

## Artigo

**Nitro- e Amino-Porfirinas: Importantes Intermediários para Formação de Novos Derivados Porfirínicos**

Auras, B. L.; Iglesias, B. A.;\* Neves, A.

*Rev. Virtual Quim.*, 2015, 7 (4), 1402-1420. Data de publicação na Web: 3 de fevereiro de 2015<http://www.uff.br/rvq>**Nitro- and Amino-Porphyrins: Important Intermediates for Novel Porphyrin Derivatives Formation**

**Abstract:** The vital function played by porphyrin derivatives in nature has attracted the attention of many scientists for more than a century. Studies on the synthesis, functionalization, action of porphyrins and the search for potential applications of such macrocycles were carried out during the last century, and they have involved several research groups. In this context, the establishment of novel synthetic routes has been a major objective over the years. In this review, the importance of nitro- and amino-porphyrins as templates for the formation of new specifically substituted porphyrins will be presented. Derivatives containing nitro and amino groups are presented as important starting materials for the formation of new highly functionalized porphyrin derivatives.

**Keywords:** Porphyrins; nitro-porphyrins; amino-porphyrins.

**Resumo**

As funções vitais desempenhadas por derivados porfirínicos na natureza tem atraído a atenção de muitos cientistas por mais de um século. Estudos sobre a síntese, funcionalização, e modo de ação de porfirinas e sobre a busca de potenciais aplicações destes macrociclos foram realizadas durante o século passado e envolveram variados grupos de pesquisa. Nesse contexto, o estabelecimento de novas rotas sintéticas tem sido um dos principais objetivos ao longo dos anos. Neste manuscrito será tratada a importância de nitro- e amino-porfirinas como moléculas-chave para a formação de novas porfirinas especificamente substituídas. Derivados contendo grupos nitro e amino são apresentados como importantes materiais de partida para a formação de novos derivados porfirínicos funcionalizados.

**Palavras-chave:** Porfirinas; nitro-porfirinas; amino-porfirinas.

\* Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis-SC, Brasil.

✉ [bernardopgg@gmail.com](mailto:bernardopgg@gmail.com)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150077](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150077)

## Nitro- e Amino-Porfirinas: Importantes Intermediários para Formação de Novos Derivados Porfirínicos

Bruna Luiza Auras, Bernardo A. Iglesias,\* Ademir Neves

Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis-SC, Brasil.

\* [bernardopgg@gmail.com](mailto:bernardopgg@gmail.com)

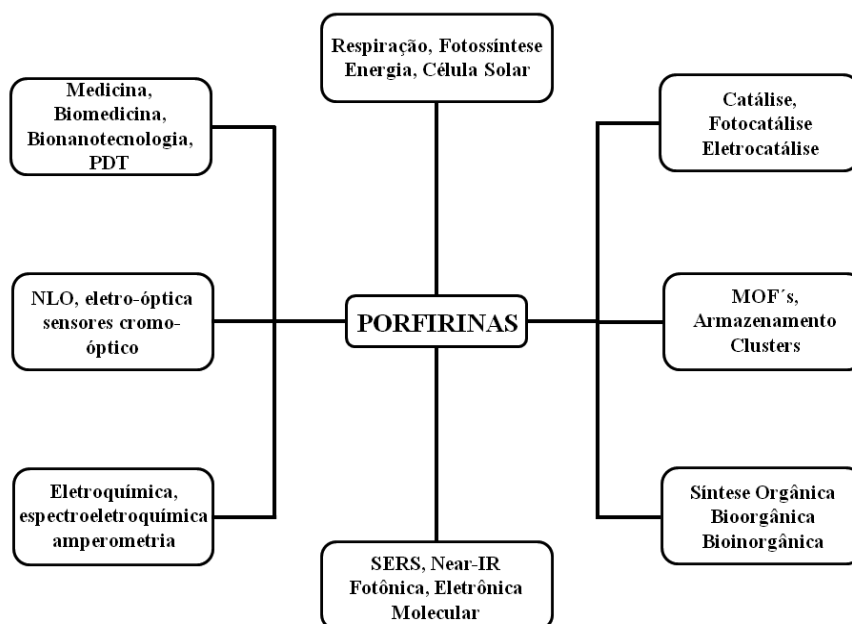
*Recebido em 19 de novembro de 2014. Aceito para publicação em 29 de janeiro de 2015*

1. Introdução
2. Nitro-Porfirinas
3. Amino-Porfirinas
4. Formação de Novos Derivados Porfirínicos
  - 4.1. Reações nas posições meso-arílicas
  - 4.2. Reações nas posições meso livres
  - 4.3. Reações na posição  $\beta$
5. Relação entre escalas e custo de reação
6. Perspectivas

### 1. Introdução

Pesquisas envolvendo derivados porfirínicos continuam a ser desenvolvidas em ritmo acelerado e estes certamente representam uma das classes de compostos macrocíclicos amplamente estudadas na química. Informações a respeito das características desses macrociclos estão atualmente reunidas em uma série de *Handbooks*, contendo 20 volumes, que vão desde metodologias sintéticas, espectroscopia, eletroquímica, bioquímica e cristalografia, até a aplicação de porfirinas nas áreas de terapia fotodinâmica (PDT), óptica não-linear, medicina, entre outras (**Figura 1**).<sup>1</sup> Cerca de 30.000 artigos científicos

foram publicados no período entre 2000 e 2014 utilizando a palavra *porphyrin* como palavra-chave. Isso não surpreende, visto que porfirinas são moléculas que apresentam certa estabilidade (térmica e fotoquímica), propriedades ópticas e fotofísicas, propriedades conformacionais, flexibilidade e versatilidade química, juntamente de suas características de relevância biológica como, por exemplo, na fotossíntese, na cadeia respiratória, na medicina, e também como cofatores em processos biológicos (tais como citocromo P450 e citocromo C), tornando-as tema de pesquisa por excelência. Entretanto, nada disso seria possível sem o acesso às diferentes metodologias sintéticas que já se encontram publicadas.



**Figura 1.** Exemplos de aplicações das porfirinas em diferentes áreas

Historicamente, os estudos relatados por Willstätter, Stoll, Küster e Fischer,<sup>2</sup> focavam principalmente na elucidação de estruturas de compostos naturais como as clorofilas e moléculas do tipo heme. Esses foram, então, seguidos pelo desenvolvimento da síntese total de porfirinas  $\beta$ -substituídas proposta por Fischer, seguidos pela descrição da síntese total de clorofilas e derivados da vitamina B<sub>12</sub>.<sup>2</sup> O alto valor agregado desses compostos, como a protoporfirina IX (**1**) ou a octa(etil)porfirina (**2**) fez com que novos caminhos fossem abertos para o desenvolvimento de novas pesquisas, principalmente na área sintética e na aplicação dessas moléculas. Na maioria dos casos, usam-se porfirinas mais reativas como, por exemplo, as que apresentam posições *meso* livres reativas, aptas a funcionalizações, tais como nitração, halogenação, arilação, entre outras.

Porfirinas *meso*-aril substituídas são muito estáveis, sendo facilmente obtidas com altos rendimentos, em uma única etapa e em grandes quantidades (aproximadamente 1,0 a 5,0 g). O exemplo mais comum é a 5,10,15,20-tetra(fenil)porfirina (**3**), sintetizada pela primeira vez por Rothmund e colaboradores em 1935 (**Figura 2**).<sup>3</sup> Por um lado, avanços nessas pesquisas têm como

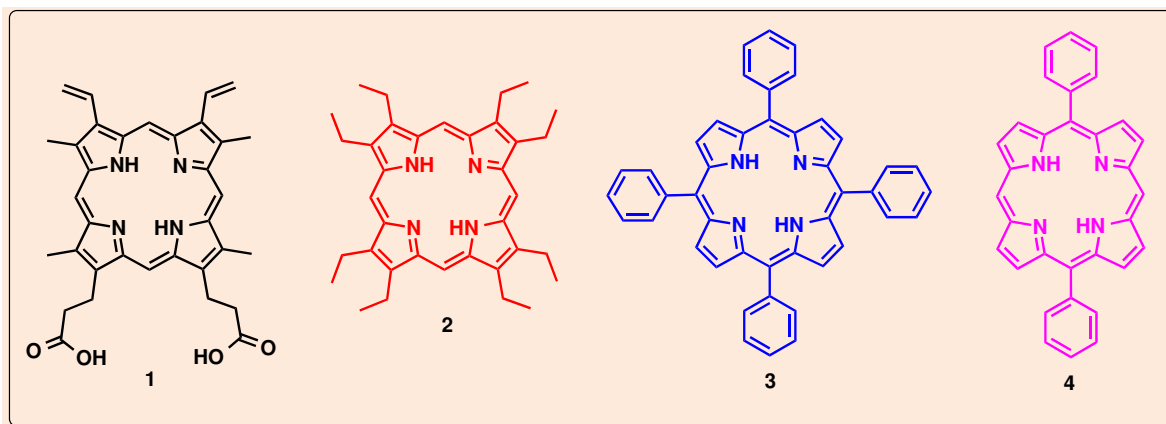
objetivo central obter derivados tetra-substituídos para aplicações em diversas áreas, principalmente na área de novos materiais moleculares.<sup>5</sup> Por outro lado, tem-se dado cada vez mais ênfase na síntese e caracterização físico-química de porfirinas assimétricas, para as mais variadas aplicações. Estas aplicações estão voltadas principalmente para as áreas da fotônica, da ciência dos materiais e da fotomedicina, necessitando assim, de derivados assimetricamente substituídos, contendo apenas um tipo de grupo funcional específico para determinada função e aplicações tais como: macrociclos contendo propriedades anfífilas como fotossensibilizadores,<sup>6</sup> com propriedades do tipo *donnor-acceptor* para aplicações na área de conversão de energia,<sup>7</sup> na química supramolecular,<sup>8</sup> como novos materiais para óptica não-linear<sup>9</sup> ou ainda como modelos quirais para aplicações em catálise assimétrica.<sup>10</sup>

Muitos grupos têm se dedicado a essa área de pesquisa durante anos e, desta forma, torna-se difícil reunir todas as contribuições significativas existentes, fazendo com que o leitor se remeta a acompanhar vários volumes de livros específicos como o *The Handbook of Porphyrin Science* e artigos científicos

encontrados na vasta literatura.

Nesta breve revisão bibliográfica, serão apresentados alguns exemplos selecionados

de derivados porfirínicos para a formação de moléculas com alto grau de aplicação tecnológica (**Figura 2**).

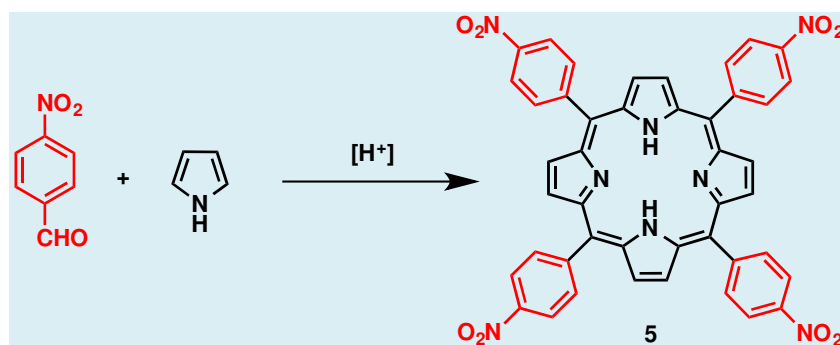


**Figura 2.** Porphirinas mais comumente utilizadas como material de partida: **(1)** protoporfirina IX, **(2)** octa(etil)porfirina, **(3)** *meso*-tetra(fenil)porfirina e **(4)** 5,15-bis(fenil)porfirina

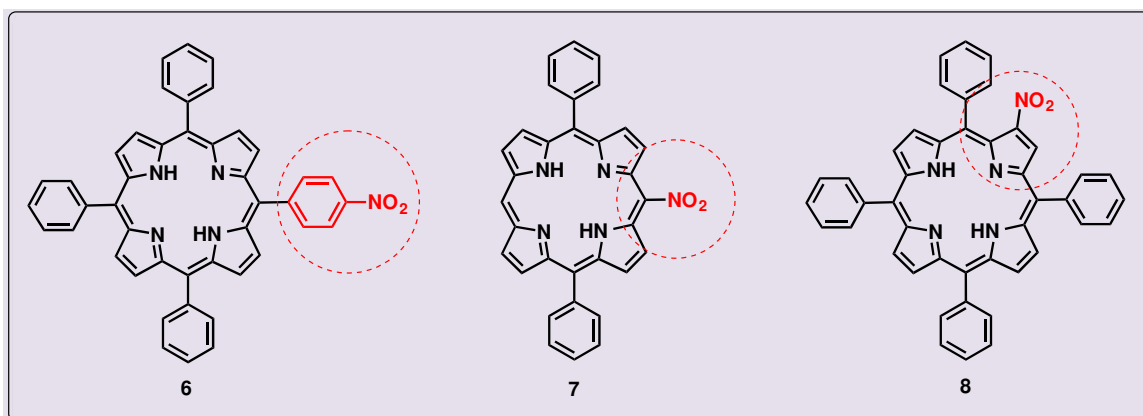
## 2. Nitro-Porphirinas

Porfirinas nitro-substituídas são derivados termo e foto-estáveis de fácil obtenção. Mas à medida que se aumenta o número de grupos nitro-substituídos, ocorre diminuição da solubilidade em solventes orgânicos, tais

como diclorometano e clorofórmio, ocorrendo aumento no poder de agregação dessas porfirinas em solução (turbidez). Essas reações em macrociclos podem ser classificadas como: **a)** condensação direta (**5**); **b)** aril-substituídas (**6**); **c)** *meso*-substituídas (**7**) e **d)**  $\beta$ -substituídas (**8**) (**Esquema 1**; **Figura 3**).



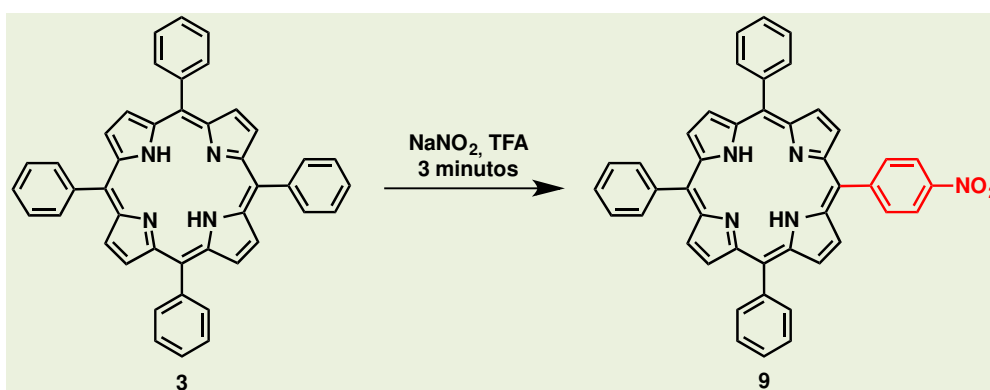
**Esquema 1.** Reação de condensação direta para formação de *meso*-tetra(4-nitrofenil)porfirina (**5**)



**Figura 3.** Representação estrutural de porfirinas *meso*-(4-nitroaril)substituída (**6**), *meso*-(10-nitro)substituída (**7**) e  $\beta$ -(nitro)substituída (**8**)

A primeira classe trata de nitro-porfirinas obtidas por reação direta de condensação entre um aldeído nitro-substituído e pirrol, sendo estas, as mais comumente usadas e descritas na literatura.<sup>11</sup> Esse tipo de reação de ciclização pode ocorrer tanto em meio ácido (com ácido acético ou propiônico atuando como solvente e catalisador), sob condição de refluxo, ou em solvente orgânico sob atmosfera inerte como, por exemplo, em solventes clorados como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  ou até em acetonitrila, na presença de um ácido de Lewis como catalisador (no caso, ácido trifluoroacético ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ).<sup>5</sup> Normalmente, porfirinas substituídas com nitro-grupos formam-se com baixos rendimentos (3-7% global). Apesar da alta reatividade dos

aldeídos nitrados, fato este atribuído ao caráter aceptor do grupo nitro, esses compostos apresentam, na maioria das vezes, baixa solubilidade em solventes orgânicos. Este problema pode ser solucionado através de reações de nitração nas fenilas periféricas do anel porfirínico, conforme relatado por Smith e colaboradores.<sup>12</sup> Neste trabalho são descritas reações de nitração, utilizando nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio ácido (TFA), levando à formação de *meso*-aril nitro-porfirinas conforme ilustrado no **Esquema 2**. À medida que aumenta o número de grupos nitro nos anéis aromáticos, ocorre gradativamente, diminuição nos rendimentos das porfirinas nitro-substituídas.



**Esquema 2.** Reação de nitração da *meso*-tetra(fenil)porfirina (**3**), formando a 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-tri(fenil)porfirina (**9**)

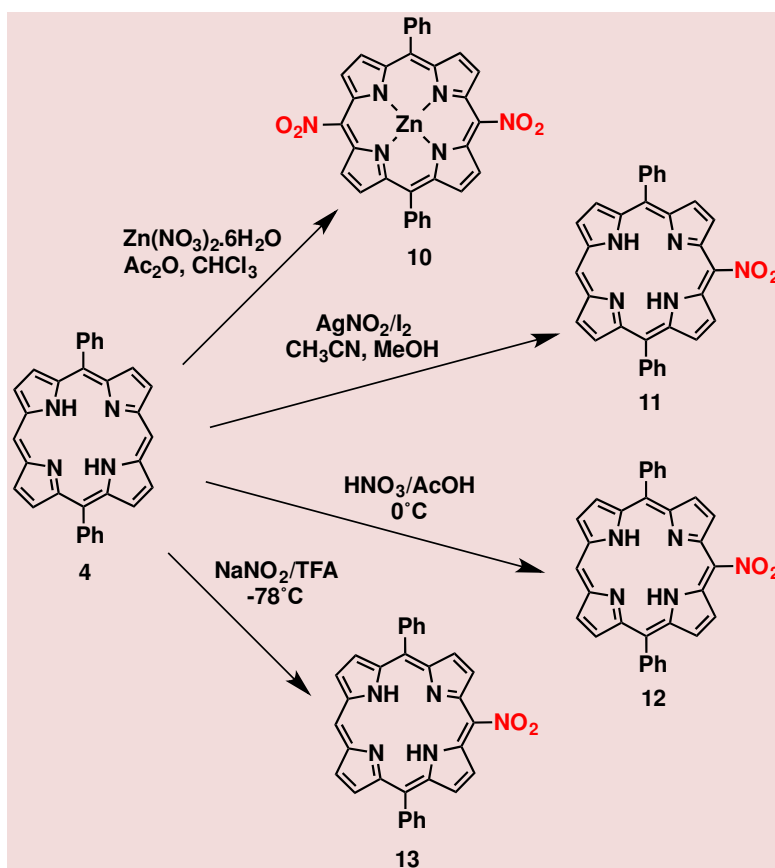
Reações de nitração ocorrem diretamente nas posições *meso* ou  $\beta$  do macrociclo, normalmente envolvendo a reação com íons nitrônio ( $\text{NO}_2^+$ ) ou então por ataque de espécies radiculares de  $\text{NO}_2\cdot$ .<sup>13,14</sup> Para essas nitrações são comumente utilizados reagentes tais como:  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  (**10**),<sup>15</sup>  $\text{AgNO}_2/\text{I}_2$  (**11**),<sup>14</sup>  $\text{HNO}_3/\text{AcOH}/0^\circ\text{C}$  (**12**)<sup>13</sup> e  $\text{NaNO}_2/\text{TFA}/-78^\circ\text{C}$  (**13**)<sup>16</sup> (**Esquema 3**) e reações com  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  (**14**),<sup>17</sup>  $\text{N}_2\text{O}_4$  (**15**),<sup>14</sup>  $\text{HNO}_3_{\text{fumeg.}}/\text{CHCl}_3$  (**16**)<sup>18</sup> (**Esquema 4**).

Em 1979, Smith e colaboradores<sup>14</sup> relataram as primeiras reações de nitração nas posições *meso* livre em porfirinas. Essas reações estão baseadas no uso de nitrito de prata(I) ( $\text{AgNO}_2$ ), na presença de um agente oxidante (iodo,  $\text{I}_2$ ), em solução de acetonitrila e metanol. Com base nos dados da literatura, a espécie reativa  $\pi$ -cátion radicalar da porfirina formada nessa solução é atacada pela espécie de  $\text{NO}_2\cdot$ , fazendo com que ocorra uma nitração direta na posição *meso* livre do anel porfirínico (mais reativa), formando a porfirina **11** (**Esquema 3**). Como o poder oxidante do iodo ( $E^0 = 0.55 \text{ V}$ ) é menor do que dos íons prata(I) ( $E^0 = 0.80 \text{ V}$ ), a molécula de  $\text{I}_2$  atua como regulador de iodeto de prata ( $\text{AgI}$ ), formando um precipitado de coloração acinzentada durante a reação. Sendo o iodo um oxidante, auxilia também na reconjugação do sistema  $\pi$  da porfirina, após a funcionalização na posição *meso* do anel.<sup>14</sup>

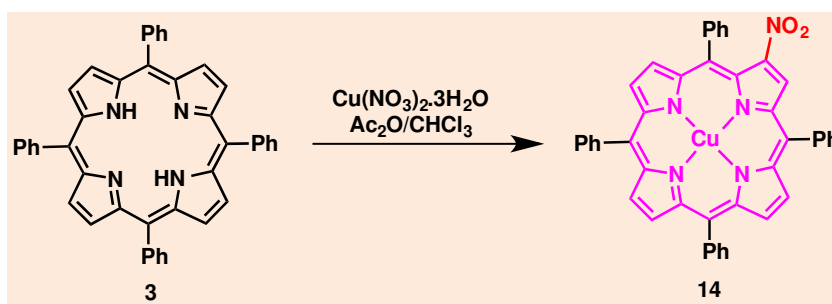
Outro fato importante é o uso de metaloporfirinas, principalmente coordenadas a íons  $\text{Zn}(\text{II})$  (**10**), sendo estas estáveis e solúveis em solventes orgânicos de maneira geral. Também deve ser levado em

conta que porfirinas coordenadas aos íons  $\text{Zn}(\text{II})$  são mais resistentes aos processos oxidativos do que porfirinas base-livre (devido à mudança de reatividade do macrociclo e eletropositividade do metal), por exemplo, quando o iodo atua como oxidante.<sup>14</sup> Banfi e colaboradores<sup>16</sup> relataram a formação de *meso*-nitro porfirinas utilizando nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em ácido trifluoroacético (TFA), a  $-78^\circ\text{C}$  (**13**). Essa reação é eficaz, uma vez que os íons nitrônio ( $\text{NO}_2^+$ ) formados reagem mais lentamente devido à baixa temperatura utilizada. A mesma explicação se aplica quando a nitração ocorre nas posições *meso* da porfirina, reagindo com ácido nítrico fumegante ( $\text{HNO}_3$ ) em presença de ácido acético a baixa temperatura (**12**) (**Esquema 3**).

Para porfirinas nitro-substituídas na posição  $\beta$  do anel porfirínico, essa funcionalização ocorre normalmente por reações de adição de espécies radiculares de  $\text{NO}_2\cdot$  na posição  $\beta$  de metaloporfirinas. Cavaleiro e colaboradores<sup>19</sup> relataram a nitração de metaloporfirinas de  $\text{Zn}(\text{II})$  utilizando nitrato de tálio(III) ( $\text{TlNO}_3$ ) ou nitrato de amônio e cério(III) ( $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ), formando compostos  $\beta$ - (mono)nitrados em baixos rendimentos. Em 1993, também foi relatada a utilização de nitrato de cobre(II) hidratado ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) em clorofórmio (solvente) e anidrido acético, fazendo com que ocorra a nitração direta em uma das posições  $\beta$  da porfirina, seguida de metalação da porfirina com íons  $\text{Cu}(\text{II})$  (**14**), como é evidenciado no **Esquema 4**.<sup>20</sup>



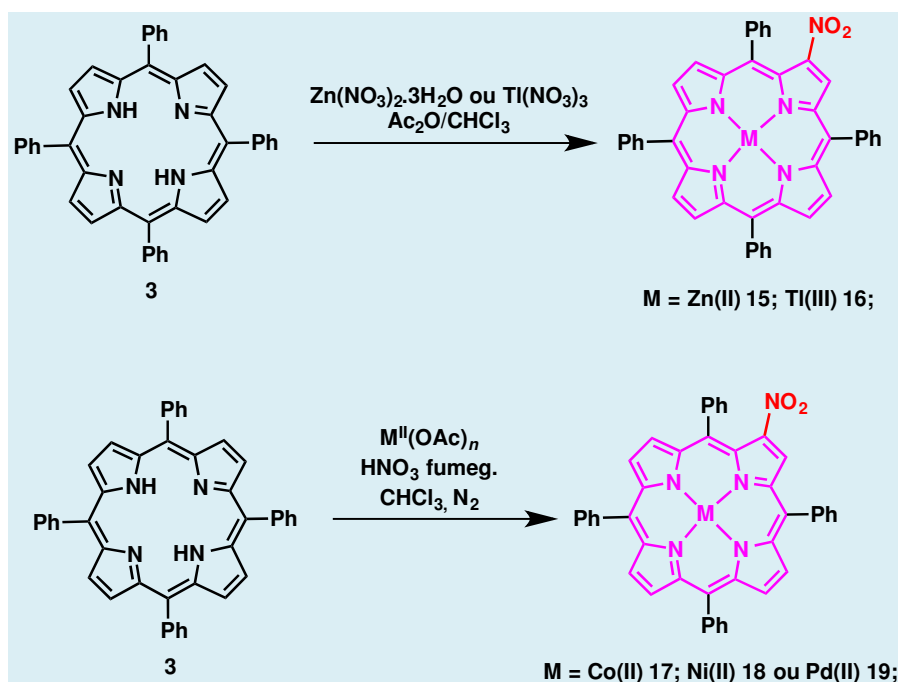
**Esquema 3.** Exemplos de reações de nitração em porfirinas com posições *meso* livre



**Esquema 4.** Reação de nitração na posição  $\beta$  da *meso*-tetra(fenil)porfirina **3**

Em 1997, Cavaleiro e colaboradores<sup>21</sup> exemplificaram reações de nitração na posição  $\beta$  de porfirinas base-livre utilizando outros nitratos de metais de transição (tais como  $Zn^{II}$  e  $Tl^{III}$ ), nas mesmas condições reacionais (**15**, **16**). Como ainda não há uma descrição clara e completa do mecanismo desse tipo de adição, Ostrowski e colaboradores propõem que essas nitrações

na posição  $\beta$  do macrociclo ocorram por reações com íons nitrônio ( $NO_2^+$ ).<sup>22</sup> Este estudo proposto evidencia que, dependendo da eletropositividade do íon metálico coordenado ao centro do anel porfirínico ( $Co^{II}$  **17**,  $Ni^{II}$  **18** ou  $Pd^{II}$  **19**), pode ocorrer um aumento significativo nos rendimentos dos produtos nitrados (**Esquema 5**).



Esquema 5. Reações de nitração para formação de porfirinas  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-substituídas

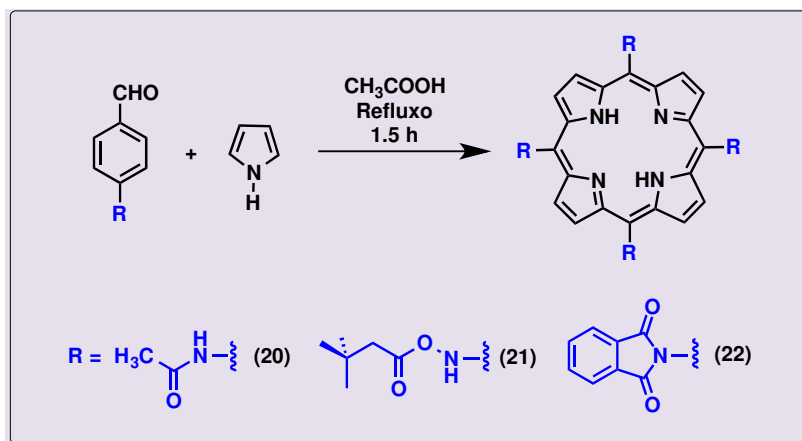
### 3. Amino-Porfirinas

Diferentemente das porfirinas substituídas com grupos nitro, as amino-porfirinas possuem menor estabilidade em solução, quando comparadas aos nitro-derivados, principalmente quando essas estão funcionalizadas nas posições  $\beta$ -pirrólicas, pois são compostos passíveis de fácil oxidação e polimerização. Amino-porfirinas possuem vantagens no que se diz respeito à solubilidade em solventes mais polares (MeOH e EtOH), e com o acréscimo de grupos NH<sub>2</sub> inseridos na periferia da porfirina, a solubilidade destes compostos em solventes polares, aumenta gradativamente. A fácil polimerização devido aos grupos amino faz com que esses compostos sejam estrategicamente utilizados para modificações de eletrodos de carbono vítreo na formação de sensores

eletroquímicos, por exemplo, para redução eletrocatalítica de O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O, segundo relatado por Kuwana e colaboradores.<sup>23</sup>

As amino-porfirinas também podem ter grupos diretamente ligados às posições **a)** *meso*-aril; **b)** *meso* ou **c)**  $\beta$ -pirrólica do macrociclo. Uma exceção a respeito desses compostos é a sua obtenção por condensação direta entre um amino-aldeído e pirrol, pois grupos amino ligados a aldeídos ricos em elétrons (carbonilas reativas dos aldeídos), podem formar facilmente cadeias poliméricas na presença de solventes polares ou em meio ácido, sendo instáveis, sofrendo algum tipo de decomposição. Para evitar esse tipo de problema, usam-se aldeídos contendo grupos protetores de aminas como: amidas (**R** – NHC=OR') **20**, carbamatos (**Boc<sub>2</sub>O**) **21** ou ftalimidas (NHR) **22**.<sup>24</sup> A desvantagem em utilizar esses tipos de aldeídos se dá pelos baixos rendimentos obtidos nas reações (**Esquema 6**).

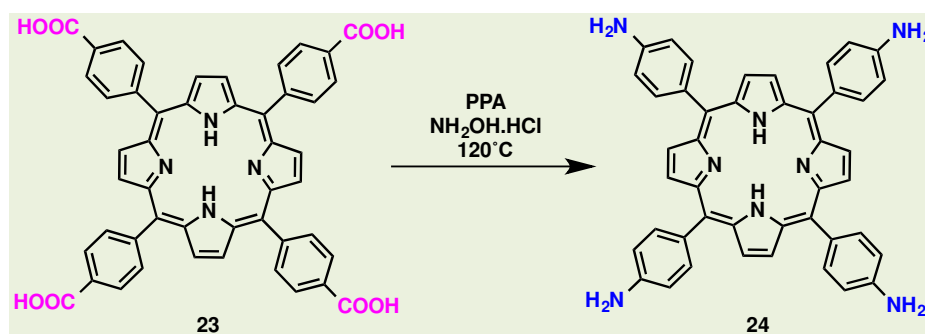




**Esquema 6.** Representação esquemática de formação de porfirina contendo aldeídos com grupos protetores de aminas

Uma rota alternativa para a obtenção direta de  $\text{NH}_2$ -porfirinas é por meio da reação de redução de ácidos carboxílicos, descrita por Wamser e colaboradores.<sup>25</sup> Essa metodologia baseia-se na reação de uma porfirina substituída com ácidos carboxílicos

(COOH) **23**, na presença de cloridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) e ácido polifosfórico (PPA; redutor), formando a respectiva *meso*-tetra-(4-aminofenil)porfirina **24** (Esquema 7).



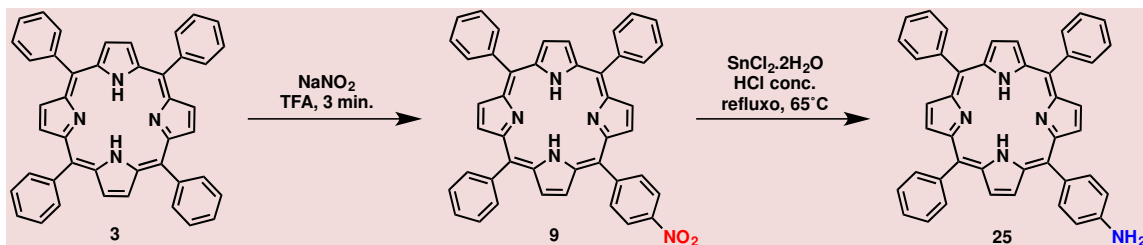
**Esquema 7.** Síntese de *meso*-tetra(4-aminofenil)porfirinas a partir de *meso*-tetra(4-carboxifenil)porfirinas

Embora a síntese e purificação de porfirinas amino-substituídas represente uma tarefa aparentemente complicada, elas podem ser obtidas por meio de reações de redução de nitro-porfirinas, por metodologias clássicas como redução catalisada por estanho (tanto na forma de  $\text{Sn}^0$  como  $\text{Sn}^{\text{II}}$ ) em meio ácido ou por reações de redução, catalisadas por paládio suportado em carbono (Pd/C 10%); utilizando agentes redutores como o  $\text{NaBH}_4$  ou hidrazina ( $\text{N}_2\text{H}_4$ ). A escolha da melhor metodologia de redução pode ser ordenada pela reatividade da posição onde o grupo nitro se encontra ligado na porfirina, ou seja, em compostos de

baixa reatividade como, por exemplo, as porfirinas *meso*-aril-substituídas, que necessitam de reduções sob condições mais drásticas, como as reduções com estanho. Já as porfirinas contendo grupos nitro diretamente ligados nas posições *meso*- ou  $\beta$ -pirrólicas, podem ser facilmente reduzidas em condições mais brandas, como nas reações que utilizam Pd/C 10% e  $\text{NaBH}_4$ .<sup>20,28</sup>

A metodologia mais utilizada para a formação de amino-porfirinas emprega cloreto de estanho(II) hidratado ( $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) como agente redutor em ácido clorídrico concentrado (HCl), sob refluxo a  $65^\circ\text{C}$  e atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ . Em 1989, Kruper e

colaboradores<sup>26</sup> relataram a nitração da (4-aminofenil)-10,15,20-tri(fenil)porfirina (**25**) como é evidenciado no **Esquema 8**.  
 meso-tetra(fenil)porfirina (**3**), seguida de aminação redutiva, levando a formação da 5-

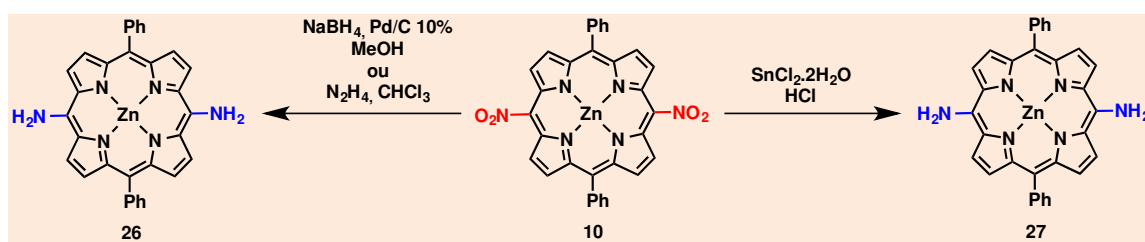


**Esquema 8.** Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tri(fenil)porfirina **25**

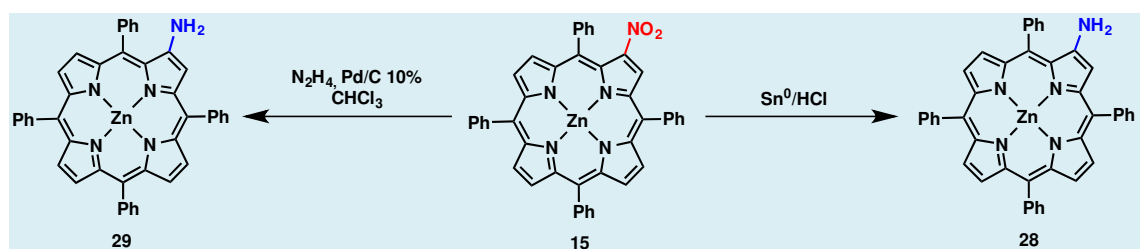
Ainda há pouca certeza e poucos relatos na literatura elucidando o mecanismo de redução de nitro-porfirinas,<sup>27</sup> mas acredita-se que o mecanismo mais provável seja via processo bi-eletrônico, ocorrendo oxidação do composto de Sn(0) ou Sn(II), em meio ácido (HCl), seguido de redução do grupo nitro ligado à porfirina.

Em derivados substituídos diretamente com grupos nitro nas posições *meso*- ou  $\beta$ -pirrólica do macrociclo, os grupos nitro podem ser facilmente reduzidos sob condições brandas, ou seja, na presença de um redutor como boro-hidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>), catalisada por Pd/C 10% ou ainda na presença de hidrazina (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) (**26**). Nitro-

porfirinas também podem ser facilmente reduzidas com cloreto de estanho(II) em meio ácido (**27**). Em 2002, Anderson e colaboradores<sup>28</sup> relataram a obtenção de *meso*-amino porfirinas pela reação de redução utilizando NaBH<sub>4</sub>, catalisada por Pd/C 10%, em metanol a temperatura ambiente (**Esquema 9**). Mander, Cavaleiro e colaboradores<sup>20,29</sup> relataram trabalhos relativos a reduções de nitro-grupos de Zn(II)- $\beta$ -(2-nitro)-tetra(fenil)porfirina **15**, utilizando Sn(0) em meio ácido (**28**). De forma alternativa,  $\beta$ -nitro-porfirinas podem ser reduzidas com hidrazina (**29**), catalisadas por Pd/C 10%, em clorofórmio (**Esquema 10**).



**Esquema 9.** Rota sintética para a formação de *meso*-amino porfirinas



**Esquema 10.** Rota sintética para a formação de  $\beta$ -amino porfirinas

## 4. Formação de Novos Derivados Porfirínicos

Derivados porfirínicos, de modo geral, quando substituídos com grupos do tipo aminas primárias ( $\text{NH}_2$ ), ciano ( $\text{CN}$ ), aldeídos ( $\text{CHO}$ ), sais de diazônio ( $\text{N}_2^+$ ) ou azidas ( $\text{N}_3$ ) têm um grande atrativo no que diz respeito a sua reatividade perante algumas funcionalizações. Nas demais seções serão descritos alguns aspectos importantes a respeito de variadas reações utilizando-se  $\text{NH}_2$ -porfirinas como material de partida, com a ocorrência de funcionalização nas variadas posições do anel porfirínico (aril-, *meso*- ou

$\beta$ ).

### 4.1. Reações nas posições *meso*-arílicas

Em 1999, Collman e colaboradores<sup>30</sup> dentre vários trabalhos, relataram acetamido-porfirinas contendo íons  $\text{Fe(III)}$ , chamadas de *picket fence*, *pocket* ou *capped porphyrins*, na formação de análogos da hemoglobina e mioglobina. Compostos dessa classe são obtidos a partir de derivados de *meso*-(2-aminofenil)porfirinas (**30**, **31**), sendo funcionalizadas através da formação de ligações peptídicas, como amidas terminais (Figura 4).

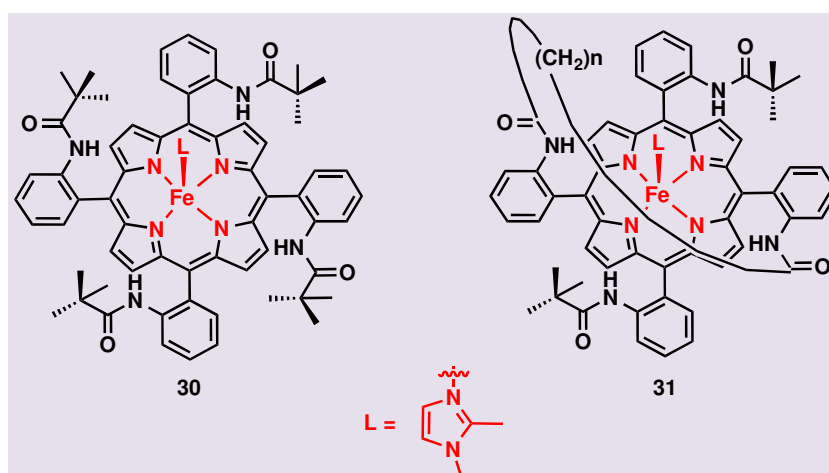
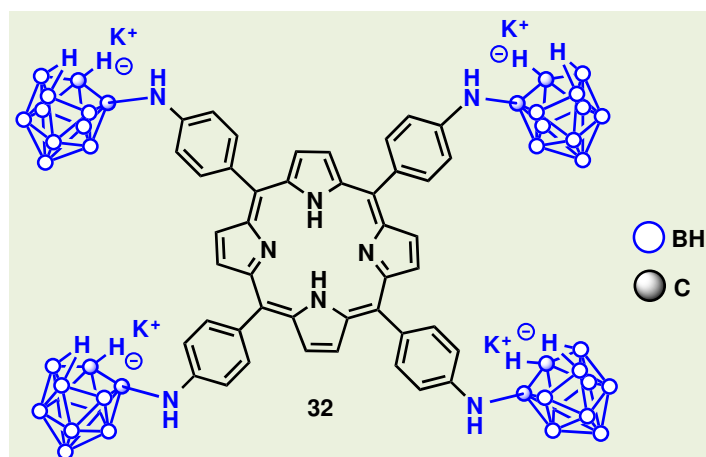


Figura 4. Representação estrutural de porfirinas estudadas por Collman e colaboradores<sup>30</sup>

Em 1998, o mesmo conceito estabelecido por Collman e colaboradores, foi usado para o desenvolvimento de novas porfirinas contendo substituintes quirais, pela funcionalização dos grupo  $\text{NH}_2$  nas posições *orto*-fenil existente na periferia da porfirina.<sup>31</sup> Em 2000, trabalhos variados foram surgindo como, por exemplo, os trabalhos publicados por Van Lier e colaboradores<sup>32</sup> que relataram a obtenção de  $\text{Zn(II)}$  amino-porfirinas substituídas através da formação de ligação intermolecular do tipo  $\text{C} - \text{N}$ , catalisada por sais de  $\text{Pd(II)}$ .

Em 2006, foram relatados trabalhos com

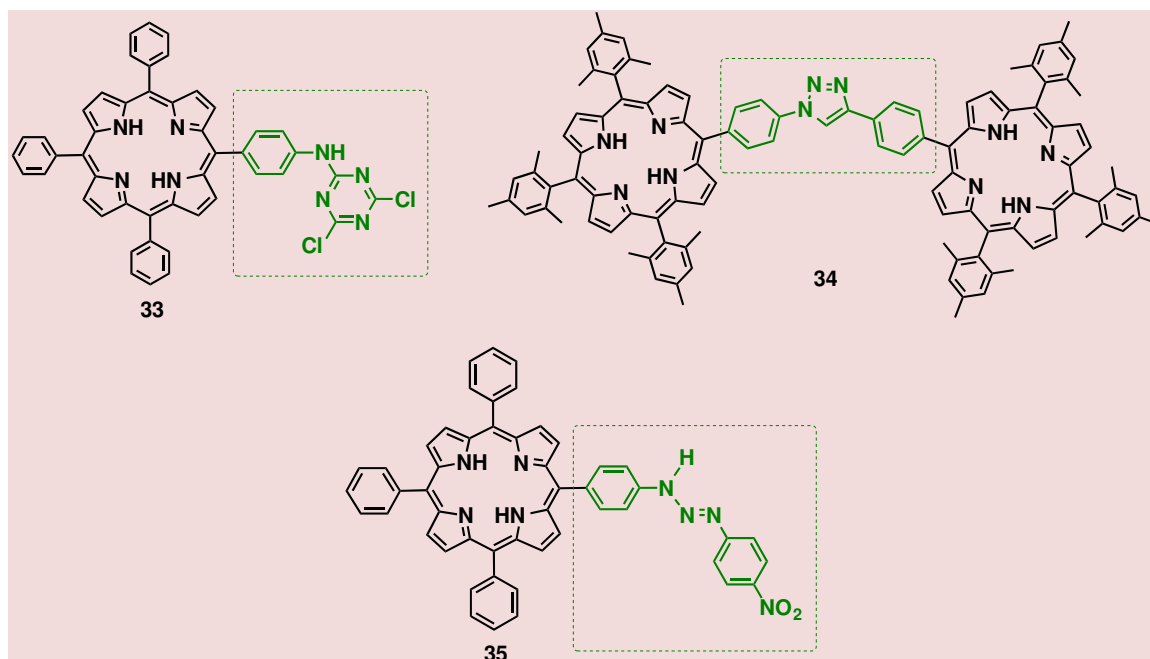
porfirinas aplicadas na área de materiais mesomórficos (cristais líquidos), utilizando macrociclos funcionalizados com grupos do tipo tri-(alcóxido)benzoilamino na periferia do anel,<sup>33</sup> e porfirinas contendo pontes de grupos anidridos ftálicos para modificação de superfícies de  $\text{Si(100)}$ <sup>34</sup>. Macrociclos porfirinóides funcionalizados com derivados de boro, no caso carboranos (nidoboranos), para aplicação na medicina, terapia fotodinâmica (PDT) e na terapia de captura de nêutrons de boro (BNCT) **32** também são encontrados na literatura, descrita por Smith, Luguya e colaboradores (Figura 5).<sup>12,35</sup>



**Figura 5.** Representação estrutural de uma porfirina funcionalizada com derivados de boro, proposto por Luguva e colaboradores<sup>12,35</sup>

Funcionalizações com triazinas (**33**),<sup>36</sup> grupos triazolís (**34**)<sup>37</sup> ou contendo grupos do tipo 1,3-bis(aril)triazeno (**35**)<sup>38</sup> na posição *meso*-aril do macrociclo também são alvos de grande interesse. Porphirinas substituídas com a unidade triazina (**33**), por exemplo, foram empregadas como agentes de superfícies antibacterianas. Porphirinas contendo grupos triazol (**34**) foram aplicadas para sistemas do tipo *push-pull* e as porfirinas contendo

grupos do tipo 1,3-bis(aril)triazenos **35**, para a possível formação de novos sensores para metais, bem como na formação de estruturas auto-organizadas tais como MOF's (*Molecular Organic Frameworks*), com expectativa na investigação de suas propriedades coordenativas. Na verdade, esse comportamento foi atribuído ao ligante triazeno periférico como sendo um novo sítio de coordenação na molécula (**Figura 6**).

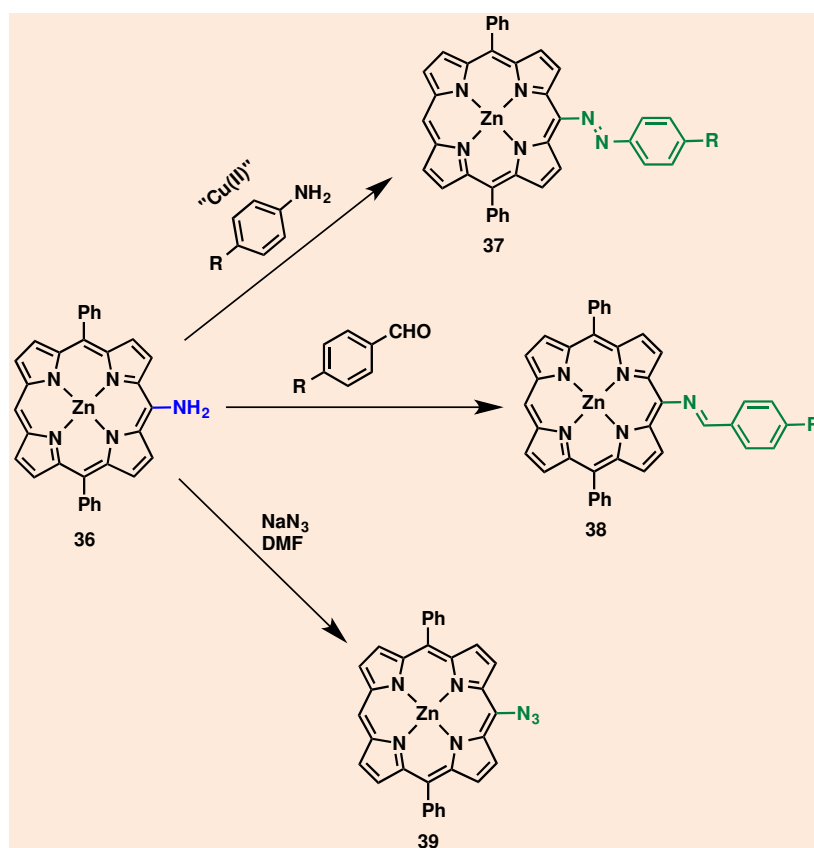


**Figura 6.** Exemplo de porfirinas *meso*-aril-substituídas contendo grupos do tipo triazina (**33**), triazol (**34**) ou 1,3-bis(aril)triazeno (**35**), respectivamente

#### 4.2. Reações nas posições meso livres

A substituição de grupos específicos diretamente nas posições *meso* da porfirina é muito utilizada na obtenção de compostos de grande interesse para as mais variadas aplicações. Em 1995, Nocera e colaboradores<sup>39</sup> relataram a formação de sistemas do tipo *donnor-acceptor* com grupos amidínicos ligados na posição *meso*, com o trabalho focado em estudos de mecanismos de transferência de elétrons, via acoplamento de prótons. Nessa mesma linha de raciocínio, Osuka e colaboradores<sup>40</sup> mostraram a formação de porfirinas contendo anidridos ftálicos substituídos na posição *meso*. Em 2002, Anderson e

colaboradores<sup>28</sup> mostraram como variados grupos podem servir de espaçadores entre duas porfirinas, conectados *via* posição *meso*, ou então para a formação de um sistema misto em uma mesma molécula, voltado para aplicação na área de materiais eletro-ópticos. Essas porfirinas podem ser facilmente funcionalizadas partindo-se de uma *meso*-[(10-amino)-5,15-bis(fenil)porfirinato]zinco(II) **36**, através da formação de espécies do tipo diazo (**37**), imino (**38**) ou azido (**39**) (Esquema 11). Arnold e colaboradores<sup>41</sup> estudaram a formação de novos corantes (bis-porfirinas) conectados por grupos-ponte do tipo azo, explorando assim propriedades de fotoisomerização *E/Z* dos dímeros formados (Esquema 11).



**Esquema 11.** Formação de porfirinas contendo unidades ligadas diretamente nas posições *meso* de uma porfirina do tipo: diazo (**37**), imino (**38**) e azido (**39**)

#### 4.3. Reações na posição β

Porfirinas β-substituídas representam

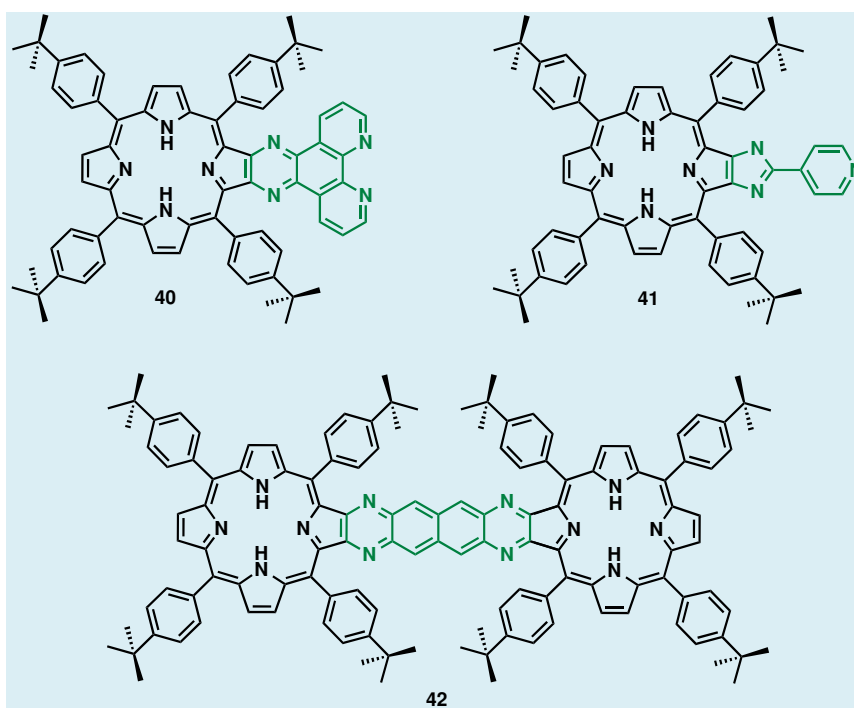
uma classe importante de compostos, principalmente para aplicações nas áreas de materiais moleculares e terapia fotodinâmica (PDT). Sua obtenção é relativamente mais

simples, quando comparada aos compostos *meso*-aril substituídos, devido à alta reatividade das posições  $\beta$ -pirrólicas. São interessantes devido a sua reatividade e são moléculas *templates* muito utilizadas em reações de cicloadição dipolar,<sup>42-44</sup> polimerizações, oxidações, entre outras. Todos esses fatores podem ser relacionados aos elétrons  $\pi$  deslocalizados no macrociclo, fazendo com que estes compostos tenham uma reatividade acentuada nessas posições do anel.

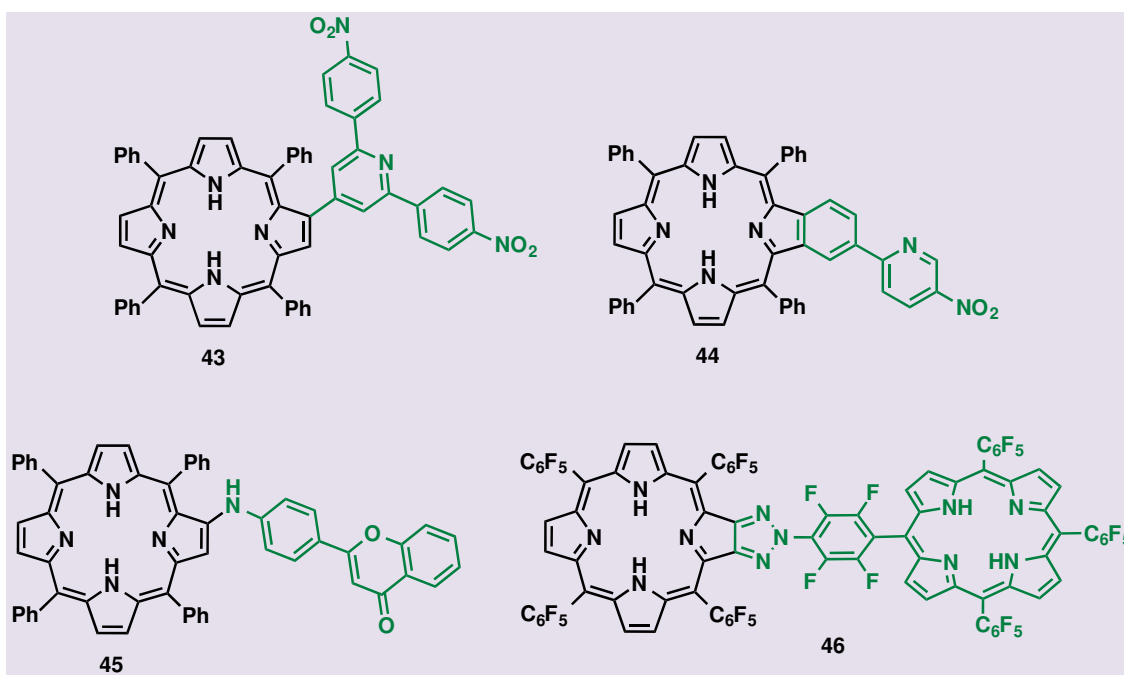
Em 1982, Baldwin e colaboradores<sup>11</sup> relataram funcionalizações com grupos funcionais amida na posição  $\beta$  de *capped-porphyrins*, para formação de sistemas miméticos da hemoglobina, mioglobina e citocromos. A partir desse ponto, começaram as investigações das propriedades espectroscópicas e eletroquímicas de sistemas  $\beta$ -substituídas, pois estas podem

possuir distorções na sua estrutura e apresentar características espectroscópicas interessantes quando funcionalizadas nessa posição do anel porfirínico.<sup>29</sup>

Uma série de novas porfirinas conjugadas diretamente por ligações nas posições  $\beta$  foram obtidas por Crossley e colaboradores,<sup>45</sup> formadas a partir da reação entre  $\beta$ -diaminoporfirinas e  $\alpha$ -dionas (**40**, **41** e **42**). Esses novos compostos possuem grande interesse no que diz respeito à aplicação nas áreas de reconhecimento molecular, fotossíntese artificial ou materiais óptico-eletrônicos (**Figura 7**). Cavaleiro e colaboradores<sup>46-48</sup> relataram novos derivados porfirínicos  $\beta$ -substituídos contendo heterociclos (**43-46**), voltados para aplicação na área de sensores de íons e para formação de estruturas auto-organizadas com propriedades supramoleculares (**Figura 8**).



**Figura 7.** Porphirinas  $\beta$ -funcionalizadas com heterocíclicos tais como pirazino-fenantrolina (**40**), imidazol-piridina (**41**) e bis-pirazóis (**42**), respectivamente



**Figura 8.** Porphirinas  $\beta$ -substituídas usadas na aplicação como sensores, para determinação de íons e na formação de blocos de construção supramoleculares

## 5. Relação entre escalas e custo de reação

É importante comentar a respeito de escala de síntese, purificação e custo de reação, como principais problemas dos compostos citados ao longo da revisão. Alta solubilidade e alto rendimento, dependendo do que se encontra funcionalizado na periferia de uma porfirina, podem ser encarados como novos desafios. A maioria das reações citadas, ao longo deste trabalho, foram, primeiramente, conduzidas de forma exploratória em concentrações de mM, sendo realizadas no máximo em escalas de 50-100 mg. Os custos de uma reação para a obtenção de moléculas-alvo aumentam à medida que necessitam do uso de compostos mais sofisticados e específicos como compostos organometálicos, materiais cromatográficos, solventes específicos, entre outros, elevando os custos da química de porfirinas.

Derivados porfirínicos que precisam ser obtidos em grande escala necessitam, sem sombra de dúvidas, de um maior

planejamento prévio em todos os aspectos mencionados. De um modo geral, qualquer reação de condensação com pirróis, formação de dipirrometanos, tripirrometanos, etc., pode ser facilmente executada em maior escala e de uma forma mais simplificada (ordem de 10-30 g). Da mesma forma que as funcionalizações como bromações, formilações e nitrações, são possíveis em uma escala na faixa de 2-5 g. Muitos destes compostos podem ser purificados via recristalização ou até por simples filtração, por meio de uma fase estacionária, como a sílica-gel. No caso de porfirinas tetra-substituídas ou do tipo 5,15-substituídas (*trans*), estas podem ser purificadas através de filtração e pela remoção de impurezas insolúveis formadas durante a reação.

Com o aperfeiçoamento de metodologias de síntese, o grau de pureza e rendimento dos compostos têm aumentado de forma exponencial, por meio da utilização de condições como, por exemplo, reações em micro-ondas, reações em estado sólido, entre outras.

Um aspecto muitas vezes negligenciado é

a formulação de moléculas-alvo (*target-molecules*), pois há um forte interesse em obter porfirinas que sejam solúveis em água para aplicações em áreas médicas, o que contrasta com a química orgânica sintética em termos de funcionalizações. Nesse caso, o material pode ser facilmente incorporado em lipossomas para torná-los solúveis em meio aquoso e proporcionar biocompatibilidade ao material. Desta maneira, muitas etapas sintéticas podem ser omitidas e propiciar um menor custo-benefício, obtendo um rápido retorno de alta confiabilidade e funcionalidade do material formado.

Toda a questão do custo-benefício estará relacionada no desenvolvimento e purificação desses compostos, que, dependerá do valor de mercado agregado para a sua comercialização. Contudo, para uso de forma simples, porfirinas utilizadas como corantes não serão capazes de competir com processos industriais já existentes, como no caso de ftalocianinas na indústria de DVDs e Blue-Rays, por exemplo. Embora sejam compostos ditos como estáveis, porfirinas podem sofrer significativos processos fotooxidativos ao longo do tempo. No entanto, compostos que atuam como fotossensibilizadores, sensores, catalisadores na química fina e limitadores ópticos podem ser preparados a preços competitivos e em escala de multigramas, onde vários desses já atingiram o mercado.

## 6. Perspectivas

Apesar de todo planejamento lógico no desenvolvimento de metodologias sintéticas, acredita-se que as principais áreas de aplicação serão (e já estão sendo): conversão de energia solar (DSSC), óptica de materiais (óptica não-linear NLO), fotossensibilizadores (terapia fotodinâmica PDT), sensores quirais e catálise. Muitos dos métodos descritos neste artigo de revisão ou em outras publicações sobre porfirinas, de forma geral, estão voltados simplesmente para

funcionalização de sistemas tetrapirrólicos. De fato, mais surpresas são esperadas nesta área de transformações sintéticas, que ganhou força nestes últimos anos. Funcionalizações de porfirinas *meso-* ou  $\beta$ -substituídas merecem destaque, mas sempre buscando melhorias nas metodologias adotadas até o momento. Apesar de seu caráter como um cromóforo por excelência, poucas reações fotoquímicas têm sido descritas para porfirinas. Provavelmente, muito mais esforços incidirão sobre a preparação de sistemas multifuncionais e multimodulares, como sistemas bioconjugados e sistemas contendo uma comunicação eletrônica favorável.

## Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) pelo financiamento do projeto de pesquisa (Processo 405588/2013-5), Bolsa de Iniciação científica (CNPq 105361/2014-3) e Bolsa Atração Jovens Talentos-BJT (CNPq 301451/2014-1). Ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) e ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina – DQ/UFSC.

***Em homenagem ao 71º aniversário do Prof. Dr. José A. S. Cavaleiro – Universidade de Aveiro - Portugal***

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Smith, K.; Kadish, K.; Guillard, R.; *The Handbook of Porphyrin Science*, 1a. ed., World Scientific: San Diego, 2010.
- <sup>2</sup> Fisher, H.; Zeile, K. Synthese des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1929**, 468, 98. [CrossRef]
- <sup>3</sup> Rothemund, P. Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes. *Journal of The*



- American Chemical Society* **1935**, 57, 2010. [[CrossRef](#)]
- <sup>4</sup> Li, F.; Yang, K.; Tyhonas, J. S.; MacCrum, K. A.; Lindsey, J. S. Beneficial effects of salts on an acid-catalyzed condensation leading to porphyrin formation. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12339. [[CrossRef](#)]
- <sup>5</sup> Lindsey, J. S.; Thamyongkit, P.; Taniguchi, M.; Bocian, D. F. Encoding isotopic watermarks in molecular electronic materials as an anti-counterfeiting strategy. Application to porphyrins for information storage. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2011**, 15, 505. [[CrossRef](#)]
- <sup>6</sup> Celli, J. P.; Spring, B. Q.; Rizvi, I.; Evans, C. L.; Samkoe, K. S.; Verma, S.; Pogue, B. W.; Hasan, T. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 2795. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>7</sup> a) Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. Solar fuels via artificial photosynthesis. *Accounts of Chemical Research* **2009**, 42, 1890; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Wasielewski, M. R. Self-assembly strategies for integrating light harvesting and charge separation in artificial photosynthetic systems. *Accounts of Chemical Research* **2009**, 42, 1910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>8</sup> Araki, K.; Toma, H. E. Exploring the Supramolecular Coordination Chemistry-Based Approach for Nanotechnology. *Progress in Inorganic Chemistry* **2009**, 56, 379. [[CrossRef](#)]
- <sup>9</sup> Zawadzka, M.; Wang, J.; Blau, W. J.; Senge, M. O. Solvent effect on the nonlinear absorption of 5,10-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> meso substituted porphyrins. *Photochemical Photobiological Science* **2013**, 12, 1811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Rose, E.; Andrioletti, B.; Zrig, S.; Quelquejeu-Ehtève, M. Enantioselective epoxidation of olefins with chiral metalloporphyrin catalysts. *Chemical Society Reviews* **2005**, 34, 573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Baldwin, J. E.; Crossley, M. J.; DeBernardis, J. Efficient peripheral functionalization of porphyrins. *Tetrahedron* **1982**, 38, 685. [[CrossRef](#)]
- <sup>12</sup> Luguya, R.; Jaquinod, L.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. Synthesis and reactions of meso-(p-nitrophenyl)porphyrins. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2757. [[CrossRef](#)]
- <sup>13</sup> a) Uemura, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. Nitration of aromatic hydrocarbons and ipso-nitrosodemetalation of arylmetal compounds in sodium nitrite-trifluoroacetic acid. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction I* **1978**, 1076; [[CrossRef](#)] b) Wyrebek, P.; Ostrowski, S. Synthesis of some β-nitro-meso-tetraphenylporphyrin derivatives. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2007**, 11, 822. [[CrossRef](#)]
- <sup>14</sup> Smith, K. M.; Barnett, G. H.; Evans, B.; Martynenko, Z. Novel meso-substitution reactions of metalloporphyrins. *Journal of The American Chemical Society* **1979**, 101, 5953. [[CrossRef](#)]
- <sup>15</sup> Lahaye, D.; Hung, C.-H.; Gryko, D.; Rebouças, J. S.; Spasojevic, I.; Batinic-Haberle, I.; Lindsey, J. S. Design and synthesis of manganese porphyrins with tailored lipophilicity: Investigation of redox properties and superoxide dismutase activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 7066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Banfi, S.; Caruso, E.; Fieni, E.; Buccafurni, L.; Gariboldi, M. B.; Ravizza, R.; Monti, E. Synthesis and photodynamic activity of diaryl-porphyrins characterized by the presence of nitro groups. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2006**, 10, 1319. [[CrossRef](#)]
- <sup>17</sup> Huang, Q.; Pan, Z.; Wang, P.; Chen, Z.; Zhang, X.; Xu, H. Zinc(II) and copper(II) complexes of β-substituted hydroxylporphyrins as tumor photosensitizers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2006**, 16, 3030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Ostrowski, S.; Raczko, A. M. Selective double functionalization of meso-tetraphenylporphyrin complexes on the same pyrrole unit by tandem electrophilic/nucleophilic aromatic substitution. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88, 974. [[CrossRef](#)]

- <sup>19</sup> a) Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H. Reactions of porphyrins with nitronium tetrafluoroborate in pyridine. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1986**, 575. [CrossRef]; b) Senge, M. O. Prevention of out-of-plane macrocycle distortion by thallium in the sterically strained 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethyl-5,10,15,20-tetranitroporphyrin. *Journal of Chemical Society, Dalton Transactions* **1993**, 3539. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Hombrencher, H. K.; Gherdan, V. M.; Ohm, S.; Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Condesso, M. F. Synthesis and electrochemical investigation of  $\beta$ -alkyloxy substituted *meso*-tetraphenylporphyrins. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8569. [CrossRef]
- <sup>21</sup> Alonso, C. M. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Hombrencher, H. K. Reaction of  $\beta$ -amino-*meso*-tetraphenylporphyrin with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: An approach to fused pyridinoporphyrins. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2757. [CrossRef]
- <sup>22</sup> Ostrowski, S.; Szerszen, D.; Ryszczuk, M. Electrophilic nitration of *meso*-tetraarylporphyrin complexes at the  $\beta$ -pyrrolic position. *Synthesis* **2005**, 819. [CrossRef]
- <sup>23</sup> Dong, S.; Kuwana, T. Catalysis of dioxygen reduction at glassy carbon and carbon fibre electrodes coated with poly-cobalt(*o*-aminophenyl)porphyrin film. *Electrochimica Acta* **1988**, *33*, 667. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*, 4a. ed., Wiley & Sons Inc.: New York, **2006**. [CrossRef]
- <sup>25</sup> Walter, M. G.; Wamser, C. C.; Ruwitch, J.; Zhao, Y.; Braden, D.; Steven, M.; Denman, A.; Pi, R.; Rudine, A.; Pessiki, P. J. Syntheses and optoelectronic properties of amino/carboxyphenylporphyrins for potential use in dye-sensitized TiO<sub>2</sub> solar cells. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2007**, *11*, 601. [CrossRef]
- <sup>26</sup> Kruper Jr., W. J.; Chamberlin, T. A.; Kochanny, M. Regiospecific aryl nitration of *meso*-substituted tetraarylporphyrins: A simple route to bifunctional porphyrins. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 2753. [CrossRef]
- <sup>27</sup> Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry*, 7a. ed., Wiley & Sons Inc.: New York, **2013**.
- <sup>28</sup> Screen, T. E. O.; Blake, I. M.; Rees, L. H.; Clegg, W.; Borwick, S. J.; Anderson, H. L. Making conjugated connections to porphyrins: a comparison of alkyne, alkene, imine and azo links. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1* **2002**, 320. [CrossRef]
- <sup>29</sup> Gunter, M. J.; Mander, L. N. Synthesis and atropisomer separation of porphyrins containing functionalization at the 5,15-*meso* positions: Application to the synthesis of binuclear ligand systems. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 4792. [CrossRef]
- <sup>30</sup> Collman, J. P.; Fu, L. Synthetic models for hemoglobin and myoglobin. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32*, 455. [CrossRef]
- <sup>31</sup> Collman, J. P.; Broring, M.; Fu, L.; Rapta, M.; Schwenninger, R. Imidazole acid chlorides: Preparation and application in the syntheses of biomimetic heme models. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 8084. [CrossRef]
- <sup>32</sup> Khan, M. M.; Ali, H.; Van Lier, J. E. Synthesis of new aminoporphyrins via palladium-catalysed cross-coupling reactions. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 1615. [CrossRef]
- <sup>33</sup> Li, Z.; Xin, H.; Li, M. Synthesis and mesomorphic behaviour of novel discotic *meso*-tetra(3,4,5-*n*-trialkoxylbenzoylamino phenyl)porphyrins. *Liquid Crystals* **2006**, *33*, 913. [CrossRef]
- <sup>34</sup> Jiao, J.; Anariba, F.; Tiznado, H.; Schmidt, I.; Lindsey, J. S.; Zaera, F.; Bocian, D. F. Stepwise formation and characterization of covalently linked multiporphyrin-ilmide architectures on Si(100). *Journal of The American Chemical Society* **2006**, *128*, 6965. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>35</sup> Barth, R. F.; Soloway, A. H.; Goodman, J. H.; Gahbauer, R. A.; Gupta, N.; Blue, T. E.; Yang, W.; Tjarks, W. Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors: An Emerging Therapeutic Modality. *Neurosurgery* **1999**, *44*, 433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Zervaki, G. E.; Papastamatakis, E.; Angaridis, P. A.; Nikolaou, V.; Singh, M.; Kurchania, R.; Kitsopoulos, T. N.; Sharma, G. D.; Coutsolelos, A. G. A propeller-shaped, triazine-linked porphyrin triad as efficient sensitizer for dye-sensitized solar cells. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, 1020. [[CrossRef](#)]
- <sup>37</sup> Severac, M.; Le Pleux, L.; Scarpaci, A.; Blart, E.; Odobel, F. Synthesis of new azido porphyrins and their reactivity in copper(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction with alkynes. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6518. [[CrossRef](#)]
- <sup>38</sup> Iglesias, B. A.; Hörner, M.; Toma, H. E.; Araki, K. 5-(1-(4-phenyl)-3-(4-nitrophenyl)triazene)-10,15,20-triphenylporphyrin. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2012**, *16*, 200. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> Kirby, J. P.; Van Dantzig, N. A.; Chang, C. K.; Nocera, D. G. Formation of porphyrin donor-acceptor complexes via an amidinium-carboxylate salt bridge. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3477. [[CrossRef](#)]
- <sup>40</sup> Yoshida, N.; Ishizuka, T.; Yofu, K.; Murakami, M.; Miyasaka, H.; Okada, T.; Nagata, Y.; Itaya, A.; Cho, H. S.; Kim, D.; Osuka, A. Synthesis of Directly Linked Zinc(II) Porphyrin–Imide Dyads and Energy Gap Dependence of Intramolecular Electron Transfer Reactions. *Chemistry A European Journal* **2003**, *9*, 2854. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>41</sup> a) Basic, B.; McMurtrie, J. C.; Arnold, D. P. Azo-linked corner porphyrin systems: synthesis, crystal structures and spectroscopic investigation. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2010**, *14*, 481; [[CrossRef](#)] b) Esdaile, L. J.; Jensen, P.; McMurtrie, J. C.; Arnold, D. P. Azoporphyrin: The Porphyrin Analogue of Azobenzene. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> Jiménez-Osés, G.; Garcia, J. I.; Silva, A. M. G.; Santos, A. R. N.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. Mechanistic insights on the site selectivity in successive 1,3-dipolar cycloadditions to meso-tetraarylporphyrins. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7937. [[CrossRef](#)]
- <sup>43</sup> Silva, A. M. G.; Lacerda, P. S. S.; Santos, A. R. N.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Makarova, E. A.; Lukyanets, E. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. Porphyrins in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Synthesis of new porphyrin-chlorin and porphyrin-tetraazachlorin dyads. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>44</sup> Zhao, S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. Novel porphyrin-quinone architectures via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5487. [[CrossRef](#)]
- <sup>45</sup> Crossley, M. J.; Johnston, L. A. Laterally-extended porphyrin systems incorporating a switchable unit. *Chemical Communications* **2002**, 1122. [[CrossRef](#)]
- <sup>46</sup> Moura, N. M. M.; Nuñez, C.; Faustino, M. A. F.; Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C. Preparation and ion recognition features of porphyrin-chalcone type compounds as efficient red-fluorescent materials. *Journal of Material Chemistry C* **2014**, *2*, 4772. [[CrossRef](#)]
- <sup>47</sup> Lopes, S. P.; Menezes, J. C. J. M. D. S.; Hackbarth, S.; Pinto, D. C. G. A.; Faustino, M. A. F.; Silva, A. M. S.; Roder, B.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. New flavonoid-porphyrin conjugates via Buchwald-Hartwig amination: Synthesis and photophysical studies. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 5253. [[CrossRef](#)]
- <sup>48</sup> Lacerda, P. S. S.; Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Llamas-Saiz, A. L. [1,2,3]Triazolo[4,5-b]porphyrins: New building blocks for porphyrinic materials. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 5487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

