

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carla Sofia Loureiro Gomes

**ABORDAGENS SUSTENTÁVEIS PARA
A SÍNTESE DE LIGANDOS N-
HETEROCÍCLICOS, SÍNTESE DE
COMPLEXOS ORGANOMETÁLICOS E
AVALIAÇÃO CATALÍTICA**

Tese no âmbito do Doutoramento em Química, ramo de Catálise e Sustentabilidade, orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez, pela Professora Doutora Luísa Margarida Martins e pela Professora Doutora Beatriz Royo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Dezembro de 2022

Carla Sofia Loureiro Gomes

**ABORDAGENS SUSTENTÁVEIS PARA A SÍNTESE DE
LIGANDOS N-HETEROCÍCLICOS, SÍNTESE DE
COMPLEXOS ORGANOMETÁLICOS E AVALIAÇÃO
CATALÍTICA**

Tese no âmbito do Doutoramento em Química, ramo de Catálise e Sustentabilidade, orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez, pela Professora Doutora Luísa Margarida Martins e pela Professora Doutora Beatriz Royo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Dezembro de 2022

“Em alguns dias a vida vai-te bater com força na cabeça com um tijolo. Nunca percas a fé.”

Steve Jobs

“La fin d’une chose marque le commencement d’une nouvelle”

Le Petit Prince de Antoine de Saint-Exupéry

Ao meu pai e à minha mãe por terem sonhado com este dia mesmo antes de eu
o ter idealizado.

Agradecimentos

A palavra doutoramento é definida como o “grau académico mais elevado do ensino superior, atualmente conferido a quem conclui o terceiro ciclo de estudos”. É uma definição deveras simples que em nada contempla todo o percurso que um aluno segue até à obtenção deste grau. Esta caminhada foi, sem dúvida, a mais longa e dura que fiz até agora, mas também sei que é aquela da qual mais me orgulho e que mais me ensinou sobre quem sou. Houve dias que, realmente, pensei em desistir, pelas dificuldades encontradas, pois os obstáculos pareciam demasiado grandes para serem ultrapassados, mas houve sempre algo ou alguém que me fez levantar a cabeça e pensar que desistir nunca seria a solução a qualquer problema ou obstáculo. Gostaria de poder dizer que este “levantar a cabeça” adveio apenas da minha personalidade, que achava eu que por ser resiliente era o suficiente, mas, na verdade, devo-o na sua grande parte a todos aqueles que me rodearam nesta caminhada e não me deixaram só, acompanhando-me científica e/ou pessoalmente. A todos vocês o meu mais sincero obrigada.

À Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez, orientadora principal desta dissertação, ou melhor, orientadora de todo um percurso académico, nunca haverá palavras para transmitir a gratidão e admiração que sinto por si. Tive o privilégio de poder ver uma profissional, mãe e mulher extraordinária e de poder ter os seus conselhos tanto científica como pessoalmente durante estes últimos sete anos; ajudou a levantar-me inúmeras vezes, descomplicou o que parecia tão complicado e sem solução, mas também soube quando me dar abanões para eu sair da minha zona de conforto e procurar novas aventuras. Deu-me tudo o que precisei ao longo destes anos contribuindo para o meu crescimento científico e pessoal: que sorte tive eu em tê-la sempre ao meu lado. Espero que, no final desta caminhada, tenha algum orgulho da sua pequena.

À Professora Doutora Luísa Margarida Martins e à Professora Doutora Beatriz Royo, coorientadoras desta dissertação, agradeço a compreensão e gentileza que sempre me demonstraram. Por me terem acompanhado à distância, nunca permitindo que me sentisse perdida em dúvidas. Agradeço à Professora Doutora Luísa Margarida Martins pela forma como me acolheu no Instituto Superior Técnico, fazendo-me sentir em casa. À Professora Beatriz Royo, agradeço o esforço por me ter acompanhado laboratorialmente à distância no que lhe era possível.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Mestre Pedro Cruz agradeço a colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

À Mestre Sílvia Gramacho agradeço todos os ensinamentos sobre HPLC e GC, bem como a disponibilidade e a boa disposição que sempre demonstrou ao longo destes anos.

Ao Doutor Bernardo Albuquerque Nogueira agradeço a ajuda prestada com os estudos de IV e Raman, bem como pela sua amizade, sem a qual todo este percurso em Coimbra teria sido bem diferente.

Ao grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, a minha segunda casa, o meu obrigada pelo companheirismo e espírito de entreajuda ao longo destes anos tornando-os mais fáceis e mais animados do que poderia imaginar. Um obrigado especial à Doutora Susana, a minha companheira de bancada, pois ao longo destes anos foi uma preciosa ajuda e, muitas vezes, a voz da razão quando precisei. À minha companheira do CATSUS, a Nélia, o meu obrigada por simplesmente entender as minhas frustrações e pelas nossas conversas. À Mariana Costa, a minha menina, um obrigada por me ter ajudado nesta reta final, pois sem ela teria sido bem mais complicada. Ao Américo agradeço o apoio nos momentos difíceis. À Dona Lurdes, o meu obrigada por todo o auxílio, carinho e cada abraço com o qual me presenteou. À Professora Doutora Teresa Pinho e Melo, Professora Doutora Dina Murtinho e Professora Doutora Elisa Serra, o meu obrigada por nunca ter encontrado uma porta fechada quando precisei de ajuda, especialmente à Professora Doutora Elisa Serra, pois foram inúmeras as vezes em que bati à porta para correções e sempre fui recebida com um sorriso e um doce.

Ao programa doutoral CATSUS e à Fundação para a Ciência e Tecnologia agradeço o apoio financeiro, através da atribuição da minha bolsa de doutoramento (PD/BD/135531/2018).

A todos os amigos que Coimbra me deu, obrigada por terem tornado cada dia mais simples. Um especial obrigado ao Gonçalo e às minhas filhas adotivas, Mariana e Ana Clara, pois tornaram cada dia cinzento um pouco mais colorido.

Aos de sempre e para sempre, Carlos, Céline, Daniela, Jéssica, Helena, Inês, Marisa, Olívia e Pedro, o meu obrigada por terem aceitado a minha ausência sem nunca me terem cobrado e, por simplesmente, fazerem parte da minha família.

À minha família agradeço por entenderem o meu cansaço, falta de tempo e, muitas vezes, mau humor. Agradeço e peço desculpa principalmente às minhas primas mais novas, Daniela, Bruna e Lara, pois sei que muitas promessas de saídas vão ficando por cumprir, mas com todo o meu trabalho procuro dia após dia que tenham orgulho e vejam que com esforço podemos mover o mundo. Aos meus sogros, Carlos e Guida, agradeço por me tratarem como uma filha procurando sempre o meu bem-estar. Às minhas avós, Albertina e Maria, agradeço por iluminarem os meus passos e à avó Dora um obrigada por todo o mimo e carinho com que me trata. Ao meu cunhado, o irmão que a vida me deu, agradeço por toda a preocupação que tem comigo diariamente e por ver nos olhos dele todo o orgulho que sente pelos meus passos na direção certa. À minha irmã, agradeço por ser sempre a minha fã número um, por me amar e apoiar incondicionalmente em cada etapa. Nascemos irmãs porque Deus assim o quis, mas seres a minha melhor amiga foi apenas uma escolha minha!

Ao Francisco, agradeço por teres tornando esta caminhada solitária numa caminhada a dois, principalmente nestes últimos meses. A nossa vida mudou, e quando muitos decidem desistir pelas dificuldades, essa nunca foi uma opção para nós. Quando decidimos casar, disseram-nos que era para o melhor e para o pior e, sei que nestes últimos meses, não tenho sido fácil contigo. Mesmo assim, apenas encontrei em ti apoio, compreensão e preocupação para eu conseguir acabar esta etapa. Agora que venham mais aventuras a dois, rodeados de aqueles que mais amámos.

Ao meu pai e à minha mãe, os impulsionadores desta caminhada, agradeço por me terem puxado a ir sempre além, a ver sempre uma meta depois da outra e me terem ajudado sempre a alcançar cada uma delas. Quando era pequena, ambos muitas vezes me disseram que um dia seria doutora e trabalharam arduamente para que nunca nos faltasse nada, a mim e à minha irmã, reunindo todas as condições durante todos estes anos para que apenas estudasse sem ter outras preocupações. Hoje, infelizmente o meu pai já não está entre nós para festejar esta vitória, mas felizmente fui abençoada com uma mãe extraordinária que, mesmo sozinha, carregou os seus sonhos e os do meu pai até ao fim. A ela, a quem devo tanto, espero, dia após dia, poder continuar a fazê-la sorrir e chorar de orgulho, porque a vida ensinou-me que existem demasiados momentos únicos e tão pouco tempo para os viver com os nossos.

*Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si,
levam um pouco de nós.*

Le Petit Prince de Antoine de Saint-Exupéry

Índice

RESUMO	I
ABSTRACT	III
ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SÍMBOLOS	V
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO GERAL.....	1
1.1. QUÍMICA VERDE E QUÍMICA SUSTENTÁVEL	3
1.2. OS DOZE PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE	5
1.3. MÉTRICAS	8
1.3.1. <i>Fator E</i>	10
1.3.2. <i>Economia atômica</i>	10
1.3.3. <i>EcoScale</i>	11
1.4. UTILIZAÇÃO SUSTENTÁVEL DE SOLVENTES.....	12
1.5. REAÇÕES NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE	15
1.6. SISTEMAS PARA REALIZAÇÃO DE REAÇÕES SEM SOLVENTE OU REAÇÕES SÓLIDO-SÓLIDO	17
1.6.1. <i>Irradiação micro-ondas</i>	17
1.6.2. <i>Ação mecânica</i>	22
1.6.3. <i>Ultrassons</i>	28
1.7. PERSPETIVAS E OBJETIVOS DO TRABALHO.....	31
REFERÊNCIAS.....	33
CAPÍTULO 2 SÍNTESE SUSTENTÁVEL DE MACROCICLOS TETRAPIRRÓLICOS. 39	
2.1. DESENVOLVIMENTOS RECENTES NA SÍNTESE DE MACROCICLOS TETRAPIRRÓLICOS	41
2.1.1. <i>Métodos sustentáveis para a síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas</i>	42
2.1.2. <i>Métodos sustentáveis para a síntese de clorinas meso-tetrassubstituídas</i>	44
2.1.3. <i>Métodos sustentáveis para a síntese de metaloporfirinas</i>	46
2.2. SÍNTESE DE PORFIRINAS MESO-TETRASSUBSTITUÍDAS	49
2.2.1. <i>Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas em dois passos</i>	49
2.2.2. <i>Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas num passo</i>	53
2.2.3. <i>Avaliação da sustentabilidade da síntese de porfirinas</i>	55
2.2.4. <i>Aplicabilidade do método sob ação mecânica assistido com LGA</i>	56
2.3. SÍNTESE DE HIDROPORFIRINAS SOB AÇÃO MECÂNICA	58

2.3.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese de clorinas	62
2.4. SÍNTESE DE METALOPORFIRINAS	64
2.4.1. Síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica	64
2.4.2. Complexos de porfirinas solúveis em água	70
2.4.3. Avaliação da sustentabilidade da síntese de metaloporfirinas	76
REFERÊNCIAS	79
CAPÍTULO 3 SÍNTESE SUSTENTÁVEL DE C-ESCORPIONATOS	87
3.1.1 C-ESCORPIONATOS	89
3.1.2. REAÇÃO DE CICLO-ADIÇÃO DE AZIDA-ALCINO CATALISADA POR COBRE (CUAAC)	91
3.2. SÍNTESE DE PRÓ-LIGANDOS DO TIPO C-ESCORPIONATOS.....	95
3.2.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese dos pró-ligandos C-escorpionatos	103
3.3. SÍNTESE DE COMPLEXOS METÁLICOS C-ESCORPIONATOS	105
3.3.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese os complexos C-escorpionatos de cobre.	111
3.4. REAÇÃO DE CICLO-ADIÇÃO AZIDA-ALCINO CATALISADA POR COBRE (CUAAC).....	112
3.4.1. Avaliação da reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuACC)	117
REFERÊNCIAS	120
CAPÍTULO 4 SÍNTESE SUSTENTÁVEL DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS.....	125
4.1. CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS	127
4.2. SÍNTESE DE PRÓ-LIGANDOS BIS-NHC SIMÉTRICOS	131
4.3. SÍNTESE DE PRÓ-LIGANDOS BIS-NHC ASSIMÉTRICOS.....	135
4.3. SÍNTESE DE COMPLEXOS DE MANGANÊS CONTENDO LIGANDOS BIS-NHC.....	138
REFERÊNCIAS	145
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS	147
CAPÍTULO 5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	149
5.1. OBSERVAÇÕES GERAIS	151
5.1.1. Solventes e reagentes.....	151
5.1.2. Detecção, caracterização e purificação dos compostos sintetizados e outros equipamentos relevantes	151
5.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO II.....	152
5.2.1. Síntese geral de porfirinas meso-tetrassubstituídas.....	152
5.2.2. Síntese geral de redução de porfirinas.....	155
5.2.3. Síntese geral de metaloporfirinas sob ação mecânica	160
5.2.4 Síntese geral de metaloporfirinas sob irradiação de ultrassons.....	166
5.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO III.....	171

5.3.1. Síntese de oximas.....	171
5.3.2. Síntese geral de tris(1H-pirazol-1-il)metanos funcionalizados no carbono metínico	173
5.3.3. Síntese de bis(1H-pirazol-1-il)metanos funcionalizados	174
5.3.4. Síntese geral de complexos metálicos C-escorpionatos.....	175
5.3.5. Síntese de 1,2,3-triazoles.....	177
5.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO IV	179
5.4.1. Síntese do imidazole 3	179
5.4.2. Síntese geral de pró-ligando bis-NHC simétricos.....	180
5.4.3. Síntese geral de pró-ligandos bis-NHC assimétricos.....	182
5.4.4. Síntese de complexos de manganês contendo ligandos bis-NHC	184
REFERÊNCIAS.....	185
ANEXOS	189
ANEXO 1: DADOS PARA CÁLCULO DAS MÉTRICAS	191
<i>Referências</i>	198
ANEXO 2: BIBLIOTECA DE COMPOSTOS- CAPÍTULO II.....	199
ANEXO 3: BIBLIOTECA DE COMPOSTOS- CAPÍTULO III	203
ANEXO 4: BIBLIOTECA DE COMPOSTOS- CAPÍTULO IV	205

Resumo

A sustentabilidade tem sido alvo de preocupação e interesse crescente na nossa sociedade. O desenvolvimento sustentável, introduzido em 1987, é definido como a capacidade de satisfazer as necessidades do presente, sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazer as suas próprias necessidades. A química tem um papel fundamental na inovação sustentável. Nesse sentido surgiu a química verde, a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar o uso e a formação de substâncias perigosas. A procura da inovação sustentável levou os químicos orgânicos a considerarem métodos versáteis e eficazes para promover reações químicas e desenvolver novos produtos. A irradiação micro-ondas, a ativação mecânica e a irradiação ultrassom, entre outras vantagens, permitem uma diminuição do tempo de reação, do solvente e reações mais seletivas. Isto, aliado ao desenvolvimento de processos catalíticos mais eficazes, constitui a base para o desenvolvimento sustentável de processos e produtos químicos.

O objetivo principal deste estudo é desenvolver processos sustentáveis de preparação de catalisadores derivados de N-heterocícos (porfirinas, C-escorpionatos e carbenos N-heterocíclicos), com o intuito de, numa estratégia *bottom-up*, tornar as reações catalíticas em que se utilizam mais sustentáveis.

O estudo e desenvolvimento de novos procedimentos para a síntese de macrociclos tetrapirrólicos constitui a primeira parte do trabalho descrito nesta dissertação. O processo desenvolvido para a síntese de porfirinas em dois passos sob ação mecânica, permitiu a redução dos tempos de reação para apenas uma hora e a substituição de oxidantes e solventes nocivos por opções ambientalmente mais adequadas. A síntese de di-hidroporfirinas, por hidrogenação de porfirinas utilizando como agente redutor diimida, gerada *in situ* a partir de hidrato de hidrazina sob ação mecânica, permitiu obter estes compostos com elevado rendimento e sustentabilidade, evidenciado pelos valores das métricas de química verde calculados para este processo.

As metaloporfirinas destacam-se pela sua aplicação como catalisadores em diversos tipos de reações químicas. Neste contexto, foram desenvolvidas duas metodologias sintéticas para obtenção de metaloporfirinas. A metodologia para a síntese de metaloporfirinas hidrofóbicas permite a preparação destes compostos a partir apenas da

porfirina e do sal metálico correspondente com elevado rendimento. O método para a síntese de metaloporfirinas com caráter hidrofílico, permite obter estes compostos utilizando quantidades estequiométricas das correspondentes porfirinas e do sal metálico em 1 mL de água sob irradiação ultrassom. Ambos os processos apresentam um considerável aumento da sustentabilidade, quantificada através do cálculo da economia atômica, Fator E e EcoScale, quando comparados com métodos previamente descritos.

Na segunda parte desta dissertação apresenta-se a síntese de uma nova família de C-escorpionatos, o desenvolvimento da metodologia de preparação do pró-ligando, do catalisador e a sua aplicação na reação de ciclo-adição azida-alcino catalisada por cobre sob ação mecânica. Os C-escorpionatos com um grupo oxima no carbono metínico foram obtidos por reação de nitroso-alcenos, gerados *in situ* a partir de α -halogenooximas com pirazoles sob ação mecânica, na ausência de solvente. Estes foram complexados com quantidades estequiométricas de sal metálico sob ação mecânica sem solvente. Os C-escorpionatos de cobre(II) assim obtidos foram utilizados como catalisadores na reação de ciclo-adição azida-alcino. Esta reação, ícone da *click chemistry*, foi realizada sob ação mecânica, sem solvente, tendo-se obtido melhores rendimentos na síntese de triazoles com o C-escorpionato derivado do [(1-hidroximino)metil]tris(1*H*-pirazol-1-il)metano. O processo global, desde a síntese do pró-ligando até à reação de ciclo-adição é realizado na ausência de solvente e, sempre que possível, sem excesso de reagentes, formando-se produtos secundários com baixo peso molecular, tal como o brometo de sódio, características que vão ao encontro dos ideais da química verde, o que se evidencia nos valores das métricas de sustentabilidade obtidos.

Na última parte é apresentada a síntese de diversos carbenos-N-heterocíclicos simétricos e assimétricos e os estudos exploratórios da síntese de complexos de manganês. Foi desenvolvida a síntese de carbenos N-heterocíclicos sem solvente com parâmetros de sustentabilidade otimizados. A síntese de carbenos N-heterocíclicos assimétricos, muito menos explorados como pró-ligandos, foi conseguida utilizando os correspondentes imidazoles *N*-substituídos numa estratégia sem solvente sob irradiação de ultrassons. Apesar dos moderados rendimentos obtidos, a metodologia aumenta a disponibilidade destes ligandos para a preparação de novos catalisadores.

Abstract

Sustainability has been a subject of concern and growing interest in our society. Sustainable development was introduced in 1987 and defined as the ability to meet the needs of the present without compromising the ability of future generations to meet their own needs. Chemistry plays a key role in sustainable innovation. In this context, green chemistry, the invention, development and application of chemical products and processes, to reduce or eliminate the use and generation of hazardous substances emerged. The quest to promote sustainable innovation led organic chemists to consider versatile and effective methods to promote chemical reactions and develop new products. Microwave irradiation, mechanical activation and ultrasound irradiation, among other advantages, allow a decrease in reaction time, solvent and more selective reactions. This, together with the development of more efficient catalytic processes, creates the basis for the sustainable development of chemical processes and products.

The main objective of this study is to develop sustainable processes for the preparation of catalysts derived from N-heterocycles (porphyrins, C-scorpionates and N-heterocyclic carbenes) to, in a bottom-up strategy, make the catalytic reactions in which they are used more sustainable.

The study and development of new synthetic procedures for the synthesis of tetrapyrrolic macrocycles constitute the first part of the research described in this thesis. The process developed for the synthesis of porphyrins in two steps under mechanical action allowed the reduction of reaction times to just one hour and the replacement of harmful oxidants and solvents. The synthesis of dihydroporphyrins by hydrogenation of porphyrins using diimide as the reducing agent, generated *in situ* from hydrazine hydrate under mechanical action, allowed the preparation of a family of these compounds with high yield and sustainability, evidenced by the values of the green chemistry metrics calculated for this process.

The metalloporphyrins stand out for their application as catalysts in different types of chemical reactions. In this context, two synthetic methodologies were developed to obtain metalloporphyrins. The methodology developed for the synthesis of hydrophobic metalloporphyrins allows the preparation of these compounds simply from the porphyrin

and the corresponding metal salt, with high yield. The method developed for the synthesis of hydrophilic metalloporphyrins allows obtaining these compounds using stoichiometric amounts of the corresponding porphyrins and the metallic salt in 1 mL of water under ultrasound irradiation. Both processes show a considerable increase in sustainability, when compared to previously described methods, quantified by calculating the atomic economy, E-Factor and EcoScale.

The second part of this thesis presents the synthesis of a new family of C-scorpionates, the development of the methodology for preparing the pro-ligand and the catalyst and their application as catalysts in the azide-alkyne cycloaddition reaction catalyzed by copper under mechanical action. The C-scorpionate with an oxime group on the methine carbon were obtained by reacting nitrosoalkenes, generated *in situ* from α -halooximes, with pyrazoles under mechanical action, in the absence of solvent. These were complexed with stoichiometric amounts of metal salt under mechanical action without solvent. The copper(II) C-scorpionates obtained were used as catalysts in the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. This reaction, icon of click chemistry, was carried out under mechanical action without solvent. Higher yields in the synthesis of triazoles were obtained when the C-scorpionate obtained from the [(1-hydroxyimino)methyl]tris(1*H*-pyrazol-1-yl)methane was used. The overall process, from the synthesis of the pro-ligand to the cycloaddition reaction, was carried out in the absence of solvent and whenever possible without excess of reagents, forming secondary products with low molecular weight, such as sodium bromide, characteristics that meet the ideal of green chemistry, shown in the values of the sustainability metrics obtained.

In the last part of the thesis, the synthesis of several symmetric and asymmetric N-heterocyclic carbenes and exploratory studies of the synthesis of their manganese complexes is presented. Solventless synthesis of N-heterocyclic carbene with optimized sustainability parameters was developed. The synthesis of asymmetric N-heterocyclic carbenes, much less explored as pro-ligands, was achieved using the corresponding *N*-substituted imidazoles in a solvent-free strategy under ultrasound irradiation. Despite the moderate yields obtained, the methodology increases the availability of these ligands for the preparation of new catalysts.

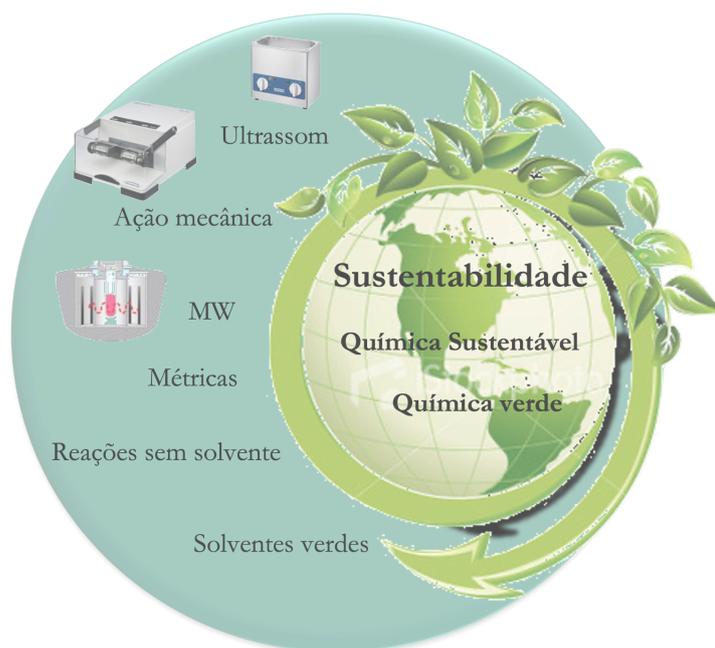
Abreviaturas, Acrónimos e Símbolos

2-MeTHF	2-metil-tetra-hidrofurano
<i>a.C</i>	antes de cristo
AcOEt	acetato de etilo
API	ingredientes farmacêuticos ativos (do inglês <i>active pharmaceutical ingredient</i>)
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo (do inglês <i>t-butoxycarbonyl</i>)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	diclorometano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DL ₅₀	dose letal 50
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
EA	economia atômica
EHS	ambiente, saúde e segurança (do inglês <i>environmental, health, and safety</i>)
EPA	agência de proteção ambiental (do inglês <i>environmental protection agency</i>)
equiv	equivalentes
ESI	ionização por <i>electrospray</i> (do inglês <i>electrospray ionization</i>)
Fator E	do inglês <i>environmental factor</i>
<i>et al.</i>	e outros
HAP's	poluentes atmosféricos perigosos (do inglês <i>hazardous air pollutants</i>)
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês <i>High performance liquid chromatography</i>)
IARC	agência internacional de investigação sobre o cancro (do inglês <i>international agency for research on cancer</i>)
IUPAC	união internacional de química pura e aplicada (do inglês <i>international union of pure and applied chemistry</i>)
IV	espectroscopia de infravermelho
IV-ATR	espectroscopia de infravermelho por reflexão total atenuada (do inglês <i>attenuated total reflectance</i>)
J	constante de acoplamento (Hz)

LAG	ação mecânica assistida por solvente (do inglês <i>liquid assisted grinding</i>)
LCA	avaliação do ciclo de vida (do inglês <i>life-cycle assessment</i>)
M ⁺	ião molecular
MAOS	síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês <i>microwave assisted organic synthesis</i>)
Mm	massa molecular (g/mol)
MB	moinho de bolas
MeOH	metanol
MW	micro-ondas (do inglês <i>microwave</i>)
m/z	razão massa/carga
NHCs	carbenos N-heterocíclicos (do inglês <i>N-heterocyclic carbenes</i>)
NHC IAd	1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno
NOESY	do inglês <i>nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
ONG	organização não-governamental
ORTEP	do inglês <i>oak ridge thermal ellipsoid plot</i>
PDT	terapia fotodinâmica (do inglês <i>photodynamic therapy</i>)
P.f.	ponto de fusão (°C)
PIB	produto interno bruto
<i>p</i> -Ts-hidrazina	<i>p</i> -toluenossulfonil-hidrazina
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
scCO ₂	do inglês <i>supercritical carbon dioxide</i>
SFC	do inglês <i>solvente free-condition</i>
SPU	sistema de parafuso único
t.a	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina (do inglês <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	tetrametilsilano
UV-Vis	ultravioleta visível
VOC's	compostos orgânicos voláteis (do inglês <i>volatile organic compounds</i>)
vs.	<i>versus</i>
	ação mecânica
λ	comprimento de onda (nm)
δ	desvio químico (ppm)
(((ultrassons

Capítulo I

Introdução Geral



1.1. Química verde e química sustentável

No início dos anos setenta do século passado, devido ao elevado consumo de derivados do petróleo pelos países desenvolvidos, houve um aumento dos níveis de concentração de dióxido de carbono na atmosfera. Estimou-se que cerca de 20 bilhões de toneladas de dióxido de carbono eram libertadas a cada ano pela combustão de combustíveis fósseis. Isto criou uma onda de preocupação acerca do aumento da concentração de dióxido de carbono, das mudanças climáticas e dos danos irremediáveis que pudessem ser causados à sociedade.^{1,2} Em 1972, estas preocupações foram fortalecidas pelas conclusões do Clube de Roma¹, recolhidas na conhecida publicação “*The Limits to Growth*”. As conclusões do relatório indicavam que a escassez de recursos naturais e a degradação ambiental seriam os principais limitadores, em termos absolutos, do crescimento económico, e que os avanços tecnológicos não seriam capazes de conter os problemas ambientais decorrentes da crescente atividade humana.^{2,4}

A repercussão internacional desta publicação fez com que este fosse o principal tema de discussão no mesmo ano na Conferência de Estocolmo². Um dos marcos importantes desta conferência foi a criação da Comissão Mundial sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento (*WCED*, do inglês *World Commission on Environment and Development*). Esta comissão elaborou, em 1987, o relatório “*Our Common Future*”, também conhecido como Relatório de Brundtland.⁴ Neste último afirma-se que os problemas ambientais globais críticos eram, principalmente, o resultado da enorme pobreza do hemisfério sul e dos padrões não sustentáveis de consumo e produção do hemisfério norte. Reclamava-se uma estratégia que unisse o desenvolvimento e o meio ambiente, designada agora como desenvolvimento sustentável. O desenvolvimento sustentável foi definido neste relatório por Brundtland, como a capacidade de satisfazerem as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades. Neste relatório também foi recomendada a convocatória da ECO-

¹ O Clube de Roma foi fundado em 1968, por Aurelio Peccei e Alexander King, reunindo diversas pessoas de diferentes áreas e centrando-se em três ideais que, ainda hoje, definem o Clube de Roma: uma perspetiva global e de longo prazo, e o conceito de “*problematique*”, um conjunto de problemas globais interligados, sejam eles económicos, ambientais, políticos ou sociais. Em 1972, esta ONG tornou-se conhecida com o seu primeiro grande relatório “*The Limits to Growth*”.³ Rome, C. o. History. <https://www.clubofrome.org/history/> (consultado a 27 de Dezembro 2021).

² A Conferência de Estocolmo ocorreu em 1972, sendo a primeira conferência mundial a tornar o meio ambiente uma questão importante. Os participantes adotaram uma série de princípios para uma boa gestão do meio ambiente, incluindo a Declaração de Estocolmo e o Plano de Ação para o Meio Ambiente Humano entre outras resoluções.

92, que decorreu após cinco anos na cidade do Rio de Janeiro. Nesta conferência, na qual participaram 176 governantes e 1400 Organizações Não-Governamentais (ONG's), totalizando mais de 30 mil participantes, foi criada a *Agenda 21* onde todos os governantes se comprometeram a prezar pelo chamado desenvolvimento sustentável. O desenvolvimento sustentável requer mudanças sociais, mudanças de consumo e mudanças de produção e, portanto, requer o envolvimento de todas as áreas do conhecimento.^{5, 6}

Ao longo dos anos, os químicos demonstraram os seus conhecimentos para identificar, entender e resolver problemas, promovendo a sociedade de inúmeras formas. Os avanços na química sustentável abordam questões globais como as alterações climáticas, a produção de energia, a disponibilidade de um abastecimento de água seguro e adequado e a presença de substâncias tóxicas no meio ambiente. Mais particularmente, a comunidade científica reconhece a necessidade de que os químicos sintéticos prestem atenção à prevenção dos problemas ambientais com a mesma eficácia que têm vindo a responder às necessidades da sociedade.⁵⁻⁷

Em 1991, a agência de proteção do ambiente (EPA, do inglês *Environmental Protection Agency*) lançou o programa “*Alternative Synthetic Pathways for Pollution Prevention*”, uma linha de financiamento para projetos de investigação que incluíssem a prevenção da poluição nos processos de síntese, originando o nascimento da “Química Verde”. Posteriormente, o programa expandiu-se, incluindo outros tópicos, como solventes verdes e produtos químicos mais seguros, constituindo a atual química verde.⁸ 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.⁹ Esta definição foi adotada pela IUPAC (do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) para definir esta emergente área da química.¹⁰

A química verde abrange três grandes vertentes: i) a invenção e desenvolvimento; ii) o uso e geração e iii) a segurança. Em relação à invenção e desenvolvimento, este conceito une as considerações de perigo aos critérios de desempenho, isto é, liga as considerações de segurança aos critérios de desempenho. O uso e geração indica que a química verde deve concentrar-se não apenas nas substâncias indesejáveis que podem ser produzidas inadvertidamente num processo, mas também em todas as substâncias que fazem parte do mesmo. Nesse sentido, a química verde reconhece que há consequências significativas associadas ao uso de substâncias perigosas, incluindo questões regulamentares, por exemplo. No que remete para a segurança, a química verde é uma

maneira de lidar com a redução de riscos e prevenção da poluição, abordando as condições de segurança intrínsecas das substâncias.¹⁰ Deste modo, a química verde é uma parte da química sustentável, que se foca nos processos químicos, apresentando como objetivos a racionalização da utilização de solventes, a exploração do potencial da utilização da catálise, validação da incorporação de matérias-primas renováveis, redução da toxicidade e do consumo de energia, Figura 1.1.¹¹

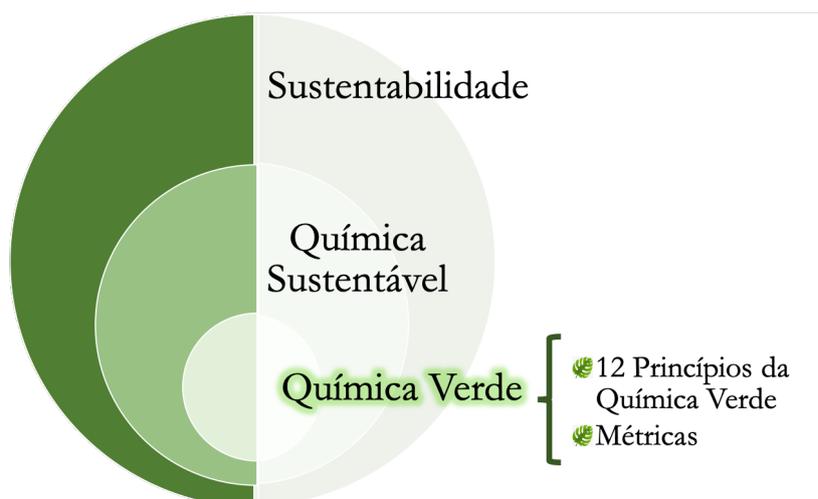


Figura 1.1 A química verde como um subconjunto da química sustentável.¹¹

A química sustentável é um conceito, por vezes, confundido com a química verde. No entanto, existe uma diferença fundamental nas suas definições. Enquanto a química verde indica como sintetizar um composto de modo a minimizar ou eliminar o uso e a produção de substâncias perigosas, o conceito de química sustentável une ecoeficiência, crescimento económico e qualidade de vida em termos de uma análise de custo/benefício. A abordagem da química sustentável enfatiza o conceito de risco sustentável, ou seja, não existe uma química verde oposta a uma química não verde, mas, simplesmente, cada processo químico tem um risco associado à produção. O papel dos químicos e engenheiros químicos é minimizar esse risco e reduzir o impacto no meio ambiente sem colocar em causa a eficácia do processo.¹²

1.2. Os doze princípios da química verde

Os 12 princípios da química verde foram descritos pela primeira vez, em 1998, por Paul Anastas, à época membro da EPA, e John Warner, no livro “*Green Chemistry: Theory*

and Practice”. Estes ilustram a definição da química verde num sentido prático, procurando atingir processos industriais cada vez mais limpos, seguros e sustentáveis.¹³⁻¹⁵

- 1) **Prevenção:** evitar a produção de resíduos e desperdícios, sendo preferível prevenir a sua formação a tratá-los posteriormente;
- 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, os métodos sintéticos devem ser projetados para usar e gerar substâncias de pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e o meio 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.) devem ser evitadas sempre que possível. Quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas;
- 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, se possível, conduzidos à temperatura e pressão ambientes;
- 7) **Uso de matérias-primas renováveis:** 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 químicos devem ser desenvolvidos de modo a, após exercerem a sua função, se degradarem em produtos inócuos e não persistentes no ambiente;

- 11) **Análise em tempo real para 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 para prevenção de acidentes:** 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.

De modo a afunilar os 12 princípios da química verde iniciais, em 2001, Winterton criou mais doze princípios, Figura 1.2.¹⁶

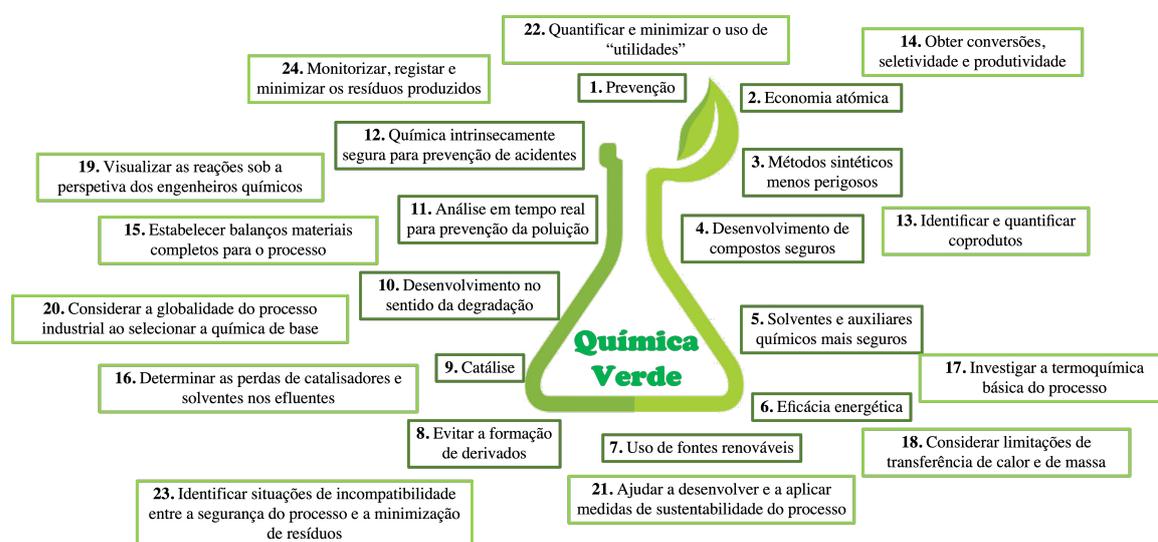


Figura 1.2 Princípios da química verde.^{13, 16}

Os princípios da química verde identificam a catálise como uma das ferramentas mais importantes para a implementação da química verde.¹³ A catálise oferece inúmeros benefícios para a química verde, incluindo a diminuição do consumo energético, quantidades de materiais catalíticos *versus* estequiométricos, maior seletividade e menor uso de agentes de processamento e separação, além de permitir o uso de materiais menos tóxicos. A catálise heterogénea, em particular, proporciona uma fácil separação do produto e do catalisador, diminuindo, assim, a necessidade de operações de separação e isolamento.¹⁷

A aplicação de catalisadores tornou-se omnipresente na indústria química em áreas que vão desde síntese de fármacos ou polímeros ao processamento de petróleo. Mais de 90% de todos os processos industriais utilizam catalisadores.¹⁷ Em 2021, Peter Somfai, integrante do comité do Prémio Nobel, afirmou em entrevista à *The Associated Press*

“*Estima-se que a catálise seja responsável por cerca de 35% do PIB mundial, um número bastante expressivo,*” e “*Se tivermos uma alternativa mais amiga do ambiente, espera-se que isso faça a diferença*”.¹⁸ O *design* dos catalisadores é essencial para o sucesso do processo catalítico, já que permite otimizar fatores como a estabilidade do catalisador, a frequência de *turnover*, a solubilidade e facilidade de separação do produto, etc. Alterações no *design* de ligandos ou a seleção de metais podem providenciar melhorias significativas na seletividade, consumo de energia e utilização de solvente. Em alguns casos, o *design* de melhores catalisadores permite, também, o uso de matérias-primas e reagentes mais ecológicos.¹⁷

1.3. Métricas

Numa época de forte competição econômica e comunicação intensa e imediata, as habilidades de comunicação são mais importantes do que nunca. Os diferentes agentes sociais têm o desafio de explicar os seus esforços ao público e aos clientes, o que tem despoletado o surgimento de índices de sustentabilidade com grande variabilidade. Portanto, a questão das métricas verdes é hoje mais importante do que nunca.¹⁹

A química tem um papel importante a desempenhar para atingir um desenvolvimento sustentável, e os químicos devem assumir um papel preponderante no desenvolvimento de uma civilização sustentável. Os químicos sintéticos estão cada vez mais conscientes da necessidade de enfrentar este desafio, à medida que percebem que a investigação pode contribuir potencialmente para o desenvolvimento de uma química sintética benigna. No entanto, persiste uma questão: o que é uma reação sustentável ou “verde”?²⁰

A quantificação da sustentabilidade de um dado processo baseado em vários critérios e a variedade de métricas disponíveis, frequentemente com nomes diferentes dados pelos diferentes autores, ainda que tendo os mesmos significados, constitui uma situação desconcertante e não-científica.²¹

Nesse sentido, em 2017, a IUPAC lançou um projeto com o objetivo de desenvolver métricas verdes e harmonizar a sua correta aplicação para a análise de processos de síntese, 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 elevada pontuação em todas as quatro categorias de critérios de eficiência: consumo de material, consumo de

energia, impacto ambiental e 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 não precisam de apenas ser reprodutíveis em laboratório, mas também precisam de ser avaliados por métricas precisas. Recentemente, em 2021, os editores da revista *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* apelaram aos colaboradores a incorporação de avaliações de sustentabilidade adequadas nos seus manuscritos.²¹⁻²³ As diferentes métricas disponíveis para quantificar a sustentabilidade de um processo, baseadas na massa, do inglês *mass-based metrics*, descrevem-se na seguinte Figura.

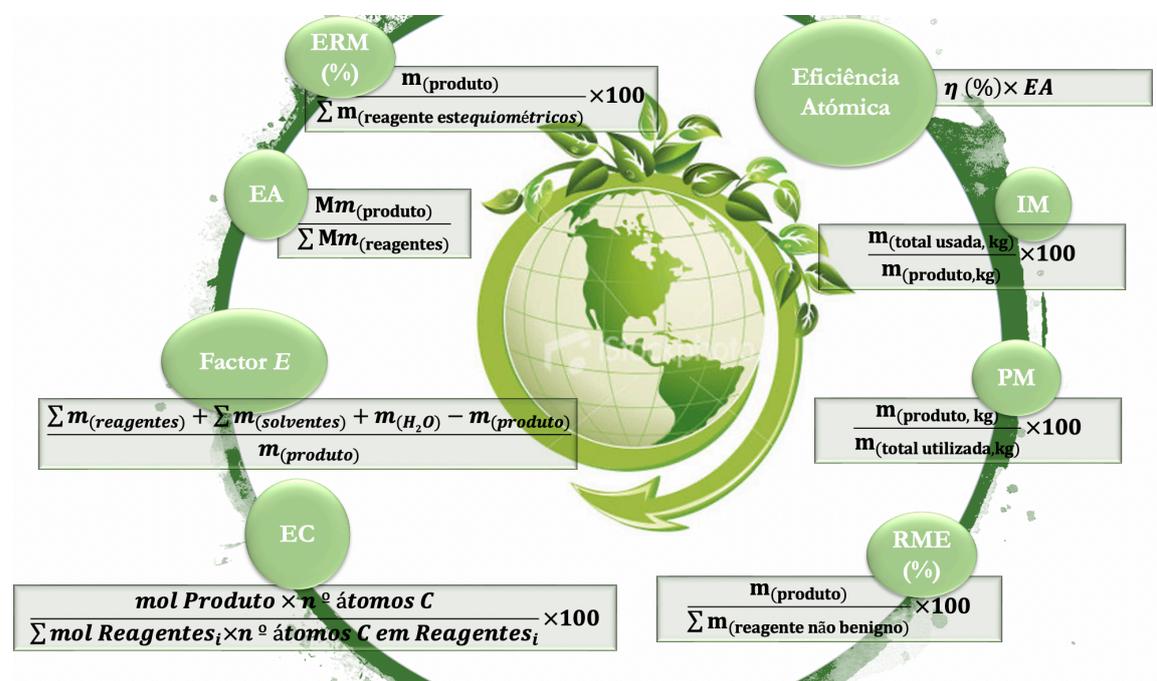


Figura 1.3 Métricas da química verde baseadas em massa. **ERM** (eficiência da reação em massa), **EA** (economia atômica), **EC** (eficiência de carbono), **IM** (intensidade de massa), **PM** (produtividade em massa), **RME** (rendimento de massa efetivo).

Da Figura 1.3 pode destacar-se o Fator E (do 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 nos produtos.^{14, 24, 25}

Existem também métricas que avaliam o processo de síntese de uma forma mais global, como por exemplo, a Estrela Verde, a ferramenta do ISUSTAINTM e o EcoScale.^{14, 24, 25} Nestas abordagens avalia-se de uma forma global o cumprimento dos 12 princípios da química verde, isto é, a economia atômica da reação, o rendimento obtido, as características

dos reagentes e solventes utilizados (preço, toxicidade, degradação, renovação, etc.), a eficiência energética, as configurações técnicas e os processos de purificação envolvidos, entre outros.²⁶⁻²⁸

1.3.1. Fator E

Tal como indicado acima, o primeiro dos 12 princípios da química verde indica que é preferível prevenir a formação de resíduos do que tratá-los posteriormente. A formação de qualquer material que não tenha qualquer tipo de valor ou a perda de energia não utilizada pode ser considerado um desperdício. Os resíduos podem assumir diversas formas e podem afetar o meio ambiente de forma diferente dependendo da sua natureza, da sua toxicidade, da sua quantidade ou da forma como são libertados. Quando grandes quantidades das matérias-primas usadas num processo são perdidas devido ao próprio processo, então, irão gerar inevitavelmente resíduos que são, por definição, indesejáveis.¹⁴

29, 30

Roger Sheldon introduziu, em 1992, o conceito de Fator E. Este último é definido pela relação entre a massa de resíduos, em Kg, por unidade de produto, também 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.¹⁴

Mais recentemente, o mesmo autor definiu o Fator E completo, (cEF, do inglês *complete E-factor*), 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 o perigo associado aos produtos, dos resíduos ou dos processos. O seu cálculo é definido pela equação representada na Figura 1.3, e o seu valor ideal/mínimo é zero, o que se verificaria quando não existe produção de quaisquer resíduos.²⁵

1.3.2. Economia atômica

A economia atômica está definida no segundo princípio da química verde. Este conceito surgiu em 1991. Berry M. Trost verificou que uma característica frequentemente esquecida quando se falava em seletividade era a quantidade de átomos dos reagentes que eram incorporados no produto. Este conceito é designado de economia atômica. Portanto, a economia atômica é a incorporação dos átomos, provenientes dos reagentes, no produto final da reação.³¹ Esta deve ser maximizada para que, no composto-alvo, sejam incorporados a maioria dos átomos dos reagentes, evitando assim, a formação de resíduos.

No cálculo não são considerados a seletividade da reação, o excesso de um reagente para influenciar o rendimento da reação, solventes e outros auxiliares de reação. Todavia, se, por exemplo, forem necessárias duas moléculas de reagente para formar o produto desejado, estas serão consideradas no cálculo.³²

1.3.3. EcoScale

O EcoScale foi introduzido em 2006 por Van Aken e seus colaboradores como uma ferramenta de análise pós-sintética.²⁶ Esta ferramenta foi desenhada para avaliar os fatores de impacto económico e ambiental das sínteses orgânicas em escala laboratorial.²⁵

O EcoScale possui uma escala de 0 a 100 sendo que 0 representa uma reação totalmente falhada que obteve um rendimento nulo e 100 representa uma reação ideal, isto é, que ocorre à temperatura ambiente e à pressão atmosférica com um risco mínimo para o operador e um impacto mínimo para o meio ambiente, com um rendimento de 100%, utilizando reagentes com preços acessíveis e com isolamentos sustentáveis (sem elevado consumo de solvente ou energia e sem recurso à cromatografia). Os seis parâmetros que são considerados no cálculo do EcoScale apresentam-se na Tabela 1.1.²⁶

Tabela 1.1 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale.²⁶

<i>Parâmetros</i>	<i>Pontos de Penalização</i>
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

→ <i>Caixa de luvas</i>	3
<hr/>	
5. Temperatura/Tempo	
→ <i>Temperatura ambiente < 1 h</i>	0
→ <i>Temperatura ambiente < 24 h</i>	1
→ <i>Aquecimento < 1 h</i>	2
→ <i>Aquecimento > 1 h</i>	3
→ <i>Arrefecimento a 0 °C</i>	4
→ <i>Arrefecimento < 0 °C</i>	5
<hr/>	
6. Workup e Purificação	
→ <i>Nenhum</i>	0
→ <i>Arrefecimento a temperatura ambiente</i>	0
→ <i>Adição de solvente</i>	0
→ <i>Filtração simples</i>	0
→ <i>Remoção do solvente com bomba de vácuo < 150 °C</i>	0
→ <i>Cristalização e filtração</i>	1
→ <i>Remoção do solvente com bomba de vácuo > 150 °C</i>	2
→ <i>Extração de fase sólida</i>	2
→ <i>Destilação</i>	3
→ <i>Sublimação</i>	3
→ <i>Extração líquido-líquido^(e)</i>	3
→ <i>Cromatografia clássica</i>	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.

Dentro de cada um dos parâmetros apresentados na Tabela 1.1, os pontos de penalização individuais são atribuídos, tendo em consideração todas as situações possíveis ao preparar uma experiência de síntese orgânica. Os pontos de penalização são cumulativos para todos os componentes da reação.

1.4. Utilização sustentável de solventes

Desde os primórdios da observação científica que se estabeleceu que a conversão de um material em outro ocorria apenas no estado líquido. Vários filósofos gregos, tal como o famoso Aristóteles (384 – 322 a.C.), resumiu essas observações, concluindo em latim “*No Coopora nisi Fluida*”, o que significa “Nenhuma reação ocorre na ausência de solvente”. Esta filosofia teve uma grande influência na evolução da ciência moderna na Europa, fornecendo uma razão histórica para que a maioria das reações orgânicas tenham sido estudadas em solução.³³ Na verdade, esta teoria persistiu por diversos motivos, uma

vez que um líquido é o meio ideal para transferir calor de e para as reações exo e endoenergéticas.³⁴

Do ponto de vista microscópico, os solventes possuem a capacidade de quebrar a estrutura cristalina dos reagentes sólidos, dissolver os reagentes gasosos, sólidos e/ou líquidos e podem exercer uma influência considerável sobre as velocidades, seletividades, as constantes do equilíbrio químico, bem como nos rendimentos da reação.³⁴

Geralmente, qualquer substância no estado líquido pode ser utilizado como solvente, incluindo os próprios reagentes. No entanto, o número de solventes usualmente utilizados é bastante reduzido. Incluem-se alguns hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados, éteres, ésteres, álcoois, derivados de amidas, amoníaco, sulfóxidos e água.³⁵ A maioria destes solventes são compostos orgânicos voláteis (VOC's, do inglês *volatile organic compounds*), poluentes atmosféricos perigosos (HAP's, do inglês *hazardous air pollutants*), inflamáveis e/ou tóxicos. Representam também sérias preocupações ambientais, de saúde e segurança (EHS do inglês *environmental, health, and safety*), incluindo questões de toxicidade humana e ecológica, riscos de segurança de processo e problemas de gestão de resíduos.³⁶

Segundo o quinto princípio da química verde, o uso de substâncias auxiliares, entre as quais se encontram os solventes, deve ser evitado sempre que possível e devem ser inócuos quando usados. As substâncias auxiliares, embora por vezes necessárias, não são incorporadas no produto final o que leva a questões relacionadas com o custo e o desperdício. O impacto do uso de solventes em processos de síntese é muito elevado. Por exemplo, o uso de solventes é responsável por cerca de 90% do impacto ambiental no desenvolvimento de um API (do inglês *Active Pharmaceutical Ingredient*) consumindo cerca de 60% da energia total sendo responsável por 50% das emissões de gases de efeito estufa pós-tratamento.³⁶⁻³⁹

Quando a eliminação do solvente não for viável, devem ser feitos esforços para minimizar a quantidade utilizada, otimizar a utilização e reciclá-lo. Enquanto a minimização da quantidade de solvente é mais fácil de implementar na prática laboratorial e industrial, a otimização e reciclabilidade dos solventes requer uma reflexão mais profunda. A ideia de solventes mais verdes e sustentáveis, designação que provém do inglês *Greener Solvents*, expressa o objetivo de minimizar o impacto ambiental resultante do uso de solventes na produção química.³⁷ Com o objetivo de promover um desenvolvimento sustentável tornou-se importante compreender as propriedades dos solventes, tendo sido, muitos deles, classificados pelo seu impacto de acordo com o perfil EHS. Esta classificação

a uma intensa atividade de investigação, incluindo a “revisitação” de reações conhecidas, para alcançar a síntese orgânica sem utilização de solventes.³⁵

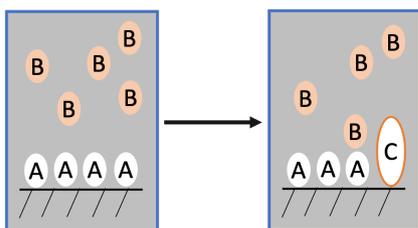
1.5. Reações na ausência de solvente

O verdadeiro papel de um solvente numa transformação orgânica é multifacetado e pode ir muito além de promover um meio reacional, que proporciona uma colisão eficiente entre as moléculas de reagentes. Numa reação química convencional, após a dissolução dos solutos, os solventes quebram a estrutura cristalina dos reagentes sólidos, dissolvendo os reagentes líquidos ou gasosos, influenciando a velocidade e o equilíbrio químico da reação. Além disso, os reagentes podem interagir de uma forma eficaz se estiverem numa solução homogênea, sob agitação, o que facilita a aproximação das moléculas dos reagentes. No entanto, no final da reação, o produto final deve ser separado do solvente por meios que envolvem um gasto considerável de energia.⁴⁶⁻⁴⁸

Com o aumento da consciencialização ambiental, as reações realizadas na ausência de solventes, SFC (do inglês *solvent free-condition*) têm particularmente atraído a atenção da comunidade científica.⁴⁹ Várias reações sem solvente ou em estado sólido foram projetadas para reduzir a poluição e os custos sendo que, em vários casos, tais reações ocorrem de forma mais eficiente e com mais seletividade em comparação com as reações realizadas com solventes.^{35, 49} São várias as vantagens de realizar reações no estado sólido ou sem solventes. Para além da redução de custos e da poluição já aqui citadas. São também evitados problemas de solubilidade, as reações tornam-se mais rápidas devido à maior “concentração” dos reagentes, tornando desnecessário a remoção do solvente no final da reação, simplificando, assim, o processo de isolamento. Todas estas vantagens tornam este tipo de reações altamente desejáveis para a indústria.³³

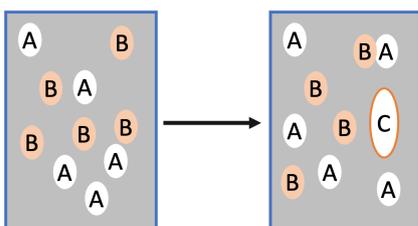
Neste contexto, várias designações são atribuídas para reações entre dois sólidos. Com o intuito de clarificar, Scott e seus colaboradores⁵⁰ efetuaram uma distinção entre síntese em fase sólida, síntese sem solvente e síntese de estado sólido, também designada de reações sólido-sólido (Figura 1.5).

Síntese em Fase Sólida



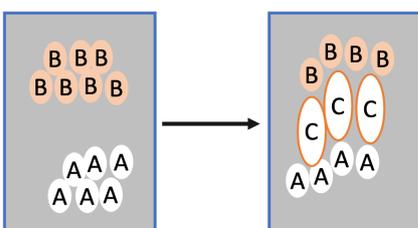
A reação de moléculas de uma fase fluida com um substrato sólido.

Síntese sem Solvente



Qualquer sistema no qual reagentes reagem na ausência de um solvente.

Reações Sólido-Sólido



Dois sólidos macroscópicos interagem diretamente e formam um terceiro produto sólido sem intervenção de uma fase líquida ou de vapor.

Figura 1.5 Distinção entre as reações no estado sólido, adaptado de Rothenberg *et al.*⁵⁰

Um dos requisitos para reações onde não é utilizado solvente é o movimento dos reagentes no meio reacional. Quando um dos reagentes se encontra no estado líquido à temperatura de reação, sendo miscível com os restantes reagentes, o movimento molecular e o contato entre os reagentes são explicados a partir de conceitos de reações em solução. No entanto, em reações sólido-sólido, o movimento molecular é mais complexo e é considerado necessário, segundo Toda e seus colaboradores, fornecer energia na forma de trituração, por exemplo, sendo essencial para que a reação sólido-sólido prossiga.³³ Para uma reação em solução, seria expectável que a concentração dos reagentes fosse menor do que a dos compostos no estado sólido e mesmo quando duas moléculas colidem, a reação pode não ocorrer. Todavia, quando se trata de duas partículas sólidas, Figura 1.6, embora a “concentração” do reagente possa ser elevada, o número real de moléculas do reagente seria baixo porque apenas aquelas moléculas na superfície da partícula seriam capazes de reagir (Figura 1.6A). Esta limitação deve-se à orientação das moléculas, que têm posições determinadas no estado sólido, tornando, portanto, a seção transversal menor, sendo

frequentemente necessário fornecer energia, Figura 1.6B, para romper a estrutura cristalina, de modo que as moléculas individuais reajam entre si.⁴⁶

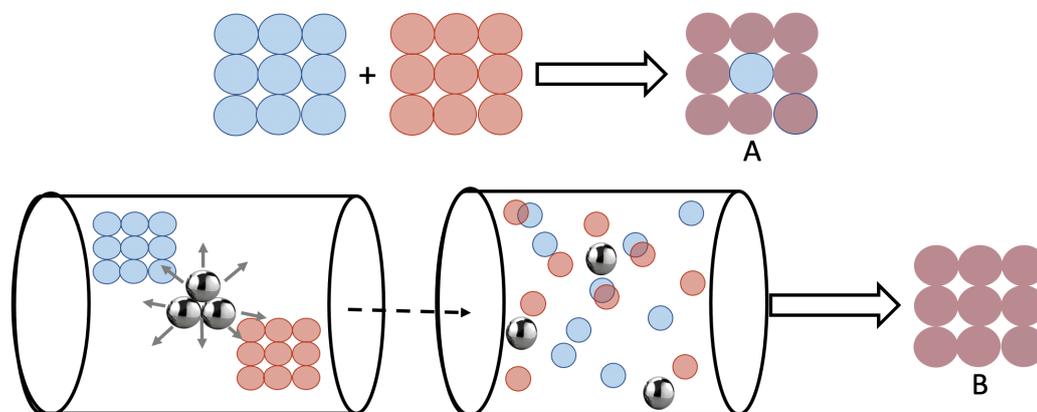


Figura 1.6 Reação entre dois sólidos. A: Reação sem fornecimento de energia; B: Reação com fornecimento de energia mecânica.⁴⁶

Para a realização de reações quer sem solvente quer sólido-sólido recorre-se frequentemente, a recursos energéticos não-convencionais, tais como irradiação micro-ondas, elétricos (eletroquímica), mecânicos (fricção, impacto e colisão) e de cavitação (acústica e hidrodinâmica).^{51, 52}

1.6. Sistemas para realização de reações sem solvente ou reações sólido-sólido

1.6.1. Irradiação micro-ondas

No ano de 1945 foi observada pela primeira vez a capacidade da irradiação de micro-ondas como método de aquecimento quando Percy Le Baron Spencer, um físico americano, descobriu, por mero acaso, que uma barra de chocolate que tinha no seu bolso derreteu após exposição à irradiação micro-ondas. Após pouco mais de quatro décadas foram publicados, por Gedye *et al.* e Giguere *et al.*, os primeiros artigos que se serviram da técnica de irradiação micro-ondas para promover reações químicas. Inicialmente, as reações eram realizadas sem controlo de temperatura e pressão em vasos de Teflon ou de vidro selados num micro-ondas doméstico, condições pouco seguras e pouco reprodutíveis. Até à década de 80 a irradiação micro-ondas tornou-se útil numa variedade de indústrias de processamento de alimentos, químicas, secagem e polímeros. No entanto, o

desenvolvimento desta técnica como fonte de aquecimento para processos de síntese química foi gradual, tal como mostra a Figura 1.7.^{53, 54}

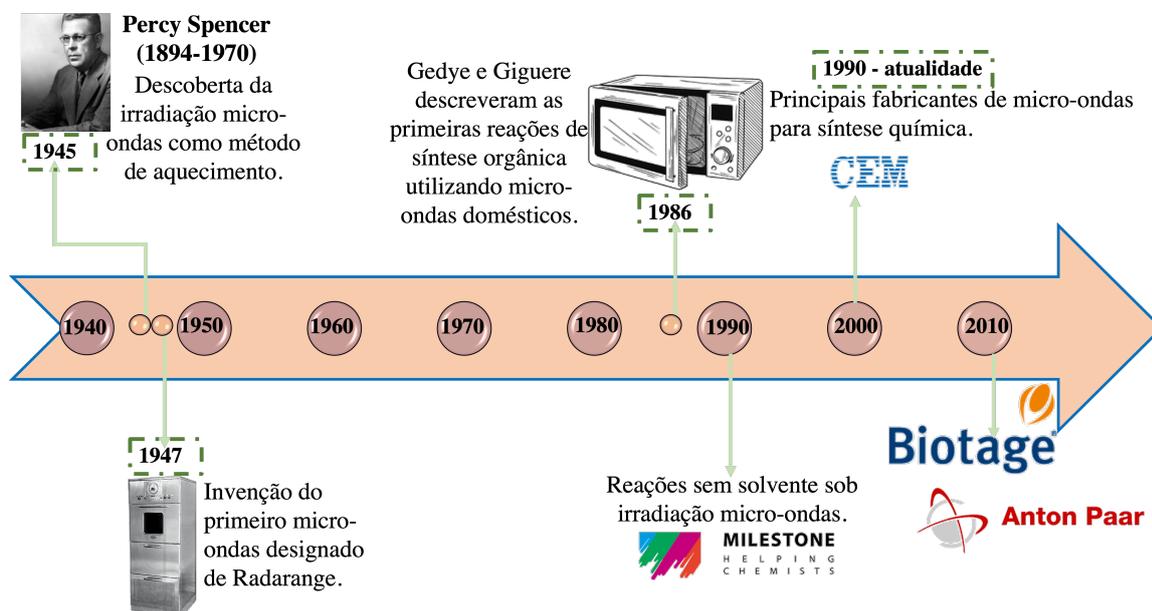


Figura 1.7 Evolução do aquecimento por micro-ondas adaptado de Silva *et al.*⁵⁴

Na década de 90 foram realizadas experiências de reações sem solvente recorrendo à irradiação micro-ondas, o que levou à diminuição do risco de explosões. A metodologia sem solvente era muito utilizada nos primórdios da síntese orgânica assistida por micro-ondas (*MAOS*, do inglês *Microwave assisted organic synthesis*).⁵³

Ainda na década de 90 começaram a surgir os primeiros micro-ondas para uso em laboratório. No entanto, a grande inovação foi introduzida pela *CEM Corporation* com a invenção de um reator micro-ondas com um sistema de cavidade mono-modo, também designado de mono-simples, que contribuiu para um melhor controlo das condições de reação, levando a um aquecimento mais homogéneo da mistura reacional.⁵⁴

A utilização da irradiação micro-ondas em reações orgânicas tem sido amplamente utilizada sendo que, no período entre 2000 e 2021, existem cerca de dez mil publicações, relacionadas com esta temática, Gráfico 1.1.

Número de publicações com utilização da irradiação micro-ondas em síntese orgânica

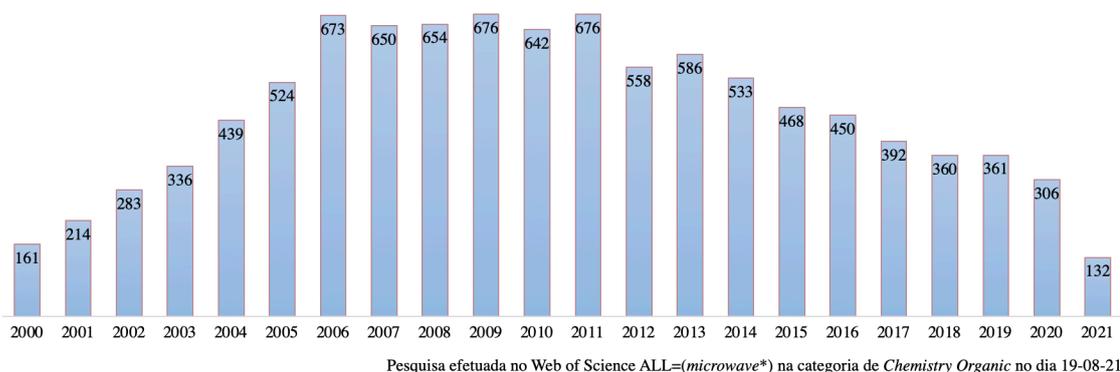
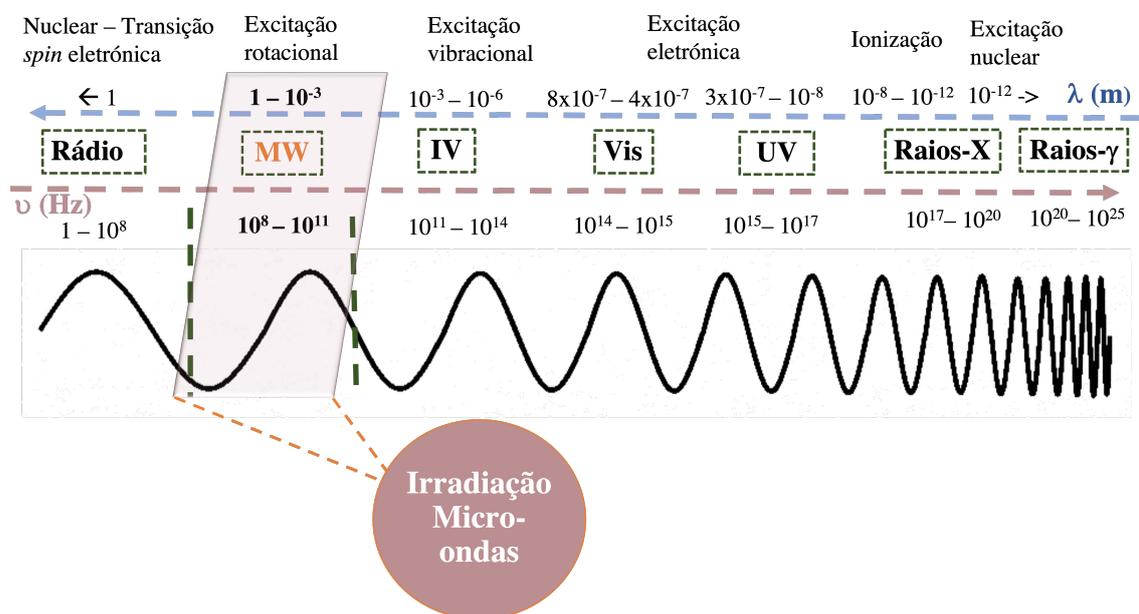


Gráfico 1.1 Número de publicações durante o período de 2000 a 2021.

A radiação de micro-ondas faz parte do espectro eletromagnético, com frequência e comprimento de, respetivamente, 0,3 a 300 GHz e 1 mm a 1 m, respetivamente, ou seja, entre o infravermelho (IV) e as ondas de rádio na faixa eletromagnética, Figura 1.8.⁵⁴


 Figura 1.8 Espectro eletromagnético, adaptado de Kumar *et al.*⁵³

Geralmente, o aquecimento convencional ocorre com a utilização de uma placa de aquecimento elétrica em contacto com um banho de água ou algum tipo de óleo. Sob aquecimento, as paredes do vaso de reação atuam como mediadores transferindo a energia térmica para o solvente de reação. Assim, a temperatura do meio reacional é atingida

devido a mecanismos de convecção e condução, onde a parte central do “material de reação” atinge a temperatura desejada de uma forma lenta devido à geração de gradientes térmicos. Estes gradientes térmicos são responsáveis pelas transformações não-uniformes. Pelo contrário, o aquecimento sob irradiação micro-ondas fornece um aquecimento uniforme para os materiais de reação, permitindo uma transferência de calor rápida e uniforme, Figura 1.9.⁵³

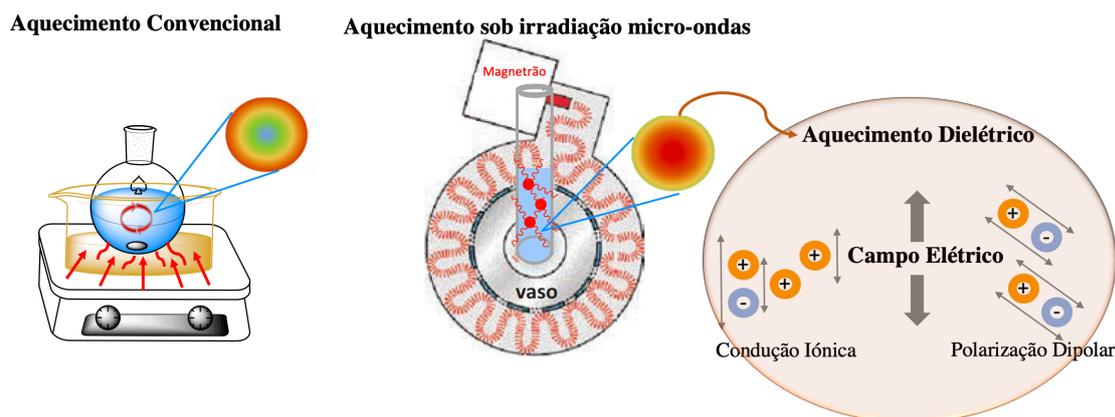


Figura 1.9 Aquecimento convencional *versus* aquecimento com irradiação micro-onda com os respectivos perfis de temperatura da mistura reacional.^{53, 54}

A irradiação micro-ondas (2,45 GHz) é convertida em aquecimento dielétrico dos materiais envolvidos dependendo da capacidade dos componentes de uma reação (sólidos ou líquidos) absorverem e converterem esta energia em energia térmica, Figura 1.9. Este tipo de aquecimento funciona por dois mecanismos: polarização dipolar, quando o campo eletromagnético de micro-ondas oscila, os dipolos alinham-se com o campo oscilante, este alinhamento gera rotação, o que resulta em atrito e, finalmente, em energia térmica; e condução iônica, isto é, as partículas dissolvidas com cargas oscilam sob a influência da irradiação de micro-ondas. Esta oscilação causa colisões entre as partículas carregadas com moléculas vizinhas ou átomos, o que gera energia térmica.^{22, 54, 55}

Quando submetido a uma irradiação de uma determinada frequência de micro-ondas, as características de uma dada substância, dependem, em grande parte, das suas propriedades dielétricas. A capacidade de absorver e converter energia eletromagnética em energia térmica, a uma dada temperatura e frequência, é determinada pelo fator de perda, $\tan(\delta)$, dado pela seguinte equação.

$$\tan(\delta) = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'}$$

Este parâmetro expressa a razão entre a perda dielétrica (ε'') e a constante dielétrica (ε'), sendo que o primeiro indica a eficácia com que a energia eletromagnética é convertida em calor, e o segundo representa a capacidade de um material ser polarizado sob a influência de um campo elétrico externo, absorvendo e acumulando energia potencial elétrica. Assim, quanto maior for o seu valor, maior é o aquecimento da substância por micro-ondas. Da mesma forma, a polaridade das substâncias influencia a capacidade de interação das moléculas com a irradiação de micro-ondas. Por exemplo, substâncias polares absorvem melhor a radiação de micro-ondas, enquanto, as substâncias menos polares ou substâncias com dipolo nulo, têm uma absorção mais fraca, Tabela 1.2. De modo a aumentar a absorção da radiação de micro-ondas podem ser adicionados aditivos de polaridade elevada, como líquidos iônicos ou carboneto de silício, às misturas reacionais, alterando substancialmente as suas propriedades.⁶

Tabela 1.2 Classificação dos solventes orgânicos geralmente usados, de acordo com a eficácia de aquecimento no campo de micro-ondas, adaptada de Silva *et al.*⁵⁴ Os solventes estão classificados de acordo com o código de cores da Figura 1.4.

Elevada (> 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

A Tabela 1.2 ilustra a classificação de solventes em elevada, média e baixa absorção de micro-ondas. Solventes com momento dipolar nulo, como o benzeno e o dioxano, por exemplo, são considerados transparentes para a irradiação micro-ondas ($\tan(\delta) < 0,01$).⁵⁶

A síntese assistida por micro-ondas é, em muitos aspetos, superior ao aquecimento tradicional, trazendo diversas vantagens e possuindo várias aplicações industriais e em síntese orgânica, Figura 1.10.^{57, 58}

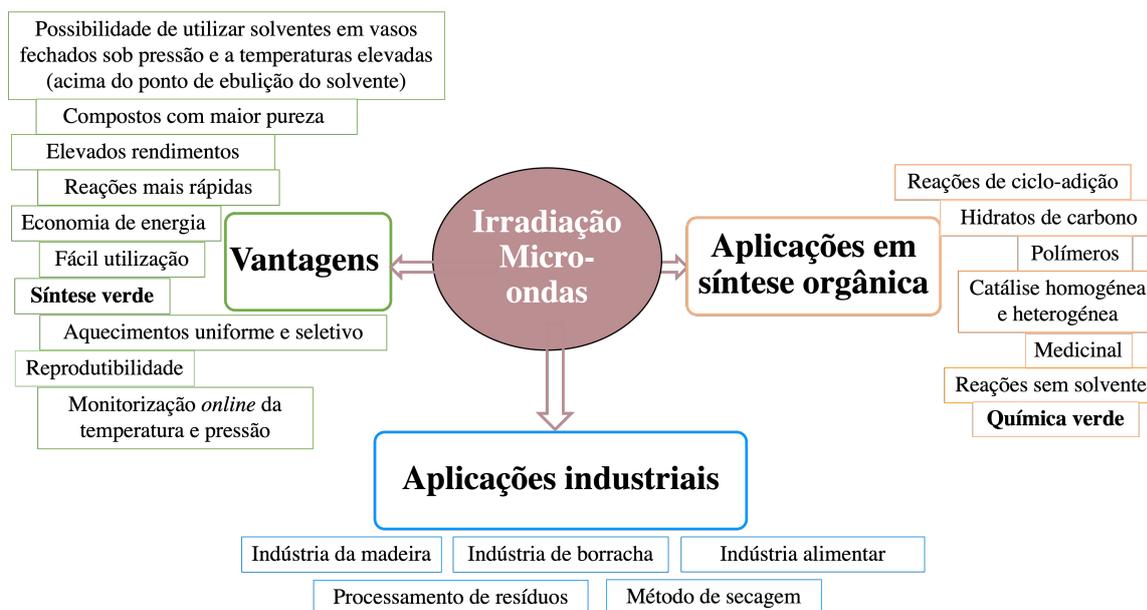


Figura 1.10 Vantagens e aplicações industriais em síntese orgânica da utilização da irradiação micro-ondas.^{57, 58}

1.6.2. Ação mecânica

A primeira publicação documentada acerca da aplicação de ação mecânica de modo a induzir reações químicas em sistemas orgânicos é, provavelmente, o trabalho de Ling e Baker em 1893.⁵⁹ Pouco antes desta publicação, no início do século XIX, Faraday descreveu a redução do cloreto de prata num almofariz designando este método por “*dry way*”. No entanto, o autor sugere que a indução de uma reação química por ação mecânica pelo meio da trituração era um procedimento familiar para ele e, muito provavelmente, também conhecido pelos seus pares. Esta publicação apoia a visão de que existia conhecimento sobre reações mecanoquímicas, embora haja poucos registos disso na literatura. Em 315 a.C., a mecanoquímica com auxílio de um almofariz já era utilizada de modo a reduzir o cinábrio a mercúrio, tendo sido descrita num pequeno livro intitulado “*De Lapidibus*”. Na realidade, a mecanoquímica remonta à pré-história, pois as primeiras reações de combustão, em que o fogo era produzido por fricção, foram mecanoquímicas, Figura 1.11.^{60, 61}

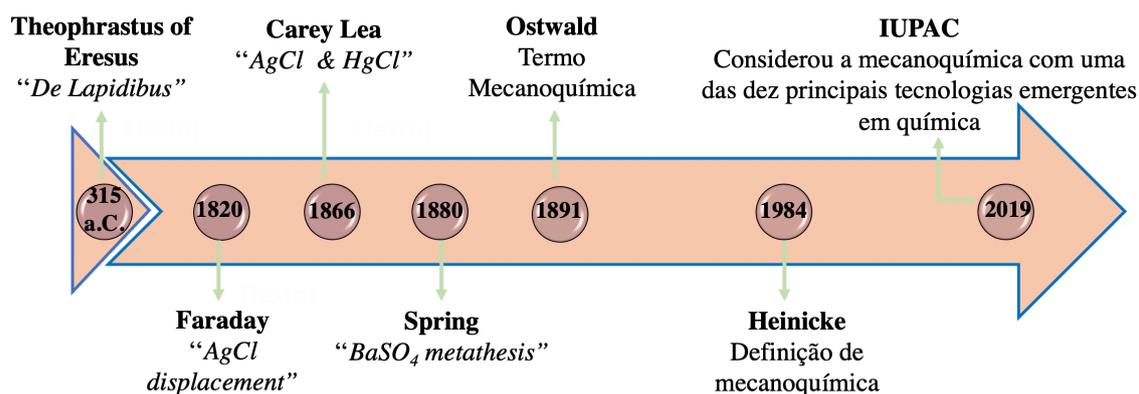


Figura 1.11 Cronologia do desenvolvimento histórico da mecanoquímica, adaptado de Tan *et al.* ⁶²

Apesar de ser uma técnica ancestral, apenas em 1891 Ostwald utilizou o termo *Mecanoquímica* para descrever reações em qualquer estado de agregação que são iniciadas por força mecânica (impacto e fricção).⁶² Em Portugal, as primeiras publicações sobre mecanoquímica datam de 2009 e 2010 e resultaram de colaborações entre os grupos de Teresa Duarte, do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e Frišćić⁶³ e Braga⁶⁴ das Universidades de Bolonha e Cambridge, respetivamente. Esses primeiros estudos foram baseados no desenvolvimento de estratégias mecanoquímicas para a síntese de metalo-fármacos.⁶⁵

A mecanoquímica foi definida de diversas formas ao longo dos anos. Em 1997, a IUPAC definiu a mecanoquímica como "reações químicas induzidas por energia mecânica", isto é, reações induzidas por impacto, compressão, cisalhamento, alongamento, trituração, etc.⁶⁶⁻⁶⁸ A transferência de energia pode ser feita por meio de moagem num almofariz com pilão, utilizando moinhos de bolas (vibratório ou planetário, atualmente mais utilizados) e por meio de extrusoras, Figura 1.12.⁶² Apenas em 2016 foi estabelecido um símbolo representativo para reações sob ação mecânica.

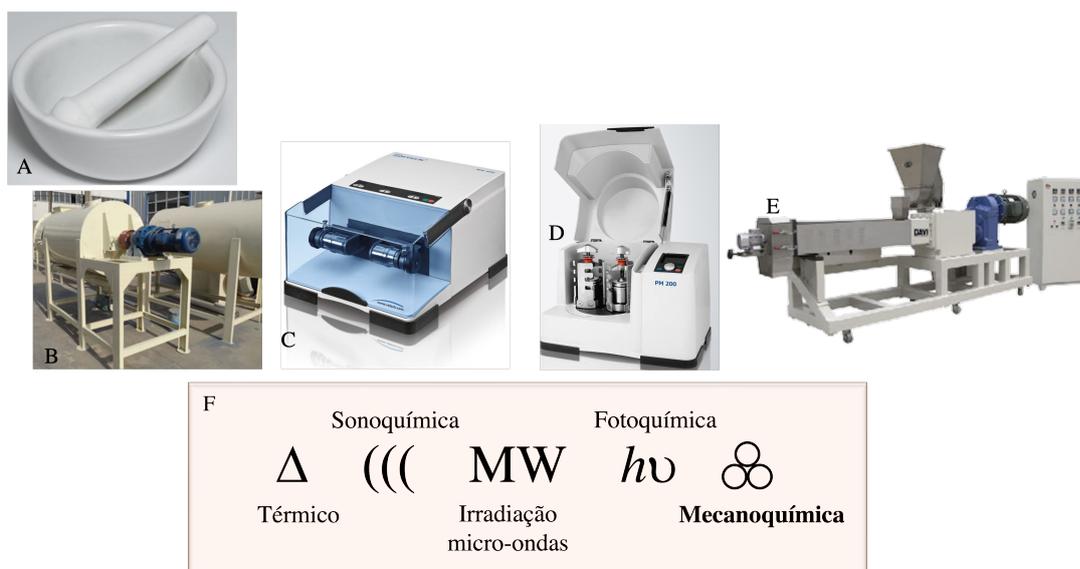


Figura 1.12 Imagens de A) almofariz e pilão, B) almofariz industrial, C) moinho de bolas vibratório, D) moinho de bolas planetário, E) extrusora e F) representação simbólica de diversas técnicas.⁶²

Ao longo da história da mecanoquímica várias teorias foram desenvolvidas de modo a explicar as transformações químicas ocorridas durante o processo. A primeira teoria apareceu em 1952, designada de “teoria do ponto quente” (do inglês *hot-spot theory*). De acordo com esta teoria, o início da reação química ocorria devido às elevadas temperaturas geradas à superfície devido a processos de fricção. No entanto, esta teoria gerou um certo ceticismo. Posteriormente, em 1967, surgiu o “modelo de magma-plasma” (do inglês *magma plasma-model*), que explicava que no ponto de contato das partículas em colisão, é produzida uma grande quantidade de energia, a qual é responsável pela formação de um estado plasmático especial. Segundo os autores, as reações podem ocorrer tanto no plasma como na superfície das partículas, não obedecendo, portanto, a um mecanismo único. Para além destas teorias, outras foram desenvolvidas ao longos dos últimos anos.⁶⁹

As reações mecanoquímicas, do ponto de vista cinético, podem ser interpretadas utilizando a teoria da colisão, tendo em consideração que os processos de dispersão e ativação mecânica são estatisticamente prováveis. A energia cinética produzida durante a reação mecanoquímica, pode promover abrasão, fratura e o refinamento da microestrutura do sistema. A fratura, em particular, determina o aumento da área superficial, melhorando a probabilidade de contato entre os reagentes, influenciando diretamente a velocidade de reação.⁶⁹

Na Figura 1.13 apresenta-se a esquematização de uma possível sequência de processos de uma reação sob ação mecânica.¹⁵

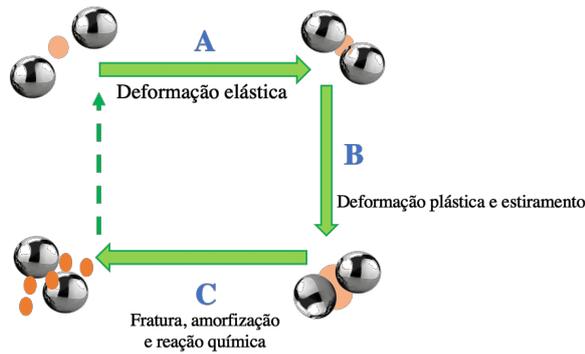


Figura 1.13 Sequência de processos de uma reação sob ação mecânica, adaptado de Bonifácio ¹⁵.

De modo a entender como as reações mecanoquímicas se processam podem utilizar-se uma variedade de técnicas de caracterização do estado sólido, Figura 1.14. Estas técnicas podem ser utilizadas individualmente ou combinadas.

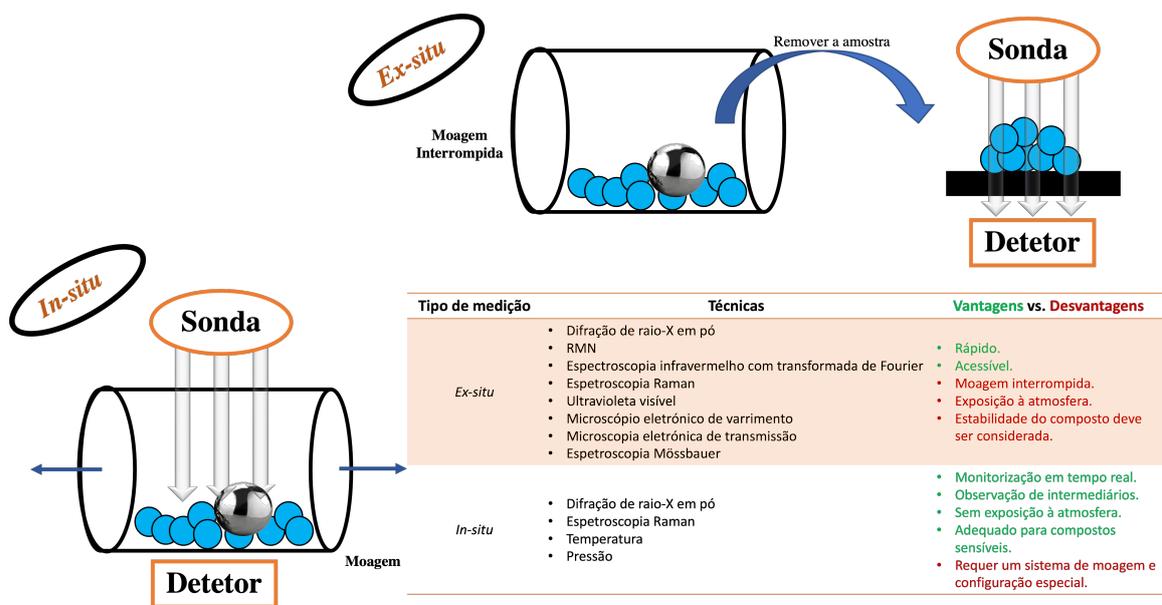


Figura 1.14 Comparação de técnicas de caracterização *ex-situ* e *in-situ* para reações mecanoquímicas, adaptado de Tan e Garcia. ⁶²

Em geral, as técnicas são aplicadas *ex-situ*. Este tipo de medições requer a interrupção do processo de moagem de modo a recolher amostra do jarro para análise, o que pode afetar os resultados. Recentemente, tem-se desenvolvido a implementação de algumas técnicas *in-situ*. Neste caso, a mistura reacional pode ser caracterizada sem qualquer interrupção do processo de moagem, permitindo a monitorização e caracterização em tempo real dos produtos e das espécies intermediárias formadas. ⁶²

Para a aplicação de ação mecânica, tal como observado na Figura 1.12, pode ser utilizado um almofariz com um pilão (Figura 1.12A), almofarizes industriais (Figura 1.12B), moinho de bolas (vibratório -Figura 1.12C- e planetário -Figura 1.12D) e extrusoras (Figura 1.12E).

O almofariz e o pilão, Figura 1.12A, têm sido amplamente utilizados, sendo uma das ferramentas mais económicas e de fácil utilização para mecanoquímica. No entanto, os dados obtidos com este instrumento podem ser pouco reproduzíveis, uma vez que são afetados pela força manual exercida, que inevitavelmente variará entre pessoas e com o tempo. Para além deste fator, as reações são realizadas em sistema aberto, à pressão e temperatura ambientes, o que pode influenciar o resultado obtido, especialmente no caso de reagentes sensíveis ao ar e/ou humidade. Com a chegada da automatização, no século XX, os instrumentos de moagem manuais serviram de inspiração para a projeção de instrumentos de moagem de elevado desempenho com controle eletrónico, como é o caso dos almofarizes industriais ou dos moinhos de bolas.^{62, 69}

Os moinhos de bolas compreendem um vaso, designado de jarro, ou reator, onde são colocados os reagentes e introduzidas bolas do mesmo material do jarro. Os moinhos desempenham uma função semelhante à trituração com almofariz e pilão, mas de forma reproduzível. Além disso, a automatização mecânica, ao contrário da moagem manual, permite tempos mais longos de reação em condições de atmosfera controlada.⁶²

O equipamento de moagem num moinho de bolas, isto é, os jarros e as bolas, podem ser feitos de múltiplos materiais e tamanhos. Como são de densidade, dureza e resistência química variada, são por si um meio de controlo da energia fornecida à reação e, portanto, a reatividade. No caso de jarros e bolas metálicas é necessário ter em conta a lixiviação química de iões metálicos ou a contaminação do metal resultante do desgaste durante moagens prolongadas, pois pode modificar o resultado da reação. A energia mecânica fornecida à reação pode ser modulada alterando a frequência vibracional ou a velocidade de rotação dos moinhos. O ajuste destes parâmetros afeta diretamente o movimento, número e energia dos impactos das bolas que, por sua vez, influenciam a cinética da reação e os resultados obtidos. Outro fator a ter em consideração é a relação bola-reagente que mostrou influenciar a cinética da reação e pode variar de modo a ajustar e otimizar uma reação mecanoquímica.⁶²

Se algum procedimento sintético deve ser útil para a sociedade deve ser acessível numa variedade de escalas. Para a mecanoquímica, cada tipo de dispositivo de moagem pode atingir diferentes escalas, Figura 1.15. O moinho de bolas vibratório pode atingir

escalas de grama, que são adequadas para escala laboratorial. No entanto, para uma maior escala, outros tipos de moinho devem ser usados, e diferentes tamanhos de moinho planetários e vibratórios estão disponíveis.^{70, 71}

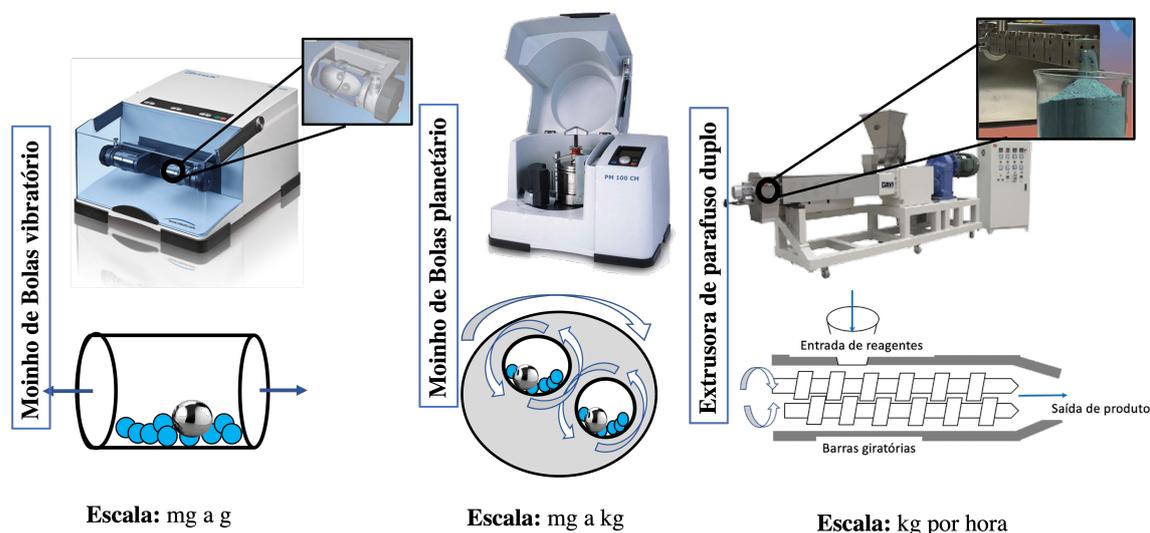


Figura 1.15 Comparação de vários tipos instrumentos mecanoquímicos.^{62, 70, 72}

Uma abordagem diferente de *scale-up* pode ser através de processos em fluxo contínuo. Isso pode ser alcançado usando extrusoras em vez de moinhos. Estes dispositivos forçam continuamente o material através de espaços confinados e aplicam forças de cisalhamento e compressão.⁷⁰

A ação mecânica assistida por solvente (LAG, do inglês *liquid assisted grinding*), é como o nome indica mecanoquímica aplicada em sistemas não sólidos. Este tipo de moagem é caracterizado pelo parâmetro “ η ” definido como a proporção de solvente adicionado (em μL) em relação à massa total de reagentes sólidos (em mg). Este parâmetro permite uma comparação cruzada de várias técnicas de moagem, como moagem simples (ou seja, $\eta = 0$) ou LAG ($0 < \eta \leq 1$). Os valores de η mais elevados correspondem à formação de pastas e reações homogeneamente dissolvidas, não sendo, por isso, consideradas reações LAG. Este tipo de moagem que recorre à adição de uma quantidade mínima de solvente tornou-se de interesse para o controlo da seletividade química. Pela adição de pequenas quantidades de solventes orgânicos, as reações mecanoquímicas podem ser aceleradas e facilitadas.^{62, 73}

A mecanoquímica foi considerada, em 2019 pela IUPAC, como uma das dez inovações químicas que irão transformar o nosso mundo. Tal afirmação, justifica-se

facilmente pelas diversas aplicações e vantagens que esta técnica apresenta e pelo seu potencial para o desenvolvimento de processos sustentáveis, Figura 1.16.^{51, 74, 75}

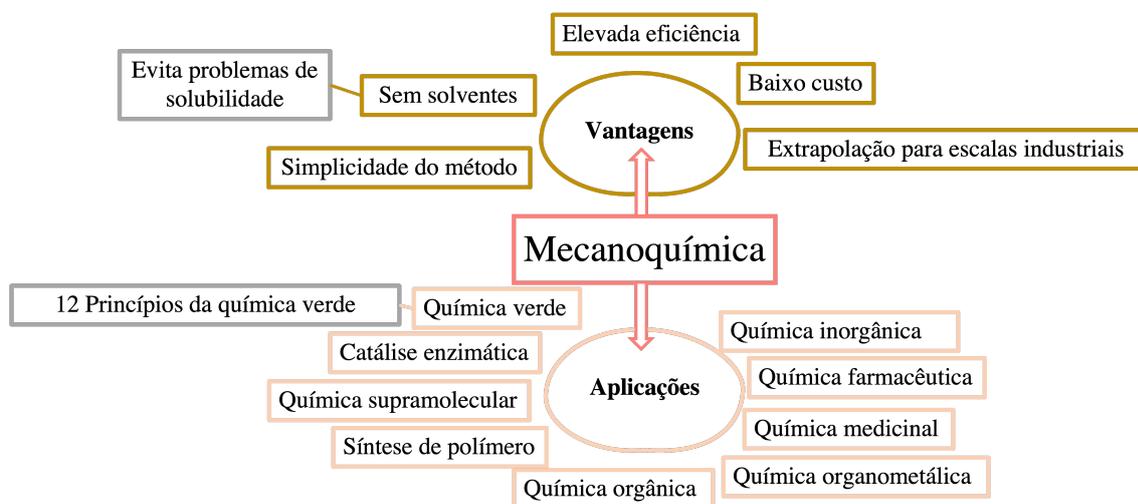


Figura 1.16 Vantagens e aplicações da Mecanoquímica.^{51, 74, 75}

1.6.3. Ultrassons

Geralmente, o som é associado a música ou comunicação, contudo, não é comum associá-lo a uma fonte de energia. Por este motivo, para muitos, é surpreendente descobrir que o som pode ser usado para esterilizar água, melhorar a galvanoplastia, produzir melhores produtos cosméticos e, por exemplo, ajudar no tratamento do cancro, entre outras aplicações.⁵⁷

O termo “sonoquímica” remonta a pouco mais de quatro décadas atrás quando este foi utilizado por Ernest Neppiras num trabalho de revisão sobre cavitação acústica.⁷⁶ A partir desse momento, os avanços no campo da sonoquímica aumentaram exponencialmente. No entanto, o papel da irradiação de ultrassons na área da química foi relatado pela primeira vez em 1927 quando Alfred Loomis, Robert Wood e Theodore Richards demonstraram os efeitos químicos e biológicos do ultrassom, mostrando que a cavitação poderia ser uma ferramenta útil na química. O uso de ultrassom foi desenvolvido na década de 1950.⁷⁷

Para além do termo sonoquímica ter pouco mais de quarenta anos,⁷⁶ a descoberta do ultrassom é bem mais antiga. Na verdade, a sua história começa em 1794, quando o biólogo Lazzaro Spallanzani descobriu que os morcegos se orientavam graças ao ultrassom. Todavia, foi apenas em 1883 que o ultrassom foi descoberto por Sir Francis Galton quando este inventou o assobio silencioso, também designado de “assobio de

Galton”, emitindo sons numa faixa de frequência que apenas os cães ouvem, mas não os humanos sendo esta faixa de som designada de ultrassônica, Figura 1.17.⁷⁷

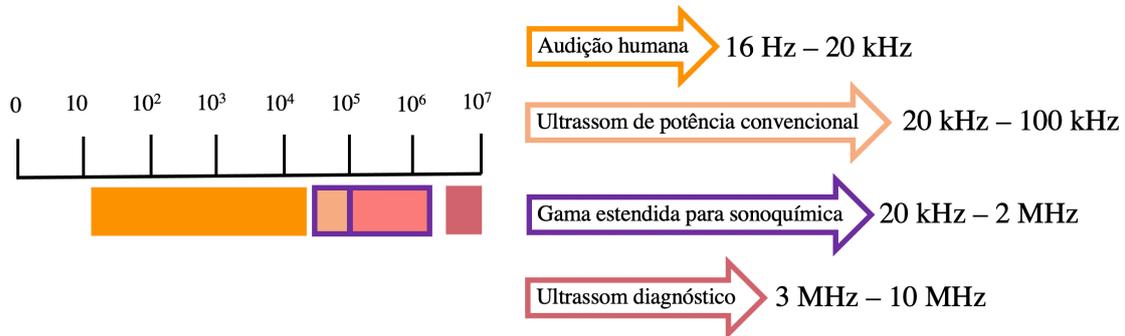


Figura 1.17 Classificação geral de frequências sonoras, adaptado de Leonelli *et al.*⁵⁷

A descoberta da piezoelectricidade pelos irmãos Currie permitiu a geração de ultrassom na água a partir de materiais piezoelétricos e alguns dispositivos eletrônicos, o que mais tarde levou ao desenvolvimento de um sistema sonar, designado de hidrofone. Este sistema permite detetar submarinos por ecolocalização utilizando vibrações ultrassônicas, isto representou a primeira aplicação industrial do ultrassom durante a Primeira Guerra Mundial.⁷⁷

A fonte de energia utilizada para promover reações químicas, no processo de irradiação ultrassônica, deve-se a efeitos notáveis da energia libertada por bolhas de cavitação geradas num líquido por ondas sonoras. Essas bolhas de cavitação acústicas são muito diferentes e muito mais energéticas do que simples bolhas de sabão. A sonoquímica baseia-se no aproveitamento da energia dessas bolhas para criar mudanças num meio e, geralmente, está associada ao uso de frequências de ondas de som na frequência do ultrassônico.⁵⁷

As bolhas de cavitação são geradas pela onda de ultrassom ao passar pelo líquido. Como qualquer onda sonora, ela é transmitida como uma série de ciclos de compressão e rarefação que afetam as moléculas do líquido. Quando a pressão negativa do ciclo de expansão excede as forças de atração entre as moléculas do líquido, um vazão é formado. Este vazão, ou cavidade, na estrutura absorve uma pequena quantidade de vapor da solução, de modo que, na compressão, não colapsa totalmente, mas continua a aumentar de tamanho em ciclos sucessivos para formar uma bolha de cavitação acústica, Figura 1.18. O fenómeno de cavitação tem pelo menos três fases discretas: a formação, o crescimento e,

sob condições adequadas, o colapso da bolha. Esta última fase deve-se a uma expansão para um tamanho instável o que acaba por gerar temperaturas e pressões elevadas.^{57, 78}

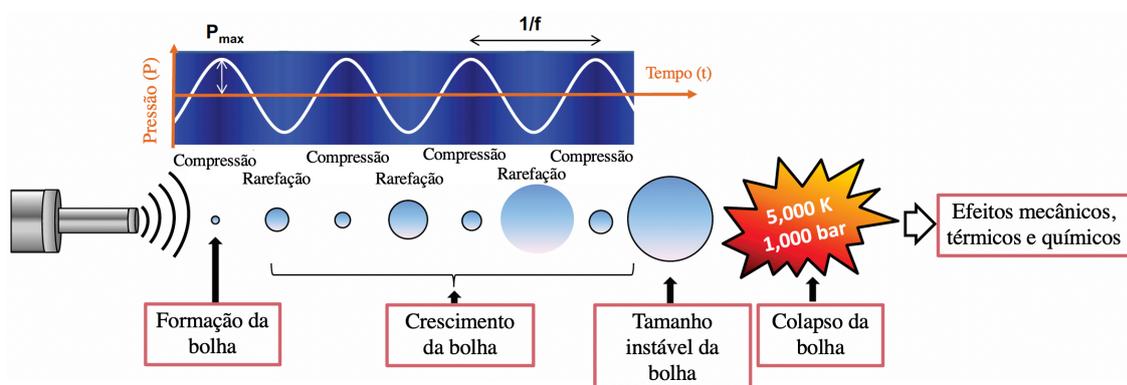


Figura 1.18 Representação esquemática do fenômeno da cavitação acústica, adaptado de Leonelli *et al.*⁵⁷

O colapso da cavidade num líquido homogéneo é muito diferente da cavitação perto de uma interface sólido-líquido. Se a bolha colapsar perto, ou numa superfície sólida, o colapso não é simétrico e resulta num “microjato” de líquido, sendo direcionado para a superfície do material a velocidades de até 200 m/s. Estes jatos são o motivo pelo qual os banhos de limpeza ultrassónicos são tão eficazes na limpeza de superfícies.^{57, 78}

Esta técnica encontrou diversas aplicações em diferentes áreas, tal como se pode observar na Figura 1.19.⁵⁷

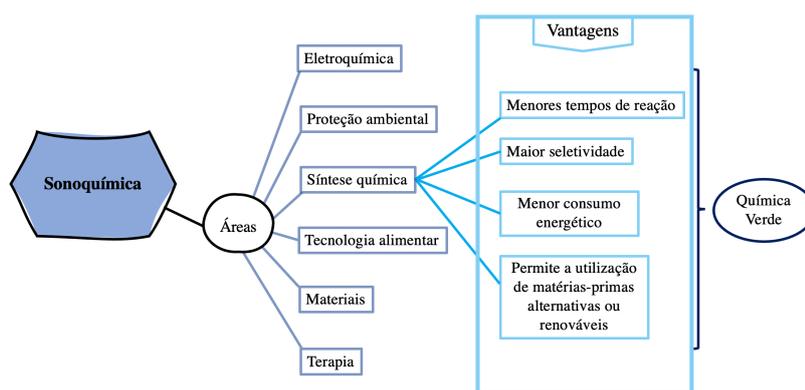


Figura 1.19 Aplicações da sonoquímica.⁵⁷

Muitas das aplicações do ultrassom representam avanços inovadores e atraentes, do ponto de vista da química verde. Quando as condições experimentais são otimizadas, o uso do ultrassom pode ir ao encontro de vários dos doze princípios da química verde, tornando esta técnica mais atrativa do que as condições convencionais.⁷⁹

1.7. Perspetivas e objetivos do trabalho

O desenvolvimento de processos sustentáveis requer a integração dos princípios da química verde, a combinação de novas estratégias sintéticas com novas técnicas, a utilização e otimização de catalisadores, reagentes renováveis e o desenvolvimento de processos seguros para o homem e para o meio ambiente. A catálise tem um papel muito importante em processos industriais responsáveis pelo desenvolvimento da sociedade e pelo aumento da saúde e do bem-estar social. O desenvolvimento sustentável está, portanto, indiscutivelmente ligado ao desenvolvimento de processos sustentáveis de preparação e aplicação de catalisadores, que é o objetivo principal do trabalho de investigação apresentado nesta dissertação.

Utilizando uma estratégia *bottom-up* pretende-se desenvolver processos sustentáveis de preparação de catalisadores, mais concretamente, de catalisadores derivados de N-heterocíclis. Os análogos de compostos heterocíclis à base de azoto ocupam uma posição exclusiva como fonte valiosa de agentes terapêuticos em química medicinal.⁸⁰ Os compostos heterocíclis contendo azoto podem constituir até 65% dos compostos heterocíclis, apresentando diversas aplicações em química medicinal, catálise e síntese orgânica.⁸¹ Esta dissertação focar-se-á na procura de processos sustentáveis para a síntese, bem como para a aplicação, de porfirinas, C-escorpionatos e carbenos N-heterocíclis.

O envolvimento das porfirinas na geração, armazenamento e uso de oxigénio é fundamental para a vida, enquanto as suas propriedades fotoquímicas são centrais para o funcionamento bioquímico das plantas. Quando complexadas com metais, compostos designados de metaloporfirinas, podem envolver-se numa infinidade de aplicações contemporâneas, desde a geração de energia solar até à sua aplicação como catalisadores para importantes reações químicas. São, também, capazes de funcionar como agentes teranósticos úteis e como novos materiais para uma ampla gama de aplicações.⁸² Como tal, são consideradas moléculas altamente valiosas. Ao longo do capítulo II serão apresentados processos sintéticos sustentáveis para a síntese de porfirinas e seus derivados, recorrendo a métodos de ativação não-convencional, tais como, a irradiação micro-ondas, a mecanoquímica e os ultrassons, assim como a avaliação da sustentabilidade dos processos utilizando diversas métricas da química verde.

Os C-escorpionatos são conhecidos pela sua versatilidade e aplicação em diversas reações. É exemplo disso a reação nitroaldólica de acoplamento C-C e a conversão de

dióxido de carbono em metanol (MeOH).^{83 84} A reação de acoplamento nitroaldólica é uma das mais poderosas reações de formação de ligações carbono-carbono para gerar valiosos β -nitroalcanos, que são blocos de construção comuns em produtos naturais e farmacêuticos.⁸³ Outra reação de destaque onde os C-escorpionatos podem ser utilizados é a ciclo-adição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC, do inglês *copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition*). Esta reação é considerada a “joia da coroa” da *click chemistry* e tem vindo a ganhar cada vez mais popularidade entre cientistas de diferentes disciplinas devido à sua versatilidade em termos de condições de reação, mas também devido às propriedades únicas do produto da reação, 1,2,3-triazol. Todas estas características permitiram que as reações CuAAC levassem a que três cientistas vencessem o prémio Nobel da Química em 2022 pelo desenvolvimento da *click chemistry*.^{85, 86} No capítulo III apresenta-se o desenvolvimento de uma nova família de C-escorpionatos de cobre e a exploração da sua capacidade para catalisar reações CuAAC sob ação mecânica. Também será apresentado o estudo da sustentabilidade da síntese do pró-ligando, do complexo, bem como o estudo da sua aplicação em catálise com utilização de diversas métricas

Os carbenos-N-heterocíclicos tornaram-se um dos ligandos mais investigados para complexos de metais de transição nos últimos 20 anos.⁸⁷ Estes compostos assumem um papel de destaque na química orgânica e organometálica, rivalizando com as fosfinas como ligandos auxiliares na catálise com metais de transição e oferecendo novas possibilidades nestas áreas.⁸⁸ No capítulo IV apresentam-se os desenvolvimentos na síntese de carbenos-N-heterocíclicos simétricos e assimétricos, através de processos com métricas de sustentabilidade próximas do ideal.

O desenvolvimento e aplicação de metodologias mais sustentáveis no processo de investigação e inovação química resultará, através de uma estratégia *bottom-up*, em produtos e processos sustentáveis, após a transposição dos resultados da investigação para a sociedade.

Referências

1. Bolin, B., The carbon cycle. *Sci. Am.* **1970**, 223 (3), 124-135.
2. Meadows, D. H.; Meadows, D. L.; Randers, J.; Behrens III, W. W., *The Limits to growth; a Report for the Club of Rome's Project on the Predicament of Mankind*. Universe Books: New York, 1972.
3. Rome, C. o. History. <https://www.clubofrome.org/history/> (consultado a 27 de Dezembro 2021).
4. Saes, B. M.; Miyamoto, B. C. B., Limites físicos do crescimento econômico e progresso tecnológico: o debate The Limits to Growth versus Sussex. *Desenvolvimento e Meio Ambiente* **2012**, 26, 51-68.
5. Brundtland, G. H. *Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future*; Oslo, 20 March 1987, 1987.
6. Gomes, C. S. L. Mecanoquímica na síntese de compostos aromáticos com potencial atividade biológica. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, 2017.
7. Anastas, P. T., Benign by Design Chemistry. In *Benign by Design Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*, Anastas, P. T.; Farris, C. A., Eds. American Chemical Society: **1994**; Vol. 577, pp 2-22.
8. Lenardão, E. J., Freitag, R. A., Dabdoub, M. J., Batista, A. C. F., Silveira, C. C., "Green Chemistry"- Os 12 princípios da Química Verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova* **2003**, 26 (1), 123-129.
9. 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 and Applied Chemistry* **2000**, 72 (7), 1207-1228.
10. Tundo, P., Aricò, Fabio, Thoughts on the Short History of the Field. *Chemistry International -- Newsmagazine for IUPAC* **2007**, 29 (5), 4-7.
11. Sheldon, R., Introduction to Green Chemistry, Organic Synthesis and Pharmaceuticals. In *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, **2010**; pp 1-20.
12. Centi, G.; Perathoner, S., Catalysis and sustainable (green) chemistry. *Catalysis Today* **2003**, 77 (4), 287-297.
13. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. 2nd ed.; Oxford University Press: New York, 1998.
14. Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301-312.
15. Vasco, D. B. B., Mecanoquímica: moer, esmagar... reacção! *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* **2016**, 17-21.
16. Winterton, N., Twelve more green chemistry principles. *Green Chem.* **2001**, 3, G73-G75.
17. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C., Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Appl. Catal. A: General* **2001**, 221 (1-2), 3-13.
18. Keyton, D. J., F.; Larson, C.; Nobel in chemistry honors 'greener' way to build molecules. (accessed 10 de dezembro).
19. Phan, T.; Gallardo, C.; Mane, J., GREEN MOTION: A new and easy to use green chemistry metric from laboratories to industry. *Green Chem.* **2015**, 17, 2846-2852.
20. Eissen, M.; Metzger, J. O., Environmental Performance Metrics for Daily Use in Synthetic Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8 (16), 3580-3585.
21. Tundo, P.; Griguol, E., Green Chemistry for Sustainable Development. *Int. J. Chem.* **2018**, 40 (1), 18-24.

22. Peixoto, M. S. F. Métodos Sustentáveis para a síntese de desivados de porfirinas. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, 2019.
23. Subramaniam, B.; Licence, P.; Moores, A.; Allen, D. T., Shaping Effective Practices for Incorporating Sustainability Assessment in Manuscripts Submitted to ACS Sustainable Chemistry & Engineering: An Initiative by the Editors. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9* (11), 3977-3978.
24. 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.
25. Sheldon, R. A., The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18-43.
26. Van Aken, K.; 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* (1), 1-7.
27. Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C., Uma métrica gráfica para avaliação holística da verduza de reacções laboratoriais - "Estrela Verde". *Quim. Nova* **2010**, *33* (3), 759-764.
28. Coghlan, C. J.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Hearn, M. T. W., Using iSUSTAIN™ to validate the chemical attributes of different approaches to the synthesis of tacn and bridged (bis)tacn ligands. *Green Chem.* **2016**, *18* (20), 5477-5484.
29. Sheldon, R. A., The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, *9* (12), 1273-1283.
30. Sheldon, R. A., E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey. *Chem. Commun. (Camb)* **2008**, (29), 3352-65.
31. Song, Q.-W.; He, L.-N., Atom Economy. In *Green Chemistry and Chemical Engineering*, Han, B.; Wu, T., Eds. Springer: New York, 2019.
32. Machado, A. A. S. C., Métricas da química verde- a produtividade atómica. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* **2007**, *107*, 47-55.
33. Tanaka, K.; Toda, F., Solvent-free organic synthesis. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (3), 1025-1074.
34. Wypych, G., *Handbook of Solvents*. ChemTec Publishing: Toronto, 2001; Vol. 2.
35. Marvaniya, H. M.; Modi, Kaumil N., Sen, Dhruvo Jyoti., Greener reactions under solvent free conditions. *J. Drug Dev. Res.* **2011**, *3* (2), 34-43.
36. Kerton, F.; Marriott, R., Chapter 5 Renewable Solvents. In *Alternative Solvents for Green Chemistry*, Kerton, F.; Marriott, R., Eds. The Royal Society of Chemistry: 2009; pp 97-117.
37. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, *9* (9), 927-934.
38. Isoni, V.; Wong, L. L.; Khoo, H. H.; Halim, I.; Sharratt, P., Q-SAVESS: a methodology to help solvent selection for pharmaceutical manufacture at the early process development stage. *Green Chem.* **2016**, *18* (24), 6564-6572.
39. Dunn, P. J., The importance of green chemistry in process research and development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1452-1461.
40. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854-862.
41. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K., Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (4), 760-773.

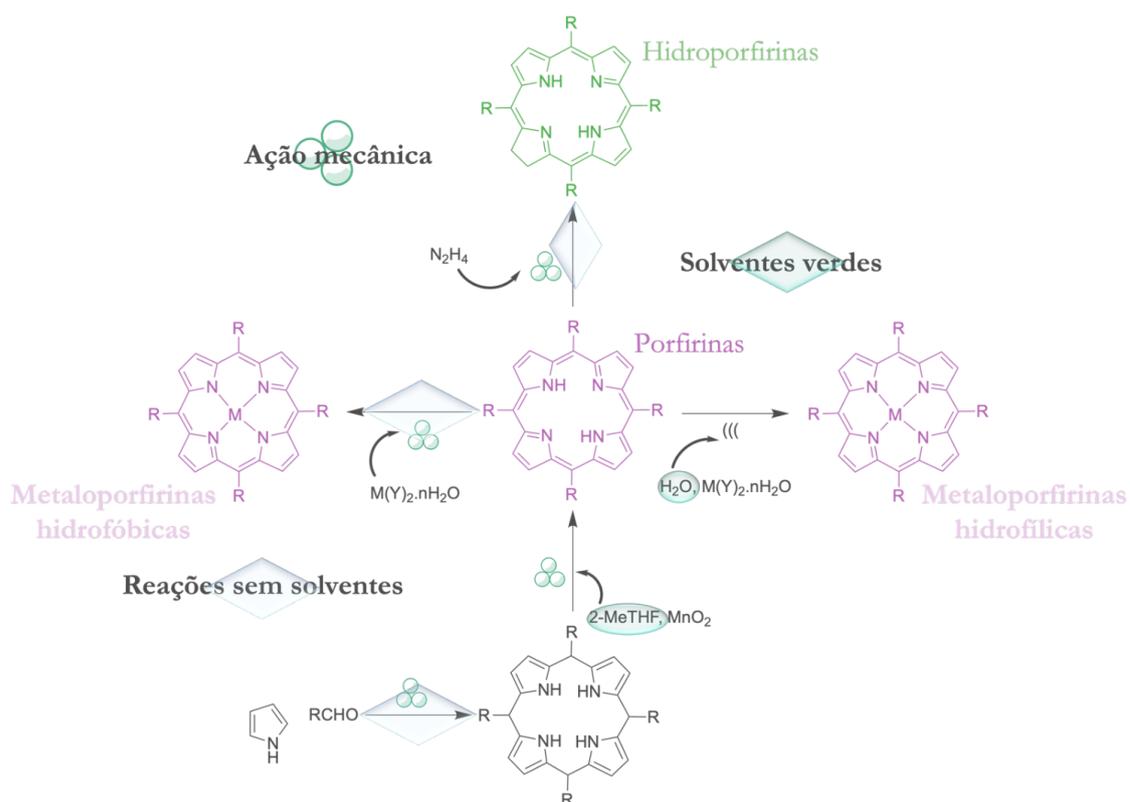
42. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 31-36.
43. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J., CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 288-296.
44. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P., Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 747-800.
45. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
46. RB, N. B.; Varma, R. S., Solvent-free synthesis. In *An Introduction to Green Chemistry Methods*, pp 18-38.
47. Li, C. J.; Trost, B. M., Green chemistry for chemical synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2008**, *105* (36), 13197-13202.
48. Martins, M. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P., Solvent-free heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (9), 4140-4182.
49. Zangade, S.; Patil, P., A Review on Solvent-free Methods in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *23* (21), 2295-2318.
50. 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.
51. Bruckmann, A.; Krebs, A.; Bolm, C., Organocatalytic reactions: effects of ball milling, microwave and ultrasound irradiation. *Green Chem.* **2008**, *10* (11), 1131-1141.
52. Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B., Ball milling in organic synthesis: solutions and challenges. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (5), 2317-2329.
53. Kumar, A.; Kuang, Y.; Liang, Z.; Sun, X., Microwave chemistry, recent advancements, and eco-friendly microwave-assisted synthesis of nanoarchitectures and their applications: a review. *Mater. Today Nano* **2020**, *11*, 100076-100095.
54. Silva, A. M. G.; Silva, V. L. M.; Queirós, C.; Pinto, J., Avanços na Síntese Química: Síntese Assistida por Micro-Ondas. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* **2012**, 61-68.
55. de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A., Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (2), 164-78.
56. Stass, D. V.; Woodward, J. R.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLauchlan, K. A., Radiofrequency magnetic field effects on chemical reaction yields. *Chemical Physics Letters* **2000**, *329* (1-2), 15-22.
57. Leonelli, C.; Mason, T. J., Microwave and ultrasonic processing: Now a realistic option for industry. *Chem. Eng. and Process.: Process Int.* **2010**, *49* (9), 885-900.
58. Nain, S.; Singh, R.; Ravichandran, S., Importance of Microwave Heating In Organic Synthesis. *Adv. J. of Chem.-Section A* **2019**, 94-104.
59. Ling, A. R.; Baker, J. L., XCVI.—Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone. *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63* (0), 1314-1327.
60. Takacs, L., The historical development of mechanochemistry. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (18), 7649-7659.
61. Michalchuk, A. A. L.; Boldyreva, E. V.; Belenguer, A. M.; Emmerling, F.; Boldyrev, V. V., Tribochemistry, Mechanical Alloying, Mechanochemistry: What is in a Name? *Front Chem* **2021**, *9*, 685789-685820.

62. Tan, D.; Garcia, F., Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols. *Chem Soc Rev* **2019**, *48* (8), 2274-2292.
63. Andre, V.; Hardeman, A.; Halasz, I.; Stein, R. S.; Jackson, G. J.; Reid, D. G.; Duer, M. J.; Curfs, C.; Duarte, M. T.; Friscic, T., Mechanochemistry of the metallodrug bismuth subsalicylate from Bi₂O₃ and structure of bismuth salicylate without auxiliary organic ligands. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2011**, *50* (34), 7858-61.
64. Braga, D.; Grepioni, F.; André, V.; Duarte, M. T., Drug-containing coordination and hydrogen bonding networks obtained mechanochemically. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11* (12) 2618-2621.
65. Andre, V.; Duarte, M. T.; Gomes, C. S. B.; Sarraguca, M. C., Mechanochemistry in Portugal-A Step towards Sustainable Chemical Synthesis. *Molecules* **2021**, *27* (1).
66. Beyer, M. K.; Clausen-Schaumann, H., Mechanochemistry: the mechanical activation of covalent bonds. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2921-2948.
67. Kaupp, G., Mechanochemistry: the varied applications of mechanical bond-breaking. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11* (3), 388-403.
68. Cagnetta, G.; Huang, J.; Wang, B.; Deng, S.; Yu, G., A comprehensive kinetic model for mechanochemical destruction of persistent organic pollutants. *Chem. Eng. J.* **2016**, *291*, 30-38.
69. Muñoz-Batista, M. J.; Rodriguez-Padron, D.; Puente-Santiago, A. R.; Luque, R., Mechanochemistry: Toward Sustainable Design of Advanced Nanomaterials for Electrochemical Energy Storage and Catalytic Applications. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6* (8), 9530-9544.
70. Andersen, J.; Mack, J., Mechanochemistry and organic synthesis: from mystical to practical. *Green Chem.* **2018**, *20* (7), 1435-1443.
71. Deng, L.; Guo, W.; Ngo, H. H.; Wang, X. C.; Hu, Y.; Chen, R.; Cheng, D.; Guo, S.; Cao, Y., Application of a specific membrane fouling control enhancer in membrane bioreactor for real municipal wastewater treatment: Sludge characteristics and microbial community. *Bioresour. Technol.* **2020**, *312*, 123612-123618.
72. 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.
73. Hernandez, J. G.; Bolm, C., Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4007-4019.
74. Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E.; Ondruschka, B., Ball milling in organic synthesis: solutions and challenges. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (5), 2317-2329.
75. Gomollón-Bel, F., Ten Chemical Innovations That Will Change Our World. *Chem. Int.* **2020**, *42* (4), 3-9.
76. Neppiras, E. A., Acoustic cavitation. *Phys. Report.* **1980**, *61* (3), 159-251.
77. Chatel, G., *Sonochemistry: New Opportunities for Green Chemistry*. World Scientific: 2017.
78. Suslick, K. S.; Doktycz, S. J.; Flint, E. B., On the origin of sonoluminescence and sonochemistry. *Ultrasonics* **1990**, *28* (5), 280-290.
79. Chatel, G., How sonochemistry contributes to green chemistry? *Ultrason Sonochem.* **2018**, *40* (Pt B), 117-122.
80. Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B., A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules* **2020**, *25* (8).
81. Lv, Y.; Meng, J.; Li, C.; Wang, X.; Ye, Y.; Sun, K., Update on the Synthesis of N-Heterocycles via Cyclization of Hydrazones (2017-2021). *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (23), 5235-5265.

82. Senge, M. O.; Sergeeva, N. N.; Hale, K. J., Classic highlights in porphyrin and porphyrinoid total synthesis and biosynthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (7), 4730-4789.
83. Martins, L. M. D. R. S., C-scorpionate complexes: Ever young catalytic tools. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *396*, 89-102.
84. Ribeiro, A. P. C.; Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Carbon dioxide-to-methanol single-pot conversion using a C-scorpionate iron(ii) catalyst. *Green Chem.* **2017**, *19* (20), 4811-4815.
85. Haldon, E.; Nicasio, M. C.; Perez, P. J., Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (37), 9528-50.
86. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/prize-announcement/> (consultado a 22 de Outubro 2022).
87. Smith, C. A.; Narouz, M. R.; Lummis, P. A.; Singh, I.; Nazemi, A.; Li, C. H.; Crudden, C. M., N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (8), 4986-5056.
88. Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F., An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485-96.

Capítulo II

Síntese sustentável de macrociclos tetrapirrólicos



A biblioteca de compostos relativa a este capítulo encontra-se no **Anexo 2** podendo ser recortada.

2.1. Desenvolvimentos recentes na síntese de macrociclos tetrapirrólicos

Os macrociclos tetrapirrólicos, como o nome sugere, são moléculas cíclicas conjugadas que possuem quatro unidades estruturalmente semelhantes do tipo pirrole, que podem ser ligadas diretamente ou por meio de diferentes tipos de átomos e ligações.¹

Os macrociclos tetrapirrólicos englobam porfirinas, hidroporfirinas, metaloporfirinas e corróis, entre outros.¹ As propriedades únicas destes compostos e a sua versatilidade têm sido a base para o seu alargado uso em diversas áreas. O desenvolvimento sustentável das suas diversas aplicações requer uma visão global do processo, que inclui a sustentabilidade da síntese e produção dos compostos que são o cerne da aplicação.

Entre os diversos macrociclos tetrapirrólicos, as porfirinas e as metaloporfirinas são aquelas que apresentam maior aplicabilidade. A extraordinária capacidade do macrociclo porfirínico atuar como ligando tetra-dentado com a maior parte dos elementos metálicos da tabela periódica, e a diversidade de propriedades físicas e químicas das metaloporfirinas resultantes faz com que estes compostos tenham sido alvo de estudo em aplicações tão diferentes como a terapia fotodinâmica do cancro ou o tratamento de águas e efluentes, Figura 2.1.

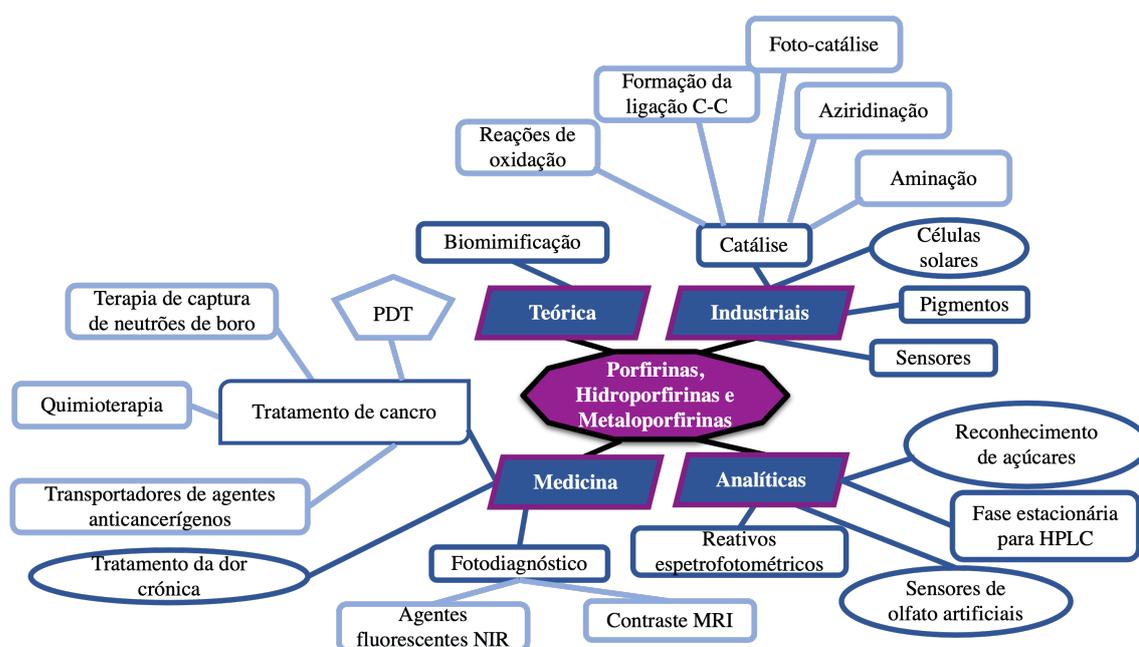


Figura 2.1 Aplicações de porfirinas, hidroporfirinas e metaloporfirinas.²⁻²⁷

Neste capítulo aborda-se o desenvolvimento de métodos sustentáveis para a síntese de porfirinas, clorinas e metaloporfirinas tendo em vista o aumento da sustentabilidade da aplicação final.

2.1.1. Métodos sustentáveis para a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas

Porfirinas, no sentido mais amplo da palavra, são indiscutivelmente compostos com propriedades únicas que têm sido a base para o seu alargado uso em diversas aplicações, Figura 2.1.²⁻²²

A produção de compostos para as diversas aplicações referidas, tanto à escala laboratorial como à escala industrial, leva à necessidade de produção de elevadas quantidades destes derivados na fase de desenvolvimento e uma grande quantidade do mesmo composto na fase de aplicação, sendo imperativo desenvolver métodos o mais sustentáveis possível para a síntese destes compostos. Desde os trabalhos iniciais de Rothmund,²⁸⁻³⁰ sintetizando porfirinas em piridina, passando pelas reconhecidas metodologias clássicas de síntese de porfirinas *meso*-substituídas em dois passos (ciclização de pirrole e aldeído para formar porfirinogénio seguida de oxidação) ou num passo (ciclização e oxidação no mesmo meio reacional) de Adler e Longo,^{31, 32} Lindsey³³⁻³⁷ ou Rocha Gonsalves,³⁸⁻⁴⁰ cresceu a necessidade de utilizar metodologias mais sustentáveis o que levou a novas abordagens nos laboratórios de síntese de macrociclos tetrapirrólicos.

Com o objetivo de desenvolver uma síntese de porfirinas mais concordante/alinhada com os princípios da química verde, tornou-se desejável limitar o uso de solventes halogenados ou catalisadores tóxicos não-reutilizáveis. Seguindo os princípios da química verde, vários métodos para a síntese de porfirinas foram desenvolvidos usando catalisadores alternativos, meios de reação e novas técnicas como a síntese assistida por micro-ondas.^{41, 42}

Desde a publicação de Petit em 1992⁴³ em que é descrito, pela primeira vez, a síntese de porfirinas sob irradiação micro-ondas sem solvente utilizando sílica ou argila como suporte sólido, seguiram-se várias publicações. As diversas abordagens para síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas sob irradiação micro-ondas foram reunidas num artigo de revisão em 2016.⁴² A análise das várias metodologias sintéticas permitiram concluir que a utilização de irradiação de micro-ondas conduz a uma drástica redução dos tempos de reação, a um aumento no rendimento e na seletividade da reação, com

contaminações desprezáveis com as correspondentes clorinas. Verificou-se também uma melhoria nos rendimentos quando era utilizado o aparelho de micro-ondas mono-modo, projetado para síntese orgânica, ao invés do uso do micro-ondas doméstico.⁴² Um dos métodos mais sustentáveis foi desenvolvido na Universidade de Coimbra por Henriques *et al.* ao utilizar água em condições subcríticas, sob irradiação micro-ondas, permitindo a obtenção de várias porfirinas com rendimentos bons a moderados em apenas 10 minutos a 200 °C e a uma potência de 300 W.⁴⁴ A Figura 2.2 ilustra métodos de síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas desenvolvidos entre 2016 e 2021.⁴⁵⁻⁴⁹

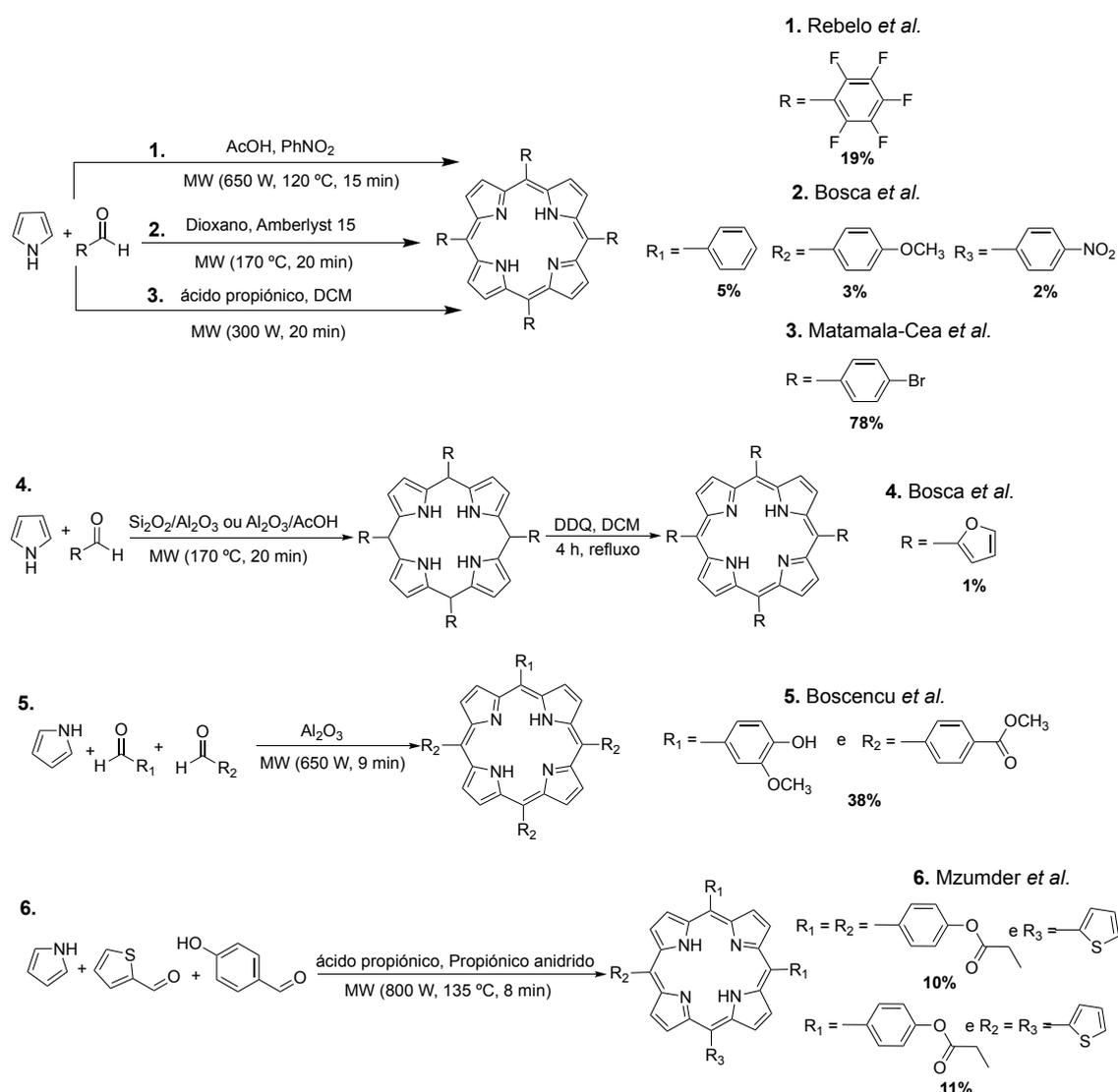
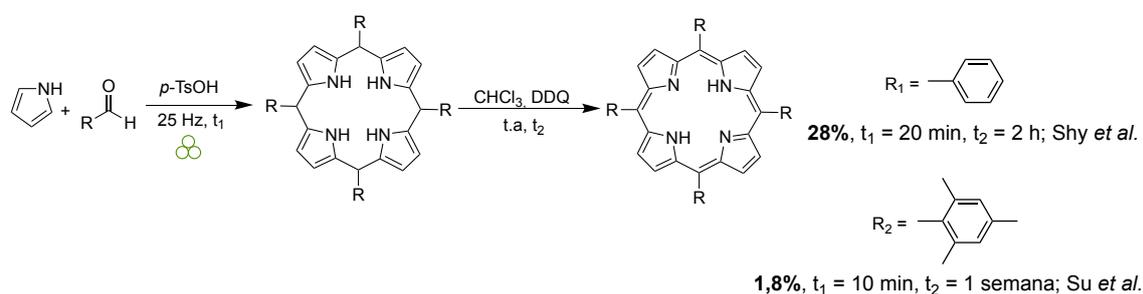


Figura 2.2 Síntese sob irradiação micro-ondas de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.⁴⁵⁻⁴⁹

Com o objetivo de reduzir e/ou eliminar a utilização de solventes também se aplicou, pela primeira vez em 2014, a ação mecânica à síntese de porfirinas *meso*-

tetrassubstituídas. A utilização de mecanoquímica e do ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) como catalisador, permitiu a síntese eficaz do porfirinogénio sem utilizar solvente. A correspondente porfirina foi obtida por oxidação à temperatura ambiente utilizando clorofórmio, como solvente, e 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ), como oxidante. A mesma metodologia foi posteriormente utilizada para a síntese da 2,4,6-trimetilfenilporfirina, especialmente difícil de obter utilizando outros procedimentos sintéticos, devido ao elevado impedimento estérico do substituinte na posição *orto*, Esquema 2.1.^{50, 51}



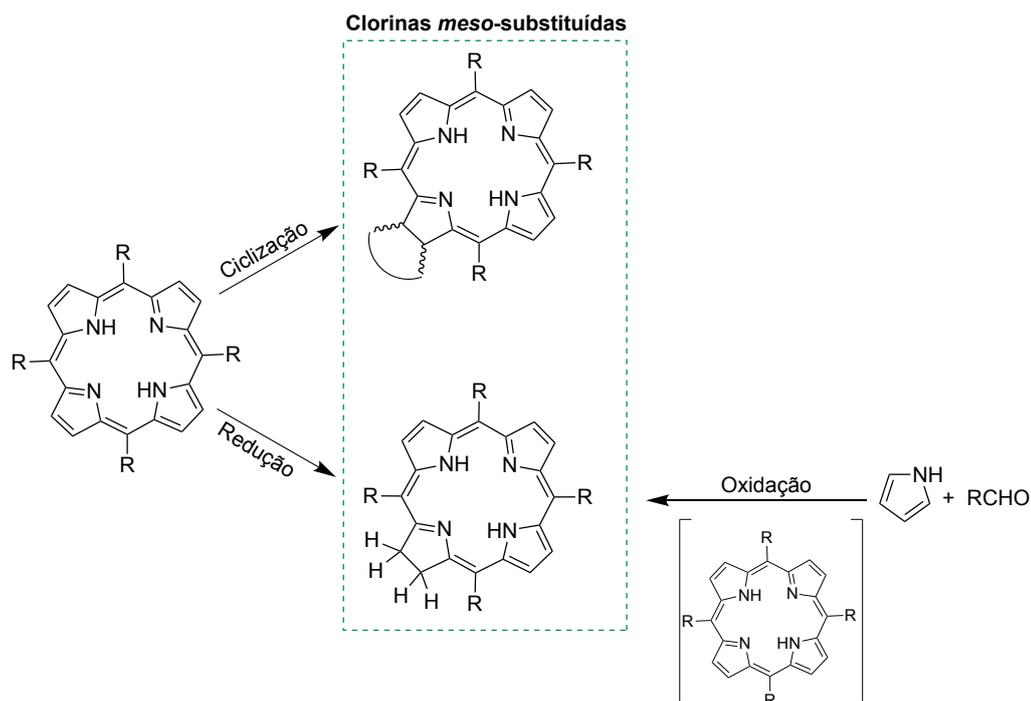
Esquema 2.1 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas sob ação mecânica.^{50, 51}

Ao longo da secção 2.2. deste capítulo será discutida a síntese de porfirinas sob ação mecânica, quer num passo quer em dois passos, sendo também avaliados os índices de sustentabilidade das metodologias desenvolvidas.^{52, 53}

2.1.2. Métodos sustentáveis para a síntese de clorinas *meso*-tetrassubstituídas

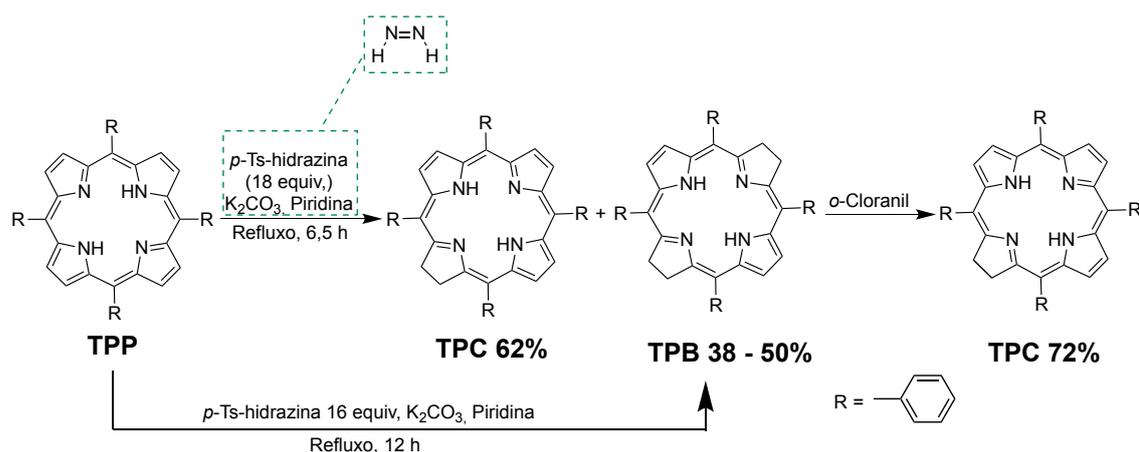
As clorinas são o núcleo do macrociclo tetrapirrólico das clorofilas, um dos pigmentos da vida. A função das clorinas na natureza está, sem dúvida, relacionada às suas propriedades fotofísicas únicas, que também são a base para muitas das suas aplicações, desde a medicina às ciências dos materiais, Figura 2.1.²³⁻²⁷

A síntese de clorinas *meso*-substituídas pode ser realizada com recurso a diversas estratégias, tais como a oxidação controlada de porfirinogénio,⁵⁴ explorando a reatividade do pirrole como uma unidade sintética em reações de ciclização⁵⁵ ou via hidrogenação de porfirinas *meso*-substituídas, Esquema 2.2. Em 2017, Taniguchi e Lindsey publicaram um extenso artigo de revisão onde constam as diferentes vias sintéticas para a obtenção de clorinas.⁵⁶



Esquema 2.2 Vias sintéticas para a obtenção de clorinas *meso*-tetrassubstituídas.

A via de hidrogenação de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas foi inicialmente descrita por Whitlock em 1969. Para a síntese de clorinas, este autor utilizava *p*-toluenossulfonil-hidrazina (*p*-Ts-hidrazina) na presença de base, atuando a piridina como solvente, Esquema 2.3.⁵⁷



Esquema 2.3 Representação da via sintética para a obtenção da 5,10,15,20-tetrafenilclorina (TPC) e da correspondente bacterioclorina (TPB), pelo método de Whitlock.^{57, 58}

A hidrogenação com *p*-Ts-hidrazina como fonte de diimida tem sido amplamente usada.⁵⁶ No entanto, este método apresenta várias desvantagens. É necessário um grande

excesso de fonte de diimida, grandes quantidades de solventes e base, longos tempos de reação e/ou elevadas temperaturas, os resíduos da reação possuem grandes quantidades de ácido *p*-toluenossulfínico e a seletividade não é fácil de controlar. O aspeto mais crítico é o controlo das condições de reação para a obtenção seletiva de clorina, evitando a síntese da bacterioclorina. Foram realizadas algumas modificações gerais com o intuito de colmatar estas desvantagens, procedendo à alteração da fonte de diimida e das condições de reação, à separação simplificada de porfirina e hidroporfirinas ou a substituição da base, solvente ou oxidante.⁵⁶

Várias modificações ao procedimento de Whitlock foram realizadas em Coimbra, deixando um marco importante para o desenvolvimento de sínteses cada vez mais eficientes. A substituição da base e do solvente por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) em dimetilformamida (DMF) permitiu a diminuição do tempo de reação para 4 horas.^{59, 60} Também foi demonstrada a possibilidade de efetuar a síntese de clorinas sem recorrer ao uso de solventes e bases.^{61, 62} Nascimento, Rocha Gonsalves e Pineiro desenvolveram uma modificação inteligente e simplificada do procedimento da redução de diimida recorrendo à irradiação micro-ondas. O procedimento envolve duas reações, sendo que, inicialmente, é formada principalmente bacterioclorina contendo clorina residual (e, raramente porfirina), e posteriormente a mistura é tratada com dióxido de manganês, levando à formação de clorina, maioritariamente.⁶³ Recorrendo também à geração de diimida, Pereira *et al.*, também procederam à síntese de clorinas, utilizando para o efeito *p*-Ts-hidrazina e uma mistura de peróxido de hidrogénio e cloreto de ferro(III), conseguindo obter rendimentos de 46 a 63%.⁶¹ As condições sob irradiação micro-ondas permitiram uma melhor conversão da porfirina em clorina, redução do tempo de reação e a substituição do *o*-cloranil por dióxido de manganês ou peróxido de hidrogénio e cloreto de ferro(III), sendo estas alternativas mais sustentáveis.

Ao longo da secção 2.3 deste capítulo será discutida a síntese de clorinas, através da hidrogenação de porfirinas sob ação mecânica sem solvente, usando hidrato de hidrazina, sem base para a formação e consumo *in situ* de diimida, que atua como um agente redutor.⁶⁴

2.1.3. Métodos sustentáveis para a síntese de metaloporfirinas

O papel do macrociclo tetrapirrólico como ligando privilegiado para a preparação de complexos metálicos foi, desde muito cedo reconhecido e, em 1978, a tabela periódica das metaloporfirinas já incluía quase todos os metais, Figura 2.3.⁶⁵

Sistema de Metalização	Temp. (°C)	Gama dos metais inseridos
MX _m L _j /HOAc	100	Zn, Cu, Ni, Co, Fe, Mn, Ag, In, V, Hg, Tl, Sn, Pt, Rh, Ir.
MX _m /Py	115 - 185	Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd, Hg, Si, Ge, Sn, Pb, Ag, Au, Tl, As, Sb, Bi, Sc, P.
M(acac) _j /solvente	180 - 240	Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Al, Se, Ga, In, Cr, Mo, Ti, V, Zr, Hf, Eu, Pr, Yb, Y, Th.
MX _m /PhOH	180 - 240	Ta, Mo, W, Re, Os (X = O, OPh, acac, Cl)
MCl _m /PhCN	191	Nb, Cr, Mo, W, Pd, Pt, Zr, In.
MCl _m /DMF	153	Zn, Cu, Ni, Co, Fe, Mn, V, Hg, Cd, Pb, Sn, Mg, Ba, Ca, Pb, Ag, Rh, In, As, Sb, Tl, Bi, Cr.
MR _m /solvente	25 - 200	Mg, Al, Ti.
MX _m (CO) _j /solvente	80 - 200	Cr, Mo, Mn, Tc, Re, Fe, Ru, Co, Rh, Ir, Ni, Os.
M(OR) _j /solvente	35 - 80	Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr, Ba.

Li																	B	
Na	Mg*	*Metais que são inseridos pela natureza.														Al	Si	P
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn*	Fe*	Co*	Ni*	Cu*	Zn*	Ga	Ge	As				
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb				
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi				
...Pr... Eu... Yb																		
Th																		

Figura 2.3 Reagentes e solventes para preparar metaloporfirinas e tabela periódica de metaloporfirinas, adaptados de Dolphin.⁶⁶

Inspirada pelas suas funções na natureza, a investigação envolvendo metaloporfirinas está em constante desenvolvimento, levando a que estes compostos possuam inúmeras aplicações, Figura 2.1.²⁻²²

Durante muitos anos, as metaloporfirinas foram sintetizadas usando métodos clássicos, designados comumente pelo nome do solvente utilizado, por exemplo, o método do acetato, o método da piridina, o método do acetilacetato, o método do benzonitrilo, o método da DMF, entre outros.⁶⁷

Entre as metodologias clássicas, as mais utilizadas são os métodos da DMF e do acetilacetato. Em 1970, várias metaloporfirinas foram sintetizadas com sucesso por Adler *et al.*, tendo-se investigado possíveis solventes com capacidade de induzir uma solubilidade razoável para “porfirina de base livre”³ e ião metálico, a fim de melhorar o processo sintético. O DMF provou ser um bom solvente, oferecendo grandes vantagens sintéticas para uma ampla variedade de porfirinas. O procedimento consiste simplesmente em refluxar a porfirina e o sal metálico bivalente em DMF.³² Um ano depois, Buchler *et al.* usaram clorofórmio como solvente para acetilacetatos metálicos.⁶⁸

Em 2005, Liu e seus colaboradores descreveram a primeira síntese de metaloporfirinas usando irradiação micro-ondas na presença de uma base de Lewis, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), e de ácido propiónico.⁶⁹ Dois anos depois, Rocha Gonsalves e seus colaboradores sintetizaram metaloporfirinas usando DMF sob irradiação de micro-ondas.⁷⁰ O uso de irradiação micro-ondas aplicado à síntese de metaloporfirinas permitiu reduzir os tempos de reação e a quantidade de solvente, aumentar os rendimentos e, em alguns casos, utilizar condições de reação mais suaves.

Com o aumento da consciencialização acerca da substituição de solventes orgânicos poluentes por outros menos nocivos para o meio ambiente ou, se possível, evitando o uso

³ "porfirinas de base livre" designação da porfirina com os dois hidrogénios em dois dos quatro *N*-pirrólicos.

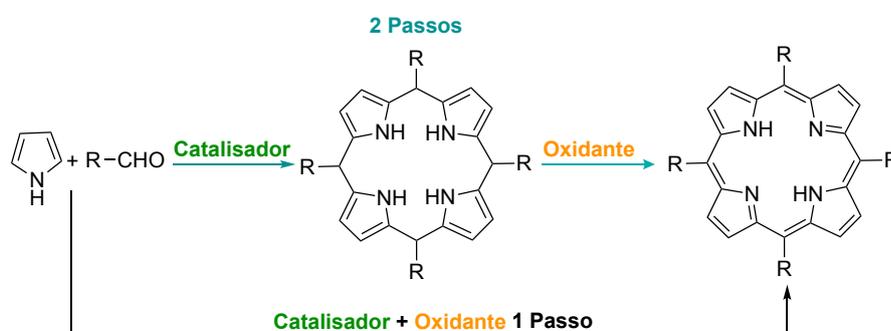
de quaisquer solventes, surgiram novas metodologias. Em 2005, utilizou-se pela primeira vez um líquido iónico, o tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio, combinado com irradiação micro-ondas para a obtenção de metaloporfirinas.⁷¹ Em 2015, em Coimbra, utilizando porfirinas de baixo ponto de fusão, foi possível proceder à metalação destes compostos sem recorrer à utilização de solventes por aquecimento a 130 °C durante 15 minutos.⁷² Recentemente, em 2017, Ralphs *et al.* sintetizaram metaloporfirinas de zinco, níquel, cobre e ferro a partir da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina, sem solventes, usando ação mecânica, através de um moinho de bolas vibratório.⁷³ Dois anos após a primeira publicação da síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica, Bruckner e Atoyebi publicaram a síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica utilizando um moinho de bolas planetário para a inserção de metais divalentes.⁷⁴

Na secção 2.4 deste capítulo apresentam-se os resultados obtidos no desenvolvimento de procedimentos sustentáveis para a síntese de metaloporfirinas. No seguimento do método assistido por micro-ondas desenvolvido anteriormente,⁶³ apresentam-se os resultados obtidos utilizando a mecanoquímica e ultrassons para o desenvolvimento de novos procedimentos para a preparação de complexos porfirínicos hidrofóbicos e hidrofílicos, visando o aumento da sustentabilidade quantificada por diversas métricas.⁷⁵

2.2. Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas

A síntese de metaloporfirinas e hidroporfirinas *meso*-tetrassubstituídas requer a síntese das correspondentes porfirinas. Estas últimas podem ser obtidas a partir de pirrole e do correspondente aldeído utilizando duas estratégias de síntese, ciclização e oxidação, num passo ou em dois passos, Esquema 2.4.

Os princípios da química verde indicam que os procedimentos num único passo são preferíveis para o desenvolvimento de metodologias sustentáveis. Contudo, para tentar otimizar a sustentabilidade do processo de oxidação, estudou-se a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos, sintetizando o porfirinogénio sob ação mecânica e explorando diversos processos de oxidação

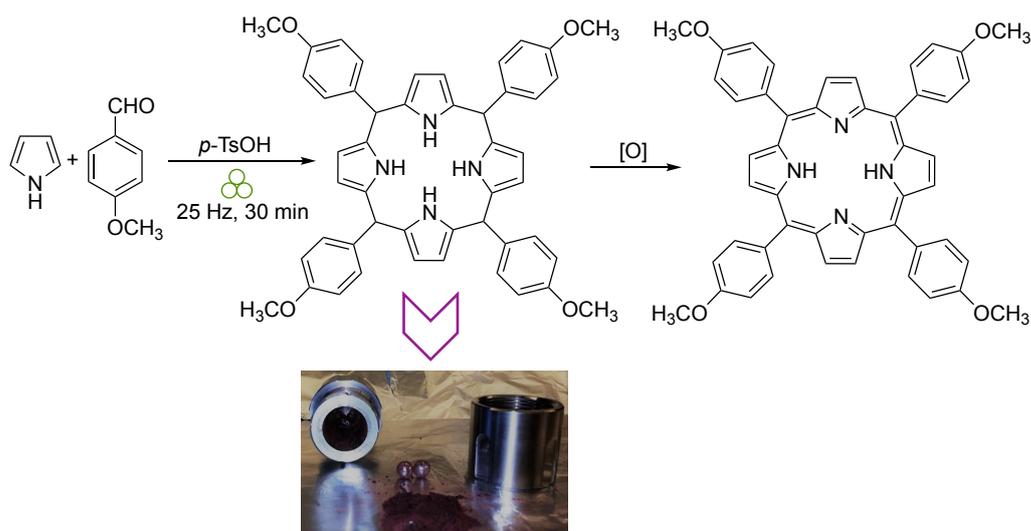


Esquema 2.4. Estratégias para a síntese de porfirinas num ou em dois passos.

2.2.1. Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos

Os estudos de otimização do passo de oxidação na síntese de porfirinas substituídas na posição *meso* realizaram-se utilizando a síntese da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)porfirina (**4-OMeTPP**) como reação modelo.

A 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)-5,10,15,20,22,24-hexa-hidroporfirina (porfirinogénio) foi preparada sob ação mecânica utilizando quantidades equimolares de pirrole e 4-metoxibenzaldeído com *p*-TsOH (20 mol%), num jarro de moagem com duas esferas de aço inoxidável, por 30 minutos, Esquema 2.5.



Esquema 2.5. Síntese em dois passos de **4-OMeTPP**, fotografia do produto da reação após aplicação da ação mecânica na mistura de pirrole, 4-metoxibenzaldeído e ácido *p*-TsOH.

O porfirinogénio obtido foi utilizado, sem qualquer processo de purificação, como reagente para o processo de oxidação. Na oxidação do porfirinogénio vários oxidantes considerados pouco nocivos foram testados. O dióxido de manganês(IV) (MnO_2), que é um metal de transição barato, com baixa toxicidade e que já revelou eficácia na oxidação de hidroporfirinas (entradas 2.1 - 2.3, Tabela 2.1); o iodo molecular (I_2), que é um dos elementos não radioativos mais pesados da tabela periódica, classificado como não-metal e, em contraste com os metais pesados, pouco nocivo para o ambiente e relativamente barato (entrada 2.4, Tabela 2.1); e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), pouco nocivo, produzindo água como único produto secundário resultante da oxidação (entrada 2.5, Tabela 2.1).^{63, 76-79}

Tabela 2.1 Condições experimentais para a oxidação do 5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)-5,10,15,20,22,24-hexa-hidroporfirina sob ação mecânica sem solventes.

Entrada	Oxidante	Tempo (min)	η^a (%)
2.1	MnO_2 (10 equiv.)	30	4
2.2	MnO_2 (5 equiv.)	30	3
2.3	MnO_2 (2,5 equiv.)	30	Vestigial
2.4	I_2 (5 equiv.)	30	Vestigial
2.5	H_2O_2 (5 equiv.)	30	Vestigial

a) Rendimento obtido por espectroscopia de UV-Vis usando curvas de calibração da **4-OMeTPP** pura em 2-MeTHF.

O único oxidante que revelou ser eficaz na oxidação do porfirinogénio sob ação mecânica foi o dióxido de manganês(IV), sendo que o iodo molecular e o peróxido de

hidrogênio apenas originaram vestígios do produto (entradas 2.4 e 2.5, Tabela 2.1). Foram testadas várias quantidades de dióxido de manganês(IV) (10, 5, e 2,5 equivalentes) em condições sem solvente. O melhor compromisso entre o rendimento de porfirina, a simplicidade do processo de purificação e a sustentabilidade foi obtido usando 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV), produzindo 3% de porfirina (entrada 2.2, Tabela 2.1).

De modo a investigar se a adição de solvente iria induzir uma melhoria significativa em relação ao uso da ação mecânica sem solvente utilizou-se dióxido de manganês(IV) como oxidante, tendo-se usado quantidades catalíticas de três solventes, Tabela 2.2. Os solventes escolhidos são considerados solventes verdes. O acetato de etilo (AcOEt) é considerado uma melhor alternativa que o diclorometano, por exemplo, devido a uma melhor avaliação do ciclo de vida LCA, (do inglês *life-cycle assessment*) relativamente às opções de tratamento, incineração e destilação. O 2-metil-tetra-hidrofurano (2-MeTHF) revelou ser uma melhor alternativa ao clorofórmio devido à sua origem renovável e, por fim, a água, que é considerada por excelência, um solvente verde.⁸⁰⁻⁸⁵

Tabela 2.2 Condições experimentais para a oxidação de 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)-5,10,15,20,22,24-hexa-hidroporfirina sob LAG (200 µL).

Entrada	Solvente	Tempo (min)	η^a (%)
2.6	AcOEt	30	Vestigial
2.7	H ₂ O	30	3
2.8	2- MeTHF	30	10

a) Rendimento obtido por espectroscopia de UV-Vis usando curvas de calibração da **4-OMeTPP** pura em 2-MeTHF.

Com adição de 200 µL de acetato de etilo, apenas vestígios do composto desejado foram observados por UV-Vis (entrada 2.6, Tabela 2.2). A adição da mesma quantidade de água (entrada 2.7, Tabela 2.2) produziu a porfirina com um rendimento igual ao processo sem solvente (entrada 2.2, Tabela 2.1). No entanto, a adição de 2-metiltetra-hidrofurano à mistura reacional melhorou o rendimento da reação para uns notáveis 10% (entrada 2.8, Tabela 2.2). Tendo como bases as condições descritas na entrada 2.8 da Tabela 2.2, aumentou-se o tempo de moagem para 60 minutos. Todavia, o rendimento da reação não mostrou melhorias.

Sendo que o solvente parece ter uma influência positiva no rendimento da reação, e considerando a limitação de quantidade de líquido que é possível utilizar para ter uma moagem efetiva, realizou-se a oxidação utilizando uma maior quantidade de solvente, 5

mL de 2-metiltetra-hidrofurano e 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV) como oxidante, sob agitação à temperatura ambiente, (entrada 2.10, Tabela 2.3). Nestas condições obteve-se um rendimento de 19%, o que se compara muito favoravelmente com as condições de oxidação sob agitação à temperatura ambiente utilizadas por Hamilton e seus colaboradores, (entrada 2.9, Tabela 2.3), utilizando clorofórmio como solvente e DDQ como oxidante.⁵⁰ Tanto o solvente como o oxidante utilizado por Hamilton e seus colaboradores revelam sérios problemas do ponto de vista da química verde. O DDQ é um oxidante dispendioso, cerca de 2,14 €/g de acordo com o catálogo da *Sigma-Aldrich* em 2019 e, para além disso, também apresenta problemas relativos à sua toxicidade, com um DL₅₀ de 82 mg/kg (dados de acordo com a ficha de segurança disponibilizada pela *Sigma-Aldrich* em 2019). Adicionalmente, existe ainda a possibilidade de libertação de ácido cianídrico quando este oxidante entra em contacto com água. Mais ainda, a purificação da porfirina pode ser dificultada quando este oxidante é utilizado.⁸⁶ O clorofórmio é prejudicial para o meio ambiente, sendo suscetível de ser cancerígeno para humanos (grupo 2B) de acordo com as avaliações da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) da Organização Mundial da Saúde.⁸⁷

Tabela 2.3 Condições experimentais para a oxidação de 5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)-5,10,15,20,22,24-hexa-hidroporfirina sob agitação à temperatura ambiente.

Entrada	Método de ativação	Solvente/oxidante	Tempo (min)	η ^a (%)
2.9	Agitação	CHCl ₃ (50 mL) /DDQ (11 equiv)	120	6
2.10	Agitação	2-MeTHF (5 mL) /MnO ₂ (5 equiv)	120	19

a) Rendimento obtido por espectroscopia de UV-Vis usando curvas de calibração da **4-OMeTPP** pura em 2-MeTHF.

A química orgânica assistida por micro-ondas cresceu nas últimas décadas como uma ferramenta valiosa e versátil para químicos orgânicos. Em geral, comparado aos métodos de aquecimento convencionais, o aquecimento sob irradiação micro-ondas tem mostrado reduzir drasticamente os tempos de reação, aumentar os seus rendimentos e a seletividade da reação, reduzindo os produtos indesejáveis de reações secundárias.⁸⁸ Dadas as vantagens deste método de ativação, decidiu-se oxidar o porfirinogénio, previamente preparado sob ação mecânica, utilizando a irradiação micro-ondas, Tabela 2.4.

Tabela 2.4. Condições experimentais para a oxidação de 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)-5,10,15,20,22,24-hexa-hidroporfirina utilizando irradiação micro-ondas.

Entrada	Método de ativação	Solvente/oxidante	Temperatura (°C)	Tempo (min)	η^a (%)
2.11	MW	2-MeTHF (2 mL)/ MnO ₂ (5 equiv)	80	10	Vestigial
2.12	MW	Ácido propiónico/ nitrobenzeno	200	5	5

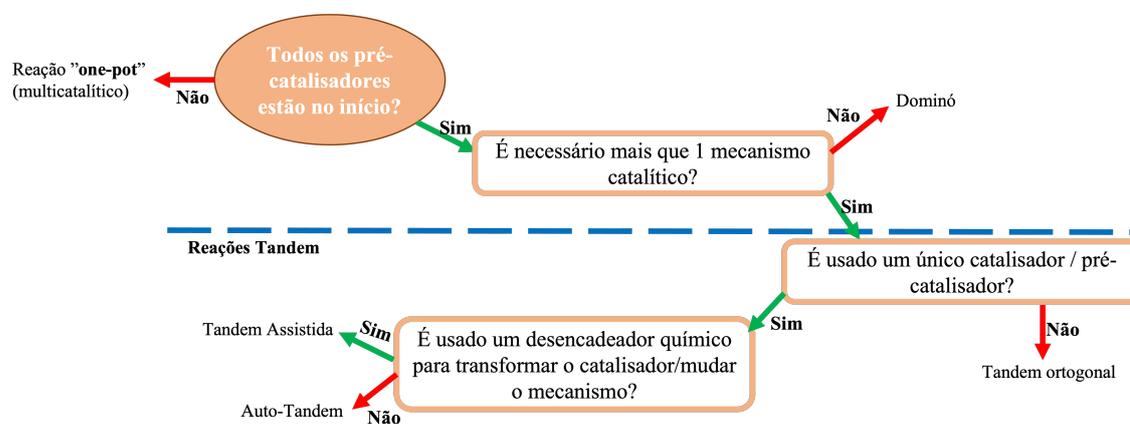
a) Rendimento obtido por espectroscopia de UV-Vis usando curvas de calibração da 4-OMeTPP pura em 2-MeTHF.

Utilizando 2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano e 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV) sob irradiação micro-ondas a 80 °C durante 10 minutos, apenas se verificou a formação de vestígios do produto (entrada 2.11, Tabela 2.4). Adaptando o método anteriormente desenvolvido por Gonsalves e seus colaboradores em 2007,⁷⁰ utilizou-se a mistura de ácido propiónico como solvente e nitrobenzeno como oxidante, para proceder à oxidação do porfirinogénio. No entanto, um rendimento de apenas 5% foi obtido (entrada 2.12, Tabela 2.4).

2.2.2. Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas num passo

A estratégia “*one-pot*” realiza várias transformações químicas num único vaso reacional, adicionando-se todos os reagentes necessários numa única vez. Esta estratégia é indicada para minimizar desperdícios, economizar tempo e simplificar procedimentos de isolamento e purificação.⁸⁹

Existem várias terminologias para descrever reações em várias etapas que ocorrem num vaso. Estas incluem reação dominó, reação em cascata e reação *tandem*, Figura 2.4.⁹⁰


Figura 2.4 Classificação de processos *one-pot*.⁹⁰

A síntese de porfirinas num único passo apenas necessita de um catalisador na ciclização, primeiro passo da reação, pelo que o processo de oxidação poderia ser considerado um processo dominó.

Procedeu-se, assim, à síntese de porfirina *meso*-tetrassubstituídas num só passo, Tabela 2.5.

Tabela 2.5 Condições experimentais para a síntese de **4-OMeTPP** num só passo.

Entrada	Método de ativação	Solvente/oxidante	Temperatura (°C)	Tempo (min)	η^a (%)
2.13	MW	H ₂ O (0,2 mL)	200	10	14 ^b
2.14	MW	Ácido propiónico/ PhNO ₂ (5 mL)	120	10	20 ²³
2.15	Mecânica	Ácido propiónico/ PhNO ₂ (0,2 mL)	t.a	75	Vestigial
2.16	Mecânica	<i>p</i> -TsOH/ MnO ₂ (5 equiv)	t.a	75	3
2.17	Mecânica	<i>p</i> -TsOH/ 2-MeTHF (0,2 mL)/ MnO ₂ (5 equiv)	t.a	75	5

a) Rendimento obtido por espectroscopia de UV-Vis usando curvas de calibração da **4-OMeTPP** pura em 2-MeTHF. b) Rendimento isolado obtido após precipitação com etanol.

Aplicando o método desenvolvido em Coimbra, que utiliza água como solvente e oxidante sob irradiação micro-ondas⁴⁴ para obtenção da porfirina modelo, foi possível obter um rendimento de 14% (entrada 2.13, Tabela 2.5).

A mistura de ácido acético (ou ácido propiónico)/nitrobenzeno revelou ser eficaz na síntese de porfirinas, síntese essa desenvolvida por Gonsalves e seus colaboradores em 1996, e adaptada posteriormente, com utilização de irradiação micro-ondas, em 2007 (entrada 2.14, Tabela 2.5).^{40, 70} Dada a eficiência deste método para várias porfirinas, decidiu-se proceder à síntese da porfirina modelo usando esta mesma mistura sob ação mecânica. No entanto, apenas se conseguiu obter vestígios da porfirina (entrada 2.15, Tabela 2.5).

Em alternativa a este processo, procedeu-se à síntese da porfirina modelo adaptando os métodos citados na Tabelas 2.1 entrada 2.2, onde a oxidação ocorre com 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV), na ausência de solvente sob ação mecânica, e na Tabela 2.2 entrada 2.8, que utiliza 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV) com 2-metiltetra-

hidrofurano sob ação mecânica para realizar a oxidação numa única etapa (entradas 2.16 e 2.17, Tabela 2.5). Deste modo, foi possível obter a porfirina com rendimentos de 3% e 5%, respetivamente, após ação mecânica à temperatura ambiente durante 75 minutos.

2.2.3. Avaliação da sustentabilidade da síntese de porfirinas

De modo a averiguar a sustentabilidade dos processos desenvolvidos, as métricas de sustentabilidade foram comparadas. Tal como descrito na introdução, das diferentes métricas definidas para a quantificação da sustentabilidade, o Fator E e o EcoScale (ver secções 1.3.1 e 1.3.3 do capítulo I) foram as escolhidas para a comparação dos métodos descritos, Gráfico 2.1.

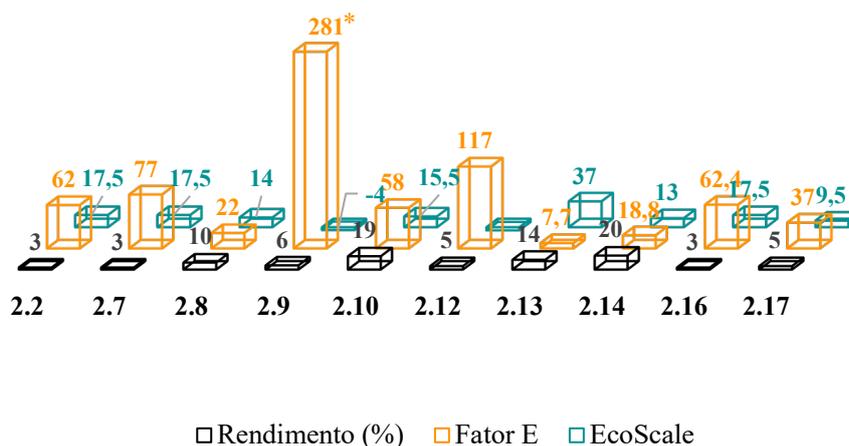


Gráfico 2.1 Valores de Fator E e EcoScale, as entradas correspondem às entradas das Tabelas 2.1 a 2.5. *O valor de Fator E foi dividido por 10 para ser possível uma melhor visualização. Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 6 e 7

O Fator E, para os procedimentos em dois passos, inclui os reagentes necessários para o primeiro passo, a síntese de porfirinogénio, ou seja, pirrole (2,5 mmol, 0,1677 g), *p*-metoxibenzaldeído (2,5 mmol, 0,3403 g) e *p*-TsOH (0,5 mmol, 0,0951 g). A soma destes valores é constante para os diversos procedimentos, originando um valor de 0,6031 g. Portanto, as diferenças obtidas no valor final do Fator E são devidas aos diferentes procedimentos de oxidação (Anexo 1, Tabela 6).

De facto, o uso de grandes quantidades de solventes conduziu a que elevados valores de Fator E fossem obtidos, na ordem de milhares e centenas, enquanto valores mais baixos foram obtidos com a redução da quantidade de solventes, tanto sob condições de

agitação convencionais quanto sob ativação mecânica. O menor valor de Fator E foi obtido para a oxidação sob LAG com dióxido de manganês(IV) como oxidante (entrada 2.8, Tabela 2.2), onde o aumento de resíduos utilizando quantidades mínimas de solvente (0,2 mL) é equilibrado pelo aumento do rendimento da reação.

Analisando os parâmetros de EcoScale, é óbvio que a maior contribuição para a perda de pontos é o baixo rendimento, (Anexo 1, Tabela 7).

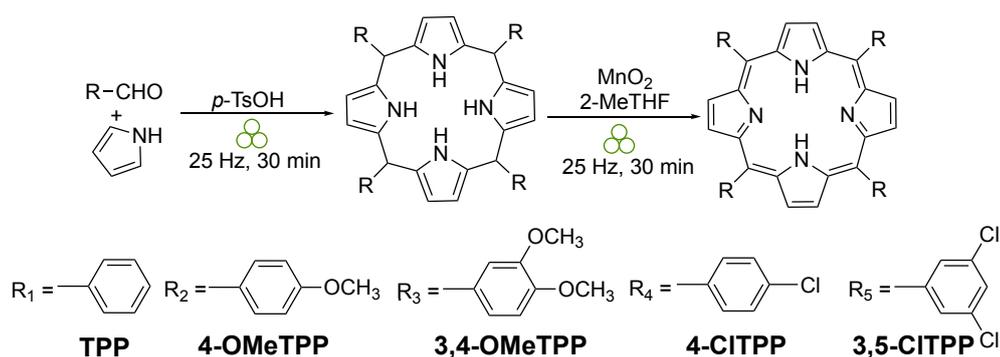
O uso de dióxido de manganês(IV) (Anexo 1, entradas 2.16 e 2.17, Tabela 7), ao invés de oxidantes mais nocivos ao meio ambiente, como o DDQ e nitrobenzeno, (Anexo 1, entradas 2.14 e 2.15, Tabela 7), bem como a utilização de solventes mais verdes, tais como a água e 2-metiltetra-hidrofurano em alternativa aos solventes mais nocivos, como o clorofórmio ou o ácido propiônico, levou a menos pontos de penalização no parâmetro da segurança. O uso de condições de reação que permitem o isolamento da porfirina por filtração, evitando a cromatografia em coluna, proporcionou também uma diminuição dos pontos de penalização no parâmetro da purificação.

Comparando o método de um passo (entrada 2.17, Gráfico 2.1) com o método em dois passos usando dióxido de manganês(IV) e 2-metiltetra-hidrofurano (entrada 2.8, Gráfico 2.1), onde foram usadas as mesmas quantidades de pirrole, aldeído, catalisador ácido, solvente e oxidante, o Fator E aumentou de 22 para 37 e o EcoScale diminuiu de 14 para 9,5 como consequência da diminuição no rendimento da reação. Assim, é possível concluir que o uso da ativação mecânica não conduz a melhorias na sustentabilidade.

Em qualquer caso, sob ativação mecânica, os valores do Fator E são mais elevados, enquanto os valores de EcoScale são inferiores aos obtidos nos métodos de micro-ondas usando água como solvente (entrada 2.13, Gráfico 2.1) que, mais uma vez originou os melhores valores de sustentabilidade; um valor de EcoScale de 37 e Fator E de 8, os valores mais próximos de 100 (valor ideal de EcoScale) e de 0 (valor ideal de Fator E), respectivamente.

2.2.4. Aplicabilidade do método sob ação mecânica assistido com LGA

Dentro dos novos métodos desenvolvidos ao longo deste trabalho verificou-se que o método mais sustentável, isto é, com valores de EcoScale e Fator E mais próximos dos valores ideais, cem e zero respectivamente, revelou ser o método sob ação mecânica em dois passos com a utilização de 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano e dióxido de manganês(IV) (5 equiv). Por aplicação deste método foi possível sintetizar as seguintes porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, Esquema 2.6.



Esquema 2.6 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas sob ação mecânica

Ao comparar os rendimentos obtidos com métodos encontrados na literatura, foram verificados valores semelhantes para as porfirinas sintetizadas, excluindo para a **4-OMeTPP** e na **4-CITPP**, Gráfico 2.2.

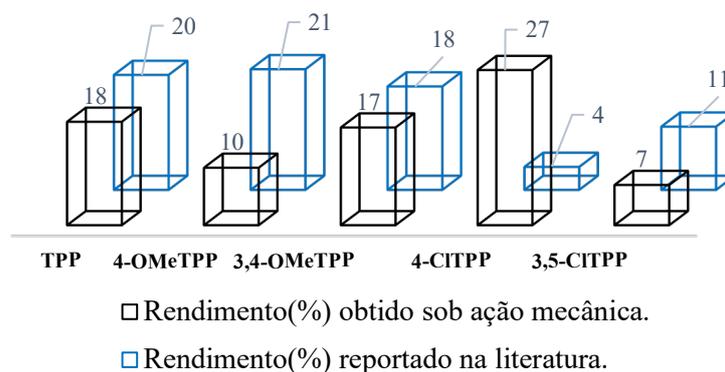


Gráfico 2.2 Comparação dos rendimentos obtidos com os da literatura.^{40, 91, 92}

Para a **4-OMeTPP** foi registrado um rendimento mais elevado na literatura, 21%. Este foi obtido pelo método desenvolvido por Gonsalves e seus colaboradores em 1996, que utiliza ácido acético e nitrobenzeno a 120 °C durante 1 hora.⁴⁰ Já para a **4-CITPP**, o método por nós desenvolvido e apresentado nesta dissertação originou um rendimento superior (27%) ao obtido pelo método desenvolvido por Chauhan e seus colaboradores em 2001, que recorre à irradiação de micro-ondas, através de um micro-ondas doméstico e ácido propiónico como solvente; este método originou apenas, um rendimento de 4%.⁹¹

2.3. Síntese de hidroporfirinas sob ação mecânica

As porfirinas *meso*-tetrassubstituídas sintetizadas foram utilizadas como reagentes para a síntese de hidroporfirinas, -clorinas e bacterioclorinas-, Figura 2.5. Tomando como ponto de partida o estudo realizado pela Mestre Mariana Peixoto, no âmbito da sua dissertação de mestrado, em que foi avaliada a utilização de diversos agentes redutores e bases para a obtenção de hidroporfirinas, recorreu-se à hidrazina como agente redutor, sob ação mecânica.⁵⁸

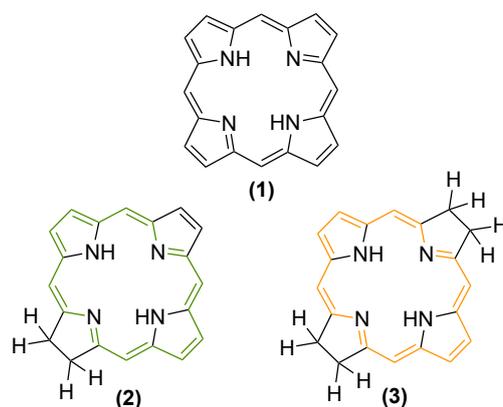
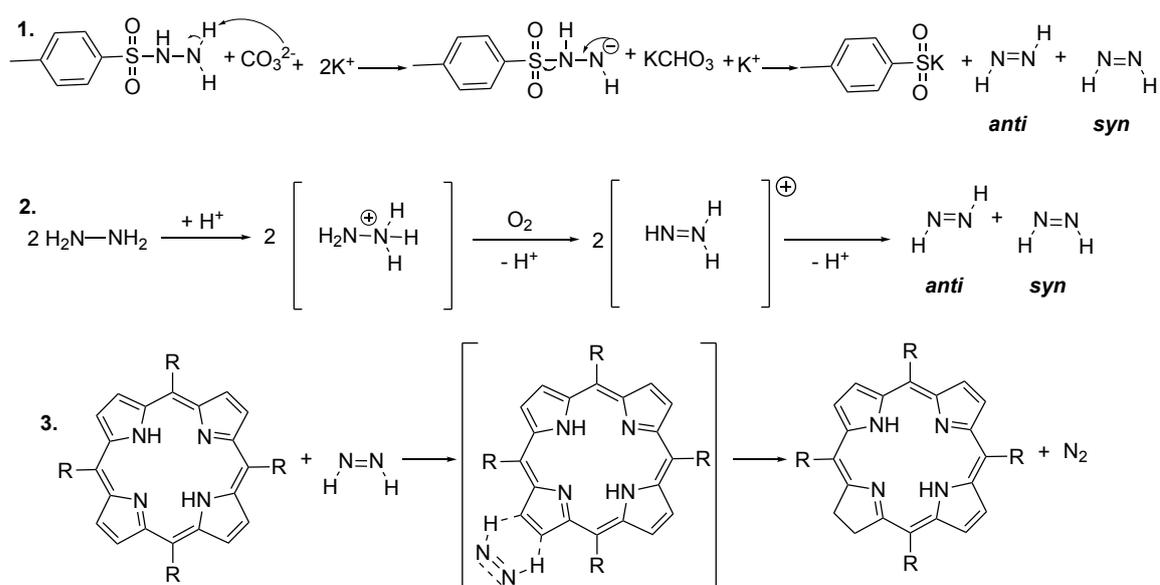


Figura 2.5 Macrociclo tetrapirrólicos. (1) Porfirina; (2) Clorina; (3) Bacterioclorina.

Considerando os métodos para síntese de hidroporfirinas utilizando aquecimento convencional, avaliou-se a *p*-Ts-hidrazina como agente redutor na redução da **3,4-OMeTPP**, previamente sintetizada e escolhida como composto modelo, sob ação mecânica, Esquema 2.7. Usando 10 equivalentes de *p*-Ts-hidrazina, sob ação mecânica durante 3 horas, nenhum produto de redução foi identificado por análise de UV-Vis ou RMN de ¹H. Alterações na quantidade do agente redutor adicionado à porfirina (5,5, 12,5 e 25 equiv), a adição de bases (carbonato de potássio, DBU ou hidróxido de potássio) na proporção de 1:1 em relação à *p*-Ts-hidrazina para promover a decomposição em meios básicos, o aumento da frequência de moagem, ou ainda, os aumentos do tempo de reação não conduziram à redução da porfirina.

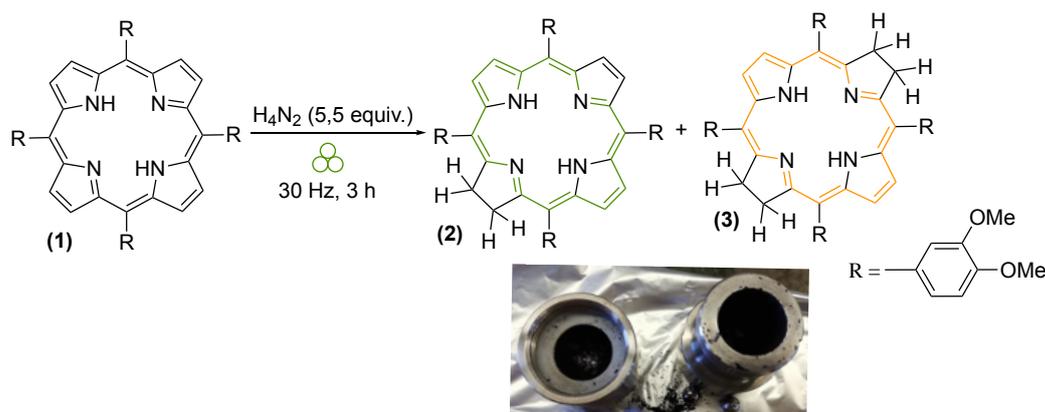
Do ponto de vista da sustentabilidade, a oxidação do hidrato de hidrazina, uma fonte conhecida de diimida por decomposição catalítica ou térmica, é mais interessante que as sulfunil-hidrazinas, porque gera apenas azoto e hidrogénio moleculares como produtos secundários, evitando a formação de ácido *p*-toluenossulfínico e reduzindo ao mínimo a geração de resíduos.



Esquema 2.7 1. Proposta mecânica para a síntese de diimida a partir de *p*-toluenossulfunil-hidrazina e carbonato de potássio;⁹³ **2.** Reação da decomposição da hidrazina; **3.** Mecanismo da reação da redução de porfirinas com diimida.

De acordo com a literatura, a hidrazina foi utilizada com sucesso, em condições razoavelmente sustentáveis, na redução de alcenos, sem catalisadores, na presença de oxigênio a 35 °C em etanol.⁹⁴ Sob essas condições de reação, apenas 26% da clorina desejada foi obtida após 7 dias a 35 °C. Com estes dados procedeu-se à redução da porfirina modelo, **3,4-OMeTPP**, sob ação mecânica, utilizando hidrato de hidrazina, Tabela 2.6.

Após 2 horas de moagem de 50 mg de **3,4-OMeTPP** com 5,5 equivalentes de hidrato de hidrazina a 30 Hz, obteve-se uma conversão de 63% com 90% de seletividade para a clorina (entrada 2.18, Tabela 2.6). Ao aumentar o tempo de reação para 3 horas aumentou a conversão de clorina para 85% (entrada 2.19, Tabela 2.6), enquanto a seletividade permanece inalterada. O aumento do tempo de reação para 4 horas (entrada 2.20, Tabela 2.6) ou o aumento da quantidade de hidrato de hidrazina (entrada 2.21, Tabela 2.6) não alterou significativamente a conversão ou a seletividade.

Tabela 2.6 Otimização das condições de reação para a redução de 50 mg de 3,4-OMeTPP.


Entrada	Hidrato de hidrazina (equiv.)	Tempo (h)	1 (%) ^a	2 (%) ^a	3 (%) ^a	Conversão (%)	Seletividade ^b (%)
2.18	5,5	2	37	57	6	63	90
2.19	5,5	3	15	72	13	85	85
2.20	5,5	4	17	75	8	83	90
2.21	10	6	15	76	9	85	89
2.22	2,5	3	27	65	8	73	89

a) Calculado por RMN de ^1H a partir do crude da reação.⁹⁵ b) Seletividade para a clorina (2), o outro produto da reação é a bacterioclorina (3).

Considerando o mecanismo para a decomposição catalítica da hidrazina para formar a diimida, em conjunto com o mecanismo de redução do macrociclo (Esquema 2.7), no qual é estabelecido que apenas a forma *syn* da diimida é capaz de transferir os átomos de hidrogénio, pelo menos dois equivalentes de hidrazina são necessários para proceder à redução de uma porfírina.⁶¹ Tendo em conta este facto, reduziu-se a quantidade de hidrato de hidrazina para 2,5 equivalentes (entrada 2.22, Tabela 2.6). No entanto, observou-se uma diminuição da conversão. Assim, os melhores resultados foram obtidos utilizando 5,5 equivalentes de hidrato de hidrazina a 30 Hz durante 3 horas (entrada 2.19, Tabela 2.6).

O hidrato de hidrazina pode ser transformado em diimida por decomposição catalisada por metais ou por decomposição térmica, originando a forma *syn* e *anti* da diimida^{96, 97}, amónia e a forma *syn* da diimida,⁹⁸ respetivamente. Portanto, concluiu-se que a forma *syn* da diimida foi formada (a única forma de diimida capaz de realizar a redução porque supõe-se ser um transporte síncrono de hidrogénio através de um estado de transição cíclico).^{61, 96} Para esclarecer o papel da ativação mecânica na decomposição do

hidrato de hidrazina, a reação foi realizada com jarros e esferas de teflon, para excluir a possibilidade do metal do próprio jarro ser o catalisador da reação nestas condições, tendo-se obtido a mesma quantidade de clorina. A mistura de reação foi ainda colocada nos jarros e submetida a agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 horas, não tendo ocorrido reação. Estes resultados implicam que a ação mecânica é necessária para decompor o hidrato de hidrazina e produzir a diimida.

A ausência de solvente e os mínimos resíduos da fonte do agente redutor facilitam bastante o isolamento do produto final, uma vez que se obtém um sólido contendo, apenas a porfirina original, clorina e bacterioclorina, sem outros compostos orgânicos ou sais inorgânicos.

As condições de reação otimizadas foram aplicadas à síntese de várias clorinas, Tabela 2.7.

Tabela 2.7 Redução de porfirinas sob ação mecânica.

Composto	R =	η (%) ^a
TPPC	Fenilo	48
4-OMeTPC	4-Metoxifenilo	68
3-OMeTPC	3-Metoxifenilo	73
3,4-OMeTPC	3,4-Dimetoxifenilo	72
2-CITPC	2-Clorofenilo	78
2,6-CITPC	2,6-Diclorofenilo	68
4-BrTPC	4-Bromofenilo	63
3-OHTPC	3-Hidroxifenilo	55
F₅TPC	2,3,4,5,6-Pentafluorofenilo	75
4-<i>t</i>-BuTPC	4- <i>terc</i> -Butilfenilo	25

a) Rendimento calculado por RMN de ¹H. Caracterização de acordo com os dados anteriormente descrito.^{63,99}

Todos os compostos, com diversos substituintes na posição *meso*, foram obtidos com elevados rendimentos e seletividade para a clorina. Substituintes volumosos na

posição *orto* do anel fenílico deram bons rendimentos, conforme o esperado, dado que esta substituição favorece a estabilidade de macrociclos reduzidos.^{54, 55}

Utilizando este procedimento obteve-se a clorina substituída na posição *meta* do anel fenílico com um grupo hidroxilo. A 5,10,15,20-*tetraquis*-(3-hidroxifenil)clorina, também conhecida como *Foscan*, é um dos compostos comercializados para a aplicação de terapia fotodinâmica (PDT) e foi produzida por Bonnett, através do método de Whitlock, com um rendimento de 37%.¹⁰⁰ Através do método desenvolvido ao longo deste trabalho obteve-se um rendimento superior (55%). Os derivados pentafluorofenilo utilizados como reagentes de partida para a síntese de macrociclos anfílicos foram obtidos com elevado rendimento.¹⁰¹

2.3.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese de clorinas

De modo a comparar os vários métodos de redução de clorinas utilizaram-se diferentes métricas que permitem quantificar a sustentabilidade de um processo químico, Gráfico 2.3.

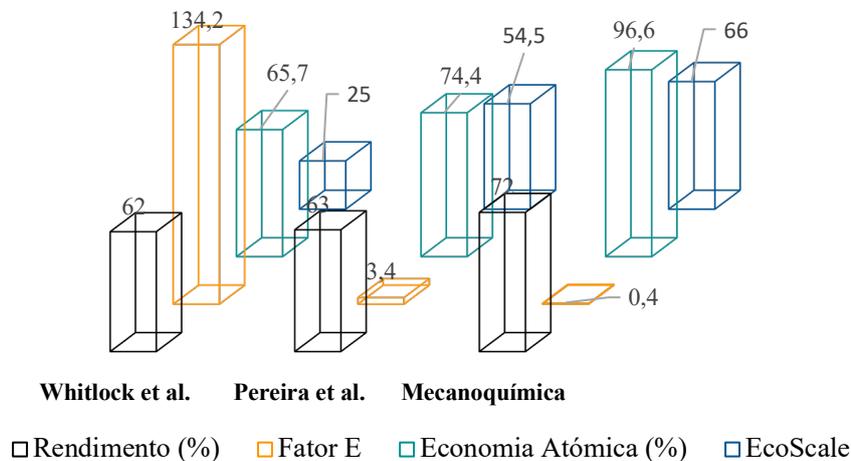


Gráfico 2.3 Valores de Fator E, Economia atômica e EcoScale. Os valores utilizados para os cálculos das métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 8 a 10.

A mecanoquímica permite a redução de porfirinas em clorinas sem necessidade de solventes, utilizando hidrato de hidrazina, que é um precursor conhecido da produção de hidrogénio molecular livre de monóxido de carbono. Portanto, o resíduo da reação é apenas formado por gases diatómicos, hidrogénio molecular e azoto, obtendo-se assim 100% de

eficácia de carbono e uma elevada economia atômica (96,6%), sendo este um valor muito próximo do ideal (100%).

A eliminação do solvente e a redução da massa de resíduos permitem diminuir o valor do Fator E para um valor de 0,4, muito próximo do valor ideal (0).

Para completar estas métrica, baseadas em massas, também foi determinado o valor do EcoScale. Para o nosso método, foi obtido um valor de EcoScale de 66, sendo este o valor mais próximo do valor ideal. O desvio ao valor ideal (100) reflete as questões de segurança do uso de reagentes capazes de gerar gases inflamáveis, inerentes a essa reação (Anexo 1, Tabela 10).

2.4. Síntese de metaloporfirinas

Uma das grandes dificuldades no desenvolvimento de métodos de síntese de metaloporfirinas foi a procura de meios reacionais que permitissem a solubilização simultânea da porfirina, solúvel em solventes orgânicos polares, e do sal metálico, solúvel em meio aquoso. Esta dificuldade levou, nas metodologias clássicas, à utilização de solventes clorados ou de solventes de elevado ponto de ebulição.⁶⁷

A utilização de irradiação micro-ondas permitiu reduzir os tempos de reação e a quantidade de solvente, aumentando os rendimentos e, em alguns casos, utilizando condições de reação menos severas. Em 2007, em Coimbra, Gonsalves e os seus colaboradores sintetizaram metaloporfirinas usando DMF sob irradiação micro-ondas.⁷⁰ No entanto, não obstante os elevados rendimentos obtidos, que variam desde 73 a 96%, o solvente utilizado é suscetível de ser cancerígeno para humanos (grupo 2B), de acordo com as avaliações da IARC da Organização Mundial da Saúde,⁸⁷ sendo também um solvente dispendioso (cerca de 138,5 €/L, segundo o catálogo da *Sigma-Aldrich* consultado em 2020). O DMF apresenta também um elevado ponto de ebulição, 153 °C, o que dificulta a purificação do composto.

Com o objetivo de aumentar a sustentabilidade da síntese de metaloporfirinas, procedeu-se à síntese destes compostos recorrendo a métodos alternativos, tais como a mecanoquímica, ou ainda, ao fenómeno de cavitação num banho de ultrassons.

2.4.1. Síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica

Utilizando como composto modelo a 5,10,15,20-*tetraquis*-(3,4-dimetoxifenil)porfirina (**3,4-OMeTPP**), foi possível proceder à metalação desta com diversos metais da primeira série de transição da tabela periódica.

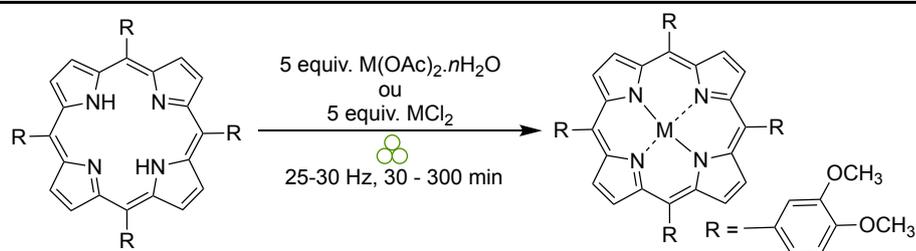
Iniciou-se a síntese de metaloporfirinas utilizando o zinco(II) como metal, sendo considerado um dos metais mais abundantes da natureza, por um estudo realizado em 2015 pelo Centro de Desenvolvimento Mineral Sustentável da *British Geological Survey* (BGS).¹⁰² Outro fator tido em conta foi o facto de ser um metal diamagnético tornando, assim, possível a caracterização por RMN de ¹H.

Na Tabela 2.8 apresentam-se as condições experimentais e os resultados obtidos nas reações de metalação da porfirina modelo com diversos sais metálicos.

Utilizando 5 equivalentes de acetato de zinco(II) di-hidratado, sob ação mecânica, com uma frequência de vibração de 25 Hz, durante 30 minutos, foi possível obter o

complexo metálico da porfirina sem adição de base, com um rendimento de 97% (entrada 2.23, Tabela 2.8).

Tabela 2.8 Síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica, utilizando como composto modelo a 5,10,15,20-tetraquis-(3,4 dimetoxifenil)porfirina.



Entrada	Sal metálico	Sal metálico (equiv)	Quantidade de NaOH (equiv)	Frequência (Hz)	Tempo (min)	η^a (%)
2.23	Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O	5	--	25	30	97
2.24	Cu(OAc) ₂ . H ₂ O	5	--	25	90	84
2.25	Co(OAc) ₂ .4H ₂ O	5	--	25	150	46
2.26	Co(OAc) ₂ .4H ₂ O	5	--	30	250	61
2.27	Mn(OAc) ₂ .4H ₂ O	10	--	30	300	12
2.28	Mn(OAc) ₂ .4H ₂ O	10	5	30	300	30 ^b
2.29	PdCl ₂	10	5	30	30	70
2.30	PtCl ₂	10	5	30	150	8 ^a
2.31	PtCl ₂	10	10	30	300	50 ^c

a) Rendimentos isolados obtidos após extração líquido-líquido com acetato de etilo/água para remover o excesso de sal metálico. b) Rendimento isolado obtido após coluna cromatográfica com DCM/AcOEt (10:1 v/v). c) Rendimento calculado através do RMN de ¹H.

A evolução da reação foi controlada por UV-Vis e o crude final da reação analisado por RMN de ¹H, Figura 2.6.

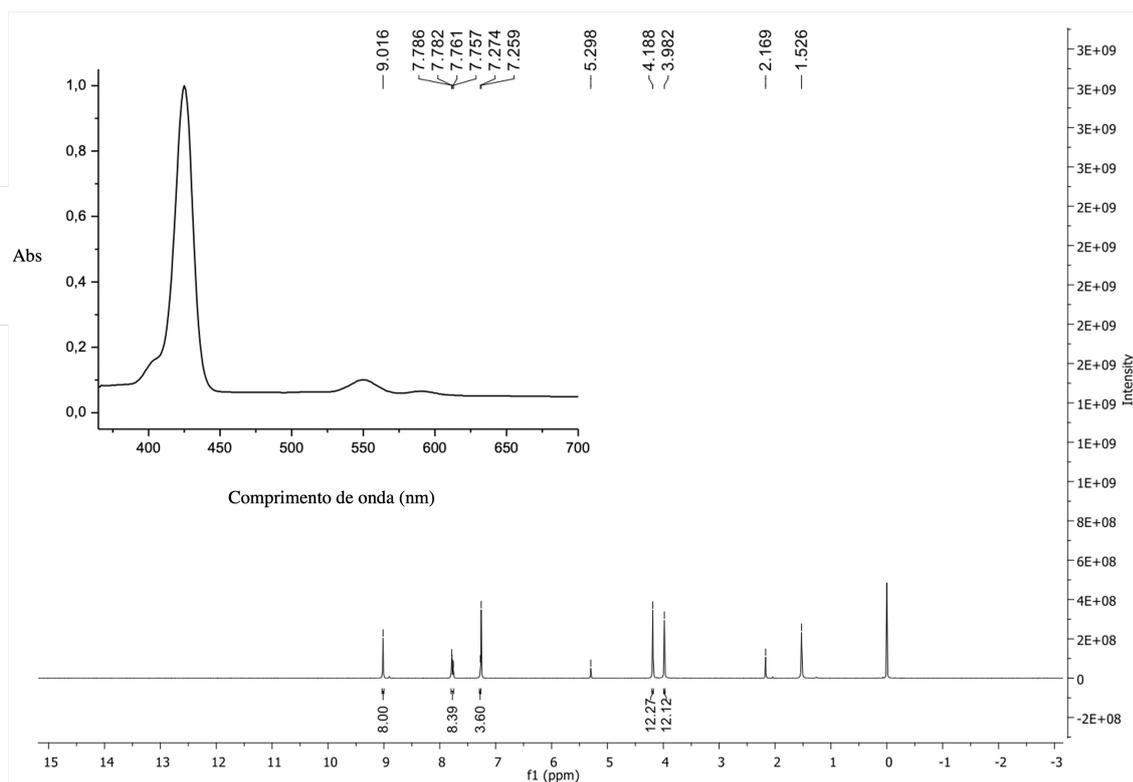
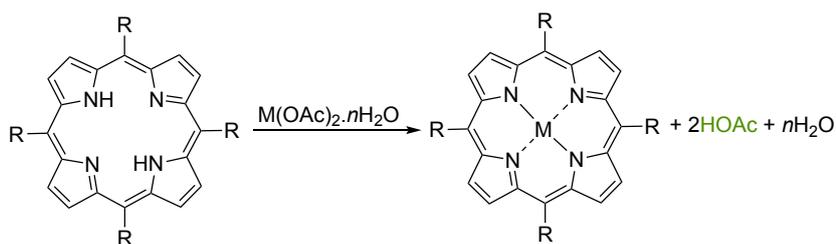


Figura 2.6 RMN de ^1H em CDCl_3 e UV-Vis do complexo de Zn(II)-3,4-OMeTPP .

Após ter-se realizado a metalação da porfirina modelo com zinco, iniciou-se a metalação desta com outros metais da primeira série de transição. Em primeira instância, usaram-se acetatos de metais, uma vez que estes geram, apenas, um ácido fraco e água como subprodutos, Esquema 2.8.

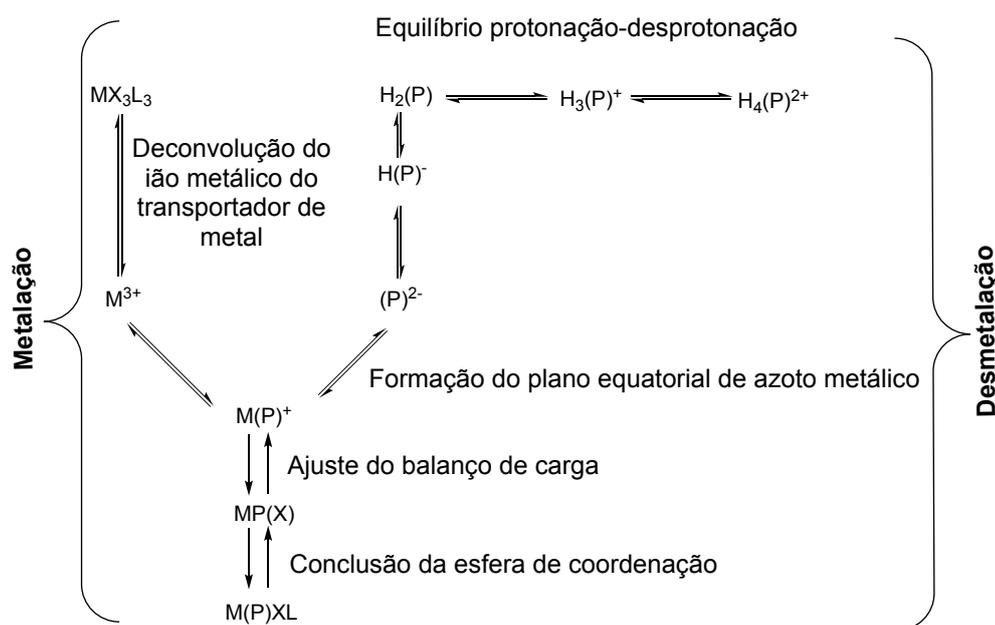


Esquema 2.8 Esquema geral da reação de metalação de porfirinas utilizando acetatos de metais.

A porfirina modelo foi metalada com cobre (entrada 2.24, Tabela 2.8) com um rendimento de 84%. Em relação às condições da reação utilizadas para a síntese da metaloporfirina Zn(II)-3,4-OMeTPP , foi necessário um aumento de tempo da reação. Verificou-se que nos 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 correspondente porfirina de base livre, tendo-se continuado a reação até aos 90 minutos. Após 90 minutos, no TLC apenas era perceptível a existência de metaloporfirina. O complexo de cobalto (entradas 2.25 e 2.26, Tabela 2.8) foi obtido com bom rendimento (61%), aumentando a frequência de vibração para 30 Hz e o tempo de reação para 250 minutos (entrada 2.26, Tabela 2.8). O aumento da quantidade do sal e do tempo de reação proporcionou, apenas, 12% do complexo de manganês(III). No entanto, o rendimento aumentou para 30% com a adição de 5 equivalentes de hidróxido de sódio (entrada 2.28, Tabela 2.8).

Tendo em consideração que o mecanismo aceite para a formação das metaloporfirinas em solução é um mecanismo em dois passos, em que o primeiro corresponde à desprotonação do macrociclo e o segundo à inserção do metal, Esquema 2.9, é comum a utilização de uma base.⁶⁵ 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.

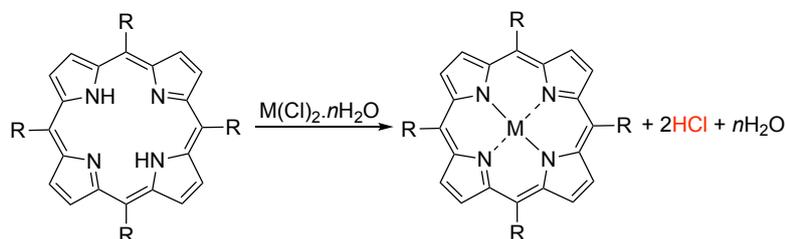


M- átomo de metal; **(P)**- ligando de porfirina; **L**- doador de par de elétrons neutro

Esquema 2.9 Etapas da síntese de metaloporfirinas, adaptado de Smith.⁶⁵

Devido às vastas aplicações dos complexos de paládio e platina de porfirinas^{18, 22} procedeu-se à síntese destes sob ação mecânica. Neste caso, foram utilizados cloretos de paládio e platina, o que levou à necessidade de adicionar uma base, hidróxido de sódio, tal

como no caso do manganês. Com cloretos, o ácido formado é o ácido clorídrico que, sendo um ácido forte, dificulta a metalação, Esquema 2.10.



Esquema 2.10 Esquema geral da reação de metalação de porfirinas utilizando cloretos de metais.

A preparação do complexo de paládio(II) foi conseguida com um bom rendimento (70%) na presença de hidróxido de sódio e após 30 minutos de moagem (entrada 2.29, Tabela 2.8). O complexo de platina foi obtido com um rendimento moderado (50%), aumentando a quantidade de hidróxido de sódio para 10 equivalentes (entrada 2.31, Tabela 2.8). Os complexos de ferro e níquel não foram obtidos sob ação mecânica (30 Hz durante 300 min) quando foram utilizados $Fe(OAc)_3$, $Fe(NO_3)_3$ ou $Ni(OAc)_2$ e até 10 equivalentes de hidróxido de sódio. Em ambos os casos, a porfirina foi recuperada sem quaisquer alterações detetáveis nos espectros de UV-Vis.

De modo a averiguar a aplicabilidade do método desenvolvido, sintetizaram-se metaloporfirinas de cobre, Tabela 2.9. Estas foram utilizadas para preparar membranas *SPEEK*, de modo fazer baterias de fluxo *REDOX* com elevada condutividade iónica e seletividade.¹⁰³

A aplicabilidade da reação foi aumentada usando várias porfirinas *meso*-substituídas (Figura 2.7) e 5 equivalentes de $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, sob ação mecânica com uma frequência de vibração de 25 Hz (Tabela 2.9).

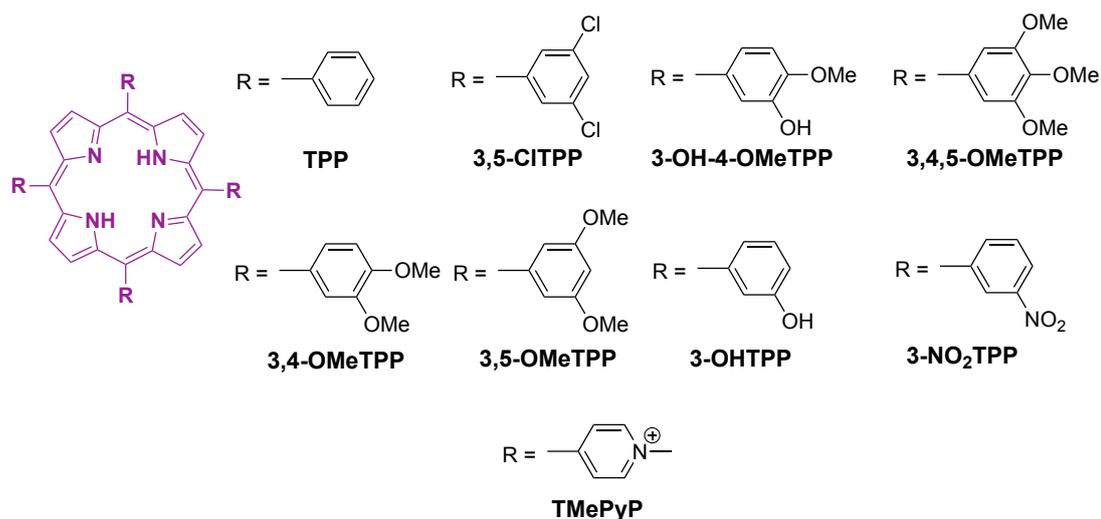


Figura 2.7 Porphirinas e acrônimos utilizados para a preparação de complexos de cobre.

A reação foi seguida por UV-Vis e interrompida quando as quatro bandas Q da porfirina deixaram de ser detetadas. Após extração líquido-líquido com acetato de etilo/água todos os complexos de cobre foram obtidos com rendimentos elevados em menos de 90 minutos (entradas 2.32 - 2.42 Tabela 2.9).

Tabela 2.9 Síntese de complexos de cobre de porfirinas.

Entrada	R =	Tempo (min)	η^a (%)
2.32	3,4-OMeTPP	90	84
2.33	TPP	90	75
2.34	3,5-OMeTPP	30	89
2.35	3,4,5-OMeTPP	30	88
2.36	3-OHTPP	30	74
2.37	3-OH-4-OMeTPP	30	90
2.38	3,5-CITPP	45	97
2.39	3-NO ₂ TPP	30	70
2.40	TMePyP	30	35 ^b
2.41	TMePyP	60	45 ^{b,c}
2.42	TMePyP	90	46 ^{b,c}

a) Rendimentos isolados obtidos após extração líquido-líquido com acetato de etilo/água para remover o excesso de metal sal. b) Após purificação (cromatografia de exclusão - *Sephadex*). c) Foram utilizados 10 equivalentes de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Obteve-se **Cu(II)-3,5-OMeTPP**, com dois grupos metoxilo nas posições *meta*, com um elevado rendimento, de 87% (entrada 2.34, Tabela 2.9), tendo sido a ação mecânica aplicada na mesma frequência de vibração que as reações anteriores, 25 Hz, mas reduzindo o tempo para 30 minutos. Nas mesmas condições, obteve-se a **Cu(II)-3,4,5-OMeTPP** (entrada 2.35, Tabela 2.9) com três grupos metoxilo, com rendimento semelhante. A porfirina **3-OHTPP** foi metalada com rendimento de 74% (entrada 2.36, Tabela 2.9); no entanto, obtém-se melhores rendimentos quando há um substituinte metoxilo na posição *para*, tendo-se obtido, neste caso, um rendimento de 90% (entrada 2.37, Tabela 2.9). Com estes rendimentos percebe-se que há uma correlação entre o rendimento da metalação e o aumento do número de grupos metoxilos nas posições *meta*- e *para*- do grupo fenilo da porfirina, passando de 75% na ausência desses grupos para 88% na presença de dois ou três desses grupos. Na metalação da **3,5-CITPP**, com dois cloros nas posições *meta*, utilizando as mesmas condições de reação, obteve-se um rendimento de 97% (entrada 2.38, Tabela 2.9).

O complexo de cobre da **TMePyP** (entradas 2.40 – 2.41, Tabela 2.9) foi obtido com um rendimento inferior quando comparado aos restantes complexos. Após 90 minutos de moagem de **TMePyP** e 10 equivalentes de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, a banda Q da base livre da porfirina não foi detetada. No entanto, após purificação por cromatografia de exclusão molecular com *Sephadex* (G-10), apenas 35% de rendimento foi obtido (entrada 2.40, Tabela 2.9). Com o aumento do excesso de sal (10 equivalentes) ou do tempo de reação (60 e 90 min), apenas 46% de rendimento foi atingido (entradas 2.41 e 2.42, Tabela 2.9).

2.4.2. Complexos de porfirinas solúveis em água

Um dos grandes problemas no desenvolvimento de métodos da síntese de metaloporfirinas foi a procura de solventes capazes de dissolver tanto a porfirina como o metal.⁶⁷ No entanto, com porfirinas solúveis em água, este problema deixa de existir. Assim, procedeu-se à síntese de porfirinas solúveis em água, recorrendo à utilização desta última como solvente. A água é considerada um solvente verde por excelência por três guias de solventes *Pfizer*, *GSK* e *Sanofi*.^{84, 104-106}

Para poder acompanhar a reação por RMN de ^1H escolheu-se a síntese do complexo de **Zn(II)** da **TMePyP** como reação modelo. Este composto foi sintetizado com um rendimento moderado de 50% sob ação mecânica, após 60 minutos, utilizando 5 equivalentes de acetato de zinco di-hidratado. Numa primeira aproximação, utilizaram-se

50 mg de porfirina, 5 equivalentes de sal metálico e 1 mL de água. Após 30 minutos sob ultrassom, as bandas Q da porfirina não eram visíveis por UV-Vis, indicando complexação quantitativa. Com o objetivo de diminuir os resíduos da reação, a quantidade de sal metálico foi reduzida para 1 equivalente. Após 30 minutos sob irradiação de ultrassons à temperatura ambiente, a porfirina livre era indetetável por UV-Vis e o solvente foi evaporado e o bruto da reação analisado por RMN de ^1H (Figura 2.8).

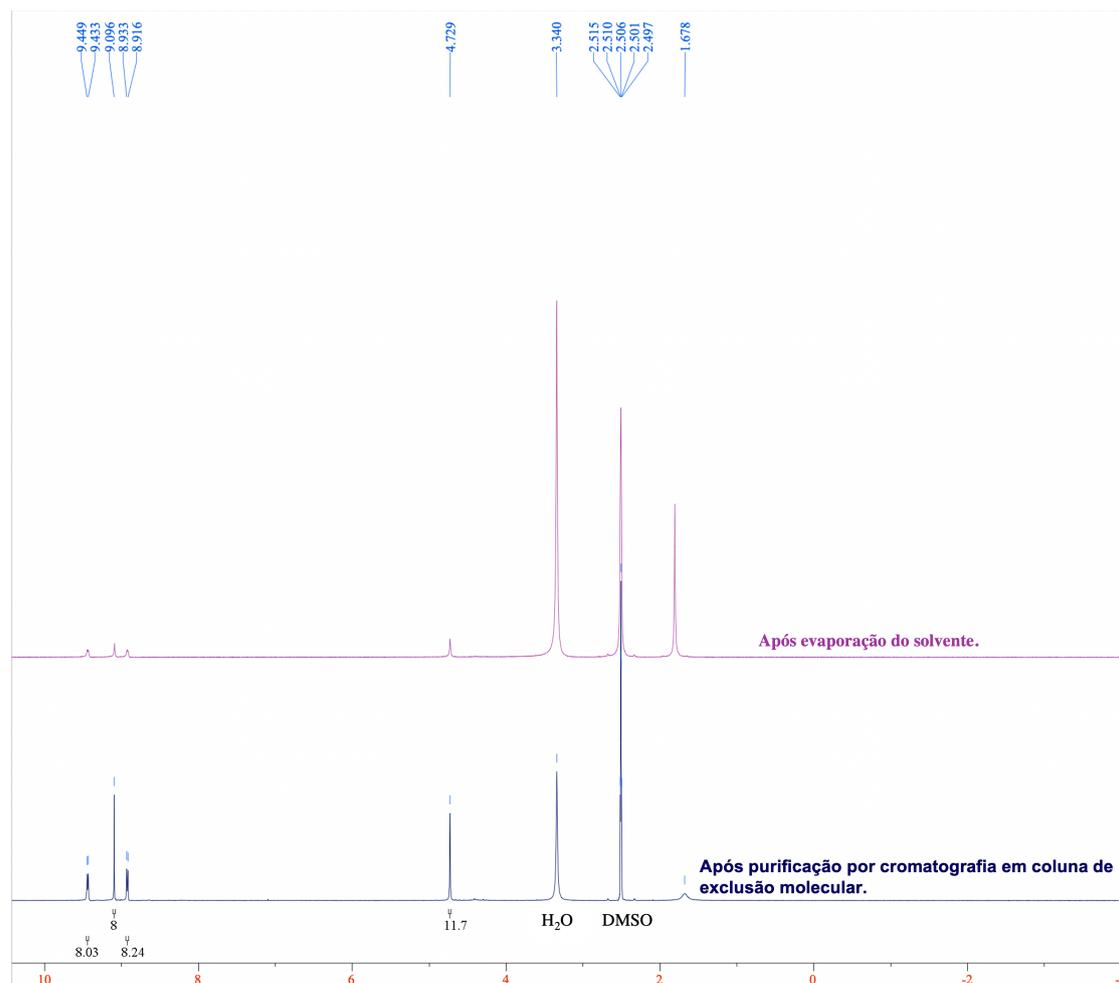
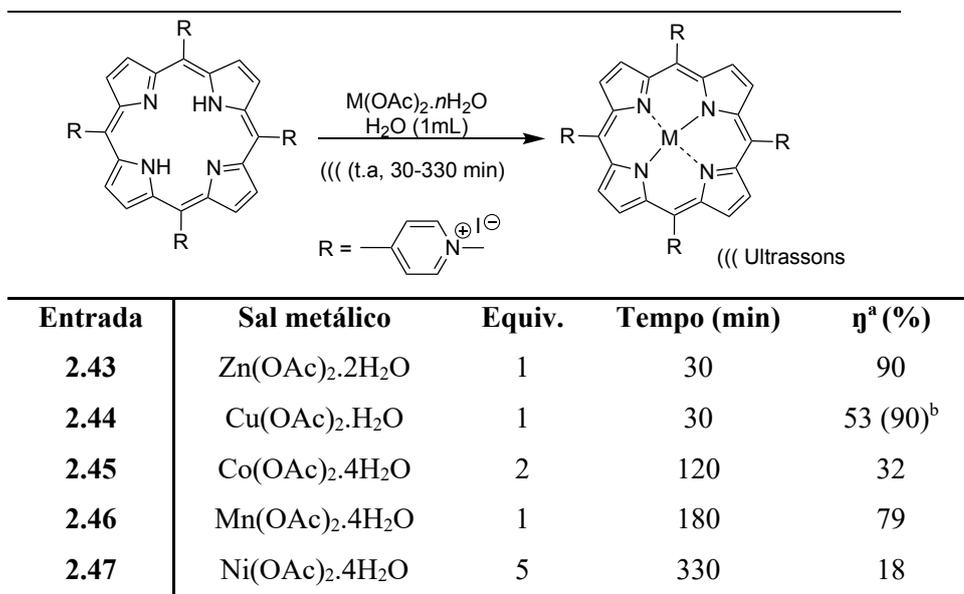


Figura 2.8 RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) da reação (**TMePyP** e 1 equivalente de $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 mL de água e 30 min sob ultrassom) após evaporação do solvente (linha magenta) e após purificação por cromatografia em coluna de exclusão molecular (linha azul).

Os prótons internos da porfirina livre não são visíveis, enquanto os hidrogênios do acetato do sal metálico eram observáveis. Após purificação por cromatografia de exclusão, uma redução notável dos sinais referentes ao acetato foi observada no espectro de RMN de ^1H (Figura 2.8) e 90% de rendimento foi obtido (entrada 2.43, Tabela 2.10).

Utilizando as condições de reação estabelecidas para a síntese do complexo de zinco, efetuou-se a metalação da **TMePyP** com os diversos metais da primeira série de transição, Tabela 2.10.

Tabela 2.10 Síntese de complexos metálicos de 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metilpiridil)porfirina em ultrassons à temperatura ambiente.



a) Rendimentos isolados obtidos após cromatografia de exclusão molecular. b) Rendimento obtido por HPLC.

Foi possível metalar a porfirina com Cu(II) em 30 minutos sob ultrassom, sendo que não foi observada porfirina livre por UV-Vis (Figura 2.9a). No entanto, a análise por HPLC do crude da reação demonstra a presença de 21% de porfirina (Figura 2.9b). Após purificação por cromatografia de exclusão molecular, foi obtido um rendimento de 53% do complexo de cobre (entrada 2.44, Tabela 2.10). As condições de reação descritas acima foram aplicadas para a complexação de 200 mg **TMePyP** em 1 mL de água com Zn(OAc)₂·2H₂O e Cu(OAc)₂·H₂O, tendo-se obtido 57% e 37% dos complexos metálicos correspondentes, respectivamente.

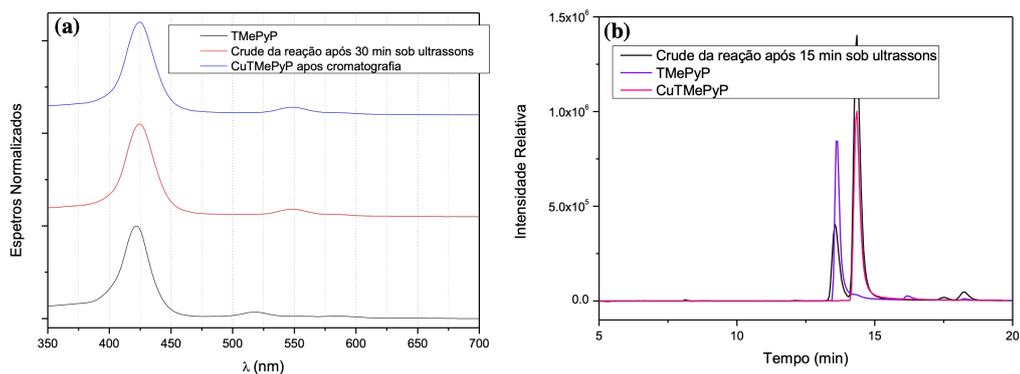


Figura 2.9 (a) Espectros de UV-Vis normalizados de **TMePyP** (preto), o crude da reação após 30 min sob ultrassom -**TMePyP** e 1 equivalente de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 1 mL de água- (vermelho) e o complexo de **Cu(II)-TMePyP** após purificação por cromatografia de exclusão molecular (azul) (b) Cromatogramas de HPLC do crude da reação -**TMePyP** e 1 equivalente de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 1 mL de água após 30 min sob ultrassom (preto) em comparação com a **TMePyP** (roxo) e o complexo de **Cu(II)-TMePyP** após isolamento e purificação por cromatografia de exclusão molecular (rosa).

Utilizando as condições estabelecidas para a síntese de complexos de **TMePyP**, procedeu-se à síntese de outros complexos de porfirinas solúveis em água sob irradiação de ultrassons, Tabela 2.11.

Tabela 2.11 Síntese de complexos de zinco(II) e cobre(II) de porfirinas hidrossolúveis sob ultrassons com 1 mL de NaOH (2 M).

Entrada	Porfirina	Sal metálico	Equiv.	Tempo (min)	η^a (%)
2.48	4-SO ₃ H TPP	$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	60	65
2.49	4-CO ₂ H TPP	$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	30	46
2.50	4-CO ₂ H TPP	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1	60	85
2.51	4-CO ₂ H TPP	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2	60	99
2.52	4-PO ₃ H ₂ TPP	$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	90	32
2.53	3-OH TPP	$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	30	89 ^b
2.54	3-OH TPP	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	30	74

a) Rendimentos isolados obtidos após cromatografia de exclusão molecular. b) Rendimento obtido por HPLC.

A complexação de porfirinas solúveis em solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M) com substituintes de ácido sulfônico, carboxílico e fosfônico (entradas 2.48 – 2.52, Tabela 2.11) foi conseguida com sucesso e elevados rendimentos, utilizando 1 equivalente de $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sob ultrassom. No caso do complexo de **Cu(II)-4-CO₂HTPP**, o rendimento quantitativo isolado foi obtido usando 2 equivalentes do sal de cobre (entrada 2.51, Tabela 2.11). As mesmas condições de reação foram usadas para a síntese da **3-OHTPP**, porfirina menos hidrofílica, sendo obtido um rendimento de 89%.

Através da utilização de ultrassons para a preparação de complexos metálicos da **TMePyP** foi possível obter o complexo de Zn(II) com 90% de rendimento a partir da porfirina livre com apenas 1 equivalente do sal metálico em 1 mL de água, após 30 minutos sob ultrassom, entrada 2.43, Tabela 2.10. O complexo de cobre foi obtido com 79% de rendimento (determinado por HPLC) e 53% de rendimento isolado. Controlando o pH da reação de metalação sob irradiação ultrassônica e, comparando com a mesma reação sob agitação à temperatura ambiente, observou-se uma ligeira diminuição do pH sob irradiação ultrassônica (Figura 2.10). Tal acontecimento pode estar associado ao mecanismo proposto para o processo de metalação, envolvendo a remoção dos prótons internos do núcleo da porfirina, Esquema 2.8 e 2.9, e pode ser responsável pelos baixos rendimentos obtidos com metais mais desafiadores.

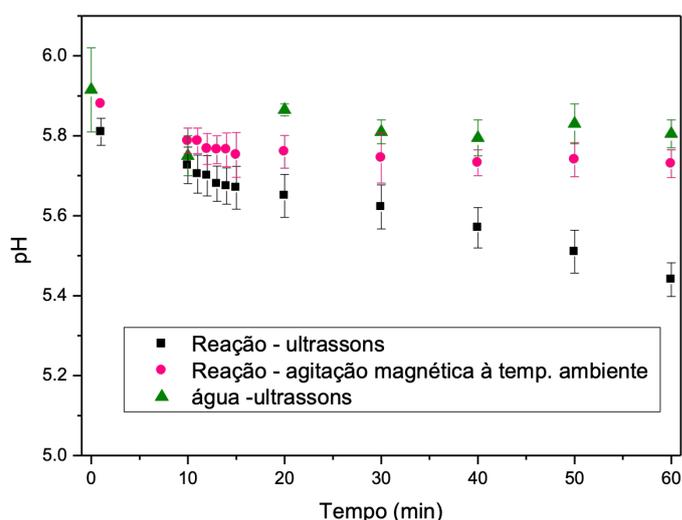


Figura 2.10 pH da reação de metalação (**TMePyP** e 1 equivalente de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 1 mL de água) vs. tempo sob ultrassom (5 experiências independentes, preto) e sob agitação em temperatura ambiente (2 experiências independentes, rosa), pH da água sob ultrassom (2 experiências independentes verdes).

Para aumentar a aplicabilidade da reação, porfirinas solúveis em água com substituintes ácido sulfônico, carboxílico e fosfônico foram testadas. A **4-SO₃HTPP** foi descrita, anteriormente, como um sensor para quantificação da intensidade do ultrassom, com base na diminuição da absorção da banda *Soret* observada, sob sonificação.^{107, 108} Comparando a evolução dos espectros de UV-Vis com o tempo de sonificação de uma solução de **TMePyP** e **4-SO₃HTPP**, o comportamento é diferente: enquanto a **TMePyP** permanece inalterada ao longo do tempo, o máximo de absorção da banda *Soret* de **4-SO₃HTPP** diminui sob irradiação ultrassom. Curiosamente, com a adição de trietilamina, a absorção da *Soret* volta ao seu valor original, indicando que as diminuições da absorção podem estar relacionadas com a mudança do pH da solução de porfirina sob ultrassom (Figura 2.11). Sabendo que a metalação é um equilíbrio envolvendo a remoção dos prótons internos da porfirina, a metalação das porfirinas solúveis em água contendo substituintes ácidos foi realizada usando 1 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M) como solvente.

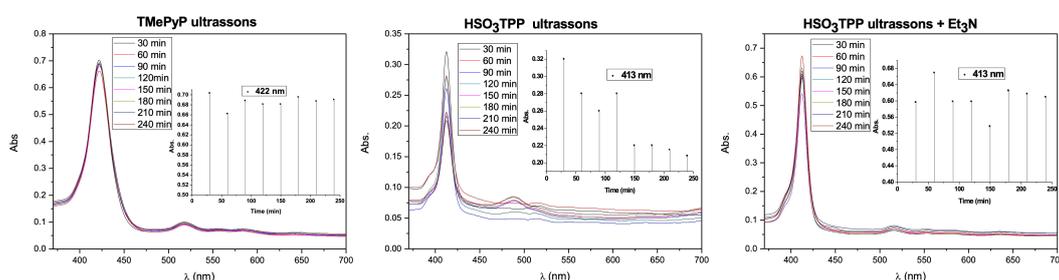


Figura 2.11 Espectros de UV-Vis de (a) **TMePyP** e (b) **4-SO₃HTPP** em água sob irradiação de ultrassom por 240 min. (c) Espectro de UV-Vis de **4-SO₃HTPP** em água sob irradiação de ultrassom durante 240 min medido após a adição de 1 gota de Et₃N. Inserção: Absorção no máximo da banda *Soret* vs. tempo.

Os complexos de Zn(II) de aril porfirinas tetrassubstituídas sulfônicas, carboxílicas e fosfônicas foram sintetizados usando Zn(OAc)₂·2H₂O na razão molar de 1:1 em 1 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M) sob irradiação de ultrassom por menos de 90 minutos, com rendimentos moderados a bons (entradas 2.48, 2.49 e 2.52, Tabela 2.11). As condições de reação também foram aplicadas para a síntese do complexo de **Cu(II)-4-CO₂HTPP**, que foi obtida, quando utilizado 1 equivalente de acetato de cobre, com 85% de rendimento (entrada 2.50, Tabela 2.11); aumentando o número de equivalentes de acetato de cobre para 2, obteve-se um rendimento de 99%. (entrada 2.51, Tabela 2.11).

2.4.3. Avaliação da sustentabilidade da síntese de metaloporfirinas

Para avaliar a sustentabilidade das duas estratégias desenvolvidas através de mecanoquímica e ultrassom, para a síntese de **TMePyP** e **3-OHTPP**, foram utilizadas as seguintes métricas: economia atômica, Fator E e EcoScale, Gráfico 2.4.

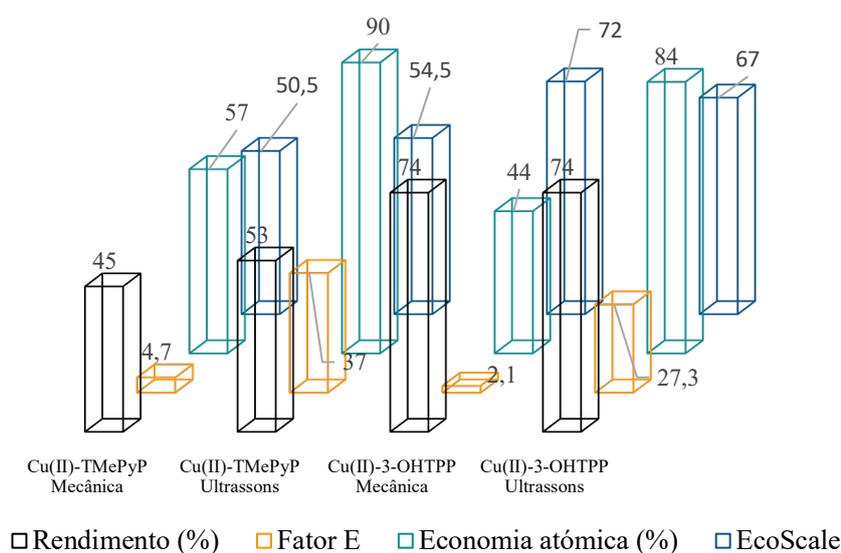


Gráfico 2.4 Valores de Fator E, Economia atômica e EcoScale para os complexos de **Cu(II)-TMePyP** e **Cu(II)-3-OHTPP**. Os valores utilizados para os cálculos das métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 11 a 13.

A ação mecânica permitiu a síntese eficiente de várias metaloporfirinas, hidrofóbicas ou pouco polares em menos de 4 horas sem recorrer ao uso de solventes ou aditivos adicionais (Tabelas 2.8 e 2.9). A purificação dos complexos metálicos obtidos é realizada de forma eficiente por simples extração líquido-líquido utilizando solventes com bons índices de sustentabilidade, como o acetato de etilo e água. Contudo, o excesso de sal metálico tem um efeito negativo na economia atômica obtendo-se menores valores quando comparados à síntese sob ultrassons. No entanto, a estratégia sem solventes e sem aditivos abre caminho para um valor de Fator E próximo do ideal (Gráfico 2.4), o que também é corroborado por um valor de EcoScale de 72 pontos, onde o desvio do valor ideal (100 pontos) é devido ao custo inerente da porfirina e à toxicidade do sal metálico (Anexo 1, Tabela 13).

A síntese mecanoquímica sem solvente do complexo de **Cu(II)-TMePyP**, solúvel em água, foi alcançada com rendimento moderado, Tabela 2.9. No espectro de UV-Vis, após 60 minutos de moagem a uma frequência de vibração de 30 Hz, é distinguível a banda

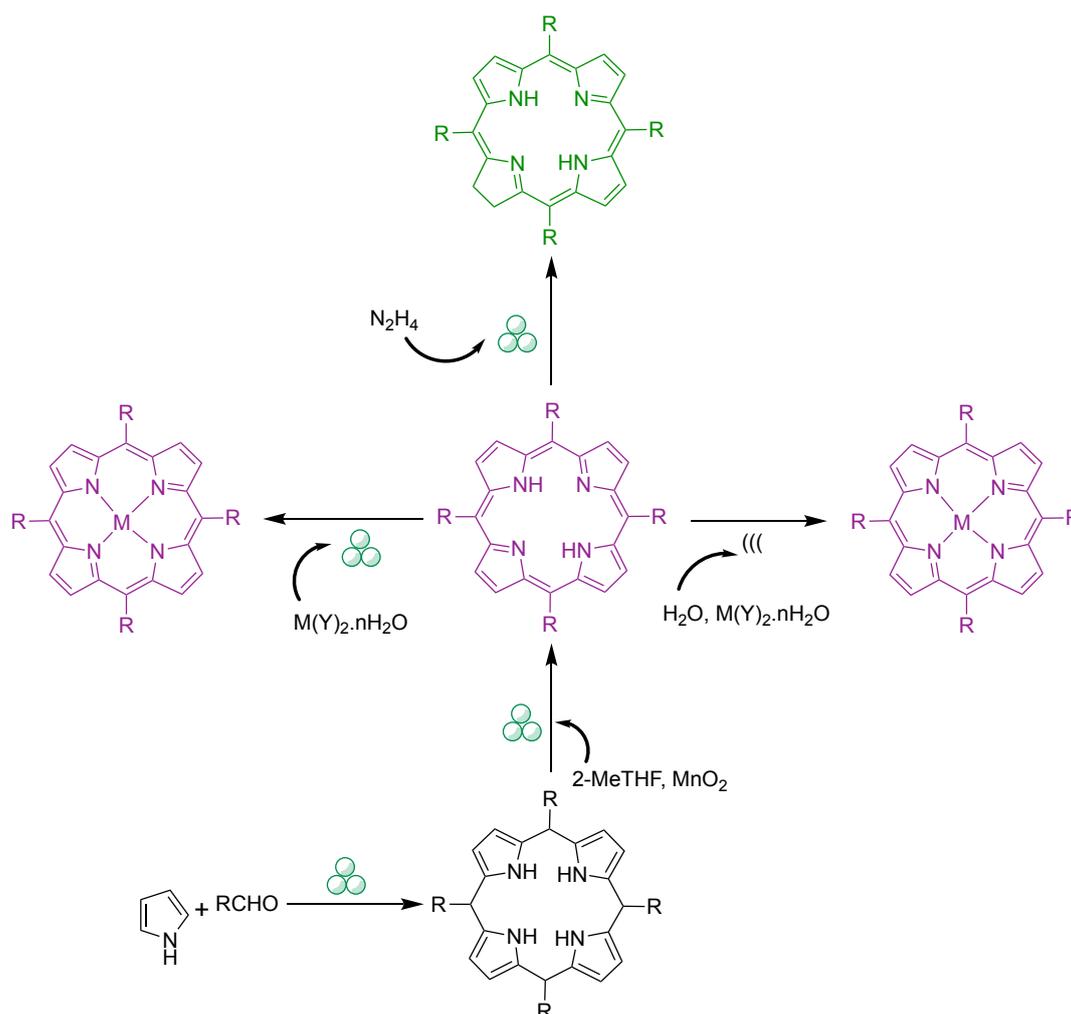
Q a 549 nm, característica da metaloporfirina em água, enquanto as bandas Q da porfirina livre não são visíveis. No entanto, a purificação da metaloporfirina requer cromatografia em coluna de exclusão molecular, de modo a remover o excesso de sal metálico e o ácido acético gerado *in situ*, acabando por se obter, apenas, 45% de metaloporfirina (entrada 2.40, Tabela 2.9). Mesmo considerando este passo de purificação, as pontuações de sustentabilidade (Fator E = 4,7 e EcoScale = 50,5 pontos) refletem, de forma clara, a sustentabilidade dos processos sob ação mecânica.

Apesar da perda de massa na cromatografia, a síntese de metaloporfirinas de **TMePyP** sob ultrassom é eficaz e tem pontuações de sustentabilidade muito relevantes (Gráfico 2.4). A economia atômica aumenta drasticamente devido ao uso de uma quantidade estequiométrica de sal metálico, chegando a 90%, o valor mais alto possível para esta reação, devido à eliminação inerente do ácido acético. O uso de água tem um efeito negativo sobre o Fator E, dado que passa a ser considerada a massa de solvente adicionada ao processo; no entanto, não modifica o EcoScale (54,5 pontos) porque é um solvente barato e não tóxico.

O uso da solução de hidróxido de sódio como solvente abre caminho para a metalação de porfirinas menos hidrofílicas sob ultrassom. É o caso do **3-OHTPP**, que se solubiliza nestas condições, permitindo a preparação de seu complexo de Zn(II) com rendimento de 89%. Neste caso, a neutralização da reação permite o isolamento e purificação do complexo metálico por extração líquido-líquido, usando acetato de etilo como solvente. Comparando com o uso da mecanoquímica para a preparação deste complexo (Gráfico 2.4), o ultrassom permite a utilização do sal metálico na proporção molar de 1:1, aumentando a economia atômica para valores quase ideais. Porém, o uso de solvente aumenta o valor do Fator E para 28,3, afastando-o do valor ideal. O EcoScale, também se desvia do valor ideal devido ao uso do hidróxido de sódio (Gráfico 2.4).

De uma forma geral, ao longo deste capítulo, recorrendo à utilização de técnicas não-convencionais, como a mecanoquímica e a irradiação de ultrassons, foi possível realizar a síntese de porfirinas, clorinas e metaloporfirinas hidrofílicas e hidrofóbicas, Esquema 2.11. As porfirinas foram sintetizadas eficientemente sob ação mecânica num procedimento em dois passos. No primeiro passo, o porfirinogénio foi preparado com sucesso, usando *p*-TsOH como catalisador. O segundo passo foi realizado sem isolamento do porfirinogénio, recorrendo à ação mecânica assistida com solvente, tendo-se obtido a porfirina com a utilização de dióxido de manganês(IV) como oxidante e de 2-metiltetra-

hidrofurano como solvente. Após a síntese das porfirinas foi possível reduzi-las a clorinas, também sob ação mecânica, utilizando hidrato de hidrazina como agente redutor. Com este método verificaram-se bons rendimentos, acompanhados de bons índices de sustentabilidade. As porfirinas também foram utilizadas, posteriormente, na síntese de metaloporfirinas sob ação mecânica sem solvente, obtendo-se os complexos com bons rendimentos; outro método foi desenvolvido sob irradiação de ultrassons metalando porfirinas hidrofílicas em água.



Esquema 2.11 Síntese de macrociclos tetrapirrólicos e seus complexos sob ação mecânica e irradiação de ultrassons.

Referências

1. Bonnett, R., 1 - Nomenclature. In *The Porphyrins*, Dolphin, D., Ed. Academic Press: 1978; pp 1-27.
2. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *The Porphyrin Handbook: Applications: Past, Present and Future*. Academic Press: 1999; Vol. 6.
3. 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 (Basel)* **2018**, *8* (4).
4. Huang, H.; Song, W.; Rieffel, J.; Lovell, J. F., Emerging applications of porphyrins in photomedicine. *Front Phys* **2015**, *3*:23.
5. Cook, L. P.; Brewer, G.; Wong-Ng, W., Structural Aspects of Porphyrins for Functional Materials Applications. *Crystals* **2017**, *7* (7).
6. Alves, E.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, Â.; Nadais, H.; Almeida, A., Potential applications of porphyrins in photodynamic inactivation beyond the medical scope. *J. of Photochem. and Photobio C: Photochem. Rev.* **2015**, *22*, 34-57.
7. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine. Phototherapy, radioimmunotherapy and imaging*. World Scientific: 2010.
8. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*. World Scientific: 2010; Vol. 10: Catalysis and Bio-Inspired System.
9. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*. World Scientific: 2011; Vol. 12: Applications.
10. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*. World Scientific: 2012; Vol. 18: Application and Materials.
11. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*. World Scientific: 2014; Vol. 33: Applications - part II.
12. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*. World Scientific: 2016; Vol. 39: Towards Diagnostic and Treatment of Cancer.
13. Biesaga, M.; Pyrzyńska, K.; Trojanowicz, M., Porphyrins in analytical chemistry. A review. *Talanta* **2000**, *51* (2), 209-224.
14. Li, L. L.; Diau, E. W., Porphyrin-sensitized solar cells. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (1), 291-304.
15. Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S., Evidence for parallel destructive, and competitive epoxidation and dismutation pathways in metalloporphyrin-catalysed alkene oxidation by hydrogen peroxide. *Tetrahedron* **2001**, *57* (31), 6847-6853.
16. Calvete, M. J. F.; Piñeiro, M.; Dias, L. D.; Pereira, M. M., Hydrogen Peroxide and Metalloporphyrins in Oxidation Catalysis: Old Dogs with Some New Tricks. *Chem. Cat. Chem.* **2018**, *10* (17), 3615-3635.
17. Barona-Castano, J. C.; Carmona-Vargas, C. C.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T., Porphyrins as Catalysts in Scalable Organic Reactions. *Molecules* **2016**, *21* (3), 310-336.

18. Kostas, I. D.; Coutsolelos, A. G.; Charalambidis, G.; Skondra, A., The first use of porphyrins as catalysts in cross-coupling reactions: a water-soluble palladium complex with a porphyrin ligand as an efficient catalyst precursor for the Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media under aerobic conditions. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (38), 6688-6691.
19. Attanasi, O. A.; Spinelli, D., *Targets In Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*. Societa Chimica Italiana: 2003; Vol. 6.
20. Simonneaux, G.; Tagliatesta, P., Metalloporphyrin catalysts for organic synthesis. *J. Porph. Phthal.* **2004**, *8*, 1166-1171.
21. Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B., Characterization of Porphyrin-Co(III)-'Nitrene Radical' Species Relevant in Catalytic Nitrene Transfer Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (16), 5468-5479.
22. Yoshida, K.; Yamaguchi, S.; Osuka, A.; Shinokubo, H., Platinum(II) and Platinum(IV) Porphyrin Pincer Complexes: Synthesis, Structures, and Reactivity. *Organometallics* **2010**, *29* (17), 3997-4000.
23. 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), 372-82.
24. Senge, M. O., mTHPC--a drug on its way from second to third generation photosensitizer? *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2012**, *9* (2), 170-179.
25. Oliveira, K.; Momo, P.; Assis, F.; Ferreira, M.; Brocksom, T., Chlorins: Natural Sources, Synthetic Developments and Main Applications. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11* (1), 42-58.
26. Kataoka, H.; Nishie, H.; Hayashi, N.; Tanaka, M.; Nomoto, A.; Yano, S.; Joh, T., New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers. *Ann. Transl. Med.* **2017**, *5* (8), 183.
27. Yaghini, E.; Dondi, R.; Tewari, K. M.; Loizidou, M.; Eggleston, I. M.; MacRobert, A. J., Endolysosomal targeting of a clinical chlorin photosensitiser for light-triggered delivery of nano-sized medicines. *Nature Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 6059.
28. Rothmund, P., Formation of porphyrin from pyrrole and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010-2011.
29. Rothmund, P., Porphyrin Studies. III.1 The Structure of the Porphine² Ring System. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (10), 2912-2915.
30. Rothmund, P.; Menotti, A. R., Porphyrin Studies. IV.1 The Synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Tetraphenylporphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (1), 267-270.
31. Adler, A. D.; Longo, F. R., A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (2), 476-476.
32. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Kampas, F.; Kim, J., On the preparation of metalloporphyrins. *J. of Inorg. and Nuclear Chem.* **1970**, *32* (7), 2443-2445.
33. Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C., Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (41), 4969-4970.
34. 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*, 827-836.
35. Lindsey, J. S.; Wagner, R. W., Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (4), 828-836.

36. Lindsey, J. S.; MacCrum, K. A.; Tyhonas, J. S.; Chuang, Y. Y., Investigation of a Synthesis of meso-Porphyrins Employing High Concentration Conditions and an Electron Transport Chain for Aerobic Oxidation. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (3), 579-587.
37. Lee, C.-H.; S. Lindsey, J., One-flask synthesis of meso-substituted dipyrromethanes and their application in the synthesis of trans-substituted porphyrin building blocks. *Tetrahedron* **1994**, *50* (39), 11427-11440.
38. Rocha Gonsalves, A. M. d. A.; Pereira, M. M., A New Look into the Rothmund meso-Tetraalkyl and Tetraarylporphyrins Synthesis. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 931-933.
39. 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.
40. 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 Tetrakisalkylporphyrins. *Heterocycles* **1996**, *43* (7), 1423-1437.
41. Vignaud, Y.; Granet, R.; Krausz, P., An expeditious, solvent-free synthesis of meso-arylporphyrins using activated charcoal as a catalyst. *J. Porph. Phthalo.* **2012**, *10* (07), 937-941.
42. Pinto, S. M. A.; Henriques, C. A.; Tomé, V. A.; Vinagreiro, C. S.; Calvete, M. J. F.; Dąbrowski, J. M.; Piñeiro, M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M., Synthesis of meso-substituted porphyrins using sustainable chemical processes. *J. Porph. Phthalo.* **2016**, *20* (01n04), 45-60.
43. Petit, A.; Loupy, A.; Maiuardb, P.; Momenteaub, M., Microwave Irradiation in Dry Media: A New and Easy Method for Synthesis of Tetrapyrrolic Compounds. *Synth. Commun.* **1992**, *22* (8), 1137-1142.
44. Henriques, C. A.; Pinto, S. M.; Aquino, G. L.; Pineiro, M.; Calvete, M. J.; Pereira, M. M., Ecofriendly porphyrin synthesis by using water under microwave irradiation. *Chem. Sus. Chem.* **2014**, *7* (10), 2821-2824.
45. Rebelo, S. L.; Silva, A. M.; Medforth, C. J.; Freire, C., Iron(III) Fluorinated Porphyrins: Greener Chemistry from Synthesis to Oxidative Catalysis Reactions. *Molecules* **2016**, *21* (4), 481.
46. Bosca, F.; Tagliapietra, S.; Garino, C.; Cravotto, G.; Barge, A., Extensive methodology screening of meso-tetrakis-(furan-2-yl)-porphyrin microwave-assisted synthesis. *New J. Chem.* **2016**, *40* (3), 2574-2581.
47. Boscencu, R.; Socoteanu, R. P.; Manda, G.; Radulea, N.; Anastasescu, M.; Gama, A.; Machado, I. F.; Ferreira, L. F. V., New A3B porphyrins as potential candidates for theranostic. Synthesis and photochemical behaviour. *Dyes and Pigments* **2019**, *160*, 410-417.
48. Matamala-Cea, E.; Valenzuela-Godoy, F.; González, D.; Arancibia, R.; Dorcet, V.; Hamon, J.-R.; Novoa, N., Efficient preparation of 5,10,15,20-tetrakis(4-bromophenyl)porphyrin. Microwave assisted v/s conventional synthetic method, X-ray and hirshfeld surface structural analysis. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1201*, 127139-127145.
49. Mazumdar, Z. H.; Sharma, D.; Mukherjee, A.; Basu, S.; Shukla, P. K.; Jha, T.; Sengupta, D., meso-Thiophenium Porphyrins and Their Zn(II) Complexes: A New Category of Cationic Photosensitizers. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (10), 2041-2047.
50. 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.
51. Su, Q.; Hamilton, T. D., Extending mechanochemical porphyrin synthesis to bulkier aromatics: tetramesitylporphyrin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1149-1153.

52. Gomes, C.; Peixoto, M.; Pineiro, M., Porphyrin synthesis using mechanochemistry: Sustainability assessment. *J. Porph. Phthalo.* **2019**, *23* (07n08), 889-897.
53. Gomes, C.; Vinagreiro, C. S.; Damas, L.; Aquino, G.; Quaresma, J.; Chaves, C.; Pimenta, J.; Campos, J.; Pereira, M.; Pineiro, M., Advanced Mechanochemistry Device for Sustainable Synthetic Processes. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10868-10877.
54. 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.
55. Pereira, N. A. M.; Laranjo, M.; Pina, J.; Oliveira, A. S. R.; Ferreira, J. D.; Sanchez-Sanchez, C.; Casalta-Lopes, J.; Goncalves, A. C.; Sarmiento-Ribeiro, A. B.; Pineiro, M.; Seixas de Melo, J. S.; Botelho, M. F.; Pinho, E. M. T., Advances on photodynamic therapy of melanoma through novel ring-fused 5,15-diphenylchlorins. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 395-408.
56. Taniguchi, M.; Lindsey, J. S., Synthetic Chlorins, Possible Surrogates for Chlorophylls, Prepared by Derivatization of Porphyrins. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (2), 344-535.
57. Whitlock, H. W.; Hanauer, R.; Oester, M. Y.; Bower, B. K., Diimide reduction of porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (26), 7485-7489.
58. Peixoto, M. S. F. Métodos Sustentáveis para a síntese de derivados de porfirinas. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, 2019.
59. Dabrowski, J. M.; Arnaut, L. G.; Pereira, M. M.; Monteiro, C. J.; Urbanska, K.; Simoes, S.; Stochel, G., New halogenated water-soluble chlorin and bacteriochlorin as photostable PDT sensitizers: synthesis, spectroscopy, photophysics, and in vitro photosensitizing efficacy. *ChemMedChem* **2010**, *5* (10), 1770-80.
60. Pereira, M. M.; Monteiro, C. J. P.; Simões, A. V. C.; Pinto, S. M. A.; Arnaut, L. G.; Sá, G. F. F.; Silva, E. F. F.; Rocha, L. B.; Simões, S.; Formosinho, S. J., Synthesis and photophysical properties of amphiphilic halogenated bacteriochlorins: new opportunities for photodynamic therapy of cancer. *J. Porph. Phthalo.* **2012**, *13* (04n05), 567-573.
61. 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.
62. Pereira, M. M.; Monteiro, C. J. P.; Simões, A. V. C.; Pinto, S. M. A.; Abreu, A. R.; Sá, G. F. F.; Silva, E. F. F.; Rocha, L. B.; Dabrowski, J. M.; Formosinho, S. J.; Simões, S.; Arnaut, L. G., Synthesis and photophysical characterization of a library of photostable halogenated bacteriochlorins: an access to near infrared chemistry. *Tetrahedron* **2010**, *66* (49), 9545-9551.
63. 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.
64. Pineiro, M.; Gomes, C.; Peixoto, M., Mechanochemical in situ generated gas reactant for the solvent-free hydrogenation of porphyrins. *Green Chem. Lett. Rev.* **2021**, *14* (2), 339-344.
65. Smith, K. M., *Porphyrins and metalloporphyrins* Elsevier Scientific Publishing Company: Amsterdam, 1975.
66. Dolphin, D., *The Porphyrins In Structure and Synthesis, Part A*, Academic Press: New York, 1978; Vol. 1.

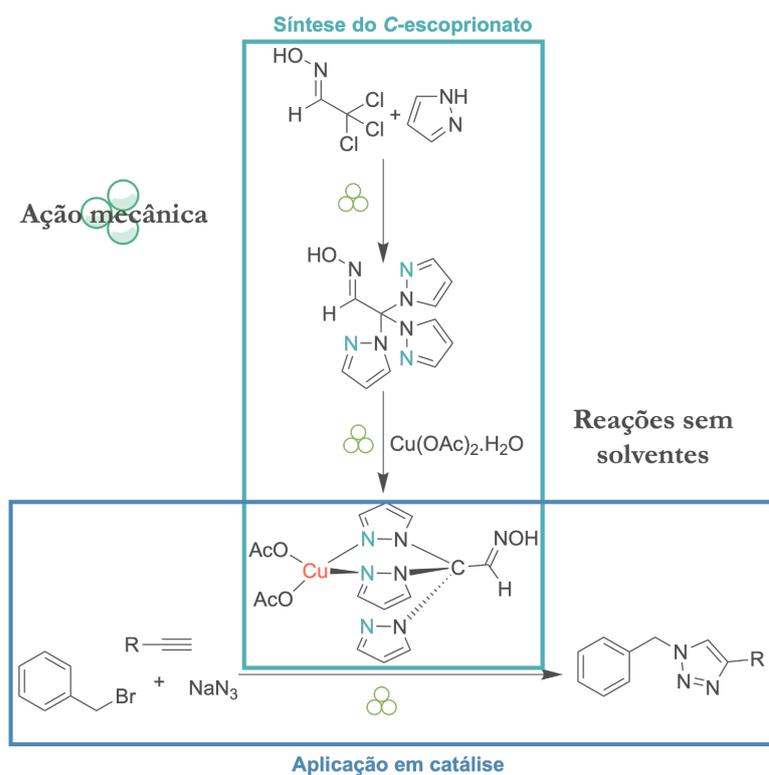
67. Dolphin, D.; Wijesekera, T., Synthetic Aspects of Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry. In *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*, Sheldon, R. A., Ed. Marcel Dekker: 1994; pp 193-231.
68. Buchler, J. W.; Eikelman, G.; Puppe, L.; Rohbock, K.; Schneesage, H. H.; Weck, D., Darstellung von Metallkomplexen Des Octaäthylporphyrins Aus Metall-Acetylacetonaten. *Liebig's Ann. Chem.* **1971**, 745 (1), 135-151.
69. 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.
70. Nascimento, B. F. O.; Pineiro, M.; Rocha Gonsalves, A. M. d. A.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A., Microwave-assisted synthesis of porphyrins and metalloporphyrins: a rapid and efficient synthetic method. *J. Porph. Phthalo.* **2007**, 11, 77-84.
71. 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.
72. Henriques, C. A.; Pinto, S. M. A.; Pineiro, M.; Canotilho, J.; Eusébio, M. 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 (80), 64902-64910.
73. Ralphs, K.; Zhang, C.; James, S. L., Solventless mechanochemical metallation of porphyrins. *Green Chem.* **2017**, 19 (1), 102-105.
74. Atoyebi, A. O.; Bruckner, C., Observations on the Mechanochemical Insertion of Zinc(II), Copper(II), Magnesium(II), and Select Other Metal(II) Ions into Porphyrins. *Inorg. Chem.* **2019**, 58 (15), 9631-9642.
75. Gomes, C.; Peixoto, M.; Pineiro, M., Modern Methods for the Sustainable Synthesis of Metalloporphyrins. *Molecules* **2021**, 26 (21), 6652-6665.
76. Egorova, K. S.; Ananikov, V. P., Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* **2017**, 36 (21), 4071-4090.
77. Reddy, P. N.; Reddy, B. V. S.; Padmaja, P., Emerging Role of Green Oxidant I₂/DMSO in Organic Synthesis. *Curr. Org. Synth.* **2018**, 15 (6), 815-838.
78. Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V., Iodine catalysis: A green alternative to transition metals in organic chemistry and technology. *Resource-Efficient Technologies* **2015**, 1 (1), 49-67.
79. Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J., Oxidative halogenation with "green" oxidants: oxygen and hydrogen peroxide. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, 48 (45), 8424-8450.
80. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K., What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, 9 (9), 927-934.
81. Belcher, W. J.; Longstaff, C. A.; Neckenig, M. R.; Steed, J. W., Channel-containing 1D coordination polymers based on a linear dimetallic spacer. *Chem. Commun. (Camb)* **2002**, (15), 1602-1603.
82. Antonucci, V.; Coleman, J.; Ferry, J. B.; Johnson, N.; Mathe, M.; Scott, J. P.; Xu, J., Toxicological Assessment of 2-Methyltetrahydrofuran and Cyclopentyl Methyl Ether in Support of Their Use in Pharmaceutical Chemical Process Development. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15 (4), 939-941.
83. Jessop, P. G., Searching for green solvents. *Green Chem.* **2011**, 13 (6), 1391-1398.
84. Isoni, V.; Wong, L. L.; Khoo, H. H.; Halim, I.; Sharratt, P., Q-SAVESS: a methodology to help solvent selection for pharmaceutical manufacture at the early process development stage. *Green Chem.* **2016**, 18 (24), 6564-6572.
85. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P., Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (2), 747-800.

86. Liu, L.; Floreancig, P. E., 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone-catalyzed reactions employing MnO₂ as a stoichiometric oxidant. *Org. Lett.* **2010**, *12* (20), 4686-4689.
87. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> (consultado a 19 de Março 2022).
88. Pineiro, M., Microwave-Assisted Synthesis and Reactivity of Porphyrins. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 89-109.
89. Hayashi, Y., Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 866-880.
90. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N., Tandem catalysis: a taxonomy and illustrative review. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (21-24), 2365-2379.
91. Chauhan, S. M. S.; Sahoo, B. B.; Srinivas, K. A., Microwave-Assisted Synthesis of 5,10,15,20-Tetraaryl Porphyrins. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (1), 33-37.
92. Tamiaki, H.; Matsumoto, N.; Unno, S.; Shinoda, S.; Tsukube, H., Induced circular dichroism active complexes of synthetic gadolinium(III) porphyrinates with chiral amino acids. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300-302*, 243-249.
93. Pineiro, M. Estudo de Modelação de Macrociclos Tetrapirrólicos Como Sensibilizadores Fotoquímicos, Dissertação de doutoramento, Universidade de Coimbra. Universidade de Coimbra, 2001.
94. Balci, M.; Menges, N., Catalyst-Free Hydrogenation of Alkenes and Alkynes with Hydrazine in the Presence of Oxygen. *Synlett* **2014**, *25* (05), 671-676.
95. 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.
96. Miller, C. E., Hydrogenation with diimide. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42* (5), 254-259.
97. Furst, A.; Berlo, R. C.; Hooton, S., Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds (Catalytic Hydrazine Reductions). *Chem. Rev.* **1965**, *65* (1), 51-68.
98. Pakehi, S. G.; Salimi, M.; Rasoolzadeh, M., A Review on Decomposition of Hydrazine and Its Kinetics as a Novel Approach for CO- free H₂ Production. *Res. Appl. Mechan. Eng.* **2014**, *3*, 21-25.
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* (2), 147-157.
100. 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), 277-80.
101. Pereira, N. A. M.; Laranjo, M.; Nascimento, B. F. O.; Simoes, J. C. S.; Pina, J.; Costa, B. D. P.; Brites, G.; Braz, J.; Seixas de Melo, J. S.; Pineiro, M.; Botelho, M. F.; Pinho, E. M. T., Novel fluorinated ring-fused chlorins as promising PDT agents against melanoma and esophagus cancer. *RSC Med Chem* **2021**, *12* (4), 615-627.
102. Development, B. C. f. S. M. Risk list 2015. <https://www.bgs.ac.uk/mineralsuk/statistics/risklist.html> (consultado a 25 de Março 2022).
103. Sousa, J. F. M.; Pina, J.; Gomes, C.; Dias, L. D.; Pereira, M. M.; Murtinho, D.; Dias, P.; Azevedo, J.; Mendes, A.; Seixas de Melo, J. S.; Pais, A. A. C. C.; Pineiro, M.; Valente, A. J. M., Transport and photophysical studies on porphyrin-containing sulfonated poly(etheretherketone) composite membranes. *Mater. Today Commun.* **2021**, *29*, 102781-102791.
104. Dunn, P. J., The importance of green chemistry in process research and development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1452-1461.

105. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854–862.
106. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
107. Nomura, H.; Koda, S.; Yasuda, K.; Kojima, Y., Ultrasonic irradiation effect on porphyrin and its application for quantification of ultrasonic intensity. *Ultrasonics* **1996**, *34* (2-5), 555-557.
108. Nomura, H.; Koda, S.; Yasuda, K.; Kojima, Y., Quantification of ultrasonic intensity based on the decomposition reaction of porphyrin. *Ultrasonics Sonochem.* **1996**, *3* (3), S153-S156.

Capítulo III

Síntese sustentável de C-escorpionatos



A biblioteca de compostos relativa a este capítulo encontra-se no **Anexo 3** podendo ser recortada.

3.1.1 C-escorpionatos

Desde que os poli(pirazolil)boratos foram sintetizados pela primeira vez em 1966 por Trofimenko¹ (Figura 3.1), vários trabalhos foram publicados descrevendo a síntese destes compostos e dos seus análogos de carbono. Estes compostos possuem elevada capacidade de formar complexos metálicos, sendo também conhecidos como ligandos escorpionatos.² Este termo vem do facto do ligando poder efetuar a ligação ao metal por dois átomos dadores, como as pinças de um escorpião; o terceiro e último átomo dador fica fora do plano formado pelo metal e os primeiros átomos dadores. Esta situação pode ser comparada com um escorpião agarrando o metal com duas pinças antes de o picar, Figura 3.1.³ A sua versatilidade estrutural e química decorre da capacidade de permuta entre os modos de coordenação bi- e tri-dentados ao centro metálico (M), como se pode observar na Figura 3.1.^{4,5} Os escorpionatos são ligandos extremamente versáteis com uma ampla gama de aplicações.^{4,6-15}

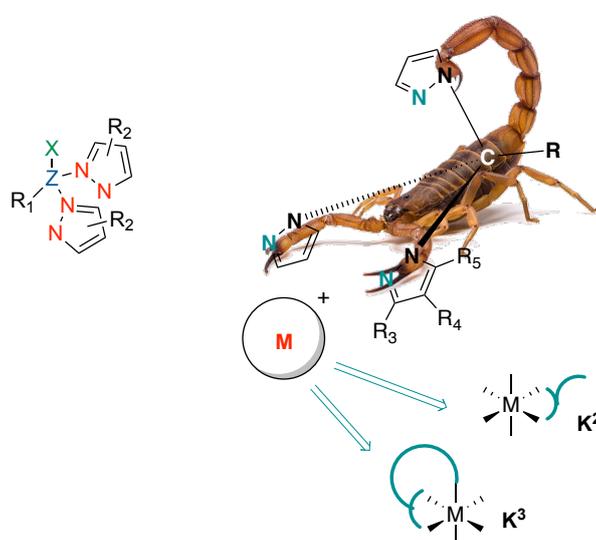
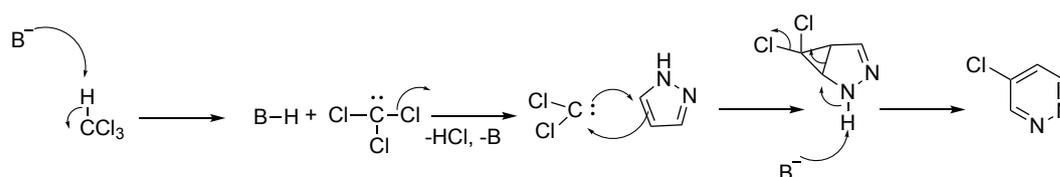


Figura 3.1 Estrutura geral de escorpionato: Z = B para poli(pirazolil)boratos e Z = C para poli(pirazolil)metanos e paralelo entre um ataque de escorpião a uma presa.⁵

Descobertos anteriormente por Hückel e seus colaboradores em 1937,¹⁶ os tris(pirazol-1-il)metanos, análogos dos B-escorpionatos, permaneceram inexplorados na química de coordenação até à descoberta de Trofimenko.¹ Este facto deve-se principalmente às dificuldades sintéticas que apresentam, dados os baixos rendimentos (de apenas 25 a 45%) associados à preparação de tris(pirazol-1-il)metanos funcionalizados e

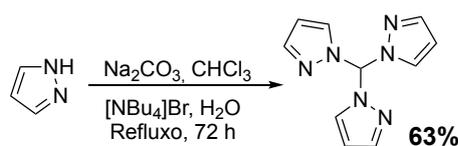
ao facto dos processos de isolamento serem complexos, geralmente incluindo cromatografia em coluna.⁵

O composto tris(1*H*-pirazol-1-il)metano, também conhecido, como Tpm (HC(pz)₃), é o membro mais simples da família dos tris(pirazol-1-il)alcanos e foi preparado pela primeira vez por Hückel e Bretschneider, utilizando um sal de potássio de pirazole em clorofórmio, com rendimento de 34%.¹⁶ Quarenta anos depois, Elguero e os seus colaboradores propuseram a síntese de ligandos tris(pirazol-1-il)alcanos; para tal foi utilizado o pirazole apropriado em clorofórmio, sob condições de transferência de fase líquido-líquido, na presença de carbonato de potássio como base. Com este método obteve-se rendimentos moderados. No entanto, para além de um rendimento de 60% para o HC(3-Mepz)₃, o rendimento obtido na preparação de HC(pz)₃ foi de apenas 24%.¹⁷ O baixo rendimento obtido na síntese de HC(pz)₃ é associado à formação do diclorocarbeno que reage com o pirazole não substituído, resultando na sua expansão, Esquema 3.1.¹⁸



Esquema 3.1 Reação de expansão do pirazole (onde B = base).

A procura de processos industriais com impactos ambientais reduzidos levou a novas investigações para obtenção de C-escorpionatos. Assim, em 2000, Reger e seus colaboradores desenvolveram uma síntese de C-escorpionatos que utiliza água e brometo de tetrabutílamónio ([NBu₄]Br) como solvente e catalisador de transferência de fase, respetivamente, Esquema 3.2.¹⁹ A água é considerada um “solvente verde” por excelência pois não é tóxica, é segura (mesmo em aplicações de grande escala), prontamente disponível, ambientalmente benigna e barata.⁸ Já o [NBu₄]Br é um líquido iónico pouco volátil, com elevada estabilidade química e térmica e um notável poder de solvência. Estas características fizeram com que os líquidos iónicos fossem popularizados como solventes verdes. No entanto, a avaliação do ciclo de vida dos líquidos iónicos determinou que a substituição de solventes orgânicos por líquidos iónicos simplesmente desloca o uso de solventes voláteis e poluentes para a etapa de produção.²⁰ A síntese assistida por micro-ondas permitiu, utilizando o processo de Reger, diminuir o tempo de reação para 1 hora e aumentar o rendimento para 93%.²¹



Esquema 3.2 Síntese de hidrottris(1*H*-pirazol-1-il)metano, segundo Reger e seus colaboradores.¹⁹

Estes ligandos podem conter diferentes tipos de grupos funcionais, que introduzem novas características que não são encontradas em pró-ligandos multidentados, alargando assim as suas aplicações.⁷

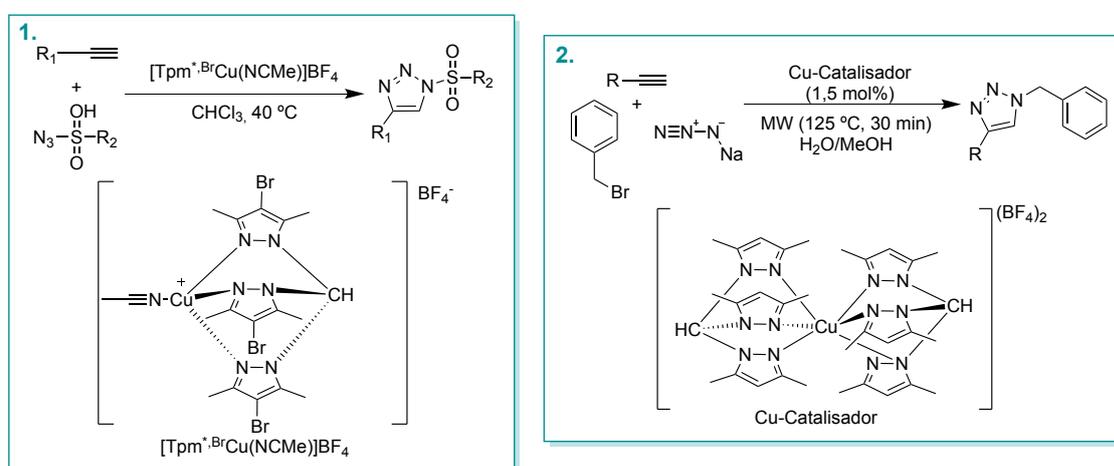
A combinação de diversos substituintes no anel pirazolilo e no carbono metínico com a capacidade dos ligandos formarem complexos com praticamente todos os metais da tabela periódica, resulta numa grande diversidade de complexos e na otimização da sua capacidade como catalisadores em diversas reações, tais como reações de oxidação, de transferência de carbeno e nitreno, ativação de dióxido de carbono, ciclo-adição de dióxido de carbono e epóxidos, de ciclo-adição de azida-alcino, entre outras. Esta última reação será abordada com mais detalhe em seguida.^{3, 22, 23}

3.1.2. Reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC)

A reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC) com a formação de triazoles, é, de longe a AAC catalisada por metais mais utilizada e uma verdadeira “reação *click*”. Recentemente, em 2022, a investigação realizada para o desenvolvimento das reações de *click chemistry* e da química ortogonal levou três cientistas, Barry Sharpless, Morten Meldal e Carolyn Bertozzi, a vencer o Prémio Nobel da Química. Johan Åqvist, presidente do Comité do Prémio Nobel da Química, disse acerca desta atribuição que “*This year’s Prize in Chemistry deals with not overcomplicating matters, instead working with what is easy and simple. Functional molecules can be built even by taking a straightforward route*”.²⁴ A viabilidade da reação CuAAC em várias condições experimentais, a sua especificidade (reação ortogonal), elevada regioseletividade e características alinhadas com os requisitos da química verde,^{25, 26} levaram à sua aplicação em diversas áreas, tais como a química medicinal, química de polímeros, química de materiais e ciência de nanomateriais, entre outros.²⁷⁻²⁹ A utilização de cobre(I) em relação a outros metais, como, por exemplo, o Ni(II),³⁰ Pd(II),³¹ Pt(II)³¹ e

Au(I)³², permitiu uma alteração do mecanismo anteriormente proposto, pois os catalisadores de Cu(I) superam facilmente a barreira de ativação, que é elevada na reação de Huisgen não catalisada.³³ A investigação nesta área tem sido focada em aumentar a aplicabilidade da reação usando condições mais sustentáveis. Em particular, tem sido bastante utilizada pela procura de solventes mais verdes, precursores de cobre capazes de gerar cobre(I) de forma eficiente e protegê-lo da oxidação, e de reduzir e/ou eliminar o uso de auxiliares de reação (por exemplo, agentes redutores e base).

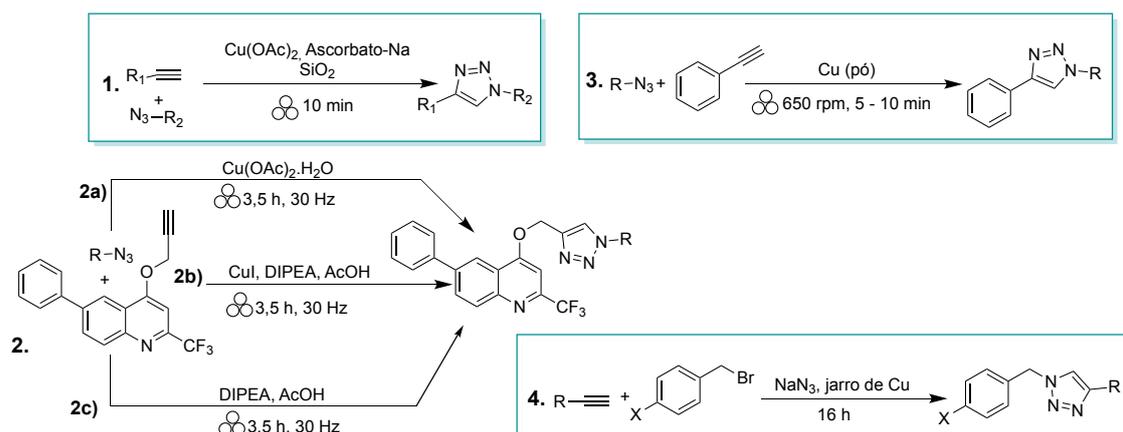
Para além de uma ampla aplicação em diversas reações catalíticas, apenas foram reportados dois exemplos onde foram utilizados C-escorpionatos de cobre(I) na reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC), Esquema 3.3.



Esquema 3.3 Reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC); **1.** Reação reportada por Cano et al.³⁴; **2.** Reação reportada por Mahmoud et al.³⁵

Cano e os seus colaboradores usaram C-escorpionatos de cobre(I) para promover eficientemente a formação de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles a partir de sulfonilazidas e alcinos em clorofórmio, a 40 °C durante 24 horas (painel 1, Esquema 3.3).³⁴ Mahmoud e os seus colaboradores usaram C-escorpionatos (cobre(I) e cobre(II)) como catalisadores para a ciclo-adição de três componentes CuAAC azida-alcino em meio aquoso, sob irradiação micro-ondas, a 125 °C por 30 minutos (painel 2, Esquema 3.3).³⁵

De forma a ir ao encontro dos princípios da química verde recorreu-se à ação mecânica em reações *click* CuAAC de modo a obter triazoles com bons rendimentos e elevada regiosseletividade, sem recorrer ao uso de solventes e utilizando diversos sistemas catalíticos, Esquema 3.4.



Esquema 3.4 Reações de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC) recorrendo à ação mecânica; 1. Thorwirth *et al.*³⁶; 2. Tireli *et al.*³⁷; 3. Rinaldi *et al.*³⁸; 4. Cook *et al.*³⁹.

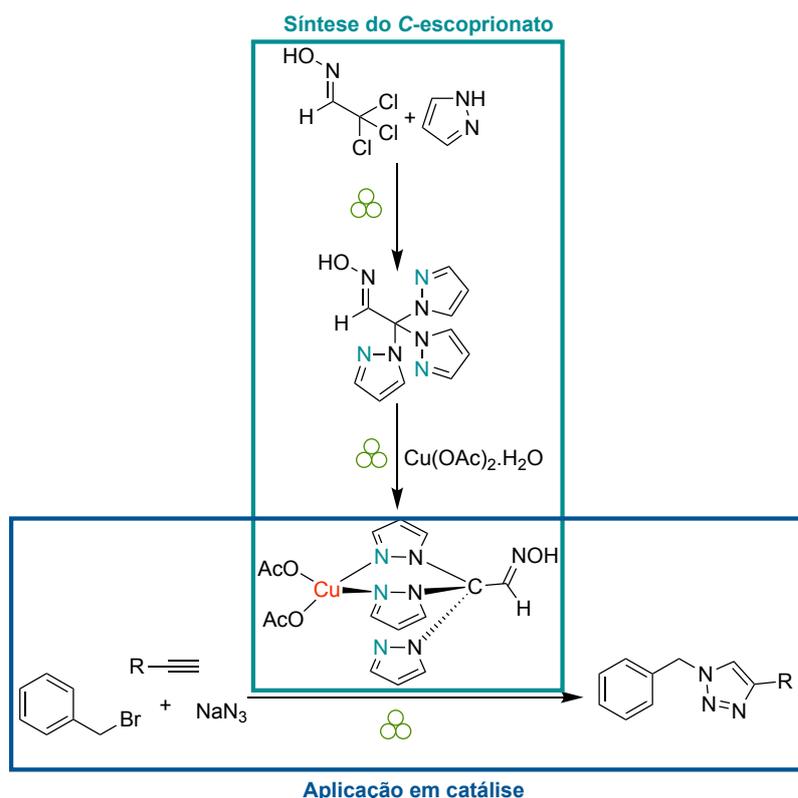
Em 2011, Thorwirth e seus colaboradores obtiveram triazóis com bons rendimentos utilizando acetato de cobre, ascorbato de sódio e dióxido de silício como auxiliar de moagem num curto tempo de reação sob ação mecânica, recorrendo a um moinho de bolas planetário, sem solvente (painel 1, Esquema 3.4).³⁶ A moagem de uma quinolina funcionalizada com um alcino e acetato de cobre mono-hidratado, sem qualquer agente redutor, num reator de politetrafluoretileno (PTFE) com bolas de aço inoxidável originou o esperado triazole (painel 2a, Esquema 3.4). O rendimento da reação aumentou utilizando iodeto de cobre na presença de *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA) e ácido acético (painel 2b, Esquema 3.4). Utilizando um reator de latão (liga metálica de cobre e zinco) e eliminando o sal de cobre foi possível verificar a aplicabilidade do material do reator como catalisador (painel 2c, Esquema 3.4).³⁷ A reação entre benzilazidas e alcinos também foi promovida usando pó de cobre como catalisador através de um moinho de bolas planetário (painel 4, Esquema 3.4).³⁸ Além disso, foi possível realizar a reação entre alcinos com substituintes arilo ou alquilo, vários brometos de benzilo e azida de sódio usando reatores de cobre e catalisadores, embora nessas condições fossem necessários tempos de reação mais longos.³⁹ Este último trabalho permitiu retirar conclusões sobre a segurança do uso de azida de sódio em condições mecanoquímicas (em condições de moagem de elevada energia), destacando o facto de que as reações com azida, em condições mecanoquímicas, são, de facto, mais seguras do que quando são conduzidas em solução.³⁹

Tendo em vista o desenvolvimento de processos genuinamente sustentáveis, desde a síntese do catalisador, ao processo catalítico e ao isolamento dos produtos da reação, explorou-se nesta dissertação a utilização da mecanoquímica para a síntese de uma nova

classe de C-escorpionatos e dos seus complexos metálicos, bem como a aplicação subsequente dos seus complexos de Cu(II) em química de *click*, em particular na reação de CuAAC multicomponente, sob condições mecanoquímicas, para formar triazoles.

3.2. Síntese de pró-ligandos do tipo C-escorpionatos

O objetivo dos estudos descritos neste capítulo remete para a síntese de ligandos [(1-hidroximino)metil]tris(1*H*-pirazol-1-il)metano, para a preparação dos seus complexos C-escorpionatos de cobre e ainda, para a aplicação dos novos C-escorpionatos de cobre como catalisadores em reações de ciclo-adição alcino-azida sob ação mecânica, Esquema 3.5.



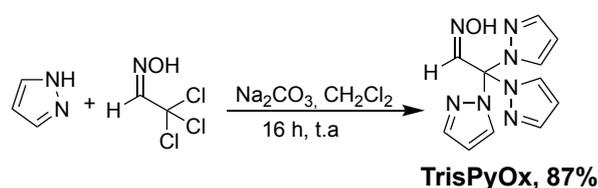
Esquema 3.5 Síntese do C-escorpionato de cobre(II) e sua aplicação em catálise.

A modelação da atividade do catalisador para aumentar a aplicabilidade, a eficácia e/ou a seletividade pode ser realizada através da otimização das condições de reação ou através da modificação da estrutura do ligando C-escorpionato.

A síntese de ligandos C-escorpionatos com novas funcionalidades possibilita a síntese de complexos metálicos com novas estruturas permitindo, portanto, avançar na procura de sistemas mais eficazes, seletivos e novas aplicações.

A funcionalização de C-escorpionatos pode ser realizada através da introdução de diversos grupos funcionais no anel pirazolilo, ou através da introdução de substituintes no carbono metínico.

Nas condições previamente descritas para obtenção dos bis e tris(pirazol-1-il)metanos é necessário utilizar um solvente clorado e um longo tempo de reação, Esquema 3.7. A utilização de solventes clorados e, neste caso, o uso de diclorometano, é restrito pela Diretiva Europeia de Emissões de Solventes (199/13/EC). Devido à sua volatilidade, o diclorometano entra na atmosfera onde atua como um gás de efeito estufa. Foi relatado ao IPCC (do inglês *the intergovernmental panel on climate change*) que este solvente apresenta 8,7 vezes mais capacidade de absorção de calor do que o dióxido de carbono. Além disso, o diclorometano é um potencial agente cancerígeno.^{44, 45}



Esquema 3.7 Síntese do [(1-hidroximino)metil]tris(1*H*-pirazol-1-il)metano em solução.⁴³

Procurando aumentar a sustentabilidade do processo sintético para obter o composto **TrisPyOx**, recorreu-se à ação mecânica, utilizando um moinho de bolas vibratório. Exploraram-se diversas condições de reação, Tabela 3.1.

Tabela 3.1 Condições experimentais para a síntese do composto **TrisPyOx** sob ação mecânica.

TrisPyOx

Entrada	Frequência (Hz)	nº de bolas	Tempo (min)	η^a (%)
3.1	20	2	30	33 ^b
3.2	25	2	30	52 ^b
3.3	30	2	30	51 ^b
3.4	25	2	60	52 ^b
3.5	25	3	30	49 ^b
3.6	25	2	30	12 ^c

a) Rendimentos isolados após coluna cromatográfica em AcOEt/*n*-hexano (2:1). b) Colocou-se no reator a oxima, o pirazole e, no final, procedeu-se à adição do carbonato de sódio. c) Colocou-se no reator a oxima, o carbonato de sódio e, no final, procedeu-se à adição do pirazole.

Quantidades equivalentes de oxima,⁴⁶ pirazole e carbonato de sódio foram colocadas sob ação mecânica a uma frequência de vibração constante de 20 Hz, durante 30 minutos. A reação foi conduzida em reatores de aço inoxidável com duas bolas do mesmo material, de 7 mm de diâmetro. Nestas condições, foi obtido um rendimento de 33% para o composto desejado (entrada 3.1, Tabela 3.1). O aumento da frequência de vibração para 25 Hz levou a um aumento do rendimento da reação para 52% (entrada 3.2, Tabela 3.1). Nem o aumento da frequência de vibração para 30 Hz (entrada 3.3, Tabela 3.1), nem maiores tempos de reação (entrada 3.4, Tabela 3.1), nem o aumento do número de bolas no sistema de moagem (entrada 3.5, Tabela 3.1) conduziram a melhores eficiências da reação.

O baixo rendimento obtido utilizando as condições descritas na entrada 3.6 (12%), em relação ao da entrada 3.2 (52%) da Tabela 3.1, deve-se à forma como é realizada a adição dos reagentes no reator. Colocar a oxima e o carbonato de sódio diretamente em contacto levou à formação do nitroso-alceno (espécie **1**, Esquema 3.6), espécie intermediária muito reativa e instável. Na ausência de nucleófilo, esta espécie acaba por se degradar, não originando o composto pretendido.^{47, 48}

A otimização das condições de reação permitiu obter o composto desejado com 52% de rendimento, com ação mecânica num moinho de bolas vibratório a uma frequência constante de 25 Hz durante 30 minutos. A eliminação do diclorometano e a redução do tempo de reação de 16 horas para 30 minutos estão de acordo com as características de processos mais sustentáveis (ver secção 1.2).

A análise de raios X dos cristais obtidos após a recristalização em diclorometano do produto de reação obtido sob ação mecânica, Figura 3.3, estabeleceu claramente que foi obtida exclusivamente a (*E*)-oxima.

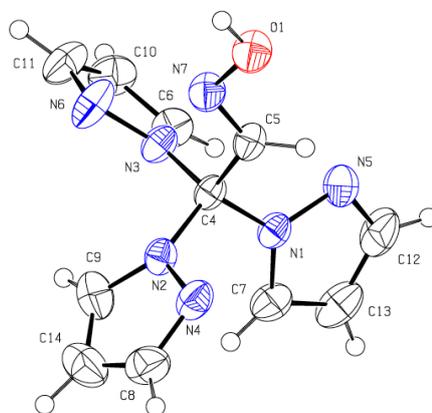


Figura 3.3 Estrutura molecular ORTEP-3 do composto **TrisPyOx** mostrando a numeração dos átomos e representando os elipsoides de deslocamento anisotrópico desenhados no nível de 50% de probabilidade.

O espectro de RMN de ^1H do composto (Figura 3.4) mostra apenas um sinal na região típica do hidrogénio correspondente à oxima (11,98 ppm), que foi atribuído ao protão do grupo oxima com configuração *E*.

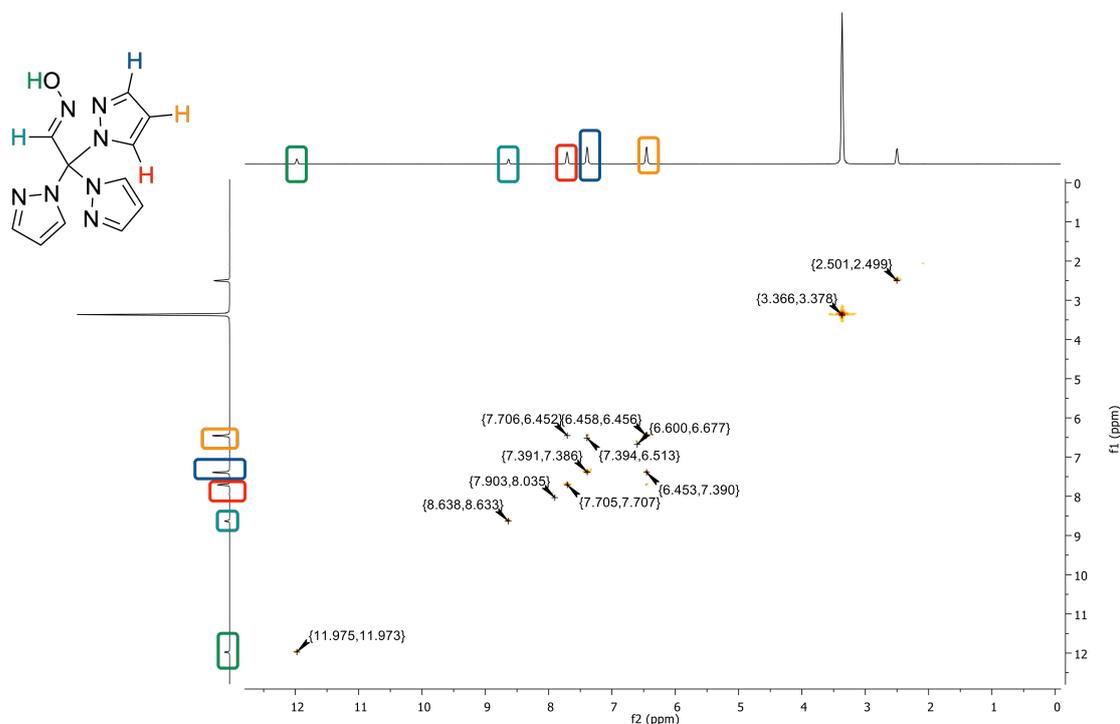


Figura 3.4 Espectro de ressonância magnética de Efeito Nuclear Overhauser (NOESY, do inglês *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)

A configuração *E* foi também corroborada pela falta de correlação do protão da oxima OH com o protão do grupo $\text{HC}=\text{N}$ no espectro bidimensional NOESY, Figura 3.4.

Os espectros infravermelho (IV) e Raman do pró-ligando sintetizado encontram-se na Figura 3.5 (os dados foram obtidos pelo Doutor Bernardo Albuquerque Nogueira do grupo de Química Teórica e Computacional do Centro de Química de Coimbra), juntamente com os espectros calculados correspondentes (B3LYP/6-311++G(d,p)). Os espectros teóricos foram calculados após a otimização da estrutura dimérica presente no cristal do composto, utilizando os dados cristalográficos como geometria inicial.

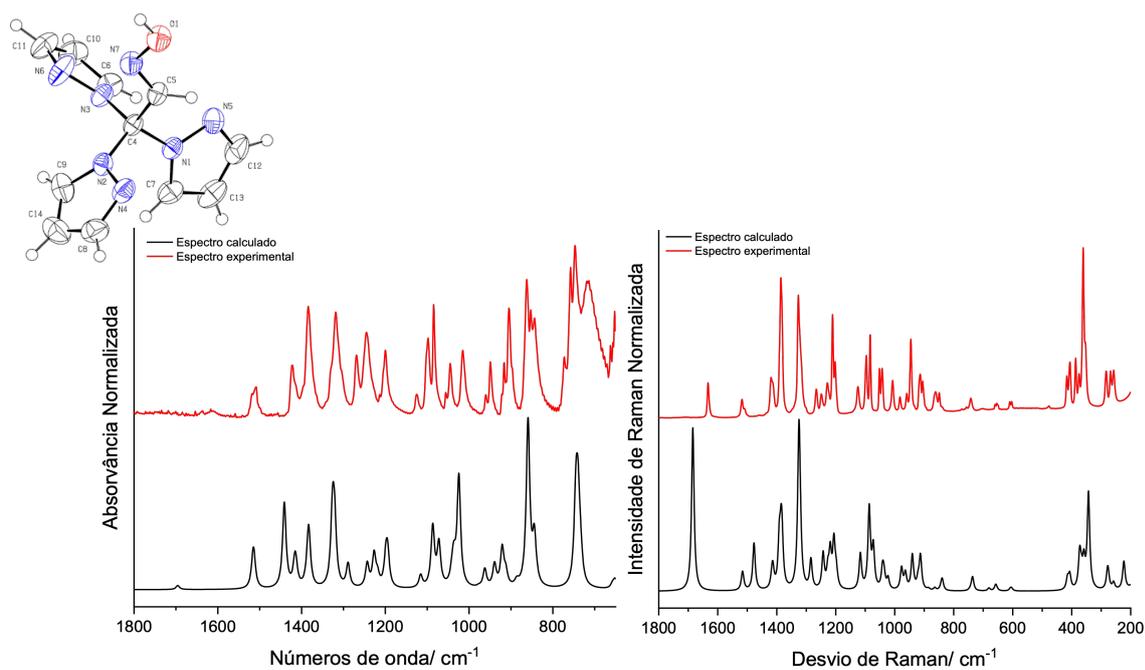


Figura 3.5 Espectros calculados (B3LYP/6-311++G(d,p), escalados) e experimentais de espectroscopia de infravermelho em modo ATR (à esquerda) e de Raman (à direita) do ligando **TrisPyOx**.

Conforme ilustrado na Figura 3.5, os espectros calculados e experimentais possuem uma elevada semelhança. Este fato deve ser destacado, pois os dados calculados consideram apenas a unidade estrutural dimérica isolada do composto, enquanto os dados experimentais foram obtidos para um cristal. Tal resultado indica que as interações interdímeros são fracas o suficiente para não perturbar extensivamente o potencial vibracional intradímero. Na Tabela 3.2, é efetuada uma comparação entre as bandas observadas (experimentais) *versus* as previstas (calculadas) para o infravermelho (IV) e Raman.

Tabela 3.2 Bandas observadas e previstas (B3LYP/6-311++G(d,p), fator de escala 0.977) dos espectros de infravermelho e de Raman do ligando, **TrisPyOx** (frequências em cm^{-1}), com as respectivas atribuições. A atribuição das bandas foi realizada pelo Doutor Bernardo Albuquerque Nogueira.

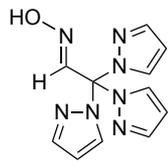
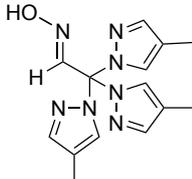
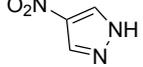
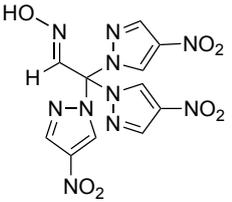
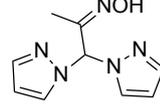
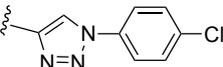
IV		Caracterização	Raman		IV		Caracterização	Raman	
Exp.	Calc.		Exp.	Calc.	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
3289	3468	vOH	3271	3436	905	913	δCC (anel)	905	913
3148	3214	vCH	3144	3214	862	888	γCH (anel)	861	864
3130	3202	vCH	3133	3186	916	921	γCH	914	921
3126	3183	vCH	3128	3183	853	859	δCN	-	-
3117	3164	vCH	3117	3164	844	844	γCH (anel)	849	844
3111	3160	vCH	3113	3160	773/758	747	γOH	-	-
3105	3102	vCH	3103	3102	747	745	γOH	-	-
1654/1637	1696	vC=N	1633	1684	714	739	γCH (anel)	742	741
1518/1509	1517	vCN(anel)	1518	1516	-	-	γOH	702	681
1423	1441	δOH	1507	1477	662	658	γCN (anel)	659	658
1417	1418	vCC(anel)	1419	1416	N.I.	-	γCN (anel)	654	653
1384	1384	vCC(anel)	1386	1391	N.I.	-	γCN (anel)	610	609
1318	1321	vbreathing anel	1327	1327	N.I.	-	γCN (anel)	603	606
1269	1289	δCH	1266	1284	N.I.	-	$\delta\text{CC}=\text{N}$	416	414
1245	1244	vCN	1249	1243	N.I.	-	$\gamma\text{CC}=\text{N}$	406	406
1227	1227	vCN	1228	1227	N.I.	-	$\delta\text{C}=\text{NO}$	387	373
1213	1218	δCH (anel)	1211	1207	N.I.	-	δCN (anel)	361	366
1200	1195	δCH (anel)	1202	1198	N.I.	-	vbreathing CN (anéis)	355	352
1125	1116	δCH (anel)	1125	1117	N.I.	-	γCN (anel)	283	278
1098/1085	1087	δCH (anel)	1096/1083	1086	N.I.	-	γCN (anel)	268	276
1055	1072	δCH (anel)	1052	1073	N.I.	-	γCN (anel)	258	258
1045	1041	δCH (anel)	1043	1041	N.I.	-	$\delta\text{CC}=\text{N}$	159	182
1015	1025	δCH (anel)	1007	1023	N.I.	-	γCN (anel)	117	114
-	-	vCN (anel)	982	977	N.I.	-	γCN (anel)	92	97
960	962	δCH (anel)	959	963	N.I.	-	γCN (anel)	65	64
949	939	vbreathing anel	945	940					

Onde: ν é o alongamento; δ é a flexão no plano; γ é a flexão fora do plano; N.I. é não investigado.

Após análise da Tabela 3.2 foi possível verificar alguns efeitos das interações intermoleculares presentes na fase cristalina na comparação dos espectros calculados *versus* experimentais, como, por exemplo na região espectral dos modos de estiramento C=N. A vibração ativa IV de estiramento C=N é prevista pelos cálculos a 1696 cm^{-1} , no entanto, é observada a 1637 cm^{-1} no espectro experimental, enquanto o modo ativo Raman é previsto a 1685 cm^{-1} e é observado experimentalmente a 1633 cm^{-1} . No entanto, as principais características dos espectros experimentais são de fato muito bem reproduzidas pelos cálculos.

As condições otimizadas para a síntese, sob ação mecânica, foram utilizadas para a síntese de um conjunto adicional de tris(pirazol-1-il)metanos e bis(pirazol-1-il)metanos, usando 2,2,2-tricloroacetaldeído oxima ou oximas dicloro-substituídas derivadas de cetonas, respetivamente, Tabela 3.3.

Tabela 3.3 Síntese sob ação mecânica de bis e tris(pirazol-1-il)metanos.

$ \begin{array}{c} \text{HO-N} \\ \parallel \\ \text{R}_1\text{-C} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{X} \quad \text{R}_2 \\ \\ \text{X} \end{array} \xrightarrow[\text{25 Hz, 30 min}]{\text{Pirazole, Na}_2\text{CO}_3} \text{Produto} $						
Entrada	R ₁	R ₂	X	Pirazole	Produto/ η	η^c
3.7	H	Cl	Cl		 TrisPyOx, 52%^a	87 ⁴³
3.8	H	Cl	Cl		 TrisPy(Me)₃Ox, 42%^a	79
3.9	H	Cl	Cl		 TrisPy(NO₂)₃Ox, -%	-
3.10	Me	H	Cl		 BisPyOx, 28%^b	43 ⁴³
3.11		H	Br		 BisTriazPyOx, 17%^b	78

a) Rendimentos isolados após coluna cromatográfica em AcOEt/ *n*-hexano. b) Rendimentos isolados após recristalização em éter etílico. c) Rendimento obtido segundo o procedimento experimental publicado por Pinho e Melo *et al.*⁴³

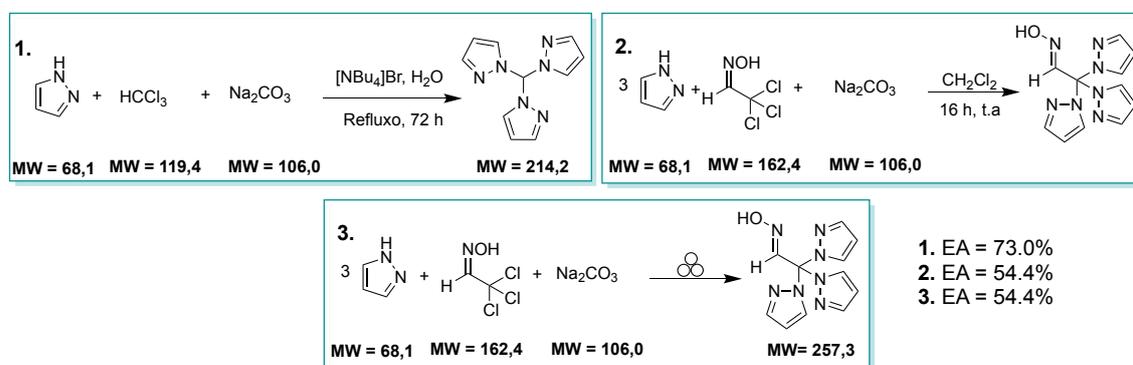
Com esta estratégia foi possível obter diversos derivados com rendimentos de moderados a elevados. Com a diminuição da nucleofilicidade do pirazole verificou-se uma diminuição do rendimento (entrada 3.8, Tabela 3.3) sendo que, quando o pirazole possui um grupo nitro na posição 4 não foi possível obter o composto alvo (entrada 3.9, Tabela 3.3), mesmo aumentando o tempo de reação para 90 minutos. Como era previsível, com a

diminuição da eletrofilicidade do heterodieno obtiveram-se rendimentos inferiores (entrada 3.10 e 3.11, Tabela 3.3). O rendimento da síntese com oximas a partir de aldeídos (entradas 3.7 a 3.9, Tabela 3.3) foi significativamente maior do que o obtido com oximas derivadas de cetonas, seguindo a mesma tendência observada em solução.⁴³ Verificou-se que sob ação mecânica o composto **BisTriazPyOx** foi obtido com um rendimento bastante inferior (17%) ao obtido em solução (78%), pois a par da baixa eletrofilicidade do heterodieno, existe um grupo muito volumoso na posição R₁ o que pode dificultar a sua formação do produto sob ação mecânica.

3.2.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese dos pró-ligandos C-escorpionatos

De modo a avaliar a sustentabilidade do processo desenvolvido, decidiu-se efetuar a comparação com a metodologia anteriormente publicada pelo grupo de Química Orgânica do Centro de Química de Coimbra⁴³ e a metodologia de Reger *et al.*¹⁹ aplicando as métricas: economia atômica (EA),⁴⁹ Fator E⁵⁰ e EcoScale.⁵¹ Para tal foi selecionado o composto **TrisPyOx**.

A economia atômica é independente das condições experimentais da reação, dependendo apenas da equação química, Esquema 3.8.



Esquema 3.8 Comparação entre as metodologias de 1. Reger *et al.*¹⁹ e 2. Pinho e Melo *et al.*⁴³ com a 3. metodologia sob ação mecânica.

A síntese do pró-ligando sob ação mecânica e em solução⁴³ apresenta o mesmo valor de economia atômica (54,4%) dado serem utilizados os mesmos reagentes e a estequiometria de reação ser a mesma. O uso de diclorometano na síntese em solução não é tido em conta, pois os solventes não são considerados aquando do cálculo da economia atômica. A metodologia de Reger *et al.* apresenta um maior valor de economia atômica

(73,0%) pois no cálculo desta métrica não são considerados os excessos de reagentes utilizados, como é o caso do carbonato de sódio e do clorofórmio utilizado na reação, e sim apenas a estequiometria da reação. Neste caso o clorofórmio não age apenas como solvente, mas também como reagente sendo, por isso, também ele considerado aquando do cálculo.

Os valores obtidos para o Fator E e o EcoScale são apresentados no Gráfico 3.1.

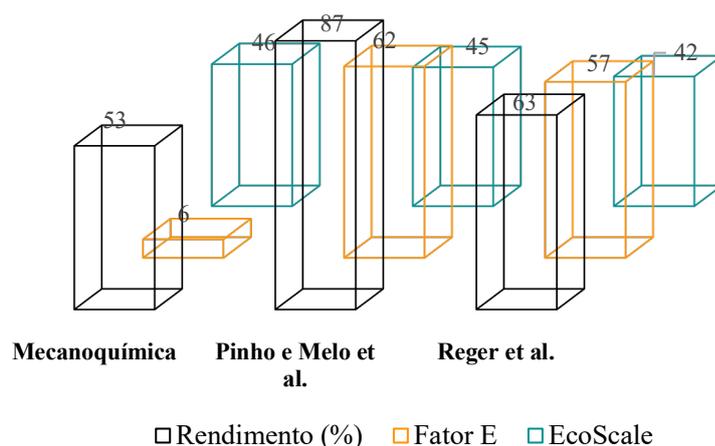


Gráfico 3.1 Valores de Fator E e EcoScale calculados para o **TrisPyOx**. No método de Reger *et al.*¹⁹ foi utilizado como composto modelo o HC(pz)₃. Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 14 e 15.

Ao comparar a metodologia de Pinho e Melo *et al.*⁴³ com a síntese sob ação mecânica do mesmo composto (**TrisPyOx**) verifica-se que, apesar de se obter um rendimento mais baixo quando a ação mecânica é utilizada, foi possível obter um valor de Fator E mais próximo do ideal (6 pontos). Este facto deve-se à utilização de solvente (diclorometano) durante o processo sintético por parte de Pinho e Melo *et al.*⁴³ o que leva à geração de uma maior quantidade de resíduos (Anexo 1, Tabela 14). No método de Reger *et al.*¹⁹, para efetuar a comparação, foi escolhido o hidrotris(1*H*-pirazol-1-il)metano que é obtido com 63% de rendimento. No entanto, a utilização de um grande excesso de clorofórmio, bem como de brometo de tetra-*n*-butilamónio conduz a um valor de Fator E comparável ao do método de Pinho e Melo *et al.*⁴³ Estes dois métodos possuem um Fator E cerca de 10 vezes mais elevado quando comparado com o método sob ação mecânica. Os valores de EcoScale são bastantes semelhantes, variando entre 42 pontos para o método de Reger *et al.*¹⁹ e 46 pontos para a síntese sob ação mecânica. O menor rendimento obtido sob ação mecânica resulta numa maior penalização, mas a não utilização de solvente resulta

numa valorização de 10 pontos, o que, a par da simplificação do processo de purificação (cristalização *versus* cromatografia), resulta num procedimento globalmente mais sustentável.

3.3. Síntese de complexos metálicos C-escorpionatos

Após a obtenção de diversos pró-ligandos do tipo C-escorpionatos com grupo oxima (Figura 3.6) procedeu-se à preparação dos correspondentes complexos metálicos. O desenvolvimento do método realizou-se utilizando o composto **TrisPyOx** como composto modelo.

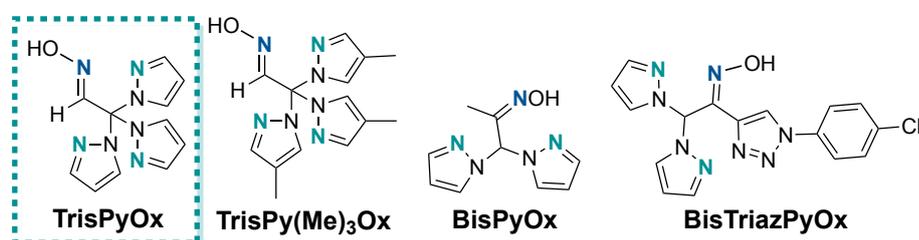
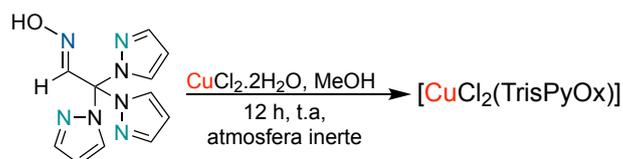


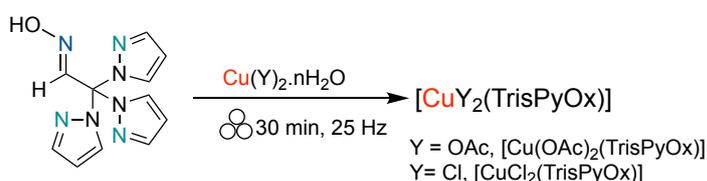
Figura 3.6 bis e tris(pirazol-1-il)metanos sintetizados sob ação mecânica.

Procedeu-se à síntese do complexo de cobre em solução utilizando o método descrito por Martini *et al.*, Esquema 3.9.⁵² Num balão *Schlenk* foi colocado o pró-ligando **TrisPyOx** em metanol sob agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte. Após solubilização do pró-ligando, foi adicionado cloreto de cobre di-hidratado (1 equivalente). A mistura foi deixada à temperatura ambiente durante 12 horas sob agitação e atmosfera inerte. No final da reação, verificou-se a formação de precipitado; este foi filtrado e lavado com éter etílico originando um sólido de cor azul-turquesa com 48% de rendimento. No entanto, foi necessário um longo tempo de reação, uma elevada quantidade de solvente e realizar a reação sob atmosfera inerte. A diminuição do tempo de reação para 2 horas, seguindo o procedimento de Silva *et al.* não originou nenhum precipitado.^{52, 53} O complexo obtido em condições convencionais apresenta no espectro de massa de alta resolução (ESI-TOF), um sinal em $m/z = 390,977$ que corresponde à fórmula $[\text{CuCl}(\text{TrisPyOx})]^+$. Os valores obtidos na análise elemental C: 32,18, H: 3,18 e N: 23,74 permitem propor a fórmula molecular $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx}) + \text{H}_2\text{O}]$ a que corresponde os valores teóricos C: 33,25; H: 3,20 e N: 23,93. Com base nestes dados propõe-se a fórmula $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$.



Esquema 3.9 Síntese do complexo C-escorpionato de cobre(II) $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$.

De modo a ir ao encontro dos princípios da química verde tentou-se proceder à complexação sob ação mecânica recorrendo a um moinho de bolas vibratório, Esquema 3.10.



Esquema 3.10 Síntese de complexos do tipo C-escorpionatos sob ação mecânica.

A complexação de **TrisPyOx** com cobre foi possível recorrendo a uma quantidade estequiométrica do sal de cobre (cloreto de cobre(II) di-hidratado ou acetato de cobre(II) mono-hidratado) sob ação mecânica (num moinho de bolas vibratório), a uma frequência de vibração constante de 25 Hz durante 30 minutos. Os complexos foram obtidos com 79 e 86% de rendimento com cloreto de cobre(II) e acetato de cobre(II), respetivamente.

O complexo $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$ apresenta valores de m/z e análise elemental semelhantes aos dos obtidos para o complexo obtido em condições convencionais. O complexo preparado com acetato de cobre mono-hidratado $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$ preparado sob ação mecânica apresenta um sinal de HRMS em $m/z = 379,0454$ que corresponde à fórmula molecular do complexo sem um grupo acetato $(\text{M-OAc})^+$ e originou valores da análise elemental de C: 39,25, H: 4,05, N: 24,64 correspondentes ao complexo sem um grupo acetato com uma molécula de água ($[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{TrisPyOx})] + \text{H}_2\text{O}$).

De forma a completar a caracterização dos complexos de cobre, tal como realizado para o pró-ligando **TrisPyOx**, foi realizado um estudo experimental de infravermelho e espectroscopia de Raman, Figura 3.7. Este estudo foi realizado pelo Doutor Bernardo Albuquerque Nogueira do grupo de Química Teórica e Computacional do Centro de Química de Coimbra.

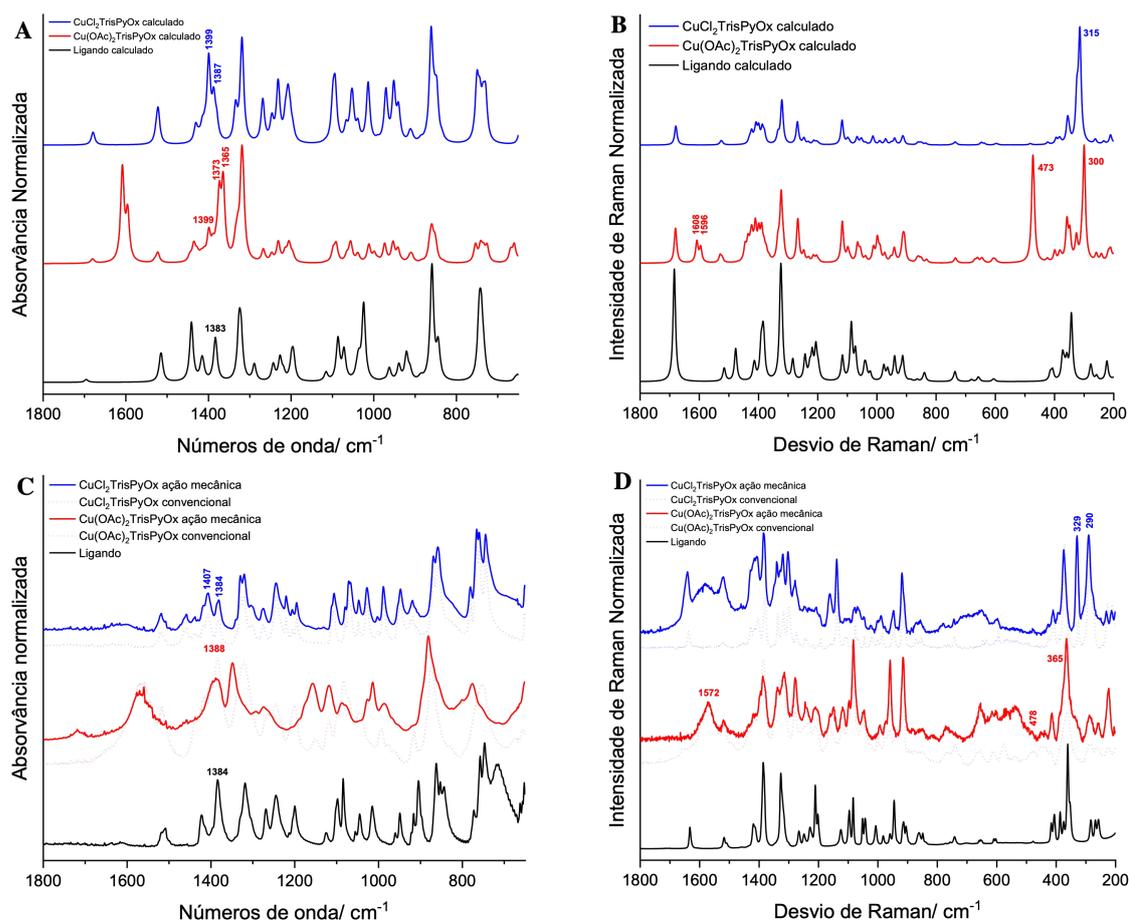


Figura 3.7 Comparação entre os espectros calculados de infravermelho (A e C) e de Raman (B e D) do pró-ligando **TrisPyOx** e dos complexos **$[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$** e **$[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$** , obtidos com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p) (A e B) e experimentalmente (C e D).

Ao observar os gráficos da Figura 3.7C e 3.7D é possível verificar que os espetros obtidos no IV e Raman para os complexos sob ação mecânica e em solução (convencional) possuem uma elevada semelhança. Este facto leva-nos a deduzir que o composto gerado com ambas as metodologias é o mesmo. De forma a conseguir um melhor entendimento, foi efetuada uma comparação entre as bandas observadas (experimentais) e as previstas (calculadas) para o infravermelho e Raman para o complexo **$[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$** , Tabela 3.4.

Tabela 3.4 Bandas observadas e previstas (B3LYP/6-311++G(d,p), fator de escala 0,977) dos espectros de infravermelho e de Raman do complexo $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$ (frequências em cm^{-1}), com as respectivas atribuições.

IR		Caracterização	Raman		IR		Caracterização	Raman	
Exp.	Calc.		Exp.	Calc.	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
1684	1680	$\nu\text{C}=\text{N}$	1691	1680	993	998	γCH_3	993	998
1560	1602	$\nu\text{C}=\text{O}$	1573	1602	961	962	γCH	959	962
1519	1522	$\nu\text{CC}(\text{anel})$	1520	1522	914	916	$\nu\text{breathing anel}$	915	913
1436	1436	scCH_3	1435	1436	874	864	$\gamma\text{CH}(\text{anel})$	849	864
1418	1417	$\nu\text{CC}(\text{anel})$	1417	1423	776	753	$\gamma\text{CH}(\text{anel})$	772	753
1388	1389	δOH	1387	1389	N.I.	-	δOCO	655	659
	1364	rockCH_3		1364	N.I.	-	γOCC	603	607
1321	1329	rockCH_3	1338	1329	N.I.	-	δCCO	414	424
-	-	$\nu\text{CN}(\text{anel})$	1315	1315	N.I.	-	$\delta\text{C}=\text{NO}$	365	377
1263	1267	δOH	1278	1267	N.I.	-	$\nu\text{Cu-OAc}$	288	299
1245	1247	δCH	1245	1247	N.I.	-	$\gamma\text{CN}(\text{anel})$	257	259
1201	1211	$\nu\text{breathing anel}$	1210	1211	N.I.	-	$\gamma\text{CN}(\text{anel})$	223	241
1151	1196	$\delta\text{CH}(\text{anel})$	1149	1196	N.I.	-	γOCC	205	215
1118	1117	$\nu\text{breathing anel}$	1119	1117	N.I.	-	δCN	160	166
1098	1098	$\delta\text{CH}(\text{anel})$	1097	1098	N.I.	-	$\nu\text{Cu-OAc}$	154	154
1083	1090	$\delta\text{CH}(\text{anel})$	1083	1090	N.I.	-	$\gamma\text{CN}(\text{anel})$	63	70
1045	1047	$\delta\text{CH}(\text{anel})$	1046	1047					

Onde: ν é o alongamento; δ é a flexão no plano; γ é a flexão fora do plano; sc é scissoring; rock é rocking; N.I. é não investigado.

Olhando para a Tabela 3.4 é possível observar as bandas correspondentes à vibração da ligação do grupo oxima ($\text{C}=\text{N}$ -1684 e 1691 cm^{-1} no IV e no Raman, respetivamente), que já eram observáveis para o pró-ligando (Tabela 3.3). Para além das ligações presentes no pró-ligando (**TrisPyOx**), também são visíveis novas bandas devidas à presença do grupo acetato ($\text{C}=\text{O}$ - 1560 e 1573 1691 cm^{-1} no IV e no Raman, respetivamente).

Da mesma forma, foi realizada uma comparação entre as bandas observadas (experimentais) *versus* as previstas (calculadas) para o infravermelho e Raman para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$, Tabela 3.5.

Tabela 3.5 Bandas observadas e previstas (B3LYP/6-311++G(d,p), fator de escala 0,977) dos espectros de infravermelho e de Raman do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$ (frequências em cm^{-1}), com as respetivas atribuições.

IR		Caracterização	Raman		IR		Caracterização	Raman	
Exp.	Calc.		Exp.	Calc.	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
1636	1679	νCN	1637	1679	869	861	γCH (anel)	871	861
1519	1521	νCC (anel)	1518	1527	858	856	γCH (anel)	853	850
1459	1430	νCN (anel)	1434	1423	762	749	γCH (anel)	762	749
1438	1415	νCC (anel)	1428	1409	745	736	$\delta\text{CC}=\text{N}$	742	736
1407	1399	δOH	1404	1399	N.I.	-	γCN (anel)	647	648
1381	1387	νCN (anel)	1382	1387	N.I.	-	γCN (anel)	635	637
1329	1334	$\nu\text{breathing}$ (anel)	1337	1334	N.I.	-	γCN (anel)	594	597
1321	1321	$\nu\text{breathing}$ (anel)	1318	1321	N.I.	-	δOH	565	482
1305	1318	νCN (anel)	1301	1318	N.I.	-	γCCN	425/407	422
1275	1269	δOH	1274	1269	N.I.	-	$\delta\text{CC}=\text{N}$	392	394
1244	1247	δCH	1245	1247	N.I.	-	$\delta\text{C}=\text{NO}$	372	384
1206	1231	νCN (anel)	1218	1231	N.I.	-	νCuCl	325	324
1195	1207	δCH (anel)	1193	1207	N.I.	-	γCN (anel)	288/275	262
-	-	δCH (anel)	1136	1118	N.I.	-	γCN (anel)	228	234
1110	1098	δCH (anel)	1110	1098	N.I.	-	γCNO	212	210
1106	1093	δCH (anel)	1104	1093	N.I.	-	γCN (anel)	187	189
1080/1072	1067	δCH (anel)	1076/1067	1067	N.I.	-	γCN (anel)	178	163
1048	1051	δCH (anel)	1046	1051	N.I.	-	δCuCl	159	160
1028	1038	δCH (anel)	1021	1038	N.I.	-	δCuCl	114	123
1003	1013	νNO	1000	1013	N.I.	-	γCN (anel)	102	96
988	952	γCH	985	952	N.I.	-	γCN (anel)	79	81
948	940	δCNN (anel)	945	940	N.I.	-	γCN (anel)	61	66
920	914	δCCC (anel)	917	914					

Onde: ν é o alongamento; δ é a flexão no plano; γ é a flexão fora do plano; N.I. é não investigado.

Tal como aconteceu anteriormente para o complexo $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$, para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$ as bandas correspondentes ao grupo oxima presente no pró-ligando mantiveram-se ($\text{C}=\text{N}$ - 1636 e 1637 cm^{-1} para o IV e Raman, respetivamente e NO - 1003 e 1000 cm^{-1} para o IV e Raman, respetivamente). Para além das bandas observáveis no pró-ligando são visíveis novas bandas no espectro de Raman, relativas à ligação CuCl (325 cm^{-1}). A presença de cobre(II) é corroborada pelo facto de não ser possível visualizar o composto por RMN dado tratar-se de um metal paramagnético.

Com base nos dados foram propostas as estruturas da Figura 3.8 para os complexos $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$ e $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$ e, por analogia, para os restantes complexos de cobre.

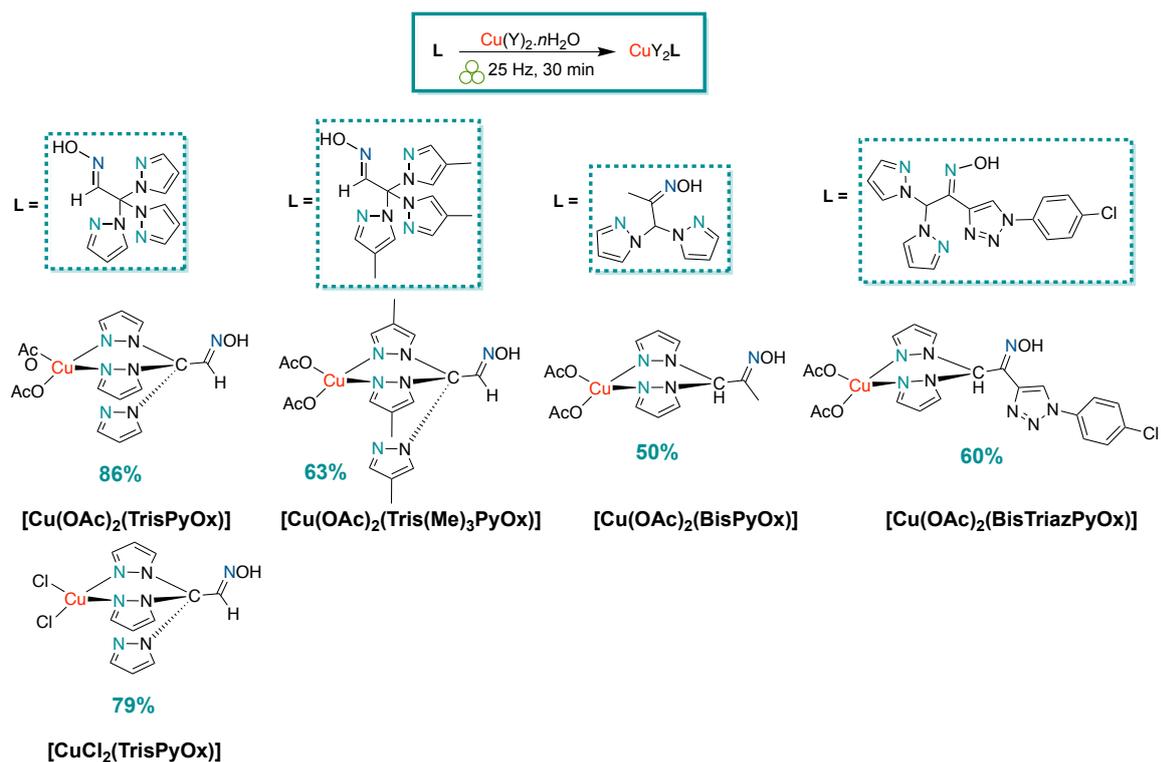


Figura 3.8 Complexos C-escorpionatos de cobre(II) sintetizados sob ação mecânica.

Após ter realizado a complexação dos novos C-escorpionatos com cobre(II), procedeu-se à metalação do pró-ligando modelo **TrisPyOx** com outros metais, seguindo o mesmo procedimento, Figura 3.9.

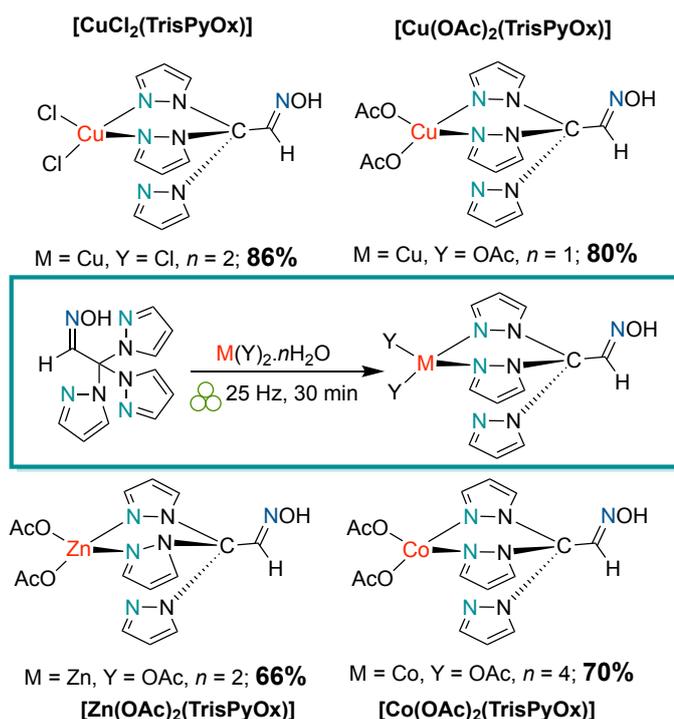


Figura 3.9 Complexos metálicos C-escorpionatos de cobre(II) sintetizados sob ação mecânica.

Seguindo esta metodologia foi possível obter vários complexos do tipo C-escorpionatos com funcionalização oxima no carbono metínico, com rendimentos acima dos 50%, sem uso de solventes, em apenas 30 minutos e utilizando quantidades estequiométricas do sal metálico.

3.3.1. Avaliação da sustentabilidade da síntese os complexos C-escorpionatos de cobre

De modo a avaliar a sustentabilidade do processo aqui retratado decidiu-se efetuar a comparação da metodologia desenvolvida ao longo deste trabalho com as metodologias previamente descritas, aplicando métricas. Para tal foi selecionado o complexo **[Cu(OAc)₂(TrisPyOx)]**, Gráfico 3.2.

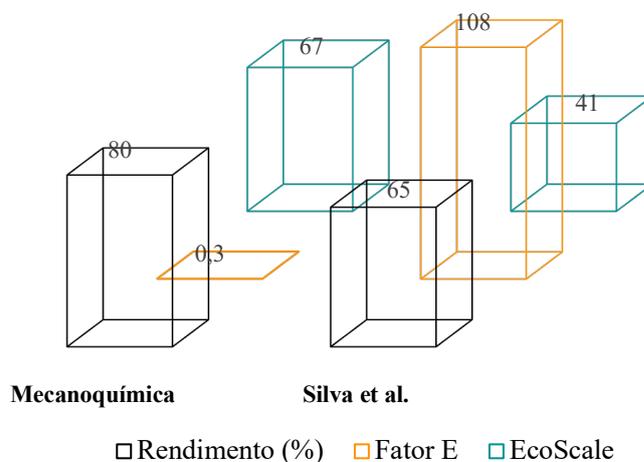


Gráfico 3.2 Valores de Fator E e EcoScale calculados para o complexo C-escorpionato de cobre. Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 16 e 17.

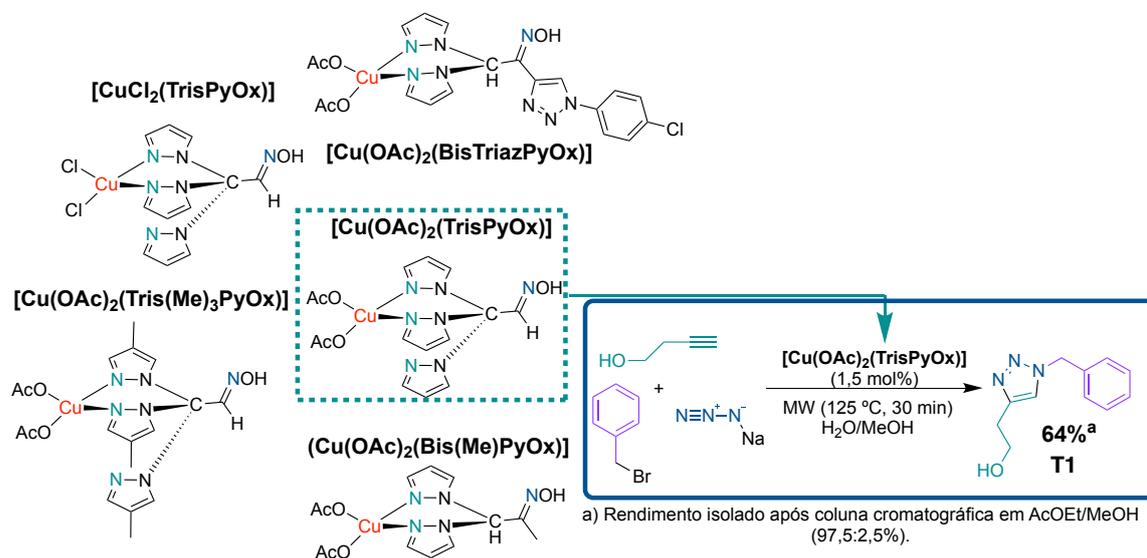
O processo desenvolvido para a complexação de pró-ligandos bis e tris(1*H*-pirazol-1-il)metanos sob ação mecânica permitiu aumentar os rendimentos da reação, utilizar quantidades estequiométricas do sal metálico e eliminar o uso de solvente, pelo que o Fator E calculado para este processo (0,3) é próximo de zero. O método desenvolvido tem um aumento considerável da sustentabilidade quando comparando com o Fator E do processo em solução (108). O valor do EcoScale (67) é muito elevado tendo em consideração a toxicidade intrínseca dos sais metálicos e bastante superior ao obtido para o método convencional (41), o que corrobora o aumento da sustentabilidade da metodologia para a síntese destes novos ligandos, com recurso à mecanoquímica.

3.4. Reação de ciclo-adição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC)

A reação de ciclo-adição azida-alcino é catalisada por cobre(I). Este sofre facilmente oxidação a cobre(II), pelo que diferentes ligandos têm sido usados para evitar este processo.⁵⁴ Alternativamente, foram desenvolvidos sistemas catalíticos de sais de Cu(II) e fontes de Cu(0) que na presença de um agente redutor ou oxidante, respetivamente podem ser utilizados como precursor de Cu(I).^{34, 55, 56}

Os complexos C-escorpionatos de Cu(II) do Esquema 3.3 (painel 2) são utilizados eficazmente na reação de ciclo-adição alcino-azida multicomponente sob irradiação micro-

ondas.³⁵ Tendo como modelo esta última reação, procedeu-se à substituição do catalisador pelos C-escorpionatos com um substituinte oxima sintetizados sob ação mecânica [$\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{TrisPyOx}$], Esquema 3.11.

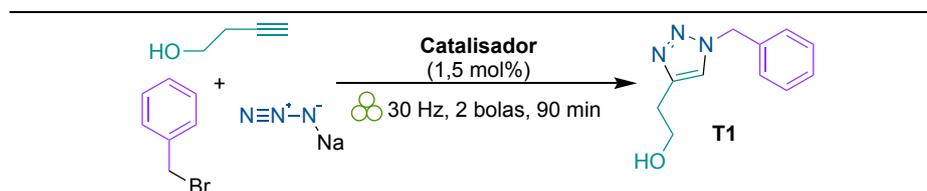


Esquema 3.11 Reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{TrisPyOx}$ sob irradiação micro-ondas.

Utilizando o novo catalisador C-escorpionato de cobre(II) com um substituinte oxima desenvolvido ($[\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{TrisPyOx}]$) e, tendo por base as condições descritas anteriormente por Mahmoud *et al.*³⁵, isto é, 1,5 mol% do catalisador $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{TrisPyOx}$ e uma mistura de água e metanol como solvente sob irradiação micro-ondas a 125 °C durante 30 minutos foi possível obter o composto **T1** com 64% de rendimento, comparável ao obtido com o catalisador utilizado por Mahmoud *et al.*³⁵

Após verificar a eficácia do nosso catalisador na reação acima descrita (Esquema 3.11) decidiu-se proceder à reação catalítica sob ação mecânica utilizando um moinho de bolas vibratório com reatores e bolas de aço inoxidáveis, Tabela 3.6.

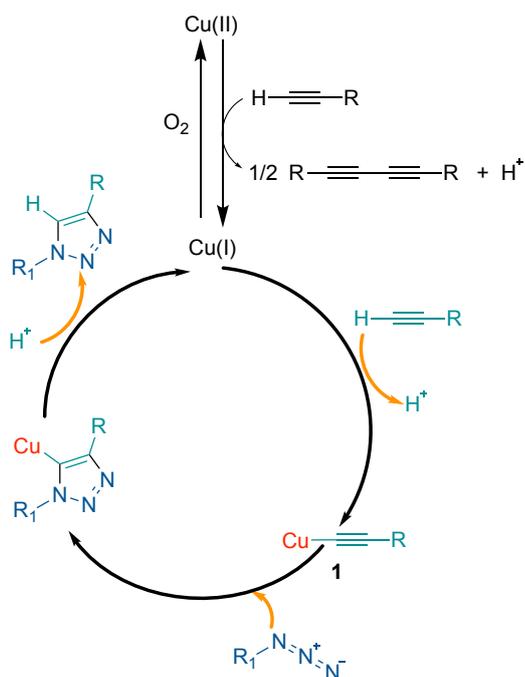
Tabela 3.6 Reação catalítica de CuAAC de três componentes de 3-butinol, brometo de benzilo e azida de sódio, para produzir 2-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanol (**T1**), sob ação mecânica.



Entrada	Catalisador	H ₂ O/MeOH (1:1)	η ^a (%)
3.12	--	--	-- ^b
3.13	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	--	37
3.14	TrisPyOx	--	--
3.15	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O + TrisPyOx	--	33 ^c
3.16	[Cu(OAc) ₂ (TrisPyOx)]	--	78
3.17	[CuCl ₂ (TrisPyOx)]	--	49 ^c
3.18	[Cu(OAc) ₂ (Tris(Me) ₃ PyOx)]	--	59
3.19	[Cu(OAc) ₂ (Bis(Me)PyOx)]	--	68
3.20	[Cu(OAc) ₂ (BisTriazPyOx)]	--	55
3.21	[Cu(OAc) ₂ (TrisPyOx)]	15 μL	53

a) Rendimentos isolados após coluna cromatográfica em AcOEt/MeOH (97,5:2,5%). b) O tempo de reação foi estendido até às 3 horas. c) Rendimento calculado por cromatografia gasosa.

A aplicação de ação mecânica nos três reagentes por 3 horas sem nenhum catalisador não forneceu nenhum produto de reação, o que estabeleceu que o metal (cromo e ferro) dos reatores e das bolas não são capazes de catalisar a reação (entrada 3.12, Tabela 3.6). O papel do cobre como catalisador é evidente quando 1,5 mol% de acetato de cobre mono-hidratado é adicionado à reação⁵⁷ já que, nestas condições, se obtém um rendimento de 37% para o produto da reação, após isolamento e purificação por cromatografia em coluna (entrada 3.13, Tabela 3.6). Esta reação mostra que a formação da espécie catalítica de Cu(I), via redução de Cu(OAc)₂, pode ser alcançada sob ação mecanoquímica na presença de azida de sódio, brometo de benzilo e o alcino, Esquema 3.12.^{58, 59}



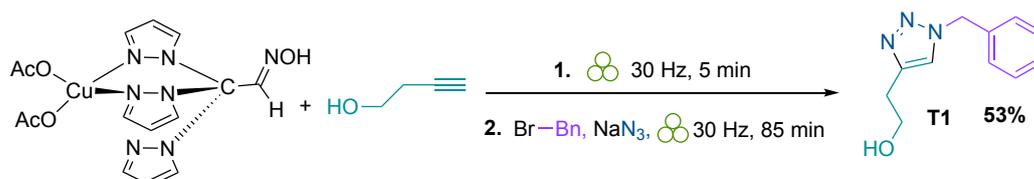
Esquema 3.12 Mecanismo postulado da reação catalisada por Cu(II), adaptado de Mahmoud *et al.*^{35, 58, 59}

A redução de Cu(II) pode ser promovida pela reação de Glaser, o homocoplacamento oxidativo de alcinos terminais, sob condições de ação mecânica sem agentes redutores, bases adicionais ou água (além da água de cristalização do acetato de cobre).^{57, 60-62} De forma a verificar se é apenas a basicidade do grupo oxima (pKa (acetaldeído oxima) = 28,5)⁶³ que influencia a reação e promove o aumento do rendimento ou se efetivamente é o complexo [Cu(II)(TrisPyOx)] que catalisa eficientemente a reação no ciclo catalítico, promovendo a formação do complexo Cu-acetileto, a reação foi realizada adicionando acetato de cobre mono-hidratado e **TrisPyOx** à mistura azida/alcino/benzilo. Após aplicação de ação mecânica por 90 minutos obteve-se o composto **T1** com um rendimento de 33% (entrada 3.15, Tabela 3.6) demonstrando que a basicidade da oxima não influencia a reação.

Quando 1,5 mol% do complexo [Cu(OAc)₂(TrisPyOx)] foi utilizado como catalisador obteve-se o composto **T1** com um rendimento de 78% (entrada 3.16, Tabela 3.6). A utilização do complexo C-escorpionato de cobre(II) [Cu(OAc)₂(TrisPyOx)] como catalisador possibilitou a obtenção do composto pretendido, aumentando a velocidade da reação. Foram testadas condições de LAG de modo a entender se o a utilização da mistura de solventes água/metanol conduziria um aumento do rendimento. No entanto, esta adição levou à diminuição do rendimento para 53% (entrada 3.21, Tabela 3.6). Assim, foi possível concluir que nem a água nem o metanol influenciam o ciclo catalítico, reforçando o homo-

acoplamento oxidativo dos alcinos terminais como o principal mecanismo para formar as espécies catalíticas ativas de Cu(I). O acetato foi descrito anteriormente como um co-ligando exibindo um bom compromisso entre basicidade e não-nucleofilicidade, favorecendo a metalação do alcino terminal sem desfavorecer a formação do intermediário dinuclear (no caso do carbeno de Bertrand) e mostrou ser muito eficiente para a etapa de protodesmetalção.⁶⁴ A substituição do acetato por cloro como co-ligando no complexo $[\text{CuCl}_2(\text{TrisPyOx})]$ (entrada 3.17, Tabela 3.6) possui um forte impacto no rendimento da reação, que diminui para 49%. O grupo metilo no C-4 do anel pirazolilo também levou a uma diminuição do rendimento da reação (entrada 3.18, Tabela 3.6). Bons rendimentos de reação foram obtidos com os bis-pirazole oxima não substituídos (entrada 3.19, Tabela 3.6). O ligando triazole no carbono oxima diminui o rendimento da reação catalisada para 55% (entrada 3.20, Tabela 3.6).

Para verificar se a formação prévia da espécie **1** (Esquema 3.12) influenciaria o rendimento, foi efetuada uma reação *one-pot* em dois passos. Inicialmente, foi colocado apenas o catalisador $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$ com o alcino no reator, o qual foi sujeito à ação mecânica a uma frequência de 30 Hz durante 5 minutos. De seguida, foi adicionado brometo de benzilo e azida de sódio à mistura. Esta mistura foi sujeita à ação mecânica durante 85 minutos à mesma frequência, Esquema 3.13. Verificou-se uma diminuição do rendimento quando a reação é realizada em dois passos (53%) comparativamente à reação num só passo (78%) (entrada 3.16, Tabela 3.6).



Esquema 3.13 Reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC) em dois passos.

Após otimização dos parâmetros da reação, o alcance do catalisador foi avaliado pela aplicação desta metodologia a outros alcinos, Tabela 3.7.

Tabela 3.7 Influência do alcino na reação catalítica de ciclo-adição azida-alcino.

Entrada	Alcino	Composto	η^a (%)
3.22			78 ^b
3.23			59
3.24			19
3.25			55
3.26			68
3.27			69

a) Rendimentos isolados por coluna cromatográfica. b) O tempo de reação foi de 90 min, o rendimento não sofreu alteração após 3 h de reação.

Diversos alcinos contendo várias funcionalidades participaram no processo de três componentes, como mostra a Tabela 3.7. Os rendimentos revelaram-se moderados a elevados, e a reação foi regioseletiva levando apenas à formação dos produtos 1,4-regioisoméricos.

Dado o rendimento mais baixo (19%) obtido para o composto **T3**, foi avaliado o desempenho catalítico do $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{BisTriazPyOx})]$ nas condições descritas anteriormente. No entanto, o rendimento não sofreu alteração (18%).

3.4.1. Avaliação da reação de ciclo-adição de azida-alcino catalisada por cobre (CuACC)

De modo a avaliar a sustentabilidade da síntese aqui retratada decidiu-se efetuar a comparação da metodologia desenvolvida ao longo deste trabalho com a síntese publicada por Mahmoud *et al.* para a síntese do composto **T1**, Gráfico 3.3.³⁵

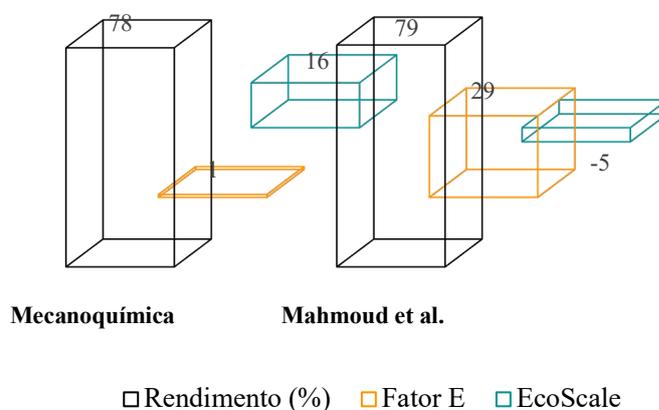
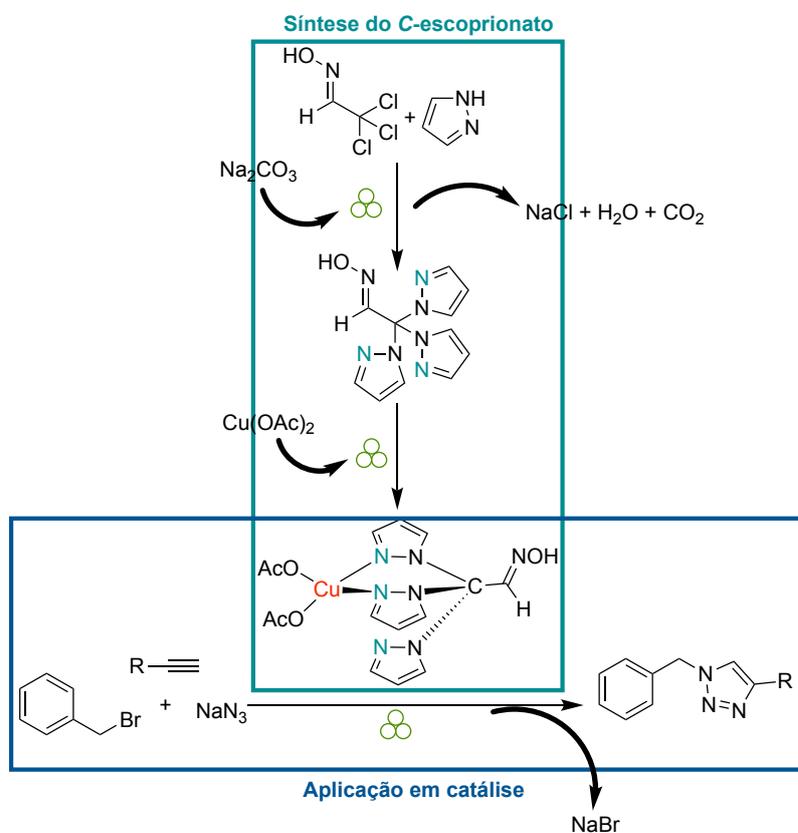


Gráfico 3.3 Valores de Fator E e EcoScale para a síntese do composto **T1** sob ação mecânica e segundo Mahmoud *et al.*³⁵ Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 18 e 19.

Verificou-se que, apesar de ambos os processos possuírem rendimentos semelhantes, os índices de sustentabilidade avaliados (Fator E e EcoScale) diferem. Os valores de Fator E e EcoScale obtidos segundo o método de Mahmoud *et al.* (29 e -5 pontos, respectivamente) e sob ação mecânica (1 e 16 pontos, respectivamente) revelam que o processo mecanoquímico apresenta um maior grau de sustentabilidade. Em ambas as métricas, os valores diferem mais dos valores ideais (0 e 100 para o Fator E e Ecoscale, respectivamente) no processo sintético desenvolvido por Mahmoud *et al.* uma vez que este utiliza uma mistura de solventes (metanol/água) enquanto o processo sob ação mecânica ocorre com as mesmas quantidades de reagentes e na ausência de solvente.

Os estudos realizados permitiram desenvolver a síntese de novos ligandos tris(pirazo-1-il)metano com substituintes oxima no carbono metínico que foram eficazmente complexados com cobre e utilizados para a síntese de triazoles através da reação multicomponente de ciclo-adição azida-alcino. A utilização de mecanoquímica em todos os passos do processo permitiu o desenvolvimento de um processo global sem solventes e, sempre que possível, com utilização estequiométrica de reagentes, pelo que a geração de resíduos é minimizada. Para além dos reagentes que constituem a estrutura dos produtos, tanto na síntese do catalisador (pirazole e oxima) como na síntese do triazole (azida, cloreto de benzilo e alcino), apenas foi utilizado carbonato de sódio. Os únicos

produtos secundários do processo global são cloreto de sódio, água, dióxido de carbono e brometo de sódio, Esquema 3.14.



Esquema 3.14 Síntese do complexo C-escorpionato(II) $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{TrisPyOx})]$ e sua aplicação em catálise.

Referências

1. Trofimenko, S., Boron-Pyrazole Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (8), 1842-1844.
2. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Orbisaglia, S.; Palmucci, J.; Pettinari, R.; Di Nicola, C.; Skelton, B. W.; White, A. H., Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of Scorpionate Complexes with the Hydrotris[3-(2'-thienyl)pyrazol-1-yl]borate Ligand. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014 (3), 546-558.
3. Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., C-scorpionate rhenium complexes and their application as catalysts in Baeyer-Villiger oxidation of ketones. *Inorg. Chim. Acta* **2017**, 455, 390-397.
4. Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Tris(pyrazol-1-yl)methane metal complexes for catalytic mild oxidative functionalizations of alkanes, alkenes and ketones. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 265, 74-88.
5. Martins, L., C-Homoscorpionate Oxidation Catalysts—Electrochemical and Catalytic Activity. *Catalysts* **2017**, 7 (12), 12-32.
6. Constable, E.; McCleverty, J. A.; Meyer, T. J., *Comprehensive Coordination Chemistry II: From Biology to Nanotechnology*. Elsevier Science: Amsterdam, 2003; Vol. 1.
7. Otero, A.; Fernández-Baeza, J.; Lara-Sánchez, A.; Sánchez-Barba, L. F., Metal complexes with heteroscorpionate ligands based on the bis(pyrazol-1-yl)methane moiety: Catalytic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257 (11-12), 1806-1868.
8. Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Water-Soluble C-Scorpionate Complexes – Catalytic and Biological Applications. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016 (15-16), 2236-2252.
9. Gawryszewska, P.; Smoleński, P., *Ligands: Synthesis, Characterization and Role in Biotechnology*. Nova Science Publishers, Incorporated: 2014.
10. Silva, T. F.; Martins, L. M.; Guedes da Silva, M. F.; Fernandes, A. R.; Silva, A.; Borralho, P. M.; Santos, S.; Rodrigues, C. M.; Pombeiro, A. J., Cobalt complexes bearing scorpionate ligands: synthesis, characterization, cytotoxicity and DNA cleavage. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (41), 12888-12897.
11. Silva, T. F.; Martins, L. M.; Guedes da Silva, M. F.; Kuznetsov, M. L.; Fernandes, A. R.; Silva, A.; Pan, C. J.; Lee, J. F.; Hwang, B. J.; Pombeiro, A. J., Cobalt complexes with pyrazole ligands as catalyst precursors for the peroxidative oxidation of cyclohexane: X-ray absorption spectroscopy studies and biological applications. *Chem. Asian. J.* **2014**, 9 (4), 1132-43.
12. Niesel, J.; Pinto, A.; Peindy N'Dongo, H. W.; Merz, K.; Ott, I.; Gust, R.; Schatzschneider, U., Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris(pyrazolyl)methane (tpm) manganese tricarbonyl complex. *Chem. Commun. (Camb)* **2008**, (15), 1798-800.
13. Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Carbon–Scorpionate Complexes in Oxidation Catalysis. In *Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis*, 2013; pp 285-294.
14. Martins, L. M.; Ribeiro, A. P.; Carabineiro, S. A.; Figueiredo, J. L.; Pombeiro, A. J., Highly efficient and reusable CNT supported iron(ii) catalyst for microwave assisted alcohol oxidation. *Dalton Trans.* **2016**, 45 (16), 6816-9.
15. Pombeiro, A. J.; Martins, L. M.; Ribeiro, A. P.; Carabineiro, S. A.; Figueiredo, J. L. Process for Production of Ketones from Secondary Alcohols. 2015.

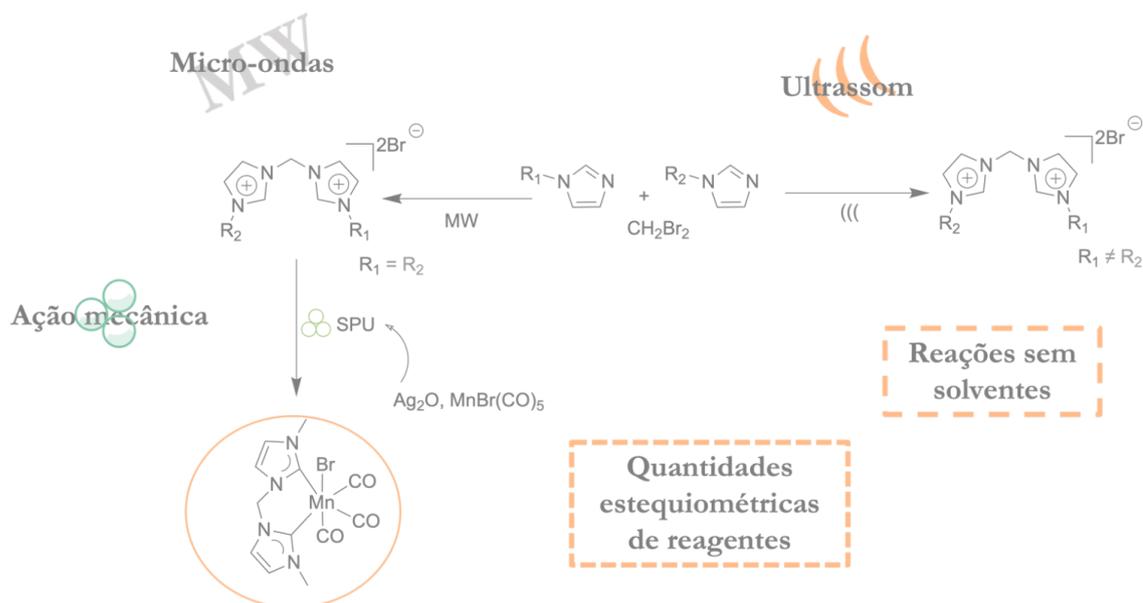
16. Hüchel, W.; Chneider, H. B., N-Tripyrazolyl-methan. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70* (9), 2024-2026.
17. Juliá, S.; del Mazo, J. M.; Avila, L.; Elguero, J., Improved Synthesis of Polyazolylmethanes under Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis. *Org. Prep. Proced. Int.* **1984**, *16* (5), 299-307.
18. Bigmore, H. R.; Lawrence, S. C.; Mountford, P.; Tredget, C. S., Coordination, organometallic and related chemistry of tris(pyrazolyl)methane ligands. *Dalton Trans.* **2005**, (4), 635-651.
19. Reger, D. L.; Grattan, T. C.; Brown, K. J.; Little, C. A.; Lamba, J. J. S.; Rheingold, A. L.; Sommer, R. D., Syntheses of tris(pyrazolyl)methane ligands and {[tris(pyrazolyl)methane]Mn(CO)₃}SO₃CF₃ complexes: comparison of ligand donor properties. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607* (1-2), 120-128.
20. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P., Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 747-800.
21. Luísa M. D. R. S. Martins; Andreia A. Espada; Ana Catarina M. P. S. Coelho; Armando J. L. Pombeiro, Microwave-assisted Synthesis of Tris(pyrazolyl)methanes, An Improved Preparative Method. In *9th International Chemical Engineering Conference*, Coimbra, Portugal, 2005.
22. Martins, L. M. D. R. S., C-scorpionate complexes: Ever young catalytic tools. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *396*, 89-102.
23. Martins, L. M. D. R. S., Catalytic applications of recent metal poly(1H-pyrazol-1-yl)-methane scorpionates. *Inorg. Chim. Acta* **2022**, *541*.
24. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/prize-announcement/> (consultado a 22 de Outubro 2022).
25. Nebra, N.; Garcia-Alvarez, J., Recent Progress of Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions (CuAAC) in Sustainable Solvents: Glycerol, Deep Eutectic Solvents, and Aqueous Media. *Molecules* **2020**, *25* (9).
26. Trujillo, M.; Hull-Crew, C.; Outlaw, A.; Stewart, K.; Taylor, L.; George, L.; Duensing, A.; Tracey, B.; Schoffstall, A., Green Methodologies for Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions: A Comparative Study. *Molecules* **2019**, *24* (5).
27. Neumann, S.; Biewend, M.; Rana, S.; Binder, W. H., The CuAAC: Principles, Homogeneous and Heterogeneous Catalysts, and Novel Developments and Applications. *Macromol. Rap. Comm.* **2020**, *41* (1), 1900359.
28. Aflak, N.; Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Anane, H.; Julve, M.; Stiriba, S. E., Recent Advances in Copper-Based Solid Heterogeneous Catalysts for Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (4), 2383.
29. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004-2021.
30. Chowdhury, C.; Mandal, S. B.; Achari, B., Palladium-copper catalysed heteroannulation of acetylenic compounds: an expeditious synthesis of isoindoline fused with triazoles. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (49), 8531-8534.
31. Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K., Catalyst Performance in “Click” Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects. *Macromolecules* **2006**, *39* (19), 6451-6457.
32. Partyka, D. V.; Updegraff, J. B.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G., Carbon-Gold Bond Formation through [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Gold(I) Azides and Terminal Alkynes. *Organometallics* **2006**, *26* (1), 183-186.
33. Liang, L.; Astruc, D., The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255* (23-24), 2933-2945.

34. Cano, I.; Nicasio, M. C.; Perez, P. J., Copper(I) complexes as catalysts for the synthesis of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles from N-sulfonylazides and alkynes. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (3), 536-538.
35. Mahmoud, A. G.; Martins, L. M. D. R. S.; Guedes da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. L., Copper complexes bearing C-scorpionate ligands: Synthesis, characterization and catalytic activity for azide-alkyne cycloaddition in aqueous medium. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *483*, 371-378.
36. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S., Fast, ligand- and solvent-free copper-catalyzed click reactions in a ball mill. *Chem. Commun. (Camb)* **2011**, *47* (15), 4370-2.
37. Tireli, M.; Maracic, S.; Lukin, S.; Kulcsar, M. J.; Zilic, D.; Cetina, M.; Halasz, I.; Raic-Malic, S.; Uzarevic, K., Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of N-heterocyclic hybrids based on quinoline and 1,2,3-triazole. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2352-2363.
38. Rinaldi, L.; Martina, K.; Baricco, F.; Rotolo, L.; Cravotto, G., Solvent-free copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition under mechanochemical activation. *Molecules* **2015**, *20* (2), 2837-49.
39. Cook, T. L.; Walker, J. A.; Mack, J., Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial. *Green Chem.* **2013**, *15* (3).
40. Martins, L.; Wanke, R.; Silva, T. F. S.; Pombeiro, A. J. L.; Servin, P.; Laurent, R.; Caminade, A. M., Novel Methinic Functionalized and Dendritic C-Scorpionates. *Molecules* **2018**, *23* (12), 3066-3082.
41. Semeniuc, R. F.; Reger, D. L.; Smith, M. D., Silver(I) and rhenium(I) metal complexes of a 2,2'-bipyridine-functionalized third-generation tris(pyrazolyl)methane ligand. *Acta Crystallogr. C: Struct. Chem.* **2016**, *72* (Pt 11), 826-831.
42. Rodrigues, F. M. S.; Dias, L. D.; Calvete, M. J. F.; Maria, T. M. R.; Rossi, L. M.; Pombeiro, A. J. L.; Martins, L. M. D. R. S.; Pereira, M. M., Immobilization of Rh(I)-N-Xantphos and Fe(II)-C-Scorpionate onto Magnetic Nanoparticles: Reusable Catalytic System for Sequential Hydroformylation/Acetalization. *Catalysts* **2021**, *11* (5), 608-625.
43. Pinho e Melo, T.; Lemos, A.; Grosso, C., Conjugate Addition of Pyrazoles to Halogenated Nitroso- and Azoalkenes: A New Entry to Novel Bis(pyrazol-1-yl)methanes. *Synlett* **2014**, *25* (20), 2868-2872.
44. Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; Richardson, P.; Roschangar, F.; Steven, A.; Weiberth, F. J., Key Green Chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers' perspective revisited. *Green Chem.* **2018**, *20* (22), 5082-5103.
45. Schlosser, P. M.; Bale, A. S.; Gibbons, C. F.; Wilkins, A.; Cooper, G. S., Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect* **2015**, *123* (2), 114-9.
46. Tieman, C. H.; Marvin, L. Trihalo-substituted aldoxime esters. United States Patent 3,169, 989, **1965**.
47. Gilchrist, T. L., Nitroso-alkenes and nitroso-alkynes. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12* (1), 53-73.
48. Sukhorukov, A. Y.; Ioffe, S. L., Chemistry of six-membered cyclic oxime ethers. Application in the synthesis of bioactive compounds. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (8), 5004-5041.
49. Trost, B. M., On inventing reactions for atom economy. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 695-705.

50. Sheldon, R. A., The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18-43.
51. Van Aken, K.; 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* (1), 1-7.
52. Martini, D.; Pellei, M.; Pettinari, C.; Skelton, B. W.; White, A. H., Synthesis, spectroscopic and structural characterization of Cu(II) derivatives of tris(pyrazol-1-yl)methanes. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *333* (1), 72-82.
53. Silva, T. F. S.; Alegria, E. C. B. A.; Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Half-Sandwich Scorpionate Vanadium, Iron and Copper Complexes: Synthesis and Application in the Catalytic Peroxidative Oxidation of Cyclohexane under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (5), 706-716.
54. Meldal, M., Polymer "Clicking" by CuAAC Reactions. *Macromol. Rap. Comm.* **2008**, *29* (12-13), 1016-1051.
55. Binder, W.; Kluger, C., Azide/Alkyne-"Click" Reactions: Applications in Material Science and Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (14), 1791-1815.
56. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H., CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2006* (1), 51-68.
57. Kantam, M.; Reddy, K.; Rajgopal, K., Copper(II)-Promoted Regioselective Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Water. *Synlett* **2006**, *2006* (06), 957-959.
58. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(II)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114* (14), 2708-2711.
59. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V., Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 210-216.
60. Kuijpers, B. H.; Groothuys, S.; Keereweer, A. B.; Quaedflieg, P. J.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P., Expedient synthesis of triazole-linked glycosyl amino acids and peptides. *Org. Lett.* **2004**, *6* (18), 3123-6.
61. Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L., Apparent copper(II)-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11* (21), 4954-7.
62. Kuang, G. C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L., Chelation-assisted, copper(II)-acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (19), 6540-8.
63. Chemistry, D. o. O. Hans Reich's Collection. Bordwell pKa Table. <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/> (consultado a 28 de Agosto 2022).
64. Jin, L.; Romero, E. A.; Melaimi, M.; Bertrand, G., The Janus Face of the X Ligand in the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (50), 15696-15698

Capítulo IV

Síntese sustentável de Carbenos-N-heterocíclicos



A biblioteca de compostos relativa a este capítulo encontra-se no **Anexo 4** podendo ser recortada.

4.1. Carbenos N-heterocíclicos

Os carbenos são espécies de carbono neutras com um átomo de carbono divalente e seis elétrons de valência. O átomo de carbono está ligado a dois grupos adjacentes por ligações covalentes e tem dois elétrons não ligantes, que podem ter spins antiparalelos (estado singlete) ou paralelos (estado tripleto), Figura 4.1.^{1,2}

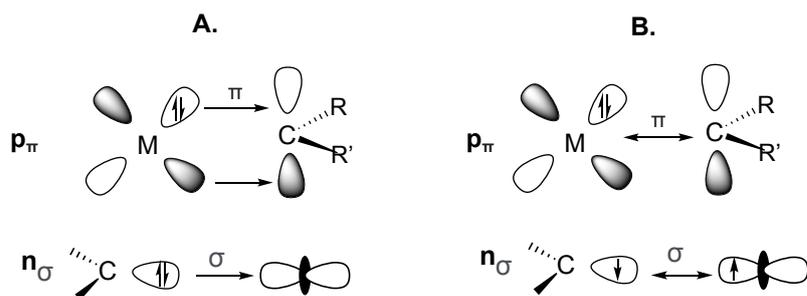


Figura 4.1 Tipos de carbenos a) Fisher e b) Schrock, adaptado de Gessner *et al.*³

Os NHCs, carbenos singletos em heterocíclicos de azoto, foram inicialmente investigados em 1962 por Wanzlick,⁴ mas a sua aplicação como ligandos em química organometálica apenas se desenvolveu a partir da década de 90, quando Arduengo e seus colaboradores isolaram pela primeira vez um carbeno N-heterocíclico (NHC) livre, o 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (NHC IAd), Figura 4.2.⁵

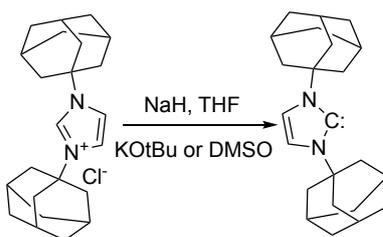


Figura 4.2 Síntese do NHC IAd por Arduengo.⁵

Como resultado da ampla investigação desenvolvida durante os últimos 30 anos na química de NHCs, uma grande variedade de NHCs é conhecida. No entanto, os NHCs mais utilizados são baseados em heterocíclis de cinco membros, particularmente derivados de imidazol-2-ilideno e imidazolin-2-ilideno, Figura 4.3.⁶

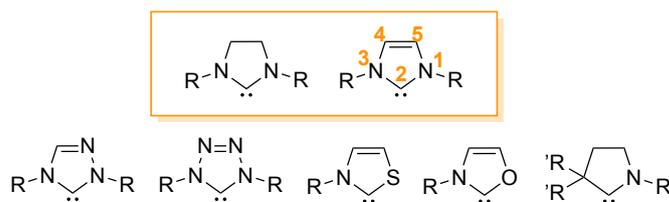
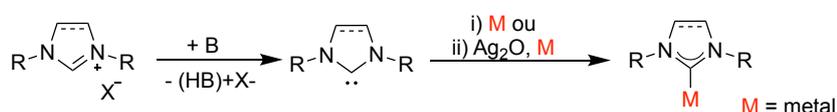


Figura 4.3 Carbenos heterocíclicos comuns de cinco membros, adaptado de Cazin.⁶

Os métodos mais comuns para a síntese de compostos organometálicos contendo ligandos NHC são i) através da desprotonação dos correspondentes sais de imidazólio com uma base forte e sua posterior reação com o precursor metálico; e ii) mediante o método de transmetalção com prata, Esquema 4.1.⁶



Esquema 4.1 Síntese do ligando NHC e seu complexo metálico

É bem conhecido o uso de complexos metálicos com ligandos de NHCs como catalisadores num extenso número de reações (Figura 4.4), tal como se recolhe em vários artigos de revisão publicados por Herrmann,⁷ Crudden,⁸ Nolan,⁹ e Glorius.¹

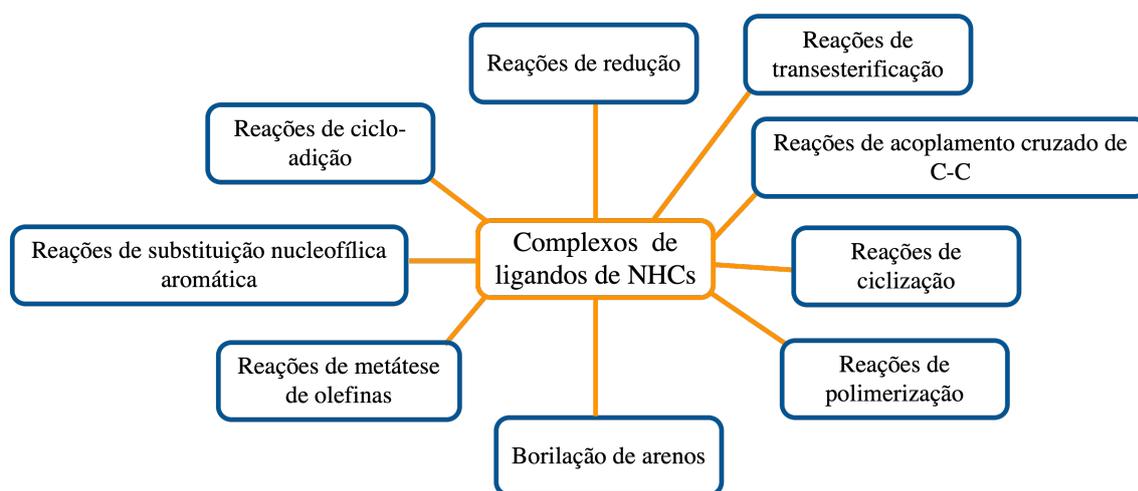


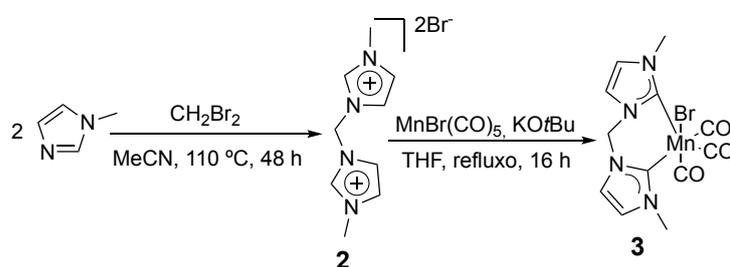
Figura 4.4 Aplicações de complexos de ligandos de NHCs.^{2, 10-14}

O excelente desempenho dos catalisadores de NHCs nas reações catalíticas deriva fundamentalmente da capacidade de atuarem como fortes doadores σ , formando fortes ligações com centros metálicos e conferindo, assim, uma elevada estabilidade aos seus

complexos metálicos, o que se traduz em frequências de *turnover* mais elevadas e numa maior vida útil do catalisador.^{15 16}

Ao longo dos últimos anos, o desenvolvimento de catalisadores baseados em metais abundantes na Terra tornou-se um ponto crucial em catálise. Entre os metais da primeira série de transição, o ferro e o manganês são candidatos particularmente atraentes para a catálise dada a sua abundância natural e as suas características únicas de constituírem metais não-tóxicos e biocompatíveis.¹⁷

Recentemente, complexos de manganês contendo ligandos NHCs, Esquema 4.2, foram explorados em reações de redução de grupos carbonilo mediante a utilização de silanos como agentes redutores.¹⁷⁻¹⁹



Esquema 4.2 Síntese do ligando bis- MeNHC (2)²⁰ e do complexo Mn-bis MeNHC (3)¹⁷.

A síntese do pró-ligando bis- N -metilimidazole (2) foi realizada por reação do dibrometo de metilo com metilimidazole. A sua coordenação ao manganês para a formação do complexo (3) foi realizada através da reação *in situ* da desprotonação do dibrometo de imidazole com *t*-butóxido de potássio, sob refluxo, em tetra-hidrofurano.¹⁷⁻¹⁹

As sínteses assistidas por micro-ondas ou ultrassons têm demonstrado serem vias interessantes para a síntese de pró-ligandos NHCs, possibilitando menores tempos de reação, temperaturas de reação mais baixas, rendimentos mais elevados e diminuindo, principalmente, os produtos de reação secundários indesejáveis, aumentando desta forma a seletividade.^{21, 22} Em 2017 foi desenvolvido o primeiro processo mecanoquímico para a síntese de complexos metálicos N,N -dialquil e N,N -diaril NHC, mostrando o potencial da ação mecânica na síntese destes compostos.²³

A estrutura do pró-ligando tem uma grande influência no modo de coordenação e no tipo de complexo metálico que se forma a partir de ligandos NHCs e, portanto, a síntese de novos pró-ligandos é a base tanto para a otimização da capacidade catalítica de complexos metálicos de NHCs como para a expansão da sua aplicação a novos sistemas catalíticos.

Neste capítulo apresentam-se os desenvolvimentos na síntese de novos pró-ligandos funcionalizados de NHC, simétricos e assimétricos, e os seus complexos metálicos, recorrendo à síntese assistida por micro-ondas, ultrassons e por ação mecânica.

O objetivo deste capítulo remete para a síntese de novos pró-ligandos bis-NHC simétricos e assimétricos e para a preparação dos seus complexos de manganésio, de acordo com metodologias que incorporem os princípios da química verde.

4.2. Síntese de pró-ligandos bis-NHC simétricos

Os pró-ligandos bis-NHC são geralmente sintetizados utilizando uma proporção equimolar do sal de imidazólio e dibromometano em acetonitrilo. A mistura é colocada em refluxo durante 48 horas, Esquema 4.2.²⁰ Chan *et al.* conseguiram obter um elevado rendimento (81%) para o sal de imidazólio **bis-MeNHC**, no entanto, para tal, é necessário o uso de um solvente (acetonitrilo) e de um longo tempo de reação.²⁰

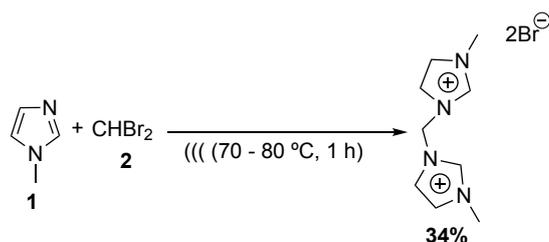
A primeira aproximação para a síntese de pró-ligandos bis-NHCs simétricos foi a utilização de acetonitrilo como solvente sob irradiação de micro-ondas. A síntese do pró-ligando **bis-MeNHC** foi escolhida como reação modelo, Tabela 4.1.

Tabela 4.1 Otimização da síntese do pró-ligando **bis-MeNHC** sob irradiação micro-ondas.

Entrada	Tempo (min)	1 (mmol)	2 (mmol)	MeCN (mL)	η (%) ^a
4.1	60	6,09	3,05	1	68
4.2	60	6,09	3,05	--	88
4.3	30	6,09	3,05	--	75
4.4	60	6,09	4,58	--	96
4.5	60	6,09	14,25	--	99

a) Rendimentos isolados obtidos após adição de éter etílico e filtração.

Utilizando quantidades equimolares de metilimidazole e dibromometano em 1 mL de acetonitrilo, sob irradiação de micro-ondas a 90 °C, durante 60 minutos, foi possível obter o pró-ligando **bis-MeNHC** com um rendimento de 68% (entrada 4.1, Tabela 4.1). A eliminação do solvente da reação promoveu um aumento do rendimento para 88% (entrada 4.2, Tabela 4.1), que decresce para 75% quando o tempo de reação é reduzido para 30 minutos (entrada 4.3, Tabela 4.1). Utilizando um ligeiro excesso de dibromometano, o rendimento da reação aumenta para 96% (entrada 4.4, Tabela 4.1), e a reação é quantitativa aumentando o excesso do reagente bromado (entrada 4.5, Tabela 4.1). Utilizando quantidades estequiométricas dos reagentes e ultrassons, a 80 °C durante 1 hora, obteve-se um rendimento moderado (34%), Esquema 4.3.



Esquema 4.3 Síntese do bis-MeNHC sob ultrassom.

O Fator E²⁴ e o EcoScale²⁵ foram calculados para determinar qual o procedimento mais sustentável, isto é, se o aumento do rendimento da reação resultante do aumento do excesso do reagente bromado resulta, efetivamente num procedimento mais sustentável. Os valores obtidos para as condições experimentais descritas na Tabela 4.1, que conduziram a um aumento do rendimento para a reação realizada utilizando ultrassons e para o método convencional (Chan *et al.*²⁰) apresentam-se no Gráfico 4.1.

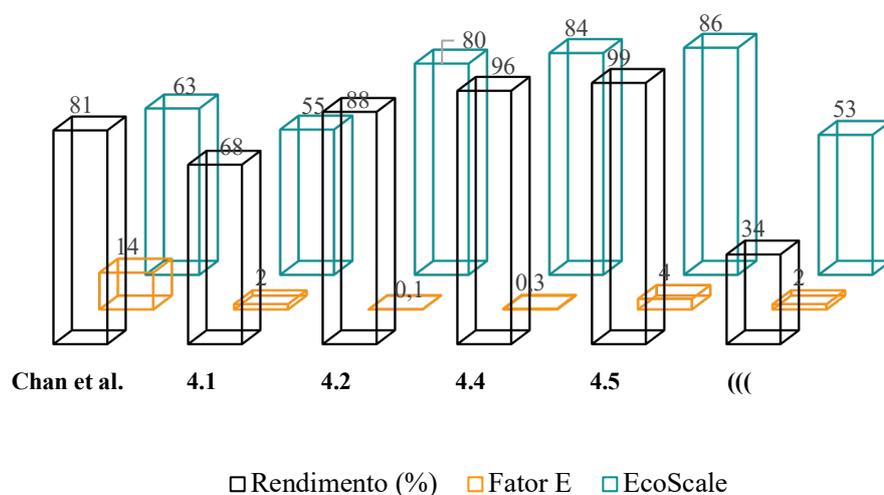


Gráfico 4.1 Valores de Fator E e EcoScale calculados para o pró-ligando bis-MeNHC, as entradas correspondem às entradas da Tabela 4.1. Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 20 e 21.

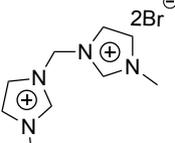
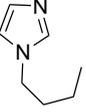
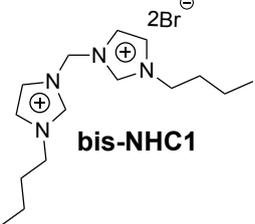
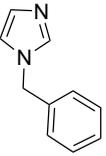
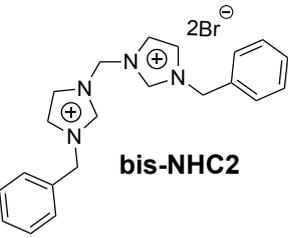
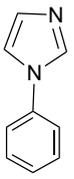
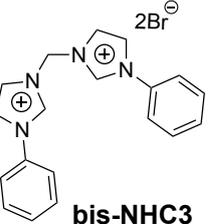
A eliminação do solvente, bem como a utilização de reagentes numa proporção estequiométrica conduziu a valores de Fator E muito próximos do valor ideal (entrada 4.2, Gráfico 4.1), sendo estas as condições que levaram a uma menor produção de resíduos. Os valores de EcoScale aumentaram significativamente com a eliminação do solvente, pois a eliminação do solvente leva a uma menor penalização no parâmetro da segurança (Anexo

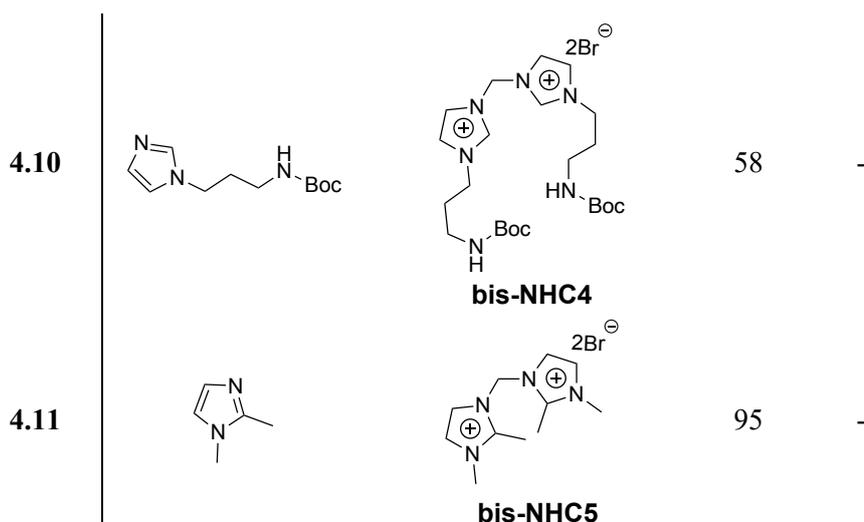
1, Tabela 21). A diferença observada entre as entradas 4.2 a 4.4 deve-se, apenas, aos rendimentos superiores obtidos.

A entrada 4.2, que corresponde à síntese do pró-ligando **bis-MeNHC**, com um rendimento de 88%, utilizando quantidades estequiométricas dos reagentes e sem solvente, revelou ser a condição ideal, assentando num compromisso entre a sustentabilidade do procedimento e um elevado rendimento. O aumento do rendimento obtido com a utilização de um excesso de reagente não leva a um procedimento mais sustentável.

Após serem encontradas as condições ideais de reação verificou-se a aplicabilidade deste processo a sais de imidazólio com diferentes substituintes (Tabela 4.2).

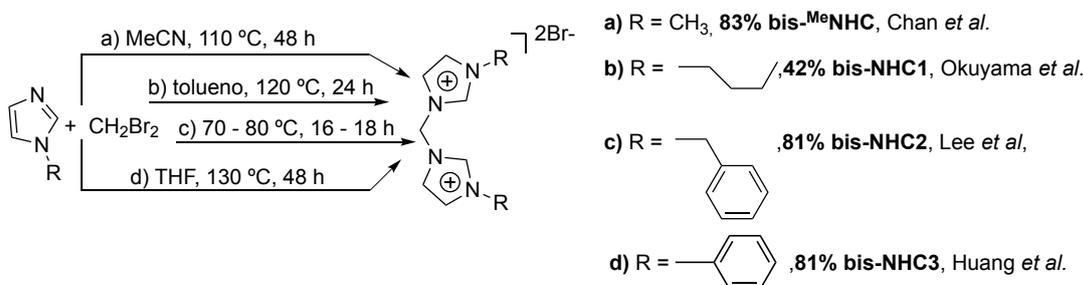
Tabela 4.2 Síntese de pró-ligandos NHCs simétricos sob irradiação micro-ondas.

		$\text{CH}_2\text{Br}_2 + \text{R} \xrightarrow[\text{MW (90 }^\circ\text{C, 60 min, 100 W)}]{\text{MW (90 }^\circ\text{C, 60 min, 100 W)}} [\text{CH}_2\text{R}_2]^{2+} 2\text{Br}^-$			
Entrada	R	Composto	η (%) ^a	η (%)	
4.6		 bis-MeNHC	88	81 ²⁰	
4.7		 bis-NHC1	73 ^b	42 ²⁶	
4.8		 bis-NHC2	86	81 ²⁷	
4.9		 bis-NHC3	79	56 ²⁸	

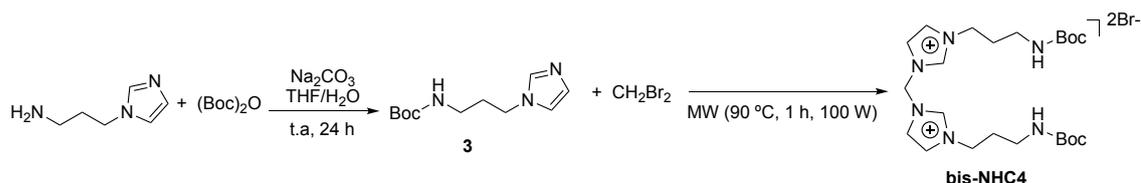


a) Rendimentos isolados obtidos após adição de éter etílico e filtração. b) Tempo de reação 10 min.

O procedimento desenvolvido permite a obtenção de pró-ligandos bis-NHCs simétricos *N*-substituídos com grupos alquilo e arilo, previamente descritos na literatura como ligandos efetivos para a preparação de catalisadores, com elevados rendimentos (73 - 89%), superiores aos previamente descritos utilizando aquecimento convencional (entradas 4.6 – 4.9, Tabela 4.2, Esquema 4.4), sem solvente e com uma considerável redução do tempo de reação. O pró-ligando bis-NHC simétrico com substituinte NHBoc (**bis-NHC4**), que pode proporcionar centros de coordenação com o metal na preparação de catalisadores foi obtido com 58% de rendimento. A preparação deste ligando adaptando as condições de Seki *et al.*²⁹ requer uma prévia substituição do grupo amina do 1-(3-aminopropil)imidazole com *t*-butoxicarbonilo (Boc). Esta reação foi realizada utilizando água e tetra-hidrofurano como co-solventes e carbonato de sódio, à temperatura ambiente, durante 24 horas, de modo a sintetizar o imidazole com o grupo Boc com um rendimento de 83%, Esquema 4.5. A introdução do grupo metilo na posição 2 permite obter o tetrassubstituído **bis-NHC5** com um rendimento de 95%.



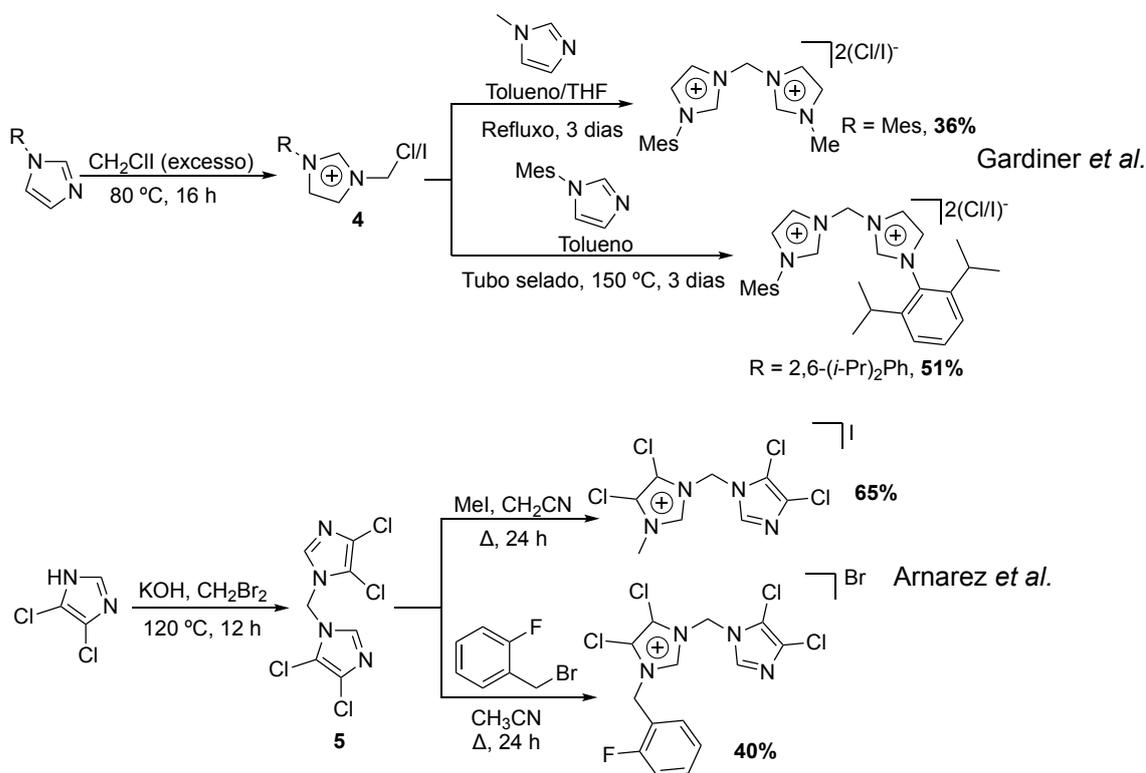
Esquema 4.4 Síntese dos pró-ligandos **bis-MeNHC**, **bis-NHC1** a **bis-NHC3**.^{20, 26-28}



Esquema 4.5 Síntese do *t*-butil-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)carbamato (**3**) e do pró-ligando bis-NHC correspondente.

4.3. Síntese de pró-ligandos bis-NHC assimétricos

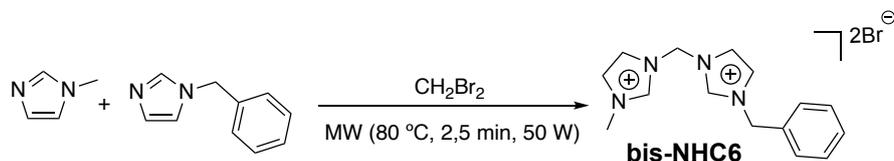
A síntese de pró-ligandos assimétricos e dos correspondentes complexos metálicos é uma área muito menos explorada, em muito devido aos baixos rendimentos obtidos nos processos sintéticos, geralmente desenvolvidos em dois passos de reação, que permitem a preparação deste tipo de bis-NHCs, Esquema 4.6.³⁰ O desenvolvimento de metodologias simples e sustentáveis para a síntese destes ligandos irão permitir o aumento do desenvolvimento da aplicação dos correspondentes complexos como catalisadores.



Esquema 4.6 Exemplos de síntese de bis-NHCs assimétricos.^{30, 31}

Utilizando como ponto de partida o trabalho desenvolvido na secção 4.2 para a síntese de NHCs simétricos, procedeu-se à síntese do composto alvo (**bis-NHC6**),

utilizando quantidades equimolares de dois imidazoles (*N*-metilimidazole e *N*-benzilimidazole) e dibromometano sob irradiação micro-ondas, Esquema 4.7.



Esquema 4.7 Síntese do **bis-NHC6** sob irradiação micro-ondas.

A reação de síntese do pró-ligando bis-NHC assimétrico sob irradiação micro-ondas não originou resultados reprodutíveis, sendo que os rendimentos das reações nas condições descritas no Esquema 4.7 variaram de 52 a 77%, observando-se, em alguns casos, a formação de um sólido escuro muito duro e insolúvel em solventes orgânicos. Esta formação é geralmente acompanhada de um aumento brusco da temperatura e pressão no vaso de reação. Por este motivo, decidiu-se proceder à síntese de pró-ligandos bis-NHC assimétricos recorrendo à aplicação de ultrassom, utilizando quantidades equimolares de dois imidazoles (*N*-metilimidazole e *N*-benzilimidazole) e dibromometano, Tabela 4.3.

Tabela 4.3 Otimização das condições de reação para a síntese do pró-ligando **bis-NH6** em ultrassom.

Entrada	Tempo (min)	η^a (%)
4.12	10	10
4.13	30	16
4.14	45	42
4.15	60	50
4.16	120 ^c	53
4.17	180	33 ^d

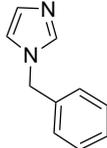
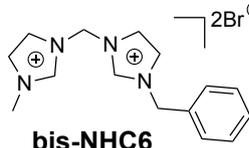
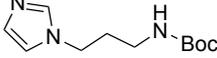
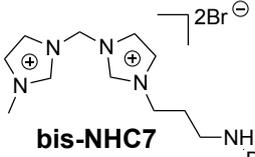
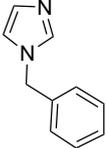
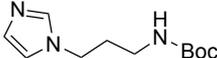
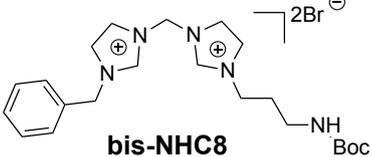
a) Rendimentos isolados obtidos após adição de éter etílico e filtração. b) A reação foi terminada quando não se observava aumento da quantidade de precipitado. c) composto isolado por precipitação MeOH/éter etílico.

Após 10 minutos de reação observou-se a formação de um precipitado branco, cuja quantidade era dificilmente avaliada devido à ausência de solvente no meio de reação. O isolamento do precipitado, após adição de éter e filtração originou o produto esperado, o pró-ligando **bis-NHC6**, com um rendimento de 10%. O aumento progressivo do tempo de reação até 120 minutos conduziu à obtenção do produto esperado com rendimentos progressivamente mais elevados (53% de rendimento após 120 minutos de reação sob

irradiação de ultrassons) (entradas 4.13 – 4.16, Tabela 4.3). Aumentando o tempo de reação para 180 minutos observa-se a formação de uma massa sólida muito densa e de difícil tratamento, que necessitou da adição de metanol para ser isolada o que resultou numa diminuição do rendimento para 33% (entrada 4.17, Tabela 4.3).

Utilizando esta metodologia procedeu-se à síntese, num único passo, de outros pró-ligandos bis-NHC assimétricos, Tabela 4.4.

Tabela 4.4 Síntese de pró-ligando bis-NHC assimétricos sob ultrassom.

Entrada	Tempo (min)	$R_1 + R_2 \xrightarrow[\text{((75 - 80 }^\circ\text{C)}]{\text{CH}_2\text{Br}_2} [R_1\text{CH}_2R_2]^{2+} 2\text{Br}^\ominus$		Composto	η (%) ^a
		R ₁	R ₂		
4.18	120			 bis-NHC6	53
4.19	120			 bis-NHC7	33
4.20	120			 bis-NHC8	25

a) Rendimentos isolados obtidos após adição de éter etílico e filtração.

A utilização de ultrassons permitiu preparar, num único passo, sem solvente e a temperatura moderada, pró-ligandos NHCs com dois substituintes alquilo assimétricos e com substituintes alquilo e benzilo assimétricos com rendimentos moderados. Para avaliar a sustentabilidade do processo desenvolvido sob irradiação de ultrassons foram determinados os valores do Fator E²⁴ e do EcoScale²⁵, utilizando o pró-ligando **bis-NHC6** como composto modelo e efetuou-se a comparação com a metodologia desenvolvida por Gardiner *et al.*, Gráfico 4.2.

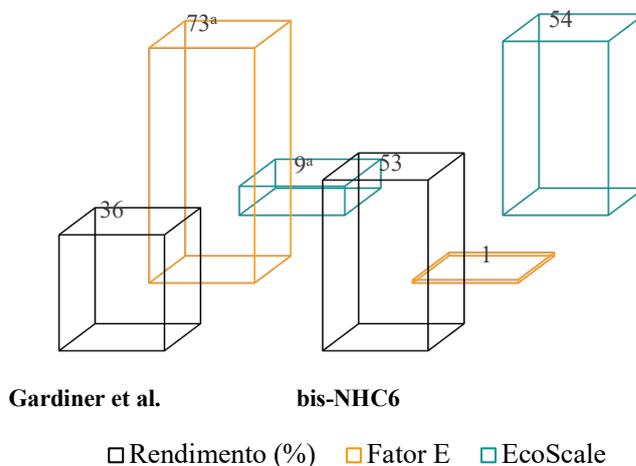


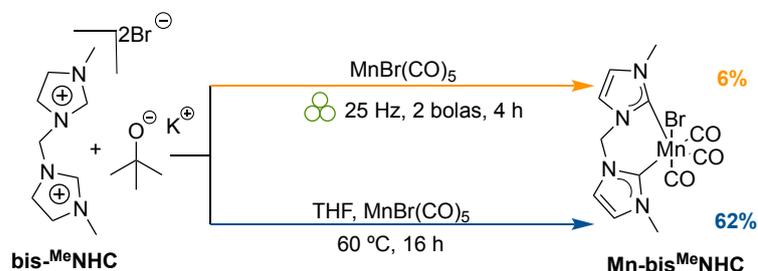
Gráfico 4.2 Valores de Fator E e EcoScale calculados para o pró-ligando **bis-NHC6**. (a. apenas foi efetuado o cálculo das métricas- Fator E e EcoScale- para o 2º passo da reação). Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 22 e 23.

É possível concluir que a metodologia desenvolvida ao longo deste trabalho permitiu, para além do aumento do rendimento, uma drástica diminuição da produção de resíduos. Esta diminuição deve-se principalmente à eliminação dos solventes utilizados no processo de Gardinet *et al.* (Anexo 1, Tabela 22), à diminuição do excesso de reagentes de partida, à utilização de uma temperatura de reação moderada e aos curtos tempos de reação. Apesar dos rendimentos obtidos serem moderados, refletem um aumento da sustentabilidade global do processo (Anexo 1, Tabela 23).

4.3. Síntese de complexos de manganês contendo ligandos bis-NHC

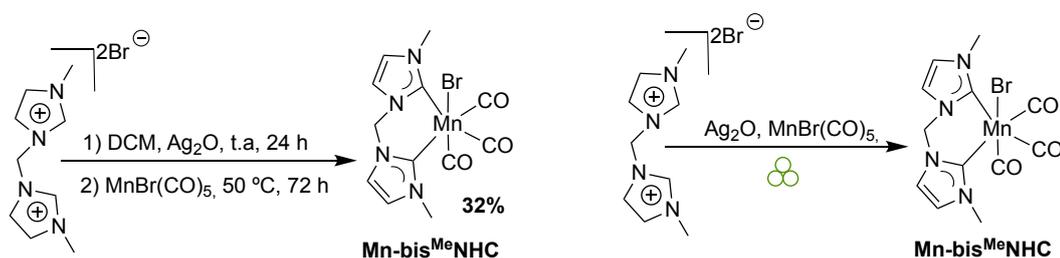
Após terem sido sintetizados diversos pró-ligandos bis-NHC simétricos e assimétricos, procedeu-se à síntese dos respetivos complexos de manganês, recorrendo à ação mecânica. Franco *et al.*, Esquema 4.8, descreveram a síntese do complexo de manganês contendo o ligando **bis-MeNHC** utilizando brometo de pentacarbonilo de manganês, $MnBr(CO)_5$, e *t*-butóxido de potássio, em tetra-hidrofurano a 60 °C durante 16 horas.³² Utilizando os mesmos percursos, sob ação mecânica em jarros de aço com 2 bolas de aço de 7 mm, a uma frequência de vibração de 25 Hz, durante 4 horas, obteve-se

apenas 6% do complexo de manganês, Esquema 4.8. A adição de 200 μL de tetra-hidrofurano para realizar a reação em condições de LAG não resultou em nenhum aumento do rendimento da mesma.



Esquema 4.8 Síntese do $\text{Mn-bis}^{\text{Me}}\text{NHC}$ segundo Franco *et al.*³² e sob ação mecânica.

A síntese do complexo $\text{Mn-bis}^{\text{Me}}\text{NHC}$ pode efetuar-se usando um método alternativo, através da reação de transmetalção com prata, Esquema 4.9.³³ Neste caso, faz-se reagir o ligando com óxido de prata em diclorometano durante 24 horas e após a formação do complexo de prata *in situ* procede-se à transmetalção pela adição do precursor de manganês, mantendo a reação sob agitação à temperatura ambiente, durante 72 horas. Decidiu-se utilizar esta metodologia realizando a reação sob ação mecânica, Esquema 4.9. Ao pró-ligando bis-MeNHC adicionou-se 1,2 equivalentes de óxido de prata e a mistura foi submetida a ação mecânica durante 2 horas. Após esse período adicionou-se 1 equivalente de MnBr(CO)_5 e mantiveram-se as condições de moagem durante mais 2 horas.



Esquema 4.9 Síntese do complexo $\text{Mn-bis}^{\text{Me}}\text{NHC}$ em solução e sob ação mecânica em *one pot* dois passos.

A análise do crude da reação por RMN de ^1H , Figura 4.5, permite verificar o desaparecimento dos hidrogénios NCHN dos anéis imidazolilos (a 9,58 ppm no RMN de ^1H do ligando) e, tal como descrito na literatura,³² o desdobramento do sinal dos dois hidrogénios do metileno (singuleto a 6,79 ppm no espectro de RMN de ^1H do ligando), que

no complexo dão lugar a dois dubletos (em 6,61 e 6,01 ppm), o que comprova a formação do complexo **Mn-bis^{Me}NHC**.

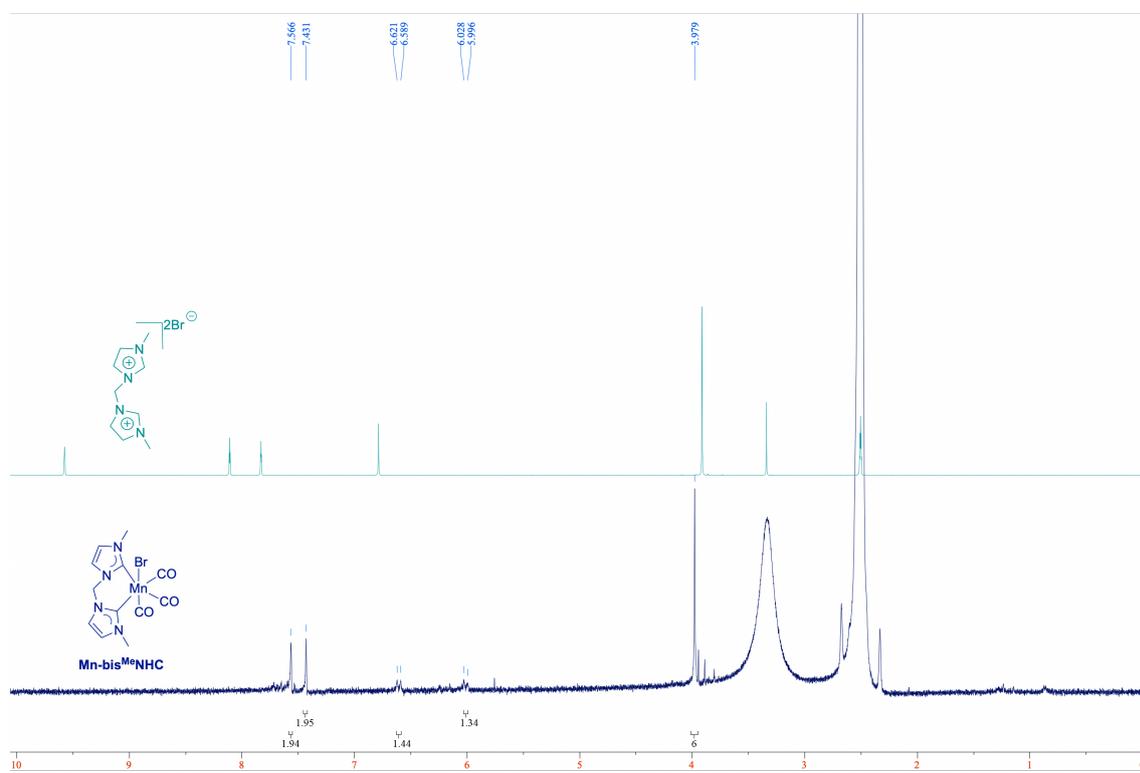
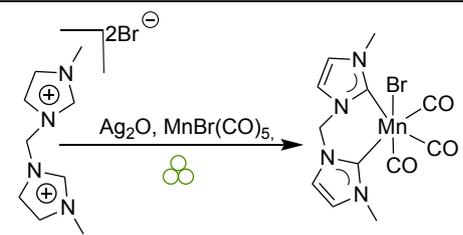


Figura 4.5 RMN de ^1H em ($\text{DMSO-}d_6$) do ligando bis-^{Me}NHC e do crude da reação de síntese do complexo **Mn-bis^{Me}NHC** sintetizado sob ação mecânica.

A aplicação de ação mecânica permitiu a obtenção do complexo alvo utilizando um procedimento de dois passos *one-pot*, diminuindo drasticamente o tempo de reação e sem a utilização de qualquer solvente na reação de transmetalização. O isolamento do complexo é realizado por filtração sob celite com uma pequena porção de diclorometano utilizando um volume muito inferior ao requerido para as condições convencionais. No entanto, para além das inúmeras vantagens aqui citadas, o rendimento é de apenas 11% (entrada 4.23, Tabela 4.5). Com o intuito de aumentar o rendimento várias condições de reação foram testadas, Tabela 4.5.

Tabela 4.5 Otimização das condições de reação sob ação mecânica utilizando um moinho de bolas vibratório para obter o complexo **Mn-bis^{Me}NHC**.


Entrada	Tempo (h)	Frequência (Hz)	n ^o de bolas	η (%) ^a
4.21	4	25	2	25
4.22	4	25	1	-- ^b
4.23	4	30	2	11
4.24	5	25	2	20

a) Rendimentos isolados obtidos após adição diclorometano e filtração sob celite. b) O RMN de ¹H apresenta os sinais dos hidrogênios NCHN do anel imidazolilo.

A adição do óxido de prata e do MnBr(CO)₅ num único passo de reação e aplicação de ação mecânica em jarro metálico com 2 bolas de aço inox de 7 mm a uma frequência de 25 Hz durante 4 horas originou um aumento do rendimento de formação do complexo pretendido para 25% (entrada 4.21, Tabela 4.5). Utilizando apenas 1 bola para realizar a moagem não se obteve o produto pretendido, sendo observáveis os sinais característicos do sal de imidazólio de partida (Tabela 4.21, entrada 4.22) no RMN de ¹H do crude de reação. O aumento da frequência da reação ou do tempo de reação (entrada 4.23 e 4.24, Tabela 4.5, respetivamente) não conduziram a melhores resultados.

Em suma, é possível obter o complexo de **Mn-bis^{Me}NHC** sob ação mecânica através da metodologia de transmetalção, em moinho de bolas vibratório, num único passo, sem utilizar solvente, com uma frequência de vibração de 25 Hz durante 4 horas com um rendimento de 25%, após filtração sob celite com diclorometano. No entanto, esta metodologia origina um rendimento inferior ao obtido com aquecimento convencional, em 2 passos *one-pot*, utilizando diclorometano à temperatura ambiente durante 24 horas e com aquecimento a 60 °C durante 16 horas.³²

Recentemente, em colaboração com o Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra, desenvolveu-se um novo equipamento, o sistema de parafuso único (SPU), Figura 4.6, para aplicação de ação mecânica por cisalhamento que demonstrou uma elevada eficácia na síntese de diversos compostos.³⁴ O SPU funciona de forma diferente quando comparado ao moinho de bolas vibratório. Para gerar fluxo de reagente entre a superfície superior do parafuso e do reator, a broca gira no sentido anti-horário, originando tensões de cisalhamento intensas,

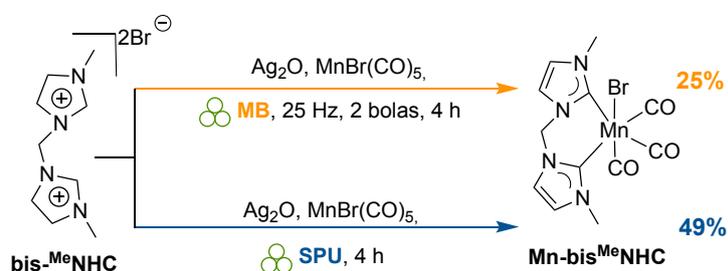
permitindo cavitação e mistura intensa entre os reagentes, em condições de elevada pressão.



Figura 4.6 Sistema de parafuso único.

O SPU consiste numa fresa de aço de inox acoplado a um motor elétrico, que permite controlar a rotação, e num vaso cilíndrico dimensionado para maximizar a tensão de corte entre a fresa e a superfície dos reagentes. O SPU foi otimizado quanto ao tipo de fresa, motores de rotação, forma do contentor da reação no vaso cilíndrico de aço, geometria do contato broca/contentor.³⁴

Decidiu-se utilizar as melhores condições encontradas usando o moinho de bolas vibratório (entrada 4.21, Tabela 4.5), aplicando-as à utilização do SPU para a síntese do composto **Mn-bis^{Me}NHC**, Esquema 4.10.



Esquema 4.10 Síntese do complexo **Mn-^{Me}bisNHC** com um moinho de bolas vibratório (MB)-laranja- e o SPU- azul.

A utilização do SPU permitiu um aumento significativo do rendimento da reação (49%), relativamente à utilização do moinho de bolas vibratório, mantendo todas as vantagens do procedimento desenvolvido anteriormente, isto é, reação num único passo, sem solvente, à temperatura ambiente, tempo de reação moderado e isolamento por simples filtração.

A sustentabilidade do processo desenvolvido sob ação mecânica foi avaliada através do cálculo do Fator E²⁴ e do EcoScale²⁵ e comparada com os valores obtidos para a síntese do complexo em dois passos, utilizando aquecimento convencional e a metodologia previamente descrita por Friães *et al.*, Gráfico 4.3.³³

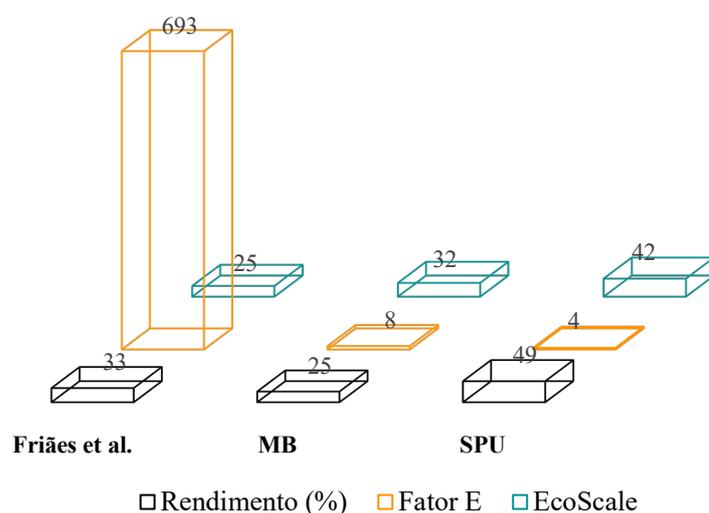


Gráfico 4.3 Cálculo de Fator E e EcoScale para o complexo de **Mn-bis^{Me}NHC** segundo Friães *et al.*,³³ com a aplicação de ação mecânica, moinho de bolas vibratório (MB) e SPU. Os valores utilizados para os cálculos de ambas as métricas encontram-se no Anexo 1, Tabelas 24 e 25.

A eliminação do solvente da reação e a transformação numa reação num único passo e *one-pot*, a par do aumento do rendimento da reação para 49%, permitiu a redução drástica dos resíduos da reação, diminuindo o Fator E de 693 para 8 no caso da utilização do moinho de bolas vibratório, e para 4, quando a reação é realizada no SPU. Estes fatores, em combinação com a diminuição do tempo da reação e o isolamento por simples filtração, permitem a obtenção de valores bastante razoáveis de EcoScale (42 pontos para a reação em SPU). Os parâmetros obtidos nas duas métricas indicam o aumento da sustentabilidade da reação realizada sob ação mecânica, estabelecendo o ponto de partida para o desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese destes catalisadores.

A aplicabilidade e eficácia dos complexos metálicos de NHCs depende em grande medida da capacidade de sintetizar ligandos com elevada versatilidade estrutural. O desenvolvimento da síntese de pró-ligandos bis-imidazole simétricos e assimétricos sob irradiação de micro-ondas permitiu originar este tipo de compostos com diversos *N*-substituintes alquílicos e arílicos com excelentes rendimentos, curtos tempos de reação e critérios de sustentabilidade otimizados. Esta metodologia de síntese num único passo em ultrassons representa uma simplificação significativa em relação às metodologias previamente propostas para este tipo de ligando, sendo acompanhada de uma melhoria substancial das métricas de sustentabilidade, permitindo avançar no sentido da síntese mais expedita e sustentável destes compostos.

A síntese dos complexos de manganês foi utilizada como reação modelo para explorar as capacidades da mecanoquímica como uma ferramenta para a eficiente síntese de compostos metálicos contendo NHCs. O tipo de energia mecânica utilizada no processo mecanoquímico revelou-se fundamental para a ativação da reação e para a obtenção de bons rendimentos. Utilizando o cisalhamento, no SPU, foi possível demonstrar que a síntese dos complexos de manganês pode ser realizada por transmetalção num único passo e sem solvente, o que abre a possibilidade para o desenvolvimento da síntese mecanoquímica de complexos de NHCs de outros metais de transição e para o aumento da sustentabilidade do processo global de preparação destes catalisadores.

Referências

1. Glorius, F., *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*. Springer: New York, 2007; Vol. 21.
2. Vogel, C. S., *High- and Low-Valent tris-N-Heterocyclic Carbene Iron Complexes: A Study of Molecular and Electronic Structure*. Springer: Berlin, 2012.
3. Gessner, V. H.; Meier, F.; Uhrich, D.; Kaupp, M., Synthesis and bonding in carbene complexes of an unsymmetrical dilithio methandiide: a combined experimental and theoretical study. *Chemistry* **2013**, *19* (49), 16729-39.
4. Wanzlick, H. W., Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1* (2), 75-80.
5. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M., A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361-363.
6. Cazin, C. S., *N-Heterocyclic carbenes in transition metal catalysis and organocatalysis*. Springer Science & Business Media: 2010; Vol. 32.
7. Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A., N-Heterocyclic carbenes: state of the art in transition-metal-complex synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600* (1-2), 12-22.
8. Crudden, C. M.; Allen, D. P., Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (21-24), 2247-2273.
9. Nolan, S. P., *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*. John Wiley & Sons: 2006.
10. Lopes, R.; Royo, B., Iron N-Heterocyclic Carbenes in Reduction Reactions. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57* (12), 1151-1159.
11. Delaude, L.; Aidouni, A.; Demonceau, A., Microwave-Assisted Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Synlett* **2006**, *2006* (03), 493-495.
12. Cardoso, J. M.; Royo, B., Unprecedented synthesis of iron-NHC complexes by C-H activation of imidazolium salts. Mild catalysts for reduction of sulfoxides. *Chem. Commun. (Camb)* **2012**, *48* (41), 4944-4946.
13. Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P., Catalytic cross-coupling reactions mediated by palladium/nucleophilic carbene systems. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1-2), 69-82.
14. Kantchev, E. A.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G., Palladium complexes of N-heterocyclic carbenes as catalysts for cross-coupling reactions--a synthetic chemist's perspective. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46* (16), 2768-2813.
15. Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L., Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (12), 2674-2678.
16. Herrmann, W. A., N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (8), 1290-1309.
17. Pinto, M.; Friães, S.; Franco, F.; Lloret-Fillol, J.; Royo, B., Manganese N-Heterocyclic Carbene Complexes for Catalytic Reduction of Ketones with Silanes. *Chem. Cat. Chem.* **2018**, *10* (13), 2734-2740.
18. Douthwaite, R. E.; Haüssinger, D.; Green, M. L. H.; Silcock, P. J.; Gomes, P. T.; Martins, A. M.; Danopoulos, A. A., Cationic Nickel(II) Complexes of Chelating N-Heterocyclic Carbenes. *Organometallics* **1999**, *18* (22), 4584-4590.
19. Kreisel, K. A.; Yap, G. P. A.; Theopold, K. H., A Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligand in Organochromium Chemistry. *Organometallics* **2006**, *25* (19), 4670-4679.

20. Chan, C. Y.; Barnard, P. J., Rhenium complexes of bidentate, bis-bidentate and tridentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.* **2015**, 44 (44), 19126-40.
21. Pineiro, M., Microwave-Assisted Synthesis and Reactivity of Porphyrins. *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 89-109.
22. Cella, R.; Stefani, H. A., Ultrasound in heterocycles chemistry. *Tetrahedron* **2009**, 65 (13), 2619-2641.
23. Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Mechanochemistry for facilitated access to N,N-diaryl NHC metal complexes. *New J. Chem.* **2017**, 41 (3), 1057-1063.
24. Sheldon, R. A., The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, 19 (1), 18-43.
25. Van Aken, K.; 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 (1), 1-7.
26. Okuyama, K.-i.; Sugiyama, J.-i.; Nagahata, R.; Asai, M.; Ueda, M.; Takeuchi, K., Oxidative carbonylation of phenol to diphenyl carbonate catalyzed by Pd-carbene complexes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 203 (1-2), 21-27.
27. Lee, H. M.; Lu, C. Y.; Chen, C. Y.; Chen, W. L.; Lin, H. C.; Chiu, P. L.; Cheng, P. Y., Palladium complexes with ethylene-bridged bis(N-heterocyclic carbene) for C-C coupling reactions. *Tetrahedron* **2004**, 60 (27), 5807-5825.
28. Huang, M.; Li, Y.; Li, Y.; Liu, J.; Shu, S.; Liu, Y.; Ke, Z., Room temperature N-heterocyclic carbene manganese catalyzed selective N-alkylation of anilines with alcohols. *Chem. Commun. (Camb)* **2019**, 55 (44), 6213-6216.
29. Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S., A novel synthesis of (+)-biotin from L-cysteine. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (16), 5527-36.
30. Gardiner, M. G.; Ho, C. C.; Mackay, F. M.; McGuinness, D. S.; Tucker, M., Selective and adaptable access to N,N'-asymmetrically substituted imidazol-2-ylidene bis-NHC ligands: Pd(II) complexes featuring wide variation in N-alkyl and aryl steric bulk. *Dalton Trans.* **2013**, 42 (20), 7447-7457.
31. Aznarez, F.; Sanz Miguel, P. J.; Tan, T. T. Y.; Hahn, F. E., Preparation of Rhodium(III) Di-NHC Chelate Complexes Featuring Two Different NHC Donors via a Mild NaOAc-Assisted C-H Activation. *Organometallics* **2016**, 35 (3), 410-419.
32. Franco, F.; Pinto, M. F.; Royo, B.; Lloret-Fillol, J., A Highly Active N-Heterocyclic Carbene Manganese(I) Complex for Selective Electrocatalytic CO₂ Reduction to CO. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **2018**, 57 (17), 4603-4606.
33. Friaes, S.; Realista, S.; Gomes, C. S. B.; Martinho, P. N.; Veiros, L. F.; Albrecht, M.; Royo, B., Manganese complexes with chelating and bridging di-triazolyliidene ligands: synthesis and reactivity. *Dalton Trans.* **2021**, 50 (17), 5911-5920.
34. Gomes, C.; Vinagreiro, C. S.; Damas, L.; Aquino, G.; Quaresma, J.; Chaves, C.; Pimenta, J.; Campos, J.; Pereira, M.; Pineiro, M., Advanced Mechanochemistry Device for Sustainable Synthetic Processes. *ACS Omega* **2020**, 5 (19), 10868-10877.

Considerações finais e perspectivas futuras

O desenvolvimento de processos de síntese sustentáveis de N-heterocíclis está na base do desenvolvimento sustentável das atuais e futuras aplicações destes compostos.

Nesta dissertação apresentam-se os desenvolvimentos na síntese de macrociclos tetrapirrólicos, porfirinas, clorinas e metaloporfirinas, compostos com diversas aplicações, entre as quais, a catálise. A metodologia desenvolvida sob ação mecânica para a síntese de porfirinas em dois passos permitiu a redução dos tempos de reação, a redução da quantidade de solvente necessária e a substituição de oxidantes e solventes nocivos ao meio ambiente, utilizados geralmente na etapa da oxidação, por um oxidante e solvente ambientalmente aceitos. A síntese de clorinas a partir de porfirinas foi realizada sob ação mecânica utilizando hidrato de hidrazina como agente redutor, obtendo-se bons rendimentos e índices de sustentabilidade. Foi desenvolvida a complexação de porfirinas hidrofóbicas com diversos metais, sob ação mecânica. A complexação de porfirinas com caráter hidrofílico, utilizando quantidades equivalentes de porfirina e do sal metálico e apenas 1 mL de água, foi realizada com elevados rendimentos por irradiação de ultrassons. Os processos de síntese desenvolvidos possibilitam a preparação sustentável de metaloporfirinas hidrofílicas e hidrofóbicas, contribuindo assim para a sustentabilidade das aplicações correspondentes.

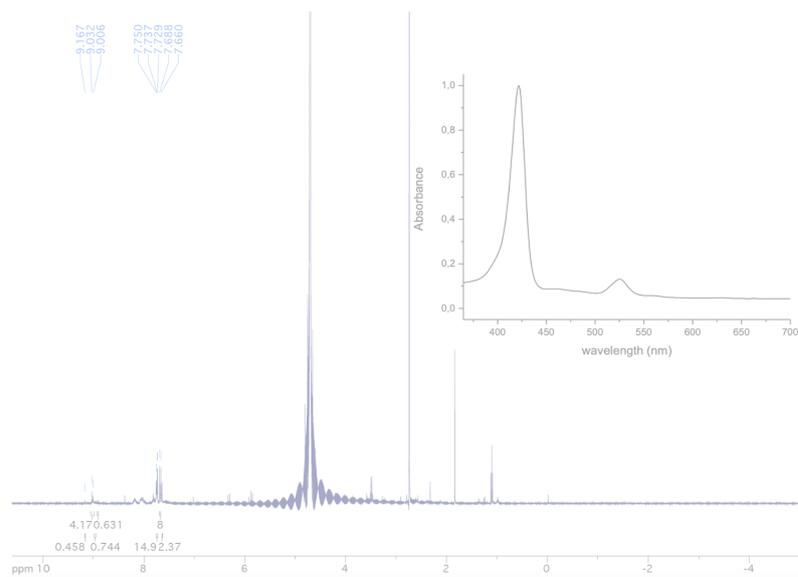
A síntese de uma nova família de tris- e bis-pirazoles com substituinte oxima no carbono metínico permitiu obter novos catalisadores C-escorpionatos. Os novos catalisadores de cobre(II) mostraram ser eficazes na reação de ciclo-adição alcino-azida sem solvente sob ação mecânica. A metodologia desenvolvida permitiu a síntese de novos ligandos tris(pirazol-1-il)metano com substituintes oxima no carbono metínico, que foram eficientemente complexados com diversos metais (cobre, zinco e cobalto). Os C-escorpionatos de cobre(II) foram posteriormente utilizados para a síntese de triazoles através da reação multicomponente de ciclo-adição azida-alcino. A utilização de mecanoquímica em todos os passos do processo permitiu o desenvolvimento de um processo global sem solventes e, sempre que possível com utilização estequiométrica de reagentes, pelo que a geração de resíduos é minimizada. Para além dos reagentes que constituem a estrutura dos produtos, tanto na síntese do catalisador (pirazole e oxima) como na síntese do triazole (azida, cloreto de benzilo e alcino), apenas é utilizado carbonato de

sódio e os únicos produtos secundários do processo global são cloreto de sódio, água, dióxido de carbono e brometo de sódio. As famílias de C-escorpionatos de cobre(II), zinco(II) e cobalto(II) sintetizados poderão ser explorados como catalisadores em diversas reações catalíticas, contribuindo assim para a sua aplicabilidade no desenvolvimento de processos globais sustentáveis.

Os progressos nos processos de síntese de carbenos N-heterocíclicos, simétricos e assimétricos, com elevada sustentabilidade permitirá o alargamento da sua utilização como pró-ligandos de complexos metálicos em diversas reações catalisadas. A sustentabilidade das metodologias desenvolvidas para a síntese de pró-ligandos e complexos metálicos fortalece o desenvolvimento de processo globais sustentáveis, desde a preparação do catalisador até a obtenção do produto da reação catalisada. O desenvolvimento da síntese de pró-ligandos do tipo bis-imidazole simétricos e assimétricos sob irradiação de micro-ondas e ultrassons, respetivamente, permitiu obter este tipo de compostos com diversos *N*-substituintes alquílicos e arílicos com excelentes rendimentos, curtos tempos de reação e critérios de sustentabilidade otimizados. Utilizando o cisalhamento, no SPU, foi possível sintetizar complexos de manganês por transmetalção num único passo e sem solvente. Estudos adicionais deverão ser realizados para consolidar os resultados obtidos nesta dissertação quanto à complexação de bis-NHC simétricos e assimétricos com manganês, otimizando as condições de reação e alargando, assim a aplicabilidade destes novos complexos.

Capítulo V

Procedimento Experimental



5.1. Observações Gerais

5.1.1. Solventes e reagentes

Todos os solventes utilizados neste trabalho foram purificados e secos sob atmosfera inerte utilizando técnicas laboratoriais usuais.¹ Todos os reagentes foram adquiridos da *Sigma-Aldrich*, *Merck*, *Fluorochem*, *Acros*, *Fluka* e *Alfa Aesar*, e utilizados conforme recebidos.

5.1.2. Detecção, caracterização e purificação dos compostos sintetizados e outros equipamentos relevantes

A evolução das reações foi controlada por TLC, utilizando, para o efeito, placas de sílica 60 F254, com suporte de alumínio, fornecidas pela *Merck*. Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040 - 0,063 mm), fornecido pela *Merck* ou *Fluka*. Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos num espectrômetro *TOF VG Autospect M* com ionização por *eletrospray* (ES) ou num espectrômetro *Orbitrap Q-Exactive Focus* (*Thermo Scientific*), acoplado a um *Vanquish HPLC* (*Thermo Scientific*), a trabalhar com ionização por *eletrospray* (ES) em modo positivo ou negativo.

A análise elemental dos compostos foi efetuada num analisador Elemental *Vario Micro Cube*.

Os pontos de fusão foram determinados num dispositivo *Falc* (método de capilar de vidro aberto).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e RMN de ¹³C) foram obtidos à temperatura ambiente num espectrômetro *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (RMN de ¹H) e a 100,6 MHz (RMN de ¹³C). Os solventes deuterados utilizados foram clorofórmio (CDCl₃) e dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆). Os desvios químicos (δ) são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz. As siglas s, d, t, q, quint, m, sl e dd significam, respetivamente, singuleto, dubleto, tripleto, quarteto, quinteto, multipletto, singuleto largo e duplo dubleto.

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotómetro *Agilent Technologies Cary 630 FTIR*, utilizando o método de refletância total atenuada (ATR).

Os espectros de absorção de UV-Vis foram realizados no espectrofotómetro *Shimadzu UV-240* e no *Cary 5000 Agilent Technologies UV-Vis-NIR*.

As reações sob ação mecânica foram realizadas no aparelho *Retsch MM 400 Mil*, com monitorização constante da frequência e do tempo. Foram utilizados jarros e bolas de aço inoxidável, com 7 mm de diâmetro, e jarros e bolas de Teflon de 10 mm de diâmetro.

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 assistidas por irradiação de ultrassons foram conduzidas num banho de ultrassons (*Bandelin Sonorex RK100H*) com monitorização de temperatura e tempo.

5.2. Procedimento experimental referente ao Capítulo II

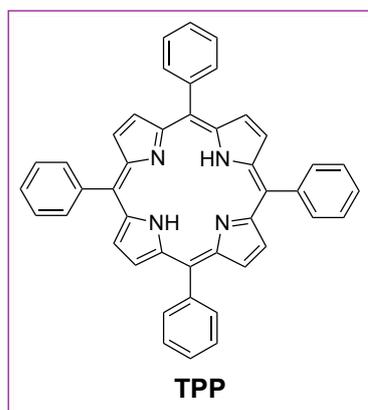
5.2.1. Síntese geral de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas

As porfirinas foram sintetizadas em dois passos recorrendo à ação mecânica, através de um moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill*.

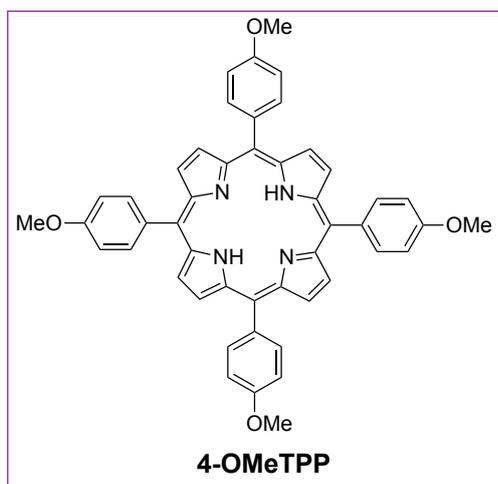
Foi colocado pirrole (2,5 mmol, 0,17 mL), aldeído (2,5 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,5 mmol, 95,1 mg) num vaso de aço inoxidável de 10,0 mL e duas bolas de aço inoxidável, de 7 mm de diâmetro cada. A mistura foi sujeita à ação mecânica com uma frequência de vibração de 25 Hz durante 30 minutos. De seguida, procedeu-se à oxidação do porfirinogénio, adicionando ao vaso 5 equivalentes de dióxido de manganês(IV) e 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano. A mistura foi sujeita à ação mecânica a uma frequência de vibração de 25 Hz durante 30 minutos. A porfirina foi obtida após lavagem com etanol e filtração sob celite. Quando necessário, a mistura de reação foi dissolvida em 2-metiltetra-hidrofurano, neutralizada com trietilamina e, de seguida, purificada por coluna cromatográfica utilizando 2-metiltetra-hidrofurano/acetato de etilo (10:1 v/v) como eluente.

Os rendimentos das porfirinas sintetizadas ao longo deste trabalho foram determinados por espectroscopia de UV-Vis, através de curvas de calibração de porfirinas puras em 2-metiltetra-hidrofurano. Para tal, alíquotas da mistura de reação (2 mg) foram dissolvidas em 3 mL de 2-metiltetra-hidrofurano e diluídas até que o máximo da banda de *Soret* fosse observável no intervalo das curvas de calibração correspondentes. O rendimento de cada porfirina foi determinado pela intensidade da banda de *Soret* medida do ápice até a base do limite vermelho da banda para evitar a contribuição dos polipirrometanos.²

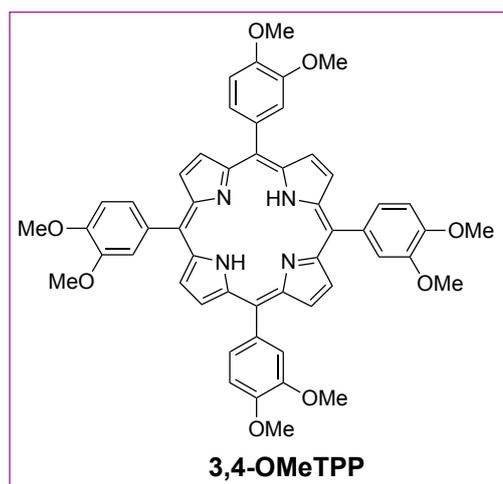
Os coeficientes de absorção da banda *Soret*, em 2-metiltetra-hidrofurano, para a **TPP**, a **4-OMeTPP**, a **3,4-OMeTPP**, a **4-CITPP** e a **3,5-CITPP** foram de $1,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; $3,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; $2,4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; $1,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ e $2,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, respectivamente.



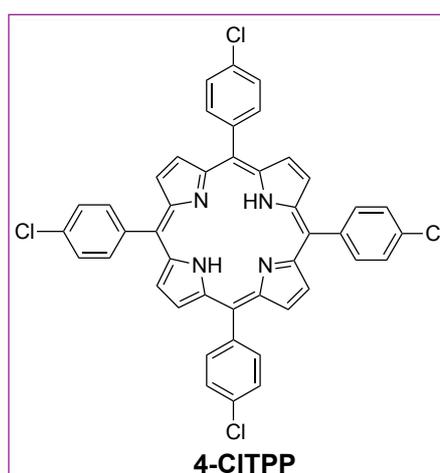
5,10,15,20-tetrafenilporfirina: Rendimento = 18%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,80 (8H, s, CH_β), 8,17 (8H, m, Ph), 7,68 (12H, m, Ph), -2,82 (2H, s, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Johnstone *et al.*³



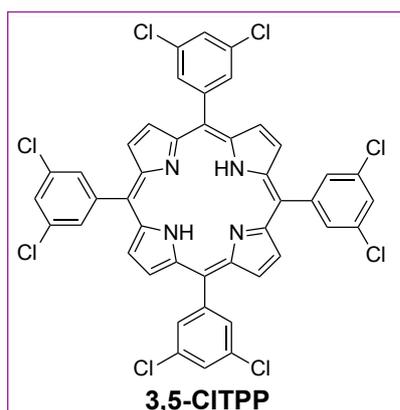
5,10,15,20-tetra(4-metoxifenil)porfirina: Rendimento = 10%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,85 (8H, s, CH_β), 8,12 (8H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, Ph), 7,28 (d, 8H, $J = 8,8 \text{ Hz}$, Ph), 4,05 (12H, s, OCH_3), -2,80 (2H, s, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Kadish *et al.*⁴



5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirina: Rendimento = 17%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,90 (8H, s, CH_β), 7,78 (4H, s, Ph), 7,74 (4H, d, $J = 4,5$ Hz, Ph), 7,26 (4H, d, $J = 4,5$ Hz, Ph), 4,17 (12H, s, OCH_3), 3,98 (12H, s, OCH_3), -2,75 (2H, s, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Johnstone *et al.*³



5,10,15,20-tetraquis-(4-clorofenil)porfirina: Rendimento = 27%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,70 (8H, s, CH_β), 8,12 - 8,30 (8H, m, Ph), 7,62 - 7,90 (8H, m, Ph), -2,66 (2H, s, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Chauhan *et al.*⁵

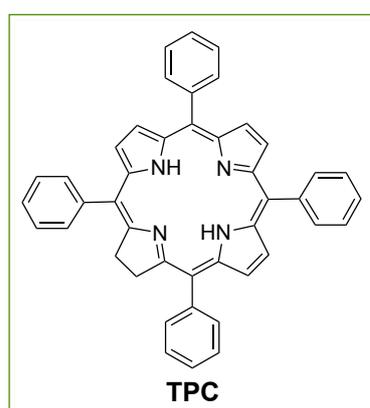


5,10,15,20-tetraquis-(3,5-diclorofenil)porfirina: Rendimento = 7%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,89 (8H $_{\beta}$, s, CH), 8,11 (8H, d, J = 2,0 Hz, Ph), 7,84 (4H, t, J = 2,0 Hz, Ph), -2,80 (2H, s, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Tamiaki *et al.*⁶

5.2.2. Síntese geral de redução de porfirinas

A reação foi realizada recorrendo a ação mecânica, utilizando um moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill*.

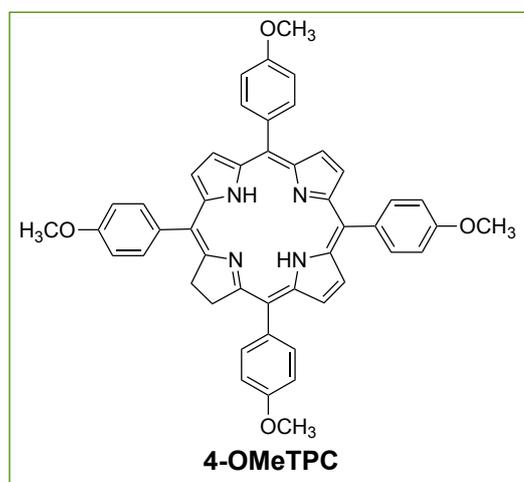
A porfirina correspondente (50 mg) e hidrato de hidrazina (5,5 equivalentes) foram adicionadas a um jarro de aço inoxidável com duas bolas de aço inoxidável de 7 mm de diâmetro cada. A mistura foi submetida a ação mecânica durante 180 minutos a uma frequência de vibração de 30 Hz. O crude da reação foi analisado por RMN de ^1H em CDCl_3 .



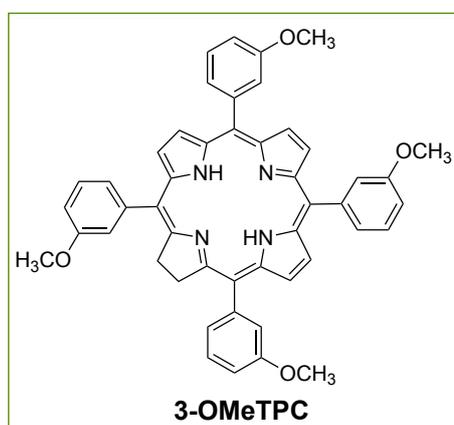
5,10,15,20-tetrafenilclorina: Rendimento = 48%; UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 417 (100), 517 (22,0), 547 (18,6), 594 (18,6), 650 (20,3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,56 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH $_{\beta}$), 8,41 (2H, s, CH $_{\beta}$), 8,17

(2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), 8,11 - 8,09 (4H, dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, Ph), -1,44 (2H, bs, NH).

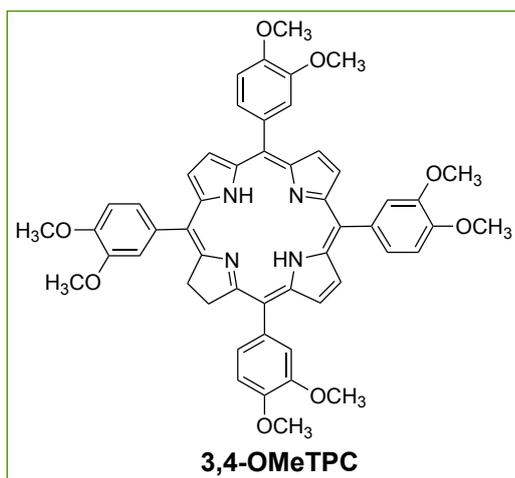
A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷



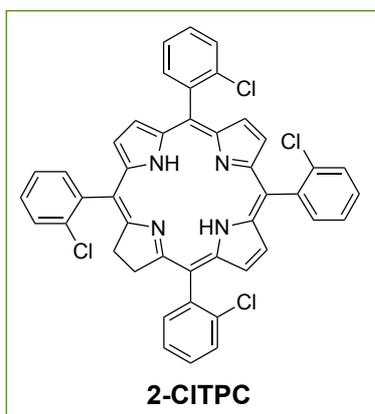
5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)clorina: Rendimento = 68%; UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 422 (100), 522 (40,0), 551 (36,7), 596 (36,7), 652 (40,0); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,58 (2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), 8,44 (2H, s, CH_β), 8,19 (2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), 4,10 (12H, s, OCH_3), -1,43 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷



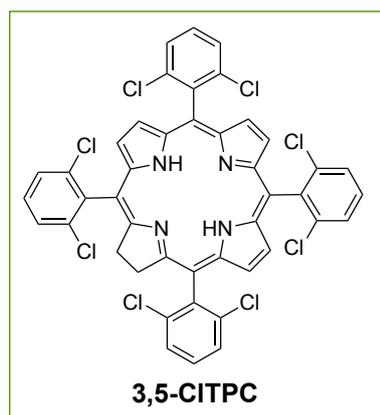
5,10,15,20-tetraquis-(3-metoxifenil)clorina: Rendimento = 73%; UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 419 (100), 519 (18,4); 545 (14,5), 597 (13,2), 651 (21,1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,61 (2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), 8,45 (2H, s, CH_β), 8,22 (2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), -1,49 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷



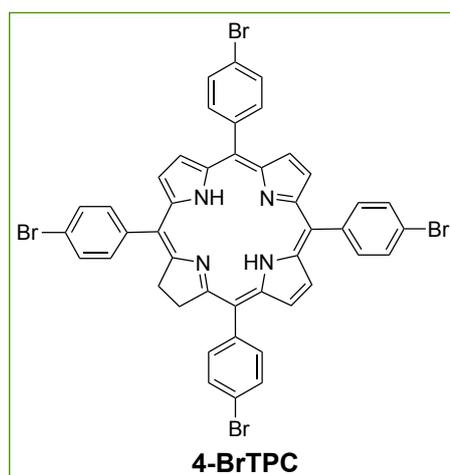
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)clorina: Rendimento = 72%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 424 (100), 521 (7,9), 551 (4,50), 598 (2,20), 651 (12,4); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,64 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 8,48 (2H, s, CH _{β}), 8,25 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), -1,36 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Marydasan *et al.* e Pineiro *et al.*^{8,9}



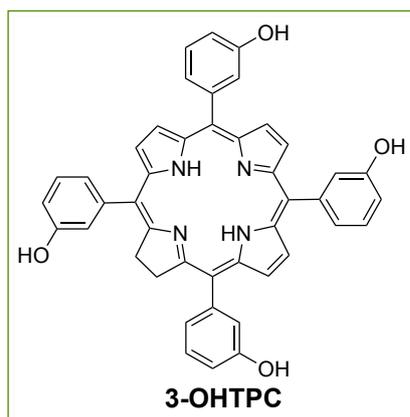
5,10,15,20-tetraquis-(2-clorofenil)clorina: Rendimento = 78%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 417 (100), 516 (19,1), 540 (11,7), 598 (10,6), 654 (21,2); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,45 (2H, d, J = 4,3 Hz, CH _{β}), 8,28 (2H, s, CH _{β}), 8,09 (2H, d, J = 4,4 Hz, CH _{β}), -1,37 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pineiro *et al.*⁹



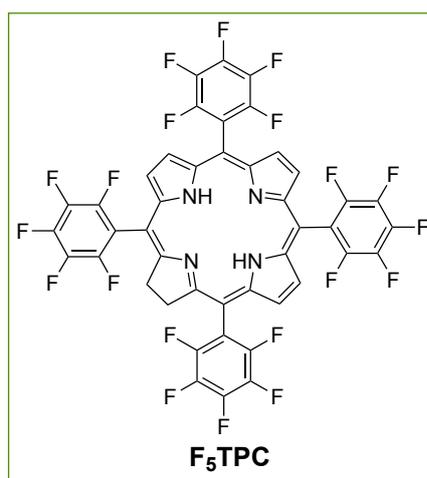
5,10,15,20-tetraquis-(2,6-diclorofenil)clorina: Rendimento = 68%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 419 (100), 515 (39,4), 540 (27,3), 603 (27,3), 658 (42,4); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,45 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 8,26 (2H, s, CH _{β}), 8,08 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), -1,31 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷



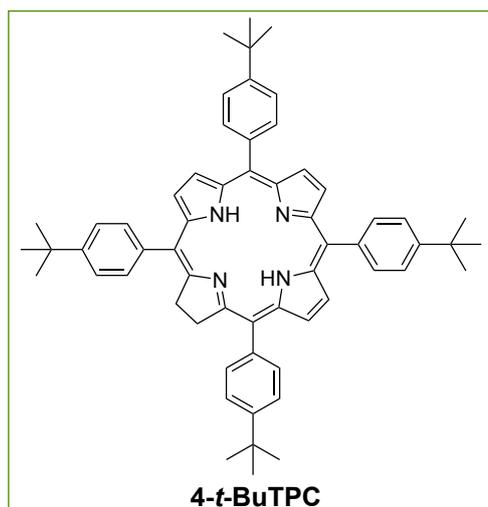
5,10,15,20-tetraquis-(4-bromofenil)clorina: Rendimento = 63%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 419 (100), 519 (7,40), 546 (3,70), 597 (1,85), 652 (9,26); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,56 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 8,40 (2H, s, CH _{β}), 8,19 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), -1,53 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Taniguchi *et al.*¹⁰



5,10,15,20-tetraakis-(3-hidroxifenil)clorina Rendimento = 55%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 418 (100), 515 (16,9), 546 (15,6), 594 (14,3), 651 (18,2); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,69 (2H, d, J = 5,2 Hz, CH _{β}), 8,42 (2H, s, CH _{β}), 8,29 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 4,22 (4H, s, CH₂), -1,43 (2H, bs, NH_{clorina}). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷



5,10,15,20-pentafluorofenilclorina: Rendimento = 75%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,70 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 8,47 (2H, s, CH _{β}), 8,40 (2H, d, J = 4,8 Hz, CH _{β}), 4,33 (4H, s, CH₂), -1,50 (2H, bs, NH_{clorina}). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pineiro *et al.*⁹



5,10,15,20-tetraquis-(4-t-butilfenil)clorina: Rendimento = 25%; UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 420 (100), 521 (20,3), 550 (18,6), 597 (16,9), 651 (22,0); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8,59 (2H, d, $J = 3,6$ Hz, CH_β), 8,44 (2H, s, CH_β), 8,18 (2H, d, $J = 4,8$ Hz, CH_β), -1,41 (2H, bs, NH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Nascimento *et al.*⁷

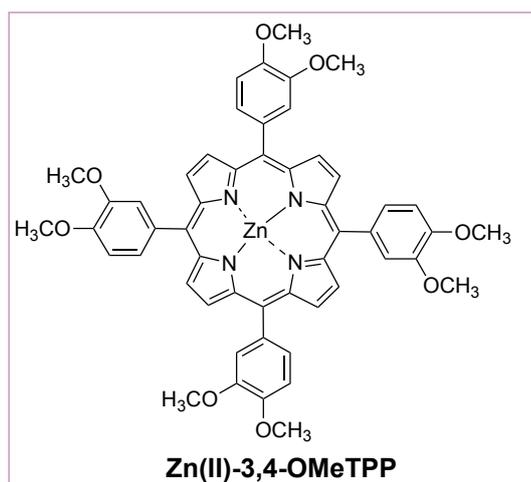
5.2.3. Síntese geral de metaloporfirinas sob ação mecânica

A reação foi realizada recorrendo a ação mecânica, utilizando um moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill*.

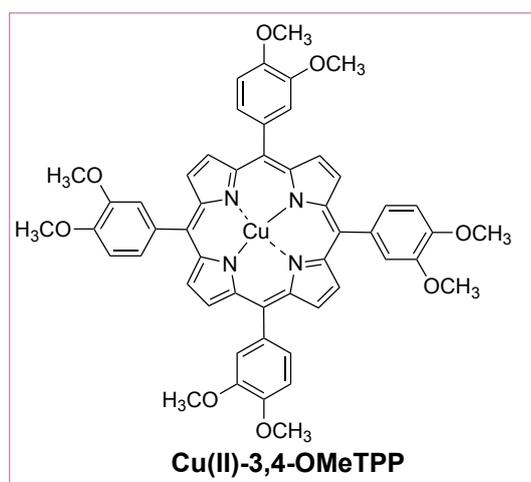
As metaloporfirinas foram sintetizadas sob ação mecânica utilizando um vaso de aço inoxidável de 10,0 mL e duas bolas de aço inoxidável de 7 mm de diâmetro. A mistura da porfirina (50 mg), o correspondente sal metálico (5 – 10 mol equivalentes) e hidróxido de sódio (5 -10 equivalentes, quando necessário) foram submetidas a ação mecânica no moinho de bolas vibratório com uma frequência de vibração de 25 a 30 Hz.

A reação foi controlada por espectroscopia de UV-Vis em acetato de etilo de alíquotas da reação a cada 30 min. A reação considerou-se completa quando as bandas Q da porfirina não eram detetáveis.

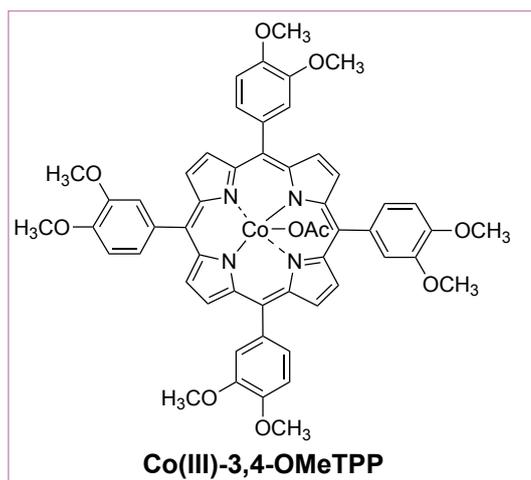
O produto foi recolhido do jarro por solubilização com acetato de etilo. A metaloporfirina foi purificada por extração líquido-líquido com acetato de etilo e água, seguida de filtração com agente secante e evaporação.



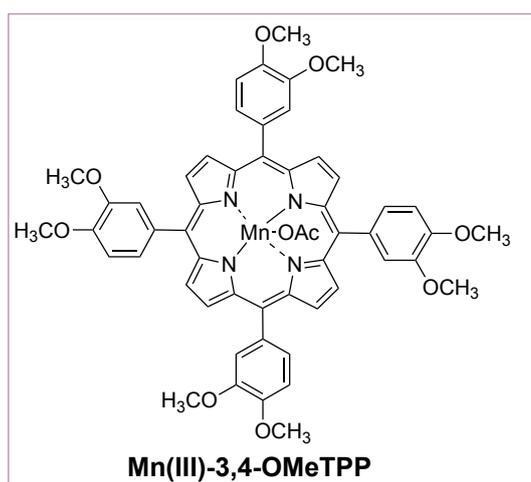
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Zn(II): Rendimento = 97%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 426 (100), 551 (17,6), 590 (5,9); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 9,01 (8H, s, CH), 7,79 – 7,76 (8H, m, Ph), 7,27 (4H, d, J = 6,0 Hz, Ph), 4,19 (12H, s, OCH_3), 3,98 (12H, s, OCH_3). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Kumar *et al*¹¹



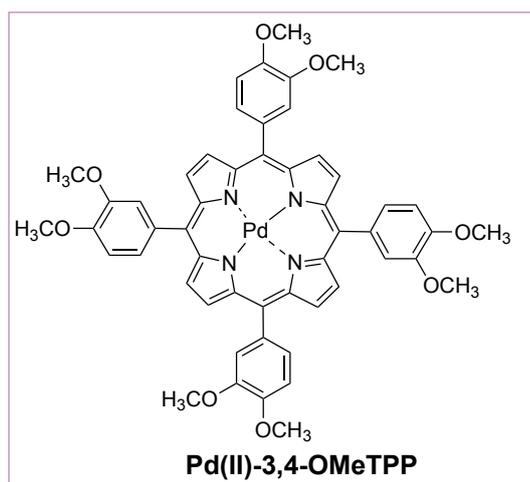
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 84%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 421 (100), 541 (50,8); HRMS (ESI) m/z: calculado para ($\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{CuN}_4\text{O}_8$): (M)⁺ 915,24497; obtido (M)⁺ 915,24443. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Kumar *et al*¹¹



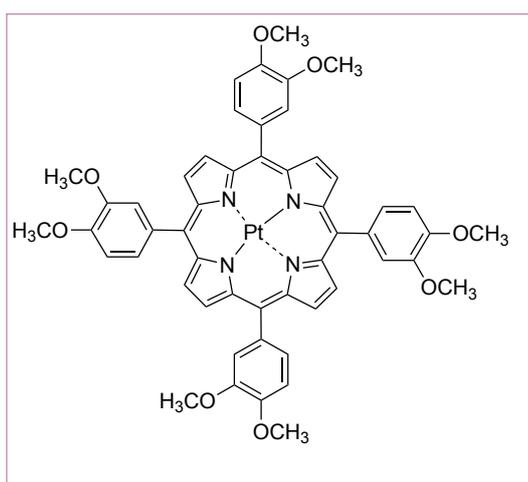
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de acetato de Co(III): Rendimento = 61%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância relativa, %) = 420 (100), 527 (13,4). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Kumar *et al.*¹¹



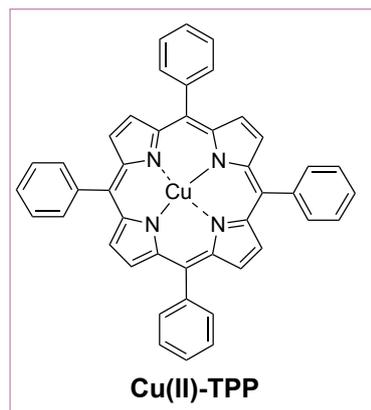
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de acetato de Mn(III): Rendimento = 30%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (absorvância relativa, %) = 482 (100), 586 (14,3), 625 (16,9); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₅₂H₄₄MnN₄O₈): (M)⁺ 905,25342; obtido (M)⁺ 907,25101.



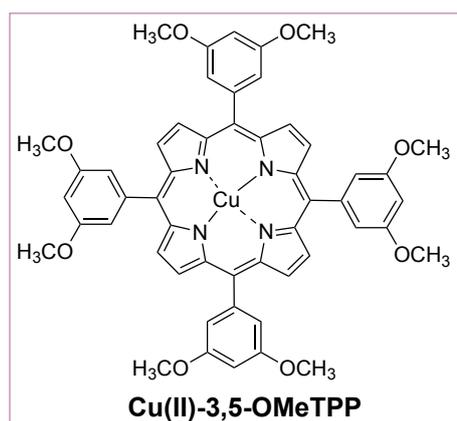
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Pd(II): Rendimento = 70%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 422 (100), 525 (9,2); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,87 (8H, s, CH), 7,73 – 7,71 (8H, m, Ph), 7,25 (4H, d, J = 6 Hz Ph), 4,17 (12H, s, OCH₃), 3,97 (12H, s, OCH₃).



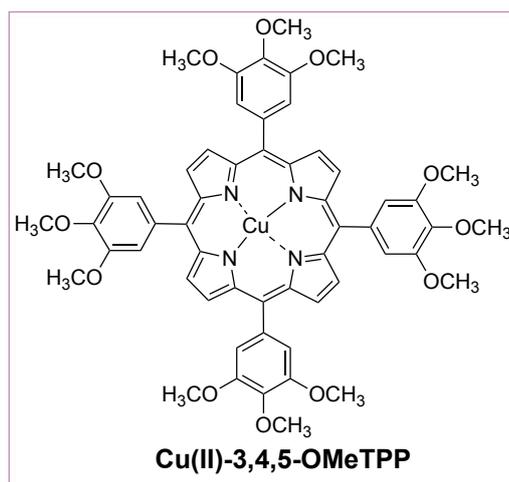
5,10,15,20-tetraquis-(3,4-dimetoxifenil)porfirinato de Pt(II): Rendimento = 50%*; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 424 (100), 541 (50,8); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,83 (8H, s, CH), 7,63 – 7,61 (8H, m, Ph), 7,19 – 7,15 (4H, m, Ph), 4,18 (12H, s, OCH₃), 4,01 (12H, s, OCH₃). *Calculado por RMN de ¹H.



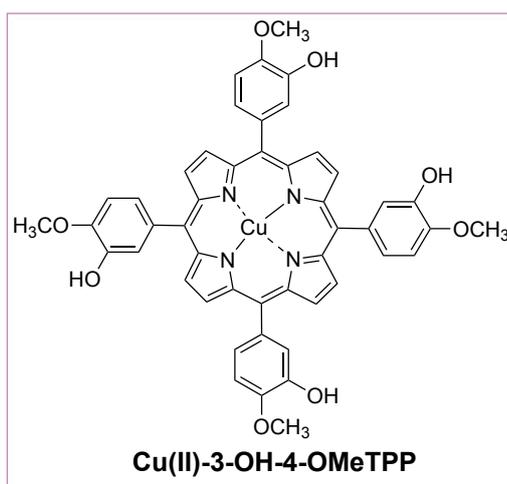
5,10,15,20-tetrafenilporfirinato de Cu(II): Rendimento = 75%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 421 (100), 541 (50,8); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₄₄H₂₈CuN₄): (M)⁺ 675,16045; obtido (M)⁺ 675,15929. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Jain *et al* e Ralphs *et al*.^{12, 13}



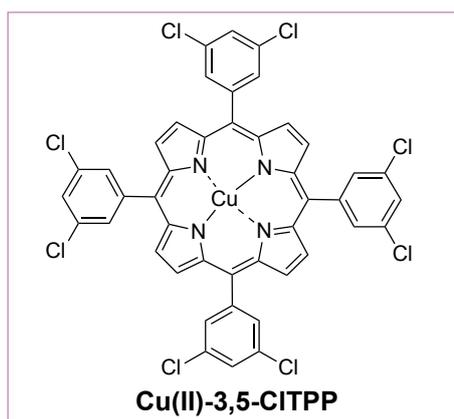
5,10,15,20-tetraquis-(3,5-dimetoxifenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 89%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 417 (100), 538 (4,3); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₅₂H₄₅CuN₄O₈): ([M+H]⁺) 916,25279; obtido ([M+H]⁺) 916,25081. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Sankar *et al*.¹⁴



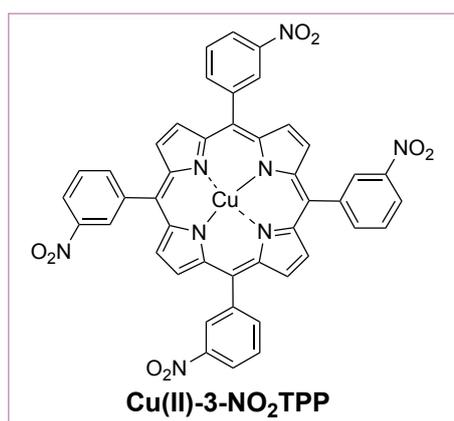
5,10,15,20-tetraquis-(3,4,5-trimetoxifenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 88%; UV-Vis (CH₃CN): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 416 (100), 536 (5); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₅₆H₅₂CuN₄O₁₂): (M)⁺ 1035,28723; obtido (M)⁺ 1035,28501. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Chen *et al.*¹⁵



5,10,15,20-tetraquis-(3-hidroxifenil-4-metoxifenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 90%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 405 (100), 481 (34,4) 530 (5,4); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₄₈H₃₆CuN₄O₈): (M)⁺ 859,18237; obtido (M)⁺ 859,18170. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Joseph *et al.*¹⁶



5,10,15,20-tetraquis-(3,5-diclorofenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 97%; UV-Vis (AcOEt): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 415 (100), 539 (5,6), 587 (2,2); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₄₄H₂₁Cl₈CuN₄): ([M+H]⁺) 947,85771; obtido ([M+H]⁺) 947,85527.

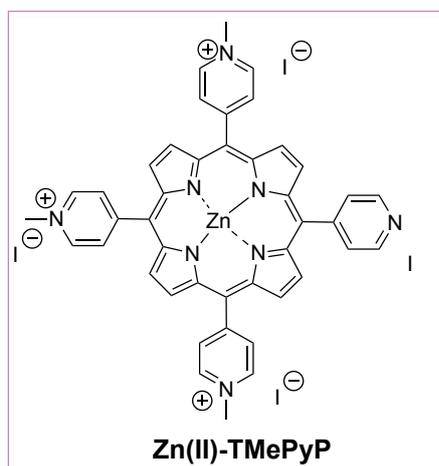


5,10,15,20-tetraquis-(3-nitrofenilfenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 70%; UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 418 (100), 539 (14,9). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Wyrębek *et al.*¹⁷

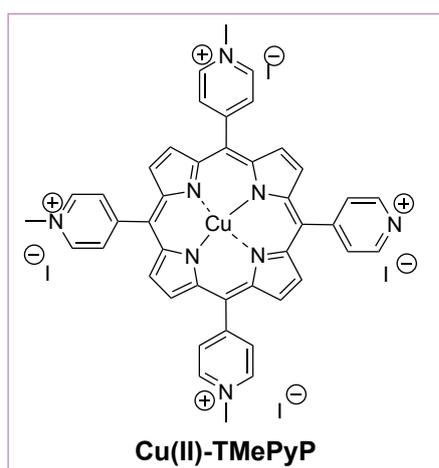
5.2.4 Síntese geral de metaloporfirinas sob irradiação de ultrassons

Uma mistura da porfirina (50 mg), o sal de metal (1 equivalente) e 1 mL de água ou solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M) foram colocados num recipiente de vidro (frasco de vidro de reator de micro-ondas-10 mL) e colocados num banho de ultrassons (*Bandelin Sonorex RK100H*) garantindo que toda a solução de reação está abaixo do nível da água no banho de ultrassom (cerca de 1 cm de profundidade). A reação foi seguida por UV-Vis a cada 10 min. Uma vez concluída, a reação foi neutralizada com solução de HCl (1 M). As porfirinas hidrofóbicas foram purificadas por meio de extração líquido-líquido

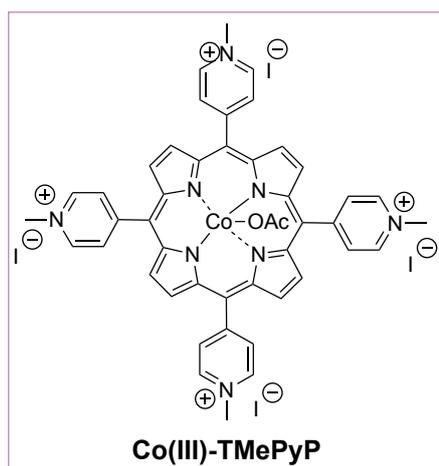
usando acetato de etilo. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidrido e o solvente removido por evaporação. As porfirinas solúveis em água foram purificadas por cromatografia de exclusão (*Sephadex G10*) utilizando água como eluente, seguida de evaporação da água.



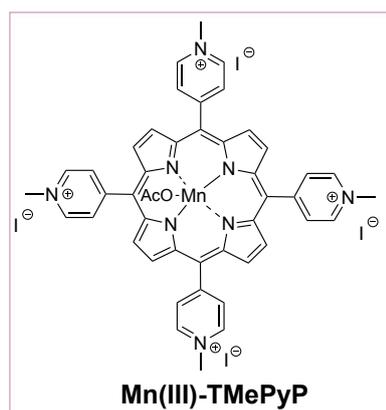
5,10,15,20-tetraquis-(N-metil-4-piridil)porfirinato de Zn(II): Rendimento = 90%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 436 (100), 564 (16,1), 604 (11,3); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,43 (8H, d, J = 6,8 Hz, Ph), 9,09 (8H, s, H-pirrole), 8,92 (8H, d, J = 6,4 Hz, CH), 4,73 (12H, s, CH₃). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pasternack *et al.*¹⁸



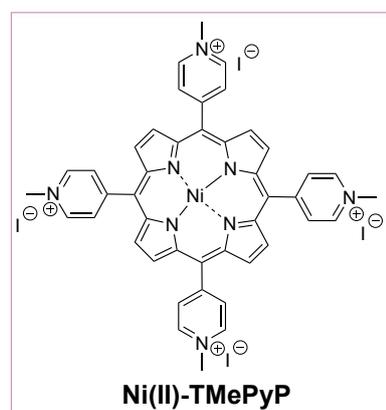
5,10,15,20-tetraquis-(N-metil-4-piridil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 70%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 418 (100), 539 (14,9). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Wyrębek *et al.*¹⁷



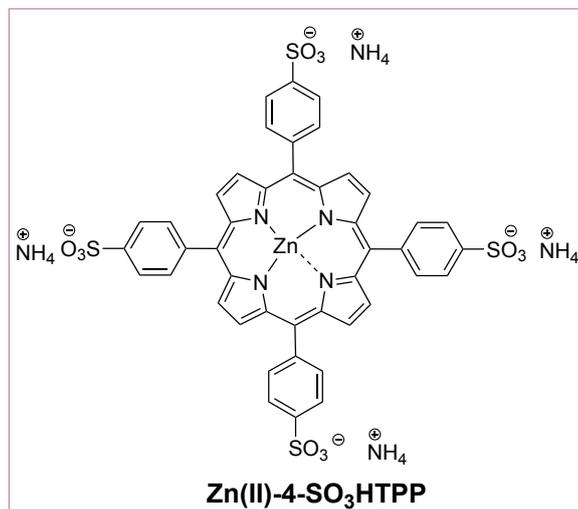
5,10,15,20-tetraquis-(N-metil-4-piridil)porfirinato de acetato de Co(III): Rendimento = 32%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 435 (100), 548 (30,7). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pasternack *et al.*¹⁹



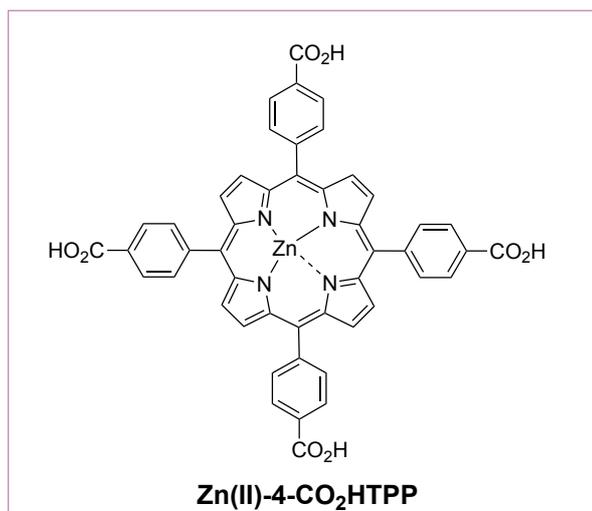
5,10,15,20-tetraquis-(N-metil-4-piridil)porfirinato de acetato de Mn(III): Rendimento = 18%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 462 (100), 558 (29,0). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Casas *et al.*²⁰



5,10,15,20-tetraquis-(N-metil-4-piridil)porfirinato de Ni(II): Rendimento = 18%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 423 (100), 522 (25,1), 558 (24,0). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pasternack *et al.*¹⁹

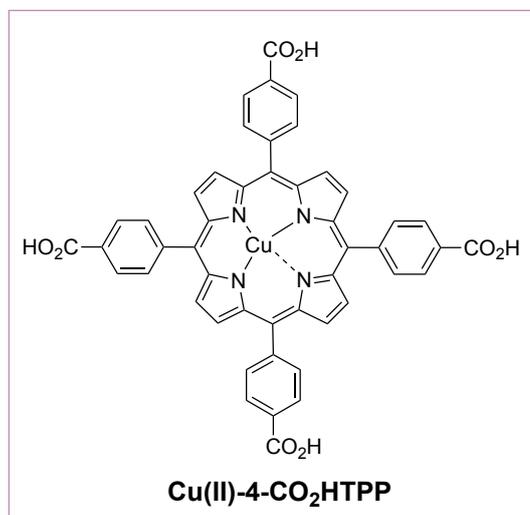


5,10,15,20-tetraquis-(4-sulfonatofenil)porfirinato tetra-amônio de Zn(II): Rendimento = 65%; UV-Vis (CH₃OH): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 420 (100), 556 (14,5), 596 (13); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 8,80 - 8,76 (8H, m, H-pyrrole), 8,20 - 8,18 (4H, m, Ph), 8,13 (4H, d, J = 8,0 Hz, Ph), 8,02 (4H, d, J = 8,4 Hz, Ph), 7,81 - 7,79 (4H, m, Ph). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Manna *et al.*²¹

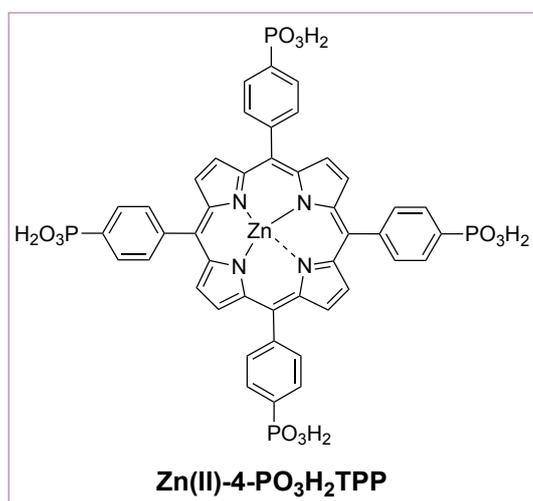


5,10,15,20-tetraquis-(4-carboxifenil)porfirinato de Zn(II): Rendimento = 46%; UV-Vis (CH₃OH): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 422 (100), 556 (6), 596 (4,2); RMN de ¹H (400 MHz, D₂O), δ (ppm) = 8,98 (8H, s, H-pirrole), 8,25 (8H, d, J = 7,2 Hz, Ph), 7,91 (8H,

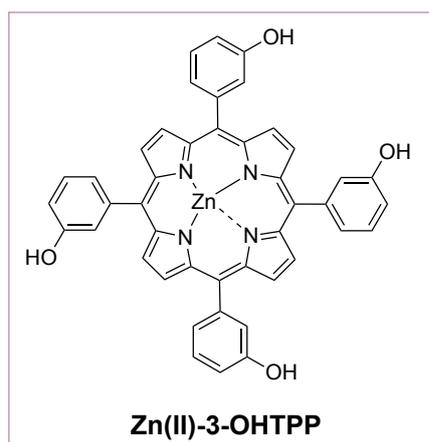
d, $J = 6,8$ Hz, Ph), 7,80 (4H, s, CO₂H). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Manna *et al.*²¹



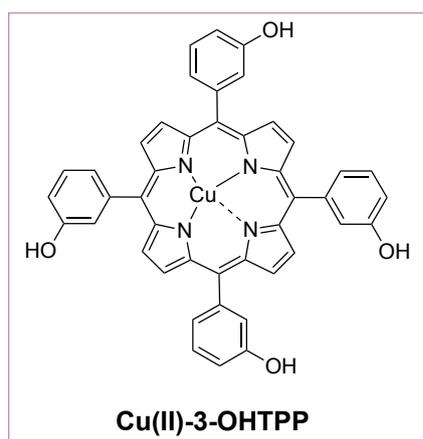
5,10,15,20-tetraquis-(4-carboxifenil)porfirinato de Cu(II): Rendimento = 46%; UV-Vis (CH₃OH): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 413 (100), 539 (10,6); HRMS (ESI) m/z: calculado para (C₄₈H₂₉CuN₄O₈): (M)⁺ 852,127588; obtido (M)⁺ 852,129785. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pasternack *et al.*¹⁸



5,10,15,20-tetraquis-(4-fosfonatofenil)porfirinato de Zn(II): Rendimento = 32%; UV-Vis (H₂O): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 413 (100), 539 (8,5); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,03 – 9,00 (8H, m, H-pirrole), 7,75 – 7,73 (8H, m, Ph), 7,69 – 7,66 (2H, m, Ph).



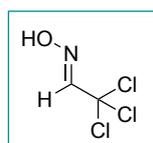
5,10,15,20-tetraquis-(3-hidroxifenil)porfirinato Zn(II): Rendimento = 89%; UV-Vis (CH₃OH): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 421 (100), 553 (19,3); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,79 (4H, bs, OH), 8,83 (8H, s, H-pirrole), 7,62 – 7,54 (12H, m, Ph), 7,21 – 7,19 (4H, m, Ph).



5,10,15,20-tetraquis-(3-hidroxifenil)porfirinato Cu(II): Rendimento = 74%; UV-Vis (CH₃OH): λ_{max} , nm (absorvância relativa, %) = 414 (100), 537 (6,2). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Chen *et al* e Smith.^{15, 22}

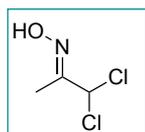
5.3. Procedimento experimental referente ao Capítulo III

5.3.1. Síntese de oximas

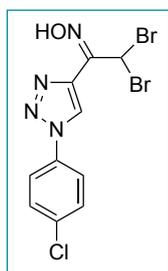


A oxima foi preparada segundo a literatura.²³ Uma mistura de hidrato de cloral (60 mmol, 10 g), cloridrato de hidroxilamina (31 mmol, 2.1212 g), cloreto de cálcio (60 mmol,

6,6667 g) e água (10 mL) foram colocados sob agitação a 50 °C durante 1 h. Após 1 h, procedeu a uma extração líquido-líquido com diclorometano, filtração com agente secante e evaporação. No final, o crude da reação foi purificado por coluna cromatográfica com uma mistura de acetato de etilo/*n*-hexano (1:2). A oxima foi obtida sob a forma de óleo. **(E)-2,2,2-tri(1*H*-pirazol-1-il)acetaldéido oxima:** Rendimento = 53%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 12,14 (1H, sl, HON), 8,09 (1H, s, CH).



A oxima foi previamente preparada no Grupo de Química Orgânica do Centro de Química de Coimbra, pela Doutora Susana Lopes segundo a literatura.²⁴ **1,1-dicloropropan-2-ona oxima:** Rendimento = 57%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8,28 (1H, sl, HON), 6,25 (1H, s, CH), 2,12 (3H, s, Me). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pinho e Melo *et al.*²⁵



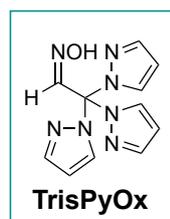
A oxima foi previamente preparada no Grupo de Química Orgânica do Centro de Química de Coimbra, pela Doutora Susana Lopes, conforme o procedimento seguinte. O cloridrato de hidroxilamina (18 mmol, 1,25 g) foi adicionado a uma solução de 1,2,3-triazolil-2,2-dibromoetanona (3 mmol, 1,13 g) em etanol (50 mL). A mistura foi colocada sob agitação à temperatura ambiente e monitorizada por TLC até toda a 1,2,3-triazolil-2-bromoetanona ser consumida (cerca de 5 dias). Os solventes foram evaporados. O produto bruto foi triturado com água, filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. A oxima foi obtida como um sólido branco.

1-(1-*p*-Clorofenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,2-dibromoetanona: Rendimento = 81%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 12,91 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,05 – 8,08 (2H, m), 7,71 (2H, m), 7,52 (1H, s,); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)

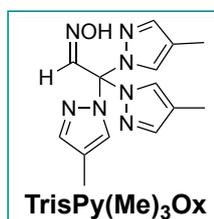
= 180,1, 142,6, 136,1, 134,5, 130,4, 125,9, 122,1, 38,8; HRMS (ESI-TOF) m/z : calculado para (C₁₀H₈ON₄Br₂Cl): ([M+H]⁺) 392,8748; obtido ([M+H]⁺) 392,8736.

5.3.2. Síntese geral de tris(1*H*-pirazol-1-il)metanos funcionalizados no carbono metínico

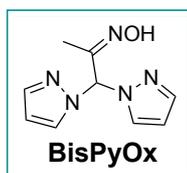
A cloral oxima (3 mmol, 0,5180 g) e pirazole adequado (3,0 equivalentes, 10,5 mmol) foram combinados com carbonato de sódio (5 equivalentes, 15,95 mmol, 1,6905 g) num reator de moagem de aço inoxidável (volume de 10 mL) juntamente com duas esferas de aço inoxidável (7 mm de diâmetro). A mistura foi moída num moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill*, a uma frequência de 25 Hz por 30 min. O sólido foi retirado com acetato de etilo e foi filtrado através de celite e concentrado em vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash (eluindo com acetato de etilo/*n*-hexano de (1:2) para o **TrisPyOx** e (1:1) para o **TrisPy(Me)₃Ox**).



(*E*)-2,2,2-tris(1*H*-pirazol-1-il)acetaldéido oxima: Rendimento = 53%; P.f. 143,6 – 144,3 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 11,96 (1H, sl, HON), 8,63 (1H, s, CH), 7,71 (3H, d, J = 1,6 Hz, CH), 7,40 (3H, t, J = 2,4 Hz, CH), 6,46 (3H, m, CH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pinho e Melo *et al.*²⁶

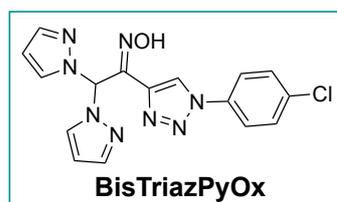


(*E*)-2,2,2-tris(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)acetaldéido oxima: Rendimento = 21%; P.f. 121,8 – 122,6 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 11,85 (1H, sl, HON), 8,51 (1H, s, CH), 7,50 (3H, s, CH); 7,15 (3H, s, CH); 2,01 (9H, s, CH₃); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 145,4, 142,0, 129,3, 117,2, 88,5, 9,0; HRMS (ESI) m/z : calculado para (C₁₄H₁₇ON₇²³Na): ([M+Na]⁺) 322,13868; obtido ([M+Na]⁺) 322,1383.

5.3.3. Síntese de bis(1*H*-pirazol-1-il)metanos funcionalizados

A 1,1-dicloropropan-2-ona oxima (3 mmol, 0,4260 g) e pirazole (3 equivalentes, 9 mmol, 0,6127) foram combinados com carbonato de sódio (5 equivalentes, 15 mmol, 1,5899 g) num reator de moagem de aço inoxidável (volume de 10 mL) juntamente com duas esferas de aço inoxidável (7 mm de diâmetro). A mistura foi sujeita à ação mecânica num moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill* à frequência de 25 Hz durante 30 min. O sólido foi retirado com acetato de etilo, e foi filtrado através de celite e concentrado sob vácuo. O produto bruto obtido foi cristalizado em éter etílico.

(*E*)-1,1-bis(1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ona oxima: Rendimento = 28%; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) = 11,35 (1H, sl, HON); 7,83 (2H, dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, CH), 7,58 (2H, dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, CH), 7,46 (1H, s, CH), 6,34 (2H, m, CH), 1,72 (3H, s, CH $_3$). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Pinho e Melo *et al.*²⁶



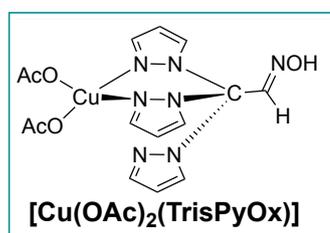
(*Z*)-2,2-dibromo-1-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona oxima (1 mmol, 0,3945 g) e pirazole (3,3 equivalentes, 3,3 mmol, 0,2262 g) foram combinados com carbonato de sódio (5 equivalentes, 5 mmol, 0,6300 g) num reator de moagem de aço inoxidável (volume de 10 mL) juntamente com duas esferas de aço inoxidável (7 mm de diâmetro). A mistura foi sujeita a ação mecânica num moinho de bolas *Retsch MM400 Mill* a uma frequência de 25 Hz por 30 min, obtendo-se um sólido branco. O sólido foi retirado com acetato de etilo, e foi filtrado através de celite e concentrado sob vácuo. O produto bruto obtido foi cristalizado em éter etílico.

(*Z*)-1-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,2-bis(1*H*-pirazol-1-il)etan-1-ona oxima: Rendimento = 17%, P.f. 220,0 – 220,9 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ

(ppm) = 12,71 (1H, sl, HON), 9,44 (1H, s, CH), 8,34 (1H, s, CH), 8,03 (2H, d, J = 9,2 Hz, Ph), 7,88 (2H, d, 2,4 Hz, CH), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz, Ph), 7,55 (2H, d, J = 1,6 Hz, CH), 6,33 (2H, t, J = 2.4 Hz, CH); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 141,5, 139,7, 137,0, 135,0, 133,4, 130,5, 129,8, 125,5, 122,4, 106,3, 73,5; HRMS (ESI) m/z: calculado para ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_8\text{O}$): (M) $^+$ 369,0974; obtido (M) $^+$ 369,0964.

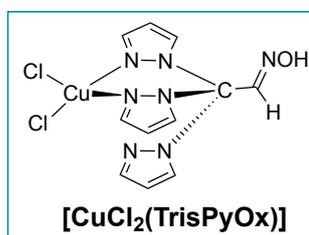
5.3.4. Síntese geral de complexos metálicos C-escorpionatos

O pró-ligando (50 mg) e o respectivo sal metálico (1 equivalente) foram combinados num reator de moagem de aço inoxidável (volume de 10 mL) juntamente com duas esferas de aço inoxidável (7 mm de diâmetro). A mistura foi sujeita a ação mecânica num moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill* à frequência de 25 Hz durante 30 min. O sólido foi retirado com uma espátula.



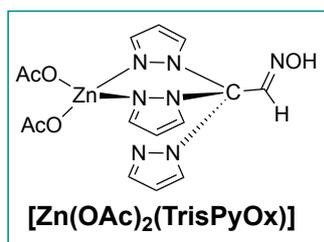
Diacetato(*E*)-2,2,2-tris(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeídooximacobre(II) (obtido sob ação mecânica): Rendimento = 86%; P.f. 151,7 – 152,6 °C; ESI-MS m/z: calculado para ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{CuN}_7\text{O}_3$): (M-OAc) $^+$ 379,0454, obtido (M-OAc) $^+$ 379,0446; Análise elemental calculada para ($\text{Cu(OAc)TrisPyOx} + \text{H}_2\text{O}$) C: 39,25, H: 4,05, N: 24,64, obtido C: 38,23, H: 3,54, N: 24,92.

Obtido em solução Rendimento = 36%; P.f. 151,9 – 152,6 °C; Análise elemental calculada para ($\text{CuTrisPyOx} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C: 35,52, H: 3,23, N: 24,17, obtido C:35,56, H: 2,6, N: 25,18.

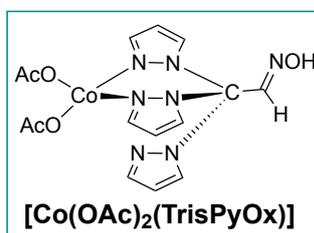


Dicloro(*E*)-2,2,2-tris(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeídooximacobre(II) (obtido sob ação mecânica) Rendimento = 86%; P.f. 118,9 – 119,5 °C; ESI-TOF m/z: calculado para ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{CuCl}_2\text{N}_7\text{O}_0$): (M) $^+$ 389,969813 obtido (M) $^+$ 390,977; Análise elemental calculada para ($\text{Cu(Cl)}_2\text{TrisPyOx} + \text{H}_2\text{O}$) C: 32,25, H: 3,20, N: 23,93 obtido C: 31,08, H: 2,94, N: 22,90.

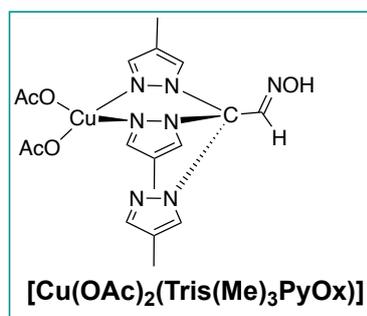
Obtido em solução: Rendimento = 79%; P.f. 118,5 – 119,0 °C; ESI-TOF m/z: calculado para (C₁₁H₁₁ClCuN₇O): (M-Cl)⁺ 355,0004, obtido (M-Cl)⁺ 355,0013; Análise elemental calculada para (Cu(Cl)₂TrisPyOx + H₂O) C: 32,25, H: 3,20, N: 23,93, obtido C: 32,46, H: 2,91, N: 24,92.



Diacetato(*E*)-2,2,2-tris(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeídooximazinc(II): Rendimento = 66%; P.f. 132,8 – 133,5 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 11,98 (1H, sl, NOH), 8,64 (1H, s, CH), 7,71 (3H, d, J = 1,6 Hz, CH), 7,40 (3H, d, J = 2,4 Hz), 6,46 (3H, m, CH), 1,80 (6H, s); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 177,1, 145,3, 141,52, 131,3, 107,6, 88,8, 22,9; Análise elemental calculada para (Zn(OAc)₂TrisPyOx + 2H₂O) C: 37,79, H: 4,44, N: 20,57, obtido C: 37,47, H: 4,19, N: 19,21.

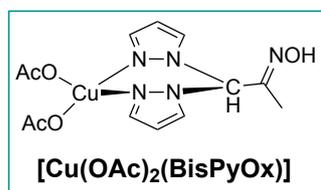


Diacetato(*E*)-2,2,2-tris(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeídooximacobalto(II): Rendimento = 70%; P.f. 82,2 – 83,0 °C; Análise elemental calculada para (Co(OAc)₂TrisPyOx + 2H₂O) C: 38,31, H: 4,50, N: 20,85, obtido C: 37,31, H: 4,57, N: 20,07.

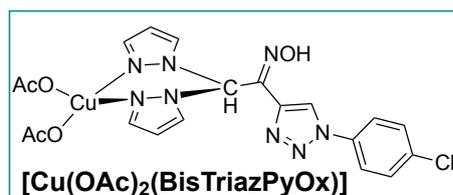


Diacetato(*E*)-2,2,2-tris(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)acetaldéidooximacobre(II):

Rendimento = 63%; P.f. 137,5 – 137,9 °C; Análise elemental calculada para (Cu(OAc)Tris(Me)₃PyOx + H₂O) C: 43,68, H: 5,04, N: 22,29, obtido C: 42,97, H: 4,33, N: 22,20.



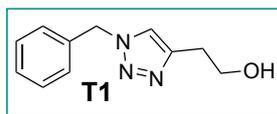
Diacetato(*E*)-1,1-bis(1*H*-pirazol-1-il)propan-2-onaoximacobre(II): Rendimento = 50%; P.f. 107,7 – 108,3 °C; ESI-TOF m/z: calculado para (C₁₃H₁₇CuN₅O₅): (M-²³Na)⁺ 409,0423 obtido (M-²³Na)⁺ 410,0265; Análise elemental calculada para (Cu(OAc)BisPyOx + H₂O) C: 38,20, H: 4,66, N: 20,25, obtido C: 37,08, H: 3,83, N: 20,62.



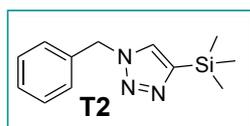
Diacetato(*Z*)-1-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,2-bis(1*H*-pirazol-1-il)etan-1-onaoximacobre(II): Rendimento = 60%; P.f. 154,5 – 155,2; ESI-TOF m/z: calculado para (C₁₆H₁₃ClCuN₈O): (M – 2OAc)⁺ 431,0197, obtido (M – 2OAc)⁺ 431,019; Análise elemental calculada para (CuBisTriazPyOx + 2CH₂Cl₂) C: 35,90, H: 2,85, N: 18,61, obtido C: 35,32, H: 2,59, N: 17,86.

5.3.5. Síntese de 1,2,3-triazoles

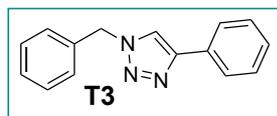
O brometo de benzilo (0,436 mmol, 52 µL), o alcino adequado (1,1 equivalentes, 0,483 mmol), azida de sódio (1,1 equivalentes, 0,483 mmol, 31,4 mg) e Cu(OAc)₂TrisPyOx (1,5 mol%) foram colocados num reator de moagem de aço inoxidável (volume de 10 mL) juntamente com duas esferas de aço inoxidável (7 mm de diâmetro). A mistura foi sujeita à ação mecânica num moinho de bolas vibratório *Retsch MM400 Mill* à frequência de 30 Hz durante 3 horas.



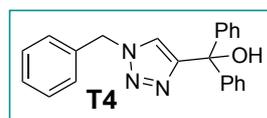
2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol: Rendimento = 78%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7,36 – 7,34 (2H, m, Ph), 7,28 - 7,24 (3H, m, Ph), 5,48 (2H, s, CH_2), 3,89 (2H, t, 5,6 Hz, CH_2), 2,90 (2H, t, 6,0 Hz, CH_2), 2,28 (1H, sl, OH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Appukkuttan *et al.*²⁷



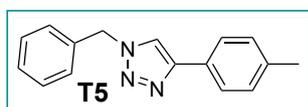
1-benzil-4-trimetilsilanil-1H-1,2,3-triazole: Rendimento = 59%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm) = 7,41 (1H, s, CH), 7,40 – 7,35 (3H, m, Ph), 7,28 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, Ph), 5,56 (2H, s, CH_2), 0,29 (9H, s, CH_3). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Appukkuttan *et al.*²⁷



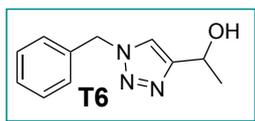
1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazole: Rendimento = 19%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7,82 (2H, dd, $J_1 = J_2 = 8,4$ Hz, Ph), 7,68 (1H, s, CH), 7,42 – 7,40 (5H, m, Ph), 7,35 – 7,32 (3H, m, Ph), 5,61 (2H, s, CH_2). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Ozkal *et al.*²⁸



(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)difenilmetanol: Rendimento = 55%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7,37 – 7,23 (15H, m, Ph), 7,07 (1H, s, CH), 5,50 (2H, s, CH_2), 3,69 (1H, s, OH). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por García-Álvarez *et al.*²⁹



1-Benzil-4-*p*-tolil-1*H*-1,2,3-triazole: Rendimento = 68%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7,71 (2H, dd, $J_1 = J_2 = 6,4$ Hz, Ph), 7,64 (1H, s, CH), 7,42 – 7,22 (7H, m, Ph), 5,60 (2H, s, CH_2), 2,39 (3H, s, CH_3). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Liu *et al.*³⁰

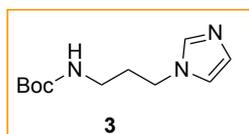


(*S*)-1-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanol: Rendimento = 69%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7,41 – 7,35 (6H, m, CH + Ph), 5,49 (2H, s, CH_2), 5,05 (1H, q, $J_1 = 6,5$, $J_2 = 12,8$ Hz, CH), 1,54 (3H, d, $J = 6,4$ Hz). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Sarmiento-Sanchez *et al.*³¹

5.4. Procedimento experimental referente ao Capítulo IV

5.4.1. Síntese do imidazole 3

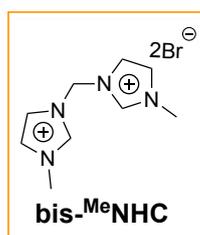
Num balão de fundo redondo foi colocado sob agitação o 1-(3-aminopropil)imidazole (10 mmol, 1,19 mL) e carbonato de sódio (5 mmol, 0,5300 g) com 30 mL de tetra-hidrofurano/água (20:10) a temperatura ambiente, foi lentamente adicionado à mistura uma solução de 10 mL de tetra-hidrofurano com $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10 mmol, 2,1825 g). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas. Após 24 horas a mistura foi filtrada sendo posteriormente evaporado o tetra-hidrofurano e a fase orgânica foi extraída com água, sendo-lhe adicionado agente secante antes da filtração. De modo a obter o composto puro foi efetuado uma coluna cromatográfica em acetato de etilo/metanol/trietilamina (92:5:3).



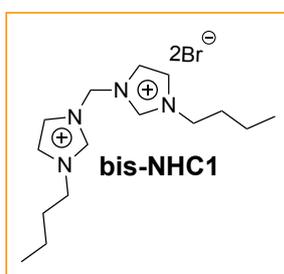
***t*-butil (3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)carbamato:** Rendimento = 83%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 7,61 (1H, s, H_{imi}), 7,17 (1H, t, $J = 0,8$ Hz, H_{imi}), 6,93 (1H, t, $J = 4,96$ NH), 6,88 (1H, s, H_{imi}), 3,95 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 2,88 (2H, q, $J = 6,4$ Hz, CH_2), 1,79 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 1,39 (9H, s, CH_3); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 156,1, 137,8, 128,8, 119,8, 78,1, 44,0, 37,5, 31,6, 28,7; ESI-MS m/z : calculado para $(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2)$: $([\text{M}+\text{H}]^+)$ 226,1556; obtido $([\text{M}+\text{H}]^+)$ 226,1549.

5.4.2. Síntese geral de pró-ligando bis-NHC simétricos

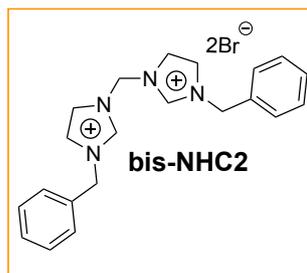
O dibromometano (3,5 mmol, 215 μ L) e o imidazole adequado (6,09 mmol) foram colocados num recipiente de vidro (frasco de vidro de reator micro-ondas- 10 mL). O frasco de vidro foi vedado com uma tampa de Teflon e a mistura foi agitada e aquecida a 90 °C durante 1 hora (excetuando para o **bis-NHC1** onde o tempo de reação foi de 10 min), sob irradiação de micro-ondas, com uma potência inicial de 100 W. O sólido obtido foi lavado com éter etílico e filtrado.



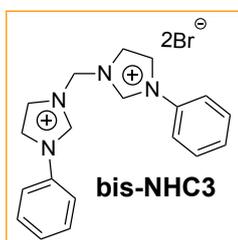
Brometo de 3,3'-metileno-bis(1-metil-1*H*-imidazol-3-*io*): Rendimento = 88%; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) = 9,58 (2H, s, H_{imi}), 8,11 (2H, t, $J = 1,6$ Hz, H_{imi}), 7,83 (t, $J = 1,6$ Hz, H_{imi}), 6,79 (2H, s, CH_2), 3,91 (6H, s, CH_3). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Chan *et al.*³²



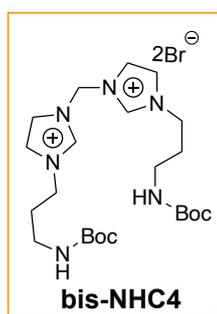
Brometo de 3,3'-metileno-bis(1-butil-1*H*-imidazol-3-*io*): Rendimento = 73%; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) = 9,62 (2H, t, $J = 1,5$, H_{imi}), 8,01 (2H, t, $J = 1,8$ Hz, H_{imi}), 7,92 (2H, t, $J = 1,8$ Hz, H_{imi}), 6,71 (2H, s, CH_2), 4,24 (4H, t, 7,2 Hz, CH_2), 1,80 (4H, m, CH_2), 1,30 (4H, dq, $J_1 = 15,0$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz CH_2), 0,92 (6H, t, 7,2 Hz, CH_3); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) = 138,0, 123,6, 122,7, 58,6, 49,5, 31,5, 19,2, 13,8. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Okuyama *et al.*³³



Brometo de 3,3'-metileno-bis(1-benzil-1H-imidazol-3-io): Rendimento = 86%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 9,63 (2H, s, H_{imi}), 8,03 (2H, t, $J = 1,6$ Hz, H_{imi}), 7,92 (2H, t, $J = 1,6$ Hz, H_{imi}), 7,47 – 7,42 (10H, m, Ph),), 6,69 (2H, s, CH_2), 5,51 (4H, s, CH_2). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Lee *et al.*³⁴

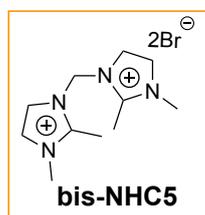


Brometo de 3,3'-metileno-bis(1-fenil-1H-imidazol-3-io): Rendimento = 79%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 10,39 (2H, s, H_{imi}), 8,47 (2H, t, $J = 1,9$ Hz), 8,47 (2H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,85 (4H, dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz), 7,68 (6H, m); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 137,3, 134,5, 130,3, 130,2, 129,9, 123,0, 122,0, 121,6, 120,9, 58,4. A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Huang *et al.*³⁵



Brometo de 3,3'-metileno-bis(1-(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-imidazol-3-io): Rendimento = 58%; P.f. 172,1- 172,6 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm) = 9,95 (2H, s, H_{imi}), 8,03 (2H, s, H_{imi}), 7,92 (2H, s, H_{imi}), 7,00 (1H, t, $J = 5,3$ Hz, NH), 6,68 (2H, s, CH_2), 4,23 (4H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 2,97 (4H, q, $J = 6,4$ Hz, CH_2), 1,97 – 1,91 (4H, q, $J = 6,4$ Hz, CH_2), 1,30 (18H, s, CH_3); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm)

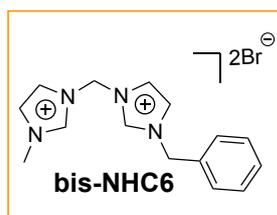
=155,7, 137,7, 123,2, 122,2, 77,9, 47,2, 38,9, 29,8, 28,2; ESI-MS m/z: calculado para (C₁₆H₂₇BrN₅O₂): (M-Br)⁺ 400,1343 obtido (M-Br)⁺ 400,1350.



Brometo de 3,3'-metileno-bis(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-3-io): Rendimento = 95%; P.f. > 270 °C (degrada); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 7,94 (2H, d, J = 2,4 Hz, H_{imi}), 7,77 (2H, d, J = 2,4 Hz, H_{imi}), 6,70 (2H, s, CH₂), 3,79 (6H, s, CH₃), 2,75 (6H, s, CH₃); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 146,5, 123,1, 121,0, 56,7, 35,1, 10,2. ESI-MS m/z: calculado para (C₁₁H₁₈BrN₄): (M-Br)⁺ 285,0709 obtido (M-Br)⁺ 285,0715.

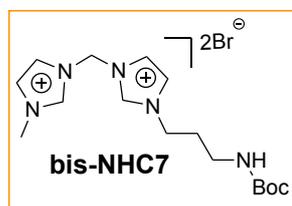
5.4.3. Síntese geral de pró-ligandos bis-NHC assimétricos

O dibromometano (3,5 mmol, 215 μL) e os respectivos imidazoles (3,05 mmol cada) foram colocados num recipiente de vidro (frasco de vidro de reator micro-ondas- 10 mL) e colocados num banho de ultrassom (*Bandelin Sonorex RK110H*) a uma temperatura de 75 – 80 °C, garantido que toda a mistura está abaixo do nível da água do banho de ultrassom. A reação deu-se por terminada após precipitação do respetivo produto. O sólido foi lavado com éter etílico e filtrado.

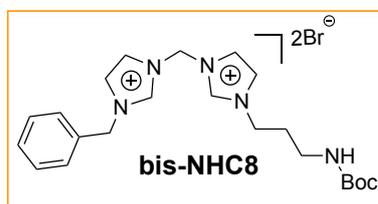


Brometo de 1-benzil-3-((1-metil-1*H*-imidazol-3-ium-3-il)metil)-1*H*-imidazol-3-io: Rendimento = 53%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,86 (1H, s, H_{imi}), 9,67 (1H, s, H_{imi}), 8,22 – 8,19 (2H, m, H_{imi}), 7,98 (1H, t, J = 1,6 Hz, H_{imi}), 7,87 (1H, t, J = 1,6 Hz, H_{imi}), 7,52 – 7,40 (5H, mm Ph), 6,78 (2H, t, J = 10 Hz, CH₂), 5,55 (2H, s, CH₂), 3,46 (3H, s, CH₃); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 138,5 (d, J = 12,4 Hz), 138,1 (d, J = 13,0 Hz), 134,1 (s), 129,45 (s), 129,37 (s), 129,2 (d, J = 0,6 Hz), 124,7 (d, J = 6,4 Hz), 123,5 (d, J = 6,4 Hz), 122,9 (d, J = 5,5 Hz), 122,3 (d, J = 4,9 Hz), 58,4 (t, J = 23,4 Hz),

52,7 (s), 36,8 (s); ESI-MS m/z: calculado para (C₁₅H₁₇N₄): (M-H)⁺ 400,1343 obtido (M-2Br)⁺ 253,1453.



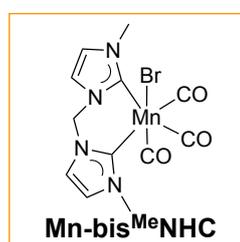
Brometo 1-(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-3-((1-metil-1*H*-imidazol-3-ium-3-yl)metil)-1*H*-imidazol-3-io: Rendimento = 33%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,64 (1H, s, H_{imi}), 9,57 (1H, s, H_{imi}), 8,13 – 8,10 (2H, m, H_{imi}), 7,93 (2H, s, H_{imi}), 7,84 – 7,83 (1H, m, H_{imi}), 6,99 (1H, sl, NH), 6,79 – 6,76 (2H, m, CH₂), 4,23 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,92 (3H, s, CH₃), 2,96 (2H, q, J = 12,4 Hz, CH₂), 1,94 (2H, m, CH₂), 1,39 (9H, s, CH₃); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 156,2 (s), 138,5 (d, J = 5.3 Hz), 138,2 (d, J = 6.1 Hz), 124,8 (s), 123,6 (s), 122,6 (d, J = 3,4 Hz), 122,4 (d, J = 4,1 Hz), 78,3 (s), 58,4 (d, J = 10,8 Hz), 47,6 (s), 37,0 (s), 36,7 (s), 30,2 (s), 28,7 (s); ESI-MS m/z: calculado para (C₁₆H₂₇BrN₅O₂): (M-Br)⁺ 400.1343 obtido (M-Br)⁺, 400.1350.



Brometo 1-benzil-3-((1-(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-1*H*-imidazol-3-ium-3-il)metil)-1*H*-imidazol-3-io: Rendimento = 25%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 9,58 (1H, dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 3,2 Hz, H_{imi}), 9,50 (1H, s, H_{imi}), 8,06 – 8,03 (2H, m, H_{imi}), 7,92 – 7,90 (2H, m, H_{imi}), 7,47 – 7,43 (5H, m, Ph), 6,67 (1H, sl, NH), 5,51 (2H, s, CH₂), 5,49 (2H, s, CH₂), 4,23 (2H, t, J = 7,2 Hz, CH₂), 2,97 (2H, q, J = 12,4 Hz, CH₂), 1,94 (2H, m, CH₂), 1,39 (9H, s, CH₃); RMN de ¹³C (100,6 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 156,2 (s), 138,2 (t, J = 6,23 Hz), 134,6 (s), 129,5 (s), 129,4 (s), 129,1 (d, J = 0,7 Hz), 123,64 – 123,58 (m), 123,0 (d, J = 2,3 Hz), 122,6 (d, J = 2,6 Hz), 78,3 (s), 58,6 (s), 52,8 (s), 47,6 (s), 37,0 (s), 30,2 (s), 28,7 (s); ESI-MS m/z: calculado para (C₂₂H₃₁BrN₅O₂): (M-Br)⁺ 476,166111 obtido (M-Br)⁺ 476,1657.

5.4.4. Síntese de complexos de manganês contendo ligandos bis-NHC

A síntese do complexo de manganês foi realizada segundo uma adaptação da literatura.³⁶ Para isso foi colocado no reator do sistema de parafuso único o **bis-MeNHC** (0,30 mmol, 100 mg), óxido de prata (1,2 equivalentes, 0,36 mmol, 82,3 mg) e brometo de pentacarbonilo de manganês (1 equivalente, 0,30 mmol, 81.4 mg). A mistura foi sujeita à ação mecânica com a utilização do sistema de parafuso único durante 4 horas. Após 4 horas, o composto foi retirado do reator e dissolvido em diclorometano (5 mL). De seguida, a mistura foi filtrada sob pressão reduzida através de uma cama de celite, e evaporada até *secura*.



Brometo 1-benzil-3-((1-(3-((*t*-butoxicarbonil)amino)propil)-1*H*-imidazol-3-ium-3-il)metil)-1*H*-imidazol-3-io: Rendimento = 49%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) = 7.56 (2H, s), 7.43 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 12.8 Hz), 6.01 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.98 (6H, s). A caracterização está de acordo com o anteriormente descrito por Friães *et al.*³⁶

Referências

1. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., Purification of Laboratory Chemicals. 7th ed., Butterworth-Heinemann/Elsevier, Oxford, UK, 2013.
2. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M., Rothemund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827-836.
3. 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 Tetrakisalkylporphyrins. *Heterocycles* **1996**, *43* (7), 1423-1437.
4. Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., *The Porphyrin Handbook: Applications: Past, Present and Future*. Academic Press: 1999; Vol. 6.
5. Chauhan, S. M. S.; Sahoo, B. B.; Srinivas, K. A., Microwave-Assisted Synthesis of 5,10,15,20-Tetraaryl Porphyrins. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (1), 33-37.
6. Tamiaki, H.; Matsumoto, N.; Unno, S.; Shinoda, S.; Tsukube, H., Induced circular dichroism active complexes of synthetic gadolinium(III) porphyrinates with chiral amino acids. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300-302*, 243-249.
7. 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.
8. 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.
9. 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* (2), 147-157.
10. Taniguchi, M.; Lindsey, J. S., Synthetic Chlorins, Possible Surrogates for Chlorophylls, Prepared by Derivatization of Porphyrins. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (2), 344-535.
11. 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.
12. 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.
13. Ralphs, K.; Zhang, C.; James, S. L., Solventless mechanochemical metallation of porphyrins. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 102-105.
14. Sankar, M.; Bhyrappa, P.; Varghese, B.; Praneeth, K. K.; Vijayanthimala, G., Meso-tetrakis(3',5'-di-substituted-phenyl)porphyrins: structural, electrochemical redox and axial ligation properties. *J. Porph. Phthal.* **2012**, *09* (06), 413-422.
15. 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).
16. Joseph, R.; Kumar, K. G., Electrochemical sensing of acyclovir at a gold electrode modified with 2-mercaptobenzothiazole-[5,10,15,20-tetrakis-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)porphyrin ato]copper(II). *Anal. Sci.* **2011**, *27* (1), 67-72.

17. Wyrębek, P.; Ostrowski, S., Synthesis of some β -nitro-meso-tetraphenylporphyrin derivatives. *J. Porph. Phthalo.* **2012**, *11* (11), 822-828.
18. Pasternack, R. F.; Francesconi, L.; Raff, D.; Spiro, E., Aggregation of nickel(II), copper(II), and zinc(II) derivatives of water-soluble porphyrins. *Inorg. Chem.* **1973**, *12* (11), 2606-2611.
19. Pasternack, R. F.; Spiro, E. G.; Teach, M., Solution properties of nickel(II) tetra(4-N-methylpyridyl) porphine and the influence of acetone, pyridine and imidazole. *J. Inorg. Nuclear Chem.* **1974**, *36* (3), 599-606.
20. Casas, C.; Lacey, C. J.; Meunier, B., Preparation of hybrid "DNA cleaver-oligonucleotide" molecules based on a metallotris(methylpyridiniumyl)porphyrin motif. *Bioconjug. Chem.* **1993**, *4* (5), 366-371.
21. Manna, B. K.; Sen, D.; Bera, S. C.; Rohatgi-Mukherjee, K. K., Spectral and flash kinetic studies of water-soluble zinc porphyrins in poly-N-vinyl-2-pyrrolidone matrix. *Spectrochim. Acta Part A: Molecular Spectr.* **1992**, *48* (11-12), 1657-1669.
22. Smith, K. M., *Porphyrins and metalloporphyrins* Elsevier Scientific Publishing Company: Amsterdam, 1975.
23. Tieman, C. H.; Marvin, L. Trihalo-substituted aldoxime esters. United States Patent 3, 169, 989, **1965**.
24. Yoon, S. C.; Cho, J.; Kim, K., Reactions of 1-aryl-2,2-dihalogenoethanone oximes with tetrasulfur tetranitride (S₄N₄): a general method for the synthesis of 3-aryl-4-halogeno-1,2,5-thiadiazoles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, (1), 109-116.
25. Pinho e Melo, T.; Lemos, A.; Pereira, N.; Lopes, S., On-Water Synthesis of Dipyrromethanes via Bis-Hetero-Diels–Alder Reaction of Azo- and Nitrosoalkenes with Pyrrole. *Synlett* **2013**, *25* (03), 423-427.
26. Pinho e Melo, T.; Lemos, A.; Grosso, C., Conjugate Addition of Pyrazoles to Halogenated Nitroso- and Azoalkenes: A New Entry to Novel Bis(pyrazol-1-yl)methanes. *Synlett* **2014**, *25* (20), 2868-2872.
27. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E., A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction. *Org. Lett.* **2004**, *6* (23), 4223-4225.
28. Ozkal, E.; Özçubukçu, S.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A., Covalently immobilized tris(triazolyl)methanol–Cu(i) complexes: highly active and recyclable catalysts for CuAAC reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2* (1), 195-200.
29. García-Álvarez, J.; Díez, J.; Gimeno, J., A highly efficient copper(i) catalyst for the 1,3-dipolar cycloaddition of azides with terminal and 1-iodoalkynes in water: regioselective synthesis of 1,4-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles. *Green Chem.* **2010**, *12* (12), 2127–2130.
30. Liu, J.; Liu, M.; Yue, Y.; Yao, M.; Zhuo, K., Environmental Friendly Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction of Azides, Alkynes, and Organic Halides or Epoxides in Water: Efficient "Click" Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives by Cu Catalyst. *Chinese J. Chem.* **2012**, *30* (3), 644-650.
31. Sarmiento-Sanchez, J. I.; Ochoa-Teran, A.; Rivero, I. A., Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisgen cycloaddition. *Arkivoc* **2011**, *2011* (9), 177-188.
32. Chan, C. Y.; Barnard, P. J., Rhenium complexes of bidentate, bis-bidentate and tridentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (44), 19126-40.
33. Okuyama, K.-i.; Sugiyama, J.-i.; Nagahata, R.; Asai, M.; Ueda, M.; Takeuchi, K., Oxidative carbonylation of phenol to diphenyl carbonate catalyzed by Pd–carbene complexes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *203* (1-2), 21-27.

34. Lee, H. M.; Lu, C. Y.; Chen, C. Y.; Chen, W. L.; Lin, H. C.; Chiu, P. L.; Cheng, P. Y., Palladium complexes with ethylene-bridged bis(N-heterocyclic carbene) for C–C coupling reactions. *Tetrahedron* **2004**, *60* (27), 5807-5825.
35. Huang, M.; Li, Y.; Li, Y.; Liu, J.; Shu, S.; Liu, Y.; Ke, Z., Room temperature N-heterocyclic carbene manganese catalyzed selective N-alkylation of anilines with alcohols. *Chem. Commun. (Camb)* **2019**, *55* (44), 6213-6216.
36. Friaes, S.; Realista, S.; Gomes, C. S. B.; Martinho, P. N.; Veiros, L. F.; Albrecht, M.; Royo, B., Manganese complexes with chelating and bridging di-triazolylidene ligands: synthesis and reactivity. *Dalton Trans.* **2021**, *50* (17), 5911-5920.

Anexos

Anexo 1: Dados para cálculo das métricas

Tabela 6 Cálculo do Fator E para a síntese da 4-OMeTPP, entradas correspondentes às Tabelas 2.1 – 2.5.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	2.2	2.7	2.8	2.9	2.10	2.12	3.13	2.14	2.17	2.17
η (%)	3	3	10	6	19	5	14	20	3	5
Pirrole	0,1677	0,1677	0,1677	0,1677	0,1677	0,1677	0,6575	0,6709	0,1677	0,1677
4-metoxibenzaldeído	0,3403	0,3403	0,3403	0,3403	0,3403	0,3403	1,3343	1,3615	0,3404	0,3404
<i>p</i> -TsOH	0,0951	0,0951	0,0951	0,0951	0,0951	0,0951	-	-	0,0951	0,0951
MnO ₂	0,2717	0,2717	0,2717	-	0,2717	-	-	-	0,2717	0,2717
DDQ	-	-	-	2,5401	-	-	-	-	-	-
PhNO ₂	-	-	-	-	-	0,7194	-	1,7985	-	-
Ácido propiônico	-	-	-	-	-	1,3832	-	3,4579	-	-
2-MeTHF	-	-	0,1708	-	4,27	-	-	-	-	0,1708
H ₂ O	-	0,2	-	-	-	-	0,2	-	-	-
Fator E	62	77	22	2810	58	117	7	19	62	37

Tabela 7 Valores para cada um dos parâmetros avaliados no EcoScale para a síntese de 4-OMeTPP; entradas correspondentes à Tabela 2.5.

Entradas	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Purificação	
2.13	43	8	7	2	2	1	37,0
2.14	40	16	17	2	2	10	13,0
2.16	48,5	18	13	2	0	1	17,5
2.16	47,5	23	17	2	0	1	9,5

Tabela 8 Cálculo do Fator E para a síntese de clorinas.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Métodos	Whitlock et al. ¹	Pereira et al. ²	Mecanoquímica
η (%)	62	63	72
Porfirina	2,0	0,1	0,05
<i>p</i> -Ts-Hidrazida	3,78	0,155	-

Piridina	155,2	-	-
K ₂ CO ₃	4,0	-	-
FeCl ₃ .6H ₂ O	-	0,0206	-
Hidrato de hidrazina	-	-	0,00063
Fator E	134,2	3,4	0,4

Tabela 9 Cálculo da economia atômica para a síntese de clorinas.

$$\text{Economia atômica (\%)} = \frac{\sum \text{Mm (produto)}}{\sum \text{Mm (reagentes)}} \times 100$$

Métodos	Whitlock et al. ¹	Pereira et al. ²	Mecanoquímica
Mm (porfirina)	614,75	1318,80	854,96
Mm (clorina)	616,77	1320,81	856,98
Mm (<i>p</i> -Ts-Hidrazida)	186,26	186,26	-
Mm (Piridina)	79,10	-	-
Mm (K ₂ CO ₃)	138,21	-	-
Mm (FeCl ₃ .6H ₂ O)	-	270,30	-
Mm (Hidrato de hidrazina)	-	-	32,05
Economia atômica (%)	65,7	74,4	96,6

Tabela 10 Valores para cada um dos parâmetros avaliados no EcoScale para a síntese de clorinas.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale					EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	
Whitlock et al. ¹	19	18	35	0	3	37,0
Pereira et al. ²	18,5	8	15	2	2	54,5
Mecanoquímica	14	2	15	2	1	66,0

Isolamento e Workup não foram considerados.

Foi considerado o melhor rendimento obtido de clorinas.

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

Tabela 11 Cálculo do Fator E dos complexos de Cu(II)-TMePyP e Cu(II)-3-OHTPP sob ultrassons e ação mecânica.

$$\text{Fator E} = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Ação mecânica				Fator E = 4,7
Reagentes/Solventes	m (mg)	Produto	m (mg)	
TMePyP	50	Cu(TMePyP)	23,6	

Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	84,1			
Ultrassons				
TMePyP	50			
Cu(OAc) ₂ .2H ₂ O	8,4	Cu(TMePyP)	27,8	Fator E = 37,0
H ₂ O	1000			
Ação mecânica				
3-OHTPP	50			
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	73,8	Cu(3-OHTPP)	40,5	Fator E = 2,1
Ultrassons				
3-OHTPP	50			
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	14,7	Cu(3-OHTPP)	40,5	Fator E = 27,3
H ₂ O	1000			
NaOH	80			

Tabela 12 Dados utilizados para o cálculo da economia atômica para os complexos de **Cu(II)-TMePyP** e **Cu(II)-3-OHTPP** sob ultrassons e ação mecânica.

$$\text{Economia atômica (\%)} = \frac{\sum \text{Mm (produto)}}{\sum \text{Mm (reagentes)}} \times 100$$

Reagentes/produtos	Mm (g.mol ⁻¹)
Mm (TMePyP)	1186,44
Mm (3-OHTPP)	678,73
Mm (Cu(OAc) ₂ .H ₂ O)	199,65
Mm (Cu(II)-TMePyP)	1247,97
Mm (Cu(II)-3-OHTPP)	740,26

Tabela 13 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para os complexos de **Cu(II)-TMePyP** e **Cu(II)-3-OHTPP** sob ultrassons e ação mecânica.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Cu(II)-TMePyP mecânica	25,5	5	5	2	0	10	50,5
Cu(II)-TMePyP ultrassom	23,5	5	5	2	0	10	54,5
Cu(II)-3-OHTPP mecânica	13	5	5	2	0	3	72

Cu(II)-3-OHTPP ultrasson	13	5	10	2	0	3	67
-------------------------------------	----	---	----	---	---	---	----

Tabela 14 Cálculo do Fator E dos pró-ligandos do tipo C-escopionatos.
$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Mecanoquímica	Pinho e Melo et al. ³	Reger et al. ^{a4}
η (%)	53	87	63
Oxima cloral	0,5180	0,5684	-
Pirazole	0,7167	0,7148	20,02
Na ₂ CO ₃	1,691	1,855	190,8
CH ₂ Cl ₂	-	46,43	-
Brometo de tetra- <i>n</i> - butilamónia	-	-	4,739
Água	-	-	293,1
Clorofórmio	-	-	219,0
Fator E	6	62	57

a) O composto neste caso é o HC(pz)₃.

Tabela 15 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para os pró-ligandos do tipo C-escopionatos.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Mecanoquímica	23,5	8	20	2	1	0	46
Pinho e Melo et al.³	6,5	8	30	2	1	10	45
Reger et al.^{a4}	18,5	3	30	1	3	3	42

Tabela 16 Cálculo do Fator E do complexo C-escopionato de cobre(II).
$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Mecanoquímica	Silva et al. ⁵
η (%)	80	65
Pró-ligando	0,0499	0,2102
Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	0,0387	-

Cu(Cl) ₂ .2H ₂ O	-	0,1672
MeOH	-	23,76
Fator E	0,3	108

Tabela 17 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para os complexos de cobre do tipo C- escopionatos.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Mecanoquímica	10	0	20	2	0	1	67
Silva et al. ⁵	17,5	5	35	1	1	0	41

Tabela 18 Cálculo do Fator E para a síntese de T1.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Mecanoquímica	Mahmoud et al. ⁶
η (%)	78	79
Brometo de benzilo	0,0751	0,0513
3-butinol	0,0338	0,0231
Azida de sódio	0,0314	0,0215
Catalisador	0,0029	0,0038
Água	-	0,7478
MeOH	-	0,5940
Fator E	1	29

Tabela 19 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para a síntese de T1.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Mecanoquímica	11	5	55	2	1	10	16
Mahmoud et al. ⁶	10,5	10	70	2	2	10	-5

Tabela 20 Cálculo do Fator E para a síntese de ligandos NHCs simétricos.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Chan et al. ⁷	1.1	1.2	1.4	1.5	(((
η (%)	81	68	88	96	99	34
<i>N</i> -metilimidazole	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,2504	0,5000
Dibromometano	0,5302	0,5302	0,5302	0,7962	2,477	0,5302
Acetonitrilo	11,79	0,786	--	--	--	--
Fator E	14	2	0,1	0,3	4	2

Tabela 21 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para os pró-ligandos NHCs simétricos.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Chan et al. ⁷	9,5	0	25	0	3	0	63
1.1	16	0	25	2	2	0	55
1.2	6	0	10	2	2	0	80
1.4	2	0	10	2	2	0	85
1.5	1	0	10	2	2	0	86
(((33	0	10	2	2	0	53

Tabela 22 Cálculo do Fator E para a síntese do pró-ligando assimétrico bisNHC6.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Gardiner et al. ⁸	bis-NHC6
η (%)	36	68
<i>N</i> -mesitilimidazole	0,7301	--
<i>N</i> -metilimidazole	5,8205	0,2504
<i>N</i> -benzilimidazole		0,4825
Cloroiodometano	1,9377	--
Dibromometano	--	0,5302
Tolueno	17,40	--
THF	17,78	
Fator E	73	2

Tabela 23 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para o pró-ligando assimétrico bisNHC6.

Métodos	Pontos de penalização no EcoScale	EcoScale
---------	-----------------------------------	----------

	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Gardiner et al.⁸	32	5	50	0	3	1	9
bis-NHC6	23,5	3	15	2	3	0	54

Tabela 24 Cálculo do Fator E para a síntese do complexo **Mn-bis^{Me}NHC**.

$$\text{Fator } E = \frac{\text{g (reagentes)} + \text{g (solventes)} + \text{g (oxidante)} - \text{g (produto)}}{\text{g (produto)}}$$

Entradas	Friães <i>et al.</i> ⁹	MB	SPU
η (%)	33	25	49
Bis- ^{Me} NHC	0,0500	0,1000	0,1000
MnBr(CO) ₅	0,0407	0,0814	0,0814
Ag ₂ O	0,0411	0,0823	0,0823
Diclorometano	13,27	--	--
Fator E	693	8	4

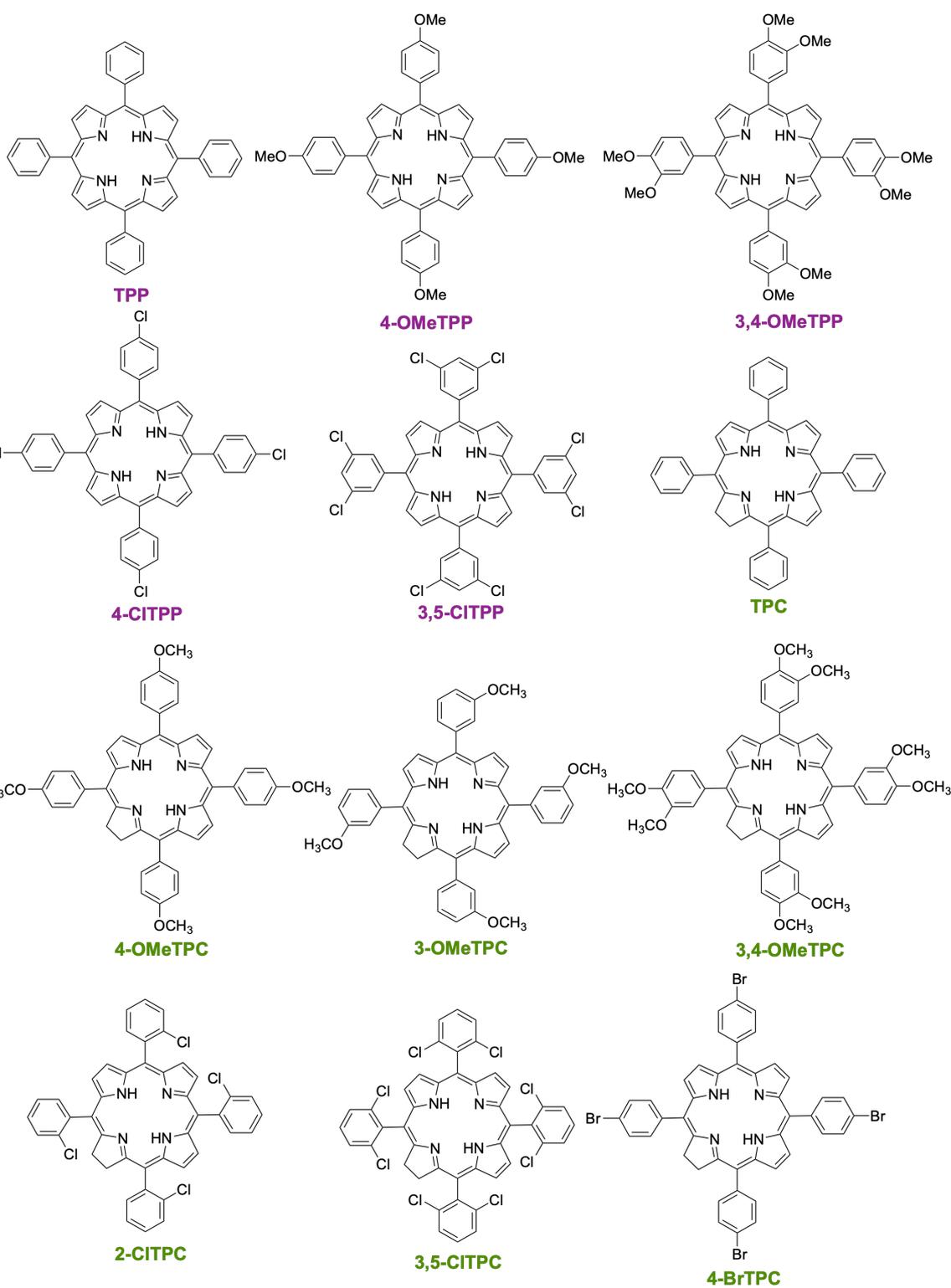
Tabela 25 Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale para o complexo **Mn-bis^{Me}NHC**.

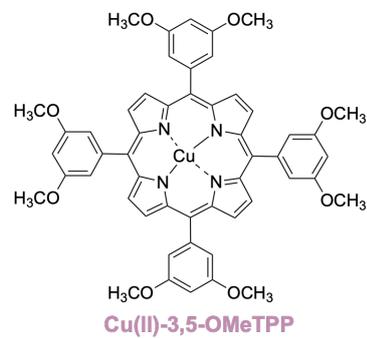
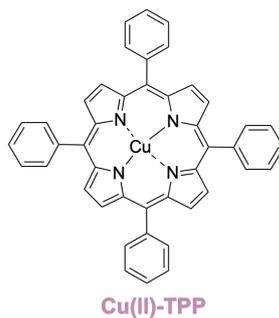
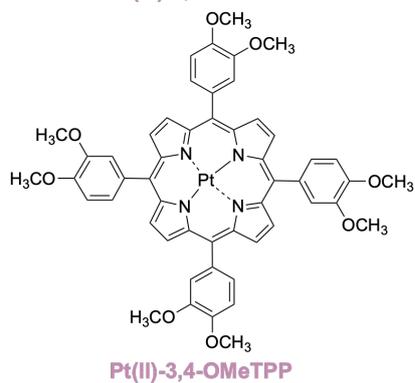
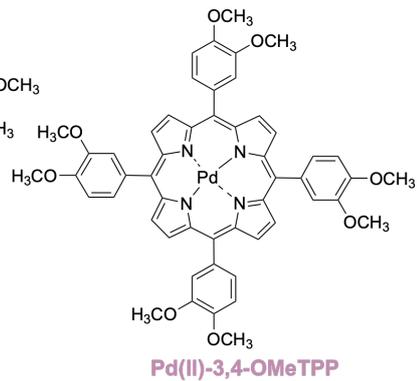
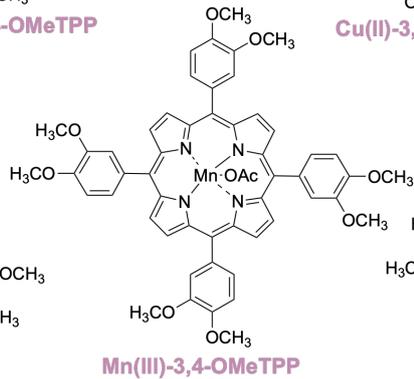
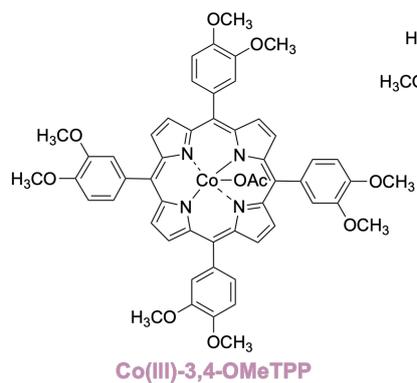
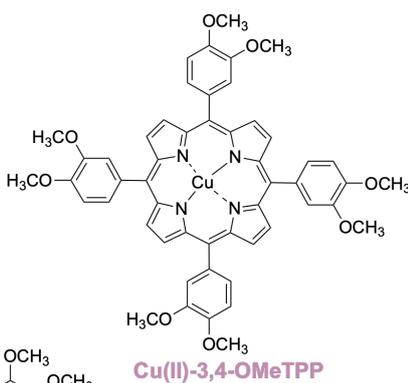
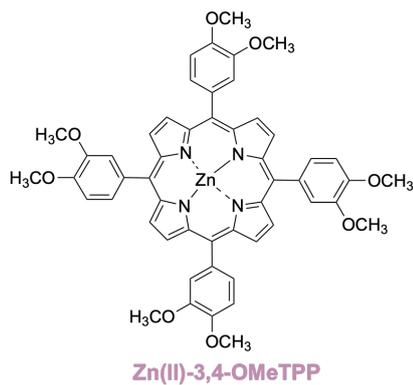
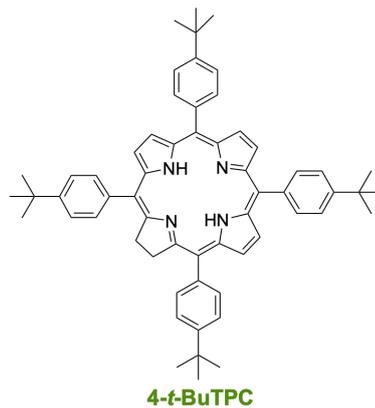
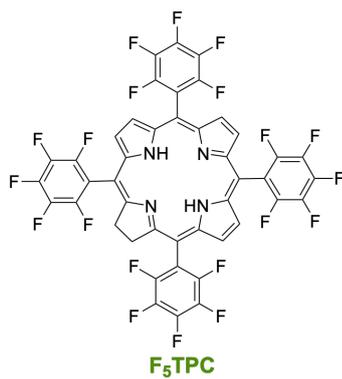
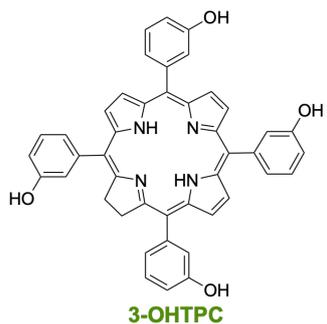
Métodos	Pontos de penalização no EcoScale						EcoScale
	η	Preço	Segurança	Conf. técnica	Tempo/ Temperatura	Workup/ purificação	
Friães <i>et al.</i>⁹	33,5	11	25	0	3	3	25
MB	37,5	10	15	2	1	3	32
SPU	25,5	8	15	2	1	3	46

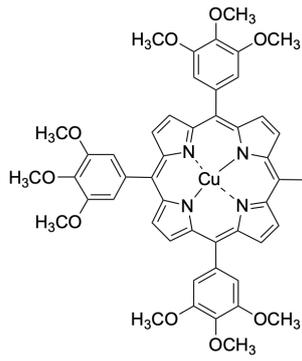
Referências

1. Whitlock, H. W.; Hanauer, R.; Oester, M. Y.; Bower, B. K., Diimide reduction of porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (26), 7485-7489.
2. 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.
3. Pinho e Melo, T.; Lemos, A.; Grosso, C., Conjugate Addition of Pyrazoles to Halogenated Nitroso- and Azoalkenes: A New Entry to Novel Bis(pyrazol-1-yl)methanes. *Synlett* **2014**, *25* (20), 2868-2872.
4. Reger, D. L.; Grattan, T. C.; Brown, K. J.; Little, C. A.; Lamba, J. J. S.; Rheingold, A. L.; Sommer, R. D., Syntheses of tris(pyrazolyl)methane ligands and {[tris(pyrazolyl)methane]Mn(CO)₃}SO₃CF₃ complexes: comparison of ligand donor properties. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607* (1-2), 120-128.
5. Silva, T. F. S.; Alegria, E. C. B. A.; Martins, L. M. D. R. S.; Pombeiro, A. J. L., Half-Sandwich Scorpionate Vanadium, Iron and Copper Complexes: Synthesis and Application in the Catalytic Peroxidative Oxidation of Cyclohexane under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (5), 706-716.
6. Mahmoud, A. G.; Martins, L. M. D. R. S.; Guedes da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. L., Copper complexes bearing C-scorpionate ligands: Synthesis, characterization and catalytic activity for azide-alkyne cycloaddition in aqueous medium. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *483*, 371-378.
7. Chan, C. Y.; Barnard, P. J., Rhenium complexes of bidentate, bis-bidentate and tridentate N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (44), 19126-40.
8. Gardiner, M. G.; Ho, C. C.; Mackay, F. M.; McGuinness, D. S.; Tucker, M., Selective and adaptable access to N,N'-asymmetrically substituted imidazol-2-ylidene bis-NHC ligands: Pd(II) complexes featuring wide variation in N-alkyl and aryl steric bulk. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (20), 7447-7457.
9. Friaes, S.; Realista, S.; Gomes, C. S. B.; Martinho, P. N.; Veiros, L. F.; Albrecht, M.; Royo, B., Manganese complexes with chelating and bridging di-triazolylidene ligands: synthesis and reactivity. *Dalton Trans.* **2021**, *50* (17), 5911-5920.

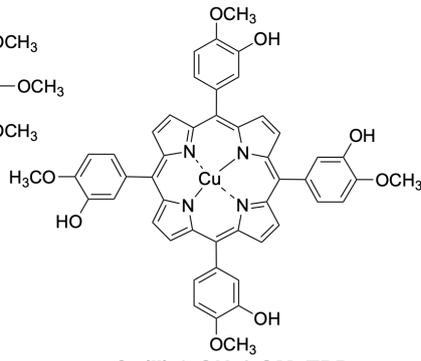
Anexo 2: Biblioteca de compostos- Capítulo II



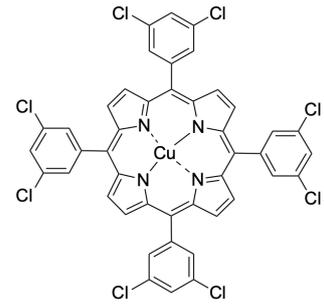




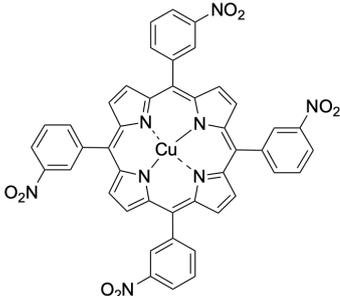
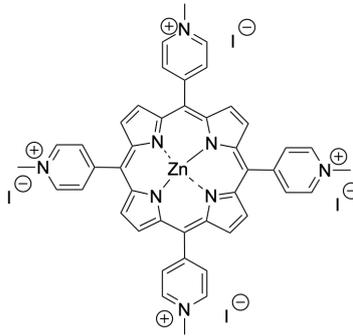
Cu(II)-3,4,5-OMeTPP



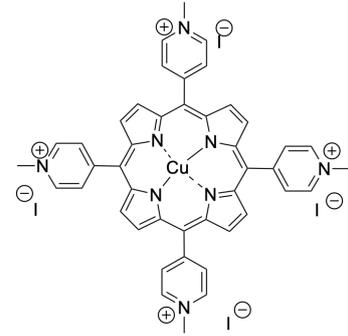
Cu(II)-3-OH-4-OMeTPP



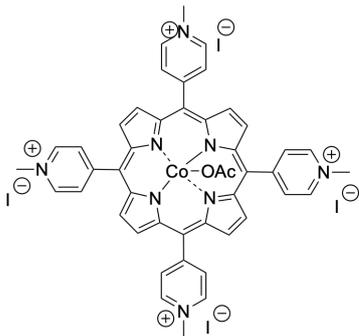
Cu(II)-3,5-ClTPP

Cu(II)-3-NO₂TPP

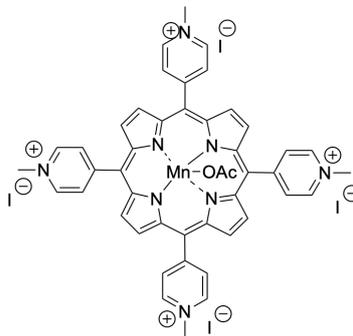
Zn(II)-TMePyP



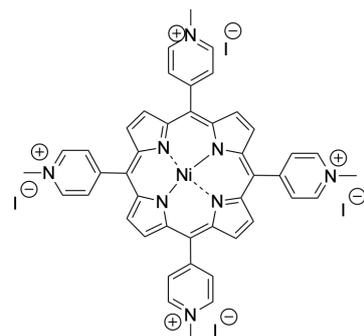
Cu(II)-TMePyP



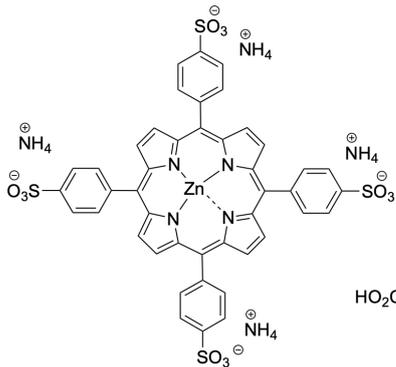
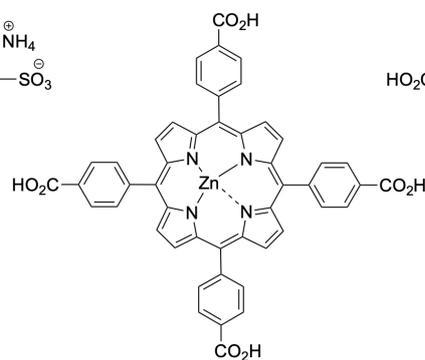
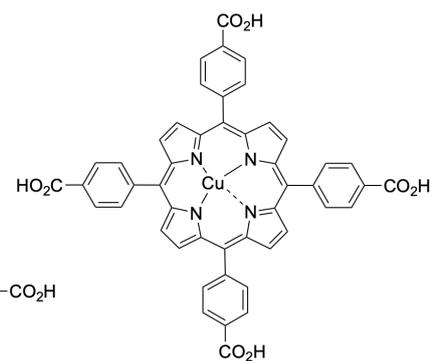
Co(III)-TMePyP

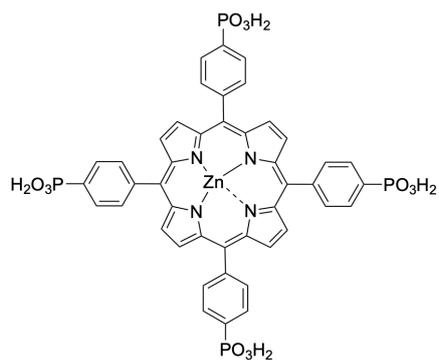
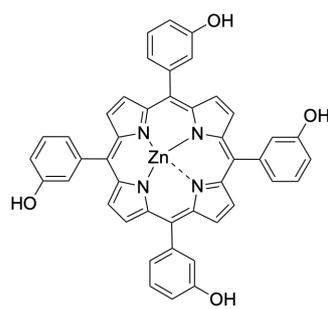


Mn(III)-TMePyP

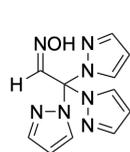


Ni(II)-TMePyP

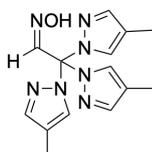
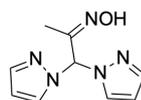
Zn(II)-4-SO₃HTPPZn(II)-4-CO₂HTPPCu(II)-4-CO₂HTPP

**Zn(II)-4-PO₃H₂TPP****Zn(II)-3-OHTPP**

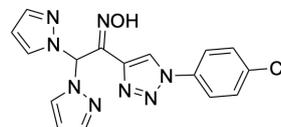
Anexo 3: Biblioteca de compostos- Capítulo III



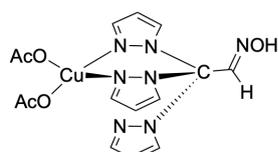
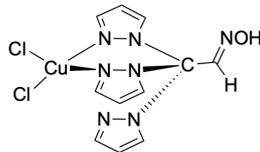
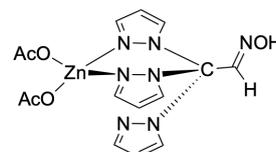
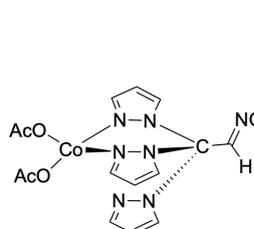
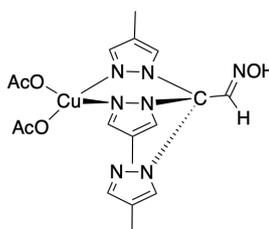
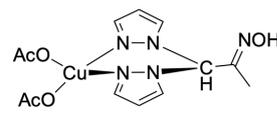
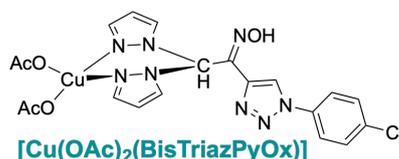
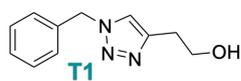
TrisPyOx

TrisPy(Me)₃Ox

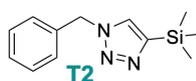
BisPyOx



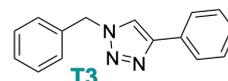
BisTriazPyOx

[Cu(OAc)₂(TrisPyOx)][CuCl₂(TrisPyOx)][Zn(OAc)₂(TrisPyOx)][Co(OAc)₂(TrisPyOx)][Cu(OAc)₂(Tris(Me)₃PyOx)][Cu(OAc)₂(BisPyOx)][Cu(OAc)₂(BisTriazPyOx)]

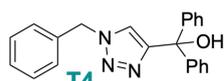
T1



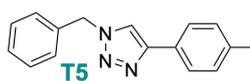
T2



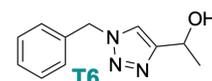
T3



T4



T5



T6

Anexo 4: Biblioteca de compostos- Capítulo IV

