

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA APLICADA**

SILVIA SCHEID

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA
MESO-TETRAKIS(4-METÓXIFENIL)PORFIRINA E DERIVADOS**

**PONTA GROSSA
2009**

SILVIA SCHEID

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA
MESO-TETRAKIS(4-METÓXIFENIL)PORFIRINA E DERIVADOS METALADOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química Aplicada, Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada, Departamento de Química, Setor de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof.a Dr.a Jacqueline Aparecida Marques

**PONTA GROSSA
2009**

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor de Processos Técnicos BICEN/UEPG

S318s Scheid, Silvia
 Síntese e caracterização da Meso-Tetrakis (4- Metoxifenil)
 porfirina e derivados. / Silvia Scheid. Ponta Grossa, 2009.
 75f.
 Dissertação (Mestrado em Química Aplicada), Universidade
 Estadual de Ponta Grossa.
 Orientadora: Prof. Dra. Jacqueline Aparecida Marques

1. Síntese. 2. Porphirina. 3. Metaloporphirina. I. Marques,
Jacqueline Aparecida. II.T

CDD: 547.593

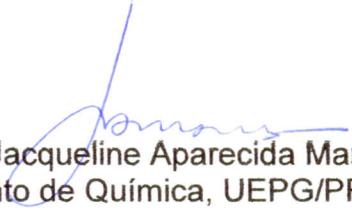
TERMO DE APROVAÇÃO

SILVIA SCHEID

“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MESO-TETRAKIS (4-METÓXIFENIL) PORFIRINA E DERIVADOS”

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
Departamento de Química, UEPG/PR


Profª. Drª. Christiane Philippini Ferreira Borges
Departamento de Química, UEPG/PR


Profª. Drª. Sueli Maria Drechsel
Departamento de Química, UFPR/PR

Ponta Grossa, 02 de março de 2009.

DEDICATÓRIA

Dedico meu trabalho ao meu filho, que nesses anos de sua vida é a pessoa que mais compartilhou comigo, minhas tristezas e alegrias, sofrendo muitas vezes as conseqüências de minhas desilusões.

AGRADECIMENTOS

Passei tanto tempo te procurando, não sabia onde estavas, olhava para o infinito, mas não te via. E pensava comigo, será que tu existes? Não me contentava com a busca e prosseguia. Tentava te encontrar nas religiões e nos templos. Tu também não estavas. Busquei-te através dos sacerdotes e pastores. Também não te encontrei. Senti-me só, vazio, desesperado e descrente. E na descrença te ofendi. E na ofensa tropecei, e no tropeço caí. E na queda senti-me fraco. Fraco, procurei socorro. Na procura encontrei amigos. Nos amigos encontrei carinho. No carinho vi crescer o amor. Com o amor eu vi um mundo novo. E neste mundo resolvi viver. O que recebi, resolvi doar. Doando alguma coisa, muito recebi. E recebendo, senti-me feliz e encontrei a paz. E tendo a paz foi que enxerguei que dentro de mim é que tu estavas. E sem te procurar é que te encontrei. Agradeço a DEUS, que me acompanha, ilumina e fortalece desde que O encontrei.

Agradeço aos meus pais, Carmem e Silvério, pessoas que Deus colocou em meu caminho na certeza que iriam me guiar nos caminhos do bem. Minha mãe, pelo estímulo de sempre ir além, e ao meu pai pela presença e pelas longas horas de conversa.

Ao meu irmão, pelo simples fato de o tê-lo durante esses anos.

Ao meu marido, Cassiano, pela força, pelo incentivo nas horas que mais precisei e principalmente pelo amor que me dedica.

À Prof.^a Dr.^a Jacqueline Aparecida Marques, pela confiança, pelos conselhos, pela amizade. Pelas críticas, e também ou principalmente pelas intenções nas quais foram feitas.

À minha tia, Ir. Maria Aluizia, pela confiança em meu trabalho, e por confiar que posso melhorar.

À minha sogra, Rita e à Vó, pelo auxílio neste ano que passou.

Aos amigos da faculdade, Marilei, Ana, a todos colegas da pós-graduação, Fábio, Clíciane, Christiane, e principalmente à Geani, a amiga que me acompanhou esses três anos, compartilhando alegrias e momentos de indignação, e me incentivando a continuar quando a minha vontade era jogar vidrarias na parede.

À Professora Dr.^a Shirley Nakagaki (UFPR), pela grande ajuda durante a segunda fase deste trabalho.

À Kelly, colega do laboratório de Bioinorgânica e Catálise da UFPR, pelo seu auxílio e disposição.

À Dr.a Ivânia T. Albrecht Schuquel (Laboratório de RMN – DQI – UEM) pela disposição e experimentos de RMN, essenciais na comprovação da estrutura obtida.

À todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Que dera um dia pudéssemos medir nossos conhecimentos e saber exatamente quando deixamos de ser aprendiz para, enfim, tornarmo-nos Mestres. Aprendi aos poucos a necessidade de aprender e sou muito grata a TODOS àqueles que têm assumido a tarefa de me ensinar e àqueles que têm se esforçado em me mostrar que sábio não é aquele que ensina, mas sim o que sabe aprender.

Ao povo brasileiro, por sustentar meus estudos a partir do Ensino Médio com seus impostos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
I INTRODUÇÃO	1
I.1 Revisão bibliográfica.....	1
I.1.1 Porfirinas.....	1
I.1.2 Metaloporfirinas.....	2
I.1.3 Aplicações.....	3
I.1.3.1 Terapia fotodinâmica.....	4
I.1.3.2 Catálise.....	7
I.1.3.2.1 Citocromo P-450.....	7
I.1.4 Caracterização das porfirinas e metaloporfirinas.....	10
I.1.4.1 Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis.....	10
I.1.4.2 Caracterização por espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	16
I.1.4.3 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica (EPR).....	17
I.1.4.4 Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹ H) e carbono (RMN ¹³ C).....	18
I.1.5 Síntese de Porfirinas.....	19
I.1.5.1 Método de Rothmund.....	19
I.1.5.2 Método de Adler-Longo	20
I.1.5.3 Método de Lindsey.....	25
II JUSTIFICATIVA.....	28
II.1 OBJETIVOS.....	29
II.1.1 Objetivos gerais.....	29
II.1.2 Objetivos específicos.....	29
III PARTE EXPERIMENTAL.....	30
III.1 Sínteses.....	30
III.1.1 Síntese da porfirina base livre (TMPP) 16	30
III.1.2 Síntese da metaloporfirina de ferro (FeTMPP) 17	33

III.1.3 Síntese da metaloporfirina de manganês (MnTMPP) 18	34
III.1.4 Síntese da metaloporfirina de cobre (CuTMPP) 19	35
III.1.5 Síntese da metaloporfirina de zinco (ZnTMPP) 20	37
III.2 Caracterizações.....	38
III.2.1 Caracterização por cromatografia em camada delgada (CCD).....	38
III.2.2 Caracterização por espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis).....	38
III.2.3 Caracterização por espectroscopia na região do infravermelho IV).....	39
III.2.4 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica (EPR).....	39
III.2.5 Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹ H) e carbono (RMN ¹³ C).....	40
IV RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	41
IV.1 Sínteses.....	41
IV.1.1 Síntese da <i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirina 16	41
IV.1.2 Síntese das metaloporfirinas.....	44
IV.1.2.1 Síntese da metaloporfirina de ferro (FeTMPP) 17	44
IV.1.2.2 Síntese da metaloporfirina de manganês (MnTMPP) 18	45
IV.1.2.3 Síntese da metaloporfirina de cobre (CuTMPP) 19	46
IV.1.2.4 Síntese da metaloporfirina de zinco (ZnTMPP) 20	47
IV.2 Caracterizações.....	49
IV.2.1 Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis.....	50
IV.2.2 Caracterização por espectroscopia no infravermelho.....	54
IV.2.3 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica.....	56
IV.2.4 Caracterização por ressonância magnética nuclear.....	60
V CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
VI PERSPECTIVAS.....	64
VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de comprimentos de onda das bandas de absorção de algumas tetrafenilporfirinas substituídas.....	15
Tabela 2	Correlação entre frequências observadas no infravermelho para a tetrafenilporfirina e respectivas deformações.....	17
Tabela 3	Resumo das condições reacionais utilizadas na síntese da TMP 16 .	33
Tabela 4	Dados dos rendimentos obtidos nas sínteses das metaloporfirinas 17-20	48
Tabela 5	Dados de R _f da TMPP 16 e metalo derivados 17-20	50
Tabela 6	Valores de comprimentos de onda para as metaloporfirinas 17-20 ...	52
Tabela 7	Valores de absortividade molar para as substâncias sintetizadas.....	54
Tabela 8	Vibrações e valores das absorções na região do IV da TMPP 16	55
Tabela 9	Dados de RMN ¹ H da TMPP 16	62
Tabela 10	Dados de RMN ¹³ C da TMPP 16	63

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Anel porfirínico.....	1
Figura 2	Estrutura da tetrafenilporfirina.....	2
Figura 3	Estrutura da clorina.....	2
Figura 4	Estrutura química de uma metaloporfirina: grupo heme.....	3
Figura 5	Diagrama de Jablonski modificado.....	5
Figura 6	Ciclo catalítico do citocromo P-450.....	8
Figura 7	Probabilidades de transição de uma molécula envolvendo os estados vibracionais de dois estados eletrônicos.....	10
Figura 8	Tipos de transições e diferentes energias envolvidas.....	11
Figura 9	Espectro de absorção de 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-tetrafenilporfirina: (a) base livre; (b) sal de zinco.....	12
Figura 10	Transições eletrônicas no modelo proposto por Gouterman: (a) níveis de energia e, (b) orbitais moleculares.....	14
Figura 11	As quatro transições eletrônicas permitidas para os orbitais HOMO e LUMO, segundo a teoria dos quatro orbitais de Gouterman.....	15
Figura 12	Representação da excitação de um elétron a medida que se aplica uma radiação eletromagnética.....	18
Figura 13	Reação de formação de uma porfirina.....	20
Figura 14	Porfirinas hidrossolúveis sintetizadas por Pasternack.....	21
Figura 15	Síntese de uma porfirina não-simétrica.....	22
Figura 16	Síntese da tetraaminometilporfirina.....	23
Figura 17	Mecanismo geral de formação das porfirinas.....	24
Figura 18	Método de Lindsey.....	26
Figura 19	Representação esquemática do atropoisômero (5α , 10β , 15α , 20β).....	27
Figura 20	Estrutura da <i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirina (TMPP) 16	28
Figura 21	Metaloporfirinas da TMPP 16	29
Figura 22	Etapa de formação do porfirinogênio.....	43
Figura 23	Reação de formação da FeTMPP 17	45
Figura 24	Reação de formação da MnTMPP 18	46
Figura 25	Reação de formação da CuTMPP 19	47
Figura 26	Reação de formação da ZnTMPP 20	48
Figura 27	Destaque das bandas Q do espectro de UV-Vis da TMPP 16	51
Figura 28	Espectro comparativo das bandas Q da TMPP 16 e metaloporfirinas obtidas 17-20	51
Figura 29	Espectro comparativo para a banda <i>Soret</i> da porfirina 16 e metaloporfirinas 17-20	53
Figura 30	Espectro de infravermelho da TMPP 16	55
Figura 31	Espectro de EPR para a metaloporfirina de ferro 20	57
Figura 32	Estados de spin possíveis para os íons de ferro.....	58
Figura 33	Espectro de EPR da CuTMPP 19	58
Figura 34	Transições permitidas para o cobre (II).....	59
Figura 35	Espectro de EPR para a MnTMPP 18	59
Figura 36	Espectro de RMN ¹ H da porfirina de base livre 16	61
Figura 37	Espectro de RMN ¹³ C da porfirina base livre 16	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

TFD	terapia fotodinâmica
β	beta
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
Ac	grupo acetila (CH_3CO)
CCD	cromatografia em camada delgada
cm^{-1}	número de onda, frequência
CuTMPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirinato de cobre II
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzóquinona
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DIBAL	hidreto de diisobutil alumínio $[(\text{Me}_2\text{CHCH}_2)_2\text{AlH}]$
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DNA	ácido desoxirribonucleico
EPR	ressonância paramagnética eletrônica
Et	grupo etila
et al.	e outros
FeTMPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirinato de ferro III
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HOMO	highest occupied molecular orbital
K	constante de equilíbrio
lit.	literatura
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
Me	grupo metila
min	minuto
MnTMPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirinato de manganês II
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
nm	nanometro (10^{-9} m)
<i>p</i> -	posição <i>para</i>
<i>p</i> -cloranil	2,3,5,6-tetracloro-parabenzóquinona
PDT	photodynamic therapy
Ph	grupo fenila
pKa	constante ácida
pm	picometro (10^{-12} m)
ppm	partes por milhão
R_f	fator de retardamento
RMN^{13}H	ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
TFP	tetrafenilporfirina
TMPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirina
TPP	tetrafenilporfirina
UV-Vis	ultravioleta-visível
ZnTMPP	<i>meso</i> -tetrakis(4-metóxfenil)porfirinato de zinco II
α	alfa
δ	delta, escala (RMN)
γ	gama
λ	comprimento de onda

RESUMO

A síntese de porfirinas vem sendo estudada desde 1929. Desde então vários processos foram descritos buscando facilitar, aumentar o rendimento e também diminuir o custo benefício da produção desses compostos. Neste trabalho desenvolveu-se um método, a partir do método de *Adler-Longo*, em que o ácido propiônico foi substituído por uma mistura de ácido acético e anidrido acético na síntese da *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16**. O método é interessante, pois o rendimento da reação foi otimizado, mas o custo de preparação do produto e a remoção do solvente usado é facilitada devido ao menor ponto de ebulição.

A reação de metalação da porfirina com ferro **17**, manganês **18**, cobre **19** e zinco **20**, também foram estudadas com sucesso. Os métodos encontrados na literatura foram alterados a fim de facilitar o processo de síntese e também de purificação. A metalação foi realizada sem o uso de atmosfera inerte e o rendimento foi coerente com o encontrado na literatura para as porfirinas de ferro e para as porfirinas de cobre foi superior devido ao processo de purificação usado. A metaloporfirina de cobre **19**, precipita em *N,N*-dimetilformamida (DMF), e portanto, a filtração é um método simples e eficiente de purificação.

A porfirina e as metaloporfirinas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho (IV) e do ultravioleta-visível (UV-Vis), por ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Todos os dados espectrais obtidos estão completamente de acordo com os descritos na literatura.

ABSTRACT

The development of methods for the synthesis of porphyrins has been studied since 1929. Since then, several studies were carried out in order to increase yield and lower the production costs. This work describes a process, based on Adler-Longo method, in which propionic acid was replaced by a mixture of by acetic acid and acetic anhydride on the synthesis of *meso*-tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrin **16**. The process is attractive because the yield was improved, the cost lowered and removal of the solvent was easier because of the low boiling point.

The formation of porphyrins complexed with metals, such as, iron **17**, manganese **18**, copper **19** and zinc **20**, was also studied with success. The methods found in the literature were modified to facilitate the process of reaction and purification. The synthesis of metalloporphyrins was performed without the use of inert atmosphere, and the performance found was consistent with those described in literature for the iron and copper metalloporphyrins, but the purification process was facilitated. Copper metalloporphyrin **19**, precipitates in *N,N*-dimethylformamide (DMF), and therefore, filtration was a simple and effective method of purification.

The porphyrin and metalloporphyrins were fully characterized by infrared, UV-Vis and electron paramagnetic resonance (EPR) and nuclear magnetic resonance (RMN) spectroscopy. All the spectral data were completely consistent with those reported in the literature.

Synthesized compounds.

I INTRODUÇÃO

I.1 Revisão bibliográfica

I.1.1 Porfirinas

As porfirinas apresentam um relevante papel bioquímico, desde a formação do grupo heme, unidade básica da hemoglobina, a clorofila, o pigmento verde das plantas, e a vitamina B₁₂, essencial para o conjunto metabólico de humanos [1].

É uma importante classe de compostos derivados de um sistema aromático **1** de quatro unidades de pirrol, ligadas pelos átomos α por pontes de CH (metino) [1].

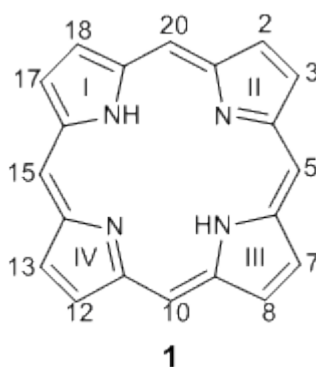


Figura 1. Anel porfirínico

Porfirinas *meso*-substituídas possuem grupos inseridos nas posições 5,10,15 e 20 do anel, enquanto as β -substituídas, nas posições 2,3,7,8,12,13,17 e 18 do macrociclo porfirínico (Figura 1) [2]. Cada anel pirrólico é nomeado com as letras A, B, C, D, iniciando no anel que possui a numeração um para seus carbonos. Porfirinas que possuem substituintes alifáticos ligados ao anel são chamadas alquilporfirinas enquanto as que possuem substituintes aromáticos, arilporfirinas. Usa-se o prefixo *tetrakis* para identificar porfirinas com quatro substituintes iguais nas posições *meso* do anel (5, 10, 15 e 20).

Esta classe de compostos é fortemente colorida, isso se deve ao fato de que as porfirinas possuem um sistema eletrônico altamente conjugado, com 22 elétrons π , no entanto, apenas 18 para exibirem aromaticidade de acordo com a lei de Hückel ($4n + 2$ elétrons π) [3]. O sistema básico é laranja avermelhado, mas a cor

do composto depende, também, dos substituintes e da natureza do átomo central, caso haja (e.g. porfirinas com átomo central manganês são verdes) [1-3].

Um importante derivado da porfirina são as tetrafenilporfirinas **2** (Figura 2) TFP ou TPP da denominação em inglês, *tetraphenylporphyrin* [1-3].

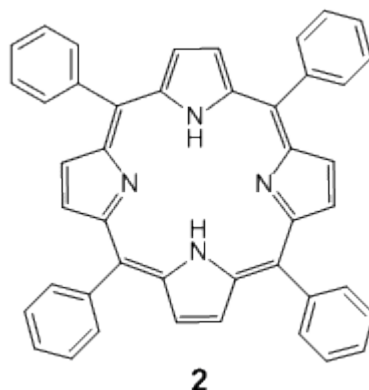


Figura 2. Estrutura da tetrafenilporfirina

Quando a porfirina perde uma ligação dupla gera um novo macrociclo tetrapirrólico designado por clorina (Figura 3). Logo as clorinas são, tal como as porfirinas, anéis aromáticos onde persistem os dezoito elétrons π conjugados. Essas porfirinas parcialmente reduzidas formam sólidos escuros que quando dissolvidos dão origem a soluções verdes [1-3].

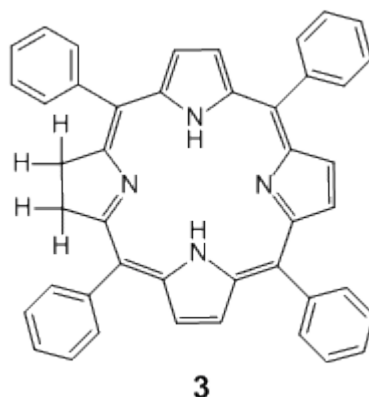


Figura 3. Estrutura da clorina

As clorinas são inconvenientes contaminantes na síntese das porfirinas quando o método usado é o de *Adler-Longo* (discutido posteriormente) [4-6].

I.1.2 Metaloporfirinas

Uma característica marcante das porfirinas é a facilidade com qual elas formam quelatos com íons metálicos. O metal fixa-se rigidamente no espaço deixado

pelos quatro átomos de nitrogênio do sistema planar [1-3]. Estas porfirinas são chamadas de metaloporfirinas **4** (Figura 4).

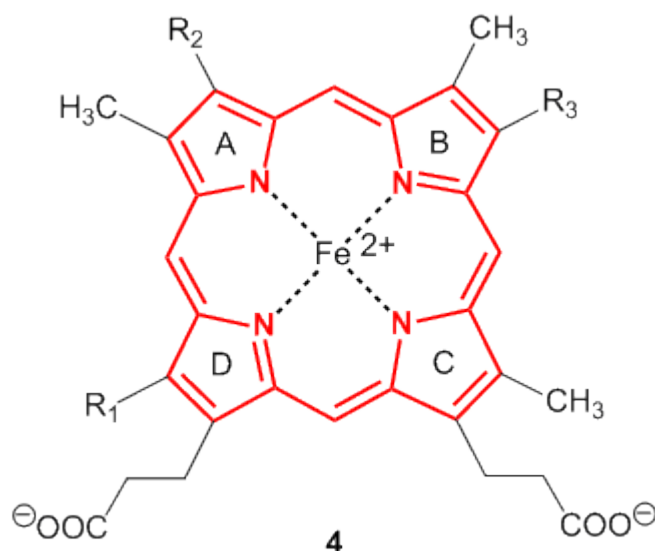


Figura 4. Estrutura de uma metaloporfirina: o grupo heme

As moléculas de porfirinas são ligantes quelados razoavelmente rígidos tendo extensiva deslocalização eletrônica em seu núcleo. Esta propriedade deve estar essencialmente envolvida com a atividade química e função biológica das macromoléculas que foram observadas [7].

Porfirinas que não possuem metais complexados no centro do seu anel podem ser chamadas porfirinas de base livre. No centro desta, o raio é de aproximadamente 70 pm. Para a formação de metaloporfirinas, portanto, é necessário que o metal a ser complexado possua um raio menor ou igual ao raio do interior do anel. O íon $\text{Fe}(\text{III})$ é facilmente coordenado à porfirina, pois possui um raio de 65 pm, sendo que esta facilidade reflete em estabilidade, pois como mostra a figura 4, temos uma metaloporfirina de ferro encontrada na natureza. Metaloporfirinas com metais de raio maior que 70 pm dificilmente são encontradas, pois o tamanho do metal acaba causando uma maior distorção do anel dificultando a estabilização do mesmo [8].

I.1.3 Aplicações

A química das porfirinas experimentou um aumento no interesse de seu estudo desde 1989 [9], devido a potencial aplicação desses compostos em

áreas incluindo conversão de energia solar [10] e principalmente terapia fotodinâmica [11-20] e catálise [21-28].

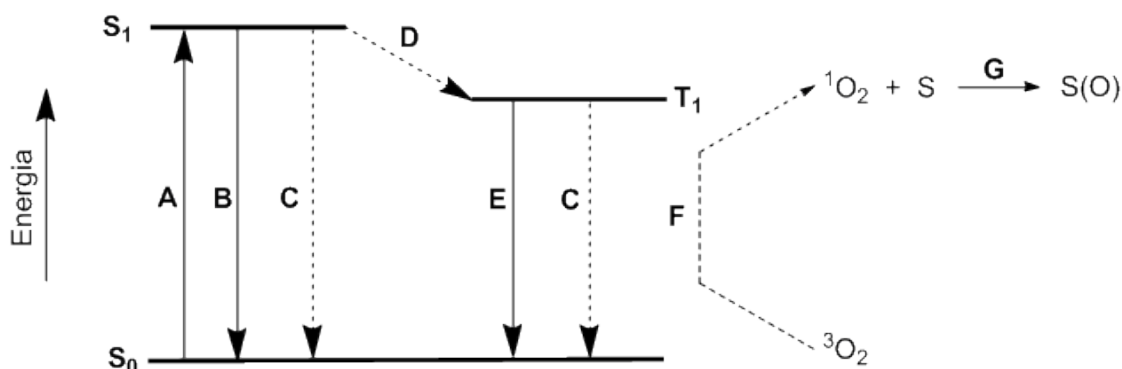
I.1.3.1 Terapia fotodinâmica

O câncer sempre ocupou um lugar de destaque na medicina moderna, principalmente quando se avalia o campo de diagnóstico e tratamento. Pela natureza específica do câncer a única maneira de tratá-lo é matar os tecidos cancerígenos. Isto determina a especificidade dos tratamentos tradicionais, tais como radioterapia e quimioterapia, como abordagens que possuem alta capacidade de matar as células, mas infelizmente tanto as cancerígenas quanto saudáveis [11-12]. Por isso, estes métodos são caracterizados por vários efeitos colaterais graves. Atualmente, toda comunidade científica tem realizado esforços no sentido de desenvolver novas técnicas para tratamento oncológico.

Em meados dos anos 70 começou a aplicação clínica de uma nova técnica de tratamento, denominada de Terapia Fotodinâmica (TFD) (também conhecida como PDT, sigla do nome em inglês, *Photodynamic Therapy*). A relativa simplicidade e eficiência desta técnica têm atraído a comunidade médica de todo mundo e promovido o interesse de profissionais de outras áreas, como físicos e químicos, devido à terapia ser multidisciplinar.

Introduz-se no organismo do paciente um composto fotossensibilizador, que absorve a luz na região visível (região na qual os tecidos biológicos da epiderme são relativamente transparentes) e que seja não ativo no seu estado fundamental. Estes compostos tendem a realizarem associações com as células tumorais. Segundo Dougherty [13a] e Ginevra [13b], as células cancerosas possuem um elevado número de receptores de lipoproteínas de baixa densidade, como as porfirinas possuem afinidade por estas, a recepção do fotossensibilizador pelas células doentes é facilitada.

Em seguida, ilumina-se a região do corpo a ser tratada com luz visível, 630 nm [14]. Estudos sugerem que as porfirinas são fotossensibilizadores que se localizam nas células tumorais e são fotoinduzidas a produzir oxigênio singleto que se liga ao DNA prejudicando a célula [15].



Processos fotofísicos: A - absorção; B - fluorescência; C - conversão interna; D - cruzamento inter-sistemas; E - fosforescência; F - formação do oxigênio singleto por transferência de energia do fotossensibilizador no estado T_1 para o oxigênio triplete; G - oxidação do fotossensibilizador pelo oxigênio singleto

Figura 5. Diagrama de Jablonski modificado

O fotossensibilizador, injetado no paciente, está no estado de mais baixa energia, S_0 (figura 5). Quando absorve energia em comprimento de onda adequado, o elétron é excitado (A) para o primeiro estado de energia singlete, S_1 . O fotossensibilizador pode retornar para um estado de energia S_0 emitindo a energia absorvida por fluorescência (B), ou por conversão interna (C). Como alternativa, elétrons podem converter do estado S_1 para o estado excitado triplete por cruzamento inter-sistemas (D). Esta transição é proibida, mas um bom fotossensibilizador deve ter um alto rendimento de conversão para o estado triplete [16]. No estado triplete o fotossensibilizador, a exemplo do que ocorre no estado excitado S_1 , pode voltar ao estado de menor energia emitindo energia na forma de fosforescência (E), na forma de calor por conversão interna (C) ou ainda transferir energia (F) no estado T_1 para o oxigênio triplete, a espécie ativa que oxida o fotossensibilizador (G).

As porfirinas encontraram uma larga aplicação medicinal como fotossensibilizadores [14-15, 17]. Segundo Gust e colaboradores [15a] tem sido relatado que a síntese de anéis porfirínicos com substituintes na posição *meso* e nas posições periféricas muda dramaticamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas [15b] alterando também sua atividade como fotossensibilizador [20].

O uso de porfirinas em TFD é atribuído as suas características favoráveis, como:

- ↳ Alto rendimento quântico e longo tempo de vida do seu estado triplete;
- ↳ Absorção ótica na região $\lambda > 600$ nm, embora baixa, região na qual os tecidos biológicos são relativamente transparentes;
- ↳ Alta fotoestabilidade;

↳ Acumulação preferencial nos tecidos neoplásicos.

Uma grande vantagem da TFD é que separadamente, nem o fotossensibilizador nem a luz visível produzem efeitos deletérios para o paciente e, funcionam somente quando atuam juntos na região do corpo a ser tratado evitando assim efeitos colaterais graves para organismo [12].

Entretanto, existem algumas desvantagens da aplicação de porfirinas em TFD tais como:

- ↳ Porfirinas usadas em TFD são hidrofóbicas e isto aumenta a probabilidade de formação de agregados, processo típico para porfirinas [17]. A agregação das porfirinas modifica as características dos seus estados eletrônicos, modificando suas características espectrais e energéticas, levando à redução do rendimento quântico e do tempo de vida do estado tripleto. Assim, tem-se uma redução na produção de oxigênio singleto prejudicando a ação do método;
- ↳ As porfirinas também apresentam uma composição química complexa que representa uma desvantagem para seu uso, além disto, as porfirinas vendidas comercialmente para TFD têm um alto custo o que torna o tratamento caro e restrito a poucos [16-17].

Há muitos estudos que buscam o desenvolvimento de derivados de porfirinas que apresentem melhora nas propriedades necessárias para uso das mesmas na TFD [11, 14-15, 17]. Atualmente, o fotossensibilizador utilizado é o *Photofrin*, um derivado da hematoporfirina, e tem muitas vantagens como solubilidade em água, boa produção de oxigênio singleto e fácil manuseio. Suas desvantagens são a estrutura complexa (mistura de dímeros) que dificulta seu estudo e o potencial fototóxico quando usado por um tempo prolongado [14, 17].

Estudos com 5,10,15,20-tetra(metóxi-fenil)porfirinas tem mostrado que estas porfirinas sintéticas tem propriedades fotodinâmicas e podem ser usadas como compostos modelo para investigar aspectos teóricos e instrumentais da terapia fotodinâmica [19]. Nos estudos de Yslas [19b] são estudados os efeitos da 5,10,15,20-tetra(metóxi-fenil)porfirinas em células do tipo Hep-2 (tipo de células cancerosas derivadas de tumores de laringe). *In vitro*, esses estudos têm mostrado que a TMPP é rapidamente absorvida pelas células cancerosas e depois da irradiação com luz visível conduz principalmente a apoptose celular. Na sequência

de seus trabalhos, Yslas [19c] analisou parâmetros fisiológicos, hepáticos e renais em ratos albinos. O sensibilizador não modifica função renal, não provoca alterações hepáticas e não é tóxico ao sistema nervoso central.

Agências reguladoras nos Estados Unidos da América, Japão, Alemanha e Inglaterra aprovaram este tratamento para câncer de pulmão, esôfago, trato genitálio, e também cabeça e pescoço [17]. No Brasil esta técnica é aplicada em pacientes do Hospital Sírio Libanês em São Paulo, entre outros.

I.1.3.2 Catálise

Um catalisador é uma substância que aumenta a velocidade de uma reação, mas ele próprio não é consumido. Uma reação catalisada é mais rápida ou mais específica do que uma versão catalisada da mesma reação porque o catalisador oferece um caminho de reação diferente com uma energia de ativação menor [20-21].

Na área de oxidações catalisadas por complexos de metais de transição, as metaloporfirinas sintéticas ocupam uma posição particular: elas são análogas ao grupo prostético de enzimas contendo o grupo heme, as quais catalisam seletivamente várias reações de oxidação com o mesmo metal de transição (no caso o ferro) e o mesmo ligante (protoporfirina IX). O controle da atividade catalítica dessas enzimas heme, em termos de especificidade de substrato, quimiosseletividade, ativação do agente oxidante ou razão de oxidação não se deve apenas ao metal ou ao ligante tetrapirrol, mas também a toda estrutura da proteína [3]. Com essas propriedades as metaloporfirinas estão sendo amplamente utilizadas em estudos contendo modelos biomiméticos de enzimas [22].

I.1.3.2.1 Citocromo P-450

Estas enzimas são hemoproteínas que atuam como monooxigenases e catalisam a introdução de átomos de oxigênio em substratos. Dos possíveis substratos, os mais importantes são hidrocarbonetos (C-H) que são convertidos em alcoóis (C-OH) [23].

O representante mais importante dessa classe de reações é a reação de inserção [22-23] na presença de um catalizador:



eq. 1

No ciclo catalítico do citocromo P-450 (Figura 6) a seqüência se inicia em:

- ↪ Com a enzima em um estado de repouso (a) com o ferro presente como Fe(III);
- ↪ O substrato se liga (b);
- ↪ Transferência de um elétron para a porfirina de ferro (c);
- ↪ Uma reação paralela com CO forma (d) e conduz a uma espécie que é facilmente identificada e é responsável pela absorção em 450nm que confere à enzima seu nome;
- ↪ O complexo de Fe (II) liga-se com O₂ com a produção de (e);
- ↪ Ocorre redução do anel porfirínico do complexo com oxigênio (e) por um segundo elétron, que produz o anion radical do anel. A reação com dois íons H⁺ conduz a formação do oxocomplexo de Fe (IV) (f) que ataca o substrato de hidrocarboneto para inserir oxigênio;
- ↪ A perda do ROH e a ligação de uma molécula de água na posição de coordenação vazia trazem o ciclo de volta para o estado de repouso.

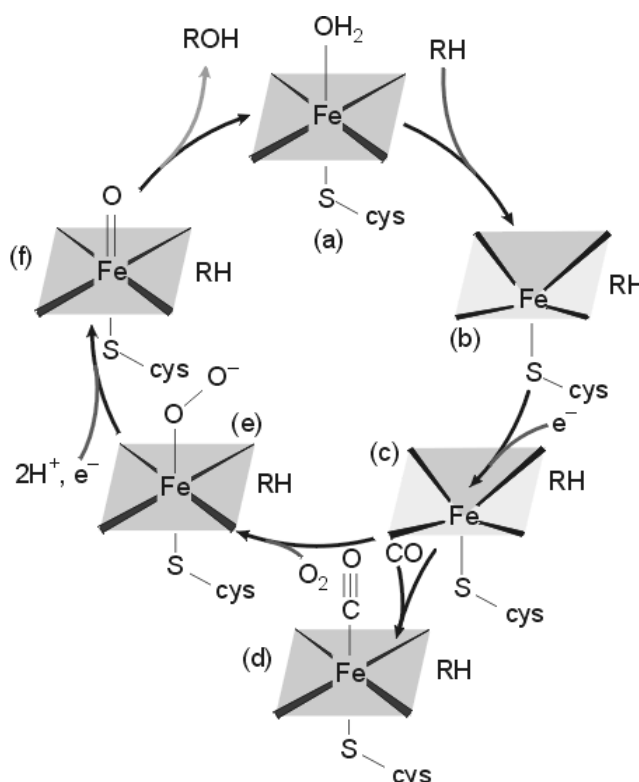


Figura 6. Ciclo catalítico do citocromo P-450

O mecanismo preciso da oxidação pelo citocromo P-450 permanece um assunto de grande interesse para a pesquisa. A proposta de que a oxigenação é

realizada pelo ataque de um centro de oxigênio positivo a uma ligação C–H é um novo mecanismo coerente para explicar a reação enzimática. Ela é suportada pela evidência da retenção de configuração estereoquímica e a redução da reatividade para os casos em que o substrato possui substituintes que bloqueiam a aproximação do átomo de oxigênio à ligação C–H. O mecanismo radicalar envolve alguns aspectos não-convencionais. As oxidações radicalares são relativamente não-seletivas e não-estereoespecíficas, mas as oxidações com P-450 são muito seletivas e preservam a atividade óptica dos substratos quirais [24-25].

As metaloporfirinas provaram ter boa atividade catalítica em reações de epoxidação com peróxido de hidrogênio diluído como oxidante [24]. Serra [25] verificou a eficiência da degradação de corantes azo usando solução de peróxido de hidrogênio diluído como oxidante, catalisado por complexos de manganês da *meso*-tetraarilporfirina. A epoxidação de cicloocteno, naftaleno e geraniol foram estudadas com sucesso por Rebello e colaboradores [26-27] em que usaram metaloporfirinas diferentes apresentando rendimentos muito bons.

Os hidrocarbonetos são oxidados com bons rendimentos quando usados para a oxidação o peróxido de hidrogênio e como catalisadoras as metaloporfirinas [28].

A essência da catálise é um ciclo de reações que consome os reagentes, forma produtos e regenera a espécie catalítica. Para encontrar então um bom catalisador, este não deve auto-oxidar, mesmo com o uso de oxidantes (ocasionaria a perda do catalisador); a reação por ele catalisada deve ter um bom rendimento e tão importante quanto, apresentar seletividade na oxidação. Se uma metaloporfirina ou porfirina apresenta as duas últimas características, a primeira pode ser corrigida ancorando o catalisador em suportes sólidos (sistema heterogêneo) [29].

Metaloporfirinas de ferro, cobalto e manganês da *tetrakis*(4-metóxfenil)porfirina foi estudada, juntamente com outras nove porfirinas, como catalisador para oxidação de *p*-nitrotolueno à ácido *p*-nitrobenzóico. O ácido *p*-nitrobenzóico é um importante intermediário para sínteses farmacêuticas e orgânicas. Para a porfirina em questão foi observado que o rendimento da reação de oxidação (73,8%) foi maior quando foi usado como catalisador a metaloporfirina de manganês, embora o uso da metaloporfirina de ferro apresente rendimento (73,7%) semelhante. O rendimento reduz minimamente quando é usado a metaloporfirina de cobalto, aproximadamente 1,5% em relação ao catalisador de manganês [29].

I.1.4 Caracterização das porfirinas e metaloporfirinas

As porfirinas e metaloporfirinas costumam ser caracterizadas por técnicas espectroscópicas como espectroscopia na região do infravermelho (IV), ultravioleta visível (UV-Vis), ressonância magnética nuclear (RMN) e ressonância paramagnética eletrônica (EPR). A seguir são discutidos alguns aspectos relacionados às técnicas usadas nesse trabalho.

I.1.4.1 Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis

A luz, em seu aspecto ondulatório, é uma onda eletromagnética, que consiste de campo elétrico e magnético mutuamente perpendiculares que oscilam senoidalmente. Quando uma onda deste tipo encontra uma molécula, ela pode ser espalhada (sua direção de propagação muda) ou absorvida (sua energia é transferida à molécula). A probabilidade relativa de cada processo é uma propriedade da molécula particular encontrada. Se a energia eletromagnética da luz é absorvida, a molécula passa a um estado excitado, figura 7 [30].

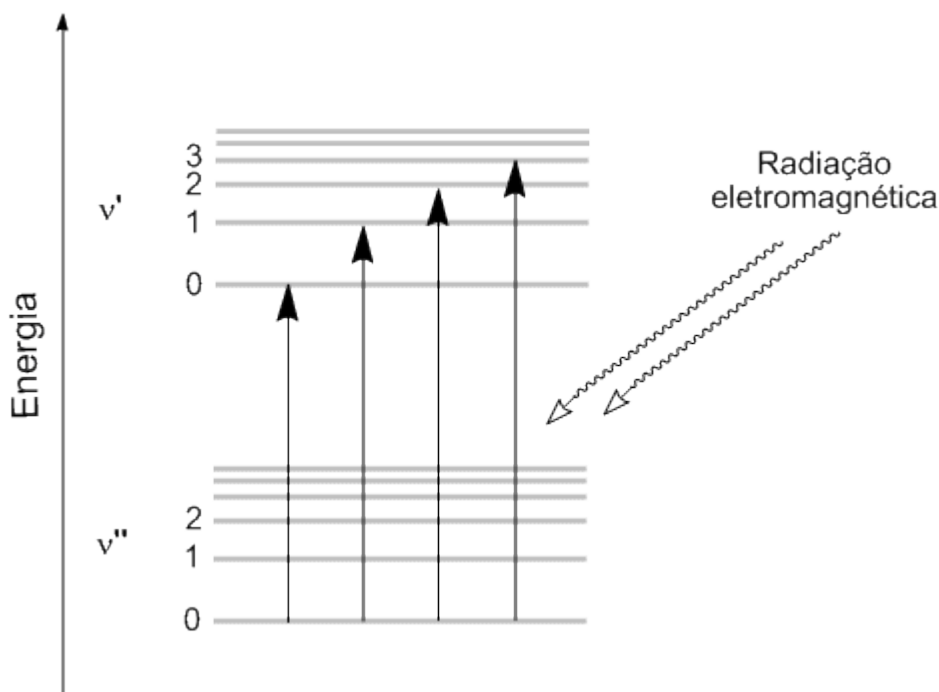


Figura 7. Probabilidades de transição de uma molécula envolvendo os estados vibracionais de dois estados eletrônicos

Uma molécula possui um conjunto de quantidades discretas (quanta) de energia, descritas pelas leis da mecânica quântica. Estas quantidades são

chamadas níveis de energia da molécula. Os níveis principais de energias são determinados pelas possíveis distribuições espaciais dos elétrons e são chamados níveis eletrônicos de energia; sobre estes estão superpostos níveis vibracionais, que indicam os vários modos de vibração da molécula. Há ainda subdivisões menores chamados níveis rotacionais. O nível eletrônico mais baixo é chamado estado fundamental e os outros são os estados excitados [30].

A absorção de radiação visível (Vis) ou ultravioleta (UV) próximo corresponde à excitação dos elétrons mais externos. Existem três tipos de transição eletrônica que podem ser considerados, $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ ou $\pi \rightarrow \pi^*$. As transições que nos interessam são as $\pi \rightarrow \pi^*$, figura 8 [30].

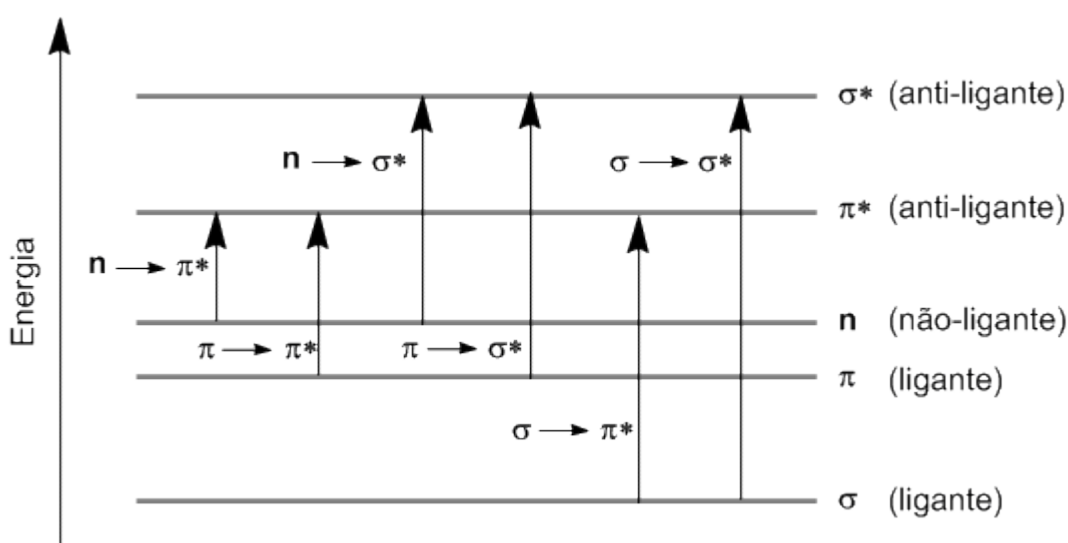
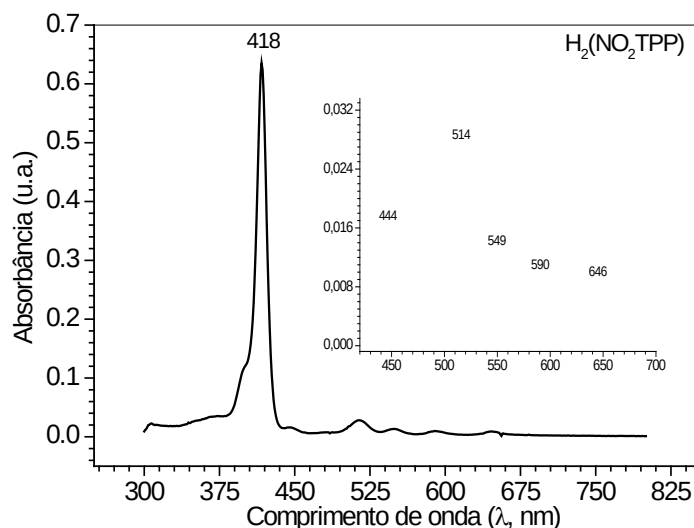


Figura 8. Tipos de transições e diferentes energias envolvidas

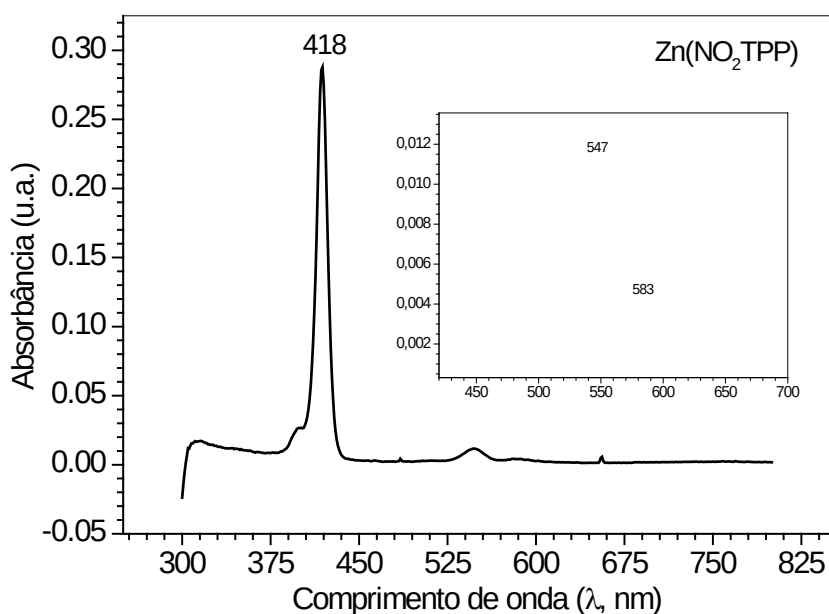
A maioria da espectroscopia de absorção de compostos orgânicos é baseada em transições de elétrons n ou π para o estado excitado π^* . Os picos de absorção para estas transições caem numa região experimentalmente conveniente do espectro (200-700 nm). Estas transições necessitam um grupo insaturado na molécula para fornecer os elétrons π . As transições $\pi \rightarrow \pi^*$ normalmente dão absorções molares entre 10^3 a $10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [30].

Uma das principais propriedades físicas das porfirinas e seus derivados, sendo eles compostos orgânicos, é uma série de bandas de absorção intensas e bem definidas [2, 18]. Estes espectros são usados para caracterização e análise de compostos.

É geralmente admitido que as bandas de absorção das porfirinas e metaloporfirinas são observadas na região de 350-700 nm (Figura 9). Estes valores de absorção são conseqüências das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ [31].



(a)



(b)

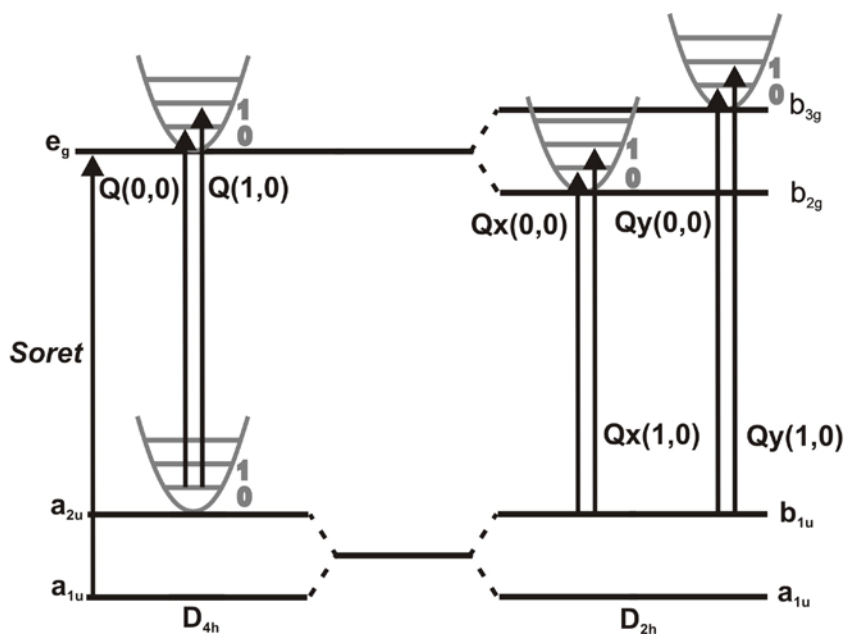
Figura 9. Espectro de absorção de 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-tetrafenilporfirina: (a) base livre; (b) sal de zinco

Observa-se (Figura 9a) uma banda intensa no ultravioleta próximo, denominada banda *Soret* da $H_2(NO_2TPP)$ em 418 nm, a absorvidade molar (ϵ) encontrada para a banda *Soret* foi de $6,35 \times 10^5 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e as bandas Q, em 514, 549, 590 e 646 nm, observadas também para os seus derivados. Estas quatro bandas podem ser classificadas de acordo com as suas intensidades relativas: “etio” (IV>III>II>I), “rhodo” (III>IV>II>I), “oxo-rhodo” (III>II>IV>I) e “phillo” (IV>II>III>I). As intensidades destas bandas são alteradas por perturbações dos níveis eletrônicos dependendo dos substituintes na periferia da porfirina [18, 31].

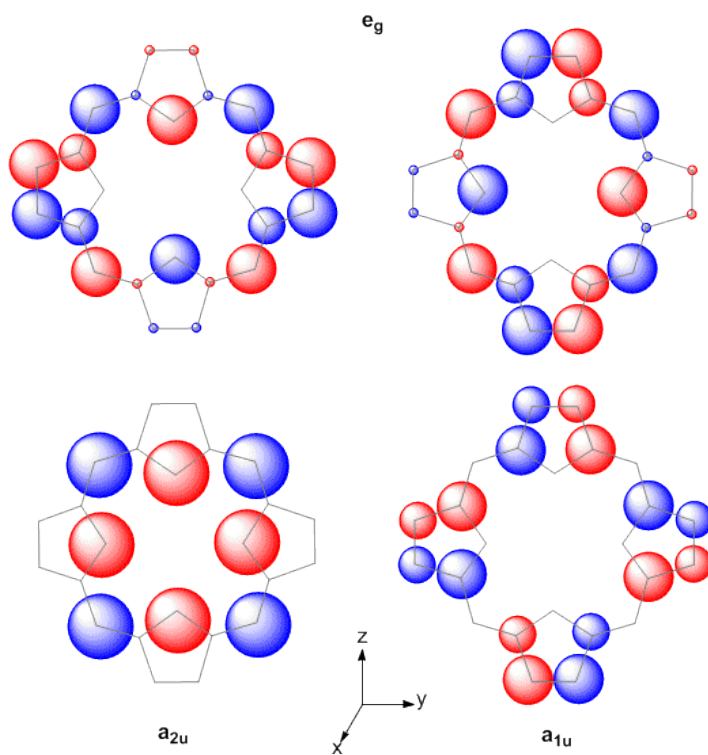
As metaloporfirinas (Figura 9b) apresentam um espectro com duas bandas de absorção entre 500 e 700 nm com coeficiente de extinção da ordem de $10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ e a banda *Soret* (banda B, 418 nm) é bem mais intensa, com coeficiente de extinção molar da ordem de $10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

As bandas Q geralmente são nomeadas com α ou Q(0,0), menor energia, e β ou Q(1,0), maior energia [3]. A avaliação das bandas α e β pode fornecer dados qualitativos sobre a estabilidade da porfirina. Quando $\alpha > \beta$ o metal forma um composto estável com a porfirina [e.g. Ni(II), Pd(II) e Sb(IV)], mas se $\alpha < \beta$ o metal quelante é facilmente substituído por prótons [e.g. Cd(II)].

Segundo o modelo dos quatro orbitais [31-32] de Gouterman (Figura 10) porfirinas de base livre possuem 4 orbitais que possuem os elétrons envolvidos nas transições responsáveis pelas bandas observadas em seu espectro de absorção. Destes, dois orbitais moleculares da porfirina que estão ocupados e possuem maior energia são simbolizados por HOMO e os outros dois são os orbitais de menor energia que não estão ocupados, LUMO.



(a)



(b)

Figura 10. Transições eletrônicas no modelo proposto por Gouterman: (a) níveis de energia e, (b) orbitais moleculares

O orbital HOMO-1 (Figura 10) pertence à representação a_{1u} e o HOMO pertence a representação b_{1u} , sendo que o orbital b_{1u} possui energia ligeiramente maior que a_{1u} . O orbital LUMO corresponde à representação b_{2g} e o LUMO+1 corresponde a b_{3g} . A transição $a_{1u} \rightarrow b_{2g}$ é responsável pela banda B (*Soret*) e as

bandas Q são originadas das transições eletrônicas entre os estados vibracionais dos orbitais HOMO e LUMO [3, 31, 33-36].

Quando a porfirina é metalada sua simetria muda de D_{2h} para D_{4h} [3]. Essa variação de simetria faz com que os orbitais HOMO tenham simetria a_{1u} e a_{2u} , tendo a_{2u} um ligeiro acréscimo de energia, e os orbitais LUMO são duplamente degenerados e por isso tem representação e_g [31, 34-36].

As transições que envolvem maior energia (Figura 11) são as responsáveis pela banda *Soret* observada no espectro das metaloporfirinas. Estas são as transições entre os elétrons dos orbitais HOMO-1 e os orbitais e_g . As transições responsáveis pelas bandas Q são as transições de menor energia ou $HOMO \rightarrow e_g$ (Figura 11) [36].

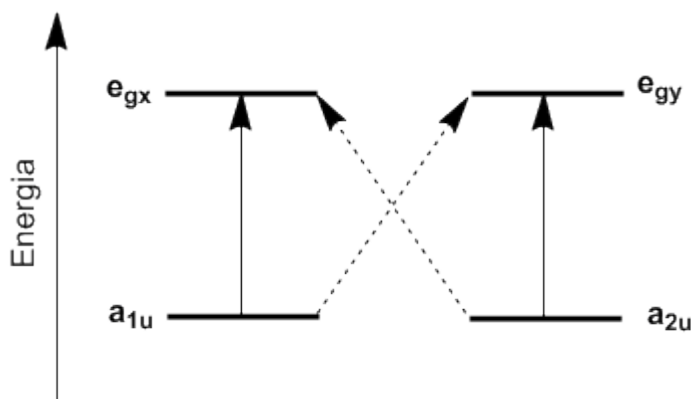


Figura 11. As quatro transições eletrônicas permitidas para os orbitais HOMO e LUMO, segundo a teoria dos quatro orbitais de Gouterman

Segundo as pesquisas de Nian [18], a TPP apresenta espectro de absorção com bandas de comprimento de onda (λ) de: 419 nm (banda *Soret*), 515 nm (IV), 548 nm (III), 592 nm (II) e 648 nm (I).

Tabela 1. Dados de comprimentos de onda das bandas de absorção de algumas tetrafenilporfirinas substituídas.

Sigla da tetraarilporfirina	Substituinte do grupo arila	λ da banda <i>Soret</i> (nm)	Banda de maior energia (IV) (nm)	Banda de absorção (III) (nm)	Banda de absorção (II) (nm)	Banda de menor energia (I) (nm)
TPP	Não há	419,0	515,0	548,0	592,0	648,0
TPCPP	<i>p</i> -Cloro	420,9	515,0	550,0	592,0	647,0
TPCPP	<i>p</i> -Cloro	420,9	515,0	550,0	592,0	647,0
THMPP	<i>m</i> -OCH ₃ ; <i>p</i> -OH	422,7	517,7	554,9	593,3	650,3
TMPP	<i>p</i> -OCH ₃	422,7	517,9	555,5	595,1	651,3

Com a análise dos espectros de absorção de derivados das tetrafenilporfirinas estes concluíram que a presença de substituintes na posição *para*

do grupo fenil desloca a banda de absorção para o vermelho, como verificado para TMPP que possui a adição de um grupo metóxi na posição *para*, comparando com a TPP. Quando grupos elétron doadores substituem a posição *para* de um metino do grupo fenil observam-se aumentos sucessivos no comprimento de onda [18, 33-37].

I.1.4.2 Caracterização por espectroscopia na região do infravermelho (IV)

A radiação infravermelha (IV) corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e das microondas [30].

A porção de frequência de maior interesse deste trabalho está situada entre 4000 e 400 cm^{-1} , pois nesta faixa encontram-se as bandas de absorção dos compostos em estudo. A radiação infravermelha, na faixa de maior relevância, quando absorvida por uma molécula orgânica é convertida em energia de vibração molecular. O processo é quantizado, mas o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, pois a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde a uma série de mudanças de níveis de energia rotacionais [30].

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais (estiramentos) e deformações angulares. A primeira é um movimento rítmico ao longo do eixo da ligação, que faz com que a distância interatômica mude, enquanto a segunda corresponde a variação dos ângulos de ligação em relação a um conjunto de coordenadas arbitrário da molécula [30].

É possível obter espectros de gases, líquidos e sólidos no infravermelho. Uma das técnicas mais populares para o manuseio de amostras sólidas é o pastilhamento (*pelleting*, em inglês) com KBr. Este sal tem propriedade de fluxo a frio, no qual eles ficam transparentes ou translúcidos quando uma pressão suficiente é aplicada aos materiais finamente pulverizados [30].

As tetrafenilporfirinas apresentam bandas de absorção características que aparecem também nos espectros das tetrafenilporfirinas substituídas. Algumas das frequências transmitidas pelas tetrafenilporfirinas são citadas na tabela 2 correlacionando com as deformações que as proporcionam [31].

Tabela 2. Correlação entre frequências observadas no infravermelho para a tetrafenilporfirina e respectivas deformações

Frequência (cm ⁻¹)	Tipo de deformação (vibração)
414	Angular fora do plano (grupo C-H das fenilas)
516	Angular fora do plano (grupo C-H do anel porfirínico)
657	Angular no plano (grupo C-H das fenilas)
698	CH=CH <i>cis</i> CH fora do plano
729	CR'R''=CHR CH fora do plano
794	CH=CH <i>trans</i> CH fora do plano
1001	Axial C=C
1057	CH no plano
1217	CH no plano
1348	Axial C-N
1440	Axial R'-CH-R''
2853	Axial C-H dos pirróis
2922	Axial C-H dos pirróis
3024	Axial C-H das fenilas
3053	
3312	Axial N-H

I.1.4.3 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

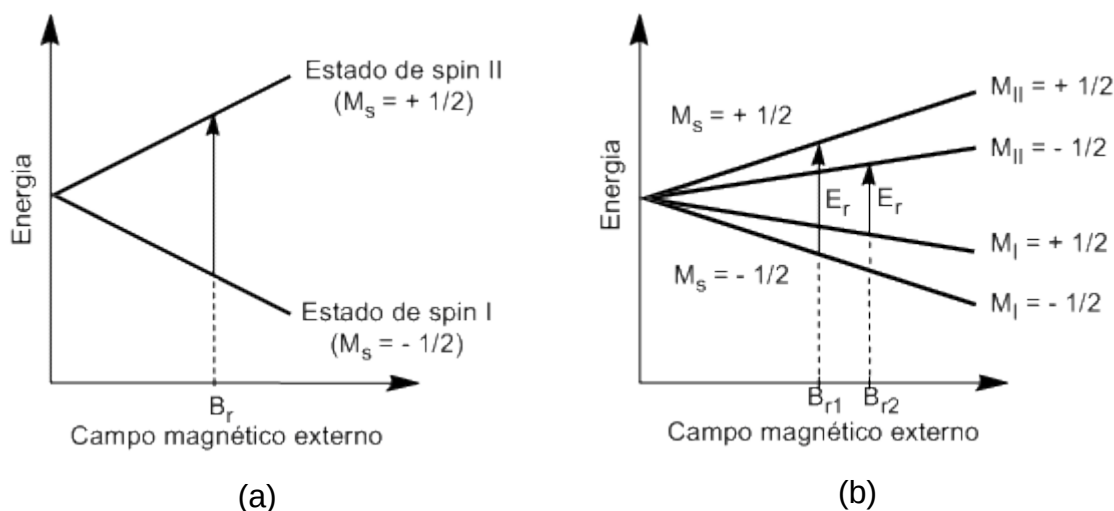
Todas as formas de espectroscopia são baseadas na determinação dos níveis de energia de moléculas, átomos ou núcleos. Elas podem ser caracterizadas por emissão, absorção ou radiação de energias com frequências específicas, que distinguem a matéria utilizada [32].

A Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR), descoberta em 1944, é uma técnica espectroscópica baseada na absorção de radiação eletromagnética (normalmente no domínio das microondas) por sistemas de átomos ou íons em presença de um campo magnético externo H , resultando no desdobramento dos níveis de energia degenerados presentes. Atualmente, esta técnica é uma das mais populares na caracterização de sistemas magnéticos [32, 38].

Este método é importante para a química bioinorgânica, pois com as informações desta técnica é possível determinar o estado de oxidação e de spin e em circunstâncias favoráveis, detalhes sobre a coordenação do metal encontrado no centro do complexo [8, 38].

Quando aplicamos um campo magnético externo a metais de transição no centro de um complexo com orbitais d parcialmente preenchidos, que possuem spin, este remove a degenerescência dos níveis permitindo duas configurações para cada elétron desemparelhado. O elétron então pode ser orientado na direção paralela ou antiparalela ao campo magnético aplicado [8, 38].

A aplicação de uma radiação eletromagnética sobre um elétron desemparelhado excita alguns elétrons do nível de energia mais baixo, chamado estado de spin I (paralelo ao campo e população eletrônica maior) para o nível de energia mais elevado, estado de spin II (antiparalelo ao campo e com população menor), figura 12. A transição entre os níveis de energia só ocorre quando a condição de ressonância for satisfeita [39-40].



(a) um elétron desemparelhado ($E_r = h\nu_r = g\beta B_r$, onde h = constante de Planck; β = magnéton de Bohr; g = fator g , parâmetro característico de cada substância em particular) (b) um elétron desemparelhado interagindo com um próton (spin nuclear $I = 1/2$); (duas ressonâncias - E_r/B_{r1} e E_r/B_{r2} sendo $B_{r2} - B_{r1} = a$ e a = constante de acoplamento hiperfina)

Figura 12. Representação da excitação de um elétron a medida que se aplica uma radiação eletromagnética

Espectros de EPR são comumente usados para comprovação do metal inserido em um macrociclo porfirínico e também no que se refere à planaridade e simetria do anel porfirínico [41-42] através dos valores do fator g , característico de cada metal e estado de oxidação, calculados a partir do espectro obtido [39-40].

I.1.4.4 Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e carbono (RMN¹³C)

A espectrometria de ressonância magnética nuclear é basicamente outra forma de espectroscopia de absorção. Sob condições apropriadas em um campo magnético uma amostra pode absorver radiação eletromagnética na região de radiofrequência em uma frequência regida pelas características estruturais da amostra. A absorção é função de determinados núcleos da molécula. Um espectro

de RMN é um registro gráfico das frequências dos picos de absorção contra suas intensidades [30].

Todos os núcleos atômicos possuem carga. Em alguns casos a carga gira em torno do eixo nuclear gerando um dipolo magnético ao longo do eixo. O momento angular da carga em movimento pode ser descrito em termos do número de spin I . Pode-se obter facilmente o espectro de vários núcleos que possuem número de spin igual a um meio, como ^1H e ^{13}C , e, portanto uma distribuição de carga esférica e uniforme [30].

A ressonância magnética nuclear é usada como método de caracterização de porfirinas. Através dos valores dos deslocamentos químicos apresentados no espectro da porfirina é possível descobrir o ambiente químico dos átomos de hidrogênio e carbono presentes na molécula da porfirina em questão e a partir dos valores das integrais das intensidades dos picos é obtido o número de átomos de hidrogênio no ambiente químico desejado [41-42].

Alguns aspectos sobre os picos observados no espectro de RMN das porfirinas são discutidos aqui. O valor do deslocamento dos prótons da posição *meso* do anel porfirínico é maior que o valor para os das posições *meso*-pirrólicas. A corrente de anel desblinda os prótons *meso*-pirrólicos e os *meso*-prótons. Os prótons *meso* são mais desblindados que os *meso*-pirrólicos, pois eles estão ligados essencialmente a carbonos com deficiência de elétrons [3, 41-42].

A natureza aromática do macrociclo porfirínico é demonstrada por estudos de RMN [3]. Os prótons N-H do interior do macrociclo são intensamente blindados, acima do TMS (arbitrariamente, zero é a medida para RMN de deslocamento químico em solução não aquosa). Isso ocorre devido à corrente de anel que desblinda os prótons externos ao campo magnético, fora do macrociclo, e blindando-os se eles estão no interior do macrociclo. Esse efeito é reflexo da aromaticidade do macrociclo [37, 41-42].

I.1.5 Síntese de porfirinas

A síntese das porfirinas tem sido amplamente estudada desde a primeira síntese do grupo heme por Fisher e Zieve [43].

Um constante tema para as áreas de pesquisa e aplicação das porfirinas é a criação de estruturas contendo porfirinas localizadas em ambiente químico bem definido. Isto requer a síntese de porfirinas que contenham grupos funcionais ligados

na periferia do macro ciclo. As *meso*-tetrafenilporfirinas (TPP) e derivados oferecem propriedades atrativas neste contexto e têm sido largamente nos estudos revistos [9].

I.1.5.1 Método de Rothemund

A primeira TPP **2** foi sintetizada por Rothemund, quando misturou benzaldeído e pirrol, tendo como solvente piridina e, como condições reacionais a pressão reduzida, temperatura de 220 °C por um período de 8 h (Figura 13). O rendimento foi baixo, 10%, e as condições tão severas, com relação a temperatura e o tempo de reação, que pouco do benzaldeído pôde ser convertido na porfirina correspondente [43-44].

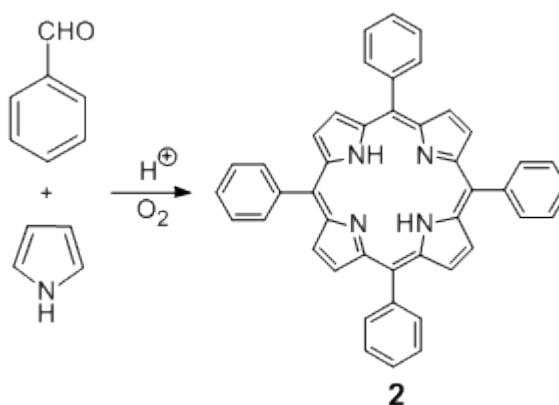


Figura 13. Reação de formação de uma porfirina

As condições de Rothemund são baseadas no fato das porfirinas serem compostos aromáticos e, portanto, estáveis sendo possível a sua formação através de mera adição de benzaldeído e pirrol a altas temperaturas [43-45].

I.1.5.2 Método de Adler-Longo

Após investigar os efeitos de vários solventes, temperatura e tempo, Alan Adler e Frederick Longo apresentaram um método modificado de síntese, lançando mão do uso de ácido em seu processo que protona o aldeído facilitando o ataque dela a posição do pirrol (mecanismo exposto na figura 19). Eles modificaram as condições de Rothemund, fazendo refluxo de benzaldeído e pirrol por 30 min usando ácido propiônico em um sistema aberto a uma temperatura de

140 °C. Esta reação converte o benzaldeído à correspondente porfirimina com rendimento de 20% [43].

O método foi bem aceito, pois mesmo diminuindo em 7h e meia o tempo e reduzindo 80 °C a temperatura, o rendimento dobra de valor [43].

Essa rota é usada quando grandes quantidades de produto são necessárias e quando os aldeídos são capazes de resistir a condições ácidas e a temperatura de 140 °C sem se decompor [9].

Pasternack [7], no estudo de propriedades de porfirinas hidrossolúveis, usaram o método de Adler-Longo para a síntese das mesmas. Foram obtidas as seguintes porfirinas: a tetracarboxifenilporfirimina **5** (TCPP), tetra(*N*-metiltetrapiridil)porfirimina **6** (TMPyP) e tetrafenilporfirimina sulfonada **7** (TPPS₄) (Figura 14).

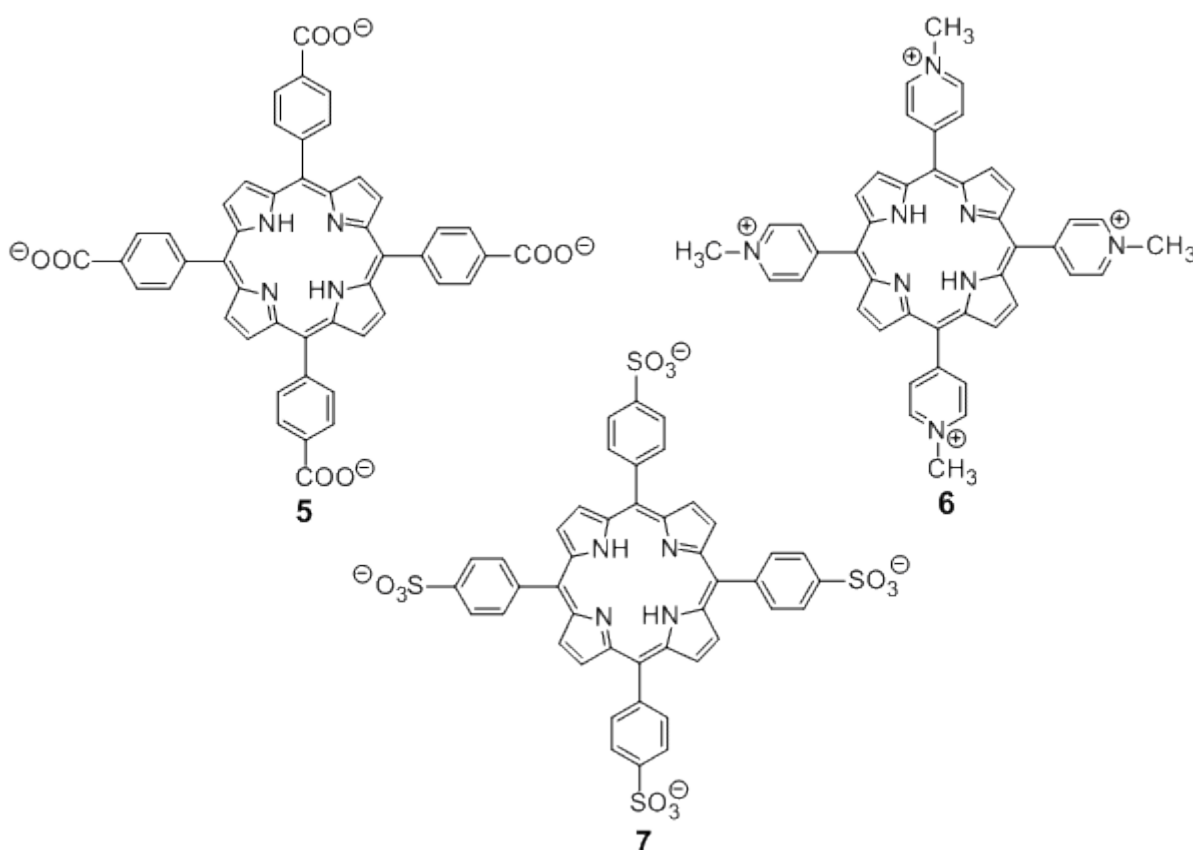
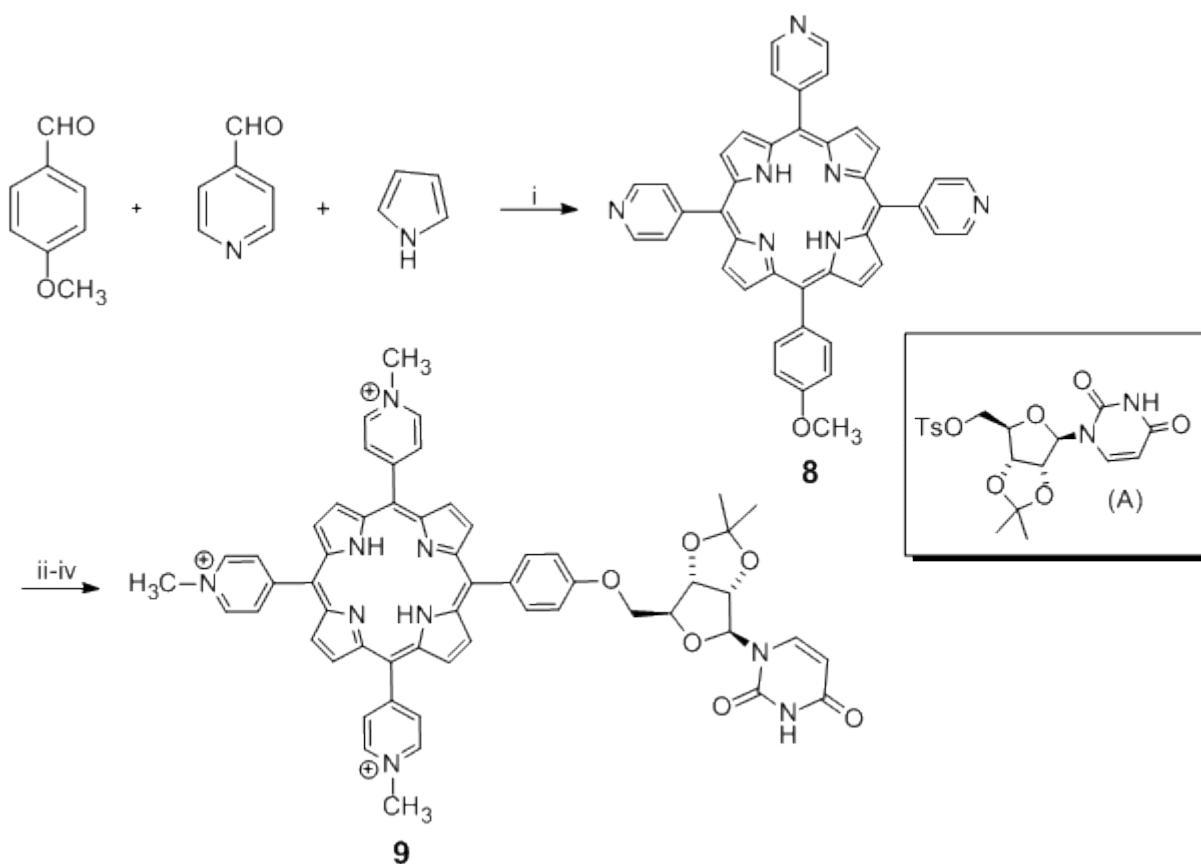


Figura 14. Porfirinas hidrossolúveis sintetizadas por Pasternack

Hanping [15a] também utilizou este método de síntese para a porfirimina catiônica, a 5,10,15,20-tetra-[4-hidróxi-3-(trimetilamônio)metil]fenilporfirimina, para estudo em indução da morte de células cultivadas em laboratório, do tipo HeLa (células cancerosas removidas de uma mulher, que exibe a doença, após sua morte).

O método de Adler-Longo é frequentemente usado quando se desejam obter tetrafenilporfirinas não simétricas substituídas com grupos suscetíveis à posterior modificação. Um exemplo é a síntese de uma porfirimina hidrossolúvel por Czuchajowski [9]. Em sua síntese, o 4-metoxibenzaldeído e 4-piridinacarboxaldeído são condensados com pirrol nas condições de Adler-Longo (Figura 15).

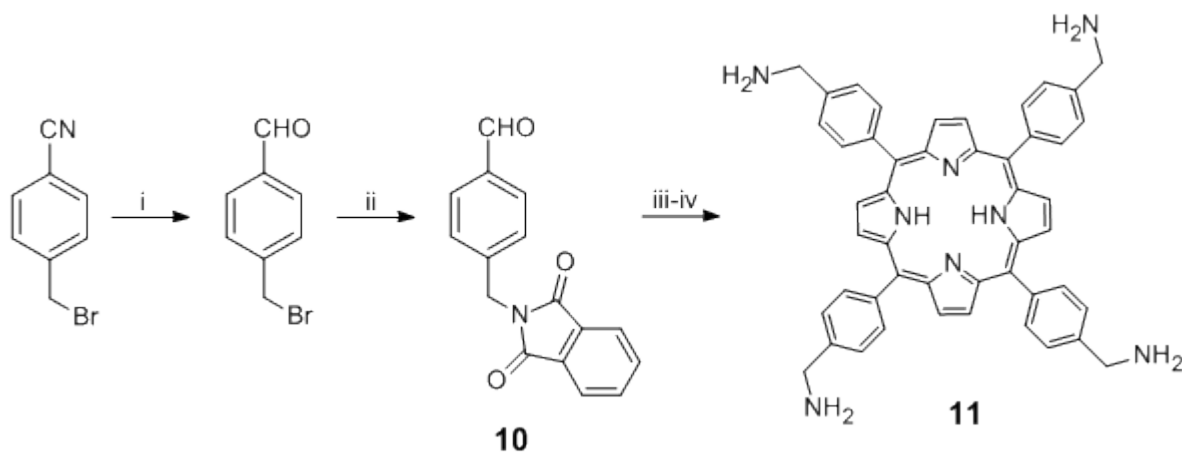
A mistura de produtos contém porfirinas com até três grupos 4-metóxfenil na posição *meso* e as posições remanescentes ocupadas pelo substituinte 4-piridil. Os produtos formados são separados por cromatografia em sílica gel. Na figura 17 é mostrado apenas um, porfirimina **9**, dos produtos.



Reagentes e condições: (i) ácido propiônico; (ii) sal de piridina, 220 °C, 2,5h; (iii) **A**, Cs₂CO₃, NaH, DMF, 65 °C, 42-36h; (iv) CH₃I/ CH₃NO₂ (4:3), 70 °C, 12h

Figura 15. Síntese de uma porfirimina não-simétrica

Lavalle usou o método de Adler-Longo para sintetizar porfirinas catiônicas (Figura 16) que pode ser usada em estudos de ligação da mesma com DNA [46].



Reagentes e condições: (i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 0 °C, em seguida 45 °C, 4h, 60%; (ii) DMF, refluxo, 4h, 90%; (iii) pirrol, ácido propiônico; (iv) NaOH, calor, depois 70% H_2SO_4 e calor

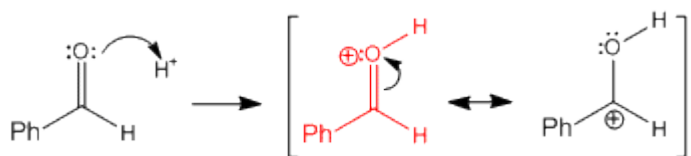
Figura 16. Síntese da tetraaminometilporfirina

Protegeu-se o grupo amino **10**, após removeu-se o grupo protetor para obter a tetraaminometilporfirina **11**.

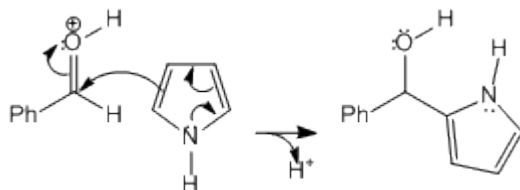
Um inconveniente do método é o alto nível de contaminantes formados, clorina e polipirrol, que representa um problema na purificação, principalmente com reações de tem como produto porfirinas que não precipitam ao final da reação [44]. Para remover essas impurezas é necessária uma cromatografia em coluna, em consequência a essa purificação há perdas de produto que ficam aderidos à sílica.

O mecanismo (Figura 17) para a reação de formação da porfirina através do pirrol e aldeído inicia pela formação de um intermediário pelo ataque do aldeído, protonado pelo ácido propiônico à posição α do pirrol (etapas a-b, figura 17) formando um carbinol. O carbinol protonado desidrata e o intermediário ataca a posição α de outra molécula de pirrol (etapa c, figura 17), formando dipirrolmetano *meso*-substituído. Uma reação do derivado dipirrólico (etapa d, I, figura 17), com outra molécula de carbocátion (etapa a, figura 17), e a posterior condensação de duas moléculas de dipirrol leva à formação de porfirinogênio (etapa d, II, figura 17). A oxidação do porfirinogênio leva a tetrafenilporfirina **2** [3].

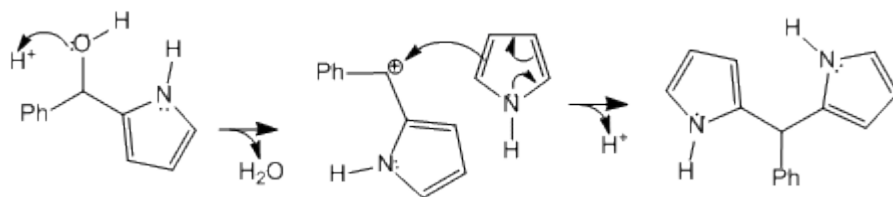
(a)



(b)



(c)



(d)

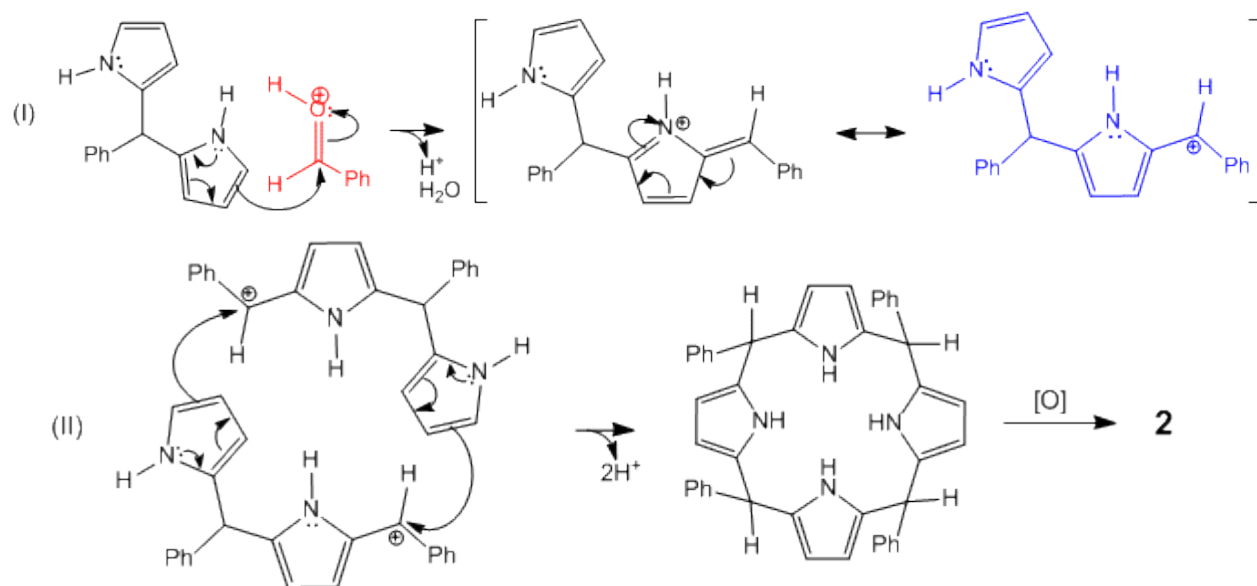


Figura 17. Mecanismo geral de formação das porfirinas

A presença de clorina podem ser observada no espectro de UV-Vis. O espectro de absorção das clorinas apresenta diferenças significativas em relação ao das porfirinas. A banda Q na região dos 650 nm é intensificada podendo assim este composto ser identificado se a amostra de porfina possuir este contaminante [3].

Esse método é apropriado aos nossos objetivos, já que o aldeído usado, 4-metóxi-benzaldeído, na preparação da TMPP não decompõe a temperatura necessária para refluxo do ácido propiônico (140 °C) e cristaliza quando clorofórmio é adicionado facilitando a separação da TMPP de sua respectiva clorina.

I.1.5.3 Método de Lindsey

Este método proporciona a preparação de pequenas quantidades de porfirinas, devido à diluição necessária para formação do porfirinogênio ($10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), com aldeídos com grupos sensíveis a temperaturas altas e meios muito ácidos e alto rendimento, sendo a purificação, em geral, mais fácil, pois forma menos impurezas e o solvente usado possui ponto de ebulição menor conseqüentemente a extração é facilitada [9, 44a].

É uma estratégia baseada no equilíbrio de ciclização e é centralizado na hipótese de que há formação termodinamicamente favorecida de porfirinogênio quando benzaldeído e pirrol são condensados em condições apropriadas. As condições da reação que facilitam a aquisição do equilíbrio para posterior oxidação devem favorecer o aumento de rendimento da porfirina [9, 44a].

Usando a tetrafenilporfirina como modelo, usa-se benzaldeído e pirrol em quantidade equimolar e trietilortoacetato e trifluoreto de boro a temperatura ambiente, obtendo-se o porfirinogênio **12**, reação reversível (a). A reação é conduzida em meio inerte usando diclorometano por 1 h, seguido de adição de 2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona (*p*-cloranil) ou 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) **13** e uma hora adicional de refluxo. Este processo converte o porfirinogênio à correspondente porfirina **14** (b). As condições brandas e na temperatura ambiente permitem o preparo de porfirinas substituídas com rendimento de 30-40%. (Figura 18) [44a].

O uso de substâncias oxidantes logo após a formação de porfirinogênio garante que este será totalmente convertido a porfirina, não havendo formação de clorina. A não formação desse inconveniente composto aumenta a quantidade de produto, porfirina, formado assim como facilita o processo de purificação [44].

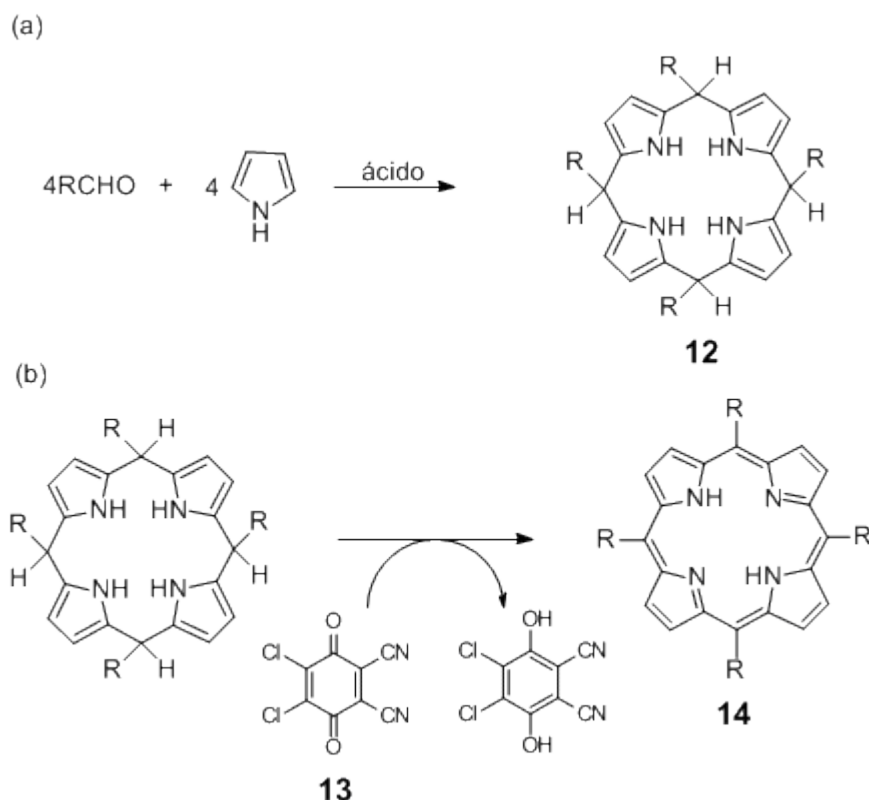


Figura 18. Método de Lindsey

Lindsey [9, 44a] têm usado este método para síntese de 30 porfirinas com o rendimento de 30-40% usando ácido trifluoroacético ou trifluoreto de boro como catalisadores e DDQ como oxidante.

A aplicação é destinada a síntese de porfirinas substituídas cuja rota não é adequada via Adler-Longo. Como exemplo pode ser citado a síntese de *meso*-naftilporfirinas substituídas, a qual é conveniente o uso do método de Lindsey devido ao maior rendimento [46]. Cammidge e colaboradores [47] na síntese da *meso*-tetrakis(8-metóxi-1-naftilfenil)porfirina **15** observaram que usando ácido propiônico obtem-se um rendimento de 6%, mas usando-se as condições de Lindsey [$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TCQ, PcFe(II)] o rendimento pode ser otimizado passando para 32% (Figura 19).

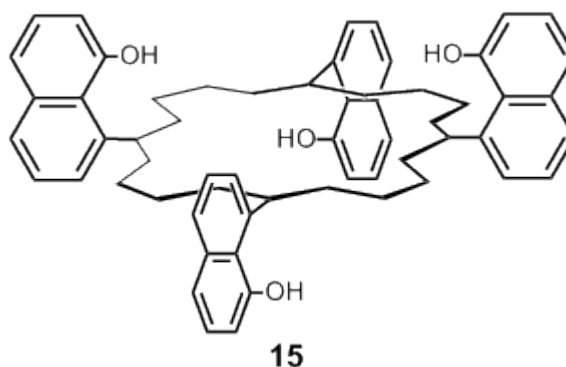


Figura 19. Representação esquemática do atropoisômero (5 α , 10 β , 15 α , 20 β)

A desvantagem é a necessidade de alta diluição ($10^{-2} \text{ molL}^{-1}$) que é importante para otimização da formação de porfirinogênio. Para o método de Adler-Longo, usando 39 mmol de aldeído (*p*-anisalaldeído) para síntese da TMPP **16** seriam necessários 200 mL de solvente (ácido propiônico). Usando o método de Lindsey seriam necessários aproximadamente 4 L de solvente (clorofórmio) para alcançar a diluição de $10^{-2} \text{ molL}^{-1}$. A reação, portanto deveria ser realizada em mais de uma etapa pois a quantidade de solvente é elevada para um só frasco reacional, a remoção do solvente para purificação consumiria um tempo maior e a quantidade de resíduos seria 20 vezes maior.

II JUSTIFICATIVA

Os derivados da porfirina mudam drasticamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Substituintes diferentes podem fazer com que as diferentes porfirinas melhorem suas características em relação à fotoestabilidade, rendimento quântico, tempo de vida do estado tripleto e solubilidade em água, e também a atividade catalítica.

A porfirina escolhida, 5,10,15,20-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16**, ou *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina (TMPP) (Figura 20), está em constantes estudos sobre sua atividade como fotossensibilizadores [46-47] e também, os respectivos derivados metalados (Figura 21) em relação a sua atividade catalítica, revelando bons resultados [48-49].

Assim, o estudo da síntese, buscando otimizar métodos existentes e rotas, de porfirinas com diferentes substituintes, como a substância alvo desse estudo, possui notória relevância.

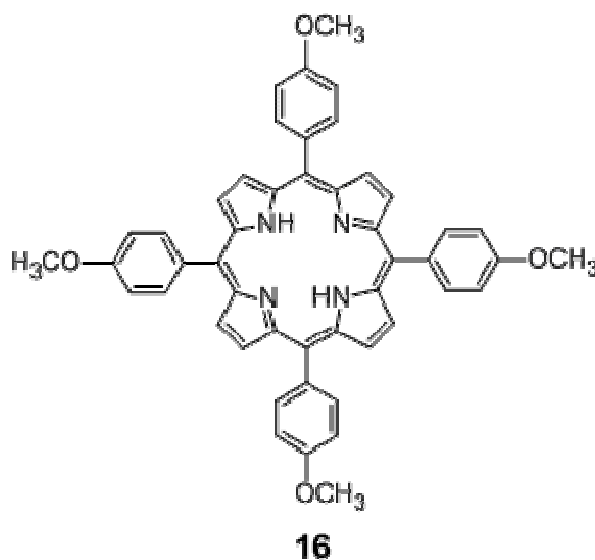


Figura 20. Estrutura da *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina (TMPP) **16**

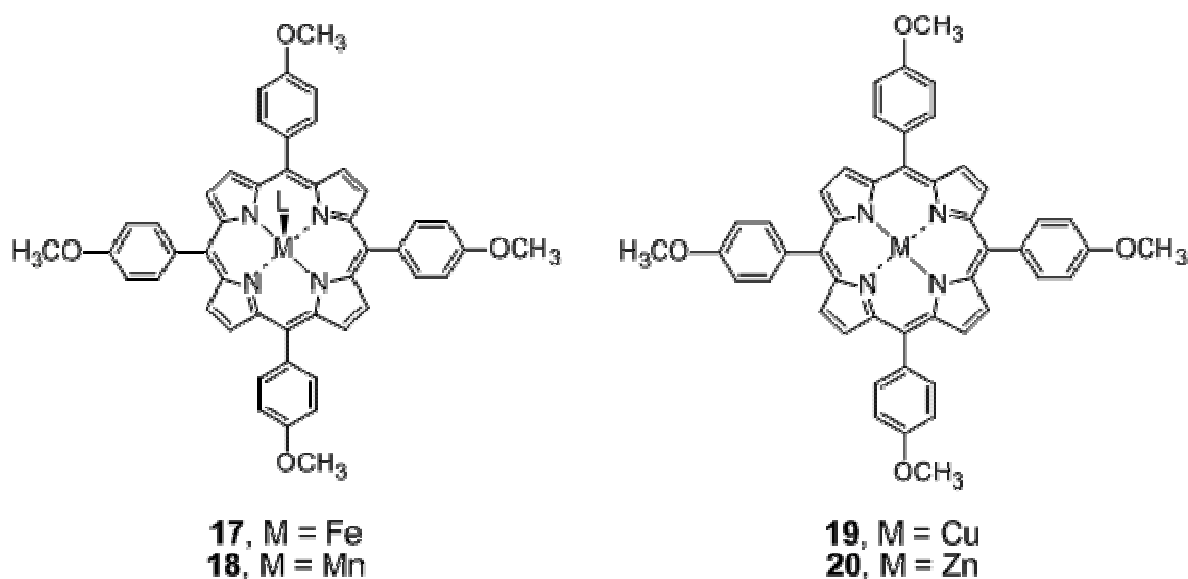


Figura 21. Metaloporfirinas da TMPP 16

II.1 OBJETIVOS

II.1.1 Objetivos gerais

Sintetizar e purificar um derivado porfirínico 5,10,15,20-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16**, ou *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina, utilizando-se inicialmente a metodologia de *Adler-Longo* e posteriormente alterando-se para ácido acético e anidrido acético para verificar a influência na otimização do rendimento bem como dos processos de isolamento e purificação.

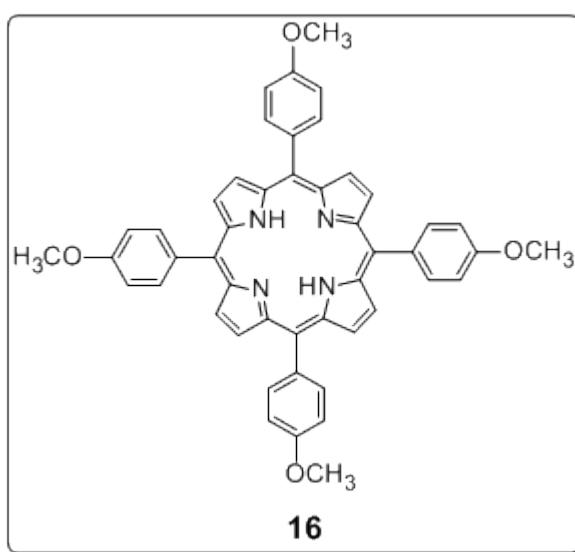
II.1.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16** através de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e do ultravioleta-visível (UV-Vis), bem como RMN de ^1H e ^{13}C ;
- Realizar os estudos de metalação da porfirina com metais: Mn(III), Fe(II), Zn(II) e Cu(II), metaloporfirinas **17** a **20**, e caracterizar por espectroscopia de EPR e na região do UV-Vis;
- Otimizar as etapas de síntese, isolamento e purificação dos metaloderivados.

III PARTE EXPERIMENTAL

III.1 Sínteses

III.1.1 Síntese da porfirina de base livre (TMPP) 16



Método 1:

Inicialmente, a síntese da *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina (TMPP) **16** foi realizada usando o método de Adler-Longo. Este consistiu em preparar a mistura de *p*-anisalaldeído (7,8 g; 57,3 mmol) e ácido propiônico (150 mL) em um balão de fundo redondo de 250 mL, em refluxo, sob agitação magnética moderada, durante 15 min, a uma temperatura de 140 °C. Adicionou-se então pirrol (3,89 g; 4 mL; 57,6 mmol) e manteve-se em refluxo por mais 20 min. Ao final deste tempo obteve-se uma solução escura. O solvente, ácido propiônico, foi removido por destilação simples, com uma temperatura aproximada de 140 °C, sendo que para tal procedimento o tempo transcorrido foi de 100 min aproximadamente.

O produto foi resfriado lentamente até temperatura ambiente. Adicionou-se 100 mL de clorofórmio ao sólido preto obtido e deixou-se a mistura em repouso em geladeira, entre 5 e 10 °C por 24 h. Realizou-se então, uma filtração a vácuo usando papel quantitativo, faixa azul (0,15 mm de espessura). A água mãe, solução filtrada, foi concentrada em rotoevaporador, mantendo-se a temperatura de 55 °C

até a redução de metade do seu volume e novamente resfriada, em banho de gelo, e filtrada a vácuo. Foi realizada então, uma caracterização por espectroscopia no UV-Vis buscando comprovação da formação da porfirina através das bandas características (banda B e bandas Q) do espectro além da comprovação visual da coloração púrpura. Obteve-se 1,2 g (11,4%) da TMPP **16** como um sólido de coloração púrpura.

Método 2:

Neste método alterou-se o solvente para o ácido acético. Adicionou-se, em um balão de fundo redondo de 125 mL, *p*-anisaldeído (7,8 g; 57,3 mmol) e ácido acético (150 mL) [18]. A mistura foi deixada em refluxo durante 20 min, a uma temperatura de 120 °C, sob agitação magnética. Então foi acrescentado pirrol (3,88 g; 4 mL; 57,6 mmol), continuando o refluxo por mais 2 h mantendo a mesma temperatura.

Ao final deste tempo obteve-se uma solução de coloração escura, que foi concentrada em rotoevaporador por aproximadamente 30 min para remoção do ácido acético residual. Ao sólido preto resultante, adicionou-se 50 mL de clorofórmio e a solução foi mantida em geladeira por 24 h sendo posteriormente filtrada à vácuo, em papel de filtro quantitativo. Obteve-se 0,5 g (4,8%) da TMPP **16** como um sólido de coloração púrpura.

Método 3:

Para a síntese da TMPP **16** empregando-se uma mistura de ácido acético e anidrido acético foi usado o mesmo procedimento na síntese com apenas ácido acético. Foi usado *p*-anisaldeído (7,8 g; 57,3 mmol), pirrol (3,88 g; 4 mL; 57,6 mmol) e como solvente uma mistura de ácido acético (180 mL) e anidrido acético (20 mL). Após a filtração foi obtido 0,8 g (7,6%) de sólido púrpura, TMPP **16**.

Método 4:

Foi alterada a proporção, em volume, do solvente para observar se o rendimento apresentaria alguma variação significativa. Para isso, usou-se um volume de 150 mL de ácido acético e 50 mL de anidrido acético e o mesmo número de mols dos reagentes (Método 3) obtendo-se 1,0 g (9,5%) da porfirina **16**.

Método 5:

Sintetizou-se também a porfirina **16** utilizando 100 mL de ácido acético e 100 mL de anidrido acético e o mesmo número de mols dos reagentes (Método 3) e o rendimento reduziu para 3,2% (0,34 g).

Método 6:

Foi alterado o número de mols dos reagentes, mas manteve-se a proporção, em volume, de solvente, ou seja, 100 mL de ácido acético e 100 mL de anidrido acético. Inicialmente foram utilizados 39,7 mmol (5,4 g) de *p*-anisaldeído e 39,7 mmol (2,8 mL) de pirrol e obteve-se 1,0 g (13,7%) da TMPP **16**.

Método 7:

Na tentativa seguinte foram usados 19,1 mmol (2,6 g) de *p*-anisaldeído e 19,1 mmol (1,3 mL) de pirrol e manteve-se a proporção de solvente (Método 6). Obteve-se 0,4 g (5,5%) da TMPP **16**.

Método 8:

Em uma última tentativa reduziu-se o volume de solvente. O volume de ácido acético usado foi de 60 mL e de anidrido acético foi de 20 mL. Nesta mistura foram dissolvidos 39,7 mmol de aldeído e a mesma quantidade de mols de pirrol, 39,7 mmol. Obteve-se 1,6 g (21,9%) de TMPP **16**.

R_f (diclorometano): 0,91.

UV-Vis (diclorometano): $\lambda_{\text{máx}}$ = 422 nm (banda *Soret*) $\log \epsilon$ = 4,8; 518 nm $\log \epsilon$ = 3,4; 555 nm; 595 nm e 651 nm (Bandas Q).

IV (KBr): 1.607; 1.508; 1.472; 1.439; 1.290; 1.246; 1.105; 1.034; 806; 737 cm^{-1} .

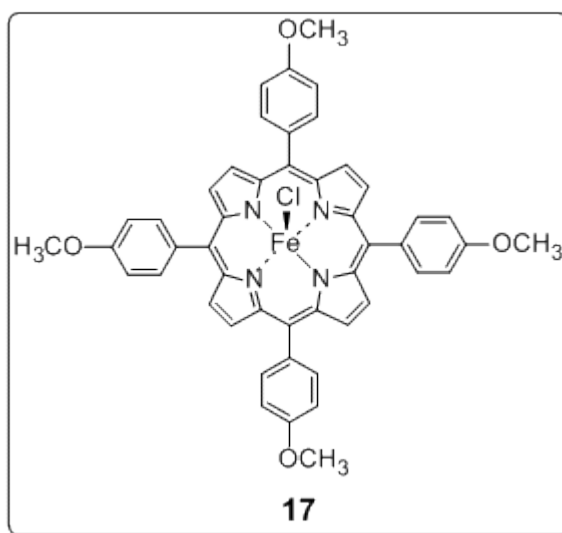
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,86 (s, 8, β -H); 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 8, *o*-H); 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 8, *m*-H); 4,10 (s, 12, OCH₃); -2,75 (s, 2, NH).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) e DEPT 135: 159,6 (C); 135,8 (CH); 134,9 (C); 132,7 (C); 131,1 (CH); 119,9 (C); 112,4 (CH); 55,8 (CH₃).

Tabela 3. Resumo das condições reacionais utilizadas na síntese da TMPP 16

Aldeído (mmols)	Pirrol (mmols)	Concentração (mol. L ⁻¹)	Solvente	Volume de solvente (mL)	Tempo de reação (min)	Temp. (°C)	Rend. (%)
57,3	57,3	0,4	EtCO ₂ H	150	35	140	11,4
57,3	57,3	0,4	AcOH	150	140	120	4,8
57,3	57,3	0,3	AcOH:Ac ₂ O	180:20	140	120	7,6
57,3	57,3	0,3	AcOH:Ac ₂ O	150:50	140	120	9,5
57,3	57,3	0,5	AcOH:Ac ₂ O	100:10	140	120	3,2
39,7	39,7	0,2	AcOH:Ac ₂ O	100:100	140	120	13,7
19,1	19,1	0,1	AcOH:Ac ₂ O	100:10	140	120	5,6
39,7	39,7	0,5	AcOH:Ac ₂ O	60:20	140	120	21,9

III.1.2 Síntese da metaloporfirina de ferro (FeTMPP) 17



Inicialmente, testou-se a metodologia recomendada por Nian mas o rendimento não foi apreciável (30%).

Em uma segunda tentativa, em um balão de fundo redondo de 250 mL adicionou-se TMPP **16** (0,7 g; 0,75 mmol), DMF (170 mL) e cloreto de ferro (II) tetra hidratado (FeCl₃.4H₂O) (1,5 g; 7,5 mmol). A mistura foi mantida em refluxo sob agitação magnética durante 4 h. Realizou-se uma cromatografia em camada delgada a cada duas horas usando-se clorofórmio como eluente, observando-se na quarta hora de reação a falta da fluorescência alaranjada, típica das porfirinas. Foi mantida a solução em geladeira durante 24 h e não foi observada a precipitação. Pelo fato da mistura entre tolueno e DMF formar um azeótropo em qualquer proporção, estes solventes foram retirados por uma destilação simples, a uma temperatura de 125 °C, deixando o sólido obtido em dessecador por seis dias.

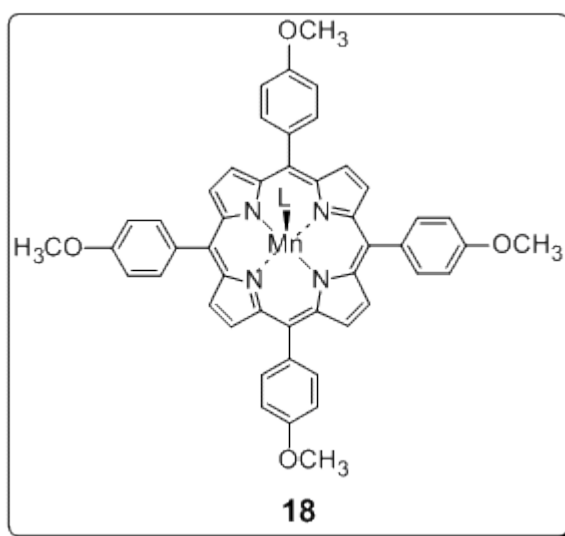
A retirada do sal de ferro excedente se dá pela dissolução da mistura reacional em 80 mL de clorofórmio e extração líquido-líquido com uma solução aquosa de HCl 1 mol.L⁻¹ (3 x 30 mL). A fase orgânica foi devidamente separada, coletada em um balão de fundo redondo e levada à rotoevaporação, obtendo um sólido, ao qual sendo submetido à cromatografia em camada delgada apresentou-se impuro. O sólido foi recristalizado em uma mistura de diclorometano e metanol na proporção de 1:1 fornecendo assim 0,4 g (53,3%) de FeTMPP **17** como um sólido púrpura escuro.

R_f (ácido acético): 0,71

UV-Vis (diclorometano): $\lambda_{\text{máx}}$ = 418 nm (log ϵ = 4,3; DMF) (banda *Soret*), 512 nm (log ϵ = 4,0; DMF) e 576 nm (Bandas Q)

EPR (sólido, 20 °C): g = 5,989.

III.1.3 Síntese da metaloporfirina de manganês (MnTMPP) **18**



Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados TMPP **16** (0,4 g; 0,54 mmol), DMF (60 mL) e sulfato de manganês monohidratado ($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (0,9 g; 5,4 mmol). A mistura foi mantida em refluxo sob agitação magnética durante 22 h a 140 °C. A reação foi monitorada, a cada 2 h, por cromatografia em camada delgada, usando como eluente diclorometano. Após 22 h de reação, a cromatografia em camada delgada apresentou uma ínfima mancha, observação qualitativa, referente ainda à porfirina de base livre **16**. Sendo ainda

realizada espectroscopia no UV-Vis, usando diclorometano como solvente, para comprovação da formação da metaloporfirina de manganês **18**.

Manteve-se a mistura reacional em geladeira durante 24 h e não ocorreu a cristalização. Destilou-se o DMF, acrescido de 60 mL de tolueno, para formar um azeótropo de ponto de ebulição mais baixo, consequentemente mais simples de ser destilado. O produto obtido, um sólido verde escuro, foi deixado em dessecador por três dias.

Dissolveu-se o sólido impuro **18** em 60 mL de diclorometano e efetuou-se uma extração líquido-líquido com uma solução aquosa de $\text{HCl } 1 \text{ mol.L}^{-1}$ (3 x 20 mL).

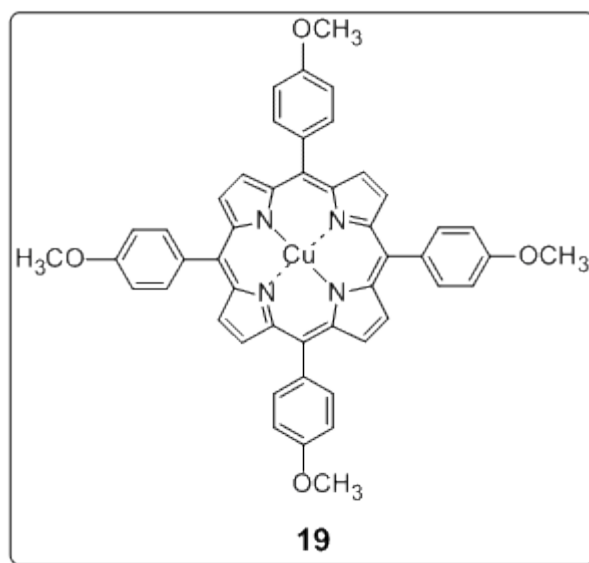
A fase orgânica foi separada, coletada em um balão de fundo redondo e submetida à rotoevaporação. O sólido ainda impuro resultante foi submetido a uma cromatografia em camada delgada, sendo verificada a presença de porfirina de base livre residual. Tentativas de recrystalizar a metaloporfirina de manganês **18** usando diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, etanol, e misturas entre eles, mostrou-se ineficaz. A purificação então foi efetuada por cromatografia em coluna, utilizando diclorometano como eluente inicial para eluir a porfirina base-livre, e depois uma mistura de metanol e ácido acético na proporção de 1:1 para eluir a metaloporfirina. Após remoção do solvente em rotoevaporador obteve-se 0,3 g (71,4%) de MnTMPP **18** como um sólido de cor verde.

R_f (metanol): 0,84

UV-Vis (diclorometano): $\lambda_{\text{máx}} = 418 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,3$; DMF) (banda *Soret*), 579 nm e 619 nm ($\log \epsilon = 3,1$; DMF) (Bandas Q)

EPR (sólido, 20 °C): não apresenta sinal.

III.1.4 Síntese da metaloporfirina de cobre (CuTMPP) **19**



Adicionou-se, a um balão de fundo redondo de 125 mL, sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄.5H₂O) (1,7 g; 6,9 mmol), 0,5 g (0,69 mmol) de TMPP **16** e 100 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Manteve-se a solução em refluxo sob agitação magnética por 6 h a uma temperatura de 140 °C. Acompanhou-se o progresso da reação por cromatografia em camada delgada, utilizando-se clorofórmio como eluente, no tempo de 4 h e 6 h. Ao final de 6 h, a fluorescência desapareceu da placa cromatográfica indicando consumo total da porfirina base livre. A espectroscopia UV-Vis foi realizada para comprovação da formação da metaloporfirina **19** pela redução do número de bandas Q, de quatro para duas no espectro.

Após o término da reação, o balão de fundo redondo, contendo a mistura reacional foi levado à geladeira por 24 h em que, durante este período, observou-se a cristalização de um sólido púrpura brilhante. O sólido obtido foi filtrado à vácuo e deixado em dessecador, contendo sílica gel azul 4 a 8 mm, pentóxido de fósforo e cloreto de cálcio como agentes dessecantes, durante quatro dias.

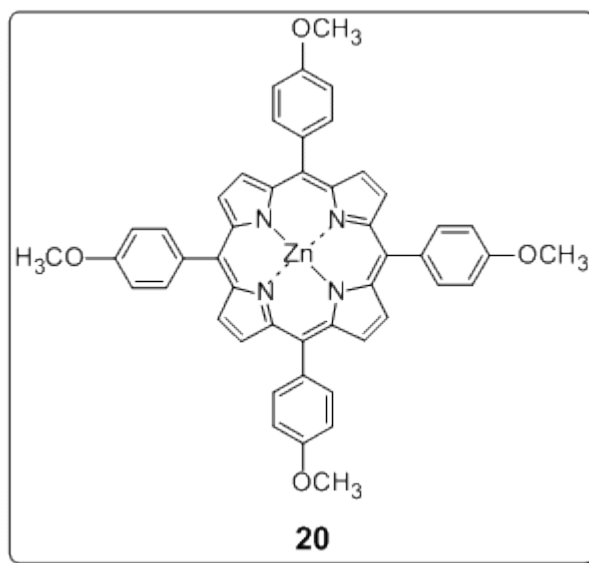
A purificação foi feita dissolvendo o sólido em 80 mL diclorometano e efetuando-se uma lavagem da fase orgânica (extração líquido-líquido) com 3 x 40 mL de água destilada, para remoção do sal de cobre, em um balão de decantação. A fase orgânica foi coletada em um balão de fundo redondo e concentrada em rototôvaporador resultando em 0,4 g (72,9%) de CuTMPP **19**, como um sólido púrpura.

CuTMPP: R_f (diclorometano): 0,98

UV-Vis (diclorometano): $\lambda_{\text{máx}} = 418 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 5,3$; diclorometano) (banda *Soret*); 540 nm ($\log \epsilon = 3,8$; diclorometano) e 579 nm (Bandas Q).

EPR (sólido, $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$): $g = 2,042$.

III.1.5 Síntese da metaloporfirina de zinco (ZnTMPP) 20



Em um balão de fundo redondo de 250 mL acrescentou-se TMPP **16** ($0,5 \text{ g}$; $0,7 \text{ mmol}$), acetato de zinco dihidratado ($\text{Ac}_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ($1,5 \text{ g}$; $7,0 \text{ mmol}$) e DMF (130 mL). Manteve-se a solução em refluxo sob agitação magnética por 4 h a uma temperatura de $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi monitorada por espectropia no UV-Vis, em clorofórmio, a cada 2 h observando o desaparecimento da banda *Soret* em 421 nm referente à TMPP **16**.

A mistura reacional foi deixada em repouso na geladeira por 24 h , como não ocorreu cristalização, foram acrescentados 100 mL de tolueno e o azeótropo foi removido por destilação. O sólido resultante permaneceu em dessecador por seis dias e então foi dissolvido em 80 mL de clorofórmio. Transferiu-se a mistura para um funil de decantação e lavou-se a fase orgânica (extração líquido-líquido) com uma solução de ácido clorídrico $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($3 \times 40 \text{ mL}$). A fase orgânica foi concentrada em rotoevaporador, sendo a temperatura do banho-maria aproximadamente $55 \text{ }^{\circ}\text{C}$. O sólido impuro obtido foi

dissolvido em 40 mL de metanol. A solução foi filtrada à vácuo e submetida à rotoevaporação obtendo-se 0,35 g (65,2%) de ZnTMPP **20**.

R_f (acetato de etila:hexano 1:2): 0,67

UV-Vis (diclorometano): $\lambda_{\text{máx}}$ = 427 nm ($\log \epsilon$ = 4,5; DMF) (banda *Soret*), 561 nm ($\log \epsilon$ = 3,4; DMF) e 602 nm (Bandas Q)

EPR (sólido, 20 °C): não apresenta sinal.

III.2 Caracterizações

III.2.1 Caracterização por cromatografia em camada delgada (CCD)

O fator de retardamento (R_f) para os compostos sintetizados foram calculados. Cada amostra foi submetida a CCD usando como eluentes diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, hexano, metanol e as misturas entre diclorometano: metanol (1:1), hexano: acetato (1:1 e 2:1). Foi escolhida a placa que a ascendência da amostra estivesse acima da metade da placa e que fosse contínua. A FeTMPP não apresentou uma ascendência considerável quando usado os solventes acima. Tentou-se então ácido acético o qual se tornou um bom eluente.

As análises cromatográficas em camada delgada foram efetuadas utilizando-se placas cromatográficas sílica gel comerciais da *Merck* (Sílica gel 60 F 254 0,2 mm). Estas foram reveladas sob luz ultravioleta (λ = 254 nm) ou iodo molecular.

Nas separações feitas por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 70-230 *mesh* ASTM *Merck*.

III.2.2 Caracterização por espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis)

A caracterização inicial da porfirina e metaloporfirinas, ou seja, a comprovação de que o produto é realmente o esperado, é feita através da medida das bandas produzidas por esses compostos após absorver radiação ultravioleta e visível. Usou-se para isso um espectrômetro Multi-Spec 1501 Shimadzu, operando

de 300 nm até 700 nm e a amostra dissolvida em diclorometano, de concentração não determinada, mas que, após as medidas, não ultrapassou a absorbância de 2,0.

Medidas de absorbância no UV-Vis também foram feitas para cálculo de absortividade molar. Para isso, foram utilizadas concentrações determinadas, já que estas são necessárias para encontrar o valor da constante. Preparou-se quatro soluções de concentrações diferentes para cada amostra em questão, ou seja, porfirina de base livre (TMPP), metaloporfirina de cobre, de zinco, de ferro e de manganês, totalizando vinte amostras, sendo que a absorbância manteve-se entre 0,6 e 2,0. Inicialmente foi usado como solvente o diclorometano e posteriormente as medidas foram feitas também com soluções de amostra em dimetilformamida. Este comparativo torna-se interessante, pois a dimetilformamida apresenta um ponto de ebulição superior ao diclorometano, 153 °C, desta maneira as soluções levadas ao UV-Vis com este solvente apresentam uma concentração mais uniforme durante o processo.

As medidas da metaloporfirina de cobre foram realizadas apenas em diclorometano, visto que esta metaloporfirina não é solúvel em dimetilformamida. Através de *softwares* de geração gráfica, o coeficiente da reta formada entre as quatro medidas de absorbância na determinada concentração, é obtido, sendo este a absortividade molar de cada amostra.

III.2.3 Caracterização por espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Apenas a amostra de porfirina de base livre foi submetida à análise por espectroscopia de infravermelho.

A amostra foi pulverizada em almofariz e pistilo de ágata e pastilhada com KBr, visto que este não apresenta interferência no exame, e a medida de infravermelho foi realizada em um espectrofotômetro BIO-RAD, 3500 GX na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} em Curitiba, UFPR. Os espectros foram coletados com uma resolução de 4 cm^{-1} e acumulação de 32 varreduras em média.

III.2.4 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

As medidas de ressonância paramagnética eletrônica foram realizadas em Curitiba, no Laboratório Regional Sul de EPR-UFPR. As amostras sólidas das metaloporfirinas de cobre, zinco, ferro e manganês foram pulverizadas e a medida foi obtida à temperatura ambiente em um Espectrômetro Bruker ESP300-E, operando em banda X (9,5 GHz).

III.2.5 Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e carbono (RMN¹³C)

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro VARIAN, modelo MERCURY plus BB (DQI – UEM), operando a 300,06 MHz para ¹H e 75,45 para ¹³C. Os deslocamentos químicos foram dados em ppm, tendo como referência interna o TMS (tetrametilsilano, $\delta = 0,00$ ppm). O solvente deuterado utilizado foi CDCl₃.

A interpretação dos dados foi realizada com auxílio da técnica DEPT, onde CH₃ = positivo, CH = sinal positivo, CH₂ = sinal negativo e C não ligado a hidrogênio = sem sinal. Os dados foram confirmados através de experimentos de HMQC.

IV RESULTADOS E DISCUSSÕES

IV.1 Sínteses

IV.1.1 Síntese da *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16**

A primeira tentativa de síntese da TMPP **16** baseou-se no método de *Adler-Longo*, que se encontra relatado no trabalho de Thomas [33a] e também Kumar [33b]. Para essa porfirina a citada literatura relata um rendimento de 14%. Neste trabalho, o principal encontrado foi a remoção do ácido propiônico. O ponto de ebulição do solvente é de 140 °C, e a destilação sem uso do vácuo eficiente acaba por dificultar esta etapa.

O aldeído ($C_8H_8O_2$) utilizado possui massa molar de $136,1 \text{ g.mol}^{-1}$, o pirrol (C_4H_5N) $67,1 \text{ g.mol}^{-1}$ e da porfirina formada $734,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ($C_{48}H_{38}N_4O_4$). Lembrando que são necessárias quatro moléculas de cada reagente para formação de uma molécula de porfirina, de acordo com a reação simplificada (eq. 1):



Sendo necessária uma massa de 544,6 g de aldeído para formar 734,8 g de porfirina, o consumo de 7,8 g de aldeído deverá resultar em uma massa de 10,5 g de porfirina. Após isolamento e purificação obteve-se 1,2 g (11,4%) de porfirina:

Massa de porfirina (g)		Rendimento (%)
10,5	→	100
1,2	→	11,4

Esse baixo rendimento do método de *Adler-Longo* pode ser explicado pela formação de subprodutos (e.g. clorina e polipirróis) na reação do pirrol com o aldeído. Logo após o início da reação, após cerca de 3-5 min foi observada uma intensa coloração escura indicando a formação de polipirrol.

A formação de clorina, quando é utilizado o método de *Adler-Longo*, é prevista, já que o único oxidante, para a passagem de porfirinogênio à porfirina, é o oxigênio do ar. O método de *Lindsey* seria uma alternativa para minimizar a formação de impurezas. Foi preterido o método de *Lindsey* ao de *Adler-Longo*, pois a intenção era a obtenção da TMPP **16** em escala multigramas para as metalações, caracterização e pesquisa continuada. Portanto, o método de *Adler-Longo* é mais

indicado nestes casos pois a concentração necessária ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) para a aplicação do método de *Lindsey* torna inviável sua utilização para obtenção de porfirinas em grandes quantidades.

Outro motivo para a escolha do método de *Adler-Longo* refere-se ao segundo objetivo principal deste trabalho, a síntese de porfirinas usando ácido acético. Nian e Kong [18] realizaram a síntese da TMPP **16**, dentre outras porfirinas, trocando o ácido propiônico por ácido acético em seus processos. A troca é favorável à purificação da reação de formação das porfirinas. O ácido acético possui um ponto de ebulição mais baixo que o propiônico, 118°C e 141°C respectivamente, facilitando a remoção para posterior processo de recristalização. O tempo necessário para remoção é consideravelmente inferior, 70 min, e a temperatura necessária para esta é $\sim 30^\circ\text{C}$ menor, sendo possível assim o uso de um sistema com um vácuo mais modesto.

Porém ao utilizar-se o ácido acético o rendimento diminuiu consideravelmente (Tabela 3, p. 33). Usou-se a mesma massa de aldeído, portanto a massa de porfirina esperada seria de 10,5 g, mas obteve-se 0,5 g o que correspondeu a um rendimento de 4,8%. Comparando-se ao rendimento obtido por Nian [18], 14,5%, que realizou a síntese com ácido acético, observou-se um decréscimo de dois terços em relação ao rendimento de literatura.

A reação de formação do tetrafenilporfirinogênio é reversível, figura 22 [44-45], a constante de equilíbrio K , conhecida como lei da ação das massas, tem como fórmula geral [50]

$$K = \frac{\text{atividade dos produtos}}{\text{atividade dos reagentes}} \quad \text{eq. 2}$$

com cada atividade (pressão parcial ou concentração em quantidade de matéria) elevada a uma potencia apropriada. Montando a equação para a formação do porfirinogênio, figura 22

$$K = \frac{[\text{porfirinogênio}].[águ]a^4}{[\text{pirrol}]^4.[\text{aldeído}]^4} \quad \text{eq. 3}$$

Observando que as concentrações, tão pouco os coeficientes de atividade dos compostos não foram medidas ou calculadas. Aqui as equações utilizando as concentrações em quantidade de matéria são válidas apenas para discussões qualitativas, para justificar o método usado.

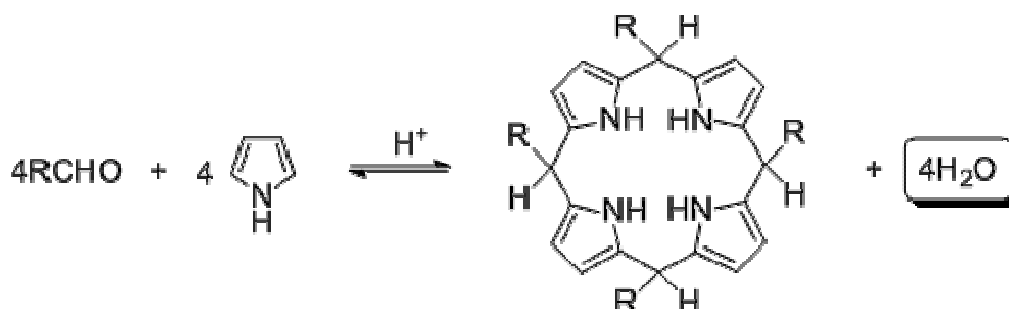


Figura 22. Etapa de formação do porfirinogênio

A etapa descrita (Figura 22) é a única que ocorre em equilíbrio químico durante a síntese da porfirina, pois a conversão de porfirinogênio em porfirina trata-se de oxidação irreversível. Por se tratar de uma reação de condensação, um produto da síntese das porfirinas é a água (eq. 1). Sendo assim, esta etapa descrita é sensível à adição de anidrido acético, pois ao adicionar este ao meio reacional, temos a conversão deste em ácido acético, por hidrólise, de acordo com a reação:



Com a remoção da água do meio reacional, segundo a ação da lei das massas, o equilíbrio da reação desloca na direção dos produtos, aumentando assim a massa de porfirina formada [50].

Com a adição de anidrido acético, na proporção de 1:9 em relação ao ácido acético, observou-se um aumento de aproximadamente 3% (4,8 para 7,6%) de rendimento. Testou-se então, proporções diferentes de solvente e reagentes (Tabela 3, p. 33). Constatou-se que usando uma proporção de 3:1 de ácido acético:anidrido acético o rendimento (9,5%) foi aproximadamente igual (11,4%) ao do método de *Adler-Longo*, rendimento também obtido por Thomas e Martel [33].

Ao usar uma proporção em volume, de 1:1 entre ácido acético e anidrido acético, e mantendo-se o mesmo número de mols dos reagentes (57,3 mmols) observou-se uma substancial queda no rendimento, ou seja, de 9,5 para 3,2%. Nas duas alterações seguintes manteve-se a mesma proporção (1:1) em volume de solvente e alterou-se o número de mols dos reagentes, ou seja, de 57,3 para 39,7 mmol, e depois de 39,7 para 19,1 mmol, o que levou a obtenção da TMPP **16** em 13,7 e 5,5% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, p. 33)

Segundo Nian [18], concentrações maiores de reagentes aumentam o rendimento da reação usando ácido acético. Reduziu-se então o volume total de

solvente, de 200 mL para 80 mL (60 mL de ácido acético e 20 mL de anidrido acético, 3:1) e manteve-se o mesmo número de mols, 39,7 mmols, que forneceu o melhor resultado (13,7%). Com estas alterações o rendimento teve um aumento de 60% em relação ao melhor resultado, e um aumento de 77% em relação ao obtido pelo método de Adler-Longo, ou seja, de 13,7 e 11,4 para 21,9%, respectivamente (Tabela 3, p. 33).

O processo de purificação foi realizado segundo os trabalhos de Plater [49], ou seja, uma recristalização usando clorofórmio. Nian [18] realiza a etapa da purificação utilizando cromatografia em coluna. Este método foi testado, porém as perdas comuns ao método, a adsorção da porfirina a sílica, reduziram consideravelmente o rendimento.

As técnicas de caracterização foram espectroscopia na região do UV-Vis e IV, que serão discutidas posteriormente.

IV.1.2 Síntese das metaloporfirinas

As metaloporfirinas de cobre, zinco e ferro foram sintetizadas com base nos trabalhos de Nian [18], que trabalhara com as porfirinas de ferro e manganês, Thomas [33a] que sintetizou porfirinas de cobre e Patiño [50] que utilizou o zinco para a metalação de porfirinas, com algumas alterações de proporções de sal (excesso de 10 vezes) e de purificação para melhorar rendimentos ou facilitar o processo de síntese.

IV.1.2.1 Síntese da metaloporfirina de ferro (FeTMPP) **17**

A metaloporfirina de ferro foi sintetizada usando cloreto de ferro (II) e porfirina com mesmo número de mols, adicionados a DMF e refluxados por 1 h. O rendimento não foi apreciável, c.a. 30%, e, portanto foi alterada a quantidade de sal para metalação. Utilizou-se um excesso de 10 vezes do sal, quantidade que vem sendo utilizada com bons resultados [34, 51]. Sendo a massa molar da TMPP **16** ($C_{48}H_{38}N_4O_4$) aproximadamente $734,8 \text{ g.mol}^{-1}$ e a da FeTMPP **17** ($C_{48}H_{36}FeN_4O_4$) aproximadamente $788,7 \text{ g.mol}^{-1}$, em se utilizando uma massa de 0,7 g de TMPP **16**,

a quantidade de produto principal esperado seria de 0,8 g de FeTMPP. Como foi obtido 0,4 g, o rendimento então alcançou 53,3% (Figura 23).

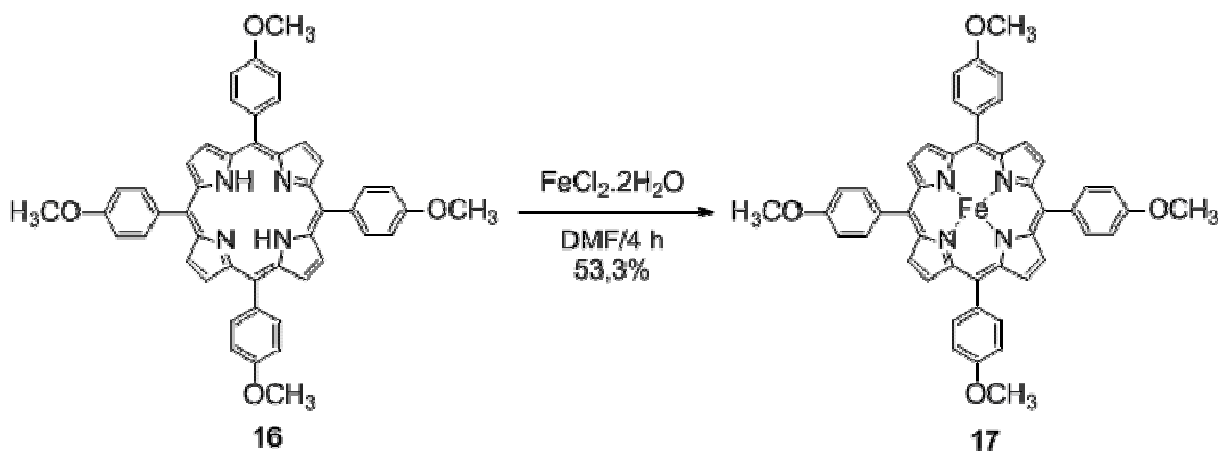


Figura 23. Reação de formação da FeTMPP 17

Para purificação foi inicialmente utilizada uma cromatografia em coluna usando clorofórmio, como indica a literatura [18, 51]. Observou-se, porém que a metaloporfirina de ferro podia ser recristalizada usando uma mistura 1:1 de diclorometano e metanol, o que facilitou sobremaneira a purificação e diminuiu os custos da mesma. O rendimento considerado é referente à purificação por recristalização, já que a cromatografia em coluna foi um método de purificação descartado, pois o rendimento da síntese reduz aproximadamente 7% quando foi empregada a cromatografia em coluna.

IV.1.2.2 Síntese da metaloporfirina de manganês (MnTMPP) 18

Para a síntese da metaloporfirina de manganês usou-se novamente um número de mols de sal dez vezes maior que o número de mols de porfirina [34, 51]. O sal também foi alterado de acetato de manganês para sulfato de manganês, devido à maior disponibilidade. O tempo de reação porém teve um grande aumento, 22 h de reação. Após esse tempo, pouca porfirina de base livre **16** ainda restava no meio reacional, observação confirmada por CCD e UV-Vis. Conforme literatura [18, 34, 51], após lavar (extração líquido-líquido) o sólido dissolvido em diclorometano com porções de água destilada, para remover resíduos de sal, realizou-se uma purificação por recristalização com uma mistura de clorofórmio:ácido acético na

proporção 3:5. Após novas análises através de CCD e UV-Vis constatou-se a presença da porfirimina base livre (Figura 24).

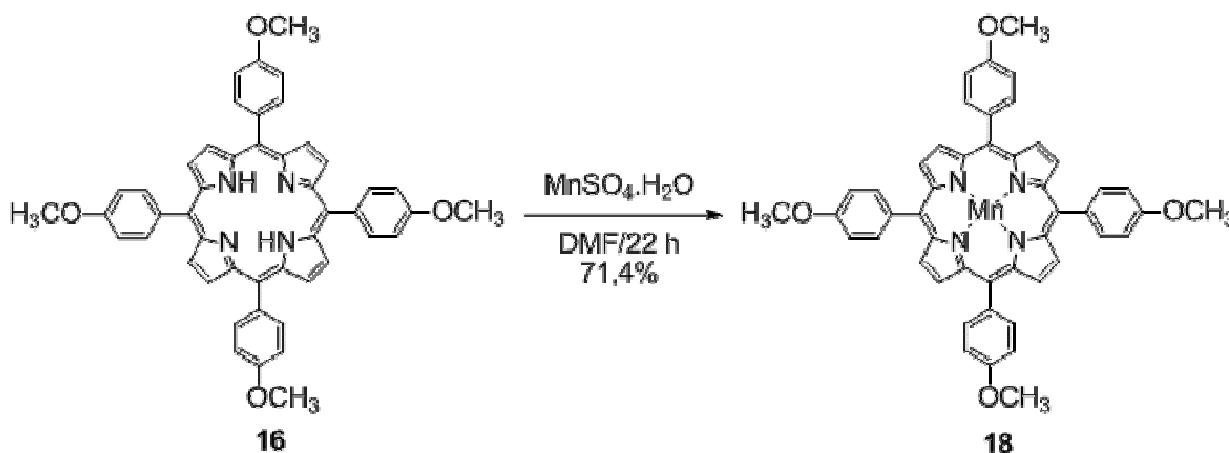


Figura 24. Reação de formação da MnTMPP **18**

Purificou-se então por cromatografia em coluna. A escolha do solvente adequado, através de CCD, indicou que a TMPP **16** ascende juntamente com diclorometano e a sua metaloporfirina não altera muito a posição, ou seja, não possui pouca afinidade pela fase móvel. Decidiu-se, portanto, remover primeiramente a TMPP **16** da amostra usando diclorometano e posteriormente, eluir da sílica a metaloporfirina usando uma mistura de ácido acético:metanol (1:1). Observou-se visualmente a remoção da porfirimina da fase estacionária usando diclorometano, pois a solução inicialmente coletada possui coloração rosada. Após toda a porfirimina base livre ter sido removida a solução (eluente) e através de um espectro de UV-Vis da mesma comprovou-se a inexistência da porfirimina base livre.

Sabendo-se que a massa molar da metaloporfirina **18** ($\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{MnN}_4\text{O}_4$) em questão é $787,8 \text{ g.mol}^{-1}$, a massa esperada era de 0,5 g de MnTMPP **18**. Considerando-se que a massa da amostra pura é de 0,3 g o rendimento da reação é de 71,4%. Esse rendimento comparado a literatura citada foi 15% maior, validando o método de síntese da MnTMPP **18** usando DMF.

IV.1.2.3 Síntese da metaloporfirina de cobre (CuTMPP) **19**

A porfirimina de cobre **19** foi sintetizada por Thomas [33a] com rendimento de 70,1%. É utilizado um excesso de duas vezes de sal de cobre, acetato de cobre, em relação à quantidade de porfirimina usada e o solvente escolhido

é ácido acético. Neste trabalho utilizou-se o mesmo método empregado para a síntese das metaloporfirinas de ferro e manganês (Figura 25). O solvente usado foi DMF e o sal sulfato de cobre. Após o período de 6 h de reação, deixou-se a solução em repouso e após 24 h foram observados cristais de cor púrpura.

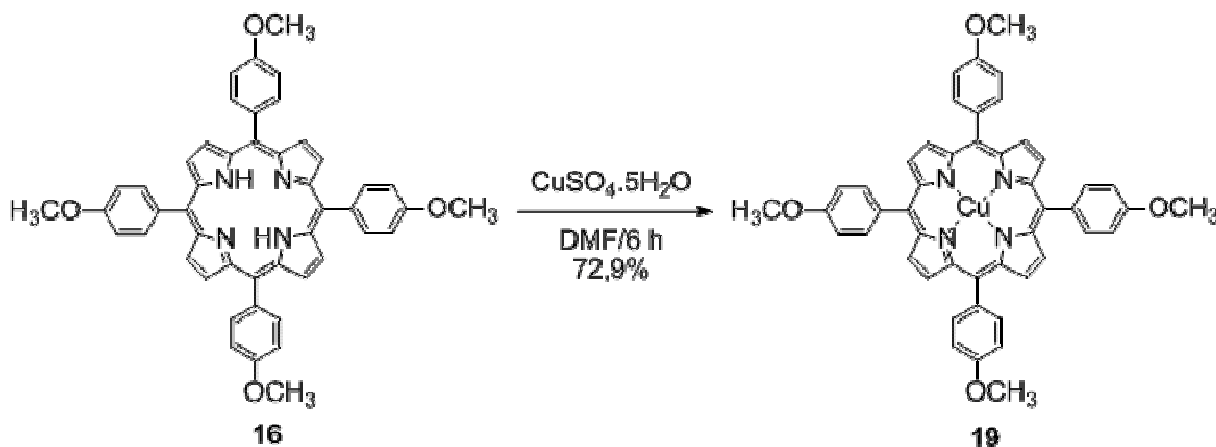


Figura 25. Reação de formação da CuTMPP **19**

Após filtrar e lavar os cristais, um espectro de UV-Vis foi obtido comprovando a presença de metaloporfirina pela redução do número de bandas Q de quatro para duas Q. A massa esperada de CuTMPP **19** para a reação de metalação da TMPP **16** foi de 0,5 g, sabendo que a massa molar da metaloporfirina é (C₄₈H₃₆CuN₄O₄) 796,4 g.mol⁻¹. Sendo a massa de metaloporfirina obtida igual a 0,4 g, o rendimento da reação foi de 72,9%. O rendimento da reação comparado com a literatura foi o mesmo. Usando DMF, portanto temos um método de purificação mais simples e mais rápido, pois a metaloporfirina de cobre é pouco solúvel nesse solvente.

IV.1.2.4 Síntese da metaloporfirina de zinco (ZnTMPP) **20**

A metaloporfirina de zinco **20** foi sintetizada por Patiño [50] usando metanol como solvente e acetato de zinco como sal. Assim como na síntese da CuTMPP **19** optou-se por modificar o solvente para DMF. Como descrito na literatura, o método de recristalização usando metanol foi empregado para a purificação da metaloporfirina **20**, por ser um método de fácil realização e haver menos perdas de produto, quando comparando-se com outros métodos de purificação.

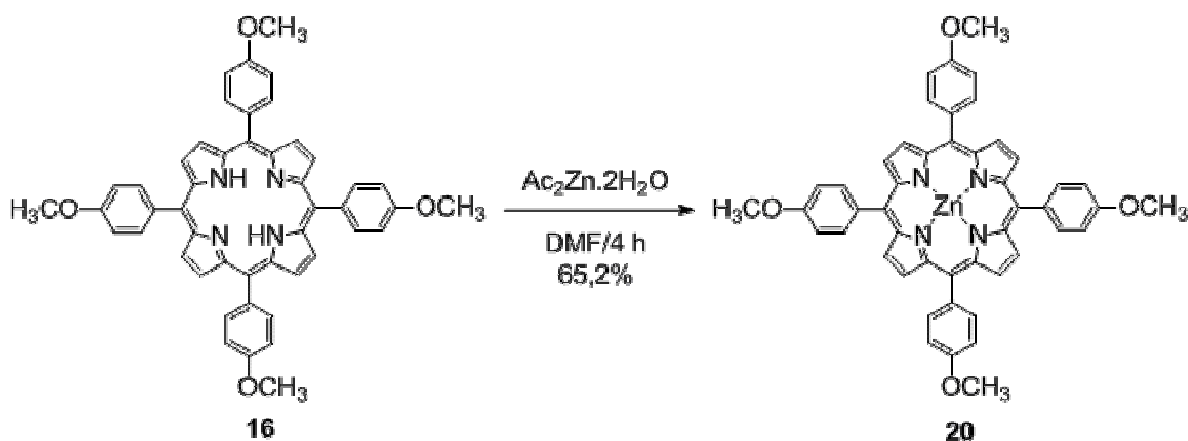


Figura 26. Reação de formação da ZnTMPP 20

A massa molar da metaloporfirina **20** ($\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$) é $798,2 \text{ g.mol}^{-1}$, se for usado uma massa de 0,5 g de porfirina, espera-se obter 0,5 g de metaloporfirina. Como obteve-se 0,35 g, o rendimento da reação para a síntese usando como solvente DMF foi de 65,2%. O rendimento da reação usando-se DMF foi ligeiramente superior ao usando-se metanol. Isso pode ser explicado pelo aumento da temperatura de reação, já que o ponto de ebulição do solvente DMF é consideravelmente maior que o metanol. A desvantagem é devida ao mesmo alto ponto de ebulição, pois devido a remoção do solvente do meio de reação é dificultada.

Os rendimentos para cada um dos metais, o tempo de reação e o número de mol de reagente limitante usados para as metalações estão mostrados na tabela 4.

Tabela 4. Dados dos rendimentos obtidos nas sínteses das metaloporfirinas 17-20

Íon metálico	Número de mols da TMPP (mmol)	Tempo de reação (horas)	Rendimento após purificação (%)
Ferro	0,969	4	57,3
Manganês	0,554	22	71,4
Cobre	0,68	6	72,9
Zinco	0,68	4	65,2

A metaloporfirina de cobre **19** apresenta um rendimento maior dentre as metaloporfirinas estudadas. Isso, provavelmente, deve-se ao processo de purificação. O produto cristalizou no solvente de reação, portanto as perdas no processo de isolamento e purificação foram minimizadas.

IV.2 Caracterizações

A primeira caracterização realizada para porfirina e metaloporfirinas se dá no monitoramento da reação através de cromatografia em camada delgada (CCD) [51]. Quando a placa cromatográfica é revelada sob luz ultravioleta a porfirina base livre exibe fluorescência vermelho-alaranjada (comprimento de onda da lâmpada, $\lambda = 365 \text{ nm}$).

Para as duas rotas usadas na síntese da TMPP **16** foram observadas a fluorescência, apenas variando o tempo em que a CCD (eluente diclorometano: metanol 1:1) foi realizada. Para o método de *Adler-Longo* o tempo de reação foi em média de 30 min. Para a síntese usando ácido acético e anidrido acético o tempo foi transcorrido foi de 2 h.

As porfirinas ao serem metaladas perdem a fluorescência observada na placa de CCD sob luz ultravioleta, com exceção da metalada com zinco [52, 53]. Conhecendo essa característica, retirou-se alíquotas da solução de tempos em tempos determinados da reação. Realizando-se CCD da mistura reacional pode-se determinar a presença, ou não, de reagente residual e consequentemente o término da reação.

Para os íons metálicos de ferro e cobre verificou-se a ausência da fluorescência poucas horas, após o início da reação. Já para o manganês, mesmo após 22 h de reação foi observada fluorescência em pequena intensidade. Na purificação da MnTMPP **18** observou-se então a presença de TMPP **16** pela coloração rósea das primeiras frações coletadas na purificação por cromatografia em coluna.

O acompanhamento da metalação da porfirina com zinco **20** foi feito utilizando também a espectroscopia UV-Vis, discutida no próximo tópico, devido às metaloporfirinas de zinco possuírem fluorescência vermelho-alaranjada sob luz ultravioleta. A CCD para esses compostos foi feita aplicando ao lado da amostra de metaloporfirina uma amostra de TMPP **16**, com fator de retardamento (R_f) igual a 0,89 quando o eluente usado é diclorometano. A metaloporfirina de zinco **20** possui um R_f para o mesmo eluente de 0,44, indicando uma maior afinidade, como esperado, pela fase estacionária.

Observa-se o aumento da polaridade ocasionada pela inserção de um metal no centro do macrociclo porfirínico. Para a CuTMPP **19** observa-se também uma redução no R_f embora não tão acentuada, queda de 0,13 contra 0,41 para a anterior (Tabela 5).

Tabela 5. Dados de R_f da TMPP 16 e metalo derivados 17-20

Composto	Solvente usado para CCD	R_f
TMPP 16	Diclorometano	0,97
FeTMPP 17	Ácido acético	0,71
MnTMPP 18	Metanol	0,84
CuTMPP 19	Diclorometano	0,84
ZnTMPP 20	Diclorometano	0,44

Nas placas de CCD das metaloporfirinas de ferro **17** e manganês **18**, usando como eluente diclorometano, não foi observada ascendência da amostra. Assim, os eluentes utilizados para estas metaloporfirinas mais polares foram ácido acético e metanol, respectivamente.

IV.2.1 Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis

A técnica de absorção no ultravioleta e visível comprova a presença de um metal no centro do macrociclo, já que a simetria muda e o número de bandas Q diminui.

As porfirinas possuem cinco bandas no espectro de UV-Vis no intervalo de 300 a 700 nm derivadas das transições $\pi \rightarrow \pi^*$. Esse fato é usado como alternativa para caracterização das porfirinas.

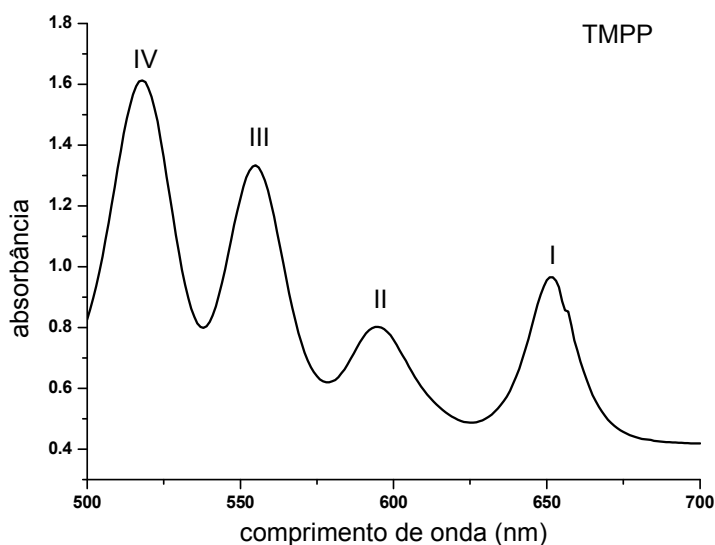


Figura 27. Destaque das bandas Q do espectro de UV-Vis da TMPP 16

A TMPP **16** apresenta uma banda em 421,45 nm chamada *Soret* ou banda B. As outras quatro bandas são chamadas Q, espectro apresentado na figura 27, e possuem comprimentos de onda máximos de 517,8 nm, 555,1 nm, 594,7 nm e 651,2 nm. Esses valores estão de acordo com os valores de literatura [18].

Para as metaloporfirinas as bandas observadas entre 300 e 700 nm são três, uma banda B e duas Q. A redução no número de bandas Q, de quatro para duas, figura 28, ocorre devido ao aumento da simetria de D_{2h} para D_{4h} com a adição do metal coordenado com os nitrogênios do centro da porfirina [3, 39].

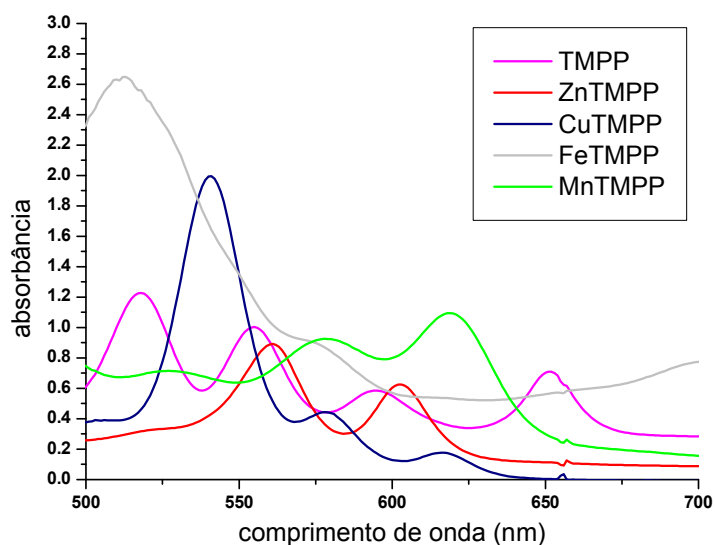


Figura 28. Espectro comparativo das bandas Q da TMPP 16 e metaloporfirinas obtidas 17-20

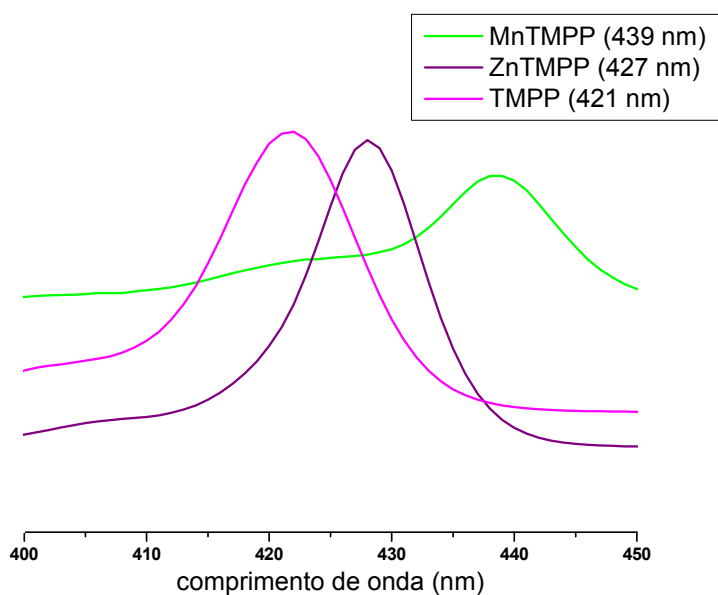
O valor dos comprimentos de onda das absorbâncias das bandas do espectro das metaloporfirinas e suas respectivas absorvidades molares estão na tabela 6.

Tabela 6. Valores de comprimentos de onda para as metaloporfirinas 17-20

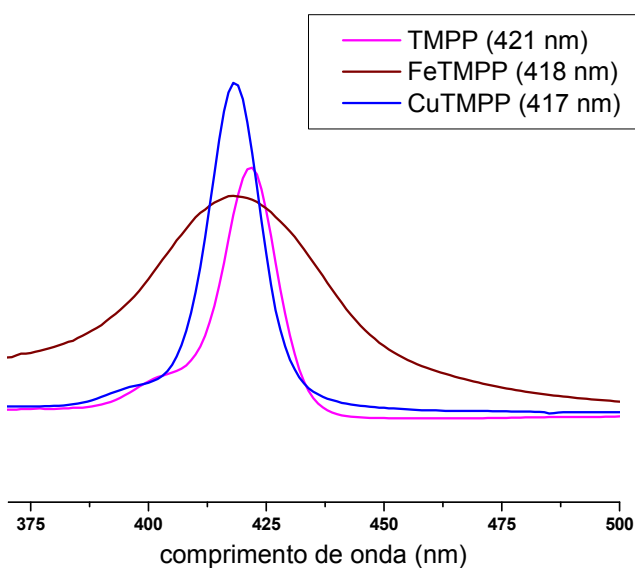
Metal	Banda Soret (nm)	Banda α (nm)	Banda β (nm)
Cu	417,9	651,1	594,7
Zn	427,0	602,1	561,2
Fe	418,0	576,4	512,3
Mn	439,3	619,2	578,7

Ao metalar uma porfirina a banda *Soret* pode deslocar-se para um comprimento de onda maior ou menor, dependendo do número de elétrons presente no orbital d do metal usado [3, 39]. Na figura 29 é apresentado um comparativo com os espectros das bandas *Soret* da TMPP **16** e metaloporfirinas **17-20**.

Observando o espectro comparativo entre a porfirina **16** e as metaloporfirinas de zinco **20** e manganês **18**, figura 29a, percebe-se um aumento do comprimento de onda após a metalação de 6 nm para a metaloporfirina de zinco **20** e 18 nm para a de manganês **18**. Quando o metal é inserido no interior da porfirina ocorre interação dos orbitais do metal e os orbitais do nitrogênio da porfirina. Elétrons dos orbitais π preenchidos da porfirina podem ser transferidos para orbitais d do metal. A deslocalização das ligações π aumenta a densidade eletrônica média das metaloporfirinas. O aumento da energia para as transições eletrônicas resulta no deslocamento da *Soret* para o vermelho (batocrômico) em relação à porfirina original.



(a)



(b)

a) comparativo entre bandas *Soret* da TMPP **16** e metaloporfirinas de manganês **18** e zinco **20**; (b) comparativo entre bandas *Soret* da TMPP **16** e metaloporfirinas de ferro **17** e cobre **19**

Figura 29. Espectro comparativo para a banda *Soret* da porfirina 16 e metaloporfirinas 17-20

Para a adição de ferro e cobre, porém, ocorre o inverso, figura 29b. Os valores dos comprimentos de onda referentes às metaloporfirinas **17** e **19** são menores do que o valor para a base livre **16**. Há um decréscimo de 3 e 4 nm, respectivamente. Aqui, os elétrons d podem ser doados a orbitais vazios π^* da porfirina aumentando sua energia. Este acréscimo de energia nas transições $\pi \rightarrow \pi^*$

da porfirina em relação à porfirina de base livre resulta em um deslocamento da banda B para o azul (hipsocrômico).

Após a purificação das amostras determinou-se os valores de absorvidade molar para cada substância que são apresentados na tabela 7 sendo que entre parênteses a banda responsável pela maior absorvidade na região do visível.

Tabela 7. Valores de absorvidade molar para as substâncias sintetizadas.

Sigla do derivado porfirínico	$\epsilon_{\text{Soret}}(\text{mol}^{-1}\text{Lcm}^{-1})$	$\epsilon_{\text{Visível}}(\text{mol}^{-1}\text{Lcm}^{-1})$
TMPP	$6,73 \cdot 10^4$	$2,51 \cdot 10^3$ (518 nm)
CuTMPP	$1,91 \cdot 10^5$	$5,57 \cdot 10^3$ (540 nm)
ZnTMPP	$3,31 \cdot 10^4$	$2,37 \cdot 10^3$ (561 nm)
FeTMPP	$2,03 \cdot 10^4$	$9,04 \cdot 10^3$ (512 nm)
MnTMPP	$1,94 \cdot 10^4$	$1,28 \cdot 10^3$ (619 nm)

A medida do quão fortemente uma espécie química absorve luz num dado comprimento de onda é dada pelo coeficiente de absorvidade molar [32]. Observa-se então que CuTMPP **19** possui uma absorção de luz mais intensa na região do ultravioleta enquanto FeTMPP **17** possui maior absorção na região do visível.

IV.2.2 Caracterização por espectroscopia no infravermelho

Na técnica de infravermelho é possível caracterizar os grupos funcionais presentes na amostra [30, 52]. Apenas foi obtido o espectro de absorção para a porfirina base livre (Figura 30). Para a metaloporfirina, a caracterização do metal presente é feita por EPR.

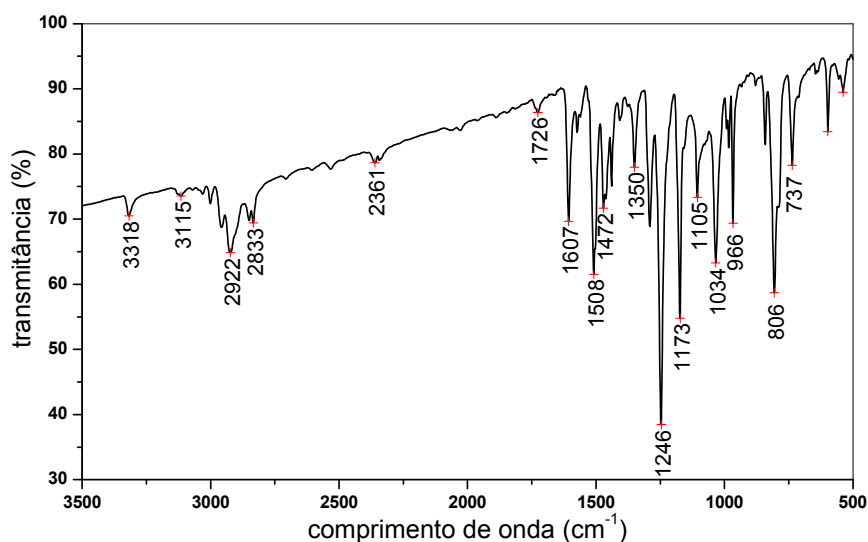


Figura 30. Espectro de infravermelho da TMPP 16

A banda em 3.318 cm^{-1} (Figura 30) é referente à deformação axial da ligação N-H. As bandas localizadas entre 2.800 e 3.100 cm^{-1} são devidas às deformações axiais das ligações C-H do grupo metil (entre 2.800 e 2.900 cm^{-1}) e aril (entre 2.900 e 3.100 cm^{-1}) [31]. Na tabela 8 encontram-se o comprimento de onda (Figura 30) e respectiva vibração.

Tabela 8. Vibrações e valores das absorções na região do IV da TMPP 16.

Comprimentode onda (cm^{-1})	Vibração
1.607	Deformação axial da ligação C=C do anel aromático (Ar)
1.508	Deformação axial da ligação N-H pirrólico.
1.472	Deformação axial da ligação C=C do anel aromático.
1.439	Deformação axial da ligação C-H pirrólico
1.290	Deformação axial da ligação C-N
1.246	Deformação axial assimétrica da ligação Ar-O-C
1.105	Deformação angular no plano da ligação C-H pirrólico
1.034	Deformação axial simétrica da ligação Ar-O-C
806	Deformação angular fora do plano da ligação =C-H Ar (<i>p</i> -substituído)
737	Deformação angular fora do plano da ligação N-H pirrólico

O aspecto mais importante do espectro de infravermelho da porfirina estava na comprovação da ligação C-O do radical *meso*. Ao realizar a síntese da porfirina usando aldeído e pirrol, em meio ácido e altas temperaturas, poderia esta ligação ter-se quebrado havendo assim a formação de um radical fenólico. A busca, portanto das bandas relacionadas com as vibrações axiais do sistema C-O-C tornam-se relevantes. Como as vibrações que envolvem átomos de oxigênio

resultam em variações de dipolo maiores do que as que envolvem átomos de carbono observam-se bandas intensas na região entre 1.000 e 1.300 cm^{-1} . Por isso a designação das bandas mais intensas a esse sistema (Ar-O-CH_3), 1.246 e 1.040 cm^{-1} (Tabela 8) [30-31].

Outra banda importante para uma fenilporfirina deve se encontrar na região de baixa frequência, no intervalo de 900 a 690 cm^{-1} . Essas bandas intensas provêm da deformação angular fora do plano da ligação $=\text{C-H}$ de anel aromático, o número de bandas e respectivos valores ajudam na confirmação do padrão de substituição do anel aromático em questão. Uma banda intensa próxima a 800 cm^{-1} indica um anel substituído nas posições 1 e 4 [30], como observado no espectro (806 cm^{-1}). A absorção em 735 cm^{-1} provém da deformação angular da ligação N-H [30-31].

IV.2.3 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica

As metaloporfirinas estudadas foram submetidas a esta técnica para verificar o estado de oxidação do metal complexado e não deixar dúvidas sobre a presença do determinado metal. O átomo de zinco (II) possui o orbital d completo com 10 elétrons. No espectro de ressonância da ZnTMPP **20** observa-se a ausência de sinais. Para átomos de subcamadas cheias, os momentos de dipolo magnético orbitais se cancelam aos pares. Somente as subcamadas parcialmente cheias podem ter elétrons não emparelhados, de modo que o paramagnetismo só deve ser observado em materiais cujos átomos possuam subcamadas parcialmente cheias [53-56]. Presume-se assim que o estado de oxidação do metal da metaloporfirina **20** é 2+.

Para a FeTMPP **17** obteve-se o espectro mostrado na figura 31.

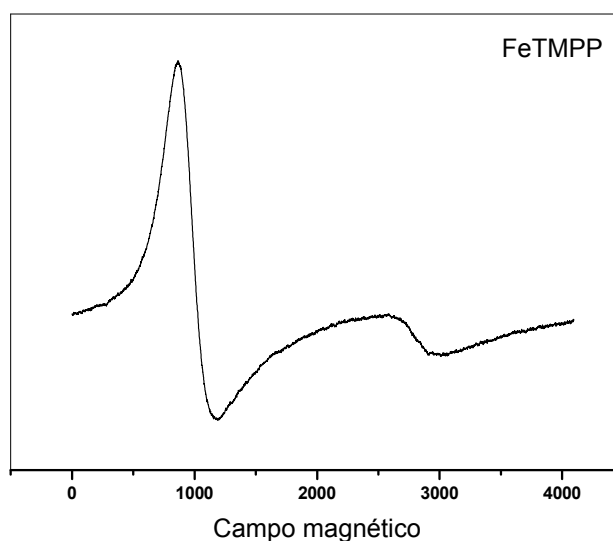


Figura 31. Espectro de EPR para a metaloporfirina de ferro 20

O valor de g obtido é de 5,989. Esse valor comprova a existência de ferro (III) com simetria axial, uma característica de ferroporfirinas [55]. Átomos de ferro coordenados podem existir em duas espécies, spin baixo e spin alto, figura 32. Para metaloporfirinas com ferro spin alto observa-se um sinal mais intenso em $g = 6,0$ e também um sinal característico em $g = 2$, que foi observado [8].

Para um metal atingir a máxima multiplicidade e possuir spin alto necessita um ligante de campo baixo. Isso porque esse ligante tem pouco poder para desdobrar os orbitais d , como consequência, o valor de Δ_o (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO) será baixo, permitindo aos cinco elétrons do íon férrico atingirem a máxima multiplicidade. O ligante de campo fraco previsto pelo espectro deve ser o íon cloreto (Cl^-) advindo do sal usado para metalação [8, 55].

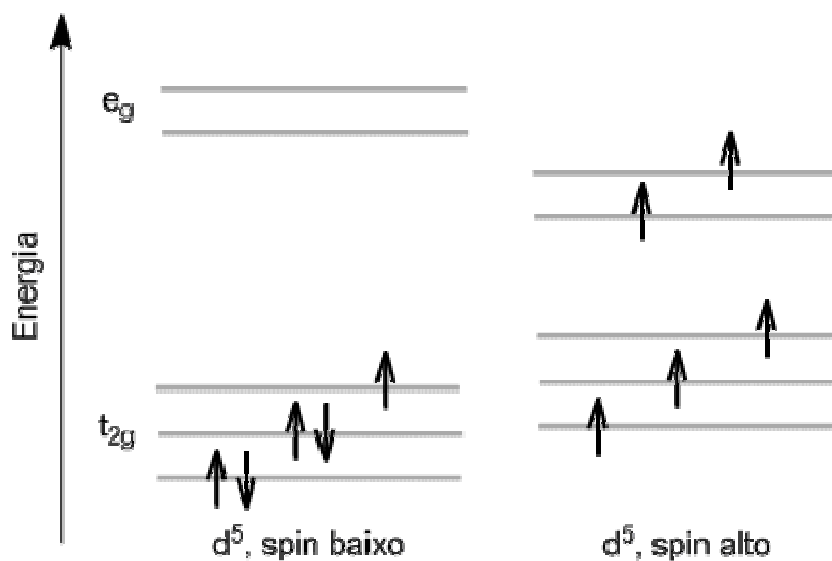


Figura 32. Estados de spin possíveis para os íons de ferro

Julga-se, portanto o ferro(III) complexado com a TMPP possuindo uma simetria axial e de spin alto.

Para a análise do sólido de CuTMPP obtém-se o seguinte espectro abaixo (Figura 33).

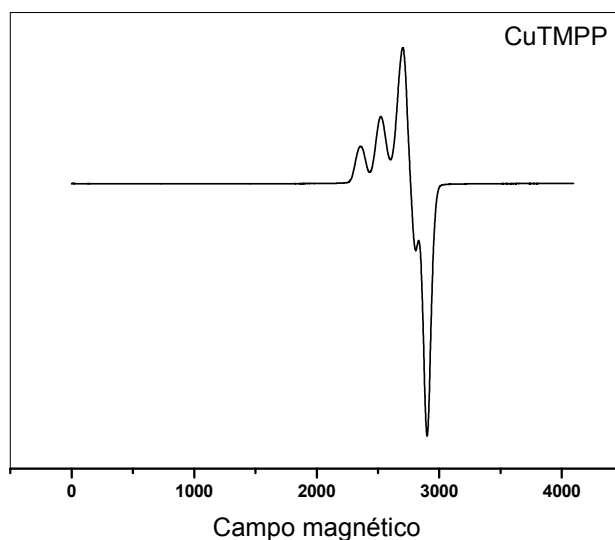


Figura 33. Espectro de EPR da CuTMPP 19

O espectro de EPR para a CuTMPP **19** comprova a presença de Cu (II), devido a presença de quatro linhas típicas do g paralelo, indicando um spin de 3/2, figura 34. Obteve-se $g = 2,042$. As interações hiperfinas devido à presença dos

nitrogênios pirrólicos não estão presente no espectro. Independente disso, foi conseguido a caracterização de Cu (II) no centro do macrociclo.

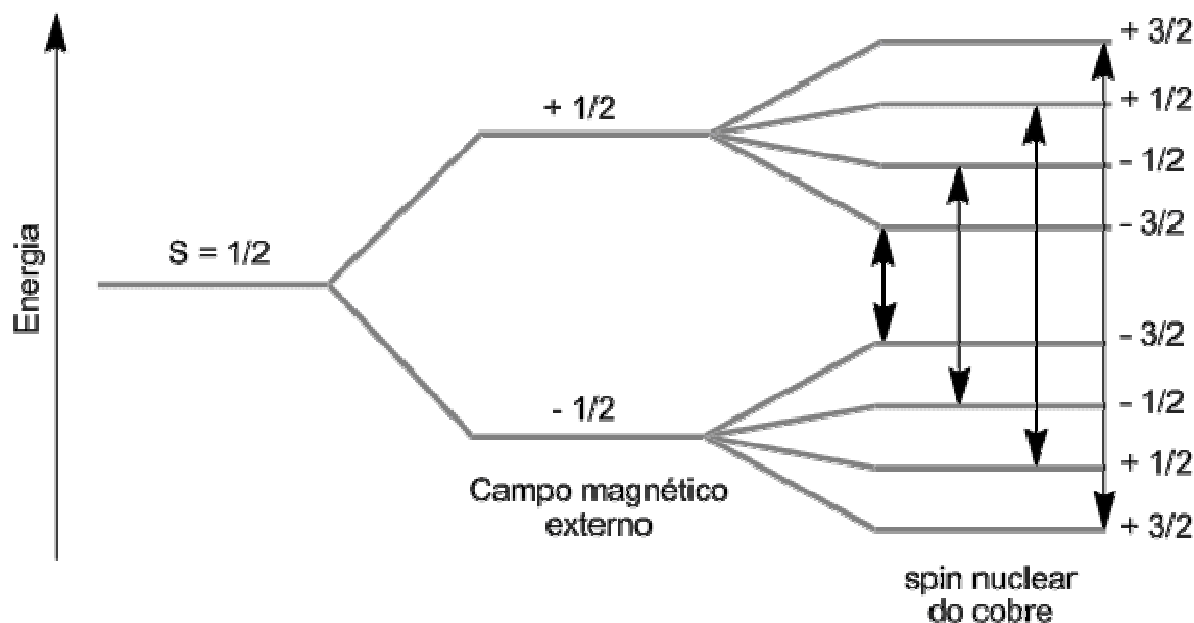


Figura 34. Transições permitidas para o cobre (II)

Para a MnTMPP **18** o espectro fornecido pelo aparelho de EPR é mostrado na figura 35.

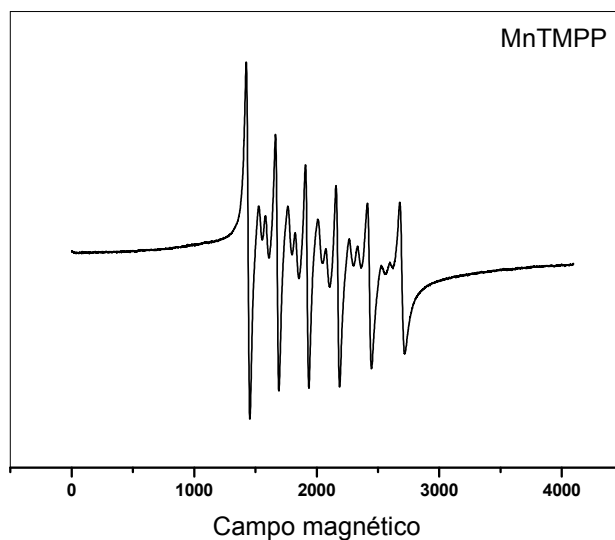


Figura 35. Espectro de EPR para a MnTMPP **18**

É observado um espectro com seis linhas. Essas são características de íons $Mn(II)$ com spin $5/2$. O $g = 2,012$, o que identifica o íon manganês [56].

Metaloporfirinas de Mn (III) são comumente sintetizadas [56-57] mas metaloporfirinas de Mn (II) só são estabilizadas quando grupos retiradores de densidade eletrônica estão presentes na estrutura da porfirina [57-58], o que não é o caso da TMPP **16** que apresenta grupos doadores de elétrons. Portanto, como não foi encontrado relatos desta metaloporfirina de manganês no estado de oxidação (II) conclui-se que ocorreu contaminação da amostra por Mn (II) complexado com DMF uma vez que metaloporfirinas de Mn (III) não apresentam sinal de EPR [.

IV.2.4 Caracterização por ressonância magnética nuclear

Para a porfirina de base livre obteve-se os respectivos espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , figuras 36 e 37, respectivamente. No espectro de RMN ^1H (Figura 36) verifica-se cinco grupos de sinais. O primeiro, denominado de *a* na figura 36, com deslocamento de 8,86 ppm é relacionado com os hidrogênios β -pirrólicos. O singlete observado é devido à equivalência dos oito hidrogênios do macrociclo porfirínico [30, 51b].

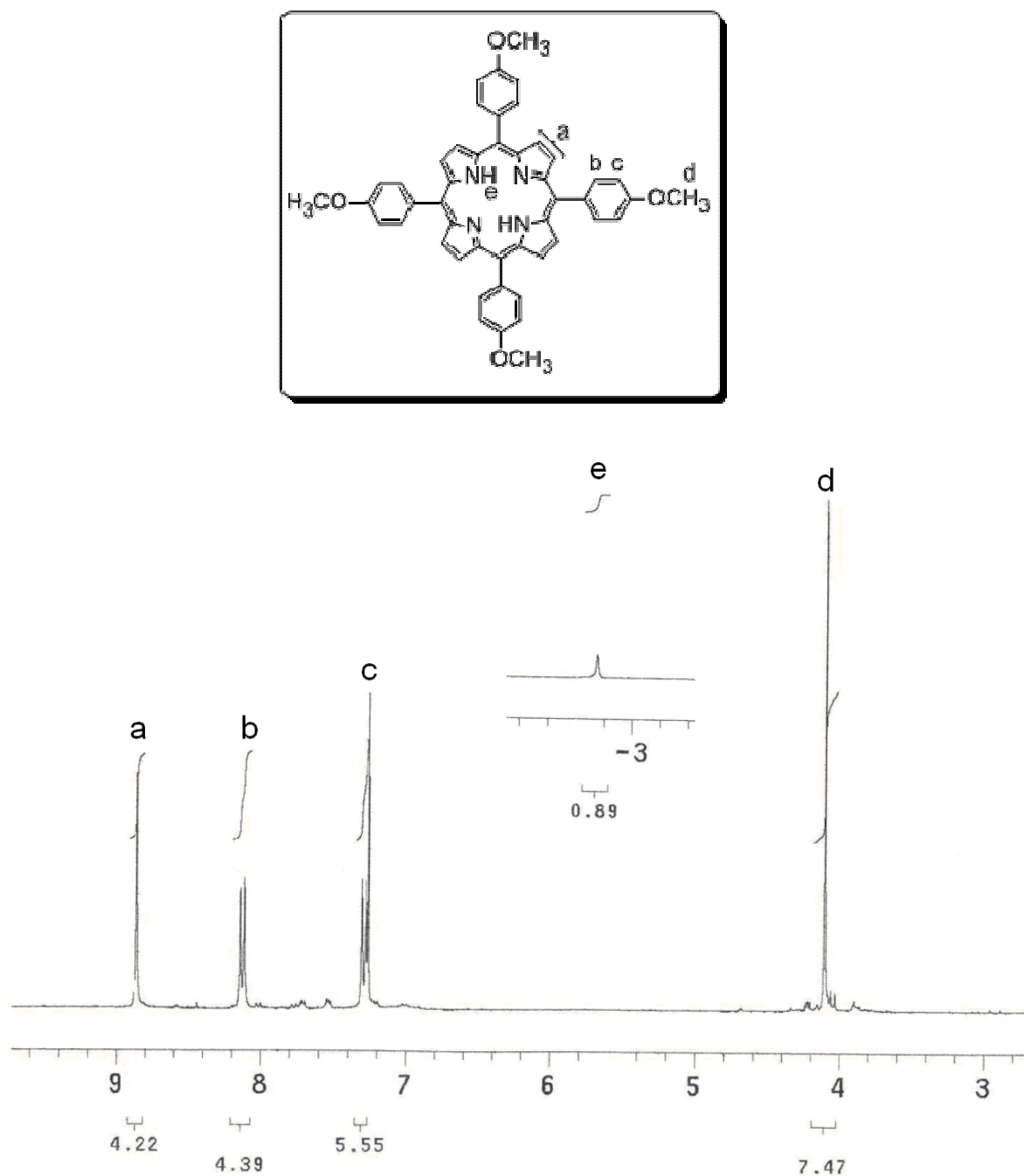


Figura 36. Espectro de RMN ^1H da porfirina de base livre **16**

O hidrogênio da posição *orto* do anel aromático, na figura 36, nomeado como *b* está acoplado com o hidrogênio da posição *meta* resultando em um dublete com deslocamento químico de 8,13 ppm e constante de acoplamento de 8,7 Hz [51b].

Os oito hidrogênios *orto* da porfirina **16** são magnéticamente equivalentes gerando um singlete. Os oito hidrogênios equivalentes *meta* do anel aromático aparecem no espectro como um dublete com deslocamento químico de

7,29 ppm e constante de acoplamento de 8,4 Hz, figura 36, pico c. O dublete é referente ao acoplamento do hidrogênio *meta* com o hidrogênio da posição *orto*. Os hidrogênios *meta* são mais blindados que os da posição *orto* pois estes encontram-se na posição *orto* ao grupo metóxi que exerce efeito de blindagem através de ressonância [30].

O singlete com deslocamento químico de 4,1 ppm é referente aos doze hidrogênios equivalentes do grupo metóxi (OCH₃).

Tabela 9. Dados de RMN¹H da TMPP 16

Hidrogênio	Atribuição	Deslocamento químico obs. (ppm)	Deslocamento químico lit. [59] (ppm)	J obs. (Hz)	J lit.(Hz)
a	s, 8 H, β-H	8,86	8,8 (8,65)	--	
b	d, 8H, α-H	8,13	8,1 (8,11)	8,7	8,5
c	d, 8, <i>m</i> -H	7,29	7,3 (7,28)	8,4	8,5
d	s, 12 H, OCH ₃	4,10	4,2 (4,09)	--	
e	sl, 2 H, NH	-2,75	-2,7 (-2,75)	--	

Os prótons N–H do interior do macrociclo são intensamente blindados, acima do TMS (arbitrariamente, zero é a medida para RMN de deslocamento químico em solução não aquosa). No espectro (Figura 36) observa-se um singlete com deslocamento de -2,75 ppm que é referente aos dois hidrogênios ligados aos nitrogênios pirrólicos. Isso ocorre devido à corrente de anel blinda os hidrogênios se eles estão no interior do macrociclo [51b, 59].

Para a ressonância magnética nuclear de ¹³C da porfirina de base livre **16** obtém-se o espectro fornecido na figura 37.

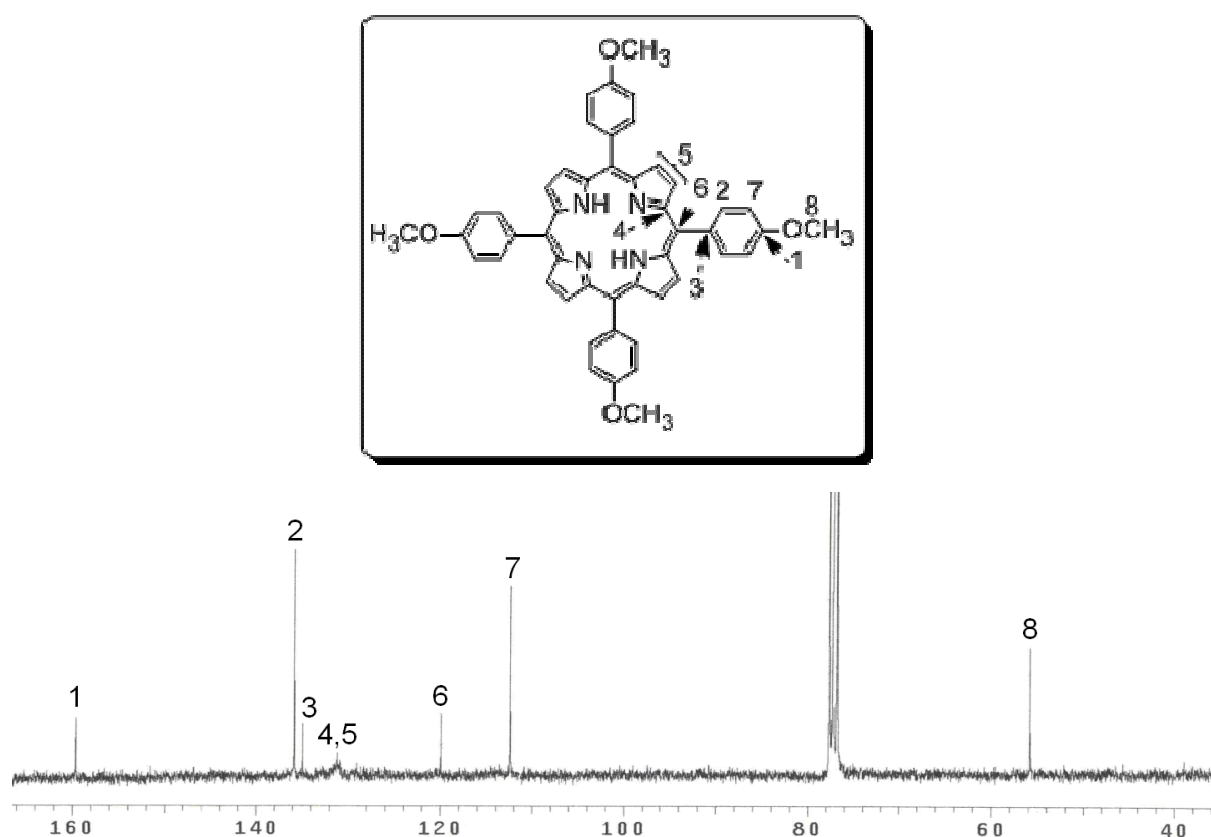


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C da porfirina base livre 16

Tabela 10. Dados de RMN ^{13}C da TMPP 16

Carbono	Atribuição (DEPT e HMQC)	Deslocamento químico obs. (ppm)
1	C	159,6
2	CH	135,8
3	C	134,88
4	C	132,66
5	CH	131,1
6	C	119,9
7	CH	112,4
8	CH ₃	55,8

Os picos observados no espectro (Figura 37) comprovam a obtenção da TMPP **16**. Os demais picos, seus deslocamentos e atribuições são apresentados na tabela 10. Os carbonos 4 e 5 foram atribuídos utilizando-se DEPT e HMQC [30, 59b].

V CONSIDERAÇÕES FINAIS

Propôs-se neste trabalho a síntese da *meso*-tetrakis(4-metóxfenil)porfirina **16**. O primeiro de nossos objetivos foi alcançado ao reproduzir os mesmos resultados de rendimento propostos pela literatura de 14% de produto puro para o método de *Adler-Longo*. O segundo e principal objetivo é também válido. A síntese da porfirina utilizando ácido acético e anidrido acético mostrou-se interessante quando os rendimentos da mesma comparam-se igualmente com o método anterior e ainda melhor (21,9%). O uso desses solventes na síntese de porfirinas torna-se mais conveniente devido ao custo reduzido dos mesmos em relação ao ácido propiônico e principalmente a facilidade de remoção do solvente usado para reação.

Quanto aos objetivos específicos, a caracterização por espectroscopia na região do ultravioleta visível revela a certeza de que o produto sólido é uma porfirina devido às cinco bandas observadas (*Soret* e quatro bandas Q). A estrutura é caracterizada pelos espectros fornecidos pela espectroscopia na região do infravermelho, comprova os grupos funcionais dos substituintes *meso* (fenil-O-CH₃) e os dados de RMN de hidrogênio-1 e carbono-13 corroboram com a estrutura obtida.

As metaloporfirinas foram sintetizadas com sucesso. Os rendimentos foram bons comparados com a literatura, mesmo sem o uso de atmosfera de argônio, empregado neste tipo de síntese nos métodos estudados.

As quatro metaloporfirinas foram sintetizadas, as quais foram submetidas à técnica de espectroscopia de UV-Vis para comprovação da formação das mesmas. Observaram-se três bandas características no espectro (*Soret* e duas bandas Q). Através da ressonância paramagnética eletrônica (EPR) foi confirmada a formação de uma metaloporfirina de zinco (II) **20**, uma de ferro (III) **17** axial de *spin* alto, uma de Cu(II) **19** também axial e a última de manganês (III) **18**.

VI PERSPECTIVAS

A substituição do ácido propiônico pelo ácido acético combinado com anidrido acético pareceu bastante apropriada. Conseqüentemente testes usando

diferentes aldeídos para sínteses de outras porfirinas, TPP inicialmente, utilizando esses solventes motiva trabalhos posteriores.

A otimização das condições de reação e purificação viabiliza, ainda mais, as sínteses em escala multigramas para uso em pesquisa continuada. Uma delas seria a síntese de porfirinas nitradas na posição *beta* [60]. Porfirinas com substituintes na posição β -pirrólicas, chamadas de porfirinas de terceira geração, costumam ter uma menor destruição por oxidação em processos de catálise, e menor formação de espécies diméricas [57], uma característica desejável para um fotossensibilizador.

Estudos de eficiência como catalisador da porfirina e suas metaloporfirinas obtidas neste trabalho, comparativamente com porfirinas sintetizadas anteriormente pelo grupo também poderão fazer parte de pesquisa continuada.

VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. **Química Orgânica**. 2. ed. São Paulo: Guanabara Kogan S. A., 1978. p. 690-694.
2. (a) DOROUGH, G. D.; MILLER, J. R.; HUENNEKENS, F. M. Spectra of the metallo-derivatives of α , β , γ , δ -teraphenylporphine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 73, n. 9, p. 4315-4320, 1951. (b) DOROUGH, G. D.; MILLER, J. R. An attempted preparation of a simple tetrahydroporphine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 74, n. 23, p. 6106-6108, 1952.
3. MILGROM, L. R.; **The colours of life**. New York: Oxford University Press, 1997.
4. BARNETT, G. H.; HUDSON, M. F.; SMITH, K. M. Concerning meso-tetraphenylporphyrin purification. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, p. 1401-1403, 1975.
5. BARNETT, G. H.; HUDSON, M. F.; SMITH, K. M. Meso-tetraphenylporphyrin purification. **Tetrahedron Lett.**, v. 14, n. 30, p. 2887-2888, 1973.
6. DATTA-GUPTA, N.; WILLIAMS, G.E. Oxidation of meso-tetraphenylchlorins by dimethyl sulfoxide to the corresponding meso-Porphyrins. **J. Org. Chem.**, v. 36, n. 14, p. 2019-2021, 1971.
7. PASTERNAK, R. F.; HUBER, P. R.; BOYD, P.; ENGASSER, G.; FRANCESCONI, L.; GIBBS, E.; FASELLA, P.; VENTURO, G. C; HINDS, L. de C. Aggregation of meso-Substituted water-Soluble porphyrins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 13, p. 4511-4517, 1972.
8. KAIN, W.; SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. An Introduction and Guide**. New York: John Wiley & Sons, 401 p., 1994.
9. SHANMUGATHASAN, S.; EDWARDS, C.; BOYLE, R. W. Advances in modern synthetic porphyrin chemistry. **Tetrahedron**, v. 56, n. 8, p. 1025-1046, 2000.
10. SGOBBA, V.; GIANCANE, G.; CONOCI, S.; CASILLI, S.; RICCIARDI, G.; GULDI, D. M.; PRATO, M.; VALLI, L. Growth and characterization of films containing fullerenes and water soluble porphyrins for solar energy conversion applications. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 11, p. 3148-3156, 2007.
11. MILANESIO, M.E.; MORÁN, F. S.; YSLAS, E. I.; ALVAREZ, M. G.; RIVAROLA, V.; DURANTINI, E. N. Synthesis and biological evaluation of methoxyphenyl porphyrin derivatives as potential photodynamic agents **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, n 8, p. 1943-1949, 2001.

12. NYMAN, E. S.; HYNINEN, P. H. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for Photodynamic Therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 73, n. 1-2, p. 1-28, 2004.
13. (a) DOUGHERTY, T.J. Photosensitization of malignant tumors. **Semin. Surg. Oncol.**, v. 2, n. 1, p. 24-37, 1986. (b) GINEVRA, F.; BIFFANTI, S.; PAGNAN, A.; BIOLO, R.; REDDI, E.; JORI, G. Delivery of the tumor photosensitizer Zn(II)-phthalocyanine to serum protein by different liposomes: studies in vitro and in vivo. **Cancer Lett.**, v. 49, n. 1, p. 59-65, 1990.
14. PANDEY, R. K.; SHIAU, Fuu-Yau.; SMITH, N. W.; DOUGHERTY, T. J.; SMITH, K. M. Synthesis of water-soluble cationic porphyrins and chlorins. **Tetrahedron**, v. 48, n. 36, p. 7591-7600, 1992.
15. (a) HANPING, H.; ZHOU, Y.; LIANG, F.; LI, D.; WU, J.; YANG, L.; ZHOU, X.; ZHANG, X.; CAO, X. Combination of porphyrins and DNA-alkylation agents: Synthesis and tumor cell apoptosis induction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p.1068-1077, 2006. (a) GUST, D.; MOORE, T. A.; MOORE, A. L. Mimicking photosynthetic solar energy transduction. **Acc. Chem. Res.**, v. 34, n. 1, p. 40-48, 2001.
16. BEGHETTO, C.; RENKEN, C.; ERIKSSON, O.; JORI, G.; BERNARDI, P.; RICCHELLI, F. Implications of the generation of reactive oxygen species by photoactivated calcein for mitochondrial studies. **Eur. J. Biochem.**, v. 267, n. 17, p. 5585-5592, 2000.
17. YOU, Y.; GIBSON, S. L.; HILF, R.; DAVIES, S. R.; OSEROFF, A. R.; ROY, I.; OHULCHANSKY, T. Y.; BERGEY, E. J.; DETTY, M. R. Water soluble, core-modified porphyrin. 3. Synthesis, photophysical, properties, and in vitro studies of photosensitization, uptake, and localization with carboxylic acid-substituted derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 46, n. 17, p. 3734-3747, 2003.
18. NIAN, J. L.; MIN, L.; KONG, H. A. Syntheses and characterization of some porphyrins and metalloporphyrins. **Inorg. Chim. Acta**, v. 178, n. 1, p. 59-65, 1990.
19. (a) KATONA, Z.; GROFCSIK, A.; BARANYAI, P.; BITTER, I.; GRABNER, G.; KUBINYI, M.; VIDÓCZY, T. Triplet state spectroscopic studies on some 5,10,15,20-tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrin. **J. Mol Struct.**, v. 450, n. 1-3, p.41-45, 1998. (b) YSLAS, I.; ALVAREZ, M. G.; MARTY, C.; MORI, G.; DURANTINI, E. N.; RIVAROLA, V. Expression of Fas antigen and apoptosis caused by 5,10,15,20-tetra(4-methoxyphenyl)porphyrin (TMP) on carcinoma cells: implication for photodynamic therapy. **Toxicology**, vol. 149, n. 2-3, p. 69-74, 2000. (c) LA PENNA, M.; ALVAREZ, M. G.; YSLAS, I.; RIVAROLA, V.; DURANTINI, E. N. Photodynamic Activity of 5,10,15,20-Tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrin on the Hep-2 Human Carcinoma Cell Line: Effect of Light Dose and Wavelength Range. **Bioorg. Chem.**, v. 29, n. 3, p. 130-139, 2001. (d) YSLAS, E. I.; ALVAREZ, M. G.; RUMIE VITTAR, N. B.; BERTUZZI, M.; DURANTINI, E. N.; RIVAROLA, V. Physiological parameters and

- biodistribution of 5,10,15,20-tetra(4-methoxyphenyl)porphyrin in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 56, n. 10, p. 498-502, 2002.
20. DOZZO, P.; KOO, M-S.; BERGER, S.; FORTE, T. M.; KAHL, S. B. Synthesis, characterization, and plasma lipoprotein association of a nucleus-targeted boronated porphyrin. **J. Med. Chem.**, v. 48, n. 2, p. 357-359, 2005.
21. MANSUY, D. Activation of alkanes: the biomimetic approach. **Coordination Chemistry Reviews**, v.125, n. 1-2, p. 129-141, 1993.
22. MANSUY, D. Biomimetic catalysts for selective oxidation in organic chemistry. **Pure & Appl. Chem.**, v. 62, n. 4, p.741-746, 1990.
23. COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; MURILLO, C. A.; BOCHMANN, M. **Advanced Inorganic Chemistry**, 6th ed., Wiley-Interscience: New York, 1376 p., 1999.
24. ROCHA GONSALVES, A. M. d'A.; SERRA, A. C. On the mechanism of carboxylic acid co-catalyst assisted metalloporphyrin oxidations **J. Mol. Cat. A: Chem.**, v. 168, n. 1-2, p. 25-32, 2001.
25. SERRA, A. C.; DOCAL, C.; ROCHA GONÇALVES, A. M. d'A. Efficient azo dye degradation by hydrogen peroxide oxidation with metalloporphyrins as catalysts. **J. Mol. Cat. A: Chem.**, v. 238, n. 1-2, p.192-198, 2005.
26. REBELLO, S. L. H.; PEREIRA, M. M.; SIMÕES, M. M. Q.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. Mechanistic studies on metalloporphyrin epoxidation reactions with hydrogen peroxide: evidence for two active oxidative species. **J. of Catalysis**, v. 234, n. 1, p. 76-87, 2005.
27. REBELLO, S. L. H.; GONÇALVES, A. R.; PEREIRA, M. M.; SIMÕES, M. M. Q.; NEVES, M. G. P.M.S.; CAVALEIRO, J. A. S. Epoxidation reactions with hydrogen peroxide activated by a novel heterogeneous metalloporphyrin catalyst. **J. Mol. Cat. A: Chem.**, v. 256, n. 1, p. 321-323, 2006.
28. (a) GUEDES, A. A.; SMITH, J. R. L.; NASCIMENTO, O. R.; GUEDES, D. F. C.; ASSIS, M. das D. Catalytic activity of halogenated iron porphyrins in alkene and alkane oxidations by iodosylbenzene and hydrogen peroxide. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.16, n. 4, p. 835-843, 2005; (b) SHRIVER, D. F., ATKINS, P.W. **Química Inorgânica** ; 3^a ed., Bookman: Porto Alegre, 2003
29. WANG, L.; SHE, Y.; ZHONG, R.; JI, H.; ZHANG, Y.; SONG, X. A green process for oxidation of p-nitrotoluene catalyzed by metalloporphyrins under mild conditions. **Organic Process Research & Development**, v. 10, n. 4, p.757-761, 2006.
30. SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 6th ed., John Wiley & Sons: New York, 1998.
31. (a) MIRANTE, D. C. **Estudos sobre métodos de caracterização de porfirinas e metaloporfirinas**. Trabalho de Conclusão de Curso, UEPG, 2008; (b)

- CORWIN, A. H.; CHIVVIS, A. B.; POOR, R. W.; WHITTEN, D. G.; BAKER, E. W. Porphyrin studies. XXXVII. The interpretation of porphyrin and metalloporphyrin spectra. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 90, n. 24, p. 6577-6583, 1968.
32. SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J. **Fundamentals of Analytical Chemistry**, 7th ed., Saunders College: Philadelphia, 1996.
33. (a) THOMAS, D. W.; MARTELL, A. E. Metal chelates of tetraphenylporphyrine and of some p-substituted derivatives. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 81, n. 19, p. 5111-5119, 1959. (b) KUMAR, A.; MAJI, S.; DUBEY, P.; ABHILASH, G.J.; PANDEY, S.; SARKAR, S. One-pot general synthesis of metalloporphyrins. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, n. 41, p. 7287-7290, 2007.
34. FRIEDERMANN, G. R. **Estudo de porfirinas base livre e seus derivados de manganês por eletroquímica e espectro-eletroquímica de RPE e UV-vis**, Tese de Doutorado, UFPR, 2005.
35. SETÚBAL, C.A. **Procura por novos fotossensibilizadores para uso em terapia fotodinâmica**. Dissertação de Mestrado, UFPR, 2007
36. TSAI, H. H.; SIMPSON, M. C. The role of frontier molecular orbital ordering on electronic communication in porphyrin arrays. **Chem. Phys. Lett.**, v. 353, n. 1, p. 111-118, 2002.
37. NAKAMURA, Y.; ARATANI, N.; FURUKAWA, K.; OSUKA, A. Synthesis and characterizations of free base and Cu(II) complex of a porphyrin sheet. **Tetrahedron**, v. 64, n. 50, p. 11433-11439, 2008.
38. DONOSO, J.P.; BARBERIS, G. E. Descrição quântica de espectros de ressonância paramagnética eletrônica. **Rev. Bras. Ens. Fis.**, v. 19, n. 1, p.125-135, 1997.
39. ZHENG, W.; SHAN, N.; YU, L.; WANG, X. UV-Visible, fluorescence and EPR properties of porphyrins and metalloporphyrins. **Dyes and Pigments**, v. 77, n. 1, p.153-157, 2008.
40. (a) MILGROM, L. R.; HILL, J. P.; FLITTER, W. D. Facile aerial oxidation of porphyrins. Part 16. Phenolic porphyrins without tert-butyl substituents. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, n. 3, p. 521-524, 1994. (b) CUNNINGHAM, K.; McNETT, K. M.; PIERCE, R. A.; DAVIS, K. A.; HARRIS, H. H.; FALCK, D. M.; McMILLIN, D. R. EPR spectra, luminescence data and radiationless decay processes of copper(II) porphyrins. **Inorg. Chem.**, v. 36, n. 4, p. 608-613, 1997. (c) CAUDLE, M. T.; MOBLEY, C. K.; BAFARO, L. M.; LoBRUTTO, R.; YEE, G. T.; GROU, T. L. EPR and magnetic properties of heteronuclear $Mn_nMg_{6-n}(O_2CNEt_2)_{12}$: impact of structural distortions on Mn(II) in weak ligand fields, **Inorg. Chem.**, v. 43, n. 2, p. 506-514, 2004.
41. SCHLABACH, M.; LIMBACH, H. H.; BUNNENBERG, E.; SHU, A. Y. L.; TOLF, B. R.; DJERASSI, C. NMR study of kinetic HH/HD/DH/DD isotope effects on the

- tautomerism of acetylporphyrin: evidence for a stepwise double proton transfer. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 115, n. 11, p. 4554-4565, 1993.
42. (a) CROSSLEY, M. J.; HARDING, M. M.; STERNHELL, S. Tautomerism in 2-substituted 5,10,15,20-tetraphenylporphyrins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, n. 13, p. 3608-3613, 1986 (b) CROSSLEY, M. J.; HARDING, M. M.; STERNHELL, S. Direct observation of tautomeric forms of deuteroporphyrin derivatives by proton NMR spectroscopy: substituent effects and structure implications. **J. Org. Chem.**, v. 57, n. 6, p. 1833-1837, 1992.
43. ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J.; KORSKOFF, L. A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. **J. Org. Chem.**, v. 32, n. 2, p. 476, 1967.
44. LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C.; MARGUERETTAZ, A. M. Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. **J. Org. Chem.**, v. 52, n. 5, p. 827-836, 1987. (a) ROTHEMUND, P.; MENOTTI, A. R. Porphyrin studies IV. The synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraphenylporphine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 63, n. 1, p.267-270, 1941.
45. ADLER, A.D.; LONGO, F.R.; SHERGALIS, W. Mechanistic investigations of porphyrin synthesis. I. preliminary studies on ms-tetraphenylporphin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 86, n. 15, p. 3145-3149, 1964.
46. LAVALLEE, D. K.; XU, Z. J.; PINA, R. Synthesis and properties of new cationic-periphery porphyrins, tetrakis(p-(aminomethyl)phenyl)porphyrin and N-methyltetrakis(p-(aminomethyl)phenyl)porphyrin. **J. Org. Chem.**, v. 58, n. 22, p. 6000-6008, 1993.
47. CAMMIDGE, A. N.; ÖZTÜRK, O. Selective synthesis of meso-naphthylporphyrins. **J. Org. Chem.**, v. 67, n. 21, p. 7457-7464, 2002.
48. WANG, L.; SHE, Y.; ZHONG, R.; JI, H.; ZHANG, Y.; SONG, X. A green process for oxidation of p-nitrotoluene catalyzed by metalloporphyrins under mild conditions. **Organic Process Research & Development**, v. 10, n. 4, p.757-761, 2006.
49. PLATER, M.J.; AIKEN, S.; BOURHILL, G.; Metallated porphyrins containing lead(II), copper(II) or zinc(II). **Tetrahedron**. v. 58, n.12, p. 2415-2422, 2002.
50. PATIÑO R.; CAMPOS, M.; TORRES, L. A. Strength of the Zn-N coordination bond in zinc porphyrins on the basis of experimental thermochemistry. **Inorg. Chem.**, v. 46, n. 22, p. 9332-9336, 2007
51. (a) BEGA, P. C.; FRITZSCHE, A.; NAKAGAKI, S.; MARQUES, J. A. Síntese de uma nova porfirina com potencial atividade catalítica: a meso-tetrakis(3-metóxi-4-botóxi-fenil)porfirina. 30^a RA SBQ. Águas de Lindóia, SP, 2007; (b) BEGA, P. C, **Síntese e caracterização da nova porfirina, meso-tetrakis(4-butóxi-3-**

metóxfenil)porfirina, e seus derivados metalados, Dissertação de Mestrado, UEPG, 2008.

52. VOGEL, A. I. **Vogel's textbook of macro and semimicro qualitative inorganic analysis**. 5th ed., Longman: New York, 1979.
53. BECKER, R. S.; ALLISON, J. B. Metalloporphyrins. Electronic spectra and nature of perturbations. I. Transition metal ion derivatives. **J. Phys. Chem.**, v. 67, n. 12, p. 2662-2669, 1963.
54. EISBERG, R.; RESNICK, R. **Física Quântica – Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas**. 8^a. ed., Rio de Janeiro: Campus, 928 p., 1994.
55. ENGLISH, D. R.; HENDRICKSON, D. N.; SUSLICK, K. S.; EIGENBROT, C. W.; SCHEIDT, W. R. Low-spin five-coordinate ferric porphyrin complex: [5, 10, 15, 20-tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrinato](hydrosulfido)iron(III). **J. Am. Chem. Soc.**, v. 106, n. 23, p. 7258-7259, 1984.
56. KONISHI, S.; HOSHINO, M.; IMAMURA, M., Eletron spin resonance and optical detection of manganese(iv) tetraphenylporphyrin, **J. Phys. Chem.**, v. 86, n. 23, p. 4537-4539, 1982.
57. MONTANARI, F. Biomimetic oxygenations catalyzed by metalloporphyrins and metallophorphinoids bearing co-catalytic functions. **Pure & Appl. Chem.**, v. 66, n. 7, p. 1519-1526, 1994.
58. KÁLMÁN, L.; LoBRUTTO, R.; ALLEN, J. P.; WILLIAMS, J. C. Manganese oxidation by modified reaction centers from rhodobacter sphaeroides. **Biochemistry**, v. 42, n. 37, p. 11016-11022, 2003.
59. (a) JOHNSTONE, R. A. W.; NUNES, M. L. P. G.; PEREIRA, M. M.; ROCHA GONSALVES, A. M. d'A; SERRA, A. C. Improved syntheses of 5,10,15,20-tetrakisaryl- and tetrakisalkylporphyrins. **Heterocycles**, v. 43, n. 7, p. 1423-1437, 1996; (b) SHAW, S. J.; SHANMUGATHASAN, S.; CLARKE, O. J.; BOYLE, R. W.; OSBORNE, A. G.; EDWARDS, C. A. ¹³C NMR spectral examination of α - and β -carbon signal peak heights in some disubstituted arylporphyrins. **J. Porphyrins Phthalocyanines**, n. 5, p. 575-581, 2001.
60. HUANG, Q.; CHEN, Z.; XU, H.; WU, X.; ZHAO, Y.; ZHANG, X. Regioselective synthesis of 2-nitro-5,10,15,20-tetraarylporphyrinato metal. **Chin. J. Org. Chem.**, v. 21, n. 10, p. 746-750, 2001.