



Universidade de Aveiro Departamento de Química

2009

**Maria Cidália
Rodrigues Castro**

**Oxidação de compostos orgânicos com H_2O_2
catalisada por metaloporfirinas**



**Maria Cidália
Rodrigues Castro**

**Oxidação de compostos orgânicos com H_2O_2
catalisada por metaloporfirinas**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Mário Manuel Quialheiro Simões e da Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves, respectivamente professor auxiliar e professora associada com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho a todos os que sempre acreditaram em mim, especialmente à minha família e amigos.

“A diferença entre o possível e o impossível está na vontade humana.”
Louis Pasteur

o júri
Presidente

Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Doutora Susana Luísa Henriques Rebelo
Investigadora Auxiliar do Requite – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves
Professora Associada com Agregação da Universidade de Aveiro

Doutor Mário Manuel Quilheiro Simões
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Agradecimentos

Desejo exprimir os meus sinceros agradecimentos a todos os que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho:

Aos meus orientadores: Doutor Mário Simões e Doutora Graça Neves, por todo o acompanhamento, conhecimento científico, confiança e motivação transmitida ao longo destes dois últimos anos.

Ao Rodrigo: um agradecimento especial por todos os conhecimentos transmitidos e pela sua imutável disponibilidade e paciência em horas de desespero.

Ao Professor Doutor Artur Silva pela sua constante disponibilidade, paciência e boa disposição na ajuda na interpretação os espectros de RMN.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dr^a Cristina Barros, técnicos responsáveis pela espectroscopia de RMN e espectrometria de massa, respectivamente, pela colaboração prestada.

Ao Dr. Carlos Pascoal Neto pela disponibilização do cromatógrafo de gás Varian 3350, equipamento essencial para a realização deste trabalho.

À Dr.^a Fátima Condesso pela amizade e carinho demonstrados e pela prontidão no atendimento aos meus pedidos.

A todas as minhas colegas de laboratório: Adriana, Angélica, Catarina, Cláudia, Diana, Djenisa, Eliana, Joana, Juliana, Rita e Sónia: pela paciência, disponibilidade, carinho, amizade com que se sempre me trataram, quer nos melhores quer nos piores momentos. A vocês o meu obrigado por serem pessoas simplesmente inesquecíveis.

Aos meus pais e irmãos por todo o apoio e confiança depositada.

A todos os que me rodeiam, pelo carinho, confiança, apoio incondicional e paciência infinita.

À Universidade de Aveiro e ao Departamento de Química por me terem proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

palavras-chave

Manganês(III), porfirinas, clorinas, catálise biomimética, catálise homogénea, oxidação, peróxido de hidrogénio, PEG₅₀₀₀

Resumo

A procura de catalisadores robustos e eficientes, nomeadamente catalisadores suportados, capazes de promover a oxidação selectiva de compostos orgânicos de forma sustentável, tem sido um dos maiores desafios da química orgânica nas últimas décadas.

O uso de metaloporfirinas como catalisadores em reacções de oxidação com vários oxidantes, de onde se deve destacar o peróxido de hidrogénio, e a sua aplicação na transformação de compostos orgânicos têm levado ao desenvolvimento de alguns métodos eficientes, ambientalmente benignos, com grande potencial em síntese química de pequena escala, bem como em futuras utilizações à escala industrial.

Estes estudos têm levado a várias considerações sobre os processos de actuação destes catalisadores, que originam transformações semelhantes às verificadas *in vivo*, quando catalisadas pelo citocromo P450.

O trabalho experimental apresentado nesta dissertação envolveu a síntese de catalisadores robustos baseados na *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina. No capítulo 1 desta dissertação é feita uma breve revisão bibliográfica sobre a síntese de porfirinas e de metaloporfirinas, bem como de algumas aplicações destes complexos em catálise oxidativa.

No capítulo 2 são apresentadas as rotas sintéticas que levaram à obtenção da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina e dos seus derivados, quer por intermédio de uma reacção de cicloadição 1,3-dipolar com um ileto de azometino, quer através da ligação covalente da porfirina a um suporte do tipo polietilenoglicol (PEG₅₀₀₀). Por fim, as formas livres obtidas foram complexadas com acetato de manganês(II).

A fase seguinte do trabalho, descrita no capítulo 3, compreendeu a avaliação da actividade catalítica dos complexos preparados, em processos de oxidação, todos em fase homogénea, usando sempre o peróxido de hidrogénio como oxidante. Nestes ensaios foram estudados seis substratos, designadamente *cis*-cicloocteno, 1-naftol, *o*-cresol, *m*-cresol, timol e carvacrol. A eficiência dos catalisadores não suportados foi comparada com a do catalisador suportado, de modo a avaliar a possível influência do suporte (PEG₅₀₀₀) na eficiência e/ou na estabilidade do catalisador porfirínico.

Keywords

Manganese(III), porphyrins, chlorins, biomimetic catalysis, homogeneous catalysis, oxidation, hydrogen peroxide, PEG₅₀₀₀

Abstract

The demand for robust and efficient catalysts, especially supported ones, capable of promoting the selective oxidation of organic compounds in a sustainable way, has been one of the greatest challenges of organic chemistry in the recent decades.

The use of metalloporphyrins as catalysts in oxidation reactions with several oxidants, particularly hydrogen peroxide, and its application in the transformation of organic compounds have led to the development of some efficient, environmentally benign methods, with great potential in small scale chemical synthesis, as well as in future uses on an industrial scale.

These studies have led to several considerations on the mode of action of these catalysts, which promote transformations similar to those observed *in vivo*, when catalysed by cytochrome P450 enzymes.

The experimental work presented in this dissertation involves the synthesis of robust catalysts based on *meso*-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin.

Chapter 1 of this dissertation is a brief review on the synthesis of porphyrins and metalloporphyrins and on some applications of these complexes in oxidative catalysis.

In chapter 2 the synthetic routes that lead to *meso*-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin and its derivatives, are presented, either through a 1,3-cycloaddition reaction with an azomethine ylide, either by covalent linkage of the porphyrin to poly(ethylene glycol) (PEG₅₀₀₀) support. Finally, the free forms obtained were metallated by complexation with manganese acetate(II).

The next phase of the work, described in chapter 3, include the evaluation of the catalytic activity of the complexes prepared, in oxidation processes, all in homogeneous phase, always using hydrogen peroxide as oxidant. Six substrates were studied, namely *cis*-cyclooctene, 1-naphthol, *o*-cresol, *m*-cresol, thymol and carvacrol. The efficiency of unsupported catalysts was compared with that of the supported catalyst, in order to evaluate the possible influence of PEG₅₀₀₀ in the efficiency and/or stability of the porphyrin catalyst.

Índice

Índice de figuras	iii
Índice de esquemas.....	iv
Índice de tabelas	v
Abreviaturas.....	vii
Capítulo 1	1
INTRODUÇÃO.....	3
1.1. Macrociclos tetrapirrólicos.....	3
1.1.1. Macrociclos tetrapirrólicos e suas definições estruturais.....	3
1.1.2. Propriedades físico-químicas.....	5
1.1.3. Reactividade do macrociclo porfirínico	7
1.1.4. Síntese de porfirinas <i>meso</i> -substituídas	8
1.1.5. Reacções de cicloadição 1,3-dipolar	12
1.1.6. Aplicações.....	14
1.2. Oxidação catalítica.....	16
1.2.1. Catálise: considerações gerais	16
1.2.2. Hemoproteínas.....	18
1.2.2.1. Citocromo P450 – o catalisador natural	19
1.2.3. Metaloporfirinas – catalisadores sintéticos análogos ao citocromo P450.....	22
1.2.4. Oxidação com peróxido de hidrogénio catalisada por metaloporfirinas	24
1.3. Catálise homogénea e catálise heterogénea	25
1.3.1. Catálise homogénea vs catálise heterogénea.....	25
1.3.2. Heterogeneização de catalisadores porfirínicos	28
Capítulo 2	35
2.1. Síntese dos catalisadores porfirínicos.....	37
2.1.1. Síntese das formas livres dos complexos (I)-(IV)	37
2.1.1.1. Síntese da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (1)	37
2.1.1.2. Síntese da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)clorina (2)	40
2.1.1.3. Síntese da <i>N,N</i> -dimetil- <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil-tetra- hidropirrol[3,4:b])porfirina (3)	43
2.1.1.4. Síntese da TF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂ (4)	44
2.1.2. Síntese dos complexos de manganês (I)-(IV)	48

2.2.	Parte Experimental	51
2.2.1.	Reagentes, Solventes e Equipamentos	51
2.2.2.	Síntese da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (1)	52
2.2.3.	Síntese da <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)clorina (2)	53
2.2.4.	Síntese da <i>N,N</i> -dimetil- <i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil-tetra- hidropirrol[3,4:b]) porfirina (3)	54
2.2.5.	Ligação da porfirina (1) ao PEG ₅₀₀₀	55
2.2.6.	Síntese dos complexos de manganês(III)	55
2.2.7.	Determinação da concentração de metaloporfirina no suporte polimérico	58
2.2.7.1.	Curva de calibração de Mn(TF ₅ PP)OAc (I)	58
2.2.7.2.	Determinação da concentração de metaloporfirina do catalisador (IV)	60
2.2.8.	Considerações finais	60
	Capítulo 3	61
3.1.	Oxidação de compostos orgânicos	63
3.2.	Discussão de resultados	67
3.2.1.	Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno (6)	67
3.2.2.	Oxidação de 1-naftol (8)	71
3.2.3.	Oxidação de <i>o</i> -cresol (10) e de <i>m</i> -cresol (11)	75
3.2.4.	Oxidação de timol (13) e de carvacrol (14)	79
3.3.	Considerações finais	85
3.4.	Parte Experimental	86
3.4.1.	Generalidades	86
3.4.2.	Reacções de oxidação e análise por GC-FID	87
3.4.2.1.	Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno (6)	87
3.4.2.2.	Oxidação de 1-naftol (8)	88
3.4.2.3.	Oxidação de <i>o</i> -cresol (10) e de <i>m</i> -cresol (11)	89
3.4.2.4.	Oxidação de timol (13) e de carvacrol (14)	89
	Referências bibliográficas	93

Índice de figuras

Figura 1 – Estruturas do grupo heme (esquerda) e da clorofila (direita).....	3
Figura 2 - Numeração do macrociclo porfirínico 1.1 segundo Fischer (a) e a IUPAC (b)...	4
Figura 3 – Estruturas do macrociclo porfirínico e seus derivados reduzidos.....	5
Figura 4 – Espectro de UV-Vis típico de uma porfirina.....	7
Figura 5 – Mecanismo geral de uma reacção de cicloadição 1,3-dipolar.....	12
Figura 6 – Estruturas zwitteriónicas do ileto azometínico.	13
Figura 7 – Mecanismos (tipo I e II) de geração de espécies reactivas de oxigénio pela acção da luz, fotossensibilizador e oxigénio no estado fundamental.	15
Figura 8 – Representação gráfica da sequência de passos reaccionais em reacções catalisadas.....	16
Figura 9 – Diagrama de energia de uma reacção catalisada (azul) e não catalisada (preto).	17
Figura 10 – Centro activo da citocromo P450 oxidase.....	20
Figura 11 – Exemplo de metaloporfirinas de primeira, segunda e terceira geração.	23
Figura 12 – Catalisador de Ti-salen ligado a PEG ₅₀₀₀	31
Figura 13 – Complexos porfirínicos de manganês ligados ao PEG	32
Figura 14 – Estrutura das metaloporfirinas para oxidação de azo-pigmentos	33
Figura 15 – Espectro de UV-vis da porfirina (1).....	40
Figura 16 – Espectro de UV-vis da clorina (2).....	42
Figura 17 – Espectro de UV-vis da clorina catiónica (3)	44
Figura 18 – Espectro de RMN de ¹ H da TF ₅ PPH ₂ em CDCl ₃	46
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹⁹ F da TF ₅ PPH ₂ em CDCl ₃	47
Figura 20 – Espectro de RMN de ¹⁹ F da TF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂ em CDCl ₃	48
Figura 21 – Espectro de massa do complexo (I) obtido pelo método de Adler.	49
Figura 22 – Espectro de UV-vis no início e no final da reacção de complexação da porfirina (1)	50
Figura 23 – Gráfico das absorvâncias registadas para a curva de calibração de Mn(TF ₅ PP)OAc.....	59
Figura 24 – Substratos estudados nos testes de catálise oxidativa	66

Figura 25 – Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno nas 3 razões molares usadas com o catalisador (I) . Influência da quantidade de catalisador	69
Figura 26 – Variação da estabilidade dos catalisadores (I) , (II) e (IV) na oxidação de <i>cis</i> - cicloocteno com razão molar sub/cat igual a 150.....	69
Figura 27 – Espectro de UV-Vis ao longo da oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno na presença de (IV) (teste 6).....	70
Figura 28- Oxidação de 1-naftol (8) com o catalisador (II) . Influência do co-catalisador na conversão obtida.....	73
Figura 29 - Oxidação de 1-naftol (8) com o catalisador (II) . Influência do co-catalisador no tempo de reacção, para 100% de conversão.....	74
Figura 30 - Oxidação de <i>m</i> -cresol com o catalisador (I) e acetato de amónio como co- catalisador. Influência da razão molar co-cat/cat no tempo de reacção, para uma conversão de 100%	78
Figura 31 – Oxidação de timol (13) com o catalisador (II) . Influência do co-catalisador..	81

Índice de esquemas

Esquema 1- Esquema reaccional do método de Rothemund	9
Esquema 2 – Esquema reaccional global do método proposto por Lindsey para a síntese de porfirinas.	10
Esquema 3 – Esquema reaccional do método proposto por Gonsalves.	11
Esquema 4- Esquema reaccional de síntese por radiação microondas.....	12
Esquema 5 – Esquema reaccional de síntese de um ileto azometínico e posterior reacção com uma porfirina	13
Esquema 6 – Ciclo catalítico do citocromo P450	21
Esquema 7 – Activação de H ₂ O ₂ através de complexos metaloporfirínicos.....	25
Esquema 8 – Esquema total das sínteses realizadas.....	38
Esquema 9 – Síntese da porfirina (1)	40
Esquema 10 – Mecanismo de formação do ileto azometínico.	41
Esquema 11 – Síntese da clorina (2)	42

Esquema 12 – Síntese da clorina catiónica (3) por metilação de (2).....	43
Esquema 13 – Síntese de $\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ (4)	45
Esquema 14 – Síntese dos complexos (I), (II), (III) e IV)	51
Esquema 15 – Cisão heterolítica e cisão homolítica da espécie (Por)Mn-O-OR.....	64
Esquema 16 – Oxidação de <i>cis</i> -cicloocteno (6).....	67
Esquema 17 – Oxidação de 1-naftol (8)	71
Esquema 18 – Oxidação de <i>o</i> -cresol (10) e de <i>m</i> -cresol (11).....	75
Esquema 19 – Oxidação de timol de (13) e de carvacrol (14)	80
Esquema 20 – Formação da timoquinona (15).....	80

Índice de tabelas

Tabela 1 – Comparação de algumas características de processos homogéneos e heterogéneos	27
Tabela 2 – Desvios químicos (ppm) dos sinais observados nos espectros de RMN ^1H e ^{19}F das porfirinas sintetizadas.....	46
Tabela 3 – Condições reaccionais utilizadas nos estudos de oxidação dos compostos orgânicos.....	65
Tabela 4 – Oxidação do <i>cis</i> -cicloocteno.....	68
Tabela 5 – Oxidação de 1-naftol.....	72
Tabela 6 – Oxidação de <i>o</i> -cresol	76
Tabela 7 – Oxidação de <i>m</i> -cresol	77
Tabela 8 – Oxidação de timol.....	82
Tabela 9 – Oxidação de carvacrol	83

Abreviaturas

A	Absorvância
Ar	Arilo
d	duplete
dd	duplo duplete
DMF	<i>N,N</i> - dimetilformamida
Da	Dalton
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
EM	Espectrometria de massa
equiv.	equivalentes molares
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
GC	cromatografia gasosa
GC-MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa
HOMO	orbital molecular ocupada de mais alta energia
IUPAC	Internacional Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	constante de acoplamento (em hertz)
LUMO	orbital molecular livre de mais baixa energia
m	multiplete
MALDI	Ionização por laser assistida com matriz
<i>m/z</i>	relação massa/carga
$M^{+\bullet}$	ião molecular
$(M+H)^+$	ião molecular protonado
MW	Microondas, do inglês “microwaves”
PEG	polietilenoglicol
PDT	terapia fotodinâmica
PhIO	iodosilbenzeno
ppm	partes por milhão
R_f	factor de retenção
RMN 1H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
RMN ^{19}F	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de flúor
s	singuleto
t	tripleto

TF ₅ PPH ₂	<i>meso</i> -tetraquis(pentafluorofenil)porfirina
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
TMS	tetrametilsilano
UV-Vis	espectrofotometria de ultravioleta/ visível
δ	desvio químico (em ppm)
ϵ	coeficiente de extinção molar
λ	comprimento de onda
$\lambda_{\text{máx}}$	comprimentos de onda para os máximos de absorvância

Capítulo 1

Introdução

INTRODUÇÃO

1.1. Macrociclos tetrapirrólicos

1.1.1. Macrociclos tetrapirrólicos e suas definições estruturais

O termo porfirina deriva do Grego πορφύρα, *porphura*, que significa “pigmento púrpura”.¹

As porfirinas são moléculas orgânicas constituídas por quatro unidades do tipo pirrol ligadas por quatro pontes metínicas. São compostos bastante abundantes na Natureza, onde desempenham funções muito importantes em diversos processos biológicos cruciais para a Vida. O macrociclo tetrapirrólico possui um espaço apropriado para acomodar um íon metálico que se liga aos quatro átomos de azoto presentes no seu centro, passando a ser designado como metaloporfirina. Os representantes mais comuns desta classe de compostos são o grupo heme, que contém ferro, e a clorofila, que contém magnésio (figura 1). Os derivados metálicos da porfirina comportam-se frequentemente como compostos de coordenação, em que o íon metálico ligado aos azotos pode ter capacidade de se ligar a mais um ou dois ligandos presentes no eixo perpendicular ao plano do anel da porfirina.

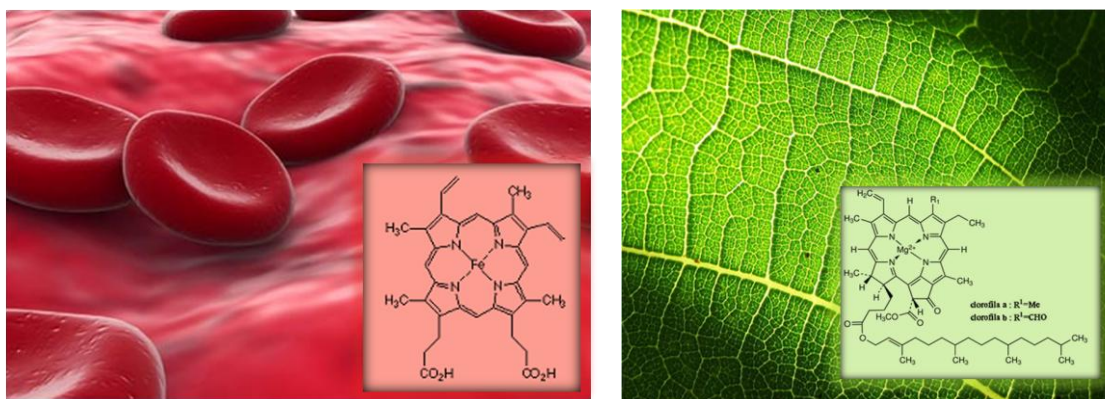


Figura 1 – Estruturas do grupo heme (esquerda) e da clorofila (direita).

A estrutura macrocíclica destes compostos foi sugerida por Küster em 1912. Contudo, a comunidade científica, julgando que a estrutura, devido ao seu tamanho, seria instável, não a aceitou, inclusive o próprio Fischer. Foi no decorrer da sua carreira como

eminente cientista que, em 1929, Fischer estabeleceu um ponto final nesta controvérsia ao conseguir realizar a síntese total do grupo-heme. A importância destas descobertas foi devidamente assinalada pela Academia das Ciências da Suécia ao atribuir, em 1930, o Prémio Nobel a Hans Fischer pelas suas pesquisas na constituição da hemina e da clorofila, e especialmente pela síntese da hemina.²

Existem vários sistemas de nomenclatura³ para o macrociclo porfirínico (**1.1**). No entanto, é de realçar o sistema decorrente da escola de Fischer, que tem como base uma nomenclatura trivial, e o sistema sugerido pela IUPAC, que tem em vista uma maior uniformização dos nomes destes macrociclos.

Na figura 2 (a), encontra-se representada a numeração de um macrociclo porfirínico de acordo com o sistema de Fischer, onde se encontram três tipos de posições: as posições *meso*, que correspondem aos carbonos “interpirrólicos” e que se encontram representadas pelas letras gregas α , β , γ e δ ; as posições α -pirrólicas, que são os carbonos pirrólicos adjacentes aos azotos e que não são numeradas; e, por fim, as posições β -pirrólicas, que são os carbonos não adjacentes aos azotos e que estão numeradas de 1 a 8.

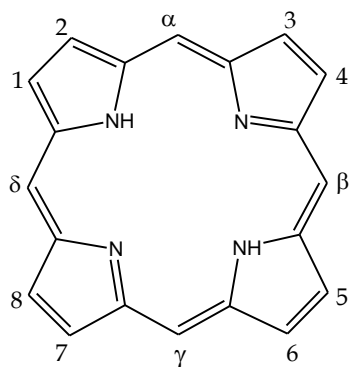
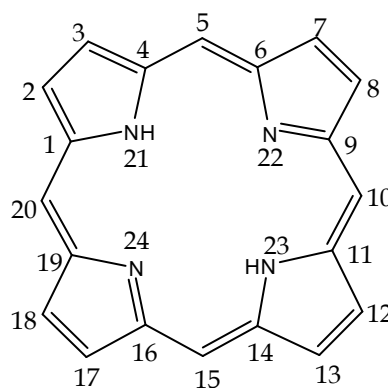
**1.1(a)****1.1(b)**

Figura 2 - Numeração do macrociclo porfirínico **1.1** segundo Fischer (a) e a IUPAC (b).

Com o crescimento do número de porfirinas conhecidas, assim como a importância da radioquímica e da marcação isotópica nos estudos de síntese destes compostos, e com o aparecimento de novas técnicas de análise como RMN de ^{13}C e a difractometria de raios X, tornou-se crucial o estabelecimento de um novo sistema com regras translúcidas, que

considerasse todos os átomos do macrociclo. Para tal, a comissão da IUPAC para a nomenclatura destes compostos recomendou um sistema no qual os átomos, quer sejam os de carbono quer sejam os de azoto, são numerados, como podemos ver na figura 2 (b). Na presente dissertação será adoptada a nomenclatura aconselhada pela IUPAC; contudo, poder-se-ão encontrar referências às posições 5, 10, 15, 20 como posições *meso*, aos carbonos 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18 como carbonos β -pirrólicos e aos restantes como α -pirrólicos.

1.1.2. Propriedades físico-químicas

O macrociclo porfirínico (1.1) pode apresentar várias formas reduzidas, entre as quais se encontram a clorina (1.2), a bacterioclorina (1.3) e a forma isomérica desta última, a isobacterioclorina (1.4) (figura 3). Estas designações estão relacionadas com a presença ou ausência de unidades pirrólicas reduzidas, assim como da posição relativa entre estes anéis.

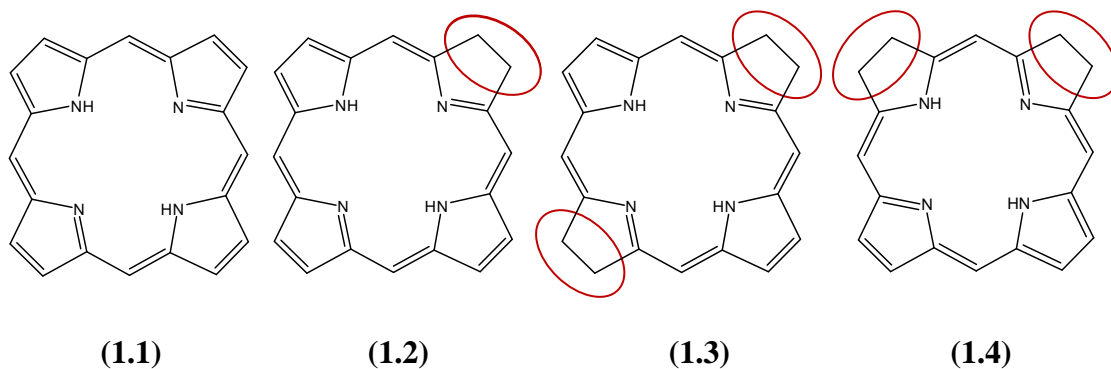


Figura 3 – Estruturas do macrociclo porfirínico e seus derivados reduzidos.

Na porfirina todos os átomos de carbono apresentam uma hibridação sp^2 ; a clorina possui uma das ligações β -pirrólicas reduzida, o que faz com que os dois carbonos desse anel passem a apresentar uma hibridação sp^3 , enquanto a bacterioclorina e a isobacterioclorina

possuem duas ligações β -pirrónicas reduzidas. É de referir que na bacterioclorina estas ligações pertencem a anéis opostos e na isobacterioclorina a anéis adjacentes.

Os sistemas cíclicos podem ser aromáticos se possuírem um número de electrões π que obedeça à lei de Hückel, isto é, $4n+2$ electrões π , onde n é um número natural.⁴ As porfirinas (**1.1**) possuem 22 electrões π ($n=5$), contudo apenas 18 destes electrões contribuem para a aromaticidade do composto. Assim, o carácter aromático é mantido nas clorinas (**1.2**), nas bacterioclorinas (**1.3**) e nas isobacterioclorinas (**1.4**), uma vez que possuem 20 e 18 electrões π , respectivamente.¹

A aromaticidade do macrociclo pode ser verificada directamente por espectroscopia de RMN. No espectro de RMN de ^1H , os sinais correspondentes aos protões pirrónicos N-H surgem à direita do sinal do TMS, enquanto os sinais dos protões das posições *meso* e β -pirrónicas sofrem um grande deslocamento para desvios químicos mais elevados (para a zona típica dos compostos aromáticos, $\delta > 7.5$ ppm). Este tipo de espectro deve-se ao facto da deslocalização electrónica do macrociclo porfirínico provocar uma forte protecção no interior do anel e uma desprotecção no exterior do mesmo.³

O facto de este macrociclo possuir um elevado número de ligações duplas conjugadas permite a absorção de radiação na zona do visível do espectro electromagnético. Esta absorção é evidenciada pela graciosa característica de exibição de cor.¹

O espectro de visível típico das porfirinas é caracterizado pela presença de uma banda característica a cerca de 420 nm. Esta é designada por banda Soret e apresenta um coeficiente de extinção molar muito elevado. O espectro apresenta ainda outras bandas de menor intensidade e que surgem a comprimentos de onda mais elevados, designadas por bandas Q (figura 4). A banda Soret reflecte a presença dos 18 electrões π deslocalizados, os responsáveis pela aromaticidade do macrociclo tetrapirrónico. O número e intensidade relativa das bandas Q pode ser relacionado, para o caso dos macrociclos não complexados, com os substituintes presentes nas posições *meso* e β -pirrónicas, ou então, para o caso de complexos, com a introdução do ião metálico central. Os espectros de UV-Vis dos derivados porfirínicos reduzidos apresentam diferenças significativas relativamente ao da porfirina, nomeadamente no que diz respeito às bandas Q. Assim, devido a estas

diferenças, esta técnica facilita a identificação destes compostos, permitindo a distinção entre clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas. No espectro de visível da clorina, a banda Q com maior comprimento de onda surge a cerca de 650 nm, tal como nas porfirinas, mas com maior intensidade. Em relação às bacterioclorinas esta mesma banda surge na região dos 750 nm e exibe uma intensidade bastante superior à das porfirinas e das clorinas. Por fim, as isobacterioclorinas apresentam três bandas Q de intensidade crescente na zona dos 500-600 nm, seguida de uma banda a comprimentos de onda superiores e de intensidade reduzida.^{1,5,6}

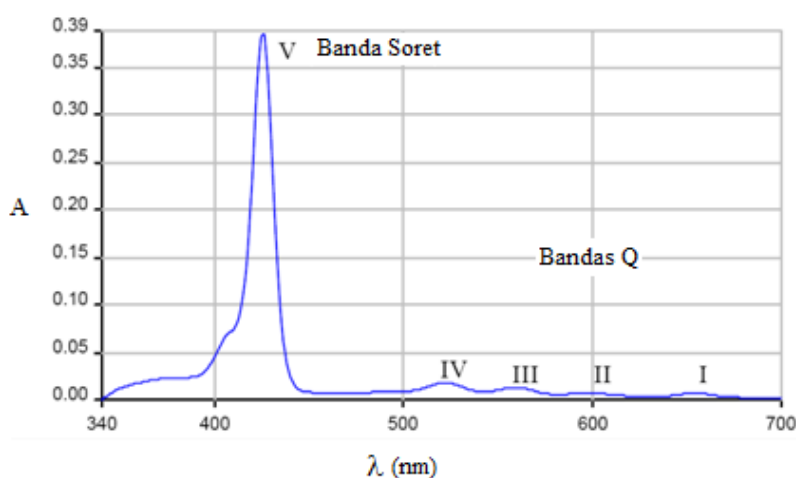


Figura 4 – Espectro de UV-Vis típico de uma porfirina.¹

1.1.3. Reactividade do macrociclo porfirínico

Os macrociclos podem sofrer reacções no interior do macrociclo ou nas posições periféricas.

As reacções que ocorrem no interior do anel podem envolver *N*-alquilação induzida através de agentes alquilantes ou complexação com iões metálicos. Outro tipo de reacção que pode ocorrer é a reacção ácido-base onde, na presença de bases fortes, os grupos NH são desprotonados dando origem a espécies aniónicas, enquanto na presença de ácidos os azotos tipo imina são protonados formando espécies catiónicas.

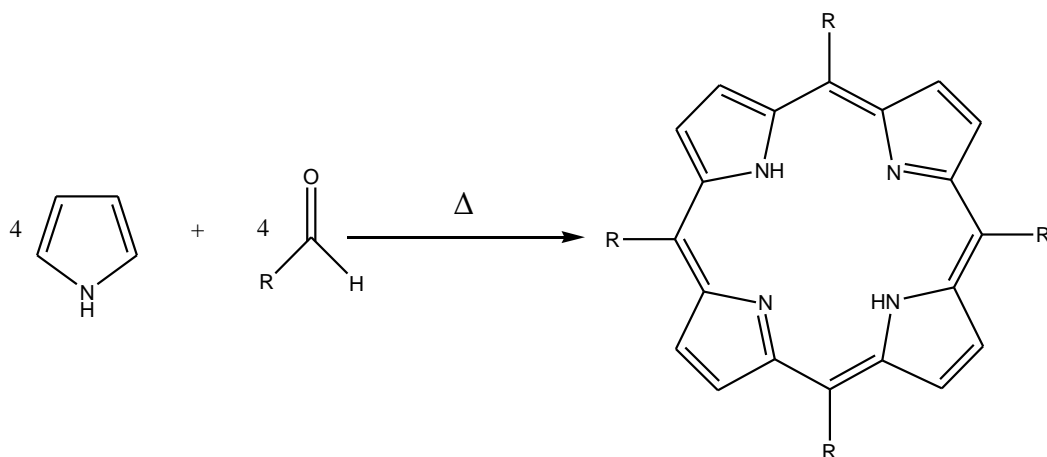
Na periferia do macrociclo pode ocorrer uma maior variedade de reacções. A reacção de substituição electrófila, reacção típica dos aromáticos, é a mais utilizada para a halogenação, nitração, sulfonação, acilação e formilação. Apesar desta última ser a mais usual, também podem ocorrer reacções de oxidação, redução, cicloadição e nucleofílicas.⁷

Considerando apenas o macrociclo, as posições periféricas onde podem ocorrer reacções são as posições *meso* e β -pirrólicas. Na generalidade, os núcleos porfirínicos na sua forma livre são electronicamente mais reactivos nas posições *meso*. A presença de metais no interior do composto interfere no sistema electrónico π , o que influencia a reactividade das posições *meso* e das β -pirrólicas. A utilização de metais de baixa electronegatividade ($Mg < Zn < Cu < Ni < Pd$) provoca a activação das posições *meso*, enquanto se se utilizar a porfirina livre ou complexada com iões mais electronegativos as posições mais activadas são as β -pirrólicas. A utilização de metais de baixa electronegatividade aumenta a densidade electrónica na periferia, o que proporciona o uso destes complexos em reacções com electrófilos; por outro lado, a complexação utilizando metais com elevada electronegatividade provoca o efeito oposto, favorecendo as reacções com nucleófilos. Assim, o tipo de metal utilizado reflecte-se no tipo de reacção que ocorre no macrociclo.^{1,8}

1.1.4. Síntese de porfirinas *meso*-substituídas

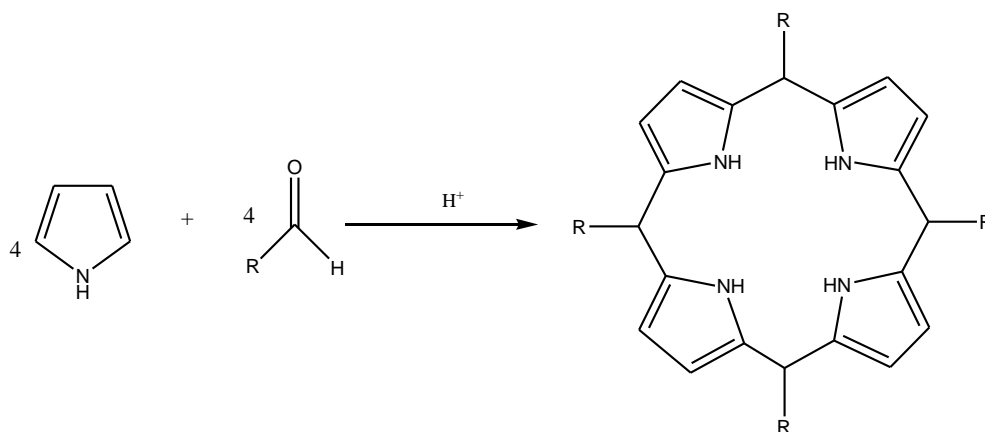
A síntese de porfirinas *meso*-substituídas é realizada há muitos anos, tendo sido Rothmund e seus colaboradores, nos anos 30, os primeiros a sintetizar estes compostos.⁹ No método de Rothmund faz-se reagir o pirrol com um aldeído, num tubo selado, sob condições fortes; contudo, o rendimento obtido é muito baixo (esquema 1).

Anos mais tarde, para melhorar os rendimentos obtidos e suavizar as condições reaccionais, Adler-Longo e Lindsey propuseram novos métodos para a síntese destes compostos. O método de Adler-Longo,¹⁰ para além de permitir rendimentos mais elevados, possibilita também a síntese de um impressionante número de porfirinas *meso*-substituídas a partir de uma variedade de aldeídos.

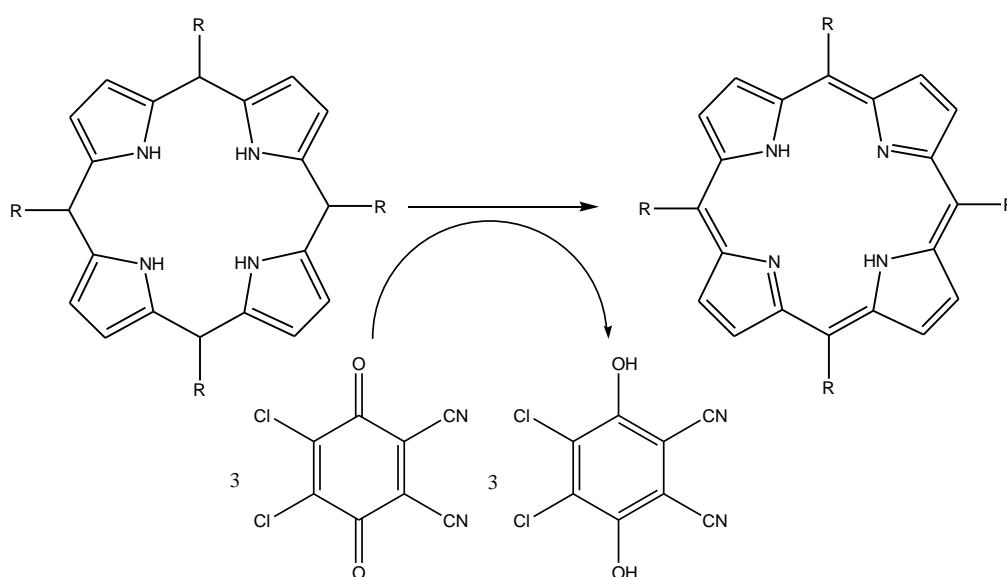
Esquema 1- Esquema reaccional do método de Rothmund.⁹

Lindsey, no final da década de 70, na procura de métodos de síntese com condições mais suaves para a síntese de porfirinas aderiu ao paradigma da biossíntese onde a condensação e a oxidação se dará em dois passos sequenciais. Este método tem uma vantagem única: as condições suaves facilitam a conversão de aldeídos com grupos sensíveis, directamente nas correspondentes porfirinas.¹¹ Este método tem sido aplicado para a síntese de diversos modelos de compostos, e vários investigadores qualificados no campo porfirínico têm expandido este mesmo método em novas e criativas vias para conseguirem obter porfirinas substituídas, entre outras classes. O primeiro passo deste método envolve a formação do porfirinogénio a partir de aldeídos e pirróis (esquema 2), onde a formação de porfirinogénio é como que um auto-arranjo envolvendo a construção de oito ligações carbono-carbono. No segundo passo, a conversão do porfirinogénio em porfirina, ocorre através da adição de um oxidante, usualmente DDQ.

1. Formação do porfirinogénio

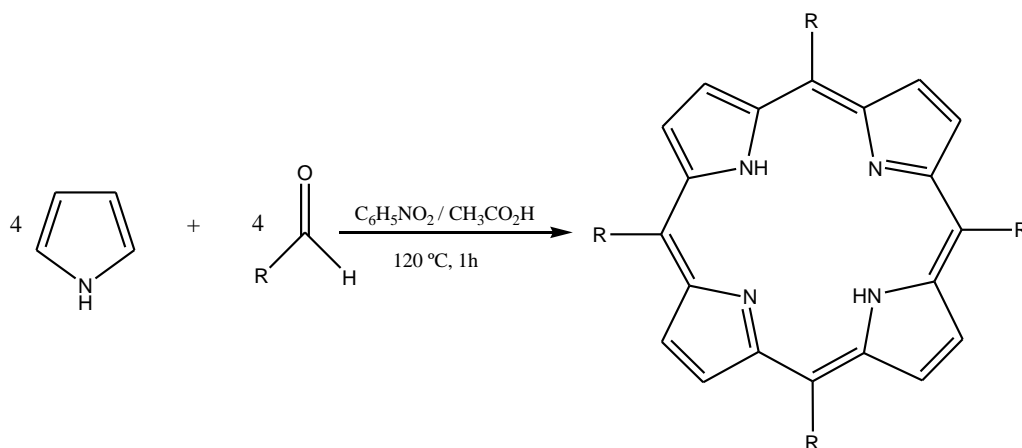


2. Oxidação do porfirinogénio



Esquema 2 – Esquema reaccional global do método proposto por Lindsey para a síntese de porfirinas.¹²

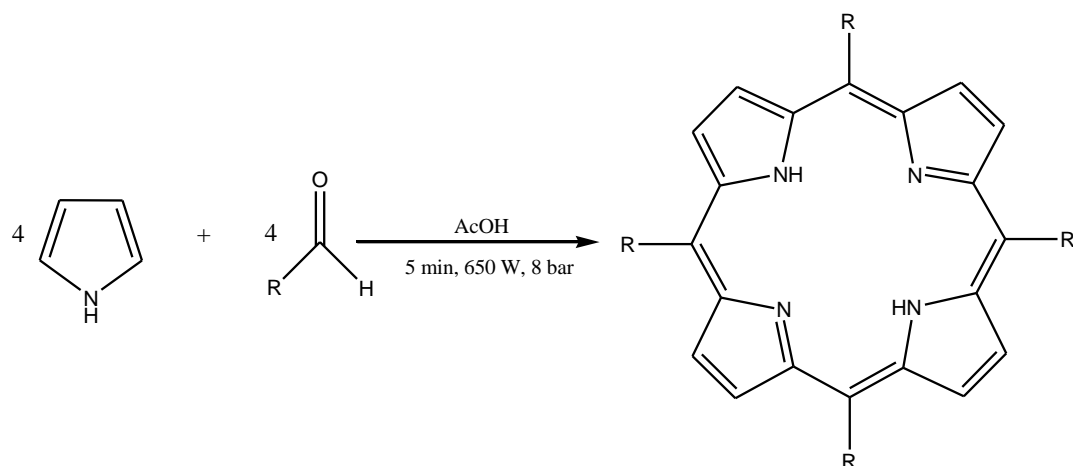
Já nos anos 90, Gonsalves e colaboradores desenvolveram outro método de síntese porfirínica, o método do nitrobenzeno, onde a obtenção da porfirina ocorre num único passo devido à mistura de nitrobenzeno/ácido acético (esquema 3). A utilização do nitrobenzeno como agente oxidante tem duas vantagens principais, não só permite a oxidação do porfirinogénio à respectiva porfirina, como também evita a obtenção da clorina como produto contaminante.¹³



Esquema 3 – Esquema reaccional do método proposto por Gonsalves.¹³

Mais recentemente, nos laboratórios de investigação científica da Universidade de Aveiro, foi desenvolvido um novo método sintético que, tendo como referência as condições de Adler, usa a irradiação por microondas para obter a síntese da H₂TPP com um rendimento de cerca de 35% (esquema 4).¹⁴ Os resultados alcançados com a aplicação deste método, nomeadamente no que diz respeito ao tempo poupado, à não utilização de nitrobenzeno como agente oxidante e ao rendimento da síntese, tornam o uso da irradiação por microondas uma eficiente alternativa relativamente ao método de aquecimento clássico. O uso de irradiação por microondas apresenta várias vantagens:

- Reacções muito rápidas, normalmente efectuadas em minutos, a temperaturas elevadas e homogéneas, com possível aplicação de pressão aquando da realização em vaso fechado;
- Obtenção de elevados graus de pureza devido ao reduzido tempo a que os reagentes e produtos estão expostos a temperaturas elevadas, diminuindo a formação de produtos secundários e a ocorrência de reacções paralelas;
- Aumento da selectividade;
- Fácil purificação;
- Aumento do rendimento e boa reprodutibilidade;
- Possibilidade de efectuar reacções sem solvente ou em suportes inorgânicos sólidos, havendo uma aproximação clara à “química verde”.
- Uso da água e/ou líquidos iónicos como solventes.

Esquema 4- Esquema reaccional de síntese por radiação microondas.¹⁴

1.1.5. Reacções de cicloadição 1,3-dipolar

As reacções 1,3-dipolares foram introduzidas em síntese orgânica por Rolf Huisgen, em 1958, e são reacções que visam a síntese de anéis heterocíclicos de 5 lados. Estas reacções são também denominadas por cicloadições [4+2] em que o dipolo contribui com 4 electrões e o dipolarófilo com 2, formando assim um aducto de cinco lados (figura 5).⁴

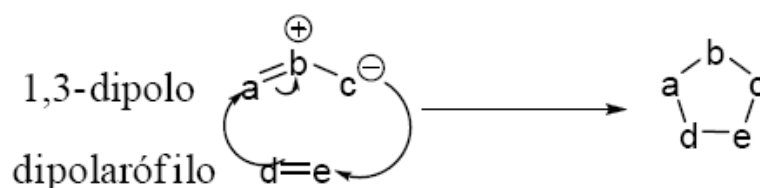


Figura 5 – Mecanismo geral de uma reacção de cicloadição 1,3-dipolar.

As porfirinas podem participar em reacções pericíclicas como dienos, dienófilos, dipolarófilos e como dipolos.¹⁵ Assim, as *meso*-tetra-arylporfirinas podem participar como componentes 2π -dipolarófilos em reacções de cicloadição com 1,3-dipolos, como por exemplo os iletos azometínicos, originando produtos de mono e bis-adição, segundo as condições reaccionais. Os iletos azometínicos constituem uma das classes mais

importantes de 1,3-dipolos existentes, levando à formação de aminas cíclicas de cinco lados, em particular pirrolidinas e pirróis.¹⁶ No presente trabalho, o dipolo utilizado para a síntese da clorina foi o ileto azometínico que se apresenta como um híbrido das quatro estruturas indicadas na figura 6.

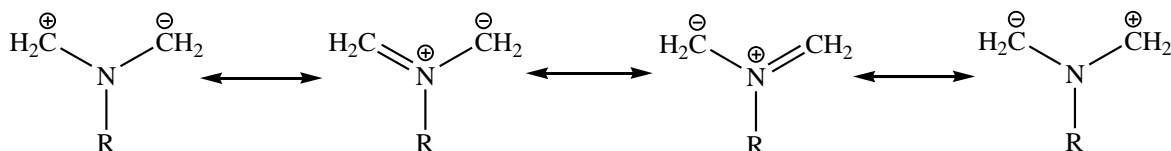
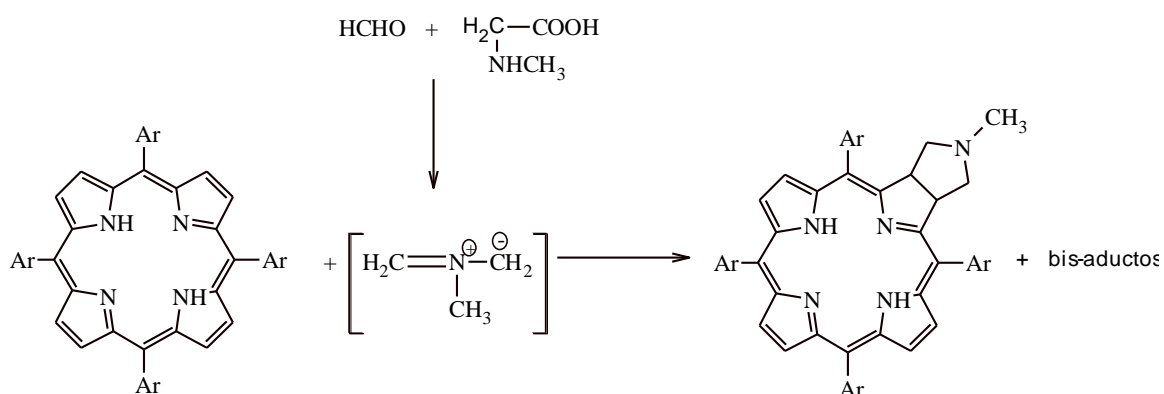


Figura 6 – Estruturas zwitteriónicas do ileto azometínico.

Os iletos azometínicos podem ser sintetizados através de inúmeros métodos descritos na literatura, tais como termólise ou fotólise de aziridinas, *via* carbenos, *via* tautomérica ou por troca prototrópica de protões, por descarboxilação, etc.^{16,17} Contudo, no meio destes métodos, há um que se destaca pela sua frequente utilização, o método por descarboxilação. Devido à sua alta instabilidade e reactividade, os iletos azometínicos são formados *in situ*, já na presença do dipolarófilo, por descarboxilação térmica do sal da imina formado na reacção de um aldeído com um α -aminoácido. Uma vez formado o ileto, este reage com o dipolarófilo levando à formação de derivados do tipo pirrolidina (esquema 5).¹⁸



Esquema 5 – Esquema reaccional de síntese de um ileto azometínico e posterior reacção com uma porfirina.¹⁸

As reacções 1,3-dipolares são reacções concertadas, que ocorrem num único passo, reagindo o dipolo e o dipolarófilo na mesma face. Ora, este tipo de aproximação faz com que este tipo de reacções sejam estereoespecíficas, havendo retenção da configuração do dipolarófilo, o que permite preparar compostos com uma estereoquímica bem definida.¹⁶ Para que este tipo de reacções se processe facilmente tem de haver uma sobreposição eficiente das orbitais fronteira e constata-se que existe um máximo de sobreposição quando a HOMO do ileto azometínico (espécie rica em electrões) se sobrepõe à LUMO do dipolarófilo, havendo uma maior eficiência nas reacções em que se utilizam dipolarófilos pobres em electrões.

1.1.6. Aplicações

As porfirinas e seus derivados têm aplicação em vastíssimas áreas, tais como catálise,¹⁹⁻²⁹ sensores químicos,^{20,30} sistemas optoelectrónicos,³¹⁻³³ células fotovoltaicas,³⁴ cristais líquidos^{35,36}, agentes biocidas, quer como fungicidas³⁷⁻³⁹ quer como insecticidas^{40,41} e na esterilização de águas.^{42,43} No entanto, encontramos a sua aplicação mais importante na área da medicina, onde já são utilizados não só no tratamento de certos tumores – fotodiagnóstico (PD)⁴⁴ e terapia fotodinâmica (PDT),⁴⁵⁻⁴⁷ mas também no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade, artrite e psoríase.^{44,48,49} São também utilizados como transportadores artificiais de oxigénio,⁵⁰ na esterilização do sangue^{47,51} e ainda na foto-inactivação de microorganismos (bactérias, fungos, protozoários) e vírus.⁴⁷ Relativamente a esta última característica, uma das maiores vantagens resultantes da sua aplicação relativamente aos métodos convencionais, é o facto de não induzirem resistência nos microorganismos.⁵²⁻⁵⁴ As propriedades antifúngicas e antibacterianas apresentadas por estas moléculas abriram caminho a novas aplicações, como a ortodôncia, para a inactivação de patogénese orais.^{37,55,56}

A PDT é uma terapia que usa a combinação de um fotossensibilizador (P), luz e oxigénio molecular para a destruição selectiva do seu alvo. Após absorção de luz (400-800 nm), o P é excitado ao estado singuleto que, por cruzamento intersistemas passa ao estado excitado tripleto (³P). Nesse estado pode originar oxigénio singuleto (¹O₂), através da transferência de energia entre o ³P e o oxigénio molecular (³O₂) – reacção do tipo II (figura

7). Este tipo de reacção consiste num mecanismo de transferência de energia do sensibilizador excitado no estado T_1 para o oxigénio molecular que se encontra no estado tripleto fundamental (T_0) originando oxigénio singuleto 1O_2 , regressando o sensibilizador (P) ao estado fundamental. Deste modo, o 3P pode também interagir com as moléculas vizinhas com abstracção de um electrão ou protão originando espécies como o $O_2^{\cdot-}$ – reacção do tipo I (figura 7) – formação de compostos radicalares por transferência ou abstracção de electrões ou de átomos de H, respectivamente, do fotossensibilizador. Estes radicalais livres ou iões radicalares reagem posteriormente com o oxigénio molecular originando peróxidos e superóxidos, sofrendo as moléculas auto-oxidação.⁵⁷

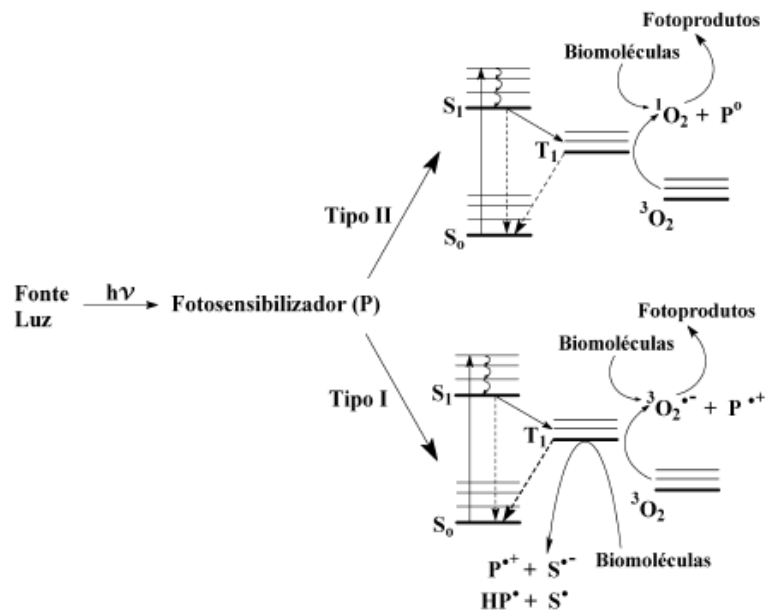


Figura 7 – Mecanismos (tipo I e II) de geração de espécies reactivas de oxigénio pela acção da luz, fotossensibilizador e oxigénio no estado fundamental.⁵⁸

Presume-se que o oxigénio singuleto, sendo uma espécie bastante citotóxica, é a espécie envolvida na reacção com as células cancerígenas oxidando-as e, posteriormente, destruindo-as.

1.2. Oxidação catalítica

1.2.1. Catálise: considerações gerais

O termo catálise associa-se à mudança de velocidade de uma reacção química devido à adição de uma substância, o catalisador que, idealmente, não se transforma e se recupera no final da reacção. Um catalisador tem a função de acelerar a reacção através da sua ligação aos reagentes, permitindo que estes reajam para originarem o produto. Os catalisadores actuam provocando um novo caminho reaccional, que tem uma menor energia de activação e, finda a reacção, estes permanecem inalterados de modo a serem utilizados num próximo ciclo. De facto, podemos descrever uma reacção catalítica como um acontecimento cíclico onde o catalisador participa na reacção e é recuperado na sua forma original no final do ciclo. Consideremos uma reacção catalítica entre duas moléculas, A e B, para originarem um produto P (figura 8). O ciclo começa com a ligação das moléculas A e B ao catalisador. Após a formação do complexo, A e B reagem para darem o produto P, que também está ligado ao catalisador. Num passo final, P é separado do catalisador e este é recuperado no seu estado inicial, pronto para iniciar novo ciclo.⁵⁹

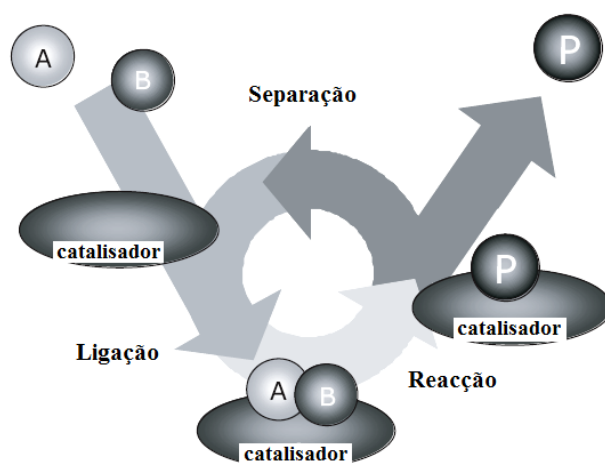


Figura 8 – Representação gráfica da sequência de passos reaccionais em reacções catalisadas⁵⁹

Para percebermos melhor como uma reacção catalisada funciona, precisamos de olhar para o diagrama de energia potencial da reacção. Numa reacção catalisada, a etapa lenta é substituída por duas ou mais etapas mais rápidas, aumentando desta forma a

velocidade com que a reacção atinge o equilíbrio. Durante a transformação, o catalisador não sofre modificações definitivas de natureza química, a sua função é diminuir a energia de activação (E_a) da reacção, oferecendo uma via reaccional que evita a etapa lenta determinante da velocidade. O catalisador não afecta a energia livre de Gibbs da reacção total (ΔG^0), simplesmente torna mais suave o percurso dos reagentes até aos produtos.⁶⁰ O diagrama de uma reacção catalítica mostra o nível de energia em cada etapa da reacção (figura 9). Normalmente, o substrato necessita de uma quantidade elevada de energia para conseguir chegar ao estado de transição, decaindo depois até ao produto final. O catalisador cria um estado de transição de maior energia, reduzindo o valor de energia necessário para que se formem os produtos. A linha a preto representa a reacção na ausência de catalisador e, a cinza, na presença de catalisador. “S” indica o nível de energia do substrato e “P” o nível de energia do produto; “G” a energia de Gibbs; “R” a coordenada de reacção (sentidos de progressão de reacção); ΔG^\ddagger : energia de activação de uma reacção catalisada e não-catalisada; Cat-S: catalisador-substrato; Cat-P: catalisador-produto).

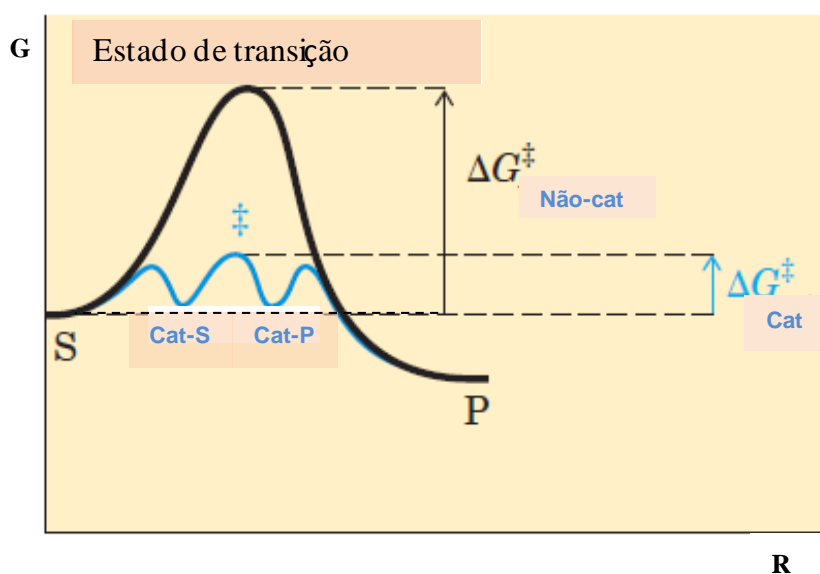


Figura 9 – Diagrama de energia de uma reacção catalisada (cinza) e não catalisada (preto).⁶¹

O interesse sobre os processos catalíticos remonta aos primeiros tempos do século XIX, renovando-se constantemente, quer na indústria quer na síntese química laboratorial.

Como prova de tanto interesse e em resultado de muitos estudos, é de realçar a atribuição do prémio Nobel da Química em 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless por desenvolverem catalisadores para a síntese assimétrica de moléculas quirais.⁶² Mais recentemente, em 2005, foram distinguidos também com o prémio Nobel da Química Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock pelos seus contributos para o desenvolvimento do método de metátese em síntese orgânica, estudos que contribuíram para a redução dos resíduos perigosos na composição de novos produtos químicos.⁶³

1.2.2. Hemoproteínas

Os macrociclos tetrapirrólicos, mais concretamente as porfirinas e as clorinas, desempenham um papel fundamental nos processos biológicos.¹ Os complexos de ferro, como o grupo heme ou derivados, constituem o grupo prostético de uma importante classe de enzimas e proteínas colectivamente designadas como hemoproteínas. Estas controlam uma larga variedade de processos biológicos fundamentais que envolvem a complexação do oxigénio molecular. Por outro lado, as clorofilas, que intervêm na fotossíntese dos hidratos de carbono das plantas, são complexos de magnésio de clorinas substituídas.⁶⁴

No âmbito de oxidações catalisadas por complexos de metal de transição, as metaloporfirinas ocupam um lugar significativo. A investigação iniciou-se em modelos contendo o grupo heme, os quais eram capazes de catalisar diversas reacções de oxidação com o mesmo grupo prostético, o complexo de ferro de protoporfirina IX. Hoje em dia, o vasto número de porfirinas sintéticas acessíveis criam um campo de investigação, em catálise, que se distancia do modelo inicial de estudo, o citocromo P450. Enquanto o controlo da actividade catalítica das enzimas do tipo heme, em termos de especificidade de substrato, quimiosselectividade, activação do oxidante e estado de oxidação, não é devido ao próprio ião metálico ou ao ligando tetrapirrólico mas sim à proximidade do ligando, dos aminoácidos distais e da própria enzima, nas oxidações catalisadas por metaloporfirinas a actividade catalítica depende da escolha do ião metálico central, do macrociclo porfirínico e do ligando axial.

1.2.2.1. Citocromo P450 – o catalisador natural

A finalidade básica do metabolismo de um fármaco ou de outro xenobiótico é de o tornar mais solúvel em água e, portanto, mais facilmente excretado na urina ou na bÍlis.^{65,66} Uma forma comum de metabolizar fármacos envolve a alteração dos grupos funcionais da molécula original (por exemplo, por oxidação) por intermédio das enzimas do citocromo P450.

O nome citocromo P450 deriva do facto de estas proteínas serem proteínas celulares (“cyto”) e coloridas (“cromo”), com um pigmento que absorve a 450 nm, dando origem à usualmente designada “banda Soret”, que é caracteristicamente formada pela absorção da luz quando o ferro é reduzido. O citocromo P450, abreviado como CYP-P450, é uma família bastante ampla e diversificada de hemoproteínas, mais concretamente monooxigenases.⁶⁷ As monooxigenases do citocromo P450 estão relacionadas com a transformação de xenobióticos em produtos mais polares, tornando-os mais facilmente excretados pelos organismos.⁶⁸ Os citocromos P450 usam uma vasta gama de compostos exógenos e endógenos como substratos nas reacções enzimáticas, tais como lípidos, esteróides, pesticidas ou produtos químicos cancerígenos. O papel do citocromo P450 é o processo de desintoxicação e inibição de compostos cancerígenos, o que tem atraído enorme atenção por parte dos investigadores. No entanto, os próprios metabolitos podem ser os agentes cancerígenos.

O entendimento que temos sobre o citocromo P450 tem sido auxiliado pela alta resolução da estrutura de cristal de raio-X da isoenzima P-450_{cam} isolada da *Pseudomonas putida*.⁶⁹ Esta enzima é uma hemoproteína de ferro onde o ião metálico se encontra ligado a uma protoporfirina IX (figura 10). Esta, por sua vez, encontra-se anexada à proteína através do grupo tiolato do resíduo da cisteína - ligando axial. O “bolso” heme é composto inteiramente por grupos de aminoácidos hidrofóbicos como leucina, valina, fenilalanina, etc. Apesar de o grupo heme estar “preso dentro da proteína”, a passagem transitória dos canais da proteína está disponível para permitir o acesso de O₂ e de substrato ao local activo.⁷⁰⁻⁷²

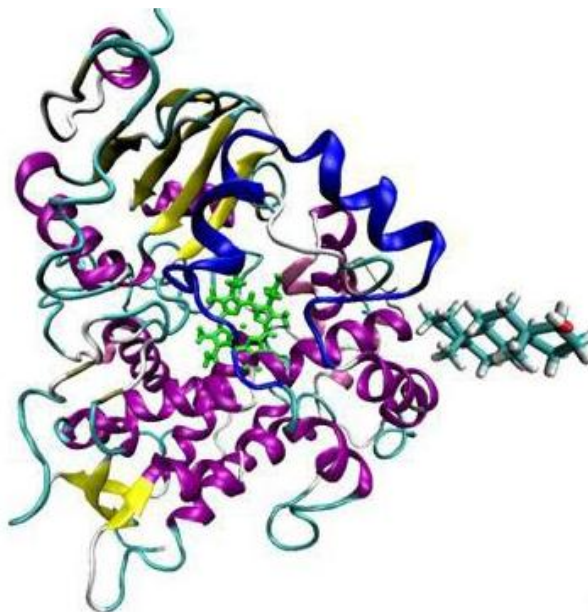
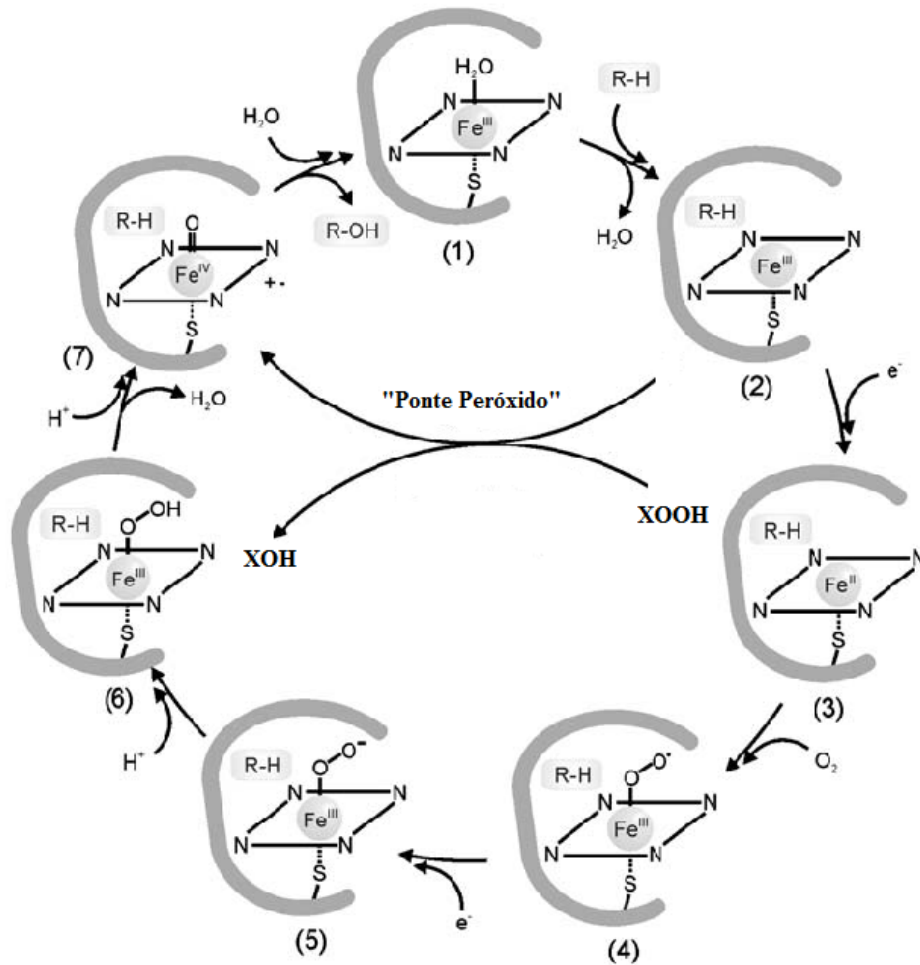


Figura 10 – Centro activo da citocromo P450 oxidase.⁷³

Ao observar o ciclo catalítico do citocromo P450 pode-se verificar que ele combina as funções de três tipos de hemoproteínas: ligação ao oxigénio molecular, transporte de electrões e produção de um determinado intermediário. A formação deste intermediário ocorre com ligação peróxido ao ião ferro(III) que, após clivagem heterolítica e consequente perda de uma molécula de água, se transforma no agente oxidante (espécie 7 do esquema 6).⁷⁴

O conhecimento do modo de acção do citocromo P450 levou ao desenvolvimento de sistemas catalíticos sintéticos que permitem mimetizar as suas funções oxidativas: *a*) transferências de electrões para o oxigénio molecular; *b*) remoção de átomos de hidrogénio; *c*) transferência de hidreto; *d*) incorporação de átomos de oxigénio ou outros átomos mais electronegativos do que o átomo de carbono; *e*) introdução do grupo hidroxilo em substratos orgânicos.⁸ Estes sistemas são constituídos por uma porfirina sintética complexada com um metal de transição (sendo os mais comuns o manganês(III), o ferro(III) ou o ruténio(II)), por um oxidante (iodosilbenzeno, H₂O₂, hidroperóxidos de alquilo, perácidos, monopersulfato de potássio ou hipoclorito de sódio) e um co-catalisador como ligando axial do metal do complexo (piridina, imidazol, acetato de amónio, por exemplo).⁷⁵



Esquema 6 – Ciclo catalítico do citocromo P450.⁷⁶

As reacções catalisadas através do citocromo P450 podem ser classificadas em três tipos: hidroxilação de hidrocarbonetos inactivados, oxidação de compostos insaturados e oxidação ou oxigenação de heteroátomos. O mecanismo de hidroxilação de ligações carbono-hidrogénio através de citocromo P450 tem sido extensamente estudado.⁶⁹

1.2.3. Metaloporfirinas – catalisadores sintéticos análogos ao citocromo P450

Na natureza, algumas enzimas, com destaque para as monooxigenases do citocromo P450, conseguem promover oxidações parciais com elevada eficiência e selectividade. As metaloporfirinas sintéticas têm sido estudadas como modelos químicos do citocromo P450 uma vez que estas enzimas possuem uma porfirina de Fe(III) como grupo prostético.⁷⁷

Em 1979, Groves e colaboradores⁷⁸ foram os primeiros a imitar a “ponte de peróxido” do citocromo P450 com um modelo sintético. Neste sistema foi utilizado um complexo de ferro(III) da *meso*-tetrafenilporfirina (H₂TPP) juntamente com o iodossilbenzeno, um oxidante lipofílico, para a epoxidação de alcenos e hidroxilação de alcanos. Na procura de novos sistemas, demonstrou-se que os complexos de crómio⁷⁹ e de manganês^{80,81} também catalisavam as transferências do átomo de oxigénio do iodossilbenzeno para alcenos e alcanos. A reprodução do ciclo curto do citocromo P450 verificou-se com vários oxidantes, como ácidos peroxicarboxílicos,^{82,83} iodossilbenzeno,^{74,84} peróxido de hidrogénio,⁸⁵⁻⁸⁸ hidroperóxidos de alquilo,⁸⁹ hipocloritos,⁹⁰⁻⁹² periodatos,⁹³ *N*-óxidos de aminas,^{94,95} monoperoftalato de magnésio,^{96,97} entre muitos outros.⁹⁸ À semelhança do que acontece no citocromo P450, estes sistemas demonstraram ser eficientes na oxidação de um ilimitado número de substratos, como é o caso de alcenos, alcanos, compostos aromáticos ou aminas.

Todos os complexos de metaloporfirinas usados em catálise oxidativa podem ser divididos em três categorias: de primeira, segunda e terceira geração (figura 11). Os derivados metálicos da *meso*-tetrafenilporfirina, H₂TPP, constituem o grupo de catalisadores de primeira geração e reproduzem muitas das reacções do citocromo P450. Contudo, a sua actividade decresce rapidamente devido à destruição da metaloporfirina.⁷⁴ A segunda geração de catalisadores é representada pelos compostos que contenham substituintes como grupos alquilo ou halogéneos nas posições *orto*, *meta* e *para* dos grupos *meso*-fenilo.⁹⁹ Os grupos volumosos nas posições *orto* dos anéis *meso*-fenilo^{99,100} aumentam o impedimento estereoquímico em volta do anel porfirínico, o que provoca uma diminuição da interacção molecular e evita a formação de dímeros inactivos μ -oxo, que leva à auto-oxidação do catalisador. A electronegatividade dos substituintes diminui a

densidade electrónica em torno do anel porfirínico, favorecendo a redução do intermediário oxo-metálico [(porfirina)metal^V=O ↔ (porfirina)metal^{IV}=O]⁺ à forma (porfirina)metal^{III}, durante o ciclo de oxidação catalítica dos substratos orgânicos.¹⁰¹ No que diz respeito à terceira geração, esta é constituída por uma extensão da anterior através da existência de átomos electronegativos, mais concretamente bromo, cloro ou flúor, nas posições β-pirrólicas dos macrociclos.¹⁰² Estes substituintes activam a espécie oxidante, um intermediário de alta valência, através da diminuição da energia da orbital ocupada de maior energia (HOMO), aumentando a resistência do macrociclo à degradação oxidativa.¹⁰³

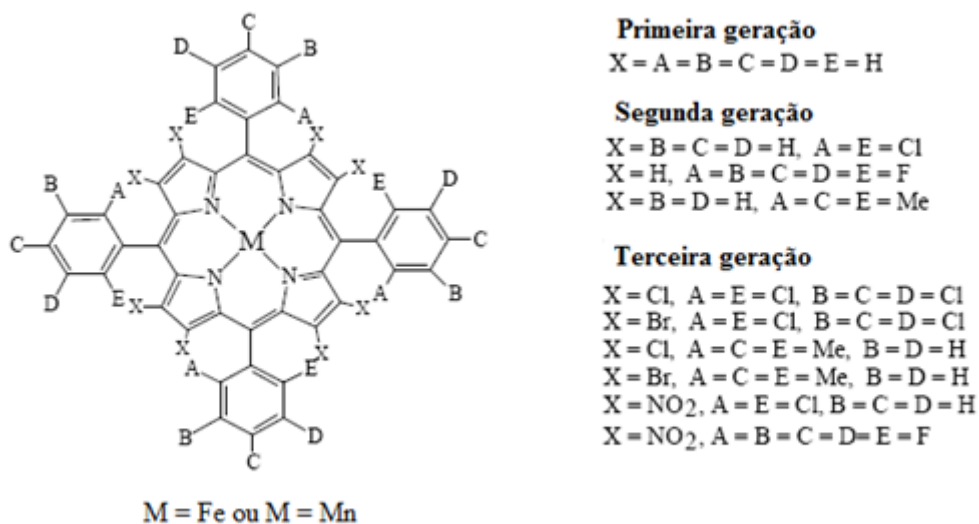


Figura 11 – Exemplo de metaloporfirinas de primeira, segunda e terceira geração.

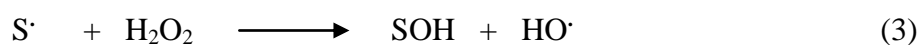
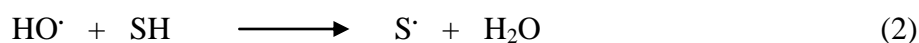
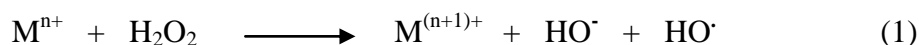
As reacções de oxidação catalisadas por metaloporfirinas podem ser classificadas pelo tipo de reacção catalítica, como: epoxidações, hidroxilações, N-oxidações, S-oxidações, etc. Cada uma delas pode sofrer oxidação com diferentes oxidantes, como por exemplo, iodosilbenzeno, hipoclorito de sódio, oxigénio molecular, peróxido de hidrogénio, monopersulfato de potássio, hidroperóxidos de alquilo, etc.¹²

1.2.4. Oxidação com peróxido de hidrogénio catalisada por metaloporfirinas

O peróxido de hidrogénio (H_2O_2) é conhecido como um poderoso agente oxidante, é instável e rapidamente se decompõe em oxigénio e água com libertação de calor. Embora não seja inflamável, e como poderoso agente oxidante, pode sofrer combustão espontânea em contacto com matéria orgânica ou alguns metais.

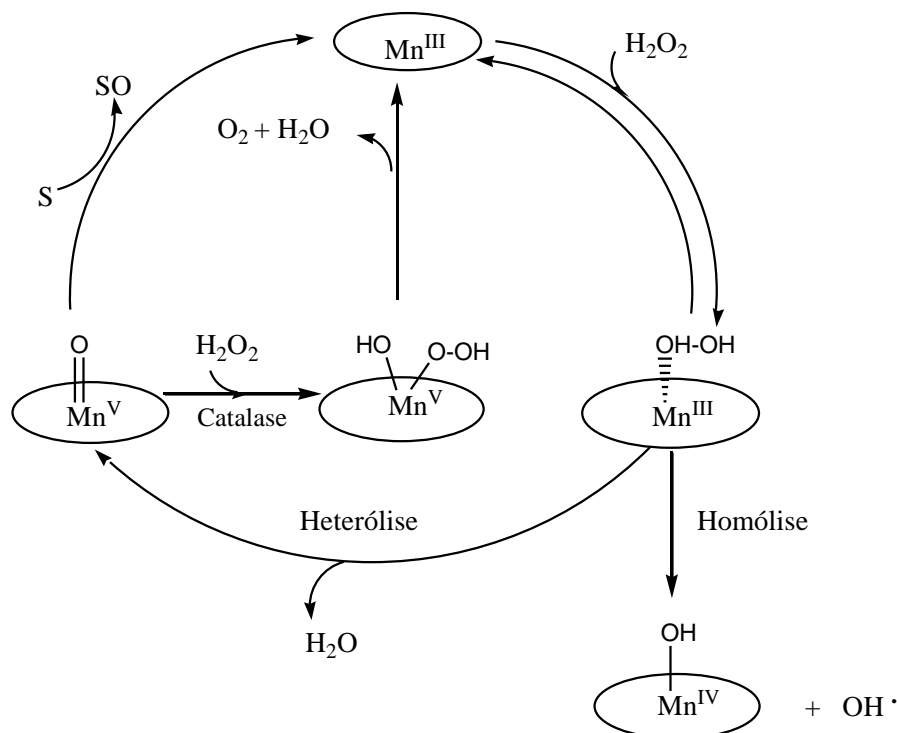
O uso de peróxido de hidrogénio como agente dador de oxigénio é particularmente atractivo não só devido ao alto teor de oxigénio activo mas também pela formação de água como produto secundário, o que o torna um dos reagentes eleitos pelos princípios da química verde.¹⁰⁴ A oxidação promovida pelo peróxido de hidrogénio ocorre quer *via* clivagem homolítica da ligação O-O, quer *via* clivagem heterolítica desta mesma ligação.¹²

A primeira reacção é catalisada por metais de transição ou complexos de metal (Ti, Zr ou Fe). A combinação de H_2O_2 com Fe^{2+} é conhecida como reagente de Fenton, capaz de hidroxilar facilmente alcanos e compostos aromáticos. Neste caso, o radical $\text{HO}\cdot$ é a espécie oxidante e é formada *via* redução mono-electrónica de H_2O_2 (equações 1-3). SH representa o substrato que, por reacção com o radical $\text{HO}\cdot$, origina a formação da espécie $\text{S}\cdot$ que, por sua vez, reagirá com H_2O_2 , para formação da espécie reactiva.¹²



A activação de H_2O_2 através de complexos metaloporfirínicos, M(P) , envolve a clivagem da ligação O-O do hidroperóxido e geração de um complexo activo M-oxo (esquema 7). Podem ocorrer dois processos: o primeiro consiste na clivagem homolítica da ligação O-O, conduzindo à formação do radical $\text{HO}\cdot$ e reacções radicalares; o segundo consiste na reacção entre o complexo M-oxo e uma segunda molécula de H_2O_2 para originar O_2 e H_2O . A capacidade de algumas M(P) para a catálise com H_2O_2 é bem

conhecida. De facto, estas são usadas na imitação de catalases – hemoproteínas que são usadas nos organismos vivos para controlo da concentração de H_2O_2 .¹²



Esquema 7 – Activação de H_2O_2 através de complexos metaloporfíricos.¹²

1.3. Catálise homogénea e catálise heterogénea

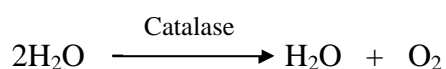
1.3.1. Catálise homogénea vs catálise heterogénea

As duas características mais importantes de um catalisador são a sua selectividade e a sua actividade, expressa em termos de moléculas de produto produzidas *per* moléculas de catalisador. No geral, catalisadores homogéneos e heterogéneos não diferem em grande escala na sua actividade, quando cada tipo de catalisador pode catalisar uma dada reacção. A selectividade pode ser de diferentes tipos: quimiosselectividade, regioselectividade e enantiosselectividade.¹⁰⁵

Os catalisadores podem ter muitas formas, variando desde átomos ou moléculas até grandes estruturas como zeólitos ou enzimas. No que diz respeito à adição do catalisador, este pode ser usado como líquido, gás ou na superfície de sólidos. Usualmente, classificam-se os catalisadores em três classes diferentes: homogéneos, heterogéneos e biológicos (enzimas).⁵⁹

- Biocatálise

As enzimas são catalisadores naturais. Para o entendimento deste trabalho, é suficiente considerar uma enzima como uma grande proteína que possui uma estrutura que se adapta perfeitamente aos reagentes (substratos) de forma a estarem na configuração correcta para ocorrer reacção. As enzimas são altamente específicas e eficientes catalisadores. A enzima catalase é um exemplo de um catalisador biológico, catalisando a decomposição do peróxido de hidrogénio em água e oxigénio.⁵⁹



- Catálise Homogénea

Na catálise homogénea, tanto o catalisador como os reagentes se encontram na mesma fase, ou seja, todas as moléculas se encontram, na maior parte dos casos, na forma líquida.

A nível de indústrias, também são usados variadíssimos catalisadores homogéneos em todos os tipos de reacções de produção de produtos químicos, como por exemplo a carbonilação catalítica do metanol a ácido acético. Na catálise homogénea, onde muitas vezes o objectivo é produzir fármacos, os complexos organometálicos são sintetizados sob um grande controlo molecular para que o ligando, cuidadosamente escolhido, conduza directamente os reagentes à formação do produto desejado.⁵⁹

- Catálise Heterogénea

Na catálise heterogénea, os catalisadores são sólidos e catalisam reacções de moléculas na fase gasosa ou em solução. Alguns catalisadores são caros, como por exemplo os de platina e, para que seja possível a sua utilização a um custo mais baixo, estes catalisadores são usados num tamanho nanométrico ou suportados numa estrutura porosa e inerte.⁵⁹

Apesar das vantagens e desvantagens de cada sistema, os processos catalíticos, homogéneos e heterogéneos, desempenham um importante papel na indústria química. Na tabela 1, podemos ver as vantagens e desvantagens dos processos mencionados.

Tabela 1 – Comparação de algumas características de processos homogéneos e heterogéneos^{60,86}

CATÁLISE	HOMOGÉNEA	HETEROGÉNEA
Condições de reacção	Suaves	Fortes
Separação dos produtos	Difícil	Fácil
Recuperação do catalisador	Dispendiosa	Acessível
Estabilidade térmica do catalisador	Baixa	Alta
Tempo de vida do catalisador	Variável	Alta
Selectividade	Alta	Menor
Sensibilidade ao envenenamento	Baixa	Alta
Determinação das propriedades estereas e electrónicas do catalisador	Possível	Muito difícil
Determinação do mecanismo	Frequente	Muito difícil
Problemas de difusão	Baixos	Importantes

Apesar da catálise homogénea e heterogénea se terem desenvolvido separadamente no passado,¹⁰⁶ hoje em dia tenta-se conjugar algumas características dos dois sistemas catalíticos de forma a melhorar a eficiência catalítica. Assim, os objectivos de estudos neste campo apontam para o desenvolvimento de catalisadores quimicamente homogéneos mas fisicamente heterogéneos. Uma forma de obter estes catalisadores pode ser conseguida através da heterogeneização de catalisadores homogéneos, de preferência os que

demonstram elevada actividade e/ou selectividade nos processos desenvolvidos em fase homogénea.

1.3.2. Heterogeneização de catalisadores porfirínicos

A necessidade de melhorar, quer a eficiência, quer a aceitabilidade das condições ambientais dos processos catalíticos, tem alimentado um interesse considerável no desenvolvimento de catalisadores, nomeadamente de metaloporfirinas, e reagentes suportados que apresentam alta selectividade e actividade em síntese orgânica. Ao preparar um catalisador com estas características, estamos perante um composto que possui as características dos sistemas homogéneos mas que, ao mesmo tempo, é mais estável e mais fácil de recuperar, como os heterogéneos.

Podemos referir várias vantagens do uso de metaloporfirinas suportadas relativamente aos seus análogos homogéneos; no entanto, são de realçar características como: fácil separação do catalisador da mistura reaccional; possibilidade de utilização em sistemas contínuos; não há limitações de solubilidade da porfirina; minimização da formação de dímeros μ -oxo cataliticamente inactivos.

Apesar da diversidade de métodos disponíveis, a preparação de catalisadores suportados deve ser simples e ajustável ao uso de uma extensa multiplicidade de suportes, iões metálicos e porfirinas. Também é importante que seja reprodutível e permita o controlo da ligação ao suporte. Os catalisadores metaloporfirínicos suportados devem ser: oxidativamente estáveis; robustos e resistentes à abrasão física; reutilizáveis; resistentes à lixiviação ou à remoção da metaloporfirina; adequados a uma grande variedade de solventes e condições e, por fim, susceptíveis a modificações no sentido da produção de oxidações selectivas.¹⁰⁷

Uma vez que os complexos metálicos são, por vezes, caros e difíceis de sintetizar, a imobilização em suportes poliméricos permite um melhor manuseamento e facilita a sua recuperação das misturas reaccionais. Os métodos de imobilização têm uma aplicação generalizada e são usados com vários complexos porfirínicos, contendo diferentes iões

metálicos como manganês, ruténio, ferro, entre outros. O método mais comum para a preparação de metaloporfirinas covalentemente ligadas a suportes sólidos pré-modificados consiste na reacção de um ou mais substituintes do anel porfirínico, previamente sintetizado, com um grupo funcional do suporte sólido. Uma vez que a actividade das hemoproteínas de ferro nos sistemas biológicos é fortemente dependente do ligando axial do ião metálico, uma abordagem lógica, no sentido da obtenção de modelos sintéticos das hemoproteínas, compreende a ligação coordenativa da metaloporfirina a ligandos na superfície do suporte. Este procedimento, apesar de mais simples e mais versátil do que a imobilização por ligação covalente, resulta no estabelecimento de uma ligação reversível sendo, portanto, mais fraca. Os catalisadores resultantes desta forma são menos robustos, observando-se muitas vezes a lixiviação da metaloporfirina durante a reacção catalítica.¹⁰⁷

Assim, e de acordo com o que já foi referido, podemos observar várias possibilidades de ligação destes catalisadores a suportes sólidos, tais como:

a) coordenação axial da metaloporfirina a uma base fixa – a piridina ou o imidazol coordenam-se axialmente com as metaloporfirinas e também actuam como ligando axial;

b) troca iónica – metaloporfirinas cationicas ou aniónicas que se ligam à superfície negativa ou positiva, respectivamente, da argila de troca iónica, da sílica não modificada, de poliácridatos ou de polímeros sulfonados. Apesar de este ser um método restrito a metaloporfirinas iónicas é bastante vantajoso quer pela sua simplicidade quer pelas fortes interacções electrostáticas estabelecidas, impedindo ou, pelo menos, diminuindo a ocorrência de lixiviação do complexo metálico durante o processo catalítico;^{21,108-110}

c) sol-gel – envolve metaloporfirinas funcionalizadas com grupos organossilano, sendo este suporte mais resistente à oxidação degradativa do que os polímeros orgânicos;

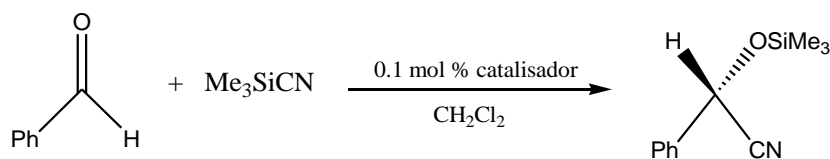
d) encapsulação no interior de micelas – neste tipo de imobilização é necessário um agente surfactante que permita a solubilização da metaloporfirina apolar na água;

e) ligação covalente – mais frequentemente utilizada na imobilização de metaloporfirinas a suportes. As ligações são, geralmente, do tipo amina, amida, éster ou éter.⁷⁵

Neste trabalho, daremos ênfase apenas à imobilização por ligação covalente, mais concretamente à heterogeneização da porfirina através da ligação desta com polímeros orgânicos do tipo polietilenoglicol (PEG). A utilização de PEG permite manter a metaloporfirina na mesma fase que os reagentes e os produtos, em catálise homogénea.

Os polímeros orgânicos solúveis têm sido considerados como os mais promissores e mais convenientes suportes para imobilização de complexos. As reacções promovidas por um catalisador solúvel, suportado por um polímero, podem ocorrer em condições homogéneas, enquanto o próprio catalisador pode ser recuperado da mistura reaccional. Assim, a actividade e a selectividade dos catalisadores ancorados no polímero solúvel pode ser igual à dos análogos não ligados.¹¹¹ A recuperação do catalisador é levada a cabo através de precipitação com éter etílico, seguida de filtração, e o facto de se conseguir recuperar o catalisador permite a sua reciclagem e reutilização, para além de evitar a contaminação dos efluentes líquidos por metais de transição. Entre as variadíssimas matrizes poliméricas, os PEG têm ganho uma posição relevante devido à sua fácil acessibilidade, fácil funcionalização, à sua propriedade única de serem solúveis na maior parte dos solventes orgânicos (mas insolúveis em éter etílico) e também em meio aquoso, à biocompatibilidade e funcionalidade para se conjugarem com proteínas, o que favorece mesmo o desenvolvimento de aplicações farmacêuticas.^{112,113} O grupo hidroxilo do PEG (MeO-PEG-OH) é activado através da sua conversão num éster ou carbonato que tornará possível a sua ligação a um grupo amina ou tiol, dos resíduos de lisina ou cisteína das proteínas. É este tipo de ligação que permite manter a actividade biológica no polímero conjugado com a proteína.¹¹² O suporte também pode reduzir a instabilidade da metaloporfirina durante a reacção, evitando a auto-oxidação que conduz à formação de um dímero porfirínico μ -oxo, cataliticamente inactivo.¹¹⁴

Em 2005, Venkataraman *et al.*¹¹⁵ ligaram um catalisador de Ti-salen quiral a um polímero PEG₅₀₀₀ (figura 12) e utilizaram-no na reacção de síntese assimétrica descrita na seguinte equação:



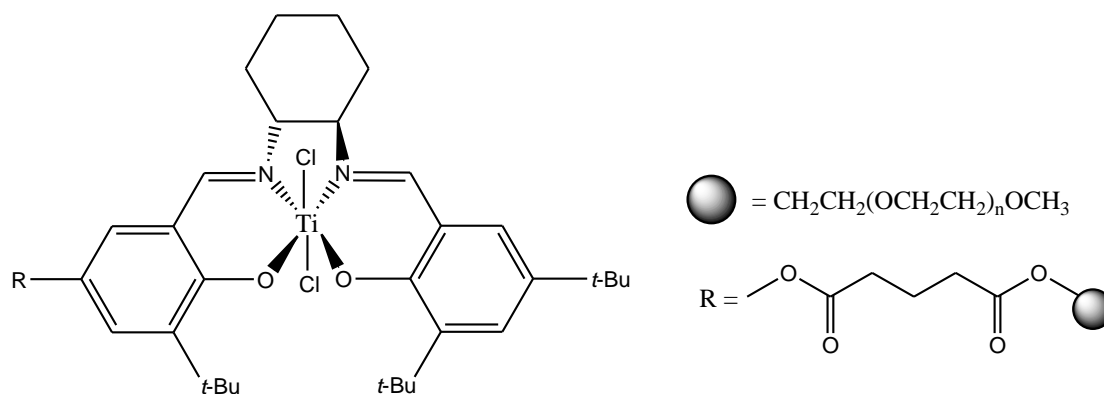
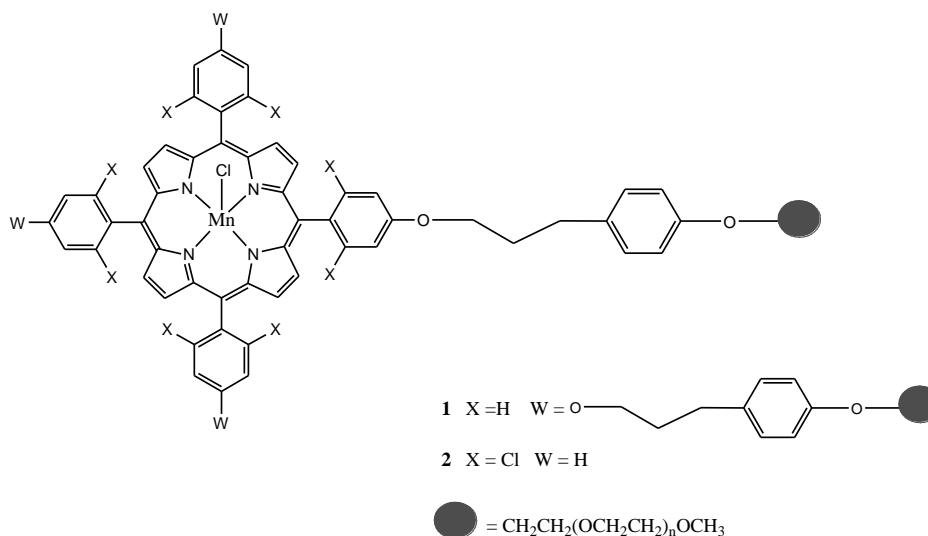


Figura 12 – Catalisador de Ti-salen ligado a PEG₅₀₀₀¹¹⁵

O catalisador imobilizado apresenta a mesma actividade catalítica do análogo não ligado, ou seja 100% de conversão e 86% de *ee*. A recuperação do catalisador do meio reaccional é conseguida através da extracção por soxhlet com uma membrana de diálise que retém as moléculas com uma massa superior a 3500 Da, ficando assim retido o PEG. Após recuperação, o catalisador foi reutilizado cinco vezes sem perder a actividade catalítica.⁷⁵

Benaglia *et al.*¹¹⁶ desenvolveram estudos para a síntese de duas novas porfirinas, que foram usadas na epoxidação de alcenos. Estudos que consistiam na ligação da 5,10,15,20-tetraquis(4-hidroxifenil)porfirina e da 5-(4-hidroxi-2,6-diclorofenil)-10,15,20-(2,6-diclorofenil)porfirina aos polímeros PEG₂₀₀₀ e PEG₅₀₀₀, respectivamente, através do grupo *p*-hidroxilo dos grupos *meso*-fenilo. Os catalisadores metaloporfirínicos 1 e 2 (figura 13) foram obtidos por complexação com Mn(III). Estes dois complexos foram estudados na oxidação de *cis*-cicloocteno, usando como oxidante o PhIO, como co-catalisador o *N*-metilimidazol e como solvente o acetonitrilo, na razão molar substrato/catalisador igual a 200. A realização destes estudos permitiu verificar que a presença dos substituintes nas posições *orto* dos grupos *meso*-fenilo, no complexo 2, justifica não só a maior actividade catalítica deste complexo mas também a maior estabilidade relativamente ao complexo 1.


 Figura 13 – Complexos porfirínicos de manganês ligados ao PEG¹¹⁶

A reutilização do complexo 2 foi testada na oxidação de *cis*-cicloocteno mas desta vez usando uma razão molar substrato/catalisador de apenas 50; como oxidante e como co-catalisador utilizaram-se os mesmos compostos. Neste teste, o complexo 2 ainda revelou capacidade para converter selectivamente o *cis*-cicloocteno no respectivo epóxido em sete ensaios consecutivos.¹¹⁶

A ligação de metaloporfirinas ao PEG foi utilizada por Nango *et al.*¹¹⁷ na oxidação de azo-pigmentos com H_2O_2 como oxidante e imidazol como co-catalisador. Os complexos de Mn(III) usados são os apresentados na figura 14 e têm por base as porfirinas TF_5PPH_2 , $\beta\text{-Br}_8\text{TF}_5\text{PPH}_2$, TDCPPH_2 e $\beta\text{-Br}_8\text{TDCPPH}_2$. Ao realizarem os testes de oxidação, os autores verificaram que a capacidade de descoloração dos pigmentos seguia a ordem crescente $\text{PEG-MnTF}_5\text{PPBr}_8 < \text{PEG-MnTDCPPBr}_8 < \text{PEG-MnTF}_5\text{PP} < \text{PEG-MnTDCPP}$. Ora, mediante estes resultados, consideraram que esta ordem era consistente com uma oxidação tipicamente realizada por espécies do tipo radicalar que se formam, predominantemente, nos complexos com substituintes menos electronegativos, como PEG-MnTDCPP .

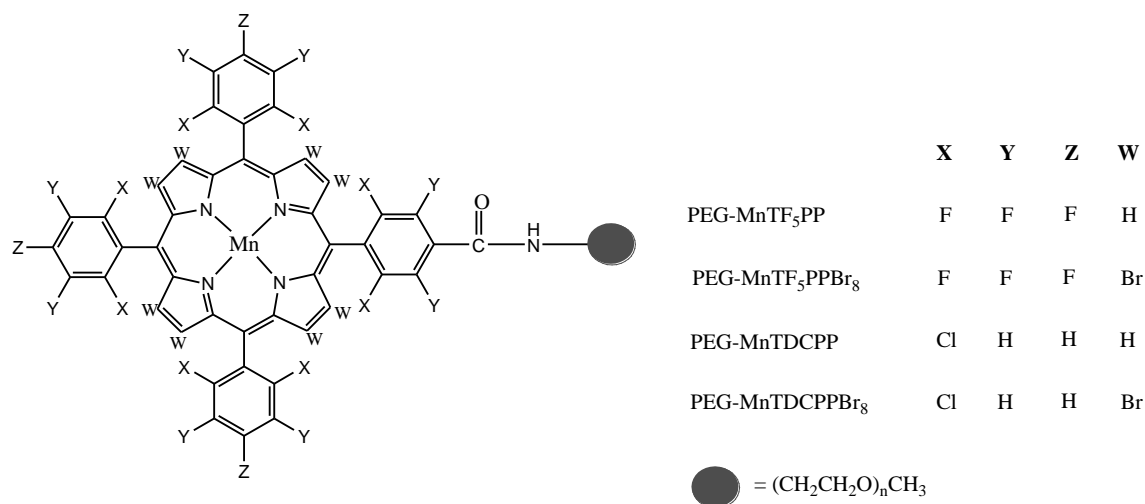


Figura 14 – Estrutura das metaloporfirinas para oxidação de azo-pigmentos¹¹⁷

Ao utilizarem os mesmos complexos, o mesmo oxidante e o mesmo co-catalisador na oxidação do tolueno, verificaram que PEG-MnTDCPP e PEG-MnTDCPPBr₈ foram os mais activos e a oxidação ocorreu, predominantemente, na posição benzílica. Da reacção resultaram três produtos, sendo maioritário o álcool benzílico, seguido do benzaldeído e do ácido benzóico. A ordem crescente de oxidação na posição mencionada foi obtida pelos complexos PEG-MnTF₅PPBr₈ < PEG-MnTF₅PP < PEG-MnTDCPPBr₈ < PEG-MnTDCPP. No que diz respeito à oxidação no anel aromático, verificou-se a ordem crescente de actividade dos complexos PEG-MnTDCPP < PEG-MnTF₅PPBr₈ ~ PEG-MnTDCPPBr₈ < PEG-MnTF₅PP. Assim, estes resultados reforçam a ideia de que a selectividade das espécies oxo-metálicas pode ser sintonizada através da selecção dos substituintes porfirínicos.

Este trabalho consiste na síntese da meso-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (**1**) e derivados. Seguidamente, é realizada a complexação das formas livres obtendo-se, assim, os complexos de manganês(III). Estes complexos serão utilizados na oxidação de substratos orgânicos tais como: *cis*-cicloocteno, 1-naftol, *o*-cresol, *m*-cresol, timol e carvacrol, usando peróxido de hidrogénio como oxidante. Os resultados obtidos serão comparados entre si com base na conversão do substrato e na estabilidade do catalisador.

Capítulo 2

Síntese de Catalisadores Porfirínicos

2.1. Síntese dos catalisadores porfirínicos

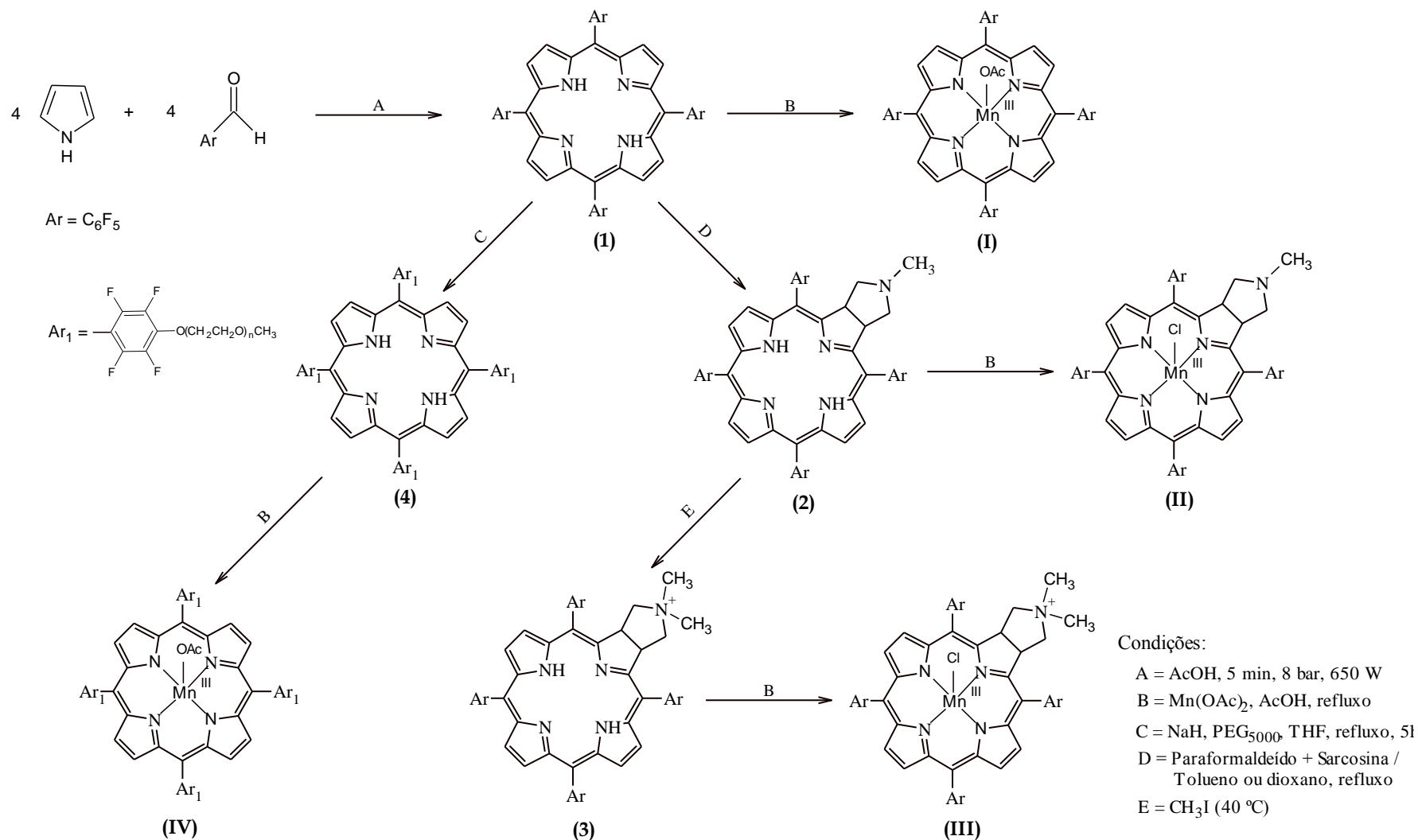
A primeira fase deste trabalho consistiu na síntese das formas livres dos complexos **(I)**, **(II)**, **(III)** e **(IV)** propostos. Após a obtenção destes compostos, procedeu-se à cationização da clorina **(2)** e ainda à ligação da porfirina **(1)** ao PEG₅₀₀₀. No esquema 8 podemos ver a sequência reaccional da síntese destes compostos.

2.1.1. Síntese das formas livres dos complexos **(I)**-**(IV)**

2.1.1.1. Síntese da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **(1)**

A primeira evidência relativamente à síntese da TF₅PPH₂ **(1)** data de 1969¹¹⁸ onde, para se obter a porfirina simétrica, sob aquecimento clássico, se condensa o pirrol com o pentafluorobenzaldeído numa proporção de 1:1. A escolha deste macrociclo tetrapirrólico para a síntese dos derivados pretendidos está relacionada com os grupos substituintes que apresenta e com alguns aspectos práticos: a *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina é uma porfirina simétrica de fácil síntese e purificação, que pode ser derivatizada por substituição nucleofílica de átomos de flúor. Esta porfirina é também considerada como um bom dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar.¹⁵ O recente desenvolvimento de técnicas de ressonância magnética nuclear de ¹⁹F para aplicação em diagnóstico de neoplasias aponta para mais uma das áreas de possível aplicação deste composto.¹¹⁹⁻¹²¹ Os complexos porfirínicos com halogéneos (bromo, cloro ou flúor) nas posições *orto* dos grupos *meso*-fenilo são catalisadores resistentes à degradação e apresentam grande eficiência na oxidação de alcenos e alcanos.^{74,122}

A maioria das reacções realizadas em síntese orgânica são ainda efectuadas com aquecimento clássico, utilizando banhos de óleo, de areia ou mantas de aquecimento. Este tipo de aquecimento por condução, com fontes externas, é lento e pouco eficiente, dado

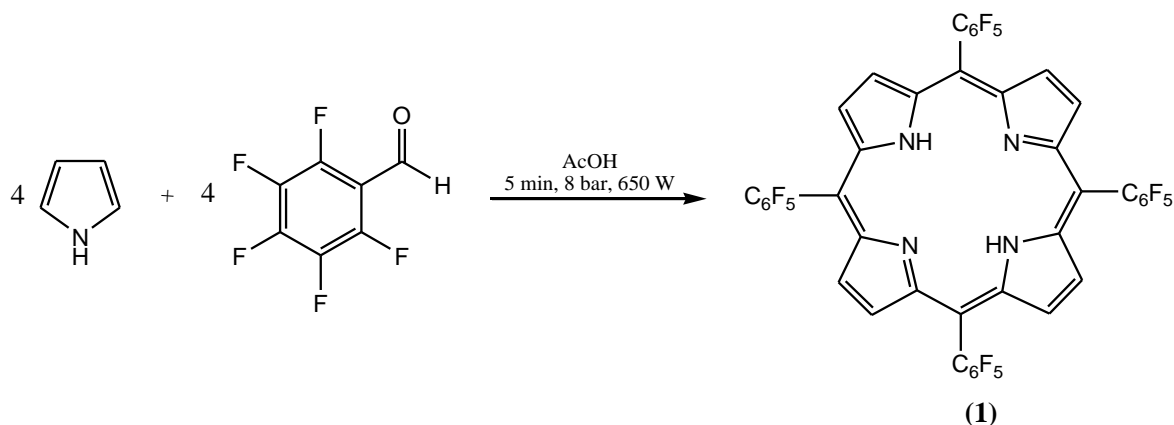


Esquema 8 – Esquema total das sínteses realizadas

que depende da condutividade térmica dos materiais em uso. Neste caso, a temperatura do sistema não é homogénea, existindo um gradiente de temperatura em que, na maioria das vezes, o material de aquecimento atinge uma temperatura superior à temperatura da mistura reaccional e em que, para o sistema atingir o equilíbrio, muitas vezes é necessário, esperar horas. Uma outra desvantagem associada a este tipo de aquecimento é o facto do gradiente de temperatura provocar locais de sobreaquecimento durante longos períodos, levando à possível degradação de reagentes e produtos.

A radiação de microondas (MW) tem sido aplicada com sucesso em vários campos da química, nomeadamente em síntese orgânica. Desde o primeiro trabalho reportado por Gedey e Giguere em 1986,^{123,124} mais de 3500 artigos foram publicados nesta área. A radiação por microondas é uma radiação electromagnética, localizada entre a radiação infravermelha e as ondas rádio, com frequência entre os 0,3 e os 300 GHz. Ao contrário do que acontece no aquecimento clássico, no aquecimento por microondas, também conhecido por aquecimento dieléctrico, existe um aquecimento homogéneo e eficiente no sistema reaccional, uma vez que a radiação não é absorvida pelo reactor (podendo ser vidro, teflon ou quartzo, pois são transparentes à radiação) interagindo directamente com a mistura reaccional (reagentes, solventes e catalisadores), provocando um aumento rápido da temperatura. O aquecimento por MW é independente da condutividade térmica do material. Resumindo, pode-se afirmar que este tipo de aquecimento tira partido das características dos materiais utilizados nas reacções químicas para transformar a energia electromagnética em calor.⁷

A síntese deste macrociclo foi realizada por radiação de microondas de acordo com o procedimento desenvolvido na Universidade de Aveiro.¹⁴ Este método consiste em adicionar a cada reactor, num total de 6 reactores, ácido acético, pentafluorobenzaldeído e, por último, o pirrol (esquema 9). O método utilizando radiação de microondas, para além de não usar qualquer agente oxidante (incluindo o nitrobenzeno), traz ainda a vantagem da síntese se realizar em apenas 5 minutos em vez de 1 hora, como no método do nitrobenzeno. Apesar da contaminação com clorina, após a purificação a porfirina (**1**) foi obtida com um rendimento aceitável de 7%. Na figura 15 podemos observar o espectro de UV-vis do composto sintetizado.



Esquema 9 – Síntese da porfirina (1)

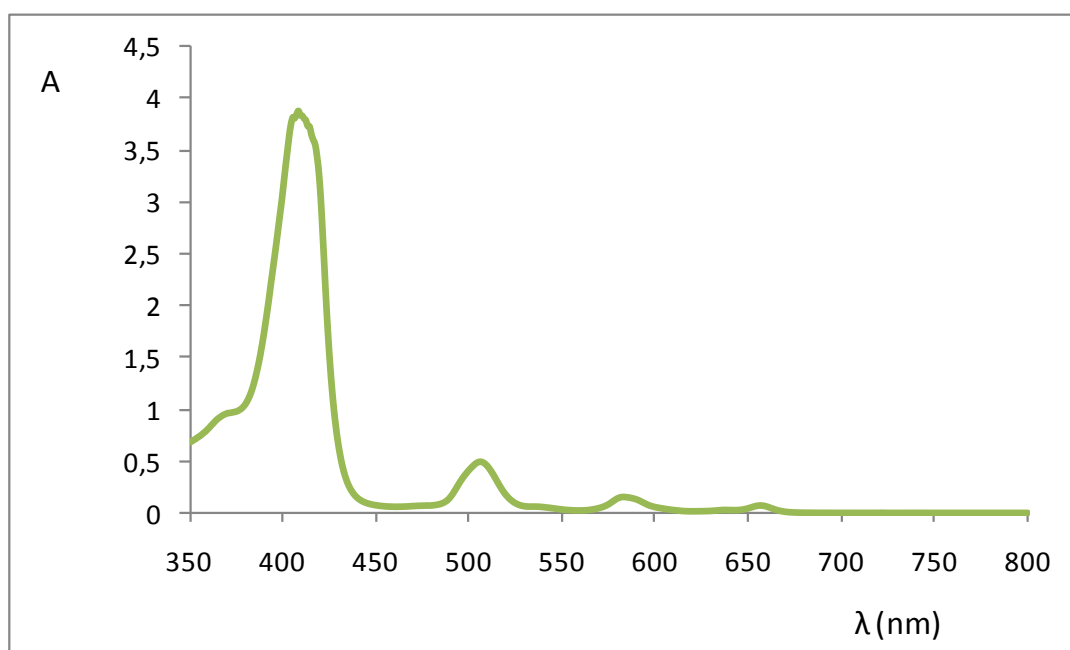
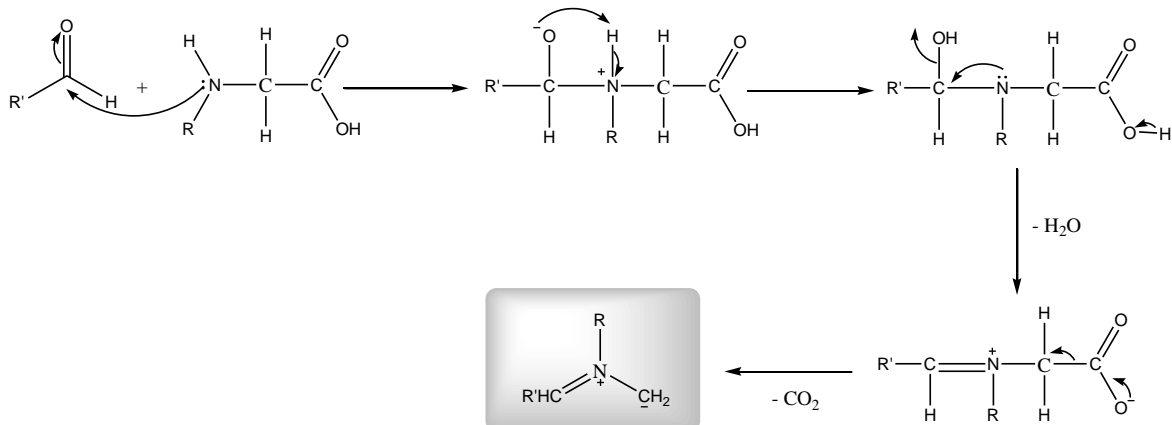


Figura 15 – Espectro de UV-vis da porfirina (1)

2.1.1.2. Síntese da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)clorina (2)

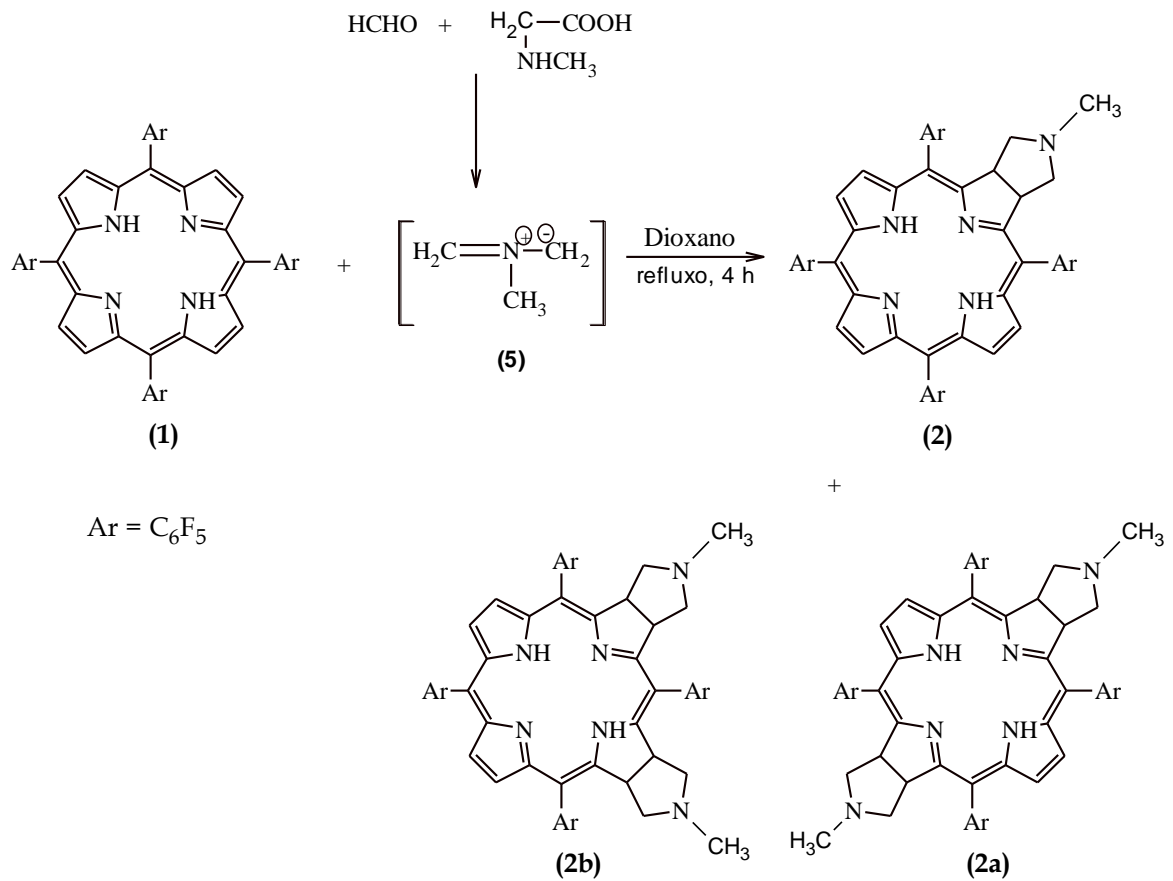
Em 1999, o grupo de química orgânica da Universidade de Aveiro apresentou uma forma muito versátil de preparar clorinas através de reacções 1,3-dipolares entre porfirinas e 1,3-dipolos, os iletos de azometino.¹²⁵ O ileto azometínico é obtido por reacção de um composto carbonílico com um aminoácido e, conseqüentemente, por descarboxilação térmica do sal de imina (esquema 10).



Esquema 10 – Mecanismo de formação do ileto azometínico.

Para a obtenção da clorina (**2**) fez-se reagir a *N*-metilglicina (sarcosina) com o paraformaldeído gerando o ileto de azometino (**5**), e este com a porfirina (**1**) (esquema 11). A reacção foi realizada em tolueno com adições de 5 em 5 horas (num total de 15 horas) dos reagentes *N*-metilglicina e paraformaldeído. Com a intenção de diminuir o tempo reaccional e para não ser necessária a adição sucessiva de *N*-metilglicina e de paraformaldeído, resolveu-se mudar o solvente para dioxano. Deste modo, a reacção foi feita em dioxano a refluxo sob atmosfera de azoto durante 2 h, apenas com a adição inicial dos reagentes. Nesta reacção é muito importante o acompanhamento da reacção por TLC e por UV-Vis para o controlo de formação de bis-adtuctos, nomeadamente bacterioclorina (**2a**) e isobacterioclorina (**2b**). Na observação do espectro de UV-Vis, a formação da clorina é evidenciada pelo surgimento da banda de absorção característica perto dos 650 nm (figura 16). Quando se observa uma placa de TLC, a formação de clorina é demonstrada pela presença de uma mancha verde característica que elui com um R_f inferior ao da porfirina (**1**).

O rendimento da síntese de clorina (**2**), quer em tolueno (67%), quer em dioxano (58%), não é significativamente diferente, pelo que, nas reacções seguintes desta síntese, se utilizou sempre o dioxano como solvente.



Esquema 11 – Síntese da clorina (2)

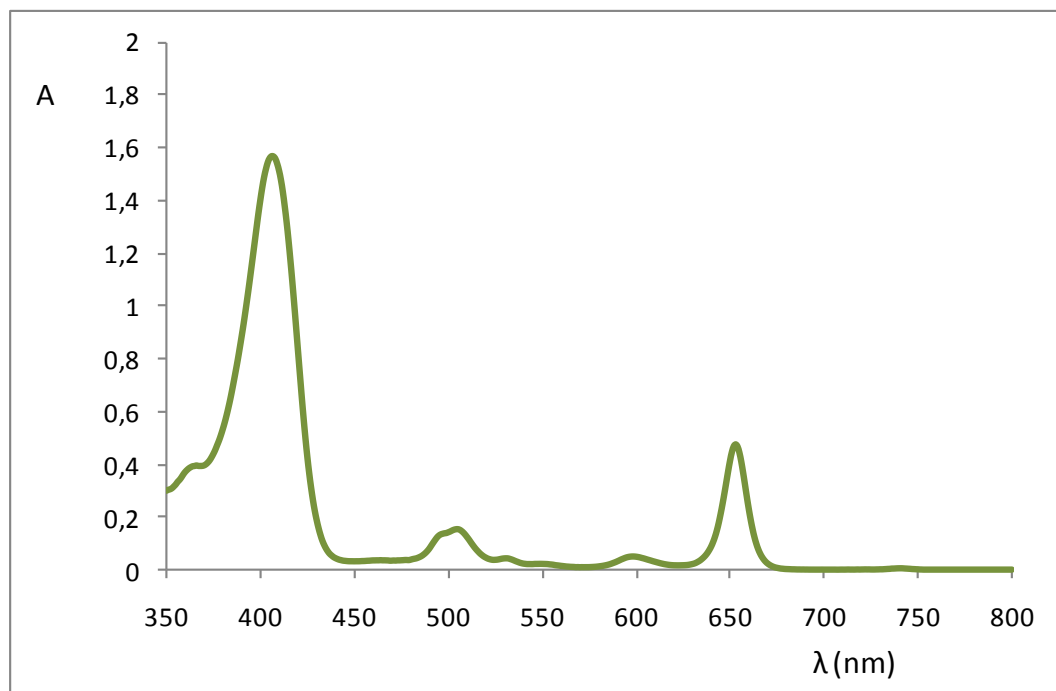
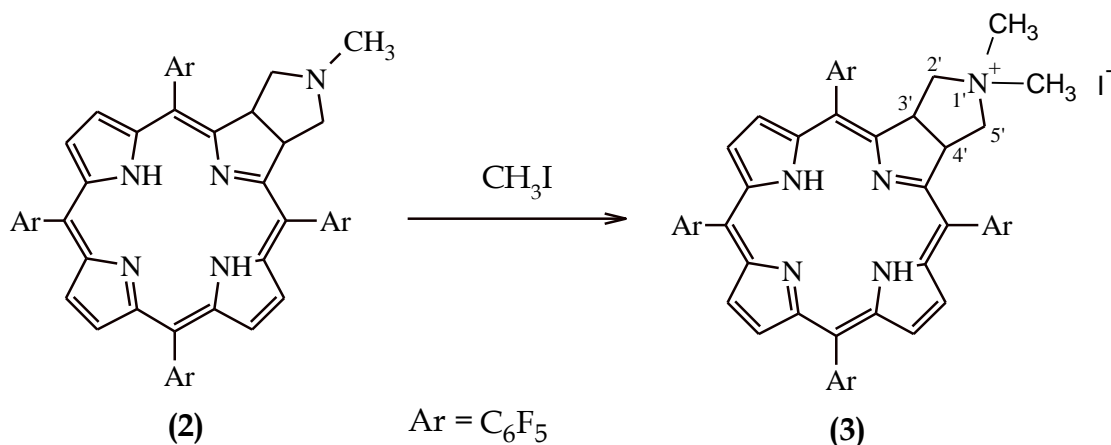


Figura 16 – Espectro de UV-vis da clorina (2)

2.1.1.3. Síntese da *N,N*-dimetil-*meso*-tetraquis(pentafluorofenil-tetra-hidropirrol[3,4:b])porfirina (3)

Dadas as diversas aplicações das aminas, o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a sua obtenção e derivatização tem estimulado o interesse da comunidade científica. De acordo com procedimentos descritos na literatura, a alquilação de aminas é realizada normalmente por substituição nucleofílica empregando haletos de alquilo, sendo esta a aproximação sintética mais convencional.^{126,127} A fusão de porfirinas com anéis pirrolidina permitiu criar quer novos compostos com propriedades físicas interessantes, do ponto de vista da absorção no UV-Vis, quer introduzir propriedades químicas que podem ser de grande utilidade para a uma futura funcionalização dos macrociclos obtidos. Uma vez que o grupo amina é um grupo nucleófilo forte e passível de participar em reacções de alquilação, fez-se a alquilação de (2). A cationização da clorina (2) foi feita segundo o método descrito na literatura,¹²⁸ usando iodeto de metilo em tolueno a 40 °C, durante 24 h (esquema 12). A clorina (3) foi cristalizada em hexano e obteve-se num rendimento de 93%.



Esquema 12 – Síntese da clorina catiónica (3) por metilação de (2)

Na figura 17 podemos observar o espectro de UV-vis do composto catiónico obtido no final da reacção.

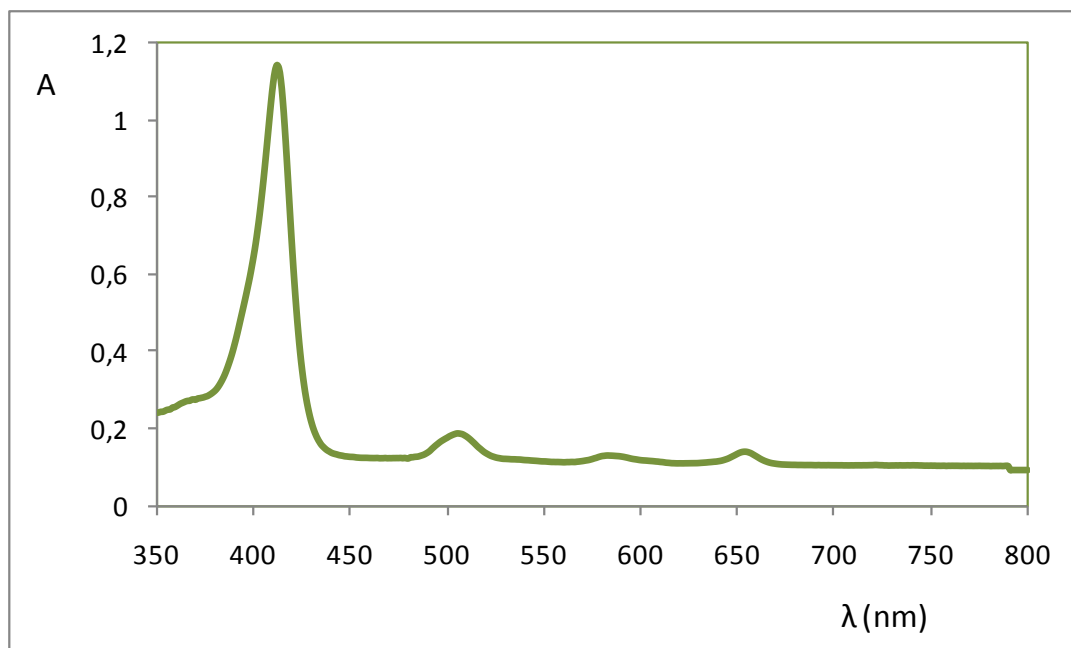


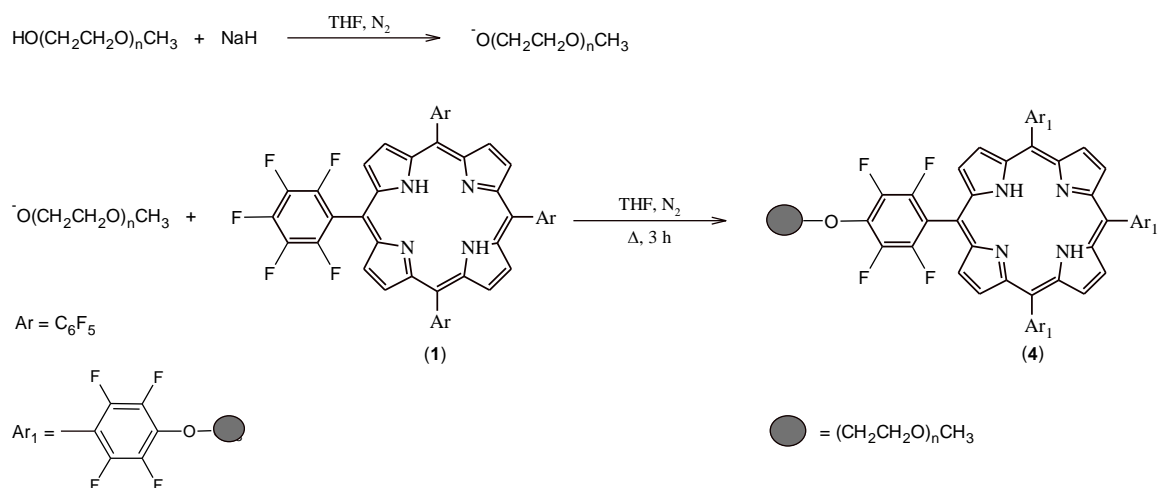
Figura 17 – Espectro de UV-vis da clorina catiónica (3)

2.1.1.4. Síntese da $\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ (4)

As primeiras investigações envolvendo metaloporfirinas imobilizadas datam dos anos 70. Desde então, têm sido publicados estudos sobre as bem sucedidas ligações de porfirinas a suportes orgânicos e inorgânicos através de ligações coordenativas, interações electrostáticas e ligações covalentes.¹¹⁴

A ligação de PEG, também chamada peguilação é, hoje em dia, altamente estudada como método de imobilização para modificação de drogas, macromoléculas biológicas (proteínas, péptidos, fragmentos de anticorpos, oligonucleóticos) e como superfícies para muitas aplicações farmacológicas e biotecnológicas. As vantagens da peguilação são numerosas e a escolha do PEG como suporte polimérico em aplicações farmacológicas é devida às suas propriedades únicas: solúvel quer na grande maioria dos solventes orgânicos, quer em água, não tóxico, além de poder ser facilmente eliminado pelo organismo. Acredita-se que estas propriedades se podem dever, em parte, à estrutura de poli-éter altamente hidratada que torna possível a formação de ligações por pontes de hidrogénio.¹²⁹

A ligação da porfirina ao suporte sólido ocorre por intermédio de uma substituição aromática nucleófila (esquema 13). A reacção de um nucleófilo com porfirinas portadoras de grupos *meso*-pentafluorofenilo, grupos deficientes em electrões, começa pela substituição de um átomo de flúor na posição *para*. As substituições seguintes ocorrerão nos restantes *p*-flúor, no caso de nucleófilos electro-dadores, ou na posição *meta* do grupo *meso*-C₆F₄ já substituído, no caso de o nucleófilo ser electro-sacador.^{130,131} O polímero usado, o PEG₅₀₀₀, está funcionalizado com um grupo hidroxilo numa das suas extremidades. Após formação do alcóxido correspondente, por reacção com o hidreto de sódio, este actua como nucleófilo ligando-se à porfirina com grupos *meso*-pentafluorofenilo por substituição do seu *p*-F.⁷⁵



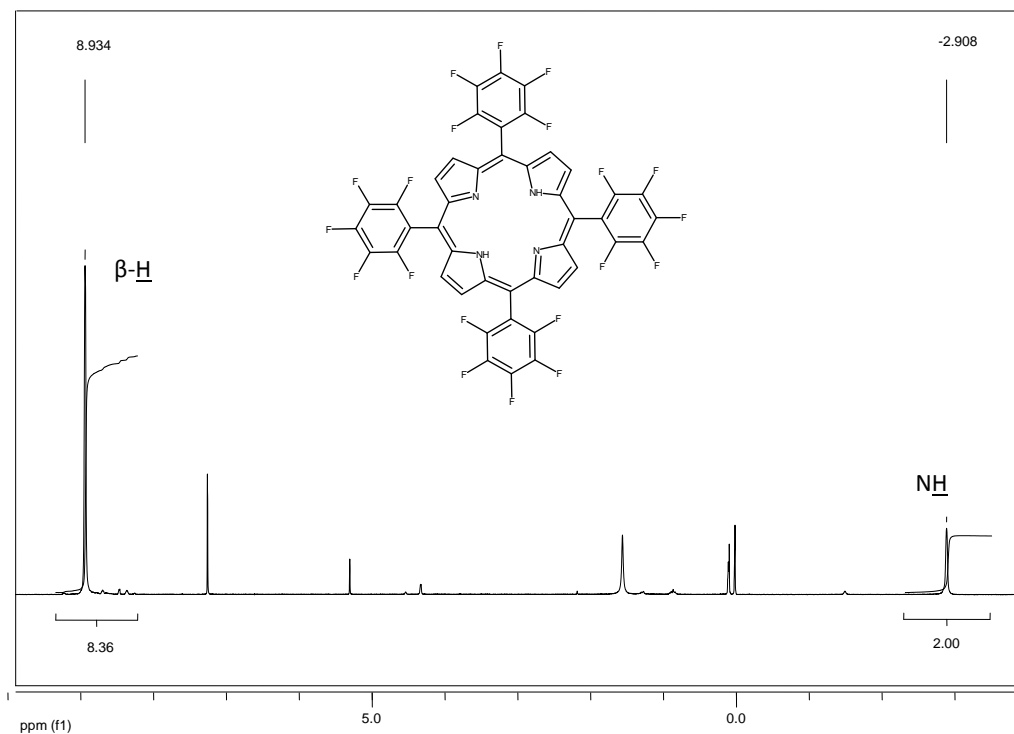
Esquema 13 – Síntese de TF₄(*p*-PEG)PPH₂ (**4**)

A forma mais eficaz de sabermos se ocorreu substituição dos *p*-flúor da porfirina é através da análise dos espectros de RMN de ¹⁹F da porfirina. Pelo espectro da porfirina TF₅PPH₂, podemos verificar a presença de três sinais diferentes para o flúor, *m*-F, *p*-F e *o*-F. Após a ligação ao PEG₅₀₀₀, o sinal correspondente ao flúor da posição *para* irá desaparecer, demonstrando a ligação entre a porfirina e o polímero (tabela 2).

Tabela 2 – Desvios químicos (ppm) dos sinais observados nos espectros de RMN ^1H e ^{19}F das porfirinas sintetizadas

Porfirina	RMN ^1H			RMN ^{19}F		
	β -pirrólicos	<i>meso</i> -arilo	NH	<i>o</i> -F	<i>p</i> -F	<i>m</i> -F
TF ₅ PPH ₂	8,93 (s)	-	-2,91	-160,1	-174,7	-184,8
TF ₄ (<i>p</i> -PEG)PPH ₂	8,93 (s)	-	-2,91	-162,4	-	-180,5

A porfirina (**1**) apresenta uma estrutura simétrica e, como seria de esperar, o espectro de RMN de ^1H revela dois sinais correspondentes a dois tipos de protões existentes na molécula (figura 18). Os dois protões dentro do núcleo da porfirina aparecem sob a forma de singuleto e com um $\delta = -2,91$ ppm. Estes protões estão extremamente protegidos devido à aromaticidade do macrociclo fazendo com que o aparecimento dos sinais seja do lado direito do TMS. O outro sinal que aparece no espectro, também sob a forma de singuleto, corresponde aos protões nas posições β -pirrólicas do macrociclo e aparece a um $\delta = 8,93$ ppm, numa zona típica dos compostos aromáticos.¹³²


 Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H da TF₅PPH₂ em CDCl₃

O espectro de RMN de ^{19}F da porfirina (**1**) (figura 19) apresenta, como seria de esperar, três sinais correspondentes aos *o*-F, *m*-F e *p*-F. Os átomos *m*-F são os mais protegidos, uma vez que esta posição é, preferencialmente, protegida. Deste modo, estes átomos aparecem no espectro a um $\delta = -184,8$ ppm como um ddd devido ao acoplamento quer com o *m*-F do outro lado do anel, quer com os átomos de flúor nas posições adjacentes, *o*-F e *p*-F. O *p*-F é o próximo sinal a aparecer no espectro sob a forma de um tripleto resultante do acoplamento com os átomos de flúor vizinhos. Este sinal aparece a um $\delta = -174,7$ ppm. Por fim, o *o*-F é o átomo menos protegido aparecendo com um $\delta = -160,1$ ppm e como um dd, devido ao acoplamento com o *o*-F do outro lado do anel e com o *m*-F.¹³²

A ligação da porfirina ao PEG₅₀₀₀ é comprovada pela ausência do sinal do átomo *p*-F no espectro de RMN de ^{19}F (figura 20). Como resultado, tanto o sinal de *o*-F como o sinal de *m*-F aparecem sob a forma de dupletos.

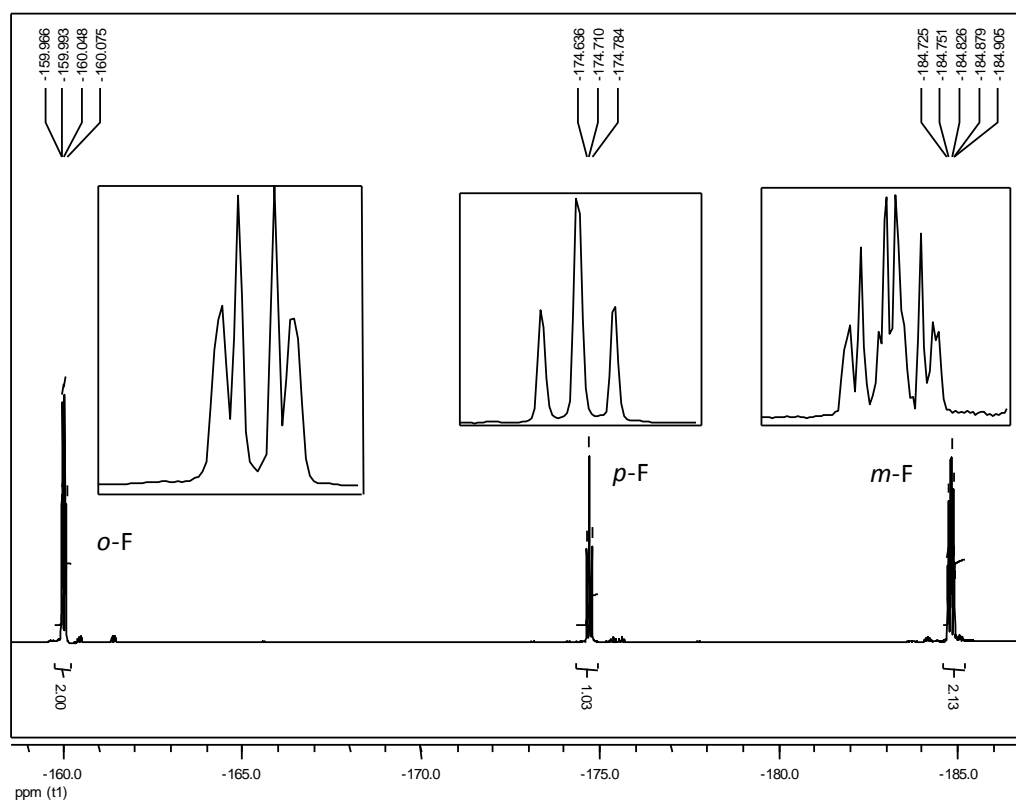


Figura 19 - Espectro de RMN de ^{19}F da TF_5PPH_2 em CDCl_3

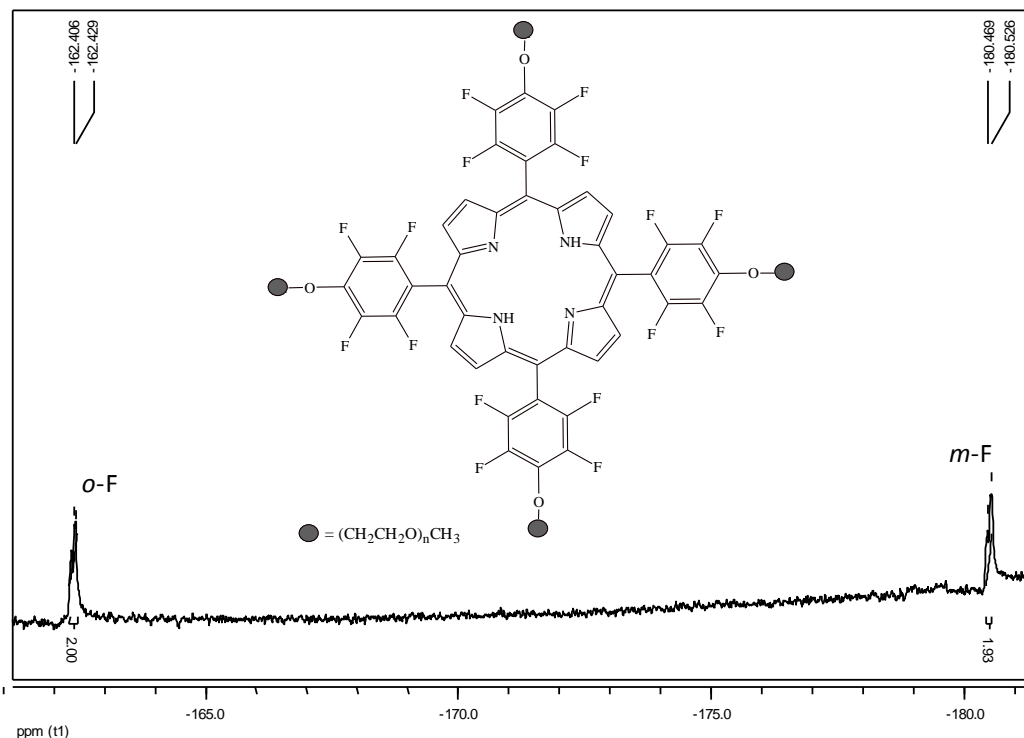


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{19}F da $\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PPH}_2$ em CDCl_3

2.1.2. Síntese dos complexos de manganês (I)-(IV)

Há inúmeros catalisadores que podem epoxidar uma variedade de alcenos, dos quais se podem salientar: *a*) complexos de titânio(IV) que, na presença de tartarato de etilo opticamente activo (sistema de Sharpless), epoxidam álcoois alílicos com grande selectividade e rendimento; *b*) complexos de manganês que, na presença de ligandos salen (sistema de Jacobsen), são catalisadores assimétricos altamente eficientes na epoxidação de uma larga diversidade de alcenos; *c*) por fim, e como já foi referido, as metaloporfirinas que, ultimamente, se têm revelado uma família de grande importância, por exemplo, na epoxidação de alcenos.¹¹⁴ As metaloporfirinas, nomeadamente as de manganês, com a sua elevada actividade e notória estabilidade, têm sido reconhecidas como catalisadores eficientes e versáteis, o que lhes confere um largo espectro de aplicação em síntese orgânica.

Neste trabalho, a base é a síntese dos complexos de manganês para depois se proceder à oxidação dos substratos pretendidos e à avaliação dos catalisadores. Assim,

para a preparação dos complexos porfirínicos, e numa primeira fase, o complexo **(I)** foi sintetizado por reacção da forma livre da porfirina com cloreto de manganês tetra-hidratado, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, em refluxo de DMF, de acordo com o método de Adler.¹³³ O acompanhamento da reacção foi feito por UV-Vis, o que permitiu verificar que a inserção do metal no anel porfirínico foi seguida de um deslocamento da banda Soret para maiores comprimentos de onda, de cerca de 410 nm para cerca de 470 nm – deslocamento batocrómico – e pelo desaparecimento de duas das bandas Q do macrociclo livre. A reacção foi dada por terminada quando já não se verificava o deslocamento batocrómico da banda Soret e também após visualização da placa de TLC, que não apresentava a presença do composto de partida. Contudo, para ter a certeza que se tratava do catalisador pretendido, foi realizada uma análise por espectrometria de massa e verificou-se que ocorria uma reacção em paralelo com a complexação, isto é, os compostos resultantes da degradação da DMF substituíam o(s) átomo(s) *p*-F dos grupos *meso*-pentafluorofenilo. Através da figura 21, podemos verificar que, no espectro de massa obtido, o pico mais abundante corresponde a $m/z = 1080$, que pode ser atribuído ao complexo com dois átomos de flúor substituídos.

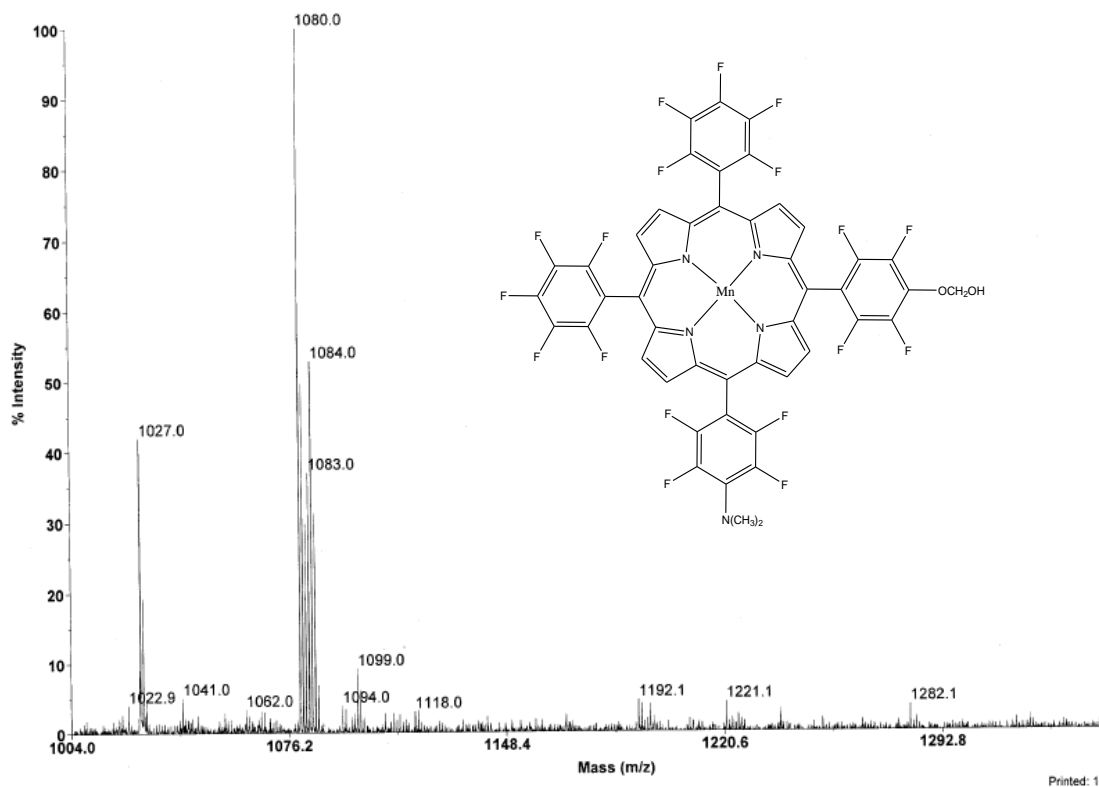


Figura 21 – Espectro de massa do complexo **(I)** obtido pelo método de Adler.

Deste modo, e na procura de um método onde apenas ocorresse a complexação, repetiu-se a reacção com o mesmo sal de manganês mas usando como solvente a piridina. Contudo, esta reacção não foi bem sucedida, uma vez que a porfirina não se dissolveu na piridina. Numa outra tentativa, fez-se reagir a porfirina (**1**) com acetato de manganês tetra-hidratado em refluxo de ácido acético (esquema 14).¹³⁴ A reacção foi seguida por UV-Vis (figura 22) e por TLC e, após a obtenção dos cristais, foi realizada uma análise por espectrometria de massa que permitiu concluir que estávamos na presença do catalisador metalado pretendido. O rendimento desta reacção foi quantitativo.

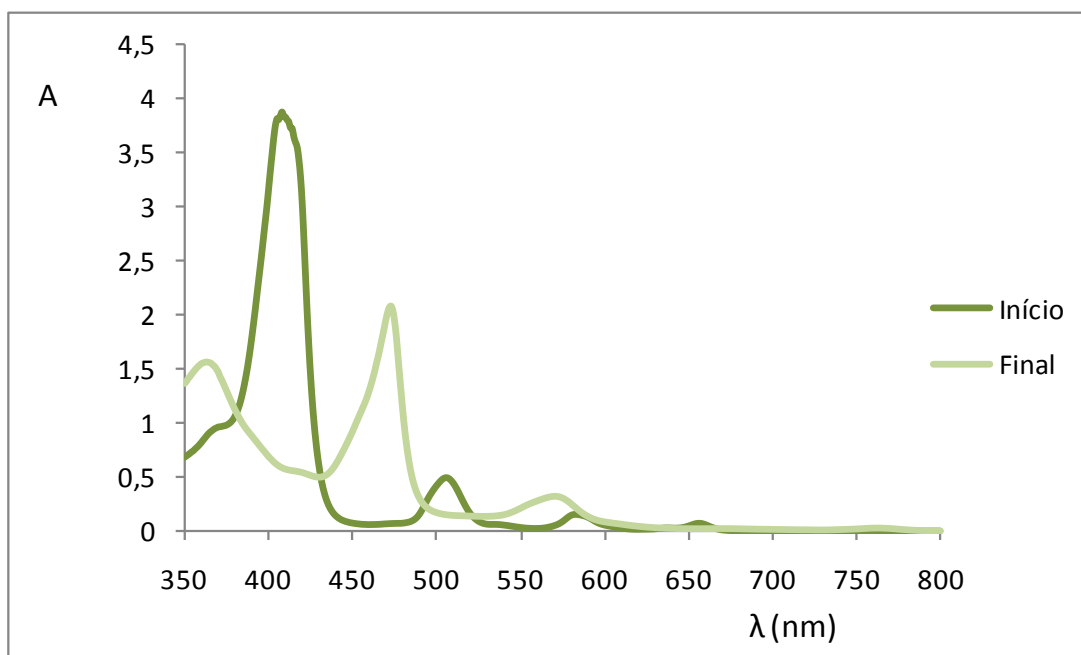
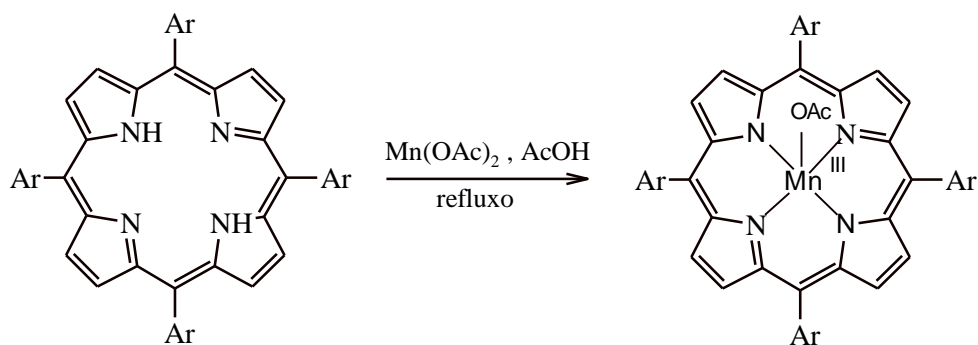


Figura 22 – Espectro de UV-vis no início e no final da reacção de complexação da porfirina (**1**)

É de realçar que, quando se realizou a complexação da clorina (**2**), o espectro de UV-Vis apresentou duas bandas Soret. Este facto é devido à possibilidade do átomo de manganês se poder encontrar em dois estados de oxidação diferentes, (II) e (III). Para resolver este problema, deixou-se a reacção, sob agitação, exposta à atmosfera ambiente por mais tempo, para que o metal apenas se encontrasse no estado de oxidação (III) e lavou-se a fase orgânica recolhida com uma solução aquosa de HCl a 11%.



Esquema 14 – Síntese dos complexos (I), (II), (III) e (IV)

2.2. Parte Experimental

2.2.1. Reagentes, Solventes e Equipamentos

O pirrol (previamente destilado) e o pentafluorobenzaldeído utilizados na síntese da porfirina foram adquiridos à Aldrich.

Os solventes utilizados nas diversas transformações e cristalizações eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, previamente purificados – o tolueno foi seco em fio de sódio, a DMF foi destilada e o THF foi seco através de refluxo com potássio metálico, seguido de destilação.

A evolução das reacções foi sempre seguida por TLC, usando folhas plásticas revestidas com sílica gel 60, da Merck.

A separação dos componentes das reacções foi, de um modo geral, realizada por cromatografia em coluna com sílica gel 60 de 0,063-0,200 mm, da Merck, ou por cromatografia rápida (“flash”) com sílica gel S de 0,032-0,063 mm, da Riedel-de-Haën. No entanto, em alguns casos foi necessário recorrer à cromatografia de camada fina preparativa. As cromatografias em camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente desengorduradas e revestidas com uma camada de sílica gel 60 da Merck, com uma espessura de 0,5 mm e posteriormente activadas na estufa a 100 °C durante 12 horas.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{19}F foram registados num aparelho Bruker Avance 300 (a 300,13 MHz e 282,38 MHz, respectivamente). O solvente utilizado na grande maioria dos casos foi o CDCl_3 . Nos espectros de RMN de ^1H foi usado como padrão interno o TMS ($\delta = 0$ ppm). Nos espectros de ^{19}F foi usado como referência o C_6F_6 considerando o correspondente sinal a -163 ppm, tendo como referência primária o CFCl_3 ($\delta = 0$ ppm). Os desvios químicos (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Os espectros de UV-vis foram registados nos espectrofotómetros Uvikon 922 e Shimadzu P1501 UV em células de vidro de 1 cm, usando CH_2Cl_2 , CHCl_3 , acetonitrilo ou metanol, dependendo dos casos, como solventes.

Os espectros de massa foram obtidos num aparelho 4800 MALDI-TOF/TOF, Applied Biosystems 4700 proteomics analyser 66, usando na maior parte das vezes metanol como solvente, com e sem matriz. Quando usada, a matriz foi de NBA (álcool 3-nitrobenzílico).

Por fim, a síntese realizada em MW foi efectuada num aparelho Ethos SYNTH (Milestone Inc.)

2.2.2. Síntese da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (**1**)

A cada vaso reaccional de microondas, num total de 6 vasos, contendo 20 mL de ácido acético glacial, adicionou-se 3,0 mL de pentafluorobenzaldeído e 280,0 μL de pirrol. A reacção ocorreu durante 5 min e a uma pressão de 8 bar, a 650 W. A solução obtida foi neutralizada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO_3). A fase orgânica foi lavada diversas vezes com água, extraída com clorofórmio e seca fazendo passar a solução através de um funil com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi sujeito a uma cromatografia em coluna de sílica gel, sendo eluída apenas com éter de petróleo para remoção dos componentes de mais baixa polaridade. Usando uma mistura de éter de petróleo/diclorometano como eluente na proporção de 2:1, recolheu-se uma fracção rica em porfirina (**1**). A fracção contendo a porfirina (**1**), depois de concentrada, foi cristalizada em diclorometano/metanol, filtrada por um funil de prego,

lavada com metanol e, após confirmação da sua pureza por TLC, seca na bomba de vácuo. No final de todo o processo, obteve-se a porfirina (**1**) com um rendimento de 7%.

Caracterização espectroscópica de (1)

RMN de ^1H , em CDCl_3 , δ (ppm): -2,91 (s, 2H, NH); 8,93 (s, 8H, $\text{H}_{\beta\text{-pirr\u00f3licos}}$)

RMN de ^{19}F , em CDCl_3 , δ (ppm): -160,1 ppm (dd, 2F, $J = 23,3$ e $8,7$ Hz, $\text{F}_{\text{orto-}\emptyset}$); -174,7 ppm (t, 1F, $J = 19,4$ Hz, $\text{F}_{\text{para-}\emptyset}$); -184,8 ppm (ddd, 2F, $J = 23,3$; $19,4$ e $8,7$ Hz $\text{F}_{\text{meta-}\emptyset}$)

UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{m\u00e1x}}$. (%): 412 (100); 506 (15); 580 (6); 635 (2) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 976 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺

2.2.3. Síntese da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)clorina (**2**)

Num bal\u00e3o em forma de p\u00ea, de 25 mL, adicionou-se cerca de 200 mg de porfirina (**1**), cerca de 62 mg (10 equiv.) de paraformalde\u00eddo, cerca de 73 mg (4 equiv.) de sarcosina e 10,0 mL de dioxano. A reac\u00e7\u00e3o decorreu em refluxo, durante 2 horas, em atmosfera de azoto. Ap\u00f3s arrefecimento, o solvente foi removido a baixa press\u00e3o e a uma temperatura que n\u00e3o excedesse os 30 \u00b0C. Para a purifica\u00e7\u00e3o do res\u00edduo obtido, fez-se uma cromatografia em coluna de s\u00edlica “flash” usando, inicialmente, tolueno como eluente. Numa primeira frac\u00e7\u00e3o, recolheu-se a porfirina de partida que ficou por reagir (20%). A clorina (**2**) foi elu\u00edda com uma mistura de tolueno/acetato de etilo na propor\u00e7\u00e3o de 9:1, obtendo-se num rendimento de 58%. Recolheu-se, tamb\u00e9m, uma frac\u00e7\u00e3o rica em isobacterioclorina, que \u00e9 mais polar do que a clorina (**2**), sendo elu\u00edda com acetato de etilo; no entanto, esta n\u00e3o foi quantificada. Depois de se verificar a pureza de (**2**), esta foi seca na bomba de v\u00e1cuo.

Caracteriza\u00e7\u00e3o espectrosc\u00f3pica de (2)

RMN de ^1H , em CDCl_3 , δ (ppm): -1,82 (s; 2H; NH); 2,18 (s; 3H; CH_3); 2,55-2,72 (m; 2H; $\text{H}_{\text{pirrolidina}}$); 3,00-3,13 (m; 2H; $\text{H}_{\text{pirrolidina}}$); 5,26 (t, 2H; $J = 5,5$ Hz; $\text{H}_{\text{C}_{\text{sp}3}}$); 8,39 (d; 2H, $J = 5,5$ Hz; $\text{H}_{\beta\text{-pirr\u00f3lico}}$); 8,48 (s, 2H; $\text{H}_{\beta\text{-pirr\u00f3lico}}$); 8,71 (d; 2H, $J = 5,5$ Hz; $\text{H}_{\beta\text{-pirr\u00f3lico}}$).

RMN de ^{19}F , em CDCl_3 , δ (ppm): -158,9 (dd, 2F, $J = 23,6$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{orto-}\emptyset}$); -160,3 (dd, 2F, $J = 23,6$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{orto-}\emptyset}$); -160,6 (dd, 2F, $J = 23,6$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{orto-}\emptyset}$); -160,9 (dd, 2F, $J = 23,6$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{orto-}\emptyset}$); -174,9 (dd, 2F, $J = 22,5$ e $20,2$ Hz, $F_{\text{para-}\emptyset}$); -175,2 (m, 2F, $F_{\text{para-}\emptyset}$); -183,6 (ddd, 2F, $J = 23,6$; $22,5$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{meta-}\emptyset}$); -184,1 (ddd, 2F, $J = 23,6$; $22,5$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{meta-}\emptyset}$); -184,9 (ddd, 2F, $J = 23,6$; $22,5$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{meta-}\emptyset}$); -185,1 (ddd, 2F, $J = 23,6$; $22,5$ e $7,2$ Hz, $F_{\text{meta-}\emptyset}$).

UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 410 (100); 504 (12); 595 (4); 609 (4) 653 (29) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 1032 (M+H) $^+$

2.2.4. Síntese da *N,N*-dimetil-*meso*-tetraquis(pentafluorofenil-tetra-hidropirrol[3,4:b]) porfirina (**3**)

Num balão de duas tubuladuras de 25 mL contendo cerca de 25 mg de clorina (**2**) adicionou-se 5,0 mL de DMF seca e 2,0 mL de iodeto de metilo (excesso). A reacção realizou-se num banho de óleo a uma temperatura de 40 °C durante 24 horas. Na saída do condensador, foi colocada uma mangueira mergulhada numa solução de trietilamina (NEt_3) a 20%. Após arrefecimento da reacção, precipitou-se com éter de petróleo, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água. Retomou-se o precipitado em diclorometano, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se a baixa pressão no evaporador rotativo. A clorina catiónica (**3**) foi recristalizada em diclorometano/hexano, tendo sido obtida com um rendimento de 93%.

Caracterização espectroscópica de (**3**)

RMN de ^1H , em CDCl_3 , δ (ppm): -1,98 (s, 2H, NH); 2,88 (s, 3H, CH_3); 3,59-3,69 (m, 2H, $\text{H}_{\text{pirrolidina}}$); 3,77 (s, 3H, CH_3), 4,88-4,89 (m, 2H, $\text{H}_{\text{pirrolidina}}$); 5,96-6,02 (m, 2H, $\text{H}_{3'-4}$); 8,40 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{-pirrólico}}$); 8,53 (s, 2H, $\text{H}_{\beta\text{-pirrólico}}$) 8,79 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{-pirrólico}}$).

UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 418 (100), 536 (9), 596 (5), 650 (18) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 1046 (M $^{+}$)

2.2.5. Ligação da porfirina (1) ao PEG₅₀₀₀

O PEG₅₀₀₀ (0,276 mmol) foi dissolvido em 20 mL de THF anidro, num balão fechado e em atmosfera de azoto. Quando o polímero se encontrava completamente dissolvido, adicionou-se hidreto de sódio em excesso, correspondente a 2 equivalentes molares, e manteve-se a mistura em agitação por 30 minutos para geração do alcóxido. Passado este intervalo de tempo, a porfirina (0,055 mmol) foi dissolvida em cerca de 5 mL de THF anidro e adicionada ao balão com o alcóxido, ficando a mistura em refluxo durante três horas sob agitação e no escuro. O controlo da reacção foi feito por TLC, onde se utilizou como eluente uma mistura de diclorometano com 20% de metanol. No final da reacção o resíduo foi lavado com água e o composto porfirina-PEG foi recolhido com diclorometano, seco em sulfato de sódio anidro e filtrado por um funil de algodão. O produto solúvel em diclorometano foi precipitado com éter dietílico, filtrado e seco na bomba de vácuo.

Caracterização espectroscópica de (4)

RMN de ¹H, em CDCl₃, δ (ppm): -2,91 (s, 2H, NH); 8,93 (s, 8H, H_β-pirrólicos)

RMN de ¹⁹F, em CDCl₃, δ (ppm): -162,4 (d, 8F, F_{orto-Ø}); -180,5 (d, 8F, F_{meta-Ø})

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 411 (100); 507 (10); 588 (5); 637 (4) nm

2.2.6. Síntese dos complexos de manganês(III)

De uma forma genérica, os complexos de manganês(III) foram obtidos em refluxo de ácido acético da porfirina (1), das clorinas (2) e (3) e da porfirina-PEG (4) com acetato de manganês(II) tetra-hidratado. Num balão de 200 mL foi dissolvida a forma livre correspondente ao catalisador pretendido em ácido acético e, quando este entrou em refluxo, foi adicionado o sal de manganês. A reacção foi dada por terminada cerca de 2 horas depois quando, através de placa de TLC (ou verificação de deslocamento da banda Soret por UV-Vis), se verificou que já não havia mais composto de partida. O resíduo obtido foi lavado com água destilada, recolhido com clorofórmio, seco com sulfato de

sódio anidro e filtrado por um funil com algodão. Apenas o complexo $\text{Mn}(\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PP})\text{OAc}$ foi precipitado em éter dietílico, os restantes complexos não se conseguiram precipitar. Os compostos obtidos, $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{OAc}$, $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PC})\text{Cl}$, $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PC}_{\text{cat.}})\text{Cl}$ e $\text{Mn}(\text{TF}_4(p\text{-PEG})\text{PP})\text{OAc}$, foram secos na bomba de vácuo. O rendimento desta reacção foi sempre quantitativo.

➤ Acetato[*meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinato]manganês(III)
($\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PP})\text{OAc}$) (**I**)

O complexo (**I**) foi preparado de acordo com o procedimento geral tendo-se feito reagir 100,2 mg (0,103 mmol) de porfirina (**1**) com 256,8 mg (1,030 mmol) de $\text{Mn}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em 20,0 mL de ácido acético. Ao fim de cerca de 2 horas a reacção foi dada por terminada.

Caracterização espectroscópica de (**I**)

UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 368 (57), 473 (100), 582 (10) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 1027 (M-AcO)⁺

➤ Cloro[*N*-metil-*meso*-tetraquis(pentafluorofenil-tetra-hidropirrol[3,4:b])
porfirinato]manganês(III), ($\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PC})\text{Cl}$) (**II**)

Para a síntese do complexo (**II**) adicionou-se cerca de 50 mg (0,049 mmol) de clorina (**2**) e 101,03 mg (0,412 mmol) de $\text{Mn}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a um balão contendo 10,0 mL de ácido acético. Esta reacção demorou cerca de 3 horas, mais tempo do que para a complexação da porfirina. É importante recordar que apenas na síntese do complexo de clorina (**2**), $\text{Mn}(\text{TF}_5\text{PC})\text{Cl}$, a solução foi agitada num funil de decantação com uma solução de HCl 11% na tentativa de se observar apenas uma banda Soret no espectro de UV-Vis.

Caracterização espectroscópica de (**II**)

UV-Vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx.}}$ (%): 371 (54), 477 (100), 573 (23), 652 (43) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 1084 (M-Cl)⁺

➤ Acetato[N,N-dimetil-meso-tetraquis(pentafluorofenil-tetrahidropirrol[3,4:b]porfirinato)manganês (III) (III)

A síntese do complexo da clorina catiónica (**3**) foi realizada de modo idêntico ao do catalisador (**II**), adicionando-se 50,07 mg (0,049 mmol) de clorina (**3**) ao sal de manganês (102,6 mg, 0,413 mmol). Ao fim de cerca de 2 horas de refluxo em ácido acético, a reacção foi dada por terminada.

Caracterização espectroscópica de (III)

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 405 (84), 472 (100), 534 (9), 570 (13), 652 (10) nm

EM-MALDI(TOF/TOF) (m/z): 1099 (M-AcO)⁺

➤ Acetato[meso-tetraquis(tetrafluoro, p-PEG-fenil)porfirinato)manganês (III) (IV)

A síntese do complexo (**IV**) foi realizada usando dois solventes diferentes. Numa primeira reacção, foi usado ácido acético como solvente; dissolveram-se 101,3 mg (0,103 mmol) de TF₄(p-PEG)PPH₂ e 290,8 mg (1,184 mmol) de Mn(AcO)₂.4H₂O em 20,0 mL de ácido acético. A reacção foi dada por terminada ao fim de 2 horas. Numa outra reacção usou-se DMF como solvente, fazendo reagir a porfirina suportada (101,3 mg, 0,103 mmol), com o sal de manganês (290,8 mg, 1,184 mmol) em 20,0 mL de DMF. Ao fim de cerca de 6 horas de refluxo da DMF a reacção foi dada por terminada.

Caracterização espectroscópica de (IV)

UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{máx.} (%): 368 (70), 473 (100), 576 (392), 720 (25) nm

A caracterização deste composto por espectrometria de massa não foi possível, uma vez que o PEG₅₀₀₀ é uma mistura, com uma massa molecular média de 5000 Da.

2.2.7. Determinação da concentração de metaloporfirina no suporte polimérico

A determinação da quantidade de metaloporfirina ligada ao PEG₅₀₀₀ foi realizada através de espectrofotometria de UV-Vis. Para a aplicação deste método, foi traçada uma curva de calibração que foi construída a partir de valores de absorvância da solução padrão do catalisador **I**, dissolvido em diclorometano. Os comprimentos de onda escolhidos para as medições representam os máximos de absorção no espectro de UV-Vis destes catalisadores, os quais correspondem ao comprimento de onda da banda Soret das duas metaloporfirinas.

A curva de calibração é aplicada para sistemas que sigam a lei de Lambert-Beer:¹³⁵

$$A = \epsilon b c,$$

Onde “A” representa a absorvância, “ ϵ ” a absortividade molar ($M^{-1}cm^{-1}$), “b” a espessura da célula utilizada ($b = 1\text{ cm}$) e “c” a concentração molar (M).⁷⁵

A absortividade molar determinada deste modo para o complexo (**I**) permitiu-nos determinar a quantidade de Mn(TF₅PP)OAc ligado ao PEG.

2.2.7.1. Curva de calibração de Mn(TF₅PP)OAc (**I**)

A curva de calibração de Mn(TF₅PP)OAc foi construída a partir de uma solução padrão de onde se prepararam 5 diferentes soluções através de sucessivas diluições. O solvente utilizado foi o diclorometano, as soluções foram preparadas em balões volumétricos de 5,0 mL e a absorvância foi registada para o comprimento de onda de 471 nm.

Para preparar a solução padrão, pesou-se 9,199 mg de Mn(TF₅PP)OAc e diluiu-se em 5,0 mL de diclorometano. A concentração da solução padrão era de $1,823 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

Seguidamente são apresentadas as concentrações e as respectivas absorvâncias das soluções preparadas para traçar a curva de calibração de Mn(TF₅PP)OAc (figura 23).

Absorvância	Concentração (M)
0,656	$1,384 \times 10^{-5}$ (balão 1)
0,539	$1,085 \times 10^{-5}$ (balão 2)
0,517	$9,955 \times 10^{-6}$ (balão 3)
0,422	$8,244 \times 10^{-6}$ (balão 4)
0,304	$6,995 \times 10^{-6}$ (balão 5)

Assim, pela lei de Lambert-Beer temos que $A = 4,8775 \times 10^4 \cdot c$

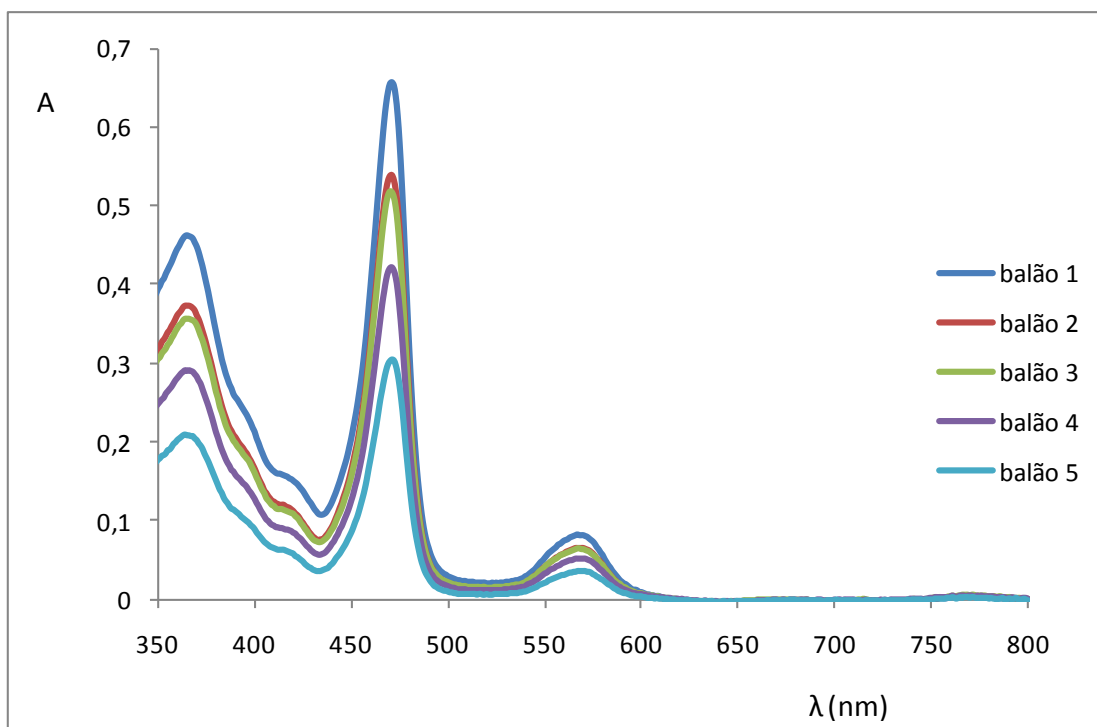


Figura 23 – Gráfico das absorvâncias registradas para a curva de calibração de Mn(TF₃PP)OAc

2.2.7.2. Determinação da concentração de metaloporfirina do catalisador (IV)

Para a determinação da quantidade de metaloporfirina existente no catalisador (IV) preparou-se uma solução deste catalisador num balão de 5,0 mL, pesando 12,857 mg e usando diclorometano como solvente. A absorvância utilizada para este cálculo foi a registada para o comprimento de onda de 471 nm (3,67). Através do valor de absorvância e do ϵ correspondente ao complexo (I) podemos calcular a concentração de metaloporfirina na solução do catalisador (IV).

$$3,67 = 4,8775 \times 10^4 \cdot c \quad (=) \quad c = 7,524 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$$

Então, a concentração de metaloporfirina na solução do catalisador (IV) é $7,524 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. E a concentração molar de metaloporfirina por unidade de massa de (IV) = $7,524 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3} * 5,0 \text{ dm}^{-3} / 12,857 \times 10^{-3} \text{ g} = 2,926 \times 10^{-5} \text{ mol/g}$

2.2.8. Considerações finais

No final deste capítulo podemos concluir que os compostos pretendidos foram obtidos com sucesso. No entanto, verificou-se que quando se sintetizou o complexo (I) usando DMF como solvente, ocorreu a substituição do átomo de flúor na posição *para* do grupo *meso*-pentafluorofenilo pelos produtos de decomposição da DMF. Quando se usou ácido acético como solvente, o produto obtido é unicamente o complexo de manganês desejado (I). No que diz respeito ao composto (4), a ligação da porfirina ao PEG₅₀₀₀ foi bem sucedida, sendo confirmada por RMN de ¹⁹F. Após metalação com Mn(AcO)₂·4H₂O obteve-se o catalisador suportado (IV) com uma concentração de metaloporfirina na solução do catalisador de $7,524 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

Capítulo 3

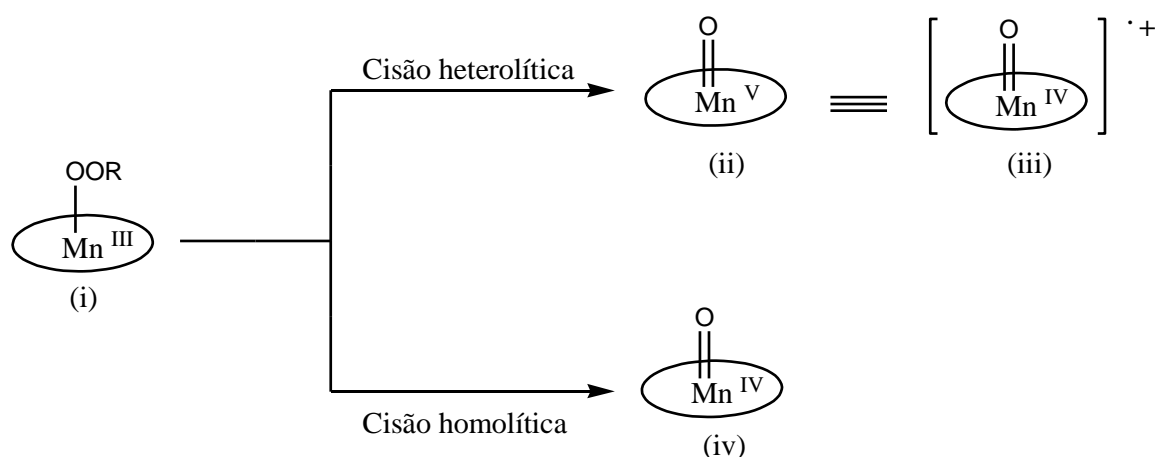
Oxidação de Compostos Orgânicos

3.1. Oxidação de compostos orgânicos

A transformação oxidativa de compostos orgânicos é uma área de grande interesse científico, académico e industrial. O uso de metaloporfirinas como catalisadores em reacções de oxidação, como epoxidação de olefinas e hidroxilação de hidrocarbonetos, tem sido largamente documentado nas últimas décadas.^{69,136} O grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro tem vindo a desenvolver trabalho nesta área. Uma das transformações que tem demonstrado enorme interesse é a oxidação de terpenos. Estes fazem parte de um dos grupos mais abundantes de produtos naturais baratos, que podem ser transformados em novos produtos com maior valor comercial. Os seus epóxidos, muitas vezes, são usados como materiais de partida para a síntese de fragrâncias e substâncias terapeuticamente activas.^{87,137,138} Um outro tipo de transformação de grande interesse é a oxidação de fenóis às respectivas quinonas. A oxidação química e enzimática de fenóis faz parte da oxidação celular, acastanhamento da fruta, acoplamento fenólico oxidativo e biossíntese de complexos fenólicos. O acoplamento fenólico oxidativo e a formação de quinonas através de fenóis têm sido mimetizados por modelos químicos do citocromo P450.¹³⁹ As quinonas são compostos de grande utilidade, quer como intermediários sintéticos, quer como compostos biologicamente activos. Muitos derivados de quinonas participam em importantes papéis de biosistemas, algumas quinonas são bioactivas e são usadas como intermediários na medicina, como por exemplo a trimetil-*p*-benzoquinona, que é o composto chave na síntese da vitamina E. Os produtos naturais que contêm quinonas são compostos com propriedades biológicas, como actividade cardiovascular, antitumoral, antibacteriana, entre outras. As quinonas são, também, compostos importantes em química fina e como dienófilos. As quinonas são, usualmente, preparadas por oxidação directa a partir dos respectivos compostos aromáticos mono e di-hidroxiados.¹⁴⁰

O aperfeiçoamento de modelos sintéticos, baseados em metaloporfirinas, permitiu não só verificar a reprodução do ciclo curto do citocromo P450, mas também facultou um contributo importante no sentido de conhecer os mecanismos de actuação dos sistemas biológicos. Vários têm sido os mecanismos aceites para a epoxidação de alcenos.¹⁴¹ Contudo, uma das grandes questões continua, independentemente da natureza do oxidante,

a estar relacionada com as estruturas de alta valência oxo-metal geradas pela reacção do dador de oxigénio com os complexos de manganês ou de ferro e com o mecanismo envolvido na transferência de oxigénio da espécie oxo-metal para o substrato. Dependendo das condições reaccionais, tanto os complexos de ferro(III) como os complexos de manganês(III) podem formar duas espécies intermediárias, $[(\text{Por})\text{M}^{\text{V}}=\text{O}]$ ou $[(\text{Por}\cdot)\text{M}^{\text{IV}}=\text{O}]^+$. Uma diversidade de mecanismos têm sido sugeridos para tentar explicar a transferência de oxigénio, nos quais radicais π catiónicos, carbocatiões, metaloxetanos, radicais e adições concertadas já foram confirmados.^{107,142,143} No que diz respeito à oxidação de hidrocarbonetos catalisada por Mn(III)-porfirinas, promovidas por peróxidos (ROOH), têm sido abordadas duas vias para a formação da espécie oxo-metal: a cisão heterolítica e a cisão homolítica da ligação O-O existente no intermediário (Por)Mn-O-OR (esquema 15).¹⁴⁴



Esquema 15 – Cisão heterolítica e cisão homolítica da espécie (Por)Mn-O-OR¹⁴⁴

O uso de porfirinas halogenadas melhora consideravelmente a estabilidade dos catalisadores e, conciliando com a utilização de co-catalisadores como imidazol ou uma combinação de imidazol e ácidos carboxílicos, garante-se a obtenção de elevada actividade. A função do co-catalisador é favorecer a formação de uma espécie intermediária cataliticamente activa, $\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$. O co-catalisador actua tanto como catalisador ácido-base, favorecendo a clivagem heterolítica da ligação peroxídica do peróxido de hidrogénio, como actua como ligando axial que favorece a formação do oxo-complexo. Em suma, pode-se dizer que a função do co-catalisador nestas reacções é análoga à dos resíduos de histidina da peroxidase, que parece actuar como um efeito de

“puxa-empurra”. Para além dos co-catalisadores mencionados foram ainda estudados outros co-catalisadores como, por exemplo, acetato de amónio, *N*-óxidos de aminas, hidrogenocarbonato de sódio, ou derivados de piridina.^{87,107,145}

A oxidação de alcenos catalisada por metaloporfirinas foi referida como dando origem a reacções eficientes de epoxidação e/ou oxidação na posição alílica. Neste contexto, em trabalhos recentes do nosso grupo, descreveu-se a oxidação eficiente de monoterpenos e fenóis com porfirinas de manganês. As condições de catálise aplicadas neste estudo, mais concretamente no que diz respeito à razão substrato/catalisador, ao solvente, ao volume total da mistura reaccional, ao co-catalisador a utilizar, assim como à sua quantidade por ensaio, ao método de adição do oxidante e à temperatura de reacção, resultaram do conhecimento acumulado no nosso grupo em trabalhos já realizados (tabela 3). Em cada ensaio, o catalisador é dissolvido em acetonitrilo juntamente com o co-catalisador e o substrato. Posteriormente, são adicionadas alíquotas de 0,5 equivalentes molares de peróxido de hidrogénio a 30% m/m, diluído 1:10 em acetonitrilo, relativamente ao substrato, até que a conversão estabilize.^{60,86} A conversão na oxidação dos substratos orgânicos e a estabilidade de cada catalisador servirão de parâmetros de avaliação da influência que o PEG₅₀₀₀ poderá ter na actividade catalítica da metaloporfirina em questão. A ligação ao PEG₅₀₀₀ deverá facilitar a separação do catalisador do meio reaccional.

Tabela 3 – Condições reaccionais utilizadas nos estudos de oxidação dos compostos orgânicos

Factor	Condições ^(a)
Razão molar sub/cat	600; 300; 150
Co-catalisador	Acetato de amónio, ~16 mg
Solvente	Acetonitrilo
Temperatura	Entre 20 a 25 °C
Adição de oxidante	Adição progressiva de 0,5 equivalentes de H ₂ O ₂ em intervalos de 15 min ^(b)

^(a) Todas as reacções foram efectuadas na ausência de luz. ^(b) Equivalentes molares relativamente ao substrato.

Os catalisadores sintetizados foram testados, primeiramente, na oxidação do *cis*-cicloocteno, um substrato bastante conhecido por conduzir a uma epoxidação rápida e com óptima selectividade para o 1,2-epoxiciclooctano. No sentido de se averiguar a eficiência

dos catalisadores, também se efectuaram estudos de oxidação de 1-naftol, *o*-cresol, *m*-cresol, timol e carvacrol (figura 24).

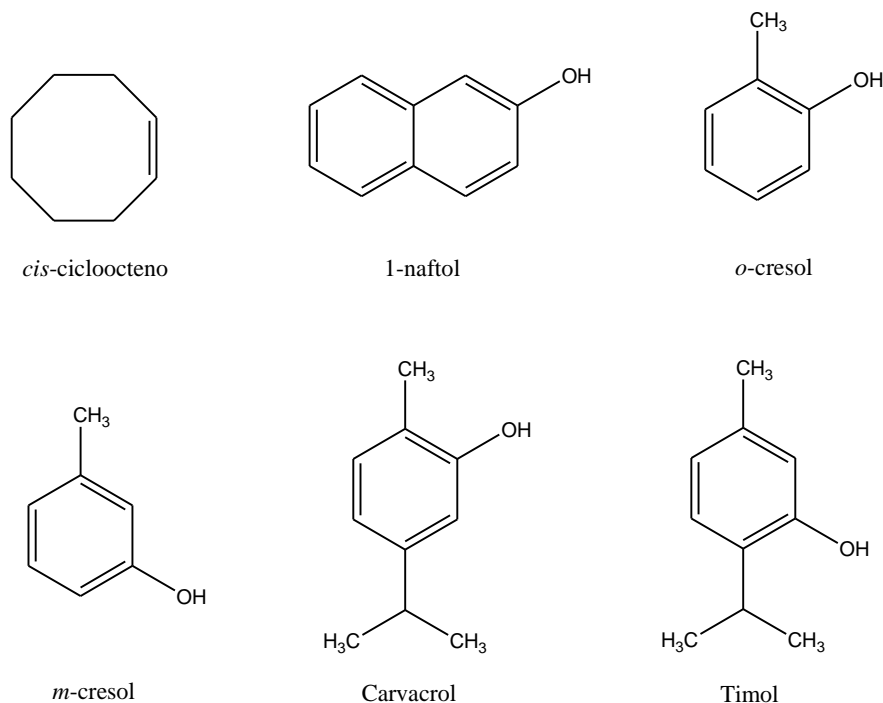


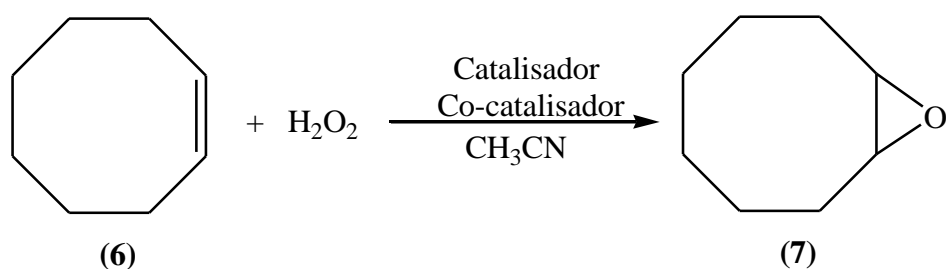
Figura 24 – Substratos estudados nos testes de catálise oxidativa

Os processos de oxidação foram devidamente acompanhados por cromatografia gasosa (GC) em intervalos regulares de 15 minutos. Para o caso da oxidação do *cis*-cicloocteno usou-se como padrão interno o *n*-octano e, nos casos em que se usou ácido benzóico como co-catalisador, utilizou-se clorobenzeno como padrão interno. As reacções foram dadas como terminadas, não se adicionando mais H₂O₂, quando a conversão do substrato não mostrou alteração em duas análises sucessivas, ou quando o espectro de UV-Vis denunciava a destruição do catalisador. Os resultados alcançados foram determinados directamente a partir das áreas cromatográficas e a estabilidade da porfirina foi aferida por espectrofotometria de UV-Vis. Os valores obtidos foram determinados através da diferença das áreas de cada espectro de UV-Vis, no início e no final da reacção. Para esta determinação foi usamos a banda Soret mesmo quando ocorreu o desvio para 417 nm.

3.2. Discussão de resultados

3.2.1. Oxidação de *cis*-cicloocteno (6)

O *cis*-cicloocteno (6), quando é oxidado com peróxido de hidrogénio, na presença dos catalisadores (I), (II) e (IV), origina um único produto de oxidação, o 1,2-epoxiciclooctano (7) com 100% de selectividade (esquema 16).



Esquema 16 – Oxidação de *cis*-cicloocteno (6)

Na tabela 4 são apresentados os resultados obtidos na oxidação de (6), na presença dos três catalisadores sintetizados, a diferentes razões molares de substrato/catalisador. As conversões foram determinadas por GC-FID a partir das áreas cromatográficas dos picos correspondentes ao substrato (6) e ao produto (7). A estabilidade do catalisador foi calculada através da razão das alturas da banda Soret do catalisador obtidas por UV-Vis quando a conversão estabilizou.

A análise dos resultados obtidos na tabela 4 permite-nos verificar que a conversão completa do substrato (6) ocorre apenas para o complexo de porfirina (I) e apenas para razões sub/cat mais baixas (300 e 150). Em termos de estabilidade do catalisador, podemos verificar que as reacções catalisadas pelo complexo (I) apresentam valores semelhantes, independentemente da razão utilizada. A figura 25 ilustra a influência da razão molar sub/cat e, como a razão igual a 150 é a que apresenta melhor resultado, quer a nível de conversão, quer a nível de tempo de reacção, praticamente todos os testes realizados posteriormente foram feitos nestas condições. A maior capacidade de atrair electrões dos complexos destes catalisadores provoca uma diminuição da densidade electrónica no macrociclo, aumentando o seu potencial de oxidação. Contudo, esta maior capacidade oxidativa torna-os mais susceptíveis à degradação através da competição entre a oxidação

do substrato e a oxidação do catalisador, o que provocará diminuição da sua actividade e, consequentemente, menores conversões do substrato. Assim, aumentando a quantidade de catalisador presente na reacção estamos a permitir que a competição entre a oxidação do substrato e a oxidação do catalisador não seja tão significativa e que, no fim, se possam obter maiores percentagens de produto. Para os testes com os complexos **(II)** e **(IV)**, as reacções foram realizadas com uma razão molar sub/cat igual a 150 uma vez que era a que apresentava melhores resultados com o complexo **(I)**. No teste realizado com a clorina **(II)** (teste 5), a conversão diminuiu para cerca de 1/3 relativamente à verificada com o complexo **(I)** (teste 4). No caso do complexo porfirínico suportado **(IV)**, a conversão do substrato **(6)** no epóxido **(7)**, nas mesmas condições que o teste 4, desceu para cerca de metade. Uma explicação para tal facto é a presença do polímero que, da mesma forma que protege e torna mais lenta a degradação do complexo, também diminui a actividade catalítica deste, isto é, a existência de quatro cadeias poliméricas no complexo **(IV)** pode dificultar o acesso do substrato ao centro activo do catalisador.

 Tabela 4 – Oxidação do *cis*-cicloocteno^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conversão (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
1	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
2	I (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	600	400	2	40	86	60
3	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	3	97	60	90
4	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2,5	99	70	75
5	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4	30	42	120
6	IV (2.0x10 ⁻³) ^(c)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2	47	49	120

^(a) Condições: *cis*-cicloocteno (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e acetato de amónio (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Usou-se *n*-octano como padrão interno; ^(b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou; ^(c) Neste teste a adição de H₂O₂ foi realizada de 30 em 30 minutos.

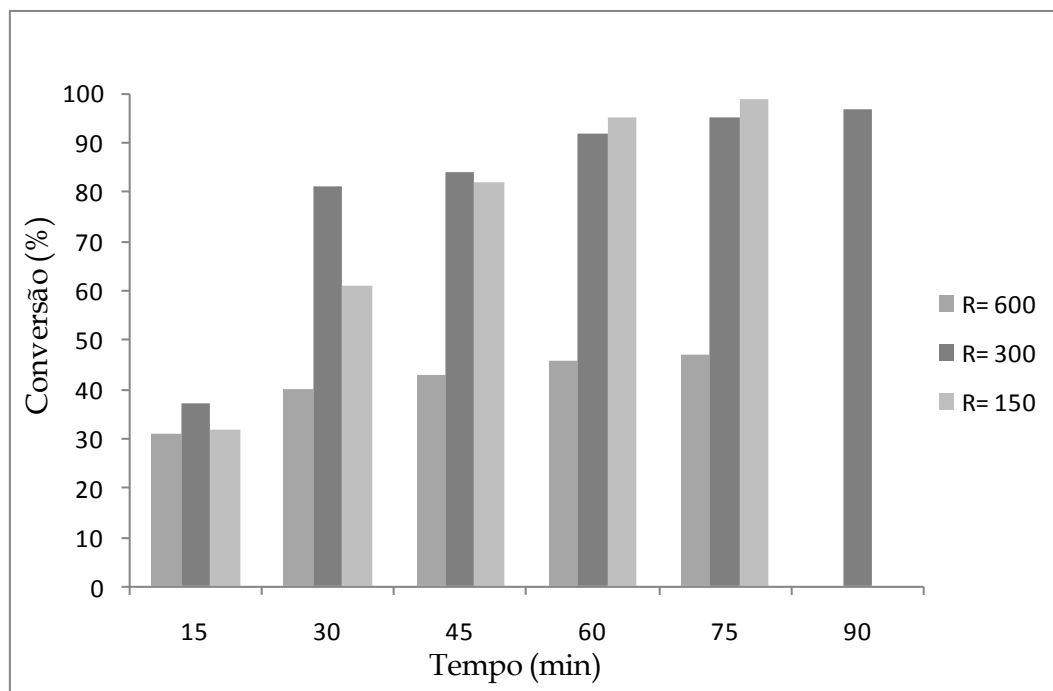


Figura 25 – Oxidação de *cis*-cicloocteno nas 3 razões molares usadas com o catalisador (I). Influência da quantidade de catalisador

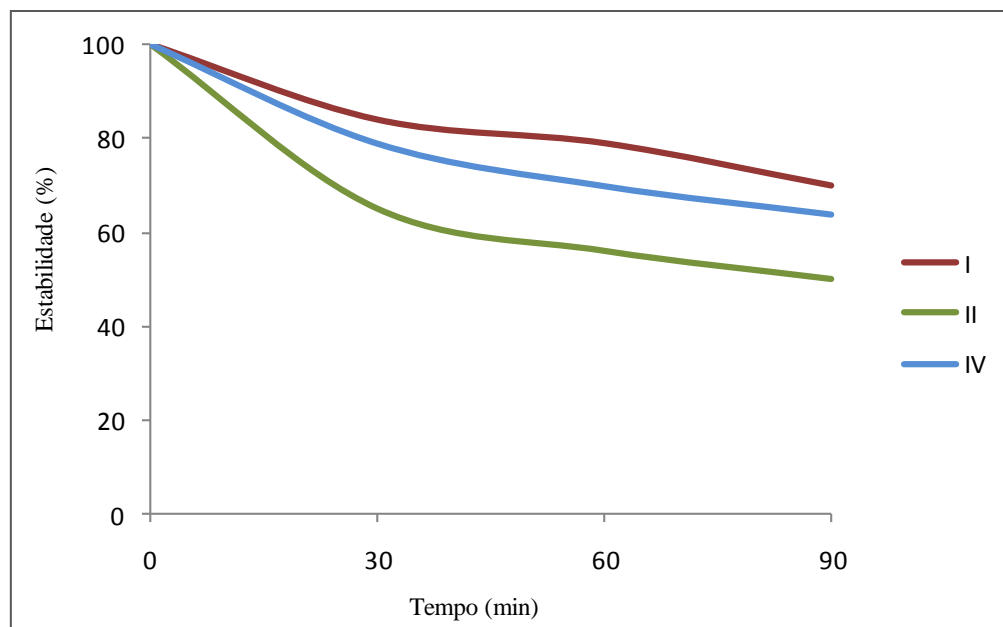


Figura 26 – Variação da estabilidade dos catalisadores (I), (II) e (IV) na oxidação de *cis*-cicloocteno com razão molar sub/cat igual a 150

Na figura 26 podemos ver que a estabilidade dos complexos porfirínicos (I), (II) e (IV) apresenta valores semelhantes, apesar dos valores divergentes na conversão do

substrato. Contudo, há que ter em conta que a adição de H_2O_2 no teste com o catalisador suportado só foi feita de 30 em 30 minutos, o que significa que a quantidade de agente oxidante será menor, para o mesmo período de tempo, podendo contribuir para que o catalisador (**IV**) não se degrade tão rapidamente.

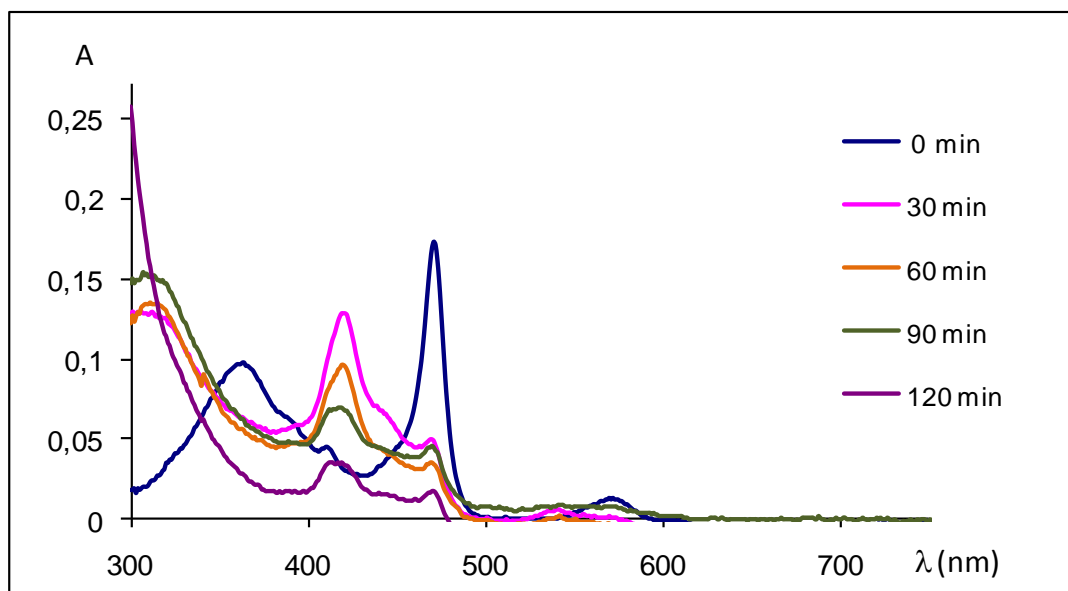


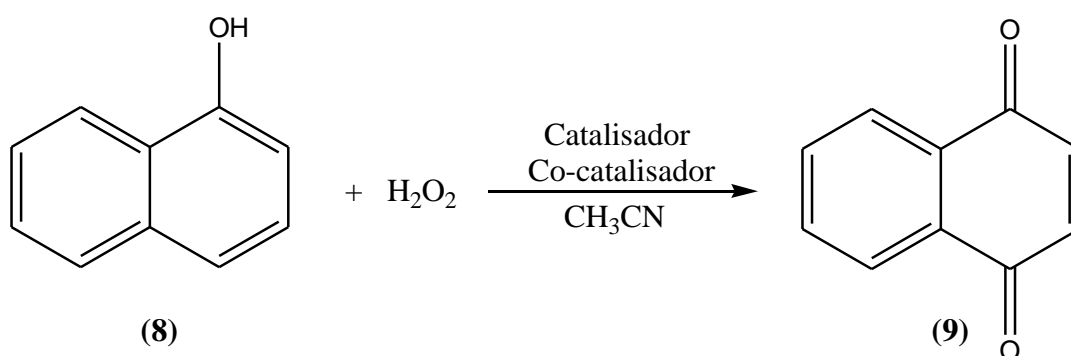
Figura 27 – Espectro de UV-Vis ao longo da oxidação de *cis*-cicloocteno na presença de (**IV**) (teste 6)

Na figura 27, podemos observar as alterações que ocorrem no espectro de UV-Vis do catalisador (**IV**) ao longo da reacção de oxidação. Na interpretação do espectro, podemos verificar um decréscimo acentuado da banda Soret (a cerca de 470 nm) com um conseqüente aparecimento de uma outra banda próximo dos 417 nm. O surgimento desta banda deve-se, para alguns autores,^{146,147} à formação de uma espécie de carácter transitório, $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-OH}$. A formação desta banda acontece quando o ciclo não é completo e, por ser relativamente mais estável de que a espécie $\text{Mn}^{\text{V}}\text{=O}$, é possível presenciar o seu aparecimento no espectro de UV-Vis. Com o decorrer do tempo a espécie intermediária também vai sendo consumida daí o decréscimo apresentado mais para o final da reacção. Continuando com a análise do espectro e se olharmos com atenção para a banda Soret, podemos notar um pequeno deslocamento desta. Este deslocamento hipsocrómico resulta, certamente, da interacção que ocorre entre o complexo e o acetato de amónio. Por fim, só será apresentado o espectro de UV-Vis deste substrato a título de exemplo, uma vez, que para todos os outros substratos e com os outros catalisadores, se observou um comportamento bastante semelhante.

3.2.2. Oxidação de 1-naftol (**8**)

É conhecido que o produto de oxidação do 1-naftol (**8**) é um composto químico importante e que a sua preparação, pelos métodos convencionais, é bastante complexa.¹⁴⁸

Deste modo, uma forma simples de obter a 1,4-naftoquinona (**9**) é através da oxidação de 1-naftol por catálise com metalopofirinas. O 1-naftol foi convertido, com 100% de selectividade, em 1,4-naftoquinona, na presença de peróxido de hidrogénio e dos catalisadores (**I**) e (**II**) (esquema 17).



Esquema 17 – Oxidação de 1-naftol (**8**)

Na tabela 5 são apresentados os resultados obtidos na oxidação de (**8**), na presença dos catalisadores (**I**) e (**II**). Primeiramente realizaram-se testes com o complexo porfirínico (**I**) com o objectivo de verificar qual a melhor razão molar sub/cat para realizar os testes com o complexo da clorina (**II**).

Através da análise da tabela 5, verificamos, mais uma vez, que os melhores resultados de conversão do substrato (**8**) são quando se usa maiores quantidades de catalisador. Desta forma, todas as reacções com o catalisador (**II**) foram realizadas com uma razão molar sub/cat igual a 150. Na oxidação do (**8**) com o catalisador (**I**) obteve-se conversão de 100% para os testes 9, 10 e 11; contudo, nestes dois últimos testes a conversão total dá-se num menor período de tempo. Quando se adiciona o dobro da quantidade de co-catalisador (teste 11), os resultados obtidos são os mesmos que no teste 10; no entanto, a estabilidade do complexo é ligeiramente superior na presença de uma maior quantidade de co-catalisador.

Tabela 5 – Oxidação de 1-naftol^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conversão (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
7	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
8	I (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	600	400	4	67	47	120
9	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	3,5	100	30	105
10	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2,5	100	69	75
11	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	200	2,5	100	74	75
12	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2	18	49	60
13	II (2.0x10 ⁻³)	AcONa	150	100	2,5	2	85	75
14	II (2.0x10 ⁻³)	AcOH	150	100	3,5	5	53	105
15	II (2.0x10 ⁻³)	AcOH/AcONa (1:1)	150	100	4,5	54	82	135
16	II (2.0x10 ⁻³)	AcOH/PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	100	69	135
17	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ /PhCOOH (1:1)	150	100	3	100	47	90
18	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ /PhCOOH (2:1)	150	100	3	100	62	90
19	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ /PhCOOH (1:2)	150	100	2,5	100	51	75
20	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ PhCO ₂ /PhCOOH (1:1)	150	100	3,5	100	79	105

^(a) Condições: 1-naftol (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e co-catalisador (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Nos testes realizados com a presença de ácido benzóico usou-se como padrão interno o clorobenzeno; (b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou.

Na oxidação deste substrato com o complexo da clorina (**II**) (teste 12), a conversão na respectiva quinona foi apenas 18%. Assim, na tentativa de obter melhores resultados, testaram-se outros co-catalisadores (figura 28). Na presença de ácido acético ou de acetato de sódio, isoladamente, a conversão foi muito inferior à verificada na mistura ácido acético/acetato de sódio (1:1). O melhor resultado foi obtido com a mistura de ácido acético/ácido benzóico (1:1), ao fim de 135 minutos (100% de conversão).

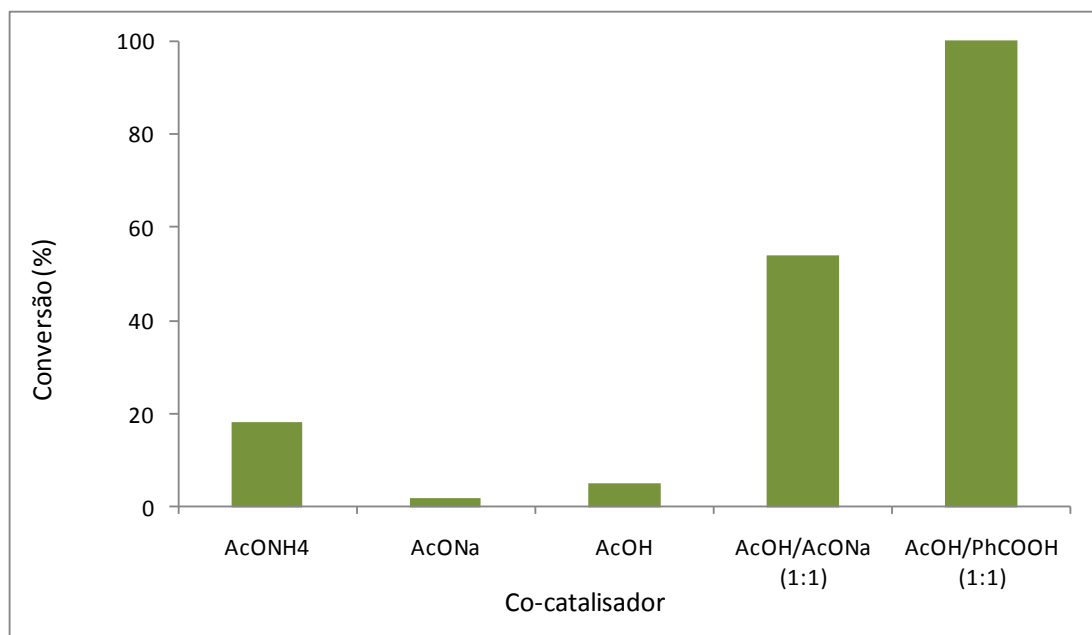


Figura 28- Oxidação de 1-naftol (**8**) com o catalisador (**II**). Influência do co-catalisador na conversão obtida

Deste modo, pareceu-nos importante avaliar a influência do ácido benzóico na actividade catalítica da clorina (**II**) (figura 29). Nos processos catalíticos com activação do peróxido de hidrogénio na presença de ácido benzóico, as metaloporfirinas são convertidas em espécies altamente activas que, indirecta ou directamente, podem promover a degradação do catalisador por destruição intramolecular ou intermolecular. Alguns estudos na literatura sugerem que diferentes espécies de metaloporfirinas, oxo-Mn(V) e peroxo-Mn(III), podem ser os intermediários capazes de oxidar alcenos.¹⁴⁹ Quando estamos na presença de um excesso de ácido benzóico, relativamente ao catalisador, a conversão do substrato dá-se mais rapidamente e há uma menor destruição do catalisador do que quando se usa quantidades equimolares de ácido benzóico. Assim, a diferença registada quando se usa o acetato de amónio e a mistura de acetato de amónio/ácido benzóico pode ser justificada por uma maior facilidade de formação da espécie activa oxo-Mn(V), uma vez

que será necessário um ácido mais forte para que ocorra a protonação do intermediário peroxo-Mn(III) e sua consequente desidratação.

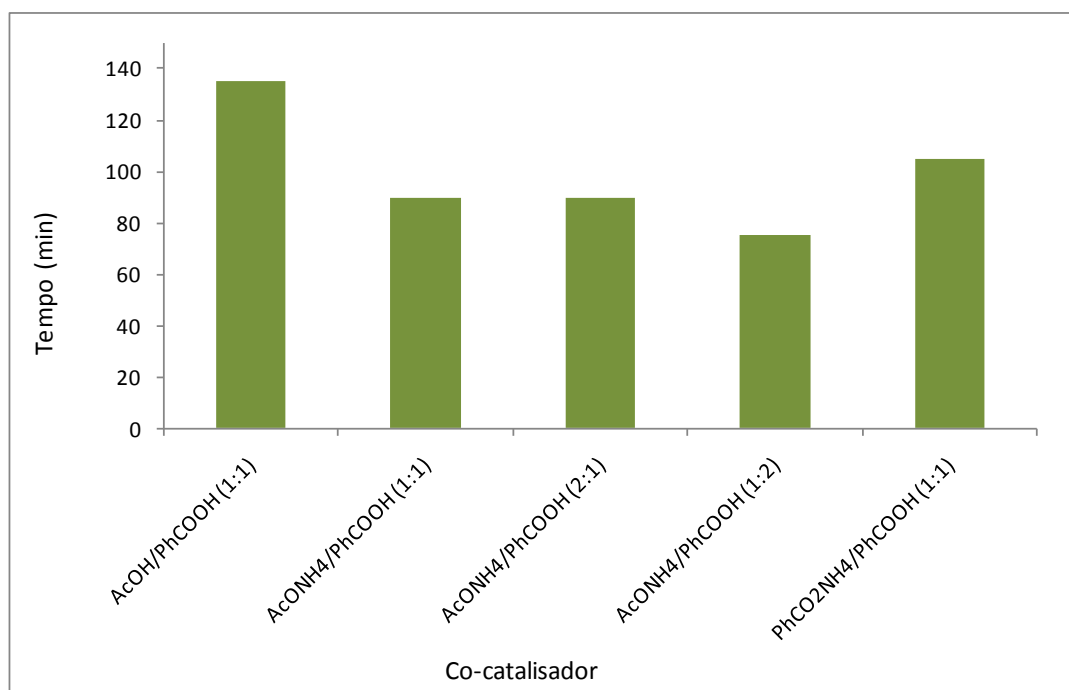


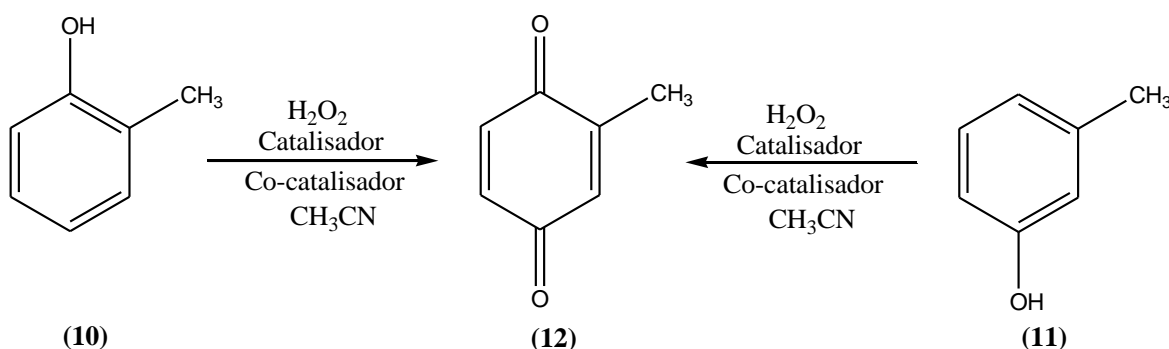
Figura 29 - Oxidação de 1-naftol (**8**) com o catalisador (**II**). Influência do co-catalisador no tempo de reacção, para 100% de conversão

Assim, entre os vários co-catalisadores usados destacam-se uma mistura de acetato de amónio e ácido benzóico com uma conversão de 100% do substrato (testes 17-19). Quando se usou um excesso de acetato de amónio (teste 18), a estabilidade foi relativamente superior à obtida com quantidades equimolares (teste 17). Como a presença de ácido benzóico na reacção melhorou significativamente os resultados obtidos (teste 16), pensamos que, com a presença de uma mistura de benzoato de amónio/ácido benzóico ainda se poderiam obter resultados mais satisfatórios. Com uma mistura de benzoato de amónio e ácido benzóico (teste 20), também se obteve conversão total de (**8**). Contudo, o tempo necessário para atingir esta conversão foi superior. Quando comparamos o teste 17 com o teste 20, podemos constatar que, apesar de a reacção ser mais demorada, a estabilidade do catalisador foi mais elevada. O resultado obtido na presença de (**II**) com uma mistura de acetato de amónio/ácido benzóico (1:2) é similar ao obtido na presença de (**I**) com o acetato de amónio como co-catalisador (100% de conversão ao fim de 75 minutos). Estudos realizados anteriormente revelam que sais de amónio que não contenham um ião carboxilato são completamente inactivos e sais de ácidos carboxílicos

que não contenham um catião amónio, originam baixos rendimentos.¹⁵⁰ No entanto, apesar do benzoato de amónio compreender o ião carboxilato e o catião amónio, este não é tão eficiente como o acetato de amónio.

3.2.3. Oxidação de *o*-cresol (**10**) e de *m*-cresol (**11**)

A 2-metil-1,4-benzoquinona (**12**) pode ser obtida a partir da oxidação com peróxido de hidrogénio, catalisada por complexos de manganês, quer do *o*-cresol quer do *m*-cresol (esquema 18). O composto (**12**) é obtido com 100 % de selectividade na oxidação dos dois substratos.



Esquema 18 – Oxidação de *o*-cresol (**10**) e de *m*-cresol (**11**)

Na tabela 6 são apresentados os resultados obtidos para a oxidação catalítica de (**10**) com os catalisadores (**I**) e (**II**).

À semelhança dos resultados anteriores, as melhores condições para a obtenção do produto (**12**) com o catalisador (**I**) foi quando se usou uma razão molar sub/cat igual a 150. Como podemos ver pela tabela 6, quando se usa maior quantidade de co-catalisador (teste 25), a conversão de (**10**) demora o mesmo tempo que quando se usa 1/3 de co-catalisador (teste 24) e com estabilidades semelhantes. Por esta razão, nas reacções em que se utiliza o catalisador (**II**), a razão molar sub/cat é sempre 150, para 0,2 mmol de co-catalisador (razão molar co-cat/cat=100). Quando se usa o acetato de amónio como co-catalisador, a conversão de (**10**) em (**12**) com o catalisador (**II**) ocorre numa percentagem muito baixa (teste 26). Também neste caso, para tentar obter melhores resultados, usaram-se misturas de acetato de sódio/ácido benzóico ou de acetato de amónio/ácido benzóico, que se

mostraram mais eficientes na oxidação do substrato em questão. O melhor resultado foi obtido nas condições do teste 28, onde foi atingida uma conversão de 44%, 11 vezes superior à conversão obtida na presença de acetato de amónio com o catalisador (II).

Tabela 6 – Oxidação de *o*-cresol^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conversão (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
21	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
22	I (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	600	400	4	15	47	120
23	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	5,5	63	32	165
24	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4,5	100	61	135
25	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	300	4,5	100	56	135
26	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2	4	69	60
27	II (2.0x10 ⁻³)	AcONa/PhCO OH (1:1)	150	100	3,5	24	74	105
28	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	5,5	44	50	150

^(a) Condições: *o*-cresol (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e co-catalisador (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Nos testes realizados com a presença de ácido benzóico usou-se como padrão interno o clorobenzeno; (b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou.

A obtenção da 2-metil-1,4-benzoquinona (**12**) também pode ser feita através da oxidação catalítica de *m*-cresol (**11**). Na tabela 7 podemos observar os resultados obtidos na conversão deste substrato catalisada pelos complexos (I) e (II).

No estudo de oxidação deste substrato foram realizados vários testes, usando o catalisador (I), com o intuito de encontrar condições reacionais onde se obtivesse uma maior percentagem de conversão.

Tabela 7 – Oxidação de *m*-cresol^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conversão (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
29	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
30	I (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	600	400	4,5	70	44	120
31	I ^(c) (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	600	400	8	90	50	240
32	I ^(d) (5.0x10 ⁻⁴)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	400	6	66	56	180
33	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	5	94	49	150
34	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	50	7	100	41	210
35	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2,5	100	47	75
36	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	200	4,5	100	55	135
37	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	300	2,5	100	18	75
38	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	500	4,5	100	43	135
39	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2,5	8	54	75
40	II (2.0x10 ⁻³)	AcONa/ PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	51	75	135
41	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	5	84	81	150

^(a) Condições: *m*-cresol (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e co-catalisador (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Nos testes realizados com a presença de ácido benzóico usou-se como padrão interno o clorobenzeno; (b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou; (c) Volume total da reacção igual a 1 mL; (d) Neste teste usou-se 0,075 mmol de substrato.

O primeiro factor a ser estudado foi a concentração do substrato, diminuindo a quantidade deste, uma vez que em todos os outros testes realizados neste trabalho se alterou sempre a quantidade de catalisador presente em cada reacção, mantendo-se fixa a quantidade de substrato (0,3 mmol). Apesar da quantidade de substrato ser 4 vezes inferior no teste 32, ao comparar o teste 30 com o teste 32 podemos verificar que a conversão do substrato é praticamente igual; contudo, o tempo para atingir este valor é maior. Outro factor estudado foi o volume total da reacção, com o objectivo de verificar se os resultados obtidos se deviam à concentração do meio reaccional. Então, em vez dos habituais 2 mL, reduziu-se o volume total para 1 mL (teste 31) e, apesar da conversão ser significativamente mais elevada do que para o teste 30, a reacção demorou o dobro do tempo. Como em todos os outros substratos, quando se trabalhou com uma razão molar sub/cat igual a 150 com o catalisador (**I**), conseguiu-se a conversão completa do substrato e, alterando a quantidade de co-catalisador podemos obter o produto (**12**) com mais ou menos rapidez. Os melhores resultados, em termos de conversão, foram obtidos para os testes 35 e 37 onde a quantidade de co-catalisador é 0,2 mmol e 0,6 mmol, respectivamente (figura 30).

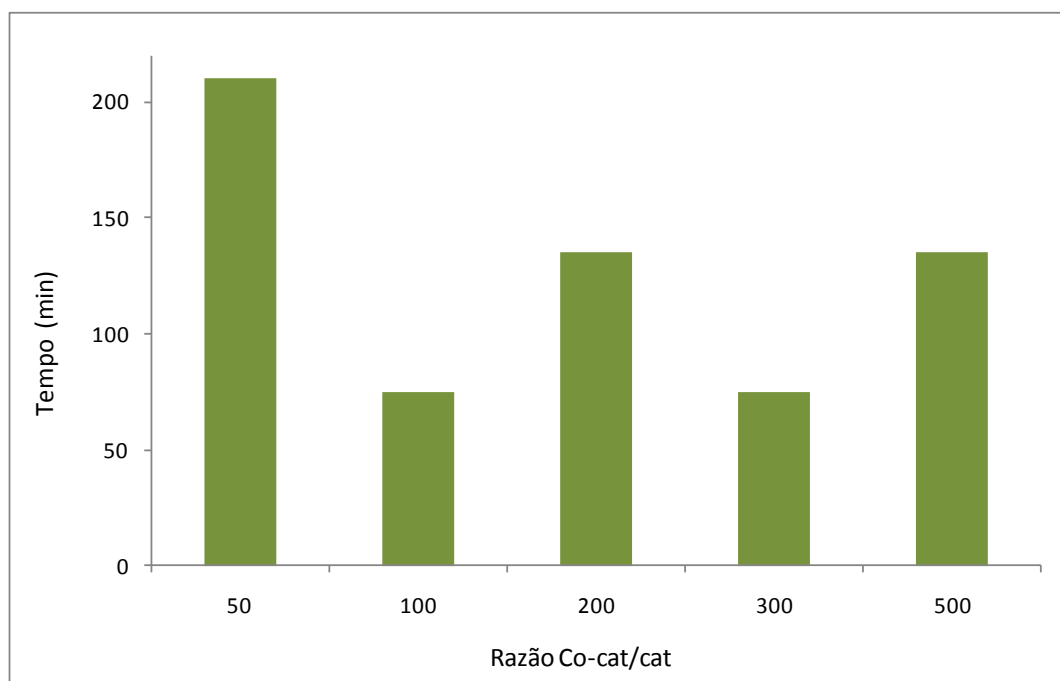


Figura 30 - Oxidação de *m*-cresol com o catalisador (**I**) e acetato de amónio como co-catalisador. Influência da razão molar co-cat/cat no tempo de reacção, para uma conversão de 100%

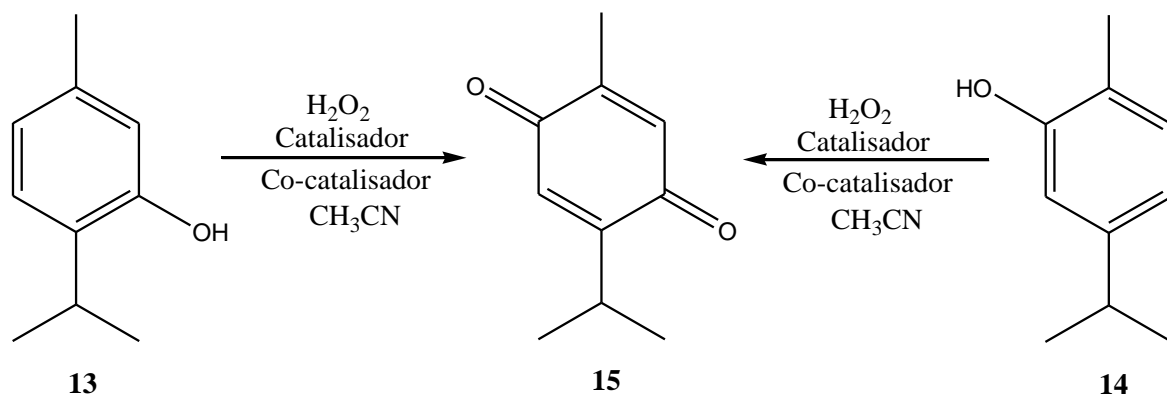
A estabilidade do catalisador **(I)** foi quase 3 vezes superior no caso do teste 35. No entanto, variando a quantidade de co-catalisador, para além das quantidades atrás mencionadas, a conversão de **(11)** em **(12)** é mais demorada apesar da estabilidade do complexo **(I)** ser relativamente superior (teste 36).

No que diz respeito aos testes realizados com o catalisador **(II)**, usando apenas acetato de amónio obteve-se, mais uma vez, rendimentos muito baixos (8%, teste 39). À semelhança dos outros substratos, o melhor resultado para o uso deste catalisador, quer em termos de conversão, quer em termos de estabilidade do complexo da clorina foi obtido na presença da mistura de acetato de amónio/ácido benzóico (teste 41). O melhor resultado foi obtido nas condições do teste 41 onde foi atingida uma conversão de 84%, cerca de 11 vezes superior à conversão obtida na presença de acetato de amónio com o catalisador **(II)**.

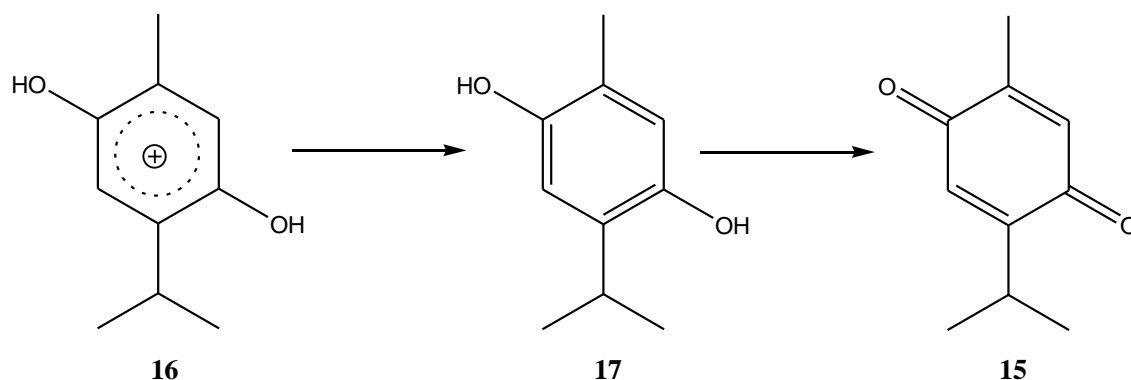
Ao analisar os resultados obtidos anteriormente para o *o*-cresol e para o *m*-cresol podemos verificar que o *m*-cresol é mais reactivo. De facto, na presença do catalisador **(I)**, nas mesmas condições, a conversão de **(10)** foi de 15% (teste 22) e de 63% (teste 23) enquanto a conversão de **(11)** foi de 70% (teste 30) e de 94% (teste 33). De igual modo, na presença do catalisador **(II)**, nas mesmas condições, a conversão de **(10)** foi de 44% (teste 28) enquanto a conversão de **(11)** foi de 84% (teste 41). Estes resultados podem ser explicados pelo efeito activante e orientador *orto/para* do grupo hidroxilo e do grupo metilo que, no caso de **(11)** se sobrepõem, o mesmo não acontecendo no caso de **(10)**.

3.2.4. Oxidação de timol **(13)** e de carvacrol **(14)**

O timol **(13)** e o carvacrol **(14)** são dois monoterpenos fenólicos que diferem apenas na posição do grupo hidroxilo que se encontra ligado ao anel aromático. A sua oxidação com peróxido de hidrogénio, catalisada por complexos de manganês, resulta no mesmo produto de oxidação, a timoquinona **(15)** (esquema 19).


 Esquema 19 – Oxidação de timol de (**13**) e de carvacrol (**14**)

A timoquinona (**15**) resulta, provavelmente, da hidroxilação selectiva do anel aromático na posição *para* relativamente ao grupo hidroxilo, via intermediário (**16**), originando a hidroquinona (**17**). Após a obtenção de (**17**), este composto sofre oxidação e obtém-se a timoquinona (**15**) (esquema 20).


 Esquema 20 – Formação da timoquinona (**15**)

Na tabela 8 são apresentados os resultados dos testes realizados para a obtenção de (**15**) a partir do substrato (**13**) por oxidação com peróxido de hidrogénio e com os catalisadores (**I**), (**II**) e (**IV**).

Na oxidação de timol (**13**), apenas com o catalisador (**I**) se conseguiu obter uma conversão de 100% do substrato; no entanto, como já seria previsível, quando se usou uma razão molar sub/cat igual a 300 a conversão obtida não foi total. No teste 45, com o dobro da quantidade de co-catalisador, o produto (**15**) foi obtido com uma percentagem de 100%;

contudo, este teste, quando comparado com o teste 44, apresenta uma estabilidade muito menor para o mesmo intervalo de tempo. Desta forma, as condições reaccionais para os testes seguintes serão as mesmas que as do teste 44.

Nos testes realizados com o complexo da clorina (**II**), testaram-se os co-catalisadores que já foram mencionados anteriormente (testes 46-50) sendo importante salientar que em nenhum dos casos houve conversão completa (figura 31). O valor mais elevado registou-se para o teste 48, em que se usou uma mistura de acetato de amónio/ácido benzóico como co-catalisador. Os piores resultados verificaram-se para o caso em que se usou acetato de amónio (teste 46), ou benzoato de amónio (teste 49) como co-catalisador. Ao comparar o resultado do teste 46 com o do teste 48 podemos ver a diferença na conversão do substrato na presença de acetato de amónio e na presença de acetato de amónio/ácido benzóico, 9% e 61%, respectivamente. Estes resultados reafirmam o que foi dito anteriormente no que diz respeito à necessidade da presença de um ácido suficientemente forte (como o ácido benzóico) para a formação do intermediário peroxo-Mn(III).

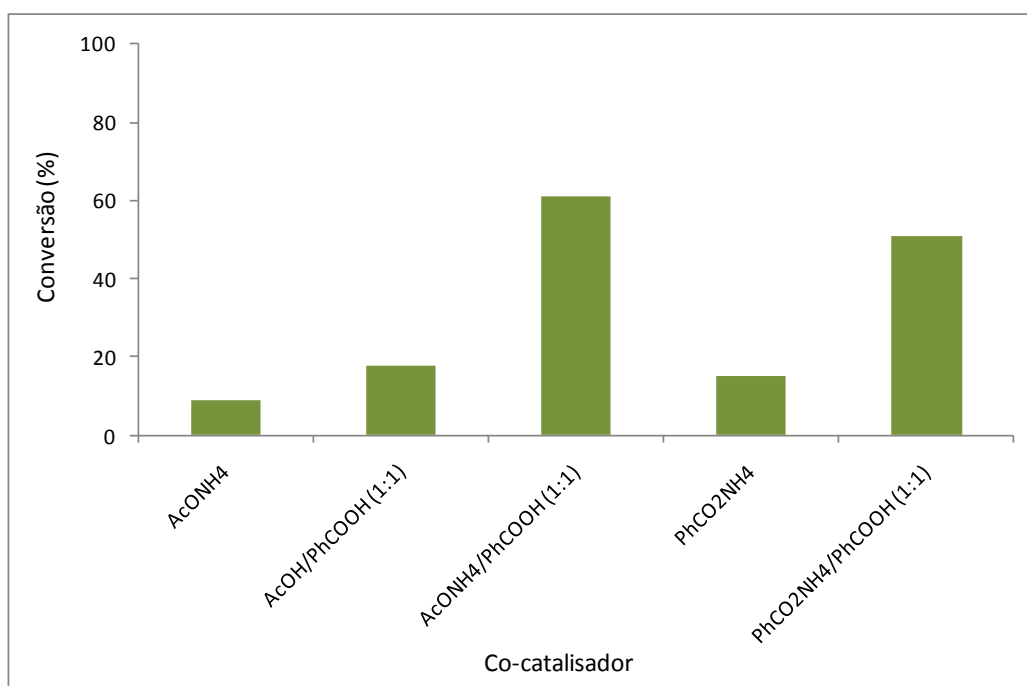


Figura 31 – Oxidação de timol (**13**) com o catalisador (**II**). Influência do co-catalisador

Quando se usaram misturas de acetato de amónio/ácido benzóico (teste 48, 61%) e benzoato de amónio/ácido benzóico (teste 50, 51%) os resultados da conversão de (**13**)

melhoraram significativamente; contudo, é de realçar a maior estabilidade observada quando se usou acetato de amônio/ácido benzóico como co-catalisador (teste 48).

Tabela 8 – Oxidação de timol^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conv. (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
42	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
43	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	7	89	51	210
44	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4,5	98	73	135
45	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	200	4,5	100	35	135
46	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2	9	51	60
47	II (2.0x10 ⁻³)	AcONa/PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	18	59	135
48	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	61	72	135
49	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ PhCO ₂	150	100	4,5	15	60	135
50	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ PhCO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	51	47	135
51	IV (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4	23	79	120
52	IV (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ PhCO ₂	150	100	4,5	16	68	135
53	IV (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ PhCO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	51	77	135

^(a) Condições: timol (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e co-catalisador (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Nos testes realizados com a presença de ácido benzóico usou-se como padrão interno o clorobenzeno; (b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou.

No que diz respeito aos testes realizados com o catalisador suportado (**IV**), podemos verificar que as percentagens de conversões de (**13**) são relativamente baixas e,

curiosamente, o valor de conversão para os testes 53 e 50 são exactamente iguais (51% de conversão), destacando-se a maior estabilidade do complexo suportado (**IV**) relativamente à estabilidade do complexo (**II**), no mesmo tempo de reacção.

A obtenção da timoquinona (**15**) também pode ser levada a cabo através da oxidação catalítica do carvacrol (**14**). Os resultados obtidos na conversão deste substrato são apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Oxidação de carvacrol^(a)

Teste	Catalisador (mmol)	Co-catalisador	Razão sub/cat	Razão co-cat/cat	H ₂ O ₂ (eq.) ^(b)	Conv. (%)	Estab. (%)	Tempo (min)
54	Sem catalisador	-	-	-	-	-	-	60
55	I (1.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	300	200	7	90	71	210
56	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	5	97	64	150
57	I (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	200	4,5	100	57	135
58	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	2	6	96	60
59	II (2.0x10 ⁻³)	AcONa/PhCOOH (1:1)	150	100	5	54	58	150
60	II (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ / PhCOOH (1:1)	150	100	4,5	83	84	135
61	IV ^(c) (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4	52	65	120
62	IV ^(d) (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	4	16	78	120
63	IV ^(e) (2.0x10 ⁻³)	NH ₄ CH ₃ CO ₂	150	100	3	61	67	360

^(a) Condições: carvacrol (0,3 mmol), catalisador (depende da razão usada) e co-catalisador (0,2 mmol) foram mantidos sob agitação em CH₃CN (2 mL de volume total) a uma temperatura de ~ 25 °C. O H₂O₂ a 30% foi diluído em CH₃CN (numa proporção de 1:10) e adicionado em alíquotas de 0,5 equivalentes relativamente ao substrato, a cada 15 minutos. Nos testes realizados com a presença de ácido benzóico usou-se o clorobenzeno como padrão interno; (b) Equivalentes molares totais de H₂O₂ relativos ao substrato quando a conversão estabilizou; (c) A reacção de complexação deste catalisador foi realizada usando DMF como solvente; (d) A reacção de complexação deste catalisador foi realizada usando ácido acético como solvente; (e) A adição de 0,5 eq. de H₂O₂ foi realizada de 1 em 1 hora.

Pela análise da tabela 9 podemos constatar que as reacções de oxidação do carvacrol com o catalisador **(I)** apresentam valores bastante semelhantes aos resultados obtidos na oxidação do timol, apenas se destaca o teste 56, com uma razão molar sub/cat igual a 150. Neste teste, a conversão total é um pouco mais demorada, enquanto, tal como na oxidação do timol, a conversão atinge cerca de 100 %, no mesmo período de tempo com uma maior quantidade de co-catalisador. Relativamente ao uso do catalisador **(II)**, quando se usa apenas acetato de amónio, a conversão é de apenas 6% e, quando se usa acetato de amónio/ácido benzóico (teste 60), a conversão aumenta consideravelmente (83%). Assim, a percentagem mais elevada de conversão de **(14)**, com este catalisador, regista-se para o teste 60 e, para além da maior conversão, este é também o teste em que o catalisador apresenta uma maior estabilidade. Enquanto no teste 59 a conversão de **(14)** ultrapassa os 50%, no teste de oxidação de timol com acetato de sódio/ácido benzóico (teste 47) a conversão não chega a 20%. Quando passamos para o catalisador **(IV)**, as percentagens de conversão baixam significativamente. Os testes 61 e 62 foram realizados nas mesmas condições; contudo, a complexação do catalisador usado no teste 61 foi realizada usando DMF como solvente, enquanto a complexação do catalisador usado no teste 62 foi feita em ácido acético. Como os resultados de conversão diferem claramente, podemos considerar que o solvente usado na complexação pode ter algum tipo de influência na síntese deste tipo de catalisador suportado. Uma possível sugestão para tal acontecimento é que o ácido acético pode quebrar a cadeia polimérica, interferindo de certa forma na actividade catalítica. Relativamente à estabilidade do complexo nestes testes, podemos verificar que é semelhante apesar da discrepância na conversão de **(14)** em **(15)**. No teste 63, o peróxido de hidrogénio foi adicionado de 1 h em 1 h e, apesar de se obter uma maior conversão do substrato, a reacção demora muito mais tempo. Ao comparar o teste 62 (com acetato de amónio) com o teste de oxidação do timol em condições semelhantes (com benzoato de amónio, teste 52), podemos verificar que o valor de conversão é exactamente o mesmo, 16%, e que apresenta valores de estabilidade semelhantes.

3.3. Considerações finais

A realização da oxidação dos substratos propostos com os complexos **(I)**, **(II)** e **(IV)** comprovaram a eficiência das metaloporfirinas como catalisadores em reacções de oxidação. Neste trabalho, estudaram-se várias condições reaccionais, nomeadamente a razão molar sub/cat, a razão molar co-cat/cat e o co-catalisador usado, para se obterem os melhores resultados de conversão do substrato.

O *cis*-cicloocteno (**6**) foi o primeiro substrato a ser estudado e verificou-se que, quando se trabalhava a uma razão molar sub/cat igual a 150 do catalisador **(I)**, se obtinha cerca de 100% de conversão. O 1-naftol (**8**) origina a 1,4-naftoquinona (**9**) com 100% de selectividade e com 100% de conversão quando se usou o catalisador **(I)**. Os ensaios com o catalisador **(II)** não foram satisfatórios quando se usa acetato de amónio como co-catalisador. Deste modo, testaram-se outros co-catalisadores, obtendo-se os melhores resultados (100% de conversão) quando se utilizou uma mistura de acetato de amónio/ácido benzóico. Na oxidação de *o*-cresol (**10**) e de *m*-cresol (**11**) os resultados obtidos para o catalisador **(I)** foram semelhantes, obtendo-se conversão de 100% (no menor período de tempo) com uma razão molar sub/cat igual a 150. Com o catalisador **(II)**, os valores mais altos de conversão dos substratos obtidos foram para os ensaios em que se usou uma mistura de acetato de amónio/ácido benzóico como co-catalisador. No entanto, o *m*-cresol apresentou uma maior percentagem de conversão relativamente à obtida com o *o*-cresol. Quanto ao timol (**13**) e ao carvacrol (**14**), e tal como nos substratos anteriores, obteve-se cerca de 100% de conversão quando a razão molar sub/cat do catalisador **(I)** foi 150. Mais uma vez, com o catalisador **(II)**, os melhores resultados foram quando se usou uma mistura de acetato de amónio/ácido benzóico como co-catalisador, o que demonstra a importância da presença do catião amónio e do ião carboxilato, como foi referido na discussão dos resultados. Apesar de, com o catalisador **(II)**, o valor de conversão do carvacrol em timoquinona ser superior ao valor de conversão do timol (nas mesmas condições), com o catalisador **(IV)** os valores de conversão destes substratos são exactamente iguais (16%). Quanto à estabilidade, podemos verificar que o complexo suportado apresenta maior estabilidade do que o correspondente catalisador não suportado.

3.4. Parte Experimental

3.4.1. Generalidades

Todos os reagentes comerciais usados neste trabalho não foram submetidos a qualquer purificação prévia. Usou-se o peróxido de hidrogénio (30% m/m, solução aquosa) da Riedel-de-Haën, diluído em acetonitrilo (1:10). Dos substratos utilizados nos estudos de catálise, o *cis*-cicloocteno, o 1-naftol, o *o*-cresol, o *m*-cresol, o timol e o carvacrol foram adquiridos à Aldrich, assim como o *n*-octano. O clorobenzeno foi adquirido à Merck. Em relação aos co-catalisadores usados, o acetato de amónio foi comprado à Fluka, o acetato de sódio à Pronalab, o benzoato de sódio à Acrös Organics. O PEG₅₀₀₀ foi adquirido à Fluka.

Na cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID) o aparelho usado foi o cromatógrafo de gás Varian 3350, usando hidrogénio como gás de arraste (30 cm/s). A coluna utilizada foi uma coluna capilar do tipo DB-5 (30 m x 0,25 mm d.i.; 0,25 µm de espessura de filme).

Os espectros de UV-Vis foram obtidos num espectrofotómetro Uvikon 922 em células de vidro de 1 cm, usando como solvente o acetonitrilo.

As reacções de oxidação catalítica realizaram-se a cerca de 25 °C, no escuro e sob agitação. Nos diferentes ensaios, dissolveram-se, num balão de fundo redondo, 0,3 mmol do substrato, 0,2 mmol do co-catalisador seleccionado e determinada quantidade de catalisador (de acordo com a razão molar sub/cat a utilizar) em acetonitrilo (num volume total de 2,0 mL). Foi preparada uma solução “stock” do catalisador, sendo posteriormente retirado o volume de catalisador necessário desta solução para o balão reaccional consoante a razão molar que se pretendia testar. O oxidante, o peróxido de hidrogénio, foi diluído em acetonitrilo (1:10) e adicionado em intervalos regulares de 15 minutos. Cada adição de oxidante corresponde a metade da quantidade do substrato (150,0 µL/ 0,15 mmol). O progresso das reacções foi acompanhado por análise de GC-FID. Os padrões internos usados neste trabalho foram o *n*-octano e o clorobenzeno, dependendo do ensaio.

As reacções de oxidação foram dadas como terminadas após os valores de conversão de substrato permanecerem constantes em duas análises consecutivas.

A conversão dos substratos foi calculada através da área dos picos cromatográficos. Todos os substratos usados neste trabalho deram origem apenas a um produto de oxidação, ou seja, nos cromatogramas são identificados apenas dois picos que correspondem ao substrato e ao produto de oxidação. A conversão corresponde à razão entre a área do pico do produto obtido e a área total (substrato e produto).

Para cada um dos substratos estudados, *cis*-cicloocteno, 1-naftol, *o*-cresol, *m*-cresol, timol e carvacrol, foi realizado um ensaio em branco onde o substrato foi dissolvido em acetonitrilo juntamente com o co-catalisador e o padrão interno, nos casos em que era usado. O oxidante foi adicionado exactamente nas mesmas condições e quantidades que nos ensaios com catalisador. O controlo das reacções foi realizado por GC-FID no final de cada adição de oxidante.

3.4.2. Reacções de oxidação e análise por GC-FID

Antes de cada adição de oxidante, retirou-se uma alíquota de 1,0 µL da mistura reaccional a cada 15 minutos, que foi depois injectada no GC-FID e analisada em determinadas condições cromatográficas, dependendo do substrato em causa.

3.4.2.1. Oxidação de *cis*-cicloocteno (6)

Num balão de fundo redondo, colocaram-se cerca de 16 mg de acetato de amónio, 41,1 µL de *cis*-cicloocteno (0,3 mmol de substrato), 49,3 µL de *n*-octano (padrão interno) e o volume da solução “stock” de catalisador correspondente a cada razão molar sub/cat em estudo, perfazendo, posteriormente, com acetonitrilo até um volume total de 2,0 mL. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150,0 µL de H₂O₂ (diluído 1:10 em acetonitrilo).

A mistura reaccional foi analisada no GC-FID com as seguintes condições:

Injector: 220 °C

Coluna: temperatura inicial de 80 °C durante um minuto
aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min
temperatura final de 200 °C durante 2 minutos

Detector: 230 °C

3.4.2.2. Oxidação de 1-naftol (8)

Num balão de fundo redondo, colocaram-se cerca de 16 mg de acetato de amónio (ou 0,2 mmol de outro co-catalisador utilizado), 44,50 mg de 1-naftol (0,3 mmol de substrato) e o volume de solução “stock” de catalisador correspondente a cada razão molar sub/cat em estudo, perfazendo, posteriormente, com acetonitrilo até um volume total de 2,0 mL. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150,0 µL de H₂O₂ (diluído 1:10 em acetonitrilo).

A mistura reaccional foi analisada no GC-FID com as seguintes condições:

Injector: 270 °C

Coluna: temperatura inicial de 100 °C
aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min
temperatura final de 240 °C durante 2 minutos

Detector: 270 °C

3.4.2.3. Oxidação de *o*-cresol (**10**) e de *m*-cresol (**11**)

Num balão de fundo redondo, colocaram-se cerca de 16 mg de acetato de amónio (ou 0,2 mmol de outro co-catalisador utilizado), 31,0 µL de *o*-cresol ou 32,0 µL de *m*-cresol (0,3 mmol de substrato) e o volume de solução “stock” de catalisador correspondente a cada razão molar sub/cat em estudo, perfazendo, posteriormente, com acetonitrilo até um volume total de 2,0 mL. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150,0 µL de H₂O₂ (diluído 1:10 em acetonitrilo).

A mistura reaccional foi analisada no GC-FID com as seguintes condições:

Injector: 250 °C

Coluna: temperatura inicial de 100 °C durante 3 minutos

aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min

temperatura final de 220 °C

Detector: 250 °C

3.4.2.4. Oxidação de timol (**13**) e de carvacrol (**14**)

Num balão de fundo redondo, colocaram-se cerca de 16 mg de acetato de amónio (ou 0,2 mmol de outro co-catalisador utilizado), 46,0 mg de timol ou 47,1 µL de carvacrol (0,3 mmol de substrato) e o volume de solução “stock” de catalisador correspondente a cada razão molar sub/cat em estudo, perfazendo, posteriormente, com acetonitrilo um volume total de 2,0 mL. O início da reacção foi determinado pela adição da primeira alíquota de 150,0 µL de H₂O₂ (diluído 1:10 em acetonitrilo).

A mistura reaccional foi analisada no GC-FID com as seguintes condições:

Injector: 250 °C

Coluna: temperatura inicial de 100 °C durante 3 minutos
aumento de temperatura em rampa a 20 °C/min
temperatura final de 220 °C durante 1 minuto

Detector: 250 °C

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas

- (1) Milgrom, L. R. *The Colours of Life*, Oxford University Press: Oxford, **1997**.
- (2) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureats/1930/fischer-lecture.html.
- (3) Smith, K. M. *Porphyryns and Metalloporphyryns* Amesterdão, **1975**.
- (4) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4^a ed.; Wiley: Nova Iorque, **1992**.
- (5) Silva, A. M. G. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, **2002**.
- (6) Kadish, K. M., Smith, K.M., Guillard R., *The Porphyrin Handbook*, Academic Press: San Diego, **2000**, 1.
- (7) Santos, A. R. N. Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro, **2008**.
- (8) Kimura, M., Shirai, H. *The Porphyrin Handbook - Applications of Phthalocyanines*, Academic Press: New York, **2003**, 19.
- (9) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 2010.
- (10) Adler, A. D., Longo, F. R., Finarelli, J. D., Goldmacher, J., Assour, J., Korsakoff, L. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476.
- (11) Lindsey, J. S., Hsu, H. C., Schreiman, I.C. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969.
- (12) Montanari, F., Casella, L. *Metalloporphyryns Catalyzed Oxidations*, Dordrecht, **1994**, 17.
- (13) Gonsalves, A. M. A. R., Varejão, J. M. T. B., Pereira, M. M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 635.
- (14) De Paula, R., Faustino, M. A. F., Pinto, D. C. G. A., Neves, M. G. P. M. S., Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 45, 453.
- (15) Cavaleiro, J. A. S., Neves, M. G. P. S., Tomé, A. C. *ARKIVOC*, **2003**, xiv, 107.
- (16) Coldham, I., Hufton, R. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2765.
- (17) Nájera, C., Sansano, J. M. *Current Org. Chem.*, **2003**, 7, 1105.
- (18) Silva, A. M. G., Tomé, A. C., Neves, M. G. P. M. S., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2306.
- (19) Gross Z., Simkhovich, L., Galili, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 599.
- (20) Lee, S. J., Hupp, J. T. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 1710.
- (21) Simonneaux, G., Le Maux, P., Ferrand, Y., Rault-Berthelot, J. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2212.

- (22) Buonomenna, M. G., Gallo, E., Ragaini, F., Cenini, S., Drioli, E. *Desalination*, **2006**, *199*, 167.
- (23) Aviezer, D., Cotton, C., David, M., Segev, A., Khaselev, N., Galili, N., Gross, Z., Yayon, A. *Cancer Res.*, **2000**, *60*, 2973.
- (24) Murakami, Y., Kikuchi, J., Hisaeda, Y., Hayashida, O. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 712.
- (25) Reyes-Ortega, Y., Alvarez-Toledano, C., Ramírez-Rosales, D., Sánchez-Sandoval, A., González-Vergara, E., Zamorano-Ulloa, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 667.
- (26) Solladie, N., Hamel, A., Gross, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6075.
- (27) Aratani, N., Cho, H. S., Ahn, T. K., Cho, S., Kim, D., Sumi, H., Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9668
- (28) Alstrum-Acevedo, J. H., Brennaman, M. K., Meyer, T. J. *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 6802.
- (29) Balaban, T. S. *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 612
- (30) Purrello, R., Gurrieri, S., Lauceri, R. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *190-192*, 683.
- (31) Wagner, R. W., Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9759.
- (32) Koepf, M., Trabolsi, A., Elhabiri, M., Wytko, J. A., Paul, D., Albrecht-Gary, A. M., Weiss, J. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1282.
- (33) Ambroise, A., Kirmaier, C., Wagner, R. W., Loewe, R. S., Bocian, D. F., Holten, D., Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3811.
- (34) Imahori, H., Fukuzumi, S. *Adv. Funct. Mat.*, **2004**, *14*, 525.
- (35) Wangt, Q. M., Bruce, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 76414.
- (36) Arunkumar, C., Bhyrappa, P., Varghese, B. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8033.
- (37) Carré, V., Gaud, O., Sylvain, I., Bourdon, O., Spiro, M., Blais, J., Granet, R., Krausz, P., Guilloton, M. *J. Photochem. Photobiol. B*, **1999**, *48*, 57.
- (38) Friedberg, J. F., Skema, C., Baum, E. D., Burdick, J., Vinogradov, S. A., Wilson, D. F., Horan, A. D., Nachamkin, I. *J. Antimicrobi. Chemother.*, **2001**, *48*, 105.
- (39) Smijs, T. G. M., van der Haas, R. N. S., Lugtenburg, J., Liu, Y., Jong, R. L. P., Schuitmaker, H. J. *Photochem. Photobiol.*, **2004**, *80*, 197.
- (40) Rebeiz, C. A., Juvik, J. A., Rebeiz, C.C., Bouton, C. E., Gut, L. J. *Pest. Biochem. Phys.* **1990**, *36*, 201.
- (41) Fukuda, H., Casas, A., Batlle, A. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **2005**, *37*, 272.

- (42) Carvalho, C. M. B., Gomes, A. T. P. C., Fernandes, S. C. D., Prata, A. C. B., Almeida, M. A., Cunha, M. A., Tomé, J. P. C., Faustino, M. A. F., Neves, M. G. P. M. S., Tomé, A. C., Cavaleiro, J. A. S., Lin, Z., Rainho, J. P., Rocha, J. J. *Photochem. Photobiol.*, **2007**, 88, 112.
- (43) Costa, L., Alves, E., Carvalho, C. M. B., Tomé, J. P. C., Faustino, M. A. F., Neves, M. G. P. M. S., Tomé, A. C., Cavaleiro, J. A. S., Cunha, A., Almeida, A. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, 7, 415.
- (44) Jori, G., Bock, G., Hamett, S. *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use*; John Wiley: Chichester, **1989**.
- (45) Calzavara-Pinton, P., Szeimeies, R-M, Ortel, B. *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology* Amesterdão, **2001**, 2.
- (46) Allison, R. R., Downie, G. H, Cuenca, R., Hu, X., Childs, C. J. H, Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **2004**, 1, 27.
- (47) Jori, G., Perria., C. *Photodiagnostic and phototerapeutic techniques in medicine*, Milão, **1995**.
- (48) Levy, J. G. *Seminars in Oncology*, **1994**, 21.
- (49) Trauner, K. B., Hasan, T., *Photochem. Photobiol.*, **1996**, 64, 740.
- (50) Komatsu, T., Ohmichi, N., Nakagawa, A., Zunszain, P. A., Curry, S., Tsuchida, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 15933.
- (51) Trannoy ,L. L., Lagerberg, J. W. M., Dubbelman, T. M. A. R., Schuitmaker, H. J., Brand, A. *Transfusion*, **2004**, 44, 1186.
- (52) Malik, Z., Ladan, H., Ehrenberg, B., Nitzan, Y., Henderson, B. W., Dougherty, T. J. *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications*, Marcel Dekker: New York, **1992**, 97.
- (53) Ben-Hur, E., Horowitz, B., *Photochem. Photobiol.*, **1995**, 62, 383.
- (54) Levere, R. D., Gong, Y.-G., Kappas, A., Bucher, D. J., Wormser, G. P., Abraha, N. G., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1991**, 88, 1756.
- (55) Soukos, N. S., X.-Fyvie, L. A., Hamblin, M. R., Socransky, S. S., Hasan, T., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 2595.
- (56) Rovaldi, C. R., Pievski, A., Sole, N. A., Friden, P. M., Rothstein, D. M., Spacciapoli, P. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**, 44, 3364.
- (57) Bonnett, R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers: Londres, **2000**.

- (58) Ribeiro, J. N., Jorge, R. A., Silva, A. R., Flores, A. V., Ronchi, L. M., Tedesco, A. *C. Ecl. Quím.*, **2007**, 32, 7.
- (59) Chorkendorff, I., Niemantsverdriet, J. W. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, WILEY-VCH, Weinheim, **2003**.
- (60) Rebelo, S. L. H. *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **2004**.
- (61) Lehninger, A., Nelson, D. L., Cox, M. M. *Principles of Biochemistry*, 4 ed, W. H. Freeman and Company, New York, **2005**.
- (62) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/.
- (63) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/.
- (64) Scheer, H. *Synthesis and Stereochemistry of Hydroporphyrins in The Porphyrins*; Academic Press, New York, **1978**, 2.
- (65) Slaughter R. L., Edwards, D. *Ann. Pharmacother*, **1995**, 29, 619.
- (66) Gram, T. E. *Metabolism of drugs*, 4 ed. Boston, **1994**.
- (67) http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450_oxidase.
- (68) Mclain, J. L., Lee, J., Groves, J. T., *Biomimetic Oxidations Catalysed by Transition Metal Complexes*, Imperial College Press, Londres, **2000**, 3.
- (69) Mansuy, D. *C. R. Chimie*, **2007**, 10, 392.
- (70) Cupp-Vickery, J. R., Poulos, T. L. *Nature Struct. Biol.*, **1995**, 2, 144.
- (71) Poulos, T. L., Finzel, B. C., Gunsalus, I. C., Wagner, G. C., Kraut, J. *J. Biol. Chem.*, **1985**, 260, 16122.
- (72) Poulos, T. L., Finzel, B.C., Howard, A. *J. Biochem.*, **1986**, 25, 5314.
- (73) www-dsv cea.fr/en/ibitecs/1.
- (74) Dolphin, D., Traylor, T. G., Xie, L. Y. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 251.
- (75) Silva, D. M. A. *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, **2006**.
- (76) Lohmann, W., Karst, U. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2008**, 391, 79.
- (77) Vinhado, F. S. *Tese de Mestrado*, Universidade de São Paulo, **2005**.
- (78) Groves, J. T., Nemo, T. E., Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1032.
- (79) Groves, J. T., Kruper, W, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7613.
- (80) Groves, J. T., Kruper, W, J., Haushalter, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6375.
- (81) Hill, C. L., Schardt, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6374.
- (82) Tshikawa, K., Charles, H. C., Griffin, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 5, 427.

- (83) Banfi, S., Cavazzini, M., Pazzi, G., Barkanova, S. V., Kaliya, O. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **2000**, 871, 879.
- (84) Cooke, P. R., Smith, J. R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2737.
- (85) Bartoli, J., Mouries-Mansuy, V., Le Barch Ozette, K., Palacio, M., Battioni, P., Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 827.
- (86) Rebelo, S. L. H., Simões, M. M. Q., Neves, M. G. P. M. S., Cavaleiro, J. A. S., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 201, 9.
- (87) Martins, R. R. L., Neves, M. G. P. M. S., Silvestre, A. J. D., Simões, M. M. Q., Silva, A. M. S., Tomé, A. C., Cavaleiro, J. A. S., Tagliatesta, P., Crestini, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, 172, 33.
- (88) Martins, R. R. L., Neves, M. G. P. M. S., Silvestre, A. J. D., Silva A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 137, 41.
- (89) Nam, W., Oh, S.-Y., Lim, M. H., Choi, M.-H., Han, S.-Y., Jhon, G.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 1787.
- (90) Meunier, B., Carvalho, M. E., Robert, A. *J. Mol. Catal.*, **1987**, 41, 185.
- (91) Maraval, V., Ancel, J.-E., Meunier, B. *J. Catal.*, **2002**, 206, 349.
- (92) Guilmet, E., Meunier, B. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4449.
- (93) Mohajer, D., Tangestaninejad, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 945.
- (94) Higuchi, T., Satake, C. Hirobe, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 8879.
- (95) Ohtake, H., Higuchi, T., Hirobe, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10660.
- (96) Haber, J., Iiwanejko, R., Poltowicz, J., Battioni, P., Mansuy, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, 152, 117.
- (97) Zheng, T., Richardson, D. E. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 837.
- (98) Groves, J. T., Han, Y.-Z. *Cytochrome P450. Structure, Mechanism and Biochemistry*, Plenum Publishing: New York, **1995**, 1.
- (99) Traylor, P. S., Dolphin, D., Traylor, T. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 279.
- (100) Silva, A. M. S., Neves, M. G. P. M. S., Martins, R. R. L., Cavaleiro, J. A. S., Boschi, T., Tagliesta, P. *J. Porphyrins and Phthalocyanines*, **1998**, 2, 45.
- (101) Traylor, T. G., Kim, C., Richards, J. L., Xu, F., Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3468.
- (102) Meunier, B. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1411.

- (103) D'Souza, F., Villard, A., Caemelbecke, E. V., Frazen, M., Boschi, T., Tagliatesta, P., Kadish, M. *Inorg.Chem.*, **1993**, 32, 4042.
- (104) Anastas, P., Warner, J. *Green Chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press, New York, **1998**.
- (105) Bhaduri, S., Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis*, John Wiley, New York, **2000**.
- (106) Sheldon R. A., Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press: New York, 1981, 3.
- (107) Pires, S. M. G. *Tese de Mestrado*, Universidade de Aveiro, **2008**.
- (108) Vinhado, F. S., Martins P. R., Iamamoto Y., *Curr. Topics Catal.* **2002**, 3, 199.
- (109) Sacco, H. C., Iamamoto, Y., Smith, J. R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **2001**, 2, 181.
- (110) Smith, J. R. L., Iamamoto, Y., Vinhado, F. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 252, 23.
- (111) Lasperas, M., Bellop N., Brunel, D., Moreau, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3053.
- (112) Twaits, B., Alarcón, C. H., Alexander, C. *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, 441.
- (113) Jain, S. L., Joseph, J. K., Kühn, F. E., Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 230.
- (114) Brulé, E., Miguel, Y. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 599.
- (115) Anyanwu, U. K., Venkataramam, D. *Green Chem.*, **2005**, 7, 424.
- (116) Benaglia, M., Danelli, T., Pozzi, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 454.
- (117) Nango, M., Iwasaki, T., Takeuchi, Y., Kurono, Y., Tokuda, J., Oura, R. *Langmuir*, **1998**, 14, 3272.
- (118) Longo, F. R., Finarelli, M. G., Kim, J. B. *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 6, 927.
- (119) Kumadaki, I., Ando, A., Omote, M. *J. Fluor. Chem.*, **2001**, 109, 67.
- (120) Pandey, S. K., Gryshuk, A. L., Ohkubo, K., Fukusumi, S., Doblach, M. P., Zheng, G., Ou, Z., Kadish, K. M., Oseroff, A., Ramaprasad, S., Pandey, R. K. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10059.
- (121) Ando, A., Kumadori, I. *J. Fluor. Chem.*, **1999**, 100, 135.
- (122) Ostovic, D., Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6511.
- (123) Gedey, R., Smith, F., Westaway, K. C., Ali, H., Bladiser, L., Laberge, L., Roussel, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.
- (124) Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., Majetich, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.

- (125) Silva, A. M. G., Tomé, A. C., Neves, M. G. P. S., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. *S. Chem. Commun.*, **1999**, 1767.
- (126) Inaf, S. S., Witiak, D. T. *Synthesis*, **1999**, 435
- (127) Salvatore, R. N., Yoon, C. H., Jung, K. W. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7785.
- (128) Vinhado, F. S., Gandini, M. E. F., Iamamoto, Y., Silva, A. M. G., Simões, M. M. Q., Neves, M. G. P. M. S., Tomé, A. C., Rebelo, S. L. H., Pereira, A. M. V. M., Cavaleiro, J. A. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 239, 138.
- (129) Nawalany, K., Bartłomiej, K., Kepczynski, M., Zapotoczny, S., Kumorek, M., Nowakowska, M., Jachimska, B. *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 12231.
- (130) Battioni, P., Brigaud, O., Desvaux, H., Mansuy, D., Traylor, T. G. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 25, 2893.
- (131) Kadish, K. M., Araullo-MacAdams, C., Han, B. C., Frazen, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112.
- (132) Zhang, J., Huang, J., Che, C. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 3020.
- (133) Adler, A. D., Longo, F. R., Kampas, F. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443.
- (134) Liu, Y., Zhang, H., Cai, Y., Wu, H., Liu, X., Lu, Y. *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 848.
- (135) Gonçalves, M. L. S. S. *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, **1983**.
- (136) Meunier, B., Robert, A., Pratviel, G., Bernadou J. *The Porphyrin Handbook*; Academic Press, **2000**, cap. 4.
- (137) Smith, J. G. *Synthesis*, **1984**, 629.
- (138) Jones, C. W. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1999**, cap.3.
- (139) Chauhan, S. M. S., Kalra, B., Mohapatra, P. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 137, 85.
- (140) Egusquiza, M., Romanelli, G. P., Cabello, C. I., Botto, I. L., Thomas, H. J. *Cat. Commu.*, **2008**, 9, 45.
- (141) Weiss, R., Gold, A., Trautwein, A. X., Ternner, J. *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, **1999**, cap. 4.
- (142) Ostovic, D., Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, 314.
- (143) Collman, J. P., Hampton, P. D., Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2968.
- (144) Banfi, S., Cavazzini, M., Coppa, F., Barkanova, S. V., Kaliya O. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1997**, 1577.

- (145) Nam, W., Kim, I., Lim, M. H., Choi, H. J., Lee, J. S., Jang, H. G. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2067.
- (146) Groves, J. T., Lee, J., Marla, S. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6269.
- (147) Jin, N., Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2923.
- (148) Yan, Y., Xiao, F., Zheng, G., Zhen, K., Fang, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, 157, 65.
- (149) Serra, A. C., Marçalo, E. C., Rocha, Gonsalves, A. M. d'A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 215, 17.
- (150) Thellend, A., Battioni, P., Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1035.