

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Fábio Dutra Garcia

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO FOTOFÍSICO DE
NOVAS CALCOGENOPORFIRINAS DERIVADAS DA
5,10,15,20–TETRAKIS (4-BROMOMETILFENIL)PORFIRINA**

Santa Maria, RS

2020

Fábio Dutra Garcia

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVAS
CALCOGENOPORFIRINAS DERIVADAS DA 5,10,15,20-TETRAKIS (4-
BROMOMETILFENIL)PORFIRINA**

Tese apresentada ao curso de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Orientador: Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Santa Maria, RS

30 de setembro de 2020

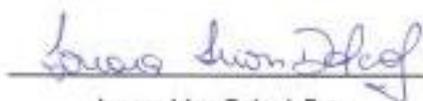
Fábio Dutra Garcia

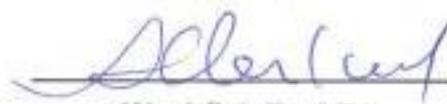
**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVAS
CALCOGENOPORFIRINAS DERIVADAS DA 5,10,15,20-TETRAKIS (4-
BROMOMETILFENIL)PORFIRINA**

Tese apresentada ao curso de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Aprovado em 30 de setembro de 2020:


Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)


Ionara Irion Dalcol, Dr.
(UFSM)


Aldemir Faria Morel, Dr.
(IFRS)


Diego de Souza, Dr.
(UFN)


Marco Aurélio Mostardeiro
(UFS)

Dedico este trabalho de Doutorado a todos da minha família, meu pai Dilmar, minha mãe Mariza Terezinha, meus irmãos, Edeson, Isabel, Marco Antônio e Dionatan, à minha filha Ana Lúcia que de alguma maneira ajudaram-me a continuar motivado para que este trabalho fosse concluído.

À sociedade como um todo, que com seus impostos fomentam o desenvolvimento do país e possibilitam que a pesquisa em universidades públicas, como a UFSM, continuem a acontecer.

Ao Professor Oscar, que com sua gentileza e empatia, acolheu-me em um momento difícil. Pessoa singular no trato com seus alunos, sempre disposto a ajudar, incentivar e contribuir. Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Aos antigos e atuais colegas de LabSelen Nanobio, pelo convívio amigável durante o período em que fomos colegas.

Ao professor Luciano, pelos conhecimentos transmitidos, palavras de incentivo, brincadeiras e amizade.

Ao professor Bernardo, pelas excelentes contribuições no desenvolvimento do trabalho; pela realização e interpretação dos experimentos de fotofísica.

À professora Ionara Dalcol, por ter aceitado participar da banca de defesa desta tese.

Ao professor Ademir Farias Morel, por ter aceitado participar da banca de defesa desta tese.

Ao professor Diego de Souza, por ter aceitado participar da banca de defesa desta tese.

Ao professor Marco Aurélio Mostardeiros, por ter aceitado participar da banca de defesa desta tese.

Aos meus amigos, Adriano, Mario André, Nicolas, Pablo, Paulo, Willian e Yuri, pelo companheirismo, sem vocês seria bem mais difícil.

Aos amigos dos Laboratórios do Prof. Gilson, do Prof. Cláudio, e do Prof. Helio, pela amizade e companheirismo.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Ao serviço de RMN, pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo competente e incansável trabalho frente a Coordenação do PPGQ da UFSM.

À instituição UFSM por propiciar-me toda a formação, desde a graduação e inclusive como atual Servidor Público da instituição.

Às agências financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelas bolsas e auxílios concedidos.

RESUMO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO FOTOFÍSICO DE NOVAS CALCOGENOPORFIRINAS DERIVADAS DA 5,10,15,20-TETRAKIS (4-BROMOMETILFENIL)PORFIRINA

AUTOR: Fábio Dutra Garcia
ORIENTADOR: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Neste trabalho foi realizada a preparação de duas classes de porfirinas, sendo a primeira envolvendo a síntese de novas calcogenoporfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina, caracterização e estudo das propriedades fotofísicas, e a segunda, a síntese de novas metaloporfirinas a partir de tioaril porfirinas anteriormente descritas, caracterização e estudo das propriedades fotofísicas. Para a primeira classe de compostos, desenvolveu-se uma rota sintética que permitiu a síntese de quatro compostos derivados da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina. Foram obtidas calcogenoporfirinas tetrasubstituídas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina empregando *p*-metil-difenil-disseleneto, *p*-cloro-difenil-disseleneto, difenil-disseleneto e difenil-dissulfeto como fonte de ânion de arilcalcogênio. Desta forma, a síntese das calcogenoporfirinas ocorreu através de uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem entre a 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina e um nucleófilo derivado de aril-dicalcogeneto. A formação dos produtos dependeu do controle do tempo reacional, e da quantidade de borohidreto de sódio. Assim uma série de 4 moléculas inéditas de calcogênoporfirinas foram obtidas. Na rota sintética aplicada, destaca-se a formação dos produtos em bons rendimentos (58-65%), em curto tempo de reação, sem a utilização de base no meio reacional e com emprego de reagentes de fácil manuseio. Os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{77}Se , espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI(+)), espectroscopia eletrônica nas regiões do ultravioleta-visível (UV-vis) e espectroscopia de emissão fluorescente. Ainda, foram elaborados estudos de rendimentos quânticos de fluorescência e geração de oxigênio singleto ($\Phi\Delta$). Adicionalmente, uma segunda classe de porfirinas foram preparadas, ao todo uma série de 16 metaloporfirinas derivadas de zinco, cobre, níquel e cobalto foram sintetizadas a partir de tioaril porfirinas anteriormente preparadas. Através de metodologias já descritas na literatura e com otimizações pontuais, todas as 16 metaloporfirinas foram obtidas com mais de 95% de rendimento. Esses novos compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e por espectroscopias de absorção UV-Vis e emissão de fluorescência. As metaloporfirinas com zinco apresentam valores bem superiores de rendimentos quânticos de fluorescência, se comparado ao padrão TPP, sendo até 3 vezes maiores para dois exemplos. Já para as demais metaloporfirinas, embora tenham apresentado emissão de fluorescência, os rendimentos quânticos foram bem inferiores ao padrão TPP.

Palavras-chave: Propriedades fotofísicas. Selenoporfirinas. Tioporfirinas.

ABSTRACT**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, PHOTOPHYSICAL STUDY
OF NEW CHALCOGENOPORPHYRINS DERIVED FROM 5,10,15,20-
TETRAKIS(4-BROMOMETHYLPHENYL)PORPHYRIN**

AUTHOR: Fábio Dutra Garcia
ADVISOR: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

In this work, two classes of porphyrins were prepared, the first involving the synthesis of new calcogenoporphyrins derived from 5,10,15,20 - tetrakis (4-bromomethylphenyl) porphyrin, characterization and study of photophysical properties, and the second, the synthesis of new metalloporphyrins from previous thioaryl porphyrins, characterization and study of photophysical properties. For the first class of compounds, a synthetic route that synthesizes the synthesis of four compounds derived from 5,10,15,20 - tetrakis (4-bromomethylphenyl) porphyrin is specialized. Tetrasubstituted calcogenoporphyrins derived from 5,10,15,20 - tetrakis (4-bromomethylphenyl) porphyrin were used using p-methyl-diphenyl-diselenide, p-chloro-diphenyl-diselenide, diphenyl-diselenide and diphenyl-disulfide as a source of anion of arylcalcogen. Thus, the synthesis of calcogenoporphyrins occurred through a second order nucleophilic substitution reaction between 5,10,15,20 - tetrakis (4-bromomethylphenyl) porphyrin and a nucleophile derived from aryl-dicalcogen. The formation of the products depends on the control of the reaction time, and the amount of sodium borohydride. Thus a series of 4 new molecules of chalcogenpyrphyrins were displaced. In the synthetic route applied, the formation of products in good settings (58-65%) stands out, in a short reaction time, without the use of base in the reaction medium and with the use of reagents that are easy to handle. The compounds were characterized by ^1H and ^{77}Se nuclear magnetic resonance (NMR), high resolution mass spectrometry (HRMS-ESI (+)), electronic spectroscopy in the ultraviolet-visible (UV-vis) regions and fluorescent emission spectroscopy. In addition, quantum conformation studies of fluorescence and singlet oxygen generation ($\Phi\Delta$) were carried out. In addition, a second class of porphyrins was prepared, in all a series of 16 metalloporphyrins derived from zinc, copper, nickel and cobalt were synthesized from thioaryl porphyrins previously prepared. Through methodologies already outdated in the literature and with specific optimizations, all 16 metalloporphyrins were shipped with more than 95% yield. These new compounds were characterized by ^1H NMR and UV-Vis absorption and fluorescence emission spectroscopies. Metalloporphyrins with zinc present much higher values of quantum fluorescence supplements, when compared to the TPP standard, being up to 3 times higher for two examples. For the other metalloporphyrins, although presented fluorescence emission, the good quantum ones were much lower than the TPP standard.

Keywords: Photophysical properties. Selenoporphyrins. Thioporphyrins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura básica da porfirina.....	24
Figura 2. Deslocalização eletrônica no macrociclo da porfirina.....	24
Figura 3. Representação da nomenclatura de Fischer.....	25
Figura 4. Representação da nomenclatura pela IUPAC.....	26
Figura 5. Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antitumoral.....	29
Figura 6. Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antioxidante.....	30
Figura 7. Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antiinflamatória.....	31
Figura 8. Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade anti-HIV.....	32
Figura 9. Representação estrutural de moléculas com átomo de selênio com atividade antimicrobiana.....	32
Figura 10. Representação estrutural de moléculas ativas biologicamente com enxofre.....	33
Figura 11: Estrutura química representativa das porfirinas tetra-catiônicas solúveis em água usadas neste estudo.....	47
Figura 12: Estruturas moleculares representativas das metaloporfirinas de Pt (II) utilizadas neste estudo. O hexafluorofosfato de contra-íon (PF_6^-) foi omitido para maior clareza.....	49
Figura 13. Exemplo de um espectro de absorção de uma porfirina na região do visível.....	50
Figura 14. Representação geral para as calcogenoporfirinas 3 derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina.....	55
Figura 15- Estudo do tempo de reação.	59
Figura 16- Estudo do efeito da quantidade de NaBH_4	59
Figura 17. Espectro de RMN ^1H da TPPMBR_4 em CDCl_3 a 600MHz.....	64
Figura 18. Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 600MHz.....	65
Figura 19. Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3a em CDCl_3 a 114 MHz.....	66
Figura 20. Espectrometria de massas do composto 3c	67
Figura 21. Espectros de absorção de UV-vis das porfirinas contendo diferentes grupos substituintes em soluções de DCM.....	69
Figura 22. Espectros de emissão das porfirinas (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.....	70
Figura 23. Fotodegradação do DFBF por irradiação com laser de diodo (660 nm) na presença das porfirinas. A inserção mostra o perfil cinético de primeira ordem.....	72
Figura 24: Aspecto físico das tioarilporfirinas e metaloporfirinas com zinco(II) e cobre (II).76	
Figura 25: Placa preparativa em sílica gel com uma metaloporfirina sendo eluída.....	77
Figura 26: Metaloporfirinas sintetizadas a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II).....	78

Figura 27: Espectros de diferentes tempos reacionais para a formação das metaloporfirinas.....	79
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H da tioaril porfirina de partida, com a <i>para</i> -metilfenila na posição lateral em CDCl ₃ a 600MHz.....	81
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H da metaloporfirina derivada do zinco e com <i>para</i> -metilfenila na posição lateral em CDCl ₃ a 600MHz.....	82
Figura 30: Espectro de RMN ¹ H da metaloporfirina derivada do cobre e com <i>para</i> -metilfenila na posição lateral em CDCl ₃ a 600MHz.....	83
Figura 31: Aspecto físico das tioaril porfirinas e das metaloporfirinas com níquel (II) e cobalto (II).....	86
Figura 32: Placa preparativa em sílica gel com uma metaloporfirina sendo eluída.....	87
Figura 33: Metaloporfirinas sintetizadas a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II).....	88
Figura 34: Espectros de diferentes tempos reacionais para a formação das metaloporfirinas.....	89
Figura 36: Espectro de RMN ¹ H da metaloporfirina derivada do níquel e com <i>para</i> -metilfenila na posição lateral em CDCl ₃ a 600MHz.....	90
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H da metaloporfirina derivada do cobalto e com <i>para</i> -metilfenila na posição lateral em CDCl ₃ a 600MHz.....	91
Figura 38: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo <i>para</i> -clorofenil como grupos substituintes em DCM.....	93
Figura 39: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo fenila como grupos substituintes em soluções de DCM.....	93
Figura 40: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo <i>para</i> -metilfenil como grupos substituintes em soluções de DCM.....	94
Figura 41: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo <i>orto</i> -aminofenil como grupos substituintes em soluções de DCM.....	94
Figura 42: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo fenila como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.....	96
Figura 43: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo <i>para</i> -metilfenila como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.....	97
Figura 44: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo <i>orto</i> -aminofenil como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.....	98
Figura 45: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo <i>para</i> -clorofenil como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.....	57
Tabela 2. Síntese dos compostos 3a-e	61
Tabela 3. Dados referentes a absorção, emissão e geração de oxigênio singleto das porfirinas.....	71
Tabela 4.: Otimização do tempo reacional para as reações das tioaril porfirinas com os sais de zinco (II) e cobre (II).....	75
Tabela 5: Otimização dos tempos e quantidade de equivalentes do metal para a reação de formação das metaloporfirinas com níquel e cobalto.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- $^1\text{O}_2$ = Oxigênio singleto
 ^1PS = Estado fundamental
 $^1\text{PS}^*$ = Estado singleto
 $^3\text{O}_2$ = Oxigênio tripleto
 $^3\text{PS}^*$ = Estado tripleto
 Abs= Absorbância
 BNCT = *Boron Neutron Capture Therapy*
 CCD= Cromatografia em Camada Delgada
 ct-DNA= Calf-thymus DNA
 d= duplete
 DCM = diclorometano
 DEA = dietanolamina
 dd= duplo duplete
 DDQ= 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 DMF = dimetilformamida
 DO= Densidade óptica
 DPBF= 1,3-difenilisobenzofurano
 Et₃N = trietilamina
 ESI-HRMS = *High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry*
 HSA= Albumina do Soro Humano
 Hz= Hertz
 IUBMB = *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*
 IUPAC = *International Union of Pure and Applied Chemistry*
 J = Constante de acoplamento (Hz)
 m= multiplete
 PDT= *Photodynamic Therapy*
 ppm= partes por milhão
 PTC = *Phase-Transfer Catalyst*
 RMN= Ressonância Magnética Nuclear
 s= simpleto
 $\text{S}_{\text{N}}2$ = substituição nucleofílica de segunda ordem
 t.a.= Temperatura ambiente
 TEBA = Benzyltriethylammonium chloride
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = *Thin Layer Chromatography* (Cromatografia em camada delgada)
 TPP= *meso*-tetrafenilporfirina
 TPPF₂₀= 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina
 TPPMBr₄= 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina
 δ = Deslocamento Químico em ppm
 Φ_{Δ} = Rendimento quântico de produção de oxigênio singleto

Φ_{fl} = Rendimentos quânticos de fluorescência

$\Phi_{\Delta_{std}}$ = Rendimento quântico de produção de 1O_2 produzido pela referência

ϵ =Coeficiente de absorvidade molar ($\text{mol}^{-1}\text{Lcm}^{-1}$)

λ_{em} = Comprimento de onda de emissão

λ_{exc} = Comprimento de onda de excitação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	20
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	23
2.1. Porfirinas, aspectos gerais.....	23
2.2. Nomenclatura das porfirinas.....	25
2.3. Síntese da 5,10,15,20–tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina.....	27
2.4. Aplicações biológicas de compostos organocalcogênicos.....	29
2.4.1. Atividade antitumoral.....	29
2.4.2. Atividade antioxidante.....	30
2.4.3. Atividade anti-inflamatória.....	31
2.4.3. Atividade anti-HIV.....	32
2.5. Síntese de Calcogenoporfirinas.....	34
2.6 Metaloporfirinas.....	43
2.6.1 Síntese e atividades de Metaloporfirinas.....	45
2.6. Propriedades fotofísicas de porfirinas.....	49
2.6.1. Espectroscopia eletrônica de absorção.....	49
2.6.2. Espectroscopia de emissão fluorescente.....	50
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSÃO DOS RESULTADOS.....	52
3.1. Preparação de novas tiofirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina (TPPMBR ₄).....	52
3.1.2. Mecanismo proposto para a formação das calcogenoporfirinas 3a-e	61
3.1.3. Ressonância Magnética Nuclear e Espectrometria de.....	62
3.1.4. Propriedades Físicas Dos Compostos 3a-d.....	66
3.1.4.1. Análise da absorção no UV-visível dos compostos 3a-d	66
3.1.4.2 Análise dos espectros de emissão dos compostos 3a-d	67
3.1.4.3. Determinação do rendimento quântico de oxigênio singlete dos compostos 3a	69
3.2- Síntese de novas metaloporfirinas derivadas das tioaril-5,10,15,20-tetrakis(pentaflurfenil)porfirinas (tioaril-TPPF ₂₀).....	70
3.2.1- Metaloporfirinas a partir dos sais de Zinco (II) e Cobre (II).....	72
3.2.1.1- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H).....	77

3.2.2- Metaloporfirinas a partir dos sais de Níquel (II) e Cobalto (II).....	82
3.2.2.1- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹ H).....	87
3.3- PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DAS METALOPORFIRINAS 6a-p.....	91
3.3.1 - Análise da absorção no UV-visível dos compostos 6a-p.....	91
3.3.2- Análise dos espectros de emissão das metaloporfirinas 6a-p.....	94
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	98
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	100
5.1. Materiais e métodos.....	100
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	100
5.1.2. Espectrometria de Massas.....	100
5.1.3. Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis.....	100
5.1.4. Espectroscopia de emissão fluorescente no estado estacionário.....	101
5.1.5. Geração de oxigênio singleto (¹ O ₂) por espectroscopia de absorção no UV-vis.....	101
5.1.6. Solventes e Reagentes.....	102
5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	103
5.2.1. Procedimento para obtenção das calcogenoporfirinas 3a-e	103
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113

1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química que emprega organocalcogênios tem se destacado bastante nas últimas décadas. O papel essencial do selênio na dieta humana despertou bastante interesse e desde esta descoberta os estudos com selênio e outros derivados de organocalcogênios aumentaram drasticamente. O selênio está presente no aminoácido selenosisteína e atualmente existem 25 selenoproteínas conhecidas no proteoma humano. A glutathiona peroxidase (GPx) e a tioredoxina redutase (TrxR) são enzimas bem caracterizadas de selênio que participam na defesa celular contra o estresse oxidativo e na manutenção do ambiente redox intracelular. Os compostos de enxofre também possuem um papel importante na formação de tioproteínas. Assim, os compostos organocalcogênios participam de inúmeros processos biológicos, dentre eles: cofatores de enzimas do sistema antioxidante, controle hormonal e proteção contra espécies reativas de oxigênio, atividades antitumorais, etc.

Concomitantemente, macrociclos de porfirina têm sido objeto de intensos estudos no último século. Estes compostos são amplamente distribuídos na natureza, geralmente como complexos metálicos de ferro ou magnésio. Como tal, eles servem como grupos prostéticos em uma ampla variedade de metabólitos primários, tais como hemoglobinas, mioglobinas, citocromos, catalases, peroxidases, clorofilas e bacterioclorofilas. Adicionalmente estes compostos têm múltiplas aplicações em ciência de materiais, biologia e medicina. Outros motivos que fazem das porfirinas uma classe de grande importância é seu relevante papel na possibilidade de atuarem como reagentes versáteis na catálise, na eletrônica e como células solares ou sensores.

Com a perspectiva da necessidade de desenvolver novos agentes terapêuticos e materiais, e ainda apoiando-se nos benefícios que os compostos organocalcogênios e compostos porfirínicos apresentam, se fazem justificáveis os empenhos para desenvolvimento de novos compostos e novos métodos de síntese.

Assim, o presente trabalho tem por objetivo geral:

- Síntese de novas calcogenoporfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina (TPPMBr₄), caracterização, estudo das propriedades fotofísicas.
- Síntese de metaloporfirinas a partir de tioaril-porfirinas derivados da 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorfenil)porfirina (TPPF₂₀), caracterização e estudo das propriedades fotofísicas.

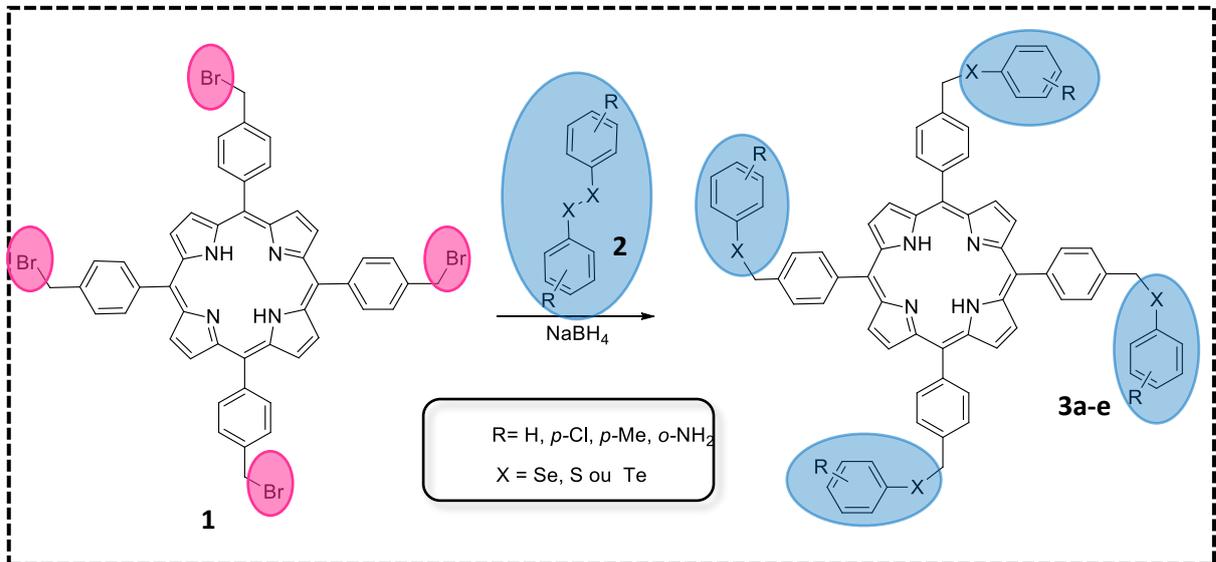
E como objetivos específicos:

- Desenvolvimento de uma rota sintética apropriada para a preparação de novas calcogenoporfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina (TPPMBr₄), empregando diferentes fontes de ânions de arilcalcogênio.
- Desenvolvimento de uma rota sintética apropriada para a preparação das metaloporfirinas a partir das tioaril-porfirinas, empregando diferentes metais de transição.
- Caracterização de todos os compostos sintetizados utilizando técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, espectrometria de massas (HRMS-ESI(+));
- Avaliação das propriedades fotofísicas por emissão fluorescente, rendimentos quânticos de fluorescência e geração de oxigênio singlete das novas calcogenoporfirinas sintetizadas;

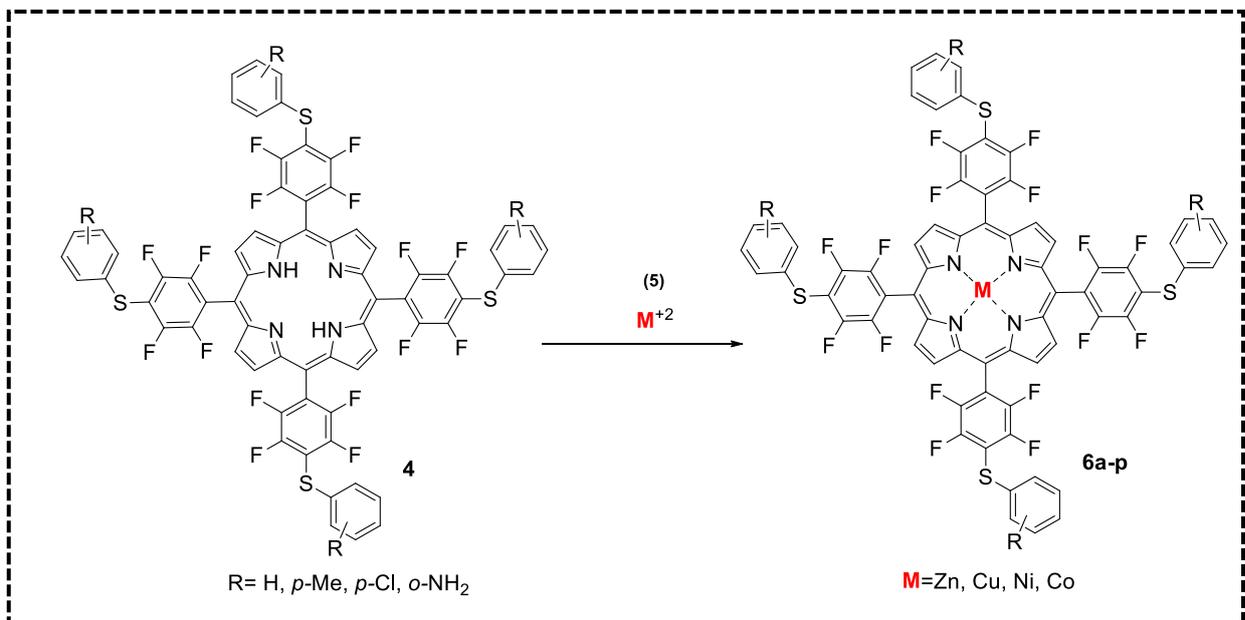
Em conformidade com nossos objetivos planejou-se então o desenvolvimento de metodologias que utilizam TPPMBr₄ (esquema 1) como plataforma versátil para síntese de novos materiais porfirínicos.

Por esta estratégia, as calcogenoporfirinas (**3**) seriam preparadas em uma etapa reacional a partir da TPPMBr₄ **1** com ânions de arilcalcogênio **2**. Logo, por esse caminho seria possível a obtenção de porfirinas simétricas tetrassubstituídas.

Esquema 1. Representação da rota sintética para a preparação das calcogenoporfirinas **3**.



Esquema 2. Representação da rota sintética para a preparação das metalporfirinas **5**.



2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Durante este capítulo, será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes ao desenvolvimento deste trabalho, consistindo de porfirinas, metaloporfirinas e organocalcogênicos de maneira geral. Em seguida serão apresentadas metodologias para a síntese de calcogenoporfirinas e, posteriormente será tratado sobre as propriedades fotofísicas e espectroscopia de absorção e emissão de porfirinas.

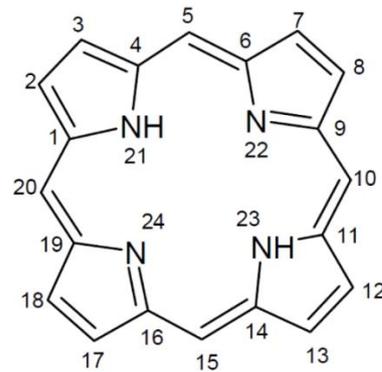
2.1- Porfirinas, aspectos gerais

O termo porfirina vêm do grego “*porphura*” (LEONARDO, 2011), que significa característica da coloração púrpura. Essa coloração é intensa e descreve uma das características dos derivados de complexos porfirínicos, o que explica também o valor de absorvidade molar elevado. A coloração das porfirinas pode-se variar não somente em tons de púrpura, mas também entre pigmentações vermelhas (LEONARDO, 2011).

Porfirinas são muito presentes em sistemas biológicos, onde cumprem funções fundamentais, são exemplos: a clorofila no sistema fotossintético, cataláses e peroxidáses envolvidas no desproporcionamento de peróxido de hidrogênio, citocromos envolvidos no transporte de elétrons e catálise redutiva, monooxigenases responsáveis pelas oxidações catalíticas, a coenzima cobalamina (vitamina B12) envolvida em reações de metil-transferases, mioglobina e hemoglobina responsáveis pelo armazenamento e transporte de oxigênio molecular, respectivamente (DOLPHIN, 1978; KADISH, 2000).

O sistema mais simples do composto porfirínico está exemplificado na Figura 1. Este composto apresenta-se como uma estrutura com geometria quadrada planar e em sua totalidade é formado por um grupo contendo 20 átomos de carbono com seus respectivos hidrogênios e quatro nitrogênios. Através da Figura 1 apresentada observa-se um sistema conjugado de elétrons contendo onze ligações duplas alternadas, permitindo a ligação de grupos ao redor anel.

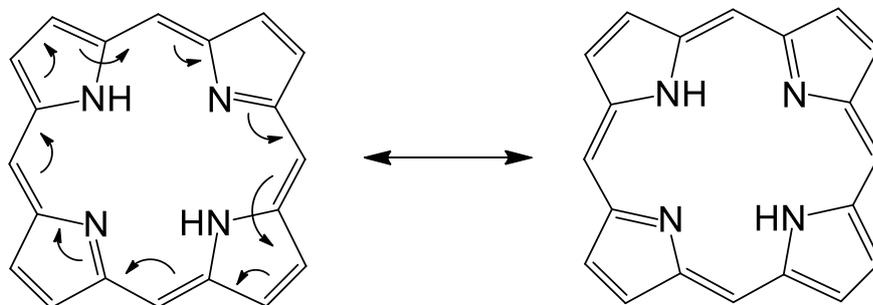
Figura 1. Estrutura básica da porfirina.



Fonte: próprio autor

A existência de vinte e dois elétrons conjugados confere a cor púrpura, os quais seguem a regra de Hückel para a aromaticidade ($4n + 2$, $n=5$). Destes vinte e dois elétrons, apenas dezoito possuem capacidade de deslocalização eletrônica (Figura 2).

Figura 2 - Deslocalização eletrônica no macrocíclo da porfirina



Fonte: próprio autor

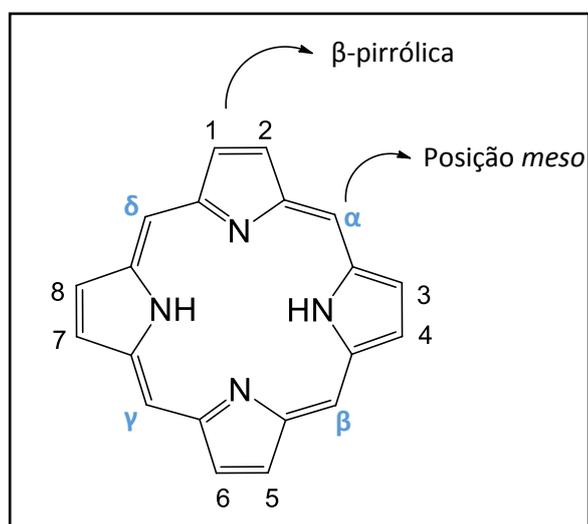
Os estudos de compostos porfirínicos foram iniciados no final do século XIX e provêm, principalmente, da necessidade de compreensão e cura de doenças resultantes de disfunções geradas por derivados porfirínicos naturais, como por exemplo, anemias (ferropriva, hemoglobinemia) e porfiria. Dentre os trabalhos pioneiros da química de porfirinas, destacam-se os estudos de Hans Fischer (e mais de 60 colaboradores), o qual identificou e, posteriormente, sintetizou a protoporfirina IX em 1926. No entanto, a primeira síntese de um anel porfirínico deve-se a Johann L.W. Thudichum em 1867 (DOLPHIN, 1978).

2.2 - Nomenclatura das porfirinas

Há duas maneiras de atribuir a nomenclatura para o macrociclo porfirínico:

a) método de Fischer: as posições externas são numeradas de 1 a 8 e também denominadas por β -pirrólicas. Já as posições entre os pirróis (=CH-) são conhecidas por posições *meso* e também podem ser identificadas pelas letras gregas α , β , γ , δ (Figura 3). ((WIJESEKERA; DOLPHIN,1994)

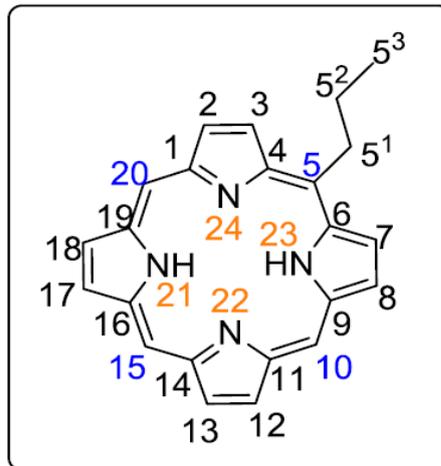
Figura 3. Representação da nomenclatura de Fischer



Fonte: próprio autor

b) IUPAC (“*International Union of Pure and Applied Chemistry*”) e IUBMB (“*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*”). (WIJESEKERA; DOLPHIN,1994): todos os átomos são numerados, onde os átomos de carbono externos são designados com índices, de acordo com a Figura 4 (POWELL, 1993).

Figura 4. Representação da nomenclatura pela IUPAC



Fonte: próprio autor

As porfirinas são denominadas “base livre” (H_2P) quando os nitrogênios internos, que podem atuar como uma base de Lewis não estão coordenados a um centro metálico (ou um elemento químico qualquer). Já o termo metalo-porfirina é empregado para descrever sistemas quando um cátion metálico é introduzido na cavidade central do anel porfirínico, substituindo assim os dois átomos de hidrogênio (DOLPHIN, 1978).

2.3- Síntese de porfirinas

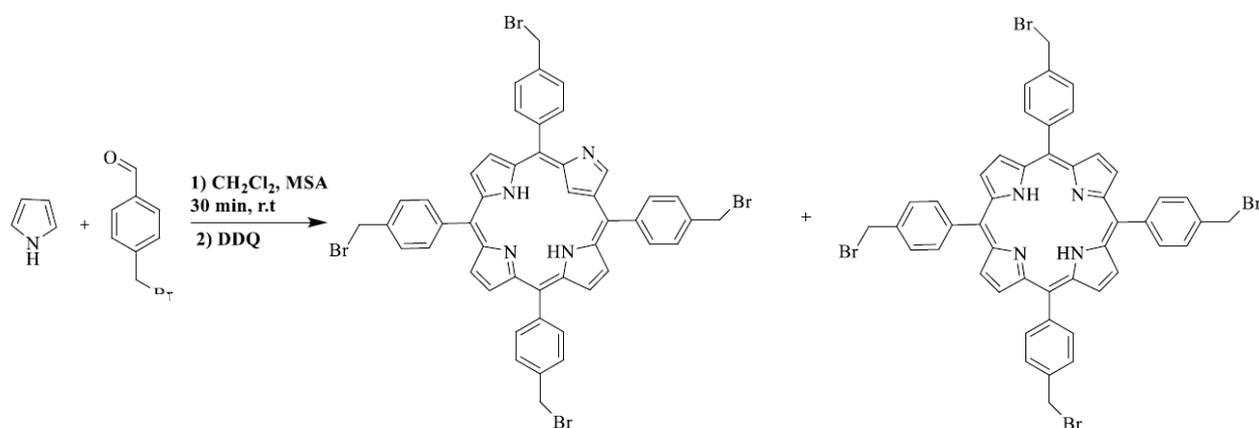
As porfirinas meso-substituídas, em geral, como é o caso da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina são sintetizadas por uma reação de condensação entre um pirrol e um aldeído. Em 1967, Adler estudou este tipo de reação e conseguiu otimizar suas condições e melhorar os rendimentos. Esta metodologia utiliza uma mistura de benzaldeído e pirrol, em meio ácido. (ADLER et al., 1967; KIM; LEONARD; LONGO, 1972).

Mais tarde, em 1987, Lindsey (LINDSEY et al., 1987) obteve uma rota sintética mais eficiente, a qual ocorre em duas etapas em um processo *one pot*, onde a primeira etapa é uma condensação entre o pirrol e o aldeído na presença de um catalisador ácido. Esta etapa usa atmosfera inerte, com temperatura de 25° C e deve ser protegido da luz. A segunda etapa é uma oxidação com o agente oxidante 2,3-Dichloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinone (DDQ).

Mesmo que vários outros estudos tenham sido desenvolvidos para síntese de porfirinas (GONSALVES; VAREJÃO; PEREIRA, 1991, DE PAULA et al., 2008, SUN et al., 2013) as metodologias descritas por Adler-Longo e Lindsey são, ainda, métodos muito utilizados para a síntese de porfirinas meso-substituídas, como é o caso da TPPMBr₄. Desta forma, neste trabalho foi utilizado o método descrito por Lindsey para a síntese da TPPMBr₄ por ser uma metodologia que gera resultados satisfatórios em termos de rendimentos e execução.

Em 2016 Gamas desenvolveu a síntese da TPPMBr₄ baseada na metodologia descrita por Lindsey, para esta reação (Esquema 3) a autora utilizou ácido metanossulfônico (MSA) como catalizador, em seguida foi adicionado o DDQ e mantido sob agitação por 30 minutos, na sequência a reação foi “*freada*” utilizando água saturada com Na₂CO₃.

Esquema 3 - Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(4-bromometilfenil)porfirina **5** e 5,10,15,20-tetraquis(4-bromometilfenil)-2-azo-21-carbapofirina **1**.



(Gamelas, 2016)

O resultado da reação é uma mistura de produtos, que posteriormente foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando diclorometano/metanol (95:5) como eluente. A fração menos polar isolada, avermelhada, foi identificada como a porfirina de interesse e a fração mais polar de cor verde correspondeu ao composto *N*-confusa (Gamelas, 2016).

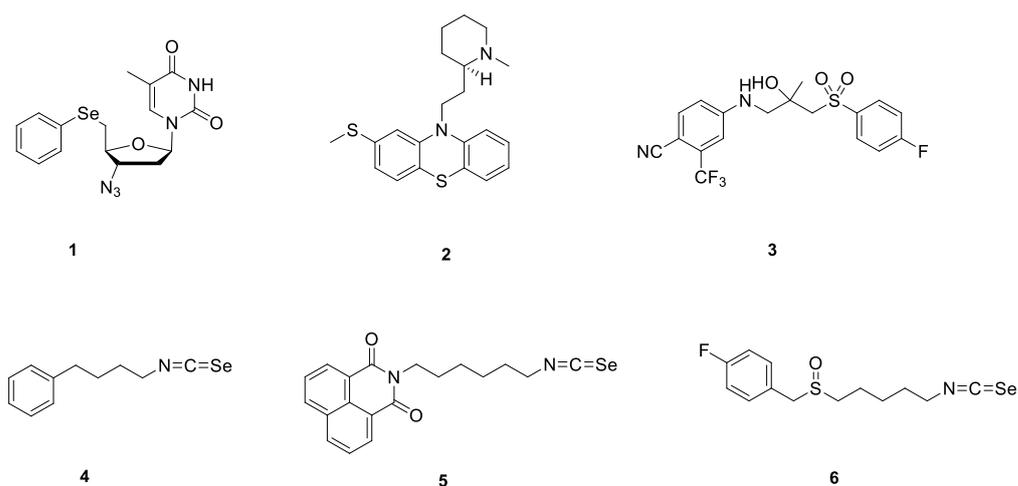
2.4- Compostos organocalcogênicos e aplicações biológicas

Compostos organocalcogênicos são importantes intermediários e reagentes muito utilizados em síntese orgânica (BRAGA et al., 1997). São formados pelos elementos oxigênio(O), enxofre(S), selênio(Se), telúrio(Te) e polônio (Po), que se localizam no grupo 16 da tabela periódica. Em geral, os calcogênios podem ser eficientemente introduzidos em um substrato orgânico, devido à sua peculiar reatividade e removidos através de reações químicas que utilizam condições brandas (BRAGA et al.,1997)

2.4.1- Atividade antitumoral

Como exemplos de compostos derivados de calcogênios com atividade antitumoral pode-se citar o composto **1** (DE SOUZA et al., 2015). Alguns compostos contendo enxofre, inclusive, já são utilizados no tratamento de certos tipos de câncer, como para câncer de ovário (**2**, Figura 5) (RHO; KIM; KANG, 2011) e câncer de próstata (**3**, Figura 5) (IVERSEN et al., 2000). Os isosselenocianatos também são compostos com variada atividade antitumoral, como é o caso dos compostos **4**, **5** e **6** por exemplo (FRIEBEN, 2019).

Figura 5 - Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antitumoral.

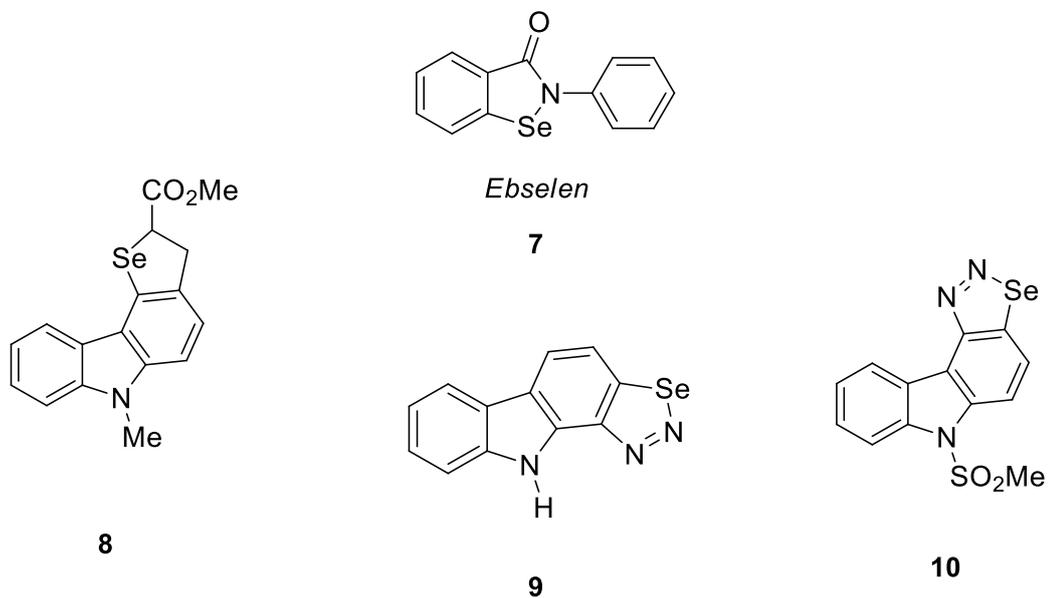


Fonte: próprio autor

2.4.2- Atividade antioxidante

Os compostos de selênio, como o *Ebselen* (composto **7**) por exemplo, são bastante explorados por suas atividades antioxidantes (MULLER et al., 1984) (PARNHAM; KINDT, 1984) (WENDEL et al., 1984). Dentre outras inúmeras substâncias de selênio com atividade antioxidante, os compostos **8**, **9** e **10** são exemplos com comprovada atividade (MUGESH, et al. 2001).

Figura 6 - Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antioxidante.

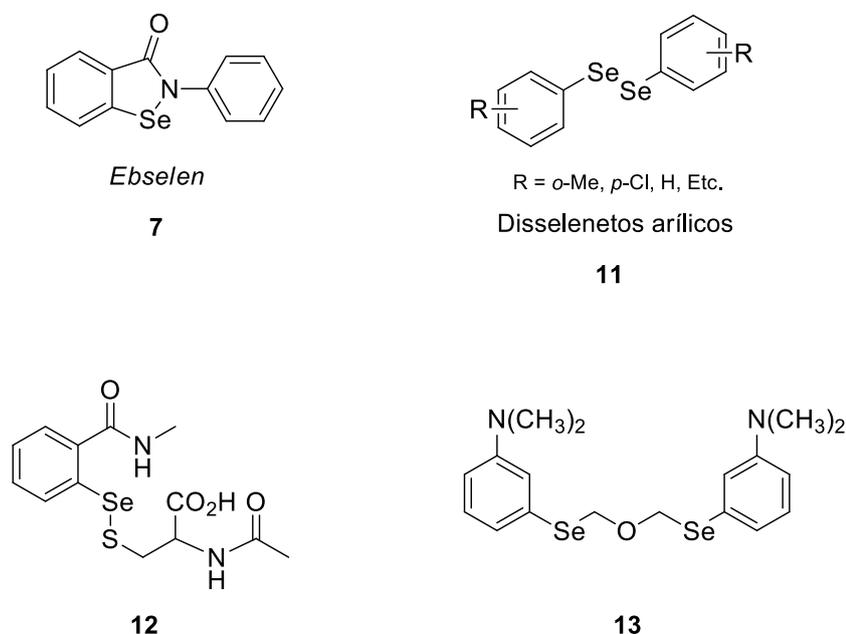


Fonte: próprio autor

2.4.3- Atividade antiinflamatória

O *Ebselen* (composto **7**) também é conhecido por sua atividade anti-inflamatória (MEOTTI; NOGUEIRA, 2003). Já os disselenetos (composto **11**) (figura 7) também têm sido bastante estudados por sua propriedade anti-inflamatória em ratos e camundongos, em doses não tóxicas (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Pode-se, ainda, citar outros compostos contendo selênio e que possuem boa atividade anti-inflamatória, com é o caso dos compostos **12** e **13** (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

Figura 7 - Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade antiinflamatória.

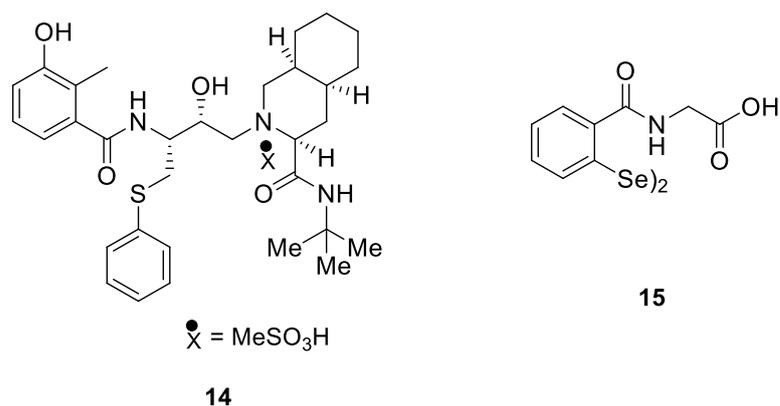


Fonte: próprio autor

2.4.4- Atividade anti-HIV

A atividade anti-HIV também é relatada em alguns compostos de selênio, como é caso do composto **14** (SANCINETO et al., 2015) e **15** (KALDOR et al., 1997).

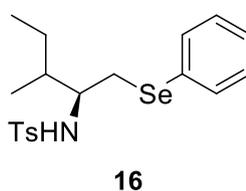
Figura 8 - Representação estrutural de moléculas com átomos de calcogênios com atividade anti-HIV.



Fonte: próprio autor

Além das atividades biológicas citadas acima, pode-se destacar ainda, atividade antinociceptiva (composto **7**) (MEOTTI; NOGUEIRA, 2003) e composto **11** (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004), antimicrobiana (composto **16**) (VARGAS et al., 2012).

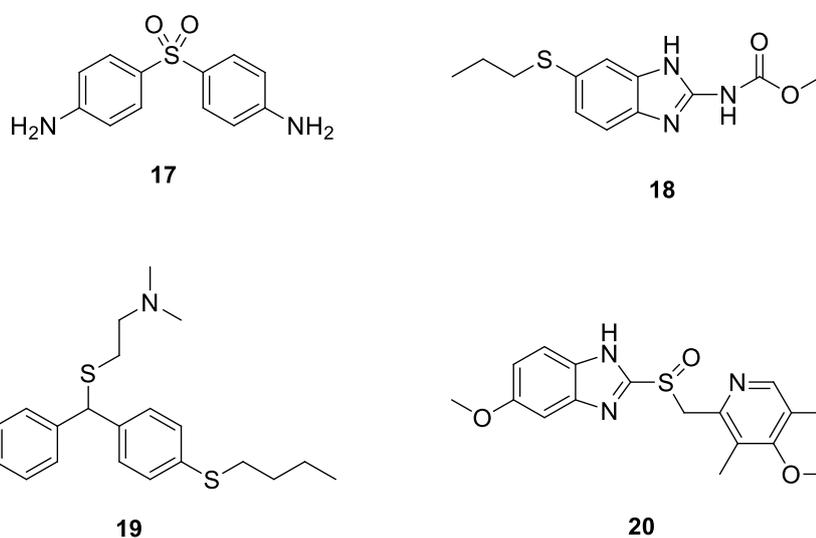
Figura 9 - Representação estrutural de moléculas com átomo de selênio com atividade antimicrobiana.



Fonte: próprio autor

Quando se trata dos compostos contendo enxofre, alguns possuem atividades biológicas semelhantes às do selênio, que por sua vez interagem ou neutralizam espécies reativas de oxigênio além de atuarem na sinalização e na detecção de doenças (JONES, 2010), para tratamento de lepra (**17**) (LIU; LIANG; MANOLIKAKES, 2016), verminoses (**18**, Figura 10) (CRUZ et al., 1995), como anti-histamínicos (**19**, Figura 10) (MERCIER-GUYON; CHABANNES; SAVIUC, 2004) e também para problemas estomacais (**20**, Figura 10) (THIERMANN et al., 1999).

Figura 10. Representação estrutural de moléculas ativas biologicamente contendo enxofre



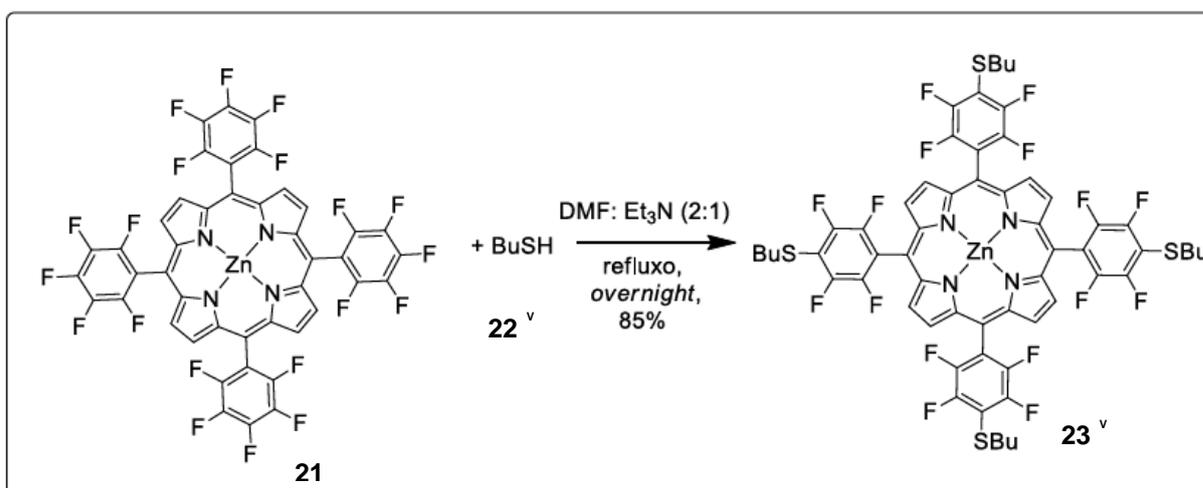
Fonte: próprio autor

2.5 - Síntese de Calcogenoporfirinas

O estudo sintético de compostos derivados de porfirinas contendo átomos de calcogênio ainda é pouco descrita. Destacam-se a porfirina pentafluorada 5,10,15,20- tetrakis(pentafluorofenil)porfirina (TPPF₂₀), a qual vem sendo estudada para formar colcogenoporfirinas, em especial, com o átomo de enxofre (COSTA et al., 2011).

Em 1991, Battioni e colaboradores através de uma reação de substituição nucleofílica aromática descreveram a síntese de porfirina tetra substituída com derivados de enxofre (**21**) com rendimento de 85%. A reação foi realizada a partir da TPPF₂₀ complexada com zinco (Zn-TPPF₂₀) (**22**) com butanotiol (8 equivalentes) (**23**) em uma mistura de DMF e trietilamina (2:1) (Esquema 4) (BATTIONI et al., 1991).

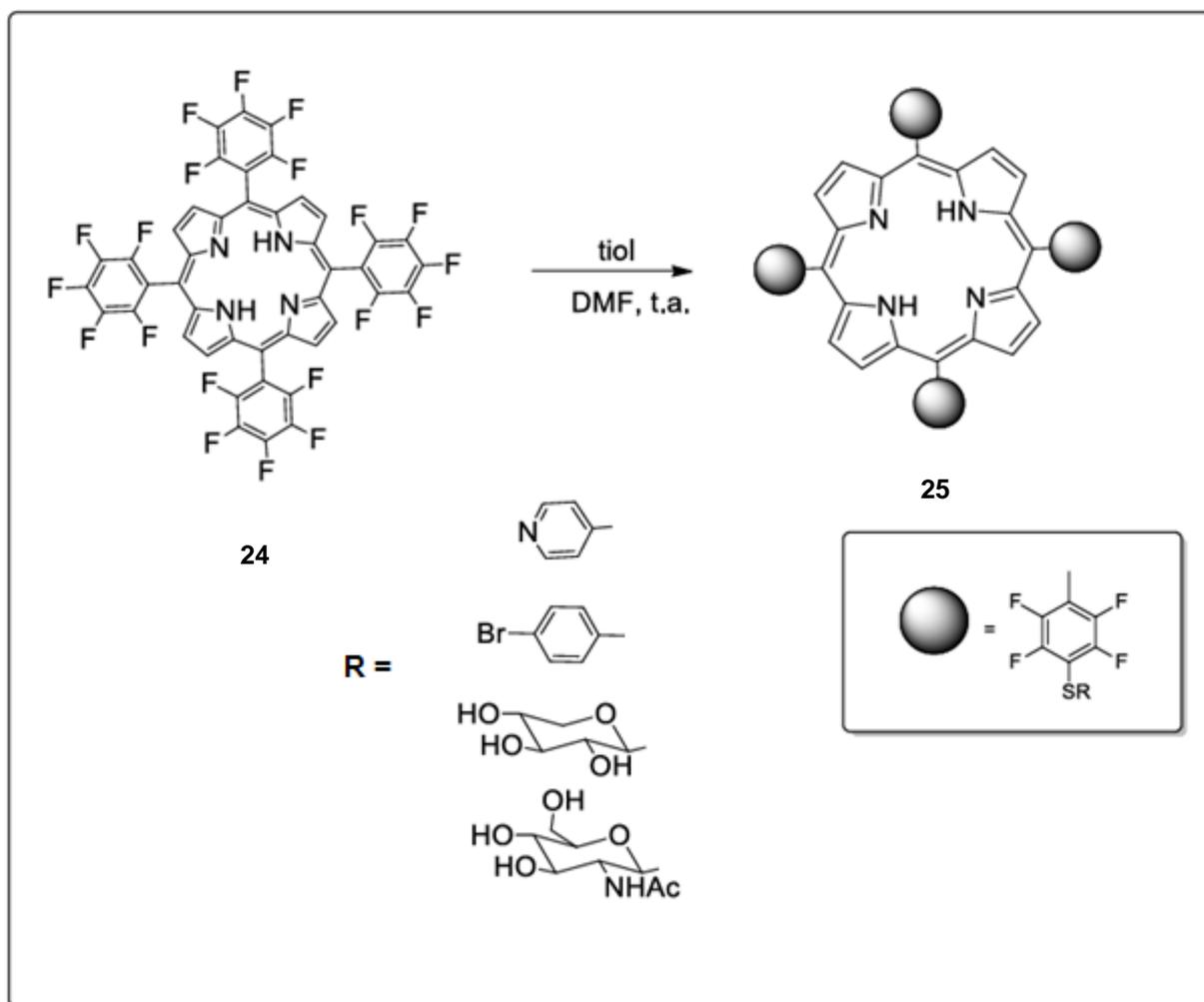
Esquema 4. Reação para síntese de uma tio-porfirina tetra-substituída **23**.



(BATTIONI et al., 1991).

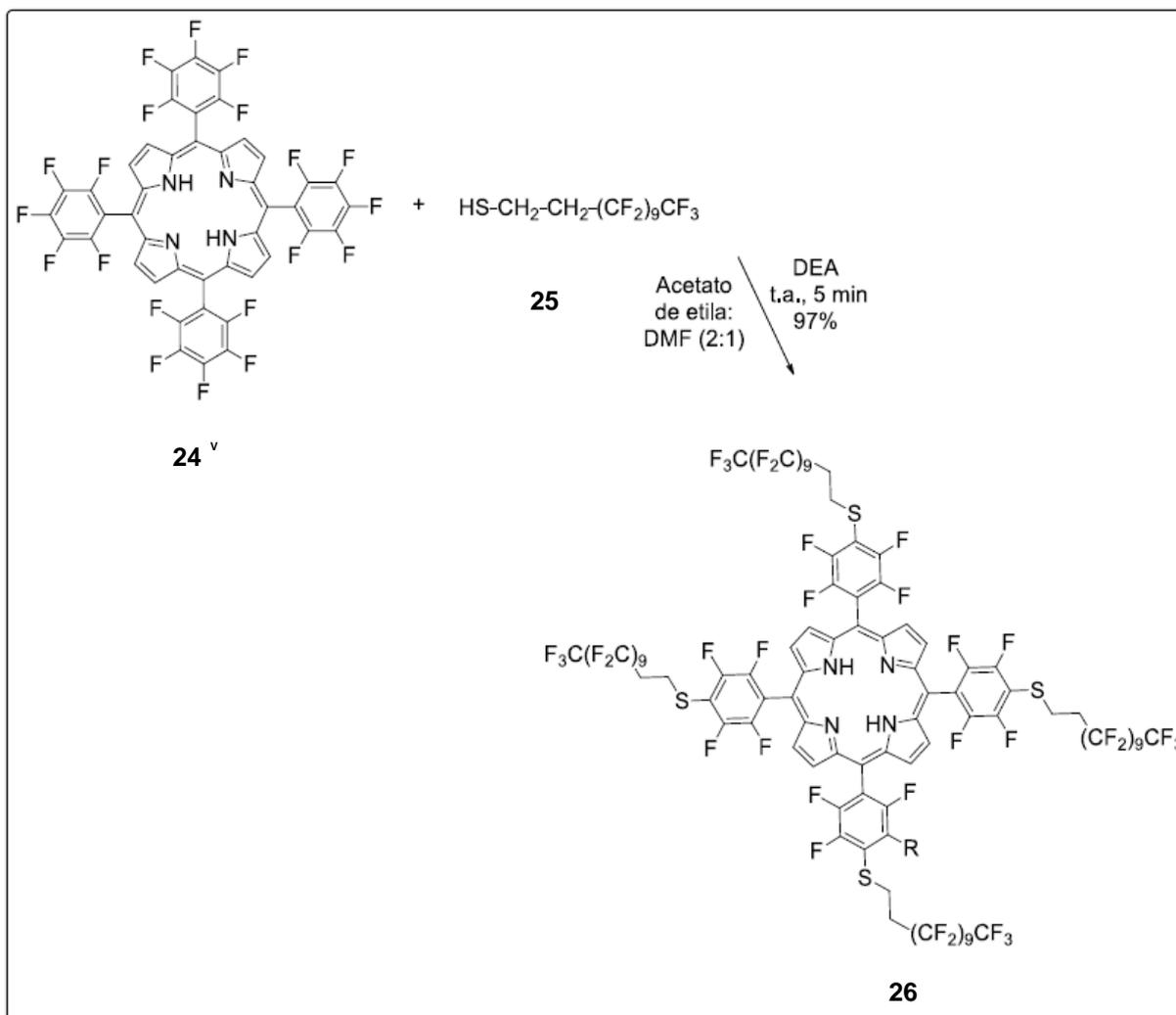
Em 2007, Samaroo e colaboradores partiram da TPPF₂₀ (**24**) e obtiveram a síntese de uma gama de compostos derivados de enxofre (**25**). A reação foi conduzida à temperatura ambiente em DMF como solvente, os derivados que continham a porção glicose ligada ao enxofre nestas porfirinas apresentaram boa atividade fotodinâmica na indução de necrose ou apoptose em várias linhas de células de câncer (Esquema 5) (SAMAROO et al., 2007).

Esquema 5. Representação esquemática para síntese de moléculas derivadas de tióis.



Fonte: (Samaroo, 2007)

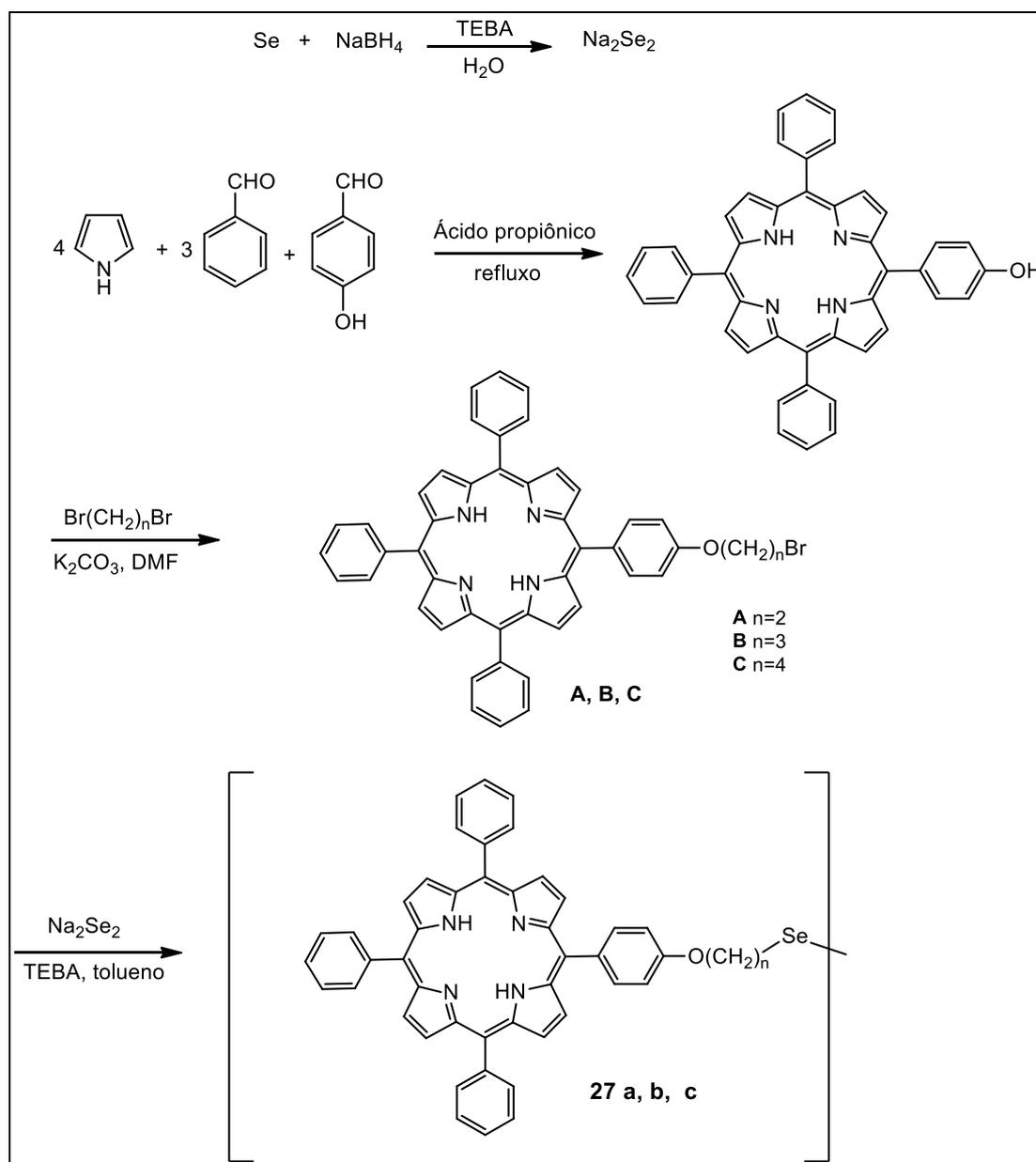
Uma nova porfirina (**26**) derivada da TPPF₂₀ foi descrita em 2008 por Varotto, nesta reação a porfirina reagiu com um tiol. O novo composto forma filmes finos autoorganizados via codeposição (Esquema 6) (VAROTTO et al., 2008).

Esquema 6. Representação esquemática para síntese de porfirina derivada de tiol

Fonte: (Varotto, 2008)

Em 2009, Zhi e colaboradores descreveram a síntese de novos dímeros de porfirina (**27**) ligados na forma de disseleneto, que foram sintetizados em condições de catálise de transferência de fase (*phase-transfer catalyst* (PTC)). O sucesso desta síntese baseia-se no uso de um PTC, o que facilitou *i*) a redução do Se elementar ao selenolato em água e *ii*) a ligação selênio-porfirina via Na₂Se₂ (Esquema 7). O modo de interação desses dímeros de porfirina com o DNA ocorre através de um auto empilhamento ao longo da hélice do DNA, com base na absorção de UV/VIS e na titulação de fluorescência, bem como em estudos de CD induzidos. Os rendimentos de oxigênio singleto destes compostos mostraram ser comparáveis aos do H₂TPP (ZHI, et al., 2009)

Esquema 7: Rota sintética total para a formação dos dímeros de porfirina na forma de disseleneto.

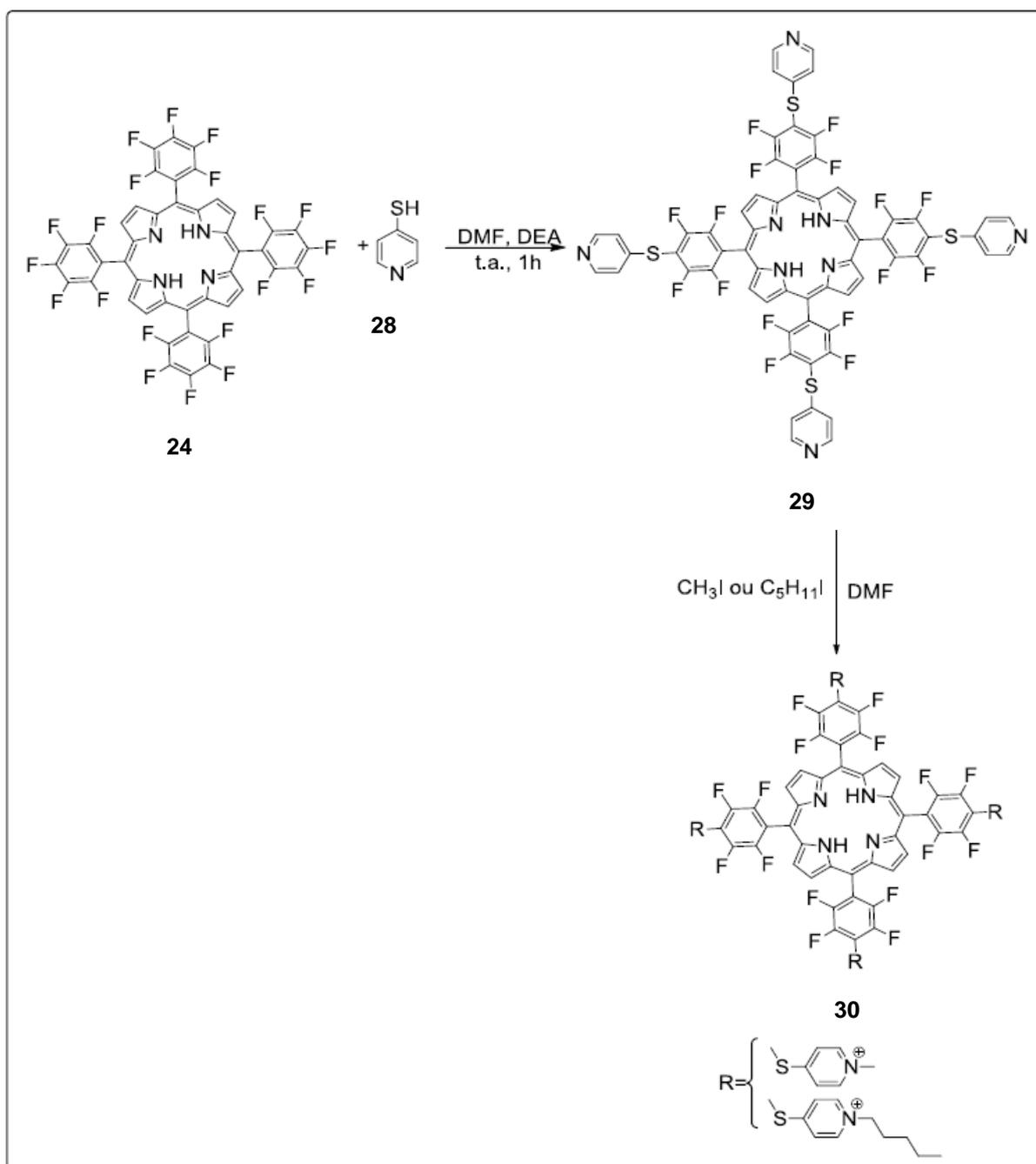


(ZHI, et al., 2009)

No ano de 2011, uma série de tioporfirinas catiônicas tetrassubstituídas (**30**) foi relatada por Gomes e colaboradores. Os autores estudaram a atividade antifúngica destes novos compostos (GOMES et al., 2011). Neste trabalho, a TPPF₂₀ reagiu com 4-mercapto-piridina (4,1 equivalentes) (**28**) em uma reação de substituição nucleofílica aromática tendo dietilamina como base. Na sequência os derivados porfirínicos tetra-catiônicos (**30**) foram obtidos através da reação do composto **29** com iodo metano e o 1-iodopentano. A porfirina catiônica

tetrametilpiridil foi testada na linhagem *Penicillium chrysogenum* e apresentou uma melhor inativação fotodinâmica (Esquema 8).

Esquema 8. Representação esquemática da síntese de porfirinas tetra-catiônicas.

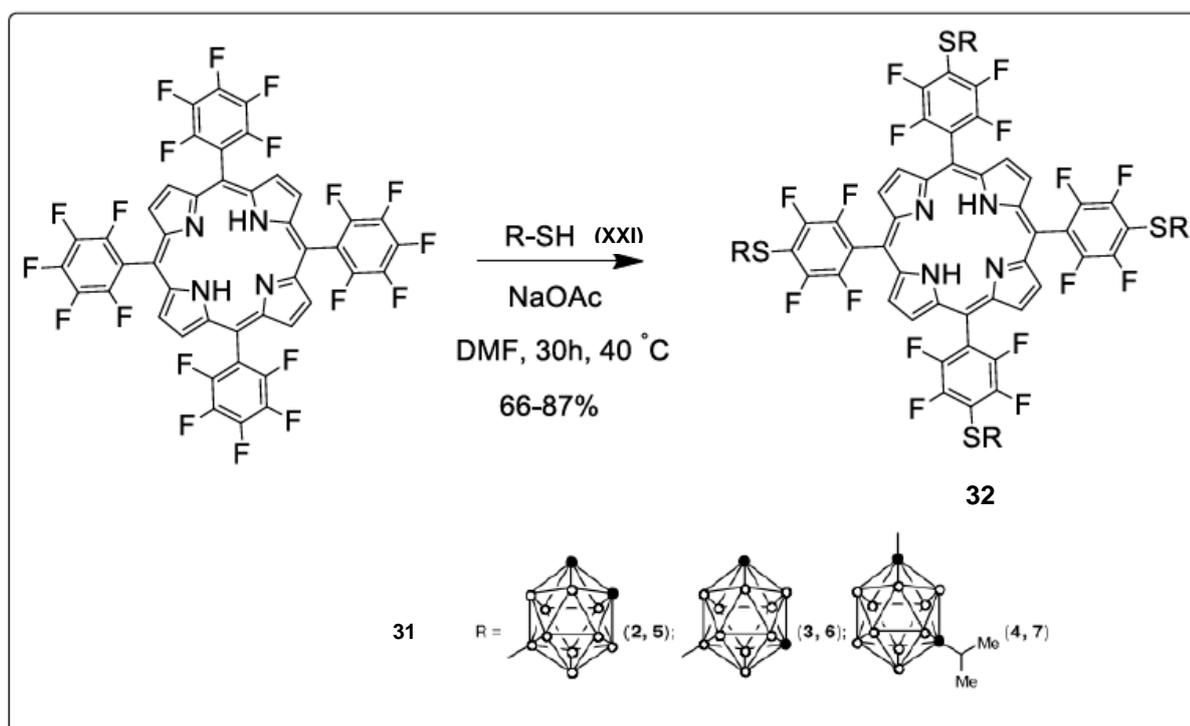


Fonte: (Gomes, 2011)

Em 2014, Ol'Shevskaya e colaboradores sintetizaram tetra-tiocarboranilporfirinas (32) a partir da reação da TPPF₂₀ com derivados *closo*-mercaptoboranas (9-mercaptop-*o*-carborana, 9-mercaptop-*m*-carborana, 7-isopropil-1-mercaptop-*m*-carborana) (31) para terapia de captura de nêutrons pelo boro (BNCT) e

terapia fotodinâmica (PDT). As tiocarboranilporfirinas (**32**) apresentaram um atividade biológica que mostrou serem bons agentes para BNCT e PDT (Esquema 9) (OL'SHEVSKAYA et al., 2014).

Esquema 9. Representação esquemática da síntese de porfirinas derivadas de mercaptoboranas



Fonte: (Ol'Shevskaya, 2014)

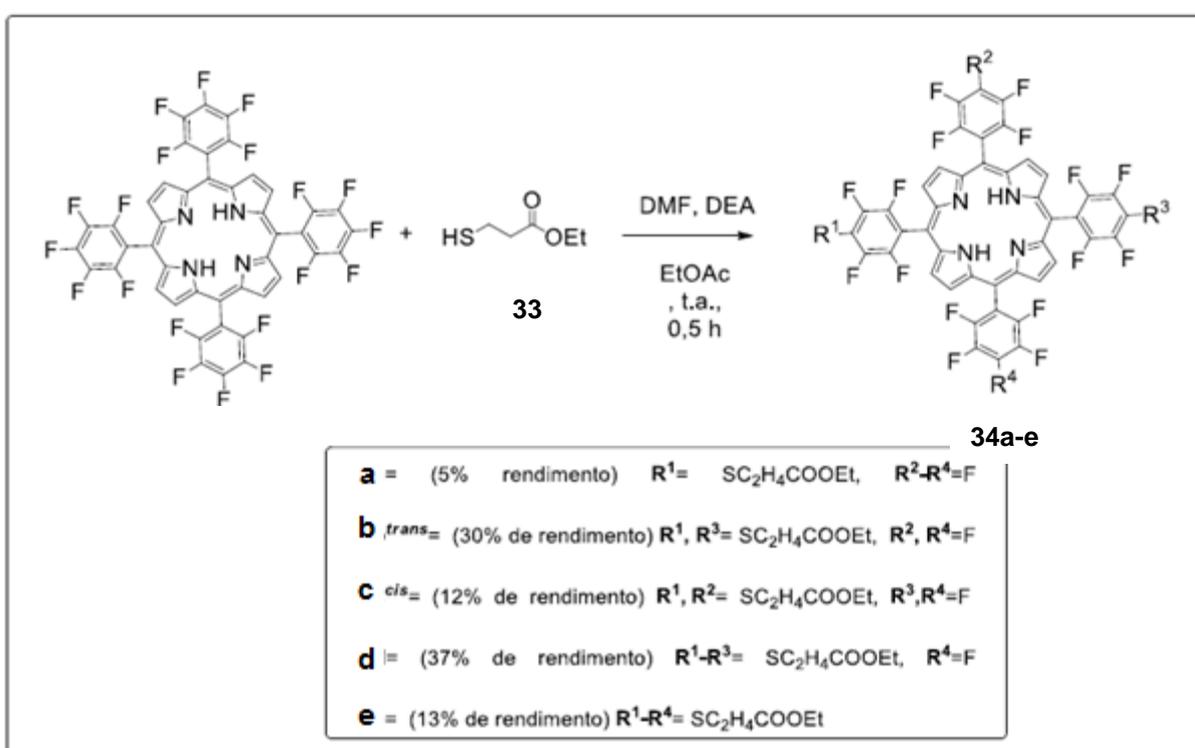
A síntese de novos compostos porfirínicos funcionalizados com ácido alquil-carboxílico foi descrita em 2015 por Hewage. A reação ocorreu em temperatura ambiente com a TPPF₂₀ reagindo numa proporção de 1:6 equivalentes de mercaptopropionato de etila (**33**).

O autor revelou a formação da porfirina tetrassubstituída inicialmente, porem após a purificação observou a formação dos produtos **34a**, que representa mono-substituição, **34b** e **34c** que representam duas substituições de F por tiol e formação de um isômero *trans* e *cis*, respectivamente, além do composto **34d** que representa três substituições de F por tiol e **34e** que foi o produto da tetra-substituição pelo nucleófilo de tiol (Esquema 10).

Para que ocorra o favorecimento (direcionamento) do produto tetrassubstituído o autor indica a utilização de excesso estequiométrico (Esquema 10) (HEWAGE et al., 2015).

O estudo foi motivado pela propensão que esses compostos apresentam para o ramo da tecnologia, como a aplicação em células solares, purificação de ar ou sistemas quimiossensores.

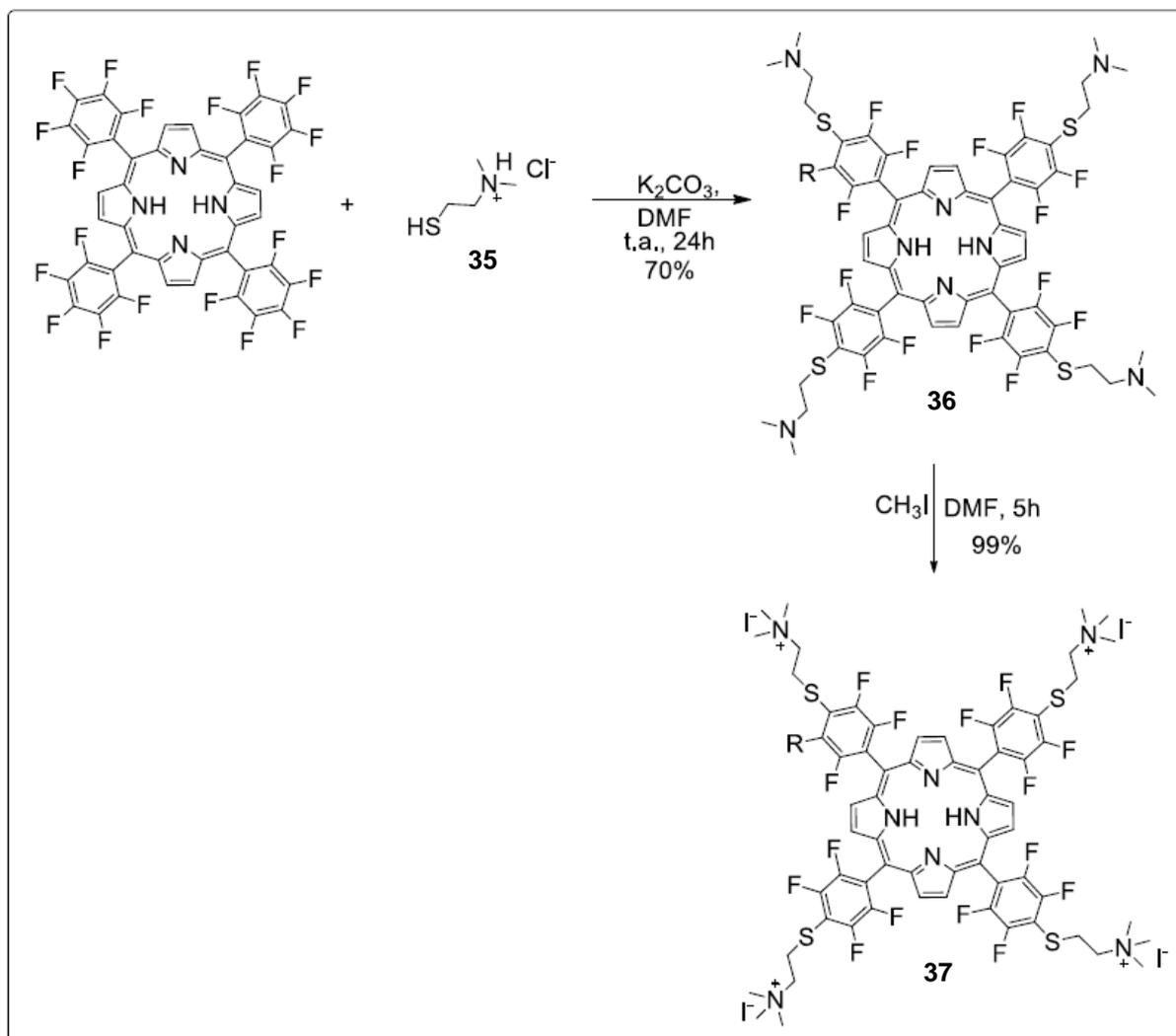
Esquema 10. Representação esquemática para síntese de tioporfirinas com várias substituições



Fonte: (Hewage, 2015)

Ferroni e colaboradores, em 2016, publicaram a síntese de tioporfirinas catiônicas. Os autores também fizeram um estudo de atividade antimicrobiana. Neste trabalho, a síntese da porfirina **37** se deu pela reação da TPPF₂₀ com hidrocloreto de 2-dimetilamino etanotiol (21 equivalentes) (**35**). Em um segundo passo os produtos obtidos anteriormente (**36**) foram submetidos à presença de iodo metano juntamente com solvente DMF para formar os derivados porfirínicos tetra-catiônicos (**37**) (Esquema 11) (FERRONI et al., 2016).

Esquema 11. Representação esquemática da síntese de tioporfirinas



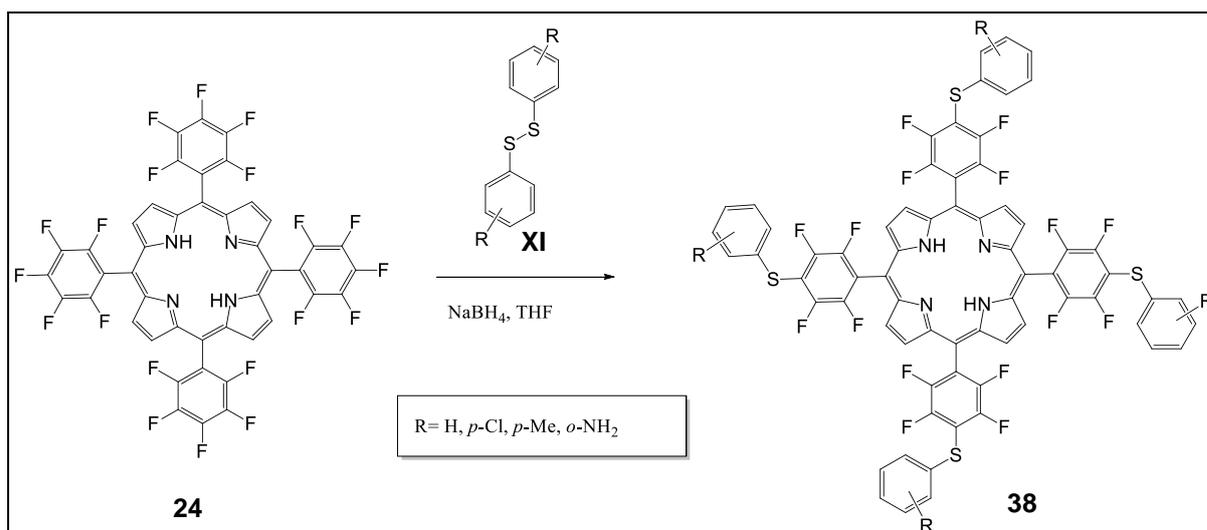
Fonte: (Ferroni, 2016)

Recentemente, em 2019, Foletto descreveu a síntese e caracterização de novas tioporfirinas (**38**) a partir de dissulfetos de arila. As reações forma obtidas em uma etapa reacional e com o controle rígido do tempo reacional para obter o produto de substituição desejado. As porfirinas tetrassubstituídas foram obtidas pela reação da TPPF₂₀ com os dissulfetos de arila (Esquema 12).

Foram desenvolvidos estudos de rendimentos quânticos de fluorescência e geração de oxigênio singlete, e para ambos os ensaios forma observados valores inferiores ao padrão TPP. As novas tioporfirinas foram testadas quanto à fotoestabilidade e apresentaram resultados satisfatórios. Estudos de interação com CT-DNA, tanto experimental quanto por *docking* molecular, foram avaliados e

mostraram uma interação pelo sulco menor do DNA. Adicionalmente, interações das tioporfirinas com HSA foram estudados. Nesses testes ficou claro uma variação na intensidade na faixa de emissão, o que tipifica uma possível interação entre as porfirinas e a proteína.

Esquema 12: Representação da síntese das tioporfirinas.



Fonte: (Foletto, 2019)

2.6 Metaloporfirinas

O termo metaloporfirina é empregado para descrever sistemas quando um cátion metálico é introduzido na cavidade central do anel porfirínico, substituindo assim os dois átomos de hidrogênio.

O sistema tetradentado do tipo $[\text{N}_4]^{2-}$ das porfirinas permite formar compostos de coordenação com grande parte dos metais da tabela periódica e, em muitos casos, com cátion central em vários estados de oxidação. As metaloporfirinas mais estudadas são aquelas formadas por metais de transição, principalmente os metais $3d$ (OSTFIELD; TSUITUI, 1974; SANDERS et al., 1999). Também são conhecidas porfirinas complexadas com metais alcalinos (FUHRHOP; SMITH, 1975; ARNOLD et al., 1993; RICHARDS et al., 1996), metais alcalinos terrosos (BECKER; ALLISON, 1963; BUCHLER, 1978; WAN et al., 2011), metais de pós-transição (FUHRHOP; SMITH, 1975; GHOSH et al., 2012) e íons terras raras (HORROCKS

JR.; WONG, 1976; TSVIRKO et al., 1986; VALICSEK et al., 2012). Porfirinas com actínídeos (BUCHLER, 1978; SESSLER et al., 2001), embora limitadas, são exemplificadas com complexos de tório(IV) e urânio(IV).

Derivados porfirínicos e metaloporfirínicos são utilizados, por exemplo, para a preparação de novos sistemas supramoleculares estruturalmente bem definidos e altamente ordenados (IGLESIAS, 2012)

Metaloporfirinas que incorporam complexos ligados ao anel macrocíclico podem apresentar efeitos supramoleculares, mimetizando, por exemplo, sistemas fotossintéticos, em relação à capacidade de promover transferência eletrônica intramolecular fotoinduzida, e a enzima citocromo-c oxidase, em seu papel de catalisador multieletrônico na redução do oxigênio molecular. (ARAKI, 1989)

As metaloporfirinas, como por exemplo os complexos ferroporfirínicos, constituem o grupo prostético de uma importante classe de proteínas e enzimas conhecidas como hemoproteínas. Nos seres vivos diversos processos bioquímicos são realizados por proteínas associadas a porfirinas: transporte de O₂ (hemoglobina) (BAKER, 1978), armazenamento de O₂ (mioglobina), respiração celular, cadeia de transporte de elétrons (citocromo C), catálise de reações de hidroxilações e epoxidações (citocromo P-450) (1994; GROVES; MCMURRAY, 1986) decomposição de peróxidos.

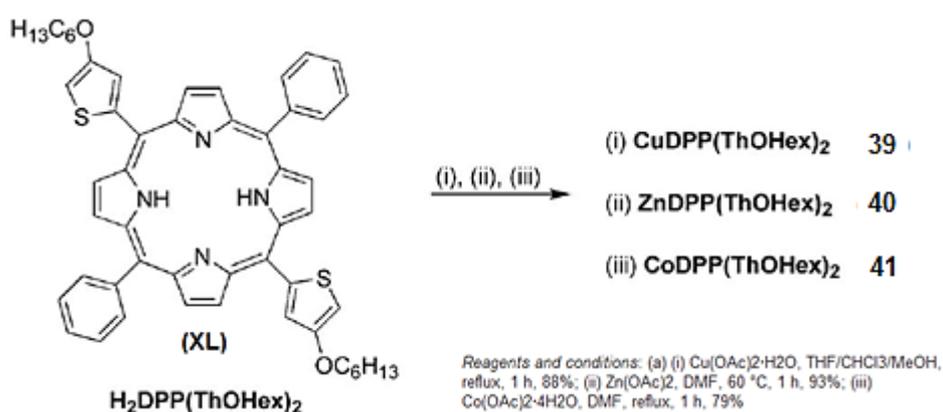
Nesse contexto, a síntese e caracterização de compostos porfirínicos derivados de metais com a possibilidade dos mais variados estados redox, têm recebido considerável atenção. Isto é comprovado pelos inúmeros estudos sobre suas propriedades catalíticas e eletrocatalíticas, principalmente no que se refere aos derivados de manganês e ferro. Essas metaloporfirinas podem facilmente formar espécies do tipo ^{IV}M=O e ^VM=O, as quais atuam como catalisadores de transferência de átomos de oxigênio, mesmo para substratos orgânicos estáveis como os alcanos, além dos alcenos e outros compostos mais reativos (MAYER, 2005).

2.6.1 Síntese e atividades de Metaloporfirinas

O método mais utilizado para a síntese de metaloporfirinas é o descrito por Adler (ADLER, 1964), onde é usado a DMF e um sal solúvel neste solvente, por exemplo, FeCl_2 . Outros métodos foram descritos por Buchler (BUCHLER, 1978), tais como o método do acetato, no qual uma porfirina reage com um sal metálico em meio ácido.

Zöllner e colaboradores, em 2010, apresentaram uma estratégia versátil para a síntese de derivados porfirínicos complexados com Zinco (II), Cobre (II) e Cobalto (II) (Esquema 13) (ZÖLLNER, Et Al, 2010).

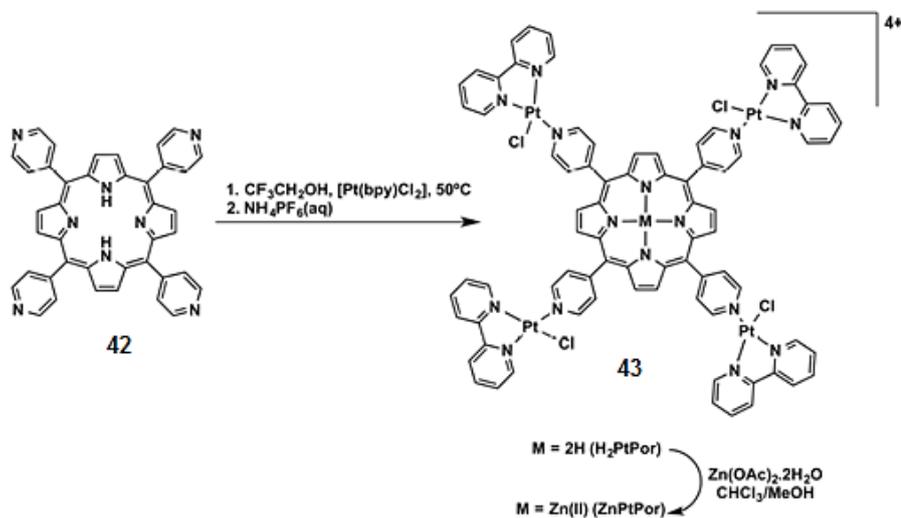
Esquema 13: Síntese das metaloporfirinas com cobre (II), zinco (II) e cobalto (II).



Fonte: (ZÖLLNER, 2010)

Em 2016, Oliveira e colaboradores realizaram a síntese e o estudo de interação com DNA das metaloporfirinas derivadas de zinco (II) funcionalizadas com complexos de platina (II). Os resultados sugerem que essas porfirinas fotoativas interagem com o DNA via ligação externa através de uma formação de aduto porfirina-DNA estabilizada por interações eletrostáticas catiônico-aniônicas entre a porfirina e os grupos fosfato localizados no DNA. Essas porfirinas podem ser interessantes como fotossensibilizantes à terapia fotodinâmica e fotoquimioterapia, uma vez que demonstram sua atividade na clivagem do DNA sob exposição à luz (Esquema 14) (OLIVEIRA, et al, 2016).

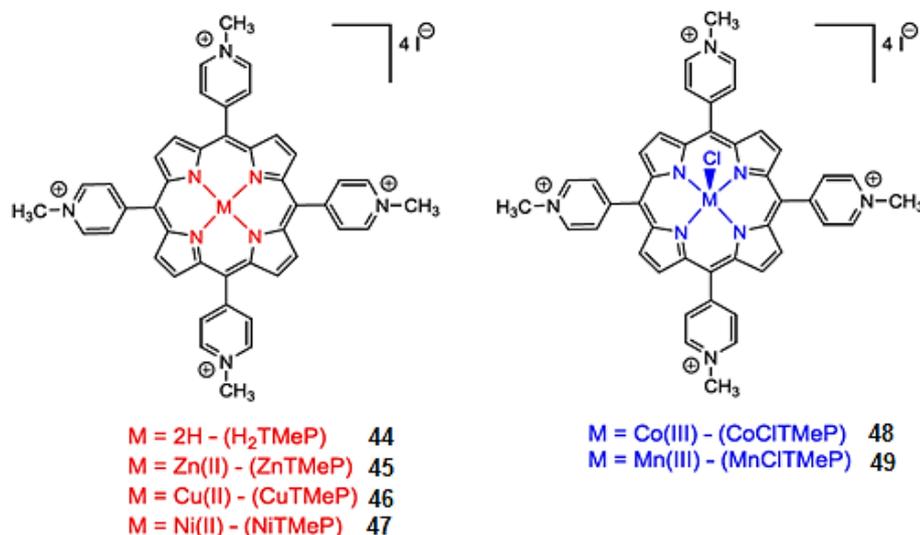
Esquema 14: Representação da via sintética para a obtenção das porfirinas meso-tetra-[(4-piridil) porfirina]tetraplatina (II) (H_2PtPor e $ZnPtPor$). O hexafluorofosfato de contra-íon (PF_6^-) é omitido para maior clareza.



Fonte: (OLIVEIRA, 2016)

Ries e colaboradores (2020) avaliaram a atividade anti-viral *in vitro* de seis porfirinas tetra-catiônicas contra dois vírus bovinos (alfa-herpesvírus bovino 1, BoHV-1, envelopado; e adenovírus bovino, BAV, não envelopado). Para isso, as suspensões virais foram incubadas com cada porfirina (H_2TMeP , $ZnTMeP$ e $CuTMeP$ a $4,0 \mu M$, $NiTMeP$ a $5,0 \mu M$ e $CoCITMeP$ e $MnCITMeP$ a $1,0 \mu M$) e expostas à irradiação de luz branca por 0, 60, 120 e 180 min (BAV) ou 0, 30, 60, 90 e 120 min (BoHV-1). Em seguida, os títulos virais restantes foram determinados por diluição limitante e comparados com o controle (vírus + porfirinas sem exposição à luz). As porfirinas H_2TMeP e $ZnTMeP$ apresentaram a maior atividade viricida contra os dois vírus. $ZnTMeP$ inativou BoHV-1 após 30 min de fotoativação e H_2TMeP após 60 min. O BAV foi fotoativado por ambas as porfirinas aos 180 min de exposição à luz branca. As porfirinas $CuTMeP$, $NiTMeP$ e $CoCITMeP$ apresentaram fraca atividade viricida contra BoHV-1 e $MnCITMeP$ não apresentou atividade viricida contra ambos os vírus. Esses resultados indicaram que as porfirinas H_2TMeP e $ZnTMeP$ de base livre apresentam atividade viricida contra vírus não envelopados e envelopados, abrindo a possibilidade de seu uso para inativar vírus em superfícies, substratos biológicos e soluções (RIES, et al, 2020). Os compostos sintetizados para os estudos estão apresentados na figura 11.

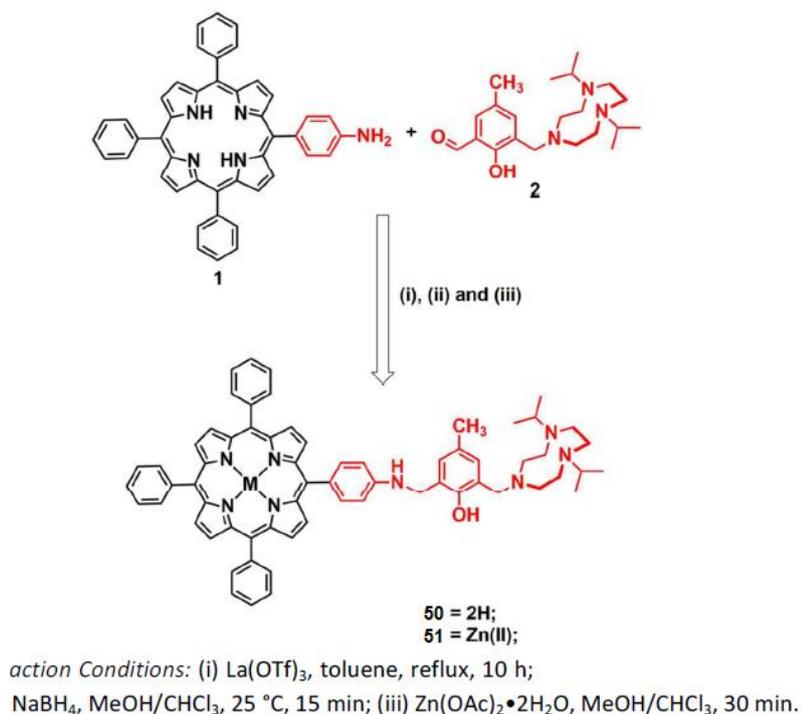
Figura 11: Estrutura química representativa das porfirinas tetra-catiônicas solúveis em água usadas neste estudo.



Fonte: (RIES, 2020)

Auras e colaboradores (2016) sintetizaram uma nova série de triazaciclonoanil-porfirinas (Esquema 15) com a capacidade potencial de se ligar ao DNA. Para tanto, a porfirina **50** de base livre e o complexo **51** de Zn (II) correspondente foram sintetizados. A capacidade de ligação dos derivados de porfirina **50** e **51** com DNA de timo de bezerro foi estudada por espectroscopias de UV-vis e emissão. A análise detalhada dos resultados sugere que a interação desses sistemas muito provavelmente ocorre através de empilhamento π e ligação secundária de superfície por interação de hidrogênio com ct-DNA. Além disso, também foi demonstrada a capacidade das porfirinas **50** e **51** para gerar $^1\text{O}_2$ e fotoclivar o DNA do plasmídeo após a irradiação (AURAS, et al, 2016).

Esquema 15: Etapas reacionais para obtenção das porfirinas **50** e **51**.

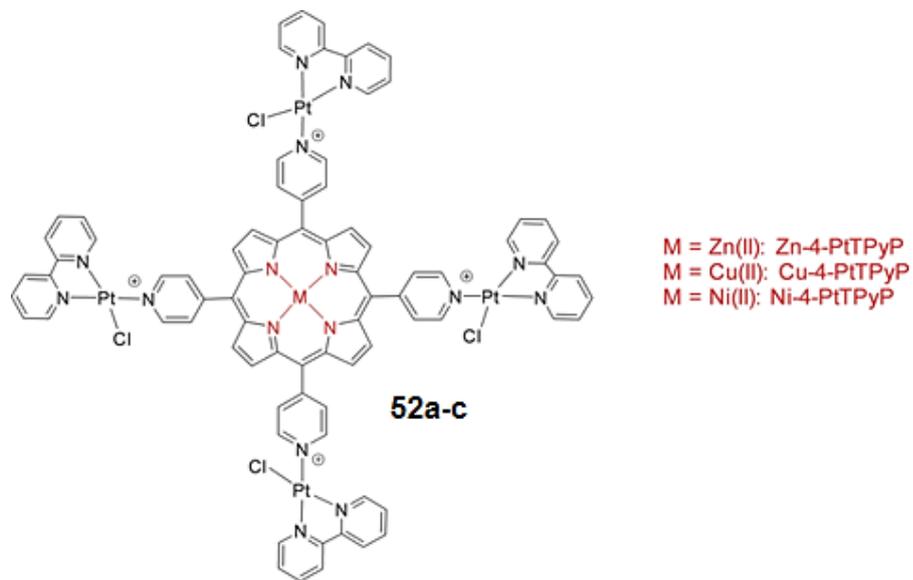


Fonte: (AURAS, 2016)

Couto e colaboradores (2020) analisaram a capacidade das porfirinas tetra-catiônicas com complexos periféricos de platina (Pt(II)) em atuarem na terapia fotodinâmica (TFD). Concluíram que metais de transição de primeira linha, como zinco (II), cobre (II) e níquel (II), podem ser incorporados ao núcleo da porfirina, tornando essa molécula mais seletiva e mais eficaz para essa terapia no combate às células tumorais, como melanoma metastático. Os autores caracterizaram os derivados para verificar a melhora na seletividade das porfirinas 4-PtTPyP da platina (II). Receptores como LDL e endotelina (ERT-B) foram investigados, bem como a afinidade de ligação de dois antioxidantes: enzimas modelo da catalase e superóxido dismutase. As propriedades de ligação de albumina de soro humano (SAH) HSA foram verificadas. Além disso, foi avaliada a ação antitumoral dessas metaloporfirinas na viabilidade celular *in vitro*. Os resultados demonstraram que as porfirinas têm potencial antitumoral significativo quando expostas a condições de luz branca. A afinidade pelo receptor de LDL foi melhor quando comparada à porfirina de platina 4-tTPyP sem adição de metais e a afinidade pelo receptor de endotelina foi maior do que o controle utilizado neste estudo. Ainda assim, a interação com o

HSA apresentou resultados interessantes, dando a possibilidade de essa ligação levar os fotossensibilizadores a locais de interesse, como a entrega de medicamentos (COUTO, et al, 2020). Os compostos estudados estão apresentados na figura 12.

Figura 12: Estruturas moleculares representativas das metaloporfirinas de Pt (II) utilizadas neste estudo. O hexafluorofosfato de contra-íon (PF_6^-) foi omitido para maior clareza.



Fonte: (COUTO, 2020)

2.7 Propriedades fotofísicas de porfirinas

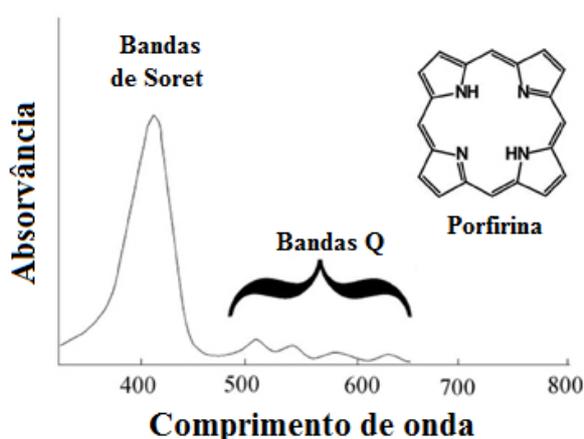
2.7.1 Espectroscopia eletrônica de absorção

A Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis é bem característica para porfirinas, por isso são muito utilizadas na sua caracterização, podendo também ser utilizadas para estudos de interação com moléculas biológicas.

De uma forma geral o espectro de absorção desses compostos é caracterizado por uma absorção intensa na região de aproximadamente 400 a 450 nm (conhecida como banda de Soret) e também por absorções de menor intensidade na região de aproximadamente 500 a 700 nm (conhecidas como bandas Q) (figura 13). Todas as porfirinas apresentam essas características no espectro de absorção. Pela enorme importância dessas substâncias, o seu processo de absorção e emissão de luz tem sido objeto de muitas investigações teóricas e experimentais (DE OLIVEIRA et al., 2015).

A Espectroscopia eletrônica na região do UV-vis fornece informações sobre mudanças na banda de transição em uma região do visível causadas por interações com moléculas biológicas, o que torna essa ferramenta interessante para os estudos dessas interações.

Figura 13. Exemplo de um espectro de absorção de uma porfirina na região do visível



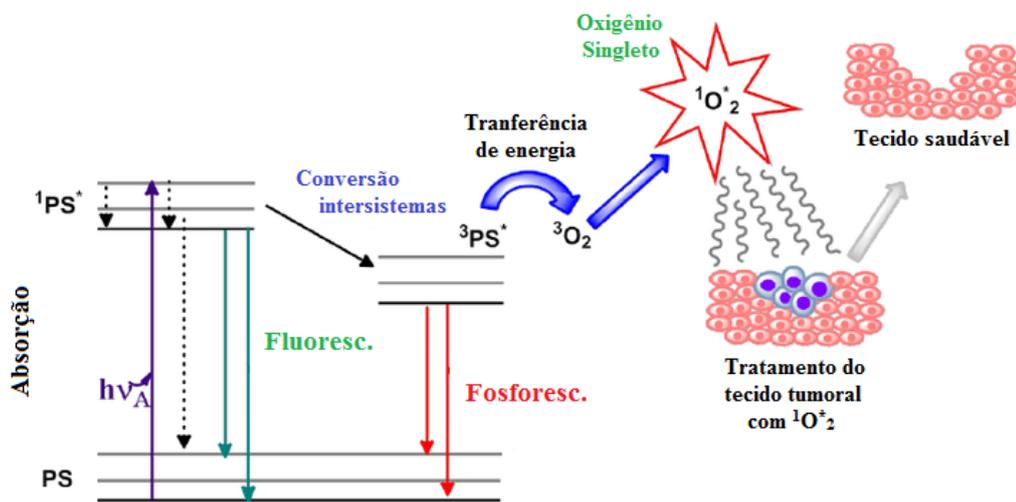
Fonte: próprio autor

2.7.2 Espectroscopia de emissão fluorescente

As porfirinas, por serem fotossensibilizadores (PS), têm sido motivo de grande interesse devido ao seu potencial uso em terapia fotodinâmica e/ou terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), devido à suas propriedades eletrônicas no estado excitado. Esses fotossensibilizadores são foto-excitados pela luz visível para o estado excitado singleto e posteriormente para o estado excitado tripleto, através de um cruzamento intersistema (Figura 16). Estas características eletrônicas e redox fazem das porfirinas compostos chaves em importantes funcionalidades biológicas de transporte de elétrons, como a fotossíntese e a respiração, por exemplo (MACDONALD, et al., 2001).

O fotossensibilizador, ao realizar cruzamento intersistema na presença de oxigênio molecular, irá produzir espécies reativas de oxigênio (EROs), das quais: ânion peróxido (O_2^{2-}), ânion hidroxila (OH^-), radicais superóxidos ($\bullet O_2^{2-}$) e hidroxila ($\bullet OH$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou oxigênio singleto (1O_2).

Esquema 16. Diagrama de Jablonski. Os processos não-radiativos foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: próprio autor

Assim, as propriedades fotofísicas das porfirinas são alvos de estudos constantes para melhor entender os processos que ocorrem a partir da absorção de fóton no decorrer dos processos radiativos. Dessa forma, cada composto pode ser aplicado na área que for mais favorável.

Apresentação dos Resultados

3 - APRESENTAÇÃO E DISCUSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados experimentais obtidos ao longo deste trabalho, que teve como objetivo geral; a síntese de novas calcogenoporfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina (TPPMBR₄), e a preparação de novas tioarilporfirinas metaladas, além da caracterização e estudo das propriedades fotofísicas destes compostos.

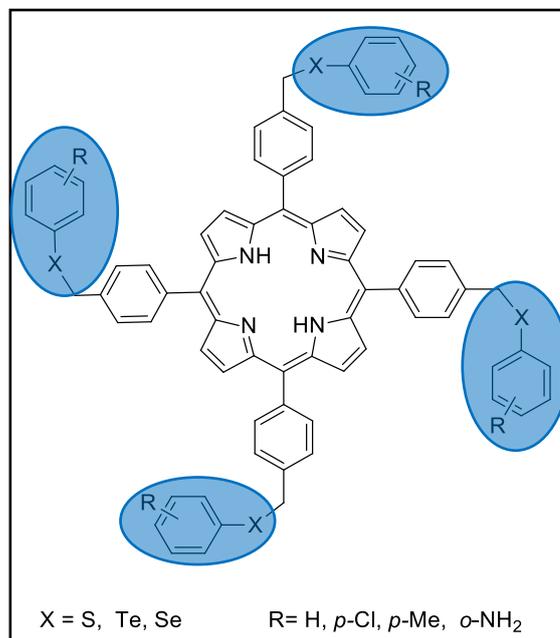
3.1 - Preparação de novas tiorfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina (TPPMBR₄)

O objetivo deste tópico é descrever os resultados experimentais a respeito da rota sintética para síntese das novas teluro, tio e selenoporfirinas **3a-e**. Os compostos foram preparados a partir da TPPMBR₄ **1a**, com os dicalcogenetos **2a-e** para a formação dos produtos **3a-e**. Ambas as reações foram conduzidas para levar a formação de compostos tetrassubstituídos.

A síntese da TPPMBR₄ (**1a**) utilizada para este trabalho foi desenvolvida no grupo de pesquisa da Professora Dra. Maria do Amparo Ferreira Faustino da Universidade de Aveiro, Portugal e descrita por Sara Raquel Duarte Gamelas em sua dissertação de mestrado em 2016 (Gamelas, 2016) e está baseada na metodologia de Lindsay (LINDSAY, 1987).

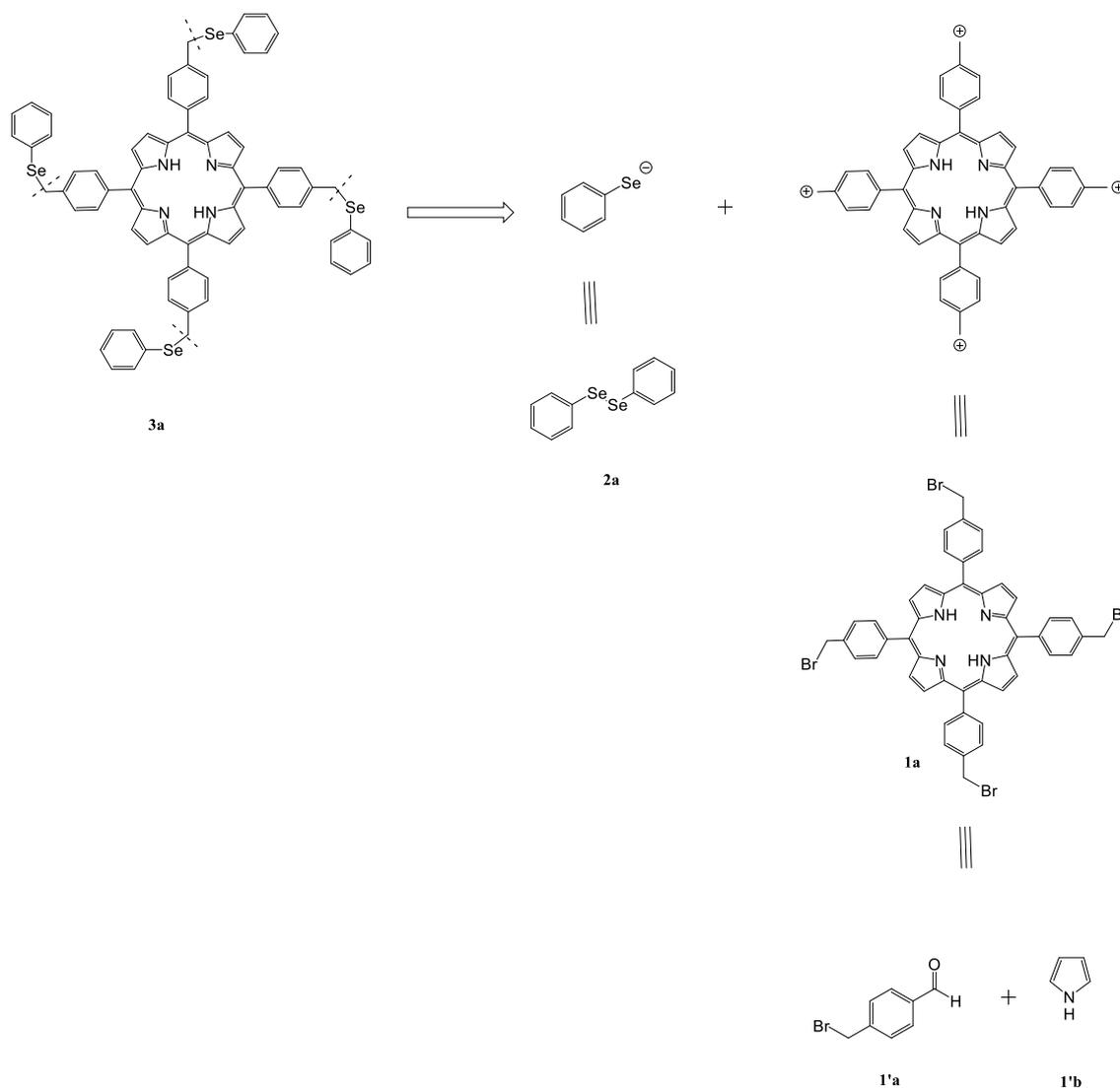
Desta forma, as novas calcogenoporfirinas **3a-e** derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina que foram sintetizadas, estão representadas pela Figura 14.

Figura 14. Representação geral para as calcogenoporfirinas **3a-e** derivadas da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina



Ao fazer uma análise da retrosíntese (Esquema 17) para o composto **3a**, nota-se que os compostos resultantes de sua fragmentação poderiam originar-se de selenolatos oriundos do difenil-disseleneto **2a** em meio redutor e da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina **1a**. O composto **1a** poderia ser obtido através de uma reação *one-pot* pela condensação do aldeído **1'a** e o pirrol **1'b**.

Esquema 17 Análise retróssintética para formação do composto **3a**

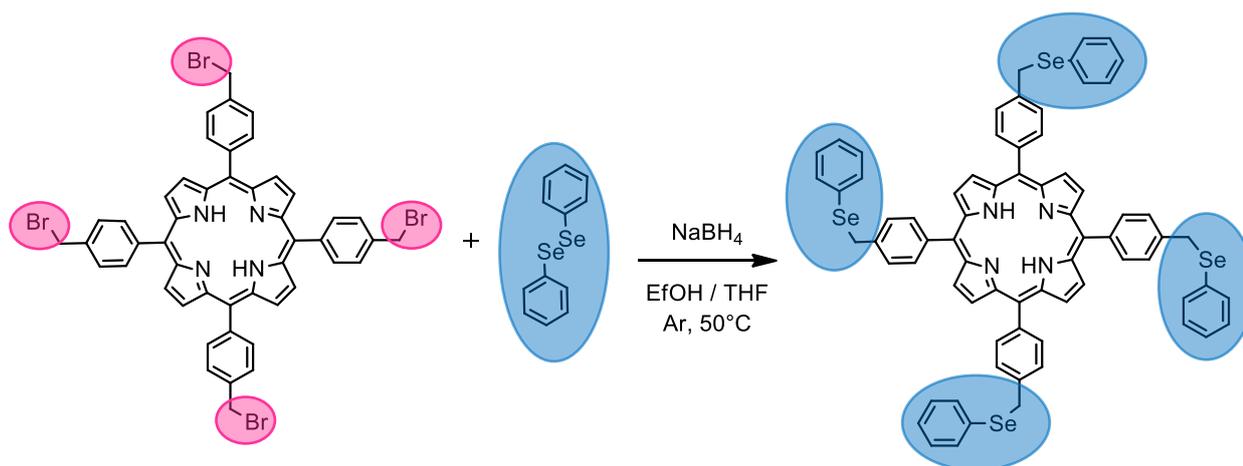


Desta forma, com base na análise retróssintética e de posse da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil) porfirina **1a** fornecida pelo grupo de pesquisa da Professora Dra. Maria do Amparo Ferreira Faustino da Universidade de Aveiro, foi realizada a reação de substituição nucleofílica entre o centro eletrofílico ligado ao bromo e o nucleófilo obtido a partir do difenildisseleneto **2a**, que foi gerado na presença de borohidreto de sódio em uma mistura de etanol e THF 1:3 como solventes a 50 °C e sob atmosfera inerte de argônio.

Inicialmente realizou-se o estudo do tempo reacional para a reação. Para isso empregou-se uma quantidade fixa de 5 μmol (4,5 mg) da TPPMBr_4 , 40 μmol de

difenildisseleneto (12mg, 8eq. em relação à TPPMBr₄) e 100 μmol de borohidreto de sódio (3,7 mg, 2,5 eq. em relação ao difenildisseleneto) sob atmosfera inerte de argônio, a 50°C, em uma mistura de etanol (7mL) e THF (25 mL) como solventes. Os tempos variaram de 10 minutos a 1 hora, levando a formação dos compostos **3a-e** (tabela 1).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.



Reação	NaBH ₄ (μmol)	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^a
1	100	10	0
2	100	20	10
3	100	30	15
5	100	60	65
6	100	90	67
7	50	60	21
8	200	60	68
9	400	60	69

^a Rendimentos calculados após purificação através de placa cromatográfica e consistem na média de três reações

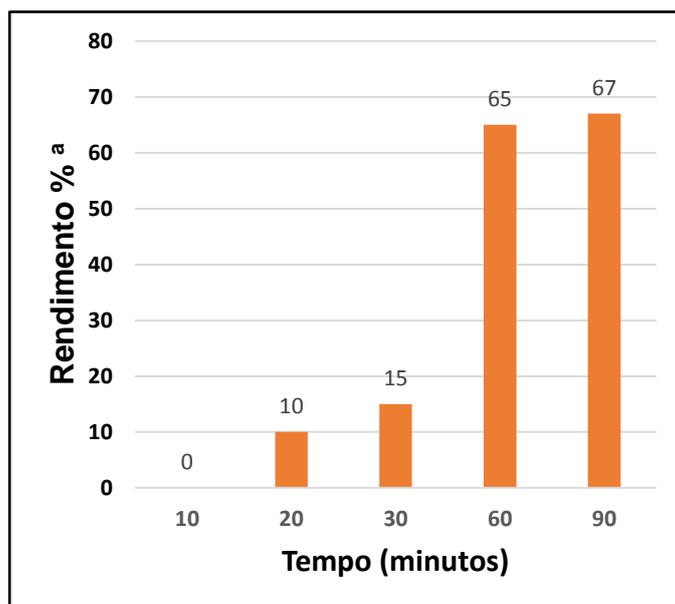
No tempo reacional de 10, 20, 30 minutos, observou-se a formação minoritária do produto (10 – 15 %) e a sobra dos materiais de partida. Na tentativa de obter um melhor rendimento o tempo reacional foi aumentado para 1 hora, com isso foi observado a formação do produto tetrassubstituído, ou seja, a porfirina **1a** tendo os quatro átomos de bromo substituídos pelo nucleófilo de selênio, levando à

formação do produto **3a** correspondente com 65% de rendimento (Figura 15). Quando o tempo foi elevado para 90 minutos o rendimento não sofreu modificação significativa.

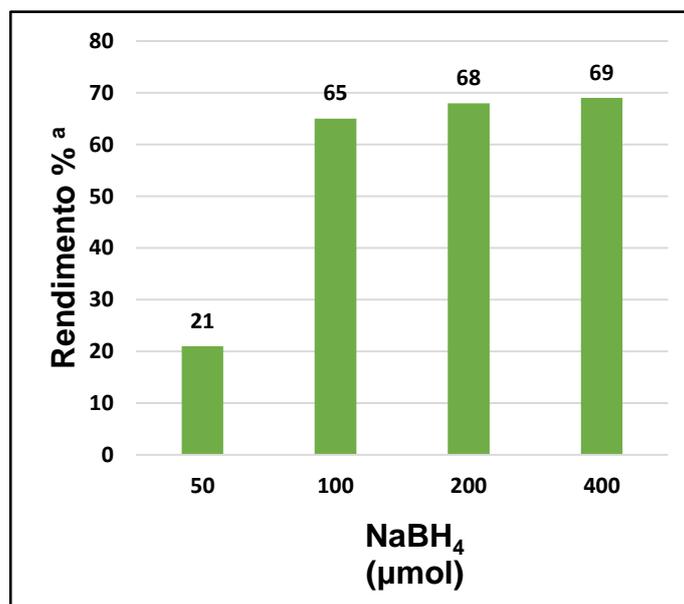
Na sequência, a quantidade de borohidreto de sódio foi estudada. Assim, quando foi empregada uma quantidade menor deste reagente (50 μmol , 1,25 eq. em relação ao difenildisseleneto), foi observada a formação do produto com 21 % de rendimento (Figura 16 e tabela 1). Este fato deve estar relacionado com a clivagem da ligação química selênio-selênio do difenildisseleneto para a formação do selenolato, logo a quantidade utilizada de agente redutor não foi suficiente para gerar toda a espécie de nucleófilo necessária. Quando aumentou-se a quantidade de borohidreto de sódio para 100 μmol (3,7 mg, 2,5 eq. em relação ao difenildisseleneto) a formação do produto foi mantida em 65% de rendimento. Ao adicionar-se 200 μmol (7,4 mg, 5 eq. em relação ao difenildisseleneto) observou-se a formação do produto com taxa de rendimento similar (68%). Já um excesso ainda maior, de 400 μmol (14,8 mg, 10 eq. em relação ao difenildisseleneto), de borohidreto de sódio levou a formação do composto **3a** com 69% de rendimento, (Figura 16 e tabela 1).

Posteriormente foi testado um segundo reagente para gerar o nucleófilo de calcogeneto, ou seja, em vez de borohidreto de sódio dessa vez foi usado uma mistura de zinco metálico e ácido clorídrico 4M. No entanto a reação não ocorreu na extensão esperada, mas foi observado por TLC que uma quantidade muito pequena de produto foi formada. Pode-se atribuir a este resultado à presença de metal no meio reacional, visto que as porfirinas são conhecidas por sua capacidade de complexar com metais devido a presença dos nitrogênios internos do anel porfírinico (IGLESIAS et al., 2015). Como esses nitrogênios possuem par de elétrons livres, logo eles reagem facilmente com metais por uma reação ácido-base de Lewis.

Outra evidencia da ocorrência da complexação foi na coloração do meio reacional. Quando as reações com a 5,10,15,20-tetraquis (4-bromometilfenil)porfirina foram feitas com borohidreto de sódio a coloração do meio reacional e da fase orgânica ficou púrpura, já na reação com zinco tanto o meio reacional como a fase orgânica ficaram com coloração verde.

Figura 15- Estudo do tempo de reação.

^a Rendimentos calculados após purificação através de placa cromatográfica e consistem na média de três reações.

Figura 16- Estudo do efeito da quantidade de NaBH₄.

^a Rendimentos calculados após purificação através de placa cromatográfica e consistem na média de três reações.

Após a otimização, o melhor resultado foi obtido usando 100 μmol de NaBH₄ por 60 min a 50 °C. Com a condição reacional ótima estabelecida, a reatividade da porfirina **1** foi explorada utilizando diferentes dicalcogenetos de diarila.

Assim, os compostos foram obtidos em rendimentos na faixa de 58 a 71%, o que podem ser considerados satisfatórios para a classe dos compostos preparados (Tabela 2). Inicialmente os nucleófilos derivados do selênio foram testados com grupo doador ou neutro ligado ao anel aromático. O grupo ativante ligado ao anel aromático na porção organoseleneto proporcionou rendimentos ligeiramente superior em comparação com o neutro. Por exemplo, o grupo ativante metil no composto **3b** (Tabela 1, reação 2) resultou em produtos com 71% de rendimento. Já para os nucleófilos com grupamento hidrogênio, o rendimento foi de 65%. Quando o grupamento desativante cloro esteve presente no nucleófilo o rendimento foi o menor, 58%. Quando se compara o rendimento da reação com o nucleófilo de enxofre frente ao de selênio, observa-se um rendimento um pouco maior para o organoseleneto.

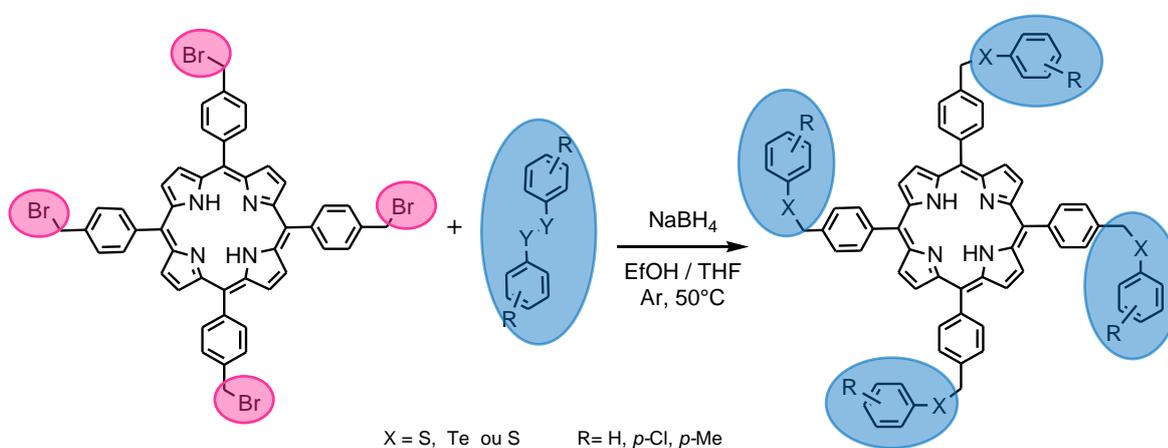
O resultado obtido já era esperado, visto que a nucleofilicidade de compostos arílicos é ligeiramente afetada pelos substituintes ligados ao anel. Os grupamentos retiradores de elétrons deixam uma menor densidade eletrônica parcial para o átomo nucleofílico, já os grupos doadores aumentam a densidade de elétrons deixando o nucleófilo mais forte.

Quando se compara espécies centradas em átomos do mesmo grupo da tabela periódica a ordem de nucleofilicidade aumenta com o aumento do tamanho do átomo. Para esses átomos, a propriedade que varia em maior intensidade é o tamanho do orbital envolvido, que é maior em átomos maiores. A nucleofilicidade depende também da polarizabilidade do orbital e esta é melhor em átomos grandes, com orbitais grandes. A nucleofilicidade também depende da energia do orbital, e o HOMO de maior energia leva a um nucleófilo mais forte. O telúrio, por exemplo, tem orbital de maior energia (HOMO de maior energia) em um orbital maior que pode ser distorcido (mais polarizável). Além disso, por ser um átomo maior, ele apresenta menor solvatação. A distorção da nuvem eletrônica do nucleofilo (em orbital polarizável) leva à interação mais rápida. Devido à deformação da nuvem eletrônica do orbital polarizável a ligação começa a ser formada antes. Logo a ordem de nucleofilicidade esperada é $\text{Te} > \text{Se} > \text{s}$.

Por outro lado, quando foi realizada a reação empregando difenil ditelureto como fonte de nucleófilo para a obtenção do composto **3d**, não foi observada a formação do produto. Esta observação não está relacionada com reatividade do

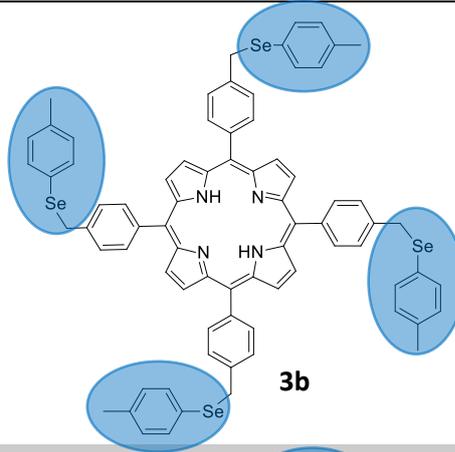
nucleófilo gerado (telurolato), mas sim com a menor estabilidade do derivado porfirínico contendo telúrio. Isso fica evidente pelo fato que a porfirina de partida foi consumida durante a reação, mas uma série de subprodutos foi observado durante a etapa de purificação. Neste sentido, uma possível racionalização para explicar este comportamento pode ser proposta com base na diferença de labilidade na ligação carbono-calcogênio (para a inserção e liberação da porção organocalcogênio na porfirina respectivamente). O enxofre tem uma maior energia de ligação com carbono, seguido pelo selênio e o telúrio mostra uma energia de ligação mais fraca com carbono, sendo assim muito instável às peculiaridades do meio reacional.

Tabela 2. Síntese dos compostos **3a-e**



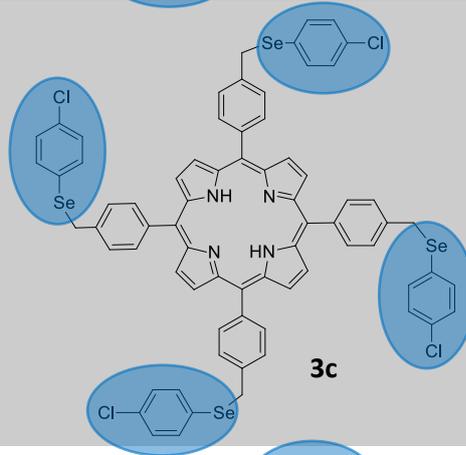
Reação	Produto	Rend. (%) ^a
1	<p style="text-align: center;">3a</p>	65

2



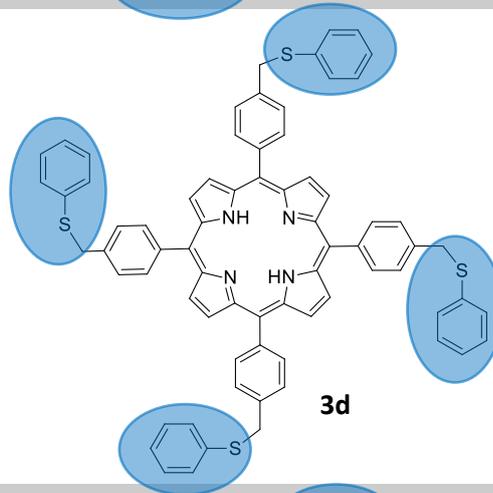
71

3



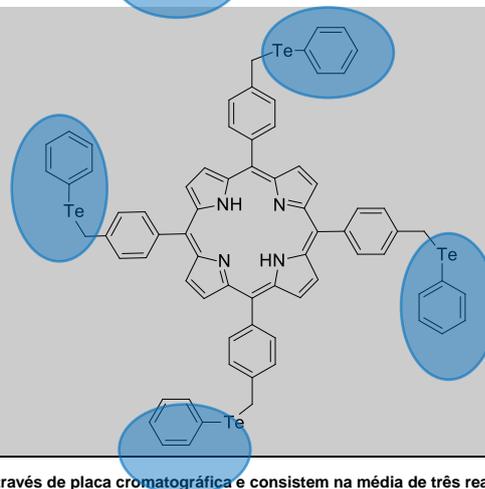
58

4



62

5



Não formado

^aRendimentos calculados após purificação através de placa cromatográfica e consistem na média de três reações.

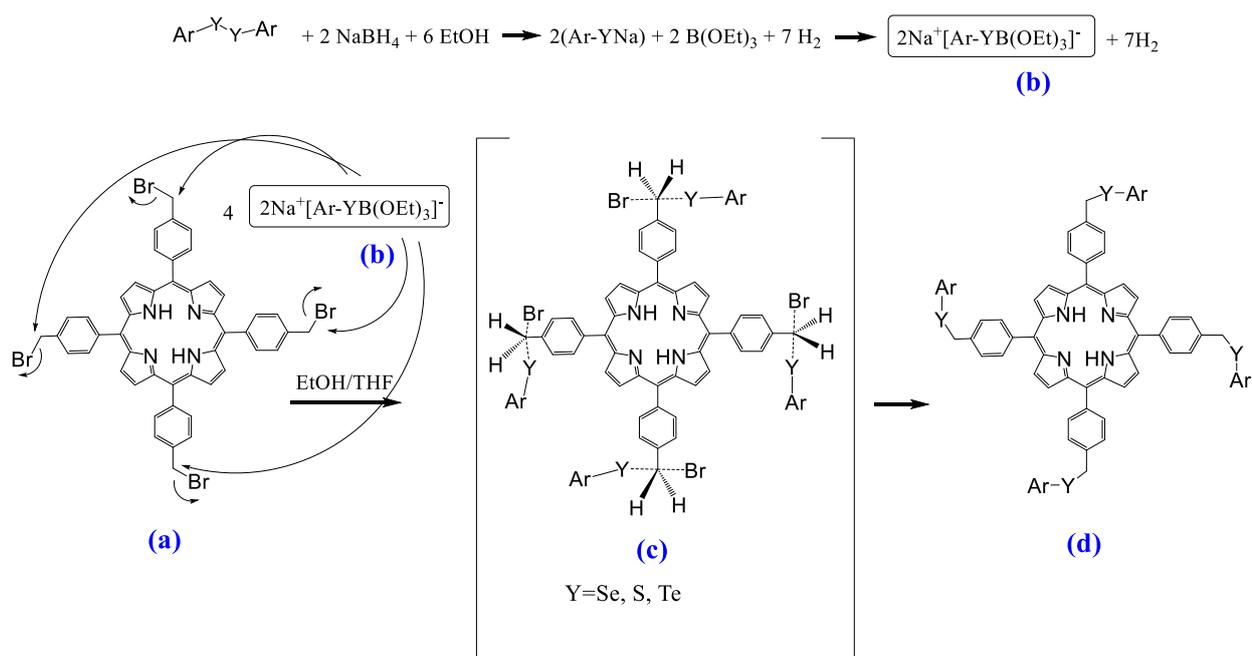
3.1.2 – Mecanismo proposto para a formação das calcogenoporfirinas 3a-e

De posse de algumas informações preliminares e com base nos produtos obtidos, uma proposta mecanística para a formação dos produtos sintetizados neste trabalho é apresentada no Esquema 18.

Na primeira etapa, a espécie reativa é originada no meio racional através da clivagem do diaril-dicalcogeneto com borohidreto de sódio em etanol, gerando o complexo 4-metil-selenofenil (trietoxi) borato de sódio. Logo, o carbono sp^3 ligado ao bromo (a), propenso a presença de nucleófilos, sofre um ataque nucleofílico pelo complexo organoselenolato gerado (b), envolvendo a formação de um estado de transição resultante de um ataque nucleofílico de segunda ordem (S_N2) (c) e a eliminação de um íon brometo, levando a formação do produto selênio substituído (d). Devido à alta nucleofilicidade das espécies de selenolatos, esta reação se processa de maneira bastante rápida.

Saliente-se que foi usado o difenil-dicalcogeneto com borohidreto como modelo para este esquema mecanístico, porém os outros disselenetos assim como o dissulfeto se comportam da mesma maneira.

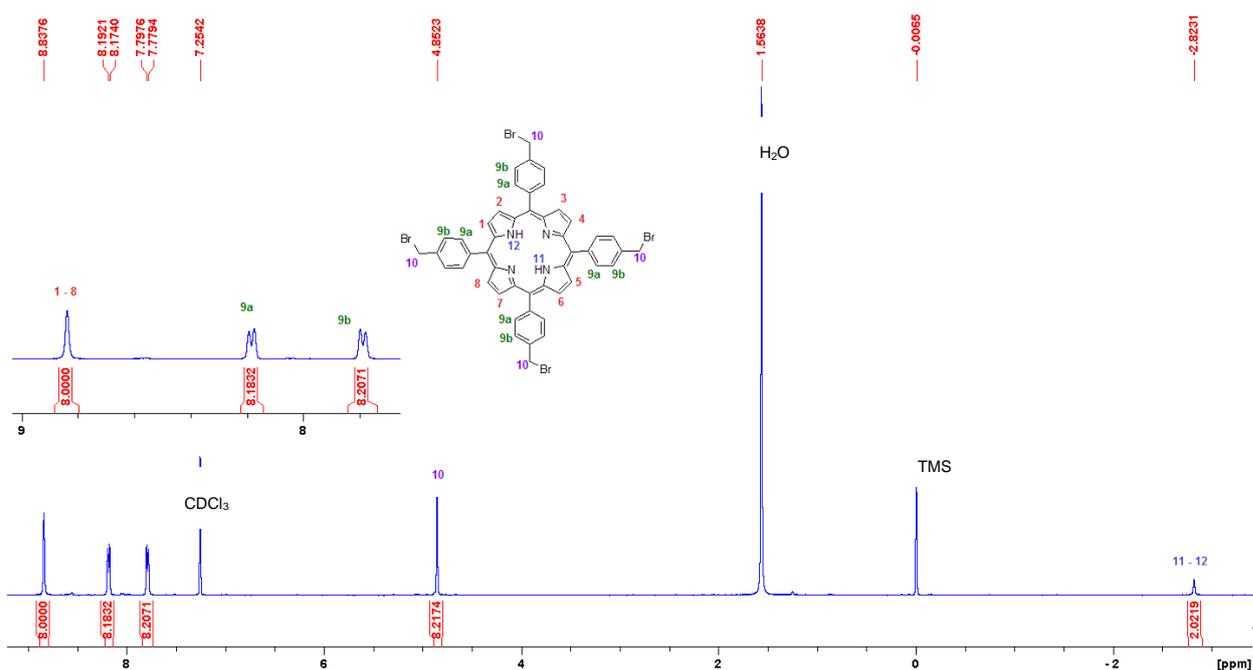
Esquema 18: Proposta de mecanismo para obtenção das calcogenoporfirinas.



3.1.3 - Ressonância Magnética Nuclear e Espectrometria de Massas do composto 3c

Para melhor ilustrar e servir de parâmetro na avaliação da mudança de deslocamento e no padrão dos sinais foi colocado logo abaixo na figura 17 o espectro de RMN de ^1H da TPPMBr₄ (1) em clorofórmio deuterado a 600 MHz.

Figura 17. Espectro de RMN ^1H da TPPMBr₄ em CDCl₃ a 600MHz

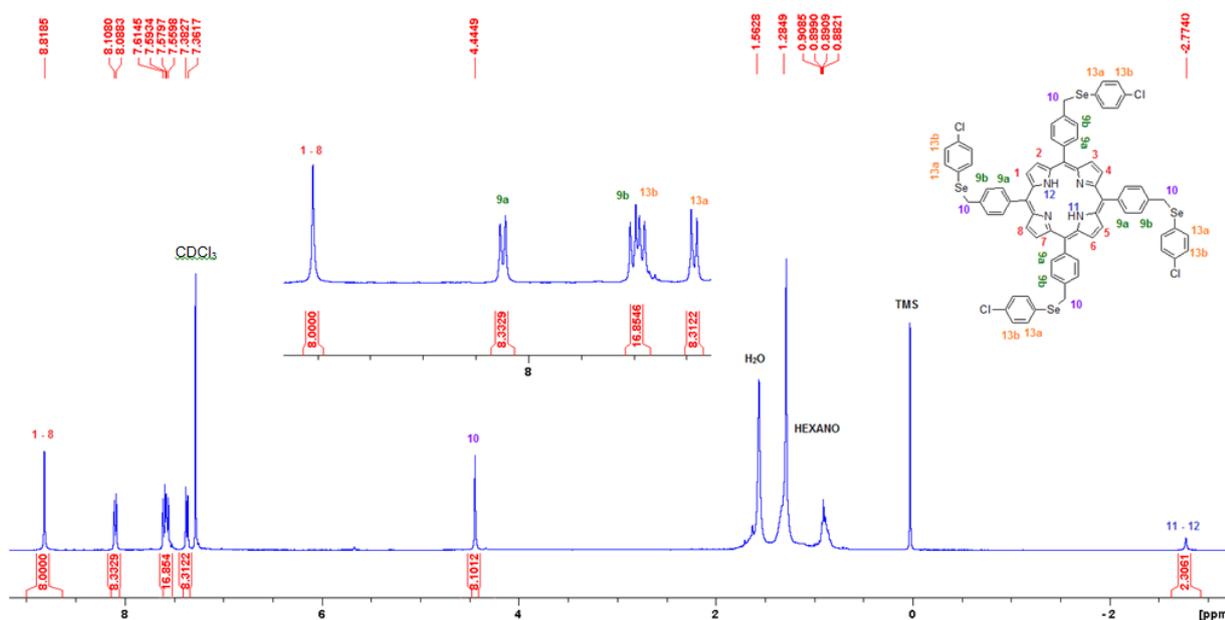


A título de exemplo será discutida a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) do composto **3c**.

A figura 18 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **3c** em clorofórmio deuterado a 600 MHz, onde pode-se observar em 8,81 ppm um simpleto com integral relativa para 8 hidrogênios, referente aos hidrogênios **1-8** ligados na posição β -pirrólica. Em 8,10 - 8,08 ppm há um duplete com integral relativa para 8 hidrogênios, apresentando constante de acoplamento 7,7 Hz referente aos hidrogênios equivalentes *orto*, mais desblindados, nos anéis aromáticos **9a**. O sinal entre 7,61-7,55 ppm, apresenta-se como um multipeto, com integral relativa para 16 hidrogênios e refere-se aos hidrogênios **9b** e **13b**. Em 7,38 - 7,36 ppm há um duplete, apresentando constante de acoplamento 8,4 Hz referente aos outros 8 hidrogênios **9a** equivalentes nos anéis aromáticos. O sinal em 4,44 ppm, apresenta-

se como um simpleto, com integral relativa para 8 hidrogênios e refere-se aos hidrogênios **10** do $-\text{CH}_2-$ ligado ao selênio. O sinal em $-2,77$ ppm, apresenta-se como um simpleto, com integral relativa para dois hidrogênios referente aos hidrogênios internos **11** e **12** ligados aos nitrogênios pirrólicos.

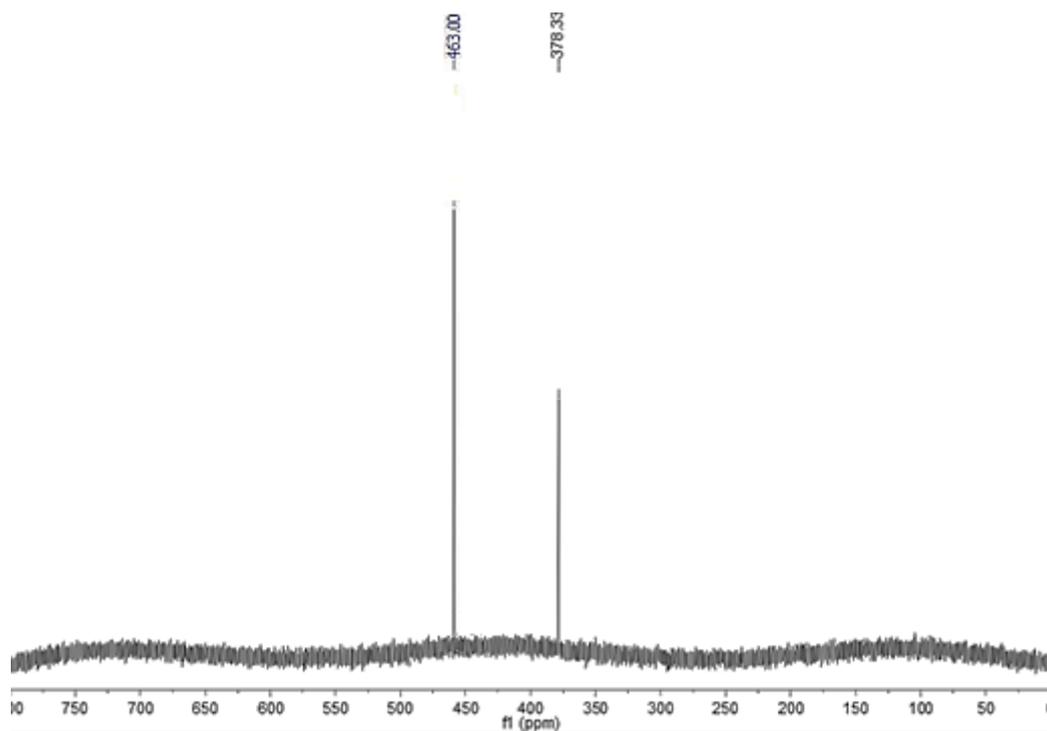
Figura 18. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 600MHz



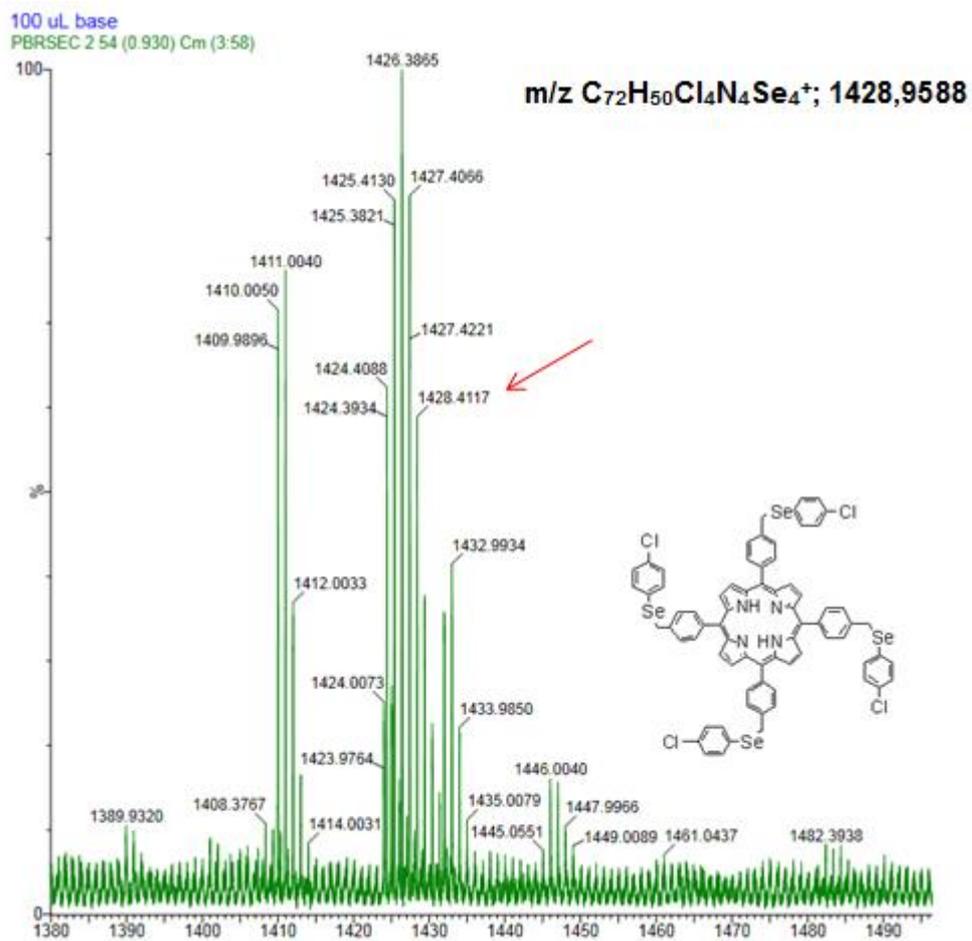
Pelos sinais do espectro de RMN de ^1H é possível observar a formação do produto, mais especificamente, os sinais de 16 H que surgem na região de 7,61 – 7,36 ppm relativos as fenilas ligadas ao selênio. Outra evidência é a mudança no deslocamento químico (ppm) do sinal referente ao $-\text{CH}_2-$ que quando ligado ao bromo na TPPMBr_4 aparece em 4,85 ppm, já quando está ligado ao selênio no anel porfirínico seu deslocamento químico é de 4,44 ppm.

Para corroborar com os dados obtidos foi realizada análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^{77}Se do composto **3b**. Para este experimento utilizou-se parâmetro teórico o disseleneto de difenila que apresenta um deslocamento em 463,00 ppm (MENEZES et al., 2003). Por sua vez, o átomo de Se do composto **3a** apresentou um deslocamento químico em 378,33 ppm (Figura 19).

Figura 19. Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3a** em CDCl_3 a 114 MHz.



A confirmação do composto **3c** pode ser feita através da análise de espectrometria de massas de ionização por eletro pulverização (HRMS) (Figura 20). A massa foi calculada para $C_{72}H_{50}Cl_4N_4Se_4$ [M +H] (1428,4117), o valor calculado do possível íon para a molécula **3c** está representado na Figura 20 e os valores encontrados estão muito próximos dos valores teóricos, confirmando a estrutura proposta pela análise de RMN de ¹H.

Figura 20: Espectrometria de massas do composto **3c**

3.1.4 - PROPRIEDADES FÍSICAS DOS COMPOSTOS 3a-d

Tendo em vista que as porfirinas em geral apresentam aplicação como fotosensibilizadores para TFD, foram realizados testes com o objetivo de caracterizar, analisar as propriedades e descobrir se a presença de diferentes átomos de calcogênio podem influenciar de maneira significativa a atividade fotofísica dos compostos **3a-d**.

As análises foram feitas em parceria com o grupo do Professor Dr. Bernardo Almeida Iglesias, vinculados ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria– UFSM.

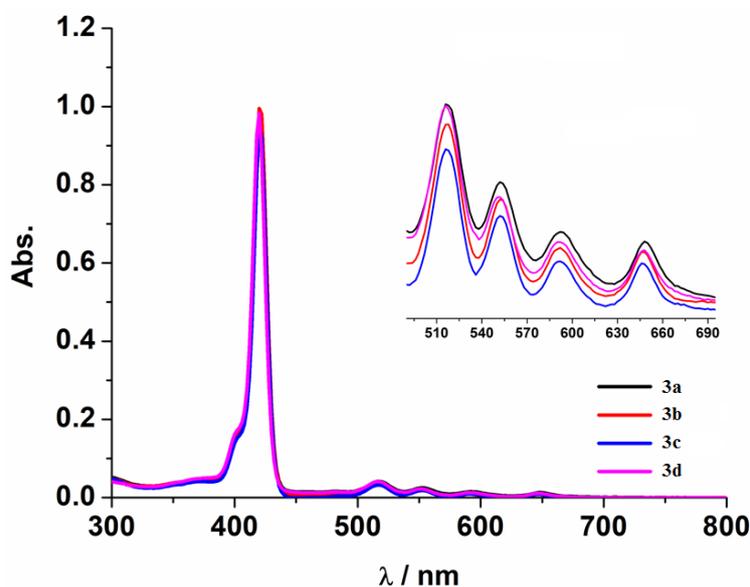
Deste modo, foram realizados os experimentos de:

- Análise da absorção no UV-visível
- Análise de emissão
- Geração de Oxigênio Singleto

3.1.4.1 - Análise da absorção no UV-visível dos compostos 3a-d

Primeiramente os espectros de absorção no UV-Vis dos compostos **3a-d** foram avaliados quanto à presença da banda de Soret, pois é sabido que as porfirinas se comportam de maneira característica em relação ao espectro de absorção na região do UV-vis. A banda de Soret é formada por um conjunto de quatro bandas de absorção que tem sua maior intensidade na região de 400 nm. Sendo assim, de acordo com os espectros eletrônicos de UV-vis dos compostos **3a-d** em solução de DCM apresentados na Figura 21, é possível observar que os quatro compostos apresentam uma banda de transição intensa em torno de 420 nm na região azul, o que representa uma transição na banda de Soret ($\pi \rightarrow \pi^*$).

Figura 21: Espectros de absorção de UV-vis das porfirinas contendo diferentes grupos substituintes em soluções de DCM.



Em segundo lugar, foi analisada a ocorrência das bandas Q. São bandas de menor intensidade no espectro e com maiores comprimentos de onda (500-650 nm). Em conformidade com os espectros eletrônicos de UV-vis apresentados na Figura 21, pode-se perceber que os compostos **3a-d** exibem quatro bandas de menor energia, em 516 a 647 nm, resultante de uma transição do tipo vibrônica, que resultam das bandas Q (Figura 21). Os valores de absorção e absorvidade molar (ϵ) estão listados na Tabela 3.

3.1.4.2- Análise dos espectros de emissão dos compostos 3a-d

A análise dos espectros de emissão de calcogenoaryl-porfirinas substituídas **3a-d** dissolvidas em solução de DCM ($\lambda_{exc} = 420$ nm) são mostradas na Figura 22 e os parâmetros fotofísicos estão listados na Tabela 3.

Após determinados os espectros de emissão, os rendimentos quânticos de fluorescência dos compostos sintetizados são possíveis de calcular. Os rendimentos quânticos de emissão de fluorescência (Φ_f) para derivados de calcogênio foram estimados a partir da referência 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) por método comparativo.

O rendimento quântico de fluorescência de uma molécula indica a capacidade desta substância, no estado excitado (no primeiro estado excitado), para retornar ao estado eletrônico inicial por emissão de fóton. Este processo depende da estrutura molecular, tipo de interação com o solvente, e estereoquímica. Destaca-se que os valores de rendimento quântico de fluorescência foram determinados a uma densidade óptica (DO) no intervalo de 0,01 a 0,03.

Assim, ao inserir as unidades de aril-selênio com diferentes grupos eletrônicos na posição para das porções meso-aril da porfirina, o rendimento quântico de fluorescência apresentou-se inferior quando comparado com o padrão TPP ($\Phi_{fl} = 0,15$), porém quando se substitui **Se** por **S** (**3d**), sua emissão e seu rendimento quântico de fluorescência aumentam, mas ainda menores que a **TPP**. Isso pode ser explicado pela presença de átomos pesados de selênio e de enxofre ligados nas porções *meso*-arila, diminuindo os processos via processos radiativos e aumentando os processos não-radiativos, pelo fator do acoplamento spin-órbita (FOLETTI, 2018; AURAS, 2018; AZENHA, 2002).

Figura 22. Espectros de emissão das porfirinas (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.

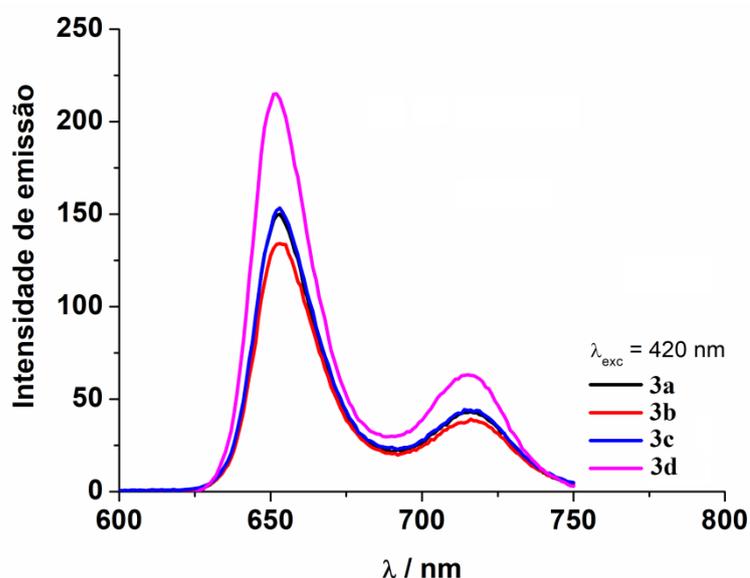


Tabela 3. Dados referentes a absorção, emissão e geração de oxigênio singlete das porfirinas.

Porfirina	nm, (ϵ ; $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Emissão (nm) / Φ_f (%) ^a	Φ_{Δ} (%) ^b
3a	420 (379090), 516 (16400), 552 (10000), 592 (6000), 648 (5200)	652, 716 / 8,0	33,0
3b	420 (379211), 516 (16222), 552 (9865), 592 (5901), 648 (5025)	653, 716 / 5,0	17,0
3c	420 (377200), 516 (16020), 552 (9745), 592 (5877), 648 (5011)	653, 716 / 6,0	20,0
3d	420 (378543), 516 (16388), 552 (9885), 592 (5962), 648 (5010)	651, 715 / 10,0	55,0

3.1.4.3- Determinação do rendimento quântico de oxigênio singlete dos compostos 3a-d

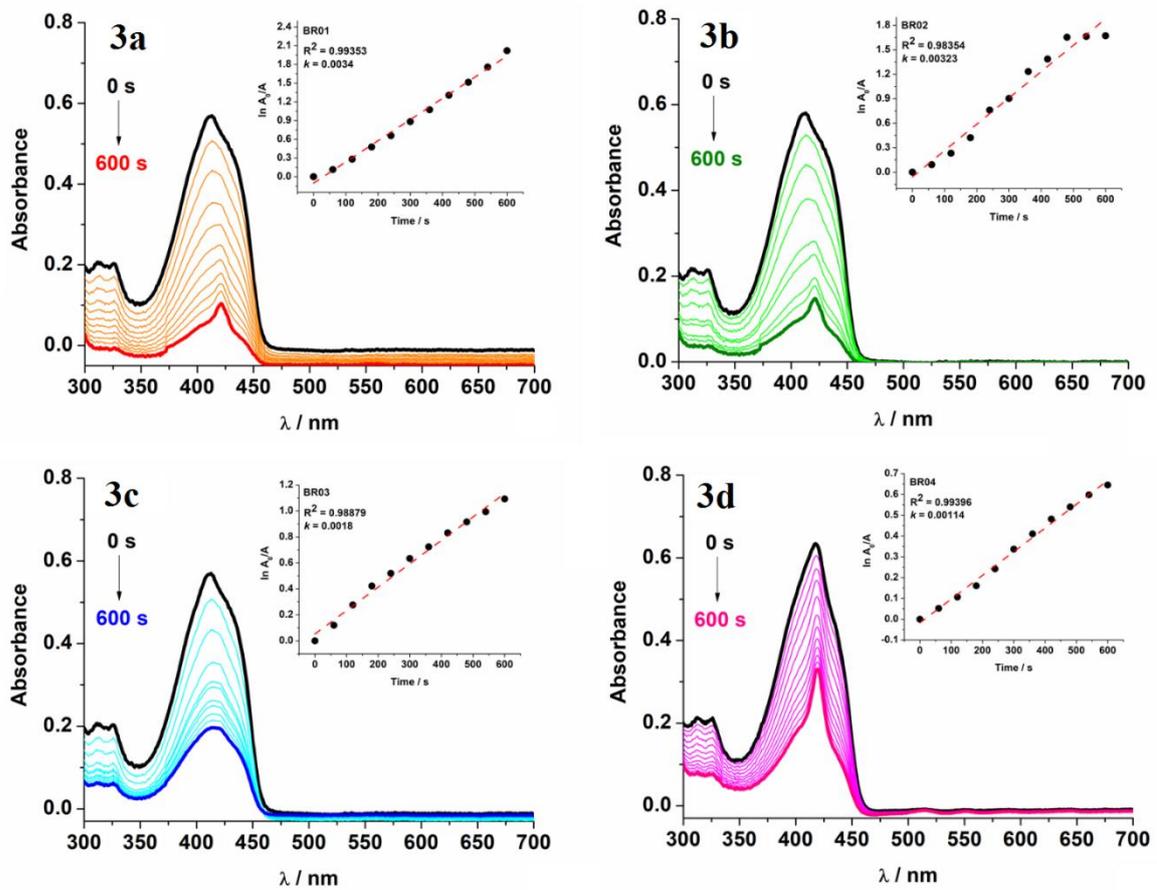
A capacidade das porfirinas de produzir $^1\text{O}_2$ foi monitorada usando 1,3-difenilisobenzofurano (DFBF) em solvente aprótico (DMF) (PIVETTA, 2017). O método de foto-oxidação do DFBF tem sido amplamente utilizado para analisar quantitativamente a produção de oxigênio singlete, visto que o produto da reação (1,2-dibenzoilbenzeno) não absorve na região visível. Neste ensaio, alterações na absorvância do DFBF estão diretamente relacionadas à a quantidade de oxigênio singlete gerada (SPILLER, 1998).

Isso pode ser observado na Figura 23, na qual a cinética de primeira ordem de foto-oxidação de DFBF na presença das porfirinas foram monitoradas a 415 nm durante a irradiação com luz vermelha (660 nm) em solução de DMF. Neste estudo, o rendimento quântico de oxigênio singlete das porfirinas foram determinadas e os valores estão apresentados na Tabela 3. Conforme observado, o rendimento quântico de singlete encontrado para o composto **3d** é próximo da TPP (padrão).

No caso das demais porfirinas que possuem unidades de Se com substituintes diferentes, os valores observados são menores que TPP, embora ainda mostrem capacidade de gerar oxigênio singlete de forma razoável. Esse comportamento pode ser atribuído à desativação eletrônica por vias do estado excitado devido à presença dos substituintes nas porções *para* contendo calcogênio (efeito do átomo pesado).

A capacidade dos derivados de Se-porfirina de gerar $^1\text{O}_2$ é, em geral, menor que a TPP ou que a porfirina de enxofre, mas todos os derivados após exposição à luz vermelha na presença de oxigênio, demonstram potencial para aplicações em processos fotodinâmicos.

Figura 23: Fotodegradação do DFBF por irradiação com laser de diodo (660 nm) na presença das porfirinas. A inserção mostra o perfil cinético de primeira ordem.



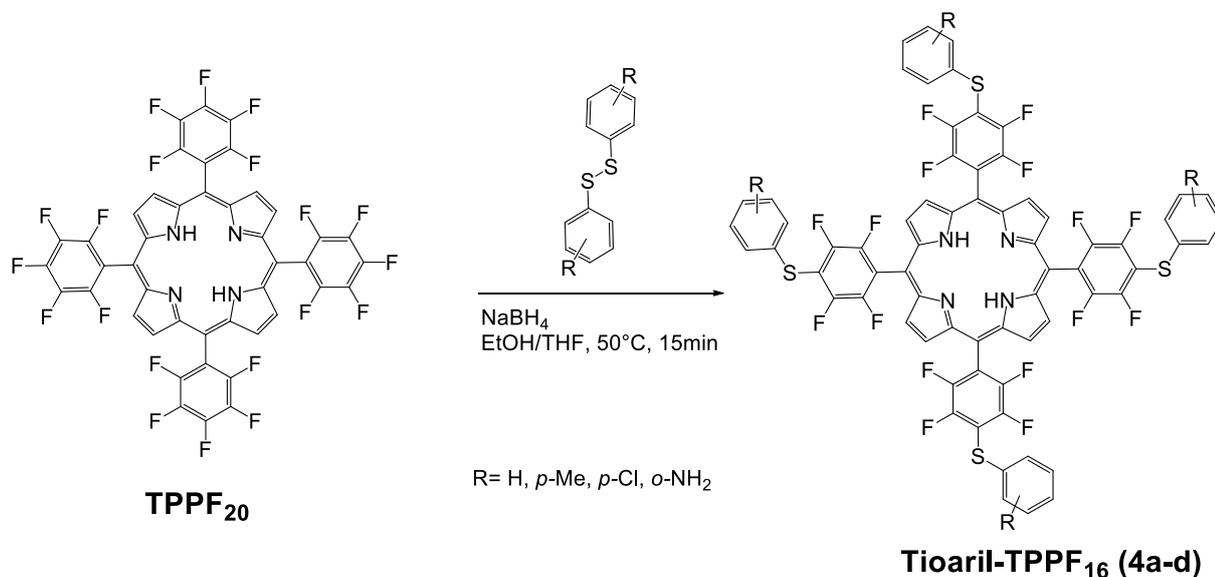
3.2- Síntese de novas metaloporfirinas derivadas das tioaril-5,10,15,20-tetrakis(pentaflorfenil)porfirinas (tioaril-TPPF₁₆)

O objetivo deste tópico é descrever os resultados experimentais a respeito da rota sintética para síntese das novas metaloporfirinas **6a-h**. Os compostos foram preparados a partir das tioaril-TPPF₂₀ (**4a-d**) e sais de metais (**5**) para a formação dos produtos **6a-h**.

Inicialmente, foi realizada a síntese da TPPF₂₀. Para isso foi empregada metodologia descrita por Lindsay (LINDSAY, 1987), e foi a mesma descrita para preparação da TPPMBR₄ (**1**).

A síntese da tioaril-TPPF₁₆ (**4a-d**) utilizada para este trabalho foi descrita por Foletto em 2018 (FOLETTO et al., 2018). A rota para preparação do precursor **4a-d** está apresentado no esquema 19.

Esquema 19: Síntese do precursor tioaril-5,10,15,20-tetrakis(pentaflourfenil)porfirina



3.2.1- Metaloporfirinas a partir dos sais de Zinco (II) e Cobre (II)

Neste tópico serão apresentados os resultados para a síntese das metaloporfirinas a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II), pois elas seguem metodologias distintas daquela usada para a produção das metaloporfirinas a partir níquel (II) e cobalto (II). A metodologia utilizada para as reações a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II) está baseada no que foi descrita por Auras (AURAS, et al., 2016), e é uma metodologia mais branda do que aquela descrita por Adler (Adler, 1970) que emprega refluxo em DMF como solvente.

De acordo com o exposto, as metaloporfirinas **6a-h** a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II) foram preparadas a partir das tioaril-TPPF₁₆ em uma mistura de metanol/clorofórmio a uma temperatura de 60°C, com uma proporção de 4 equivalentes do sal de metal para cada 1 equivalente de porfirina. O sal de metal utilizado foi o acetato do metal (II) dihidratado ($M^{2+}(\text{OOCCH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e o tempo reacional foi otimizado. Inicialmente foi utilizado o tempo reacional de 30 minutos, acetato de zinco como metal e a porfirina **4a**, empregando a metodologia descrita por Auras (AURAS, et al, 2016). Nestas condições, foi observado que parte da porfirina de partida não foi convertida no produto esperado e, devido a este resultado, um estudo do tempo de reação foi necessário (esquema 20 e tabela 4). Assim, foram realizadas reações onde os tempos variaram de 30 minutos a 6 horas. Como observado na tabela 4, em 4 horas foi o tempo suficiente para converter a porfirina **4a** em sua forma metálica. Com base nisto, esta condição foi empregada para a reação de metalação para as demais porfirinas. Para os compostos **4a** e **4d**, foi observado que neste tempo reacional a reação de metalação foi obtida de maneira similar. No caso da tioaril porfirina com R=Cl, o tempo precisou ser de 6 horas para a total conversão. Este maior tempo reacional pode ser relacionado ao fato do grupo retirador -Cl deixar o nitrogênio menos reativo frente ao metal. Para as reações com cobre, empregou-se a mesma metodologia otimizada para o zinco, levando a formação das porfirinas metaladas com este metal.

Esquema 20: Síntese das metaloporfirinas **6a-h** a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II).

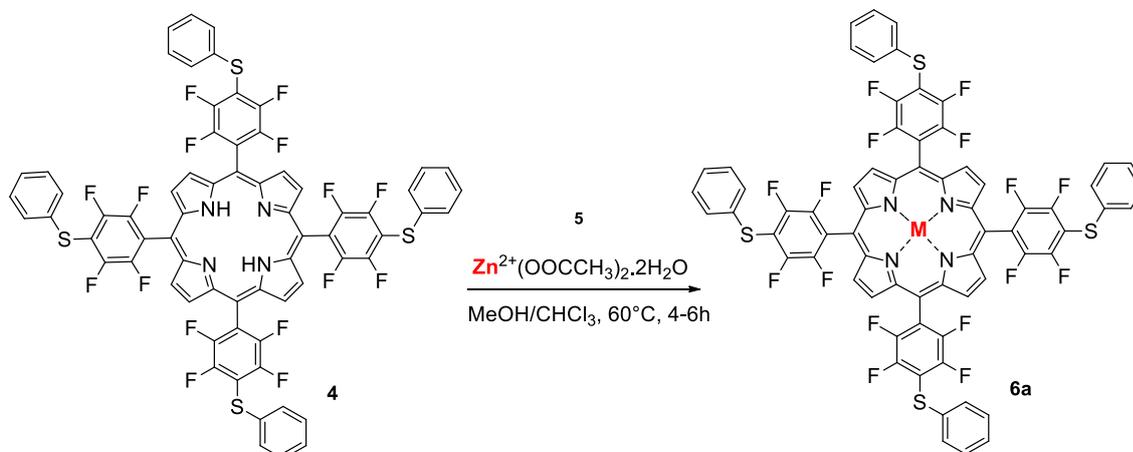


Tabela 4.: Otimização do tempo reacional para as reações das tioaril porfirinas com os sais de zinco (II), usando-se acetato de zinco e tioaril porfirina com substituinte fenila.

Tempo	Composto
	4a
0.30 h	a
1h	a
2h	a
3h	a
4h	a
5h	>95%

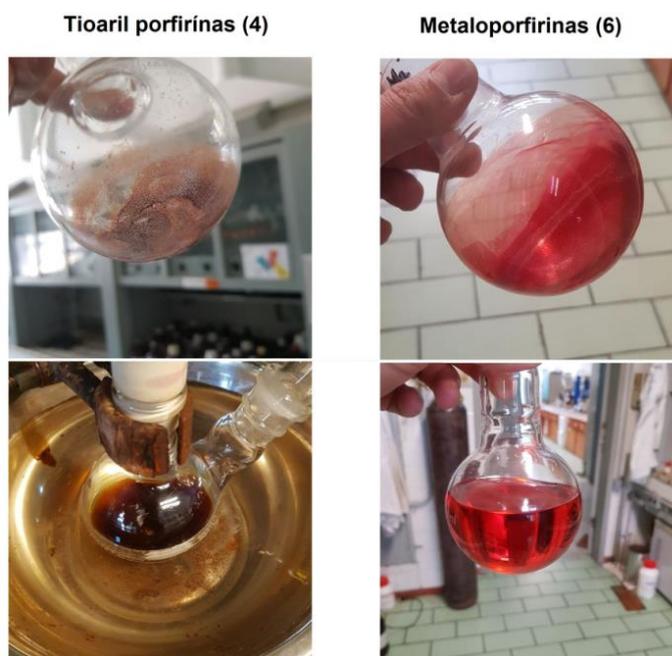
^a reação apresentou misturas de produtos

A total conversão da porfirina de partida nas respectivas metaloporfirinas foi confirmada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e será discutida em um tópico específico na sequência da apresentação dos resultados.

A reação de formação dos complexos metaloporfirínicos **6a-h** ocorre através de uma reação ácido-base de Lewis, onde o metal, eletropositivo e com orbitais *d* livres age com um ácido de Lewis e os átomos de nitrogênio mais eletronegativos e com pares de elétrons livres age como uma base de Lewis. Assim, o metal com seus orbitais vazios podem receber pares de elétrons dos átomos de nitrogênio, que os tem disponíveis, resultando em uma ligação covalente.

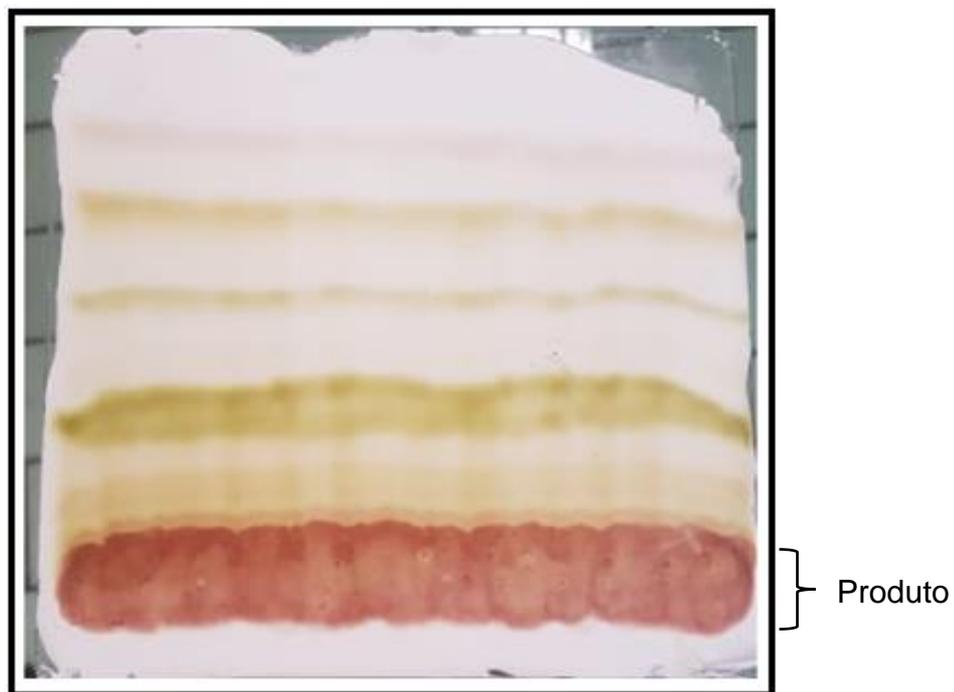
A coloração dos compostos antes e após a reação evidencia a ocorrência da reação de complexação metal-ligante, pois os compostos tioaril-porfirínicos **4a-d** possuem coloração em tons de castanho escuro, mas após a reação com os metais a coloração passa a ser um vermelho intenso tanto em solução, quanto no estado sólido (figura 24).

Figura 24: Aspecto físico das tioaril porfirinas e das metaloporfirinas com zinco(II) e cobre (II).

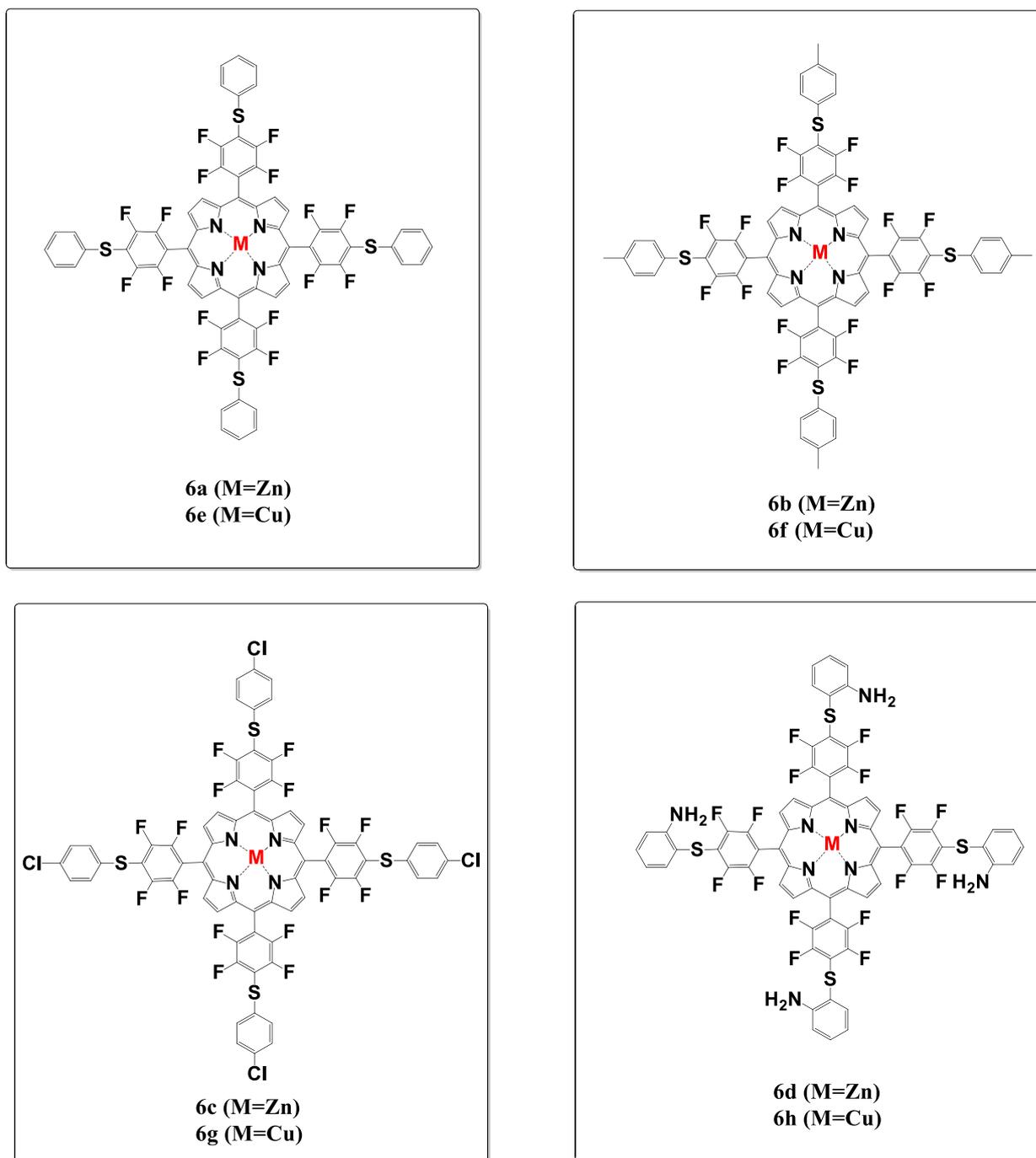


Após evaporado o solvente, as metaloporfirinas foram purificadas com placa cromatográfica preparativa de sílica gel, usando como eluente hexano/diclorometano 70:30. O produto de interesse, menos polar que os subprodutos, fica retido na base da placa e todos os produtos foram obtidos com rendimentos acima de 95% (figura 25).

Figura 25: Placa preparativa em sílica gel com uma metaloporfirina sendo eluída.



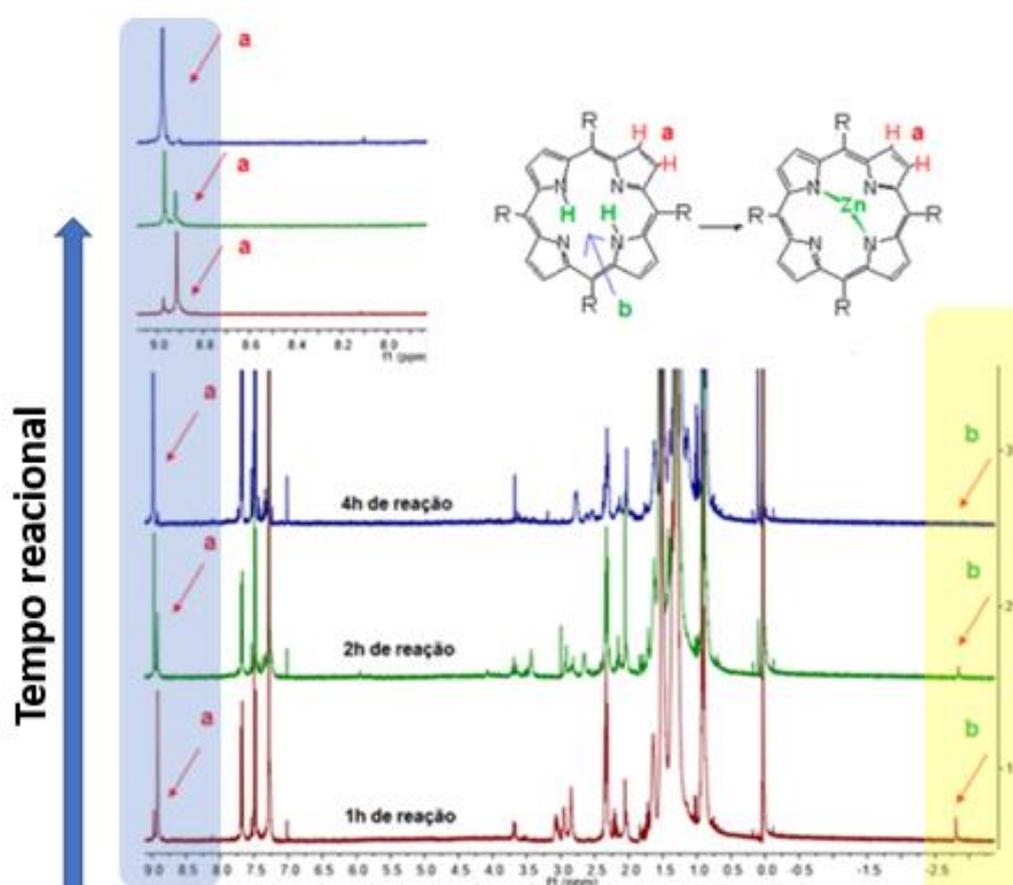
Após a purificação obteve-se o rendimento acima de 95%, ou seja, houve a total conversão da tioaril porfirina no produto de interesse.

Figura 26: Metaloporfirinas sintetizadas a partir dos sais de zinco (II) e cobre (II).

3.2.1.1- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H)

Para melhor ilustrar e servir de parâmetro na avaliação da mudança de deslocamento e no padrão dos sinais foi colocado logo abaixo na figura 27 o espectro de RMN de ^1H de alíquotas do produto bruto, extraído durante a formação da metaloporfirina em diferentes tempos de reação. Os sinais que devem ser observados no espectro de RMN de ^1H são os referentes aos hidrogênios β (a) do anel porfirínico e o sinal dos hidrogênios internos do anel (b), que são ligados ao nitrogênio.

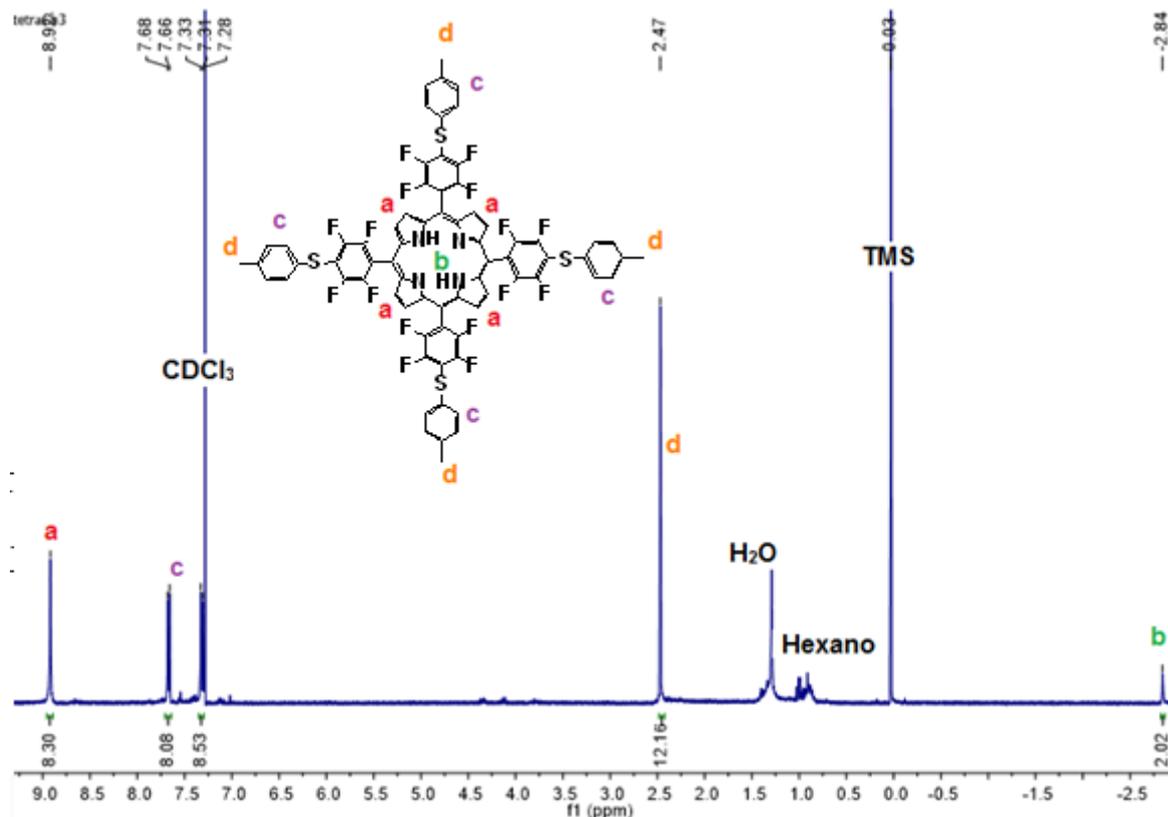
Figura 27: Espectros de diferentes tempos reacionais para a formação das metaloporfirinas.



De acordo com o espectro pode-se observar uma ligeira mudança no deslocamento do sinal do hidrogênio **a**, em 8.85 ppm, devido à presença do metal na molécula. Com 1 hora de reação uma pequena parcela do produto foi observada, mas a maior parte ainda estava na forma da porfirina de partida. Já, após 4 horas de reação nota-se que praticamente 100% do reagente havia se convertido no produto. Outra evidencia é o desaparecimento do sinal no espectro, referente aos hidrogênios internos do anel porfirínico (**b**), em - 2.8 ppm, ligados ao nitrogênio. Essas são as duas evidencias de que a reação ocorreu em sua totalidade. Pode-se observar que a medida que avança o tempo reacional, este sinal vai desaparecendo. Isto está de acordo com o esperado, pois o momento que ocorre a formação da ligação metal-nitrogênio, a ligação H-nitrogênio é rompida.

Para a discussão dos dados espectrais, inicialmente iremos apresentar o espectro de RMN ^1H da tioaril porfirina **4**. Como pode ser visto na figura 28, é observado um sinal em 8.92 ppm na forma de um simpleto, com integral relativa de 8H que corresponde aos hidrogênios β pirrólicos (**a**) do anel porfirínico, em - 2.84 ppm é observado um simpleto, com integral relativa de 2, referente aos hidrogênios internos (**b**) do anel porfirínico ligados ao nitrogênio, já na região de 7.68 – 7.31 ppm aparece dois multipletos, com integral relativa de 16, referentes aos hidrogênios fenílicos (**c**) do substituinte ligados ao enxofre, e por ultimo, em 2.47 ppm nota-se um simpleto, com integral relativa de 12, relativo aos hidrogênios do grupamento metila (**d**).

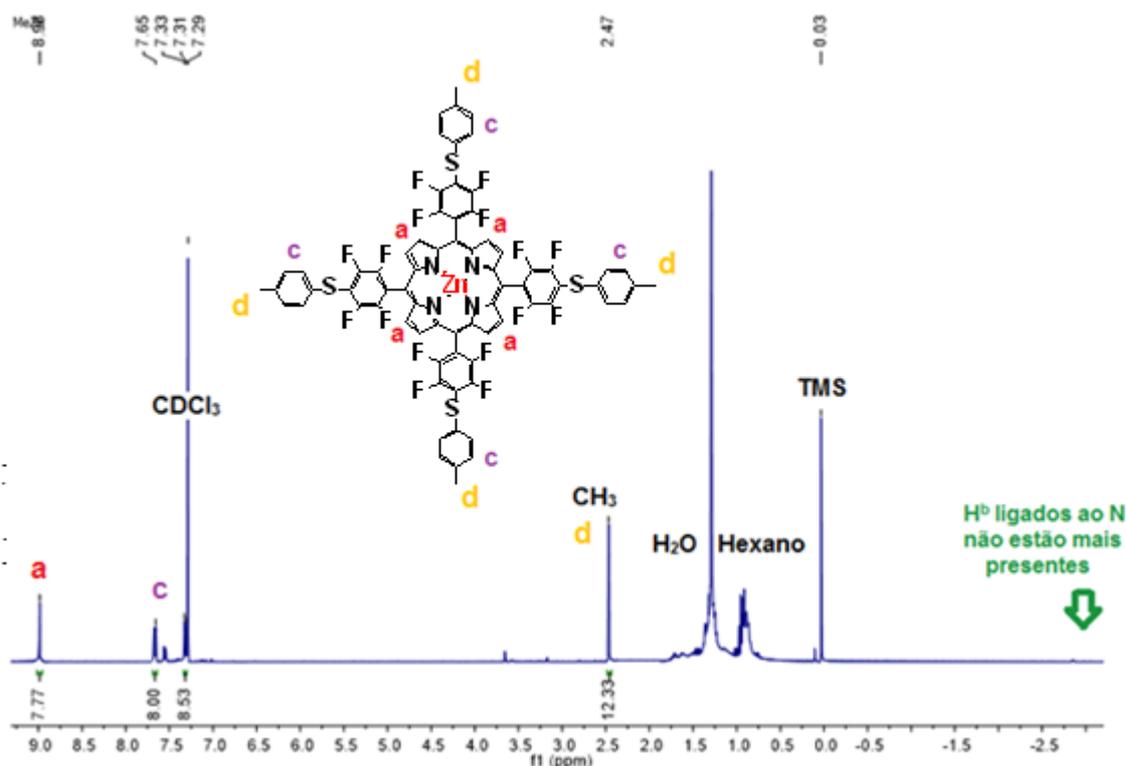
Figura 28: Espectro de RMN ^1H da tioaril porfirina de partida, com a *para*-metilfenila na posição lateral em CDCl_3 a 600MHz



Como já exposto na discussão dos dados espectrais da figura 28, o espectro da metaloporfirina da figura 29 deixa evidente a ausência do sinal referente aos $-\text{NH}_2$, em -2.84 ppm, comprovando a troca do hidrogênio pelo metal no sítio ligado aos nitrogênios do anel. Outra evidência é a mudança no valor do deslocamento referente aos 8 hidrogênios β do anel porfirínico, de 8.92 para 8.98 ppm

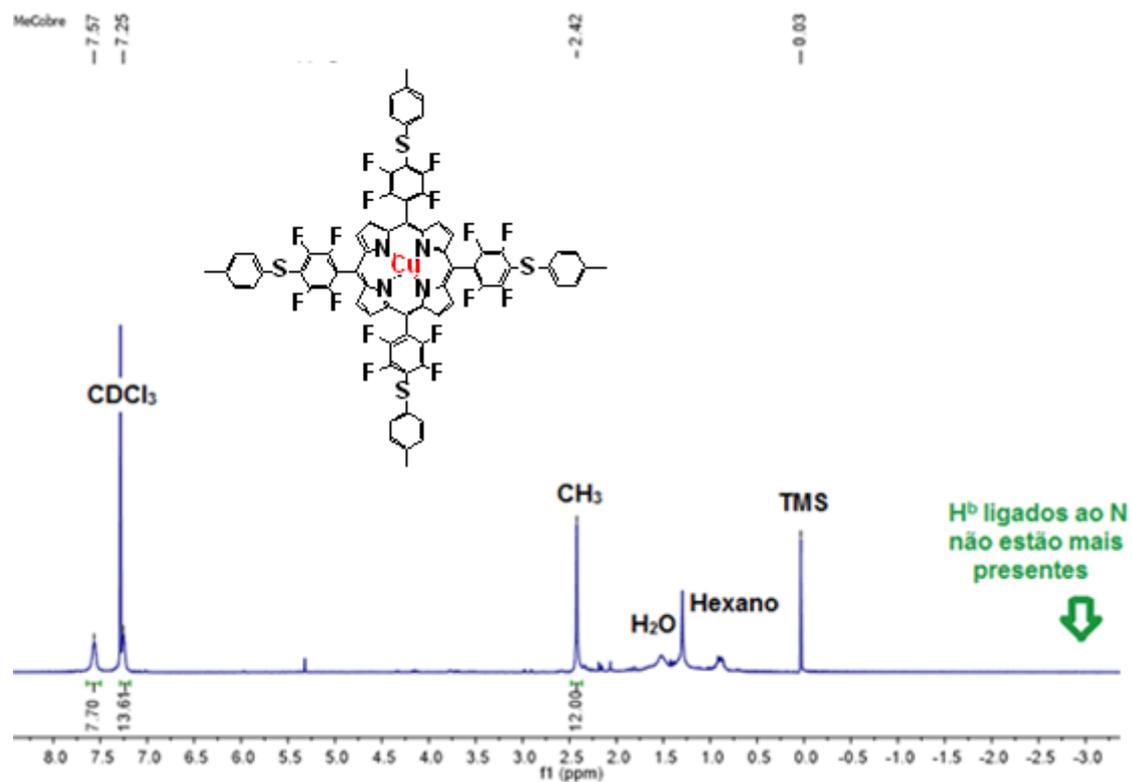
Os sinais referentes a esta metaloporfirina são; um simpleto em 8.98 ppm, com integral relativa de 8, referente aos hidrogênios β do anel porfirínico (a), dois multipletos em 7.65 e 7.31 ppm, com integral relativa de 16, referente aos hidrogênios dos substituintes *p*- CH_3 ligados a fenila, um simpleto em 2.47 ppm, com integral relativa de 12, referente aos hidrogênios das metilas na posição *para* do substituinte lateral.

Figura 29: Espectro de RMN ^1H da metaloporfirina derivada do zinco e com *para*-metilfenila na posição lateral em CDCl_3 a 600MHz



Os dados espectrais para a metaloporfirina com cobre (II) sofrem profundas mudanças em relação à metaloporfirina com zinco, isto acontece devido às características paramagnéticas apresentadas pelo cátion cobre $^{2+}$. Dessa forma há um forte desdobramento dos sinais no espectro. Os hidrogênios muito próximos ao átomo de cobre sofrem forte influência dessas características magnéticas, por isso os hidrogênios ligados na posição β do anel piridínico não aparecem no espectro, devido a terem sido deslocados para o campo baixo do espectro por causa do efeito de desblindagem do cobre. Os demais sinais seguem o mesmo padrão do que foi exposto para a metaloporfirina com zinco.

Figura 30: Espectro de RMN ^1H da metaloporfirina derivada do cobre e com *para*-metilfenila na posição lateral em CDCl_3 a 600MHz



3.2.2- Metaloporfirinas a partir dos sais de Níquel (II) e Cobalto (II)

Neste tópico serão apresentados os resultados para a síntese das metaloporfirinas a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II). A metodologia utilizada para as reações a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II) está baseada na que foi descrita por Adler (Adler, 1970) que emprega refluxo em DMF como solvente.

Inicialmente foi testada uma condição reacional igual àquela otimizada para as reações com zinco e cobre, a reação, porém, não ocorreu. Acredita-se que o fator principal para este resultado não esteja relacionado a natureza do metal, e sim na forma do sal utilizado, o cloreto de metal (NiCl_2 e CoCl_2), já que o íon cloreto pode deixar o metal menos disponível para reagir como ácido de Lewis.

Sendo assim, partiu-se para a preparação das metaloporfirinas **6i-p** a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II) empregando *N-N*-dimetilformamida (DMF) como solvente a temperatura de refluxo (153°C), conforme descrito por Adler, onde um meio reacional mais drástico é usado. Inicialmente foi usado 1 equivalente do sal de cloreto de níquel (II) em 15 minutos de tempo reacional, da forma que Adler descreve. Porém, nesta condição apenas traços do produto foi observado na análise por ^1H RMN. Desta forma, o meio reacional teve que ser otimizado, e tanto o tempo reacional, como os equivalentes do sal de metal foram avaliados. Os tempos reacionais foram variados de 60 minutos a 4 horas, e a quantidade de equivalentes do sal de metal também foi variada de 1 a 4 equivalentes. Após estudo das condições reacionais descritos na tabela 5 chegou-se a condição ótima, que consistiu no emprego de 4 equivalentes de sal de metal em um tempo de 4 horas. Na tabela 5 estão listados as condições de otimização.

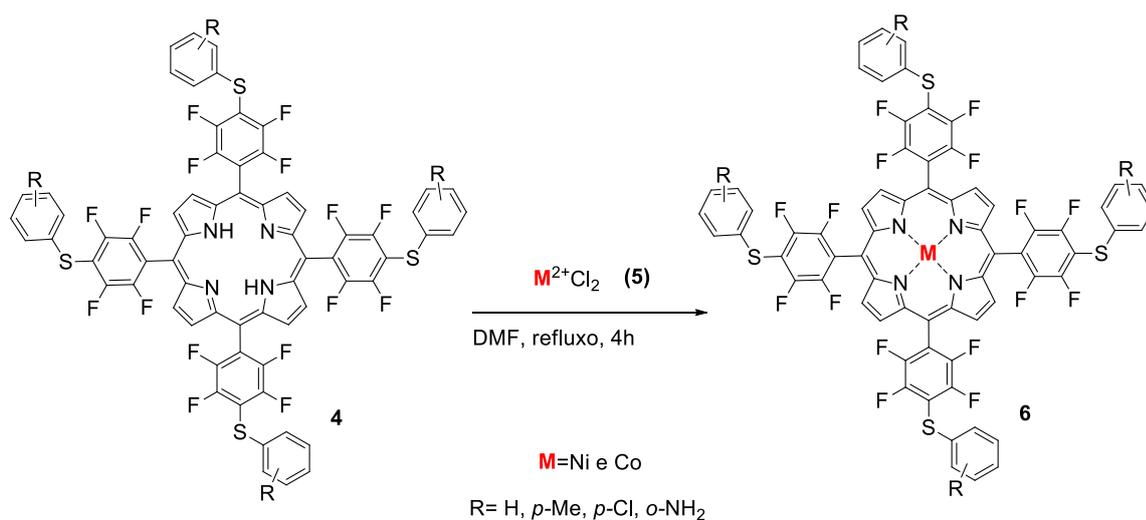
Tabela 5: Otimização dos tempos e equivalentes do metal para a reação de formação das metaloporfirinas com níquel e cobalto, a partir do cloreto de cobalto (II).

Tempo (h)	Equivalentes Metal ²⁺	- R (taxa de conversão)
	Ni²⁺	H
1	1	a
2	1	a
4	1	a
4	2	a
4	4	~100%

^amistura de subprodutos

Desta forma as metaloporfirinas **6i-p** a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II) foram preparadas pela reação das tioaril porfirinas com 4 equivalentes do metal, usando temperatura de refluxo em DMF e 4 horas de tempo reacional (esquema 21).

Esquema 21: Síntese das metaloporfirinas **6i-p** a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II).



A total conversão da porfirina de partida nas respectivas metaloporfirinas foi confirmada por ressonância magnética de hidrogênio (RMN ^1H) e será discutida em um tópico específico na sequência da apresentação dos resultados.

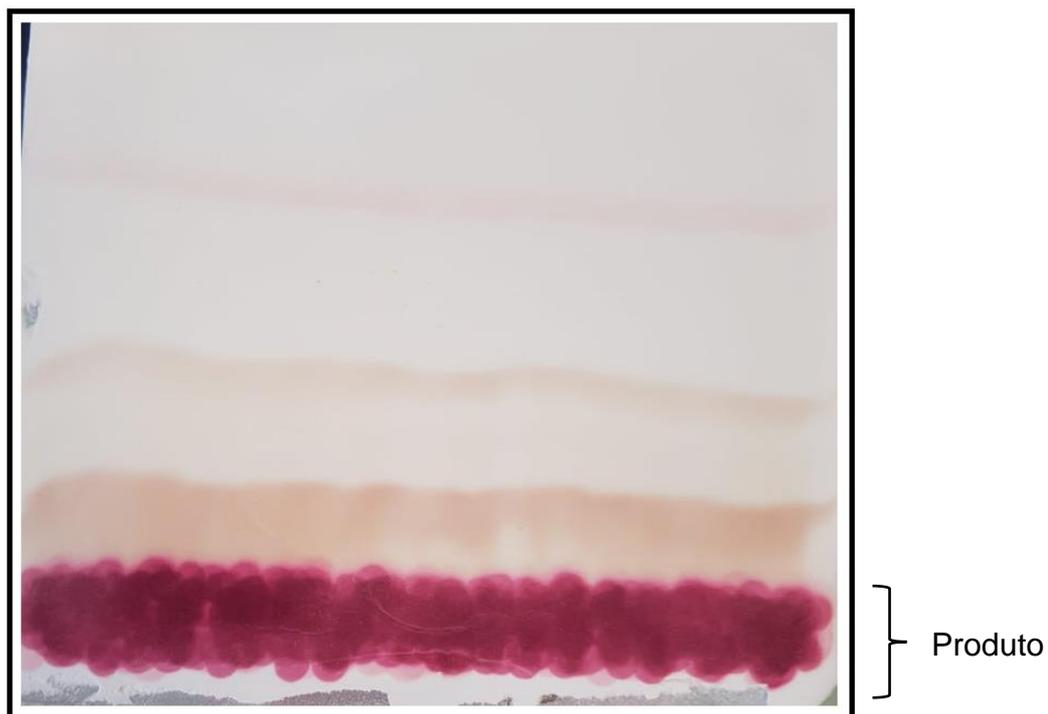
Assim como as metaloporfirinas de zinco e cobre, as formadas com níquel e cobalto também apresentaram uma total mudança na sua coloração, tanto em solução como no estado sólido, tornando-se de coloração vermelho intenso após a reação, o que evidencia a formação do complexo metal-ligante.

Figura 31: Aspecto físico das tioaril porfirinas e das metaloporfirinas com níquel (II) e cobalto (II).

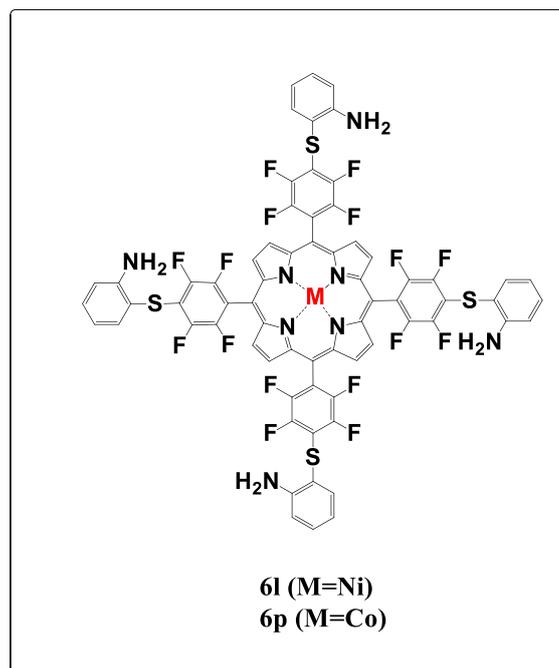
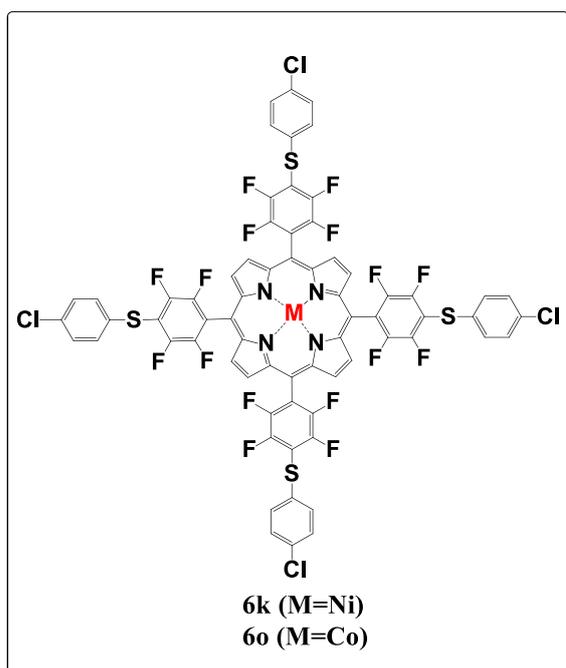
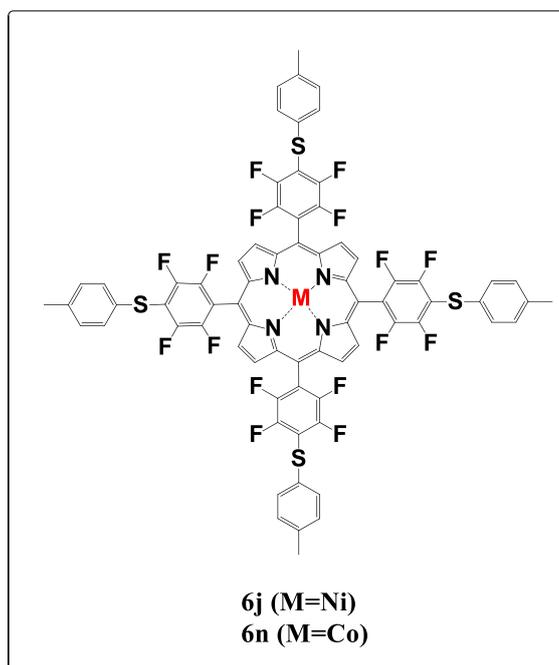
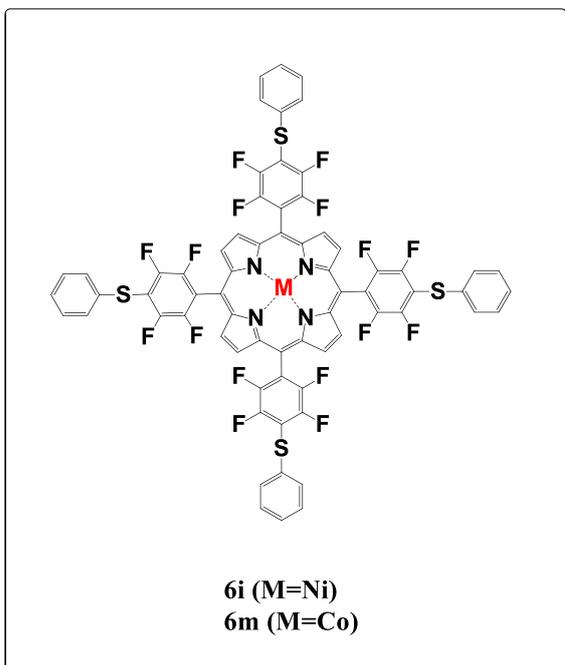


Após evaporado o solvente, as metaloporfirinas foram purificadas com placa cromatográfica preparativa de sílica gel, usando como eluente hexano/diclorometano 70:30, onde foi observado que o produto de interesse, menos polar que os subprodutos, fica retido na base da placa.

Figura 32: Placa preparativa em sílica gel com uma metaloporfirina sendo eluída.



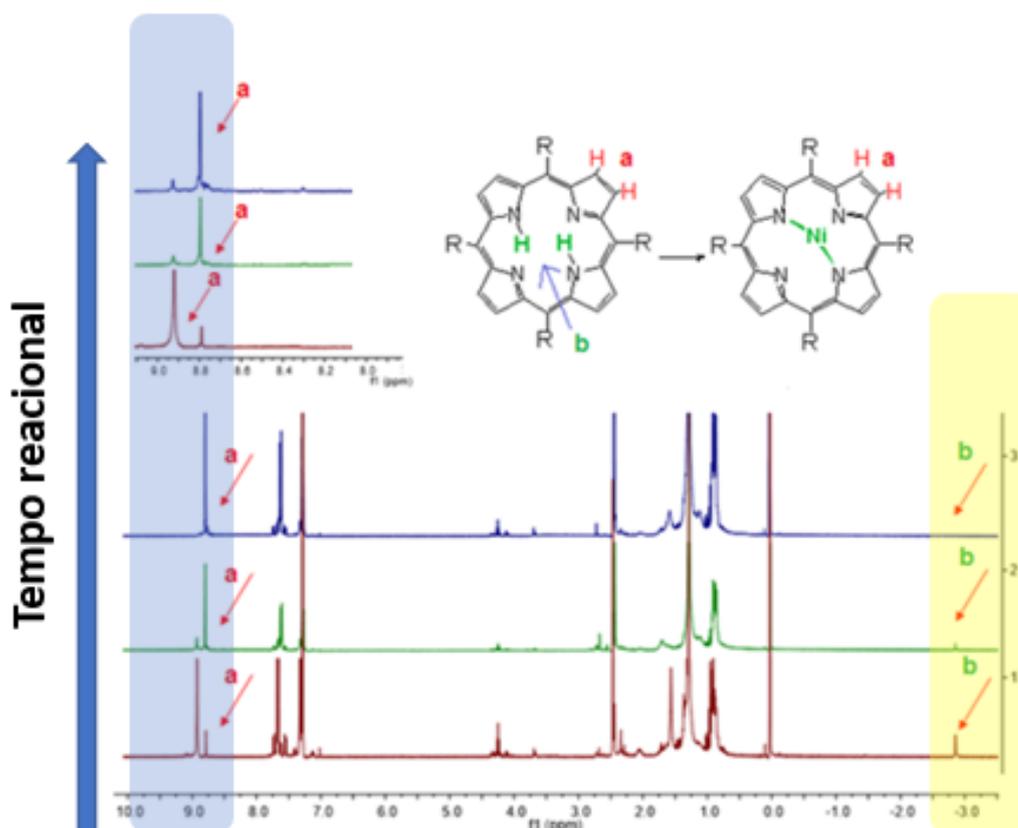
Após a purificação obteve-se o rendimento acima de 95%, ou seja, houve a total conversão da tioaril porfirina no produto de interesse.

Figura 33: Metaloporfirinas sintetizadas a partir dos sais de níquel (II) e cobalto (II).

3.2.2.1- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H)

Para melhor ilustrar e servir de parâmetro na avaliação da mudança de deslocamento e no padrão dos sinais foi colocado logo abaixo na figura 34 o espectro de RMN de ^1H de alíquotas do produto bruto, extraído durante a formação da metaloporfirina em diferentes tempos de reação. Os sinais que devem ser observados no espectro de RMN de ^1H são os referentes aos hidrogênios β (**a**) do anel porfirínico e o sinal dos hidrogênios internos do anel (**b**), que são ligados ao nitrogênio.

Figura 34: Espectros de diferentes tempos reacionais para a formação das metaloporfirinas.



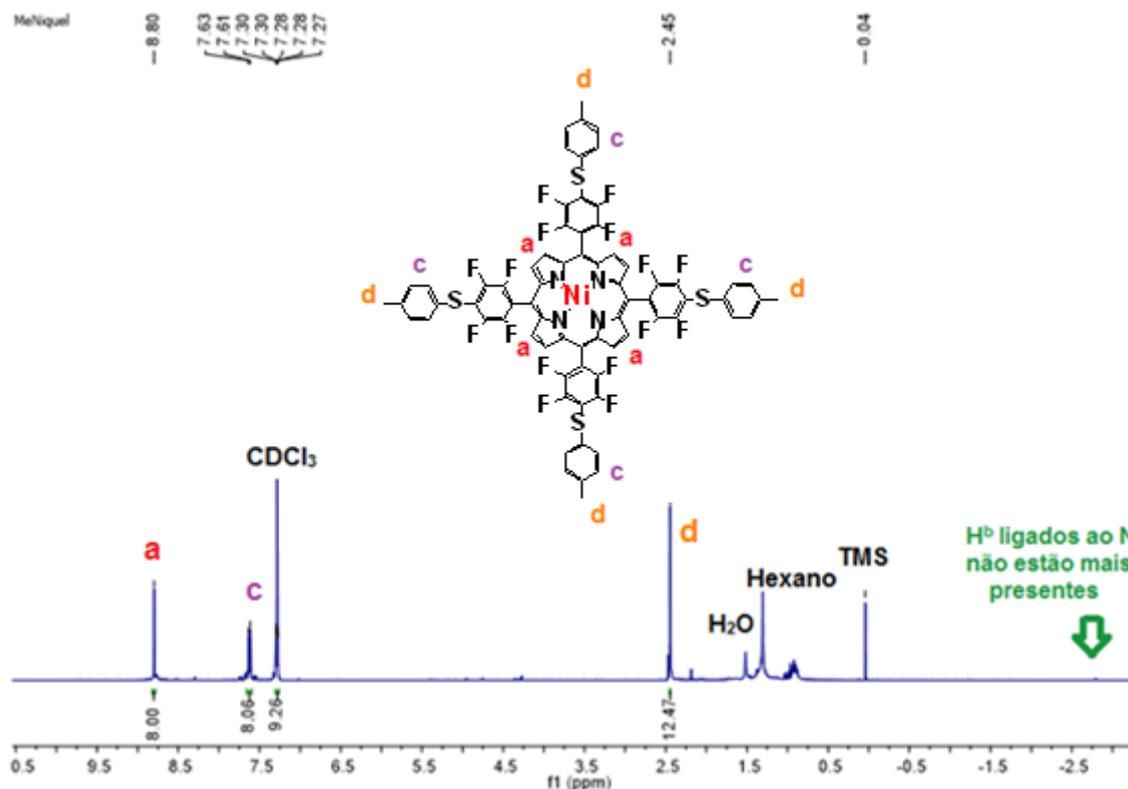
De acordo com o espectro pode-se observar uma ligeira mudança no deslocamento do sinal do hidrogênio **a**, em 8,85 ppm, devido à presença do metal na molécula. Com 1 hora de reação uma pequena parcela do produto foi observado, mas a maior parte ainda estava na forma da porfirina de partida. Já, após 4 horas de reação nota-se que praticamente 100% do reagente havia se convertido no produto. Outra evidencia é o desaparecimento do sinal no espectro, referente aos hidrogênios

internos do anel porfirínico (**b**), em - 2.8 ppm, ligados ao nitrogênio. Essas são as duas evidências de que a reação ocorreu em sua totalidade. Pode-se observar que à medida que avança o tempo reacional, este sinal vai desaparecendo. Isso está de acordo com o esperado, pois o momento que ocorre a formação da ligação metal-nitrogênio, a ligação H-nitrogênio é rompida.

Como já exposto na discussão dos dados espectrais da figura 28, o espectro da metaloporfirina da figura 35 deixa evidente a ausência do sinal referente aos -NH₂, em - 2.84 ppm, comprovando a troca do hidrogênio pelo metal no sítio ligado aos nitrogênios do anel. Outra evidência é a mudança no valor do deslocamento referente aos 8 hidrogênios β do anel porfirínico, de 8.92 para 8.98 ppm

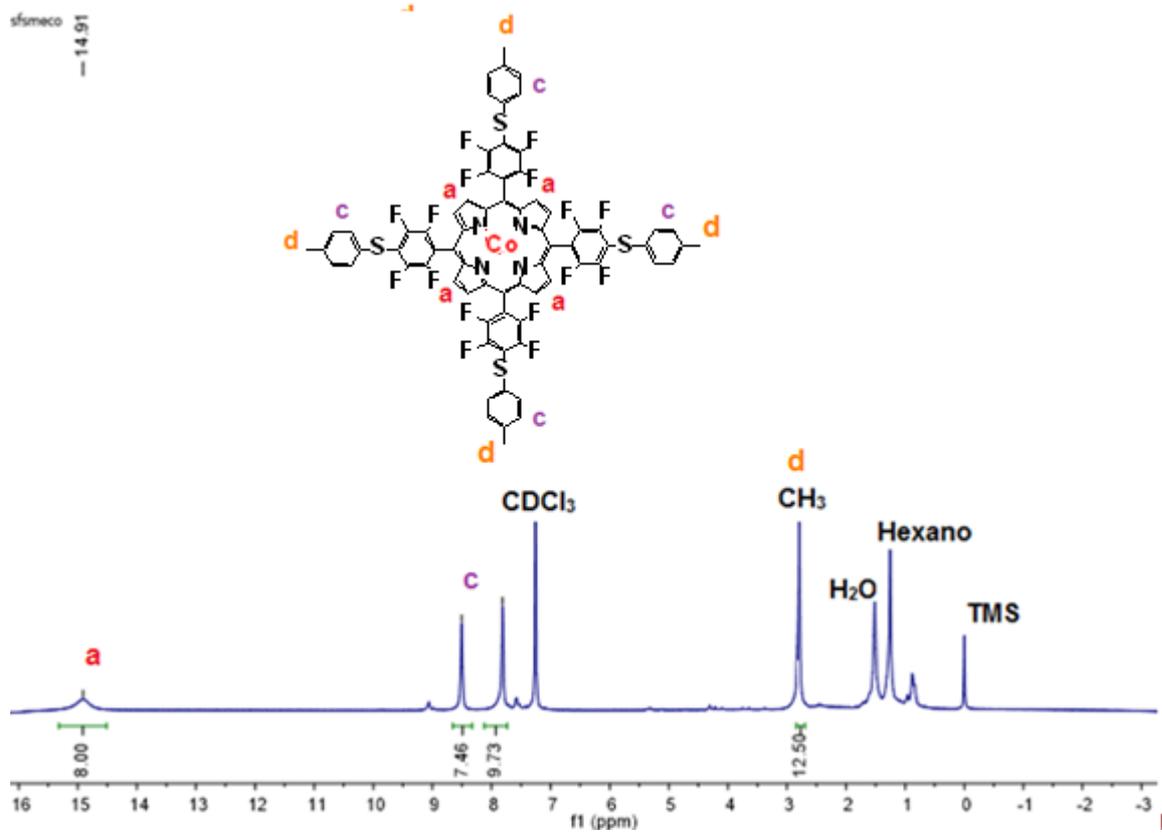
Os sinais referentes a esta metaloporfirina são; um simpleto em 8.88 ppm, com integral relativa de 8, referente aos hidrogênios β do anel porfirínico (**a**), dois multipletos em 7.63 e 7.28 ppm, com integral relativa de 16, referente aos hidrogênios aromáticos da *para*-CH₃-fenila, e um simpleto em 2.45 ppm, com integral relativa de 12, correspondente aos hidrogênios das metilas na posição *para* do substituinte fenila lateral.

Figura 35: Espectro de RMN ^1H da metaloporfirina derivada do níquel e com *para*-metilfenila na posição lateral em CDCl_3 a 600MHz



Os dados espectrais para a metaloporfirina com cobalto (II), (figura 36) assim como as com cobre, sofrem profundas mudanças em relação à metaloporfirina com zinco e níquel, isto acontece devido às características paramagnéticas apresentadas pelo cátion cobalto $^{2+}$. Dessa forma, há um forte desdobramento dos sinais no espectro. Os hidrogênios muito próximos ao átomo de cobalto sofrem forte influência dessas características magnéticas, por isso os hidrogênios ligados na posição β do anel piridínico aparecem deslocadas para campo baixo no espectro. Os demais sinais seguem o mesmo padrão do que foi exposto para a metaloporfirina com zinco.

Figura 36: Espectro de RMN ^1H da metaloporfirina derivada do cobalto e com *para*-metilfenila na posição lateral em CDCl_3 a 600MHz



3.3- PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DAS METALOPORFIRINAS 6

Tendo em vista que as porfirinas em geral apresentam atividade fotofísica características, foram realizados testes com o objetivo de caracterizar, analisar as propriedades e descobrir se a presença de diferentes átomos de metal podem influenciar de maneira significativa a atividade fotofísica das metaloporfirinas **6**.

As análises foram feitas em parceria com o grupo do Professor Dr. Bernardo Almeida Iglesias, vinculados ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria– UFSM.

Deste modo, foram realizados os experimentos de:

- Análise da absorção no UV-visível
- Análise de emissão

3.3.1 - Análise da absorção no UV-visível dos compostos 6a-p

Primeiramente os espectros de absorção no UV-Vis das metaloporfirinas **6a-p** foram avaliados quanto à presença da banda de Soret, pois é sabido que as porfirinas se comportam de maneira característica em relação ao espectro de absorção na região do UV-vis. A banda de Soret é formada por um conjunto de quatro bandas de absorção que tem sua maior intensidade na região de 400 nm. Sendo assim, de acordo com os espectros eletrônicos de UV-vis das metaloporfirinas **6** em solução de DCM apresentados na Figuras 37-40, é possível observar que todos os 16 compostos apresentam uma banda de transição intensa entre 400 e 450 nm na região azul, o que representa uma transição na banda de Soret ($\pi \rightarrow \pi^*$).

Ao analisar os padrões apresentados pelos espectros de absorção dos 16 compostos, nota-se que ambos mostraram o mesmo padrão entre si, ou seja, não ocorreu com nenhum deles uma diferença substancial no comportamento espectral. Porém, foi observado uma sutil diferença no valor da absorção para as metaloporfirinas com zinco, que aparecem na faixa de 425 nm, enquanto as metaloporfirinas com cobre, níquel e cobalto tem sua maior intensidade com absorção em 410 nm, mesmo assim, esta é uma diferença muito pequena e está dentro do valor esperado para este tipo de composto.

Figura 37: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo *para*-clorofenil como grupos substituintes em soluções de DCM.

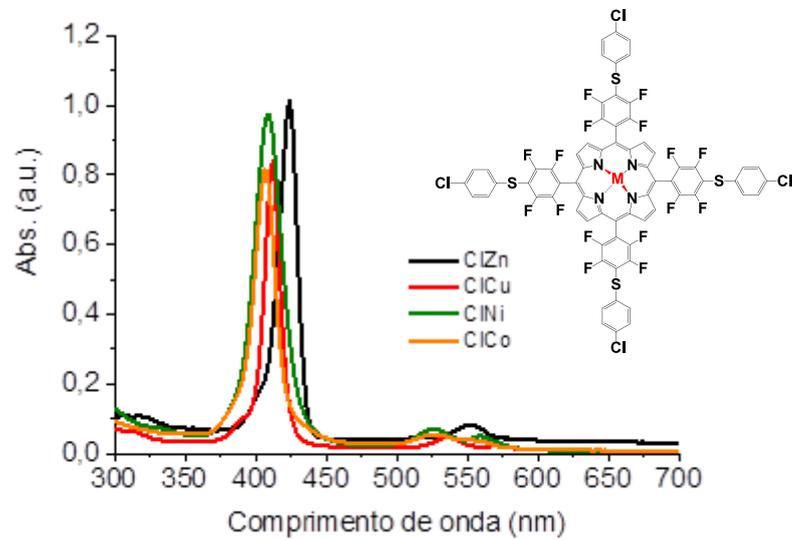


Figura 38: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo fenila como grupos substituintes em soluções de DCM.

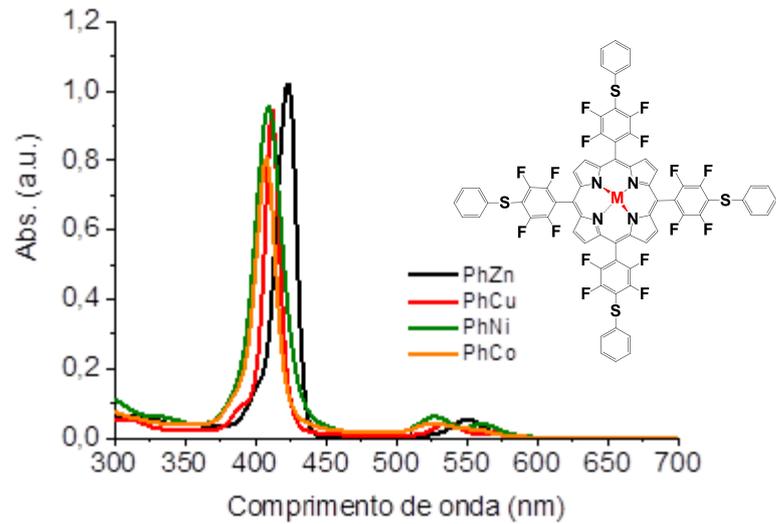


Figura 39: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo *para*-metilfenil como grupos substituintes em soluções de DCM.

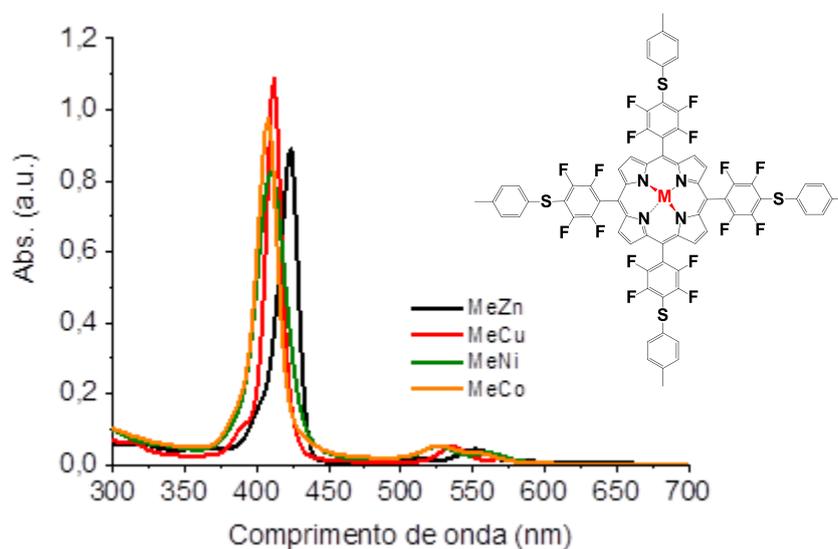
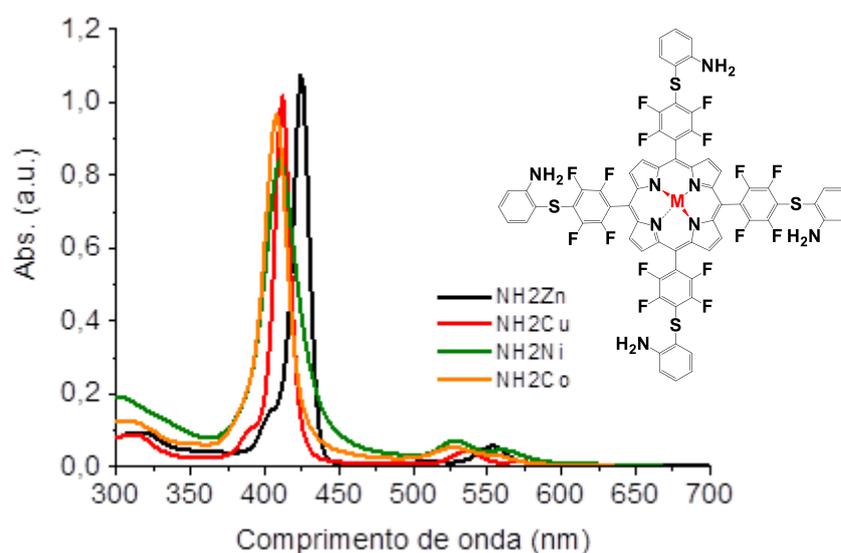


Figura 40: Espectro de absorção de UV-vis das metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto e contendo *orto*-aminofenil como grupos substituintes em soluções de DCM.



Em segundo lugar, foi analisada a ocorrência das bandas Q, que são bandas de menor intensidade no espectro e com maiores comprimentos de onda (500-650 nm). Em conformidade com os espectros eletrônicos de UV-vis apresentados nas figura 37-44, pode-se perceber que as metaloporfirinas **6a-p** emitiram 1 ou 2 bandas

de menor energia, na região de 525 à 575 nm, resultante de uma transição do tipo vibrônica, que resultam das bandas Q. A emissão de apenas 1 ou 2 bandas Q é uma evidência de que a reação de metalação aconteceu, pois acarreta em uma maior simetria, o que favorece a emissão em apenas 1 ou 2 bandas e não 4 bandas como na TPP base livre.

Por fim, ao analisar os espectros de absorção das tioaril porfirinas **4a-d**, descritas por Foletto (FOLETTTO, 2018), e que serviram de precursoras para os compostos **6a-p**, nota-se que tanto as tioaril porfirinas (**4a-d**) quanto as metaloporfirinas (**6a-p**) seguem o mesmo padrão de absorção no UV-vis no que diz respeito ao comprimento de onda, porém as bandas de Soret emitidas pelos compostos metalados são um pouco mais alargadas do que nos compostos **4a-d** e as bandas Q aparecem como 1 ou 2 e não como 4.

3.3.2- Análise dos espectros de emissão das metaloporfirinas 6a-p

As análises dos espectros de emissão das metaloporfirinas **6a-p** dissolvidas em solução de DCM ($\lambda_{exc} = 420$ nm) seco são mostradas nas Figura 41-44.

Após determinados os espectros de emissão, os rendimentos quânticos de fluorescência dos compostos sintetizados são possíveis de calcular. Os rendimentos quânticos de emissão de fluorescência (Φ_f) para derivados das metaloporfirinas foram estimados a partir da referência 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) por método comparativo.

O rendimento quântico de fluorescência de uma molécula indica a capacidade desta substância, no estado excitado (no primeiro estado excitado), para retornar ao estado eletrônico inicial por emissão de fóton. Este processo depende da estrutura molecular, tipo de interação com o solvente, e estereoquímica. Destaca-se que os valores de rendimento quântico de fluorescência foram determinados a uma densidade óptica (DO) no intervalo de 0,01 a 0,03.

Dando início a análise dos resultados pode-se observar que todas as metaloporfirinas com zinco tiveram emissão de fluorescência na mesma região de comprimento de onda que o padrão TPP. Nota-se ainda que o rendimento quântico de fluorescência são quase três vezes maiores para as metaloporfirinas que possuem fenila (figura 41) e *orto*-aminofenila (figura 43) como substituintes, já para

a metaloporfirina que possui a *para*-metilfenila (figura 42) a rendimento quântico é quase o dobro do que para o padrão TPP. Quando comparada à metaloporfirina com *para*-clorofenil (figura 44) o valor é praticamente o mesmo do padrão TPP.

Ressalta-se ainda que para a metaloporfirina de níquel com *para*-metilfenil o rendimento quântico de fluorescência foi cerca de 30% menor do que o padrão TPP. Da mesma forma, para as metaloporfirinas com substituinte *para*-clorofenil com níquel ou cobre como metal o rendimento quântico foi cerca de 70% menor do que o padrão TPP. Já para todas as demais metaloporfirinas, mesmo apresentando algum rendimento quântico de fluorescência, eles foram bem discretos e ficaram numa faixa bem inferior ao padrão ou mesmo à aquelas metaloporfirinas já citadas.

Figura 41: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo fenila como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.

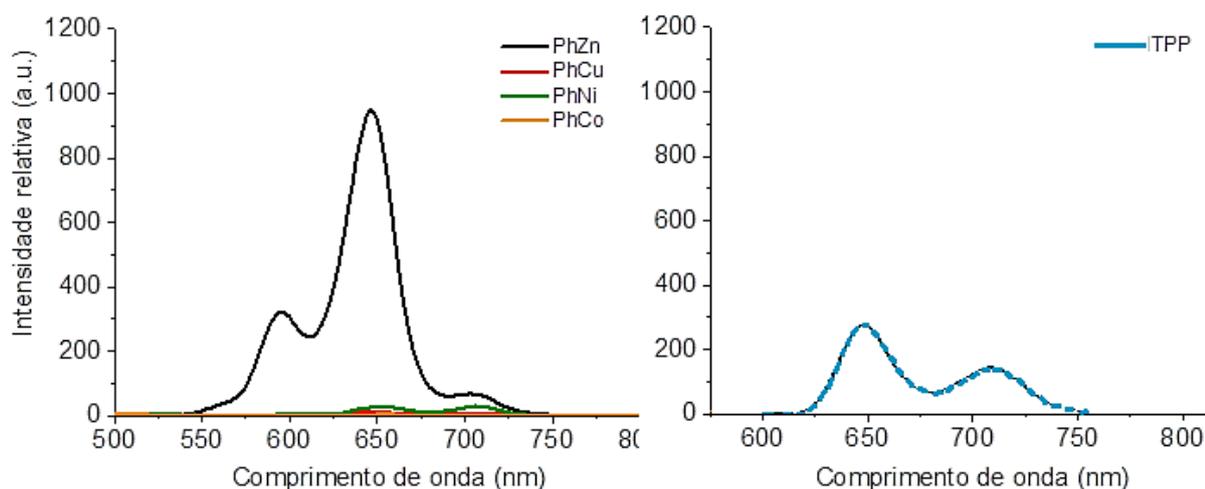


Figura 42: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo *para*-metilfenila como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.

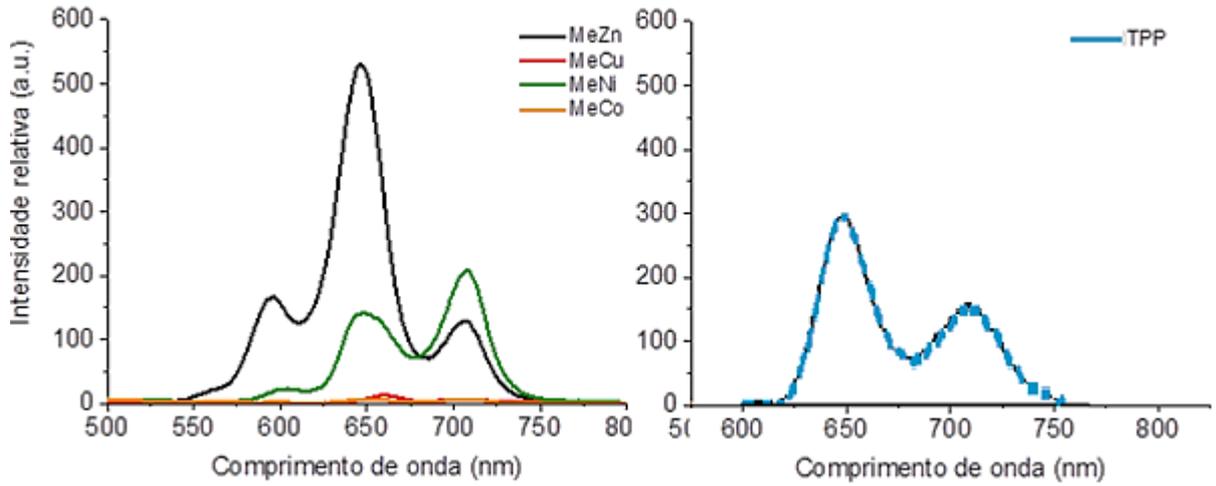


Figura 43: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo *orto*-aminofenil como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.

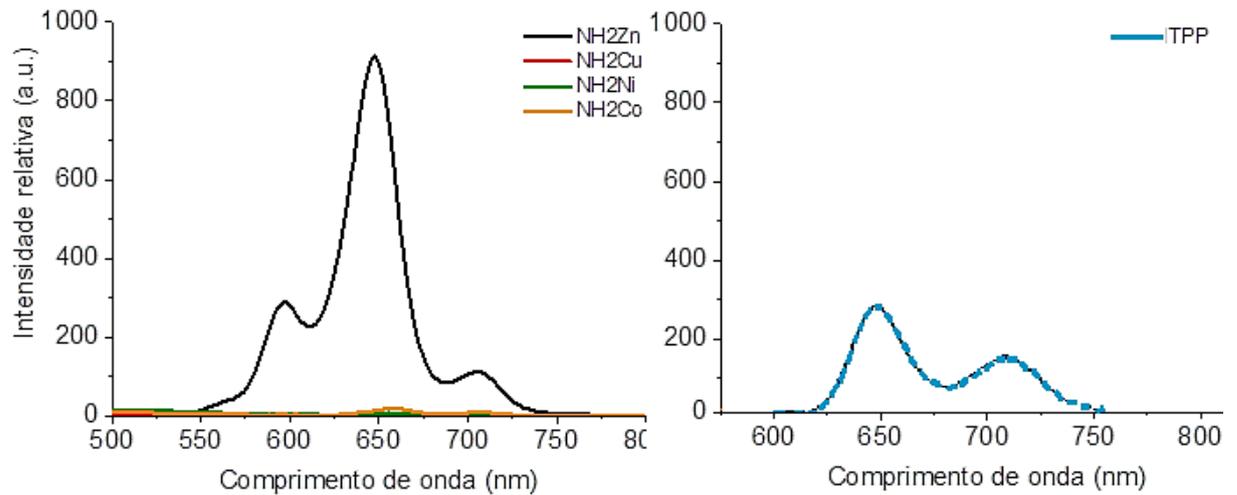
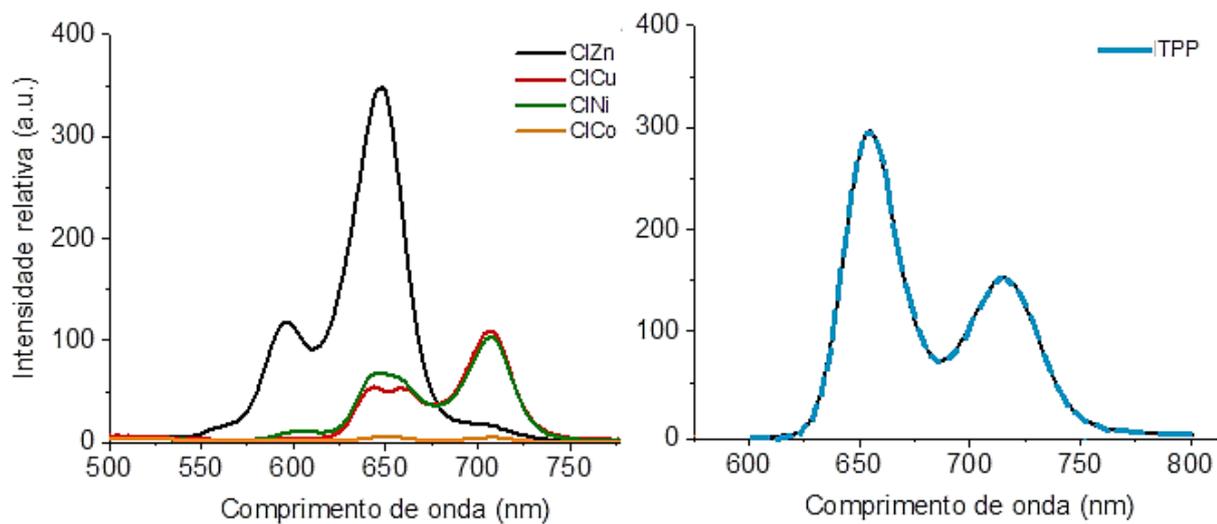


Figura 44: Espectros de emissão para as metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto tendo *para*-clorofenil como substituinte aril e do padrão TPP (excitação em 420 nm) em soluções de DCM saturadas com argônio.



4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos para o presente trabalho e tendo em vista os resultados obtidos, algumas considerações devem ser feitas frente ao estudo realizado.

Uma série de 4 moléculas inéditas de calcogenoporfirinas (**3a-d**) foi sintetizada, utilizando uma rota sintética eficiente, partindo da 5,10,15,20-tetrakis(4-bromometilfenil)porfirina. A estratégia adotada demonstrou-se bastante satisfatória do ponto de vista sintético, visto que está envolvida apenas uma etapa reacional para essa preparação, dependendo apenas de controle do tempo reacional e da quantidade de borohidreto de sódio para a formação dos respectivos produtos em bons rendimentos.

Os 4 compostos obtidos tiveram suas propriedades fotofísicas analisadas para a finalização deste trabalho.

Assim, os 4 compostos sintetizados selênio e tioporfirinas (**3a-d**) foram analisados com espectroscopia eletrônica nas regiões do UV-vis e estudados quanto a geração de oxigênio singleto e rendimentos quânticos de fluorescência. As porfirinas estudadas apresentaram valores inferiores ao padrão (TPP) de geração de oxigênio singleto e rendimentos quânticos de fluorescência, e entre eles, os rendimentos quânticos de oxigênio singleto (Φ_{Δ}) e emissão de fluorescência encontrados para o composto **3d** foi maior quando comparados com as selênioarilporfirinas **3a-c**.

Adicionalmente uma série de 16 metaloporfirinas com zinco, cobre, níquel e cobalto foram sintetizadas a partir de tioaril porfirinas anteriormente preparadas. Através de metodologias já descritas e com otimizações pontuais, todas as 16 metaloporfirinas foram obtidas com mais de 95% de rendimento. Esses novos compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e por espectroscopias de absorção UV-Vis e emissão de fluorescência. As metaloporfirinas com zinco apresentam valores bem superiores de rendimentos quânticos de fluorescência, se comparado ao padrão TPP, sendo até 3 vezes maiores para dois exemplos. Já para as demais metaloporfirinas, embora tenham apresentado emissão de fluorescência, os rendimentos quânticos foram inferiores ao padrão TPP.

Como perspectivas futuras para esse trabalho, pode-se destacar os estudos dessas moléculas sintetizadas frente a atividade biológica como a antitumoral e

antimicrobiana. Além disso, o emprego de outros metais para a formação de novos complexos pode ser realizado visando um estudo das propriedades fotofísicas e biológicas.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 600 MHz para hidrogênio e 114 MHz para selênio (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionado em parte por milhão (PPM) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = dupleto, dd = duplo dupleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram adquiridos com um cromatógrafo a liquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadropolo e tempo de vôo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, USA), no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais – LAQIA da UFSM. As amostras foram diluídas em metanol, contendo 100 μL de NH_4OH 200 mM, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+). O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 μL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 $\mu\text{L min}^{-1}$ e as condições de ionização estão descritas a seguir: Capilar: 2,5 kV, Cone de amostragem: 112 V, * Cone de extração: 4,5 V, Fonte: 150 $^\circ\text{C}$, Dessolvatação: 400 $^\circ\text{C}$, Vazão de N_2 no cone de amostragem: 10 L h^{-1} , Vazão de N_2 da dessolvatação: 500 L h^{-1} , Faixa de massa monitorada: 50 a 1800 Da

5.1.3 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e do visível foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-vis 2600, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. As soluções foram feitas em diclorometano (DCM) em concentrações de 10^{-5} mol L⁻¹. A partir disso, pode-se calcular o valor de coeficiente de absorvidade molar (ϵ , em L mol⁻¹ cm⁻¹), utilizando a equação $A = \epsilon bc$, onde A é a absorbância, b é o caminho ótico (cm⁻¹) e c a concentração (mol L⁻¹).

5.1.4 Espectroscopia de emissão fluorescente no estado estacionário

Os espectros de emissão fluorescente foram obtidos em um Cary50 Eclipse Fluorescence Spectrophotometer (Agilent Technologies), no laboratório de análises químicas LACHEM da Universidade de Santa Maria. As soluções utilizadas para análises foram em concentrações de 10^{-6} mol L⁻¹.

5.1.5 Balança

Balança analítica marte - shimadzu AY220, balança analítica FA2104N - 210g x 0,0001g bioprecisa com calibração externa e tara automática.

5.1.6 Geração de oxigênio singlete (¹O₂) por espectroscopia de absorção no UV-vis

O ensaio utilizado para avaliar a geração de oxigênio singlete foi feito através da foto-degradação do 1,3-difenilisobenzofurano (*1,3-Diphenylisobenzofuran*, DPBF), onde 1,5 mL de uma solução estoque de 100 μ M de DPBF em DMF foi adicionado com 0,5 mL de uma solução dos derivados porfirínicos (5,0 μ M). A cubeta foi completada com 1,0 mL de DMF até um volume final de 3,0 mL. Para medir a geração de ¹O₂, os espectros UV-vis das soluções (amostras e padrão) foram registrados para diferentes tempos de exposição usando um laser de diodo ($\lambda = 660$ nm) posicionado a 1,0 cm da amostra (TheraLaser DMC, São Carlos, SP, Brasil), com uma potência média de 100 mW. Os rendimentos quânticos de geração de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) foram calculados utilizando a Equação 1.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{std}} k / k^{\text{std}} \cdot I^{\text{std}} / I \quad (1)$$

onde, $I^{\text{std}}/I = (1 - 10^{A_{\text{std}}})/(1 - 10^A)$, $\Phi_{\Delta}^{\text{std}}$ é o rendimento quântico de oxigênio singlete da amostra padrão (nesse caso, *meso*-tetra(fenil)porfirina **TPP** dissolvido em DMF, $\Phi_{\Delta}^{\text{std}} = 0.66$)ⁱ, k e k^{std} são as constantes cinéticas de fotodegradação para porfirinas e **TPP** (padrão), respectivamente, e A_{std} e A são as absorbâncias para **TPP** (padrão) e porfirina.

5.1.7 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em placa preparativa, o material utilizado foi uma placa de vidro, gel de sílica e, como eluente, mistura de solventes adequados.

5.1.8 TPPMBr₄

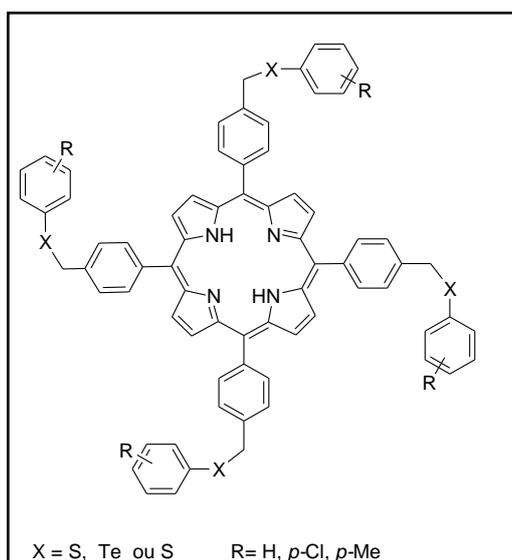
A síntese da TPPMBr₄ (**1a**) utilizada para este trabalho foi desenvolvida no grupo de pesquisa da Professora Dra. Maria do Amparo Ferreira Faustino da Universidade de Aveiro, Portugal e descrita por Sara Raquel Duarte Gamelas em sua dissertação de mestrado em 2016 (Gamelas, 2016) e está baseada na metodologia de Lindsay (LINDSAY, 1987).

5.1.9 TPPF₂₀

A síntese da tioaril-TPPF₂₀ (**4a-d**) utilizada para este trabalho foi descrita por Foletto em 2018 (FOLETTO et al., 2018). A rota para preparação do precursor **4a-d** está apresentado no esquema 19.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

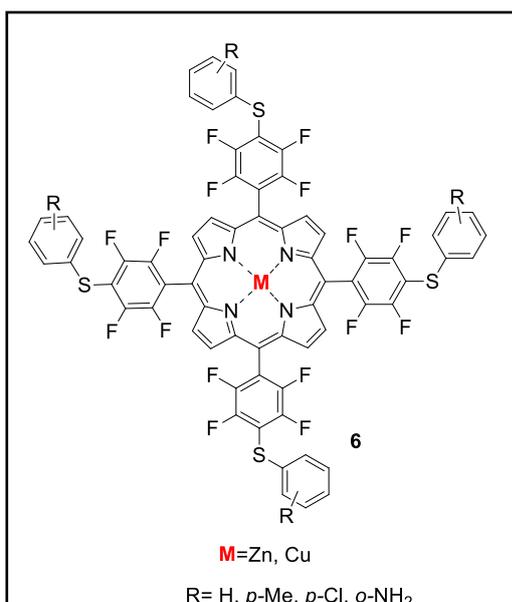
5.2.1 - Procedimento para obtenção das calcogenoporfirinas 3a-e



Em um balão de duas bocas de 50 ml, munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte de argônio a 50 °C, foi adicionado o respectivo dicalcogeneto (40 μmol) e THF (25mL). Após solubilização, adicionou-se boro hidreto de sódio (100 μmol; 3,7 mg) e etanol (7mL) gota a gota. Decorrido um minuto, adicionou-se a porfirina TPPMBr₄ (5 μmol; 4,5 mg). A reação foi mantida sob agitação por 1 hora. Transcorrido o tempo, a reação foi finalizada com 10mL de água e então, a mistura foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos secos com MgSO₄. O sulfato de magnésio foi removido por filtração, e o solvente por aquecimento e pressão reduzida (rotaevaporador). A mistura resultante foi submetida à etapa de purificação por placa preparativa, empregando-se sílica como fase estacionária em uma mistura

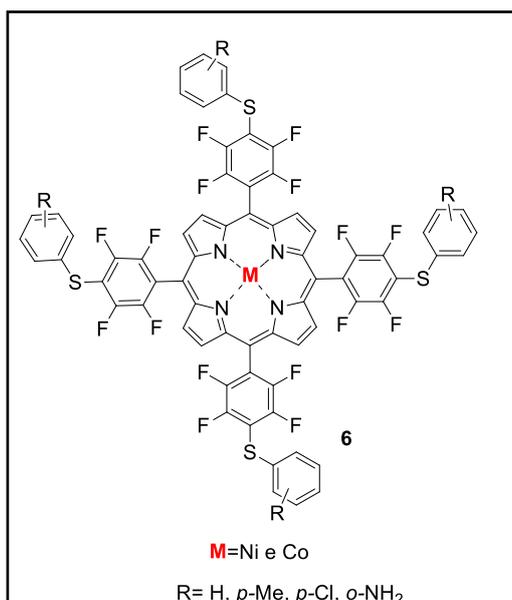
de 50% de acetato de etila e 50% de hexano, como eluente. Ressalta-se que todas as reações foram realizadas em triplicata e os rendimentos baseiam-se nas médias destas reações.

5.2.2 - Procedimento para obtenção das metaloporfirinas a partir de zinco (II) e cobre (II)



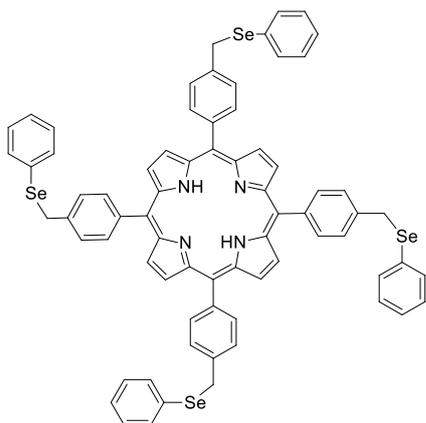
Em um balão de 250 ml, munido de agitação magnética, a 60 °C, foi adicionado a respectiva tioaril porfirina (10 μmol) e cloroformio (100mL). Após solubilização, adicionou-se o metal solubilizado em 10 ml de metanol. A reação foi mantida sob agitação por 4 horas. Transcorrido o tempo, a reação passou por uma extração líquido-líquido com água e clorofórmio e os extratos orgânicos secos com MgSO₄. O sulfato de magnésio foi removido por filtração, e o solvente por aquecimento e pressão reduzida (rotaevaporador). A mistura resultante foi submetida à etapa de purificação por placa preparativa, empregando-se sílica como fase estacionária em uma mistura de 70% de hexano e 30% de diclorometano, como eluente.

5.2.3 - Procedimento para obtenção das metaloporfirinas a partir de níquel (II) e cobalto (II)



Em um balão de 250 ml, munido de agitação magnética, foi adicionado a respectiva tioaril porfirina (10 μ mol) e DMF (100mL). Após solubilização, adicionou-se o metal solubilizado em 10 ml de DMF. A reação foi mantida sob agitação por 4 hora e temperatura de refluxo (152 °C). Transcorrido o tempo, a reação passou por varias etapas de extração liquido-liquido com água e clorofórmio para que todo o DMF fosse removido, e os extratos orgânicos secos com MgSO₄. O sulfato de magnésio foi removido por filtração, e o solvente por aquecimento e pressão reduzida (rotaevaporador). A mistura resultante foi submetida à etapa de purificação por placa preparativa, empregando-se sílica como fase estacionária em uma mistura de 70% de hexano e 30% de diclorometano, como eluente.

5,10,15,20-tetrakis [4-(fenilseleno)- 4-bromometilfenil] porfirina (3a)

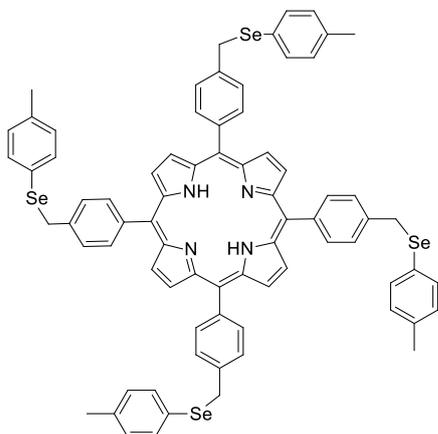


Rendimento: 65%; Sólido roxo, amorfo

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 8H), 8,08-8,06 (m, 8H), 7,70-7,680 (m, 8H), 7,58 – 7,56 (m, 10H), 7,40 – 7,39 (m, 10H), 4,46 (s, 8H), -2,76 (s, 2H).

HRMS-ESI: m/z calcd para C₇₂H₅₄N₄Se₄ [M+H]⁺; 1284,1184 encontrado: 1284,3381

5,10,15,20-tetrakis [4-(4-metilfenilseleno)- 4-bromometilfenil] porfirina (3b)

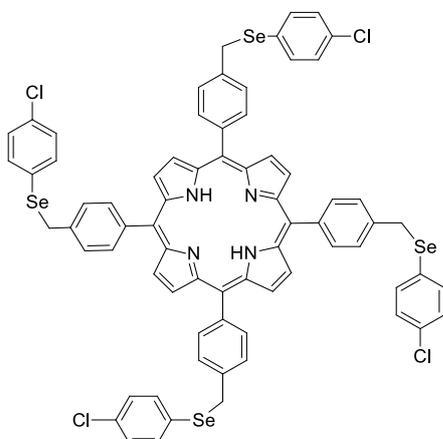


Rendimento: 71%; Sólido roxo, amorfo

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (m, 8H), 8,09-8,07 (m, 8H), 7,59-7,55 (m, 16H), 7,22– 7,20 (m, 8H), 4,42 (s, 8H), 2,40 (s, 12H), -2,74 (s, 2H).

HRMS-ESI: m/z calcd para C₇₆H₆₂N₄Se₄ [M+H]⁺; 1350,1612 encontrado: 1350,3602

5,10,15,20-tetrakis [4-(4-clorofenilseleno)- 4-bromometilfenil] porfirina (3c)

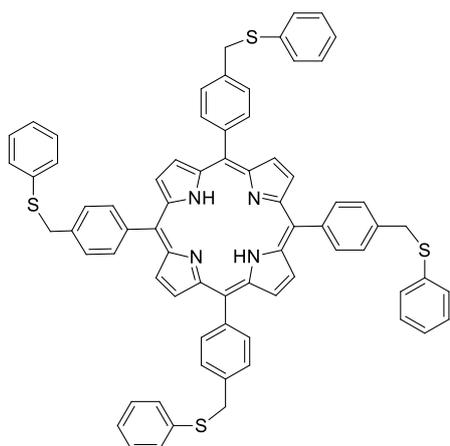


Rendimento: 58%; Sólido roxo, amorfo

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (m, 8H), 8,10-8,08 (m, 8H), 7,61-7,55 (m, 16H), 7,38 – 7,36 (m, 8H), 4,44 (s, 8H), -2,77 (s, 2H).

HRMS-ESI: m/z calcd para C₇₂H₅₀Cl₄N₄Se₄ [M+H]⁺; 1428,9510; encontrado: 1428,4117

5,10,15,20-tetrakis [4-(feniltio)- 4-bromometilfenil] porfirina (3d)

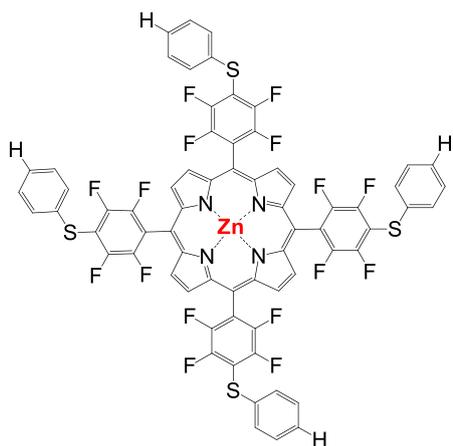


Rendimento: 62%; Sólido roxo, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (m, 8H), 8,13-8,11 (m, 8H), 7,76-7,65 (m, 8H), 7,57 – 7,40 (m, 20H), 4,47 (s, 8H), -2,89 (s, 2H).

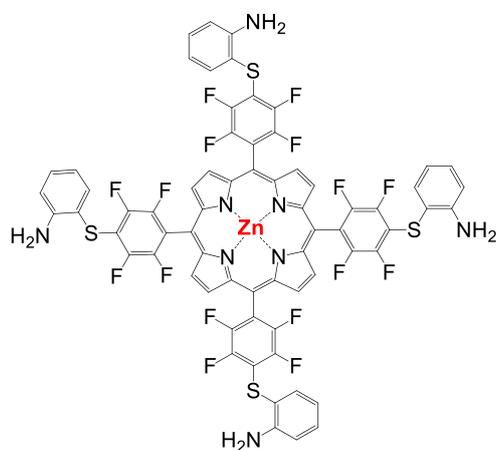
HRMS-ESI: m/z calcd para C₇₂H₅₄N₄S₄ [M+H]⁺; 1102,3299 encontrado: 1102,8516

METALOPORFIRINAS COM ZINCO



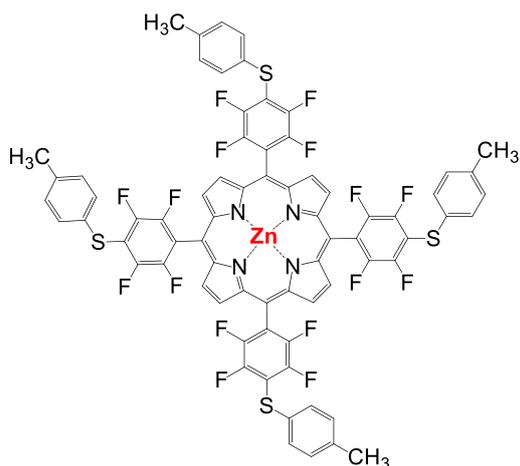
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (M, 8H), δ 7,51 – 7,45 (m, 20H).



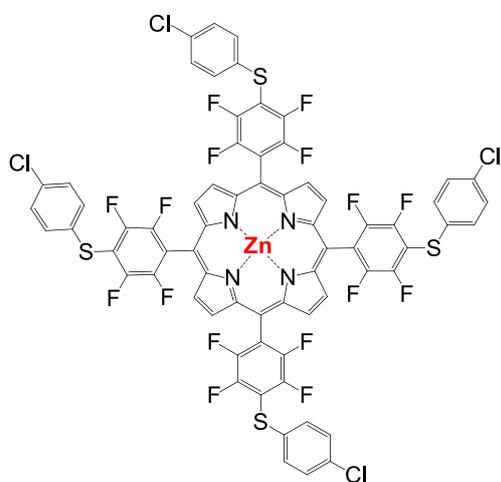
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (m, 8H), δ 7,61 – 6,19 (m, 16H), δ 3,70 (s, 8H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

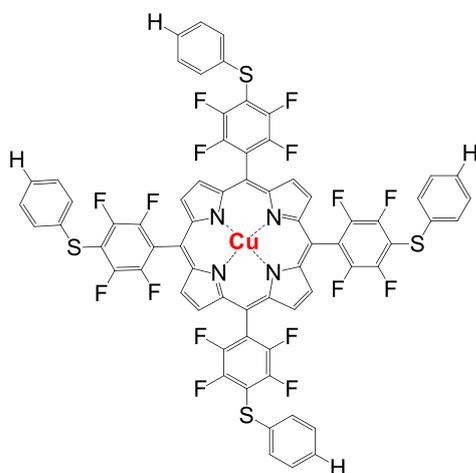
RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (m, 8H), δ 7,68 – 7,31 (m, 16H), δ 2,47 (s, 12H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

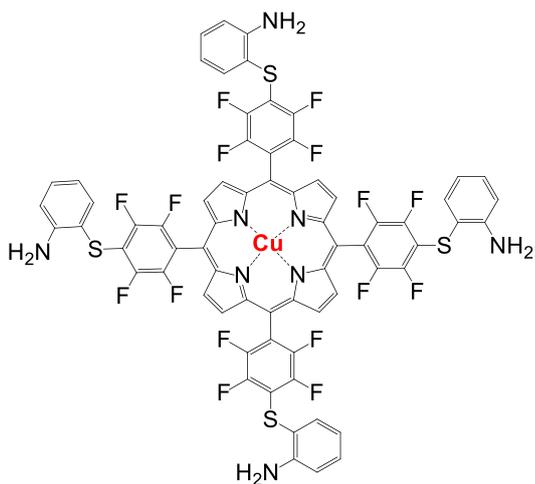
RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (m, 8H), δ 7,69 – 7,48 (m, 16H).

METALOPORFIRINAS COM COBRE



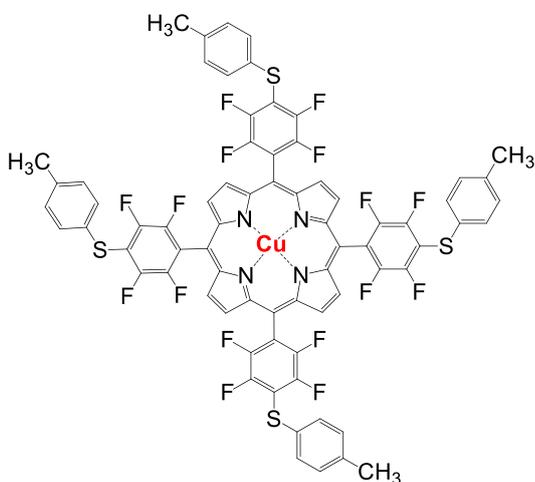
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (m, 14H), δ 7,45 (m, 14H).



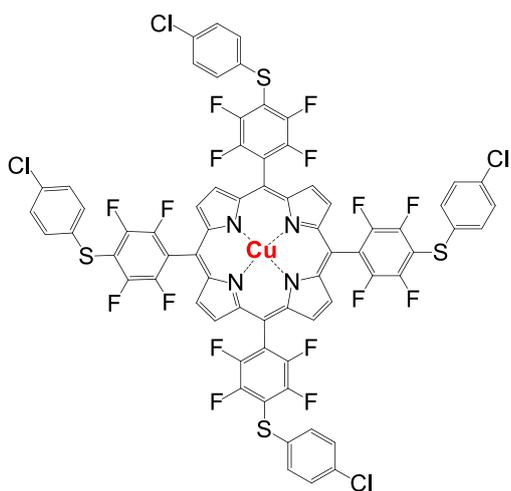
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (m, 14H), δ 7,45 (m, 14H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

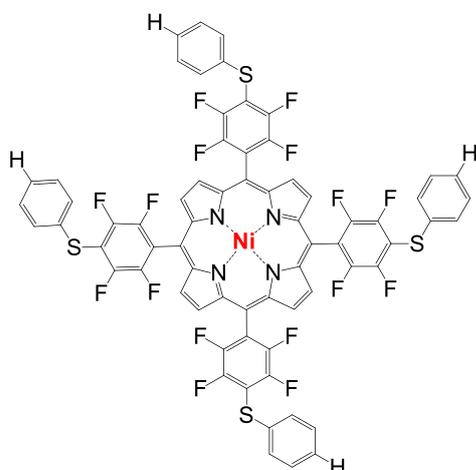
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (m, 12H), δ 7,25 (m, 12H), δ 2,47 (s, 12H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

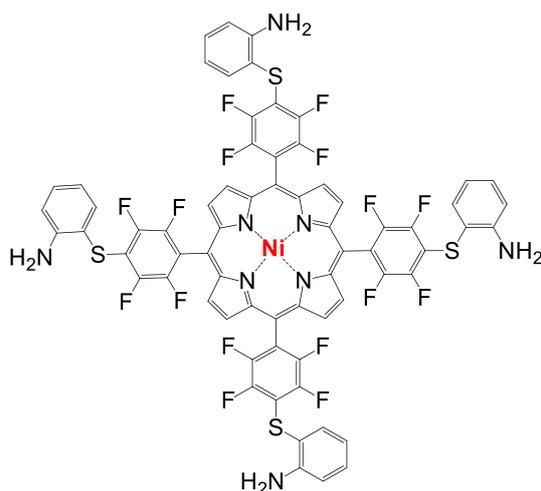
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,60 – 7,45 (m, 24H).

METALOPORFIRINAS COM NIQUEL



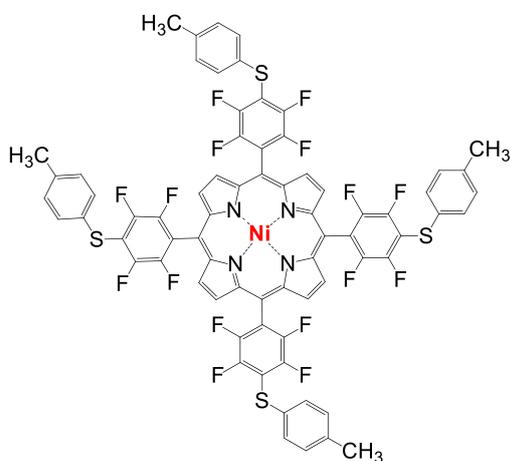
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (m, 8H), δ 7,68 (m, 8H), δ 7,46 (m, 12H).



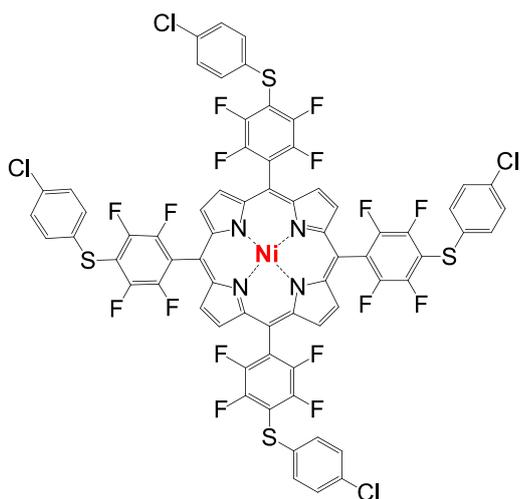
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (m, 8H), 7,79 (m, 8H), 6,84 (m, 8H), 4,64 (m, 8H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

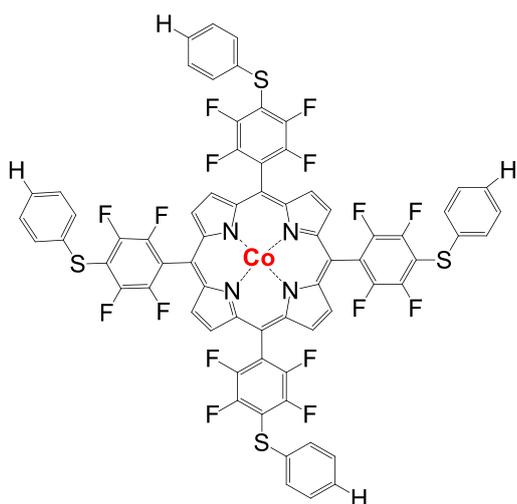
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (m, 8H), 7,61 (m, 8H), 7,28 (m, 8H), 4,45 (m, 12H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

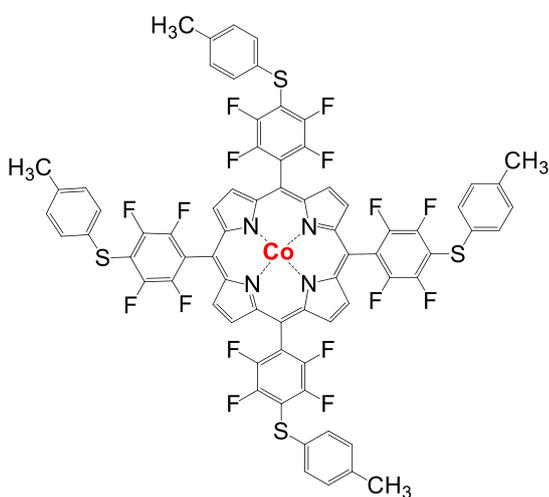
RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (m, 8H), 7,63 (m, 8H), 7,44 (m, 8H).

METALOPORFIRINAS COM COBALTO



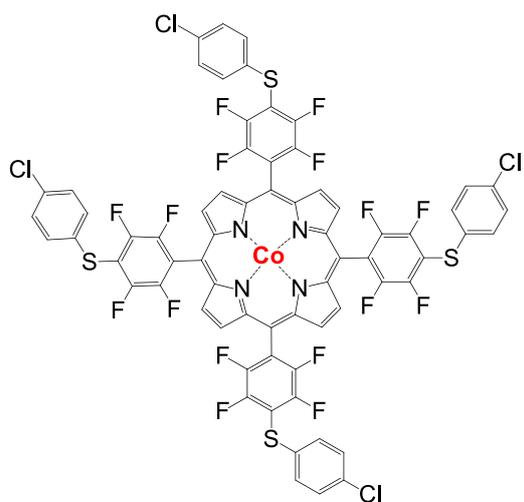
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 14,79 (s, 8H), 8,64 (m, 8H), 8,07 – 7,3 (m, 20H).



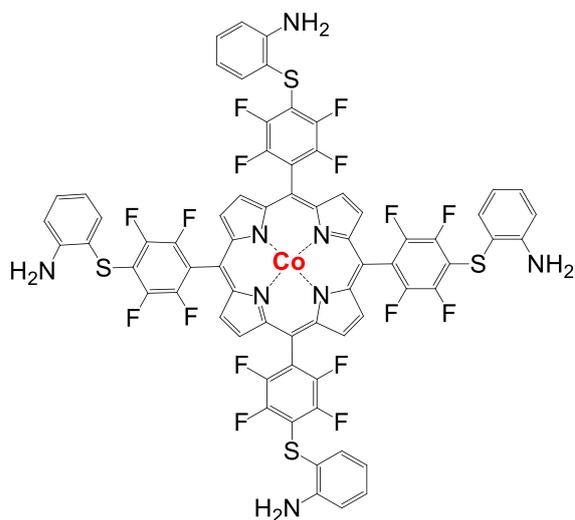
Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl₃): δ 14,91 (s, 8H), 8,50 (m, 8H), 7,81 (m, 8H), 2,79 (s, 12H).



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl_3): δ 14,76 (s, 8H), 8,55 (m, 8H), 8,01 (m, 8H)..



Rendimento: ~100%; Sólido vermelho, amorfo

RMN 1H (600 MHz, CDCl_3): dados de RMN ficaram inconsistentes para essa porfirina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, A. D. et al. A Simplified Synthesis for Meso-Tetraphenylporphine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 32, n. 2, p. 476, 1967.

ADLER, A. D.; Longo, F. R.; Shergalis, W.; **J. Am. Chem. Soc.** 1964, 86(15), 3145.

ADLER, A. D., Green, J. H., Mautn, M.; Electron-Impact Studies Of Ms-Porphyrins, **Organic Mass Spectrometry**, 1970, Val. 3, pp. 955 to 962.

ALBERTO, E. E.; NASCIMENTO, V. DO; BRAGA, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2032–2041, 2010.

ARAKI, K., Dissertação de mestrado, **Síntese e Propriedades de Novas Porfirinas Polimetálicas**, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, 1989.

ARNOLD, J.; DAWSON, D. Y.; HOFFMAN, C. C. **Synthesis and characterization of lithium, sodium, and potassium porphyrin complexes**. X-ray crystal structures of $\text{Li}_2(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2)_2\text{TMPP}$, $\text{Na}_2(\text{THF})_4\text{OEP}$, and $\text{K}_2(\text{pyridine})_4\text{OEP}$. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2707-2713, 1993.

AURAS, B.L.; Meller, S.L.; da Silva, M.P.; Neves, A.; Cocca, L.H.Z.; De Boni, L.; da Silveira, C.H.; Iglesias, B.A Synthesis, spectroscopic/electrochemical characterization and DNA interaction study of novel ferrocenyl-substituted porphyrins. **Appl. Organomet. Chem.** 2018, 32, 1–12.

AURAS, B. L.; Oliveira, V. A.; Terenzi, H.; Neves, A.; Iglesias, B. A., **Photochem. Photobiol. Sci.**, 2016, DOI: 10.1039/C6PP00016A.

AZENHA, E.G.; Serra, A.C.; Pineiro, M.; Pereira, M.M.; Melo, J.S.; Arnaut, L.G.; Formosinho, S.J.; Gonsalves, A.M.R. Heavy-atom effects on metalloporphyrins and polyhalogenated porphyrins. **Chem. Phys.** 2002, 280, 177–190.

BAKER, E. W.; Palmer, S. E.; in **“The porphyrins”**, ed. Dolphin D. 1, Acad. Press New York, 485, 1978.

BATTIONI, P. et al. Preparation of functionalized polyhalogenated tetraaryl-porphyrins by selective substitution of the p-Fluorines of meso-tetra-(pentafluorophenyl)porphyrins. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 25, p. 2893–2896, 1991.

BECKER, R. S.; ALLISON, J. B. **Metalloporphyrins. Electronic Spectra and nature of perturbations.II**, group IIA, IIB, and IVA derivatives. *J. Phys. Chem.*, 67, 2669-2675, 1963.

BIOLOGICAL APPLICATIONS; *J. Med. Chem.* 62, 5261–5275, 2019.

BOOSALIS, M. G. The Role of Selenium in Chronic Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 23, p. 152–160, 2008.

BRAGA, A. L., Zeni, G., Andrade, L. H., Silveira, C.C. 1997.Stereoconservative formation and reativity of α -chalcogen-functionalized vinylithium compounds from bromo-vinylic chalcogens. **Synlett** 5,595-596.

BUCHLER, J. W. **synthesis and Proprieties of Metalloporphyrins**. Em:

BUCHLER, J. W. **Synthesis and Proprieties of Metalloporphyrins**. Em: DOLPHIN, D. (Ed.), *The Porphyrins: Structure and Synthesis*. New York: Academic Press, 1978, Cap. 10, Vol. 1, p. 390-439.

CASTRO, K. A. D. F. et al. Copper–Porphyrin–Metal–Organic Frameworks as Oxidative Heterogeneous Catalysts. **ChemCatChem**, v. 9, n. 15, p. 2939–2945, 2017.

COSTA, J. I. T. et al. 5,10,15,20-Tetrakis(Pentafluorophenyl)Porphyrin: a Versatile Platform To Novel Porphyrinic Materials. **Journal of Porphyrins and Phthalocyanines**, v. 15, n. 11n12, p. 1116–1133, 2011.

COUTO, G. C.; Rodrigues, J. C.; Pacheco, B. S.; Damé, L; Paschoal, J. D.; Seixas, F. K.; Acunha, T. V.; Iglesias, B.; Collares, T., Zinc(II), copper(II) and nickel(II) ions improve the selectivity of tetra-cationic platinum(II) porphyrins in photodynamic therapy and stimulate antioxidant defenses in the metastatic melanoma lineage (A375), **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101942>

CRUZ, I. et al. Neurocysticercosis: optimal dose treatment with albendazole. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 133, n. 1–2, p. 152 – 154, 1995.

DE OLIVEIRA, K. T. et al. Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 1, p. 310–335, 2015.

DE PAULA, R. et al. Kinetic study of meso-tetraphenylporphyrin synthesis under microwave irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 453–459, 2008.

DE SOUZA, D. et al. New organochalcogen multitarget drug: Synthesis and antioxidant and antitumoral activities of chalcogenozidovudine derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 3329–3339, 2015.

DEMAS, J. N. Photophysical pathways in metal complexes. **Journal of Chemical Education**, v. 60, n. 10, p. 803, 1983.

DOLPHIN, D. (Ed.), **The Porphyrins: Structure and Synthesis**. New York: Academic Press, 1978, Cap. 10, Vol. 1, p. 390-439.

DOLPHIN, D. The Porphyrins; **Academic Press: New York**, 1978.

DU, Y. et al. Cationic N-Confused Porphyrin Derivative as a Better Molecule Scaffold for G-Quadruplex Recognition. **Bioorgan. Med. Chem.** 2010, 18 (3), 1111–1116.

FERRONI, C. et al. Wool Keratin 3D Scaffolds with Light-Triggered Antimicrobial Activity. **Biomacromolecules**, v. 17, n. 9, p. 2882–2890, 2016.

FOLETO, P. Síntese, caracterização, estudo fotofísico e interação Molecular de novas calcogenoporfirinas derivadas da 5,10,15,20–tetrakis(pentafluorofenil)porfirina **Tese de Doutorado**, UFSM, santa maria, 2019.

FOLLETO, P. et al. A New Protocol for the Synthesis of New Thioaryl-Porphyrins Derived from 5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: Photophysical Evaluation and DNA-Binding Interactive Studies, **Molecules**, 23, 2588, 2018.

FRIEBEN, et al. Development of Isoselenocyanate Compounds' Syntheses and Biological Applications, **J Med Chem** 2019, 13;62(11):5261-5275. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01698.

FUHRHOP, J.-H.; SMITH, K. M. Laboratory methods. Em: FALK, J. E. (Ed.) **Porphyrins and Metalloporphyrins**, New York: Elsevier, 1975, Cap. 19, p. 757-861.

GAMELAS, S. R. D. Porphyrin derivatives and mRNA alternative splicing induced by photodynamic therapy. **Dissertação De Mestrado, Universidade De Aveiro, Portugal**, , 2016.

GHOSH, A.; MAITY, D. K.; RAVIKANTH, M. **Aluminium(III) porphyrin based axial-bonding type dyads containing thiaporphyrins and expanded thiaporphyrins as axial ligands**. *New J. Chem.*, 36, 2630–2641, 2012.

GOMES, M. C. et al. Cationic galactoporphyrin photosensitisers against UV-B resistant bacteria: Oxidation of lipids and proteins by 1O_2 . **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 12, n. 2, p. 262–271, 2013.

GOMES, M. C. et al. Photodynamic inactivation of *Penicillium chrysogenum* conidia by cationic porphyrins. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 10, n. 11, p. 1735–1743, 2011.

GONSALVES, A. M. D. A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PEREIRA, M. M. Some new aspects related to the synthesis of meso-substituted porphyrins. **J. Heterocycl. Chem**, 1991.

GROVES, J. T., McMurray, T. J.; in “Citocrome P-450, Structure, Mechanism and Biochemistry”, **Ed. Plenum.Press**, New York, 1986.

GULDI, D. M. Fullerene-porphyrin architectures; photosynthetic antenna and reaction center models. **Chemical Society Reviews**, v. 31, n. 1, p. 22–36, 2002.

HATFIELD, D. L. et al. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. **Trends Biochem Sci**. 2014; 39:112–120.

HEWAGE, N. et al. Introduction of carboxylic ester and acid functionalities to meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin and their limited electronic effects on the chromophore. **Dyes and Pigments**, v. 121, p. 159–169, 2015.

HOLBEN D. H. et al. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. **J Am Diet Assoc**. 1999; 99:836–843.

HORROCKSJR, W. D.; WONG, CHING-PING. **Lanthanide porphyrin complexes. Evaluation of nuclear magnetic resonance dipolar probe and shift reagent capabilities.** *J. Am. Chem. Soc.*, 98(23), 7157–7162, 1976.

IGLESIAS et al. New platinum(II)–bipyridyl corrole complexes: Synthesis, characterization and binding studies with DNA and HSA, **Journal of Inorganic Biochemistry**, V. 153, p. 32-4, 2015.

IGLESIAS, B. A., **Síntese e Propriedades Espectroscópicas e Eletroquímicas de uma Triazeno-porfirina**, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, 2012.

IVERSEN, P. et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. **Journal of Urology**, v. 164, n. 5, p. 1579–1582, 2000.

JONES, D. P. Redox sensing: Orthogonal control in cell cycle and apoptosis signalling. **Journal of Internal Medicine**, v. 268, n. 5, p. 432–448, 2010.

KADISH K. M. et al. Manual de Porphyrin Science. Vol. 23. **Imprensa Científica Mundial**; Cingapura: 2012. pp. 3–80.

KADISH K. M. Smith KM, Guilherme R, editores. O manual da porfirina. 1-10. **Imprensa Acadêmica**; Boston: 1999 e Vols. 11 - 20 , 2003.

KADISH, K. M., Smith, K. M., e Guillard, R. The Porphyrin Handbook; 1st ed. ed.; **Academic Press: San Diego**, 2000.

KALDOR, S. W. et al. Viracept (nelfinavir mesylate, AG1343): A potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 24, p. 3979–3985, 1997.

KIM, J. B.; LEONARD, J. J.; LONGO, F. R. A Mechanistic Study of the Synthesis and Spectral Properties of mero-Tetraarylporphyrins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 11, p. 3986–3992, 1972.

KRYUKOV, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science**. 2003; 300:1439–1443.

LEONARDO, M. M.; MORAES, P. C. G.; MENDONÇA, J. P. R. F. Hemoglobina extracelular gigante de *glossascotex paulistus*: um extraordinário sistema supramolecular hemoproteico. **Química Nova**. Vol. 34, n. 1, p. 119-130, 2011.

LIU, N.-W.; LIANG, S.; MANOLIKAKES, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. **Synthesis**, v. 48, n. 13, p. 1939–1973, 2016.

LINDSEY, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Keamey, P. C.; Marguerettaz, A. M. J. **Org. Gem.** 1987, 52, 827-836.

MAYER, I., Obtenção e Propriedades de *Meso* Tetra(piridil)porfirinas Supermoleculares e ds Nanomaterias Obtidos por Montagem Eletrostática Camada por Camada, Tese de Doutorado, **Universidade de São Paulo**, 2005.

MACDONALD, Ian J.; DOUGHERTY, Thomas J. Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, v. 5, n. 02, p. 105-129, 2001.

MENEZES, P. H. et al. Efficient Chiral Discrimination by ⁷⁷Se NMR. **Organic letters**, v. 5, n. 10, p. 1601–1604, 2003.

MEOTTI, F. C.; NOGUEIRA, C. W. Ações biológicas de compostos de selênio e telúrio: efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central. **Ciência & Natura**, v. 25, p. 163–187, 2003.

MERCIER-GUYON, C.; CHABANNES, J. P.; SAVIUC, P. The role of captodiamine in the withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. **Current Medical Research and Opinion**, v. 20, n. 9, p. 1347–1355, 2004.

MUGESH, G. et al. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds, **Chem. Rev.** 101, 2125-2179, 2001.

MULLER, A. et al. GLUTATHIONE PEROXIDASE-LIKE ACTIVITY *IN VITRO* AND ANTIOXIDANT CAPACITY OF PZ 51 (EBSELEN). **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3235–3239, 1984.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255–6285, 2004.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255–6285, 2004.

OLIVEIRA, V. A.; Iglesias, B. A.; Auras, B. L.; Neves, A.; Terenzia, H., Photoactive meso-tetra(4-pyridyl)porphyrin-tetrakis-[chloro(2,2'-bipyridine)platinum(II) derivatives recognize and cleave DNA upon irradiation, **Dalton Trans.**, 2016, DOI: 10.1039/C6DT04634G

OL'SHEVSKAYA, V. A. et al. Synthesis and antitumor activity of novel tetrakis [4-(closo-carboranylthio)tetrafluorophenyl] porphyrins. **Russian Chemical Bulletin, International Edition**, v. 63, n. 10, p. 2383–2387, 2014.

OSTFIELD, D.; TSUITUI, M. **Novel metalloporphyrins-syntheses and implications**. *Acc. Chem. Res.*, 7, 52-58, 1974.

PAPP L. V. et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. **Antioxid Redox Signal**. 2007; 9:775–806.

PARNHAM, M. J.; KINDT, S. A novel biologically active seleno-organic compound—II. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3247–3250, 1984.

PIVETTA, R.C.; Auras, B.L.; de Souza, B.; Neves, A.; Nunes, F.S.; Cocca, L.H.Z.; de Boni, L.; Iglesias, B.A. Synthesis, photophysical properties and spectroelectrochemical characterization of 10-(4-methyl-bipyridyl)-5,15-(pentafluorophenyl)corrole. **J. Photochem. Photobiol. A Chem.** 2017, 332, 306–315.

POWELL, W. H. Revised nomenclature for radicals, ions, radical ions and related species. **Pure and Applied Chemistry**, v. 65, n. 6, p. 1357–1455, 1993.

RHO, S. B.; KIM, B. R.; KANG, S. A gene signature-based approach identifies thioridazine as an inhibitor of phosphatidylinositol-3'-kinase (PI3K)/AKT pathway in ovarian cancer cells. **Gynecologic Oncology**, v. 120, n. 1, p. 121–127, 2011.

RICHARDS, R.A.; HAMMONS, K.; JOE, M.; MISKELLY, G.M. **Observation of a stable watersoluble lithium porphyrin**. *Inorg. Chem.*, 35, 1940-1944, 1996.

RIES, A. S.; Cargnelutti, J. F.; Basso, G.; Acunha, T. V.; Iglesias, B. A.; Flores, E. F.; Weiblen, R., Water-soluble tetra-cationic porphyrins display virucidal activity against

Bovine adenovirus and Bovine alphaherpesvirus 1, **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101947>

SAMAROO, D. et al. meso-Tetra(pentafluorophenyl)porphyrin as a efficient platform for combinatorial synthesis and the selection of new photodynamic therapeutics using a cancer cell line. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 9, n. 6, p. 998–1011, 2007.

SANCINETO, L. et al. Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DISEBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with anti-HIV Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 24, p. 9601–9614, 2015.

SANDERS, J. K. M.; BAMPOS, N.; CLYDE-WATSON, Z.; DARLING, S. L.; HAWLEY, J. C.; KIM, Hee-Joon.; MAK, C. C.; WEBB, S. J. **The axial coordination chemistry of metalloporphyrins**. Eds: KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. (Eds.), *The porphyrin handbook: Inorganic, Organometallic and Coordination Chemistry*. San Diego: Academic Press, 1999, p. 439.

SCHWARZ, K. Selenium As An Integral Part Of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. **Proc. Soc. Exp. Biol. And Med.**, V. 79, P. 3292, 1951.

SENGE, M. O. et al. Nonlinear Optical Properties of Porphyrins. **Advanced Materials**, v. 19, n. 19, p. 2737–2774, 2007.

SESSLER, J. L.; VIVIAN, A. E.; SEIDEL, D.; BURRELL, A. K.; HOEHNER, M.; MODY, T. D.; GEBEUEER, A.; WEGHORN, S. J.; LYNCH, V. **Actinide expanded porphyrin complexes**. *Coord. Chem. Rev.* 216-217, 411-434, 2001.

SEVRIN, M. et al. Transformation of selenides to alkylhalides new routes for homologization of primary alkylhalides. **Tetrahedron Letters**, v. 17, n. 30, p. 2647–2650, 1976.

SPILLER, W.; Kliesch, H.; Wohrle, D.; Hackbarth, S.; Roder, B.; Schnurpfeil, G. Singlet oxygen quantum yields of different photosensitizers in polar solvents and micellar solutions. **J. Porphyr. Phthalocyanines** 1998, 2, 145–158.

SUN, Z. et al. Synthesis of substituted meso-tetraphenylporphyrins in mixed solvent systems. **Arkivoc**, v. 2013, n. 3, p. 389–400, 2013.

TABARELLI, G. et al. Synthesis and Antitumoral Lung Carcinoma A549 and Antioxidant Activity Assays Of New Chiral β -Aryl-Chalcogenium Azide Compounds. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 27, p. 8423–8430, 2017.

THIERMANN, H. et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. **Toxicology Letters**, v. 107, n. 1–3, p. 233–239, 1999.

TSVIRKO, M. P.; Stelmakh, G. F.; Pyatosin, V. E.; Solovyov, K. N.; Kachura, T. F.; Piskarskas, A. S.; Gadonas, R. A. **Fast electronic relaxation in lathanide porphyrins**. *Chem. Phys.*, 106(3), 467–476, 1986.

TÜXEN, J. et al. Highly fluorous porphyrins as model compounds for molecule interferometry. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 25, p. 4823–4833, 2011.

VALEUR, B. **Molecular fluorescence: Principles and applications**. 1. ed. Weinheim: Wiley, 2001.

VALICSEK, Z.; ELLER, G.; HORVÁTH, O. **Equilibrium, photophysical and photochemical examination of anionic lanthanum(III) mono- and bisporphyrins: the effects of the out-of-plane structure**. *Dalton Trans.*, 41, 13120-13131, 2012.

VARGAS, J. et al. Synthesis of chiral β -chalcogen amine derivatives and Gram-positive bacteria activity. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10444–10448, 2012.

VAROTTO, A.; Todaro, L.; Vinodu, M.; Koehne, J.; Liu, G.; Drain, C. M., Self-organization of a new fluorous porphyrin and C60 films on indium-tin-oxide electrode **Chem Commun (Camb)**, 2008 Oct 28;(40):4921-3. doi: 10.1039/b806795c

WAN, L.; QI, D.; ZHANG, Y. **The effect of β -saturated pyrrolic rings on the electronic structures and aromaticity of magnesium porphyrin derivatives: A density functional study**. *J. Mol. Graphics. Model.*, 30, 15-23, 2011.

WENDEL, A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound. II. Activity of PZ 51 in relation to glutathione peroxidase. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3241–3245, 1984.

WIJESEKERA, T. P.; DOLPHIN, D. Synthetic aspects of porphyrin and metalloporphyrin chemistry. Em: SHELDON, R. A. (Ed.), **Metalloporphyrin in catalytic oxidations**. New York: Marcel Dekker, 1994. Cap. 7, p. 193-239.

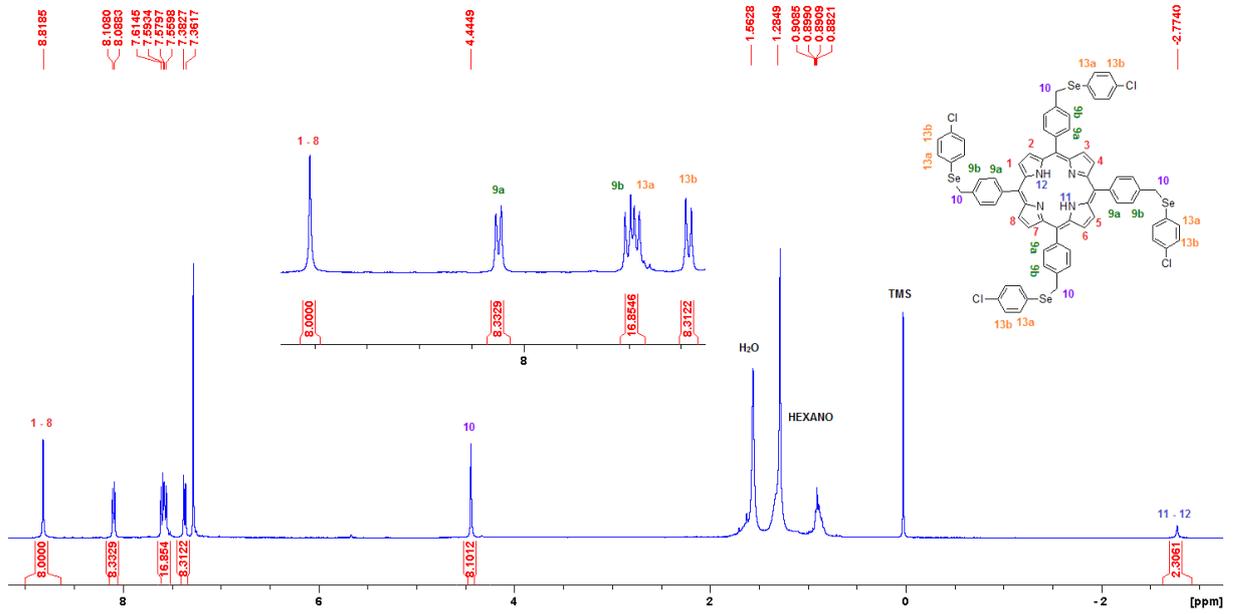
ZHI, Z. et al. Synthesis of Novel Diselenide-Linked Porphyrin Dimers under Phase-Transfer Catalysis Condition and Their Interactions with DNA, **Chemistry & Biodiversity** – Vol. 6, p. 1131, 2009.

ZHONG L, et al. Structure and mechanism of mammalian thioredoxin reductase: the active site is a redox-active selenolthiol/selenenylylsulfide formed from the conserved cysteine-selenocysteine sequence. **Proc Natl Acad Sci USA**. 2000; 97:5854–5859.

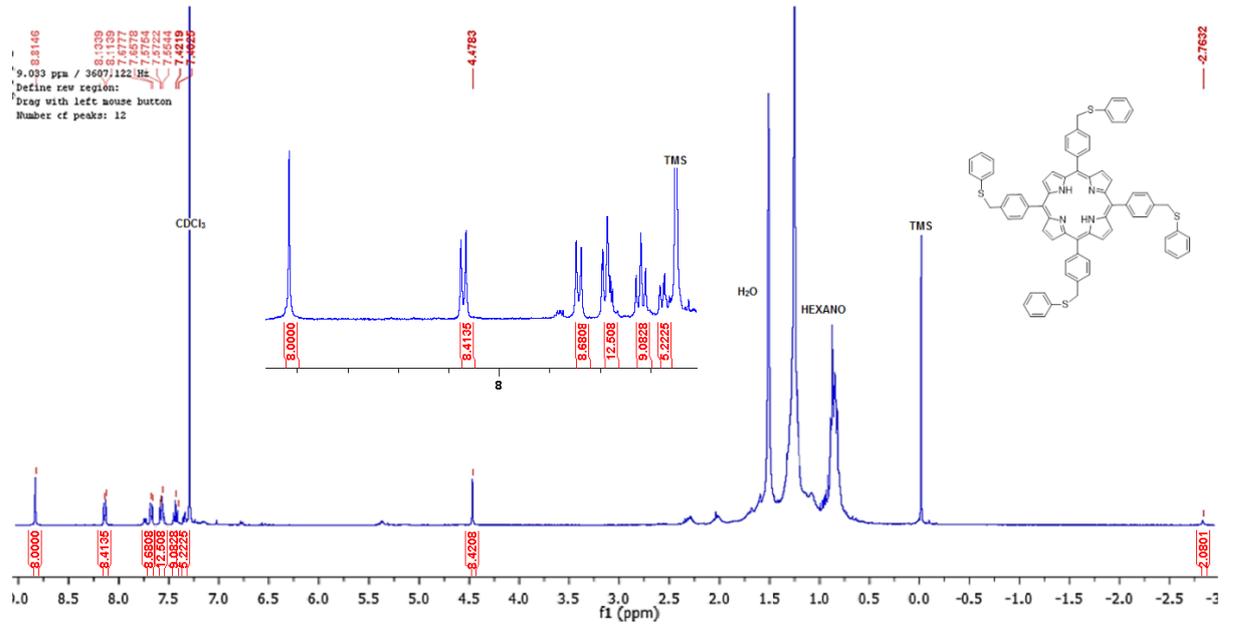
ZHONG, L.; HOLMGREN, A. Essential role of selenium in the catalytic activities of mammalian thioredoxin reductase revealed by characterization of recombinant enzymes with selenocysteine mutations. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 24, p. 18121–18128, 2000.

ZÖLLNER, M. J.; Becker, E.; Jahn, U.; Kowalsky, W.; Johannes, H-H., New Versatile Strategy towards Zinc(II)-, Copper(II)- and Cobalt(II)- Metallated Thiophene/Porphyrin-Hybrids, **Eur. J. Org. Chem.** 2010, 4426–4435

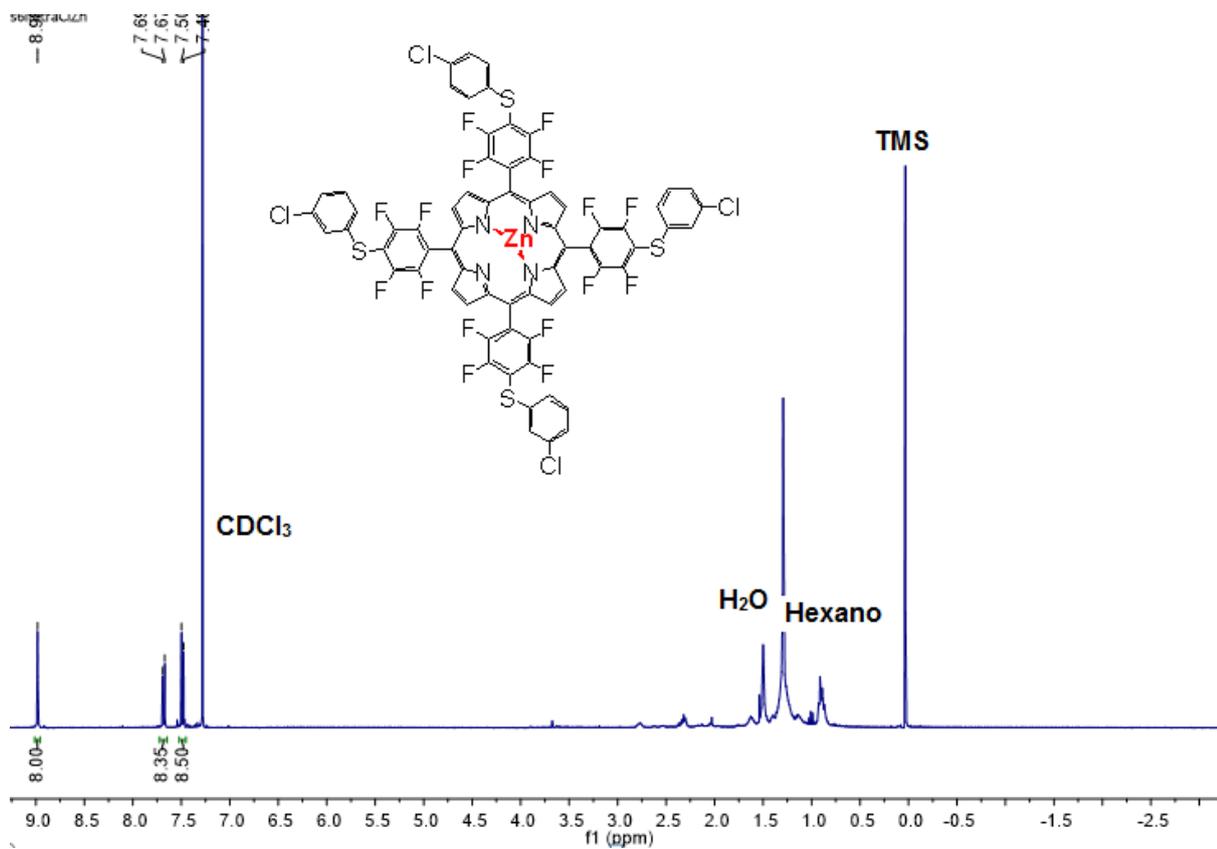
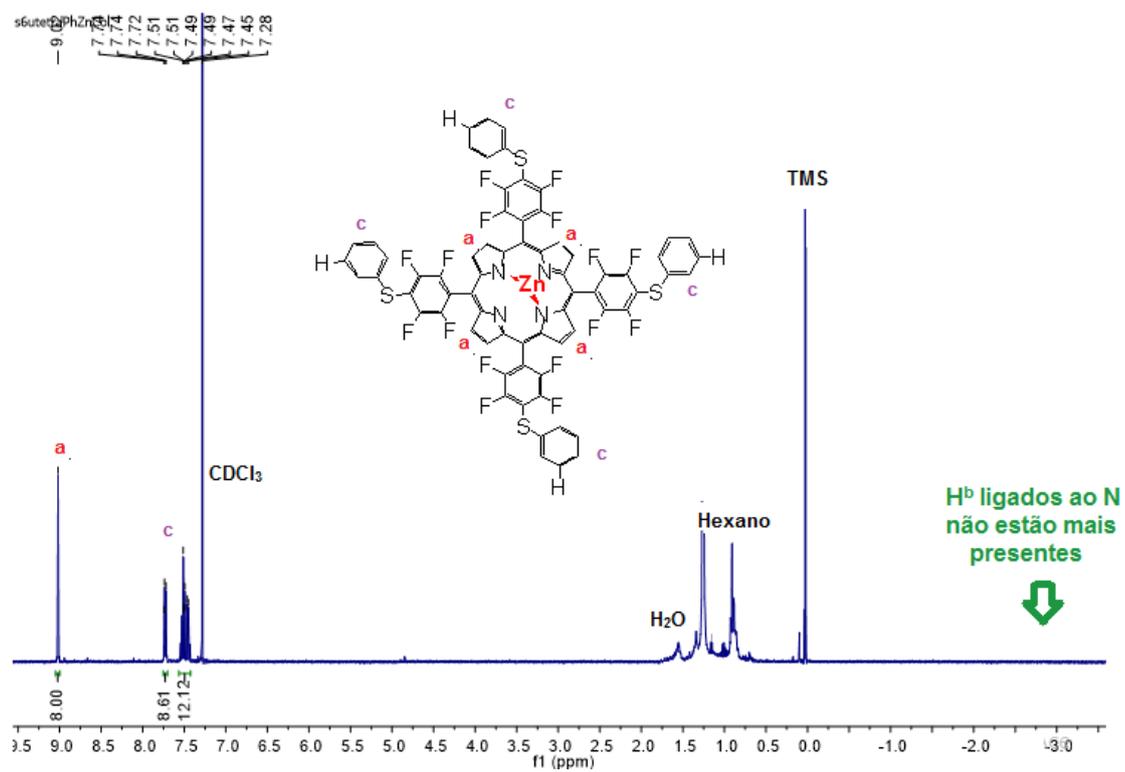
Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto 3c

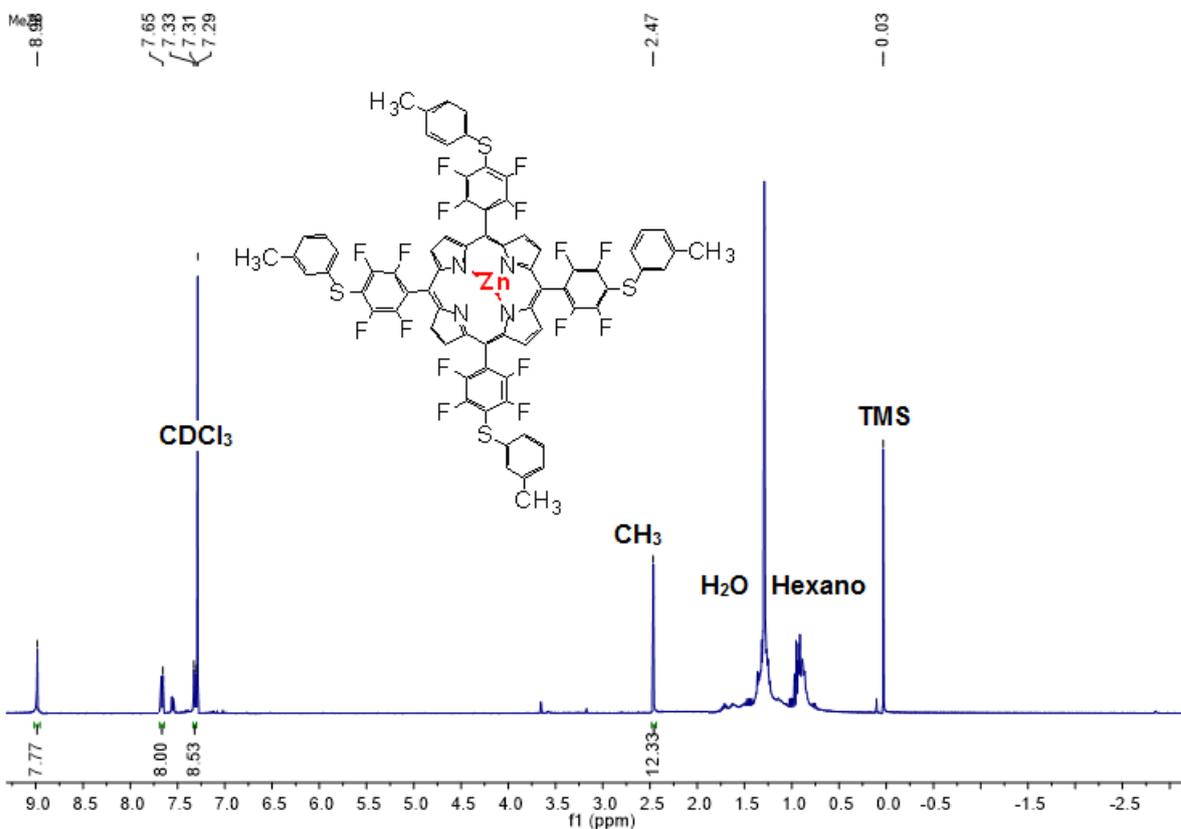
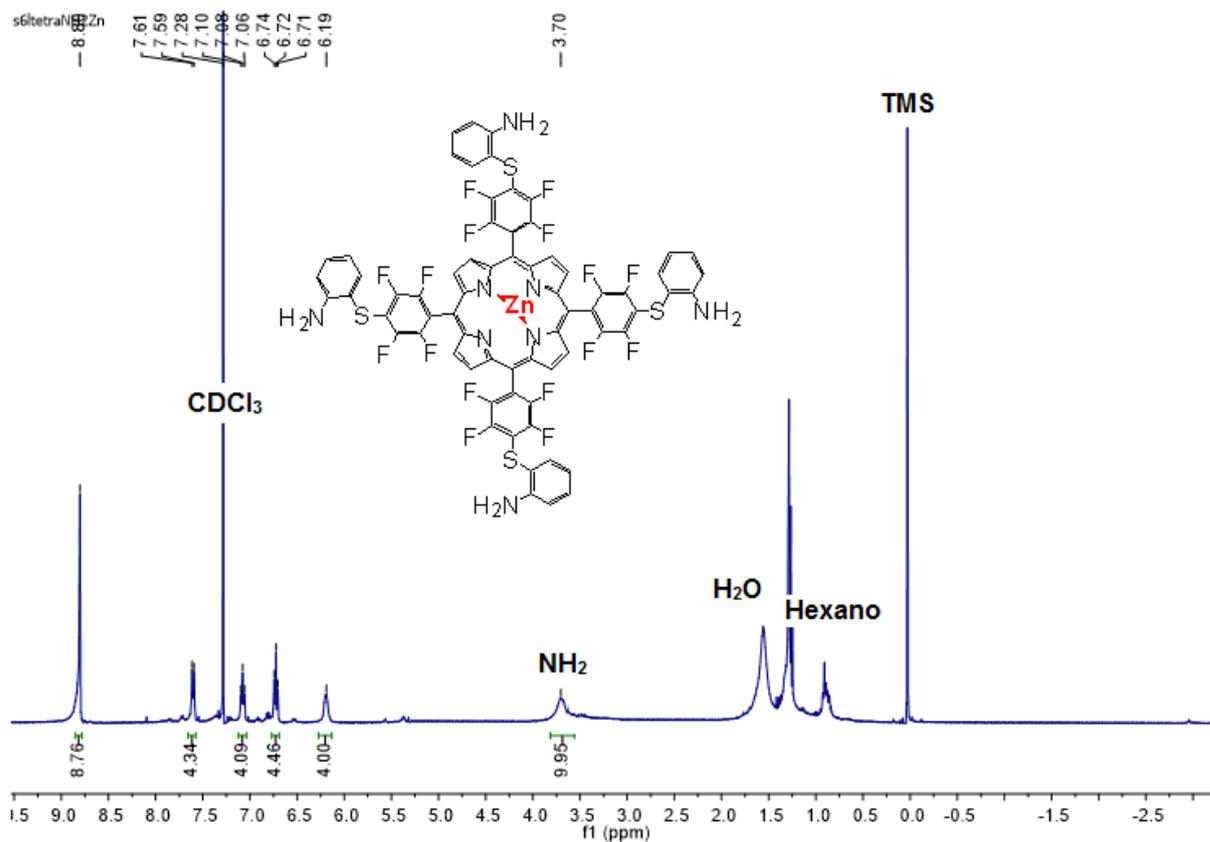


Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto 3d

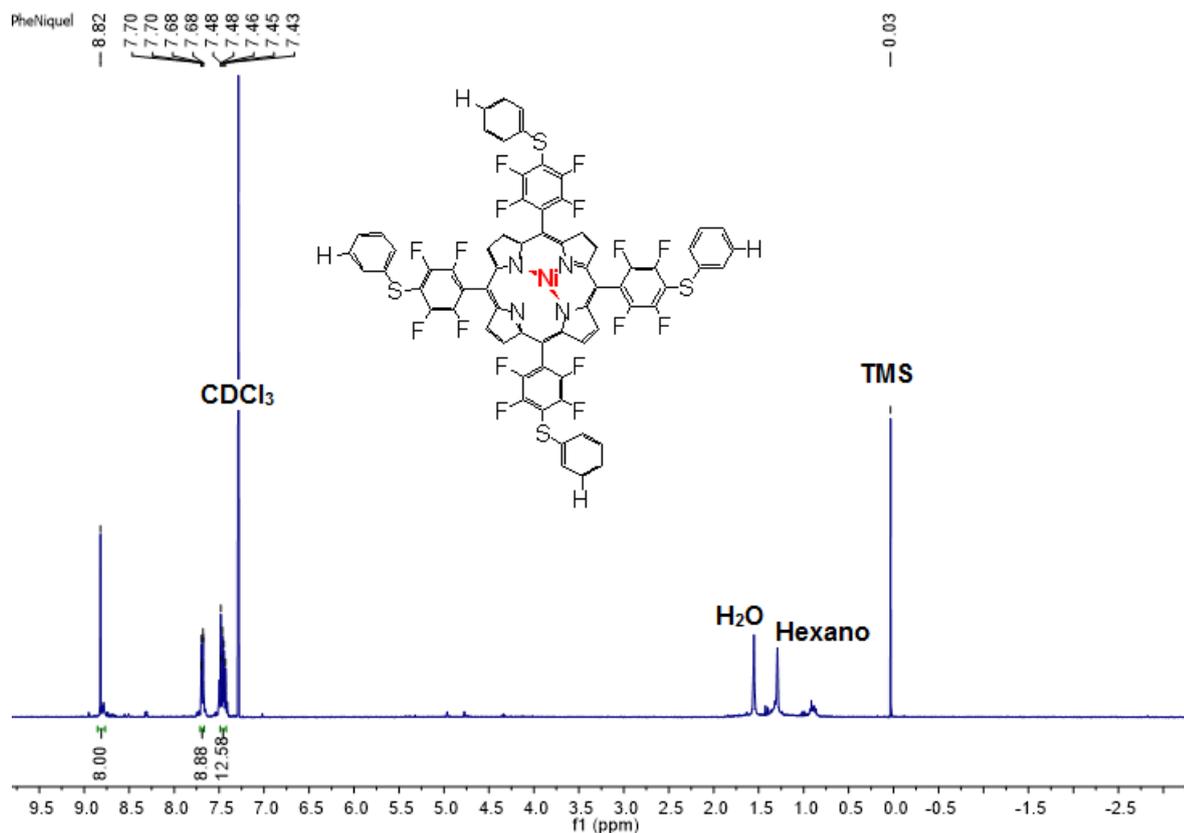
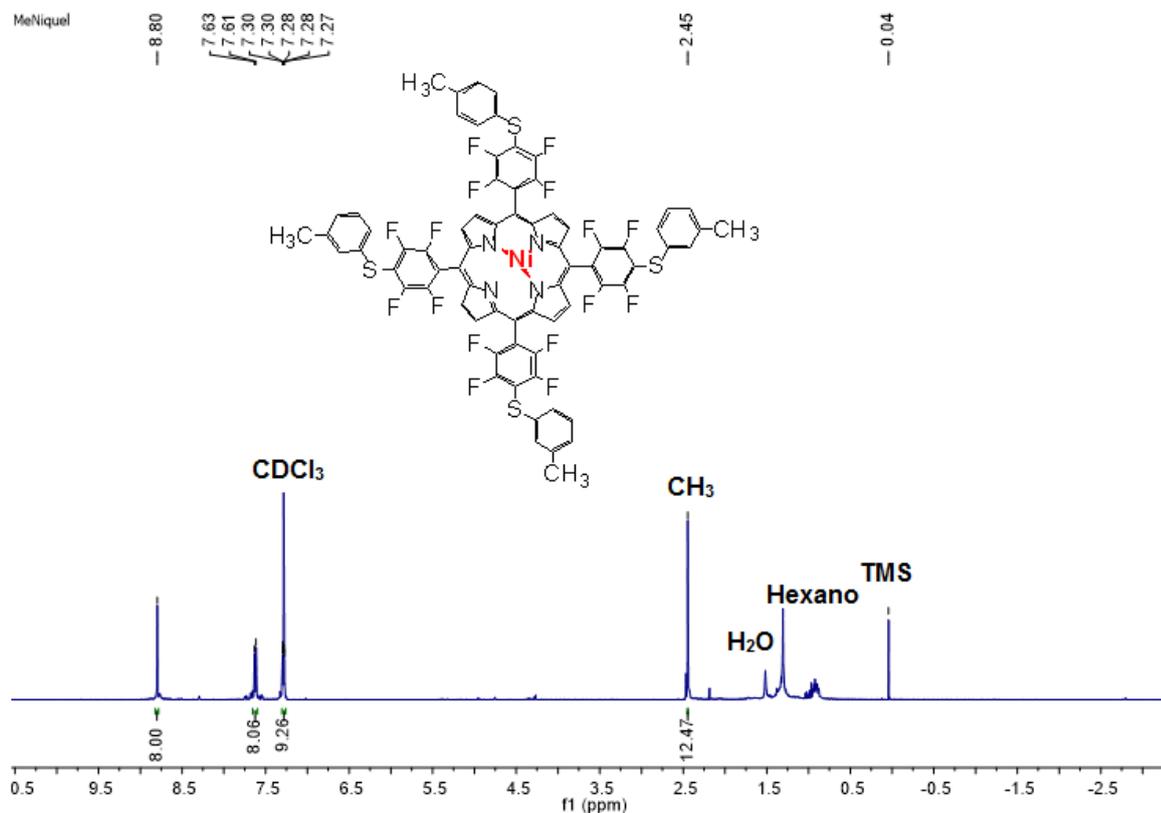


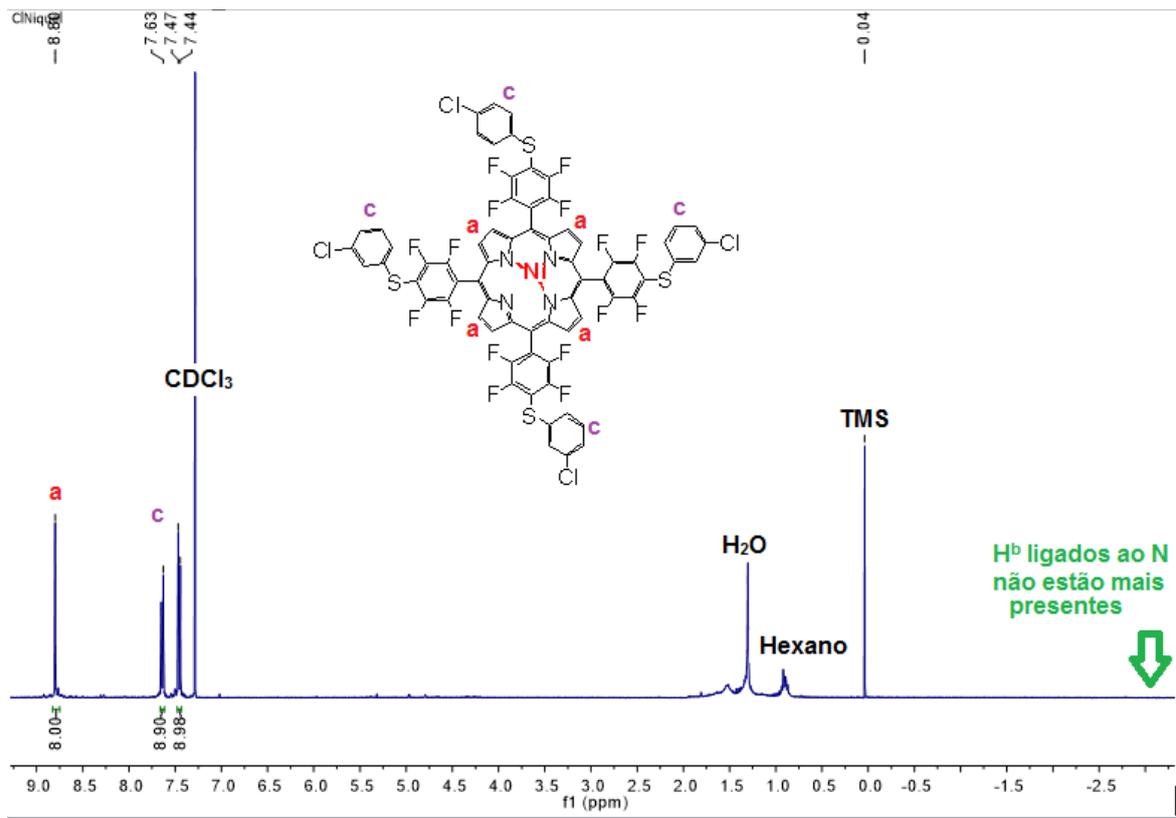
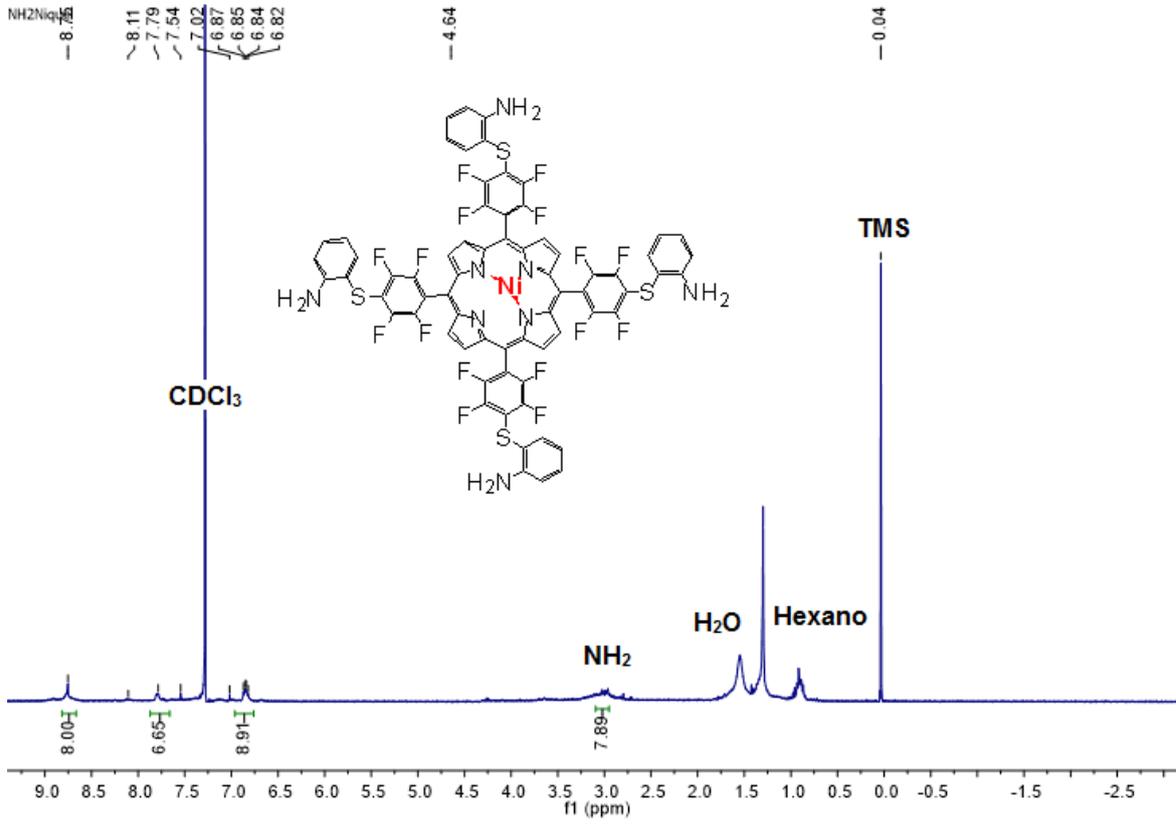
Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) das meloporfirinas com zinco



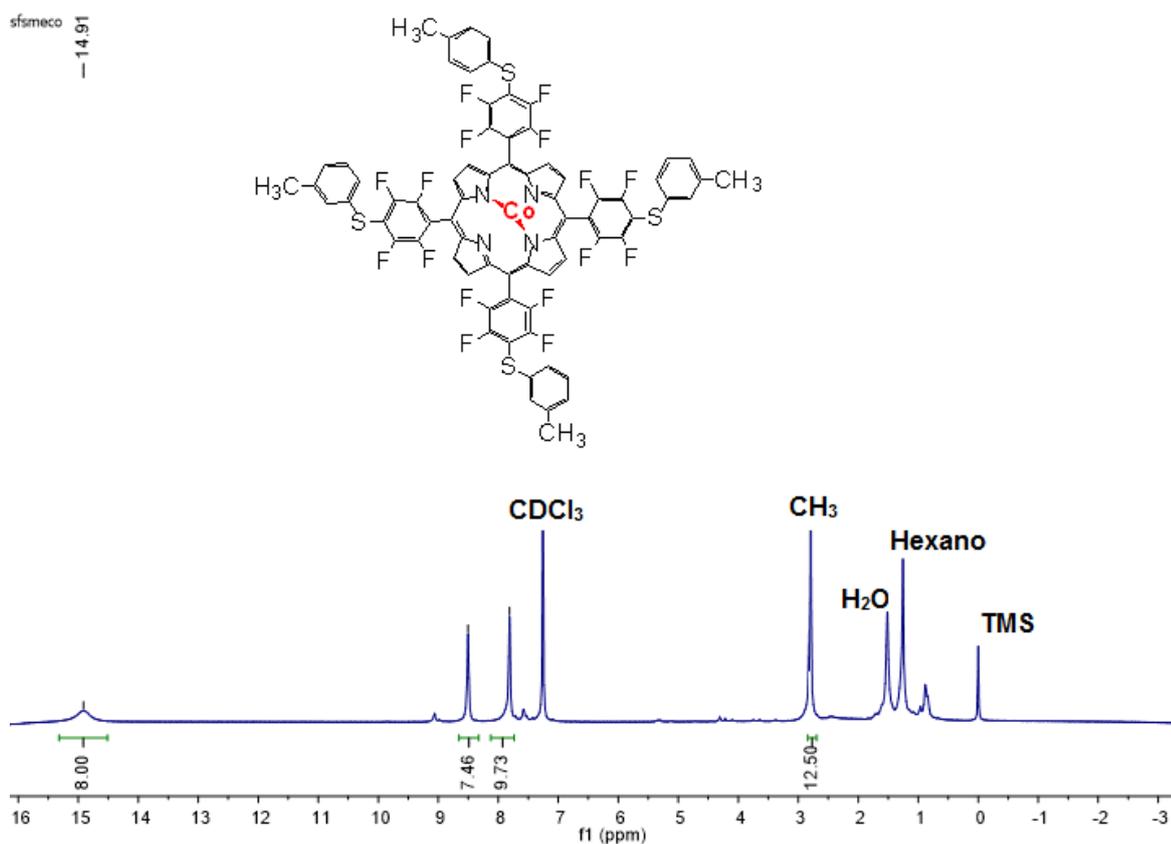
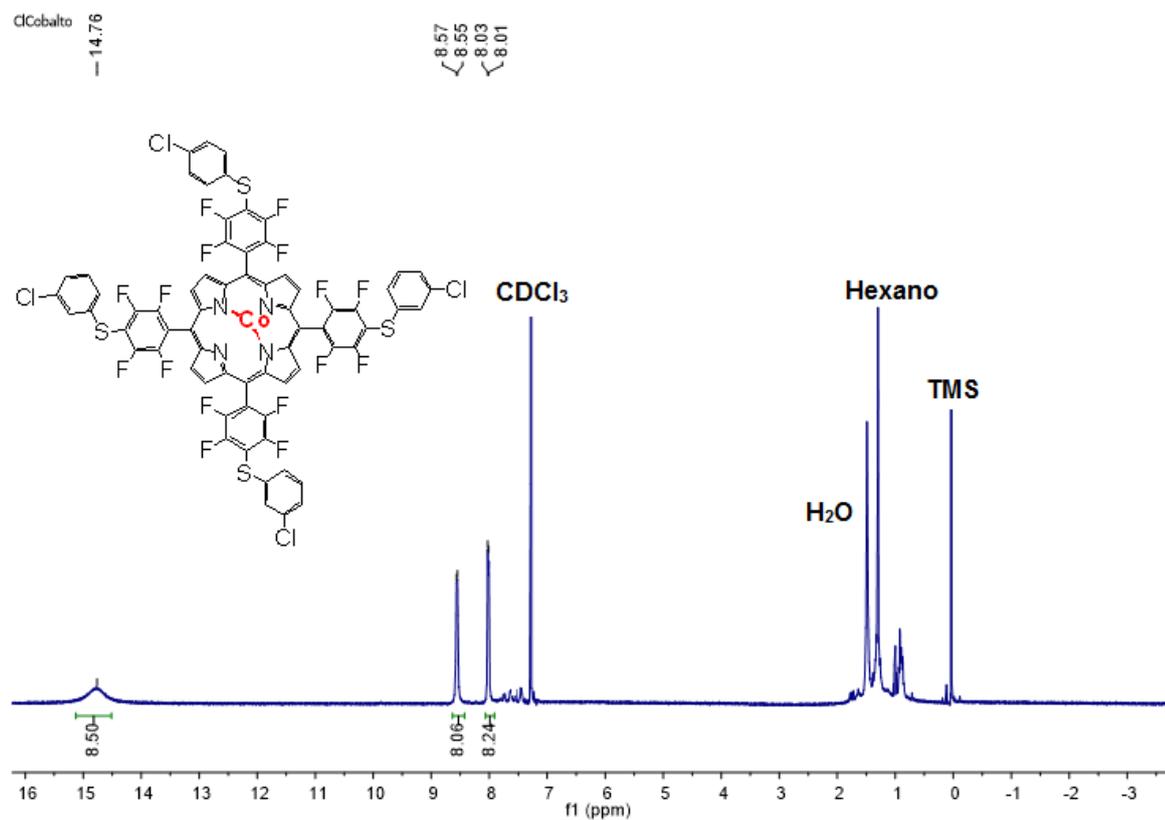


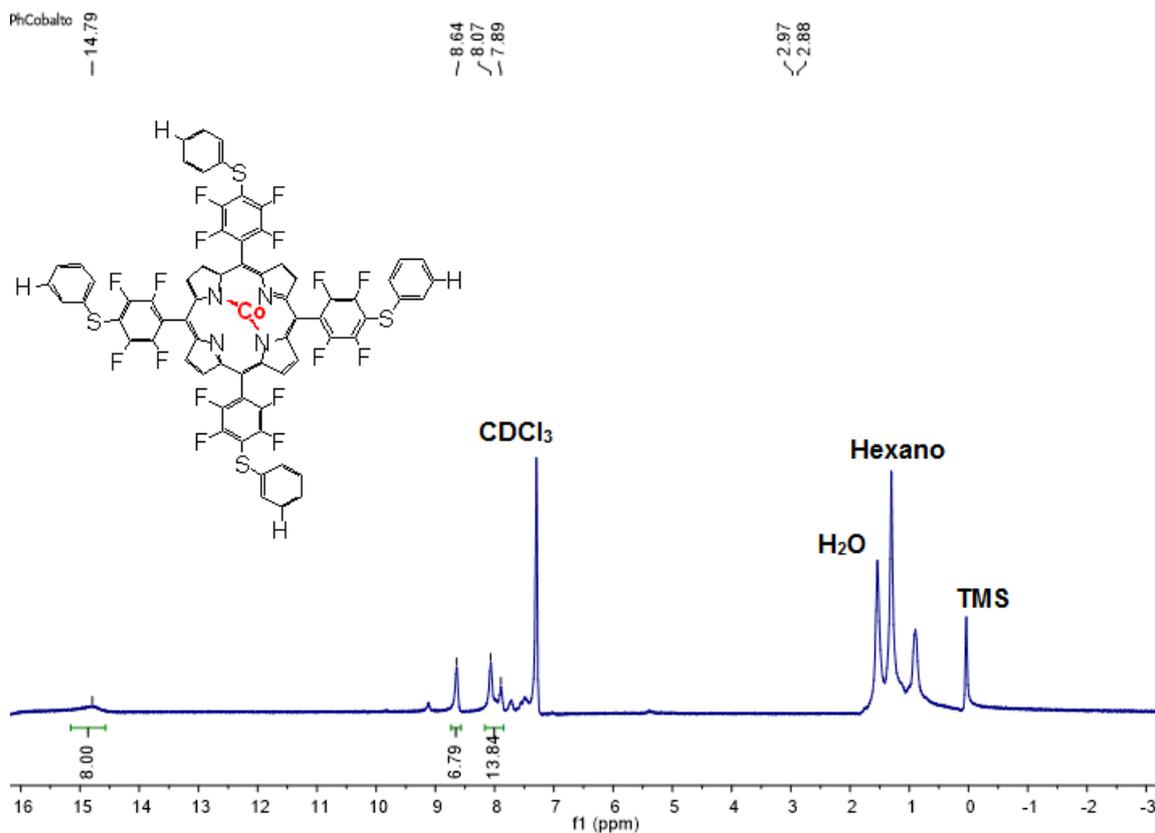
Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) das meloporfirinas com níquel



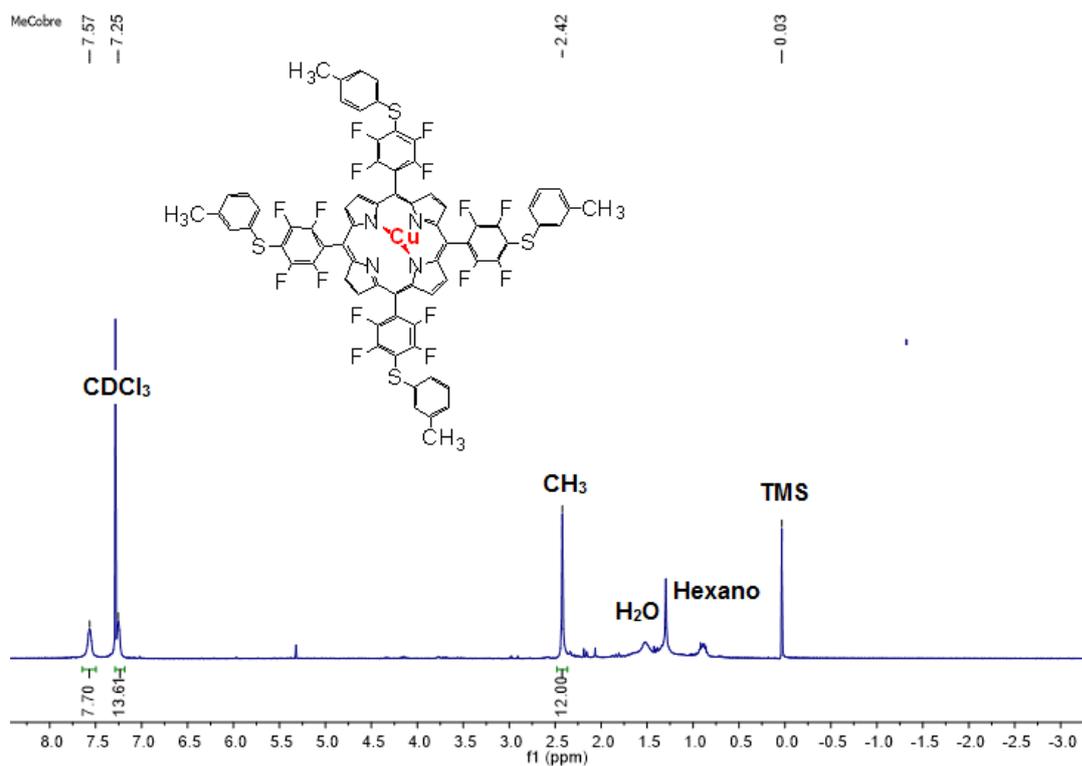


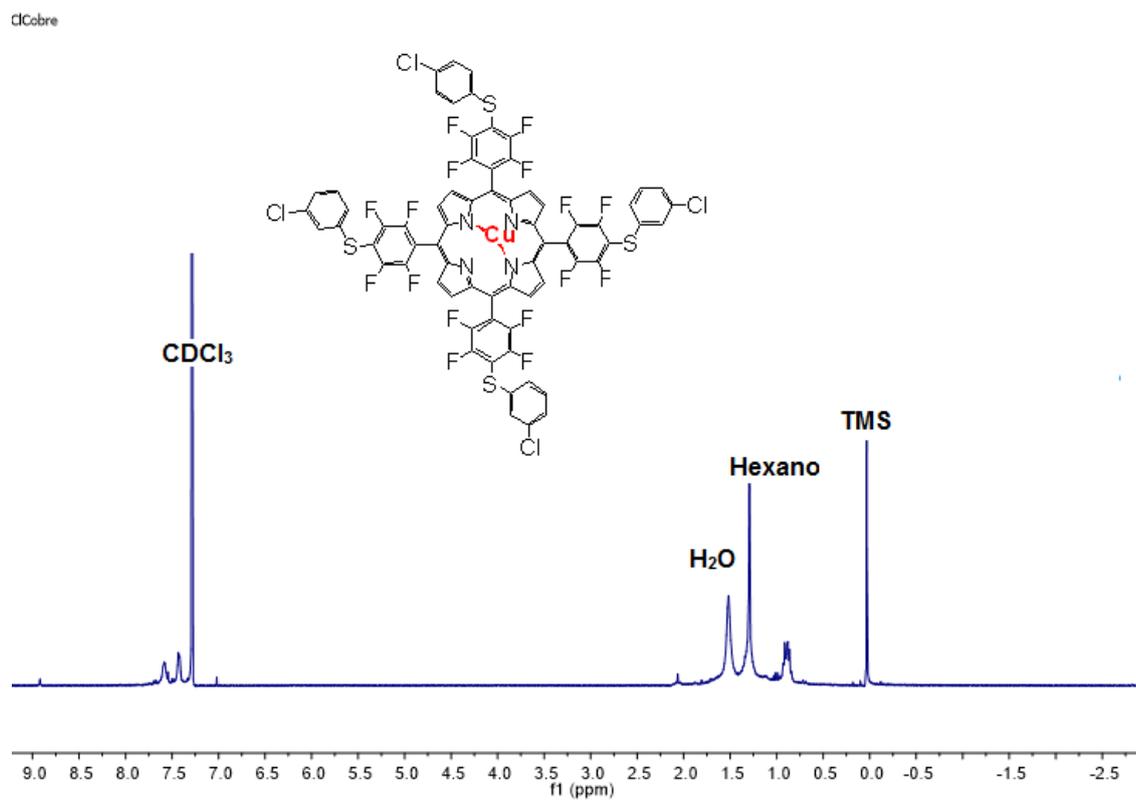
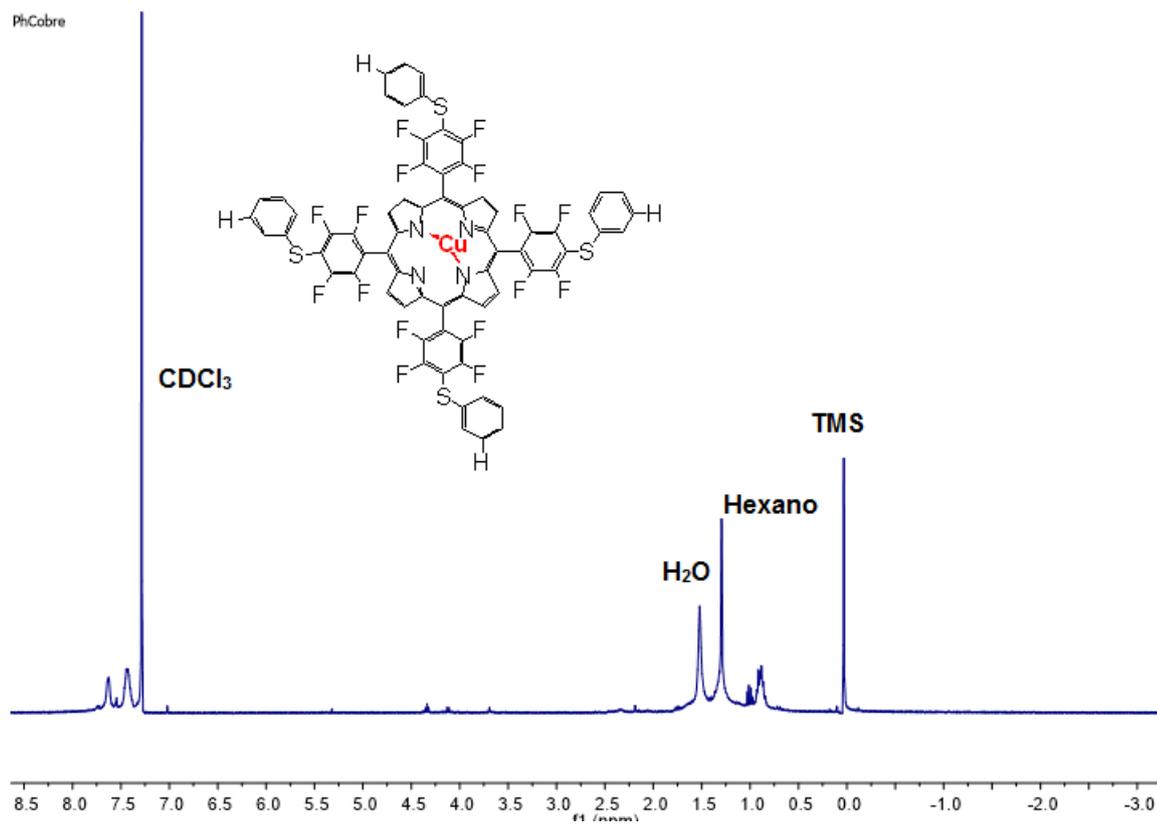
Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) das meloporfirinas com cobalto



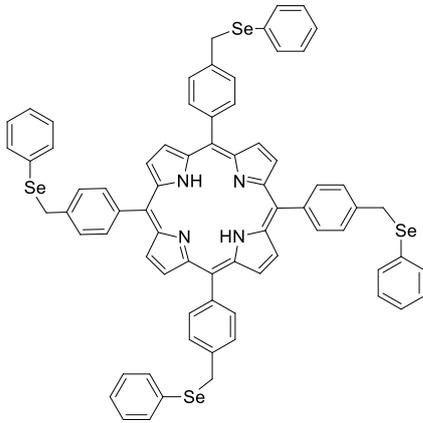


Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) das meloporfirinas com cobre



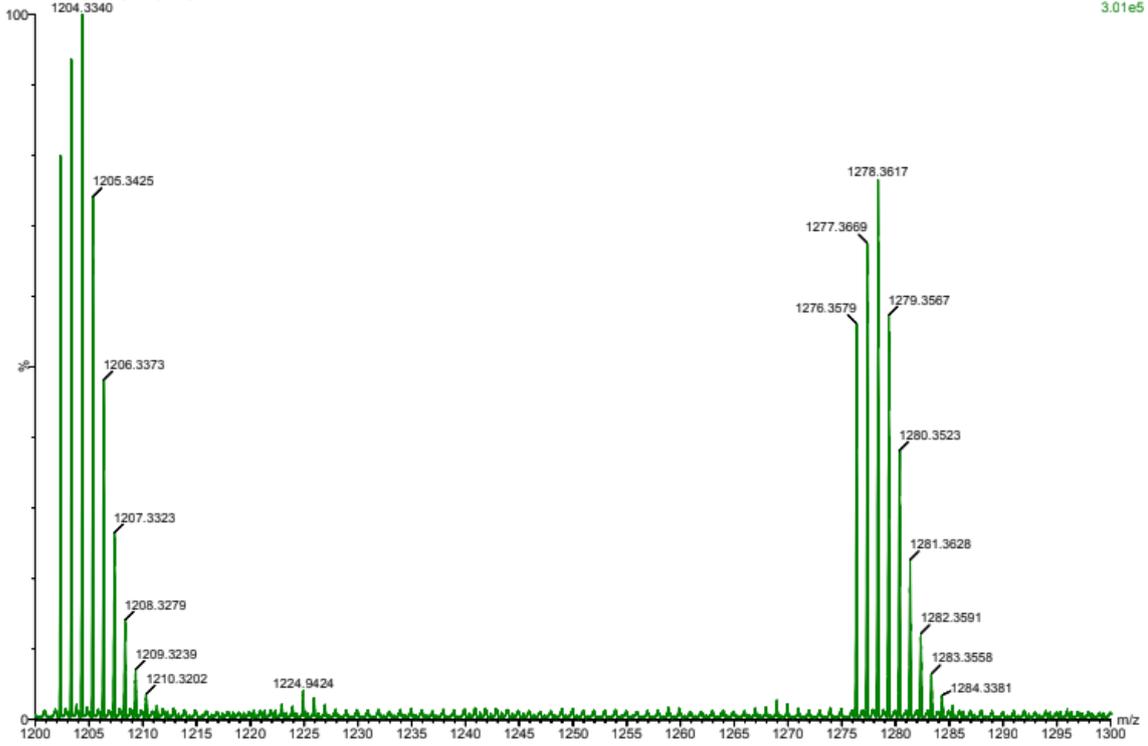


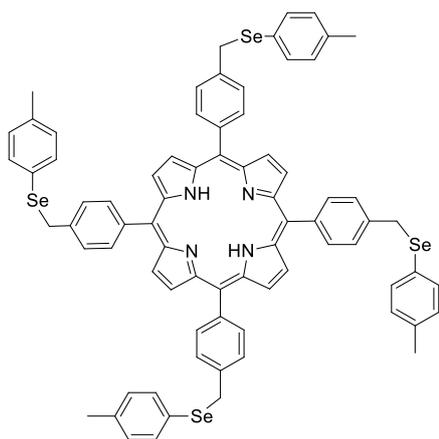
Espectrometria de massas de alta resolução



100 uL base
PBRSEP 30 (0.524) Cm (3:58)

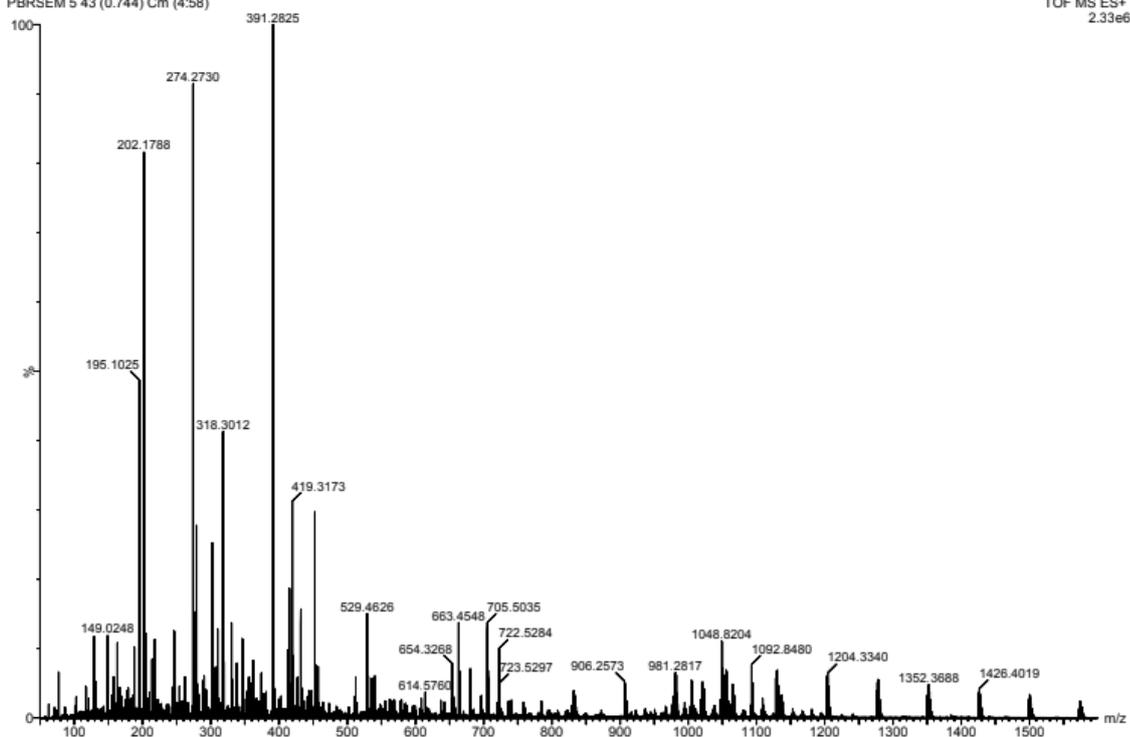
TOF MS ES+
3.01e5

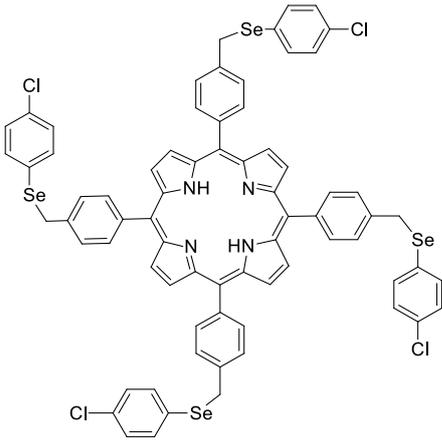




100 uL base

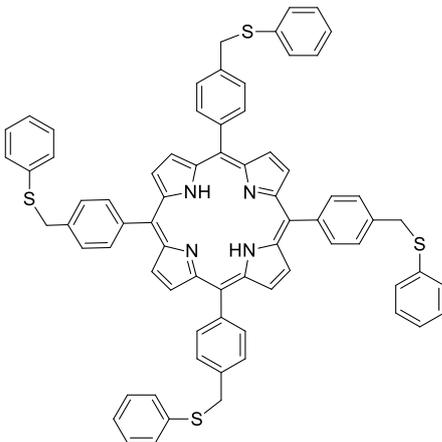
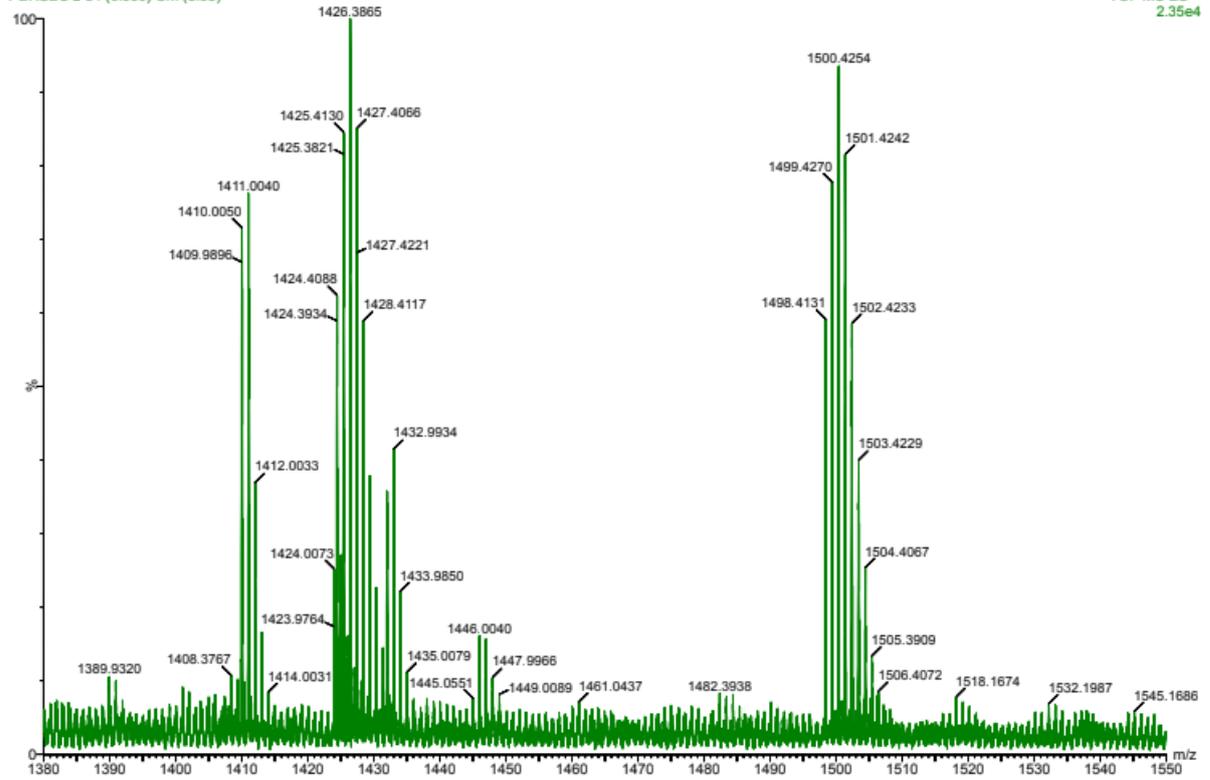
PBRSEM 5 43 (0.744) Cm (4:58)

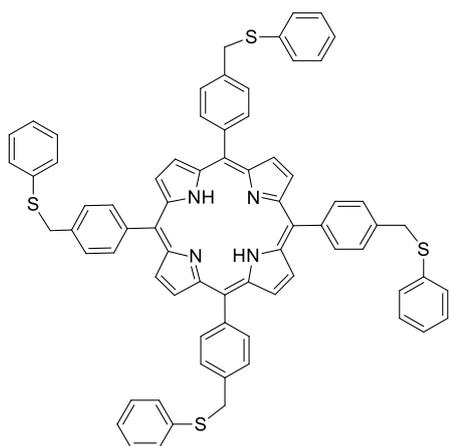
TOF MS ES+
2.33e6



100 μ L base
PBRSEC 2 54 (0.930) Cm (3:58)

TOF MS ES+
2.35e4





100 μ L base
PBRSPH 12 (0.220) Cm (4:58)

TOF MS ES+
1.19e5

