



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Silva Faria Peixoto

MÉTODOS SUSTENTÁVEIS PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS DE PORFIRINAS

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química,
área de especialização em Química Avançada e Industrial, na vertente de Desenvolvimento e Estratégia,
orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez
e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia
da Universidade de Coimbra

Julho de 2019

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

MÉTODOS SUSTENTÁVEIS PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS DE PORFIRINAS

Mariana Silva Faria Peixoto

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química, área de especialização em Química Avançada e Industrial, na vertente de Desenvolvimento e Estratégia, orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

À orientadora desta dissertação, a Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez, gostaria de agradecer pela amizade e permanente disponibilidade, apoio e orientação científica dispensada durante o desenvolvimento deste trabalho. Pela confiança e ensinamentos que sempre me transmitiu ao longo deste ano.

À Carla, agradeço todo o apoio e motivação incondicional que ajudou a tornar este trabalho uma válida e agradável experiência de aprendizagem. Por estar sempre presente e por me incentivar a nunca desistir. Estou grata pela nossa amizade.

Ao Mestre Pedro Cruz agradeço pela colaboração nos estudos de RMN.

Ao grupo de Investigação de Termodinâmica Molecular e Espectroscopia Infravermelho agradeço a disponibilidade de trabalhar com o Moinho de Bolas.

Ao grupo de Investigação de Química Orgânica, gostaria de agradecer a boa disposição, todas as dicas e ajuda que permitiram que tudo fosse mais fácil. À D. Lurdes pelo trabalho de preparação dos solventes, por estar sempre presente e pela simpatia e bom humor.

A todos os amigos e colegas que, de uma forma direta ou indireta, contribuíram ou auxiliaram na elaboração do projeto, gostaria de agradecer pela paciência e atenção. Em especial à Ana Clara e ao Francisco, gostaria de agradecer por toda a ajuda e amizade, à Rita, Beatriz, Daniela Guedes e Océane, agradeço pela amizade de cinco anos, pelo apoio e por todos os bons momentos que passamos juntas. À Cláudia agradeço toda a paciência e compreensão pela minha ausência, toda a motivação e amizade de uma vida.

Ao Gonçalo agradeço por ter caminhado ao meu lado, pela partilha, companheirismo e apoio incondicional. Pela paciência, enorme compreensão e ajuda prestada durante a elaboração deste projeto, especialmente por estar sempre com um sorriso, mesmo quando sacrificava os dias, as noites, os fins-de-semana e os feriados em prol desta dissertação.

Por último, mas não menos importante, aos meus pais, irmão e avós agradeço pelo apoio, amor e compreensão inestimáveis, pelos sacrifícios suportados e pelo constante encorajamento a fim de prosseguir a elaboração deste trabalho.

A todos o meu sincero e profundo **Muito Obrigada!**

Índice

| | |
|---|------|
| Índice de Figuras | vii |
| Índice de Tabelas | ix |
| Índice de Esquemas | xi |
| Resumo | xv |
| Abstract | xvii |
| CAPÍTULO I | 1 |
| 1. Introdução..... | 3 |
| 1.1. Química Verde e Química Sustentável..... | 3 |
| 1.1.1. Doze princípios da Química Verde | 4 |
| 1.1.2. Métricas..... | 5 |
| 1.1.3. Utilização Sustentável de Solventes | 9 |
| 1.1.4. Sistemas para a realização de reações sem solvente..... | 12 |
| 1.2. Porfirinas | 20 |
| 1.2.1. Estrutura, Nomenclatura e Características físico-químicas..... | 20 |
| 1.2.2. Métodos de Síntese de Porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas | 23 |
| 1.3. Metaloporfirinas..... | 27 |
| 1.3.1. Características Físico-Químicas..... | 28 |
| 1.3.2. Métodos de Síntese | 29 |
| 1.4. Hidroporfirinas..... | 33 |
| 1.4.1. Métodos de Síntese de Hidroporfirinas..... | 33 |
| 1.4.2. Reação de redução de porfirinas pela diimida..... | 37 |
| CAPÍTULO II | 41 |
| 2. Resultados e Discussão | 43 |
| 2.1. Síntese de Porfirinas e Metaloporfirinas..... | 43 |
| 2.2. Redução de Porfirinas..... | 47 |
| 2.3. Avaliação da Sustentabilidade dos métodos desenvolvidos | 60 |
| 2.3.1. Síntese de Metaloporfirinas..... | 60 |
| 2.3.2. Redução de Porfirinas..... | 62 |
| CAPÍTULO III..... | 65 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Conclusão..... | 67 |
| CAPÍTULO IV..... | 69 |
| 4. Procedimento Experimental..... | 71 |
| 4.1. Instrumentação..... | 71 |
| 4.2. Solventes e Reagentes..... | 71 |
| 4.2.1. Solventes..... | 71 |
| 4.2.2. Reagentes..... | 72 |
| 4.3. Síntese de Porfirinas..... | 72 |
| 4.4. Síntese de Porfirinas..... | 73 |
| 4.4.1. Metaloporfirinas de Cobre(II) insolúveis em água..... | 73 |
| 4.4.2. Metaloporfirinas de Cobre(II) solúvel em água..... | 74 |
| 4.4.3. Redução de Porfirinas..... | 75 |
| CAPÍTULO V..... | 77 |
| Referências..... | 79 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1.1- A Química Verde como um subconjunto da Química Sustentável, adaptado de 5. | 4 |
| Figura 1.2 - Representação esquemática dos estados da matéria, adaptado da referência 20. | 11 |
| Figura 1.3 - Solventes habitualmente usados e a sua correspondente alternativa mais sustentável.12 | |
| Figura 1.4 - Ilustração esquemática dos dois principais mecanismos dielétricos de aquecimento: polarização dipolar e condução iónica. | 14 |
| Figura 1.5 - Etapas de uma reação mecanoquímica: A) Deformação elástica; B) Deformação plástica e estiramento e C) Fratura, amorfização e reação química. ⁷ | 17 |
| Figura 1.6 - Moinho de Bolas Planetário e Moinho de Bolas Vibracional. | 18 |
| Figura 1.7 - Representação esquemática do princípio de moagem de um moinho de bolas vibratório, retirado de 44. | 19 |
| Figura 1.8 - Nomenclatura de macrociclos porfirínicos segundo Fischer a) e IUPAC b) e representação da Porfirina (1), Porfirinogénio (2), Clorina (3) e Bacterioclorina (4). | 21 |
| Figura 1.9 - Espectro de UV-Visível da porfirina e dos seus derivados: clorina e bacterioclorina. ⁵⁴ | 22 |
| Figura 1.10 - Espectro de absorção característicos das bandas Q das metaloporfirinas, adaptado da referência 53. | 28 |
| Figura 1.11 - Possíveis estruturas para a diimida, adaptado da referência 95. | 37 |
| Figura 2.1 - Espectro de UV-Vis da 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirina (a laranja) e do 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Cu (a vermelho). | 45 |
| Figura 2.2 - Espectro de RMN de ¹ H da reação da entrada 5, Tabela 2.2, em clorofórmio deuterado. | 49 |
| Figura 2.3 -Espectro de UV-Vis do crude da reação da entrada 5, Tabela 2.2. | 49 |
| Figura 2.4 - Espectro de RMN de ¹ H da reação de porfirina com hidrato de hidrazina em etanol... .. | 50 |
| Figura 2.5 - Espectro de RMN de ¹ H da reação de porfirina com hidrato de hidrazina, entrada 1, Tabela 2.3. | 54 |
| Figura 2.6 - Espectro de UV-Vis do crude da reação da entrada 1, Tabela 2.3. | 55 |
| Figura 2.7 - Espectro de UV-Vis da 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)clorina. | 56 |
| Figura 2.8 – Espectro de RMN de ¹ H da redução da 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirina, em clorofórmio deuterado. | 57 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1.1 - Métricas da Química Verde..... | 6 |
| Tabela 1.2 - Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale. ¹⁴ | 9 |
| Tabela 1.3 - Ilustração gráfica da introdução de calor e da distribuição de temperatura para uma mistura reacional, em aquecimento convencional (a) e por aquecimento por micro-ondas (b), adaptado de 27..... | 13 |
| Tabela 1.4 - Classificação dos solventes orgânicos comumente usados, de acordo com a eficácia de aquecimento no campo de micro-ondas, adaptada da referência 24. Os solventes marcados a verde são considerados verdes de acordo com a classificação de Byrne et al. em que recolhe informação de diferentes guias de solventes verdes..... | 15 |
| Tabela 1.5 - Valores de <i>E-Factor</i> para a síntese de TPP, através de vários métodos, adaptado da referência 67..... | 27 |
| Tabela 1.6 - Métodos de síntese de metaloporfirinas. ⁷⁶ | 29 |
| Tabela 2.1 - Condições para a síntese de metaloporfirinas de cobre (II). | 44 |
| Tabela 2.2 - Procedimento para a obtenção de clorinas através redução de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas com diimida, em ação mecânica. | 48 |
| Tabela 2.3 - Variações na quantidade de hidrato de hidrazina e no tempo de reação para a redução de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas às correspondentes clorinas e bacterioclorinas. | 53 |
| Tabela 2.4 - Rendimentos dos diferentes dos compostos obtidos na redução de várias porfirinas. | 59 |
| Tabela 2.5 - Resultados da Economia Atômica e rendimento obtido para cada método. | 61 |
| Tabela 2.6 - Cálculo do <i>E-Factor</i> para os métodos da literatura e para o método da mecanoquímica. | 61 |
| Tabela 2.7 - Pontos de penalização e cálculo do EcoScale. | 62 |
| Tabela 2.8 - Resultados da Economia Atômica e rendimento obtido para cada método. | 63 |
| Tabela 2.9 - Cálculo do <i>E-Factor</i> para os métodos da literatura e para o método desenvolvido nesta dissertação..... | 63 |
| Tabela 2.10 - Pontos de penalização e cálculo do EcoScale. | 64 |

Índice de Esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 1.1 - Síntese de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas num único passo, pelos métodos de Rothmund, Adler e Longo e Rocha Gonsalves, usando como exemplo a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP). ⁵⁷⁻⁶² | 24 |
| Esquema 1.2 - Síntese de Rocha Gonsalves e Mariette Pereira para porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas. ⁶⁰ | 24 |
| Esquema 1.3 - Síntese de Lindsey e colaboradores para porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas. ⁶³ | 25 |
| Esquema 1.4 - Síntese de Pineiro e colaboradores para porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas, sob irradiação de micro-ondas. ⁶⁶ | 26 |
| Esquema 1.5 - Condensação/oxidação, num único passo, segundo o método que utiliza a água como solvente. ⁶⁷ | 26 |
| Esquema 1.6 - Síntese de Hamilton para porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas, em dois passos, através de ação mecânica. ⁶⁸ | 27 |
| Esquema 1.7 - Representação da reação de metalação de porfirinas levando à formação de uma metaloporfirina e ao ácido correspondente H-X. | 28 |
| Esquema 1.8 - Síntese de Metaloporfirinas através do método de Liu (A) e Metalação de porfirinas pelo método de Rocha Gonsalves (B), adaptado da referência 79 e 80, respetivamente. | 30 |
| Esquema 1.9 - Metalação de porfirinas através da irradiação micro-ondas e rendimentos das metaloporfirinas de Mn(II), adaptado da referência 81..... | 31 |
| Esquema 1.10 - Metalação de porfirinas com substituintes diferentes nas posições <i>meso</i> , sem recurso a solvente e com aquecimento, adaptado da referência 82..... | 31 |
| Esquema 1.11 - Metalação da TPP, através de ação mecânica e sem solvente, adaptado da referência 83..... | 32 |
| Esquema 1.12 - Metalação da TPP com Zn(II), através do moinho de bolas planetário, adaptado da referência 84..... | 33 |
| Esquema 1.13 - Representação da via sintética para a obtenção da clorina TPC e da bacterioclorina TPB, pelo método de Whitlock. ⁸⁸ | 34 |
| Esquema 1.14 - Clorina T _m OHPC (Foscan®) e a bacterioclorina correspondente T _m OHPB. ⁸⁹ | 35 |
| Esquema 1.15 - Representação da via sintética para a obtenção da bacterioclorina e clorina, pelo método de Rocha Gonsalves e Mariette Pereira, com irradiação de micro-ondas. ⁹⁰ | 35 |
| Esquema 1.16 - Representação da via sintética para a obtenção de clorina, através da oxidação do porfirinogénio, pelo método de Serra e Rocha Gonsalves. ⁹¹ | 36 |
| Esquema 1.17 - Representação da via sintética para a obtenção da clorina e da bacterioclorina, pelo método de Mariette Pereira. ⁹² | 36 |

| | |
|--|----|
| Esquema 1.18 - Proposta mecanística para a síntese da clorina utilizando diimida gerada a partir de <i>p</i> -toluenosulfonilhidrazina e o carbonato de potássio. ⁴⁸ | 38 |
| Esquema 2.1 - Síntese da porfirina <i>meso</i> -tetrassubstituída utilizada nestes estudos como composto modelo, através da irradiação de micro-ondas. ⁶⁶ | 43 |
| Esquema 2.2 - Etapas da síntese de Metaloporfirinas, adaptado 98..... | 46 |
| Esquema 2.3 - Redução de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas utilizando glicerol como fonte redutora e paládio em carbono como catalisador. | 51 |
| Esquema 2.4 - Mecanismo de reação da redução de porfirinas utilizando hidrazina como fonte de diimida..... | 52 |
| Esquema 2.5 - Reação de redução de porfirina através do hidrato de hidrazina. | 53 |
| Esquema 2.6 - Redução de porfirinas <i>meso</i> -tetrassubstituídas, aumentando a aplicabilidade do método desenvolvido..... | 58 |
| Esquema 2.7 - Reação de metalação da 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirina e massa molecular de cada reagente e do composto obtido. | 60 |
| Esquema 2.8 - Reação de redução da 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirina e massa molecular de cada reagente e do composto obtido. | 62 |

Abreviaturas e Símbolos

| | |
|-----------------------------------|--|
| cEF | <i>E-Factor</i> Completo, do inglês <i>Complete Environmental Factor</i> . |
| DDQ | 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. |
| DMF | Dimetilformamida. |
| DMSO | Dimetilsulfóxido. |
| Equiv. | Equivalentes. |
| ESI | Ionização por Eletrospray, do inglês <i>Eletrospray Ionization</i> . |
| IUPAC | União Internacional de Química Pura e Aplicada, do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> |
| J | Constante de acoplamento (Hz). |
| M ⁺ | Ião Molecular. |
| MW | Micro-ondas, do inglês <i>Microwave</i> . |
| m/z | Razão massa/carga. |
| NMP | <i>N</i> -Metil-2-pirrolidona. |
| <i>p</i> -TsOH | Ácido <i>para</i> -toluenosulfônico |
| RMN de ¹ H | Ressonância Magnética Nuclear de próton. |
| scCO ₂ | Dióxido de Carbono Supercrítico |
| tan δ | Fator de Perda. |
| THF | Tetra-hidrofurano. |
| TLC | Cromatografia em Camada Fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i> . |
| TPP | 5,10,15,20-tetra-fenilporfirina. |
| TPC | 5,10,15,20-tetra-fenilclorina. |
| TPB | 5,10,15,20-tetra-fenilbacterioclorina. |
| T _p CIPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-clorofenil)porfirina. |
| T _o CIPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-clorofenil)porfirina. |
| T _o CIPC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-clorofenil)clorina. |
| T _o DCIPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,6-diclorofenil)porfirina. |
| T _o DCIPC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,6-diclorofenil)clorina. |
| T _o NO ₂ PP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-nitrofenil)porfirina. |
| T _o NO ₂ PC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-nitrofenil)clorina. |
| T _p NO ₂ PP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-nitrofenil)porfirina. |
| T _p FPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-fluorofenil)porfirina. |

| | |
|--------------------------------------|--|
| TDFPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,6-difluorofenil)porfirina. |
| TPFPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina. |
| T _p BPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4- <i>tert</i> -butilfenil)porfirina. |
| T _m OHPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-hidroxifenil)porfirina. |
| T _m OHPC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-hidroxifenil)clorina. |
| T _m OHBP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-hidroxifenil)bacterioclorina. |
| T _m OH _p OMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-hidroxi-4-metoxifenil)porfirina. |
| T _o BrPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-bromofenil)porfirina. |
| T _o BrPC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-bromofenil)clorina. |
| T _p BrPP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-bromofenil)porfirina. |
| T _p BrPC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-bromofenil)clorina. |
| TMePyP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-metilpiridil)porfirina. |
| T _m MePC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-metilfenil)clorina. |
| T _m MePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-metilfenil)porfirina. |
| T _p MePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-metilfenil)porfirina. |
| TTMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,4,6-trimetilfenil)porfirina. |
| T _o OMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-metoxifenil)porfirina. |
| T _o OMePC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2-metoxifenil)clorina. |
| T _m OMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-metoxifenil)porfirina. |
| T _m OMePC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3-metoxifenil)clorina. |
| T _p OMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(4-metoxifenil)porfirina. |
| TDOMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)porfirina. |
| TDOMePC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,4-dimetoxifenil)clorina. |
| T _m DOMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(3,5-dimetoxifenil)porfirina. |
| TTOMePP | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,4,6-trimetoxifenil)porfirina. |
| TTOMePC | 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> -(2,4,6-trimetoxifenil)clorina. |
| UV | Ultravioleta |
| UV-Vis | Ultravioleta-Visível |
|))((| Ação Mecânica |
| λ | Comprimento de onda. |
| ϵ' | Constante Dielétrica. |
| δ | Desvio químico (ppm). |
| ϵ'' | Perda Dielétrica. |

Resumo

A questão ambiental e o desenvolvimento sustentável são uns dos grandes assuntos, tanto no cenário nacional como mundial. O conceito de desenvolvimento sustentável foi introduzido há cerca de 30 anos com o objetivo de satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades, incluindo a capacidade de reduzir as consequências das substâncias que são produzidas e utilizadas. Nesse sentido, a química é essencial para garantir que a próxima geração de produtos e energia seja mais sustentável do que a atual. Deste modo, no início da década de 90, surgiu o conceito de Química Verde, tendo sido definido por Paul Anastas e John Warner como a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar o uso e a formação de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente.

A preocupação em desenvolver metodologias mais sustentáveis e que provoquem menos desperdícios tem levado os químicos orgânicos a ponderar métodos versáteis e altamente eficazes para promover as reações. Uma das técnicas que mais se tem desenvolvido e que se tem provado eficiente é a mecanoquímica. A ativação mecânica, normalmente realizada na ausência ou com o mínimo de solvente, aparece como uma alternativa para melhorar a sustentabilidade dos processos em Síntese Orgânica.

Ao longo desta dissertação explorou-se a síntese de porfirinas e metaloporfirinas, desenvolvendo-se uma metodologia para a síntese de di-hidroporfirinas sob ação mecânica.

A síntese via mecanoquímica permitiu a obtenção de clorinas com diversos substituintes, utilizando como agente redutor diimida, gerada *in situ* a partir de hidrato de hidrazina, com rendimentos semelhantes ou superiores aos métodos descritos na literatura. A utilização de hidrato de hidrazina, a eliminação do solvente e dos auxiliares de reação permitiu reduzir os tempos de reação e a formação de subprodutos. Assim, as novas metodologias aproximam-se dos princípios da Química Verde, sendo bastante evidente pela quantificação efetuada com recurso às métricas, Economia Atômica, *E-Factor* Completo e EcoScale.

Abstract

Environmental issues and sustainable development are important national and international matters of our days. The concept of sustainable development was introduced about 30 years ago with the objective of covering the needs of the present without compromising the future generations' ability to cover their own needs, including the capacity of reducing the consequences of the use and production of substances. In this point of view, chemistry is essential to ensure that the next generation of products and energy is more sustainable than the current. Thus, in the early 1990's, the concept of Green Chemistry was created by Paul Anastas and John Warner and was defined as the invention, development and application of chemical products and processes, to reduce or eliminate the use and formation of hazardous substances to humans' health and the environment.

The worry to put forth new more sustainable and less wasteful methods has led the organic chemists to consider versatile and highly effective methods to promote reactions. One of the most developed techniques that has been proven efficient is mechanochemistry. The mechanical activation, executed normally in the absence or with minimal use of solvents, appears as one of the best sustainable alternatives to the organic synthesis processes.

Throughout this dissertation we explored the synthesis of porphyrins and metalloporphyrins and developed a methodology for the synthesis of dihydroporphyrins under mechanical activation.

Synthesis via mechanochemistry allowed the production of chlorins with several substituents, using diimide as reducing agent, generated *in situ* from hydrazine hydrate, in yields similar or superior to those described in the literature. The use of hydrazine hydrate, the elimination of the solvent and the reaction auxiliaries allowed to reduce reaction times and the formation of by-products. Thus, the new methodologies approximate the principles of Green Chemistry, being quite evident by the quantification made using the metrics, Atomic Economy, E-Factor Complete and EcoScale.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Química Verde e Química Sustentável

A questão ambiental e o desenvolvimento sustentável são uns dos grandes assuntos, tanto no cenário nacional como mundial. Dentro da situação de alerta climático que o nosso planeta enfrenta atualmente, a Indústria Química surge com um duplo papel. Por um lado, é responsável por algumas das causas que têm vindo a gerar estas circunstâncias, mas, por outro lado, tem um papel preponderante para atenuar e reverter este cenário de alerta. Considerando este duplo papel surge a Química Verde, uma área da química que procura processos alternativos que gerem menos poluição e/ou resíduos, que apresentem alta eficiência energética, que promovam o uso de matérias-primas renováveis e que produzam produtos biodegradáveis e seguros para a sociedade e meio ambiente.^{1,2}

A Química Verde foi definida por Paul Anastas e Pietro Tundo como a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar, o uso e a formação de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente.³ Esta definição foi adotada pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) para definir esta área da química.

Tendo em consideração o exposto, a Química Verde abrange conceitos como invenção e desenvolvimento, ligando as considerações de perigo aos critérios de desempenho, uso e geração, concentrando-se não só nas substâncias indesejáveis que podem ser produzidas inadvertidamente num processo, mas também em todas as substâncias que fazem parte do mesmo.⁴ Deste modo, a Química Verde é uma parte da Química Sustentável, que se focaliza nos processos químicos e na racionalização da utilização de solventes, apresentando como objetivos explorar a potencial utilização da catálise, validar a incorporação de matérias-primas renováveis, redução da toxicidade e do consumo de energia, Figura 1.1.⁵

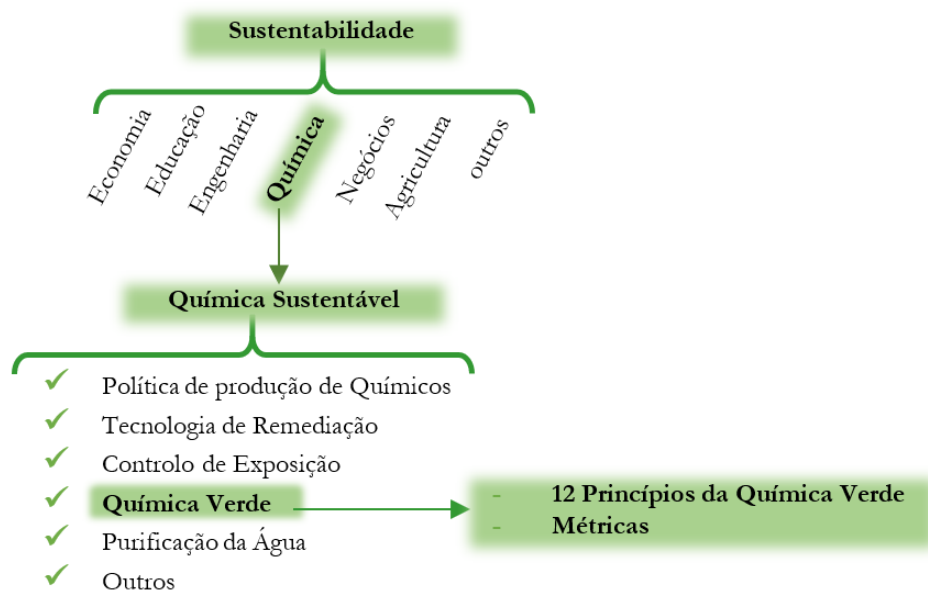


Figura 1.1- A Química Verde como um subconjunto da Química Sustentável, adaptado de 5.

1.1.1. Doze princípios da Química Verde

A definição adotada, embora de percepção direta, marca também um desvio significativo no modo pelo qual as questões ambientais foram consideradas ao longo do tempo. Paul Anastas, na altura membro da EPA (*Environmental Protection Agency*), e John Warner desenvolveram os 12 princípios da Química Verde, abaixo enumerados, que ilustram a definição num sentido prático. Os princípios visam atingir processos industriais cada vez mais limpos, seguros e sustentáveis tanto para o meio ambiente quanto para a humanidade.⁶⁻

8

- 1) **Prevenção de resíduos:** evitar a produção de resíduos e desperdícios é preferível ao seu tratamento após a formação;
- 2) **Economia atômica:** os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos de modo a maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
- 3) **Síntese de produtos menos perigosos:** sempre que possível, a síntese de um produto deve utilizar e originar substâncias de pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
- 4) **Desenvolvimento de compostos seguros:** os produtos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e, simultaneamente, não serem tóxicos;
- 5) **Solventes e auxiliares químicos mais seguros:** o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, soluções aquosas salinas, etc.) deve ser evitado sempre que possível. Quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas e utilizadas na menor quantidade necessária;

- 6) **Eficácia energética:** as necessidades energéticas devem ser consideradas ao nível do seu impacto económico e ambiental, e devem ser minimizadas. Os processos químicos devem ser o menos agressivos possível e idealmente, realizados à temperatura e pressão ambiente;
- 7) **Uso de fontes renováveis de matéria-prima:** sempre que seja técnica e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
- 8) **Evitar a formação de derivados:** a derivatização desnecessária (por exemplo, estratégias de proteção e desproteção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e tendem a aumentar a geração de resíduos;
- 9) **Catálise:** os reagentes catalíticos são melhores do que os reagentes estequiométricos, uma vez que são utilizados em quantidades relativamente reduzidas. Sempre que possível, deve promover-se a reciclagem e reutilização dos catalisadores;
- 10) **Desenvolvimento no sentido da degradação:** os produtos devem ser desenvolvidos de modo a, após exercerem a sua função, se degradarem em produtos inócuos e não persistirem no ambiente;
- 11) **Prevenção da poluição:** é necessário desenvolver metodologias analíticas que viabilizem a monitorização e o controlo dos processos, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;
- 12) **Química intrinsecamente segura:** as substâncias, bem como o modo como são utilizadas no processo, devem ser escolhidas a fim de minimizar potenciais acidentes, incluindo derrames, explosões e incêndios.

Assim, o processo ideal do ponto de vista da Química Verde será aquele em que, num único passo, todos os átomos dos reagentes (renováveis) sejam incorporados nos produtos (degradáveis em produtos inócuos), com um rendimento de 100%, sem solventes, a temperatura e pressão ambiente, num curto tempo de reação, diminuindo o consumo energético, e sem ser necessário processos de isolamento e purificação.

1.1.2. Métricas

Com a evolução da Química Verde têm sido introduzidas várias métricas para tentar quantificar a sustentabilidade dos processos químicos, poder comparar processos e quantificar avanços no sentido do aumento da sustentabilidade dos mesmos.

Embora a preocupação na utilização de processos mais sustentáveis já seja uma realidade, dadas as crescentes preocupações globais relacionadas com as alterações climáticas e escassez de recursos, ainda há confusão nos significados e abordagens na literatura científica mundial para as questões de métricas verdes. O estado atual da quantificação da sustentabilidade das metodologias baseado em um ou dois critérios e a multiplicidade geral de métricas disponíveis, frequentemente com nomes diferentes dados

pelos diferentes autores, ainda que tendo os mesmos significados, apresenta um cenário desconcertante e não científico, particularmente para os químicos genuinamente interessados em aprender, praticar e implementar princípios de Química Verde no seu trabalho de pesquisa.^{9,10}

Nesse sentido, em 2017, a IUPAC lançou um projeto com o objetivo de desenvolver métricas verdes e harmonizar a aplicação correta da análise de métricas verdes em sínteses, fornecendo apoio para regulamentar esta área da química, a fim de evitar equívocos, falácias e propagandas abusivas de “processo verde” que ameaçam desacreditar este importante campo da química. Assim, estipulou-se que uma verdadeira afirmação de “processo verde” para um procedimento significa que este obtém alta pontuação em todas as quatro categorias de critérios de eficiência: consumo de material, consumo de energia, impacto ambiental e impacto segurança, tornando obrigatório a análise de métricas para qualquer alegação de processo mais sustentável. Ou seja, a aplicação de métricas rigorosas acompanha a validação experimental de procedimentos sintéticos: os resultados experimentais precisam não apenas de ser reproduzíveis em laboratório, mas precisam também de ser avaliados por métricas precisas.^{9,10}

As diferentes métricas disponíveis para quantificar a sustentabilidade de um processo, baseadas na massa, descrevem-se na tabela seguinte:

Tabela 1.1 - Métricas da Química Verde.

| | |
|---|---|
| Economia Atômica $\frac{MM_{(produto)}}{\sum MM_{(reagentes)}}$ | Eficiência Atômica Eficiência Atômica= rendimento (%) x EA |
| Rendimento de Massa Efetivo (RME %) $\frac{m_{(produto)}}{\sum m_{(reagentes\ não-benignos)}} \times 100$ | Intensidade de Massa (IM) $\frac{m_{(total\ usada,kg)}}{m_{(produto,kg)}}$ |
| Eficiência da Reação em Massa (ERM) $\frac{m_{(produto)}}{m_{(reagentes\ estequiometricos)}} \times 100$ | Produtividade em Massa (PM) $\frac{m_{(produto,kg)}}{m_{(total\ utilizada,kg)}} \times 100$ |
| Eficiência de Carbono (EC) $\frac{mol\ P \times n^{\circ}\ \text{átomos}\ C}{\sum mol\ R_i \times n^{\circ}\ \text{átomos}\ C\ em\ R_1} \times 100$ | E-Factor $\frac{\sum m_{(reagentes)} + \sum m_{(solventes)} + m_{(H_2O)} - m_{(produto)}}{m_{(produto)}}$ |

Entre as métricas que se baseiam na eficácia da utilização das massas dos reagentes, do inglês *mass-based metrics*, pode-se destacar o *E-Factor* (inglês *Environmental Factor*) e

o rendimento de massa efetiva, que apenas consideram a quantidade de resíduos produzidos, e a Economia Atômica, que avalia a extensão da incorporação dos átomos dos reagentes, entre outras.^{8,11,12}

Existem também métricas que avaliam o processo de síntese de uma forma mais global, como por exemplo a Estrela Verde e o EcoScale.^{8,11,12}

1.1.2.1. *E-Factor* e *E-Factor* Completo

O *E-Factor* é definido pela relação entre a massa de resíduos, em kg, por unidade de produto, em kg. É uma métrica relativamente simples, contudo não considera os solventes e a água utilizados, tornando-se mais apropriado para atividades iniciais de exploração em processos sintéticos.⁸

Recentemente desenvolveu-se o *E-Factor* completo, que inclui todos os materiais utilizados no processo, incluindo solventes e água. Torna-se, por isso, uma métrica mais apropriada para a análise total de fluxo de resíduos, embora não tenha em consideração a perigosidade dos produtos, dos resíduos nem dos processos. O seu cálculo é definido pela seguinte equação, e o seu valor ideal/mínimo é zero, que se verificaria caso não houvesse produção de quaisquer resíduos.¹¹

$$cEF = \frac{(\sum m_{(\text{reagentes})} + \sum m_{(\text{solventes})} + m_{(\text{H}_2\text{O})}) - m_{(\text{produto})}}{m_{(\text{produto})}}$$

1.1.2.2. Economia Atômica

Esta métrica avalia a incorporação dos átomos, provenientes dos reagentes, no produto final da reação. Essa extensão deve ser maximizada para que se perca a menor quantidade possível de átomos nos resíduos, sendo este um objetivo tão importante como a obtenção de um rendimento elevado. Não é considerado no cálculo o excesso de um reagente para influenciar o rendimento ou a seletividade da reação. Contudo, se, por exemplo, forem necessárias duas moléculas de reagente para formar o produto desejado, este será considerado no cálculo. Esta abordagem ignora o solvente e outros auxiliares da reação.¹³

$$\text{Economia Atômica} = \frac{MM_{(produto)}}{\sum MM_{(reagentes)}}$$

1.1.2.3. EcoScale

É uma ferramenta de análise pós-síntese que avalia a qualidade do processo em função do rendimento, dos custos, da segurança, das condições reacionais, do isolamento e da purificação. Iniciam-se os cálculos com um valor inicial de 100 pontos, aos quais se vai subtraindo pontos em função dos parâmetros que se apresentam na Tabela 1.2. O seu valor ideal será 100.^{12,14}

Tabela 1.2 - Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale.¹⁴

| Parâmetros | Pontos de Penalização |
|---|-------------------------|
| 1. Rendimento | (100% - rendimento) / 2 |
| 2. Preço dos Componentes da Reação (para obter 10 mmol de produto final) | |
| → Não caro (<\$10) | 0 |
| → Caro (>\$10 e <\$50) | 3 |
| → Muito caro (>\$50) | 5 |
| 3. Segurança^(a) | |
| → N (perigoso para o ambiente) | 5 |
| → T (tóxico) | 5 |
| → F (altamente inflamável) | 5 |
| → E (explosivo) | 10 |
| → F+ (extremamente inflamável) | 10 |
| → T+ (extremamente tóxico) | 10 |
| 4. Configuração Técnica | |
| → Configuração Comum | 0 |
| → Instrumentos para a adição controlada de produtos químicos ^(b) | 1 |
| → Técnica de ativação não convencional ^(c) | 2 |
| → Equipamento de Pressão, >1 atm ^(d) | 3 |
| → Qualquer material de vidro especial adicionado | 1 |
| → Atmosfera de gás (inerte) | 1 |
| → Caixa de luvas | 3 |
| 5. Temperatura/Tempo | |
| → Temperatura ambiente <1 h | 0 |
| → Temperatura ambiente <24 h | 1 |
| → Aquecimento <1 h | 2 |
| → Aquecimento >1 h | 3 |
| → Arrefecimento a 0 °C | 4 |
| → Arrefecimento <0 °C | 5 |
| 6. Workup e Purificação | |
| → Nenhum | 0 |
| → Arrefecimento a temperatura ambiente | 0 |
| → Adição de solvente | 0 |
| → Filtração Simples | 0 |
| → Remoção do solvente com bomba de vácuo <150 °C | 0 |
| → Cristalização e Filtração | 1 |
| → Remoção do solvente com bomba de vácuo >150 °C | 2 |
| → Extração de fase sólida | 2 |
| → Destilação | 3 |
| → Sublimação | 3 |
| → Extração líquido-líquido ^(e) | 3 |
| → Cromatografia clássica | 10 |

a) Baseado nos símbolos de aviso de perigo.

b) Funil de adição controlada, bomba de seringa, regulador de pressão de gás, etc.

c) Irradiação de micro-ondas, ultrassom, ativação fotoquímica, etc.

d) scCO₂, equipamento de hidrogenação de alta pressão, etc.

e) Se aplicável, o processo inclui a secagem do solvente e filtração com agente secante.

1.1.3. Utilização Sustentável de Solventes

É habitual falar-se na utilização de solventes quando se fazem reações orgânicas, uma vez que estes facilitam a interação dos reagentes, pela agitação, quando em solução homogénea ou heterogénea, fornecendo uma configuração homogénea em que se espera um

elevado contacto entre reagentes. Além disso, facilitam também o aquecimento ou arrefecimento da mistura. Embora este conceito pareça simples, o papel de um solvente, no contexto de uma reação orgânica, é muito mais complexo, influenciando também a velocidade da reação ou a estabilização do estado de transição, sendo que a sua alteração/substituição pode levar a alterações no rendimento ou na seletividade da reação.¹⁵

Geralmente, um solvente é um líquido, sendo os mais utilizados hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados, ésteres, éteres, álcoois, derivados de amida, sulfóxidos e água. O tipo de solvente é selecionado para uma dada reação de acordo com as suas propriedades físico-químicas. Por vezes, o próprio reagente líquido de uma reação pode funcionar como solvente.

Ao longo das últimas décadas, a preocupação dos químicos com o desenvolvimento de processos de síntese que respeitem o ambiente, através da redução ou eliminação do uso de solventes, tem levado ao aumento de estudos de reações em que estes são eliminados. Estas reações tem provado ser eficientes e simples, e seguem o quinto princípio da Química Verde, dado que evita o uso de solventes e produtos químicos.¹⁶

Este tipo de reações podem ser realizadas utilizando apenas os reagentes sólidos, líquidos ou gasosos, ou incorporando-os em argilas, zeólitos, sílica ou alumina, por exemplo, podendo também ser aceleradas através de processos térmicos ou irradiação com UV, micro-ondas, ultrassons ou ação mecânica.^{17,18}

Quando os reagentes são sólidos, os produtos das reações em estado sólido podem ser diferentes dos obtidos das reações em solução. Isto acontece devido à orientação espacial ou ao empacotamento das moléculas dos reagentes no estado cristalino, Figura 1.2. Num sólido cristalino, os átomos e as moléculas encontram-se densamente empacotados e ocupam os sítios de uma estrutura reticular. Num líquido, a maioria das moléculas, também se encontram densamente empacotadas, mas sem a estrutura reticular dos sólidos cristalinos. No líquido, existem regiões onde os arranjos moleculares são empacotamentos densos quase perfeitos, e regiões onde as moléculas estão mais distantes. Esta irregularidade introduz vazios que, devido ao movimento desordenado das moléculas, não têm posições, formas ou tamanhos fixos. Estes vazios fazem com que a distância média de separação entre as moléculas do líquido seja maior do que a distância média de separação entre os átomos (ou moléculas) do sólido, de modo que a correspondente energia potencial média associada às interações entre os constituintes básicos é também maior. Isto explica, entre outros

fenómenos, a necessidade de fornecer energia para que a substância passe do estado sólido para o estado líquido, ainda que a transição para o estado líquido não seja sempre necessária para que ocorra reação.¹⁹ Ao mesmo tempo, percebe-se que no estado sólido é mais difícil o contacto entre duas moléculas para reagir, dado que não se verifica a ocorrência de difusão e de outros fenómenos.

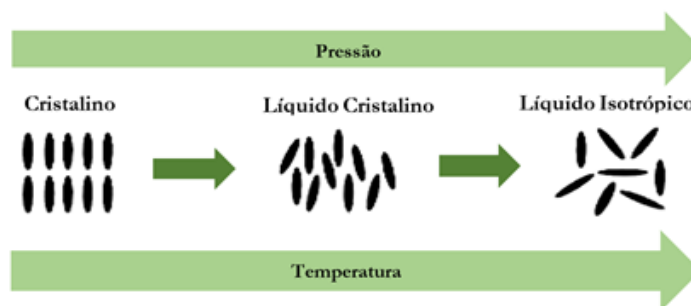


Figura 1.2 - Representação esquemática dos estados da matéria, adaptado da referência 20.

As reações que não utilizam solventes, tal como referido anteriormente, reduzem a poluição e apresentam vantagens em diferentes perspetivas: na perspetiva económica, pela redução dos custos de produção que levam a uma simplificação do procedimento experimental; e na perspetiva ecológica, pois retirando-se o solvente da reação deixa de ser necessário a sua eliminação após o fim da mesma.²¹

1.1.3.1. Solventes Verdes

Outra alternativa para contornar o uso de solventes tóxicos e perigosos é substituí-los por solventes mais verdes e sustentáveis, designação que provem do inglês *Greener Solvents Alternatives*.

Nas reações convencionais, os solventes são utilizados em grandes quantidades em comparação com as quantidades de reagentes e produtos. Sendo esta utilização excessiva a causa de uma grande preocupação ambiental, é necessário proceder, nos casos em que estes são indispensáveis para a realização de uma determinada síntese, a uma substituição por solventes menos perigosos para o Homem ou para o ambiente. Na Figura 1.3 apresentam-se os solventes considerados recomendados na perspetiva da Química Verde, bem como os solventes habitualmente usados, classificados de acordo com a recomendação

de utilização aceites pela farmacêutica Pfizer e de acordo com os estudos efetuados por Byrne, apresentando-se também os solventes indesejados e a sua correspondente alternativa mais sustentável.^{22,23}

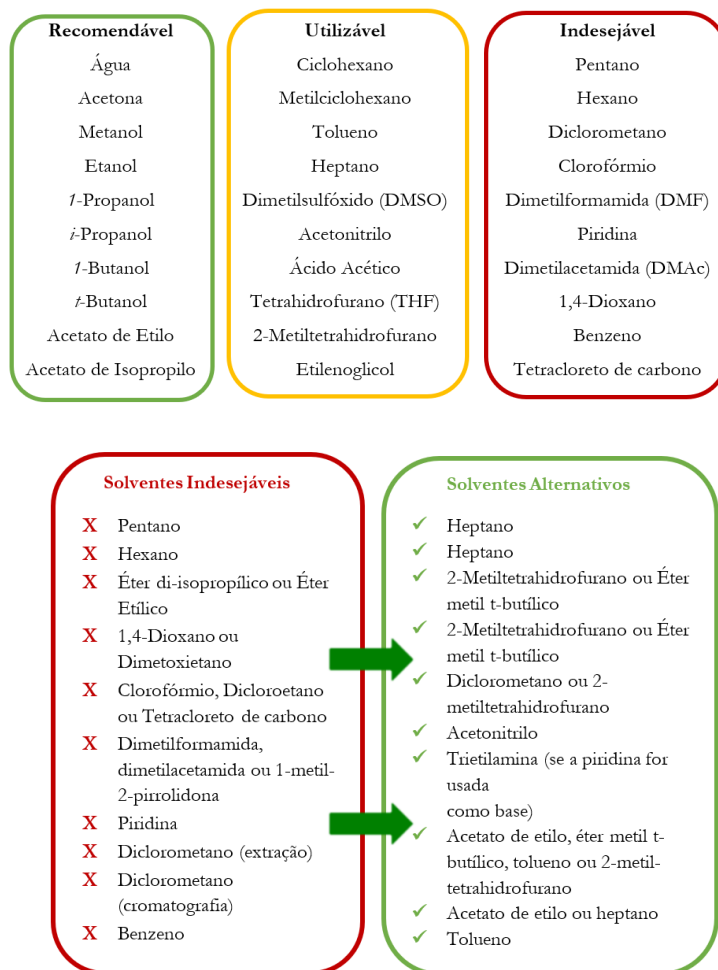


Figura 1.3 - Solventes habitualmente usados e a sua correspondente alternativa mais sustentável.

1.1.4. Sistemas para a realização de reações sem solvente

1.1.4.1. Micro-ondas

As primeiras reações de síntese orgânica em vasos abertos, envolvendo a radiação micro-ondas utilizando um forno de micro-ondas doméstico, foram descritas por Gedye e Giguere, em 1986, e desde então a química assistida por micro-ondas tem evoluído como uma tecnologia que permite desenvolver metodologias sustentáveis.²⁴

A irradiação de micro-ondas (de 2,45 GHz de frequência)^{17,25} produz um aquecimento interno por interação da onda eletromagnética com as moléculas que compõem a mistura reacional, ou seja, solvente, reagente e/ou catalisador.²⁶

Tabela 1.3 - Ilustração gráfica da introdução de calor e da distribuição de temperatura para uma mistura reacional, em aquecimento convencional (a) e por aquecimento por micro-ondas (b), adaptado de 27.

| Fonte de Calor | Introdução de Calor | Distribuição da Temperatura |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| a. Aquecimento Convencional | | |
| b. Aquecimento por Micro-ondas | | |

A conversão de energia eletromagnética em energia térmica funciona de forma altamente eficiente e resulta em taxas de aquecimento extremamente rápidas e simultâneas em todo o volume - não reproduzíveis com o aquecimento convencional. Devido ao rápido aquecimento até à temperatura alvo, a formação de subprodutos pode ser suprimida. Esta é outra grande vantagem do aquecimento por micro-ondas, uma vez que permite que sejam alcançados rendimentos mais elevados de produto e a simplificação do processo.²⁶

Comparativamente aos métodos de aquecimento convencionais, o aquecimento por irradiação de micro-ondas leva, geralmente, a uma diminuição do tempo de reação e do consumo de solvente e a um aumento do rendimento e da seletividade do produto. Este aquecimento assistido por micro-ondas baseia-se no aquecimento dielétrico dos materiais envolvidos, dependendo da capacidade dos solventes, reagentes e catalisadores em absorverem e converterem a energia de micro-ondas em energia térmica. O aquecimento dielétrico funciona por dois mecanismos: Polarização Dipolar, como o campo eletromagnético de micro-ondas está a oscilar, os dipolos alinham-se ao campo oscilante; este alinhamento gera rotação, o que resulta em atrito e, finalmente, em energia térmica; e Condução Iónica, isto é, durante a condução iónica, as partículas carregadas dissolvidas (catiões ou aniões) oscilam para frente e para trás sob a influência da irradiação de micro-

ondas, Figura 1.4. Esta oscilação causa colisões das partículas carregadas com moléculas vizinhas ou átomos, que são responsáveis por criar energia térmica.²⁸⁻³⁰

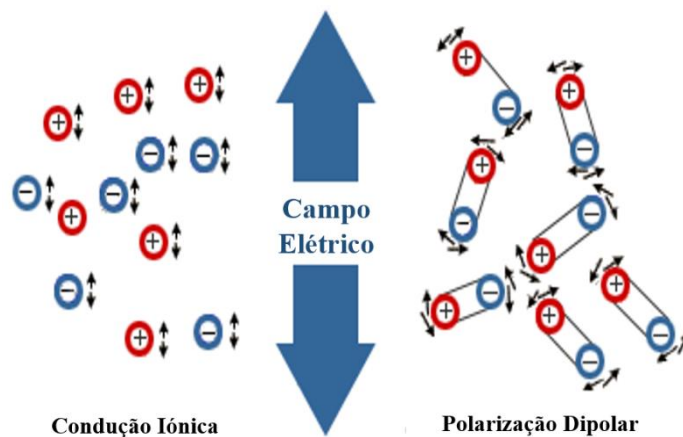


Figura 1.4 - Ilustração esquemática dos dois principais mecanismos dielétricos de aquecimento: polarização dipolar e condução iônica.

Assim, com o aquecimento dielétrico, a energia elétrica é convertida em energia cinética, que é convertida em calor

A capacidade de uma substância para converter energia eletromagnética é determinada pela seguinte equação, designada por tangente de perda, $\tan \delta$, em que ϵ'' corresponde à perda dielétrica, isto é, a eficácia com que a energia eletromagnética é convertida em calor, e em que ϵ' corresponde à constante dielétrica, ou seja, capacidade de um material ser polarizado sob a influência de um campo elétrico externo, absorvendo e acumulando energia potencial elétrica.^{31,32}

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Os valores de $\delta \tan$ para alguns solventes orgânicos comumente usados estão resumidos na Tabela 1.4. Esta tabela mostra a classificação de solventes em alta ($\tan \delta > 0,5$), média ($0,1 < \tan \delta < 0,5$) e baixa absorção de micro-ondas ($\tan \delta < 0,1$). Solventes sem um momento dipolar, como benzeno e dioxano, são considerados transparentes para a irradiação micro-ondas ($\tan \delta < 0,01$).³²

Tabela 1.4 - Classificação dos solventes orgânicos comumente usados, de acordo com a eficácia de aquecimento no campo de micro-ondas, adaptada da referência 24. Os solventes marcados a verde são considerados verdes de acordo com a classificação de Byrne et al. em que recolhe informação de diferentes guias de solventes verdes.

| Alta (> 0,5) | | Média (0,1 - 0,5) | | Baixa (< 0,1) | |
|---------------|--------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| Solvente | tan δ | Solvente | tan δ | Solvente | tan δ |
| Etilenoglicol | 1,350 | 2-Butanol | 0,447 | Clorofórmio | 0,091 |
| Etanol | 0,941 | Diclorobenzeno | 0,280 | Acetonitrilo | 0,062 |
| DMSO | 0,825 | NMP | 0,275 | Acetato de Etilo | 0,059 |
| 2-Propanol | 0,799 | Ácido Acético | 0,174 | Acetona | 0,054 |
| Ácido Fórmico | 0,722 | DMF | 0,161 | THF | 0,047 |
| Metanol | 0,659 | Dicloroetano | 0,127 | Diclorometano | 0,042 |
| Nitrobenzeno | 0,589 | Água | 0,123 | Tolueno | 0,040 |
| 1-Butanol | 0,571 | Clorobenzeno | 0,101 | Hexano | 0,020 |

Um solvente com alto teor de tan δ é necessário para aquecimento rápido no campo de micro-ondas. No entanto, isso não significa que solventes com baixos valores de tan δ não possam ser usados para a síntese de micro-ondas. Uma vez que os substratos, reagentes e/ou catalisadores são provavelmente polares, as propriedades dielétricas globais de uma mistura reacional permitirão, na maior parte dos casos, aquecimento suficiente por micro-ondas, mesmo com solventes não polares. Se, no entanto, a mistura não for polar, os elementos de aquecimento passivos podem ser adicionados para auxiliar o processo de aquecimento.³²

1.1.4.2. Mecanoquímica

A mecanoquímica tem surgido como uma alternativa aos métodos convencionais que permite a eliminação do solvente de uma reação. A ativação mecânica, normalmente realizada na ausência ou com o mínimo de solvente, pode ser uma alternativa para melhorar a sustentabilidade em síntese orgânica, mostrando-se, em alguns casos, mais seletiva e eficiente do que as reações com solvente.⁷

Várias são as definições que tem surgido para este ramo da química. Haukee Clausen-Schaumann e Martin Beyer definem mecanoquímica como a redução da energia de ativação de reações químicas através de um potencial mecânico, explicando que, ‘quando a superfície de energia potencial de uma reação química é alterada por um potencial mecânico, de tal forma que o estado de transição é afetado – por exemplo, a energia de ativação é reduzida – é mecanoquímica’.³³ Por outro lado, Gerd Kaupp argumenta que o termo mecanoquímica se

deve restringir à quebra de ligações intramoleculares diretamente pelo efeito de uma ação mecânica externa, que é seguida por outras reações químicas.³⁴ Outros autores defendem que a mecanoquímica pode ser definida como o ramo da físico-química que estuda o comportamento químico dos materiais quando sujeito ao efeito de forças mecânicas.

O processo de uma reação mecanoquímica envolve uma série complexa de transformações que conduzem à formação do produto final. Normalmente, este tipo de reações ocorre entre sólidos na ausência de solvente e requer uma determinada energia para que as moléculas colidam umas com as outras, podendo ocorrer a diminuição do tamanho de partículas, quebrando a sua estrutura cristalina, a criação de novas superfícies e de defeitos pontuais nessa mesma estrutura.⁷

Inicialmente, a ocorrência de reações químicas foi atribuída ao calor gerado durante o processo, favorecido pela área de contacto entre os sólidos. No entanto, alguns processos mecanoquímicos apresentam resultados diferentes em comparação com os processos térmicos convencionais, comprovando a existência de outros fatores. Nesse sentido, foram desenvolvidos vários modelos de modo a explicar a influência da ativação mecânica numa reação química.^{33,34}

A teoria dos pontos quentes, inicialmente desenvolvida, considera que a energia mecânica deforma os sólidos, através da quebra da estrutura cristalina e formação de novas fissuras, podendo ainda liquefazê-los, originando pontos quentes onde as moléculas podem atingir estados de energia vibracional elevados que conduzem à rutura de ligações. Esta fase, designada de fase de plasma, ocorre por um período de tempo curto (10^{-7} s) e é seguida por uma fase pós-plasma na qual o processo de relaxação dissipa a energia, sendo responsável pelos produtos formados. Estes modelos explicam a reatividade dos processos mecanoquímicos através da elevada temperatura gerada em áreas microscópicas, induzida pela fricção entre os sólidos. As reações mecanoquímicas podem ainda envolver a liquefação dos reagentes devido ao aquecimento provocado pela fricção.³⁷⁻³⁹

Embora esta teoria explique o que acontece num processo mecanoquímico, é extremamente difícil saber o que ocorre exatamente nesses designados pontos quentes. Assim, têm-se recorrido a técnicas analíticas (PRXD – Difração de Raios-X em pós, do inglês *Powder X-Ray Diffraction*; Espectroscopia de infravermelho e Espectroscopia Raman) para monitorizar a forma como os processos mecanoquímicos evoluem ao longo do tempo, sendo bastante importantes do ponto de vista de uma melhor compreensão dos

mecanismos subjacentes que gerem a reatividade observada no estado sólido, permitindo, deste modo, um controlo e otimização mais eficientes do sistema de moagem.⁴⁰

É de notar que a energia acumulada na deformação da estrutura cristalina pode conduzir a processos mais lentos. Assim, a energia mecânica é transferida ao sólido, que atinge temperaturas locais muito elevadas, sendo, por vezes, suficientes para induzir processos locais, tais como mudanças de fase. Todos estes fenómenos podem ser acompanhados por excitações eletrónicas locais, processos de separação de carga, geração de campos elétricos e, em seguida, emissão de radiação eletromagnética.⁴¹

Na Figura 1.5 apresenta-se a esquematização de uma possível sequência de processos de uma reação sob ação mecânica.

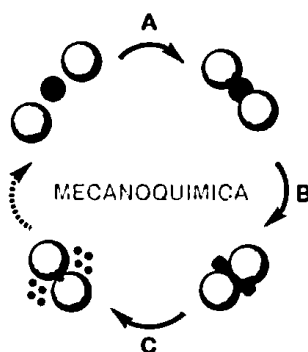


Figura 1.5 - Etapas de uma reação mecanoquímica: A) Deformação elástica; B) Deformação plástica e estiramento e C) Fratura, amorfização e reação química.⁷

Uma grande parte das publicações referentes à utilização de mecanoquímica em síntese orgânica baseiam-se no método tradicional, recorrendo ao almofariz e ao pilão. Contudo, embora este equipamento seja considerado o primeiro reator da mecanoquímica, apresenta desvantagens, uma vez que o fornecimento de energia na reação é resultado de um trabalho manual, dependendo da força do operador, sendo, por isso, perceptível que a energia introduzida no sistema não é constante. Outra grande desvantagem prende-se com a necessidade de realizar moagens com longos tempos de reação, o que afeta, conseqüentemente, a obtenção de uma boa mistura de reagentes e a transferência de energia, originando resultados irreprodutíveis. Além destes dois problemas, ainda se pode considerar

a segurança do sistema, uma vez que o operador que conduz a experiência fica exposto a inúmeros riscos.

1.1.4.3. Moinho de Bolas

O desenvolvimento de moinhos de bolas iniciou-se na segunda metade do século 19, quando Benjamin e colaboradores, na International Nickel Company, verificaram que conseguiam produzir dispersões uniformes de partículas de óxido em níquel, que não poderiam ser realizadas por mecanismos mais convencionais.⁴² Como a energia dos impactos nesses moinhos era baixa, surgiram várias adaptações para tornar a moagem mais potente/eficaz originando reatores de atritos de esfera agitada e moinhos de bolas de vibração. Em 1961, a empresa Fritsch lançou o primeiro modelo de moinho de bolas planetário, enquanto, ao mesmo tempo, a *SPEX SamplePrep* lançou o moinho de bolas vibratório, Figura 1.6.³⁶



Figura 1.6 - Moinho de Bolas Planetário e Moinho de Bolas Vibracional.

O moinho de bolas consiste num processo de moagem assistida com esferas, sendo a mistura submetida a colisões de elevada energia. No moinho de bolas vibratório, as oscilações horizontais aceleram o conteúdo do vaso e fazem com que as bolas tenham impacto contra a extremidade oposta. Ou seja, as oscilações são realizadas na posição horizontal, onde a inércia das esferas causa um impacto muito forte sobre as amostras nas extremidades arredondadas dos vasos, pulverizando o material. Dessa mesma forma, a combinação dos movimentos das esferas e do vaso, onde a rotação dos mesmo se dá em sentidos opostos, isto é, as forças centrífugas estão alternadamente sincronizadas, resulta numa intensa mistura da amostra.⁴³ Como a amplitude do movimento do suporte do vaso

alcança cerca de 2 - 5 cm e frequência da operação cerca de 1800 ciclos por minuto, as esferas podem atingir altas velocidades, na ordem dos ms^{-1} . A frequência e o tempo de moagem máximos de operação são geralmente 30 Hz e 99 minutos, respetivamente. O vaso é variável em tamanho (1,5 - 50 mL) e em material (aço temperado, aço inoxidável, carboneto de tungstênio, ágata, óxido de zircónio e teflon), Figura 1.7.⁴⁰

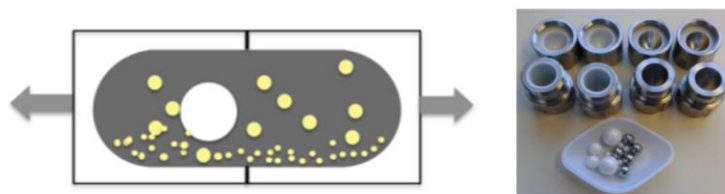


Figura 1.7 - Representação esquemática do princípio de moagem de um moinho de bolas vibratório, retirado de 44.

Nestes equipamentos as reações ocorrem sem solvente e à temperatura ambiente, existindo também a possibilidade de usar baixas temperaturas através do congelamento dos reagentes com azoto líquido. Assim, a aplicação de moinho de bolas automatizados tem provado ser bastante eficiente, contornando todos os problemas do almofariz e pilão, permitindo o controlo do fornecimento de energia, ajustando a frequência e o tempo de moagem, enquanto os acessórios de moagem (vasos e bolas) influenciam o processo de moagem, sendo possível adaptar o material desses acessórios, o número e tamanho de esferas/bolas.^{40,44}

Contudo, após a reação, recuperar o sólido da superfície das bolas torna-se uma tarefa complicada, devido à sua forma, sendo por isso necessário recorrer à utilização de solventes. Também o material do reator e das bolas, o número de bolas utilizadas por reator, a frequência de rotação ou vibração e o tempo de reação podem influenciar o resultado da reação.⁷

1.2. Porfirinas

Os macrociclos tetrapirrólicos, como o nome indica, são compostos cíclicos formados por quatro unidades estruturalmente semelhantes de pirrole unidas entre si diretamente ou através de diferentes grupos de átomos e tipo de ligações.

A mais importante classe destes compostos são as porfirinas. Estes compostos, bastante abundantes na Natureza, englobam porfirinas, hidroporfirinas, metaloporfirinas, corróis e hexafirinas, entre outros.^{45,46}

Como resultado das enormes possibilidades de variação estrutural, que resultam da diferente substituição periférica do macrociclo por uma grande diversidade de substituintes, o número de porfirinas que se conhece é muito grande, abrangendo compostos com características muito diferentes relativamente às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Devido a essas propriedades, atualmente, as porfirinas apresentam inúmeras aplicações, que incluem as áreas da medicina, catálise, transferência de energia, nanotecnologia e ambiente.⁴⁷⁻⁵⁰

As propriedades notáveis e a importância biológica e tecnológica das porfirinas têm, desde há muito, motivado a comunidade científica na investigação de novos métodos de síntese destes compostos.

1.2.1. Estrutura, Nomenclatura e Características físico-químicas

Devido à complexidade dos macrociclos tetrapirrólicos, destacam-se dois sistemas de nomenclatura: a nomenclatura de Fisher e a nomenclatura da IUPAC.

De acordo com a nomenclatura proposta por Fisher existem três tipos de posições: as posições *meso*, correspondentes aos carbonos interpirrólicos, representadas pelas letras gregas α , β , γ e δ ; as posições α -pirrólicas, correspondentes aos carbonos pirrólicos adjacentes aos azotos, que não apresentam numeração; e as posições β -pirrólicas, correspondentes aos carbonos pirrólicos não adjacentes aos azotos, numeradas de 1 a 8, tal como se pode observar na Figura 1.8.^{45,46,51}

Na nomenclatura proposta pela IUPAC, os carbonos dos macrociclos tetrapirrólicos são numerados sequencialmente de 1 a 20, os azotos no interior deste macrociclo são

numerados de 21 a 24 e os átomos de carbono externos são designados com índices, como demonstrado na Figura 1.8.^{46,52}

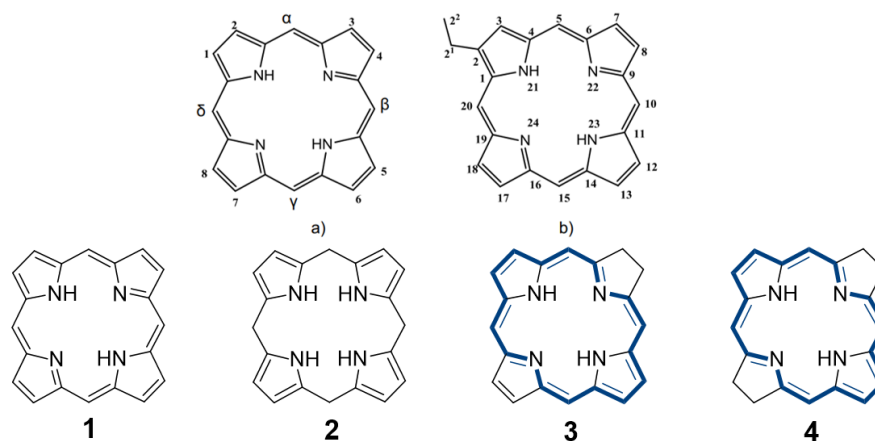


Figura 1.8 - Nomenclatura de macrociclos porfirínicos segundo Fischer a) e IUPAC b) e representação da Porfirina (1), Porfirinogénio (2), Clorina (3) e Bacterioclorina (4).

As porfirinas (**1**) correspondem a macrociclos tetrapirrólicos insaturados, podendo denominar-se de porfirinogénio (**2**) quando o macrociclo porfirínico apresenta os anéis pirrólicos ligados por grupos metileno ao invés de pontes metilénicas. As hidroporfirinas são macrociclos tetrapirrólicos com carbonos saturados. Dentro das hidroporfirinas destaca-se a di-hidroporfirina ou clorina (**3**) quando apresenta dois carbonos saturados num dos anéis de pirrole e a tetra-hidroporfirina ou bacterioclorina (**4**) quando apresenta quatro carbonos saturados, em anéis pirrólicos opostos.^{45,46}

As porfirinas possuem um total de 22 eletrões π , embora apenas 18 estejam diretamente envolvidos na conjugação do núcleo aromático da porfirina, respeitando a Lei de Hückel, sendo este carácter aromático mantido também nas clorinas, que possuem 20 eletrões π , e nas bacterioclorinas, que possuem 18 eletrões π .^{45,46}

Sabe-se que o número elevado de ligações duplas conjugadas presentes no macrociclo tetrapirrólico permite a absorção de radiação na zona do visível do espectro eletromagnético, sendo também evidente, visualmente, uma vez que estes compostos, tanto em solução como no estado sólido, apresentam cor. As porfirinas apresentam um espectro de absorção bem característico, sendo constituído por uma banda de forte intensidade na zona

dos 400 nm, designada por banda Soret ou banda B, seguida de uma série de quatro bandas de menor intensidade, na região dos 500 a 650 nm, designadas por bandas Q. É de notar que a banda Soret mantém-se nos macrociclos do tipo clorina e bacterioclorina e que apenas desaparece quando o anel sofre abertura ou a conjugação é interrompida por qualquer outro motivo.⁵³

A redução de uma dupla ligação numa unidade pirrólica, ou de duas, em duas unidades pirrólicas opostas do macrocíclico porfirínico, originando clorinas e bacterioclorinas, culmina numa maior absorção da luz na zona do vermelho e do infravermelho próximo (NIR, do inglês *near infrared*), respetivamente. Assim, esta pequena alteração influencia bastante as propriedades fotofísicas dos macrociclos tetrapirrólicos. A progressiva saturação do macrociclo leva a um aumento do comprimento de onda e da intensidade da última banda de energia. Assim, as hidroporfirinas apresentam uma maior absorção na região do vermelho e do infravermelho próximo (NIR), quando comparadas com as porfirinas. As di-hidroporfirinas possuem uma absorção forte na zona do vermelho, absorvendo por volta dos 650 nm. As tetra-hidroporfirinas absorvem muito fortemente na zona do NIR, apresentando uma forte absorção por volta dos 730 nm.^{53,54}

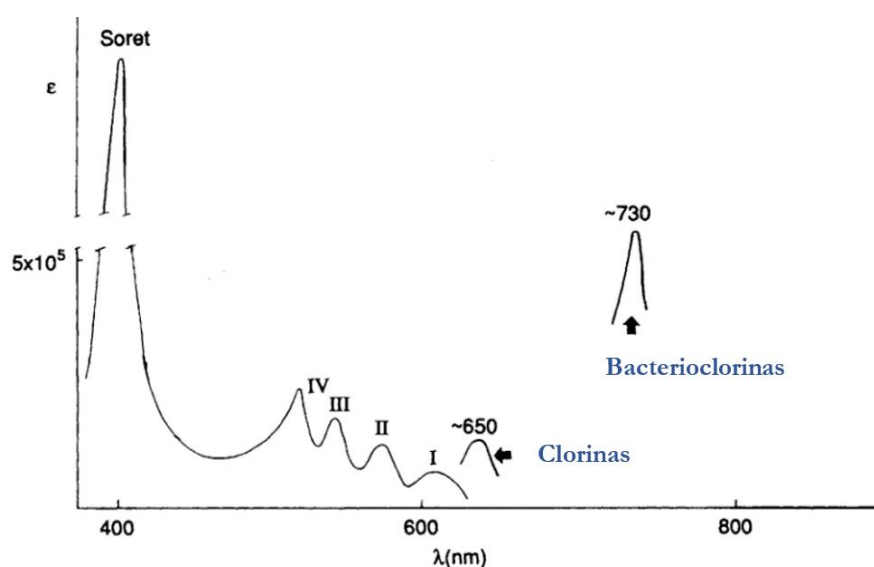


Figura 1.9 - Espectro de UV-Visível da porfirina e dos seus derivados: clorina e bacterioclorina.⁵⁴

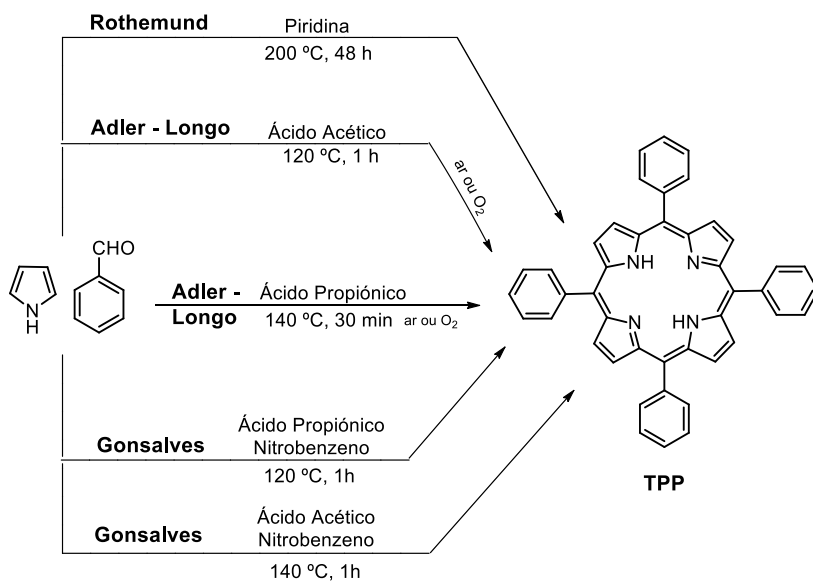
É de notar que a absorvância da banda dos 650 nm nas clorinas é, em média, uma ordem de grandeza maior ao da respetiva porfirina e que, a banda dos 730 nm nas bacterioclorinas é também uma ordem de grandeza maior ao da respetiva clorina.^{54,55}

1.2.2. Métodos de Síntese de Porphirinas *meso*-tetrassubstituídas

As porfirinas *meso*-tetrassubstituídas podem ser sintetizadas num único passo reacional ou em dois passos reacionais envolvendo, em ambos os casos, uma reação inicial de condensação e ciclização de pirrole e aldeído e, posteriormente, oxidação do porfirinogénio. Existem várias vias de síntese destes macrociclos porfirínicos e, por isso, uma larga bibliografia, de que se destacam os métodos mais importantes.

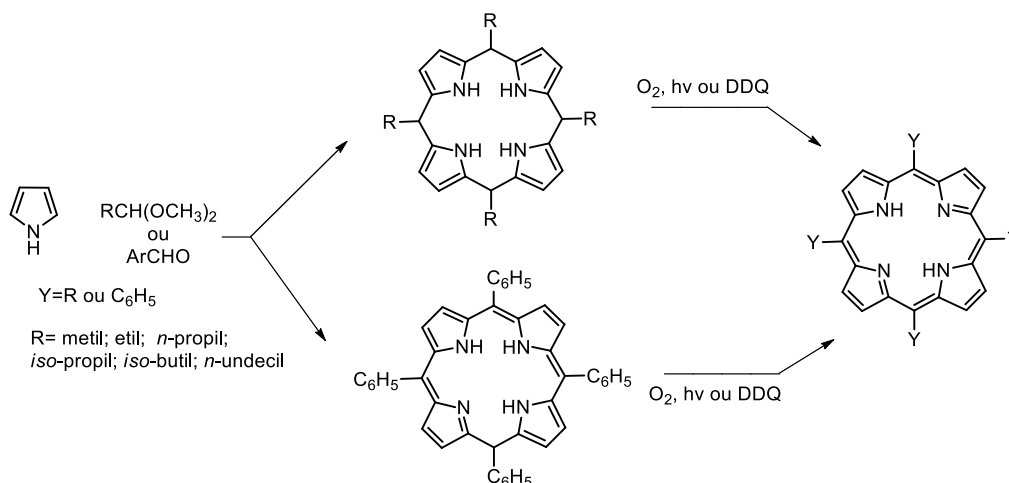
Em 1935, Rothmund descreveu, pela primeira vez, a síntese de porfirinas simétricas, num único passo, através da reação de condensação de pirrole com o aldeído apropriado, em atmosfera inerte e utilizando piridina como solvente. Com este método, Rothmund preparou mais de 20 novos compostos porfirínicos, todos com rendimentos bastante baixos, inferiores a 5%, e contaminados com as correspondentes clorinas, Esquema 1.1.^{56,57}

Nos anos 60, Adler e Longo impulsionaram o desenvolvimento de metodologias para a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, ao realizar a condensação/oxidação de benzaldeído e pirrole em solventes acídicos (ácido acético ou ácido propiónico) e usando um vaso reacional aberto para a solução estar em contacto com o ar. Embora esta metodologia tenha levado a rendimentos superiores aos precedentes, ainda apresenta limitações, sendo o oxigénio do ar um oxidante pouco eficaz para oxidar porfirinogénios e clorinas a porfirinas, Esquema 1.1.^{58,59}



Esquema 1.1 - Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas num único passo, pelos métodos de Rothmund, Adler e Longo e Rocha Gonsalves, usando como exemplo a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP).⁵⁷⁻⁶²

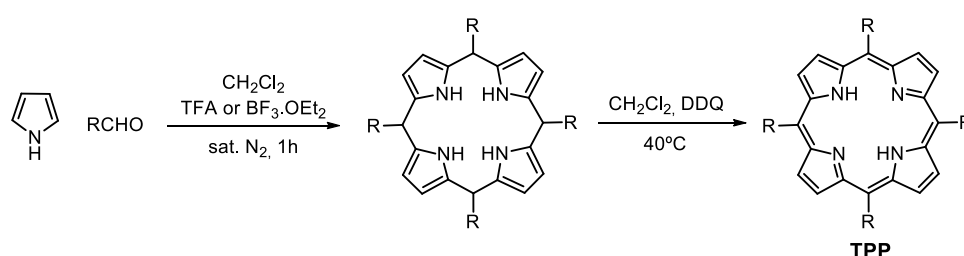
Em 1985, Rocha Gonsalves e Mariette Pereira, desenvolveram a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos. Uma solução de pirrole e dimetilacetal de um aldeído alifático ou um aldeído aromático em tetracloreto de carbono e ácido trifluoroacético (TFA), sob agitação durante 16 horas, a 60 °C, em atmosfera saturada de árgon, dá lugar à formação do porfirinogénio com substituintes alquílicos ou arílicos. A foto-oxidação ou oxidação química, utilizando quinonas, tais como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), dá lugar à correspondente porfirina, obtendo rendimentos entre 5 e 18%, Esquema 1.2.⁶⁰



Esquema 1.2 - Síntese de Rocha Gonsalves e Mariette Pereira para porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.⁶⁰

Em 1987, Lindsey e colaboradores, desenvolveram um método para a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos, utilizando quantidades equimolares de pirrole e aldeído em diclorometano e quantidades catalíticas de ácido trifluoroacético ou eterato de trifluoreto de boro como catalisador, em refluxo durante uma hora, sob atmosfera de nitrogénio. O porfirinogénio obtido foi oxidado com DDQ, sob refluxo durante uma hora, a 40 °C, Esquema 1.3.⁶¹⁻⁶³

Utilizando este sistema obtiveram cerca de 50% de rendimento para a TPP.

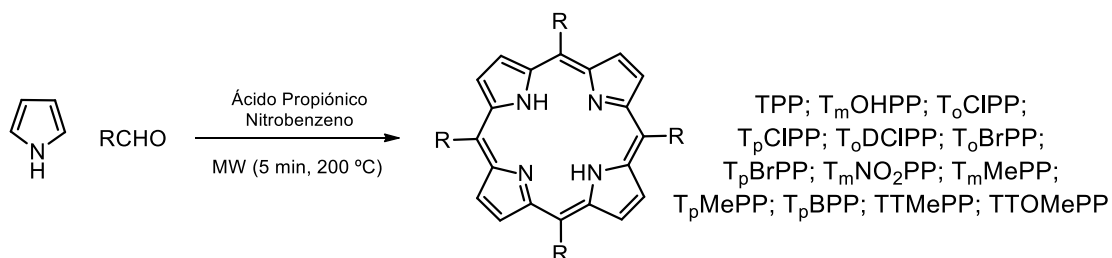


Esquema 1.3 - Síntese de Lindsey e colaboradores para porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.⁶³

Nos anos 90, Rocha Gonsalves e colaboradores desenvolveram métodos de síntese de *meso*-tetra-alkilporfirinas e *meso*-tetra-arylporfirinas, num só passo, através da mistura do aldeído adequado e pirrole, utilizando ácido acético ou ácido propiónico e nitrobenzeno como oxidante, em refluxo durante uma hora, a 120 °C. A porfirina precipita no meio reacional por arrefecimento à temperatura ambiente, obtendo-se rendimentos entre os 10 e 45%, dependendo da natureza dos *meso*-substituintes. Neste método não é observado contaminação com a clorina correspondente, Esquema 1.1.^{64,65}

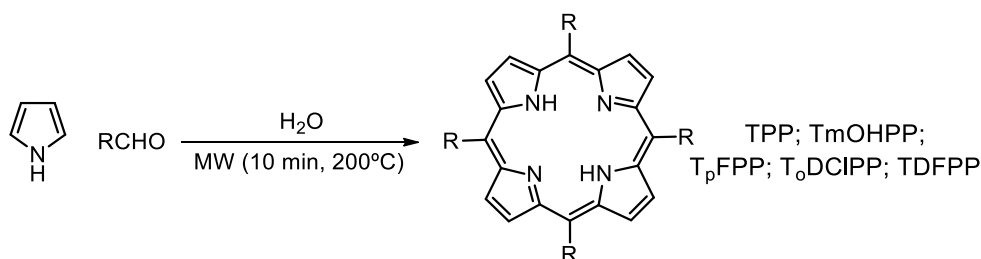
Os métodos descritos permitem a obtenção de porfirinas utilizando grandes volumes de solventes e oxidantes pouco recomendáveis do ponto de vista do desenvolvimento de processos sustentáveis. Nesse sentido, a procura de metodologias mais sustentáveis conduzidas pelos 12 princípios da Química Verde deu lugar a métodos em que se reduz ou elimina a utilização de solventes tóxicos ou perigosos, e de oxidantes orgânicos tóxicos, caros e de difícil separação do meio reacional. Estas modificações foram possíveis através da utilização de irradiação de micro-ondas e energia mecânica para realizar a reação.

Pineiro e colaboradores publicaram a síntese num único passo, usando um solvente ácido e nitrobenzeno, sob irradiação de micro-ondas, Esquema 1.4. As porfirinas *meso*-tetrassubstituídas foram obtidas com elevados rendimentos em 5 minutos, sem contaminação com clorina, usando apenas 5 mL da mistura ácido propiónico/nitrobenzeno, diminuindo, portanto, significativamente o tempo da reação e a quantidade de solvente utilizado.⁶⁶



Esquema 1.4 - Síntese de Pineiro e colaboradores para porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, sob irradiação de micro-ondas.⁶⁶

Em 2014, a utilização de irradiação micro-ondas para aquecer água acima do seu ponto de ebulição permitiu realizar a síntese destes compostos com elevados rendimentos utilizando apenas 0,2 mL de água, que atua, nestas condições como catalisador ácido e oxidante, Esquema 1.5.⁶⁷



Esquema 1.5 - Condensação/oxidação, num único passo, segundo o método que utiliza a água como solvente.⁶⁷

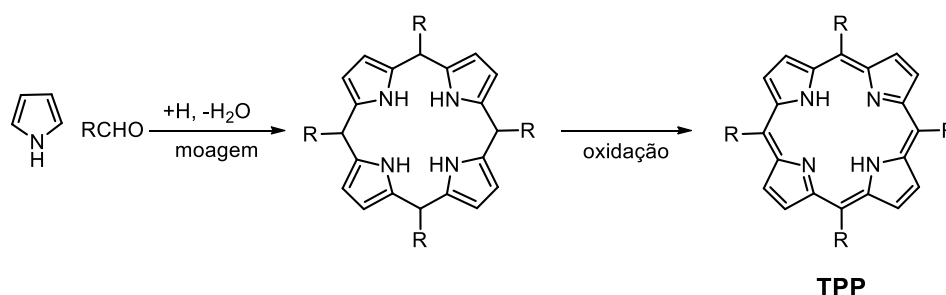
A comparação com as metodologias clássicas realizada pelos próprios autores, utilizando duas das métricas da Química Verde, o *E-Factor* e o EcoScale, permite concluir que este é o método mais sustentável para a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.

Tabela 1.5 - Valores de *E-Factor* para a síntese de TPP, através de vários métodos, adaptado da referência 67.

| Método | <i>E-Factor</i> |
|----------------------------------|-----------------|
| Adler-Longo ^(a) | 158 |
| Gonsalves-Pereira ^(a) | 300 |
| Lindsey ^(a) | 2252 |
| Pineiro ^(b) | 600 |
| Água/Micro-ondas ^(b) | 35 |

(a) Método convencional e (b) Método com irradiação de micro-ondas.

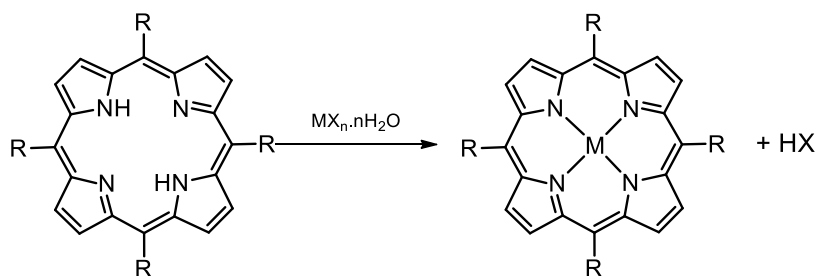
Ainda em 2014, surgiu a primeira síntese realizada sob ação mecânica, por Hamilton e seus colaboradores, envolvendo dois passos. No primeiro passo preparou-se o porfirinogénio com pirrole e benzaldeído utilizando *p*-TsOH como catalisador e clorofórmio como solvente, e no segundo passo realizou-se a oxidação com DDQ, Esquema 1.6. Nestas condições a TPP, por exemplo, é obtida com um rendimento de 28%.⁶⁸

**Esquema 1.6** - Síntese de Hamilton para porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, em dois passos, através de ação mecânica.⁶⁸

1.3. Metaloporfirinas

As metaloporfirinas tem sido utilizadas nas mais diversas áreas da química, tais como em Química Analítica⁶⁹ e Química Industrial⁷⁰, sendo um exemplo a Catálise⁷¹, mas também se têm destacado na área da Medicina⁷², principalmente no tratamento do cancro, onde são utilizados como biossensores⁷³ e em imagiologia ou fotodiagnóstico⁷⁴.

A obtenção de metaloporfirinas é, geralmente, efetuada através da síntese de porfirinas, comumente designadas de base-livre, e posterior inserção dos íons metálicos. Isto é, a metalação envolve, habitualmente, a reação entre um sal do metal de interesse com os macrocíclicos na forma de base livre, levando à formação da metaloporfirina e do ácido correspondente, Esquema 1.7.^{46,75}



Esquema 1.7 - Representação da reação de metalação de porfirinas levando à formação de uma metaloporfirina e ao ácido correspondente H-X.

1.3.1. Características Físico-Químicas

Na formação de metaloporfirinas observa-se uma mudança no espectro de UV-Vis, especialmente na zona Q, e a correspondente mudança de cor. Nas metaloporfirinas, as habituais quatro bandas Q no espectro das porfirinas passam a duas bandas Q, designadas α e β , devido à mudança na simetria do composto, Figura 1.10.⁵³

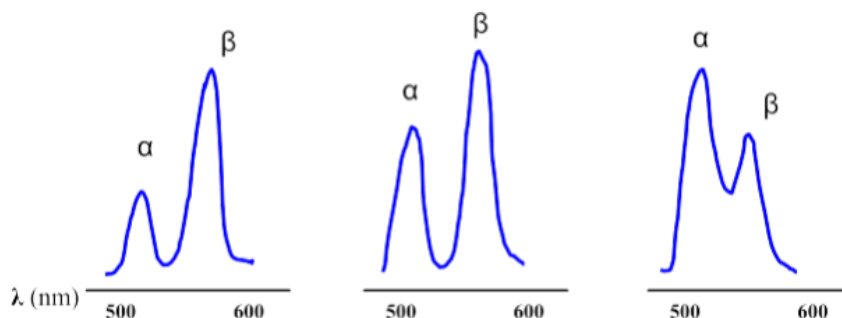


Figura 1.10 - Espectro de absorção característicos das bandas Q das metaloporfirinas, adaptado da referência 53.

1.3.2. Métodos de Síntese

As várias estratégias de síntese de metaloporfirinas são designadas comumente pelo nome do solvente utilizado, e estão sumarizadas a seguir, na Tabela 1.6.

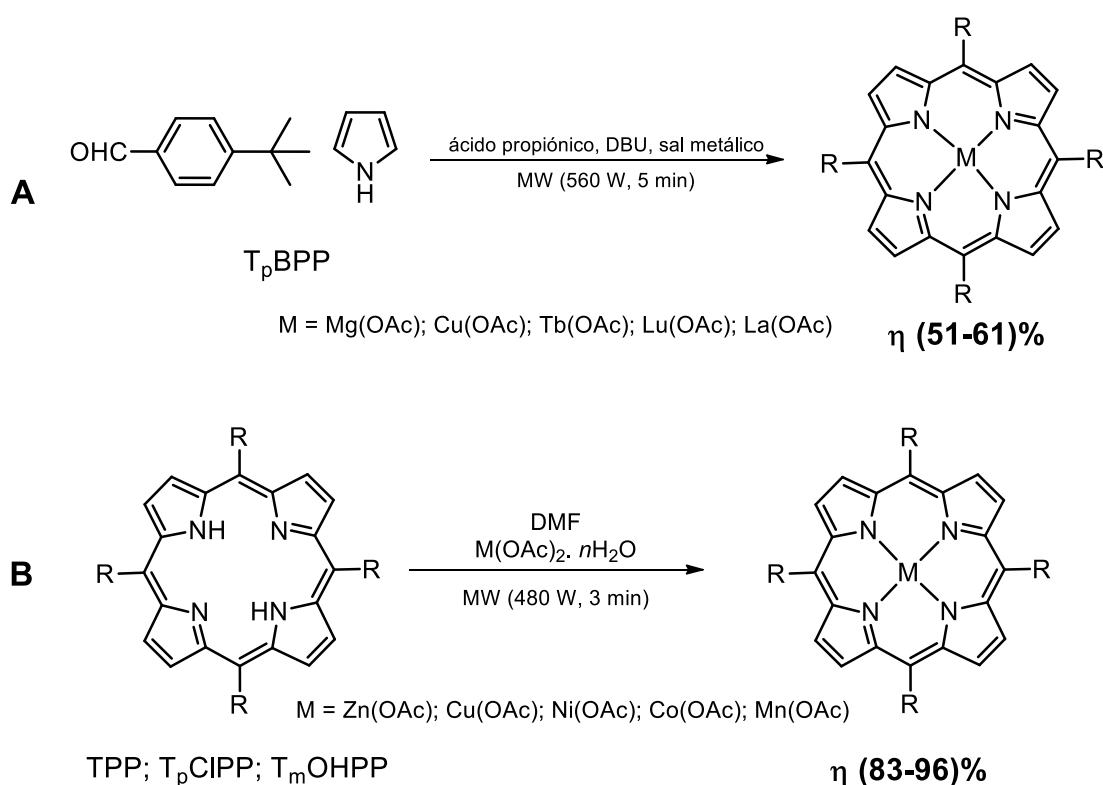
Tabela 1.6 - Métodos de síntese de metaloporfirinas.⁷⁶

| Nome | Solvente | Sal Metálico | Observações |
|--------------------------------|---|-----------------------------|---|
| Método do Acetato | Ácido acético | Cloreto ou acetato metálico | O ácido acético torna mais fácil a solubilização da porfirina e do sal metálico. |
| Método da Piridina | Piridina (sendo também utilizada como catalisador básico) | Metais divalentes | É uma escolha apropriada, uma vez que a piridina forma complexos de alta carga com os metais, retardando o processo de solubilização. |
| Método do Acetilacetato | Solventes orgânicos | Acetilacetatos metálicos | Método adequado para metais em elevados estados de oxidação, por exemplo, V(IV), Au(III) ou Co(III). |

Para além destas estratégias existe também o Método de benzonitrilo, complexação utilizando como solvente o benzonitrilo, e o Método da dimetilformamida (DMF), metalação utilizando cloreto ou acetato metálico, em dimetilformamida, proposta por Adler, sendo este um dos métodos de complexação mais utilizados.⁷⁶ Assim, em 1970, Adler e os seus colaboradores, testaram vários solventes para avaliar a capacidade de solubilização das porfirinas e dos iões metálicos nas suas formas livres, com vista a melhorar o processo sintético. Os solventes testados foram o metanol, etanol, propanol, butanol, fenol, morfina tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido e dimetilformamida. Este último provou ser o mais eficaz e o melhor meio reacional, oferecendo grandes vantagens sintéticas para uma grande variedade de materiais porfirínicos. O método proposto consistia em fazer reagir a porfirina e o sal metálico bivalente, em dimetilformamida, em refluxo.⁷⁷

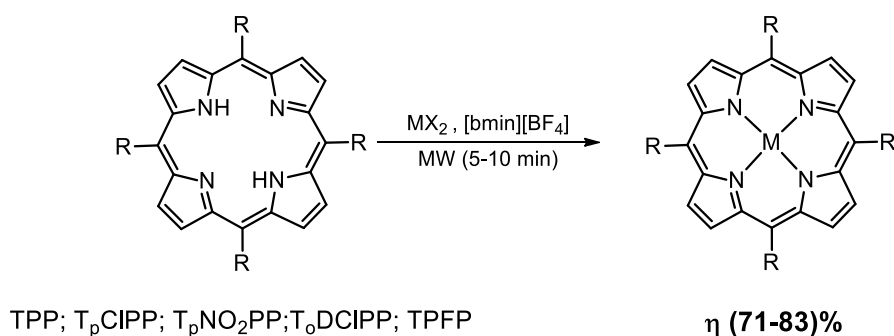
Em 1971, Buchler e os seus colaboradores, utilizaram o clorofórmio como solvente para acetilacetatos metálicos.⁷⁸ Até à atualidade, estes são os solventes mais usados na síntese de metaloporfirinas.

Em 2005, a par do aumento do uso da síntese orgânica assistida por micro-ondas para a obtenção de porfirinas, surgiram as primeiras sínteses de metaloporfirinas recorrendo a irradiação de micro-ondas, propostas por Liu e os seus colaboradores, em que utilizaram o DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno) com o sal metálico pretendido para metalar a porfirina, Esquema 1.8.⁷⁹ Dois anos depois, Rocha Gonsalves e os seus colaboradores, sintetizaram metaloporfirinas utilizando DMF sob irradiação micro-ondas, Esquema 1.8.⁸⁰



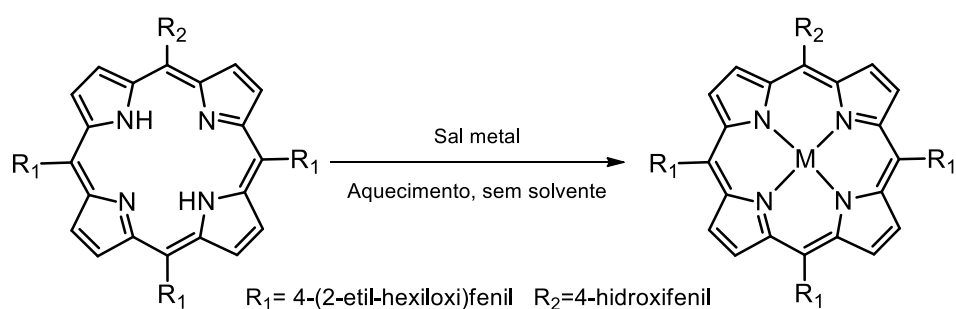
Esquema 1.8 - Síntese de Metaloporfirinas através do método de Liu (A) e Metalação de porfirinas pelo método de Rocha Gonsalves (B), adaptado da referência 79 e 80, respetivamente.

Ainda em 2005, surgiu, pela primeira vez, síntese de metaloporfirinas sob irradiação micro-ondas utilizando um líquido iónico, o tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio ([bmim]BF₄, Esquema 1.9.⁸¹



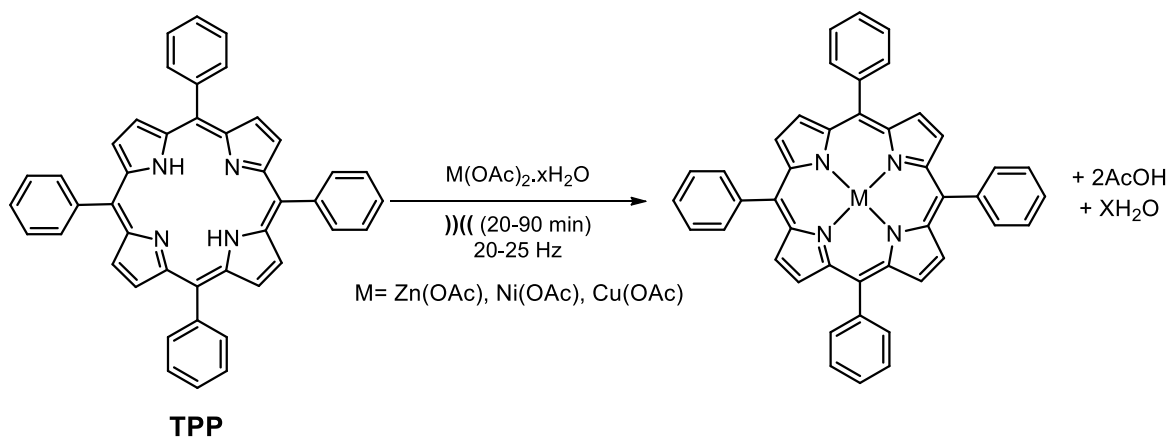
Esquema 1.9 - Metalação de porfirinas através da irradiação micro-ondas e rendimentos das metaloporfirinas de Mn(II), adaptado da referência 81.

Em 2015, Pereira e os seus colaboradores, realizaram a primeira síntese de metaloporfirinas sem solvente, aplicável em porfirinas com baixo ponto de fusão, através de aquecimento a 130 °C, Esquema 1.10. Neste caso utilizaram-se porfirinas assimétricas com o grupo 4-hidroxifenil numa das posições *meso* e grupos 4-(2-etil-hexiloxi)fenil nas três restantes, obtendo-se rendimentos acima de 97% na formação de complexos de Zn, Co e Cu. Utilizando porfirinas com quatro substituintes alquílicos, n-dodecilo e e-tridecilo, obtiveram complexos metálicos de Zn(II) com 95% de rendimento.⁸²



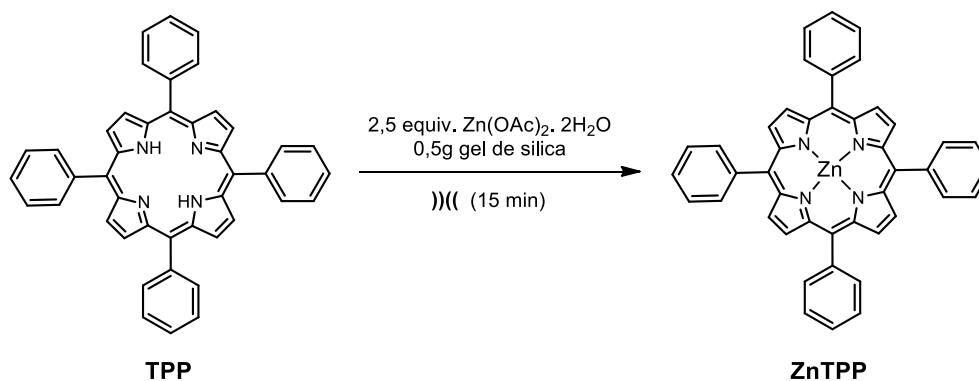
Esquema 1.10 - Metalação de porfirinas com substituintes diferentes nas posições *meso*, sem recurso a solvente e com aquecimento, adaptado da referência 82.

Da mesma forma, isto é, sem recorrer à utilização de solventes, Ralphs e os seus colaboradores, sintetizaram, em 2017, metaloporfirinas de zinco, níquel, cobre e ferro através de ação mecânica.⁸³



Esquema 1.11 - Metalação da TPP, através de ação mecânica e sem solvente, adaptado da referência 83.

Recentemente, Bruckner e Atoyebi publicaram um estudo sobre a ação mecânica utilizando um moinho de bolas planetário na inserção de metais divalentes, tais como o Zn(II), Co(II) e Mn(II) em *meso*-tetra-arylporfirinas. Realizaram vários testes, variando no tempo e velocidade de reação, na quantidade de sal metálico bem como na adição de auxiliares de moagem. Assim, utilizaram como referência para os estudos a TPP e o acetato de zinco, em vasos de ágata de 12,5 ou 50 mL e cinco bolas do mesmo material. Perceberam que, aumentando a velocidade de rotação ou utilizando um vaso de maior volume existe influência no tempo de reação, ou seja, a reação de metalação ocorre mais rapidamente. Através de estudos de variação da quantidade de equivalentes de Zn(OAc)₂.2H₂O perceberam que o aumento de 1,1 equivalentes para 2,5; 5 ou 20 não altera significativamente o tempo de reação. Testaram vários aditivos, tais como sal-gema, areia do mar, celulase, alumina, cloreto de sódio e gel de sílica, entre outros, concluindo que este último é o auxiliar mais adequado para a metalação com zinco, uma vez que resulta num menor tempo de reação, minimizando a quantidade de porfirina não reagida. Após os resultados dos testes concluíram que a melhor metodologia para a inserção de metais divalentes seria em vasos de ágata 50 mL com oito bolas, 12 mg de porfirina livre, acetato de zinco e gel de sílica durante 15 minutos, Esquema 1.12.⁸⁴



Esquema 1.12 - Metalação da TPP com Zn(II), através do moinho de bolas planetário, adaptado da referência 84.

1.4. Hidroporfirinas

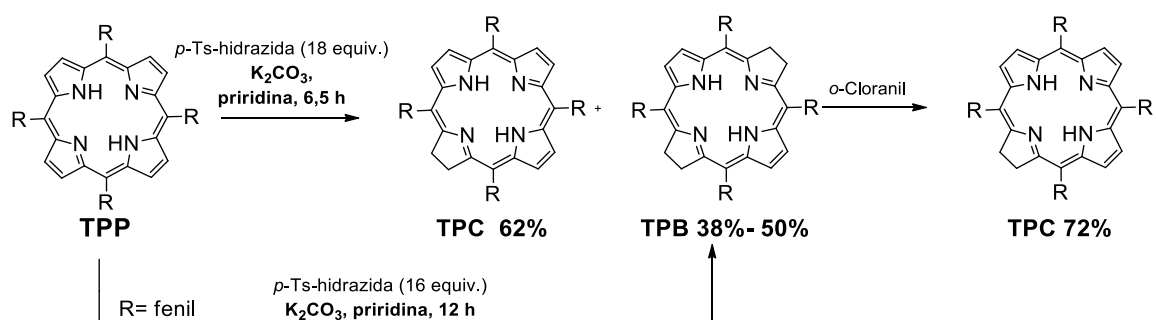
As clorinas são o núcleo dos macrociclos tetrapirrólicos das clorofilas, um dos pigmentos mais abundantes da vida. A função das clorinas na natureza está, indubitavelmente, relacionada com as suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas especialmente relevantes. Estes compostos apresentam espectros de absorção característicos, já explicados anteriormente neste capítulo, com bandas de absorção intensas na denominada janela terapêutica, entre os 650 e os 850 nm, região onde a penetração de luz nos tecidos é mais profunda. São, por isso utilizadas em diversas aplicações biológicas tal como a Terapia Fotodinâmica para o tratamento de cancro ou como sondas fluorescentes para NIRF *imaging* (fluorescência infravermelho próximo, do inglês *Near Infrared Fluorescence*).^{85,86}

1.4.1. Métodos de Síntese de Hidroporfirinas

Vários são os métodos que existem para a obtenção de clorinas e bacterioclorinas. Os principais métodos baseiam-se na síntese total, na derivatização de porfirinas e na modificação de clorinas ou bacterioclorinas naturais.⁸⁷

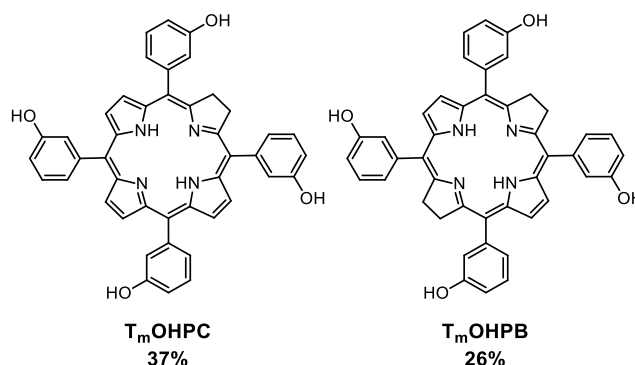
Em seguida apresentam-se os métodos clássicos de redução de porfirinas para a obtenção de clorinas e bacterioclorinas com átomos de H's nos pirróis, uma vez que são as hidroporfirinas sintetizadas nesta dissertação.

Em 1968, Whitlock descreveu a transformação de porfirinas nas respectivas clorinas através da utilização de *p*-toluenossulfonil-hidrazida na presença de base. Assim, utilizando a 5,10,15,20-tetra-fenilporfirina com *p*-toluenossulfonil-hidrazida (18 equivalentes), piridina como solvente e carbonato de potássio como base, em refluxo durante 6,5 horas, obteve uma mistura de clorina e bacterioclorina, com um rendimento de 62% e 38% respectivamente. Através da desidrogenação da bacterioclorina utilizando 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona (*o*-TCQ), permitindo a oxidação da mesma à respectiva clorina, seguido por extração líquido-líquido e recristalização, obteve a clorina com um rendimento de 72%. Whitlock descreveu ainda o processo de obtenção, apenas, da bacterioclorina, através de um excesso do precursor da diimida, utilizando 16 equivalentes de *p*-toluenossulfonil-hidrazida, obtendo-se esta com um rendimento de 50%, Esquema 1.13.⁸⁸



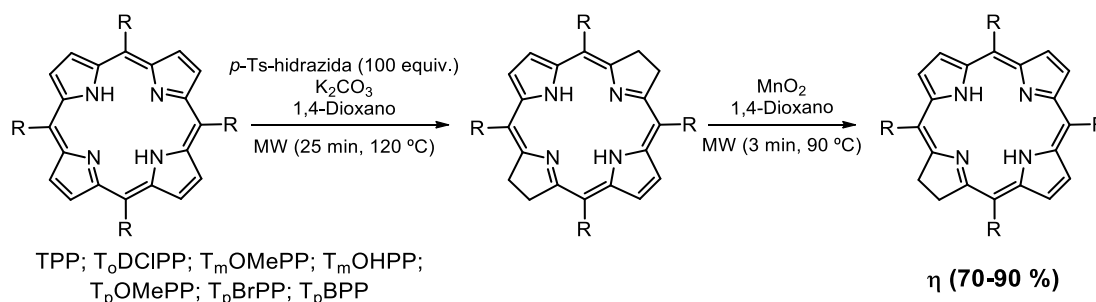
Esquema 1.13 - Representação da via sintética para a obtenção da clorina TPC e da bacterioclorina TPB, pelo método de Whitlock.⁸⁸

Em 1989, Bonnett e colaboradores utilizaram o mesmo procedimento descrito anteriormente para sintetizar 5,10,15,20-*tetraquis*-hidroxifenilclorina, com um rendimento de 37%, obtendo também a bacterioclorina correspondente, com um rendimento de 26%.⁸⁹



Esquema 1.14 - Clorina T_mOHPC (Foscan®) e a bacterioclorina correspondente T_mOHPB.⁸⁹

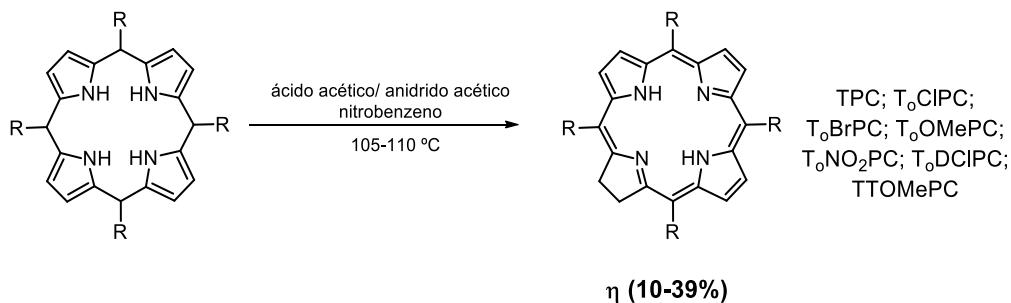
Embora eficaz, esta estratégia utiliza grandes quantidades de solventes e de base, conduzindo a inconvenientes a nível ambiental. Assim, de modo a contornar esta desvantagem, em 2010, Rocha Gonsalves, Pineiro e colaboradores descreveram a síntese de hidroporfirinas sob irradiação de micro-ondas, baseando-se no método de Whitlock, Esquema 1.15.⁹⁰



Esquema 1.15 - Representação da via sintética para a obtenção da bacterioclorina e clorina, pelo método de Rocha Gonsalves e Pineiro, com irradiação de micro-ondas.⁹⁰

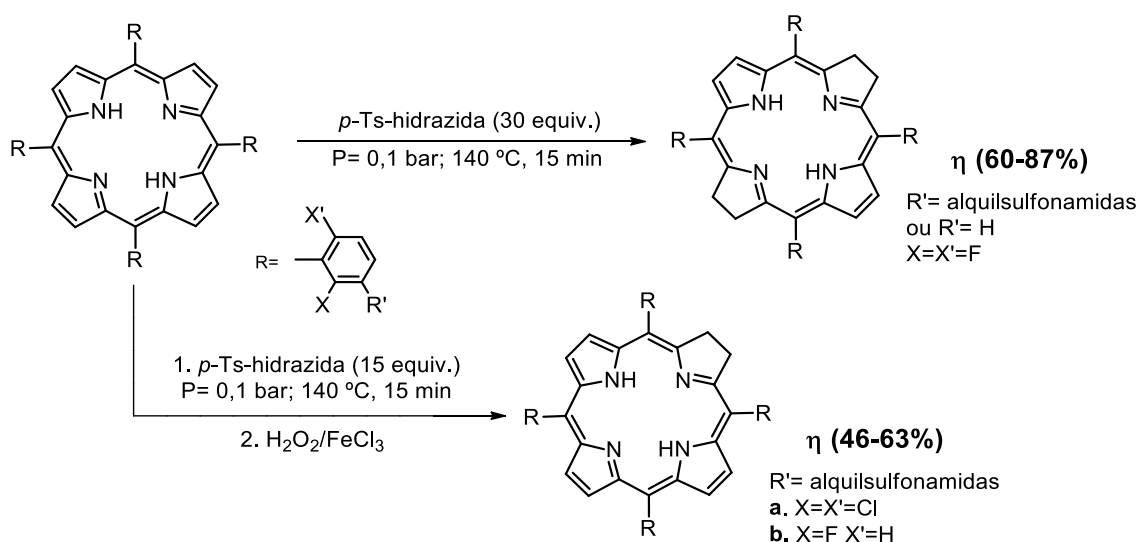
Em 2010, Serra e Rocha Gonsalves descobriram que as características estruturais, particularmente devido à natureza dos substituintes nos grupos *meso*-fenilo, são cruciais para a síntese de *meso*-tetraarilclorinas em meio ácido através da oxidação seletiva dos respetivos porfirinogénios, Esquema 1.16. Assim, através da oxidação do 5,10,15,20-*tetraquis*-(2,6-diclorofenil)porfirinogénio, utilizando uma mistura de ácido propiónico, anidrido acético/ácido acético e nitrobenzeno como meio da reação, obtiveram a clorina desejada, com um rendimento otimizado de 28%, embora contaminado com a correspondente porfirina.

Contudo, este método apenas permite a obtenção de clorinas quando o aldeído apresenta grupos muito volumosos em posição *orto*.⁹¹



Esquema 1.16 - Representação da via sintética para a obtenção de clorina, através da oxidação do porfirinogênio, pelo método de Serra e Rocha Gonsalves.⁹¹

Mariette Pereira e investigadores, em 2012, adaptaram o método descrito anteriormente por Whitlock e descreveram a síntese de bacterioclorinas, através da redução de porfirinas com diimida, na ausência de solvente e base, Esquema 1.17.⁹²



Esquema 1.17 - Representação da via sintética para a obtenção da clorina e da bacterioclorina, pelo método de Mariette Pereira, e respectivos rendimentos.⁹²

1.4.2. Reação de redução de porfirinas pela diimida

Para abordar a mecanística da reação de redução de porfirinas é necessário analisar alguns aspetos da química da diimida. A diimida é um agente redutor seletivo de ligações duplas não polares e, portanto, favorece a redução da ligação dupla C=C relativamente a uma ligação C=N ou ainda à ligação C-halogénio. Das ligações C=C a redução privilegia apenas aquelas que não integram o sistema aromático, isto é, as que tenham um carácter mais localizado que no caso das porfirinas é a ligação dupla entre os carbonos.⁹³⁻⁹⁶

É geralmente aceite que a redução com diimida é um transporte sincrónico de hidrogénio através de um estado de transição cíclico.⁹³⁻⁹⁵ Isto baseia-se em várias observações experimentais que permitiram verificar que a hidrogenação de ligações múltiplas carbono-carbono procedem estereoespecificamente por adição *cis*⁹³, que a velocidade de hidrogenação decresce rapidamente quando aumenta o número de substituintes na ligação dupla, isto é, com o aumento do impedimento estéreo^{93,95} e que o mecanismo não é iónico. Perante estes dados mecanísticos são impostos alguns condicionantes relativamente à estrutura da diimida. Na Figura 1.11 consideram-se algumas estruturas para este composto.⁹⁵

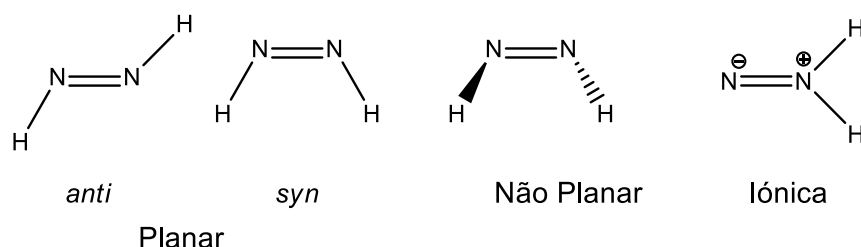


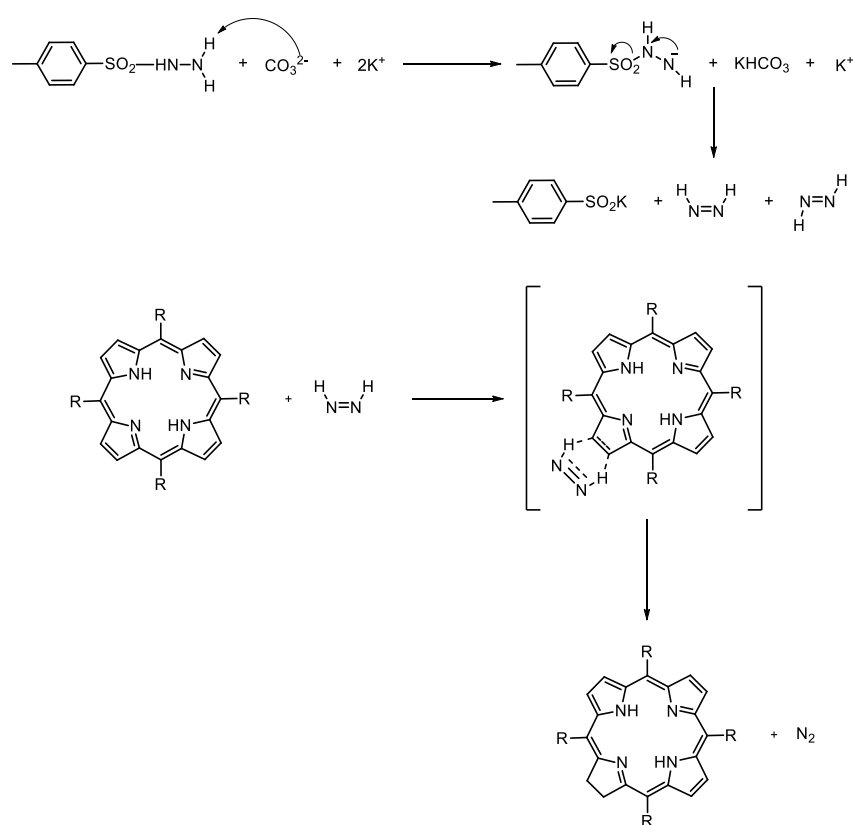
Figura 1.11 - Possíveis estruturas para a diimida, adaptado da referência 95.

A análise do espectro de infravermelho na fase sólida indica a presença exclusivamente da diimida plana na configuração *syn*. Mas a análise de infravermelho da diimida em estado líquido ou gasoso permite eliminar a hipótese da forma não planar e da forma iónica mas não consegue escolher entre a forma linear e as formas angulares planas.⁹⁵

Um mecanismo concertado requer uma diimida do tipo *syn*. Assumindo que as formas *syn* e *anti* são mais estáveis que a linear, e que ambas se podem formar a partir dos

precursores, há três formas de obter a diimida *syn*: a diimida *anti* transforma-se na diimida *syn* durante a formação do estado de transição e a energia necessária para esta transformação estará incluída na energia de ativação, as formas *syn* e *anti* estão em rápido equilíbrio ou as duas formas são formadas independentemente tendo uma barreira de interconversão muito desfavorável.⁹⁵

O esquema mecanístico proposto para a geração da diimida e a redução da porfirina inclui a formação da estrutura *syn* da diimida por reação entre a *p*-toluenosulfonil-hidrazina e o carbonato de potássio, e a redução por uma adição *cis* concertada ao centro insaturado, Esquema 1.18.^{48,97}



Esquema 1.18 - Proposta mecanística para a síntese da clorina utilizando diimida gerada a partir de *p*-toluenosulfonil-hidrazina e o carbonato de potássio.⁴⁸

O mecanismo proposto explica a pouca influência dos substituintes no resultado da reação. Sendo um mecanismo concertado não polar, a eletronegatividade dos substituintes do anel fenílico não tem influência significativa.

CAPÍTULO II

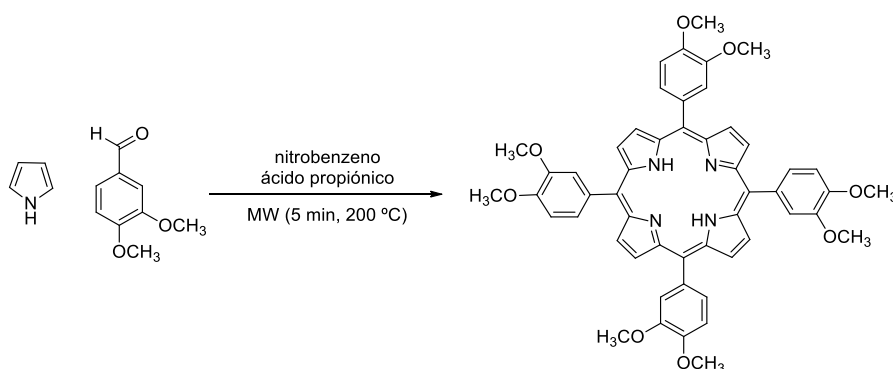
RESULTADOS E DISCUSSÃO

2. Resultados e Discussão

2.1. Síntese de Porfirinas e Metaloporfirinas

Ao longo deste trabalho foram sintetizadas porfirinas *meso*-substituídas que foram utilizadas na síntese de metaloporfirinas e hidroporfirinas.

A 5,10,15,20-*tetraquis*-(3,4-dimetoxifenil)porfirina, escolhida como composto modelo para os estudos seguintes, foi sintetizada sob irradiação de micro-ondas utilizando nitrobenzeno e ácido propiônico como solvente e oxidante, Esquema 2.1.⁶⁶



Esquema 2.1 - Síntese da porfirina *meso*-tetrassubstituída utilizada nestes estudos como composto modelo, através da irradiação de micro-ondas.⁶⁶

A porfirina, após cromatografia em coluna, foi recristalizada em metanol/acetato de etilo, tendo-se obtido 0,73 g, com um rendimento de 34%.

Utilizando a mesma metodologia foram sintetizadas a 5,10,15,20-*tetraquis*-(3-metoxifenil)porfirina e a 5,10,15,20-*tetraquis*-(2,6-diclorofenil)porfirina e, após isolamento por cromatografia em coluna e recristalização, obtiveram-se rendimentos de 26% e 2%, respectivamente.

As porfirinas sintetizadas e outras porfirinas previamente sintetizadas no grupo de Química Orgânica, cedidas para a realização deste trabalho, foram transformadas nos correspondentes complexos metálicos de cobre, para a sua utilização no estudo, de âmbito

mais alargado em que este trabalho está integrado, a “Síntese de Metaloporfirinas com Métodos Sustentáveis e sua aplicação em Processos Catalíticos”.

Uma das grandes dificuldades no desenvolvimento de métodos da síntese de metaloporfirinas foi a procura de meios reacionais que permitissem a solubilização simultânea do sal metálico, solúvel em água, e da porfirina, solúvel em solventes orgânicos polares. Esta dificuldade levou, nas metodologias clássicas à utilização de solventes clorados ou de solventes de elevado ponto de ebulição. Procurando métodos mais sustentáveis relativamente às metodologias clássicas de síntese de metaloporfirinas, realizou-se a síntese sob ação mecânica na ausência de qualquer solvente. As metaloporfirinas de cobre (II) foram sintetizadas sob ação mecânica por moagem no Moinho de Bolas (com uma frequência de vibração de 25 Hz) da correspondente porfirina com 5 equivalentes de acetato de cobre mono-hidratado ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), na ausência de solvente ou base. Foram preparados os complexos metálicos de cobre (II) de porfirinas substituídas no anel fenílico com grupos metoxilo ($-\text{OCH}_3$), hidroxilo ($-\text{OH}$) e cloro ($-\text{Cl}$) nas posições *meta* e *para* (entradas 1-6 da Tabela 2.1), e o complexo metálico da *meso*-tetra-metilpiridilporfirina, solúvel em água (entrada 7 da Tabela 2.1). Na Tabela 2.1 apresentam-se as condições de reação e os rendimentos obtidos.

Tabela 2.1 - Condições para a síntese de metaloporfirinas de cobre (II).

| Entrada | Porfirina | $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Equiv.) | Tempo (min) | Freq (Hz) | η (%) |
|---------|--------------------------------------|--|----------------|--------------|---------------|
| 1 | TDOMePP | 5 | 30-90 | 25 | 84 |
| 2 | TPP | 5 | 90 | 25 | 75 |
| 3 | T _m DOMePP | 5 | 30 | 25 | 89 |
| 4 | TTOMePP | 5 | 30 | 25 | 88 |
| 5 | T _m OH _p OMePP | 5 | 30 | 25 | 90 |
| 6 | T _m DCIPP | 5 | 45 | 25 | 97 |
| 7 | TMePyP | 10 | 90 | 30 | 35 |

As reações de metalação foram seguidas por UV-Vis, retirando amostras da reação a cada 30 minutos. Na Figura 2.1 apresenta-se o espectro de UV-Vis da porfirina TDOMePP, composto modelo para explorar a reatividade das porfirinas sob ação mecânica, e da correspondente metaloporfirina de cobre (II), obtido após 90 minutos de reação. Comparando os espectros é possível observar a modificação das bandas Q da porfirina livre

com máximos nos 518 nm, 556 nm, 591 nm e 649 nm em duas bandas Q com máximos nos 541 nm e 578 nm, correspondentes a metaloporfirina.

A porfirina TDOMePP foi metalada nas condições descritas na tabela com um rendimento de 84% ao fim de 90 minutos de reação (entrada 1, Tabela 2.1). Após os primeiros 30 minutos de reação, era perceptível por UV-Vis a existência de metaloporfirina. Contudo, no controlo por TLC (do inglês *Thin Layer Chromatography*), ainda era visível a mancha correspondente à porfirina, tendo-se continuado a reação até aos 90 minutos, tempo final em que o TLC apenas revelava a existência de metaloporfirina.

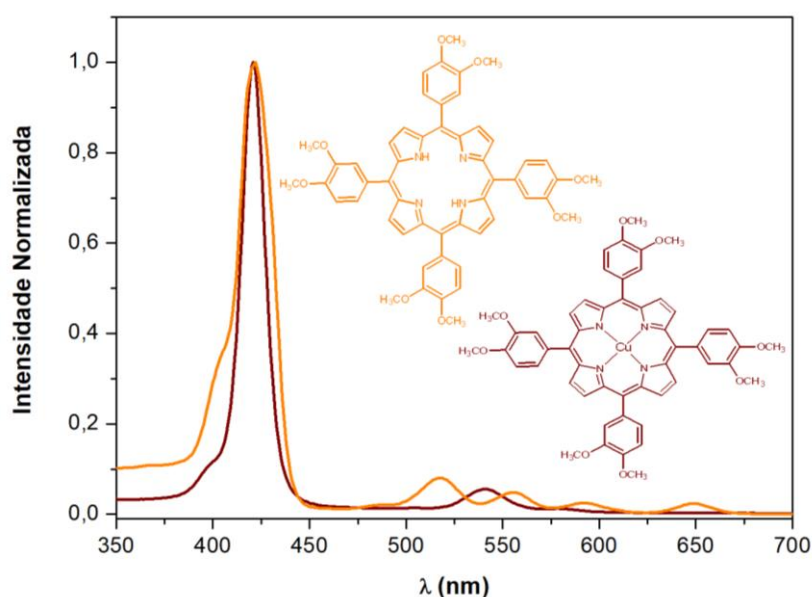
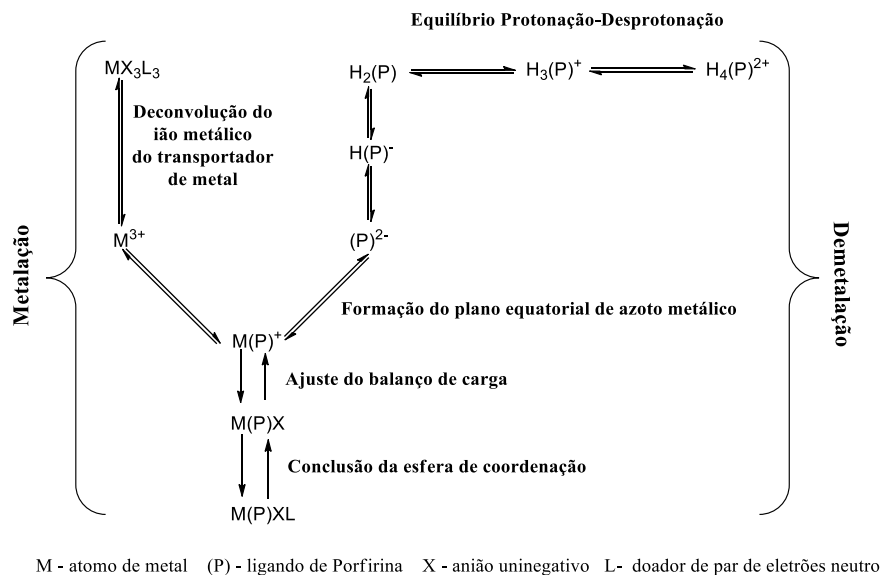


Figura 2.1 - Espectro de UV-Vis da 5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirina (a laranja) e do 5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Cu (a vermelho).

A metalação da TPP, realizada sob as condições descritas dá lugar à obtenção da metaloporfirina com um rendimento de 75% após 90 minutos de reação (entrada 2, Tabela 2.1).

Tendo em consideração que o mecanismo aceite para a formação das metaloporfirinas em solução é um mecanismo em dois passos, sendo que o primeiro corresponde à desprotonação do macrociclo e o segundo à inserção do metal, Esquema 2.2.⁹⁸, é comum a utilização de uma base. A função da base é de facilitar a formação do ligando

desprotonado no primeiro passo da reação, tendo também a função de neutralização do meio reacional, que é acidificado pelo anião do sal.



Esquema 2.2 - Etapas da síntese de Metaloporfirinas, adaptado 98.

Assim, numa tentativa de obter um rendimento superior, a reação foi realizada na presença de 5 equivalentes de NaOH (12 mg), para facilitar a desprotonação e para neutralizar o ácido acético formado no decorrer da reação. Nestas condições obteve-se o complexo de cobre com um rendimento de 56%, pelo que as reações seguintes foram realizadas na ausência de base.

A porfirina $T_mDOMePP$, com dois grupos metoxilo nas posições *meta*, foi metalada com um rendimento muito elevado, de 89%, tendo sido a ação mecânica aplicada na mesma frequência que as reações anteriores, 25 Hz, mas reduzindo o tempo para 30 minutos (entrada 3, Tabela 2.1). Mantendo estas condições metalou-se a porfirina $TTOMePP$, com três grupos metoxilo, obtendo-se um rendimento semelhante de 88% (entrada 4, Tabela 2.1), e a porfirina T_mOH_pOMePP , com um grupo hidroxilo na posição *para* e um grupo metoxilo na posição *meta*, com um rendimento ainda mais elevado de 90% (entrada 5, Tabela 2.1).

Com estes rendimentos percebe-se que há uma correlação de facilidade de metalação com o aumento do número de grupos metoxilo no fenilo. Isto é, percebe-se que o rendimento da reação aumenta, nestas condições, com o aumento do número de grupos metoxilo nas

posições *meta* e *para* do grupo fenil da porfirina, passando de 75% na ausência desses grupos para 88% na presença de dois ou três grupos metoxilo.

Na metalação da porfirina T_mDCIPP, com dois cloros nas posições *meta*, nas mesmas condições de reação, obtém-se um rendimento superior, quando comparado aos obtidos anteriormente, de 97%, não existindo influência do grupo substituinte no fenilo (entrada 6, Tabela 2.1).

Para a metalação da porfirina TMePyP, metilpiridil porfirina, foi necessário aumentar o tempo de reação para 90 min e a frequência para 30 Hz, obtendo-se o rendimento mais baixo de 35% (entrada 7, Tabela 2.1).

2.2. Redução de Porfirinas

O grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Coimbra tem realizado diversos trabalhos de investigação para o desenvolvimento de métodos de síntese ou de aplicação de *meso*-tetraaril-hidroporfirinas, clorinas e bacterioclorinas. Utilizando a metodologia mais clássica, publicada por Whitlock em 1969, foram preparadas com sucesso diversas clorinas e bacterioclorinas com substituintes fenilo, 2,6-difluorfenilo, 2-clorofenilo e 2,6-diclorofenilo com bons rendimentos.^{97,99} Nesta metodologia utilizou-se um excesso de *p*-toluenosulfonil-hidrazina e K₂CO₃ para gerar diimida, em solução de piridina ou picolina, a elevada temperatura (120 - 140 °C). A metodologia de Whitlock apresenta baixa seletividade para a síntese de clorinas, sendo necessário o aumento do rendimento através da oxidação da correspondente bacterioclorina com quinonas, tal como o 2,3,5,6-tetracloro-parabenoquinona (cloranil) ou 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ).⁸⁸ Esta metodologia não foi delineada tendo em consideração os princípios da Química Verde e, portanto, encontra-se longe do ideal atual de um processo de síntese sustentável. Em 2010, Nascimento e colaboradores utilizaram o mesmo precursor e geraram diimida sob ação de micro-ondas diminuindo significativamente a quantidade de solvente e o tempo de reação. Neste caso, para evitar o problema da seletividade, os autores optaram por sintetizar a forma mais reduzida de bacterioclorina com elevado rendimento e seletividade, e posterior oxidação seletiva a clorina, com óxido de manganês (IV).⁹⁰

Atendendo a versatilidade de condições que permitiram gerar diimida a partir de *p*-toluenosulfonil-hidrazina, tentou-se a geração deste agente de hidrogenação por ação

mecânica. Assim, foram experimentadas diferentes quantidades de *p*-toluenosulfonil-hidrazina e diferentes bases, tendo-se também variado a frequência e o tempo de reação para promover a redução da 5,10,15,20-*tetraquis*-(3,4-dimetoxifenil)porfirina (TDOMePP) escolhida como composto modelo para estas reações. As condições utilizadas resumiram-se na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 - Procedimento para a obtenção de clorinas através redução de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com diimida, em ação mecânica.

| Entrada | <i>p</i> -Ts-Hidrazida (equiv.) | Base | Base (equiv.) | Tempo (min) | Freq. (Hz) |
|---------|---------------------------------|--|---------------|-------------|------------|
| 1 | 10 | K ₂ CO ₃ | 10 | 180 | 25 |
| 2 | 50 | K ₂ CO ₃ + DBU (100µL) | 50* | 340 | 30 |
| 3 | 25 | K ₂ CO ₃ + DBU (100µL) | 25 | 240 | 30 |
| 4 | 50 | K ₂ CO ₃ + DBU (100µL) | 50 | 390 | 30 |
| 5 | 50 | KOH | 50 | 240 | 30 |

*ao produto obtido com 10 equivalentes adicionou-se 40 equivalentes de *p*-toluenosulfônico hidrazida e carbonato de Potássio, aos quais foram adicionados posteriormente (220 min depois), 100 µL de DBU.

Utilizando 50 mg de porfirina e 10 equivalentes de *p*-toluenosulfonil-hidrazina, no moinho de bolas, com vasos de 10 mL e duas bolas com 7 mm de diâmetro durante 3 horas (entrada 1, Tabela 2.2), não foram identificados produtos de redução através de análise por UV-Vis ou RMN de ¹H.

Com o objetivo de obter algum produto de redução, variou-se o número de equivalentes de *p*-toluenosulfonil-hidrazina, aumentando para 25 e 50 equivalentes, tendo-se recorrido à adição de uma base (K₂CO₃, BDU ou KOH) na proporção de 1:1 com *p*-toluenosulfonil-hidrazina, para promover a decomposição em meios básicos, e aumentando também o tempo e a frequência de moagem para 30 Hz (entradas 2-5, Tabela 2.2). Nenhuma destas alterações resultaram na redução da porfirina, como é possível perceber no seguinte espectro de RMN de ¹H, da entrada 5, Tabela 2.2.

O espectro de RMN apresenta picos em 8,90 ppm e -2,73 ppm, característicos da porfirina, Figura 2.2. No espectro de UV-Vis é possível observar quatro bandas Q em 518 nm, 556 nm, 591nm e 649 nm, com intensidade relativa decrescente, características desta porfirina, Figura 2.3.

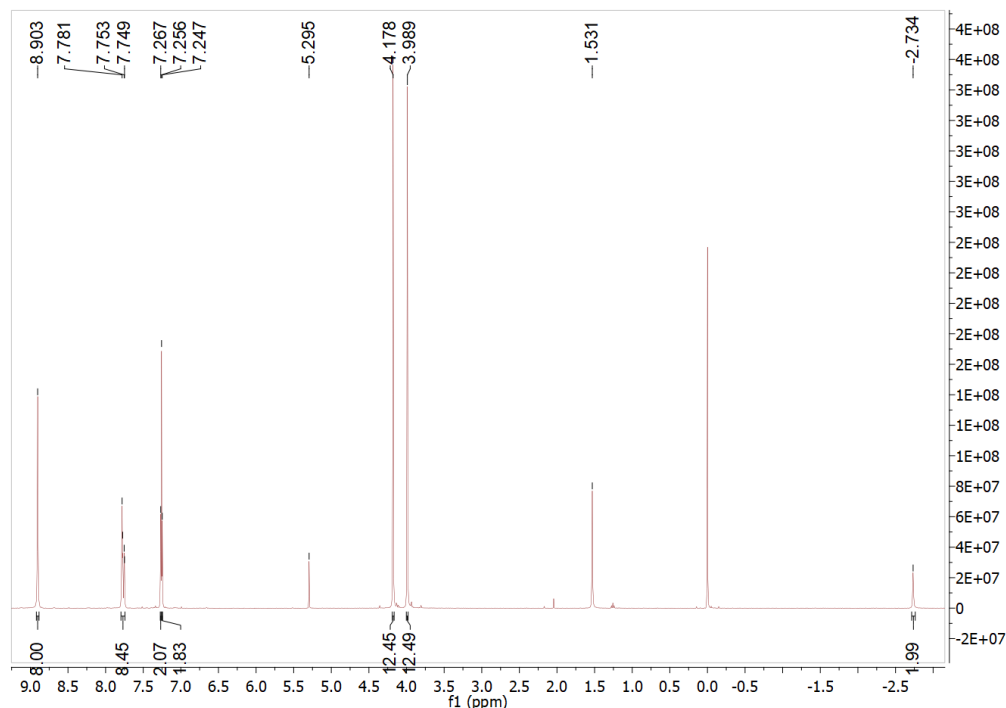


Figura 2.2 - Espectro de RMN de ^1H da reação da entrada 5, Tabela 2.2, em clorofórmio deuterado.

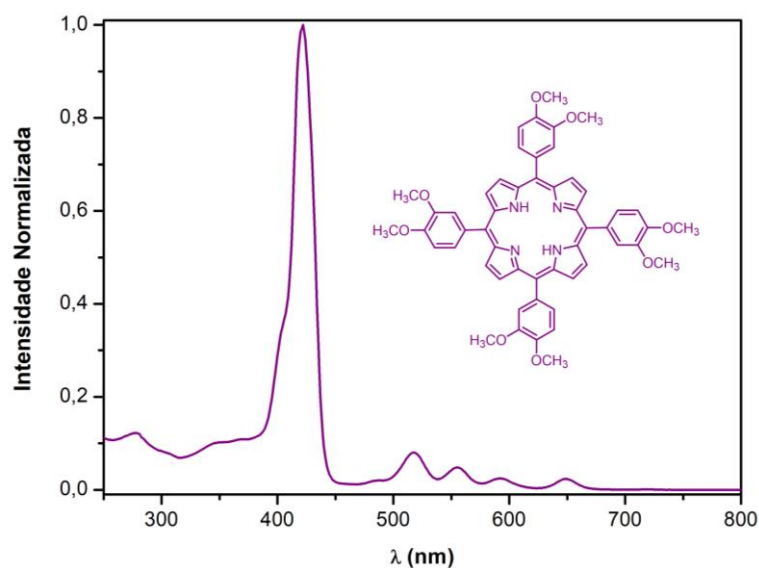


Figura 2.3 - Espectro de UV-Vis do crude da reação da entrada 5, Tabela 2.2.

Em 2014 Balcı e colaboradores publicaram a redução de alcenos com hidrato de hidrazina à temperatura ambiente em etanol. O hidrato de hidrazina foi utilizado com sucesso para a redução de alcenos sem catalisador metálico, na presença de oxigênio a 35 °C em etanol.¹⁰⁰ As condições em que se realiza esta reação são bastante atrativas do ponto de vista

da Química Verde, uma vez que se realiza com baixo consumo energético e utilizando um solvente verde. Desta forma, adotaram-se estas condições para reduzir a porfirina modelo.

Numa primeira aproximação, a porfirina (50 mg) e 20 μL de hidrato de hidrazina foram dissolvidas em 3 mL de etanol, e esta mistura foi sujeita a aquecimento e agitação a 35 °C. A reação foi seguida por UV-Vis de alíquotas da reação diluídas em etanol. Não tendo sido observados progressos significativos foram-se adicionando mais equivalentes de hidrato de hidrazina e aumentou-se a temperatura da reação até a temperatura de refluxo, sendo que, após sete dias de reação era observável uma modificação significativa do espectro de UV-Vis. Portanto, realizou-se a reação de 50 mg de porfirina e 200 equivalentes de hidrato de hidrazina em etanol a 60 °C durante 7 dias. Após evaporação do solvente, o crude da reação foi analisado por RMN de ^1H , Figura 2.4. No espectro de RMN é possível observar os três picos característicos dos hidrogénios β dos três pirróis não reduzidos da clorina, o duplete em 8,64 ppm ($J = 5,2$ Hz), o singleto em 8,48 ppm e o duplete em 8,24 ppm ($J = 5,2$ Hz), e o singleto correspondente a 8 hidrogénios β da porfirina em 8,90 ppm. Na região do campo alto são observáveis os picos em -1,43 ppm e -2,74 ppm correspondentes aos hidrogénios dos NH 's dos pirróis da clorina e porfirina, respetivamente.

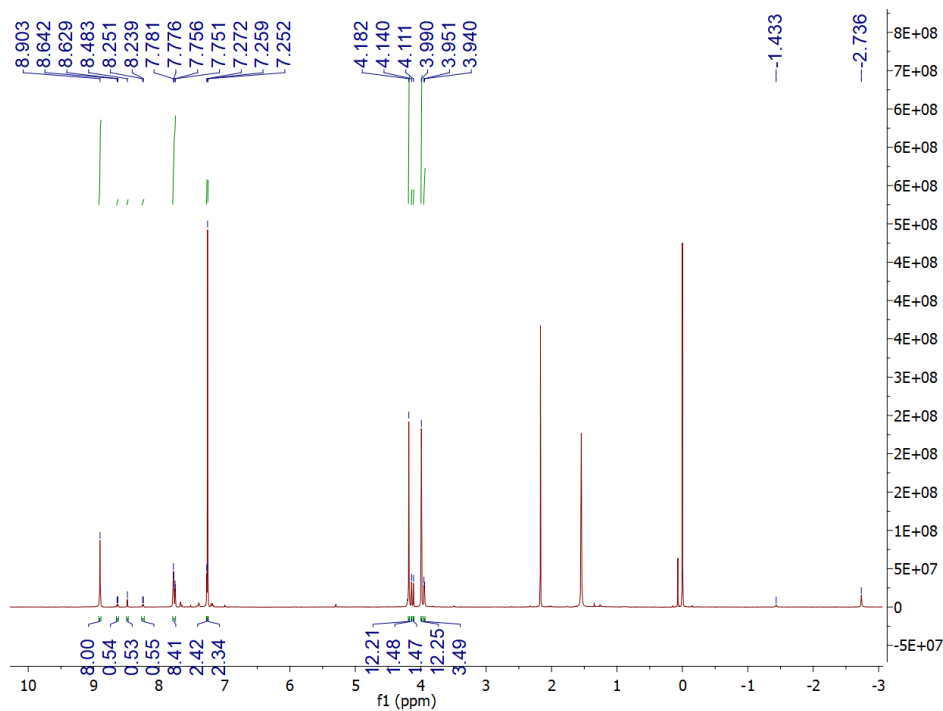
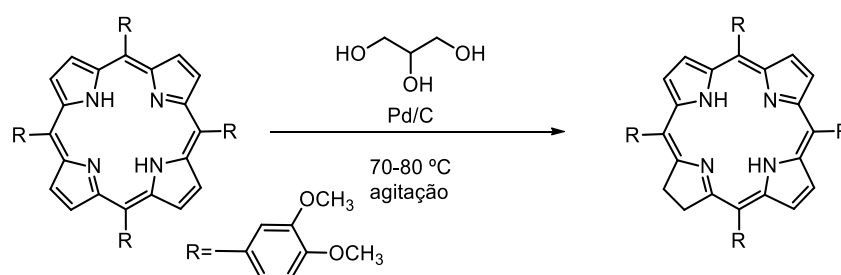


Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^1H da reação de porfirina com hidrato de hidrazina em etanol.

Apesar de ser observável a formação da clorina, as condições de reação necessárias têm um desvio grande do ideal da Química Verde, sendo necessários longos tempos de reação e um considerável excesso de hidrato de hidrazina, pelo que esta via foi abandonada.

Na tentativa de utilizar uma fonte de redução mais verde, e seguindo os estudos realizados por Tavor em 2009, que apresentam o glicerol como um bom solvente e doador de hidrogénio em reações de hidrogenação-desidrogenação¹⁰¹, tentou-se proceder à redução da TDOMePP à correspondente clorina. Para tal, adicionou-se num balão de fundo redondo 50 mg de porfirina, 30 mg de paládio em carbono (Pd/C) como catalisador e 40 mg de glicerol, com agitação e a uma temperatura entre os 70 e os 80 °C, durante 24 horas. Após esse tempo, adicionou-se mais 500 mg de Pd/C e glicerol e colocou-se em atmosfera inerte, mantendo a agitação e a temperatura, durante 3 dias, Esquema 2.3.



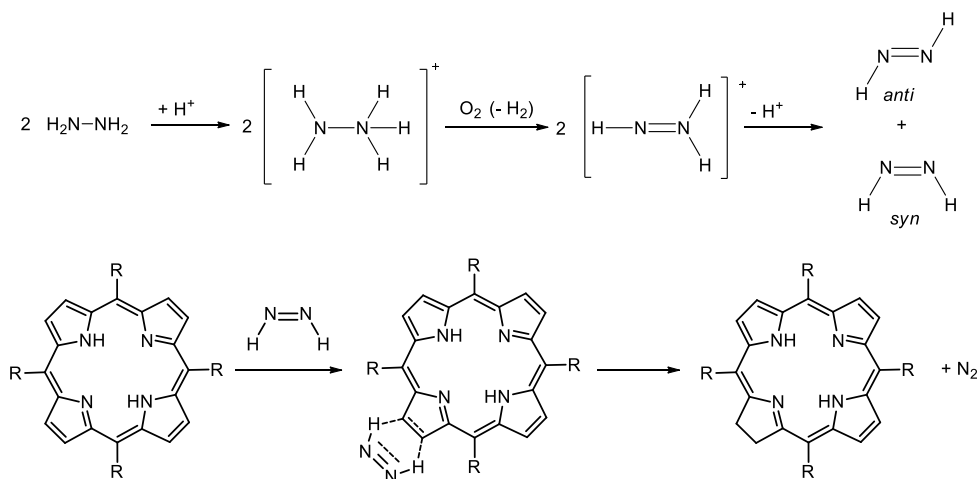
Esquema 2.3 - Redução de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas utilizando glicerol como fonte redutora e paládio em carbono como catalisador.

No entanto, após controlado por espectroscopia de UV-Vis percebeu-se que não ocorreu redução, apenas se verificou a existência de porfirina.

Das diferentes reações testadas apenas a reação com hidrato de hidrazina permitiu obter a clorina, mas nesse caso, o longo tempo de reação, o elevado excesso de hidrato de hidrazina e o baixo rendimento obtido permitem concluir que o método convencional não é o mais favorável. Numa tentativa de aproximar as condições de reação ao ideal da Química Verde procurou-se adaptar as condições usadas para a aplicação de ação mecânica.

O mecanismo de redução utilizando hidrazina e seus derivados é bem conhecido.^{95,100,102-105} A hidrazina é um precursor do agente redutor porque, nas condições de reação se decompõe gerando diimida (gás à temperatura ambiente). A geração de diimida pode ser obtida através de decomposição térmica ou utilizando um catalisador metálico.^{95,102}

Nessas condições, a reação de decomposição da hidrazina dá lugar à formação de diimida *syn* e diimida *anti*. Sendo que, apenas a diimida *syn* reage com a ligação dupla, num mecanismo concertado, esta dá lugar a transferência de hidrogénio e, portanto, à redução e formação de N₂ (gás). A diimida *anti*, por sua vez, decompõe-se em H₂ e N₂, Esquema 2.4.

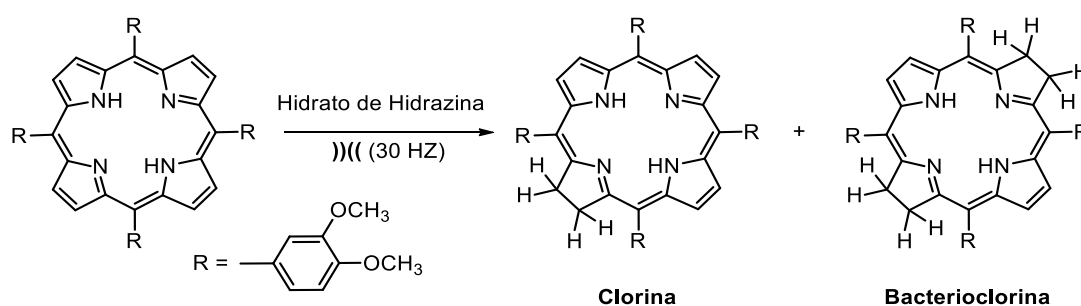


Esquema 2.4 - Mecanismo de reação da redução de porfirinas utilizando hidrazina como fonte de diimida.

A exploração da realização de reações com gases sob ação mecânica é ainda recente.¹⁰⁶ Concetualmente, o moinho de bolas é um sistema adequado para realizar reações com gases uma vez que o reator é um cilindro de aço fechado. Contudo, a geração de gás no percurso da reação e o subsequente aumento da pressão no sistema reacional, no qual estão a ocorrer choques a uma elevada frequência de vibração, requer algumas considerações de segurança.

Foram colocados 10 μL de hidrato de hidrazina no reator e submetidos a ação mecânica durante 30 minutos. A libertação de um gás, aquando a abertura do reator, permitiu verificar que, nestas condições, acontece a decomposição da hidrazina. A decomposição total desta quantidade de hidrazina em N₂ e H₂, terá gerado uma pressão de 0,78 atm no reator de 10 μL de volume. A quantidade de hidrazina e, portanto, a pressão no interior do reator foi incrementada gradualmente até os 100 μL . Com esta quantidade, a pressão máxima no reator seria de 7,81 atm. Nestas condições, observaram-se fugas durante a aplicação da ação mecânica e considerou-se que não se reuniam as condições de segurança, tendo-se definido esta como a condição limite do trabalho.

Verificadas as condições para realizar a reação em segurança, utilizou-se o moinho de bolas, adicionando, num vaso de aço inoxidável de 10 mL com duas bolas do mesmo material de 7 mm de diâmetro, a porfirina TDOMePP (50 mg) e diferentes quantidades de hidrato de hidrazina, apresentadas na Tabela 2.3, até atingir as condições ideais, isto é, as condições que nos permitem obter a maior percentagem de clorina e bacterioclorina. Todas as reações foram realizadas com uma frequência de 30 Hz, Esquema 2.5.



Esquema 2.5 - Reação de redução de porfirina através do hidrato de hidrazina.

Tabela 2.3 - Variações na quantidade de hidrato de hidrazina e no tempo de reação para a redução de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas às correspondentes clorinas e bacterioclorinas.

| Entrada | Hidrato de Hidrazina (equiv.) | Tempo (min) | η (%) |
|---------|-------------------------------|-------------|--|
| 1 | 12,5 | 60 | 59,5% porfirina 40,5% clorina |
| 2 | 10+10 ¹ | 540 | 23,4% porfirina 68,3% clorina 8,3% bacterioclorina |
| 3 | 10 | 360 | 13,4 % porfirina 73,1 % clorina 13,4 % bacterioclorina |
| 4 | 5,5 | 240 | 16,7% porfirina 75,6% clorina 7,7% bacterioclorina |
| 5 | 5,5 | 180 | 15,2% porfirina 72,3% clorina 12,5% bacterioclorina |
| 6 | 5,5 | 120 | 36,8% porfirina 57,4% clorina 5,9% bacterioclorina |
| 7 | 2,5 | 180 | 26,3% porfirina 65,3% de clorina 8,4% bacterioclorina |

- (1) iniciou-se a reação com 10 equiv. de hidrato de hidrazina, tendo sido adicionado a 3 horas de reação mais 10 equiv. de hidrato de hidrazina.

Numa primeira tentativa utilizaram-se 12,5 equivalentes de hidrato de hidrazina e mantiveram-se as condições de reação durante 60 minutos. Após este tempo, abriu-se o reator, podendo verificar-se a libertação de um gás. O crude da reação, um sólido seco de cor roxo escuro, foi avaliado por RMN de ^1H e por UV-Vis, Figura 2.5 e 2.6, respetivamente.

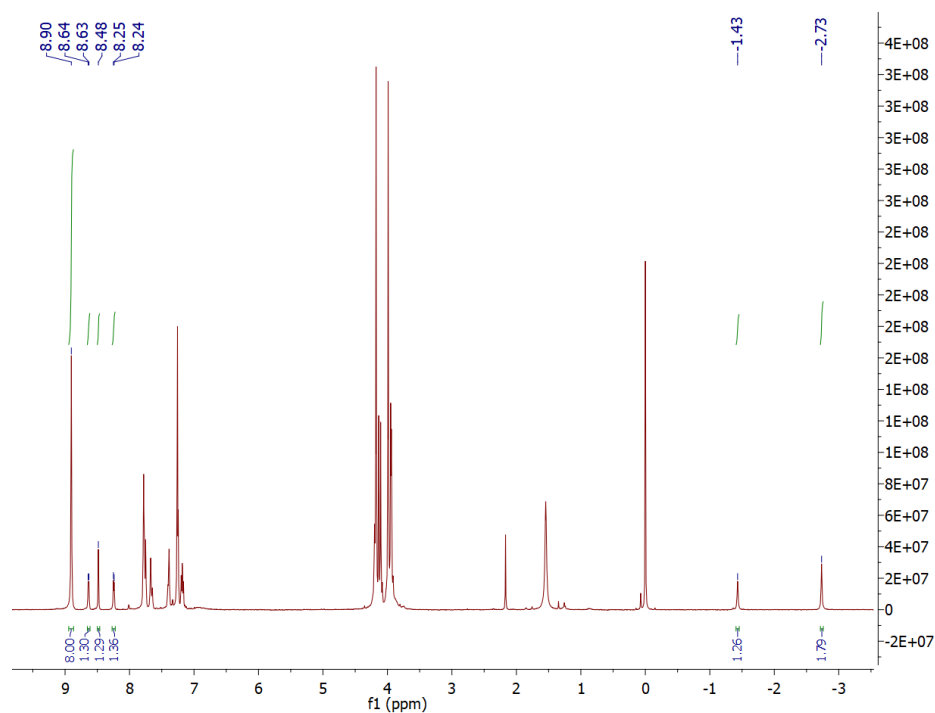


Figura 2.5 - Espectro de RMN de ^1H da reação de porfirina com hidrato de hidrazina, entrada 1, Tabela 2.3.

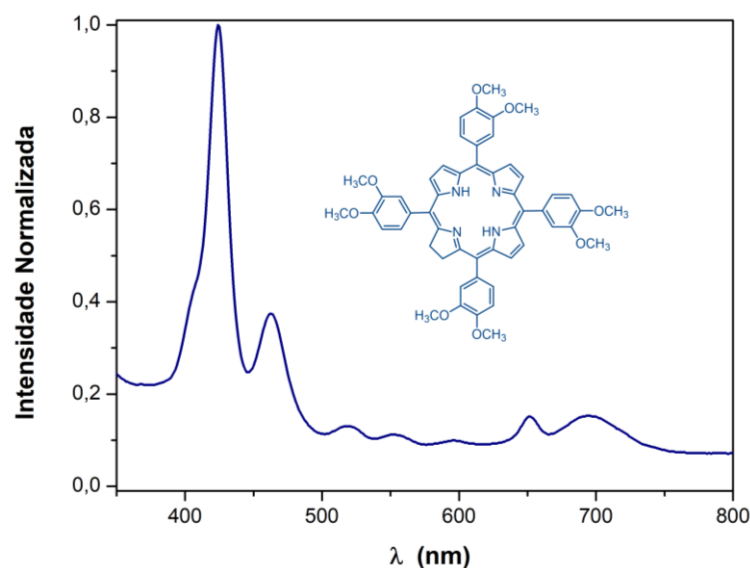


Figura 2.6 - Espectro de UV-Vis do crude da reação da entrada 1, Tabela 2.3.

No espectro de UV-Vis é possível observar o aumento de intensidade da banda de absorção com máximo em 659 nm, que indica a presença de clorina.

No espectro de RMN de ^1H são observáveis os picos característicos da clorina e porfirina tal como descritos anteriormente nesta dissertação. Tratando-se de uma reação em que o crude contém apenas reagente e o produto de hidrogenação, não estando presente qualquer subproduto. A intensidade relativa dos picos em 8,90 ppm e 8,64 ppm foi utilizada para determinar o rendimento de hidrogenação que, neste caso, é de 40,5% (entrada 1, Tabela 2.3).

O aumento do excesso de hidrato de hidrazina, com uma segunda adição de 10 μL após 180 minutos de reação, ou do tempo total de reação para 8 horas não promovem um aumento da progressão da reação, sendo observável 23,4% de porfirina no fim da reação (entrada 2, Tabela 2.3).

O aumento do tempo da reação para 360 minutos (entrada 3, Tabela 2.3) promove um aumento da extensão da reação de hidrogenação com formação de uma clorina em 73,1% e também formação de bacterioclorina em 13,4%.

Curiosamente, a diminuição do número de equivalentes de hidrato de hidrazina promove a mesma extensão de hidrogenação ao longo de 180 ou 240 minutos. Com 5,5 equivalentes de hidrato de hidrazina e 180 minutos de reação obtém-se 72,3% de clorina e

12,5% de bacterioclorina, ainda perceptível a presença de uma pequena quantidade de porfirina que não reagiu (entrada 5, Tabela 2.3).

A redução do tempo de reação (entrada 6, Tabela 2.3) ou do número de equivalentes de hidrato de hidrazina (entrada 7, Tabela 2.3) levam a uma diminuição de conversão de porfirina.

Com estas conclusões percebeu-se que as condições ideais para a redução de porfirinas são as utilizadas na entrada 5 da Tabela 2.3. Na Figura 2.7 apresenta-se o espectro de UV-Vis do crude da reação, onde é possível observar as bandas de absorção características das clorinas, em 651 nm, e das bacterioclorinas, em 740 nm. A porcentagem de porfirina, clorina e bacterioclorina foram calculados através da integração dos picos correspondentes a cada um destes compostos no espectro de RMN de ^1H , Figura 2.8.

No espectro de RMN de ^1H é possível observar os picos correspondentes aos 8H's β e 2H's dos NH da porfirina, nos 8,90 ppm e nos -2,73 ppm, respectivamente. Os hidrogénios dos pirróis não reduzidos da clorina dão lugar aos três picos em 8,64 ppm ($J = 4,8$ Hz), 8,48 ppm e 8,25 ppm ($J = 4,8$ Hz), um duplete, um singlete e um duplete, respectivamente, e o pico em -1,43 ppm correspondente aos 2H dos NH. Neste espectro é possível observar os picos correspondentes aos 4H's β dos dois pirróis não reduzidos da bacterioclorina, em 8,25 ppm, e ainda o sinal nos -1,36 ppm, correspondente aos seus 2H's dos NH.

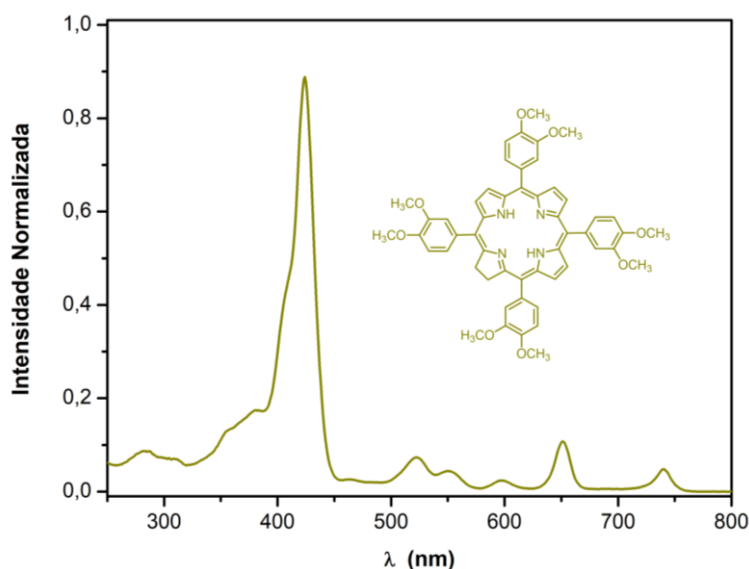


Figura 2.7 - Espectro de UV-Vis da 5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)clorina.

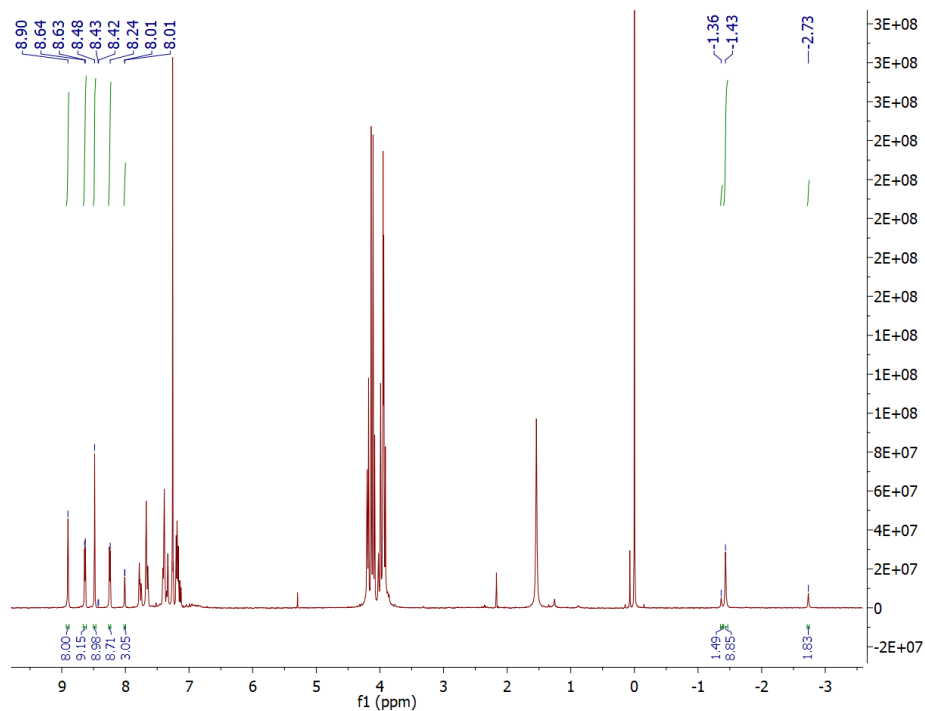
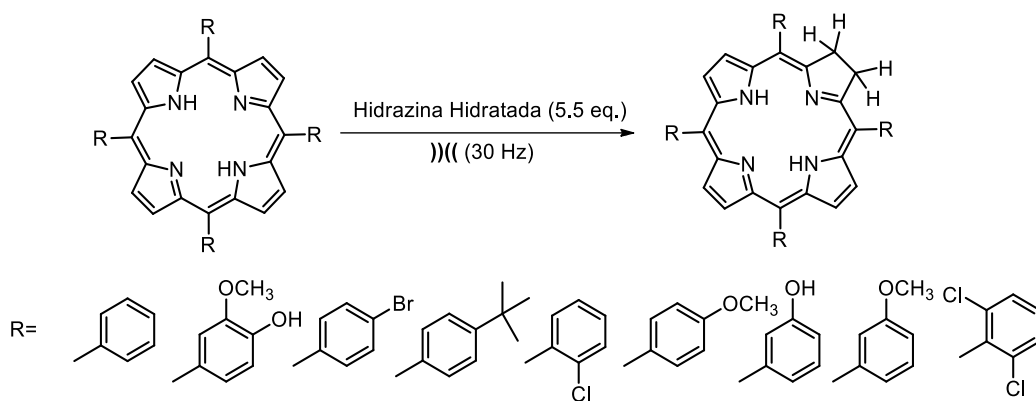


Figura 2.8 – Espectro de RMN de ^1H da redução da 5,10,15,20-*tetraquis*-(3,4-dimetoxifenil)porfirina, em clorofórmio deuterado.

As condições otimizadas de reação foram utilizadas para a síntese de várias clorinas com diferentes substituintes no anel fenílico, Esquema 2.6. Todos os compostos foram obtidos com altos rendimentos e seletividade para a clorina, apresentando uma maior quantidade de bacterioclorina em porfirinas com substituintes volumosos na posição *orto* do anel fenílico, sendo esta a substituição que favorece maior estabilidade em macrociclos reduzidos.



Esquema 2.6 - Redução de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, aumentando a aplicabilidade do método desenvolvido.

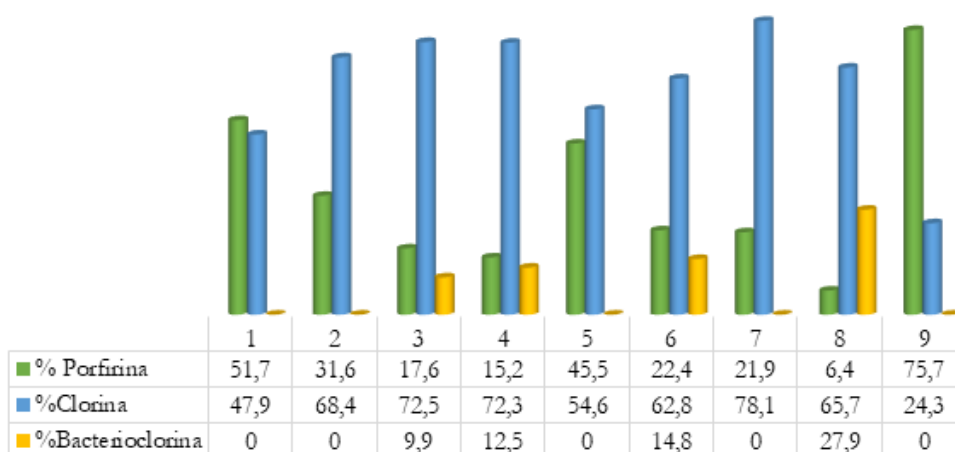
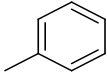
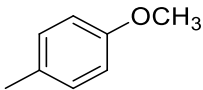
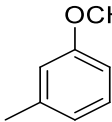
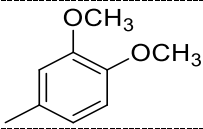
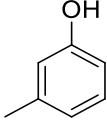
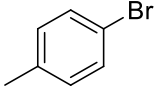
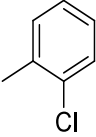
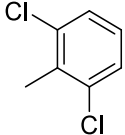
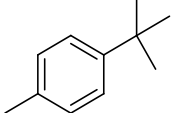


Gráfico 2.1 - Rendimentos dos diferentes compostos obtidos na redução de várias porfirinas, numerados de acordo com a Tabela 2.4.

As percentagens de porfirina inicial, clorina e bacterioclorina, obtidos por análise de RMN de ^1H em cada caso são apresentados na Tabela 2.4. A reação acontece com conversões acima dos 50% em todos os casos, exceto na hidrogenação da T_pBPP , em que se obtém apenas 24,3% de clorina.

Tabela 2.4 - Rendimentos dos diferentes dos compostos obtidos na redução de várias porfirinas

| | Porfirina | R= | % Porfirina % Clorina % Bacterioclorina* |
|---|----------------------|---|---|
| 1 | TPP |  | 51,7% Porfirina 47,9% Clorina 0% Bacterioclorina |
| 2 | T _p OMePP |  | 31,6% Porfirina 68,4% Clorina 0% Bacterioclorina |
| 3 | T _m OMePP |  | 17,6% Porfirina 72,5% Clorina 9,9% Bacterioclorina |
| 4 | TDOMePP |  | 15,2% Porfirina 72,3% Clorina 12,5% Bacterioclorina |
| 5 | T _m OHPP |  | 45,5% Porfirina 54,6% Clorina 0% Bacterioclorina |
| 6 | T _p BrPP |  | 22,4% Porfirina 62,8% Clorina 14,8% Bacterioclorina |
| 7 | T _o ClPP |  | 21,9% Porfirina 78,1% Clorina 0% Bacterioclorina |
| 8 | T _o DCIPP |  | 6,4% Porfirina 65,7% Clorina 27,9% Bacterioclorina |
| 9 | T _p BPP |  | 75,7% Porfirina 24,3% Clorina 0% Bacterioclorina |

*Rendimentos calculados por RMN de ¹H, numa média de três experiências.

Comparando as entradas 2-4 da Tabela 2.4, a presença de um grupo metoxilo na posição *meta* parece favorecer a formação de bacterioclorina.

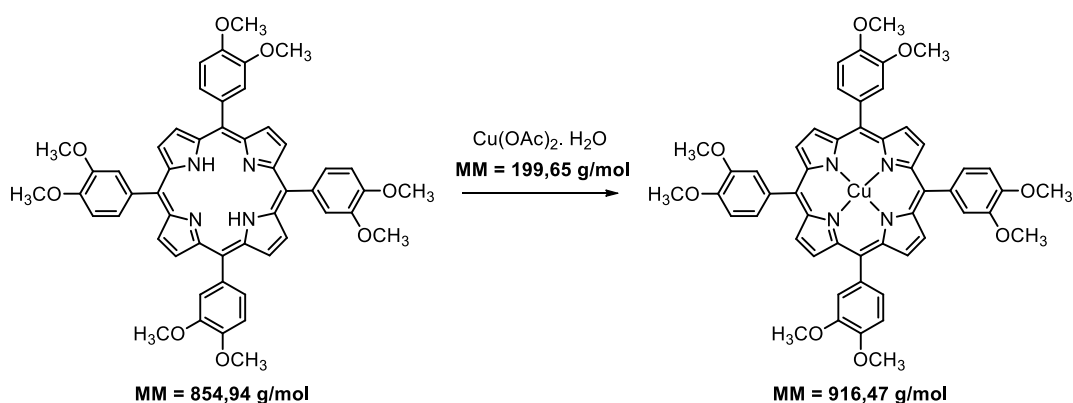
Comparando as entradas 6-8 da Tabela 2.4, parece que a presença de dois halogéneos nas posições *orto* favorece a formação de bacterioclorina, o que está de acordo com observações previamente feitas de que esta substituição estabiliza as formas reduzidas.⁹¹

Utilizando a mesma metodologia foi possível obter a clorina com substituinte hidroxilo na posição *meta* do anel fenílico, a T_mOHPC. Este composto, conhecido como Foscan, é um dos compostos comercializados para a aplicação de Terapia Fotodinâmica (PDT) e foi produzido por Bonnett, através do método de Whitlock, com um rendimento de 37%.⁸⁹ Através do método desenvolvido nesta dissertação, obtém-se um rendimento superior deste composto de 45,5%.

2.3. Avaliação da Sustentabilidade dos métodos desenvolvidos

2.3.1. Síntese de Metaloporfirinas

De modo a avaliar a sustentabilidade do método desenvolvido nesta dissertação foram utilizadas várias métricas, que permitem quantificar a aceitabilidade ambiental do processo. Nas seguintes tabelas são apresentados dados importantes para os cálculos de parâmetros da Economia Atômica, *E-Factor* Completo e *EcoScale*.



Esquema 2.7 - Reação de metalação da 5,10,15,20-(3,4-dimetoxifenil)porfirina e massa molecular de cada reagente e do composto obtido.

A mecanoquímica permite a metalação de porfirinas livres de solventes, de forma mais rápida e conveniente, sendo uma alternativa aos métodos da literatura, que empregam solventes altamente tóxicos e, em alguns casos, com longos tempos de reação. Como tal este método apresenta vantagens consideráveis em termos de sustentabilidade, tendo como

únicos subprodutos a água e o ácido acético. Portanto, a reação é realizada com 60% de Eficácia de Carbono e elevada Economia Atômica de 87%. Para este parâmetro, comparando com aos restantes métodos avaliados, o método com mecanoquímica é o que apresenta melhores resultados, Tabela 2.5.

A mecanoquímica permite a síntese de metaloporfirinas livres de solvente. Embora os métodos de Jain e Gonsalves, que utilizam solventes tóxicos e um excesso de sal metálico, obtenham rendimentos superiores, o método desenvolvido nesta dissertação permite obter uma melhor Economia Atômica, com um rendimento elevado, provando ser um método mais sustentável.

Tabela 2.5 - Resultados da Economia Atômica e rendimento obtido para cada método.

| Método | Sal Metálico (mg) | Economia Atômica | Rendimento |
|---------------|---|------------------|------------|
| Jain | 0,85 mg CuCl ₂ ·2H ₂ O | 66,8% | 98% |
| Gonsalves | 147 mg Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 84,3% | 92% |
| Ralphs | 7,4 mg Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 83,0% | 25,5% |
| Mecanoquímica | 5,8 mg Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 86,9% | 83,9% |

A eliminação de solvente, a redução da massa de resíduos e a diminuição do excesso de sal metálico habitualmente utilizado nestas sínteses dá lugar a uma diminuição da massa de resíduos permite obter o melhor valor de *E-Factor*, alcançando um valor bastante próximo do valor ideal. Os valores apresentam-se na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 - Cálculo do *E-Factor* para os métodos da literatura e para o método da mecanoquímica.

| Método | Conversão | Seletividade | m _(resíduos) (g) | m _(produto) (g) | <i>E-Factor</i> |
|---------------|-----------|--------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|
| Jain | 98 | 100 | 1,208 | 0,0066 | 304,25 |
| Gonsalves | 92 | 100 | 4,867 | 0,1 | 48,67 |
| Ralphs | 25 | 100 | 0,0256 | 0,0071 | 3,61 |
| Mecanoquímica | 84 | 100 | 0,063 | 0,045 | 1,4 |

De modo a completar esta métrica, introduzindo considerações sobre a segurança e toxicidade de reagentes e solventes do processo de síntese, calculou-se também o EcoScale. Para este método obteve-se o valor mais elevado, de 84, sendo o valor ideal de EcoScale um

valor próximo de 100, determinado a partir do rendimento, custos, segurança e condições da reação. A proximidade ao valor ideal reflete a segurança dos reagentes usados, Tabela 2.7.

Tabela 2.7 - Pontos de penalização e cálculo do EcoScale.

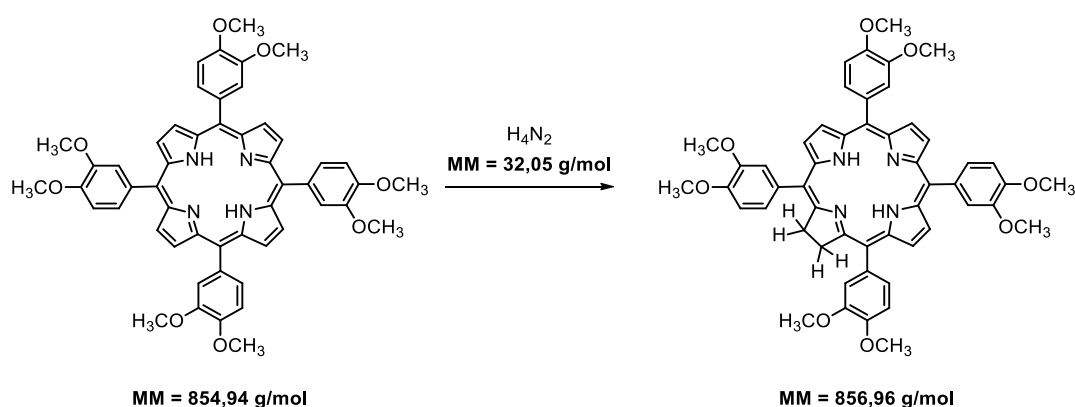
| Parâmetros | Jain | Gonsalves | Ralphs | Mecanoquímica |
|--|-----------------------|-----------|-----------|---------------|
| | Pontos de penalização | | | |
| 1 Rendimento $(100-\% \eta)/2$ | 1 | 4 | 37 | 8 |
| 2 Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol de produto) | 10 | 15 | 10 | 10 |
| 3 Segurança | 35 | 15 | 10 | 0 |
| 4 Configuração Técnica | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 5 Temperatura/Tempo | 2 | 2 | 0 | 1 |
| 6 Workup e Purificação | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 38 | 59 | 21 |
| EcoScale | 50 | 62 | 41 | 79 |

Isolamento e Workup não foram considerados

Preço e Segurança da Porfirina: todas foram consideradas como 5,10,15,20-tetrafenilporfirina e 5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de Cu (II) que se comercializam.

2.3.2. Redução de Porfirinas

De modo a comparar os vários métodos de redução de clorinas utilizaram-se várias métricas que permitem quantificar a sustentabilidade de um processo químico. De seguida serão apresentados dados relevantes para os cálculos de parâmetros das métricas, Esquema 2.8.



Esquema 2.8 - Reação de redução da 5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirina e massa molecular de cada reagente e do composto obtido.

A mecanoquímica permite a redução de porfirinas livres de solventes em clorinas com hidrazina, que é um precursor conhecido da produção de H₂ livre de CO. Portanto, o resíduo da reação é apenas formado por gases diatômicos, tendo sido a reação realizada com 100% de Eficácia de Carbono e alta Economia Atômica de 96,6%. Neste parâmetro os melhores valores são os que se encontram perto de 100%, isto é, maior percentagem de reagentes que se convertem no produto final. Deste modo, pode afirmar-se que os resultados obtidos no método com mecanoquímica são os melhores.

Tabela 2.8 - Resultados da Economia Atômica e rendimento obtido para cada método.

| Método | Economia Atômica | Rendimento |
|---------------|------------------|------------|
| Whitlock | 60,6% | 62% |
| Pereira | 74,4% | 63% |
| Mecanoquímica | 96,6% | 72% |

Relativamente ao *E-Factor*, quanto menor for este valor menos resíduos são produzidos. A eliminação do solvente e a redução da massa de resíduos permite reduzir o valor de *E-Factor*, sendo o ideal obter um valor próximo de zero, o que foi conseguido no método desenvolvido nesta dissertação. Os métodos da literatura apresentam valores de *E-Factor* mais elevados.

Tabela 2.9 - Cálculo do *E-Factor* para os métodos da literatura e para o método desenvolvido nesta dissertação.

| Método | Conversão | Seletividade | m _(resíduos) (g) | m _(produto) (g) | <i>E-Factor</i> |
|---------------|-----------|--------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Whitlock | 62 | 100 | 163,74 | 1,24 | 132,05 |
| Pereira | 26 | 41 | 0,21 | 0,063 | 3,37 |
| Mecanoquímica | 85 | 85 | 0,03 | 0,04 | 0,75 |

Para completar esta métrica baseada na eficácia da utilização das massas dos reagentes, determinou-se também o EcoScale. O valor ideal de EcoScale é um valor próximo de 100, avaliando a qualidade do processo em função do rendimento, custos, segurança, condições da reação. Para este método obteve-se um valor de EcoScale de 63, o mais elevado dos métodos conhecidos. O desvio do valor ideal reflete as questões de segurança do uso de reagentes capazes de gerar gases inflamáveis, inerentes a essa reação.

Tabela 2.10 - Pontos de penalização e cálculo do EcoScale.

| Parâmetros | Whitlock | Pereira | Mecanoquímica |
|--|-----------------------|-------------|---------------|
| | Pontos de penalização | | |
| 1 Rendimento (100-% η)/2 | 19 | 18,5 | 14 |
| 2 Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol de produto) | 18 | 8 | 2 |
| 3 Segurança | 35 | 15 | 15 |
| 4 Configuração Técnica | 0 | 2 | 2 |
| 5 Temperatura/Tempo | 3 | 2 | 1 |
| 6 Workup e Purificação | 0 | 0 | 0 |
| Total | 75 | 45,5 | 34 |
| EcoScale | 25 | 54,5 | 66 |

Isolamento e Workup não foram considerados.

Foi considerado o melhor rendimento obtido de clorinas.

Preço e Segurança da Porfirina: todas foram consideradas como *meso*-tetrametoxiporfirina.

Ao aplicar as métricas da Química Verde percebe-se que em praticamente todos os parâmetros, o método de síntese através de mecanoquímica apresenta resultados mais satisfatórios comparativamente aos métodos da literatura. É possível, portanto, afirmar que este método é mais sustentável.

CAPÍTULO III

CONCLUSÃO

3. Conclusão

Ao longo deste trabalho desenvolveram-se metodologias que permitiram o aumento da sustentabilidade dos processos de síntese de metaloporfirinas e hidroporfirinas.

Utilizando como composto modelo a 5,10,15,20-*tetraquis*-(3,4-dimetoxifenil)porfirina, desenvolveram-se novas metodologias que permitiram a eliminação de solvente, sendo a principal causa do aumento da sustentabilidade do processo.

A utilização de mecanoquímica permitiu a síntese de complexos de cobre de porfirinas com diversos substituintes nas posições *meso*, com rendimentos acima dos 75% e com excelentes valores nos parâmetros de quantificação da sustentabilidade. Relativamente à Economia Atômica, obteve-se um valor bastante próximo do ideal, 87% , revelando uma elevada incorporação dos reagentes no produto final. No *E-Factor* Completo, a eliminação de solvente, a diminuição do excesso de sal metálico e consequentemente redução de massa de resíduos permitiram obter um valor próximo de zero (1,4), sendo o melhor valor quando comparado com os métodos descritos na literatura. Para o EcoScale, métrica que tem em consideração o rendimento, custo, segurança e condições de reação, o método da mecanoquímica obteve o melhor valor, 84, próximo do valor ideal, tendo o menor número de pontos de penalização. Estes resultados provam que o método de síntese de metaloporfirinas desenvolvido nesta dissertação é o mais sustentável.

A mecanoquímica foi explorada como ferramenta para a síntese de clorinas. Recorrendo à ação mecânica foi possível sintetizar di-hidroporfirinas com diversos substituintes nas posições *meso* a partir das correspondentes porfirinas. Esta reação foi realizada utilizando como agente redutor a diimida, formada por decomposição de hidrato de hidrazina sob ação mecânica. Sendo este um precursor conhecido pela produção de H₂ livre de CO, o resíduo da reação é apenas formado por gases diatômicos, permitindo obter valores ideias de Eficiência de Carbono (100%) e elevados valores de Economia Atômica (97%). O valor obtido para o *E-Factor* (0,75) é muito próximo do valor definido como ideal para estas métricas, o que é um reflexo da eliminação do solvente. Na avaliação da sustentabilidade da metodologia desenvolvida utilizando o EcoScale, obteve-se um valor de 63, que, embora sendo o valor mais elevado dos métodos avaliados, apresenta um desvio

considerável do valor ideal que reflete as questões de segurança inerentes ao uso do hidrato de hidrazina, capaz de gerar gases inflamáveis, no decurso da reação.

Assim, através destes valores percebe-se que ambos os métodos desenvolvidos nesta dissertação apresentam resultados mais satisfatórios comparativamente aos métodos da literatura, sendo possível concluir que a mecanoquímica é uma ferramenta a ter em consideração no desenvolvimento de processos de Síntese Orgânica mais sustentáveis.

CAPÍTULO IV

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4. Procedimento Experimental

4.1. Instrumentação

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas no aparelho CEM Discover S-Class, com monitorização constante de temperatura, pressão e da potência de micro-ondas. As reações sob ação mecânica foram realizadas no aparelho Retsch MM 400, com monitorização constante da frequência e do tempo. Foram utilizados jarros e bolas de aço, com 7 mm de diâmetro, e jarros e bolas de Teflon de 10 mm de diâmetro. Os espectros de absorção de UV-Vis foram realizados no espectrofotômetro Shimadzu UV-240 e no Cary 5000 Aligent Technologies UV-Vis-NIR. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H) foram obtidos num Bruker Avance III, operando a 400 MHz. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3); os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz. Para a cromatografia de camada fina, TLC (do inglês *Thin Layer Chromatography*), utilizaram-se placas de sílica 60, com suporte de alumínio, com indicador de fluorescência UV_{245} . Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck.

4.2. Solventes e Reagentes

4.2.1. Solventes

Diclorometano (DCM)

Foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas e, posteriormente, destilado e guardado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

Acetato de Etilo

Foi refluxado durante 3 horas, na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Hexano

Foi refluxado na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilado e guardado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

Metanol e Etanol

Aquecido a refluxo durante 2 horas com magnésio na presença de palhetas de iodo, seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, e guardados sobre peneiros moleculares 3 Å.

4.2.2. Reagentes

Todos os reagentes envolvidos neste trabalho experimental são produtos químicos de alto grau de pureza adquiridos comercialmente e foram utilizados sem qualquer purificação adicional. 3,4-dimetoxibenzaldeído (120-14-9; Aldrich; 99%); 2,6-diclorobenzaldeído (83-38-5; Aldrich; 99%); 3-metoxibenzaldeído (591-31-1; Aldrich; 97%); pirrole (109-97-7; Alfa Aesar; 98⁺); nitrobenzeno (98-95-3; Acros Organics; 99 extra puro); *p*-toluenosulfonil hidrazida (1576-35-8; Aldrich; 97%); hidrato de hidrazina (10217-52-4; Aldrich; 50-60%); acetato de cobre (II) mono-hidratado (6046-93-1; Baker Analyzed; 99,9%); cloreto de zinco di-hidratado (7646-85-7; Panreac PRS; 99,9%); hidróxido de sódio (1310-73-2; José Manuel Gomes dos Santos; ≥98%); carbonato de potássio (584-08-7; Aldrich); DBU (6674-22-2; Aldrich; 98%); paládio em carbono (7740-05-3; Sigma-Aldrich); glicerol (56-81-5; Sigma-Aldrich; 99,5%); ácido propiónico (79-09-4; Merck).

4.3. Síntese de Porfirinas

Num vaso de micro-ondas de 10,0 mL adicionou-se o aldeído correspondente (10 mmol), pirrole (10 mmol), ácido propiónico (3,5 mL) e nitrobenzeno (1,5 mL). Esta mistura foi sujeita a irradiação micro-ondas, durante 5 min, a uma temperatura de 200 °C, com uma potência inicial de 250 W. Após arrefecimento, o produto de reação foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de DCM/acetato de etilo (9:1), para o composto **1** e **2**, e uma mistura de DCM/Hexano (5:1) para o composto **3**. A fração contendo porfirina foi evaporada e recristalizada em metanol. O sólido roxo escuro obtido foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com metanol.

1. **5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirina** Rendimento = 22,6%. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (absorvância relativa) = 424,5 (1,00); 518 (0,63); 556 (0,44); 591 (0,30); 649 (0,32); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,90 (8H, s, CH); 7,78-7,75 (8H, m, Ph); 7,26 (4H, s, Ph); 4,18 (12H, s, OCH₃); -2,73 (2H, s, NH).⁹⁰
2. **5,10,15,20-tetraquis-(3-metoxifenil)porfirina** Rendimento = 25,7%. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (absorvância relativa) = 417,5 (0,99); 513,5 (0,57); 548,5 (0,29); 588 (0,27); 644,5 (0,23); RMN-¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,88 (8H, s, CH); 7,81-7,78 (8H, m, Ph); 7,66-7,62 (4H, t, Ph); 7,34-7,32 (7H, dd, Ph); 3,98 (12H, s, OCH₃); -2,80 (2H, s, NH).⁹⁰
3. **5,10,15,20-tetraquis-(2,6-diclorofenil)porfirina** Rendimento = 1,9%. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (absorvância relativa) = 416,5 (0,97); 511,5 (0,81); 541 (0,32); 587 (0,41); 655,5 (0,24); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,66 (8H, s, CH); 7,80-7,68 (12H, m, Ph); -2,53 (2H, s, NH).⁹⁰

4.4. Síntese de Porfirinas

4.4.1. Metaloporfirinas de Cobre (II) insolúveis em água

As metaloporfirinas foram sintetizadas sob ação mecânica utilizando um vaso de aço inoxidável de 10,0 mL e duas bolas de aço inoxidável de 7 mm de diâmetro. A mistura da porfirina (50 mg) e o sal metálico (5 equivalentes), acetato de cobre (II) mono-hidratado [Cu(OAc)₂.H₂O], foram submetidas a ação mecânica no moinho de bolas com uma frequência de vibração de 25 Hz. A reação foi controlada por espectroscopia de UV-Vis em acetato de etilo utilizando alíquotas da reação a cada 30 min. A reação considerou-se completa quando as bandas Q da porfirina não eram detetáveis. O produto foi recolhido do vaso por solubilização com acetato de etilo. A metaloporfirina foi purificada por extração líquido-líquido com acetato de etilo e água, seguida de filtração com agente secante e evaporação.

- 4 **5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de Cu(II)**: Rendimento = 74,6% UV-Vis (C₄H₈O₂): λ_{\max} , nm (absorvância relativa) = 415 (0,87); 538 (0,03); HRMS (ESI); m/z = 675,1593 (M⁺) calculado para 675,1605 (C₄₄H₂₈CuN₄).^{81,83}

- 5 **5,10,15,20-tetraquis-(3,5-dimetoxifenil)porfirinato de Cu(II):** Rendimento = 9,9% UV-Vis (C₄H₈O₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 417 (0,92); 538 (0,04); HRMS (ESI); m/z = 916,2508 ([M+H]⁺) calculado para 916,2530 (C₅₂H₄₅CuN₄O₈).¹⁰⁷
- 6 **5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Cu(II):** Rendimento = 48,9% UV-Vis (C₄H₈O₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 421 (0,61); 541 (0,31); HRMS (ESI); m/z = 915, 2444 ([M+H]⁺) calculado para 915, 2450 (C₅₂H₄₅CuN₄O₈).¹⁰⁸
- 7 **5,10,15,20-tetraquis-(3,4,5-trimetoxifenil)porfirinato de Cu(II):** Rendimento = 88,4% UV-Vis (C₂H₃N): λ_{max}, nm (absorvância) = 416 (1,00); 536 (0,05); HRMS (ESI); m/z = 1035,2850 (M⁺) calculado para 1035, 2872 (C₅₆H₅₂CuN₄O₁₂).¹⁰⁹
- 8 **5,10,15,20-tetraquis-(3-hidroxi-4-metoxifenil)porfirinato de Cu(II):** Rendimento = 90,4% UV-Vis (C₄H₈O₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 405 (0,93); 481 (0,32) 530 (0,05); HRMS (ESI); m/z = 859,1817 (M⁺) calculado para 859, 1824 (C₄₈H₃₆CuN₄O₈).¹¹⁰
- 9 **5,10,15,20-tetraquis-(3,5-diclorofenil)porfirinato de Cu(II):** Rendimento = 47,7% UV-Vis (C₄H₈O₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 415 (0,89); 539 (0,05); 587 (0,02); HRMS (ESI); m/z = 947,8553 ([M+H]⁺) calculado para 947, 8565 (C₄₄H₂₁Cl₈CuN₄).¹⁰⁸

4.4.2. Metaloporfirinas de Cobre (II) solúvel em água

A metaloporfirina foi sintetizada sob ação mecânica utilizando um vaso de aço inoxidável de 10,0 mL e duas bolas de aço inoxidável de 7 mm de diâmetro. A mistura da porfirina (50 mg) e sal metálico (10 equivalentes), acetato de cobre (II) mono-hidratado [Cu(OAc)₂.H₂O], foram submetidos a ação mecânica no moinho de bolas com uma frequência de vibração de 25 Hz. A reação foi controlada por espectroscopia de UV-Vis de soluções em acetato de etilo de alíquotas da reação cada 30 min. A reação considerou-se

completa quando as bandas Q da porfirina não eram detetáveis. O produto foi recolhido do vaso e purificado por sucessivas lavagens com metanol frio.

- 10 **5,10,15,20-tetraquis-(4-metilpiril)porfirinato de Cu(II)**: Rendimento = 35,2% UV-Vis (DMSO ou C₂H₆OS): λ_{max} , nm (absorvância) = 425 (0,89); 516 (0,06); 551 (0,03); 588 (0,02).

4.4.3. Redução de Porfirinas

A porfirina correspondente (50 mg) e hidrato de hidrazina (5,5 equivalentes) foram adicionadas ao jarro de aço do moinho com duas bolas de aço de 7 mm de diâmetro. A mistura foi submetida a ação mecânica durante 180 minutos com uma frequência de vibração de 30 Hz. O crude da reação foi analisado por RMN de ¹H em CDCl₃.

- 11 **5,10,15,20-tetrafenilclorina** : Rendimento = 47,9%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância) = 417 (0,59); 517 (0,13); 547 (0,11); 594 (0,11); 650 (0,12); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,56 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 8,41 (2H, s, CH _{β} clorina); 8,17 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 8,11-8,09 (4H, dd, J=8; J=2, Ph); -1,44 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 12 **5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)clorina** Rendimento = 68,4%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância) = 422 (0,30); 522 (0,12); 551 (0,11); 596 (0,11); 652 (0,12); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,58 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 8,44 (2H, s, CH _{β} clorina); 8,19 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 4,10 (12H, s, OCH₃); -1,43 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 13 **5,10,15,20-tetraquis-(3-metoxifenil)clorina** Rendimento = 72,5%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância) = 419 (0,76); 519 (0,14); 545 (0,11); 597 (0,10); 651 (0,16); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,61 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 8,45 (2H, s, CH _{β} clorina); 8,22 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); -1,49 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 14 **5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)clorina** Rendimento = 72,3%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância) = 424 (0,89); 521 (0,07); 551 (0,04); 598 (0,02); 651 (0,11); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) : δ , ppm= 8,64 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); 8,48 (2H, s, CH _{β} clorina); 8,25 (2H, d, J=4,8; CH _{β} clorina); -1,36 (2H, bs, NH_{clorina}).¹¹¹

- 15 **5,10,15,20-tetraquis-(3-hidroxifenil)clorina** Rendimento = 54,6%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 418 (0,77); 515 (0,13); 546 (0,12); 594 (0,11); 651 (0,14); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ, ppm= 8,69 (2H, d, J=5,2; CH_β clorina); 8,42 (2H, s, CH_β clorina); 8,29 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); 4,22 (4H, s, OH); -1,43 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 16 **5,10,15,20-tetraquis-(4-bromofenil)clorina:** Rendimento = 62,8%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 419 (0,54); 519 (0,04); 546 (0,02); 597 (0,01); 652 (0,05); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ, ppm= 8,56 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); 8,40 (2H, s, CH_β clorina); 8,19 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); -1,53 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 17 **5,10,15,20-tetraquis-(2-clorofenil)clorina:** Rendimento = 78,1%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 417 (0,94); 516 (0,18); 540 (0,11); 598 (0,10); 654 (0,20); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ, ppm= 8,45 (2H, d, J=4,3; CH_β clorina); 8,28 (2H, s, CH_β clorina); 8,09 (2H, d, J=4,4; CH_β clorina); -1,37 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁹
- 18 **5,10,15,20-tetraquis-(2,6-diclorofenil)clorina:** Rendimento = 65,7%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 419 (0,33); 515 (0,13); 540 (0,09); 603 (0,09); 658 (0,14); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ, ppm= 8,45 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); 8,26 (2H, s, CH_β clorina); 8,08 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); -1,31 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰
- 19 **5,10,15,20-tetraquis-(4-*t*-butilfenil)clorina:** Rendimento = 23,4%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância) = 420 (0,59); 521 (0,12); 550 (0,11); 597 (0,10); 651 (0,13); RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ, ppm= 8,59 (2H, d, J=3,6; CH_β clorina); 8,44 (2H, s, CH_β clorina); 8,18 (2H, d, J=4,8; CH_β clorina); -1,41 (2H, bs, NH_{clorina}).⁹⁰

CAPÍTULO V

REFERÊNCIAS

Referências

- (1) Amato, I. The Slow Birth of Green Chemistry. *Science*. **1993**, 259 (5101), 1538–1541.
- (2) Anastas, P. T. Chapter 1: Benign by Design Chemistry. *ACS Symp. Ser. Am. Chem. Soc.* **1994**, 577, 2–22.
- (3) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T. J.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. Synthetic Pathways and Processes in Green Chemistry. Introductory Overview. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72 (7), 1207–1228.
- (4) Pietro, T.; Aricò, F. Green Chemistry on the Rise. Thoughts on the Short History of the Field. *Chem. Int. Newsmag. IUPAC* **2007**, 29 (5), 4–7.
- (5) Cannon, A. S.; Pont, J. L.; Warner, J. C. Green Chemistry and the Pharmaceutical Industry. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*; Zhang, W., JR. Cue, B., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: United Kingdom, 2012; pp 25–31.
- (6) Anastas, P. T.; Warner, J. . *Green Chemistry: Theory and Practice*, 2nd ed.; Oxford University Press: New York, 1998.
- (7) Bonifácio, V. D. B. Mecanoquímica: Moer, Esmagar... Reação! *Sociedade Portuguesa de Química*. 2016, pp 17–22.
- (8) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312.
- (9) Tundo, P. Metrics for Green Syntheses. *Chem. Int. Newsmag. IUPAC* **2018**, 40 (1), 31.
- (10) Tundo, P.; Griguol, E. Green Chemistry for Sustainable Development. *Chem. Int. Newsmag. IUPAC* **2018**, 40 (1), 18–24.
- (11) Sheldon, R. A. The E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chem.* **2017**, 19 (1), 18–43.
- (12) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to “green” Chemistry - Which Are the Best? *Green Chem.* **2002**, 4 (6), 521–527.
- (13) Machado, A. A. S. C. Métricas Da Química Verde – A Produtividade Atômica. *Sociedade Portuguesa de Química*. 2007, pp 47–55.
- (14) Aken, K. Van; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a Semi-Quantitative Tool to Select an Organic Preparation Based on Economical and Ecological Parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2 (3), 1–7.
- (15) Reichardt, C. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. In *Solvent problems in industry*; Kakabadse, G., Ed.; Elsevier Applied Science Publishers: Manchester, 1984; pp 21–40.

- (16) Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. Mechanochemistry as an Emerging Tool for Molecular Synthesis: What Can It Offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9* (12), 3080–3094.
- (17) Sanseverino, A. M. Microondas Em Síntese Orgânica. *Quim. Nova* **2002**, *25* (4), 660–667.
- (18) Nagendrappa, G. Organic Synthesis under Solvent-Free Condition: An Environmentally Benign Procedure. *Resonance* **2002**, *7* (10), 59–68.
- (19) Palandi, J.; Figueiredo, D. B.; Denardin, J. C.; Magnago, P. R.; Weber, K. *Fluídos Reais e Ideais*, Universidade Federal de Santa Maria, 2010.
- (20) Lüders, D. D. Caracterização Óptica de Uma Fase Nemática Calamítica Situada Entre Duas Fases Istotrópicas, Universidade Estadual de Maringá, 2010.
- (21) Marvaniya, H. M.; Modi, K. N.; Sen, D. J. Greener Reactions Under Solvent Free Conditions. *Int. J. Drug Dev. Res.* **2011**, *3* (2), 176–179.
- (22) Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; et al. Green Chemistry Tools to Influence a Medicinal Chemistry and Research Chemistry Based Organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31–36.
- (23) Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4* (1), 7.
- (24) Silva, A. M. G.; Silva, V. L. M.; Queirós, C.; Pinto, J. Avanços Na Síntese Química: Síntese Assistida Por Micro-Ondas. *Sociedade Portuguesa de Química*. 2012, pp 61–69.
- (25) Mingos, D. M. P. Theoretical Aspects Ofmicrowave Dielectric Heating. In *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Tierney, J. P., Lidstrom, P., Eds.; CRC Press, 2005; pp 1–21.
- (26) Schanche, J.-S. Microwave Synthesis Solutions from Personal Chemistry. *Mol. Divers.* **2003**, *7* (2–4), 291–298.
- (27) Microwave-assisted synthesis - Anton Paar <https://wiki.anton-paar.com/en/microwave-assisted-synthesis/> (consultado a 19/12/2018).
- (28) Stass, D. V.; Woodward, J. R.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLauchlan, K. A. Radiofrequency Magnetic Field Effects on Chemical Reaction Yields. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *329* (1–2), 15–22.
- (29) Behari, J. *Microwave Dielectric Behavior of Wet Soils*; van der Meer, F. D., Ed.; Anamaya Publishers: New Delhi, 2004; Vol. 8.
- (30) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. Dielectric Parameters Relevant to Microwave Dielectric Heating. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27* (3), 213–223.
- (31) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Wetman, J. Microwave-Assisted Green Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57* (589), 9225–9283.
- (32) Leonelli, C.; Mason, T. J. Microwave and Ultrasonic Processing: Now a Realistic Option for Industry. *Chem. Eng. Process.* **2010**, *49* (9), 885–900.

- (33) Beyer, M. K.; Clausen-Schaumann, H. Mechanochemistry: The Mechanical Activation of Covalent Bonds. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2921–2948.
- (34) Kaupp, G. Mechanochemistry: The Varied Applications of Mechanical Bond-Breaking. *Cryst Eng Comm* **2009**, *11* (3), 388–403.
- (35) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friscic, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; et al. Mechanochemistry: Opportunities for New and Cleaner Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (1), 413–447.
- (36) Takacs, L. The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (18), 7649–7659.
- (37) Tan, D.; Friscic, T. Mechanochemistry for Organic Chemists: An Update. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (1), 18–33.
- (38) Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W. How Does Grinding Produce Co-Crystals? Insights from the Case of Benzophenone and Diphenylamine. *Cryst Eng CommComm* **2007**, *9* (9), 732–734.
- (39) Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L.; Scott, J. L. Understanding Solid/Solid Organic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (36), 8701–8708.
- (40) Margetic, D.; Strukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam, 2016.
- (41) Burke, M. Society of Chemical Industry - Mechanical chemistry
<https://www.soci.org/chemistry-and-industry/cni-data/2011/23/mechanical-chemistry> (consultado a 10/12/2019).
- (42) Cao, W. Synthesis of nanomaterials by high energy ball milling process
<http://www.understandingnano.com/nanomaterial-synthesis-ball-milling.html>
(consultado a 20/12/2018)
- (43) Fernandez-Bertan, J. Mechanochemistry : An Overview. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71* (4), 581–586.
- (44) Hernández, J. G.; Bolm, C. Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4007–4019.
- (45) *The Porphyrins: Structure and Synthesis*; Dolphin, D., Ed.; Academic Press, 1978.
- (46) *The Porphyrin Handbook, Synthesis and Organic Chemistry*; Kadish, K., Smith, K., Guillard, R., Eds.; Elsevier, 2000.
- (47) *The Porphyrin Handbook - Applications: Past, Present and Future*; Kadish, K., Smith, K., Guillard, R., Eds.; Academic Press, 1999.
- (48) Pineiro, M. Estudo de Modelação de Macrociclos Tetrapirrólicos Como Sensibilizadores Fotoquímicos, Universidade de Coimbra, 2001.
- (49) Samaroo, D.; Vinodu, M.; Chen, X.; Drain, C. M. Meso-Tetra(Pentafluorophenyl)Porphyrin as an Efficient Platform for Combinatorial Synthesis and the Selection of New Photodynamic Therapeutics Using a Cancer Cell Line. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (6), 998–1011.
- (50) Silva, M.; Fernandes, A.; Bebiano, S. S.; Calvete, M. J. F.; Ribeiro, M. F.; Burrows,

- H. D.; Pereira, M. M. Size and Ability Do Matter! Influence of Acidity and Pore Size on the Synthesis of Hindered Halogenated Meso-Phenyl Porphyrins Catalysed by Porous Solid Oxides. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (50), 6571–6573.
- (51) Aguiar, A. Síntese de Novos Macrociclos Porfirínicos Para Aplicação Em Catálise, Universidade do Porto, 2014.
- (52) Moss, G. P. Nomenclature of Tetrapyrroles. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59 (6), 779–832.
- (53) Giovannetti, R. The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the Study of Porphyrins. In *Macro To Nano Spectroscopy*; Uddin, J., Ed.; InTech: Camerino, 2012; pp 87–108.
- (54) Bonnett, R. Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24 (1), 19–33.
- (55) Muthiah, C.; Taniguchi, M.; Kim, H.-J.; Schmidt, I.; Kee, H. L.; Holten, D.; Bocian, D. F.; Lindsey, J. S. Synthesis and Photophysical Characterization of Porphyrin, Chlorin and Bacteriochlorin Molecules Bearing Tethers for Surface Attachment. *Photochem. Photobiol.* **2007**, 83 (6), 1513–1528.
- (56) Rothmund, P. A New Porphyrin Synthesis: The Synthesis of Porphin. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58 (4), 625–627.
- (57) Rothmund, P.; Menotti, A. R. Porphyrin Studies IV: The Synthesis of a,b,y,z-Tetraphenylporphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63 (1), 267–270.
- (58) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. A Simplified Synthesis for Meso-Tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **1967**, 32 (2), 476.
- (59) Adler, A. D.; Sklar, L.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Finarelli, M. G. A Mechanistic Study of the Synthesis of Meso-Tetraphenylporphin. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 5 (5), 669–678.
- (60) Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Pereira, M. M. A New Look Into The Rothmund Meso-Tetraalkyl and Tetraaryporphyrin Synthesis. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22 (3), 931–933.
- (61) Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Very Mild Conditions. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (41), 4969–4970.
- (62) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. Rothmund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (5), 827–836.
- (63) Lindsey, J. S.; Wagner, R. W. Investigation of the Synthesis of Ortho-Substituted Tetraphenylporphyrins. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (4), 828–836.
- (64) Gonsalves, A. M. d. A. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M. Some New Aspects Related to the Synthesis of Meso-substituted Porphyrins. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28 (3), 635–640.
- (65) Johnstone, R. A. W.; Nunes, M. L. P. G.; Pereira, M. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, A. C. Improved Syntheses of 5,10,15,20-Tetrakisaryl and

- Tetrakisalkilporphyrins. *Heterocycles* **1996**, *43* (7), 1423–1437.
- (66) Pineiro, M. Microwave-Assisted Synthesis and Reactivity of Porphyrins. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11* (1), 89–109.
- (67) Henriques, C. A.; Pinto, S. M. A.; Aquino, G. L. B.; Pineiro, M.; Calvete, M. J. F.; Pereira, M. M. Ecofriendly Porphyrin Synthesis by Using Water under Microwave Irradiation. *ChemSusChem* **2014**, *7* (10), 2821–2824.
- (68) Shy, H.; Mackin, P.; Orvieto, A. S.; Gharbharan, D.; Peterson, G. R.; Bampos, N.; Hamilton, T. D. The Two-Step Mechanochemical Synthesis of Porphyrins. *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 59–69.
- (69) Biesaga, M.; Pyrzyńska, K.; Trojanowicz, M. Porphyrins in Analytical Chemistry: A Review. *Talanta* **2000**, *51* (2), 209–224.
- (70) Zucca, P.; Neves, C. M. B.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. D. G. P. M. S.; Cocco, G.; Sanjust, E. Immobilized Lignin Peroxidase-like Metalloporphyrins as Reusable Catalysts in Oxidative Bleaching of Industrial Dyes. *Molecules* **2016**, *21* (7), 1–40.
- (71) Leng, F.; Liu, H.; Ding, M.; Lin, Q. P.; Jiang, H. L. Boosting Photocatalytic Hydrogen Production of Porphyrinic MOFs: The Metal Location in Metalloporphyrin Matters. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 4583–4590.
- (72) Ptaszyńska, A. A.; Trytek, M.; Borsuk, G.; Buczek, K.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. Porphyrins Inactivate *Nosema* Spp. Microsporidia. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 1–11.
- (73) Imran, M.; Ramzan, M.; Qureshi, A. K.; Khan, M. A.; Tariq, M. Emerging Applications of Porphyrins and Metalloporphyrins in Biomedicine and Diagnostic Magnetic Resonance Imaging. *Biosensors* **2018**, *8* (4), 1–17.
- (74) Varchi, G.; Foglietta, F.; Canaparo, R.; Ballestri, M.; Arena, F.; Sotgiu, G.; Guerrini, A.; Nanni, C.; Cicoria, G.; Cravotto, G.; et al. Engineered Porphyrin Loaded Core-Shell Nanoparticles for Selective Sonodynamic Anticancer Treatment. *Nanomedicine* **2015**, *10* (23), 3483–3494.
- (75) *The Porphyrins: Structure and Synthesis, Parte B*; Dolphin, D., Ed.; Academic Press, 1978.
- (76) Dolphin, D.; Wijesekera, T. Synthetic Aspects of Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry. In *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*; Sheldon, R. A., Ed.; Marcel Dekker, 1994; pp 193–231.
- (77) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Kampas, F.; Kim, J. On the Preparation of Metalloporphyrins. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1970**, *32* (7), 2443–2445.
- (78) Buchler, J. W.; Eikelman, G.; Puppe, L.; Rohbock, K.; Schneehage, H. H.; Weck, D. Darstellung von Metallkomplexen Des Octaäthylporphyrins Aus Metall-Acetylacetonaten. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *745* (1), 135–151.
- (79) Liu, M. O.; Tai, C. H.; Hu, A. T. Synthesis of Metalloporphyrins by Microwave Irradiation and Their Fluorescent Properties. *Mater. Chem. Phys.* **2005**, *92* (2–3), 322–326.
- (80) Nascimento, B. F. O.; Pineiro, M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Paixão, J. A. Microwave-Assisted Synthesis of Porphyrins and

- Metalloporphyrins: A Rapid and Efficient Synthetic Method. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2007**, *11* (02), 77–84.
- (81) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S. M. S. Synthesis of Transition Metal Porphyrins from Free-Base 5,10,15,20-Tetraarylporphyrins under Microwave Irradiation in Ionic Liquids. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (9), 1223–1230.
- (82) Henriques, C. A.; Pinto, S. M. A.; Pineiro, M.; Canotilho, J.; Eusébio, E. S.; Pereira, M. M.; Calvete, M. J. F. Solventless Metallation of Low Melting Porphyrins Synthesized by the Water/Microwave Method. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 1–20.
- (83) Ralphs, K.; Zhang, C.; James, S. L. Solventless Mechanochemical Metallation of Porphyrins. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 102–105.
- (84) Atoyebi, A. O.; Brückner, C. Observations on the Mechanochemical Insertion of Zinc(II), Copper(II), Magnesium(II), and Select Other Metal(II) Ions into Porphyrins. *Inorg. Chem.* **2019**.
- (85) Hopper, C.; Niziol, C.; Sidhu, M. The Cost-Effectiveness of Foscan Mediated Photodynamic Therapy (Foscan-PDT) Compared with Extensive Palliative Surgery and Palliative Chemotherapy for Patients with Advanced Head and Neck Cancer in the UK. *Oral Oncol.* **2004**, *40* (4), 372–382.
- (86) Senge, M. O. MTHPC - A Drug on Its Way from Second to Third Generation Photosensitizer? *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2012**, *9* (2), 170–179.
- (87) Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. Synthetic Chlorins, Possible Surrogates for Chlorophylls, Prepared by Derivatization of Porphyrins. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (2), 344–535.
- (88) Whitlock, H. W.; Hanauer, R.; Oester, M. Y.; Bower, B. K. Diimide Reduction of Porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (26), 7485–7489.
- (89) Bonnett, R.; White, R. D.; Winfield, U. J.; Berenbaum, M. C. Hydroporphyrins of the Meso-Tetra(Hydroxyphenyl)Porphyrin Series as Tumour Photosensitizers. *Biochem. J.* **1989**, *261* (1), 277–280.
- (90) Nascimento, B. F. O.; Rocha Gonsalves, A. M. d. A.; Pineiro, M. MnO₂ Instead of Quinones as Selective Oxidant of Tetrapyrrolic Macrocycles. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13* (3), 395–398.
- (91) Serra, A. C.; Rocha Gonsalves, A. M. D. A. Controlled Porphyrinogen Oxidation for the Selective Synthesis of Meso-Tetraarylchlorins. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (32), 4192–4194.
- (92) Pereira, M. M.; Abreu, A. R.; Goncalves, N. P. F.; Calvete, M. J. F.; Simões, A. V. C.; Monteiro, C. J. P.; Arnaut, L. G.; Eusébio, M. E.; Canotilho, J. An Insight into Solvent-Free Diimide Porphyrin Reduction: A Versatile Approach for Meso-Aryl Hydroporphyrin Synthesis. *Green Chem.* **2012**, *14* (6), 1666–1672.
- (93) Hünig, S.; Müller, H. R.; Thier, W. The Chemistry of Diimine. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1965**, *4* (4), 271–280.
- (94) Van Tamelen, E. E.; Dewey, R. S.; Lease, M. F.; Pirkle, W. H. Selectivity and Mechanism of Diimide Reductions. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (9), 4302.
- (95) Miller, C. E. Hydrogenation with Diimide. *J. Chem. Educ.* **2009**, *42* (5), 254–259.

- (96) Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J.; Vorisek, J.; Fischer, H.; Gibian, H.; Ann, L. Chemistry of Diimide: Some New Systems for the Hydrogenation of Multiple Bonds. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 286 (11), 347–352.
- (97) Pineiro, M.; Rocha Gonsalves, A. M. D. A.; Pereira, M. M.; Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. New Halogenated Phenylbacteriochlorins and Their Efficiency in Singlet-Oxygen Sensitization. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106 (15), 3787–3795.
- (98) E., F. J. *Porphyrins and Metalloporphyrins*; Smith, K. M., Ed.; Elsevier, 1975.
- (99) Pineiro, M.; Pereira, M. M.; Rocha Gonsalves, A. M. D. A.; Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J. Singlet Oxygen Quantum Yields from Halogenated Chlorins: Potential New Photodynamic Therapy Agents. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2001**, 138 (2), 147–157.
- (100) Menges, N.; Balci, M. Catalyst-Free Hydrogenation of Alkenes and Alkynes with Hydrazine in the Presence of Oxygen. *Synlett* **2014**, 25 (5), 671–676.
- (101) Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. Glycerol as Solvent and Hydrogen Donor in Transfer Hydrogenation-Dehydrogenation Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (43), 5951–5953.
- (102) Garbisch, E. W.; Schildcrout, S. M. Strain Effects: Diimide Reductions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (13), 2932–2944.
- (103) Furst, A.; Berlo, R. C.; Hooton, S. Catalytic Hydrazine Reductions. In *Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds*; 1965; Vol. 65, pp 51–68.
- (104) Buszek, K. R.; Brown, N. Improved Method for the Diimide Reduction of Multiple Bonds on Solid-Supported Substrates. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (8), 3125–3128.
- (105) Dai, H.; Zhong, Y.; Wang, P. Hydrogen Generation from Decomposition of Hydrous Hydrazine over Ni-Ir/CeO₂ Catalyst. *Prog. Nat. Sci. Mater. Int.* **2017**, 27 (1), 121–125.
- (106) Bolm, C.; Hernández, J. G. Mechanochemistry of Gaseous Reactants. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58 (11), 3285–3299.
- (107) Sankar, M.; Bhyrappa, P.; Varghese, B.; Praneeth, K. K. Meso-Tetrakis(3',5'-Di-Substituted-Phenyl)Porphyrins: Structural, Electrochemical Redox and Axial Ligation Properties. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2005**, 9, 413–422.
- (108) Kumar, A.; Maji, S.; Dubey, P.; Abhilash, G. J.; Pandey, S.; Sarkar, S. One-Pot General Synthesis of Metalloporphyrins. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (41), 7287–7290.
- (109) Chen, E. X.; Qiu, M.; Zhang, Y. F.; Zhu, Y. S.; Liu, L. Y.; Sun, Y. Y.; Bu, X.; Zhang, J.; Lin, Q. Acid and Base Resistant Zirconium Polyphenolate-Metalloporphyrin Scaffolds for Efficient CO₂ Photoreduction. *Adv. Mater.* **2018**, 30 (2), 1–8.
- (110) Joseph, R.; Kumar, G. Electrochemical Sensing of Acyclovir at a Gold Modified with 2-Mercaptobenzothiazole-[5,10,15,20-Tetrakis-(3-Methoxy-4-Hydroxyphenyl)Porphyrinato]Copper(II). *Anal. Sci.* **2011**, 27 (1), 67–72.
- (111) Marydasan, B.; Madhuri, B.; Cherukommu, S.; Jose, J.; Viji, M.; Karunakaran, S. C.; Chandrashekar, T. K.; Rao, K. S.; Rao, C. M.; Ramaiah, D. In Vitro and in Vivo

Demonstration of Human-Ovarian-Cancer Necrosis through a Water-Soluble and Near-Infrared-Absorbing Chlorin. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (11), 5009–5019.

