

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-graduação em Química

Doutorado em Química

Vanessa End de Oliveira

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE ADUTOS
OBTIDOS COM PORFIRINAS, ÁCIDO ESQUÁRICO E OS METAIS DE
TRANSIÇÃO Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)

JUIZ DE FORA

2011

Oliveira, Vanessa End de.

Síntese e caracterização espectroscópica de adutos obtidos com porfirinas, ácido esquárico e os metais de transição Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn (II) / Vanessa End de Oliveira. – 2011.

173 f. : il.

Tese (Doutorado em Química)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Porfirina e compostos de porfirina. I. Título.

CDU 612.461.27

Vanessa End de Oliveira

Síntese e caracterização espectroscópica de adutos obtidos com porfirinas, ácido esquárico e os metais de transição Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Cappa de Oliveira

Co-orientadora: Prof^a Dra. Renata Diniz

JUIZ DE FORA

2011

“Sonhos são gratuitos. Transformá-los em
realidade tem um preço.”

E.J. Gibs

AGRADECIMENTOS

Ao Luiz Fernando Cappa de Oliveira e Renata Diniz, pela dedicação, orientação, confiança e apoio incondicional. Obrigada pelo suporte emocional fornecidos em momentos decisivos, jamais me esquecerei de cada palavra de apoio.

Aos alunos de iniciação científica Felipe Dias, Maria e Gisele companheiros de laboratório e colaboradores deste trabalho por todo apoio. Ao amigo Gustavo S. Carvalho fundamental em várias etapas da minha vida acadêmica.

Aos diversos companheiros do Núcleo de Espectroscopia e Estrutura Molecular por toda convivência e disponibilidade: no início de tudo “Cadu”, Betinho (vulgo Humberto), Harlem (o cometa), Nelson, Rafaela, Luciano, Douglas, Regina, Gilson, Aninha, Dhieniffer, Vandinha, Mariana, Marcinha, Jesus, Gabi, Weberton, Pati, Taís, Bianca, Camila, Kamila, Vinícius, Leandra e Charlane. Agradeço imensamente a colaboradora e amiga Lenize Maia pela parceria fundamental em varias decisões e caminhos de minha vida.

Aos colegas dos demais laboratórios do NUPEQ agradeço por tudo. Aos colaboradores: Maria Irene Yoshida (DQ-UFMG), pela realização das medidas iniciais de análise térmica. Ao Grupo de Bioinorgânica e Catálise do IQ-USP, em especial à Profa. Ana Maria da Costa Ferreira pelas medidas de EPR.

A todos os professores e funcionários do departamento de Química da UFJF que contribuíram significativamente com este trabalho, uma vez que toda minha formação é devida a esses profissionais.

Ao Felipe Vilardi e sua família pelo apoio e confiança durante as turbulências da vida. Á minha avó Corintha Antunes de Oliveira pelo apoio imprescindível, pela confiança durante toda a minha vida e pelo grandioso exemplo de honestidade e responsabilidade. A toda minha família, mas especialmente a minha irmã Grace por cuidar dos meus avós durante minha infinita ausência.

À Universidade Federal de Juiz de Fora e ao CNPq, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Neste trabalho são descritas a síntese, as propriedades espectroscópicas e biológicas de metaloporfirinas derivadas de três diferentes porfirinas (*5,10,15,20-tetrafenil*)-21H,23H porfirina [H_2TPP], (*5,10,15,20-tetrapiridil*)-21H,23H porfirina [H_2TPyP] e (*p-tetrakis-hidroxifenil*)-21H,23H porfirina [H_2TKP]. São um total de trinta e três compostos (18 inéditos) obtidos a partir das metaloporfirinas obtidas com alguns metais da primeira série de transição [Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+}], o oxocarbono ácido esquárico e, para alguns, a base de Schiff 1,2-*N,N*-bis(4-metoxibenzilideno)etilenodiimina (MBDA). Dentre as técnicas utilizadas, destacam-se as espectroscopias vibracionais (Raman e de absorção no infravermelho), eletrônicas, ressonância magnética nuclear e paramagnética de elétrons. Através destas caracterizações foram propostos arranjos estruturais para os derivados obtidos. É importante chamar a atenção de que tanto o respectivo metal quanto o ácido esquárico apresentam papel fundamental para a disposição do arranjo final. As estruturas propostas apresentam-se distorcidas como sugeridas pela espectroscopia eletrônica através do deslocamento da banda Soret. Através do tratamento quimiométrico por PCA pode-se concluir que as bandas secundárias mais energéticas no espectro eletrônico das porfirinas (bandas N, L e M, ≤ 200 nm) são as mais susceptíveis a variações do conteúdo de água do meio. A classe de compostos formada pelas respectivas metaloporfirinas e pela coordenação de uma ou duas moléculas de ácido esquárico nas posições axiais do metal (M) foram nomeadas de “Oxocarbonoporfirinas”, [MTKP(SQ)]. A nomenclatura abrange uma nova família contendo espécies tratadas pela primeira vez em conjunto: metaloporfirinas e um íon oxocarbono sendo as conclusões estabelecidas de modo comparativo. Foram constatadas a labilidade dos complexos contendo íons zinco(II) em solução e a instabilidade dos complexos com íons cobalto(II) para todos os derivados sintetizados. Este detalhe sugere a existência de um tamanho considerado ideal para melhor acomodação do metal no interior do sistema macro. Porém, o complexo [ZnTKP(SQ)] foi o que apresentou resultados mais positivos e promissores para ensaios fotodinâmicos, com transições acima de 650 nm na faixa correspondente à janela terapêutica.

Palavras-chave: Porfirinas, Oxocarbonos, Espectroscopia, Oxocarbonoporfirinas.

ABSTRACT

In the present work it has been described the syntheses, spectroscopic and biological properties of metalloporphyrins derived from three different porphyrins: (5,10,15,20-tetraphenyl)-21H,23H porphyrin [H_2TPP], (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porphyrin [H_2TPyP] and (ρ -tetrakis-hidroxi phenyl)-21H,23H porphyrin [H_2TKP]. Thirty three compounds have been synthesized, where eighteen are new, and were obtained from the reaction between metalloporphyrins containing metal ions from the first transition series [Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+}], the oxocarbon squaric acid, and the Schiff base 1,2-*N,N*-bis(4-methoxybenzylidene) ethylenodiimine (MBDA). Several techniques were used to characterize the compounds: vibrational spectroscopy (Raman and infrared absorption), electronic spectroscopy, nuclear magnetic and electron paramagnetic resonances, and thermogravimetry; such techniques provided information that allowed us to propose structural arrangements for the compounds obtained. It is noteworthy that both the metal and the squaric acid have a key role in the final arrangement archived. The proposed structures are distorted, as suggested by electronic spectroscopy, through the shift of the Soret band. PCA chemometric analysis was useful in predicting that the most energetic secondary bands in the electronic spectra of porphyrins (N, L and M bands ≤ 200 nm) are more susceptible to variations in water content of the medium. The class of compounds formed by the respective metalloporphyrins and the coordination of one or two squaric acid molecules in the axial positions of the metal (M) are named "oxocarbonporphyrins" [MTKP(SQ)]. For the first time, metalloporphyrins together with oxocarbon ion are classified as a new family of compounds and this proposal was based on a comparative method. It was also observed the lability of zinc(II) complexes in solution as well as the instability of the cobalt(II) complexes, for all the synthesized derivatives. These data strongly suggest that the accommodation of the metal ion inside the macrocyclic ligand is ion size dependent. However, the [$ZnTKP(SQ)$] complex showed up as the most positive and promising species for photodynamic trials, with electronic transitions above 650 nm in the therapeutic window.

Keywords: Porphyrins, Oxocarbons, Spectroscopy, Oxocarbonporphyrins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura (a) do anel porfirínico e (b) do sistema conjugado.....	19
Figura 2. Aspecto geral do espectro de absorção/emissão de porfirinas não-metaladas, adaptado de (Kalyanasundaram, 1984).	21
Figura 3. Representação esquemática das transições entre os diferentes níveis eletrônicos e vibracionais de porfirinas (D_{2h}) e metaloporfirinas (D_{4h}); em (a) representação modelo orbital e, em (b) atribuição orbital/banda.....	22
Figura 4. Característica ácido-base das porfirinas (P: sistema porfirínico).....	23
Figura 5. “Conformações potenciais para porfirinas obtidas através da técnica de decomposição estrutural de coordenada normal (NSD); determina deslocamentos ao longo de todas as 66 coordenadas (no plano e fora do plano) da estrutura da porfirina. Nesta figura ilustram-se somente os modos fora do plano, adaptado de [24]”.	24
Figura 6. Representação (a) do efeito da corrente sobre os átomos do macrociclo da H_2TPP , (b) em analogia ao efeito semelhante sofrido pelos átomos do benzeno [25].	24
Figura 7. Representação das porfirinas utilizadas neste trabalho (em sua forma base livre): (a) (5,10,15,20-tetrafenil)-21H,23H porfirina [H_2TPP], (b) (4-tetrakis-hidroxifenil)-21H,23H porfirina [H_2TKP] e (c) (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porfirina [H_2TPyP].....	27
Figura 8. Diagrama de Jablonski para o processo de fotossensibilização, adaptada de [47].....	30
Figura 9. Estrutura de fotossensibilizadores aprovados para aplicação clínica(a) Photofrin®, (b) Visudyne®, (c) Foscan®, (d) Levulan® e (e) Metrix®.	32
Figura 10. Anéis porfirínicos das clorinas, bacterioclorinas, tiaporfirinas, selenaporfirinas e oxaporfirinas [53].	33
Figura 11. Ciclo de vida da <i>Artemia salina</i> [60].	34
Figura 12. Representação da estrutura dos oxocarbonos em sua forma dianiônica: (a) deltato, (b) esquarato, (c) croconato e (d) rodizonato.	35
Figura 13. Coordenação do esquarato nos modos (a) quelato, (b) cis-bismonodentado, (c) trans-bismonodentado (d) tetra-monodentado e (e) bis-quelato.	38

Figura 14. Esquema do sistema de LED utilizado para irradiação das soluções de porfirina (a) capacitor, (b) LED vermelho e laranja (brancos), (c) fusível, (d) compartimento de papelão, (e) placa, (f) resistor e (g) fios de cobre para conexão com a bateria.....	48
Figura 15. Recipiente utilizado para eclosão dos ovos de <i>Artemia salina</i> (a) compartimento de vidro iluminado, (b) compartimento de vidro protegida da luz e (c) bomba de ar.	48
Figura 16. Curvas termogravimétricas (TG) das porfirinas precursoras (atmosfera de O ₂).....	51
Figura 17. Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono para interpretação dos espectros de RMN das porfirinas (a) H ₂ TPP, (b) H ₂ TKP e (c) H ₂ TPyP.	52
Figura 18. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C para a H ₂ TPP em CDCl ₃ (a)/(b), respectivamente.	53
Figura 19. Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C para a H ₂ TKP em DMSO-d ₆ (c)/(d) e H ₂ TPyP em CDCl ₃ /metanol (e)/(f) respectivamente.	54
Figura 20. Espectro vibracional Raman e de absorção no IV para as porfirinas indicadas.	56
Figura 21. Espectro UV-vis para a H ₂ TPP [1,3.10 ⁻⁶ e 1,3.10 ⁻⁸ mol/L] em clorofórmio, H ₂ TKP [2,4.10 ⁻⁶ e 2,4.10 ⁻⁸ mol/L] em etanol e H ₂ TPyP [1,8.10 ⁻⁶ e 1,8.10 ⁻⁸ mol/L] em clorofórmio/metanol (8:2).....	58
Figura 22. Estrutura sugerida para os compostos [TPP(SQ)] e [TKP(SQ)].	60
Figura 23. Espectro UV-vis para os derivados indicados.....	61
Figura 24. Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono para interpretação dos espectros de RMN dos derivados das porfirinas (a) H ₂ TPP e (b) H ₂ TKP.....	62
Figura 25. Espectro de RMN de (a) ¹ H e (b) ¹³ C para a [TPP(SQ)] em DMSO-d ₆	62
Figura 26. Espectro de RMN de (a) ¹ H e (b) ¹³ C para a [TKP(SQ)] em DMSO-d ₆	63
Figura 27. Espectro vibracional de absorção no IV para os derivados indicados.	64
Figura 28. Espectro vibracional Raman para os derivados indicados.	64
Figura 29. Representação da estrutura de diferentes ligantes com a possibilidade de formar complexos (a) tri, (b) tetra e (c) bidentado.	67
Figura 30. Esquema apresentando as diferentes formas de aproximação (interação) de um substrato à base de Schiff Salen [125].....	68
Figura 31. Representação da estrutura química do ligante MBDA.	68

Figura 32. Estrutura sugerida para o complexo [(SQ)TKMBNi] pelos dados de caracterização utilizados.	69
Figura 34. Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBNi] em DMSO- d_6	71
Figura 35. Espectro vibracional Raman e IV para o derivado [(SQ)TKMBNi].....	72
Figura 36. Estrutura sugerida para o [(SQ)TKMBCu] pelos dados de caracterização utilizados.	74
Figura 37. Espectro UV-vis para o complexo [(SQ)TKMBCu] [$2,5 \cdot 10^{-5}$ e $2,5 \cdot 10^{-7}$ mol/L].	75
Figura 38. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBCu] em DMSO- d_6	76
Figura 39. Espectro vibracional Raman e IV para o derivado [(SQ)TKMBCu].	77
Figura 40. Estrutura sugerida para o composto [(SQ)TKMBCo] através dos dados de caracterização utilizados.	78
Figura 41. Espectro UV-vis para o complexo [(SQ)TKMBCo] [$2,5 \cdot 10^{-5}$ e $2,5 \cdot 10^{-7}$ mol/L] em etanol.	79
Figura 42. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBCo] em DMSO- d_6	79
Figura 43. Espectro vibracional Raman e de absorção no IV para o derivado [(SQ)TKMBCo].	80
Figura 44. Curva termogravimétrica (TG) para as metaloporfirinas indicadas.	83
Figura 45. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.	84
Figura 46. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.	85
Figura 47. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.	86
Figura 48. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.	87
Figura 49. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.	87
Figura 50. Espectro UV-vis em clorofórmio para as oxocarbonoporfirinas indicadas.	91
Figura 51. Espectro UV-vis em clorofórmio/metanol (8:2) para os complexos indicados (em detalhe H_2TPyP).	93
Figura 52. Espectro UV-vis em etanol para os complexos indicados.	94
Figura 53. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TKP] (onde $\text{M}^{2+} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}$ e Zn).	96
Figura 54. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TKP] (onde $\text{M}^{2+} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}$ e Zn). ...	96

Figura 55. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).	97
Figura 56. Espectro vibracional IV e Raman para os derivados [M-TPP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).97	
Figura 57. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPyP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).	98
Figura 58. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPyP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$). ..98	
Figura 59. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni e Zn}$).	100
Figura 60. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni e Zn}$). ..100	
Figura 61. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPyP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$) 102	
Figura 62. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPyP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).	102
Figura 63. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TKP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$). ..104	
Figura 64. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TKP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).104	
Figura 65. Estrutura sugerida para os complexos indicados.	105
Figura 66. Estruturas sugeridas para os complexos indicados.	109
Figura 67. Espectro EPR para os complexos (a) [CoTKP] e (b) [CoTKP(SQ)] em 77K para e (c) [CoTKP] e (d) [CoTKP(SQ)] em temperatura ambiente.	113
Figura 68. Espectro EPR para (a) [CuTKP] and (b) [CuTKP(SQ)] em 77 K.	114
Figura 69. Esquema de perdas de massa para o complexo [CoTKP(SQ)].	115
Figura 70. Espectro de massas ESI para a oxocarbonoporfirina [CoTKP(SQ)].	115
Figura 71. Espectro de massas ESI (abaixo ampliação) para a oxocarbonoporfirina [NiTKP(SQ)]. ...	116
Figura 72. Esquema de perdas de massa para o complexo [NiTKP(SQ)].	116
Figura 73. Espectro de massas ESI para a oxocarbonoporfirina [CuTKP(SQ)].	117
Figura 74. Esquema de perdas de massa para o complexo [CuTKP(SQ)].	117
Figura 75. Espectro de massas ESI para a oxocarbonoporfirina [ZnTKP(SQ)]1.	118
Figura 76. Esquema de perdas de massa para o complexo [ZnTKP(SQ)]1.	118

Figura 77. Espectro UV-vis do AM em solução aquosa nas concentrações indicadas.	119
Figura 78. Gráfico de barras mostrando a correlação concentração do AM e mortalidade dos microrganismos.	120
Figura 79. Gráfico de barras mostrando a correlação concentração porfirinas e mortalidade dos microrganismos, fonte de irradiação: LED em 635 nm.....	120
Figura 80. Testes de auto-agregação do composto (A) [CuTKP] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).....	122
Figura 81. Testes de auto-agregação do composto (B) [CuTKP(SQ)] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).....	123
Figura 83. Testes de auto-agregação do composto (D) [TKP(SQ)] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).....	124
Figura 84. Testes de auto-agregação do composto (E) [ZnTKP] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).....	124
Figura 85. Testes de auto-agregação do composto (F) [ZnTKP(SQ)] ¹ em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).....	125
Figura 86. Foto-branqueamento de um composto porfirínico metalado, na presença de oxigênio simpleto [42].	126
Figura 87. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [TKCN(SQ)].	127
Figura 88. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [CuTKP(SQ)]......	127
Figura 89. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [ZnTKP]......	128
Figura 90. Testes de variação do pH para os compostos (a) [CuTKP(SQ)] e (b) [TKP(SQ)] em solução aquosa (eixo z corresponde ao número de medidas realizadas dentro da faixa de pH 0-14).	129
Figura 91. Gráfico de <i>scores</i> PC1xPC2 para as amostras submetidas ao teste de auto-agregação.	134
Figura 92. Gráfico de <i>loadings</i> dos dados de auto-agregação abrangendo mais de 75% dos dados....	134
Figura 93. Gráfico de resíduos para as amostras submetidas ao teste de auto-agregação.....	135
Figura 94. Gráfico de <i>scores</i> PC1xPC2 para as amostras submetidas ao teste de FB.....	136
Figura 95. Gráfico de <i>loadings</i> dos dados de FB abrangendo mais de 71% dos dados.	137

Figura 96. Estrutura molecular da porfirina [ZnTKP], os solventes dimetilformamida e água. Os comprimentos das ligações encontram-se listados na Tabela 14.	140
Figura 97. Visualização tridimensional do complexo [ZnTKP] ao longo do eixo <i>a</i> devido às interações O··H.....	140
Figura 98. Espectros Raman (vermelho) e de absorção no infravermelho (azul) para o composto [ZnTKP].	144
Figura 99. Espectro UV-vis do composto [ZnTKP] em solução etanólica.	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores experimentais de deslocamento químico (ppm) para os prótons e carbonos das porfirinas indicadas.	55
Tabela 2. Atribuição vibracional Raman (R) e de absorção no IV para os compostos indicados (em cm^{-1}).	57
Tabela 3. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).	65
Tabela 4. Atribuições vibracionais IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).	73
Tabela 5. Dados de análise elementar* para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTKP/ H_2SQ	88
Tabela 6. Dados de análise elementar* para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTPP/ H_2SQ	88
Tabela 7. Dados de análise elementar para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTPyP/ H_2SQ	89
Tabela 8. Dados dos principais valores de comprimento de onda (nm) para os adutos indicados.	90
Tabela 9. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).	101
Tabela 10. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).	103
Tabela 11. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).	106
Tabela 12. Dados de EPR no estado sólido para os compostos de cobre e cobalto (77K).	112
Tabela 13. Amostras agrupadas segundo facilidade de auto-agregar.	129
Tabela 14. Sumário do agrupamento das amostras submetidas a FB.	136
Tabela 15. Dados cristalinos de coleta e de refinamento do composto [ZnTKP].	141
Tabela 16. Parâmetros geométricos do composto [ZnTKP].	143
Tabela 17. Principais atribuições vibracionais de infravermelho e Raman (R) para o aduto [ZnTKP] (em cm^{-1}).	145

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ : deslocamento químico
v: estiramento
 α : alfa
 β : beta
 γ : gama
 λ : comprimento de onda
 ρ : deformação
m: posição meta e intensidade média quando se referir à vibração
p: posição *para*
sh: ombro
s: intensidade forte
w: intensidade fraca
 $\bar{\nu}$: número de onda
FB: foto-branqueamento
MBDA: 1,2-*N,N*-Bis(4-metoxibenzilideno)etilenodiimina
PCA: *partial components analysis*
LED: *light emission diode*
PDT: *photodynamic therapy*
FTS: fotossensibilizador
P: porfirina
H₂SQ: ácido esquárico; SQ: íon esquarato
H₂TPP: (5,10,15,20-tetrafenil)-21H,23H porfirina
H₂TKP: (*p*-tetrakis-hidroxiifenil)-21H,23H porfirina
H₂TPyP: (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porfirina
HOMO: *highest occupied molecular orbital*
LUMO: *low unoccupied molecular orbital*
TG: termogravimétrica
EPR: *electron paramagnetic resonance*
RMN: ressonância magnética nuclear
R: Raman
IV: infravermelho
UV-vis: ultravioleta visível
ph: fenil
ppm: partes por milhão
 δ : delta (escala de RMN)
nm: nanômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Porfirinas – Aspectos gerais	19
1.2. Metaloporfirinas	23
1.3. Reatividade	25
1.4. Terapia Fotodinâmica (PDT)	28
1.4.1. Breve histórico da PDT	28
1.4.2. A Terapia Fotodinâmica	29
1.4.3. Fotossensibilizadores.....	31
1.4.4. <i>Artemia salina</i>	33
1.5. Oxocarbonos	35
1.5.1. Oxocarbonos e Química de coordenação.....	37
2. OBJETIVOS	40
3. PARTE EXPERIMENTAL	42
3.1. Materiais e métodos	42
3.2. Síntese das porfirinas	43
3.2.1. Síntese do ligante (5,10,15,20-tetrafenil)-21H,23H porfirina [H ₂ TPP].....	43
3.2.2. Síntese do ligante (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porfirina [H ₂ TPyP]	44
3.3. Síntese dos derivados Porfirinas/H₂SQ	44
3.4. Síntese dos derivados sem prévia metalação	44
3.4.1. Síntese dos derivados porfirínicos na presença da base de Schiff MBDA.....	44
3.4.1.1. Síntese do intermediário MBDA	45
3.4.1.2. Procedimento de síntese dos derivados porfirínicos na presença da base MBDA	45
3.5. Síntese dos precursores - Derivados metaloporfirínicos	45
3.5.1. Procedimento geral para a inserção do metal no anel porfirínico	45
3.6. Síntese dos complexos metaloporfirínicos/H₂SQ	46
3.6.1. Procedimento geral para a obtenção dos complexos	46
3.7. Obtenção de monocristais	46
3.8. Análise espectrofotométrica com variações de pH em água	47
3.9. Análise da capacidade de agregação	47
3.10. Reações de foto-branqueamento	47
3.11. Ensaio biológico in vitro - Testes de toxicidade em <i>Artemia salina</i>	48
3.11.1. Obtenção dos microrganismos <i>Artemia salina</i>	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	51
4.1. Caracterização das porfirinas precursoras	51

4.2. Caracterização dos derivados porfirínicos	59
4.2.1. Caracterização dos compostos TKP/TPP-SQ	59
4.2.2. Caracterização de derivados porfirínicos sem metalação prévia	66
4.2.2.1. Bases de Schiff	66
4.2.2.2. Complexo [(SQ)TKMBNi]	69
4.2.2.3. Complexo [(SQ)TKMBCu]	74
4.2.2.4. Complexo [(SQ)TKMBCo]	78
4.3. Caracterização dos derivados metalados	81
4.3.1. Porfirinas M-TPP/TKP/TPyP derivadas	82
4.3.1.1. Análise de ressonância paramagnética de elétrons (EPR)	110
4.3.1.2. Análise de espectrometria de massas	114
4.4. Ensaios biológicos	119
4.4.1. Ensaios com <i>Artemia salina</i>	119
4.4.2. Agregação dos compostos porfirínicos	121
4.4.3. Reações de foto-branqueamento (FB)	125
4.4.4. Estudo espectrofotométrico em meio ácido	128
4.5. Tratamento quimiométrico (PCA- <i>Principal Component Analysis</i>)	131
4.5.1. Seleção de variáveis	131
4.5.2. Algoritmo genérico (AG)	132
4.5.1. Aplicação da PCA para as análises de auto-agregação	133
4.5.2. Aplicação da PCA para as análises de foto-branqueamento	136
4.6. Estrutura cristalina porfirina [ZnTKP]	137
4.6.1. Cristalização de macromoléculas	137
5. CONCLUSÕES	149
REFERÊNCIAS	152
APÊNDICE	169

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Porfirinas – Aspectos gerais

As porfirinas demonstram potencialidades em vários campos científicos, com principal destaque para aplicações medicinais, como por exemplo, a *Terapia Fotodinâmica* (PDT). Nos últimos anos, vários tem sido os esforços para o desenvolvimento de novos métodos para converter porfirinas em derivados com características estruturais adequadas para aplicação neste campo da Ciência [1, 2].

Porfirina é uma classe de compostos com considerável importância do ponto de vista químico, principalmente devido às várias propriedades espectroscópicas que demonstram: sistema eletrônico π deslocalizado por todo o macrociclo e excelentes características fotofísicas [1, 2]. Sua aplicação é ampla e pode ser conferida em estudos relacionados ao desenvolvimento de fios moleculares [3], na construção de dispositivos para armazenamento de informação [4], em materiais ópticos com características não-lineares [5-7] e, em catálise [8-11]; principalmente devido à sua apreciável versatilidade sintética e estabilidade térmica [2]. Muitas destas aplicações estão relacionadas com a fluorescência, uma propriedade característica das porfirinas chamadas de “bases livres”, ou seja, com dois átomos de hidrogênio presentes no interior do anel [12, 13].

Porfirinas são substâncias orgânicas que se caracterizam estruturalmente por um conjunto formado por quatro anéis pirrólicos ligados entre si por pontes de metileno (Figura 1). O sistema tetrapirrólico possui um conjunto de insaturações conjugadas que formam um “anel” aromático ou “esqueleto base” com dezoito elétrons π [14].

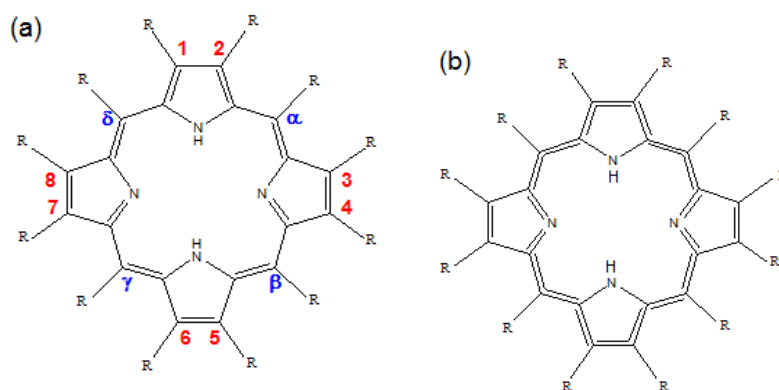


Figura 1. Estrutura (a) do anel porfirínico e (b) do sistema conjugado.

Este “esqueleto base” é o seu formato mais simples, podendo sofrer vários tipos de substituição em seus doze átomos de hidrogênio periféricos (Figura 1a), quer nas posições 1-8 quer nas posições α - δ , que, dependendo dos grupos funcionais introduzidos, produzem alterações em seu comportamento reacional e espectroscópico (substituintes que induzem a conjugação são os mais relevantes para estas alterações). Os substituintes mais usuais são: grupos alquila (como o metil, o etil ou o vinil), os radicais carboxílicos e o benzil. Enquanto que neste último substituinte a principal vantagem provém da possibilidade de conjugação com o sistema porfirínico. No caso de grupos carboxílicos a principal vantagem provém da possibilidade de reação com outros compostos formando novas ligações (um exemplo seria a formação de um derivado com a matriz de dióxido de titânio) [15, 16].

É uma classe de compostos que apresenta caráter aromático, onde apenas 18 elétrons π , dos 22 que possuem, são responsáveis pela aromaticidade. As análises de difração de raios X de porfirinas e derivados sugerem que o esqueleto tetrapirrólico é plano, favorecendo a aromaticidade [16]. A ampla conjugação apresentada por este tipo de composto é responsável pelo aparecimento em espectros de RMN de ^1H de sinais correspondentes à ressonância dos prótons internos (NH) em campos muito elevados (valores de δ entre -2 e -5 ppm). Por outro lado, os prótons metílicos surgem a campos mais baixos (acima de 8 ppm) devido ao efeito desprotetor provocado pela corrente de anel gerada pelos elétrons π [16].

Devido a este peculiar grupo cromofórico, estes compostos são muito coloridos (elevado coeficiente de absorvidade molar, ϵ) com um espectro eletrônico característico (ferramenta indispensável para caracterização de derivados). Este espectro é constituído, principalmente, por uma banda de absorção em aproximadamente 400 nm denominada de banda Soret, e por quatro outras menos energéticas, denominadas de “bandas Q” (Figura 2). Segundo Gurinovich [17], das 24 combinações de intensidades relativas possíveis para as quatro bandas Q surgem na prática apenas três, designadas como tipo “*etio*” (cuja ordem decrescente de intensidade das bandas é IV, III, II, I), tipo “*rhodo*” (III, IV, II, I) e tipo “*phyllo*” (IV, II, III, I). Estabelecendo de modo semelhante algumas das relações entre estes diferentes tipos de comportamento espectral das porfirinas e os seus substituintes. Assim, o tipo “*etio*” ocorre normalmente para porfirinas com substituintes alquil sem conjugação com o sistema π do anel central em qualquer uma das posições 1-8. O grupo “*rhodo*” ocorre em sistemas com um ou mais grupos carbonil conjugados diretamente com o anel porfirínico, enquanto que o tipo “*phyllo*” ocorre em sistemas com grupos alquil nas posições α - δ .

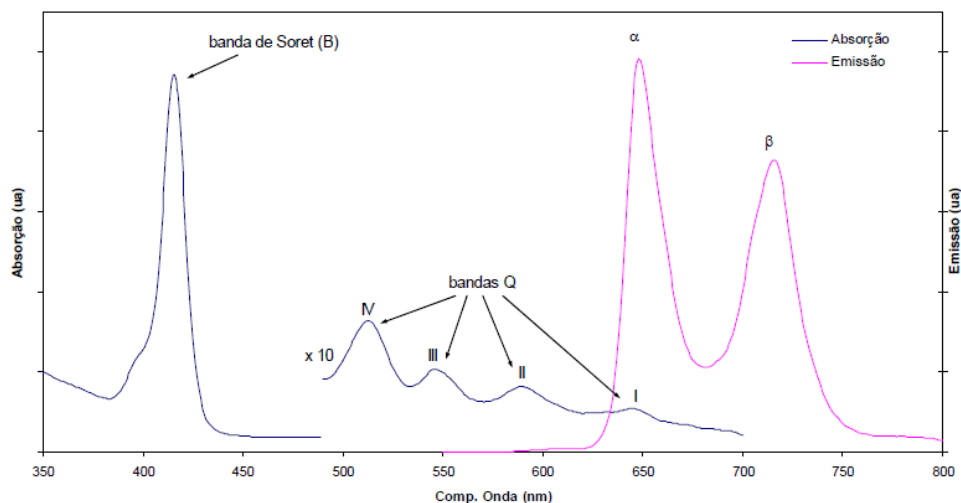


Figura 2. Aspecto geral do espectro de absorção/emissão de porfirinas não-metaladas, adaptado de (Kalyanasundaram, 1984).

A banda Soret é a banda mais intensa observada no espectro eletrônico das porfirinas, sendo seu valor de ϵ da ordem de $10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ (cerca de 10 vezes mais intensa que as bandas Q) [16]. Esta banda é encontrada em todos os macrociclos tetrapirrólicos que possuem um núcleo completamente conjugado. A intensidade, a posição e o número destas bandas são fatores influenciados tanto pelas substituições nas variadas posições do anel, pela natureza do metal inserido, como por torções no plano molecular. Assim, substituintes retiradores de elétrons influenciam a posição das bandas, deslocando-as para maiores comprimentos de onda [16], e a coordenação do metal ao anel geralmente aumenta a intensidade da banda Soret e reduz as outras quatro para apenas duas bandas.

O espectro eletrônico de porfirinas, metaloporfirinas e compostos macrocíclicos correlatos são descritos pelo modelo dos quatro orbitais de Gouterman [18-20]. Este modelo assume que os estados HOMO e HOMO-1 (a_{1u} e a_{2u}) destas moléculas são aproximadamente degenerados e os estados LUMO e LUMO+1 (e_g) são rigorosamente degenerados. As bandas Q e Soret são atribuídas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ polarizadas no plano molecular xy [18], onde a absorção correspondente à transição para o nível excitado S_2 surge no limite entre o visível e o ultravioleta (banda Soret). As bandas Q (localizadas entre 500 e 600 nm) correspondem às transições do estado fundamental para dois níveis vibracionais (0,0) e (1,0) do estado excitado S_1 . A alteração do número de bandas Q quando se compara a base livre com a porfirina metalada resulta na modificação da simetria destas moléculas (com a metalação a simetria muda de D_{2h} para D_{4h}); ou seja, há uma quebra da degenerescência do estado E_g em outros dois B_{2g} e B_{3g} (Q_{0-0} e Q_{1-0} , desdobrando-os em suas componentes xy).

Na Figura 3 estão apresentados os diversos níveis energéticos das moléculas de porfirina com diferentes simetrias D_{4h} e D_{2h} .

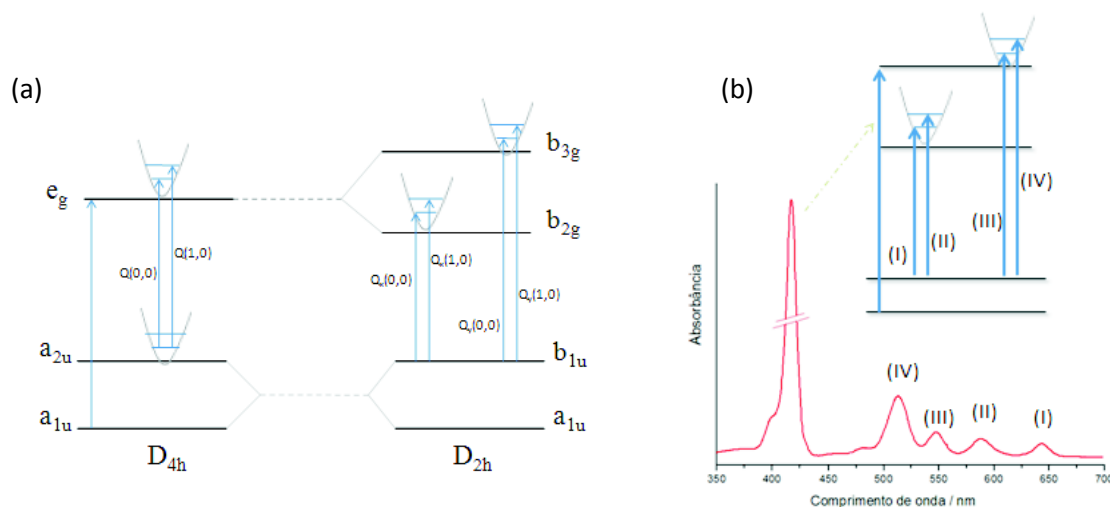


Figura 3. Representação esquemática das transições entre os diferentes níveis eletrônicos e vibracionais de porfirinas (D_{2h}) e metaloporfirinas (D_{4h}); em (a) representação modelo orbital e, em (b) atribuição orbital/banda.

A absorção e emissão das porfirinas são pouco dependentes do ambiente químico, em termos de forma e de desvios dos comprimentos de onda dos respectivos máximos, devido fundamentalmente ao seu baixo momento dipolar. A exceção ocorre normalmente para o caso das porfirinas metálicas cujo átomo central possa sofrer coordenação com as moléculas de solvente. Embora os espectros das porfirinas bases livre não revelem grandes perturbações relativas ao solvente que as rodeia, o mesmo não se passa quanto às condições de acidez/basicidade. A protonação dos dois átomos de nitrogênio do centro do anel origina grandes alterações nos espectros de absorção e emissão. Para absorção observam-se, de maneira geral, desvios consideráveis da banda Soret e alteração do número de bandas Q, fazendo com que o seu espectro se assemelhe ao registrado para as porfirinas metálicas.

Para os espectros de emissão os desvios também são significativos e apresentam-se acompanhados em maior ou menor escala de alterações na estrutura das bandas apresentadas. Estas alterações podem ser justificadas por três fatores essenciais: no fato dos átomos de nitrogênio sujeitos à protonação se situarem no centro do anel conjugado; na perturbação da nuvem eletrônica π conjugada do anel provocando alterações em sua simetria; e por fim devido ao fato de que, na generalidade dos casos a variação do pH implica na formação direta de um cátion divalente [17]. Este último aspecto deriva do tempo de vida reduzido das espécies mono iônicas que segundo alguns autores apenas apresentam a possibilidade de

observação em sistemas cujos diferentes anéis pirrólicos são muitos distintos. Este efeito dependente do pH será de fundamental importância uma vez que os derivados são obtidos, principalmente, a partir de um reagente ácido, como será explanado posteriormente.

1.2. Metaloporfirinas

As porfirinas, na sua forma livre, comportam-se como bases fortes ou como ácidos fracos. As propriedades “ácido-base” das porfirinas resultam dos átomos de nitrogênio pirrólicos, dois dos quais podem ganhar prótons e os demais apresentam a capacidade de os perderem, segundo esquema apresentado na Figura 4 [1, 17].

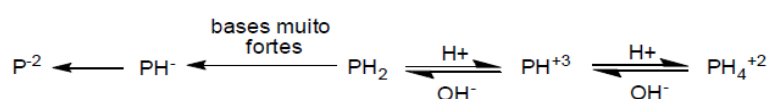


Figura 4. Característica ácido-base das porfirinas (P: sistema porfirínico).

Os quatro átomos de nitrogênio voltados para o interior do macrociclo são ideais para complexar com cátions metálicos, formando uma subclasse conhecida como metaloporfirinas. Estes complexos são estudados extensivamente e quase todos os metais da tabela periódica foram inseridos no macrociclo porfirínico, como por exemplo, com magnésio, zinco, cobre, níquel e cobalto apesar de na natureza serem apenas encontrados complexos com alguns metais (ferro e manganês) [1, 2].

As metaloporfirinas desempenham um papel importante em processos biológicos. Por exemplo, o Fe^{2+} complexa-se com a protoporfirina IX formando o grupo prostético da hemoglobina e da mioglobina, ligando-se reversivelmente ao oxigênio molecular. A importância destes sistemas é de considerável interesse científico evidenciado pelo reconhecimento da química dos ligantes macrocíclicos através da premiação com o Nobel de 1987 a Lehn, Pedersen e Cram [21, 22]. Este tipo de modificação do anel porfirínico (metalação) promove alterações radicais no comportamento do sistema em todos os níveis, perturbações estas que por sua vez são fortemente dependentes do próprio metal introduzido [1, 17].

Estruturalmente a porfirina resultante pode não apresentar uma estrutura plana, assumindo diferentes conformações (Figura 5). Alterações na estrutura da porfirina vão se refletir na simetria da molécula, que passa de D_{2h} (conformação em que os átomos de hidrogênio se encontram em posições opostas no centro do anel) para D_{4h} (na grande maioria

dos casos), em que todos os átomos de nitrogênio do anel central são equivalentes (em termos de simetria). Situação, aliás, idêntica à verificada quando ocorre a protonação total do macrociclo fazendo com que haja uma reorientação das orbitais moleculares da porfirina e originando alterações nos seus espectros de absorção e de emissão [13, 21, 23].

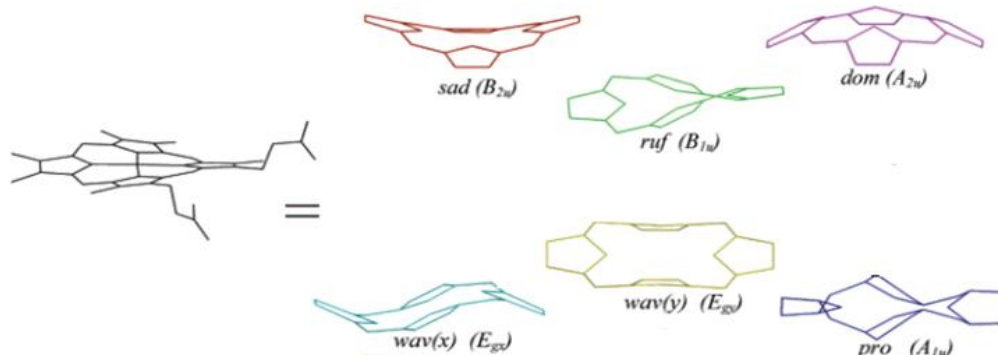


Figura 5. “Conformações potenciais para porfirinas obtidas através da técnica de decomposição estrutural de coordenada normal (NSD); determina deslocamentos ao longo de todas as 66 coordenadas (no plano e fora do plano) da estrutura da porfirina. Nesta figura ilustram-se somente os modos fora do plano, adaptado de [24]”.

Uma característica interessante resultante destas propriedades são os espectros de RMN particularmente simples, uma vez que vários dos átomos de C e H encontram-se acoplados e, portanto, ocorrem com o mesmo valor para o deslocamento químico (magneticamente equivalentes). Na Figura 6 pode-se observar uma analogia do efeito da corrente observada para o benzeno e as porfirinas.

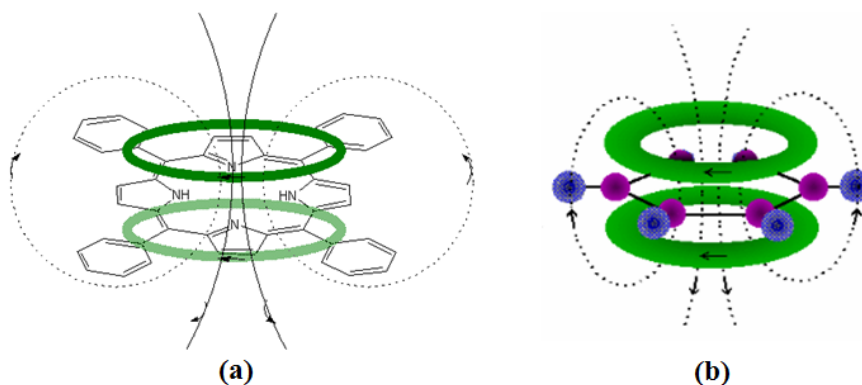


Figura 6. Representação (a) do efeito da corrente sobre os átomos do macrociclo da H₂TPP, (b) em analogia ao efeito semelhante sofrido pelos átomos do benzeno [25].

Analisando mais atentamente os espectros de absorção/emissão das porfirinas, verificam-se regularidades em seu perfil espectroscópico, caracterizando-as. De fato, a

regularidade verificada para esta família de compostos nutre o interesse dos pesquisadores, visando suprir as suas necessidades de formulação de modelos explicativos para as propriedades espectrais reveladas pela grandeza dos compostos existentes.

O anel porfirínico é responsável pelas suas características eletrônicas únicas; perturbações nessa estrutura eletrônica geram diferentes respostas, sejam estas, alterações espectroscópicas (o que determina suas propriedades úteis em diferentes áreas) ou até de reatividade.

1.3. Reatividade

Metaloporfirinas podem sofrer um grande número de reações, denominadas de substituição aromática eletrofílica. Como exemplo, a hemoglobina que transporta o oxigênio no plasma sanguíneo e a mioglobina que o armazena nas células [26]. O mesmo complexo forma, também, o grupo prostético de enzimas como catalases e peroxidases, que são componentes essenciais da defesa biológica contra a toxicidade de drogas exógenas [26].

A complexação das porfirinas com metais de baixa eletronegatividade aumenta a densidade eletrônica na periferia do anel porfirínico convertendo-o numa espécie muito reativa em relação a moléculas eletrofílicas e, além disso, o metal impede a protonação dos átomos de nitrogênio pirrólicos e, conseqüentemente, a formação do cátion divalente porfirínico [16, 27]. Os complexos metálicos com íons magnésio(II) e zinco(II) são compostos de baixa eletronegatividade, o que torna o macrociclo mais rico em elétrons, logo ideais para reações com reagentes oxidantes e eletrofílicos. No entanto, estes complexos são muito lábeis em meio ácido, razão pela qual em reações em que se utilizam condições reacionais em pH baixo (como reações de formilação e de nitração) se opte pela utilização de complexos mais estáveis como os de cobre(II). Já os metais com elevada eletronegatividade, como o de estanho(IV), são mais indicados para reações de redução e também nucleofílicas [16].

Assim, fatores como o ambiente químico, a presença de metais nos produtos e utilização de ligantes com características particulares são condições essenciais para determinação da estabilidade e reatividade dos derivados. Dentro deste contexto, o trabalho pode tomar outras dimensões e dar a sua contribuição para a chamada Química Supramolecular, ou ainda, a “química da ligação intermolecular”. Adota-se esta definição visando correlacionar este novo “olhar” com o que se conhece como as tradicionais ligações

moleculares ou covalentes, responsável pela união de átomos [22, 28]. Assim, o conceito difundido entre os vários grupos de pesquisa que levam em consideração esta abordagem, considerada inovadora para a época (1969), seria o de que existe uma “química além da molécula”. A química molecular clássica considera as regras regentes para ligações químicas, para formação das estruturas e assertivas sobre as propriedades das espécies moleculares em questão. Nessa mesma abordagem a química supramolecular enfoca a compreensão dos fenômenos de interação entre os mais variados blocos dispostos em diferentes conformações. Estas unidades ou blocos podem interagir de formas variadas, através de forças de van der Waals, ligação covalente e etc. Estas interações são responsáveis, dentre outros fatores, pelo empacotamento do sistema; bem como pela perturbação de níveis eletrônicos das respectivas unidades e, por consequência, de suas propriedades espectroscópicas.

Os metais de transição apresentam uma grande variedade de propriedades bastante peculiares tais como: geometrias e características eletrônicas. O fato de sua química ser bem compreendida e de serem facilmente incorporados em sistemas tetrapirrólicos os credenciam como espécies muito utilizadas para metalação. Através destas propriedades características de cada metal, podem ser formados sistemas com propriedades supramoleculares de grande interesse em pesquisas que necessitem da propagação de informações através do movimento eletrônico[1, 2]. Em termos físicos, a inserção de metais de transição em estruturas supramoleculares tem duas vantagens: podem ser utilizados como blocos construtores para direcionar certa topologia de rede e, ainda, podem ser selecionados devido às funcionalidades eletrônicas, tais como o magnetismo [2].

Os metais de transição comumente relatados em química de coordenação são os que mostram ligações metal-ligante lábeis, tais como manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, paládio, prata, cádmio, mercúrio e ouro [2]. Vários destes metais existem em mais de um estado de oxidação, ou seja, $Mn^{2+/3+}$, $Fe^{2+/3+}$, $Co^{2+/3+}$ e $Cu^{1+/2+}$, de modo que existem várias possibilidades à disposição.

Dentro da variedade de metaloporfirinas sintetizadas, existe uma vasta gama de fenômenos eletrônicos que podem ser aproveitados através da sua incorporação com outros ligantes. A estrutura particular do novo ligante (doador ou receptor de elétrons), em particular, será determinante para aplicabilidade do produto final sintetizado. Logo, na escolha de um metal de transição específico deve-se voltar a atenção para o tamanho do sistema tetrapirrólico (este fato determina dentre outros, a estabilidade do produto). A escolha do ambiente químico também é determinante, uma vez que a coordenação do centro metálico

com o solvente pode proporcionar uma torção no plano do microssistema, além do fato de competir ativamente com um segundo ligante por suas posições axiais.

As três porfirinas escolhidas para este estudo foram selecionadas por apresentarem características estruturais diferenciadas e, conseqüentemente, reatividades distintas. Na Figura 7 estão representadas as estruturas “bases livres” das porfirinas utilizadas neste trabalho.

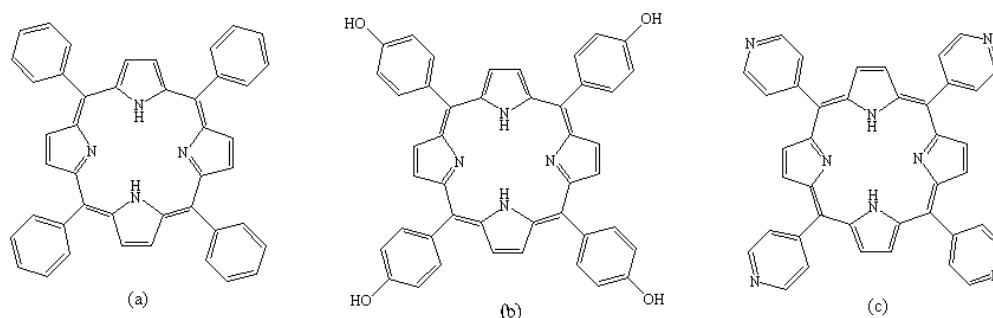


Figura 7. Representação das porfirinas utilizadas neste trabalho (em sua forma base livre): (a) (5,10,15,20-tetrafenil)-21H,23H porfirina [H₂TPP], (b) (4-tetrakis-hidroxifenil)-21H,23H porfirina [H₂TKP] e (c) (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porfirina [H₂TPyP].

Estas porfirinas não foram escolhidas ao acaso, a H₂TPP (Figura 7a) é uma das porfirinas mais simples e utilizadas para fins de comparação. É uma das espécies menos reativas, em termos de grupos funcionais nas posições *meso* (fenil). A porfirina H₂TKP (Figura 7b) é uma espécie mais polarizada devido à presença dos grupos hidroxila nas posições *meso*, o que facilita a obtenção de derivados, pois são grupos mais reativos e mais solúveis em solventes que são de interesse específico deste estudo (polares). Além do fato de serem grupos retiradores de densidade eletrônica, o que promoveria uma leve perturbação na nuvem eletrônica centrada no macrociclo interno (pirróis) e, conseqüentemente, modificaria o perfil espectroscópico das espécies obtidas a partir desta. Um exemplo da importância desta porfirina, em especial, é o fato de ter sido usada por vários anos como fotosensibilizador em uso clínico [29, 30].

As tetrapiridilporfirinas (Figura 7c) são exemplos de anéis que apresentam substituintes externos, ligados aos grupos metino (nitrogênio piridínico, grupo doador de densidade eletrônica). Essa classe de substituintes não induz alterações significativas nas propriedades eletrônicas do anel central, como por exemplo, o espectro eletrônico, mas tem sido objeto de estudo em vários trabalhos [31, 32]. O interesse nesta espécie é principalmente devido aos possíveis efeitos espectroscópicos causados após a metalação e na formação de

derivados alquilados pelos átomos de nitrogênio externos (tornando espécies mais reativas e solúveis), assim, não poderia deixar de fazer parte deste estudo.

As diferenciações observadas para as séries de porfirinas encontradas são determinadas pelas características dos substituintes nas posições periféricas (posição *meso*) que, dentre outros, justificam o grau de insaturação no macro anel central [34]. Independentemente do substituinte *meso* ou de sua composição estrutural, o espectro eletrônico de tetrapirróis é bastante característico devido à conjugação expressiva centrada nestes grupos. Portanto, a banda Soret é sempre observada para as diversificadas subclasses: metaloporfirinas, hemoproteínas e clorinas, embora com intensidade variada [1, 18, 35]. Dessa forma, conhecer os espectros de absorção dos compostos sintetizados é de extrema relevância, principalmente quando o objetivo é a obtenção de compostos fotodinamicamente “ativos”, ou ainda, com bandas de absorção na faixa da janela terapêutica, acima de 600 nm.

1.4. Terapia Fotodinâmica (PDT)

1.4.1. Breve histórico da PDT

A PDT (do inglês, *PhotodynamicTherapy*) iniciou-se em 1900 quando Oscar Raab realizou estudos sistemáticos das reações de fotossensibilização investigando os efeitos dos corantes fotossensíveis eosina e acridina sobre uma cultura de paramécios, inativando-os [36, 37]. Somente três anos após este pré-experimento, Tappeinere Jesionek conduziram os primeiros testes clínicos de PDT nomeando o fenômeno observado de “efeito fotodinâmico”[36].

Quanto à atividade fotodinâmica *in vivo*, observou-se que a aplicação de eosina seguida de luz, poderia ser útil no tratamento do câncer de pele [37-40]. Em 1912 Meyer estudou o efeito da hematoporfirina (HpD) injetando-a em si mesmo via endovenosa que, após exposição solar evidenciou a fotossensibilidade com o aparecimento de edemas e hiperpigmentação por dois meses [38].

Em 1924 Policard já havia observado que as porfirinas eram encontradas em elevadas concentrações em células cancerosas, porém, somente em 1966 Lipton descreveu o derivado hematoporfirínico como agente fotossensibilizador no tratamento do câncer de mama [38]. Outra informação relevante é que os resultados mais significativos foram encontrados por estimulação com fonte de radiação monocromática conseguida após o advento dos lasers na década de 60 [38, 41, 42].

Em 1976, Weishaupt e colaboradores determinaram que o agente citotóxico responsável pela morte das células tumorais é o oxigênio simpleto formado a partir da transferência de energia do agente fototerapêutico no estado tripleto excitado para o oxigênio molecular no estado fundamental [40]. A partir da observação destas propriedades, vários estudos foram desenvolvidos no sentido de obterem-se derivados porfirínico para testes experimentais visando o uso em PDT. Dos agentes potenciais mais conhecidos tem-se o Photofrin II (refinamento do HpD ou ainda mistura instável de monômeros e oligômeros) por Dougherty que após purificações e otimizações de processos de síntese desenvolveu-se o medicamento Photofrin® [43].

A PDT não se restringe apenas à utilização de porfirinas e seus derivados; várias pesquisas envolvem o azul de metileno, visto que foi comprovado sua eficiente capacidade de geração do oxigênio simpleto e seus efeitos antibactericida e antifúngico [40, 44]. A PDT também é utilizada no tratamento de efluentes, síntese química, esterilização de sangue e exterminação de pragas agrícolas [45].

1.4.2. A Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma técnica para tratamento de câncer que leva à destruição *seletiva* de células tumorais, e se baseia na utilização de um fotossensibilizador (FTS) associada à irradiação do tecido doente com radiação na região do visível [37]. O princípio básico da PDT é a geração de agentes citotóxicos por meio da ação do FTS excitado pela radiação com comprimentos de onda específicos partindo do pressuposto que o agente FTS esteja concentrado nas células tumorais [37, 40, 46].

Os mecanismos envolvidos na biodistribuição preferencial dos sensibilizadores em tumores não são totalmente compreendidos [37]. Algumas propriedades do tecido tumoral podem contribuir para a distribuição seletiva dos FTS, incluindo números elevados de receptores de proteína de baixa densidade (LDL), presença de macrófagos e uma diminuição do pH intracelular. A estrutura tumoral contém uma expressiva quantidade de lipídios (afinidade com substâncias lipofílicas) favorecendo a biodistribuição preferencial dos FTS nesses tecidos [37].

A associação do FTS com lipoproteínas, principalmente com as de baixa densidade, formam um complexo intravascular, resultando na liberação seletiva ou preferencial deste complexo nas células tumorais [37].

Através do esquema apresentado na Figura 8 observa-se que o FTS em seu estado fundamental (S_0), quando excitado pela luz, pode causar a formação de agentes citotóxicos para as células por dois tipos de mecanismos: Tipo I ou Tipo II.

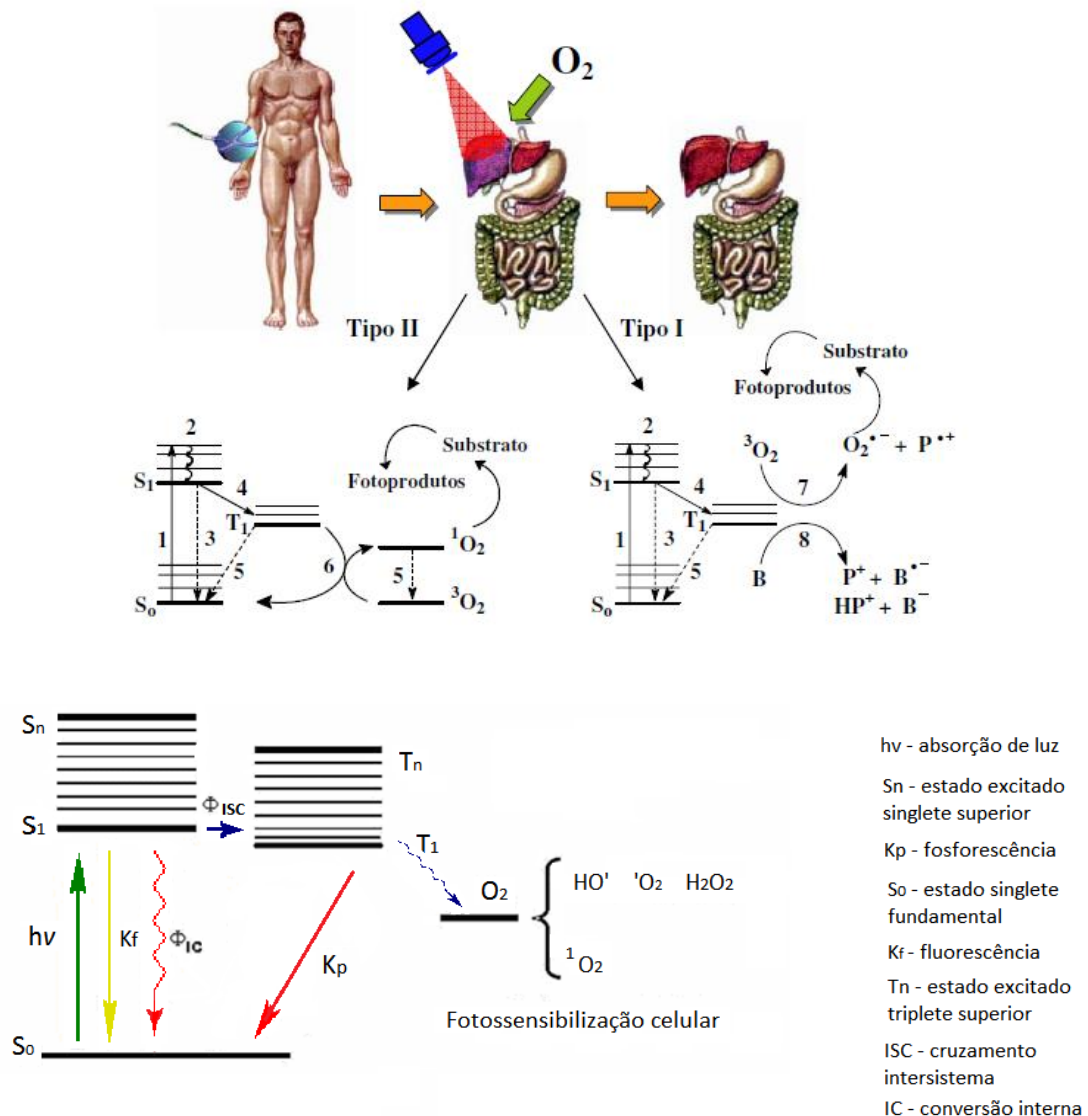


Figura 8. Diagrama de Jablonski para o processo de fotossensibilização, adaptada de [47].

Na Reação do Tipo I, o FTS em seu estado excitado (S_1), pode passar para o estado tripleto excitado (T_1) e transferir elétrons e/ou prótons para moléculas presentes no meio, gerando íons-radicais. Estas, por sua vez, reagem instantaneamente com o oxigênio, gerando uma mistura de espécies reativas de oxigênio, tais como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e hidroxil ($\cdot OH$) [47]. No processo Tipo II, o FTS excitado (S_1) pode passar para o estado excitado tripleto (T_1) e transferir energia para o oxigênio em seu estado fundamental, originando oxigênio singleto (1O_2). Essas espécies reativas de oxigênio, então,

provocam um estresse oxidativo no tecido tumoral, ocasionando a morte das células doentes por apoptose ou necrose, fazendo com que o tumor regrida [47].

O radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) tem sido associado à oxidação de muitas biomoléculas, uma vez que esta espécie pode reagir com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) na presença de íons de ferro (Reação de Fenton) gerando o radical hidroxil ($\bullet OH$), que é extremamente reativo e pode danificar componentes da célula, como o DNA [48, 49].

O oxigênio simpleto 1O_2 pode efetuar várias reações com substratos biológicos, como oxidação e ciclo-adição, principalmente com sítios de elevada densidade eletrônica, tais como colesterol, triptofano, guanina, cadeias laterais de aminoácidos contendo estruturas aromáticas e enxofre, ligações duplas, esteroides e lipídios insaturados interrompendo os processos biológicos [34, 40]. Felizmente, o oxigênio simpleto apresenta tempos de vida extremamente baixos em sistemas biológicos, inferiores a $0,04 \mu s$ reduzindo seu raio de ação e minimizando danos aos tecidos saudáveis da vizinhança [37].

1.4.3. Fotossensibilizadores

No vasto e promissor campo da Terapia Fotodinâmica o foco das grandes pesquisas se concentra no desenvolvimento de novos compostos que possuam a atividade desejada. Para tanto, as novas substâncias devem apresentar características específicas para serem testadas em estudos fotodinâmicos e atuarem como fotossensibilizador. Estas particularidades podem ser sumarizadas da seguinte maneira conforme dados disponíveis na literatura [34, 38, 40, 50]:

- ❖ Propriedades fotofísicas, com sensibilidade à radiação específica.
- ❖ Baixa ação citotóxica: baixa atividade quando não exposto à radiação.
- ❖ Estado tripleto excitado com energia considerável, próximas a 94 kJ/mol e tempo de vida com longa duração ($\tau_T \geq 500 \text{ ns}$).
- ❖ Absorção na faixa conhecida como “janela fotodinâmica ou terapêutica” (entre 600 e 1000 nm), região em que o tecido humano apresenta excelente permeabilidade à radiação empregada na técnica.
- ❖ Afinidade por tecidos alterados e fácil eliminação pelo organismo.
- ❖ Estabilidade na estocagem e de fácil manuseio.

As características desejadas aos fotossensibilizadores são extremamente utópicas, mas existem compostos já comercializados com grande parte das características citadas: o

Photofrin[®] é mais empregado (Figura 9), além de compostos como o Visudyne[®], Metrix[®], Levulan[®] e Foscan[®]. O medicamento Photofrin[®], por exemplo, apresenta baixa absorção na faixa desejada para o tratamento, além de ser uma mistura de monômeros e oligômeros tornando dispendioso o processo industrial [40, 51]. Além de apresentar baixa seletividade fazendo com que seja necessária alta dosagem medicamentosa para uma resposta satisfatória gerando efeitos colaterais [37, 40, 50, 52].

Os objetivos do seguimento de pesquisa para solucionar os obstáculos ou desvantagens observadas para os compostos empregados é garantir a síntese de novos compostos mais adequados à terapia.

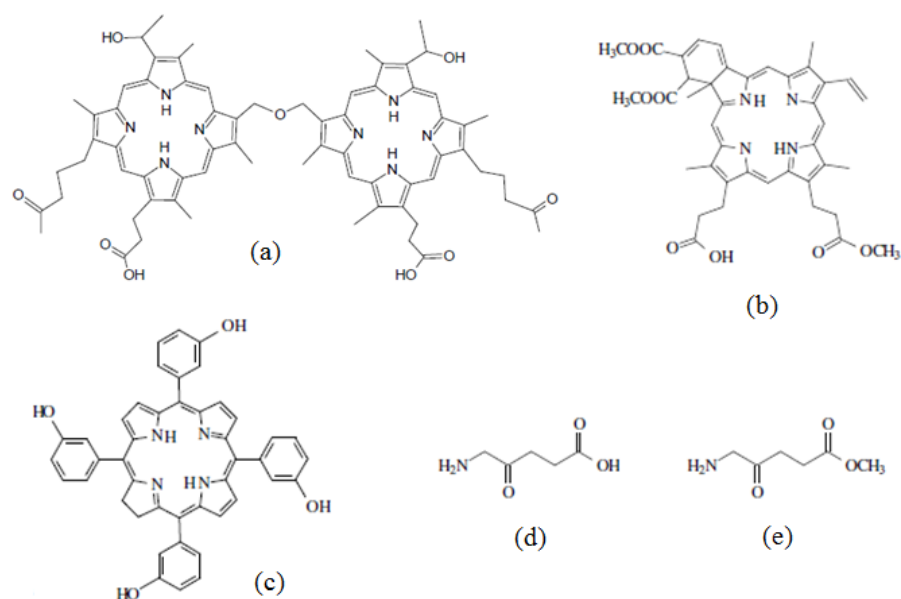


Figura 9. Estrutura de fotossensibilizadores aprovados para aplicação clínica (a) Photofrin[®], (b) Visudyne[®], (c) Foscan[®], (d) Levulan[®] e (e) Metrix[®].

Os macrociclos derivados de poli-pirróis (purpurinas, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas principalmente, e outros como: tiaporfirinas, oxaporfirinas e selenaporfirinas) são amplamente estudados para agentes fotodinâmicos uma vez que as propriedades que apresentam são as desejáveis para esta classe de compostos, Figura 10 [53].

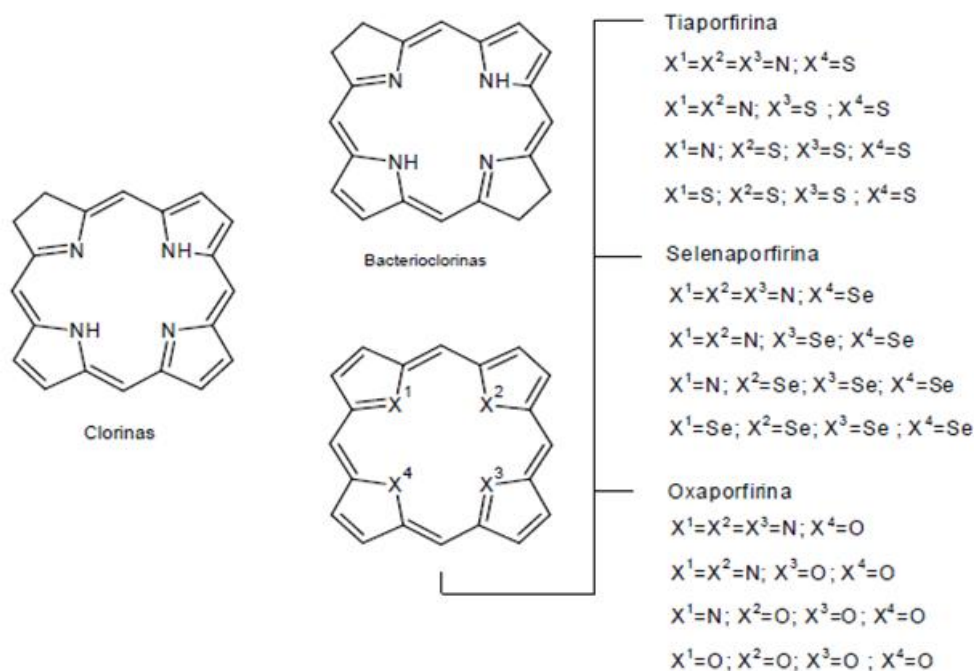


Figura 10. Anéis porfirínicos das clorinas, bacterioclórinas, tiaporfirinas, selenaporfirinas e oxaporfirinas [53].

Essa busca de novos e mais eficientes fotossensibilizadores com centro porfirínico advém, em parte, da existência de métodos de síntese bem estabelecidos para esses compostos, o que possibilita obter produtos com diferentes substituintes periféricos ao macrociclo, sugerindo uma enorme variedade de modificações.

As porfirinas possuem uma alta hidrofobicidade, sobretudo na forma não-complexada, aspecto interessante à PDT, pois a baixa compatibilidade com a água implica, em geral, em maior afinidade por tecidos celulares. Por outro lado, essa propriedade faz com que haja grande tendência desses compostos em se auto-agregarem em solução aquosa [34]. Apesar do problema da auto-agregação de derivados porfirínicos em água, estes são os princípios ativos mais usados e pesquisados para incorporação a medicamentos para uso em PDT.

Estudos realizados demonstraram que a H₂TPP, submetida a ensaios biológicos, apresenta alta eficiência fotodinâmica [41, 54] e quando coordenada com zinco(II), chumbo(II) e cobre(II) apresentou eficiência crescente ao ser utilizada como fotossensibilizador no tratamento de neuroblastomas [55-57].

1.4.4. *Artemia salina*

A verificação de citotoxicidade pode ser examinada de várias maneiras, talvez a mais apropriada delas seja o ensaio com cultura de células. Este tipo de teste torna-se pouco viável nos laboratórios de química devido a exigências de armazenagem e manuseio específicos [58-60]. Estes procedimentos dispendiosos justificam a busca por novos testes e metodologias de modo que a execução se torne mais simples e rápida com resultado preliminar confiável. Acrescenta-se o fato de procedimentos de letalidade em organismos simples permite que se avalie a toxicidade geral dos compostos em análise em caráter preliminar [58, 59].

A *Artemia salina* é um microcrustáceo de água salgada, um organismo considerado simples e amplamente comercializado como fonte de alimento para peixes [59, 60]. Este organismo é uma das opções utilizadas para realização de ensaios de toxicidade aguda preliminar podendo ser rotineiramente desenvolvido em qualquer laboratório de pesquisa [60].

Os ovos são extremamente simples de serem obtidos, levam de 24 a 36 horas para eclodirem e durante essa operação o aquário deverá ter apenas uma aeração leve, porém constante; a luz deve ser intensa e a temperatura entre 25 e 28 °C. Atingindo a fase adulta de 18 a 24 dias de vida, a *Artemia salina* se reproduz com facilidade, Figura 11 [60].

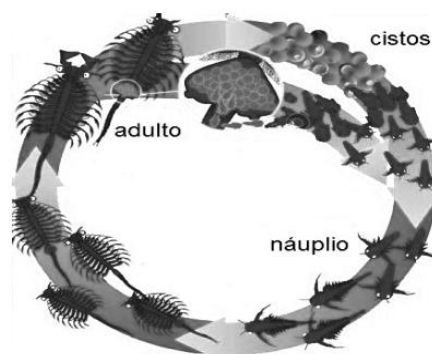


Figura 11. Ciclo de vida da *Artemia salina* [60].

Trata-se de um ensaio relativamente rápido, eficiente e acessível além de estar associado a uma série de estudos abrangendo uma gama de atividades biológicas, dentre outras, ação antifúngica, viruscida, antimicrobiana, parasiticida e tripanosomicida [60-62]. Os primeiros bioensaios realizados sistematicamente com estes organismos foram avaliados extratos de plantas sabidamente antitumorais [61]. Nestes testes foram observadas boas correlações da atividade citotóxica com as culturas de células tumorais; esta observação classificou as acetogeninas (oriundas das Anonáceas) como uma nova classe de agentes tumorais potencialmente ativos. Quanto aos valores de citotoxicidade encontrados para

cultura de células foram 1/10 dos valores de DL50 para os ensaios com *Artemia salina*, sugerindo assim que estes organismos são passíveis de serem utilizados para avaliação do potencial citotóxico preliminar de novos compostos [60]. Assim, bioensaios realizados com estes microcrustáceos são uma técnica potencial para o controle de toxicidade das porfirinas e metaloporfirinas amplamente difundidas para tratamento de tumores em terapia fotodinâmica.

1.5. Oxocarbonos

O foco principal deste trabalho é associar duas classes diversas que constituem sistemas altamente simétricos e diferenciados em sua abordagem físico-química. A primeira classe abrangendo as porfirinas já foi detalhada, bem como algumas de suas peculiaridades; a segunda classe de expressivo interesse é a família dos *Oxocarbonos* (Figura 12).

Os oxocarbonos constituem uma classe de compostos de grande interesse químico, principalmente devido a sua elevada simetria molecular e simplicidade em termos de composição. Estes são compostos orgânicos constituídos apenas por átomos de oxigênio e carbono na proporção de 1:1 (onde o número de átomos de C e O variam de 3 a 6).

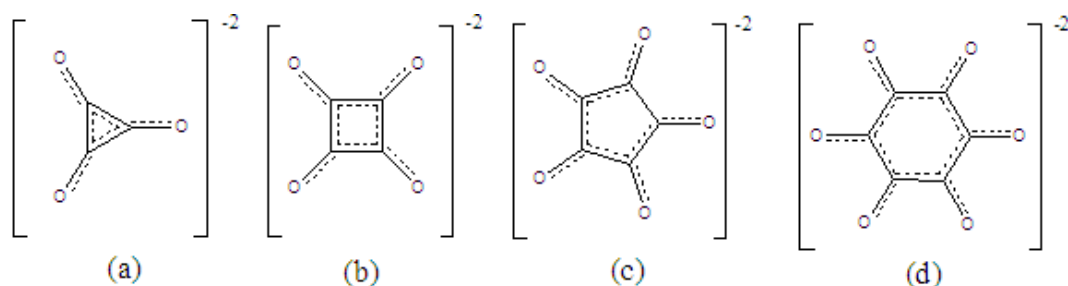


Figura 12. Representação da estrutura dos oxocarbonos em sua forma dianiônica: (a) deltato, (b) esquarato, (c) croconato e (d) rodizonato.

Estudos envolvendo estas espécies datam de meados do século XIX com a descoberta dos ânions croconato e rodizonato [63-65]. Características como estruturas moleculares cíclicas e planas, que favorecem a deslocalização eletrônica são evidentes atrativos para o estudo destes compostos, principalmente em espectroscopia. São espécies consideradas excelentes matérias-primas para desenvolvimento de materiais que necessitam deste tipo de propriedade (condução); estes compostos têm sido estudados desde o desenvolvimento de

materiais fotorreceptores e semicondutores [66] até em substâncias mimetizadoras eletrostáticas de grupos carregados negativamente, comuns em sistemas biológicos [67].

O foco principal deste trabalho será o íon esquarato (Figura 12b) que em sua forma ácida é conhecido como ácido esquárico (H_2SQ). Este composto e seus derivados são muito estudados em química supramolecular por possuírem variados sítios para coordenação além de assumirem diferentes geometrias dependentes do metal e, dentre outros, do ambiente químico de modo geral. Por apresentarem este grande diferencial estrutural são amplamente utilizados para o rastreamento de propriedades espectroscópicas dependentes do ambiente químico em que estiver inserido (sondas moleculares) [68-78].

A alta simetria molecular também é evidenciada através de seus espectros eletrônicos, onde a presença do efeito Jahn-Teller característico de espécies com elevada simetria pode ser observada através da banda com perfil eletrônico peculiar. O efeito Jahn-Teller observado é devido à dupla degenerescência do primeiro estado eletrônico excitado destas moléculas [69-71, 79-82]. Esta degenerescência também afeta os espectros vibracionais uma vez que medidas Raman, realizadas fora da condição de ressonância, apresentam bandas atribuídas a modos não totalmente simétricos com intensidade equivalente ou até mesmo superior a dos modos totalmente simétricos [78]. Chama-se a atenção para o estiramento da carbonila, modo totalmente simétrico que no espectro Raman aparece como uma banda pouca intensa se comparada com bandas referentes a modos não totalmente simétricos, tais como as vibrações $\nu(CC)$ e deformação associadas ao anel [83].

Os espectros eletrônicos dos sais de potássio para os oxocarbonos em solução aquosa mostram bandas com altos valores de absorvidade molar, da ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, além do fato de que estes espectros apresentam um perfil semelhante, com bandas desdobradas. Observa-se que os máximos de absorção são sempre acompanhados de um ombro na região de menor energia com absorvidade molar também elevada. Estes íons apresentam fortes absorções nas regiões do ultravioleta e do visível com exceção do derivado deltato que absorve em regiões abaixo de 200 nm [65].

Apresentam espectros de RMN de ^{13}C extremamente simples com apenas um sinal (um simpleto), referente à equivalência química dos respectivos “ n ” átomos de carbono, em região de campo fraco; tal valor é observado em 204 ppm para o H_2SQ , evidenciando mais uma vez a considerável simetria apresentada pela molécula (D_{4h}) [69, 70, 78].

Estas características espectroscópicas singulares fazem com que estas espécies se tornem interessantes quando utilizadas como sondas moleculares. As elevadas simetrias

moleculares e planaridade podem ser constatadas através de estudos vibracionais utilizando as técnicas Raman e de absorção no infravermelho, além de cálculos de coordenadas normais e confirmadas através de dados obtidos por difração de raios X [77, 84-86]. Com base nestes estudos conclui-se que o íon esquarato possui simetria D_{4h} , o croconato D_{5h} e o rodizonato D_{6h} . Em relação ao deltato também há estudos em relação às suas propriedades espectroscópicas tanto na forma iônica quanto na forma ácida onde se concluiu que o deltato possui simetria D_{3h} [87, 88]. Para determinação do grupo pontual do íon esquarato [84] foi feito um estudo analisando o número total de bandas vibracionais teóricas obtidas nas espectroscopias de absorção no infravermelho e Raman para cinco diferentes grupos pontuais: C_{2v} , C_{2h} , C_{4v} , D_{2d} e D_{4h} com o número total de bandas obtidas experimentalmente. Com base nestes dados fez-se a correlação entre os dados mais coincidentes e atribuíram-se as simetrias já citadas.

Em 1964 foi determinada a estrutura cristalina para o esquarato de potássio monohidratado confirmando a simetria D_{4h} [85]. A confirmação da simetria D_{5h} para o croconato foi feita através da determinação da estrutura cristalina do croconato de potássio [86].

1.5.1. Oxocarbonos e Química de coordenação

Atualmente há vários estudos envolvendo estes compostos orgânicos com interesse em investigar as interações metal-ligante [73, 78]. O grupo de pesquisa em espectroscopia molecular (NEEM) do qual este trabalho faz parte tem grande interesse na investigação desta classe de compostos. Inicialmente, os trabalhos se basearam na tentativa de complexação destes oxocarbonos com metais de transição procurando formar compostos do tipo sanduíche [69, 89, 90]. O interesse seria a investigação das diversas geometrias de coordenação obtidas e suas características espectroscópicas no sentido de estudar a relação e interação entre as espécies.

Oxocarbonos são compostos extremamente relevantes na química de coordenação, devido à versatilidade em números de sítios para coordenação ao metal. É importante ressaltar as variadas geometrias em que estas espécies podem ser encontradas alterando suas propriedades estruturais, em particular, dos íons croconato e esquarato [70].

Nos últimos anos, observa-se grande interesse na investigação das propriedades cristalográficas de estruturas supramoleculares envolvendo íons oxocarbonos utilizados como blocos construtores, principalmente os íons esquarato e croconato [91-94].

Para o íon esquarato (C_4O_4)²⁻, em especial, tem sido dada considerável atenção, não somente em relação à sua química de coordenação propriamente dita, mas também pelo seu emprego na chamada “engenharia cristalina” [70, 75, 90, 94]. Este diânion é conhecido como um ligante capaz de propagar uma variedade de interações magnéticas e exibir variados modos de coordenação, ligando-se na forma de quelato 1,2-bidentado [95], em ponte através das posições 1,2-bis(monodentado) [96, 97] e 1,3-bis(monodentado) [89, 98, 99] ou ainda através dos quatro átomos de oxigênio da sua estrutura, Figura 13 [100, 101].

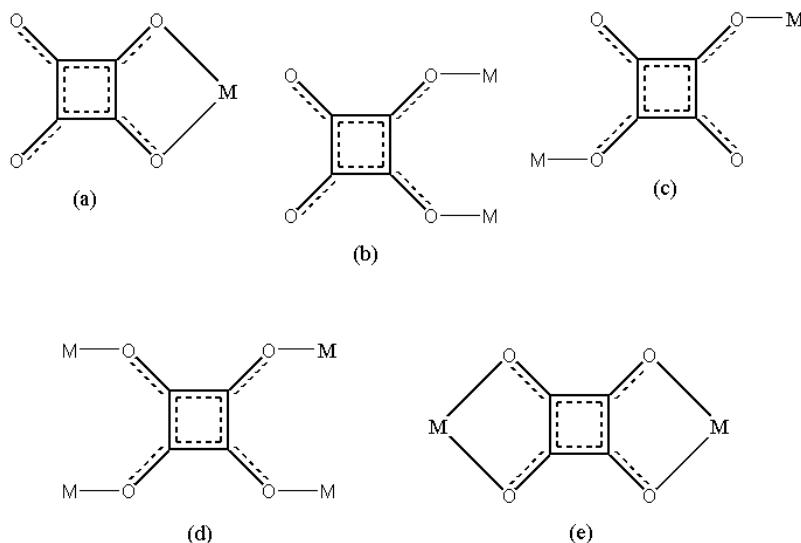


Figura 13. Coordenação do esquarato nos modos (a) quelato, (b) cis-bismonodentado, (c) trans-bismonodentado (d) tetra-monodentado e (e) bis-quelato.

Variando o metal ou a síntese podem ser gerados compostos com interessantes propriedades eletrônicas e vibracionais [69-71, 85, 89, 94, 98, 102]. Este íon pode ser usado na produção de variadas topologias de rede através de ligações de hidrogênio [90, 94], possuindo características interessantes como as das zeólitas, forte luminescência e até magnetismo, no caso de complexos metálicos [103].

Assim, têm-se duas classes de compostos com características bastante semelhantes (elevada simetria, estrutura plana, comportamento espectroscópico típico e versatilidades de coordenação) e ao mesmo tempo extremamente diferenciadas (em termos de dimensões, por exemplo). Diante do exposto, e de propriedades tão pertinentes e, no mínimo, intrigantes, tem-se em mãos um verdadeiro arsenal de possibilidades para o estudo de tais sistemas.

Objetivos

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo principal a síntese de novos compostos a partir de íons de metais de transição, porfirinas e oxocarbonos, na tentativa de compreender a possível relação entre as estruturas das espécies, suas propriedades espectroscópicas e atividades biológicas.

Para tanto, foram estudadas metaloporfirinas obtidas com íons de metais da primeira série de transição: Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} . As porfirinas H_2TPyP , H_2TKP e H_2TPP foram usadas para obtenção das espécies precursoras dos derivados e o ácido esquárico foi usado como espécie oxocarbônica.

Os compostos foram investigados através de técnicas espectroscópicas (infravermelho, Raman, eletrônico, RMN e EPR) e termogravimétricas, bem como difração de raios X para sistemas monocristalinos, buscando obter informações acerca das estruturas de cada sistema.

Alguns sistemas foram submetidos a ensaios para investigação de atividade biológica e citotóxica, através de testes com a *Artemia salina*, buscando identificar possíveis candidatos a fotossensibilizadores para testes em Terapia Fotodinâmica.

Parte Experimental

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e métodos

Todos os solventes foram obtidos da Merck[®], os reagentes foram obtidos da Sigma-Aldrich[®], sendo especificados como de alto teor de pureza (PA), com exceção da porfirina H₂TKP com 84% de pureza. As porfirinas H₂TPP e H₂TPyP foram inicialmente sintetizadas em nosso laboratório (Seção 3.2) e, posteriormente obtidas da Sigma-Aldrich[®].

A Análise elementar de CHN foi realizada em um analisador Perkin-Elmer 2400, localizado na Central Analítica da USP em São Paulo. Os dados das análises térmicas (TG / DTA) foram coletados em um Shimadzu TG-60 utilizando 3,0 ou 1,0 mg acondicionadas em cadinho de platina; as amostras foram aquecidas a 10 °C / min da temperatura ambiente a 800 °C em atmosfera de oxigênio.

Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrômetro FT-IR Bomem MB102 na região de 4000-400 cm⁻¹ utilizando como suporte pastilhas de KBr, com uma média de 200 scans e 4 cm⁻¹ de resolução espectral. As análises de espectroscopia Raman foram realizadas utilizando um instrumento Bruker RFS 100 equipado com um laser Nd⁺³/YAG operando em 1064 nm, no infravermelho próximo e um detector CCD resfriado com nitrogênio líquido, utilizando como suporte pastilhas de KBr, com uma média de 3000 varreduras e 4 cm⁻¹ da resolução espectral.

As medidas de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C foram registradas em um equipamento Bruker AC-300, operando nas frequências de 300.13 e 75.43 MHz, respectivamente.

Os espectros de ressonância paramagnética de elétrons para os núcleos de cobalto e cobre foram obtidos em um espectrômetro CW EPR da Bruker, modelo EMX operando na banda X (9.50 GHz), potência de microondas 20 mW e frequência da modulação de 100 KHz. Os espectros foram realizados com as amostras no estado sólido em tubos de quartzo Wilmad registrados em temperatura ambiente e em 77K, amplitude de modulação de 12G. Para calibração da frequência foi utilizado o DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazina).

Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UVPC 1601, com lâmpada de halogênio (infravermelho próximo e visível) e de deutério (ultravioleta), com detectores do tipo fotomultiplicadora (ultravioleta e visível) e cela de PbS (infravermelho próximo). Para as medidas foram utilizadas cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm.

Os espectros de espectrometria de massa com ionização por *electrospray*, ESI-MS, foram obtidos na Central Analítica do IQ-USP, em equipamento Squire 3000 Plus da Bruker Daltonics. Todos os espectros foram obtidos por *electrospray* de modo positivo.

Foi efetuada medida de raios X de monocristal para um dos compostos obtidos. As medidas foram realizadas em um difratômetro Oxford GEMINI A-Ultra utilizando radiação $K\alpha$ Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) em temperatura ambiente. A coleta dos dados, redução e os programas de refinamento da célula unitária foram realizados utilizando o programa CrysAlis RED [104]. A estrutura foi resolvida e refinada usando o pacote de programas SHELX-97 [105]. Foi refinado o parâmetro empírico x de correção de extinção isotrópica, de acordo com o método descrito por Larson [106]. Os desenhos da estrutura cristalina foram realizados utilizando os programas ORTEP-3 para Windows e Mercury [107]. O aparelho foi gentilmente cedido pelo professor Carlos B. Pinheiro do Instituto de Física da UFMG.

3.2. Síntese das porfirinas

Os dados espectroscópicos dos compostos serão discutidos com mais detalhes no item *Resultados e Discussão (Seção 4)*.

3.2.1. Síntese do ligante (5,10,15,20-tetrafenil)-21H,23H porfirina [H_2TPP]

O ligante H_2TPP foi sintetizado através de uma reação aldólica entre pirrol e benzaldeído em ácido acético através de modificações de métodos da literatura [68]. Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, foi adicionado 200 mL de ácido propiônico 99 %, pirrol (7 mL, 100 mmol), juntamente com benzaldeído (7,5 mL, 74 mmol). Manteve-se a mistura em refluxo por 1h; após este tempo, resfriou-se em banho de gelo até a temperatura ambiente e em seguida adicionou-se 50 mL de metanol. O produto foi analisado antes do resfriamento por cromatografia em camada delgada e foram encontrados sete possíveis isômeros porfirínicos com R_f muito próximos [clorofórmio:etanol (8:1)]. Após o resfriamento formou-se cristais de cor púrpura que foram filtrados sob vácuo utilizando um funil de placa sinterizada (granulatura 3). Os cristais foram lavados com metanol gelado e armazenados em dessecador. Rendimento: 14,5 %. Análise elementar de CHN (entre parênteses os valores calculados): C-86,76 (85,97), H-5,67 (4,92) e N-9,91 (9,11). Proposta: $C_{44}H_{30}N_4$ (ou $1H_2TPP$).

3.2.2. Síntese do ligante (5,10,15,20-tetrapiridil)-21H,23H porfirina [H_2TPyP]

A porfirina *meso* substituída foi obtida via condensação de Rothemund utilizando uma variação do método empregado por Adler, Kalyanasundaram e Fleischer [15, 68, 108]. Um volume de 0,75 mL de pirrol foi aquecido sob refluxo com 1,05 mL de 3-piridilcarboxialdeído por 90 minutos em 50 mL de ácido acético glacial. À medida que a reação evolui, a solução então incolor, adquire coloração vinho escuro e ao final do tempo reacional a mistura torna-se totalmente preta. O solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador; à massa viscosa resultante foi adicionada, sob constante agitação, uma mistura de 20 mL de DMF/etanol (1:1) e então mantida em repouso por 8 h sob refrigeração. Houve formação de um sólido de cor púrpura, este foi filtrado e lavado com uma mistura de DMF/etanol 1:1 até que toda cor escura desapareça e reste apenas um sólido cristalino (foram gastos cerca de 250 mL); o material filtrado foi seco sob vácuo na presença de sílica-gel. Rendimento: 23%. Análise elementar de CHN (entre parênteses os valores calculados): C-79,18 (77,65), H-4,07 (4,24) e N-16,17 (18,11). Proposta: $C_{40}H_{26}N_8$ (ou $1H_2TPyP$).

3.3. Síntese dos derivados Porfirinas/ H_2SQ

Em um balão de fundo redondo de 25 mL adicionou-se 200 mg (11,0 mmol) das respectivas porfirinas em 20 mL de etanol para H_2TKP ; 20 mL de diclorometano para a H_2TPP e 20 mL de clorofórmio/metanol (8:2). Em seguida, sob agitação constante e sob refluxo, adicionou-se 300 mg (22,4 mmol) de H_2SQ . A reação foi mantida sob estas condições por 50 h. As soluções foram resfriadas em banho de gelo, os sólidos verdes foram filtrados e lavados com 15 mL de água destilada. Rendimentos: 25 % para $TKPSQ$ e 19 % para $TPPSQ$. Análise elementar de CHN (entre parênteses os valores calculados) para o complexo $TKPSQ$: C-55,13 (52,65), H-1,76 (1,83) e N-2,45 (2,36); proposta: $C_{104}H_{43}N_4O_{64}$. Análise elementar de CHN (entre parênteses os valores calculados) para o complexo $TPPSQ$: C-54,67 (56,11), H-2,39 (2,05) e N-2,64 (2,31). Proposta: $C_{92}H_{40}N_4O_{48}$.

3.4. Síntese dos derivados sem prévia metalação

3.4.1. Síntese dos derivados porfirínicos na presença da base de Schiff MBDA

Para obtenção destes compostos foi necessária a utilização de um intermediário para que não ocorresse a formação de subprodutos. Para este fim fez-se uso da base de Schiff 1,2-*N,N*-bis(4-metoxibenzilideno) etilenodiimina (MBDA).

3.4.1.1. Síntese do intermediário MBDA

Em um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 0,74 mL (11,02 mmol) etilenodiamina em 20 mL de etanol absoluto. Em seguida, sob agitação constante, adicionou-se lentamente 2,7 mL (22,4 mmol) de *p*-anisaldeído. A reação foi mantida sob agitação constante em temperatura ambiente por 4 h. O sólido branco cristalino foi então filtrado e lavado com água destilada e éter etílico (30 mL). Rendimento: 98 %. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,81 (*s*, 6Hx CH₃, MeOPh), 3,91 (*s*, 4H, 2 x CH₂), 6,89 (*d*, 4H, 4 x CH_{arom.}, *m*-Ph), 6,64 (*d*, 4H, 4 x CH_{arom.}, *o*-Ph), 8,20 (*s*, 2H, 2 x CH, imina). RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 55,5 (CH₂), 61,8 (CH₃, MeOPh), 114,1 (CH_{arom.}, *m*-Ph), 129,4 (C_{arom.}, C-CH=N), 129,8 (CH_{arom.}, *o*-Ph), 161,7 (C_{arom.}, C-OMe), 162,2 (CH, imina).

3.4.1.2. Procedimento de síntese dos derivados porfirínicos na presença da base MBDA

Em um balão de 50 mL dissolveu-se em 30 mL de DMF 100 mg da respectiva porfirina ($4,04 \cdot 10^{-4}$ mol) e o acetato do respectivo metal (20, 22 e 23 mg de acetato de níquel, cobre e cobalto, respectivamente). Elevou-se a temperatura até o refluxo por 30 minutos utilizando manta de aquecimento. Após este período, foi adicionado 55 mg de ácido esquárico lentamente durante 3h; a reação foi mantida sob aquecimento por mais 5 h. Após este tempo adiciona-se o MBDA [$10 \text{ mg } (4,02 \cdot 10^{-4} \text{ mol})$]. O sistema foi mantido sob aquecimento por mais 5h, acompanha-se a reação por cromatografia em camada delgada (acetato/metanol - 8:2). Em seguida resfriou-se a solução em um banho de gelo e adicionou-se 30 mL de água gelada. Obteve-se um sólido cristalino que foi filtrado e lavado com água (20 mL). Rendimento: [(SQ)TKMBNi] (12%), [(SQ)TKMBCu]: (15%) e [(SQ)TKMBCo]: (17%).
→[(SQ)TKMBNi]: C-70,79 (69,54), H-4,11 (3,93) e N-7,22 (7,05). Proposta: [2NiTKP.H₂SQ].
→[(SQ)TKMBCu]: C-68,76 (68,89), H-4,42 (4,38) e N-7,37 (7,30). Proposta: [CuTKP.H₂SQ.MBDA].
→ [(SQ)TKMBCo]: C-69,79 (68,66), H-3,72 (3,62) e N-7,02 (6,82); proposta: [3CoTKP.2H₂SQ].

3.5. Síntese dos precursores - Derivados metaloporfirínicos

3.5.1. Procedimento geral para a inserção do metal no anel porfirínico

Em um balão de 125 mL dissolveu-se 500 mg da respectiva porfirina ($3,97 \cdot 10^{-4}$ mol) em uma mistura com volume total de 60 mL composta por ácido acético glacial e dimetilformamida (1:1). Elevou-se a temperatura até o refluxo por 1 h utilizando manta de aquecimento. Após este período, foi adicionado 500 mg do acetato do metal ($9,04 \cdot 10^{-4}$ mol) lentamente durante 1 h; a reação foi mantida sob aquecimento por mais uma 1,5 h (tempo total: 3,5 h). A reação foi acompanhada por espectroscopia de absorção no UV-vis e por

cromatografia em camada delgada. Em seguida resfriou-se a solução em um banho de gelo e adicionou-se 30 mL de água bem gelada. Obtém-se um sólido que foi filtrado em papel de filtro e lavado com água para remoção do excesso do metal e seco em dessecador. Fleischer [108] sugeriu este procedimento para derivados da piridilporfirina, porém esta metodologia foi seguida para as demais porfirinas com pequenas modificações. As reações foram protegidas da luz com papel alumínio. Rendimentos (%): [CoTPP], (52%); [NiTPP], (35%); [CuTPP], (45%); [ZnTPP], (67%); [CoTPyP], (56%); [NiTPyP], (67%); [CuTPyP], (54%); [ZnTPyP], (62%); [CoTKP], (53%); [NiTKP], (76%); [CuTKP], (52%); [ZnTKP], (79%).

3.6. Síntese dos complexos metaloporfirínicos/H₂SQ

3.6.1. Procedimento geral para a obtenção dos complexos

Em um balão de 125 mL dissolveu-se 100 mg da respectiva metaloporfirina solubilizada em uma mistura de 60 mL composta por dimetilformamida/metanol/clorofórmio (5:2:1); adicionou-se 240 mg de ácido esquárico. Manteve-se por 3 dias o sistema em refluxo e protegido da luz. Após este período, resfriou-se em banho de gelo e adicionou-se 30 mL de água gelada, mantendo o sistema em repouso por mais 2,5 h. O sólido obtido foi lavado com 50 mL de cada um dos seguintes solventes: dimetilformamida, metanol e clorofórmio. Este procedimento foi realizado para todas as metaloporfirinas sintetizadas com pequenas alterações. Rendimentos (%): [CoTPP(SQ)], (46%); [NiTPP(SQ)], (34%); [CuTPP(SQ)], (44%); [ZnTPP(SQ)], (51%); [CoTPyP(SQ)], (52%); [NiTPyP(SQ)], (64%); [CuTPyP(SQ)], (47%); [ZnTPyP(SQ)], (35%); [CoTKP(SQ)], (72%); [NiTKP(SQ)], (22%); [CuTKP(SQ)], (32%); [ZnTKP(SQ)]**1**, (42%); [ZnTKP(SQ)]**2**, (22%).

3.7. Obtenção de monocristais

Em um balão de 50 mL foi dissolvido 1.06 g (0.02 mol) de ácido esquárico em 10 mL de DMF, adicionou-se 0.15 g (0.01 mol) de ZnTKP (*ver item 3.5.1*) em 20 mL de DMF; o sistema foi mantido protegido da luz, sob refluxo e constante agitação por dois dias. Após este tempo, a solução foi mantida resfriada por duas horas e conservada em repouso por dois dias em geladeira. Cristais azul-escuros foram obtidos por recristalização em DMF após 3 dias em temperatura ambiente. Rendimento: 54%. Análise elementar para [C₄₄H₂₈N₄O₄Zn].2DMF.2H₂O (% , entre parênteses valores experimentais): C, 71,21 (70,12); H, 3,80 (3,90); N, 7,55 (7,69).

3.8. Análise espectrofotométrica com variações de pH em água

Preparou-se 80 mL de soluções de porfirinas [CuTKP], [CuTKP(SQ)], [(SQ)MBCo], [ZnTKP], [ZnTKP(SQ)]**1** e [TKP(SQ)] utilizando uma pequena parte sólida da porfirina que foi solubilizada em água destilada e deionizada atentando para que a absorbância da solução não passe de 1,0 para a banda Soret. Separou-se 4 alíquotas de 20 mL para os testes em meio ácido e básico. Calibrou-se o pHmetro de acordo com o pH inicial da solução. As leituras no espectrofotômetro (UV-Vis) foram realizadas na faixa de 200-800 nm. Mediu-se o pH inicial da solução da respectiva porfirina e, após estabilização, realizou-se a leitura no aparelho. Para as medidas em meio básico preparou-se as soluções de NaOH e HCl em cinco diferentes concentrações (0,01; 0,05; 0,1; 0,5 e 1,0 mol/L). Foi adicionado pequenas alíquotas de NaOH e HCl às soluções de porfirinas até que o pH fique próximo de 14 e 0, respectivamente. Iniciou-se as medidas espectrofotométrica para cada variação de 0,5 no valor do pH. Atentou-se para que o volume total de solução de base e ácido adicionado à porfirina não ultrapasse 10% do volume inicial (menor que 2 mL). A realização dos testes foi feita em triplicata.

3.9. Análise da capacidade de agregação

As soluções de água/etanol foram preparadas através da mistura de volumes pré-determinados dos dois solventes. Analisou-se a influência do aumento do teor de água ao solvente etanol com a finalidade de avaliar a capacidade de agregação das porfirinas. Variou-se a porcentagem de água em 0; 20; 30; 40; 50; 60; 80 e 100%. As medidas de espectroscópicas foram realizadas em cubetas de quartzo (1,00 cm de caminho óptico) a 25 °C com adição de 300 µL de solução das porfirinas [CuTKP], [CuTKP(SQ)], [(SQ)MBCo], [ZnTKP], [ZnTKP(SQ)]**1** e [TKP(SQ)] mol/L. As leituras no espectrofotômetro (UV-Vis) foram realizadas na faixa de 200-800 nm. A realização dos testes foi feita em triplicata.

3.10. Reações de foto-branqueamento

Iluminou-se as soluções de porfirinas [CuTKP], [CuTKP(SQ)], [(SQ)MBCo], [ZnTKP], [ZnTKP(SQ)]**1** e [TKP(SQ)] com um sistema de seis LED em série (Figura 14), cada uma com uma potência equivalente a 5 mW, totalizando 30 mW. Utilizaram-se dois diferentes tipos de LED, o vermelho (635 nm) e laranja (679 nm), realizando medidas espectrofotométricas a cada 5 minutos de irradiação totalizando 1 h de medida.

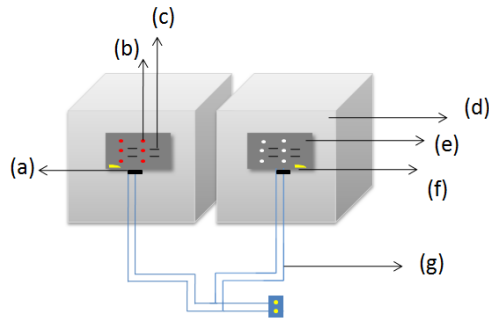


Figura 14. Esquema do sistema de LED utilizado para irradiação das soluções de porfirina (a) capacitor, (b) LED vermelho e laranja (brancos), (c) fusível, (d) compartimento de papelão, (e) placa, (f) resistor e (g) fios de cobre para conexão com a bateria.

3.11. Ensaio biológico *in vitro* - Testes de toxicidade em *Artemia salina*

3.11.1. Obtenção dos microrganismos *Artemia salina*

Realizaram-se os ensaios de toxicidade das porfirinas sobre *Artemia salina* utilizando adaptações da metodologia de [109, 110]. Os ovos de microcrustáceo (MaramarAquacultura[®]) foram adquiridos em uma loja de artigos para aquário.

Colocou-se os ovos de *Artemia salina* para eclodirem em 2 L de solução salina 3,8 g/L em um recipiente retangular, constituídos por dois compartimentos, um protegido da luz e outro iluminado por uma lâmpada fria de 14 W a 25 °C, ver esquema do sistema na Figura 15.

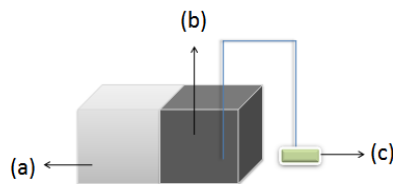


Figura 15. Recipiente utilizado para eclosão dos ovos de *Artemia salina* (a) compartimento de vidro iluminado, (b) compartimento de vidro protegida da luz e (c) bomba de ar.

Os ovos foram colocados no compartimento protegido da luz e, após 48 h foram coletados 10 microcrustáceos do compartimento iluminado e colocados em cada tubo de ensaio contendo a solução de porfirina a ser testada completando o volume para um total de 3 mL com solução salina.

3.11.2. Toxicidade sobre *Artemia salina*

Foram realizados diferentes ensaios para verificação da ação fotodinâmica das porfirinas com exigências diferenciadas utilizando adaptações de metodologias disponíveis na literatura.

Procedimento 1:

Para os testes de toxicidade as amostras de porfirinas [CuTKP], [CuTKP(SQ)], [(SQ)MBCo], [ZnTKP], [ZnTKP(SQ)]¹ e [TKCN(SQ)] em *Artemia salina* foram divididas em três grupos com cada substância nas concentrações de 1, 10, 100, 500 ppm.

i. Um grupo submetido à iluminação com LED vermelho e laranja irradiadas por 1 h.

ii. Um segundo grupo com porfirinas sem irradiação.

iii. Um terceiro grupo sem iluminação e sem porfirinas protegido da luz (controle geral).

Após o tempo de irradiação, esperou-se duas horas para fazer a contagem do número de microcrustáceos vivos e mortos em cada tubo de ensaio. Os testes foram feitos em triplicata para cada porfirina e cada LED.

Procedimento 2:

Um segundo ensaio para verificação da ação fotodinâmica das porfirinas mais exigente também foi realizado. Foram utilizados procedimentos em triplicata com cada substância nas concentrações de 1, 10, 100, 500 ppm.

i. *Ensaio de toxicidade aguda:* a população de controle foi colocada em um tubo de ensaio recoberto com papel escuro e conservado ao abrigo da luz por 24 h.

ii. *Ensaio de fototoxicidade:* a população de controle foi colocada em um tubo de ensaio e iluminada com luz dicróica durante 2 h e em seguida conservada ao abrigo da luz por 24 h.

Resultados e Discussões

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente procedeu-se com a síntese as três porfirinas (precursoras, H₂TKP, H₂TPP e H₂TPyP) necessárias para este estudo, porém, posteriormente as respectivas porfirinas foram obtidas da Sigma-Aldrich®. Este detalhe foi modificado devido ao tempo excessivo gasto para a síntese e purificação das respectivas porfirinas. A coluna de purificação é excessivamente dispendiosa devido à proximidade dos R_f (fator de retenção), além do fato de se utilizar sílica com alumina e do baixo rendimento obtido. Hoje, são relatados vários procedimentos de síntese que levam a rendimentos superiores a 20% e com as dificuldades usuais de purificação do produto desejado [55, 68]. Inicialmente procedeu-se ao estudo espectroscópico comparativo dos precursores para uma melhor definição dos detalhes de relativa relevância para caracterização de seus derivados em cada técnica utilizada.

4.1. Caracterização das porfirinas precursoras

As curvas termogravimétricas (TG) para as porfirinas precursoras encontram-se apresentadas na Figura 16.

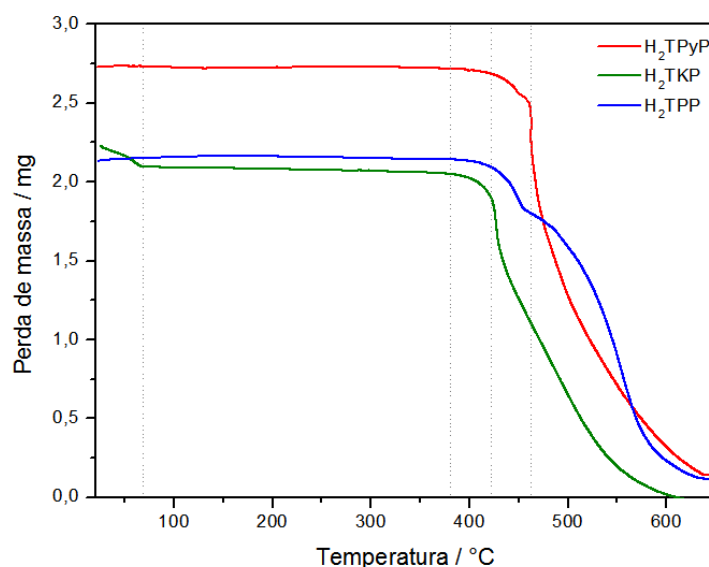


Figura 16. Curvas termogravimétricas (TG) das porfirinas precursoras (atmosfera de O₂).

A H₂TPP apresenta uma considerável estabilidade térmica com início da decomposição do material orgânico do macrociclo com perda de massa significativa em aproximadamente 450 °C

(perda de 15.2% em massa) e ausência de moléculas de solvente na amostra. Para a porfirina H₂TKP o estudo térmico sugere a presença de duas moléculas de água de hidratação (perda de massa observada em aproximadamente 64 °C, erro de 6.7%). O início da decomposição do material orgânico do macrociclo é observado em temperaturas acima de 426 °C com perdas de 51.3 e 44.0% em massa, com erro de 6.4 e 5.9%, respectivamente. Para a H₂TPyP observou-se um patamar de estabilidade térmica até 463 °C com perdas de 37.03 e 58.0% em massa, com erros de 7.4 e 9.9%, respectivamente.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C estão apresentados nas Figuras 18 e 19 de acordo com as atribuições realizadas na Figura 17; os valores de deslocamento químico estão em ppm. Na Tabela 1 encontram-se sumarizados os dados de deslocamento químico observados para os átomos de C e H dos ligantes indicados.

Porfirinas são espécies altamente simétricas (simetria, em geral, maior que D_{2h}), portanto, esperam-se espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C com vários acoplamentos entre os diferentes átomos que constituem o sistema. Apesar da relativa simplicidade, estes espectros não são triviais e exige uma interpretação muito particular para cada porfirina devido às diferentes composições (ou grupos substituintes) no carbono *meso*.

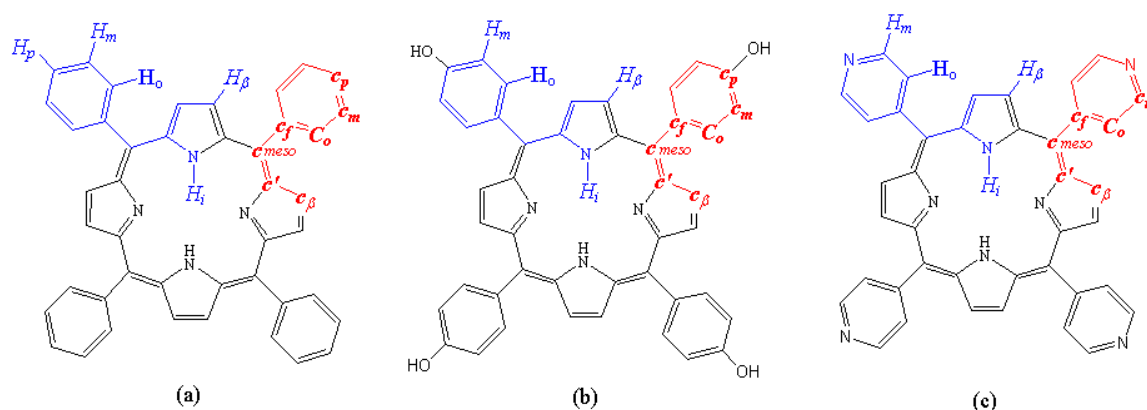


Figura 17. Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono para interpretação dos espectros de RMN das porfirinas (a) H₂TPP, (b) H₂TKP e (c) H₂TPyP.

Observa-se na Figura 17 a nomenclatura usual encontrada para os átomos localizados nas posições indicadas. Atenta-se ao fato de que o carbono nomeado de C_f também é encontrado como “carbono ipso” e o carbono C’ como C_α em alguns estudos [111-114].

É interessante observar o efeito de desblindagem causado pelo movimento eletrônico sobre o macrociclo gerando uma corrente localizada. Os valores de deslocamento químico anômalos encontrados para sistemas porfirínicos são justificados pelo efeito da corrente resultante sobre os respectivos grupos. Outro detalhe muito relevante para esta discussão é o fato da não existência de coplanaridade entre os grupos fenil e o macrociclo tetrapirrol [115, 116]. Esta observação tem sido apreciada ao se considerar os grupos substituintes nas posições *meso* quase totalmente perpendiculares como grupos eletronicamente isolados da porção central do sistema porfirínico.

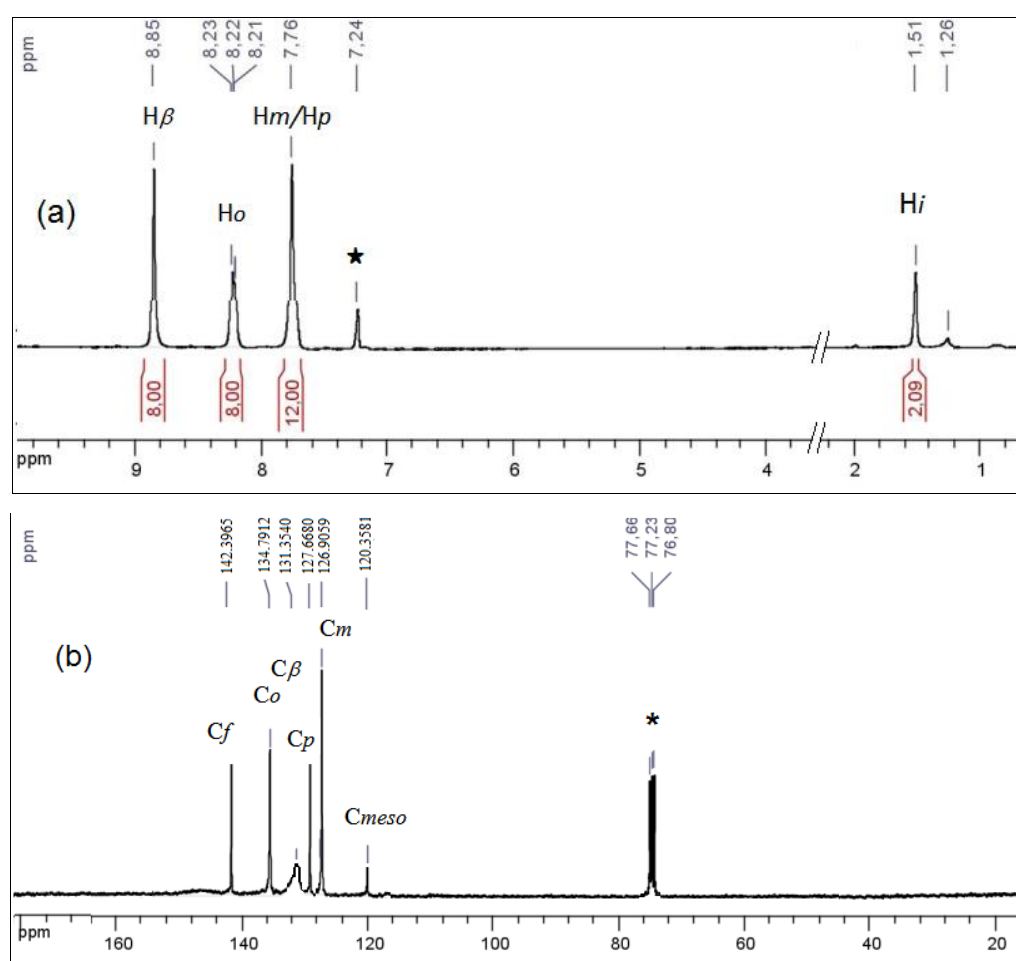


Figura 18. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para a H_2TPP em CDCl_3 (a)/(b), respectivamente.

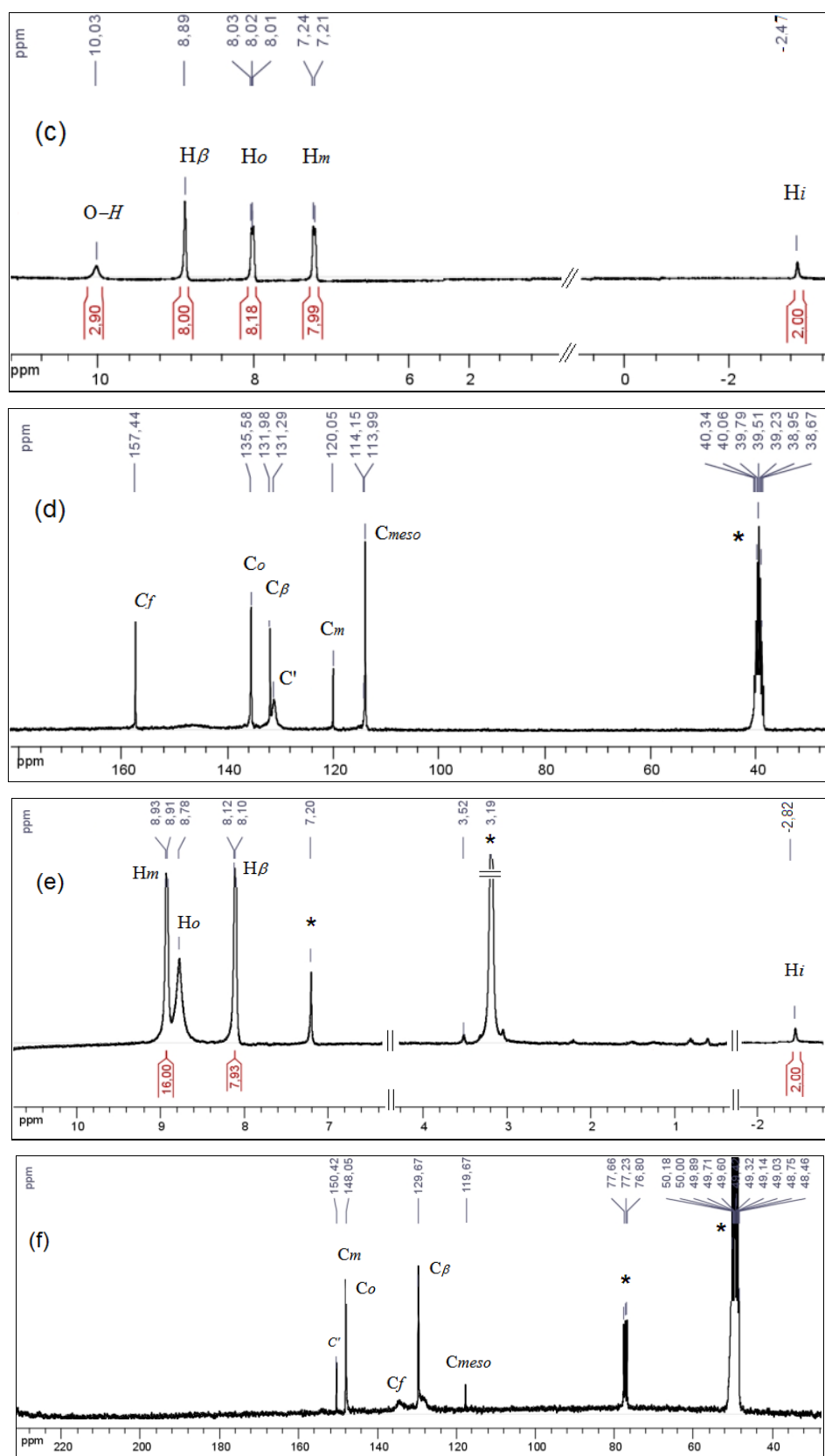


Figura 19. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para a H_2TKP em DMSO-d_6 (c)/(d) e H_2TPyP em $\text{CDCl}_3/\text{metanol}$ (e)/(f) respectivamente.

♦ $[H_2TPP(SQ)]$ (DMSO- d_6)

RMN 1H : -1.6 (4Hi), 7.0 (8Hm,8Ho,4Hp) e 10.0 (10O \cdots H).

RMN ^{13}C : 114.6 (Co), 115.7 (Cm), 135.4 (Cf), 119.1 (Cp), 126.6 (C β) e 137.6 (Cmeso) 140.8 (C \prime).

Tabela 1. Valores experimentais de deslocamento químico (ppm) para os prótons e carbonos das porfirinas indicadas.

Atribuição	Porfirina			Atribuição	Porfirina		
	H_2TPP^*	H_2TKP^{**}	H_2TPyP^{***}		H_2TPP	H_2TKP	H_2TPyP
H-(hidroxila)	-	10,03	-				
H_β - Pirrólicos	8,85	8,89	8,12-8,10	C_{meso}	120,36	113,99	119,67
Ho	8,21 – 8,23	8,03-8,01	8,78	Cm	126,91	120,05	129,67
Hm/Hp	7,76	2,24-7,21	8,93-8,91	Cp	127,67	-	-
Hi	1,51	-2,47	-2,82	C \prime	131,35	131,29	134,43
				Co/C β	134,79	135,58	148,05
				Cf	142,40	154,44	150,42

* (CDCl $_3$), ** (DMSO- d_6), *** (CDCl $_3$ /metanol)

Na Figura 20 podem ser observados os espectros Raman e infravermelho (na região de 2000 a 400 cm^{-1}) para as três porfirinas indicadas. Na Tabela 2 estão as principais bandas encontradas para os compostos citados com atribuições baseadas em estudos da literatura [117-120].

São verificadas várias formas de atribuir os diferentes modos vibracionais às bandas observadas; como exemplo, Rush e colaboradores [120] adotam a nomenclatura C_α , C_β e C_m (C' , $C\beta$ e C_m da Figura 17). Esta nomenclatura é mais detalhada, porém, devido ao volume de material disponível para discussão neste trabalho, optou-se para a associação empregada na Tabela 2 por se tratar de atribuições mais generalizadas [118].

Porfirinas base livre apresentam perfis vibracionais muito característicos e podem ser categorizados de dois modos segundo uma porção do espectro: a região de 3500 a 2850 cm^{-1} associada a modos de alta frequência, tais como, estiramento C-H e N-H. Esta região não apresenta muitas alterações e são facilmente ocultadas por modos de $\nu(OH)$, para o caso do IV e sofrem drasticamente com a presença de fundo térmico no Raman (mesmo com linha em 1064 nm). A segunda região também chamada de “*finger print*” é a porção considerada mais

importante e também a mais complexa. As frequências observadas se devem, geralmente, aos vários movimentos acoplados e a outros que ocorrem simultaneamente a estes com mesmo valor de energia. Podem ser citados fatores como: tamanho do sistema, efetivação da conjugação, movimentos no plano e fora deste para justificar as várias arbitrariedades e dificuldades de atribuição das bandas apresentadas.

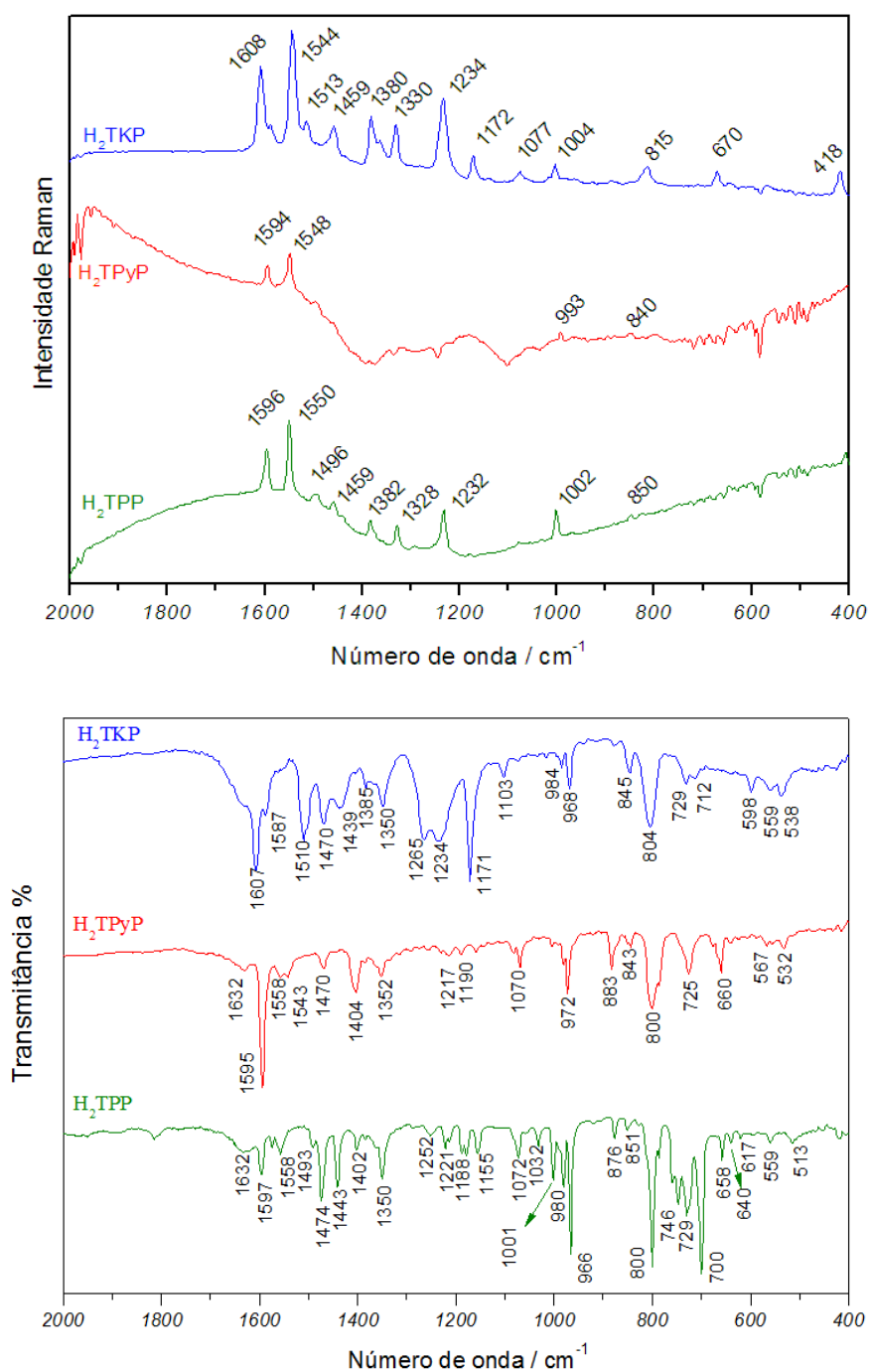


Figura 20. Espectro vibracional Raman e de absorção no IV para as porfirinas indicadas.

Tabela 2. Atribuição vibracional Raman (R) e de absorção no IV para os compostos indicados (em cm^{-1}).

H₂TPP		H₂TKP		H₂TPyP		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	
1597 s	1596 m	1607 s	1608 s	1595 s	1594 m	$\nu(\text{C}=\text{C})$ ph
1558 w	1550 s		1544 s	1558 w	1548 s	$\nu(\text{C}=\text{C})$ - porfirina
	1496 w	1510 s	1513 w			$\nu(\text{C}=\text{C})$ [ph+porfirina]
1474 m		1470 s		1470 m		$\nu(\text{C}=\text{C})$ - porfirina
1443 m	1459 w	1439 m	1459 m			$\delta(\text{C}-\text{H})$ ph
1402 w	1382 m		1380 m	1404 m		$\delta(\text{C}-\text{H})$ - porfirina
1350 m	1328 m	1350 m	1330 m	1352 w		$\delta(\text{C}-\text{H})$ ph
1265 s		1265 s				$\delta(\text{C}-\text{C})+\nu(\text{SQ})$ - porfirina
1221 w	1232 s	1234 s	1234 s			$\nu(\text{C}-\text{C})$ - porfirina
1178 w		1171 s	1172 m			$\delta(\text{C}-\text{H})$ ph
1072 m		1103 w	1077 w	1070 m		$\delta(\text{C}-\text{H})$
1001 m /980 m	1002 s	984 w	1004 w		993 w	δ porfirina no plano
966 s		968 m		972 s		δ porfirina no plano + vibração anel
851 w	850 w	845 m		843 w	840 w	$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano ph
800 s		804 s	815 w	800 s		$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano - porfirina
746 m						$\delta(\text{N}-\text{H})$ fora do plano - porfirina
729 m		729 w		725 m		$\delta(\text{N}-\text{H})$ fora do plano - porfirina
700 s		712 w				δ ph fora do plano
658 w			670 w	660 m		δ porfirina no plano
	409 w		418 m			δ porfirina no plano

Inicialmente observam-se bandas fortes atribuídas a vibrações do fenil/piridil/fenol das posições *meso* (mais precisamente do $\nu(\text{C}=\text{C})$) em *ca.* 1600 cm^{-1} . Observa-se que este modo é relativamente menos intenso para a H₂TPP que para as demais porfirinas; este fato pode ser explicado pela sugestiva não planaridade dos grupos fenil com o plano formado pelo macrociclo tetrapirrol (podem variar de 45 a 90°) [118]. Este evento é reforçado ao se analisar outros modos, tais como o estiramento (C=C) observado em 1510 cm^{-1} para a H₂TKP (intensa) e ausente nas demais. Outra característica relevante é a presença de várias bandas atribuídas ao modo de deformação da ligação C-H do fenil: aproximadamente 1330 e 1170 cm^{-1} (para modos no plano do macrociclo) e em 700 cm^{-1} (fora do plano).

Além destas observações também se salienta a presença de bandas de média a alta intensidade relativa na região entre 1000 e 700 cm^{-1} . A maior contribuição destas bandas vem de

modos acoplados fora do plano do sistema porfirínico, em particular. Estes modos são atribuídos tentativamente na maioria dos trabalhos disponíveis na literatura, uma vez que os estudos de coordenadas normais em que se basearam são feitos considerando apenas os modos no plano do microsistema, sendo as demais vibrações descartadas do cálculo para simplificação do modelo. Como observado, a característica mais informativa e estudada destes sistemas são os perfis eletrônicos. Na Figura 21 estão apresentados os espectros UV-vis para as três porfirinas utilizadas, mostrando as bandas Soret e as quatro bandas Q.

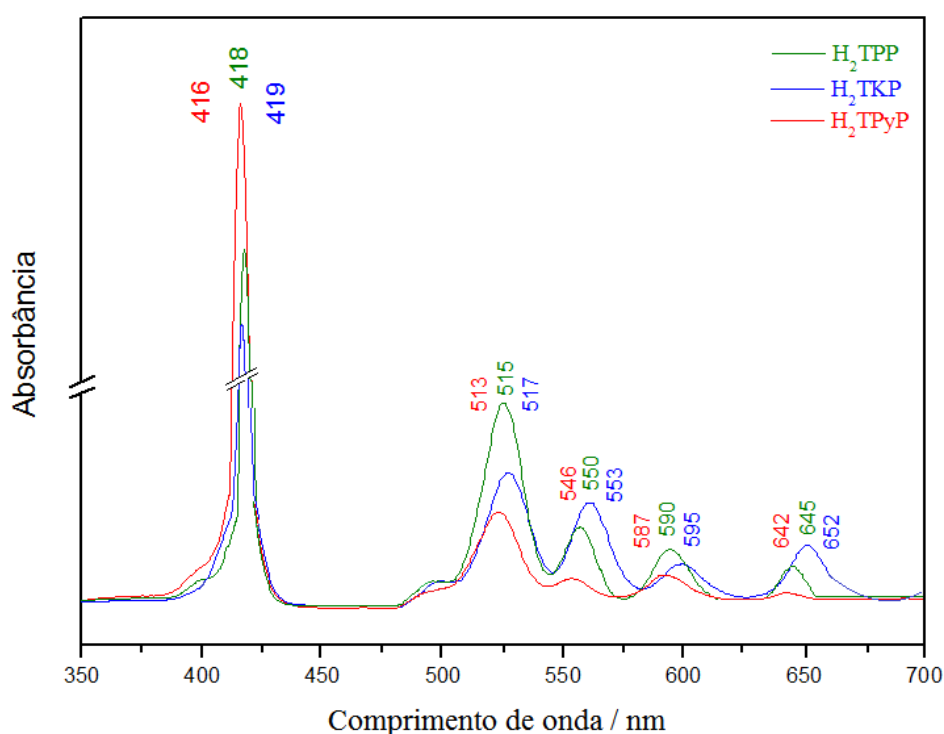


Figura 21. Espectro UV-vis para a H₂TPP [$1,3 \cdot 10^{-6}$ e $1,3 \cdot 10^{-8}$ mol/L] em clorofórmio, H₂TKP [$2,4 \cdot 10^{-6}$ e $2,4 \cdot 10^{-8}$ mol/L] em etanol e H₂TPyP [$1,8 \cdot 10^{-6}$ e $1,8 \cdot 10^{-8}$ mol/L] em clorofórmio/metanol (8:2).

Nestes espectros são encontradas pequenas diferenças na banda Soret (416 a 419 nm); estas bandas não são muito sensíveis a mudanças de ambiente químico, porém, são muito influenciadas por mudanças conformacionais no sistema formado pelo plano molecular. Com as torções há um rearranjo dos orbitais moleculares tornando as transições mais ou menos energéticas, promovendo o deslocamento da banda para regiões, geralmente, menos energéticas (para o vermelho). Está bem estabelecido que quanto mais distorcido o anel, maior este deslocamento. Esse deslocamento batocrômico é justificado por uma maior desestabilização do HOMO em relação ao LUMO em sistemas distorcidos.

As bandas Q são mais sensíveis a modificações do ambiente apresentando valores diferenciados para cada absorção. A análise comparativa destes três sistemas é um pouco complexa, pois envolve grupos substituintes diferentes na posição *meso* com átomos com propriedades receptoras e doadoras características, além de solventes com polaridades distintas (necessário devido às diferentes solubilidades).

Com base nos dados espectroscópicos expostos as porfirinas mantém a simetria molecular próxima a D_{2h} prevista na literatura para estes compostos. O arranjo espacial destas espécies em solução é equivalente para as três bases livres em questão segundo a análise de seus espectros eletrônicos com pequenas diferenciações nas bandas na porção menos energética (acima de 640 nm).

4.2. Caracterização dos derivados porfirínicos

Todas as porfirinas citadas foram submetidas a testes preliminares para verificação do comportamento do macrossistema frente a um ácido forte como o íon oxocarbono esquarato (empregado neste trabalho na forma diácida, SQ).

A porfirina H_2TPyP também foi submetida a este teste, porém os resultados encontrados não foram satisfatórios; os rendimentos conseguidos foram sempre abaixo de 2%, portanto, insuficiente para efetuar as análises.

Uma das contribuições deste estudo é a investigação de como os grupos periféricos (substituintes nas posições *meso*) influenciam o comportamento químico, especificamente reacional destes diferentes sistemas. Grupos retiradores de elétrons influenciam fortemente a propriedade redox do sistema porfirínico bem como sua reatividade frente a outras substâncias [16]. Assim, a H_2TPyP e a maioria de seus derivados apresentam comportamentos fotofísico e caráter redox diferenciados dos compostos derivados da porfirina H_2TPP . Este detalhe é particularmente interessante uma vez que os compostos tetrapiridil derivados serão significativamente mais ácidos que os tetrafenilporfirínicos, podendo justificar a não obtenção de produtos relevantes nesta etapa do trabalho.

4.2.1. Caracterização dos compostos TKP/TPP-SQ

Porfirinas base livre podem sofrer reações nos carbonos pirrólicos; estas reações são facilitadas quando sofrem ataque ácido em altas temperaturas e por longo tempo (condições

utilizadas para obtenção dos adutos). As estruturas propostas com base nos estudos espectroscópicos para os derivados obtidos [TPP(SQ)] e [TKP(SQ)] encontram-se esquematizadas na Figura 22.

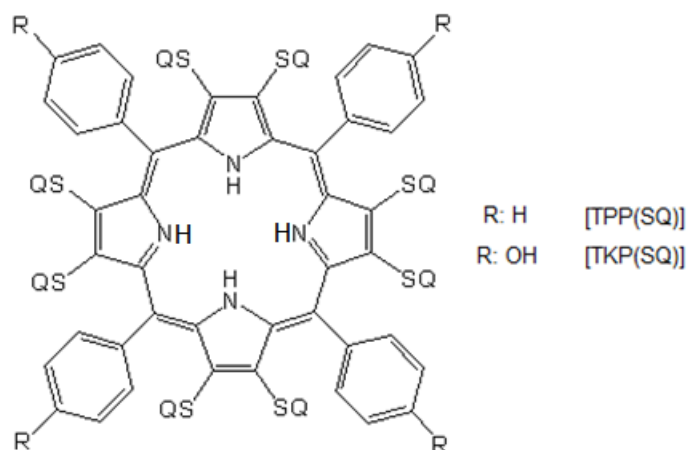


Figura 22. Estrutura sugerida para os compostos [TPP(SQ)] e [TKP(SQ)].

Os espectros eletrônicos dos compostos estão apresentados na Figura 23. A primeira informação que esta técnica nos remete é a evidente torção no plano do macrociclo; conclui-se isto pela observação do grande deslocamento da banda Soret [de 418 (TKP) e 419 (TPP) para 452 nm]. Esta grande perturbação só poderia ser causada por uma grande mudança nos sistemas precursores, e com provável alteração na simetria (sugerida pelos dados de RMN de ^1H e ^{13}C , discutidos a seguir).

Chama-se a atenção o novo comportamento eletrônico apresentado pelos derivados obtidos. Comparando com o espectro eletrônico das porfirinas, a banda Soret destes compostos é muito semelhante ao das clorinas (núcleos com uma unidade pirrólica reduzida) e menos intensa. No entanto a última banda Q das clorinas encontra-se deslocada 20-30 nm para a zona do vermelho do espectro visível e tem uma intensidade 10 vezes maior que a correspondente banda nos espectros das porfirinas [121].

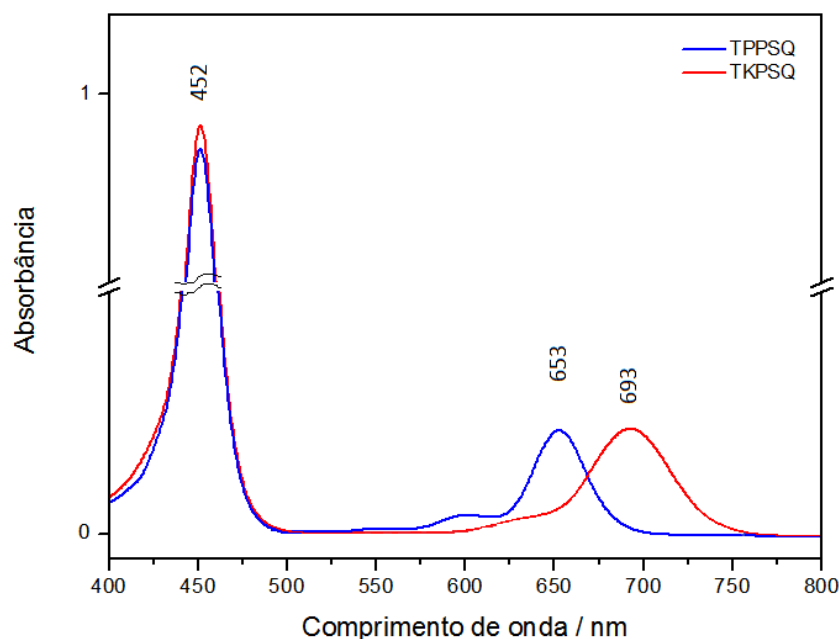


Figura 23. Espectro UV-vis para os derivados indicados.

A banda Soret também sofre intensa diminuição no valor de absorvidade molar (ϵ) *ca.* 10^5 para $10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Além disso, na região das bandas Q aparece apenas uma transição com absorvidade molar bastante elevada; os valores de ϵ encontrados para o composto [TKP(SQ)] é $6,4 \cdot 10^3$ (Soret) e $2,5 \cdot 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, para o aduto [TPP(SQ)] os valores calculados são $9,4 \cdot 10^2$ (Soret) e $5,5 \cdot 10^2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Esta nova transição em 693 nm é muito interessante, pois o intuito dos vários grupos de pesquisa que hoje trabalham com fotossensibilizadores é a obtenção de compostos que absorvam nesta região do espectro (maior penetração nos tecidos, sem absorção). Além destas bandas, foi observada também a banda típica do íon esquarterato em 270 e 260 nm com valores de ϵ muito elevados ($3,4 \cdot 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), sugerindo diferentes transições eletrônicas para este oxocarbono.

Os espectros dos compostos obtidos em DMSO- d_6 estão representados nas Figuras 25 e 26, com atribuições dos átomos de carbono e hidrogênio da Figura 24. Como já mencionado anteriormente os novos compostos apresentam espectros de RMN de ^1H relativamente simples frente às mudanças propostas; entretanto, o espectro de RMN de ^{13}C é bem mais complicado, principalmente devido à presença de vários carbonos (de fraca intensidade) atribuídos às diferentes carbonilas do esquarterato (concordando com a observação eletrônica).

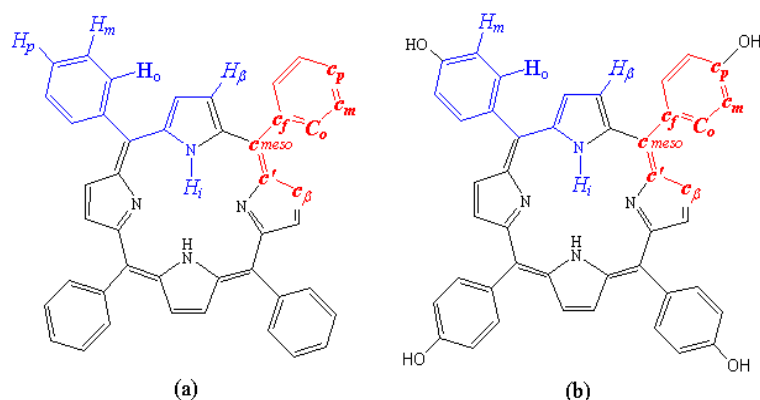


Figura 24. Atribuições dos átomos de hidrogênio e carbono para interpretação dos espectros de RMN dos derivados das porfirinas (a) H_2TPP e (b) H_2TKP .

♦ $[TPP(SQ)]$ ($DMSO-d_6$)

RMN^1H : -1.6 (4Hi), 7.0 (8Hm,8Ho,4Hp) e 10.0 (10O⁻H).

$RMN^{13}C$: 114.6 (Co), 115.7 (Cm), 135.4 (Cf), 119.1 (Cp), 126.6 (Cβ) e 137.6 (Cmeso) 140.8 (C').

♦ $[TKP(SQ)]$ ($DMSO-d_6$)

RMN^1H : 1.5 (4Hi), 8.5 (8Hm,8Ho) e 10.3 (O⁻H).

$RMN^{13}C$: 114.6 (Co), 115.7 (Cm), 126.6 (Cf), 119.1 (Cp), 125.9 (Cβ) e 135.8 (Cmeso) e 149.5 (C').

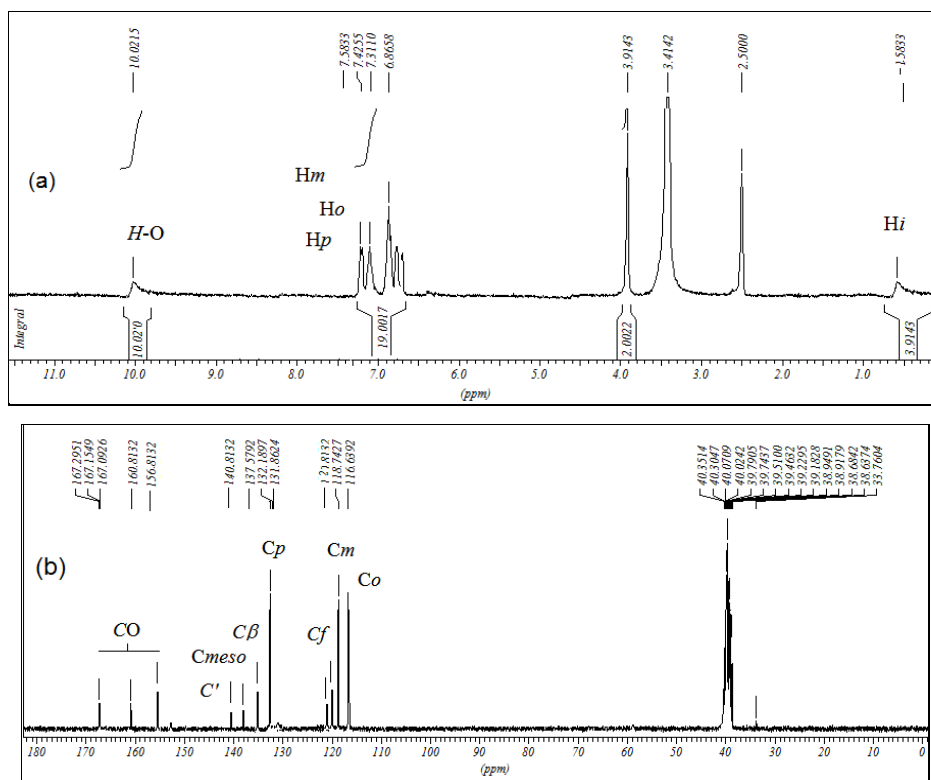


Figura 25. Espectro de RMN de (a) 1H e (b) ^{13}C para a $[TPP(SQ)]$ em $DMSO-d_6$.

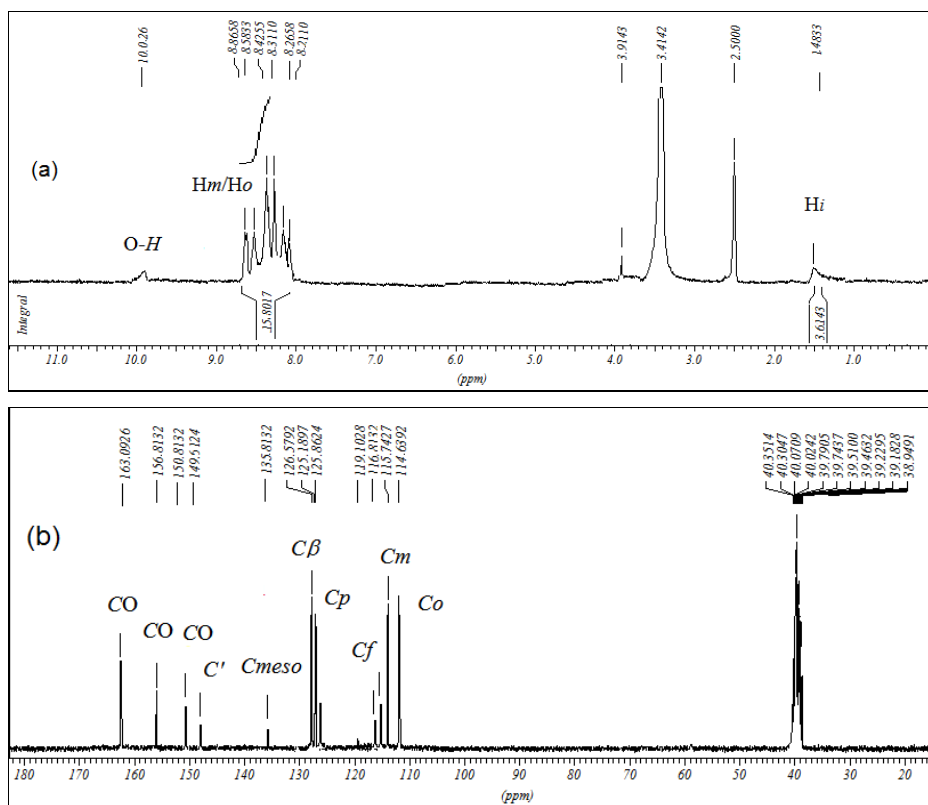


Figura 26. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para a [TKP(SQ)] em DMSO-d_6 .

Para o composto [TPP(SQ)] observa-se, no espectro de RMN de ^1H , um multipletto em *ca.* 7 ppm, demonstrando a equivalência química dos hidrogênios do grupo fenil (integral igual a 20H); em 10 ppm tem-se um sinal largo, possivelmente devido ao ácido esvárico (integral 10H). Em campo forte, *ca.* -1,6 ppm tem-se um sinal com integral igual a 4, reforçando a ideia de que o centro do macrociclo pirrólico encontra-se diprotonado, influenciando as propriedades eletrônicas devido à nova organização dos orbitais moleculares.

Para a [TKP(SQ)], o multipletto aparece em campo mais fraco que o encontrado para o [TPP(SQ)], em *ca.* 8,5 ppm (integral ~16H), e os hidrogênios dos átomos de nitrogênio pirrólicos estão um pouco menos blindados, em 1,5 ppm (integral ~ 4H). Não se observa sinal para os hidrogênios β -pirrólicos, fato que embasa ainda mais a proposta exposta na Figura 22 para ambas as estruturas. Esta observação é essencial, pois a protonação contribui para um aumento de reatividade e possibilita o ataque do ácido ao sistema pirrólico. Testes feitos com precursores metalados provaram a impossibilidade de formação destes compostos (mesmo em menor escala). Os espectros vibracionais dos compostos [TKP(SQ)] e [TPP(SQ)] estão apresentados na Figura 27 e 28.

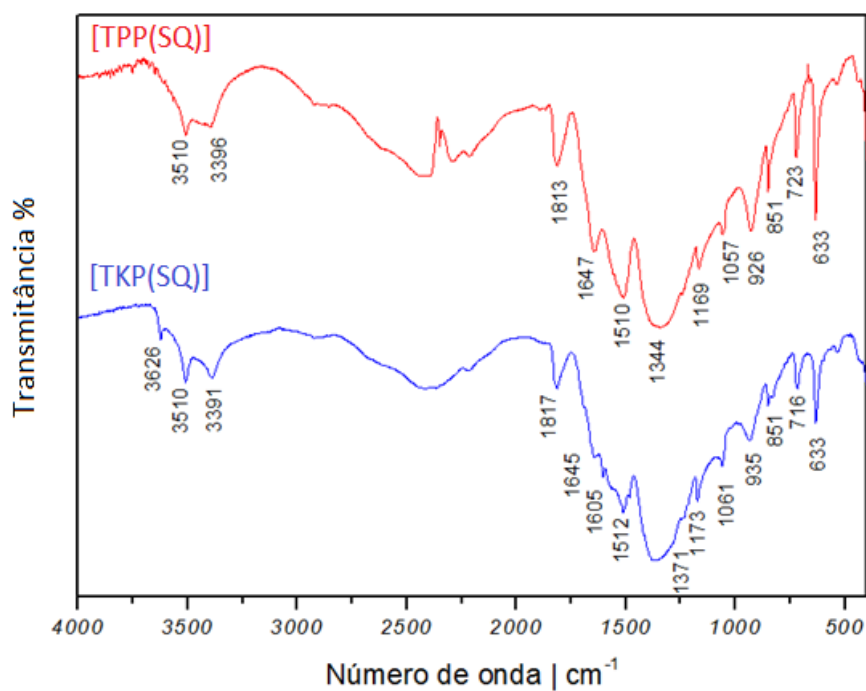


Figura 27. Espectro vibracional de absorção no IV para os derivados indicados.

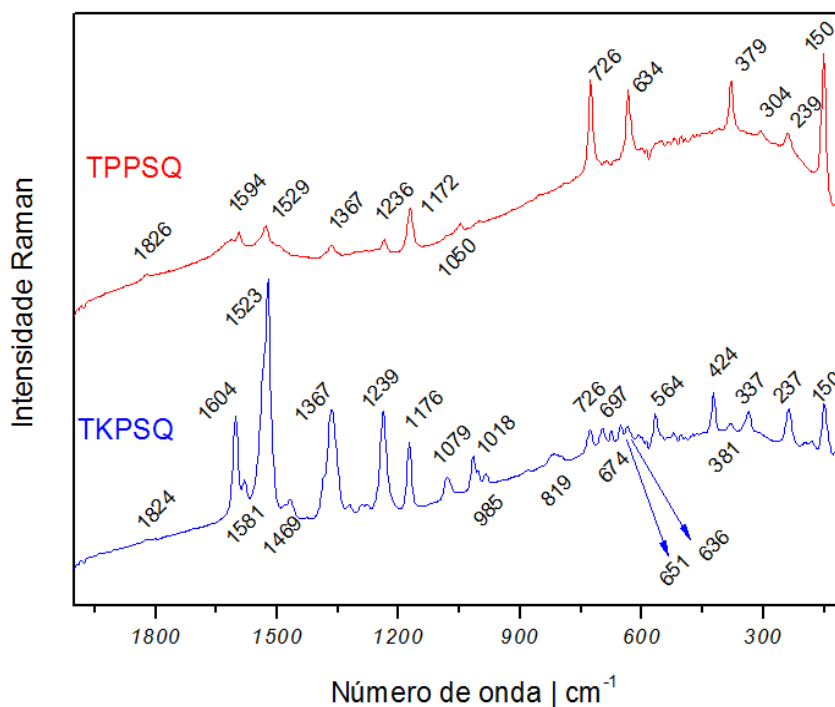


Figura 28. Espectro vibracional Raman para os derivados indicados.

Através da análise destes, torna-se evidente a presença do ácido esquárico em ambos os adutos; este ácido tem um perfil no espectro de absorção no infravermelho bastante característico,

com bandas alargadas devido às fortes ligações de hidrogênio presentes no sistema. Apesar do alargamento das bandas causado por essas interações e pelo fundo térmico observado no espectro Raman de ambos os compostos, ainda foram verificadas a presença de algumas bandas cujas atribuições estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).

[TPP(SQ)]		[TKP(SQ)]		Atribuição
IV	R	IV	R	
		3626 m		
3510 m		3510 s		$\nu(\text{NH})$
3396 w		3391 m		$\nu(\text{NH})$
1813 s		1817 s		$\nu(\text{C}=\text{O})$
1647 s		1645 w		$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{O})$
	1594 w	1605 w	1604 s	$\nu[(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{O})] + \nu(\text{C}=\text{C}) - \text{ph}/[\text{SQ}]$
			1581 w	$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1510 s	1529 m	1512 s	1523 s	$\nu(\text{C}=\text{C}) [\text{ph} + \text{porfirina}] + \nu(\text{C}=\text{O})$
			1469 w	$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1344 s	1367 w	1371 s	1367 s	$\nu(\text{C}-\text{C}) + \delta(\text{C}-\text{H}) \text{ ph}$
	1236 w		1239 s	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{porfirina}$
1169 s	1172 s	1173 s	1176 s	$\nu(\text{C}=\text{C}-\text{C}) \text{ ph} + \nu(\text{C}-\text{C}) - [\text{SQ}]$
1057 m	1050 w	1061 w	1079 m	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
			1018 m	$\delta \text{ porfirina no plano}$
926 s		935 m	985 w	$\delta \text{ porfirina no plano} + \nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina} + \nu(\text{C}-\text{C}) \text{ SQ}$
851 s		851 m	819 w	$\delta(\text{C}-\text{H}) \text{ fora do plano ph} + \nu(\text{C}-\text{C})$
723 s	726 s	716 s	726 m	$\delta(\text{N}-\text{H}) \text{ fora do plano} - \text{porfirina} + \text{respiração do anel}$ [SQ]
			697 m	$\delta(\text{C}-\text{H}) \text{ no plano ph} + \delta(\text{anel}) - [\text{SQ}]$
633 s	634 s	633 s	674 m	$\delta \text{ porfirina no plano}$
			424 s	$\delta \text{ porfirina no plano}$
			337 m	
	379 s		381 w	$\delta(\text{CO})$
	239 m		237 s	
	150 s		150 s	

Na Figura 27 chama-se a atenção para a banda atribuída ao estiramento N-H, que segundo a literatura ocorre em 3323 cm^{-1} (bandas fracas) e quando encontrada deslocada e intensificada é

indicativo de interações de ligação de hidrogênio e/ou protonação (nestes casos as referidas bandas ocorrem com intensidade de média a alta em 3510 cm^{-1}).

Também são observadas bandas intensas em *ca.* 1815 e 1646 cm^{-1} , atribuídas aos modos $\nu(\text{C=O})$ e $\nu(\text{C=C})$, respectivamente, característicos do ácido esvárico. Vibrações do grupo fenil encontram-se distribuídas por todo o espectro em *ca.* 1600 , 1520 , 1439 , 1360 e 1174 cm^{-1} (as atribuições encontram-se detalhadamente descritas na Tabela 3).

Deve-se notar que a partir da fusão de porfirinas e ácido esvárico (ou mesmo na formação de adutos e complexos, como será explanado posteriormente), a maioria das bandas ganham novas contribuições de diferentes modos. Por exemplo, a banda em 1523 cm^{-1} anteriormente atribuída ao modo de estiramento C=C do grupamento fenil, agora se encontra associado com modos do esquarato $\nu(\text{C=O})$ que ocorrem com energias próximas (a atribuição vibracional para o esquarato foi feita baseada na literatura [75, 76, 122]). Além das bandas já citadas, salienta-se a banda em 380 cm^{-1} referente ao modo de deformação C=O fora do plano do íon esquarato, também ativa no Raman.

4.2.2. Caracterização de derivados porfirínicos sem metalação prévia

Inicialmente foram realizados ensaios com as porfirinas não-metaladas; nestes testes foram obtidos alguns compostos com características muito interessantes e encontram-se discutidos a seguir. Nesta etapa foi utilizada uma base de Schiff (MBDA) para obtenção de complexos com diferentes estruturas e flexibilidade no sentido de extensão do sistema.

4.2.2.1. Bases de Schiff

As bases de Schiff (ou azometinas) são derivados que apresentam em comum o grupo $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$ com a particularidade de o átomo de nitrogênio se encontrar conectado a um grupo arila ou alquila mas que não seja o hidrogênio ($\text{R}'\neq\text{H}$) [123, 124]. Foram descritos pela primeira vez em 1864 por Hugo Schiff onde ocorreu a reação do aldeído e uma amina conduzindo à base de Schiff [125]. São ligantes eficientes para a coordenação ao metal por dois grupamentos imínico e, em geral, por outro aldeído. Os sítios de ligação mais comumente observados são os átomos de nitrogênio e oxigênio e, em poucos casos, o enxofre [125, 126].

Os ligantes base de Schiff apresentam grande versatilidade sintética uma vez que a variação de determinada amina com os aldeídos fornece uma grande possibilidade de combinações prováveis [125]. O interesse é especialmente na flexibilidade em formar complexos bi, tri, tetra, penta ou hexadentados (Figura 29) formando complexos estáveis com uma grande variedade de metais de transição em diferentes estados de oxidação [127, 128].

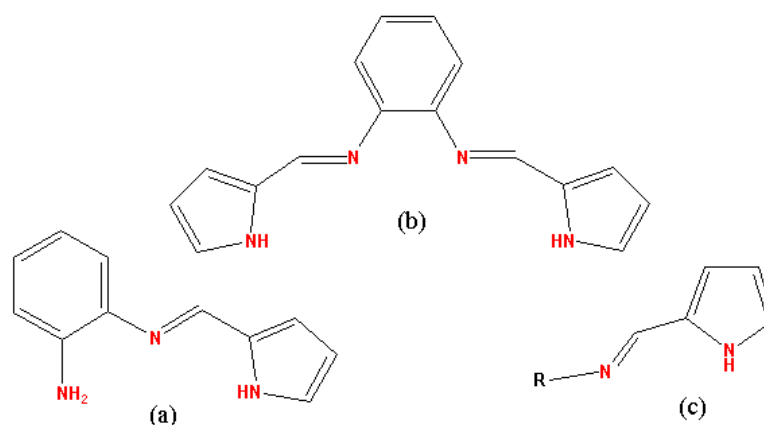


Figura 29. Representação da estrutura de diferentes ligantes com a possibilidade de formar complexos (a) tri, (b) tetra e (c) bidentado.

As bases de Schiff vêm desempenhando um papel muito importante em química de coordenação desde que foi descoberto no século XIX, abrangendo estudos em derivados organometálicos e destaque em química bioinorgânica [129]. Além disso, sabe-se que estes compostos são intermediários de grande interesse para a síntese de substâncias bioativas [130] e demonstram excelentes resultados em testes de atividade biológica [131], antimicrobiana [132, 133], antibacteriana [131] e até antitumoral [134]. A capacidade de transmitir efeitos eletrônicos em sistemas multi-aromáticos através da cadeia alifática viabiliza uma importante utilização no desenvolvimento de cristais líquidos ferroelétricos [135]. Talvez a característica mais relevante para estudo deste composto seja a recente descoberta de que alguns aldeídos são induzidos a formar bases de Schiff no DNA [136]. E são estas espécies as responsáveis para viabilizar as alterações mutagênicas em células de mamíferos, dentre outros [137, 138].

Na Figura 30 pode ser observada a disposição espacial para um complexo metálico genérico com uma base de Schiff amplamente conhecida como Salen e várias representações de possíveis aproximações de um substrato a este ligante [125].

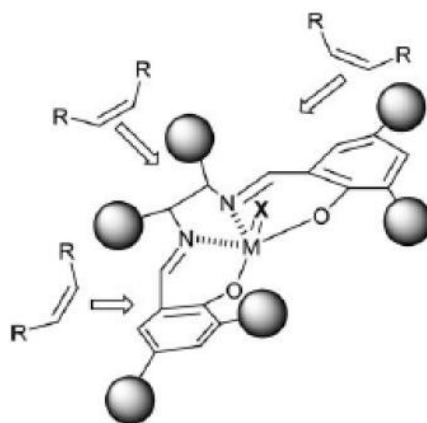


Figura 30. Esquema apresentando as diferentes formas de aproximação (interação) de um substrato à base de Schiff Salen [125].

Para este estudo foi selecionado o ligante *N,N'*-bis(4-metoxibenzilideno)etano-1,2-diamina (MBDA), Figura 31. O procedimento para síntese deste ligante é muito simples e com elevados rendimentos (98%), ver *Seção Experimental 3.4.1.1*.

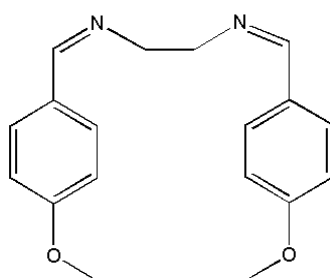


Figura 31. Representação da estrutura química do ligante MBDA.

Interessou-se pela utilização desta base de Schiff com o intuito de obter complexos biologicamente viáveis devido ao sinergismo conseguido pela presença da porfirina, do SQ e da base MBDA. Outra interessante propriedade destas bases é a possibilidade de extensão da cadeia do complexo em outras dimensões.

Para a síntese dos compostos de coordenação nesta etapa, apenas o complexo de cobre foi isolado com a presença do MBDA (com 15% de rendimento), os demais apresentaram vários subprodutos de difícil separação justificando o baixo rendimento obtido para estes derivados. O complexo de cobre foi o único isolado contendo todos os precursores de interesse

(porfirina/SQ/MBDA), porém, foram isolados interessantes complexos sem a presença da base de Schiff. Uma provável justificativa para a não formação destes complexos é o fato do oxocarbono esquarato encontrar-se na forma ácida. Este detalhe reforça a proposta de que o metal com o tempo deixe de interagir com a porfirina devido a formação de uma forte ligação metal/esquarato. Isto promove uma instabilidade no complexo quando em solução (por longos períodos, ≥ 4 h), uma vez que para separação foi utilizada a técnica de coluna cromatográfica e separação por recristalização.

Serão discutidos três compostos derivados desta fase do trabalho; os metais divalentes utilizados foram Co, Ni e Cu. Foram obtidos rendimentos abaixo de 17%, reforçando a teoria que o ácido aumenta a probabilidade de formação de subprodutos. Aliado a isso, tem-se uma influência do tamanho do metal uma vez que há estudos que consideram os complexos obtidos com níquel e zinco os mais lábeis, ou seja, deve haver um tamanho considerado ótimo para estabilização do aduto [1].

4.2.2.2. Complexo [(SQ)TKMBNi]

A estrutura do derivado [(SQ)TKMBNi] foi sugerida como um composto formado por duas moléculas da porfirina H_2TKP , uma de esquarato e dois íons níquel; observa-se, ainda, a ausência do ligante MBDA. A estrutura proposta na Figura 32 é a de que o esquarato atua em ponte entre os dois macrociclos ligado ao átomo de níquel.

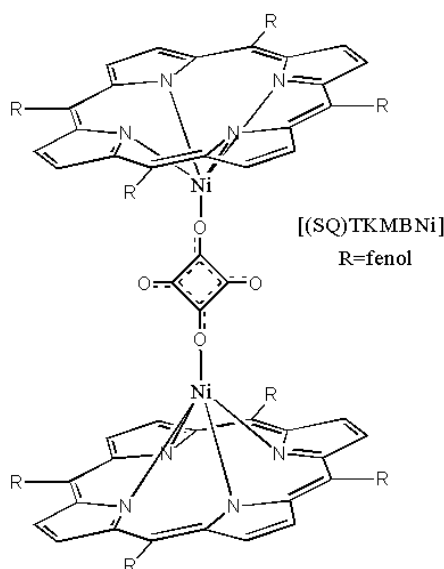


Figura 32. Estrutura sugerida para o complexo [(SQ)TKMBNi] pelos dados de caracterização utilizados.

O embasamento espectroscópico feito para sugestão desta estrutura utilizou-se de várias técnicas; o espectro UV-vis (Figura 33) mostra a presença das quatro bandas “Q”, ou seja, pode não haver a formação do quelato no derivado, o que também não impede a formação de uma estrutura intermediária em que o átomo de níquel encontra-se deslocado do plano porfirínico. Na literatura é relatado que complexos de níquel(II) podem assumir diversas geometrias de coordenação [139]; sendo a geometria octaédrica a mais comum e os complexos apresentam coloração azul ou violeta se estes ligantes forem doadores de elétrons (o nitrogênio pirrólico, neste caso).

Além disto, o esquetato pode não estar necessariamente a 90° como na Figura 32 e nem o metal estar coplanar à porfirina; porém, caso isto ocorra, deve implicar em uma torção na planaridade do sistema. A banda Soret seria uma importante fonte de informação sobre a perturbação na molécula.

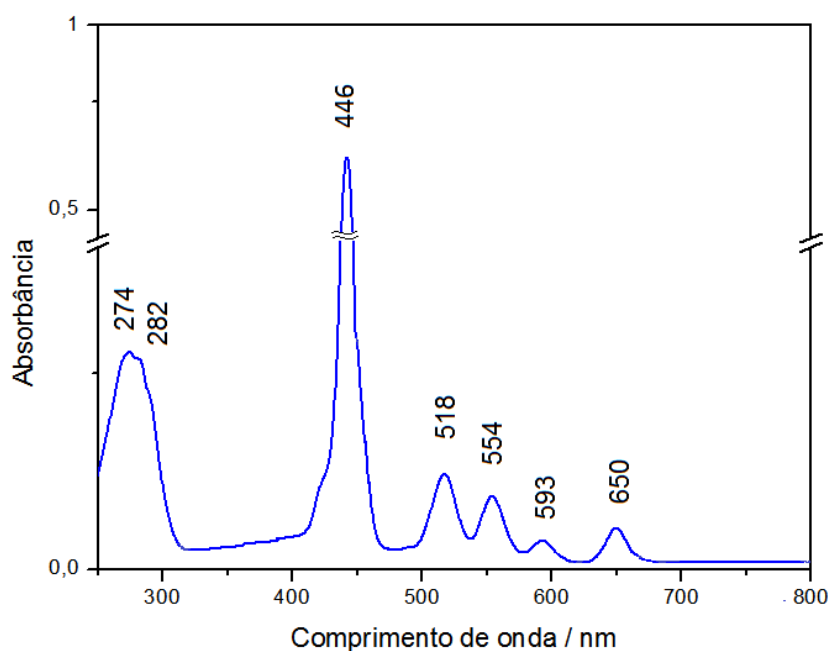


Figura 33. Espectro UV-vis para o complexo [(SQ)TKMBNi] [$2,5 \cdot 10^{-6}$ e $2,5 \cdot 10^{-9}$ mol/L].

A análise do espectro eletrônico confirma uma alteração na planaridade do sistema eletrônico do tetrapirrol; a banda Soret encontra-se deslocada em 26 nm para o vermelho (na base livre esta banda ocorre em 420 nm e no complexo em 446 nm com ϵ igual a $1,4 \cdot 10^5$ L mol⁻¹ cm⁻¹). Complexos com níquel(II) tendem a ser lábeis passíveis à protonações na estrutura quando em solução; este detalhe motivou um estudo em que se acompanhou a evolução dinâmica do

complexo em solução através dos seus espectros eletrônicos. Observa-se que ao longo do tempo o metal deixa totalmente de se ligar à porfirina, confirmando a labilidade da ligação (pequenos deslocamentos das bandas Q).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C encontram-se apresentados na Figura 34. A análise destes espectros foi determinante para efetivação da proposta citada, pois através destes espectros pode-se perceber a presença dos sinais considerados marcadores das porfirinas.

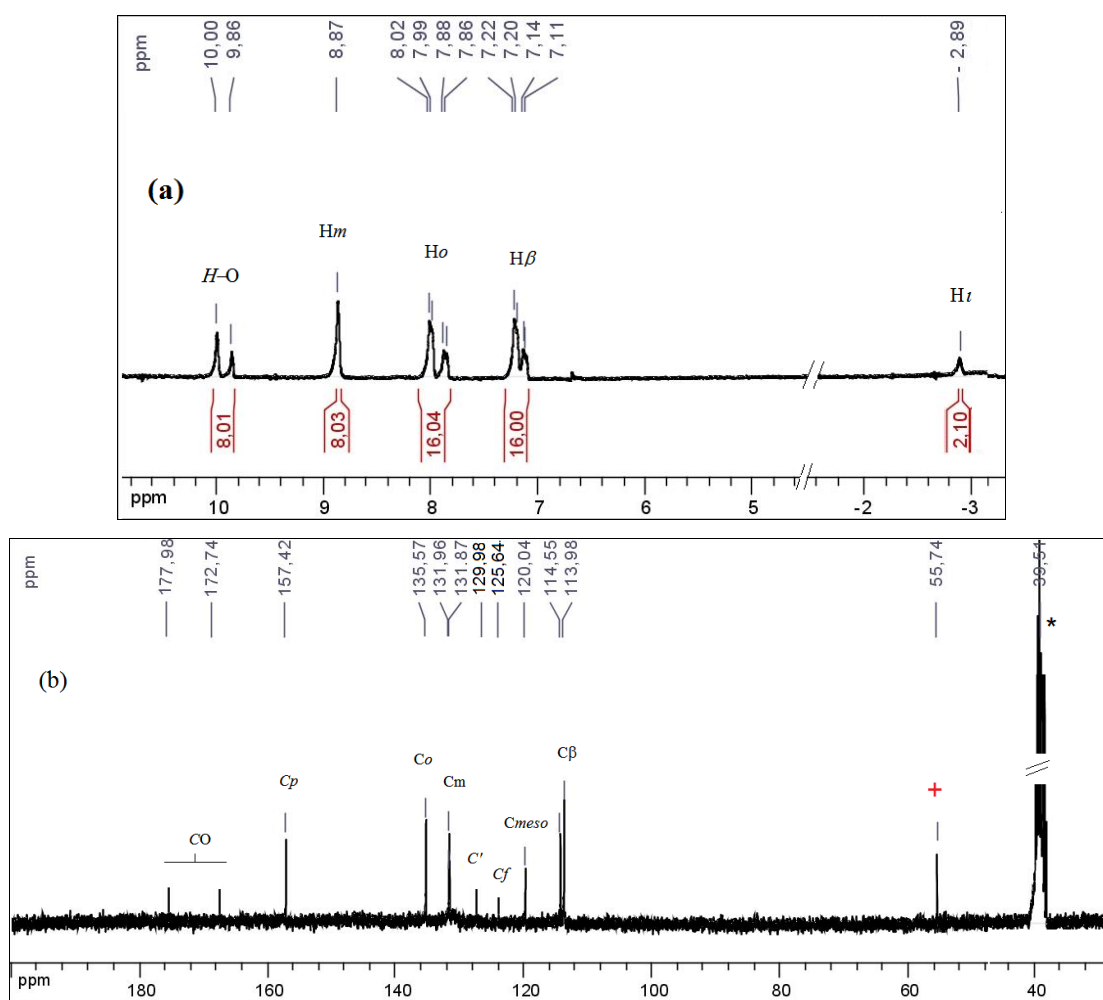


Figura 34. Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBNi] em DMSO-d₆.

Observa-se um sinal em -2,9 ppm referente a 2 átomos de hidrogênio pirrólicos do dímero, e em campo mais fraco, entre 7 e 9 ppm, verifica-se a presença dos demais prótons dos grupos fenil e pirrol. Constata-se ainda que estes prótons encontram-se desdobrados (de campo mais forte para fraco). Este desdobramento pode sugerir uma interferência entre os diferentes sistemas macro (as porfirinas podem não estar paralelas), ou seja, a provável repulsão eletrônica promove um

desvio interplanar entre estes. Este desvio pode ser causado também pela presença do esquarato entre os dímeros. Este ligante está sugestivamente ligado em ponte aos átomos de níquel (que formam uma ligação lábil com a porfirina) o que, em solução, facilita a promoção de uma força atrativa de forma a remover o metal da esfera de coordenação porfirínica.

O RMN de ^{13}C é mais claro quanto à sugestão de coordenação do esquarato. O espectro mostra a presença de dois sinais em *ca.* 157 e 146 ppm, atribuídos à equivalência química dos quatro átomos de carbono do anel. Outro detalhe interessante é o deslocamento observado para estes carbonos. No espectro do ligante livre este sinal aparece em 174 ppm (equivalência dos 4 átomos de carbono); este deslocamento (aproximadamente 20 e 30 ppm) não deve ser desconsiderado, principalmente neste caso. A proximidade do oxocarbono à corrente do anel poderia ocasionar este aumento de blindagem, e mais, os quatro átomos de carbono do esquarato, são equivalentes do ponto de vista magnético (a equivalência química ocorre para as carbonilas ligadas ao metal e para as livres). Atribuições:

♦ $[(SQ)TKMBNi]$ ($DMSO-d_6$)

RMN 1H : -2.9 (2Hi), 7.2 (16H β), 7.8 (16Ho), 7.9 (16Hm) e 10.0 (8O H).

RMN ^{13}C : 130.1 (C'), 131.0 (Cm), 135.6 (Co), 114.0 (C β), 125.0 (Cf), 157.4 (Cp), 120.0 (Cmeso) e 172,7/178.0 (C=O).

Vibracionalmente, o derivado não demonstra alterações significativas em termos de deslocamento de bandas (em relação aos precursores), como observado na Figura 35.

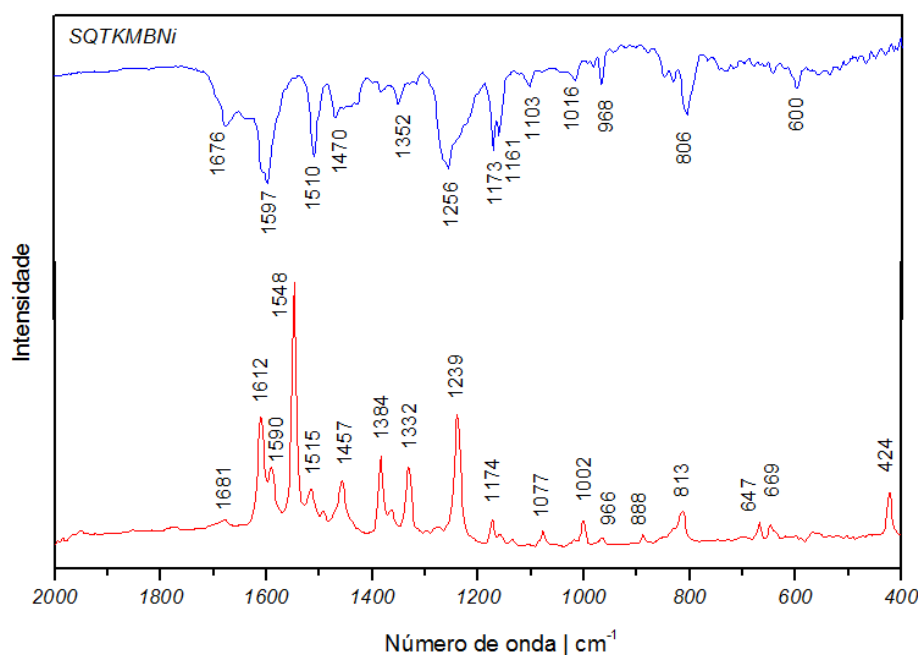


Figura 35. Espectro vibracional Raman e IV para o derivado $[(SQ)TKMBNi]$.

As atribuições encontram-se sumarizadas na Tabela 4. É observada uma banda próximo a 1676 cm^{-1} (larga) atribuída ao modo acoplado de estiramento C=O e C=C característico do ácido esquárico. Esta banda encontra-se deslocada 30 cm^{-1} em relação ao ligante livre; esta perturbação em vibrações associadas ao anel do oxocarbono sugere que este se encontra fortemente coordenado ao metal.

Tabela 4. Atribuições vibracionais IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).

[(SQ)TKMBNi]		[(SQ)TKMBCu]		[(SQ)TKMBCo]		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	
1676 m		1670 w		1675 m		$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]$
1597 s	1612 s/ 1590 m	1609 s	1608 s	1598 s	1608 s	$\nu(\text{C}=\text{C})$ ph/ SQ+ $\nu(\text{C}=\text{O})$
	1548 s	1533 w	1560 s		1546 s	$\nu(\text{C}=\text{C})$ - porfirina
1510 s	1515 w	1506 s	1519 s	1510 s		$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]$ ph/porfirina
1470 m	1457 m	1433 m	1479 m	1469 m	1459 w	$\nu(\text{C}=\text{C})$ – porfirina/ph
	1384 m		1371 s	1384 w	1382 m	$\delta(\text{C}-\text{H})$ - porfirina
1352 m	1332 m	1346 w		1350 w	1330 m	$\nu(\text{C}-\text{C}) + \delta(\text{C}-\text{H})$ ph
1256 s		1261 s	1297 w	1257 s		$\delta(\text{C}-\text{H}) + \nu[140]$ - porfirina
	1239 s	1234 s	1241 s		1237s	$\nu(\text{C}-\text{C})$ - porfirina
		1227 s				$\nu(\text{C}-\text{C})$ - porfirina
1173 s/ 1161 s	1174 w	1171 s	1174 m	1172 s	1172 m	$\delta(\text{C}-\text{H})$ ph+ $\nu(\text{C}-\text{C})$ SQ
				1158 s		$\nu(\text{C}=\text{C}-\text{C})$ ph
1103 w		1101 m		1103 w		δ porfirina no plano
	1077 w		1079 w		1075 w	$\delta(\text{N}-\text{H})$ no plano - porfirina
1016 w	1002 w		1012 w	1017 w	1002 w	δ porfirina no plano+vibração anel SQ
968 m				967 m		δ porfirina no plano+ $\delta(\text{anel})$
	888 m	800 s		833 w		$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano ph+ respiração anel SQ
806 s	813 w	812 s	813 m	806 s	815 m	$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano - porfirina+ respiração anel SQ
		723 m				$\delta(\text{N}-\text{H})$ fora do plano - porfirinas+ respiração anel SQ
	669 w	674 w	667 w		674 m	$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano ph
600 m		608 m		599 m		δ porfirina fora do plano
	424 m		420 m		420 m	δ porfirina no plano

Vibrações do grupo fenil não apresentaram deslocamentos significativos, dentre estes os modos localizados em aproximadamente: 1605 [$\nu(\text{C}=\text{C})$ dos ligantes ph+(SQ)], 1510 [$\nu(\text{C}=\text{C})$ dos ligantes ph+(SQ) e $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1350 e 1170 cm^{-1} . Além das bandas citadas salienta-se a banda em 424 cm^{-1} referente ao modo de deformação da porfirina no plano (para a base livre esta banda encontra-se em 418 cm^{-1}). Esta banda não é muito susceptível a quaisquer perturbações, exceto quando ocorrem quelações e formação de ligações com outros compostos que promovam a distorção por outras razões.

4.2.2.3. Complexo [(SQ)TKMBCu]

A estrutura sugerida pelos dados espectroscópicos está apresentada na Figura 36 e mostra o metal no centro porfirínico formando uma ligação monodentada com o esquarato, que por sua vez se liga ao MBDA através de um de seus átomos de nitrogênio. O ligante MBDA (Figura 31) foi utilizado como tentativa de expansão da cadeia em duas dimensões, uma vez que o ácido esquárico promoveria o crescimento na direção axial do respectivo metal.

O átomo de cobre forma ligações com os átomos de nitrogênio da porfirina, e também conectado ao esquarato por uma de suas posições axiais. Esta sugestão de estrutura de complexo é interessante não apenas por ser coerente com os dados experimentais, como também pelo fato do sítio metálico de cobre se encontrar em uma de suas geometrias mais comuns para complexos pentacoordenados: pirâmide de base quadrada [1] inclusive com o esquarato e ligantes nitrogenados [12].

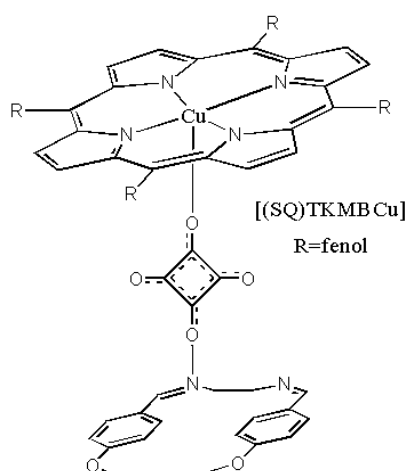


Figura 36. Estrutura sugerida para o [(SQ)TKMBCu] pelos dados de caracterização utilizados.

Para o derivado [(SQ)TKMBCu] observa-se semelhante comportamento em termos de configuração espacial, porém, neste caso, tem-se indícios que o cobre se encontra quelato no centro do macrociclo, isto pode ser constatado através do espectro eletrônico UV-vis (Figura 37). O espectro mostra apenas duas bandas Q em regiões menos energéticas (539 e 580 m) e um deslocamento da banda Soret (de 420 para 417 nm) sugerindo pequena torção do plano porfirínico, possivelmente devido à ligação metal/esquarato. Estas pequenas variações encontradas nos valores de comprimento de onda para a banda Soret não devem ser desconsideradas, pois como já foi dito, esta é sensível a qualquer perturbação no plano do macrociclo.

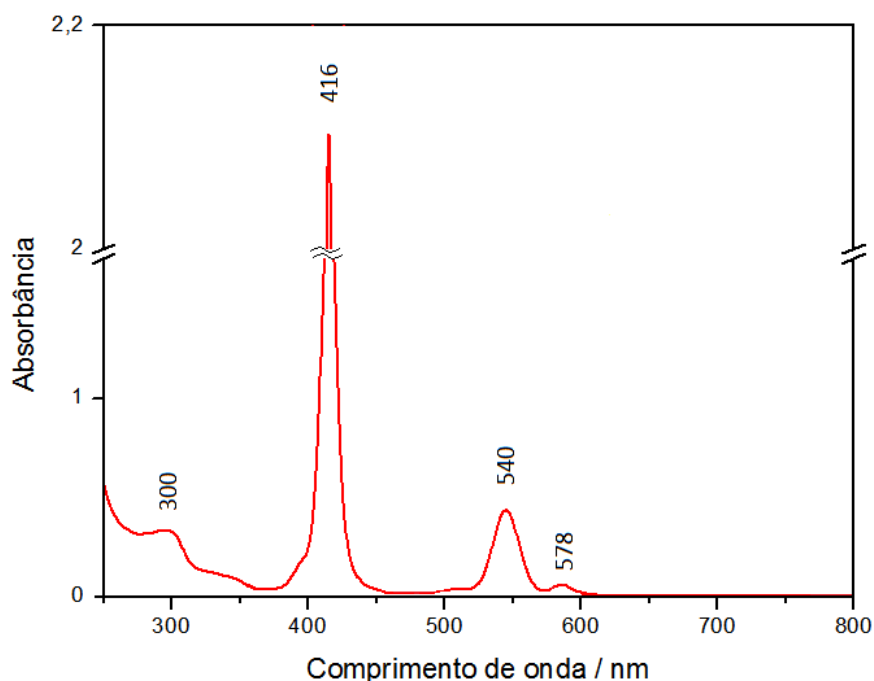


Figura 37. Espectro UV-vis para o complexo [(SQ)TKMBCu] [$2,5 \cdot 10^{-5}$ e $2,5 \cdot 10^{-7}$ mol/L].

Os dados de RMN também consolidam esta teoria uma vez que apresenta sinais perturbados devido à quelação e ainda mostram três diferentes valores de deslocamento para os átomos de carbono do esquarato (Figura 38). O espectro mostra ainda, bandas atribuídas ao ligante MBDA conforme associações abaixo.

♦ [(SQ)TKMBCu] (DMSO- d_6)

RMN 1H : 3,0 (4H-2xCH₃-MBDA), 3,4 (4H-2xCH₂-MBDA), 6,9 (4H-ph-MBDA), 7,1 (8H β), 7,7 (4H-ph-MBDA), 7,8 (8H α), 8,0 (2H, 2x CH, imina-MBDA), 8,7 (8H m) e 10,0 (~4O $^{=}$ H).

RMN ^{13}C : 50,7 ($\text{CH}_2\text{-MBDA}$), 56,8 ($\text{CH}_3\text{-MBDA}$), 104,3 (CH_{arom} *m-Ph-MBDA*), 107,2 ($\text{C}\beta$), 112,0 (*Cmeso*) 114,3 (C'), 119,3 (*Cm,Co*), 131,0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-MBDA}$), 135,4 (C_4), 147,8 (CH , *imina-MBDA*), 159,0 (CH-ph-MBDA) e 168,8/173,2/177,1 (C=O).

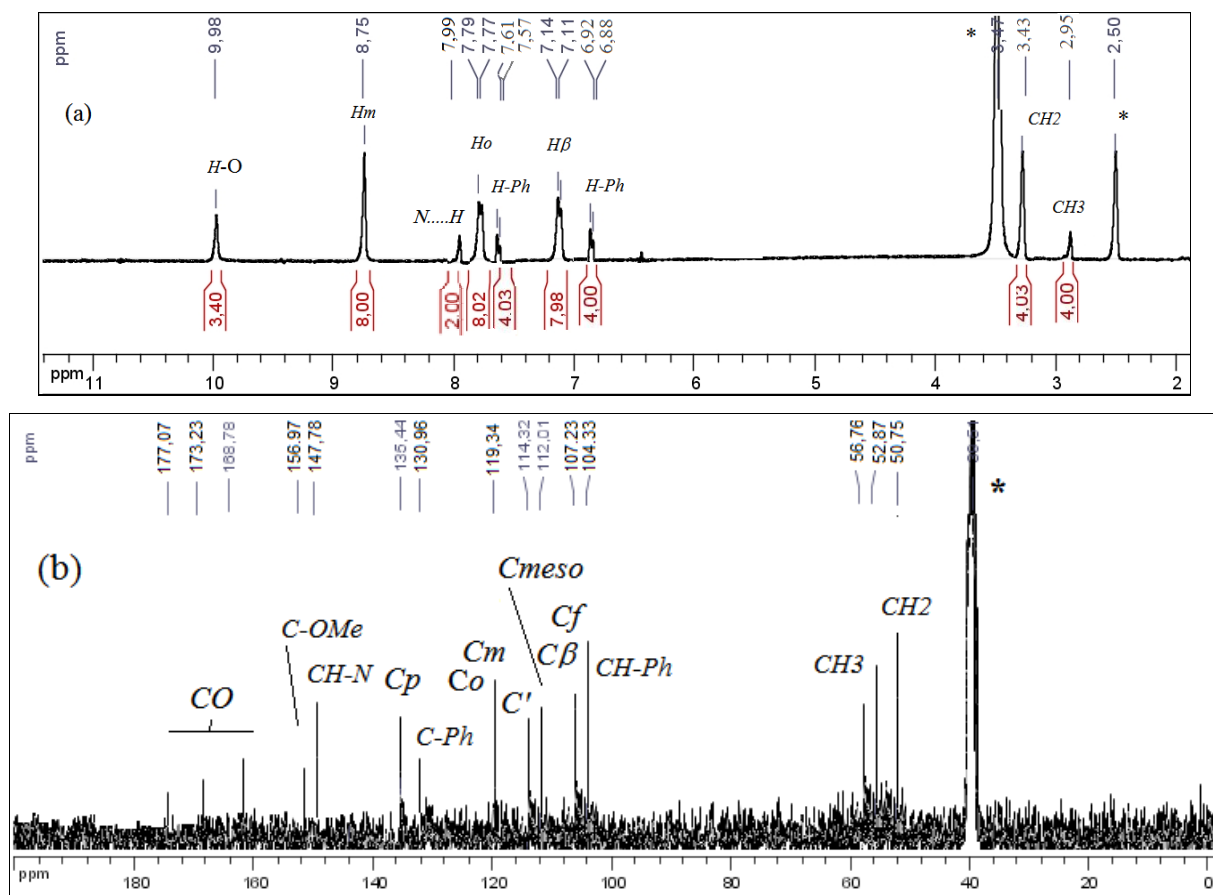


Figura 38. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBCu] em DMSO- d_6 .

Os espectros de ressonância nuclear para complexos de cobre, em geral, são muito susceptíveis a alterações tanto pela variação de simetria quanto pela própria característica do metal [141]. Essas mudanças de simetria geram mudanças nos ambientes químicos dos prótons, e consequentemente variações de deslocamentos químicos em relação à porfirina de base livre de origem.

O cobre(II) em especial, é o que mais provoca variação nos resultados de deslocamento químico, quando comparado com os outros metais. O Cu^{2+} é um íon metálico com configuração eletrônica $[\text{Ar}]4s^23d^9$ com um elétron desemparelhado e, portanto, paramagnético. O momento magnético associado a este elétron desemparelhado exerce um efeito não desprezível sobre os

núcleos das proximidades através de acoplamentos hiperfinos. Este acoplamento entre spins: eletrônicos e nuclear, afeta os deslocamentos químicos e as taxas de relaxação dos núcleos nas proximidades. Dessa forma, os espectros de RMN de substâncias que contenham Cu^{2+} , possuem sinais confusos e difíceis de interpretar.

Em relação ao estudo vibracional, o derivado demonstrou pequenas alterações no deslocamento de bandas (em relação aos precursores) como observado na Figura 39. As atribuições encontram-se sumarizadas na Tabela 4.

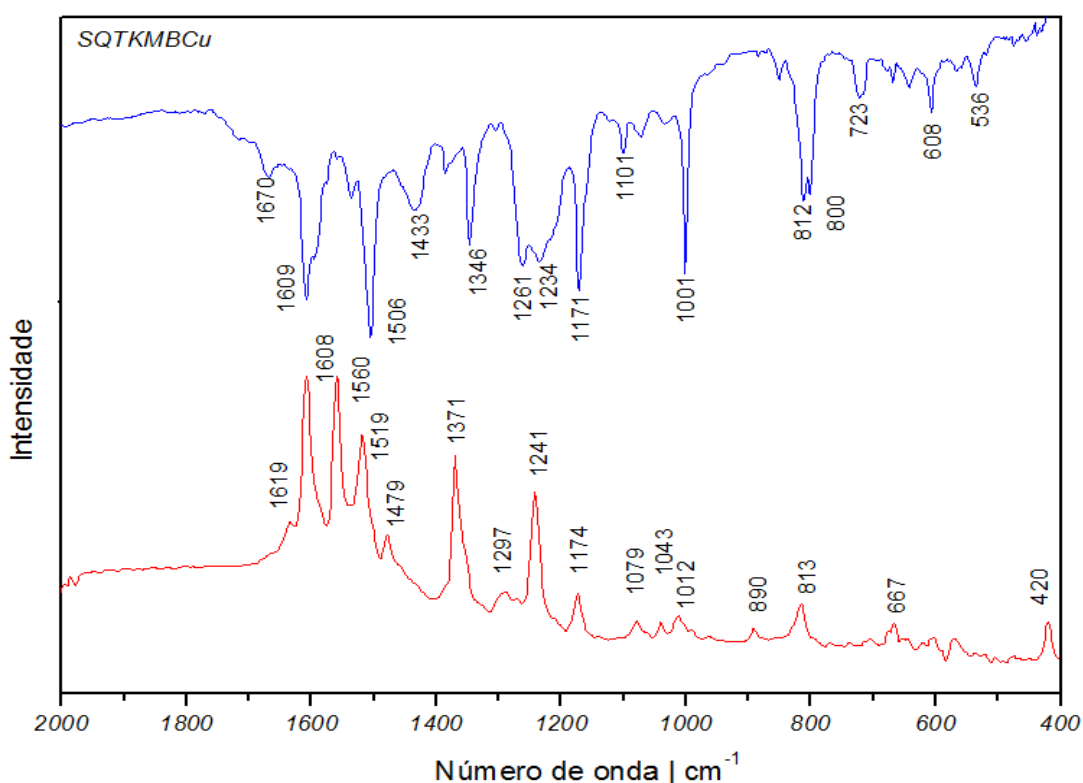


Figura 39. Espectro vibracional Raman e IV para o derivado [(SQ)TKMBCu].

A banda em 1670 cm^{-1} (fraca e alargada) atribuída ao modo acoplado de estiramento $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$ característico do esquarato encontra-se deslocada em 24 cm^{-1} em relação ao ligante livre; esta perturbação em vibrações associadas ao anel do oxocarbono sugere que este se encontra coordenado ao metal; porém, o anel sofre uma perturbação um pouco menor que no exemplo anterior em que o oxocarbono encontra-se em ponte entre dois tetrapirróis.

4.2.2.4. Complexo [(SQ)TKMBCo]

Para o composto [(SQ)TKMBCo] a proposta estrutural pode ser observada na Figura 40. Nesta estrutura propõe-se a presença de três íons cobalto(II) inseridos no interior do macrociclo na forma de quelato conectados por moléculas de esgarato em ponte entre três moléculas de porfirina.

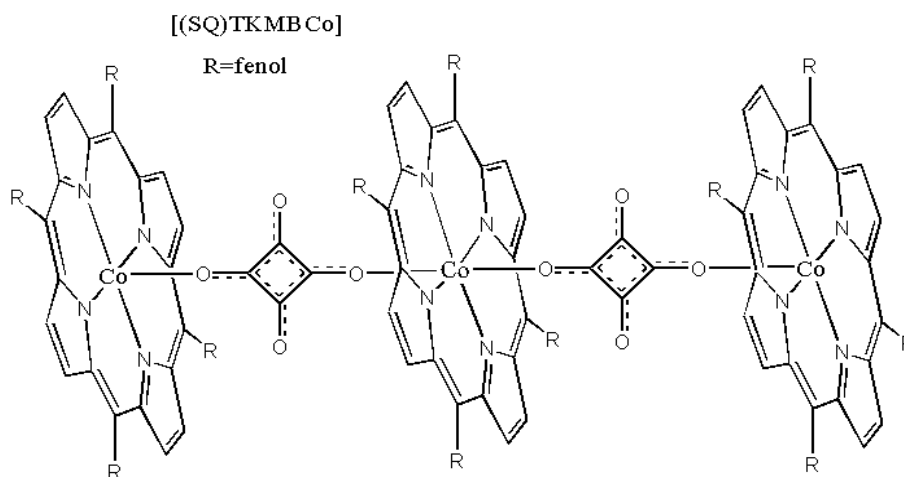


Figura 40. Estrutura sugerida para o composto [(SQ)TKMBCo] através dos dados de caracterização utilizados.

Observa-se duas geometrias para o átomo de cobalto, em duas posições o cobalto assume geometria pirâmide de base quadrada e na posição central do novo sistema formado encontra-se em geometria octaédrica. Os átomos de cobalto das porfirinas das extremidades poderiam estar também em geometria octaédrica, porém a análise térmica não sugere a presença de solvente (em 350 °C observa-se a primeira perda de massa atribuída aos macrociclos - erro de 5,5%). Há na literatura relatos de metaloporfirinas com cobalto(II) assumindo a conformação pirâmide de base quadrada [142-144]; mas apenas em casos em que os ligantes tenham átomos de O e S como doadores (e para pequenos valores de τ), como é o caso da base formada pelos átomos de nitrogênio no interior do anel porfirínico.

Na Figura 41 está apresentado o espectro eletrônico para este composto, onde se observa deslocamentos significativos da banda Soret, fato que sugere uma torção nos planos macrocíclicos (diferença de 10 nm).

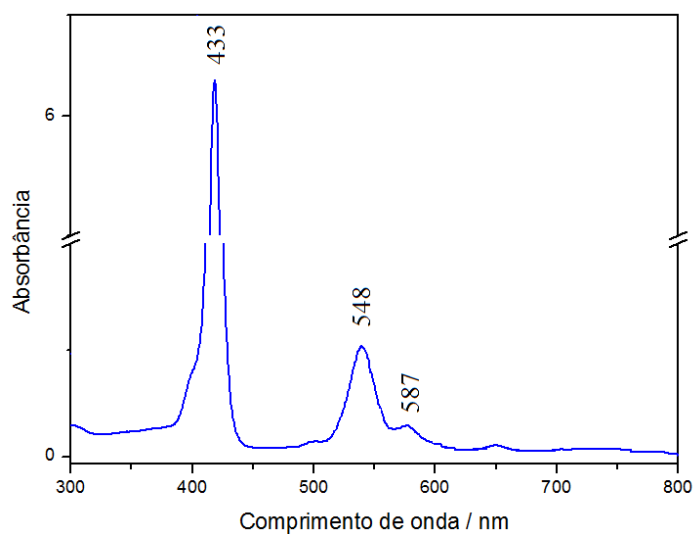


Figura 41. Espectro UV-vis para o complexo [(SQ)TKMBCo] [$2,5 \cdot 10^{-5}$ e $2,5 \cdot 10^{-7}$ mol/L] em etanol.

Os dados de RMN também consolidam esta teoria, uma vez que apresentam sinais de carbonos alterados devido à quelação e ainda mostra um valor de deslocamento químico para os átomos de carbono associados ao esquarato. Este sinal encontra-se em campo forte, provavelmente devido ao forte efeito da corrente do anel que este composto sofre pela proximidade do mesmo (Figura 42).

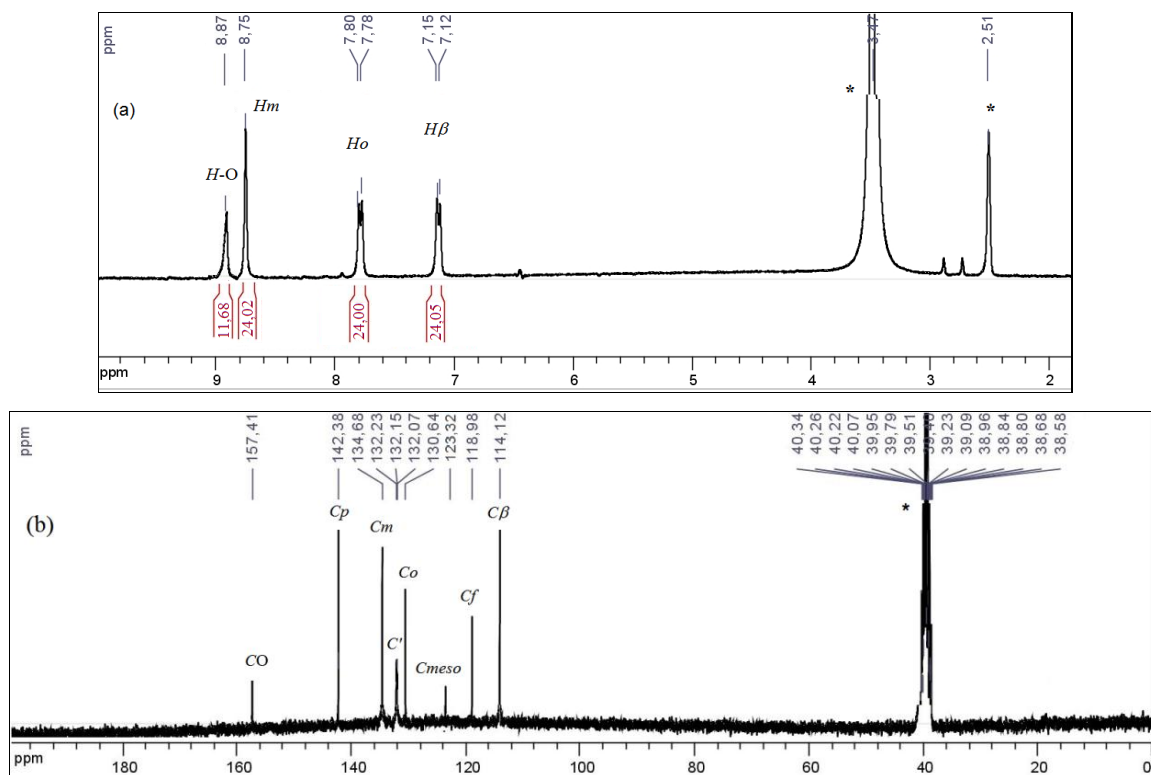


Figura 42. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C para o derivado [(SQ)TKMBCo] em $\text{DMSO-}d_6$.

♦[(SQ)TKMBCo] (DMSO-*d*₆)

RMN ¹H: 7.1 (24H_β), 7.8 (24H_α), 8.75 (24H_m) e 8.9 (~12 O⁻H).

RMN ¹³C: 132.2 (C'), 130.6 (C_o), 134.7 (C_m), 142.4 (C_p), 114.1 (C_β), 119.0 (C_f), 123.3 (C_{meso}).

Na Figura 43 estão apresentados os espectros vibracionais Raman e infravermelho para este composto, com as atribuições vibracionais na Tabela 4. Observa-se uma banda larga em 1676 cm⁻¹ atribuída ao modo acoplado de estiramento C=O e C=C, característico do ácido esvárico. Esta banda também se encontra deslocada (como nos casos anteriores) em 30 cm⁻¹ em relação ao ligante livre; isto sugere que o esvarato se encontra coordenado ao metal. Este considerável deslocamento para a carbonila pode estar ocorrendo devido à formação do sistema doador/receptor/doador (porfirina-esvarato-porfirina). Vibrações do grupo fenil não apresentaram significativos deslocamentos; a banda em 420 cm⁻¹ referente à deformação da porfirina no plano não se encontra deslocada em relação ao ligante livre (418 cm⁻¹) sugerindo que o plano tetrapirrólico é mantido sem torções.

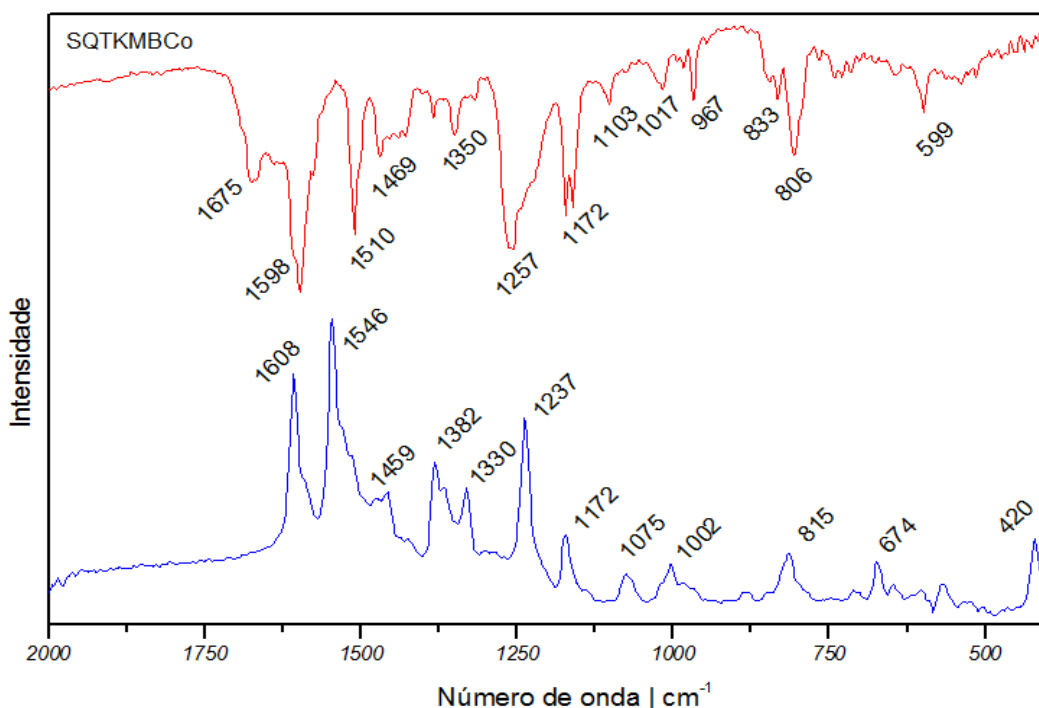


Figura 43. Espectro vibracional Raman e de absorção no IV para o derivado [(SQ)TKMBCo].

Como exemplo de propostas semelhantes às citadas neste trabalho, tem-se algumas estruturas resolvidas por difração de Raios X de monocristal onde se verificam o esvarato (forma monoácida) se ligando nas posições axiais ao átomo de manganês em uma geometria octaédrica

[12]. Nestas estruturas o esquarato estende a cadeia polimérica unidimensional atuando em ponte entre dois átomos de zinco também em suas posições axiais, em uma geometria octaédrica distorcida.

4.3. Caracterização dos derivados metalados

Nesta etapa do trabalho as porfirinas foram submetidas inicialmente ao procedimento de metalação do macrociclo porfirínico e somente após a confirmação deste produto procedeu-se à coordenação com o oxocarbono. Quando se objetiva coordenar um metal ao núcleo porfirínico, o procedimento mais utilizado consiste em reagir a porfirina na forma de base livre com o acetato do sal metálico em temperaturas elevadas. Em especial, os derivados das tetrafenilporfirinas que são compostos de grande interesse na PDT, devido também à alta eficiência na geração de oxigênio simples [145-147]. Mantidas as devidas proporções, as porfirinas H₂TKP e H₂TPyP também podem ser consideradas derivados com propriedades similares às da H₂TPP; sendo estas propriedades dependentes do íon metálico coordenado no centro da porfirina e do caráter dos substituintes periféricos [145-147].

Foram selecionados quatro metais de transição (Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ e Zn²⁺) com o objetivo de obter uma série com propriedades espectroscópicas e reacionais peculiares, uma vez que apresentam tamanhos e eletronegatividades relativamente diferentes. Por exemplo, metaloporfirinas podem sofrer uma grande variedade de reações, tal como, de substituição aromática eletrofílica. A complexação das porfirinas com metais de baixa eletronegatividade tende a aumentar a densidade eletrônica na periferia do anel porfirínico convertendo-o numa espécie muito reativa em relação a moléculas eletrofílicas e, além disso, o metal evita a protonação dos nitrogênios pirrólicos e consequente formação do dication porfirínico não nucleofílico [121, 148]. Algumas prováveis aplicações práticas derivam destas particularidades, por exemplo, complexos metálicos com íon zinco(II) são, em geral, complexos de baixa eletronegatividade, promovendo maior concentração de densidade eletrônica na região do anel porfirínico (logo ideais para reações com oxidantes e eletrófilos). No entanto, estes complexos são muito lábeis em meio ácido, razão pela qual em reações em que se utilizam condições reacionais acídicas seja preferencial os complexos mais estáveis como os de níquel(II) ou de cobre(II) [121, 148].

Além das propriedades reacionais, e como já comentado anteriormente, as torções observadas nos planos para estes sistemas se deve ao caráter flexível dos ligantes da posição *meso*,

causando significativa diminuição da conjugação eletrônica [149, 150]. Estas modificações no plano promove alteração dos níveis de energia dos orbitais π , com desestabilização do HOMO e estabilização do LUMO e, como consequência, há uma diminuição no valor do GAP para a transição. Com a metalação ou introdução de um metal na cavidade do sistema tetrapirrólico tem-se, em hipótese, a restauração da conjugação [151].

4.3.1. *Porfirinas M-TPP/TKP/TPyP derivadas*

Tentou-se seguir um procedimento considerado padrão para todos os compostos desta classe com pequenas diferenças em relação ao solvente. As metaloporfirinas sintetizadas neste trabalho não são inéditas, mas foram essenciais como precursoras para o estudo espectroscópico dos novos complexos, tornando a caracterização destes de importância fundamental.

Nas Tabelas 5-7 estão sumarizados os dados de análise elementar (CHN) obtidos para as metaloporfirinas e para os complexos indicados nesta etapa do trabalho. Todos os compostos porfirínicos metálicos apresentaram solvente (não coordenados) na estrutura proposta por esta análise e confirmados por dados térmicos (Figuras 41-46). Estes compostos apresentam excelente estabilidade térmica (determinada pelas curvas TG) com decomposições pertinentes ao macrociclo em temperaturas superiores a 400 °C e resíduos correspondentes ao óxido do respectivo metal.

Os dados obtidos para análise de CHN dos adutos mostram que estes apresentam variações no número de moléculas de ácido para cada metaloporfirina. Estes dados foram confirmados pelas análises térmicas devido à degradação do respectivo número de moléculas do ácido em temperaturas próximas a 450 °C. Para estes compostos, a estabilidade térmica diminuiu consideravelmente, a perda de massa relativa aos macrociclos são observadas em temperaturas próximas a 300 °C. Esta informação pode ser relevante para embasar a proposta de estrutura destas espécies, uma vez que a possível ligação do metal com o ácido esquárico poderia acarretar uma torção significativa do plano porfirínico. Este fato promoveria uma perturbação nos orbitais moleculares do sistema alterando as energias responsáveis pelas transições eletrônicas.

Esta nova classe de complexos obtidos com as porfirinas M-TPP, M-TKP e M-TPyP coordenadas ao oxocarbono ácido esquárico (H_2SQ) foi nomeada de oxocarbonoporfirinas. A nomenclatura será utilizada pela primeira vez e tem por objetivo englobar compostos que apresentem os ligantes citados. O termo difere das conhecidas “oxacarboporfirinas”, “oxaporfirinas” e “oxacarbocianinas” já conhecidas na literatura e que são produtos reacionais [152-157].

Através das curvas TG obtidas para os precursores metalados (Figuras 44 e 45), observa-se que os derivados M-TPP não apresentam moléculas de solvente, com exceção do complexo [CuTPP] que apresenta uma perda de massa abaixo de 50 °C atribuída a uma molécula de água. As análises térmica e elementar (CHN) sugerem a presença de DMF não coordenado uma vez que a síntese destes compostos foi realizada em DMF. As oxocarbonoporfirinas obtidas a partir destes compostos demonstraram estabilidade semelhante, com exceção dos complexos com cobalto(II) e níquel(II) em que foram observadas perdas abaixo de 300 °C.

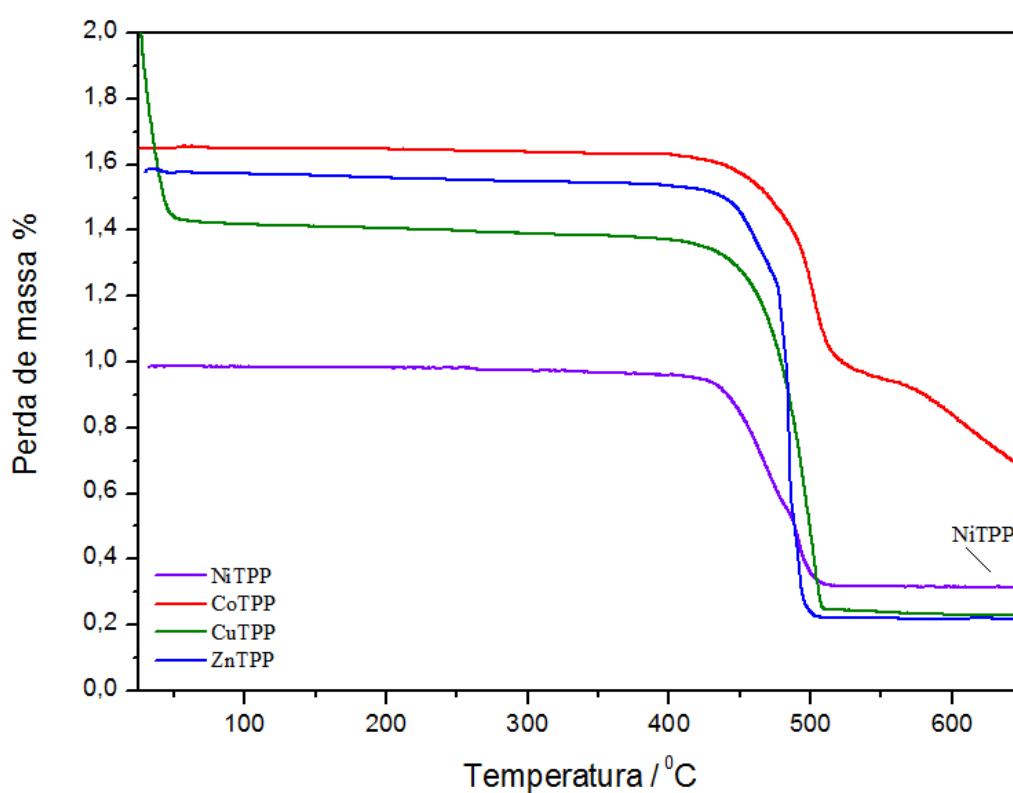


Figura 44. Curva termogravimétrica (TG) para as metaloporfirinas indicadas.

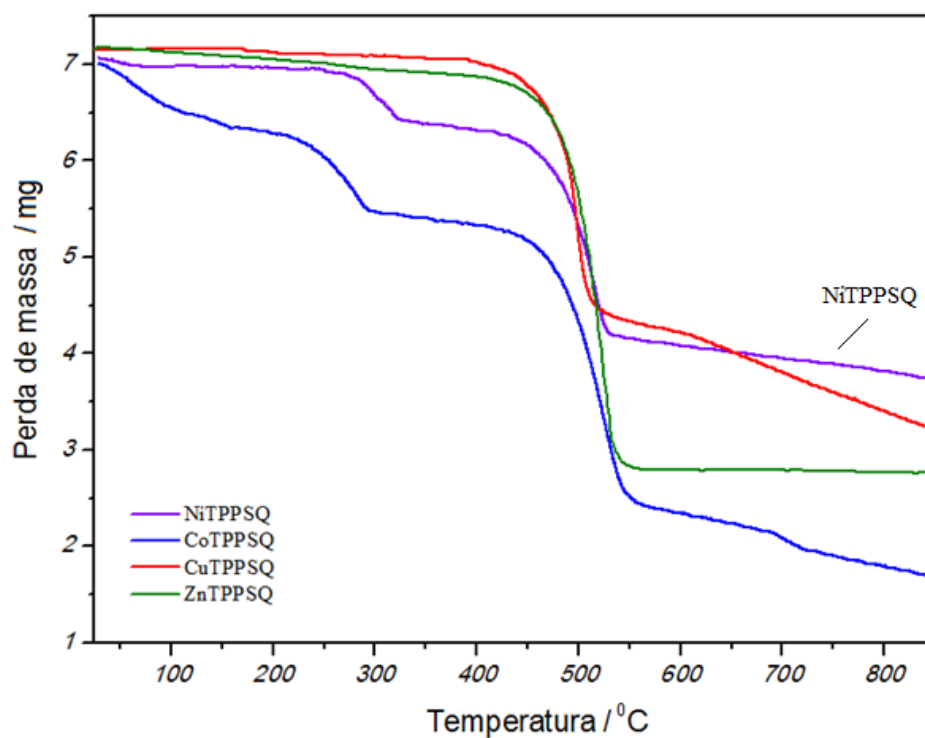


Figura 45. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.

Para as metaloporfirinas M-TKP derivadas, os dados de análise térmica (Figura 46) sugerem a presença de moléculas de solvente em sua estrutura, com perdas de massa em temperaturas próximas a 100 °C; com exceção do complexo [NiTKP] que apresentou ainda uma segunda perda em ≈ 200 °C atribuído a duas moléculas de água de coordenação. Os compostos apresentam excelente estabilidade térmica com decomposição do macrociclo tetrapirrol acima de 400 °C; salientando o complexo [CoTKP] que inicia a decomposição do anel porfirínico em ≈ 470 °C.

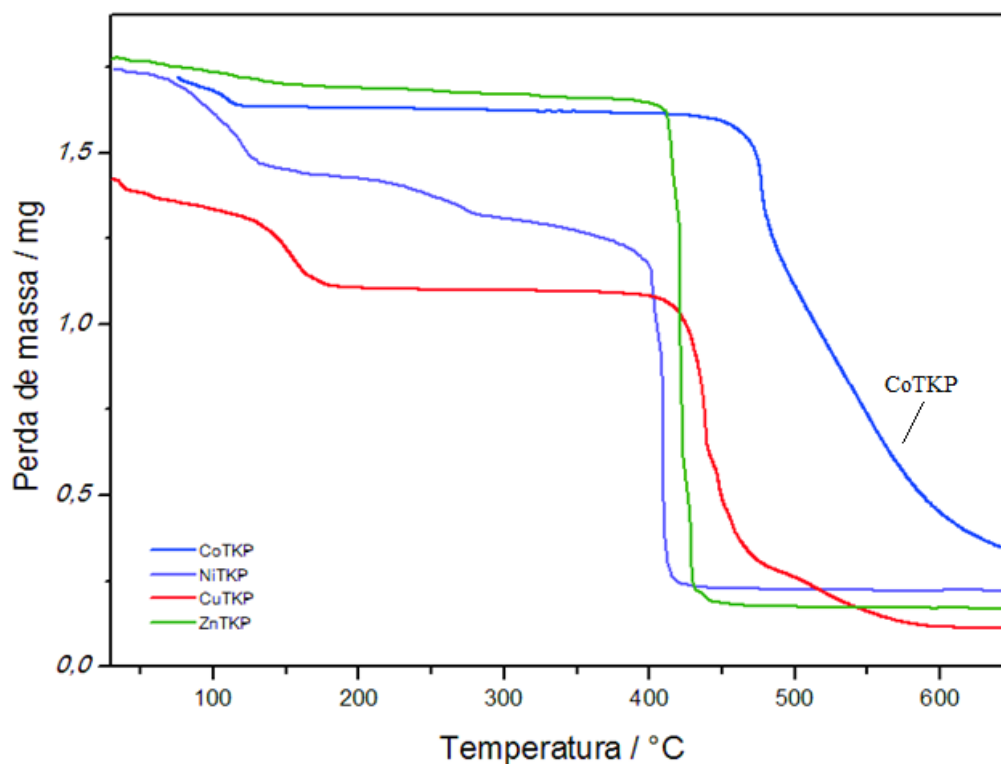


Figura 46. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.

Para as oxocarbonoporfirinas M-TKPSQ observa-se um comportamento mais complexo que as metaloporfirinas precursoras citadas anteriormente. As curvas termogravimétricas encontram-se organizadas na Figura 47 onde se percebe algumas perdas de massa abaixo de 300 °C atribuídas a perda de massa de solvente. O complexo [CoTKP(SQ)] apresentou menor estabilidade com início de decomposição do sistema macro em ≈ 250 °C sugerindo maior instabilidade deste sistema (quando comparado aos demais). Os complexos com cobre(II) e zinco também apresentaram menor estabilidade que os precursores com decomposição do sistema acima de 250 °C. O derivado mais estável é o complexo [NiTKP(SQ)] com perda de massa em aproximadamente 430 °C, sugerindo que deve haver um tamanho de metal considerado “ótimo” para promover estabilidade do anel. Esta consideração é interessante, pois metal grande ou muito pequeno desfavorece a deslocalização de carga pelo sistema tetrapirrólico promovendo a instabilidade do sistema.

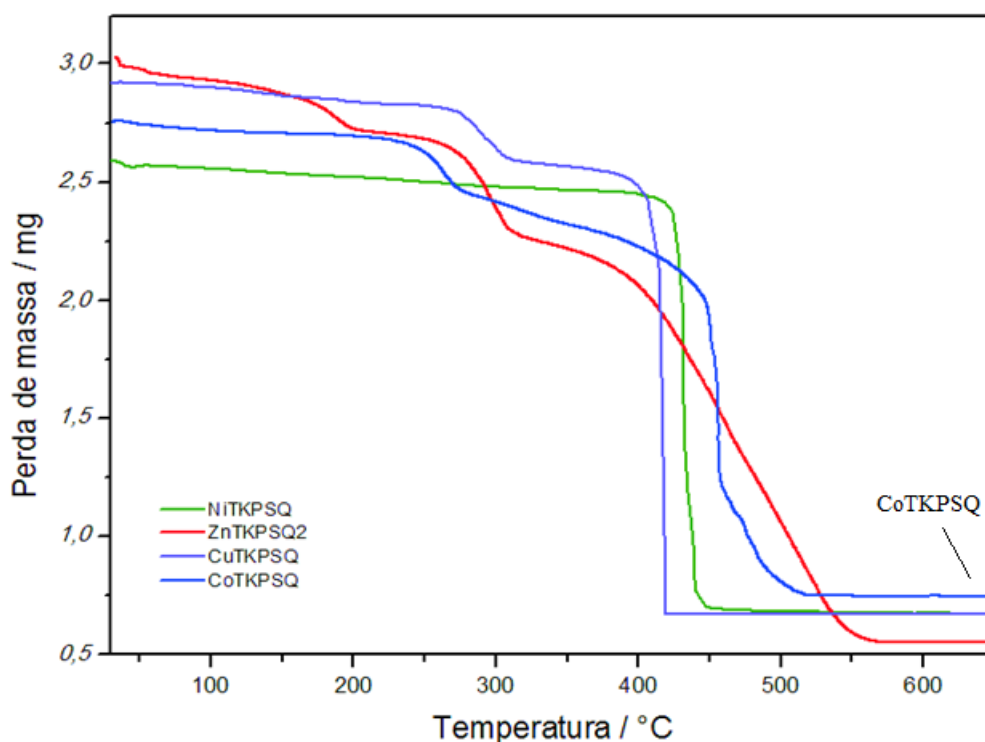


Figura 47. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.

As porfirinas derivadas da H₂TPyP foram as que demonstraram curvas mais ricas em número de eventos térmicos, Figuras 48 e 49. Observa-se mais uma vez que os complexos com cobalto(II) são os mais instáveis com início de decomposição do macrosistema em 200 e 220 °C para os compostos [CoPyP] e [CoPyPSQ], respectivamente. Para as oxocarbonoporfirinas de cobre(II), níquel(II) e zinco(II) a decomposição ocorre em temperaturas acima de 250 °C. Como verificado nos casos anteriores as metaloporfirinas precursoras [M-PyP] apresentam considerável estabilidade térmica com perda de massa referente ao macrociclo acima de 400 °C, exceto para o derivado de cobalto. Outro detalhe interessante é o formato da curva termogravimétrica do composto [CuPyP] próximo a 400 °C, um formato de curva semelhante ao comportamento de compostos explosivos. Neste caso, durante a realização da medida e próximo à temperatura necessária para este evento há formação de grande quantidade de gases em um processo extremamente exotérmico. O fenômeno é suficiente para que o porta amostra sofra perturbação durante a execução da medida e a resposta gráfica seja representada em vermelho na Figura 48.

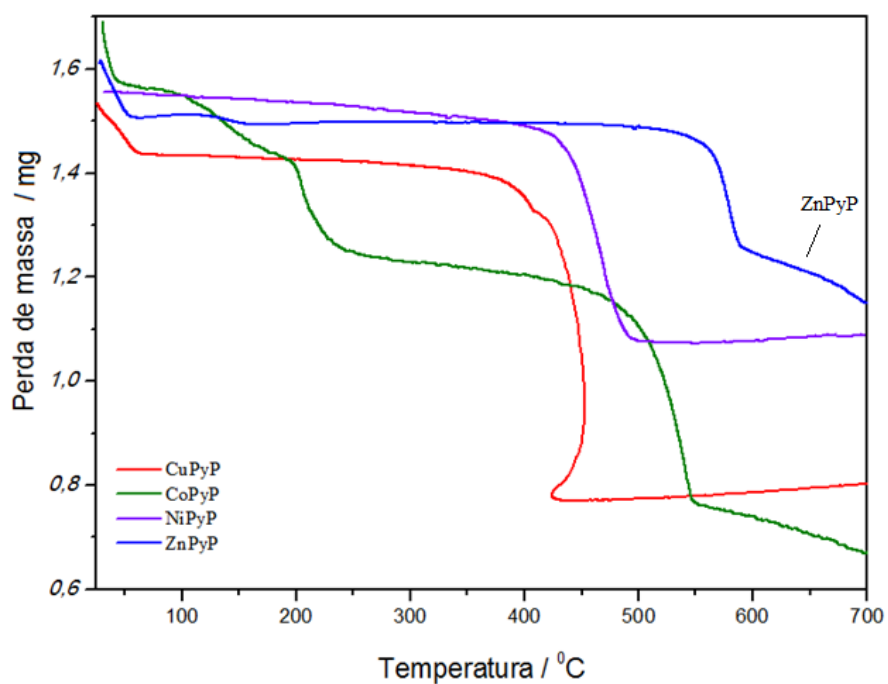


Figura 48. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.

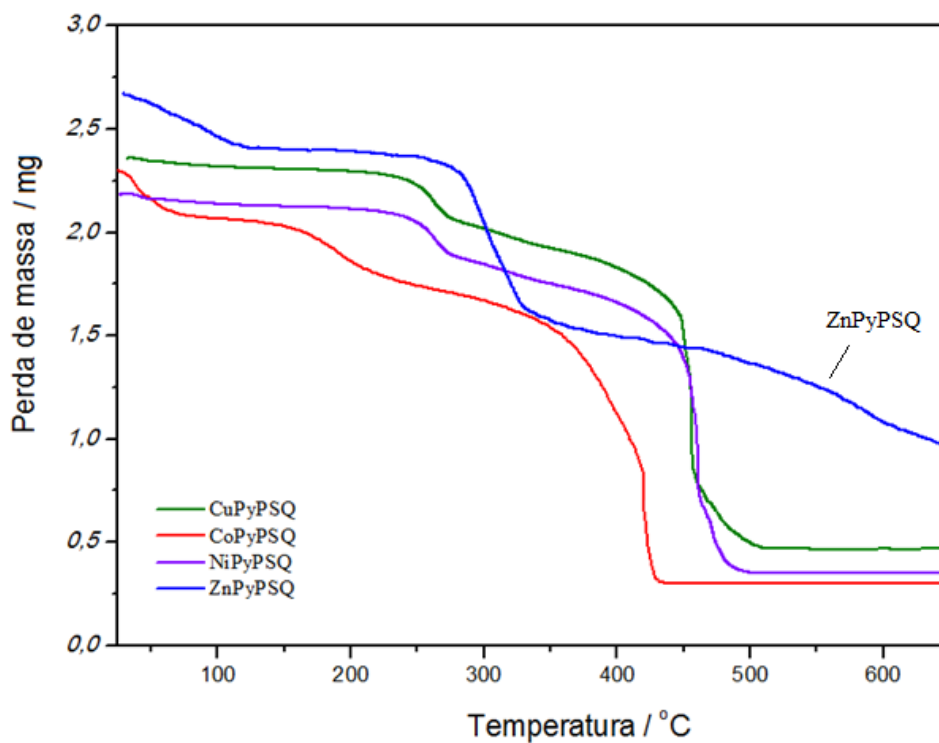


Figura 49. Curva termogravimétrica (TG) para os complexos indicados.

Tabela 5. Dados de análise elementar* para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTKP/H₂SQ.

Porfirina (Código)	[CoTKP]	[NiTKP]	[CuTKP]	[ZnTKP]	
Fórmula proposta	<i>[CoTKP.H₂O.DMF]</i>	<i>[2NiTKP.DMF]</i>	<i>[CuTKP.H₂O.DMF]</i>	<i>[ZnTKP.3H₂O.2DMF]</i>	
C	67,98 (67.90)	70,96 (71.61)	64.69 (67.74)	61.83 (62.92)	
H	4,51 (4.46)	4,31 (4.08)	4.92 (4.72)	5.15 (5.06)	
N	8,12 (8.61)	7,62 (7.67)	8.62 (8.40)	9.01 (9.17)	
Porfirina (Código)	[CoTKP(SQ)]	[NiTKP(SQ)]	[CuTKP(SQ)]	[ZnTKP(SQ)] 1 e 2	
Fórmula proposta	<i>CoTKP.H₂SQ.H₂O</i>	<i>2NiTKP.2H₂SQ.H₂O.DMF</i>	<i>CuTKP.2H₂SQ</i>	<i>(1) ZnTKP.H₂SQ.7H₂O</i>	<i>(2) ZnTKP.2H₂SQ.4H₂O.2DMF</i>
C	65,96 (66.44)	67,34 (66.24)	65.91 (69.12)	58.08 (58.69)	59.87 (59.44)
H	3,51 (3.72)	3,77 (3.86)	4.05 (3.91)	4.70 (4.51)	4.07 (3.90)
N	7,02 (6.46)	7,39 (7.09)	7.01 (7.01)	5.82 (5.70)	6.38 (6.30)

*entre parênteses os valores calculados.

Tabela 6. Dados de análise elementar* para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTPP/H₂SQ.

Porfirina (Código)	[CoTPP]	[NiTPP]	[CuTPP]	[ZnTPP]	
Fórmula proposta	<i>[CoTPP.DMF]</i>	<i>[2NiTPP.DMF]</i>	<i>[CuTPP.H₂O.DMF]</i>	<i>[ZnTPP.3H₂O.2DMF]</i>	
C	75.8 (73.69)	76.02 (75.33)	64.69 (67.74)	63.00 (62.56)	
H	4.74 (4.84)	4.61 (4.36)	4.92 (4.72)	4.55 (4.85)	
N	9.40 (9.34)	8.68 (8.79)	8.62 (8.40)	8.51 (8.42)	
Porfirina (Código)	[CoTPP(SQ)]	[NiTPP(SQ)]	[CuTPP(SQ)]	[ZnTPP(SQ)]	
Fórmula proposta	<i>[CoTPP.H₂SQ.DMF]</i>	<i>[2NiTPP.2H₂SQ.H₂O.DMF]</i>	<i>[CuTPP.2H₂SQ.DMF]</i>	<i>[ZnTPP.H₂SQ.7H₂O]</i>	
C	71.33 (73.69)	70.94 (70.02)	65.29 (67.25)	60.18 (60.67)	
H	4.34 (4.42)	4.07 (4.08)	3.67 (3.97)	5.00 (4.67)	
N	8.15 (8.19)	7.43 (7.50)	7.39 (7.26)	6.12 (5.90)	

*entre parênteses os valores calculados.

Tabela 7. Dados de análise elementar para as metaloporfirinas indicadas e para os complexos MTPyP/H₂SQ.

Porfirina (Código)	[CoTPyP]	[NiTPyP]	[CuTPyP]	[ZnTPyP]
Fórmula proposta	<i>[CoTPyP.H₂O.DMF]</i>	<i>[2NiTPyP.DMF]</i>	<i>[CuTPyP.H₂O.DMF]</i>	<i>[ZnTPyP.3H₂O.2DMF]</i>
C	67.26 (66.93)	70.08 (69.81)	65.89 (66.52)	63.59 (63.73)
H	4.51 (4.28)	4.01 (3.86)	4.12 (4.25)	5.35 (5.13)
N	17.12 (16.73)	16.42 (16.88)	16.43 (16.62)	9.31 (8.92)
Porfirina (Código)	[CoTPyP(SQ)]	[NiTPyP(SQ)]	[CuTPyP(SQ)]	[ZnTPyP(SQ)]
Fórmula proposta	<i>[CoTPyP. 2H₂SQ H₂O.DMF]</i>	<i>[2NiTPyP.2H₂SQ.H₂O.DMF]</i>	<i>[CuTPyP.2H₂SQ]</i>	<i>[ZnTPyP.H₂SQ.7H₂O]</i>
C	61.06 (61.17)	69.34 (66.43)	65.91 (69.12)	55.88 (55.85)
H	4.01 (3.70)	3.77 (3.89)	4.05 (3.91)	3.70 (3.52)
N	12.42 (12.84)	7.30 (7.04)	7.01 (7.01)	4.82 (4.65)

**entre parênteses os valores calculados.*

Nas Figuras 50 a 52 estão apresentados os espectros UV-vis para os três grupos de porfirinas sintetizadas neste estudo e na Tabela 8 se encontram sumarizados os valores de comprimento de onda e de absorvidade molar para cada complexo. Todos os compostos mostram bandas características: Soret (415 a 450 nm) e as bandas Q, no caso destas bandas menos energéticas, observa-se grandes alterações em relação ao precursor base livre devido à variação de simetria. Estas bandas são muito influenciadas por sugestivas mudanças conformacionais no plano molecular porfirínico, porém, a banda Soret, como já dito, não sofre perturbações tão facilmente. Neste caso as alterações poderiam ser atribuídas às torções causadas por inserção do metal no centro do anel e, no caso dos adutos, por influência direta da interação dos diferentes metais com o ácido esquárico.

Os espectros são apresentados em duas concentrações diferentes para garantir a correlação com a lei de Beer e observação das diferentes bandas. As concentrações utilizadas foram $2,3 \cdot 10^{-8}$ mol/L (banda Soret) e $2,3 \cdot 10^{-6}$ mol/L (bandas Q).

Tabela 8. Dados dos principais valores de comprimento de onda (nm) para os adutos indicados.

Porfirina (Código)	Soret (10^5)	Q (I) (10^3)	Q (II) (10^3)	Q (III) (10^3)
[CoTPP(SQ)]	434 (2,4)	548 (5,4)	586 (0,3)	
[NiTPP(SQ)]	419 (2,2)	520 (4,3)	590 (0,7)	645 (0,3)
[ZnTPP(SQ)]	428 (1,7)	560 (4,6)	599 (1,4)	
[CoTKP(SQ)]	433 (3,5)	548 (2,2)	534 (0,8)	
[NiTKP(SQ)]	416 (3,2)	540 (3,0)	578 (1,1)	
[CuTKP(SQ)]	416 (3,8)	534 (2,5)	534 (0,4)	
[ZnTKP(SQ)]I	426 (5,1)	522 (1,4)	660 (0,6)	596/654 (8,9)
[ZnTKP(SQ)]2	419 (4,2)	517 (1,3)	554 (0,3)	653/683 (1,2)
[CoTPyP(SQ)]	432 (1,1)	545 (2,2)		
[NiTPyP(SQ)]	416 (0,9)	515 (2,7)	687 (0,5)	642 (0,4)
[CuTPyP(SQ)]	419 (0,7)	544 (1,9)		
[ZnTPyP(SQ)]	427 (1,3)	559 (1,7)	598 (0,2)	

*entre parênteses os valores de absorvidade molar ϵ em $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

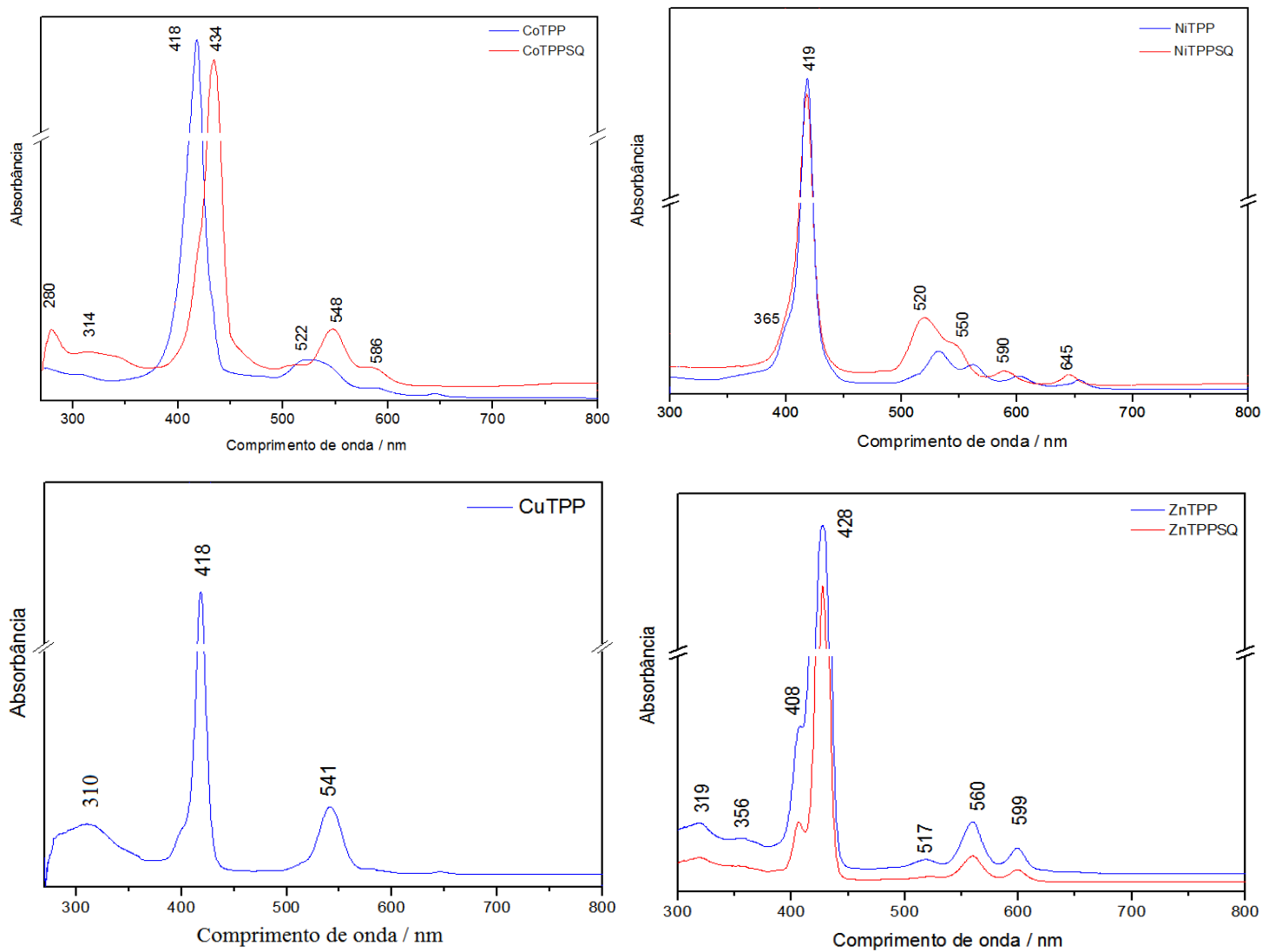


Figura 50. Espectro UV-vis em clorofórmio para as oxocarbonoporfirinas indicadas.

Nos casos apresentados nesta etapa fica evidente a diferença do perfil eletrônico de uma porfirina metalada e não metálica, onde as quatro bandas menos energéticas do espectro se reagrupam em somente duas. Os valores de comprimento de onda observados para as bandas Q em metaloporfirinas são, geralmente, intermediários aos de seus precursores.

Esta classe de porfirinas apresenta perfis espectrais mais simples quando comparados aos demais derivados com substituintes *meso*. Atenta-se ao fato de que para a porfirina [CuTPP] não foi obtido o aduto com o ácido esquárico.

Através das bandas Q constata-se que todas as porfirinas encontram-se metaladas devido a alterações nas posições das mesmas em relação aos seus compostos de partida (seja a metaloporfirina em relação à sua base livre ou da porfirina metálica em relação ao aduto). Chama-se a atenção para o perfil alargado da banda Q mais energética dos compostos [CoTPP] (522 nm) e [NiTPP] (520 nm) que encontram-se definidas em 548 nm para o aduto [CoTPP(SQ)] e 550 nm para o [NiTPP(SQ)] (deslocada em 26 e 30 nm, respectivamente).

A segunda observação relevante destes espectros é a constatação de que os adutos de cobalto e zinco encontram-se significativamente mais distorcidos que seus precursores (deslocamentos de 16 e 10 nm, respectivamente). Este deslocamento ocorre devido a formação somente de um quelato para o aduto com zinco e a uma possível ligação do metal com o esquarato para o [CoTPP(SQ)].

Na Figura 51 estão apresentados os espectros eletrônicos obtidos para as metaloporfirinas e para os adutos derivados da porfirina H₂TPyP. Observa-se através da análise destes espectros que todos os compostos encontram-se metalados e com diferenças significativas no perfil das bandas relativas à base livre. O aduto [CoPyP(SQ)] apresenta espectro mais diferenciado (com apenas uma banda bem definida em 545 nm) em relação aos precursores (que apresentam 3 bandas alargadas), aliás, o valor de absorvidade molar é 10 vezes maior que o da banda em 516 nm – a mais intensa. As bandas Q para os adutos de cobalto e níquel mostraram transições com valores energéticos muito próximos (545/586 nm para [CoTPyP(SQ)] e 515/541 nm para [NiTPyP(SQ)]). As porfirinas [CoPyP(SQ)] e [ZnPyP(SQ)] apresentaram expressivos deslocamentos nos valores de comprimento de onda (de 416 para 432 nm e de 416 para 427 nm, respectivamente). Provavelmente os planos porfirínicos encontram-se distorcidos, no caso do aduto com cobalto isto ocorre, provavelmente, devido a uma forte interação metal/esquarato. Para o aduto com zinco o deslocamento é o mesmo de sua metaloporfirina [ZnTPyP] e, portanto, associado a quelação do anel.

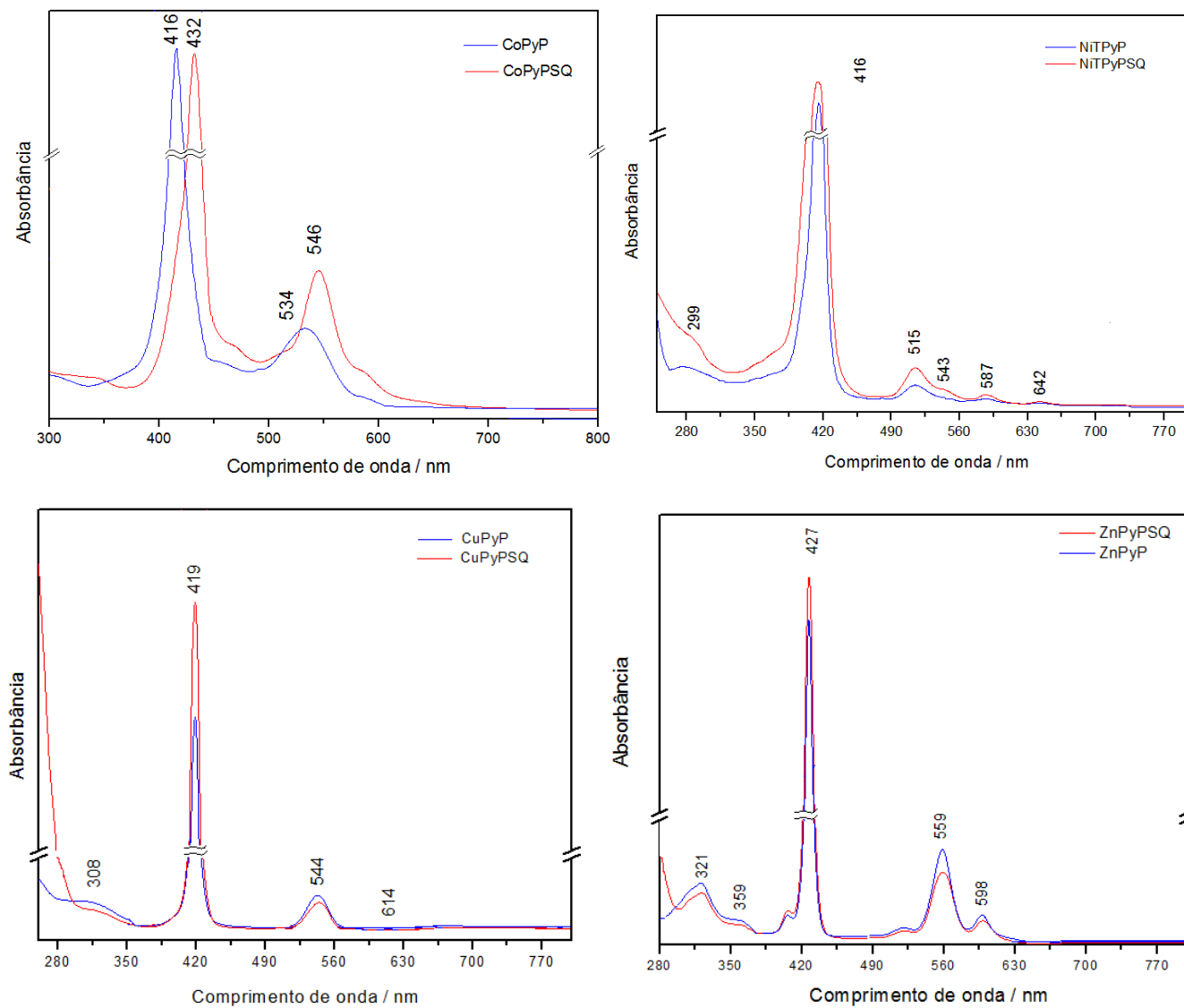


Figura 51. Espectro UV-vis em clorofórmio/metanol (8:2) para os complexos indicados (em detalhe H₂TPyP).

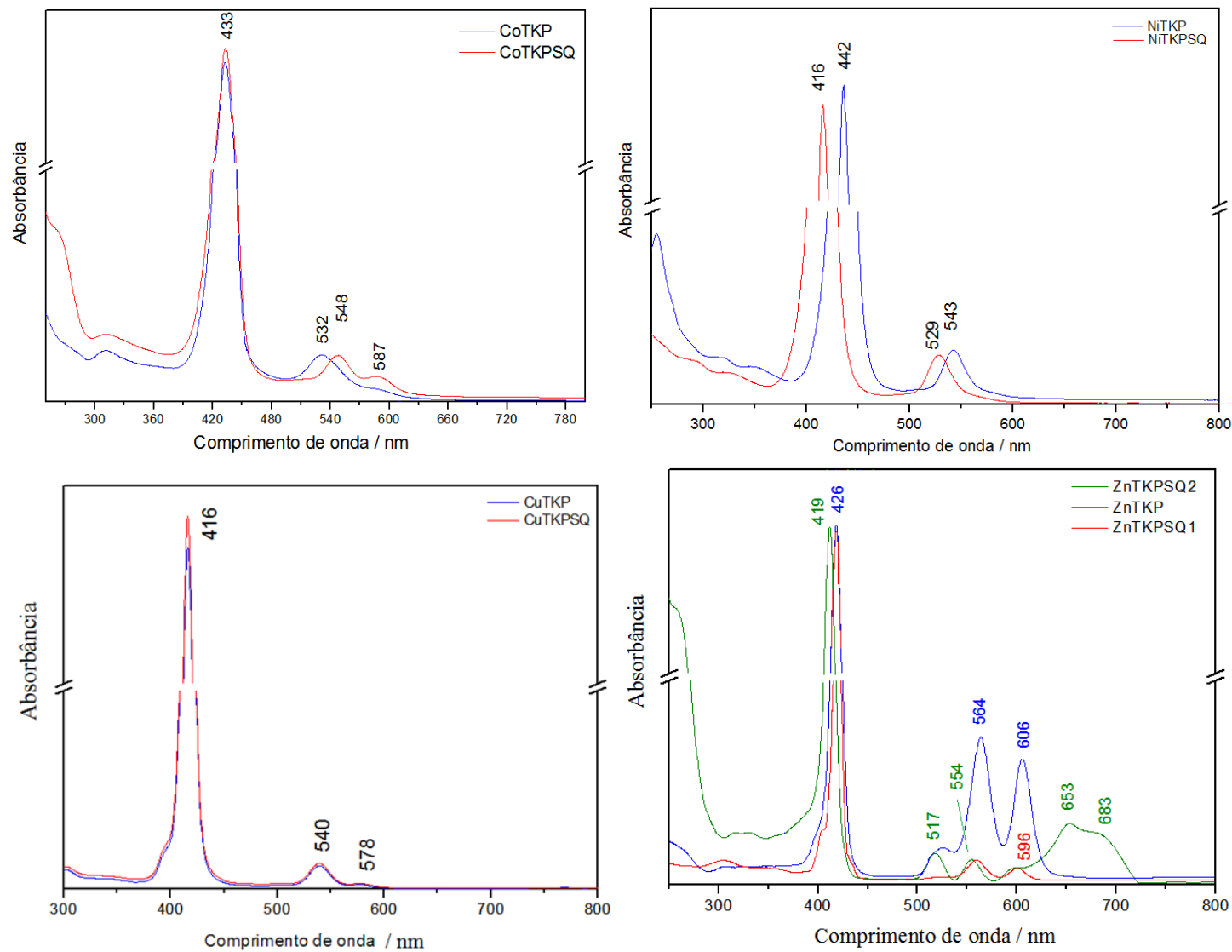


Figura 52. Espectro UV-vis em etanol para os complexos indicados.

Para os derivados H₂TKP foram encontrados os dados mais interessantes, uma vez que a possível coordenação metal/esquarato fornece novas transições a alguns derivados na região mais importante para aplicação em áreas de desenvolvimentos de fotossensibilizadores.

A banda Soret encontra-se deslocada significativamente em 14 nm para os derivados [CoTKP] e [CoTKP(SQ)] devido à quelação do anel pelo metal. Para a porfirina [ZnTKP] esta banda ocorre em 426 nm e para os derivados se apresentam em valores diferenciados, para a porfirina [ZnTKP(SQ)]**1** esta banda não se altera (em relação a [ZnTKP]). Mas quando comparados ao ligante livre – não metalado – sofre deslocamento de 7 nm devido a coordenação. Nota-se que este deslocamento é menor que o observado para os adutos [CoTKP(SQ)] e [CoTKP], este fato pode ser explicado pela diferença de raio atômico ou de volume entre os dois íons. Esta diferenciação promove perturbações distintas no macrociclo distorcendo-o mais ou menos de acordo com a dificuldade de “acomodação” do metal ao sistema. Para o derivado [ZnTKP(SQ)]**2** esta banda apresenta o mesmo valor de comprimento de onda da base livre (H₂TKP) em 419 nm, ou seja, a coordenação na forma de quelato se rompeu. Esta sugestão satisfaz a condição exposta, mas não extingue uma possível ligação metal-porfirina.

Além das propriedades citadas, as bandas Q dos compostos [CoTKP(SQ)], [ZnTKP(SQ)]**1** e [ZnTKP(SQ)]**2** sofreram consideráveis perturbações. Para o derivado de cobalto observa-se que a banda em 531 nm sofre deslocamento de 17 nm na formação do aduto além da formação de uma transição em 587 nm. Os compostos de zinco são ainda mais alterados pela coordenação com o ácido esquárico, para estes compostos verifica-se alterações em todo o espectro. Além das alterações observadas para as bandas Soret já citadas, as bandas Q se alteram significativamente. Para o aduto [ZnTKP(SQ)]**1** estas bandas se apresentam como na base livre (com pequenas alterações), porém, esta porfirina encontra-se distorcida (banda Soret) sugerindo a existência de uma coordenação metal/porfirina/esquarato não quelante com a porfirina e forte o suficiente com o oxocarbono para promover a distorção. O aduto [ZnTKP(SQ)]**2** apresenta o sistema macrocíclico não distorcido, porém a existência de uma transição em 683 nm sugere a presença de um novo grupo cromofórico com altos valores de absorvidade molar (maior que as demais bandas Q). Nas Figuras 53 a 58 encontram-se os espectros vibracionais para as porfirinas metálicas e os adutos. Os espectros Raman foram fortemente prejudicados por fenômenos tais como, fundo térmico, e para alguns compostos observou-se também uma forte emissão fluorescente.

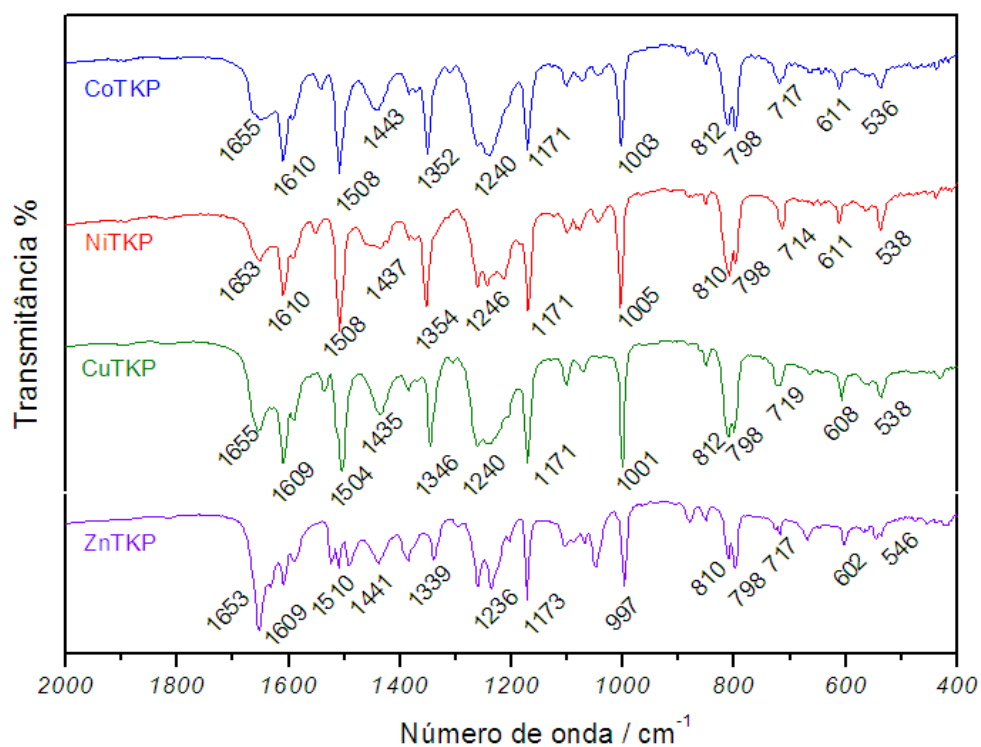


Figura 53. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TKP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

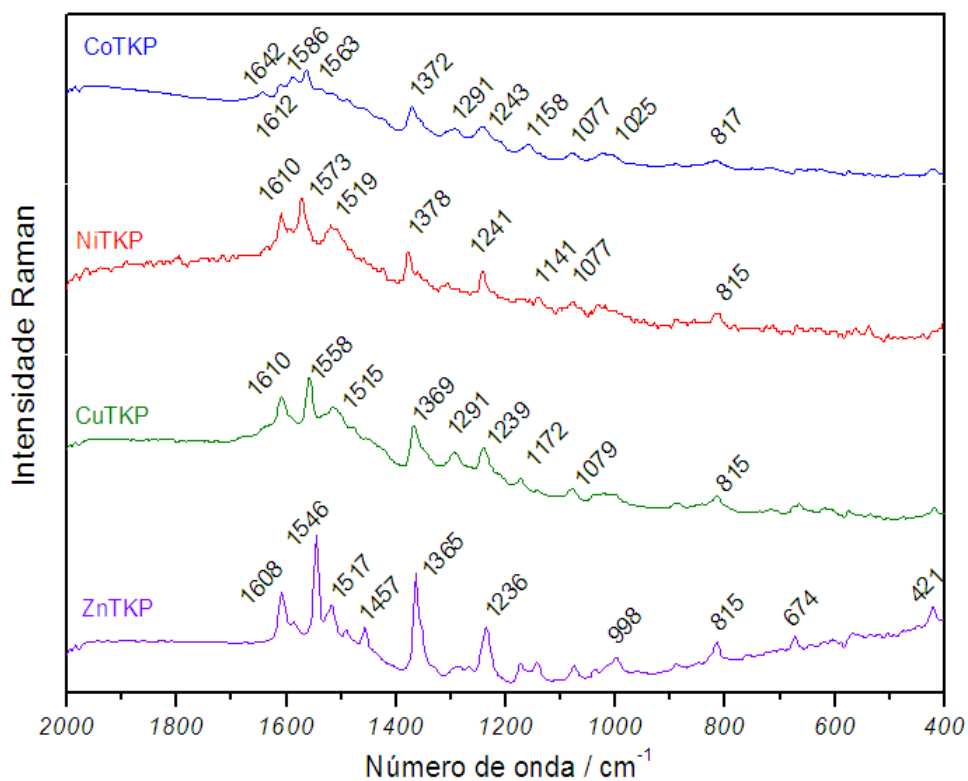


Figura 54. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TKP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

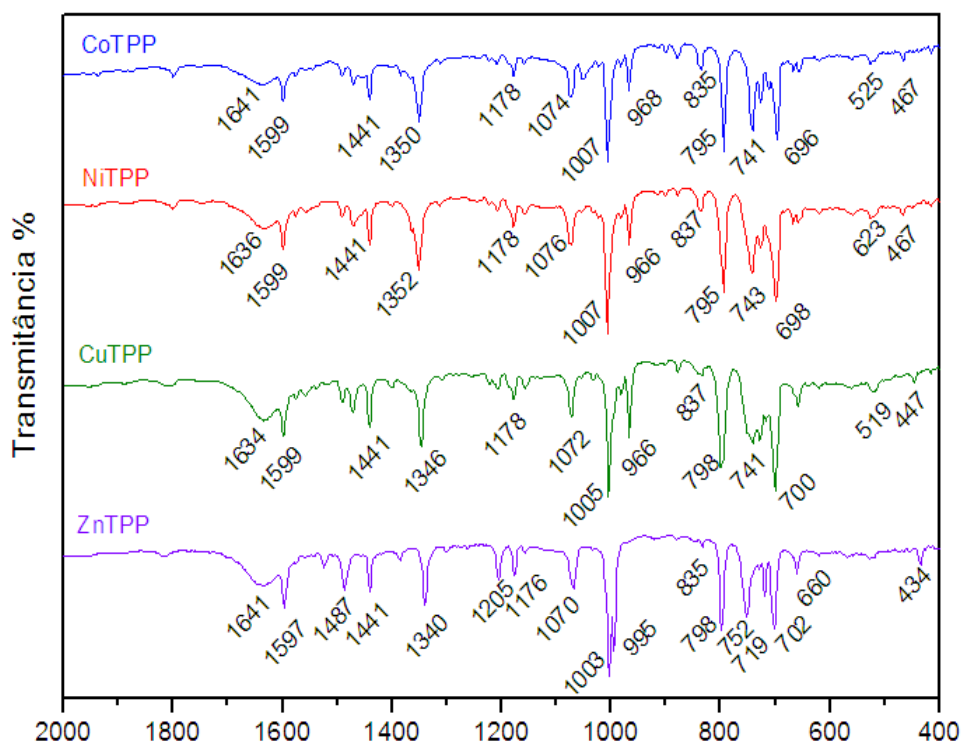


Figura 55. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPP] (onde $M^{2+} = Co, Ni, Cu$ e Zn).

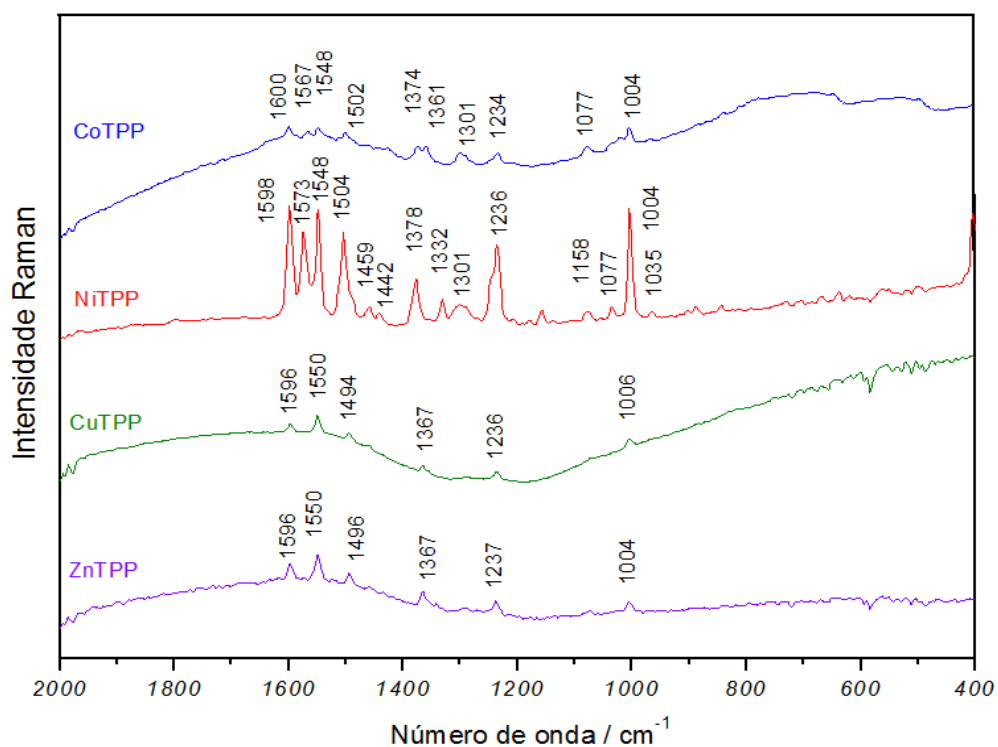


Figura 56. Espectro vibracional IV e Raman para os derivados [M-TPP] (onde $M^{2+} = Co, Ni, Cu$ e Zn).

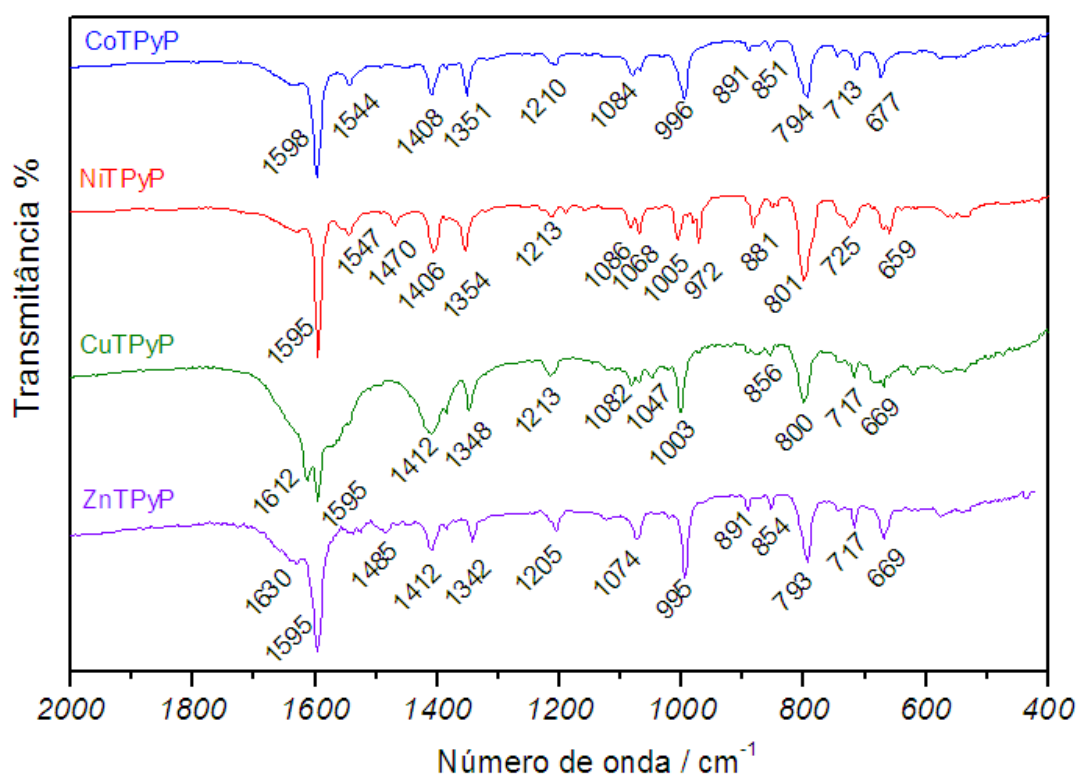


Figura 57. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPyP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

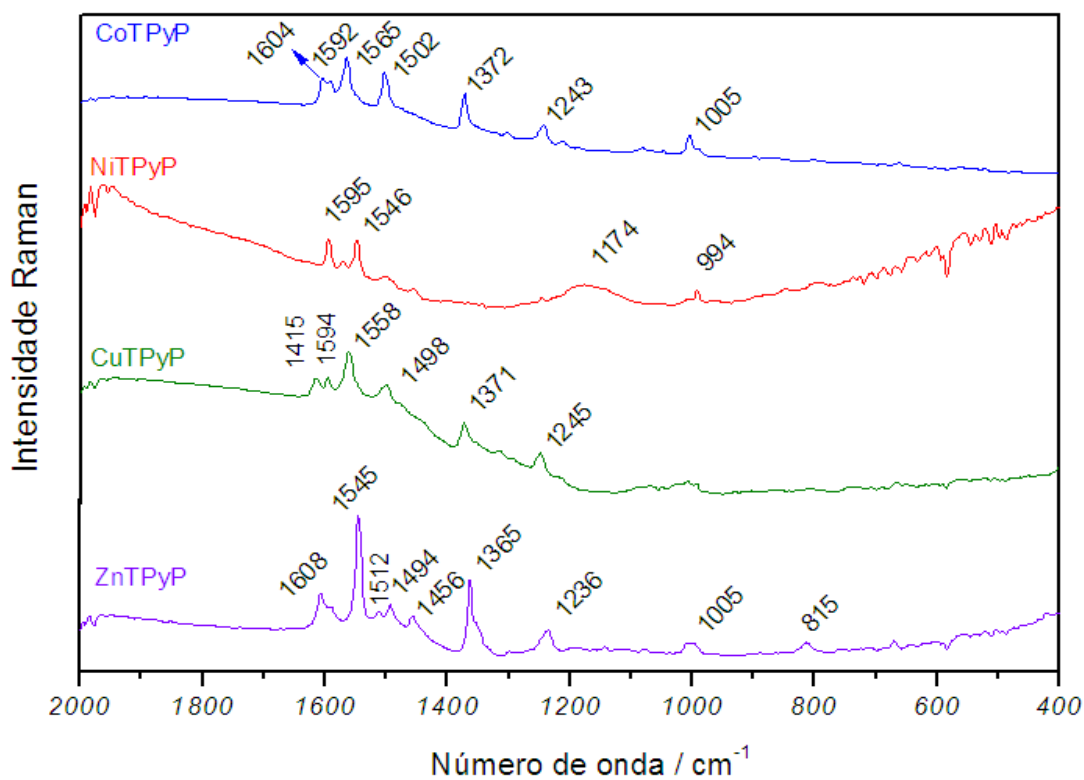


Figura 58. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPyP] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

É importante observar o perfil diferenciado para cada porfirina; os complexos com a base livre H₂TPP apresentam bandas predominantemente mais intensas na região abaixo de 1100 cm⁻¹ (associada dentre outros modos às várias deformações atribuídas ao grupo fenil e pirrol).

Nestes espectros observam-se bandas fortes atribuídas a vibrações do fenil/piridil/fenol das posições *meso* (mais precisamente do $\nu(\text{C}=\text{C})$) em *ca.* de 1600 cm⁻¹ com grandes intensidades e relativamente equivalentes. Estas bandas têm contribuição predominante do estiramento do carbono pirrólico diretamente ligado à ponte metínica, ou seja, relaciona-se às comunicações de cada pirrol (total de 4) com esta cadeia intermediária.

Outra banda com considerável destaque nestes espectros é a observada em *ca.* 1000 cm⁻¹; para estes metalo-derivados esta banda tem contribuição de três modos: estiramento do carbono pirrólico com o carbono metínico, $\nu(\text{CC})$ do grupo fenil e do $\nu(\text{NC})$ (com grande contribuição). Para as bases livres o valor médio encontrado para esta vibração é de *ca.* 1065 cm⁻¹, um considerável deslocamento sofrido pela metalação com grande perturbação no modo $\nu(\text{NC})$. Para as porfirinas [MTKP] observam-se ainda alterações nas bandas próximas a 1350 e 800 cm⁻¹ atribuídas à deformação C-H (do pirrol e fenol) e à deformação das ligações entre átomos de carbono do pirrol (perturbação nos modos do pirrol em particular).

Nas Figuras 59-64 estão apresentados os espectros vibracionais das respectivos oxocarbonoporfirinas obtidas com as metaloporfirinas [M-TPP] e [M-TPyP] com o ácido esquárico e nas Tabelas 9 e 10 estão sumarizadas as atribuições das principais bandas. Para os adutos a partir da porfirina [M-TPP] é mais facilmente observada uma banda fraca em aproximadamente 1800 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da carbonila do esquarato. A banda em *ca.* 1350 cm⁻¹, atribuída às deformações C-H, mostra comportamento diferenciado para os complexos com o íon cobalto (banda fraca e fortemente perturbada pelas ligações de hidrogênio).

A região de 1000 cm⁻¹ também é alterada para estas porfirinas; este modo é devido à deformação da porfirina no plano (principalmente ao $\nu(\text{NC})$). Este dado é interessante, pois endossa o resultado obtido no espectro eletrônico para este composto, onde a banda Soret mostrou forte deslocamento (16 nm) sugerindo uma alteração no plano, causada pela possível ligação com o esquarato. A porfirina é um sistema complexo, e alterações como uma torção no plano vão refletir diretamente em modos fora deste (principalmente se estes ligantes se encontram em posições axiais). Esta banda também é bastante alterada nos espectros Raman, para a porfirina [ZnTPP(SQ)] ocorre com intensidade relativa muito baixa e, no IV como a banda mais intensa do espectro.

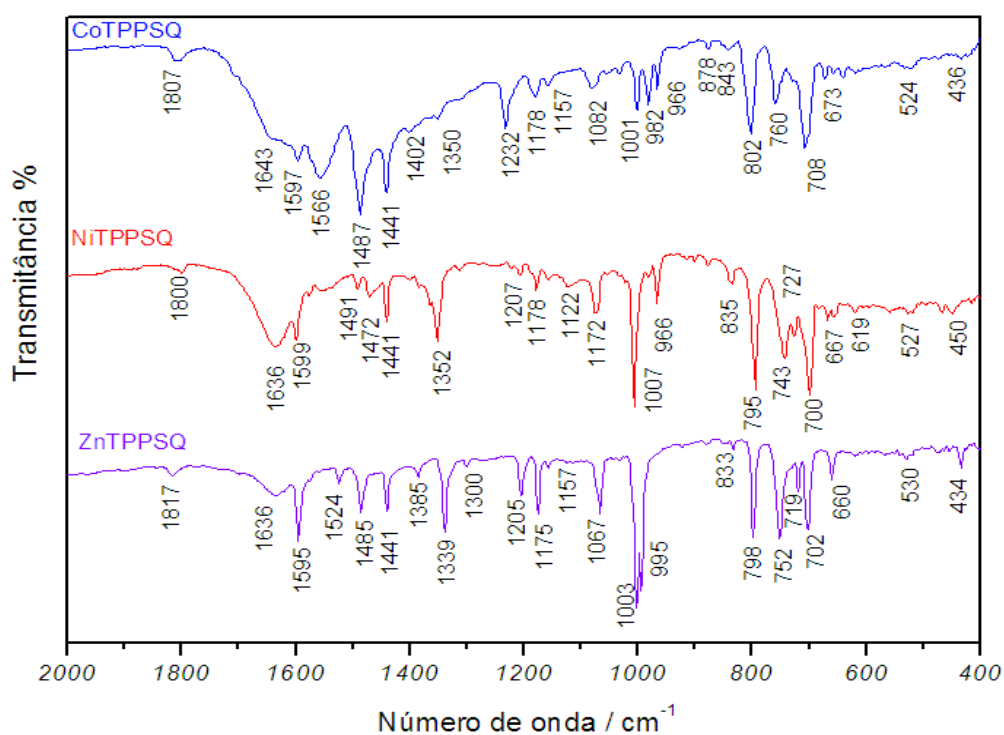


Figura 59. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni e Zn}$).

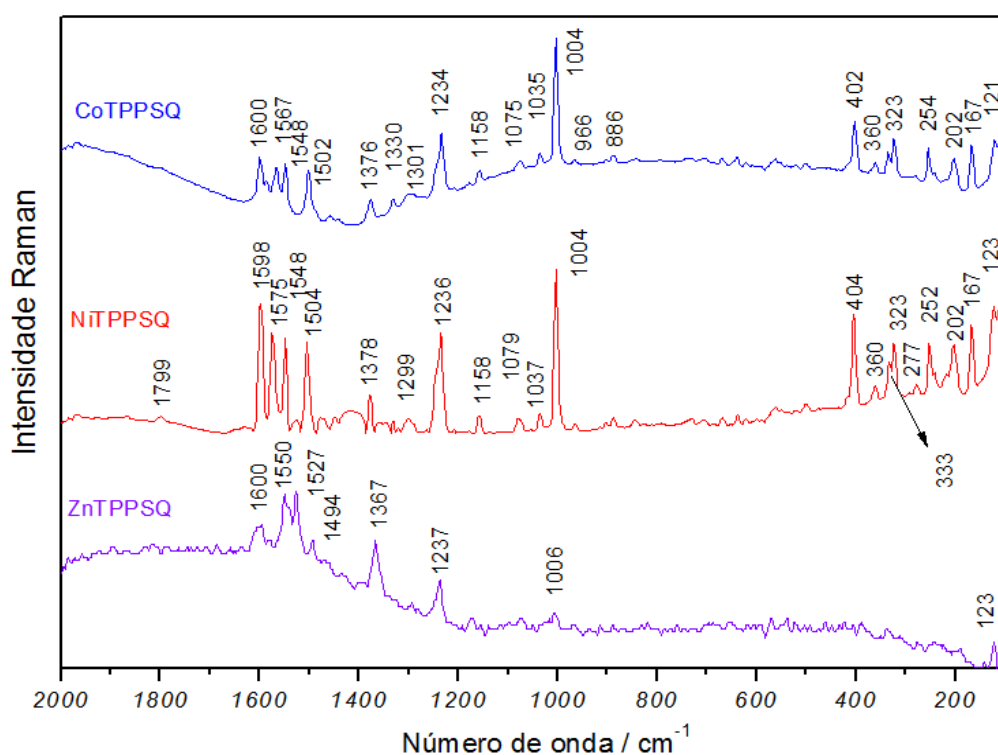


Figura 60. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni e Zn}$).

Observa-se um alargamento de todo espectro para todas estas porfirinas ([M-TPyP(SQ)] e [M-TPP(SQ)]), promovido por fortes ligações de hidrogênio oriundas da inserção do novo ligante, o oxocarbono ácido esquárico. A região entre 1700 e 1300 cm^{-1} referente aos vários modos acoplados do esquarato e da porfirina são os mais influenciados pelas ligações de hidrogênio.

Tabela 9. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).

[CoTPP(SQ)]		[NiTPP(SQ)]		[ZnTPP(SQ)]		Atribuição Tentativa
IV	R	IV	R	IV	R	
				1818 w		$\nu(\text{C}=\text{O})$
1803 w		1800 w	1799 w			$\nu(\text{C}=\text{O})$
		1636 s		1636 m		$\nu(\text{C}=\text{C})$
1597 s	1600 m	1599 m	1598 s	1596 s	1604 s	$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]+\nu(\text{C}=\text{C})$ - ph/ SQ
1558 s	1567m		1575 s			$\nu(\text{C}=\text{C})$ - porfirina
	1548 m		1548 s	1524 w	1525 s	$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]$
1486 s	1502 m	1491 w		1486 m	1469 w	$\nu(\text{C}=\text{C})$ - porfirina
1441 s		1441 m		1440 m		$\nu(\text{C}=\text{C})$ [ph+porfirina]
	1376 w	1352 s	1378 m		1365 s	$\delta(\text{C}-\text{H})$ - ph+pirrol
	1330 w			1339 s		$\nu(\text{C}-\text{C})+\delta(\text{C}-\text{H})$ - ph
1232 m	1234 m		1236 s	1205 m	1239s	$\nu(\text{C}-\text{C})$ - porfirina
1179 w	1158 w	1172 m	1158 w	1176 s	1176 s	$\nu(\text{C}=\text{C}-\text{C})$ ph + $\nu(\text{C}-\text{C})$ SQ
1081 w	1075 w			1067 s	1083 m	$\nu(\text{C}-\text{C})$ - ph + SQ
1002 m	1004 s	1007 s	1004 s	1002 s	1018 m	δ porfirina no plano
982 m		966 m		995 s	989 w	δ no plano - porfirina + vibração do anel
803 s		795 s		798 s	819 w	$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano - porfirina
759 m		743 s		753 s		respiração (anel) - SQ
				719 m		$\delta(\text{N}-\text{H})$ no plano - porfirina + respiração (anel) - SQ
708 s		700 s		703 s	696 m	δ fora do plano - ph
672 w				660 m	653 m / 676 m/ 568 m	δ fora do plano - porfirina
	402 m	450 w	404 s	433 m	426 m	δ no plano - porfirina

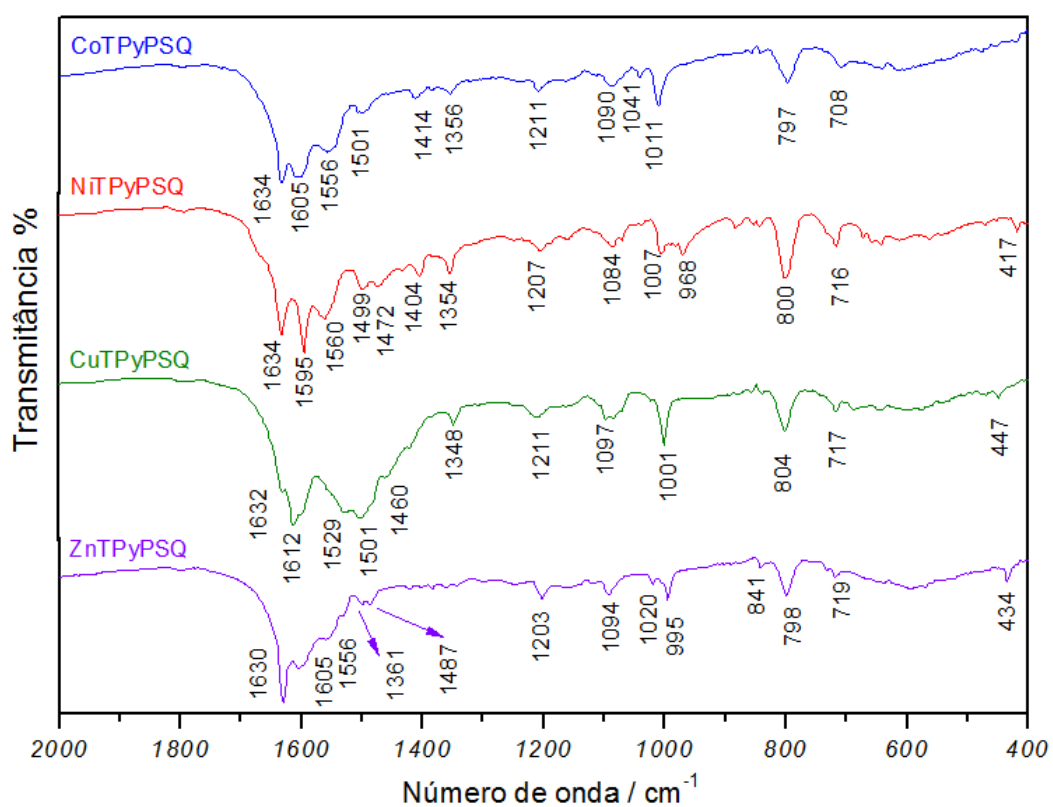


Figura 61. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TPyP(SQ)] (onde $M^{2+} = Co, Ni, Cu$ e Zn)

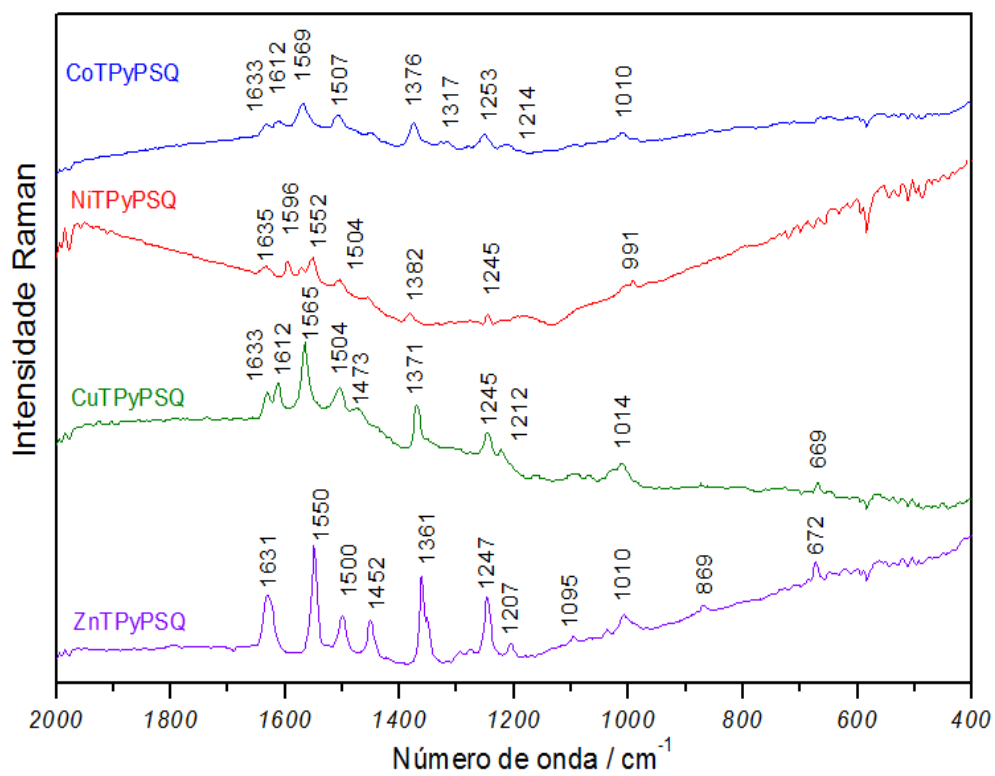


Figura 62. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TPyP(SQ)] (onde $M^{2+} = Co, Ni, Cu$ e Zn).

Tabela 10. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).

[CoTPyP(SQ)]		[NiTPyP(SQ)]		[CuTPyP(SQ)]		[ZnTPyP(SQ)]		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	IV	R	
1793 w		1749 w		1791 w				$\nu(\text{C}=\text{O})$
1632 s	1633 w	1632 s		1631 w	1633 m	1630 s	1631 s	$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{O})$
1602 s	1612 w	1596 s	1596 m	1613 s	1612 m	1605 m		$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})] + \nu(\text{C}=\text{C}) - \text{ph/SQ}$
1558 s	1569 m	1561 s	1571 w		1565 s			$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
			1550 m	1528 s		1556 sh	1550 s	$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1498 m	1507 m	1499 m	1504 w	1503 s	1504 m	1501 w	1500 m	$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]$
		1474 m		1463 w		1487 w	1452 m	$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1412 m	1376 m	1404 m	1382 w		1371 s		1361 s	$\nu(\text{C}-\text{C}) + \delta(\text{C}-\text{H}) - \text{ph}$
1355 m		1355 m	1336 w	1349 m				$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
1209 m	1253 w	1207 m	1245 m	1211 m	1245 m	1203 w	1247 s	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
1089 m		1086 m		1097 w/ 1085 w		1094 w	1085 w	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
1041 m								$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
1010 s	1010 w	1006 m/ 970 m	991 m	1001 s	1012 m	995 m	1010 w	δ porfirina no plano
								δ porfirina no plano
796 s		800 s		800 s		798 m		$\delta(\text{C}-\text{H})$ fora do plano - porfirina + respiração (anel) - SQ
708 m		716 m		716 m		719 w		$\delta(\text{N}-\text{H})$ no plano - porfirina + respiração (anel) - SQ
				688 w	669 w		672 w	δ no plano - porfirina + anel (SQ)
		417 m		448 w		434 w		δ no plano - porfirina

Para os complexos com as porfirinas metálicas [M-TKP] os espectros no infravermelho são muito semelhantes, com alterações evidentes apenas nas regiões de torção da porfirina no plano, em 1000 cm^{-1} (principalmente $\nu(\text{NC})$) devido às prováveis ligações do metal com o esquarato, e em modos de deformação do pirrol em 800 cm^{-1} . Interessantemente, o mesmo não ocorre para os adutos de zinco em que estas bandas estão ausentes, contribuindo para outros modos.

Nas Figuras 63 e 64 estão apresentados os espectros vibracionais Raman e infravermelho para as [M-TKP(SQ)] derivadas e na Tabela 11 suas respectivas atribuições.

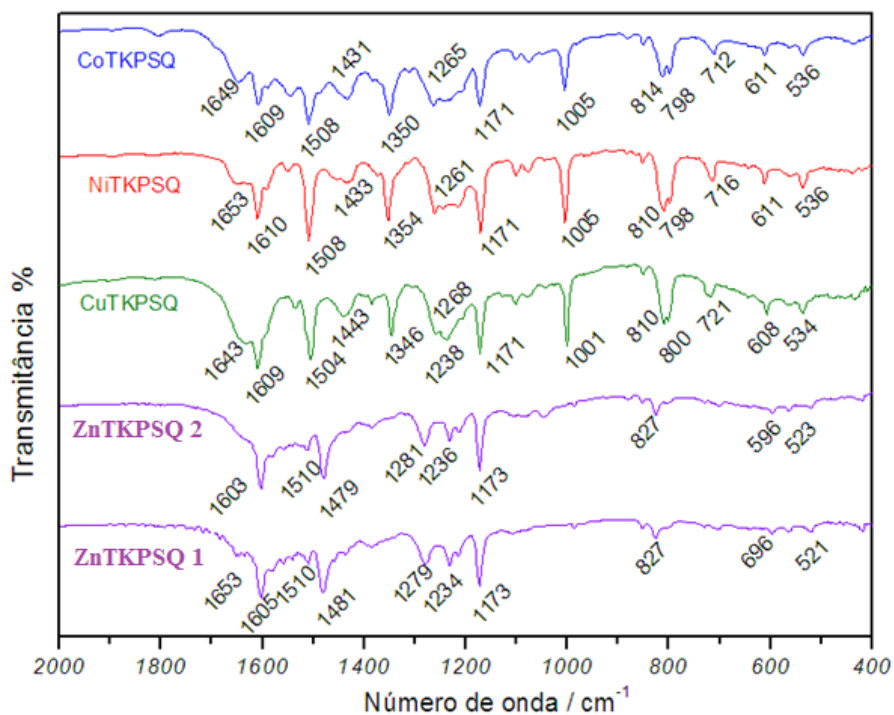


Figura 63. Espectro vibracional IV para os derivados [M-TKP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

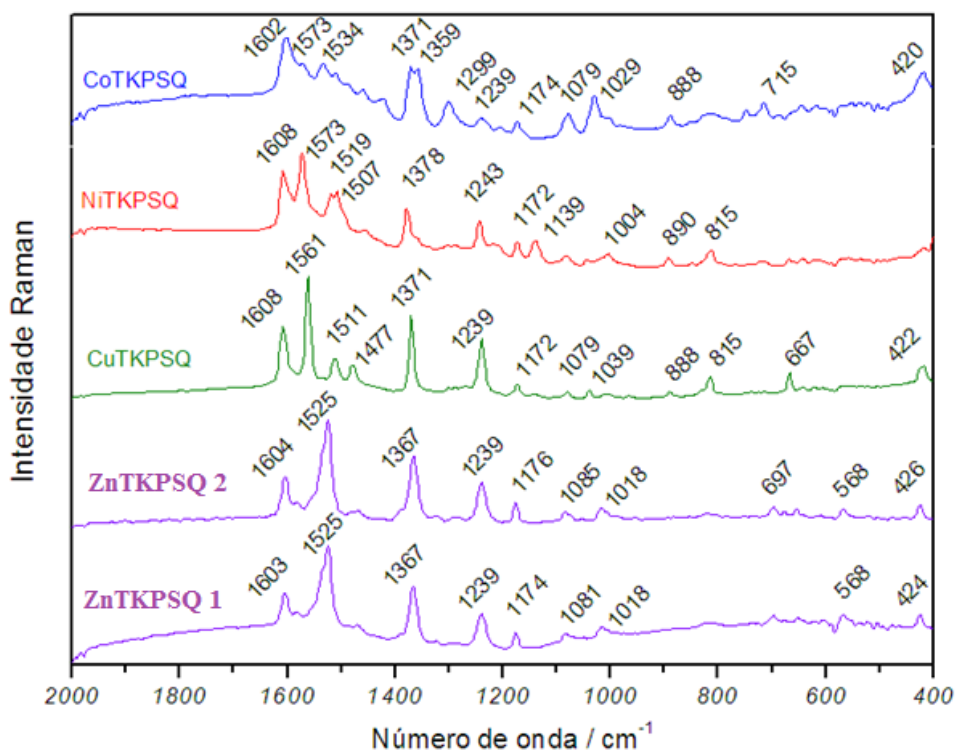


Figura 64. Espectro vibracional Raman para os derivados [M-TKP(SQ)] (onde $M^{2+} = \text{Co, Ni, Cu e Zn}$).

Como já dito em outros casos, os adutos de zinco são muito lábeis, assim, durante a síntese dos adutos $[\text{ZnTKP}(\text{SQ})]$ pode ter ocorrido a formação de uma ligação não quelante com o macrociclo (isto porque o espectro eletrônico mostra alterações no plano para o composto 1 e um novo cromóforo em 2). Poderia ser sugerida a estrutura exposta na Figura 65 para as porfirinas de zinco 1 e 2 (com base nos dados eletrônicos, de análise elementar, estudo térmico (como já argumentado) e de ressonância magnética (serão comentados posteriormente)).

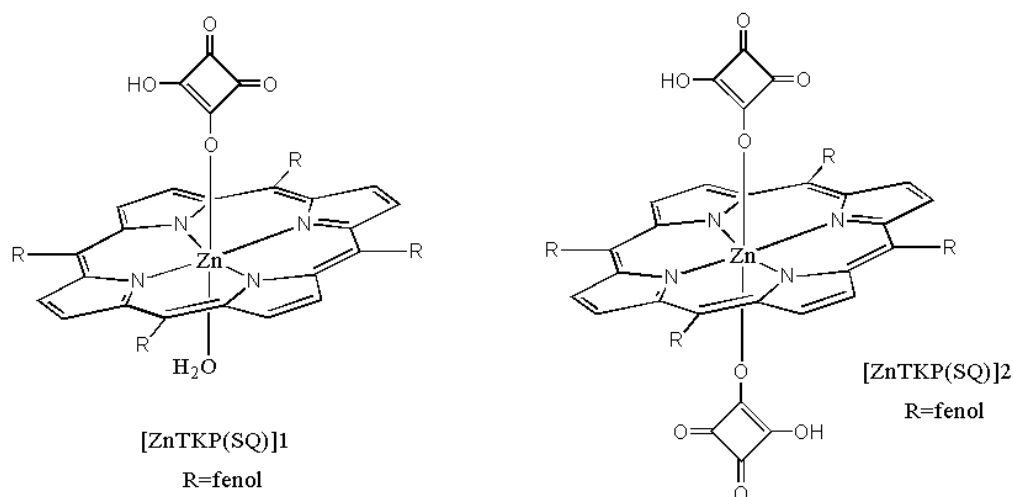


Figura 65. Estrutura sugerida para os complexos indicados.

Esta estrutura é endossada por várias técnicas: segundo a análise térmica das sete moléculas de água presentes na molécula do $[\text{ZnTKP}(\text{SQ})]1$, quatro encontram-se coordenadas (perda de massa em 165 °C, erro 2%).

Os espectros eletrônicos sugerem torção no plano (Soret deslocada) e os espectros de RMN de hidrogênio apresentando um sinal em campo forte (-1.56 ppm) com integral igual a um hidrogênio (o centro do anel encontra-se monoprotonado, Figura 40a). Para $[\text{ZnTKP}(\text{SQ})]2$ tem-se ausência de átomos de hidrogênio pirrólicos centrais no espectro de ressonância magnética e sem alteração no plano porfirínico – sugerida pelo espectro eletrônico (mesmas correlações observadas para o precursor $[\text{ZnTKP}]$). E mais, a retirada de densidade eletrônica por parte dos esquaratos poderia perturbar os orbitais moleculares do tetrapirrol promovendo o aparecimento de novas bandas no espectro eletrônico.

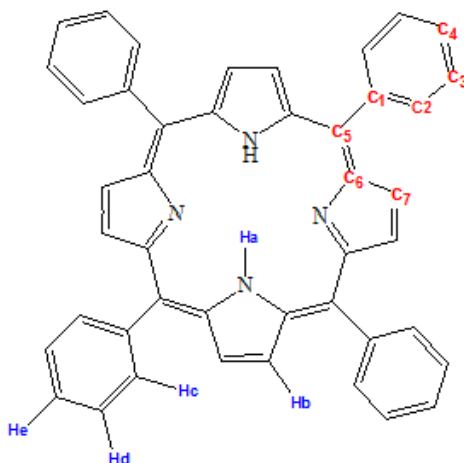
Tabela 11. Atribuição vibracional IV e Raman (R) para os compostos indicados (em cm^{-1}).

[CoTKP(SQ)]		[NiTKP(SQ)]		[CuTKP(SQ)]		[ZnTKP(SQ)]1		[ZnTKP(SQ)]2		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	IV	R	IV	R	
		1822 w			1814 m	1812 w				$\nu(\text{C}=\text{O})$
	1649 m			1643 m	1662 s					$\nu(\text{C}=\text{C})$
1602 s	1609 s	1610 s	1608 s	1610 s		1604 s	1604 s	1604 s	1604 s	$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]+\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{ph}/\text{SQ}$
1573 w	1547 m	1551 w	1573 s		1577 w	1576 w		1558 w		$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1534 m	1508 s		1519 m	1536 w	1548 m	1524 s	1525 s	1511 w	1525 s	$\nu[(\text{C}=\text{O})+(\text{C}=\text{C})]$
	1431 m	1433 m	1507 m	1440 m	1484 w	1478 s	1469 w	1480 s	1469 w	$\nu(\text{C}=\text{C}) - \text{porfirina}$
1371 s	1380 s		1378 s	1384 w			1365 s		1365 s	$\delta(\text{C}-\text{H}) - \text{ph+pirrol}$
1359 s		1354 s		1347 s	1357 m					$\nu(\text{C}-\text{C})+\delta(\text{C}-\text{H}) - \text{ph}$
1299 m	1265 m	1261 s		1259 s		1281 s		1284 s		
			1243 m	1237 s		1232 m	1239 s	1231 m	1239 s	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
1239 w						1208 m		1213 w		$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{porfirina}$
1174 m	1171 s	1171 s	1172 m/ 1139 m	1172 s	1174 s/ 1156 s	1172 s	1176 s	1172 s	1176 s	$\nu(\text{C}=\text{C}-\text{C}) \text{ph} + \nu(\text{C}-\text{C}) \text{SQ}$
1079 m/ 1029 s		1045 m		1101 w	1054 s	1047 m	1083 m		1083 m	$\nu(\text{C}-\text{C}) - \text{ph} + \text{SQ}$
	1005 s	1005 s	1004 w	1001 s		986 w	1018 m/ 989w	986 w	1018 m/ 989 w	$\delta \text{ porfirina no plano}$
888 w		851 w	890 w	850 w	888 m	826 m			819 w	
	814 s /	809 s/	815 m	810 s/ 801	794 w	730 w	823 w	730 w		$\delta(\text{C}-\text{H}) \text{ fora do plano} - \text{porfirina} +$

	799 s	798 s	s						respiração (anel) - SQ
715 w	712 w	716 m	719 m	726 s	701 w	697 m	701 w	696 m	δ (N-H) no plano – porfirina + respiração (anel) - SQ
				636 s		678 m / 655 m		653 m / 676 m	δ no plano – porfirina+ anel (SQ)
	611 w	611 m	607 m		597 w	568 m	597 w	568 m	δ no plano - porfirina
	536 w	536 m	536 m						
420 m					425 w	424 m	419 w	426 m	δ no plano - porfirina

*s: forte, m: média e w: fraca.

Os compostos também foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e os dados encontram-se sumarizados abaixo. Para alguns compostos não foi possível a realização destas medidas devido a fatores como a baixa solubilidade, etc. Os valores de deslocamento químico (δ) encontram-se em ppm, como solvente utilizou-se CDCl_3 para as TPP-derivadas, DMSO-d_6 para as TKP-derivadas e para as TPyP-derivadas constituiu em uma mistura de $\text{CDCl}_3/\text{metanol}$.



♦ [CoTPP(SQ)]

RMN ^1H : 7.75 (8Hb), 8.20 (16Hc/d), 8.83 (4He).

RMN ^{13}C : 126.9 (C6/5), 127.9 (C7), 131.3 (C1), 134.7 (C2/3) e 142.3 (C=O).

♦ [NiTPP(SQ)]

RMN ^1H : 7.67/7.74 (8Hb), 7.99/8.20 (16Hc/d), 8.83/8.72 (4H).

RMN ^{13}C : 126.9 (C6/5), 127.9 (C7), 132.4 (C1), 133.9 (C2/3) e 134.7 (C=O).

♦ [ZnTPP(SQ)]

RMN ^1H : 7.75 (8Hb), 8.20/8.22 (8Hc), 8.94 (12Hd/e).

RMN ^{13}C : 120.3 (C6), 121.3 (C5), 126.9 (C7), 134.7 (C1), 127.7 (C2), 132.2 (C3), 134.6 (C4), 142.4 (C=O), 143.1 (C=O) e 150.4 (C=O).

♦ [ZnTPyP(SQ)]

RMN ^1H : 8.03 (8Hb), 8.54/8.65/8.66 (20Hc/d).

RMN ^{13}C : 130.3 (C6/5), 131.6 (C7), 141.2 (C1), 144.9 (C2/3) e 148.8 (C=O).

♦ [NiTKP(SQ)]

RMN ^1H : 7.11/7.14 (16Hb), 7.77/7.80 (16Hc/d), 8.75 (7H \cdots O).

RMN ^{13}C : 114.1 (C6), 119.0 (C5), 130.6 (C7), 134.7 (C1), 132.2 (C2), 134.7 (C3/4), 142.4 (C=O) e 157.4 (C=O).

♦ [ZnTKP(SQ)]1

RMN ^1H : -1.56 (1Ha), 7.45 (8Hb), 8.70 (16Hc/d), 8.23 (4 H \cdots O).

RMN ^{13}C : 126.9 (C6/5), 127.9 (C7), 131.3 (C1), 134.7 (C2/3), 139.6 (C=O) e 142.9 (C=O).

♦ [ZnTKP(SQ)]2

RMN ¹H: 7.95 (8H_b), 7.80 (16H_{c/d}), 9.83 (4 H···O).

RMN ¹³C: 125.8 (C6/5), 126.7 (C7), 130.9 (C1), 135.2 (C2/3), 141.0 (C=O) e 142.3 (C=O).

As porfirinas [ZnTKP(SQ)]1 e [ZnTKP(SQ)]2 foram os compostos que mostraram maiores variações nos espectros eletrônicos, em relação aos seus respectivos precursores. Estes derivados apresentam dois sinais para o átomo de carbono da carbonila magneticamente diferentes cujos valores concordam com o modelo de estrutura proposto anteriormente para estes compostos (Figura 65).

Os demais compostos também apresentam o ácido esquárico ligado aos respectivos metais em suas posições axiais, como grupos retiradores de elétrons e que, dependendo da natureza do metal, este efeito pode ser mais ou menos pronunciado. A resposta à inserção deste novo grupo é fundamental para explicar e justificar novas perturbações em seus orbitais moleculares e verificadas em seus espectros [1].

Com base nos dados apresentados anteriormente pode-se sugerir as seguintes estruturas para os derivados oxocarbonoporfirínicos indicados.

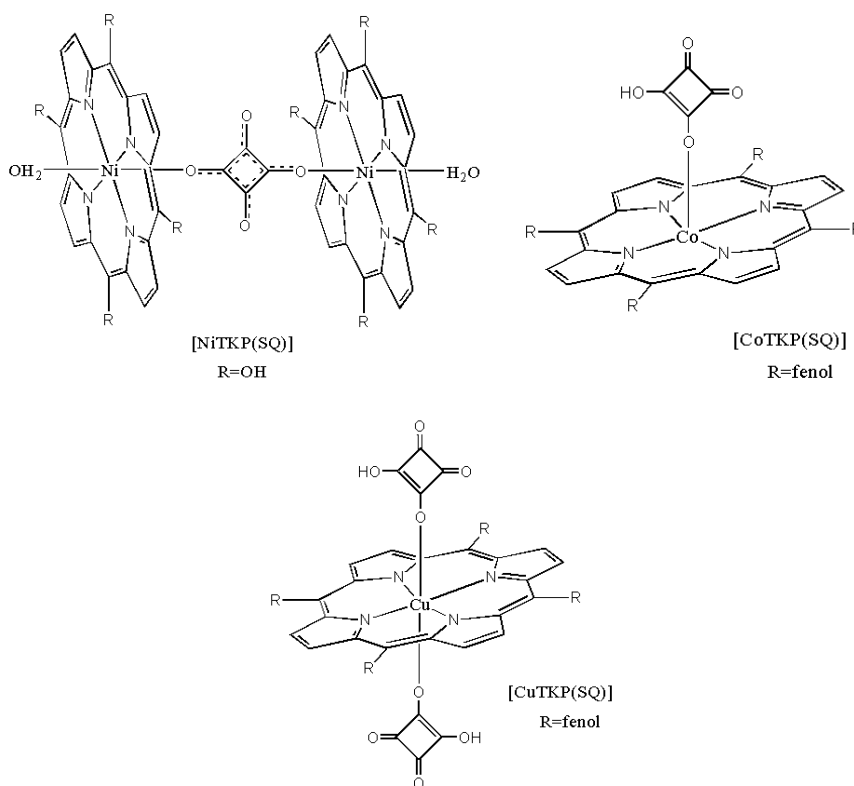


Figura 66. Estruturas sugeridas para os complexos indicados.

4.3.1.1. Análise de ressonância paramagnética de elétrons (EPR)

A técnica de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE ou EPR, do inglês *electron paramagnetic resonance* ou ainda ESR, do inglês *electron spin resonance*) é uma poderosa ferramenta para estudos de complexos que apresentem elétrons desemparelhados (paramagnéticos). Há variadas metodologias encontradas para a técnica de EPR com características diferenciadas. A mais utilizada é a espectroscopia EPR de onda contínua, devido à sua viabilidade, onde a radiação de microondas (GHz) é aplicada à amostra continuamente [158-160]. O EPR baseia-se no fato de que um spin eletrônico pode adotar duas orientações ao longo da direção definida por um campo magnético aplicado β . A diferença de energia entre os estados $m_s = + 1/2$ e $-1/2$ é:

$$\Delta E = g \mu \beta$$

onde o valor de g , chamada constante giromagnética, depende da identidade da partícula e μ é o momento magnético [160]. Para o elétron livre, g_e é 2,0023; o fator g em um complexo difere de g_e por uma quantidade que depende da habilidade do campo aplicado de induzir campos magnéticos locais no complexo. Para valores de $g > g_e$, tem-se um campo local maior do que o aplicado e vice-versa; o sinal e a magnitude destes campos locais induzidos dependem da separação dos níveis de energia do complexo. Quanto menor o GAP entre estes níveis, maior a facilidade em gerar um campo magnético localizado devido a indução na circulação eletrônica promovida pelo campo aplicado. Assim, o valor de g indica a simetria do ambiente ligante e dá uma indicação da disponibilidade quanto aos níveis de energia do complexo.

A interação dos spins eletrônicos com os nucleares de átomos vizinhos (que apresentem momento magnético) podem gerar respostas nos espectros de EPR verificadas pela observação de linhas desdobradas. Por exemplo, íons metálicos paramagnéticos apresentam desdobramentos em estruturas nomeadas de hiperfinas (A) originadas do próprio íon. Em um espectro de ressonância paramagnética de elétrons podem ser verificadas várias linhas uma vez que os valores de g e das constantes hiperfinas podem variar em função do eixo de simetria (anisotropia, dependentes da orientação). Assim, o Cu^{2+} com momento nuclear $I = 3/2$ apresenta um sinal hiperfino desdobrado em $n = 2I + 1 = 4$ linhas.

A absorção de energia gera um espectro que normalmente é registrado na forma de 1ª derivada. A anisotropia espectral é importante na interpretação dos espectros de íons dos metais de transição e usualmente é especificada por três valores de g e de A : A_{zz} , A_{xx} e A_{yy} ,

g_{zz} , g_{xx} e g_{yy} . Em alguns casos o sistema molecular apresenta simetria axial e os valores são designados: $A_{//} = A_{zz}$ e $A_{\perp} = A_{xx} = A_{yy}$, e analogamente, $g_{//} = g_{zz}$ e $g_{\perp} = g_{xx} = g_{yy}$. Deste modo, a interpretação dos espectros de EPR permite obter informações sobre a configuração eletrônica de íons metálicos paramagnéticos, seu estado de oxidação e suas características estruturais, como por exemplo, distorções ao redor do íon [160-162].

Os espectros de EPR são comumente usados para comprovação do metal inserido em um macrociclo porfirínico e também no que se refere à planaridade e simetria do macro anel [163] através dos valores de g , característico de cada metal e estado de oxidação, calculados a partir do espectro obtido [140, 162, 164, 165].

As oxocarbonoporfirinas e metaloporfirinas precursoras com cobalto(II) e cobre(II) foram analisadas por ressonância paramagnética de elétrons. O espectro de EPR para os complexos de cobalto e cobre foram medidos a 77K; para os complexos com o metal cobalto foram realizadas ainda medidas em temperatura ambiente com uma frequência de microondas de 9,39 GHz. Os parâmetros obtidos encontram-se listados na Tabela 12 e os espectros apresentados nas Figuras 67 e 68.

Para o íon Co^{2+} ($3d^7$) encontra-se três elétrons desemparelhados em estado de spin alto ($S=3/2$) e forma um estado $4F$ em simetria octaédrica (este estado está associado com a interação spin-órbita e desvios da simetria regular). O spin Hamiltoniano que descreve o estado de Co^{2+} é usualmente interpretado como:

$$H = \beta SgB + SDS + SAI$$

O primeiro termo $[\beta SgB]$ expressa a interação eletrônica Zeeman, o segundo termo se refere a interação da estrutura eletrônica fina e o terceiro a interação hiperfina. Tem-se ainda que β : magneto de Bohr ($9,274 \times 10^{-24} \text{ JT}^{-1}$); g : tensor g do elétron livre; D : tensor da interação eletrônica da estrutura fina e J : constante de acoplamento da exclusão spin-spin [159]. Em geral, a interação Zeeman nuclear pode ser omitida [159]. Para acoplamentos em campos mais baixos podem ser esperadas três transições permitidas entre os estados de spin m_s , $+3/2 \rightarrow +1/2$, $+1/2 \rightarrow -1/2$ e $-1/2 \rightarrow -3/2$ (observado em complexos de cobalto tetraédricos). Para íons Co^{2+} em ambientes octaédricos, o acoplamento em campo baixo é muito largo devido aos estados de excitação, resultando em uma única transição entre m_s , $+1/2 \rightarrow -1/2$, com valor de g anisotrópico.

A Figura 67 mostra o espectro de EPR experimental medido em baixa temperatura devido aos tempos de relaxação para os compostos indicados. Os parâmetros do tensor g

encontrados foram: $g_{\parallel}=2,385$ e $\approx 2,170$; $g_{\perp}=2,063$ e $\approx 2,060$ para as oxocarbonoporfirinas [CuTKP] e [CuTKP(SQ)], respectivamente.

Os espectros EPR de metaloporfirinas de cobalto(II) são susceptíveis ao ambiente químico em que se encontram, algumas investigações tem mostrado que estas exibem distintos parâmetros EPR indicativos de sua geometria de coordenação, bem como da presença e natureza do ligante axial [7, 166, 167]. Complexos de cobalto(II) tetracoordenado à porfirinas simétricas exibem espectros com valores de g_x , g_y maiores que 3 e pequenos valores para g_z (menor que 1,7) quando em sistemas que excluem a possibilidade de coordenação axial [168]. Entretanto, estes valores mudam para g_x , $g_y < 2,5$, e $g_z > 2$ quando ligantes axiais estão presentes. Os parâmetros encontrados para as metaloporfirinas de cobalto mostrados na Tabela 12 demonstram que os valores de g correspondem às faixas esperadas para complexos com coordenação axial. Assim, a espectroscopia de EPR emerge como uma técnica de grande interesse para inferir acerca da coordenação do íon esquadro nas posições axiais do metal em metaloporfirinas.

Tabela 12. Dados de EPR no estado sólido para os compostos de cobre e cobalto (77K).

<i>Complexo</i>	$g_{\parallel}(g_z)$	$g_{\perp}(g_x)$	$A_{\parallel}/(A_{\perp})$
[CuTKP]	2.385	2.063	112.7
[CuTKP(SQ)]	2.175	2.060	201.5
[CoTKP(SQ)]	2.167	2.061	210.3

* em 10^4 cm^{-1}

Para as oxocarbonoporfirinas com o íon Co^{2+} tem-se um espectro com perfil característico, apresentando considerável complexidade em relação aos acoplamentos dos orbitais para ambos os estados excitado e fundamental. Na literatura há um consenso sob alguns aspectos, por exemplo, o sinal assinalado como B (Figura 67d) para sistemas metaloporfirínicos com cobalto em temperatura ambiente. O perfil deste sinal é citado como característico de átomos de cobalto em geometria pentacoordenada, [30, 166, 168-170] e observado para o complexo [CoTKP(SQ)]. Além disso, a presença de um sinal nomeado de D sugere a presença do metal como spin-alto tanto no espectro do precursor [CoTKP] quanto no derivado. Para o complexo [CoTKP] observa-se ainda, um sinal nomeado de C atribuído à presença de quatro íons cobalto(II), coordenado a moléculas de água e aos átomos de oxigênio

dos grupos fenolato nas posições meso do anel central porfirínico [30]. Estes dados são corroborados pelas medidas termogravimétricas, com perdas correspondentes a 22 %, referentes às correspondentes moléculas de água de coordenação. Outra importante informação se refere ao valor de $g_{\perp} > g_{\parallel}$, que implica em uma transferência de elétrons do metal para o átomo de oxigênio da molécula de esquirato coordenado ao metal em suas posições axiais. O sinal A (Figura 67) pode estar relacionado a duas possíveis geometrias encontradas para os átomos de cobalto, octaédrica e bipirâmide base quadrada [169].

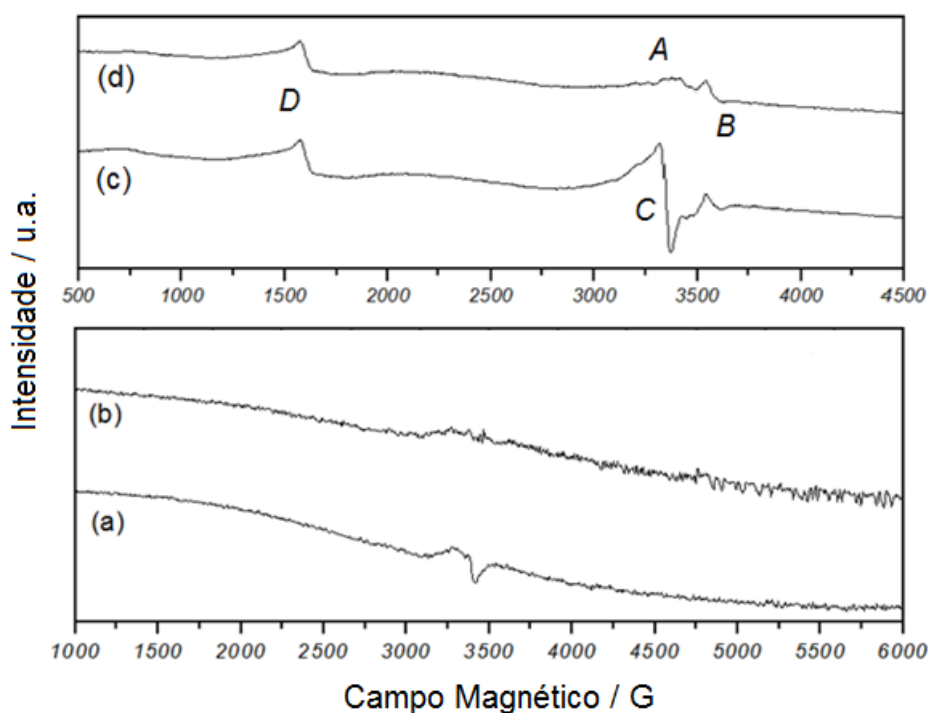


Figura 67. Espectro EPR para os complexos (a) [CoTKP] e (b) [CoTKP(SQ)] em 77K para e (c) [CoTKP] e (d) [CoTKP(SQ)] em temperatura ambiente.

Os espectros de EPR das metaloporfirinas de cobre foram obtidos em 77 K. Os espectros foram obtidos com amostras de um pó cristalino e não de um monocristal, assim o espectro apresenta todas as direções superpostas e com linhas mais largas e distorcidas, mas observou-se que o composto [CuTKP(SQ)] apresenta simetria axial, ou seja, o ambiente ao redor do íon cobre no eixo z é diferente do ambiente no eixo xy, que são iguais, e o parâmetro g_{\parallel} tem maior valor do que o g_{\perp} .

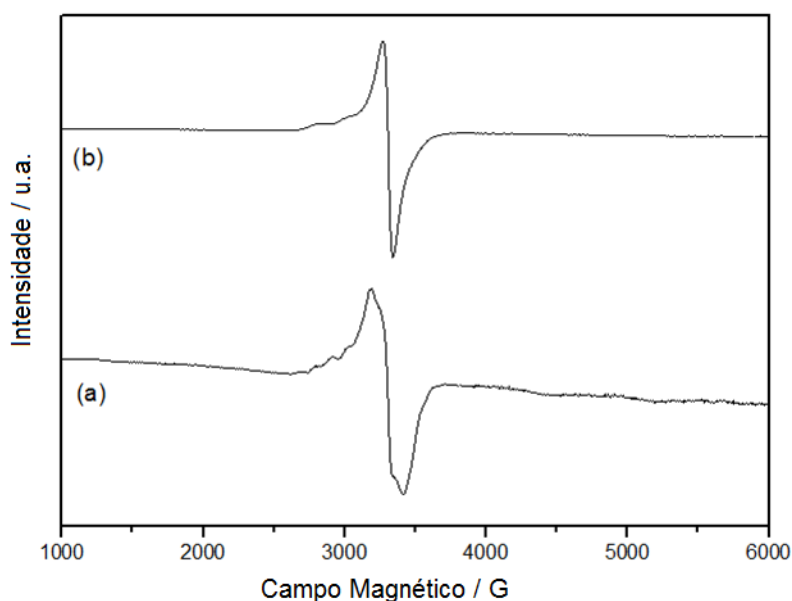


Figura 68. Espectro EPR para (a) [CuTKP] and (b) [CuTKP(SQ)] em 77 K.

O espectro de ressonância paramagnética para os derivados de cobre(II) consiste de uma linha larga de EPR centradas em $g=2,385$; $2,175$ e $2,167$ para as oxocarbonoporfirinas [CuTKP], [CuTKP(SQ)] com estruturas hiperfinas resolvidas.

4.3.1.2. Análise de espectrometria de massas

Os espectros de massa dos derivados oxocarbonoporfirínicos sintetizados a partir dos precursores [MTKP], onde M é Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} foram efetuados em ESI. Como típico destes derivados, os espectros de massa mostraram que nem sempre é possível obter apenas o pico correspondente ao íon molecular, mas também, se obtém picos de m/z correspondentes a fragmentos resultantes da saída de um ou mais grupos dos demais componentes. Assim, para o caso do derivado [CoTKP(SQ)] o espectro de massa apresenta o pico de $m/z=936,7$ relativo ao do íon $[\text{C}_{48}\text{H}_{39}\text{CoN}_4\text{O}_{13}]^{++}$, o pico de $m/z=735,3$ relativo ao do íon $[\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{CoN}_4\text{O}_4]^+$ correspondente a perda da molécula de ácido esquárico e cinco moléculas de água e o sinal do íon $[\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ com $m/z=381,4$ correspondente à quebra do anel porfirínico. A Figura 69 esquematiza as sugestões de perdas citadas anteriormente cujos resíduos estão apresentados na Figura 70.

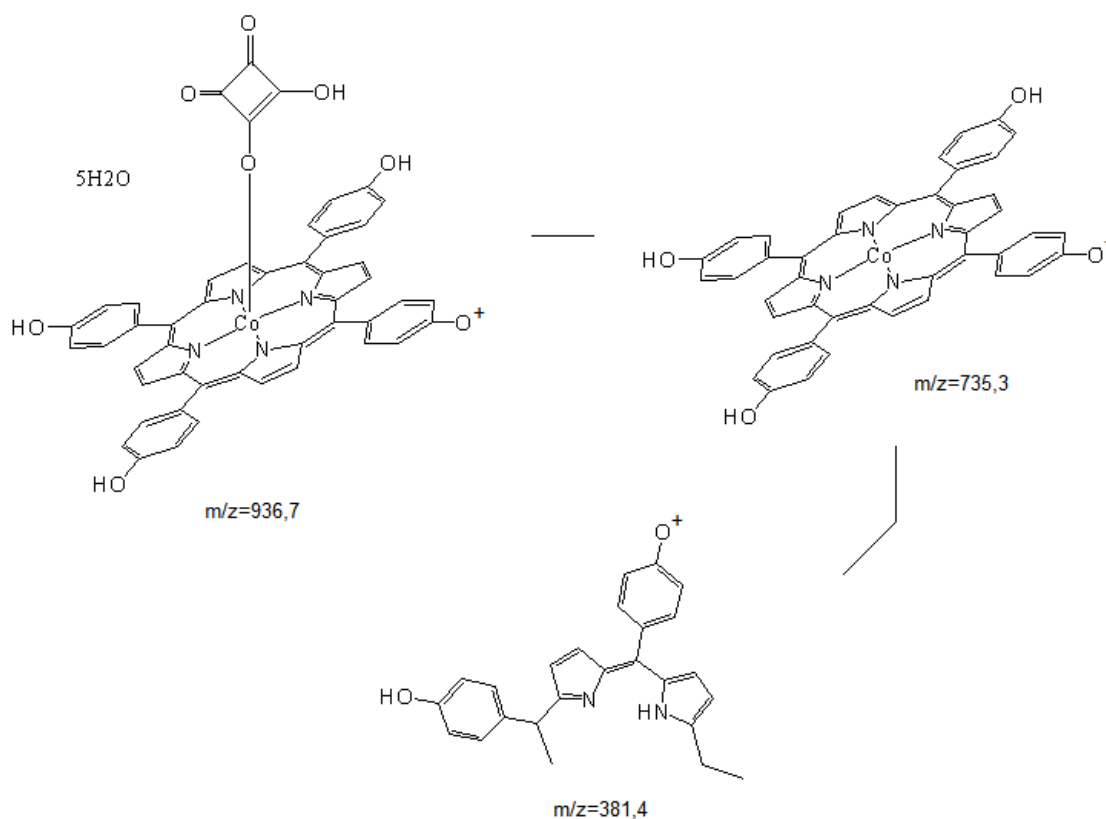


Figura 69. Esquema de perdas de massa para o complexo [CoTKP(SQ)].

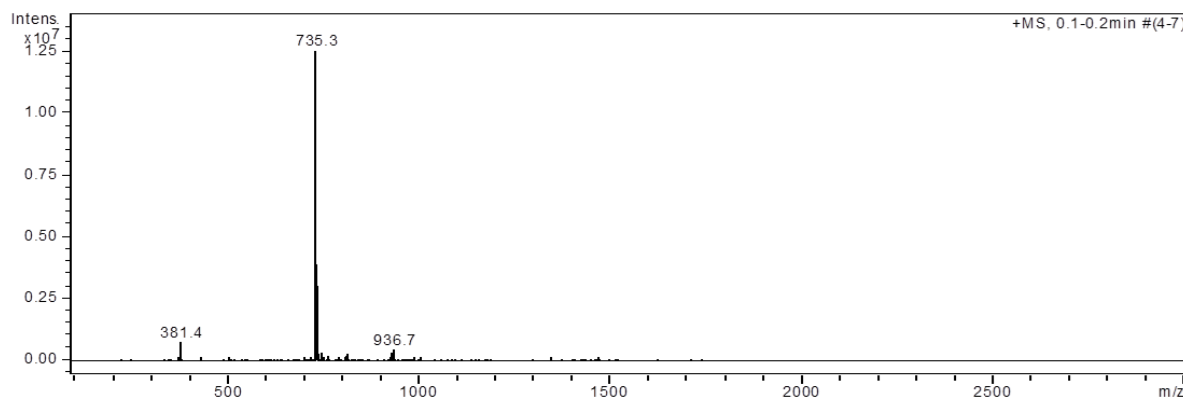


Figura 70. Espectro de massas ESI para a oxocarbonporfirina [CoTKP(SQ)].

A porfirina [NiTKP(SQ)] apresenta espectro de massa muito ruim com a presença de vários picos justificado pela baixa solubilidade no solvente utilizado (etanol); o espectro encontram-se apresentados na Figura 71. O espectro é constituído pelo pico de $m/z = 1738,6$ correspondente ao íon $[C_{95}H_{74}N_9Ni_2O_{18}]^+$ e pelo pico de $m/z = 1666,2$ do íon $[C_{92}H_{57}N_8Ni_2O_{12}]^+$ relativo a saída de uma molécula de DMF e cinco de água; um segundo pico em 935,7 pode estar associado ao íon $[C_{48}H_{29}N_4NiO_8]^+$, conforme esquema da Figura 72.

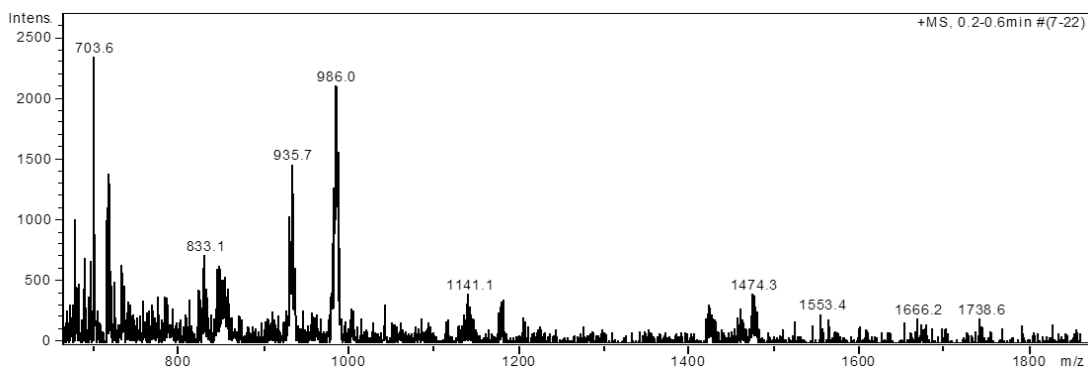
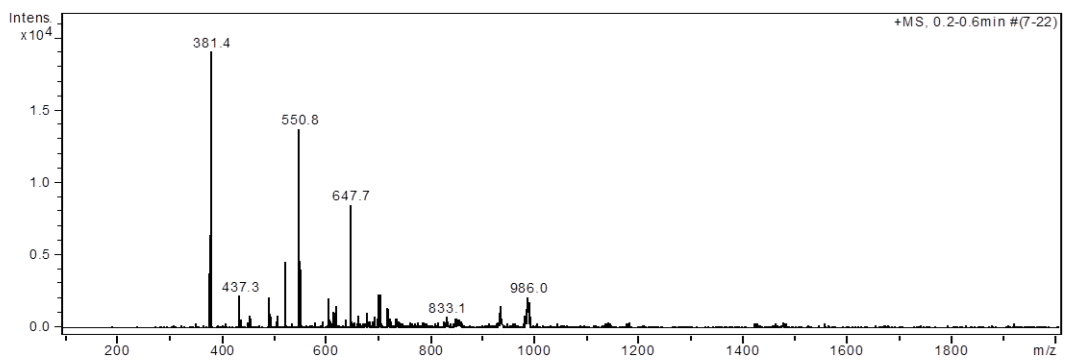


Figura 71. Espectro de massas ESI (abaixo ampliação) para a oxocarbonporfirina [NiTKP(SQ)].

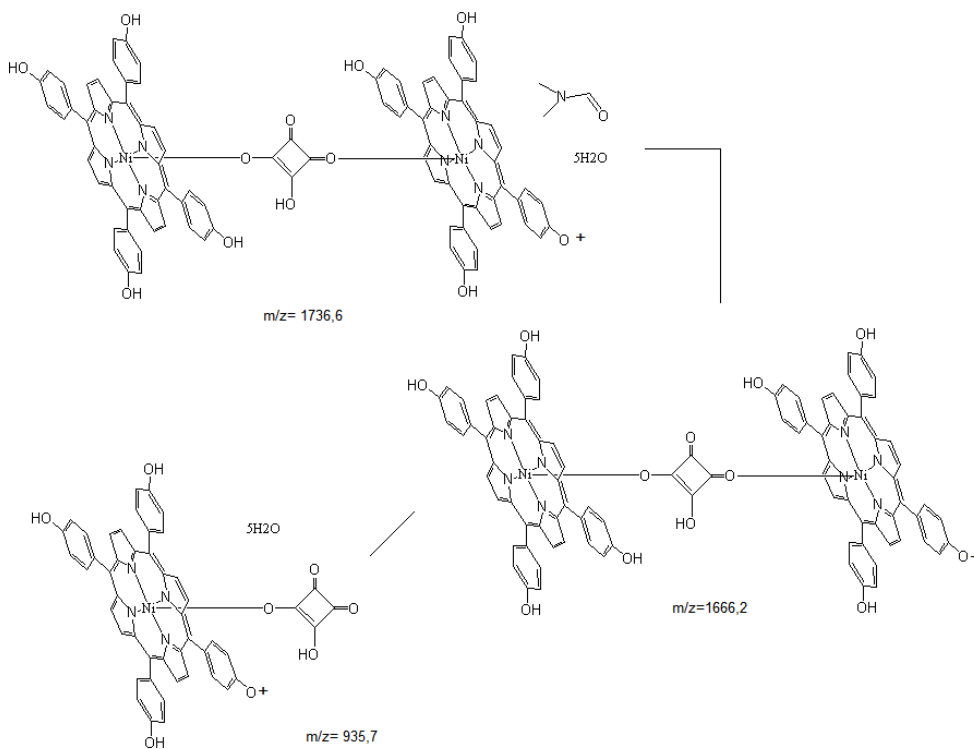


Figura 72. Esquema de perdas de massa para o complexo [NiTKP(SQ)].

As porfirinas [CuTKP(SQ)] e [ZnTKP(SQ)]**1** também foram analisadas por espectroscopia de massas e seus espectros estão apresentados nas Figuras 73 e 75. O mesmo comportamento no espectro de massa é observado para estas oxocarbonoporfirinas. Para o espectro de massas do complexo com cobre(II) são constituídos por íons de $m/z= 1092,7$ correspondente a $[C_{52}H_{30}CuN_4O_{12}]^+$ e o sinal do íon $[C_{44}H_{28}CuN_4O_4]^+$ com $m/z= 737,2$ relativo a perda das moléculas do esquarato e moléculas de água. Pode-se distinguir ainda, um sinal de um íon de $m/z= 557,6$ correspondente a $[C_{32}H_{20}CuN_4O_2]^+$ conforme esquematizado na Figura 74.

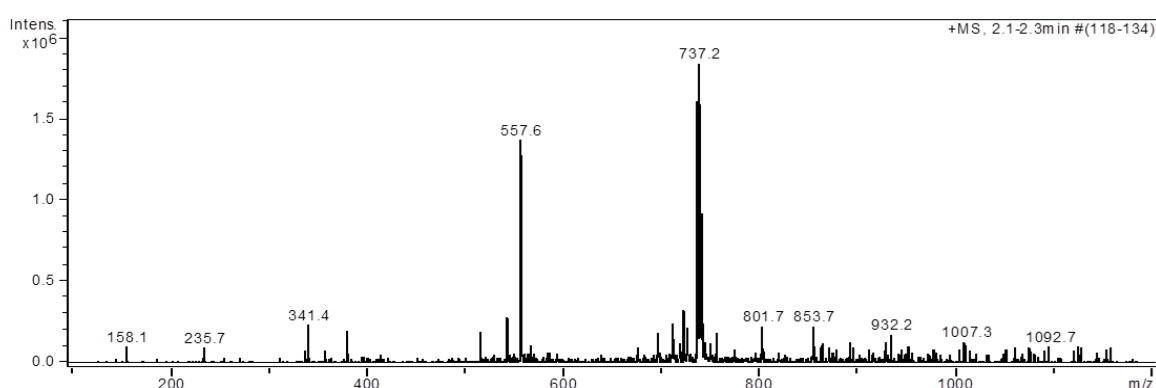


Figura 73. Espectro de massas ESI para a oxocarbonoporfirina [CuTKP(SQ)].

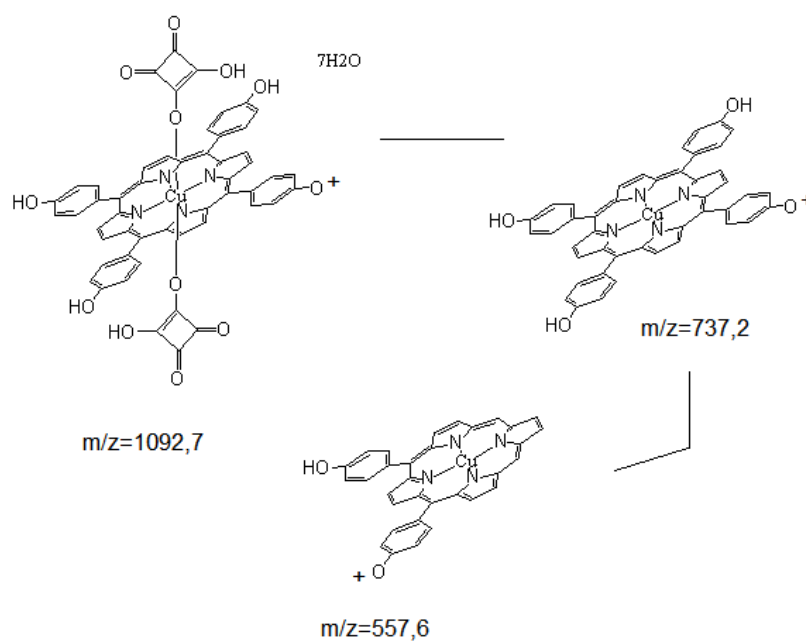


Figura 74. Esquema de perdas de massa para o complexo [CuTKP(SQ)].

Para o complexo com zinco observou-se que o espectro de massa é composto por oito sinais diferentes apresentado na Figura 75: um correspondente a $[C_{52}H_{42}N_4O_{18}Zn]^+$ de $m/z=1073,2$; outro com a relação $m/z=739,6$ relativo ao $[C_{44}H_{28}N_4O_4Zn]^+$ relativo a perda dos dois ligantes axiais (SQ) mais as moléculas de água e um sinal com íon de $m/z=557,6$ esquematizados na Figura 76.

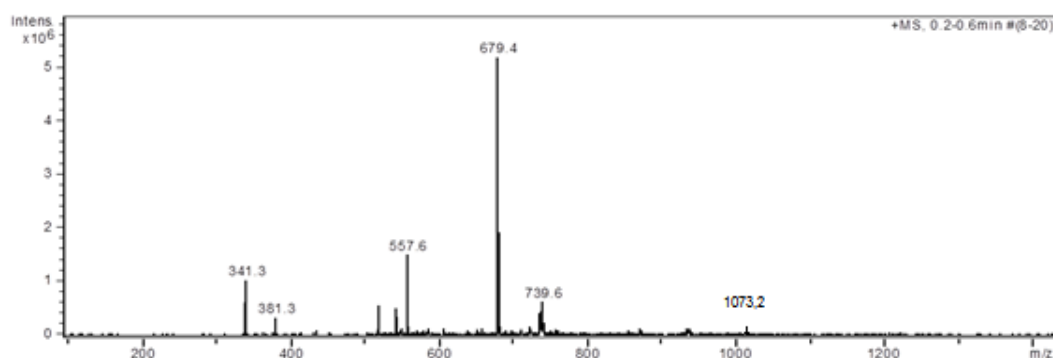


Figura 75. Espectro de massas ESI para a oxocarbonoporfirina $[ZnTKP(SQ)]1$.

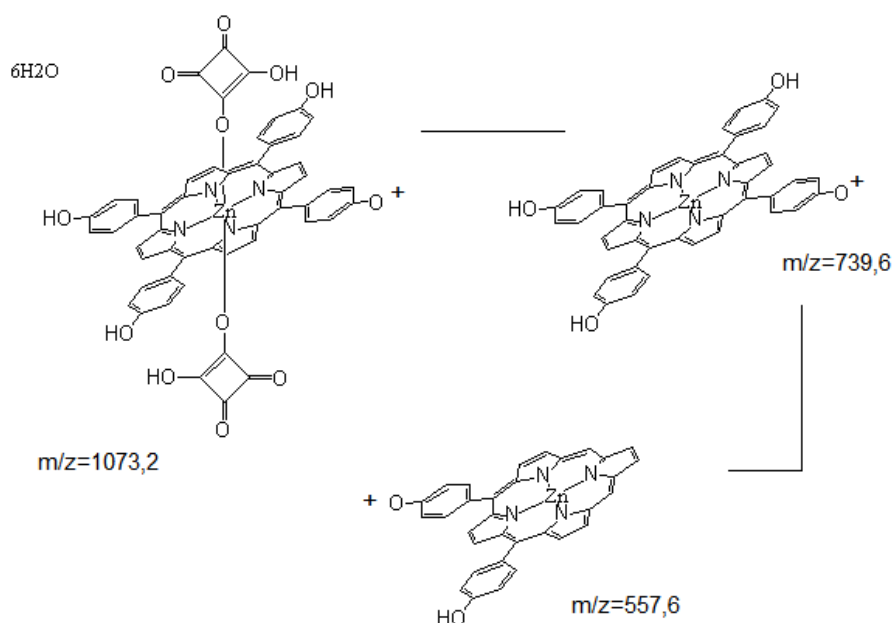


Figura 76. Esquema de perdas de massa para o complexo $[ZnTKP(SQ)]1$.

A espectroscopia de massas se tornou fundamental para elaboração final das estruturas propostas anteriormente. É uma técnica complementar as espectroscopias eletrônicas, vibracionais (Raman e absorção no infravermelho), de ressonância de ^{13}C e 1H .

4.4. Ensaios biológicos

4.4.1. Ensaios com *Artemia salina*

Os ensaios de controle com a finalidade de averiguar a letalidade intrínseca dos componentes das formulações mostraram que o etanol utilizado como solvente das porfirinas em água do mar artificial é inerte, não ocasionando a morte dos microcrustáceos. Nas concentrações de 500, 100, 10 e 1 ppm, foram obtidos resultados satisfatórios apenas para as porfirinas [ZnTKP(SQ)]₂ e [NiTKP(SQ)] referentes aos testes de toxicidade aguda em condições de penumbra, ou seja, em ausência de luz os compostos não provocaram a morte de larvas de *Artemia*.

Para os ensaios de fototoxicidade, foram utilizadas duas fontes de radiação: lâmpadas de LED com emissão em 635 e 679 nm. Com exceção do aduto [ZnTKP(SQ)]₂ todas as demais porfirinas apresentaram resultados negativos. Um dos fatores potencialmente responsáveis pela ausência da atividade desejada poderia ser a fonte de iluminação utilizada nos experimentos. Para verificação de interferência desse fator, recorre-se usualmente a ensaios com azul de metileno (AM) em concentrações de 250 ppm, 130 ppm, 50 ppm, 25 ppm, utilizando uma lâmpada dicróica como fonte luminosa [171]. O AM apresenta boa eficiência em ensaios de fototoxicidade e foi empregado como controle. O espectro de absorção do azul de metileno em solução aquosa é apresentado na Figura 77.

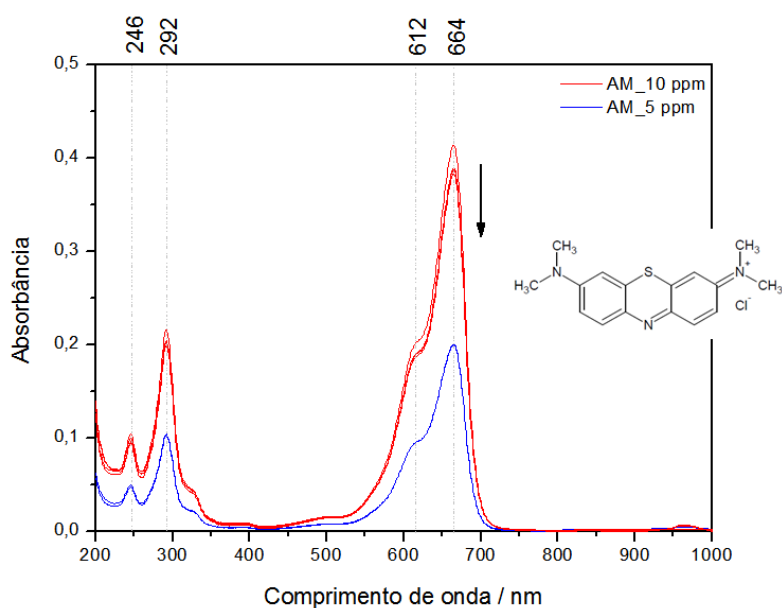


Figura 77. Espectro UV-vis do AM em solução aquosa nas concentrações indicadas.

Observa-se o aumento da atividade fotodinâmica após a irradiação em relação à condição de penumbra, Figura 78. Diante disso pode-se descartar a influência da fonte de irradiação como justificativa para o resultado negativo nas demais porfirinas testadas ([CuTKP(SQ)], [ZnTKP(SQ)]1, [TKCN(SQ)] e [(SQ)TKMBCu]).

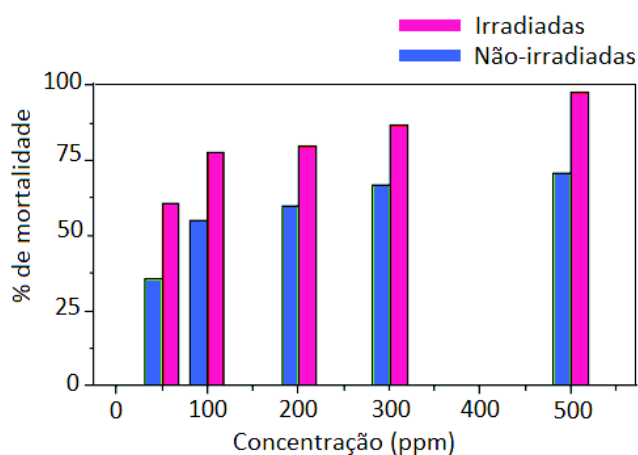


Figura 78. Gráfico de barras mostrando a correlação concentração do AM e mortalidade dos microrganismos.

Na Figura 79 encontra-se o gráfico de barras mostrando o efeito da concentração sobre a mortalidade dos microrganismos utilizando como fonte de irradiação uma lâmpada de LED em 635 nm.

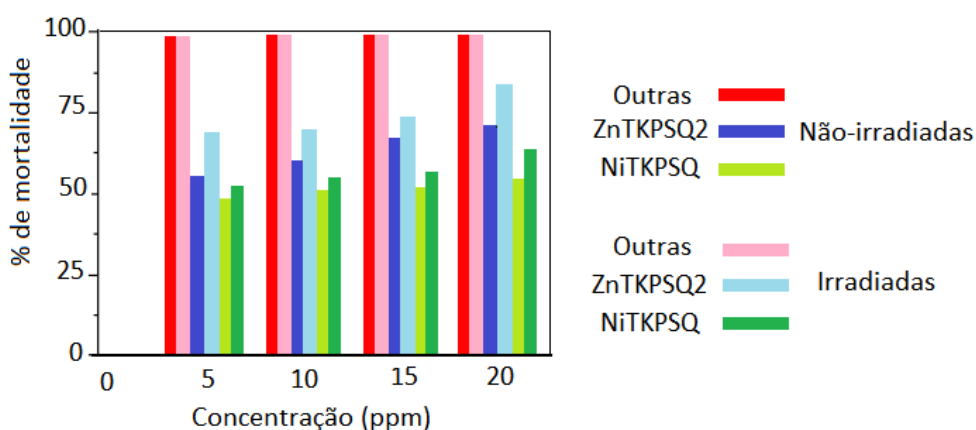


Figura 79. Gráfico de barras mostrando a correlação concentração porfirinas e mortalidade dos microrganismos, fonte de irradiação: LED em 635 nm.

Observa-se que apenas as porfirinas [ZnTKP(SQ)]2 e a [NiTKP(SQ)] apresentaram resultados positivos, havendo sobrevivência dos microrganismos durante a análise; para as demais porfirinas testadas o resultado foi negativo mesmo na ausência de fonte de irradiação.

O resultado satisfatório destas porfirinas motivou a realização de outros ensaios visando aplicabilidade e fornecendo ferramentais valiosos para continuidade do trabalho.

4.4.2. Agregação dos compostos porfirínicos

Os compostos porfirínicos possuem, em geral, uma alta hidrofobicidade, sobretudo na forma não-metalada, aspecto interessante à TFD, pois a menor compatibilidade com a água implica, em geral, em maior afinidade por membranas celulares [62, 172-174]. Por outro lado, essa característica faz com que haja grande tendência a auto-agregação em solução aquosa [42, 175]. As forças que regem estas interações formando os agregados podem ser classificadas como de natureza eletrostática, forças de van der Waals, o efeito hidrofóbico, etc [62, 172-174].

Agregados da porfirina geram espécies pequenas (dímeros e trímeros) e também agregados grandes (poliméricos), interferindo em suas propriedades energéticas podendo ser facilmente verificadas em seus espectros eletrônicos. Com isso tende-se a uma redução do tempo de vida dos estados excitados através do aumento nos decaimentos não radiativos por conversão interna reduzindo o tempo de vida dos estados excitados, ou seja, há uma diminuição do rendimento quântico de formação de oxigênio simpleto comprometendo a eficácia em TFD [38]. Assim, a verificação de um monômero é indispensável para a FTD, uma vez que a mistura do fármaco com água (ou soro fisiológico), evita a possibilidade de formação de grandes agregados provocando dor (injeção) e até mesmo a morte do paciente (entupimento de artérias por precipitados) [38].

A análise espectrofotométrica é uma das metodologias utilizadas para verificar a presença de agregados numa determinada amostra de derivados porfirínicos [176-179]. Os mecanismos regentes do fenômeno de auto-agregação ainda não são muito determinados apesar de se saber quais as forças regentes das interações [176]. Como exemplo, pode-se citar a agregação da hematoporfirina com forte dependência com o pH do meio, se tornando mais evidentes em meio alcalino (pH 8 a 10), ambiente similar ao utilizado nos testes de toxicidade aguda e fototoxicidade em água do mar artificial (pH 8,5 a 9,0) [180].

Os valores de pH, variações de temperatura, estruturas moleculares, a natureza do íon metálico central e os grupos funcionais periféricos substituídos nos fotossensibilizadores, podem influenciar fortemente a agregação [180]. Interessantemente, os derivados

“reprovados” no teste exposto apresentaram considerável agregação no procedimento realizado, Figura 80-85.

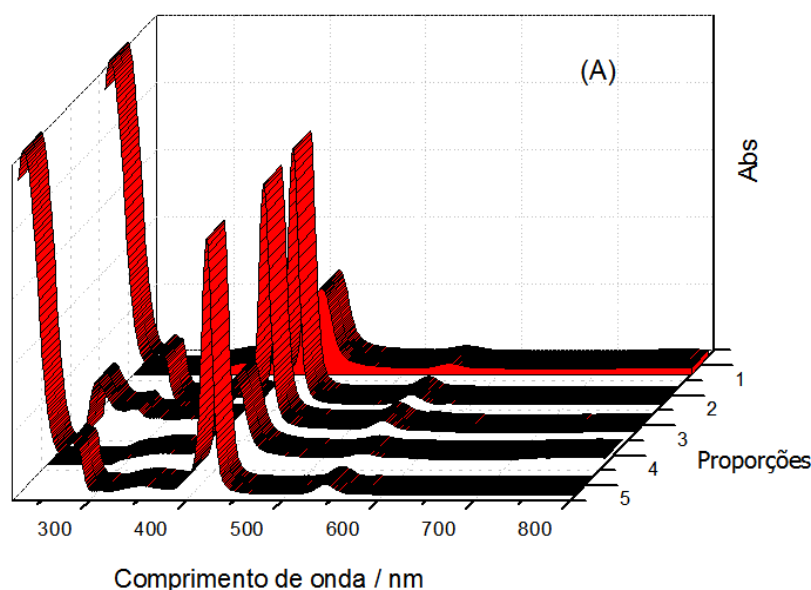


Figura 80. Testes de auto-agregação do composto (A) [CuTKP] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

A metaloporfirina [CuTKP] apresentou agregação quando em presença de uma quantidade maior de água. Podem ser observadas variações drásticas na intensidade da banda Soret bem como das bandas abaixo de 350 nm. Como todas as transições eletrônicas em sistemas porfirínico estão associadas aos sistemas π é de se esperar que ocorram alterações nestas bandas devido à perturbação nestes orbitais (bandas N, L, M e N). Comportamento semelhante pode ser observado para os complexos [CuTKP(SQ)] e [(SQ)MBCo], onde observa-se aumento na absorbância da banda mais energética do espectro eletrônico (Figuras 81e 82). Com pequeno aumento na quantidade de água já se pode verificar a presença da banda em 270 nm, à medida que diminui a quantidade de etanol (aumento a proporção de água) esta banda tende a diminuir até que desaparece quando em 100 % de água para o derivado [CuTKP(SQ)] e diminui bastante a intensidade no composto [(SQ)MBCo].

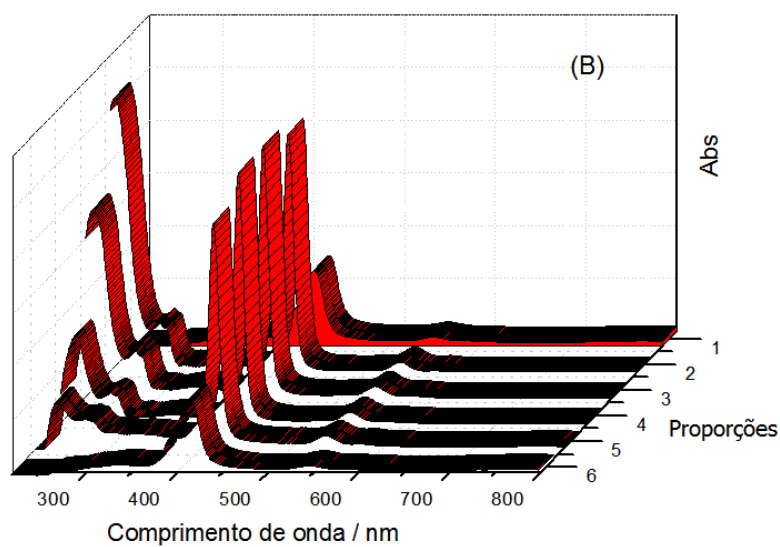


Figura 81. Testes de auto-agregação do composto (B) [CuTKP(SQ)] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

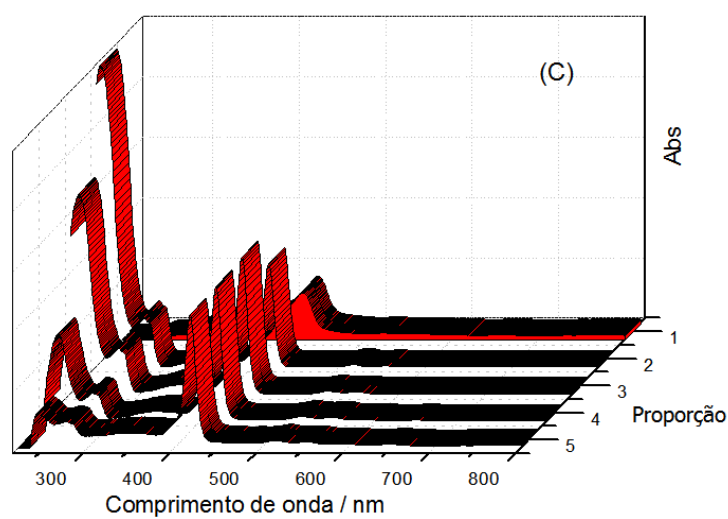


Figura 82. Testes de auto-agregação do composto (C) [(SQ)MBCo] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

Para os complexos [TKCN(SQ)], [ZnTKP] e [ZnTKP(SQ)]¹ ocorre o oposto do observado anteriormente. Com o aumento da proporção de água na amostra há uma tendência a que estas bandas mais energéticas aumentem gradativamente até que a absorvidade destas superem a banda Soret.

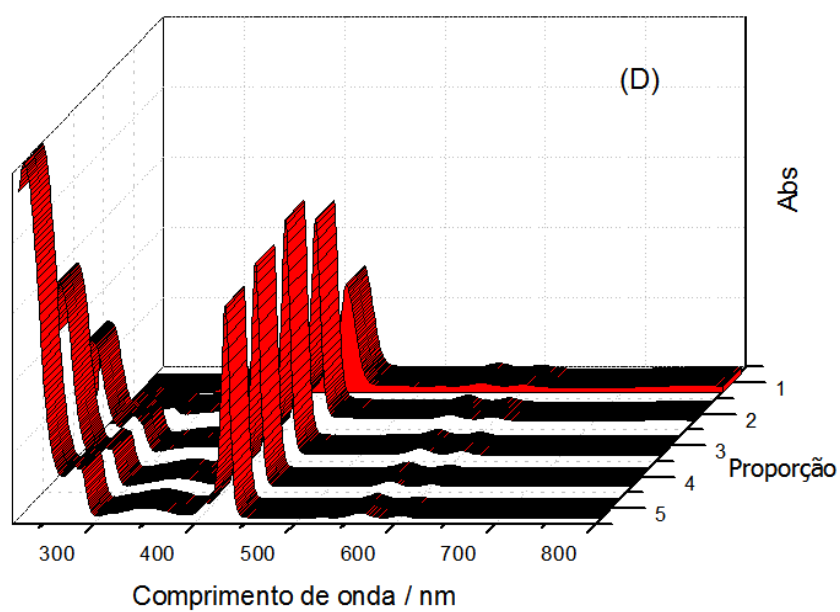


Figura 83. Testes de auto-agregação do composto (D) [TKP(SQ)] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

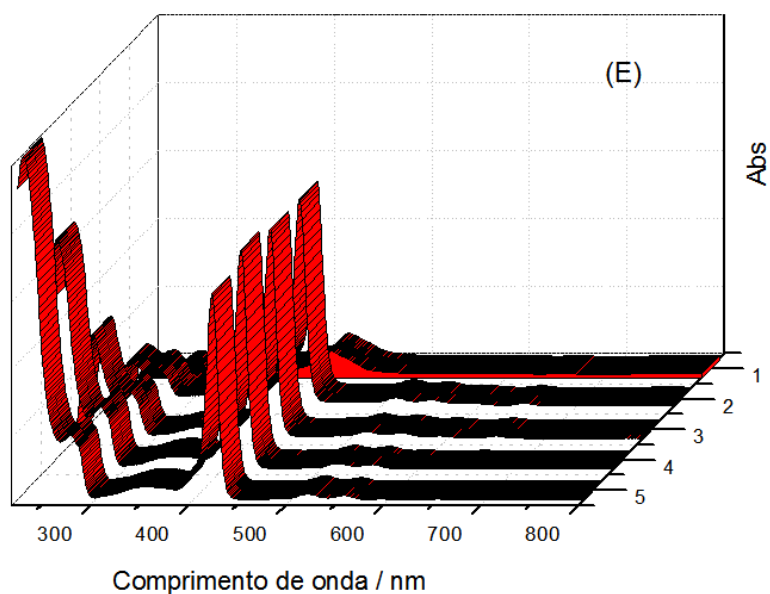


Figura 84. Testes de auto-agregação do composto (E) [ZnTKP] em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

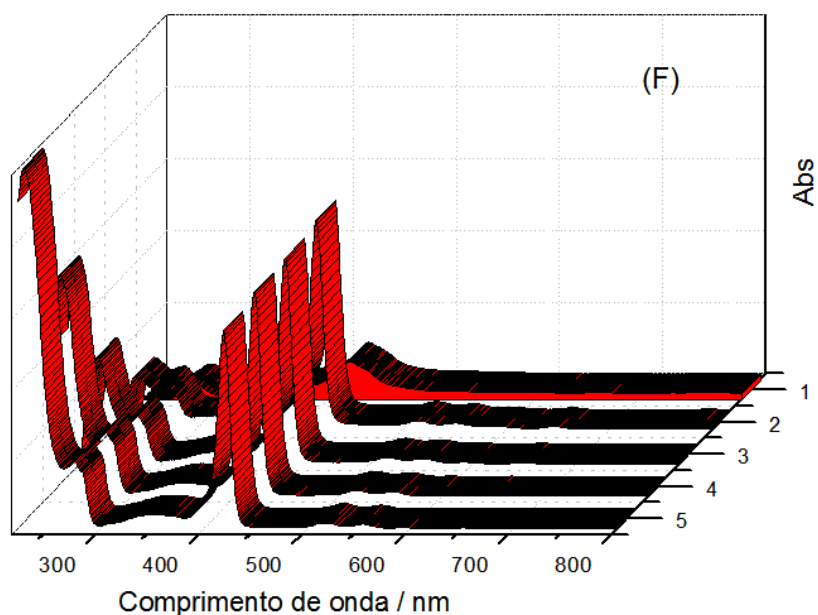


Figura 85. Testes de auto-agregação do composto (F) [ZnTKP(SQ)]1 em diferentes proporções de água/etanol (onde 5 corresponde a 100% etanol).

Desvios negativos à Lei de Lambert Beer, variações no comprimento de onda de máxima absorção e alterações no coeficiente de absorvidade molar evidenciam uma provável presença de agregados. Exemplos de acoplamentos entre as moléculas de porfirinas referem-se à formação de agregados do tipo J, com ângulos entre monômeros inferiores a $54,7^\circ$, e aos agregados do tipo H [181-186]. Ainda pode-se dizer que nos agregados do tipo J as moléculas de porfirinas se agrupam de uma maneira linear e um forte desvio da banda Soret para o vermelho, enquanto que nos agregados do tipo H os monômeros organizam-se co-facialmente e um desvio da banda Soret para o azul. No entanto, muitos agregados observados derivam da formação prévia de formas protonadas das porfirinas [181-186].

No caso dos derivados testados neste estudo não houve deslocamento da banda Soret, sugerido uma agregação fraca, ou seja, insuficiente para perturbar a “estabilidade” eletrônica do sistema porfirínico. Porém, algum tipo de perturbação secundária pode ser verificada, pois há óbvias alterações em seus espectros eletrônicos, em maior ou menor proporções.

4.4.3. Reações de foto-branqueamento (FB)

De modo geral, um FS ou qualquer composto candidato deve ser estável até o momento desejado, ou seja, deve reagir quando estimulado de modo específico. Um dos

processos que os FS (droga) são passíveis é o do foto-branqueamento, causado por modificações na estrutura da molécula através de reações paralelas induzidas pela luz. Com a ocorrência do foto-branqueamento a molécula fica sujeita a fotoxidação e o produto não irá mais absorver luz no comprimento de onda desejado, deixando de exercer ação terapêutica [38, 42]. O oxigênio singleto é uma espécie extremamente reativa podendo levar a degradação dos compostos FS (os seus próprios precursores iniciais), caracterizando um tipo especial de fotobranqueamento, um exemplo desse tipo de degradação pode ser observado na Figura 86 [42, 187].

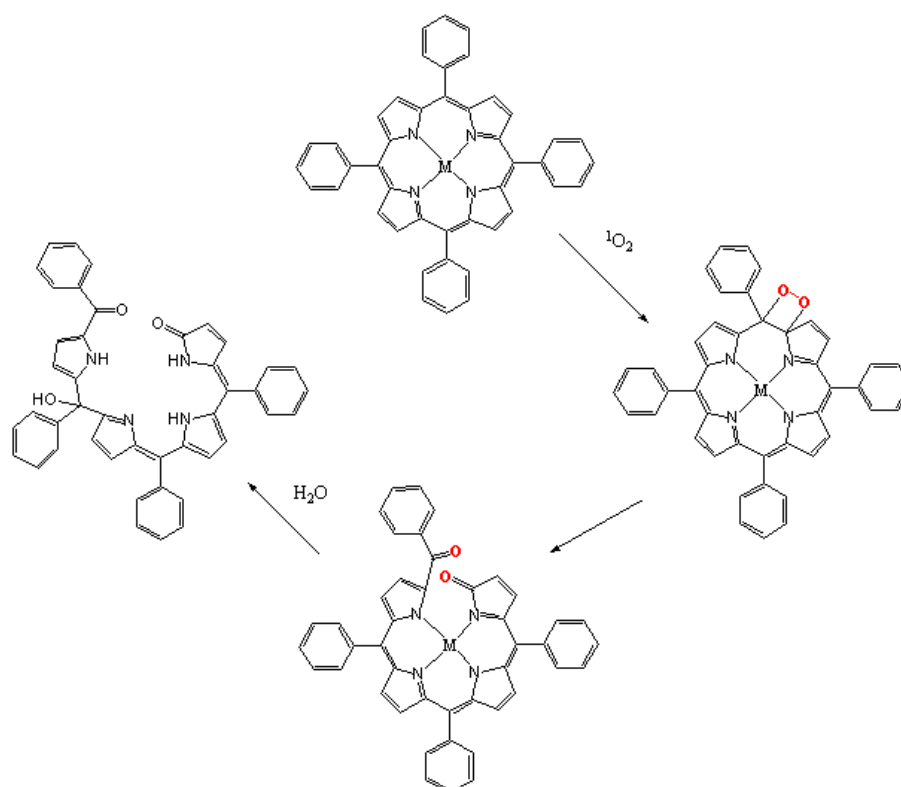


Figura 86. Foto-branqueamento de um composto porfirínico metalado, na presença de oxigênio singleto [42].

Uma maneira de se medir o foto-branqueamento de um FS é irradiá-lo com luz visível, num meio saturado com oxigênio, e monitorar a variação da absorvância. O fenômeno pode ser detectado através da queda na intensidade de absorvância do FS. Esse teste é importante, pois a não ocorrência de foto-branqueamento, demonstra que o mesmo não afetará a produção de oxigênio singleto, sendo então eficiente para aplicação na TFD [171, 187].

Nas Figuras 87-89 podem ser observados os espectros UV-vis dos compostos indicados com medidas realizadas no tempo indicado.

Os resultados dos ensaios de foto-branqueamento foram satisfatórios e os compostos demonstraram excelente estabilidade não sofrendo nenhuma reação paralela provocada pela luz. Somente após 10 h de exposição à luz branca ocorreu decomposição dos compostos testados.

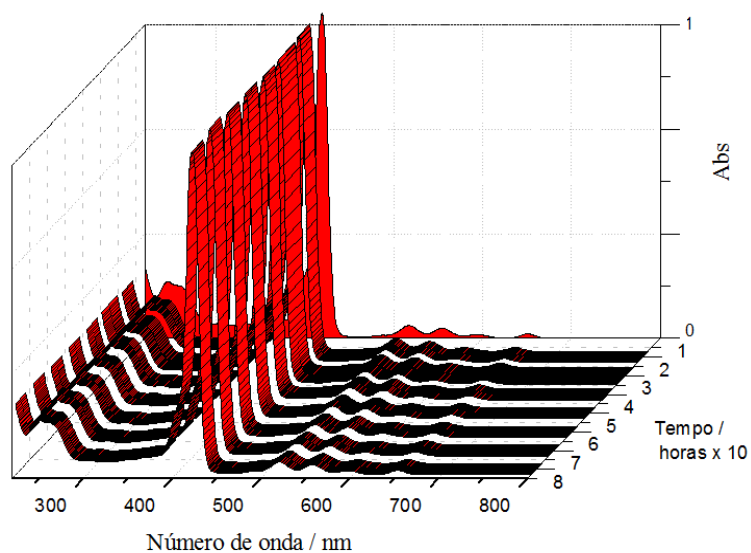


Figura 87. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [TKCN(SQ)].

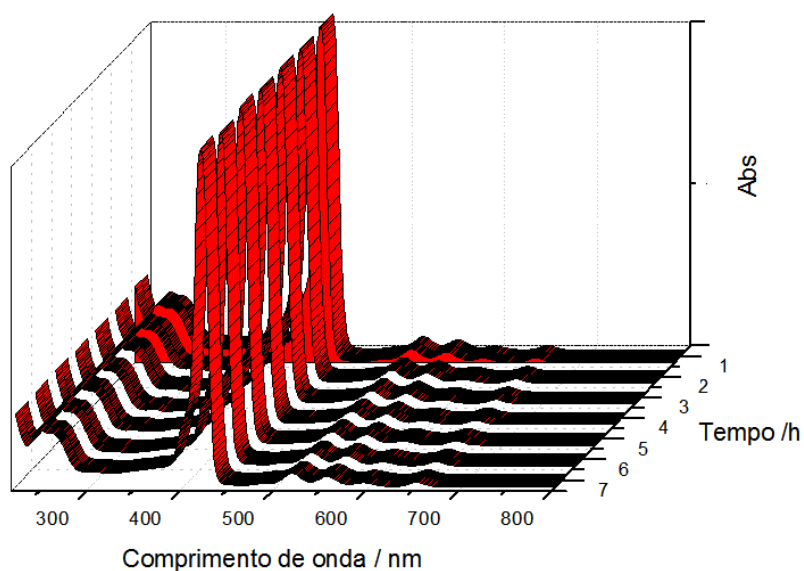


Figura 88. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [CuTKP(SQ)].

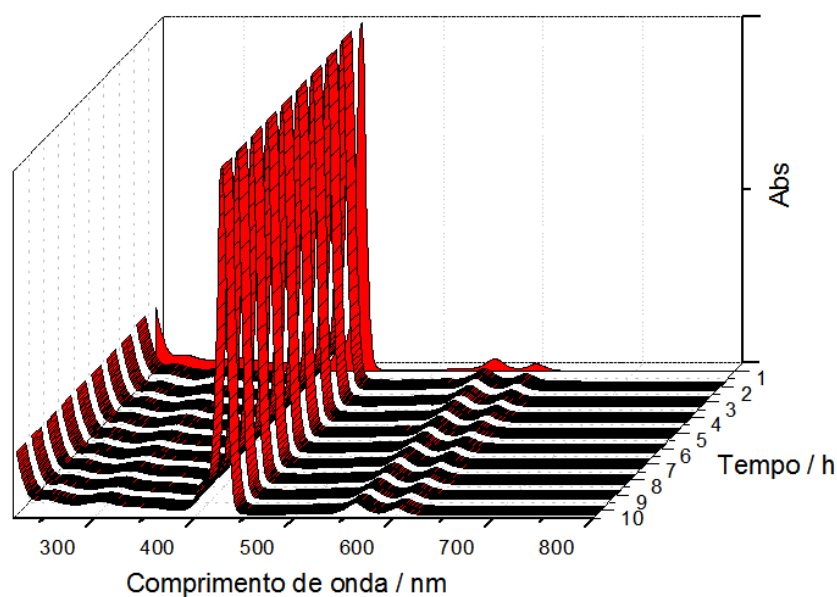


Figura 89. Espectros eletrônicos no UV-vis para o composto [ZnTKP].

4.4.4. Estudo espectrofotométrico em meio ácido

Com a acidificação das soluções porfirínicas em água, observa-se uma diminuição gradativa na absorvância da banda Soret e posterior deslocamento da banda de 426 nm para 452 nm, Figura 90. Note que a variação de pH foi realizada em triplicatas para cada derivado e a faixa da escala de 0 a 14 foi subdividida com medidas efetuadas a cada 0,2 de variação. Portanto, há modificação dos espectros da porfirina com a diminuição do pH, mostrando que os íons H^+ interagem com a estrutura da porfirina, alterando seu sistema eletrônico e consequentemente sua absorvância. A presença de uma nova espécie é comprovada pelo deslocamento do comprimento de onda da banda Soret para 452 nm e pela presença do ponto isobéstico em 440 nm. No entanto, essa mudança em água, só ocorreu em pH inferiores que 2,0, onde é observada inclusive a alteração da cor da solução de marrom claro para esverdeada. Esse comportamento, já foi observado anteriormente em outras porfirinas [188-190].

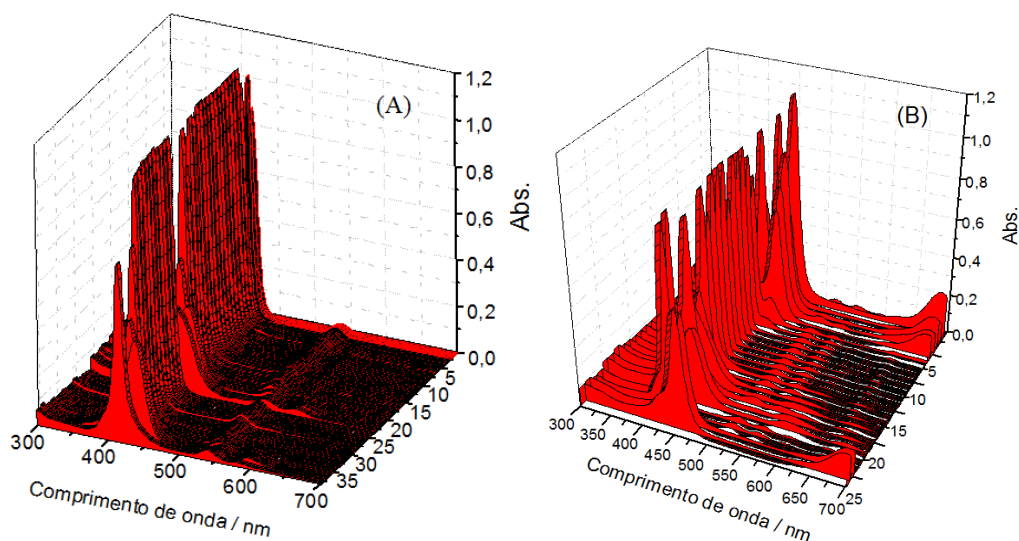


Figura 90. Testes de variação do pH para os compostos (a) [CuTKP(SQ)] e (b) [TKP(SQ)] em solução aquosa (eixo z corresponde ao número de medidas realizadas dentro da faixa de pH 0-14).

As medidas expostas na Figura 90 são representativas dos resultados encontrados. As porfirinas se organizam em três grupos: o grupo chamado de “A” que apresenta o comportamento exemplificado pelo complexo [CuTKP(SQ)] e o grupo “B” aqui apresentado pelo composto [TKP(SQ)] e no grupo “C”, Tabela 13.

Tabela 13. Amostras agrupadas segundo facilidade de auto-agregar.

Grupo	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Amostras	[CuTKP(SQ)]	[TKP(SQ)]	[ZnTKP(SQ)]1
	[(SQ)TKMBCu]	[TPP(SQ)]	[ZnTKP(SQ)]2
	[(SQ)TKMBNi]	[TKP(SQ)]	[NiTKP(SQ)]
	[(SQ)TKMBCo]	[NiTPP(SQ)]	[CoTKP(SQ)]
	[CoTPP(SQ)]	[CoPyP(SQ)]	[NiPyP(SQ)]
	[CuTPP(SQ)]	[CuPyP(SQ)]	
	[ZnTPP(SQ)]	[ZnPyP(SQ)]	

As medidas foram realizadas em triplicata com varredura de pH variando de 0 a 14 em pequenas variações de pH. As amostras do grupo A apresentaram variações espectroscópicas

nas faixas extremas da escala de pH e em pH=8,3. As amostras do grupo B apresentaram comportamento variável por toda a faixa de análise; semelhante ao comportamento do grupo A, as faixas extremas de varredura também demonstraram maior alteração, porém, com alterações muito enfáticas. Além disso, estas amostras apresentaram o surgimento de uma banda acima de 650 nm. Esta observação sugere que a variação de pH favorece a auto-agregação para estes derivados (sendo mais facilitada ainda pela ausência do metal no interior do anel tetrapirrólico) e quando metalada o íon metálico presente tenha tamanho inadequado. Outro grupo estudado (C) é o conjunto de amostras em que não foram observadas alterações eletrônicas, ou seja, a variação de pH não foi suficiente para alterar o equilíbrio dinâmico das moléculas presentes em solução. Para estas substâncias o fator agregação é altamente desfavorável e os sistemas podem ser classificados e agrupados como: B>A>C como maior capacidade de formar agregados monoméricos, poliméricos e/ou outro tipo. Isto considerando a temperatura ambiente e soluções bastante diluídas.

Uma consequência prática é o fato de que para haver eclosão dos ovos e manutenção das larvas de *Artemia Salina*, o pH da água do mar artificial deve ser alcalino, tornando mais provável a formação de agregados e influenciando a ineficiência das porfirinas como FS nesse meio.

As porfirinas catiônicas piridínio substituídas, quando em meio neutro, apresentam dois prótons nos átomos de nitrogênio pirrólicos, estando na forma de base livre. Em meio ácido, a porfirina pode ser protonada por até dois H^+ , formando as espécies monoprotônica (H_3P^+) e diprotônica (H_4P^{2+}). Geralmente, as porfirinas apresentam cor violeta quando protonadas, mas algumas *meso* substituídas apresentam a cor verde na forma ácida [188, 190]. Esse comportamento é explicado pelas interações entre o anel piridil e o sistema π do macrociclo. Devido às interações do tipo van der Waals e Coulombianas envolvidas, o anel perde a sua planaridade com a inserção do primeiro próton, aumentando as interações entre o substituinte *meso* e o anel porfirínico, originando a cor verde, a nova configuração eletrônica da molécula facilita à entrada do segundo próton originando a forma diprotônica H_4P^{2+} [188, 190].

Como mencionado na descrição da metodologia, o volume da solução utilizado no experimento é de 20 mL e as alíquotas adicionadas são de no máximo 20 μ L, portanto, a diminuição de absorvância observada não pode ser explicada por diluição da solução.

4.5. Tratamento quimiométrico (PCA- *Principal Component Analysis*)

A Análise de Componentes Principais (PCA) é a base de muitos métodos usados na calibração multivariada [191, 192]. Além disso, é comumente utilizada como análise exploratória dos dados. O método PCA pode ser aplicado nas variáveis da matriz X que apresentam alto grau de colinearidade. Como consequência, informações redundantes e pequena variabilidade de ruídos podem ser removidas [191]. O propósito da Análise de Componentes Principais é expressar as principais informações das variáveis da matriz X em um número menor de variáveis, denominadas componentes principais ou fatores [191].

Através do método PCA, pode-se detectar padrões ou agrupamento de amostras com características semelhantes; estabelecer quais variáveis são mais relevantes para o modelo; identificar variáveis correlacionadas ou redundantes e observar amostras anômalas. Em termos geométricos, a PCA é um método de projeção que envolve a rotação e transformação dos dados originais (espalhados em um determinado espaço de muitas dimensões), que após a aplicação do método estarão dispostos em novos eixos, fatores ou variáveis latentes, e estarão alinhados na direção de um máximo de variância. Estes novos eixos ou componentes principais são ortogonais entre si. As novas variáveis ou novas coordenadas são resultados da combinação linear das variáveis originais. Deste modo, o método reduz a dimensionalidade dos dados originais [191].

4.5.1. Seleção de variáveis

As Técnicas Espectroscópicas geralmente originam um grande número de variáveis, tornando o processo de regressão muito demorado. Além disso, algumas variáveis contêm informações que não são pertinentes ao analito (ruídos) ou podem ser colineares (informações redundantes). Adicionalmente, existem regiões espectrais, nas quais as variações das concentrações de um determinado composto não causam variações nos valores de absorvância. Outros problemas do uso de um grande número de variáveis estão relacionados com regiões não lineares, nas quais há desvios da lei de Lambert Beer devido aos valores muito altos de absorvância. Adicionalmente, alguns métodos de regressão requerem um número de variáveis inferior ao número de amostras como é o caso da Regressão Linear Múltipla [193].

Deste modo, a habilidade de previsão do modelo de calibração é afetada pelo excesso de variáveis, podendo ter seu desempenho diminuído. Em contrapartida, a escolha das regiões espectrais ou de variáveis específicas pode melhorar a eficiência dos modelos de calibração. Os benefícios da seleção da região espectral adequada relacionam-se com a estabilidade do modelo de calibração em relação à colinearidade, como também na interpretação das relações entre modelo e composição da amostra [194].

A escolha da região espectral na Espectroscopia de interesse envolve a seleção de um comprimento de onda/número de onda ou de um subconjunto de valores que resultem em modelos de calibração com menores erros de previsão possíveis. Existem vários procedimentos para a seleção de regiões espectrais. Alguns destes métodos baseiam-se em critérios objetivos para avaliar o desempenho de determinado conjunto de comprimentos de onda, como a avaliação direta da raiz quadrada dos erros médios de previsão (RMSEP). Outros métodos envolvem a utilização de algoritmos para pesquisa e seleção de regiões espectrais, dentre os quais podem ser citados o Algoritmo Genético e o Algoritmo das Projeções Sucessivas.

Neste trabalho, as regiões espectrais selecionadas utilizadas nos modelos de calibração foram obtidas a partir da comparação das regiões similares nos gráficos de *loadings* e *scores*.

4.5.2. Algoritmo genérico (AG)

Algoritmo genético é um método de otimização em larga escala através do processamento de informações. É inspirado em processos biológicos evolutivos e seu método operacional baseia-se na simulação matemática da Teoria da Evolução das Espécies de Charles R. Darwin (1858), cuja ideia central está fundamentada em um mecanismo de seleção natural, no qual os indivíduos mais adaptados ao meio têm maior chance de sobreviver e constituir um maior número de descendentes, comparativamente aos indivíduos menos adaptados. Conseqüentemente, o processo originaria mudanças nas características e propriedades das populações dos indivíduos, resultantes da evolução biológica. O resultado do processo são as adaptações das espécies em diferentes ambientes [193, 195, 196].

A análise do processo de seleção natural inspirou pioneiramente John H. Holland na década de sessenta na Universidade de Michigan, a empregar técnicas de otimização em sistemas complexos, que posteriormente receberiam o nome de algoritmo genético. A aplicação dos algoritmos genéticos em química foi inicialmente explorada por Lucasius e

Kateman [194, 197, 198] na seleção de comprimentos de onda em análises de sistemas multicomponentes. A partir daí, vários pesquisadores têm utilizado este algoritmo na seleção de variáveis de dados espectrofotométricos.

Leardi e Noord [199, 200] utilizaram o algoritmo genético na seleção de variáveis na construção de modelos de previsão (MLR e PLS) para o teor de hidroxilas de polímeros (poliéteres e polióis) de composição variada. Para tal, os autores selecionaram comprimentos de onda de espectros no infravermelho próximo. Em dados no infravermelho médio, o algoritmo genético foi aplicado na seleção de variáveis para a determinação simultânea de vários tipos de açúcares, como a glicose, maltose e frutose, mostrando a eficiência do método na análise de multicomponentes, sobretudo quanto à robustez dos modelos de calibração propostos.

4.5.1. Aplicação da PCA para as análises de auto-agregação

Neste estudo a ferramenta de análise multivariada por componentes principais foi utilizada para avaliar aspectos importantes no estudo dos espectros eletrônicos fazendo um tratamento das intensidades relativas.

Com a aplicação da PCA (dados autoescalados) para as análises de auto agregação na faixa de 200 a 900 nm englobando toda a região do UV-vis. Este modelo foi selecionado por apresentar um comportamento mais satisfatório. Através do tratamento, foi possível verificar a separação entre as amostras referentes a cada um dos três grupos em proporções semelhantes de água, conforme Figura 91, formando três grupamentos distintos (A, B e C). Observa-se ainda, a evidente separação das amostras contendo 25% de água para o complexo [ZnTKP(SQ)]**1** para fora dos quatro quadrantes (Figura 91). Interessantemente este seria um dos complexos mais lábeis e, portanto mais susceptíveis a variações de meio químico.

A Figura 92 mostra os pesos relativos às bandas mais intensas no espectro eletrônico e podem fornecer informações valiosas acerca de quais destas são mais importantes para esta análise.

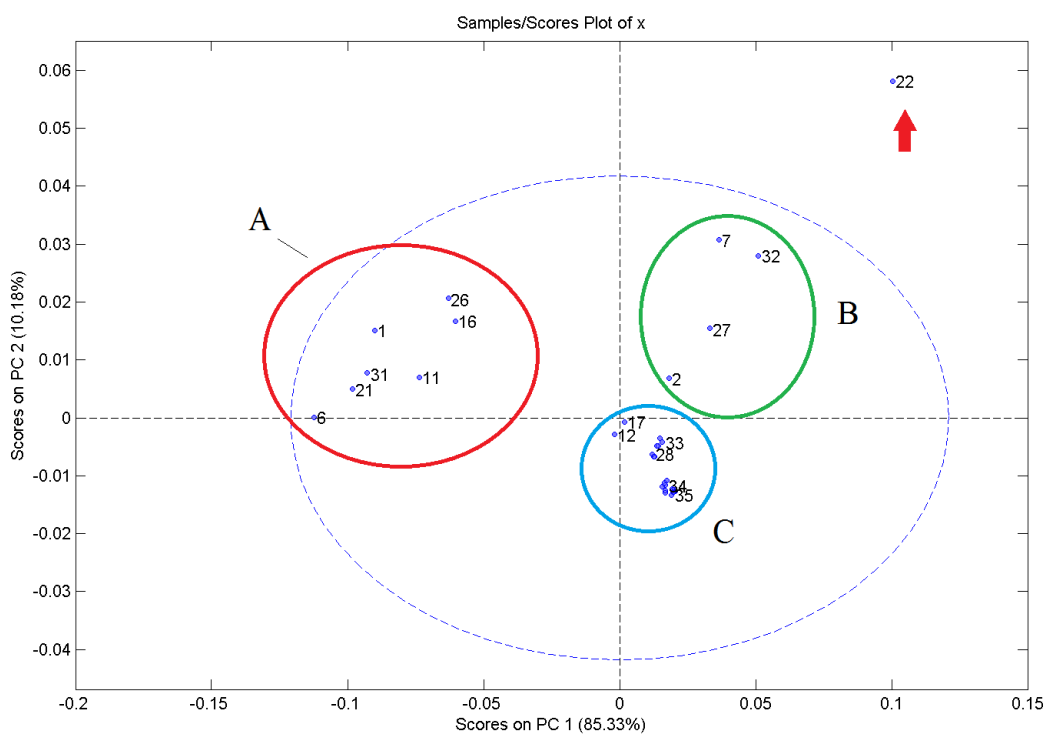


Figura 91. Gráfico de *scores* PC1xPC2 para as amostras submetidas ao teste de auto-agregação.

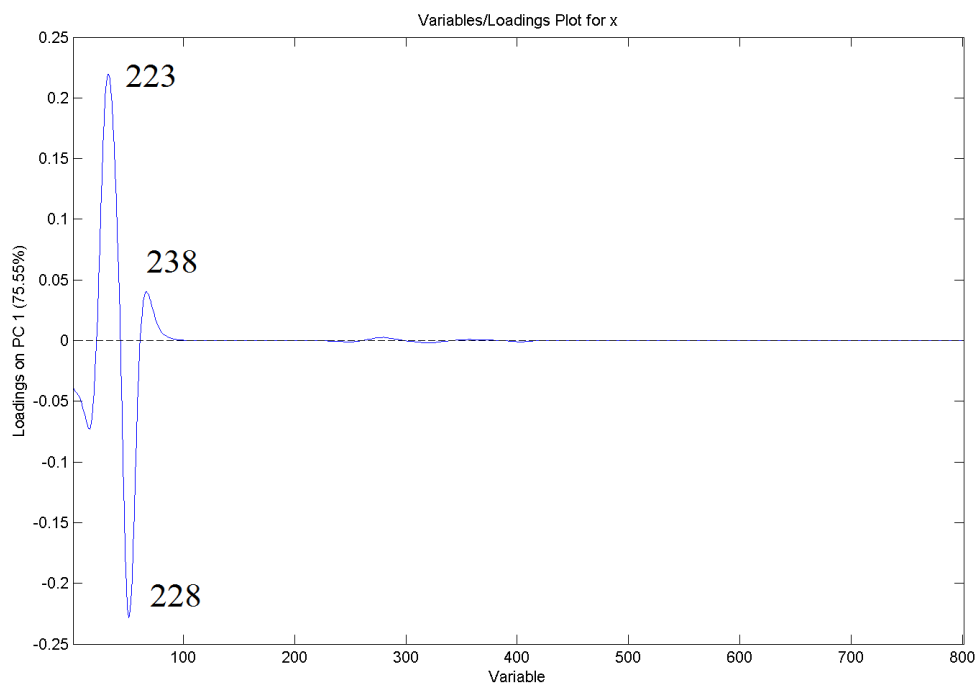


Figura 92. Gráfico de *loadings* dos dados de auto-agregação abrangendo mais de 75% dos dados.

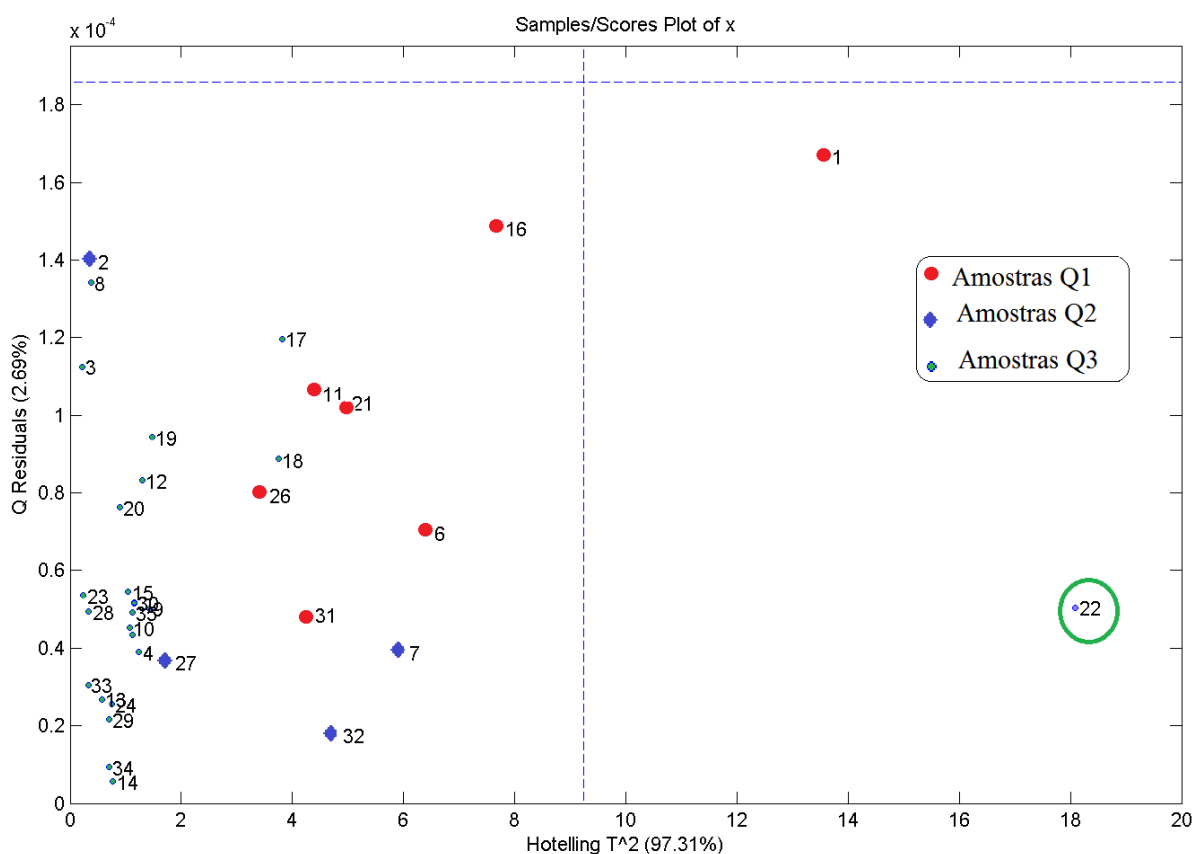


Figura 93. Gráfico de resíduos para as amostras submetidas ao teste de auto-agregação.

Pode-se dizer com precisão que as bandas mais importantes e que se deve considerar para a análise do fator capacidade de agregação são as bandas em regiões mais energéticas (abaixo de 250 nm, especificamente, os comprimentos de onda 223, 228 e 238 nm) e que são mais susceptíveis a variação do percentual de água presente no meio.

Como observado anteriormente nas Figuras 81-85 (Seção 4.4.2), as bandas que se alteraram no espectro eletrônico são as encontradas exatamente na região dada como crítica na análise por componentes parciais, Figura 92. Na Figura 93 pode ser reforçada o isolamento da amostra 22 [ZnTKP(SQ)]1, justificado pela instabilidade do complexo em solução aquosa. No quadrante 1 encontram-se agrupadas todas as amostras do grupo **A** contendo 100% de etanol; no segundo quadrante estão englobadas as amostras do grupo **B** com 25% de água (exceto os complexos [(SQ)MBCo] e [ZnTKP(SQ)]1). Considerando esta modelagem, o terceiro quadrante abrange as demais amostras com 50, 75 e 100% de água, grupo **C**.

O tratamento dado a estes derivados mostrou-se satisfatório, agrupando as amostras “semelhantes” em proporção de água:etanol. Este resultado sugere um comportamento

comum a todas as porfirinas independente do conjunto ou da organização dos variados sistemas. Outra observação é que somente as bandas secundárias são perturbadas pelo aumento no conteúdo de água, sugerindo que os orbitais mais energéticos são influenciados.

4.5.2. Aplicação da PCA para as análises de foto-branqueamento

Os dados relativos às medidas de foto-branqueamento (FB) também foram submetidos ao tratamento quimiométrico utilizando a faixa de 400 a 800 nm da porção do espectro eletrônico. O gráfico de *scores* e de *loadings* encontram-se apresentados nas Figuras 94 e 95. Observa-se 3 grupos bastante distintos e que podem ser sumarizadas na Tabela 14.

Tabela 14. Sumário do agrupamento das amostras submetidas a FB.

	<i>Quadrante 1(A)</i>	<i>Quadrante 3(B)</i>	<i>Quadrante 4 (C)</i>
<i>Amostras</i>	[ZnTKP(SQ)]1	[CuTKP(SQ)]	[ZnTKP]
	[ZnTKP(SQ)]2		
	[(SQ)MBCo]	[TKP(SQ)]*	
	[TKP(SQ)]*		

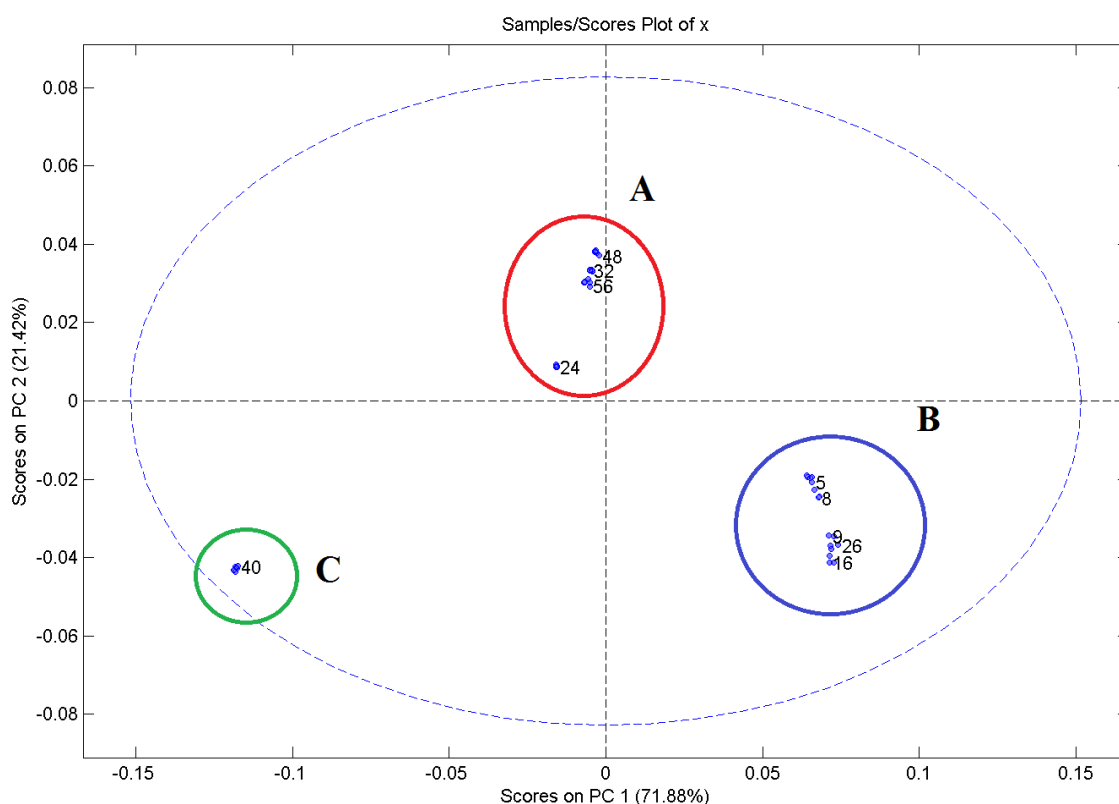


Figura 94. Gráfico de *scores* PC1xPC2 para as amostras submetidas ao teste de FB.

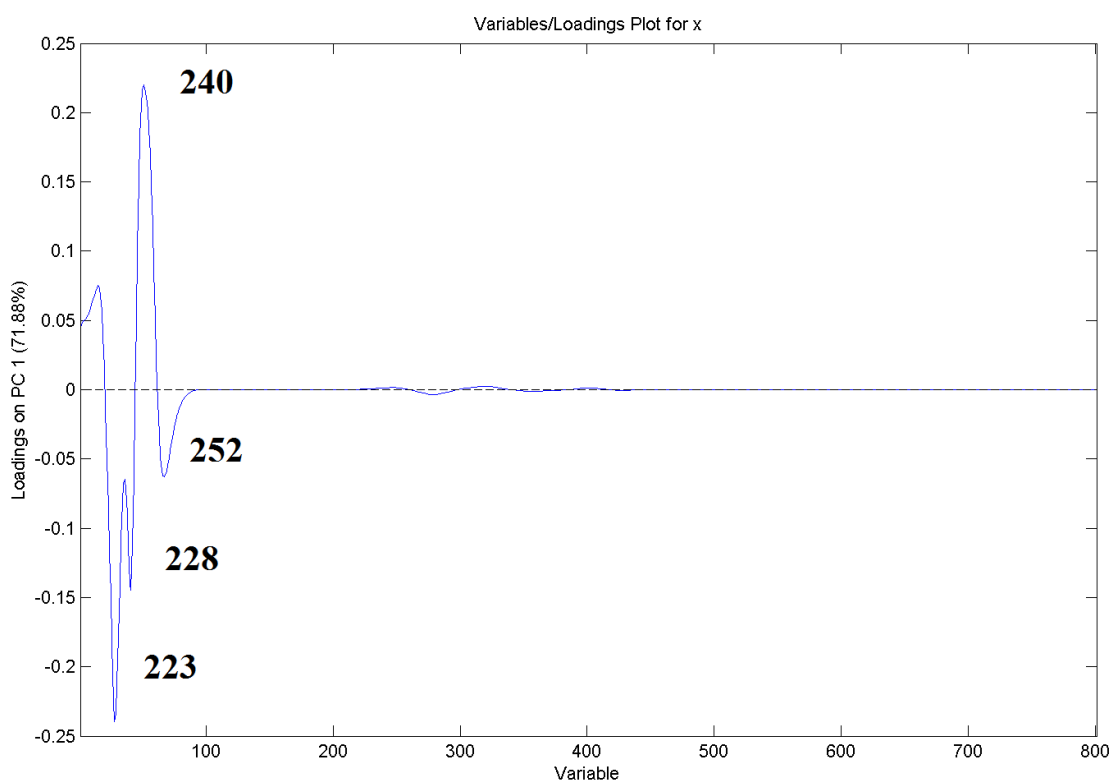


Figura 95. Gráfico de *loadings* dos dados de FB abrangendo mais de 71% dos dados.

Também para as medidas de foto-branqueamento as bandas mais perturbadas pelo processo de fotodegradação são as bandas mais energéticas, na região do azul; especificamente as localizadas em 223, 228, 240 e 252 nm. Estas conclusões são interessantes, pois apesar das transições mais importantes estarem sempre associadas às bandas Soret e Q são as bandas N, L e M as que apresentam maior peso nos processos de FB e agregação.

4.6. Estrutura cristalina porfirina [ZnTKP]

4.6.1. Cristalização de macromoléculas

Para haver crescimento cristalino de qualquer substância, as moléculas ou íons deve se encontrar em um estado de supersaturação, um estado termodinamicamente instável, possibilitando o desenvolvimento de uma fase amorfa ou cristalina quando este retornar ao equilíbrio [201]. A supersaturação pode ser alcançada pela evaporação lenta do solvente ou pela variação de alguns dos parâmetros como temperatura, pH e força iônica [202, 203].

Assim, o conhecimento do comportamento em solução e solubilidades dos microssistemas é um fator determinante para o controle das condições de partida para iniciar procedimentos de cristalização. Os dados sobre estas propriedades quase sempre se originam de determinações experimentais uma vez que as bases teóricas da solubilidade ainda geram discussões, particularmente quando envolve efeitos dos sais [204-206].

Segundo estudos envolvendo o assunto, fatores como o aumento da temperatura promove um aumento na desordem das moléculas de solvente e permite também que conformações da macromolécula de mais alta energia livre total se formem [204-206]. Como a temperatura, variações no pH afetam ambos soluto e solvente. Todavia, alterações das concentrações de H^+ e OH^- são minoritárias se comparadas com a protonação e desprotonação de grupos da macromolécula. Sais podem agir de diferentes formas: (i) são responsáveis pela força iônica, e desta forma afetam as interações eletrostáticas da macromolécula por meio de blindagem de cargas; (ii) podem formar interações eletrostáticas diretas com resíduos carregados na superfície das macromoléculas; (iii) sais podem agir através de interações monopolo-dipolo com grupos dipolares da macromolécula. Moléculas que possuem um potencial para formarem ligações de hidrogênio competem à alta concentração ($>4 \text{ mol L}^{-1}$) com ligações de hidrogênio da água e ligações de hidrogênio intramoleculares do sistema. Além da adição de substâncias com caráter hidrofóbico, podendo agir diretamente com partes apolares da macromolécula alterando o comportamento do solvente. A adição de solventes orgânicos implica na modificação da constante dielétrica e conseqüentemente variações em diversas interações.

Todas estas considerações foram avaliadas para as tentativas de obtenção de monocristal dos derivados porfirínicos, especificamente os oxocarbonoporfirínicos. Várias dificuldades foram encontradas nesta etapa do trabalho devido às diferentes solubilidades em solventes usuais. Para obtenção dos monocristais para os derivados porfirínicos M-TPyPSQ os procedimentos se mostraram ineficientes, pois a porfirina H_2TPyP e seus derivados são solúveis apenas em uma mistura de metanol/diclorometano (2:8), os derivados M-TPP são solúveis em diclorometano e em solventes apolares em geral. E o ácido esquárico é solúvel em solventes mais polares como água e etanol, bem como na mistura destes; assim a solução seria a utilização de um solvente intermediário tal como o dimetilformamida (DMF). Foi desenvolvido um procedimento de cristalização considerado “padrão” para as três classes de metaloporfirinas em questão (M-TPP/M-TKP/M-TPyP). A utilização de um único solvente é de certa forma aconselhável, pois evita que ocorra a precipitação de um dos reagentes por

conflito de solubilidade. A porfirina H₂TKP e seus compostos metalados apresentam uma flexibilidade maior em relação a esta questão, as hidroxilas lhe confere maior polaridade que as demais. Assim, o método empregado foi a técnica de difusão da metaloporfirina sobre a solução de ácido esquárico, ambos solubilizados em DMF. Outras tentativas também foram implementadas, tais como, a solubilização do próprio composto M/porfirina/SQ em dimetilformamida para que haja formação do monocristal sob a lenta evaporação do solvente em atmosfera e temperatura ambientes.

Após inúmeras tentativas constatou-se que o solvente DMF não é adequado para o objetivo de obtenção de um monocristal das oxocarbonoporfirinas já caracterizadas anteriormente por outras técnicas. Observa-se que após algumas horas (média de 17h) há competição do DMF com a metaloporfirina pelo ácido esquárico coordenado ao sítio axial. No caso do composto em que o ácido esquárico já está coordenado ao metal este se desloca para interagir com o solvente e no caso da tentativa de obtenção da oxocarbonoporfirina por difusão não há formação da ligação ácido esquárico/metal.

Nestas tentativas conseguiu-se um monocristal composto pela metaloporfirina formada pelo metal zinco e a porfirina TKP. A porfirina base livre H₂TKP apresenta uma estrutura muito especial uma vez que apresenta quatro grupos hidroxila nas posições equatoriais que promovem interessantes sítios para coordenação ao metal, estendendo a cadeia em diferentes dimensões [207, 208]. Estas substituições *meso* tornam esta porfirina muito interessante como bloco construtor na Química Supramolecular propagando interações como deslocalização eletrônica, transferência de carga, acoplamento magnético e etc [209].

Em termos supra estruturais, a inserção de um metal no centro porfirínico promove a disponibilidade de mais dois possíveis sítios de coordenação e extensão da cadeia. A literatura dispõe de algumas estruturas envolvendo a metaloporfirina [ZnTKP] e outros compostos como o dibenzo-24-crown-8 e o etoxietanol [210, 211].

Neste trabalho, foi resolvida a estrutura cristalina da metaloporfirina [ZnTKP]. A estrutura bidimensional é bastante complexa e o empacotamento é realizado por ligações de hidrogênio médias e fortes envolvendo os componentes da unidade assimétrica, Figura 96.

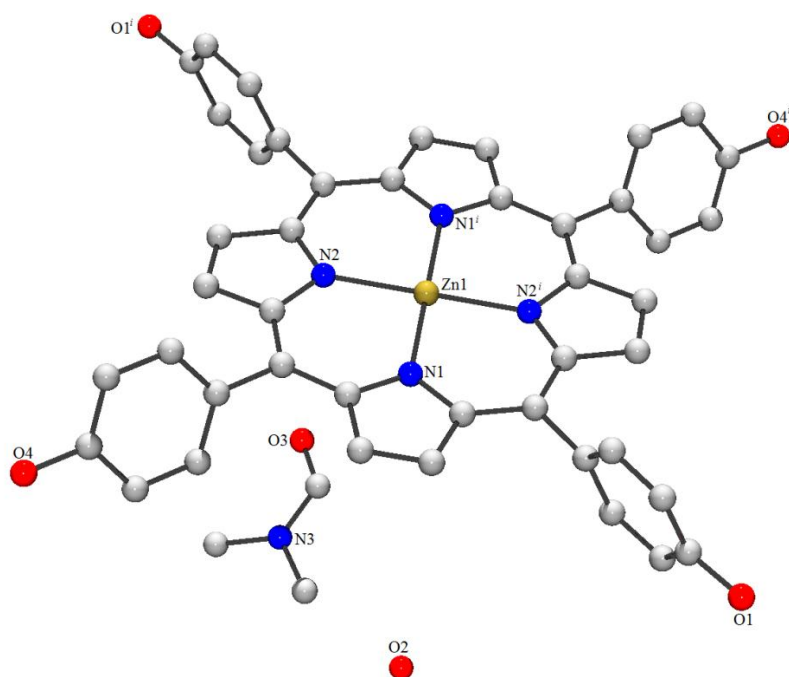


Figura 96. Estrutura molecular da porfirina [ZnTKP], os solventes dimetilformamida e água. Os comprimentos das ligações encontram-se listados na Tabela 14.

A estrutura se estende por ligações de hidrogênio através das moléculas de solvente dimetilformamida/água em direções paralelas e perpendiculares um ao outro, formando um ângulo de $58,78^\circ$, Figura 97.

A elegante estrutura supramolecular resultante é composta pelo cooperativismo dos três elementos de composição que se arranhou em um grupo espacial centrossimétrico $P2_1/n$, as moléculas do solvente não se encontram coordenadas ao metal, mas são essenciais para a formação do complexo, Tabela 15.

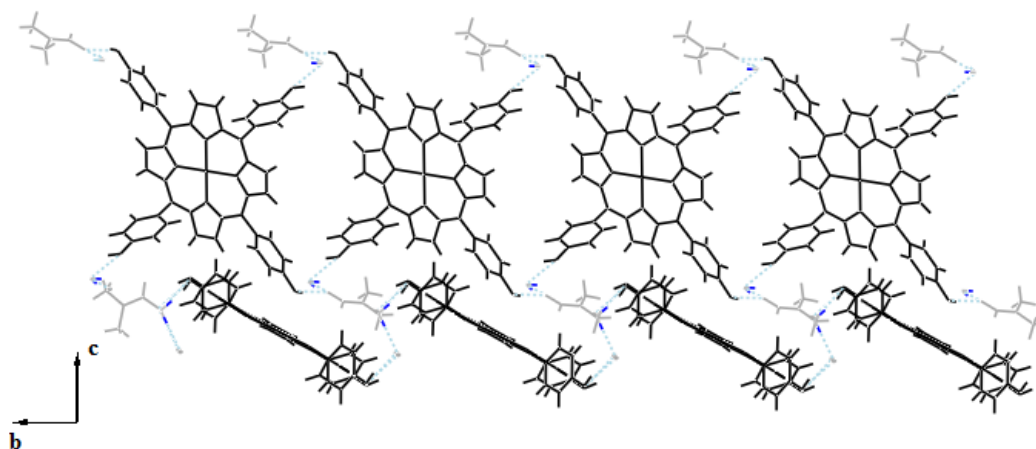


Figura 97. Visualização tridimensional do complexo [ZnTKP] ao longo do eixo a devido às interações $O\cdots H$.

Tabela 15. Dados cristalinos de coleta e de refinamento do composto [ZnTKP].

Composto	[ZnTKP]
<i>Fórmula</i>	[C ₅₀ H ₄₆ N ₆ O ₈ Zn]
<i>Peso molecular (g mol⁻¹)</i>	924.3
<i>Sistema cristalino</i>	Monoclínico
<i>Grupo espacial</i>	P2 ₁ /n
<i>a (Å)</i>	13,3347(5)
<i>b (Å)</i>	9,8696(3)
<i>c (Å)</i>	16,97340(6)
<i>α (°)</i>	90,000
<i>β (°)</i>	103,927(4)
<i>γ (°)</i>	90,000
<i>V (Å³)</i>	2168,17(10)
<i>Z</i>	2
<i>D_x(g cm⁻³)</i>	1,42
<i>F(000)</i>	964
<i>μ (mm⁻¹)</i>	0,631
<i>Tamanho do cristal (mm)</i>	0,26 x 0,17 x 0,06
<i>Faixa de Θ (°)</i>	3-29
	-18 ≤ h ≤ 14
<i>h,k,l</i>	-13 ≤ k ≤ 13
	-21 ≤ l ≤ 23
<i>λ (Å)</i>	0,71073
<i>Reflexões coletadas</i>	5275
<i>Reflexões únicas (R_{int})</i>	2903
<i>Número de parâmetros</i>	298
<i>R (F)</i>	0,0442
<i>wR (F²)</i>	0,101
<i>ρ max/min (e Å⁻³)</i>	0,556/-0,315

O metal zinco(II) assume uma geometria quadrática plana com os quatro átomos de nitrogênio no plano equatorial, formando um quelato. O ligante porfirínico não apresenta torções ou deformações na parte central, ou seja, os componentes (N1,N2,N1ⁱ,N2ⁱ) e o átomo de zinco (Zn1) formam um plano perfeito. O elemento de simetria inversão encontra-se localizado sobre o metal Zn1.

Os átomos de zinco interagem com os grupos hidroxila através de ligações de hidrogênio, a distância Zn1 e o átomo de oxigênio do grupo OH é 2,621 Å, distância relativamente pequena o que promove a extensão da cadeia em uma segunda dimensão.

O anel formado pelos grupos pirrólicos apresenta conformação quase planar, o ângulo formado entre estes pirróis, os carbonos metínicos (em negrito) e os anéis fenil P1 [C10,C1,C2,C3,C4,C5,C19/C10ⁱ,C1ⁱ,C2ⁱ,C3ⁱ,C4ⁱ,C5ⁱ,C19ⁱ] e P2 [C12,C14,C15,C20,C21,C22,C28/C12ⁱ,C14ⁱ,C15ⁱ,C20ⁱ,C21ⁱ,C22ⁱ,C28ⁱ] é 88.58 (14)° (código de simetria *i*: -x,1-y,-z). Um segundo plano formado pelo quelato P3 {[N1-N2-N1ⁱ-N2ⁱ] mais os vinte átomos dos grupos pirrol e o plano P1 é 59.40(56)°.

A estrutura cristalina apresenta ligações de hidrogênio médias intermolecular O1...H1...O3ⁱⁱ, O2...H2B...O3ⁱⁱⁱ, O4...H4A...O2^{vi} cuja distância doador-receptor é de aproximadamente 2,700 Å, exceto para O23...H23C...O4^v cuja distância é 3,305 Å (códigos de simetria *i*: -x,1-y,-z; *ii*: x-1/2, 1/2-y, z-1/2; *iii*: -x-1/2,y+1/2,z-1/2; *iv*: x, -1+y, z e *v*: x,1+y,z), Tabela 16. Além destas, existem algumas interações intermoleculares consideradas fracas, como exemplo, a interação Zn1...O2^{vi}; com distância igual a 2,614 Å (código de simetria *vi*: 1/2+x, 1.5-y, 1/2+z).

Os comprimentos das ligações Zn1-N2 e Zn1-N1 são iguais a 2,0328 (17) e 2,0525 (19), respectivamente e os ângulos entre os átomos N2ⁱ-Zn1-N2, N2-Zn1-N1 são 180,00 (10) e 89,20 (7), resultado esperado para um plano quase perfeito. Adicionalmente, os ângulos entre as ligações C14ⁱ-N2-Zn1 e C12-N2-Zn1 são iguais a 125,46(15) e 127,34 Å, respectivamente, onde C12 se refere ao átomo de carbono metínico e C14 ao fenílico, Tabela 16.

Tabela 16. Parâmetros geométricos do composto [ZnTKP].

<i>Distância de ligação (Å)</i>					
Zn1-N2	2,0328(17)	Zn1-N1	2,0525(19)		
<i>Ângulos de ligação (°)</i>					
N2 ⁱ -Zn1-N2	180,00(10)	N2 ⁱ -Zn1-N1	90,80(7)	N2-Zn1-N1	89,20(7)
N1-Zn1-N1 ⁱ	180,00	C6-N1-Zn1	125,84(14)	C8-N1-Zn1	127,34(16)
C14 ⁱ -N2-Zn1	125,46(15)	C12-N2-Zn1	127,34(16)		

Códigos de simetria: *i*(-x, 1-y, -z).

<i>Ligações de hidrogênio</i>				
	D-H	H [⋯] A	D [⋯] A	D-H [⋯] A
O1 [⋯] H1 [⋯] O3 ⁱⁱ	0,8200	1,9100	2,688(3)	159,00
O2 [⋯] H2B [⋯] O3 ⁱⁱⁱ	0,88(4)	1,95(4)	2,789(4)	160,00
O4 [⋯] H4A [⋯] O2 ^{vi}	0,8200	1,9400	2,756(3)	177,00
C23 [⋯] H23C [⋯] O4 ^v	0,9600	2,4900	3,305(4)	143,00

Códigos de simetria: *ii*(x-0.5, 1.5-y, z-0.5); *iii*(-x-0.5, y+0.5, z-0.5); *iv*(x, -1+y, z) *ev*(x, 1+y, z).

Uma importante observação é a ausência de interação de empacotamento π : a menor distância centróide/centróide é 5,923 Å e ocorre entre os grupos pirrólicos. Portanto, pode-se afirmar que as forças responsáveis pelo empacotamento cristalino são as ligações de hidrogênio promovidas pelos grupos hidroxila das moléculas do solvente e porfirina.

O composto também foi submetido às análises vibracionais Raman e de absorção no infravermelho, os espectros obtidos encontram-se apresentados na Figura 98.

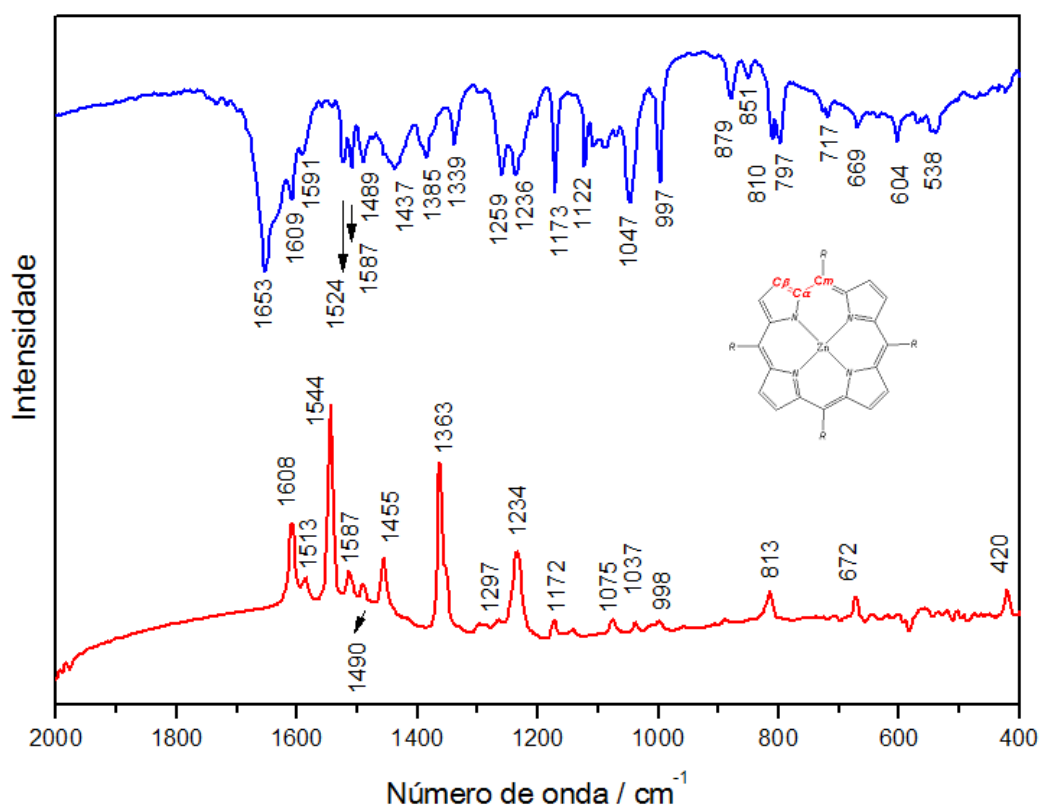


Figura 98. Espectros Raman (vermelho) e de absorção no infravermelho (azul) para o composto [ZnTKP].

As principais bandas observadas em ambas técnicas encontram-se sumarizadas na Tabela 17. Através da análise realizada em conjunto dos espectros obtidos em ambas as técnicas vibracionais observa-se o efeito de exclusão mútua, característico de moléculas altamente simétricas e da presença do elemento de simetria inversão. Esta constatação está de acordo com a estrutura cristalina obtida que evidencia um arranjo centrossimétrico. Por exemplo, o modo vibracional atribuído ao estiramento da ligação C-C, nomeado de $C_{\alpha}C_m$ (ver detalhes de nomenclatura na Figura 98), ausente no espectro Raman, é observada em 1653 cm^{-1} no espectro de absorção no infravermelho. Bandas Raman em 1544 e 1363 cm^{-1} estão relacionadas às várias vibrações do esqueleto; especificamente aos modos $\nu[(C_{\beta}C_{\beta})+(C_{\alpha}C_m)]$ que envolvem vibrações do anel pirrólico e $\nu(CC)$ dos grupos fenil. Em ambos os espectros observam-se bandas em aproximadamente 1609 e 1530 cm^{-1} , atribuídas aos modos estiramento $C_{\alpha}C_m/C_{\beta}C_{\beta}$ e, em 1440 cm^{-1} com contribuição principalmente do modo $\delta(C_{\beta}H)$. Estas bandas são fortemente influenciadas pela coordenação ao íon metálico e podem ser utilizadas para monitoramento de metalação {Gurinovich, 1963 #292}. Outras importantes bandas em 1236 , 810 e 669 cm^{-1} , observado em as ambas as técnicas vibracionais são

utilizadas para caracterizar o composto [ZnTKP] e, podem ser atribuídas, respectivamente aos modos $\nu(\text{CC})_{\text{fenil}}$, $\delta(\text{py})$ e $\delta(\text{fenil})$ [120, 177, 212-217].

Tabela 17. Principais atribuições vibracionais de infravermelho e Raman (R) para o aduto [ZnTKP] (em cm^{-1}).

[ZnTKP]		Atribuição
IR	R	
1653 s		$\nu(\text{C}_\alpha\text{C}_m)_{\text{as}}$
1609 m	1608 s	$\nu(\text{C}_\alpha\text{C}_m)_{\text{as}}$
1591 w	1587 w	$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{fenil}}$
1524 m	1544 s	$\nu(\text{C}_\beta\text{C}_\beta) + \nu(\text{C}_\alpha\text{C}_m)_{\text{as}}$
1508 m	1513 w	$\nu(\text{C}_\beta\text{C}_\beta)$
1489 m	1490 w	$\delta(\text{OH})$
1437 m	1455 m	$\nu(\text{C}_\alpha\text{C}_m)_{\text{sim}} + \delta(\text{CH})_{\text{fenil}}$
1385 m	1363 s	$\nu(\text{py})_{\text{sim}}$
1339 m		$\nu(\text{py}) + \delta(\text{CH})_{\text{fenil}}$
1259 s		
1236 s	1234 s	$\nu(\text{CC})_{\text{fenil}}$
1173 s	1172 w	$\delta(\text{C}_m\text{H}) + \delta(\text{CH})_{\text{fenil}}$
1122 s		$\delta(\text{C}_m\text{H})$
1090 w	1075 w	$\delta(\text{C}_\beta\text{H})_{\text{sim}}$
1047 s	1037 w	$\delta(\text{C}_\beta\text{H})_{\text{sim}}$
997 s	998 w	$\delta(\text{py})_{\text{as}} + \text{respiração pirrol}$
879 m		$\delta(\text{py})$
851 w		$\delta(\text{py})_{\text{as}}$
810 s	813 m	$\delta(\text{py})_{\text{as}}$
797 s		$\delta(\text{py})_{\text{sim}}$
717 m		$\delta(\text{py})_{\text{sim}}$
669 m	672 m	$\delta(\text{ph})_{\text{fora do plane}}$
604 m		δ porfirina no plano
538 m		
	420 m	$\delta(\text{py}_{\text{rot}})$

* s: forte, m: média ew: fraca.

Na Figura 99 está apresentado o espectro UV-visível para o complexo [ZnTKP] em solução etanólica realizado em duas diferentes concentrações para o cálculo da absorvidade molar.

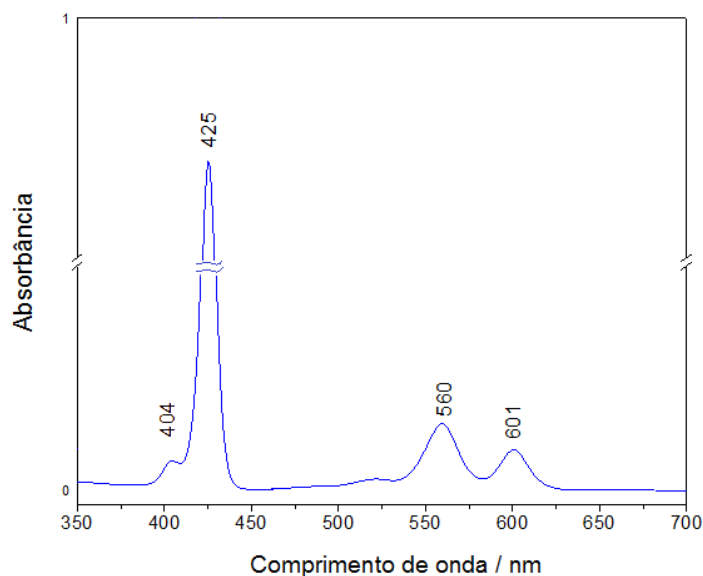


Figura 99. Espectro UV-vis do composto [ZnTKP] em solução etanólica.

As principais transições eletrônicas ocorrem em duas regiões do espectro eletromagnético, em 425 nm (banda Soret) e outras duas em 560 e 601 nm (bandas Q). Todas as transições estão relacionadas aos orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$ centrados no sistema porfirínico e que sofrem grande perturbação quando íons metálicos são introduzidos no macrociclo [19, 121]. Quando comparado ao comportamento eletrônico do ligante livre (H_2TKP) as mudanças mais importantes são as alterações no número de bandas devido às mudanças de simetria [18, 218]. No caso da estrutura cristalina em questão o aumento de simetria molecular pode ser verificado pela diminuição no número de bandas Q.

Este estudo confirma as observações de que metaloporfirinas funcionalizadas por grupos hidroxila tendem a se comportar como excelentes blocos construtores de agregados moleculares em química supramolecular [210, 219]. A estrutura cristalina descrita para o [ZnTKP] ocorre devido a presença fundamental das moléculas de solvente estendendo a estrutura supramolecular bidimensionalmente [209]. A tendência dos derivados em gerar arquiteturas lamelares no estado sólido é um grande problema para o objetivo principal deste trabalho que é a obtenção de estruturas multidimensionais com coordenações nas posições axiais do respectivo metal [209].

Nesta investigação foi obtido um composto que possui a forte tendência em formar cadeias lamelares, esta característica foi sutilmente suavizada pela presença das moléculas de solvente. Este detalhe força a estrutura supramolecular a se estender em um arranjo

bidimensional (através das posições equatoriais do ligante). Este trabalho encontra-se publicado em revista especializada [116].

O grande aprendizado desta etapa do trabalho foi o comportamento competitivo do solvente empregado (dimetilformamida) em relação à metaloporfirina [ZnTKP] pelas moléculas de ácido esquárico. A insistência em generalizar os procedimentos e na utilização de um mesmo solvente talvez tenha sido a grande justificativa para os resultados negativos obtidos nesta etapa do estudo.

Conclusões

5. CONCLUSÕES

Atualmente muitos esforços são feitos para desenvolver compostos com propriedades consideradas ideais para utilização em terapia fotodinâmica. O foco dos trabalhos é a síntese de novos compostos que apresentem semelhança estrutural com substâncias já descritas na literatura e testados biologicamente. Os conceitos fundamentais que direcionam a Química Supramolecular e o entendimento do arranjo destes sistemas são peças fundamentais para explorar com máxima eficiência as variadas espécies moleculares disponíveis.

A compreensão dos fatores que regem estas funcionalidades passa por etapas que foram o foco deste trabalho, tais como, a verificação dos variados comportamentos químicos e investigação do potencial de cada espécie. Através do comportamento em solução ou no estado sólido pode-se descartar o uso de determinado derivado para os fins objetivados; ou ainda induzir possíveis modificações capazes de aprimorar as propriedades de interesse ou até gerar novas mais adequadas.

Neste trabalho, os estudos se concentraram na caracterização de derivados porfirínicos preparados pela charmosa conexão de metaloporfirinas com um importante oxocarbono, o ácido esquárico. Foram observadas situações distintas: derivados essencialmente orgânicos e complexos de coordenação porfirina/SQ. As técnicas convencionais se mostraram eficientes para sugestão das estruturas propostas no decorrer do manuscrito e foram determinantes para dar prosseguimento à segunda etapa do estudo. As propriedades espectroscópicas foram verificadas por técnicas vibracionais (Raman e de absorção no infravermelho) e eletrônicas (UV-vis). Os espectros eletrônicos e de ressonância magnética nuclear se apresentaram com grande riqueza de detalhes e se mostraram fundamentais para sugestão de coordenação do metal ao ligante porfirínico, possíveis torções e interações. As análises de ressonância paramagnética de elétrons para alguns compostos também se mostraram importantes para definição de algumas estruturas derivadas com metaloporfirinas com os átomos de cobalto(II) e cobre(II).

Tratamentos quimiométricos por PCA e ensaios tipicamente biológicos também foram realizados e os resultados foram positivos fornecendo perspectivas reais de futuros estudos concentrando maior atenção às bandas secundárias tão discriminadas pela literatura.

Foram sintetizados compostos nomeados pela primeira vez por compostos oxocarbonoporfirínicos; esta classe de metaloporfirinas com algumas características em

comum: uma elegante conexão do íon oxocarbono esquarato nas posições axiais do metal previamente quelado no interior do macrociclo tetrapirrol. Uma grata surpresa foi um dos complexos com o íon zinco(II), a porfirina H₂TKP e o ácido esquárico (nomeada de [ZnTKP(SQ)]). O complexo apresentou interessantes absorções na região do vermelho, próximas a 700 nm, região de grande interesse em estudos fotodinâmicos; uma vez que esta faixa é chamada de janela terapêutica e oferece maior penetrabilidade da radiação no tecido humano utilizada nos tratamentos em TFD.

O grande interesse deste trabalho é conectar as abordagens amplamente divulgadas e consideradas clássicas para o estudo destes compostos macromoleculares. Os trabalhos geralmente se concentram na síntese, ou caracterização espectroscópica ou estudos especificamente contendo ensaios biológicos. O manuscrito exposto tenta uma abordagem diversificada e mais abrangente acerca dos fatores essenciais que regem as funcionalidades intrínsecas destes sistemas.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Beletskaya, I., et al., *Supramolecular Chemistry of Metalloporphyrins*. Chemical Reviews, 2009. **109**(5): p. 1659-1713.
2. Little, R.G., *THE MIXED-ALDEHYDE SYNTHESIS OF DIFUNCTIONAL TETRAARYLPORPHYRINS*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981. **18**(1): p. 129-133.
3. Wagner, R.W.L., J.S., *A molecular photonic wire*. Journal of the American Chemical Society, 1994. **116**(21): p. 9759-9760.
4. Gryko, D.T., et al., *Synthesis of "Porphyrin-Linker-Thiol" Molecules with Diverse Linkers for Studies of Molecular-Based Information Storage*. The Journal of Organic Chemistry, 2000. **65**(22): p. 7345-7355.
5. Zhang, X.Q.W., H.M.; Wei, Y.; Cheng, Z.P.; Wu, X.J., *Structure and conductivity anisotropy of a new porphyrin Langmuir-Blodgett film*. Solid State Communications, 1995. **95**(2): p. 99-101.
6. Zhang, X.Q.W., H.M.; Wu, X.J.; Cheng, Z.P.; Wei, Y., *Synthesis, orientation and conductivity investigation of a new porphyrin Langmuir-Blodgett film*. Journal of Materials Chemistry, 1995. **5**(3): p. 401-404.
7. Duncan, T.V., et al., *Exceptional Near-Infrared Fluorescence Quantum Yields and Excited-State Absorptivity of Highly Conjugated Porphyrin Arrays*. Journal of the American Chemical Society, 2006. **128**(28): p. 9000-9001.
8. Vinhado, F.S.P.-M., C.M.C.; Sacco, H.C.; Iamamoto, Y., *Cationic manganese(III) porphyrins bound to a novel bis-functionalised silica as catalysts for hydrocarbons oxygenation by iodosylbenzene and hydrogen peroxide*. Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 2001. **174**(1-2): p. 279-288.
9. Benedito, F.L., et al., *Study of metalloporphyrin covalently bound to silica as catalyst in the ortho-dianisidine oxidation*. Applied Catalysis a-General, 2003. **250**(1): p. 1-11.
10. Evans, S. and J.R.L. Smith, *The oxidation of ethylbenzene and other alkylaromatics by dioxygen catalysed by iron(III) tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin and related iron porphyrins*. Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2, 2000(7): p. 1541-1551.
11. Evans, S. and J.R.L. Smith, *The oxidation of ethylbenzene by dioxygen catalysed by supported iron porphyrins derived from iron(III) tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin*. Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2, 2001(2): p. 174-180.
12. Yaghi, O.M.L., G.M.; Groy, T.L., *CONVERSION OF HYDROGEN-BONDED MANGANESE(II) AND ZINC(II) SQUARATE (C₄O₄²⁻) MOLECULES, CHAINS AND SHEETS*

- TO 3-DIMENSIONAL CAGE NETWORKS*. Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions, 1995(5): p. 727-732.
13. Allison, J.B. and R.S. Becker, *EFFECT OF METAL ATOM PERTURBATIONS ON THE LUMINESCENT SPECTRA OF PORPHYRINS*. Journal of Chemical Physics, 1960. **32**(5): p. 1410-1417.
 14. Falk, J.E., *Porphyryns and metalloporphyryns;: Their general, physical and coordination chemistry, and laboratory methods* 1964, New York, N. Y.: Elsevier Pub. Co. 265.
 15. Kalyanasundaram, K. and M. Gratzel, *Applications of functionalized transition metal complexes in photonic and optoelectronic devices*. Coordination Chemistry Reviews, 1998. **177**: p. 347-414.
 16. Kalyanasundaram, K., *PHOTOCHEMISTRY OF WATER-SOLUBLE PORPHYRINS - COMPARATIVE-STUDY OF ISOMERIC TETRAPYRIDYL(N-METHYLPYRIDINIUMYL)PORPHYRIN AND TETRAKIS(N-METHYLPYRIDINIUMYL)PORPHYRINS*. Inorganic Chemistry, 1984. **23**(16): p. 2453-2459.
 17. Gurinovich, G.P.e.a., *THE SPECTROSCOPY OF THE PORPHYRINS*. Soviet Physics Uspekhi, 1963. **6**(1): p. 67.
 18. Baraldi, I., et al., *ELECTRONIC-SPECTRUM OF PORPHYRINS - CS-INDO-CI STUDY*. Theochem-Journal of Molecular Structure, 1995. **333**(1-2): p. 121-133.
 19. Gouterman, M., *SPECTRA OF PORPHYRINS*. Journal of Molecular Spectroscopy, 1961. **6**(1): p. 138-&.
 20. Stavrev, K.Z., M.C., *A THEORETICAL TREATMENT OF THE ABSORPTION AND EMISSION PROPERTIES OF CU(II) PORPHYRIN*. Chemical Physics Letters, 1995. **233**(1-2): p. 179-184.
 21. Sima, J.M., J., *Photochemistry of iron(III) complexes*. Coordination Chemistry Reviews, 1997. **160**: p. 161-189.
 22. Lehn, J.M., *SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY - SCOPE AND PERSPECTIVES MOLECULES, SUPERMOLECULES, AND MOLECULAR DEVICES*. Angewandte Chemie-International Edition in English, 1988. **27**(1): p. 89-112.
 23. Senge, M.O., *Exercises in molecular gymnastics - bending, stretching and twisting porphyrins*. Chemical Communications, 2006(3): p. 243-256.
 24. Haddad, R.E., et al., *Origin of the red shifts in the optical absorption bands of nonplanar tetraalkylporphyrins*. Journal of the American Chemical Society, 2003. **125**(5): p. 1253-1268.

25. Lambert, J.B.M., E.P., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy - An Introduction To Principles, Applications, and Experimental Methods* 2003: Prentice Hall; illustrated edition edition (March 23, 2003).
26. Cowan, J.A., *Inorganic Biochemistry: an introduction*. 2 ed 1997, New York: Wiley-VCH.
27. Smith, K.M., *Comprehensive Organic Chemistry-The Synthesis and Reactions of Organic Compounds* 1979, Oxford: Pergamon Press.
28. Araki, K. and H.E. Toma, *Química de sistemas supramoleculares constituídos por porfirinas e complexos metálicos*. Química Nova, 2002. **25**: p. 962-975.
29. An, W., et al., *Spectroscopic and molecular modeling of the binding of meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin to human serum albumin*. Dyes and Pigments, 2009. **81**(1): p. 1-9.
30. Skrzypek, D.M., I.; Habdas, J., *The characterization of cobalt(II) derivatives of selected substituted meso-tetraphenyl and tetrapyrrolyl porphyrins by EPR spectroscopic study*. Solid State Sciences, 2007. **9**(3-4): p. 295-302.
31. Dinolfo, P.H. and J.T. Hupp, *Supramolecular coordination chemistry and functional microporous molecular materials*. Chemistry of Materials, 2001. **13**(10): p. 3113-3125.
32. Agondanou, J.H., et al., *Gadolinium acetylacetonate tetraphenyl monoporphyrinate complex and some of its derivatives: EXAFS study and molecular dynamics simulation*. Inorganic Chemistry, 2007. **46**(17): p. 6871-6879.
33. Nelson, D.L.C., Michael M., *Lehninger: princípios de bioquímica*, 2002, 2002: São Paulo: Sarvier.
34. Sternberg, E.D.D., D.; Brückner, C., *Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy*. Tetrahedron, 1998. **54**(17): p. 4151-4202.
35. Aronoff, S., *The Absorption Spectra of Chlorophyll and Related Compounds*. Chemical Reviews, 1950. **47**(2): p. 175-195.
36. Moan, J.P., Q., *An outline of the hundred-year history of PDT*. Anticancer Research, 2003. **23**(5A): p. 3591-3600.
37. Dougherty, H., et al., *Photodynamic Therapy*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. **90**(12): p. 889-905.
38. Simplicio, F.M., F.; Hioka, N., *Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos*. Química Nova, 2002. **25**: p. 801-807.
39. Armstrong, J.A., *Saturable Optical Absorption in Phthalocyanine Dyes*. Journal of Applied Physics, 1965. **36**(2): p. 471.
40. Machado, A.E.H., *Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas*. Química Nova, 2000. **23**: p. 237-243.

41. Marmur, E.S.S., C.D.; Goldberg, D.J., *A Review of Laser and Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer*. Dermatologic Surgery, 2004. **30**: p. 264-271.
42. Ribeiro, J.N., et al., *Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer*. Physicae, 2005. **5**: p. 5.
43. Banaś, T., et al., *Uptake of photofrin II, a photosensitizer used in photodynamic therapy, by tumour cells in vitro*. Acta Biochimica Polonica, 2003. **50**(2): p. 509 - 513.
44. Meissner, P.M., G.; Coulibaly, B.; Witte, S.; Tapsoba, T.; Mansmann, U.; Rengelshausen, J.; Schiek, W.; Jahn, A.; Walter-Sack, I.; Mikus, G.; Burhenne, J.; Riedel, K.-D.; Schirmer, R.H.; Kouyate, B.; Muller, O., *Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine*. Malaria Journal, 2006. **5**(1): p. 84.
45. DeRosa, M.C.C., R.J., *Photosensitized singlet oxygen and its applications*. Coordination Chemistry Reviews, 2002. **233**: p. 351-371.
46. Longo, J.P.F., *Avaliação da terapia fotodinâmica mediada pela Alumínio – Cloro – Ftalocianina em formulação lipossomal sobre o câncer bucal em modelos experimentais in vivo e in vitro.*, in *Faculdade de Medicina*

*Molecular*2008, Universidade de Brasília: Brasília.

47. Lukšienė, Ž., *Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment*. MEDICINA, 2003. **39**(12): p. 1137-1150.
48. Helbock, H.J., et al., *DNA oxidation matters: The HPLC–electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. **95**(1): p. 288-293.
49. Beckman, K.B. and B.N. Ames, *Oxidative Decay of DNA*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(32): p. 19633-19636.
50. Pandey, R.K.Z., G., *Porphyrins as Photosensitizers in Photodynamic Therapy*2000, Boston: Academic Press.
51. Dougherty, T.J., et al., *Photodynamic therapy*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. **90**(12): p. 889-905.
52. Silva, E.R.d.S., E.P.; Ricci-Junior, E., *Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações*. Rev. Bras. Farm., 2009. **90**(3): p. 211-217.
53. Ali, H. and J.E. van Lier, *A new method for the preparation of oxaporphyrins: Reaction of metallo porphyrins with IF*. Tetrahedron Letters, 1997. **38**(47): p. 8173-8176.

54. Berg, K., et al., *Cellular Inhibition of Microtubule Assembly by Photoactivated Sulphonated Meso-tetraphenylporphines*. International Journal of Radiation Biology, 1990. **58**(3): p. 475-487.
55. Adler, A.D., *Solid state possibilities of porphyrin structures*. Journal of Polymer Science Part C Polymer Symposia, 2007. **29**(1): p. 73.
56. Jayashankar, L.S., B.S.; Vijayaraghavan, R.; Betanabhatla, K.S.; AJM, C.; Athimoolam, J.; Saravanan, K.S., *EVALUATION OF PHOTODYNAMIC ACTIVITY OF METALLOPORPHYRINS ON HUMAN NEUROBLASTOMA CELL LINE* Pharmacologyonline, 2008. **1**: p. 66-77.
57. Regehly, M.G., K.; Rancan, F.; Maeda, H.; Böhm, F.; Röder, B., *Water-Soluble Polymer Conjugates of ZnPP for Photodynamic Tumor Therapy*. Bioconjugate Chemistry, 2007. **18**(2): p. 494-499.
58. Araújo, M.G.F.C., W.R.; Veneziani, R.C.S., *Estudo fitoquímico preliminar e bioensaio toxicológico frente a larvas de Artemia salina Leach. de extrato obtido de frutos de Solanum lycocarpum A. St.-Hill (Solanaceae)*. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010. **31**(1): p. 205-209.
59. Nascimento, J.E.M., A.F.M.; Lima e Silva, T.C.; Veras Filho, J.; Santos, E.M.; Albuquerque, U.P.; Amorim, E.L.C. , *Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de Artemia salina Leach. de três espécies medicinais do gênero Phyllanthus (Phyllanthaceae)*. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., 2008. **29**(2): p. 143-148.
60. Siqueira, J.M.B., M.D.; Pereira, N.F.G.; Garcez, W.S.; Boaventura, M.A.D., *Estudo fitoquímico de Unonopsis lindmanii - Annonaceae, biomonitorado pelo ensaio de toxicidade sobre a Artemia salina leach*. Química Nova, 1998. **21**: p. 557-559.
61. Kim, G.-S., et al., *Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of annona muricata in honour of professor G. H. Neil Towers 75th birthday*. Phytochemistry, 1998. **49**(2): p. 565-571.
62. Konopka, K. and T. Goslinski, *Photodynamic Therapy in Dentistry*. Journal of Dental Research, 2007. **86**(8): p. 694-707.
63. Eggerding, D. and R. West, *SYNTHESIS AND PROPERTIES OF DELTIC ACID (DIHYDROXYCYCLOPROPENONE) AND DELTATE ION*. Journal of the American Chemical Society, 1976. **98**(12): p. 3641-3644.
64. Eggerding, D. and R. West, *SYNTHESIS OF MONO-THIOSQUARATE AND 1,2-DITHIOSQUARATE IONS AND THEIR DERIVATIVES*. Journal of Organic Chemistry, 1976. **41**(24): p. 3904-3909.

65. Seitz, G.I., P., *OXOCARBONS AND PSEUDOOXOCARBONS*. Chemical Reviews, 1992. **92**(6): p. 1227-1260.
66. Lopes, J.G.S.d.O., L. F. C.; Edwards, H. G. M.; Santos, P. S., *The Raman spectrum of thiourea-oxocarbon adducts*. Journal of Raman Spectroscopy, 2004. **35**(2): p. 131-139.
67. Onaran, M.B.C., A.B.; Seto, C.T., *Squaric acid-based peptidic inhibitors of matrix metalloprotease-1*. Journal of Organic Chemistry, 2005. **70**(26): p. 10792-10802.
68. Adler, A.D., et al., *A SIMPLIFIED SYNTHESIS FOR MESO-TETRAPHENYLPORPHIN*. Journal of Organic Chemistry, 1967. **32**(2): p. 476-&.
69. de Oliveira, V.E., et al., *Bis(dicyanomethylene)squarate squaraines in their 1,2-and 1,3-forms: Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of compounds containing alkali metals and tetrabutylammonium ions*. Journal of Molecular Structure, 2009. **936**(1-3): p. 239-249.
70. de Oliveira, V.E., R. Diniz, and L.F.C. de Oliveira, *OXOCARBONS, PSEUDO-OXOCARBONS AND SQUARAINES*. Química Nova, 2009. **32**(7): p. 1917-1925.
71. de Oliveira, V.E., et al., *Crystal structure and vibrational spectra of some metal complexes of pseudo-oxocarbon bis(dicyanomethylene)squarate in its cis and trans forms*. Journal of Molecular Structure, 2008. **881**(1-3): p. 57-67.
72. de Oliveira, L.F.C. and P.S. Santos, *CHROMOPHORE SELECTIVE RESONANCE RAMAN ENHANCEMENT IN COPPER(II) SQUARATE COMPLEXES WITH NITROGENOUS COUNTERLIGANDS*. Journal of Molecular Structure, 1991. **245**(3-4): p. 215-220.
73. de Oliveira, L.F.C. and P.S. Santos, *THE INTERACTION OF THE SQUARATE ION WITH TRIVALENT TRANSITION-METAL IONS AS REVEALED BY RESONANCE RAMAN-SPECTROSCOPY*. Journal of Molecular Structure, 1992. **269**(1-2): p. 85-96.
74. Deoliveira, L.F.C. and P.S. Santos, *THE INTERACTION OF THE SQUARATE ION WITH TRIVALENT TRANSITION-METAL IONS AS REVEALED BY RESONANCE RAMAN-SPECTROSCOPY*. Journal of Molecular Structure, 1992. **269**(1-2): p. 85-96.
75. Georgopoulos, S.L., et al., *Vibrational spectroscopy and aromaticity investigation of squarate salts: A theoretical and experimental approach*. Journal of Molecular Structure, 2006. **794**(1-3): p. 63-70.
76. Ribeiro, M.C.C.d.O., L.F.C.; Santos, P.S., *Raman bandshape analysis of oxocarbon ions in aqueous solutions*. Chemical Physics, 1997. **217**(1): p. 71-81.
77. Santos, P.S.A., J.H.; de Oliveira, L.F.C., *RAMAN-SPECTRA OF SOME TRANSITION-METAL SQUARATE AND CROCONATE COMPLEXES*. Journal of Molecular Structure, 1991. **243**(3-4): p. 223-232.

78. Santos, P.S.S., O.; Noda, L.K.; Goncalves, N.S., *Evidences for a localized chromophore in the Ti(IV)squarate complex: a resonance Raman investigation*. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2000. **56**(8): p. 1553-1562.
79. Junqueira, G.M.A., et al., *Theoretical analysis of the oxocarbons: the electronic spectrum of the rhodizonate ion*. *Journal of Molecular Structure-Theochem*, 2005. **719**(1-3): p. 31-39.
80. Junqueira, G.M.A., et al., *Theoretical analysis of the oxocarbons: The solvent and counter-ion effects on the structure and spectroscopic properties of the squarate ion*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2003. **5**(3): p. 437-445.
81. Junqueira, G.M.A., et al., *Theoretical analysis of the oxocarbons: The role played by the solvent and counter-ions in the electronic spectrum of the deltate ion*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2002. **4**(12): p. 2517-2523.
82. Junqueira, G.M.A., et al., *Theoretical analysis of the oxocarbons: structure and spectroscopic properties of croconate ion and its coordination compound with lithium*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2001. **3**(17): p. 3499-3505.
83. Takahashi, M., K. Kaya, and M. Ito, *J. Chem. Phys.*, 1978. **35**: p. 293.
84. Ito, M. and R. West, *NEW AROMATIC ANIONS .4. VIBRATIONAL SPECTRA AND FORCE CONSTANTS FOR C404-2 AND C505-2*. *Journal of the American Chemical Society*, 1963. **85**(17): p. 2580-&.
85. Macintyre, M.M. and M.S. Werkema, *J. Chem. Phys.*, 1964. **42**: p. 3563.
86. Baezinger, N.C., J.J. Hegenbarth, and D.J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963. **85**: p. 1539.
87. West, R., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979. **101**: p. 1710.
88. Lautié, A., M.-F. Lautié, and A. Novak, *Can. J. Chem.*, 1985. **63**: p. 1394.
89. de Oliveira, L.F.C., et al., *Estrutura e espectroscopia vibracional de oxocarbonos e de suas espécies de coordenação*. *Química Nova*, 1992. **15**(1): p. 55-61.
90. Corrêa, C.C., et al., *Transition metal complexes with squarate anion and the pyridyl-donor ligand 1,3-bis(4-pyridyl)propane (BPP): Synthesis, crystal structure and spectroscopic investigation*. *Polyhedron*, 2007. **26**(5): p. 989-995.
91. Lam, C.-K. and T.C.W. Mak, *Novel Anionic Host Lattices Built of Squarate and Thiourea Molecules*. *Tetrahedron*, 2000. **56**(36): p. 6657-6665.
92. Mathew, S., et al., *Supramolecular hydrogen-bonded structures in organic amine squarates*. *Journal of Molecular Structure*, 2002. **641**(2-3): p. 263-279.
93. de Paula, E.E.B., et al., *Unprecedented [mu]-1,2-bis(monodentate) coordination mode of croconate dianion (C5O5²⁻): Synthesis and crystal structures of manganese- and copper-based coordination polymers*. *Polyhedron*, 2011. **30**(2): p. 213-220.

94. Corrêa, C.C., et al., *Synthesis, vibrational spectroscopy and crystal structures of polymers involving transition metals with squarate ions and 1,3-bis(4-pyridyl)propane*. *Vibrational Spectroscopy*, 2007. **45**(2): p. 82-88.
95. Bouayad, A., J.-C. Trombe, and A. Gleizes, *Barium-copper(II) oxocarbon compounds: synthesis, crystal structures and thermal behaviours of $[Ba(H_2O)_5][Cu(C_2O_4)_2(H_2O)]$ and $[Ba(C_4O_4)_{0.5}(H_2O)_2]_2[Cu(C_4O_4)_2(H_2O)_2]$* . *Inorganica Chimica Acta*, 1995. **230**(1-2): p. 1-7.
96. Qin, C., L. Shuneheng, and J. Zubieta, *Synthesis and crystal and molecular structure of a binuclear tin(IV)-squarate species*. *Inorganica Chimica Acta*, 1990. **175**(2): p. 269-272.
97. Castro, I., et al., *Crystal structures and magnetic properties of the squarate-O1, On-bridged dinuclear copper(II) complexes $[Cu_2(phen)_4(C_4O_4)](CF_3SO_3)_2$ [punctuation space]·[punctuation space]3H₂O (n=2) and $[Cu_2(bipy)_4(C_4O_4)](CF_3SO_3)_2$ [punctuation space]·[punctuation space]6H₂O (n=3)*. *Inorganica Chimica Acta*, 1999. **287**(2): p. 173-180.
98. Tong, L. and P. Bi-Xian, *The crystal structure of a squarylium dye, 2,4-bis[(1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-indolinyldene)methyl]cyclobutenediylum-1,3-diolate*. *Dyes and Pigments*, 1999. **43**(2): p. 73-76.
99. Fabre, P.-L., et al., *Pseudo-oxocarbons complexes - complexation of 2,4-bis(dicyanomethylene)-cyclobutane-1,3-dione dianion with copper. X-ray identification and electrochemical properties of the dianion and copper(I) and (II) complexes*. *Canadian Journal of Chemistry*, 2000. **78**(2): p. 280-290.
100. Das, N., et al., *Self-Assembly of Neutral Platinum-Based Supramolecular Ensembles Incorporating Oxocarbon Dianions and Oxalate*. *Inorganic Chemistry*, 2005. **44**(20): p. 7130-7137.
101. Gonçalves, N.S., et al., *Vibrational and resonance Raman study of dithiosquarate*. *Journal of Molecular Structure*, 2003. **645**(2-3): p. 185-191.
102. Fatiadi, A.J., *Synthesis of 1,3-(dicyanomethylene)croconate salts. New bond-delocalized dianion, "Croconate Violet"*. *Journal of the American Chemical Society*, 1978. **100**(8): p. 2586-2587.
103. Akkari, H., et al., *Hydrothermal synthesis, crystal structure and thermal behaviour of the first lanthanide sulfato-squarate, $La_2(H_2O)_4(SO_4)_2(C_4O_4)$* . *Solid State Sciences*, 2006. **8**(6): p. 704-715.
104. Diffraction, O., *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*

A. Oxford Diffraction Ltd, Editor 2007: Oxfordshire, England

105. Sheldrick, G., *Experimental phasing with SHELXC/D/E: combining chain tracing with density modification*. Acta Crystallographica Section D, 2010. **66**(4): p. 479-485.
106. Larson, A.C., *Crystallography Comp.* Vol. 291. 1970.
107. Farrugia, L.J., *Appl. Crystallogr.* 1997. **30**: p. 565.
108. Fleischer, E.B., *ALPHA, BETA, GAMMA, DELTA-TETRA-(4-PYRIDYL)-PORPHINE AND SOME OF ITS METAL COMPLEXES*. Inorganic Chemistry, 1962. **1**(3): p. 493-&.
109. Clearwater, S.J., A.M. Farag, and J.S. Meyer, *Bioavailability and toxicity of dietborne copper and zinc to fish*. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 2002. **132**(3): p. 269-313.
110. Farag, A.M., et al., *Distribution of metals during digestion by cutthroat trout fed benthic invertebrates contaminated in the Clark Fork River, Montana and the Coeur d'Alene River, Idaho, U.S.A., and fed artificially contaminated Artemia*. Journal of Fish Biology, 2000. **56**(1): p. 173-190.
111. Cheung, C.W. and K.S. Chan, *Base-Promoted Selective Aryl Carbon–Bromine Bond Cleavage by Iridium(III) Porphyrin for Iridium(III) Porphyrin Aryl Synthesis: A Metalloradical Ipso Addition–Elimination Mechanism*. Organometallics, 2011. **30**(7): p. 1768-1771.
112. Hoshino, A. and M. Nakamura, *Determination of the ¹³C NMR chemical shifts in an a_{2u} type iron(III) porphyrin cation radical*. Chemical Communications, 2005(7): p. 915-917.
113. Senge, M.O., et al., *The meso-[beta]-linkage as structural motif in porphyrin-based donor-acceptor compounds*. Tetrahedron Letters, 2004. **45**(17): p. 3363-3367.
114. Brückner, C., et al., *Preparation of [meso-tetraphenylchlorophinato]nickel(II) by stepwise deformylation of [meso-tetraphenyl-2,3-diformyl-secochlorinato]nickel(II): conformational consequences of breaking the structural integrity of nickel porphyrins*. Inorganica Chimica Acta, 2005. **358**(10): p. 2943-2953.
115. Assour, J.M., *Electron Spin Resonance of Tetraphenylporphine Chelates*. The Journal of Chemical Physics, 1965. **43**(7): p. 2477-2489.
116. de Oliveira, V.E., et al., *Structural and spectroscopy studies of the zinc complex of p-hydroxyphenylporphyrin*. Journal of Molecular Structure, in press.
117. Boucher, L.J. and J.J. Katz, *INFARED SPECTRA OF METALLOPORPHYRINS (4000-160 CM⁻¹)*. Journal of the American Chemical Society, 1967. **89**(6): p. 1340-&.
118. El-Nahass, M.M., et al., *Optical absorption of tetraphenylporphyrin thin films in UV-vis-NIR region*. Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2005. **62**(1-3): p. 11-15.

- 119.El-Nahass, M.M., et al., *Optical absorption of tetraphenylporphyrin thin films in UV-vis-NIR region*. Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2005. **61**(13-14): p. 3026-3031.
- 120.Rush, T.K., R.; Mukherjee, A.; Blackwood, M. E.; Spiro, T.G., *Modeling the Soret-resonant Raman intensities of metalloporphyrins and heme proteins .I. Nickel porphine*. Journal of Physical Chemistry, 1996. **100**(29): p. 12076-12085.
- 121.Scheer, H. and J.J. Kats, *Porphyrins and Metalloporphyrins*1975, Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Company.
- 122.Ranganathan, A.K., G.U., *An experimental electron density investigation of squarate and croconate dianions*. Journal of Physical Chemistry A, 2002. **106**(34): p. 7813-7819.
- 123.IUPAC. [cited 2011 11/05/2011]; Available from: <http://old.iupac.org/publications/compendium/S.html>.
- 124.Gakias, S., et al., *A comparison of the intramolecular and intermolecular hydrogen bonding of N,N'-ethylenebis(aminobenzylidene) in the solid state with its salen analogue*. Journal of Molecular Structure, 2005. **737**(1): p. 69-74.
- 125.Cozzi, P.G., *Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects*. Chemical Society Reviews, 2004. **33**(7): p. 410-421.
- 126.Senol, C., et al., *Syntheses, characterizations and structures of NO donor Schiff base ligands and nickel(II) and copper(II) complexes*. Journal of Molecular Structure. **In Press, Accepted Manuscript**.
- 127.Shebl, M., et al., *Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial activity of mono-, bi- and tri-nuclear metal complexes of a new Schiff base ligand*. Journal of Molecular Structure, 2010. **980**(1-3): p. 39-50.
- 128.Zhou, H.-p., et al., *Synthesis, crystal structures, and two-photon absorption properties of dithiocarbazate Zn(II) and Pd(II) complexes*. Journal of Molecular Structure, 2007. **826**(2-3): p. 205-210.
- 129.Chen, Z.-F., et al., *Synthesis, crystal structure and spectroscopic characterization of silver(I), cadmium(II) complexes with the Schiff base derived from pyridine-2-carboxaldehyde and 4-[(*E*)-2-phenyldiazenyl]aniline*. Journal of Coordination Chemistry, 2006. **59**(2): p. 207 - 214.
- 130.Venturini, A. and J. González, *A CASPT2 and CASSCF Approach to the Cycloaddition of Ketene and Imine: A New Mechanistic Scheme of the Staudinger Reaction*. The Journal of Organic Chemistry, 2002. **67**(25): p. 9089-9092.

131. Jarrahpour, A., et al., *Synthesis of Novel Azo Schiff Bases and Their Antibacterial and Antifungal Activities*. *Molecules*, 2004. **9**(10): p. 815-824.
132. El-masry, A., H. Fahmy, and S. Ali Abdelwahed, *Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives*. *Molecules*, 2000. **5**(12): p. 1429-1438.
133. Ünver, H., et al., *Spectroscopic studies, antimicrobial activities and crystal structures of N-(2-hydroxy-3-methoxybenzalidene)I-aminonaphthalene*. *Journal of Molecular Structure*, 2005. **737**(2-3): p. 159-164.
134. Popp, F.D., *Synthesis of Potential Antineoplastic Agents. X. Preparation and Reactions of Aldehydes Related to Benzaldehyde Mustard I-3*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1964. **7**(2): p. 210-212.
135. Merlo, A.A., H. Gallardo, and T.R. Taylor, *Cristais Líquidos Ferroelétricos - CLF. Uma abordagem sintética*. *Química Nova*, 2001. **24**: p. 354-362.
136. Wang, M., et al., *A Schiff Base Is a Major DNA Adduct of Crotonaldehyde*. *Chemical Research in Toxicology*, 2001. **14**(4): p. 423-430.
137. Onuki, J., et al., *Danos ao DNA promovidos por ácido 5-aminolevulínico: possível associação com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em portadores de porfiria aguda intermitente*. *Química Nova*, 2002. **25**: p. 594-608.
138. Hadjoudis, E., et al., *Photochromism and thermochromism of solid trans-N,N'-bis-(salicylidene)-1,2-cyclohexanediamines and trans-N,N'-bis-(2-hydroxy-naphylidene)-1,2-cyclohexanediamine*. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2004. **162**(2-3): p. 521-530.
139. Kristiansson, O., et al., *A structural study of the hydrated and the dimethylsulfoxide, N,N'-dimethylpropyleneurea, acetonitrile, pyridine and N,N-dimethylthioformamide solvated nickel(II) ion in solution and solid state*. *Inorganica Chimica Acta*, 2003. **344**: p. 15-27.
140. Cunningham, K.L., et al., *EPR Spectra, Luminescence Data, and Radiationless Decay Processes of Copper(II) Porphyrins*. *Inorganic Chemistry*, 1997. **36**(4): p. 608-613.
141. Bertini, I. and R. Pierattelli, *Copper(II) proteins are amenable for NMR investigations*. *Pure Appl. Chem.*, 2004. **76**(2): p. 321-333.
142. Pasternack, R.F., M.A. Cobb, and N. Sutin, *Substitution and oxidation-reduction reactions of a water-soluble porphyrin. Tetrakis(4-N-methylpyridyl)porphinecobalt(III)-pyridine system*. *Inorganic Chemistry*, 1975. **14**(4): p. 866-873.
143. Anderson, O.P. and D.K. Lavalley, *N-Methylporphyrin complexes. Crystal and molecular structure of chloro-N-methyl-.alpha.,.beta.,.gamma.,.delta.-tetraphenylporphinatocobalt(II)*. *Journal of the American Chemical Society*, 1977. **99**(5): p. 1404-1409.

144. Scheidt, W.R., *Trends in metalloporphyrin stereochemistry*. Accounts of Chemical Research, 1977. **10**(9): p. 339-345.
145. Ježek, P., et al., *Experimental photodynamic therapy with MESO-tetrakisphenylporphyrin (TPP) in liposomes leads to disintegration of human amelanotic melanoma implanted to nude mice*. International Journal of Cancer, 2003. **103**(5): p. 693-702.
146. Shan, J., et al., *Pegylated Composite Nanoparticles Containing Upconverting Phosphors and meso-Tetraphenyl porphine (TPP) for Photodynamic Therapy*. Advanced Functional Materials, 2011: p. n/a-n/a.
147. Wyřbek, P., A. Mikus, and S. Ostrowski, *Synthesis of Some Porphyrinyl Dyads Utilizing TPP–Diene Moiety Architected Around One of the meso-Phenyl Rings*. Jordan Journal of Chemistry, 2006. **1**(1): p. 39-45.
148. Smith, K.M., "Comprehensive Organic Chemistry-The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. D. Barton and W.D. Ollis 1979, Oxford: Pergamon Press.
149. Serra, A.C., et al., *Halogen atom effect on photophysical and photodynamic characteristics of derivatives of 5,10,15,20-tetrakis(3-hydroxyphenyl)porphyrin*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2008. **92**(1): p. 59-65.
150. <http://www.photobiology.com/index.htm>. [cited 2011 10/01]; Available from: <http://www.photobiology.com/index.htm>.
151. Paul-Roth, C.O. and G. Simonneaux, *Porphyrins with fluorenyl and fluorenone pendant arms as red-light-emitting devices*. Comptes Rendus Chimie, 2006. **9**(10): p. 1277-1286.
152. Kassab, K., *Photophysical and photosensitizing properties of selected cyanines*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2002. **68**(1): p. 15-22.
153. Muthukumar, C., S.D. Kesarkar, and D.N. Srivastava, *Conductometric mercury [II] sensor based on polyaniline-cryptand-222 hybrid*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2007. **602**(2): p. 172-180.
154. Jain, P., G.M. Ferrence, and T.D. Lash, *Preparation of Furan and Thiophene-Derived Fulvene Dialdehydes: Synthesis and Structural Characterization of a 22-Oxa-21-carbaporphyrin and a Related Palladium(II) Organometallic Complex†*. The Journal of Organic Chemistry, 2010. **75**(19): p. 6563-6573.
155. Pawlicki, M. and L. Latos-Grażyński, *O-Confused Oxaporphyrin An Intermediate in Formation of 3-Substituted 2-Oxa-21-Carbaporphyrins*. The Journal of Organic Chemistry, 2005. **70**(23): p. 9123-9130.

156. Liu, D., G.M. Ferrence, and T.D. Lash, *Oxybenzporphyrins, Oxypyriporphyrins, Benzocarba porphyrins, and Their 23-Oxa and 23-Thia Analogues: Synthesis, Spectroscopic Characterization, Metalation, and Structural Characterization of a Palladium(II) Organometallic Derivative*. The Journal of Organic Chemistry, 2004. **69**(18): p. 6079-6093.
157. Lash, T.D., et al., *Synthesis, Spectroscopy, and Reactivity of meso-Unsubstituted Azuliporphyrins and Their Heteroanalogues. Oxidative Ring Contractions to Carba-, Oxacarba-, Thiacarba-, and Selenacarba porphyrins*. The Journal of Organic Chemistry, 2004. **69**(25): p. 8851-8864.
158. van Slageren, J., et al., *High frequency EPR of a copper(II) trimer: experiment time scale effects in EPR spectroscopy*. Inorganica Chimica Acta, 2003. **351**: p. 59-62.
159. Rowlands, C.C. and D.M. Murphy, *EPR Spectroscopy, Theory*, in *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, L. John, Editor 1999, Academic Press: Oxford. p. 531-541.
160. Vistnes, A.I., *Magnetization hysteresis electron paramagnetic resonance. A new null phase insensitive saturation transfer EPR technique with high sensitivity to slow motion*. Biophysical Journal, 1983. **43**(1): p. 31-37.
161. Salmon, C.E.G., et al., *Simulação de espectros de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) através do programa NLSL*. Química Nova, 2007. **30**: p. 1240-1248.
162. Zheng, W., et al., *UV-visible, fluorescence and EPR properties of porphyrins and metalloporphyrins*. Dyes and Pigments, 2008. **77**(1): p. 153-157.
163. Schlabach, M., et al., *NMR study of kinetic HH/HD/DH/DD isotope effects on the tautomerism of acetylporphyrin: evidence for a stepwise double proton transfer*. Journal of the American Chemical Society, 1993. **115**(11): p. 4554-4565.
164. Milgrom, L.R., J.P. Hill, and W.D. Flitter, *Facile aerial oxidation of porphyrins. Part 16. Phenolic porphyrins without tert-butyl substituents*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1994(3): p. 521-524.
165. Caudle, M.T., et al., *EPR and Magnetic Properties of Heteronuclear $MnMg_6-n(O_2CNEt_2)_2$: Impact of Structural Distortions on Mn(II) in Weak Ligand Fields*. Inorganic Chemistry, 2003. **43**(2): p. 506-514.
166. Walker, F.A., *Electron spin resonance study of coordination to the fifth and sixth positions of .alpha.,.beta.,.gamma.,.delta.-tetra(p-methoxyphenyl)porphinatocobalt(II)*. Journal of the American Chemical Society, 1970. **92**(14): p. 4235-4244.
167. Roberts, E.M., W.S. Koski, and W.S. Caughey, *Electron Spin Resonance of Some Vanadyl Porphyrins*. The Journal of Chemical Physics, 1961. **34**(2): p. 591-593.

168. Abragam, A. and B. Bleaney, *Electron Paramagnetic Resonance of Transition Ions* 1970, Oxford: Clarendon Press.
169. Pilbrow, J.A., *Transition Ion Electron Paramagnetic Resonance* 1990, Oxford: Clarendon.
170. Bencini, A., et al., *The epr spectra of the inhibitor derivatives of cobalt carbonic anhydrase*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1981. **14**(1): p. 81-93.
171. Peloi, L.S., et al., *Photodynamic effect of light-emitting diode light on cell growth inhibition induced by methylene blue*. *J. Biosci*, 2008. **33**(2): p. 231-237.
172. Verma, S.W., Gregory M.; Mai, Z.; Hasan, T., *Strategies for Enhanced Photodynamic Therapy Effects†*. *Photochemistry and Photobiology*, 2007. **83**(5): p. 996-1005.
173. Awan, M.A. and S.A. Tarin, *Review of photodynamic therapy*. Surgeon (Edinburgh University Press), 2006. **4**(4): p. 231-236.
174. Harris, C.C., *Protein-protein interactions for cancer therapy*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006. **103**(6): p. 1659-1660.
175. Biesaga, M., K. Pyrzynska, and M. Trojanowicz, *Porphyrins in analytical chemistry. A review*. *Talanta*, 2000. **51**(2): p. 209-224.
176. Hunter, C.A. and J.K.M. Sanders, *The nature of .pi.-.pi. interactions*. *Journal of the American Chemical Society*, 1990. **112**(14): p. 5525-5534.
177. Li, Z.-y.e.a., *Resonance Raman Study of Aggregated Meso -tetra(4-pyridinium)porphyrin Diacid*. *Chinese Journal of Chemical Physics*, 2009. **22**(4): p. 346.
178. Monsù Scolaro, L., et al., *Nucleation effects in the aggregation of water-soluble porphyrin aqueous solutions*. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2002. **304**(1-2): p. 158-169.
179. Lauceri, R., et al., *Porphyrin binding and self-aggregation onto polymeric matrix: a combined spectroscopic and modelling approach*. *Inorganica Chimica Acta*, 2001. **317**(1-2): p. 282-289.
180. da Silva, A.R., *Preparação, Caracterização e Avaliação de Nanoesferas de PLGA (50:50) contendo In(III)-Meso-tetrafenilporfirina para Aplicação em Terapia Fotodinâmica* in *Departamento de Físico-Química* 2007, Universidade Estadual de Campinas: Campinas. p. 155.
181. Kadish, K.M., et al., *Micellar effects on the aggregation of tetraanionic porphyrins. Spectroscopic characterization of free-base meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin, (TPPS)H₂, and (TPPS)M (M = zinc(II), copper(II), and vanadyl) in aqueous micellar media*. *Inorganic Chemistry*, 1989. **28**(14): p. 2725-2731.
182. Aggarwal, L.P.F. and I.E. Borissevitch, *On the dynamics of the TPPS₄ aggregation in aqueous solutions: Successive formation of H and J aggregates*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2006. **63**(1): p. 227-233.

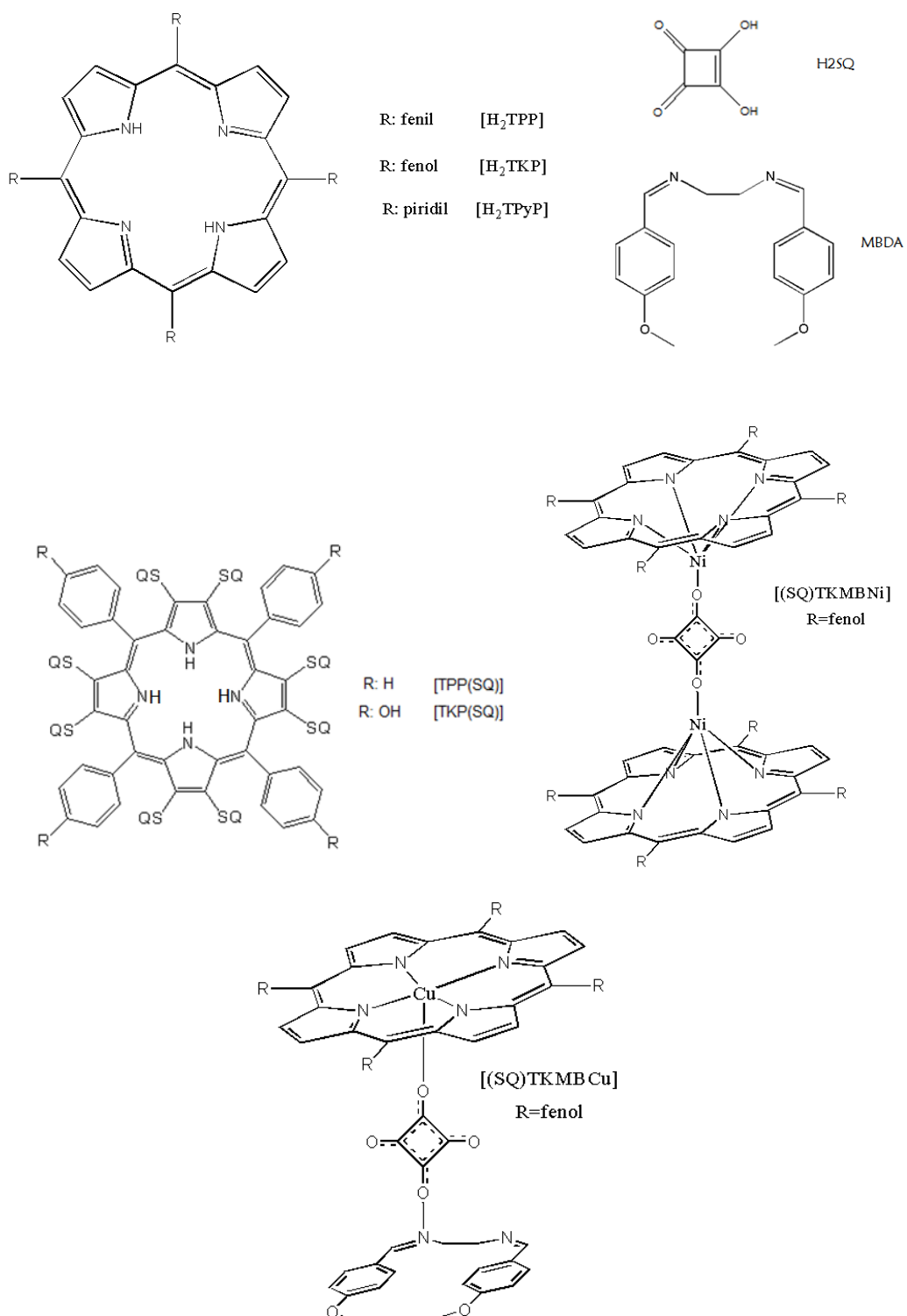
- 183.Hamblin, M.R. and T. Hasan, *Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease?* Photochemical & Photobiological Sciences, 2004. **3**(5): p. 436-450.
- 184.Choi, M.-S., *One-dimensional porphyrin H-aggregates induced by solvent polarity.* Tetrahedron Letters, 2008. **49**(49): p. 7050-7053.
- 185.Mosinger, J., et al., *Light-induced aggregation of cationic porphyrins.* Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2006. **181**(2-3): p. 283-289.
- 186.Sugimoto, T., et al., *Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies.* Tetrahedron Letters, 2005. **46**(32): p. 5347-5350.
- 187.Ribeiro, J.N. and R.A. Jorge, *Análise das propriedades anticancerígenas de meso-tetramesitilporfirina empregando métodos espectroscópicos.* Revista Analytica, 2004. **10**: p. 43-49.
- 188.Tominaga, T.T., et al., *ESTUDOS ESPECTROSCÓPICOS DA PORFIRINA CATIÔNICA MESO-TETRAKIS (N-METIL-4-PIRIDIL) (TMPyP) EM PRESENÇA DE MICELAS IÔNICAS DE CTAB, SDS E HPS.* Publ. UEPG Ci. Exatas Terra, Ci. Agr. Eng., Ponta Grossa, 2004. **10**(2): p. 7-14.
- 189.Tominaga, T.T., et al., *Estudos Espectroscópicos da porfirina catiônica meso-tetrakis(N-metil-4-piridil) (TMPyP) em presença de micelas iônicas de CTAB, SDS e HPS.* Publ. UEPG Ci. Exatas Terra, Ci. Agr. Eng., Ponta Grossa, 2004. **10**(2): p. 7-14.
- 190.Liegel, R.M., *Porfirinas e metaloporfirinas catiônicas aquossolúveis: síntese e caracterização de derivados benzilpiridínio substituídos.*, in *Química1996*, Universidade de São Paulo: São Paulo. p. 90.
- 191.Geladi, P., *Chemometrics in spectroscopy. Part 1. Classical chemometrics.* Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy, 2003. **58**(5): p. 767-782.
- 192.Hopke, P.K., *The evolution of chemometrics.* Analytica Chimica Acta, 2003. **500**(1-2): p. 365-377.
- 193.Haaland, D.M. and E.V. Thomas, *Partial least-squares methods for spectral analyses. 1. Relation to other quantitative calibration methods and the extraction of qualitative information.* Analytical Chemistry, 1988. **60**(11): p. 1193-1202.
- 194.Ferreira, M.M.C., et al., *Quimiometria I: calibração multivariada, um tutorial.* Química Nova, 1999. **22**: p. 724-731.
- 195.Prado-Manso, C.M.C.V., E.A.; Vinhado, F.S.; Sacco, H.C.; Ciuffi, K.J.; Martins, P.R.; Ferreira, A.G.; Lindsay-Smith, J.R.; Nascimento, O.R.; Iamamoto, Y., *Characterization and catalytic activity of iron(III) mono(4-N-methyl pyridyl)-tris(halophenyl) porphyrins in homogeneous and*

- heterogeneous systems*. Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 1999. **150**(1-2): p. 251-266.
- 196.Saldanha, T.C.B., M.C.U.d. Araújo, and B.d. Barros Neto, *Análise multicomponente simultânea por espectrofotometria de absorção molecular UV-VIS*. Química Nova, 1999. **22**: p. 847-853.
- 197.Lucasius, C.B. and G. Kateman, Chemom. Int. Lab. Sys., 1994. **25**: p. 99.
- 198.Costa Filho, P.A.d. and R.J. Poppi, *Algoritmo genético em química*. Química Nova, 1999. **22**: p. 405-411.
- 199.Meglen, R.R., *Chemometrics: Its role in chemistry and measurement sciences*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 1988. **3**(1-2): p. 17-29.
- 200.Leardi, R., R. Boggia, and M. Terrile, J. Chemom. , 1992. **6**: p. 267.
- 201.Mikol, V. and R. Giegé, *Phase diagram of a crystalline protein: Determination of the solubility of concanavalin A by a microquantitation assay*. Journal of Crystal Growth, 1989. **97**(2): p. 324-332.
- 202.Ries-Kautt, M.M. and A.F. Ducruix, *Relative effectiveness of various ions on the solubility and crystal growth of lysozyme*. Journal of Biological Chemistry, 1989. **264**(2): p. 745-748.
- 203.Heidner, E., *Protein crystallizations : The functional dependence of the nucleation rate on the protein concentration and the solubility*. Journal of Crystal Growth, 1978. **44**(2): p. 139-144.
- 204.Soga, T., et al., *Crystal growth and solubility studies of Aspergillus niger acid proteinase A in the presence of both a salt and an organic solvent*. Journal of Crystal Growth, 1999. **196**(2-4): p. 291-296.
- 205.Guilloteau, J.-P., M.M. Rie`s-Kautt, and A.F. Ducruix, *Variation of lysozyme solubility as a function of temperature in the presence of organic and inorganic salts*. Journal of Crystal Growth, 1992. **122**(1-4): p. 223-230.
- 206.Timofeeva, V.A., *Isomorphic impurity distribution in garnets as a function of the solubility of the tri-valent oxides in molten salts and of the method of crystal growth*. Journal of Crystal Growth, 1968. **3-4**: p. 496-499.
- 207.Manna, B.K., S.C. Bera, and K.K. Rohatgi-Mukherjee, *Effect of solvent and pH on the spectral characteristics of meso-tetrakis(p-hydroxyphenyl) porphyrin in dimethylformamide and dimethylformamide + water mixed solvents*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 1995. **51**(6): p. 1051-1060.
- 208.Humphrey, J. and D. Kuciauskas, *Charge-Transfer States Determine Iron Porphyrin Film Third-Order Nonlinear Optical Properties in the near-IR Spectral Region*. The Journal of Physical Chemistry B, 2004. **108**(32): p. 12016-12023.

209. Goldberg, I., *Metalloporphyrin Molecular Sieves*. Chemistry – A European Journal, 2000. **6**(21): p. 3863-3870.
210. Diskin-Posner, Y., R. Krishna Kumar, and I. Goldberg, *Solid-state supramolecular chemistry of porphyrins. Stacked and layered heterogeneous aggregation modes of tetraarylporphyrins with crown ethers*. New Journal of Chemistry, 1999. **23**(8): p. 885-890.
211. Langford, S.J. and C.P. Woodward, *Synthesis, characterisation and X-ray structure of a novel porphyrin array employing Zn-O and O-H...O bonding motifs*. Polyhedron, 2007. **26**(2): p. 338-343.
212. Suslick, K.S., et al., *Microporous Porphyrin Solids*. Accounts of Chemical Research, 2005. **38**(4): p. 283-291.
213. Colthup, N.B., L.H. Daley, and S.E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy* 1975, New York: Academic Press.
214. Lubich, L. and S. Oss, *Vibrational spectroscopy of CH/NH stretches in pyrrole: An algebraic approach*. The Journal of Chemical Physics, 1997. **106**(13): p. 5379-5392.
215. Rush, T.S., et al., *Computational Modeling of Metalloporphyrin Structure and Vibrational Spectra: Porphyrin Ruffling in NiTPP*. The Journal of Physical Chemistry B, 2000. **104**(20): p. 5020-5034.
216. Li, X.Y., et al., *Consistent porphyrin force field. I. Normal-mode analysis for nickel porphine and nickel tetraphenylporphine from resonance Raman and infrared spectra and isotope shifts*. The Journal of Physical Chemistry, 1990. **94**(1): p. 31-47.
217. Prendergast, K. and T.G. Spiro, *Core expansion, ruffling, and doming effects on metalloporphyrin vibrational frequencies*. Journal of the American Chemical Society, 1992. **114**(10): p. 3793-3801.
218. Guo, H., et al., *Sequential Deprotonation of meso-(p-Hydroxyphenyl)porphyrins in DMF: From Hyperporphyrins to Sodium Porphyrin Complexes*. The Journal of Physical Chemistry B, 2005. **110**(1): p. 587-594.
219. Bonnett, R. and G. Martínez, *Photobleaching of Compounds of the 5,10,15,20-Tetrakis(m-hydroxyphenyl)porphyrin Series (m-THPP, m-THPC, and m-THPBC)*. Organic Letters, 2002. **4**(12): p. 2013-2016.

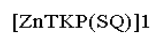
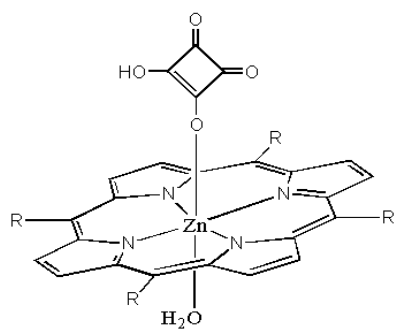
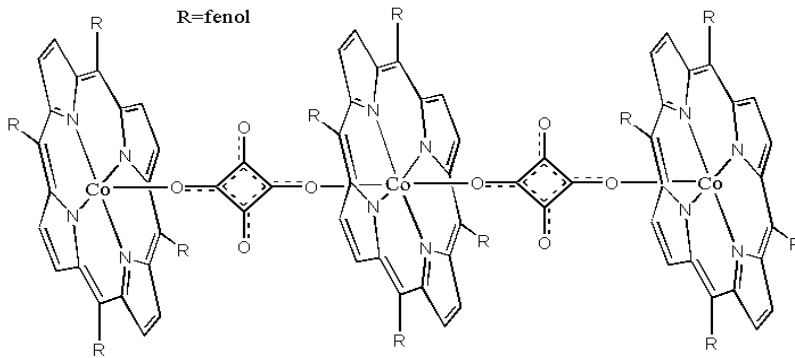
Apêndice

Estruturas de alguns complexos porfirínicos sintetizados e suas respectivas codificações

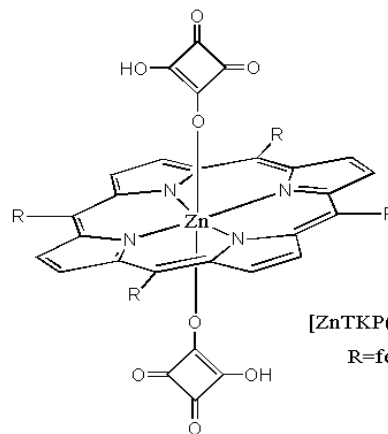




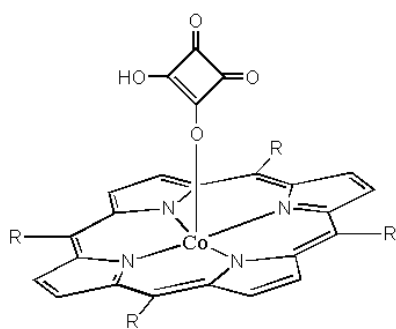
R=fenol



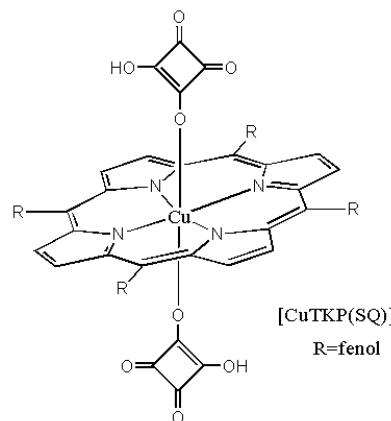
R=fenol



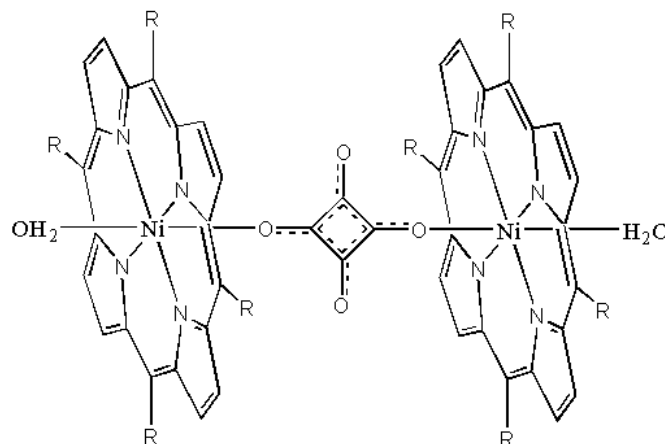
R=fenol



R=fenol



R=fenol



R=OH

