para produzir as cores eram obtidos das plantas, insectos e mariscos. Contudo, estavam longe do ideal. As cores eram limitadas, a durabilidade era baixa (enfraqueciam com a luz solar e não eram resistentes à água) e o mais importante de tudo, é que provocavam a destruição da Natureza e havia produção de grandes quantidades de matéria poluente. Obviamente, que se tornou necessária a procura de corantes técnica e economicamente mais viáveis.¹⁶

Tendo em conta que as ftalocianinas foram descobertas por acidente, esta revelou-se uma das melhores descobertas para a química da cor.¹⁶ O grande impacto comercial das ftalocianinas é baseado em quatro factores. O primeiro é a sua síntese a partir de matérias-primas baratas, fazendo delas compostos químicos economicamente viáveis. O segundo é o seu bonito brilho de azul a verde, **Figura 17**, e elevado vigor tintorial. O terceiro é a sua acentuada estabilidade química; por exemplo, a **CuPc** sublima inalterada a 580 °C e dissolve-se em ácido sulfúrico sem sofrer decomposição (a sua purificação é feita através desta técnica). O quarto factor é a sua durabilidade. A combinação destas características é extremamente difícil, senão impossível de encontrar, noutros colorantes.

Nos dias de hoje de todas as ftalocianinas produzidas a **CuPc (Figura 3)** é a aquela que apresenta a maior produção anual (cerca de 500000 toneladas). É um colorante brilhante, robusto, de síntese barata e resistente à luz, ao calor e aos produtos químicos.



Figura 17 – cor apresentada pela **CuPc**

Os colorantes (paleta de cores) podem ser divididos em dois grupos: corantes e pigmentos. A maior diferença entre um corante e um pigmento é que o corante é um colorante orgânico solúvel (em água ou noutro solvente) enquanto o pigmento é um colorante orgânico insolúvel ou inorgânico. Cada um dos tipos de colorantes tem as suas vantagens e desvantagens. A maior vantagem dos corantes é o seu elevado cromatismo (brilho) enquanto a maior vantagem do pigmento é a sua durabilidade, especialmente à luz.

A **CuPc**, designada na indústria por “Cl Pigment Blue 15”, encontra a sua maior aplicação como pigmento nas tintas de impressão. A halogenação da CuPc, especialmente com cloro e com bromo, provoca um desvio batocrómico originando, dependendo do grau de substituição, pigmentos azuis esverdeados ou verdes. Uma passagem pelas grandes superfícies comerciais permite constatar este facto; a maior parte das embalagens expostas são verdes ou azuis.¹⁶

O “Cl Pigment Blue 15” é usado como corante ciano em tintas para impressão a jacto e em electrofotografia como materiais de geração de carga para impressoras a laser.¹⁶

CAPÍTULO II

Síntese e estudos fotofísicos de díades porfirina-ftalocianina

2 Síntese e estudos fotofísicos de díades porfirina-ftalocianina

Neste capítulo abordar-se-á a síntese de díades porfirina-ftalocianina (Por-Pc) do tipo representado na **Figura 18** onde o macrociclo ftalocianínico está directamente ligado à posição β -pirrólica da TPP. Nestas díades a rotação entre os dois cromóforos encontra-se impedida, uma característica considerada importante para uma eficiente transferência de energia.¹⁷

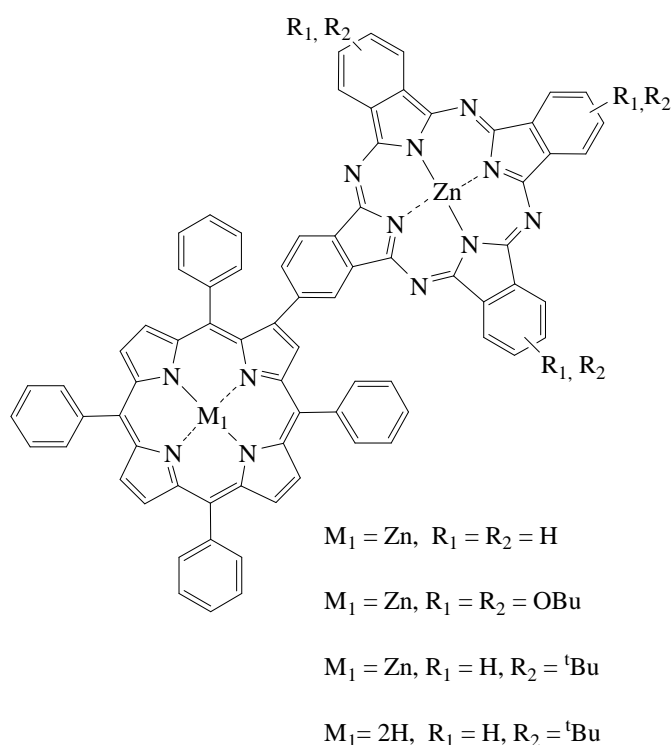


Figura 18 – Estrutura das díades porfirina-ftalocianina (Por-Pc)

Também se fará referência aos resultados obtidos nos estudos fotofísicos das díades Por-Pc, que foram realizados pelo grupo do Professor Dirk Guldi da Universidade de Erlangen-Nürnberg, Alemanha.

A procura actual de tecnologias energéticas “limpas” e económicas, como alternativa aos combustíveis não renováveis, tem sido responsável pelo estudo de sistemas que permitam a conversão de energia solar noutras formas de energia mais úteis.

Recentemente, tem-se verificado que sistemas artificiais de funções importantes do processo fotossintético têm aplicações no desenvolvimento de materiais com novas propriedades eléctricas e/ou optoelectrónicas.¹⁷

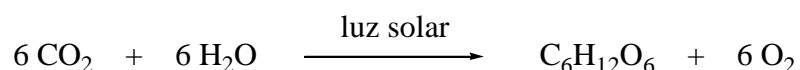
O papel das clorofilas na conversão de energia solar em energia química levou a que muitos estudos relacionados com a compreensão da função antena, estabilização de separação de carga e processos de transferência sequencial de electrões dos centros de reacção fotossintéticos, utilizassem as porfirinas como modelos. Muitos destes estudos têm também explorado a potencialidade das ftalocianinas.

Sendo que um dos objectivos da síntese das díades porfirina-ftalocianina representadas na **Figura 18** era a realização de estudos fotofísicos que permitissem verificar a sua potencialidade como modelos para o processo fotossintético, de seguida, será feita, uma pequena abordagem a estudos desenvolvidos nesta área.

2.1 Considerações gerais

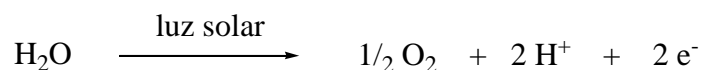
Todas as formas de vida na Terra requerem energia para o seu crescimento e manutenção. As plantas verdes, as algas e certos tipos de bactérias captam tal energia directamente da radiação solar e usam-na para a síntese de certos compostos orgânicos essenciais aos seus processos vitais. Os animais, ao contrário das plantas, não podem utilizar a energia luminosa directamente, obtendo a energia necessária através da oxidação dos alimentos ingeridos: porções de plantas e animais. Portanto, a fonte primária de toda a energia metabólica no nosso planeta é o sol e sem fotossíntese seria impossível manter a vida tal como a concebemos.

A fotossíntese define-se como a capacidade que as plantas, ou os outros seres vivos anteriormente referidos, possuem em produzir glucose a partir de água e dióxido de carbono, graças à acção da luz solar, ou seja, converter energia solar em energia química.¹⁸



A reacção-chave nesta transformação é a ruptura da molécula da água através da luz solar, fotólise, da qual resultam o oxigénio gasoso, prótons e electrões. Os prótons revelam-

se fundamentais para que ocorra a produção de adenosina-trifosfato (ATP) e nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reduzida (NADPH), enquanto que os electrões são usados para reduzir o dióxido de carbono a glucose.



A fotossíntese envolve reacções dependentes da luz – fase luminosa – e reacções que se processam na ausência de luz – fase escura. As reacções da fase luminosa ocorrem em primeiro lugar e são as responsáveis pela formação de NADPH e ATP, compostos estes que são a fonte, respectivamente, de potencial redutor e energia necessários à subsequente fixação de dióxido de carbono. Este último será convertido durante a fase escura em glucose.

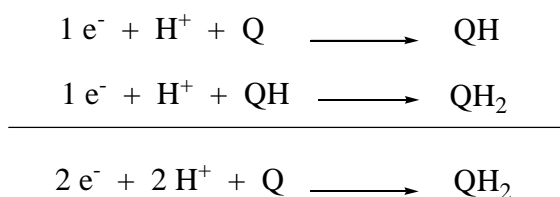
A fase dita luminosa envolve a acção, para além de outros organelos, de dois complexos proteicos: o fotossistema I (PSI) e o fotossistema II (PSII). Enquanto que o PSI está envolvido no processo de produção de NADPH, o PSII participa na síntese de ATP e na fotólise da água.

Cada um dos fotossistemas é constituído por duzentas a trezentas moléculas de clorofila e pigmentos acessórios (carotenóides e ficobilinas), o designado sistema-antena, e por um centro de reacção. A grande diferença entre os dois fotossistemas reside no tipo de clorofila associada ao centro de reacção. O PSI está associado a uma molécula de clorofila que absorve a λ 700 nm e por isso designada por P₇₀₀. O PSII está associado a uma molécula de clorofila que absorve a λ 680 nm e como tal denomina-se por P₆₈₀.

Não obstante ser fundamental entender todas as reacções envolvidas na fotossíntese, aqui far-se-á apenas referência àquelas que envolvem a ocorrência de fenómenos de transferência de energia, de electrões e de separação de cargas responsáveis pela síntese de ATP e que, assim, haja conversão de radiação solar em energia química.^{17,19}

A produção de ATP, que ocorre no PSII, envolve três tipos de fases (**Figura 19**). Na primeira fase, a energia dos *quantum* de luz absorvida em qualquer ponto do sistema-antena, quer por uma molécula de um pigmento acessório quer por uma de clorofila, migra, através de um processo chamado transferência de excitação, até alcançar a única molécula de P₆₈₀, que é excitada e como consequência perde um electrão, ficando na forma de catião

radical P_{680}^+ . A partir daqui inicia-se, a segunda fase, uma cadeia transportadora de electrões que envolve cofactores dadores e aceitadores de electrões. O último aceitador de electrões, uma quinona (Q), é reduzido a hidroquinona (QH) e, finalmente a di-hidroquinona (QH_2), após a transferência de dois electrões fotoinduzidos. Esta reacção envolve, ainda, a captação de dois protões resultantes da fotólise da água.



De seguida, a QH_2 difunde-se para o citocromo bc_1 , uma bomba de protões, onde ocorre a regeneração da Q por oxidação de QH_2 e a energia libertada durante este processo é utilizada para transportar protões resultantes da fotólise da água através da membrana.

Nesta fase cria-se uma diferença de potencial, responsável por uma separação de cargas, que é usada em proveito da planta. Os electrões são transportados, através do citocromo c , até ao centro de reacção, reduzindo a forma oxidada P_{680}^+ . Simultaneamente, a enzima ATP-sintetase induz os protões a atravessarem a membrana, através de um canal de protões, provocando um fluxo de protões cuja energia é aproveitada para produzir ATP a partir de ADP e fósforo inorgânico.^{17,19}

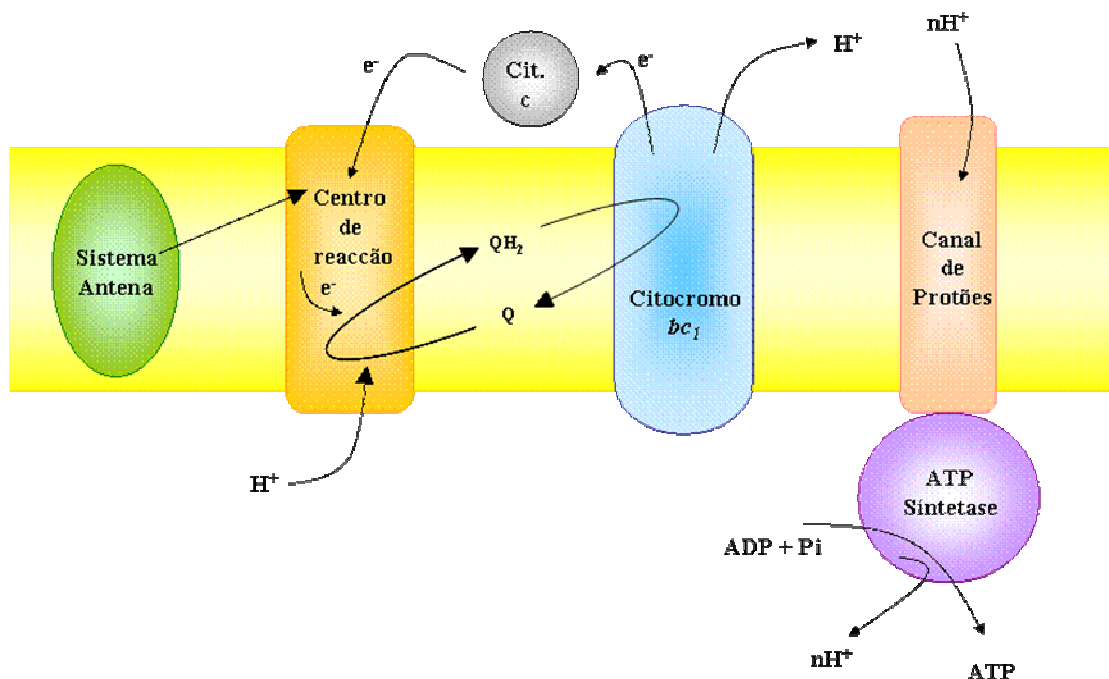


Figura 19 – Esquema simplificado do fotossistema II (PS II) envolvido no processo fotossintético¹⁷

Resumindo, a fotossíntese permite, através da separação de cargas, envolvendo um cromóforo dador de electrões que absorve luz no visível – a clorofila P_{680} – e um aceitador de electrões – a quinona, converter radiação solar em energia química.

Esta capacidade natural das plantas tem suscitado curiosidade na comunidade científica, levando-a a desenvolver métodos biomiméticos que sejam capazes de mimetizar a separação de cargas que ocorre na fase luminosa da fotossíntese.^{20,21} Para que o Homem possa tirar algum proveito desta investigação é necessário que, para além, da separação de carga resultante da absorção de luz, o processo seja cíclico de modo a que as espécies intermediárias formadas se regenerem, e, assim, possa ser usado indefinidamente. Só assim, poderemos dispor de um conversor perfeito de luz solar em energia eléctrica que funcione indefinidamente, sem necessidade de usar qualquer combustível químico.

De uma forma simplista, a cópia do sistema fotossintético requer o desenvolvimento de modelos para as suas várias funções cruciais. No caso do sistema-antena exige-se a presença de um cromóforo capaz de absorver luz no visível e que no estado excitado a transfira para um outro cromóforo aceitador de energia. Para que ocorra o processo de separação de carga, este cromóforo deverá sofrer oxidação e transferir electrões para uma outra molécula. A eficiência desta transferência não depende apenas das propriedades

electrónicas dos cromóforos, dador e aceitador, mas também das da molécula aceitadora de electrões. Estes sistemas multifacetados são designados como sistemas supramoleculares.

A natureza dos espaçadores usados para ligar as várias componentes do sistema supramolecular é outro aspecto fundamental nestes processos. Estes condicionam a distância e a orientação entre as várias moléculas e, portanto, a eficiência de transferência de energia e electrões. As ligações covalentes²⁰ parecem ser mais eficientes do que as não covalentes²², dado que conferem maior rigidez ao sistema, e, portanto, um maior controlo sobre a distância e a orientação entre o cromóforo e o aceitador de electrões.

Um dos primeiros casos a ser estudado foi o sistema porfirina-quinona representado na **Figura 20**.²² A sua relevância advém da sua semelhança com o sistema natural (clorofila-quinona).

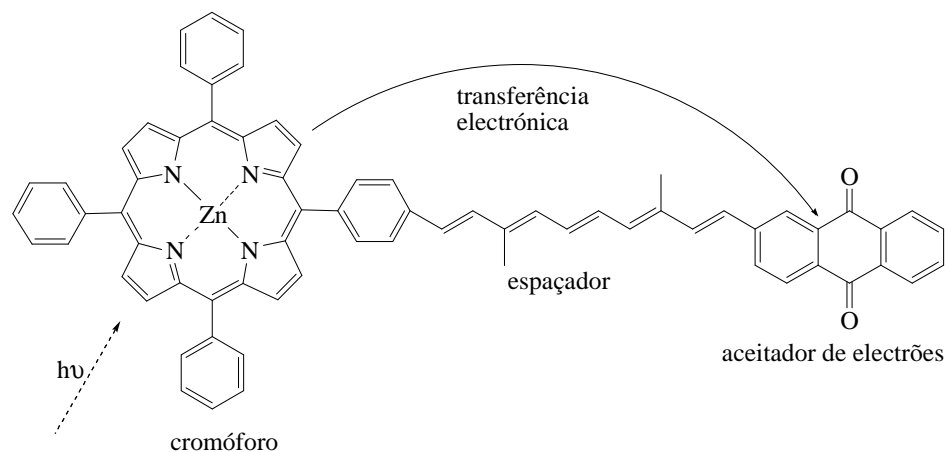


Figura 20 – Sistema supramolecular porfirina-quinona²²

Não obstante na Natureza a quinona ser um aceitador de electrões altamente eficaz, nos meios artificiais essa situação não é tão evidente. Devido às suas propriedades redox e estruturais únicas o fulereno (C₆₀) é considerado um aceitador eficiente de electrões. Sistemas envolvendo ftalocianinas, porfirinas ou díades porfirina-porfirina ligadas, covalentemente ou não, ao C₆₀ por intermédio de vários espaçadores foram considerados eficientes.^{23,24,25}

Recentemente, González-Rodríguez desenvolveu estudos fotofísicos envolvendo subftalocianinas e o C₆₀ onde foi possível verificar, não só, o efeito que a escolha do espaçador pode ter sobre a distância entre o cromóforo e o aceitador de electrões, mas

também, o efeito que diferentes substituintes podem ter sobre a orientação entre as duas moléculas e, conseqüentemente, condicionarem o sucesso das transferências electrónicas.²⁶

Um dos sistemas supramoleculares mais eficientes envolvendo este tipo de moléculas encontra-se representado na **Figura 21**. Como consequência da irradiação da Zn(II)-porfirina e concomitante ocorrência de fenómenos de transferência de energia e de electrões, ocorre separação de cargas. O ferroceno alberga a carga positiva, enquanto o fulereno possui a carga negativa. O tempo de vida da separação de cargas é 380 ms.¹⁹

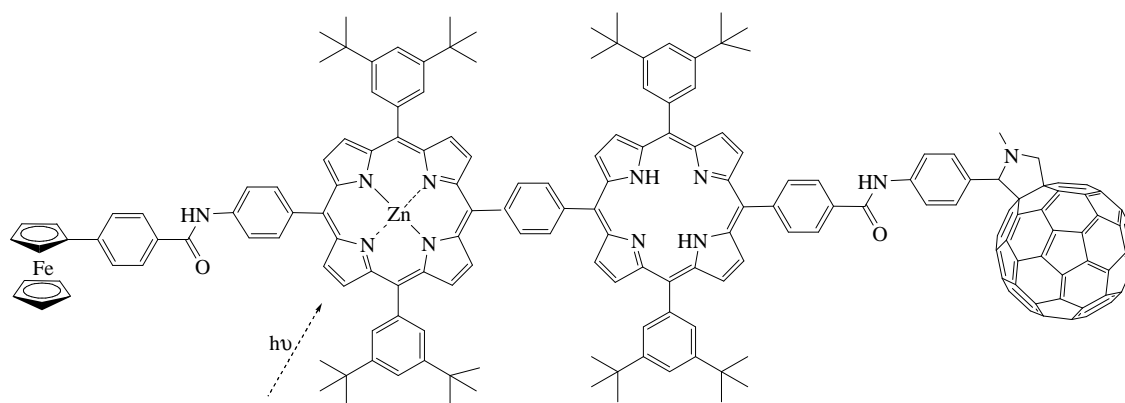
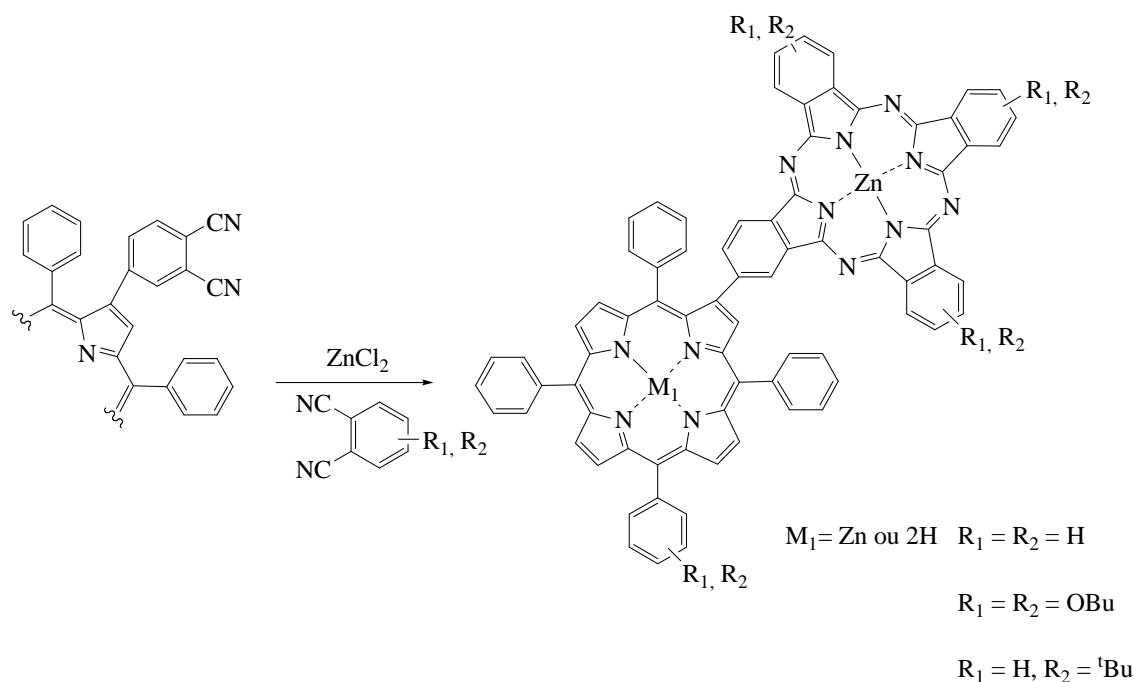


Figura 21 – Estrutura do tetrâmero ferroceno-Zn(II)-porfirina-porfirina-fulereno capaz de fenómenos de separação de carga fotoinduzidos¹⁹

A captação de energia por parte do PSII é um ponto crucial no processo fotossintético. A compreensão da função antena torna-se, portanto, fundamental. Apesar da existência de inúmeros exemplos para modelar esta função envolvendo vários cromóforos do tipo porfirina²⁷ ou ftalocianina,²⁸ poucos exemplos de associações porfirina-ftalocianina têm sido descritos. Uma das vantagens de usar sistemas multicrómoforos é conseguir cobrir uma maior área do espectro de absorção. No entanto, na maior parte destes casos a transferência de energia fotoinduzida foi pouco eficiente devido à distância e à orientação entre a porfirina e a ftalocianina. Estes dois factores são condicionados pela natureza do espaçador usado: a molécula de feniletileno²⁹ ou o grupo etinilo³⁰.

Recentemente, foi descrita uma díade constituída por uma ftalocianina ligada à posição *meso* da porfirina.³¹ Os estudos preliminares de fluorescência confirmaram uma elevada transferência de energia da porfirina para a ftalocianina como consequência da pequena distância entre os dois cromóforos. Contudo, neste caso particular, pode ocorrer alguma livre rotação por causa da ligação da ftalocianina à posição *meso* da porfirina.

Aqui, tal como já foi referido, abordar-se-á a síntese de díades porfirina-ftalocianina resultantes da condensação cruzada da TPP substituída na posição β -pirrólica por um grupo ftalonitrilo com a unidade de ftalonitrilo ou ftalonitrilos substituídos (**Esquema 6**).



Esquema 6

Pela primeira vez, os dois cromóforos estão directamente ligados, sem qualquer espaçador, através da posição β -pirrólica da TPP, evitando-se assim a livre rotação em torno da ligação carbono-carbono e, portanto, obrigando os dois macrociclos a adoptar um arranjo não planar. Na **Figura 22** está representada a estrutura tridimensional da díade não substituída, ZnPor-ZnPc.

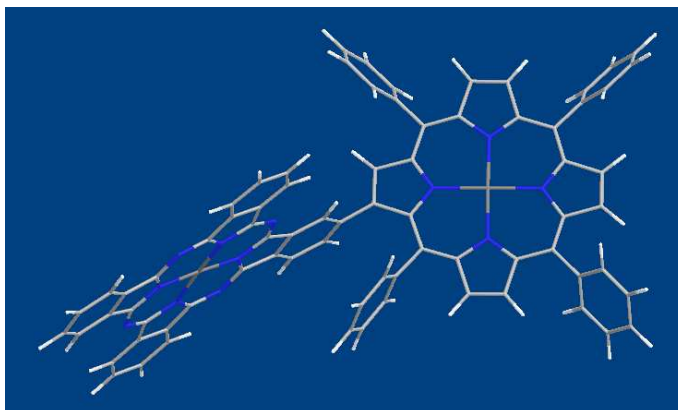
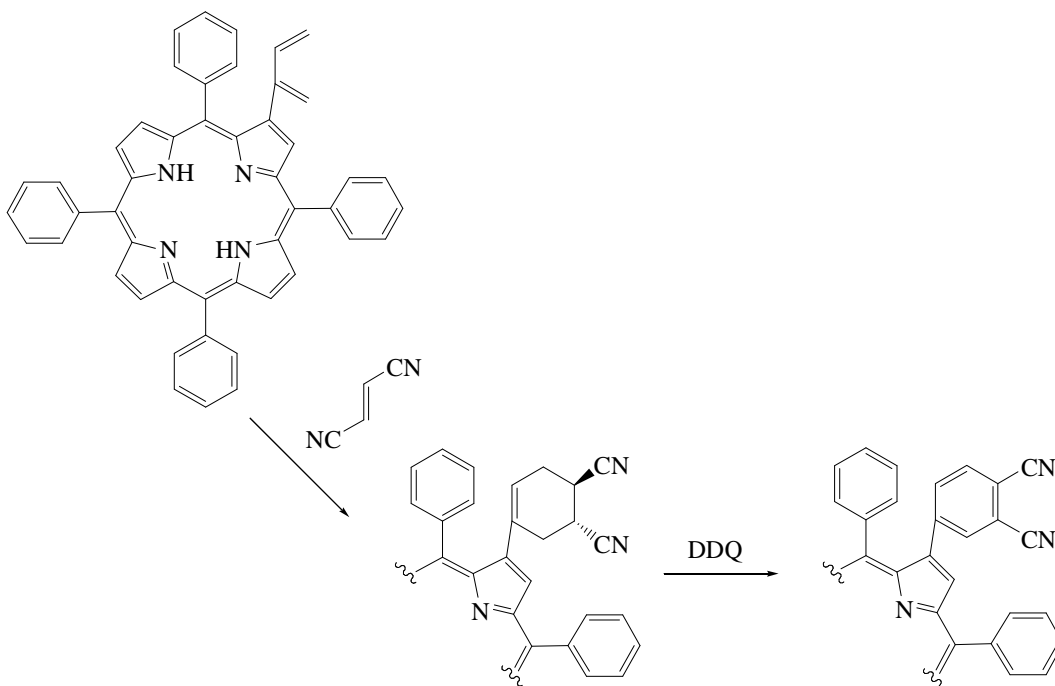


Figura 22 – Representação tridimensional da díade ZnPor-ZnPc

A síntese da porfirina-ftalonitrilo foi levada a cabo através da oxidação do aducto resultante da reacção de adição do fumaronitrilo ao macrociclo porfirínico funcionalizado com o grupo 1,3-butadieno (**Esquema 7**).



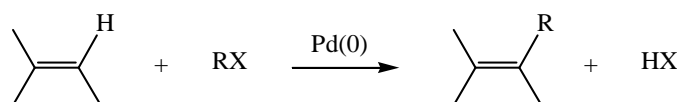
Esquema 7

Um passo fundamental para que se consiga obter o sistema diénico é a realização da reacção de Heck, pelo que, de seguida, será feita uma pequena abordagem aos princípios fundamentais desta reacção catalisada pelo paládio.

2.2 Reacção de Heck

O uso de compostos ou complexos de metais de transição como catalisadores ou reagentes de partida é um autêntico desafio para a investigação em Química Orgânica dado que, a sua descoberta veio permitir a realização de reacções que pelos métodos tradicionais são impossíveis de concretizar.

A vinilação ou arilação de um alceno catalisada por paládio na presença de uma base (**Esquema 8**) foi relatada, pela primeira vez, no início dos anos 70 do século passado por Mizoroki e Heck. Essa transformação ficou conhecida, desde então, como reacção de Heck e constitui uma das ferramentas mais versáteis para a formação de ligações carbono-carbono.



Esquema 8

Nesta reacção empregam-se, habitualmente, haletos de arilo ou vinílicos. O catalisador, paládio no estado de oxidação 0 (Pd(0)), é, na maior parte das vezes, gerado *in situ* a partir de acetato de paládio e de uma fosfina terciária (PPh₃ ou P(*o*-MeC₆H₄)₃). As bases tipicamente usadas são trialkilaminas (Et₃N, ⁱPr₂NEt, etc.) ou sais (NaOAc, K₂CO₃, etc.). Para além de haletos, como iodetos, brometos ou cloretos, utilizam-se outros precursores arílicos que incluem triflatos e sais de diazónio.^{32,33,34}

O mecanismo geralmente aceite para a reacção de Heck^{33,34,35}, **Figura 23**, foi estabelecido ainda durante a década de 70 do século XX e, desde então, tem-se mantido quase inalterado.

Este mecanismo pode ser dividido em quatro passos básicos. O primeiro deles constitui uma adição oxidativa do haleto de arilo (ou outro precursor) ao catalisador de Pd(0) com formação de uma ligação σ carbono-paládio, intermediário **A**.

No segundo passo, o intermediário **A** forma um complexo π com o alceno, intermediário **B**, que colapsa e, através de uma inserção 1,2, origina o intermediário **C**. Nesta adição à dupla ligação o paládio adiciona-se ao carbono mais rico em electrões e o grupo arilo ao carbono mais deficiente de electrões, ocorrendo sempre de forma sinestérea.

Segundo a literatura, a regioselectividade da reacção depende, sobretudo, de efeitos electrónicos e não de efeitos estéreos, o que explica que a presença de grupos dadores de electrões no alceno dificulte ou impeça mesmo a ocorrência da reacção.

O terceiro passo é caracterizado pela eliminação de um hidrogénio que se encontra em posição β em relação ao paládio. Para que esta eliminação ocorra é preciso que o hidrogénio se encontre em posição *syn* com o paládio, sendo necessário, muitas vezes, a rotação da ligação de forma a colocar o hidrogénio na posição adequada. Deste posicionamento resulta o intermediário **D** que, após sofrer eliminação do hidrogénio β , origina o complexo **E**. Este complexo, devido à sua elevada instabilidade, colapsa, libertando a nova olefina e o complexo $\text{HPd}(\text{L}_2)\text{X}$, intermediário **F**.

Finalmente, no quarto e último passo ocorre a regeneração do $\text{Pd}(0)$ via eliminação redutiva que é, muitas vezes, facilitada pela adição de uma base.

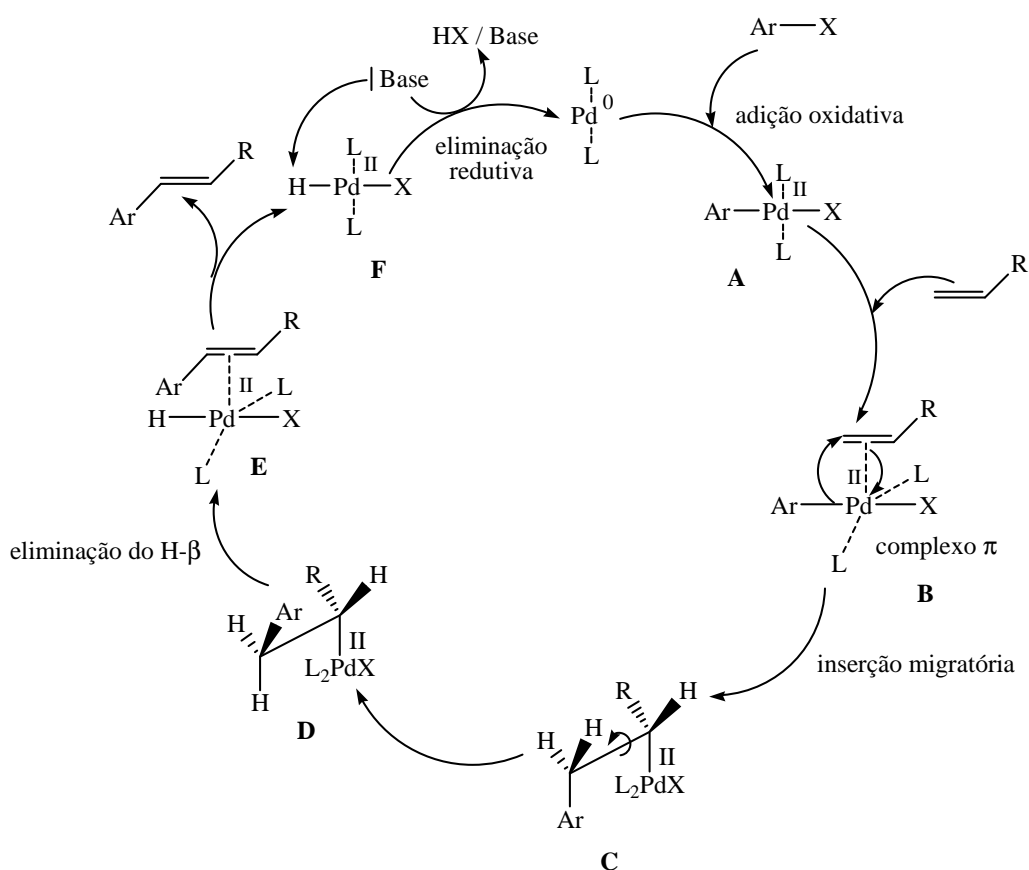


Figura 23 – Mecanismo aceite para a reacção de Heck

Alguns autores^{32,36} defendem, no entanto, a ocorrência de uma outra via mecanística. No mecanismo proposto o ciclo catalítico envolve a participação de Pd(II)/Pd(IV) e não de Pd(0)/Pd(II). A grande diferença entre as duas propostas mecanísticas, encontra-se, portanto, no estado de oxidação das espécies catalíticas envolvidas.

A utilização desta reacção na funcionalização de porfirinas com alcenos foi relatada por vários grupos. Embora na maior parte dos casos o macrociclo porfirínico esteja funcionalizado com halogéneos, como o iodo³⁷, bromo^{37,38,39} e cloro⁴⁰, existem alguns casos que descrevem a introdução de olefinas via sal de diazónio^{41,42}.

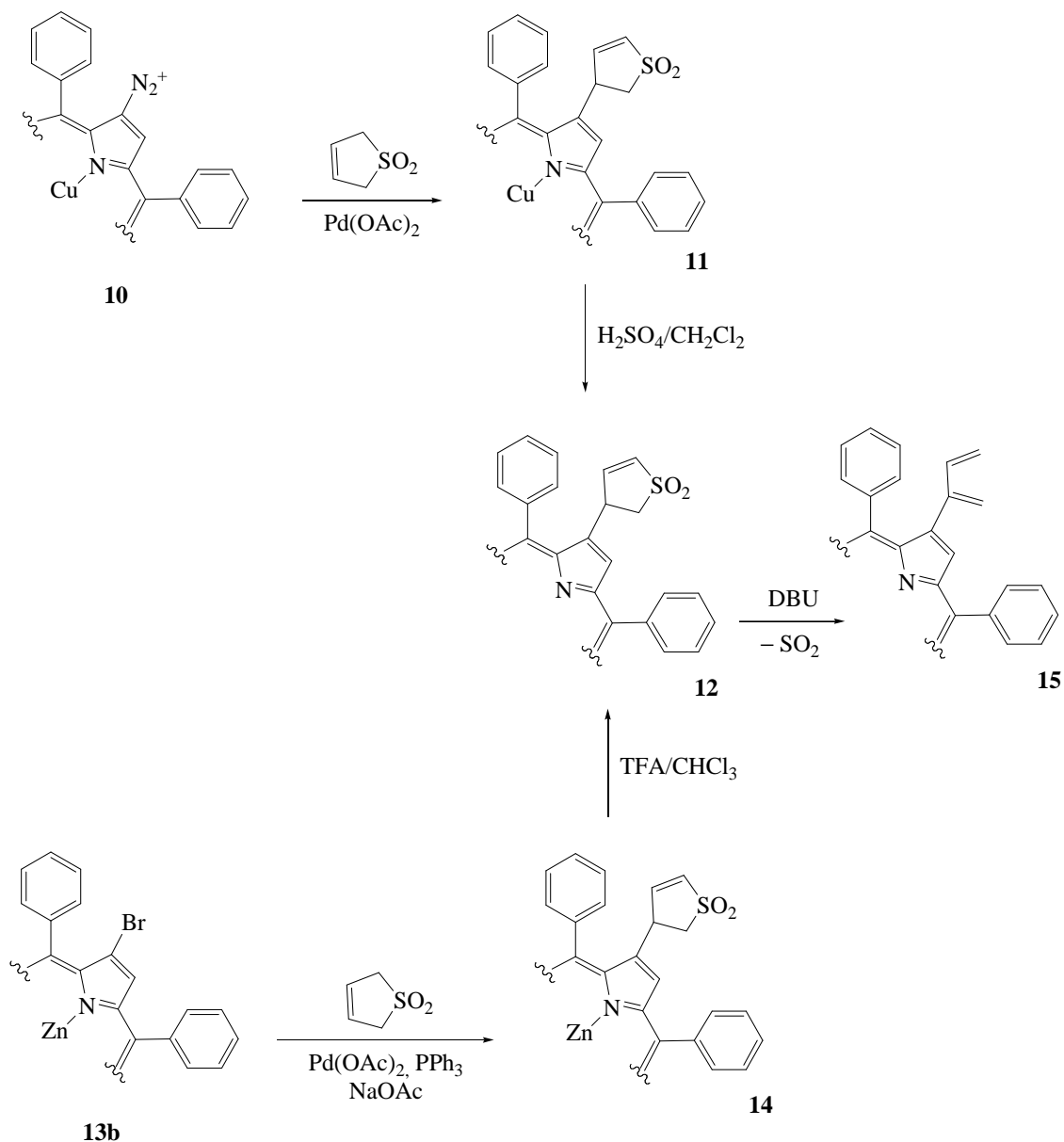
Feita uma pequena abordagem a alguns assuntos essenciais para a melhor compreensão deste capítulo, de agora em diante, será feita uma descrição pormenorizada das reacções realizadas. Numa primeira fase serão abordadas aquelas que conduzem à síntese do macrociclo porfirínico funcionalizado com o grupo 1,3-butadieno. Seguindo-se, depois, a descrição da obtenção da porfirina funcionalizada com o ftalonitrilo que, posteriormente, será sujeita a reacções de condensação estatística com ftalonitrilos comerciais, das quais resultarão as díades porfirina-ftalocianina pretendidas.

2.3 Síntese da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina 15

A escolha da TPP **1** como modelo para a realização das reacções a seguir indicadas, prende-se com o facto de a sua síntese ser fácil e o seu rendimento aceitável (50%). Para a realização da síntese da TPP recorreu-se ao método desenvolvido por Gonsalves no qual o pirrol é condensado com o benzaldeído na presença de ácido acético glacial e nitrobenzeno. A mistura é aquecida a 120 °C e a reacção dada com terminada ao fim de uma hora.¹¹ A porfirina é obtida directamente do meio reaccional por cristalização em metanol.

A 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15** foi preparada utilizando duas rotas sintéticas diferentes (**Esquema 9**), mas partindo, quer num caso quer no outro, da TPP. Ambos os métodos de síntese envolvem a reacção de Heck entre o 3-sulfoleno e um derivado da TPP: o sal de diazónio **10** ou o derivado bromado **13b**. Os complexos de cobre (II) e zinco (II) do derivado 2-sulfolenoTPP, **11** e **14** respectivamente, são descomplexados à

correspondente base livre **12**. A extrusão térmica de SO₂ do composto **12** em *o*-diclorobenzeno na presença de BBU (para facilitar a isomerização ao análogo 3-sulfoleno origina a esperada 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15**.⁴¹



Esquema 9

Dado que a 2-sulfolenoTPP **12** é o composto-chave na preparação da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15**, de seguida, serão descritas as duas rotas sintéticas usadas para obtê-lo.

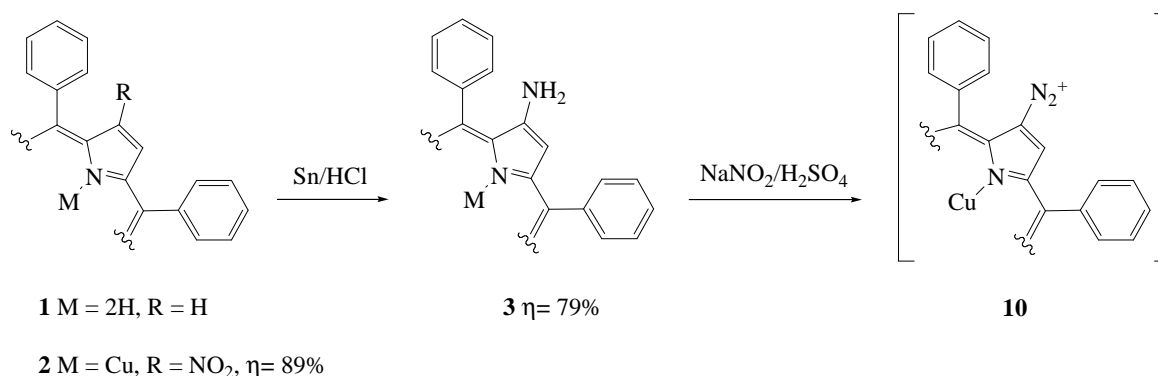
2.3.1 Formação do derivado 2-sulfolenoTPP **12**

A síntese do derivado 2-sulfolenoTPP **12** foi realizada recorrendo à reacção de Heck entre o 3-sulfoleno e um derivado da TPP: o sal de diazónio **10** ou o derivado bromado **13b**, na presença de acetato de paládio. No caso do derivado bromado **13b** foi necessário o uso de trifenilfosfina e de acetato de sódio.

2.3.1.1 Via sal de diazónio **10**

Uma vez obtida a porfirina de partida **1** procedeu-se à introdução do grupo nitro na posição β -pirrólica **2**. Não obstante a existência de vários métodos para a nitração do macrociclo porfirínico,^{5,43} recorreu-se àquele que usa nitrato de cobre em ácido acético e anidrido acético⁴⁴. A reacção ocorreu sob agitação a 40 °C durante 32 horas. Durante este período, a porfirina coordena, numa primeira fase, o ião cobre e, numa segunda fase, sofre um ataque do ião nitroílo numa das posições β -pirrólicas. Este ião é formado *in situ* pela acção do ácido acético e anidrido acético sobre o ião nitrato.

Uma vez obtida a porfirina nitrada **2**, procedeu-se à redução do grupo nitro com estanho em ácido clorídrico.^{41,45}



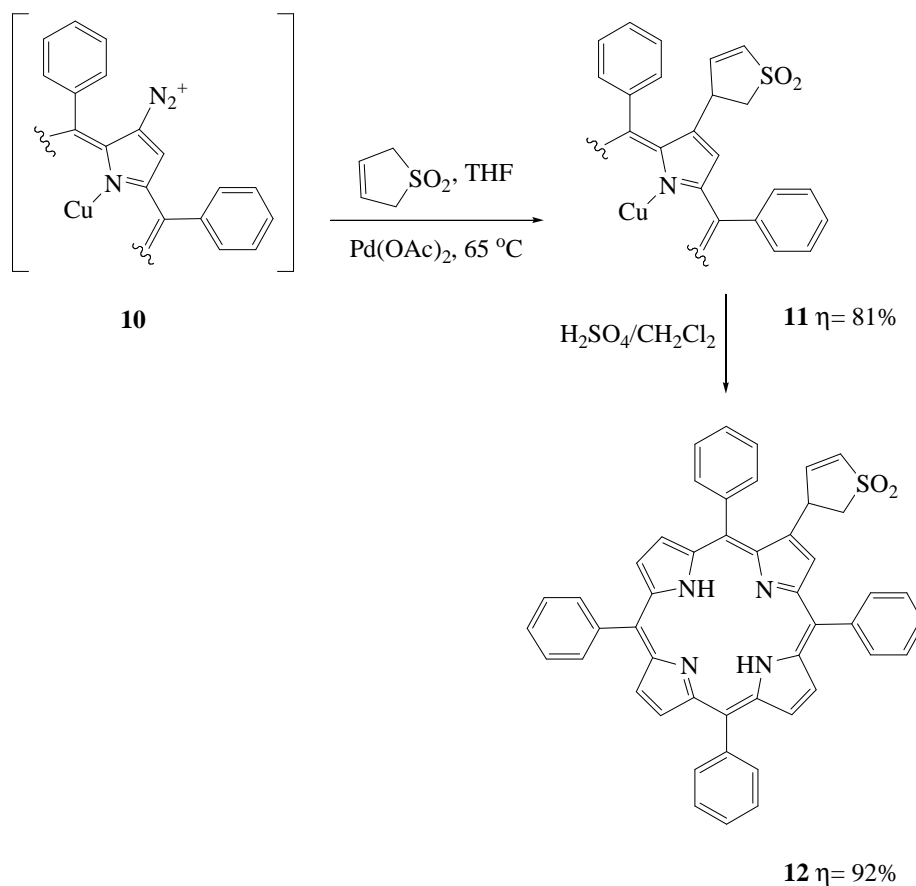
O derivado β -amínico **3** foi, então, transformado em sal de diazónio **10** através da acção do ácido nitroso gerado a partir da reacção do nitrito de sódio com ácido sulfúrico concentrado. A reacção ocorreu à temperatura ambiente em THF e sob agitação intensa durante, aproximadamente, 45 minutos. A formação do sal de diazónio foi verificada

através da alteração da cor da reacção de um tom castanho-arroxeadado para um verde intenso e, também, através do controlo por TLC analítica.^{41,45}

Para que esta reacção ocorra sem contratempos é necessário que o solvente não se encontre anidro já que a presença de água é indispensável para a dissolução do nitrito de sódio e consequente formação do ácido nitroso, agente iniciador da reacção de diazotização.

A reacção de Heck entre o sal de diazónio **10**, formado *in situ*, e o 3-sulfoleno foi realizada, adicionando acetato de paládio e o alceno à mistura reaccional. A mistura foi aquecida a 65 °C durante 1 hora. O término da reacção é verificado visualmente através da alteração de cor de verde intenso para vermelho.

Após a realização do tratamento da mistura reaccional conforme o descrito no procedimento experimental, o complexo de cobre (II) do produto resultante da reacção de Heck, composto **11**, foi caracterizado recorrendo às técnicas de espectrometria de massa e espectroscopia de UV-vis.^{41,46}



Finalmente, a descomplexação do Cu(II)-2-sulfolenoTPP **11**, com ácido sulfúrico em diclorometano, permitiu a obtenção da 2-sulfolenoTPP **12** pretendida (a discussão da caracterização espectroscópica é apresentada no ponto 2.3.1.2).

Dado que a reacção de formação do sal diazónio **10**, e conseqüentemente o sucesso da reacção de Heck, é dependente do grau de hidratação do solvente, o desenvolvimento de uma rota sintética mais simples para a obtenção do Cu(II)-2-sulfolenoTPP **11** seria de todo mais vantajoso.

Um estudo desenvolvido por Pereira *et al* mostrou que o acoplamento entre olefinas substituídas e a 5,10,15,20-tetraquis(*p*-bromofenil)porfirina, via reacção de Heck, constitui um método bastante versátil para a obtenção, em bons rendimentos, de tetrafenilporfirinas viniladas.³⁹

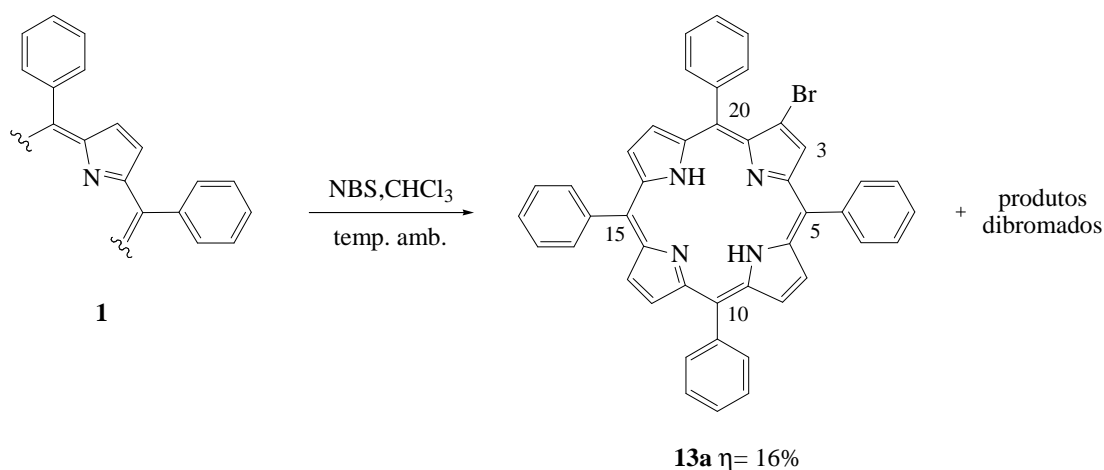
Pareceu pois que a realização da reacção de Heck envolvendo a porfirina bromada na posição β -pirrólica e o 3-sulfoleno seria a melhor estratégia a adoptar.

2.3.1.2 Via 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato zinco (II)

Sabendo que a reacção de Heck com o 3-sulfoleno deveria ser realizada com o macrociclo na forma de complexo, a fim de evitar a complexação com paládio, as primeiras tentativas para bromar a TPP foram realizadas recorrendo ao seu complexo de cobre (II). Para tal recorreu-se ao uso da *N*-bromossucinimida.⁴⁷ A reacção ocorreu em clorofórmio a refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento da mistura reaccional, procedeu-se à evaporação do solvente, extracção com diclorometano, lavagem com água e secagem da fase orgânica e evaporação do solvente. O resíduo obtido foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e espectrometria de massa em FAB⁺. A análise dos espectros mostrou, infelizmente, estar-se na presença de uma mistura, onde as formas polibromadas eram as predominantes. Tentou fazer-se a mesma reacção à temperatura ambiente, mas os resultados foram, novamente, infrutíferos.

Usou-se o mesmo procedimento experimental utilizando o complexo de zinco (II) da TPP; a reacção foi mantida à temperatura ambiente durante, aproximadamente, 6 horas. Mais uma vez as formas polibromadas prevaleceram.

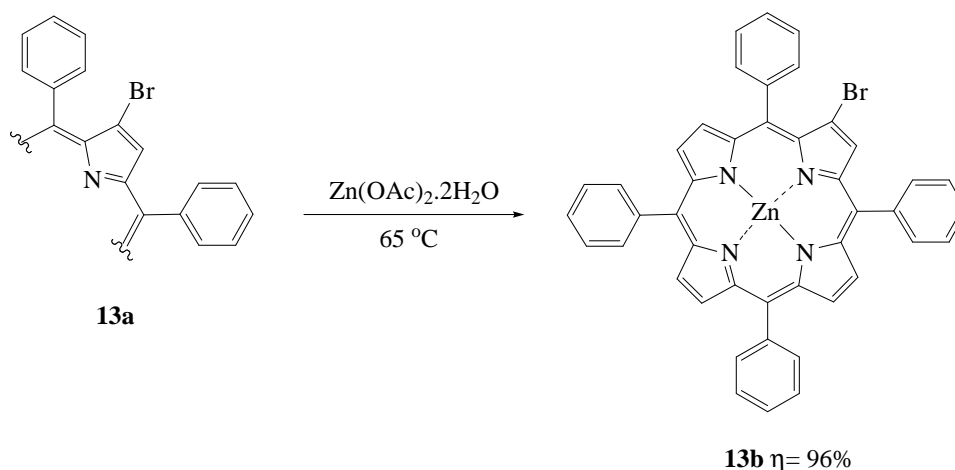
Finalmente, optou-se por realizar a reacção de bromação com a TPP na forma livre e à temperatura ambiente. Ao fim de 6 horas o TLC de controlo mostrou que todo o reagente de partida havia sido consumido. Após o tratamento da mistura reaccional, o resíduo obtido foi purificado através de uma coluna em sílica gel, usando uma mistura de éter de petróleo:tolueno:diclorometano (2:1,4:0,6). A primeira (18%) e a terceira (39%) fracções a serem recolhidas foram identificadas por espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa em FAB^+ como sendo uma mistura de β,β' -dibromoporfirinas. A segunda fracção (16%) foi identificada como sendo a desejada 2-BrTPP **13a**, 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina.



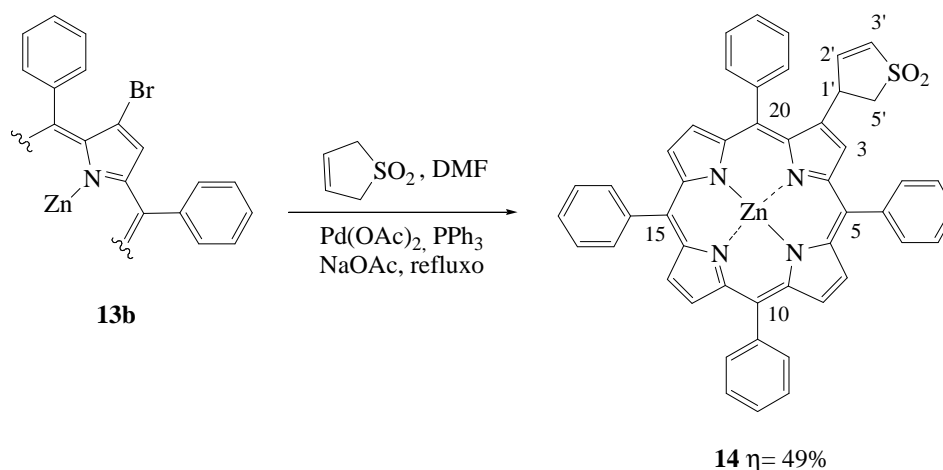
O espectro de RMN deste composto apresenta o singuleto correspondente à ressonância dos prótons NH a δ -2,85 ppm. Os prótons fenilo surgem sob a forma de três multipletos a δ 7,68-8,22 ppm. Os prótons β -pirrólicos surgem a δ 8,76-8,90 ppm, destacando-se o singuleto a δ 8,87 ppm correspondente à ressonância do próton H-3. O espectro de massa em FAB^+ confirmou a estrutura revelando a presença do ião $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z 694).

Para evitar a complexação da porfirina com paládio durante a reacção de Heck, procedeu-se à sua complexação com zinco (II) usando o acetato de zinco di-hidratado em clorofórmio/metanol a 65 °C. Volvidos 20 minutos, a mistura reaccional foi lavada com água e a fase orgânica seca. Após evaporação dos solventes, o resíduo obtido foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo (rendimento de 98%). O Zn(II)-2-BrTPP

13b, 2-bromo-5,10,15,20-tertrafenilporfirinato zinco (II), foi caracterizado através de espectrometria de massa em FAB⁺ e espectroscopia de UV-vis. O espectro de massa em FAB⁺ apresenta um íão com m/z 756 correspondente a $[M+H]^+$. O espectro de UV-vis apresenta a banda Soret a λ 425 nm e duas bandas Q a λ 557 e 596 nm; este tipo de espectro é característico de um complexo metálico.



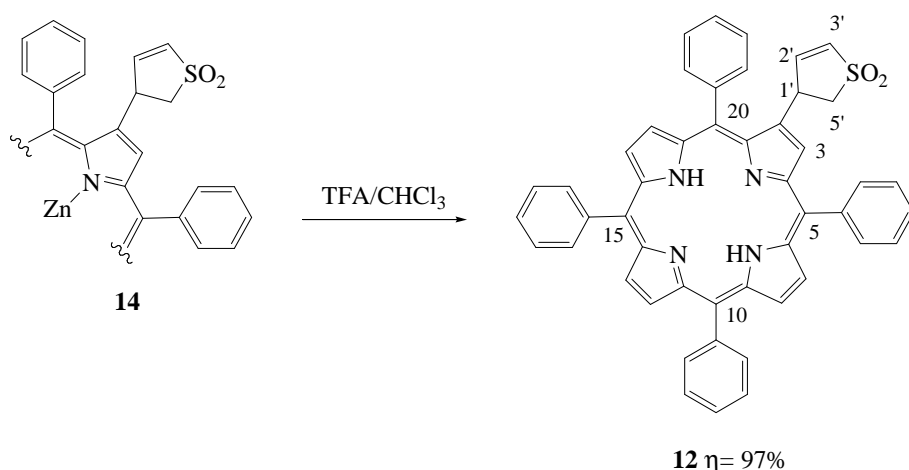
O acoplamento do Zn(II)-2-BrTPP **13b** com o 3-sulfoleno, via reacção de Heck, foi levado a cabo em dimetilformamida (DMF) a refluxo, usando acetato de paládio como catalisador, trifenilfosfina como ligando e acetato de sódio como base.³⁹ Não obstante a reacção ter sido mantida em refluxo durante 5 dias, o seu controlo através de TLC analítica mostrou que, mesmo tentando forçá-la com adições sucessivas de todos os reagentes, só houve evolução nas primeiras 24 horas. Assim, após o arrefecimento e o tratamento da mistura reaccional, o resíduo obtido foi purificado através de uma coluna em sílica gel; desta purificação resultaram duas fracções. A fracção que apresenta menor R_f foi identificada como sendo a porfirina de partida **13b** não consumida (40%), enquanto a de maior R_f foi identificada como se tratando do porfirinato zinco (II) **14** esperado (49%, baseado no consumo de **13b**).



Para a caracterização do novo composto utilizou-se a espectroscopia de RMN de ^1H , HRMS e espectroscopia de UV-vis. O espectro de RMN de ^1H do porfirinato zinco (II) **14** apresenta dois multipletos na zona alifática, numa contribuição total de três prótons, que foram atribuídos às ressonâncias dos prótons H-5' (δ 3,31-3,47 ppm) e do próton H-1' (δ 4,63-4,68 ppm). Os sinais dos prótons H-3' e H-2' surgem na forma de dois duplos dupletos a δ 6,74 ($J = 2,3$ e 6,6 Hz) e 7,02 ($J = 2,9$ e 6,6 Hz) ppm, respectivamente. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos restantes prótons da molécula encontram-se a δ superiores a 7,71 ppm. Contudo, é importante salientar a existência do singuleto (δ 8,76 ppm) correspondente à ressonância do próton H-3. A estrutura foi confirmada pelo espectro de HRMS (MALDI-TOF) que revelou a presença de um ião com m/z 792,1541 correspondente a M^+ .

Com o objectivo de melhorar o rendimento desta reacção procedeu-se, tal como no método sal de diazónio **10**, à reacção de acoplamento do 3-sulfoleno ao Zn(II)-BrTPP **13b** usando THF como solvente. Todavia, o rendimento de síntese foi de 41%, e, portanto, inferior àquele obtido quando se utiliza DMF como solvente (49%). Além disso, recuperou-se apenas 21% do reagente de partida.

De seguida, tal como no método envolvendo o sal de diazónio **10**, procedeu-se à descomplexação, mas, desta feita, usando TFA em clorofórmio. Desta reacção resultou a forma livre 2-sulfolenoTPP **12** (rendimento de 97%) que foi caracterizada recorrendo a técnicas como RMN de ^1H e ^{13}C , HRMS e espectroscopia de UV-vis.



O espectro de UV-vis apresenta uma banda Soret ($\lambda = 418$ nm) e quatro bandas Q ($\lambda = 514, 548, 592$ e 648 nm) características de porfirinas livres. Este facto é corroborado pela presença no espectro de RMN de ^1H (**Figura 24**) de um singuleto a $\delta -2,76$ ppm (2H) correspondente à ressonância dos prótons NH. É de evidenciar, ainda, a presença de dois duplos dupletos ($\delta 6,73$ e $6,93$ ppm) correspondentes aos prótons H-3' e H-2', e, também, os multipletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5' e H-1' ($\delta 3,29-3,44$ e $4,58-4,62$ ppm). O sinal correspondente ao próton H-3 surge sob a forma de um singuleto a $\delta 8,61$ ppm. A presença destes sinais veio confirmar o acoplamento, a uma das posições β -pirrólicas, da molécula de sulfoleno possuindo a dupla ligação em C-2'/C-3'. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-1' e C-5' a $\delta 39,3$ e $59,2$ ppm, respectivamente. O espectro de HRMS (MALDI-TOF) revelou a presença de um ião com m/z 730,2400 correspondente a M^+ .

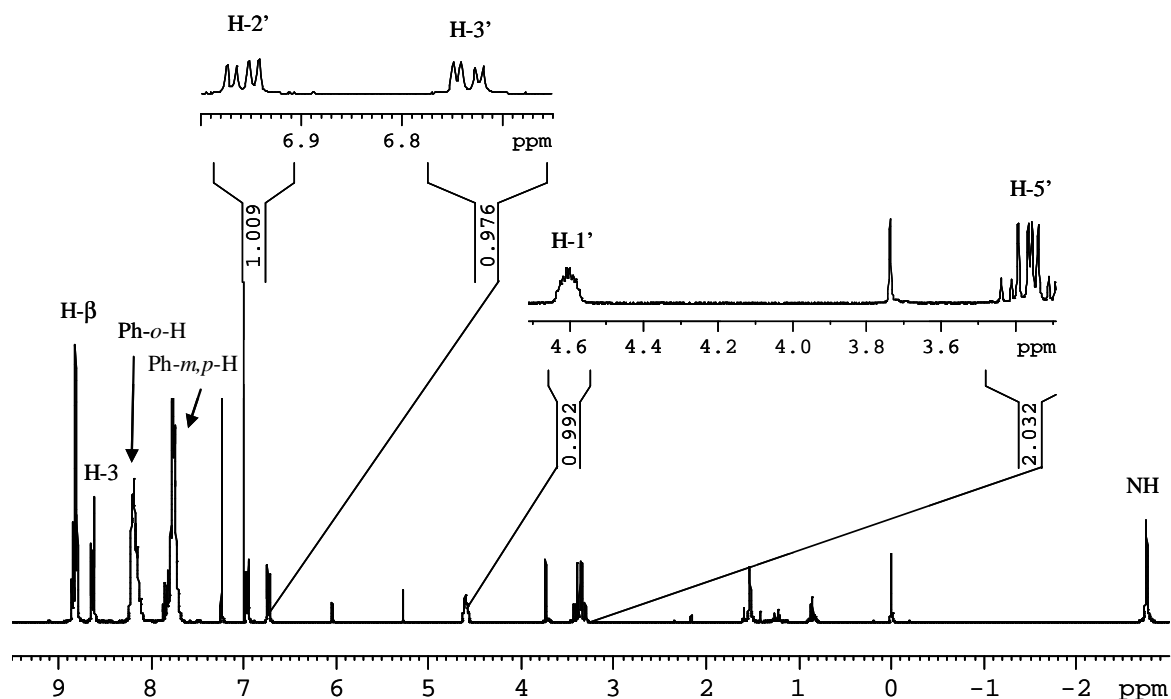


Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H do composto **12**

Quando se compara o método de formação do derivado 2-sulfolenoTPP **12** *via* Zn(II)-2-BrTPP **13b** com aquele que recorre ao sal de diazónio **10**, verifica-se que o primeiro não trouxe mais-valias significativas. O número de passos é o mesmo.

Tal como já anteriormente foi referido, o passo crítico do método do sal de diazónio **10** reside no facto de a sua formação ser altamente dependente do grau de hidratação do solvente e, conseqüentemente, o sucesso da reacção de Heck depender do seu rendimento de síntese. Após algumas tentativas verificou-se que os melhores resultados eram obtidos com THF contendo cerca de 1% de água. O derivado 2-sulfolenoTPP **12** forma-se, após a reacção de descomplexação do Cu(II)-2-sulfolenoTPP **11**, com um rendimento de, aproximadamente, 78%.

No caso do método *via* Zn(II)-2-BrTPP **13b** os problemas surgem logo no primeiro passo dado que da reacção de bromação resulta a formação da porfirina monobromada **13a** em rendimentos muito baixos (16%). As porfirinas dibromadas representam cerca de 57% do rendimento total de síntese.

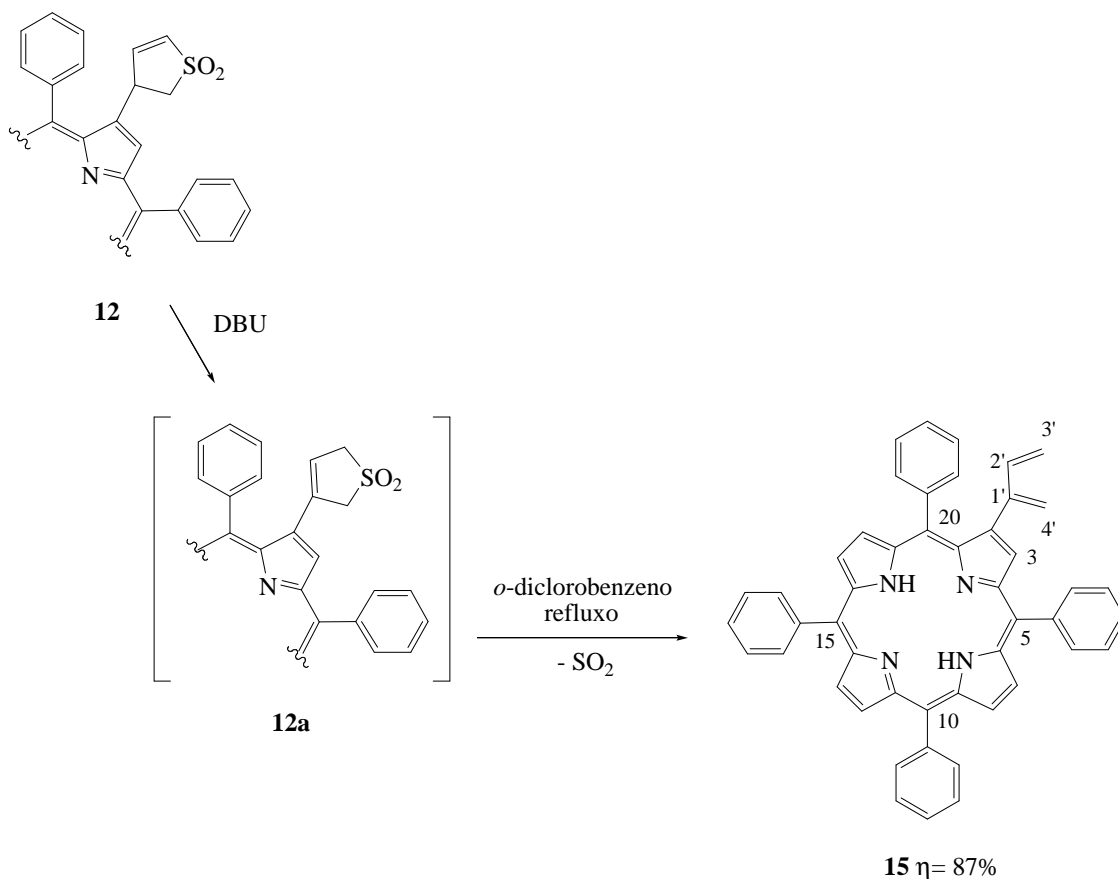
Não obstante a síntese do derivado **13a** possuir baixo rendimento, o passo crítico do método *via* porfirinato zinco (II) **13b** é a própria reacção de Heck. Recupera-se cerca de 40% do reagente de partida e, por isso, o rendimento de formação do derivado Zn(II)-2-

sulfolenoTPP **14** é de apenas 30%. Após a reacção de descomplexação do derivado **14** o rendimento total do derivado 2-sulfolenoTPP **12** é de, aproximadamente, 27%.

Perante tais factos o método de síntese do derivado 2-sulfolenoTPP **12** *via* sal de diazónio **10** torna-se mais eficiente que o método envolvendo o Zn(II)-2-BrTPP **13b**.

2.3.2 Obtenção da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15**

A funcionalização da TPP com o anel sulfoleno foi realizada com o intuito de, após a extrusão do SO₂, se obter o dieno capaz de participar na reacção de cicloadição com o fumaronitrilo. Contudo, havia, ainda antes, um problema a resolver: a extrusão de SO₂ só ocorre com a dupla ligação entre C-1'/C-2' o que implicava a necessidade de isomerização. Estes dois pontos foram resolvidos, num só passo, usando DBU como base promotora da isomerização e realizando a reacção à temperatura de refluxo do *o*-diclorobenzeno.^{41,46} O controlo do meio reaccional, recorrendo à TLC analítica, permitiu verificar que a reacção terminou ao fim de 30 minutos. Após o arrefecimento e a purificação da mistura reaccional o produto resultante da extrusão de SO₂, dieno **15**, foi obtido com um rendimento de 87%.



A presença do grupo 1,3-butadienilo em **15** foi confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e HRMS. No seu espectro de RMN de ^1H (**Figura 25**) observa-se o sinal correspondente à ressonância do H-2' sob a forma de um duplo duplete (δ 6,41 ppm, $J = 10,5$ e $17,2$ Hz) em virtude do acoplamento com os dois prótons H-3'. Estes mesmos prótons surgem como dois dupletos; a δ 4,61 ppm apresenta-se o sinal correspondente à ressonância do próton H-3' em acoplamento *trans* ($J = 17,2$ Hz) com o H-2' e a δ 4,92 ppm o sinal correspondente ao outro próton H-3' em acoplamento *cis* ($J = 10,5$ Hz) com o próton H-2'. A ressonância dos dois prótons geminais H-4' surgem sob a forma de dois singuletos largos a δ 5,12 e 5,19 ppm. O espectro de HRMS (MALDI-TOF) confirma a estrutura apresentando um ião com m/z 666,2789 (M^+).

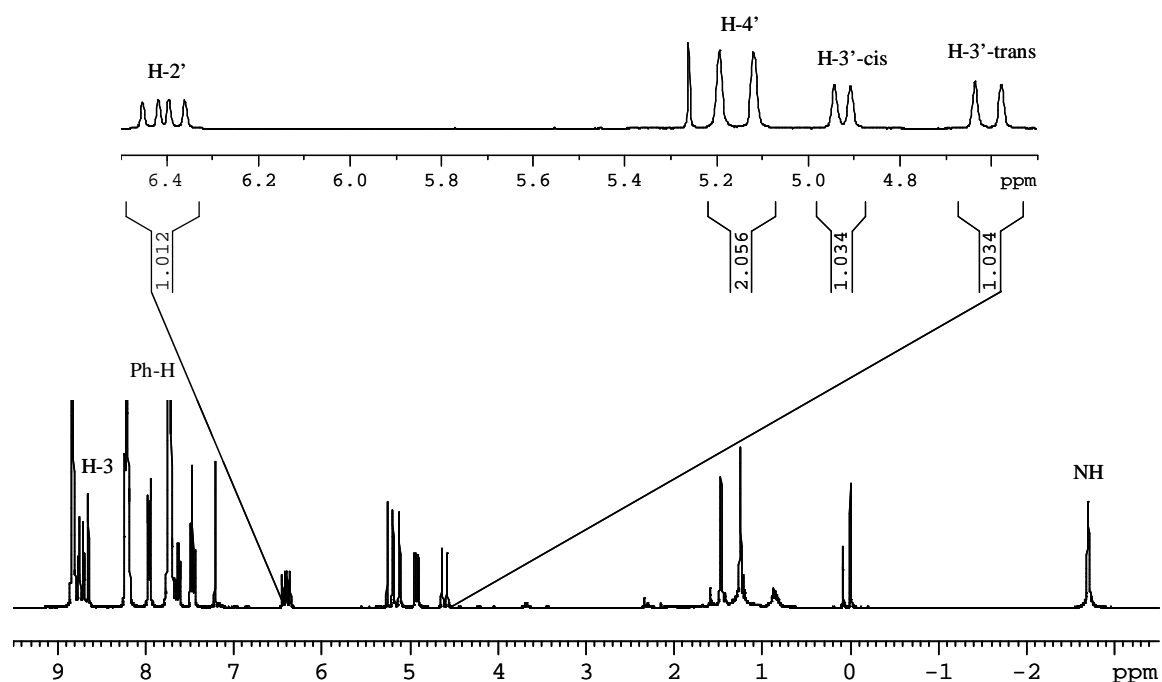
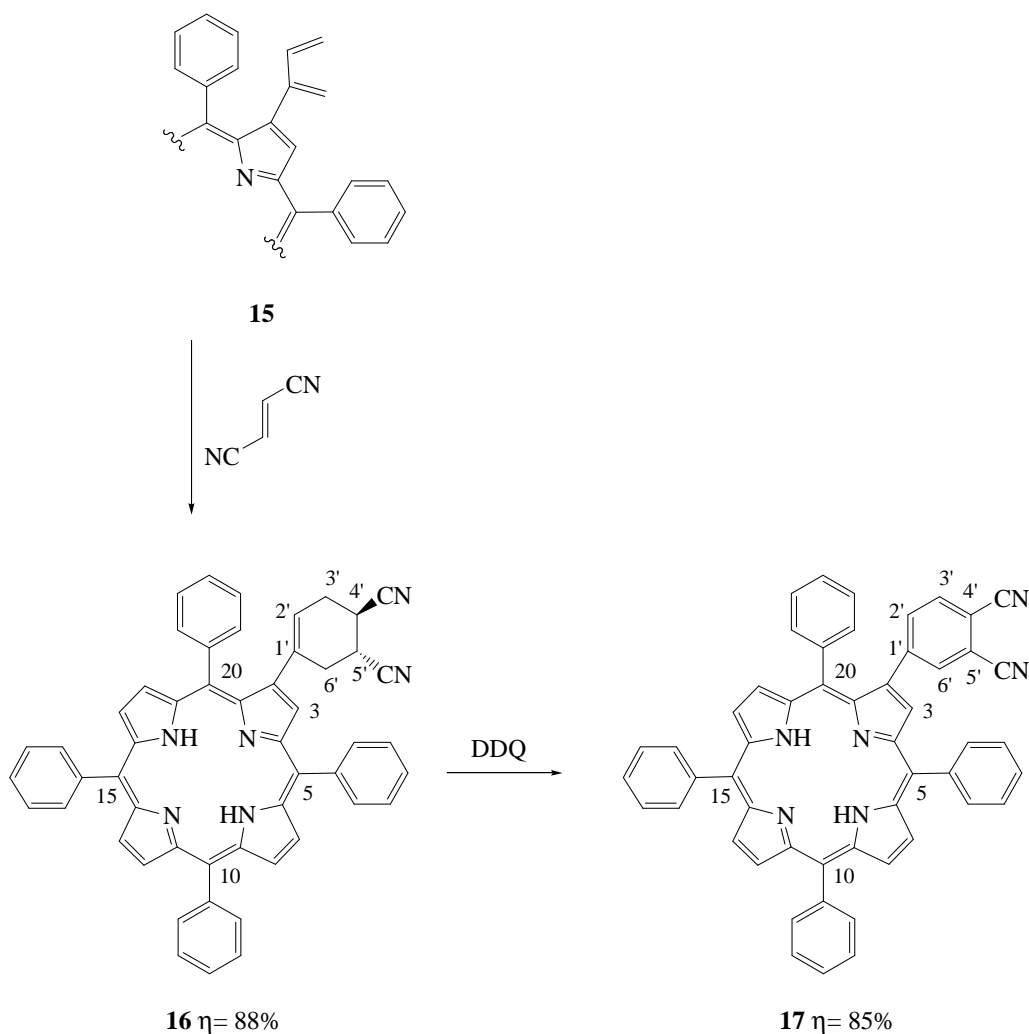


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H da 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15**

2.4 Síntese da porfirina-ftalonitrilo **17**

Uma vez obtido o sistema diénico, o passo seguinte consistiu na reacção de cicloadição usando o fumaronitrilo como dienófilo. Para tal, realizou-se a reacção entre a 2-(buta-1,3-dien-2-il)porfirina **15** e fumaronitrilo em tolueno a refluxo.^{41,46} Tratou-se de uma reacção limpa sem a formação de qualquer outro produto e que ficou completa após 12 horas de reacção. Foi terminada por remoção do solvente a pressão reduzida, seguida de extracção com diclorometano, lavagem com água e secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro.

O único produto de reacção, o aducto **16**, foi obtido com um rendimento de 88% e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e HRMS. No espectro de RMN de ^1H os sinais correspondentes aos protões H-3', H-4', H-5' e H-6' surgem desdobrados em dois multipletos entre δ 2,24 e 2,97 ppm, enquanto que o sinal do protão H-2' se apresenta sob a forma de um singuleto largo a δ 5,64 ppm. A δ 8,54 ppm encontra-se o singuleto referente à ressonância do protão β -pirrólico H-3. O espectro de HRMS (MALDI-TOF) confirma a estrutura revelando a presença de um ião com m/z 744,3025 (M^+).



Dado que o objectivo desta síntese é a obtenção de um composto para ser usado como precursor na síntese de díades porfirina-ftalocianina (Por-Pc), a solução para o caso terá de passar, necessariamente, pela oxidação do aducto **16**. A oxidação foi efectuada em tolueno a refluxo e o agente oxidante utilizado foi a DDQ.^{41,46} Apesar, de as placas de TLC de controlo mostrarem que ao fim de 24 horas ainda existia reagente de partida, a reacção foi dada como terminada, uma vez que, a degradação do material porfirínico era evidente. Da purificação desta reacção resultaram o reagente de partida não consumido **16** (11%) e o produto oxidado **17** com um rendimento de 85% (baseado no reagente de partida consumido).

Para a caracterização estrutural do ftalonitrilo porfirínico **17** recorreu-se à realização de estudos de RMN de ^1H (**Figura 26**) e ^{13}C e de HRMS. Quando se compara os espectros de

RMN de ^1H do composto oxidado **17** e do aducto **16**, verifica-se a ausência dos sinais correspondentes aos prótons alifáticos, surgindo novos sinais na zona aromática do espectro. Assim, ao próton H-3' foi atribuído o duplete ($J= 8,4$ Hz) a δ 7,47 ppm, enquanto que o multiplete a δ 7,65-7,67 ppm se refere aos prótons H-2' e H-6'. O singuleto a δ 8,72 ppm é devido à ressonância do próton β -pirrólico H-3. A estrutura do ftalonitrilo porfirínico **17** foi confirmada pelo espectro de HRMS (MALDI-TOF) que revelou a presença de um ião com m/z 740,2267 correspondente ao ião M^+ .

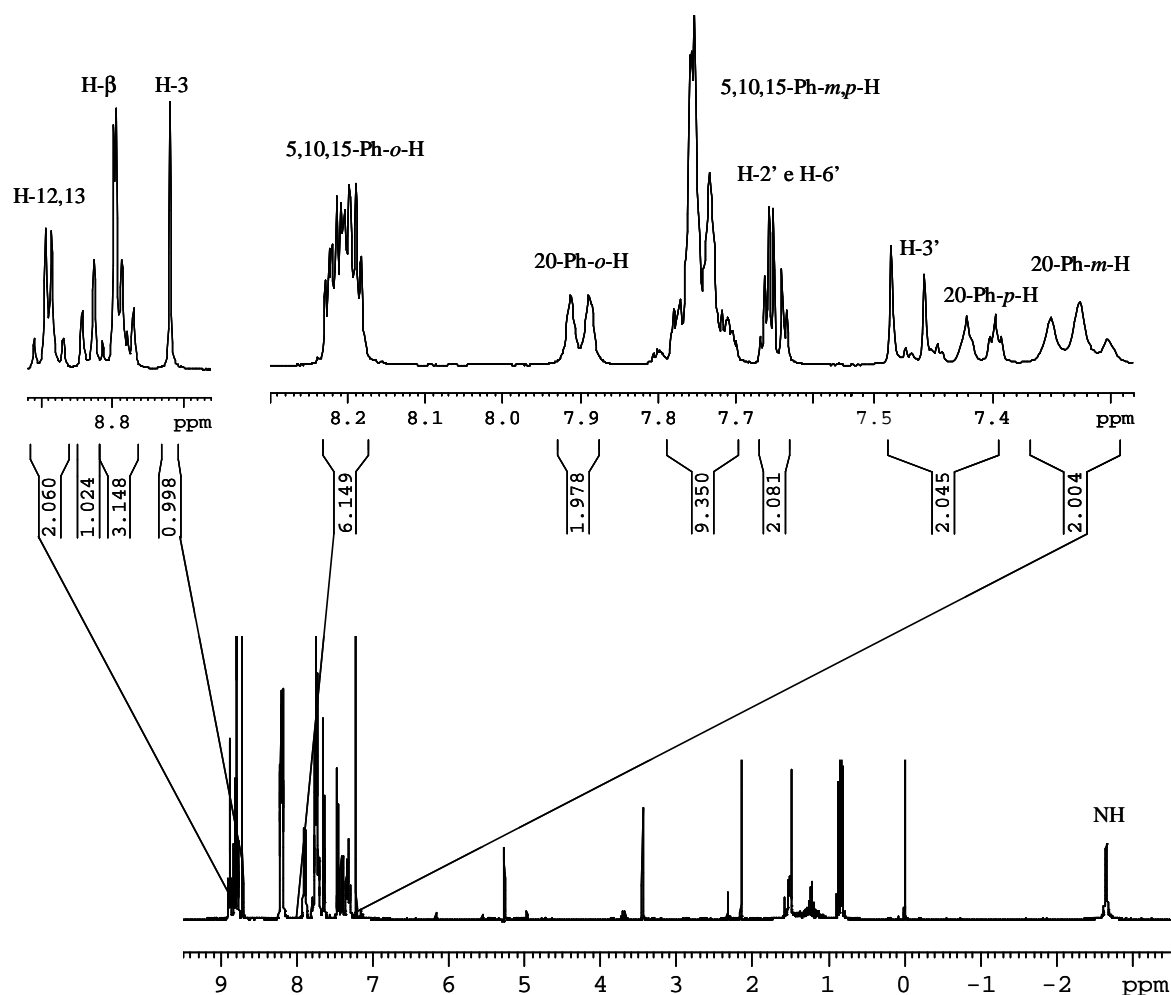


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H da porfirina-ftalonitrilo **17**

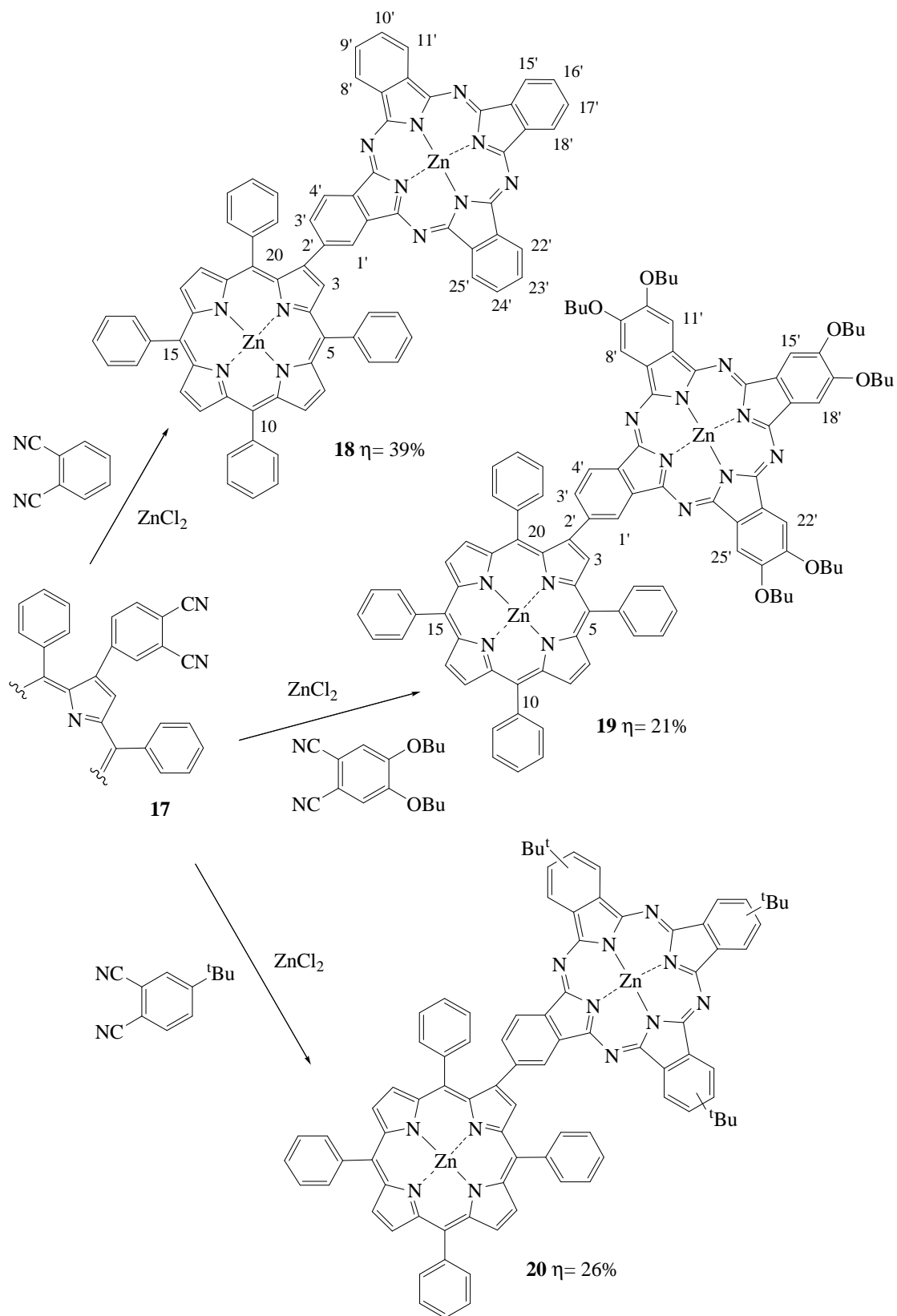
O ftalonitrilo porfirínico **17** foi sintetizado com um rendimento total de 75% a partir da reacção de Diels-Alder do dieno **15** com o fumaronitrilo, seguida da oxidação do aducto resultante **16** com DDQ.

Uma vez obtido o derivado **17**, procedeu-se à síntese das díades porfirina-ftalocianina pretendidas

2.5 Síntese de díades porfirina-ftalocianina

As díades Por-Pc **18**, **19** e **20** foram preparadas por condensação de porfirinil-ftalonitrilo **17** com um excesso de, respectivamente, ftalonitrilo, 4,5-dibutoxiftalonitrilo e 4-*terc*-butilftalonitrilo na presença de cloreto de zinco (**Esquema 10**). As reacções foram levadas a cabo numa mistura de *o*-diclorobenzeno e DMAE e sob atmosfera de azoto. Ao fim de 24 horas as reacções foram dadas como terminadas.

Tal como se pretendia, cada reacção originou a díade desejada **18**, **19** e **20**. Contudo, como produto maioritário obteve-se o correspondente ftalocianinato de zinco simétrico **18a**, **19a** e **20a**, **Figura 27**, resultante da ciclotetramerização do ftalonitrilo não porfirínico. Durante a separação e purificação de cada uma das misturas reaccionais por cromatografia em coluna, isolou-se, ainda um produto minoritário cujos espectros de UV-vis e HRMS indicam tratar-se da tríades **18b**, **19b** e **20b**, constituídas, cada uma, por duas unidades de porfirina e uma unidade de ftalocianina, **Figura 28**.



Esquema 10

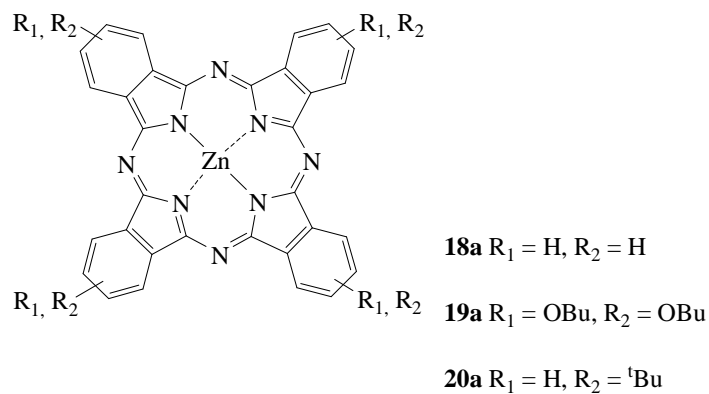


Figura 27 – Estruturas dos ftalocianinatos de zinco simétricos **18a**, **19a** e **20a**

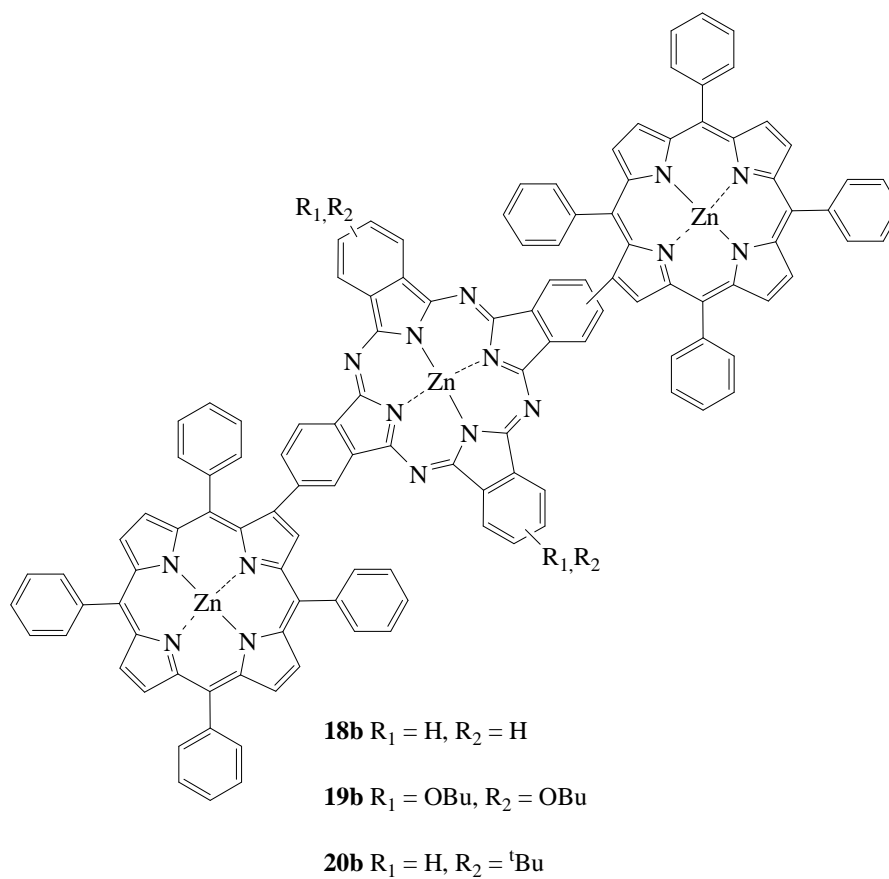
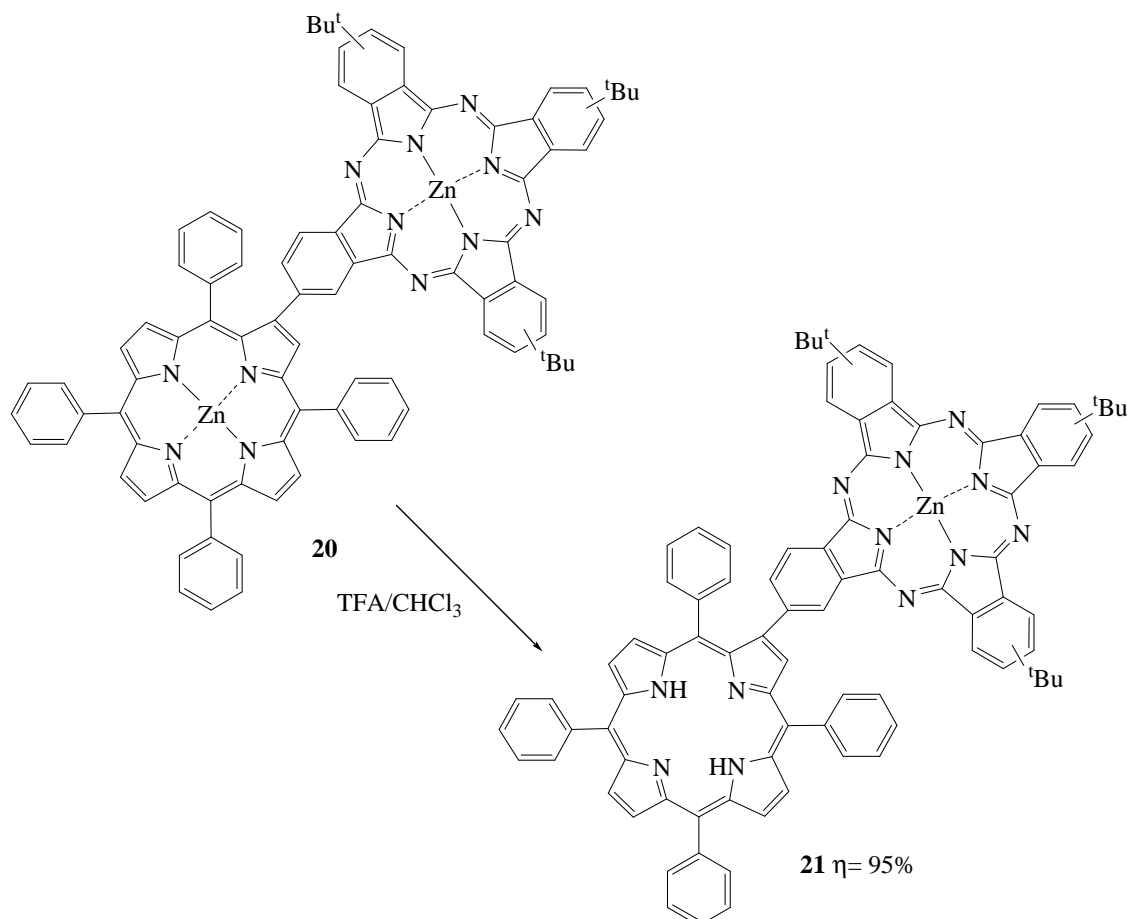


Figura 28 - Estruturas das tríades **18b**, **19b** e **20b**

A díade **21** foi obtida em bom rendimento, 95%, quando se procedeu ao tratamento da díade **20** com ácido trifluoroacético em clorofórmio. Nesta reacção verificou-se, apenas, a descomplexação da unidade porfirínica.



Para a caracterização das díades Por-Pc **18**, **19**, **20** e **21** recorreu-se a técnicas de espectroscopia de RMN mono e bidimensionais, à espectrometria de massa de alta resolução e à espectroscopia de UV-vis.

Apesar da díade **18** ser solúvel em CDCl₃, o seu espectro de RMN de ¹H neste solvente apresenta sinais largos, indicando a ocorrência de agregação intermolecular. Contudo, em DMSO-d₆ obtém-se um espectro bem resolvido, **Figura 29**. A δ 9,18 ppm surge um sinal em forma de singuleto que no espectro de COSY não apresenta qualquer correlação com outro protão da molécula e que no espectro de HSQC se correlaciona com um carbono a δ

135,3 ppm, e, que portanto, é atribuído às ressonâncias do próton e carbono localizado na posição três da unidade porfirínica.

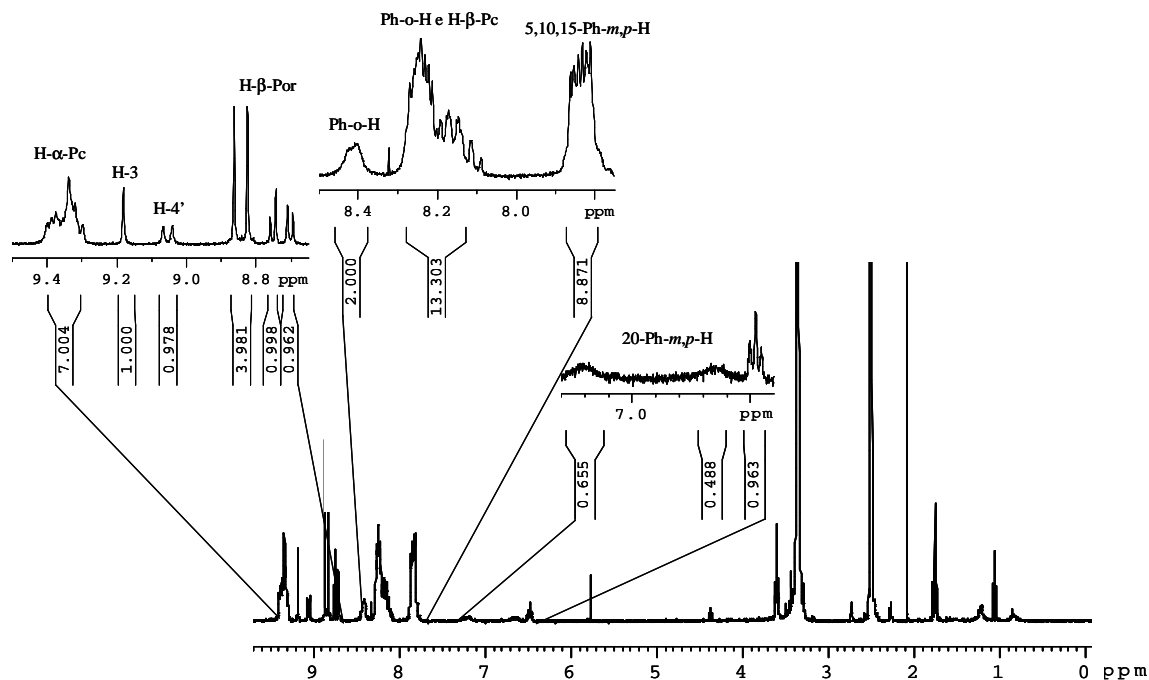


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H da díade **18** em DMSO

Com base no desdobramento dos sinais e respectivas constantes de acoplamento e recorrendo, ainda, aos estudos de COSY, foi possível fazer o assinalamento dos restantes prótons β -pirrólicos da unidade em questão. Assim, estes sinais apresentam-se na forma de dois dupletos ($J= 4,7$ Hz) e dois sistemas AB ($J= 4,8$ Hz) a δ 8,70 e 8,75 ppm e 8,82 e 8,87 ppm, respectivamente. A partir do espectro de HSQC é possível verificar que os sinais referentes às ressonâncias dos respectivos carbonos surgem a 131,4, 131,9, 132,0 e 132,5 ppm.

Os prótons α da unidade ftalocianínica, num total de oito, apresentam-se menos protegidos que os prótons β , num total de sete, e, portanto, surgem a maiores frequências que os últimos. Analisando o espectro de RMN de ^1H , facilmente se percebe que estes prótons surgem a δ de, aproximadamente, 9 ppm. De entre todos os H- α da macrociclo ftalocianínico aqueles que se encontram mais protegidos, devido à proximidade da unidade porfirínica, são os prótons H-1' e H-4'. Mas o único que poderá apresentar-se em forma de dupletos, será apenas o H-4'. Assim, fica claro que o dupletos ($J= 7,8$ Hz) a δ 9,05 ppm se

refere à ressonância do próton H-4'. As ressonâncias dos restantes prótons H- α da unidade ftalocianínica apresentam-se sob a forma de um multipletto a δ 9,30-9,40 ppm. A análise do espectro de HSQC permite atribuir as ressonâncias dos carbonos α da unidade ftalocianínica aos sinais a δ 121,34 (C-4'), 121,9, 122,5 e 122,8 (C- α) e 123,8 (C-1') ppm.

O multipletto a δ 8,09-8,27 ppm foi atribuído, entre outros prótons, aos sete prótons localizados nas posições β da unidade ftalocianínica. A atribuição dos sinais referentes aos respectivos carbonos foi realizada tendo em conta o espectro de COSY, mais concretamente a correlação entre o H-4' e o H-3', e os estudos de HSQC. Assim, a ressonância do carbono C-3' foi atribuída a um dos sinais localizados a δ 131,4, 131,9, 132,0 ou 132,5 ppm, enquanto as dos restantes carbonos localizados nestas posições se localizam a δ 128,9, 129,60, 129,66 e 129,72 ppm.

A atribuição dos sinais correspondentes aos prótons aromáticos das posições *meso* da unidade porfirínica foi feita tendo em conta a multiplicidade dos sinais e o efeito de escudagem do macrociclo porfirínico sobre os vários anéis e respectivos prótons. O multipletto a δ 7,81-7,86 ppm, integrando para um total de nove prótons, foi atribuído à ressonância dos prótons das posições *meta* e *para* dos anéis fenilo 5, 10 e 15. A análise do espectro de COSY (**Figura 30**) permitiu atribuir os multiplettos a δ 8,09-8,27 e 8,38-8,46 ppm como correspondendo às ressonâncias dos seis prótons *orto* dos anéis fenilo em questão. Os sinais correspondentes aos prótons nas posições *meta* e *para* (3 H) e nas posições *orto* (2 H) do anel fenilo da posição 20 surgem sob a forma de quatro multiplettos a 6,45-6,51, 6,60-6,70 e 7,16-7,25 ppm e 8,09-8,27 ppm, respectivamente. A análise cuidadosa dos espectros de ^{13}C e HSQC permitiu o assinalamento dos sinais a δ 126,8, 127,6 e 127,7 ppm como correspondendo às ressonâncias dos carbonos nas posições *meta* e *para* e a δ 134,3 ppm como correspondendo aos carbonos nas posições *orto* dos anéis fenilo das posições 5, 10, 15 20 do anel porfirínico.

O espectro HRMS (MALDI-TOF) apresenta um ião com m/z 1250,2258 que corresponde ao ião M^+ .

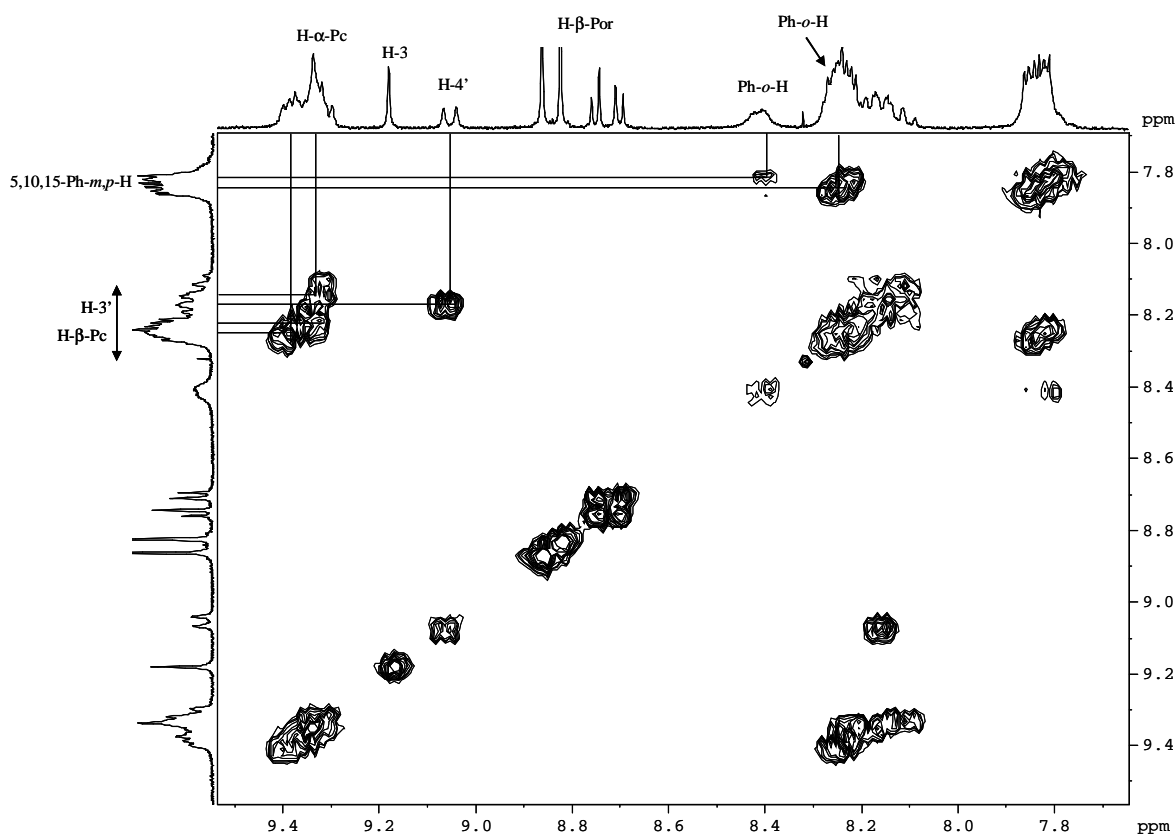


Figura 30 – Parte do espectro de COSY da díade **18**

No caso da díade **19** o espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 apresenta sinais largos indicando que ocorreu agregação; esta situação mantém-se mesmo quando adquirido a 50°C . Contudo, o seu espectro em CDCl_3 (**Figura 31**) está bem resolvido e os sinais apresentam-se bem definidos. A análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e HSQC permite o assinalamento de sete singletos a δ 8,43, 8,55, 8,90, 8,94, 9,02, 10,37 e 10,53 ppm. Os seis primeiros singletos correlacionam-se, no espectro de HSQC (**Figura 32**), com sinais que se apresentam a δ 105,36, 105,43, 105,7, 105,8, 105,9 e 106,2 ppm. Estes sinais foram assinalados como correspondendo às ressonâncias dos prótons α da unidade ftalocianínica e respectivos carbonos. O singlete a 10,53 ppm, referente ao H-3, correlaciona-se com um carbono a 103,4 ppm, que foi atribuído às ressonâncias do carbono localizado na posição 3 da unidade porfirínica.

Após o assinalamento do C-3 e de uma análise cuidada do espectro de HSQC, foi possível assinalar as ressonâncias dos outros C- β da unidade porfirínica a δ 129,8, 129,9, 130,0, 131,2 e 131,3 ppm e identificar a região onde se localizam as ressonâncias dos H- β

(δ 7,72-8,01 e 8,28-8,44 ppm). Existe apenas um sinal correspondente a um H- β fora dos multipletos na zona aromática, apresentando-se como um duplete (d, $J= 4,6$ Hz) a δ 7,64 ppm.

O espectro de RMN de ^1H da díade **19** apresenta também três dupletos à volta dos 10,5 ppm. A multiplicidade destes sinais (e constantes de acoplamento de 7,3, 7,5 e 7,7 Hz) e as correlações encontradas nos espectros de COSY e HSQC permitem o seu assinalamento como correspondendo às ressonâncias de três prótons *orto* de três anéis *meso*-fenilo. Estes dados e as correlações encontradas no espectro de COSY permitem concluir que não existe livre rotação dos anéis *meso*-fenilo uma vez que os prótons *orto* de cada um desses anéis são não equivalentes.

A partir dos espectros de RMN de ^1H e de COSY da díade **19** é possível, também, identificar as ressonâncias dos prótons do anel fenilo da posição 20 da unidade porfirínica a δ 5,61 (*meta*), 6,00 (*orto*), 6,07-6,13 (*meta, para*) e 8,69 (*orto*) ppm. O modelo da díade **18** representado na **Figura 22** mostra claramente a proximidade deste anel à unidade de ftalocianina. Logo, os baixos valores de frequência são consequência do efeito escudagem do macrociclo ftalocianínico.

Todavia, este modelo não explica convenientemente a assimetria existente nos anéis fenilo das posições 5, 10 e 15 (os prótons *orto* em cada anel não são equivalentes). Os prótons da posição β -pirrólica da porfirina não podem ser responsabilizados pela ausência de livre rotação destes anéis. Uma possível explicação para este facto poderá estar relacionado com interações intermoleculares ftalocianina-ftalocianina, tão características desta unidade.

A análise conjunta dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY e HSQC conduziu ao assinalamento dos multipletos na zona alifática como correspondendo às ressonâncias dos grupos metílicos e metilénicos das seis unidades butilo a δ 1,18-1,37 (CH_3), 1,78-1,98 (CH_2CH_3), 2,12-2,34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) e 3,99-4,83 (OCH_2) ppm.

O espectro de HRMS (MALDI-TOF) apresenta um ião com m/z 1682,5652 que corresponde ao ião M^+ .

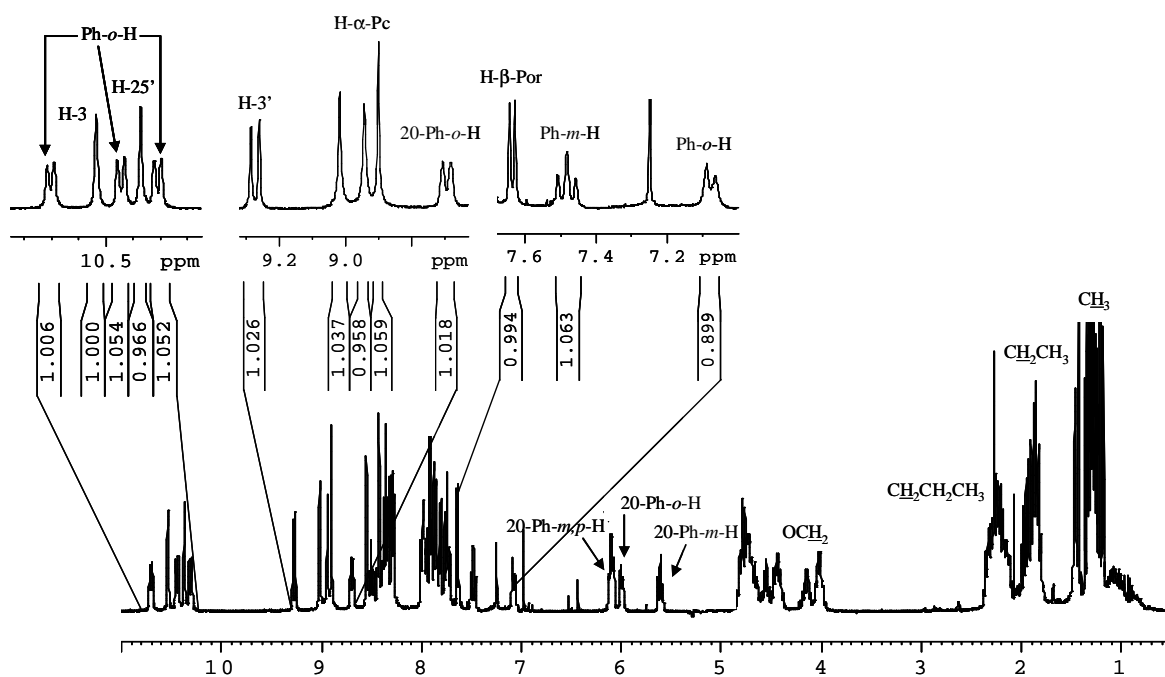


Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H da díade **19** em CDCl_3

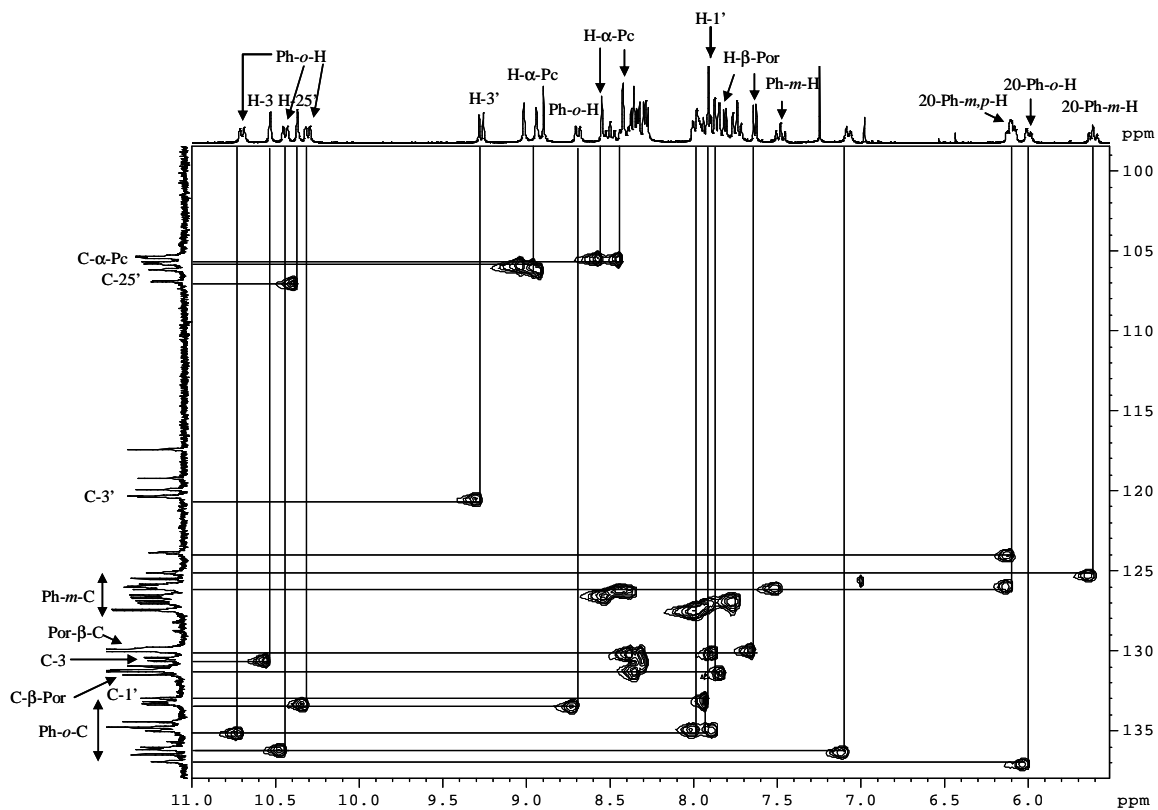


Figura 32 – Parte do espectro de HSQC da díade **19**

No caso das díades **20** e **21** os espectros de RMN de ^1H , independentemente das temperaturas e solventes usados, apresentam, devido a efeitos de agregação, sinais largos e pouco definidos. O facto das díades **20** e **21** serem misturas de isómeros de posição, contribui para a dificuldade em obter espectros de RMN de ^1H bem resolvidos. A existência, no espectro de HRMS, de uma diferença de sessenta e duas unidades de massas entre os iões, correspondentes a M^+ , das díades **20** (m/z 1418,4134) e **21** (m/z 1356.4992), veio confirmar a reacção de descomplexação da díade **20**, da qual resultou a Por-Pc **21**. Nos espectros de UV-vis, ambas as díades, apresentam uma banda Soret, a λ 425 e 419 nm, respectivamente, típica da macrociclo porfirínico. Também é possível, verificar, em ambos os casos, a existência de uma banda Q de elevada absorção característica da unidade ftalocianínica a λ 677 nm. A grande diferença entre os espectros de UV-vis reside nas restantes bandas Q; no caso da díade **20** existem duas bandas Q a λ 560 e 611 nm, enquanto que a díade **21** apresenta três bandas Q a λ 516, 555 e 611 nm. Estes estudos espectroscópicos vieram corroborar a ocorrência da reacção de descomplexação na unidade porfirínica.

Após a síntese das díades porfirina-ftalocianina **18-21** e tendo em conta o possível uso como modelos para o sistema-antena do processo sintético, procedeu-se ao estudo das suas propriedades fotofísicas, nomeadamente, a absorção no UV-vis e a sua fluorescência. É de salientar que esta última propriedade foi estudada pelo grupo do Professor Dirk Guldi da Universidade de Erlangen-Nürnberg, Alemanha.

Para que a análise destas propriedades tivesse sentido foi necessário, proceder, também, à sua quantificação nos respectivos precursores porfirínicos e ftalocianínicos.

2.6 Estudo das propriedades fotofísicas das díades 18-21, dos precursores porfirínicos e ftalocianínicos e das tríades 18b-20b

2.6.1 Estudos de absorção no UV-vis das díades 18-21, dos precursores porfirínicos e ftalocianínicos e das tríades 18b-20b

A **Figura 33** mostra os espectros de UV-vis das díades **18-21** em THF à mesma concentração ($3\mu\text{M}$). As díades **18-20** apresentam comportamentos ópticos semelhantes: uma banda de absorção larga a λ 344-355 nm, devida à banda Soret da unidade ftalocianínica, e uma banda de absorção intensa ao λ de 425 nm, devida à banda Soret do macrociclo porfirínico. No espectro observa-se, também, uma banda Q de elevada intensidade a 673 nm para a díade **18** e a 677 nm para as díades **19** e **20**. A díade **21** apresenta bandas de absorção a λ similares (350, 418 e 677 nm), mas com coeficientes de absorção inferiores. É de salientar o aparecimento de uma banda Q adicional a 516 nm devido à presença da unidade porfirínica livre.

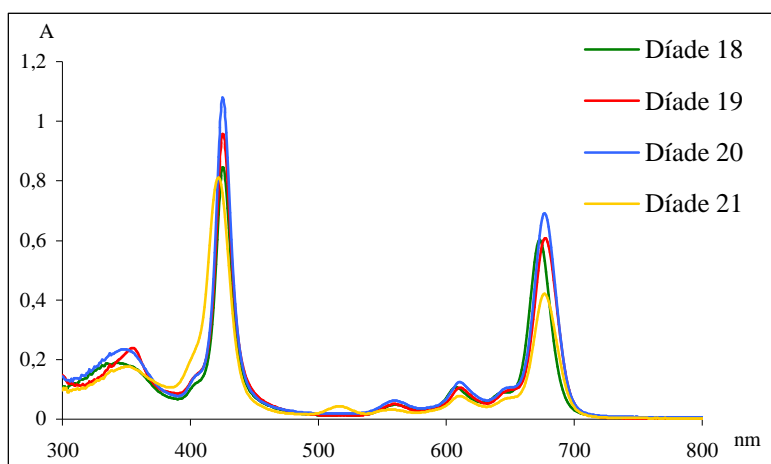


Figura 33 – UV-vis das díades **18-21** em THF ($3\mu\text{M}$)

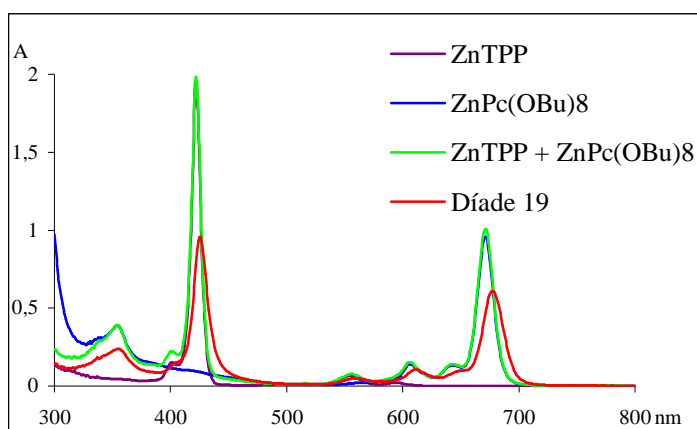
A **Figura 34** compara os espectros de UV-vis das díades **19** (a) e **21** (b), em THF, com os das correspondentes porfirinas, Zn(II)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (ZnTPP) e TPP, e ftalocianinas, Zn(II)-butoxiftalocianina **19a**, ZnPc(OBu)₈, e Zn(II)-*terc*-butilftalocianina **20a**, ZnPc(^tBu)₄. Tal como se pode verificar pelos espectros, as características gerais das

unidades porfirínica e ftalocianínica são conservadas nas díades Por-Pc. A maior diferença entre eles reside no surgimento de um pequeno desvio batocrômico para todas as bandas, indicando que, tal como era esperado, as unidades macrocíclicas não estão conjugadas. O desvio batocrômico (7 nm) na banda Q da ftalocianina das díades **19** e **21**, em relação à correspondente ftalocianina livre, pode ser atribuída ao grau de substituição presente em cada uma das ftalocianinas (dois grupos butoxilo ou um grupo *terc*-butilo foram substituídos por uma unidade porfirínica).

Nesta **Figura 34** é apresentado também espectro de UV-vis de uma mistura equimolar do precursor porfirínico e do precursor ftalocianínico. Quando se procede à sua comparação com os espectros dos compostos isolados, verifica-se a sua sobreposição. Paralelamente, quando se confronta os espectros em questão com os das díades é evidente um pequeno desvio batocrômico na banda Soret da porfirina e na banda Q da ftalocianina, significando, portanto, que a formação de uma ligação carbono-carbono entre os dois macrociclos provoca alteração no espectro de absorção no UV-vis.

Uma outra informação importante a retirar da **Figura 34** é a diminuição dos coeficientes de absorção da banda Soret da porfirina e da banda Q da ftalocianina das díades **19** e **21** e que poderá ser devida à sua tendência para agregar.

a)



b)

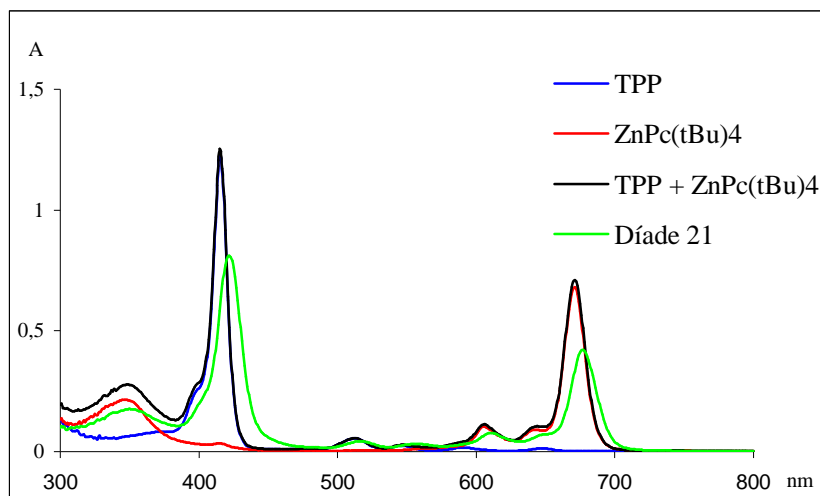


Figura 34 – Comparação entre os espectros de UV-vis das díades **19 (a)** e **21 (b)** e os espectros das correspondentes unidades porfirínica e ftalocianínica (sozinhas e misturadas) em THF ($3 \mu\text{M}$)

Na **Figura 35** faz-se a comparação entre os espectros das tríades **18b-20b** e da díade **18** e, tal como era de prever, a banda Soret da unidade porfirínica das tríades **18b-20b** apresenta uma intensidade relativa duas vezes superior à da díade **18**, enquanto a intensidade da banda da unidade ftalocianínica se mantém. Isto indica, tal como era de esperar, a presença de duas unidades de porfirina em cada tríade.

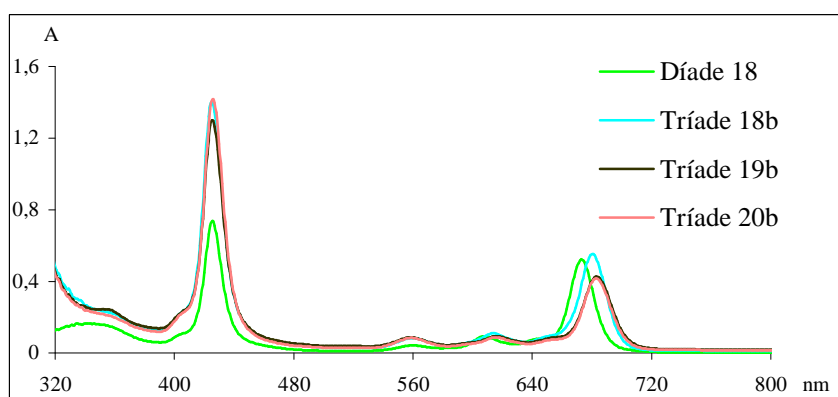


Figura 35 – Espectros de UV-vis da díade **18** e das tríades **18b-20b** em THF ($3 \mu\text{M}$)

2.6.2 Resultados dos estudos de fluorescência realizados com as díades 18-20 e com os respectivos precursores porfirínico e ftalocianínico

O diagrama de Jablonski, **Figura 36**, representa os diferentes estados de excitação de uma molécula desde que absorve radiação até retornar ao seu estado fundamental, ou seja, ao estado mais favorável e de menor energia.

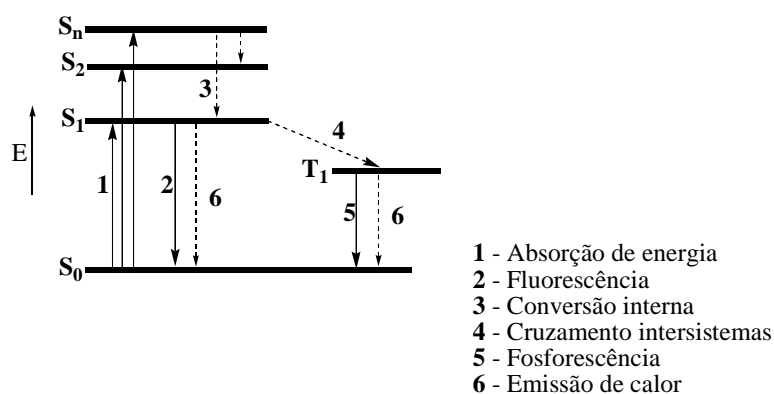


Figura 36 – Diagrama de Jablonski

Basicamente, quando uma molécula absorve um fóton um electrão pode, desde que haja energia suficiente, ocupar qualquer orbital de maior energia, isto é, qualquer um dos estados singuleto (S_n). Quando o estado singuleto ocupado corresponde a $n > 1$, ocorre a designada conversão interna, a qual se traduz por ter aquele electrão no estado excitado singuleto de menor energia (S_1).

Uma vez ocorrida a transição do electrão ao estado excitado singuleto S_1 , duas situações são passíveis de acontecer:

- O electrão sofre um decaimento energético do S_1 para o S_0 através da emissão de radiação, fluorescência, ou emissão de calor (energia vibracional); ou

- o electrão é conduzido, via cruzamento intersistemas, ao estado excitado tripleto, T_1 . De forma similar ao decaimento do estado excitado singuleto para o estado fundamental, a perda de energia com origem no estado tripleto pode ser acompanhada por emissão de calor ou emissão de radiação, fosforescência.

Segundo a lei de Stark-Einstein, o rendimento quântico de um dado processo fotofísico assume valores compreendidos entre 0 e 1, ou seja, a soma dos rendimentos quânticos de fluorescência ϕ_F , fosforescência ϕ_P , estado singuleto ϕ_S , estado tripleto ϕ_T e cruzamento intersistemas ϕ_{isc} não pode ser superior à unidade.

$$\Sigma\phi \leq 1$$

O rendimento quântico para qualquer fenómeno fotofísico envolvendo a participação de fotões, é definido como a razão entre o número de moles de fotões usados no processo (n_{fp}) e o número de moles de fotões absorvidos pela molécula (n_{fa}):

$$\phi = n_{fp}/n_{fa}$$

Por exemplo, um rendimento quântico de fluorescência de 0,5 significa que 50% dos fotões absorvidos por uma dada molécula conduziram ao seu decaimento energético directamente do estado excitado singuleto para o estado fundamental com emissão de radiação.

O tempo de vida do estado excitado (τ_L) é definido como a medição do decaimento do espectro de emissão em função do tempo e é dado pela expressão:

$$\tau_L = 1/k_L$$

onde L representa o tipo de reacção de luminescência e k_L as constantes de velocidades associadas apenas a este tipo de processos. É uma grandeza dimensional expressa em segundos.

O estudo de parâmetros como o de rendimento quântico de fluorescência e tempos de vida dos estados singuleto e tripleto, e respectivos estados de energia, apresentam importância crucial no que concerne à avaliação das propriedades fotofísicas das díades ZnPor-ZnPc **18-20** e, estas, assim, poderem ser usadas como potenciais modelos para o sistema-antena do processo fotossintético.

As propriedades fotofísicas das díades **18-20** e dos respectivos sistemas referência ZnTPP e ZnPc(^tBu)₄ **20a** foram estudadas pelo grupo do Professor Dirk Guldi e encontram-se sumariadas na **Tabela 1**.

Tabela 1- Rendimentos quânticos de fluorescência (Φ) e tempos de vida de fluorescência (τ) da ZnTPP, da ZnPc(^tBu)₄ **20a** e das díades **18-20**

		ZnTPP	ZnPc(^t Bu) ₄ 20a	ZnPor-ZnPc 18		ZnPor-ZnPc 19		ZnPor-ZnPc 20	
		Por	Pc	Por	Pc	Por	Pc	Por	Pc
Φ	Tolueno	0,04	0,3	0,0006	0,21	0,0005	0,18	0,0006	0,18
	THF	0,04	0,3	0,0002	0,19	0,0001	0,2	0,0002	0,2
τ	Tolueno	1,94	3,1	^a	3,2	^a	3,0	^a	3,0
	THF	1,83	3,2	^a	3,0	^a	3,2	^a	3,0

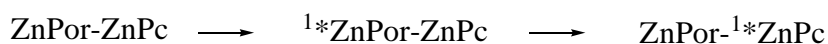
^a fora da resolução do equipamento usado(100 ps).

Ambas as referências, ZnTPP e ZnPc(^tBu)₄ **20a**, foram sujeitas a medidas de emissão de fluorescência e as quais permitiram verificar tratarem-se de bons fluoróforos. Por exemplo, numa experiência de emissão à temperatura ambiente, a ZnTPP quando irradiada na zona da banda Soret, apresentou um rendimento quântico de fluorescência de 0,04 (**Tabela 1**). Por seu turno, a ZnPc(^tBu)₄ **20a** apresentou um valor de 0,3 (**Tabela 1**), quando excitada na zona da banda Q.

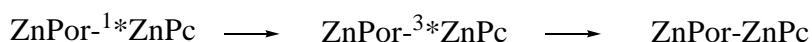
O estudo das propriedades fotofísicas das díades **18-20** foi iniciado pela sua excitação a λ 674, 678 e 679 nm para se poderem realizar medidas de emissão de fluorescência da unidade de ftalocianina. Os seus rendimentos quânticos de fluorescência são inferiores ao da referência ZnPc(^tBu)₄ **20a**. Por exemplo, a díade **20** quando comparada com a referência **20a** apresenta uma diminuição de 10 ou 12%, dependendo do solvente usado, que poderá ser explicada pela inserção da porfirina.

Comparando o valor de rendimento quântico de fluorescência da ftalocianina da díade **18** (0,21, **Tabela 1**) com os exibidos nas díades **19** e **20** (0,18, **Tabela 1**), verifica-se que esta grandeza é em certa medida afectada pela presença de substituintes. A ligação σ ZnPc-substituinte tem livre rotação e como tal, parte da energia absorvida é emitida sob a forma de calor.

A partir de vários estudos realizados foi possível verificar que em qualquer uma das díades ZnPor-ZnPc **18-20**, após a irradiação da porfirina a λ 426 nm, há formação de um estado excitado singuleto $^1\text{ZnPor-ZnPc}$ o qual transfere, intramolecularmente e de forma eficiente, a sua energia para o estado excitado singuleto da ftalocianina $\text{ZnPor-}^1\text{ZnPc}$. A eficiência desta transferência é confirmada pelos baixos valores de rendimento quântico de fluorescência ($\phi \leq 0,0006$) e respectivos tempos de vida ($\tau < 100$ ps). Ou seja, apenas, e no máximo, 0,06% da energia emitida pelo estado excitado singuleto $^1\text{ZnPor-ZnPc}$ é perdida sob a forma de emissão de fluorescência. Os restantes 99,94% são transferidos para o estado excitado singuleto $\text{ZnPor-}^1\text{ZnPc}$.



De seguida, ocorre o decaimento, via cruzamento intersistemas, para o estado excitado tripleto $\text{ZnPor-}^3\text{ZnPc}$ que, finalmente, decai ao estado fundamental ZnPor-ZnPc .



Tal como é mostrado na **Figura 37** a formação do estado excitado singuleto $\text{ZnPor-}^1\text{ZnPc}$ pode ser atingido de duas formas. A primeira delas implica a irradiação da díade ZnPor-ZnPc a λ da zona de absorção da banda Q da ftalocianina. O outro método implica a irradiação da díade a λ da zona de absorção da banda Soret da porfirina, ocorrendo, de seguida transferência de energia de excitação do estado de maior energia $^1\text{ZnPor-ZnPc}$ – 2,00 eV – para um de menor energia $\text{ZnPor-}^1\text{ZnPc}$ – 1,79 eV.

Após a formação do $\text{ZnPor-}^1\text{ZnPc}$ este passa, em ambos os casos, via cruzamento intersistemas, para o estado excitado tripleto $\text{ZnPor-}^3\text{ZnPc}$ – 1,2 eV que, depois, decai ao estado fundamental ZnPor-ZnPc .

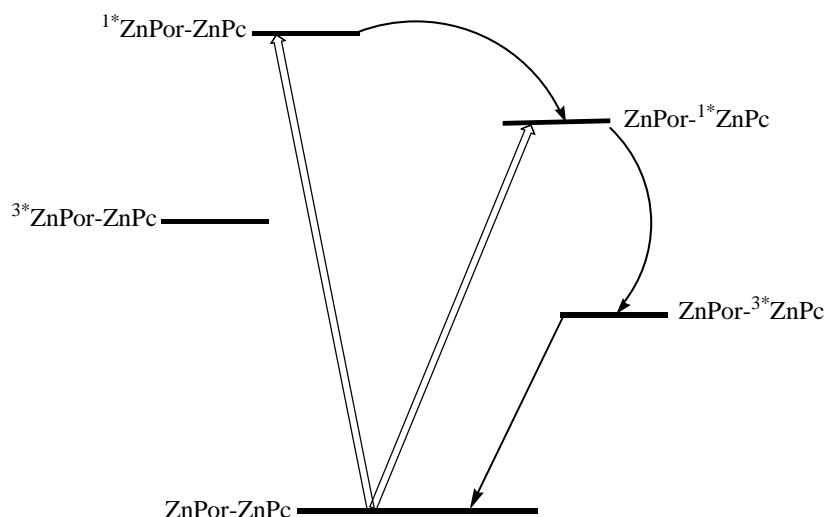


Figura 37 – Processos fotofísicos nas díades **18-20**

A partir da realização destes estudos é possível concluir-se que a subunidade ZnPor pode ser usada como receptor de energia e transmitir a sua energia de excitação para a subunidade ZnPc covalentemente ligada, possibilitando a formação de ZnPc no estado tripleto mesmo na região onde a absorção de energia por parte da ZnPc é comparativamente mais fraca, ou seja, na zona de absorção da ZnPor – 426 nm.

2.7 Conclusões

Neste capítulo abordou-se a síntese de díades porfirina-ftalocianina ligadas directamente via ligação carbono-carbono entre a posição β -pirrólica da porfirina e posição β da unidade de ftalocianina.

A síntese das díades em questão foi realizada através da condensação cruzada entre uma porfirina substituída na β -pirrólica por um ftalonitrilo e ftalonitrilos comerciais.

A porfirina-ftalonitrilo foi obtida por oxidação do aducto resultante da reacção de cicloadição entre o fumaronitrilo e um dieno porfirínico.

O dieno porfirínico foi preparado utilizando duas rotas sintéticas diferentes, mas partindo, quer num caso quer no outro, da TPP. Ambos os métodos envolvem a reacção de Heck entre o 3-sulfoleno e um derivado da TPP: sal de diazónio ou derivado bromado. Os complexos de cobre (II) e zinco (II) do derivado 2-sulfolenoTPP são descomplexados à

correspondente base livre a qual é isomerizada, na presença de DBU, ao correspondente análogo 3-sulfoleno. A extrusão térmica de dióxido de enxofre deste composto em o-diclorobenzeno origina o esperado dieno porfirínico.

As díades porfirina-ftalocianina foram caracterizadas recorrendo a técnicas espectroscópicas de RMN que permitiram verificar que as duas subunidades se encontram num arranjo não planar, característica essa que confere rigidez ao sistema.

Os espectros de UV-vis destes compostos quando comparados com os dos respectivos precursores porfirínico e ftalocianínico apresentam apenas um pequeno desvio batocrômico, sugerindo que as unidades macrocíclicas não estão conjugadas.

O grupo do Professor Dirk Guldi realizou estudos de propriedades fotofísicas, nomeadamente, medidas de fluorescência, que permitiram verificar a ocorrência eficiente de transferência de energia da unidade porfirínica para a ftalocianina. Grande parte desta eficiência é resultado da rigidez do sistema.

Este trabalho está aceite para publicação no *European Journal of Organic Chemistry*.

CAPÍTULO III

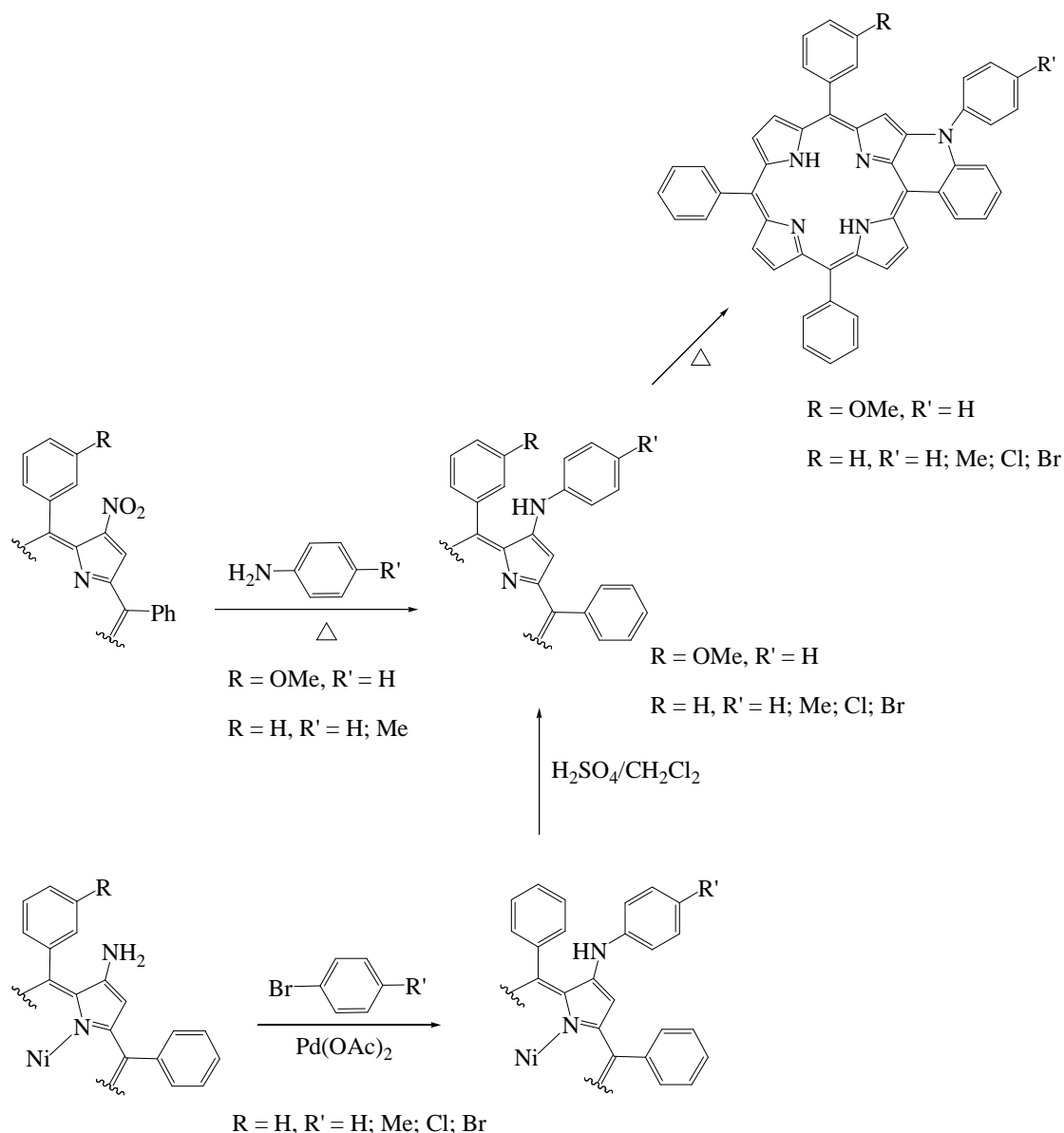
Funcionalização de *meso*-tetra-arilpofirinas com aminas aromáticas envolvendo os grupos nitro e amino

3 Funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas envolvendo os grupos nitro e amino

Sabendo que a aplicação de derivados porfirínicos em áreas científicas tão vastas como as da química supramolecular, da catálise e medicina e, também, como modelos biomiméticos para a fotossíntese é altamente dependente dos substituintes presentes no sistema tetrapirrólico, a funcionalização de porfirinas com diferentes substituintes nas posições *meso* e β -pirrólicas constitui um verdadeiro desafio para os vários grupos de investigação que trabalham nesta área.

Neste capítulo apresentam-se duas metodologias sintéticas utilizadas para preparar novas 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas substituídas na posição β por derivados de anilina, **Esquema 11**. A primeira rota sintética utilizada envolve a reacção de 2-nitro-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas com derivados da anilina, enquanto a outra recorre à reacção de arilação de Buchwald-Hartwig entre o 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-NH₂TPP) e bromobenzenos.

Na metodologia que envolve a reacção de substituição nucleofílica do grupo nitro por derivados da anilina, para além de se formar o derivado porfirínico substituído na posição β pelo derivado de anilina, também se obtém um composto de anéis fundidos. Na tentativa de explicar a ocorrência deste tipo de compostos desenvolveram-se vários estudos onde ficou patente que a sua formação ocorre *via* ciclização dos correspondentes derivados 2-anilinoporfirínicos, **Esquema 11**.



Esquema 11

Antes da descrição pormenorizada de todas as metodologias sintéticas usadas na preparação de 2-anilino porfirinas e respectivos derivados comportando anéis fundidos, irá ser feita uma pequena abordagem a duas temáticas essenciais para a realização destes estudos: a funcionalização do macrociclo porfirínico na posição β -pirrólica através dos grupos nitro e amino e a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig.

3.1 Considerações gerais

A funcionalização da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) com diferentes substituintes nas posições β -pirrólicas pode ser levada a cabo de diferentes formas, nomeadamente, recorrendo à sua halogenação, formilação e nitração.⁵

A reacção de nitração, a par com a de halogenação, apresentou-se como importante ferramenta para a preparação dos derivados tetrapirrólicos descritos na segunda parte desta dissertação. Neste terceiro capítulo esta reacção toma nova relevância.

3.1.1 Funcionalização de posições β -pirrólicas da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina através do grupo nitro

A 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-NO₂TPP) pode sofrer variadas transformações nas quais se incluem, para além das reacções típicas de complexação e descomplexação, reacções de substituição electrofílica, ataques por espécies nucleofílicas (substituição *ipso* e adição de Michael) e a redução do grupo nitro ao grupo amino (**Figura 38**).⁵

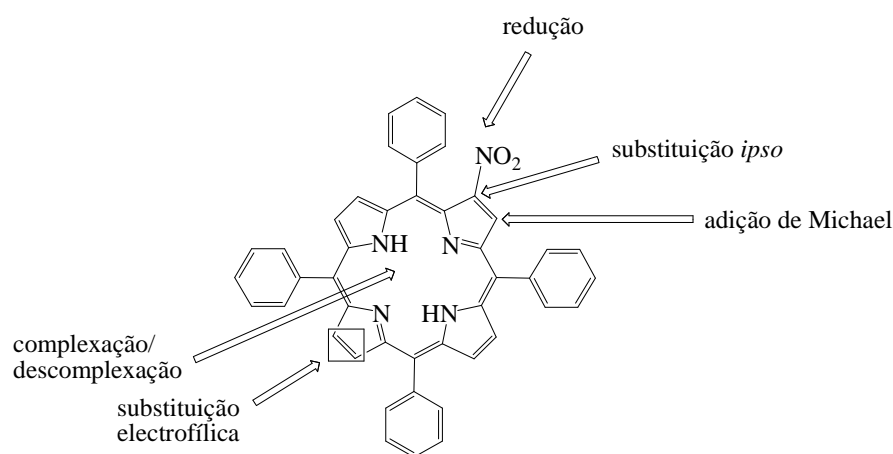


Figura 38 - Possíveis transformações da 2-NO₂TPP⁵

Não obstante todas as transformações anteriormente mencionadas serem por demais importantes para a funcionalização de posições β -pirrólicas da TPP, aqui far-se-á, apenas,

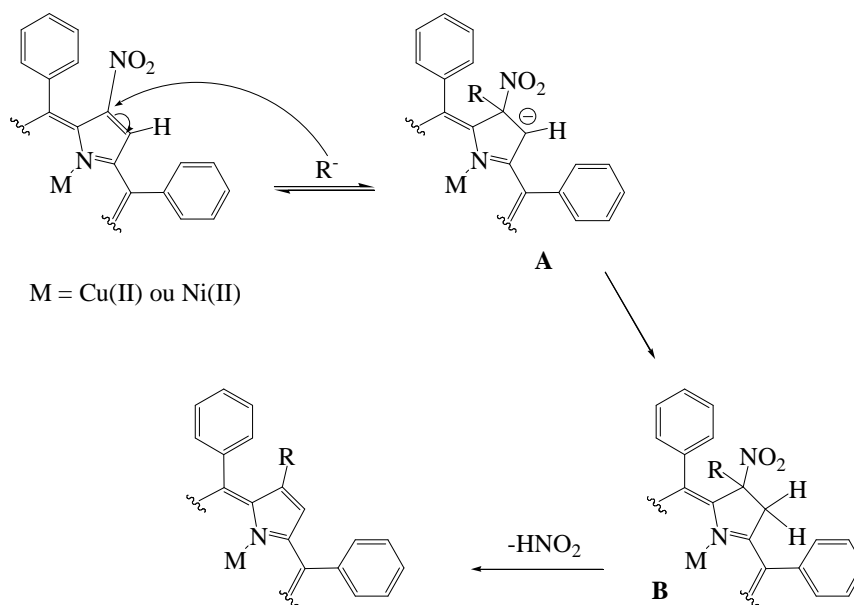
referência àquelas que se tornam mais relevantes para o entendimento e esclarecimento dos estudos de reactividade posteriormente relatados.

3.1.1.1 Reacções na presença de espécies nucleofílicas

As 2-nitroporfirinas são compostos similares aos nitroalcenos e como tal podem sofrer ataques por espécies nucleofílicas. Entre os mais comuns destacam-se a substituição *ipso*, que resulta na formação de porfirinas 2-substituídas, e a adição de Michael, com obtenção de porfirinas 2-substituídas ou 2-nitro-3-substituídas.⁵

Substituição *ipso*

A substituição *ipso* pode ser feita com nucleófilos moles e não implica a presença de outros grupos sacadores de electrões. Mecanicamente é interpretada como sendo o ataque do nucleófilo ao carbono β -pirrólico onde está ligado o grupo nitro, ataque *ipso*, com formação do aducto aniónico **A**. A protonação deste intermediário aniónico origina a clorina **B**, que por eliminação de ácido nitroso conduz à porfirina pretendida substituída na posição β -pirrólica 2 (**Esquema 12**).⁴⁸



Esquema 12

Crossley *et al*, em 1997, publicou um trabalho onde referiu que o tratamento dos complexos de cobre (II) ou níquel (II) da 2-NO₂TPP com o ião fenóxido originou, dependendo do solvente utilizado, as 2-*o*-hidroxifenil-, 2-*p*-hidroxifenil- e 2-fenoxi-5,10,15,20-tetrafenilporfirinas representadas na **Figura 39**.⁴⁸ Os estudos mecanísticos recorrendo ao complexo de níquel (II) da 2-NO₂TPP deuterado na posição β-pirrólica 3 sugeriram que estes compostos são resultado de substituição *ipso*.

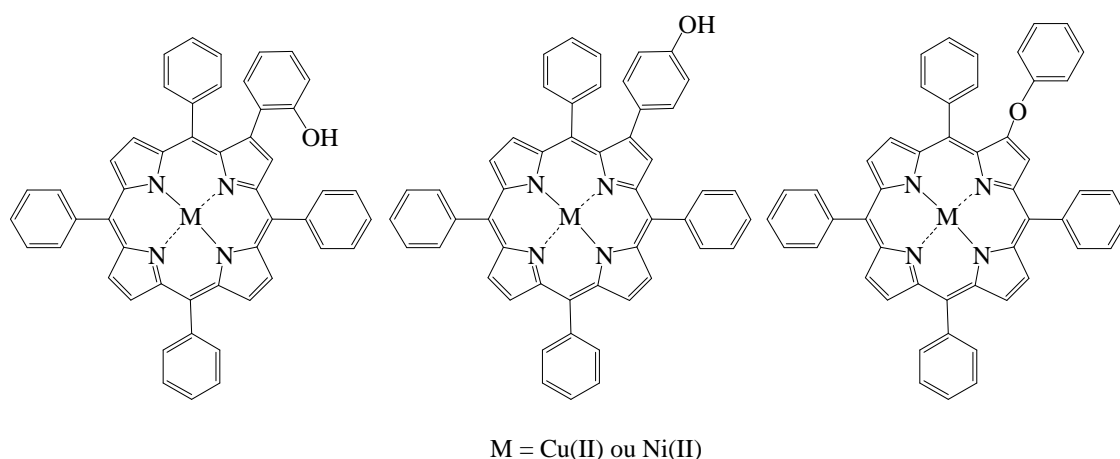
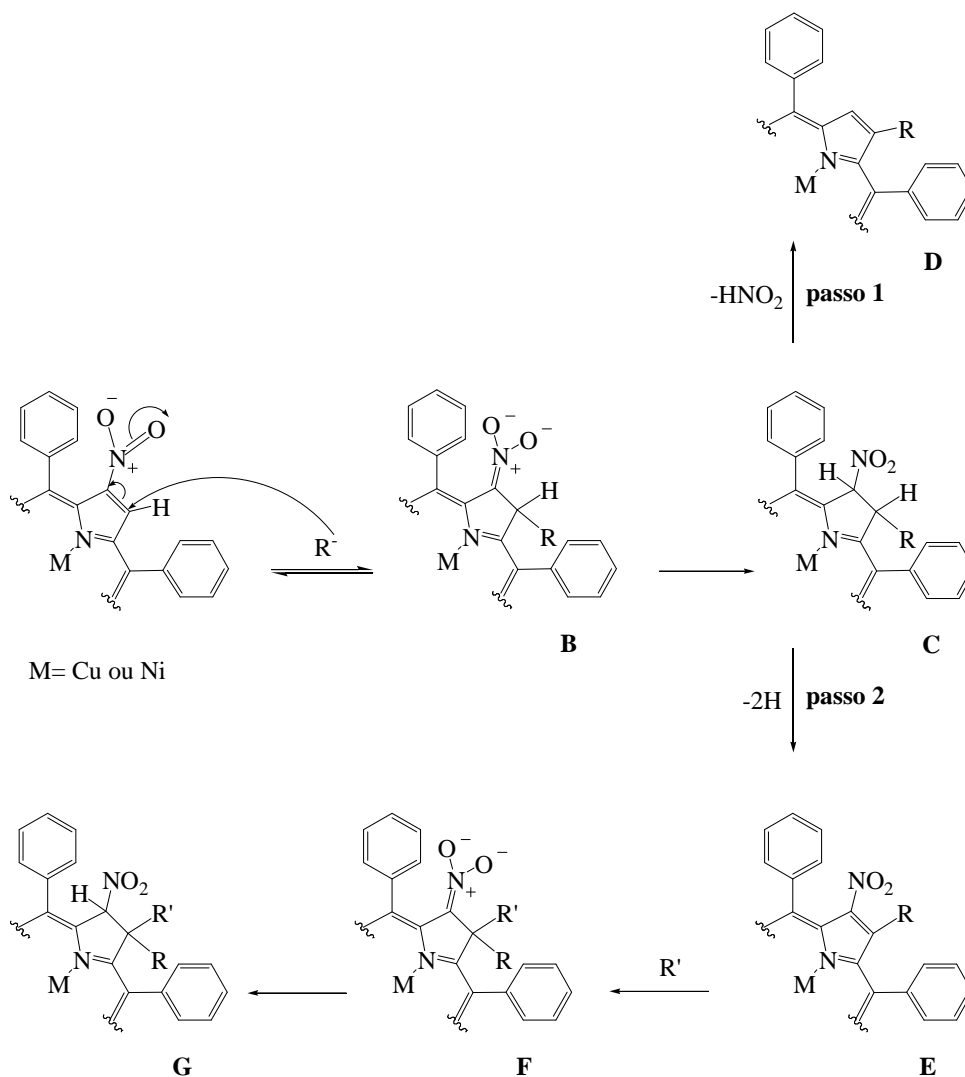


Figura 39 - 2-Hidroxifenil- e 2-fenoxi-5,10,15,20-tetrafenilporfirinatos cobre (II) e níquel (II) resultantes do tratamento dos complexos de cobre (II) ou níquel (II) da 2-NO₂TPP com o ião fenóxido⁴⁸

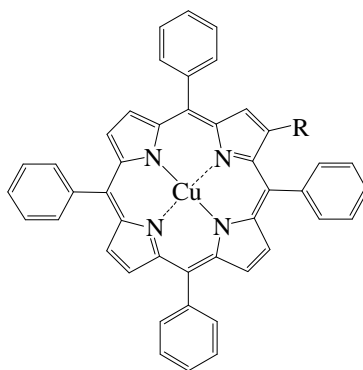
Adição de Michael

A 2-nitroporfirinas na presença de nucleófilos duros como hidretos, hidróxidos, alcóxidos e equivalentes aniônicos dos reagentes de Grignard e organolíticos, sofrem adições de Michael. O nucleófilo ataca o carbono adjacente àquele onde se encontra o grupo nitro, ataque α, **Esquema 13**, do qual resulta o intermediário aniônico **B**. A protonação de **B** origina a clorina **C** que pode eliminar ácido nitroso e originar o composto **D** (**passo 1**) ou sofrer oxidação (**passo 2**) originando um derivado substituído em α **E**. A subsequente adição de uma nova molécula de nucleófilo a **E** origina novo intermediário aniônico **F** que por protonação origina a clorina **G**.⁴⁸



Esquema 13

Como exemplo de uma adição de Michael tem-se o estudo desenvolvido por Crossley onde o tratamento do Cu(II)-2-NO₂TPP com reagentes de Grignard do tipo alquilo (R = Me-, iPr- ou Bu-MgBr) originou os 2-alquilporfirinatos cobre (II) representados na **Figura 40**.⁴⁹ A realização de estudos mecanísticos recorrendo a compostos deuteroados mostrou-se fundamental para provar que os novos compostos eram resultado da adição do reagente de Grignard ao carbono adjacente àquele onde se encontra o grupo nitro.



R = Me; i-Pr; Bu

Figura 40 – 2-Alquil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinatos cobre (II) resultantes da adição conjugada de reagentes de Grignard ao Cu(II)-2NO₂TPP⁴⁹

Este mesmo autor estudou, ainda, a reactividade do 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato cobre (II) na presença de metóxido de sódio e isolou três produtos (**Figura 41**) resultantes da adição de Michael.⁵⁰

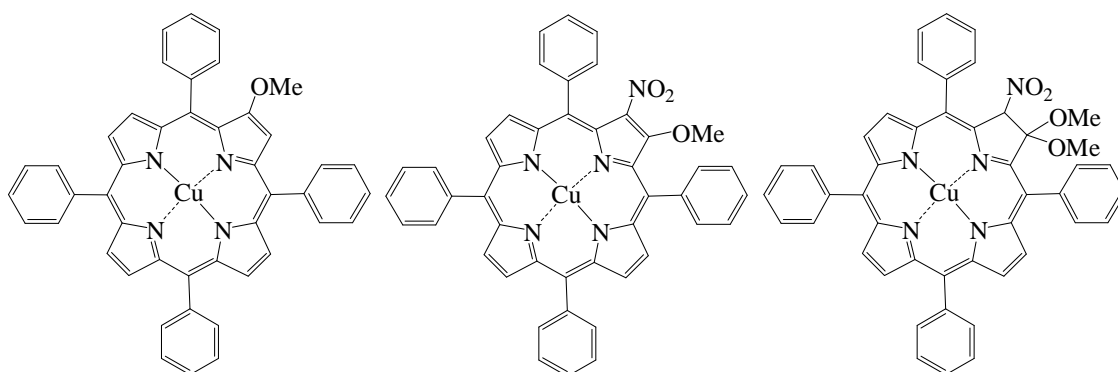


Figura 41 – Produtos resultantes da reacção do Cu(II)-2NO₂TPP com metóxido de sódio⁵⁰

3.1.1.2 Redução do grupo nitro ao grupo amino

Os complexos metálicos de 2-nitroporfirinas, nomeadamente de cobre (II) e níquel (II), são na maioria das vezes reduzidos quantitativamente aos correspondentes derivados 2-aminoporfirinato cobre (II) e níquel (II). Os métodos descritos na literatura para a redução de grupos nitro em porfirinas utilizam como agentes redutores o cloreto de estanho em ácido clorídrico concentrado, boro-hidreto de sódio na presença de paládio em carvão

activado e estanho em pó e ácido clorídrico, entre outros.^{5,45} Todavia, os derivados amínicos tendem a decompor-se ao fim de alguns dias.

Uma vez obtidos, os complexos metálicos de 2-aminoporfirinas podem sofrer as reacções típicas de compostos aromáticos possuindo este grupo funcional. Por exemplo, a reacção entre o Ni(II)-2-NH₂TPP e compostos carbonílicos α,β -insaturados, na presença de ácido sulfúrico e acetato de paládio, resultou na formação de derivados do tipo piridoporfirina.^{42,51} A formação destes compostos é explicada pela ocorrência, numa primeira fase, de uma de adição de Michael, seguindo-se, numa fase posterior, a formação da imina e consequente desidrogenação.

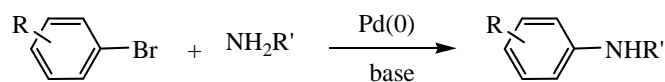
A reacção do complexo Ni(II)-2-NH₂TPP com benzaldeídos na presença de triflato de lantânio origina as correspondentes 2-iminoporfirinas as quais, posteriormente, podem participar em reacções de hetero-Diels-Alder com dienófilos ricos em electrões.⁵²

Outra importante transformação que estes tipos de compostos podem sofrer é a conversão no respectivo sal diazónio. Este derivado foi fundamental para a realização do trabalho descrito no segundo capítulo desta dissertação.

3.1.2 Reacção de arilação de Buchwald-Hartwig

Tal como já foi anteriormente frisado, nos últimos 20-30 anos o uso de metais de transição veio, e continuará, a provocar uma autêntica revolução na investigação em Química Orgânica. O paládio constitui um verdadeiro exemplo. A sua constante e progressiva utilização como catalisador tem tornado possível a ocorrência de reacções químicas que até então eram difíceis, senão mesmo impossíveis, de concretizar. Um desses casos é a formação da ligação carbono-azoto.

Há dez anos atrás Buchwald *et al*⁵³ e Hartwig *et al*⁵⁴ publicaram, independentemente, e, pela primeira vez, a reacção catalisada por paládio, na presença de uma base, entre brometos de arilo e aminas primárias e secundárias e que resultou na formação de uma ligação carbono-azoto, **Esquema 14**. Desde então, ficou conhecida como a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig.



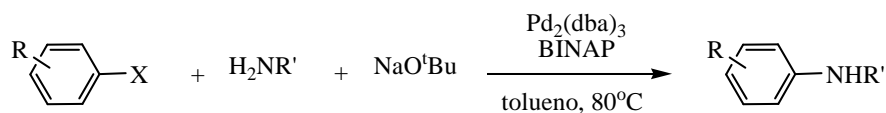
Esquema 14

Entre os vários ligandos usados para se coordenarem ao paládio, aquele que apresentou os melhores resultados foi a fosfina terciária $\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$. Ligandos ricos em electrões aumentam a densidade electrónica à volta do paládio, facilitando a adição oxidativa ao brometo de arilo. Se na maior parte dos casos envolvendo aminas secundárias os rendimentos eram bons, o mesmo não se passava em relação às aminas primárias. Na sua maioria as reacções originavam o novo produto em baixos rendimentos, especialmente, na ausência de substituintes nas posições *orto* ou *para* no brometo de arilo.

Para além desta situação, verificaram que quando usavam aminas secundárias contendo grupos substituintes alquilo primários o produto maioritário de reacção era a imina resultante da ocorrência de uma eliminação $\text{H-}\beta$.⁵⁵

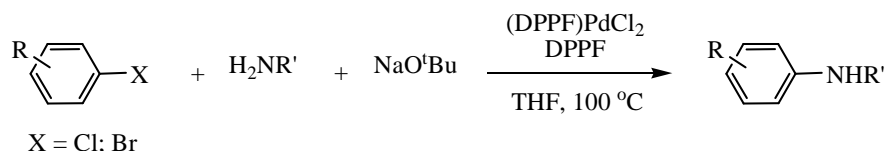
Na tentativa de contornar este problema e de forma a criarem uma metodologia única, Buchwald e Hartwig desenvolveram, mais uma vez individualmente, dois métodos diferentes que permitem a formação de uma ligação carbono-azoto através do acoplamento, catalisado por paládio, entre brometos de arilo e aminas. Os catalisadores de paládio agora utilizados possuem ligandos de fósforo bidentados.

Buchwald⁵⁶ verificou um aumento bastante significativo no rendimento de reacção quando utilizou como ligando o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), **Figura 42**. Nesta metodologia não é necessário, ao contrário daquela que usa ligandos monodentados, recorrer ao uso de brometos de arilo com substituintes na posição *orto* e *para* quando se usam aminas primárias (**Esquema 15**). Esta situação é facilmente ilustrada através do caso que envolve a *N*-hexilamina. Os modestos 35% obtidos recorrendo ao uso de $\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$ ficam bastante aquém dos 88% conseguidos com a utilização do BINAP.



Esquema 15

O grupo de Hartwig⁵⁵ descobriu que o catalisador de paládio possuindo como ligando o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), representado na **Figura 42**, apresenta bons resultados nas reacções envolvendo aminas primárias e haletos de arilo deficientes em electrões (**Esquema 16**).



Esquema 16

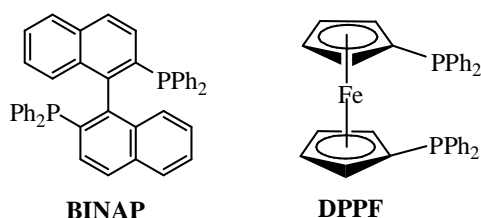
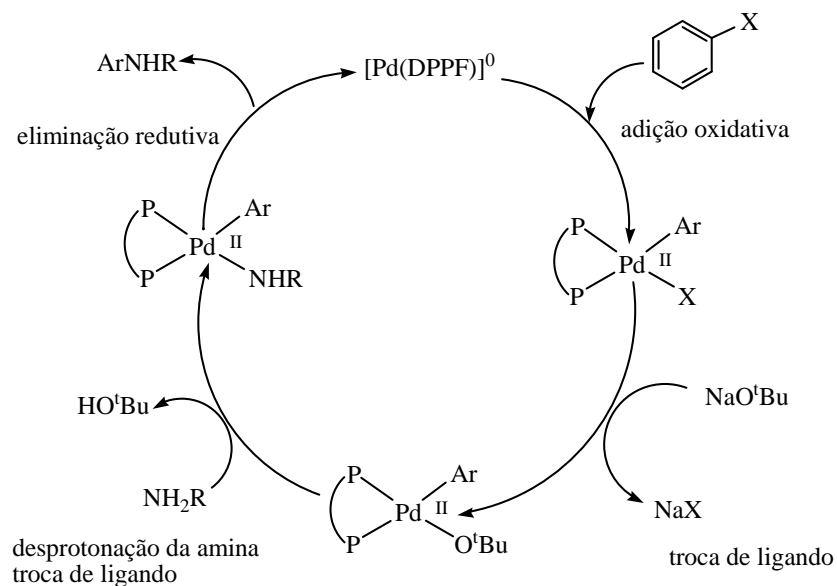


Figura 42 - Estruturas BINAP⁵⁶ e do DPPF⁵⁵

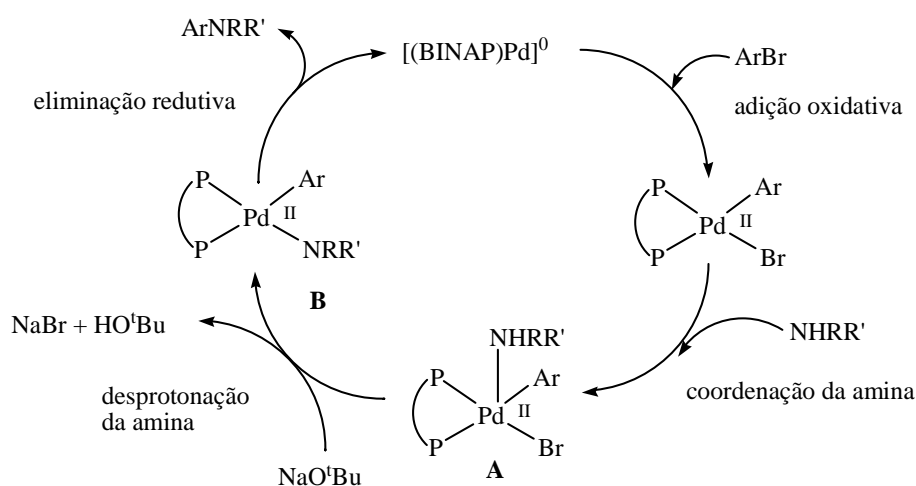
Buchwald⁵⁷ e Hartwig⁵⁸ verificaram, mais uma vez de forma independente, que quando se utilizam ligandos bidentados a principal diferença face ao uso de $P(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$, reside na presença, ao longo de todo o ciclo catalítico, de espécies tetracoordenadas e jamais espécies tricoordenadas. As primeiras impedem a eliminação do H- β visto que não há lugar de coordenação para o hidrogénio. Desta forma, o produto final será sempre um novo derivado com uma ligação carbono-azoto. Todavia, existe uma pequena diferença entre as duas propostas mecanísticas.

Hartwig, **Esquema 17**, crê que, após a ocorrência da adição oxidativa do paládio ao haleto de arilo, se forma uma espécie tetracoordenada e que este estado de coordenação se mantém ao longo do ciclo, até se dar a eliminação redutiva e se libertar o novo derivado possuindo a ligação carbono-azoto. Nesta proposta a coordenação da base é anterior à da amina; ou seja, numa primeira fase o bromo é substituído pelo *tert*-butóxido de potássio, fenómeno designado por troca de ligando, seguindo-se a entrada da amina. Nesta fase ocorre em simultâneo a desprotonação da amina e nova troca de ligando.⁵⁸



Esquema 17

Por sua vez Buchwald, **Esquema 18**, acredita que a formação da ligação carbono-azoto se processa *via* um intermediário pentacoordenado **A**, resultante da coordenação do haleto de arilo e da amina. Após a formação da espécie **A** é necessária a intervenção de uma base forte para desprotonar a amina de que resulta um intermediário tetracoordenado **B** que, após eliminação redutiva, origina o composto pretendido.⁵⁷



Esquema 18

De uma forma simplista poder-se-á dizer que para a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig ocorrer com sucesso é necessário um ligando adequado que aumente a densidade

electrónica do paládio para facilitar a adição oxidativa, mas que conceda impedimento suficiente para facilitar a eliminação redutiva face à eliminação do H- β . A base também se mostra fundamental dado que facilita a coordenação da amina ao paládio.

Como já foi referido o primeiro ligando a ser usado foi o P(*o*-MeC₆H₄)₃. De seguida, surgiram o BINAP e o DPPF. Na tentativa de arranjar condições de reacção mais suaves surgem, constantemente, novos ligandos.⁵⁹ Contudo, estes dois ligandos bidentados continuam a ter a sua supremacia. Em relação à fonte de paládio a escolha é um pouco mais restrita. Os precursores de Pd(0) mais usados são o Pd(dba)₃ e o Pd(dba)₂. No caso dos precursores de Pd(II) o destaque vai para o Pd(OAc)₂ sendo que o Pd(acac)₂ ou o PdCl₂ também se apresentam entre os eleitos. As bases mais comumente usadas são o *tert*-butóxido de sódio e o *tert*-butóxido de potássio. A sua escolha prende-se com o facto de serem bases muito fortes, ou seja, capazes de desprotonar a amina, e, também, por serem solúveis nos solventes tipicamente usados. Entre os demais destaca-se o tolueno, embora, outros solventes como o DME, o THF e o dioxano possam ser utilizados. A maior parte das reacções ocorre na gama de temperaturas entre os 70 e os 110°C. Para além dos haletos como o iodeto, brometo^{57,58} e cloreto⁶⁰, usam-se também precursores arílicos que contêm triflatos.⁶¹

Não obstante a importância que a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig possui na investigação em Química Orgânica, a sua utilização na funcionalização de porfirinas tem recebido pouco destaque. Entre esses casos encontram-se os estudos desenvolvidos pelos grupos de Van Lier⁶² e de Zhang⁶³. Nesses trabalhos esta reacção foi explorada para introduzir derivados amínicos nas posições *meso* de porfirinatos Zn(II) funcionalizados com halogéneos.

Feita uma pequena abordagem às temáticas deste capítulo, de agora em diante, far-se-á uma descrição pormenorizada das reacções realizadas.

Numa primeira fase serão descritas reacções que permitem a conversão de 2-nitro-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas nos correspondentes derivados 2-arilamino. Esta metodologia só se aplica à anilina ou anilinas substituídas com grupos dadores de electrões. Quando se tentou estender o estudo a anilinas substituídas com grupos sacadores de electrões, a reacção não ocorreu. Para contornar esta situação recorreu-se,

posteriormente, à reacção de arilação de Buchwald-Hartwig, isto é, ao acoplamento catalisado por paládio entre aminas primárias e brometos de arilo.

Serão ainda descritos os estudos realizados para preparar compostos de anéis fundidos, resultantes da ciclização dos derivados 2-anilinoporfirínicos.

3.2 Funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arylporfirinas com aminas aromáticas através do grupo nitro

A funcionalização de porfirinas com aminas aromáticas através do grupo nitro foi iniciada com a anilina e realizada em dois macrociclos tetrapirrólicos distintos: a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-NO₂TPP) e a 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)-porfirina (2-NO₂-*m*-OMeTPP).

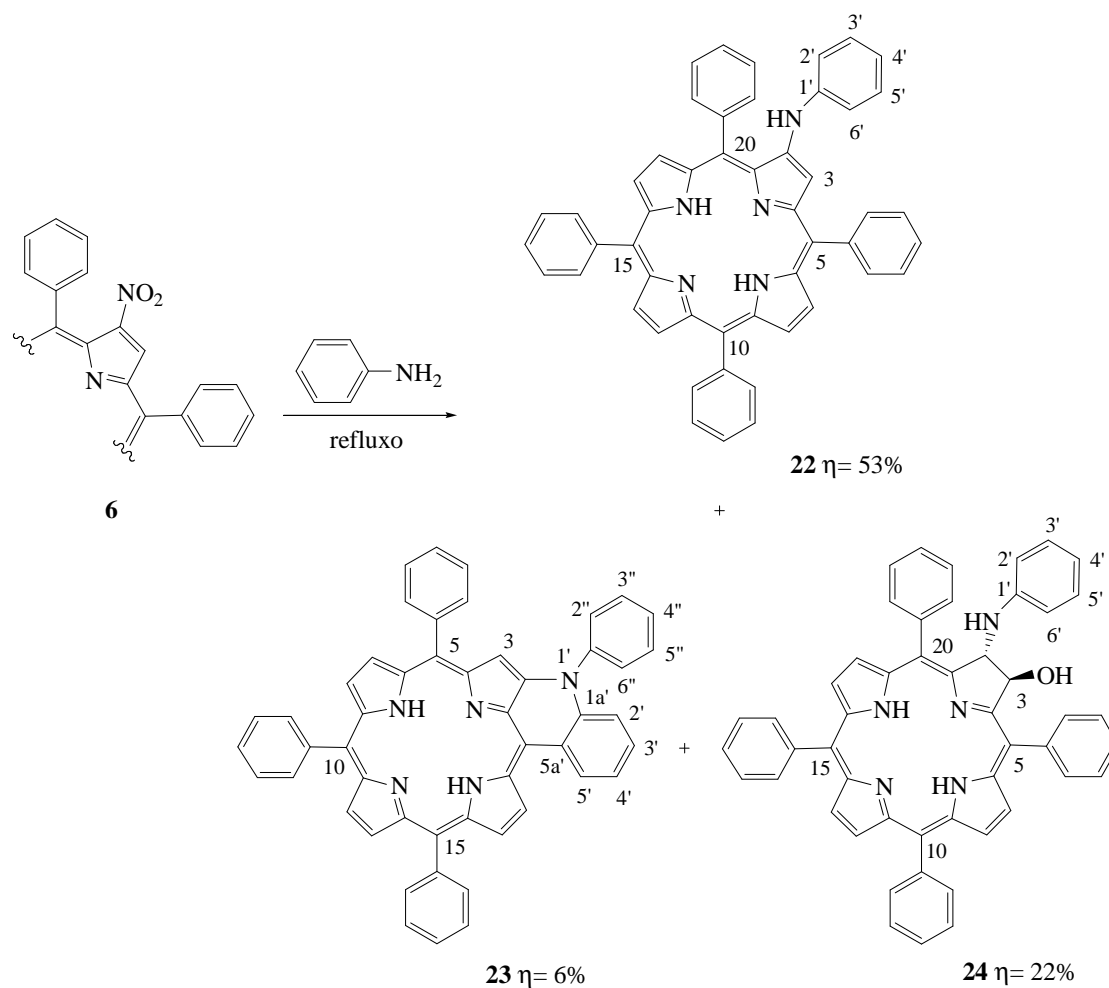
3.2.1 Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com anilina

A 2-NO₂TPP **6** foi preparada através da descomplexação do Cu(II)-2-NO₂TPP **2**, obtido, como já referido, por tratamento da TPP com nitrato de cobre em ácido acético e anidrido acético.

A reacção da 2-NO₂TPP **6** com a anilina foi levada a cabo refluxando os dois reagentes, em atmosfera de azoto e sob agitação constante, durante 20 horas. Ao fim deste tempo verificou-se, por TLC analítica, o consumo total da porfirina. Após o arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente, procedeu-se ao término da reacção através da sua lavagem com uma solução aquosa de ácido cítrico e extracção com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água destilada e, finalmente, seca através de sulfato de sódio anidro. O resíduo, que permaneceu após a remoção do solvente a pressão reduzida, foi dissolvido em diclorometano e purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel e TLC preparativa, utilizando-se uma mistura de éter de petróleo:diclorometano (1:1) e diclorometano como eluentes. Da separação cromatográfica resultaram três compostos principais, **Esquema 19**, que foram caracterizados por diversas técnicas de RMN, espectrometria de massa em FAB⁺ e espectroscopia de visível. A

Funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas envolvendo os grupos nitro e amino

composição de cada um dos novos derivados foi confirmada pelo resultado da sua análise elementar.



Esquema 19

A caracterização da 2-anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-anilinoTPP) **22**, obtida com um rendimento de 53%, foi iniciada pelo estudo do espectro de massa em FAB^+ que revelou um pico com razão m/z 706 correspondente ao ião $[\text{M}+\text{H}]^+$ do composto esperado. O espectro de RMN de ^1H (**Figura 43**) permite o assinalamento, de forma inequívoca, dos singletos a δ -2,57 e 8,29 ppm como sendo correspondentes às ressonâncias dos prótons NH e do H-3, respectivamente.

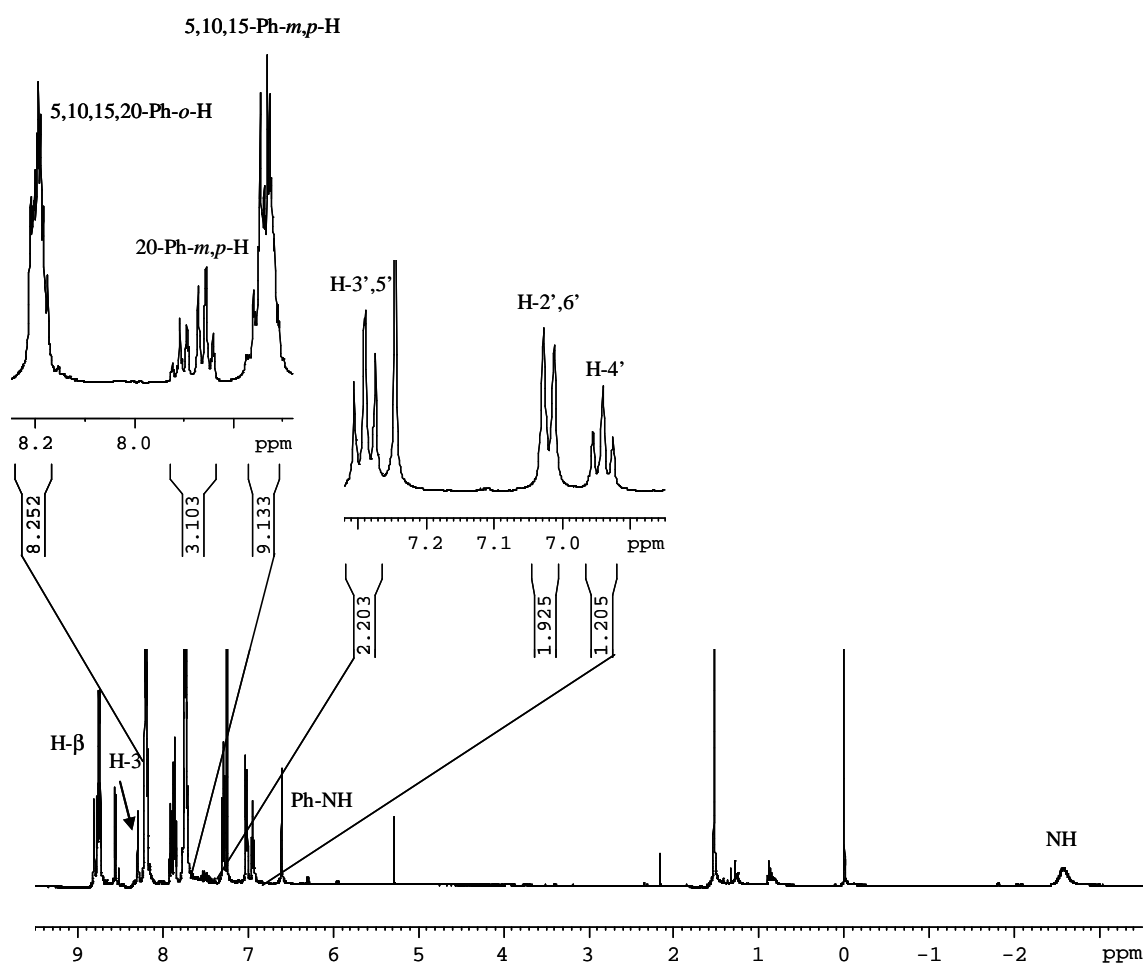


Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H da 2-anilinoTPP **22**

O assinalamento dos prótons que confirmam a presença do grupo anilino na 2-anilinoTPP **22** foi efectuado através de uma análise cuidadosa dos espectros de RMN de ^1H e dos espectros bidimensionais de COSY e HSQC. A δ 6,61 ppm surge um outro singuleto que no espectro de COSY, **Figura 44**, não se correlaciona com qualquer outro próton e que portanto, inequivocamente, corresponde à ressonância do próton NH do grupo anilino.

Tendo em conta o desdobramento dos sinais (e respectivas constantes de acoplamento) e correlações encontradas no espectro de COSY, **Figura 44**, foi possível fazer o assinalamento dos restantes prótons da unidade em questão. A δ 6,94 ppm surge um sinal, correspondente a um próton, em forma de um tripuleto (1H, $J = 7,4$ Hz). Este mesmo sinal no espectro de COSY correlaciona-se com um duplo duplete (2H, $J = 7,4$ e $8,1$ Hz) a δ 7,29 ppm. Este último, no mesmo espectro bidimensional, está a correlacionar-se com um duplete (2H, $J = 8,1$ Hz) localizado a δ 7,02 ppm. Assim, a δ 6,94, 7,02 e 7,29 ppm surgem

os sinais correspondentes, respectivamente, às ressonâncias dos prótons H-4', H-2',6' e H-3',5'. A partir do espectro de HSQC é possível verificar que os sinais referentes às ressonâncias dos respectivos carbonos surgem a 121,10, 116,76 e 129,34 ppm.

Os sinais correspondentes aos prótons dos grupos fenilo surgem sob a forma de quatro multipletos. O primeiro deles apresenta-se a δ 7,70-7,78 ppm e corresponde às ressonâncias dos prótons *meta* e *para* dos anéis fenilo localizados nas posições 5, 10 e 15 do macrociclo porfirínico. As ressonâncias correspondentes aos prótons *meta* (2H) e *para* (1H) do fenilo 20 surgem a δ 7,84-7,87 e 7,89-7,93 ppm, respectivamente. Finalmente, os restantes prótons fenilo, num total de oito, surgem a δ 8,18-8,21 ppm.

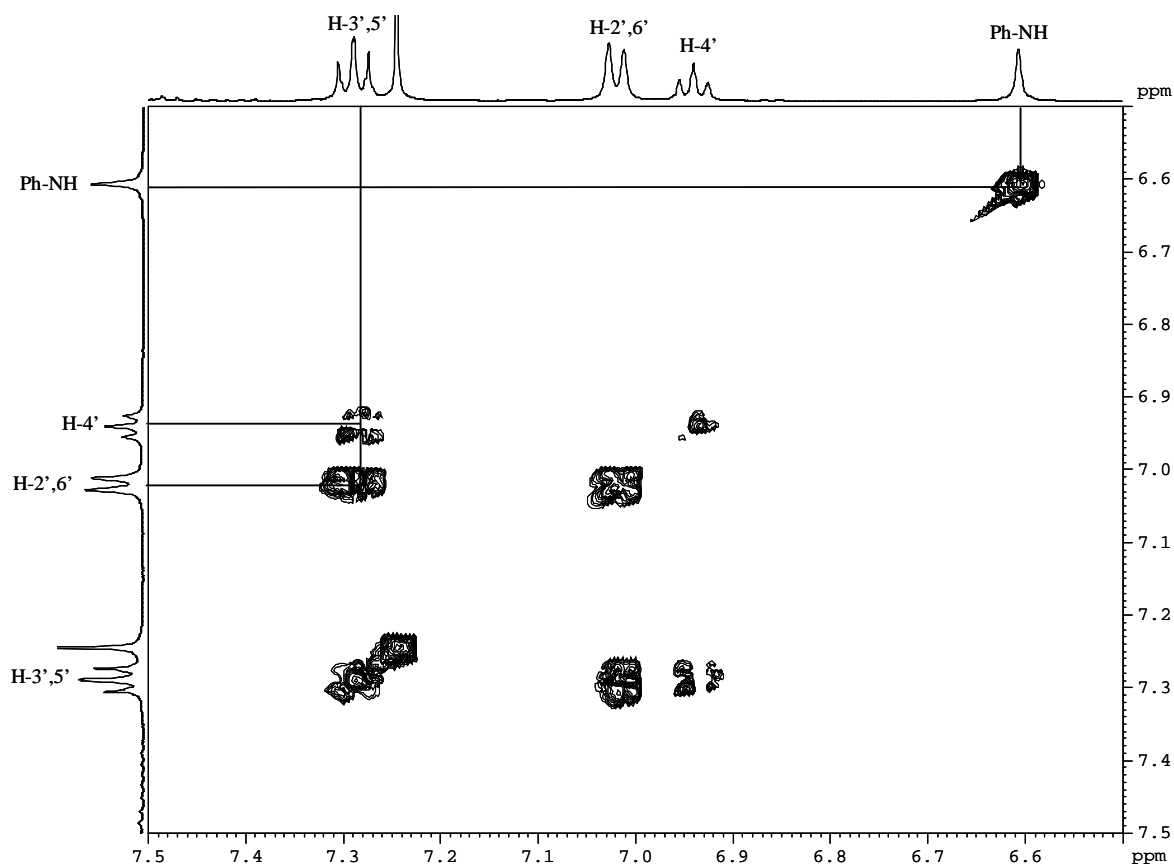


Figura 44 – Parte do espectro de COSY da 2-anilinoTPP **22**

O composto **23**, com R_f intermédio e de cor verde, foi isolado com um rendimento de 6%. Após caracterização estrutural recorrendo a estudos de espectroscopia de RMN e espectrometria de massa em FAB^+ , esta porfirina foi identificada como um produto de anéis fundidos.

O espectro de massa em FAB⁺ apresenta um íão com m/z 704, com menos duas unidades de massa que a 2-anilinoTPP **22** (m/z 706), que está de acordo com a estrutura proposta.

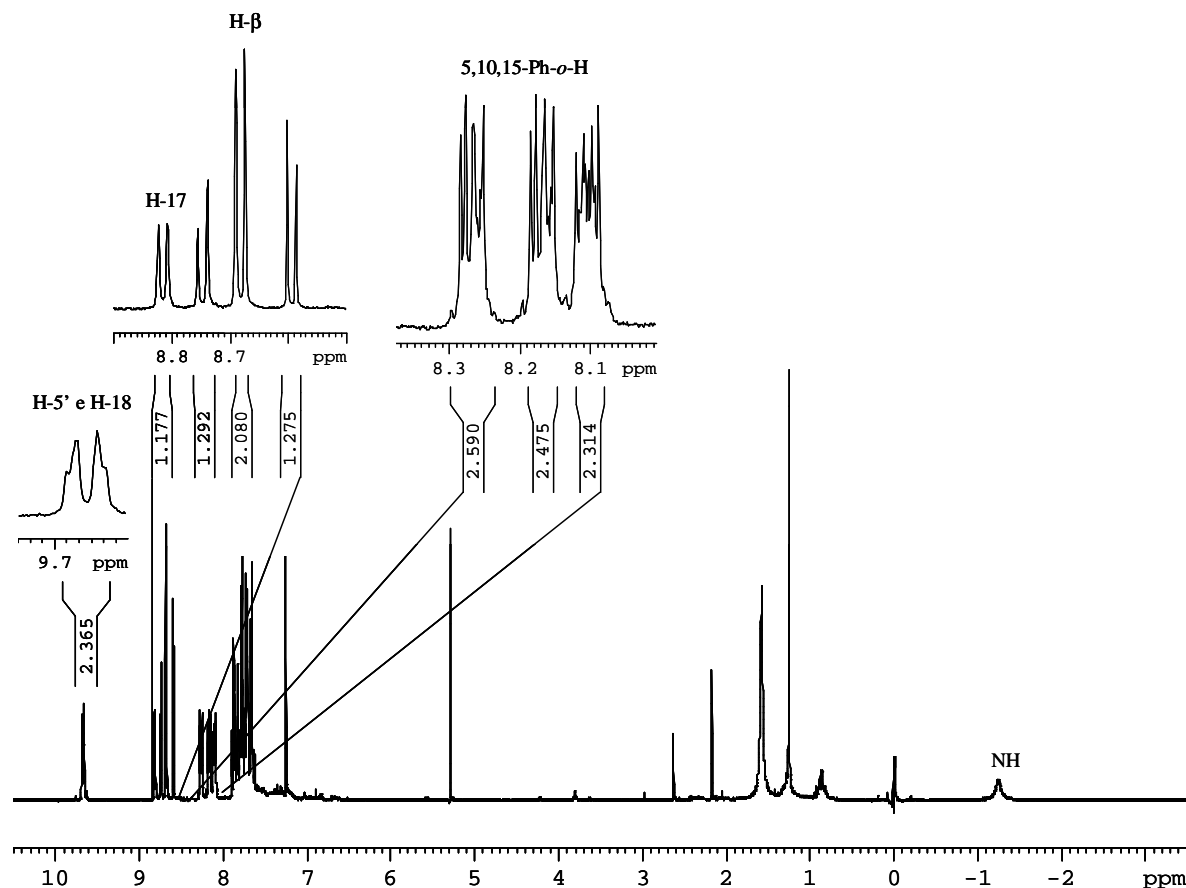


Figura 45 – Espectro de RMN de ¹H do composto com anéis fundidos **23**

O seu espectro de RMN de ¹H, representado na **Figura 45**, confirma que se trata da base livre, com a ressonância dos prótons NH a δ -1,24 ppm. Na zona aromática surge um sinal sob a forma de um multipletto (δ 7,66-7,88 ppm) que corresponde às ressonâncias dos prótons H-4'', H-2'',6'' e H-3'',5'', dos prótons *meta* e *para* dos grupos fenilo das posições 5, 10 e 15, dos prótons H-2', H-3' e H-4' e do próton β -pirrólico H-3. De seguida, surgem três sinais em forma de multipletto, integrando cada um deles para um total de dois prótons, que correspondem às ressonâncias dos prótons *orto* dos fenilos 5, 10 e 15 do macrociclo porfirínico.

Os prótons H-5' e H-18 aparecem a campos baixos, a δ 9,67-9,68 ppm, sob a forma de um multipletto. O espectro de COSY, **Figura 46**, foi importante para a atribuição deste

sinal, dado que este apresenta correlação com o multipeto a δ 7,66-7,88 ppm onde se encontram os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2', H-3' e H-4'. Estes mesmos estudos permitem verificar, ainda, a existência de correlação entre o multipeto a δ 9,67-9,68 ppm e um dupeto ($J= 4,7$ Hz) na zona aromática a δ 8,81 ppm correspondente à ressonância do próton H-17. A ressonância dos restantes prótons β -pirrólicos, num total de cinco, apresentam-se sob a forma de três dupletos a δ entre 8,59-8,74 ppm.

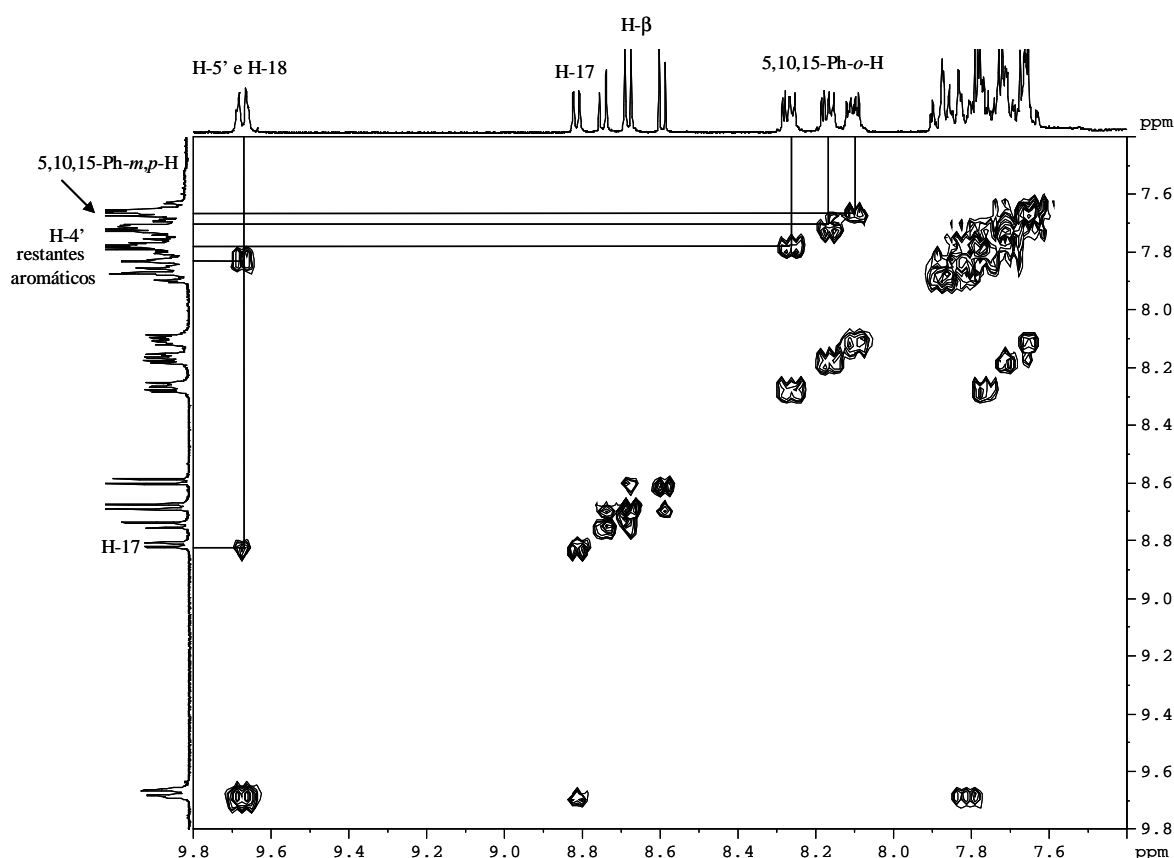


Figura 46 – Parte do espectro de COSY do composto com anéis fundidos **23**

Os estudos de RMN de ^{13}C e bidimensionais de HSQC e HMBC permitiram o assinalamento dos sinais referentes às ressonâncias de alguns carbonos importantes para a elucidação estrutural do composto em questão. A δ 101,27, 124,01 e 126,49 ppm surgem os sinais referentes, respectivamente, aos carbonos β -pirrólicos C-3, C-18 e C-17. O sinal do carbono C-5' apresenta-se a 135,03 ppm.

O espectro de HMBC mostra que o multipeto correspondente à ressonância do carbono C-5' acopla a longa distância com um carbono a δ 136,32 ppm e que, portanto, se

refere ao C-3'. Estes mesmos estudos permitiram fazer a atribuição das ressonâncias dos carbonos C-2' e C-4' aos sinais localizados a δ 115,49 ppm e 121,94 ou 121,96 ppm, respectivamente.

Na **Figura 47** estão representados os espectros de UV-vis da 2-anilinoTPP **22** e do composto com anéis fundidos **23**. A 2-anilinoTPP **22** apresenta uma banda Soret a λ 408 nm e quatro bandas Q a λ 527, 569, 599 e 656 nm. Por sua vez o composto **23** apresenta, para além de uma banda de forte absorção a λ 412 nm, uma outra banda de forte intensidade a λ 451 nm. Na região entre os 590-665 nm existem ainda três bandas de menor intensidade.

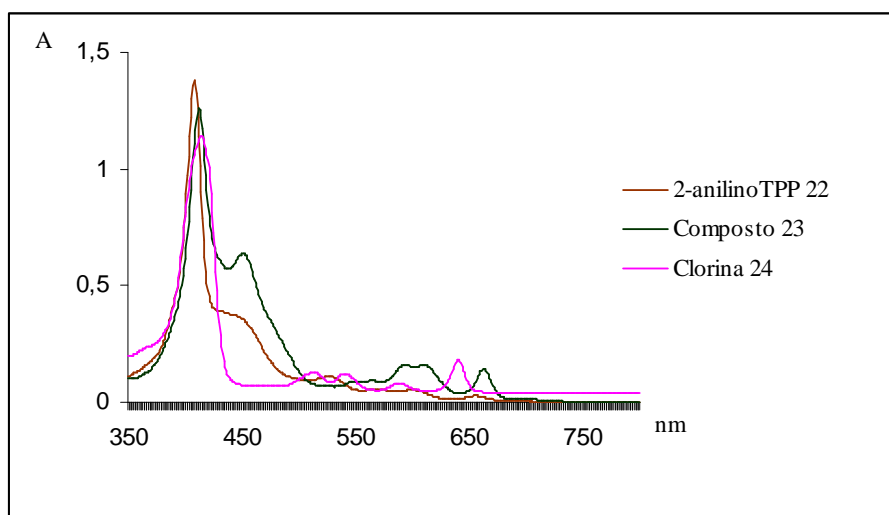


Figura 47 – UV-vis da 2-anilinoTPP **22**, do composto com anéis fundidos **23** e da clorina **24**

O composto **24**, que apresenta o menor R_f , foi obtido com um rendimento de 22%. O seu espectro de visível, **Figura 47**, apresenta uma banda Soret a λ 415 nm e quatro bandas Q a 516, 544, 590 e 642 nm; esta última apresenta um logaritmo de absorvidade molar (4,4) superior ao da banda que a precede (3,9), sugerindo estar-se perante um composto do tipo clorina.

O espectro de RMN de ^1H , **Figura 48**, juntamente com os estudos de COSY, **Figura 49**, permitiram a atribuição, de forma inequívoca, dos sinais correspondentes às ressonâncias dos seis prótons β -pirrólicos (localizados a δ entre 8,29 e 8,67 ppm), dos

protões H-2',6' (δ 6,49 ppm, d, 2H, $J= 7,9$ Hz), do protão H-4' (δ 6,68 ppm, t, 1H, $J= 7,5$ Hz) e dos protões H-3',5' (δ 7,05 ppm dd, 2H, $J= 7,5$ e 7,9 Hz). Os sinais correspondentes às ressonâncias dos restantes protões aromáticos surgem sob a forma de oito multipletos a δ entre 7,45 e 8,22 ppm. Os protões *orto*, relativamente aos protões *meta* e *para*, são aqueles que se apresentam espacialmente mais próximos do macrociclo porfirínico e, portanto, mais desprotegidos, logo surgem a campos mais baixos, ou seja, a maiores desvios químicos.

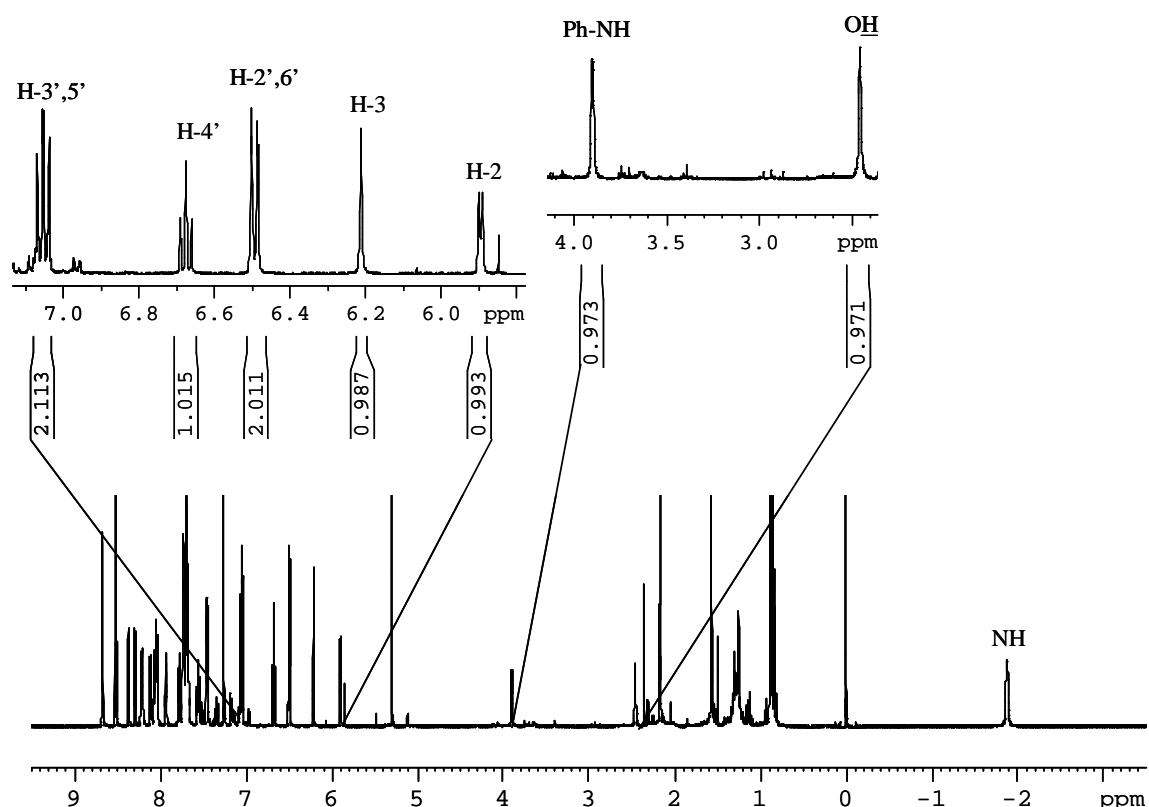


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H da clorina **24**

O espectro de HSQC foi útil na atribuição dos sinais a δ 2,46 e 3,90 ppm aos protões hidroxilo e NH do grupo anilino, demonstrando a ausência de acoplamento entre estes e qualquer carbono. O protão hidroxilo apresenta-se sob a forma de singuleto largo. Esta informação é corroborada com o espectro de COSY, **Figura 49**, onde o protão H-3 não acopla com qualquer outro protão apresentando-se, assim, sob a forma de um singuleto a δ 6,21 ppm. O protão NH do grupo anilino surge sob a forma de um duplete ($J= 4,8$ Hz) uma

vez que acopla, tal como é possível verificar no espectro de COSY, com o H-2. Portanto, o sinal do próton H-2 apresenta-se sob a forma de um duplete ($J= 4,8$ Hz) a δ 5,90 ppm.

Uma ilação crucial a retirar da análise do espectro de COSY, **Figura 49** é que não existe acoplamento entre os prótons H-2 e H-3 ($J= 0$ Hz), ou seja, o ângulo entre eles é de 90° . Isto significa que estes dois prótons se encontram em posições opostas, e, portanto, em configuração *trans*.

O espectro de massa em FAB⁺ confirmou que se tratava da clorina **24** exibindo um pico com razão m/z de 724 e que coincide com a razão m/z do ião $[M+H]^+$.

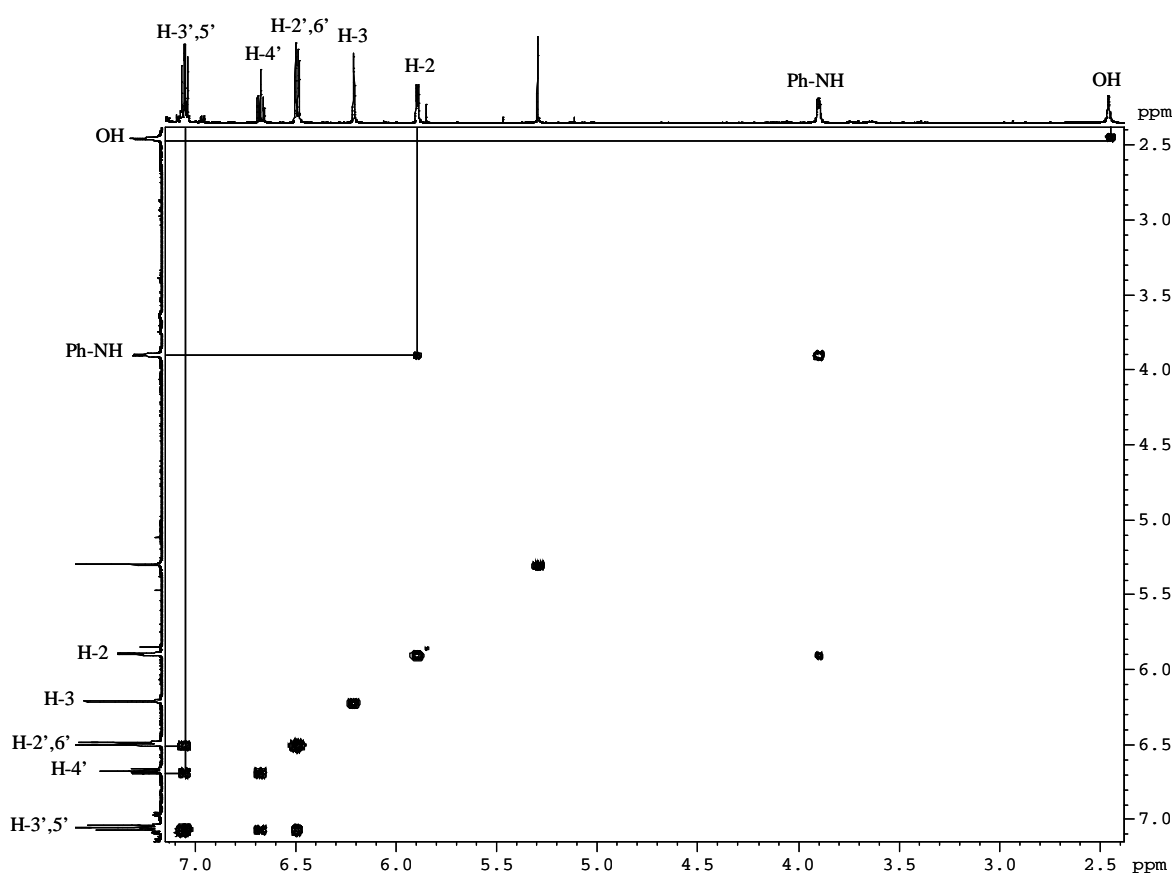


Figura 49 – Parte do espectro de COSY da clorina **24**

Com o intuito de estudar a versatilidade da reacção da anilina com porfirinas, estendeu-se o estudo a uma porfirina substituída nas posições *meso* por fenilos com um grupo metoxilo na posição *meta*.

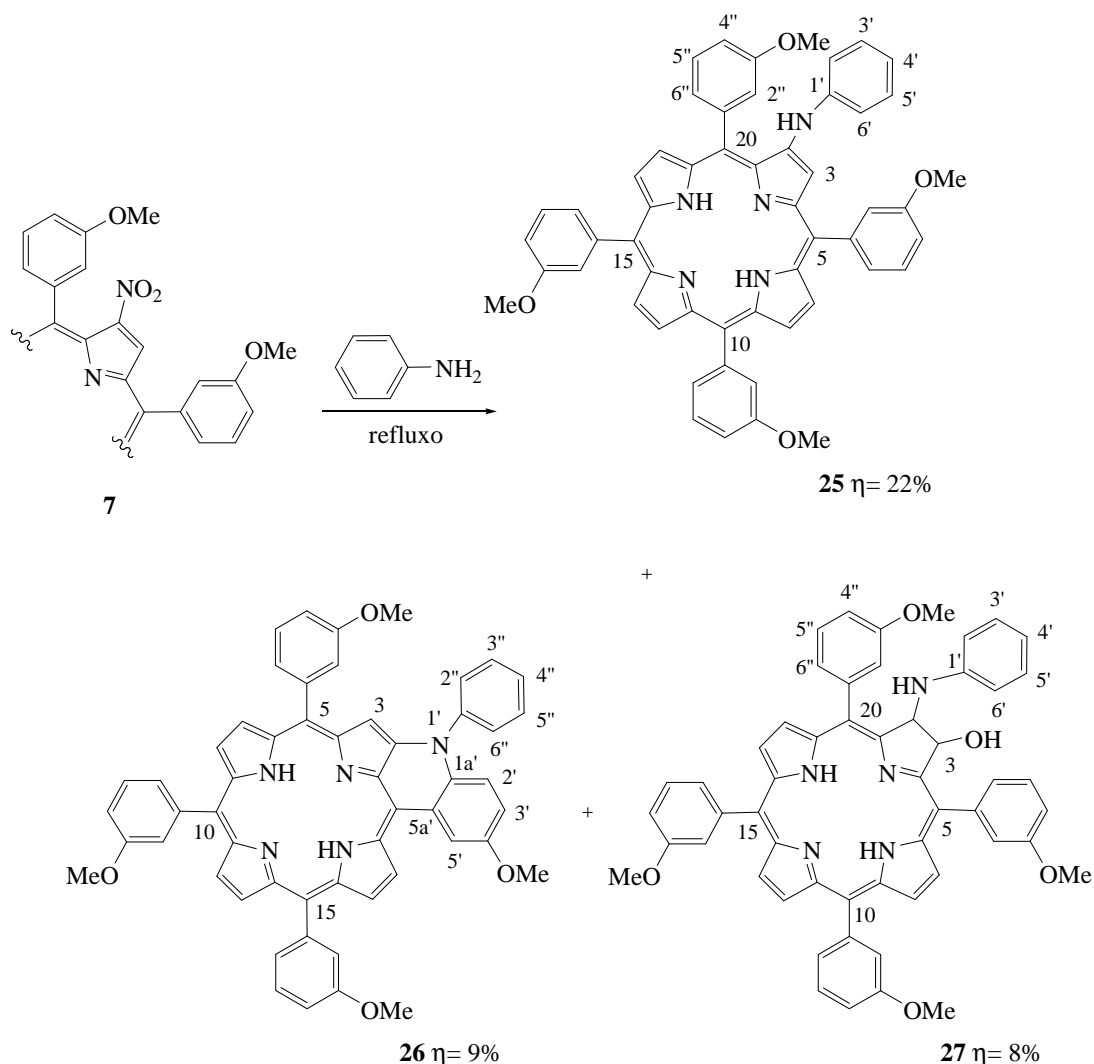
3.2.2 Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina com anilina

A síntese da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (2-NO₂-*m*-OMeTPP) **7** foi levada a cabo de forma semelhante àquela utilizada na obtenção da 2-NO₂TPP **6**. Inicialmente, procedeu-se à síntese da 5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (*m*-OMeTPP) **4** fazendo o refluxo de uma mistura de pirrol e *m*-metoxibenzaldeído em ácido acético e nitrobenzeno.¹¹ Ao fim de uma hora a reacção foi dada como terminada, obtendo-se a porfirina pura directamente da mistura reaccional por precipitação em metanol.

Após a obtenção da *m*-OMeTPP **4** pura, realizou-se a sua nitração recorrendo à metodologia que emprega o nitrato de cobre em ácido acético e anidrido acético. A reacção decorreu sob agitação a 30-40 °C durante três horas e meia. Após o tratamento, separação e purificação da mistura reaccional conforme o descrito na parte experimental, o 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirinato cobre (II) (Cu(II)-2-NO₂-*m*-OMeTPP) **5** foi obtido com um rendimento total de 73%. Finalmente, procedeu-se à sua descomplexação usando uma mistura de ácido sulfúrico em ácido trifluoroacético. A reacção foi controlada por UV-vis onde foi possível verificar o seu término ao fim de 20 minutos. Após o tratamento e purificação da mistura reaccional, a 2-NO₂-*m*-OMeTPP **7** pretendida foi obtida com um rendimento de 91%.

De maneira semelhante à reacção com a 2-NO₂TPP **6**, a anilina e a 2-NO₂-*m*-OMeTPP **7** foram refluxadas sob atmosfera de azoto e em agitação constante. Ao fim de 10 horas o controlo por TLC analítica da mistura reaccional mostrou que todo o reagente de partida havia sido consumido. Posto isto, procedeu-se ao arrefecimento da reacção e ao seu tratamento empregando a mesma metodologia usada na reacção envolvendo a 2-NO₂TPP **6**. O resíduo obtido após remoção do solvente a pressão reduzida, foi dissolvido em diclorometano e purificado recorrendo à cromatografia de coluna e à cromatografia preparativa em camada fina. Desta purificação resultaram três compostos principais. Após a caracterização espectroscópica verificou-se que, para além da 2-anilino-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (2-anilino-*m*-OMeTPP) **25** esperada, se obteve, tal como na reacção anteriormente descrita, um composto ciclizado **26** e um derivado do tipo clorina **27** hidroxilado na posição β-pirrólica 3. As estruturas dos novos derivados estão representadas no **Esquema 20**.

A composição de cada um dos novos derivados foi confirmada pelo resultado da sua análise elementar.



Esquema 20

A 2-anilino-*m*-OMeTPP **25**, composto que apresenta maior R_f , apresenta no espectro de massa em FAB⁺ um ião com razão m/z 826 e que corresponde ao $[M+H]^+$.

Esta porfirina apresenta um espectro de RMN de ¹H bastante complexo devido à existência de atropisômeros causados pela presença dos grupos metoxilo. Nesse espectro, representado na **Figura 50**, surgem três sinais sob a forma de singletos a δ 3,90, 3,98 e 4,00 ppm integrando para um total de doze prótons e que foram atribuídos às ressonâncias dos prótons OCH₃. Os sinais correspondentes aos respectivos carbonos surgem a δ 55,48 e 55,63 ppm.

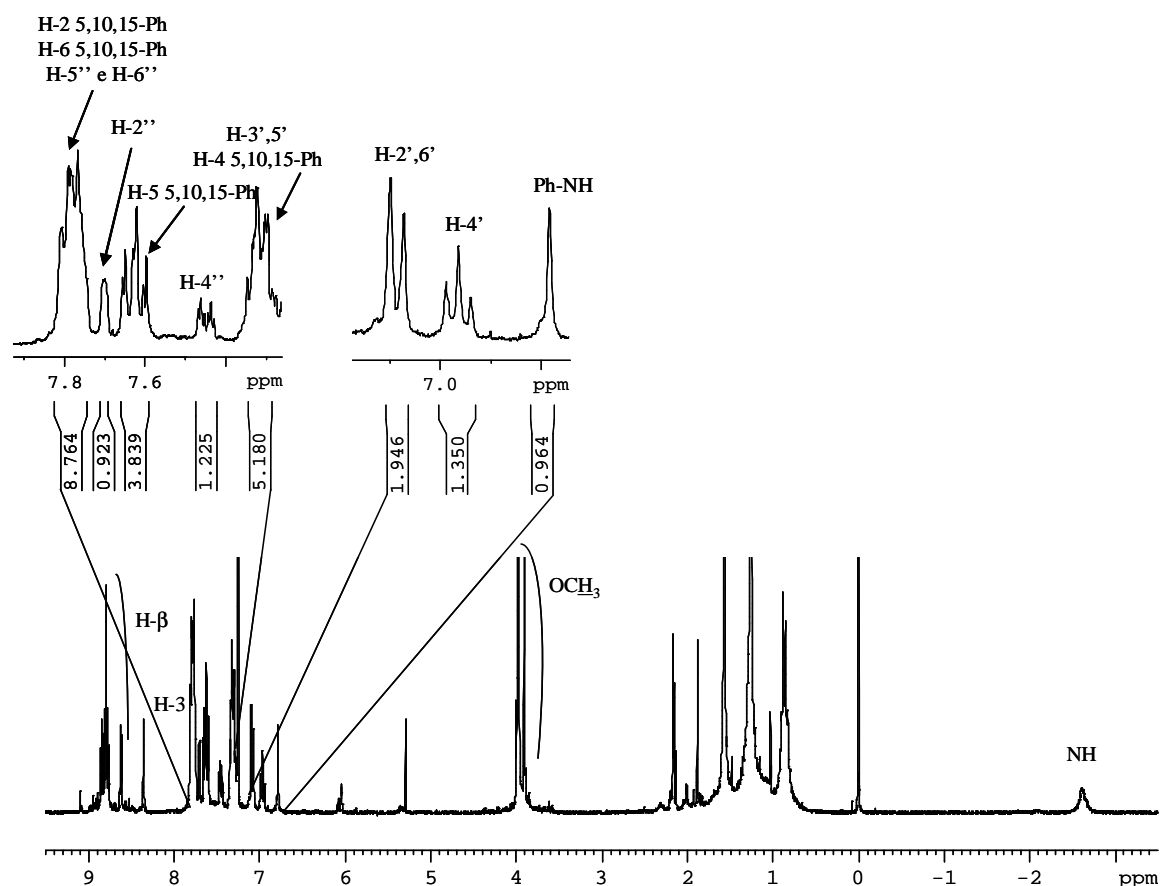


Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H da 2-anilino-*m*-OMeTPP **25**

A análise cuidadosa dos espectros de RMN de ^1H e de COSY (**Figura 51**) permitiu o assinalamento dos sinais referentes às ressonâncias de alguns prótons importantes para a elucidação da estrutura. O sinal do próton NH do grupo anilino surge como um singuleto a δ 6,78 ppm. O sinal do próton H-4' surge como um tripleto a δ 6,96 ppm ($J= 7,3$ Hz), enquanto o sinal dos prótons H-2',6' aparece a δ 7,08 ppm sob a forma de um duplete ($J= 7,9$ Hz). Foi observado, também, um sinal sob a forma de multiplete (a δ 7,28-7,35 ppm), integrando para um total de cinco prótons, que corresponde às ressonâncias dos prótons H-3',5' e dos prótons H-4 dos fenilos das posições 5, 10 e 15 da porfirina. O sinal do próton H-4'' surge sob a forma de um duplo tripleto ($J= 2,3$ e 7,3 Hz) a δ 7,45 ppm.

Os sinais correspondentes aos carbonos do grupo anilino surgem a δ 116,77 (C-2',6'), 121,11 ou 121,19 (C-4') e 129,39 (C-3',5') ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos C-4 dos fenilos das posições 5, 10 e 15 do macrociclo porfirínico apresentam-se a δ

113,52, 113,59 e 113,63 ppm. A 115,36 ppm aparece o sinal referente à ressonância do C-4''.

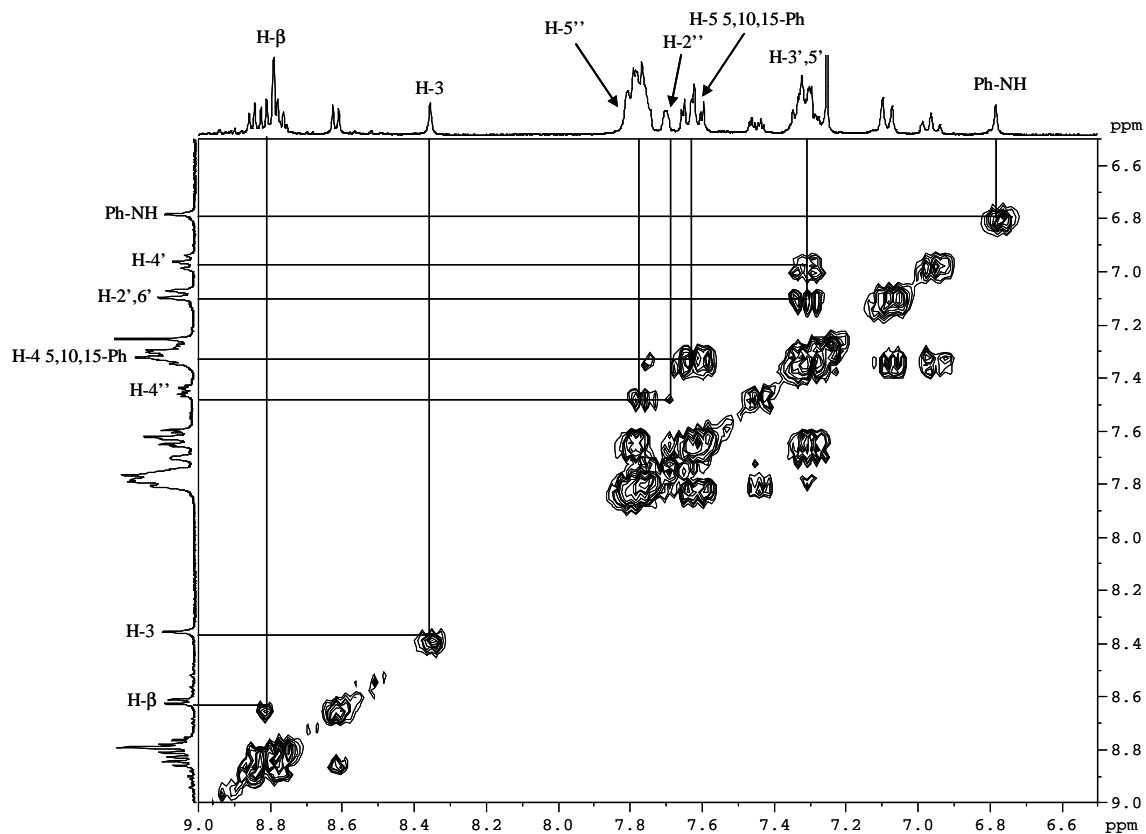


Figura 51 – Parte do espectro de COSY da 2-anilino-*m*-OMeTPP **25**

A δ 7,60-7,66 ppm surge um multipletto que integra para um total de três prótons e que corresponde à ressonância dos prótons do H-5 dos fenilos localizados nas posições 5, 10 e 15 do macrociclo porfirínico.

O sinal do próton H-2'' surge sob a forma de um singuleto largo a δ 7,70 ppm. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos restantes prótons dos grupos fenilo (num total de oito) aparecem sob a forma de um multipletto a δ 7,77-7,81 ppm. O sinal correspondente à ressonância do carbono C-2'' surge a δ 118,48 ppm.

O sinal do próton H-3 apresenta-se como um singuleto a δ 8,36 ppm. Os sinais relativos às ressonâncias dos restantes seis prótons β -pirrólicos surgem sob a forma de um dupletto (1H, $J= 4,8$ Hz) e de um multipletto (5H) a δ 8,62 ppm e δ 8,75-8,86 ppm, respectivamente. A ressonância do carbono C-3 surge a δ 109,42 ppm. Os sinais referentes

aos restantes carbonos localizados nas posições β -pirrólicas aparecem a δ 128,71, 130,38, 130,41, 130,49, 130,57 e 131,10 ppm.

O espectro de massa de FAB⁺ do composto **26** revelou um íão com razão m/z 824, [M+H]⁺, que quando comparado com o da 2-anilino-*m*-OMeTPP **25** (m/z 826) apresenta a perda de duas unidades de massa, indicando estar-se, mais uma vez, na presença de um composto com anéis fundidos.

O espectro de RMN de ¹H (**Figura 52**) apresenta a δ 3,92, 3,97 e 4,02 ppm três sinais sob a forma de singuleto integrados para um total de nove prótons e que correspondem às ressonâncias dos prótons OCH₃ dos anéis fenilo localizados nas posições 5, 10 e 15 do macrociclo. A δ 4,23 ppm surge um singuleto correspondente à ressonância dos prótons OCH₃ localizado na posição 4' do composto. Os sinais correspondentes aos respectivos carbonos surgem a δ 55,43, 55,46 e 55,54 ppm e a 56,26 ppm.

A δ 7,21, 7,28 e 7,34 ppm surgem três duplos dupletos largos ($J= 2,2$ e $8,1$, $2,4$ e $8,4$ e $2,5$ e $8,1$ Hz, respectivamente) que correspondem à ressonância dos H-4 dos fenilos localizados nas posições 5, 10 e 15 do macrociclo. O sinal correspondente à ressonância do próton H-3' surge sob a forma de um duplo duplete ($J= 2,7$ e $9,2$ Hz) a δ 7,36 ppm. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos restantes prótons aromáticos, nos quais estão incluídos os prótons H-2'',6'', H-4'', H-3'',5'' e H-2', encontram-se a δ 7,54-7,76 e 7,81-7,89 ppm sob a forma de dois multipletos.

A δ 7,78 ppm surge um singuleto que corresponde à ressonância do próton H-3. As ressonâncias dos prótons H-7 e H-8 apresentam-se sob a forma de dois dupletos ($J= 4,8$ Hz) a δ 8,59 e 8,74 ppm. Os prótons H-12,13 aparecem sob a forma de um multiplete a δ 8,68-8,69 ppm. Os sinais correspondentes a estes carbonos surgem a δ 100,43 (C-3), 132,12 (C-7,8) e 134,50 (C-12,13) ppm.

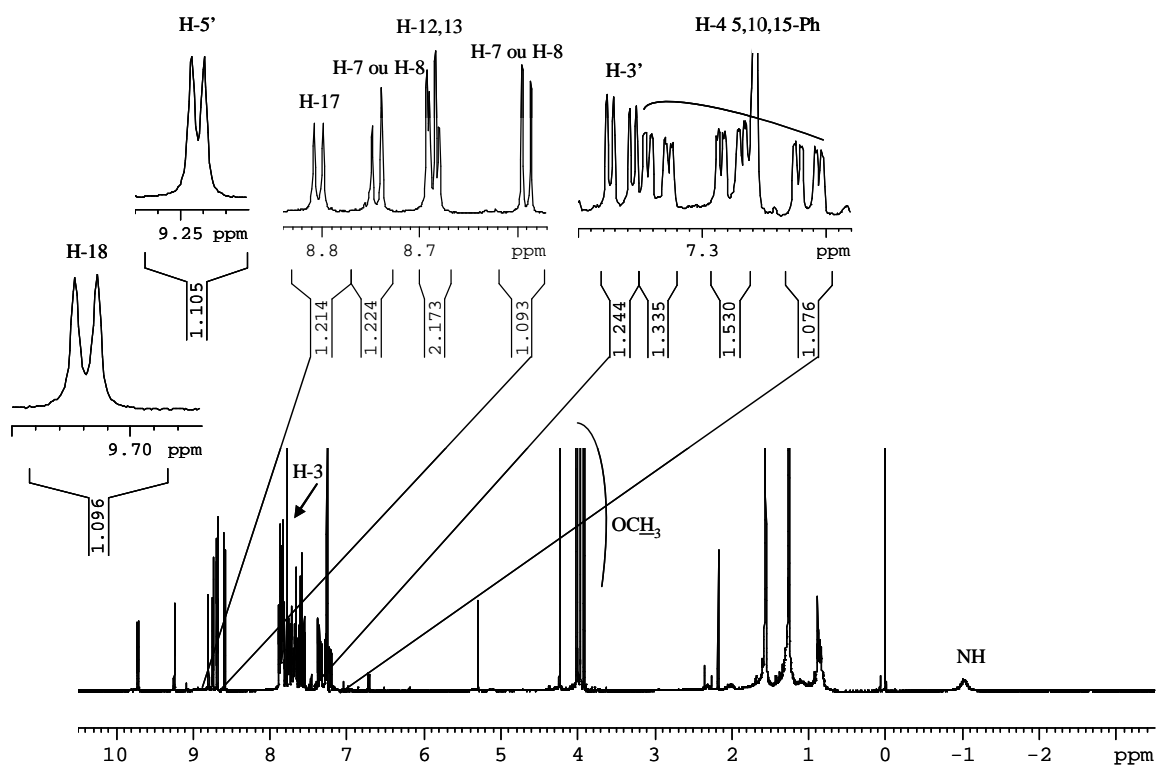


Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H do composto com anéis fundidos **26**

Os prótons metoxilo a δ 4,23 ppm revelaram-se fundamentais para a continuação da elucidação estrutural. Esta informação permitiu, a partir de estudos de NOESY (**Figura 53**), localizar o próton H-5'. O sinal correspondente a este próton surge sob a forma de um duplete ($J= 2,7$ Hz) a δ 9,24 ppm devido ao acoplamento a longa distância (4J) com o H-3' (δ 7,36 ppm, dd, $J= 2,7$ e 9,2 Hz), patente no espectro de COSY.

Esta atribuição de sinal foi confirmada no espectro de HMBC; o sinal do próton H-5' acopla, a longa distância, com os sinais a δ 56,26, 110,30 e 130,88 ppm e que correspondem às ressonâncias dos carbonos metoxilo, C-5a' e C-1a', respectivamente. O sinal referente à ressonância do C-5' surge a δ 116,28 ppm.

O espectro NOESY, **Figura 53**, permitiu verificar, ainda, a correlação espacial entre o H-5' e o duplete a ($J= 4,6$ Hz) a δ 9,72 ppm que foi identificado como correspondendo à ressonância do H-18. Os estudos de NOESY, juntamente com os de COSY, permitiram verificar que o duplete ($J= 4,6$ Hz) a δ 8,80 ppm se correlaciona com o H-18, concluindo-

se, portanto, tratar-se do próton H-17. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-18 e C-17 surgem, respectivamente, a 122,71 e 125,09 ppm.

A análise do espectro NOESY, **Figura 53**, corrobora a existência de um composto com anéis fundidos. Caso houvesse livre rotação dos anéis o próton H-18 deveria correlacionar-se espacialmente com o H-5' e com o H-2'. Todavia, no espectro de NOESY o H-18 correlaciona-se apenas com o H-5' significando, portanto, que os anéis estão fundidos.

Os estudos de HMBC permitiram o assinalamento inequívoco do sinal a δ 155,28 ppm, a partir dos prótons metoxilo e H-5', como correspondendo à ressonância do C-4'. A δ 157,99, 158,07 e 158,34 ppm surgem os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3 dos fenilos das posições 5, 10 e 15 do macrociclo; informação retirada a partir do sinal referente à ressonância dos prótons metoxilo dos fenilos em questão.

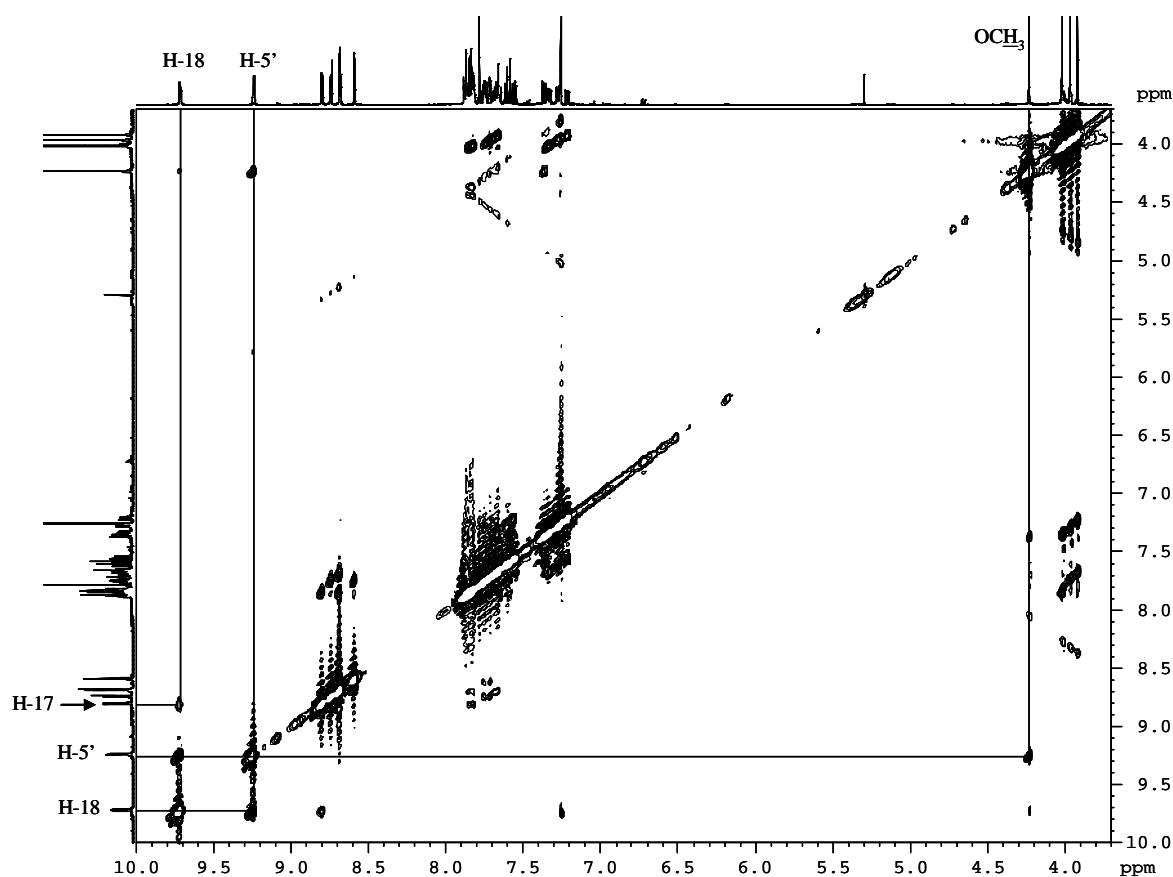


Figura 53 – Parte do espectro de NOESY do composto com anéis fundidos **26**

O composto **27** apresenta um espectro visível onde a banda Q I, a λ 642 nm, apresenta um logaritmo de absorvidade molar superior ao da banda Q II a λ 591 nm, (4,4 e 3,9, respectivamente). Este espectro é característico de um composto tipo clorina.

O espectro de RMN de ^1H da clorina **27**, **Figura 54**, apresenta oito singletos a δ 3,70, 3,71, 3,83, 3,84, 3,86, 3,92, 3,93 e 3,97 ppm, integrando para um total de doze prótons, que correspondem às ressonâncias dos prótons OCH_3 . A explicação para a ocorrência deste desdobramento encontra-se, mais uma vez, na existência de pelo menos duas formas atropoisoméricas.

A partir da análise do espectro de HSQC verificou-se que os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos OCH_3 surgem a δ 55,24, 55,36, 55,43 e 55,47 ppm.

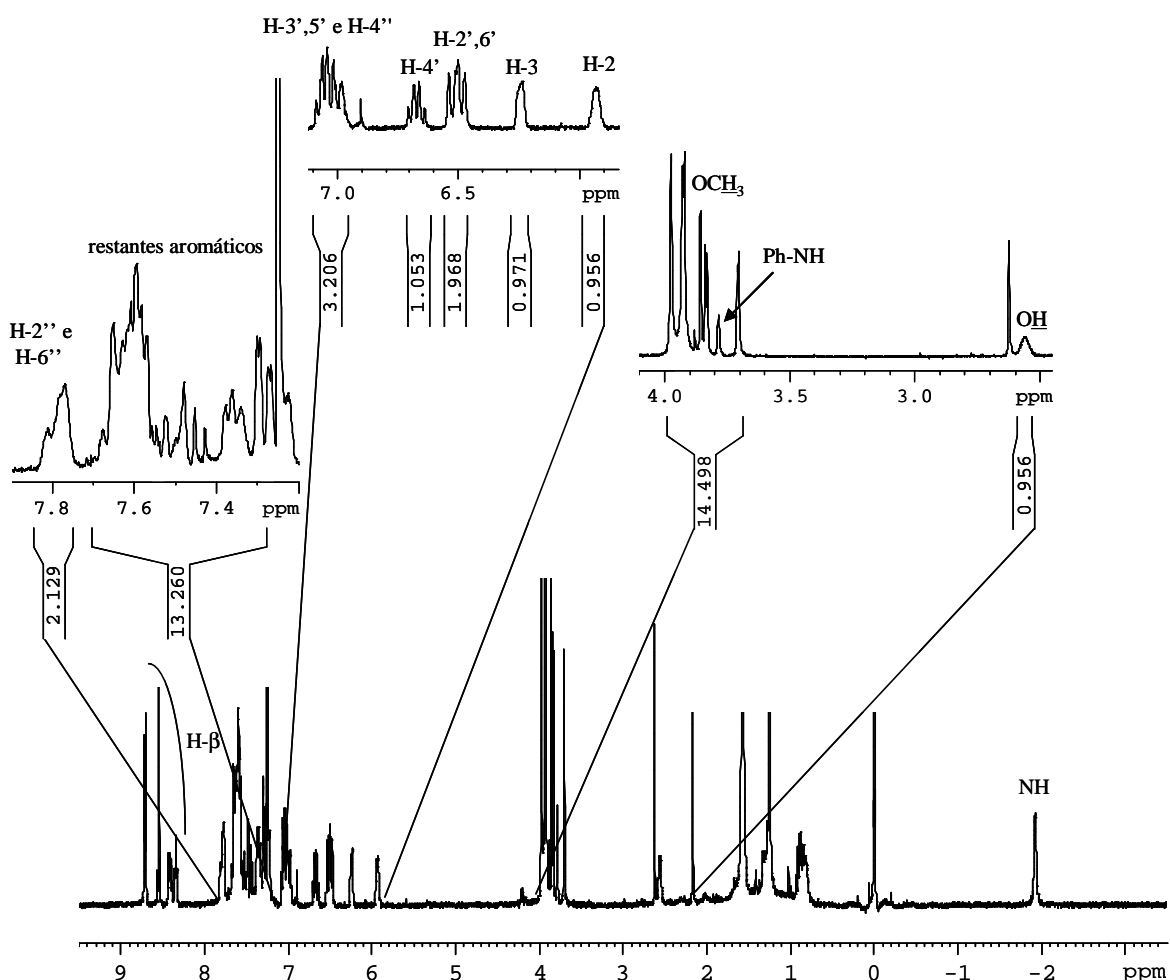


Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H da clorina **27**

A δ 2,56 e 3,79 ppm surgem dois sinais em forma de singuleto largo e que são atribuídos, respectivamente, às ressonâncias do próton do grupo hidroxilo e ao NH do grupo anilino. Como se pode verificar na **Figura 55** estes sinais desaparecem quando se faz a lavagem com água deuterada e se realiza novo espectro de RMN de ^1H .

A δ 5,93-5,94 ppm surge um multipletto que corresponde à ressonância do próton H-2. Esta multiplicidade de sinal é devida à existência de formas atropoisoméricas. Quando se faz o aquecimento da amostra a 50 °C a rotação aumenta e portanto, o sinal torna-se mais definido tomando a aparência de um dupletto ($J= 5,9$ Hz) a δ 5,94 ppm. Quando se procede à lavagem com água deuterada, há substituição do próton por deutério e o acoplamento com os prótons NH do grupo anilino e hidroxilo desaparecem, acoplado apenas com o H-3. O sinal deste próton toma, agora, a aparência de um tripletto ($J= 4,2$ Hz) a δ 5,93 ppm, **Figura 55**. O sinal correspondente à ressonância do carbono C-2 apresenta-se a δ 66,94 ou 67,06 ppm.

A δ 6,24-6,25 ppm surge o multipletto correspondente à ressonância do próton H-3. A situação é análoga à do caso anterior. Quando se procede ao aquecimento (50 °C) da amostra o sinal toma a forma de um dupletto ($J= 6,3$ Hz) a δ 6,23 ppm. Quando se lava a amostra com água deuterada o sinal apresenta-se com a mesma multiplicidade ($J= 5,1$ Hz) a δ 6,24 ppm (**Figura 55**). A δ 80,06 ppm surge o sinal correspondente à ressonância do carbono C-3.

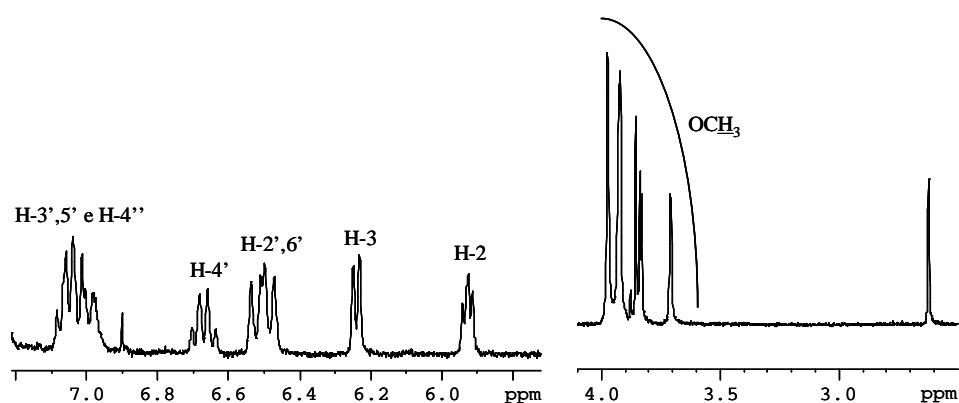


Figura 55 – Parte do espectro do RMN de ^1H da clorina **27**, após lavagem com água deuterada

A δ 6,47-6,54 ppm surge um sinal em forma de multipletto a integrar para um total de dois prótons e que foi atribuído às ressonâncias dos prótons H-2',6'. Novamente, a existência de pelo menos duas formas atropoisoméricas é a causa de tal multiplicidade. O sinal do próton H-4' surge, também pela mesma razão, na forma de um multipletto a δ 6,64-6,70 ppm.

Os acoplamentos patentes no espectro de COSY entre o multipletto a δ 6,98-7,09 ppm (3H) e os prótons H-2',6', H-4' e prótons aromáticos, permite atribuí-lo às ressonâncias dos prótons H-3',5' e, também, à do próton H-4''. Ainda na zona dos aromáticos (δ 7,77-7,81 ppm) surge um multipletto que integra para um total de dois prótons e que corresponde à ressonância dos prótons H-2'' e H-6''. O multipletto a δ 7,27-7,68 ppm corresponde às ressonâncias dos restantes prótons aromáticos da molécula. A análise do espectro de HSQC permite atribuir as ressonâncias de alguns carbonos aromáticos importantes para a elucidação estrutural aos sinais a δ 112,91, 112,99, 113,07 e 113,11 (C-2',6'), 113,44, 113,53 e 113,63 (C-3',5' e C-4''), 117,72, 117,77 e 117,81 (C-4') e 128,68, 128,78, 128,84 e 128,92 (C-2'' e C-6'') ppm.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos seis prótons β -pirrólicos da clorina **27** surgem a δ entre 8,33 e 8,71 ppm. No espectro de HSQC alguns dos respectivos carbonos apresentam-se a δ 124,17, 124,20, 124,76, 127,99, 128,10, 128,20 e 128,24 ppm. Os sinais referentes às ressonâncias dos carbonos C-12,13 aparecem a δ 132,74, 132,87 e 132,90 ppm.

A análise cuidadosa do espectro de HMBC permite, a partir dos prótons H-12,13, atribuir os sinais a δ 153,23 e 153,28 ppm às ressonâncias dos carbonos C-11,14. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3'' e C-3 dos anéis fenilo das posições 5,10 e 15 do macrociclo surgem, devido ao acoplamento a longa distância (3J) com os prótons metoxilo, a δ 157,96, 158,49, 158,65, 159,00 e 159,33 ppm.

Nestes estudos verificou-se que as porfirinas 2-NO₂TPP e 2-NO₂-*m*-OMeTPP reagem com a anilina dando como produto principal o derivado substituído na posição β -pirrólica 2 pelo grupo anilino. Em ambos os estudos foram ainda isolados dois subprodutos; um deles foi identificado como sendo uma clorina substituída com um grupo anilino na posição β -pirrólica 2 e um grupo hidroxilo na posição 3 do macrociclo, e o outro como um

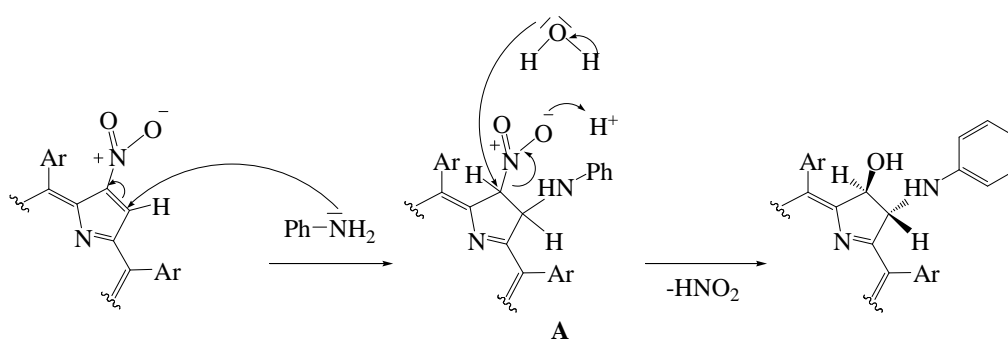
composto de anéis fundidos resultante da reacção de ciclização do macrociclo porfirínico funcionalizado com a anilina na posição β -pirrólica 2.

A menor reactividade observada para a 2-NO₂-*m*-OMeTPP poderá estar relacionada com a presença de grupos metoxilo nos fenilos localizados nas posições 5, 10, 15 e 20 do macrociclo porfirínico.

Com base nos estudos realizados é difícil tirar conclusões sobre o modo como os derivados 2-anilino foram obtidos. No entanto, com base na literatura⁴⁸ e sabendo que a anilina é um nucleófilo mole, é possível que a sua formação ocorra preferencialmente *via* substituição *ipso*. O facto de não se ter obtido um derivado nitrado equivalente ao composto **E** do **Esquema 13** aponta também para uma forte contribuição desse tipo de ataque. Embora menos provável, a ocorrência de uma adição Michael será outra hipótese.

Para clarificar realmente qual dos dois mecanismos é que foi seguido, será necessário recorrer ao uso da porfirina 2-NO₂TPP deuterada na posição β -pirrólica 3. Caso o mecanismo se processe *via* substituição *ipso* o deutério permanecerá no produto final, caso seja *via* adição de Michael o produto final não possuirá o átomo de deutério.

No entanto, a obtenção das clorinas **24** e **27** parece sugerir a ocorrência de adição de Michael, propondo-se uma clorina do tipo **A** como intermediário. Esta sofre, então, um ataque da água pelo seu lado menos impedido e origina, através da eliminação de ácido nitroso, as clorinas possuindo os grupos anilino e hidroxilo em posições opostas, e, portanto, em configuração *trans*, **Esquema 21**.



Esquema 21

Tendo-se verificado que a porfirina de partida 2-NO₂TPP é aquela que origina em melhor rendimento o produto resultante da substituição do grupo nitro pela anilina, os

estudos de reactividade na presença de outras aminas aromáticas serão realizados recorrendo, apenas, a esta porfirina.

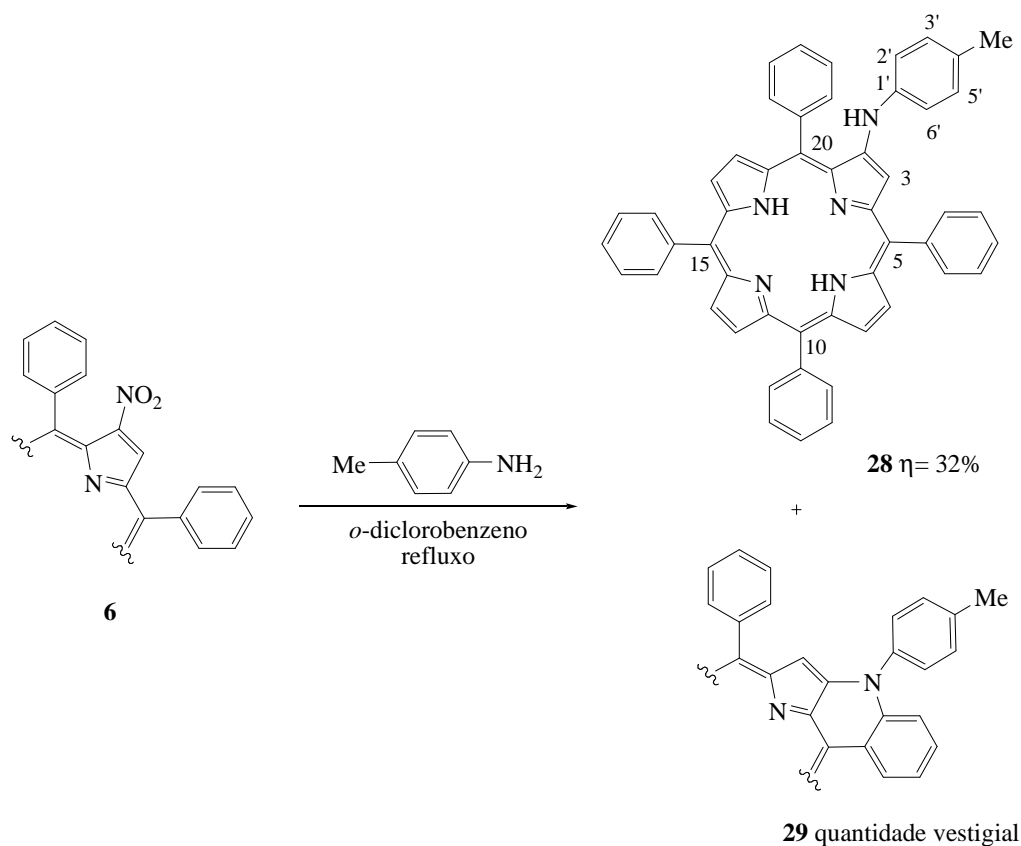
3.2.3 Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com outras aminas aromáticas

No caso da síntese da 2-anilinoTPP **22**, a anilina não só funcionou como nucleófilo para que ocorresse a reacção de substituição, mas também como solvente. Partindo deste princípio e tendo em conta que a *p*-toluidina é um sólido, tentou-se, em primeiro lugar, verificar se a reacção ocorreria à temperatura de fusão do reagente (41-46 °C). Não se tendo observado qualquer alteração no estado da reacção após 4 horas do seu início, decidiu-se aumentar a temperatura até aos 180 °C (a temperatura de ebulição da *p*-toluidina é de cerca de 200 °C). Ao fim de dois dias verificou-se que não se tinham formado novos compostos e que os reagentes de partida não haviam sido consumidos.

A síntese da 2-anilinoTPP **22** ocorre à temperatura de ebulição da anilina (183 °C). O *o*-diclorobenzeno é um solvente que possui uma temperatura de ebulição de cerca de 178-180 °C. Pareceu pois, que a reacção da 2-NO₂TPP **6** com a *p*-toluidina poderia ser feita em *o*-diclorobenzeno, tentando-se, desta forma, tomar como modelo as condições usadas na síntese da porfirina **22**.

Assim, a reacção da 2-NO₂TPP **6** com a *p*-toluidina foi efectuada em *o*-diclorobenzeno a refluxo (**Esquema 22**). Ao fim de 48 horas verificou-se o consumo total do reagente de partida. Após arrefecimento da mistura reaccional procedeu-se a uma cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente, em primeiro lugar, éter de petróleo (para remover o *o*-diclorobenzeno) e, depois, uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) para separar os vários componentes da mistura reaccional. Desta separação resultaram duas fracções que foram purificadas por TLC preparativa. A fracção que apresenta maior R_f, obtida com um rendimento de 32%, foi identificada como sendo a pretendida 2-*p*-toluidinoTPP **28**. A outra fracção, com menor R_f e de cor verde, foi obtida em quantidade vestigial. O espectro de massa em FAB⁺ do último composto apresenta um ião com razão *m/z* 718 que quando comparado com o da 2-*p*-toluidinoTPP **28** revela a perda de duas unidade de massa, o que parece, mais uma vez, ser indicativo da presença do composto com anéis fundidos **29**.

Nesta reacção não se verificou a formação de qualquer composto do tipo clorina.



Esquema 22

Para realizar a caracterização da 2-*p*-toluidinoTPP **28** recorreu-se à espectroscopia de RMN de ^1H , espectrometria de massa em FAB^+ e espectroscopia de visível. No espectro de RMN de ^1H , **Figura 56**, como seria de esperar, aparece um singuleto a δ 2,32 ppm que corresponde à ressonância dos protões CH_3 . O protão NH do arilo surge a δ 6,53 ppm sob a forma de um singuleto. A δ 6,95 e 7,11 ppm observam-se dois dupletos ($J = 8,4$ Hz), que integram, cada um deles, para dois protões, e, que são originados, respectivamente, pelos protões H-2',6' e H-3',5'.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos vinte protões fenilo surgem sob a forma de dois multipletos a δ 7,69-7,90 e 8,16-8,22 ppm. Neste último multipletto encontra-se, também, o sinal referente ao protão H-3. Os restantes protões β -pirrólicos, num total de seis, apresentam-se sob a forma de um dupletto (1H, $J = 4,8$ Hz) e de um multipletto (5H) a δ 8,54 e 8,70-8,80 ppm, respectivamente.

O espectro de massa em FAB⁺ confirma a estrutura uma vez que apresenta um íon com razão m/z 720 e que corresponde ao íon $[M+H]^+$.

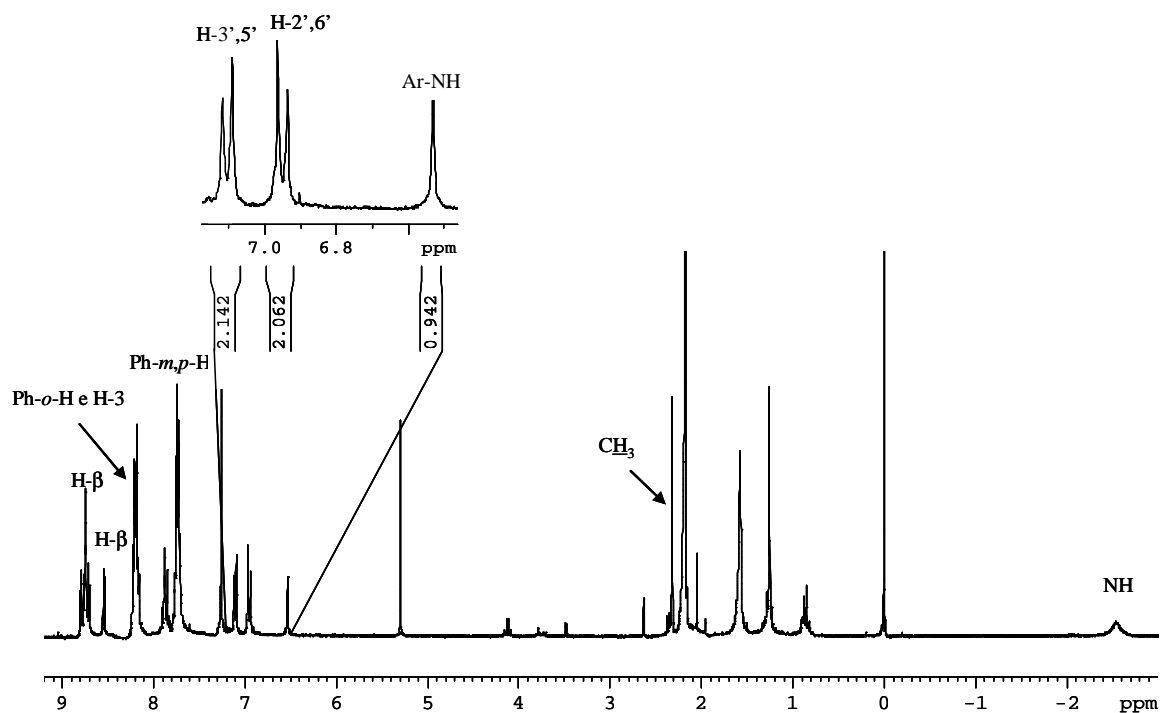
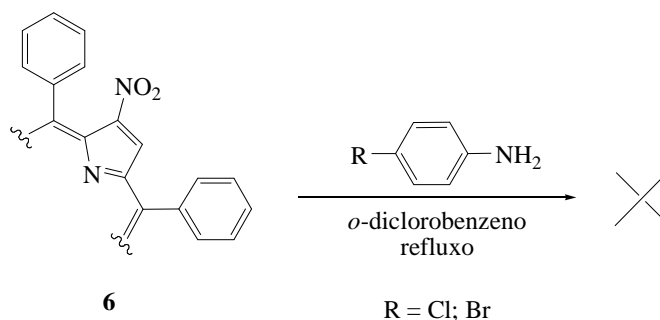


Figura 56 – Espectro de RMN de ¹H da 2-*p*-toluidinoTPP **28**

Com o intuito de estudar um pouco mais o efeito dos substituintes nas anilinas sobre a sua reacção com a 2-NO₂TPP **6**, decidi fazer-se o acoplamento desta porfirina com anilinas substituídas com grupos sacadores de electrões.

De modo similar àquela realizada com a *p*-toluidina, a reacção da 2-NO₂TPP **6** com a *p*-bromoanilina foi feita em *o*-diclorobenzeno a refluxo. Ao contrário do que se verificou com a *p*-toluidina, não ocorreu a formação do composto pretendido, isto é a 2-*p*-bromoanilinoTPP.



Também se tentou a reacção com a *p*-cloroanilina. As condições experimentais utilizadas foram idênticas às usadas com a *p*-bromoanilina. Mais uma vez não houve consumo do reagente de partida e, conseqüentemente, formação de qualquer composto.

A presença de grupos sacadores de electrões torna o átomo de azoto menos nucleofílico dificultando o ataque por parte deste átomo ao carbono substituído com o grupo o nitro, ou ao a si adjacente, e, assim, não permitindo a formação do composto pretendido.

Dado que o *o*-diclorobenzeno foi usado como solvente na síntese da 2-*p*-toluidinoTPP **28**, pareceu importante tentar a síntese da 2-anilinoTPP **22** também neste solvente.

3.2.4 Reacção da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com anilina usando *o*-diclorobenzeno como solvente

A uma mistura de porfirina 2-NO₂TPP **6** em *o*-diclorobenzeno adicionou-se anilina em excesso. Esta mistura foi refluxada e mantida em agitação constante durante três dias. Ao fim deste tempo o TLC de controlo mostrou que todo o material porfirínico tinha sido consumido. Após a adição de diclorometano à mistura reaccional, lavou-se com solução aquosa de ácido cítrico para remover a anilina. Depois lavou-se com água destilada e secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo resultante cromatografado através de uma coluna de sílica gel. Numa primeira fase, recorrendo a éter de petróleo, procedeu-se à remoção do *o*-diclorobenzeno. Os vários constituintes da mistura reaccional foram eluídos da coluna através do uso de diclorometano e, posteriormente, purificados através de TLC preparativa. Os dois compostos principais retirados da sílica apresentavam cor verde e castanha. A sua

caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa em FAB^+ revelou, tal como já se suspeitava, que se tratavam da 2-anilinoTPP **22** (19%) e do composto **23** (26%), resultante da sua ciclização.

Desta separação cromatográfica resultou ainda um subproduto, em quantidade vestigial, cujas análises por TLC analítica e espectrometria de massa em FAB^+ revelaram a presença da clorina **24**.

A grande diferença entre este método e aquele que usa anilina como solvente reside, essencialmente, em dois pontos: na distribuição de produtos e na taxa de conversão, cerca de 45% neste método e 81% naquele que o precede.

A clorina **24** neste método é obtida, apenas, em quantidades vestigiais. O derivado 2-anilinoTPP **22**, que é obtido com um rendimento de 53% na rota sintética que recorre ao uso da anilina como solvente, é agora sintetizado com um rendimento na ordem dos 19%. Por seu turno, o composto **23** é obtido com um rendimento de 26%, valor esse superior ao obtido quando a anilina é usada como solvente (6%).

Se por um lado o valor do rendimento síntese da porfirina **22** é mais baixo, indo contra o que era pretendido, o mesmo não se verifica em relação ao composto **23**. A suspeita do derivado **23** ser fruto da ciclização da 2-anilinoTPP **22** torna-se cada vez mais maior. Posto isto, o entendimento da formação desse subproduto tornou-se um objectivo.

De um modo geral os métodos até agora descritos para a funcionalização da posição β -pirrólica 2 do macrociclo porfirínico com anilina e anilinas substituídas com grupos dadores ou sacadores de electrões são em algumas situações bastante morosos, os rendimentos são baixos e em alguns casos não há mesmo formação do composto pretendido.

O interesse em obter uma gama mais alargada de derivados de 2-anilinoTPP levou ao desenvolvimento de uma nova metodologia sintética cujo princípio se baseia na reacção de arilação de Buchwald-Hartwig entre o $\text{Ni(II)-2-NH}_2\text{TPP}$ e derivados de bromobenzeno. O precursor de Pd(0) usado foi o acetato de paládio, o *rac*-BINAP o ligando e o *tert*-butóxido de potássio a base escolhida.

3.3 Arilação da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com derivados de bromobenzeno

Tal como no caso da reacção de Heck, a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig deverá ser realizada com o macrociclo na forma de complexo a fim de evitar a complexação com paládio.

Procedeu-se, então, à complexação da 2-NO₂TPP **6** com Ni(II) através da dissolução da porfirina numa mistura de diclorometano e metanol, seguida da adição de um excesso de acetato de níquel tetra-hidratado.⁴⁵ A mistura manteve-se sob agitação em refluxo durante 24 horas. Ao fim deste tempo, o controlo da mistura reaccional através de TLC analítica mostrou que todo o material porfirínico havia sido consumido. Terminou-se a reacção por evaporação dos solventes, seguida de dissolução do resíduo obtido em diclorometano, lavagem com água destilada e secagem da fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Uma vez removido o solvente a pressão reduzida, procedeu-se à purificação do resíduo através de uma coluna em sílica gel. O 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-NO₂TPP) **8** foi obtido com um rendimento de 69%. O complexo de Ni(II) é usualmente utilizado em alternativa ao de Cu(II) uma vez que permite a análise imediata dos produtos de reacção por RMN.

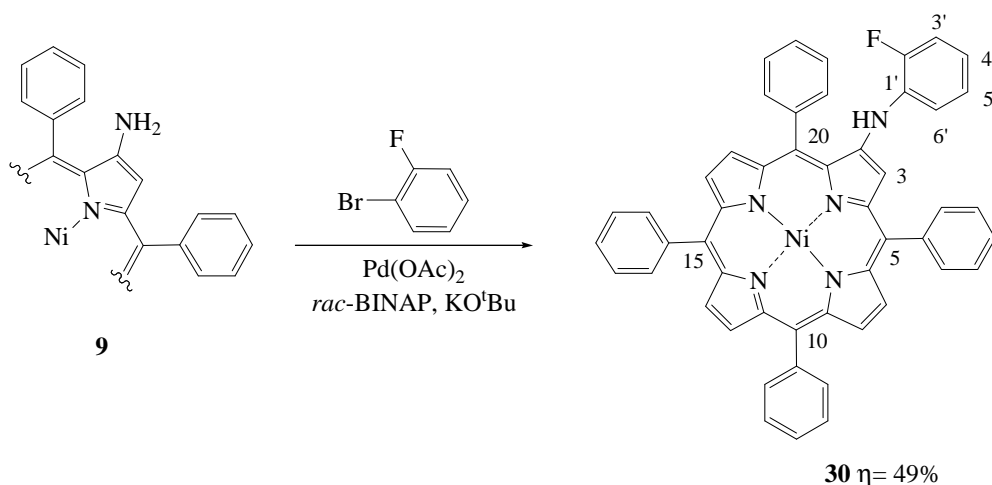
Uma vez obtido o porfirinato Ni(II)-2-NO₂TPP **8** este foi convertido no correspondente derivado amínico. O método escolhido para a redução foi, mais uma vez, o que recorre ao uso de estanho em ácido clorídrico.⁴⁵ O (Ni(II)-2-NH₂TPP) **9** foi obtido com um rendimento de 71%.

Posto isto partiu-se para os estudos de arilação em condições de Buchwald-Hartwig do Ni(II)-2-NH₂TPP **9** com bromobenzeno e outros bromobenzenos substituídos com grupos dadores ou sacadores de electrões.

Reacção entre o 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) e 1-bromo-2-fluorobenzeno

Numa primeira fase para verificar a eficiência do método e tendo em conta os reagentes disponíveis no laboratório, procedeu-se ao acoplamento do Ni(II)-2-NH₂TPP **9** com 1-bromo-2-fluorobenzeno, em tolueno, usando acetato de paládio como catalisador, *rac*-

BINAP como ligando e *tert*-butóxido de potássio como base (**Esquema 23**). A mistura reaccional foi aquecida a 90-100°C, sob atmosfera de azoto e agitação constante. Ao fim de 7 horas o controlo da mistura reaccional por TLC analítica pareceu mostrar que todo o reagente de partida havia sido consumido (após a purificação da mistura reaccional foram recuperados 7% de reagente de partida). A reacção foi, então, arrefecida até à temperatura ambiente e terminada através de uma pequena coluna em celite para reter o acetato de paládio, seguida dos procedimentos habituais de lavagem, extracção e secagem da fase orgânica. Após remoção do solvente, o resíduo obtido foi purificado recorrendo a uma coluna de sílica gel e TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (4:1). Desta purificação resultou um composto principal (49%) que, após caracterização estrutural por espectroscopia de RMN e espectrometria de massa em FAB⁺, foi identificado como sendo o composto pretendido 2-*o*-fluoroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-*o*-fluoroanilinoTPP) **30**.



Esquema 23

O espectro de massa em FAB⁺ apresenta um ião com uma razão m/z 779 que corresponde ao ião molecular [M]⁺. No espectro de RMN, **Figura 57**, o sinal do protão NH surge como um duplete a δ 6,51 ppm com uma constante de acoplamento de 3,2 Hz. Este protão apresenta esta multiplicidade e este baixo valor de J devido ao acoplamento a longa distância (⁴ J) com o flúor. Esta informação é confirmada através do espectro de COSY (¹H/¹H) onde se verifica que este protão não se encontra a acoplar com outros protões.

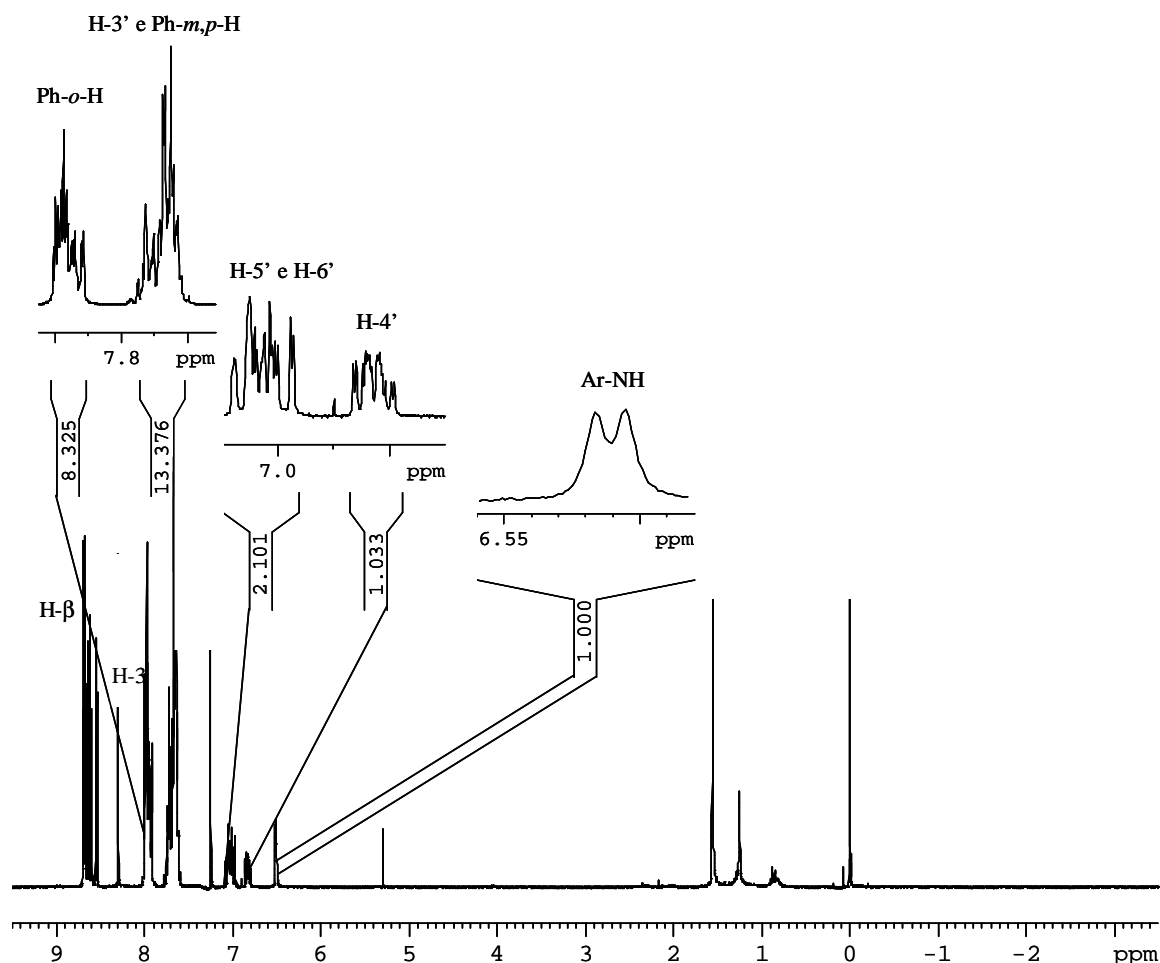


Figura 57 – Espectro de RMN de ^1H do Ni(II)-2-*o*-fluoroanilinoTPP **30**

A atribuição dos sinais correspondentes aos prótons do grupo anilino foi feita recorrendo a cálculos teóricos de desvios químicos, os quais tiveram em conta o efeito de ressonância dos átomos de azoto e de flúor.⁶⁴

Segundo os cálculos teóricos os carbonos C-4' e C-5' apresentam valores de ressonância a δ 120,1 e 124,1 ppm; desta forma, estes carbonos foram identificados no RMN de ^{13}C como correspondendo aos sinais a δ 120,49 ou 120,59 e 124,34 ou 124,39 ppm, respectivamente. A partir do espectro de HSQC, **Figura 58**, verifica-se que o multipletto a δ 6,82-6,86 ppm corresponde ao próton H-4', enquanto que o mesmo tipo de sinal a δ 6,97-7,08 ppm, se refere ao próton H-5'. É importante salientar que este último multipletto integra para um total de dois prótons, significando, portanto, que este sinal corresponde, também, à ressonância de outro próton.

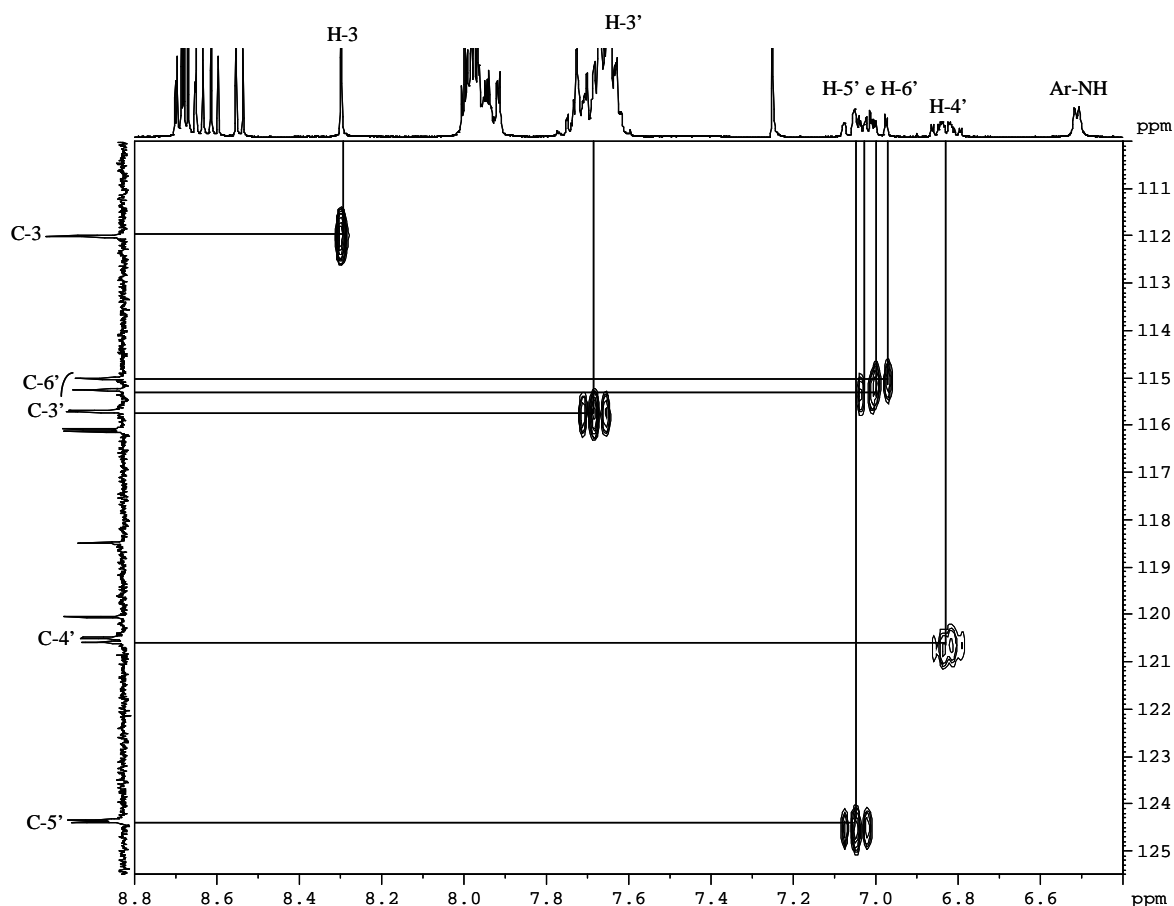


Figura 58- Parte do espectro de HSQC do Ni(II)-2-*o*-fluoroanilinoTPP **30**

A partir do espectro de COSY verifica-se que o próton H-4' está a acoplar com um dos prótons que está no multipletto a δ 7,62-7,73 ppm e que corresponde, naturalmente, ao H-3'. Por exclusão de partes, o multipletto a δ 6,97-7,08 ppm, que integra, como anteriormente foi referido, para um total de dois prótons, corresponde, também, à ressonância do H-6'. Logo os carbonos a δ 115,01 ou 115,26 e 115,70 ou 115,72 ppm correspondem à ressonância dos carbonos C-6' e C-3', respectivamente.

Os sinais dos prótons dos grupos fenilo surgem sob a forma de dois multipletos a δ 7,62-7,73 ppm (posições *meta* e *para*) e a δ 7,91-8,00 ppm (posições *orto*). Os sinais referentes às ressonâncias destes carbonos surgem a δ 126,88, 126,90, 127,01, 127,67, 127,74 e 128,45 ppm e 132,06, 133,48 133,56 e 133,65 ppm, respectivamente.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons β -pirrólicos apresentam-se a δ entre os 8,30 e 8,69 ppm. A ressonância dos H-17 e H-18 surgem sob a forma de dois

dupletos ($J= 5,0$ Hz) a δ 8,55 e 8,69 ppm. Os sinais referentes à ressonância dos prótons H-7,8 e H-12,13 apresentam-se na forma de dois sistemas AB a δ 8,61 e 8,64 ppm ($J= 4,9$ Hz) e a 8,66 e 8,69 ppm ($J= 5,0$ Hz), respectivamente. O H-3 surge sob a forma de um singuleto a δ 8,30 ppm. O espectro de HSQC permitiu atribuir os sinais a δ 112,01 (C-3), 130,92 (C-17 ou C-18), 131,48, 131,88 e 132,86 ppm como correspondendo aos carbonos β -pirrólicos.

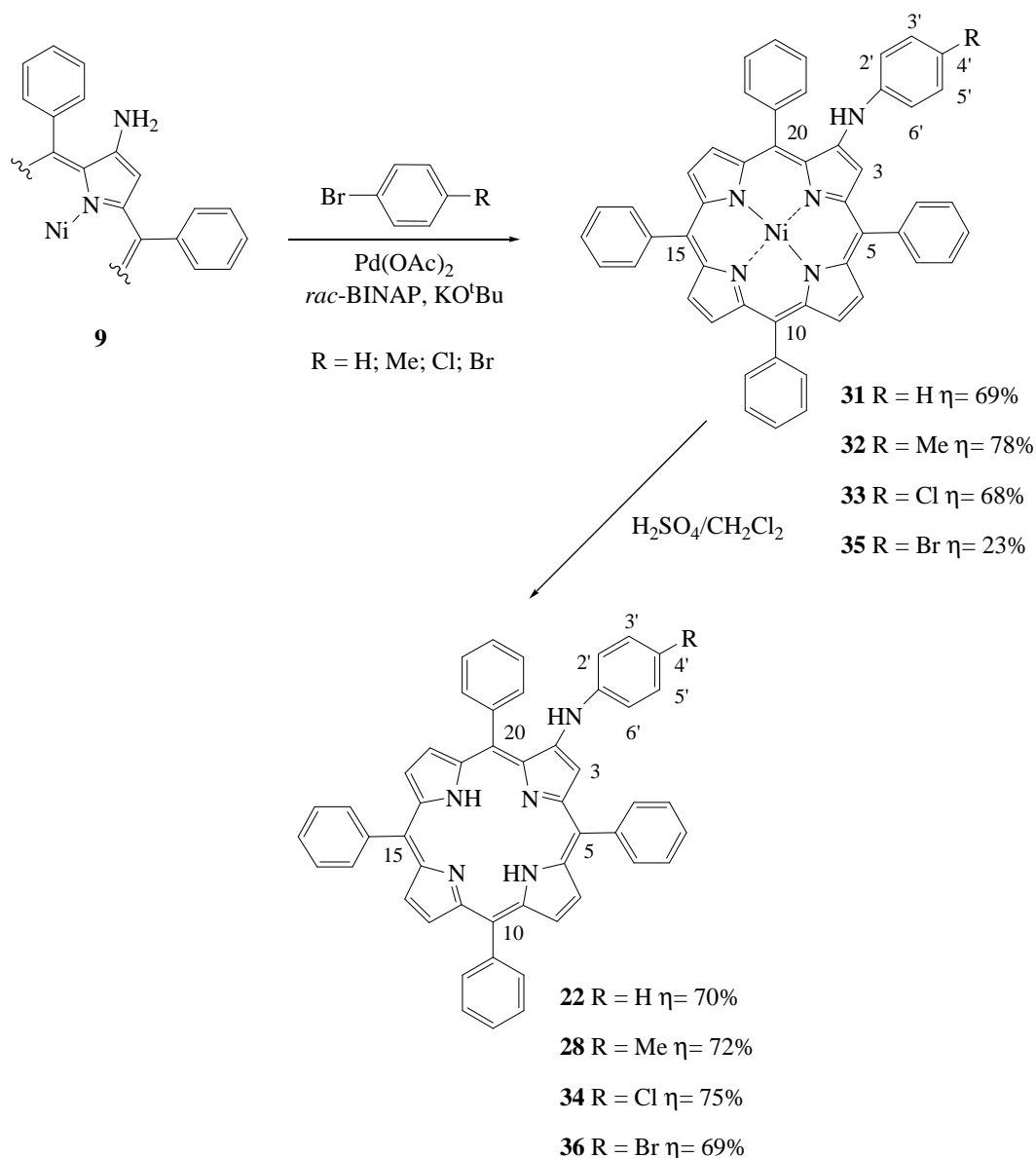
Reacção entre o 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) e bromobenzenos

Dado que a reacção de acoplamento catalisada por paládio entre o porfirinato Ni(II)-2-NH₂TPP **9** e o 1-bromo-2-fluorobenzeno funcionou sem grandes problemas, estendeu-se este estudo a outras moléculas, nomeadamente ao bromobenzeno, *p*-bromotolueno, *p*-bromoclorobenzeno e *p*-dibromobenzeno (**Esquema 24**).

Para se obter as formas livres 2-anilinoTPP **22** e a 2-*p*-toluidinoTPP **28**, já sintetizadas em estudos anteriores, e os novos derivados **34** e **36** é necessário proceder à descomplexação dos correspondentes porfirinatos Ni(II) com uma solução de ácido sulfúrico concentrado em diclorometano.

As reacções de acoplamento entre o Ni(II)-2-NH₂TPP **9** com os vários bromobenzenos foram realizadas dentro dos moldes do caso anterior, tendo demorado cerca de 23 horas para o bromobenzeno e 2 horas para o *p*-bromotolueno e *p*-bromoclorobenzeno. No caso do *p*-dibromobenzeno a reacção demorou cerca de 24 horas. As reacções foram terminadas recorrendo à coluna de celite para remover o paládio, seguindo-se a lavagem, extracção e secagem da camada orgânica. Para a purificação recorreu-se à TLC preparativa.

Os derivados **31**, **32** e **33** foram obtidos em bons rendimentos: 69%, 78% e 68%, respectivamente. O baixo rendimento obtido (23%) para o derivado **35**, resultante do acoplamento com *p*-dibromobenzeno, poderá ser explicado pelo facto do composto arilo ser dibromado e, portanto, existirem dois centros de reacção por cada molécula de dibromobenzeno. Como tal, as formas diméricas são aquelas que se formam em maior quantidade. A existência de manchas com R_f muito semelhantes nos TLC de controlo é reveladora de tal situação.



Esquema 24

Os derivados **31**, **32**, **33** e **35** foram caracterizados recorrendo às técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H , espectrometria de massa em FAB^+ e espectroscopia de UV-vis.

Os espectros de massa em FAB^+ dos compostos **31** (m/z 761), **32** (m/z 775), **33** (m/z 797) e **35** (m/z 841) apresentam, em cada um dos casos, o pico correspondente ao ião molecular (M^+).

Na **Tabela 2** encontram-se sumariados os desvios químicos de todos os prótons presentes nos macrociclos **31**, **32**, **33** e **35** e nas **Figura 59** e **Figura 60** apresentam-se

como exemplo os espectros de RMN de ^1H do 2-anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-anilinoTPP) **31** e do 2-*p*-cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-*p*-cloroanilinoTPP) **33**.

Tabela 2 - Valores dos desvios químicos (ppm) dos sinais devidos às ressonâncias dos prótons dos compostos **31**, **32**, **33** e **35**

Composto	NH-Ph ou NH-Ar	NH-Ph ou NH-Ar	Ph- <i>o,m,p</i> -H	H β -pirrólicos
31	6,37 (s)	6,90 (t, H-4') 6,91 (d, H-2',6') 7,24 (dd, H-3',5')	7,63-7,79 (m, 5,10,15, 20- <i>m,p</i> -H) 7,94-7,99 (m, 5,10,15, 20- <i>o</i> -H)	8,25 (s, H-3) 8,54-8,69 (m, H- β)
32	6,30 (s)	2,29 (s, CH ₃) 6,85 (d, H-2',6') 7,07 (dd, H-3',5')	7,61-7,78 (m, 5,10,15, 20- <i>m,p</i> -H) 7,93-7,99 (m, 5,10,15, 20- <i>o</i> -H)	8,17 (s, H-3) 8,55 (d, H- β) 8,58 (d, H- β) 8,63-8,69 (m, H- β)
33	6,27 (s)	6,82 (d, H-2',6') 7,18 (d, H-3',5')	7,62-7,78 (m, 5,10,15, 20- <i>m,p</i> -H) 7,93-7,99 (m, 5,10,15, 20- <i>o</i> -H)	8,20 (s, H-3) 8,55-8,70 (m, H- β)
35	6,27 (s)	6,78 (d, H-2',6') 7,32 (d, H-3',5')	7,64-7,79 (m, 5,10,15, 20- <i>m,p</i> -H) 7,93-8,00 (m, 5,10,15, 20- <i>o</i> -H)	8,21 (s, H-3) 8,55-8,69 (m, H- β)

Pode observar-se que os espectros de RMN de ^1H de todos os compostos apresentam dois sinais na forma de singuleto. Um deles na zona de δ 6,3 ppm, referente à ressonância do próton NH, e o outro na zona de δ 8,2 ppm, correspondente à ressonância do H-3. As ressonâncias dos restantes prótons β -pirrólicos, num total de seis, surgem a δ entre os 8,5 e 8,8 ppm.

Em particular, o espectro de RMN de ^1H do Ni(II)-2-anilinoTPP **31**, **Figura 59**, evidencia a presença de um tripleto ($J= 7,4$ Hz) a δ 6,90 ppm atribuído ao próton H-4', um duplete ($J= 8,1$ Hz) a δ 6,91 ppm referente aos prótons H-2',6' e um duplo duplete (δ 7,24 ppm, $J= 7,4$ e 8,1 Hz) correspondente às ressonâncias dos prótons H-3',5'. O aparecimento destes sinais no espectro de RMN de ^1H , juntamente com o singuleto (δ 6,37 ppm) correspondente à ressonância do próton NH, veio confirmar a ocorrência do acoplamento do grupo anilino a uma das posições β -pirrólicas.

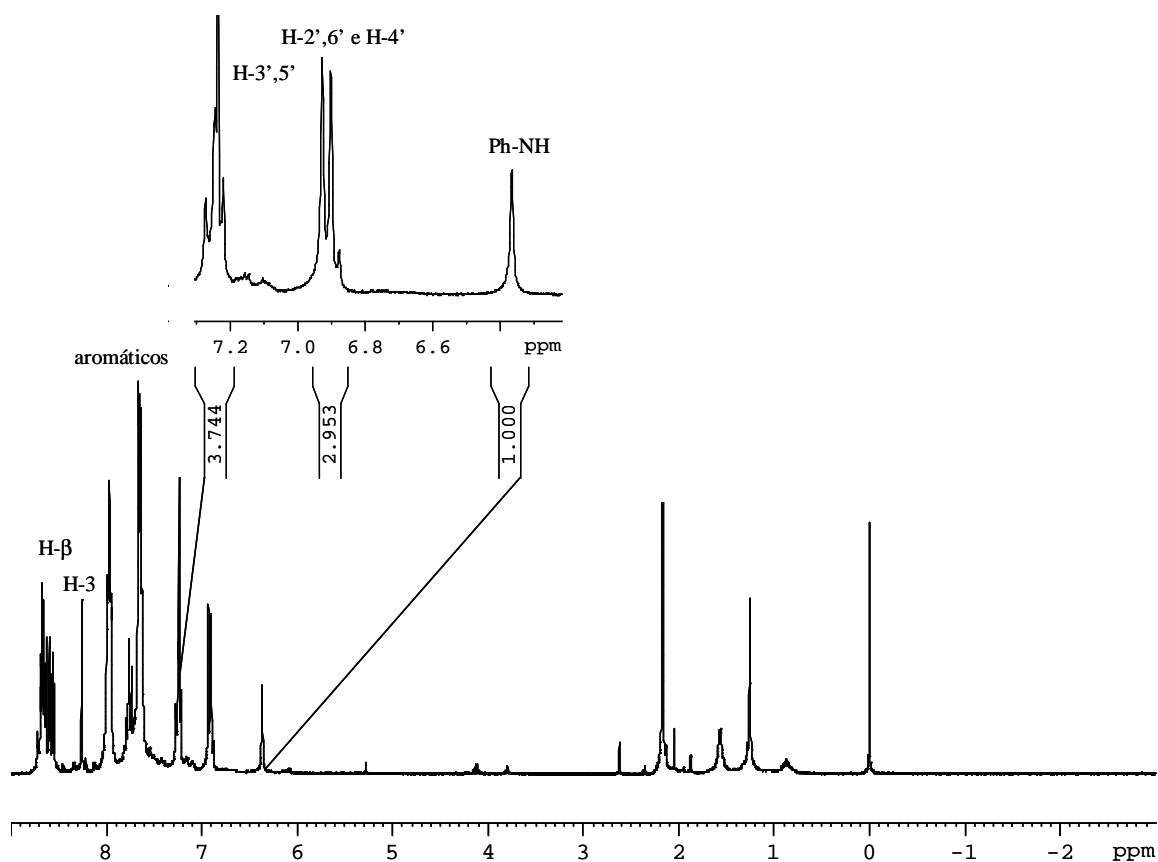


Figura 59 – Espectro de RMN de ^1H do Ni(II)-2-anilinoTPP **31**

No caso do composto 2-*p*-toluidino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-*p*-toluidinoTPP) **32**, o seu espectro de RMN de ^1H apresenta um sinal em forma de singuleto a δ 2,29 ppm correspondente à ressonância dos CH_3 e dois dupletos ($J= 8,3$ Hz) a δ 6,85 e 7,07 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2',6' e H-3',5', respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H do composto Ni(II)-2-*p*-cloroTPP **33**, **Figura 60**, para além do singuleto correspondente à ressonância do protão NH, surgem também dois dupletos ($J= 8,8$ Hz) a δ 6,82 e 7,18 ppm que correspondem, respectivamente, às ressonâncias dos protões H-2',6' e H-3',5'. Da mesma maneira, no espectro de RMN de ^1H do 2-*p*-bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II) (Ni(II)-2-*p*-bromoanilinoTPP) **35** as ressonâncias dos protões H-2',6' e H-3',5' originam dois sinais em forma de duplete ($J= 8,7$ Hz), indicando, assim, a presença do grupo anilino *p*-substituído.

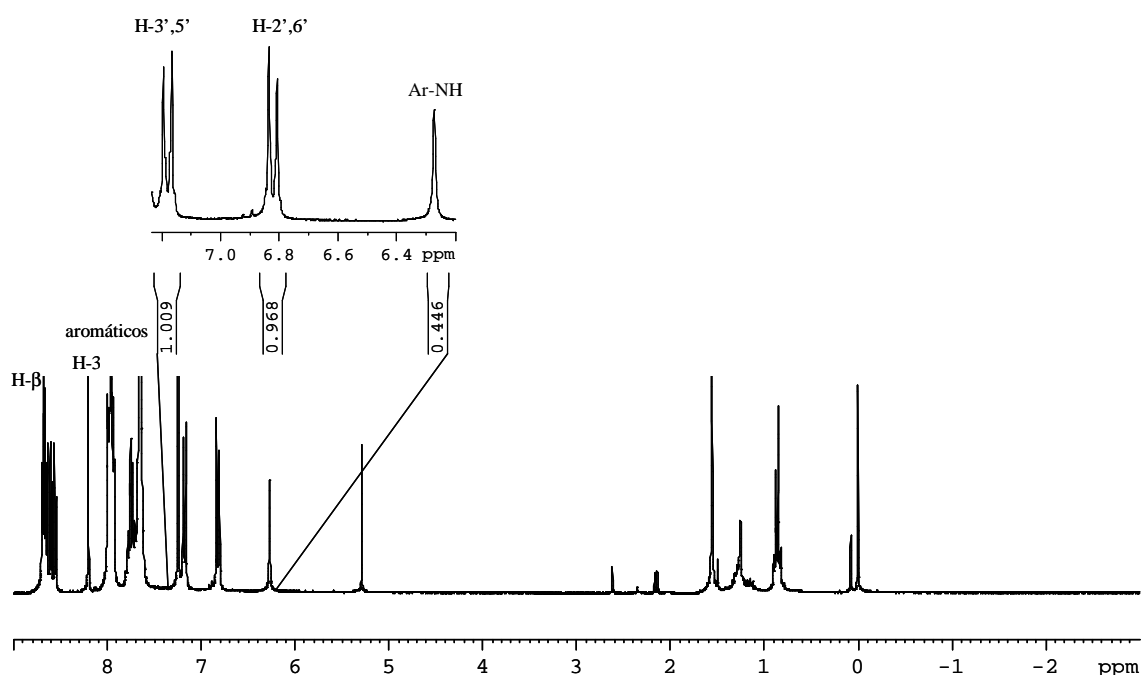


Figura 60 – Espectro de RMN de ^1H do Ni(II)-2-*p*-cloroanilinoTPP **33**

As reacções de descomplexação dos macrociclos porfirínicos **31**, **32**, **33** e **35** foram levadas a cabo numa solução de ácido sulfúrico concentrado em diclorometano, **Esquema 24**, controladas por UV-vis e dadas como completas ao fim de 10 minutos. O seu término envolveu a neutralização com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seguida de lavagem com água, secagem da fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e, finalmente evaporação do solvente a pressão reduzida. Os compostos resultantes das reacções de descomplexação dos macrociclos porfirínicos **31** e **32**, obtidos com rendimentos na ordem dos 70%, foram comparados, respectivamente, com uma amostra pura de 2-anilinoTPP **22** e 2-*p*-toluidinoTPP **28** e identificados como os compostos pretendidos. A 2-*p*-cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-*p*-cloroanilinoTPP) **34** e a

2-*p*-bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-*p*-bromoanilinoTPP) **36** foram obtidas com um rendimento de 75% e 69%, respectivamente. A formação destes compostos foi confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa em FAB^+ , **Tabela 3**. Os espectros de massa em FAB^+ apresentam um ião cuja razão m/z corresponde, respectivamente, à massa do composto **22**, **28**, **34** e **36** acrescida de uma unidade ($[\text{M}+\text{H}]^+$). A presença no espectro de RMN de ^1H de um singuleto na zona dos δ -2,6 ppm, correspondente à ressonância dos prótons NH permite confirmar a ocorrência da reacção de descomplexação e, conseqüentemente, a formação das formas livres **22**, **28**, **34** e **36**. A identificação dos outros sinais é de todo idêntica à descrita para os respectivos complexos de Ni(II).

Tabela 3 - Valores de m/z e dos desvios químicos (ppm) dos sinais devidos às ressonâncias dos prótons dos compostos **22**, **28**, **34** e **36**

Composto	NH	NH-Ar	H aromáticos	H β -pirrólicos	m/z
22	-2,57 (s)		ver no ponto 3.2.1		706, $[\text{M}+\text{H}]^+$
28	-2,54 (s)		ver no ponto 3.2.3		720, $[\text{M}+\text{H}]^+$
34	-2,61 (s)	6,52 (s)	6,93 (d, H-2',6') 7,23 (d, H-3',5') 7,71-7,77 e 7,85-7,91 (2m, 5,10,15,20-Ph- <i>m,p</i> -H) 8,16-8,22 (m, 5,10,15, 20-Ph- <i>o</i> -H)	8,57 (d, H- β) 8,74-8,83 (m, H- β)	740, $[\text{M}+\text{H}]^+$
36	-2,62 (s)	6,51 (s)	6,87 (d, H-2',6') 7,36 (d, H-3',5') 7,70-7,76 e 7,84-7,90 (2m, 5,10,15,20-Ph- <i>m,p</i> -H) 8,16-8,23 (m, 5,10,15, 20-Ph- <i>o</i> -H)	8,57 (d, H- β) 8,74-8,83 (m, H- β)	786, $[\text{M}+\text{H}]^+$

De uma maneira geral pode dizer-se que a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig envolvendo o Ni(II)-2-NH₂TPP e bromobenzenos é um bom método para a obtenção de derivados do tipo 2-anilinoTPP.

Os rendimentos de síntese da reacção de arilação de Buchwald-Hartwig apresentam valores entre os 69 e 70%. A única excepção encontra-se na síntese do derivado Ni(II)-2-*p*-bromoanilinoTPP **35**, cerca de 23%.

A reacção de descomplexação ocorre sem grandes problemas e os derivados do tipo 2-anilinoTPP são obtidos em bons rendimentos.

Comparando os dois métodos de síntese, substituição envolvendo o grupo nitro e a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig, pode dizer-se que o último se revela mais vantajoso.

Não obstante o número de passos ser maior, os compostos que são obtidos em baixos rendimentos ou que não se formam no método envolvendo a reacção da 2-NO₂TPP com a anilina ou seus derivados substituídos, são, agora obtidos em bons rendimentos. Ou seja, a reacção de arilação de Buchwald-Hartwig é extensível a diversos derivados de anilina.

Após o desenvolvimento de uma estratégia eficiente para a síntese de derivados 2-anilinoTPP em bons rendimentos, procedeu-se a estudos para compreender a formação dos compostos de anéis fundidos.

3.4 Estudos de formação de compostos com anéis fundidos por ciclização de derivados 2-anilinoTPP

Ao comparar as estruturas dos compostos com anéis fundidos **23** e **29** com as dos derivados substituídos na posição β-pirrólica por anilina **22** ou *p*-toluidina **28**, a possibilidade destes últimos serem os seus precursores, via reacção de ciclização, conduziu ao desenvolvimento de estudos que serão de agora em diante descritos.

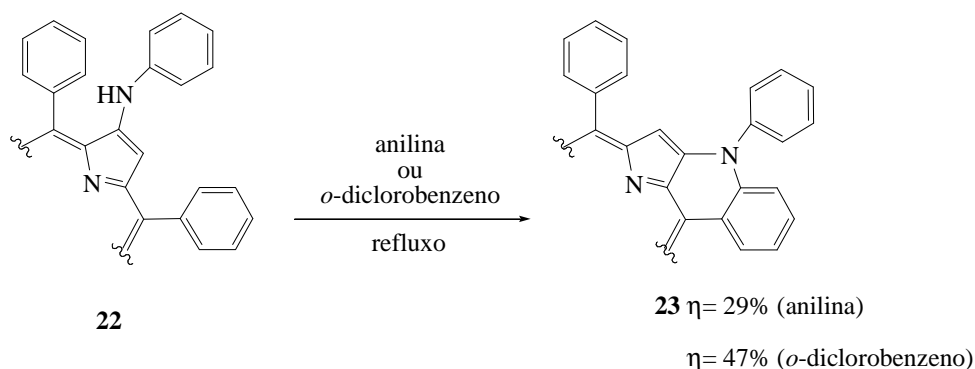
Estudos da formação do composto com anéis fundidos 23 por ciclização da 2-anilinoTPP 22

Quando na reacção da 2-NO₂TPP com anilina se usa a própria anilina como solvente, o rendimento de síntese da 2-anilinoTPP **22** é de cerca de 53%. O composto **23** é obtido com um rendimento de 6%.

No caso em que se recorre ao uso do *o*-diclorobenzeno como solvente a situação é um pouco diferente. Os rendimentos de síntese da 2-anilinoTPP **22** e do composto **23** são, respectivamente, 19 e 26%.

Dado que o composto **23** se forma em ambos os métodos, refluxar a 2-anilinoTPP **22** em cada um dos solventes pareceu ser a melhor estratégia a seguir.

Assim, numa primeira fase do estudo, dissolveu-se a porfirina **22** em anilina e refluxou-se a mistura reaccional (**Esquema 25**). Realizaram-se TLC de controlo sucessivos que mostraram a formação gradual de uma fracção verde. Tudo indicava tratar-se do composto ciclizado **23**. Ao fim de três dias esse controlo reaccional mostrou que apesar de haver material de partida e de se continuar a formar o composto verde, a formação de outros compostos era por demais evidente. Perante tal cenário, optou-se por concluir a reacção. Após o tratamento da mistura reaccional pelos procedimentos habituais, procedeu-se à separação cromatográfica do resíduo obtido recorrendo à cromatografia de coluna em sílica gel. Isolaram-se dois compostos principais que foram caracterizados por espectroscopia de massa em FAB⁺. Aquele que apresenta maior R_f e cor castanha trata-se da 2-anilinoTPP **22** não consumida (25%). O composto verde, com um menor R_f, foi identificado como o derivado **23** pretendido (29%, calculado em função do reagente de partida consumido).



Esquema 25

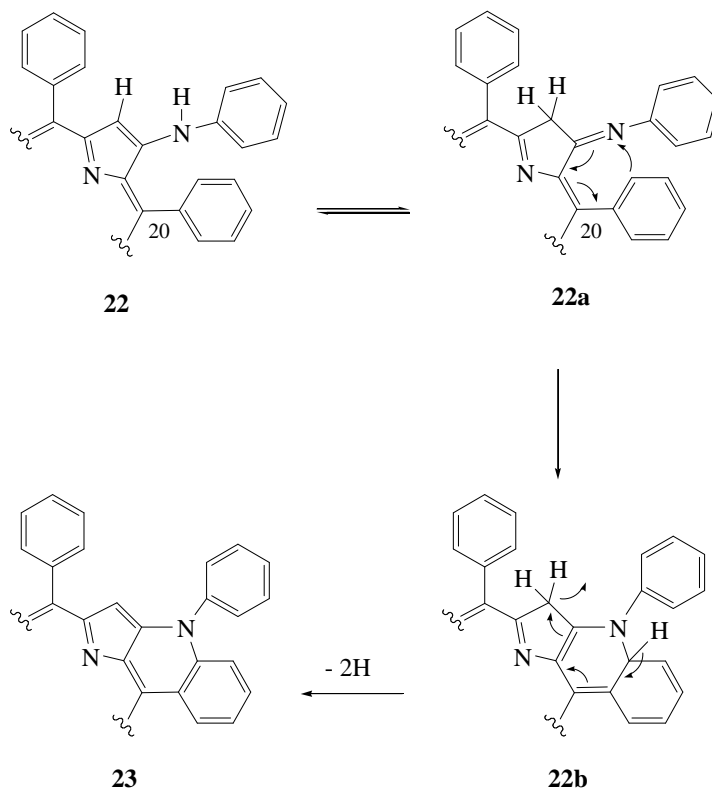
Posteriormente, procedeu-se à outra rota sintética possível. A 2-anilinoTPP **22** foi dissolvida em *o*-diclorobenzeno e a mistura reaccional foi refluxada à temperatura de ebulição do solvente, **Esquema 25**. Também aqui os TLC de controlo mostravam duas manchas; uma de maior R_f e de cor castanha que correspondia à 2-anilinoTPP **22** e uma de menor R_f de tonalidade verde que correspondia ao composto **23**. Dado que ao fim de uma semana não se verificava uma evolução significativa da reacção, esta foi dada como terminada. Após o término da reacção por separação e purificação cromatográfica, através de uma coluna em sílica gel e TLC preparativa em camada fina, recuperam-se a 2-anilinoTPP **22** que não reagiu (51%) e o composto pretendido **23**. Este último foi obtido com um rendimento de 47% (calculado em função do reagente de partida consumido).

Embora em ambos os métodos a reacção tenha sido dada como terminada antes do consumo total do reagente de partida **22**, os motivos para tal decisão foram diferentes. Enquanto que no caso do método em que se usa a anilina como solvente a principal razão residiu na formação de outros produtos, naquele que recorre ao *o*-diclorobenzeno o principal motivo residiu, a dada altura, na ausência da evolução da reacção.

Não obstante os rendimentos totais de síntese do composto com anéis fundidos **23** serem bastante semelhantes, 22% no caso da anilina e 23% no caso do *o*-diclorobenzeno, poder-se-á dizer que o método que usa o *o*-diclorobenzeno como solvente apresenta-se, pelas razões acima referidas, com melhores resultados.

Um possível mecanismo para a formação do composto **23** está representado no **Esquema 26**. Esta proposta mecanística baseia-se na possibilidade de a 2-anilinoTPP **22** estar em equilíbrio com a forma imínica **22a** e de esta sofrer uma reacção de

electrociclização, resultando na formação do intermediário **22b**. Este intermediário pode, agora, sofrer oxidação e originar o composto com anéis fundidos **23**.



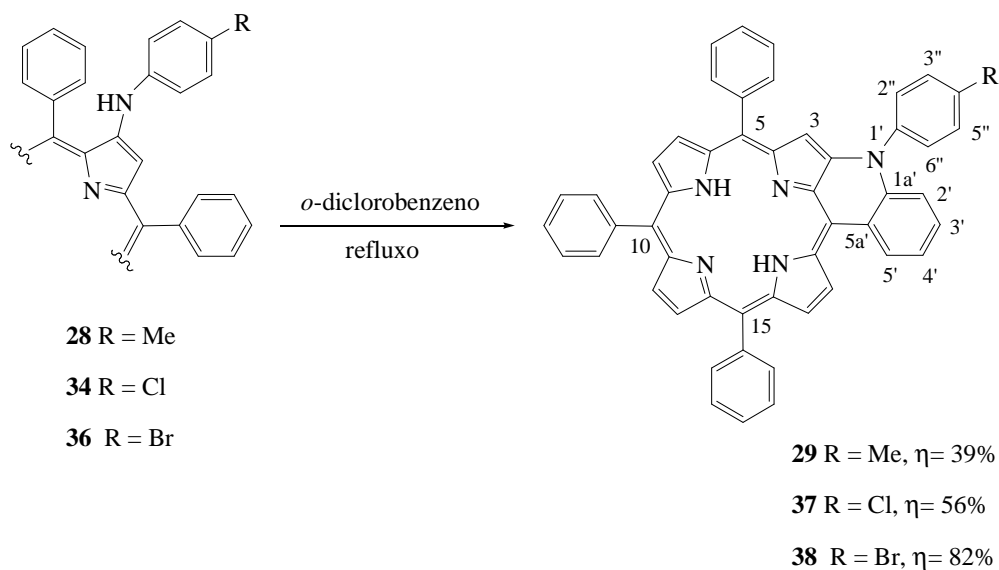
Esquema 26

Depois de ter sido desenvolvida uma metodologia alternativa para a síntese, independentemente dos substituintes, de derivados do tipo 2-anilinoTPP, ponto **3.3**, e de se ter verificado que o *o*-diclorobenzeno era o melhor solvente para a obtenção, a partir da 2-anilinoTPP **22**, do composto com anéis fundidos **23**, estendeu-se esta metodologia à síntese de outros compostos com anéis fundidos contendo substituintes dadores e sacadores de electrões.

Síntese dos compostos 29, 37 e 38 com anéis fundidos

Para se obter os compostos **29**, **37** e **38** com anéis fundidos, procedeu-se, tal como no caso do derivado **23** ao refluxo em *o*-diclorobenzeno das porfirinas 2-*p*-toluidinoTPP **28**, 2-*p*-cloroanilinoTPP **34** e 2-*p*-bromoanilinoTPP **36**, **Esquema 27**. Os TLC de controlo ao

longo do tempo mostraram o progressivo aparecimento de uma fracção verde. Ao fim de, respectivamente, onze dias, duas semanas e uma semana, os TLC de controlo mostraram que, apesar de ainda haver reagente de partida, as reacções não evoluíam. Posto isto procedeu-se ao término de cada uma das reacções eliminando o solvente por eluição com éter de petróleo através de uma coluna em sílica gel. De seguida, alterou-se o solvente para uma mistura de éter de petróleo e retirou-se uma fracção contendo dois compostos. Em cada um dos casos, após purificação por TLC preparativa, obteve-se a porfirina de partida não consumida, 2-*p*-toluidinoTPP **28** (35%), 2-*p*-cloroanilinoTPP **34** (18%) e a 2-*p*-bromoanilinoTPP **36** (15%), e uma fracção verde que, após caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa em FAB^+ , foi identificada como sendo, respectivamente, o composto **29**, **37** e **38** com anéis fundidos pretendido, **Esquema 27**.



Esquema 27

O espectro de massa em FAB^+ do composto **29** com anéis fundidos, obtido com um rendimento de 39% (valor calculado em função do consumo de **28**), revelou um pico com m/z 718 correspondente ao ião $[\text{M}+\text{H}]^+$. O seu espectro de RMN de ^1H , **Figura 61**, comprova a estrutura proposta apresentando um singuleto a δ 2,64 ppm, atribuído à ressonância dos protões CH_3 , e um multiplete a δ 7,60-7,82 ppm onde se encontram as ressonâncias, entre outras, correspondentes aos protões aromáticos H-2'', 6'' H-3'', 5'', H-2', H-3' e H-4' e ao protão β -pirrólico H-3.

A δ 8,59 e 8,74 ppm surgem dois dupletos ($J= 4,8$ Hz) correspondentes às ressonâncias de dois prótons β -pirrólicos, H-7 e H-8. Os sinais referentes aos prótons H-12,13 e H-17 aparecem a 8,67 (AB, $J= 4,3$ Hz) e a 8,81 (d, $J= 4,8$ Hz), respectivamente. As ressonâncias do próton β -pirrólico H-18 e do próton H-5' surgem, como seria de esperar, a frequências elevadas, a δ 9,66 e 9,67 ppm, respectivamente, sob a forma de dois dupletos.

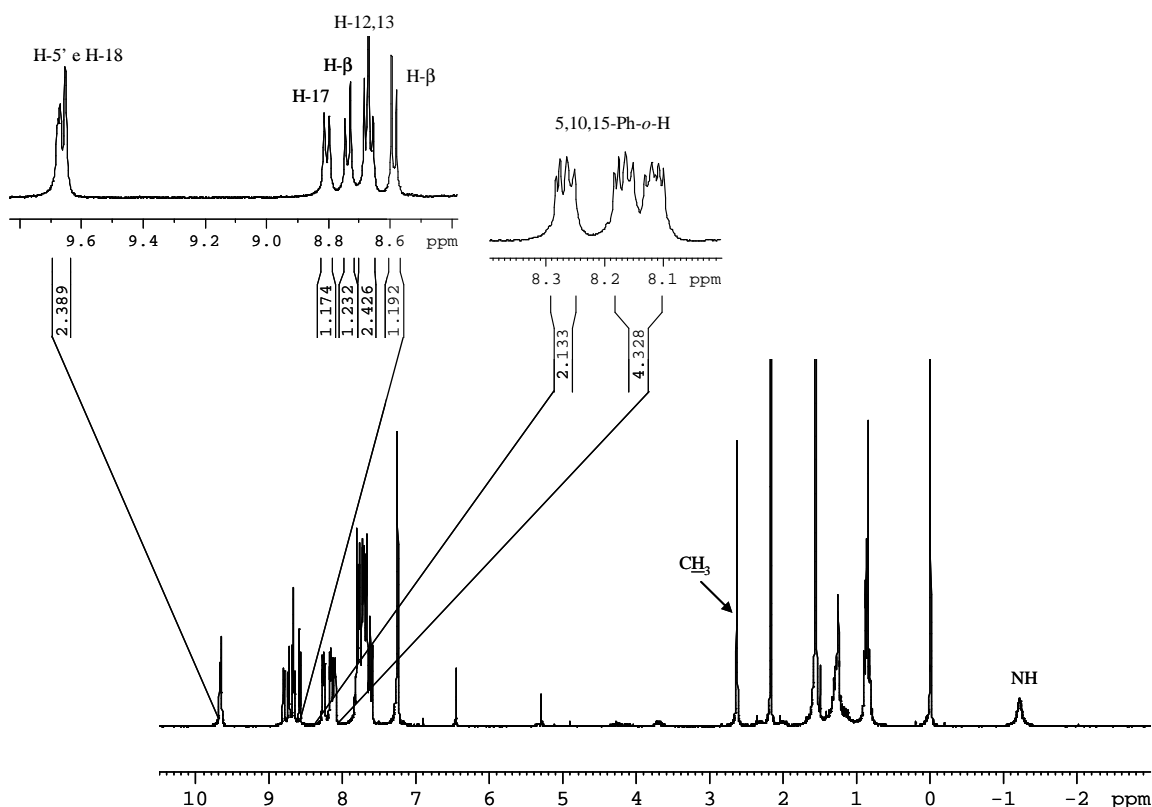


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H do composto com anéis fundidos **29**

No espectro de RMN de ^1H do composto **37** (56% de rendimento calculado em função do reagente de partida não consumido **34**) pode observar-se, de modo semelhante aos compostos **23** e **29**, o desdobramento de alguns prótons típicos deste tipo de compostos. As ressonâncias dos prótons aromáticos H-2'',6'' e H-3'',5'', H-2', H-3' e H-4' e do próton β -pirrólico H-3 surgem sob a forma de um multipletos a δ 7,71-7,86 ppm. O próton H-17 aparece como um dupletos a δ 8,83 ppm ($J= 4,8$ Hz). A ressonância do próton H-18 apresenta-se, juntamente com a do H-5', a 9,65-9,67 ppm. O espectro de massa em FAB^+ do composto **37** apresenta o ião $[\text{M}+\text{H}]^+$ com razão m/z 738.

O composto **38** com anéis fundidos foi obtido com um rendimento de 82% (valor calculado em função do reagente de partida consumido). O seu espectro de massa revela um ião $[M+H]^+$ com razão m/z 784. O espectro de RMN de ^1H , **Figura 62**, apresenta a δ 7,94-7,97 ppm o já típico multipletto referente às ressonâncias, entre outras, dos prótons aromáticos H-2'',6'', H-3'',5'', H-2', H-3', H-4' e do próton β -pirrólico H-3. O H-17, outro próton importante para a elucidação estrutural, surge com um dupletto ($J= 4,8$ Hz) a δ 8,83 ppm. O já simbólico multipletto referente às ressonâncias dos prótons H-5' e H-18 apresenta-se a δ 9,63-9,68 ppm.

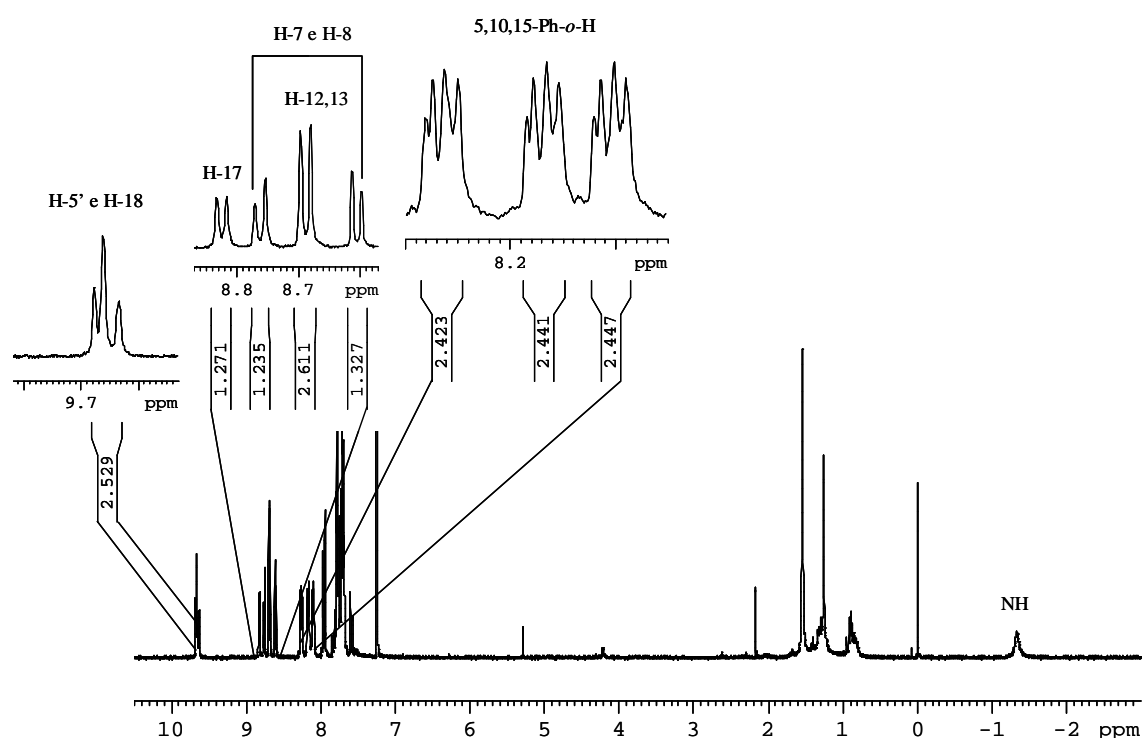


Figura 62 – Espectro de RMN de ^1H do composto com anéis fundidos **38**

O composto **23**, obtido a partir da ciclização da 2-anilinoTPP **22**, foi sintetizado com um rendimento total de 23%. O derivado **29**, resultante da ciclização da 2-*p*-toluidinoTPP **28**, foi obtido com um rendimento total de 26%. Destes valores de rendimento pode concluir-se que a introdução de grupos doadores de electrões fracos, como é o caso do metilo, não favorecem a reacção. Nem mesmo a extensão da reacção por um período de tempo mais longo pareceu favorecer a reacção; ainda se recupera cerca de 35% do reagente de partida.

Quando se procede à reacção de ciclização de derivados de 2-anilinoTPP possuindo grupos sacadores de electrões no grupo anilino, a situação já é bem diferente.

Da reacção de ciclização da 2-*p*-cloroanilinoTPP **34** resulta o composto **37** com um rendimento total de 45%, recuperando-se 18% do reagente de partida.

A partir da reacção de ciclização da 2-*p*-bromoanilinoTPP **36** obtém-se o derivado **38** com um rendimento total de 69%. Foi recuperada ainda 15% da massa inicial do reagente de partida.

Estes resultados poderão de certa forma reflectir o favorecimento que os grupos sacadores electrões na posição *para* do grupo anilino têm sobre o ataque do carbono *orto* do anel fenilo 20 ao azoto do grupo imínico, **Esquema 26**. O cloro e, especialmente, o bromo como bons sacadores de electrões que são, “puxam” para si a nuvem a electrónica π tornando o azoto ainda mais electropositivo e, portanto, favorecendo o ataque do carbono ao azoto da função imínica.

3.5 Conclusões

Neste capítulo descreveu-se, numa primeira fase, o comportamento exibido por 2-nitro-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas na presença de anilina. Verificou-se que estes derivados porfirínicos originam os respectivos derivados 2-anilino. Para além deste composto maioritário, formam-se dois subprodutos. O primeiro deles foi identificado como sendo uma clorina possuindo um grupo anilino e grupo hidroxilo nas posições β -pirrónicas 2 e 3, respectivamente. A caracterização estrutural do outro subproduto permitiu verificar que se trata de um composto com anéis fundidos.

O estudo anterior foi estendido à *p*-toluidina. Quando se tentou aplicar esta reacção a derivados de anilina contendo grupos sacadores electrões, cloro e bromo, o respectivo derivado 2-anilino não se formou.

A reacção de arilação de Buchwald-Hartwig entre Ni(II)-2-NH₂TPP e bromobenzenos permitiu, após reacção de descomplexação, obter também os derivados 2-anilino que não foram obtidos através do método envolvendo o grupo nitro.

Funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas envolvendo os grupos nitro e amino

Posteriormente, procedeu-se à reacção de ciclização dos vários derivados 2-anilino em *o*-diclorobenzeno a refluxo e da qual resultaram os respectivos compostos possuindo anéis fundidos.

CAPÍTULO IV
Secção experimental

4 Secção Experimental

Os reagentes comerciais, de diferentes marcas, foram usados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiam.

Os solventes utilizados nas transformações e cristalizações realizadas eram analiticamente puros.

Os solventes comerciais utilizados nos processos de purificação foram previamente destilados e, no caso do diclorometano, clorofórmio, éter de petróleo e tolueno, passados por óxido de alumínio neutro (Merck).

A evolução das reacções foi seguida por cromatografia em camada fina realizada em folhas plásticas revestidas de sílica gel 60 (Merck).

Para as separações realizadas em coluna usou-se sílica gel 60 (Merck) com granulometria 0,063-0,200 mm.

As separações em cromatografia preparativa de camada fina foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 (Merck), com uma espessura de 1 mm, e activadas na estufa a 100 °C durante 8 horas

Os espectros de RMN foram registados em espectrómetro Bruker DRX 300 Avance ou Bruker DRX 500 Avance a uma frequência de 300,13 e 500,13 MHz para ^1H e 75,47 e 125,77 MHz para ^{13}C . O clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi usado como solvente (excepto quando indicado) e o TMS como referência interna. Os desvios químicos (δ) encontram-se expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de Massa em FAB^+ foram realizados num espectrómetro VG AutoSpec Q a partir de soluções dos compostos em clorofórmio, usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA). Os espectros de massa em FAB^+ de alta resolução foram realizados na Universidade de Vigo num espectrómetro VG AutoSpec M. Os espectros de Massa de Alta Resolução em MALDI/TOF foram realizados na Universidade Autónoma de Madrid num espectrómetro Bruker Reflex II, usando ditranol como matriz.

Os espectros de UV-vis foram efectuados num espectrofotómetro Uvikon 922 em células de vidro ou quartzo (determinação do $\log \epsilon$) de 1 cm.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert Thermovar e não foram corrigidos.

As microanálises foram realizadas num aparelho CHNS-932 Leco.

4.1 Síntese dos compostos de partida

A porfirina 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) **1** e a 5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina (*m*-OMeTPP) **4** foram fornecidas. A síntese destes compostos foi realizada segundo o método de Gonsalves¹¹ no qual o pirrol e o benzaldeído ou o *m*-metoxibenzaldeído, respectivamente, são refluxados numa mistura de ácido acético e nitrobenzeno. Ao fim de uma hora a reacção foi dada como terminada. A porfirina foi obtida directamente por cristalização em metanol.

2-Nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato cobre (II), 2 - A uma solução de TPP **1** (500 mg, 814 μ mol) em clorofórmio (500 mL) foi adicionado nitrato de cobre tri-hidratado (500 mg, 2,1 mmol, 2,6 equiv.) dissolvido numa mistura de anidrido acético (50 mL) e ácido acético (10 mL). A mistura foi agitada a 30-40 °C até conversão quase completa da porfirina inicial (aproximadamente 32 horas). Os solventes foram evaporados até à secura, o resíduo foi dissolvido em diclorometano e sujeito a cromatografia de coluna em sílica gel usando a mistura éter de petróleo e tolueno (1:2) como eluente. O Cu(II)-2-NO₂TPP **2** foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo com um rendimento de 89% (520 mg).^{44,45}

2-Amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato cobre (II), 3 - A uma solução de **2** (200 mg, 278 μ mol) em clorofórmio (20 mL) foi adicionado estanho em pó (2,8 g, 0,024 mol, 86 equiv.) e ácido clorídrico concentrado (9 mL). Manteve-se o balão reaccional fechado e sob agitação constante até se completar a redução (1 hora). A mistura reaccional foi filtrada através de uma pequena coluna de celite, neutralizada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavada com água destilada, extraída com diclorometano e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido cromatografado recorrendo a uma coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e tolueno. O complexo porfirínico Cu(II)-2-NH₂TPP **3** foi obtido com um rendimento de 79% (152 mg), após cristalização em diclorometano/éter de petróleo.⁴⁵

2-Nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirinato cobre (II), 5 - O procedimento experimental é semelhante ao usado na síntese do Cu(II)-2-NO₂TPP **2**, mas utilizando a *m*-OMeTPP **4** em vez da TPP. A reacção demorou três horas e meia. Após tratamento da mistura reaccional o resíduo obtido foi purificado utilizando uma coluna de sílica gel e tolueno como eluente. O Cu(II)-2-NO₂-*m*-OMeTPP **5** puro foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo e obtido com um rendimento de 73% (443,5 mg).^{44,45}

2-Nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 6 - A uma mistura de **2** (375 mg, 0,521 mmol) em diclorometano (102 mL), sob agitação intensa à temperatura ambiente, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (10,2 mL). Através do seguimento da reacção por UV-vis foi possível verificar o seu término ao fim de 10 minutos. Após descomplexação completa procedeu-se à neutralização da mistura reaccional com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavagem com água destilada e extracção com diclorometano. Após remoção do solvente o resíduo obtido foi retomado em diclorometano e purificado recorrendo a uma coluna de sílica gel e usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano. A porfirina 2-NO₂TPP **6** pura foi, então, cristalizada em diclorometano/éter de petróleo e obtida com um rendimento de 65% (223,4 mg).⁴⁵

2-Nitro-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina, 7 - A uma mistura de **5** (306,3 mg, 0,365 mmol) em ácido trifluoroacético (30 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (0,80 mL). A mistura manteve-se em agitação intensa à temperatura ambiente até a descomplexação estar completa (aproximadamente 20 minutos). A formação do dicatião porfirínico, indício da ocorrência de descomplexação, foi seguida por UV-vis. Após descomplexação procedeu-se à neutralização da mistura reaccional com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavagem com água destilada e extracção com diclorometano. Depois da evaporação do solvente, o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e cromatografado através de coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1). Foi obtida uma fracção que foi identificada com sendo a 2-NO₂-*m*-OMeTPP **7**, a qual foi cristalizada em diclorometano/éter de petróleo e, conseqüentemente, obtida com um rendimento de 91% (259,6 mg); **p.f.**: > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ: -2,66 (s, 2H, NH), 3,99, 4,00 e 4,01 (3s, 12H, OCH₃), 7,31-7,37 (m, 4H, H-4 dos 5,10,15,20-Ph), 7,59-7,69 e 7,76-7,86 (2m,

12H, H-2, H-5 e H-6 dos 5,10,15,20-Ph), 8,75 e 8,76 (AB, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-12,13), 8,93 (d, 2H, $J= 5,1$ Hz, H- β), 8,98 (d, 1H, $J= 5,1$ Hz, H- β), 9,09 (d, 1H, $J= 5,1$ Hz, H- β), 9,09 (s, 1H, H-3); **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 430 (5,3), 527 (4,2), 603 (3,6), 599 (4,0), 663 (3,9); **EM (FAB⁺)**: 780 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 8 - Dissolveram-se 180 mg (0,273 mmol) de 2-NO₂TPP **6** numa mistura de clorofórmio e metanol (100:40) e adicionou-se acetato de níquel tetra-hidratado em grande excesso (2g, 8,04 mmol; 29,5 equiv.). A mistura manteve-se sob agitação em refluxo durante 24 horas. Terminada a reacção de complexação, verificado através da realização de TLC analítica, evaporaram-se os solventes, lavou-se a mistura com água destilada de modo a remover o acetato de níquel em excesso, extraiu-se a fase orgânica com diclorometano e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Uma vez removido o solvente a pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado por a uma coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (6:4). O Ni(II)-2-NO₂TPP **8** puro foi, então, cristalizado em diclorometano/éter de petróleo com um rendimento de 69% (134,8 mg); **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 427, 537, 581.^{45,65}

2-Amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 9 - Dissolveram-se 60 mg (0,084 mmol) de **8** em clorofórmio (7 mL). De seguida, adicionou-se estanho em pó (1g, 8,43 mmol, 100,4 equiv.) e ácido clorídrico concentrado (3,55 mL). Fechou-se o balão e a reacção foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante, aproximadamente, 2 horas. Após este período, o meio reaccional foi neutralizado com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, extraído com diclorometano e seco através de sulfato de sódio anidro. Depois de se ter procedido à evaporação do solvente, o resíduo obtido foi redissolvido em diclorometano e sujeito a uma coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1). O Ni(II)-2-NH₂TPP **9** foi, então, cristalizado em diclorometano/éter de petróleo e obtido com um rendimento de 71% (41,0 mg); **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$: 414, 537, 592.^{45,65}

4.2 Síntese de diádes de porfirina-ftalocianina

Composto 11 - A uma mistura de **3** (250 mg, 0,36 mmol) e nitrito de sódio (30 mg, 0,43 mmol) em tetra-hidrofurano contendo 1% de água (75 mL), foi adicionado gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,76 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até se observar a mudança de cor de violeta para verde (aproximadamente 45 minutos) - formação do sal de diazónio **10**. De seguida, adicionou-se acetato de paládio (30mg, 0,13 mmol) e 3-sulfoleno (367 mg, 3,11 mmol) e manteve-se sob agitação a 65 °C durante 1 hora. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e, de seguida, filtrada por uma pequena coluna de celite, neutralizada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavada com água, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado recorrendo à cromatografia “flash”, usando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) como eluente. Desta purificação resultou o composto **11** que foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo com um rendimento de 81% (230 mg); **p.f.** > 300 °C; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 416 (100), 541 (4), 581 (1), nm; **HRMS (MALDI-TOF):** M^+ , esperado: 791,1536, obtido: 791,1545.^{41,46}

Síntese do composto 12

Método A: a partir do composto 11

A uma solução do composto **11** (100 mg, 126 μmol) em clorofórmio (100 mL) sob agitação vigorosa adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (5 mL) à temperatura ambiente. Após 2-3 minutos a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavada com água destilada, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sujeito a uma coluna cromatográfica de sílica gel usando diclorometano como eluente. O composto **12** foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo e obtido com um rendimento de 92% (85 mg) **p.f.**: > 300 °C; **RMN de ^1H (CDCl_3)**, δ : -2,76 (s, 2H, NH), 3,29-3,44 (m, 2H, H-5'), 4,58-4,62 (m, 2H, H-1'), 6,73 (dd, 1H, $J= 2,3$ e 6,6 Hz, H-3'), 6,96 (dd, 1H, $J= 2,3$ e 6,6 Hz, H-2'), 7,71-7,87 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,11-8,21

(m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,61 (s, 1H, H-3), 8,64 (d, 1H, $J=4,9$ Hz, H- β), 8,79-8,82 (m, 4H, H- β), 8,85 (d, 1H, $J=4,9$ Hz, H- β); **RMN de ^{13}C (CDCl_3)**, δ : 39,3 (C-1'); 57,2 (C-5'); 118,8, 120,2, 120,5, 120,7, 124,5, 126,6, 126,7, 126,8, 126,9, 127,3, 127,4, 127,8, 128,0, 129,2; 130,0-132,5 (C- β); 130,9, 133,2, 133,9, 134,5, 134,6, 141,6, 141,92, 141,94, 142,5; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 418 (100), 514 (5), 548 (2), 592 (1), 648 (1) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 730,2402, obtido: 730,2400.

Método B: a partir do composto 14

A uma solução do composto **14** (12 mg, 15 μmol) em clorofórmio (5 mL) em agitação vigorosa adicionou-se ácido trifluoroacético (5 mL) à temperatura ambiente. Após 2-3 minutos a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavada com água destilada, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. O composto **12** foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo (10,5 mg, 96% de rendimento).

2-Bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato zinco (II), 13b - Uma mistura de TPP **1** (200 mg, 326 μmol) e *N*-bromossuccinimida (102 mg, 573 μmol) em clorofórmio (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante, aproximadamente, 6 horas. O solvente foi evaporado e a mistura lavada com água destilada, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. O resíduo foi purificado por uma coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/tolueno/diclorometano (2:1,4:0,6). A primeira (44,3 mg; 18% de rendimento) e terceira fracções (89,7 mg; 39% de rendimento) a serem recolhidas foram identificadas através de RMN de ^1H e espectrometria de massa em FAB^+ como sendo β,β' -dibromoporfirinas. A segunda fracção foi identificada como sendo a β -monobromoporfirina **13a** desejada (35,5 mg, 16% de rendimento); **p.f.**: > 300 $^\circ\text{C}$; **RMN de ^1H (CDCl_3)**, δ : -2,85 (s, 2H, NH), 7,68-7,80 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,07-8,10 (m, 2H, 20-Ph-*o*-H), 8,17-8,22 (m, 6H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,76 (AB, 2H, $J=4,9$ Hz, H-12,13), 8,81 e 8,85 (AB, 2H, $J=5,0$ Hz, H- β), 8,87 (s, 1H, H-3), 8,88 e 8,90 (AB, 2H, $J=4,9$ Hz, H- β), **EM (FAB^+)**: 694 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 420 (100), 519 (6), 596 (2), 657 (2) nm.

Uma solução de **13a** (20 mg, 29 μmol) em clorofórmio e metanol (2:1,5 mL) foi agitada com um excesso de acetato de zinco di-hidratado (13 mg, 59 μmol , 2 equiv.) a 65 $^{\circ}\text{C}$. Após 20 minutos, a mistura reaccional foi lavada com água destilada e a fase orgânica seca através de sulfato de sódio anidro. O composto **13b** foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo e obtido com um rendimento de 98% (21,5 mg); **p.f.**: > 300 $^{\circ}\text{C}$; **EM (FAB⁺)**: 756 [M+H]⁺; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 425 (100), 557 (4), 596 (1) nm.

Composto 14 - A uma solução de **13b** (20 mg, 26 μmol) em dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 3-sulfoleno (406 mg, 3,44 mmol), acetato de paládio (3,3 mg, 15 μmol), trifenilfosfina (7,8 mg, 30 μmol) e acetato de sódio (45,6 mg, μmol). A mistura reaccional foi refluxada durante 24 horas sob atmosfera de azoto. Água e éter etílico foram adicionados à mistura e a fase orgânica separada e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo dissolvido em tolueno e sujeito a uma coluna cromatográfica de sílica gel usando um gradiente de éter de petróleo/tolueno (1:1)-diclorometano como eluente. A primeira fracção a ser recolhida foi identificada como sendo a porfirina esperada **14** (6,2 mg, 49% de rendimento baseado no consumo de **13b**). A segunda fracção foi a porfirina de partida **13b** (8 mg, 40%). **p.f.**: > 300 $^{\circ}\text{C}$; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ : 3,37-3,47 (m, 2H, H-5'), 4,63-4,68 (m, 1H, H-1'), 6,74 (dd, 1H, $J= 2,3$ e 6,6 Hz, H-3'), 7,02 (dd, 1H, $J= 2,9$ e 6,6 Hz, H-2'), 7,71-7,85 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,11-8,21 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,70 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,76 (s, 1H, H-3), 8,88-8,95 (m, 5H, H- β); **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 424 (100), 557 (4), 596 (1) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M⁺, esperado: 792,1532, obtido: 792,1541.

2-(Buta-1,3-dien-2-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 15 - Uma solução de porfirina **12** (140 mg, 192 μmol) em *o*-diclorobenzeno (30 mL) e DBU (1mL, 7 μmol) foi refluxada durante 30 minutos. Findo este período de tempo, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e sujeita a uma coluna cromatográfica de sílica gel usando éter de petróleo para remover o *o*-diclorobenzeno e depois uma mistura de éter de petróleo e tolueno (1:1) para eluir o composto **15**. A evaporação do solvente, seguida de cristalização em diclorometano/éter de petróleo originou o dieno **15** puro (111 mg, rendimento de 87%); **p.f.**: > 300 $^{\circ}\text{C}$; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ : -2,70 (s, 2H, NH), 4,61 (d, 1H, $J= 17,2$ Hz, H-3'-*trans*), 4,92 (d, 1H, $J= 10,5$ Hz, H-3'-*cis*), 5,12 e 5,19 (2sl, 2H, H-4'), 6,41 (dd, 1H, $J=$

10,5 e 17,2 Hz, H-2'), 7,47 (t, 2H, $J= 7,7$ Hz, 20-Ph-*m*-H), 7,63 (t, 1H, $J= 7,7$ Hz, 20-Ph-*p*-H), 7,68-7,76 (m, 9H, 5,10,15-Ph-*m,p*-H), 7,96 (d, 2H, $J= 7,7$ Hz, 20-Ph-*o*-H), 8,19-8,23 (m, 6H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,65 (s, 1H, H-3), 8,70 e 8,76 (2d, 2H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,80-8,84 (m, 4H, H- β); **RMN de ^{13}C (CDCl_3)**, δ : 116,4, 119,7, 120,0, 120,3, 120,6, 120,9, 125,7, 126,63, 126,64, 126,7, 127,6, 127,65, 127,7, 130,7,131,9 (C- β), 134,5, 134,6, 135,9, 141,0, 141,4, 141,9, 142,3, 142,4, 143,6; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 417 (100), 514 (4,8), 548 (1,7), 592 (1,3), 648 (0,7) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 666,2783, obtido: 666,2789.

Aducto 16 - Uma solução de dieno **15** (60 mg, 90 μmol) e fumaronitrilo (80 mg, 1 mmol) em tolueno (12 mL) foi refluxada durante 12 horas. A mistura reaccional foi concentrada e sujeita a uma coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e tolueno (1:1). O composto **16** foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo e obtido com um rendimento de 88% (59 mg); **p.f.**: > 300 °C; **RMN de ^1H (CDCl_3)**, δ : -2,74 (s, 2H, NH), 2,24-2,33 (m, 2H, H-4' e H-5'), 2,50-2,97 (m, 4H, H-3' e H-6'), 5,64 (sl, 1H, H-2'), 7,69-7,81 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,10-8,19 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,54 (s, 1H, H-3), 8,63 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H- β), 8,79 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H- β), 8,81-8,82 (m, 3H, H- β), 8,85 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H- β); **RMN de ^{13}C (CDCl_3)**, δ : 28,1, 28,8, 29,0, 34,1, 118,7, 119,1, 119,5, 119,9, 120,4, 120,6, 125,4, 126,4, 126,7, 126,8, 127,8, 127,9, 128,0; 130,5-131,9 (C- β); 132,6, 134,5, 134,6, 135,0, 136,2, 141,6, 142,0, 142,1, 142,2; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 418 (100), 515 (5,0), 549 (1,8), 593 (1,3), 649 (0,8) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 744,3001, obtido: 744,3025.

Porfirina-ftalonitrilo 17 - Uma mistura de **16** (50 mg, 67 μmol) e DDQ (140 mg, 62 μmol) em tolueno (6 mL) foi refluxada durante 24 horas com agitação. A mistura reaccional foi filtrada através de uma pequena coluna de celite, lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi retomado em diclorometano e purificado por cromatografia "flash" usando tolueno como eluente. Como produtos desta purificação resultaram a porfirina de partida **16** (5,3 mg, 11%) e o composto pretendido **17** (37,8 mg; rendimento de 85% baseado no consumo de **16**); ambos os compostos foram cristalizados em diclorometano/éter de petróleo. **p.f.**: > 300 °C; **RMN ^1H (CDCl_3)**, δ : -2,65

(s, 2H, NH), 7,35 (t, 2H, $J= 7,2$ Hz, 20-Ph-*m*-H), 7,39-7,46 (m, 1H, 20-Ph-*p*-H), 7,47 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-3'), 7,63-7,67 (m, 2H, H-2' e H-6'), 7,70-7,80 (m, 9H, 5,10,15-Ph-*m,p*-H), 7,90 (d, 2H, $J= 6,9$ Hz, Ph-*o*-H), 8,18-8,23 (m, 6H, Ph-*o*-H), 8,72 (s, 1H, H-3), 8,77-8,80 (m, 3H, H-β), 8,83 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H-β), 8,87 e 8,90 (AB, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-β); **RMN de ^{13}C (CDCl_3)**, δ : 111,9, 114,5, 115,4, 115,8, 120,2, 120,5, 120,6, 120,8, 126,7, 126,8, 126,9, 127,9, 128,0, 128,2, 129,8, 130,3, 132,2, 133,0, 133,3, 133,8, 134,5, 134,6, 135,0, 136,1, 140,4, 141,5, 141,8, 142,0, 145,0; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 421 (5,5), 517 (4,2), 552 (3,8), 596 (3,6), 652 (3,5) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 740,2683, obtido: 740,2667.

Díades porfirina-ftalocianina 18-20 - Procedimento experimental típico: Uma mistura de porfirina-ftalonitrilo **17** (30 mg, 41 mmol), ftalonitrilo (63 mg, 492 mmol) e cloreto de zinco (45 mg, 330 mmol) foi agitada a 145 °C numa mistura desarejada de *o*-diclorobenzeno e *N,N*-dimetilaminoetanol (1:1; 4 mL) sob atmosfera de azoto durante 24 horas. A mistura reaccional foi precipitada com metanol/água e o sólido foi filtrado através de uma pequena coluna de celite, lavado com água e metanol e depois retomado em diclorometano. A díade desejada **18** foi separada da ftalocianina simétrica **18a** por cromatografia “flash” usando uma mistura de éter de petróleo e tetra-hidrofurano (4:1). Uma fracção minoritária correspondendo à tríade **18b** também foi isolada. De seguida, a díade **18** foi purificada por TLC preparativa usando uma mistura de éter de petróleo e tetra-hidrofurano (4:1). As díades **19** e **20** foram preparadas pelo mesmo método, mas usando 4-*tert*-butilftalonitrilo ou 4,5-dibutoxiftalonitrilo em vez de ftalonitrilo. Todos os compostos foram cristalizados em diclorometano/éter de petróleo.

Díade 18 (ZnTPP-ZnPc) - 20 mg (rendimento de 39%); p.f.: > 300 °C; **RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$)**, δ : 6,45-6,51, 6,60-6,70 e 7,16-7,25 (3m, 3H, 20-Ph-*m,p*-H), 7,81-7,86 (m, 9H, 5,10,15-Ph-*m,p*-H), 8,09-8,27 (m, 13H, 2 20-Ph-*o*-H, 4 Ph-*o*-H e 7 H-β-Pc), 8,38-8,46 (m, 2H, Ph-*o*-H), 8,70 e 8,75 (2d, 2H, $J= 4,7$ Hz, H-β-Por), 8,82 (AB, 2H, $J= 4,8$ Hz, H-β-Por), 8,87 (AB, 2H, $J= 4,8$ Hz, H-β-Por), 9,05 (d, 1H, $J= 7,8$ Hz, H-4'), 9,18 (s, 1H, H-3), 9,30-9,40 (m, 7H, H-α-Pc); **RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$)**, δ : 120,2, 120,4, 120,8; 121,3 (C-4'); 121,9, 122,5 e 122,8 (C-α-Pc); 123,8 (C-1'); 126,8, 127,6 e 127,7 (Ph-*m,p*-C); 128,9, 129,60, 129,66 e 129,72 (C-β-Pc); 131,4, 131,9, 132,0 e 132,5 (C-β-Por e C-3'); 134,3 (Ph-*o*-C); 135,3 (C-3); 137,3, 137,92, 137,95, 140,9, 141,7, 142,7, 143,0, 146,2, 147,0, 147,05,

149,5, 149,6, 149,7, 150,6, 152,8, 152,9, 153,0, 153,06, 153,1, 153,5; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (log ϵ): 344 (4,7), 425 (5,5), 560 (4,1), 608 (4,5), 673 (5,4) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 1250,2238, obtido: 1250,2258.

Díade 19 [ZnTPP-ZnPc(OBu)₆] - 14,5 mg (rendimento de 21%); **p.f.**: > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ : 1,18-1,37 (m, 18H, CH₃), 1,78-1,98 (m, 12H, CH₂CH₃), 2,12-2,34 (m, 12H, CH₂CH₂CH₃), 3,99-4,17 (m, 3H, OCH₂), 4,40-4,83 (m, 9H, OCH₂), 5,61 (t, 1H, $J= 7,3$ Hz, 20-Ph-*m*-H), 6,00 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, 20-Ph-*o*-H), 6,07-6,13 (m, 2H, 20-Ph-*m,p*-H), 7,08 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ph-*o*-H), 7,51 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ph-*m*-H), 7,64 (d, 1H, $J= 4,6$ Hz, H- β -Por), 7,72-8,01 (m, 10 H, 2 H- β , 2 Ph-*o*-H, 5 Ph-*m,p*-H, H-4'), 7,91 (s, 1H, H-1'), 8,28-8,44 (m, 5H, 3 H- β , 2 Ph-*m*-H), 8,43, 8,55, 8,90, 8,94 e 9,02 (5s, 5H, H- α -Pc), 8,50(t, 1H, $J= 7,7$ Hz, Ph-*m*-H), 8,69 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, 1H, 20-Ph-*o*-H), 9,27 (d, 1H, $J= 7,7$ Hz, H-3'), 10,31 (d, 1H, $J= 7,7$ Hz, Ph-*o*-H), 10,37 (s, 1H, H-25'), 10,45 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ph-*o*-H), 10,53 (s, 1H, H-3), 10,70 (d, 1H, $J= 7,3$ Hz, Ph-*o*-H); **RMN de ¹³C (CDCl₃)**, δ : 14,17, 14,21, 14,27 e 14,32 (CH₃); 19,53, 19,59, 19,60, 19,61 e 19,66 (CH₂CH₃); 31,6 e 31,8 (CH₂CH₂CH₃); 68,5, 69,2, 69,3 e 69,5 (OCH₂); 105,36, 105,43, 105,7, 105,8 e 106,2 (C- α -Pc); 106,9 (C-25'); 117,4, 119,2, 119,9, 120,33; 120,37 (C-3'); 123,8, 125,1, 125,5, 125,8, 125,9, 126,0, 126,2, 126,5, 126,7, 126,9, 127,0 e 127,5 (Ph-*m,p*-H); 129,8, 129,9, 130,0, 131,2 e 131,3 (C- β -Por); 130,4 (C-3); 130,6, 131,0, 131,2, 131,5; 133,0 (C-1'); 133,2, 133,3, 134,8, 135,0, 136,1, 136,2 e 136,9 (Ph-*o*-C); 134,4, 136,5, 138,7, 141,0, 142,6, 143,8, 143,9, 144,9, 145,6, 146,2, 148,1, 148,6, 148,9, 149,0, 149,1, 149,4, 150,3, 150,5, 150,6, 150,8, 150,99, 151,0, 151,2, 151,5, 151,6, 151,8, 152,6; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (log ϵ): 355 (4,9), 425 (5,6), 560 (4,1), 611 (4,5), 677 (5,4) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 1682,5689, obtido: 1682,5652.

Díade 20 [ZnTPP-ZnPc(^tBu)₃] - 15 mg (rendimento de 26%); **p.f.**: > 300 °C; **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (log ϵ): 348 (4,9), 425 (5,6), 560 (4,2), 611 (4,6), 677 (5,4) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 1418,4116, obtido: 1418,4134.

Tríade 18b [(ZnPor)₂-ZnPc] - **UV-vis (THF)** $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ (%): 425 (100), 559 (5,8), 614 (7,7), 680 (41) nm; **HRMS (MALDI-TOF)**: M^+ , esperado: 1924,3682, obtido: 1924,3629.

Tríade 19b [(ZnPor)₂-ZnPc(OBu)₄] - UV-vis (THF) $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 425 (100), 560 (6,4), 616 (7,1), 683 (34) nm; HRMS (MALDI-TOF): M⁺, esperado: 2212,5982, obtido: 2212,5945.

Tríade 20b [(ZnPor)₂-ZnPc(^tBu)₂] - UV-vis (THF) $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 426 (100), 559 (5,8), 615 (6,0), 683 (31) nm; HRMS (MALDI-TOF): M⁺, esperado: 2036,4934, obtido: 2036,4962.

Díade 21 [TPP-ZnPc(^tBu)₃] - A uma solução da díade **20** (10 mg, 7 μ mol) em diclorometano (2,4 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,6 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente e a reacção controlada por UV-vis e TLC analítica até se verificar a descomplexação completa da unidade porfirínica (aproximadamente 30 minutos). A mistura reaccional foi neutralizada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavada com água destilada, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada e a díade **21** (9 mg, 95% de rendimento) foi cristalizada em diclorometano/éter de petróleo. **p.f.**: > 300 °C; **UV-vis** (THF) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 350 (4,8), 419 (5,4), 516 (4,1), 555 (3,8), 611 (4,4), 677 (5,2) nm; **HRMS** (MALDI-TOF): M⁺, esperado: 1356,4981, obtido: 1356,4992.

4.3 Funcionalização de 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas com aminas aromáticas através do grupo nitro

Reacção entre a anilina e as *meso*-tetra-arilporfirinas 6 e 7

A porfirina 2-NO₂TPP **6** (73,5 mg, 0,112 mmol) foi dissolvida em anilina (7 mL, 76,8 mmol, 686 equiv.) e submetida a mistura a refluxo, em atmosfera de azoto e sob agitação constante. Estas condições foram mantidas até se registar o consumo da porfirina (20 horas), permitindo-se, depois, o arrefecimento até à temperatura ambiente. O término da reacção foi levado a cabo por lavagem da mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido cítrico, para neutralizar a anilina em excesso, e extracção com diclorometano (4 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada e, finalmente, seca através de sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, procedeu-se à

separação dos constituintes da mistura reaccional recorrendo a uma coluna de sílica gel. Inicialmente, usou-se éter de petróleo para retirar alguma anilina ainda existente, seguindo-se uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) para eluir a 2-anilinoTPP **22** pretendida. Recorrendo ao diclorometano foram recuperados ainda dois subprodutos principais: o composto **23**, resultante da reacção de ciclização da 2-anilinoTPP **22**, e a clorina **24**. Posteriormente, estes três compostos foram purificados através de cromatografia preparativa em camada fina usando, em cada caso, os eluentes anteriormente referidos. Todos os compostos foram cristalizados em diclorometano/éter de petróleo.

A 2-anilino-*m*-OMeTPP **25**, o composto resultante da sua ciclização **26** e a clorina **27** foram obtidos recorrendo ao mesmo procedimento experimental, mas usando a 2-NO₂-*m*-MeOTPP **7**. Neste caso a reacção demorou cerca de 10 horas. Na separação dos constituintes da mistura reaccional, através de cromatografia por coluna de sílica gel, usaram-se como eluentes tolueno (2-anilino-*m*-OMeTPP **25**) e diclorometano (composto **26** e clorina **27**). Para a purificação dos compostos recorreu-se cromatografia preparativa em camada fina, usando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:2) como eluente. Todos os compostos foram cristalizados em diclorometano/éter de petróleo.

2-Anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 22 - 41,7 mg (rendimento de 53%); **p.f.:** 283-284 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃), δ:** -2,57 (s, 2H, NH), 6,61 (s, 1H, Ph-NH), 6,94 (t, 1H, *J*= 7,4 Hz, H-4'), 7,02 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-2',6'), 7,29 (dd, 2H, *J*= 7,4 e 8,1 Hz, H-3',5'), 7,70-7,78 (m, 9H, 5,10,15-Ph-*m,p*-H), 7,84-7,87 (m, 2H, 20-Ph-*m*-H), 7,89-7,93 (m, 1H, 20-Ph-*p*-H), 8,18-8,21 (m, 8H, 5,10,15,20-PH-*o*-H), 8,29 (s, 1H, H-3), 8,56 (d, 1H, *J*= 4,7 Hz, H-β), 8,73 (d, 1H, *J*= 4,8 Hz, H-β), 8,77 (d, 1H, *J*= 4,7 Hz, H-β), 8,74 e 8,75 (AB, 2H, *J*= 4,8 Hz, H-12,13), 8,81 (d, 1H, *J*= 4,8 Hz, H-β); **RMN de ¹³C (CDCl₃), δ:** 109,13 (C-3); 113,29, 116,32; 116,76 (C-2',6'); 117,09, 117,48, 119,75; 121,10 (C-4'); 121,51, 122,34; 126,59, 126,72, 126,76, 127,61 e 127,67 (5,10,15-Ph-*m,p*-C); 128,53 (20-Ph-*m*-C); 129,07 (20-Ph-*p*-C); 129,34 (C-3',5'); 129,62, 130,07, 130,43, 130,60 e 131,59 (C-β); 133,13 (20-Ph-*o*-C); 134,19 134,36 e 134,52 (5,10,15-Ph-*o*-C); 140,82, 141,99, 142,27, 142,31 142,80; **UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{máx} (log ε):** 408 (5,3), 527 (4,2), 569 (4,0), 599 (3,9), 656 (3,7); **EM (FAB⁺):** 706 [M+H]⁺; **análise elementar:** C₅₀H₃₅N₅·3H₂O, esperado: C (79,03), H (5,44) e N (9,22), obtido: C (79,40), H (5,05) e N (8,93).

Composto 23 - 4,96 mg (rendimento de 6%); **p.f.:** 230-232 °C; **RMN de ^1H (CDCl_3),** δ : -1,24 (s, 2H, NH), 7,66-7,88 (m, 18H, H-3, H-2', H-3', H-4', 5,10,15-Ph-*m,p*-H, H-2'',6'', H-4'' e H-3'',5''), 8,09-8,12 (m, 2H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,15-8,18 (m, 2H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,25-8,28 (m, 2H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,59 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,68 (d, 2H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,74 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,81 (d, 1H, $J= 4,7$ Hz, H-17), 9,67-9,68 (m, 2H, H-5' e H-18); **RMN de ^{13}C (CDCl_3),** δ : 29,24, 29,69, 53,73; 101,27 (C-3); 110,42; 115,49 (C-2'); 116,46, 117,27; 121,94 ou 121,96 (C-4'); 123,34; 124,01 (C-18); 126,49 (C-17); 126,69, 126,76, 127,10, 127,37, 127,41, 127,73, 129,13, 129,33 e 130,90 (C-aromáticos); 128,58, 132,31 e 134,54 (C- β); 133,98, 133,47 e 134,68 (Ph-*o*-C); 135,03 (C-5'); 136,32 (C-3'); 141,31, 142,23, 142,42, 145,94, 155,33; **UV-vis (CH_2Cl_2)** $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 412 (5,2), 451 (4,9), 594 (4,3), 610 (4,3), 663 (4,2); **EM (FAB^+):** 704 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **análise elementar:** $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{N}_5\cdot\text{H}_2\text{O}$, esperado: C (83,19), H (4,89) e N (9,70), obtido: C (83,27), H (4,78) e N (9,36).

Clorina 24 - 17,8 mg (rendimento de 22%); **p.f.:** 197-198 °C; **RMN de ^1H (CDCl_3),** δ : -1,88 (s, 2H, NH), 2,46 (sl, 1H, OH), 3,90 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, Ph-NH), 5,90 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-2), 6,21 (s, 1H, H-3), 6,49 (d, 2H, $J= 7,9$ Hz, H-2',6'), 6,68 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-4'), 7,05 (dd, 2H, $J= 7,5$ e $7,9$ Hz, H-3',5'), 7,45-7,46 (m, 2H, 5,10,15,20-Ph-*m*-H), 7,54-57 (m, 1H, 5,10,15,20-Ph-*m*-H), 7,67-7,74 (m, 9H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,77-7,79 (m, 1H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 7,92-7,94 (m, 1H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,03-8,07 (m, 3H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,10-8,12 (m, 1H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,21-8,22 (m, 2H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,29 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,37 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H- β), 8,51 e 8,52 (AB, 2H, $J= 4,5$ Hz, H-12,13), 8,67 (d, 2H, $J= 4,8$ Hz, H- β); **RMN de ^{13}C (CDCl_3),** δ : 14,06, 22,33, 22,61, 53,41; 67,08 (C-2); 79,93 (C-3); 112,99 (C-2',6'); 113,34, 113,37; 117,74 (C-4'); 122,92 e 123,36 (C- β); 124,19, 124,71; 126,71 (5,10,15,20-Ph-*p*-C), 127,09; 127,37 (5,10,15,20-Ph-*m*-C); 127,59, 127,65, 127,74; 127,94 e 128,01 (5,10,15,20-Ph-*m*-C); 128,23 (C- β); 128,53; 128,88 e 128,93 (C-3',5'); 129,02; 131,99 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 132,51 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 132,77 e 132,92 (C-12,13); 133,14 e 133,21 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 133,96 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 134,01; 135,59, 135,82, 140,60 e 140,83 (C-6,9,16,19); 140,83, 140,98, 141,80, 141,82; 147,12 (C-1'); 15,08 e 153,40 (C-11,14); 161,53 e 162,21 (C-1,4); **UV-vis (CH_2Cl_2)** $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 415 (5,3), 516 (4,2), 544 (4,2), 590 (3,9), 642 (4,4);

EM (FAB⁺): 724 [M+H]⁺; **análise elementar:** C₅₀H₃₇N₅O₄·0,5H₂O, esperado: C (81,94), H (5,23) e N (9,56), obtido: C (82,31), H (5,09) e N (9,16).

2-Anilino-5,10,15,20-tetraquis(*m*-metoxifenil)porfirina, 25 - 14,5 mg (rendimento de 22%); **p.f.:** 287-288 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃),** δ: -2,59 (s, 2H, NH), 3,90, 3,98 e 4,00 (3s, 12H, OCH₃), 6,78 (s, 1H, Ph-NH), 6,96 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H-4'), 7,08 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, H-2',6'), 7,28-7,35 (m, 5H, H-3',5' e H-4 dos 5,10,15-Ph), 7,45 (dt, 1H, *J* = 2,3 e 7,3 Hz, H-4''), 7,60-7,66 (m, 3H, H-5 dos 5,10,15-Ph), 7,70 (sl, 1H, H-2''), 7,77-7,81 (m, 8H, H-2 dos 5,10,15-Ph, H-6 dos 5,10,15-Ph e H-5'' e H-6''), 8,36 (s, 1H, H-3), 8,62 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,75-8,86 (m, 5H, H-β); **RMN de ¹³C (CDCl₃),** δ: 14,13, 20,53, 22,69, 27,76, 30,03, 31,66, 31,92; 55,48 e 55,63 (OCH₃); 109,42 (C-3); 113,52, 113,59 e 113,63 (C-4 dos 5,10,15-Ph); 113,70; 115,36 (C-4''), 116,65; 116,77 (C-2',6'); 117,26; 118,48 (C-2''); 119,45; 119,98, 120,18 e 120,33 (C-2 dos 5,10,15-Ph); 121,11 ou 121,19 (C-4'); 125,68 (C-6''); 127,31, 127,41, 127,47, 127,53 e 127,59 (C-5 e C-6 dos 5,10,15-Ph); 128,71 (C-β); 129,39 (C-3',5'); 129,46 (C-5''); 129,89; 130,38, 130,41, 130,49, 130,57 e 131,10 (C-β); 142,0, 142,5, 143,3, 143,6, 144,1, 157,86, 157,97, 157,99, 159,53; **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (log ε): 411 (5,4), 527 (4,3), 570 (4,0), 599 (4,0), 655 (3,6); **EM (FAB⁺):** 826 [M+H]⁺; **análise elementar:** C₅₄H₄₃N₅O₄·0,5H₂O, esperado: C (77,68), H (5,31) e N (8,39), obtido: C (77,78), H (5,32) e N (8,05).

Composto 26 - 5,5 mg (rendimento de 9%); **p.f.:** 220-222 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃),** δ: -1,02 (s, 2H, NH), 3,92, 3,97 e 4,02 (3s, 9H, OCH₃ do 5,10,15-Ph), 4,23 (s, 3H, OCH₃), 7,21 (ddl, 1H, *J* = 2,2 e 8,1 Hz, H-4 do 5,10,15-Ph), 7,28 (ddl, 1H, *J* = 2,4 e 8,4 Hz, H-4 do 5,10,15-Ph), 7,34 (ddl, 1H, *J* = 2,5 e 8,1 Hz, H-4 do 5,10,15-Ph), 7,36 (dd, 1H, *J* = 2,7 e 9,2 Hz, H-3'), 7,54-7,76 e 7,81-7,89 (2m, 15H, H-2'',6'', H-4'', H-3'',5'', H-2', H-2 dos 5,10,15-Ph, H-5 dos 5,10,15-Ph e H-6 do 5,10,15-Ph), 7,78 (s, 1H, H-3), 8,59 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-7 ou H-8), 8,68-8,69 (m, 2H, H-12,13), 8,74 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-7 ou H-8), 8,80 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, H-17), 9,24 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, H-5'), 9,72 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, H-18); **RMN de ¹³C (CDCl₃),** δ: 14,14, 22,70, 29,37, 29,71, 31,93; 55,43, 55,46 e 55,54 (OCH₃ do 5,10,15-Ph); 56,26 (OCH₃); 99,53; 100,43 (C-3); 110,30 (C-5a'); 113,25; 113,48 (C-4 dos 5,10,15-Ph); 114,61, 115,80; 115,95 (C-3'); 116,28 (C-5'); 116,88 e

116,98 (C-2'',6''); 119,52, 120,22 e 120,48 (C-2 dos 5,10,15-Ph); 122,33; 122,71 (C-18); 123,32; 125,09 (C-17); 126,24, 126,97, 127,50, 127,60, 127,65 e 127,99 (aromáticos); 128,74 e 128,97 (C-β); 129,13 e 129,34 (aromáticos); 130,88 (C-1a'); 131,32; 132,12 (C-7,8); 134,50 (C-12,13); 134,66, 134,86, 135,06, 136,63, 138,65, 139,92, 140,03, 140,17, 140,53, 141,46, 143,52, 143,74, 143,78, 145,78; 155,28 (C-4'); 157,99, 158,07 e 158,34 (C-3 dos 5,10,15-Ph); **UV-vis (CH₂Cl₂)** λ_{máx} (log ε): 415 (5,3), 463 (4,8), 619 (4,3), 670 (4,3); **EM (FAB⁺)**: 824 [M+H]⁺; **análise elementar**: C₅₄H₄₁N₅O₄.H₂O, esperado: C (77,03), H (5,15) e N (8,32), obtido: C (77,07), H (5,09) e N (8,18).

Clorina 27 - 5,0 mg (rendimento de 8%); **p.f.**: 227-228 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ: - 1,93 (s, 2H, NH), 2,56 (sl, 1H, OH), 3,70, 3,71, 3,83, 3,84, 3,86, 3,92, 3,93, e 3,97 (8s, 12H, OCH₃), 3,79 (s, 1H, Ph-NH), 5,93-5,94 (m, 1H, H-2), 6,24-6,25 (m, 1H, H-3), 6,47-6,54 (m, 2H, H-2',6'), 6,64-6,70 (m, 1H, H-4'), 6,98-7,09 (m, 3H, H-3',5' e H-4''), 7,27-7,68 (m, 13H, H-2 dos 5,10,15-Ph, H-6 dos 5,10,15-Ph, H-4 dos 5,10,15-Ph e H-5 dos 5,10,15,20-Ph), 7,77-7,81 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 8,33-8,36 (m, 1H, H-β), 8,39-8,44 (m, 1H, H-β), 8,55 (AB, 2H, J= 4,9 Hz, H-12,13), 8,71 (d, 2H, J= 4,9 Hz, H-β); **RMN de ¹³C (CDCl₃)**, δ: 55,24, 55,36, 55,43 e 55,47 (OCH₃); 66,94 ou 67,06 (C-2); 80,06 (C-3); 112,91, 112,99, 113,07 e 113,11 (C-2',6'); 113,44, 113,53 e 113,63 (C-3',5', C-4'' e C-4 dos 5,10,15-Ph); 114,09; 117,72, 117,77 e 117,81 (C-4'); 118,02, 118,37, 118,43, 119,07, 119,16 e 119,80 (C-2 e C-6 dos 5,10,15-Ph); 122,57, 122,59 e 123,04; 124,17 e 124,20 (C-β); 124,76 (C-β); 124,97, 125,33, 125,70 e 126,18; 127,05 e 127,54 (C-5 dos 5,10,15-Ph e C-5''); 127,99, 128,10, 128,20 e 128,24 (C-β); 128,68, 128,78, 128,84 e 128,92 (C-2'' e C-6''); 129,50; 132,74, 132,87 e 132,90 (C-12,13); 135,44, 135,68, 135,71, 140,39, 140,43, 140,46, 140,82, 140,85, 140,86, 142,00, 142,08, 142,12, 142,25, 142,31, 143,10, 143,12, 144,04, 147,11, 147,23, 152,93; 153,23 e 153,28 (C-11,14); 157,96, 158,49, 158,65, 159,00 e 159,33 (C-3'' e C-3 dos 5,10,15-Ph); 161,58, 162,03; **UV-vis (CH₂Cl₂)** λ_{máx} (log ε): 416 (5,3), 515 (4,2), 5,43 (4,2), 591 (3,9), 642 (4,4); **EM (FAB⁺)**: 844 [M+H]⁺; **análise elementar**: C₅₄H₄₅N₅O₅.H₂O, esperado: C (75,24), H (5,50) e N (8,12), obtido: C (74,90), H (5,50) e N (7,99).

Reacção entre a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e a *p*-toluidina

A uma solução de 2-NO₂TPP **6** (25,4 mg, 0,039 mmol) em *o*-diclorobenzeno (0,5 mL) adicionou-se *p*-toluidina (166,5 mg, 1,55 mmol, 40 equiv.). A mistura foi submetida a refluxo, sob atmosfera de azoto e agitação constante durante 48 horas. Decorrido este período de tempo já toda a porfirina havia sido consumida pelo que se deixou arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e se aplicou a mesma numa coluna de sílica gel. Inicialmente, usou-se éter de petróleo para remover o *o*-diclorobenzeno e, depois, uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) para retirar os restantes componentes da mistura reaccional sob a forma de uma única fracção. Posteriormente, esta fracção foi sujeita a purificação por TLC preparativa usando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (35:65). Do processo de purificação cromatográfica resultaram dois compostos: o **28** pretendido, de cor castanha e maior R_f (8,8 mg), e o composto **29** (verde, em quantidade vestigial e de menor R_f), que tudo indica ser resultante da reacção de ciclização da 2-*p*-toluidinoTPP **28**.

2-*p*-Toluidino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 28 - 8,8 mg (rendimento de 32%); **p.f.**: > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ: -2,54 (s, 2H, NH), 2,32 (s, 3H, CH₃), 6,53 (s, 1H, Ar-NH), 6,95 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-2',6'), 7,11 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-3',5'), 7,69-7,90 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,16-8,22 (m, 9H, H-3 e 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,54 (d, 1H, *J*= 4,8 Hz, H-β), 8,70-8,80 (m, 5H, H-β); **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (log ε): 409 (5,2), 527 (4,1), 602 (3,8), 658 (3,7) nm; **EM (FAB⁺)**: 720 [M+H]⁺; **massa exacta (EI)**: C₅₁H₃₇N₅, esperado: 720,3077; obtido: 720,3092.

Composto 29 - quantidade vestigial; **EM (FAB⁺)**: 718 [M+H]⁺.

Reacção entre a 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e a anilina em *o*-diclorobenzeno

A uma solução de 2-NO₂TPP **6** (21,2 mg, 0,032 mmol) em *o*-diclorobenzeno (2 mL) foi adicionada a anilina (1 mL, 11,0 mmol, 344 equiv.) e submeteu-se a mistura a refluxo durante três dias. Findo este tempo retirou-se a fonte de aquecimento e procedeu-se, após adição de diclorometano, à lavagem da mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido cítrico. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca através de sulfato de

sódio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi aplicado numa coluna de sílica gel. Numa primeira fase recorrendo ao uso de éter de petróleo procedeu-se à eliminação do *o*-diclorobenzeno, seguindo-se, a eluição dos vários constituintes da mistura reaccional com diclorometano. O método utilizado para purificar os compostos sintetizados foi, mais uma vez, a TLC preparativa e o eluente escolhido uma mistura de éter de petróleo e diclorometano em partes iguais. O composto com R_f inferior resultou ser o composto **23** (5,9 mg, 26%) e o composto com R_f superior foi identificado como a 2-anilinoTTP **22**, tendo sido isolada com um rendimento de 19% (4,2 mg). Para além destes dois compostos isolou-se, em quantidades vestigiais, a clorina **24**.

4.4 Arilação da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com derivados de bromobenzeno

Reacção com o 1-bromo-2-fluorobenzeno

Dissolveu-se o complexo de Ni(II) da 2-NH₂TPP **9** (15,4 mg, 0,022 mmol) em tolueno seco (5 mL) e adicionou-se 1-bromo-2-fluorobenzeno (4 mL, 0,035 mmol, 1,6 equiv.), acetato de paládio (0,67 mg, 0,003 mmol, 0,14 equiv.), *rac*-BINAP (1,24 mg, 0,002 mmol, 0,9 equiv.) e KO^tBu (2,9 mg, 0,026 mmol, 1,2 equiv.). A mistura reaccional foi aquecida a 90-100°C, sob atmosfera de azoto e agitação constante. Estas condições reaccionais foram mantidas durante 7 horas, findas as quais se achava ter havido consumo total do porfirinato Ni(II) **9**. Após este período de tempo, deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se a mesma através de uma pequena coluna de celite. A componente orgânica, removida através de diclorometano, foi lavada com água destilada e, posteriormente, seca através de sulfato de sódio anidro. O resíduo obtido após a remoção do solvente foi separado e purificado através de cromatografias em coluna de sílica gel e preparativa em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (4:1). Deste modo isolou-se, para além do complexo Ni(II)-2-*o*-fluoroanilinoTPP **30** pretendido, parte da porfirina de partida **9** (1 mg, 7%).

2-*o*-Fluoroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 30 – 8,0 mg (rendimento de 49% baseado no consumo do Ni(II)-NH₂TPP **9**); RMN de ¹H (CDCl₃), δ: 6,51 (d, 1H, *J*= 3,2 Hz, Ar-NH), 6,82-6,86 (m, 1H, H-4'), 6,97-7,08 (m, 2H, H-5' e H-6'),

7,62-7,73 (m, 13H, H-3', 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,91-8,00 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,30 (s, 1H, H-3), 8,55 (d, 1H, $J= 5,0$ Hz, H-17 ou H-18), 8,61 e 8,64 (AB, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-7,8), 8,66 e 8,69 (AB, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-12,13), 8,69 (d, 1H, $J= 5,0$ Hz, H-17 ou H-18); **RMN de ^{13}C (CDCl_3)**, δ : 29,70; 112,01 (C-3); 115,01 ou 115,26 (C-6'); 115,70 ou 115,72 (C-3'); 116,08, 116,14, 118,49, 120,05; 120,49 ou 120,59 (C-4'); 124,34 ou 124,39 (C-5'); 126,88, 126,90, 127,01, 127,67, 127,74 e 128,45 (5,10,15,20-Ph-*m,p*-C); 128,93; 130,92 (C-17 ou C-18); 131,05, 131,20; 131,48 e 131,88 (C- β); 132,00 (C-7 ou C-8); 132,06 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 132,86 (C- β); 133,14; 133,48, 133,56 e 133,65 (5,10,15,20-Ph-*o*-C); 139,11, 140,67, 140,70, 141,01, 141,13, 141,50, 142,06, 142,73, 142,81, 143,02, 143,18, 145,41, 150,63, 153,85; **UV-vis (CHCl_3)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 415 (100), 539 (9), 580 (6); **EM (FAB^+)**: 779 [M]⁺.

Reacção com bromobenzeno

A uma solução de Ni(II)-2-NH₂TPP **9** (21,9 mg, 0,032 mmol) em tolueno seco (5 mL) adicionou-se bromobenzeno (14,1 mg, 0,090 mmol, 2,8 equiv.), acetato de paládio (2,1 mg, 0,29 equiv.), *rac*-BINAP (5mg, 0,25 equiv.) e KO^tBu (7,6 mg, 0,068 mmol, 2,13 equiv.). A mistura foi aquecida a 90-100 °C, sob atmosfera de azoto e agitação constante durante, aproximadamente, 23 horas. Após este período de tempo, deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se a mesma através de uma pequena coluna de celite. A componente orgânica, removida através de diclorometano, foi lavada com água destilada e, posteriormente, seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado recorrendo à cromatografia preparativa em camada fina usando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (35:65) como eluente. Deste processo de purificação resultou o Ni(II)-2-anilinoTPP **31**, o qual foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo.

2-Anilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 31 - 16,9 mg (rendimento de 69%); **RMN de ^1H (CDCl_3)**, δ : 6,37 (s, 1H, Ph-NH); 6,90 (t, 1H, $J= 7,4$ Hz, H-4'), 6,91 (d, 2H, $J= 8,1$ Hz, H-2',6'), 7,24 (dd, 2H, $J= 7,4$ e 8,1 Hz, H-3',5'), 7,63-7,79 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,94-7,99 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,25 (s, 1H, H-3), 8,54-8,69 (m, 6H, H- β); **UV-vis (CHCl_3)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 416 (100), 541 (11), 582 (12); **EM (FAB^+)**: 761 [M]⁺.

A descomplexação do Ni(II)-2-anilinoTPP **31** (10 mg, 0,013 mmol) foi levada a cabo por dissolução em diclorometano (2,5 mL) seguida da adição de ácido sulfúrico concentrado (125 μ L). A reacção foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente, até a descomplexação se completar (aproximadamente 10 minutos). O seu término envolveu a neutralização com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, lavagem com água destilada, secagem da fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e, por fim, remoção do solvente a pressão reduzida. A 2-anilinoTPP **22** (6,4 mg, 70% de rendimento) foi cristalizada em diclorometano/éter de petróleo.

Reacção com o *p*-bromotolueno

As condições reaccionais utilizadas são as mesmas que as descritas anteriormente, mas usando *p*-bromotolueno em vez de bromobenzeno. A reacção de arilação de Buchwald-Hartwig foi dada como terminada ao fim de 2 horas. Após purificação da mistura reaccional através de cromatografia preparativa em camada fina, verificou-se que o composto maioritário correspondia ao Ni(II)-2-*p*-toluidinoTPP **32** pretendido. O composto puro foi cristalizado em diclorometano/éter de petróleo.

2-*p*-Toluidino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 32 - 40,3 mg (rendimento de 78%); **p.f.**: 248-249 °C; **RMN de ^1H (CDCl_3)**, δ : 2,29 (s, 3H, CH_3), 6,30 (s, 1H, Ar-NH), 6,85 (d, 2H, $J= 8,3$ Hz, H-2',6'), 7,07 (d, 2H, $J= 8,3$ Hz, H-3',5'), 7,61-7,78 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,93-7,99 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,17 (s, 1H, H-3), 8,55 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H- β), 8,58 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H- β), 8,63-8,69 (m, 4H, H- β); **UV-vis (CH_2Cl_2)** $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 413 (4,0), 583 (5,0); **EM (FAB $^+$)**: 775 [M] $^+$; **massa exacta (ED)**: $\text{C}_{51}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{Ni}$, esperado: 776,2318, obtido: 776,2317.

Após a reacção de descomplexação do Ni(II)-2-*p*-toluidinoTPP **32** (semelhante à do porfirinato **31**) obteve-se, então, a 2-*p*-toluidinoTPP **28** com um rendimento de 72% (11,8 mg).

Reacção com o *p*-bromoclorobenzeno

A reacção de arilação de Buchwald-Hartwig foi feita nas mesmas condições que as situações anteriores, mas usando *p*-bromoclorobenzeno. Neste caso a reacção foi dada

como terminada ao fim de 2 horas. Após tratamento do meio reaccional, procedeu-se à purificação do resíduo obtido através de cromatografia preparativa em camada fina. A caracterização espectroscópica da fracção maioritária permitiu verificar tratar-se do Ni(II)-2-*p*-cloroanilinoTPP **33**. O composto puro foi, então, cristalizado em diclorometano/éter de petróleo.

2-*p*-Cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 33 – 16,7 mg (68% de rendimento); **p.f.:** > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ: 6,27 (s 1H, Ar-NH), 6,82 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, H-2',6'), 7,18 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, H-3',5'), 7,62-7,78 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,93-7,99 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,20 (s, 1H, H-3), 8,55-8,70 (m, 6H, H-β); **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (log ε): 416 (5,2), 541 (4,2), 579 (4,2) nm; **EM (FAB⁺)**: 797 [M]⁺; **análise elementar:** C₅₀H₃₂N₅Cl.2H₂O, esperado: C (72,09), H (4,36) e N (8,41), obtido: C (72,54), H (4,04) e N (8,19).

Após a reacção de descomplexação do Ni(II)-2-*p*-cloroanilinoTPP **33** obteve-se, então, a pretendida 2-*p*-cloroanilinoTPP **34**.

2-*p*-Cloroanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 34 – 21 mg (75% de rendimento); **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ: -2,61 (s, 2H, NH), 6,52 (s, 1H, Ar-NH), 6,93 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, H-2',6'), 7,23 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, H-3',5'), 7,71-7,77 e 7,85-7,91 (2m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,16-8,22 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,57 (d, 1H, *J*= 4,8 Hz, H-β), 8,74-8,83 (m, 6H, H-β); **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (%): 409 (100), 527 (9), 568 (5), 599 (5), 655 (3) nm; **EM (FAB⁺)**: 740 [M+H]⁺; **massa exacta (EI):** C₅₀H₃₅N₅Cl, esperado: 740,2576; obtido: 740,2561.

Reacção com o *p*-dibromobenzeno

A reacção de arilação de Buchwald-Hartwig foi realizada recorrendo ao *p*-dibromobenzeno e dada como terminada ao fim de 24 horas. Após o tratamento da mistura reaccional, procedeu-se à purificação do resíduo obtido através de cromatografia preparativa em camada fina. A caracterização espectroscópica de uma das fracções resultantes deste processo cromatográfico veio confirmar tratar-se do composto **35**. O Ni(II)-2-*p*-bromoanilinoTPP **35** puro foi, então, cristalizado em diclorometano/éter de petróleo.

2-*p*-Bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel (II), 35 – 4.2 mg (23% de rendimento); **p.f.:** > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃),** δ: 6,27 (s, 1H, Ar-NH), 6,78 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2',6'), 7,32 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3',5'), 7,64-7,79 (m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 7,93-8,00 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,21 (s, 1H, H-3), 8,55-8,69 (m, 6H, H-β); **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (log ε): 416 (5,2), 542 (4,1), 579 (4,1) nm; **EM (FAB⁺):** 841 [M]⁺; **massa exacta (EI):** C₅₀H₃₂N₅BrNi, esperado: 841,1169; obtido: 841,1160.

Após a reacção de descomplexação do Ni(II)-2-*p*-bromoanilinoTPP **35** obteve-se, então, a 2-*p*-bromoanilinoTPP **36**.

2-*p*-Bromoanilino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 36 – 16,3 mg (69% de rendimento); **RMN de ¹H (CDCl₃),** δ: -2,62 (s, 2H, NH), 6,51 (s, 1H, Ar-NH), 6,87 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2',6'), 7,36 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3',5'), 7,70-7,76 e 7,84-7,90 (2m, 12H, 5,10,15,20-Ph-*m,p*-H), 8,16-8,23 (m, 8H, 5,10,15,20-Ph-*o*-H), 8,57 (d, 1 H, *J*= 4,8 Hz, H-β), 8,74-8,83 (m, 6H, H-β); **UV-vis (CHCl₃)** λ_{máx} (%): 409 (100), 527 (9), 568 (5), 599 (5), 656 (3) nm; **EM (FAB⁺):** 786 [M+H]⁺; **massa exacta (EI):** C₅₀H₃₅N₅Br, esperado: 786,2050; obtido: 786,2048.

4.5 Estudos da formação dos compostos com anéis fundidos

Síntese do composto 23

Método A - ciclização da 2-anilinoTPP 22 em anilina: A 2-anilinoTPP **22** (21,6 mg, 0,031 mmol) foi refluxada em anilina (2 mL), sob atmosfera de azoto e agitação constante, durante 3 dias. Dado que o controlo da mistura reaccional mostrava a formação de vários compostos, optou-se por dar a reacção como terminada ao fim deste período de tempo. Após o arrefecimento da mistura reaccional, o término da reacção foi levado a cabo através da lavagem da mesma com uma solução aquosa de ácido cítrico e extracção com diclorometano (processo realizado quatro vezes). A fase orgânica foi lavada com água destilada e, finalmente, seca através de sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, procedeu-se à dissolução do resíduo em diclorometano e à purificação dos constituintes da mistura reaccional através de uma coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1). Desta

separação resultaram duas fracções maioritárias que foram caracterizadas por espectroscopia de massa em FAB⁺. A que possui maior R_f foi identificada como o reagente de partida **22** (5,4 mg, 25%), enquanto que a que apresenta menor R_f foi reconhecida como o composto esperado **23** (4,7 mg, 29% baseado no consumo da 2-anilinoTPP **22**).

Método B - ciclização da 2-anilinoTPP **22 em *o*-diclorobenzeno:** A 2-anilinoTPP **22** (21,2 mg, 0,030 mmol) foi refluxada em *o*-diclorobenzeno (2 mL), sob atmosfera de azoto e agitação constante, durante uma semana. Tal como no caso anterior a reacção não foi completa. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e sujeita a uma coluna de sílica gel. Usaram-se como eluentes éter de petróleo para eliminar o *o*-diclorobenzeno e uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) para eluir os dois compostos resultantes da reacção. Estas duas fracções foram purificadas por cromatografia preparativa em camada fina recorrendo ao mesmo eluente. A primeira fracção foi identificada, por espectroscopia de massa em FAB⁺, como o reagente de partida **22** (10,9 mg, 51%), enquanto que a segunda se trata do composto esperado **23** (5,1 mg, 47% baseado no consumo da 2-anilinoTPP **22**).

Síntese dos compostos 29, 37 e 38

O método utilizado na obtenção dos compostos **29**, **37** e **38** é semelhante ao **Método B** utilizado na síntese do composto **23**, mas usando, respectivamente, a 2-*p*-toluidinoTPP **28**, 2-*p*-cloroanilinoTPP **34** e a 2-*p*-bromoanilinoTPP **36**, em vez da 2-anilinoTPP **22**.

No caso do composto **29**, embora a reacção não tenha sido completa, foi dada como terminada ao fim de onze dias. A separação e purificação dos vários componentes da mistura reaccional foram levadas a cabo recorrendo a coluna em sílica gel e cromatografia preparativa em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1). A primeira fracção a ser recolhida foi identificada como o reagente de partida **28** (4,1 mg, 35%), enquanto que a segunda se trata do composto esperado **29**.

Composto 29 - 3 mg, (rendimento de 39%, baseado no consumo da 2-*p*-toluidinoTPP **28**); **p.f.:** > 300 °C; **RMN de ¹H (CDCl₃), δ:** -1,21 (s, 2H, NH), 2,64 (s, 3H, CH₃), 7,60-7,82 (m, 17H, H-3, H-2', H-3', H-4', 5,10,15-Ph-*m,p*-H, H-2'',6'' e H-3'',5''), 8,10-8,13 e 8,15-8,18 (2m, 4H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,25-8,28 (m, 2H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,59 (d, 1H, *J*=

4,8 Hz, H-7 ou H-8), 8,67 (AB, 2H, $J= 4,3$ Hz, H-12,13), 8,74 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-7 ou H-8), 8,81 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-17), 9,66 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-18), 9,67 (d, 1H, $J= 6,8$ Hz, H-5'); **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 413 (5,2), 452 (5,9), 595 (4,3), 611 (4,3), 663 (4,2) nm; **EM (FAB⁺)**: 718 [M+H]⁺; **massa exacta (EI)**: $\text{C}_{51}\text{H}_{36}\text{N}_5$, esperado: 718,2965; obtido: 718,2946.

Tal como nos casos anteriormente referenciados, a reacção de síntese do composto **37** não foi completa. Ao fim de duas semanas verificou-se que, embora havendo reagente de partida, não havia evolução da reacção. A separação e a purificação das várias componentes da mistura reaccional foram efectuadas através da realização de uma coluna em sílica gel e cromatografia preparativa em camada fina, utilizando uma mistura de éter de petróleo e diclorometano (1:1) como eluente. Destes processos cromatográficos resultaram dois compostos: o reagente de partida não consumido **34** (2,1 mg, 18%) e composto pretendido **37**.

Composto 37 – 5,2 mg (rendimento de 56%, baseado no consumo da 2-*p*-cloroanilinoTPP **34**); **RMN de ¹H (CDCl₃)**, δ : -1,32 (s, 2H, NH), 7,71-7,86 (m, 17H, H-3, H-2', H-3', H-4', 5,10,15-Ph-*m,p*-H, H-2'',6'' e H-3'',5''), 8,10-8,11, 8,16-8,18 e 8,25-8,27 (3m, 6H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,60 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H-7 ou H-8), 8,69 (d, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-12,13), 8,76 (d, 1H, $J= 4,9$ Hz, H-7 ou H-8), 8,83 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-17), 9,65-9,67 (m, 2H, H-5' e H-18); **UV-vis (CHCl₃)** $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 413 (100), 448 (59), 592 (14), 609 (13), 661 (12) nm; **EM (FAB⁺)**: 738 [M+H]⁺.

A reacção de síntese do composto **38** não foi completa. Ao fim uma semana a reacção foi dada como terminada. A separação e a purificação das várias componentes da mistura reaccional foi levada a cabo usando as técnicas cromatográficas anteriormente frisadas, recorrendo a uma de éter de petróleo e diclorometano (1:1). Destes processos resultaram como compostos maioritários a 2-*p*-bromoanilinoTPP **36** não consumida (1 mg, 15%) e o composto **38**, resultante da sua ciclização.

Composto 38 – 4,5 mg (rendimento de 82%, baseado no consumo da 2-*p*-bromoanilinoTPP **36**); **RMN de ¹H (CDCl₃)** δ : -1,33 (s, 2H, NH), 7,57-7,61, 7,69-7,84 e 7,94-7,97 (3m, 17H, H-3, H-2', H-3', H-4', 5,10,15-Ph-*m,p*-H, H-2'',6'' e H-3'',5''), 8,09-8,12, 8,15-8,18 e 8,25-8,28 (3m, 6H, 5,10,15-Ph-*o*-H), 8,61 (d, 1H, $J= 4,8$

Hz, H-7 ou H-8), 8,69 (d, 2H, $J= 4,9$ Hz, H-12,13), 8,76 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-7 ou H-8), 8,83 (d, 1H, $J= 4,8$ Hz, H-17), 9,63-9,68 (m, 2H, H-5' e H-18); **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ (%): 413 (100), 449 (62), 591 (15), 609 (14), 662 (13) nm; **EM (FAB⁺)**: 784 [M+H]⁺.

Bibliografia

5 Bibliografia

- 1 *The Colours of Life – an Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, L. R. Milgrom, Oxford University Press, Oxford, 1997.
- 2 N. B. McKeown em *The Porphyrin Handbook – Phthalocyanines: Synthesis*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 15, Capítulo 98, 2003.
- 3 W. M. Sharman e J. E. van Lier em *The Porphyrin Handbook – Phthalocyanines: Synthesis*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 15, Capítulo 97, 2003.
- 4 M. G. H. Vicente em *The Porphyrin Handbook – Synthesis and Organic Chemistry*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 1, Capítulo 4, 2000.
- 5 L. Jaquinod em *The Porphyrin Handbook – Synthesis and Organic Chemistry*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 1, Capítulo 5, 2000.
- 6 M. S. Rodríguez-Morgade, G. de la Torre e T. Torres em *The Porphyrin Handbook – Phthalocyanines: Synthesis*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 15, Capítulo 99, 2003.
- 7 W. M. Sharman e J. E. van Lier, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 441.
- 8 a) J. S. Lindsey em *The Porphyrin Handbook – Synthesis and Organic Chemistry*, K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 1, Capítulo 2, 2000; b) S. Shanmugathan, C. Edwards e R. W. Boyle, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1025.
- 9 A. M. d’A. Rocha Gonsalves e M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 931.
- 10 a) J. S. Lindsey, H. C. Hsu e I. C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969; b) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney e A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827.

- 11 A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. M. T. B. Varejão e M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 635.
- 12 G. R. Geier e J. S. Lindsey, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11435.
- 13 N. Kobayashi, R. Kondo, S. Nakajima e T. Osa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9460.
- 14 C. C. Leznoff em *Phthalocyanines – Properties and Applications*, C. C. Leznoff e A. B. P. Lever (Eds.), VCH Publishers, Nova Iorque, Volume 1, Capítulo 1, 1989.
- 15 a) *The Porphyrin Handbook – Applications: past, present and future*, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 6, 2000; b) *The Porphyrin Handbook – Applications of phthalocyanines*, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 19, 2003.
- 16 a) P. Gregory, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **1999**, 3, 468; b) P. Gregory, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, 4, 432.
- 17 D. Gust e T. A. Moore em *The Porphyrin Handbook – Electron Transfer*, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Eds.), Academic Press, Nova Iorque, Volume 8, Capítulo 57, 2000.
- 18 A. L. Lehninger, *Bioquímica*, Editora Edgrad Blücher Ltda., São Paulo, Volume 2, Capítulo 22, 1976.
- 19 K. Szacilowski, W. Macyk, A. Drzewiecka-Matuszek, M. Bridell e G. Stochel, *Chem. Rev.*, **2005**, 2647.
- 20 M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.*, **1992**, 34, 435.
- 21 a) D. Gust, T. A. Moore e A. L. Moore, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 40; b) D. M. Guldi, *Pure Appl. Chem.*, **2003**, 75, 1069; c) M. A. Loi, P. Denk, H. Hoppe, H. Neugebauer, C. Winder, D. Meissner, C.-J. Brabec, N. S. Sariciftci, A. Gouloumis, P. Vázquez e T. Torres, *J. Mater. Chem.*, **2003**, 13, 700.
- 22 M. D. Ward, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 365.
- 23 a) A. Gouloumis, S.-G. Liu, A. Sastre, P. Vázquez, L. Echegoyen e T. Torres, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3600; b) D. M. Guldi, J. Ramey, M. V. Martínez-Díaz, A. de la Escosura, T. Torres, T. Da Ros e M. Prato, *Chem. Commun.*, **2002**, 2774.
- 24 S. A. Vail, J. P. C. Tomé, P. J. Krawczuk, A. Dourandin, V. Shafirovich, J. A. S. Cavaleiro e D. I. Schuster, *J. Phys. Org. Chem.*, **2004**, 17, 814.

- 25 J. L. Sessler, J. Jayawickramarajah, A. Gouloumis, T. Torres, D. M. Guldi, S. Maldonado e K. Stevenson, *Chem. Commun.*, **2005**, 1982.
- 26 a) D. González-Rodríguez, T. Torres, D. M. Guldi, J. Rivera e L. Echegoyen, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 335; b) D. González-Rodríguez, T. Torres, D. M. Guldi, J. Rivera, M. A. Herranz e L. Echegoyen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6301.
- 27 M. J. Crossley, P. J. Santic, J. A. Hutchison e K. P. Ghiggino, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 852.
- 28 E. M. Maya, P. Vázquez e T. Torres, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2004.
- 29 a) S. I. Yang, J. Li, H. S. Cho, D. Kim, D. F. Bocian, D. Holten e J. S. Lindsey, *J. Mater. Chem.*, **2000**, *10*, 283; b) A. Ambroise, R. W. Wagner, P. D. Rao, J. A. Riggs, P. Hascoat, J. R. Diers, J. Seth, R. K. Lammi, D. F. Bocian, D. Holten e J. S. Lindsey, *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, 1023; c) M. A. Miller, R. K. Lammi, S. Prathapan, D. Holten e J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6634.
- 30 J. M. Sutton e R. W. Boyle, *Chem. Commun.*, **2001**, 2014.
- 31 K. Kameyama, A. Satake e Y. Kokube, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7617.
- 32 B. L. Shaw, *New J. Chem.*, **1998**, 77.
- 33 J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts – Innovations in Organic Synthesis*, Willey, Chichester, 1996.
- 34 N. J. Whitcombe, K. K. Hii e S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449.
- 35 a) W. Cabri e I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2; b) R. J. Deeth, A. Smith, K. K. Hii e J. M. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3229; c) I. P. Beletskaya e V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009; d) G. Poli, G. Giambastiani e A. Heumann, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5959.
- 36 G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 427.
- 37 M. Castella, F. Calahorra, D. Sainz e D. Velasco, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 541.
- 38 a) R. Gauler e N. Risch, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1193; b) N. Risch, R. Gauler e R. Keuper, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2925.
- 39 M. M. Pereira, G. Muller, J. I. Ordinas, M. E. Azenha e L. G. Arnaut, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1583.
- 40 I. K. Morris, K. M. Snow, N. W. Smith e K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1231.

- 41 C. M. A. Alonso, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5679.
- 42 K. Lüdtke, C. M. A. Alonso, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro e H. K. Hombrecher, *Heterocycl. Commun.*, **1997**, *3*, 503.
- 43 a) J. M. Brown, T. M. Cresp e L. N. Mander, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 398; b) O. Siri, L. Jaquinod e K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3583.
- 44 A. Giradeau, H. J. Callot, J. Jordan, I. Ezhar e M. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3857.
- 45 H. K. Hombrecher, V. M. Gherdan, S. Ohm, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves e M. F. Condesso, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8569.
- 46 *Funcionalização beta e formação de novos Derivados Porfirínicos*, C. M. A. Alonso, Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, 2002.
- 47 a) H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4987; b) M. J. Callot, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1974**, 1492.
- 48 M. J. Crossley, L. G. King e J. L. Simpson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3087.
- 49 M. J. Crossley, M. H. Harding e C. W. Tansey, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4433.
- 50 M. J. Crossley e L. G. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1251.
- 51 C. M. A. Alonso, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro e H. K. Hombrecher, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2757.
- 52 C. M. A. Alonso, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8307.
- 53 A. S. Guram, R. A. Rennels e S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1348.
- 54 J. Louie e J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609.
- 55 M. S. Driver e J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7217.
- 56 J. P. Wolfe, S. Wagaw e S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7215.
- 57 J. P. Wolfe, S. Wagaw, J-F. Marcoux e S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805.
- 58 J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2046.

- 59 a)** C. G. Frost e P. Mendonça, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2615; **b)** B. Schlummer e U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1599.
- 60** D. W. Old, J. P. Wolfe e S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9722.
- 61 a)** J. Louie, M. S. Driver, B. Hamann e J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1268; **b)** R. Widenhoefer e S. L. Buchwald, *Organometallics*, **1996**, 15, 2755; **c)** J. P. Wolfe e S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1264.
- 62** M. M. Khan, H. Ali e J. A. van Lier, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1615.
- 63 a)** Y. Chen e X. P. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4432; **b)** G. Y. Gao, Y. Chen e X. P. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6215.
- 64** R. J. Abraham em *Introduction to NMR Spectroscopy*, R. J. Abraham, J. Fisher e P. Loftus (Eds.), Wiley, East Kilbread, 1988, pág. 28.
- 65** *Síntese de novas Porfirinas como Fotossensibilizadores Potenciais em Terapia Fotodinâmica*, C. M. A. Alonso, Dissertação de Mestrado, Universidade de Aveiro, 1998.