

DANIEL RODRIGO PEREIRA DE JESUS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PORFIRINAS POLARES VISANDO A
OBTENÇÃO DE COMPOSTOS HIDROFÍLICOS**

PONTA GROSSA
2011

DANIEL RODRIGO PEREIRA DE JESUS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PORFIRINAS POLARES VISANDO A
OBTENÇÃO DE COMPOSTOS HIDROFÍLICOS**

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Mestrado em Química Aplicada, Área de Concentração: Química.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Jacqueline Aparecida Marques

PONTA GROSSA
2011

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor Tratamento da Informação BICEN/UEPG

J58s Jesus, Daniel Rodrigo Pereira
 Síntese e caracterização de porfirinas polares visando a obtenção de
 compostos hidrofílicos / Daniel Rodrigo Pereira Jesus. Ponta Grossa,
 2011.
 94f.
 Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) – Universidade
 Estadual de Ponta Grossa .
 Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Jacqueline Aparecida Marques

 1. Síntese. 2. Porfirina. 3. Hidrofílicidade. I. Marques, Jacqueline
 Aparecida. II. T.

CDD: 547

TERMO DE APROVAÇÃO

DANIEL RODRIGO PEREIRA DE JESUS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PORFIRINAS POLARES VISANDO A
OBTENÇÃO DE COMPOSTOS HIDROFÍLICOS**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:

Orientadora


Profa. Dra. Jacqueline Aparecida Marques
UEPG/PR


Profa. Dra. Christiane Philippini Ferreira Borges
UEPG/PR


Profa. Dra. Josiane de Fátima Padilha de Paula
UEPG/PR

Ponta Grossa, 04 de março de 2011.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à minha mãe, Aurora, por tudo que ela me ensinou e pelo seu exemplo de vida, e à minha esposa, Patrícia, por compartilhar a vida comigo!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus que me permitiu concluir mais esta etapa, me deu força nas horas difíceis, e sempre colocou em meu caminho pessoas que me apoiaram e incentivaram quando o desânimo me fez pensar em desistir.

Agradeço imensamente à Prof.^a Dr.^a Jacqueline Aparecida Marques pela paciência, por ter aceitado orientar-me, dividir seus conhecimentos e contribuir para meu crescimento, pois é frente aos grandes desafios que se reconhecem os verdadeiros mestres.

À Prof.^a Dr.^a Christiane Philippini Ferreira Borges e às suas alunas Rosana e Ariana pela grande ajuda nos ensaios de citotoxicidade basal.

À Prof.^a Dr.^a Mariza Boscacci Marques pelo apoio e por acreditar em mim.

À Dr.^a Ivânia T. Albrecht Schuquel (Laboratório de RMN – DQI – UEM) pelo auxílio nas análises de RMN¹H.

Ao técnico Nilson (Laboratório Multiusuário – PPGQA – UEPG) pela prontidão e pelas dicas na realização dos espectros de ¹³C e a todos os técnicos de laboratório pela concessão de equipamentos e reagentes.

Ao Prof. Dr. Jarem Raul Garcia e aos colegas de laboratório L-10, especialmente ao Paulo e ao Fábio, sempre muito solícitos, pela convivência.

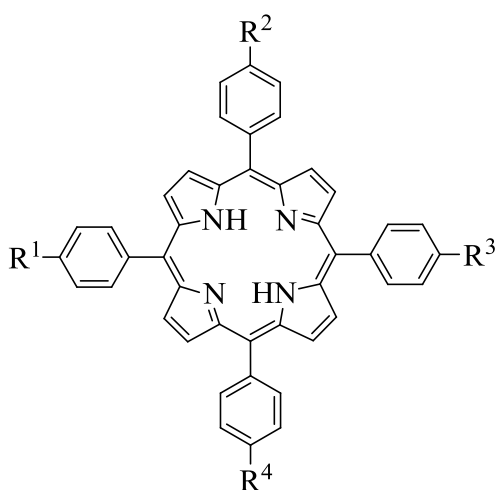
E, finalmente, eu não poderia concluir este trabalho sem agradecer e sem deixar de externar meu carinho e consideração pela colega Margarete de Oliveira Oles, a quem eu devo muito, e especialmente quando iniciei esta jornada, pelas valiosas dicas e pela amizade que fica.

Ao PPGQA e seus professores pela oportunidade dada.

A todos que de uma forma ou outra contribuíram na realização deste trabalho.

RESUMO

Porfirinas e seus derivados são de importância significativa devido às suas características físicas, químicas e propriedades biológicas essenciais. Os usos de porfirinas e metaloporfirinas incluem: terapêutica fotodinâmica; catalisadores de oxidação; componentes de tintas de impressão e toners, e revestimentos de proteção. Além disso, nos últimos anos, houve uso extensivo de porfirinas em eletrônica molecular e outros novos materiais. Tal importância tem promovido extensos estudos sobre a síntese de porfirinas nos últimos anos. Portanto, o estudo sobre os métodos sintéticos para melhorar o rendimento de porfirinas é de grande importância. Neste trabalho algumas porfirinas foram sintetizadas, com ênfase em compostos solúveis em água. Foi utilizado o clássico método de Adler-Longo e algumas modificações foram feitas o que levou a rendimentos de até 50% superior ao de literatura de alguns precursores de compostos catiónicos e aniônicos. O composto **37** levou a uma metaloporfirina catiônica **34** mais solúvel em água do que a porfirina base livre correspondente, isso permitirá, em pesquisa continuada, a realização de novos estudos dos efeitos tóxicos de porfirinas hidrofílicas em microorganismos.



29, $R^1=R^2=R^3=R^4=H$

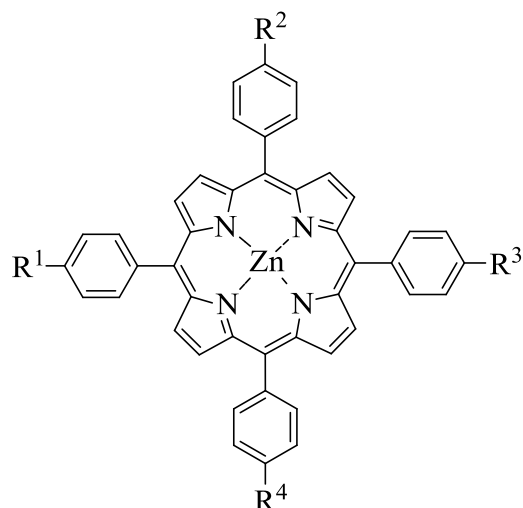
35, $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=NO_2$

36, $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=NH_2$

32, $R^1=R^2=R^3=SO_3H$, $R^4=NH_2$

37, $R^1=R^2=R^3=R^4=N(CH_3)_2$

33, $R^1=R^2=R^3=R^4=[N(CH_3)_3]^+ I^-$



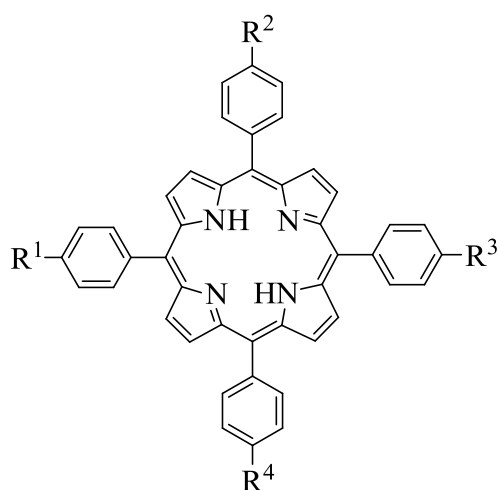
38, $R^1=R^2=R^3=R^4=N(CH_3)_2$

34, $R^1=R^2=R^3=R^4=[N(CH_3)_3]^+ I^-$

Compostos sintetizados.

ABSTRACT

Porphyrins and its derivatives are of significant importance due to their physical, chemical and essential biological properties. The uses of porphyrins and metalloporphyrins include: photodynamic therapeutics; oxidation catalysts; components of printing inks and toners; and protective coatings. In addition, in the past few years, there has been extensive use of porphyrins in molecular electronics and other new materials. Such importance has prompted extensive studies on the synthesis of porphyrins. Therefore, the study on synthetic methods to improve the yields of porphyrins is of great significance. In this work some porphyrins were synthesized, with emphasis on water-soluble compounds. It was based on the classical Adler-Longo method and some modifications were made which led to yields 50% higher than those described in literature for some precursors of cationic and anionic compounds. For instance, DMAPP 37 lead to cationic metalloporphyrin 34 which is more water-soluble than the correspondent free base porphyrin, which will allow further research of toxic effects of hydrophilic porphyrins on microorganisms.



29, $R^1=R^2=R^3=R^4=H$

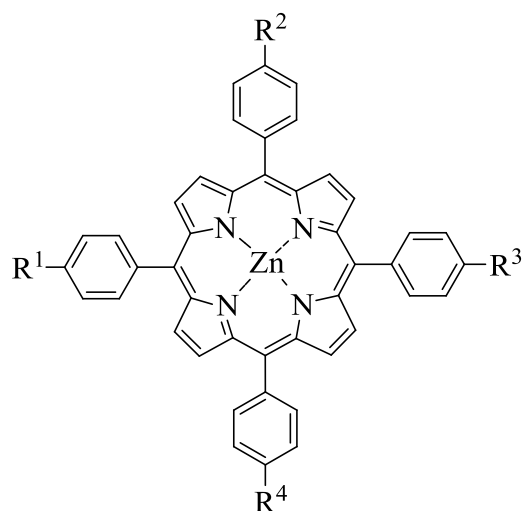
35, $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=NO_2$

36, $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=NH_2$

32, $R^1=R^2=R^3=SO_3H$, $R^4=NH_2$

37, $R^1=R^2=R^3=R^4=N(CH_3)_2$

33, $R^1=R^2=R^3=R^4=[N(CH_3)_3]^+ I^-$



38, $R^1=R^2=R^3=R^4=N(CH_3)_2$

34, $R^1=R^2=R^3=R^4=[N(CH_3)_3]^+ I^-$

Synthesized compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas de alguns compostos porfirínicos	13
Figura 2	Heme e derivados	14
Figura 3	Clorofilas <i>a</i> (11) e <i>b</i> (12)	15
Figura 4	Cianocobalamina	16
Figura 5	Tetraazaporfirinas	17
Figura 6	Isômeros da ‘verteporfina’ (19 e 20) e outros ‘porfirinóides’ usados em TFD	18
Figura 7	Citocromos <i>a</i> (24) e <i>c</i> (25)	19
Figura 8	Estrutura da porfina e numeração segundo a IUPAC	20
Figura 9	Estrutura dos intermediários dipirrólicos (26), tetrapirrólicos (27) e oxobilanos (28)	21
Figura 10	Síntese da TPP pela condensação de pirrol e benzaldeído	23
Figura 11	Síntese de uma porfirina simétrica do tipo A ₂ B ₂ pela condensação de dipirrolmetanos e aldeídos	26
Figura 12	Espectros UV-Vis de duas porfirinas: uma base livre (NO ₂ TPP) e uma metaloporfirina (ZnDMAPP)	28
Figura 13	Classificação das bandas Q de porfirinas bases livres	29
Figura 14	Representação esquemática das transições entre os diferentes níveis eletrônicos e vibracionais de porfirinas (D _{2h}) e metaloporfirinas (D _{4h})	30
Figura 15	Estrutura e deslocamentos químicos dos diferentes tipos de prótons da TPP	33
Figura 16	Estruturas dos compostos sintetizados	37
Figura 17	Precusores da porfirina bisfuncional	37
Figura 18	Precursoras das porfirinas catiônicas	38
Figura 19	Modelo de uma placa cromatográfica de CCD	43
Figura 20	Esquema geral de uma coluna simples	44
Figura 21	Reação de formação da TPP (29)	49
Figura 22	Formação do porfirinogênio e reação entre anidrido acético e água	51
Figura 23	Reação de obtenção da nitroporfirina 35	52
Figura 24	Reação para obtenção da aminoporfirina 36	53
Figura 25	Reação de obtenção da NH ₂ TPPS	54
Figura 26	Formas protonada e desprotonada da NH ₂ TPPS	55
Figura 27	Reação de obtenção da DMAPP	55
Figura 28	Reação de obtenção da TMAPP	57
Figura 29	Reação de metalação da DMAPP	58
Figura 30	Reação de alquilação da ZnDMAPP	59
Figura 31	Espectro de UV-Vis da TPP (29) em diclorometano	62
Figura 32	Espectro de UV-Vis da NO ₂ TPP (35) em diclorometano	63
Figura 33	Espectro de UV-Vis da NH ₂ TPP (36) em diclorometano	63
Figura 34	Espectro de UV-Vis da NH ₂ TPPS (32) em água	63
Figura 35	Espectros de UV-Vis da NH ₂ TPPS e suas precursoras	64
Figura 36	Espectro de UV-Vis da DMAPP (37) em diclorometano	65
Figura 37	Espectro de UV-Vis da ZnDMAPP (38) em diclorometano	65
Figura 38	Espectro de UV-Vis da TMAPP em metanol	67
Figura 39	Espectro de UV-Vis da TMAPP em água (solução supersaturada)	67
Figura 40	Espectro de UV-Vis da ZnTMAPP em água	68
Figura 41	Espectros de UV-Vis da ZnTMAPP em água	68

Figura 42	Bandas de absorção na região de IV para a TPP	71
Figura 43	Bandas de absorção na região de IV para a NO ₂ TPP	71
Figura 44	Bandas de absorção na região de IV para a NH ₂ TPP	72
Figura 45	Espectros comparativos das porfirinas 29, 34 e 35	73
Figura 46	Espectros comparativos de absorção de IV dos compostos 29, 34 e 35	74
Figura 47	Bandas de absorção na região de IV para a NH ₂ TPPS	75
Figura 48	Bandas de absorção na região de IV para a DMAPP	76
Figura 49	Bandas de absorção na região de IV para a TMAPP	77
Figura 50	Bandas de absorção na região de IV para a ZnDMAPP	78
Figura 51	Bandas de absorção na região de IV para a ZnTMAPP	79
Figura 52	Espectro de RMN ¹ H da ZnTMAPP	81
Figura 53	Tipos de prótons da ZnTMAPP	81
Figura 54	Destaques do espectro de RMN ¹ H da ZnTMAPP	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Atribuições das bandas B e Q (nm) de algumas porfirinas aquossolúveis (TPPNS) e de porfirinas intermediárias na sua obtenção	30
Tabela 2	Atribuição das principais bandas observadas nos espectros de infravermelho (cm ⁻¹) da base livre da tetrafenilporfirina e de alguns substituintes	31
Tabela 3	Valores de R _f para os compostos apolares	60
Tabela 4	Valores de R _f para eluente CH ₃ OH:CH ₂ Cl ₂ 1,6:1	61
Tabela 5	Valores de R _f para eluente CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH:CHCl ₃ 1:2:1	61
Tabela 6	Valores de λ para as bandas Soret e bandas Q das porfirinas sintetizadas	64
Tabela 7	Valores de λ para as bandas Soret e bandas Q da DMAPP e derivadas	67
Tabela 8	Coeficiente de absortividade molar das porfirinas sintetizadas	69
Tabela 9	Valores de absorção (cm ⁻¹) dos principais picos de grupos funcionais característicos presentes nas porfirinas sintetizadas	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>p</i> -cloranil	2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona
DDQ	2,6-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
[O]	Oxidação
TFD	Terapia fotodinâmica
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
pH	Potencial hidrogeniônico
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
EtCO ₂ H	Ácido propiônico
AcCO ₂ H	Ácido acético
Ac ₂ O	Anidrido acético

AcOEt	Acetato de etila
HNO ₃ conc.	Ácido nítrico concentrado
HCl conc.	Ácido clorídrico concentrado
SnCl ₂ .2H ₂ O	Cloreto de estanho dihidratado
Δ	Refluxo
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
CaO	Óxido de cálcio
[OH ⁻]	Meio básico
[H ⁺]	Meio ácido
C ₈ H ₁₆ O ₂	Ácido cáprico
(AcO) ₂ Zn.2H ₂ O	Acetato de zinco dihidratado
Rf	Fator de retenção
POA	Mistura 1:1 de ácido propiônico e octanóico (cáprico)
CH ₃ OH	Metanol
CHCl ₃	Clorofórmio
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ I	Iodometano, iodeto de metila
CaSO ₄	Sulfato de cálcio
D ₂ O	Água deuterada
KBr	Brometo de potássio
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
ε	Coefficiente de absorvidade molar
A	Absorbância
λ	Comprimento de onda
c	Concentração
b	Comprimento da cubeta de quartzo
CCD	Cromatografia em camada delgada
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
cm ⁻¹	Centímetro inverso
v	Deformação axial (estiramento)
sim.	Simétrica
as.	Assimétrica
%T	Porcentual de transmitância
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
δ	Deslocamento químico ou deformação angular
ppm	Parte por milhão
MHz	Megahertz
TPP	5,10,15,20-tetrafenilporfirina
NO ₂ TPP	5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina
NH ₂ TPP	5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina
NH ₂ TPPS	5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfofenil)porfirina
DMAPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina
TMAPP	iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina
ZnDMAPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco
ZnTMAPP	iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Alguns compostos porfirínicos	12
1.1.1 Tetrapirróis	12
1.1.2 Hemina	13
1.1.3 Clorofila	14
1.1.4 Cianocobalamina	15
1.1.5 Tetraazaporfirina	16
1.1.6 Ftalocianinas	17
1.1.7 Verteporfina e porfirinóides	17
1.1.8 Citocromo P-450	18
1.1.9 Transportadores de elétrons	19
1.2 Nomenclatura	20
1.3 Síntese de porfirinas: características gerais	21
1.4 Técnicas de caracterização	26
1.4.1 Espectroscopia de UV-Vis	26
1.4.2 Espectroscopia de infravermelho	31
1.4.3 Ressonância magnética nuclear de próton (RMN ¹ H)	32
1.5 Aplicações	33
1.5.1 Fotossensibilizadores desenvolvidos a partir de compostos porfirínicos	34
2 JUSTIFICATIVA	36
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Caracterização	40
4.1.1 Espectroscopia no UV-Vis	40
4.1.1.1 Determinação dos coeficientes de absorvidade molar (ϵ)	41
4.1.2 Espectroscopia no Infravermelho	41
4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H)	42
4.1.4 Cromatografia em camada delgada (CCD)	42
4.2 Purificação	43
4.2.1 Cromatografia em coluna	43
4.3 Sínteses	44
4.3.1 Síntese da 5,10,15,20-fenilporfirina (TPP) 29	44
4.3.2 Síntese da 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NO ₂ TPP) 35	45
4.3.3 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NH ₂ TPP) 36	45
4.3.4 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina (NH ₂ TPPS) 32	46
4.3.5 Síntese da <i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina (DMAPP) 37	46
4.3.6 Síntese do iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina [TPPN ⁺ (CH ₃) ₃]I ⁻ , (TMAPP) 33	47
4.3.7 Síntese do <i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco (ZnDMAPP) 38	47
4.3.8 Síntese do iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco, [ZnTPPN ⁺ (CH ₃) ₃]I ⁻ , (ZnTMAPP) 34	48
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 Sínteses	49
5.1.1 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina 29	49

5.1.2 Síntese da 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NO ₂ TPP) 35	51
5.1.3 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NH ₂ TPP) 36	52
5.1.4 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris-(4-sulfonilfenil)porfirina (NH ₂ TPPS) 32	53
5.1.5 Síntese da <i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina (DMAPP) 37	55
5.1.6 Síntese do iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina (TMAPP) 33	56
5.1.7 Síntese do <i>meso</i> -tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco (ZnDMAPP) 38	57
5.1.8 Síntese do iodeto de <i>meso</i> -tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco (ZnTMAPP) 34	59
5.2 Determinação dos fatores de retenção (R _f s)	60
5.3 Caracterizações espectroscópicas	62
5.3.1 Caracterização por espectroscopia UV-Vis	62
5.3.2 Determinação do coeficiente de absortividade molar (ϵ)	69
5.3.3 Caracterizações por espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR)	70
5.3.4 Caracterizações por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ¹ H)	80
6 CONCLUSÕES	84
7 PERSPECTIVAS E TRABALHOS FUTUROS	85
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
9 ANEXO	91

1 INTRODUÇÃO

As porfirinas são estruturas que se encontram associadas à diversas proteínas, atuando como cofatores em sistemas biológicos. Nos seres vivos, várias proteínas que possuem algum grupo prostético porfirínico realizam processos bioquímicos vitais, como: transporte de O_2 , armazenamento de O_2 , respiração celular, cadeia de transporte de elétrons, catálise de reações de oxidação, decomposição de peróxidos, etc. Estão largamente distribuídas pelos reinos animal e vegetal, onde são formadas a partir de substâncias relativamente simples (SILVA, 1970).

1.1 Alguns compostos porfirínicos

1.1.1 Tetrapirróis

O composto mais simples dessa classe é o anel porfirínico **1**, em que quatro unidades de pirrol estão ligadas por quatro carbonos metino ($=C-H$) formando uma estrutura conjugada com vinte átomos de carbono (Figura 1). As porfirinas parcialmente hidrogenadas, como clorina **2** (17,18-dihidroporfirina), florina **3** (15,24-dihidroporfirina), bacterioclorina **4** (7,8,17,18-tetrahidroporfirina) e porfirinogênio **5** (5,10,15,20,22,24-hexahidroporfirina), são também importantes. Todas as unidades de pirrol são parcialmente hidrogenadas na estrutura **6** da corrina com dezenove átomos de carbono, e dois anéis pirrólicos estão diretamente ligados entre si e não via carbono metínico (EICHER; HAUPTMANN, 2003).

As porfirinas formam um macrociclo planar que contém um sistema cíclico conjugado de 22 elétrons π deslocalizados e 18 elétrons podem ser atribuídos ao perímetro do 1,16-diaza [18] anuleno, um arranjo que também é encontrado na clorina e bacterioclorina. As porfirinas e clorinas são intensamente coloridas (**1**: vermelho a violeta, $\lambda_{\text{máx}} \sim 500\text{-}700\text{ nm}$; **2-4**: verde, $\lambda_{\text{máx}} \sim 600\text{-}700\text{ nm}$).

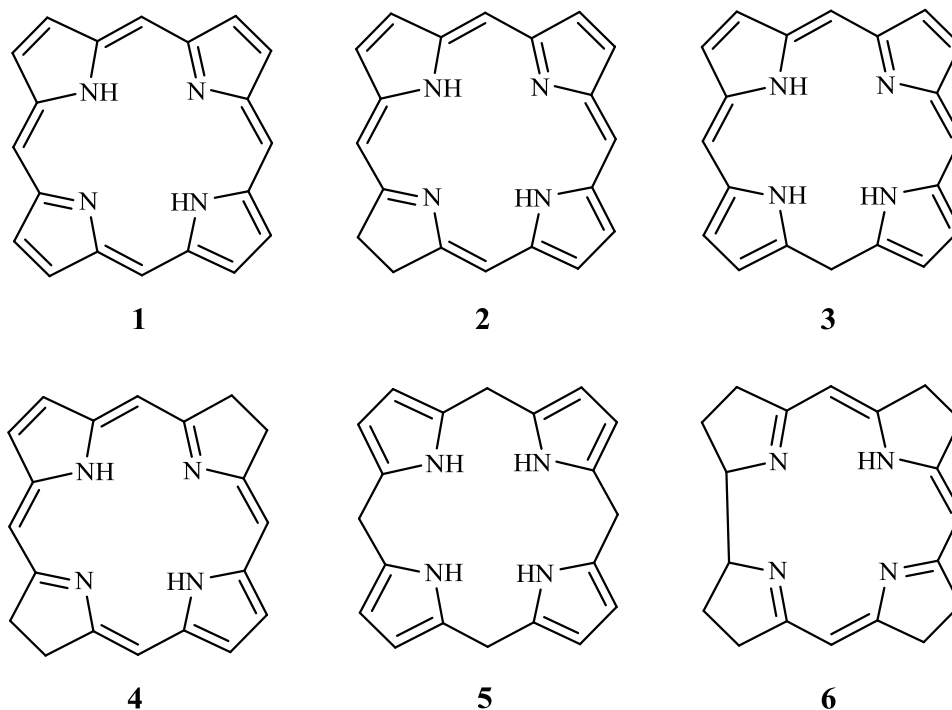


Figura 1. Estruturas de alguns compostos porfirínicos.

1.1.2 Hemina

A hemoglobina, o pigmento vermelho das células sanguíneas dos vertebrados, transporta oxigênio dos pulmões para os tecidos. Na hemoglobina, o ferro está no estado de oxidação (II), e o complexo globina-ferro (II) da porfirina é conhecido como grupo heme. A oxidação da hemoglobina pelo O_2 leva à metahemoglobina contendo ferro no estado de oxidação (III). A hemina **7** é obtida da hemoglobina e a remoção do íon $Fe(II)$ central (desmetalização) resulta na protoporfirina **8**. A hidrogenação e descarboxilação leva a aetioporfirina **9**. A oxidação da hemina **7** produz o ácido hemínico **10**. A primeira síntese da hemina **7** foi realizada por H. Fischer em 1929 (Figura 2) (EICHER; HAUPTMANN, 2003).

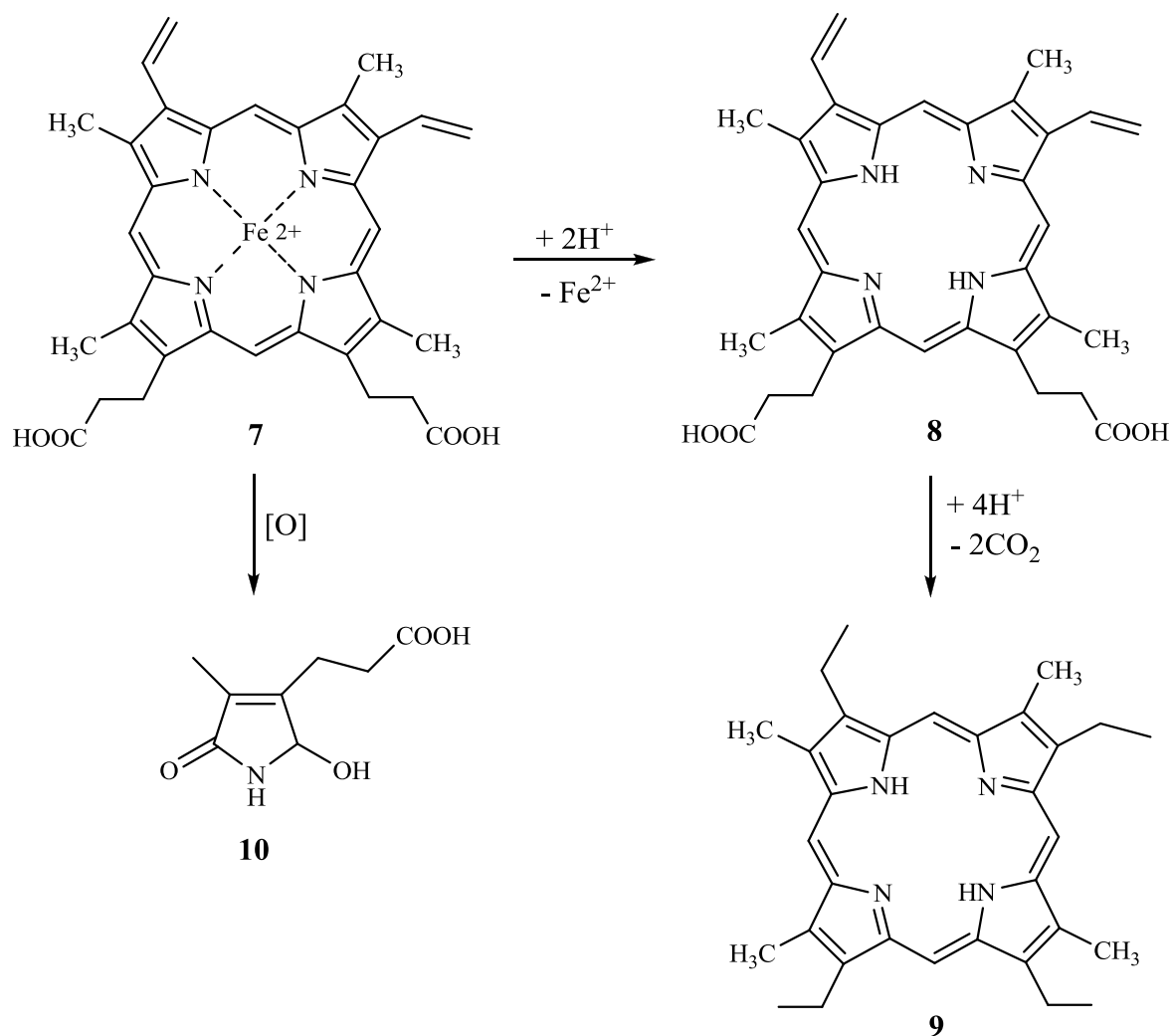


Figura 2. Heme e derivados.

1.1.3 Clorofila

É um composto de coloração verde da maioria das plantas e atua na captação de energia da luz solar para a planta realizar a fotossíntese de carboidratos a partir de água e dióxido de carbono. A clorofila consiste de clorofila **a** e clorofila **b** em uma proporção de 5:2, compostos **11** e **12**, respectivamente (Figura 3). Ambos contêm um íon magnésio central em um complexo quelato de clorina. A remoção do íon metálico resulta nas feofitinas **a** e **b**, que podem ser hidrolisadas para produzir fitol e as feoforbidas **a** e **b**, compostos **13** e **14**, respectivamente (Figura 3). A conversão da feoforbida em aetioporfirina, confirmou a relação estrutural entre o sangue e os pigmentos de folhas.

As feofitinas e feoforbidas isomerizam rapidamente em porfirinas. A síntese da clorofila **a** foi conseguida por Woodward em 1960 (EICHER; HAUPTMANN, 2003).

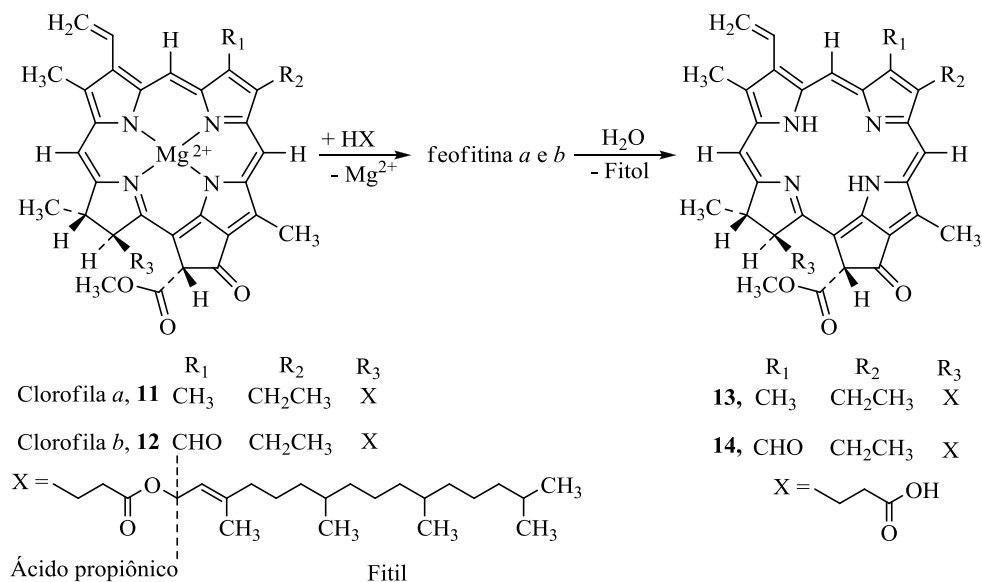


Figura 3. Clorofilas **a** (**11**) e **b** (**12**).

1.1.4 Cianocobalamina

A vitamina B_{12} , cianocobalamina **15**, possui grande importância no combate da anemia (Figura 4). Sua estrutura química complexa foi elucidada através da investigação por raio X por Crowfoot e Hodgkin em 1957. A unidade central é um complexo de cobalto com um sistema da corrina altamente substituída. A síntese total da vitamina B_{12} foi conseguida por Eschenmoser e Woodward em 1971 (WOODWARD, 1973).

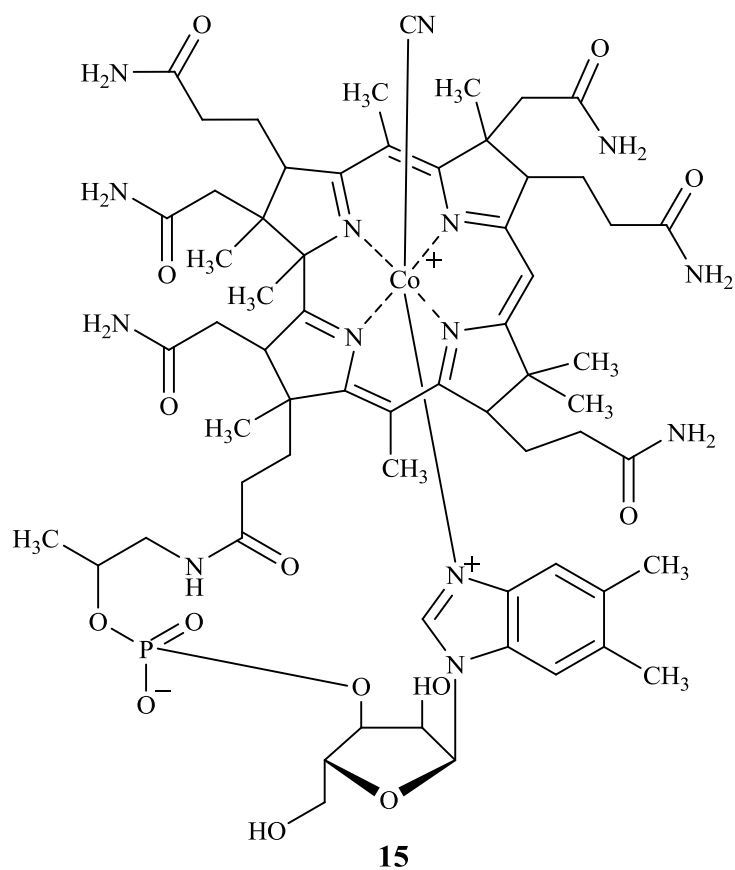


Figura 4. Cianocobalamina.

1.1.5 Tetraazaporfirina

Essa classe de compostos possui em sua estrutura quatro átomos de nitrogênio no lugar dos grupos metino. Seu complexo de coloração púrpura contendo íons magnésio **16** é formado pelo aquecimento de maleinonitrila com propanolato de magnésio (Figura 5).

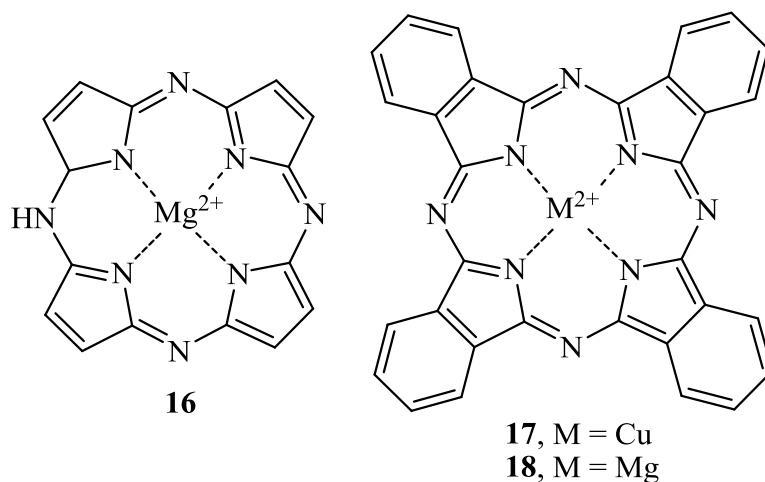


Figura 5. Tetraazaporfirinas.

1.1.6 Ftalocianinas

São tetrabenzotetraazaporfirinas. A ftalocianina de cobre (II) **17** é preparada da ftalonitrila e cobre em pó – cloreto de cobre I. A ftalocianina de magnésio **18** é obtida do Mg e 2-cianobenzamida pela reação térmica em nitrobenzeno (TIETZE; EICHER, 1989); o sistema ligante livre é produzido pela desmetalção com ácido do complexo de magnésio.

A ftalocianina de cobre é um composto azul escuro, extremamente estável que sublima a 500 °C sem decomposição. Ela não é afetada por aquecimento em ácido clorídrico ou hidróxido de potássio. Também pode ser clorada ou sulfonada. Seu produto de cloração (substituição de 14-16 H por Cl) é verde. As ftalocianinas de cobre e seus produtos de substituição são importantes como pigmentos na indústria de corantes (Figura 5).

1.1.7 Verteporfirinas e porfirinóides

As verteporfirinas compreendem uma classe de fotosensibilizadores de segunda geração desenvolvidos para terapia fotodinâmica em doenças dos olhos, câncer de pele sem melanoma e psoríase, constituída por uma mistura de duas dihidrobenzoporfirinas

ácidas regioisoméricas **19** e **20** obtidas da hidrólise não seletiva do correspondente tetraéster sintético (Figura 6) (SCOTT; GOA, 2000).

Porfirinóides, compostos análogos, homólogos e vinílicos de porfirinas, e, como elas, são de interesse como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica de tumores. Alguns desses sistemas, como as estruturas **21** e **23** têm sido sintetizadas e a sua nomenclatura leva em conta a conjugação cíclica do perímetro do anuleno e o número de grupos metileno entre as quatro unidades de pirrol. Por exemplo, a porfirina **1** é descrita como [18] porfirina (1.1.1.1); a porfirina **23** que é isômera com a porfirina, é conhecida como [18] porfirina (2.2.0).

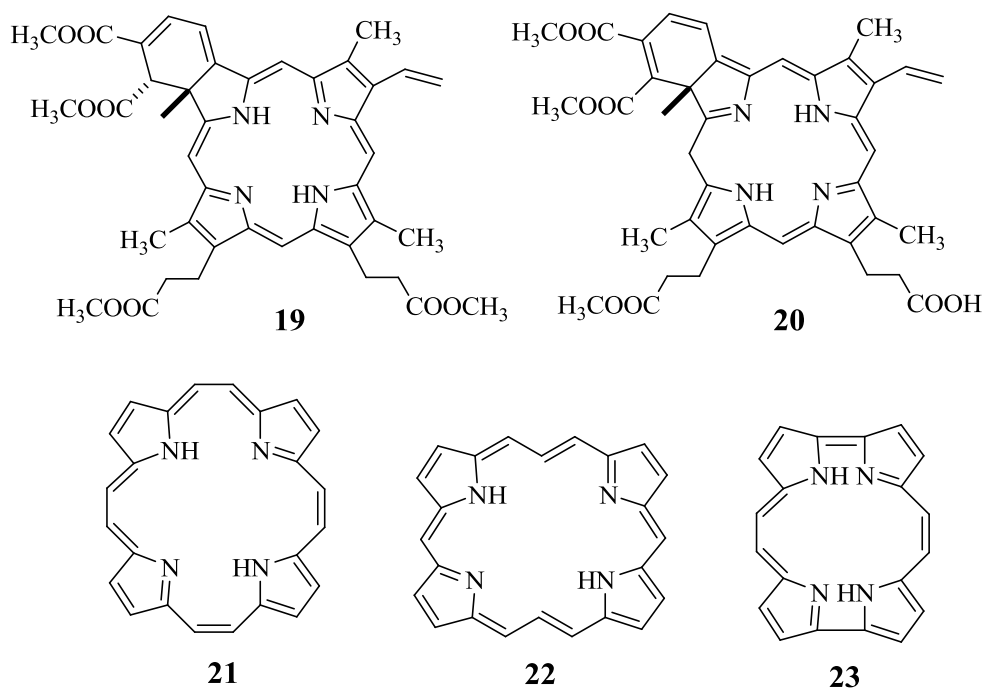


Figura 6. Isômeros da ‘verteporfina’ (**19** e **20**) e outros ‘porfirinóides’ usados em TFD.

1.1.8 Citocromo P450

É a designação de uma família de enzimas com sítios ativos de ferro que catalisam a adição de oxigênio em várias classes de compostos orgânicos. A designação é atribuída devido à posição característica da banda de absorção na região do azul ultravioleta próximo a 450 nm desta porfirina. Essa banda é chamada de banda *Soret* e é deslocada para o vermelho em complexos com carbonila dessas moléculas (COTTON, 1999; COSTA, 2006).

Um dos representantes mais importantes dessa classe de reações é a reação de inserção de oxigênio:



A inserção de oxigênio em uma ligação R – H é uma parte da defesa do organismo contra os compostos hidrofóbicos como drogas, precursores esteróides e pesticidas. A hidroxilação de R – H para R – OH torna os compostos mais solúveis em água e assim facilita a sua eliminação (SCHIAVON, 1998; SHRIVER; ATKINS, 2003; COSTA, 2006).

1.1.9 Transportadores de elétrons

Os citocromos são proteínas transportadoras de elétrons que contêm ferro, da membrana mitocondrial interna, das membranas tilacóides dos cloroplastos e da membrana plasmática de bactérias. As cores fortes dos citocromos são produzidas pelo grupo prostético heme (LEHNINGER et al., 1995).

Há três classes de citocromos distinguidos por diferenças nos seus espectros de absorção e designados por **a**, **b** e **c**. Cada tipo de citocromo, em seu estado reduzido (Fe^{2+}) possui três bandas de absorção no espectro visível. A banda de maior comprimento de onda está próxima de 600 nm nos citocromos **a**, próxima de 560 nm no tipo **b**, e próxima de 550 nm no tipo **c**. A Figura 7 mostra os citocromos **a** e **c**; o citocromo **b** tem grupo prostético igual à protoporfirina IX, grupo heme (Figura 2).

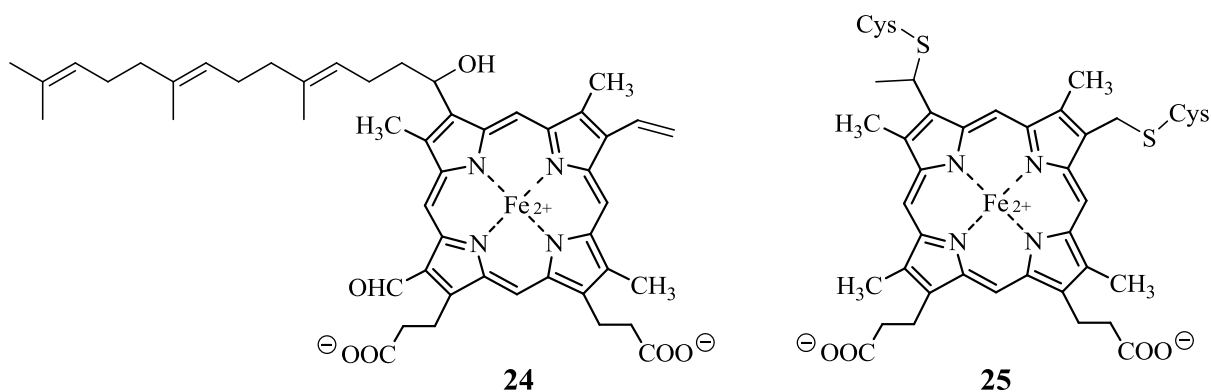


Figura 7. Citocromos **a** (24) e **c** (25).

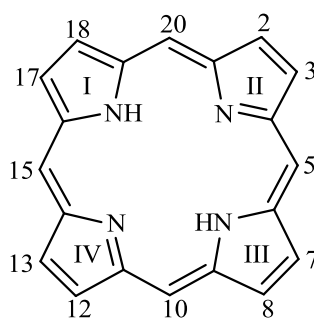
1.2 Nomenclatura

As porfirinas são compostos que apresentam um macrociclo central contendo vinte átomos de carbono e quatro átomos de nitrogênio, denominado porfina, e grupos substituintes ao redor deste anel. A Figura 8 apresenta a estrutura da porfina e a numeração sugerida pela IUPAC (IUPAC, 1960).

As posições 5, 10, 15 e 20 que correspondem aos carbonos metínicos da estrutura da porfina são também denominadas de posições *meso* (e designadas como α , β , γ e δ na nomenclatura proposta por Fischer), e as posições 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18 que correspondem aos carbonos pirrólicos não diretamente ligados às posições *meso*, são denominadas posições β .

As porfirinas que apresentam átomos de hidrogênio ligados aos nitrogênios 21 e 23 são chamadas de “bases livres” e a substituição destes hidrogênios por um metal coordenado pelos quatro nitrogênios é denominada metaloporfirina. A incorporação de prótons aos nitrogênios 22 e 24 origina a forma diácida, e a remoção dos hidrogênios 21 e 23 origina a forma dibásica. O prefixo tetrakis é utilizado para porfirinas com quatro substituintes iguais nas posições *meso* do anel (MILGROM, 1997).

As porfirinas naturais são substituídas, geralmente por resíduos metil, etil, vinil, acetil e propionil nas posições β . Nos seres vivos elas são geralmente encontradas como complexos quelatos de metais, sendo o íon Fe^{+3} o centro metálico mais comum. Como se tratam de porfirinas assimétricas, as rotas sintéticas para a obtenção destes derivados naturais são extremamente complicadas, restando a alternativa de extração de material biológico, o que implica em diversas etapas de purificação (SOARES, 2005).



1

Figura 8. Estrutura da porfina e numeração segundo a IUPAC.

As metaloporfirinas com substituintes aril nas posições meso são chamadas de ‘catalisadores de primeira geração’; já nos ‘catalisadores de segunda geração’, os substituintes elétron-aceptores estão nos anéis fenila. Mais recentemente, metaloporfirinas poli-halogenadas contendo substituintes elétron-aceptores (F, Cl, Br ou SO₃H) nas posições β-pirrólicas tem sido preparadas obtendo-se catalisadores muito eficientes e estáveis, constituindo-se nos ‘catalisadores de terceira geração’ (SCHIAVON, 1998).

1.3 Síntese de porfirinas: características gerais

As porfirinas podem ser sintetizadas por vários métodos, dentre os quais foram destacados alguns a seguir: os principais se dão a partir da condensação de monopirróis e aldeídos; também pelo acoplamento de intermediários dipirrólicos **26**, pela ciclização de tetrapirróis **27** e através de intermediários oxobilanos **28**, sendo estes últimos utilizados para o preparo de compostos porfirínicos com substituintes nos átomos de C β-pirrólicos (Figura 9) (SOARES, 2005).

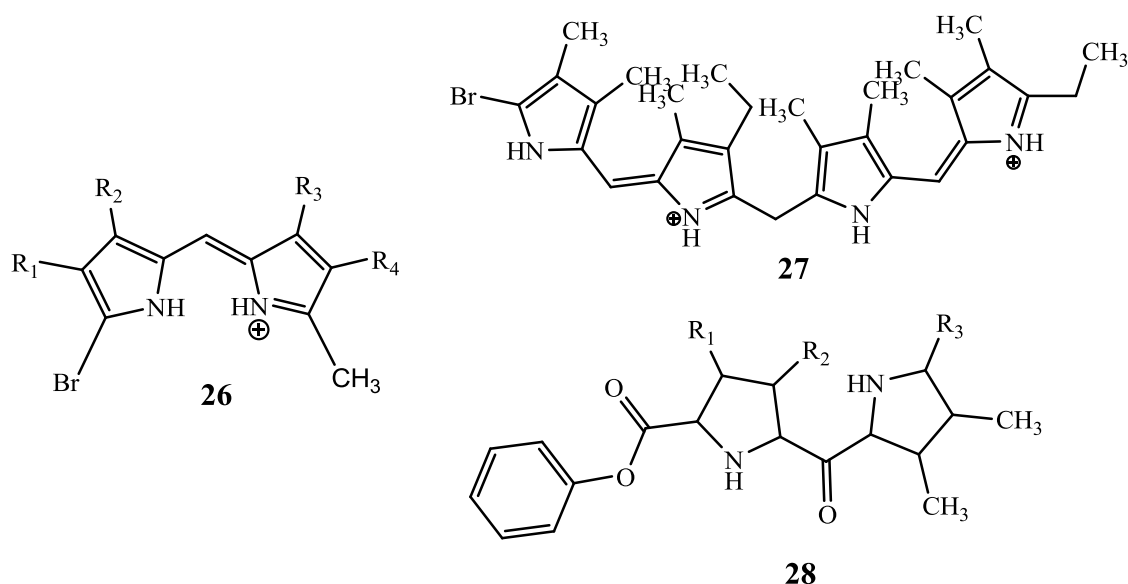


Figura 9. Estrutura dos intermediários dipirrólicos (26), tetrapirrólicos (27) e oxobilanos (28).

As porfirinas substituídas na posição *meso* são preferencialmente preparadas a partir de reações de condensação entre pirróis e aldeídos com os substituintes específicos que se deseja inserir, ligados à carbonila.

A estrutura macrocíclica da porfirina foi proposta pela primeira vez por Küster em 1912, que, inicialmente, foi desacreditado, porque os químicos da época pensavam ser intrinsecamente instável um anel grande como aquele. Fischer, porém, chegou a esta estrutura quando o sucedeu sintetizando o grupo heme partindo de compostos pirrólicos, em 1929 (MILGROM, 1997).

A tetrafenilporfirina foi a primeira porfirina simétrica sintetizada, sendo primeiramente obtida por Rothemund 75 anos atrás, quando ele misturou benzaldeído e pirrol em piridina para reagir em uma bomba selada a 150 °C por 24 horas (ROTHERMUND, 1936). Os rendimentos foram baixos (5%) e as condições tão severas que poucos benzaldeídos substituídos poderiam ser convertidos nas porfirinas correspondentes. As condições de Rothemund foram obviamente baseadas na premissa de que a porfirina é aromática, componentes aromáticos são estáveis, e apesar da quebra os adutos iniciais formados de pirrol e benzaldeído dão porfirinas (ROTHERMUND, 1939; LINDSEY et al., 1987).

Em 1941, Menotti e Rothemund sintetizaram tetrafenilporfirina e a correspondente clorina (2,3 dihidroporfirina) a partir de pirrol, benzaldeído e piridina em refluxo de metanol por vários dias. O rendimento foi de apenas 3%, e a separação feita por fracionamento em solução de éter e ácido clorídrico em diferentes proporções (ROTHERMUND; MENOTTI, 1941).

Ball em 1946 conseguiu melhorar os rendimentos dessa reação adicionando acetato de zinco na mistura reacional, mas ainda havia a limitação de que aldeídos com substituintes sensíveis não poderiam ser usados, pois as condições eram severas, as temperaturas altas (220 °C) (BALL et al., 1946).

Adler e Longo modificaram a reação de Rothemund colocando pirrol e benzaldeído para reagir em refluxo de ácido propiônico por 30 minutos, a 141°C em atmosfera aberta (Figura 10). Essas condições mais brandas permitiram aumentar os rendimentos para 20% para a TPP, além de ampliar as possibilidades de benzaldeídos substituídos possíveis de serem empregados nas sínteses. Os rendimentos chegaram a 40% em ácido acético como solvente, porém, neste a TPP não precipitou, acarretando numa maior dificuldade para posterior purificação (ADLER et al., 1964; ADLER et al., 1967; KIM et al., 1972).

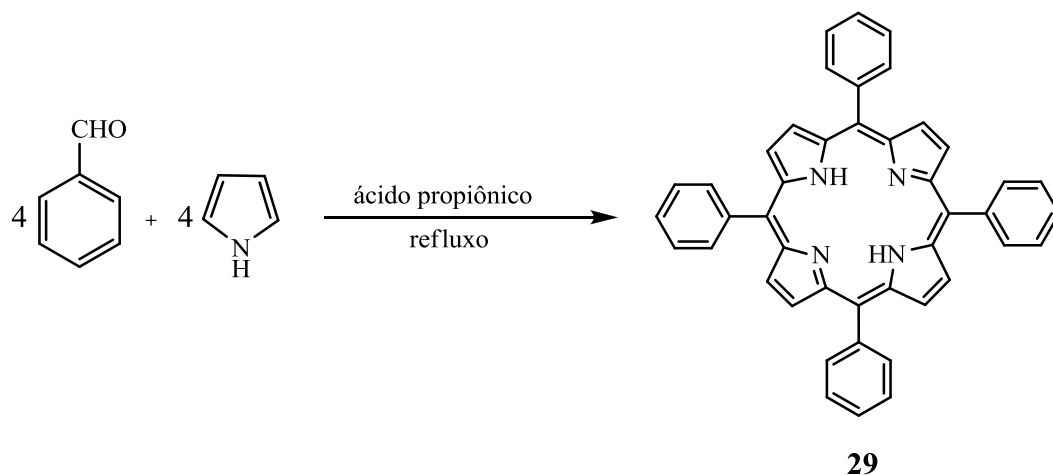


Figura 10. Síntese da TPP pela condensação de pirrol e benzaldeído.

Vale ainda mencionar os estudos de Lindsey e Gonsalves que conseguiram modificar os procedimentos de síntese e obter bons rendimentos para várias porfirinas cujos aldeídos possuem substituintes sensíveis e que não dão resultados apreciáveis pelo método de Adler. No método de Lindsey, o solvente é o diclorometano (refluxo a 45 °C), o catalisador é o ácido trifluoroacético; no método de Gonsalves, o solvente é uma mistura de ácido propiônico/nitrobenzeno (7:3), a temperatura de refluxo a 120 °C.

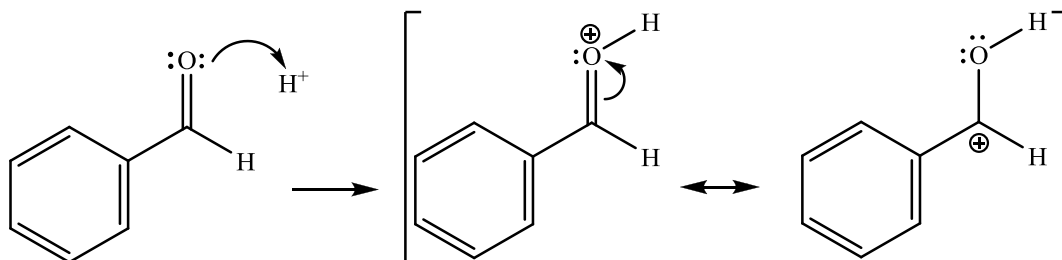
A estratégia desses métodos está baseada nas seguintes hipóteses:

- a formação de porfirinogênio pode ser favorecida termodinamicamente quando pirrol e benzaldeído são condensados em condições apropriadas (catálise ácida). Condições de reação que facilitam o alcance do equilíbrio antes da oxidação devem favorecer altos rendimentos de porfirina.
- em segundo, pirrol e benzaldeído são moléculas reativas e altas temperaturas não são necessárias para sua reação.
- terceiro e de igual importância, condições sintéticas suficientemente brandas para equilíbrio para ser conseguidas devem ser compatíveis com uma variedade sem precedentes de benzaldeídos substituídos, permitindo assim que as porfirinas correspondentes sejam obtidas com bons rendimentos.

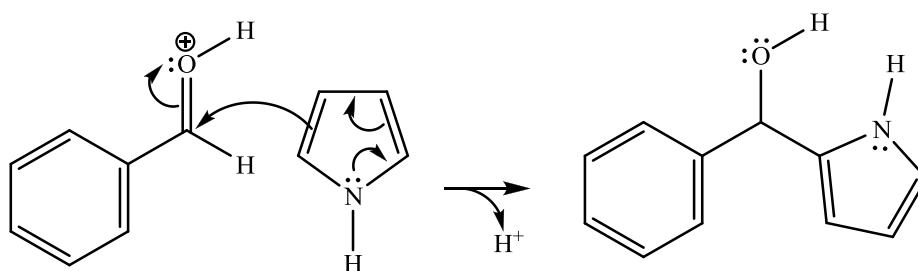
Após a formação de porfirinogênio, é adicionado um oxidante ao meio reacional, ampliando a formação de porfirina; no método de Gonsalves o oxidante é o nitrobenzeno, e no de Lindsey o oxidante é a DDQ ou p-cloranil (LINDSEY et al., 1987; GONSALVES et al., 1991; BEGA, 2008).

O mecanismo proposto para a reação entre o pirrol e o benzaldeído envolve algumas etapas descritas a seguir (EICHER; HAUPTMANN, 2003):

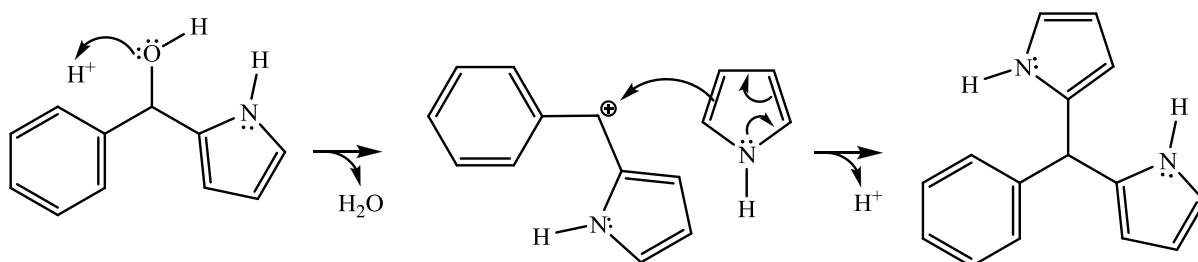
a) Protonação (em meio ácido) do oxigênio do grupo carbonila do aldeído:



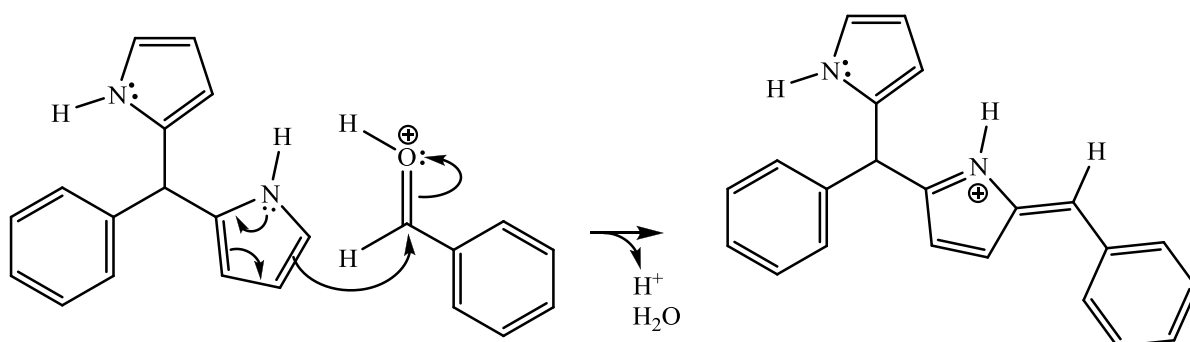
b) Reação do carbocátion com uma molécula de pirrol para formar um carbinol:

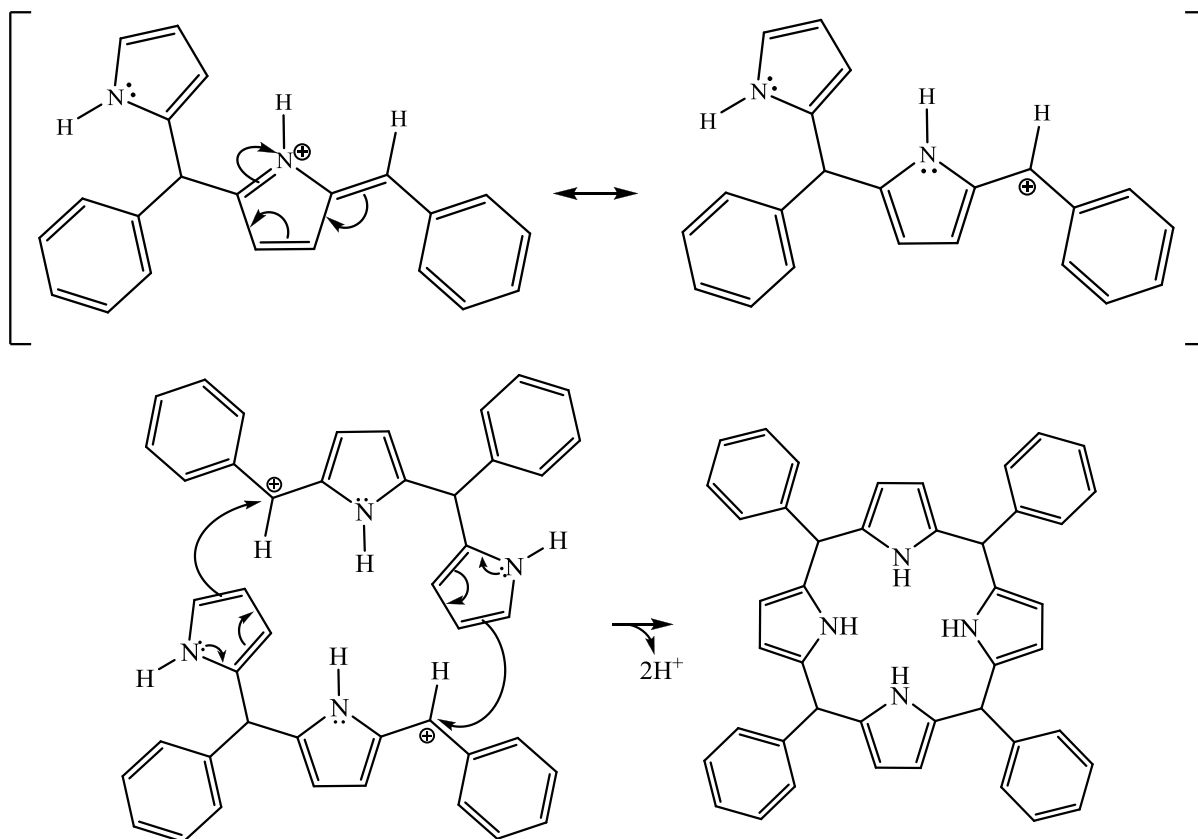


c) Nova protonação do grupo hidroxila e reação com outro pirrol, formando um composto dipirrólico:

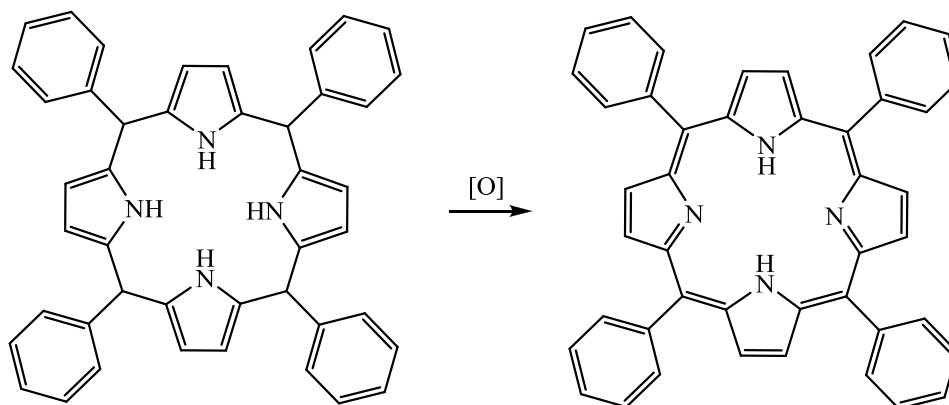


d) Uma reação deste composto, com outra molécula de carbocátion, e a posterior condensação de duas moléculas de dipirrol leva à formação de porfirinogênio:





e) A oxidação do porfirinogênio leva à porfina:



O rendimento e a velocidade de condensação são dependentes da acidez, do solvente, da temperatura, da eficácia da atmosfera de oxigênio e a concentração inicial dos reagentes (ADLER et al., 1967).

Mais recentemente, pela utilização da condensação de dipirrometanos **30** e aldeídos, obteve-se um avanço significativo na síntese de porfirinas do tipo A_2B_2 **31**, nas quais as posições 5, 15 e 10, 20 apresentam substituintes diferentes (GEIER III et al., 2001) (Figura 11):

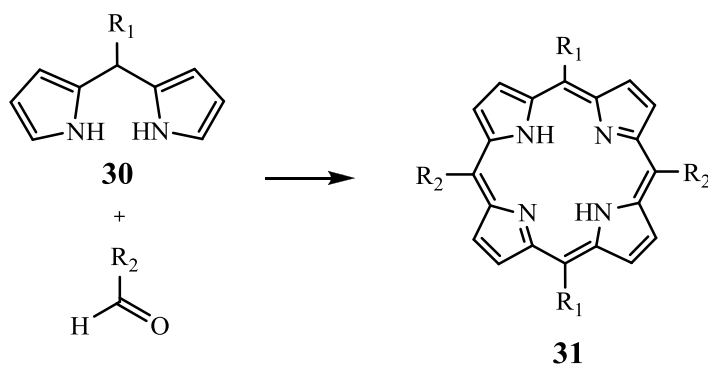


Figura 11. Síntese de uma porfirina simétrica do tipo A₂B₂ pela condensação de dipirrolmetanos e aldeídos.

1.4 Técnicas de caracterização

1.4.1 Espectroscopia de UV-Vis

Quando uma molécula é irradiada com luz ultravioleta ou visível pode ocorrer uma transição eletrônica, durante a qual a molécula absorve um quantum de energia e um dos elétrons é excitado do orbital que ocupa no estado fundamental a outro orbital de maior energia. Naturalmente, o processo só pode ocorrer se a frequência da radiação corresponde à separação de energia entre os dois orbitais moleculares envolvidos (ALLINGER et al., 1976).

A absorção de radiação ultravioleta ou visível geralmente resulta da excitação de elétrons de ligação; como consequência, os comprimentos de onda dos picos de absorção podem ser correlacionados com os tipos de ligações nas espécies em estudo. A espectroscopia de absorção molecular é, portanto, valiosa para identificar grupos funcionais em uma molécula. Mais importantes, no entanto, são as aplicações da espectroscopia de absorção ultravioleta e visível na determinação qualitativa e quantitativa de compostos contendo grupos absorventes.

Os espectros eletrônicos de moléculas orgânicas contendo cromóforos são normalmente complexos, porque a composição de transições vibracionais com transições eletrônicas leva a uma combinação intrincada de linhas superpostas; o resultado é uma banda

larga que frequentemente parece ser contínua. A natureza complexa dos espectros torna uma análise teórica detalhada difícil ou impossível. Mesmo assim, afirmações qualitativas ou semiquantitativas com relação aos tipos de transições eletrônicas responsáveis por um dado espectro de absorção podem ser obtidas a partir de considerações dos orbitais moleculares.

Efeito da Conjugação de Cromóforos

No tratamento de orbitais moleculares, elétrons π tornam-se ainda mais deslocalizados por conjugação; os orbitais, assim, envolvem quatro (ou mais) centros atômicos. No caso das porfirinas, são dezoito centros com nove ligações π conjugadas. Os efeitos dessa deslocalização são um abaixamento do nível de energia do orbital π^* e a promoção de um caráter menos antiligante para este orbital. Como consequência, os máximos de absorção são deslocados para comprimentos de onda maiores (SKOOG et al., 2002).

As porfirinas e metaloporfirinas possuem uma série de bandas definidas no espectro de absorção que se estendem da região do ultravioleta próximo até a região do visível (350-700 nm) (FRIEDERMANN, 2005).

O espectro eletrônico das porfirinas com simetria das bases livres (D_{2h}) apresenta, normalmente, cinco bandas características. A mais intensa, a banda *Soret*, possui máximo de absorção entre 410 e 450 nm. Essa banda é também designada como banda B (0,0). As demais bandas apresentam máximos de absorção na região entre 500 e 650 nm e absortividades cerca de dez vezes menores que a da banda *Soret*. Essas bandas são denominadas bandas Q e são, na ordem decrescente de energia, Q_y (1,0), Q_y (0,0), Q_x (1,0) e Q_x (0,0) (Figura 12).

As metaloporfirinas com uma maior simetria (D_{4h}) possuem a banda *Soret* geralmente deslocada para a região de maior energia e possuem um número menor de bandas Q, apenas duas: Q (1,0) e Q (0,0), na ordem decrescente de energia (SOARES, 2005).

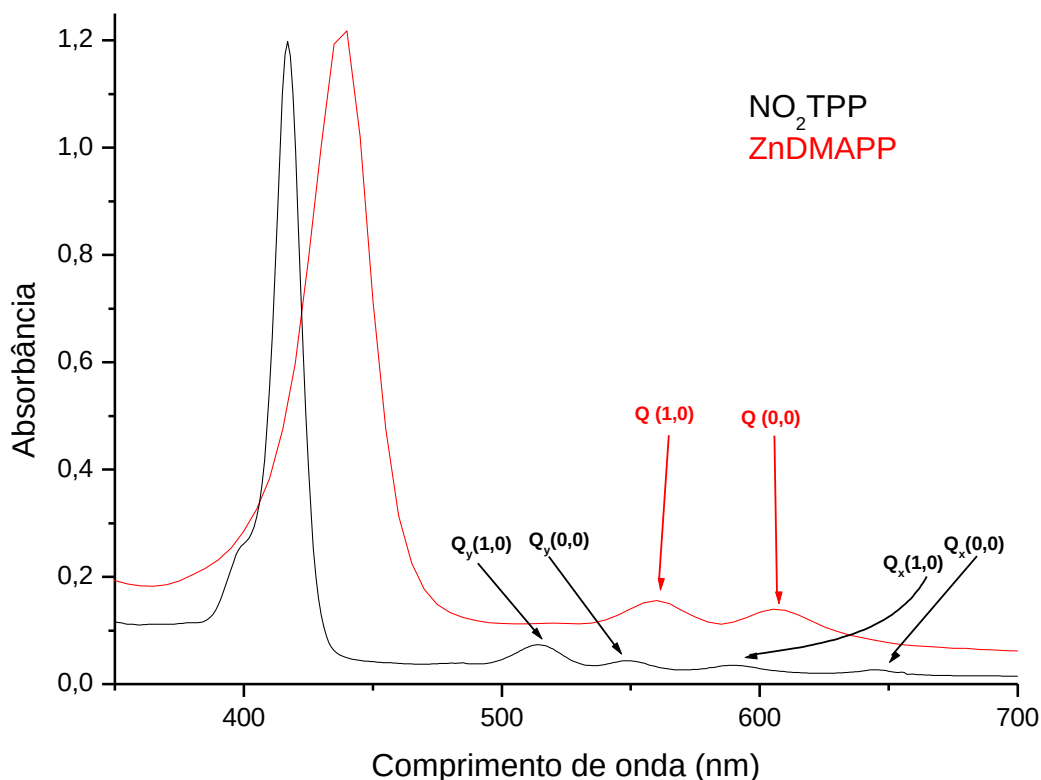


Figura 12. Espectros UV-Vis de duas porfirinas: uma base livre (NO₂TPP) e uma metaloporfirina (ZnDMAPP)

A discrepância a essa regra geral que é mostrada na Figura 12, onde as bandas B e Q da metaloporfirina estão deslocadas para a região de menor energia (maior λ) ocorre apenas para as Mn (II) e Zn (II)-porfirinas, pois estas possuem distribuição simétrica de elétrons nos orbitais d ($3d^5$ e $3d^{10}$, respectivamente), o que aumenta a densidade eletrônica média e diminui a energia para a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (ZHENG et al., 2008).

Algumas vezes, estas bandas Q das porfirinas base-livre são enumeradas de I a IV e classificadas de acordo com as intensidades relativas destas bandas em quatro tipos: “*-etio*” (IV>III>II>I); “*-rhodo*” (III>IV>II>I); “*-oxorhodo*” (III>II>IV>I) e “*-phyllo*” (IV>II>III>I). A intensidade relativa destas bandas é alterada devido à perturbação dos níveis de elétrons por substituintes na periferia da porfirina (MILGROM, 1997) (Figura 13):

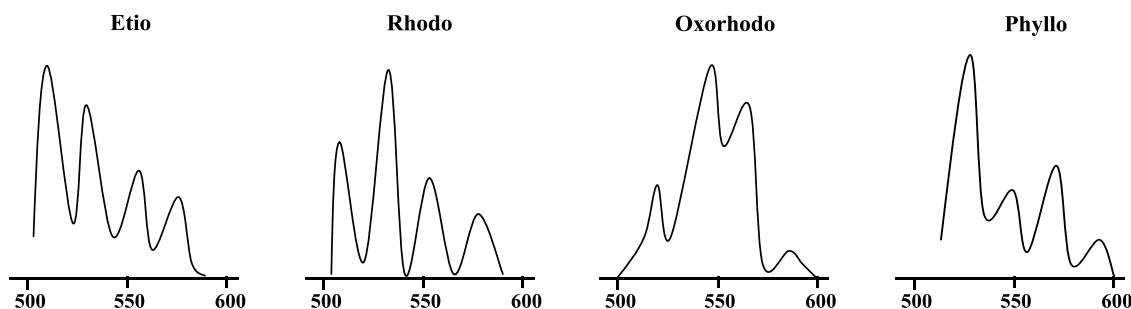


Figura 13. Classificação das bandas Q de porfirinas bases livres

A Figura 14 mostra uma representação dos orbitais de fronteira, segundo o modelo de quatro orbitais propostos por Gouterman (SOARES, 2005). Porfirinas com simetria D_{2h} possuem o orbital molecular de maior energia ocupado (HOMO) com simetria a_{1u} e b_{1u} , sendo a energia do orbital b_{1u} levemente maior do que a do a_{1u} . O orbital molecular não ocupado de menor energia (LUMO) tem simetrias b_{2g} e b_{3g} , onde o orbital b_{2g} possui menor energia. Para metaloporfirinas, a simetria muda e passa de D_{2h} para D_{4h} , o orbital molecular ocupado de maior energia tem simetrias a_{1u} e a_{2u} , com o orbital a_{2u} com energia um pouco superior. O orbital molecular não ocupado de menor energia é duplamente degenerado e possui simetria e_g .

A banda *Soret* pode ser atribuída à transição do orbital molecular ocupado de alta energia (HOMO), a_{1u} , para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), e_g . As bandas Q para a simetria D_{4h} são atribuídas às transições do orbital a_{2u} para os níveis vibracionais 0 e 1 do orbital excitado e_g , resultando em duas banda Q. Com a perda de simetria observada nas bases livres, passando para D_{2h} , há o desdobramento da transição $a_{2u} \rightarrow e_g$, formando as transições $b_{1u} \rightarrow b_{3g}$ e $b_{1u} \rightarrow b_{2g}$.

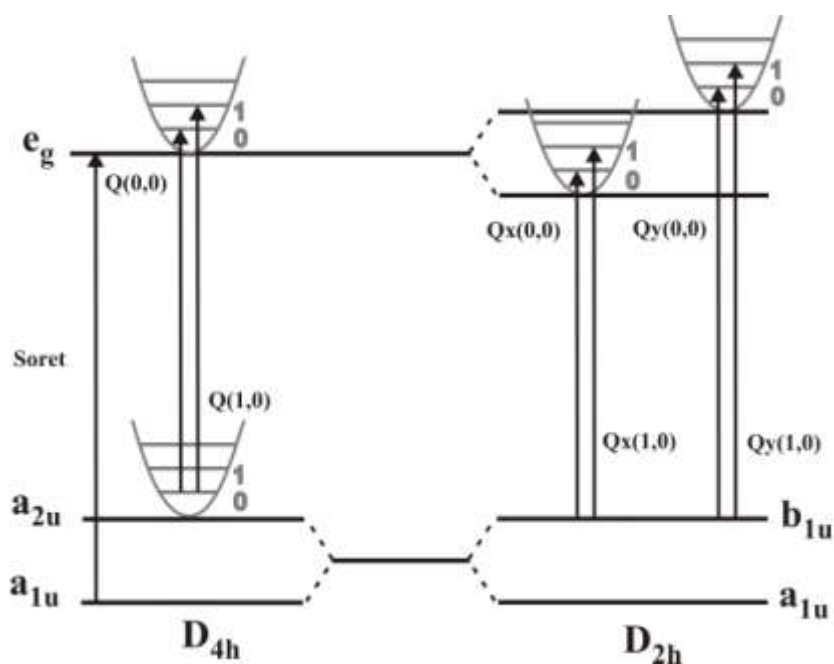


Figura 14. Representação esquemática das transições entre os diferentes níveis eletrônicos e vibracionais de porfirinas (D_{2h}) e metaloporfirinas (D_{4h})

As bandas B e Q são observadas no espectro eletrônico são muito mais intensas que as bandas originadas pelas transições $d \rightarrow d$ características nos metais de transição e da transferência de carga metal-ligante presentes e de transferência nas metaloporfirinas e que ocorrem próximas a 370 nm (ATKINS; JONES, 2006).

Na tabela 1 estão indicados os valores de referência para algumas bandas características do espectro de ultravioleta-visível de algumas porfirinas aquossolúveis e de algumas porfirinas intermediárias que foram sintetizadas (OJADI et al., 1993; SYRBU et al., 1996, MIRANTE; MARQUES, 2008):

Tabela 1. Atribuições das bandas B e Q (nm) de algumas porfirinas aquossolúveis (TPPNS) e de porfirinas intermediárias na sua obtenção.

Composto	Banda Soret (nm)	Bandas Q (nm)				Solvente
TPP	417	514	549	590	648	Diclorometano
NO ₂ TPP	418	514	549	590	646	Diclorometano
NH ₂ TPP	417	514	549	591	646	Diclorometano
NH ₂ TPPS	414	516	551	580	632	Água
DMAPP	436	526	575	662		Diclorometano
TMAPP	412	514	550	578	634	Água

1.4.2 Espectroscopia de infravermelho

A chamada radiação infravermelha corresponde à parte do espectro situada entre as regiões do visível e das microondas. A porção de maior interesse está situada entre 4000 e 400 cm^{-1} (SILVERSTEIN et al., 1979).

A radiação infravermelha não tem energia suficiente para provocar excitação dos elétrons como ocorre com radiação ultravioleta, mas faz com que os átomos, ou grupos de átomos, dos compostos orgânicos vibrem com maior rapidez e com maior amplitude em torno das ligações covalentes que os unem. Estas vibrações são quantizadas e, quando ocorrem, os compostos absorvem energia IV em certas regiões do espectro (SOLOMONS, 1996).

Na tabela 2 são indicadas as principais bandas no espectro de infravermelho da tetrafenilporfirina (TPP), onde estão as bandas de absorção características aos vários grupos que compõem a sua estrutura. A TPP é precursora de uma grande variedade de outras moléculas originadas da substituição dos prótons dos anéis meso-fenilas, portanto para as porfirinas substituídas espera-se identificar as absorções referentes às características estruturais peculiares a cada substituinte (FRIEDERMANN, 2005). Também foram inseridos alguns valores referentes às absorções de outros grupos substituintes específicos presentes nos compostos sintetizados (SILVERSTEIN et al., 1979).

Tabela 2. Atribuição das principais bandas observadas nos espectros de infravermelho (cm^{-1}) da base livre da TPP e de alguns substituintes .

(continua)

Frequência (cm^{-1})	ATRIBUIÇÃO
414	δ fora do plano (grupo CH fenila)
516	δ fora do plano (grupo CH do anel porfirínico)
657	δ no plano (grupo CH fenila)
698	δ fora do plano CH=CH cis
729	δ fora do plano CR'R''=CHR
794	δ fora do plano CH=CH trans CH
1001	ν C=C
1057	δ no plano CH
1217	δ no plano CH
1348	ν C-N
1440	ν R'-CH-R''
1595	ν C=C
2853	ν CH (pirróis)
2922	
3024	
3053	ν CH (substituinte fenila)

(conclusão)

Frequência (cm ⁻¹)	ATRIBUIÇÃO
3312	v NH
1661-1499	v as. NO ₂
1389-1259	v sim. NO ₂
3500	v as. NH ₂
3400	v sim. NH ₂
1550-1580	δ sim. no plano NH ₂
909-666	δ sim. fora do plano NH ₂
1415-1380	v as. S=O
1200-1185	v sim. S=O
1000-769	v S—O—C

δ = deformação angular; v = deformação axial; sim. = simétrica; as. = assimétrica

1.4.3 Ressonância magnética nuclear de próton (RMN H¹)

A ressonância magnética nuclear (RMN) é a principal técnica de identificação de compostos orgânicos e está entre as técnicas mais importantes de determinação de suas estruturas (ATKINS; JONES, 2006).

A espectrometria de ressonância magnética nuclear é basicamente outra forma de espectrometria de absorção, semelhante à espectrometria no infravermelho ou no ultravioleta (SILVERSTEIN et al., 1979).

Através da espectrometria de RMN um grande número de informações pode ser obtido sobre as características estruturais das porfirinas, o que se deve principalmente à anisotropia magnética do macrociclo aromático presente nestes compostos.

A ressonância magnética nuclear é uma técnica analítica muito poderosa, porque cada hidrogênio do composto entra em ressonância em uma frequência relacionada a seu ambiente na molécula, por isso a presença de substituintes na estrutura da TPP indica que existirão mudanças nos picos e nos deslocamentos que serão observados no espectro.

A Figura 15 indica a estrutura TPP, os diferentes tipos de prótons e seus deslocamentos químicos δ (ppm) (SCHIAVON, 1998):

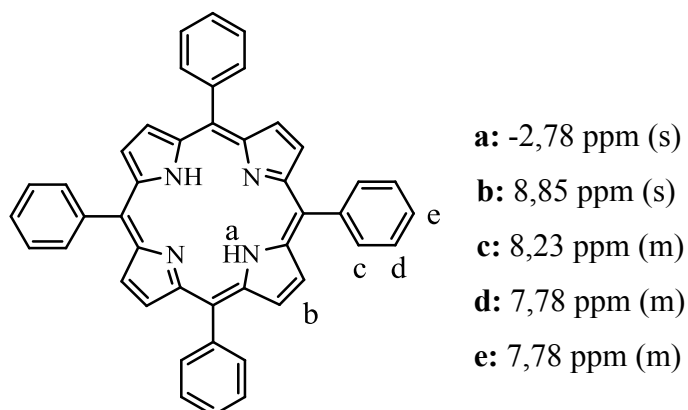


Figura 15. Estrutura e deslocamentos químicos dos diferentes tipos de prótons da TPP

A TPP apresenta em seu espectro de RMN H^1 dois singletes, um originado a partir da ressonância dos prótons β pirrólicos (**b**) e outro a partir dos prótons N – H (**a**) (STORM; TEKLU, 1972). Dois sinais são obtidos para os três diferentes prótons dos anéis *meso*-fenilas. Todos esses sinais estão em regiões características do espectro de RMN H^1 , sendo os prótons dos anéis *meso*-fenilas bem separados dos dois singletes (β -pirrólicos e N–H). Os deslocamentos químicos dos prótons *meta* (**d**) e *para* (**e**) dos anéis *meso*-fenilas são iguais, pois os anéis fenilas não apresentam coplanaridade com o plano do anel porfirínico devido a efeitos estéricos. Os prótons em *orto* (**c**) estão mais próximos do anel porfirínico, mas estão fora do seu plano, posicionados em uma região menos desprotegida.

1.5 Aplicações

Dentre as principais aplicações dos compostos porfirínicos, que fundamentam e norteiam a realização deste trabalho, destacam-se possíveis empregos destes em conversão de luz-energia, catálise e em terapia fotodinâmica (TFD) (SHANMUGATHASAN et al., 2000; ZHENG et al., 2008). Ainda, as porfirinas são de potencial interesse na química medicinal devido a uma variedade de razões:

- (1) elas são estruturalmente relacionadas em substâncias de importância biológica;
- (2) elas são poderosos agentes quelantes de metais;

(3) também absorvem radiação de certos comprimentos de onda, incluindo a faixa do espectro visível, e podem também agir como sensibilizadores ou agentes de proteção contra radiação;
(4) mostram propriedades de distribuição seletiva em certos tecidos (DATTA-GUPTA; BARDOS, 1966).

Os sistemas doadores receptores contendo porfirinas tem sido freqüentemente estudados para testar várias descrições técnicas sobre transferência de elétrons. Muitos dos trabalhos de modelos fotossintéticos envolvendo porfirinas sintéticas estão baseados principalmente no estudo da influência exercida pela disposição dos anéis porfirínicos, que podem agir como doador ou como receptor de energia (NERI et al., 2002).

Também merece destaque o uso de porfirinas associadas a fases estacionárias para a catálise de reações, o preparo de filmes e a simulação de sistemas biodinâmicos. Porfirinas e metaloporfirinas fornecem uma classe relativamente inexplorada de blocos agregados devido ao seu grande tamanho, facilidade de síntese, excelente estabilidade térmica e diversidade na sua coordenação e química catalítica. Além disso, elas fornecem uma plataforma extremamente versátil em que se constrói a funcionalidade periférica desejada com orientações designadas (BHYRAPPA et al., 1997).

A busca de tratamentos alternativos para alguns tipos de câncer, a constante busca por compostos que apresentem ótimo efeito terapêutico e mínimo efeito colateral além da possibilidade de utilização da TFD em outras áreas da medicina faz com que o estudo de fotossensibilizadores seja de grande importância (ZHENG et al., 2008).

1.5.1 Fotossensibilizadores desenvolvidos a partir de compostos porfirínicos

Os primeiros fotossensibilizadores aceitos para uso clínico foram os derivados de hematoporfirina com os nomes comerciais de *Photofrin*, *Photosan*, *Photogem* e *Photocarcinorin*, de primeira geração. Em comprimento de onda adequado para TFD – 630 nm ($\epsilon \cong 3000 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) o *Photofrin* apresenta uma banda Q com absorção que pode atingir até 0,5 cm de espessura na pele, sendo utilizado principalmente para o tratamento de câncer de esôfago, no pulmão e trato genitourinário.

Dentre os compostos de segunda geração podem ser citados:

- ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA), precursor metabólico da protoporfirina IX que é a espécie ativa. Esse medicamento é usado no tratamento de lesões pré-câncer de pele, em câncer de bexiga fases I e II, acnes e outros;
- *meta*-tetrahidroxifenilclorina (*m*-THPC), comercializada com o nome de *Foscan*, formada por quatro atropoisômeros, tem atividade fotodinâmica mais acentuada do que o *Photofrin*, visto que a mesma possui maior tempo de vida do estado triplete, maior absortividade molar ($\epsilon_{652} \cong 2,24 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), maior hidrofobicidade, maior seletividade e pode ser excitada em maior comprimento de onda (652 nm). Entretanto, persistem os efeitos indesejáveis de fotossensibilidade na pele durante longos períodos, de forma análoga aos compostos de primeira geração. Este composto vem sendo estudado para o tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço, como paliativo onde cirurgias e radioterapia não podem ser empregados;
- *Visudyne* é o nome comercial de um derivado de benzoporfirina, uma clorina sintetizada a partir de uma reação tipo Diels-Alder entre a porfirina natural (PpIX) com dimetilacetilenocarboxilato, formando mistura equimolar de dois isômeros. O *Visudyne* tem meia vida no organismo de seis horas e é utilizado principalmente no tratamento de degeneração macular.

Além destes, existem outros compostos muito estudados, possíveis fotossensibilizadores, tais como bacterioclorinas, ftalocianinas e naftalocianinas (SOARES, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

Há um considerável interesse nos dias atuais, no estudo de porfirinas aquossolúveis ligado à possibilidade de seu uso como modelos para sistemas biológicos, como drogas, e como catalisadores homogêneos em meio aquoso. As mais promissoras porfirinas aquossolúveis são baseadas em tetrafenilporfirinas que são facilmente obtidas pela condensação de pirrol com benzaldeídos e a subsequente modificação de substituintes nos anéis fenila (SYRBU et al., 1996).

Uma característica desfavorável da maioria das porfirinas, naturais e sintéticas, é de que as mesmas não são suficientemente solúveis em solução aquosa, particularmente em pHs neutros ou próximos, para permitir que as suas características físico-químicas sejam extensivamente estudadas. Alguns derivados porfirínicos aquossolúveis têm sido preparados pelo ataque a grupos ionizados da molécula de porfina (PASTERNAK et al., 1972).

Este problema dificulta algumas aplicações dos compostos porfirínicos, especialmente quando se visa testes preliminares de citotoxicidade, no desenvolvimento inicial de compostos de possível emprego em terapia fotodinâmica, pois para alguns tipos de testes, muitos dos ensaios são feitos em solução ou envolvem testes com organismos vivos.

Neste trabalho, buscou-se minimizar este problema, através da síntese de três porfirinas aquossolúveis: a aniônica 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina, NH₂TPPS **32**; a catiônica iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilaminofenil)porfirina, TMAPP **33**; e a correspondente metalada, iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilaminofenil)porfirinato de zinco, ZnTMAPP **34** (obs.: na Figura 16 os contra-íons iodeto estão omitidos).

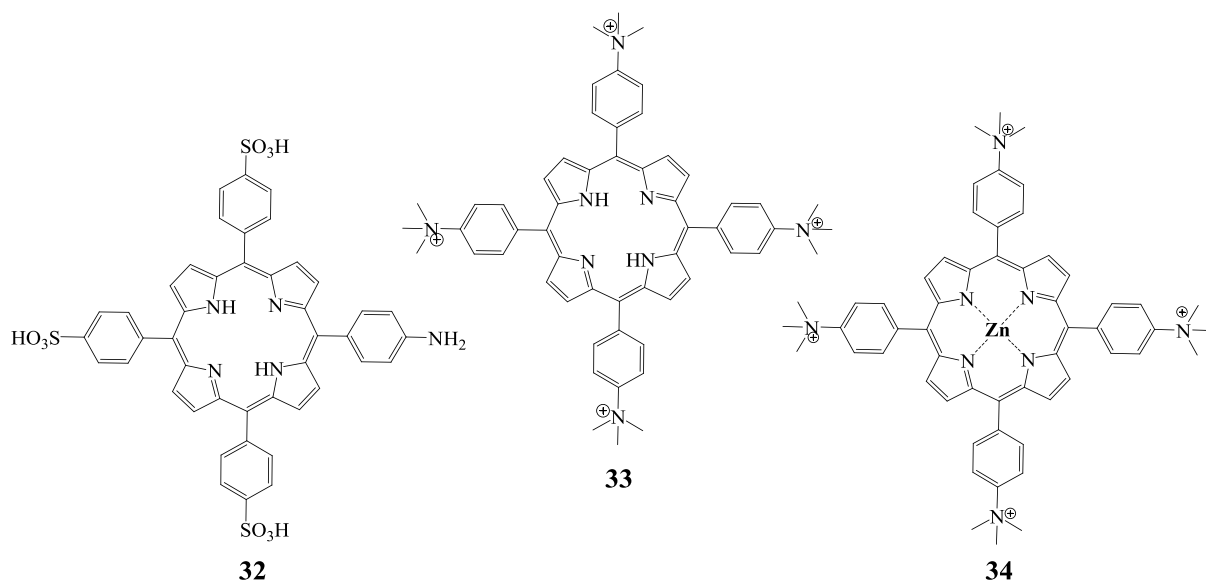


Figura 16. Estruturas dos compostos sintetizados.

A porfírina **32** possui dois substituintes diferentes (bisfuncional) e envolveu por isto, uma gama maior de reagentes e etapas para sua obtenção, partindo-se da TPP **29** e fazendo as correspondentes substituições (Figura 17) (KRUPER et al., 1989; ROSE et al., 1993; ROSE et al., 1995; MIRANTE; MARQUES, 2008):

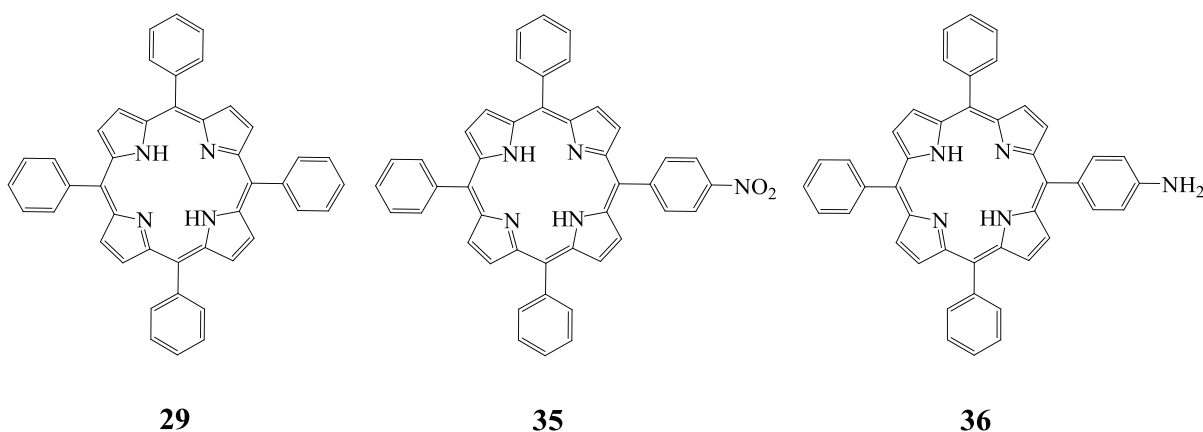


Figura 17. Precursores da porfírina bisfuncional.

Para as porfírinas **33** e **34**, foi conveniente partir-se partir da precursora *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfírina (DMAPP) **37** (Figura 24) (OJADI et al., 1993), pois seu aldeído precursor (*p*-dimetilaminobenzaldeído) já possui o substituinte adequado na posição desejada e por este motivo, possibilita melhores rendimentos do que se fossem utilizadas outras rotas sintéticas para obter estes compostos, tais como a reação de condensação do *p*-aminobenzaldeído com pirrol e a posterior reação de alquilação da porfírina

resultante; ou então se fosse feita a modificação estrutural da tetrafenilporfirina, que envolveria as correspondentes reações de nitração, redução e alquilação.

Por outro lado, para a reação de metalação é conveniente que tanto a porfirina base livre quanto a metaloporfirina resultante não sejam hidrofílicas, tais como os compostos da Figura 18, já que a água é o solvente que se utiliza para separar o sal usado na metalação o qual é iônico. Assim metalar diretamente as porfirinas solúveis em água, ou solventes polares, dificultaria a purificação e separação destas do sal de zinco correspondente. Por esta razão não foi feita diretamente a reação de metalação da porfirina catiônica **33** que levaria ao mesmo produto **34**.

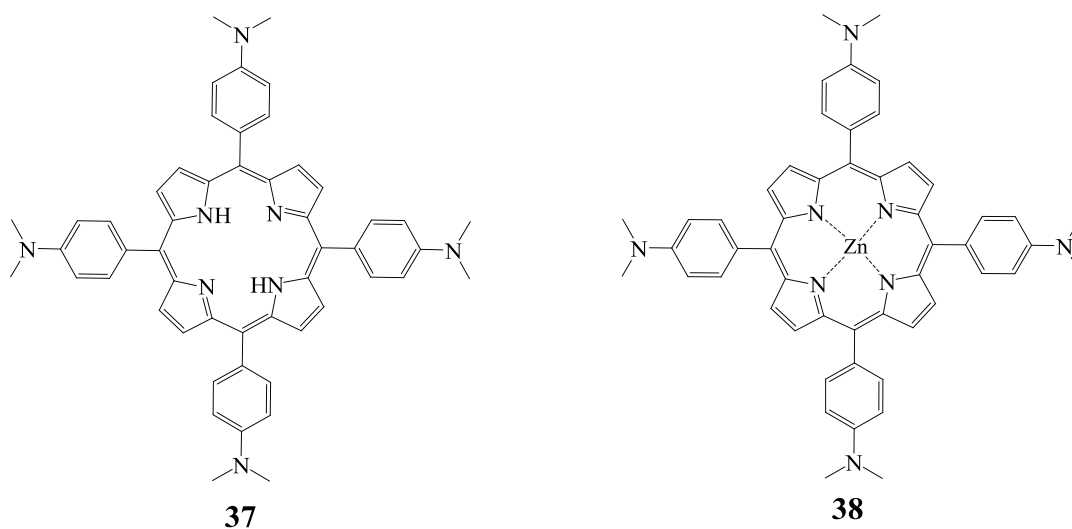


Figura 18. Precursoras das porfirinas catiônicas

Embora não sejam inéditas as porfirinas que foram sintetizadas, a escolha destas e do método de síntese de Adler-Longo se deu pelas condições, equipamentos e métodos que amplamente acessíveis e conhecidos, pois para porfirinas com estruturas mais complexas, seriam necessários reagentes e equipamentos e condições melhores e demandaria mais tempo para a obtenção dos produtos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar, caracterizar e aplicar compostos porfirínicos catiônicos e aniônicos que sejam aquosolúveis.

3.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos propostos neste presente trabalho são os seguintes:

- a) Sintetizar, a partir de uma rota já utilizada pelo grupo, a porfirina aniônica 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina, NH_2TPPS ;
- b) Sintetizar, a *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina, $\text{TPPN}(\text{CH}_3)_2$, DMAPP;
- c) Realizar a alquilação da DMAPP e obter a porfirina catiônica iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina, $[\text{TPPN}(\text{CH}_3)_3]^{+4}\text{I}^-$, TMAPP;
- d) Sintetizar, a *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco, $\text{ZnTPPN}(\text{CH}_3)_2$, ZnDMAPP;
- e) Realizar a alquilação da ZnDMAPP e obter a porfirina catiônica iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco, $[\text{TPPN}(\text{CH}_3)_3]^{+4}\text{I}^-$, ZnTMAPP;
- f) Caracterizar os compostos obtidos aplicando as seguintes técnicas: cromatografia em camada delgada (CCD); espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis); espectroscopia de absorção no infravermelho (IV ou FTIR) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN^1H);
- e) Iniciar os ensaios de citotoxicidade empregando as porfirinas hidrofílicas obtidas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foram sintetizadas as seguintes porfirinas: 5,10,15,20-tetrafenilporfirina **29**, a 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina **35**, a 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina **36**, a 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina **32**, a *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina **37**, o iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina **33**, o *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco **38** e o iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco **34**.

4.1 Caracterização

4.1.1 Espectroscopia no UV-Vis

Os espectros de absorção eletrônica no ultravioleta visível de nossas amostras foram obtidos do seguinte modo:

- Primeiramente foram preparadas soluções nas concentrações desejadas (com exceção dos espectros feitos para monitorar ou acompanhar a formação de produtos desejados) das porfirinas, a partir de soluções estoque, sendo feitas em diclorometano ou clorofórmio para os compostos solúveis em solventes apolares (TPP, NO₂TPP, NH₂TPP, DMAPP e ZnDMAPP), e feitas em metanol ou água destilada para os compostos solúveis em solventes polares (NH₂TPPS, TMAPP e ZnTMAPP);
- Utilizou-se cubetas de quartzo de quatro faces polidas e caminho ótico de 1,0 cm;
- As leituras foram realizadas em dois espectrômetros, o primeiro sendo o primeiro um Multispec-1501 da SHIMADZU e o programa usado para este foi o *HYPER UV 1.50*;
- O segundo espectrômetro utilizado foi da marca Varian Cary 50 e o programa *SCAN*;
- Configurou-se nos respectivos programas, os comprimentos de onda mínimo (200 nm) e máximo (800 nm) de varredura, intervalos de varredura (1 nm) e de absorbância (com exceção dos espectros de monitoramento, para os quais apenas fez diluições para manter absorbância entre 1,0 e 2,0)

- Realizou-se as leituras, primeiramente de um “branco” só com o solvente, e depois das soluções nas concentrações desejadas;
- Os gráficos obtidos foram salvos como planilhas de valores numéricos de comprimentos de onda contra as respectivas absorbâncias, para posterior formatação.

4.1.1.1 Determinação dos coeficientes de absortividade molar (ϵ)

Utilizando os dados de absorbância máxima em soluções de concentrações conhecidas feitas em clorofórmio (para as porfirinas apolares), metanol para TMAPP, água para NH_2TPPS e ZnTMAPP , e aproveitando os espectros obtidos no item anterior, determinou-se os coeficientes de absortividade molar, ϵ , usando para calculá-los a relação de Beer-Lambert:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot b \quad (2), \text{ onde:}$$

A = absorbância (adimensional),

ϵ = coeficiente de absortividade molar ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$),

c = concentração da solução analisada ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),

b = comprimento do caminho ótico da solução analisada (neste caso, $b = 1 \text{ cm}$)

4.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do IV foram registrados em um espectrofotômetro *BOMEM*, série *MB* (DQ-UFPR), com transformada de *Fourier* e calibração interna. As amostras foram preparadas na forma de pastilhas de KBr e os espectros foram obtidos fazendo-se a varredura de 4000 a 400 cm^{-1} , com intervalo de 2 cm^{-1} . Assim como para os dados de UV-Vis, os de FTIR foram salvos em planilhas de 2 colunas, sendo a primeira correspondente ao valor do número de onda da absorção (em cm^{-1}) e a segunda, ao valor da respectiva transmitância; também estes gráficos foram formatados posteriormente com os valores de interesse.

Também utilizou-se de outro equipamento, FTIR 8000 da SHIMADZU (LABMU – Propesp – UEPG), com varredura de 4000 a 0 cm^{-1} e os espectros obtidos foram

manipulados com o software *Shimadzu IRsolution 1.40*. As amostras também foram preparadas como pastilhas de KBr (0,02 g de amostra/ 0,2 g de KBr).

4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H)

Os espectros de RMN H¹ foram obtidos em um espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear da Varian, modelo Mercury plus BB, operando a 300,06 MHz para frequência do próton. Os espectros de RMN H¹ foram realizados no Laboratório de RMN do Departamento de Química da UEM, Maringá – PR, em colaboração com a Dr.a Ivânia T. Albrecht Schuquel.

Todos os espectros foram registrados utilizando-se tetrametilsilano como padrão de referência interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

4.1.4 Cromatografia em camada delgada (CCD)

Os fatores de retenção foram determinados pela análise de placas cromatográficas comerciais de alumínio impregnadas de sílica gel adsorvida da *Merck* (Sílica gel 60 F₂₅₄ 0,2 mm) (Figura 19). Os eluentes empregados foram diclorometano, metanol e clorofórmio para as porfirinas apolares; metanol e água para as polares, em diferentes proporções. As placas foram reveladas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) ou por iodo molecular (DEGANI et al., 1998; PALOSCHI et al., 1998).

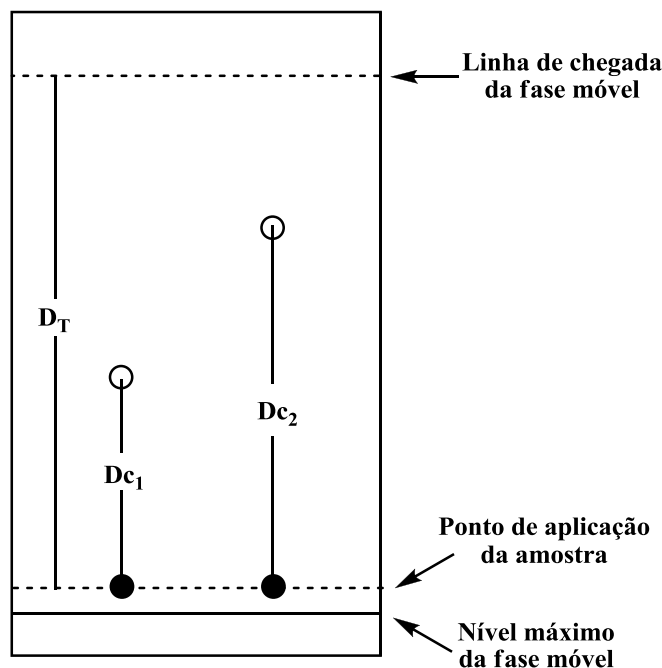


Figura 19. Modelo de uma placa cromatográfica de CCD.

4.2 Purificação

4.2.1 Cromatografia em coluna

As porfirinas apolares obtidas foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (70-230 mesh). A solução de sílica preparada com o eluente foi transferida para a coluna de vidro, que continha na extremidade capilar inferior um pequeno tampão de algodão, acima da torneira. Após ocorrer o empacotamento do adsorvente, sem deixar a coluna secar (para evitar rachaduras), iniciou-se a transferência de porções contendo soluções das porfirinas impuras, controlando-se a abertura da torneira e coletando-se as soluções purificadas em um Kitassato (Figura 20). Quando necessário, utilizou-se um sistema de vácuo acoplado ao Kitassato. Foi utilizado eluente na quantidade necessária até que as frações coletadas na parte inferior da torneira saíssem quase incolores. As frações coletadas foram combinadas e rotaevaporadas para obter os produtos sólidos (DEGANI et al., 1998).

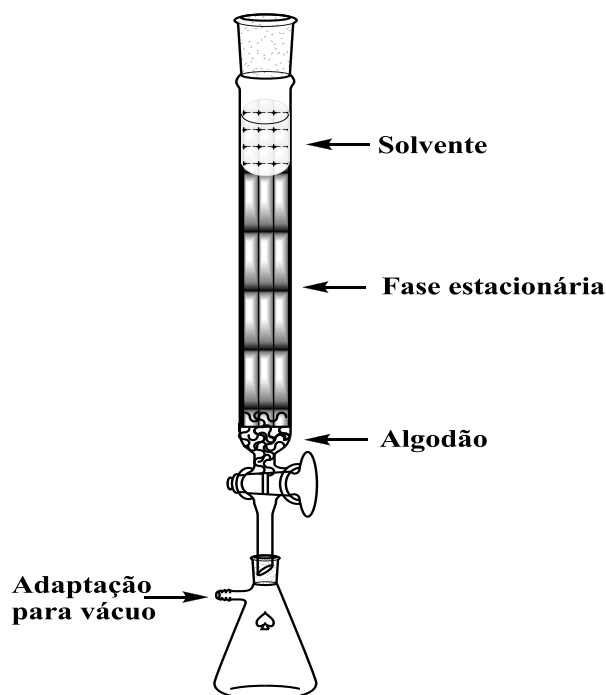


Figura 20. Esquema geral de uma coluna simples.

4.3 Sínteses

4.3.1 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) 29:

A TPP foi sintetizada pelo método Adler e Longo, utilizando aproximadamente 5,3 mL de benzaldeído adicionado a 190 mL de ácido propiônico. A mistura foi deixada sob agitação magnética até a temperatura de refluxo a 141°C; então adicionou-se 3,6 mL de pirrol, gradativamente e manteve-se a reação por 30 minutos. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e depois mantida à 10 °C por 3 dias. O sólido (precipitado) foi separado por filtração a vácuo e lavado com metanol e água quente. Após secagem em estufa (para eliminar metanol adsorvido), o produto pôde ser reservado não sendo necessária posterior purificação.

Também sintetizou-se a TPP utilizando-se duas mudanças ao método de Adler-Longo: a primeira baseada em resultados relatados por Scheid, consistiu da alteração no volume do solvente utilizado. Para os mesmos volumes dos reagentes, foi utilizado como

solvente uma mistura de ácido propiônico, ácido acético e anidrido acético na proporção 180 mL:10 mL: 20 mL. As demais etapas foram as mesmas do método convencional.

Em outra alteração feita, adicionou-se ao solvente ácido propiônico uma pequena quantidade de acetato de etila (30 a 40 mL). Posteriormente, após o término do refluxo, o acetato foi eliminado da mistura reacional, por aquecimento. Esta última mudança também foi aplicada na síntese da DMAPP.

4.3.2 Síntese da 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NO₂TPP) 35:

Foi dissolvido 2,128 g da TPP obtida em 4.3.1 em 300 mL de clorofórmio. Adicionou-se 2,6 mL de ácido nítrico (excesso) lentamente, sob agitação magnética e manteve-se durante 2 horas em banho de gelo. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e espectroscopia de UV-Vis.. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com porções de água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O composto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando clorofórmio como eluente e sílica gel como fase estacionária.

4.3.3 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NH₂TPP) 36:

Dissolveu-se 1,58 g da NO₂TPP em 51 mL de ácido clorídrico, em seguida adicionou-se 1,65 g de cloreto de estanho dihidratado e aqueceu-se durante 1 hora a 65 °C. Adicionou-se aproximadamente 190 mL de água quente e ajustou-se pH em 8 com hidróxido de amônio concentrado. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação e realizou-se quatro extrações com porções de clorofórmio. Os extratos orgânicos foram combinados e secos com carbonato de sódio anidro. A solução foi então filtrada e o solvente reduzido em evaporador rotatório. O composto foi ainda purificado por cromatografia em coluna, utilizando diclorometano como eluente e sílica gel como fase estacionária.

4.3.4 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina (NH₂TPPS) 32:

Dissolveu-se 0,404 g da NH₂TPP em 1,95 mL de ácido sulfúrico concentrado. Sob agitação magnética adicionou-se mais 5,8 mL de ácido sulfúrico. A solução foi aquecida a uma temperatura de 110 °C durante 4 horas, resfriada até temperatura ambiente e depois, deixada em repouso por 18 horas. A solução de coloração verde foi filtrada em funil de placa porosa e ao filtrado adicionou-se 78 mL de água destilada. A solução foi agitada com adição de óxido de cálcio até a mudança de coloração (verde para marrom). A pasta formada da mistura da porfirina com o óxido de cálcio foi filtrada e lavada com o mínimo de água quente. O filtrado de coloração de coloração vermelha obtido foi resfriado em banho de gelo e novamente filtrado. Concentrou-se a solução e o pH foi controlado com ácido clorídrico até pH 8. A solução foi novamente filtrada para remover o sal inorgânico e resfriada até temperatura de 5 °C. O produto sólido foi obtido pela rotaevaporação da água (KRUPER et al., 1989; MIRANTE; MARQUES, 2008).

4.3.5 Síntese da *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina (DMAPP) 37:

Para a síntese da TPPN(CH₃)₂, utilizou-se três rotas sintéticas descritas a seguir:

- Para a primeira, seguiu-se o método de Adler-Longo convencional. Em um balão, a 14 mL de ácido propiônico foi adicionado 1 g de 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,34 mol), manteve-se sob agitação e aquecimento; após início do refluxo, gradualmente foram adicionados 0,44 mL (0,34 mol) de pirrol e a mistura mantida em reação por 45 minutos; esta solução foi resfriada, mantida a 5 °C para precipitar e depois filtrada; os cristais púrpuras formados foram lavados com metanol e secos ao ar.
- No segundo caso foi feita uma alteração proposta por Ojadi. O solvente foi uma mistura dos ácidos propiônico e caprílico (octanóico) 1:1 (POA): 4 g de 4-(dimetilamino) benzaldeído foram adicionados ao solvente, 23 mL de ácido propiônico e 23 mL de ácido caprílico; aqueceu-se sob agitação e no início de refluxo adicionou-se gradualmente 1,8 mL de pirrol; a reação foi mantida a aproximadamente 190 °C por 45 minutos, depois resfriada e mantida a 5

°C por 24 horas para precipitar; o precipitado foi então filtrado a vácuo e lavado com metanol para obter um sólido de coloração púrpura escuro (OJADI et al., 1993).

- No terceiro caso, também foi mudado o apenas o solvente, pela adição ao ácido propiônico e acetato de etila, nos volumes de 45 e 15 mL, para 3,01 g do respectivo aldeído e 1,5 mL de pirrol. Após o refluxo, a mistura foi aquecida a aproximadamente 80 °C para eliminar o acetato. Resfriou-se a solução a 5 °C, e após precipitação do produto, foi feita filtração e lavagem com metanol.

4.3.6 Síntese do iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina (TPPN⁺(CH₃)₃)I⁻, (TMAPP) 33:

A partir da DMAPP obtida no item 4.5 (insolúvel em H₂O), realizou-se a reação de alquilação com iodeto de metila: 0,200 g de DMAPP (0,26 mmol) foram dissolvidos em 10,0 mL de DMF adicionou-se 1,5 mL de CH₃I (1,41) mmol e manteve-se em refluxo por 90 minutos; resfriou-se até temperatura ambiente, filtrou-se e lavou-se o sólido com 30 mL de acetona e secou-se até peso constante (SYRBU et al., 1996).

4.3.7 Síntese do *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco (ZnDMAPP) 38:

Foram dissolvidos 0,200 g de DMAPP (0,255 mmol) em 48 mL de DMF, adicionou-se 0,560 g de acetato de zinco dihidratado (2,55 mmol); manteve-se em refluxo a 140 °C por 4 horas, monitorando a reação a cada hora por UV-Vis.; resfriou-se e manteve-se a 5°C por 24 horas. Como não ocorreu cristalização, acrescentou-se 100 mL de tolueno e rotaevaporou-se; o restante de solvente foi retirado por destilação. Após seis dias no dessecador, o sólido foi dissolvido em 80 mL de clorofórmio; essa mistura foi transferida para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada para retirar o sal inorgânico; o clorofórmio foi rotaevaporado e produto reservado (BEGA, 2008; SCHEID, 2009).

4.3.8 Síntese do iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco, $\text{ZnTPPN}^+(\text{CH}_3)_3\text{I}^-$, (ZnTMAPP) 34:

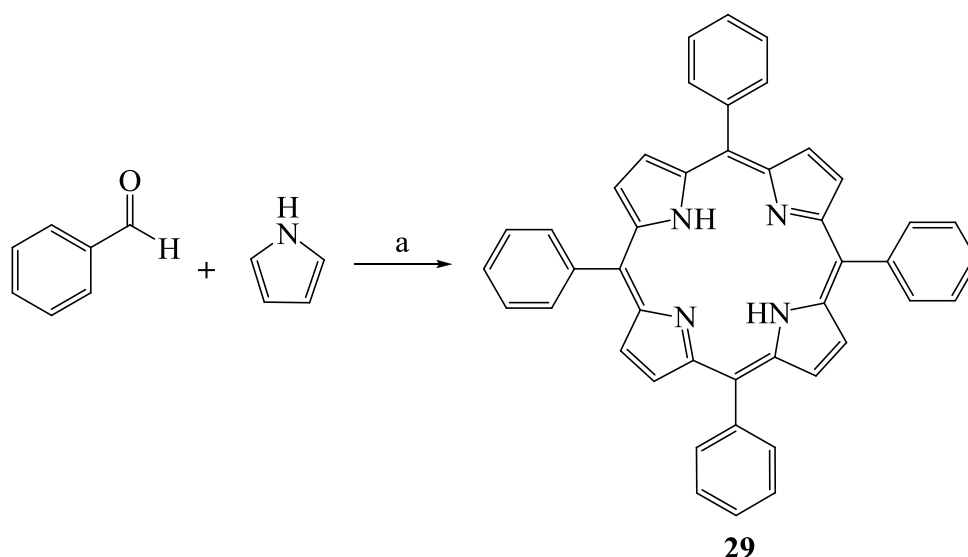
A partir da ZnDMAPP obtida em 4.7 realizou-se a reação de alquilação, com iodeto de metila: 0,134 g de ZnDMAPP foram dissolvidos em 10,0 mL de DMF; adicionou-se 1,5 mL de CH_3I e manteve-se em refluxo por 90 minutos; resfriou-se até temperatura ambiente, filtrou-se e lavou-se o sólido com 30 mL de acetona e secou-se até peso constante (SYRBU et al., 1996).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Sínteses

5.1.1 Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (29):

A *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) **29** foi sintetizada conforme método descrito por Adler e Longo, reagindo-se pirrol e benzaldeído em quantidade equimolar, tendo como solvente ácido propiônico (Figura 21).



Condição 1: a) EtCO₂H, refluxo, 30 min., O₂;
 Condição 2: a) AcOH, Ac₂O, EtCO₂H, refluxo, 30 min., O₂;
 Condição 3: a) EtCO₂H, AcOEt, refluxo, 30 min., O₂

Figura 21. Reação de formação da TPP

O rendimento médio das reações foi de 18%, satisfatório de acordo com o descrito na literatura (20±3%) (ADLER et al., 1967). Essa rota, embora não seja a que forneça os melhores rendimentos, ainda é vantajosa em relação aos outros métodos amplamente descritos como de Gonsalves, de Lindsey e de Rothmund. Isso porque nessas rotas são usados reagentes como, por exemplo, nitrobenzeno, trifluoreto de boro ou ácido trifluoroacético, e piridina, além de oxidantes como DDQ ou *p*-cloranil. Portanto, em tais

métodos, o custo dos reagentes é muito maior comparado ao método empregado, demanda-se maior tempo e há mais etapas para obtenção dos produtos.

Outra limitação do método de Lindsey é a de que, considerando-se que foram sintetizadas quantidades de TPP acima de 1,0 g por reação, preparar essa mesma quantia pelo método de Lindsey demandaria o uso de grandes quantidades de solvente por reação por conta do meio bastante diluído (10^{-2} - 10^{-3} mol/L), o que torna inviável sua utilização para obtenção de porfirinas em grandes quantidades numa única etapa.

Desse modo, o método adotado, o qual se processa em atmosfera aberta, tem então, o próprio oxigênio atmosférico (O_2) como oxidante (Figura 21, condição 1), o que torna o processo mais rápido, até porque, após resfriamento, a TPP precipita, sendo necessária apenas lavagem com metanol e água quente para obter o produto com grau de pureza satisfatório para as etapas reacionais seguintes. Por essa mesma razão, não se utilizou como solvente o ácido acético, embora os rendimentos descritos nesse caso sejam bem maiores (40%), neste a TPP fica solubilizada. Então para separar a porfirina sintetizada do solvente seria necessário destilá-lo e posteriormente purificar a TPP da grande quantidade de impurezas (clorina, polipirróis, etc.) em coluna cromatográfica, o que por sua vez, implicaria no uso de grande quantidade de eluente (clorofórmio ou diclorometano), tornando assim o processo mais demorado e oneroso.

Uma alternativa utilizada para incrementar os rendimentos foi uma pequena mudança no processo, baseada em resultados relatados na literatura (SCHEID, 2009) e que não alterou significativamente o método adotado. Tal mudança consistiu da alteração no volume e qualidade dos solventes utilizados; para uma quantidade equivalente do solvente ácido propiônico empregado na síntese convencional utilizou-se uma mistura de ácido propiônico, ácido acético e anidrido acético na proporção 18:1:2 (Figura 21, condição 2). O volume de ácido acético é pequeno e a porfirina precipita nessa mistura sendo separada também por filtração. Conforme descrito anteriormente, na condensação de pirrol e de polipirróis com aldeídos, ocorre eliminação de água no processo, como subproduto intermediário no processo reacional. A adição de anidrido acético tem então o propósito de diminuir a quantidade desta água no meio reacional, pois a mesma reage com o anidrido formando ácido acético (Figura 22, b):

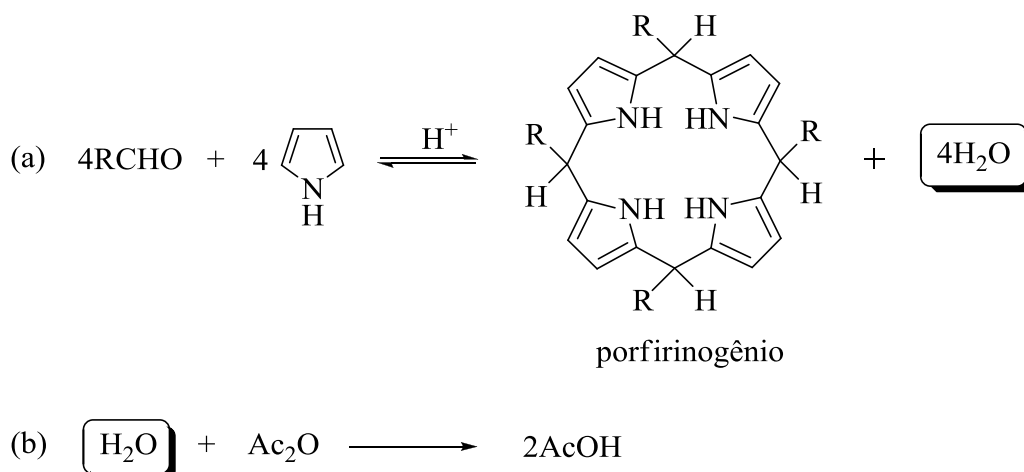


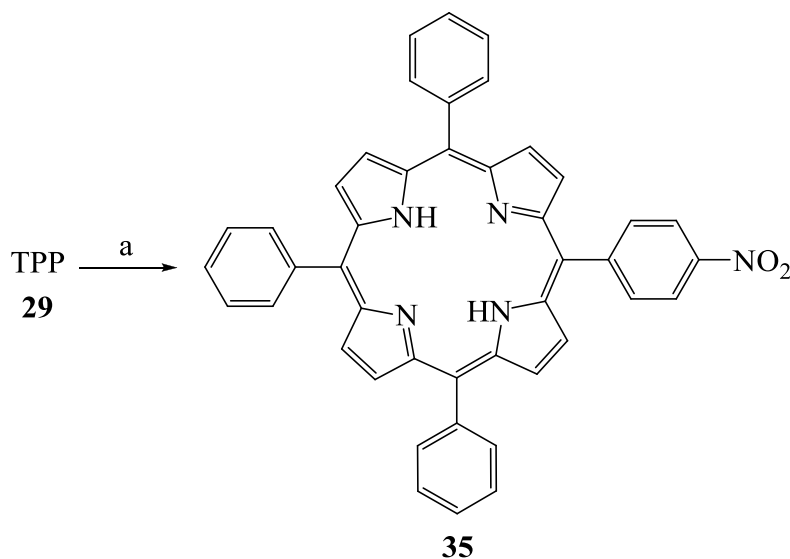
Figura 22. Formação do porfirinogênio e a reação entre anidrido acético e água.

Desse modo, a retirada de água formada (Figura 22, etapa b) do meio reacional desloca o equilíbrio no sentido da formação de porfirinogênio (Figura 22, etapa a), ampliando por sua vez a quantidade de porfirina obtida. Na única síntese feita por este método, obteve-se o melhor rendimento de TPP, de 19,8%. Fez-se outra pequena mudança ao método de Adler, visando aumentar ainda mais o rendimento na síntese da TPP. Nessa reação, adicionou-se ao solvente ácido propiônico uma pequena quantidade de acetato de etila (7:1) (Figura 21, condição 3). Esse último foi facilmente eliminado pelo aquecimento da mistura reacional, já que possui um baixo ponto de ebulição (71 °C), bem abaixo do ponto de ebulição do ácido propiônico (141 °C). Nesse caso, o rendimento foi de aproximadamente 29,5% de TPP, quase 50% maior ao descrito no método convencional. Esse é um resultado inédito e bem significativo, pois a síntese de porfirinas normalmente envolve baixos rendimentos. E vale ressaltar que o método não foi profundamente modificado, ficando esse também mais acessível do que outras rotas mencionadas.

O êxito conseguido pela adição de acetato de etila à mistura reacional se deu porque o mesmo solvata os produtos TPP e porfirinogênio, mais do que o ácido propiônico (no qual apenas o pirrol e o aldeído são amplamente solúveis) e a “retirada” dos mesmos do meio reacional impossibilita sua quebra (reação no sentido inverso) e desloca o equilíbrio, aumentando rendimentos.

5.1.2 Síntese da 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (35):

A 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NO₂TPP) **35** foi obtida pela nitração do composto **29** (Figura 23):



a) Clorofórmio, HNO₃ conc., banho de gelo.

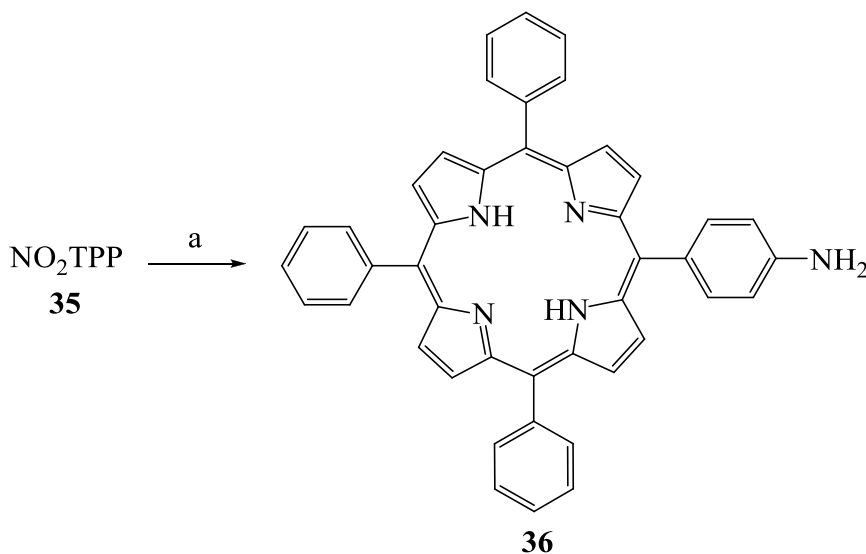
Figura 23. Reação de obtenção da nitroporfirina 35.

O produto obtido precisou ser purificado em coluna cromatográfica e foi constatado que o clorofórmio era o melhor eluente para purificação do que o diclorometano por eluir mais rápido com a porfirina desejada e utilizando-se um menor volume de solvente

Esta rota foi escolhida por desejar-se o produto mononitrado, o que não ocorreria no caso da utilização de *p*-nitrobenzaldeído para reação de condensação com pirrol, e também porque a condensação de um dipirrometano com um substituinte nitro tornaria o custo do processo para obtenção muito maior.

5.1.3 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (**36**):

A 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trisfenilporfirina (NH₂TPP) **36** foi obtida pela redução do composto **35** (Figura 24):



a) HCl conc., $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, refluxo, 1 h.

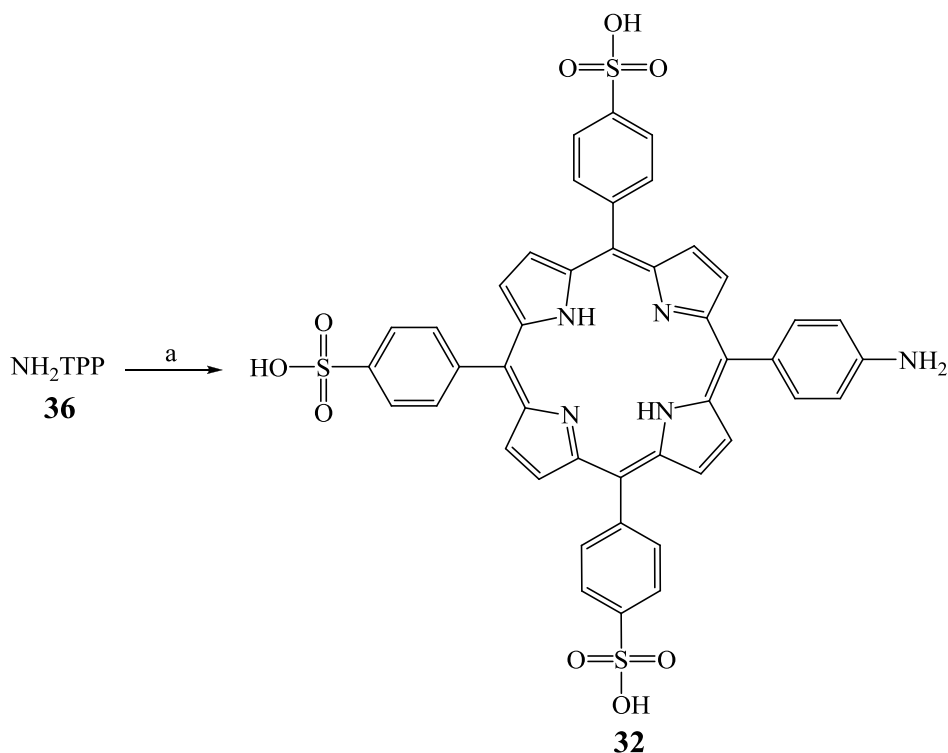
Figura 24. Reação para obtenção da aminoporfirina 36.

Como no caso da obtenção da NO_2TPP **35**, a síntese desta porfirina monossustituída através da condensação dos respectivos aldeídos ou de dipirrolmetanos é menos viável e não tem bons rendimentos na ordem de multigramas como neste método o que faz deste o melhor meio de obtenção para esta porfirina apesar de o produto final não ser puro. Uma vantagem de se fazer a redução da NO_2TPP **35** é que, como o grupo amino é elétron-doador e promove a ativação de anéis aromáticos, de modo que a etapa posterior, que consiste na reação de sulfonação dos demais grupos fenila na posição *para* do anel é favorecida, o que não ocorreria com um grupo nitro, altamente aceptor de densidade eletrônica.

Para a purificação em coluna, apesar de o diclorometano ser o eluente descrito na literatura (KRUPER et al., 1989), e ter sido utilizado em algumas das purificações, pode-se observar que o clorofórmio foi mais prático, pois como no caso da NO_2TPP **35**, a NH_2TPP **36** tem maior interação com esta fase móvel, gastando-se assim menos eluente, o que tornou o procedimento mais rápido.

5.1.4 Síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonilfenil)porfirina (32):

Para a obtenção do composto **32** foi feita a reação de sulfonação da porfirina $\text{NH}_2\text{TPP} **36**, conforme esquema indicado na Figura 25:$



a) i. H_2SO_4 fumegante, 110°C ; ii. CaO .

Figura 25. Reação de obtenção da NH_2TPPS .

Um fato indesejável desta rota de síntese foi que permaneceu um contaminante junto com a porfirina que é o sulfato de cálcio, proveniente da neutralização da solução da reação de sulfonação inicial que foi feita com óxido de cálcio. Embora este sal seja pouco solúvel em água, pela quantidade dos reagentes utilizada na reação, uma pequena quantidade permaneceu solubilizada passando com o produto principal durante as filtrações e cristalizou junto com a porfirina. Para minimizar este problema, foram feitas várias recristalizações e adicionou-se metanol e etanol à água para diminuir a polaridade do meio e tentar assim, diminuir a solubilidade do sal inorgânico na solução; porém, após resfriamento e filtração ainda permaneceu uma quantidade muito pequena de sal.

Apesar disso, a NH_2TPPS **32** foi obtida em escala de multigramas como um sólido amarronzado, totalmente solúvel em água e amplamente solúvel em metanol e etanol e cujas soluções possuem tom vermelho intenso em pHs acima de 7,0 e verdes em pHs menores, devido às formas protonada **32a** desprotonada **32b** e (Figura 26). Este sólido é constituído principalmente pela NH_2TPPS **32**, como as caracterizações demonstraram.

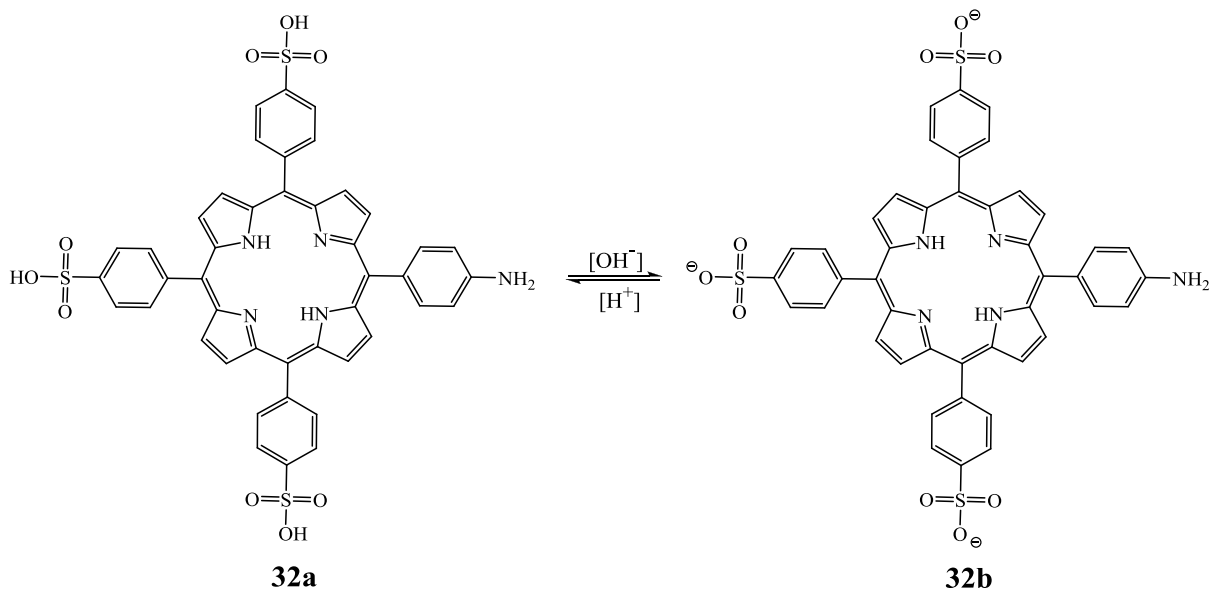
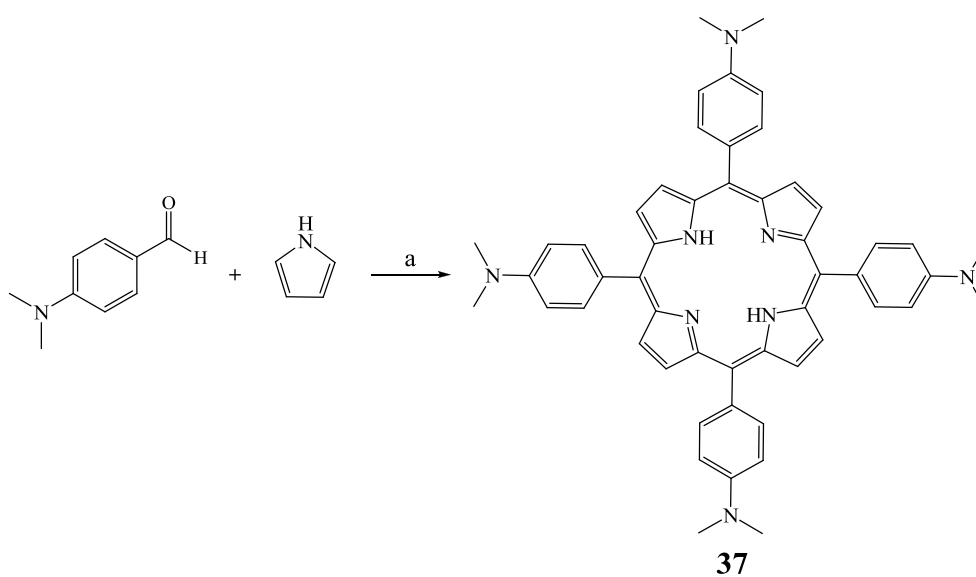


Figura 26. Formas protonada e desprotonada da NH_2TPPS .

5.1.5 Síntese da *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirina (DMAPP) 37:

A DMAPP foi obtida pelo método de Adler-Longo e também pela modificação deste conforme descrito por Ojadi (OJADI et al., 1993) (Figura 27):



a) Condição 1: EtCO_2H , refluxo, 45 min., O_2 ;
 Condição 2: POA, refluxo, 45 min., O_2 ;
 Condição 3: EtCO_2H , AcOEt, refluxo, 45 min., O_2
Figura 27. Reação de obtenção da DMAPP.

Os rendimentos foram menores que 5% para o solvente ácido propiônico (Figura 27, condição 1) e de 7,12% para a mistura POA (Figura 27, condição 2). No primeiro caso, ocorreu de acordo com o esperado, já que pelo método de Adler, benzaldeídos substituídos como este têm rendimentos baixos (ADLER et al., 1964); porém esperava-se melhor rendimento com a mistura dos ácidos propiônico e octanóico (POA), pois este último possibilita a elevação do ponto de refluxo da mistura reacional, aumentando assim a velocidade de reação (e os rendimentos), de modo que se esperava ampliar o rendimento para 15%, conforme descrito no método (OJADI et al., 1993).

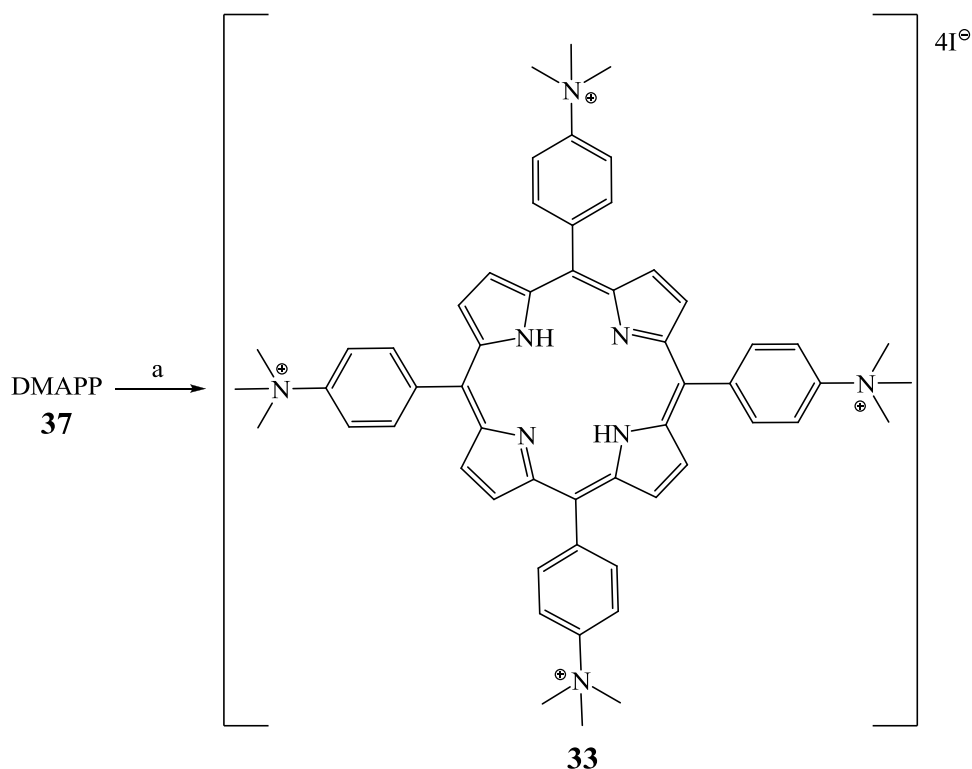
Ainda foi implementada outra mudança ao método de Adler-Longo visando também a ampliação de rendimento desta reação. A mesma foi feita e permitiu melhorar os rendimentos de síntese da TPP e consistiu da adição de acetato de etila ao solvente ácido propiônico (1:3) (Figura 27, condição 3). Por esta via foi obtido aproximadamente 11% de rendimento, sem implicar em grande mudança ao método adotado, sendo apenas necessário destilar o solvente de menor ponto de ebulição (acetato de etila) para que o produto DMAPP precipitasse em ácido propiônico.

Embora os rendimentos não tenham sido tão altos, esta rota demonstrou ser a melhor pela facilidade e rapidez, o que não se verificaria ao se adotar outras, como por exemplo a modificação estrutural de outras porfirinas (como foi feito para a porfirina aniônica). Neste caso, aumentaria o tempo de obtenção, custo e reduziria o rendimento a cada nova etapa.

A modificação mostrou-se bastante útil, já que comparado ao método convencional de Adler, o rendimento dobrou, e também por permitir obter a porfirina precursora do composto catiônico em boa quantidade, de fácil isolamento e boa pureza para as etapas reacionais seguintes.

5.1.6 Síntese do iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirina (TMAPP) 33:

A partir da reação de alquilação da DMAPP obteve-se o composto TMAPP (Figura 28):



a) CH_3I , DMF, refluxo, 90 min..

Figura 28. Reação de obtenção da TMAPP.

A reação de alquilação foi feita para tornar a porfirina catiônica e solúvel em água, para facilitar a simulação de seus efeitos *in vivo*, porém sua solubilidade não foi tão grande quanto se supunha inicialmente. Este fato pode ter se dado pelos seguintes motivos:

- O sal de iodeto é menos solúvel em água do que cloreto e brometo, no entanto o respectivo haleto de alquila foi utilizado por ser mais reativo. O iodeto é um melhor grupo de saída (reação de $\text{S}_{\text{N}}2$), pois possui raio atômico e iônico maior e, portanto, a ligação C-I é mais fraca que a C-Br, que por sua vez é mais fraca do que a C-Cl.
- Pode ter ficado impurezas junto ao produto principal, tais como DMAPP (não alquilada) e estas, por sua vez ao agregar-se à TMAPP, dificultam sua solubilização e diminuem a solubilidade em solventes polares.

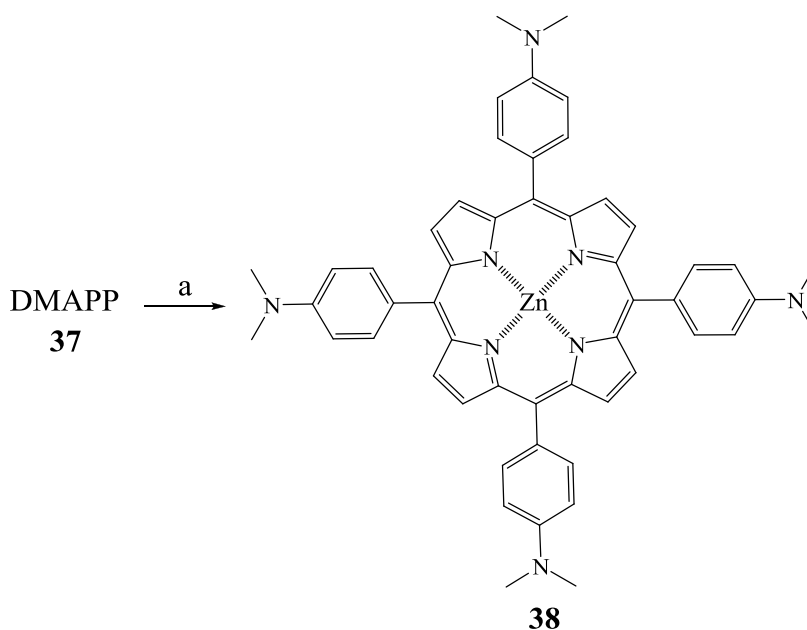
O rendimento desta reação foi de 51% contra 82% descrito na literatura (SYRBU et al., 1996).

5.1.7 Síntese do *meso*-tetrakis(4-dimetilaminofenil)porfirinato de zinco (ZnDMAPP) 38:

Como o composto catiônico anteriormente sintetizado, TMAPP **33**, teve uma solubilidade pequena em água, da ordem de $3,34 \times 10^{-5}$ mol/L, as aplicações e testes posteriores são dificultados, de modo que analisou-se as possibilidades de melhorar a solubilidade do referido composto em água.

A primeira possibilidade analisada foi a de se fazer uma troca do contra-íon iodeto por cloreto, já que cloretos são bem mais solúveis em água do que iodetos; porém, o procedimento para esta troca teria de ser feito do seguinte modo: seria adicionado à solução da TMAPP pequena quantidade de cloreto e de nitrato de chumbo, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, pois o chumbo precipita cloretos e iodetos (VOGEL et al., 2002), mas com aquecimento, os cloretos são dissolvidos podendo ser separados por filtração; com isso porém se adicionaria sais de difícil remoção ao produto principal, como aconteceu com a NH_2TPPS , pois os sais de chumbo ficariam como contaminantes.

Então, considerando-se a dificuldade que a troca iônica acarretaria, levando-se em conta que o iodeto de metila é melhor agente alquilante que outros haletos pelos motivos discutidos anteriormente, e considerando-se ainda que a metalação da porfirina é outra via para melhorar a solubilidade de porfirinas já que a maior parte dos sais, quelatos e compostos de coordenação de metais são amplamente solúveis em água, decidiu-se proceder à metalação com zinco, inicialmente da DMAPP, conforme método exposto a seguir (Figura 29):



a) DMF, $\text{AcO}_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, refluxo, 4 h.

Figura 29. Reação de metalação da DMAPP.

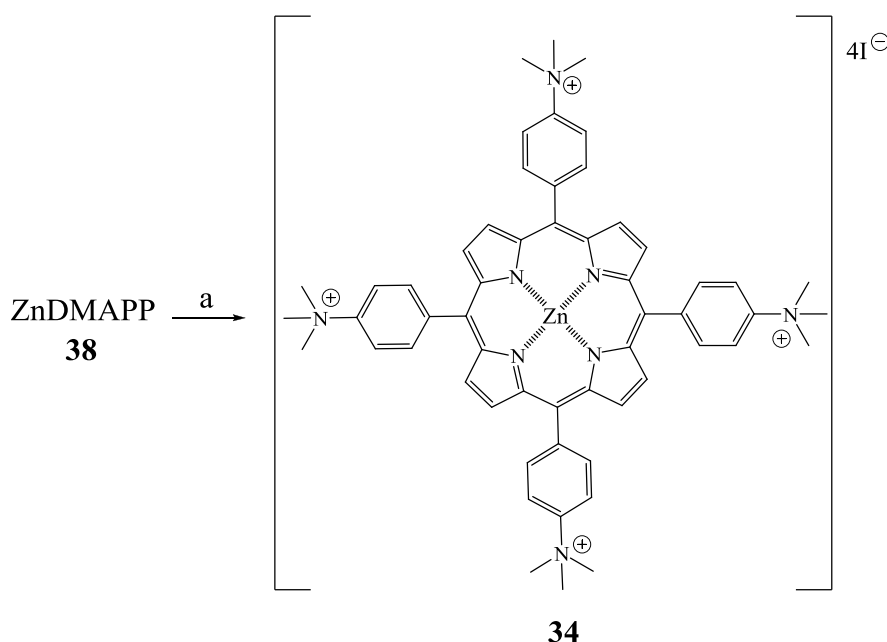
A reação de metalação foi feita para a porfirina DMAPP **37** e não para a catiônica diretamente pelos seguintes motivos:

- A DMAPP é amplamente solúvel no solvente adequado para metalação, DMF;
- Após concluída a metalação, a DMF é destilada, permanecendo no balão reacional a metaloporfirina e o excesso de sal do metal utilizado (utiliza-se usualmente um excesso de 10 vezes do sal inorgânico em relação à quantidade de porfirina utilizada) (FRIEDERMANN, 2005); a separação do produto dos contaminantes é feita por extração entre fases imiscíveis num funil de separação. Desse modo, é conveniente que a metaloporfirina seja solúvel em solvente orgânico pouco polar como clorofórmio, já que o acetato do metal utilizado é solúvel em água.

O rendimento da reação metalação foi de 69,12% de ZnDMAPP **38**, resultado satisfatório e dentro do esperado.

5.1.8 Síntese do iodeto de *meso*-tetrakis(4-trimetilamíniofenil)porfirinato de zinco (ZnTMAPP) **34**:

O composto **34** foi obtido pela reação de alquilação da ZnDMAPP (Figura 30):



a) DMF, CH₃I, refluxo, 90 min..

Figura 30. Reação de alquilação da ZnDMAPP.

Obteve-se para esta reação, aproximadamente 36% do produto alquilado, contra 82% citados na literatura, apesar de esta se reportar à reação de alquilação do composto não metalado (SYRBU et al., 1996).

É importante o fato de que o produto desejado foi obtido por uma rota simples e principalmente, que sua solubilidade foi bem maior que a da porfirina análoga não metalada, o que verificou-se imediatamente após a síntese, tendo sido adicionada uma pequena porção deste à água para caracterização por UV-Vis. Este se dissolveu totalmente, dando uma forte coloração vermelha à solução, enquanto as soluções da TMAPP ficam com uma coloração alaranjada pouco intensa e usualmente deixam resíduos agregados não dissolvidos

5.2 Determinação dos fatores de retenção (Rf)

A Tabela 3 apresenta os resultados de ensaio feito aplicando-se a técnica de cromatografia em camada delgada, utilizando-se como eluente diclorometano e como fase estacionária plaquetas de sílica gel:

Tabela 3. Valores de Rf para os compostos apolares

Composto	Rf
TPP	0,98
NO ₂ TPP	0,96
NH ₂ TPP	0,92
DMAPP	0,71
ZnDMAPP	0,89

Realizou-se também um ensaio com as porfirinas TPP, NO₂TPP e NH₂TPP em clorofórmio como eluente, no qual as mesmas foram totalmente arrastadas pela fase móvel (Rf~1,00), sendo que a NO₂TPP aparentemente eluiu mais rápido no início do experimento, indicando então que este solvente se mostrou melhor para purificação dos compostos em coluna cromatográfica do que o diclorometano.

Devido a pouca retenção das porfirinas na fase estacionária ara estes eluentes puros, foram preparadas outras placas alterando-se a polaridade do eluente pela adição progressiva de eluente mais polar; para a cuba cujo eluente foi a mistura de metanol e diclorometano, os Rf foram os seguintes (Tabela 4):

Tabela 4. Valores de Rf para eluente CH₃OH:CH₂Cl₂ 1,6:1

Composto	Rf
TPP	0,79
NO ₂ TPP	0,81
NH ₂ TPP	0,77
DMAPP	0,84
ZnDMAPP	0,81

Realizou-se também um ensaio de CCD para a mistura de solventes contendo clorofórmio (CHCl₃), diclorometano (CH₂Cl₂) e metanol (CH₃OH), tendo como resultado (Tabela 5):

Tabela 5. Valores de Rf para eluente CH₂Cl₂:CH₃OH:CHCl₃ 1:2:1

Composto	Rf
TPP	0,90
NO ₂ TPP	0,85
NH ₂ TPP	0,84
DMAPP	0,88
ZnDMAPP	0,94

Foi feito outro experimento com as porfirinas hidrossolúveis, tendo como fase móvel a mistura de água e metanol (1:1). Estes compostos tiveram comportamento distinto: o composto aniônico, NH₂TPPS teve forte interação com a fase móvel e nenhuma interação pela fase estacionária (Rf = 1); o oposto se verificou com os compostos catiônicos que não tiveram interação com a fase móvel (Rf = 0). Como a fase estacionária é de sílica, estes resultados se explicam pela diferença de polaridade entre a mesma e os compostos testados.

Como a fase estacionária é rica em átomos de oxigênio (e portanto com uma polaridade negativa elevada), a porfirina aniônica não teve uma boa interação com a mesma por possuir também uma alta densidade de carga negativa, o que gera forças repulsivas entre estas fases. Desse modo, a porfirina aniônica teve muito maior interação com fase móvel polar que a dissolveu amplamente. Por outro lado, os compostos catiônicos, que são menos solúveis na fase móvel que a NH₂TPPS foram, por sua carga positiva, muito mais retidos na fase estacionária (sílica gel).

Estes resultados denotaram a necessidade da realização de novos ensaios de CCD variando-se a polaridade da fase móvel. Já para as porfirinas apolares ficou evidente que o aumento na polaridade da fase móvel aumentou a retenção destes compostos na fase estacionária. Como no caso anterior, isto se explica pela diferença de interação entre os

compostos e as respectivas fases: para as porfirinas apolares, o aumento de polaridade da fase móvel diminui sua interação com estas porfirinas que são assim mais retidas na fase estacionária. Novos ensaios deverão ser realizados também para estes compostos, aumentando a polaridade dos eluentes, já que os valores dos Rfs foram altos.

5.3 Caracterizações espectroscópicas

5.3.1 Caracterização por espectroscopia UV-Vis

De modo geral, a característica mencionada mais significativa das porfirinas é uma banda *Soret* e quatro bandas Q de absorção eletrônica (LAN et al., 2007). A banda *Soret* é originária da transição $a_{1u}(\pi) \rightarrow e_g^*(\pi)$ e as outras quatro absorções são atribuídas às bandas Q correspondendo às transições $a_{2u}(\pi) \rightarrow e_g^*(\pi)$ (ZHENG et al., 2008).

A seguir são apresentados os espectros obtidos para os compostos **29**, **35**, **36** e **32**, referentes à porfirina aniônica e suas precursoras, podendo todas ser classificadas como do tipo *étio* (Figuras 31 a 35):

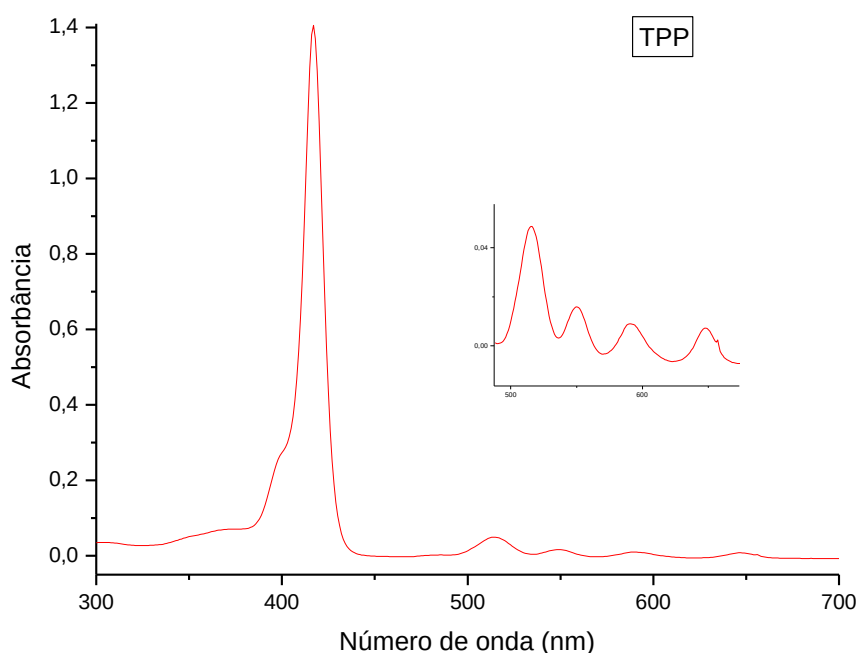


Figura 31. Espectro de UV-Vis da TPP (29) em diclorometano.

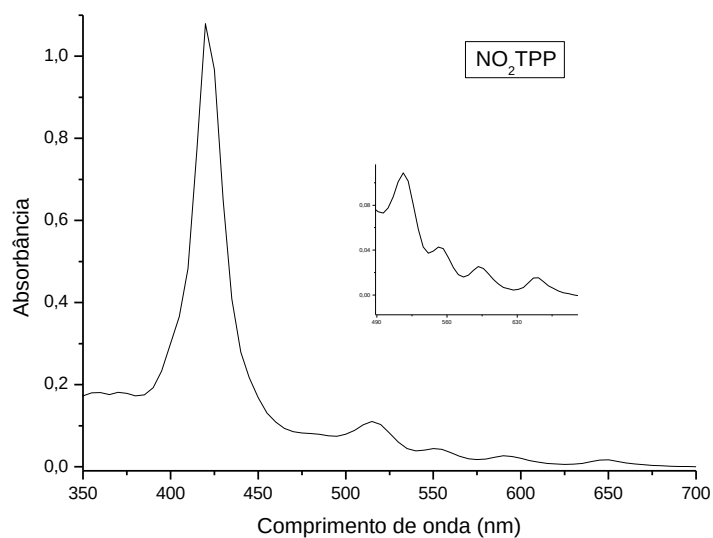


Figura 32. Espectro de UV-Vis da NO_2TPP (35) em diclorometano.

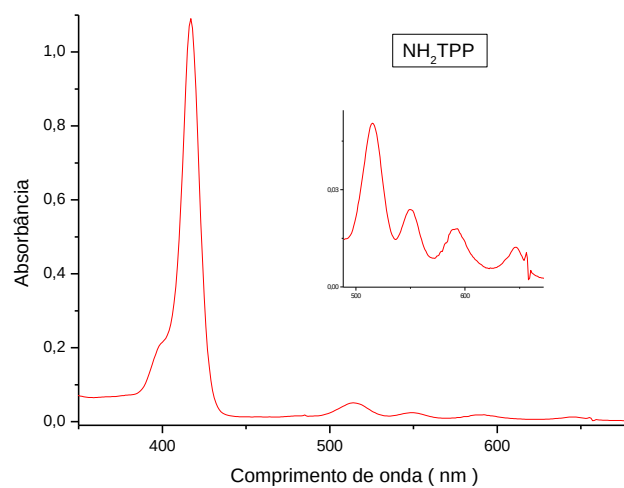


Figura 33. Espectro de UV-Vis da NH_2TPP (36) em diclorometano.

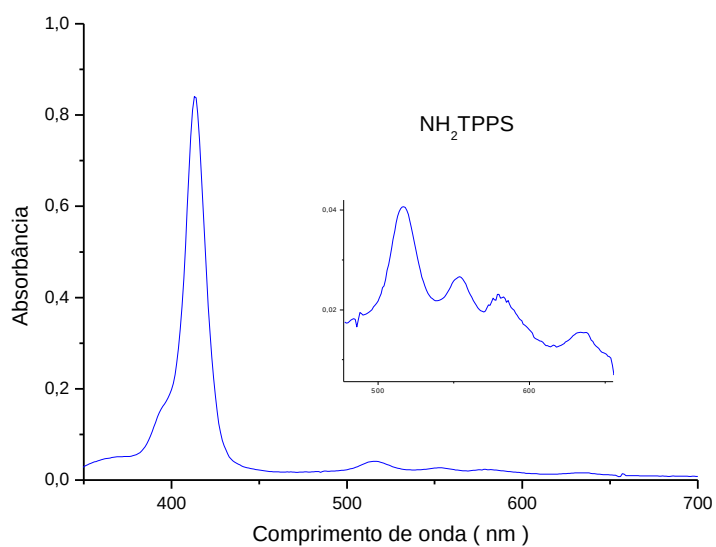


Figura 34. Espectro de UV-Vis da NH_2TPPS (32) em água.

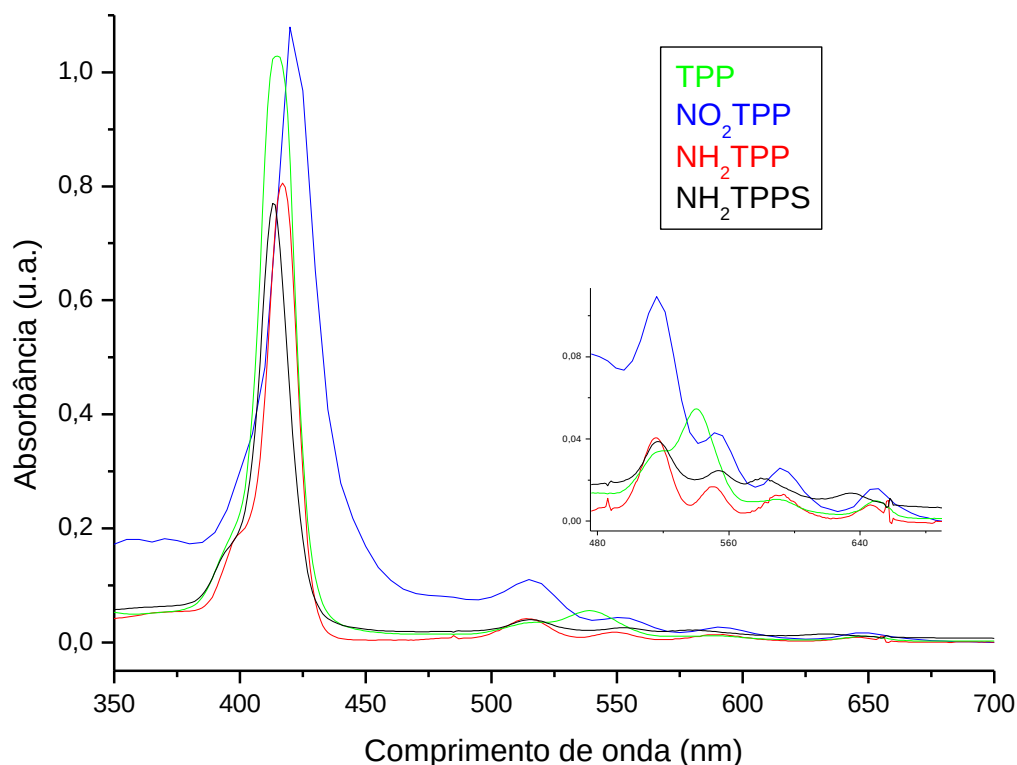


Figura 35. Espectros de UV-Vis da NH_2TPPS e precursoras.

A maioria dos picos foi coincidente ou muito próxima dos valores previamente descritos na literatura (KRUPER et al., 1989; MIRANTE, MARQUES, 2008) (Tabela 2) e a tabela 6 resume os valores das bandas da porfirimina aniônica sintetizada e de suas precursoras nos respectivos solventes em que foram feitas:

Tabela 6. Valores de λ para as bandas Soret e bandas Q das porfirinas sintetizadas.

Composto	Banda Soret (nm)	Bandas Q (nm)				Solvente
TPP (29)	417	514	549	590	647	Diclorometano
NO_2TPP (35)	420	515	550	590	650	Diclorometano
NH_2TPP (36)	414	514	549	592	646	Diclorometano
NH_2TPPS (32)	414	516	554	580	633	Água

Esses valores ficaram muito próximos entre si, especialmente os que se referem as porfirinas apolares, o que é compreensível dado que a diferença estrutural entre estes compostos é muito pequena e apenas um substituinte não afetou profundamente os valores a serem observados. De qualquer forma estes valores denotaram a necessidade de análises complementares para confirmar a estrutura de cada composto sintetizado.

A posterior análise dos coeficientes de extinção molar para a banda *Soret* destes compostos indicou tratar-se de compostos distintos e pela simples observação dos espectros da Figura 35 se pôde observar que são porfirinas distintas uma vez que as bandas têm aspecto e localização diferentes; além disso, quando os espectros foram feitos nas mesmas concentrações, obteve-se diferentes valores para as absorbâncias.

Nas figuras seguintes (Figuras 36 a 41) são apresentados os espectros de UV-Vis da DMAPP e de suas derivadas metaladas e alquiladas:

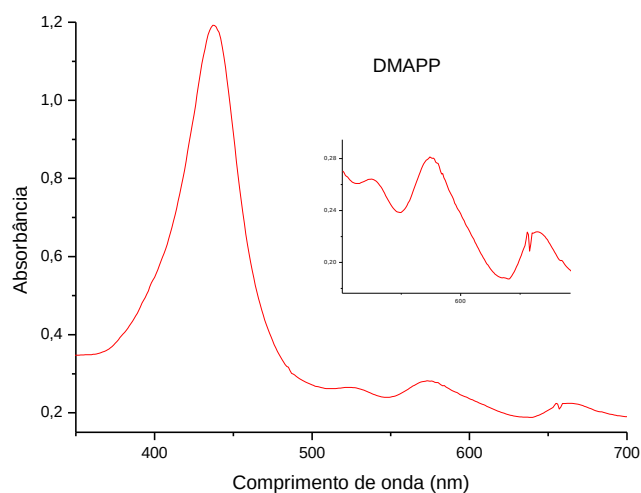


Figura 36. Espectro de UV-Vis da DMAPP (37) em diclorometano.

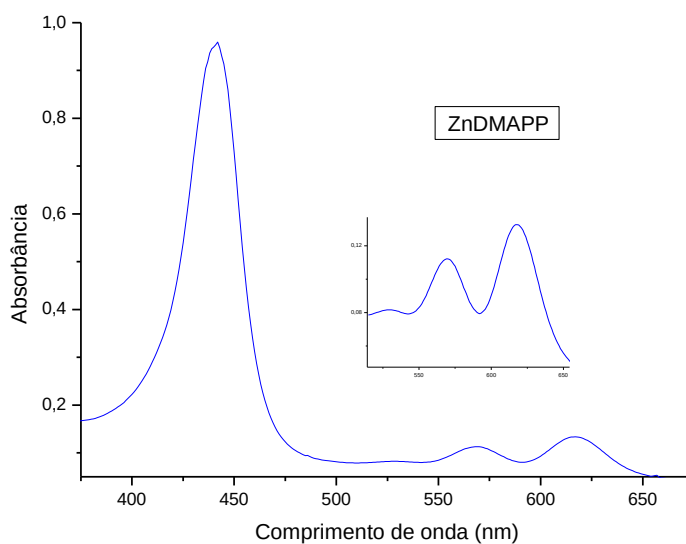


Figura 37. Espectro de UV-Vis da ZnDMAPP (38) em diclorometano.

Como pode ser observado no espectro da Figura 36, a DMAPP possui apenas três bandas Q e a banda *Soret* alargada (assim como sua derivada metalada), sendo então o seu espectro caracterizado como um espectro anômalo. Ela pertence ao grupo das hiperporfirinas, as quais são porfirinas que apresentam absorção extra acima de 320 nm e a banda *Soret* alargada ou dividida.

Os valores onde ocorrem as absorções da DMAPP, os quais são um pouco deslocados para o vermelho em relação às porfirinas “normais”, tornam o seu espectro bastante similar ao espectro da forma dibásica (desprotonada) da TPP, conforme pôde ser constatado em estudo de Ojadi (OJADI et al., 1993), no qual foram feitas titulações espectrofotométricas de porfirinas *N*-substituídas com base (etóxido de sódio) e com ácido trifluoroacético. Neste estudo pôde ser observado que a protonação dos nitrogênios aminícos “devolve” à DMAPP um espectro similar ao da TPP base livre.

Dessas observações, pôde ser constatado que as propriedades nos estados normal ou excitado são influenciadas por substituições periférica ou central, as quais resultam em movimento de carga dentro e fora do macrociclo. No caso específico da DMAPP, este alargamento da banda *Soret*, bem como a diminuição do respectivo coeficiente de extinção molar e o deslocamento batocrômico das bandas no visível se dá devido a uma interação de transferência de carga do par de elétrons livre dos átomos de N do grupo amino com o segundo estado excitado desta porfirina, uma transição altamente permitida (DATTA-GUPTA; BARDOS, 1966; GUNTER; ROBINSON, 1989; OJADI et al., 1993).

Em concordância com o que foi mencionado, de que a protonação ou acetilação destes pares restabelece a forma de espectro “normal” da porfirina, está o espectro mostrado na Figura 39, obtido para a porfirina catiônica, na qual o átomo de nitrogênio é alquilado e, portanto, não possui nenhum par eletrônico isolado. Neste espectro, as cinco bandas puderam ser visualizadas e os valores onde as absorções ocorreram são bem próximos àqueles obtidos para porfirinas “normais” (TPP e derivadas).

Embora as absorbâncias verificadas nos espectros da TMAPP tenham sido menores do que as das demais porfirinas até então obtidas (na Figura 39, o espectro em água foi obtido de uma solução supersaturada, sendo que esta porfirina se mostrou mais solúvel em metanol), o que se deu pela formação de agregados ou pela presença de impurezas, uma comparação precisa não pode ser feita, já que os solventes utilizados são distintos e como se sabe, os solventes polares afetam muito mais as transições do que os apolares, nos quais os primeiros compostos são solúveis.

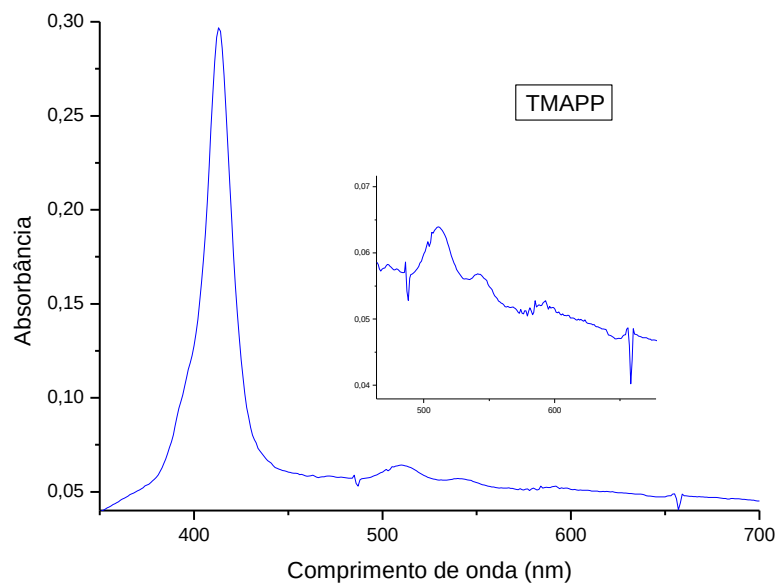


Figura 38. Espectro de UV-Vis da TMAPP em metanol.

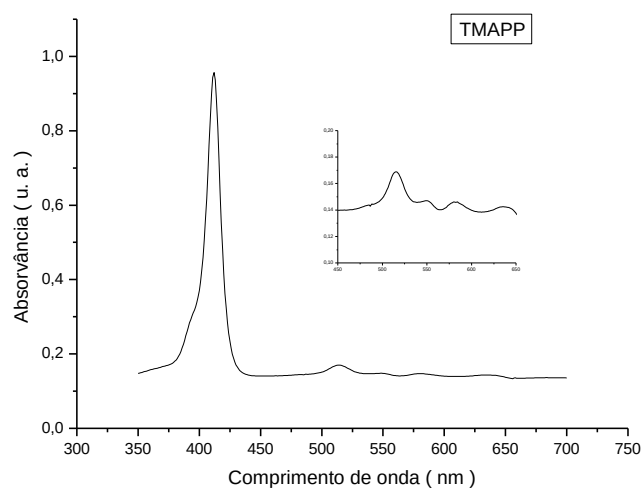


Figura 39. Espectro de UV-Vis da TMAPP em água (solução supersaturada).

A tabela seguinte (Tabela 7) traz um resumo dos valores onde ocorreram as absorções da DMAPP e demais compostos dela obtidos, incluindo a metaloporfirina catiônica cujo espectro é demonstrado nas Figuras 40 e 41:

Tabela 7. Valores de λ para as bandas *Soret* e bandas *Q* da DMAPP e derivadas

Composto	Banda <i>Soret</i> (nm)	Bandas <i>Q</i> (nm)				Solvente
DMAPP (37)	438	524	573	664		Diclorometano
TMAPP (33)	413	510	541	591		Metanol
TMAPP	412	514	548	578	634	Água
ZnDMAPP (38)	440	560	605			Diclorometano
ZnTMAPP (34)	415	515	579			Água

Pelos valores obtidos para as porfirinas de zinco pode concluir-se que a incorporação deste metal ao núcleo porfirínico foi eficaz, o que também pode ser constatado pela diminuição de bandas Q conforme indica o espectro da ZnDMAPP (Figura 37).

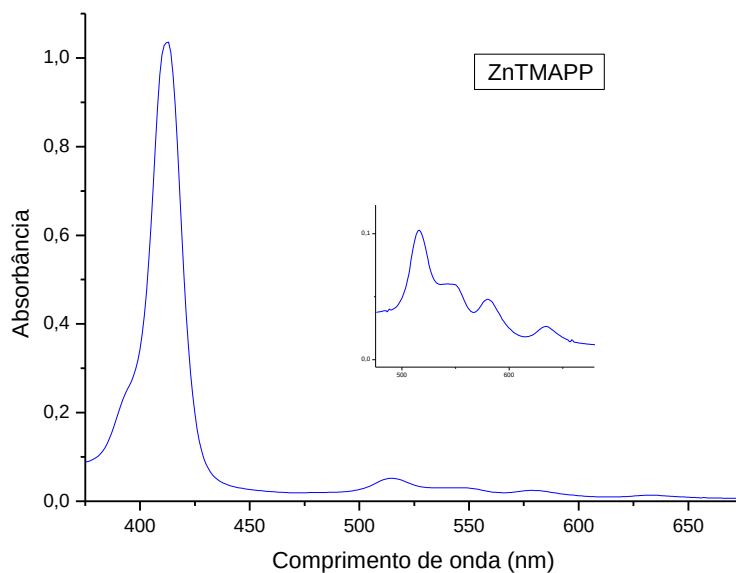


Figura 40. Espectro de UV-Vis da ZnTMAPP em água.

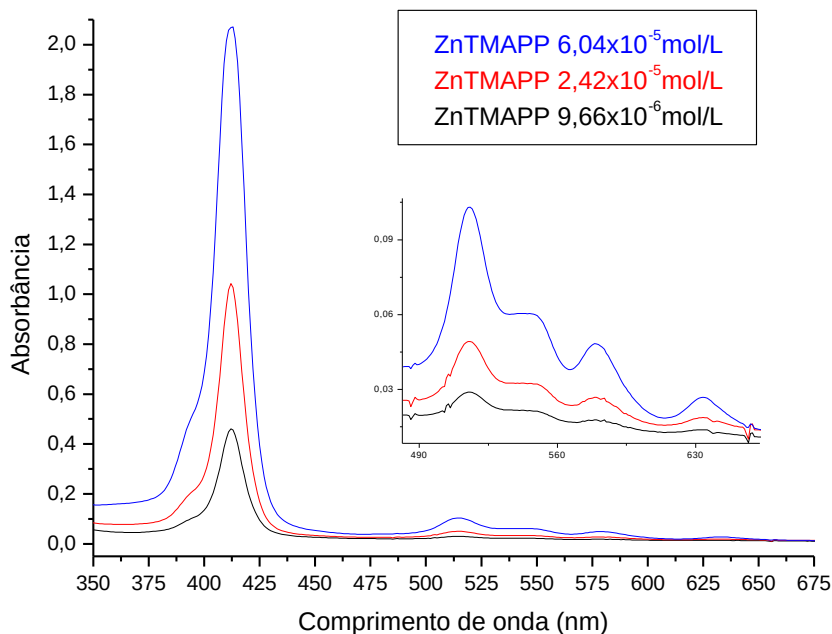


Figura 41. Espectros de UV-Vis da ZnTMAPP em água.

No espectro da ZnTMAPP **34** (Figura 40), aparece uma terceira banda Q em comprimento de onda de 633 nm, conforme pode ser visto na ampliação. Como a maioria das metaloporfirinas possuem apenas duas bandas Q, incluindo a ZnDMAPP **38**, que é a

precursora do composto **34**, pode-se concluir que esta terceira banda pode ter aparecido devido a presença de uma pequena quantidade da porfirina catiônica não metalada formada durante a reação de alquilação, como subproduto oriundo de desmetalção de parte das metaloporfirinas.

Com a diluição a terceira banda vai diminuindo, conforme pode ser visto na ampliação da Figura 41.

A solubilização destes compostos em meio aquoso é de extrema importância para a realização de testes biológicos, de toxicidade e de para a realização de estudos visando obter precursores de potencial aplicabilidade na terapia fotodinâmica.

5.3.2 Determinação do coeficiente de absortividade molar (ϵ)

Os valores de ϵ dos compostos sintetizados foram determinados através das intensidades das absorbâncias verificadas em soluções dos compostos que preparadas por diluição, aplicando a conhecida relação de Lambert-Beer ($A = \epsilon \cdot c \cdot b$). Estas soluções foram feitas em clorofórmio para as porfirinas apolares, em metanol para a TMAPP **33** e em água para a NH₂TPPS **32** e para a ZnTMAPP **34**. Os resultados estão apresentados na Tabela 8:

Tabela 8. Coeficiente de absortividade molar das porfirinas sintetizadas

Porfirina	Solvente	Soret	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
TPP	CHCl ₃	417	4,70x10 ⁵
NO ₂ TPP	CHCl ₃	420	4,00x10 ⁵
NH ₂ TPP	CHCl ₃	414	3,63x10 ⁵
DMAPP	CHCl ₃	438	7,70x10 ⁴
TMAPP	CH ₃ OH	413	1,21x10 ⁴
ZnTMAPP	H ₂ O	415	4,00x10 ⁴
NH ₂ TPPS	H ₂ O	414	7,37x10 ³

Os valores da Tabela 8 mostraram que se tratam de compostos diferentes (no caso das determinações que foram feitas no mesmo solvente), e que, portanto as reações de nitração e redução ocorreram. Mas, o principal resultado que esta tabela mostra é que a metalção da porfirina catiônica melhorou a solubilidade da mesma em água, tornando melhor a possibilidade de realização de futuros bioensaios com este composto.

5.3.3 Caracterizações por espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR):

Esta técnica complementa as informações previamente obtidas pela espectroscopia de absorção nas regiões de ultravioleta e visível e as realça indicando a formação ou não dos compostos desejados, pois permite identificar as absorções que causam deformações axiais, angulares, etc. dos substituintes específicos de cada composto sintetizado.

Os primeiros espectros analisados representam os resultados das porfirinas TPP, NO₂TPP, NH₂TPP e NH₂TPPS. Foram analisadas as principais bandas, comuns a todas as porfirinas sintetizadas, e principalmente as diferenças entre os espectros destes compostos, uma vez que todas as pastilhas foram preparadas do mesmo modo, tentando assegurar, portanto, as mesmas quantidades de cada composto, de modo que as intensidades de transmitância dos picos fossem representativas de suas proporções nos compostos, principalmente no que se refere às bandas representativas de absorções específicas dos grupos funcionais característicos de cada composto.

A Figura 42 apresenta o espectro da tetrafenilporfirina, com as suas principais bandas assinaladas e suas respectivas atribuições:

- Em 3315 cm⁻¹, a banda é referente à vibração de deformação axial da ligação N-H dos pirróis protonados;
- Em 3053 e 3024 cm⁻¹ ocorre absorção de energia cuja frequência causa deformação axial de ligações C-H dos anéis fenílicos;
- Em 1349 cm⁻¹ ocorre absorção causada pela deformação axial da ligação C-N dos anéis pirrólicos.

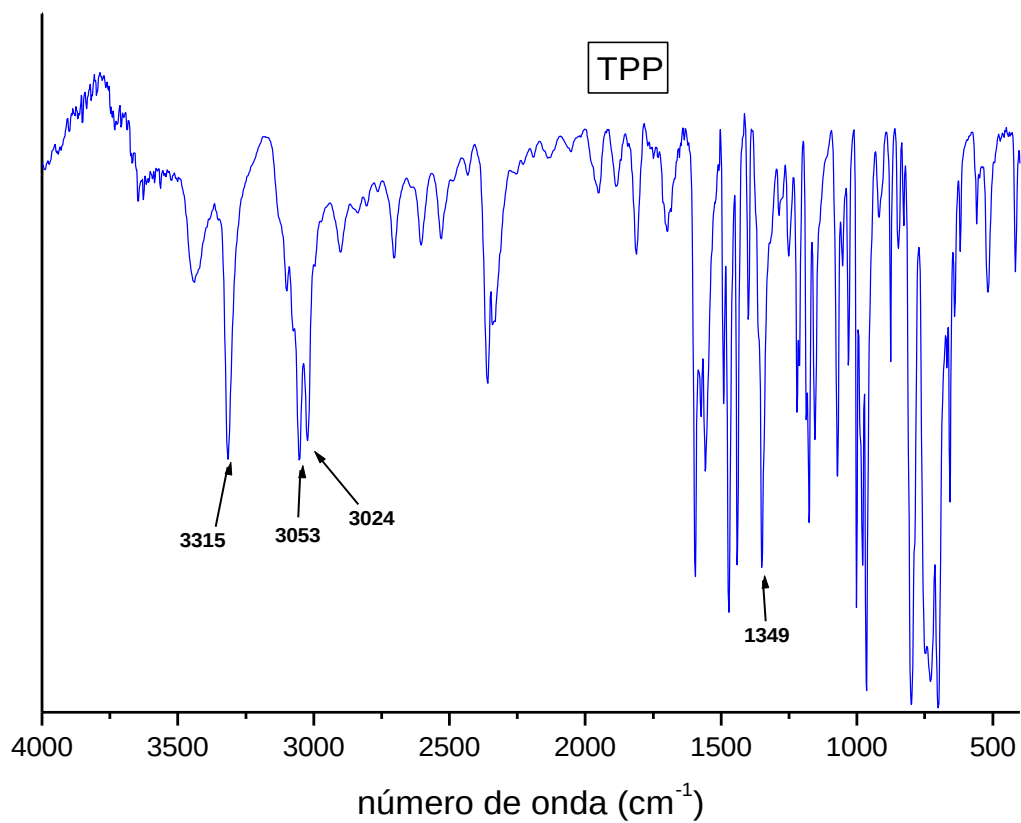


Figura 42. Bandas de absorção na região de IV para a TPP.

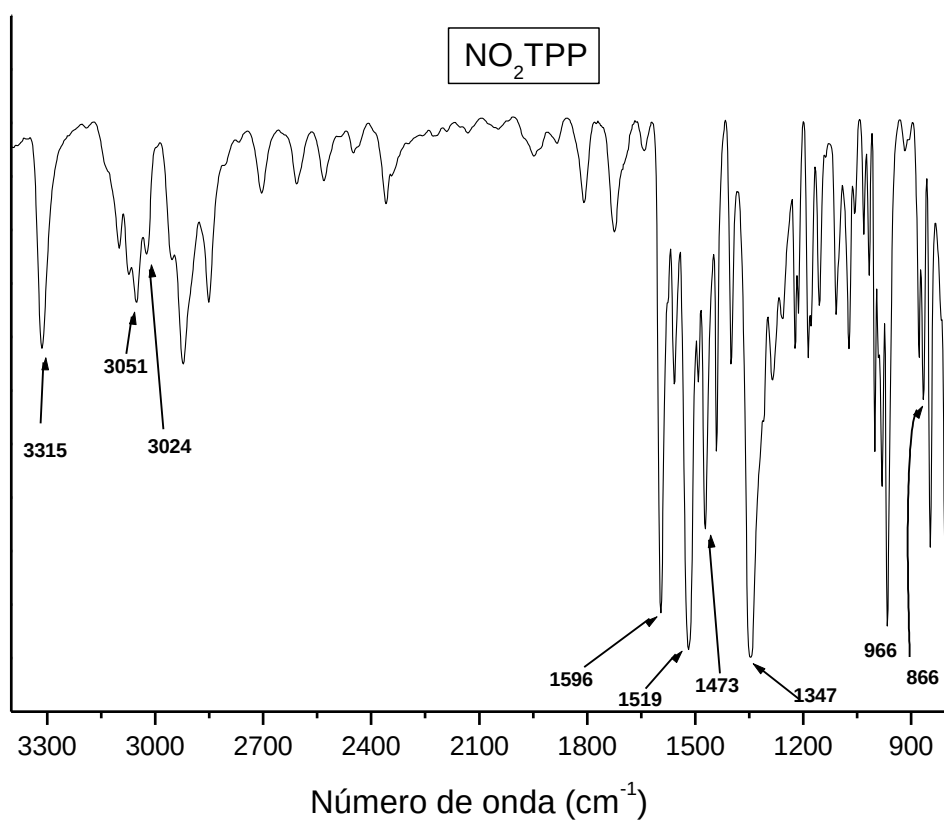


Figura 43. Bandas de absorção na região de IV para a NO_2TPP .

A NO_2TPP , cujo espectro é mostrado na Figura 43, tem como referência as seguintes absorções (KRUPER et al., 1989):

- 1521 cm^{-1} para deformação axial assimétrica do grupo NO_2 ;
- 1348 cm^{-1} para deformação axial simétrica do grupo NO_2 ;
- 1597 , 1474 e 966 cm^{-1} , outras vibrações não especificadas.

Todas foram observadas no espectro acima, sendo que apareceu ainda a banda de deformação axial da ligação C-N do grupo Ar-NO_2 em 866 cm^{-1} ; a de deformação axial da ligação C-N do pirrol apareceu em 1347 cm^{-1} e se acoplou com a banda de deformação axial do grupo NO_2 , tornando esta a absorção com o pico mais intenso neste espectro.

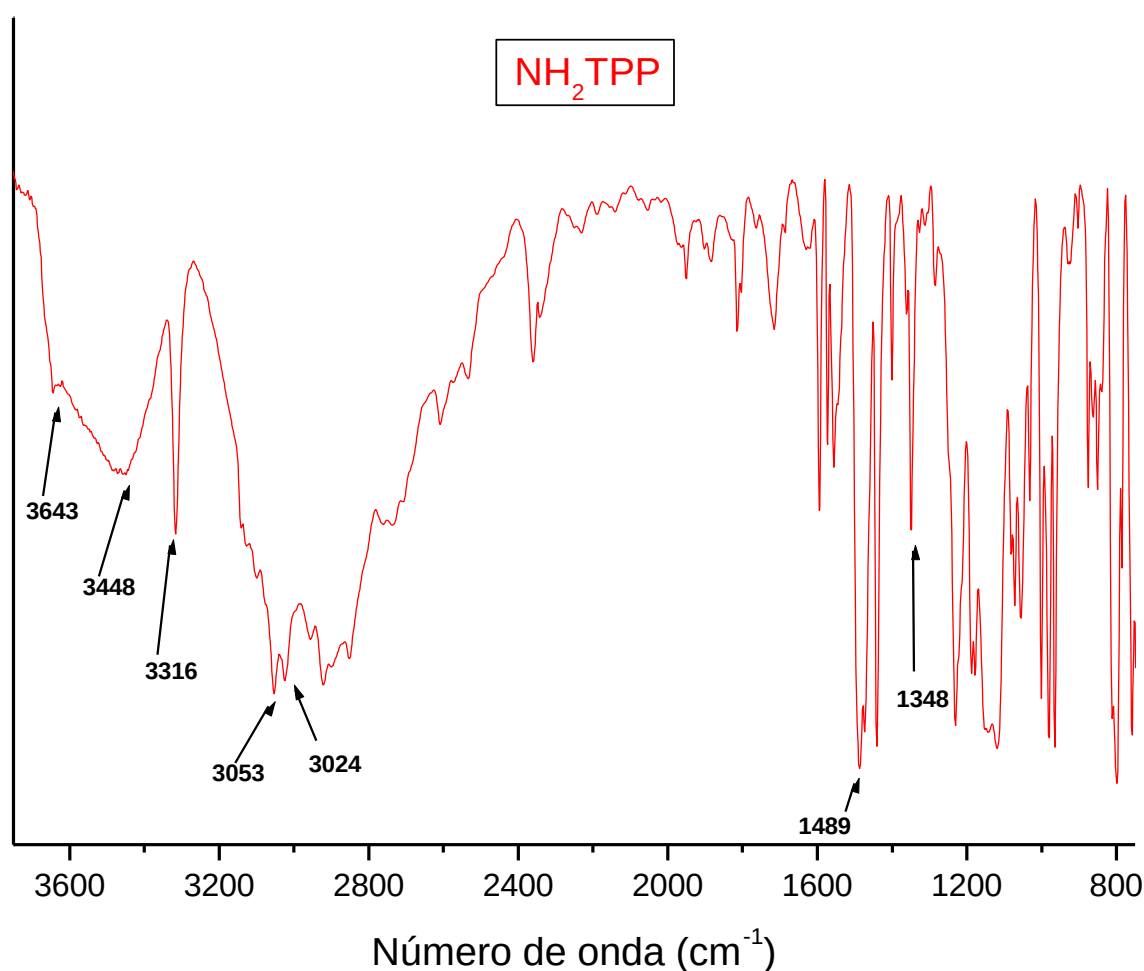


Figura 44. Bandas de absorção na região de IV para a NH_2TPP .

No espectro da NH_2TPP (Figura 44), as principais bandas que caracterizam a porfirina estão em 3643 e 3448 cm^{-1} e nestas frequências causam as deformações axiais assimétrica e simétrica, respectivamente. Há ainda a banda em 1489 cm^{-1} atribuída à vibração

de deformação angular simétrica. A banda correspondente à vibração de deformação angular simétrica fora do plano se situa na região de 909 a 666 cm^{-1} (SILVERSTEIN et al., 1979), porém a atribuição precisa do pico é difícil, uma vez que na região abaixo de 1300 cm^{-1} , todas as porfirinas têm muitos picos fortes, referentes a vários modos vibracionais de ligações comuns de todos os compostos. Nessa região ocorrem muitos acoplamentos ou sobreposições de sinais, pois aí se situam picos comuns de deformação axial de ligações C-C sp^3 e sp^2 conjugados, aparecem também os vários modos de deformação angular dos grupos CH_n , simétricos, assimétricos, fora ou no plano do anel. Também ocorrem nestas frequências, os vários modos vibracionais dos anéis fenila dos compostos sintetizados.

Por esta razão, a comparação dos espectros da TPP, NO_2TPP e NH_2TPP é mais eficaz considerando-se a região de 4000 a 1400 cm^{-1} e nas figuras seguintes são apresentados dois espectros comparativos, sendo que no segundo, os espectros estão sobrepostos para melhor visualização das intensidades de absorção de cada composto (Figuras 45 e 46).

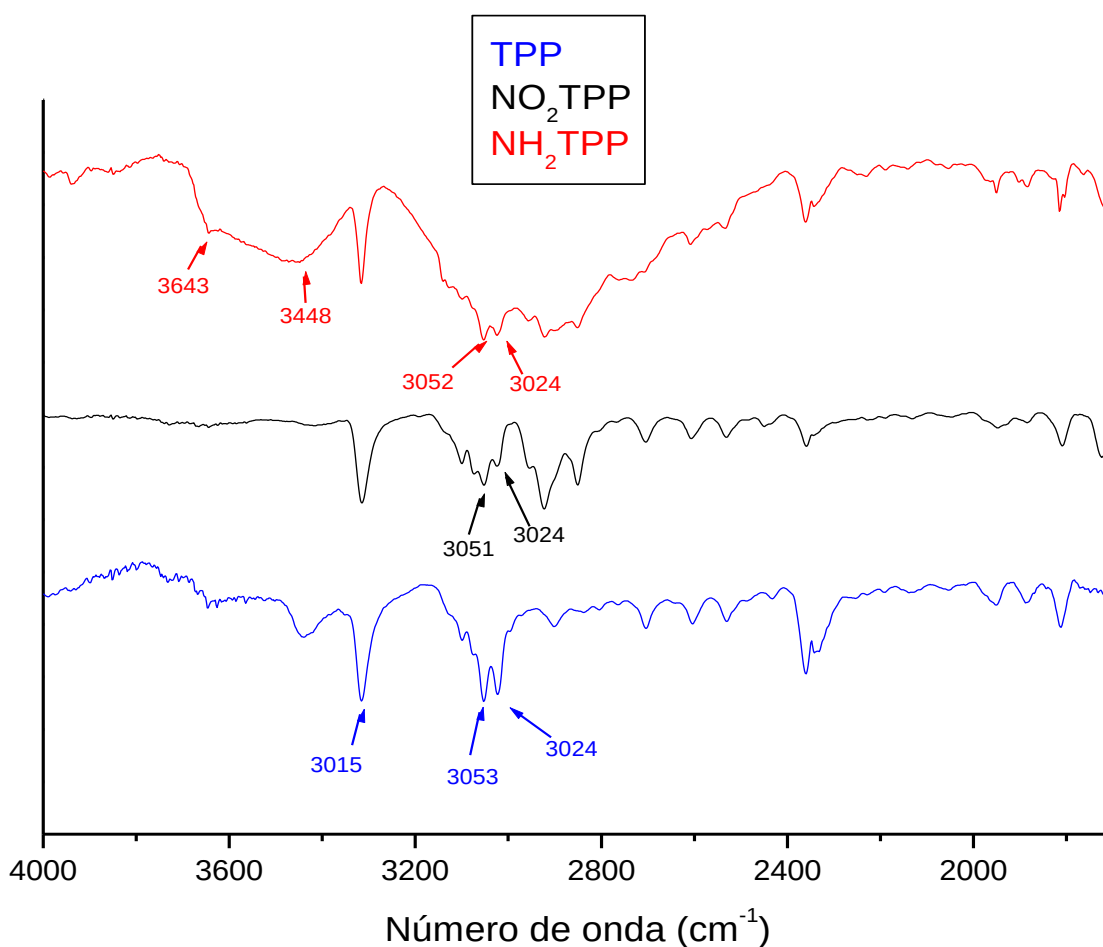


Figura 45. Espectros de IV comparativos das porfirinas 29, 34 e 35.

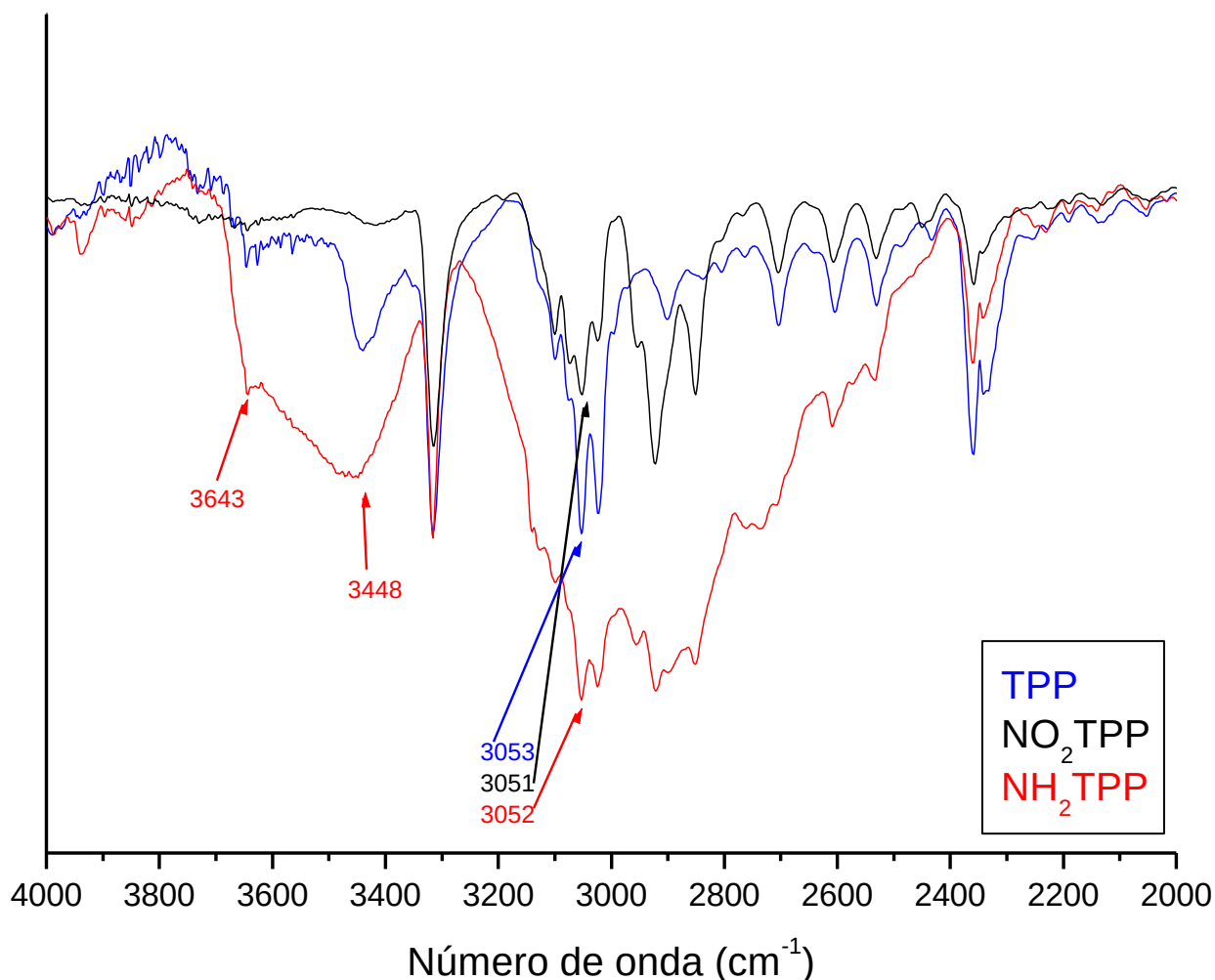


Figura 46. Espectros comparativos de absorção de IV dos compostos 29, 34 e 35.

A Figura 46 não deixa dúvida de os espectros são de compostos distintos. A principal diferença está no espectro da NH_2TPP , o qual possui as bandas de deformação axial do grupo NH_2 em 3643 e 3448 cm^{-1} , e estas são bem mais intensas que nos outros compostos. Esta banda ainda acopla com as bandas de estiramento da ligação N-H do núcleo pirrólico, também das ligações C-H pirrólicas e do anel fenila, de modo que estas bandas ficaram bem mais intensas no espectro da NH_2TPP do que nos de outras porfirinas. Além destas absorções, há outras que merecem ser mencionadas, como a que é atribuída à deformação angular do grupo amino em 1489 cm^{-1} (Figura 44) e a de deformação axial da ligação C-N de nitroaromático em 866 cm^{-1} (Figura 43).

A Figura 47 traz o espectro da porfirimina NH_2TPPS . A principal banda deste espectro é a banda de deformação axial da ligação O-H em 3395 cm^{-1} , forte e larga. Esta banda encobre as demais bandas de deformação axial das ligações N-H e C-H que se situam na região entre 3600 e 2800 cm^{-1} , pois é bem mais intensa que as mesmas.

Em 1402 cm^{-1} observa-se a banda de deformação axial da ligação C-N. As bandas de deformação angular de grupo O-H são geralmente largas e neste caso, se situam em 1182 cm^{-1} e 634 cm^{-1} (fora do plano). Em 715 cm^{-1} , fica a banda de deformação axial da ligação C-S.

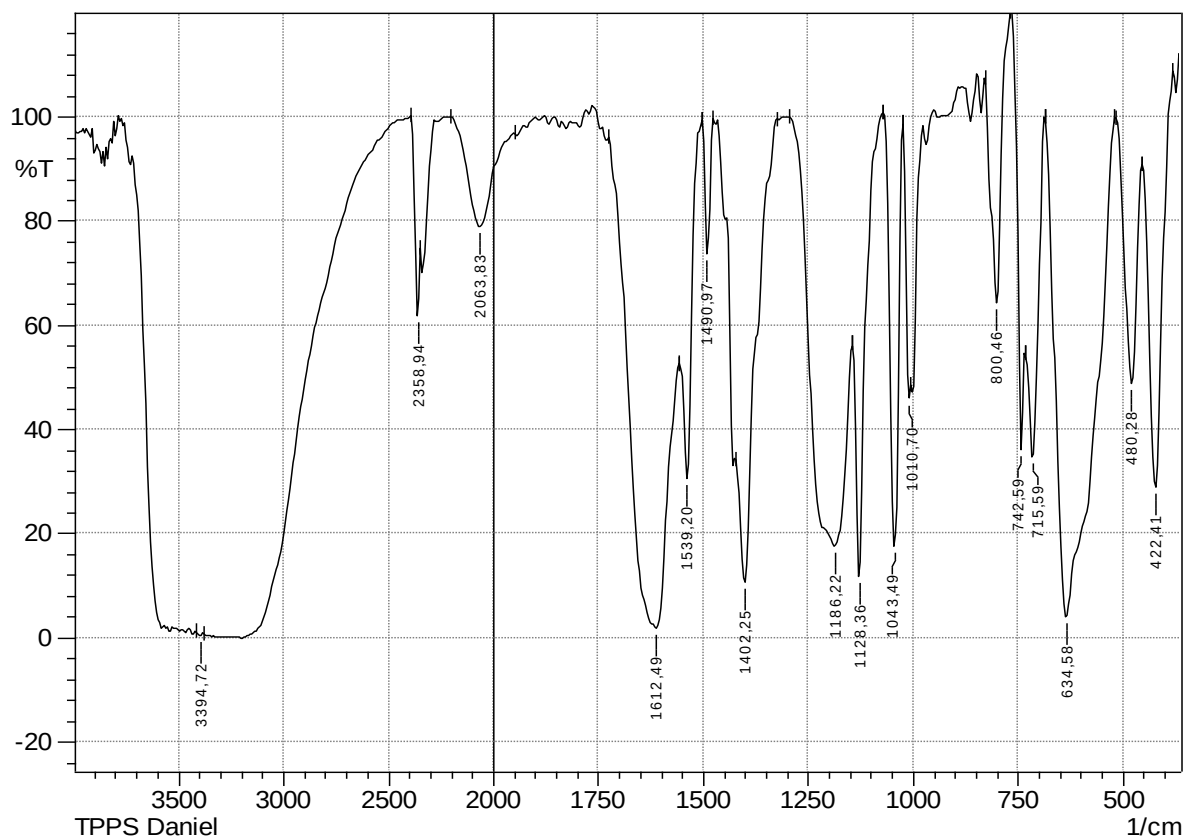


Figura 47. Bandas de absorção na região de IV para a NH_2TPPS .

As figuras seguintes trazem os espectros dos compostos da rota de síntese das porfirinas catiônicas (Figuras 48 a 51):

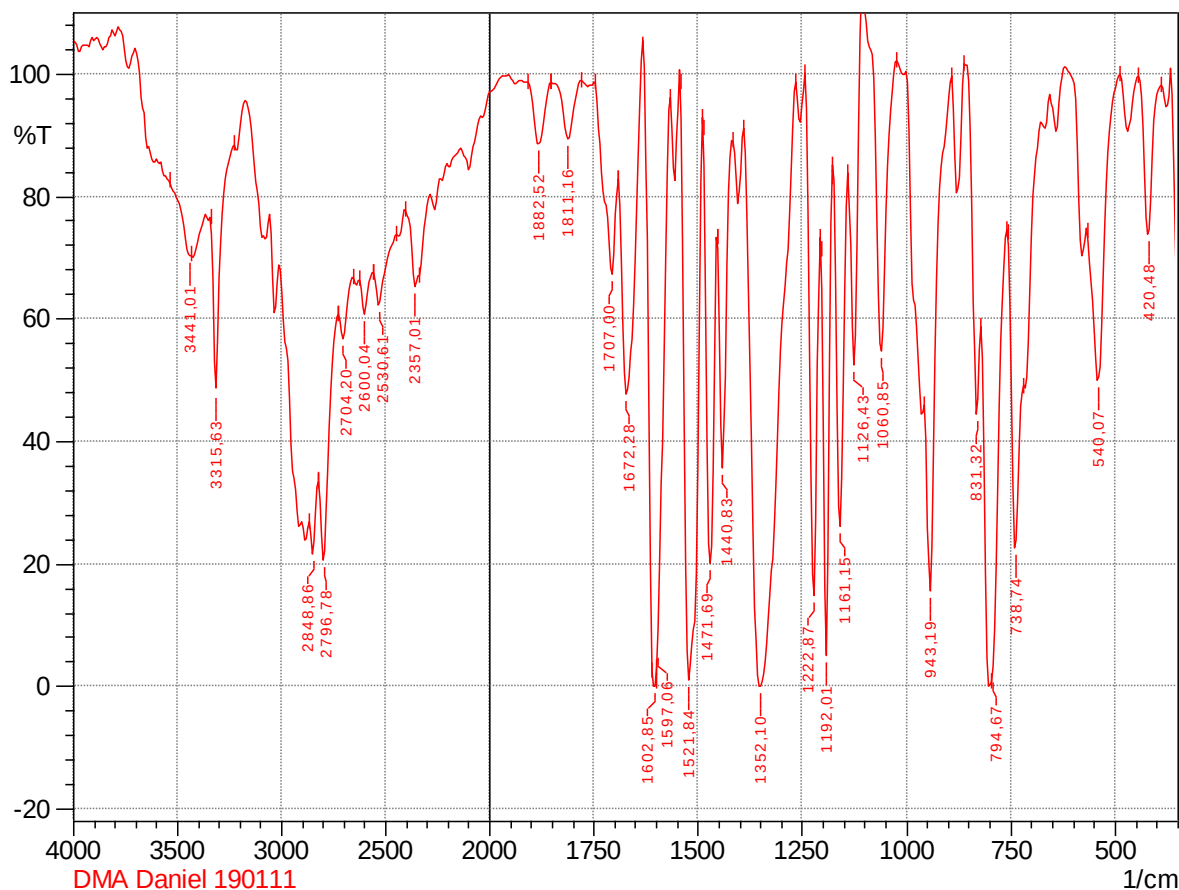


Figura 48. Bandas de absorção na região de IV para a DMAPP.

No espectro da DMAPP, observa-se o pico em 3315 cm^{-1} , de deformação axial da ligação N-H do núcleo porfirínico, mas a principal banda neste espectro possui pico em 1352 cm^{-1} , e é atribuída à vibração de deformação axial da ligação C-N de amina aromática terciária (SILVERSTEIN et al., 1979). Pelo acoplamento que ocorre com a banda de mesma atribuição, referente às deformações da ligação C-N pirrólicas, este pico é mais largo e intenso que nos outros compostos cuja intensidade é geralmente menor.

A Figura 49 apresenta o espectro da TMAPP. Foi feita a comparação tendo como referência as bandas listadas para o benzeno dissustituído nas posições 1,4 (*p*-dissustituído).

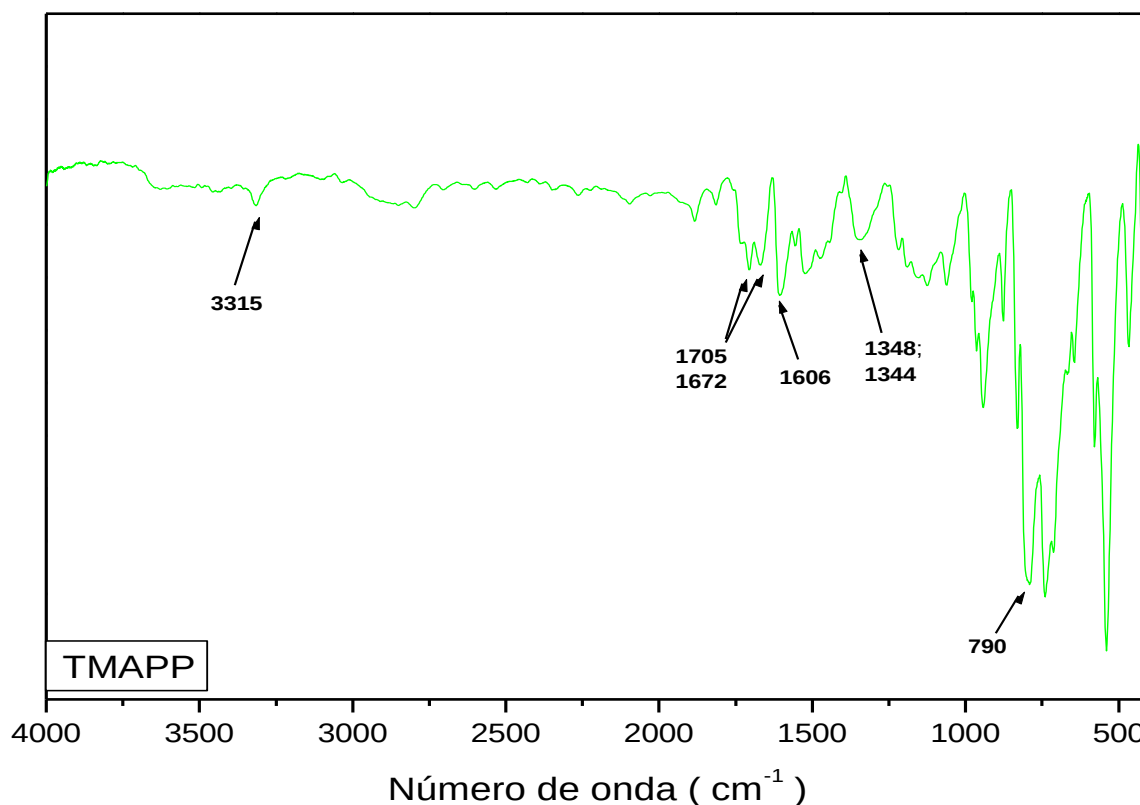


Figura 49. Bandas de absorção na região de IV para a TMAPP.

A literatura cita as seguintes bandas para este padrão de substituição (SILVERSTEIN et al., 1979):

- Duas bandas de intensidade média entre 1700 e 1500 cm^{-1} (consecutivas);
- Um pico de intensidade média próximo a 1100 e outro próximo a 1000 cm^{-1} ;
- Um pico de intensidade forte próximo a 800 cm^{-1} ;
- Ausência de dois picos muito fortes, de 740 a 710 cm^{-1} e de 700 a 675 cm^{-1} , característicos de composto aromático monossustituído (como a TPP).

Todos estes sinais foram verificados, no composto acima; além destes ocorreram picos em 3315 cm^{-1} (de deformação axial N-H), 1606 cm^{-1} (de deformação axial C=C aromático) e 1348 cm^{-1} (de deformação axial C-N).

Os últimos compostos sintetizados foram as metaloporfirinas de zinco, cujos espectros de IV são mostrados nas Figuras 50 e 51.

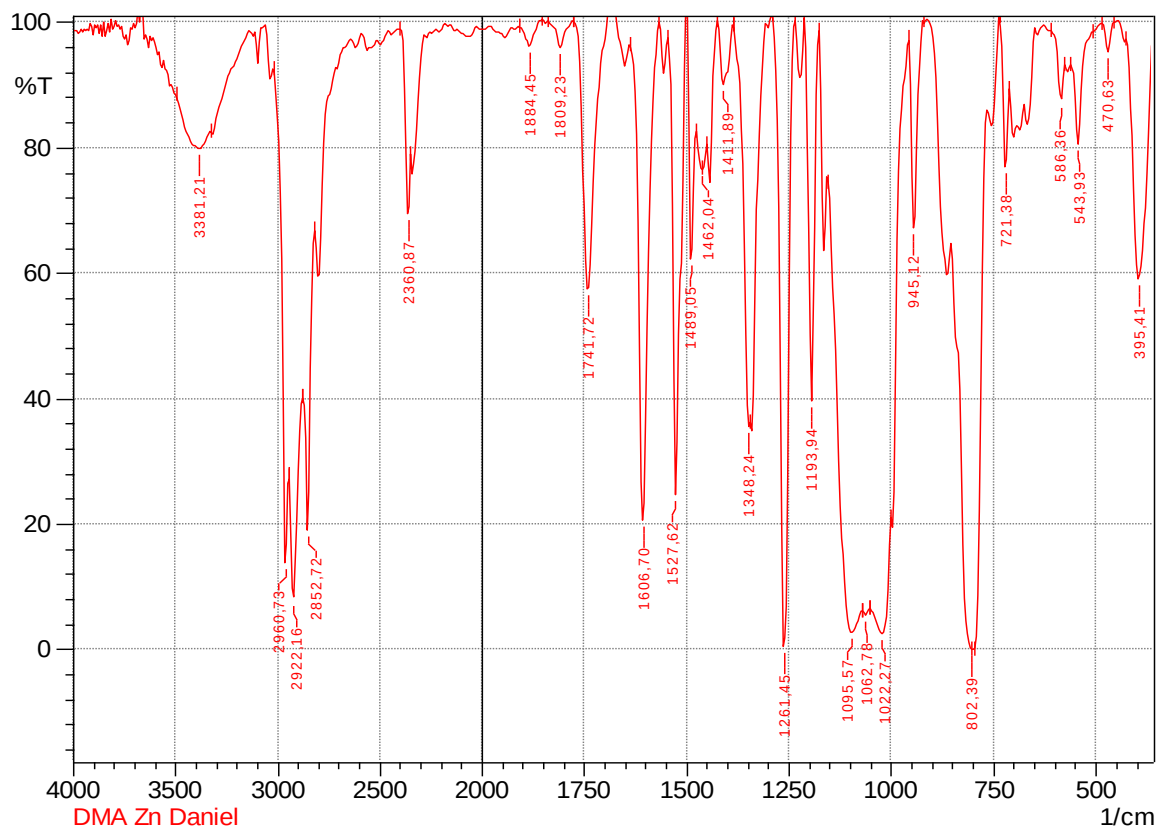


Figura 50. Bandas de absorção na região de IV para a ZnDMAPP.

O padrão de substituição na posição *para* dos quatro anéis fenila aparece no espectro dado acima, com um pico de intensidade forte em 802 cm^{-1} e a ausência de pico de mesma intensidade na região característica de composto aromático monossustituído. A ausência da banda em 3315 cm^{-1} , presente em todas as porfirinas base livre evidencia que o metal encontra-se ligado ao núcleo desta porfirina. As metaloporfirinas de Zn têm ainda o pico referente à vibração de deformação axial da ligação C-N pirrólico em 1096 cm^{-1} (BEGA, 2008).

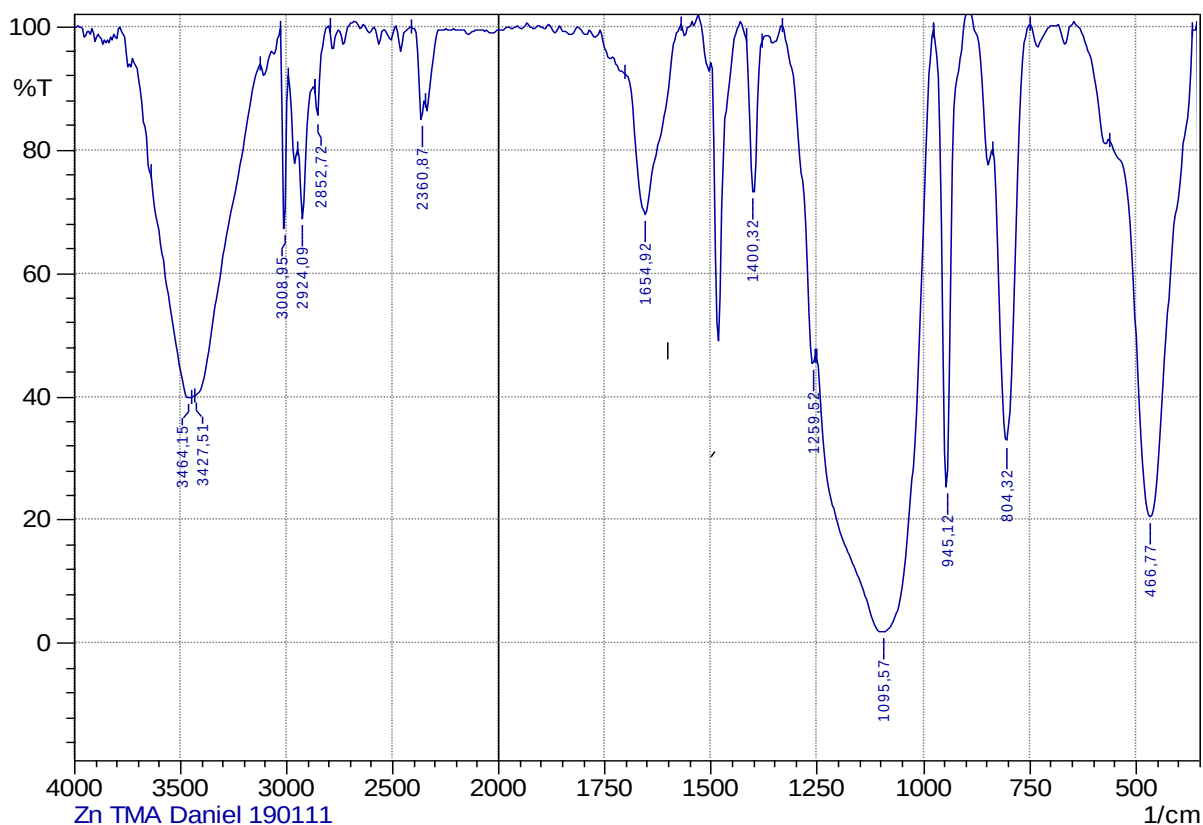


Figura 51. Bandas de absorção na região de IV para a ZnTMAPP.

Assim como para a ZnDMAPP, no espectro da metaloporfirina catiônica, não ocorre pico em 3315 cm^{-1} , pois as ligações N-H pirrólicas foram substituídas por ligações N-Zn. A deformação axial da ligação C-N com os átomos de N coordenados ao zinco, tem o pico em 1097 cm^{-1} , e acopla com o pico de estiramento da ligação C-N do grupo fenila em 1259 cm^{-1} . Nestas metaloporfirinas, as bandas referentes à vibração de estiramento da ligação C-N pirrólica estão em menor comprimento de onda (menor energia) do que aqueles da atribuição equivalente dos outros compostos porfirínicos analisados anteriormente porque os respectivos átomos de N adquirem carga formal positiva e deste modo, a constante de força da ligação N-C é diminuída.

A tabela seguinte resume os principais dados de cada composto sintetizado e traz os principais resultados que permitem diferencia-los e confirmar o êxito da metalação com zinco (II) (Tabela 9):

Tabela 9. Valores de absorção (cm^{-1}) dos principais picos de grupos funcionais característicos presentes porfirinas sintetizadas.

Porfirina	ν N-H pirrol	ν C-N pirrol	ν as. NH_2	ν Ar- NO_2	ν O-H
TPP	3315	1348	-	-	-
NO_2TPP	3315	1344	-	866	-
NH_2TPP	3316	1346	3643	-	-
NH_2TPPS	*	1402	-	-	3395
DMAPP	3316	1352	-	-	-
ZnDMAPP	-	1096	-	-	-
TMAPP	3315	1348	-	-	-
ZnTMAPP	-	1096	-	-	-

* encoberto pela vibração de deformação axial da ligação O-H

5.3.4 Caracterizações por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN^1H):

De um modo geral, as diferentes técnicas espectroscópicas de identificação e caracterização dos compostos porfirínicos se complementam e cada uma agrega diferentes vantagens na elucidação das estruturas sintetizadas. A espectroscopia de ressonância magnética nuclear, especialmente a de próton, é a mais completa e ampla para este fim, mas apesar dos aspectos positivos supracitados na literatura, o principal deles se constitui algumas vezes, paradoxalmente, causa de problemas para a interpretação de espectros. Esse aspecto é a extrema sensibilidade desta técnica, e é positivo porque, mais do que confirmar a presença ou ausência de grupos funcionais como no caso das outras técnicas, ele permite a confirmação do conjunto estrutural das moléculas sintetizadas como um todo. O ponto negativo é que a presença de impurezas, mesmo traços carregados comumente por solventes, podem se sobressair no espectro mais do que os picos de interesse, além de dificultar muitas vezes a interpretação da multiplicidade dos picos.

A Figura 52 apresenta o espectro de RMN^1H obtido para a metaloporfirina catiônica sintetizada, ZnTMAPP, onde é possível observar a presença de água (em 4,79 ppm), como “contaminante” da D_2O usada como solvente, e de DMF (em 7,92; 3,01 e 2,85 ppm) (GOTTLIEB et al., 1997), usado na etapa anterior da rota sintética, para a metalação. Em 4,79 e em 3,01 ppm são os picos mais intensos do espectro e mostram, portanto, o quão sensível esta técnica à presença mesmo de traços de impurezas (picos abaixo de 2,85 ppm) e também que os solventes permaneceram adsorvidos mesmo após o emprego técnicas de purificação (em cada etapa da rota sintética) e de secagem em estufa.

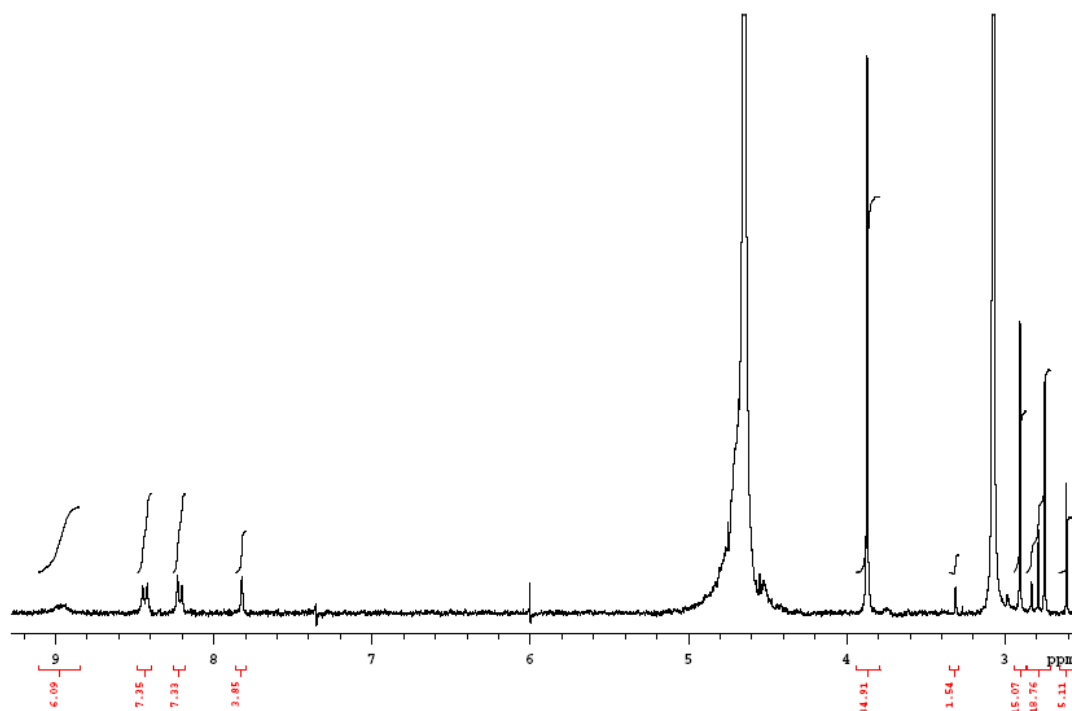


Figura 52. Espectro de RMN¹H da ZnTMAPP.

Apesar dos picos devido a presença de impurezas ou a resíduos de solvente adsorvidos, os sinais de todos os tipos de prótons presentes e característicos desta porfirina apareceram no espectro, e estão bem resolvidos, sendo possível portanto, atribuir sua multiplicidade exata.

A ZnTMAPP **34** é um composto com estrutura simétrica e assim possui apenas quatro tipos de prótons absorvedores que são mostrados na Figura 53. Na Figura 54, o espectro é desmembrado para melhor visualização dos picos de interesse.

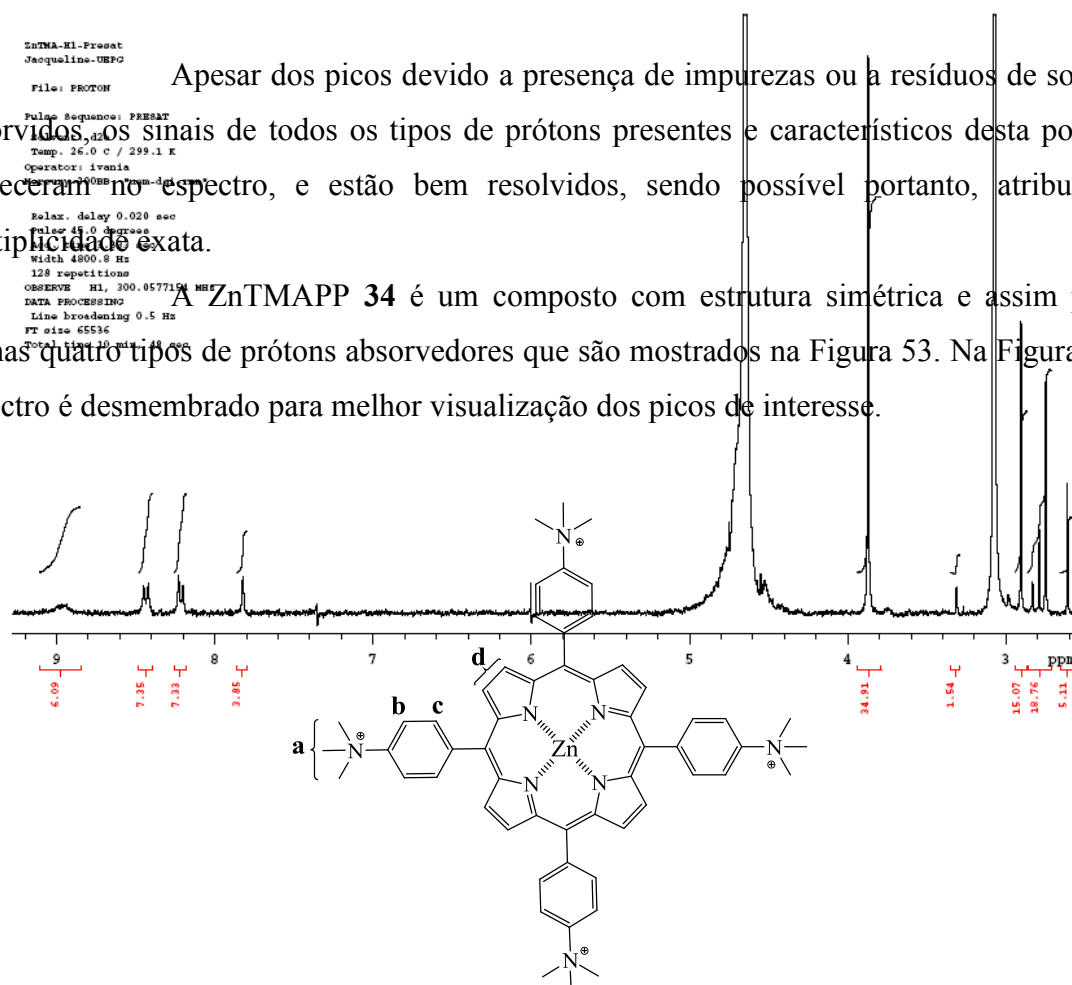


Figura 53. Tipos de prótons da ZnTMAPP.

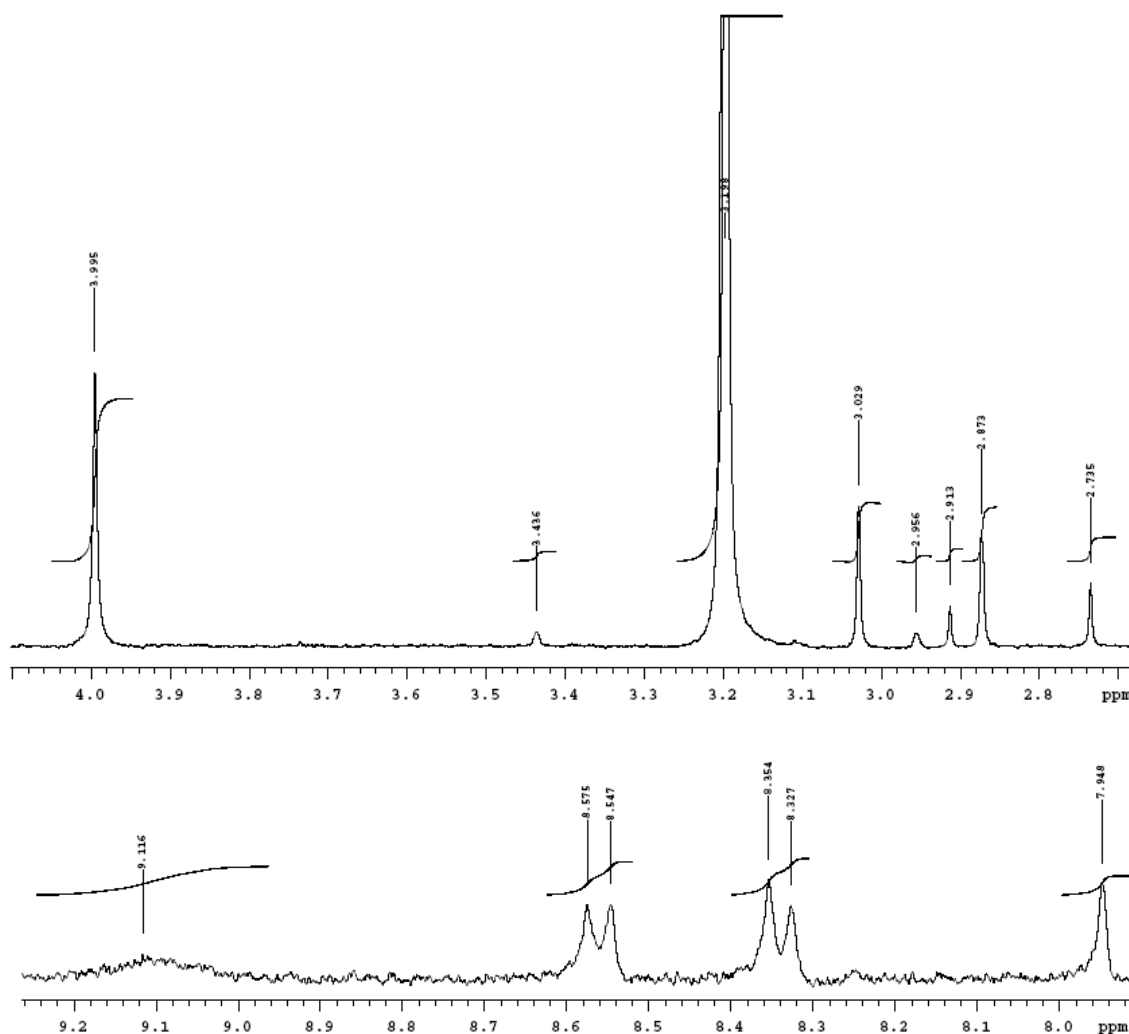


Figura 54. Destaques do espectro de RMN¹H da ZnTMAPP.

No espectro (Figura 54) os sinais correspondentes aos prótons da porfirina aparecem todos na região prevista e com os desdobramentos esperados para o ambiente químico aos quais se encontram ligados (SILVERSTEIN et al., 1979). Pelo exame do espectro, são os deslocamentos e multiplicidades atribuídos aos prótons da ZnTMAPP os seguintes:

- Em $\delta = 9,12$ ppm aparece um singlete referente aos prótons ligados aos átomos de carbono na posição **d** da figura 59 (posições β -pirrólicas);
- Em $\delta = 8,56$ ppm o pico representa o sinal dos átomos de H em posição *orto* (**c**) do anel fenila, sendo que eles acoplam com os átomos de H em *meta*, por isso o sinal é desdobrado em um dubleto. Estes prótons ficaram com seu sinal em campo mais baixo que os correspondentes prótons (**b**) porque estão numa região menos blindada que aqueles já que os planos dos grupos fenila são ortogonais em relação ao plano do macrociclo porfirínico;

- Em 8,34 ppm temos o outro dubleto referente ao sinal dos prótons em *meta* (**b**) do grupo fenila, que acoplam com os prótons em *orto* e estão numa região mais blindada que estes por estarem mais próximos do átomo com carga positiva, por isso estão em campo um pouco mais alto. Pelo valor das integrais, pode perceber-se que as posições **b**, **c** e **d** possuem oito prótons cada, que originam os respectivos sinais;
- Finalmente, em 3,99 ppm há um singlete referente aos prótons dos grupos metila ligados aos átomos de N na posição *para* das fenilas(**a**). São 36 os prótons que geram este sinal que se encontra na região esperada para este tipo de substituinte (SILVERSTEIN et al., 1979). Não houve sinais na região de N-H de pirrol, confirmando que os átomos de N do núcleo estão coordenados ao Zn (II).

Os espectros das porfirinas DMAPP, TMAPP, e ZnDMAPP não foram satisfatórios, os picos são difíceis de se atribuir a multiplicidade e não apareceram os picos de alguns prótons dos grupos fenila. Isto pode ter ocorrido pela presença de impurezas, ou pelo uso de solventes que não dissolvem satisfatoriamente estes compostos, como acetona para a DMAPP ou clorofórmio deuterado para a TMAPP, havendo então a formação de agregados. Todavia, os resultados obtidos para a ZnTMAPP não deixam dúvidas de que trata-se de uma porfirina catiônica metalada, e como esta é derivada da DMAPP, por conseguinte, não há dúvida de que estes compostos foram obtidos.

No caso das porfirinas derivadas da TPP as mesmas serão novamente purificadas, pois como se viu na determinação dos Rf's, as mesmas são amplamente solúveis nos eluentes testados, o que torna difícil a obtenção de compostos puros, essenciais para se obter bons espectros de RMN. Também será testada outra rota sintética para obtenção da porfirina mononitrada, para comparação dos métodos, e serão feitas recristalizações da porfirina sulfonada em outros solventes, pois a mesma possui grande quantidade de sal inorgânico agregado (CaSO₄), e então estes compostos serão também caracterizados por esta técnica.

6 CONCLUSÕES

Este estudo compreendeu etapas que envolvem a síntese, implementação das rotas utilizadas, modificação estrutural e caracterização espectroscópica de compostos porfirínicos, apolares e polares, aniônicos e catiônicos, visando obter componentes hidrofílicos de aplicação potencial em vários segmentos sendo de especial interesse em futuros ensaios de atividades antimicrobianas e antitumorais (terapia fotodinâmica).

Pelo alto grau de dificuldade envolvido nas diferentes etapas de síntese, onde por vezes os rendimentos são muito baixos, um produto interdependente de outro, onde a obtenção de compostos puros é trabalhosa, e também pelo alto número de compostos sintetizados, esta foi a etapa mais árdua, que requereu maior tempo neste trabalho, mas também foi responsável por expressivos resultados devido a mudanças feitas ao método tradicional usado.

A primeira destas mudanças não surtiu no trabalho realizado os efeitos relatados em literatura por Ojadi, mas permitiu uma pequena ampliação dos rendimentos em comparação ao método convencional de Adler-Longo, que fornece rendimentos baixos para aldeídos substituídos como o *p*-dimetilaminobenzaldeído, ao qual a mudança referida se reporta. A segunda mudança ampliou ainda menos os rendimentos, porém não é passível de comparação uma vez que foi originalmente feita para outras porfirinas. Mas uma pequena alteração implementada ao método, realizada neste trabalho, permitiu uma ampliação de cerca de 50% nos rendimentos para as porfirinas TPP e DMAPP, sendo um dos seus méritos.

A TPP e a DMAPP foram precursoras das porfirinas aniônicas e catiônicas sintetizadas e podem ser também de outras pela modificação estrutural, da primeira principalmente. Por isso, quaisquer mudanças que simplifiquem rotas e aumentem os rendimentos das mesmas podem ter enorme significância para as sínteses de porfirinas em geral, especialmente no atual momento, em que há uma grande gama de diferentes estudos na busca por tratamentos paliativos de câncer e menos agressivos que tratamentos convencionais.

As caracterizações espectroscópicas indicam que os compostos de interesse foram obtidos, em especial, uma porfirina aniônica e duas catiônicas que apresentam caráter hidrofílico, denotando o êxito das respectivas reações de sulfonação, alquilação e metalação.

A porfirina ZnTMAPP se mostrou bem mais solúvel em água do que a TMAPP e pôde ser utilizada em alguns ensaios de citotoxicidade basal sobre microcrustáceos

do gênero *Artêmia salina*, assim como a porfirina aniônica NH_2TPPS . Porém, como os resultados de mortalidade foram todos altos, houve dúvida se estes se deram pela toxicidade dos compostos ou pelas condições experimentais muito severas, de modo que, em pesquisa continuada, os testes serão refeitos adequando melhor os métodos e condições empregados.

7 PERSPECTIVAS E TRABALHOS FUTUROS

Devido ao número de compostos envolvidos na realização deste trabalho, são bastante amplas as possibilidades e os desdobramentos para possíveis projetos futuros, e visando publicações posteriores, pretende-se realizar os seguintes estudos com compostos porfirínicos:

- Aplicar o método testado, que permitiu a ampliação dos rendimentos de síntese da TPP e da DMAPP, para outros compostos porfirínicos;
- Realizar a reação de metalação das porfirinas da rota da NH_2TPPS , incorporando outros metais além do Zn(II) aos núcleos das mesmas, e comparando as mudanças que ocorram na solubilidade;
- Testar outras rotas para neutralização, extração e purificação da porfirina sulfonada, de modo a otimizar a etapa de isolamento e purificação;
- Efetuar a reação de nitração da TPP por outros métodos, comparar resultados e purificar estes compostos para caracterização futura por RMN de próton e de carbono;
- Realizar ensaios de toxicidade das porfirinas hidrossolúveis para diferentes tipos de microorganismos, fungos e bactérias e testar algumas variantes como concentração e iluminação com LEDs de diferentes comprimentos de onda.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, A. D., *et al.* A Simplified Synthesis for *meso*-Tetraphenylporphine. **J. Org. Chem.**, v. 32, n. 2, p. 476-477, 1967.

ADLER, A. D., *et al.* Mechanistic Investigations of Porphyrin Syntheses. I. Preliminary Studies on *ms*-Tetraphenylporphin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 86, n. 15, p. 3145-3149, 1964.

ALLINGER, N. L., *et al.* **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois, v.2. 1978.

ATKINS P.; JONES L. 2006. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. Porto Alegre: Bookman, v. 1. 2006

BALL, R. H., *et al.* A Further Study of the Porphine-like Products of the Reaction of Benzaldehyde and Pyrrole. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 68, n. 11, p. 2278-2281, 1946.

BEGA P. C., **Síntese e caracterização da nova porfirina meso-tetrakis(4-butoxi-3-metoxifenil) porfirina e seus derivados metalados**. 2008. 59f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada)- Programa de pós-Graduação em Química Aplicada, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa

BHYRAPPA P., *et al.* Hydrogen-Bonded Porphyrinic Solids: Supramolecular Networks of Octahydroxy Porphyrins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 119, n. 36, p.8492-8502, 1997.

COSTA A. A., **Síntese, caracterização e aplicação de catalisadores metaloporfirínicos suportados em MCM-41**. 2006. 60f. Dissertação (Mestrado em Química)- Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília

COTTON F. W., *et al.* **Advanced Inorganic Chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 1999.

DATTA-GUPTA, N.; J., B. Synthetic Porphyrins. I. Synthesis and Spectra of Some para-Substituted *meso*-Tetraphenylporphines **J. Heterocycl. Chem.**, v. 3, p. 465-502, 1966.

DEGANI A. G., *et al.* Cromatografia - um breve ensaio. **Química Nova na Escola**. v.5, n.7, p 21-25. 1998.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles. Structures, Reactions, Synthesis and Applications**. Weinheim: Wiley-VCH, v.1, p.86-494. 2003

FRIEDERMANN, G. R., *et al.* **Estudo de porfirinas Base Livre e seus Derivados de Manganês por Eletroquímica e Espectroeletroquímica de RPE e UV-vis**. 2005. 209f. Tese

(Doutorado em Química)- Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba

GEIER III G. R., *et al.* Investigation of porphyrin-forming reactions. Part 3. The origin of scrambling in dipyrromethane + aldehyde condensations yielding trans-A2B2-tetraarylporphyrins. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.** v. 2, n. 5, p.701-711. 2001

GONSALVES, A. M. D. A. R., *et al.* Some New Aspects Related to the Synthesis of *meso*-Substituted Porphyrins. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 28, n. 3, p. 635-640, 1991.

GOTTLIEB, H. E., *et al.* NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. **J. Org. Chem.** v. 62, n. 21, p.7512-7515. 1997.

GUNTER, M. J., ROBINSON, B. C., Unusual Spectral Properties of *meso*-(N,N-Dialkylaminophenyl)porphyrins. **Aust. J. Chem.** v. 42, p. 1897-1905. 1989.

IUPAC. Definitive Rules for the Nomenclature of Amino Acids, Steroids, Vitamins, and Carotenoids. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 82, n. 21, p. 5575-5584, 1960.

KIM, J. B., *et al.* Mechanistic Study of the Synthesis and Spectral Properties of *meso*-Tetraarylporphyrins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 11, p. 3986-3992, 1972.

KRUPER, W. J., *et al.* Regiospecific Aryl Nitration of *meso*-Substituted Tetraarylporphyrins: A Simple Route to Bifunctional Porphyrins. **J. Org. Chem.**, v. 54, n. 11, p. 2753-2756, 1989.

LAN, M., *et al.* Absorption and EPR spectra of some porphyrins and metalloporphyrins. **Dyes & Pigments.** v. 74, n. 2, p.357-362.2007.

LEHNINGER, A. L., *et al.* **Princípios de Bioquímica.** São Paulo: Editora Sarvier, v. 1995

LINDSEY, J. S., *et al.* Rothmund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. **J. Org. Chem.**, v. 52, n. 5, p. 827-836, 1987.

McMURRY, J. **Química Orgânica**, 6 ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning.2005.

MEUNIER B. Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage. **Chemical Reviews.** v.92, n.6, p.1411-1465. 1992.

MILGROM, L. R. **The Colours of Life: An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds.** New York: Oxford University Press,1997.

MIRANTE D. C., MARQUES J. A., **Estudos visando a obtenção de porfirinas bifuncionais**. XVII Encontro Anual de Iniciação Científica. Foz do Iguaçu. 2008.

NERI, C. R., *et al.* Síntese, Caracterização e Estudos de Transferência de Energia do Complexo Dimérico Constituído por Zn e Mn Porfirina. **Eclét. Quím.**, v. 27, p. 231-248, 2002.

OJADI, E. C. A., *et al.* Sequential Protonation of *meso*-[p-(dimethylamino)phenyl]porphyrins: Charge-Transfer Excited States Producing Hyperporphyrins. **J. Phys. Chem.**, v. 97, n. 50, p. 13192-13197, 1993.

OLIVEIRA, Luis F. C., Espectroscopia Molecular. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola.**, v.1, n.4, p. 24-30. 2001.

PALOSCHI, R., *et al.* Cromatografia em giz no ensino de Química: didática e economia. **Química Nova na Escola**.n.7. 1998.

PASTERNAK, R. F., *et al.* Aggregation of *meso*-Substituted water-Soluble porphyrins. **J. Am. Chem. Soc.** v. 4, n. 13, p. 4511-4517. 1972.

ROSE, E. Efficient Preparation of the $\alpha\beta\alpha\beta$ Atropoisomer of *Meso*-Tetrakis(o-amino)phenylporphyrin. **J. Org. Chem.**, v. 60, n. 12, p. 3919-3920. 1995.

ROSE, E., *et al.* Large-Scale Preparation of $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ -Atropoisomer of *Meso*-Tetrakis(o-aminophenyl)porphyrin. **J. Org. Chem.**, v. 58, n. 19, p. 5030-5031. 1993.

ROTHERMUND, P. A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 58, n. 4, p. 625-627. 1936.

ROTHERMUND, P. Porphyrin Studies. III.1 The Structure of the Porphine Ring System. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 61, n. 10, p. 2912-2915. 1939.

ROTHERMUND, P.; MENOTTI, A. R. Porphyrin Studies. IV.1 The Synthesis of a, b, g, d-Tetraphenylporphine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 63, n. 1, p. 267-270. 1941.

SCHEID, S. **Síntese e caracterização da meso-tetrakis (4-metoxifenil)porfirina e derivados**. 2009. 71f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) - Programa de pós-Graduação em Química Aplicada, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa

SCHIAVON, M. A. **Estudo de Ferroporfirinas Nitro e Carboxi-substituídas: síntese, caracterização e atividade catalítica na oxidação de hidrocarbonetos**. 1998. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química)- Departamento de Química, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

SCOTT, L. J., GOA, K. L. Verteporfin. **Drugs & Aging**. v. 16, n. 2, p. 139-146. 2000.

SHANMUGATHASAN, S., *et al.* Advances in Modern Synthetic Porphyrin Chemistry **Tetrahedron**, v. 56, n. 8, p. 1025-1046. 2000.

SILVA, J. M. Porfirinas e porfirias.v.1. **Revista das ciências médicas da Universidade de Lourenço Marques**. Lourenço Marques, 1970

SILVERSTEIN, R. M., *et al.* **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. New York: John Wiley & Sons, v. 2005. 512 p.

SKOOG, D. A., *et al.* **Princípios de Análise Instrumental**. Porto Alegre: Editora Bookman, v. 2002. 838 p.

SOARES, B. G., *et al.* **Química Orgânica: Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara S.A. 1988.

SOARES, D. **Estudo da interação entre porfirinas e eumelanina sintética**. 2005. 120f. Dissertação (Mestrado em Química)- Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo

SOLOMONS, T. W. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos S.A., v. 1. 2006. 588 p.

STORM C. B., TEKLU Y. Nitrogen-hydrogen tautomerism in porphyrines and chlorines. **J. Am. Chem. Soc.** v. 94, n. 5, p. 1745-1747. 1972.

SYRBU, S. A., *et al.* Synthesis of Tetraphenylporphins with Reactive Groups in the Phenyl Rings. 7.* Salts of Tetrakis(N,N,N-trimethylaminophenyl)porphins. **Chem. Heterocycl. Compd.**, v. 32, n. 5, p. 573-576. 1996.

TIETZE, F., EICHER, T. **Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory**. Mill Valley: University Science Books. 1989.

TOMA H. E.. **Química Bioinorgânica**. Washington DC: Org. Estados Americanos. 1984.

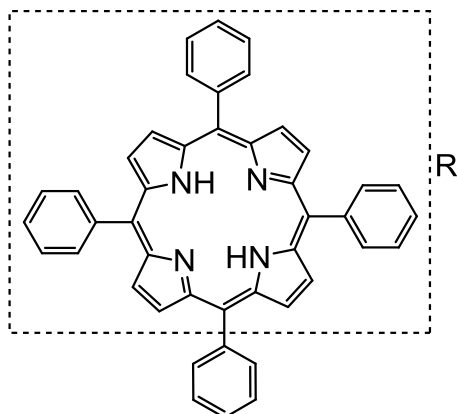
VOGEL A. I., *et al.* **Análise Química Quantitativa**, 6 ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos. 2002.

WOODWARD R. B. The total synthesis of vitamin B12. **Pure and Applied Chemistry**. v. 33, n. 1, p. 145-178. 1973.

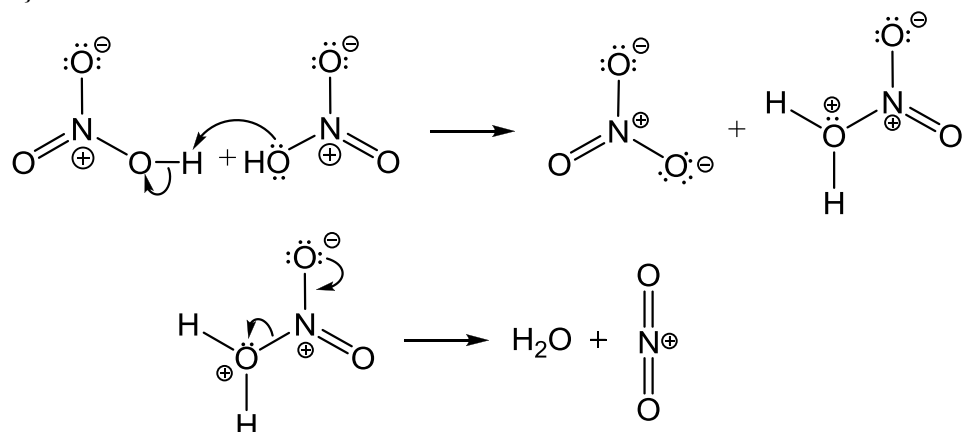
ZHENG W., *et al.* UV-Visible, fluorescence and EPR properties of porphyrins and metalloporphyrins. **Dyes & Pigments**. v. 77, n. 1, p. 153-157. 2008.

9 ANEXO

A – Reação de nitração da TPP

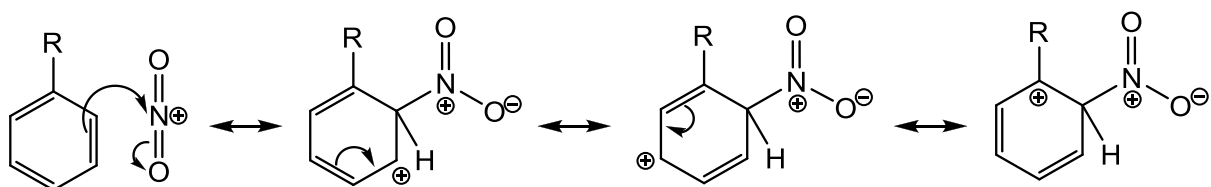


A.1 Formação do íon nitrônio:

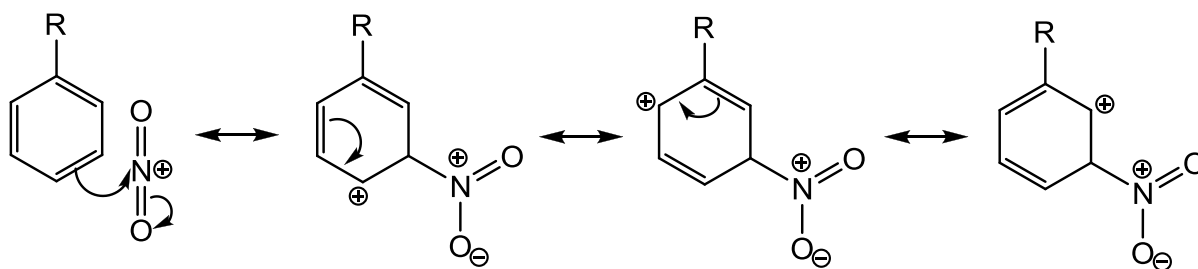


A.2 Estruturas de ressonância para ataque do eletrófilo NO_2^+ (íon nitrônio) na posições *orto*, *meta* e *para* da TPP

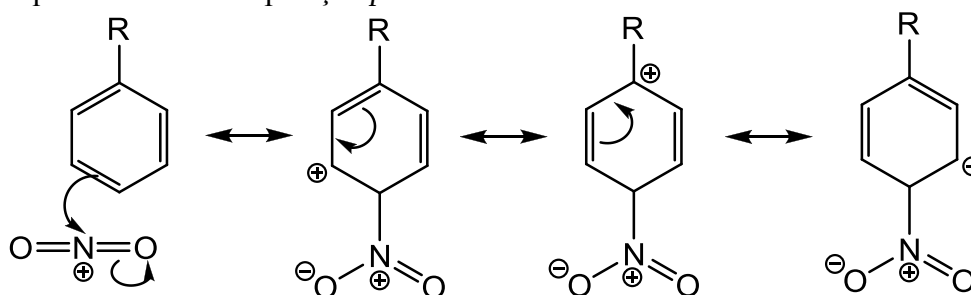
A.2.1 Ataque eletrofílico na posição *orto*:



A.2.2 Ataque eletrofílico na posição *meta*:

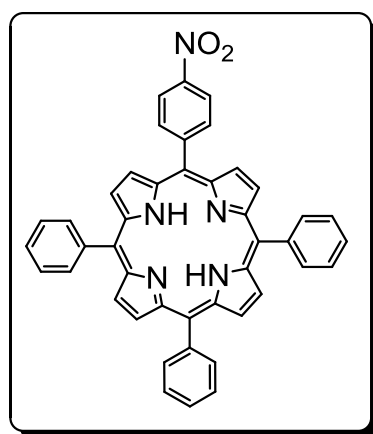
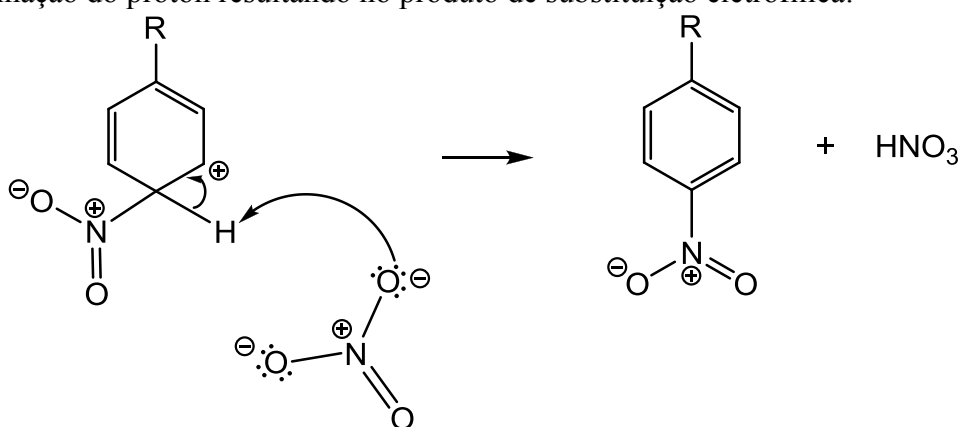


A.2.3. Ataque eletrofilico na posição *para*:

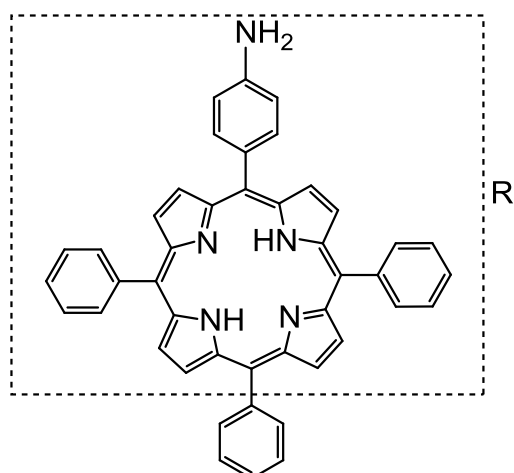


Observação: No caso de R= porfírina, para o ataque na posição *orto*, o impedimento estérico é grande, e para ataque em posição *meta*, a estabilização da carga positiva pelos elétrons π do anel porfirínico R é inexistente, já que a carga não se deslocaliza sobre o carbono adjacente a R. Desse modo a nitração irá acontecer preferencialmente na posição *para* ao grupo R. As estruturas de ressonância da carga positiva com os elétrons π do anel porfirínico foram omitidas para simplificação.

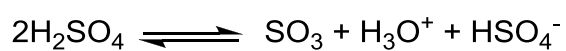
A.3 Eliminação do próton resultando no produto de substituição eletrofilica:



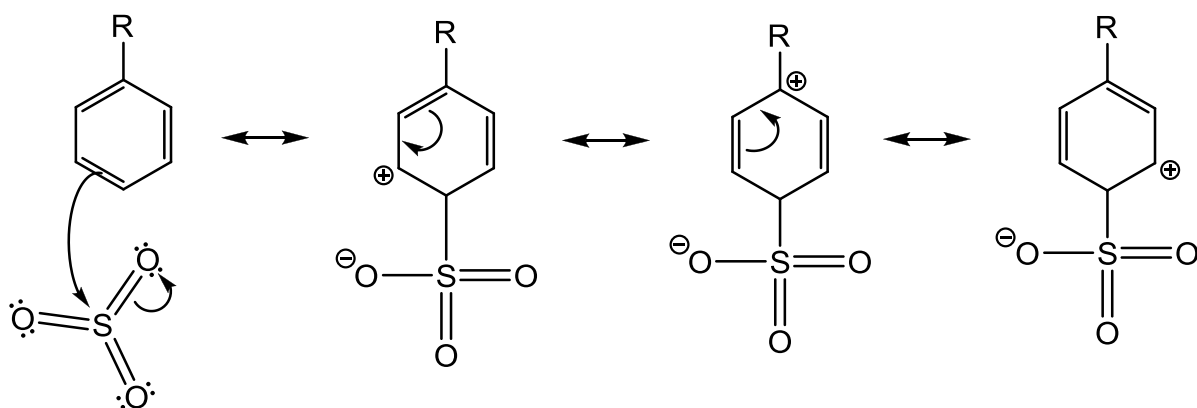
B – Reação de sulfonação dos grupos fenílicos da NH₂TPP



B.1 Formação do eletrófilo:

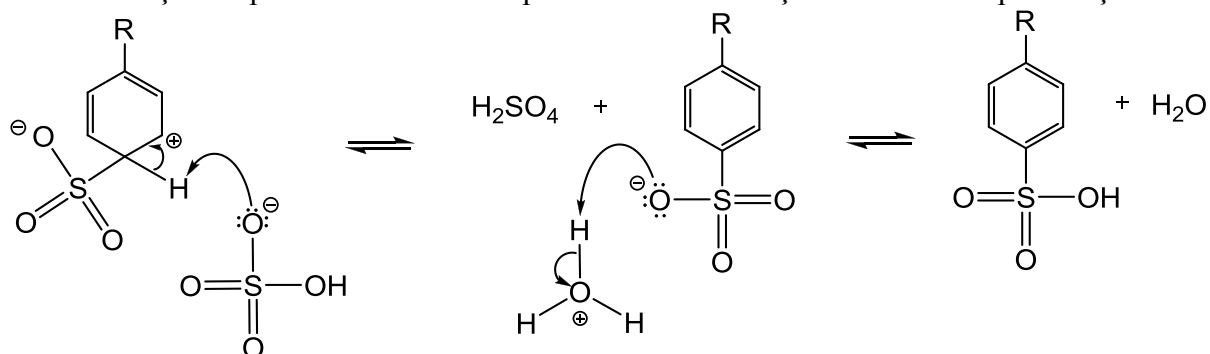


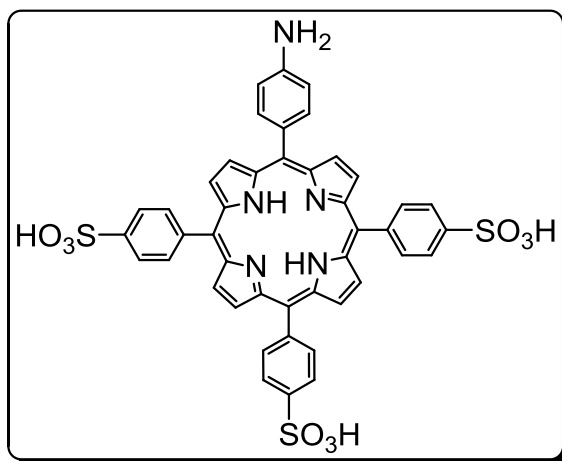
B.2 Ataque eletrofilico na posição *para*:



Observação: a sulfonação, a exemplo da reação de nitração, ocorre na posição *para*.

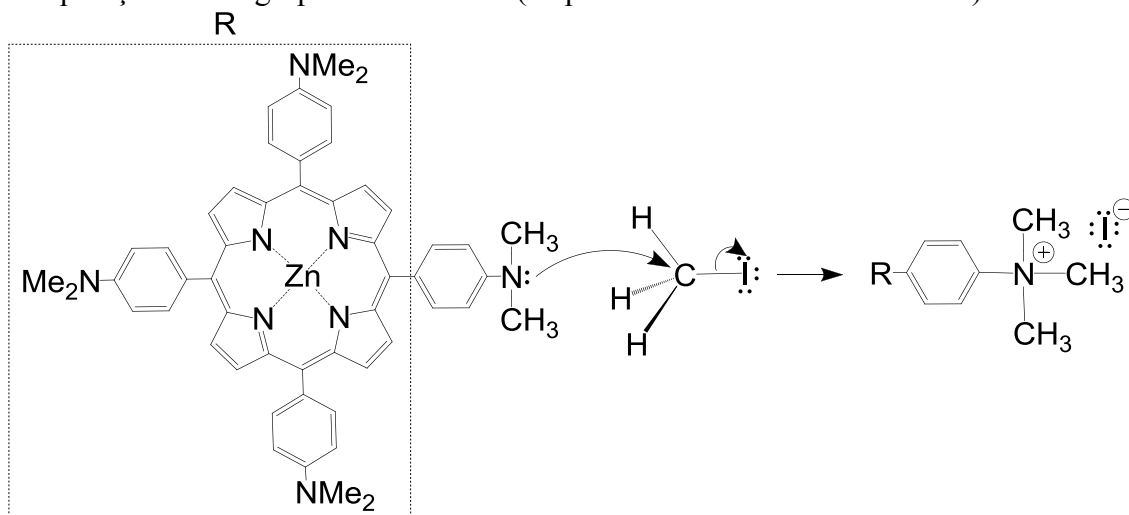
B.3 Eliminação do próton resultando no produto de substituição eletrofilica e protonação:





C – Reação de alquilação (SN2) do grupo dimetilamino da DMAPP e ZnDMAPP:

C.1 Alquilação de um grupo dimetilamino (da porfirina base livre ou metalada):



C.2 E após alquilação dos três grupos dimetilamino restantes:

