

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

PAULO CESAR BEGA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA NOVA PORFIRINA,
***meso*-TETRAKIS(4-BUTÓXI-3-METÓXIFENIL)PORFIRINA, E SEUS DERIVADOS**
METALADOS

PONTA GROSSA - PR

2008

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

PAULO CESAR BEGA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA NOVA PORFIRINA,
***meso*-TETRAKIS(4-BUTÓXI-3-METÓXIFENIL)PORFIRINA, E SEUS 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 - PR

2008

TERMO DE APROVAÇÃO

PAULO CESAR BEGA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA NOVA PORFIRINA,
meso-TETRAKIS(4-BUTÓXI-3-METÓXIFENIL)PORFIRINA, E SEUS DERIVADOS
METALADOS

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química Aplicada, no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada, Departamento de Química, Setor de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Prof.a Dr.a Jacqueline Aparecida Marques
Orientadora

Prof. Dr. André Vitor Chaves de Andrade
Coordenador do PPQA

Banca Examinadora:

Prof.a Dr.a Jacqueline Aparecida Marques
Departamento de Química, UEPG
Orientadora

Prof.a Dr.a Christiane P. F. Borges
Departamento de Química, UEPG

Prof.a Dr.a Shirley Nakagaki
Departamento de Química, UFPR

Ponta Grossa, 14 de março de 2008.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Georgy e Anna, que não pouparam esforços para que eu chegasse até aqui, a minha esposa Adriane, pela paciência e colaboração nos momentos difíceis, e a meu filho Bernardo que foi um impulso gigantesco na minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu forças para que concluísse este trabalho.

À Professora Dr.a Jacqueline Aparecida Marques, pela dedicação, compartilhamento de seus conhecimentos e sugestões na orientação.

À Professora Dr.a Christiane Philippini Ferreira Borges, pelo apoio e incentivo.

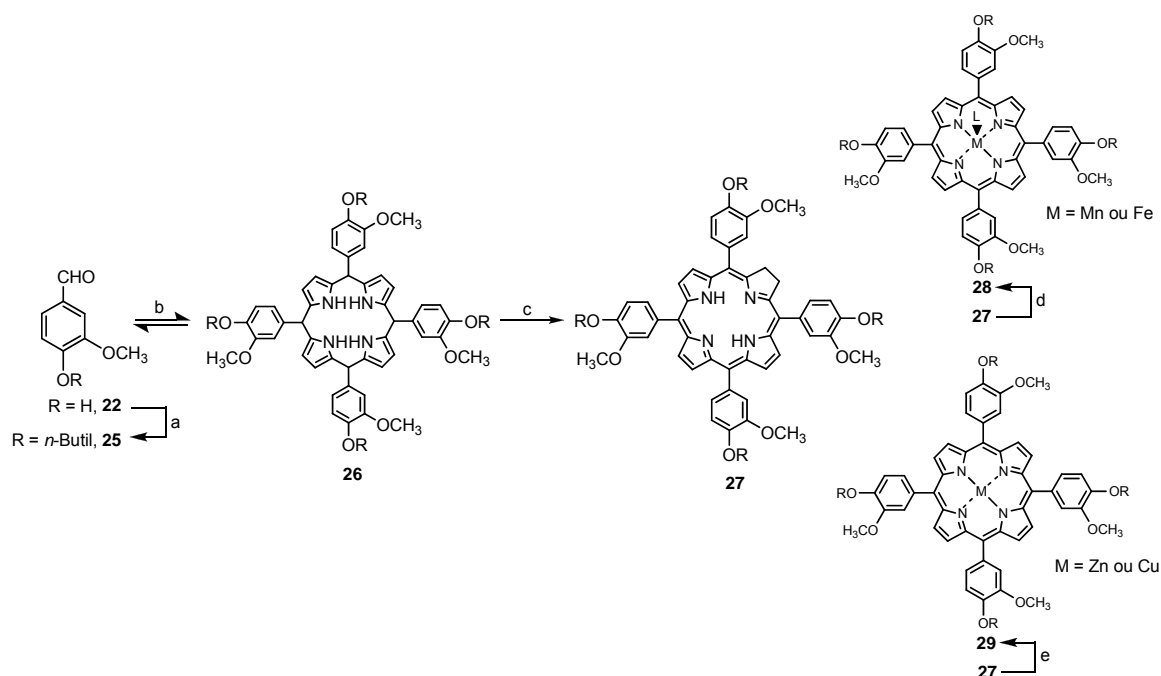
À Professora Dr.a Shirley Nakagaki, pela grande ajuda durante a segunda fase deste trabalho.

Ao André, colega do laboratório de Bioinorgânica e Catálise da UFPR, pela sua amizade, seu auxílio e disposição.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desta pesquisa.

RESUMO

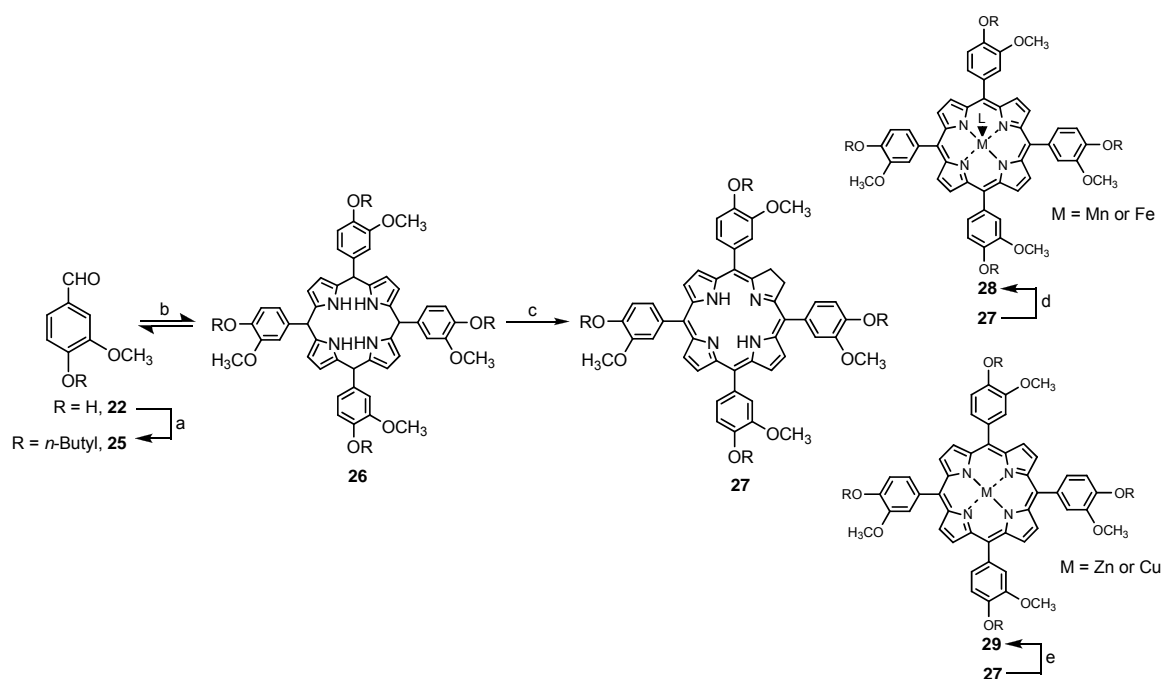
O interesse pela síntese de porfirinas e derivados vem se tornando cada vez mais crescente, devido à grande eficiência catalítica de seus derivados metalados em reações de oxidação de hidrocarbonetos e detecção de oxigênio, entre outras. Neste sentido foi realizado um estudo visando a síntese de uma nova porfirina, a TBMPP **27**, e seus derivados metalados **28** e **29**. A porfirina **27** foi preparada à partir de um reagente acessível e de baixo custo, a vanilina **22**. A alquilação de **22** com *n*-bromobutano levou ao precursor sintético **25** que foi então submetido às condições de *Adler-Longo*, pirrol e ácido propiônico, fornecendo a porfirina desejada **27**. A porfirina base livre purificada foi então submetida ao processo de metalação. Os novos compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de IV, UV-Vis, RMN e RPE.



Reagentes e condições: (a) K_2CO_3 , *n*-BuBr, acetona, refluxo, 57,5%; (b) pirrol, ácido propiônico, refluxo; (c) O_2 , 8,3%; (d) $MnCl_2$, DMF, refluxo, 61,7%; $FeCl_2$, DMF, refluxo, 62,2%; (e) $Zn(OAc)_2$, DMF, refluxo, 83,8%; $Cu(OAc)_2$, DMF, refluxo, 80,6%.

ABSTRACT

There has been substantial interest in the properties of substituted *meso*-tetraarylporphyrins and metallo porphyrins as catalysts for oxidation of hydrocarbons and oxygen detection, among others. This work describes the synthesis of a new porphyrin, TBMPP **27**, and its metallo complexes **28** and **29**. Herein it was used a readily available reactant as starting material **22**, vanillin, which was submitted to alkylation with *n*-bromobutane affording the synthetic precursor **25**. The desired porphyrin **27**, was obtained by reacting pyrrole and the corresponding aldehyde in the presence of propionic acid (*Alder-Longo* method). The purified porphyrin **27** was then subjected to the metallation process. The synthesized compounds were characterized by IR, UV-Vis, NMR and EPR spectroscopy.



Reagents and conditions: (a) K₂CO₃, *n*-BuBr, acetone, reflux, 57,5%; (b) pyrrole, propionic acid, reflux; (c) O₂, 8,3%; (d) MnCl₂, DMF, reflux, 61,7%; FeCl₂, DMF, reflux, 62,2%; (e) Zn(OAc)₂, DMF, reflux, 83,8%; Cu(OAc)₂, DMF, reflux, 80,6%.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA DO PIRROL 1 E PORFIRINA 2	02
FIGURA 2 - PORFIRINA DE PRIMEIRA GERAÇÃO.....	04
FIGURA 3 - PORFIRINA DE SEGUNDA GERAÇÃO.....	04
FIGURA 4 - PORFIRINA DE TERCEIRA GERAÇÃO.....	05
FIGURA 5 - TETRAFENILPORFIRINAS SINTETIZADAS POR ROTHMUND.....	07
FIGURA 6 - SÍNTESE DA TETRAFENILPORFIRINA 3 VIA FORMAÇÃO DE PORFIRINOGENIO 8	10
FIGURA 7 - AUTOCONDENSAÇÃO DO 2-ACETOXIMETILPIRROL 9	11
FIGURA 8 - CONDENSAÇÃO DE 1-BROMO-9-METILDIPIRROLMETENO 11	12
FIGURA 9 - CONDENSAÇÃO DO 1,9-DIBROMODIPIRROLMETENO 12 COM 1,9-DIMETILDIPIRROLMETENO 13	12
FIGURA 10 - CONDENSAÇÃO DO 1,9-DIBROMOMETILDIPIRROLMETENO 15 ..	13
FIGURA 11 - SÍNTESE DE MACDONALD ATRAVÉS DA CONDENSAÇÃO DO 9- FORMILDIPIRROLMETANO 15	14
FIGURA 12 - SÍNTESE DE MACDONALD ATRAVÉS DA CONDENSAÇÃO DO DIPIRROLMETANO 17 COM DIFORMILDIPIRROLMETANO 18	14
FIGURA 13 - CONDENSAÇÃO DE UM DIPIRROLMETANO 17 COM DIPIRROLCETONA 19	15
FIGURA 14 - PROBABILIDADES DE TRANSIÇÕES DE UMA MOLÉCULA DIATÔMICA ENVOLVENDO OS ESTADOS VIBRACIONAIS DE DOIS ESTADOS ELETRÔNICOS, SENDO R = DISTÂNCIA INTERNUCLEAR. O MÍNIMO DE ENERGIA CORRESPONDE À DISTÂNCIA DE EQUILÍBRIO EM CADA ESTADO ELETRÔNICO....	26

FIGURA 15 - TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS ENTRE ORBITAIS MOLECULARES E ATÔMICOS.....	28
FIGURA 16 - REPRESENTAÇÃO DAS TRANSIÇÕES DE PORFIRINAS E METALOPORFIRINAS.....	30
FIGURA 17 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO DAS BANDAS Q DE PORFIRINAS: <i>ETIO</i> (IV>III>II>I), <i>RHODO</i> (III>IV>II>I), <i>OXORHODO</i> (III>II>IV>I) E <i>PHYLLO</i> (IV>II>III>I).....	30
FIGURA 18 - <i>SPIN</i> NUCLEAR NA PRESENÇA E AUSÊNCIA DE UM CAMPO MAGNÉTICO.....	34
FIGURA 19 - CLASSIFICAÇÃO DOS HIDROGÊNIOS NA TETRAFENILPORFIRINA.....	36
FIGURA 20 - MECANISMO DE ALQUILAÇÃO DA VANILINA.....	41
FIGURA 21 - SÍNTESE DA H ₂ (TBMPP) E ESTRUTURAS DAS METALOPORFIRINAS.....	42
FIGURA 22 - ESPECTRO DE UV-VIS DA H ₂ (TBMPP).....	46
FIGURA 23 - ESPECTRO DE IV DA H ₂ (TBMPP).....	48
FIGURA 24 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DA H ₂ (TBMPP)	48
FIGURA 25 - ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C DA H ₂ (TBMPP)	49
FIGURA 26 - ESPECTRO DE UV-VIS DA Cu(TBMPP)	51
FIGURA 27 - ESPECTRO DE UV-VIS DA Fe(TBMPP).....	51
FIGURA 28 - ESPECTRO DE UV-VIS DA Mn(TBMPP).....	52
FIGURA 29 - ESPECTRO DE UV-VIS DA Zn(TBMPP).....	52
FIGURA 30 - ESPECTRO DE IV DA Fe(TBMPP).....	55
FIGURA 31 - ESPECTRO DE IV DA Mn(TBMPP).....	55
FIGURA 32 - ESPECTRO DE IV DA Zn(TBMPP)	56

FIGURA 33 - ESPECTRO DE IV DA Cu(TBMPP).....	56
FIGURA 34 - ESPECTRO DE RPE DA Mn(TBMPP).....	58
FIGURA 35 - ESPECTRO DE RPE DA Fe(TBMPP).....	59
FIGURA 36 - ESPECTRO DE RPE DA Cu(TBMPP).....	59
FIGURA 37 - METALAÇÃO EM ATMOSFERA INERTE.....	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - REGIÕES ESPECTRAIS NO INFRAVERMELHO.....	32
TABELA 2 - ABSORÇÕES CARACTERÍSTICAS DE TETRAFENIPORFIRINAS.....	33
TABELA 3 - VALORES DE G_1 PARA OS NÚCLEOS DE ^1H , ^{13}C E ^{15}N	35
TABELA 4 - TESTES DE SOLUBILIDADE DA $\text{H}_2(\text{TBMPP})$	44
TABELA 5 - PRINCIPAIS BANDAS DE ABSORÇÃO DA $\text{H}_2(\text{TBMPP})$	46
TABELA 6 - PRINCIPAIS DEFORMAÇÕES DA $\text{H}_2(\text{TBMPP})$	47
TABELA 7 - ATRIBUIÇÕES AOS SINAIS DE RMN DE ^1H DA $\text{H}_2(\text{TBMPP})$	49
TABELA 8 - ATRIBUIÇÕES AOS SINAIS DE RMN DE ^{13}C DA $\text{H}_2(\text{TBMPP})$	50
TABELA 9 - BANDAS DE ABSORÇÃO DAS METALOPORFIRINAS DE COBRE, FERRO, MANGANÊS E ZINCO.....	50
TABELA 10 - PRINCIPAIS PICOS DE IV DA $\text{Fe}(\text{TBMPP})$	53
TABELA 11 - PRINCIPAIS PICOS DE IV DA $\text{Mn}(\text{TBMPP})$	53
TABELA 12 - PRINCIPAIS PICOS DE IV DA $\text{Zn}(\text{TBMPP})$	54
TABELA 13 - PRINCIPAIS PICOS DE IV DA $\text{Cu}(\text{TBMPP})$	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	=	Cromatografia de camada delgada
Cu(TBMPP)	=	<i>Meso</i> -tetrakis(4-butóxi,3-metóxi)fenil)porfirina de cobre
DCM	=	Diclorometano
DMF	=	N,N-dimetilformamida
Fe(TBMPP)	=	<i>Meso</i> -tetrakis(4-butóxi-3-metóxi)fenil)porfirina de ferro
H ₂ (TBMPP)	=	<i>Meso</i> -tetrakis(4-butóxi-3-metóxi)fenil)porfirina
H ₂ P	=	Porfirina base livre
HOMO	=	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
IV	=	Infravermelho
LUMO	=	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
MeP	=	Metaloporfirina
Mn(TBMPP)	=	<i>Meso</i> -tetrakis(4-butóxi-3-metóxi)fenil)porfirina de manganês
nm	=	nanômetro (1×10^{-9} m)
P-450	=	Citocromo P-450
RMN	=	Ressonância Magnética Nuclear
RPE	=	Ressonância Paramagnética Eletrônica
TPP	=	5,10,15,20-tetrakisfenilporfirina
UV-VIS	=	Ultravioleta e Visível
Zn(TBMPP)	=	<i>Meso</i> -tetrakis(4-butóxi-3-metóxi)fenil)porfirina de zinco
ϵ	=	Absortividade molar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. AS PORFIRINAS.....	01
1.1.1. Nomenclatura.....	03
1.1.2. Classificação.....	03
1.1.3. Métodos de obtenção.....	06
1.1.3.1. Tetramerização de monopirróis.....	06
1.1.3.2. Condensação de intermediários de dipirrol.....	11
1.1.3.2.1. Dipirrolmetenos.....	11
1.1.3.2.2. Dipirrolmetanos.....	13
1.1.3.2.3. Dipirrolcetonas.....	15
1.1.4. Aplicações das porfirinas.....	15
1.1.4.1. Contraste para técnica de diagnóstico por ressonância magnética (RMN).....	17
1.1.4.2. Catalisadores.....	18
1.1.4.3. Transferência de energia.....	21
1.1.4.4. Sistemas supramoleculares.....	22
1.1.5. Metalação de porfirinas.....	23
1.1.6. Caracterização das porfirinas e metaloporfirinas: espectroscopia.....	24
1.1.6.1. Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis.....	25
1.1.6.2. Caracterização por espectroscopia vibracional na região do IV.....	31
1.1.6.3. Caracterização por ressonância magnética nuclear.....	33
1.1.6.4. Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica	37
2. JUSTIFICATIVA.....	39

3. OBJETIVOS.....	40
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
4.1. REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO.....	41
4.2. SÍNTESE DA H ₂ (TBMPP).....	42
4.3. DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE ABSORTIVIDADE MOLAR (E) DA PORFIRINA BASE LIVRE.....	43
4.4. METALAÇÃO DA H ₂ (TBMPP).....	44
4.5. CARACTERIZAÇÃO DAS PORFIRINAS SINTETIZADAS.....	45
4.5.1. Caracterização da H ₂ (TBMPP) por UV-Vis.....	45
4.5.2. Caracterização da H ₂ (TBMPP) por IV.....	47
4.5.3. Caracterização da H ₂ (TBMPP) por RMN	48
4.5.4. Caracterização das metaloporfirinas sintetizadas UV-Vis.....	50
4.5.5. Caracterização das metaloporfirinas por IV.....	53
4.5.6. Caracterização das metaloporfirinas por RMN.....	57
4.5.7. Caracterização das metaloporfirinas por RPE	57
4.5.7.1. Caracterização da [Mn(III)(TBMPP)] ⁺ por RPE	57
4.5.7.2. Caracterização da [Fe(III)(TBMPP)] ⁺ por RPE	58
4.5.7.3. Caracterização da Cu(TBMPP) por RPE	59
5. CONCLUSÕES.....	60
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	61
6.1. GENERALIDADES.....	61
6.2. OBTENÇÃO DA H ₂ (TBMPP).....	62
6.3. METALAÇÃO DA H ₂ (TBMPP).....	64
6.3.1. Metalação com cloreto de manganês (II).....	64
6.3.2. Metalação com cloreto de ferro (II).....	65

6.3.3. Metação com acetato de zinco.....	66
6.3.4. Metação com acetato de cobre (II).....	66
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXO 1 (Espectros selecionados).....	71

1. INTRODUÇÃO

1.1. AS PORFIRINAS

As porfirinas pertencem a um grupo de substâncias que possuem grande importância nos processos bioquímicos naturais, associadas com diversas proteínas, atuando como cofatores nos sistemas biológicos. São encontradas na hemoglobina (pigmento vermelho do sangue), mioglobina e clorofila (pigmento verde encontrado nos vegetais), relacionadas, respectivamente, com o transporte de gases respiratórios, armazenamento de oxigênio e fotossíntese. Estão, ainda, envolvidas no transporte de elétrons em citocromos (por exemplo, citocromo c), além de auxiliar na oxidação de compostos orgânicos (por exemplo, hidroxilação e epoxidação) nos sistemas catalíticos envolvendo o citocromo P-450.¹

As porfirinas formam uma importante classe de compostos que contém quatro unidades de pirrol **1** (Figura 1), ligadas por pontes de CH (metino), e possuem um sistema eletrônico altamente conjugado, formado por 22 elétrons π . Devido a esta alta conjugação, as transições eletrônicas ($\pi \rightarrow \pi^*$) encontram-se na faixa do visível e ultravioleta próximo.

Apresentam, portanto, um macrociclo central formado por 20 átomos de carbonos e 4 átomos de nitrogênio, chamado de porfina **2** (Figura 1).²⁻³

Sua estrutura em anel e o sistema eletrônico conjugado determinam sua propriedade de absorver luz em comprimentos de onda próximos a 410 nm e, também, confere ao sólido deste composto a pigmentação púrpura. A presença de um íon de metal no centro porfirínico pode afetar estas características devido ao rearranjo de orbitais moleculares causado pela mudança de simetria do anel da

porfirina. Coordenados ao anel porfirínico, estes íons metálicos podem ainda se coordenar a um ou mais ligantes nas posições axiais ao plano do anel porfirínico.³

As porfirinas diferem entre si pela disposição dos substituintes ligados ao anel porfirínico. A Figura 1 mostra as posições mais comumente utilizadas.³⁻⁴

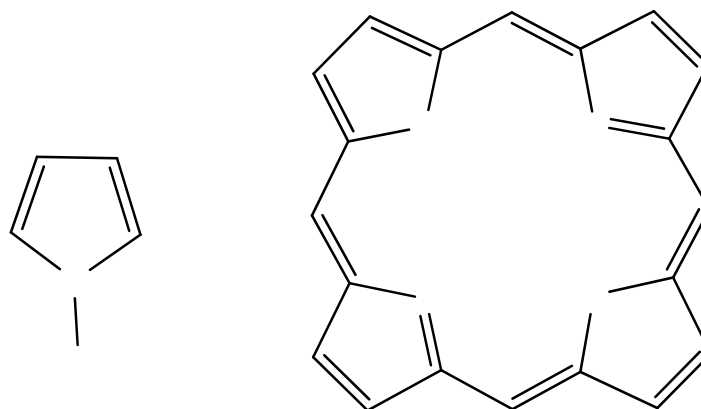


FIGURA 1 - ESTRUTURAS DO PIRROL 1 E PORFINA 2

Os quatro anéis pirrólicos são numerados empregando-se algarismos romanos de I a IV e os carbonos 5, 10, 15 e 20 são também identificados pelas letras α , β , γ e δ (posições *meso*), respectivamente, conforme mostrado na Figura 1. 17

O macrociclo possui dois átomos de nitrogênios imínicos capazes de aceitar prótons e dois nitrogênios amínicos capazes de ceder prótons. Da remoção dos prótons dos nitrogênios dos anéis I e III, e pela coordenação de diferentes íons de metais com os quatro nitrogênios, dá-se origem a uma grande variedade de metaloporfirinas. O metal se coordena fortemente aos quatro átomos de nitrogênio do sistema planar.⁵ 15

N

H

1

13

1.1.1. Nomenclatura

A nomenclatura das porfirinas depende das posições dos grupos substituintes no anel porfirínico. Alquilporfirinas são porfirinas que possuem substituintes alifáticos e as arilporfirinas possuem substituintes nos anéis aromáticos. Quando os substituintes das posições *meso* (5, 10, 15 e 20) do anel porfirínico são iguais, usa-se o prefixo *tetrakis* (Figura 1).

1.1.2. Classificação

As porfirinas denominadas base livre não possuem metais complexados no centro do anel macrocíclico, onde existem dois átomos de hidrogênio ligados a nitrogênios amínicos. O centro da porfirina possui um raio de aproximadamente 70 pm.⁶

As porfirinas base livre não apresentam atividade catalítica na oxidação de substratos orgânicos.

Porfirinas substituídas nas posições *meso* do anel, com grupos fenila ou arila, representam a classe de porfirinas denominadas de primeira geração, por terem sido as primeiras porfirinas estudadas com fins catalíticos e são também denominadas de *meso*-substituídas. Na Figura 2, é mostrada a estrutura da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina **3**, H₂(TPP), uma porfirina de primeira geração.

Nas porfirinas de primeira geração (Figura 2), os grupos fenílicos apenas promovem uma baixa ativação do anel porfirínico frente a reação de oxidação pelo fato de não possuírem grupos retiradores de elétrons. Por este motivo, exibem uma baixa atividade catalítica nas reações de oxidação.⁷

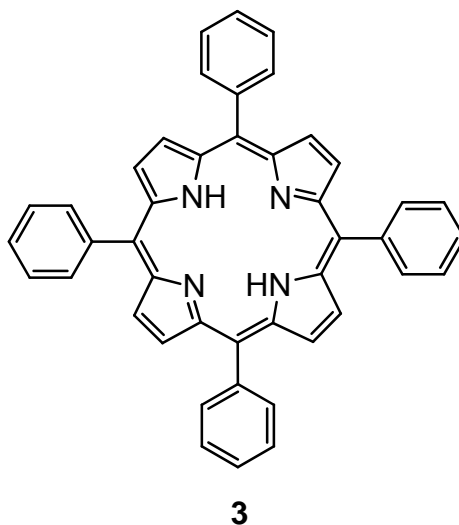


FIGURA 2 - PORFIRINA DE PRIMEIRA GERAÇÃO

As porfirinas de segunda geração 4a (Figura 3) possuem uma maior ativação do anel frente a reações de oxidação, pois possuem halogênios nos grupos fenílicos das posições *meso*. A presença de halogênios melhora significativamente a atividade catalítica da porfirina pelo fato destes halogênios atuarem como retiradores de densidade eletrônica do anel porfirínico.

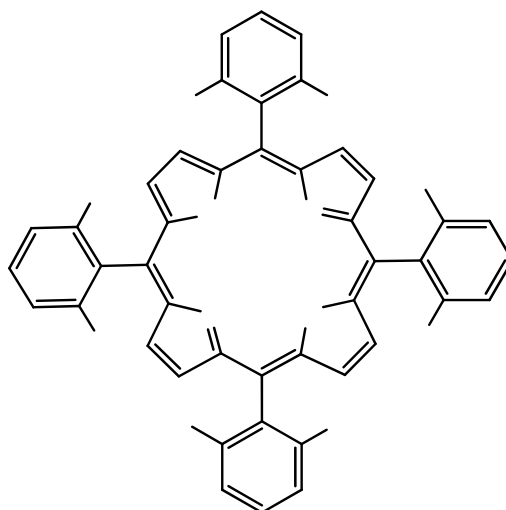


FIGURA 3 - PORFIRINA DE SEGUNDA GERAÇÃO

Porfirinas de terceira geração **5** (Figura 4) correspondem àquelas que apresentam halogênios ou outros tipos de substituintes volumosos nas posições β -pirrólicas do anel (posições 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18). A presença de grupos volumosos (R) nas posições β -pirrólicas confere a estas porfirinas maior proteção à destruição oxidativa e impede ou minimiza a formação de espécies diméricas.⁸

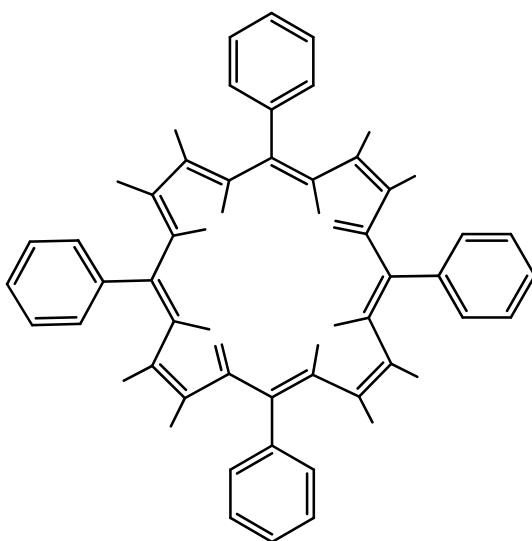


FIGURA 4 - PORFIRINA DE TERCEIRA GERAÇÃO

Além da proteção contra a destruição oxidativa, ainda pode facilitar a formação e ativação da espécie catalítica ativa devido à presença de grupos substituintes eletronegativos.⁹

Entre as tetrafenilporfirinas aquossolúveis sintéticas, destacam-se duas classes: as derivadas da TPP (5,10,15,20-tetrafenilporfirina) e as derivadas da TPyP (5,10,15,20-4-piridil porfirina).

1.1.3. Métodos de obtenção

A síntese de porfirinas pode ser realizada por meio de dois processos: 1) pela modificação de uma porfirina natural, como o grupamento heme presente na hemoglobina; ou 2) pela síntese total. A modificação de porfirinas naturais possui grandes limitações na escolha de substituintes periféricos, porque determinados grupos não podem ser modificados facilmente. Na maioria dos casos, tais limitações podem ser superadas pela síntese total, que envolve, entre outros métodos, a reação do pirrol com um aldeído substituído. A seguir são descritos os principais métodos de síntese de tetraarilporfirinas.

1.1.3.1. Tetramerização de monopirróis

O estudo das porfirinas iniciou no começo do século 20. Kuster, em 1912, foi o primeiro a propor uma forma estrutural para a porfirina, mas foi Fischer, em 1929, o primeiro a sintetizar com sucesso a porfirina a partir do pirrol.¹⁰

A partir disso, várias foram as tentativas de aperfeiçoar o processo de síntese destes compostos. Entre os pesquisadores que obtiveram sucesso estão Adler e Longo que, em 1964, desenvolveram a técnica de biossíntese e purificação, Lindsey (1986) e Gonsalves que, em 1981, propuseram novos métodos de obtenção, aumentando o rendimento para próximo de 40%.¹¹⁻¹⁴

As porfirinas *meso*-substituídas são preferencialmente preparadas a partir de reações de condensação entre pirróis e aldeídos.

A primeira síntese de uma tetrafenilporfirina ocorreu quando Rothmund, em 1935, conseguiu sintetizar uma fenilporfirina (Figura 5, porfirina **3**) através da

condensação do benzaldeído **6** com o pirrol **1** tendo piridina como solvente em um recipiente pressurizado a 150 °C por 24 horas.¹⁵

Mais tarde Rothmund e Menotti, em 1941, condensaram os mesmos reagentes (pirrol e benzaldeído) em solução de piridina em recipiente pressurizado a 220 °C tendo como produto a tetrafenilporfirina **3**. Esta mesma reação foi realizada sob refluxo de metanol à pressão atmosférica, obtendo-se uma tetrafenilporfirina **3** e a respectiva clorina **7** (Figura 5). A separação foi feita em coluna de fracionamento com solução de éter e ácido clorídrico em diferentes concentrações.¹⁶

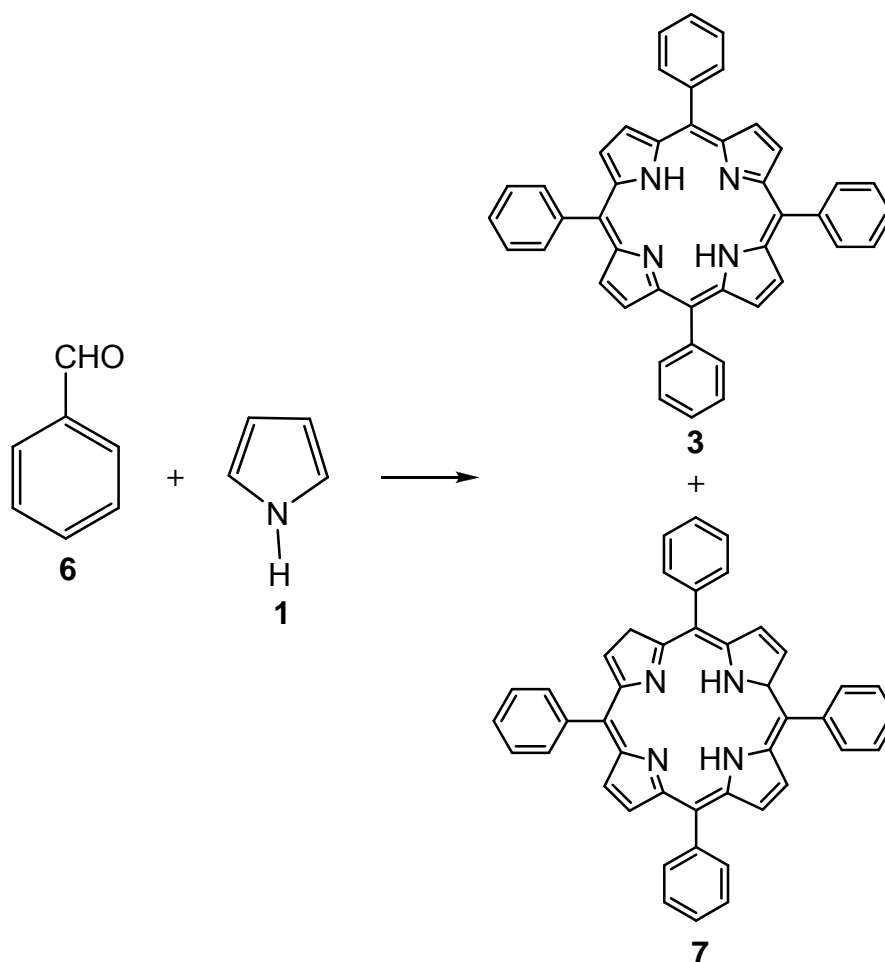


FIGURA 5 - TETRAFENILPORFIRINAS SINTEZADAS POR ROTHEMUND

O rendimento obtido foi baixo, menor que 3%, sendo que o produto estava contaminado com a correspondente clorina, 2,3-di-hidroporfirina. As condições severas faziam com que poucos benzaldeídos reagissem com pirrol para formar porfirinas.¹⁷

Resultados mais significativos foram conseguidos por Ball *et al.*, em 1946, quando adicionou acetato de zinco ao meio de reação. Porém, o maior obstáculo neste procedimento continuou a ser o baixo rendimento e, também, a dificuldade de se trabalhar com substituintes sensíveis nos respectivos benzaldeídos, devido às condições de reação severas a que os compostos eram submetidos.¹⁸

O maior avanço neste processo de condensação do pirrol com aldeído ocorreu com o trabalho de Adler *et al.*, em 1964, mostrando que o rendimento de obtenção de porfirinas poderia ser significativamente aumentado se a reação fosse realizada em meio ácido e em recipiente aberto. Em refluxo de ácido propiônico o rendimento aumentava para 20% e o produto cristalizava sob resfriamento, tornando a purificação mais simples. Maiores rendimentos foram obtidos utilizando-se ácido acético (30-40%), porém, o produto não sofria cristalização ao final da reação devido ao alto valor de pKa do ácido acético, tornando o processo de isolamento e purificação mais difícil. O procedimento consistia em reagir o benzaldeído com pirrol recém destilado na proporção de 1:1, em refluxo de ácido propiônico, a 141 °C, por 30 minutos ao ar livre (condições aeróbicas). Após o refluxo a solução era resfriada e filtrada e o filtrado lavado com metanol. Depois de lavado com água quente formava-se um cristal púrpura, que era seco a vácuo para retirada do restante de ácido.¹⁹⁻²¹

Estas condições permitiam uma seleção maior de benzaldeídos substituídos que poderiam ser convertidos nas correspondentes porfirinas. Mesmo assim, este

método era ainda limitado, pois conduzia a uma série de problemas, como a formação uma grande quantidade de sub-produtos, o que dificultava a purificação. Assim como na síntese de Rothmund, a porfirina sintetizada era contaminada com a correspondente clorina.²²

Deste modo, surgiram diversas modificações para estes métodos, com a intenção de aumentar o rendimento e facilitar a purificação, diminuindo a quantidade de sub-produtos. Dentre eles destacam-se as modificações propostas por Lindsey e por Gonsalves.^{13,17}

Estas duas modificações levam em consideração o fato de que, sob condições de equilíbrio, a condensação do pirrol **1** com o benzaldeído **6** é catalisada por ácido e ocorre via formação de porfirinogênio **8** (Figura 6). Este é, posteriormente, oxidado à porfirina **3** correspondente. No método de *Lindsey*, o solvente da reação é o diclorometano com temperatura de refluxo de 45 °C e, no método de *Gonsalves*, utiliza-se como solvente uma mistura de ácido propiônico/nitrobenzeno (7:3), e temperatura de refluxo de 120 °C. Neste método, a oxidação do porfirinogênio ocorre no meio de reação através do nitrobenzeno, enquanto que, no método de *Lindsey*, o oxidante, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) ou 2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona (*p*-cloranil) é adicionado após a formação do porfirinogênio. Tais métodos levaram a um rendimento em torno de 50% sem grandes dificuldades de purificação.

O método de *Lindsey* não é adequado para a síntese de porfirinas que envolvem benzaldeídos que carregam substituintes iônicos, pois estes são insolúveis no solvente diclorometano ou clorofórmio da reação, a menos que o grupo iônico seja mascarado. Desta maneira, a síntese de porfirinas que carregam grupos carboxi requer, freqüentemente, que estes grupos sejam mascarados como ésteres.

Conseqüentemente, o processo envolve uma etapa a mais de desproteção do grupo depois que a porfirina é sintetizada.^{13,17}

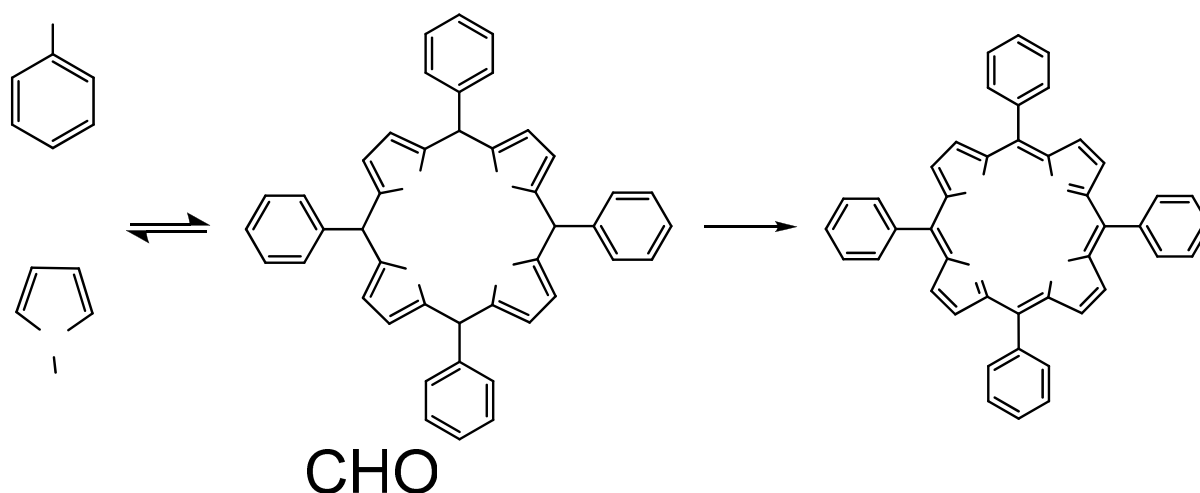


FIGURA 6 - SÍNTESE DA TETRAFENILPORFIRINA 3 VIA FORMAÇÃO DE PORFIRINOGENÍO 8

A tetramerização de monopirróis é usada freqüentemente quando a porfirina possui apenas um tipo de substituinte. Este método foi usado também na síntese de várias *meso*-tetraarilporfirinas, incluindo as *meso*-tetrafenilporfirinas, que são as mais simples deste grupo (Figura 6).²³

Uma outra aproximação deste método é a autocondensação de um 2-acetoximetilpirrol **9** (onde X = OAc), ou 2-*N,N*-dimetilaminometilpirrol (onde X = NMe₂), mostrada na Figura 7.

Mais recentemente, uma condensação similar foi feita com 2-hidroximetilpirrol (onde X = OH) obtendo-se várias porfirinas, incluindo porfirinas com dois tipos de substituintes em posições alternadas (centrossimétrica).

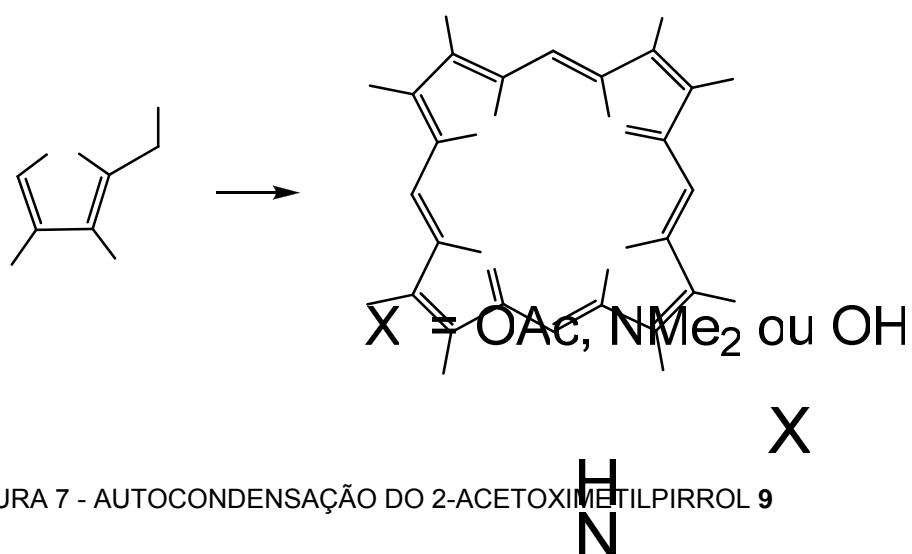


FIGURA 7 - AUTOCONDENSAÇÃO DO 2-ACETOXIMETILPIRROL **9**

Além do método clássico, onde ocorre a condensação de pirrol com aldeído, existem outros métodos de síntese, que serão descritos a seguir.

R₁ R₂

1.1.3.2. Condensação de intermediários de dipirrol

Este método é útil para a formação de porfirinas que são substituídas centro simetricamente, assim como as porfirinas que têm simetria em uma ou em ambas as metades da molécula.²⁴ Três tipos de derivados dipirrólicos podem ser usados e serão apresentados à seguir.

1.1.3.2.1. Dipirrolmetenos

Desenvolvido por Fisher, a autocondensação do 1-bromo-9-metildipirrolmeteno **11** fundido com ácido orgânico (por exemplo, ácido succínico), em temperaturas de até 200 °C, fornece bons rendimentos de porfirinas **12** (Figura 8).

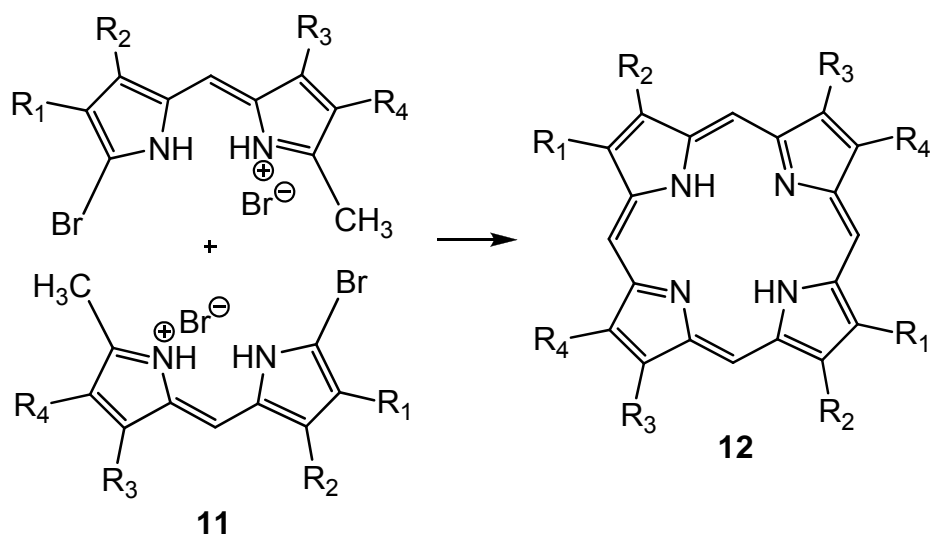


FIGURA 8 - CONDENSAÇÃO DE 1-BROMO-9-METILDIPYRROMETENO **11**

Condensando um 1,9-dibromodipyrrometeno **12** e 1,9-dimetildipyrrometeno **13** obter-se-á porfirina **14** em que, uma ou ambas as metades da molécula são simétricas (Figura 9).

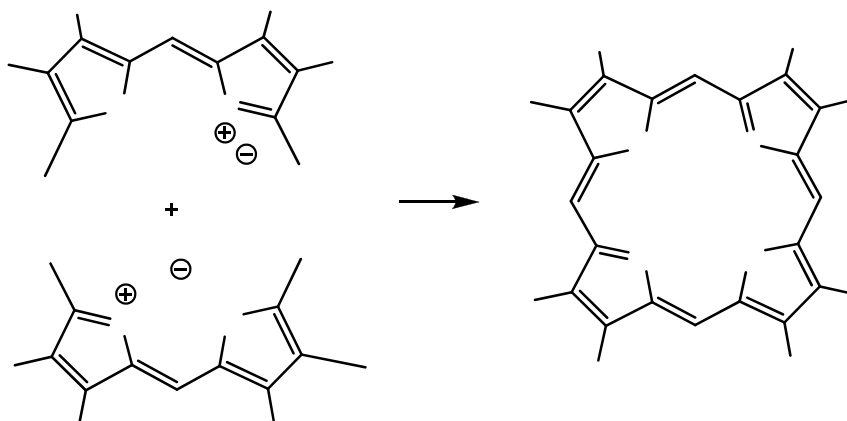


FIGURA 9 - CONDENSAÇÃO DO 1,9-DIBROMODIPYRROMETENO **12** COM 1,9-DIMETILDIPYRROMETENO **13**

Uma variação deste método envolve a reação do 1,9-dibromometildipirrolmeteno **15** com ácido fórmico para formar porfirinas **12**, com rendimentos relativamente elevados (Figura 10).

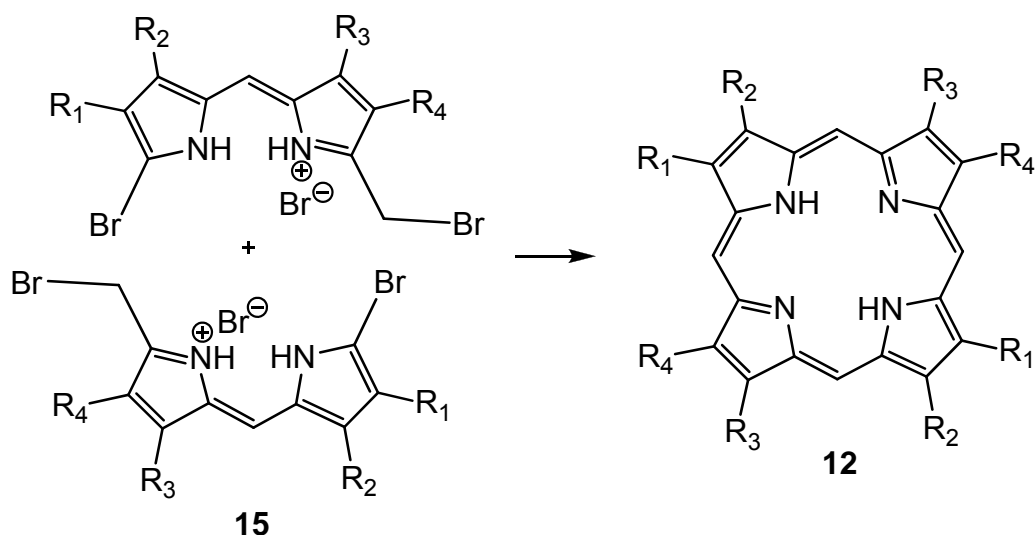


FIGURA 10 - CONDENSAÇÃO DO 1,9-DIBROMOMETILDIPIRROLMETENO **15**

1.1.3.2.2. Dipirrolmetanos

Este método não foi muito utilizado na época de Fisher, por causa do problema de redistribuição do pirrol durante a formação da porfirina, o que ocasiona uma mistura de produtos. O método só se tornou viável depois que MacDonald, em 1960, desenvolveu condições mais suaves para a reação. A síntese de MacDonald envolve a autocondensação formildipirrolmetano **16** (Figura 11) ou a condensação de um dipirrolmetano 1,9-não substituído **17** e de um diformildipirrolmetano **18** (Figura 12) na presença de um catalisador ácido, como o ácido *p*-toluenossulfônico.

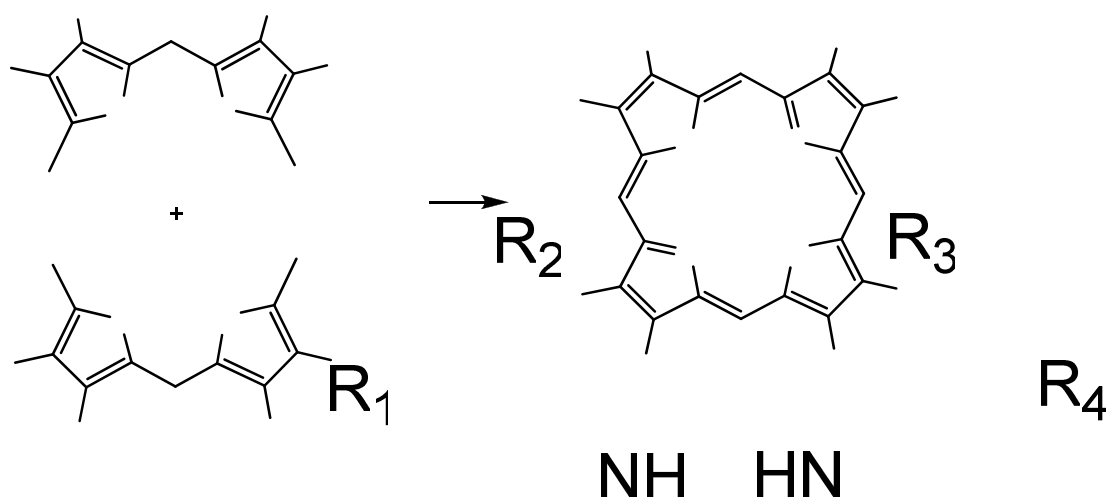


FIGURA 11 - SÍNTESE DE MACDONALD ATRAVÉS DA CONDENSAÇÃO DO

9-FORMILDIPYRROMETANO **15**

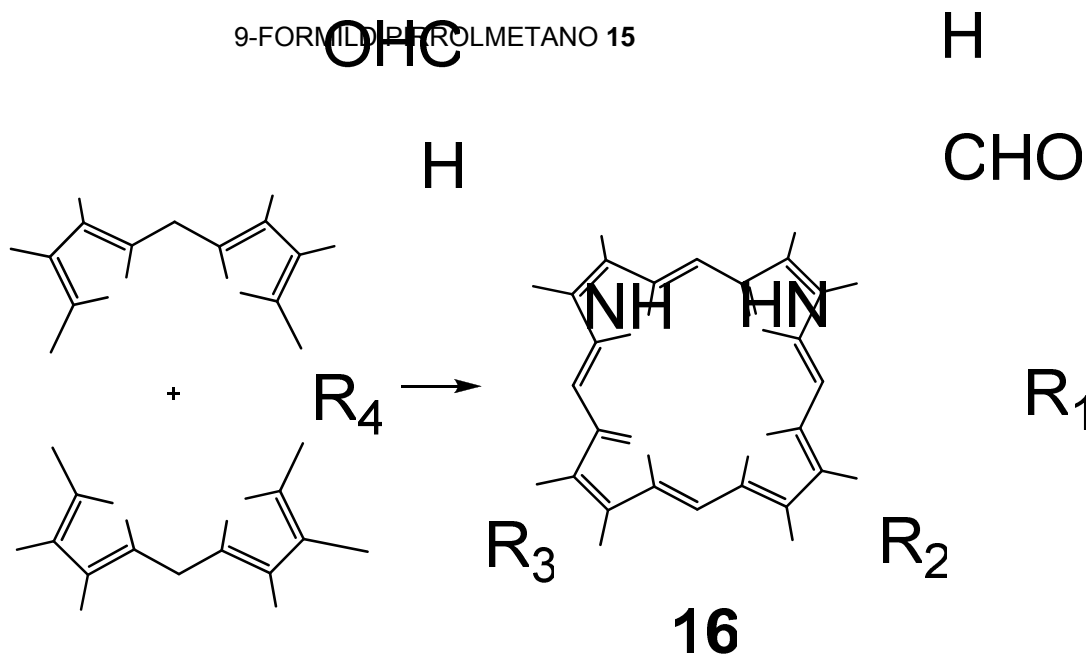


FIGURA 12 - SÍNTESE DE MACDONALD ATRAVÉS DA CONDENSAÇÃO DO DIPYRROMETANO

17 COM DIFORMILDIPYRROMETANO **18**

Esta síntese é mais utilizada atualmente porque os dipirrolmetanos requeridos são mais facilmente preparados e purificados que os dipirrolmetenos correspondentes.



1.1.3.2.3. Dipirrolcetonas

Este método, que envolve uma dipirrolcetona **19** e um dipirrolmetano **17**, é menos conveniente que os dois anteriores, porque o produto formado é uma oxoflorina **20**, que necessita ser convertida na porfirina **12** (Figura 13).²⁵

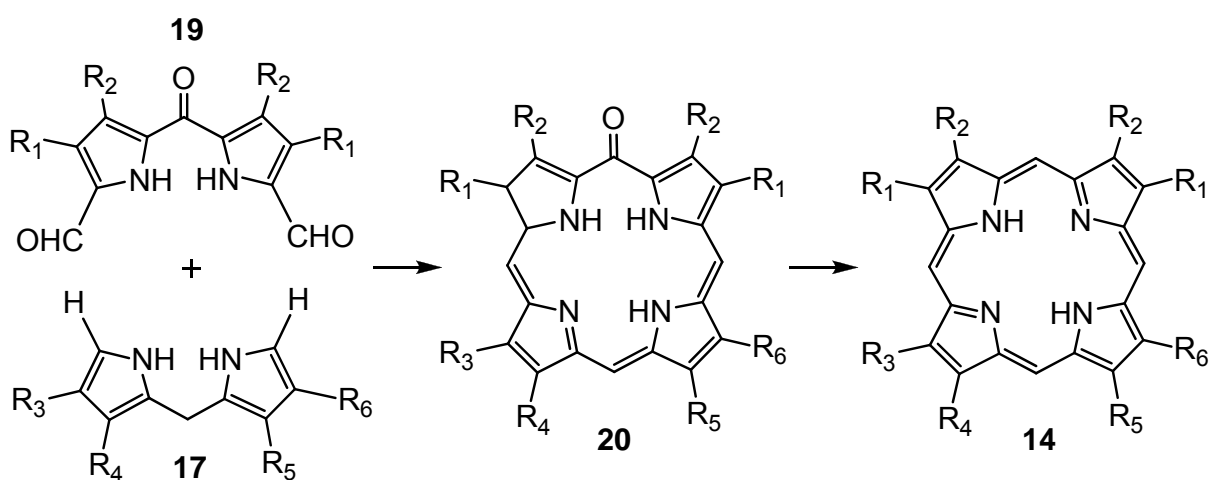


FIGURA 13 - CONDENSAÇÃO DE UM DIPIRROLMETANO **17** COM DIPIRROLCETONA **19**

1.1.4. Aplicações das porfirinas

Entre as diversas aplicações das porfirinas, se destaca sua importância na medicina, pois possuem alta afinidade por tecidos tumorais e atividade fotodinâmica. Estas características as tornam drogas eficazes para diagnóstico e tratamento de câncer, em uma nova modalidade de tratamento chamada Terapia Fotodinâmica (PDT).²⁶⁻²⁷

Os resultados do uso de porfirinas na Terapia Fotodinâmica têm se mostrados promissores, devida à alta fotoestabilidade, pouca toxicidade e alta

absorção óptica na região espectral $\lambda > 600$ nm, onde os tecidos biológicos são relativamente transparentes.²⁶⁻²⁷

Além da atividade fotodinâmica, alguns derivados metalados das porfirinas são capazes de promover oxidação catalítica de alcanos, os quais geralmente não reagem em condições brandas devido à grande estabilidade da ligação C-H. Além disso, observa-se também um aumento de seletividade nas reações promovidas por elas.²⁶⁻²⁷

Gollnick, em 1968, foi quem primeiro associou a atividade tumoricida da PDT à ação de radicais livres. Reações envolvendo radicais livres têm sido confirmadas tanto por experimentos de fotólise (*flash photolysis*), em sistemas modelo, como em técnicas de Ressonância Paramagnética Eletrônica (*EPR spin trapping*), em sistemas biológicos.

A ação do oxigênio singlete na morte ou inviabilização de células tumorais tem sido evidenciada de diversas formas. Korytowski *et al.*, em 1992, isolaram compostos característicos da degradação da hematoporfirina por via fotoquímica, envolvendo oxigênio singlete, e a fosforescência do oxigênio singlete foi detectada em suspensões contendo células tumorais submetidas à fotólise na presença de 5-(*N*-hexadecanoil)amino eosina.

Os agentes fototerapêuticos podem ainda destruir o tumor indiretamente pelo dano ao endotélio vascular, levando o tecido à morte por apóxia.

A PDT é uma técnica relativamente nova que tem como principal aplicação o diagnóstico e tratamento de células neoplásicas. Apesar de boa parte do uso da PDT ser centrada nesta doença, outras aplicações, tais como degeneração macular da retina, psoríase, artrite reumatóide sistêmica, micoses fungóides, infecções bacterianas resistentes aos tratamentos tradicionais, remoção de verrugas da

laringe, arteriosclerose, AIDS, desativação do vírus da Herpes (Herpes simplex, Herpes zoster) etc., também podem ser tratadas por esta técnica, pois elas têm em comum o crescimento anormal de tecidos.²⁶⁻²⁷

1.1.4.1. Contraste para técnica de diagnóstico por ressonância magnética (RMN)

A técnica de imagens por RMN explora um fenômeno que ocorre em escala nuclear e que foi descoberto independentemente por Felix Bloch e Edward Purcell. Quando a amostra de uma determinada substância ou tecido vivo é colocada sob ação de um intenso campo magnético, adquire uma magnetização, resultante do alinhamento de seus *spins* nucleares com a direção deste campo. No caso do hidrogênio, que consiste em um único próton, existem duas possibilidades de orientação: paralela e antiparalela. Em equilíbrio térmico com o ambiente, ocorre uma predominância de estados paralelos ao campo magnético externo, formando uma magnetização sutil.

Um pulso de radiofrequência (RF) desloca esses *spins* da direção em que estavam orientados, levando-os a um estado de energia excitado. Estes *spins* tendem a voltar à sua condição inicial, emitindo a energia excedente na forma de radiação eletromagnética. É esta radiação que, ao ser detectada pelo equipamento, permite a formação de imagens anatômicas.²⁸

A imagem é formada a partir do contraste entre as intensidades do próton da água em diferentes ambientes químicos-biológicos. Esta intensidade é função da concentração de água e do tempo de relaxação do próton. Como estas propriedades, às vezes, não são suficientes para gerar uma imagem nítida, faz-se

necessário o uso de substâncias químicas que alterem a relaxação da água no tecido.²⁹

Estas substâncias são complexos de metais paramagnéticos, como o Fe(III), Mn(III) e Gd(III). Seus elétrons desemparelhados interagem com o núcleo dos prótons da água pertencentes à sua esfera de coordenação, alterando o tempo de relaxação dos prótons e a intensidade do sinal de RMN.

As porfirinas podem formar complexos com estes metais diminuindo sua toxicidade. Além disso, aumenta a especificidade da droga, pois as porfirinas tendem a se acumular em tecidos cancerosos.

1.1.4.2. Catalisadores

A reação de oxidação catalítica de hidrocarbonetos tornou-se, atualmente, alvo de estudo de muitos pesquisadores, pois estes são encontrados em grandes quantidades na composição do gás natural e no petróleo. Porém, os hidrocarbonetos são pouco reativos devido à estabilidade das ligações C-H e C-C, fazendo com que se torne um obstáculo para seu aproveitamento. Há uma grande dificuldade em encontrar reagentes capazes de quebrar estas ligações de maneira seletiva e em condições brandas.

A oxidação de hidrocarbonetos saturados a álcoois ou cetonas é de difícil controle, pois estes produtos se oxidam com mais facilidade do que os hidrocarbonetos.

Um exemplo interessante é a síntese do cicloexanol e a cicloexanona, produzidas industrialmente por oxidação do cicloexano e que são usadas para a confecção de *Nylon*[®]. Estima-se uma produção anual de um milhão de toneladas

destes dois compostos através do processo de *Dutch States Mines*, onde o cicloexano é oxidado a 160 °C, ao ar, em presença de sais de cobalto como catalisador. Há formação de vários subprodutos com um rendimento de apenas 4%, tornando-o um método pouco eficaz. Então, se torna necessária a busca de novos compostos mais seletivos e que atuem como catalisadores em condições brandas.²²

Neste sentido, há um grande interesse pela síntese de porfirinas e derivados, os quais já demonstraram uma grande eficiência em reações de oxidação de hidrocarbonetos.

Alguns tipos de porfirinas metaladas têm chamado a atenção de muitos pesquisadores, pois podem ser usadas como catalisadores em diversas reações, como a hidroxilação do ciclohexano, ciclopropanações, reações de epoxidação, detecção de oxigênio e modelos para eficiência catalítica do citocromo P-450, entre outras. Este grande número de aplicações pode ser explicado pela afinidade do oxigênio provindo de moléculas doadoras de oxigênio, como o iodosilbenzeno e peróxido de hidrogênio, pela metaloporfirina.

Muitas propriedades das porfirinas podem ser alteradas através de pequenas mudanças no anel. Tais mudanças promovem alterações na simetria do complexo, alterando sua planaridade.³⁰

As porfirinas podem atuar como catalisadores no processo de hidroxilação de alcanos. Como os átomos de carbono e hidrogênio têm eletronegatividades muito próximas, as ligações C-H são pouco polarizadas. Isto significa que estas ligações não são afetadas pela maioria das bases. Os alcanos não possuem elétrons não compartilhados para oferecer campos para ataque pelos ácidos, este fato explica o motivo dos alcanos serem originariamente chamados de parafinas, do latim *parum affins*, que significa pouca afinidade.

Isto não significa que os alcanos não sofram nenhum tipo de reação. Sabe-se que os alcanos reagem violentamente com o oxigênio quando a mistura é inflamada. Quando aquecidos, também reagem com cloro e bromo e explosivamente com o flúor.³¹

Esta baixa reatividade está relacionada com a falta de par de elétrons livres e de orbitais vazios. A ligação C-H é bastante forte, com energia de dissociação variando entre 90 e 110 Kcal.mol⁻¹ e não está acessível ao ataque de reagentes, pois os orbitais *HOMO* (σ) estão em um nível muito baixo e os *LUMO* (σ^*), muito alto. Para que ocorra ativação de hidrocarbonetos saturados, é necessário que ocorra uma doação de densidade eletrônica para o orbital antiligante da ligação C-H ou a retirada de densidade eletrônica do orbital ligante. Como a reatividade entre nucleófilos e alcanos é muito baixa, a primeira alternativa deixa de ser viável. Por outro lado, ácidos de Lewis são capazes de atacar eletronicamente esta ligação, formando íons carbânions.

Existe uma terceira forma de ativação dos alcanos, que é por meio de reações radicalares. A cisão homolítica das ligações C-C e C-H pode ser induzida por diversos agentes, entre eles, os complexos metálicos. Os radicais não são muito seletivos, pois são extremamente reativos, podendo combinar-se entre si, formando novos compostos ou novos radicais.³²

A oxidação de ligações C-H é catalisada por diferentes classes de enzimas, como as desidrogenases, monooxigenases, dioxigenases e peroxidases, em sistemas biológicos como o citocromo P-450.

O citocromo P-450 é uma hemeoproteína. Recebeu este nome pelo fato de ter alta absorção na região de 450 nm para o complexo P-450-Fe(II)-CO. O citocromo P-450 pode ser encontrado em plantas, animais, fungos e bactérias. Nos

mamíferos, esta enzima metaboliza diferentes substratos, gerando metabólitos hidroxilados para serem mais facilmente excretados.¹⁴

Nas reações de catálise usando porfirinas, a formação do complexo de alta valência, através da reação de uma metaloporfirina com um doador de oxigênio – iodosilbenzeno, hipoclorito de sódio, oxigênio molecular ativado, ânion superóxido, peróxidos de alquila, peróxido de hidrogênio, entre outros – tem se mostrado dependente da natureza do oxidante e da estrutura da porfirina.⁹

A oxidação de alcanos por metaloporfirinas ocorre a partir da formação de espécies metal-oxo, onde o metal adquire alto estado de oxidação. Esta espécie retira um átomo de hidrogênio do hidrocarboneto, gerando um radical. Este radical, pela sua baixa estabilidade, pode atacar outras moléculas ou radicais, dependendo da disponibilidade destes no meio de reação. Além de alcanos, as metaloporfirinas podem oxidar olefinas através de dois mecanismos: 1) oxidação alílica; e 2) adição à dupla ligação, podendo levar a uma epoxidação. A síntese de epóxidos leva a posterior formação de vários produtos industriais de grande interesse, como os inseticidas, detergentes e, também, solventes.²²

1.1.4.3. Transferência de energia

As porfirinas têm sido usadas como sistemas modelos para entender o processo de fotossíntese e, assim, buscar sistemas para aproveitamento da energia solar. Sistemas doadores-receptores contendo porfirinas têm sido estudados para testar descrições teóricas sobre a transferência de elétrons. Novos materiais ópticos estão sendo desenvolvidos baseados no *design* a na síntese de modelos biomiméticos contendo porfirinas (metaloporfirinas).

A transferência de energia ocorre quando uma molécula (átomo ou íon) que está em um estado excitado previamente, transfere esta energia, total ou parcialmente, para outra molécula. Esta transferência pode ocorrer de duas maneiras, através: 1) de transferência radiativa, envolvendo a emissão de um fóton do doador e reabsorção pelo receptor; e 2) de transferência não radiativa, causada pela interação entre os centros doadores e receptores. Tais interações podem ocorrer por transferência de elétrons a curta distância ou por interação dipolo-dipolo a longa distância.

Alguns fatores tornam as porfirinas cromóforos vantajosos sobre outros sistemas doadores, tais como um grande número de vias sintéticas, altos valores de coeficiente de absorvidade molar e rendimentos quânticos de emissão bastante significativos. Por estes motivos, existe um grande número de pesquisas usando sistemas porfirínicos como doadores-receptores em estudos de transferência de elétrons e energia induzidos fotoquimicamente.³³

1.1.4.4. Sistemas supramoleculares

Os sistemas supramoleculares visam à obtenção de associações de moléculas para uma determinada propriedade ou funcionalidade. Assim sendo, supermoléculas têm sido projetadas com propriedades específicas, tais como automontagem, reconhecimento molecular, transporte, transformação, sinalização e transferência vetorial de elétrons e energia, estes últimos relacionados em fenômenos de conversão de luz solar em energia química ou elétrica. O desenvolvimento de espécies moleculares funcionais poderá levar a dispositivos baseados em sistemas químicos integrados, em áreas como a eletrônica e

fotoeletrônica molecular. A formação de uma supermolécula deve estar baseada em determinado propósito de funcionalidade.³⁴

1.1.5. Metalação de porfirinas

A síntese de uma metaloporfirina é feita, geralmente, a partir de uma porfirina base livre com posterior metalação, utilizando sais do metal requerido, sob refluxo em DMF a aproximadamente 140 °C.

A reação geral de metalação pode ser representada pela reação abaixo:



Onde X^{+2} representa um metal bivalente e H_2P , uma porfirina base livre.

A substituição dos dois átomos de hidrogênio centrais ligados ao nitrogênio amínico do anel na molécula da porfirina base livre por um cátion metálico, leva a formação de uma porfirina metalada. Este processo é conhecido como metalação da porfirina. Esta metalação da porfirina causa uma mudança significativa na simetria do anel porfirínico e, tanto a conformação do anel quanto a estabilidade da metaloporfirina, são influenciadas pelo tamanho do cátion. O anel central da porfirina possui 70 pm e os íons de vanadila e de ferro (III) possuem 60 pm e 65 pm, respectivamente. Estes valores são considerados ideais para a formação de metaloporfirinas, sendo que as metaloporfirinas com ferro são facilmente encontradas na natureza e as metaloporfirinas com vanadila são encontradas em óleo cru. Estes íons podem ser facilmente trocados por outros cátions. O cátion

cobre (II) (73 pm), por apresentar um raio muito grande, não é encontrado em porfirinas naturais.⁶

1.1.6. Caracterização das porfirinas e metaloporfirinas: uso de espectroscopia

As técnicas espectroscópicas são muito utilizadas na análise de elementos simples, da estrutura química de compostos inorgânicos ou grupos funcionais de uma substância orgânica, utilizando radiação eletromagnética. A análise pode ser destrutiva ou não destrutiva, embora as análises mais interessantes são as que não destroem as amostras e, das quais, resultem dados precisos.³⁶

Sempre quando se excita uma substância com uma fonte de energia, esta pode emitir como absorver radiação em determinado comprimento de onda, permitindo, desta forma, observar algum fenômeno. Os resultados das análises espectroscópicas de uma amostra providenciam dados sobre a estrutura do analito, tais como geometria de ligação, natureza química de ligantes de um dado átomo, comprimentos de ligações químicas etc. A base da espectroscopia é a natureza ondulatória e corpuscular das radiações eletromagnéticas, cuja variável é a frequência fundamental.

São três os principais tipos de processo pelos quais a radiação interage com a amostra e é analisada, a saber:

- espectroscopia de absorção: correlaciona a quantidade da energia absorvida em função do comprimento de onda da radiação incidente;

- espectroscopia de emissão: analisa a quantidade de energia emitida por uma amostra contra o comprimento de onda da radiação absorvida. Consiste fundamentalmente na re-emissão de energia previamente absorvida pela amostra;
- espectroscopia de espalhamento (ou de dispersão): determina a quantidade da energia espalhada (dispersa) em função de parâmetros, tais como o comprimento de onda, ângulo de incidência e o ângulo de polarização da radiação incidente.

Inicialmente, a caracterização das porfirinas base livre e metaladas se dão por espectroscopia eletrônica na região do UV-Visível. Quando a porfirina base livre sofre metalação, observa-se um deslocamento na banda *Soret* para a região de mais alta energia e as bandas Q se reduzem a duas. Tal processo é útil para acompanhar o desenvolvimento da reação de metalação de uma porfirina base livre. Após metalada, a estrutura sintetizada precisa ser confirmada e as técnicas empregadas que poderão ser usadas são: espectroscopia de UV-Vis, espectroscopia de IV, Ressonância Magnética de Hidrogênio e Carbono-13 e RPE.

1.1.6.1. Caracterização por espectroscopia na região do UV-Vis

A absorção de luz na região do ultravioleta e do visível é dependente da estrutura eletrônica da molécula e provoca alteração dos elétrons de valência do estado fundamental para estados excitados. A Lei de *Planck* ($\Delta E = h \cdot \nu$) fornece a relação entre a energia absorvida em uma transição eletrônica e a frequência da radiação excitante, onde h é a constante de *Planck* e ν é a frequência da radiação.

O excesso de energia no estado excitado pode resultar na dissociação ou ionização da molécula, ou ainda, na relaxação através da dissipação de energia na forma de calor pela emissão de luz. A fluorescência e a fosforescência resultam da perda de energia através de emissão de luz.

Cada estado eletrônico é composto por vários estados vibracionais (linhas horizontais) e estes são separados por estados rotacionais (linhas horizontais menos espaçadas), como exemplificado na Figura 14.

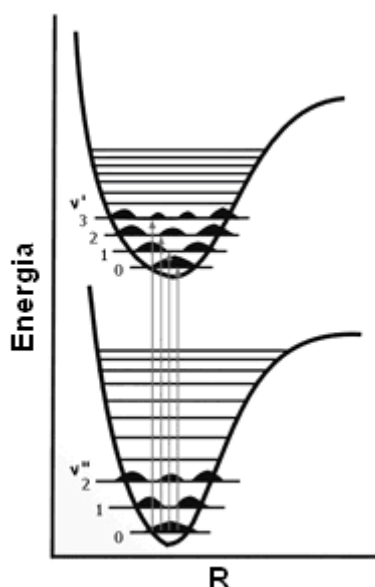


FIGURA 14 - PROBABILIDADES DE TRANSIÇÕES DE UMA MOLÉCULA DIATÔMICA ENVOLVENDO OS ESTADOS VIBRACIONAIS DE DOIS ESTADOS ELETRÔNICOS, SENDO R = DISTÂNCIA INTERNUCLEAR. O MÍNIMO DE ENERGIA CORRESPONDE À DISTÂNCIA DE EQUILÍBRIO EM CADA ESTADO ELETRÔNICO

A transição eletrônica ocorre por absorção de fótons e em condições normais de temperatura (ambiente ou próxima dela), onde as moléculas estão no estado vibracional de menor energia do estado eletrônico fundamental. Deste modo, a absorção do fóton de radiação irá excitar as moléculas para um estado eletrônico de energia maior e, conseqüentemente, para os diversos níveis vibracionais e rotacionais deste estado eletrônico.

Os orbitais no estado fundamental e excitado caracterizam o tipo de transição eletrônica observada. A seguir são descritos os orbitais moleculares no estado fundamental de moléculas orgânicas:

- a) orbitais σ : constituem as ligações simples. A densidade eletrônica assume simetria cilíndrica em torno da ligação química;
- b) orbitais π : constituem as ligações duplas e triplas. A densidade eletrônica encontra-se acima e abaixo do eixo de ligação;
- c) orbitais n: são os orbitais atômicos ocupados pelos elétrons livres dos heteroátomos.

Em estados excitados existem dois orbitais importantes, a saber:

- a) orbitais σ^* (*sigma* antiligante): possuem um plano nodal entre os átomos;
- b) orbitais π^* (*pi* antiligante): possuem um plano nodal entre os eixos da ligação.

As duas transições eletrônicas de mais baixa energia resultam da promoção de um elétron do orbital n para o π^* , denominada transição $n \rightarrow \pi^*$. A transição $\pi \rightarrow \pi^*$ refere-se à promoção de um elétron do orbital π para o π^* (Figura 15). Estas transições ($\pi \rightarrow \pi^*$) podem ser observadas em compostos insaturados e possuem valores de absorvidade molar bastante altos, da ordem de $10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Normalmente, a caracterização de porfirinas é feita por espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, pois estas apresentam fortes absorções que se estendem da região do ultravioleta próximo até a região da luz visível.

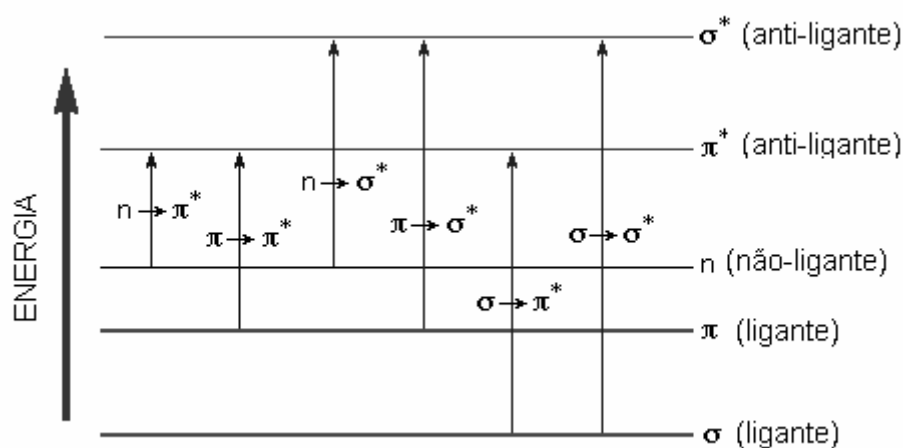


FIGURA 15 - TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS ENTRE ORBITAIS MOLECULARES E ATÔMICOS

As porfirinas apresentam geometria quadrado planar formando um sistema altamente conjugado por onze ligações duplas.

O espectro eletrônico da porfirina base livre apresenta, usualmente, 5 bandas características. A mais intensa, a banda *Soret*, é resultado desta conjugação e possui máximo de absorção entre 410 e 450 nm, com valor de absorvidade molar da ordem de $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.³⁷

Esta banda é também designada como banda B(0,0). As demais bandas apresentam máximos de absorção entre 500 e 650 nm e absorvidades cerca de dez vezes menores que a banda *Soret*. Essas bandas são denominadas de bandas Q (Qy(1,0), Qy(0,0) Qx(1,0), Qx(0,0)).³⁷

As cinco bandas são observadas devido às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel porfirínico, que encobrem a transição $d \rightarrow d$, característica dos metais de transição e

da transferência de carga metal-ligante presente nas metaloporfirinas, mas que apresentam intensidades menores.

Gouterman, em 1961, elaborou um modelo chamado “Modelo dos Quatro Orbitais”, na tentativa de interpretar os espectros eletrônicos das porfirinas.³⁷ Dois, dos quatro orbitais, correspondem aos últimos orbitais moleculares ocupados π e os outros dois são os primeiros orbitais moleculares desocupados π^* . Os dois orbitais ocupados de maior energia são chamados *HOMO* (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e os dois desocupados de menor energia são denominados *LUMO* (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Um dos orbitais *HOMO* pertence à representação irreduzível a_{2u} e o segundo a a_{1u} . Os orbitais *LUMO* pertencem à representação irreduzível e_g .

O “Modelo dos Quatro Orbitais” de Gouterman atribui à banda *Soret* a transição do orbital molecular ocupado de alta energia (*HOMO*), a_{1u} , para o orbital molecular desocupado de menor energia (*LUMO*), e_g , enquanto que as bandas *Q*, para a simetria D_{4h} , são atribuídos às transições do orbital a_{2u} para os níveis vibracionais 0 e 1 do orbital excitado e_g , resultando em duas bandas *Q*. Com a perda da simetria observada nas porfirinas base livre, passando para D_{2h} , há o desdobramento da transição $a_{2u} \rightarrow e_g$, formando as transições $b_{1u} \rightarrow b_{3g}$, referente ao eixo y e $b_{1u} \rightarrow b_{2g}$ referente ao eixo x (Figura 16).

As bandas *Q* podem ser numeradas de I à IV e classificadas, de acordo com suas intensidades de absorção, em *etio*, *rhodo*, *oxorhodo* e *phyllo*, conforme mostrado na Figura 17.

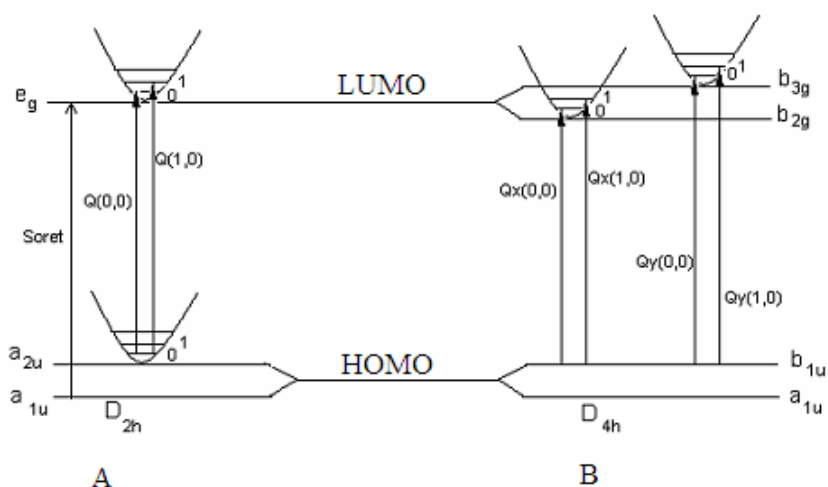


FIGURA 16 - REPRESENTAÇÃO DAS TRANSIÇÕES DE PORFIRINAS (B) E METALOPORFIRINAS (A)

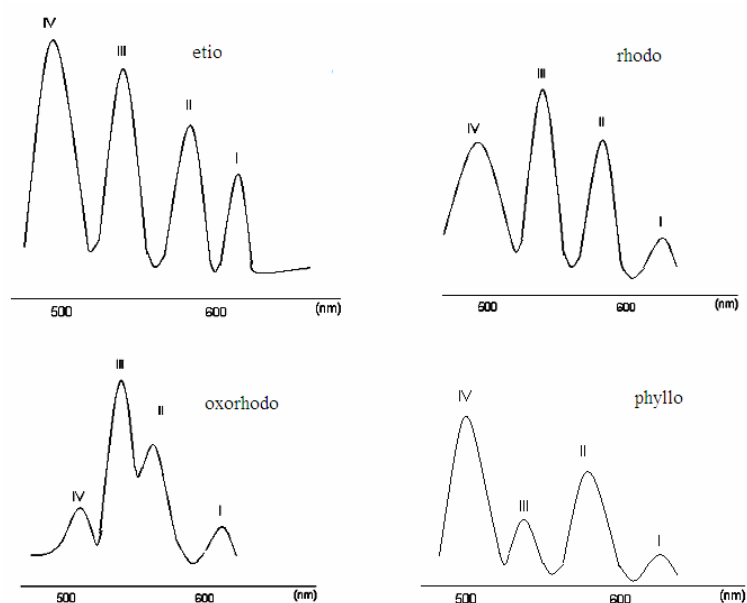


FIGURA 17 - ESPECTROS DE ABSORÇÃO DAS BANDAS Q DE PORFIRINAS BASE LIVRE: *ETIO* (IV>III>II>I), *RHODO* (III>IV>II>I), *OXORHODO* (III>II>IV>I) E *PHYLLO* (IV>II>III>I)

Quando a porfirina é metalada (metaloportirinas), ocorre um deslocamento da banda *Soret* (B) para uma região de maior energia e as bandas Q são reduzidas a duas, Q(1,0) e Q(0,0), entre 500 e 700 nm, denominadas também de α e β . Nas porfirinas base livre, todas as bandas são permitidas por simetria e, quando ocorre a

metalação, duas bandas tornam-se proibidas pela mudança de simetria, deixando de ser observadas.

Estas bandas são explicadas como sendo de origem $\pi \rightarrow \pi^*$. Existem ainda mais duas bandas fracas que podem aparecer em aproximadamente 325 e 215 nm, chamadas de bandas N e M, respectivamente.³⁸

De acordo com seu espectro de absorção, as porfirinas metaladas podem ser classificadas em regulares e irregulares. Nas regulares, o espectro de absorção é determinado pelos elétrons π do anel porfirínico, com o mínimo de perturbação dos elétrons do substituinte do anel. O espectro de absorção de porfirinas normais apresenta bandas Q (visíveis), B (*Soret*) e N (UV próximo) entre 300 e 700 nm. Nas porfirinas irregulares existem dois tipos de espectros de absorção: *hypso* e *hiper*. Os espectros do tipo *hypso* são semelhantes ao normal, com bandas deslocadas para o UV. Os espectros de absorção *hiper* possuem bandas extras intensas, além das bandas Q, B e N em comprimento de onda acima de 320 nm.

1.1.6.2. Caracterização por espectroscopia vibracional na região do IV

A região do infravermelho compreende radiações com números de onda no intervalo de aproximadamente 12.800 a 10 cm^{-1} ou comprimentos de onda de $0,78$ a $1000\ \mu\text{m}$. Do ponto de vista de aplicação, o espectro de infravermelho é convenientemente dividido em radiação no infravermelho próximo, médio e distante, cujos limites são apresentados na Tabela 1.

Os espectros infravermelhos de absorção, emissão e reflexão de espécies moleculares podem ser racionalizados, supondo que todos se originam de diversas

variações de energia causadas por transições de moléculas de um estado vibracional ou rotacional de energia para outro.³⁹

TABELA 1 - REGIÕES ESPECTRAIS NO INFRAVERMELHO

Região	Intervalo de comprimento de onda (λ), μm	Região de número de onda ($\bar{\nu}$), cm^{-1}	Região de Freqüência (ν), Hz
Próximo	0,78 a 2,50	12.800 a 4.000	$3,8 \times 10^{14}$ a $1,2 \times 10^{14}$
Médio	2,50 a 50,00	4.000 a 200	$1,2 \times 10^{14}$ a $6,0 \times 10^{12}$
Distante	50,00 a 1000,00	200 a 10	$6,0 \times 10^{12}$ a $3,0 \times 10^{11}$
Mais usada	2,50 a 15,00	4.000 a 670	$1,2 \times 10^{14}$ a $2,0 \times 10^{13}$

A absorção de energia irá ocorrer quando a freqüência da onda eletromagnética for próxima ou igual à freqüência natural de vibração da molécula. A energia da molécula dependerá do estado eletrônico, isto é, do conjunto de orbitais que os elétrons ocupam na molécula. Para cada estado eletrônico, a molécula irá apresentar um conjunto de níveis permitidos de energia vibracional. A energia rotacional também pode ser quantizada e estes estados correspondem ao conjunto de linhas ainda menos espaçadas ao longo de cada nível vibracional. Podem ocorrer transições entre níveis eletrônicos, vibracionais ou rotacionais.

Embora o espectro de infravermelho seja característico de uma molécula como um todo, certos grupos de átomos dão origem as bandas que ocorrem mais ou menos na mesma freqüência, independente da estrutura da molécula. É justamente a presença destas bandas características que permite obter informações úteis para a identificação da estrutura da molécula.

A radiação no infravermelho em freqüência menor que aproximadamente 100 cm^{-1} , quando absorvida por uma molécula, causa a rotação molecular, e o espectro resultante consiste de uma série de linhas. A radiação no infravermelho na faixa entre 10000 e 100 cm^{-1} , quando absorvida, causa vibração molecular; e o espectro resultante 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 rotacional. As linhas se sobrepõem dando origem as bandas.

A frequência ou o comprimento de onda de uma absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de forças das ligações e da geometria dos átomos.

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais e deformações angulares. Uma vibração de deformação axial é um movimento rítmico ao longo do eixo da ligação que faz com que a distância interatômica varie, aumentando e diminuindo alternadamente. As vibrações de deformação angular correspondem às variações ritmadas de ligações, que têm um átomo em comum ou o movimento de um grupo de átomos em relação ao resto da molécula, sem que as posições dos átomos do grupo se alterem.⁴⁰

Quando se analisa o espectro de IV de porfirinas, podem-se observar algumas absorções características. A Tabela 2 mostra as principais absorções de tetrafenilporfirinas.

TABELA 2 – ABSORÇÕES CARACTERÍSTICAS DE TETRAFENIPORFIRINAS

Tipo de Vibração	Assinalamento	Intervalo de absorção (cm ⁻¹)
δ	C – H (aromático)	710 – 675
v _{as} e v _s	N – H (pirrólico)	3350 – 3310
v	C – N (amina)	1250 – 1020
v _{as}	C _(sp³) – H	≈2926
v _s	C _(sp³) – H	≈2853
v	C _(sp²) – H (aromático)	810 – 750 e 735 – 680

δ = deformação angular; v = deformação axial; as = assimétrica; s = simétrica

1.1.6.3. Caracterização por ressonância magnética nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) mede a absorção de radiação eletromagnética na região de radiofrequência entre 4 e 750

MHz, limites que correspondem, aproximadamente, a 75 e 0,40 m. Neste caso, são os núcleos dos átomos que estão envolvidos no processo de absorção de energia. É necessário expor a amostra a um campo magnético de vários teslas para que ocorra esta absorção de energia pelos núcleos.

Os núcleos de Hidrogênio (^1H) e de Carbono-13 (^{13}C), e outros elementos, se comportam como se fossem magnetos girando ao redor de um eixo tendo, portanto, um valor de *spin*. Na ausência de um campo magnético, estes estados de *spin* têm a mesma energia. O ^1H , ^{13}C e o ^{19}F possuem número quântico de *spin* igual a $\frac{1}{2}$, que podem apresentar dois estados: $I = \frac{1}{2}$ e $I = -\frac{1}{2}$ (Figura 18).

Em um campo magnético, estes estados de *spin* possuem valores de energia diferentes e esta diferença de energia (ΔE) pode ser determinada por $g_1\beta_N B_0$, onde g_1 é o fator g (giromagnético) nuclear, característico do núcleo, β_N é o magnéton nuclear ($5,05 \times 10^{-27} \text{ J.T}^{-1}$) e B_0 é a intensidade do campo magnético (Tesla), conforme Equação 2, a seguir.

$$\Delta E = h\nu = g_1\beta_N B_0 \quad (\text{Equação 2})$$

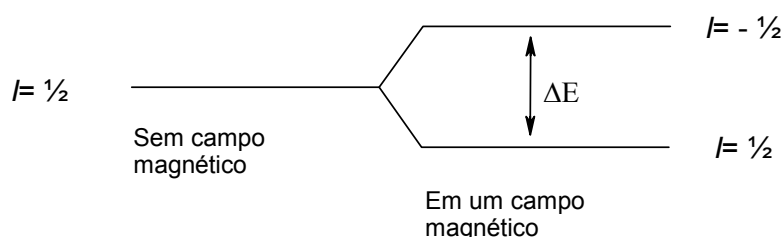


FIGURA 18 - *SPIN* NUCLEAR NA PRESENÇA E AUSÊNCIA DE UM CAMPO MAGNÉTICO

Pode-se definir uma constante para cada núcleo, a razão giromagnética (γ), combinando g_1 e β_N . Na Tabela 3 estão informações relativas aos núcleos de ^1H , ^{15}N e ^{13}C .⁴¹

TABELA 3 - VALORES DE G_1 PARA OS NÚCLEOS DE ^1H , ^{13}C e ^{15}N

Núcleo	Freqüência de ressonância (MHz) em função de um campo de 2,35 T	g_1
^1H	100,00	5,585
^{13}C	25,14	1,404
^{15}N	10,13	-0,566

Quando se submete um composto contendo átomos de ^1H e ^{13}C a um campo magnético muito forte e, simultaneamente, se irradia com energia eletromagnética, os núcleos do composto podem absorver energia. A absorção pode ser quantizada e produz um espectro característico para o composto estudado. Esta absorção só ocorre se a força do campo magnético e a freqüência da radiação eletromagnética tiverem valores específicos.³¹

As porfirinas fornecem um grande número de informações através do RMN devido, principalmente, pela grande anisotropia magnética do macrociclo aromático. Os sinais nos espectros de RMN de ^1H espalham-se em uma extensão de aproximadamente 15 ppm.⁴²

A TPP apresenta dois singletes, um originado a partir da ressonância dos prótons β -pirrólicos e outro a partir dos prótons N-H (Figura 19). Dois sinais são obtidos para os três diferentes prótons dos anéis *meso*-fenilas (*orto*, *meta* e *para*), bem separados dos dois singletes. Devido aos efeitos estéricos, os anéis *meso*-fenis não apresentam coplanaridade com o plano do anel porfirínico e são restritos em sua rotação, tornando desprezíveis as interações mesoméricas entre os grupos fenil e o anel porfirínico. Os prótons *meso* estão mais próximos do anel porfirínico, porém, fora do plano e menos desprotegidos.²²

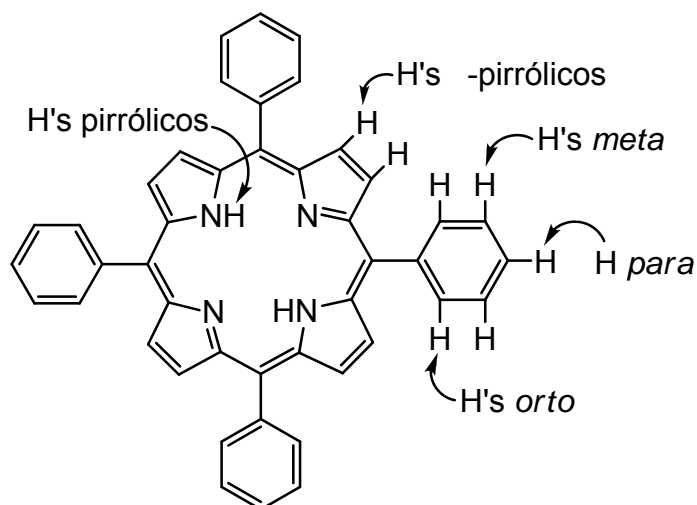


FIGURA 19 - CLASSIFICAÇÃO DOS HIDROGÊNIOS NA TETRAFENILPORFIRINA

Se no início do desenvolvimento da RMN os químicos orgânicos pudessem escolher, a maior parte deles teria escolhido o estudo do núcleo de ^{13}C , em preferência ao do hidrogênio, pois os esqueletos de carbono são a base dos compostos orgânicos. É claro que a grande maioria dos carbonos são do tipo ^{12}C , que não geram espectros de RMN, pois o número de *spin* é igual a zero.

Como a incidência de ^{13}C é baixa, existe muito pouca probabilidade de se encontrar ^{13}C adjacentes, praticamente eliminando os acoplamentos $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$, o que fornece um único sinal agudo no espectro para cada carbono.

A faixa encontrada de deslocamentos químicos de ^{13}C é de 240 ppm, aproximadamente. Os deslocamentos de ^{13}C estão relacionados, principalmente, com a hibridação e com a eletronegatividade do substituinte. Neste trabalho foram considerados deslocamentos referentes ao anel benzênico substituído e os grupamentos metóxi e butóxi. No caso de anéis benzênicos, os deslocamentos pronunciados do sinal são causados por substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.

Os átomos de carbono do benzeno absorvem em 128,5 ppm no líquido puro ou em CDCl_3 . Um substituinte desloca em até 35 ppm para a direita ou para a esquerda o átomo de carbono a ele ligado. Os deslocamentos *meta* são geralmente pequenos enquanto que os *orto* não são fáceis de prever e podem variar cerca de 15 ppm.

Um substituinte alquilóxi causa um deslocamento de C-1 para a esquerda de aproximadamente 11 ppm, pouco maior do que o deslocamento causado por um grupo hidróxi. Isto é atribuído ao fato do C-1 do grupo alquilóxi ter o mesmo efeito de um β -C em relação a C-1. O átomo O é considerado como se fosse um α -C em relação a C-1.

Os átomos de carbono do grupo alquila de alquil-aril-éteres têm deslocamentos semelhantes aos dos dialquil-éteres, com forte deslocamento para a direita do carbono *orto* do anel, que resulta da deslocalização eletrônica.⁴⁰

1.1.6.4 Caracterização por ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

A ressonância paramagnética eletrônica (RPE) é o nome dado ao processo de absorção ressonante de microondas por átomos, íons ou moléculas paramagnéticas, com ao menos um elétron desemparelhado, e na presença de um campo magnético estático. É usada para mapear a distribuição de um elétron desemparelhado em uma molécula, fornecendo várias informações sobre os níveis de energia de complexos. Pode comprovar a estrutura estática de sistemas sólidos e líquidos, e é também muito utilizada no estudo de processos dinâmicos. Os espectrômetros mais comuns trabalham na faixa de 9-10 GHz (banda X). No entanto, o desenvolvimento da eletrônica tem facilitado o aparecimento de

espectrômetros trabalhando em faixas de frequências de centenas de MHz até centenas de GHz.

A técnica de RPE tem se mostrado muito importante na caracterização das porfirinas e metaloporfirinas no que se refere a planaridade e simetria do anel.

Quando, em uma substância, existem elétrons não pareados, seus spins estão alinhados ao acaso. Quando submetidos a um campo magnético, cada um dos elétrons terá uma direção preferencial, girando no sentido horário ou anti-horário em torno do campo aplicado.

A espectroscopia de RPE mede a energia necessária para reverter o spin de um elétron não pareado.

Uma substância é classificada como paramagnética quando cada átomo que a constitui possui um momento dipolar magnético ($\vec{\mu}$) não nulo. Portanto, na presença de um campo magnético externo (\vec{H}), os momentos magnéticos de cada átomo assumem uma orientação preferencial, originando um momento magnético líquido da substância.

Nos experimentos de RPE, mantemos fixa a frequência da radiação de microondas incidente e variamos o campo magnético estático até que a separação entre os níveis de energia do sistema seja igual ao quantum de energia da radiação.

2. JUSTIFICATIVA

A necessidade de novos catalisadores nas reações de oxidação de compostos orgânicos por si só já justifica a pesquisa de novas porfirinas com substituintes e posições diferentes daquelas naturais. Some-se a isto ao fato de uma porfirina ainda poder apresentar ação fotodinâmica para tratamento de alguns tipos de câncer cutâneos.

Portanto, torna-se evidente que o estudo de novos compostos a base de porfirinas é de relevante importância para a indústria farmacêutica e petroquímica, assim como nas áreas de bioquímica e medicina.

O estudo da influência dos substituintes no anel porfirínico irá determinar sua correta posição, para que a ação da porfirina seja mais eficiente. Deste modo, podem-se mudar os substituintes e a posição destes substituintes no anel porfirínico de maneira a obter um novo composto com maior ou menor solubilidade em solventes orgânicos.

3. OBJETIVOS

- Sintetizar uma nova porfirina, a saber, [5,10,15,20]-*tetrakis*(4-butóxi-3-metóxi-fenil)porfirina, representada por $H_2(TBMPP)$, a partir da condensação de benzaldeído *meta* e *para* substituído com pirrol, segundo o método *Adler-Longo*;
- Sintetizar as metaloporfirinas derivadas da $H_2(TBMPP)$, a partir da substituição dos hidrogênios ligados ao nitrogênio do anel porfirínico por íons de ferro, cobre, manganês e zinco;
- Caracterizar as porfirinas sintetizadas e derivados metalados por UV-Vis, IV, RMN e RPE.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VOET, D.; VOET, J. **Biochemistry**. 2 ed., New York: John Willey & Sons, p. 1361, 1995.
2. ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D. C.; JOHNSON, C. R.; LEBEL, N. A.; STEVENS, C. L. **Química Orgânica**. 2 ed., Rio de Janeiro: LTC, p. 690-694, 1978.
3. BRUICE, P. Y. **Organic Chemistry**. 4 ed., New Jersey: Prentice-Hall, p. 909-912, 2006.
4. GOUTERMAN, M. In: DOLPHIN, D. **The porphyrins**. New York: Academic Press, v. 3, cap. 1, 1978.
5. SMITH, K.M. **General Features of the Structure and Chemistry of Porphyrin Compounds. Porphyrins and Metalloporphyrins**. Amsterdam: Elsevier Scientific, p. 20-27 1975.
6. KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life**. New York: John Wiley & Sons, INC., p. 07-10. 1994.
7. DOLPHIN, D.; TRAYLOR, T. G.; XIE, L. Y. **Polyhaloporphyrins: Unusual Ligands for Metals and Metal-Catalyzed Oxidations**. Acc. Chem. Res., Washington, v. 30 (6), p. 251-259, 1997.
8. MONTANARI, F. **Biomimetic Oxygenations Catalyzed by Metalloporphyrins and Metalloporphinoids Bearing Co-Catalytic Functions**. Pure & Appl. Chem., Milão, v. 66 (7), p. 1519-1526, 1994.
9. FRIEDERMANN, G. R. **Estudo de Porfirinas Base Livre e seus derivados de Manganês por Eletroquímica e Espectro-Eletroquímica de RPE e UV-Vis**. 2005, 209 p., Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
10. MILGRON, L. R. **The Colours of Life: An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds**. Oxford: Oxford University Press, p. 01-20, 1997.
11. ADLER, A.D.; LONGO, F.R.; SHERGALIS, W. **Mechanistic Investigations of Porphyrin Syntheses. I. Preliminary Studies on *ms*-Tetraphenylporphin**. J. Am. Chem. Soc., Philadelphia, v. 86 (15), p. 3145-3149, 1964.
12. 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., Pennsylvania, v. 52 (5), p. 827-836, 1986.
13. GONSALVES, A. M. A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PEREIRA, M. M. **Some New Aspects Related to the Synthesis of Mesosubstituted Porphyrins**. J. Heterocycl. Chem., Coimbra, v. 28 (3), p. 635-640, 1991.
14. HALMA, M. **Síntese e Caracterização de Ferroporfirinas Imobilizadas em Hidróxidos Duplos Lamelares: Estudo das Diferentes Estratégias de Imobilização e Investigação da Atividade Catalítica**. 2004, 76 p., Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
15. ROTHEMUND, P. **A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin**. J. Am. Chem. Soc., Ohio, v. 58 (4), p. 625-627, 1936.
16. ROTHEMUND, P.; MENOTTI, A. R. **Porphyrin Studies. IV. The Synthesis of α , β , γ , δ -Tetraphenylporphine**. J. Am. Chem. Soc., Ohio, v. 63 (1), p. 267-270, 1941.

17. LINDSEY, J. S.; WAGNER, R. W. **Investigation of the Synthesis of Ortho-Substituted Tetraphenylporphyrins.** J. Org. Chem., Pennsylvania, v. 54 (4), p. 828-836, 1989.
18. BALL, R.H.; DOROUGH, G.D.; CALVIN, M. **A Further Study of the Porphine-like Products of the Reaction of Benzaldehyde and Pyrrole.** J. Am. Chem. Soc., California, v. 68 (11), p. 2278-2281, 1946.
19. SMITH, K. M. **Syntheses and Chemistry of Porphyrins.** J. Porphyrins and Phthalocyanines, Davis, v. 4 (4), p. 319-324, 2000.
20. KIM, J. B.; LEONARD, J. J.; LONGO, F. R. **Mechanistic Study of the Synthesis and Spectral Properties of Meso-Tetraarylporphyrins.** J. Am. Chem. Soc., Philadelphia, v. 94 (11), p. 3986-3992, 1972.
21. ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, F. D.; GOLDMACHER, J.; KORSKOFF, J. A. L. **A Simplified Synthesis for Meso-Tetraphenylporphine.** J. Org. Chem., Philadelphia, v. 32 (2), p. 476-476, 1967.
22. SCHIAVON, M. A.; IWAMOTO, L. S.; FERREIRA, A. G.; IAMAMOTO, Y.; ZANONI, M. V. B., ASSIS, M. D. **Synthesis and Characterization of a Novel Series of Meso(Nitrophenyl) and Meso(CarboxyPhenyl) Substituted Porphyrins.** J. Braz. Chem. Soc., Ribeirão Preto, v. 11 (5), p. 458-466, 2000.
23. PICHON-SANTANDER, C.; SCOTT, A. I. **Studies on the Tetramerization of Substituted Monopyrroles to Type I Porphyrins.** Tetrahedron Lett., Texas, v. 43 (39), p. 6967-6969, 2002.
24. VICENTE, M. G. H.; SMITH, K. M. **Porphyrins and Derivatives: Synthetic Strategies and Reactivity Profiles.** Curr. Org. Chem., Louisiana, v. 4 (2), 139-174, 2000.
25. ONGAYI, C. O. **Synthesis of Symmetric and Asymmetric Water-Soluble Porphyrin Derivates.** 2005, 178 p., Tese (Doutorado), Louisiana State University, Louisiana.
26. SIMPLICIO, F. I.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N. **Terapia Fotodinâmica: Aspectos Farmacológicos, Aplicações e Avanços Recentes no Desenvolvimento de Medicamentos.** Quim. Nova, Maringá, v. 25 (5), p. 801-807, 2002.
27. MACHADO, A. E. H. **Terapia Fotodinâmica: Princípios, Potencial de Aplicação e Perspectivas.** Quim. Nova, Uberlândia, v. 23 (2), p. 237-243, 2000.
28. COVOLAN, R.; ARAÚJO, D. B.; SANTOS, A. C.; CENDES, F. **Ressonância Magnética Funcional: As Funções do Cérebro Reveladas por Spins Nucleares.** Cienc. Cult. v. 56 (1), Campinas, p. 40-42, 2004.
29. LIEGEL, R. M. **Porfirinas e Metaloporfirinas Catiônicas Aquossolúveis: Síntese e Caracterização de Derivados Benzilpiridínio Substituídos.** 1996, 90 f., Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica), Universidade de São Paulo, São Paulo.
30. GUIMARÃES, C. A.; SANTOS, M. C.; MORAES, M. **Efeitos da β -Polinitração na Eficiência Catalítica de Rutenioporfirinas em Reações de Oxidação de Cicloexano.** Quim. Nova, São Carlos, v.27 (2), p. 199-205, 2004.
31. SMITH, M. B.; MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.** 5 ed., New York: John Wiley & Sons, p. 907-911, 2001.
32. SHELDON, R. A. **Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations.** New York: Marcel Dekker, p. 42-57, 1994.
33. NERI, C. R.; SERRA, O. A.; MAESTRIN, A. P. J.; IAMAMOTO, Y.; FERREIRA, A. G. **Síntese, Caracterização e Estudos de Transferência de Energia do Complexo Dimérico constituído por Zn e Mn Porfirina.** Eclét. Quim., Ribeirão Preto, v. 27, p. 1-18, 2002.

34. ARAKI, K.; TOMA, H. E. **Chemistry of Supramolecular Systems Containing Porphyrins and Metal Complexes**. Quim. Nova, São Paulo, v. 25 (6A), p. 962-975, 2002.
35. COSTA, A. A. **Síntese, Caracterização e Aplicação de Catalisadores Metaloporfirínicos Suportados em MCM – 41**. 2006, 60 f. Dissertação (Mestrado em química) Universidade de Brasília, Brasília.
36. SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Organic Chemistry**. 7 ed., New York: John Wiley & Sons, p 366-370, 2000.
37. TOMINAGA, T. T. **Estudos Espectroscópicos de Porfirinas Aquossolúveis em Função do pH e Interações com Albumina ce Soro Bovino**. 1997, 148 p., Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, São Carlos.
38. MANSO, C. M. C. P. **Ferroporfirinas Catiônicas Cloro Substituídas em Sistemas Homogêneos e Heterogeneizados**. 1998, 148 p., Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
39. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5 ed., Porto Alegre: Bookman, p. 399-439, 2002.
40. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7 ed., Rio de Janeiro: LTC, p. 70-122, 2006.
41. MENDHAM, J.; DENNEY, R. C.; BARNES, J. D.; THOMAS, M. J. K. **Vogel Análise Química Quantitativa**. 6 ed, Rio de Janeiro: LTC, p. 317-324, 2002.
42. SMITH, K. M.; ABRAHAM, R. J.; PEARSON, H. **The NMR Spectra of Porphyrins-19 : ¹³C and Proton NMR Spectra of Metal-Free Porphyrins with the Type-IX Substituent Orientation, and of their Zinc(II) Complexes**. Tetrahedron, Davis, v. 38 (15), p. 2441-2449, 1982.
43. WEISS, C.; KOBAYASHI, H.; GOUTERMAN, M. **Spectra of Porphyrins .3. Self-Consistent Molecular Orbital Calculations of Porphyrin and Related Ring Systems**. J. Mol. Spectroscopy, Massachusetts, v. 16 (2), p. 415-450, 1965.
- 44.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4 ed., Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.

