Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**“Nova classe de porfirinas substituídas com éter coroa:
Aplicação analítica e atividade catalítica na oxidação de
hidrocarbonetos e do fármaco carbamazepina”**

Juvenal Carolino da Silva Filho

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva Filho, J.C.

“Nova classe de porfirinas substituídas com éter coroa: Aplicação analítica e atividade catalítica na oxidação de hidrocarbonetos e do fármaco carbamazepina”

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Departamento de Química.

Área de concentração: Química

Orientadora: Assis, Marilda das Dores

1. Catálise. 2. “crowned” porfirina. 3. Extração de íons.

The future is not a result of choices among alternative paths offered by the present, but a place that is created--created first in the mind and will, created next in activity. The future is not some place we are going to, but one we are creating. The paths are not to be found, but made, and the activity of making them, changes both the maker and the destination.

- John Schaar

DEDICO ESSA TESE

À minha mãe, uma mulher extraordinária possuidora de uma força inigualável.

Pelo exemplo, sabedoria, humildade, coragem e presença constante.

Sou um grande admirador seu.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. MARILDA,

Não somente pela orientação e dedicação, mas pela amizade, compreensão, paciência e incentivo que foram fundamentais no meu desenvolvimento e crescimento pessoal e profissional.

Agradeço de coração !

AGRADEÇO, AINDA:

Aos meus irmãos: Cláudia, Fausto, Lázaro, Maurício, Sandra e Zé pelo apoio incondicional.

À minha família: Tia Zica, Tio João, Maria Helena, Tia Luiza, primos e sobrinhos que de alguma forma contribuíram para o meu trabalho.

Aos meus amigos do laboratório de Bioinorgânica: Ádamo, Carol, Débora, Faria, Guedes, Marina, Tati, Tiago, Valéria e Vinícios pela colaboração e apoio.

Aos meus amigos do colégio Marista de Ribeirão Preto: Bel, Everson, Luci, Luiz Junge, Paulo, Paulinho, Rômulo e Sérgio pelo apoio constante.

Aos amigos que sempre estiveram presentes: Mirian, Fábio, Cazuza, Célia, Carlão, Fernando, Rônio, Sandra, Zé Nerson, Andréia e Fernando.

Ao prof. Giba (UFSCar) pelos espectros de RMN e pelas discussões que foram significativas.

A Profa. Valnice (UNESP-ARARAQUARA) pelas valiosas discussões.

Aos funcionários e professores do departamento de química da FFCL-RP.

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

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	01
I.1 Introdução Geral.....	01
I.2 Sistemas modelos do citocromo P-450.....	12
I.3 Sistemas modelos na oxidação de fármacos.....	15
I. 4 Éteres coroa.....	18
I.5 Cátalise de transferência de fases.....	24
I.6 Extração líquido-líquido por solventes	27
I.6.1 Extração por fase única	29
I.7 Porfirinas covalentemente ligadas a éter coroa “crowned porfirinas”.....	31
 II. OBJETIVOS.....	 36
 III. PARTE EXPERIMENTAL	 38
III.1 Materiais utilizados	38
III.1.1 Reagentes	38
III.1.2 Tratamento dos reagentes.....	39
III.2 Equipamentos e dispositivos utilizados	41

III.3 Métodos	43
III.3.1 Sínteses.....	43
III.3.1.1 Reação de acilação do 4-carboxibenzo-18-coroa-6	43
III.3.1.2 Síntese da Tetra “crowned” porfirina.....	43
III.3.1.3 Síntese da ferro porfirina tetra “crowned” substituída (FeTCP)Cl.....	44
III.3.2.1 Purificação da tetra “crowned” porfirina.....	45
III.3.2.2 Purificação da ferro tetra “crowned” porfirina.....	45
III.3.3 Caracterizações	46
III.3.4 Estudos catalíticos	46
III.3.5 Oxidação do fármaco Carbamazepina	47
III.3.6. Extração por solventes de íons metálicos sódio e potássio usando as amino porfirinas, “crowned” porfirinas e ferro-“crowned” porfirinas	48
III.3.6.1 - Extração líquido-líquido convencional.....	48
III.3.6.2 Extração líquido-líquido por fase única	49
III.3.7 Caracterização eletroquímica das porfirinas: H₂M_{NH2}TPP e H₂MCP e H₂T_{NH2}TPP , H₂TCP , (FeTCP)Cl e (FeMCP)Cl	50
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
IV.1 Síntese, purificação e caracterização das porfirinas H₂TCP e (FeTCP)Cl.....	51
IV.1.1 Síntese e purificação da H₂TCP	51
IV.1.2 Caracterização da H₂TCP	57

IV.2 Extração de íons metálicos	63
IV.3 Estudos catalíticos	70
IV.3.1 Oxidação do cicloocteno, cicloexano e estireno catalisada pelas ferro “crowned” porfirinas usando iodosilbenzeno, peróxido de hidrogênio, ácido meta- cloroperbenzóico e hipoclorito de sódio como oxidantes	70
IV.3.2 Oxidação do fármaco carbamazepina catalisada por porfirinas sintéticas usando iodosilbenzeno, NaClO e ácido meta-cloroperbenzóico como oxidantes..	79
IV.4 Caracterização eletroquímica preliminar da H ₂ MCP, H ₂ TCP e Fe(TCP)Cl ..	86
IV.4.1. Caracterização da H ₂ T _{NH2} PP , H ₂ TCP e Fe(TCP)Cl por voltametria cíclica.	87
IV.4.2. Caracterização eletroquímica da H ₂ MCP	94
V. CONCLUSÕES	97
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrila
CG	Cromatografia gasosa
CBZ	Carbamazepina
CBZ-EP	10,11-epóxido-carbamazepina
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CYP _{cam}	Citocromo P-450
FeP	Ferroporfirina
Fe(IV)OP ⁺	Complexo radical ferril porfirina π -cátion
(FeM _{NH2} TPP)Cl	Cloreto de 5- <i>mono</i> (<i>o</i> -aminofenil)10,15,20-trifenilporfirina-ferro(III)
(FeMCP)Cl	Cloreto de 5- <i>mono-quis</i> [2-hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil])-10,15,20- trifenilporfirina-ferro(III)
(FeTCP)Cl	Cloreto de 5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-porfirina-ferro(III)
(FeT _{NH2} TPP)Cl	Cloreto de 5,10,15,20-tetra(<i>o</i> -aminofenil)porfirina-ferro(III)
Fe(TNPCl8P)Cl	cloreto de 5,10,15,20-tetrakis(2-nitrofenil)-(-octacloroporfirinaferro(III)
H ₂ M _{NH2} TPP	5-mono(<i>o</i> -aminofenil)10,15,20-trifenilporfirina
H ₂ T _{NH2} TP	5,10,15,20-tetra(<i>o</i> -aminofenil)porfirina
H ₂ TCP	5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-

	amidafenil)]-porfirina
m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeOH	Metanol
NaOCl	Hipoclorito de sódio
PhIO	Iodosilbenzeno
PhI	Iodobenzeno
P450	Citocromo P450
TBAPF ₆	Hexafluorofosfatotetrabutilamônio
UV/Vis	Espectroscopia de absorbância Ultra Violeta / Visível

**ESTRUTURAS E ABREVIATURAS DAS PORFIRINAS E METALOPORFIRINAS
UTILIZADAS NESTE ESTUDO**

Nome: Cloreto de 5-*mono*(o-aminofenil)10,15,20-trifenilporfirina-ferrô(III)

Abreviatura: **(FeM_{NH₂}TPP)Cl**

Nome: Cloreto de 5-*mono-quis*[2-hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-10,15,20-trifenilporfirina-ferro(III)

Abreviatura: **(FeMCP)Cl**

Nome: 5,10,15,20-tetra(*o*-aminofenil)porfirina

Abreviatura: **H₂T_{NH₂}PP**

Nome: Cloreto de 5,10,15,20-tetra(*o*-aminofenil)porfirina-ferro(III)

Abreviatura: **(FeT_{NH2}PP)Cl**

Nome: 5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-porfirina

Abreviatura: **H₂TCP (mistura dos atropisômeros)**

Nome: Cloreto de 5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-porfirina-ferro(III)

Abreviatura: **(FeTCP)Cl (mistura dos atropisômeros)**

The future is not a result of choices among alternative paths offered by the present, but a place that is created--created first in the mind and will, created next in activity. The future is not some place we are going to, but one we are creating. The paths are not to be found, but made, and the activity of making them, changes both the maker and the destination.

- John Schaar

ABSTRACT

In this work we carried out the synthesis, purification and characterization of a tetra “crowned” porphyrin, 5,10,15,20-tetrakis[2-(hexaoxacyclohexanedecane-3-amidephenyl)]porphyrin, **H₂TCP**, and its corresponding ironporphyrin, **(FeTCP)Cl**. We investigated the catalytic activity of both this ironporphyrin and the previously synthesized mono-crowned substituted (FeMCP)Cl in the oxidation of the substrates Z-cyclooctene, styrene, cyclohexane and the drug carbamazepine by oxidants like iodosylbenzene, metachloroperbenzoic acid and sodium hypochlorite, in homogeneous (methanol or acetonitrile) and biphasic (C₂H₂Cl₂/H₂O) media.

Our results demonstrated that these metalloporphyrin systems can be considered good biomimetic models of the cytochrome P450 enzymes in the case of the substrates studied herein, since they led to the same product obtained in the *in vivo* oxidation of carbamazepine, the carbamazepine-epoxide. The product yields obtained in the oxidation reactions catalyzed by the crowned ironporphyrins were, in the majority of the cases, higher than those achieved with the precursor aminosubstituted metalloporphyrins. This indicates that the crown-ether substituent renders the catalyst more stable and reactive, thus leading to higher selectivity. This selectivity results from the interaction between the crown-ether and the substrate, which directs the latter toward the catalytic site.

Another important feature of the studied crowned ironporphyrins is their ability to act as phase-transfer agent in the reactions carried out in biphasic medium, using sodium hypochlorite as oxidant. The catalytic results using such

a system gave evidence that the crown ether entities were capable of carrying the oxidant from the aqueous to the organic medium, where the substrate was located.

We also evaluated the ability of these novel porphyrins and ironporphyrins to extract sodium and potassium ions from aqueous solution to organic medium. The crowned porphyrins were efficient at extracting these metals, especially when the one-phase extraction technique was employed, leading to potassium ion extraction as high as 90 %. The complexes were more selective toward this latter ion due to the fact that the size of the crown ether cavity was more suitable for binding the larger K^+ .

The crowned porphyrins and ironporphyrins were also characterized by cyclic voltammetry, aiming at their future application in the electroanalytical determination of sodium and potassium ions. When compared with the precursor aminosubstituted porphyrins, we observed that the crowned porphyrins undergo reduction more easily, but their oxidation is harder to achieve. This gives evidence of the electronwithdrawing effect of the crown-ether substituent. These results help explain the better catalytic results obtained with the crowned ironporphyrins, showing that the crown-ether entity must render the metalloporphyrin more electrophilic, thus increasing the reactivity of the active species.

I. INTRODUÇÃO

I.1. INTRODUÇÃO GERAL

A transformação oxidativa mediada por ferro-oxigenases tem atraído grande atenção da comunidade científica nas últimas três décadas. A complexidade dos mecanismos das reações de oxigenação, o estudo de intermediários, a sua utilização na síntese orgânica e o potencial econômico, são alguns fatores que estimulam a pesquisa nesta área (GROVES, 2006).

Os citocromos P-450 são uma classe de enzimas cruciais para o metabolismo oxidativo, peroxidativo, e redutivo de diversos grupos de compostos, que vão desde endobióticos, como esteróides e ácidos graxos até xenobióticos, como fármacos e agentes poluidores do meio ambiente (NELSON *et al.*, 1999).

Os citocromos P-450 são encontrados em grande variedade de espécies: plantas, fungos, bactérias e seres humanos. No homem, a maior parte das enzimas do citocromo P-450 se encontra no fígado (MEUNIER *et al.*, 2004).

Os primeiros estudos sobre as enzimas P-450, datam da década de 60, desde então, pesquisadores da área de química e bioquímica buscam compreender a natureza e o mecanismo das reações de oxidação catalisadas por estas enzimas (NEWCOMB & CAHNDRASENA, 2005). Este interesse

reflete não somente a curiosidade científica, mas também o potencial destes compostos para aplicação comercial.

A oxidação catalítica e seletiva de moléculas orgânicas é de grande importância nos processos tecnológicos em indústrias químicas. Entretanto, apesar do avanço em síntese orgânica nos últimos tempos, a maior parte das transformações requerem algumas funcionalidades que visam favorecer a reação. Por outro lado, os materiais de partida são em geral hidrocarbonetos, principalmente alcanos lineares. Devido à natureza inerte destes compostos a funcionalização seletiva torna-se objetivo chave da indústria química (COSTAS *et al.*, 2000).

A oxidação de alcanos é um processo termodinamicamente favorecido, entretanto é de difícil controle e pouco seletivo (COSTAS *et al.*, 2000). Essa reação é de suma importância para a síntese de álcoois, principalmente os álcoois primários, onde o grupo CH_3 é oxidado, formando vários compostos exigidos pelo mercado. Entretanto, a energia de dissociação das ligações C-H nos grupos CH_3 terminais é muito maior do que dos grupos CH_2 e CH , secundários e terciários, respectivamente. Desta maneira, nas reações de oxidação, os radicais formados atacam preferencialmente as ligações CH e CH_2 , não atacando os grupos CH_3 , menos reativos (SHILOV, 2000).

A natureza desenvolveu uma excelente solução para o problema da oxidação seletiva de hidrocarbonetos, utilizando metalo-enzimas, em especial as enzimas P-450 como catalisadores desses processos. Essas moléculas conseguem oxidar seletivamente os hidrocarbonetos. Um exemplo clássico é a hidroxilação da ligação C-H para a produção de álcool.

O aumento da eficiência e seletividade nas transformações de hidrocarbonetos tem sido então o objetivo de pesquisadores acadêmicos e industriais. Portanto, o estudo das reações catalisadas por esta classe de compostos torna-se de supra importância.

Sabe-se que estrutura do citocromo P-450 compreende duas partes distintas, conforme Figura 1. Uma é a matriz protéica com peso molecular entre 40 e 60 kD. Esta estrutura protéica é responsável por fornecer um ambiente hidrofóbico para a ligação e orientação do substrato. Deste modo, a seletividade é o resultado da variação na seqüência de aminoácidos da cadeia polipeptídica e da estrutura da apoproteína na qual o substrato é fixado. A outra parte constitui o sítio catalítico, que possui um grupo prostético, o grupo heme, representado pela ferro(III)protoporfirina IX, Figura 2. O átomo de ferro(III) do sítio ativo está ligado ao grupo tiolato de uma cisteína (ligante proximal) e, durante o estado de repouso, a uma molécula de água (ligante distal), que é onde ocorre a ativação do oxigênio molecular (MONTELLANO, 2004).

Figura 1 : Estrutura esquemática do Citocromo P-450 (MONTELLANO, 2004)

Figura 2 : Ferroprotoporfirina IX, nas enzimas citocromo P-450

O ciclo da reação é mostrado na Figura 3. Este mecanismo advém de estudos realizados para o sistema CYP-450_{cam} e em geral é assumido para todos os P-450s (DENISOV *et al.*, 2005).

No estado de repouso, o citocromo P-450 existe na forma de dois complexos de Fe^{III} em equilíbrio: **1** e **2** (Figura 3). O complexo **1** contém Fe^{III} baixo-spin, hexacoordenado com o resíduo cisteinato ocupando uma das coordenações axiais e, na outra, liga-se uma molécula de água. O complexo **2** é um complexo de Fe^{III} alto-spin, o qual contém o resíduo cisteinato como único ligante axial. Com a aproximação do substrato à região próxima ao heme, verifica-se o deslocamento da molécula de água e conseqüentemente, um deslocamento do equilíbrio em direção à formação do complexo **2**. Nessas condições esse metal é facilmente reduzido à ferro (II) (**3**) que coordena rapidamente ao oxigênio molecular (**4**). A redução do complexo ocorre em etapas: primeiro tem-se a formação do intermediário ferro (III) peroxo (**5**); em seguida este é protonado ao respectivo hidroperoxo (**6**). Uma segunda protonação leva à quebra heterolítica da ligação O-O e à formação de um intermediário radical ferro(IV)oxo porfirina π -cátion, Fe(IV)OP^{•+} ou Fe(V)OP (similar ao composto I das peroxidases), e a liberação de uma molécula de água (**7**). Esta espécie oxo-ferril tem sido aceita como o oxidante eletrofílico ativo do P450, embora não tenha sido ainda detectada, mesmo através das técnicas criogênicas mais sofisticadas (NEWCOMB & CAHNDRASENA, 2005).

O intermediário radical ferro(IV)oxo porfirina π -cátion transfere o átomo de oxigênio ao substrato, resultando na sua monooxigenação (**8**). Recentemente as espécies ferro(III)-peroxo (**5**) e ferro(III)-hidroperoxo (**6**), têm

sido também propostas como intermediários capazes de oxidar substratos em algumas famílias de P-450, embora sejam menos reativas que a espécie **7** (DENISOV, 2005; CHANDRASENA, 2004).

Uma etapa mecanística que compete com a formação do complexo **5**, é o chamado “desvio da auto-oxidação”, na qual o complexo **4** libera a molécula de oxigênio, regenerando o complexo **2** (Figura 3). Outro desvio corresponde ao “desvio da oxidase” no qual o complexo **7** dá origem ao complexo **2** liberando uma molécula de água (Figura 3).

Figura 3: Ciclo catalítico do P-450 [Adaptado de DENISOV, 2005]

O ciclo catalítico das enzimas P-450 tem sido intensivamente estudado por vários anos, e muitos de suas etapas são bem compreendidos (DENISOV, 2005). Entretanto, alguns intermediários propostos neste ciclo ainda causam muita controvérsia, como a espécie **6**, Figura 3. Atualmente há estudos que tentam confirmar a existência destes intermediários.

Um exemplo de estudo de intermediário é proposto por NEWCOMB e CAHNDRASENA (NEWCOMB & CAHNDRASENA, 2005). Em seu trabalho, eles identificam o intermediário ferro-oxigênio conforme mostrado na Figura 4. Neste esquema, a enzima com o átomo de ferro no estado de oxidação $3+$, se liga ao substrato e então é reduzido. A ligação reversível com o oxigênio forma o complexo superóxido, que é a espécie observada na seqüência da reação. A segunda redução é a etapa limitante de todo o processo, ela produz uma espécie ferro-peroxo que aparentemente tem a função de atuar como um oxidante nucleofílico da reação. A protonação da espécie ferro-peroxo no átomo de oxigênio distal forma a espécie ferro-hidroperóxido e tem sido detectada em vários estudos a baixas temperaturas. Uma segunda protonação do oxigênio distal levaria a um intermediário ferro-oxo hidratado, o qual subsequente ou concomitantemente elimina uma molécula de água pela clivagem heterolítica da ligação O-O, formando a espécie ferro-oxo. Alternativamente, se a segunda reação de protonação ocorresse no átomo de oxigênio proximal, o complexo peróxido de hidrogênio-ferro seria formado. A última espécie é o intermediário, ou espécie de transição, onde ocorre a reação de desacoplamento da enzima, o peróxido de hidrogênio é liberado.

Pensa-se que as espécies ferro-oxo atuam, em geral, como oxidantes eletrofílicos nas enzimas P-450. Embora essa espécie não tenha sido observada ainda no ciclo das enzimas P-450, uma espécie relacionada a ela foi detectada nas enzimas peroxidase e catalase, onde é formada pela reação da ferro-enzima e peróxido de hidrogênio. Nas enzimas peroxidase, este intermediário é conhecido como composto I, e foi caracterizado como um radical ferro(IV)-oxo porfirina- π -cátion. Em modelos biomiméticos, estes radicais podem ser formados pela oxidação de sal de porfirinas com ferro(III) e vários oxidantes, como m-CPBA (GROVES *et al.*, 1980). O produto da redução de um elétron do composto I é uma ferro(IV)-oxo porfirina, que é conhecida como composto II.

Figura 4 : Vários complexos ferro-oxigênio conhecidos do ciclo catalítico das enzimas P-450. O paralelograma representa o macrociclo heme, e **sub** representa a molécula de substrato (NEWCOMB & CAHNDRASENA, 2005).

O estudo de intermediários formados no ciclo catalítico das enzimas oxidases, citocromo P-450, peroxidases e catalases, que são responsáveis pela cadeia respiratória, monoxigenase, ativação do H_2O_2 e desmutação do H_2O_2 , respectivamente, continuam despertando o interesse de vários cientistas para elucidação dos passos nas reações de oxidação (NEWCOMB & CAHNDRASENA, 2005).

A reatividade do composto I (Cp I) difere de enzima para enzima. No caso do citocromo P-450 a espécie Cp I transfere um átomo de oxigênio singlete diretamente para uma variedade de substratos, enquanto que nas peroxidases e catalases as espécies Cp I oxidam compostos orgânicos (fenol e amidas) e peróxido de hidrogênio, respectivamente (FUJI, 2002).

Um outro intermediário oxo-ferro-(IV)-porfirina, conhecido há décadas, é o chamado composto II (Cp II), caracterizado nos ciclos reacionais das peroxidases (GROVES *et al.*, 1979). O Cp II é produzido quando o Cp I é reduzido por um substrato, com a transferência de um elétron. O Cp II também oxida vários tipos de substratos. Nas diversas funções do Cp I e Cp II imagina-se que há uma dependência que pode estar relacionada com (FUJI, 2002):

- a) ambiente do heme
- b) estrutura da periferia do anel porfirínico
- c) estrutura do ligante axial
- d) estrutura da proteína (FUJI, 2002)

Com o acesso do peróxido de hidrogênio na vizinhança do heme, a histidina atua em geral como uma base de abstração do hidrogênio do peróxido, o que

permite a ligação do ânion hidroperóxido ao grupo heme. Após a protonação da histidina, esta reagirá com a unidade ferro-hidroperóxido, que em geral é ácida, facilitando assim a clivagem heterolítica da ligação O-O, obtendo desta maneira o radical oxo-ferril porfirina π -cátion como o intermediário catalítico, conforme Figura 5 (WATANABE, 2000)

Figura 5 : Função básica do ligante proximal na peroxidase para a clivagem heterolítica da ligação O-O do peróxido (WATANABE, 2000).

Devido a importância dos papéis biológicos, a estrutura eletrônica e reatividade do Cp I e Cp II têm sido alvo de intensivos estudos por diversos grupos de pesquisas. Entretanto, a caracterização das espécies envolvidas nos mecanismos é uma tarefa difícil, principalmente devido a reatividade e labilidade destes compostos (WATANABE, 2000)

I.2. SISTEMAS MODELOS DO CITROCROMO P-450

As enzimas P-450 são capazes de catalisar uma grande variedade de compostos que vão de moléculas pequenas a macromoléculas (PIKULEVA *et al.*, 1995) daí a sua importância, tanto nas reações metabólicas como nas biossintéticas. A grande diversidade destas reações se dá principalmente pela matriz protéica, que é a responsável pela região e estereosseletividade das reações. Portanto, um dos maiores interesses nos estudos de compostos modelos das enzimas citocromo P-450 é essa seletividade apresentada nas reações de catálise.

Os sistemas modelos foram inicialmente estudados por Groves *et al.*, em 1978, os quais utilizaram uma porfirina sintética, a cloreto de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina ferro(III), **(FeTPP)Cl**, e esta se mostrou capaz de mimetizar a ação do P-450 na oxidação do cicloexeno à uma mistura de epóxido e álcool alílico (3,6 : 1), e hidroxilar o cicloexano a uma mistura de cicloexanol e cicloexanona (15 : 1), embora, com baixos rendimentos (8%) (GROVES *et al.*, 1979).

As metaloporfirinas utilizadas por Groves, sofriam degradação oxidativa muito rápida, em especial na oxidação de substratos pouco reativos, como no caso dos alcanos (MANSUY & BATTIONI, 1994). Em substituição a essas porfirinas, que foram chamadas de primeira geração (MEUNIER *et al.*, 2000), grupos volumosos, em geral eletronegativos, foram introduzidos nas posições *orto* dos grupos *meso*-arila e, como consequência, estas levaram a melhores rendimentos na reação e também uma maior estabilidade (porfirinas de

segunda geração, Figura 6, (TRAYLOR *et al.*, 1984). Ainda com o objetivo de obter porfirinas mais resistentes à oxidação foram sintetizadas porfirinas com substituição do hidrogênio das posições β dos anéis porfirínicos por grupos mais eletronegativos, como flúor, cloro ou nitro. Estas porfirinas foram chamadas de terceira geração, Figura 6, e foram mais eficientes nas reações de hidroxilação de alcanos lineares (em geral, pouco reativos), pois a presença destes substituintes no anel porfirínico provoca uma variação na reatividade e na regioseletividade da espécie intermediária ativa, o ferro(IV)oxo de alta valência (GUEDES *et al.*, 2005).

Figura 6 : As diferentes gerações de catalisadores metaloporfirínicos
(GUEDES *et al.*, 2005)

Assim, a manipulação dos grupos substituintes no anel porfirínico pode modular as propriedades químicas da porfirina, tais como atividade catalítica e potencial de redução, além de promover uma alteração nas propriedades físicas, como solubilidade (FAJER, 1991).

Em sistemas catalíticos, o “design” de modelos inclui modificações dos substituintes nos anéis porfirínicos, variações na conformação da porfirina, a utilização de substituintes polares e a introdução de outras moléculas com propriedades específicas, visando favorecer interações com o substrato que resultariam em maior seletividade e rendimento na catálise.

Compostos modelos, capazes de mimetizar o mecanismo de monooxigenação das enzimas P-450, vêm sendo estudados como catalisadores biomiméticos também na oxidação de fármacos (BERNADOU & MEUNIER, 2004), haja visto que a utilização de enzimas naturais nestes estudos apresentam grande desvantagens, como por exemplo: produção e purificação dos metabólitos formados e a dificuldade em se manusear as enzimas, o que torna o uso dos modelos biomiméticos uma alternativa promissora.

I.3. SISTEMAS MODELOS NA OXIDAÇÃO DE FÁRMACOS

O estudo dos metabolismos oxidativos de compostos endógenos e exógenos de organismos vivos pelo P-450 tem despertado muito interesse nos últimos anos (BERNADOU & MEUNIER, 2004). Alguns exemplos são os caminhos biossintéticos, como a degradação da cadeia lateral do colesterol e a produção de intermediários na biotransformação de moléculas poliaromáticas, além de fármacos, que em geral possuem grupos oxidáveis e são alvos ideais no metabolismo oxidativo quando são introduzidas nos organismos vivos. O metabolismo pode afetar a eficácia ou a toxicidade devido os metabólitos que podem ser terapeuticamente ativos ou mesmo apresentar propriedades tóxicas (BERNADOU & MEUNIER, 2004).

Para o estudo do metabolismo de fármacos vários métodos estão sendo utilizados ao longo dos anos, sendo que estes variam de experimentos diretos com animais ao uso de enzimas, como peroxidases e monooxigenases como o citocromo P-450 (MEUNIER, 1992; MANSUY, 1993; SHELDON, 1994). Entretanto, problemas associados à estas técnicas limitam a sua utilização, como por exemplo:

- ♦ estudos com animais, em geral, são dispendiosos e necessitam do sacrifício do animal;
- ♦ o uso de microssomos leva a rendimentos não reprodutíveis;
- ♦ o isolamento de intermediários reativos que podem se ligar a polímeros biológicos em oxidações catalisadas por enzimas é difícil e os

metabólitos primários são freqüentemente hidrofílicos, dificultando sua separação (BERNADOU & MEUNIER, 2004).

Um foco atraente de estudo é o desenvolvimento de metaloporfirinas sintéticas como modelos biomiméticos, com o objetivo de estudar os metabolismos oxidativos e a síntese metabólica de fármacos, além de outros xenobióticos. É conveniente usar modelos biomiméticos, pois eles podem indicar o comportamento dos fármacos em condições oxidativas e também produzir alguns metabólitos diferentes e em quantidades suficientes para serem caracterizados para posteriores testes farmacológicos ou toxicológicos (BERNADOU & MEUNIER, 2004).

As primeiras porfirinas sintetizadas foram limitadas quanto à aplicação na oxidação de fármacos, pois possuíam estruturas simples que as tornava susceptíveis de sofrer destruição oxidativa durante a reação. Considerável avanço no desenvolvimento de metaloporfirinas mais robustas, eletronicamente ativadas (porfirinas de terceira geração) tornou viável sua utilização como catalisadores de oxidação de fármacos (BERNADOU & MEUNIER, 2004).

Um grande número de metaloporfirinas já foi utilizado no estudo *in vitro* do metabolismo de vários fármacos, como a lindocaína, carbamazepina, entre outras (BALOG & KESERU, 2004). Estudos mostraram que o controle das condições das reações pode levar à produção de um metabólito de interesse, o que é inviável em condições de reações normais. A oxidação do fármaco anti-helmíntico albendazol por PhIO, catalisada pelo cloreto de [5,10,15,20-tetraquis(2-nitrofenil)(-octacloroporfirina]ferro(III), $\text{Fe}(\text{TNPCl}_8\text{P})\text{Cl}$, formando os

mesmos metabólitos sulfóxido e sulfona obtidos *in vivo* é um clássico exemplo destes sistemas biomiméticos (MAURIN *et al.*, 2003).

Entretanto, há casos em que os sistemas modelos podem produzir outros metabólitos além dos que são normalmente produzidos no metabolismo *in vivo* das enzimas P-450. O fármaco espasmolítico denaverina produz em humanos apenas dois metabólitos, enquanto que em sistemas aquosos e não aquosos, baseados em ferro(III) porfirinas/H₂O₂/imidazol ou piridina produz, além destes dois compostos, vários outros metabólitos obtidos em reações com ratos e também outros metabólitos que são desconhecidos em ambas as espécies (BASSOLI *et al.*, 1989)

Estes sistemas modelos, com metaloporfirinas moduladas, podem fornecer diversas informações de como funcionam o mecanismo e as rotas do metabolismo de diversos compostos. Portanto, a sua utilização abre um campo de pesquisa promissor para diversas áreas de conhecimento, que abrange desde a medicina à indústria de medicamentos. Entretanto, para obter êxito, vários estudos devem ser desenvolvidos, combinando catalisadores modulados com grupos substituintes eficazes; oxidante e condições reacionais, que possam permitir a obtenção de rendimentos aceitáveis dos produtos, que viabilizaria procedimentos em escala economicamente viável.

I.4. ÉTERES COROA

Os éteres coroa foram sintetizados inicialmente por Charles Pedersen em 1967, quando este trabalhava para a empresa DuPont. Ele descobriu um método simples para sintetizar estes compostos quando tentava preparar um agente complexante para cátions divalentes. Sua estratégia era unir dois catecols (1,2-dihidroxibenzeno) pelo grupo hidroxila, formando uma molécula que deveria envolver cátions. Entretanto, foi surpreendido por um subproduto da reação que conseguia complexar o cátion potássio sem se ligar pelos grupos hidroxilas. Ele verificou que havia descoberto uma nova classe de compostos, os poliéteres cíclicos, que apresentavam um grande potencial para complexar cátions (PEDERSEN, 1967).

Por esta descoberta e também por trabalhos subseqüentes na síntese de vários poliéteres, Pedersen recebeu o prêmio Nobel em 1987.

Éteres coroa são compostos cíclicos envolvendo oxigênio entre pontes de $-CH_2-$, possuindo desde três átomos de oxigênio no anel até um grande número, por exemplo 21 átomos, além de vários substituintes no anel (PEDERSEN, 1967). Atualmente, pesquisas envolvendo éteres coroa e éteres coroa ligados a diversas moléculas tornou-se um assunto interdisciplinar, relacionando a química, bioquímica e medicina, entre outras áreas importantes do conhecimento (VLADIMIR *et al.*, 2005).

O nome comum destes compostos inclui um número como prefixo que indica o número total de átomos no anel, e um número como sufixo para designar os átomos de oxigênio do anel. Assim, 15-coroa-5, indica que são

compreendidos 15 átomos no anel (entre carbono e oxigênio) e destes, 5 correspondem aos átomos de oxigênio.

Um dos compostos que foram inicialmente sintetizados por Pedersen e que despertou grande interesse foi o dibenzo-18-coroa-6, Figura 7, devido a sua grande afinidade por diversos cátions metálicos, principalmente pelo íon potássio. Desde então, esses ligantes (éteres coroa) e outros compostos ligados a éteres coroa têm despertado grande interesse em diversos grupos de pesquisa, em inúmeras áreas de conhecimento (WU *et al.*, 1996; JUX & HEINICKE, 1999).

Existem vários trabalhos em química analítica com éteres coroa e éteres coroa ligados a outras moléculas, envolvendo a extração de íons metálicos diversos, como metais alcalinos, alcalinos terrosos, íons prata entre outros, utilizando éteres coroa de diversos tamanhos e seus derivados benzo. Nestes estudos são avaliadas as constantes de equilíbrio do complexo formado em diversos solventes (JAHAN *et al.*, 2005; PRAGATI *et al.*, 2005).

Embora a constante de estabilidade dos complexos formados pelo íon metálico/éter coroa, não seja de grande extensão, ela pode ser aumentada pelo uso de diferentes solventes orgânicos, e a seletividade do éter coroa para diversos íons pode ser melhorada utilizando vários métodos de extração (PEDERSEN, 1967).

O desenvolvimento de métodos de extração por solventes com estes compostos têm levado a um grande desenvolvimento na área analítica (YOSHIHIRO *et al.*, 2003).

Uma propriedade importante dos éteres coroa é a sua fácil solubilização tanto em meios hidrofílicos como água e etanol, como em meios lipofílicos, como benzeno ou clorofórmio. Essa é uma característica excepcional destes compostos, que apresentam em meio hidrofílico os átomos de oxigênio, polares, direcionados para fora, criando um núcleo de hidrocarboneto central lipofílico. Nestas circunstâncias a molécula do éter coroa pode ser comparada a uma gota de óleo em água. Em meio lipofílico a polarização da molécula é invertida. Os átomos de oxigênio são “invertidos” para o interior e os grupos – CH₂ (que fazem parte do anel do éter coroa) são direcionadas para fora da molécula, formando neste caso uma cavidade hidrofílica, que são capazes de complexar os íons metálicos.

O modelo da Figura 7 mostra claramente que o íon potássio se encaixa perfeitamente na cavidade do anel do dibenzo-18-coroa-6, formando o complexo.

Figura 7 : Modelo molecular do complexo formado entre o íon potássio e o ligante dibenzo-18-coroa-6 (WEBER, 1999)

Para íons metálicos maiores ou menores que o íon potássio existem determinados éteres coroa com cavidades adequadas para complexá-los, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1: Diâmetro da cavidade do éter coroa e do cátion iônico hidratado (WEBER, 1999).

Cátion	Diâmetro (Å) da cavidade do íon hidratado	Diâmetro (Å) da cavidade do éter coroa	Éter coroa*
Li⁺	1.36	1.2 - 1.5	12C4
Na⁺	1.90	1.7 - 2.2	15C5
K⁺	2.66	2.6 - 3.2	18C6
Cs⁺	3.38	3.4 - 4.3	21C7

*C representa o éter coroa.

A natureza do solvente afeta a habilidade de formação do complexo pelo éter coroa. Há uma maior estabilidade do complexo em solventes menos polares do que em solventes altamente polares (WEBER, 1999).

Por exemplo, o complexo de K⁺ com o dibenzo-18-coroa-6 em água apresenta uma constante de formação da ordem de 10², em metanol a constante de formação aumenta para 10⁶, mostrando a influência do solvente na complexação (WEBER, 1999). A Figura 8 mostra também que este éter coroa é ligado ao sódio uma ou duas ordens de magnitude mais fracamente do

que ao íon potássio, nas mesmas condições. Este é um outro parâmetro que mostra a relação de coordenação entre o íon metálico e o raio do éter coroa. O diâmetro da cavidade do anel do 18-coroa-6, variando entre 2,6 a 3,2 Å, dependendo da conformação, favorece maiores interações com o íon potássio (diâmetro 2,6 Å) do que com o íon sódio (diâmetro 1,9 Å) conforme Tabela anterior.

Dibenzo-18-coroa-6

	logK _s a 25 °C	
	K ⁺	Na ⁺
H ₂ O	2,02	1,21
MeOH	6,01	4,08

Figura 8 : Efeito do solvente na complexação do cátion pelo éter coroa, (WEBER, 1999).

A química característica dos éteres coroa envolve a complexação dos oxigênios do éter com várias espécies iônicas, a chamada química do “hóspede-hospedeiro”, sendo o éter o hospedeiro e o cátion o convidado. Também pode complexar moléculas orgânicas, como as aminas (SIRLIN *et al.*, 1987). Este tipo de complexação é também encontrado na natureza em diversos compostos. A valinomicina é um exemplo, é uma molécula composta por aminoácidos e é altamente seletiva para os íons sódio e potássio, funcionando como um transportador específico para os íons potássio na célula. A constante de estabilidade para o complexo valinomicina e os íons potássio é

da ordem de 10^6 enquanto para os íons sódio é de 10^1 . Esta diferença é de fundamental importância para manter a seletividade para os íons potássio em sistemas biológicos (WEBER , 1999).

Uma outra aplicação importante dos éteres coroa é como catalisadores de transferência de fases e como agentes que promovem a solubilização de sais inorgânicos em soluções orgânicas. Por exemplo, o “benzeno roxo” é uma solução de benzeno com 18-coroa-6 e permanganato de potássio, sendo utilizada como um agente de oxidação. Neste caso, o éter dissolve-se no benzeno formando um complexo com o íon potássio e o éter, forçando assim o permanganato a também se dissolver nesta solução (WEBER , 1999).

I.5. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASES

A catálise de transferência de fases (CTF) é um dos métodos usados para provocar ou acelerar a reação entre compostos que estão solubilizados ou que constituem fases diferentes, pela atuação de uma espécie que irá transferir uma substância de uma fase para outra. Assim, o catalisador de transferência de fase ou CTF é um composto, em geral sais quartenários de amônio, que facilita a migração de um componente químico de uma fase para outra em um sistema heterogêneo. Por exemplo, a reação de substituição alifática nucleofílica de uma solução aquosa de cianeto de sódio com 1-bromobutano não ocorre ordinariamente porque as soluções encontram-se em fases diferentes. Pela adição de uma solução de um sal quartenário de amônio a 1 %, o cloreto de tetraexilamônio, os íons cianetos são levados da fase aquosa para a fase orgânica e o composto 1-cianobutano é formado em questão de minutos. O sistema CTF possui um interior hidrofílico que vai então complexar o íon e o exterior hidrofóbico. Neste caso, o catalisador por transferência de fases trabalha encapsulando o íon. Os éteres coroa possuem esta habilidade, por isso são usados como catalisadores de transferência de fase (ANGÉLICA *et al.*, 2000).

O método de CTF mostra várias vantagens sobre métodos clássicos, entre elas:

⇒ Não há necessidade de utilizar solventes anidros (evita-se assim tratamento prévio);

⇒ A reação tem sua velocidade aumentada;

⇒ Simplicidade operacional.

A CTF foi utilizada como técnica preparativa em meados dos anos 60 por vários grupos independentes de pesquisadores (BRANSDTROM, 1977), (MAKOSZA, 1969), (STARKS *et al.*, 1994) entre outros.

Desde o surgimento da técnica houve grande avanço na compreensão dos mecanismos que envolvem esta transferência de fases e também um aumento na aplicação para uma grande variedade de reações, entre elas a síntese de fármacos, perfumes, polímeros e outros produtos de interesse industrial (FREEDEMAN, 1986).

A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fases foi feita por Starks *et al* (STARKS *et al.*, 1973), para um sistema de extração líquido-líquido, com distribuição do catalisador entre a fase orgânica e aquosa. A extração do reagente Y para a fase orgânica e a reação subsequente com o substrato ocorrem devido à formação de um par iônico deste com o sal, conforme Figura 9:

X^- = sal de amônio

NaY = reagente que se quer extrair; LL = líquido-líquido

Figura 9 : Mecanismo de extração de Starks para CTF-LL
(STARKS *et al.*, 1973).

A necessidade da partição do catalisador entre as duas fases para a ocorrência do processo foi então questionada por diversos pesquisadores, entre os quais Bransdtrom e Montanari *et al* (BRANSDTROM, 1977) e (MONTANARI *et al.*, 1977). Eles propuseram que a presença do cátion do catalisador na fase aquosa não era necessária para que a catálise ocorresse, principalmente no caso de catalisadores lipofílicos, e que a formação do par iônico entre o sal e o ânion do reagente pode ocorrer na interface do sistema, Figura 10:

Figura 10 : Modificação do mecanismo de extração de Starks por Bransdtrom-Montanari

(BRONSDTROM, 1977; MONTANARI *et al.*, 1977),

M^+X^- = sal de amônio; M^+Y^- = reagente que se quer extrair

De maneira geral, estes dois mecanismos formulados para CTF-LL, podem ser aplicados em meio neutro, alcalino e em reações de ácidos com pKa inferior a 22 (ANGÉLICA *et al.*, 2000).

Como metodologia alternativa, a CTF tem merecido destaque, o que é verificado pela grande quantidade de estudos sobre o sistema, principalmente à variedade de aplicações, como na procura de catalisadores mais estáveis, ativos, régio e estereosseletivos (ANGÉLICA *et al.*, 2000).

Neste contexto, a utilização de poliéteres macrocíclicos, os éteres coroa, como catalisadores de CTF está baseada principalmente na sua capacidade de complexação específica com cátions, permitindo assim a solubilização de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes apolares, o que facilita a reação.

I.6. EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO POR SOLVENTES

A extração por solventes é uma técnica em que uma solução (geralmente aquosa) é colocada em contato com um segundo solvente (orgânico), essencialmente imiscível com o primeiro, a fim de efetuar uma transferência de um ou mais solutos para o segundo solvente, sendo que o sucesso deste processo é dependente da solubilidade do soluto em vários solventes. Como a extração é baseada na transferência de um soluto de uma fase líquida para outra, ela se torna útil se for escolhido um solvente apropriado para a extração. Este processo pode ser usado também para separar

seletivamente uma substância de uma mistura ou remover impurezas não desejadas em uma solução (OHLWEILER, 1984).

Em muitos casos a separação pode ser feita por agitação em funil de separação durante alguns minutos (OHLWEILER, 1984). O processo de separação envolve a formação de um sistema de duas fases, uma contendo o interferente e a outra o constituinte a ser livrado da interferência. Envolve também a separação mecânica das fases e a recuperação quantitativa da fase que contém o constituinte desejado (OHLWEILER, 1984).

A extração é um processo simples quando uma das espécies possui coeficiente de partição favorável e o outro um coeficiente de partição desfavorável, sendo a solução original colocada em contato sucessivamente com até quatro ou cinco porções de solventes. A circunstância favorável descrita acima somente é confirmada quando tratar de dois solutos quimicamente diferentes. Quando os componentes de uma mistura possuírem coeficientes de partição muito próximos, esta técnica simples não é aplicável e devem ser usadas técnicas especiais de separação, tais como extração sucessiva e extração exaustiva (OHLWEILER, 1984).

I.6.1. EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO POR FASE ÚNICA.

Uma técnica de extração líquido-líquido utilizando mistura de três solventes foi proposta por J. W. Martins em 1974 (MARTINS, 1974). Nesta técnica íons metálicos são extraídos com quelantes, empregando o processo de formação de uma única fase líquida constituída por uma fase aquosa, um líquido orgânico imiscível em água, e um terceiro líquido orgânico miscível em ambos. A adição de excesso de água provoca a formação de duas fases líquidas que podem ser separadas de modo a extrair o quelato formado. Desde então esta técnica passou a ser chamada de extração líquido-líquido por fase única ou simplesmente FU.

A extração por fase única difere fundamentalmente da extração líquido-líquido convencional pelo fato do sistema apresentar-se como uma só fase líquida até o momento da separação das fases, quando ocorre a extração (MARTINS, 1974). As possíveis reações que ocorrem no sistema dão-se todas na fase única, contrariamente ao que ocorre na extração líquido-líquido convencional, em que as reações ocorrem essencialmente na interfase.

A mistura ternária de solventes, inicialmente formando uma fase única, possui a característica de dissolver tanto compostos orgânicos como inorgânicos, e tem sido bastante empregada em determinações analíticas (EIRAS *et al.*, 2003),

Para ilustrar a diferença entre as duas técnicas é apresentado na Figura 11 um diagrama de blocos. A eficiência, a rapidez e a simplicidade da

execução são algumas das vantagens da extração por fase única, em comparação com a extração líquido-líquido convencional.

Figura 11: Diagrama de bloco da extração em fase única (MARTINS, 1974)

I.7. PORFIRINAS COVALENTEMENTE LIGADAS A ÉTER COROA

“CROWNED” PORFIRINAS

Uma área de pesquisa que tem despertado bastante interesse nos últimos anos é a preparação de porfirinas com substituintes periféricos específicos que visam sua utilização em vários sistemas, tais como: interação com íons metálicos, modelos biomiméticos de sítios ativos para mimetizar a atividade do citocromo P-450, heme oxigenação, transporte de elétrons, como canais de íons (MARYAM *et al.*, 2005) e na química farmacêutica, como a oxidação de fármacos (SIRLIN *et al.*, 1987). Dentro desta perspectiva, porfirinas ligadas a éteres coroa têm demonstrado serem compostos com uma grande variedade de aplicações, o que é confirmado pela revisão recente de Bernard e Pascale (BERNARD & PASCALE, 2006).

Basicamente, a “crowned porfirina” é o resultado de uma ligação covalente ou de interações não covalentes entre as unidades éter coroa e a porfirina, tendo como um dos objetivos a construção de arranjos cooperativos supramoleculares, os quais resultam em sistemas capazes de complexar mais de um íon metálico e promover a interação do tipo hóspede-hospedeiro (SIRLIN *et al.*, 1987).

Uma característica importante dessas “crowned porfirinas” é o fato de que seus parâmetros estruturais podem ser mudados e adaptados convenientemente mudando o tamanho da unidade éter coroa, o número de átomos de oxigênio ou nitrogênio do anel do poliéter, o número de ligações

entre a porfirina e o éter coroa, o comprimento da ligação (entre os macrociclos) e as posições da substituição do anel porfirínico o que, entre outros fatores, podem favorecer a eficiência e seletividade na extração de íons metálicos (GUREK & BEKAROGLU, 1997).

A diversidade destes parâmetros estruturais da macromolécula é devida principalmente à flexibilidade do esqueleto do éter coroa comparada ao da porfirina, o que pode modular o composto. Sendo assim, a macromolécula possui uma base estrutural com cavidade e tamanho bem definidos (BERNARD & PASCALE, 2006).

O trabalho pioneiro de Chang (CHANG, 1977), abriu o campo para o projeto de muitas estruturas supramoleculares, e durante as três décadas seguintes essas duas estruturas (éter coroa e porfirina) têm excitado a imaginação de muitos químicos, que estudam a possibilidade de variações na combinações entre a porfirina e o éter coroa e no estudo das propriedades físico-químicas destas macromoléculas (BERNARD & PASCALE, 2006).

Vários estudos com estas “crowned porfirinas” e compostos correlatos, tipo “crowned” ftalocianinas envolvendo interações com íons metálicos (MARYAM, 2005; GUROL & AHSEN, 2000), estudos de agregação (GOTARDO *et al.*, 2003), e extração de íons metálicos (FILHO *et al.*, 2005), têm sido desenvolvidos, mostrando a diversidade de aplicações e o grande potencial destas macromoléculas.

Apesar da variedade de aplicações porfirinas funcionalizadas com unidades éter coroa têm sido pouco exploradas como modelos das enzimas monoxigenases. Banfi *et al* (BANFI *et al.*, 1996) relataram a síntese e a atividade catalítica de algumas manganês porfirinas ligadas covalentemente à

éteres coroa através de cadeias carbônicas simples, variando o comprimento da cadeia ligada ao éter coroa e as posições do anel fenílico no qual o éter está ligado. Os resultados foram animadores, mostrando que as “crowned” porfirinas foram catalisadores eficientes na oxidação de certos hidrocarbonetos e fármacos, com bom rendimento dos produtos de oxidação, além de atuarem como agentes transferidores de fases em sistemas heterogêneo usando como oxidante NaOCl. Estes resultados mostraram que o estudo das “crowned” porfirinas como catalisadores biomiméticos das enzimas P-450 é promissor.

Reações de oxidação em meio heterogêneo, catalisadas por metaloporfirinas, na presença de NaOCl aquoso, foram descritas inicialmente por TABUSHI (TABUSCHI & KOGA, 1975), e posteriormente por MEUNIER (MEUNIER, 1984), o qual usou uma base heterocíclica nitrogenada como ligante axial para o metal, para aumentar o rendimento em reações de epoxidação de alcenos. Diversos outros grupos de pesquisas utilizam NaOCl em meio aquoso como doador de oxigênio para oxigenação de hidrocarbonetos. Entretanto, nestes sistemas é necessário utilizar sais quartenários de amônio como CTF, para assegurar que o oxidante (OCl^-) passe para a fase orgânica onde se encontra o substrato. A grande vantagem das metalo “crowned” porfirinas em reações de oxidação em meio heterogêneo é que, além de atuarem como catalisadores também assumem a função de agentes transferidores de fases.

O éter coroa pode ser ligado na molécula de porfirina de diversas maneiras. Esta ligação pode ser diretamente no núcleo da porfirina, nas posições *meso* ou então funcionalizados via uma ligação amida na posição *orto* dos grupos fenilas, estes ligados nos carbonos *meso* do anel porfirínico. Tal ligação nesta posição pode fornecer uma molécula que tenha um alto grau de organização. O substituinte éter coroa nesta posição *orto*, pode estar organizado de tal maneira sobre o núcleo da porfirina, que poderá influenciar as propriedades químicas desta e vice-versa, como por exemplo, as propriedades catalíticas da molécula de metalo porfirina ou a complexação de íons pelos éteres coroa.

O trabalho de Banfi relata exemplos em que duas (ou mais) unidades do éter coroa são ligadas em dois (ou mais) pontos, possibilitando um ambiente apropriado para a acomodação do substrato no sítio ativo, e levando à maior estereosseletividade na catálise (BANFI *et al.*, 1996). Esses complexos heterobimetálicos, que podem complexar dois íons metálicos, por exemplo, a porfirina e o éter coroa, nos quais o íon metálico adicional auxilia na coordenação dos substratos, podem mimetizar então sistemas naturais que possuem dois ou mais sítios ativos (BANFI *et al.*, 1996). O éter coroa posicionado perto do sítio ativo pode levar à interação com os substratos, como, por exemplo, por ligações de hidrogênio, orientando-os de tal forma que o catalisador seja seletivo para a oxidação. Neste caso, a seletividade pode resultar tanto desta interação do poliéter cíclico com o substrato como também do efeito estérico imposto pela sua presença.

A primeira “crowned” porfirina do tipo “picket fence” foi sintetizada em 1996 por Wu (WU *et al.*, 1996). Ele ligou quatro éteres coroa nas posições *meso* da porfirina. Quando duas ou mais unidades de éteres de coroa são posicionados na mesma face da porfirina eles agem como “pinças” que podem orientar o substrato para a cavidade do sítio ativo, ou mesmo ajudar na complexação de diversos íons metálicos (GUNTER *et al.*, 1998).

Uma outra importante aplicação para sistemas porfirínicos ligados com éteres coroa é baseada na propriedade destes de serem solúveis tanto em meio aquoso quanto orgânico. Portanto, fármacos e outros substratos e/ou oxidantes que são solúveis em água poderão interagir com o éter coroa, sendo levados para a fase orgânica da reação, onde se encontra um dos reagentes, favorecendo assim a catálise (GUNTER *et al.*, 1998).

II. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

- Utilizar a ferro porfirina mono “crowned”substituída, Cloreto de 5-*mono-quis*[2-hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-10,15,20-trifenilporfirina-ferro(III), **(FeMCP)Cl**, sintetizada durante o mestrado, como catalisador na oxidação de hidrocarbonetos (cicloexano, cicloocteno e estireno) usando como oxidantes iodosilbenzeno, ácido meta-cloro perbenzóico, hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio, em meio homogêneo e heterogêneo (bifásico, H₂O/DCE).
- Utilizar a **(FeMCP)Cl** na extração de íons metálicos sódio e potássio, utilizando a técnica de extração líquido-líquido e líquido-líquido por fase única, e comparar com os resultados de extração coma porfirina base livre correspondente, obtidos no mestrado
- Sintetizar, purificar e caracterizar uma tetra “crowned” porfirina, 5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-porfirina **H₂TCP**, bem como a ferroporfirina correspondente, Cloreto de 5,10,15,20-tetraquis[2-(hexaoxacicloexadecano-3-amidafenil)]-porfirina-ferro(III), , **(FeTCP)Cl** .

- Explorar a aplicação analítica destes novos compostos, **H₂TCP** e **(FeTCP)Cl** na extração e complexação de cátions de metais alcalinos, sódio e potássio, utilizando a técnica de extração líquido-líquido e líquido-líquido por fase única.
- Estudar a atividade catalítica das novas ferroporfirinas, **(FeTCP)Cl** e **(FeMCP)Cl** na oxidação de hidrocarbonetos (cicloexano, cicloocteno e estireno) por iodosilbenzeno, ácido meta-cloro perbenzóico, hidroperóxido e peróxido de hidrogênio, e hipoclorito de sódio em meio homogêneo e heterogêneo (bifásico, H₂O/DCE).
- Investigar a atividade catalítica das ferro “crowned” porfirinas, **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** na oxidação do fármaco carbamazepina usando como oxidantes, iodosilbenzeno, hipoclorito de sódio e ácido meta-cloro perbenzóico, em meio homogêneo e heterogêneo (bifásico, H₂O/DCE).
- Realizar a caracterização eletroquímica das “crowned” porfirinas, **H₂MCP** e **H₂TCP** e ferro “crowned” porfirinas, **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl**, visando futura aplicação eletroanalítica na análise de metais alcalinos.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Materiais utilizados

III.1.1. Reagentes

Todos os reagentes utilizados foram de procedência Merck, Mallinckrodt, Aldrich, Reagen, Vetec ou Synth e grau de pureza P.A. Nos experimentos envolvendo CLAE foram utilizados solventes com grau de pureza CLAE.

- Acetonitrila, acetona, ácido clorídrico, ácido meta cloro perbenzóico, cicloexano, ciclooctenóxido, clorofórmio, diclorometano, estireno, etanol, iodobenzeno, metanol, hipoclorito de sódio, trietilamina – Mallinckrodt, Merck, Synth ou Aldrich.
- Alumina Básica 70-230 mesh - Merck;
- Gás argônio e gás nitrogênio – White Martins;
- Cicloexano – Aldrich;
- Cromatofolhas Al TLC 20 x 20 cm Sílica gel 60 F₂₅₄ - Merck;
- Filtro de papel 40 e 41 (125mm Ø) – Whatman;
- Iodobenzeno diacetato – ACROS;

- Iodosilbenzeno – (sintetizado neste laboratório), 95 % pureza;
- Sílica gel 60 230-400 mesh: ACROS, Macherey-Nagel e Merck;
- Carbamazepina e 10,11-epóxido-carbamazepina, foi adquirida da Sigma Aldrich Chemical Co.
- 5,10,15,20-tetra(*o*-aminofenil)porfirina mid century
- Os sais utilizados no preparo das soluções tampão usadas para as reações com controle de pH foram de grau P.A., sendo o fosfato de potássio dibásico e fosfato de potássio monobásico da Mallinckrodt; ácido fosfórico da Merk, acetato de amônio e ácido acético foram adquiridos da Synth.
- A água utilizada nos experimentos foi purificada pelo sistema Milli-Q, Millipore.

III.1.2.Tratamento dos reagentes

III.1.2.1. Diclorometano (DCM), (ARMAREGO; PERRIN, 1997)

O DCM foi filtrado em uma coluna de alumina básica 70-230 mesh para eliminação de traços de ácido.

Para eliminação de água o DCM foi destilado em um balão contendo hidreto de cálcio, e recolhido sobre peneira molecular 4Å.

III.1.2.2. Trietilamina (Et₃N), (ARMAREGO; PERRIN, 1997)

Trietilamina, foi tratada conforme método descrito por Armarego *et al.* (ARMAREGO; PERRIN, 1997) e destilado para a eliminação de água:

70 ml de trietilamina foram colocados em um balão de fundo redondo (uma boca) de 125 mL contendo sulfato de magnésio (50 g) durante 24 h. A seguir procedeu-se à uma destilação simples, sendo o destilado recolhido sobre peneira molecular 4Å.

III.1.2.3. Dimetilformamida (DMF), (ARMAREGO; PERRIN, 1997)

Foi tratada utilizando o método descrito no item anterior.

III.1.2.4. Sulfato de magnésio e peneira molecular 4Å

Ambos os compostos foram mantidos na estufa à temperatura de 110 °C por 24 h ou mais antes de serem utilizados no tratamento de solventes.

III.1.2.5. Cloreto de tionila

O cloreto de tionila foi destilado (duas vezes) sob óleo de linhaça e quinolina conforme método descrito por Armarego *et al.* (ARMAREGO; PERRIN, 1997).

III.2. Equipamentos e dispositivos utilizados

- Agitador por ultrassom Minisom Thornton, Impec Eletrônica
- Cromatógrafo CLAE:
 - Shimadzu com detectores UV/Vis Diode Array e SPD-10 AV; bombas: LC-6AD VP; HP 1090 Series II com detectores UV/Vis Diode Array e auto-sampler;
- colunas analíticas: coluna C18 da Merck de 125x4 mm;
- Balança analítica eletrônica Mettler modelo H 20T.
- Cromatógrafo a Gás:
 - Cromatógrafo Varian Star CX-3400: CX acoplado ao computador Mythus 486dx/66 e impressora Epson LX-300. O aparelho é equipado com detector de ionização de chama. O cromatógrafo foi acoplado a uma workstation que utiliza o software Star Chromatography Workstation para tratamento de dados.
- Cubetas de quartzo de 1,0 cm de caminho ótico (Hellma e Beckmann)
 - espectrofotômetro HP 8453 “Diode Array” acoplado ao microcomputador que utiliza o ChemStation Hewlett Packard A.02.05 UV–Vis e impressora Deskjet 892Cxi HP.
- Manta de Aquecimento Fisatom;

- Microseringas Hamilton de diversos volumes (25, 50, 100, 250, 500, 1000) μL .
- Placa de agitação e aquecimento Corning;
- Evaporador rotatório Büchi RE 114
- Potenciostato/galvanostato AUTOLAB modelo PGSTAT 30, utilizando uma célula eletroquímica com três eletrodos:
 - ♦ Eletrodo de trabalho: carbono vítreo, $A = 3,1 \text{ mm}^2$,
 - ♦ Eletrodo de referência: Ag/AgCl (em solução de KCl saturada)
 - ♦ Eletrodo auxiliar: fio de Platina.

III.3. Métodos

III.3.1. Sínteses

III.3.1.1 - Reação de acilação do 4-carboxibenzo-18-coroa-6

Em um balão de 25 mL foram adicionados 10 mL de cloreto de tionila previamente destilado e 500 mg ($1,4 \times 10^{-3}$ mol) de 4-carboxibenzo-18-coroa-6. O sistema foi deixado em refluxo por 20 h à temperatura de aproximadamente 80 °C. Em seguida o excesso de cloreto de tionila foi evaporado em um evaporador rotatório.

III.3.1.2 - Síntese da tetra “crowned” porfirina, H_2TCP

Foram destilados aproximadamente 250 mL de diclorometano tratado conforme método no item III.1.2, este foi recolhido em um balão de fundo redondo de 500 mL. A este balão foi adicionado o éter coroa previamente acilado (aproximadamente 420 mg; $1,2 \times 10^{-3}$ mol), 80 mg ($1,2 \times 10^{-4}$ mol) de 5,10,15,20tetra(*o*-aminofenil)porfirina $H_2T_{NH_2}PP$, e aproximadamente 3 mL de trietilamina. A mistura foi deixada sob agitação magnética a uma temperatura de 30 °C por 24 h, sob atmosfera de argônio. A reação foi monitorada por CCD, em sílica, usando como eluente metanol/acetona na proporção 1:1. A $H_2T_{NH_2}PP$ foi usada como padrão para comparação. Após o final da reação o solvente foi eliminado em evaporador rotatório.

III.3.1.3 - Síntese da ferro porfirina tetra “crowned” substituída, (FeTCP)Cl.

Foram colocados 20 mL de dimetilformamida, previamente destilada, em um balão de 50 mL e foi passado um fluxo de argônio durante 30 min. Em seguida foi adicionado 50 mg da **H₂TCP** (2.4×10^{-5} mol) e 45.5 mg de FeCl₂.4H₂O (2.3×10^{-4} mol). A mistura foi colocada em refluxo a uma temperatura de 90 °C por aproximadamente 22 h. A reação foi monitorada por CCD, usando como eluente metanol e acetona. Após a reação ter se completado o solvente foi removido em um evaporador rotatório.

A **Fe(MCP)Cl** foi sintetizada durante o mestrado, conforme descrito na referência Filho *et al.* (FILHO *et al.*, 2005)

III.3.2. Purificação das porfirinas e ferroporfirinas

A purificação das porfirinas foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando os eluentes adequados conforme testes por CCD. Os testes foram feitos variando a proporção (v/v) dos solventes até encontrar o que levava a uma melhor separação. Foram testados os seguintes solventes (e misturas destes solventes): diclorometano, cicloexano, benzeno, acetato de etila, clorofórmio, metanol, acetona e etanol.

III.3.2.1. Purificação da tetra “crowned” porfirina, H₂TCP

A purificação da **H₂TCP** foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh, em uma coluna 80 cm de altura e diâmetro de 6 cm, preenchida com sílica até altura de 65 cm (250 mg de sílica). Como eluente foi usada uma mistura de metanol/acetona na proporção de 1:1. Foi aplicada uma massa de 65 mg, dissolvida em um pequeno volume do eluente. Foram recolhidas 3 frações. As frações foram analisadas por CCD usando a mesma mistura de eluentes citada acima. O solvente das frações foi eliminado no evaporador rotatório.

III.3.2.2. Purificação da ferro tetra “crowned” porfirina, (FeTCP)Cl

A mistura reacional foi lavada cerca de cinco vezes com aproximadamente 20 mL de água deionizada. Em seguida o solvente orgânico foi eliminado por evaporação e a **(FeTCP)Cl** foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel 230- 400 mesh, usando-se como eluente a mistura de metanol/acetona 1:1(v/v). Foram eluídas três frações. Após a eliminação do solvente em evaporador rotatório a ferroporfirina foi submetida à recristalização, dissolvendo o sólido em uma pequena quantidade de metanol e adicionando esta solução a um béquer contendo 200 mL de pentano.

III.3.3. Caracterizações

A **H₂TCP** foi caracterizada por CCD, espectroscopia no UV/Vis, RMN ¹H, infravermelho e análise elementar.

A **(FeTCP)Cl** foi caracterizada por espectroscopia no UV/Vis e análise elementar.

III.3.4. Estudos catalíticos

Para estudo da oxidação catalítica do cicloocteno, cicloexano e estireno por iodosilbenzeno, peróxido de hidrogênio, ácido meta-cloroperbenzóico e hipoclorito de sódio os últimos dois em meio homogêneo (metanol) e heterogêneo (dicloroetano/H₂O) foram utilizadas como catalisadores as ferro porfirinas: **(FeT_{NH2}PP)Cl**, **(FeM_{NH2}PP)Cl**, **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl**

Foram preparadas soluções estoque destas ferro(III)porfirinas em metanol e dicloroetano na concentração de 1×10^{-3} mol/L.

As reações de oxidação em meio homogêneo foram realizadas conforme o método descrito abaixo:

Em um frasco cônico de reação de 3 mL foram colocados $2,5 \times 10^{-7}$ mol da ferroporfirina. Em seguida foram adicionados na seqüência: 1500 µL de MeOH; o substrato (**cicloocteno, cicloexano ou estireno**, $5,0 \times 10^{-4}$ mol); padrão interno (bromobenzeno, $2,9 \times 10^{-5}$ mol) e por último o oxidante ($2,5 \times 10^{-5}$ mol). Iniciou-se a agitação e a contagem do tempo. Estas condições foram

estabelecidas como condições padrão para as reações de oxidação, com a relação FeP : oxidante : substrato de 1 : 100 : 2000.

Em meio heterogêneo (bifásico, H₂O/DCE) o método foi semelhante ao citado acima, somente trocando o solvente metanol por dicloroetano e utilizando soluções aquosas dos oxidantes: peróxido de hidrogênio (30 %) e hipoclorito de sódio (5 %).

Os produtos de reação foram analisados por cromatografia a gás, com a injeção de alíquotas de aproximadamente 0,5 µL (microseringa Hamilton de 5 µL) da mistura de reação em tempos pré-determinados, até rendimento constante.

Para se determinar os rendimentos foi usado o método de adição do padrão interno, utilizando os fatores de resposta do detector determinados previamente, e relacionando-se as áreas dos produtos com a do padrão interno de massa conhecida.

III.3.5. Oxidação do fármaco Carbamazepina

As reações de oxidação foram realizadas na condição de 1 : 40 : 35 de catalisador:oxidante:fármaco (em número de mol), utilizando-se $6,0 \times 10^{-7}$ mol de catalisador (ferro “crowned” porfirinas). Estas reações foram realizadas em meio homogêneo (2000 µL de acetonitrila) utilizando PhIO ,m-CPBA e em

sistemas bifásicos dicloroetano/água 1:1 (v/v) para os oxidantes NaOCl, m-CPBA e peróxido de hidrogênio.

As análises foram realizadas por CLAE utilizando o método padronizado em nosso laboratório pela aluna de Doutorado, Tatiana C.O. Mac Leod, (processo FAPESP 04/01859-6). Na análise usou-se a fase móvel: solução tampão fosfato (pH 7,0 - 0,1 mol L⁻¹), acetonitrila e metanol 60:23:17 (v/v/v) em fluxo de 1 mL/min e detecção UV em 210 nm, em temperatura ambiente (T = 25 °C).

Foram também realizadas reações com as ferroporfirinas amino substituídas, precursoras das “crowned” porfirinas e reações na ausência de catalisador, para avaliar a influência do mesmo no rendimento e seletividade da oxidação, tanto para a carbamazepina como para os outros substratos.

III.3.6. Extração por solventes de íons metálicos sódio e potássio usando as amino porfirinas, “crowned” porfirinas e ferro-“crowned” porfirinas

III.3.6.1 - Extração líquido-líquido convencional

Foram preparadas soluções aquosas 0,1 mol/L de hidróxido de potássio e sódio e a cada uma adicionou-se $4,4 \times 10^{-6}$ mol de ácido pícrico. Também foram preparadas soluções das “crowned” porfirinas e ferroporfirinas em clorofórmio, com concentração $1,75 \times 10^{-4}$ mol/L.

Volumes iguais (10 mL) das soluções de picrato-metal e porfirinas foram colocados em um tubo de ensaio (longo) e agitados magneticamente durante 120 min. Monitorou-se a variação da absorbância em 356 nm devido ao picrato de potássio (ou sódio) presente na fase aquosa, antes e após as extrações, A_0 e A_e respectivamente (HAINES *et al.*, 1983).

O mesmo procedimento foi utilizado para a extração de potássio e sódio utilizando uma solução do éter coroa puro, $1,75 \times 10^{-4}$ mol/L, em clorofórmio.

III.3.6.2 - Extração líquido-líquido por fase única

Foram usadas as mesmas soluções descritas no item anterior.

Foi preparada uma solução fase única em um erlenmeyer de 100 mL usando a proporção 5 : 30 : 15 mL (FILHO, 1999) da solução aquosa metal-picrato / etanol / “crowned” porfirinas em clorofórmio, respectivamente. Esta solução foi deixada sob agitação magnética durante 10 min e em seguida “quebrou-se” a fase única pela adição de 75 mL de clorofórmio. Fez-se então a leitura da absorbância da fase aquosa em 356 nm.

III.3.7. Caracterização eletroquímica das porfirinas: $H_2M_{NH_2}TPP$, H_2MCP , $H_2T_{NH_2}TPP$, H_2TCP , $(FeTCP)Cl$ e $(FeMCP)Cl$

Para a caracterização das porfirinas e “crowned” porfirinas, por voltametria cíclica foram preparadas soluções destas de concentração 1 mmol.L^{-1} em CH_2Cl_2 e $TBAPF_6$ como eletrólito suporte. As análises foram realizadas utilizando opotenciostato/galvanostato AUTOLAB modelo PGSTAT 30, utilizando uma célula eletroquímica com três eletrodos.

Os eletrodos de trabalho e auxiliar foram polidos com suspensão de alumina $0,05\text{ }\mu\text{m}$ e lavados com água e acetona em banho de ultra-som antes das análises.

Para os estudos de voltametria cíclica das porfirinas e “crowned” porfirinas preparou-se uma solução de concentração 1.0 mM de cada porfirina em DMF.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.1. Síntese, purificação e caracterização das porfirinas H₂TCP e (FeTCP)Cl

IV.1.1 Síntese e purificação da H₂TCP

Um grande número de trabalhos tem sido publicado contendo sistemas bis-macrocíclicos formados por porfirinas, ftalocianinas ou compostos correlatos ligados covalentemente a poli-heteromacrociclos, que são materiais de partida para vários modelos biomiméticos de sítios ativos em processos biológicos, bem como outras estruturas supramoleculares de grande interesse (THANABAL & KRISHNAN, 1982). Também devido ao grande interesse na oxidação biomimética de hidrocarbonetos e fármacos, porfirinas funcionalizadas com macrocíclicos como os éteres coroa têm sido estudadas e se mostram promissores como catalisadores, principalmente como modelos de monooxigenases, devido à eficiência e seletividade nas reações de oxidação (BRESLOW & XU, 1996).

Macromoléculas com propriedades peculiares são obtidas quando o éter coroa é ligado na posição *orto* dos anéis fenilas da porfirina. O éter ligado em *orto* pode estar posicionado sobre o núcleo da porfirina, e pode auxiliar na interação com íons metálicos, direcionar o substrato ao centro catalítico da ferroporfirina além, de proporcionar um ambiente seletivo para os substratos, o

que favorece a seletividade para determinados produtos em reações de oxidação.

Quando quatro substituintes éteres coroa são ligados nas posições *orto* dos anéis fenílicos da porfirina, eles podem se organizar de tal maneira a formar atropisômeros.

O conceito de atropisomerismo foi inicialmente proposto por Ullman *et al*, que demonstrou que grupos volumosos nas posições *orto meso*-fenílicas restringem a rotação do anel fenila projetando os substituintes acima ou abaixo do plano da porfirina, levando assim às várias formas atropisoméricas: $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$; $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$; $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ e $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ Figura 12 (ULLMAN, 1969).

Figura 12 : Formas atropisoméricas de modelos porfirínicos

Os quatro atropisômeros normalmente estão presentes em equilíbrio na proporção estatística de 1:4:2:1 ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$; $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$; $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ e $\alpha,\beta,\alpha,\beta$, respectivamente).

Entretanto, tais porfirinas possuem pouca estabilidade conformacional e isso tem dificultado a síntese e estudo de tais compostos.

Inicialmente em nosso estudo procurou-se purificar os atropisômeros da **H₂T_{NH2}TPP** precursora da porfirina tetra “crowned” substituída, com o objetivo de se obter as formas puras dos atropisômeros das porfirinas tetra “crowned” substituída. Foram feitas inúmeras tentativas, usando várias combinações de solventes, sílica gel e alumina como fase estacionárias. No entanto, verificou-se que as frações que pareciam corresponder às formas atropisoméricas puras, sempre se interconvertiam nas etapas posteriores de purificação e reação. Assim, devido ao tempo dispendioso desta etapa, decidiu-se usar a mistura atropisomérica para sintetizar a “crowned” porfirina.

A porfirina **H₂TCP** foi obtida pela reação da **H₂T_{NH2}TPP** com o cloreto de acila derivado do 4-carboxibenzo-18-coroa-6.

Basicamente, podem ser usados três reagentes para fazer a reação de acilação : cloreto de tionila, tricloreto de fósforo e pentacloreto de fósforo. O uso do cloreto de tionila é particularmente cômodo, porque os produtos formados, além do cloreto de acila, são todos gasosos, o que facilita a sua remoção do meio reacional. Mesmo que se tenha usado um excesso de cloreto de tionila este é removido por destilação (MORRISON, 1990). O processo de acilação do éter coroa é mostrado na Figura 13.

Figura 13 : Esquema de acilação do éter coroa

Ao contrário do grupo carboxi (presente no éter), o Cl é um bom grupo abandonador. Isto acontece porque este grupo possui maior facilidade em acomodar a carga negativa proveniente do carbono α , além de possuir um volume maior, o que também facilita a sua saída (MORRISON, 1990).

A reação típica de compostos de acila é a substituição nucleofílica, na qual o grupo -Cl é substituído por um grupo básico. O átomo de carbono carbonílico encontra-se ligado a três átomos por ligações σ , sendo que estas ligações utilizam orbitais sp^2 , que são coplanares e formam um ângulo de 120° . O orbital p restante do átomo de carbono se sobrepõe ao do átomo de oxigênio e forma uma ligação π . A parte da molécula que está nas proximidades do átomo de carbono carbonílico é planar, isto é, todos os átomos de carbono que estão ligados diretamente à carbonila também são coplanares, favorecendo o ataque do nucleófilo ao carbono. Este é favorecido devido aos seguintes fatores: tendência do oxigênio em adquirir elétrons, estado de transição relativamente desimpedido que conduz o reagente trigonal plano ao intermediário tetraédrico (MORRISON, 1990). Estes fatores tornam os cloretos

de acila mais suscetíveis aos ataques nucleofílicos. O intermediário tetraédrico de um composto de cloreto de acila libera o grupo Cl^- e regressa a um estado trigonal, resultando assim em uma reação de substituição (MORRISON, 1990).

Figura 14.

Figura 14 : Reação de substituição de um composto a partir do cloreto de acila (MORRISON, 1990).

No caso da $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{TPP}$, o Z seriam os grupos amino da posição *orto* dos anéis fenílicos da porfirina, resultando numa ligação tipo peptídica, Figura 15.

Figura 15 : Reação da $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{TPP}$ e cloreto de acila derivado do éter coroa.

Na reação acima, além da **H₂TCP** é formado o HCl, por isso há necessidade de se usar uma base, no caso a trietilamina, para favorecer o deslocamento da reação no sentido de formação do produto desejado, a **H₂TCP**.

Inicialmente foi feita a purificação da **H₂TCP** extraindo o excesso de éter coroa com água desionizada. A extração foi realizada adicionando pequenas porções de água a um funil de separação contendo a **H₂TCP** dissolvida na fase orgânica. Após a extração a fase orgânica foi evaporada, obtendo-se a **H₂TCP** sólida. A purificação adicional da **H₂TCP** foi feita por cromatografia em coluna de sílica gel (230-400 mesh). Como eluente foram testadas várias combinações de solventes, sendo que a mistura que se mostrou apropriada para a separação foi metano/acetona, na proporção de 1:1 (v/v). A dificuldade de encontrar uma combinação de solventes que fosse adequada para eluir a “crowned” porfirina em sílica é devido à quantidade de oxigênios do éter coroa. Quanto maior o número de átomos de oxigênio no anel do éter, maior é a interação destes com os grupos OH da sílica, ficando assim mais retido o composto (KUS, 1996). Entretanto, essa característica pode facilitar a separação da porfirinas **H₂TCP** da **H₂T_{NH2}TPP** precursora, que não reagiu. Foram eluídas três frações, sendo a primeira em menor quantidade, correspondendo à **H₂T_{NH2}TPP**. As outras duas frações correspondiam à “crowned” porfirina, sendo que a segunda continha uma quantidade muito pequena de porfirina e a terceira fração era a mais concentrada. O solvente desta fração foi evaporado obtendo-se 70 mg de “crowned” porfirina, que corresponde a 29 % de rendimento em relação à porfirina de partida.

IV.1.2 Caracterização da H₂TCP

A Figura 16 mostra os espectros de absorção do éter coroa (a), e da **H₂T_{NH2}TPP** (b) respectivamente. O 4-carboxibenzo-18-coroa-6 possui bandas de absorção características em 230, 266 e 296 nm. Em geral todos os éteres cíclicos contendo um ou mais grupos benzo como substituintes possuem uma absorção máxima em comprimento de onda próximo a 275 nm, que é característica do anel do poliéter (PEDERSEN, 1969).

O espectro de absorção da **H₂T_{NH2}TPP** apresenta a banda Soret em 418 nm e as bandas Q em 512, 550, 592 e 650 nm. Este espectro assemelha-se ao espectro de absorção da porfirina **H₂TPP**, sendo também do tipo *etio*. Neste tipo de porfirina as bandas na região do visível, bandas Q, possuem intensidades relativas na ordem IV > III > II > I (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994). A semelhança dos espectros da **H₂T_{NH2}PP** e **H₂TPP** o que indica que a substituição dos grupos amino nas posições *orto* dos anéis fenílicos não altera as posições e as intensidades relativas das bandas de absorção. O coeficiente de absortividade molar (ϵ) da banda Soret da **H₂T_{NH2}TPP** em DCM foi determinado como $2,5 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$.

a

b

Figura 16 : Espectros de absorção eletrônico: a) 4-carboxibenzo 18-coroa-6 em DCM ; b) $H_2T_{NH_2}TPP$ em DCM.

A Figura 17 mostra o espectro de absorção da H_2TCP e também de uma solução obtida pela simples mistura da $H_2T_{NH_2}TPP$ e do éter coroa.

a

b

Figura 17 : Espectros de absorção eletrônica de: a) H_2TCP em DCM ; b) mistura dos atropisômeros da $H_2T_{NH_2}TPP$ e 4-carboxibenzo-18-coroa-6(1:4 mol/mol) em DCM.

O espectro de absorção da **H₂TCP** mostra uma banda larga em 276 nm, a banda Soret em 422 nm e as bandas Q em 512, 554 e 590 nm. Esse espectro é significativamente diferente do espectro de absorção da mistura da **H₂T_{NH2}TPP** e do éter coroa (sem reação), o qual apresenta as bandas do éter coroa e da porfirina sem qualquer alteração, indicando que uma nova molécula foi formada na reação da porfirina amino substituída com o éter coroa. Provavelmente o aparecimento da banda em 276 nm e o deslocamento da banda Soret de 418 nm para 422 nm no espectro da **H₂TCP** são devido à interação dos grupos éteres com o anel porfirínico, que alteram a simetria da molécula de porfirina.

A **H₂TCP** também foi caracterizada por análise elementar de C, N e H. em % . A Tabela 2 mostra os resultados desta análise.

Tabela 2 : Resultados de análise elementar

H₂TCP	% C	% H	% N
Teórico calculado	66,32	6,06	5,52
para H₂TCP			
C₁₁₂H₁₂₂N₈O₂₈			
Experimental	66,82	7,02	6,03
Erro	+ 0,5	+ 0,96	+ 0,51

O resultado encontrado para carbono, hidrogênio e nitrogênio na análise elementar está coerente com o cálculo experimental para a **H₂TCP**.

A caracterização da **H₂TCP** foi também feita por espectroscopia na região do infravermelho (IV). As principais bandas compreendidas entre 4000 e 650 cm⁻¹ e as respectivas atribuições estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 : Atribuições das bandas do espectro de IV da **H₂TCP** em emulsão de nujol.

Frequência das bandas (cm ⁻¹)	Atribuições
3398(F)	CONH (estiramento, amida)
2998(m)	NH (estiramento, pirrol)
1644(m)	C=O (deformação, carbonila)
1200(F)	Ar-OC (estiramento, éter de coroa)
980(m)	-C-H (deformação do plano – anel porfirínico)
788(m)	N-H (deformação, anel porfirínico)

f = fraca ; m = média ; F = forte

As principais bandas de absorção estão em 1285 cm⁻¹ atribuída à deformações axial ν_{C-O-C} do anel poliéter e a banda em 1644 cm⁻¹, atribuída à deformação axial do grupo C=O da amida ($\nu_{C=O}$), o que vem a confirmar a ligação do éter coroa à porfirina.

As demais absorções são características do anel porfirínico. Não foi possível identificar a absorção característica da ligação N-H da amida, que ocorre em aproximadamente $3200\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, devido à presença da absorção correspondente ao N-H interno do anel porfirínico, que também ocorre na mesma região ($3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$).

Todas as atribuições são concordantes com dados da literatura (SILVERSTEIN & WEBSTER, 2000). A Figura 18 mostra o espectro de absorção na região do infra vermelho da **H₂TCP**

Figura 18 : espectro de absorção na região do infra vermelho da **H₂TCP** em pastilha de KBr

A caracterização da **H₂TCP** por RMN ¹H se mostrou bastante difícil devido à grande quantidade de possíveis interações dos hidrogênios na molécula, considerando as misturas dos atropisômeros formados. A análise e interpretação dos resultados foi realizada em colaboração com o Professor Antonio Gilberto Ferreira (UFSCAR/São Carlos). Os espectros, Figura 19 mostraram sinais característicos da porfirina e do éter coroa, conforme atribuições da Tabela 4.

Tabela 4 : Deslocamentos químicos (δ) para **H₂TCP**, em CDCl₃.

Deslocamentos , ppm	Atribuições
- 2,8	2 H (N-H pirrólicos)
3,25 – 3,98	80 H (OCH ₂ do éter coroa)
8,8	4 H (CONH)
9,32	8 H (C-H pirrol)
8,4 – 7,23	28 H, anel aromático

Figura 19 : Espectro de RMN ^1H da **H₂TCP** , em CDCl_3

IV.2. Extração de íons metálicos

Uma importante aplicação de sistemas porfirínicos ligados a éteres coroa é baseada na propriedade destes de serem solúveis tanto em meio aquoso quanto orgânico, podendo ser utilizados para extração seletiva de íons metálicos.

Uma das técnicas mais utilizadas para extração de íons metálicos é a extração por solventes, ou extração líquido-líquido, sendo uma das ferramentas mais importantes em química analítica, podendo ser aplicada tanto na determinação e separação de íons como também no pré-tratamento em várias análises (STARY, 1964).

Na utilização de éteres coroa na extração de íons metálicos, a seletividade é dependente do tamanho do anel do éter coroa, sendo que a existência de éteres coroa com diversos tamanhos e grupos ligados ao anel fazem com que essa seletividade possa ser modulada. A estabilidade do complexo formado é diretamente influenciada pelo ânion. Ânions grandes com alto poder de polarização, como é o caso do íon picrato, são mais facilmente solubilizados em solventes pouco polares como alguns solventes orgânicos.

O equilíbrio formado entre o metal e o éter coroa pode ser simplifiadamente entendido pelas equações abaixo:

Nestes equilíbrios M^+ corresponde ao cátion metálico, A^- é o contra íon picrato, P o éter coroa ou éter ligado a outra molécula, PM^+ o cátion (complexo) e PMA o par iônico complexo. Uma maneira de predizer a eficiência da extração é calcular a constante destes equilíbrios.

Neste trabalho, avaliou-se a porcentagem de extração de íons metálicos utilizando soluções aquosas de picratos dos metais alcalinos (sódio e potássio) pelas “crowned” porfirinas e ferro “crowned” porfirinas. Testou-se inicialmente, a capacidade das **H₂TCP**, **(FeTCP)Cl** e **(FeMCP)Cl** em extrair para a fase orgânica os íons metálicos sódio e potássio, usando a técnica de extração líquido-líquido convencional e extração líquido-líquido por fase única. O mesmo

estudo foi realizado com o éter coroa (4-carboxibenzo-18-coroa-6) puro, as amino porfirinas precursoras e também com uma mistura das soluções **H₂T_{NH2}PP** e do éter coroa, isto é, sem promover a reação entre estes compostos. Isto foi feito para comparar a eficiência da extração dos íons metálicos pelas “crowned” porfirinas e o efeito sinérgico da supramolécula.

O íon picrato foi usado como contra íon em todos os experimentos, por possuir absorção máxima em comprimento de onda igual a 356 nm. A análise da extração do metal é feita medindo a absorbância da fase aquosa antes e depois da extração, neste comprimento de onda, segundo a equação (HAINES *et al.*, 1983):

$$\% \text{EXTRAÇÃO} = \frac{A_o - A_e}{A_o} \times 100$$

Os resultados das extrações líquido-líquido convencional e por fase única estão mostrados nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 : Extração por solvente de íons sódio e potássio da fase aquosa para a fase orgânica (clorofórmio) a 25 °C, por extração líquido-líquido convencional utilizando diversas porfirinas

Composto	% de picrato de metal extraído para a fase orgânica (60 min)	
	Íon Na ⁺	Íon K ⁺
H₂MCP	< 1 ^a	18 ^a
(FeMCP)Cl	< 1	16
H₂TCP	10	28
(FeTCP)Cl	6	26
Éter coroa (puro)	3	3
Éter coroa (puro) (excesso 4x em número mols)	3	5
H₂T_{NH2}PP e éter coroa (sem reação)	2	4

^a Dados obtidos no mestrado

Como pode ser visto pelos resultados da Tabela 5, na extração líquido-líquido convencional, as “crowned” porfirinas bases livres, **H₂MCP** e **H₂TCP** e correspondentes ferro “crowned” porfirinal mostraram eficiência similares na extração dos íons metálicos. Esses resultados indicam que a complexação dos cátions metálicos pelo próprio anel porfirínico tem pouca influência na extração, sendo esta devido à complexação pelo éter coroa. Como já foi observado anteriormente para a **H₂MCP**, também a **(FeMCP)Cl** é seletiva para a extração do íon potássio. Esta seletividade é menor para as porfirinas tetra “crowned”

substituídas, **H₂TCP** e **(FeTCP)Cl**, as quais foram capazes de extrair os íons sódio, embora com menor eficiência.

A maior seletividade para os íons potássio é explicada pelo tamanho da cavidade do éter coroa ligado à porfirina, adequada para complexar este íon. A cavidade do éter coroa mede 2,9 Å, o que o torna mais apropriado para complexar o íon potássio, com diâmetro 2,6 Å, do que o íon sódio, (1,9 Å) para o qual a interação com os átomos de oxigênio do poliéter cíclico fica desfavorecida, não efetivando a formação do complexo que levaria à sua extração.

A maior extração de sódio pela **H₂TCP** e **(FeTCP)Cl** em relação à **H₂MCP** indica que outros fatores também influenciam na extração. Além da dimensão da cavidade do anel do éter cora, a forma e a topologia da molécula, a rigidez ou flexibilidade dos substituintes éter coroa na porfirina e o número de arranjos conformacionais podem também ajudar na complexação (BERRIN *et al.*, 2001). Na **H₂TCP**, há quatro grupos éteres ligados à molécula da porfirina, resultando em maior interação com os íons e favorecendo a extração. Alguns estudos também indicam que éteres coroa com substituintes benzo têm a sua capacidade de extração aumentada. Este fato indica possíveis interações π - π entre o íon picrato e as unidades aromáticas da molécula (TALANOVA *et al.*, 1999). No caso da **H₂TCP**, além dos grupos aromáticos da porfirina, há também anéis benzo nas 4 unidades do éter coroa, o que aumenta essas interações e, conseqüentemente, favorecem a extração dos íons.

Foi realizada também a extração dos cátions Na⁺ e K⁺ utilizando o éter coroa puro e com a mistura da porfirina e éter coroa, sem reação. Os resultados obtidos foram pouco expressivos (máximo de 5 % de extração,

Tabela 5). Esta é uma prova do efeito associativo dos dois macrociclos (porfirina e éter coroa) da supermolécula. Isto também foi observado para sistemas análogos de éter coroa com ftalocianinas (HAINES *et al.*, 1983).. É sugerido nestes sistemas que os efeitos eletrônicos do complexo ftalocianina / éter coroa aumenta a constante de estabilidade do complexo, favorecendo a extração do íon (HAINES *et al.*, 1983).

Tabela 6 : Extração líquido-líquido por fase única de íons sódio e potássio da fase aquosa para a fase orgânica (clorofórmio) a 25 °C

Composto	% de picrato de metal extraído para a fase orgânica (10min)	
	Íon Na ⁺	Íon K ⁺
H ₂ MCP	35	70
(FeMCP)Cl	45	83
H ₂ TCP	60	92
(FeTCP)Cl	55	86
Éter coroa (puro)	10	32
Éter coroa (puro) (excesso 4x em número mols)	18	40
H ₂ T _{NH2} PP e éter coroa (sem reação)	10	28

A extração líquido-líquido por fase única é uma técnica relativamente recente (MARTINS, 1974) e tem sido bastante estudada em sistemas para determinação/separação e extração de íons metálicos. A técnica consiste em formar uma fase única pela mistura de uma fase aquosa, onde está o metal

que se quer extrair; uma fase orgânica, onde está o complexante, e um co-solvente, que é um líquido que é miscível tanto na fase aquosa quanto na fase orgânica. Essa fase única é formada pelo método de titulação de fases, através do diagrama ternário de Roozembom (EIRAS *et al.*, 2003). Na fase única todas as reações entre os íons metálicos e o complexante se fazem em uma única fase, conseqüentemente a interação tende a ser mais efetiva do que ocorre na extração convencional, onde as interações ocorrem na interface da fase aquosa/fase orgânica.

Nos resultados apresentados na Tabela 6 verifica-se que a utilização desta técnica melhorou acentuadamente a extração dos íons metálicos, sódio e potássio. Isso pode ser atribuído ao fato dos componentes, íons metálicos e complexante (“crowned” porfirina ou éter coroa puro), estarem todos na mesma fase, facilitando a interação entre complexante-metal. Conseqüentemente, há um favorecimento da extração dos íons metálicos para a fase orgânica. Observa-se que, devido à maior eficiência desta técnica, também íons sódio puderam ser extraídos, porém, numa porcentagem bem menor que a de potássio, como observado na técnica de extração líquido-líquido convencional, e com perda parcial da seletividade para o íon potássio. Observa-se novamente que as “crowned” porfirinas foram muito mais eficientes que o 4-carboxibenzo-18-coroa-6 puro na extração dos íons, evidenciando uma vez mais o efeito sinérgico dos dois macrociclos. Comparando-se os tempos de extração e as porcentagens de íons extraídos pela técnica convencional e por fase única (Tabela 5 e 6, respectivamente) conclui-se que a técnica de extração por fase única se mostra adequada para fins de extração de metais

em solução, podendo ser adaptada para extração de metais em várias matrizes.

IV.3. Estudos catalíticos

IV.3.1 Oxidação do cicloocteno, cicloexano e estireno catalisada pelas ferro “crowned” porfirinas usando iodosilbenzeno, peróxido de hidrogênio, ácido meta-cloroperbenzóico e hipoclorito de sódio como oxidantes.

O cicloocteno foi escolhido como substrato por apresentar algumas características interessantes (IAMAMOTO *et al.*, 1996) :

- I – O único produto da reação é o (Z)-ciclooctenóxido;
- II - É um substrato facilmente oxidado e pode ser utilizado para verificar o potencial catalítico do sistema;
- III – É amplamente utilizado na literatura, o que permite a comparação entre sistemas catalíticos diversos.

Também é conhecido que reações de epoxidação, em geral, são mais rápidas do que as de hidroxilação, consumindo mais rapidamente o intermediário, diminuindo assim a possibilidade de ocorrer reações secundárias competitivas. A reação de epoxidação do cicloocteno está representada na Figura 20.

Figura 20 : Reação de epoxidação do (Z)-cicloocteno catalisado por FeP

Os resultados da oxidação do (cicloocteno catalisadas pelas ferroporfirinas são apresentados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 : Rendimentos (%)¹ dos produtos de oxidação do cicloocteno por diversos oxidantes catalisado por FeP.

FeP	Ciclooctenóxido (%)					
	PhIO ^a	NaOCl ^a	NaOCl ^b	m-CPBA ^a	m-CPBA ^b	H ₂ O ₂ ^b
FeMCP	20	40	31	35	30	18
FeM_{NH2}PP	22	29	nd	13	10	8
FeTCP	30	50	45	55	50	22
FeT_{NH2}PP	15	10	nd	8	8	8
Branco	< 3	< 3	nd	< 4	< 3	nd

a)em meio de MeOH, b) em meio de H₂O/dicetano,

FeP:oxidante:substrato 1: 100:2000; [FeP] = 1,7 x 10⁻⁴ mol /L, nd = não detectado

¹Rendimento em relação a quantidade de oxidante

Observa-se na Tabela 7 que as ferro “crowned” porfirinas são capazes de epoxidar o cicloocteno com todos os oxidantes estudados.

Os relativamente baixos rendimentos de epóxido da Tabela 7, (máximo de 55 %) quando comparados com outros sistemas FeP que produzem até 90 % de epóxido, podem ser explicados pela reação competitiva do metanol já verificada anteriormente no grupo (SHIAVON *et al.*, 2001; GOTARDO *et al.*, 2004). Apesar desta desvantagem este solvente foi escolhido por solubilizar todos os oxidantes e permitir a comparação entre eles.

Analisando os resultados da Tabela 7 verifica-se que não houve ganho catalítico com a introdução do éter coroa na molécula de porfirina no caso da (**FeMCP**)Cl em relação a (**FeM_{NH2}TPP**)Cl (20 e 22 % de rendimento, respectivamente) quando o oxidante é o PhIO. Este resultado é esperado, tendo em vista que a (**FeM_{NH2}TPP**)Cl, sendo uma porfirina de primeira geração, é pouco protegida contra a destruição oxidativa no meio reacional. A substituição de apenas um éter coroa na posição *orto* do anel fenila não foi suficiente para proteger o catalisador desta destruição auto-oxidativa, resultante do ataque da espécie ferril radical porfirina π -cátion, **Fe^{IV}(O)P^{•+}**, à própria porfirina. A destruição do catalisador é favorecida em solventes como MeOH, devido à maior solubilidade do PhIO neste solvente, favorecendo a rápida formação e reação da espécie catalítica. A maior destruição neste solvente foi evidenciada pelo branqueamento da solução durante a reação e pelo desaparecimento da banda Soret da FeP após a reação.

Ao contrário do PhIO, quando os oxidantes são NaOCl e m-CPBA, em meio de metanol, as **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** foram catalisadores mais eficientes na oxidação do cicloocteno (Tabela 7), levando a rendimentos maiores de epóxido quando comparadas àqueles observados com o PhIO e com as FeP amino substituídas precursoras. O aumento nos rendimentos da reação indicam a ação dos substituintes éteres coroa através de dois efeitos:

i) remover a densidade eletrônica do anel porfirínico, ativando a espécie catalítica **Fe^{IV}(O)P^{•+}** e favorecendo o ataque à olefina, que possui uma ligação C=C rica em elétrons.

ii) interagir com o oxidante, por complexação com o cátion (no caso do NaOCl) ou pontes de hidrogênio (no caso do m-CPBA) direcionando-o para o sítio catalítico e favorecendo sua reação com o centro metálico.

Este mesmo efeito foi observado por Banfi et al (BANFI *et al.*, 1996) utilizando manganês porfirinas ligadas a éteres coroa por cadeias carbônicas de diferentes tamanhos, as quais possibilitavam maior ou menor mobilidade às unidades do poliéter, favorecendo maior ou menor interação com o centro metálico do anel porfirínico.

A unidade do éter coroa ligada à porfirina pode também funcionar como um agente auxiliar na solubilização do oxidante aquoso na fase orgânica onde se encontra o substrato. Os resultados catalíticos obtidos com o hipoclorito de sódio e m-CPBA como oxidantes no sistema bifásico água/dicloroetano, Tabela 7, mostram este efeito adicional deste substituinte, que atua como agente transferidor de fases. Observa-se que a **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** são capazes de catalisar a epoxidação do cicloocteno neste sistema bifásico, levando a 31 % e 45 % de epóxido, respectivamente, sem a necessidade de se utilizar um

outro agente transferidor de fases, como sais quartenários de amônio, como descritos na literatura para sistemas bifásicos com metaloporfirinas e este oxidante (SHELDON, 1994). Observa-se que neste sistema água/dicloroetano não houve formação do epóxido para ambos os catalisadores precursores **[(FeM_{NH2}TPP)Cl e (FeT_{NH2}PP)Cl]** nas mesmas condições, confirmando que os éteres coroa ligados à porfirina são os responsáveis pela catálise observada.

Para o sistema catalítico usando o oxidante H₂O₂, os resultados também mostraram que a “crowned” porfirina está realmente atuando como agente transferidor de fases. Os rendimentos do epóxido para estes sistemas são bem maiores que aqueles observados com as ferroporfirinas precursoras, Tabela 7.

Os rendimentos com este oxidante são menores que aqueles observados com NaOCl e m-CPBA, provavelmente devido à decomposição do peróxido de hidrogênio catalisada pelas FeP (MEUNIER, 1994)

O cicloexano também foi investigado como substrato porque é um composto inerte que pode fornecer informações sobre a natureza, reatividade e estabilidade das espécies intermediárias ativas (IAMAMOTO *et al.*, 1995), Figura 21.

Figura 21 : Reação de oxidação do cicloexano catalisado por FeP

Os resultados catalíticos deste substrato estão mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 : Rendimentos (%) dos produtos de oxidação do cicloexano por diversos oxidantes, catalisado por FeP.

	Rendimento de cicloexanol/cicloexanona ¹ (%)					
	PhIO ^a	NaOCl ^a	NaOCl ^b	m-CPBA ^a	m-CPBA ^b	H ₂ O ₂ ^b
(FeMCP)Cl	3/nd	5/nd	5/nd	8/nd	10/nd	nd
(FeM_{NH2}PP)Cl	nd	nd	nd	nd	nd	nd
(FeTCP)Cl	5/nd	15/nd	12/nd	11/nd	10/nd	nd
(FeT_{NH2}PP)Cl	< 1/nd	< 3/nd	< 2/nd	< 3/nd	< 3/nd	nd
Branco	nd	nd	nd	nd	nd	nd

a)em meio de MeOH, b) em meio de H₂O/dicloroetano,

FeP:oxidante:substrato 1: 100:2000; [FeP] = $1,7 \times 10^{-4}$ mol /L, nd = não detectado

¹ Baseado na quantidade de oxidante

Os rendimentos dos produtos da oxidação do cicloexano usando as “crowned” porfirinas **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** foram pouco expressivos. Os baixos rendimentos podem ser associados às reações competitivas discutidas anteriormente para o cicloocteno, principalmente à de oxidação do metanol, mais reativo comparado ao cicloexano.

Embora os rendimentos sejam baixos, observa-se seletividade para a formação do cicloexanol e uma maior eficiência catalítica da **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** em comparação às **(FeM_{NH2}PP)Cl** e **(FeT_{NH2}PP)Cl**, respectivamente, mostrando o efeito benéfico do éter coroa.

O estireno também foi usado como substrato e vem sendo estudado em nosso grupo, pois pode fornecer valiosas informações sobre o mecanismo da reação e espécies catalíticas nos sistemas estudados. A reação de oxidação do estireno é mostrada na Figura 22 e os resultados catalíticos estão na Tabela 9.

Figura 22 : Reação de oxidação do estireno catalisado por FeP

Tabela 9 : Rendimentos (%) dos produtos de oxidação do estireno por diversos oxidantes, catalisado por FeP.

Rendimento de estireno óxido ¹ (%)						
	PhIO ^a	NaOCl ^c	NaOCl ^b	m-CPBA ^c	m-CPBA ^b	H ₂ O ₂
(FeMCP)Cl	3	10	15	12	10	nd
(FeM_{NH2}PP)Cl	3	5	< 1	5	< 1	nd
(FeTCP)Cl	10	20	20	25	30	< 2
(FeT_{NH2}PP)Cl	5	12	12	15	18	nd
Branco	nd	nd	nd	nd	nd	nd

a)em meio de MeOH, b) em meio de H₂O/dicloroetano, c) ACN

FeP:oxidante:substrato 1: 100:2000; [FeP] = 1,7 x 10⁻⁴ mol /L, nd = não detectado

¹ Baseado na quantidade de oxidantes

Na oxidação do estireno observou-se a formação de um único produto, o epóxido indicando que a reação deve estar ocorrendo pelo mecanismo envolvendo a espécie catalítica ferril radical porfirina π -cátion, Fe^{IV}(O)P^{•+} (GUEDES *et al.*, 2006)

As porfirinas substituídas com éter coroa se mostraram mais eficientes na oxidação do estireno, o que também confirma o efeito benéfico do éter coroa na supermolécula, como discutido anteriormente para o cicloocteno.

A maior eficiência das ‘crowned’ porfirinas na oxidação do estireno pelo NaOCl pode ser explicadas pelo efeito “push” dos éteres coroa sobre o complexo intermediário HOCl/Fe-porfirina. Os átomos de oxigênio básicos podem facilitar a quebra da ligação O-H, formando assim a espécie ferro-oxo de alta valência, que é responsável pela transferência de oxigênio ao substrato,

Figura 23, como sugerido por Banfi et al., para as manganês “crowned” porfirinas.

Figura 23 : Provável mecanismo de formação da espécie de alta valência ferril radical porfirina π - cátion, formada devido ao efeito “pull” exercido pela unidade éter coroa da (FeTCP)Cl adaptado de Banfi *et al*

IV.3.2 Oxidação do fármaco carbamazepina catalisada por ferro “crowned” porfirinas sintéticas usando iodosilbenzeno, NaClO e ácido meta-cloroperbenzóico como oxidantes.

A carbamazepina (CZB), Figura 24 é um anticonvulsivante e tem sido um dos fármacos mais freqüentemente prescrito para o tratamento da epilepsia, sendo consumido na Inglaterra em quantidades superiores a 40 toneladas ao ano (VOGNA *et al.*, 2004). CBZ é quase completamente metabolizada no fígado humano, com apenas traços do fármaco excretados na urina. A via metabólica principal é a oxidação por enzimas do sistema citocromo P-450, para formar a carbamazepina 10,11-epóxido (CBZ-EP) Figura 24, a qual é também dotada de propriedades anticonvulsivantes (MANDRIOLI *et al.*, 2001). Ao longo dos anos muitos estudos têm sido realizados com este anticonvulsivante, entretanto muitas questões ainda permanecem, tais como a elucidação dos mecanismos para explicar a formação de novos metabólitos, identificação de intermediários reativos e em quais fases do processo de detoxificação e/ou transformação do composto há participação do P-450.

Os estudos oxidativos com este fármaco utilizando metaloporfirinas como catalisadores, podem auxiliar na identificação de novos produtos de oxidação, os quais podem ser intermediários no metabolismo *in vivo*.

Estes estudos vêm sendo realizados sistematicamente pela aluna de doutorado Tatiana C. O. MacLeod (FAPESP, processo N 04/01859-6), responsável por estabelecer o método de análise dos produtos por CLAE e as condições de reação.

Neste trabalho foram utilizadas para o estudo de oxidação da CBZ as ferroporfirinas **FeTCP**, **FeMCP**, **(FeM_{NH₂}TPP)Cl** e **(FeT_{NH₂}PP)Cl**. As “crowned” porfirinas apresentam propriedades interessantes para a catálise em meio heterogêneo, devido às propriedades peculiares discutidas anteriormente na oxidação dos hidrocarbonetos. Além destas propriedades, uma vez que a CBZ possui em sua estrutura grupos NH₂, espera-se que estes possam interagir com os átomos de oxigênio do éter coroa, favorecendo a aproximação deste fármaco ao sítio catalítico e favorecendo assim a catálise deste substrato (VEGGEL *et al.*, 1994).

Figura 24 : CBZ e EP-CBZ

Tabela 10 : Resultados catalíticos expressos em rendimento (%)¹ obtidos na reação de oxidação da CBZ catalisada pelas FeP.

Reação	catalisador	Oxidante	Meio de Reação	Rendimento (%) CBZ-EP
1	(FeMCP)Cl	PhIO	ACN	32
2	(FeM _{NH2} TPP)Cl	PhIO	ACN	15
3	(FeMCP)Cl	m-CPBA	ACN	36
4	(FeM _{NH2} TPP)Cl	m-CPBA	ACN	17
5	(FeMCP)Cl	NaOCl	DCE/H ₂ O	13
6	(FeM _{NH2} TPP)Cl	NaOCl	DCE/H ₂ O	5
7	(FeMCP)Cl	m-CPBA	DCE/H ₂ O	54
8	(FeM _{NH2} TPP)Cl	m-CPBA	DCE/H ₂ O	20
9	(FeTCP)Cl	PhIO	ACN	38
10	(FeT _{NH2} PP)Cl	PhIO	ACN	7
11	(FeTCP)Cl	m-CPBA	ACN	67
12	(FeT _{NH2} PP)Cl	m-CPBA	ACN	8
13	(FeTCP)Cl	NaOCl	DCE/H ₂ O	33
14	(FeT _{NH2} PP)Cl	NaOCl	DCE/H ₂ O	5
15	(FeTCP)Cl	m-CPBA	DCE/H ₂ O	81
16	(FeT _{NH2} PP)Cl	m-CPBA	DCE/H ₂ O	8

¹ Rendimentos em relação ao oxidante; após 2 h

Relação : catalisador : oxidante : substrato 1 : 40 : 35; $2,1 \times 10^{-5}$: $2,4 \times 10^{-5}$: 6×10^{-7} mol respectivamente.

Pode-se observar pelos resultados da Tabela 10 a maior eficiência catalítica das ferroporfirinas “crowned” substituídas comparadas às ferroporfirinas amino substituídas precursoras (compare por exemplo as reações 1 e 2, 3 e 4, 9 e 10, 11 e 12), evidenciando o efeito do substituinte éter coroa ligado ao anel porfirínico. Este substituinte age de duas maneiras:

I - Interagindo com o substrato e oxidante, provavelmente por pontes de hidrogênio favorecendo a aproximação destes reagentes ao sítio catalítico e, portanto em efeito associativo com o centro metálico. Este efeito é intensificado pela presença deste substituinte na posição *orto* do anel *meso*-arila, como se observa na estrutura das porfirinas na Figura 28. Este mesmo efeito associativo foi observado anteriormente na catálise de oxidação de outros substratos (cicloocteno, estireno e cicloexano) com estas ferroporfirinas, como discutido anteriormente.

II - Evitando a destruição bimolecular da ferroporfirina, por ser mais volumoso. Isto foi comprovado comparando-se o branqueamento da solução com ambas ferroporfirinas (“crowned” e amino-substituídas) após reação, e pelo espectro UV-Vis destas soluções. Nas reações com as **(FeM_{NH2}TPP)Cl** e **(FeT_{NH2}PP)Cl**, observou-se um rápido branqueamento da solução e o espectro mostrou o desaparecimento da banda Soret das ferroporfirinas, indicando a destruição destes complexos metálicos. Já nas reações com **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl**, a banda Soret não sofreu alteração, indicando que a unidade éter coroa protegeu a porfirina da destruição oxidativa.

Um fator importante no caso da **(FeTCP)Cl** é que nos atropisômeros α , α , α , com as quatro unidades do éter coroa orientadas para o mesmo lado

da porfirina, os substituintes éter coroa podem agir como “pinças” que orientam e dirigem o substrato para a cavidade do sítio ativo (BANFI *et al.*, 1996 ; GUNTER *et al.*, 1998), proporcionando rendimentos muito mais altos que aqueles observados com a (**FeMCP**)Cl (Tabela 10, reações 1,3,5,7 *versus* 9,11,13,15). O aumento nos rendimentos com a (**FeTCP**)Cl são muito mais significativos com o oxidante m-CPBA, o que indica uma maior interação deste oxidante com as unidades éter coroa.

As ferros “crowned” porfirinas foram catalisadores muito mais eficientes nos sistemas bifásicos DCE/H₂O utilizando m-CPBA como oxidante que as mesmas ferroporfirinas nos sistemas homogêneos (Tabela 10 reações 3,11 e 7,15). Estes resultados mostram que as (**FeMCP**)Cl e (**FeTCP**)Cl estão atuando também como agentes de transferência de fases, que pode ser explicada pela propriedade dos éteres coroa de serem solúveis tanto em meio aquoso quanto orgânico. Assim, estes substituintes promovem a interação da CBZ, que é solúvel em meio aquoso, com o catalisador, que está na fase orgânica, dispensando a utilização de um outro agente transferidor de fases o que é comum e bem relatado na literatura para sistemas bifásicos com metaloporfirinas e NaOCl.

Os resultados com NaOCl como oxidante podem ser considerados bons (reações 5 e 13, Tabela 10), tendo em vista que o NaOCl é um reagente barato e solúvel em água. O papel de agente transferidor de fases da unidade éter coroa fica evidente também quando se compara os resultados catalíticos com as ferros amino porfirinas em ambos os meios: ACN e

DCE/H₂O (reações 4 e 8; 12 e 16, Tabela 10, os quais independem do meio reacional).

Na catálise com este oxidante a unidade éter coroa pode estar complexando o íon Na⁺, desta maneira “arrastando” o oxidante para próximo do sítio catalítico, aumentando a concentração do íon OCl⁻ que pode substituir o ligante axial cloreto, conduzindo a formação de uma nova espécie A, Figura 25.

Existem duas propostas para o mecanismo de ativação do oxigênio do NaOCl:

I - a coordenação do ânion hipoclorito ao ferro pode ser suficiente para aumentar as propriedades eletrofílicas do átomo de oxigênio e tornar possível a transferência de oxigênio para o substrato, neste caso a carbamazepina;

II - a dissociação heterolítica da ligação O-Cl é necessária para gerar o complexo ferril porfirina π -cátion, Fe^{IV}(O)P⁺, que é mais eletrofílico, reagindo então com o substrato (MEUNIER et al., 1984).

Figura 25 : Mecanismo de formação de intermediários a partir da coordenação do ânion hipoclorito em pH > 8 (MEUNIER *et al.*, 1984).

m-CPBA foi melhor oxidante associado às ferroporfirinas “crowned” substituídas em meio DCE/H₂O, com rendimentos tão altos quanto 81 % de CBZ-epóxido (reação 15, Tabela 10). Estes resultados provavelmente refletem a maior interação deste oxidante com as unidades de éter coroa devido à possibilidade adicional de interação π - π entre os anéis aromáticos do m-CPBA e o substituinte benzo do éter coroa, de maneira similar à interação com o ânion picrato nos experimentos de extração, discutidos anteriormente e relatados na literatura (WEBER, 1999).

Os rendimentos de CBZ-epóxido nas reações catalisadas pela **(FeT_{NH2}PP)Cl** (reações 10 e 12, Tabela 10) foram inesperadamente baixos. Provavelmente a interação CBZ-sítio catalítico é dificultada nessa ferroporfirina tetra *orto*-substituída. Os rendimentos observados para a ferro “crowned” porfirinas evidenciam assim, uma vez mais o importante papel do éter coroa em promover a interação substrato/centro metálico, contornando o problema do fator estérico.

IV.4 Caracterização eletroquímica preliminar da H₂MCP, H₂TCP e Fe(TCP)Cl

A caracterização eletroquímica de porfirinas e metaloporfirinas em meio não aquoso têm sido uma área extensivamente estudada. Em geral, porfirinas e metaloporfirinas podem ser oxidadas ou reduzidas em processos que ocorrem principalmente no anel porfirínico. Uma importante parte da reatividade de porfirinas e metaloporfirinas são os processos oxidativos que freqüentemente removem um ou dois elétrons do núcleo destes compostos para a formação de radicais. Em meio não aquoso porfirinas base livre e metaloporfirinas com metais “inativos” (por exemplo, Zn(II) e Mg(II)) apresentam duas oxidações reversíveis de um elétron, que correspondem aos radicais π -cátion e di-cátion, e duas reduções reversíveis de um elétron, correspondentes ao π -ânion e di-ânion, respectivamente. Esses radicais são intermediários chaves nas reações envolvendo porfirinas e metaloporfirinas, na natureza e em laboratório (RINALDI & SCHUCHARD, 2004). Sendo assim, o amplo conhecimento destes processos redox é de suma importância para a compreensão do papel do macrociclo porfirínico nos processos natural ou artificial, tais como fotossíntese ou catálise de oxigenação (CAIUT *et al.*, 2003).

As *meso*-tetra-aril porfirinas são uma classe de compostos com substituição nas posições *meso* de porfirinas naturais ou sintéticas. Os substituintes nestas posições possuem um papel chave na determinação do tempo de vida e reatividade das espécies intermediárias de sistemas biológicos

e sintéticos (MUSSER, 1987). Desde que as posições *meso* são freqüentemente envolvidas nos processos dos radicais, elas são a base para um grande número de reações mediadas por porfirinas (GROOTBOOM & NYOKONG, 2002).

A caracterização por voltametria cíclica das porfirinas e “crowned” porfirinas pode fornecer informações que ajudarão na compreensão da relação estrutura/atividade destas moléculas.

IV.4.1. Caracterização da $H_2T_{NH_2}PP$, H_2TCP e $Fe(TCP)Cl$ por voltametria cíclica

Inicialmente foi feita a caracterização eletroquímica da porfirina precursora, a $H_2T_{NH_2}PP$ (Figura 26) usando a técnica de voltametria cíclica. As Figuras 27 e 28 mostram respectivamente a redução e oxidação eletroquímica de uma solução 1.0 mM de $H_2T_{NH_2}PP$ em DMF sobre eletrodo de carbono vítreo. Observa-se que a redução da porfirina ocorre em duas etapas, nos potenciais -1.07 V (pico I) e -1.39 V (pico II), respectivamente. Por outro lado, a oxidação caracteriza-se por apenas 1 pico em potencial de +1,2 V (pico III) (Figura 28).

Figura 26 : $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{PP}$

Figura 27 : Voltamograma cíclico correspondente à redução de 1.0 mM de $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{PP}$ em DMF, $v = 0.8 \text{ V/s}$ vs Ag/AgCl, sobre eletrodo de carbono vítreo.

Figura 28 : Voltamograma cíclico correspondente à oxidação de 1.0 mM de $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{PP}$ em DMF, $v = 0.8 \text{ V/s}$ vs Ag/AgCl, sobre eletrodo de carbono vítreo.

Ambos os picos de redução da $\text{H}_2\text{T}_{\text{NH}_2}\text{PP}$ apresentam, na varredura inversa de potencial, dois picos de oxidação do produto previamente reduzido em potenciais de -1.32 V (pico II^*) e $-1,0 \text{ V}$ (pico I^*), respectivamente. Os valores de $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ obtidos da intensidade de corrente para ambos os picos são muito próximos da unidade e os valores de $E_{\text{pa}/2} - E_{\text{pc}/2}$ próximos de 52 mV , sugerindo que os processos eletródicos envolvem a transferência reversível de um elétron em cada etapa da redução (BARD & FAULKNER, 1980)

Segundo a literatura, a diferença entre o potencial da primeira redução e da primeira oxidação do anel porfirínico é de $2,25 \pm 0,15 \text{ V}$, referente à diferença de energia dos orbitais moleculares ocupados de maior energia (HOMO) e dos orbitais moleculares vazios de menor energia (LUMO); e a diferença de potencial para a remoção ou adição do primeiro elétron e a

remoção ou adição do segundo elétron respectivamente é de aproximadamente 0,30 V (FUHRHOP, 1975; KADISH *et al.*, 2000). Para a $H_2T_{NH_2}PP$ a diferença de potencial da primeira redução e da primeira oxidação foi de 2,17 V, indicando que estes picos podem ser atribuídos à primeira redução e primeira oxidação do anel, respectivamente. A diferença entre o pico I e o pico II é de 0,32 V, indicando que o pico II é correspondente à segunda etapa de redução do anel porfirínico, estando de acordo com os valores previstos na literatura (KADISH *et al.*, 2000 ; BEDIQUI *et al.* 1995).

Analisando todos esses parâmetros, os picos de redução I e II correspondentes à base livre podem ser atribuídos à redução consecutiva do anel porfirínico, com transferência sucessiva de um elétron em cada etapa, de acordo com as equações abaixo (BETTEHLEIM & KUWANA, 1987 ; MOUAHID *et al.*, 1997 ; MOUAHID, 1998 ; KADISH *et al.* 2000).

A oxidação da $H_2T_{NH_2}PP$, mostrada na Figura 28, apresenta um pico largo que poderia ser atribuído à oxidação concomitante do anel porfirino e oxidação do grupo amino da porfirina. Observou-se adsorção da porfirina na superfície do eletrodo, diagnosticada pela brusca diminuição na intensidade do pico nos estudos de varredura sucessiva de potencial. A adsorção é favorecida pelos substituintes amino, que em geral são bons adsorventes (BETTEHLEIM & KUWANA, 1987). Por este motivo todas as análises foram realizadas com limpeza da superfície do eletrodo entre as medidas.

O estudo eletroquímico da **H₂TCP** foi realizado, verificando-se inicialmente o comportamento eletroquímico do 18- éter coroa-6, nas mesmas condições experimentais. Não se observou nenhuma redução ou oxidação do mesmo, indicando que no intervalo útil de potencial o éter coroa não apresenta eletroatividade.

A redução e oxidação voltamétrica da **H₂TCP** apresenta ambos os processos de oxidação e redução como pode ser observado nas Figuras 29 e 30, respectivamente.

Figura 29 : Voltamograma cíclico correspondente à oxidação de 1.0 mM de **H₂TCP** em DMF, $v = 0.8 \text{ V/s}$ vs Ag/AgCl, sobre eletrodo de carbono vítreo.

Figura 30 : Voltamograma cíclico correspondente à redução de 1.0 mM de **H₂TCP** em DMF, $v = 0.8$ V/s vs Ag/AgCl, sobre eletrodo de carbono vítreo.

Observa-se na Figura 29 que a primeira oxidação do anel da “crowned” porfirina ocorre em potencial próximo de 1.25 V. O deslocamento de potencial para valores mais positivos em relação ao pico de oxidação da porfirina precursora, a **H₂T_{NH₂}PP** (Figura 28), mostra o efeito sacador de elétrons do substituinte éter coroa, tornando mais difícil a oxidação do anel porfirínico. No entanto, a intensidade do pico é muito menor, indicando que o efeito estérico do substituinte éter coroa provavelmente interfere no arranjo da molécula na superfície eletródica ou na velocidade de transferência eletrônica.

O voltamograma da Figura 30 correspondente à redução da **H₂TCP**. Observa-se que os picos de redução também apresentam baixa intensidade, o que pode estar associado à estrutura da molécula da **H₂TCP**, na qual os grupos éter coroa projetam-se sobre o anel porfirínico, causando assim um

impedimento estérico como descrito acima, deixando o anel porfirínico menos susceptível tanto à reações de redução quanto de oxidação.

A redução da **(FeTCP)Cl** ocorre em quatro etapas na região entre 0 a – 2.5 V, em potenciais de pico iguais a: 0.03 V (pico I); -0.52 V (pico II); -1,74 V (pico III) e -2,2 V (pico IV), Figura 31.

Figura 31 : Voltamograma cíclico correspondente à redução de 1.0 mM de **(FeTCP)Cl** em DMF, $\nu = 0.8$ V/s vs Ag/AgCl, sobre eletrodo de carbono vítreo.

Observa-se na Figura 31 dois picos de redução na região de 0 a -0,6 V (picos I e II). Comparando-se com o voltamograma da **H₂TCP** (Figura 30) estes picos parecem ser correspondentes à redução do anel porfirínico. Neste caso os picos em potencial mais negativo seriam devido à redução do íon Fe(III) a Fe(II) e Fe(II) a Fe(I), respectivamente e/ou do nitrogênio da amida. No entanto, para a confirmação da atribuição destes picos há necessidade de estudos mais

detalhados envolvendo espectroeletroquímica, por exemplo. Pode-se afirmar, no entanto, que a intensidade e reversibilidade dos picos são alteradas em relação ao H_2TCP , indicando que, mesmo no complexo com ferro, a perturbação estérica do éter coroa é preponderante na distorção geométrica da molécula frente ao eletrodo e altera a posição e altura das ondas de redução tanto do metal quanto do anel porfirínico.

IV.4.2. Caracterização eletroquímica da H_2MCP

Estudos preliminares sobre o comportamento voltamétrico da H_2MCP em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBAPF}_6$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ pode ser observado na Figura 32.

Figura 32 : Voltamograma cíclico correspondente à redução e oxidação de $1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ da H_2MCP em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBAPF}_6$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $\nu = 0,1 \text{ V.s}^{-1}$, sobre eletrodo de carbono vítreo.

O voltamograma cíclico da Figura 32 exibe duas etapas de redução e duas de oxidação. Os quatro processos de transferência de elétrons

envolvem um elétron por etapa, correspondentes à oxidação e redução da **H₂MCP**, conforme as reações abaixo:

Na Tabela 11 estão listados os dados eletroquímicos obtidos para a **H₂MCP**, comparados com dados da literatura para a **H₂M_{NH2}PP** (SCHUCHARDT *et al.*, 2001).

Tabela 11- Valores de $E_{1/2}$ medidos a 100 mVs^{-1} para os processos redox da **H₂MCP** e valores obtidos da literatura para a **H₂M_{NH2}PP** (SCHUCHARDT *et al.*, 2001).

Porfirina	Eletrólito suporte	$E_{1/2}/\text{V}$		$\Delta E_{1/2}/\text{V}$				
		Redução						
		Oxidação						
		I	II	III	IV	I-II	IV-III	III-I
H₂MCP	CH ₂ Cl ₂ /TBAPF ₆	-0.82	-1,15	0.70	1.05	0.33	0.35	1.52
H₂M_{NH2}PP	CH ₂ Cl ₂ /TBAPF ₆	-1.69	-2.01	0.53	0.86	0.32	0.34	2.22

Oxidação e redução do anel porfirínico envolve respectivamente retirar ou adicionar elétrons nos orbitais HOMO e LUMO. As diferenças entre os potenciais da 1ª e 2ª redução do anel porfirínico da **H₂MCP** ($\Delta E_{1/2}$ I-II) e 1ª e 2ª oxidação ($\Delta E_{1/2}$ III-IV) são da ordem de 0.35 ± 0.02 V, Tabela 11. Estes valores são característicos de processos que ocorrem no anel porfirínico (KADISH, 2000). Considerando a diferença entre os potenciais da 1ª oxidação e 1ª redução do anel porfirínico observa-se, para a **H₂MCP**, um valor de 1,52 V (Tabela 11) portanto, abaixo do valor teórico de 2,25 V. A diminuição do $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ para a **H₂MCP** pode estar relacionada à deformação do anel porfirínico provocada pelo substituinte éter coroa, como relatado para outras porfirinas e phthalocyaninas mais substituídas e/ou ao fato deste substituinte estar posicionado sobre o anel porfirínico, estabilizando assim a conjugação de elétrons do anel por efeito indutivo, uma vez que o éter coroa possui um grupo benzo ligado ao anel com seis átomos de oxigênio. Prova deste efeito do éter coroa são as diferenças nos potenciais de oxidação e redução quando se compara a **H₂MCP** com a **H₂M_{NH2}PP**. O efeito sacador de elétrons do éter coroa deixa o anel porfirínico mais deficiente de elétrons, favorecendo a redução e dificultando a oxidação (Tabela 11).

V. CONCLUSÕES

Os resultados destes estudos revelaram que as “crowned” porfirinas sintetizadas possuem propriedades interessantes e grande potencial a ser explorado.

As porfirinas base livre **H₂MCP** e **H₂TCP** e correspondentes ferroporfirinas são eficientes na extração de íons metálicos sódio e potássio. Dependendo do método utilizado, além da eficiência na extração elas ainda podem apresentar grande seletividade para o íon potássio, devido ao melhor ajuste do tamanho da cavidade do éter 18-coroa-6 para complexar este cátion.

As **(FeMCP)Cl** e **(FeTCP)Cl** mostraram-se eficientes modelos biomiméticos do P-450 na oxidação de diversos hidrocarbonetos e de um fármaco anticonvulsivante. Apesar da **(FeMCP)Cl** ser derivada de uma porfirina de primeira geração (pouco estável), ela apresenta bons rendimentos na catálise, principalmente na oxidação do fármaco carbamazepina, por diferentes oxidantes.

Uma característica importante destas ferro “crowned” porfirinas é o fato de poderem ser usadas em sistemas catalíticos bifásicos, atuando como agente transferidor de fases, podendo ser usado neste caso um oxidante barato e de fácil manuseio, como o NaClO.

O estudo eletroquímico destas “crowned” porfirinas indicou que a introdução do éter coroa na periferia do anel porfirínico favorece a redução do mesmo, aumentando, portanto, o caráter eletrofílico da espécie catalítica e, conseqüentemente, sua reatividade, explicando os melhores resultados catalíticos quando comparadas com as amino porfirinas precursoras.

As propriedades peculiares destas novas ferroporfirinas abrem novas perspectivas de estudos futuros tanto na área catalítica, com substratos que possam interagir com as unidades de éter coroa, quanto na área de eletrodos modificados seletivos para análise de íons metálicos.

Este estudo também indica que vários parâmetros podem ser mudados na síntese de “crowned” porfirinas, como o tamanho do éter coroa substituinte, a posição da ligação deste na porfirina e o tamanho da ligação éter-porfirina, modulando desta forma o composto para diversos fins, como por exemplo, a complexação seletiva de diferentes íons metálicos.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMAREGO, W.L.F.; PERRIN, D.D. **Purification of Laboratory Chemicals**, 4 Ed. Exford: ed. Sbutterworth Heinemann, 1997, cap.4.

ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J., KORSKOFF, L., A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine, **J. Organic Chemistry**, vol.32, p. 476-477, 1967.

ANGÉLICA, M.L., MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase, **Química Nova**, vol. 23(5), p. 641-652, 2000.

BALOGH, G.T.; KESERU, G.M., Metalloporphyrin mediated biomimetic oxidations. a useful tool for the investigation of cytochrome P450 catalysed oxidative metabolism, **Arkivoc**, vii, 124-139, 2004.

BANFI, S.; MANFREDI, A.; MONTANARI, F.; POZZI, G.; QUICI, S.; URSINO, F., Mn(III)-tetraarylporphyrin bearing covalently bonded crown-ethers: synthesis and catalytic activity in 1-dodecene epoxidation promoted by aqueous HOCl⁺/OCl⁻, **J. Mol. Catal. A: Chem.**, vol. 113, p. 369-377, 1996.

BARD, A.J.; FAULKNER, L.R. **Electrochemical Methods**. New York: John Wiley & Sons, p.718, 1980.

BARTMANN K.; IWAINSKI, H.; KLEEBERG, H.H.; MISON, H.H.; OFFE, P.; OTTEN, H.; TETTENBORN, D.; TRINKA, L. in: **Antituberculosis Drugs**, Ed. K. BARTMANN, Springer Verlag, Berlin, 1988.

BARTOLI, J. F.; BRIGAUD, O.; BATTIONI P.; MANSUY, D. Hydroxylation of linear alkanes catalysed by iron porphyrins: particular efficacy and regioselectivity of perhalogenated porphyrins. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, p. 440 – 442, 1991.

BARTOY, J.; LALLIER, P.; BATTIONI, P.; MANSUY, D. **New J. Chem.**, vol. 16, p. 71-80, 1992.

BASSOLI, A.; DI GREGORIO, G.; RINDONE, B.; TOLLARI, S.; CHIOCCARA, F. Metal complex-catalysed phenol coupling of phenolic benzyloquinoline alkaloids **J. Mol. Catal.** Vol. 53, p. 173-178, 1989.

BATTIONI, P., BARTOLI, J. F., D. MANSUY, Y. S. BYUN AND T. G. TRAYLOR, J. Chem. Soc., An easy access to polyhalogenated metalloporphyrins covalently bound to polymeric supports as efficient catalysts for hydrocarbon oxidation, **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 1051-1055, 1992.

BEDIOUI, F. DEVYNCK, J.; BIED-CHARRETON, C. Immobilization of metalloporphyrins in electropolymerized films: Design and applications. **Accounts Chemical Research**, vol. 28, p.30-36, 1995.

BEDIOUI, F. *et al.*, Desing and characterization of chemically modified electrodes with iron(III) porphyrin-based polymers: study of their reactivity toward nitrites and nitric oxide in aqueous solution. **Analytica Chimica Acta**, vol. 341, p. 177-185, 1997.

BETTELHEIM, A.; KUEANA, T. Rotating ring-disc analysis of iron tetra(n-methylpyridyl)porphyrin in electrocatalysis of oxygen. **Analytical Chemical**, vol.51, n.13, p.2257-2260, 1979.

BERNARD, B.; PASCALE, E., Crown porphyrins, **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 250, Issues 3-4, p. 519-541, 2006.

BERNADOU, J., MEUNIER, B., Biomimetic chemical catalysts in the oxidative activation of drugs, **Adv. Synth. Catal.** vol. 346, p. 171-184, 2004.

BERRIN, Z.; G.; TOPAL, G.; EROGAN, S.; HAMAMCI, C.; HALIL, H., J., MEUNIER, B., Effect of structural modifications of diaza-18-crown-6 on the extractability and selectivity of univalent metal picrates **Talanta**, vol. 53, issue 5, p. 1083-1087, 2001.

BRANDSTROM, A., **Adv. Phys. Org. Chem.** vol. 15, p. 267, 1977.

BRESLOW, R.; XU, X.; MELETIC, M.; MERGER, R. **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 118, p.11678-11679, 1996.

CAIUT, J.M.; NAKAGAKI, S.; FRIEDERMANN, G.R.; DRECHSEL, S.M.; ZARBIN, J.G.; Nickel(II) and manganese(III) tetraazaannulenes complexes encapsulated in porous Vycor glass (PVG): investigation of catalytic activity. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, Vol.222, Issues 1-2, p. 213-222, 2004.

CHANG, C.K., **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 99, p. 2819, 1977.

COSTAS, M.; CHEN, K.; JR. L.Q. Biomimetic nonheme iron catalyst for alkane hydroxylation, **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 200, p.517-544, 2000.

DENISOV, I.G.; MAKRIS, T.M.; SLIGAR, S.G.; SCHLICHTING, I. Structure and chemistry of cytochrome P450. **Chem. Rev.**, vol.105, p. 2253-2278, 2005.

DOLPHIN, D.; TRAYLOR, T. G.; XIE, L. Y. Polyhaloporphyrins: unusual ligands for metals and metal-catalyzed oxidations., **Acc. Chem Res.**, vol. 30, p 251-259, 1997.

DORO, F. G.; SMITH, J. R. L.; FERREIRA, A. G.; ASSIS, M. D., Oxidation of alkanes and alkenes by iodosylbenzene and hydrogen peroxide catalysed by halogenated manganese porphyrins in homogeneous solution and covalently bound to silica, **J. Molec. Catal. A: Chem.**, vol. 164, p. 97-108, 2000.

EIRAS, S.P., CUSTÓDIO, U.M., PAVANIN, L.A., Determination of chromium (III) using a homogenous mixture of water-ethanol-methylisobutylketone solvents, **Talanta**, vol. 59, p. 621-625, 2003.

FAJER, J. Mysteries of porphyrin chemistry. **Chem. & Ind.** p. 869-873, 1991.

FARIA, A. L.; AIROLDI, C.; DORO, F. G.; FONSECA, M. G. AND ASSIS, M. D. Anchored ironporphyrins—the role of talc-aminofunctionalized phyllosilicates in the catalysis of oxidation of alkanes and alkenes. **Applied Catalysis A: General**, vol. 268, p. 217-226, 2004.

FILHO, J.C.S.; GOTARDO, M.C.F.; FERREIRA, A; ASSIS, M.D., Mono-crowned substituted iron porphyrin: synthesis, analytical properties and catalytic activity, **J. Porphyrin Phthalocyanines**, vol. 9, p. 637-645, 2005.

FILHO, J.C.S.; BERNARDES, A.; EIRAS, S.P. “**Estudos de complexação de íons Hg^{2+} e Cd^{2+} com ditizona no sistema homogêneo água/etanol/clorofórmio**” XXXVII Congresso Brasileiro de Química, Natal-RN, 1998.

FREEDMAN, H.H., **Pure Appl. Chem.**, vol. 58, p. 857, 1986.

FUJII, H., Eletronic structure and reactivity of high-valent oxo iron porphyrin, **Coord. Chem. Rev.**, vol. 226, p. 51-60, 2002.

FUHRHOP, J.H. Reversible reactions of porphyrin and metalloporphyrins and electrochemistry. In: SMITH, K.; **Porphyrin and metalloporphyrins**. New York, Elsevier Scientific Publishing Company, cap.14, p. 593-620, 1975.

GOTARDO, M.C.A.; SACCO, H.C.; FILHO, J.C.S.; FERREIRA, A.G. TEDESCO, A.C.; ASSIS, M.D., A novel crowned porphyrin derived from tetrakis-meso(pentafluorophenyl)porphyrin, **J. Porphyrin Phthalocyanines**, vol.7, p. 399-404, 2003.

Natasha Grootboom, N & Nyokong, T. Iron perchlorophthalocyanine and tetrasulfophthalocyanine catalyzed oxidation of cyclohexane using hydrogen peroxide, chloroperoxybenzoic acid and *tert*-butylhydroperoxide as oxidants. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, vol. 179, Issues 1-2, p. 113-123, 2002.

GROVES, J.T.; NEMO, T.E.; MYERS, R.S. Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphyrin complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene. **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 101, p. 1032-1033, 1979.

GROVES, J. T.; KRUPER, W. J.; NEMO, T. E.; MYERS R. S. Hydroxylation and epoxidation reactions catalyzed by synthetic metalloporphyrins. Models related to the active oxygen species of cytochrome P-450. **J. Mol. Catal.**, vol. 7, p.169-177,1980.

GUEDES, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; GUEDES, D. F. C.; ASSIS, M. D. Catalytic Activity of Halogenated Iron Porphyrins in Alkene and Alkane Oxidations by Iodosylbenzene and Hydrogen Peroxide. **J. Braz. Chem. Soc.**, vol. 16, p. 835-843, 2005.

GUEDES, A. A.; GOTARDO, M. C. A. F.; SCHIAVON, M. A.; JOSÉ, N. M.; YOSHIDA I. V. P.; ASSIS, M. D. Polymeric membranes: the role this support plays in the reactivity of the different generations of metalloporphyrins. **J. Mol. Catal. A: Chemical.**, vol. 229, p.137-143, 2005.

GUEDES, A. A.; SANTOS, A. C. M. A.; ASSIS, M. D. Evaluation of some parameters in the mechanism for the oxidation of styrene catalyzed by three generations of ironporphyrins, **Kin. Cat**, 2006, in press.

GUNTER, M.J.; TURNER, P. The role of the axial ligand in meso-tetraarylmetalloporphyrin models of the P-450 cytochromes, **J. Mol. Catal.**, vol. 66, p. 121-126, 1991.

GUNTER, M.J.; TURNER, P. Metalloporphyrins as models for the cytochromes P- 450. **Chem. Rev.**, vol. 108, p. 115-160, 1990.

GUREK, A.G.; BEKAROGLU, O., Dioxo-dithia macrocycle-bridged dimeric with hexakis(alkylthio) substituents and network polymer phthalocyanines, **J. Porphyrins Phthalocyanines**, vol.1, p. 67-76, 1997.

GUROL, I.; AHSEN, V., Synthesis and aggregation behaviour of phthalocyanines substituted with flexible crown ether, **J. Porphyrins Phthalocyanines**, vol.4, p. 620-625, 2000.

HEYNES, A.H. HODGSKISSON, I.; SMITH, C.; **J.Chem. Soc., Perkin Trans**, v.1, p. 311-315, 1983.

IAMAMOTO Y.; ASSIS, M. D.; CIUNFFI, K. J.; SACCO, H. C.; IWAMOTO, L.; MELO, A. J. B.; NASCIMENTO, O. R.; PRATO, C. M. C. Factors which affect the catalytic activity of iron(III) meso tetrakis(2,6-dichlorophenyl) porphyrin chloride in homogeneous system. **J. Mol. Cat. A: Chem.**, vol. 109, p. 189 - 200, 1996.

JAHAN, M.; SAFARI, N.; KHOSRAVI, H.; MOGHIMI, A.; NOTASH, B. Crown ether-appended porphyrin and metalloporphyrins: Synthesis, characterization and metal ions interaction. **Polyhedron**, vol. 24, p. 1682-1688, 2005.

JUX, U.; HEINICKE, J. Organickel complexes of sexondary 2-phosphinophenol derivatives. **Inorganic Chemisty Communications**, vol. 2, issue 2, p. 55-56, 1999.

KADISH, K. M. in **The Porphirin Handbook**, Smith K. M., Guillard R. Kadish K. M., Eds Academic Press, New York, vol. 4, ch. 30, 2000.

MAKOSZA, m., **Tetraedron Lett.**, p. 4621, 1969.

MANSUY, D. AND BATTIONI, P. **Bioinorganic Catalysis**, J. Reedijk Ed., Marcel Dekker, New York, 1993.

MANSUY, D. Activation of alkanes : The biomimetic Approach. **Coord. Chem. Rev.** vol. 125, p. 129 - 142, 1993.

MANSUY D. AND BATTIONI P. **Metalloporphyrins in catalytic oxidations**. New York: Marcel Dekker Inc., Cap.4, 1994.

MANSUY, D., BATTIONI P.; **Bioinorganic Catalysis**, 2nd ed., New York: Marcel Dekker, New York, 1999.

MAURIN, A.J.M.; IAMAMOTO, Y.; LOPES, N.P.; LINDSAY-SMITH, J.R.; BONATO, P.S. LC-MS-MS Identification of Drug Metabolites Obtained by Metalloporphyrin Mediated Oxidation. **J. Braz. Chem. Soc.**, vol. 14, p. 322-328, 2003.

MARYAM, J., SAFARI, N., KHOSRAVI, H., MOGHIMI, A., NOTASH, B., Crown ether-append porphyrin na metalloporphyrins: Synthesis, characterization an metal ions ineration, **Polyedron**, vol. 24, p. 1682-1688, 2005.

MEUNIER, B.; GUILMET, E.; DE CARVALHO, M-E.; POIBLANE, R., Catalysis heterogeneous aqueous medium, **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 106, p. 6668-6672, 1984.

MEUNIER, B. Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage. **Chem. Rev.**, vol. 92, p. 1411-1456, 1992.

MEUNIER, B.; ROBERT, A.; PRATVIEL, G.; BERNSDOU, J. **The Porphyrin Handbook**. New York: New York Academic Press, 2000. vol. 4, cap. 31, 2000.

MEUNIER, B.; BERNADOU, J. , Biomimetic Chemical Catalyst in the Oxidative Activation of Drugs, **Adv. Synt. Catal.**, vol 346, p. 171 – 184, 2004

MONTELLANO, P. R. O.; **Cytochrome P450 : Structure, Mechanism, and biochemistry** ed. 3, New York: Plenum Press 2004.

MONTANARI, F., LANDINI, D., MAIA, A., **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, vol. 12, p. 112, 1977.

MORRISON, R. T.; **Química Orgânica**, 9 Ed.: Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, p. 962-970, 1990.

MOUAHID, O.E. *et al* Electrocatalytic reduction of dioxygen at macrocycle conducting polymer electrodes in acid media, **J. Electroanalytical Chemistry**, vol. 426, p. 117-123, 1997.

MOUAHID, O.E. *et al* A UV-visible study of the electropolymerization of CoTAPP at vitreous carbon and investigation of its catalytic activity towards the electroreduction of dioxygen , **Journal of Electroanalytical chemistry**, vol. 455, issue 1-2, p. 209-222, 1998.

NELSON, D.R. Cytochrome P450 and the Individuality of Species **Arch. Of Biochem. And Biophys.**, vol. 369, p.1-10, 1999.

NEWCOMB, M.; CHANDRASENA, R.E.P. Highly reactive eletrocphilic oxidants in cytochrome P450 catalysis **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 338, p.394-403, 2005.

.OHLWEILER, O.A., **Química Analítica Quantitativa**, 3 ed. Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, 1984, Cap. 5.

PEDERSEN, C.J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 89, p.7017-7023, 1967.

PIKULEVA, I.A.; MACKMAN, R.L.; KAGAWA, R.L.; WATERMAN, M.R.; MONTELLANO, P.R.O. Active site topology of bovine cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 scc and evidence for interaction of tyrosine 94 with cholesterol, **Arch. Biochem. Biophys.** Vol.322, p. 189-197, 1995.

PRAGATI, A.; SURESH, E.; BISHWAJIT, G.; PARIMAL, P.; PUSHPITO, K.G. Study of competitive bindin of mixed alkali and alkaline earth metal ions with dibenzo-30-crown-10. **Polyhedron**, vol. 24, p. 1023-1032, 2005.

SCHIAVON, M. A.; IAMAMOTO, Y.; NASCIMENTO, O.R.; ASSIS, M.D. Catalytic activity of nitro- and carboxy-substituted iron porphyrins in hydrocarbon oxidation: Homogeneous solution and supported systems. **J. Mol. Catal. A: Chem.**, vol 174, p. 213-222, 2001.

SEHLOTTHO N.; NYOKONG, T. Catalytic activity of iron and cobalt phthalocyanine complexes towards the oxidation of cyclohexene using tert-butylhydroperoxide and chloroperoxybenzoic acid. **J. Mol. Catal. A: Chem**, vol. 209, p. 51 – 57, 2004.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X., **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 6 Ed. LTC, 2000, cap 3.

STARY, J., **The Solvent Extration of Metals Chelates**, Pergamon Pres Ltda, Oxford, 1964.

SHELDON, R.A. **Metalloporphyrins in catalytic oxidations**, 1a ed. New York: Marcel Deckker, Inc. ch. 1, 1994.

SHILOV, A. E., SHUL'PIN, G. B. **Activation and catalytic reactions of saturated hydrocarbons in the presence of metal complexes**, 1a ed. Kluwer Academic Publishers, p.1, 2000.

SIRLIN, C., BOSIO L., AHSEN, J.S., YILMAZER, E., BEKÂROĞLU, O. Ion channel containing mesophases : structural characteristics of condensed phases of crown-ether-substituted phthalocyanines, **Chemical Physics Letters**, vol.139, Issues 3-4, p. 362-364,1987.

STARKS, C.M., OWENS, R.M., **J. Am. Chem. Soc.** vol. 95, p. 3613, 1973.

STARKS, C.M., LIOTTA, C.L. HALPERN, M., **Phase-Transfer Catalysis**, **Chapman & Hall**, New York, 1994.

TABUSHI, I.; KOGA, N.; **Tetrahedron Lett.**, vol. 15, p. 3681-3687, 1975.

THANABAL, V.; KRISHNAN, V.; DASGUPTA, D.; Metallo crown porphyrins as ionophores-metal dependent uncoupling of mitochondrial energy potential , **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 104, issue 4, p. 1427-1433, 1982

TRAYLOR, P.S.; DOLPHIN, D.;TRAYLOR, T.G. Sterically protected hemins with electronegative substituents: efficient catalysts for hydroxylation and epoxidation. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, 279, 1984.

ULLMAN, E.F.; GOTTWALD, L.K.; Tetraedron Letters, vol.13, p.3071-3078, 1969.

VLADIMIR, V.M., ROTHE, A., GEE, K.R., Fluorescent metal ion indicators based on benzoannelated crown systems: a green fluorescent indicator for intracellular sodium ions, **Bioorganic & Mecicinal letters**, vol. 15, p. 1851-1855, 2005.

WATANABE, Y. **The Porphyrin Handbook**. New York: New York Academic Press, vol. 4, cap. 30, 2000.

WEBER, E. Phase Transfer Catalyst: Properties and Aplications, **Merk-Schuchardt**, ch.2, 1999.

WU, J.Y.; CHENG, Q.; SHEN, L.F. Synthesis and characterization of new picket fence crown-porphyrin and its Zn(II), Fe(II) complexes. **Chinese Chemical Letters**, vol. 7, n.04, p.325-328, 1996.