2-Formilporfirina: Plataforma Versátil para a β -Funcionalização do Macro ciclo Porfirínico

>
Nuno M. M. Moura

2-Formylporphyrin: Versatile Platform for the β -functionalization of the Porphyrinic Macrocycle. *The physicochemical features displayed by tetrapyrrolic macrocycles like porphyrins and analogues render them to be particularly attractive for being explored in a wide range of fields. The great attention devoted to the synthesis and functionalization of porphyrins, in particular to meso-tetraarylporphyrins, is related with their unique properties. The usefulness of this type of macrocycles can be improved through the adequate introduction of appropriate primary functional groups at β -pyrrolic positions, like formyl, thus affording excellent and versatile templates for further synthetic modifications.*

As propriedades físico-químicas apresentadas por macrociclos tetrapirrólicos, nomeadamente porfirinas e derivados análogos tornam esta família de compostos particularmente atrativa para ser utilizada em diferentes aplicações. O grande interesse na síntese e funcionalização de macrociclos porfirínicos, nomeadamente as meso-tetra-arilporfirinas, está relacionado com as suas propriedades únicas. A utilidade deste tipo de macrociclos pode ser melhorada através da introdução de grupos funcionais como é caso do grupo formilo, numa das posições β -pirrólicas, constituindo plataformas versáteis e de grande importância em modificações sintéticas posteriores.

O macrociclo porfirínico

O termo porfirina, que tem origem na palavra grega *porphura* (usada para designar as cores vermelho e púrpura intensa), é utilizado para denominar macrociclos com quatro unidades de tipo pirrol, que se encontram ligadas por quatro pontes metínicas (Figura 1) e que em geral apresentam uma cor púrpura avermelhada intensa característica [1].

Na natureza, a unidade pirrólica ocorre preferencialmente na forma de tetrâmeros cíclicos fazendo parte de compostos com importantes funções biológicas, como é o caso do grupo prostético heme (complexo de Fe(II) da protoporfirina IX) que está

presente na hemoglobina e na mioglobina responsáveis pelo transporte e armazenamento de oxigénio, essenciais na vida animal (Figura 1). Para além de estar presente em hemoproteínas, o núcleo porfirínico, na forma de complexo de magnésio(II) e com uma ou mais unidades di-hidro-pirrólicas também ocorre em plantas, algas e bactérias na forma de pigmentos fotossintéticos (e.g. clorofilas *a* e *b*). Estes são responsáveis por uma outra função vital, a conversão de energia solar em energia química que medeia a transformação de dióxido de carbono e água em açúcares e oxigénio (Figura 1) [2,3].

A identificação da estrutura do grupo *heme* através da sua síntese total garantiu a Hans Fischer o Prêmio Nobel da Química, em 1930. Este cientista teve também uma contribuição importante em estudos relacionados com as propriedades e a síntese das clorofilas e da bilirrubina e é considerado o pai da química moderna das porfirinas [4].

Além das porfirinas, existem ainda outros macrociclos tetrapirrólicos semelhantes, como as clorinas, as bacterioclorinas e as isobacterioclorinas, que diferem no grau de insaturação das unidades pirrólicas e na sua posição relativa no caso das duas últimas (Figura 1). No entanto, uma das características comuns a todos estes compostos e uma das mais importantes é a sua aromaticidade que é explicada pela deslocalização de apenas 18 dos seus 22 eletrões π , permitindo que mesmo os compostos com unidades pirrólicas reduzidas respeitem a regra de Hückel, com $4n+2$ eletrões π deslocalizados, e que contribui para a sua elevada reatividade [3,5].

Devido às suas propriedades químicas e físicas, os macrociclos porfirínicos apresentam potencial para serem aplicados em várias áreas como (foto)catalisadores, modelos biomiméticos, biocidas, componentes para materiais eletrónicos, (químio)sensores, corantes para células fotovoltaicas e como fotossensibilizadores (FS) em processos fotodinâmicos (Figura 2) [1,3,6-9]. Esta última tem particular relevância na aplicação destes compostos em terapia fotodinâmica (PDT) [1,10]. A PDT está, gradualmente, a tornar-se numa ferramenta médica e já recebeu a aprovação regulamentar para o tratamento, por exemplo, de alguns tumores sólidos, e tem vindo a expandir-se a outros domínios como seja a inativação fotodinâmica (PDI) de microrganismos [10-12].

A aplicação está fortemente relacionada com a estrutura do macrociclo. Assim, vários grupos de investigação têm vindo a estudar e a desenvolver métodos

sintéticos para a preparação e modificação de porfirinas, nomeadamente as de origem sintética como é o caso das *meso*-tetra-*aril*porfirinas [13]. Em geral, estes compostos são facilmente preparados pela condensação de pirrol com aldeídos adequados, em meio ácido e na presença de um oxidante (Esquema 1) [14]. Na funcionalização posterior desses *templates*, a introdução de grupos formilo no macrociclo através da reação de formilação de Vilsmeier-Haack [15] (Esquema 1) assume um particular destaque e relevância atendendo à versatilidade deste grupo funcional para posteriores funcionalizações. De facto, tem sido reportada na literatura a utilização da porfirina **1** como material de partida em várias reações, tais como Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig, Grignard, McMurry, formação de bases de Schiff, Knoevenagel ou cicloadições [15,16].

Figura 2 - Algumas aplicações de derivados porfirínicos.

Neste artigo serão descritas algumas reações realizadas no grupo de química orgânica da Universidade de Aveiro, utilizando a 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **1** como *template* para a modificação do macrociclo porfirínico numa das posições β -pirrólicas, através de diferentes reações como a condensação aldólica, a reação de Kröhnke ou a reação de Radziszewski.

Estudos de condensação da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com metil-arilcetonas

Os primeiros estudos de condensação da 2-formil-TPP **1** com as metil-arilcetonas (MAC) nas condições habitualmente usadas em condensações aldólicas (NaOH/EtOH) não deu origem a qualquer produto, recuperando-se a totalidade do material de partida. Partindo do princípio de que a falta de reatividade observada na mistura se devia ao elevado carácter hidrofóbico do macrociclo porfirínico em estudo, foram analisadas outras condições reacionais, nomeadamente na presença de acetato de amónio e de piperidina.

Estudos de condensação na presença de acetato de amónio

Numa das abordagens seleccionadas, a reação de 2-formil-TPP **1** com as MAC foi realizada em tolueno na presença de NH_4OAc (para gerar o enolato) e de quantidades catalíticas de triflato de lantânio (20

mol%; para ativar o grupo carbonilo da porfirina). Neste caso, observou-se a formação de três novos produtos cujas estruturas foram identificadas recorrendo a técnicas espectroscópicas adequadas como sendo os derivados **2**, **3** e **4** (Esquema 2) [17].

As condições reacionais atrás descritas permitiram obter como produto maioritário da reação os derivados porfirina-piridina **4** (45–68%). Os derivados benzoporfirínicos **3** foram obtidos em rendimentos aceitáveis (14–29%) e em alguns casos foram ainda isolados os derivados do tipo porfirina-calcona **2** em baixos rendimentos (6–11%) [17,18]. Nestas condições, foi ainda isolada uma fração bastante mais polar em quantidades vestigiais (< 1%) que se constatou ser constituída pelo composto porfirínico 1,5-dicetónico **5** (Figura 3).

Esquema 3 - Síntese dos derivados 2 e 3 usando piperidina como base.

A obtenção do derivado **5** foi crucial para estabelecer o mecanismo de formação dos derivados **3** e **4**. Ambos têm como intermediário o derivado do tipo calcona **2** que após a sua formação pode sofrer um ataque de tipo Michael 1,6 ou 1,4 de uma segunda molécula de enolato. Se ocorrer a adição de Michael 1,6 de uma segunda molécula de enolato na posição β -pirrólica do macrociclo porfirínico, seguida de uma condensação aldólica intramolecular e aromatização, é obtido o produto **3**. Por outro lado, se a adição de Michael for 1,4 obtém-se o derivado 1,5-dicetônico **5** que reage com NH_3 presente em solução, seguido de ciclização e aromatização que conduz à formação dos derivados porfirina-piridina **4** (mecanismo do tipo de Kröhnke) [17].

Estudos de condensação na presença de piperidina

Uma vez que nas condições anteriores os derivados porfirina-calcona foram isolados com muito baixos rendimentos ou não foram mesmo detetados, decidiu-se substituir o NH_4OAc por piperidina de modo a evitar a formação dos derivados do tipo porfirina-piridina **4**. Resolveu-se ainda reduzir o número de equivalentes de acetofenona com o objetivo de minimizar as adições de Michael referidas anteriormente (Esquema 3) [19].

É de referir que Iskhov já tinha reportado anteriormente a baixa reatividade entre 2-formilporfirinas e acetofenonas na presença de piperidina como base, tendo sido necessário recorrer à preparação de sal de piperidínio (com adição de HClO_4) para favorecer a reação de Claisen-Schmidt pretendida [20]. Assim, tendo em atenção o descrito na literatura, decidiu-se combinar a ação da piperidina como base com a do $\text{La}(\text{OTf})_3$ (20 mol%) como ácido de Lewis (Esquema 3). As reações de **1** com as várias acetofenonas MAC foram realizadas em tolueno e a refluxo, tendo a sua evolução sido acompanhada por cromatografia em

camada fina. Verificou-se que em todos os casos, e ao fim de 24 h, a porfirina de partida tinha sido totalmente consumida dando origem, em geral, a um produto maioritário [19,21].

De facto, nestas condições reacionais, foram isolados os derivados pretendidos **2** com rendimentos que se situaram entre o moderado e o bom (52-71%). Foram ainda isoladas quantidades vestigiais dos derivados benzoporfirínicos **3**, e no caso em que foram utilizadas a acetofenona, a *p*-metil- e a *p*-metoxiacetofenona, um composto de cor vermelha bastante mais polar, que após a análise exaustiva por técnicas espectroscópicas se identificou como sendo o dímero **6** contendo um anel de tipo piridínico como espaçador entre os dois macrociclos porfirínicos (Figura 4) [22].

Figura 4 - Estrutura do dímero 6.

Verificou-se que a formação do dímero **6** teve origem na condensação de duas moléculas de 2-formil-TPP **1** com uma molécula de piperidina, que após aromatização levou à formação do anel de piridina. De facto, a formação de piridinas 3,5-dissubstituídas por reação de piperidina com aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de quantidades catalíticas de ácido (acético), encontra-se bem documentada na literatura [23].

Para comprovar que de facto o composto **6** resultou de uma reação secundária entre o derivado porfirínico 2-formilado e a piperidina, decidiu-se realizar a reação na presença de quantidades catalíticas de $\text{La}(\text{OTf})_3$. Ao fim de 19 h de reação, toda a porfina de partida **1** tinha sido consumida e, após purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica, isolou-se um produto maioritário, que veio a comprovar-se corresponder ao dímero **6** (54%). Na ausência de $\text{La}(\text{OTf})_3$, o rendimento do produto **6** caiu para 36% verificando-se a formação de um elevado número de produtos secundários [22].

Síntese de derivados porfirina-pirazol

Os sistemas cetónicos α,β -insaturados são intermediários importantes para a preparação de novos compostos orgânicos [24], nomeadamente pirazoles e 4,5-di-hidropirazoles. A utilização de hidrazinas é um dos métodos mais comuns em química orgânica para a preparação de compostos do tipo pirazol através de metodologias sintéticas, como por exemplo, a síntese de Knorr de pirazoles, condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas, ou o uso de sistemas ditos de multi-componentes.

Assim, foi avaliada a reatividade dos derivados do tipo porfirina-calcona **2** na presença de fenil-hidrazina para a preparação dos novos derivados pirazoles 1,3,5-trissubstituídos **9** (Esquema 4). Esta condensação foi realizada em ácido acético, o

que requereu a proteção do interior do macrociclo através da complexação com $\text{Cu}(\text{II})$. A reação dos complexos **7** permitiu a obtenção dos correspondentes derivados porfirina-pirazolina **8**, os quais, além de apresentarem rendimentos relativamente baixos, mostraram ser bastante instáveis quer em solução quer no estado sólido, o que dificultou bastante a sua caracterização estrutural [25].

A melhor opção metodológica em cada caso foi a de realizar a oxidação do derivado porfirina-pirazolina ao estado de porfirina-pirazol sem efetuar o isolamento da respetiva pirazolina **8** obtida. Assim, o *crude* obtido após evaporação do ácido acético, foi retomado em tolueno e adicionado à solução de o-cloranil. Depois de 1 h a refluxo, observou-se a total conversão do composto de partida num produto, ligeiramente mais polar. A fim de se poder efetuar uma caracterização completa de cada novo produto procedeu-se à sua descomplexação por remoção do $\text{Cu}(\text{II})$ com 10% de H_2SO_4 em CHCl_3 , obtendo-se o derivado porfirina-pirazol **9** na forma de base livre [25].

Os compostos **9** foram isolados com um rendimento global entre os 82 e 87% com tempos de reação entre 1 a 5 horas. A extensão destas condições reacionais à hidrazina levou ao consumo total da porfirina de partida acompanhada da formação de vários compostos que inviabilizaram a purificação da mistura reacional. Acredita-se que a possibilidade de a hidrazina poder atuar como agente redutor das posições β -pirrólicas do macrociclo porfirínico possa ter sido responsável por este resultado [26].

A eficácia dos compostos atrás descritos como quimiossensores de metais, recorrendo a titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas mostraram que o catião metálico reconhecido, a estequiometria do complexo formado, a constante de associação e o tipo de resposta (sinal) gerados são dependentes da estrutura do ligando [19,22,25,27].

Esquema 4 - Rota sintética para a preparação dos compostos **9**.

Figura 5 - Filmes de PMMA dopados com derivados porfíricos para a detecção de Hg(II) e Zn(II) em meio aquoso [22].

Em geral, todos os ligandos estudados deixam de emitir fluorescência na presença de Cu^{2+} , característica dos quimiossensores fluorescentes do tipo “on-off”, devendo-se este comportamento ao efeito paramagnético do cobre. Um comportamento semelhante foi observado para a maioria dos ligandos na presença de Hg^{2+} , com exceção do derivado **3a** que apresenta um aumento na intensidade de emissão de fluorescência, sendo um excelente candidato na detecção deste cátion metálico [27].

Os ligandos **2b** e **2c** são aqueles que apresentam resultados mais promissores na presença de Zn^{2+} , com aparecimento de uma nova banda de emissão característica da formação do complexo e um comportamento típico de quimiossensores ratiométricos [19].

Quando imobilizados em filmes de polimetacrilato de metilo (PMMA) alguns dos ligandos em estudo, em particular o composto **6**, revelaram resultados promissores para a sua utilização na distinção entre Zn^{2+} e Hg^{2+} (Figura 5) [22].

Síntese de oligopiridinas

Uma vez que os derivados contendo piridinas estão descritos na literatura como possuindo propriedades bastante relevantes para aplicações em diversas áreas, particularmente como células solares ou quimiossensores, e dado o nosso interesse e conhecimento adquirido no desenvolvimento de novas rotas de síntese deste tipo de compostos, decidiu-se preparar o derivado **13** usando a rota sintética apresentada no Esquema 5 [28].

Começou-se por preparar o derivado bis-calcona **10** (32%) nas condições descritas anteriormente para a preparação dos derivados **2** (Esquema 3). Juntamente com este, foram isolados três outros produtos, o derivado mono-calcona **11** (30%) e, como seria de esperar, pequenas quantidades do derivado **6** (8%). O composto **11** pôde também ser convertido no derivado **10** com um rendimento de 71% quando submetido a reação com a porfina **1** na presença de piperidina e $\text{La}(\text{OTf})_3$. A estrutura do terceiro composto isolado corresponde ao derivado porfina-di-hidro-azepina **12** (20%) (Figura 6).

Esquema 5 - Síntese das triades porfina-oligopiridina **13** e **14**.

A condensação do composto **10** com 2-acetilpiridina foi realizada na presença de NH_4OAc e $\text{La}(\text{OTf})_3$ sob condições experimentais que favorecem a síntese de piridinas do tipo reação de Kröhnke. Após 18 h, foram obtidos dois compostos, em que o produto maioritário foi identificado como sendo o composto **13** (52%), com duas unidades de porfirina ligadas por uma unidade quinquipiridina. Surpreendentemente, foi obtido também o composto **14** (21%) com uma ponte do tipo quaterpiridina assimétrica com uma das unidades piridina fundida no anel porfirínico. A síntese do composto **14** mostra que, após a formação da primeira unidade de terpiridina, o intermediário pode reagir com NH_3 em solução, proporcionando a correspondente imina, que participa numa cicloadição aza-Diels-Alder intramolecular, seguida de desidrogenação (Esquema 5) [28].

Figura 6 - Estruturas dos derivados porfirina-di-hidroazepina **12** e porfirina-imina **16**.

Síntese de imidazoles

Seguindo o nosso interesse na β -funcionalização de derivados porfirínicos usando como *template* o grupo formilo, procedeu-se à preparação dos derivados porfirina-imidazole **15** (Esquema 6) [29]. O acesso aos novos derivados do tipo porfirina-imidazole envolveu a reação da 2-formil-5,10,15,20-porfirina **1** e uma série de diaminas aromáticas (DA) na presença de um

catalisador de zircônio em refluxo de *o*-diclorobenzeno. Após 3,5 horas de reação os derivados **15** foram obtidos em rendimentos entre 65 e 99%. Quando a reação foi realizada na presença de 2,3-diaminopiridina e 5-bromo-2,3-diaminopiridina foram ainda isoladas as respectivas iminas **16b** e **16c** (Figura 6) em rendimentos de 13 e 31%, respectivamente.

Esquema 6 - Síntese dos derivados porfirina-imidazole **15** e **17**.

Figura 7 - Estrutura dos derivados mono-catiônicos porfirina-imidazole **18** e **19**.

Outra possível via sintética para a preparação de derivados do tipo porfirina-imidazole envolve a reação do derivado formulado **1** com uma série de (hetero) dionas (D) através de uma reação de Radziszewski [30]. A utilização desta metodologia na presença de NH_4OAc numa mistura de tolueno/ácido acético (5:1) permitiu preparar os derivados porfirínicos **17** (79–99%) [30].

A alquilação dos núcleos imidazole foi realizada na presença de iodeto de metilo a partir dos respetivos derivados neutros **15** e **17** (Esquema 7). Os respetivos derivados mono-catiônicos **18** e **19** (Figura 7) foram isolados em rendimentos praticamente quantitativos.

De uma forma geral, os derivados mono-catiônicos porfirina-imidazole **18** e **19** apresentam uma boa capacidade de gerar oxigénio singlete. A capacidade de gerar esta espécie citotóxica, ou outras espécies reativas de oxigénio, é essencial para que um composto possa ser utilizado como fotossensibilizador (FS) em processos fotodinâmicos (Figura 8). A eficácia dos derivados **18** e **19** atuarem como FSs foi avaliada na inativação da bactéria Gram-negativa *E. coli*, selecionada como modelo. Os resultados obtidos nos ensaios fotodinâmicos mostraram, pela primeira vez, a elevada

potencialidade dos derivados porfirínicos mono-carregados não imobilizados contendo unidades imidazole em posições β -pirrólicas para serem usados como FSs na fotoinativação de bactérias Gram-negativas [29,30].

Considerações finais

As reações aqui descritas mostram a versatilidade e utilidade da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina para a modificação do macrociclo porfirínico nas posições *beta* pirrólicas através de metodologias sintéticas simples. A posterior funcionalização de alguns dos derivados obtidos permite a extensão destes derivados a um maior leque de compostos. O desenvolvimento de metodologias que permitem um fácil acesso a porfirinas funcionalizadas com piridinas do tipo de Kröhnke aumentam o potencial de aplicações destes compostos, nomeadamente, na construção de sistemas supramoleculares e quimio-responsivos. Finalmente, as metodologias sintéticas estabelecidas com porfirinas podem ser estendidas a outros macrociclos tetrapirrólicos, ampliando significativamente a gama de novos derivados disponíveis para diversas aplicações.

Figura 8 - Esquematisação da inativação fotodinâmica utilizando fotossensibilizadores porfirínicos.

Agradecimentos

Agradece-se à Universidade de Aveiro (UA), às unidades de investigação QOPNA (FCT UID/UI/00062/2019) e LAQV-REQUIMTE (UIDB/50006/2020) e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pelo apoio financeiro. NMM Moura agradece ainda à FCT o seu contrato (Ref.^a 048-88-ARH/2018) e a todos os colaboradores e coautores dos manuscritos referenciados.

Referências

- [1] M. A. Rajora, J. W. H. Lou, G. Zheng, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6433–6469. DOI: 10.1039/C7CS00525C.
- [2] M. Taniguchi, J. S. Lindsey, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 344–535. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00696.
- [3] K. M. Smith, K. M. Kadish, R. Guilard, "Handbook of porphyrin science", World Scientific Publishing Company Co, Singapore, **2010**.
- [4] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98–116. DOI: 0.1002/jlac.19294680104.
- [5] S. Hiroto, Y. Miyake, H. Shinokubo, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2910–3043. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00427.
- [6] J. M. Park, J. H. Lee, W.-D. Jang, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 407, 213157. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.213157.
- [7] Y. B. Ding, Y. Y. Tang, W. H. Zhu, Y. S. Xie, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1101–1112. DOI: 10.1039/C4CS00436A.
- [8] T. Joshi, B. Graham, L. Spiccia, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2366–2379. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00142.
- [9] M. Q. Mesquita, C. J. Dias, M. G. P. M. S. Neves, A. Almeida, M. A. F. Faustino, *Molecules* **2018**, 23, 2424. DOI: 10.3390/molecules23102424.
- [10] H. Abrahamse, M. R. Hamblin, *Biochem. J.* **2016**, 473, 347–364. DOI: 10.1042/BJ20150942.
- [11] E. Alves, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. Cunha, J. P. C. Tomé, A. Almeida, *Future Med. Chem.* **2014**, 6, 141–164. DOI: 10.4155/fmc.13.211.
- [12] M. R. Hamblin, H. Abrahamse, *Molecules* **2018**, 23, 3190. DOI: 10.3390/molecules23123190.
- [13] A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, "Meso-tetraarylporphyrin derivatives: New synthetic methodologies", in K.M. Smith, K.M. Kadish, R. Guilard (ed.), "Handbook of porphyrin science", World Scientific Publishing Company Co., Singapore, **2010**, vol. 2, ch. 9, pp. 193–294.
- [14] A. M. D. A. R. Gonsalves, M. M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 931–933. DOI: 10.1002/jhet.5570220363.
- [15] A. F. R. Cerqueira, N. M. M. Moura, V. V. Serra, M. A. F. Faustino, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, *Molecules* **2017**, 22, 1269. DOI: 10.3390/molecules22081269.
- [16] N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Duarte, J. A. S. Cavaleiro, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 652–658. DOI: 10.1142/S1088424611003586.
- [17] N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, F. A. A. Paz, A. M. S. Silva, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6142–6144. DOI: 10.1039/C2CC30727H.
- [18] N. M. M. Moura, C. I. V. Ramos, I. Linhares, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, A. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, F. M. L. Amado, C. Lodeiro, M. G. P. M. S. Neves, *RSC Adv.* **2016**, 6, 110674–110685. DOI: 10.1039/C6RA25373C.
- [19] N. M. M. Moura, C. Núñez, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *J. Mater. Chem. C* **2014**, 2, 4772–4783. DOI: 10.1039/C3TC32496F.
- [20] Y. V. Ishkov, Z. I. Zhilina, L. P. Barday, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2003**, 7, 761–765. DOI: 10.1142/S1088424603000938.
- [21] C. I. V. Ramos, N. M. M. Moura, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. P. C. Tomé, F. M. L. Amado, M. G. P. M. S. Neves, *Int. J. Mass Spectrom.* **2015**, 392, 164–172. DOI: 10.1016/j.ijms.2015.10.008.
- [22] N. M. M. Moura, C. Núñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, F. A. A. Paz, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 6684–6692. DOI: 10.1002/chem.201402270.
- [23] W. D. Burrows, E. P. Burrows, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1180–1182. DOI: 10.1021/jo01040a004.
- [24] J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 20, 3779–3790. DOI: 10.1002/ejoc.201000278.
- [25] N. M. M. Moura, C. Núñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 6149–6158. DOI: 10.1021/ic500634y.
- [26] S. Richeter, C. Jeandon, R. Ruppert, H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2103–2106. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)02345-5.
- [27] N. M. M. Moura, C. Nuñez, S. M. Santos, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *ChemPlusChem* **2013**, 78, 1230–1243. DOI: 10.1002/cplu.201300216.
- [28] N. M. M. Moura, I. F. A. Mariz, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, C. Lodeiro, J. M. G. Martinho, E. M. S. Maçôas, M. G. P. M. S. Neves, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5282–5287. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00208.
- [29] N. M. M. Moura, M. Esteves, C. Vieira, G. M. S. R. O. Rocha, M. A. F. Faustino, A. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, C. Lodeiro, M. G. P. M. S. Neves, *Dyes Pigments* **2019**, 160, 361–371. DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.06.048.
- [30] X. Moreira, P. Santos, M. A. F. Faustino, M. M. M. Raposo, S. P. G. Costa, N. M. M. Moura, A. T. P. C. Gomes, A. Almeida, M. G. P. M. S. Neves, *Dyes Pigments*, 2020, 178, 108330. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108330.

>

Nuno M. M. Moura

É licenciado em Química pela Universidade de Évora e recebeu o doutoramento em Química pela Universidade de Aveiro, onde é atualmente investigador do LAQV-REQUIMTE no departamento de Química. A sua investigação centra-se na síntese, funcionalização e

potenciais aplicações de macrociclos tetrapirrólicos. Em 2019 foi galardoado com o "Portuguese Award for Best Young Organic Chemist" da SPQ.

nmoura@ua.pt

ORCID.org/0000-0002-9373-7006