



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

**Catálise biomimética à base de Mn(III)-porfirinas:
hidroxilação de alceno por sistemas suportados em sílica e
estudos exploratórios da oxidação do contaminante
emergente triclosan**

Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão

João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

**Catálise biomimética à base de Mn(III)-porfirinas:
hidroxilação de alceno por sistemas suportados em sílica e
estudos exploratórios da oxidação do contaminante
emergente triclosan**

Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças

2^a Orientadora: Prof. Dra. Ilda Antonieta Salata Toscano

Co-orientador: Dr. Victor Hugo e Araújo Pinto

* Bolsista CNPq

João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2016

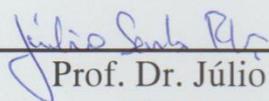
F178c Falcão, Nathália Kellyne Silva Marinho.
Catálise biomimética à base de Mn(III)-porfirinas:
hidroxilação de alceno por sistemas suportados em sílica e
estudos exploratórios da oxidação do contaminante emergente
triclosan / Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão.- João
Pessoa, 2016.
146f. : il.
Orientadores: Júlio Santos Rebouças, Ilda Antonieta Salata
Toscano
Coorientador: Victor Hugo e Araújo Pinto
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA
1. Química inorgânica. 2. Porfirinas de Mn. 3. Modelos
biomiméticos. 4. Catálise. 5. Sílica-gel. 6. Catálise
heterogênea. 7. Triclosan.

UFPB/BC

CDU: 546(043)

**Catálise biomimética à base de Mn(III)-porfirinas:
Hidroxilação de alceno por sistemas suportados em sílica e
estudos exploratórios da oxidação do contaminante emergente
triclosan.**

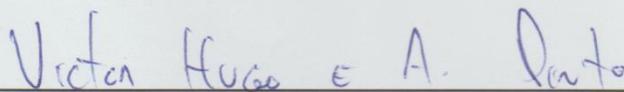
Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Nathália Kellyne
Silva Marinho Falcão e aprovada pela banca examinadora em 05
de fevereiro de 2016.



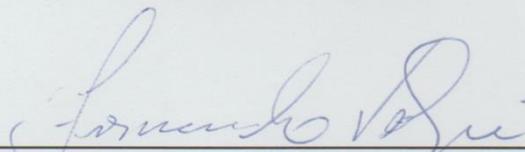
Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças
Orientador/Presidente



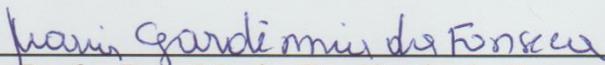
Profa. Dra. Ilda Antonieta Salata Toscano
2ª. Orientadora



Dr. Victor Hugo e Araújo Pinto
Co-Orientador



Prof. Dr. Fernando José Eusébio Volpi de Oliveira
Examinador



Profa. Dra. Maria Gardênia da Fonseca
Examinadora

Ao meu bom Deus
Aos meus pais João e Jôsy
Ao meu irmão João
Ao meu namorado João Inácio

Com carinho e amor,
Dedico

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e possibilidade de empreender esse caminho evolutivo, por me confortar nos momentos mais difíceis, me dando forças para seguir em frente e colocando em minha vida pessoas amigas e preciosas.

Aos meus pais, João Edison e Jôsy, pelo amor incondicional. Agradeço a minha mãe, mulher guerreira, que sempre me apoiou e me incentivou nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Ao meu pai, homem de melhor coração, que sempre acreditou em mim.

Ao meu irmão João, por todo carinho, atenção e companheirismo. Com você por perto os dias são mais alegres.

Ao meu namorado João Inácio, por todo amor, paciência, abdicção, incentivo e companheirismo durante todo o mestrado. Obrigada por acreditar em mim quando nem eu mais acreditava e por estar “sempre” presente.

Ao meu padastro Carlos, pelo cuidado e carinho.

Ao meu orientador Júlio Santos Rebouças, por ser uma pessoa admirável e pela oportunidade, orientação, confiança e atenção ao longo desses dois anos.

À minha 2^a orientadora Ilda Antonieta Salata Toscano, professora adorável, por toda confiança, orientação, apoio e ensinamentos.

Ao meu co-orientador Victor Hugo e Araújo Pinto, que me acompanhou desde os primeiros trabalhos no laboratório até as discursões desta dissertação. Agradeço por todos os conselhos, conversas e palavras de incentivo.

À professora Juliana Vale, por ceder o cromatógrafo a gás para a análise das reações e pelos valiosos ensinamentos.

Às professoras Mary Rosa Rodrigues de Marchi (Unesp-Araraquara) e Eny Maria Vieira (USP-São Carlos) pela oportunidade, confiança e suporte durante o projeto Casadinho/Procad.

Às eternas amigas de quarto, Leila e Marília, obrigada pela amizade, pelo carinho e por me abrirem às portas da república das meninas.

Em especial às minhas amigas: Jacqueline, Yolanda e Elaine que estiveram ao meu lado nos momentos cruciais dessa dissertação. Vocês foram simplesmente essenciais.

Aos meus amigos e colegas do DQ-UFPB: André, Augusto, Bárbara, Caio, Clarissa, Cristiano, Dariston, Ferreira, Gabriela, Géssica, Georgia, Gilvan, Handerson, Hariane, Hundemberg, Iran, Ingrid, Israel, Jandeilson, João Batista, João Marcos, Katharinne, Leandro,

Macgaiver, Maria Gabriela, Paulo, Poliane, Rômulo, Thamires, Vanúbia e Yane pela amizade, conselhos, conversas e principalmente pelos momentos de descontração compartilhados.

À Rede de Cooperação Acadêmica em Porfirinas Aplicadas a Problemas Químicos, Biológicos, Medicinais e Ambientais (REPORFIRINA) no âmbito do projeto Casadinho/Procad pelo auxílio financeiro e oportunidade de visita aos laboratórios da UNESP/Araraquara.

À UFPB e à CAPES pelo apoio financeiro concedido.

Ao CNPq pela bolsa de estudos.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho

[...] Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...
(Pedras no Caminho - Fernando Pessoa)

SUMÁRIO

A	Resumo	iv
B	Abstract	v
C	Lista de abreviaturas e siglas	vi
D	Lista de equações	viii
E	Lista de esquemas	ix
F	Lista de figuras	x
G	Lista de tabelas	xvii
H	Organização da dissertação	xviii
1	Capítulo 1: Introdução geral e objetivos	1
1.1	Introdução geral: Porfirinas	2
1.1.1	<i>N</i> -piridilporfirinas de manganês	4
1.1.2	Citocromos P450 e as metaloporfirinas sintéticas em processos oxidativos	6
1.2	Objetivos	12
2	Capítulo 2: Imobilização de <i>N</i>-piridilporfirinas e seus derivados em sílica-gel não funcionalizada e sílica cloropropila: Estudo como catalisadores oxidativos	13
2.1	Introdução	14
2.1.1	Sílica-gel	14
2.1.2	Metaloporfirinas imobilizadas em sílica-gel	15
2.1.3	Reações de hidroxilação do cicloexano	19
2.2	Objetivos	21
2.3	Metodologia experimental	22
2.3.1	Reagentes e solventes	22
2.3.2	Equipamentos e medidas	23
2.3.2.1	Cromatografia de camada delgada (CCD)	23
2.3.2.2	Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis	24
2.3.2.3	Espectroscopia eletrônica de absorção no infravermelho	24
2.3.2.4	Cromatografia a gás com detector por ionização em chama (CG-FID)	24
2.3.2.5	Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio	24
2.3.2.6	Espectroscopia eletrônica na região do UV-vis por reflectância difusa	25
2.3.3	Síntese das porfirinas e metaloporfirinas	25

2.3.3.1	Obtenção das <i>N</i> -metilpiridinioporfirinas de Mn(III) – MnTM-X-PyP(OTs) ₅ (X = 2, 3, 4)	27
2.3.4	Síntese dos catalisadores heterogeneizados	27
2.3.4.1	Imobilização das <i>N</i> -piridilporfirinas de Mn(III), MnT-X-PyP(OTs) ₅ (X = 2, 3, 4) na Sil-Cl	28
2.3.4.2	Metilação <i>in situ</i> da Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅ (X = 2, 3, 4)	29
2.3.4.3	Imobilização das Mn(III) <i>N</i> -metilpiridinioporfirinas MnTM-X-PyP(OTs) ₅ (X = 2, 3, 4) em sílica-gel não funcionalizada	30
2.3.5	Reações de hidroxilação do cicloexano	31
2.4	Resultados e discussão	33
2.4.1	Síntese e caracterização das porfirinas e metaloporfirinas	33
2.4.1.1	Obtenção e caracterização das <i>N</i> -metilpiridinioporfirinas de Mn(III) com contra-íon tosilato	34
2.4.2	Caracterização dos suportes: SiO ₂ e Sil-Cl	36
2.4.2.1	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	36
2.4.2.2	Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio	38
2.4.3	Obtenção dos catalisadores heterogeneizados	38
2.4.3.1	Ancoragem das <i>N</i> -piridilporfirinas de Mn(III) em sílica cloropropila (Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅ , X = 2, 3, 4)	38
2.4.3.2	Obtenção dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅ /MeOTs (X = 2, 3, 4)	43
2.4.3.3	Ancoragem das <i>N</i> -metilpiridinioporfirinas de Mn(III) em sílica-gel não funcionalizada (SiO ₂ /MnTM-X-PyP(OTs) ₅ , X = 2, 3, 4)	47
2.4.4	Reações de oxidação do cicloexano	51
2.5	Conclusões	64
3	Capítulo 3: Estudo exploratório da oxidação do triclosan catalisada por Mn-porfirinas como modelos dos citocromos P450	66
3.1	Introdução	67
3.1.1	Triclosan	68
3.1.1.1	Aspectos gerais	68
3.2	Objetivos	73
3.3	Metodologia experimental	74
3.3.1	Reagentes e solventes	74
3.3.2	Equipamentos e medidas	74

3.3.2.1	Cromatografia a gás com detecção por ionização de chama (CG-FID)	74
3.3.2.2	Cromatografia líquida (HPLC-DAD)	74
3.3.2.3	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS)	75
3.3.3	Reações exploratórias de oxidação do triclosan	75
3.4	Resultados e discussão	77
3.5	Conclusões	84
4	Capítulo 4: Conclusões finais e perspectivas	85
4.1	Conclusões gerais	86
4.2	Perspectivas de trabalhos futuros	88
5	Capítulo 5: Referências bibliográficas	89
APÊNDICE A		105
APÊNDICE B		106
APÊNDICE C		107
APÊNDICE D		108
APÊNDICE E		112
APÊNDICE F		113
APÊNDICE G		114
APÊNDICE H		115
APÊNDICE I		116
APÊNDICE J		117
APÊNDICE L		118
ANEXO A		119

A. Resumo

Neste trabalho foram desenvolvidos modelos biomiméticos dos citocromos P450 pela heterogeneização das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) em sílica-gel, resultando em três classes de catalisadores. A primeira classe descreve a imobilização das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) (MnT-X-PyPCL, X = 2, 3, 4) em sílica-gel funcionalizada com o grupo cloropropila (Sil-Cl), a segunda classe envolve a metilação *in situ* dos materiais obtidos anteriormente e a terceira classe corresponde ao ancoramento eletrostático das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) (MnTM-X-PyPCL₅, X = 2, 3, 4) em sílica-gel *in natura*, sendo denominados como Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4), respectivamente. Estes materiais foram empregados em reações de hidroxilação do substrato modelo cicloexano por iodossilbenzeno (PhIO). Os catalisadores heterogeneizados mostram-se mais eficientes, seletivos e resistentes à destruição catalítica do que os sistemas em fase homogênea, além de não serem observadas perdas significativas na eficiência catalítica após reúsos desses materiais. O aumento do potencial de redução Mn(III)/Mn(II) associado ao aumento do grau de alquilação nos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) não levaram a alterações significativas na eficiência catalítica desses materiais em comparação aos materiais de partida Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4). A investigação da atividade catalítica das Mn-porfirinas de primeira e segunda geração, cloreto de *meso*-tetrafenilporfirinatomanganês (III) (MnTPPCL) e cloreto de *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinatomanganês (III) (MnTDCPPCL), na oxidação do contaminante emergente triclosan revelou que estes modelos biomiméticos podem efetuar a degradação deste xenobiótico. A MnTDCPPCL mostrou-se mais eficiente do que seu análogo de primeira geração MnTPPCL, que foi mais degradado durante as reações. Pelas técnicas de GC-FID, HPLC-DAD e LC-MS/MS foi possível confirmar a formação de dois produtos já identificados na literatura como metabólitos *in vivo*: 4-clorocatecol e 2,4-diclorofenol. Ainda por LC/MS-MS pode-se identificar a formação de mais quatro produtos de degradação do triclosan ainda não definidos (*m/z* 270, 323, 448 e 483).

Palavras Chave: porfirinas de Mn, modelos biomiméticos, catálise, sílica-gel, catálise heterogênea, triclosan.

B. Abstract

In this work, cytochrome P450-inspired biomimetic oxidation systems were developed for aliphatic C–H bond activation and triclosan oxidation. Heterogenization of Mn(III) *N*-pyridylporphyrin derivatives onto silica gel resulted in three groups of catalysts. Immobilization of Mn(III) *N*-pyridylporphyrins (MnT-X-PyPCL, X = 2, 3, 4) on chloropropyl-functionalized silica gel (Sil-Cl) yielded the first group of catalysts, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL. The second group was prepared by *in situ* methylation of Sil-Cl/MnT-X-PyPCL materials resulting in the Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs materials. Finally the third group of catalysts were prepared *via* electrostatic immobilization of Mn(III) *N*-methylpyridiniumporphyrins (MnTM-X-PyPCL₅, X = 2, 3, 4) onto unfunctionalized silica gel to yield SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4). These materials were studied as catalysts for iodosylbenzene-based hydroxylation reactions of the model substrate cyclohexane. The heterogenized catalysts proved to be more efficient, selective and oxidatively stable than the corresponding homogeneous systems for cyclohexane oxidation. No significant loss in catalytic efficiency was observed upon recycling of these materials. The increase in Mn(III)/Mn(II) reduction potentials associated with the alkylation of the pyridyl moieties of Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) materials did not result in significant changes in catalytic efficiency as compared with the non-methylated starting materials Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4). The PhIO-oxidation of the emerging contaminant triclosan under homogenous conditions was carried out using Mn porphyrins as biomimetic catalysts for P450-based xenobiotic degradation. The second generation catalyst Mn(III) *meso*-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin chloride, MnTDCPPCL, was more efficient and oxidatively stable than its first generation analogue Mn(III) *meso*-tetraphenylporphyrin chloride, which was considerably destroyed during the reactions. GC-FID, HPLC-DAD and LC-MS/MS analyses were used to confirm the formation of two products already identified as *in vivo* metabolites of triclosan: 4-chlorocatechol and 2,4-dichlorophenol. LC-MS/MS spectra of reaction mixture indicated the formation of four additional triclosan degradation products (*m/z* 270, 323, 448, and 483), whose structural identity and biological relevance have yet to be confirmed.

Key words: Mn porphyrins, biomimetic catalysis, silica gel, heterogeneous catalysis, triclosan.

C. Lista de Abreviaturas e Siglas

CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CG-FID	Cromatografia a gás com detector por ionização em chama
C-ol	Cicloexanol
C-ona	Cicloexanona
CPTMS	Agente sililante 3- cloropropiltrimetoxisilano
CYP450	Citocromos P450
FePs	Fe-porfirinas
GQ	Grau de quaternização
H₂P	Porfirina base livre
H₂T-2-PyP	<i>meso</i> -tetraquis(2- <i>N</i> -piridil)porfirina
H₂T-3-PyP	<i>meso</i> -tetraquis(3- <i>N</i> -piridil)porfirina
H₂T-4-PyP	<i>meso</i> -tetraquis(4- <i>N</i> -piridil)porfirina
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial
MeOTs	<i>p</i> -toluenosulfonato de metila (ou tosilato de metila)
MnPs	Mn-porfirinas
MnT-2-PyPCL	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(2- <i>N</i> -piridil)porfirinatomanganês(III)
MnT-3-PyPCL	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(3- <i>N</i> -piridil)porfirinatomanganês(III)
MnT-4-PyPCL	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(4- <i>N</i> -piridil)porfirinatomanganês(III)
MnTDCPPCL	cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinatomanganês (III)
MnTM-2-PyPCL₅	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(2- <i>N</i> -metilpiridinio)porfirinatomanganês(III)
MnTM-3-PyPCL₅	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(3- <i>N</i> -metilpiridinio)porfirinatomanganês(III)
MnTM-4-PyPCL₅	Cloreto de <i>meso</i> -tetraquis(4- <i>N</i> -metilpiridinio)porfirinatomanganês(III)
MnTPPCL	cloreto de <i>meso</i> -tetrafenilporfirinatomanganês (III)
MP	Metaloporfirina

PhIO	Iodosilbenzeno
Sil-Cl	Sílica-gel modificada com o grupo 3-cloropropiltrimetoxisilano
Sil-Cl/MnT-2-PyPCL	MnT-2-PyPCL imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-3-PyPCL	MnT-3-PyPCL imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-4-PyPCL	MnT-4-PyPCL imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-X-PyPCL	<i>N</i> -piridilporfirinas de Mn(III) imobilizada na Sil-Cl (qualquer isômero)
Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs	MnTalquil-2-PyPCL ₅ imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs	MnTalquil-3-PyPCL ₅ imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs	MnTalquil-4-PyPCL ₅ imobilizada na Sil-Cl
Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs	<i>N</i> -alquilpiridinioporfirinas de Mn(III) imobilizada na Sil-Cl (qualquer isômero)
SiO₂/MnTM-2-PyPCL₅	MnTM-2-PyPCL ₅ imobilizada na SiO ₂
SiO₂/MnTM-3-PyPCL₅	MnTM-3-PyPCL ₅ imobilizada na SiO ₂
SiO₂/MnTM-4-PyPCL₅	MnTM-4-PyPCL ₅ imobilizada na SiO ₂
SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅	<i>N</i> -metilpiridinioporfirinas de Mn(III) imobilizada na SiO ₂ (qualquer isômero)
SOD	Superóxido dismutase
TCS	Triclosan
2,4-DCF	2,4-diclorofenol
4-COL	4-clorocatecol
TG	Termogravimetria
UV-vis	Ultravioleta visível

D. Lista de equações

Equação E.1 -	112
Equação A.1 -	119
Equação A.2 -	120
Equação A.3 -	120
Equação A.4 -	120
Equação A.5 -	120
Equação A.6 -	121

E. Lista de esquema

Esquema 2.1 -	Etapas de reação para obtenção dos catalisadores heterogeneizados: SiI-Cl/MnT-X-PyPcI, SiI-Cl/MnT-X-PyPcI/MeOTs e SiO ₂ /MnTM-X-PyPcI ₅ (X = 2, 3, 4)	28
----------------------	---	----

F. Lista de figuras

Figura 1.1 -	Representação do macrociclo da porfirina com indicação das posições <i>meso</i> (5, 10, 15 e 20) e β -pirrólicas (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17,18)	2
Figura 1.2 -	Espectros UV-vis característicos de porfirinas base livre (linha rosa) e metaloporfirinas (linha azul).....	3
Figura 1.3 -	Representação das estruturas de: (a) grupo heme (Fe(II) protoporfirina IX) e (b) clorina (resultantes das porfirinas por saturação de uma dupla ligação na periferia do sistema macrocíclico)	4
Figura 1.4 -	Derivadas das <i>N</i> -piridilporfirinas base livre	5
Figura 1.5 -	Ciclo catalítico dos citocromos P450: ciclo longo (etapas a - f) e ciclo curto ou “desvio do peróxido” (etapas a, f e g). Adaptado de LIPPARD & BERG (1994)	7
Figura 1.6 -	Representação do complexo μ -oxo (PM-O-MP) formado nos sistemas químicos biomiméticos	9
Figura 1.7 -	Representação de exemplos de estruturas das porfirinas de (a) primeira geração (b) segunda geração e (c) terceira geração	10
Figura 2.1 -	Representação da estrutura da sílica-gel, em destaque os grupos silanóis (1) livre, (2) geminal e (3) vicinal	15
Figura 2.2 -	Representação da formação de metaloporfirinas bis-coordenadas imobilizada na sílica funcionalizada com o silano propil-imidazol .	16
Figura 2.3 -	Representação da reação de organofuncionalização da sílica-gel com o agente sililante 3- cloropropiltrimetoxisilano (CPTMS)	17
Figura 2.4 -	Representação da reação de imobilização covalente da MnT-4-PyPCL ao grupo cloropropila da sílica-gel modificada (Sil-Cl). Os ancoramentos dos isômeros <i>orto</i> e <i>meta</i> ocorrem de maneira análoga	18
Figura 2.5 -	Representação da imobilização do isômero <i>para</i> das três classes de catalisadores heterogeneizados: a) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL, b) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs, e c) SiO ₂ /MnTM-4-PyPCL ₅	21
Figura 2.6 -	Espectros de UV-vis normalizados (em H ₂ O) da MnTM-2-PyPCL ₅	

	(linha vermelha) e da MnTM-2-PyP(OTs) ₅ (linha preta)	35
Figura 2.7 -	Espectros na região do Infravermelho da (a) Sil-Cl (linha azul) e da (b) SiO ₂ (linha preta). A seta em vermelho indica a banda em 972 cm ⁻¹ referente à deformação dos grupos silanóis isolados	37
Figura 2.8 -	Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Sil-Cl/MnT-2-PyPCL (linha verde), (b) Sil-Cl/MnT-3-PyPCL (linha vermelha), (c) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL (linha azul)	40
Figura 2.9 -	Representação das possíveis imobilizações da MnT-X-PyPCL em Sil-Cl: (a) mono-quaternizada, (b) di-quaternizadas, (c) tri-quaternizadas e (d) totalmente quaternizadas	41
Figura 2.10 -	Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-2-PyPCL (linha vermelha) e dos controle MnT-2-PyPCL (linha preta) e MnTM-2-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvidos na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	42
Figura 2.11 -	Representação da reação metilação <i>in situ</i> da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL originando o material Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs. As metilações <i>in situ</i> dos isômeros <i>orto</i> e <i>meta</i> ocorrem de maneira análoga	44
Figura 2.12 -	Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs (linha verde), (b) Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs (linha vermelha), (c) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs (linha azul)	45
Figura 2.13 -	Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-2-PyPCL (linha preta) e MnTM-2-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvidos na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	46
Figura 2.14 -	Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa: (a) Comparação entre os espectros da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL (linha vermelha) e da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs utilizando a proporção MnP/MeOTs de 1:100 (linha verde). (b) Comparação	

	entre os espectros da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL (linha vermelha) e da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs utilizando a proporção MnP/MeOTs de 1:25 (linha roxa), metilação não efetiva. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	47
Figura 2.15 -	Representação da reação de imobilização eletrostática da MnTM-4-PyPCL ₅ à superfície da sílica-gel (SiO ₂). Os ancoramentos dos isômeros <i>orto</i> e <i>meta</i> ocorrem de maneira análoga	48
Figura 2.16 -	Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) SiO ₂ /MnTM-2-PyPCL ₅ (linha verde), (b) SiO ₂ /MnTM-3-PyPCL ₅ (linha vermelha), (c) SiO ₂ /MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul).....	49
Figura 2.17 -	Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: SiO ₂ /MnT-2-PyPCL (linha marrom) e do controle MnTM-2-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na SiO ₂ . A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	50
Figura 2.18 -	Esquema de reação de oxidação do substrato cicloexano por iodossilbenzeno (PhIO)	52
Figura 2.19 -	Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelas MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) em meio homogêneo e heterogeneizadas em Sil-Cl (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL). Condições utilizadas: MnP = 1,97 x 10 ⁻⁷ mol, relação MnP/PhIO/cicloexano de 1:10:5000 mol, MeCN:CHCl ₃ (1:1, v/v), 25 °C, agitação magnética, 90 min., atmosfera de ar e volume total de reação = 350µL. Rendimento calculado com base no PhIO. Considerou-se a estequiometria de 2 mol de PhIO para a formação de 1 mol de C-ona. Seletividade=100x[C-ol/(C-ol+C-ona)].....	54
Figura 2.20 -	Representação da interação estérica dos isômeros: (a) <i>orto</i> , (b) <i>meta</i> e (c) <i>para</i> das N-piridilporfirinas de Mn(III) imobilizadas em Sil-Cl	55
Figura 2.21 -	Reúso dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL como catalisadores das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO. Dados do	

	primeiro ciclo são indicados por “a” (reações 6a, 7a, 8a) e do segundo ciclo por “b” (reações 6b, 7b, 8b). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19	56
Figura 2.22 -	Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelas MnPs catiônicas MnTalquil-X-PyP ⁵⁺ em meio homogêneo (MnTM-X-PyP(OTs) ₅) e heterogeneizadas em Sil-Cl (Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19	58
Figura 2.23 -	Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelas MnPs catiônicas MnTM-X-PyP ⁵⁺ em meio homogêneo [MnTM-X-PyP(OTs) ₅] e heterogeneizadas em SiO ₂ (SiO ₂ /MnTM-X-PyP(OTs) ₅). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19	59
Figura 2.24 -	Efeito da reciclagem dos catalisadores imobilizados SiO ₂ /MnTM-X-PyP(OTs) ₅ na hidroxilação do cicloexano por PhIO em dois ciclos de reação. As reações 16a, 17a e 18a correspondem ao primeiro ciclo, enquanto as reações 16b, 17b, e 18b correspondem ao respectivo reuso do catalisador no segundo ciclo. As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19	61
Figura 2.25 -	Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelos sistemas heterogeneizados: Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅ , Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs) ₅ /MeOTs e SiO ₂ /MnTM-X-PyP(OTs) ₅ (X = 2, 3, 4). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19	62
Figura 3.1 -	Fórmula estrutural do triclosan (MM = 271,96 g mol ⁻¹)	68
Figura 3.2 -	Representação dos produtos tipicamente encontrados na oxidação do substrato triclosan	70
Figura 3.3 -	Produtos de metabolismo do triclosan catalisado pelos citocromos P450. Adaptado de FANG <i>et al.</i> (2010)	71
Figura 3.4 -	Representação das estruturas das metaloporfirinas de primeira geração MnTPP(OTs) ₅ (1) e de segunda geração MnTDCPP(OTs) ₅ (2)	73
Figura 3.5 -	Cromatograma do substrato triclosan (T _R = 9.379) e seus metabólitos: 2,4-DCF (T _R = 2.832) e 4-COL (T _R = 4.13),	

	analisados pelo sistema de HPLC-DAD	79
Figura 3.6 -	Espectro de massas dos íons do produto 4-COL (m/z 143 e $T_R = 2,8$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	80
Figura 3.7 -	Espectro de massas dos íons do produto 2,4-DCF (m/z 161 e $T_R = 4.1$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	81
Figura 3.8 -	Espectro de massas dos íons do Produto W (m/z 269 e $T_R = 14,6$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	81
Figura 3.9 -	Espectro de massas dos íons do Produto X (m/z 323 e $T_R = 10,8$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	81
Figura 3.10 -	Espectro de massas dos íons do Produto Y (m/z 449 e $T_R = 14,4$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	82
Figura 3.11 -	Espectro de massas dos íons do Produto Z (m/z 483 e $T_R = 15,0$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl	82
Figura 3.12 -	Representação da estrutura proposta para o Produto Z das reações de degradação do triclosan analisadas por LC-MS/MS	83
Figura B.1 -	Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises das reações do cicloexano por cromatografia a gás	106
Figura C.1 -	Espectros de UV-vis de reflectância difusa do material Sil-Cl/MnT-3-PyPCL (duplicata)	107
Figura C.2 -	Espectros de UV-vis de reflectância difusa do material SiO ₂ /MnTM-3-PyPCL ₅ (duplicata)	107
Figura F.1 -	Espectros de UV-vis normalizados (em H ₂ O) da MnTM-3-PyPCL ₅ (linha vermelha) e da MnTM-3-PyP(OTs) ₅ (linha preta)	113
Figura F.2 -	Espectros de UV-vis normalizados (em H ₂ O) da MnTM-4-PyPCL ₅ (linha vermelha) e da MnTM-4-PyP(OTs) ₅ (linha preta)	113
Figura G.1 -	Espectros de UV-vis de reflectância difusa dos controles: MnT-4-PyPCL (linha preta) e MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvidos em	

	Sil-Cl	114
Figura G.2 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos controles: MnT-4-PyPCL (linha preta) e MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvidos em Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	114
Figura H.1 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-3-PyPCL (linha vermelha) e dos controle MnT-3-PyPCL (linha preta) e MnTM-3-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	115
Figura H.2 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-4-PyPCL (linha vermelha) e dos controle MnT-4-PyPCL (linha preta) e MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	115
Figura I.1 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-3-PyPCL (linha preta) e MnTM-3-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).....	116
Figura I.2 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-4-PyPCL (linha preta) e MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	116
Figura J.1 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: SiO ₂ /MnT-3-PyPCL (linha marrom) e do controle MnTM-3-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na SiO ₂ . A ampliação	

	refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	117
Figura J.2 -	Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: SiO ₂ /MnT-4-PyPCL (linha marrom) e do controle MnTM-4-PyPCL ₅ (linha azul) adsorvido na SiO ₂ . A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm)	117
Figura L.1 -	Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises das reações de oxidação do triclosan por cromatografia a gás	118

G. Lista de tabelas

Tabela 2.1 -	Resumo das principais bandas de absorção na região do infravermelho da SiO ₂ e Sil-Cl	37
Tabela 2.2 -	Valores dos rendimentos de imobilização e <i>loading</i> das MnPs na Sil-Cl	39
Tabela 2.3 -	<i>Loading</i> das MnPs na Sil-Cl após reação de metilação <i>in situ</i>	44
Tabela 2.4 -	Valores dos <i>loadings</i> das MnPs na SiO ₂	49
Tabela 2.5 -	Rendimentos e seletividades da hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisada por Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) ^a	55
Tabela 3.1 -	Método de análise dos produtos de oxidação do triclosan	75
Tabela 3.2 -	Principais picos apresentados na análise por LC-MS/MS, após reação de oxidação do triclosan pelo PhIO catalisada pela MnTDCPPCL em MeCN	80
Tabela B.1 -	Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações de hidroxilação do cicloexano	106
Tabela B.2 -	Tempos de retenção dos produtos formados nas reações de oxidação hidroxilação do cicloexano, padrão interno (bromobenzeno) e co-produto (PhI)	106
Tabela E.1 -	Fatores de resposta (F e f) e coeficiente de correlação obtidos na calibração do CG-FID para os produtos das reações de hidroxilação do cicloexano	112
Tabela L.1 -	Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações de oxidação do triclosan	118
Tabela L.2 -	Tempos de retenção dos produtos formados nas reações de oxidação do triclosan (2,4-diclorofenol e 4-clorocatecol), padrão interno (decano) e co-produto (PhI)	118

H. Organização da dissertação

Com o objetivo de promover uma melhor organização e compreensão dos conteúdos, esta dissertação foi dividida em quatro capítulos.

No Capítulo 1 (**Introdução e objetivos**) são apresentados aspectos gerais das porfirinas, em destaque a aplicação das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) em sistemas biomiméticos como catalisadores modelos dos citocromos P450. Os objetivos gerais desta dissertação também estão descritos neste capítulo.

O Capítulo 2 (**Imobilização de *N*-piridilporfirinas e seus derivados em sílica-gel não funcionalizada e sílica cloropropila: Estudo como catalisadores oxidativos**) relata a obtenção e aplicação dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) como catalisadores em sistemas de hidroxilação do substrato modelo cicloexano. Também são descritos neste capítulo os estudos dos efeitos de heterogeneização, isomeria, grau de quaternização das MnPs e natureza química do suporte.

O “**Estudo exploratório da oxidação do triclosan catalisada por Mn-porfirinas como modelos dos citocromos P450**” é apresentado no Capítulo 3. O ponto central deste capítulo é a identificação dos possíveis produtos de degradação do triclosan sob condições biomiméticas, empregando as metaloporfirinas MnTPPCL e MnTDCPPCL, de primeira e segunda geração, respectivamente, como modelos dos citocromos P450.

Por fim, no Capítulo 4 (**Considerações finais e perspectivas**) estão reportadas as conclusões gerais e algumas propostas para seguimento deste trabalho.

Todas as **Referências bibliográficas** utilizadas nesta dissertação estão compiladas no Capítulo 5.

Ao final da dissertação, estão apresentados os Apêndices e o Anexo. Os Apêndices A-L descrevem as reações de obtenção da sílica gel funcionalizada (Sil-Cl), das porfirinas e metaloporfirinas, as caracterizações dos materiais heterogeneizados por reflectância difusa e as condições cromatográficas empregadas nas análises das reações de oxidação do cicloexano e do triclosan. No Anexo A estão apresentadas as etapas de síntese do iodosilbenzeno.

Capítulo 1

Introdução geral e objetivos

1.1 Introdução geral: Porfirinas

As porfirinas têm seu nome derivado do grego *porphyria*, que faz referência à cor púrpura (HOUAISS, 2001), e constituem uma classe de compostos encontrados em todos os reinos biológicos, desde os organismos mais primitivos até os mais complexos como o ser humano.

Porfirinas são ligantes macrocíclicos altamente conjugados, derivados da porfina e compostos por quatro anéis pirrólicos interligados por quatro carbonos metilínicos (Figura 1.1). Tais compostos estão presentes em diferentes proteínas e desempenham importantes papéis biológicos, tais como: transporte de oxigênio (hemoglobina), armazenamento de oxigênio (mioglobina), transporte de elétrons (citocromos *a*, *b* e *c*) e catalisadores biológicos (enzimas peroxidases, catalases e citocromos P450) (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994; MILGRON, 1997).

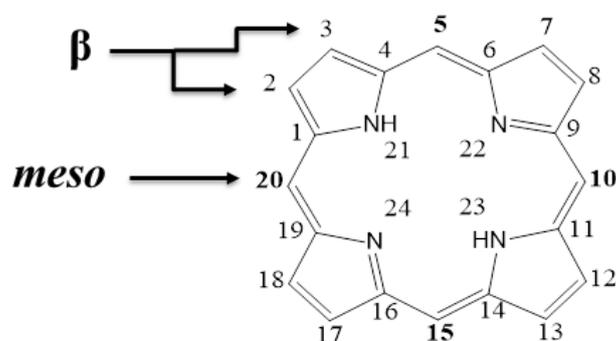


Figura 1.1 - Representação do macrociclo da porfirina com indicação das posições *meso* (5, 10, 15 e 20) e β -pirrólicas (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18).

Os anéis porfirínicos são planos, visto que apresentam carbonos com hibridação sp^2 e 18 elétrons π diretamente conjugados no anel, embora no sistema estejam presentes 22 elétrons π . A aromaticidade deste macrociclo está de acordo com a regra de Hückel ($4n + 2$, sendo n igual a 4). Esta conjugação eletrônica promove transições de natureza $\pi \rightarrow \pi^*$ e fornecem um espectro eletrônico de absorção bem característico (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994; OWENS & O'CONNOR, 1988; CROSSLEY *et al.*, 1991).

As porfirinas base livre possuem simetria local D_{2h} e apresentam um espectro eletrônico com uma banda de absorção bem intensa (com $\epsilon \sim 10^5 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) com

comprimento de onda em torno de 410 nm, nomeada de banda Soret, concomitantemente com um conjunto de quatro bandas de menor intensidade (com $\epsilon \sim 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) na região de 500 a 700 nm, designadas como bandas Q, e numeradas em algarismos romanos por ordem crescente de energia (FUHRHOP & MAUZERALL, 1969; WIJESKERA & DOLPHIN, 1994).

A perda dos dois átomos de hidrogênio centrais da base livre (H_2P) e a posterior adição de um cátion metálico (M) à cavidade central do anel porfirínico transforma este sistema conjugado cíclico em uma metaloporfirina (MP) (HAMBRIGHT, 1971). A metalação da base livre provoca uma mudança significativa da simetria local, de D_{2h} para D_{4h} , além da redução das bandas Q devido à diminuição dos níveis de transição eletrônica, como pode ser observado na Figura 1.2.

Geralmente, o espectro de metaloporfirinas apresenta uma banda Soret (entre 400-500 nm) e duas bandas denominadas de α e β (entre 500-800 nm). Porém, em alguns casos é relatado o aparecimento de mais bandas (FUHRHOP & MAUZERALL, 1969; WIJESKERA & DOLPHIN, 1994; LOMOVA & BEZERIN, 2001).

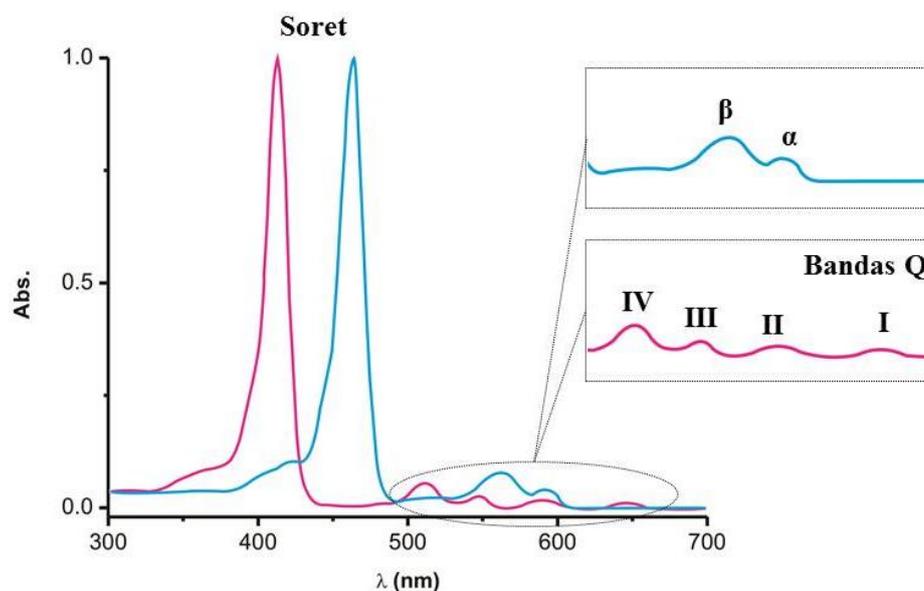


Figura 1.2 - Espectros UV-vis característicos de porfirinas base livre (linha rosa) e metaloporfirinas (linha azul).

Alguns metais associados às porfirinas são bastante encontrados em sistemas biológicos, como Fe(II) protoporfirina IX (também denominado de grupo heme)

presente na hemoglobina, mioglobina, catalase e vários citocromos (Figura 1.3a). O complexo de magnésio da clorofila *a* (Figura 1.3b) (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994) corresponde a uma clorina que é uma porfirina reduzida.

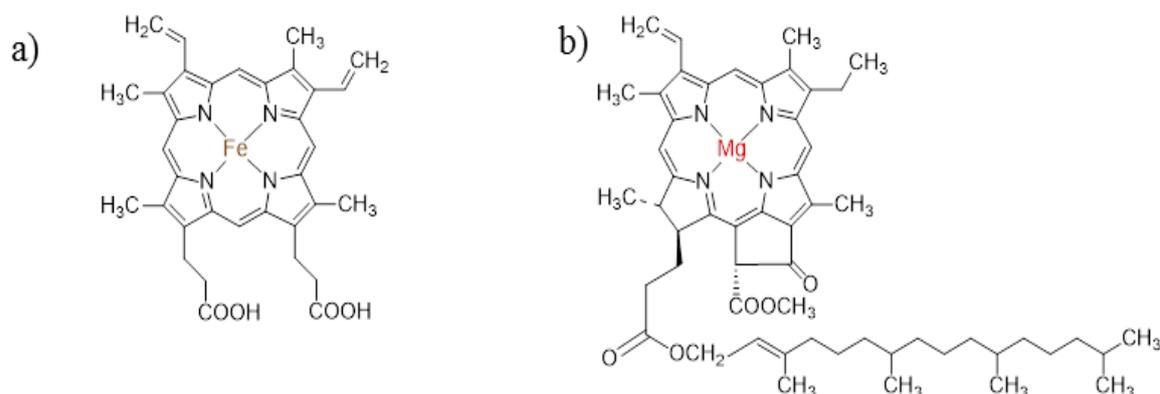


Figura 1.3 - Representação das estruturas de: (a) grupo heme (Fe(II) protoporfirina IX) e (b) clorina (resultantes das porfirinas por saturação de uma dupla ligação na periferia do sistema macrocíclico).

Nas últimas décadas, a química das porfirinas vem se destacando como um campo de pesquisa bastante interessante. Na década de 70, diversos grupos efetuaram vários estudos nos quais foram empregadas metaloporfirinas sintéticas como modelo para a descrição do fenômeno de coordenação reversível de O_2 às hemoproteínas (MEUNIER, 1992). Na década de 80, foram iniciados estudos com metaloporfirinas sintéticas capazes de atuar como modelos dos citocromos P450 (CYP450) (GROVES *et al.*, 1979). A partir de 2000, intensificaram-se os estudos com metaloporfirinas sintéticas como modelos das enzimas superóxido dismutase (SOD) (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2009, 2010, 2011b).

1.1.1 *N*-piridilporfirinas de manganês

As *N*-piridilporfirinas de Mn são uma classe de porfirinas sintéticas *meso* substituídas de fácil obtenção e bastante estudadas em sistemas de interesse químico, biológico e fotoquímico (KALYANASUNDARAM, 1984; BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2010; 2011a).

De acordo com a posição dos nitrogênios do grupo *N*-piridil, as tetrapiridilporfirinas de Mn constituem um grupo de três isômeros: *orto** (MnT-2-PyP⁺), *meta** (MnT-3-PyP⁺) e *para** (MnT-4-PyP⁺) (Figura 1.4). Esses compostos são solúveis em meio orgânico, em água ou em meio aquoso ácido (devido à protonação dos grupos piridilas). O processo de alquilação dos nitrogênios dos grupos piridil dá origem a porfirinas carregadas positivamente, resultando, portanto, em complexos hidrossolúveis e possibilitando a fácil utilização em sistemas biológicos (Figura 1.4) (KALYANASUNDARAM, 1984; DEFREITAS-SILVA *et al.*, 2008).

Os derivados da *meso*-tetraquis(4-piridil)porfirina (H₂T-4-PyP) são amplamente utilizados, porém estudos com o isômero *orto* (H₂T-2-PyP) vem se destacando devido às suas propriedades físico-químicas singulares derivadas da combinação simultânea de efeitos estéricos e eletrônicos, que permitem o controle da atividade catalítica de compostos modelos dos CYP450 e das enzimas superóxido dismutase (SOD). Recentemente, as Mn-porfirinas catiônicas derivadas das *N*-piridilporfirinas estão sendo empregadas como moduladores redox em uma variedade de modelos animais de doenças relacionadas ao estresse oxidativo (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2010; 2011a; WEITNER *et al.*; 2013).

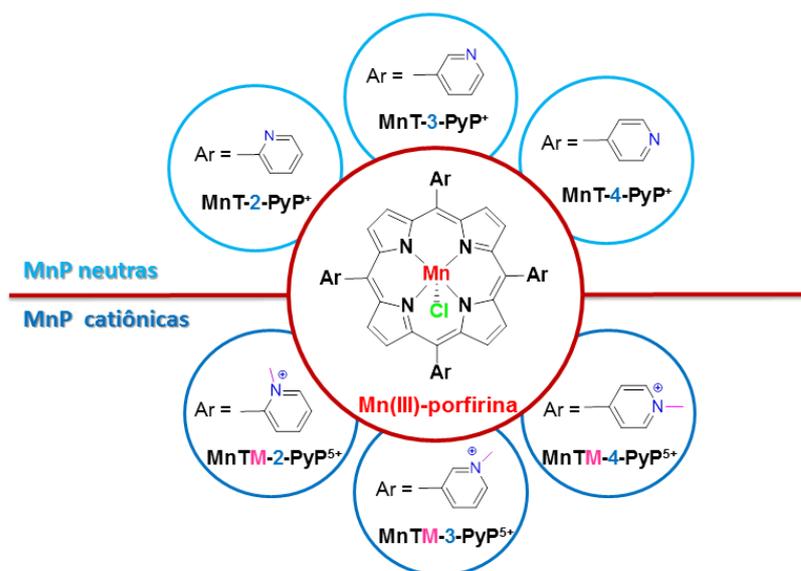


Figura 1.4 – Derivadas das *N*-piridilporfirinas base livre.

*Segundo a IUPAC, a nomenclatura *orto*, *meta* e *para* deve ser empregada apenas para compostos benzenóides, porém esta nomenclatura foi usada ao longo de várias décadas pelos pesquisadores que trabalharam com a classe das *N*-piridilporfirinas e seus derivados. Desta forma, neste trabalho, os isômeros 2, 3 e 4 serão relacionados com termos *orto*, *meta* e *para*, respectivamente.

Com base no comportamento das *N*-piridilporfirinas em sistemas biológicos, destaca-se, para finalidade desta dissertação, a capacidade de promover oxidação catalítica de hidrocarbonetos. Os modelos têm sido investigados na catálise de uma variedade de reações de oxidação como hidroxilação, epoxidação, *N*-oxidação, desidrogenação, *N*-deslaquilação e sulfoxidação (GROVES, *et al.*, 1979a; 1979b; SUSLICK, 2000; CHE & HUANG, 2009).

1.1.2 Citocromos P450 e as metaloporfirinas sintéticas em processos oxidativos

Os CYP450 podem ser encontrados em plantas, animais, fungos e bactérias. Esta classe de enzimas desempenha importante papel no metabolismo de compostos de origem endógena (como colesterol, ácidos graxos, hormônios) e exógena (como drogas, pesticidas, componentes de cigarro), convertendo-os em metabólitos hidroxilados, que são facilmente excretados pelo organismo (MEUNIER, 1992; KAIN & SCHWEDERSKI, 1994; DOLPHIN *et al.*, 1997; MANSUY, 2007).

Os citocromos P450 são formados por uma parte proteica e um sítio catalítico. A parte proteica é responsável por tornar o ambiente catalítico lipofílico e direcionar a interação do substrato com o sítio catalítico. Este último, por sua vez, é constituído pelo grupo prostético heme e o íon Fe(III) ligado na posição proximal à proteína pelo enxofre de um grupo tiolato, resultante da desprotonação de uma cisteína residual. O outro sítio de coordenação axial do Fe(III) é comumente ocupado por uma molécula de água, que é facilmente trocável pelo dioxigênio, na presença do substrato, durante o ciclo catalítico (MEUNIER, 1992; HRYCAY & BANDIERA, 2012).

A Figura 1.5 ilustra as principais etapas do ciclo catalítico dos citocromos P450 proposto a partir de estudos espectroscópicos tanto de sistemas *in vitro* quanto de modelos sintéticos (MANSUY, 1990; 2007). Ao se ligar a uma região lipofílica da proteína, o substrato provoca um rearranjo da cadeia proteica do P450 fazendo com que uma molécula de água seja expulsa da esfera de coordenação (Figura 1.5, etapa a); esta alteração estrutural converte o Fe^{III} de baixo spin ($S = 1/2$) hexacoordenado para Fe^{III} de alto spin ($S = 5/2$) pentacoordenado. Em seguida, observa-se a redução do metal do estado férrico (Fe^{III}) para o estado ferroso (Fe^{II}) através da transferência de um elétron da enzima citocromo redutase (etapa b). A este complexo de Fe^{II} coordena-se o dioxigênio resultando em uma espécie hexacoordenada que existe como duas formas

canônicas (aduto de O_2 com Fe^{II} e superóxido- Fe^{III}) em ressonância por transferência eletrônica intramolecular (etapa c). Na etapa d, o sistema é reduzido novamente por um elétron, levando à formação de um intermediário denominado complexo peróxido-férrico. Na etapa seguinte (etapa e), ocorre a quebra heterolítica da ligação O–O com a participação de dois prótons, resultando em água e na espécie reativa intermediária de alta valência Fe-oxo. Esta espécie ativa é estabilizada pela porfirina, podendo existir formalmente como a espécie $O=Fe^V P$ (quando o sítio de oxidação por dois elétrons é o ferro) ou $O=Fe^{IV} P^{+\bullet}$ (quando ferro é oxidado por um elétron e o π da porfirina é oxidado por outro elétron). Na última etapa (etapa f), após a oxidação do substrato pela espécie reativa intermediária Fe-oxo, ocorre a expulsão do produto e a proteína regressa ao seu estado inicial (MANSUY, 1990; LIPPARD & BERG, 1994; MEUNIER *et al.* 2004; 2007).

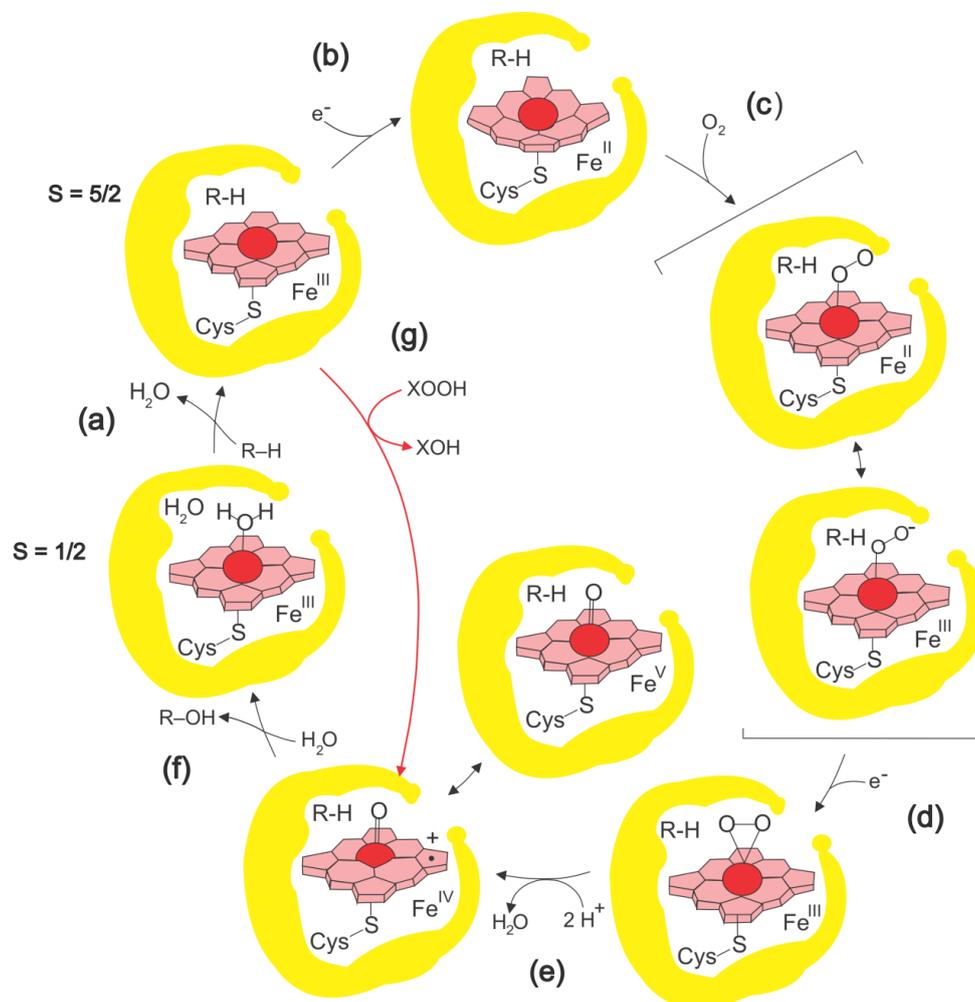


Figura 1.5 - Ciclo catalítico dos citocromos P450: ciclo longo (etapas a – f) e ciclo curto ou “desvio do peróxido” (etapas a, f e g). Adaptado de LIPPARD & BERG (1994).

O ciclo catalítico dos CYP450 é bastante complexo e requer que a entrada e saída de redutores e oxidantes sejam bem orquestradas, este rígido controle de adição e remoção de reagentes é mediado por processos proteicos e ocorre nas membranas biológicas. No modelo químico biomimético esses controles são deficientes, posto que os catalisadores, os oxidantes e os redutores estão presentes no mesmo meio reacional. Os modelos biomiméticos, no entanto, conseguem realizar o ciclo curto dos P450 (que envolvem as etapas: a, f e g, Figura 1.5), também chamado de “desvio do peróxido”, no qual um doador de oxigênio (como iodosilbenzeno, peróxido de hidrogênio, *N*-óxidos) transfere o oxigênio à metaloporfirina (tipicamente de Fe ou Mn), gerando a espécie metal-oxo de alta valência, que interage com o substrato e realiza a oxidação (GROVES *et al.*, 1979; MEUNIER, 1992; WIJESKERA & DOLPHIN, 1994).

Os citocromos P450 são o principal alvo da modelagem biomimética, pois, além do sítio ativo ser composto por um grupo heme (Figura 1.3a), estas enzimas apresentam atividade catalítica eficiente e seletiva para reações de oxidação e redução (DOLPHIN *et al.*, 1997).

O primeiro sistema biomimético dos citocromos P450 utilizou a cloreto de *meso*-tetrafenilporfirinatoferro(III) (FeTPPCl), uma metaloporfirina sintética, e iodosobenzeno (PhIO) como doador de oxigênio foi descrito por GROVES e colaboradores (1979a). Este sistema foi capaz de mimetizar os CYP450 em reações de epoxidação de olefinas e hidroxilação de hidrocarbonetos através da doação de um átomo de oxigênio ativo do PhIO para a FeTPPCl levando à formação da espécie de alta valência metal-oxo.

Contudo, a ausência da parte proteica nos sistemas catalíticos à base de MPs sintéticas em fase homogênea possibilita reações competitivas paralelas que afetam diretamente a eficiência do catalisador, tais como: dimerização (formação do complexo irreversível μ -oxo, PM-O-MP, Figura 1.6) e destruição oxidativa do anel porfírico.

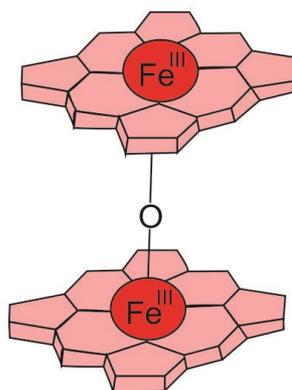


Figura 1.6 - Representação do complexo μ -oxo (PM-O-MP) formado nos sistemas químicos biomiméticos.

Desde então, esforços vem sendo direcionados na tentativa de melhorar e otimizar as condições de síntese dessa classe de compostos, visando a obtenção de metaloporfirinas mais eficientes e seletivas para atuarem como mímicos dos CYP450.

Este esforço sintético através da adição de grupos volumosos e/ou eletronegativos no macrociclo porfirínico, resultou em três gerações de catalisadores metaloporfirínicos (Figura 1.7).

Metaloporfirinas de primeira geração são aquelas que apresentam a estrutura mais simples, com substituições por grupos alquila ou arila na posição *meso*. Um exemplo clássico de tal geração é porfirina denominada TPP, que está apresentada na Figura 1.7a complexada com o metal manganês (cloreto de *meso*-tetrafenilporfirinatomanganês (III), (MnTPPCL). A segunda geração de metaloporfirinas em geral se caracteriza por apresentar substituintes alquilas ou halogênios nas posições *orto*, *meta* e/ou *para* dos anéis *meso*-arilas, que estabiliza a espécie cataliticamente ativa. Como exemplo desta geração de metaloporfirinas tem-se a cloreto de *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinatomanganês (III), (MnTDCPPCL) (Figura 1.7b). As porfirinas de terceira geração se caracterizam por possuírem substituintes retiradores de elétrons e/ou volumosos nas posições β -pirrólicas (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18) tal como a cloreto de *meso*-tetraquis(2,6-diclofenil)- β -octacloroporfirinatomanganês(III), [MnCl₈TDCPPCL] (Figura 1.7c). Apesar da presença de substituintes volumosos nas posições β -pirrólicas dificultar a formação de espécies μ -oxo, repulsões estéricas associadas a estes

substituintes, provocam a distorção do anel porfirínico, tornando-o susceptível à destruição oxidativa (ASSIS *et al.*, 2000; REBOUÇAS *et al.* 2002).

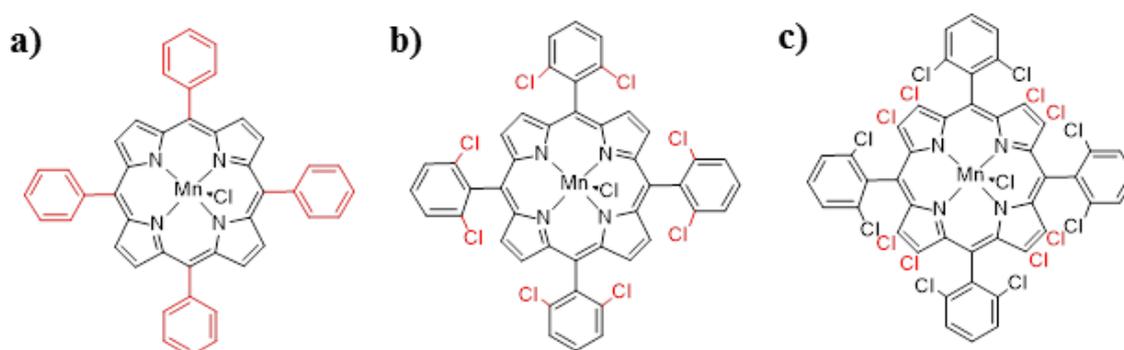


Figura 1.7 - Representação de exemplos de estruturas das porfirinas de (a) primeira geração (b) segunda geração e (c) terceira geração.

Apesar dos avanços com os catalisadores em processos homogêneos, algumas restrições típicas desses sistemas podem interferir diretamente no rendimento e na seletividade das reações, são: dificuldade de separação e reutilização do catalisador. Desta forma, o uso de metaloporfirinas em matrizes sólidas (sistemas heterogeneizados) surgiu como uma alternativa promissora, visto que além de permitir a recuperação e reuso do catalisador, tornando-os economicamente mais viáveis, atenua a degradação oxidativa do anel porfirínico, permitindo, assim, um maior rendimento catalítico (DOLPHIN *et al.*, 1997; NAKAGAKI *et al.*, 2002; PAPACÍDERO, 2006; HUANG *et al.*, 2007).

De maneira geral, as metaloporfirinas sintéticas têm sido estudadas há mais de três décadas como catalisadores de reações de oxidação e têm demonstrado ser bons modelos dos citocromos P450, principal responsável por catalisar reações de oxidação sob condições brandas de uma série de xenobióticos. Muitos estudos acadêmicos têm apresentado excelentes resultados na oxidação de substratos padrões como ciclohexano (GROVES *et al.*, 1980; HILL & SCHARDT, 1980) e cicloocteno (MOREIRA *et al.*, 2005; UCOSKI *et al.*, 2013), além de fármacos (FARIA *et al.* 2008; YANG & NAM, 1998), corantes (HAGER *et al.*, 2001; SERRA *et al.*, 2005; BARROS, *et al.*, 2008; 2006) e pesticidas (GOTARDO *et al.* 2006).

Na área da catálise, os refinamentos dos sistemas catalíticos compreendem imobilização das metaloporfirinas em matrizes sólidas e modificações na estrutura do anel porfirínico e nas condições de reação, tais modificações buscam aumentar o tempo de vida da espécie catalítica e melhorar a seletividade e rendimento do sistema.

1.2 Objetivos gerais

Tendo em vista a aplicabilidade das Mn-porfirinas em reações de oxidação em sistemas biomiméticos, esta dissertação tem os seguintes objetivos gerais:

- Estudo de catalisadores biomiméticos à base de *N*-piridilporfirinas de Mn(III) imobilizadas em sílica-gel não funcionalizada (SiO₂) e sílica funcionalizada com o grupo cloropropila (Sil-Cl).
- Estudo exploratório da oxidação do contaminante emergente triclosan (biocida industrial) sob condições de catalise biomiméticas utilizando Mn(III)-porfirinas de primeira e segunda geração como modelos dos citocromos P450.

Capítulo 2

Imobilização de *N*-piridilporfirinas e seus derivados em sílica-gel não funcionalizada e sílica cloropropila: Estudo como catalisadores oxidativos

2.1 Introdução

A heterogeneização de metaloporfirinas pode ocorrer em suportes orgânicos e inorgânicos. Os principais materiais utilizados neste tipo de imobilização são suportes químicos rígidos e inertes, tais como: sílica-gel (BATTIONI *et al.*, 1989; IAMAMOTO *et al.*, 1995), sílica-gel funcionalizada (VINHADO *et al.*, 2001, 2002; FERREIRA *et al.*, 2006), argilas (CRESTINI *et al.*, 2004), resinas poliméricas de troca iônica (CAMPESTRINI & MEUNIER, 1992), zeólitas (BEDIOUI, 1995; ROSA *et al.*, 2000; SKROBOT *et al.*, 2005), etc.

Um dos compostos inorgânicos mais versáteis e de menor custo utilizado para imobilização de porfirinas é a sílica-gel, que proporciona aos materiais rigidez mecânica e estabilidade química frente a solventes. Este tipo de matriz inorgânica desperta um amplo interesse devido às inúmeras vantagens frente a outros materiais (ARAKAKI & AIROLDI, 1999), como superfície porosa, acessibilidade comercial, facilidade de modificação da superfície, entre outras.

2.1.1 Sílica-gel

A sílica-gel é um típico polímero inorgânico (Figura 2.1), cujas unidades tetraédricas de SiO_4^{4-} são constituídas por grupos siloxanos (Si-O-Si) e por grupos silanóis (Si-OH), que são classificados em livres, geminais e vicinais que, por sua vez, são responsáveis pela reatividade da sílica-gel (PRADO *et al.*, 2005).

Os grupos silanóis apresentam um comportamento ácido (ácido de Brønsted-Lowry) na superfície da sílica-gel, sendo, portanto responsáveis pelo controle da reatividade (ILER, 1979; AIROLDI & FARIAS, 2000).

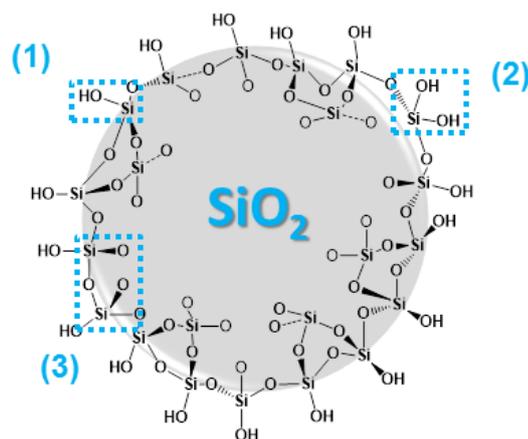


Figura 2.1 - Representação da estrutura da sílica-gel, em destaque os grupos silanóis (1) livre, (2) geminal e (3) vicinal.

A sílica-gel pode ter sua reatividade modificada por meio da incorporação de espécies químicas na sua superfície. A reação de modificação ocorre na superfície da sílica-gel entre os seus grupos silanóis e os grupos reativos da molécula modificadora, que pode ser um organosilano ou agente silanizante contendo grupos alcóxidos e/ou haletos, por exemplo. Os organosilanos apresentam uma fórmula geral $\text{Y}_3\text{Si-R-X}$, em que “Y” são os grupos alcóxidos e/ou haletos e o substituinte “X” é uma espécie química com função orgânica, por exemplo, Cl^- , SH^- , NH_2^- , NCO^- , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, etc (ARAKAKI & AIROLDI, 1999, PRADO *et al.*, 2005). O sólido resultante é uma sílica-gel funcionalizada (também chamada de organofuncionalizada ou modificada), cujas propriedades de hidrofiliicidade e acidez são alteradas após a inserção do agente modificador (WILSON & CLARK, 2000).

2.1.2 Metaloporfirinas imobilizadas em sílica-gel

A ligação da metaloporfirina à matriz pode ser de caráter físico ou químico (LINDSAY, 1994) podendo ocorrer pelos dois tipos de interação (IAMAMOTO *et al.*, 1995; HUANG *et al.*, 2009).

As interações físicas englobam a sorção (HUANG *et al.*, 2009) e o encapsulamento (BEDIOUI, 1995) da metaloporfirina ao suporte. Já as interações químicas podem ocorrer por coordenação da metaloporfirina ao suporte por meio de interações iônicas ou por formação de uma ligação covalente (BRULÉ & MIGUEL, 2006). Cada tipo de imobilização apresenta

vantagens potenciais de acordo com fatores como, a estabilidade química da ligação à matriz, facilidade de preparação, aplicabilidade geral à diferentes metaloporfirinas, estabilidade e seletividade (COOKE & SMITH, 1994). A presença do grupo espaçador, no ancoramento por ligação covalente mantém a porfirina distante da matriz, e isto faz com que os efeitos estéricos e polarizantes na superfície sejam minimizados (FARIA *et al.*, 2004; BRULÉ & MIGUEL, 2006).

A matriz sílica-gel permite uma versatilidade de imobilização que pode se dar por interação eletrostática, através da imobilização por troca de cátions (MACHADO *et al.*, 2002; 2010; TAKAGI *et al.*, 2011), e por ligação covalente, através da modificação da superfície com organossilanos (MARTINEZ-LORENTE *et al.* 1996; NAKAGAKI *et al.*, 2006; BIZAIA *et al.*, 2009; NUZZO; 2013).

De um modo geral, estudos envolvendo a imobilização de metaloporfirinas em sílica-gel modificada com os silanos propil-imidazol e amino-propil são bastante reportados na literatura (LEAL *et al.*, 1975; TATSUMI *et al.*, 1989; BENEDITO, *et al.*, 2003; FARIA *et al.*, 2004; 2009; SMITH *et al.*, 2006). Porém uma limitação desses sistemas exemplificados é a formação de metaloporfirinas bis-coordenadas (Figura 2.2), que levam a uma baixa eficiência catalítica desses materiais devido à inativação do centro metálico (sítio catalítico).

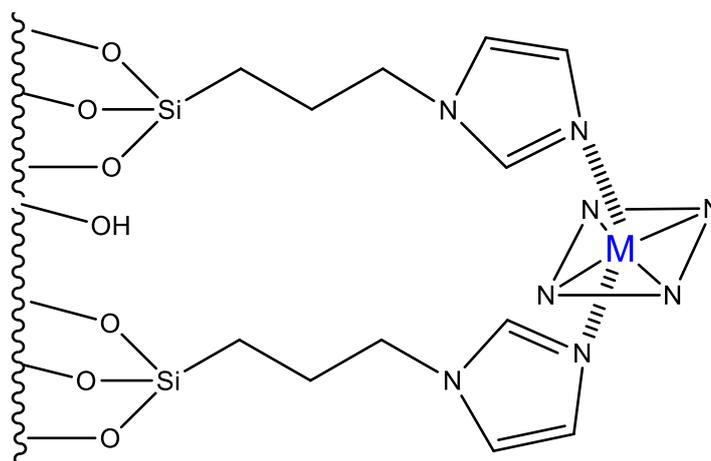


Figura 2.2 - Representação da formação de metaloporfirinas bis-coordenadas imobilizada na sílica funcionalizada com o silano propil-imidazol.

Uma estratégia para esta problemática é utilizar como matriz a sílica-cloropropilila (Sil-Cl) que pode ser preparada de maneira simples através da modificação da sílica-gel com o agente sililante 3-cloropropiltrimetoxissilano, conforme a reação de organofuncionalização

clássica descrita na Figura 2.3 (SOUSA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2009; MELO-JR *et al.*, 2009).

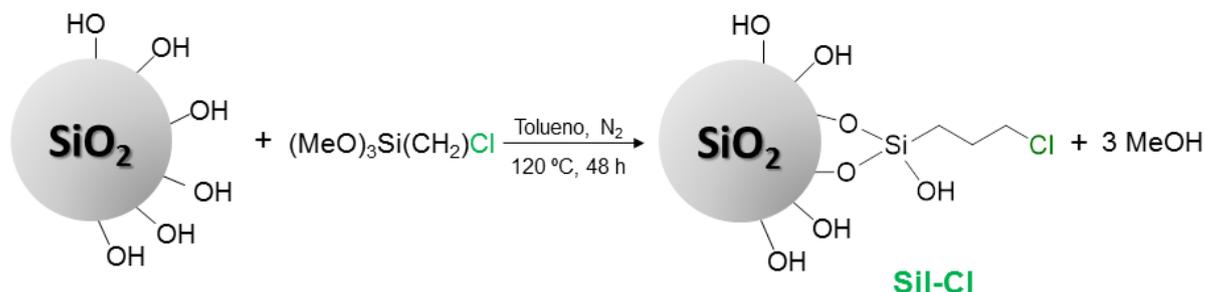


Figura 2.3 - Representação da reação de organofuncionalização da sílica-gel com o agente sililante 3-cloropropiltrimetoxissilano (CPTMS).

Os primeiros trabalhos envolvendo a imobilização covalente de uma MnP na matriz da sílica-gel cloropropila (Sil-Cl) são reportados por HILAL *e* colaboradores (1991a; 1991b; 1993, 1996). Em seus estudos apenas o isômero *para* (MnT-4-PyPCL) foi ancorado na Sil-Cl por meio da reação de quaternização, utilizando como solvente DMF, à 70 °C, durante 72 horas. Além da MnT-4-PyPCL, HILAL *e* colaboradores também realizaram a imobilização covalente deste isômero complexado a outros metais: Sn(IV) (HILAL *et al.*, 1996), Fe(III) e Zn(II) (HILAL *et al.*, 1991b) na matriz Sil-Cl. Os materiais foram empregados como catalisadores em reações de oxidação de olefinas (HILAL, 1991a; 1993; 1996) e em reações preliminares de hidroxilação do cicloexano (HILAL, 1991b) utilizando o oxigênio atmosférico como agente oxidante e NaBH₄ como redutor de sacrifício.

Em outros sistemas a Sil-Cl foi empregada como suporte para ancoramento covalente da *meso*-tetraquis(2-hidroxi-5-nitrofenil)porfirinatoferro(III). O material obtido foi usado como catalisador biomimético na epoxidação do cicloocteno por PhIO (GANDINI *et al.*, 2008) por três etapas sucessivas de reúso. E mais recentemente o isômero *para* (MnT-4-PyPCL) foi ancorado em nanopartículas de magnetita revestida com Sil-Cl para fins catalíticos em reações de hidroxilação de alcanos por NaIO₄ (SAEEDI *et al.*, 2013).

No nosso grupo de pesquisa (Porfirinas Aplicadas a Problemas Químicos, Medicinais e Tecnológicos), a Sil-Cl foi utilizada no preparo de catalisadores oxidativos através da imobilização covalente dos três isômeros neutros *N*-piridilporfirinas de Mn(III) (PINTO, 2013a), conforme apresentado na Figura 2.4. A imobilização se dá por meio da ligação

covalente entre os anéis piridilas da MnP e a cadeia carbônica do grupo espaçador, a alquilação gera a carga positiva no nitrogênio que é balanceada pelo íon cloreto (grupo abandonador) presente no grupo cloropropila da sílica modificada. Os catalisadores empregados em reações de oxidação de cicloexano e adamantano por iodossilbenzeno (PhIO) foram eficientes, seletivos, recicláveis e estáveis à degradação oxidativa.

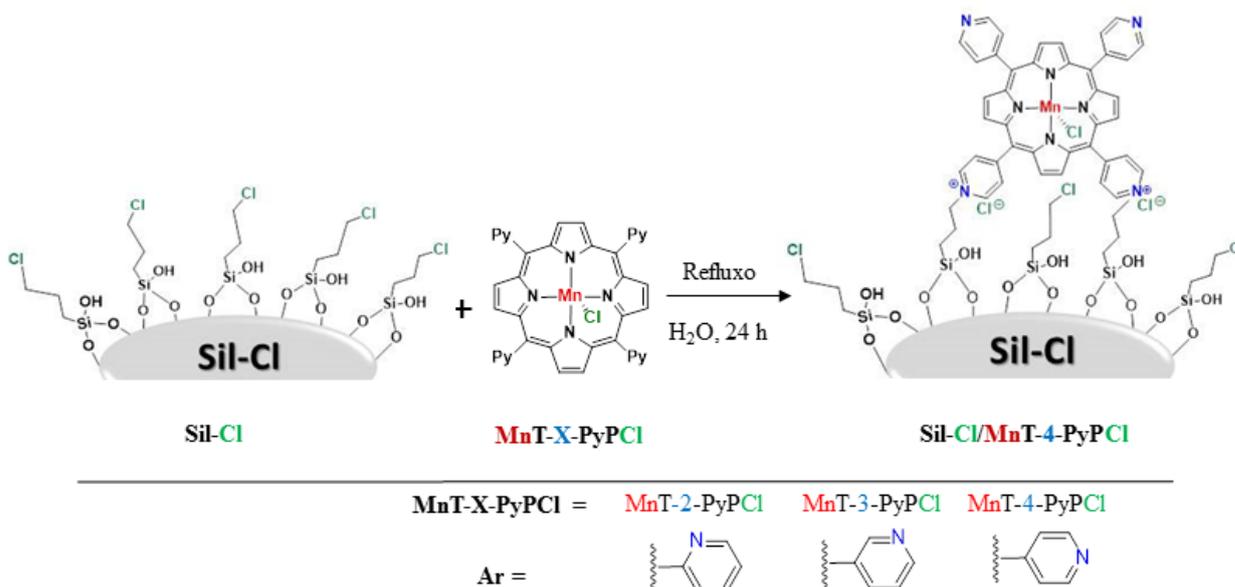


Figura 2.4 - Representação da reação de imobilização covalente da MnT-4-PyPCL ao grupo cloropropila da sílica-gel modificada (Si-Cl). Os ancoramentos dos isômeros *orto* e *meta* ocorrem de maneira análoga.

As *N*-piridilporfirinas apresentam quatro grupos piridilas passíveis à imobilização, portanto, o ancoramento pode ocorrer por mais de um grupo piridila, isto dependerá da disponibilidade do agente sililante na superfície da Si-Cl e do tipo de conformação que a porfirina adotarà ao interagir com a superfície. Estudos demonstram que as MnT-4-PyPCL apresentam grau de quaternização (GQ, mol de halogênio livre produzido por mol de metaloporfirina suportada) igual a 2 indicando que a imobilização ocorreu por dois grupos piridilas, enquanto a ZnT-4-PyPCL apresentou GQ = 1 (HILAL *et al.*, 1991b; HILAL & TURNER, 2006).

A imobilização por interação eletrostática de metaloporfirinas em sílica-gel não funcionalizada se destaca pela simplicidade e rapidez do método de síntese, que consiste

basicamente em deixar, sob agitação, a solução da metaloporfirina em contato com a matriz (MACHADO *et al.*, 2002).

BATTIONI e colaboradores (1989) imobilizaram eletrostaticamente o isômero *para* das *N*-metilpiridinioporfirina (MnTM-4-PyPCL₅) em sílica-gel não funcionalizada. Este ancoramento ocorreu por meio da interação entre a densidade eletrônica do oxigênio dos grupos silanóis presente na superfície da sílica-gel e as quatro cargas positivas dos grupos piridínicos da MnP. O catalisador resultante apresentou rendimento de 95% para a epoxidação do cicloocteno e nas reações de oxidação dos alcanos o sistema foi notavelmente mais eficiente do que as Mn-porfirinas em meio homogêneo, com rendimentos (C-ol) de 23%, 34%, 39%, 47% e 39% para os substratos pentano, cicloexano, heptano, ciclooctano e adamantano, respectivamente. para o produto álcool.

De maneira análoga, a *N*-metilpiridinioporfirina de Fe(III) (FeTM-4-PyP⁵⁺) também foi imobilizada eletrostaticamente na sílica-gel sem qualquer funcionalização (IAMAMOTO *et al.*, 1995). O material obtido foi utilizado como catalisador em reações de hidroxilação do cicloexano, com rendimento de 53% para a formação do cicloexanol. O catalisador foi utilizado por mais três ciclos de reação independentes, com rendimentos médios de 40%, o que indica que o material apresenta uma boa estabilidade à destruição oxidativa.

2.1.3 Reações de hidroxilação do cicloexano

Os hidrocarbonetos saturados constituem cerca de 50% dos insumos utilizados nos processos petroquímicas industriais (THOMAS *et al.*, 2001; APPLETON *et al.*, 1996). No entanto, apesar da oxidação de hidrocarboneto ser rápida a temperaturas elevadas, em condições brandas estas moléculas estão entre as mais difíceis de sofrer oxidação seletiva a produtos como álcoois e cetonas (HILL & SCHARDT, 1980). Desta forma, há um grande interesse industrial na busca por novos catalisadores capazes de realizar a oxidação seletiva da ligação inerte C-H sob condições suaves, promovendo, assim, uma economia financeira e maior eficiência do processo catalítico. (IAMAMOTO *et al.* 1996; THOMAS *et al.*, 2001).

O cicloexanol e cicloexanona, produtos da oxidação do cicloexano, são amplamente utilizados na indústria para produção de fibras têxteis de Nylon 6 e Nylon 6.6, porém este processo demanda alta temperatura (~150 °C) e pressão (~15 bar) e o uso de sal de cobalto (III) como catalisador. Além de rendimentos de apenas 4% para cicloexanol e cicloexanona,

conduzindo a uma seletividade de 80% (para álcool e cetona), sendo os 20% restantes referentes a outros produtos formados como o ácido n-butírico, ácido *n*-valérico e ácido adípico provenientes da oxidação do álcool e da cetona formados no processo (IAMAMOTO *et al.* 1996).

Um sistema alternativo de oxidação do cicloexano catalisada por metaloporfirina em condições brandas tem sido utilizado em pesquisas acadêmicas. Nestes sistemas ocorre à formação do álcool e cetona, sem a formação de outros produtos indesejáveis; em geral a seletividade é favorecida para o cicloexanol, (BEDIOUI, 1995; IAMAMOTO *et al.* 1996). Os primeiros estudos desenvolvidos sobre a oxidação do cicloexano por Mn-porfirinas foram relatados na década de 80 (HILL & SCHARDT, 1980; GROVES, *et al.*, 1980), utilizando o iodosilbenzeno (PhIO) como agente oxidante.

O cicloexano, um alceno cíclico com todos os hidrogênios quimicamente iguais, é usado como um substrato padrão em reações de hidroxilação catalisadas por metaloporfirinas. Por apresentar produtos que são de fácil obtenção, cicloexanol e cicloexanona, as reações de oxidação do cicloexano fornecem uma resposta mais rápida quanto à eficiência catalítica de novos catalisadores metaloporfirínicos do que outros substratos, como cicloexeno, que pode ser oxidado em três produtos (óxido de cicloexeno, cicloexenol e cicloexenona).

2.2 Objetivos

Neste capítulo, são descritos os estudos de síntese e caracterização de nove materiais à base de *N*-piridilporfirinas de Mn(III) imobilizados em sílica-gel, resultando em três classes de catalisadores heterogeneizados para serem empregados em reações de ativação de ligação C-H de alcanos. Em particular, a primeira classe compreende a imobilização covalente de metaloporfirinas de primeira geração na matriz funcionalizada (Sil-Cl) (Figura 2.5a), a segunda classe envolve a derivatização da primeira classe de materiais (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, X = 2, 3, 4) através da metilação *in situ* (Figura 2.5b) e a terceira classe engloba a imobilização eletrostática de metaloporfirinas de segunda geração em sílica-gel não funcionalizada (SiO₂) (Figura 2.5c).

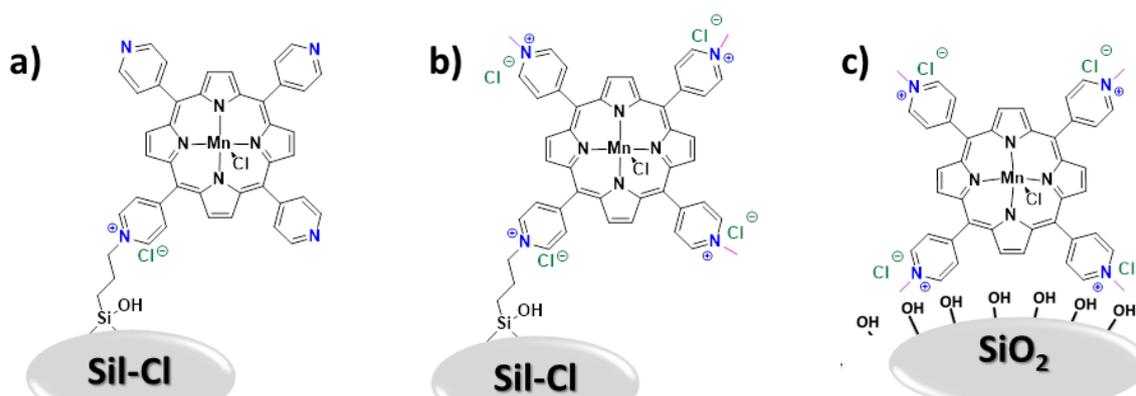


Figura 2.5 - Representação da imobilização do isômero *para* das três classes de catalisadores heterogeneizados: a) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL, b) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs, e c) SiO₂/MnTM-4-PyPCL₅.

O objetivo geral deste trabalho será alcançado por meio da efetivação dos seguintes objetivos específicos:

- Realizar um estudo espectroscópico para investigar o grau de alquilação das MnT-X-PyPCL suportadas na sílica-cloropropila.
- Investigar a eficiência catalítica desses materiais imobilizados versus os sistemas porfirínicos em meio homogêneo usando como reação modelo a hidroxilação do cicloexano por PhIO.
- Estudar a influência da natureza das porfirinas, dos isômeros e da imobilização empregada (covalente x eletrostática) nas reações de hidroxilação do cicloexano.

2.3 Metodologia experimental

2.3.1 Reagentes e solventes

Os reagentes químicos e solventes: sílica-gel não funcionalizada (de grau cromatográfico, 60 Å, 70-230 mesh) utilizada para síntese dos materiais (Aldrich); sílica-gel utilizada para colunas, purificações e separações dos materiais (Tedia, Siliaflash[®] F60, 40-63 µm); ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado (Fluka); clorofórmio (Química Moderna); diclorometano (Química Moderna) éter etílico (Química Moderna); metanol (Química Moderna) e nitrato de prata (Vetec) foram usados conforme recebidos.

Os solventes utilizados nas reações de oxidação foram de grau HPLC, a acetonitrila (Panreac) foi utilizada sem purificação prévia, já o clorofórmio (Merck) foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio (Nuclear) a 0,1 mol L⁻¹ e sequencialmente com H₂O destilada, para eliminar, respectivamente, traços de HCl e o estabilizante etanol. Após separação das fases, o clorofórmio foi seco com Na₂SO₄ anidro (Vetec).

O cicloexanol (Aldrich, 98%) foi purificado em coluna com fase estacionária de SiO₂ e armazenado em frasco âmbar (MORITA & ASSUNPÇÃO, 2008).

A cicloexanona (Aldrich, 99,8%), bromobenzeno (Fluka, 99,5%) e o iodobenzeno (Aldrich, 98,0%) empregados para a construção das curvas analíticas foram previamente percolados em coluna cromatográfica utilizando como suporte uma mistura de alumina básica (Aldrich) e alumina neutra (Aldrich) na proporção 1:1 (m/m). Os compostos foram armazenados no freezer.

O iodossilbenzeno (PhIO) foi obtido através da hidrólise alcalina do iodobenzeno diacetato PhI(OAc)₂ (Aldrich), a partir do método descrito por SHAREFKIN e SALTZMAN (1963). A pureza de 98% foi determinada (e periodicamente confirmada) por titulação iodométrica e o produto foi estocado ao abrigo de luz no freezer, conforme descrito no Anexo A.

O tosilato de metila foi sintetizado através da reação entre o metanol e o cloreto de tosila (Aldrich, ≥98%), catalisada por hidróxido de sódio (Química Moderna, 98%) na primeira batelada por meio da adaptação da metodologia de OIKAWA (1999) e por piridina na segunda batelada por adaptação do método de DOLPHIN & MULJANI (1973), resultando em rendimentos de 54% e 42%, respectivamente.

A resina de troca iônica (na forma OTs⁻) foi preparada conforme metodologia adaptada de SAFAR *et al.* (2012). Para isto, 1250,0 mg de resina (Aldrich, Dowex 2x8, Cl⁻, 100-200 mesh) foi empacotada em coluna cromatográfica e lavada com água deionizada até teste negativo para o íon Cl⁻ com solução de AgNO₃ (0,1 mol L⁻¹) e até pH neutro. Em seguida, 20 mL de solução aquosa do ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado (1 mol L⁻¹) foram eluídos lentamente pela coluna e esta foi novamente lavada com água deionizada até que as frações recolhidas apresentassem pH neutro e concentração do íon OTs⁻ nas frações recolhidas fossem menor que 10⁻⁶. O monitoramento do íon OTs⁻ foi realizado por meio de espectroscopia eletrônica de absorção UV-vis através da análise da intensidade da banda característica do íon tosilato em $\lambda = 220$ nm. A resina foi lavada com 20 mL de metanol e utilizada imediatamente para troca-iônica das soluções de porfirina.

A sílica-gel modificada (Sil-Cl) foi preparada através da funcionalização da sílica-gel com o grupo o grupo 3-cloropropiltrimetoxissilano (Aldrich), conforme os procedimentos convencionais da literatura descritos no Apêndice A (SOUSA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2009; MELO-JR *et al.*, 2009). A sílica modificada foi caracterizada por análise elementar (C, H e N) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

2.3.2 Equipamentos e medidas

2.3.2.1 Cromatografia de camada delgada (CCD)

As análises por CCD foram realizadas em lâminas de microscópio recobertas com sílica gel 60 (Merck, sem indicador de fluorescência). Para eluição das *N*-piridilporfirinas base livre e de Mn(III) utilizou-se como eluente a mistura de solventes clorofórmio/metanol (9:1, v:v), para as *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) usou-se uma mistura de KNO₃(aq,sat.):H₂O:MeCN (1:1:8, v/v/v).

2.3.2.2 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV/vis

Os espectros eletrônicos de absorção na região do UV-visível foram registrados no espectrofotômetro Shimadzu (modelo UV-1800) com resolução de 1 nm, utilizando-se cubetas de quartzo ou de vidro com 10 mm de caminho óptico.

2.3.2.3 Espectroscopia eletrônica de absorção no infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho (4000-400 cm^{-1}) foram obtidos no espectrofotômetro Shimadzu IR-Pestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} e 36 scans, utilizando-se pastilhas de KBr como suportes para as amostras.

2.3.2.4 Cromatografia a gás com detector por ionização em chama (CG-FID)

Os produtos das reações de oxidação foram analisados em cromatografia a gás da Shimadzu modelo CG-2010 (com detector de ionização em chama) utilizando uma coluna capilar RTX-5 de 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro e 0,25 μm de espessura do filme. O volume injetado para análise no cromatógrafo foi de 1 μL . Nitrogênio (N_2) foi usado como gás de arraste e Hidrogênio (H_2) e ar sintético para manutenção da chama do detector FID. No Apêndice B estão descritos os tempos de retenção, bem como as condições e métodos empregados nas análises por CG-FID para as reações de oxidação do cicloexano.

2.3.2.5 Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio

As medidas dos percentuais de carbono, nitrogênio e hidrogênio foram realizadas por um microanalisador elementar Perkin-Elmer modelo 2400 pertencente ao Departamento de Química da UFMG.

2.3.2.6 Espectroscopia eletrônica na região do UV-vis por reflectância difusa

Os espectros de reflectância para os catalisadores heterogeneizados ($\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCl}_5$, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$ e $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$, sendo $X = 2, 3, 4$) foram registrados em um espectrofotômetro UV-3600 Shimadzu equipado com acessório para aquisição de reflectância difusa. O intervalo espectral utilizado foi de 200 a 800 nm, com resolução de 1 nm.

Para fins de controle dos materiais suportados, MnP neutras e catiônicas foram solubilizadas em MeOH, misturadas às sílicas apropriadas e levadas a secura. As MnT-X-PyPCl foram depositadas apenas na Sil-Cl e as MnTM-X-PyPCl₅ foram depositadas na Sil-Cl e também na SiO_2 . Buscando analisar todos os espectros dos materiais na mesma concentração, cada amostra foi previamente pesada (~3,5 mg) e macerada com 4,0 mg de sulfato de bário (Aldrich). Para estas análises foi necessário confeccionar um molde para cada amostra com o propósito de direcionar o material macerado no centro do porta-amostra. Para isto, utilizou-se folhas de acetato que foram recortadas no tamanho do porta-amostra (3 cm x 3 cm) e perfuradas no centro com furador de papel no formato redondo. Esta metodologia foi validada por meio de estudos de reprodutibilidade dos dados espectrais em duplicatas de dois materiais escolhidos, $\text{Sil-Cl/MnT-3-PyPCl}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-3-PyPCl}_5$, aleatoriamente (ver Apêndice C).

Os espectros de reflectância difusa foram tratados em absorbância e, posteriormente, foi necessário realizar a derivada primeira dos espectros dos materiais.

2.3.3 Síntese das porfirinas e metaloporfirinas

As etapas de síntese das porfirinas e metaloporfirinas estão descritas de maneira mais detalhada no Apêndice D.

Os isômeros *meta* e *para* das bases livre da *meso*-tetraquis-(*N*-piridil)porfirina ($\text{H}_2\text{T-3-PyP}$ e $\text{H}_2\text{T-4-PyP}$) foram preparadas segundo o método descrito por ADLER *et al.* (1964) e para a purificação utilizou-se o procedimento descrito por Hambright e colaboradores (HAMBRIGHT *et al.* 1985). Já a $\text{H}_2\text{T-2-PyP}$ foi adquirida da Frontier Scientific Inc. (Logan, UT, EUA).

Os isômeros das MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) foram obtidos através da metalação com acetato de manganês (II) das *N*-piridilporfirinas (H₂T-X-PyP) segundo a rota proposta por PINTO (2013a), que consiste na adaptação do método clássico do clorofórmio/metanol (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994) e da metodologia relatada na literatura para a síntese da MnT-2-PyPCL (REBOUÇAS *et al.*, 2002). O número de moléculas de água de hidratação das MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) foram determinadas por análise termogravimétrica, que indicou a presença de três moléculas de água para cada isômero. Todas as concentrações foram checadas espectrofotometricamente utilizando a absorvidade molar encontrada para estas porfirinas: *orto* ($\log \epsilon_{462\text{nm}} = 4,96$), *meta* ($\log \epsilon_{464\text{nm}} = 4,94$) e *para* ($\log \epsilon_{463\text{nm}} = 4,87$).

As MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) foram obtidas a partir da alquilação com tosilato de metila das MnT-X-PyPCL, conforme rota desenvolvida recentemente no nosso grupo (PINTO, 2013a), que foi adaptada da metodologia empregada na metilação das *N*-piridilporfirinas bases livres (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998). O processo de purificação foi realizada de maneira idêntica à descrita na literatura, exceto que, na última etapa, usou-se uma solução 10% em acetona de Aliquat (cloreto de tricaprilimetilamônio) ao invés da solução de Bu₄NCl (~2 mol L⁻¹), para precipitação da MnP na forma cloreto. As Mn-porfirinas catiônicas foram obtidas na forma de hidratos e foram secas a 60 °C; a secagem exaustiva destes materiais em temperaturas superiores a 100 °C pode levar à sua decomposição térmica (PINTO *et al.*, 2013b). Apesar da quantidade de moléculas de águas de hidratação para MnP catiônicas poder variar de 4 a 20 (dependendo das condições de secagem), o grau de hidratação dos sólidos isolados MnTM-X-PyPCL₅·XH₂O (X = 2, 3, 4) não foi determinado. As concentrações analíticas das soluções preparadas com as MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4), no entanto, foram determinadas espectrofotometricamente utilizando valores de absorvidade molar determinados a partir de formulações com grau de hidratação definido por análise elementar: *orto* ($\log \epsilon_{453\text{nm}} = 5,11$), *meta* ($\log \epsilon_{459\text{nm}} = 5,14$) e *para* ($\log \epsilon_{462\text{nm}} = 5,11$) (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998).

2.3.3.1 Obtenção das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn (III) – MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4)

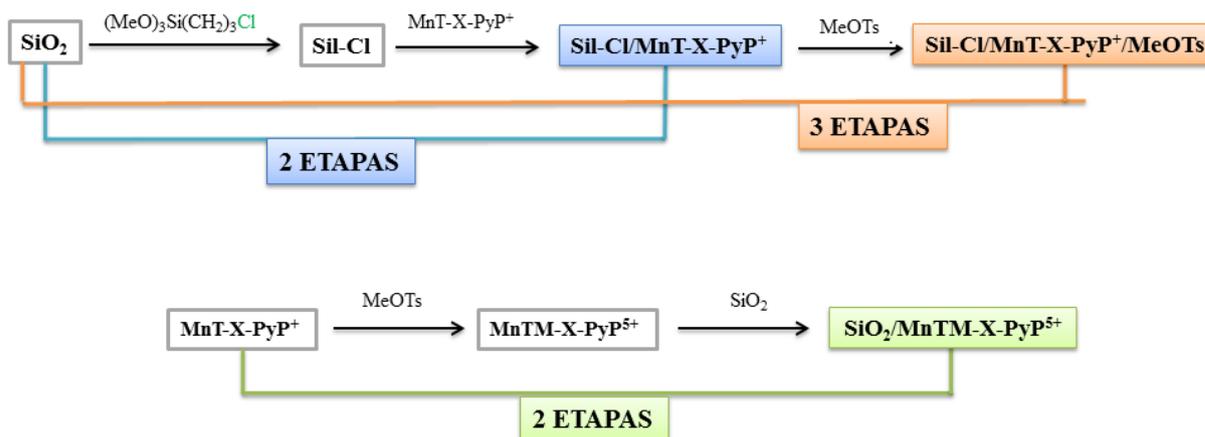
Devido a não solubilidade das MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) na mistura de solventes utilizada nas reações de catálise (MeCN:CHCl₃, 1:1, v/v), foi necessário realizar a troca do contra-íon cloreto (mais polar) pelo contra-íon tosilato (mais lipofílico).

O método empregado para a troca do contra-íon cloreto (Cl⁻) das MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) para o íon tosilato (OTs⁻) das MnTM-X-PyP(OTs)₅ foi adaptado do trabalho de SAFAR *et al.* (2012). Para a obtenção das MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4), preparou-se uma solução contendo 20 mg (18-19 µmol) de cada isômero da MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) em 20 mL de metanol. Esta solução foi eluída lentamente na coluna com a resina de troca iônica (Aldrich, Dowex 2x8, OTs⁻, 100-200 mesh). A troca do íon cloreto (Cl⁻) por tosilato (OTs⁻) nas frações porfirínicas recolhidas foi monitorada por espectroscopia eletrônica de UV-vis pelo aparecimento da banda em 220 nm característica do íon tosilato. A MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4) foi posteriormente levada a secura em evaporador rotatório com rendimentos quantitativos.

Os dados espectroscópicos e cromatográficos das porfirinas e metaloporfirinas sintetizadas foram idênticos àqueles reportados na literatura (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2002; REBOUÇAS *et al.*, 2008a, 2008b; PINTO, 2013a).

2.3.4 Síntese dos catalisadores heterogeneizados

As três classes de catalisadores, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4), foram preparadas conforme Esquema 2.1, nas Seções 2.3.4.1, 2.3.4.2 e 2.3.4.3 serão apresentadas de maneira mais detalhada os procedimentos empregados.



Esquema 2.1 – Etapas de reação para obtenção dos catalisadores heterogeneizados: $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyP}^+$, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyP}^+/\text{MeOTs}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyP}^{5+}$ ($X = 2, 3, 4$).

2.3.4.1 Imobilização das *N*-piridilporfirinas de Mn(III), MnT-X-PyP^+ ($X = 2, 3, 4$) na Sil-Cl

A reação de imobilização das MnT-X-PyP^+ ($X = 2, 3, 4$) na Sil-Cl foi realizada seguindo o procedimento descrito pelo nosso grupo (PINTO, 2013a): uma solução aquosa de 50 mL com 20 mg para cada isômeros MnT-X-PyP^+ foi preparada e a concentração da solução determinada por espectroscopia eletrônica na região do UV-vis por meio da absorvidade molar da banda Soret de cada isômero descrita na Sessão 2.3.3.

Em balão de duas bocas foram adicionados $2,63 \times 10^{-5}$ μmol de MnT-X-PyP^+ em solução aquosa e 5,00 g de Sil-Cl . O sistema foi mantido em refluxo e sob agitação mecânica por 24 h. Após esse tempo, o aquecimento e a agitação foram descontinuados, sendo verificada a descoloração do meio reacional e a decantação de sólido colorido, o que indica que a MnP foi incorporada ao suporte.

O sistema foi filtrado em funil de placa sinterizada N° 4 e o sobrenadante analisado por espectroscopia UV-vis para determinação da concentração de MnP que não foi imobilizada. Em seguida, o catalisador $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyP}^+$ foi exaustivamente lavado com a sequência de solventes: H_2O , MeOH , EtOH , CHCl_3 (nesta ordem) até não ser identificado por espectroscopia UV-vis a presença de MnT-X-PyP^+ nos sobrenadantes das lavagens.

A quantificação da MnT-X-PyP^+ imobilizada covalentemente na Sil-Cl foi realizada de maneira indireta por espectroscopia UV-vis por meio da diferença entre a quantidade de MnP inicial e a quantidade de MnP presente nos sobrenadantes da reação e das

lavagens (MnP não-incorporada). Por fim, os sólidos coloridos resultantes foram secos em estufa a 60 °C por 24 horas, resultando em 4,50 g de Sil-Cl/MnT-2-PyPCL, 4,50 g de Sil-Cl/MnT-3-PyPCL e 4,66 g de Sil-Cl/MnT-4-PyPCL. Os rendimentos de imobilização e *loading* dos catalisadores heterogeneizados serão apresentados na Seção 2.4.3 dos Resultados e Discussão.

2.3.4.2 Metilação *in situ* da Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4)

A metilação *in situ* da Sil-Cl/MnT-X-PyPCL foi adaptada do procedimento descrito para a alquilação de porfirinas em meio homogêneo (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998). Após a metilação os materiais serão codificados como: Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4).

750 mg de Sil-Cl/MnT-2-PyPCL, 12 mL de DMF e 57,5 µL (381 µmol) de tosilato de metila (MeOTs), na proporção molar MnP:MeOTs de 1:100, foram colocados em um balão de 3 bocas, sob agitação mecânica 105 °C. O sobrenadante foi analisado por espectroscopia UV- após 24 horas de reação. Posteriormente, o material sólido foi filtrado e lavado com H₂O, EtOH, MeOH, CHCl₃, NaCl (0,1 mol L⁻¹), nesta ordem, e novamente H₂O até teste negativo do íon Cl⁻. Finalmente, 680 mg da Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs foram obtidos e lavados com EtOH para facilitar a secagem na estufa a 60° C por 24 horas.

O procedimento adotado para metilação *in situ* da Sil-Cl/MnT-3-PyPCL foi o mesmo descrito para a Sil-Cl/MnT-2-PyPCL, exceto que foram utilizados 1,50 g de Sil-Cl/MnT-3-PyPCL e 105 µL (696 µmol) de MeOTs. Assim, 1,41 g de Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs foram obtidos após a secagem final do sólido.

A Sil-Cl/MnTM-4-PyPCL₅ também foi preparada de maneira análoga àquela descrita para a Sil-Cl/MnTM-2-PyPCL₅, exceto que foram utilizados 0,80 g de Sil-Cl/MnT-4-PyPCL e 60,3 µL (400 µmol) de MeOTs, resultando em 0,75 g de Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs.

Nestes processos foram verificadas uma pequena lixiviação da MnP imobilizada. A quantidade de MnP lixiviada, presente nos sobrenadantes da reação e das lavagens foi determinada por espectroscopia UV-vis.

2.3.4.3 Imobilização das Mn(III) *N*-metilpiridinioporfirinas MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) em sílica-gel não funcionalizada

A reação de imobilização de MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) em sílica-gel não funcionalizada foi realizada segundo adaptação do método descrito por PINTO (2013a) para imobilização dessas MnPs no argilomineral vermiculita. A sílica-gel foi previamente ativada em linha de vácuo por 6 horas sob aquecimento de manta elétrica (a 100 °C).

Para o ancoramento das MnP catiônicas em SiO₂ uma massa de aproximadamente 17 mg de MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) foi dissolvida em água destilada num balão volumétrico de 50 mL. A concentração da solução resultante foi determinada por espectroscopia eletrônica na região do UV-vis usando a absorvidade molar (ϵ) da banda Soret usada para cada isômero catiônico de acordo com os dados reportados na literatura (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998) e relatados na Sessão 2.3.3.

Em um balão de reação de três bocas foram adicionados $1,85 \times 10^{-5}$ μ mol da MnTM-2-PyPCL₅ em solução e 3,60 g de SiO₂. O sistema foi mantido em refluxo e agitação mecânica por 3 horas. Ao término da reação, o sistema foi filtrado a frio em funil de placa sinterizada Nº 4. O sólido resultante foi lavado exaustivamente com H₂O, EtOH, MeOH e CHCl₃ (nesta ordem) e os sobrenadantes da reação e das lavagens foram analisados por espectroscopia UV-vis, a fim de quantificar a MnTM-2-PyPCL₅ que não foi ancorada. O sólido foi seco em estufa a 60° C por 24 h e resultou em 3,59 g de SiO₂/MnTM-2-PyPCL₅.

Para a imobilização dos isômeros catiônicos *meta* e *para* seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a SiO₂/MnTM-2-PyPCL₅, exceto que foram utilizados 4,21 g de SiO₂ e $1,94 \times 10^{-5}$ μ mol de MnTM-3-PyPCL₅ para o isômero *meta* e 3,69 g de SiO₂ e $1,79 \times 10^{-5}$ μ mol mg de MnTM-4-PyPCL₅ para o isômero *para*, resultando em 4,21 g de SiO₂/MnTM-3-PyPCL₅ e 3,67 g de SiO₂/MnTM-4-PyPCL₅. Ambos os rendimentos de imobilização dos isômeros *meta* e *para* foram também foram quantitativos (superiores a 99,9%).

2.3.5 Reações de hidroxilação do cicloexano

A eficiência catalítica das MnPs imobilizadas em sílica-gel funcionalizada (Sil-Cl) e não funcionalizada (SiO₂) bem como os sistemas em meio homogêneo foi investigada através da oxidação do substrato cicloexano.

As reações de oxidação foram efetuadas em micro-escala em frascos de 2,0 mL vedados com tampa de rosca e septo teflon/silicone, sob abrigo de luz, em atmosfera ambiente de ar e agitação magnética, à temperatura ambiente por 90 min.

Todas as reações foram realizadas em um volume total de 350 µL na presença da mistura MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v) como solvente. No frasco foram colocados 1,97 x 10⁻⁷ mol de MnP (catalisador), 1,97 x 10⁻⁶ mol de PhIO (doador de oxigênio) e 9,85 x 10⁻⁴ mol do substrato orgânico, obedecendo uma relação molar MnP: PhIO: Substrato de 1:10:5000.

Ao término da reação adicionaram-se 50 µL de uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio e tetraborato de sódio, para inibir a ação do doador de oxigênio, e 50 µL de uma solução de bromobenzeno (padrão interno). A quantificação dos produtos de oxidação foi determinada através das curvas de calibração utilizando o método de padrão interno (ver Apêndice E).

Nas reações em meio heterogêneo foram utilizadas as três classes de catalisadores: Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4). Os catalisadores foram pesados juntamente com o PhIO, considerando as proporções molares já estabelecidas e o *loading* (concentração de MnP por grama de suporte). Reações controle na ausência de Mn(III) porfirina, mas contendo, além do solvente, (a) substrato e PhIO, (b) substrato, PhIO e Sil-Cl e (c) substrato, PhIO e SiO₂, foram realizadas.

Reações controle em meio homogêneo foram realizadas com as MnT-X-PyPCL e MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4) como referência para o estudo dos respectivos sistemas heterogeneizados. Soluções estoque de 1 mL para cada MnP foram preparadas em MeCN e suas concentrações determinadas espectrofotometricamente no solvente água, utilizando as absorvidades molares (ε) das bandas Soret descritas na Sessão 2.3.3 para as MnPs neutras e na Sessão 2.3.3 para as MnPs catiônicas.

Os estudos de reciclagem dos catalisadores heterogeneizados foram realizados até um segundo ciclo de reações. Após o primeiro ciclo de reações, o sistema de reação foi centrifugado. O sobrenadante foi separado para análise por CG e os catalisadores foram recolhidos e lavados com 2 mL dos respectivos solventes: CHCl₃, MeOH, H₂O, EtOH. Os

sobrenadantes das lavagens foram analisados por espectroscopia UV-vis para verificar se houve lixiviação de MnP dos catalisadores heterogeneizados. Em seguida, os materiais foram secos a 60 °C durante 6 horas para posterior reuso em reações de oxidação.

2.4 Resultados e discussão

Inicialmente serão apresentados e discutidos os resultados das sínteses das porfirinas bases livre (H_2 -T-3-PyP e H_2 -T-4-PyP), das metaloporfirinas neutras MnT-X-PyP Cl , das catiônicas na forma cloreto MnTM-X-PyP Cl_5 e das catiônicas na forma tosilato MnTM-X-PyP(OTs) $_5$ (X = 2, 3, 4). Em seguida serão expostos os dados referentes à caracterização da sílica-gel cloropropila funcionalizada (Sil-Cl). Por fim, serão apresentados os estudos das imobilizações das MnPs na Sil-Cl e na sílica-gel não funcionalizada, bem como os estudos desses materiais como catalisadores para as reações de hidroxilação do cicloexano.

2.4.1 Síntese e caracterização das porfirinas e metaloporfirinas

As porfirinas base livre H_2 T-3-PyP e H_2 T-4-PyP foram preparadas pelo método de ADLER *et al.* (1964) com rendimentos em torno de 12%, que são valores típicos relatados na literatura. As porfirinas foram caracterizadas por espectroscopia UV-vis e cromatografia em camada delgada (CCD). Os dados espectrais e cromatográficos foram indistinguíveis de amostras comerciais e também foram consistentes com dados da literatura (KALYANASUNDARAM, 1984). O isômero *orto* H_2 T-2-PyP usado foi de origem comercial e os dados de caracterização também se mostram consistentes com os da literatura.

As *N*-piridilporfirinas (H_2 T-X-PyP) foram metaladas com acetato de manganês (II) conforme rota descrita por PINTO (2013a), baseada na metodologia descrita na literatura para a MnT-2-PyP Cl (REBOUÇAS *et al.*, 2002) pelo método clássico do clorofórmio/metanol (WIJESEKERA & DOLPHIN, 1994). As reações foram acompanhadas por CCD (SiO_2 , $CHCl_3$: MeOH, 9:1, v/v) e por espectroscopia eletrônica na região do UV-vis. Na CCD ocorre o desaparecimento da mancha referente à porfirina base livre ($R_f = 0,9$) e o aparecimento da mancha da Mn(III) porfirina ($R_f = 0,2$). A metalação com Mn promove também o desaparecimento da fluorescência vermelha intensa típica de porfirinas base-livres quando submetida à radiação eletromagnética de lâmpada UV de comprimento de onda longo ($\lambda \sim 365$ nm).

Uma mudança considerável no perfil espectral UV-vis das porfirinas quando metaladas com Mn é observada: além do deslocamento para o azul da banda *Soret*, há a diminuição do número de bandas no visível, de 4 bandas nas porfirinas base livre para 2

bandas nas MnPs. Essa redução no número de bandas ocorre em decorrência da diminuição dos níveis de transições eletrônicas em função do aumento da simetria de D_{2h} na porfirina base livre para D_{4h} na Mn(III) porfirinas (GOUTERMAN, 1978; D'SOUZA *et al.*, 1993; CASTRO, 2013).

A metilação das MnT-2-PyPcl por MeOTs em DMF foi realizada conforme a rota de síntese já descrita pelo nosso grupo (PINTO 2013a), a qual foi adaptada da metilação das *N*-piridilporfirinas bases livres (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998). As reações foram acompanhadas por CCD-SiO₂ e o término da reação foi determinado pelo desaparecimento da mancha com $R_f \sim 0,8$ referente à MnT-X-PyPcl de origem e aparecimento da mancha referente à MnTM-X-PyPcl₅ (R_f entre 0,1 e 0,3, a depender do isômero da MnP), os valores de R_f observados para as MnP alquiladas reproduziram os dados reportados na literatura (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 1998; 2010; REBOUÇAS *et al.*, 2008a; 2008b; PINTO, 2013a).

2.4.1.1 Obtenção e caracterização das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) com contra-íon tosilato

A classe das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) com contra-íon cloreto (MnTM-X-PyPcl₅) são pouco solúveis em MeCN e CHCl₃ (mistura de solventes utilizada nas reações de catálise), mesmo à quente, o que limita o seu uso nas reações oxidativas controle em meio homogêneo. As MnTM-X-PyPcl₅ (X = 2, 3, 4) são solúveis em solventes orgânicos mais polares, como MeOH, porém este solvente interfere na oxidação de substrato orgânico como já foi verificado pelo nosso grupo (PINTO, 2013a) e por pesquisadores (BELL *et al.*, 1991; IANAMOTO *et al.*, 1995; SCHAVON *et al.*, 2001).

Assim, uma alternativa para a solubilização das MnP catiônicas em MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v) é a troca do contra-íon cloreto pelo íon tosilato que é mais lipofílico. É importante destacar que as porfirinas catiônicas MnTM-X-PyP⁵⁺ na forma OTs⁻ foram obtidas ao término da reação de alquilação das MnT-X-PyP⁺ com MeOTs em DMF como descrito nas etapas de síntese de porfirinas no Apêndice D. Porém como a presença de DMF e o grande excesso de tosilato de metila empregado na reação dificultam o isolamento da MnTM-X-PyP(OTs)₅, necessitando de etapas extras de purificação, optou-se por realizar a metátese através da utilização de uma resina de troca iônica em apenas uma única etapa

As MnTM-X-PyP⁵⁺ na forma de sais de tosilato, MnTM-X-PyP(OTs)₅ foram obtidas através da troca dos contra-íons cloreto das MnTM-X-PyPCL₅ por tosilato através de percolação em uma resina de troca-iônica na forma tosilato, utilizando uma metodologia adaptada de SAFAR *et al.* (2012). A presença dos íons tosilatos das amostras de MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4) foi marcada pelo surgimento de uma banda na região do UV (220 nm) nas análises por espectroscopia eletrônica na região do UV-vis, conforme ilustrado na Figura 2.6 para o isômero *orto*.

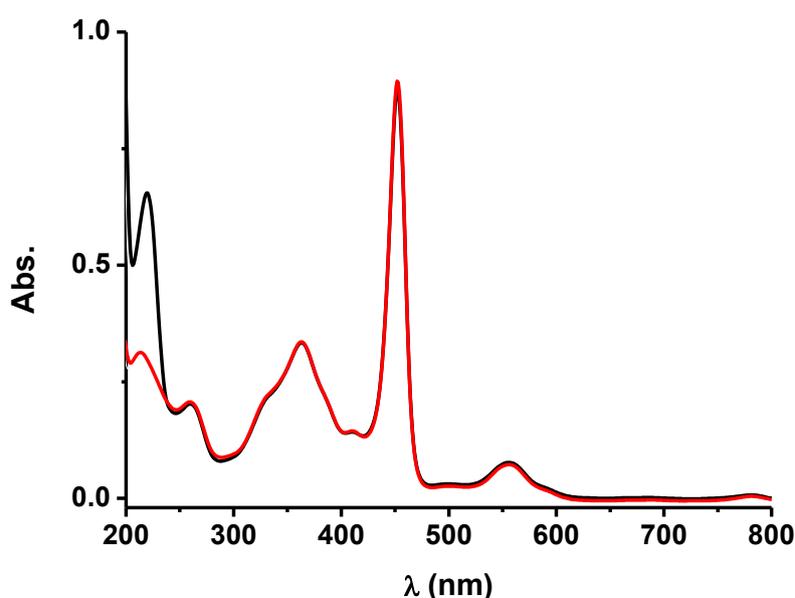


Figura 2.6 - Espectros de UV-vis normalizados (em H₂O) da MnTM-2-PyPCL₅ (linha vermelha) e da MnTM-2-PyP(OTs)₅ (linha preta).

Os dados dos isômeros *meta* e *para* estão no Apêndice F. Mudanças no fator de retenção (R_f) das MnPs em CCD-SiO₂ (KNO₃(aq, sat.):H₂O:MeCN, 1:1:8, v/v/v) não foram percebidas em função do contra-íon ser cloreto ou tosilato, visto que a eluição de porfirinas catiônicas em sílica exige o uso de excesso de nitrato em meio aquoso e, neste eluente, os contra-íons cloreto ou tosilato devem estar dissociados e são trocados por nitrato *in situ*.

2.4.2 Caracterização dos suportes: SiO₂ e Sil-Cl

2.4.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Estudos espectroscópicos na região do infravermelho foram realizados com os suportes sílica-gel não funcionalizada (SiO₂) e sílica-gel cloropropila (Sil-Cl), sendo suas principais bandas observadas e suas possíveis atribuições relacionadas na Tabela 2.1.

No espectro da SiO₂ foi detectada uma banda em 3550 cm⁻¹, característica do estiramento OH presente nos grupos silanóis (Si-OH) e moléculas de água adsorvida à superfície da matriz, e uma outra em 1635 cm⁻¹ referente a vibração de deformação angular Si-OH. As bandas relacionadas aos grupos siloxanos (-Si-O-Si-), aparecem na região de 1000-1200 cm⁻¹, 803 cm⁻¹ e 459 cm⁻¹ e são atribuídas aos modos vibracionais de deformação axial assimétrica, deformação axial simétrica e deformação angular, respectivamente. Os grupos siloxanos estão presentes de maneira mais efetiva na estrutura interna da sílica, porém também podem ser encontrados em menor proporção na superfície deste suporte (AIROLDI; FARIAS, 2000; VANSANT *et al.* 1995; WANG *et al.*, 2013).

Comparando os espectros da SiO₂ e da Sil-Cl, observa-se a diminuição acentuada da banda em 972 cm⁻¹ (Figura 2.7) alusiva à deformação axial dos grupos silanóis isolados, isto implica que a funcionalização com os grupos cloropropilas na superfície da sílica foi efetiva, visto que esta banda é sensível a imobilização (NASSAR *et al.*, 2002; VANSANT *et al.* 1995; WANG *et al.*, 2013). Para Sil-Cl, também foram observadas as bandas características da estrutura da sílica gel (SiO₂) indicando que a alteração estrutural se limitou à superfície da matriz. No espectro da Sil-Cl também se pode observar o aparecimento de uma banda adjacente de pequena intensidade em torno de 2984 cm⁻¹ (referente à deformação axial C-H), a diminuição das intensidades das bandas de deformação angular O-H, em 1631 cm⁻¹ e de deformação axial O-H, em 3499 cm⁻¹.

Tabela 2.1 - Resumo das principais bandas de absorção na região do infravermelho da SiO₂ e Sil-Cl.

Modos	SiO ₂ / cm ⁻¹	Sil-Cl / cm ⁻¹
v O-H	3550	3499
v C-H	-	2984
δ _s O-H	1635	1631
v _{as} -Si-O-Si-	1075	1097
v -Si-OH	972	-
v _s -Si-O-Si-	803	803
δ -Si-O-Si-	459	460

v: estiramento, δ: deformação angular no plano, s: simétrica, as: assimétrica.

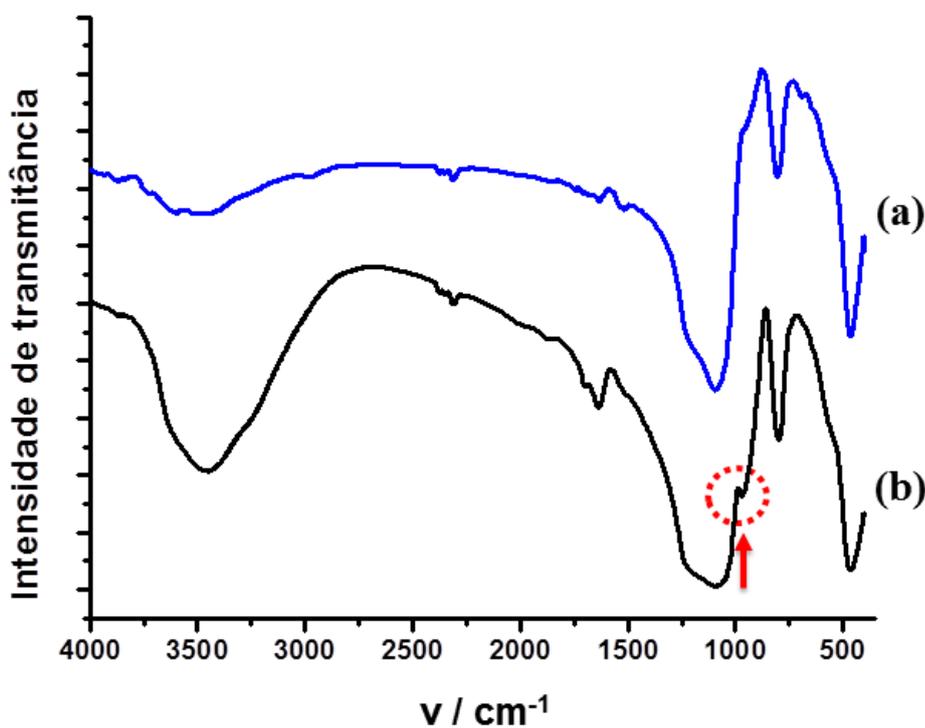


Figura 2.7 – Espectros na região do Infravermelho da (a) Sil-Cl (linha azul) e da (b) SiO₂ (linha preta). A seta em vermelho indica a banda em 972 cm⁻¹ referente à deformação dos grupos silanóis isolados.

2.4.2.2 Análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio

O grau de funcionalização da Sil-Cl foi determinado pelo percentual de carbono (4,8%). Considerando três átomos de carbono presentes no grupo 3-cloropropiltrimetoxissilano foi possível determinar a quantidade de 1,34 mmol de grupos cloropropila por grama de sílica-gel, corroborando os valores relatados na literatura (OLIVEIRA, *et al.*, 2009a).

O percentual de nitrogênio na amostra (~ 0,1%) pode ser considerado nulo, visto que a funcionalização da sílica não envolve grupos com este elemento. O percentual de hidrogênio (0,8%) da amostra não é determinante para quantificação do grupo orgânico, uma vez que os átomos de hidrogênios também estão presentes nos grupos silanóis na superfície da sílica e nas moléculas de água adsorvidas, além dos grupos cloropropilas.

2.4.3 Obtenção dos catalisadores heterogeneizados

2.4.3.1 Ancoragem das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) em sílica cloropropila (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, X = 2, 3, 4)

As *N*-piridilporfirinas de Mn(III) foram ancoradas na sílica cloropropila em água, sob refluxo e agitação mecânica por 24 h conforme o procedimento desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa (PINTO, 2013a). Nos ensaios preliminares, PINTO (2013a) realizou reações de imobilização com os seguintes solventes: MeOH, xileno, CHCl₃, DMF e H₂O, destes escolheu-se trabalhar com a água, pois além de baixo custo e toxicidade, também proporcionou melhores rendimentos. Além do mais, de acordo SHAW & KIINGSBERG (1961, apud HILAL *et al.*, 1991a) a utilização de solventes polares aumenta a velocidade das reações de quaternização.

A reação entre a Sil-Cl e as MnT-X-PyPCL guarda relação com uma reação de alquilação dos grupos piridilas por cloretos de alquila, exceto que o cloreto de alquila, neste caso, é parte da superfície da sílica-gel.

Durante o desenvolvimento desta dissertação, foram encontrados na literatura estudos envolvendo a imobilização covalente da MnT-4-PyPCL na Sil-Cl por meio de reação de quaternização, utilizando como solvente reacional DMF, a 70 °C, durante 72 horas

(HILAL et al, 1991a; 1991b; 1993; 1996), porém, seguindo o planejamento, decidiu-se utilizar a metodologia desenvolvida no nosso grupo (PINTO, 2013a).

Os rendimentos de imobilização e o *loading* dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) desenvolvidos neste trabalho estão apresentados na Tabela 2.2, juntamente com os dados obtidos em trabalho prévio do nosso grupo (PINTO, 2013a). Os *loadings* das MnPs foram determinados pela diferença entre a quantidade de MnP utilizada nas reações de imobilização (valor teórico máximo) e a quantidade de MnP residual no solvente de imobilização e aqueles lixiviados nas lavagens.

Comparando os dados encontrados nesta dissertação com aqueles da literatura verifica-se que a reação de imobilização foi reproduzida com sucesso, os valores de rendimento de imobilização (da ordem de 87 a 98%) e *loading* ($\sim 5 \mu\text{mol g}^{-1}$) foram da mesma ordem de grandeza.

Ao contrário do que inicialmente foi cogitada (PINTO, 2013a), os fatores estéricos dos isômeros não interferiram nos rendimentos de imobilização destes materiais.

Tabela 2.2 – Valores dos rendimentos de imobilização e *loading* das MnPs na Sil-Cl.

Sil-Cl/MnT-X-PyPCL	Literatura*		Este trabalho	
	Rendimento de imobilização (%)	<i>Loading</i> ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	Rendimento de imobilização (%)	<i>Loading</i> ($\mu\text{mol g}^{-1}$)
Sil-Cl/MnT-2-PyPCL	87	3,37	97	5,14
Sil-Cl/MnT-3-PyPCL	93	4,32	89	4,64
Sil-Cl/MnT-4-PyPCL	98	6,76	93	4,98

*(PINTO, 2013a).

Na década de 90, HILAL e colaboradores (1991a; 1991b; 1991c; 1996) realizaram a imobilização com o isômero *para* em Sil-Cl e obtiveram uma percentagem de porfirina por grama de suporte na faixa de 0,6% (m/m). Embora a matriz Sil-Cl apresente 1,34 mmol de grupos cloropropila por grama de sílica-gel, decidiu-se trabalhar em condições de *loadings* ainda mais baixos (da ordem de 0,3% da massa total de catalisador), pois em estudos do nosso grupo para este sistema verificou-se que a saturação da superfície não é necessária (PINTO, 2013a) uma vez que a saturação com metaloporfirina não resulta em catalisadores mais eficientes (IAMAMOTO *et al.*, 1995).

A espectroscopia UV-vis de reflectância difusa se mostrou uma técnica eficaz para caracterizar estes materiais. A diluição de Mn-porfirina no suporte (cerca de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$) é muito baixa para que seja verificada a presença de MnPs em outras técnicas de caracterização comuns como espectroscopia da região de IV, termogravimetria (TG) e análise elementar.

Os espectros UV-vis de reflectância difusa das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) imobilizada na Sil-Cl foram tratados em absorbância (Figura 2.8). O perfil espectral desses sólidos indicam que a MnPs estão imobilizadas e que não houve indícios de desmetalização e/ou degradação das porfirinas após reação.

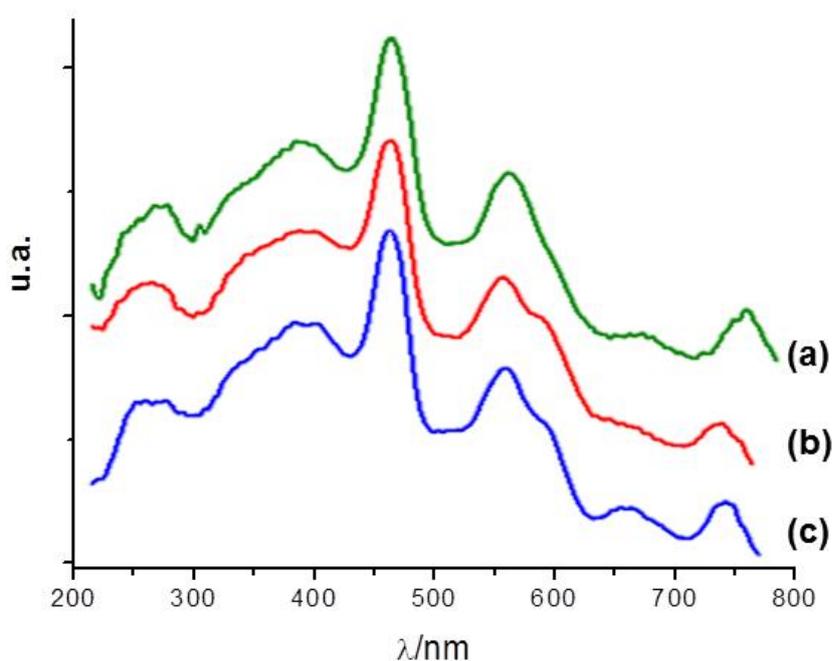


Figura 2.8 - Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Sil-Cl/MnT-2-PyPCL (linha verde), (b) Sil-Cl/MnT-3-PyPCL (linha vermelha), (c) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL (linha azul).

A imobilização das MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) pode ocorrer por quatro grupos piridilas, sabendo a relação molar de Cl:MnP é de 1000 vezes, iniciou-se um estudo espectrofotométrico para determinar o grau de quaternização desses materiais, ou seja por quantos grupos piridilas ocorre a funcionalização (Figura 2.9).

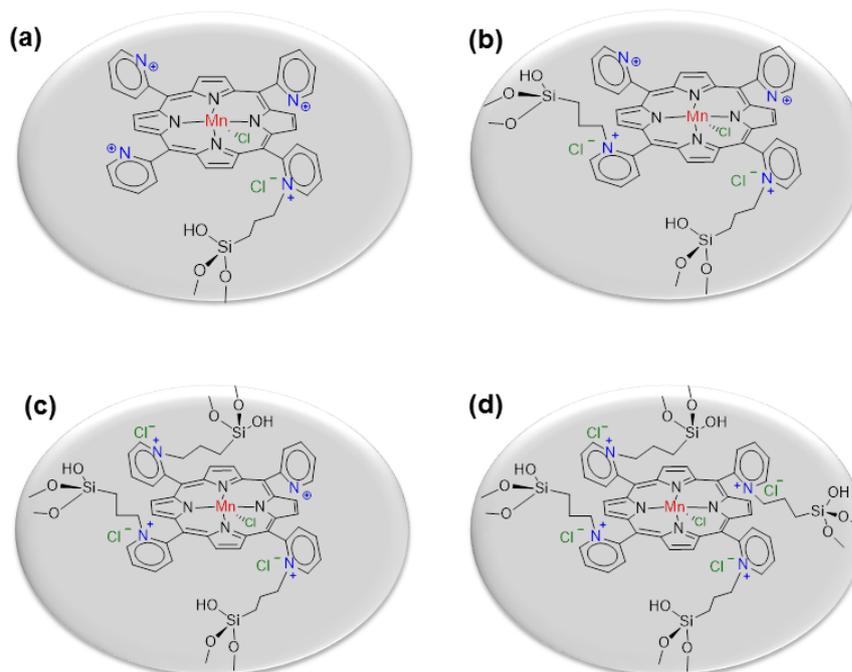


Figura 2.9 - Representação das possíveis imobilizações da MnT-X-PyPCL em Sil-Cl: (a) mono-quaternizada, (b) di-quaternizadas, (c) tri-quaternizadas e (d) totalmente quaternizadas.

Modificações espectrais acentuadas não são esperadas no caso da imobilização ocorrer pelos grupos piridilas, visto que nas reações de alquilação das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) em meio homogêneo (sistemas não suportados) as alterações no perfil espectral também são pequenas, principalmente na região da banda Soret (PINTO, 2013a). Sendo assim, como as diferenças espectrais entre as MnPs neutras e catiônicas são bastante sutis, faz-se necessário utilizar-se da primeira derivada para comparar as nuances entre os espectros das MnPs, que são mais acentuados na região do visível (onde estão localizadas as bandas Q), mais precisamente entre a faixa de 550-650 nm (Apêndice G).

A primeira derivada dos espectros das Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) foram comparados com a primeira derivada dos materiais controle: MnT-X-PyPCL e MnTM-X-PyPCL₅ ($X = 2, 3, 4$) adsorvidas na Sil-Cl. Na Figura 2.10 estão apresentados a primeira derivada dos espectros eletrônicos de reflectância difusa da Sil-Cl/MnT-2-PyPCL e dos dois sistemas controles (MnT-2-PyPCL e MnTM-2-PyPCL₅ adsorvidas na Sil-Cl). Os dados espectrais dos isômeros *para* (Sil-Cl/MnT-4-PyPCL) e *meta* (Sil-Cl/MnT-3-PyPCL) e de seus respectivos controles podem ser encontrados no Apêndice H.

Analisando a região de 550-650 nm pode-se concluir que o perfil espectral das Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) é mais semelhante ao apresentado pelo controle com a

porfirina neutra (MnT-X-PyPCL) com um leve deslocamento para o vermelho. Sabe-se que, após a reação de imobilização, a MnT-X-PyPCL encontra-se alquilada por pelo menos um grupo piridila, desta forma, a análise dos espectros UV-vis permite inferir que a imobilização da Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) não ocorreu pelos quatro piridilas, portanto, existem grupos piridilas livres passíveis a alquilação.

HILAL *et al.* (1991b) realizou estudos para evidenciar o grau de quaternização entre *N*-piridilporfirinas de Mn(III) e Zn(II) e a matriz Sil-Cl. Os materiais foram submetidos a uma coluna de troca iônica com NaNO_3 e, posteriormente, o teor de cloreto no sobrenadante foi titulado com uma solução aquosa de AgNO_3 , levando à precipitação de AgX(s) e quantificação da quantidade de cloreto passível de troca, isto é, do cloreto que estaria na forma de contra-íon das metaloporfirinas imobilizadas. A análise quantitativa direta dos íons X^- indicou que o grau de quaternização para a ZnP ocorre por um grupo piridila, enquanto que para a MnP ocorre por dois grupos piridilas. Neste momento os dados obtidos nas análises dos espectros UV-vis de reflectância difusa não permitem especificar exatamente o grau de alquilação das MnPs imobilizadas, mas é consistente com um baixo grau de alquilação.

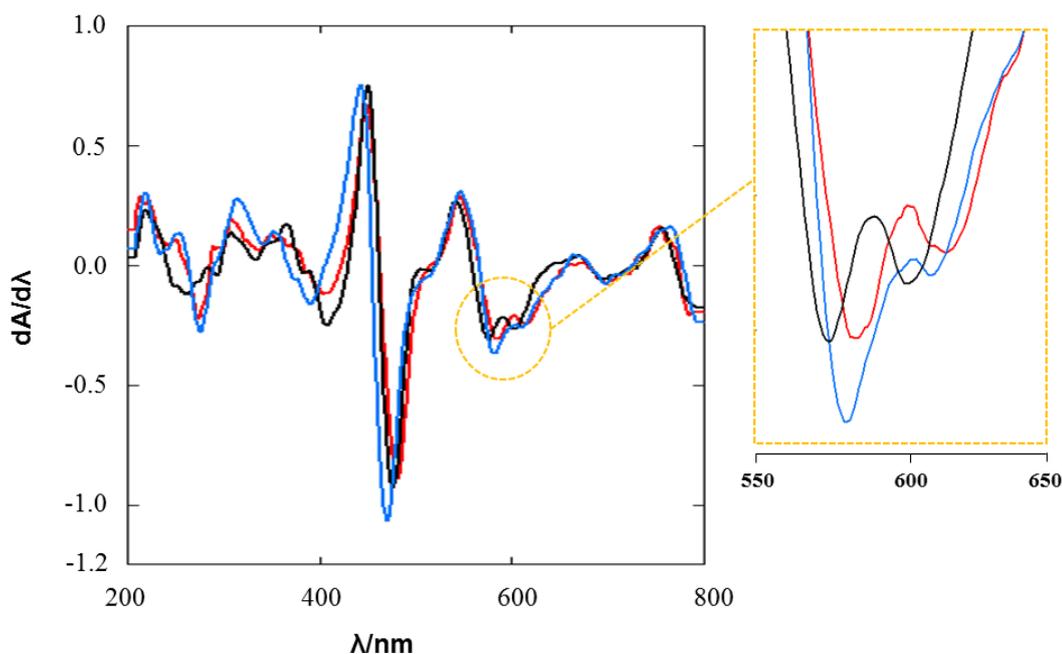


Figura 2.10 - Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-2-PyPCL (linha vermelha) e dos controle MnT-2-PyPCL (linha preta) e MnTM-2-PyPCL₅ (linha azul) adsorvidos na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

2.4.3.2 Obtenção dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4)

As *N*-piridilporfirinas de Mn(III) imobilizadas na Sil-Cl possuem grupos piridilas não-alquilados, passíves, portanto, de metilação. A metilação *in situ* desses grupos foi efetuada adaptando-se a metodologia proposta para a alquilação de MnP em meio homogêneo (PINTO 2013a). Uma proporção molar MeOTs/MnP de 100:1 foi utilizada para os materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL. A reação foi realizada em DMF, sob agitação mecânica por 24 h (Figura 2.11).

A proposta de alquilar *in situ* estes materiais derivou-se da premissa de que o grau de quaternização entre a MnP e a Sil-Cl não tratava-se de uma tetra-alquilação, este fato é relatado na literatura (HILAL *et al.*, 1991b; HILAL & TURNER, 2006) e foi comprovado neste trabalho através de análises dos espectros das Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) reportados na Seção 2.4.3.1. A alquilação total dos grupos piridilas busca proporcionar uma maior eficiência catalítica, por meio do aumento do potencial de redução Mn(III)/Mn(II) associado ao aumento do grau de alquilação (SILVA, 2008; BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 1999).

HILAL & TURNER (2006) realizaram a metilação *in situ* do isômero *para* imobilizado na Sil-Cl com o agente alquilante iodeto de metila (MeI). Porém, em estudos anteriores do nosso grupo (PINTO, 2013a), o agente alquilante tosilato de metila mostrou-se mais eficiente até mesmo em temperatura ambiente (para os isômeros *meta* e *para*). Desta forma, neste trabalho resolveu-se utilizar o sistema MeOTs/DMF à 105 °C, numa adaptação da metodologia tradicional para os sistemas homogêneos (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2002), conforme descrito no Apêndice D (Secção D.1.3).

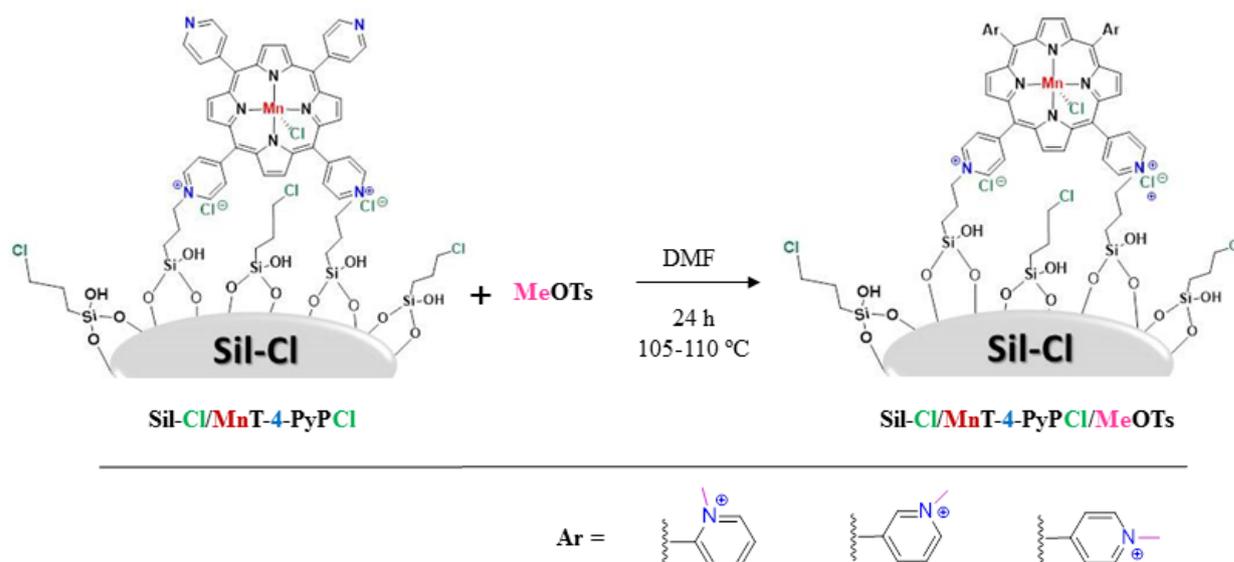


Figura 2.11 - Representação da reação metilação *in situ* da Sil-Cl/MnT-4-PyPCL originando o material Sil-Cl/MnTM-4-PyPCL₅/MeOTs. As metilações *in situ* dos isômeros *orto* e *meta* ocorrem de maneira análoga.

Durante a reação de metilação *in situ* foi observada a lixiviação de MnPs da ordem de 21 a 25%, dependendo do isômero. Os novos *loadings* de MnP na Sil-Cl (Tabela 2.3) foram determinadas por espectroscopia UV-vis pela diferença entre o *loading* dos sólidos iniciais e a quantidade de MnP recuperada no solvente de reação e nas lavagens.

Tabela 2.3 – *Loading* das MnPs na Sil-Cl após reação de metilação *in situ*.

Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs	<i>Loading</i> ($\mu\text{mol g}^{-1}$)
Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs	3,86
Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs	3,49
Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs	3,93

Posteriormente, os materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (sendo X = 2, 3, 4) foram caracterizados por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa (Figura 2.12). Os dados foram tratados em absorbância e utilizou-se a primeira derivada para corroborar a efetividade da metilação *in situ*.

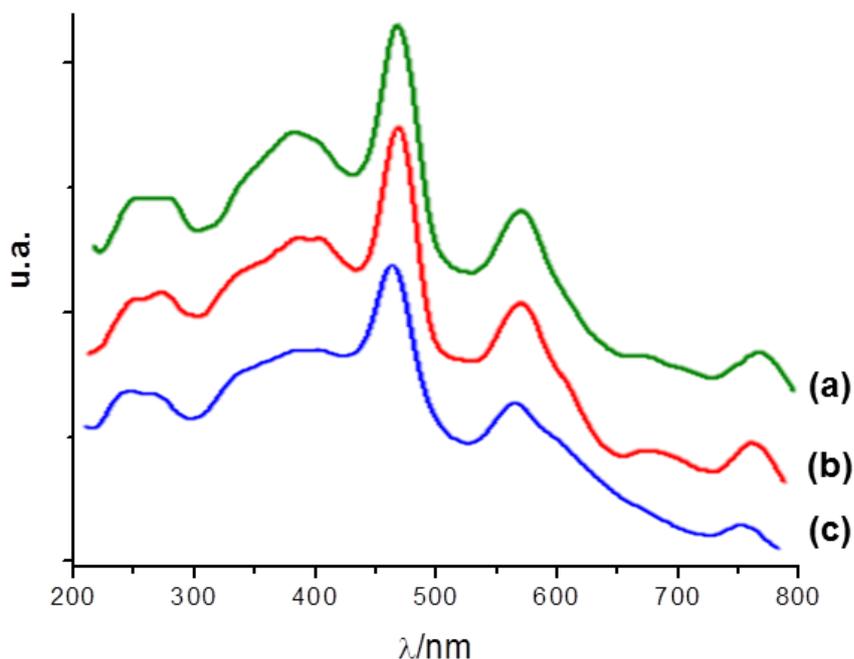


Figura 2.12 - Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs (linha verde), (b) Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs (linha vermelha), (c) Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs (linha azul).

Na Figura 2.13 estão relatados os dados espectrais de reflectância difusa após tratamento matemático do espectro do isômero *orto* Sil-Cl/MnT-2-PyPCL/MeOTs e dos respectivos controles (MnT-2-PyPCL e MnTM-2-PyPCL₅ adsorvidas em Sil-Cl). Analisando a região de 550-650 nm e comparando com os dados espectrais dos controles, pode-se inferir que o perfil espectral das Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) é semelhante ao perfil exibido pela MnP tetraalquilada, indicando que a metilação *in situ* foi efetiva para os três isômeros. Os dados eletrônicos dos isômeros *meta* (Sil-Cl/MnT-3-PyPCL/MeOTs) e *para* (Sil-Cl/MnT-4-PyPCL/MeOTs), cujo os estão em Apêndice I.

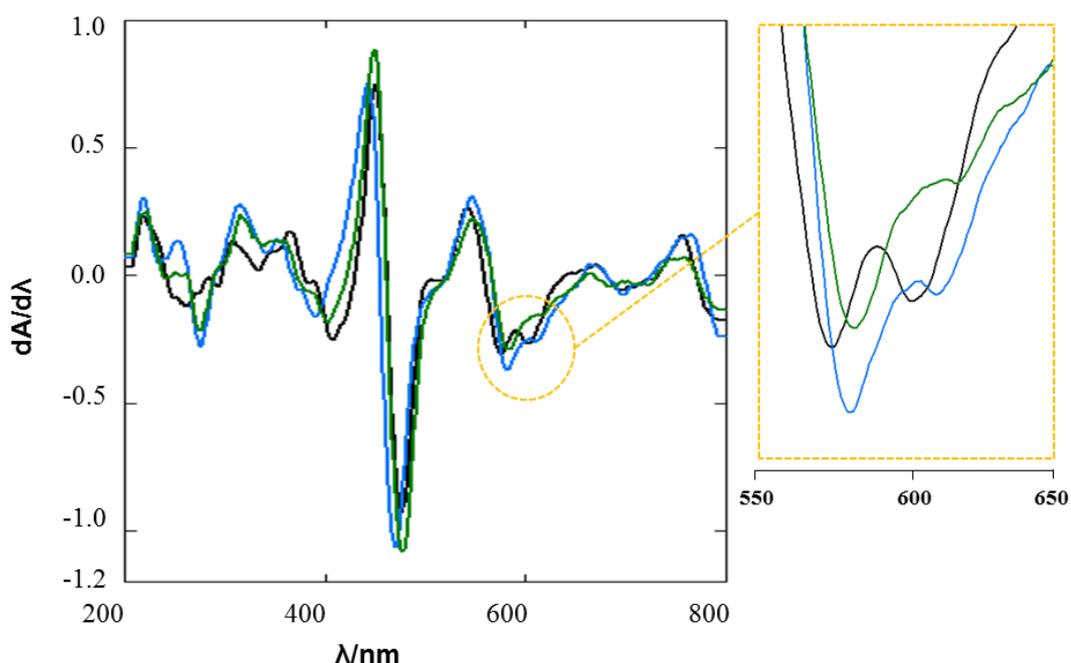


Figura 2.13 - Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-2-PyPCI/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-2-PyPCI (linha preta) e MnTM-2-PyPCI₅ (linha azul) adsorvidos na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

Também foi realizada uma tentativa de metilação *in situ* com o isômero *para* usando uma menor excesso de MeOTs por MnP; enquanto nas condições normais utilizou-se uma relação molar de 100:1 MeOTs:MnP, nesta reação teste empregou-se uma relação de 25:1 MeOTs:MnP. O isômero *para* foi escolhido por apresentar um menor impedimento estérico, o que facilitaria a alquilação. Os resultados de caracterização por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa foram semelhantes àqueles apresentados pela Sil-Cl/MnT-4-PyPCI de partida, ou seja, a alquilação na proporção de 25:1 (MeOTs:MnP) não foi efetiva, como pode ser observado na Figura 2.14.

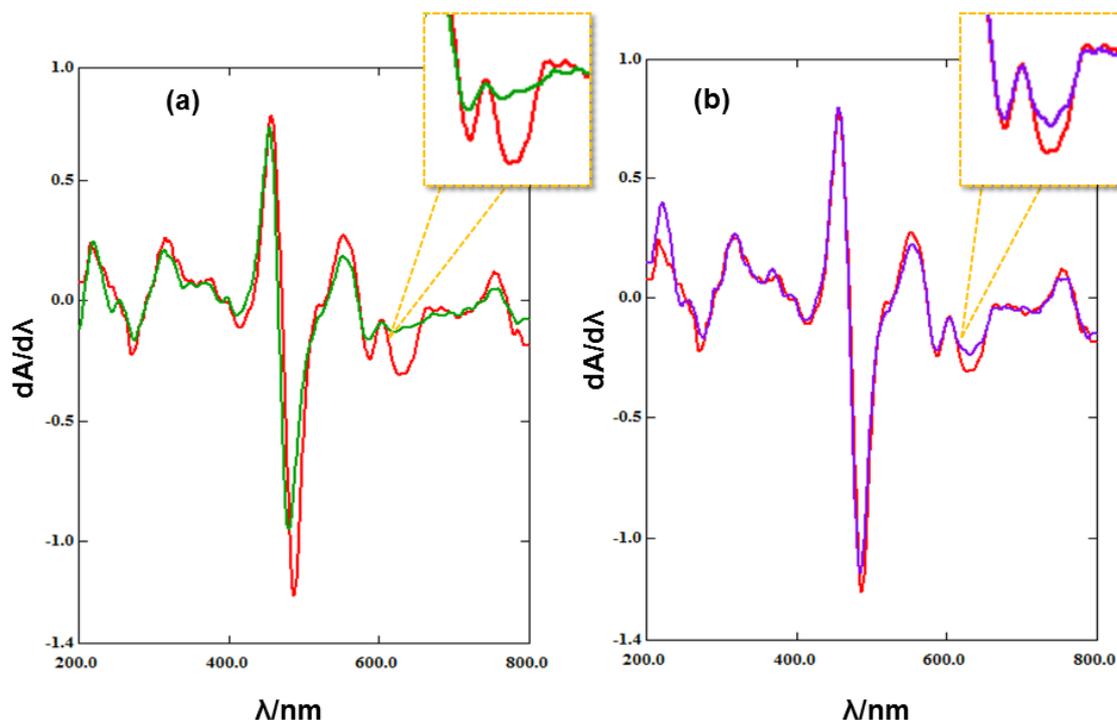


Figura 2.14 - Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa: (a) Comparação entre os espectros da SiI-Cl/MnT-4-PyPcI (linha vermelha) e da SiI-Cl/MnT-4-PyPcI/MeOTs utilizando a proporção MnP/MeOTs de 1:100 (linha verde). (b) Comparação entre os espectros da SiI-Cl/MnT-4-PyPcI (linha vermelha) e da SiI-Cl/MnT-4-PyPcI/MeOTs utilizando a proporção MnP/MeOTs de 1:25 (linha roxa), metilação não efetiva. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

2.4.3.3 Ancoragem das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) em sílica-gel não funcionalizada (SiO₂/MnTM-X-PyPcI₅, X = 2, 3, 4)

As Mn-porfirinas catiônicas *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn(III) foram imobilizadas eletrostaticamente na sílica-gel comercial não funcionalizada em água, sob refluxo e agitação mecânica, conforme representado na Figura 2.15.

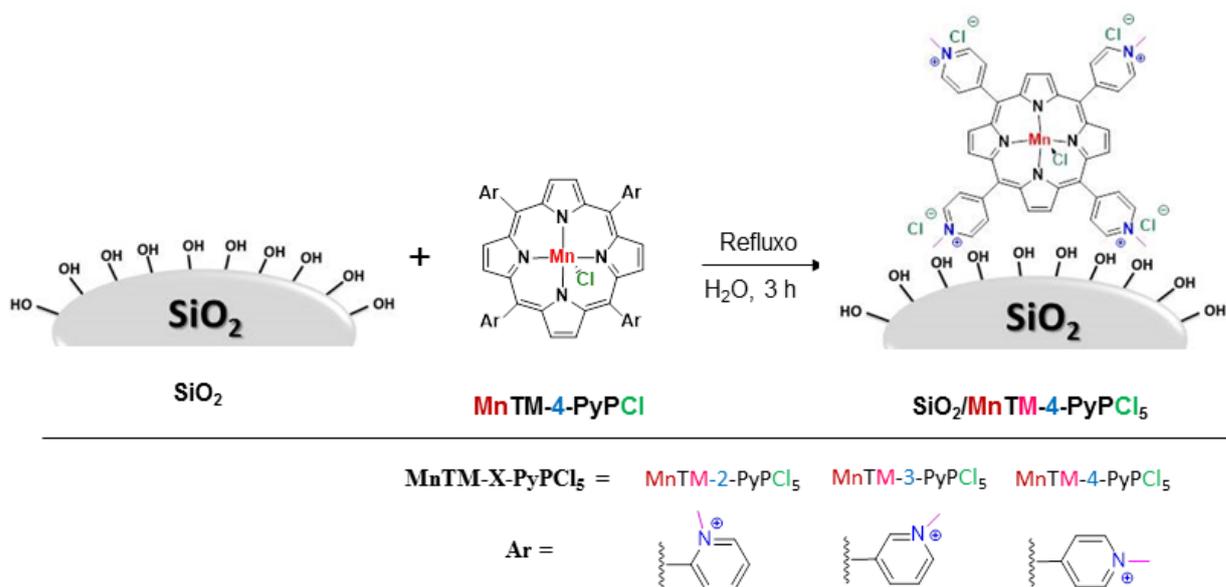


Figura 2.15 - Representação da reação de imobilização eletrostática da MnTM-4-PyPCL_5 à superfície da sílica-gel (SiO_2). Os ancoramentos dos isômeros *orto* e *meta* ocorrem de maneira análoga.

De maneira geral, estudos envolvendo a imobilização eletrostática de *N*-metilpiridinioporfirinas em sílica-gel não modificada já são conhecidos na literatura. Em um dos trabalhos, o isômero *para* das *N*-metilpiridinioporfirínicos de Mn(III) é imobilizado eletrostaticamente na sílica-gel para ser usado como catalisador em reações de hidroxilação de alcanos e epoxidação de alcenos, porém o *loading* deste material é bastante elevado, da ordem de $10^{-3} \text{ mol g}^{-1}$ (BATTIONI *et al.*, 1989). Em outro trabalho, a FeTM-4-PyP^{5+} foi imobilizada em sílica-gel também para atuar como catalisador em reações de hidroxilação de cicloexano, porém, com *loading* bem menor do que o relatado no trabalho anterior, da ordem de $10^{-7} \text{ mol g}^{-1}$ (IAMAMOTO *et al.*, 1995).

Para a classe de catalisadores $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCL}_5$ ($X = 2, 3, 4$), escolheu-se reproduzir os *loadings* obtidos nas imobilizações das MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) na Si-Cl . Estes valores estão apresentados na Tabela 2.4 e os rendimentos de imobilização foram praticamente quantitativos ($\sim 99\%$), não sendo observadas lixiviações durante o processo de lavagem dos catalisadores.

Tabela 2.4 - Valores dos *loadings* das MnPs na SiO₂.

SiO ₂ /MnTM- <i>X</i> -PyPCl ₅	<i>Loading</i> (μmol g ⁻¹)
SiO ₂ /MnTM-2-PyPCl ₅	5,14
SiO ₂ /MnTM-3-PyPCl ₅	4,64
SiO ₂ /MnTM-4-PyPCl ₅	4,98

Os catalisadores heterogeneizados SiO₂/MnTM-*X*-PyPCl₅ (*X* = 2, 3, 4) foram caracterizados por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa e os dados adquiridos foram tratados em absorbância (Figura 2.16) e depois realizada a primeira derivada dos espectros (Ver Seção 2.4.3.1).

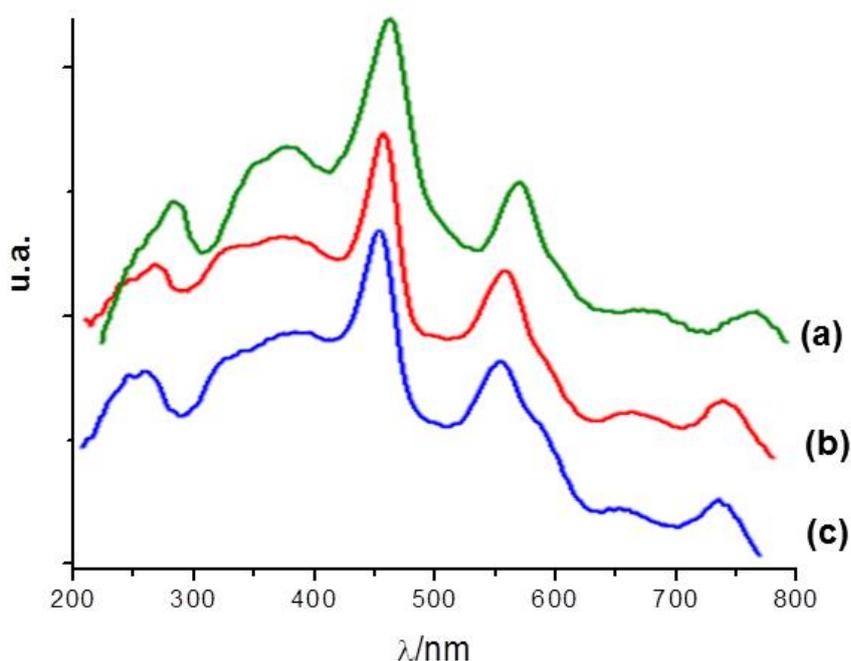


Figura 2.16 - Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) SiO₂/MnTM-2-PyPCl₅ (linha verde), (b) SiO₂/MnTM-3-PyPCl₅ (linha vermelha), (c) SiO₂/MnTM-4-PyPCl₅ (linha azul).

Para o controle dessa classe de catalisadores realizou-se a deposição de uma solução metanólica das MnTM-*X*-PyPCl₅ (*X* = 2, 3, 4) em SiO₂ não funcionalizada. Apesar da natureza da imobilização das SiO₂/MnTM-*X*-PyPCl₅ e de seus respectivos controles serem

quimicamente a mesma resolveu-se manter o padrão estabelecido para os sistemas heterogeneizados descritos anteriormente neste trabalho. Além do mais, a preparação dos materiais ocorrem em temperatura, solvente e tempo de reação diferentes.

Os perfis espectrais analisados das $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCl}_5$ foram semelhantes aos apresentados pelos respectivos controle (MnTM-X-PyPCl_5 adsorvida em SiO_2 , sendo $X = 2, 3, 4$), contemplando as bandas características das Mn(III)-porfirinas catiônicas e comprovando que não ocorreu desmetalacão e/ou destruição do macrociclo porfirínico durante o processo de imobilização. Na Figura 2.17 estão apresentados os dados espectrais (primeira derivada) do isômero *orto* ($\text{SiO}_2/\text{MnTM-2-PyPCl}_5$) e do respectivo controle (MnTM-2-PyPCl_5 adsorvido em SiO_2), pode-se inferir que os materiais demonstram o mesmo perfil espectral.

As conclusões observadas para o isômero *orto* foram também verificadas para os isômeros *meta* e *para* (Apêndice J).

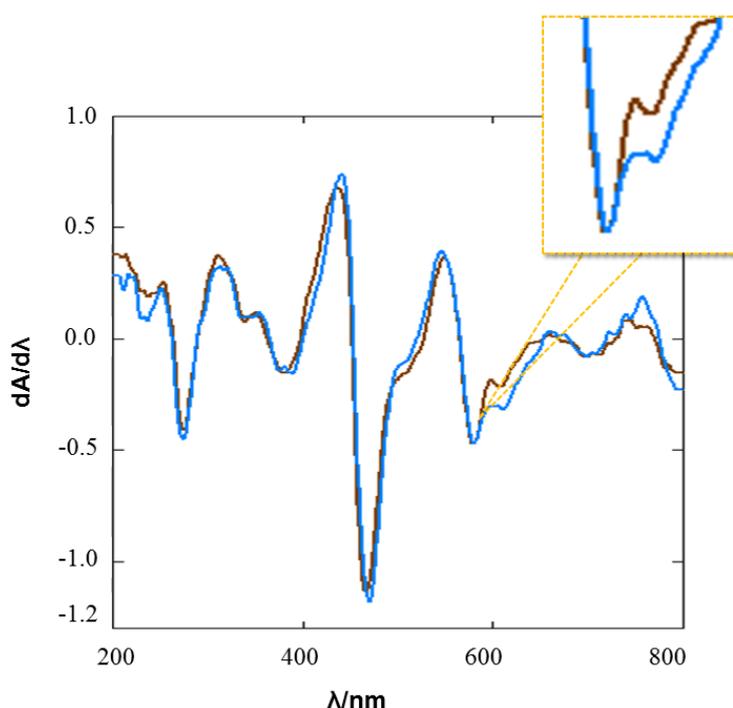


Figura 2.17 - Primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos materiais: $\text{SiO}_2/\text{MnT-2-PyPCl}$ (linha marrom) e do controle MnTM-2-PyPCl_5 (linha azul) adsorvido na SiO_2 . A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

2.4.4 Reações de oxidação do cicloexano

Nas reações de oxidação deste trabalho, a mistura de MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v) foi escolhida como solvente por ter se mostrado eficiente em sistemas relatados na literatura, além de se mostrar resistente à oxidação, evitando a competição entre substrato e solvente (IAMAMOTO *et al.*, 1996; UCOSKI *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2013; BOLZON *et al.*, 2013).

O PhIO foi escolhido como agente oxidante por ser relativamente inerte para oxidação de hidrocarbonetos na ausência de catalisador, evitando a formação de subprodutos indesejáveis. Além disso, o PhIO é um doador de oxigênio clássico bastante utilizado em estudos catalíticos com metaloporfirinas, o que permite, assim, avaliar a potencialidade catalítica dos sistemas de interesse e comparar com estudos da literatura. Destaca-se que a popularidade do PhIO como oxidante típico nos sistemas biomiméticos está relacionado também à sua capacidade de reagir com MnPs produzindo a espécie intermediária ativa Mn-oxo (CASTRO *et al.*, 2010) por meio da transferência do átomo de oxigênio por *via* não radicalar (MEUNIER, 1992).

As reações foram realizadas à temperatura ambiente para facilitar a comparação com outros sistemas já conhecidos, embora alguns estudos comprovaram que o uso de temperaturas menores (banho de gelo) ou maiores (acima de 30 °C) pouco afetam os rendimentos nestes sistemas (NAKAGAKI *et al.*, 2004).

Para interromper a reação após o tempo de 90 min, utilizou-se uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio e tetraborato de sódio. A solução do inibidor reage com as espécies oxidantes Mn-oxo e com o PhIO remanescente na reação. Geralmente a solução do inibidor é preparada no solvente da reação, porém, estudos do nosso grupo (PINTO, 2013a) mostraram que o inibidor é ineficiente quando preparado em MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v), parcialmente eficiente quando preparados em MeOH e bastante eficiente quando preparado em água.

Nas reações de hidroxilação do cicloexano, utilizando metaloporfirinas como catalisadores e iodosilbenzeno (PhIO) como doador de oxigênio, resulta na obtenção dos produtos: cicloexanol (C-ol) e cicloexanona (C-ona) (Figura 2.18).

O cicloexano foi escolhido por ser um substrato típico nos estudos de oxidação de alcanos, bastante estável e de difícil oxidação devido à sua alta energia de ativação das ligações covalentes C-H (381-436 kJ mol⁻¹). Estes fatores possibilitam avaliar a eficiência dos

catalisadores para ativação de ligações inertes C-H e a seletividade frente à obtenção do álcool em relação à formação da cetona.

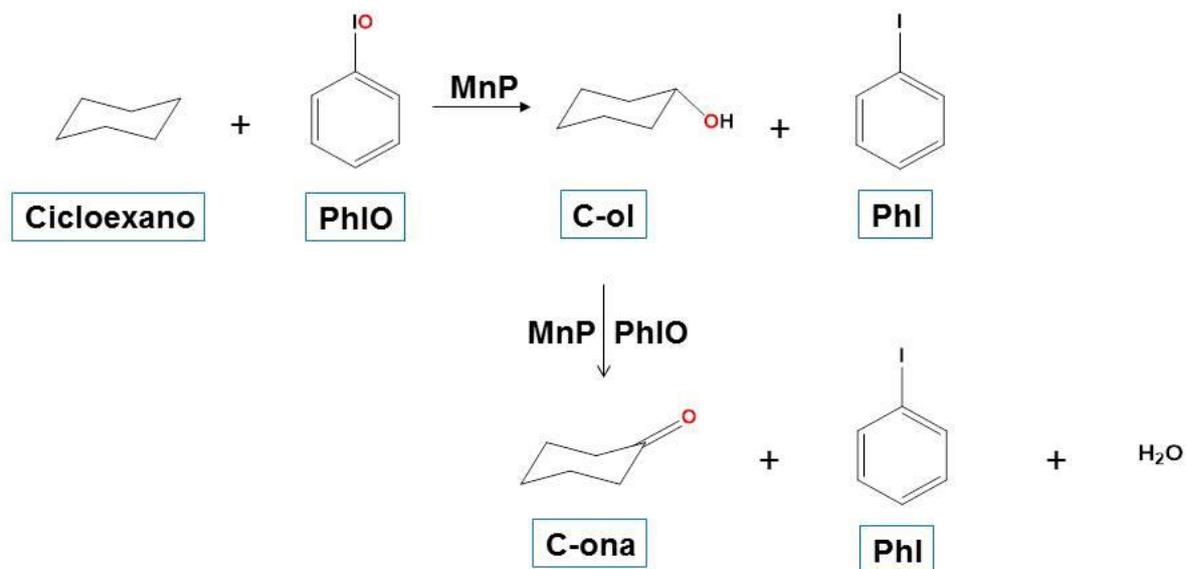


Figura 2.18 - Esquema de reação de oxidação do substrato cicloexano por iodossilbenzeno (PhIO) catalisada por MnP

Os rendimentos e seletividades das reações de catálise foram obtidos através da média de triplicatas tanto para os catalisadores heterogeneizados quanto para os catalisadores em meio homogêneo.

Os catalisadores heterogeneizados, (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅, sendo X = 2, 3, 4) após o primeiro ciclo de foram centrifugados e lavados com a seguinte ordem de solvente: H₂O, MeOH, CHCl₃ e EtOH. Posteriormente, os materiais foram submetidos a mais um ciclo de reação para analisar a estabilidade oxidativa. Cada ciclo representa uma reação independente com catalisador recuperado e com nova mistura de solvente, substrato e oxidante.

Os catalisadores à base de MnP em meio homogêneo e heterogêneo mostraram-se capazes de catalisar a hidroxilação do cicloexano à cicloexanol (C-ol) e cicloexanona (C-ona). Neste trabalho foram avaliados os seguintes fatores: 1) o efeito da heterogeneização das MnPs, comparando os sistemas homogêneos com os sistemas imobilizados; 2) influência da natureza do isômero; 3) a possibilidade de recuperação e reúso dos catalisadores heterogeneizados; 4) o efeito do grau de quaternização parcial dos materiais Sil-Cl/MnT-X-

PyPCL ($X = 2, 3, 4$) versus a alquilação total dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCL}_5$ e 5) o efeito da natureza química do suporte, comparando-se os sistemas imobilizados em Sil-Cl com os em SiO_2 .

Na Figura 2.19 estão compilados os resultados de oxidação do cicloexano com os catalisadores heterogeneizados Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$), os respectivos catalisadores em fase homogênea (MnT-X-PyPCL, $X = 2, 3$ e 4) e os sistemas controles (sem MnP). As reações controle na ausência de MnP e suporte (Fig. 2.18, reação 1) e na presença de suporte apenas (Fig. 2.18, reação 2) apresentaram rendimentos semelhantes mas muito baixos (~7%) para a oxidação do cicloexano, o que mostra que o suporte (Sil-Cl) não é capaz de catalisar esta reação eficientemente nestas condições. Os três isômeros em meio homogêneo se mostraram capazes de catalisar a reação de hidroxilação do cicloexano, porém o isômero *meta* apresentou um rendimento ligeiramente inferior aos demais (Figura 18, reação 4).

Todos os isômeros dos catalisadores suportados Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) mostraram-se mais eficientes e seletivos do que os respectivos catalisadores em fase homogênea, o que reporta a participação efetiva do suporte inorgânico (Sil-Cl) na prevenção da destruição oxidativa das MnPs suportadas, levando, assim, a maiores rendimentos (Figura 2.19). A heterogeneização dos catalisadores promove um aumento da estabilidade oxidativa das MnPs, visto que na reações em fase homogênea foi observado um alto percentual de destruição porfirínica (da ordem de 71%, 68% e 63% para os isômeros *orto*, *meta* e *para*, respectivamente). Esses percentuais de destruição foram determinados pela diferença de concentração de MnP antes e após a reação de catálise, através de análises por espectroscopia UV-vis.

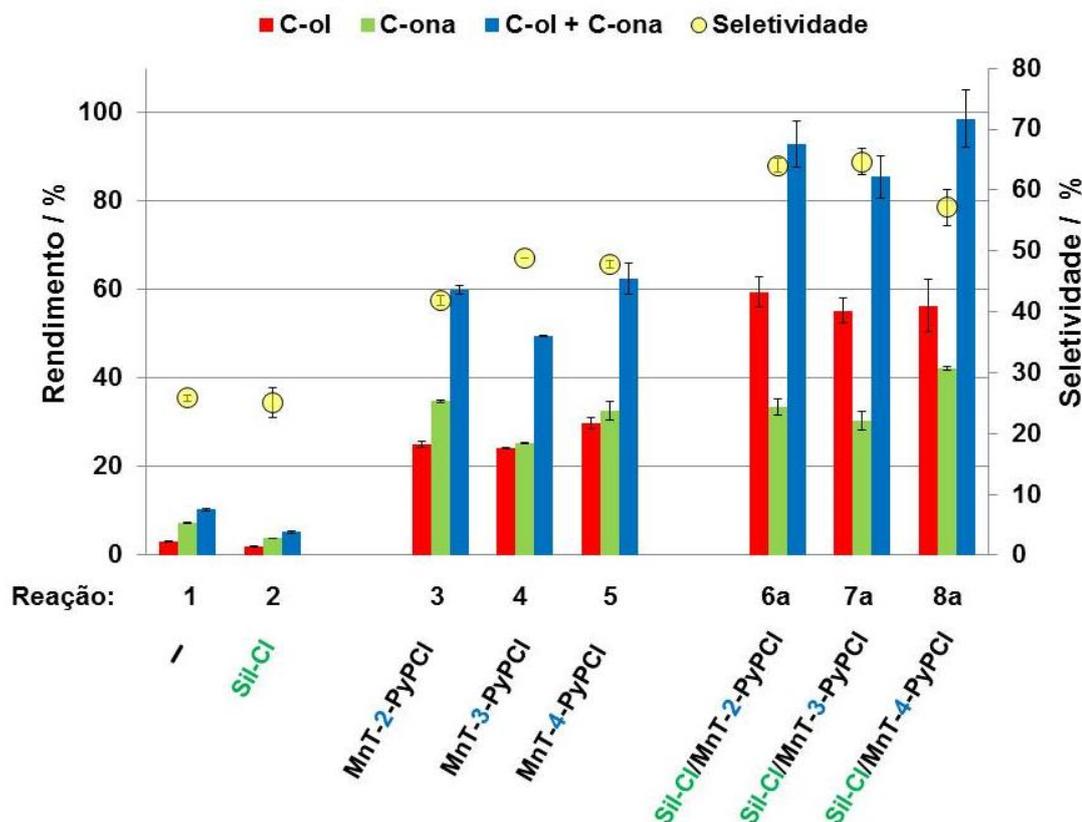


Figura 2.19 - Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelas MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) em meio homogêneo e heterogeneizadas em Sil-Cl (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL). Condições utilizadas: MnP = $1,97 \times 10^{-7}$ mol, relação MnP/PhIO/cicloexano de 1:10:5000 mol, MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v), 25 °C, agitação magnética, 90 min., atmosfera de ar e volume total de reação = 350µL. Rendimento calculado com base no PhIO. Considerou-se a estequiometria de 2 mol de PhIO para a formação de 1 mol de C-ona. Seletividade = $100 \times [C-ol / (C-ol + C-ona)]$.

A maior seletividade para a formação do C-ol dos catalisadores heterogeneizados Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) pode estar relacionada a característica predominantemente hidrofóbica da superfície da Sil-Cl, impedindo a aproximação do C-ol, limitando, assim sua oxidação subsequente à C-ona. A possibilidade de reoxidação do C-ol à C-ona foi comprovada através de experimentos independentes relatados por PINTO (2013a), no qual o C-ol foi utilizado como substrato, e os resultados obtidos mostraram que os catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) são capazes de catalisar esta reação, indicando, portanto que parte da cetona formada nas reações de hidroxilação do cicloexano pode ser derivada da oxidação do álcool.

Apesar dos fatores estéricos dos isômeros serem diferentes, como pode ser observado na Figura 2.20, as eficiências catalíticas dos materiais heterogeneizados Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) são bastante semelhantes, sugerindo que a diferença estérica entre os isômeros não é relevante.

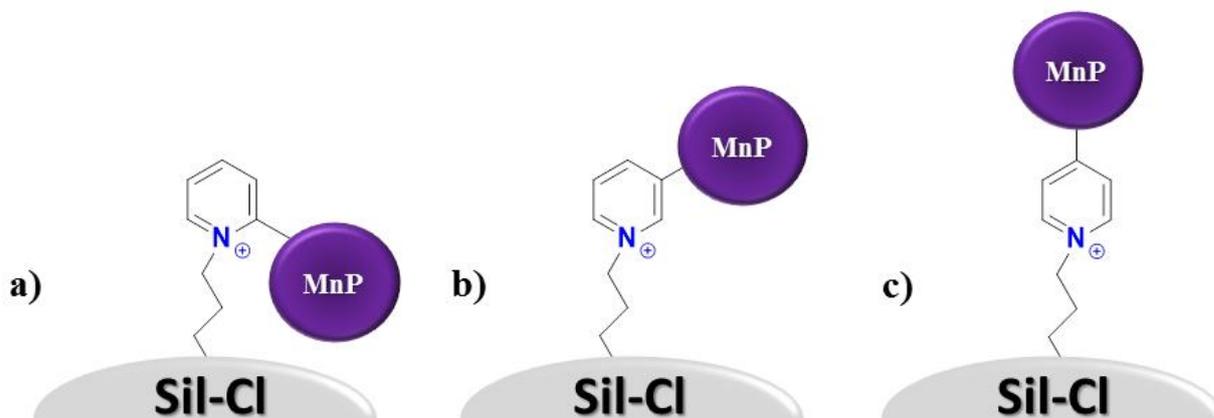


Figura 2.20 - Representação da interação estérica dos isômeros: (a) *orto*, (b) *meta* e (c) *para* para as *N*-piridilporfirinas de Mn(III) immobilizadas em Sil-Cl.

O rendimento e seletividade dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) para oxidação de cicloexano apresentados neste trabalho foram bem próximos dos valores relatados por PINTO (2013a), como pode ser corroborado na Tabela 2.5.

Tabela 2.5 - Rendimentos e seletividades da hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisada por Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$)^a.

Catalisadores	Literatura ^b			Este trabalho		
	C-ol (%)	C-ona (%)	Seletividade (%) ^c	C-ol (%)	C-ona (%)	Seletividade (%) ^c
Sil-Cl/MnT-2-PyPCL	54,5 ± 2,4	30,1 ± 1,9	64,5 ± 0,7	59,5 ± 3,4	33,4 ± 1,8	64,0 ± 1,1
Sil-Cl/MnT-3-PyPCL	64,0 ± 2,0	31,0 ± 1,4	67,3 ± 0,4	55,3 ± 2,7	30,2 ± 2,1	64,6 ± 2,1
Sil-Cl/MnT-4-PyPCL	57,4 ± 1,2	30,4 ± 3,6	65,5 ± 2,0	56,4 ± 6,0	42,1 ± 0,4	57,1 ± 2,9

^a Relação MnP/PhIO/cicloexano (1:10:5000 mol), MeCN:CHCl₃ (1:1, v/v), 25 °C, atmosfera de ar, agitação magnética, 90 min. Rendimento calculado com base no PhIO, considerou-se a estequiometria de 2 mol de PhIO para formação de 1 mol de C-ona.

^b (PINTO, 2013a)

^c Seletividade = 100x [C-ol/(C-ol + C-ona)]

Nos reúso dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPcI (X = 2, 3, 4), o isômeros *meta* destacou-se por apresentarem rendimentos em torno de 53% nos dois ciclos de reação. Os isômeros *orto* e *para* (Sil-Cl/MnT-2-PyPcI e Sil-Cl/MnT-4-PyPcI) apresentaram um menor rendimento no segundo ciclo, e embora não tenha sido observada indícios de lixiviação das MnPs nas análises espectroscópicas do sistema durante a recuperação do catalisador, esse menor desempenho dos isômeros pode estar relacionado a destruição catalítica (Figura 2.21). É possível que a destruição oxidativa das MnPs seja dada pela abertura do anel porfirínico, levando à formação de compostos que, devido à baixa concentração, não é possível identificar por espectroscopia UV-vis. Destaca-se também que o isômero *para* é, de fato, o mais susceptível à destruição oxidativa, devido a uma menor proteção estérica das posições *meso* do anel porfirínico.

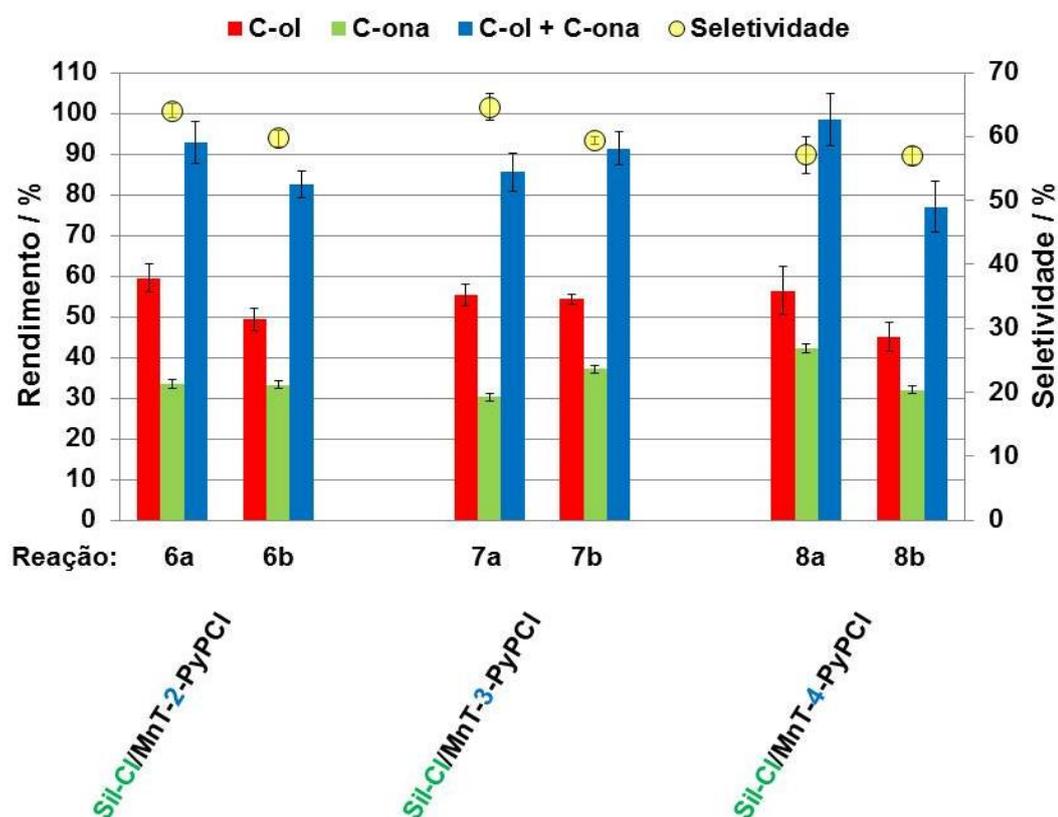


Figura 2.21 - Reúso dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPcI como catalisadores das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO. Dados do primeiro ciclo são indicados por “a” (reações 6a, 7a, 8a) e do segundo ciclo por “b” (reações 6b, 7b, 8b). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19.

Os catalisadores metilados *in situ* (Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs, sendo X = 2, 3, 4) também foram utilizados nas reações de oxidação do substrato cicloexano. As reações controle (sem MnP) deste sistema são as mesmas apresentadas para o sistema com as Sil-Cl/MnT-X-PyPCL visto que se trata da mesma matriz.

As *N*-metilpiridinioporfirinas com contra-íon cloreto (MnTM-X-PyPCL₅) não são solubilizadas na mistura de solventes utilizada nas reações de catálise (MeCN: CHCl₃, 1:1, v/v), diante disso, nas reações em fase homogênea utilizaram-se as Mn(III) *N*-metilpiridinioporfirinas com o contra-íon tosilato, MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4), que estão apresentadas na Figura 2.22 (reações 9, 10 e 11). Nesses sistemas homogêneos, o isômero *para* mostrou-se mais seletivo que os demais, apresentando um rendimento em torno de 29% de C-ol e rendimento total de 57%. Os demais isômeros foram igualmente eficientes, porém o isômero *orto* apresentou seletividade ligeiramente maior para a formação de C-ona, comportamento também observado nos sistemas homogêneos com MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4). Os catalisadores em meio homogêneo apresentaram alto percentual de destruição oxidativa ao fim do primeiro ciclo, da ordem de 73%, 62%, 75% para os isômeros *orto*, *meta* e *para*, respectivamente. Esses valores foram determinados por espectroscopia UV-vis através da análise de concentração de MnP, antes e após cada reação de hidroxilação.

Apesar da metilação das MnPs de primeira geração MnT-X-PyP⁺, para gerar as porfirinas de segunda geração MnTM-X-PyP⁵⁺, ser acompanhada por um aumento de 260 a 500 mV (dependendo do isômero) no potencial de redução Mn(III)/Mn(II), observou-se que esta grande mudança na estrutura eletrônica das MnPs não se mostrou importante quando as MnPs estão imobilizadas na superfície na sílica cloropropila: os catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4), que contém MnPs totalmente quaternizadas na superfície, mostraram eficiência e seletividade para as reações de oxidação de cicloexano (Figura 2.22) comparáveis com aquelas dos catalisadores precursores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) que possuem MnPs apenas mono- ou di-quaternizadas.

A classe de catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4). apresentou uma variabilidade maior do que os outros sistemas estudados, como pode ser identificada nos desvios padrões das reações na Figura 2.22. Até o presente momento não foi possível identificar as razões desta variabilidade, o que comprometeu as tentativas de reuso dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4).

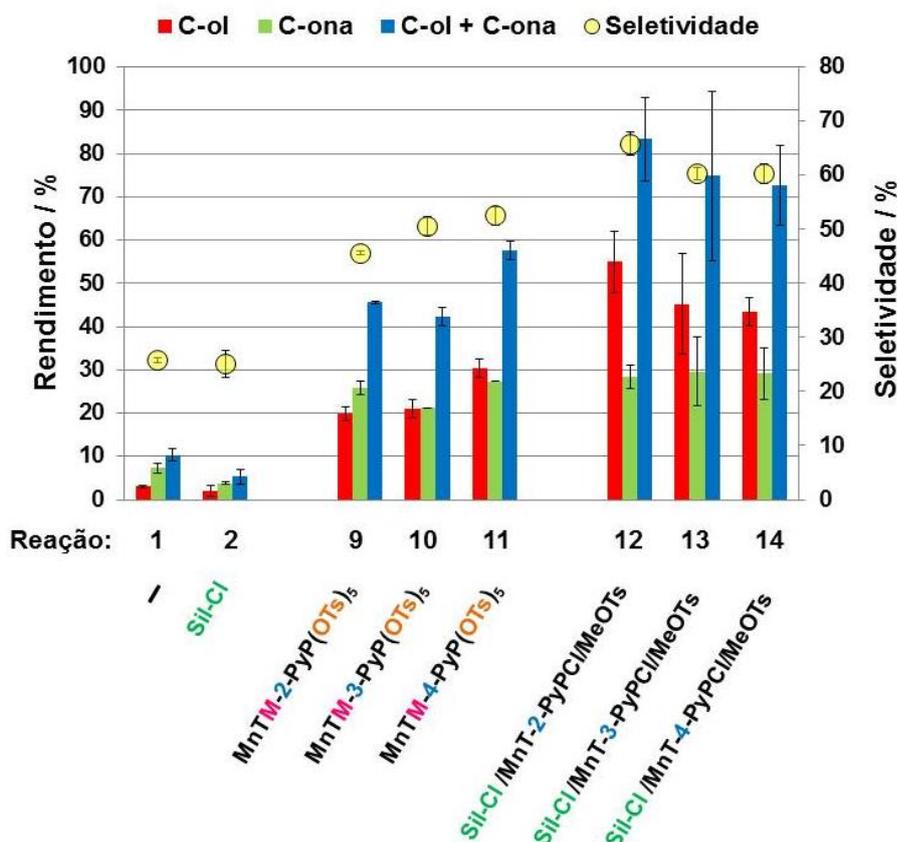


Figura 2.22 - Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO catalisadas pelas MnPs catiônicas MnTalquil-X-PyP⁵⁺ em meio homogêneo (MnTM-X-PyP(OTs)₅) e heterogeneizadas em Sil-Cl (Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs)₅). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19.

Os catalisadores SiO₂/MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4) também foram empregados nas reações de hidroxilação do cicloexano. Nas reações controle deste sistema na ausência de MnP e de suporte os rendimentos foram todos muito baixos (< 7%, Fig. 2.22, reação 1); o suporte (SiO₂) sem MnP também não catalisa a reação (Figura 2.23, reação 15).

As reações de referência em meio homogêneo foram realizadas com as MnTM-X-PyP(OTs)₅, também apresentadas nos sistemas com as Sil-Cl/MnT-X-PyP(OTs)₅. Porém, para melhor compreensão do sistema com catalisadores SiO₂/MnTM-X-PyP(OTs)₅ (X = 2, 3, 4), os resultados das reações de referência em fase homogênea e das reações controle (sem MnP) estão novamente incluídos na Figura 2.23 juntamente com os dados em fase heterogênea.

Observa-se que todos os resultados obtidos utilizando as MnTM-X-PyP⁵⁺ heterogeneizadas em SiO₂ não funcionalizada foram superiores aos respectivos catalisadores

em fase homogênea (Figura 2.23). Nos sistemas heterogêneos, o rendimento total de C-ol e C-ona chegou a 90% para qualquer dos isômeros estudados, o que está em contraste direto com os sistemas homogêneos, onde os rendimentos totais foram entre 40-50%. Novamente, estes resultados sugerem a participação efetiva do suporte como uma boa estratégia para evitar problemas encontrados na catálise homogênea, principalmente aqueles causados pela interação bimolecular entre os anéis porfirínicos, o que pode levar a destruição oxidativa do catalisador (NAKAGAKI *et al.*, 2002).

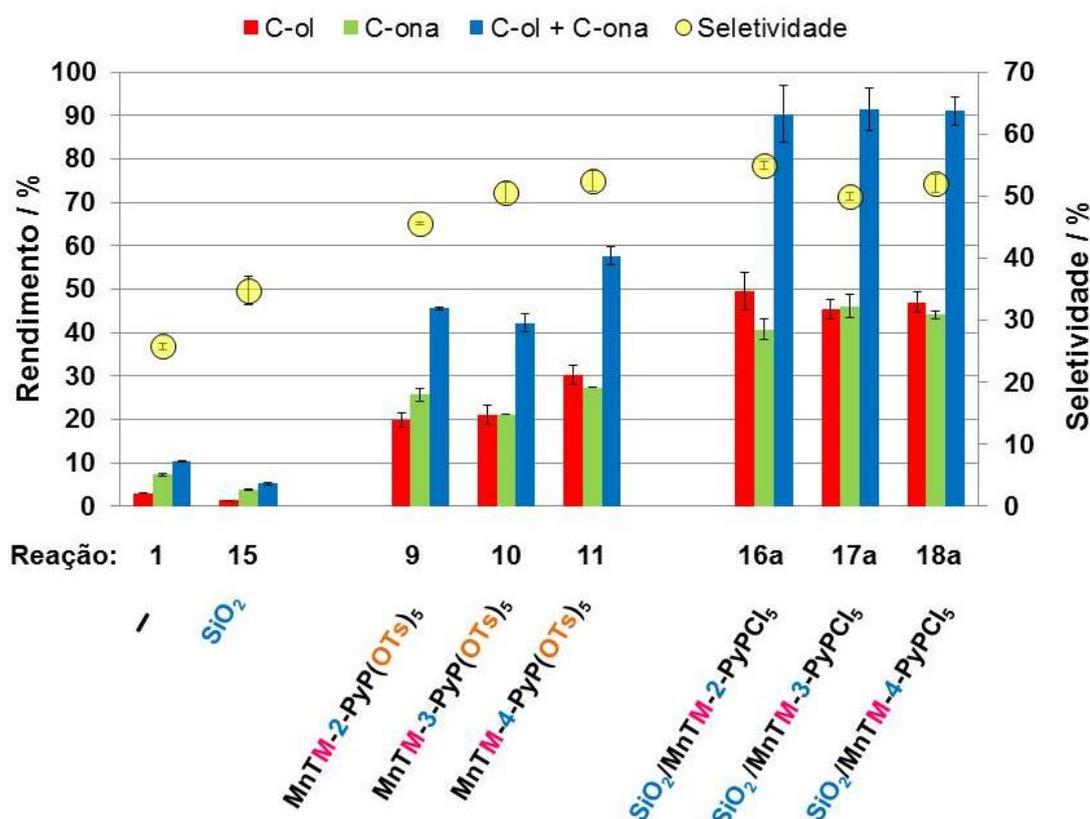


Figura 2.23 - Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do ciclohexano por PhIO catalisadas pelas MnPs catiônicas MnTM-X-PyP⁵⁺ em meio homogêneo [MnTM-X-PyP(OTs)₅] e heterogeneizadas em SiO₂ (SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19.

Apesar do isômero *orto* da SiO₂/MnTM-X-PyPCL₅ mostrar-se ligeiramente mais seletivo para a C-ol (seletividade = 55%), essa seletividade não é significativamente diferente dos isômeros *meta* e *para* que apresentaram comportamento semelhante entre si, com seletividade em torno de ~50%. Considerando que o grupo metila é um grupo pequeno não se

consegue um efeito estérico pronunciado de aproximação do substrato ao manganês, e observa-se eficiência catalítica equivalente para os isômeros dos materiais $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$). Além do mais, como já foi observado nos sistemas $\text{Si-Cl}/\text{MnT-X-PyPCl}/\text{MeOTs}$, a diferença entre os potenciais de redução dos isômeros *orto* (+220 mV vs. NHE) *meta* (+52 mV vs. NHE) e *para* (+60 mV vs. NHE) (BATINIĆ-HARBELE *et al.*, 2010) não interferem na eficiência catalítica de maneira significativa.

Nos estudos de BATTIONI e colaboradores (1989), os rendimentos em C-ol e C-ona obtidos com o catalisador heterogêneo $\text{SiO}_2/\text{MnTM-4-PyPCl}_5$ para hidroxilação do cicloexano por PhIO foram inferiores aos obtidos neste trabalho. Estes resultados podem estar associados às condições de reação utilizadas ($\text{MnP} : \text{PhIO} : \text{Cicloexano} = 1 : 20 : 800$, temperatura de 20 °C, tempo de reação de 60 min.) e a porcentagem de porfirina por grama de material (da ordem de 3%) que é dez vezes mais concentrada do que a porcentagem utilizada neste trabalho.

Além da melhor eficiência catalítica observada com os sistemas heterogeneizados frente aos sistemas homogêneos, outra vantagem da catálise heterogênea é a reutilização do catalisador, que pode ser facilmente recuperado após o primeiro ciclo de reação. Para os catalisadores $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$) foram realizados dois ciclos de reação, como pode ser observado na Figura 2.24. Os catalisador $\text{SiO}_2/\text{MnTM-2-PyPCl}_5$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-4-PyPCl}_5$ destacaram-se por apresentarem rendimentos totais em torno de 80% nos dois ciclos de reação. Já o isômero *meta* ($\text{SiO}_2/\text{MnTM-3-PyPCl}_5$) apresentou rendimento inferior aos do primeiro ciclo de reação. Esse decréscimo no rendimento pode ser atribuído à destruição oxidativa e/ou a lixiviação de MnPs durante as lavagens para a reciclagem dos catalisadores. Destaca-se, no entanto, que não foram observados traços de MnPs nos espectros de UV-vis durante as lavagens com solventes efetuadas no processo de recuperação do catalisador para reuso.

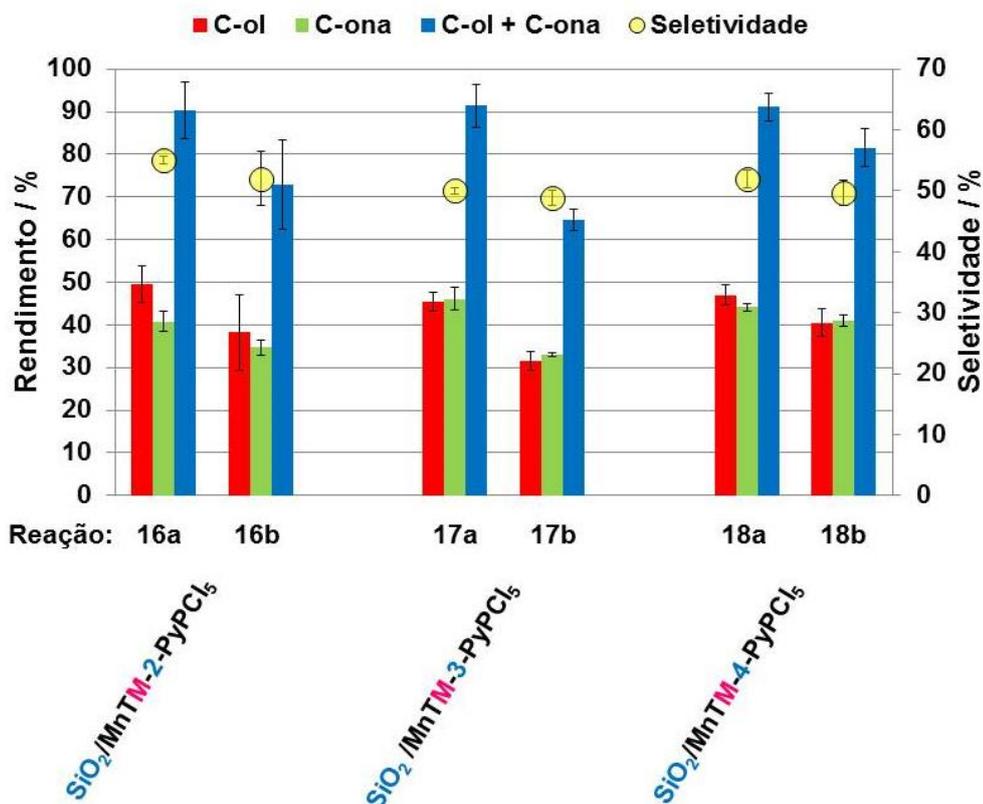


Figura 2.24 - Efeito da reciclagem dos catalisadores imobilizados SiO₂/MnTM-X-PyPCl₅ na hidroxilação do cicloexano por PhIO em dois ciclos de reação. As reações 16a, 17a e 18a correspondem ao primeiro ciclo, enquanto as reações 16b, 17b, e 18b correspondem ao respectivo reúso do catalisador no segundo ciclo. As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19.

Devido ao maior potencial de redução das MnPs catiônicas, de maneira geral, esperava-se que estas porfirinas fossem mais ativas do que as MnPs neutras. Porém mesmo no sistema homogêneo, observou-se que as MnPs catiônicas, apesar de serem mais seletivas, são menos ativas. No entanto, esta conclusão é difícil de ser deduzida nesse escopo de reação, visto que, devido ao alto grau de decomposição oxidativa das MnPs em sistemas homogêneos, não se consegue inferir qual porfirina se degrada primeiro, as de primeira ou de segunda geração. Para esta análise deveria ser avaliado o efeito de destruição catalítica das MnPs, entretanto não se consegue ter controle sobre este fator.

Já nos sistemas heterogêneos, os catalisadores podem ser reutilizados, logo se pressupõe que não ocorre destruição oxidativa das MnPs, sendo possível, então, comparar o efeito do grau de quaternização das MnPs alquiladas e parcialmente alquiladas. Apesar de

apresentarem o mesmo suporte, os catalisadores $\text{SiI-Cl/MnT-X-PyPcI}$ ($X = 2, 3, 4$) mostraram-se mais eficientes do que os materiais $\text{SiI-Cl/MnT-X-PyPcI/MeOTs}$ ($X = 2, 3, 4$), ou seja, o aumentando o grau de quaternização, e, conseqüentemente, o aumento do potencial de redução desses materiais não tornou-se relevante para a eficiência do catalisador (Figura 2.25).

Por sua vez os catalisadores heterogeneizados $\text{SiI-Cl/MnT-X-PyPcI/MeOTs}$ ($X = 2, 3, 4$) mostraram-se mais seletivos do que os catalisadores $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPcI}_5$ ($X = 2, 3, 4$), neste caso têm-se a mesma classe de porfirinas (de segunda geração), suportadas em matrizes diferentes (Figura 2.25). Pode-se inferir que a superfície hidrofóbica ocasionada pela presença do grupo sililante no suporte SiI-Cl , impede a re-oxidação de C-ol a C-ona, fazendo com que os sistemas com essa matriz sejam mais seletivos.

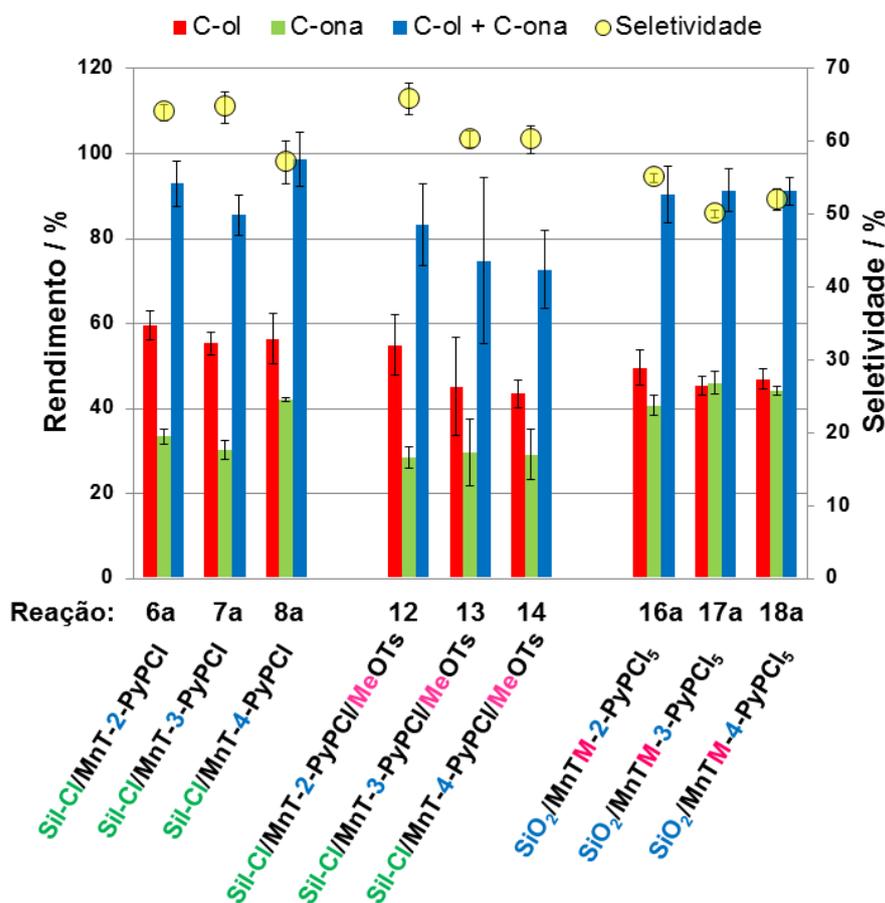


Figura 2.25 - Rendimento e seletividade das reações de hidroxilação do ciclohexano por PhIO catalisadas pelos sistemas heterogeneizados: $\text{SiI-Cl/MnT-X-PyPcI}$, $\text{SiI-Cl/MnT-X-PyPcI/MeOTs}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPcI}_5$ ($X = 2, 3, 4$). As condições utilizadas estão descritas na legenda da Figura 2.19.

Os materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) mostraram-se mais seletivos do que as outras duas classes de catalisadores estudadas, uma outra vantagem desse sistema refere-se a sua síntese, que ocorre em apenas duas etapas já bem definidas: a obtenção da Sil-Cl e a imobilização das metaloporfirinas nesta matriz. Sendo assim, a etapa extra da metilação *in situ* dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) para a obtenção dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs ($X = 2, 3, 4$) seria dispensada, posto que a quaternização desses materiais não afetou de maneira significativa os resultados de catálise.

Já os materiais $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCL}_5$ ($X = 2, 3, 4$) apresentam-se como uma alternativa para a obtenção de catalisadores tão eficientes quanto os outros sistemas estudados, e que podem ser obtidos de maneira simples. A síntese desses materiais também ocorrem em apenas duas etapas: a primeira refere-se a funcionalização da MnP com o grupo metil para a obtenção de porfirinas de segunda geração (etapa bem consolidada na literatura) e a segunda etapa corresponde ao ancoramento eletrostático das MnPs catiônicas na sílica-gel não funcionalizada (método simples, rápido).

2.5 Conclusões

A reação de imobilização covalente das *N*-piridilporfirinas de Mn(III) (MnT-X-PyPCL, X = 2, 3, 4) na sílica cloropropila (Sil-Cl) foi reproduzida com sucesso. Foi proposta uma nova rota de metilação *in situ* dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) utilizando como agente alquilante tosilato de metila em DMF. A quaternização total desses materiais resultou na nova classe de catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4). A imobilização eletrostática dos três isômeros catiônicos das *N*-piridinioporfirinas de Mn(III) (MnTM-X-PyPCL₅, X = 2, 3, 4) na sílica-gel não funcionalizada (SiO₂), foi realizada em condições mais rápidas de ancoramento, utilizando um solvente menos tóxico (água) e menor quantidade de MnP.

Os nove materiais obtidos Sil-Cl/MnT-X-PyPCL, Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs, SiO₂/MnTM-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) foram caracterizados por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa e avaliados como catalisadores para reações de oxidação do cicloexano.

Os estudos espectrofotométricos dos catalisadores Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) indicam que o grau de quaternização desses materiais não ocorre por todos os grupos *N*-piridilas, as MnPs presentes são mono- ou di-quaternizadas.

As análises da primeira derivada dos espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) comparativamente àquelas dos sistemas controles com as MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4) adsorvidas na Sil-Cl são consistentes com a completa metilação dos grupos piridilas livres das MnPs nos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) de partida. Assim, pode-se concluir que as MnPs nos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) devem estar na forma tetracatiônica, totalmente alquiladas.

Nas reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO todos os catalisadores mostraram-se capazes de ativar as ligações inertes C-H de alcanos, sendo os catalisadores heterogeneizados mais seletivos e eficientes do que os sistemas correspondentes em meio homogêneo, podendo ser utilizados em mais de um ciclo de reação sem danos expressivos da eficiência e seletividade

Em meio homogêneo, as porfirinas de segunda geração apresentaram menor eficiência catalítica do que as de primeira geração, enquanto que nos sistemas heterogêneos os resultados catalíticos do sistema Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs (X = 2, 3, 4) foram comparáveis aos dados dos materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL (X = 2, 3, 4) que contemplam a imobilização de porfirinas de primeira geração. Os materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL

mostraram-se mais seletivos do que as outras duas classes estudadas $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ e $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$ ($X = 2, 3, 4$). Estes fatores indicam que o aumento do potencial de redução Mn(III)/Mn(II) não provoca mudanças drásticas na eficiência e seletividade das MnPs em reações de hidroxilação de cicloexano.

Para cada classe de catalisadores, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$, $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$), não foram observadas diferenças significativas na eficiência catalítica entre si em função dos isômeros, o que indica que fatores estéricos não estão influenciando diretamente os resultados catalíticos, independentemente da natureza do suporte.

Os catalisadores heterogeneizados $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$) apresentaram rendimento total (C-ol + C-ona) da ordem de $\sim 90\%$ e os catalisadores $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$ ($X = 2, 3, 4$) apresentaram rendimento total da ordem de $\sim 77\%$.

A eficiência catalítica dos materiais $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$ ($X = 2, 3, 4$) foi bastante similar aos dados anteriormente reportados por PINTO (2013a), confirmando a reprodutibilidade das rotas de síntese desses catalisadores.

A reciclabilidade dos materiais $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$) foi comprovada, já para a classe de catalisadores $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$ ($X = 2, 3, 4$) a variabilidade no primeiro ciclo precisa ser retomada antes de realizar estudos de reúso.

Apesar das diferenças entre a natureza do suporte, as interações MnP-suporte e as características eletrônicas distintas das MnPs das três classes de catalisadores estudados, observou-se, que os materiais obtidos apresentaram-se bastante semelhantes no que se refere a seletividade, eficiência catalítica, estabilidade oxidativa e reciclabilidade.

Capítulo 3

Estudo exploratório da oxidação do triclosan catalisada por Mn-porfirinas como modelos dos citocromos P450

3.1 Introdução

O homem é comumente exposto a uma multiplicidade de compostos estranhos ao organismo denominados xenobióticos, que podem ser absorvidos através da pele, dos pulmões, ou ainda na ingestão, de maneira intencional ou não, de medicamentos e produtos de higiene pessoal e/ou consumo de contaminantes na água e em alimentos.

Alguns xenobióticos podem ser inofensivos, porém outros podem provocar respostas biológicas de natureza farmacológica ou tóxica, que normalmente dependem da biotransformação do substrato envolvido em um metabólito ativo ou não, tendo como principal finalidade ser eliminado (OSHIMA-FRANCO & FRANCO, 2003).

Biotransformação é a modificação química de xenobióticos no organismo, por meio da ação de enzimas específicas e/ou inespecíficas (MEYER, 1996), que se encontram presentes em todo o organismo: sangue, rins, pulmões, pele, tecido nervoso, intestino delgado e fígado (OSHIMA-FRANCO & FRANCO, 2003).

A função biológica das enzimas citocromos P450 é promover a monooxigenação de compostos químicos de origem endógena como ácidos graxos, colesterol e hormônios esteróides e de origem exógena como drogas, pesticidas, aditivos de alimentos e outros compostos químicos inalados, ingeridos e/ou absorvidos na pele (NUÑEZ, 1999; GALLI & FEIJOO, 2002, SANTIAGO, 2003).

A principal via de eliminação de xenobióticos ocorre através do metabolismo oxidativo (metabolismos de fase I) realizado pelos citocromos P450, que consiste na conversão do substrato a uma espécie mais polar, mediante a incorporação de um átomo de oxigênio molecular, para que assim possa facilitar sua posterior eliminação (GALLI & FEIJOO, 2002).

As metaloporfirinas sintéticas têm se destacado como bons modelos do comportamento catalítico dos citocromos P450, como eficientes catalisadores em fase homogênea e heterogênea para oxidação de xenobióticos tais como, fármacos, corantes e outros poluentes. Na literatura, são descritos vários tipos de doadores de oxigênio utilizados nesses sistemas biomiméticos, tais como o iodossilbenzeno (PhIO), hipoclorito de sódio (NaClO), *tert*-butil-hidroperóxido (*t*-BuOOH) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (MANSUY, 1990; 2007; BARROS *et al.*, 2008).

A maioria das investigações utilizando metaloporfirinas em catálise oxidativa faz uso de compostos orgânicos com apenas um grupo funcional. Porém tem-se

intensificado os estudos de sistemas catalíticos biomiméticos dos citocromos P450 para oxidação de moléculas mais complexas contendo vários grupos funcionais, como por exemplo, fármacos, corantes, pesticidas ou outros xenobióticos, buscando identificar os principais metabólitos e intermediários nos processos oxidativos biológicos (BERNADOU & MEUNIER, 2004; MELO *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2005; MANSUY, 2007; BOCHOT *et al.*, 2007; BARROS, *et al.*, 2008; 2006; HARTMANN *et al.*, 2008; MAC LEOD *et al.*, 2008; LOHMANN & KARST, 2008).

3.1.1 Triclosan

3.1.1.1 Aspectos gerais

O triclosan (TCS, 2,4,4'-triclora-2'-hidroxidifenil éter), comercialmente conhecido como Irgasan DP300[®] ou Irgacore MP, é um éter aromático clorado contendo um grupo fenol (Figura 3.1). É um composto não iônico e não volátil, encontrado na forma de pó cristalino de elevada solubilidade na maioria dos solventes orgânicos, mas pouco solúvel em água (da ordem de 37 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ou 10 mg L^{-1}). O triclosan é capaz de atuar como agente inibidor de crescimento de fungos, vírus e principalmente bactérias (SCHWEIZER, 2001; SILVA *et al.*, 2005).

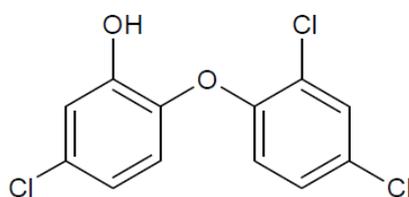


Figura 3.1 - Fórmula estrutural do triclosan ($\text{MM} = 271,96 \text{ g mol}^{-1}$).

Em pequenas concentrações, o triclosan atua como bacteriostático, ou seja, inibe o crescimento de bactérias, e em elevadas concentrações atua como bactericida, inativando as bactérias por meio do rompimento da parede celular (AIELLO *et al.*, 2007).

Devido às propriedades antissépticas, o triclosan é comumente utilizado na formulação de uma variedade de produtos de uso pessoal, como sabonetes antissépticos, desodorantes, cremes dentais, cosméticos, utensílios de cozinha, brinquedos infantis, tecidos, plásticos, entre outros (SCHWEIZER, 2001; JUNKER & HAY, 2004; AGUILLON, 2010). Por apresentar propriedade anti-inflamatória, este composto também é utilizado na medicina na desinfecção de pele e feridas e na higiene oral para o controle de placa bacteriana e gengivite (LARSON *et al.*, 2004). O triclosan ainda é empregado como aditivos de filmes de embalagem de alimento para prevenir o crescimento de microrganismos, aumentando assim a vida útil do polímero (SILVA *et al.*, 2005).

Atualmente, o triclosan é considerado um contaminante em potencial no meio ambiente, podendo causar efeitos adversos. A ascendente utilização deste composto na composição de produtos de higiene pessoal, o descarte inadequado de embalagens e a ineficiência do processo de tratamento de esgotos domésticos e industrial contribuem para o potencial acúmulo do triclosan no meio ambiente (SINGER *et al.*, 2002).

De acordo com a legislação brasileira, o triclosan é uma substância liberada em usos de produtos de higiene pessoal, com concentração máxima de 0,30% (Resolução 79/2000). Esta concentração está em consonância com a diretiva da União Européia 76/768/CEE (SILVA *et al.*, 2008).

Estudos revelam que a exposição ao triclosan altera as atividades biológicas dos organismos eucariontes (COONEY, 2010), interrompe vias de hormônio da tireoide em mamíferos e anuros (VELDHOEN *et al.*, 2006; ZORRILLA *et al.*, 2009; HINTHER *et al.*, 2011), afeta as vias estrogênicas e androgênicas em peixes (ISHIBASHI, *et al.*, 2004) e modifica o comportamento reprodutivo e o desenvolvimento também em peixes (OLIVEIRA *et al.*, 2009b; NASSEF *et al.*, 2010; SCHULTZ *et al.*, 2012).

No meio ambiente, a biotransformação do triclosan pode originar compostos de maior toxicidade, como as dioxinas e os clorofenóis (YU *et al.*, 2006; FIELD *et al.*, 2008). De acordo com LATCH *et al.* (2003), a degradação do triclosan em ambientes aquáticos ocorre principalmente por fotólise, convertendo-se facilmente a dioxinas, como o produto 2,8-dibenzodícloro-*p*-dioxina (Produto 9, Figura 3.2) (correspondendo de 1 a 12% do triclosan) através da irradiação solar em águas superficiais. Buscando desenvolver métodos ambientalmente viáveis para o tratamento do triclosan, YU *et al.* (2006) realizou a degradação fotocatalítica do triclosan em solução aquosa por TiO₂ sob

irradiação de luz UV ($\lambda < 365$ nm) levando a formação de 2,4-diclorofenol (Produto 1, Figura 3.2) em quantidade significativa e outras espécies de hidroquinona e quinona (Produto 6 e 7, respectivamente, Figura 3.2).

Durante o processo de cloração nas estações de tratamento de água e esgoto, o triclosan é oxidado formando compostos organoclorados, como 2,4-diclorofenol (Produto 1, Figura 3.2), 2,4,6-triclorofenol, que são bastante tóxicos (GERYSHOCK & VIKESLAND, 2006; CANOSA *et al.*, 2005). Estudos desenvolvidos por YANG *et al.* (2011) demonstraram que a oxidação do triclosan por ferrato (Fe (VI)) poderia ser aplicada eficazmente no tratamento de águas residuais, visto que teste com algas comprovaram uma diminuição da toxicidade. Os produtos de oxidação do triclosan (Produtos 1-8, Figura 3.2) gerados neste trabalho foram caracterizados pelas técnicas de CG-MS e LC-MS/MS.

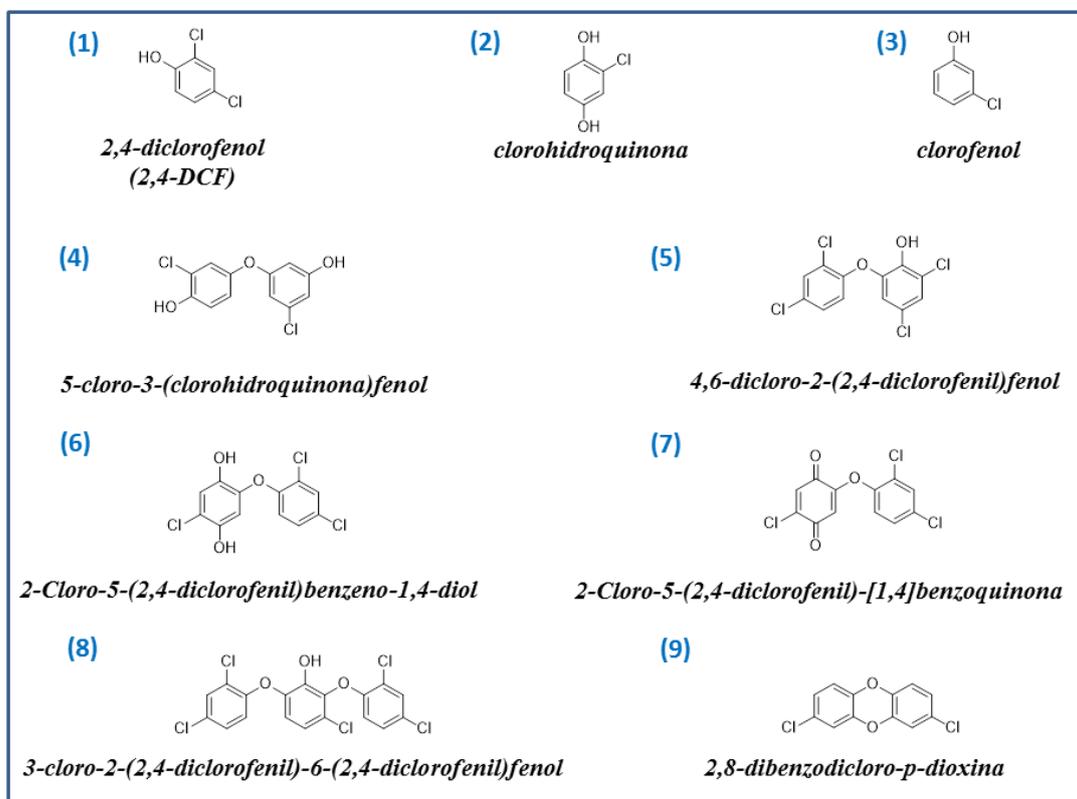


Figura 3.2 - Representação dos produtos tipicamente encontrados na oxidação do substrato triclosan.

Desta forma, há um grande interesse da comunidade científica na busca por metodologias de tratamento eficientes que realizem a degradação do triclosan sem a formação de produtos com maior toxicidade (YU *et al.*, 2006; RAFQAH *et al.*, 2006).

A exposição humana ao triclosan pode ocorrer através da pele, por via oral e pelo sistema respiratório, principalmente através do uso de produtos de higiene pessoal. Em adultos, o uso de produtos de cuidado oral é umas das vias mais significativas de contato do triclosan (ADOLFSSON-ERICI *et al.*, 2002; ALLMYR *et al.*, 2006). Estudos descrevem a presença de triclosan em fluidos do corpo humano (como plasma, urina e leite materno) e em tecidos (incluindo fetos), sendo que os primeiros relatos foram evidenciados na Suécia e, em seguida, em vários outros países (ADOLFSSON-ERICI *et al.*, 2002; ALLMYR *et al.*, 2006; SANDBORGH- EGLUND *et al.*, 2006; CALAFAT *et al.*, 2008; TOMS *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2013; KOCH *et al.*, 2014; PROVENCHER *et al.*, 2014; PYCKE *et al.*, 2014; ASIMAKOPOULOS *et al.*, 2014).

TULP *et al.* (1979) realizaram experimentos com ratos, através da administração via oral de 500 mg de triclosan por kg de massa corporal e posterior análise das fezes e urina dos animais. Um esquema simplificado da biotransformação do triclosan (Figura 3.3), baseado nos resultados relatados por TULP *et al.* (1979), foi representado por FANG *et al.* (2010). É importante ressaltar que a metabolização *in vivo* de xenobióticos tóxicos resultam, geralmente, em sua inativação, mas, no caso do triclosan, os produtos formados (2,4-diclorofenol e 4-clorocatecol) são mais tóxicos do que o substrato de partida.

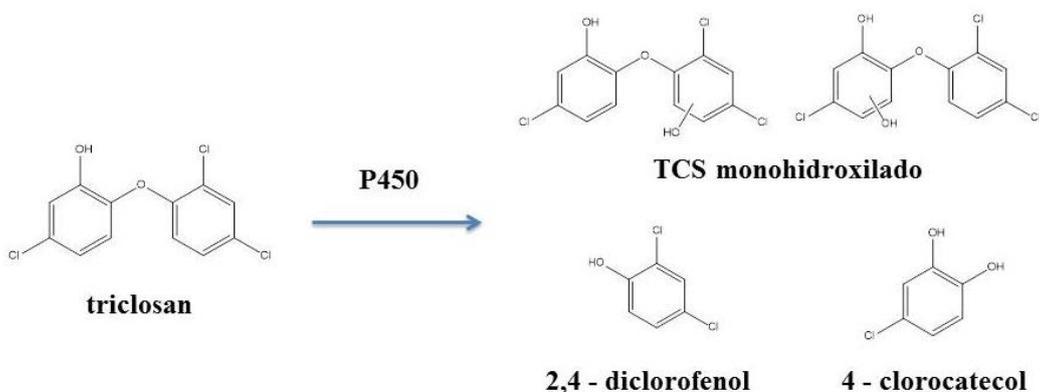


Figura 3.3 - Produtos de metabolismo do triclosan catalisado pelos citocromos P450. Adaptado de FANG *et al.* (2010).

Desta forma, devido à exposição contínua em humanos, a acumulação no meio ambiente e os efeitos desfavoráveis à saúde promovidos pelo triclosan, faz-se necessário compreender os mecanismos bioquímicos da sua toxicidade.

Os sistemas biomiméticos das enzimas CYP450 mostram-se como promissores modelos para o entendimento do metabolismo do triclosan em meio biológico. Porém, é importante destacar que nem sempre estes modelos biomiméticos conseguem reproduzir fielmente o meio biológico. Em alguns casos podem ser observados produtos desconhecidos do sistema natural, o que permite a possibilidade de ação terapêutica e/ou toxicológica dos xenobióticos estudados (BERNADOU & MENUIER, 2004; MAC LEOD, 2007; FARIA, 2008; DA SILVA *et al.*, 2011).

3.2 Objetivos

A finalidade desta etapa do trabalho foi investigar a atividade catalítica das metaloporfirinas da primeira e segunda geração, MnTPPCI e MnTDCPPCI (Figura 3.4) na oxidação do triclosan por iodosilbenzeno (PhIO), sob condições biomiméticas. Procura-se, assim, contribuir para a compreensão da participação dos citocromos P450 na oxidação do triclosan. Destacam-se os seguintes objetivos específicos:

- Verificar se os sistemas biomiméticos conseguem oxidar o substrato triclosan;
- Identificar qualitativamente os possíveis produtos e as prováveis condições de reação para a oxidação do triclosan;
- Estabelecer condições de análise por Cromatografia Gasosa (CG), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) dos produtos provenientes da oxidação do triclosan.

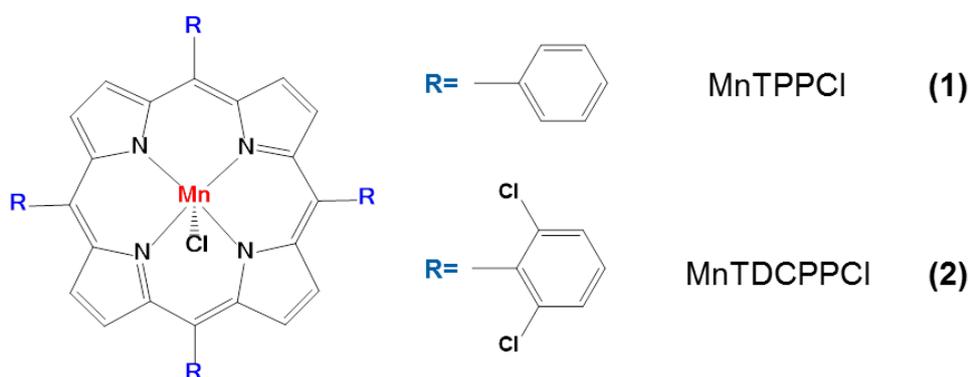


Figura 3.4 - Representação das estruturas das metaloporfirinas de primeira geração MnTPPCI (1) e de segunda geração MnTDCPPCI (2).

3.3 Metodologia experimental

3.3.1 Reagentes e solventes

As Mn-porfirinas MnTPPCI e MnTDCPPCI foram sintetizadas pelo nosso grupo, provenientes de estudos prévios (SEVERO-SAMPAIO *et al.*, 2014). O substrato triclosan (Aldrich, 97,0%) e os padrões 2,4-diclorofenol (Aldrich, 99,0%) e 4-clorocatecol (Aldrich, 97,0%) foram utilizados sem purificação prévia. Acetato de etila (Panreac), ácido acético (Tedia) e ácido fórmico (Tedia) foram utilizados sem tratamento prévio. Demais reagentes e solventes utilizados nas reações de oxidação foram relatados no Capítulo 2.

3.3.2 Equipamentos e medidas

3.3.2.1 Cromatografia a gás com detecção por ionização de chama (CG-FID)

As medidas de cromatografia a gás foram realizadas conforme descrito no Capítulo 2 (Seção 2.3.2.4).

3.3.2.2 Cromatografia líquida (HPLC-DAD)

Os produtos das reações foram analisados em sistema cromatográfico Shimadzu HPLC-DAD (detector *Diode Array*) pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da UFSCar, equipado com bombas LC-10AD, detecção por UV em detector modelo SPD-M10A_{VP}. As análises foram efetuadas usando uma coluna de fase reversa Zorbax ODS-C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm) marca Agilent. Como fase móvel, utilizou-se acetonitrila (Fase A) e 0,1% de ácido acético (Fase B) no modo gradiente de eluição (Tabela 3.1), com volume de injeção de 20 µL, fluxo de 1 mL min⁻¹, temperatura da coluna de 25 °C, tempo de análise de 20 min e monitoramento dos seguintes comprimentos de onda: 200 nm, 205 nm e 230 nm.

Tabela 3.1 - Método de análise dos produtos de oxidação do triclosan.

Tempo (min.)	Composição fase móvel (%)	
	Fase A	Fase B
0,01 – 10,00	70	30
12,00 – 15,00	100	0
17,00 – 20,00	70	30

3.3.2.3 Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS)

A detecção dos compostos de interesse foi realizada no sistema HPLC-MS/MS 3200 QTRAP[®] pertencente ao parque instrumental do Instituto de Química, UNESP - Araraquara. O sistema compreende o cromatógrafo líquido, Agilent 1200 Séries, equipado com detector DAD 1260, bomba quaternária, forno para coluna e a mesma coluna descrita na Seção 2.3.2.1. Foram empregados como solventes H₂O + 0,1% de ácido fórmico e acetonitrila, no modo eluição por gradiente, volume de injeção de 20 µL, fluxo de 1 mL/min, temperatura da coluna de 25 °C e tempo de análise de 20 min.

Para comprovação da formação dos produtos da reação de oxidação do triclosan, as análises foram realizadas em sistema acoplado de LC-QTRAP (quadrupolo- íon trap linear) AB Sciex, com fonte *Turbo Ion Spray*, operando no modo *electrospray* negativo de varredura de íons (fullscan): 90-500 Da e energia de colisão de 20-45 V.

3.3.3 Reações exploratórias de oxidação do triclosan

As Mn-porfirinas de primeira geração (MnTPPCl) e de segunda geração (MnTDCPPCl) foram empregadas em reações exploratórias de oxidação do substrato triclosan.

As reações de oxidação foram efetuadas em frascos de 2,0 mL vedados com tampa de rosca e septo teflon/silicone, sob agitação magnética, à temperatura ambiente e em atmosfera de ar, ao abrigo de luz. Para estes experimentos foram utilizados um volume total de 600 µL, contendo $3,0 \times 10^{-7}$ mol de MnP (catalisador), $3,0 \times 10^{-6}$ mol

de PhIO (doador de oxigênio), $3,0 \times 10^{-6}$ mol de decano (padrão interno) e acetonitrila como solvente. A quantidade de matéria utilizada de triclosan foi de $3,0 \times 10^{-6}$ ou $3,0 \times 10^{-5}$ mol, o que equivale, respectivamente, a uma proporção de 1:1 ou 10:1 em relação ao oxidante PhIO. As concentrações iniciais de triclosan nas reações de oxidação foram, portanto, 5,0 ou 50,0 mmol L⁻¹ (1,4 ou 13,6 g L⁻¹, respectivamente).

Reações controle, entre triclosan e PhIO, foram realizadas na ausência de MnP.

As reações de oxidação não foram inibidas e após 90 min alíquotas foram retiradas para serem analisadas por CG-FID, HPLC-DAD e LC-MS/MS.

No Apêndice L, descritos os tempos de retenção dos produtos de oxidação do triclosan (2,4- diclorofenol e 4-clorocatecol), do decano (padrão interno) e do iodobenzeno (PhI) (co-produto), bem como as condições e métodos empregados nas análises desses compostos pelo CG-FID.

3.4 Resultados e discussão

Estudos de oxidação do triclosan por sistemas biomiméticos não são descritos na literatura. Assim, os ensaios exploratórios realizados nesta dissertação tiveram como propósito verificar se o triclosan seria oxidado por metaloporfirinas sintéticas, utilizadas como modelos dos citocromos P450. Estudos com sistemas heterogeneizados em sílica, como os catalisadores empregados no Capítulo 2, seriam mais complexos de serem utilizados nesta etapa do trabalho, pois inicialmente, não havia comprovação que a oxidação do triclosan por metaloporfirinas ocorreria e, também, os catalisadores heterogêneos poderiam reter tanto o substrato quanto os produtos formados. Desta forma, foram selecionadas metaloporfirinas de primeira e segunda geração MnTPPCl e MnTDCPPCl em meio homogêneo, por se tratarem de complexos mais simples, amplamente descritos na literatura e cujos resultados catalíticos, num primeiro momento, permitiriam compreender os principais parâmetros reacionais.

Por se tratar de um estudo inicial, optou-se por trabalhar, inicialmente, com concentrações baixas do substrato triclosan. As proporções molares utilizadas foram MnP:PhIO:Substrato de 1:10:10 e 1:10:100, ou seja, em concentrações bem inferiores a substrato típicos de reações de oxidação, como o cicloexano (relatado no Cap. 2).

Nas reações de oxidação do triclosan utilizou-se como solvente a acetonitrila, visto que as porfirinas MnTPPCl e MnTDCPPCl são bastante solúveis neste solvente e o substrato triclosan é solúvel na maioria dos solventes orgânicos polares.

As reações foram realizadas à temperatura ambiente e o PhIO foi empregado como agente oxidante devido à sua popularidade em estudos catalíticos com metaloporfirinas e a capacidade de reagir com estas para formar a espécie intermediária ativa Mn-oxo (CASTRO *et al.*, 2010) através da transferência de um único átomo de oxigênio por via não radicalar (MEUNIER, 1992).

Inicialmente os produtos das reações foram analisados em sistema de cromatografia a gás (CG-FID), na qual foi possível identificar a formação do 2,4-diclorofenol (2,4-DCF) e do 4-clorocatecol (4-COL) como produtos de degradação do triclosan. Estes produtos foram confirmados nas reações com e sem MnP através da fortificação com o referido padrão e confirmação do tempo de retenção (T_R).

TULP *et al.* (1979), também identificaram o 2,4-DCF e o 4-COL como metabólitos do triclosan em sistemas biológicos. Em particular, o 2,4-DCF também foi gerado como um produto intermediário no processo de fotocatalise (YU, *et al.*, 2006) e na oxidação por óxidos de manganês (ZHANG & HUANG, 2003).

As reações na condição PhIO:TCS de 1:10 levaram à formação de um número maior de produtos (4 produtos no total), desta forma, escolheu-se continuar o estudo nesta proporção molar.

Nas reações controle (sem MnP), o triclosan foi oxidado formando 3 produtos: 2,4-DCF, 4-COL e um produto não identificado denominado Produto A. Utilizando a porfirina da primeira geração MnTPPCl como catalisador, além do 2,4-DCF, 4-COL e Produto A, foi possível observar mais um produto, denominado Produto B. Todos estes produtos também são observados nas reações utilizando a porfirina de segunda geração MnTDCPPCl, porém as áreas dos picos de cada produto, neste sistema, são mais intensas, indicando que estes são formados em maior proporção.

O catalisador MnTPPCl mostrou-se menos eficiente do que a metaloporfirina de segunda geração MnTDCPPCl, tanto pela formação de uma menor quantidade de produtos quanto pela degradação oxidativa do catalisador, que pode ser identificada pelo branqueamento do meio reacional. Desta forma, os estudos foram continuados utilizando apenas o catalisador MnTDCPPCl.

Nas reações com a MnTDCPPCl, observou-se que após 90 min de reação, a área do pico correspondente ao Produto A se sobrepõe ao pico do 2,4-DCF, formando um único pico de base larga. Sendo assim, suspeitou-se que este produto poderia ser resultante da oxidação do 2,4-DCF. Porém, esta hipótese foi descartada, visto que reações independentes de oxidação do 2,4-DCF (como substrato) por PhIO sob as mesmas condições da oxidação do triclosan levaram à formação de produtos com tempos de retenção diferentes do Produto A.

Buscando identificar os Produtos A e B, foi proposto utilizar o sistema de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS). Inicialmente foi necessário validar o método de análise em cromatografia líquida, e os estudos foram feitos utilizando o sistema de HPLC-DAD em fase reversa, empregando eluição por gradiente, na qual o triclosan possui tempo de retenção em torno de 9,4 min. Como os padrões 2,4-DCF e 4-COL são mais polares que o substrato triclosan (Figura 3.5) exibiram tempo de retenção menor, 4,1 e 2,8 min, respectivamente.

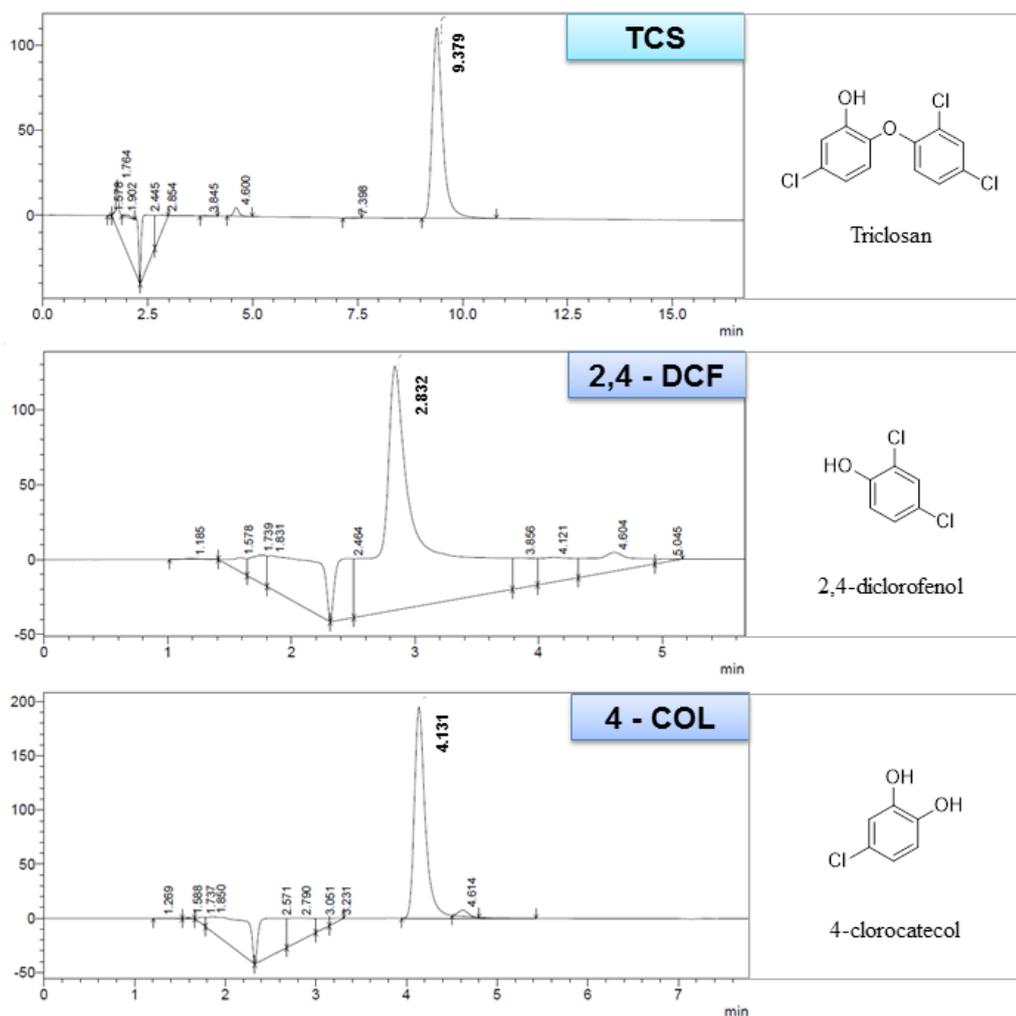


Figura 3.5 - Cromatograma do substrato triclosan ($T_R=9.4$) e seus produtos de degradação: 2,4-DCF ($T_R = 2.8$) e 4-COL ($T_R = 4.1$) analisados por HPLC-DAD.

Após a otimização das condições cromatográficas para a separação dos produtos e do substrato, foram realizadas as análises de alíquotas após as reações com e sem porfirina, nas quais pode-se confirmar a presença dos metabólitos 2,4-DCF e 4-COL, por cromatografia líquida.

O método HPLC desenvolvido neste trabalho foi eficiente para separar e identificar os produtos do triclosan, sendo portanto empregado como método no LC-MS/MS, modo negativo de análise $[M-H]^-$.

Para estas análises do LC-MS/MS foram realizadas duas reações: (a) sem MnP (reação controle) e (b) com o catalisador MnTDCPPCl, pode-se observar que ambas as

reações geraram a formação de seis produtos principais de degradação, detectados com seguintes valores de m/z (Tabela 3.2, abaixo):

Tabela 3.2 - Principais picos apresentados na análise por LC-MS/MS, após reação de oxidação do triclosan pelo PhIO catalisada pela Mn(TDCPP)Cl em MeCN.

Tempo de retenção (min)	m/z	Produto
2,8	144	4-clorocatecol
4,1	162	2,4-diclorofenol
14,6	270	Produto W
10,8	323	Produto X
14,4	448	Produto Y
15,0	483	Produto Z

Os produtos 4-COL e 2,4-DCF, já detectados por CG-FID e HPLC-DAD, provenientes da cisão da ligação éter do triclosan, apresentam espectros de massas em m/z 144 e 162, respectivamente (Figura 3.6 e Figura 3.7).

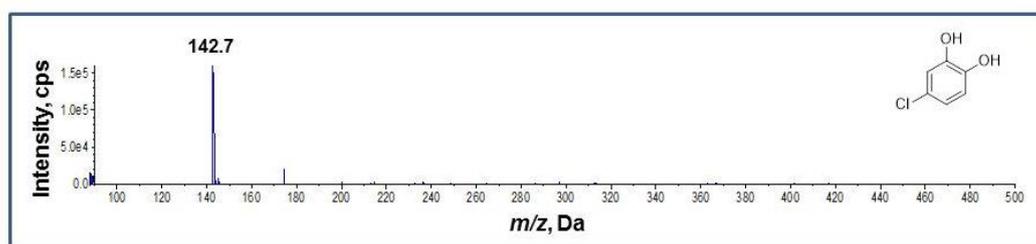


Figura 3.6 – Espectro de massas dos íons do produto 4-COL (m/z 143 e T_R = 2,8 min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

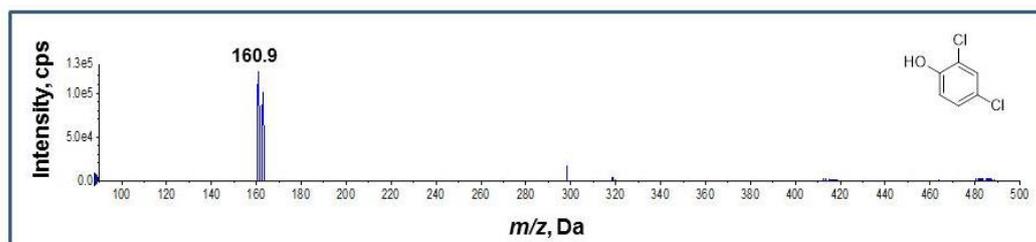


Figura 3.7 - Espectro de massas dos íons do produto 2,4-DCF (m/z 161 e $T_R = 4.1$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

Não é possível inferir que os Produtos A, B e C, detectados por CG-FID, podem estar relacionados aos Produtos W, X, Y e Z detectados por LC-MS/MS, visto que tratam-se de técnicas diferentes e não se têm os padrões autênticos para confirmá-los. Os espectros de massa dos Produtos W, X, Y e Z estão apresentados nas Figuras 3.8, 3.9, 3.10 e 3.11.

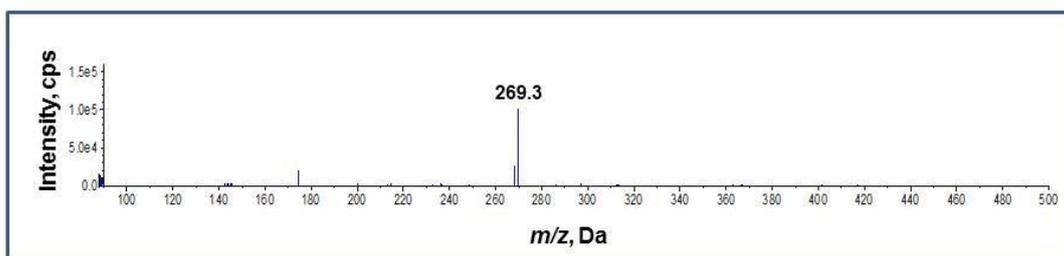


Figura 3.8 - Espectro de massas dos íons do Produto W (m/z 269 e $T_R = 14,6$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

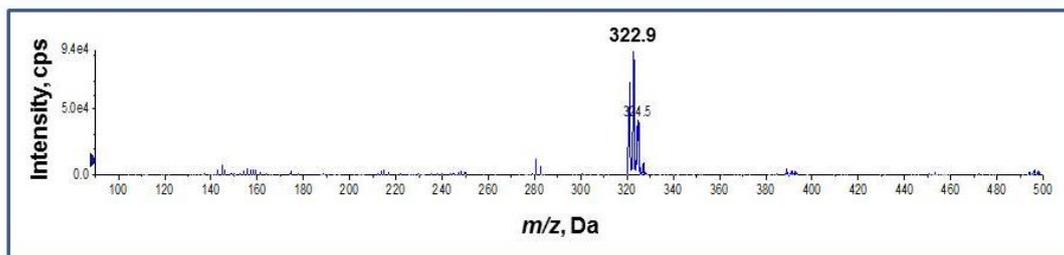


Figura 3.9 - Espectro de massas dos íons do Produto X (m/z 323 e $T_R = 10,8$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

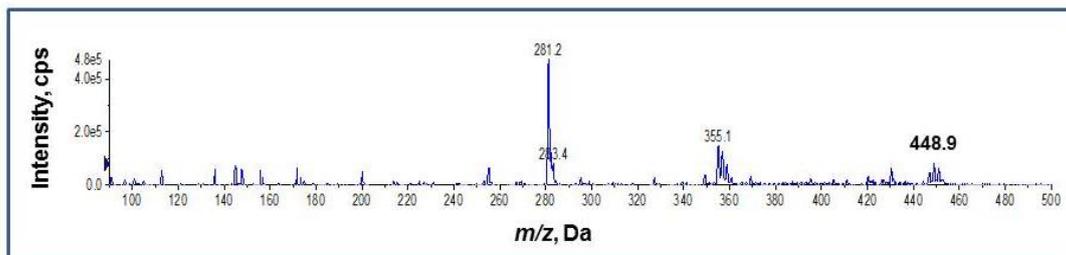


Figura 3.10 - Espectro de massas dos íons do Produto Y (m/z 449 e $T_R = 14,4$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

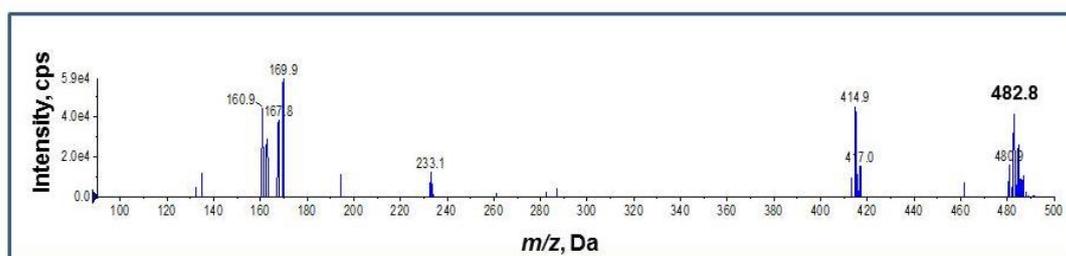


Figura 3.11 - Espectro de massas dos íons do Produto Z (m/z 483 e $T_R = 15,0$ min) obtido da reação de oxidação do triclosan com o catalisador MnTDCPPCl.

As estruturas dos produtos W, X e Y foram baseadas nos estudos desenvolvidos por YANG *et al.* (2011), que retratam a oxidação do triclosan por ferrato (FeO_4^{2-}) (Figura 3.2, Produtos 4, 5 e 8, respectivamente).

Supõe-se que o Produto W com m/z 270 refere-se à estrutura nomeada como 5-cloro-3-(clorohidroquinona)fenol (Figura 3.2, Produtos 4) sendo possivelmente formado através da dimerização do 2-clorocatecol e do *o*-clorofenol.

Já a estrutura proposta para o Produto X com espectro de massa em m/z 322.9, pode ser formada a partir do acoplamento de dois equivalentes de 2,4-DCF ou por meio da cloração do triclosan levando à formação da estrutura 4,6-dicloro-2-(2,4-diclorofenil)fenol (Figura 3.2, Produtos 5).

Do mesmo modo propõe-se para o Produto Y (m/z 448) a estrutura 3-cloro-2-(2,4-diclorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)fenol (Figura 3.2, Produtos 8) que pode ser obtida a partir da reação entre um equivalente de triclosan e um equivalente de 2,4-DCF.

Para o Produto Z não foi encontrado na literatura trabalhos que relatassem produtos de oxidação do triclosan com espectro de massa m/z 482.86. Porém, observou-

se que a adição de um cloro à estrutura do Produto 5 (Figura 3.2), que foi proposta para o Produto Y, levaria a m/z atribuída ao Produto Z, desta forma, propõe-se a estrutura *3,5-cloro-2,6-(2,4-diclorofenil)fenol* para este produto (Figura 3.12).

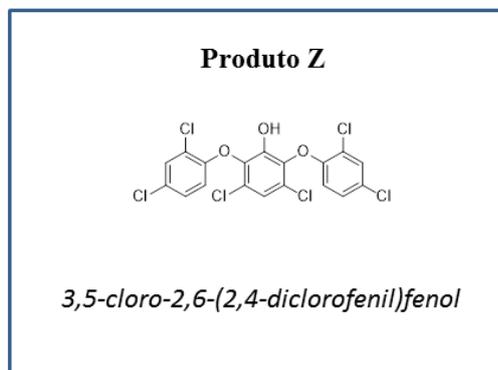


Figura 3.12 - Representação da estrutura proposta para o Produto Z das reações de degradação do triclosan analisadas por LC-MS/MS.

3.5 Conclusões

Estudou-se o emprego das metaloporfirinas sintéticas de primeira e segunda geração, MnTPPCL e MnTDCPPCL, na oxidação do contaminante emergente triclosan, buscando avaliar a possibilidade de empregar esses complexos, *in vitro*, como modelos das biotransformações do triclosan pelos CYP450 *in vivo*.

A Mn-porfirina da segunda geração MnTDCPPCL mostrou-se mais eficiente para a oxidação do triclosan, consistente com o comportamento desta MnP em sistemas para oxidação de outros substratos.

As análises utilizando CG-FID e HPLC-DAD possibilitaram a detecção de dois produtos de oxidação, 4-COL e 2,4-DCF pela fortificação com os respectivos padrões, que também foram corroborados por LC-MS/MS.

A análise por LC-MS/MS permitiu a identificação no total de seis principais produtos de oxidação. Além do 4-COL (m/z 144) e do 2,4-DCF (m/z 162), também foram observados os Produtos W, X, Y e Z que apresentaram m/z de 270, 323, 448 e 483, respectivamente. Baseado nestes resultados, possíveis estruturas foram atribuídas para os Produtos W, X, Y e Z, foram elas: 5-cloro-3-(clorohidroquinona)fenol, 4,6-dicloro-2-(2,4-diclorofenol)fenol, 3-cloro-2,6-(2,4-diclorofenol)fenol e 3,5-cloro-2,6-(2,4-diclorofenil)fenol, respectivamente.

Os resultados iniciais de identificação e detecção dos possíveis produtos de oxidação do triclosan por metaloporfirinas sintéticas representam a primeira etapa de um processo grande que deve ser melhor investigado, abrindo perspectivas para estudos futuros de degradação do triclosan envolvendo a participação de outros modelos dos citocromos P450.

Capítulo 4

Considerações finais e perspectivas

4.1 Conclusões gerais

Nesta dissertação avaliou-se o comportamento biomimético de Mn(III)-porfirinas, comparando sistemas de imobilização em sílica por ligação covalente e interação eletrostática em processos de oxidação catalítica do substrato modelo cicloexano. Adicionalmente, iniciou-se o estudo da oxidação do contaminante emergente triclosan, sob condições biomiméticas, catalisada por Mn(III)-porfirinas em sistema homogêneo.

Foram exploradas duas estratégias de imobilização diferentes para a síntese de catalisadores heterogeneizados. Na primeira, porfirinas simples de primeira geração (MnT-X-PyPCL, sendo $X = 2, 3, 4$), que podem ser obtidas de maneira rápida e eficiente, foram imobilizadas na sílica-gel funcionalizada com o agente sililante 3-cloropropiltrimetoxisilano (CPTMS), resultando nos sistemas Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$). Os rendimentos de ancoramento obtidos para os isômeros *orto*, *meta* e *para* foram de 97%, 89 % e 93 %, respectivamente. Esses materiais foram obtidos de maneira idêntica àquela descrita por PINTO (2013a), o que corrobora a reprodutibilidade do sistema de imobilização empregado pelo Grupo. O grau de alquilação das MnPs imobilizadas foi investigado por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa dos sólidos, em comparação com os espectros dos sistemas controles com as MnT-X-PyPCL e MnTM-X-PyPCL₅ ($X = 2, 3, 4$) adsorvidas na Sil-Cl. Os estudos indicaram que as MnPs encontram-se parcialmente alquiladas pelo grupos cloropropil na superfícies da Sil-Cl. Os materiais Sil-Cl/MnT-X-PyPCL ($X = 2, 3, 4$) foram, então, derivatizados através de metilação com MeOTs originando uma nova classes de materiais denominados Sil-Cl/MnT-X-PyPCL/MeOTs ($X = 2, 3, 4$). Novamente, o grau de alquilação foi investigado por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa, o que indicou a completa quaternização dos grupos piridilas e a presença, portanto, de MnP pentacaiônicas covalentemente ligadas na superfície da Sil-Cl.

Na segunda estratégia, empregou-se sílica-gel não funcionalizada como suporte para as MnPs pentacatiônicas *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn (III) (MnTM-X-PyPCL₅, sendo $X = 2, 3, 4$). O ancoramento ocorreu através da forte interação eletrostática entre a carga positiva permanente dos nitrogênios piridínicos das MnPs e os grupos silanóis presentes na superfície da sílica, proporcionando um rendimento de imobilização

essencialmente quantitativo e dando origem aos sistemas $\text{SiO}_2/\text{MnTM-X-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$). Os materiais foram caracterizados por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa.

A eficiência catalítica dos nove materiais preparados, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$, $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$ e $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ ($X = 2, 3, 4$), foi estudada em reações de hidroxilação do cicloexano por PhIO. As análises das reações por CG-FID demonstraram que, de modo geral, os catalisadores heterogeneizados são mais seletivos e eficientes do que os respectivos catalisadores em fase homogênea. Além disso, os resultados catalíticos de todos os materiais são relativamente similares entre si, sendo pouco importante a natureza do isômero da MnP escolhido, do grau de quaternização da MnP e da forma de ancoramento do complexo. Assim, os resultados sugerem que a escolha do catalisador poderá ser guiada pela disponibilidade de reagentes e da facilidade de preparo/obtenção de cada sistema: nos catalisadores $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl}$, a superfície é funcionalizada, enquanto nos sistemas $\text{SiO}_2/\text{MnTM-PyPCl}_5$ a modificação ocorre na MnP. Os sistemas $\text{Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs}$ parecem os de obtenção menos prática visto que, além da modificação da superfície da sílica, também se realiza a quaternização dos grupos piridilas da MnP imobilizada.

Na oxidação do triclosan por PhIO em sistema biomimético homogêneo, a Mn-porfirina de segunda geração MnTDCPPCl mostrou-se mais eficiente ao análogo de primeira geração MnTPPCl . As análises por GC-FID, HPLC-DAD e LC-MS/MS confirmaram dois produtos de degradação (4-clorocatecol e 2,4-diclorofenol) já relatados na literatura para oxidação do triclosan catalisada pelos citocromos P450 *in vivo*. Pela técnica de LC-MS/MS também foi possível identificar mais quatro produtos de estrutura mais complexas (m/z 270, 323, 448 e 483), porém as conectividades das estruturas sugeridas não foram estabelecidas.

4.2 Perspectivas de trabalhos futuros

Como sugestão de trabalhos futuros, incluem-se:

- Ampliar o escopo de reações dos catalisadores sólidos, explorando, por exemplo, sua eficiência e seletividade na oxidação de alcanos lineares ou ramificados e em reações de epoxidação de alcenos. Explorar, adicionalmente, opções de agentes oxidantes ambientalmente mais limpos, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2).
- Investigar o problema da variabilidade da eficiência dos catalisadores $Sil-Cl/MnT-X-PyPCl/MeOTs$ ($X = 2, 3, 4$) nas reações de hidroxilação do cicloexano e avaliar a reciclabilidade desses materiais.
- Avaliar o comportamento catalítico dos catalisadores à base de MnP em sílica-gel na degradação do substrato triclosan e na oxidação de outros xenobióticos de interesse.
- Realizar a oxidação do triclosan em maior escala, para isolar, identificar e caracterizar os principais metabólitos formados.
- Comparar o perfil de degradação biomimética do triclosan com aqueles reportados na literatura por vias fotoquímicas e ambientais, com o intuito de auxiliar na investigação do potencial tóxico dos produtos de degradação biótica do triclosan.

Capítulo 5

Referências bibliográficas

ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; SHERGALIS, W. **Mechanistic investigations of Porphyrin Syntheses. I. Preliminary Studies on ms-Tetraphenylporphin** *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3145-3149, 1964.

ADOLFSSON-ERICI, M.; PETTERSSON, M.; PARKKONEN, J.; STURVE, J. **Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden**. *Chemosphere*, 46, 1485-1489, 2002.

AGUILLON, C.; NEWMAN, J.; MACHADO, A. **Pharmaceuticals and Personal Care Products: Triclosan**. Em: *Green Chemistry in Higher Education*, 2010, U.C. Berkeley, Anais, 2010.

AIELLO, A.E., LARSON, E.L., LEVY, S.B. **Consumer antibacterial soaps: Effective or just risky?** *Clin. Infect. Dis.*, 45, S137-S147, 2007.

AIROLDI, C.; FARIAS, R. F., **O uso de sílica gel organofuncionalizada como agente sequestrante para metais**. *Quim. Nova*, 23, 496, 2000.

ALLMYR, M.; ADOLFSSON-ERICI, M.; MCLACHLAN, M.S.; SANDBORGH-ENGLUND, G. **Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products**. *Sci. Total Environ.*, 372, 87-93, 2006.

APPLETON, A. J.; EVANS, S.; SMITH, J. R. L. **Allylic oxidation and epoxidation of cycloalkenes by iodosylbenzene catalysed by iron(III) and manganese(III) tetra(dichlorophenyl)porphyrin: the marked influence of ring size on the rate of allylic oxidation**. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2, 281-285, 1996.

ARAKAKI, L. N. H. e AIROLDI, C. **O relevante papel do agente sililante na modificação de superfícies de polímeros**. *Quim. Nova.*, 22, 246-253, 1999.

ASIMAKOPOULOS, A.C.; THOMAIDIS, N.S.; KANNA, K. **Widespread occurrence of bisphenol A diglycyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type - UV filters, triclosan and triclocarban in human urine from Athens, Greece**. *Sci. Total Environ.*, 470-471, 1243-1249, 2014.

ASSIS, M. D.; DORO, F. G.; SMITH, J. R. L.; FERREIRA, A. G. **Oxidation of Alkanes and Alkenes by Iodosylbenzene and Hydrogen Peroxide Catalysed by Halogenated Manganese Porphyrins in Homogeneous Solution and Covalently Bound to Silica**. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 164, 101-112, 2000.

BARROS, V. P.; FARIA, A. L.; MACLEOD, T. C. O.; MORAES, L. A. B.; ASSIS, M. D. **Ironporphyrin immobilized onto montmorillonite as a biomimetical model for azo dye oxidation**. *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, 61, 337-344, 2008.

BARROS, V. P.; ZANONI, M. V. B.; ASSIS, M. D. **Characterization of electrodes chemically modified with Mn(III) porphyrin/polypyrrole films as catalytic surfaces for an azo dye**. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 10, 962-70, 2006.

BATINIĆ-HARBELE, I.; BENOVA, L.; SPASOJEVIĆ, I.; FRIDOVICH, I. **The ortho effect makes manganese (III) meso-tetrakis(*N*-methylpyridinium-2-yl)porphyrin (MnT-2-PyP⁵⁺) a powerful and potentially useful superoxide dismutase mimic.** *J. Biol. Chem.*, 273, 24521-24528, 1998.

BATINIĆ-HARBELE, I.; SPASOJEVIĆ, I.; HAMBRIGHT, P.; BENOVA, L.; CRUMBLISS, A.L.; FRIDOVICH, I. **The Relationship Between Redox Potentials, Proton Dissociation Constants of Pyrrolic Nitrogen and in vivo and in vitro Superoxide Dismutase Activities of Manganese(III) and Iron(III) Cationic and Anionic Porphyrins.** *Inorg. Chem.*, 38, 4011-4022, 1999.

BATINIĆ-HARBELE, I.; SPASOJEVIĆ, I.; STEVENS, R. D.; HAMBRIGHT, P.; FRIDOVICH, I. **Manganese(III) meso-tetrakis(ortho-*N*-alkylpyridyl)porphyrins. Synthesis, characterization, and catalysis of O₂⁻ dismutation.** *Dalton Trans.*, 13, 2689-2696, 2002.

BATINIĆ-HARBELE, I.; CUZZOCREA, S.; REBOUÇAS, J.S.; FERRER-SUETA, G.; MAZZON, E.; DIPAOLO, R.; RADİ, R.; SPASOJEVIĆ, I.; BENOVA, L.; SALVEMINI, D. **Pure MnTBAP selectively scavenges peroxynitrite over superoxide: Comparison of pure and commercial MnTBAP samples to MnTE-2-PyP in two models of oxidative stress injury, an SOD-specific *Escherichia coli* model and carrageenan-induced pleurisy.** *Free Radical Biol. Med.*, 46, 192-201, 2009.

BATINIĆ-HARBELE, I.; REBOUCAS, J.S.; SPASOJEVIĆ, I. **Superoxide Dismutase Mimics: Chemistry, Pharmacology and Therapeutic Potential.** *Antioxid. Redox Signaling*, 13, 877-918, 2010.

BATINIĆ-HARBELE, I.; RAJIC, Z.; TOVMASYAN, A.; REBOUCAS, J.S.; YE, X.; LEONG, K.W.; DEWHIRST, M.W.; VUJASKOVIC, Z.; BENOVA, L.; SPASOJEVIĆ, I. **Diverse functions of cationic Mn(III) *N*-substituted pyridylporphyrins, recognized as SOD mimics.** *Free Radical Biol. Med.*, 51, 1035-1053, 2011a.

BATINIĆ-HARBELE, I.; REBOUCAS, J. S.; BENOVA, L.; SPASOJEVIĆ, I. **Chemistry, biology and medical effects of water soluble metalloporphyrins.** Em: KADISH, K. M.; SMITH, K. M., GUILLARD, R. (Eds.), *Handbook of Porphyrin Science*. Singapore: World Scientific, 52, 291-393, 2011b.

BATTIONI, P., LALLIER, J-P., BARLOY, L., MANSUY, D. **Mono-oxygenase-like Oxidation of Hydrocarbons using Supported Manganese-Porphyrin Catalysts: Beneficial Effects of a Silica Support for Alkane Hydroxylation.** *J. Chem. Soc.*, 10, 1149-1151, 1989.

BEDIOUI, F. **Zeolite-encapsulated and clay-intercalated metal porphyrin, phthalocyanine and Schiff-base complexes as models for biomimetic oxidation catalysts: an overview.** *Coord. Chem. Rev.*, 144, 39-68, 1995.

BELL, S. E. J.; COOKE, P. R.; INCHLEY, P.; LEANORD, D. R.; SMITH, J. R. L.; ROBBINS, A. **Oxoiron(IV) porphyrins derived from charged iron(III) tetraarylporphyrins and chemical oxidants in aqueous and methanolic solutions.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 549-559, 1991.

BENEDITO, F. L., NAKAGAKI, S., SACZK, A., PERALTA-ZAMORA, P. G., COSTA, M. C. M. **Study of metalloporphyrin covalently bound to silica as catalyst in the ortho-dianisidine oxidation.** *Appl. Catal. A: General*, 250, 1-11, 2003.

BERNADOU, J.; MENUIER, B. **Biomimetic chemical catalysis in the oxidative activation of drugs.** *Adv. Synth. Catal.*, 346, 171-184, 2004.

BIZAIA, N.; FARIA, E. H.; RICCI, G. P.; CALEFI, P. S.; NASSAR, E. J.; CASTRO, K. A. D. F.; NAKAGAKI, S.; CIUFFI, K. J.; TRUJILLANO, R.; VICENTE, M. A.; GIL, A.; KORILI, S. A. **Porphyrin-Kaolinite as efficient catalyst for oxidation reactions.** *Appl. Mater. Inter.*, 1, 2667-2678, 2009.

BOCHOT, C.; BARTOLI, J. F.; FRAPART, Y.; DANSETTE, P. M.; MANSUY, D.; BATTIONI, P. **Synthesis and spectroscopic, electrochemical, and catalytic properties of a new manganese porphyrin bearing four positive charges close to the metal.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 263, 200-205, 2007.

BOLZON, L. B.; AIROLDI, H. R.; ZANARDI, F. B. GRANADO, J. G.; IAMAMOTO, Y. **Metalloporphyrin-functionalized hexagonal mesoporous sílica: Synthesis, structural properties and catalytic activity as cytochrome P450 model.** *Microporous Mesoporous Mater.*, 168, 37-45, 2013.

BRULÉ, E.; MIGUEL, Y. R. **Supported metalloporphyrin catalysts for alkene epoxidation.** *Org. Biomol. Chem.*, 4, 599-609, 2006.

CALAFAT, A.M.; YE, X.; WONG, L.-Y.; REIDY, J.A.; NEEDHAM, L. **Urinary concentrations of triclosan in the US population.** *Environ. Health Perspect.*, 116, 303-307, 2008.

CAMPESTRINI, S.; MEUNIER, B. **Olefin epoxidation and alkane hydroxylation catalyzed by robust sulfonated manganese and iron porphyrins supported on cationic ion-exchange resins.** *Inorg. Chem.*, 31, 1999-2006, 1992.

CANOSA, P.; MORALES, S.; RODRIGUEZ, I.; RUBI, E; CELA, R.; GOMEZ, M. **Aquatic degradation os triclosan and formation of toxic chlorophenols in presence of low concentrations of free chlorine.** *Anal. Bioanal. Chem.*, 383, 1119-1126, 2005.

CASTRO, K. A. F., **Desenvolvimento de sólidos catalíticos para reações de oxidação de alcanos e alcenos baseados em metaloporfirinas quimicamente modificadas e hidróxidos duplos lamelares.** 2013. 256f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), 2013.

CASTRO, K. A. F., HALMA, M., MACHADO, G. S., RICCI, G. P., UCOSKI, G. M., CIUFFI, K. J., NAKAGAKI, S. **Preparation of catalysts based on iron(III) porphyrins heterogenized on silica obtained by the sol-gel process for hydroxylation and epoxidation reactions.** *J. Braz. Chem. Soc.*, 21, 1329-1340, 2010.

CHE, C.-M.; HUANG, J.-S. **Metalloporphyrin-based oxidation systems: from biomimetic reactions to application in organic synthesis.** *Chem. Commun.*, 3996-4015, 2009.

COOKE, P. R.; SMITH, J. R. L. **Alkene epoxidation catalysed by Iron(III) and Manganese(III) tetraarylporphyrins coordinatively bound to polymer and silica supports.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1913-1923, 1994.

COONEY, C. M. **Triclosan comes under scrutiny.** *Environ. Health Perspect.*, 118, A242, 2006.

CRESTINI, C.; PASTORINI, A.; TAGLIATESTA, P. **Metalloporphyrins immobilized on montmorillonite as biomimetic catalysts in the oxidation of lignin model compounds.** *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 208, 195-202, 2004.

CROSSLEY, M. J.; BURN, P. L.; CHEW, S. S.; CUTTANCE, F. B.; NEWSOM, I. A. **Regiospecific Introduction of Four Substituents to Porphyrin Systems at Antipodal Pyrrolic Positions.** *J. Chem. Soc.: Chem. Commun.*, 21, 1564-1566, 1991.

D'SOUZA, F.; VILLARD, A.; CAEMELBEBECKE, E. V.; FRANZEN, M.; BOSCHI, T.; TAGLIATESTA, P.; KADISH, K. **Electrochemical and Spectroelectrochemical Behavior of Cobalt(III), Cobalt(II), and Cobalt(I) Complexes of meso-Tetraphenylporphyrinate Bearing Bromides on the β -Pyrrole Positions.** *Inorg. Chem.*, 32, 4042-4048, 1993.

DA SILVA, D. C.; MAC LEOD, T. C. O.; FARIA, A. L.; SANTOS J. S.; CARVALHO, M. E. M. D.; REBOUÇAS, J. S.; IDEMORI, Y. M.; ASSIS, M. D. **Carbamazepine oxidation catalyzed by manganese porphyrins: effects of the β -bromination of the macrocycle and the choice of oxidation.** *Appl. Catal. A: General*, 408, 25-30, 2011.

DEFREITAS-SILVA, G.; REBOUÇAS, J. S.; SPASOJEVIC, I.; BENOVA, L.; IDEMORI, Y. M.; BATINIĆ-HABERLE, I. **SOD-like activity of Mn(II) β -octabromo-meso-tetrakis(*N*-methylpyridinium-3-yl)-porphyrin equals that of the enzyme it self.** *Arch. Biochem. Biophys.*, 477, 105-112, 2008.

DOLPHIN, D., TRAYLOR, T. G., XIE, L. Y. **Polyhaloporphyrins: Unusual Ligands for Metals and Metal-Catalyzed Oxidations.** *Acc. Chem. Res.*, 30, 251-259, 1997.

DOLPHIN, D.; MULJANI, Z. **Low temperature chiral nematic liquid crystals derived from β -methybutylaniline.** *J. Chem. Phys.*, 58, 2, 1973.

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

FARIA, A. L.; MAC-LEOD, T. O. C.; BARROS, V. P.; ASSIS, M. D. **Hydrocarbon oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins anchored on aminofunctionalized supports.** *J. Braz. Chem. Soc.*, 20, 895-906, 2009.

FARIA, A.L.; MAC LEOD, T. C. O.; ASSIS, M. D. **Carbamazepine oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins supported on amino functionalized matrices.** *Catal. Today*, 133, 863-869, 2008.

FERREIRA, A. D. Q.; VINHADO, F. S.; IAMAMOTO, Y. **Characterization of Mn(III)porphyrin immobilized on modified silica surfaces by EXAFS spectroscopy: A promising tool for analysis of supported metalloporphyrin catalysts.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 243, 111-119, 2006.

FERREIRA, G. K. B.; CASTRO, K. A. D. F.; MACHADO, G. S.; RIBEIRO, R. R.; CIUFFI, K. J.; RICCI, G. P.; MARQUES, J. A.; NAKAGAKI, S. **Manganese porphyrin in solution and heterogenized in different materials mediates oxidation of hydrocarbons by iodosylbenzene.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 378, 263-272, 2013.

FIELD, J. A.; SIERRA-ALVAREZ, R. **Microbial degradation of chlorinated dioxins.** *Chemosphere*, 71, 1005-1018, 2008.

FUHRHOP, J. H.; MAUZERALL, D. **The one-electron oxidation of metalloporphyrins.** *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 15, 4174-4181, 1969.

GALLI, E.; FEIJOO, L. **Citocromo P-450 y su importancia clínica revisión actualizada.** *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr.*, 65, 187-201, 2002.

GANDINI, M. E. F.; NERI, C. R.; VINHADO, F. S.; MINORIN, T. S.; NASCIMENTO, O. R.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y. **Modified silicas covalently bounded to 5,10,15,20-tetrakis(2-hydroxy-5-nitrophenyl)porphyrinato iron(III). Synthesis, spectroscopic and EPR characterization. Catalytic studies.** *J. Braz. Chem. Soc.*, 19, 344-351, 2008.

GERYSHOCK, A. E.;VIKESLAND, P. J. **Triclosan Reactivity in Chloraminated Waters.** *Environ. Sci. Technol.*, 40, 2615-2622, 2006.

GOUTERMAN, M. **Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings.** Em: DOLPHIN, D. (Org.) *The Porphyrins*. New York: Academic Press., 3, 1-165, 1978.

GROVES, J. T.; KRUPER, W. J.; HAUSHALTER, R. C. **Hydrocarbon oxidations with oxometalloporphyrins. Isolation and reactions of a (porphyrinato)manganese(V) complex.** *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6375-6377, 1980.

GROVES, J. T.; NEMO, T. E.; MYERS, R. S. **Hydroxylation and epoxidation catalyzed by ironporphine complexes oxygen transfer from iodosylbenzene.** *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1032- 1033, 1979a.

GROVES, J. T.; NEMO, T.E.; MYERS, R. S. **Epoxidation reactions catalyzed by iron porphyrins. Oxygen transfer from iodosylbenzene.** *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1032, 1979b.

HAGER, M.; HOLMBERG, K.; ROCHA GONSALVES, A. M. A.; SERRA, A. C. **Oxidation of azo dyes in oil-in-water microemulsions catalyzed by metalloporphyrins in presence of lipophilic acids.** *Colloids Surf., A*, 183-185, 247-257, 2001.

HAMBRIGHT, P. **The Coordination Chemistry of Metalloporphyrins.** *Coord. Chem. Rev.*, 6, 247-268, 1971.

HAMBRIGTH, P.; ADEYEME, A.; SHAMIM, A.; LEMELLE, S. **[[4,4',4'',4''']-Porphyrin-5, 10, 15, 20-tetrakis(1-methylpyridiniumato)(2-)-indium(III)Pentaperchlorate.** *Inorg. Synth.*, 23., 55-59, 1985.

HARTMANN, J.; BARTELS, P.; MAU, U.; WITTER, M.; TÜMPLING, W.v.; HOFMANN, J.; NIETZSCHMANN, E. **Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts.** *Chemosphere*, 70, 3, 453-461, 2008.

HILAL, H. S.; JONDI, W.; KHALAF, S.; KEILANI, A.; SULEINAM, M.; SCHREINER, A. F. **The catalytic activity of poly(siloxane) - supported metalloporphyrins in olefin oxidation reactions: the effect of the support on the catalytic activity and selectivity.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113, 35-44, 1996.

HILAL, H. S.; KIM, C.; SCHREINER, A. **Investigation of the catalytic activity of poly(siloxane)-supported tetra(4-pyridyl)porphyrinatomanganese(III) in olefin oxidation reactions.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 81, 157-165, 1993.

HILAL, H. S.; KIM, C.; SITO, M. L.; SCHREINER, A. F. **Preparation and characterization of tetra(4-pyridyl)porphyrinatomanganese(III) cation supporte covalently on poly(siloxane).** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 64, 133-142, 1991a.

HILAL, H. S.; SITO, M. L.; SCHREINER, A. F. **Preparation and characterization of poly(siloxane)-supported metalloporphyrins: the effect of the support on the electronic absorption spectra.** *Inorg. Chim. Acta*, 189, 141-144, 1991b.

HILAL, H. S; TURNER, J. A. **Controlling charge-transfer processes at semiconductor/liquid junctions.** *Electrochim. Acta*, 51, 6487-6497, 2006.

HILL, C. L.; SCHARDT, B. C. **Alkane activation and functionalization under mild conditions by a homogeneous manganese(III)porphyrin-iodosylbenzene oxidizing system.** *J. Am. Chem.Soc.*, 102, 6374-6375, 1980.

HINTHER, A.; BROMBA, C. M.; WULFF, J. E.; HELBING, C. C. **Effects of triclocarban, triclosan, and methyl triclosan on thyroid hormone action and stress in frog and mammalian culture systems.** *Environ. Sci. Technol.*, 45, 5395–5402, 2011.

HOUAISS, A. **Dicionário de Língua Portuguesa.** 1ed. São Paulo: *Objetiva*, 3008, 2001.

HRYCAY, E. G.; BANDIERA, S. M. **The monooxygenase, peroxidase and peroxygenase properties of cytochrome P450.** *Arch. Biochem. and Biophys.*, 522, 71-89, 2012.

HUANG, G.; GUO, C. C.; TANG, S. S. **Catalysis of cyclohexane oxidation with air using various chitosan-supported metallotetraphenylporphyrin complexes.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 261, 125-130, 2007.

HUANG, G.; LI, T. M.; LIU, S. Y.; FAN, M. G.; JIANG, Y. X.; GUO, Y. A. **A robust boehmite-supported cobalt tetraphenylporphyrin catalyst for aerobic oxidation of cyclohexane.** *Appl. Catal. A: General*, 371, 161-165, 2009.

IAMAMOTO, Y.; IDEMORI, Y. M.; NAKAGAKI, S. **Cationic ironporphyrins as catalyst in comparative oxidation of hydrocarbons: homogeneous and supported on inorganic matrices systems.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 99, 187-193, 1995.

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

ILER, R. K., **The Chemistry of Silica,** *John Wiley & Sons*, New York, 1979.

ISHIBASHI, H.; MATSUMURA, N.; HIRANO, M.; MATSUOKA, M.; SHIRATSUCHI, H.; ISHIBASHI, Y.; TAKAO, Y.; ARIZONO, K. **Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin.** *Aquat. Toxicol.*, 67, 167–179, 2004.

FANG, J-L.; STINGLEY, R. L.; BELAND, F.A.; HARROUK, W.; LUMPKINS, D. L.; HOWARD, P. **Occurrence, Efficacy, Metabolism, and Toxicity of Triclosan.** *J. Environ. Sci. Health, Part. C: Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 28, 147-171, 2010.

JUNKER, L. M.; HAY, A. G. **Effects of ticlosan incorporation into ABS plastic on biofilm communities.** *J. Antimicrob. Chemother*, 53, 989-996, 2004.

KAIN, W.; SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: an introduction and guide.** New York: *John Wiley & Sons*, 1994.

KALYANASUNDARAM, K. **Photochemistry of Water-Soluble Porphyrins: Comparative Study of Isomeric Tetrapyrrolyl- and Tetrakis(*N*-Methylpyridiniumyl)porphyrins.** *Inorg. Chem.*, 23, 2453-2459, 1984.

KOCH, H.M.; AYLWARD, L.L.; HAYS, S.M.; SMOLDERS, R.; MOOS, R.K.; COCKER, J.; JONES, K.; WARREN, N.; LEVY, L.; BEVAN, R.. **Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period Part 2: personal care products ingredients.** *Toxicol. Lett.*, 231, 2, 261-269, 2014.

LARSON, E.L.; LIN, S.X.; GOMEZ-PICHARDO, C.; DELLA-LATTA, P. “**Effect of antibacterial home cleaning and handwashing products on infectious disease symptoms - A randomized, double-blind trial**”. *Ann. Intern. Med.*, 140, 5, 321-329, 2004.

LATCH, D. E.; PARKER, J. L.; ARNOLD, W. A.; MCNEILL, K. **Photochemical conversion of triclosan to 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxina in solutios aqueous.** *J. Photochem. Photobiol., A*, 158, 63-66, 2003.

LEAL, O.; ANDERSON, D. L.; BOWMAN, R. G.;BASOLO,F.; ROBERT L. BURWELL JR., R. L. **Reversible Adsorption of Oxygen on Silica Gel Modified by Imidazole-Attached Iron Tetraphenylporphyrin.** *J. Am. Chem. Soc.*, 3, 5125-5129, 1975.

LI, X.; YING, G.-G.; ZHAO, J.-L.; CHEN, Z.-F.; LAI, H.-J.; SU, H.-C. **4-Nonylphenol, bisphenol A and triclosan levels in the human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels.** *Environ. Int.*, 52, 81-86, 2013.

LIPPARD, S. K.; BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry.** *Mill Valley: University Scienc Books*, 11, 283-348, 1994.

LOHMANN, W.; KARST, U. **Biomimetic modeling of oxidative drug metabolism.** *Anal. Bioanal. Chem.*, 391, 79-96, 2008.

LOMOVA, T. N.; BEREZIN, B. D. **Porphyrin complexes with p, d and f metals in high oxidation states; structures, eletronic absortion, and IR spectra.** *Russ. J. Coord. Chem.*, 27 (2), 85-104, 2001.

MAC LEOD, T. C. O.; BARROS, V. P.; FARIAS, A. L.; SCHIAVON, M. A.; YOSHIDA, I. V. P.; QUEIROZ, M. E. C.; ASSIS, M. D. **Jacobsen catalyst as a P450 biomimetic model for the oxidation of an antiepileptic drug.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 273, 259-264, 2007.

MAC LEOD, T. C. O.; FARIA, A. L.; BARROS, V. P.; QUEIROZ, M. E. C.; ASSIS, M. D. **Primidone oxidation catalyzed by metalloporphyrins and Jacobsen catalyst.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 296, 54-60, 2008.

MACHADO, A. M.; WYPYCH, F.; DRECHSEL, S. M.; NAKAGAKI, S. **Study of the catalytic behavior of montmorillonite/iron(III) and Mn(III) cationic porphyrins.** *J Colloid Interface Sci.*, 254, 158-164, 2002.

MANSUY, D. **A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis.** *C. R. Chim.*, 10, 392-413, 2007.

MANSUY, D. **Biomimetic catalysts for selective oxidation in organic chemistry.** *Pure & Appl. Chem.*, 62, 4, 741-746, 1990.

MARTINEZ-LORENTE, M. A.; BATTIONI, P.; KLEEMISS, W.; BARTOLI, J. F.; MANSUY, D. **Manganese porphyrins covalently bound to silica and montmorillonite K10 as efficient catalysts for alkene and alkane oxidation by hydrogen peroxide.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113, 343-353, 1996.

MELO JR, M.; OLIVEIRA, F. J. V. E.; SALES, J. A. A.; AIROLDI, C. **Useful aminoalcoholmolecules incorporated in an epoxide silylating agent for silica organofunctionalization and thermodynamics of copper removal.** *New J. Chem.*, 33, 1038-1046, 2009.

MELO, A. J. B.; IAMAMOTO, Y.; MAESTRIN, A. P. J.; SMITH, J. R. L.; SANTOS, M. D.; LOPES, N. P.; BONATO, P. S. **Biomimetic oxidation of praziquantel catalysed by metalloporphyrins.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 226, 23, 2005.

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

MEUNIER, B.; VISSER, S. P.; SHAIK, S. **Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes.** *Chem. Rev.*, 104, 3947-3980, 2004.

MEYER, U. **Overview of enzymes of drug metabolism.** *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 24:449-459, 1996.

MILGROM, L. R. **The Colours of Life: Na introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds.** *Oxford: Oxford University Press*, 249, 1997.

MOREIRA, M.S.M.; MARTINS, P.R.; CURI, R.B.; NASCIMENTO, O.R.; IAMAMOTO, Y. **Iron porphyrins immobilised on silica surface and encapsulated in silica matrix: a comparison of their catalytic activity in hydrocarbon oxidation.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 233, 73-81, 2005.

NAKAGAKI, S.; BENEDITO, F. L.; WYPYCH, F. **Anionic iron(III) porphyrin immobilized on silanized kaolinite as catalyst for oxidation reactions.** *J. Mol. Catal. A: Chem.* 217, 121-131, 2004.

NAKAGAKI, S.; MACHADO, G. S.; HALMA, M.; MARANGON, A. A. S.; CASTRO, K. A. F.; MATTOSO, N.; WYPYCH, F. **Immobilization of iron porphyrins in tubular kaolinite obtained by an intercalation/delamination procedure.** *J. Catal.*, 242, 110-117, 2006.

NAKAGAKI, S.; RAMOS A. R.; BENEDITO, F. L.; PERALTA-ZAMORA, P. G.; ZARBIN, A. J. G. **Immobilization of iron porphyrins into porous vycor glass: characterization and study of catalytic activity.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 185, 203-210, 2002.

NASSAR, E. J.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S. J. L. **Influência da catálise ácida e básica na preparação da sílica funcionalizada pelo método sol-gel.** *Quim. Nova*, 25, 27-31, 2002.

NASSEF, M.; KIM, S. G.; SEKI, M.; KANG, I. J.; HANO, T.; SHIMASAKI, Y.; OSHIMA, Y. **In ovo nanoinjection of triclosan, diclofenac and carbamazepine affects embryonic development of medaka fish (*Oryzias latipes*).** *Chemosphere*, 79, 966-973, 2010.

NUÑEZ, H. C. **El citocromo p450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por las drogas.** *Enfermedades del Aparato Digestivo*, 2, 34-37, 1999.

NUZZO, A.; PICCOLO, A. **Enhanced catechol oxidation by heterogeneous biomimetic catalysts immobilized on clay minerals.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 371, 8-14, 2013.

OIKAWA, H.; SUZUKI, Y.; KATAYAMA, K.; NAYA, A.; SAKANO, C.; ICHIHARA, A. **Involvement of Diels-Alder reactions in the biosynthesis of secondary natural products: the late stage of the biosynthesis of the phytotoxins solanapyrones.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1225-1232, 1999.

OLIVEIRA, F. J. V. E.; SILVA FILHO E. C.; MELO JR, M. A.; AIROLDI, C. **Modified coupling agents based on thiourea, immobilized onto silica. Thermodynamics of copper adsorption.** *Surf. Sci.*, 603, 2200-2206, 2009a.

OLIVEIRA, R.; DOMINGUES, I.; KOPPE GRISOLIA, C.; SOARES, A. **Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults.** *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 16, 679-688, 2009b.

OSHIMA-FRANCO, Y.; FRANCO, L. M. **Biotransformação: importância e toxicidade.** *Saúde Rev.*, 24, 69-76, 2003.

OWENS, J. W.; O'CONNOR, C. **Comparison of the electronic and vibrational spectra of complexes of protoporphyrin-IX, hemeoctapeptide, and heme proteins.** *J. Coord. Chem. Rev.*, 84, 1-45, 1988.

PAPACÍDERO, A. T., ROCHA, L. A., CAETANO, B. L., MOLINA, E., SACCO, H. C., NASSAR, E. J., MARTINELLI, Y., MELLO, C., NAKAGAKI, S., CIUFFI, K. J. **Preparation and characterization of spherical silica-porphyrin catalysts obtained by the sol-gel methodology.** *Colloids. Surf. A: Phys. Eng. Asp.*, 275, 27-35, 2006.

PINTO, V. H. A. **Mn(III)-porfirinas como catalisadores biomiméticos: Estabilidade térmica e imobilização em vermiculita e sílica gel funcionalizada para hidroxilação de alcanos.** 2013. 196f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB), 2013a.

PINTO, V.H.A.; CARVALHODA-SILVA; D.; SANTOS, J.L.M.S.; WEINER, T.; DA FONSECA, M.G.; YOSHIDA, M.I.; IDEMORI, Y.M.; BATINIĆ-HARBELE, I.; REBOUÇAS, J. S. **Thermal stability of the prototypical Mnporphyrin-based superoxide dismutase mimic and potent oxidative-stress redox modulator Mn(III) meso-tetrakis(N-ethylpyridinium-2-yl)porphyrin chloride, MnTE-2-PyP⁵⁺.** *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 73, 29-34, 2013b.

PRADO, A. G. S.; FARIA, E. A.; PADILHA, P. M. **Aplicação e modificação química da sílica gel obtida de areia.** *Quim. Nova*, 28, 544-547, 2005.

PROVENCHER, G.; BERUBE, R.; DUMAS, P.; BIENVENUE, J.-F.; GAUDREAU, E.; BELANGER, P.; AYOTTE, P. **Determination of bisphenol A, triclosan and their metabolites in human urine using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry.** *J. Chromatogr. A*, 1348, 97-104, 2014.

PYCKE, B. F.; GEER, L.A.; DALLOUL, M.; ABULAFIA, O.; JENCK, A. M.; HALDEN, R.U. **Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New York.** *Environ Sci Technol.*, 48, 8831-8838, 2014.

RAFQAH, S.; WONG-WAH-CHUNG, P.; NELIEU, S.; EINHORN, J.; SRAKH, M. **Phototransformations of triclosan in the presence of TiO₂ in aqueous suspension: Mechanistic approach.** *Appl. Catal. B: Environ.*, 66, 119-125, 2006.

REBOUÇAS, J. S.; CARVALHO, M. E. M. D.; IDEMORI, Y. M. **Perhalogenated 2-pyridylporphyrin complexes: synthesis, self-coordinating aggregation properties, and catalytic studies.** *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 6, 50-57, 2002.

REBOUÇAS, J. S.; SPASOJEVIĆ, I.; TJAHOJONO, D. H.; RICHAUD, A.; MÉNDEZ, F.; BENOVA, L.; BATINIĆ-HARBELE, I. **Redox modulation of oxidative stress by Mn porphyrin-based therapeutics: The effect of charge distribution.** *Dalton Trans.*, 1233-1242, 2008a.

REBOUÇAS, J. S.; DEFREITAS-SILVA, G.; SPASOJEVIC, I.; IDEMORI, Y. M.; BENOVA, L.; BATINIĆ-HARBELE, I. **The impact of electrostatics in redox modulation of oxidative stress by Mn porphyrin acts as a Mn-carrier.** *Free Radical Bio. Med.*, 45, 201-210, 2008b.

ROSA, I. L. V.; MANSO, C. M., SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y. **Biomimetic catalytic activity of iron(III) porphyrins encapsulated in the zeolite X.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 160, 199-208, 2000.

- SAEEDI, M. S.; TANGESTANINEJAD, S.; MOGHADAM, M.; MIRKHANI, V.; MOHAMMADPOOR-BALTORK, I.; KHOSROPOUR, A. R. **Magnetic nanoparticles supported manganese(III) tetrapyrridylporphyrin catalyst via covalent interaction: A highly efficient and reusable catalyst for the oxidation of hydrocarbons.** *Polyhedron*, 49, 158-166, 2013.
- SAFAR, G. A. M.; IDEMORI, Y. M.; CARVALHODA-SILVA, D.; REBOUÇAS, J. S.; MAZZONI, M. S. C.; RIGHI, A. **Nanometrological porphyrins.** *Nanotechnology*, 23, 275504, 2012.
- SANDBORGH-EGLUND, G.; G.; ADOLFSSON-ERICI, M.; ODHAM, G.; EKSTRAND, J. **Pharmacokinetics of triclosan following oral and ingestion in humans.** *J. Toxicol. Env. Heal. A.*, 69, 1861-1873, 2006.
- SANTIAGO, L. M. **A metabolização no sistema do Citocromo P450 e a sua importância em clínica geral.** *Rev. Port. Clin. Geral.*, 19, 121-129, 2003.
- SANTOS, M. D.; MARTINS, P. R.; SANTOS, P. A.; BORTOCAN, R.; IAMAMOTO, Y.; LOPES, N. P. **Oxidative metabolism of 5-o-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), a bioactive natural product, by metalloporphyrin and rat liver mitochondria.** *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 62-70, 2005.
- SCHIAVON, M. A.; IAMAMOTO, Y.; NASCIMENTO, O. R.; ASSIS, M. D. **Catalytic activity of nitro- and carboxy-substituted iron porphyrins in hydrocarbon oxidation homogeneous solution and supported systems.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 174, 213-222, 2001.
- SCHULTZ, M.; BARTELL, S.; SCHOENFUSS, H. **Effects of triclosan and triclocarban, two ubiquitous environmental contaminants, on anatomy, physiology, and behavior of the fathead minnow (*Pimephales promelas*).** *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 63, 114-124, 2012.
- SCHWEIZER, H. P. **Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics.** *FEMS Microbiology Letters*, 202, 1, 1-7, 2001.
- SERRA, A. C.; DOCAL, C.; GONSALVES, A. M. A. R. **Efficient azo dye degradation by hydrogen peroxide oxidation with metalloporphyrins as catalysts.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 238, 192-198, 2005.
- SEVERO-SAMPAIO, R.; Pinto, V. H. A.; MAIA, C. G. C. ; RODRIGUES, D. R.; LEMOS, S. G.; FERRARI, J.; REBOUÇAS, J. S. **Complexos de Mn de derivados do ácido de meldrum, Mn-melofens, como modelos biomiméticos dos citocromos P450.** Em: *37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2014, Natal, RN. Anais, 2014.
- SHAREFKIN, J. G.; SALTZMAN, H. **Iodobenzene.** *Org. Synt.*, 43, 60, 1963.

SILVA, A. L. P.; SOUSA, K. S.; GERMANO, A. F. S.; OLIVEIRA, V. V.; ESPÍNOLA, J. G. P.; FONSECA, M. G.; AIROLDI, C.; ARAKAKI, T.; ARAKAKI, L. N.H. **A new organofunctionalized silica containing thioglycolic acid incorporated for divalent cations removal - A thermodynamic cation/basic center interaction.** *Colloids Surf. A.*, 332, 144-149, 2009.

SILVA, A. R. M.; NOGUEIRA, J. M. F. **New approach on trace analysis of triclosan in personal care products biological and environmental matrices.** *Talanta*, 74, 5, 1498-1504, 2008.

SILVA, A. S.; GARCIA, R. S.; HERNANDES, J. L.; LOSADA, P. P. **Determination of triclosan foodstuffs.** *J. of Separ. Sci.*, 28, 65-72, 2005.

SILVA, G. S. **Manganês-porfirinas hidrossolúveis: síntese, caracterização e estudos em sistemas modelo dos citocromos P-450 e da enzima superóxido dismutase.** 2008. 148f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), 2008.

SINGER, H.; MÜLLER, S.; TIXIER, C.; PILLONEL, L. **Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments.** *Environ. Sci. Technol.*, 36, 23, 4998-5004, 2002.

SKROBOT, F. C.; ROSA, I. L. V.; MARQUES, A. P. A.; MARTINS, P. R.; ROCHA, J.; VALENTE, A. A.; IAMAMOTO, Y. **Asymmetric cationic methyl pyridyl and pentafluorophenyl porphyrin encapsulated in zeolites: A cyochrome P-450 model.** *J. Mol. Catal. A.*, 237, 86-92, 2005.

SMITH, J. R. L.; IAMAMOTO, Y.; VINHADO, F. S. **Oxidation of alkanes by iodosylbenzene (PhIO) catalysed by supported Mn(III) porphyrins: Activity and mechanism.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 252, 23-30, 2006.

SOUSA, K. S.; AUGUSTO FILHA, V. L. S.; PINTO, V. H. A.; FONSECA, M. G.; ESPÍNOLA, J.G. P.; ARAKAKI, L. N. H. **Quimissorção de cátions divalentes em sílica gel modificada com ácido tioglicólico - a influência do pH e força iônica.** *Quim. Nova*, 30, 528-534, 2007.

SUSLICK, K. S. **Shape-selective oxidations by metalloporphyrins.** *New York Academic Press.*, Cap. 28, p. 41-63, 2000.

TAKAGI, S.; ARATAKE, Y.; KONNO, S.; MASUI, D.; SHIMADA, T.; TACHIBANA, H.; INOUE, H. **Effects of porphyrin structure on the complex formation behavior with clay.** *Microporous Mesoporous Mater.*, 141, 38-42, 2011.

TATSUMI, T.; NAKAMURA, M.; TOMINAGA, H. **Hydroxylation of alkanes catalyzed by manganese tetraphenylporphyrin immobilized on imidazole-modified silica gel.** *Catal. Today*, 6, 163-170, 1989.

THOMAS, M. J.; RAJA, R.; SANKAR, G.; BELL, R. G. **Molecular sieve catalysts for the regioselective and shape-selective oxyfunctionalization of alkanes in air.** *Acc. Chem. Res.*, 34, 191-200, 2001.

TOMS, L.-M. L.; ALLMYR, M.; MUELLER, J. F.; ADOLFSSON-ERICI, M.; MCLACHLAN, M.; MURBY, J.; HARDEN, F.A. **Triclosan in individual human milk samples from Australia.** *Chemosphere*, 86, 1682-1686, 2011.

TULP, M. T.; SUNDSTROM, G.; MARTRON, L. B.; HUNTZINGER, O. **Metabolism of chlorodiphenylethers and irgasan DP 300.** *Xenobiotica*, 9, 65-77, 1979.

UCOSKI, G. M.; CASTRO, K. A. D. F.; CIUFFI, K. J.; RICCI, G. P.; MARQUES, J. A.; NUNES, F. S.; NAKAGAKI, S. **Use of iron and manganese porphyrins in solution and immobilized on silica obtained by the sol-gel process as catalyst in the oxidation of organic substrates.** *Appl. Catal. A: General*, 404, 120-128, 2011.

UCOSKI, G.M.; NUNES, F.S.; DEFREITAS-SILVA, G.; IDEMORI, Y.M.; NAKAGAKI, S. **Metalloporphyrins immobilized on silica-coated Fe₃O₄ nanoparticles: Magnetically recoverable catalysts for the oxidation of organic substrates.** *Appl. Catal. A: General*, 459, 121-130, 2013.

VANSANT, E. F.; VOORT, V. D.; VRANCKEN, K. C. **Characterization and chemical modification of the silica surface.** *Elsevier*, 556, 1995.

VELDHOEN, N.; SKIRROW, R. C.; OSACHOFF, H.; WIGMORE, H.; CLAPSON, D. J.; GUNDERSON, M. P.; VAN AGGELEN, G.; HELBING, C. C. **The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development.** *Aquat. Toxicol.*, 80, 217-227, 2006.

VINHADO, F.; PRADO-MANSO, C. M. C.; SACCO, H. C.; IAMAMOTO, Y. **Cationic manganese(III) porphyrins bound to novel bis-functionalised silica as catalysts for hydrocarbons oxygenation by iodosylbenzene and hydrogen peroxide.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 174, 279-288, 2001.

VINHADO, F. S.; MARTINS, P. R.; MASSON, A. P.; ABREU, D. G.; VIDOTO, E. A.; NASCIMENTO, O. R. IAMAMOTO, Y. **Supported iron(III)porphyrins pentafluorophenyl-derivatives as catalysts in epoxidation reactions by H₂O₂: the role of the silica-support and sulfonatophenyl residues in the activation of the peroxidic bond.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 188, 141-151, 2002.

WANG, F.; ZHANG, Z.; YANG, J.; WANG, L.; LIN, Y.; WEI, Y. **Immobilization of room temperature ionic liquid (RTIL) on silica gel for adsorption removal of thiophenic sulfur compounds from fuel.** *Fuel*, 107, 394-399, 2013.

WEITNER, T.; KOS, I.; SHENG, H.; TOVMASYAN, A.; REBOUÇAS, J.S.; FAN, PING.; WARNER, D.S.; VUJASKOVIC, Z.; BATINIĆ- HARBELE, I.; SPASOJEVIC, I. **Comprehensive pharmacokinetic studies and oral bioavailability of two Mn porphyrin-based SOD mimics, MnTE-2-PyP⁵⁺ and MnTnHex-2-PyP⁵⁺.** *Free Radical Biol. Med.*, 58, 73-80, 2013.

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, 7, 193-239, 1994.

WILSON, K.; CLARK, J. H.; **Solid acids and their use as environmentally friendly catalysts in organic synthesis.** *Pure Appl. Chem.*, 72, 1313-1319, 2000.

YANG, B.; YING, G-G.; ZHAO, J-L.; ZHANG, L-J; FANG, Y-X.; NGHIEM, L. D. **Oxidation of triclosan by ferrate: Reaction kinetics, products identification and toxicity evaluation.** *J. of Hazardous Mater.*, 186, 227-235, 2011.

YANG, S. J.; NAM, W. **Water-soluble iron porphyrin complex-catalyzed epoxidation of olefins with hydrogen peroxide and tert-butyl hydroperoxide in aqueous solution.** *Inorg. Chem.*, 37, 4 606-607, 1998.

YU, J. C.; KWONG, T. Y.; LUO, Q.; CAI, Z. **Photocatalytic oxidation of triclosan.** *Chemosphere*, 65, 390-399, 2006.

ZHANG, H. C.; HUANG, C. H. **Oxidative transformation of triclosan and chlorophene by manganese oxides.** *Environ. Sci. Technol.*, 37, 2421-2430, 2003.

ZORRILLA, L. M.; GIBSON, E. K.; JEFFAY, S. C.; CROFTON, K. M.; SETZER, W. R.; COOPER, R. L.; STOKER, T. E. **The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male wistar rats.** *Toxicol. Sci.*, 107, 56-64, 2009.

APÊNDICE A

A.1. Reação de obtenção da sílica-gel funcionalizada com o grupo 3-cloropropiltrimetoxissilano

Inicialmente, a sílica gel (Aldrich - 60 Å / 70-230 mesh) foi submetida a um processo de ativação que implica na remoção de moléculas de água fisissorvidas. Nesta etapa, 80 mg de SiO₂ foi colocada na estufa a 80 °C por 24 horas e, então mantida sob aquecimento (banho de óleo) a 70 °C sob vácuo por 4 horas.

O método empregado para funcionalização da sílica gel com o grupo 3-cloropropiltrimetoxissilano seguiu os procedimentos convencionais da literatura (SOUSA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2009; MELO-JR, *et al.*, 2009). Em um balão de três bocas, 60,0 g de sílica gel ativada foram suspensos em 200 mL de tolueno anidro, seguido pela adição lenta de 24 mL (130,6 mmol) de 3-cloropropiltrimetoxissilano (CPTMS). A suspensão foi refluxada, sob agitação mecânica a 90 °C em atmosfera de nitrogênio por 48 horas.

Após o término da reação, esperou-se o sistema atingir temperatura ambiente e, em seguida, o sólido foi lavado com xileno e com etanol comercial para retirar o excesso de silano. A sílica-gel funcionalizada, denominada de sílica cloropropila (Sil-Cl), foi lavada em extrator soxhlet em meio etanólico por 24 h. Por fim, a Sil-Cl foi novamente filtrada e lavada com água deionizada, e em seguida, seca em estufa a 80 °C por 24 h. Para confirmação da funcionalização, utilizou-se análise química elementar de C, H e N e espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

APÊNDICE B

B.1. Determinização dos produtos das reações de hidroxilação do cicloexano por cromatografia a gás (CG).

As condições de operação do cromatógrafo a gás (CG-FID), a programação de temperatura da coluna e os tempos de retenção dos produtos de hidroxilação do cicloexano estão descritos respectivamente na Tabela B.1, na Figura B.1 e na Tabela B.2.

Tabela B.1 - Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações de hidroxilação do cicloexano.

Condições de análise	
Temperaturas:	
Injetor: 250 °C	Detector: 300 °C
Split:	1:60
Fluxos:	
Hidrogênio: 40 mL min ⁻¹	Ar sintético: 400 mL min ⁻¹
Nitrogênio: 30 mL min ⁻¹	

Figura B.1 - Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises das reações do cicloexano por cromatografia a gás.

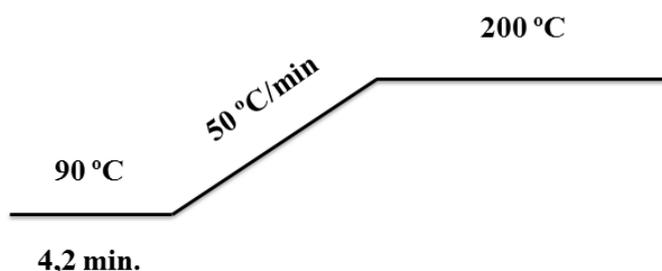


Tabela B.2 - Tempos de retenção dos produtos formados nas reações de oxidação hidroxilação do cicloexano, padrão interno (bromobenzeno) e co-produto (PhI).

Substâncias	Cicloexanol	Cicloexanona	Bromobenzeno	Iodobenzeno
Tempo de retenção (min)	3,6	3,8	4,3	5,5

APÊNDICE C

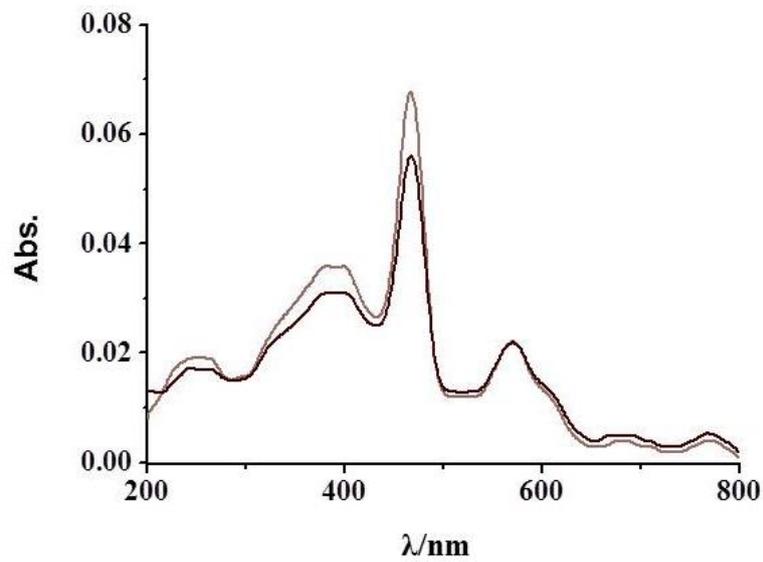


Figura C.1. - Espectros de UV-vis de reflectância difusa do material SiI-Cl/MnT-3-PyPCl₅ (duplicata).

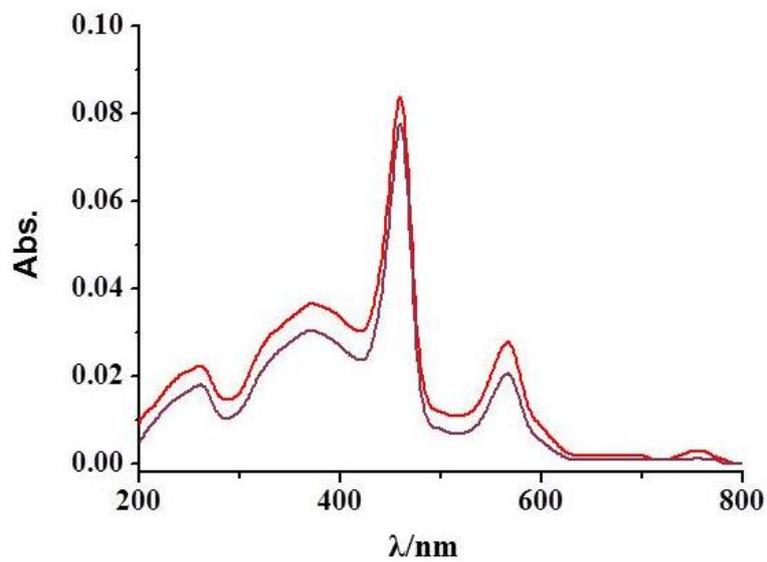


Figura C.2. - Espectros de UV-vis de reflectância difusa do material SiO₂/MnTM-3-PyPCl₅ (duplicata).

APÊNDICE D

D.1. Síntese das porfirinas e metaloporfirinas

D.1.1. Obtenção das *meso*-tetraquis-(*N*-piridil)porfirina – H₂T-X-PyP (X = 3, 4)

A síntese da H₂T-4-PyP seguiu o método descrito por ADLER *et al.* (1964) e para a purificação utilizou-se o procedimento descrito por Hambright e colaboradores (HAMBRIGHT *et al.* 1985). Para catalisar a reação utilizou-se ácido acético, para esta reação, 25 mL do ácido acético foram adicionados a um balão de 50 mL e condicionado a aquecimento e agitação magnética. Quando o sistema atingiu ~90 °C, foram adicionados ao balão, 1 mL de 4-piridinacarboxialdeído e em seguida 0,7 mL de pirrol, e então aumentou-se a temperatura para que o sistema atingisse a temperatura de refluxo.

Ao término de 45 min, o aquecimento e agitação foram cessados e esperou-se o sistema atingir temperatura ambiente. Em seguida, foram realizadas análises por espectroscopia eletrônica de absorção UV-vis e por CCD-SiO₂ (CHCl₃:MeOH, 9:1, v/v), nestas pode-se comprovar a presença da base livre (H₂T-4-PyP) pelo surgimento da banda Soret na região de 421 nm no espectro eletrônico e pela mancha fluorescente presente na CCD. Adicionou-se, então, 40 mL de água destilada e ajustou-se o pH para 3.19, com uma solução de hidróxido de sódio (1 mol L⁻¹). Deixou-se a solução em repouso por duas horas, em seguida filtrou-se a vácuo e o sólido resultante foi lavado com DMF aquecido até que o filtrado apresentasse cor amarelo pálido. Por fim, a porfirina foi lavada com água quente e posteriormente seca na estufa a 60 °C, resultando em 193,1 mg de H₂T-4-PyP (rendimento = 12%). A etapa de purificação cromatográfica não foi necessária, tendo em vista que a síntese da base livre mostrou-se quantitativa por CCD.

Os procedimentos adotados para a síntese da H₂T-3-PyP foram semelhante ao descrito anteriormente para a H₂T-4-PyP, exceto que foi utilizado o aldeído 3-piridinacarboxialdeído. Nas análises de CCD e espectroscopia de absorção na região do UV-vis, observou-se, além da base livre (H₂T-3-PyP), a presença de pirrol e clorina. Sendo assim, foi necessário realizar uma coluna cromatográfica, utilizando-se eluição por gradiente de CHCl₃:MeOH usando as eluições 50:1, 30:1, 20:1 e 9:1. A base livre

de interesse foi coletada, e os solventes foram evaporados em evaporador rotatório, resultando em 192,5 mg de H₂T-3-PyP (rendimento = 12%).

D.1.2. Obtenção das *N*-piridilporfirinas de Mn (III) – MnT-X-PyP (X = 2, 3, 4)

As porfirinas base livre H₂T-2-PyP de procedência comercial e H₂T-3-PyP e H₂T-4-PyP sintetizadas neste laboratório, foram metaladas com acetato de manganês tetra hidratado (excesso de 10 vezes), via clorofórmio/metanol (1:1, v/v), conforme metodologia descrita por PINTO (2013a). A um balão duas bocas de 50 mL adicionou-se 50,0 mg de H₂T-2-PyP (0,081 mmol) solubilizados em 10 mL da mistura de clorofórmio / metanol. Após o refluxo, foi adicionado uma solução de 198,0 mg de Mn(OAc)₂ 4H₂O (0,80 mmol) dissolvido em 20 mL da mesma misturas de solventes. O sistema ficou em refluxo e sob agitação magnética por 22 horas e o progresso da reação foi monitorado por espectroscopia eletrônica de absorção UV-vis e por CCD-SiO₂ (CHCl₃:MeOH, 9:1, v/v). A reação foi cessada, e o sistema foi deixado em repouso até o alcance de equilíbrio térmico com o ambiente, posteriormente, os solventes foram evaporados em evaporador rotatório. A etapa de purificação cromatográfica não foi necessária, visto que a metalação demonstrou-se quantitativa (por CCD-SiO₂ e UV-vis). O sólido resultante foi solubilizado em 35 mL de água quente, após estar à temperatura ambiente, a solução foi filtrada para eliminar resquícios de base livre e/ou óxido de manganês. Após a filtração, ajustou-se o pH para ~7 com uma solução de NaOH (1,0 mol L⁻¹), e adicionou-se lentamente 35 mL de uma solução de NaCl (2,0 mol L⁻¹) para efetuar a *metátese* (OAc⁻ → Cl⁻). A suspensão foi deixada em repouso ao abrigo de luz por 2 horas, o sobrenadante apresentou cor amarelo claro. Posteriormente, realizou-se uma filtração em funil de placa sinterizada N° 4 e lavou-se o sólido resultante com água deionizada, já o filtrado passou pelo processo de precipitação/re-precipitação por mais de uma vez. Depois de seco, o sólido foi solubilizado em CH₂Cl₂ e filtrado em celite. Por fim, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o sólido foi recolhido e seco na estufa a 60 °C, originando em 43,3 mg de MnT-2-PyP (rendimento = 76%). O rendimento foi inferior ao esperado, devido a alguns erros técnicos ocorridos durante a etapa de purificação.

As sínteses da MnT-3-PyPCL ocorreram de forma idêntica ao processo descrito para a MnT-2-PyPCL, diferenciando-se apenas que na primeira batelada utilizou-se 50,0 mg (0,081 mmol) de H₂T-3-PyP e 198,0 mg de Mn(OAc)₂ 4H₂O (0,81 mmol), enquanto que para segunda batelada utilizou-se 119,7 mg (0,193 mmol) de H₂T-3-PyP e 474,0 mg de Mn(OAc)₂.4H₂O (1,91 mmol), ambas as sínteses foram realizadas com tempo total de reação de 21 horas. Os procedimentos de purificação empregados para as duas sínteses, também foram realizados conforme já descrito para a MnT-2-PyPCL, resultando numa massa de MnT-3-PyPCL de 51,60 mg e rendimento de 90% para a primeira batelada e 119,70 mg e rendimento de 94% para a segunda batelada.

A MnT-4-PyPCL também foi sintetizada e purificada conforme a metodologia já descrita para a MnT-2-PyPCL, durante a execução do trabalho também foi necessário realizar uma nova batelada. Na primeira síntese os valores dos reagentes foram análogos aos empregados na obtenção da MnT-2-PyPCL, já na segunda síntese utilizou-se valores maiores de massa: 150,0 mg (0,242 mmol) de H₂T-4-PyP e 594,2 mg (2,42 mmol) de Mn(OAc)₂ 4H₂O, ambas com 28 h de reação. Os valores de massa e rendimentos obtidos para a MnT-4-PyPCL para a primeira e segunda síntese foram de 50 mg (rendimento de 83%) para a primeira batelada e 150 mg (rendimento de 70%) para a segunda síntese, nesta última ocorreram erros técnicos durante a etapa de purificação, resultando em um menor rendimento.

D.1.3. Obtenção das *N*-metilpiridinioporfirinas de Mn (III) – MnTM-X-PyPCL₅ (X = 2, 3, 4)

Os procedimentos para a metilação das *N*-piridilporfirinas de Manganês por MeOTs em DMF foram realizadas seguindo a metodologia utilizada por PINTO (2013a). Em um balão de reação de 25 mL foram adicionados 20,0 mg (0,028 mmol) de MnT-2-PyPCL, 0,42 mL (2,78 mmol) de MeOTs e 3,3 mL de DMF. A solução foi aquecida por 5 horas entre 105 e 110 °C, e monitorada por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis e CCD-SiO₂ (KNO₃(aq. sat.)-H₂O-MeCN, 1:1:8, v/v/v).

O fim da reação foi indicado pela presença de apenas uma mancha na CCD-SiO₂ e pelo deslocamento característico da banda Soret para uma região de menor comprimento de onda (λ) analisado por espectro UV-vis, o que corrobora os dados da

literatura (REBOUÇAS *et al.*, 2008, PINTO, 2013a). Quando o sistema atingiu temperatura ambiente, foram adicionados 2 mL de água deionizada e 3 mL de CHCl_3 . As fases foram vigorosamente agitadas em funil de separação a fim de transferir a porfirina para a fase aquosa. Foi necessário adicionar 3 mL de éter etílico para transferir a porfirina que ainda estava na fase orgânica (cor amarelada), para a fase aquosa. Após este procedimento, a fase orgânica (agora incolor) foi descartada. O processo de extração do DMF com CHCl_3 foi realizado por mais 10 vezes. Posteriormente, a mistura foi filtrada a vácuo em funil de placa sinterizada N° 4, o sobrenadante descartado e o sólido resultante foi dissolvido em 4 mL de acetona. O isolamento e purificação da MnTM-2-PyP^{5+} presente na fase aquosa seguiu a metodologia descrita na literatura (BATINIĆ-HARBERLE *et al.*, 1999). O procedimento consiste na precipitação da $\text{MnTM-2-PyP}(\text{PF}_6)_5$ através da adição de uma solução aquosa de Aliquate (cloreto de tricaprilmetilamônio) ($\sim 2 \text{ mol L}^{-1}$) até o sobrenadante apresentar cor amarelo claro.

Em seguida, a mistura também foi filtrada a vácuo em funil de placa sinterizada N°4 e o sobrenadante foi guardado para processos de re-precipitação, que sucederam por mais de uma vez. O sólido obtido foi lavado com a mistura dos solventes éter etílico e álcool isopropílico (1:1, v/v) e seco na estufa à 60 °C por 12 h, o que resultou em 19,6 mg de $\text{MnTM-2-PyP}(\text{PF}_6)_5$ (rendimento = 76%).

Para o isômero *meta*, $\text{MnTM-3-PyP}(\text{PF}_6)_5$, foram realizadas duas sínteses, seguindo o mesmo procedimento descrito para $\text{MnTM-2-PyP}(\text{PF}_6)_5$, entretanto na primeira batelada utilizou-se 25,0 mg (0,035 mmol) de $\text{MnT-3-PyP}(\text{PF}_6)_5$, 0,53 mL (3,49 mmol) de MeOTs e 4,16 mL de DMF e na segunda foram utilizados 70,8 mg (0,098 mmol) de $\text{MnT-3-PyP}(\text{PF}_6)_5$, 1,49 mL (9,88 mmol) de MeOTs e 2,8 mL de DMF. Os rendimentos obtidos não foram equivalentes, sendo 68 % para a primeira síntese e 85% para segunda, resultando em 22,0 mg e 77,1 mg de $\text{MnTM-3-PyP}(\text{PF}_6)_5$, respectivamente.

Para o isômero *para*, $\text{MnTM-4-PyP}(\text{PF}_6)_5$, também foram realizadas duas bateladas. Na primeira utilizou-se 20,0 mg (0,028 mmol) de $\text{MnT-4-PyP}(\text{PF}_6)_5$, 0,42 mL (2,80 mmol) de MeOTs e 3,3 mL de DMF e na segunda utilizou-se 100,0 mg (0,141 mmol) de $\text{MnT-4-PyP}(\text{PF}_6)_5$, 2,13 mL (14,12 mmol) de MeOTs e 16,6 mL de DMF. Resultando no isolamento de 16,9 mg de $\text{MnTM-4-PyP}(\text{PF}_6)_5$ e rendimento total de 66% para a primeira síntese e 89,9 mg de $\text{MnTM-4-PyP}(\text{PF}_6)_5$ e rendimento total de 69% para a segunda síntese.

APÊNDICE E

E.1. Padronização interna do cromatógrafo a gás (CG)

As curvas de padronização do CG-FID foram realizadas pelo método do padrão interno, através da análise de várias misturas contendo concentrações diferentes dos produtos de oxidação das reações e do iodobenzeno (co-produto da redução do PhIO) e uma concentração fixa do padrão interno (Bromobenzeno).

As soluções estoques dos analitos foram preparadas de acordo com o procedimento descrito a seguir: cada analito (pureza > 99%) foi pesada em balança analítica diretamente em balão volumétrico de 5,0 mL e posteriormente o balão foi aferido com a mistura de solventes (MeCN: CHCl₃, 1:1, v/v).

Aliquotas de 0,5 µL das soluções dos analito foram inseridas no CG-FID para obtenção das áreas dos picos de interesse. Desta forma, determinou-se a relação entre as áreas de cada analito e a área do padrão interno, e a relação entre as massas de cada analito e massa do padrão interno para cada cromatograma. Por fim, construiu-se a curva de calibração baseada na Equação E.1, obtendo-se os fatores de respostas (F e f) do detector para cada analito (Tabela E.1).

$$\frac{A_{\text{produto}}}{A_{\text{padrão}}} = F \times \frac{M_{\text{produto}}}{M_{\text{padrão}}} + f \quad \text{Equação E.1}$$

Após o término de cada reação, uma quantidade conhecida de padrão interno era adicionada à amostra a ser analisada no CG. As relação das áreas ($A_{\text{produto}} / A_{\text{padrão}}$) obtida nos cromatogramas e dos valores de F e f obtidos anteriormente na curva de calibração permitiram determinar a massa dos produtos de oxidação e consequentemente, o rendimento dos produtos em relação ao PhIO inicial (reagente limitante das reações).

Tabela E.1 - Fatores de resposta (F e f) e coeficiente de correlação obtidos na calibração do CG-FID para os produtos das reações de hidroxilação do cicloexano.

Produto	Fator de resposta angular (F)	Fator de resposta linear (f)	Coefficiente de correlação (R ²)
Cicloexanol	1,4944	-0,0077	0,9956
Cicloexanona	1,3310	-0,0053	0,9933

APÊNDICE F

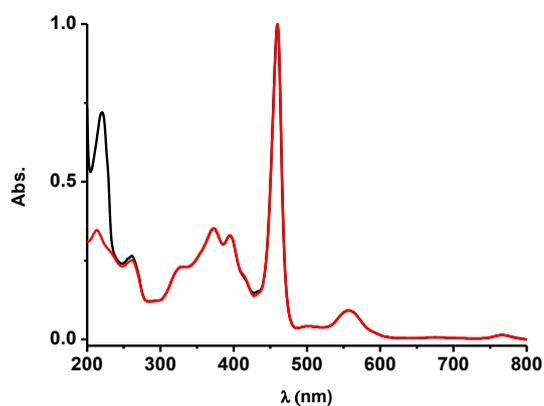


Figura F.1 – Espectros de UV-vis normalizados (em H₂O) da MnTM-3-PyPCl₅ (linha vermelha) e da MnTM-3-PyP(OTs)₅ (linha preta).

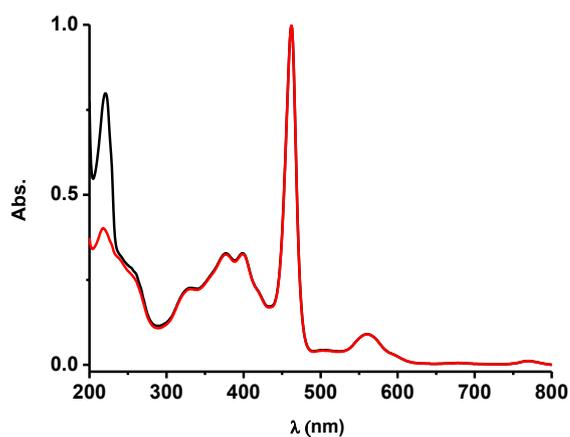


Figura F.2 – Espectros de UV-vis normalizados (em H₂O) da MnTM-4-PyPCl₅ (linha vermelha) e da MnTM-4-PyP(OTs)₅ (linha preta).

APÊNDICE G

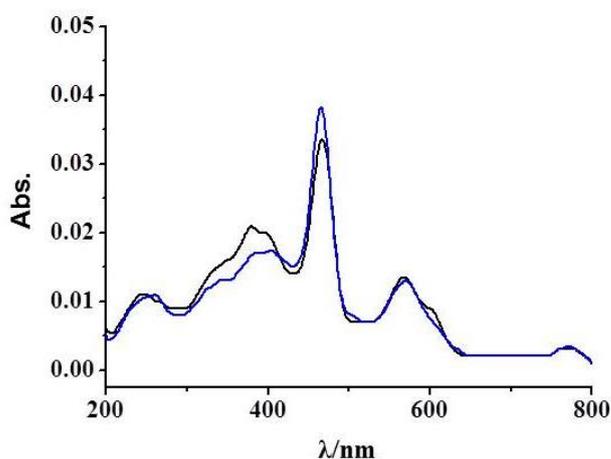


Figura G.1 – Espectros de UV-vis de reflectância difusa dos controles: MnT-4-PyPCl (linha preta) e MnTM-4-PyPCl₅ (linha azul) adsorvidos em Sil-Cl.

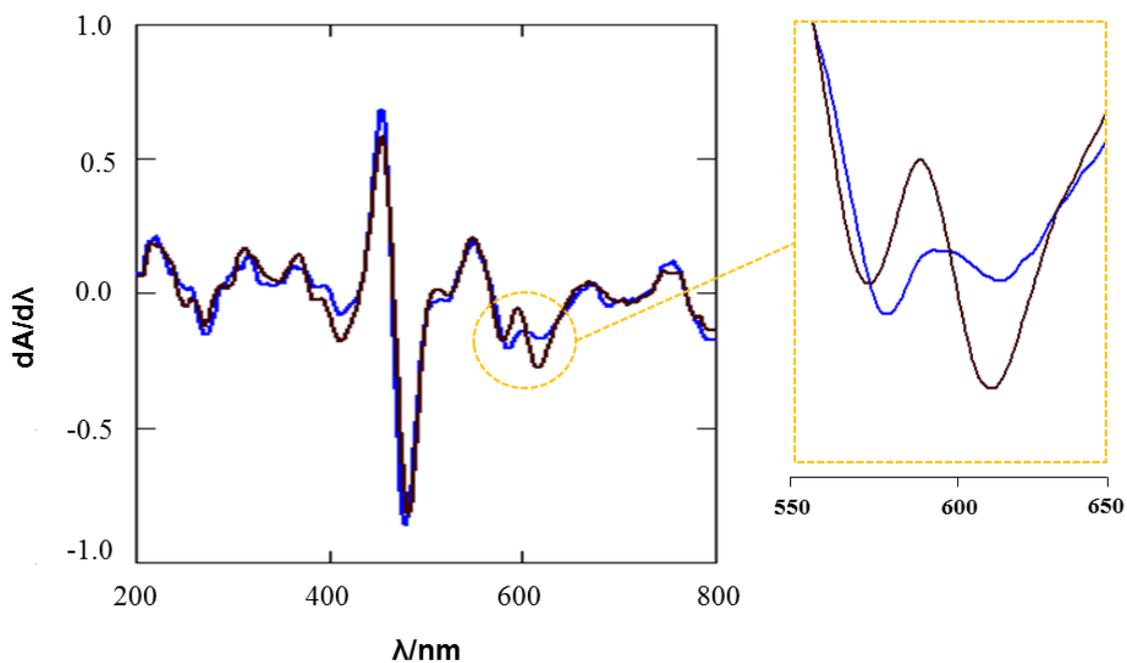


Figura G.2. - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos dos controles: MnT-4-PyPCl (linha preta) e MnTM-4-PyPCl₅ (linha azul) adsorvidos em Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

APÊNDICE H

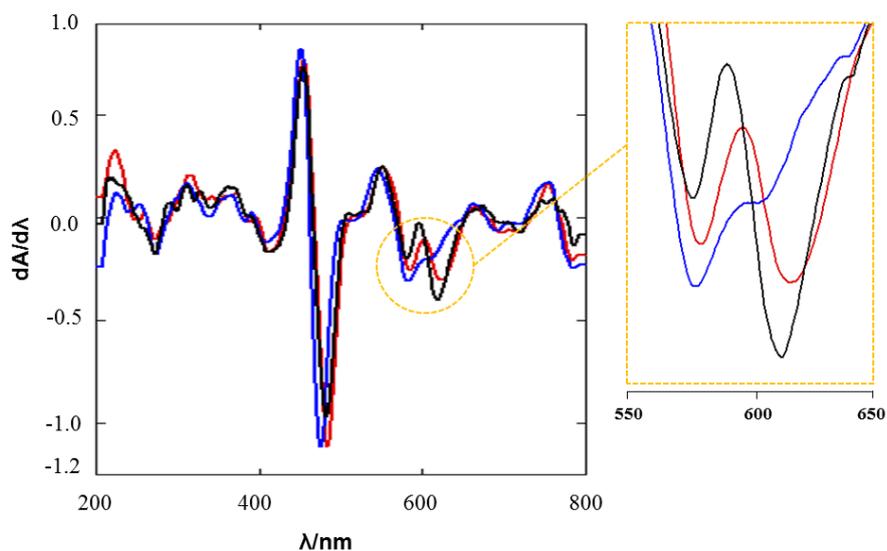


Figura H.1 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-3-PyPCl (linha vermelha) e dos controle MnT-3-PyPCl (linha preta) e MnTM-3-PyPCl₅ (linha azul) adsoridas na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

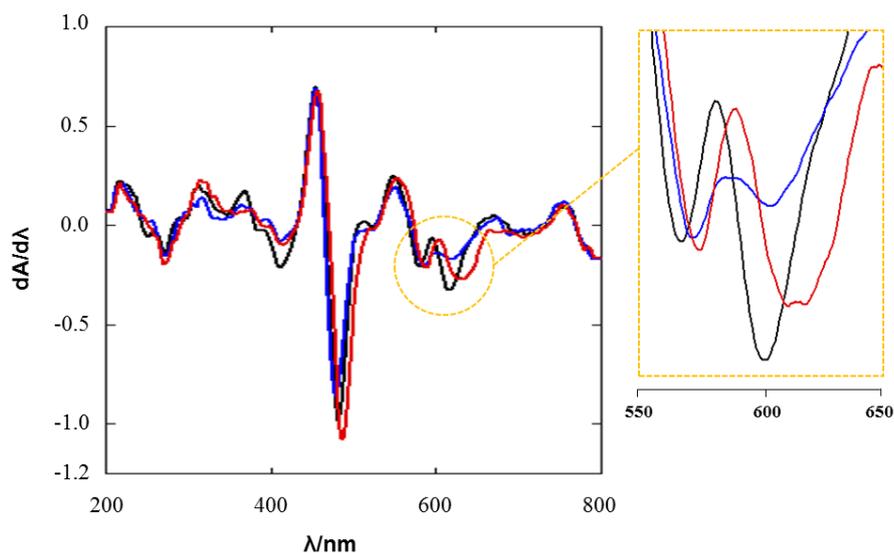


Figura H.2 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-Cl/MnT-4-PyPCl (linha vermelha) e dos controle MnT-4-PyPCl (linha preta) e MnTM-4-PyPCl₅ (linha azul) adsoridas na Sil-Cl. A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

APÊNDICE I

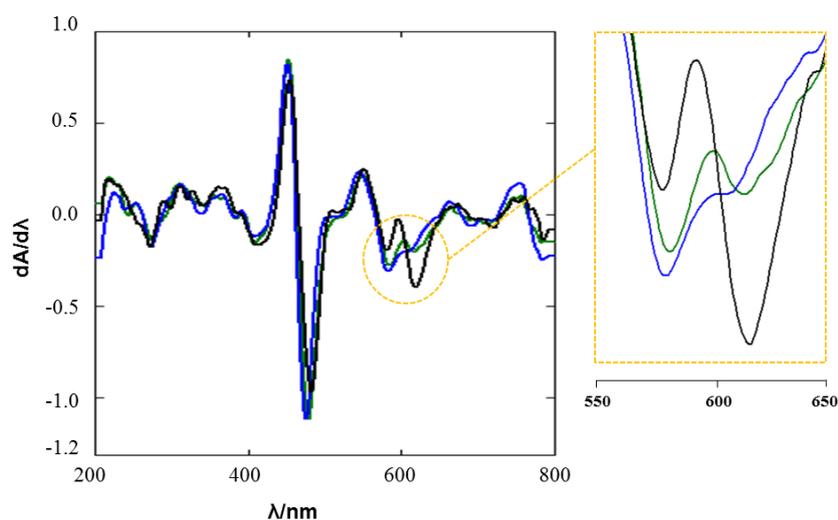


Figura I.1 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-CI/MnT-3-PyPCl/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-3-PyPCl (linha preta) e MnTM-3-PyPCl₅ (linha azul). A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

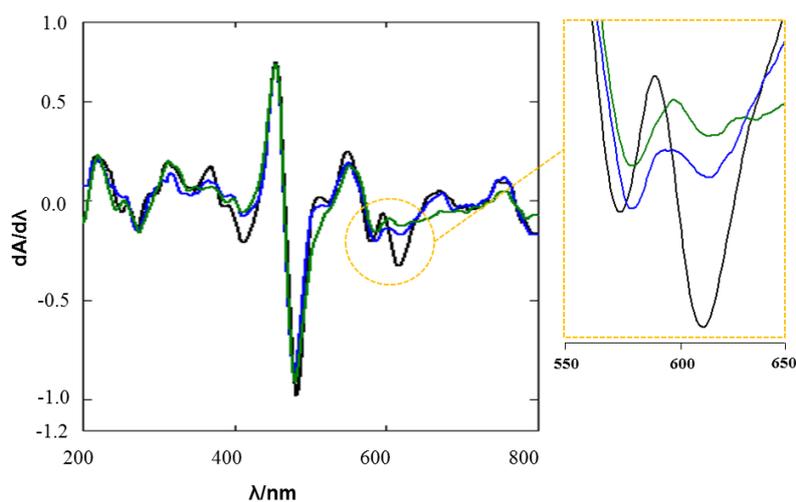


Figura I.2 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: Sil-CI/MnT-4-PyPCl/MeOTs (linha verde) e dos controle MnT-4-PyPCl (linha preta) e MnTM-4-PyPCl₅ (linha azul). A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

APÊNDICE J

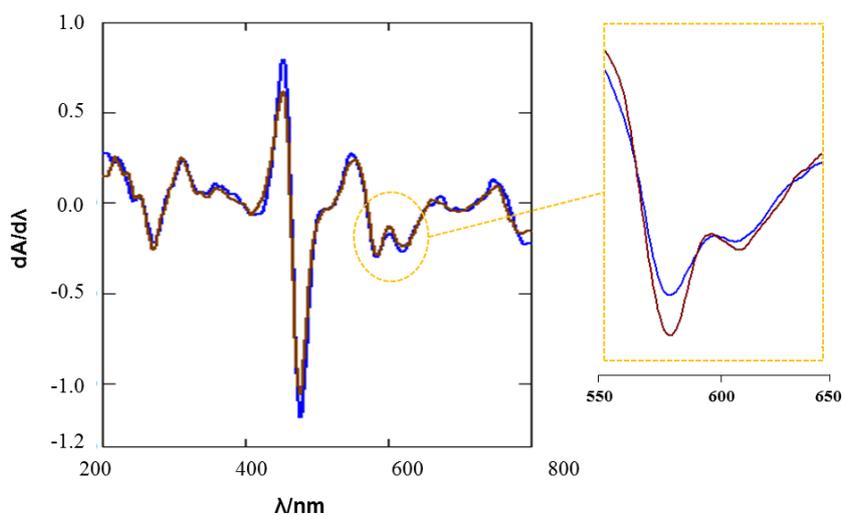


Figura J.1 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: $\text{SiO}_2/\text{MnT-3-PyPCL}$ (linha marrom) e do controle MnTM-3-PyPCL_5 (linha azul) adsorido na SiO_2 . A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

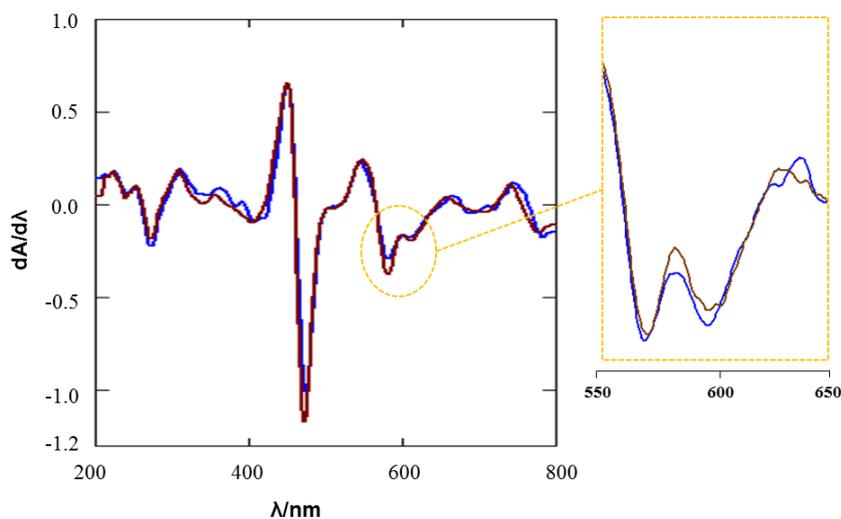


Figura J.2 - Primeira derivada dos espectros de UV-vis de reflectância difusa dos materiais: $\text{SiO}_2/\text{MnT-4-PyPCL}$ (linha marrom) e do controle MnTM-4-PyPCL_5 (linha azul) adsorido na SiO_2 . A ampliação refere-se à região onde as diferenças espectrais das MnP alquilada e não alquilada são mais acentuadas (550-650 nm).

APÊNDICE L

L.1. Determinização dos produtos das reações de oxidação do triclosan por cromatografia gasosa (CG).

As condições de operação do cromatógrafo a gás (CG-FID), a programação de temperatura da coluna e os tempos de retenção dos produtos de degradação do substrato triclosan estão descritos respectivamente na Tabela L.1, na Figura L.1 e na Tabela L.2.

Tabela L.1 - Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações de oxidação do triclosan.

Condições de análise	
Temperaturas:	
Injetor: 250 °C	Detector: 300 °C
Split:	1:60
Fluxos:	
Hidrogênio: 40 mL min ⁻¹	Ar sintético: 400 mL min ⁻¹
Nitrogênio: 30 mL min ⁻¹	

Figura L.1 - Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises das reações de oxidação do triclosan por cromatografia a gás.

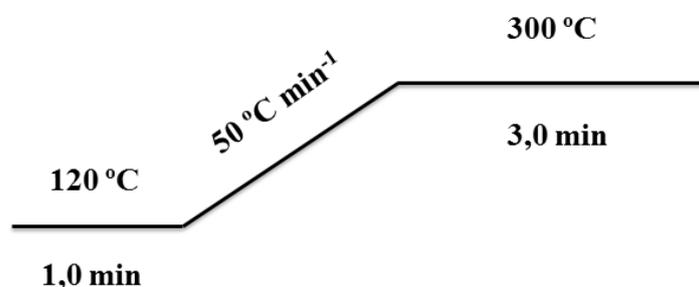


Tabela L.2 - Tempos de retenção dos produtos formados nas reações de oxidação do triclosan (2,4-diclorofenol e 4-clorocatecol), padrão interno (decano) e co-produto (PhI).

Substâncias	Decano	Iodobenzeno	2,4-diclorofenol	4-clorocatecol
Tempo de retenção (min)	2,3	2,5	2,8	3,4

ANEXO A

A.1. Síntese do iodossilbenzeno (PhIO)

O Iodosilbenzeno (PhIO) foi preparado por meio da hidrólise básica do iodobenzeno diacetato $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Equação A.1), de acordo com o procedimento descrito por SHAREFKIN & SALTZMAN (1963).



Equação A.1

Inicialmente, o iodobenzeno diacetato (Aldrich, 2,0 g, 6,2 mmol) foi dissolvido lentamente em 5,0 mL de solução de NaOH (3 mol L^{-1}) resultando em uma massa pastosa que foi triturada com auxílio de um bastão de vidro durante 15 minutos e deixada em repouso por 45 minutos. Posteriormente, adicionou-se 100 mL de água destilada sob agitação vigorosa. O material resultante (PhIO) foi filtrado em funil de Büchner, lavado com 200 mL de água destilada, levado a secura à vácuo e armazenado em dessecador por 24 horas. O PhIO foi colocado em um gral e triturado na presença de 75 mL de clorofórmio e, em seguida, novamente filtrado e seco à vácuo. Ao término do processo obteve-se 912,51 mg de PhIO (rendimento de 67%), que foi armazenado no freezer para minimizar reações de desproporcionamento. A pureza do PhIO foi determinada periodicamente por iodometria.

A.1.1 Procedimento para determinação da pureza do PhIO

A.1.1.1 Preparo da solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ $0,0160 \text{ mol L}^{-1}$

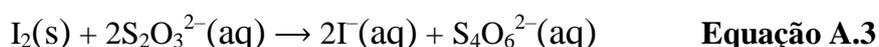
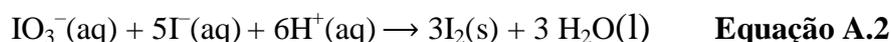
0,62372 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ foram transferidos para um balão volumétrico de 250 mL e o volume completado com água destilada. Antes de ser usada na titulação do PhIO, a solução preparada foi titulada com solução de KIO_3 (padrão primário).

A.1.1.2 Preparo da solução de KIO_3 $0,0017 \text{ mol L}^{-1}$

0,17568 g de KIO_3 (seco em estufa a $120 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h) foram transferidos para um balão volumétrico de 500 mL e o volume completado com água destilada.

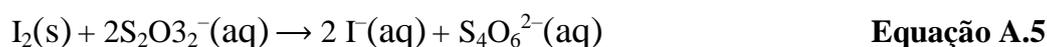
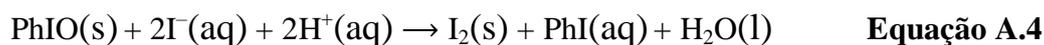
A.1.1.3 Titulação da solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

5,00 mL da solução de KIO_3 , 0,20 g de KI e 0,30 mL de uma solução de H_2SO_4 ($4,0 \text{ mol L}^{-1}$) foram colocados em um erlenmeyer de 50 mL. A amostra foi titulada em triplicata com a solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, usando uma solução de amido a 2% (m/v) como indicador. As reações envolvidas no processo estão apresentadas abaixo (Equações A.2 e A.3).



A.1.1.4 Titulação do PhIO

Em um erlenmeyer de 50 mL foram colocados 5,0 mg de uma amostra de PhIO, 5,0 mL de água destilada, 0,10 g de NaHCO_3 , 0,20 g de KI, 0,20 g de tetraborato de sódio e 0,5 mL de solução de H_2SO_4 ($4,0 \text{ mol L}^{-1}$). A mistura foi agitada vigorosamente e posteriormente titulada com a solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, utilizando como indicador uma solução de amido a 2% (m/v). A titulação foi realizada em triplicata, sendo obtido uma pureza de $98,23 \pm 1,66\%$ para o PhIO. As reações envolvidas no processo são representadas nas Equações A.4 e A.5.



O tetraborato de sódio evita que o iodoxibenzeno (PhIO_2), presente no PhIO como impureza, seja determinado. O bórax eleva o pH do meio para 10, prevenindo as

reações entre os íons iodeto e o iodoxibenzeno, a qual também resulta na formação de iodo (Equação A.6).

