



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

## Complexos salen e metaloporfirínicos como catalisadores na oxidação de hidrocarbonetos e fármacos em meio homogêneo e heterogêneo

André Luiz de Faria

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

## Complexos salen e metaloporfirínicos como catalisadores na oxidação de hidrocarbonetos e fármacos em meio homogêneo e heterogêneo

André Luiz de Faria

Profa. Dra. Marilda das Dores Assis  
Orientadora

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

2010

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Prepara pela Biblioteca Central do Campus Administrativo  
de Ribeirão Preto – USP

Faria, André Luiz de

Complexos salen e metaloporfirínicos como catalisadores na oxidação de hidrocarbonetos e fármacos em meio homogêneo e heterogêneo.

124 p.

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

Orientadora: Assis, Marilda das Dores

1. Metaloporfirinas e complexos salen. 2. oxidação de fármacos.



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto**

Folha de Aprovação

Membros da Comissão Julgadora da Tese de Doutorado de André Luiz de Faria, apresentada ao Departamento de Química, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

Comissão Julgadora:

---

(Nome / Instituição)

---

(Nome / Instituição)

---

(Nome / Instituição)

---

(Nome / Instituição)

---

(Nome / Instituição)

A minha orientadora Marilda por tudo, pelo incentivo,  
pelos grandes ensinamentos e por abrir muitas portas  
visando meu futuro pessoal e profissional.

À meus pais Aparecida e Antonio, a quem devo a vida e  
minha formação moral.

A minha esposa, Carla, e minha filha, Mariana.

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao, hoje, docente da UFBA, Fábio G. Doro, por ter apresentado o laboratório.
- Aos amigos do laboratório de Bioinorgânica e Catálise do Departamento de Química da FFCLRP-USP (BioCat): André Guedes, Debora, Ádamo, Joyce, Lucas, Juvenal, Maria Carolina, Patrícia, Thiago, Valéria, Vinícius, Tatiana, Franco, Zanato e Gustavo.
- À Lâmia, Isabel, André, Sônia, Losane e Inês pela eficiência, atenção e paciência dedicadas.
- Ao departamento de química e aos docentes, que contribuíram de alguma forma neste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida e pela reserva técnica, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

## ABREVIATURAS

<b><sup>1</sup>H RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de próton
<b>ACN</b>	Acetonitrila
<b>APS</b>	3-amino-propiltriétoxissilano
<b>BDCQ</b>	Bisdesetilcloroquina
<b>BET</b>	Área superficial
<b>BL</b>	$\alpha$ -fenil- $\gamma$ -butirolactona
<b>CBZ</b>	5-carbamoil-5H-dibenzapina, carbamazepina
<b>CBZ-EP</b>	10,11-epóxido-carbamazepina
<b>CBZ-OH</b>	10,11-diidro-10,11-diidroxi-carbamazepina
<b>CCl<sub>4</sub></b>	Tetracloroeto de carbono
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>CLAE</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>CQ</b>	Cloroquina
<b>CYP</b>	Citocromo P450
<b>DCCI</b>	diciclohexilcarbodiimida
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DCQ</b>	Desetilcloroquina
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FENO</b>	Fenobarbital
<b>HPR</b>	Horseradish peroxidase
<b>INH</b>	Isoniazida
<b>IV</b>	Espectroscopia no infra vermelho
<b>K10</b>	montmorilonita
<b><i>m</i>-cpba</b>	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
<b>MeOH</b>	Metanol



<b>MEV</b>	Microscopia eletrônica de varredura
<b>P450</b>	Citocromo P450
<b>PEMA</b>	Feniletilmalonamida
<b>PhIO</b>	Iodosilbenzeno
<b>PRM</b>	Primidona
<b>SCS</b>	Sílica modificada com 2-(4-clorossulfonofenil)etiltriclrossilano
<b>TAS</b>	N-trimetóxisililpropil-N,N,N-trimetilamônio sílica
<b>TBOOH</b>	<i>Terc</i> -butil hidropéroxido
<b>UV/Vis</b>	Espectroscopia ultra-violeta

## RESUMO

Neste trabalho foram estudadas a atividade catalítica de metaloporfirinas e complexos salen neutros e iônicos, em solução e imobilizados em diferentes suportes, na oxidação de hidrocarbonetos e fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina e primidona), antimalárico (cloroquina) e antituberculose (isoniazida), utilizando os seguintes doadores de oxigênio: peróxido de hidrogênio, *terc*-butil hidroperóxido (TBOOH), ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-cpba) e iodosilbenzeno (PhIO).

Os complexos salen (Me-Cl-salen, Me-SO<sub>3</sub>-salen e Me-Ph<sub>3</sub>P-salen, Me=Fe ou Mn) foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia UV/Vis, IV, RMN <sup>1</sup>H e análise elementar. O catalisador de Jacobsen, Mn-Jb-salen, comercial, foi também utilizado neste trabalho. Os complexos salen iônicos, Me-SO<sub>3</sub>-salen e Me-Ph<sub>3</sub>P-salen, foram imobilizados por interação eletrostática em sílicas modificadas com substituintes catiônicos, TAS, ou aniônicos, SFS, respectivamente. Os complexos Me-Cl-salen foi imobilizado por ligação covalente na aminopropilsílica (APS). O catalisador de Jacobsen foi imobilizado na argila montmorilonita K10. Todos estes catalisadores sólidos foram caracterizados por análise elementar de C, N, H, espectroscopias no UV/vis e no IV, microscopia eletrônica de varredura e determinação de área superficial (apenas alguns sistemas). Uma metaloporfirina comercial, MnTCPP, imobilizada em quitosana também foi preparada e caracterizada.

A atividade catalítica de todos estes materiais foi investigada inicialmente na oxidação do cicloocteno e estireno, utilizando vários oxidantes. Os sistemas heterogêneos se mostraram bastante eficientes para oxidação destes substratos, com rendimentos de ciclooctenóxido de até 47 %, no caso do catalisador Mn-Jb-salen/K10 % e 54 % no caso do catalisador Mn-Ph<sub>3</sub>P-salen/SFS, utilizando PhIO, como oxidante. O catalisador MnJb-K10 mostrou elevada seletividade para formação de estirenóxido, principalmente quando se utiliza H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante (oxidante “verde”).

Os vários sistemas se mostraram também eficientes para catalisar a oxidação dos fármacos carbamazepina, isoniazida, primidona e cloroquina, levando à produção dos metabólitos principais observados nos sistemas *in vivo* para estes fármacos. Estes resultados mostram que os complexos salen são bons modelos biomiméticos do citocromo P450.

Complexos aniônicos foram, de maneira geral, mais eficientes como catalisadores da oxidação dos fármacos que os complexos neutros. Esta tendência confirma àquela já observada anteriormente com diferentes metaloporfirinas e fármacos, comprovando que a

interação catalisador/fármaco é importante para promover a oxidação do mesmo, com maior seletividade.

Os resultados também mostraram que, apesar das limitações inerentes aos sistemas heterogêneos, a atividade catalítica dos complexos imobilizados foi, de maneira geral, potencializada pelo suporte, principalmente utilizando  $H_2O_2$  como oxidante.

O catalisador de Jacobsen imobilizado na montmorilonita, Mn-Jb-salen/K10, associado ao peróxido de hidrogênio apresentou bons rendimentos catalíticos para os vários fármacos estudados. Estes resultados mostram o grande potencial de aplicação deste sistema para a obtenção de metabólitos o que o torna o melhor candidato para testes de produção de metabólitos em maior escala.

As metaloporfirinas imobilizadas em quitosana foram utilizadas na oxidação da cloroquina por vários oxidantes, levando aos mesmos rendimentos que estas as metaloporfirinas apresentaram em meio homogêneo, mostrando também a dependência interação(MeP:substrato)/atividade catalítica previamente observada para as metaloporfirinas em solução.

Este trabalho demonstrou a habilidade do complexo salen e das metaloporfirinas para mimetizar a ação do citocromo P450 na oxidação de fármacos. Os resultados mostram também o grande potencial de aplicação de modelos biomiméticos para sintetizar metabólitos e fornecer amostras para testes farmacológicos e toxicológicos, visando elucidação do metabolismo do fármacos, e como uma alternativa aos estudos enzimáticos.

## ABSTRACT

The catalytic activity of metalloporphyrins and ionic or neutral salen complexes either in solution or immobilized on different supports was studied in the oxidation of hydrocarbons as well as anticonvulsant (carbamazepine and primidone), antimalarial (chloroquine), and antituberculosis (isoniazide) drugs. To this end, hydrogen peroxide, *tert*-butyl hydroperoxide (TBOOH), *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-cpba), or iodosylbenzene (PhIO) was employed as oxygen donor.

The salen complexes (Me-Cl-salen, Me-SO<sub>3</sub>-salen, and Me-Ph<sub>3</sub>P-salen, Me = Fe or Mn) were synthesized and characterized by UV/Vis and IR spectroscopy, <sup>1</sup>H NMR, and elemental analysis. The commercially available Jacobsen catalyst, Mn-Jb-salen, was also used in this work. The ionic salen complexes, Me-SO<sub>3</sub>-salen and Me-Ph<sub>3</sub>P-salen, were immobilized on silica modified with cationic (TAS) or anionic (SFS) substituents, via electrostatic interactions. The Me-Cl-salen complex was covalently bound to aminopropyl silica (APS). The Jacobsen catalyst was supported on K10 montmorillonite clay. All these solid catalysts were characterized by C, H, N elemental analysis, UV/Vis and IR spectroscopy, scanning electron microscopy, and surface area determination (some systems only). A commercially available metalloporphyrin, MnTCPP, was immobilized on chitosan and characterized.

The catalytic activity of all these materials was initially investigated in the oxidation of cyclooctene and styrene, using various oxidants. The heterogeneous systems were very efficient catalysts for the oxidation of these substrates, with cyclooctenoxide yields of up to 47 % being achieved in the case of Mn-Jb-salen/K10, and 54 % being obtained in the case of Mn-Ph<sub>3</sub>P-salen/SFS, using PhIO as oxidant. The MnJb-K10 catalyst was highly selective toward styrene-oxide formation, especially in the case when H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was employed as oxidant (green oxidant).

The various systems investigated here were also efficient catalysts for the oxidation of the pharmaceuticals carbamazepine, isoniazide, primidone, and chloroquine, furnishing the main metabolites detected for these drugs *in vivo*. These results demonstrate that the salen complexes are good cytochrome P450 biomimetic models.

In general, the anionic complexes were more efficient catalysts for drug oxidation compared with the neutral complexes. This same trend had already been observed in the case of metalloporphyrin-catalyzed drug oxidation reactions, showing that drug/catalyst interaction is crucial for selective substrate oxidation.

The results also revealed that, despite the limitations inherent to heterogeneous systems, the catalytic activity of the immobilized complexes was potentiated by the support, especially when H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was used as oxidant.

Association of the Jacobsen catalyst immobilized on montmorillonite, Mn-Jb-salen/K10, with hydrogen peroxide led to good catalytic yields for all the studied drugs. These data demonstrate the potential application of this system in the production of metabolites, making it the best candidate for testing large-scale metabolite manufacture.

The metalloporphyrin immobilized on chitosan was employed as catalyst in the oxidation of chloroquine by various oxygen donors, giving rise to product yields similar to those achieved with the parent metalloporphyrin in solution. This once again gives evidence of the dependence MeP/substrate interaction - catalytic activity previously detected in solution.

In conclusion, this work demonstrates the ability of salen complexes and metalloporphyrins to mimic the action of cytochrome P450 during drug oxidation. The results also show the potential application of biomimetic models in the synthesis of drug metabolites, so that samples for pharmacological and toxicological tests can be obtained, with a view to elucidating drug metabolism and finding an alternative approach to enzymatic studies.

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Quantidade específicas (catalisador, oxidantes e substrato) para cada reação de oxidação do fármacos CBZ, PRM, INH e CQ .....	49
<b>Tabela 2:</b> Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN <sup>1</sup> H da Figura 30 e do composto 1 da Figura 31, em 500 MHz .....	55
<b>Tabela 3:</b> Análise elementar de C, H, N, S dos compostos 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (composto 3) e 5-(cloreto de trifenilfosfinametil)-salicilaldeído (composto 2).....	57
<b>Tabela 4:</b> Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5-clorometil-salicilaldeído (Figura 32, composto 1) e 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído (Figura 33, composto 2), em 500 MHz .....	59
<b>Tabela 5:</b> Análise elementar de C, N e H dos ligantes Cl-salen, SO <sub>3</sub> -salen e Ph <sub>3</sub> P-salen ....	61
<b>Tabela 6:</b> Atribuições das bandas de absorção dos ligantes salen sintetizados na região do infravermelho, em KBr.....	62
<b>Tabela 7:</b> Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN <sup>1</sup> H dos ligantes salen, em 500 MHz.....	64
<b>Tabela 8:</b> Atribuições das bandas de absorção observadas nos espectros na região do infravermelho para os complexos sintetizados, em KBr.....	67
<b>Tabela 9:</b> Rendimento dos produtos da oxidação do cicloocteno por PhIO, <i>m</i> -cpba, TBOOH e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , em meio de ACN , na presença dos catalisadores .....	84
<b>Tabela 10:</b> Rendimento de produtos da oxidação do estireno por PhIO, <i>m</i> -cpba, TBOOH e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> na presença dos catalisadores, em meio de ACN.....	89
<b>Tabela 11:</b> Resultados catalíticos na oxidação da INH por PhIO, na presença dos complexos salen, em meio aquoso, após 2 h de reação.....	91
<b>Tabela 12:</b> Resultados catalíticos na oxidação da INH por <i>m</i> -cpba, na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação .....	93

<b>Tabela 13:</b> Resultados catalíticos na oxidação da INH por TBOOH, na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação .....	94
<b>Tabela 14:</b> Resultados catalíticos na oxidação da INH por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação .....	95
<b>Tabela 15:</b> Resultados catalíticos das reações de oxidação da carbamazepina por PhIO, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , <i>m</i> -cpba e TBOOH catalisados por Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 .....	97
<b>Tabela 16:</b> Resultados catalíticos na oxidação da PRM por diferentes oxidantes (PhIO, <i>m</i> -cpba, TBOOH e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ), na presença do Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10, em meio de acetonitrila .....	100
<b>Tabela 17:</b> Rendimentos da oxidação da CQ por PhIO, <i>m</i> -cpba, TBOOH e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , utilizando metaloporfirinas, após 4 h de reação em tampão fosfato e em MeOH (*).....	105
<b>Tabela 18:</b> Rendimentos da oxidação da CQ por PhIO, <i>m</i> -cpba, TBOOH e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , na presença de complexos salen, em meio homogêneo e heterogêneo, após 2 h de reação em tampão fosfato, pH 6,4 .....	107

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura do citocromo P450. Em roxo, o grupo prostético dentro da cavidade protéica [MANNAA, 2008].....	5
<b>Figura 2:</b> Grupo prostético do citocromo P450, uma ferro(III) protoporfirina IX ligada ao enxofre de uma cisteína proximal [MEUNIER, 2004].....	6
<b>Figura 3:</b> Representação esquemática do ciclo catalítico do citocromo P450 [MEUNIER, 2004].....	7
<b>Figura 4:</b> Ciclo catalítico da HRP na presença de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [VEITCH, 2004] .....	9
<b>Figura 5:</b> As diferentes gerações de catalisadores metaloporfirínicos [MEUNIER, 2000] ....	11
<b>Figura 6:</b> Exemplos de bases de Schiff di,tri e tetra-dentadas.....	14
<b>Figura 7:</b> Diferentes ligantes salen e complexos M-salen [BALEIZÃO, 2006] .....	15
<b>Figura 8:</b> Exemplos de ligantes e complexos com bases de Schiff e suas utilizações como catalisadores [JACOBSEN 2003].....	17
<b>Figura 9:</b> Estrutura do catalisador de Jacobsen .....	18
<b>Figura 10:</b> Possíveis rotas de ataque de olefinas dissustituídas: a) proposta por Jacobsen b) proposta por Katsuki [LINKER, 1997].....	20
<b>Figura 11:</b> Ciclo catalítico para a epoxidação de alcenos por Mn-salen proposto por Kochi e colaboradores [GILHEANY, 2005].....	21
<b>Figura 12:</b> Espécies propostas como intermediários catalíticos [GILHEANY, 2005].....	22
<b>Figura 13:</b> Correlação entre modelos biomiméticos, métodos “ <i>in vitro</i> ” usando tecido contendo CYP e sistemas “ <i>in vivo</i> ” [LOHMANN, 2008].....	23
<b>Figura 14:</b> Oxidação biomimética do etodolac em comparação com metabolismo “ <i>in vivo</i> ” [BERNADOU, 2004].....	24
<b>Figura 15:</b> Oxidação biomimética do propiverin [BERNADOU, 2004].....	25



<b>Figura 16:</b> Modulação da reação de oxidação do SR-48117 em diferentes sítios, dependendo da condição experimental [GUPTA, 2008].....	26
<b>Figura 17:</b> Preparação do <i>cis</i> -aminocromanol utilizando em uma das etapas um Co(salen), como catalisador [CARON, 2006] .....	27
<b>Figura 18:</b> Preparação do ativador do canal de potássio BRL 55834 [CARON, 2006].....	27
<b>Figura 19:</b> Preparação do indivanir catalisada por um complexo Mn-salen [CARON, 2006].....	28
<b>Figura 20:</b> Produtos de oxidação da INH “ <i>in vivo</i> ” catalisada pelo citocromo P450 [MEUNIER, 2001] .....	30
<b>Figura 21:</b> Estruturas da CQ, DCQ, BDCQ e HCQ .....	32
<b>Figura 22:</b> Estrutura da carbamazepina (CBZ).....	33
<b>Figura 23:</b> Metabolismo da carbamazepina “ <i>in vivo</i> ” [BRETON, 2005] .....	34
<b>Figura 24:</b> Metabolismo da primidona [LAFONT, 1990].....	36
<b>Figura 25:</b> Esquema da reação geral de obtenção dos ligantes salen .....	43
<b>Figura 26:</b> Estrutura do cloreto de 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> (4-carboxifenil)porfirina manganês (III) Mn(TCPP)Cl.....	47
<b>Figura 27:</b> Esquema de separação dos metabólitos da primidona por CLAE .....	51
<b>Figura 28:</b> Estruturas do complexo salen (A) e dos salicilaldeídos (B) .....	54
<b>Figura 29:</b> Esquema para a preparação do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (rendimento em parênteses) .....	54
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz, T = 300 K .....	56
<b>Figura 31:</b> Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr .....	57

<b>Figura 32:</b> Esquema da síntese do 5-(cloreto de trifenilfosfinametil)-salicilaldeído, conforme TANG, 2006. Entre parênteses estão mostrados os rendimentos de cada etapa.....	58
<b>Figura 33:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN em clorofórmio deuterado do 5-clorometil-salicilaldeído. 400 MHz, T = 300 K .....	59
<b>Figura 34:</b> Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr .....	60
<b>Figura 35:</b> Reação de síntese dos complexos salen conforme [GILHEANY, 2005] .....	61
<b>Figura 36:</b> Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr .....	62
<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do Cl-salen, em $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, T = 300 K.....	63
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do $\text{PPh}_3$ -salen, em $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, T = 300 K .....	63
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do $\text{SO}_3$ -salen, em $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, T = 300 K.....	64
<b>Figura 40:</b> Espectro eletrônico UV/Vis do ligante Cl-salen e dos complexos Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen, em metanol .....	66
<b>Figura 41:</b> Espectro IV do Cl-salen, Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen, em KBr.....	68
<b>Figura 42:</b> Funcionalização da sílica com 2-(4-clorosulfonofenil)etiltriclorossilano, [SACCO, 1995] .....	69
<b>Figura 43:</b> Espectro IV da sílica modificada 2-(4-clorosulfonofenil)etiltriclorossilano (SFS), em KBr.....	69
<b>Figura 44:</b> Esquema exemplificando a imobilização baseando-se na interação eletrostática entre cargas opostas do catalisador e do suporte [MAYORAL, 2009] .....	70
<b>Figura 45:</b> Microscopia eletrônica de varredura do suporte TAS e dos catalisadores imobilizados, Fe- $\text{SO}_3$ -salen/TAS e Mn- $\text{SO}_3$ -salen/TAS.....	71
<b>Figura 46:</b> Microscopia eletrônica de varredura do suporte SFS e dos catalisadores imobilizados, Fe- $\text{Ph}_3\text{P}$ -salen/SFS e Mn- $\text{Ph}_3\text{P}$ -salen/SFS.....	72
<b>Figura 47:</b> Esquema de um complexo Mn-salen intercalado entre as camadas da montmorilonita, adaptado da ref. [BEDIOUI, 1995]. $\text{M}^{\text{n}+}$ = complexo Mn-salen.....	73

<b>Figura 48:</b> Esquema da imobilização do catalisador Mn-Jb-salen na K10 .....	74
<b>Figura 49:</b> Espectro UV/Vis do Mn-Jb-salen em CCl <sub>4</sub> e Mn-Jb-salen/K10 em suspensão de CCl <sub>4</sub> .....	75
<b>Figura 50:</b> Representação esquemática de diferentes sítios para a incorporação de complexos em argilas sólidas [BEDIOUI, 1995] .....	75
<b>Figura 51:</b> Difratomogramas de raios X da montmorilonita K10 e do Mn-Jb-salen imobilizado .....	76
<b>Figura 52:</b> Microscopia eletrônica de varredura da K-10 e Mn-Jb-salen/K10.....	77
<b>Figura 53:</b> Esquema da imobilização, por ligação covalente, do complexo Mn-Cl-salen em APS.....	77
<b>Figura 54:</b> Espectro UV/Vis do Mn-Cl-salen em DCM e Mn-Cl-salen/APS em suspensão de DCM .....	78
<b>Figura 55:</b> Microscopia eletrônica de varredura da APS e Mn-Cl-salen/APS .....	79
<b>Figura 56:</b> Estrutura da Quitosana.....	80
<b>Figura 57:</b> Microscopia eletrônica de varredura da quitosana e da (MnTCPP)Cl/quitosana..	81
<b>Figura 58:</b> Epoxidação do (Z)-cicloocteno pelo PhIO catalisada por metalopofirinas ou complexos salen [FARIA, 2004, 2009] .....	83
<b>Figura 59:</b> Reação de reciclagem do Mn-Jb-salen/K10, na oxidação do cicloocteno por <i>m</i> -cpba, PhIO, TBOOH e PhIO .....	86
<b>Figura 60:</b> Mecanismo de epoxidação com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> catalisada por Mn-salen na presença de co-catalisadores [MAC LEOD, 2008] .....	87
<b>Figura 61:</b> Produtos de oxidação geralmente obtidos nas reações de oxidação do estireno (neste exemplo por PhIO) catalisada por complexos salen [MAC LEOD, 2007].....	88
<b>Figura 62:</b> Biotransformação da carbamazepina.....	96
<b>Figura 63:</b> Estrutura do ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico ( <i>m</i> -cpba).....	98

<b>Figura 64:</b> Estrutura da primidona (PRM) e seus metabólitos <i>in vivo</i> .....	99
<b>Figura 65:</b> Metabolismo da PRM <i>in vivo</i> .....	101
<b>Figura 66:</b> Esquema proposto para a oxidação da primidona catalisada pelo Mn-Jb-salen..	102
<b>Figura 67:</b> estrutura da cloroquina.....	103
<b>Figura 68:</b> Mecanismo de N-desalquilação catalisada pelo P-450 [KARKI, 1995 .....	104

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Preparação do ligantes salen [BALEIZÃO, 2006] .....	14
<b>Esquema 2:</b> Esquema da reação de formação do ligante salen, adaptado de [TEIXEIRA, 2007].....	16

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
I.1. Aspectos gerais.....	1
I.2. Enzimas de oxidação em sistemas biológicos.....	3
I.3. Citocromo P450 .....	4
I.4. Peroxidases.....	8
I.5. Compostos modelos do citocromo P450.....	10
I.6. Bases de Schiff (ligantes salen).....	13
I.7. Catalisador de Jacobsen .....	17
I.8. Mecanismo de epoxidação catalisado por Mn-salen e espécies intermediárias envolvidas.....	18
I.9. Metaloporfirinas e Mn-salen como catalisadores da oxidação de fármacos.....	22
I.10. Fármacos .....	29
<i>Isoniazida</i> .....	29
<i>Cloroquina</i> .....	30
<i>Carbamazepina</i> .....	32
<i>Primidona</i> .....	35
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>38</b>
III.1. Reagentes.....	38
III.2. Equipamentos e dispositivos utilizados.....	38
III.3. Métodos.....	39
III.3.1. Síntese dos aldeídos.....	39
III.3.1.a. Síntese do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (aldeído negativo).....	39
<i>N-Fenil-salicilaldimina</i> .....	39
5-ácido sulfônico-N-Fenil-salicilaldimina.....	40
5-sulfonato-salicilaldeído de sódio.....	40
III.3.1.b. Síntese do 5-(cloreto de trifetilfosfinametil)-salicilaldeído (aldeído positivo).....	41
<i>5-clorometil-salicilaldeído</i> .....	41
5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído .....	42
III.3.2. Síntese dos ligantes salen: SO <sub>3</sub> -salen, Ph <sub>3</sub> P-salen e Cl-salen .....	42
III.3.3. Síntese dos complexos ferro e manganês salen.....	43
III.3.4. Funcionalização da sílica com 2-(4-clorosulfonil)etiltriclorossilano (SFS).....	44

III.3.5. Ancoragem por ligação covalente do Mn-Cl-salen na 3-aminopropil sílica (APS).....	45
III.3.6. Imobilização dos complexos salen iônicos, Ph <sub>3</sub> P-Me-salen e SO <sub>3</sub> -Me-salen, em sílica carregadas positivamente ou negativamente, onde Me = Fe ou Mn.....	45
III.3.7. Imobilização de metaloporfirinas em suportes sólidos .....	46
Reação de ancoragem da Mn(TCPP)Cl na quitosana.....	46
Reação de ancoragem do catalisador de Jacobsen (Mn-Jb-salen) em Montmorillonita K10...	47
III.3.8. Atividade catalítica dos vários complexos na oxidação do cicloocteno e estireno .....	47
III.3.9. Oxidação de Fármacos .....	48
III.3.9.a. Análise da cloroquina e seus metabólitos.....	49
III.3.9.b. Análise da isoniazida e seus metabólitos.....	50
III.3.9.c. Análise da carbamazepina .....	50
III.3.9.d. Análise da primidona.....	51
<b>IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>CAPÍTULO I - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES .....</b>	<b>53</b>
1. Síntese e caracterização dos ligantes salen.....	53
1.1. Síntese do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio .....	54
1.2. Síntese do 5-(cloreto de trifetilfosfinametil)-salicilaldeído.....	57
1.3. Síntese dos ligantes salen. ....	60
2. Síntese dos complexos salen. ....	65
3. Imobilização dos complexos salen nos suportes .....	68
3.1. Funcionalização da sílica com 2-(4-clorossulfonofenil)etiltriclorossilano .....	68
3.2. Imobilização dos complexos Me-SO <sub>3</sub> -salen no suporte catiônico (TAS) e Me-Ph <sub>3</sub> P-salen no suporte aniônico (SFS) (Me=Fe ou Mn). ....	70
3.3. Imobilização do catalisador de Jacobsen em montmorillonita.....	72
3.4. Imobilização do complexo Mn-Cl-salen na aminopropilssílica (APS).....	77
4. Imobilização de uma metaloporfirina, (MnTCPP)Cl em quitosana.....	79
<b>CAPÍTULO II - OXIDAÇÃO DE HIDROCARBONETOS CATALISADA POR COMPLEXOS SALEN .....</b>	<b>82</b>
1. Oxidação do Cicloocteno.....	83
2. Oxidação do Estireno.....	87
<b>CAPÍTULO III - OXIDAÇÃO DE FÁRMACOS CATALISADA POR COMPLEXOS SALEN .....</b>	<b>90</b>
1. Oxidação da isoniazida (INH).....	90
2. Oxidação da carbamazepina (CBZ) e primidona (PRM) utilizando Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 como catalisadores.....	96

2.1. Oxidação da CBZ .....	96
2.2. Oxidação da PRM.....	99
3. Oxidação da cloroquina (CQ) catalisada por metaloporfirinas e complexos salen.....	103
3.1. Oxidação da CQ na presença de metaloporfirinas.....	105
3.2. Oxidação da CQ utilizando complexos salen.....	106
<b>V. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>109</b>
<b>VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>111</b>
<b>CURRÍCULO .....</b>	<b>125</b>



## I. INTRODUÇÃO

### I.1. Aspectos gerais

O desenvolvimento de métodos para a oxidação seletiva e átomo-econômica de substratos orgânicos (medida da eficiência de uma reação levando em conta todos os átomos dos reagentes e quanto deles são incorporados ou utilizados no produto desejado ou quanto deles foram inutilizados como subprodutos) é um dos campos mais desafiadores da pesquisa contemporânea na área de química, tanto na universidade quanto na indústria. O desafio de criar um futuro sustentável requer o comprometimento direto da indústria química em promover a transição para uma química mais sustentável, o que requer uma mudança de conceitos da indústria e seus produtos. É necessário reconsiderar os tipos de substâncias, como são produzidas e como são usadas (“*química verde*”) [BERKESSEL, 2006; CAVANI, 2009]. Catalisadores contribuem para a produção eficiente de substâncias e materiais em quase todos os processos na indústria química. A aplicação de tecnologia catalítica leva a processos mais eficientes, principalmente no uso de energia e matérias-primas, e gera menos desperdício [SHELDON, 2007].

Oxidações catalíticas e seletivas de moléculas orgânicas estão entre os mais importantes processos tecnológicos na indústria química. Entretanto, apesar dos grandes avanços em síntese orgânica nestes últimos anos, muitas transformações ainda requerem alguma funcionalidade no material de partida. No entanto, as matérias-primas da indústria química são principalmente hidrocarbonetos, alcanos e alcenos em particular, decorrente de óleo cru e gás natural. Devido a sua natureza inerte intrínseca, a funcionalização seletiva de alcanos é o objetivo chave na indústria química. Embora oxidação de alcanos seja um processo termodinamicamente favorável, é difícil desenvolver um sistema controlado elegante

e seletivo para atingir este objetivo. Oxidantes tradicionais como sais de cromato ou permanganato são bastante ineficientes e pouco seletivos e já foram descartados, devido a fatores econômicos e ambientais. Estes sistemas foram substituídos por processos mais limpos, como aqueles envolvendo o uso preferencial de oxigênio molecular como oxidante primário, apesar de serem também extremamente ineficientes e requererem constantes reciclagens do substrato [QUE, 2000]. Por exemplo, Nilon-6 e Nilon 6, 6' são manufacturados em escala de  $10^6$  toneladas por ano usando o processo Dupont, no qual cicloexano é inicialmente oxidado a cicloexanona e cicloexanol [CAVANI, 2009]. A conversão do alcano nesses produtos é mantido a 5 % para evitar a re-oxidação do produto, assim o cicloexano que não reagiu precisa ser extraído e reciclado.

Assim, aumentar a eficiência e seletividade de transformações de hidrocarbonetos tem sido a meta de muitos pesquisadores, na indústria e na universidade. Uma das estratégias para atingir esta meta, bastante difundida e adotada por vários grupos de pesquisa ao redor do mundo, é a catálise biomimética, que busca alcançar a eficiência e seletividade de enzimas, tais como monooxigenases ou peroxidases, com compostos de baixo peso molecular [BERKESSEL, 2006]. Estudos para elucidação do mecanismo de ação de sistemas enzimáticos e para construção de modelos biomiméticos cataliticamente ativos têm sido realizados [SHELDON, 2006], a fim de se viabilizar o uso de catalisadores biomiméticos na indústria química.

A utilização de oxidação biomimética, principalmente envolvendo metalocomplexos, não é restrita somente a reações oxidativas seletivas em síntese orgânica. Nos últimos anos tem-se utilizado estes sistemas também no estudo do metabolismo oxidativo de fármacos, pesticidas e outros xenobióticos, e na preparação de metabólitos de fármacos ou de outros compostos de interesse biológico [MAC LEOD, 2006, 2007 e 2008; GUEDES, 2006; GOTARDO, 2006, BARROS, 2008; FARIA, 2008]. Neste contexto, os sistemas biomiméticos são economicamente viáveis e eficientes.

## I.2. Enzimas de oxidação em sistemas biológicos

Transformações oxidativas mediadas por ferro oxigenases têm atraído atenção contínua por muitas décadas [MAC LEOD, 2006, 2007 e 2008; GUEDES, 2006; GOTARDO, 2006, BARROS, 2008; FARIA, 2008]. O intenso interesse derivou-se de uma combinação importante da necessidade de compreender os complexos mecanismos destas enzimas, dos intermediários reativos incomuns e das possibilidades de aplicações sintéticas e econômicas. Proteínas como citocromos P-450, peroxidases e metano monooxigenase são conhecidas por realizarem hidroxilações C-H, até mesmo de carbonos centrais saturados, em vários compostos orgânicos [MONTELLANO, 2004; MARTINS, 1999]. Hidroxilações alifáticas são de interesse particular, pois a clivagem oxidativa destas fortes ligações é intrinsecamente difícil. De fato, até o momento, não há um método sintético, geral e direto para a substituição de um hidrogênio não ativado ligado ao carbono por grupo hidroxil. Os sistemas enzimáticos ativam o oxigênio molecular por uma seqüência de redução de 2 elétrons, ao estado de oxidação formal do peróxido de hidrogênio, com a conseqüente oxidação, comum ao citocromo P450, metano monooxigenase ou peroxidases, do ferro (II) ou ferro (III) a ferro (IV) [O'BRIEN, 2000; AZEVEDO, 2003].

Métodos enzimáticos geralmente têm baixo consumo energético, são fáceis de controlar, podem operar em uma variedade de condições e têm um impacto ambiental muito pequeno. Peroxidases, principalmente, não possuem substratos específicos e podem catalisar a oxidação de uma grande variedade de compostos orgânicos [O'BRIEN, 2000]. Estas características têm levado à aplicações biotecnológicas destas enzimas, principalmente em processos de detoxificação de efluentes e sólidos contaminados [HANNIENEM, 1995; NOROOZIFAR, 2009; TOR, 2009]. Entretanto, solventes orgânicos podem causar desnaturação da enzima, partição não favorável do substrato, inibição ou estabilização do

complexo substrato-enzima. Apesar de existirem estratégias para contornar estes problemas, a disponibilidade limitada e o alto custo destas enzimas são fatores limitantes para aplicação comercial das mesmas.

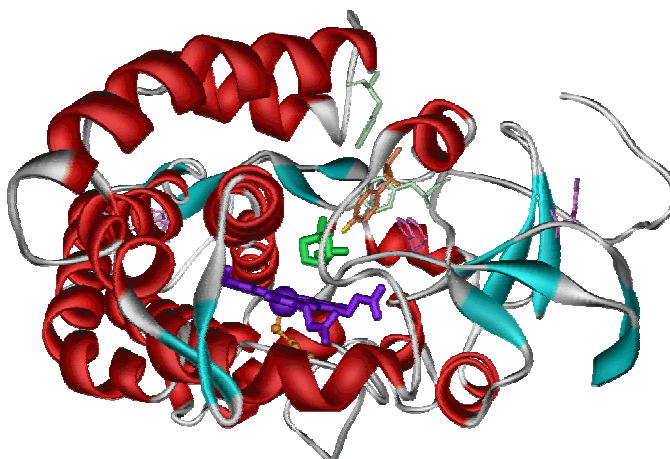
### I.3. Citocromo P450

O oxigênio molecular não reage com moléculas orgânicas a baixas temperaturas, devido à transição proibida por spin ou altas barreiras energéticas [LIPPARD, 1994]. Conseqüentemente, sistemas “*in vivo*” usam principalmente enzimas que modificam o dióxigênio para uma forma capaz de desempenhar a reação desejada. Esta ativação do O<sub>2</sub> pode ser realizada por oxigenases, como citocromo P450, ou metaloenzimas não heme, como metano monooxigenase, ou ainda enzimas contendo flavina, as quais não possuem metal no seu grupo prostético [LIPPARD, 1994]. Enzimas da família citocromo P-450 foram primeiro identificadas e purificadas no começo dos anos 1940, por bioquímicos e farmacologistas que tiveram, e têm ainda nos dias de hoje, o metabolismo oxidativo de fármacos como foco de estudo [OMURA, 1999; SHEWEITA, 2000; MEUNIER, 2004].

Citocromo P450 constitui uma grande família de enzimas heme-cisteínato, estão presentes em todas as formas de vida (plantas, bactérias e mamíferos) e possui um papel importante na transformação oxidativa de moléculas endógenas, esteróides, ácidos graxos e prostaglandinas, e exógenas, que inclui a maioria das drogas de ação terapêutica e agentes poluidores do meio ambiente [MEUNIER, 2004; NELSON, 1996; MONTELLANO, 2005]. O número total de membros da superfamília P450 continua aumentando rapidamente à medida que mais genomas são seqüenciados.

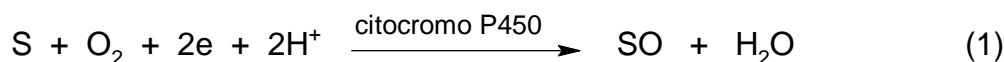
A estrutura do citocromo P450 compreende duas partes distintas, como mostra a Figura 1. Uma parte diz respeito à matriz protéica, que é constituída de uma cadeia

polipeptídica com peso molecular entre 40 e 60 kD [MANNAA, 2008]. Esta estrutura protéica é responsável por fornecer um ambiente hidrofóbico para a ligação e orientação do substrato. Assim, a seletividade é resultado da variação na sequência dos aminoácidos da cadeia polipeptídica e conseqüentemente da estrutura da apoproteína na qual o substrato se fixa. A outra parte é o sítio catalítico, constituído pelo heme, ferro(III) protoporfirina IX, como grupo prostético (Figura 2). O ferro (III) central do grupo heme possui o quinto sítio de coordenação ocupado por um enxofre de um resíduo de cisteína e o sexto sítio de coordenação é aberto para a ligação e posterior ativação do oxigênio molecular.

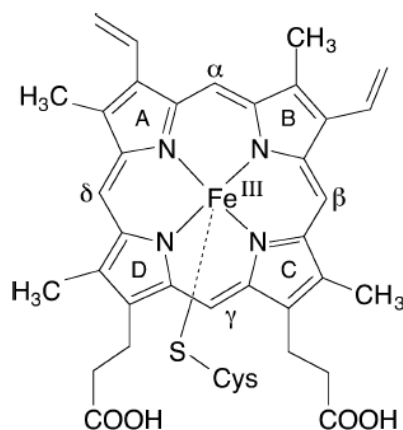


**Figura 1:** Estrutura do citocromo P450. Em roxo, o grupo prostético dentro da cavidade protéica [MANNAA, 2008]

Os citocromos P450 são fortes oxidantes, capazes de catalisarem, por exemplo, a hidroxilação da ligação saturada carbono-hidrogênio, epoxidação de duplas ligações, oxidação de heteroátomos, reações de desalquilação e oxidação de aromáticos [MEUNIER, 2004; IOANNIDES, 2008]. O P450 usa oxigênio molecular para inserir um oxigênio no substrato (S) e reduz o segundo oxigênio a água, usando 2 elétrons que são fornecidos pelo NADPH, via uma proteína redutase (equação 1). Citocromos P450 são chamados de monooxigenases, pois somente um átomo de oxigênio do oxigênio molecular é inserido no substrato.



O atual mecanismo aceito para a oxidação de hidrocarbonetos pelo citocromo P450 foi deduzido em grande parte utilizando microsossomos de fígado bovino, oxidação de cânfora, P450<sub>cam</sub>, experimentos usando <sup>18</sup>O marcado, informações sobre a regio-seletividade da reação de hidroxilação e outras informações, reunidas em um ciclo catalítico, como mostra a Figura 3.

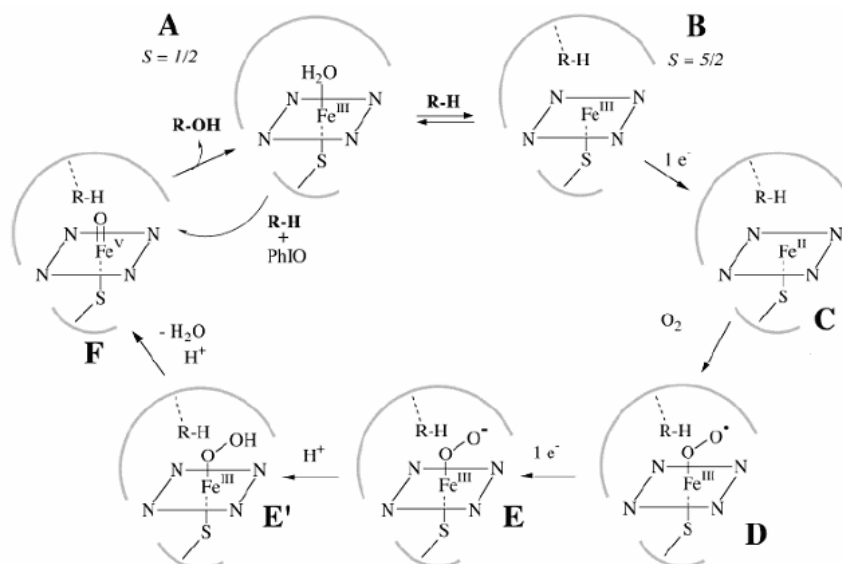


**Figura 2:** Grupo prostético do citocromo P450, uma ferro(III) protoporfirina IX ligada ao enxofre de uma cisteína proximal [MEUNIER, 2004].

Na primeira etapa do mecanismo da enzima, a qual se encontra em um estado Fe(III) baixo spin hexacoordenado com uma molécula de água na posição *trans* ao ligante cisteína proximal (A, Figura 3), o substrato se liga convertendo o centro metálico para Fe(III) alto spin pentacoordenado (B, Figura 3). Com a adição de um elétron por proteínas auxiliares de transporte de elétrons, o íon Fe(III) é reduzido para o estado pentacoordenado Fe(II) alto spin (C, Figura 3). Na próxima etapa ocorre a ligação com oxigênio, a qual leva à formação do complexo dioxigênio ferroso (D, Figura 3), intermediário que tem sido isolado e caracterizado [LIPPARD, 1994; MEUNIER, 2004]. O próximo passo é a introdução de um segundo elétron (E, Figura 3), seguido de protonação, gerando o intermediário E (Figura 3) que pode ser escrito como complexo férrico hidroperóxido. A clivagem da ligação O-O produz, por adição

de prótons e formação de  $\text{H}_2\text{O}$ , o intermediário F (Figura 3), que pode ser escrito como  $\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})\text{P}$  ou um complexo radical oxo-ferril porfirina  $\pi$ -cátion,  $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{+\bullet}$ . Essa etapa da reação é ainda hoje muito estudada e não completamente entendida, gerando muita discussão ainda hoje [MONTELLANO, 2010; GREEN, 2010], embora a maioria dos pesquisadores aceitem que esta espécie seja a responsável pela transferência de um átomo de oxigênio para o substrato, por analogia com a enzima peroxidase de raiz forte (HRP), a qual forma o mesmo intermediário ativo, já estudado extensivamente [GUNTER, 1991]. A reação deste intermediário F (Figura 3) com o substrato leva à sua oxidação, com recuperação da proteína no estado de repouso (A, Figura 3) [MEUNIER, 2004; MONTELLANO, 2005].

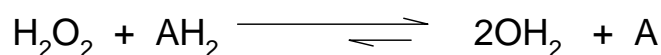
Os citocromos P450 podem utilizar outros doadores de oxigênio (AO) como peróxidos ( $\text{XOOH}$ ), iodosilarenos ( $\text{ArIO}$ ) e outros para a oxidação de substratos, através de um ciclo curto, que produz diretamente a espécie oxidante ativa sem a utilização de equivalentes redutores ou oxigênio molecular [MEUNIER, 1992]. Essa reação é chamada de desvio do peróxido.



**Figura 3:** Representação esquemática do ciclo catalítico do citocromo P450 [MEUNIER, 2004]

#### I.4. Peroxidases

As peroxidases são um grupo de enzimas oxirredutases que oxidam substratos orgânicos utilizando peróxido de hidrogênio como moléculas receptoras de elétrons, conforme equação geral abaixo [O'BRIEN, 2000; HAMID, 2009; VEITCH, 2004].



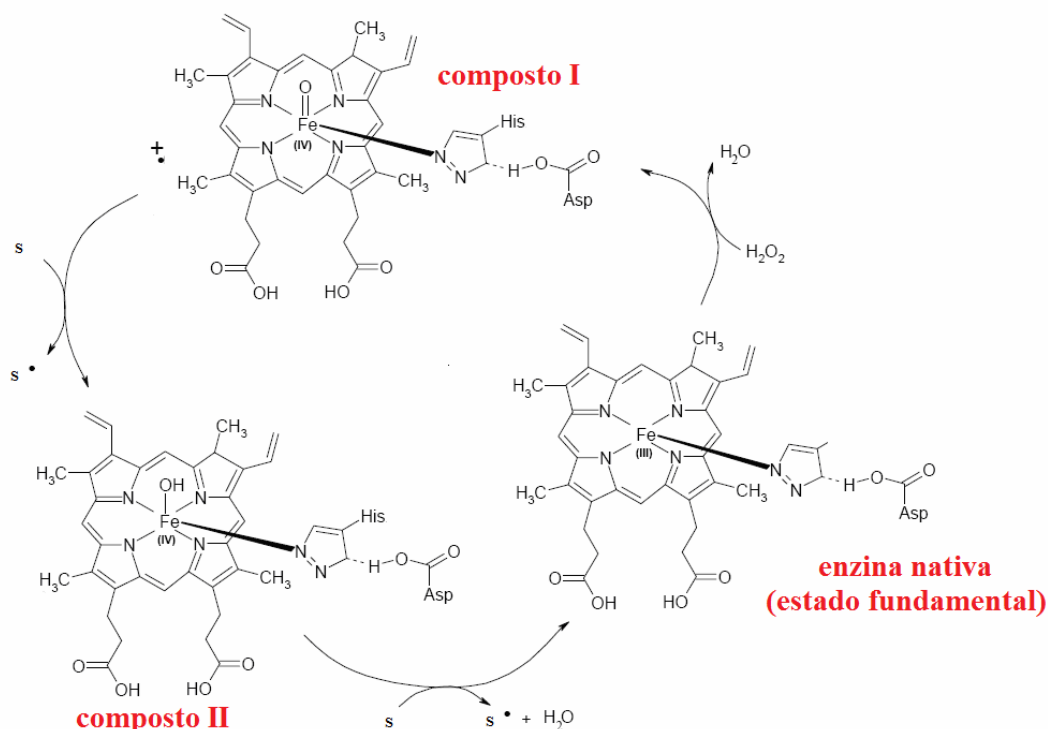
Estruturalmente as peroxidases podem ser divididas em quatro classes: bacterianas, peroxidases de origem animal, fúngicas e peroxidases de plantas [AZEVEDO, 2003; VEITCH, 2004]. As peroxidases fazem parte do grupo de enzimas protetoras dos organismos, com um papel importante na desintoxicação celular ao eliminar o peróxido de hidrogênio, que é uma espécie reativa do oxigênio. Os substratos das peroxidases são de natureza bastante diversa, incluindo-se proteínas como o citocromo c, peptídeos como a glutathiona, pequenas moléculas como o NADPH e ácidos graxos, e ainda outros substratos como aminas, fenóis, íon cloreto (mieloperoxidase), lignina (lignina peroxidase), toxinas, etc. A catalase, enzima que catalisa a desmutação do peróxido de hidrogênio, também é uma peroxidase [LIPPARD, 1994]. Peroxidases e catalases são heme enzimas semelhantes ao citocromo P450 em termos de sítio catalítico e espécies intermediárias [LIPPARD, 1994;].

A peroxidase mais estudada é a peroxidase de uma raiz forte semelhante ao rabanete, a *horseradish peroxidase* (HRP). A enzima nativa contém o grupo heme, uma ferro(III)protoporfirina IX, como sítio catalítico. A quinta posição de coordenação axial do ferro, do lado proximal do heme, é ocupado usualmente por um imidazol de um resíduo de histidina. A sexta posição de coordenação é aberta na enzima nativa, do lado distal do heme. A HRP é uma glicoproteína globular que contém vários tipos de isoenzimas, sendo a isoenzima C (HRP C) a mais abundante delas [VEITCH, 2004]. Esta isoenzima tem sido a



mais freqüentemente utilizada, devido principalmente a sua alta estabilidade por longos períodos de tempo à temperatura ambiente e em um amplo intervalo de pH; além de ser relativamente barata e disponível comercialmente em diferentes graus de pureza.

O mecanismo geral de catálise das peroxidases está ilustrado na Figura 4.



**Figura 4:** Ciclo catalítico da HRP na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [VEITCH, 2004].

Na primeira etapa do mecanismo, Figura 4, ocorre a clivagem do peróxido de hidrogênio, com formação de uma molécula de água enquanto o outro átomo de oxigênio fica ligado ao ferro(III) do grupo heme da enzima, o qual é oxidado e forma o composto I, representado por Fe<sup>IV</sup>(O)P<sup>+•</sup>. O composto I é uma espécie química com alta capacidade oxidante e, na ausência de doadores fortes de elétrons o composto I pode abstrair um elétron do substrato e se transformar no composto II, representado geralmente por Fe<sup>IV</sup>(O)P, que recebe um elétron de outra molécula de substrato e retorna à forma nativa. Nesta etapa, a perda de um elétron do substrato geralmente é acompanhada pela perda de um próton, formando um radical [VEITCH, 2004]. A histidina distal tem um papel chave no mecanismo

de formação do composto I, agindo como um catalisador ácido-base que garante a clivagem heterolítica da ligação O-O do peróxido. Os compostos I e II são bem caracterizados por diferentes técnicas, principalmente devido às suas características espectrais e relativa estabilidade, incluindo determinação de estrutura cristalina [GRAY, 2003]. Muitas informações sobre o mecanismo de ação dos citocromos P450 derivam de analogias com o bem caracterizado mecanismo das hemes peroxidases [LIPPARD, 1994;GRAY, 2003], além dos estudos com modelos.

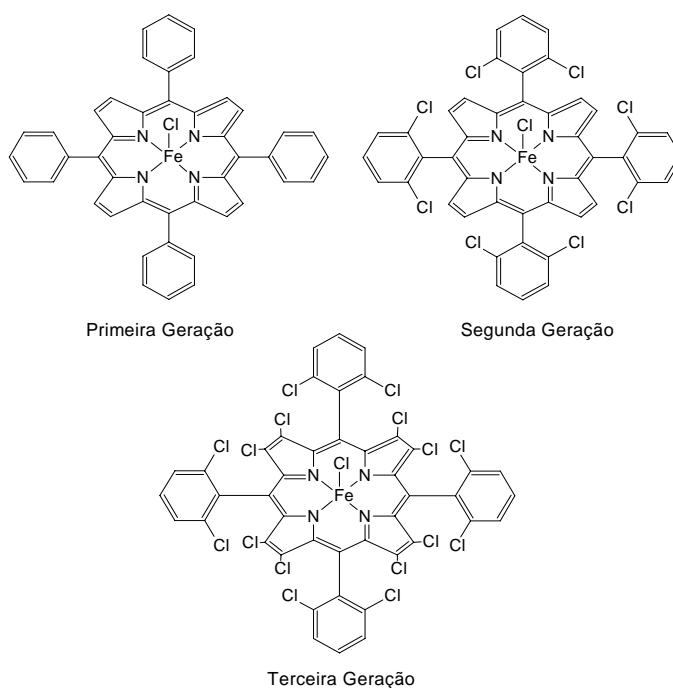
#### I.5. Compostos modelos do citocromo P450

Em um trabalho pioneiro em meados da década de 1970, Groves demonstrou que metaloporfirinas poderiam reproduzir reações de oxidação do citocromo P450 utilizando doadores de oxigênio simples como iodosilarenos, mimetizando, assim, o ciclo catalítico curto do citocromo P450 (Figura 3) [GROVES, 1979].

As metaloporfirinas tetra-aril substituídas como as usadas por Groves apresentavam, no entanto, uma degradação oxidativa muito rápida, especialmente na oxidação de substratos pouco reativos como os alcanos [DOLPHIN, 1997; SHELDON, 1994]. Em substituição a estas metaloporfirinas, classificadas posteriormente como catalisadores de primeira geração (Figura 5) [MEUNIER, 2000], novas porfirinas com substituintes volumosos, geralmente eletronegativos, nas posições *orto* dos grupos *meso*-arilas foram sintetizadas [LYONS, 1995; MANSUY, 2007], classificadas como catalisadores de segunda geração (Figura 5). Estas apresentavam maior estabilidade e, conseqüentemente, maior rendimento dos produtos oxidados (da ordem de 70 %). A presença destes substituintes mais eletronegativos tornou as metaloporfirinas mais resistentes ao ataque eletrofílico dos agentes oxidantes [GRAY, 1995; DORO, 2000; IDEMORI, 2005; GUEDES, 2006; SILVA, 2008]. Posteriormente foram

obtidas metaloporfirinas ainda mais resistentes pela substituição dos hidrogênios das posições  $\beta$ -pirrólicas dos anéis porfirínicos por substituintes mais eletronegativos (como F, Cl ou  $\text{NO}_2$ ). Estes catalisadores de terceira geração (Figura 5) são mais eficientes para a hidroxilação de alcanos lineares, pouco reativos, pois a introdução destes substituintes no anel pirrólico provoca um aumento na reatividade da espécie intermediária ativa ferro<sup>IV</sup>-oxo de alta valência [TRAYLOR, 1991].

As propriedades físicas e químicas das diferentes gerações de metaloporfirinas são fortemente influenciadas pelos grupos substituintes no macrociclo. As variações na conformação destes compostos causam alteração nas propriedades químicas como potenciais de redução, atividade catalítica e nas propriedades físicas como solubilidade e estabilidade dos estados excitados [DOLPHIN, 1997; MEUNIER, 1992, MEUNIER, 2000].



**Figura 5:** As diferentes gerações de catalisadores metaloporfirínicos [MEUNIER, 2000].

Quando se comparam modelos do citocromo P450 com a própria enzima percebe-se que há uma diferença significativa: a presença de uma matriz protéica nos sistemas biológicos. Esta matriz, como nas monooxigenases, é responsável pelo isolamento do grupo prostético, a ferro(III)protoporfirina IX, e desempenha diversas funções importantes como o controle da reatividade do oxidante ativo e prevenção da inativação da enzima através da agregação ou auto-oxidação da ferro(III)protoporfirina IX. Esta estrutura ainda fornece um ambiente hidrofóbico para a ligação do substrato e controla a acessibilidade do substrato à espécie ativa, aumentando a seletividade da reação de oxidação [FARIA, 2004, 2008, 2009; BARROS, 2008]. Estudos comparativos de seletividade e estabilidade com modelos sintéticos e sistemas naturais levaram à conclusão de que a seletividade origina-se dos efeitos estéricos impostos pelo ambiente do sítio ativo. Esse é o motivo pelo qual tem havido um intenso esforço no sentido de mimetizar a cavidade protéica das enzimas naturais [BEDIOUI, 1995].

Nos sistemas modelos permanecem algumas dificuldades a serem superadas: a recuperação, reutilização e o custo do catalisador. Uma alternativa para solucionar este problema tem sido a imobilização da metaloporfirina sobre uma superfície sólida, o que permite separar facilmente o catalisador dos reagentes e produtos. Deste modo combinam-se as vantagens de um catalisador heterogêneo com a alta atividade catalítica exibida por metaloporfirinas em sistema homogêneo, e tal catalisador poderia ser utilizado na oxidação de substratos orgânicos em larga escala. Suportar metaloporfirinas traz benefícios adicionais provenientes da estrutura do suporte por proporcionar um novo ambiente estérico para o catalisador, isolando o sítio ativo do mesmo e definindo o tipo de oxidação que deverá ocorrer [DURACZYNSKA, 2009; VRUBEL, 2009; Zhang, 2009; ZUCCA, 2010; GHIACI, 2010].

Assim, do ponto de vista da catálise, os refinamentos dos sistemas catalíticos incluem modificações dos substituintes nos anéis porfirínicos e ancoragem das metaloporfirinas em suportes sólidos inertes.

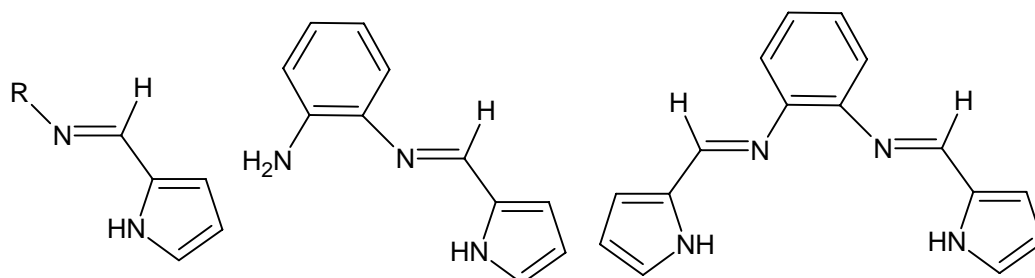
Muitos estudos vêm sendo publicados envolvendo metaloporfirinas imobilizadas em materiais sólidos como sílicas, argilas e polímeros, obtendo-se sistemas catalíticos eficientes para oxidação de hidrocarbonetos e outros compostos, como poluentes e fármacos, por diferentes oxidantes [LINDSAY SMITH, 1994; MONTELLANO, 1995; BEDIQUI, 1995; MANSUY, 1996; VINHADO, 2002; MACHADO, 2002; POTOWICZ, 2004; ZAMPRONIO, 2005; FARIA, 2004, 2009; HALMA, 2009; GHIACI, 2010]. Alguns destes sistemas podem ser recuperados e reutilizados, mantendo a atividade nas reações subseqüentes, com boas possibilidades de aplicação quando associados a oxidantes como o peróxido de hidrogênio [ZUCCA, 2008, 2010].

Entre os diferentes materiais usados para imobilizar catalisadores, nanopartículas magnéticas têm surgido muito recentemente como suportes inovadores, por possibilitarem fácil separação do catalisador do meio reacional pelo uso de um campo magnético [BO FU, 2009]. Nosso grupo também vem estudando este tipo de material para suporte de metaloporfirinas e complexos salen, com resultados muito animadores na oxidação de cicloocteno e limoneno [ASSIS, 2009].

#### I.6. Bases de Schiff (ligantes salen).

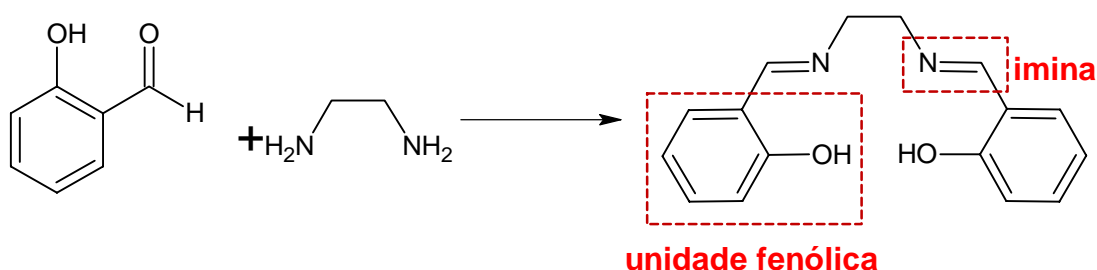
Bases de Schiff são compostos que apresentam um grupo imina em sua estrutura, como mostrado na Figura 6, e são tipicamente formados pela condensação de aminas primárias com aldeídos (esquema 1). As iminas resultantes ( $R_1HC=N-R_2$ ) participam da ligação com íons metálicos via par de elétrons livres do nitrogênio (hibridização  $sp^2$ ), embora a basicidade seja menor do que àquela das aminas (hibridização  $sp^3$ ) [GUPTA, 2008]. Bases de Schiff podem ser considerados “ligantes privilegiados” [JACOBSEN, 2003], pois

estabilizam diferentes metais em vários estados de oxidação, controlando o desempenho dos metais em grande variedade de transformações catalíticas [COZZI, 2004].



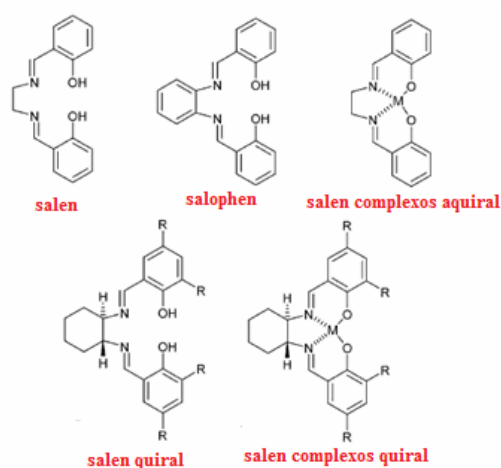
**Figura 6:** Exemplos de bases de Schiff di, tri e tetra-dentadas.

Em 1889, enquanto estudava os efeitos de diaminas em dicetonas, Combes preparou o primeiro ligante salen e seu complexo de cobre [SHERRINGTON, 1999]. Quando dois equivalentes de salicilaldeído foram combinados com um de diamina, uma base de Schiff foi produzida, chamado então de ligante salen. A palavra “salen” é um acrônimo bastante usado para denotar a família de compostos *bis*-imina tendo como estrutura um derivado do *N,N*-*bis*(salicilideno)etilenodiamina [BALEIZÃO, 2006]. Embora o termo salen tenha sido usado originalmente somente para descrever bases de Schiff tetradentadas derivadas da etilenodiamina, hoje o termo é mais usado na literatura para descrever a classe de ligantes *bis*-bases de Schiff tetradentados de [O, N, N, O], Figura 7.



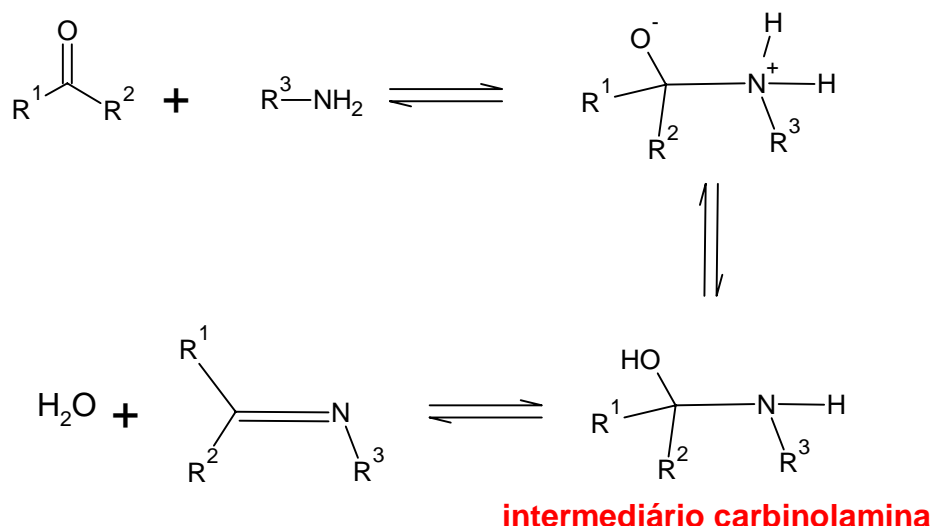
**Esquema 1:** Preparação do ligantes salen [BALEIZÃO, 2006].

A síntese destes ligantes e dos complexos metálicos derivados é relativamente simples e pode ser realizada em duas etapas. A primeira envolve a síntese do ligante salen através de condensação entre aldeídos e diaminas em diferentes condições reacionais e em diferentes solventes alcoólicos (Esquema 1). A reação de preparação do ligante salen é reversível (Esquema 2) e requer, geralmente, a remoção da água [TEIXEIRA, 2007]. A presença de agentes desidratantes normalmente favorece a formação da base de Schiff. A degradação da base de Schiff pode ocorrer durante a etapa de purificação, principalmente usando cromatografia em coluna de sílica gel, por hidrólise. Assim, o melhor método de purificação é por recristalização.



**Figura 7:** Diferentes ligantes salen e complexos M-salen [BALEIZÃO, 2006].

Na segunda etapa, muitos complexos salen podem ser obtidos através do tratamento da base de Schiff com o correspondente acetato do metal de interesse (mangânês ou ferro, por exemplo), normalmente em temperatura de refluxo. A purificação dos compostos obtidos nesta etapa também pode ser realizada por recristalização. Muitos destes complexos apresentam uma alta constante de complexação,  $\log K > 20$ , mostrando assim uma alta estabilidade [BALEIZÃO, 2006]. Em geral, ligantes e complexos salen são sólidos estáveis e podem ser estocados sem precauções.



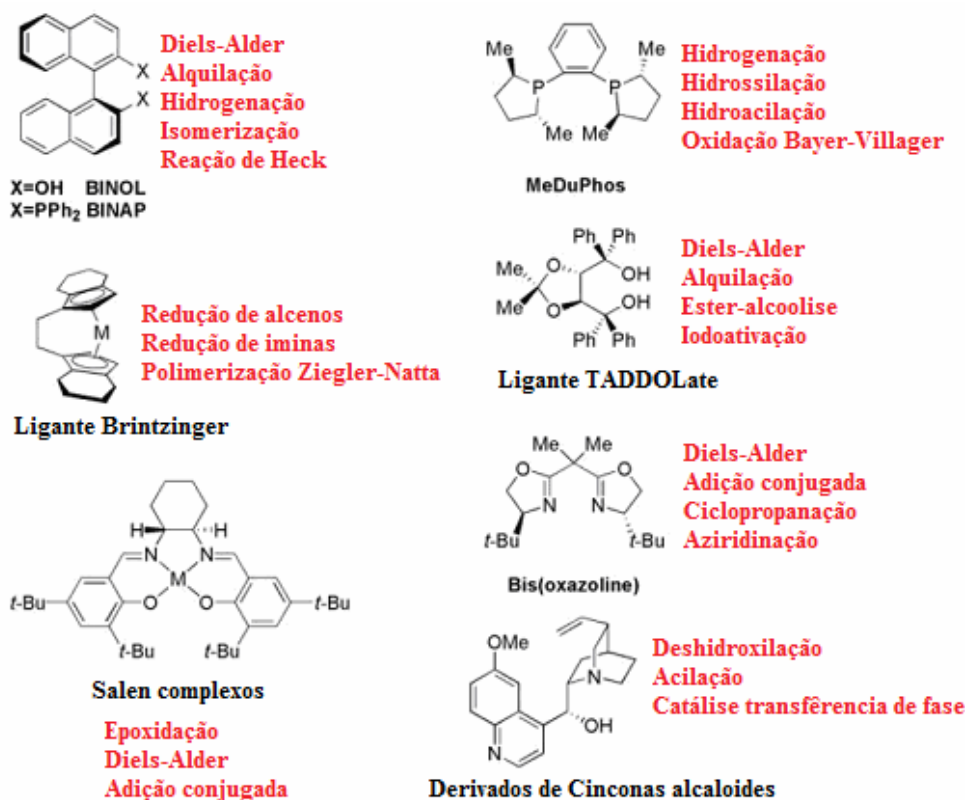
**Esquema 2:** Esquema da reação de formação do ligante salen, adaptado de [TEIXEIRA, 2007].

Bases de Schiff são utilizadas em diversos segmentos da química, por exemplo, na preparação de membranas de PVC como sensor para níquel (II) [GUPTA, 2008], mas o grande foco é sua utilização como catalisadores.

Desde a primeira síntese por Combes e seus colaboradores, ligantes salen e seus complexos metálicos têm sido sintetizados, caracterizados e gradualmente seu uso como catalisadores tem sido bastante reconhecido [SHERRINGTON, 1999]. Complexos salen de metais de transição são eficientes catalisadores em reações em meio homogêneo e heterogêneo e a atividade desses complexos variam de acordo com o tipo de ligantes, sítios de coordenação e íon metálico. A atividade catalítica destes complexos metálicos pode ser avaliada em diversos tipos de reações, tais como, polimerização de olefinas [SCOTT, 2002]; abertura de anel e polimerização [COATES, 2002]; alquilação alílica [BRUNEL, 1998]; epoxidação de alcenos [MASTERI-FARAHANI, 2010; BIBAL, 2010]; oxidação de alcanos [ASSIS, 2010]; oxidação de fármacos [MAC LEOD, 2007, 2008].

Na Figura 8 são mostrados alguns ligantes e complexos com bases de Schiff e seus respectivos usos em catálise.





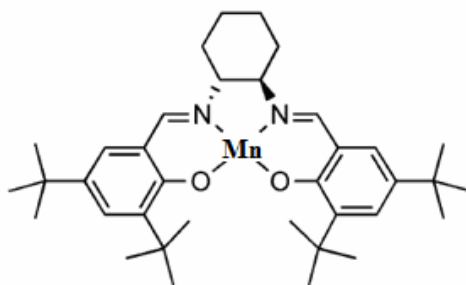
**Figura 8:** Exemplos de ligantes e complexos com bases de Schiff e suas utilizações como catalisadores [JACOBSEN 2003].

### I.7. Catalisador de Jacobsen

Vários íons metálicos formam complexos com ligantes salen, mas somente alguns íons metálicos (crômio, manganês, níquel, rutênio e ferro) têm sido utilizados como catalisadores de epoxidação [URSAL, 2010; DONG, 2010; MITRA, 1999; HATEFI, 2009; ANDERSON, 2006]).

Na década de 1990, Jacobsen e Katsuki sintetizaram um complexo manganês salen quiral, contendo grupos *tert*-butil nas posições 3, 3', 5, 5' e um substituinte cicloexano nos carbonos C1'' e C2'', o qual ficou conhecido como catalisador de Jacobsen (Figura 9). Este catalisador foi avaliado comercialmente como o “reagente do ano de 1994” e até hoje é considerado um catalisador eficiente para epoxidação enantiosseletiva de olefinas [WECK,

2006]. Uma vantagem deste complexo é sua simples preparação, podendo ser sintetizado em larga escala (da ordem de quilogramas) com baixo custo (US\$ 32,40/ grama) [Sigma-Aldrich Handbook 2009-2010].



**Figura 9:** Estrutura do catalisador de Jacobsen.

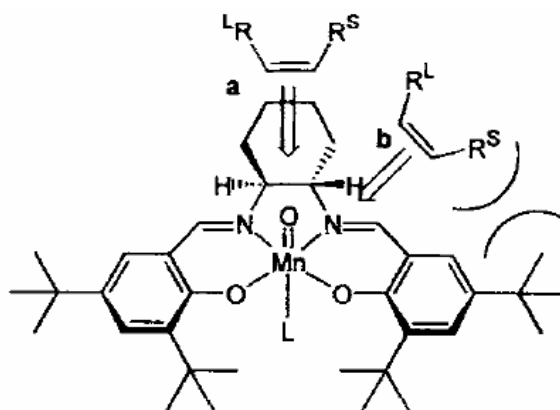
Epoxidações enantiosseletivas de olefinas simples usando o catalisador de Jacobsen fornecem rendimentos da ordem de 97 % com 98 % de excesso enantiométrico, dependendo do substrato [CASTELLANOS, 2007]. O método tipicamente envolve de 2 % a 5 % do catalisador em mols, em solvente orgânico como diclorometano, um doador de oxigênio, que pode ser um oxidante aquoso ou um perácido orgânico, por exemplo, hipoclorito de sódio e ácido *m*-cloroperbenzóico. Em ambos os casos a presença de um aditivo, como 4-fenilpiridina N-óxido ou N-metilmorfolina N-óxido, tem efeito significativo na velocidade, no rendimento e na enantiosseletividade da epoxidação. O papel primário destes aditivos é evitar a formação de um dímero não reativo,  $\mu$ -oxo-Mn<sup>IV</sup> [SERRIGTON, 1999].

#### I.8. Mecanismo de epoxidação catalisado por Mn-salen e espécies intermediárias envolvidas

A epoxidação seletiva de alcenos não funcionalizados tem sido o maior desafio na síntese orgânica durante muitos anos. O catalisador de Jacobsen (Figura 9) catalisa a epoxidação de uma variedade de olefinas não funcionalizadas com alta enantiosseletividade

[JACBSEN, 2003]. Em particular, alcanos conjugados *cis*-1,2-dissubstituídos são epoxidados com alto excesso enantiomérico. O alto grau de indução assimétrica exibido pelos Mn-salen tem levado a um intenso estudo e possível elucidação dos mecanismos destas reações [GILHEANY, 2005].

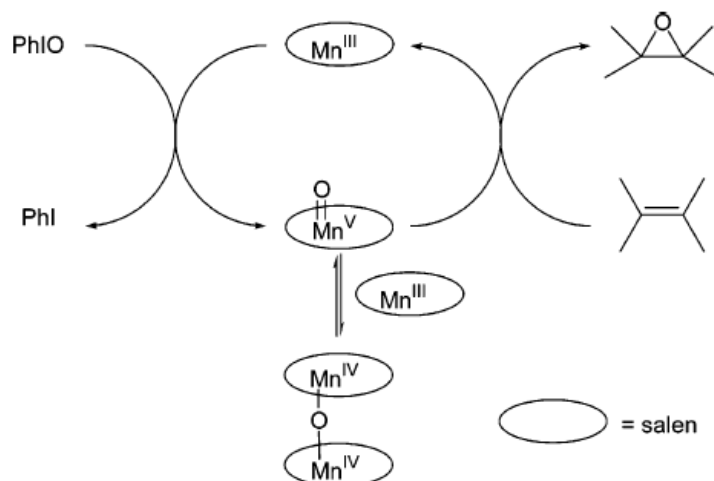
A epoxidação utilizando o catalisador de Jacobsen tem sido assunto de muitas revisões detalhadas [LINDE, 2002; GILHEANY, 2005; JONSSON, 2006] e ocorre por um mecanismo regido pela estereoquímica do complexo. O mecanismo envolve a formação de um oxo complexo,  $Mn^V=O$  [LINKER, 1997]. O catalisador apresenta um sítio ativo que é extremamente enantiosseletivo para a oxidação de olefinas *cis*-substituídas. Duas hipóteses de aproximação da olefina ao sítio ativo foram propostas e estão ilustradas na Figura 10: Jacobsen propôs que a olefina atacaria o catalisador pela direção perpendicular à ponte diimina, já que o menor substituinte da olefina estaria do mesmo lado do hidrogênio do centro quiral; Katsuki, por sua vez, propôs que o ataque seria paralelo (ou quase a 45°) à ponte diimina, devido às interações das nuvens eletrônicas  $\pi$ - $\pi$ . Apesar dessas diferenças, ambos os modelos explicam os resultados obtidos experimentalmente. Além do fator estérico, o caráter eletrônico do catalisador desempenha um importante papel: estudos de Jacobsen indicam que se os substituintes da olefina forem doadores, a enantiosseletividade aumenta consideravelmente. Isso acontece devido à estabilização do complexo  $Mn^V=O$  formado como intermediário reativo, o que resulta em uma preferência por esse caminho reacional e explica o aumento da enantiosseletividade [LINKER, 1997].



**Figura 10:** Possíveis rotas de ataque de olefinas dissubstituídas: a) proposta por Jacobsen b) proposta por Katsuki [LINKER, 1997].

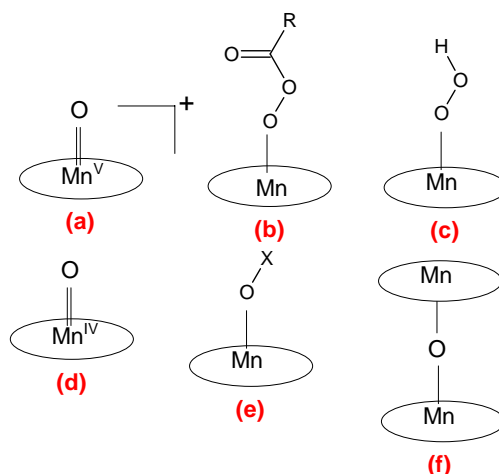
No final de 2009, Corey e colaboradores [COREY, 2009] apresentaram uma análise das características fundamentais da epoxidação catalisada pelo catalisador de Jacobsen e variáveis que afetam a enantiosseletividade, ganhando entendimento mais profundo dos caminhos preferenciais desta reação. Uma das questões mais relevantes observada foi que a enantiosseletividade da epoxidação catalisada por Mn-salen não depende somente da condição da reação, mas também da natureza do oxidante, por exemplo, PhIO ou NaOCl [COREY, 2009]

Vários intermediários têm sido propostos para a transferência do oxigênio para o substrato, mas Kochi e colaboradores [GILHEANY, 2005] mostraram que há uma forte evidência de que o oxidante efetivo seja uma espécie  $Mn^V(O)$  e  $\mu$ -oxo- $Mn^{IV}$ , como mostra o ciclo catalítico, na Figura 11.



**Figura 11:** Ciclo catalítico para a epoxidação de alcenos por Mn-salen proposto por Kochi e colaboradores [GILHEANY, 2005].

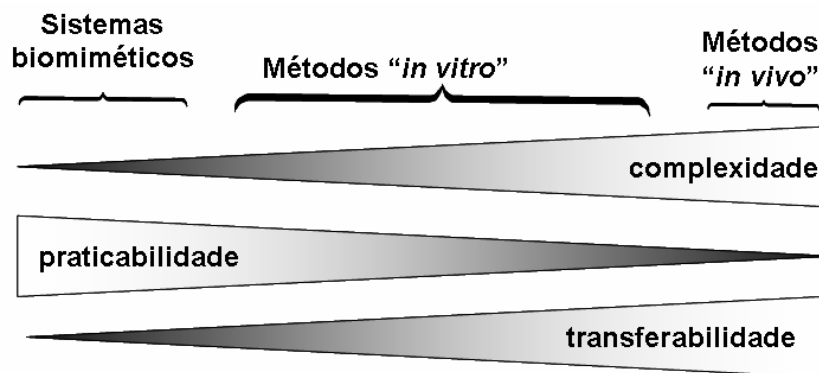
O intermediário  $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{-(salen)}$  (Figura 12a) é atualmente considerado como o maior agente transferidor de oxigênio na reação [COREY, 2009], embora esta espécie seja muito instável para ser isolada [GILHEANY, 2005]. Uma espécie detectada por UV e identificada como um dímero  $\mu\text{-oxo}$  (Figura 12f), foi proposta inicialmente como espécie catalítica, mas sua velocidade de decomposição foi mais baixa que a velocidade de epoxidação. Posteriormente, Plattner e colaboradores obtiveram evidências diretas das espécies  $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{O})\text{-salen}$  (Figura 12a) e do dímero  $\mu\text{-oxo}$  (Figura 12f) (com 2 ligantes PhIO) através de experimentos de espectrometria de massas (MS-ES) e MS-MS [GILHEANY, 2005]. Entretanto, existem outras espécies oxidantes que podem também atuar como transferidoras de oxigênio, ao menos em determinadas condições. Estas espécies incluem acilperoxo-Mn-salen (Figura 12b), hidropoxo-Mn-salen (Figura 12c),  $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-salen}$  (Figura 12d) e adutos como PhIO-Mn-salen e ClO-Mn-salen (Figura 12e). Ainda não há um consenso quanto à natureza de todas as espécies presentes no ciclo catalítico, conforme se observa em vários artigos e revisões atuais [COREY, 2009].



**Figura 12:** Espécies propostas como intermediários catalíticos [GILHEANY, 2005].

### I.9. Metaloporfirinas e Mn-salen como catalisadores da oxidação de fármacos.

No desenvolvimento de um novo fármaco, uma questão crucial é elucidar a via metabólica dos candidatos a fármacos no organismo humano. A principal rota de eliminação é uma biotransformação enzimática, a qual é, em muitos casos, iniciada por reações de oxidação catalisadas pelas enzimas da superfamília do citocromo P450 [LOHMANN, 2008]. O rápido aumento do número de novos derivados de compostos químicos nos anos recentes requer técnicas rápidas de separação que forneçam informações confiáveis e facilmente acessíveis sobre a biotransformação dos candidatos a fármacos [SUGIYAMA, 2005; MURESAN, 2009]. Em um processo de desenvolvimento, por razões econômicas, é importante executar esses testes em um estágio inicial para excluir, o mais breve possível, candidatos a fármacos não apropriados. Como consequência, muitos sistemas modelos químicos e enzimáticos têm sido desenvolvidos visando mimetizar processos metabólicos “*in vitro*”, a fim de desenvolver uma simulação satisfatória da situação “*in vivo*”. Um método já estabelecido “*in vitro*” é baseado em matrizes contendo CYP, fatias de fígado ou microsossomos [LOHMANN, 2008]. Uma regra que se aplica a todos os sistemas “*in vitro*” é que a complexidade está relacionada diretamente e a praticidade inversamente à transferabilidade para uma situação “*in vivo*” (Figura 13) [LOHMANN, 2008].

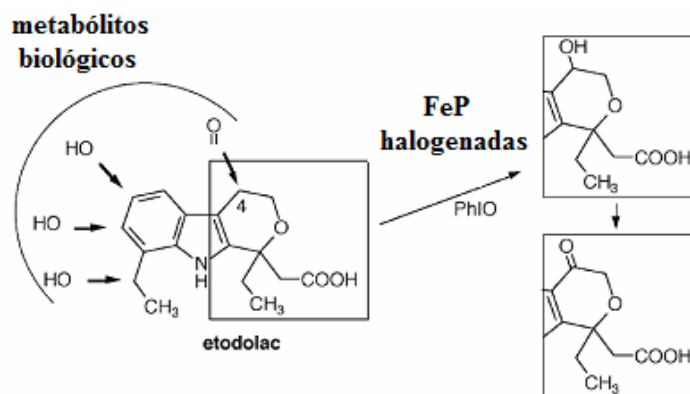


**Figura 13:** Correlação entre modelos biomiméticos, métodos “*in vitro*” usando tecido contendo CYP e sistemas “*in vivo*” [LOHMANN, 2008].

Modelos “*in vitro*” para o metabolismo de fármacos seriam uma representação da situação no fígado humano, com uma máxima extensão possível, considerando que o fígado é o órgão predominante na biotransformação de xenobióticos. Assim, métodos bem estabelecidos são geralmente baseados em enzimas CYP originadas do fígado. Geralmente os métodos usados são discutidos com respeito à sua transferabilidade para o organismo vivo. O sistema que melhor se assemelha ao fígado intacto em uma espécie viva é o próprio fígado perfurado. Entretanto, este é um modelo delicado, visto que sua manipulação é difícil e fornece uma pobre reprodutibilidade. Além disso, poucos animais ainda estão disponíveis para a extração do fígado. Fatias de fígado ainda mantêm um arranjo espacial do fígado intacto e conexões célula-célula, mas são necessárias técnicas específicas e equipamentos caros para a construção de um modelo mais próximo do real. Além disso, as células nas extremidades das fatias do fígado são degradadas e o substrato penetra inadequadamente. Assim, estes métodos são extremamente complexos o que, às vezes, inviabilizam o processo [LOHMANN, 2008].

Outra forma de simular o metabolismo de fármacos é a utilização de modelos biomiméticos sintéticos. A utilização de modelos biomiméticos permite um estudo relativamente simples da atividade intrínseca do sítio ativo das enzimas, como citocromo P450 e peroxidases,

além de fornecerem informações importantes, como por exemplo, sobre o mecanismo e possíveis rotas do metabolismo de fármacos exógenos. A utilização destes sistemas pode também ser conveniente para checar o comportamento de fármacos em condições oxidativas e preparar alguns dos diferentes metabólitos possíveis em quantidades suficientes para caracterizações e para testes farmacológicos e toxicológicos [BERNADOU, 2004]. Um exemplo é a oxidação biomimética do etodolac, catalisada por diferentes metaloporfirinas sintéticas, que podem ser usadas como catalisadores eficientes na síntese regioselectiva de dois diferentes metabólitos, 4-hidroxi-etodolac e 4-oxo-etodolac [BERNADOU, 2004], como mostrado na Figura 14.

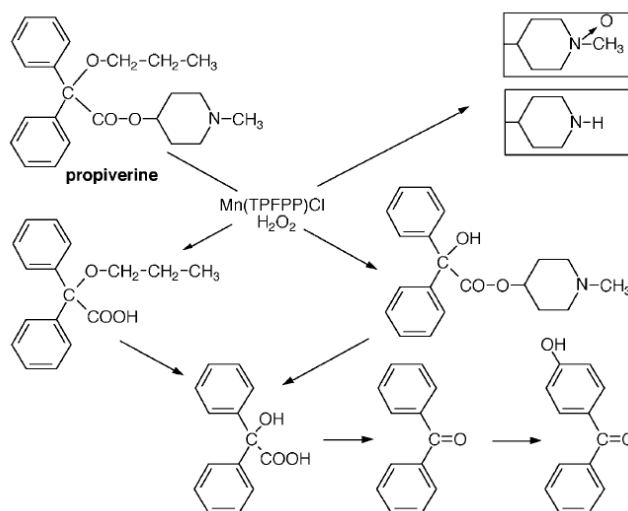


**Figura 14:** Oxidação biomimética do etodolac em comparação com metabolismo “*in vivo*” [BERNADOU, 2004].

Metaloporfirinas sintéticas têm sido intensivamente utilizadas como modelos biomiméticos para estudos de metabolismo oxidativo e para uma potencial síntese de metabólitos de fármacos e de outros xenobióticos (mutagênicos e agroquímicos). Como exemplos podem ser citados os estudos de metabolismo oxidativo “*in vitro*” dos fármacos lindocaína, antergan, ibuprofeno, carbamazepina, entre outros [BERNADOU, 2004, FARIA, 2009], utilizando como modelos biomiméticos metaloporfirinas de 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup> gerações. Estes estudos mostraram que um controle das reações pode levar a produção de determinado metabólito de interesse, o que não pode ser realizado em condições normais. A habilidade



biomimética destes compostos pode ser constatada ao se observar que os 15 metabólitos formados pela reação da  $Mn(TFPP)X/H_2O_2$ /piridina com propiverin e bezilato de 1-metil-4-piperidil são praticamente os mesmos obtidos “*in vivo*” no metabolismo de ratos (Figura 15) [BERNADOU, 2004].



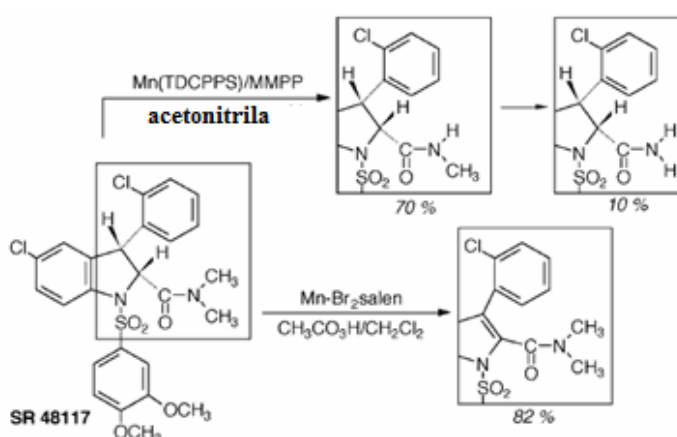
**Figura 15:** Oxidação biomimética do propiverin [BERNADOU, 2004].

Nosso grupo de pesquisa tem estudado a oxidação de vários fármacos como cloroquina, [SANTOS, 2005], isoniazida [GUEDES, 2006] e carbamazepina [FARIA, 2008; MAC LEOD, 2007] usando metaloporfirinas como catalisadores. Nestes estudos, vários metabólitos foram identificados, incluindo aqueles observados “*in vivo*”. No caso da cloroquina, observou-se que substituintes nos anéis *meso*-arilas da porfirina, capazes de interagir com o fármaco através de interações  $\pi$ - $\pi$  e interações eletrostáticas (como os substituintes carbóxi da porfirina e o grupo amino da cloroquina) têm um papel fundamental na catálise, com aumento nos rendimentos e seletividade dos produtos oxidados. Também nos estudos de oxidação da isoniazida catalisada por metaloporfirinas estas interações se mostraram importantes para obtenção de altos rendimentos e seletividade [GUEDES, 2006].

Metaloporfirinas imobilizadas em suportes sólidos, idealizando um modelo mais elegante da enzima, uma vez que o suporte fornece um ambiente que pode mimetizar a cavidade protéica da enzima, também produziram os metabólitos semelhantes ao sistema natural e ainda levaram a uma melhora significativa nos rendimentos catalíticos da oxidação da carbamazepina comparados às metaloporfirinas em meio homogêneo [FARIA, 2008].

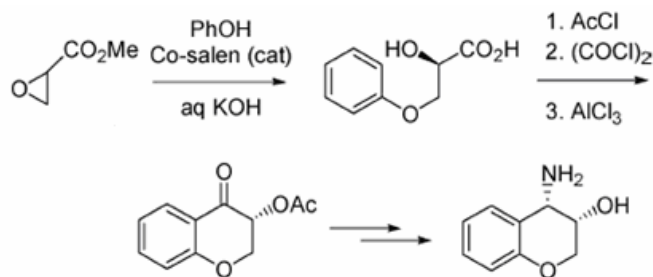
Além de modelos metaloporfínicos, outros complexos que estão recebendo um grande destaque nesta área são os complexos salen. Estes complexos têm sido utilizados como modelos biomiméticos [MAC LEOD, 2008] e também como sondas no estudo do metabolismo oxidativo, como por exemplo, na oxidação do SR-48117, um antagonista da vasopressina (Figura 16). A modulação das condições da reação (catalisador, doador de oxigênio, natureza do meio reacional, etc) leva a diferentes produtos e rendimentos variados e, assim, pode aumentar a seletividade para os metabólitos de interesse [BERNADOU, 2004].

Complexos salen também podem ser utilizados na síntese de fármacos, como na carbonilação de alcoóis e alcenos na produção do ácido arilpropiónico e seus ésteres, que são usados como anti-inflamatórios [GUPTA, 2008].



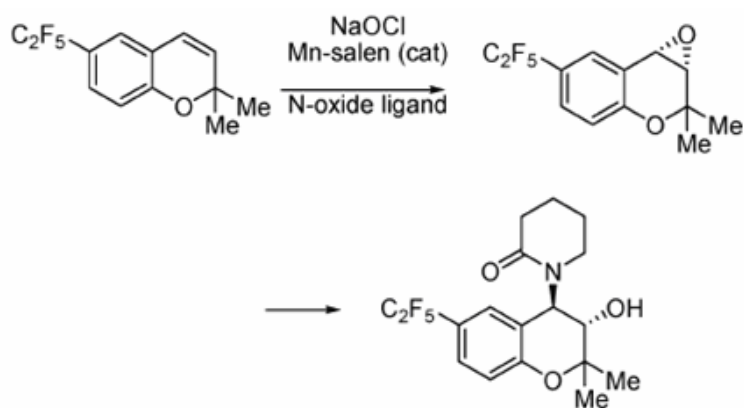
**Figura 16:** Modulação da reação de oxidação do SR-48117 em diferentes sítios, dependendo da condição experimental [GUPTA, 2008].

Outro exemplo é a utilização de um Co-salen na preparação do *cis*-aminocromanol (Figura 17), descrito por Hansen e colaboradores, conseguindo um excesso enantiomérico de 95 % [CARON, 2006].



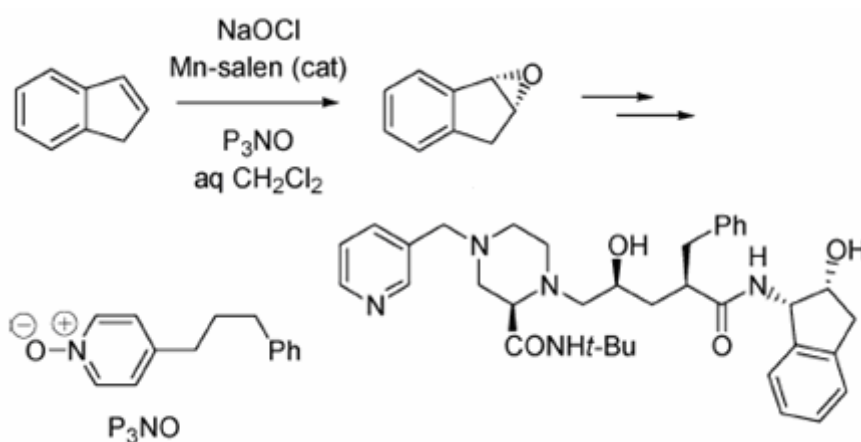
**Figura 17:** Preparação do *cis*-aminocromanol utilizando em uma das etapas um Co(salen), como catalisador [CARON, 2006].

Um complexo Mn-salen foi também usado na oxidação do cromoneno para gerar o epóxido correspondente, que é precursor de um ativador do canal de potássio BRL 55834 (Figura 18) [CARON, 2006].



**Figura 18:** Preparação do ativador do canal de potássio BRL 55834 [CARON, 2006].

Por ser um catalisador enantiosseletivo de grande destaque, reações que utilizam o catalisador de Jacobsen se caracterizam por serem métodos excelentes para a síntese de intermediários quirais e metabólitos na preparação de compostos farmacêuticos. Senanayake e colaboradores utilizaram o catalisador de Jacobsen para preparar o epóxido indeno com excesso enantiomérico de 88 %, que é um precursor do indinavir, utilizado como inibidor da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), Figura 19 [CARON, 2006].



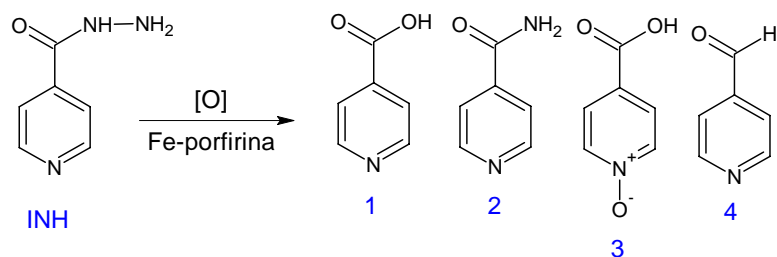
**Figura 19:** Preparação do indinavir catalisada por um complexo Mn-salen [CARON, 2006].

O uso do catalisador de Jacobsen como modelo do citocromo P450 na oxidação biomimética de fármacos começou a ser explorado por nosso grupo alguns anos atrás, pela Dra. Tatiana C.O. Mac Leod e Dra. Débora F.C. Guedes. Excelentes resultados foram obtidos na oxidação da carbamazepina, primidona, ibuprofeno e fluoxetina [MAC LEOD, 2006, 2007; 2008; GUEDES, 2006]. Entretanto, para desenvolver um método de obtenção de metabólitos destes fármacos baseados na catálise por complexos salen, vários estudos devem ser desenvolvidos combinando catalisadores modulados com grupos substituintes eficazes, oxidantes e condições reacionais, que possam permitir a obtenção de rendimentos aceitáveis dos produtos, que viabilizaria procedimentos em escala economicamente viável.

## I.10. Fármacos

*Isoniazida*

Isoniazida (INH) é um fármaco importante e extensamente usado no tratamento da tuberculose. Nos últimos anos a incidência de tuberculose em países industrializados e, principalmente nos países em desenvolvimento, tem aumentado consideravelmente [MACCARI, 2004]. Esse aumento se deve ao surgimento da resistência “multi-fármaco” por parte do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e a associação deste bacilo MTB ao vírus HIV. INH é considerada uma pró-droga ativada pela enzima *Mycobacterium tuberculosis* KatG. Esta hemoproteína tipo catalase-peroxidase catalisa a oxidação da INH, mas, apesar dos esforços recentes, a natureza exata dos intermediários ativos e o mecanismo de ativação deste fármaco ainda são uma questão de debate. Como nenhum dos derivados estáveis observados na conversão da INH pela KatG tem mostrado efeito bactericida, por exemplo, ácido isocotínico, isocotinamida e isocotinaldeído, o mecanismo proposto para atividade da INH supõe uma reação de uma espécie intermediária com  $\beta$ -adenina-nicotinamida dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>/NADH), que é o cofactor da proteína redutase de cadeia longa 2-*trans*-enoil-acil, InhA, uma enzima chave envolvida na biossíntese dos ácidos graxos de cadeia longa e ácidos micólicos, componentes específicos das paredes celulares micobacteriais [MEUNIER, 2001, 2002]. A formação do adulto covalente INH-NAD(H) como inibidor competitivo poderia causar perda da atividade da InhA. Os principais produtos da oxidação “*in vivo*” da INH catalisada pelo citocromo P450 são: ácido isonicotínico (1), isonicotinamida (2), ácido isonicotínico-N-óxido (3) e piridina-4-carboxialdeído (4) (Figura 20), sendo o ácido, produto (1), o principal [MEUNIER, 2001].



**Figura 20:** Produtos de oxidação da INH “*in vivo*” catalisada pelo citocromo P450 [MEUNIER, 2001].

A oxidação da INH por vários doadores de oxigênio (peróxido de hidrogênio, iodosilbenzeno, *tert*-butil hidroperóxido, ácido *meta*-cloroperoxibenzóico), catalisada por metaloporfirinas contendo diferentes substituintes, foi realizada anteriormente em nosso grupo [GUEDES, 2006]. Os resultados revelaram que os sistemas metaloporfirínicos são bons modelos biomiméticos para oxidação deste fármaco, uma vez que os mesmos produtos obtidos nos organismos vivos foram observados, sendo o ácido isonicotínico gerado preferencialmente em relação aos demais, isonicotinamida e 4- piridinacarboxaldeído. A partir dos resultados foram propostas rotas do provável mecanismo de oxidação da INH, buscando um paralelo com o que ocorre com este fármaco nos sistemas enzimáticos “*in vivo*” [GUEDES, 2006].

### *Cloroquina*

A malária ou paludismo é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles* [GARCIA, 2010]. A malária mata 3 milhões de pessoas por ano [SANTOS, 2005], uma taxa só comparável à da SIDA/AIDS, e afeta mais de 500 milhões de pessoas todos os anos. É a principal parasitose tropical e uma das mais freqüentes causas de morte em crianças nesses países, com um milhão de crianças com menos de 5 anos a cada ano. Segundo a OMS, a malária mata uma criança africana a cada 30 segundos, e muitas crianças que sobrevivem a

casos severos sofrem danos cerebrais graves e têm dificuldades de aprendizagem [SANTOS, 2005].

A malária maligna, causada pelo *P. falciparum* é uma emergência médica. As outras malárias são doenças crônicas. O tratamento farmacológico da malária baseia-se na susceptibilidade do parasita aos radicais livres e substâncias oxidantes, morrendo em concentrações destes agentes inferiores às mortais para as células humanas. Os fármacos usados aumentam essas concentrações [COINTEAUX, 2003].

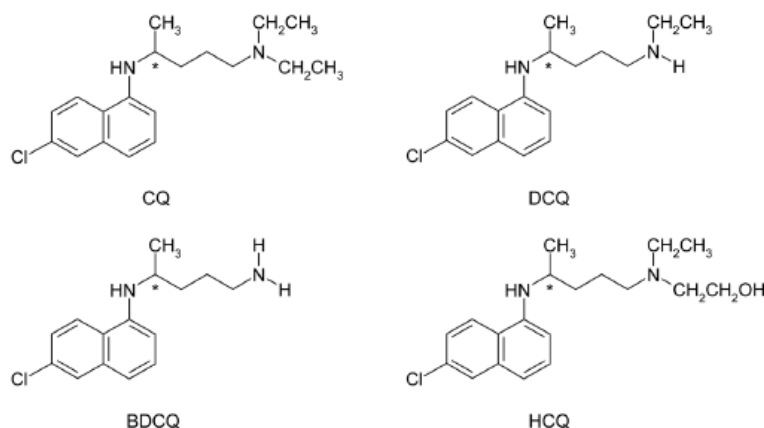
A quinina (ou o seu isômero quinidina), um medicamento antigamente extraído da casca da *Cinchona*, é ainda usada no seu tratamento. No entanto, a maioria dos parasitas já é resistente às suas ações, razão pela qual esta droga foi suplantada por outras sintéticas mais eficientes, como quinacrina, cloroquina, e primaquina. É freqüente o uso de coquetéis (misturas) de vários destes fármacos, pois há parasitas resistentes a qualquer um deles por si só. A resistência torna a cura difícil e cara [COINTEAUX, 2003; O'NEILL, 1998].

Cloroquina (CQ) tem sido o principal fármaco utilizado na profilaxia e tratamento da malária nas últimas décadas, apesar do surgimento de cepas resistentes, especialmente a partir de *Plasmodium falciparum* [MOSQUEIRA, 2010]. Mais recentemente este fármaco tem sido empregado no tratamento de doenças imunológicas, por exemplo, artrite reumatóide [MOSQUEIRA, 2010]. Embora CQ tenha sido utilizada por muitos anos, o seu mecanismo de ação ainda não foi esclarecido. CQ é um fármaco quiral e é administrado como uma mistura racêmica. Os principais metabólitos da CQ “*in vivo*” são desetilcloroquina (DCQ) e *bis*-desetilcloroquina (BDCQ) (Figura 21), ambos farmacologicamente ativos e produtos de desalquilação na amina terciária da cadeia lateral alquila do fármaco [BONATO, 2005].

É de se supor que o metabolismo destas drogas seja complexo, uma vez que estes compostos possuem vários grupos reativos em sua estrutura (Figura 21). Estudos recentes do papel de diversas sub-famílias do citocromo P450 na produção de metabólitos oxidados destas

drogas vêm sendo realizados. Estes apontam os metabólitos como responsáveis pela sua toxicidade em animais e humanos [FOLEY, 1998]. Como estes metabólitos não são comerciais, existe um grande apelo para o desenvolvimento de métodos alternativos para obtenção destes compostos.

A oxidação da cloroquina por PhIO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e *m*-cpba também foi estudada anteriormente em nosso grupo, utilizando como catalisadores ferro(III) porfirinas *meso*-fenil substituídas e a FePPIX [SANTOS, 2005]. O principal produto obtido em todos os sistemas estudados foi a DCQ. Este é também o principal produto “*in vivo*” da oxidação deste fármaco catalisada por CYP. Os resultados destes estudos também evidenciaram a importância da interação eletrostática metaloporfirina/fármaco para o sucesso da catálise.



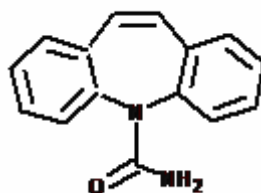
**Figura 21:** Estruturas da CQ, DCQ, BDCQ e HCQ.

### *Carbamazepina*

A carbamazepina, (CBZ, 5-carbamoil-5H-dibenzapina, Carbatrol® e Tegretol®, Figura 22), tem sido um dos fármacos mais freqüentemente prescrito para o tratamento da epilepsia, sendo consumido na Inglaterra em quantidades superiores a 40 toneladas ao ano [VOGNA, 2004]. Entretanto, o uso deste fármaco está associado com uma variedade de reações adversas que incluem problemas cutâneos, imunológicos, renais e hepatológicos.

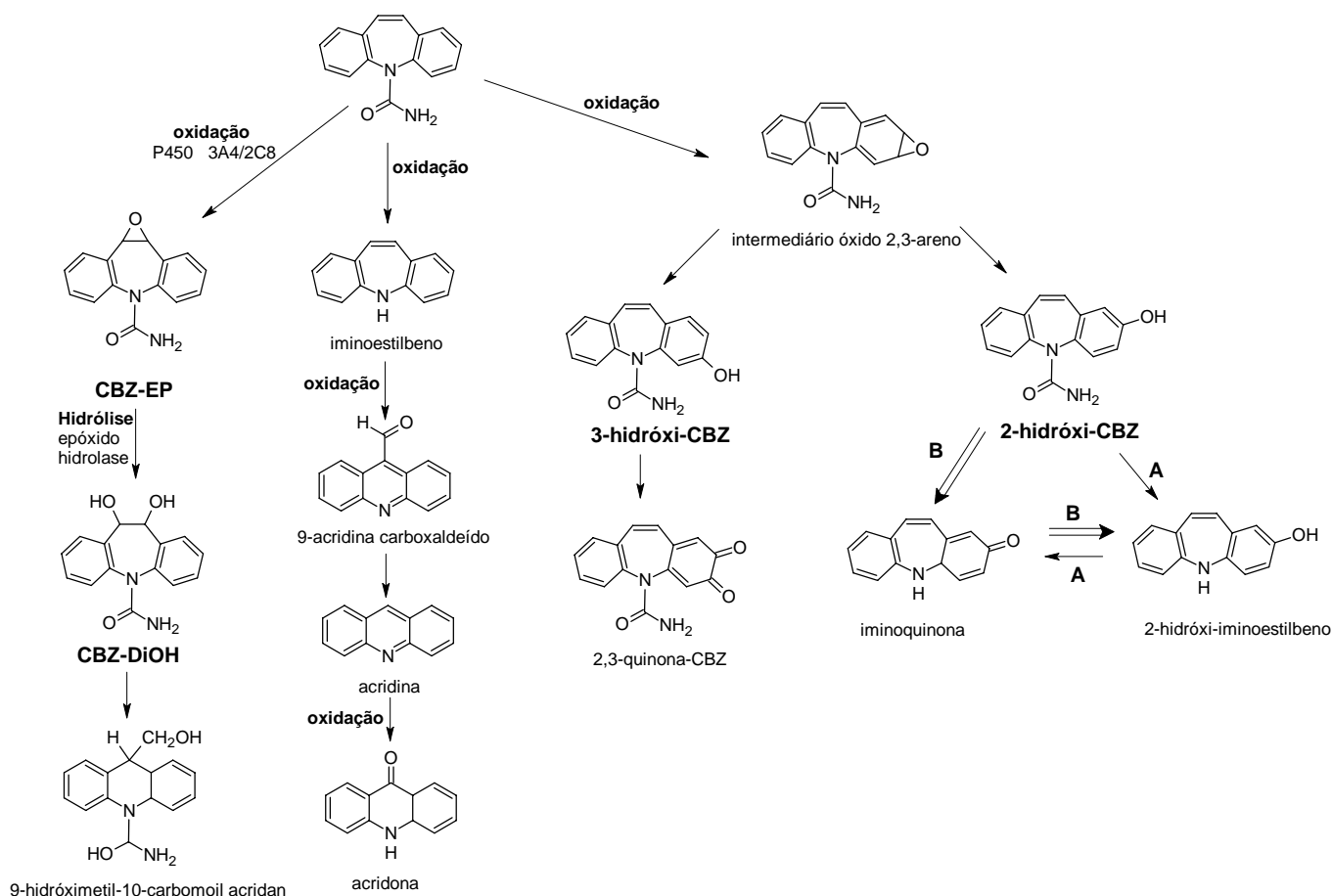


Embora o mecanismo destas reações seja desconhecido, acredita-se que resultem da formação de metabólitos reativos [PEARCE, 2002]. Intermediários reativos, tais como óxido arenos, quinonas e 2-hidróxi-iminoestilbeno têm sido propostos como as espécies responsáveis pela toxicidade e efeitos adversos observados, embora a prova definitiva seja difícil de ser obtida, pois os microsossomos humanos convertem a CBZ em metabólitos capazes de ligar em proteínas [PEARCE, 2002].



**Figura 22:** Estrutura da carbamazepina (CBZ).

A CBZ é quase completamente metabolizada no fígado, através de três processos metabólicos principais (Figura 23) com pelo menos 30 metabólitos identificados na urina humana e de ratos, na forma livre e conjugados [BRETON, 2005]. A via metabólica principal é a oxidação por enzimas do sistema do citocromo P-450 para formar a carbamazepina 10,11-epóxido (CBZ-EP), a qual é também dotada de propriedades anticonvulsivantes (Figura 23) [BRETON, 2005]. A hidrólise da CBZ-EP para carbamazepina *trans*-diol (CBZ-OH) é catalisada pela enzima epóxido hidrolase. Estudos “*in vitro*” com microsossomos de fígado humano também mostram a formação do 9-hidroximetil-10 carbomoil acridan como um menor metabólito da via principal [MYLLYNEN, 1998].



**Figura 23:** Metabolismo da carbamazepina “*in vivo*” [BRETON, 2005].

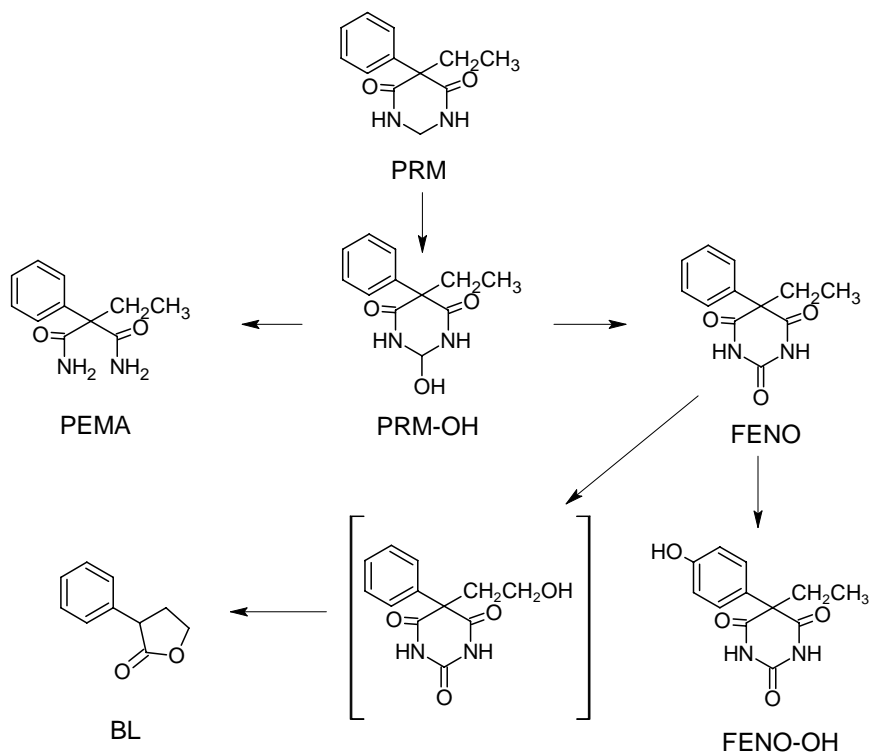
Apesar das intensas pesquisas com este anticonvulsivante, muitas questões ainda permanecem, tais como a elucidação dos mecanismos que tentam explicar a formação de novos metabólitos, identificação de intermediários reativos e em quais fases do processo de detoxificação e/ou transformação do composto há participação do P450. Além disso, o uso de CBZ neste estudo é interessante para uma avaliação comparativa dos vários sistemas catalíticos empregados.

A investigação do mecanismo catalítico de oxidação da CBZ em solução aquosa já foi realizada utilizando metaloporfirinas carregadas como catalisadores. Esta reação resultou em altas conversões (99 %) e rendimentos (75-80 %) de epóxido após 1 h de reação com o uso de  $\text{KHSO}_5$  como oxidante [BERNADOU, 2004]. Outro estudo com este fármaco utilizou a metaloporfirina  $\text{Mn(III)TMPyP}$  e *m*-cpba, convertendo a CBZ para o CBZ-EP com rendimentos de 93 % [GROVES, 1997].

A atividade catalítica de metaloporfirinas e complexos salen (catalisador de Jacobsen) na oxidação da CBZ, utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBOOH, *m*-cpba e PhIO como doadores de oxigênio foi investigada anteriormente em nosso grupo [MAC LEOD, 2007; 2008; FARIA, 2008.]. Nestas reações foi produzido apenas o 10,11-epóxido-carbamazepina (CBZ-EP), que corresponde ao principal metabólito obtido no metabolismo “*in vivo*” catalisado pelo P450, indicando que os sistemas catalíticos utilizados são excelentes modelos biomiméticos desta enzima. Observou-se que a formação de CBZ-EP é dependente do oxidante e do pH do meio, principalmente nas reações com peróxido de hidrogênio, resultando em mecanismos de clivagem homolítica ou heterolítica conforme o pH da reação. Os oxidantes *m*-cpba e TBOOH mostraram que a natureza dos substituintes ligados ao grupo –OOH do peróxido exerce grande efeito na oxidação da CBZ.

### *Primidona*

A primidona (PRM, 5-etilexaidro-4,6-dioxo-5-fenilpirimidina, Figura 24) é um barbitúrico usado desde o início dos anos 50 e tem se mostrado eficaz no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas, embora este medicamento apresente ação sedativa. A PRM é metabolizada pelo citocromo P-450 em fenobarbital (FENO) e feniletilmalonamida (PEMA) (Figura 24) [FERRANTI, 1998]. Os metabólitos (FENO e PEMA) possuem ações farmacológicas semelhantes à substância original, assim, os metabólitos ativos fazem com que o efeito terapêutico permaneça mesmo quando a PRM já tenha sido metabolizada. A investigação dos metabólitos é de grande importância, visto que em muitos casos o fármaco empregado é o FENO ao invés da PRM [GARERI, 1999; MASRI, 1998]. Contrariamente ao efeito terapêutico, existem evidências toxicológicas atribuídas aos metabólitos deste anticonvulsivante. Estudos utilizando o FENO mostraram potencialidade carcinogênica em roedores [MCCLAIN, 1995] e atividade mutagênica do metabólito PEMA na *Salmonella* [ZEIGER, 1988].



**Figura 24:** Metabolismo da primidona [LAFONT, 1990].

A oxidação deste fármaco também já foi investigada anteriormente utilizando metaloporfirinas e complexos salen (catalisador de Jacobsen) como catalisadores e os oxidantes  $H_2O_2$ , TBOOH, *m*-cpba e PhIO [MAC LEOD, 2008]. Na oxidação da PRM foram obtidos dois metabólitos encontrados no sistema “*in vivo*”: feniletilmalonamida e fenobarbital, além de três outros produtos (2-fenilbutiramida,  $\gamma$ -fenil- $\gamma$ -butirolactona). A formação destes compostos foi altamente dependente do oxidante, co-catalisador, pH e oxigênio, o que possibilitou a proposta de um esquema de oxidação com os possíveis intermediários envolvidos.

Como conclusão principal de todos estes estudos anteriores pode-se dizer que metaloporfirinas e complexos salen são excelentes modelos biomiméticos do P450 na oxidação de fármacos e métodos que envolvam estes catalisadores podem ser uma estratégia adequada para obtenção dos metabólitos destes fármacos.

## II. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a atividade catalítica de complexos salen, neutros e iônicos, em meio homogêneo ou imobilizados em diferentes materiais, como possíveis modelos das enzimas citocromo P450 na oxidação dos fármacos cloroquina, isoniazida, carbamazepina e primidona, por vários oxidantes, visando a posterior aplicação destes sistemas como uma via alternativa verde para obtenção dos metabólitos destes fármacos.

Foram também objetivos deste trabalho sintetizar e caracterizar os complexos salen (com ferro e manganês), neutros e iônicos, imobilizados em matrizes funcionalizadas ou não, tais como sílica, montmorillonita e quitosana, e utilizá-los na oxidação de substratos padrões de nosso laboratório (estireno, cicloocteno, cicloexano e pentano) para se avaliar o potencial catalítico destes sistemas utilizando vários doadores de oxigênio, como o iodossilbenzeno (PhIO),  $H_2O_2$  e *tert*-butil hidroperóxido (TBOOH).

### III. PARTE EXEPRIMENTAL

#### III.1. Reagentes

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

- Os metabólitos da cloroquina foram gentilmente fornecidos pela Profa. Pierina S. Bonato, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.
- Diciclohexilcarbodiimida (DCCI) foi purificada por destilação a pressão reduzida.
- A água utilizada nos experimentos foi purificada pelo sistema Milli-Q, Millipore.
- Gases hélio, nitrogênio, hidrogênio e argônio foram adquiridos da White Martins.

#### III.2. Equipamentos e dispositivos utilizados

- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear: Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear Bruker DRX-400 (400 MHz) do Departamento de Química desta faculdade.
- Cromatógrafo a Gás Varian Star 3400Cx, acoplado ao computador Mythus 486dx/66 e impressora Epson Lx-300; Star Chromatography Workstation para tratamento de dados. Coluna megabor de 30 m de comprimento por 0,53 mm de diâmetros interno e filme de 1 $\mu$ .
- Espectrofotômetro HP 8452A Diode Array acoplado ao microcomputador HP Vectra Es/12, impressora Think Jet HP e ploter 7475A HP.
- Destilador de água Milli-Q – Barnstead.
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência SHIMADZU, com detector Diode Array SPD-M 10A VP acoplado ao forno de coluna CTO-10A VP e controlador de sistema SCL-10A VP. Coluna Lichrospher 100RP – 18 5 $\mu\text{m}$  (125x4mm).

- Rotavapor Büchi RE 114.
- Agitador por ultrassom (sonicador) Minisom Thornton, Impec Eletrônica.
- Balança Analítica Mettler Toledo AG245.
- Agitador por ultrassom Minisom Thornton, Impec Eletrônica.
- Microscópio Eletrônico de Varredura ZEISS (modelo LEO-440). As amostras, armazenadas em dessecador com sílica gel, foram colocadas sobre fita adesiva de carbono no porta amostra de alumínio e recobertas com ouro, com espessura de recobrimento de 20 nm. A corrente do feixe utilizado foi de 500 pA e a potência do feixe de 20 kV.
- Equipamento CE instrumentos modelo EA 1110 (análise elementar de teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio), utilizando hélio como gás de arraste acoplado a um computador equipado com o programa eager 200.
- Difratorômetro de raio-X (XDR) Siemens D5005 usando monocromador de grafite e linhas de emissão de Cu KR, temperatura ambiente e rotina de  $2^\circ - 50^\circ$ .
- Espectrômetro infravermelho Nicolet 5ZDX com transformada de Fourier (FT-IR) gravado de 2000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

### III.3. Métodos.

#### III.3.1. Síntese dos aldeídos

##### III.3.1.a. Síntese do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (aldeído negativo).

###### *N-Fenil-salicilaldimina*

O procedimento de Bigelow e Eatouch foi usado para a síntese deste composto [ANDO, 1978; BIGELOW, 1967]. Anilina (1,87 g, 20 mmol) foi adicionada lentamente ao salicilaldeído (2,46 g, 20 mmol) sob agitação magnética. Em seguida, a agitação foi

interrompida e a reação foi deixada em repouso por 45 min, formando duas camadas. A mistura foi então despejada em um balão contendo 40 mL de etanol e congelada a -4 °C. Ocorreu a formação de cristais de coloração branca, os quais foram filtrados e lavados com etanol gelado (2 x 20 mL), e deixou-se secar ao ar. Obteve-se 2,5 g do composto que foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H, análise elementar de C, H e N. O rendimento desta reação foi de 75 %.

#### *5-ácido sulfônico-N-Fenil-salicilaldimina*

Para a síntese deste composto o procedimento de Berry foi usado [BERRY, 1982]. Ácido sulfúrico concentrado (10 mL, 0,1 mol) foi adicionado muito lentamente ao sólido N-Fenilsalicilaldimina (3,15 g, 16 mmol). Houve a formação de uma solução marrom que foi aquecida a 90-95 °C, sob agitação magnética por 2 h, depois foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente. A seguir a solução foi despejada em uma mistura de água e gelo (150 mL). Um precipitado amarelo brilhante foi formado o qual foi isolado por filtração como cristais amarelos, lavados com água gelada (5 mL), seguido por etanol gelado (5 mL). Este composto foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H, IV e análise elementar de C, H e N. O rendimento desta reação foi de 82 %.

#### *5-sulfonato-salicilaldeído de sódio*

Para a síntese deste composto o procedimento de Botsivali foi usado [BOTSIVALI, 1985]. 5-Ácido sulfônico-N-fenilsalicilaldimina (3,5 g, 13 mmol) foi adicionado a uma solução de carbonato de sódio anidro (1,8 g, 13 mmol) em água (50 mL). Após aquecimento até a temperatura de refluxo, ar foi borbulhado na solução por 4 h, e o volume foi mantido com adições de água. A solução marrom escura resultante foi deixada parada até atingir a temperatura ambiente e, em seguida, o pH foi ajustado a 4 por adição de ácido acético glacial.

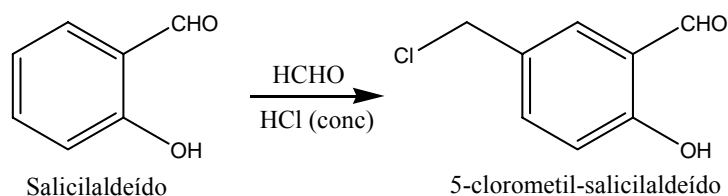


O volume da mistura foi reduzido a 20 mL sob pressão reduzida e cristais amarelo foram formados. A purificação por recristalização foi realizada por dissolução dos cristais em água, adicionando etanol (250 mL) até a solução se tornar turva e então congelada a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio foi isolado como cristais amarelos, obtendo-se um rendimento de 72 %. Este salicilaldeído foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , IV e análise elementar de C, H e N.

### III.3.1.b. Síntese do 5-(cloreto de trifenilfosfinametil)-salicilaldeído (aldeído positivo).

#### *5-clorometil-salicilaldeído*

Nesta etapa foi obtido o 5-clorometil-salicilaldeído através da clorometilação do salicilaldeído de acordo com a reação [TANG, 2006]:

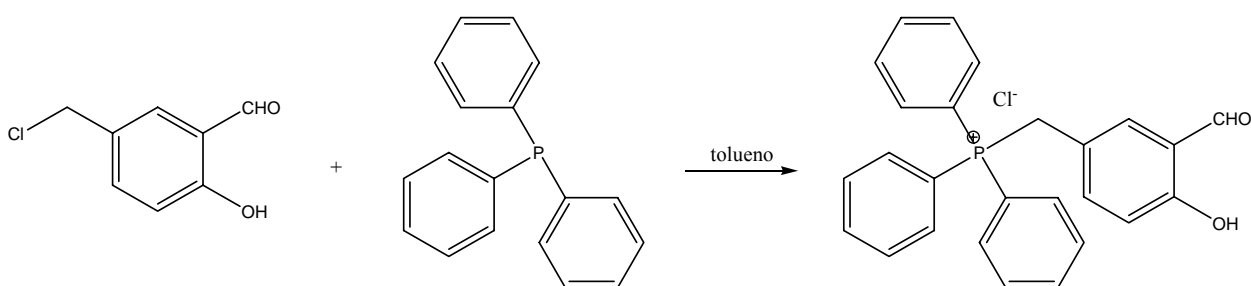


Em um balão de duas bocas de 125 mL foram adicionados sequencialmente: 5,0 mL de salicilaldeído (47 mmol), 3,6 mL de formaldeído concentrado (37 %, 48 mmol) e 48 mL de ácido clorídrico concentrado. A solução resultante foi agitada por 24 h e foi obtido um sólido róseo, o qual foi isolado por filtração e dissolvido em éter etílico (50 mL). Adicionou-se então sulfato de sódio anidro para remoção da água residual. A mistura foi filtrada para remoção do sulfato de sódio e rotaevaporou-se o éter, obtendo-se cristais róseos finamente divididos. Dissolveu-se o sólido em 180 mL de *n*-hexano aquecido ( $36\text{-}37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Esta solução foi resfriada

em banho de gelo para recristalização e filtrou-se o sólido branco, obtendo-se 25 mg, o qual foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ . O rendimento desta reação foi de 45 %.

#### 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído

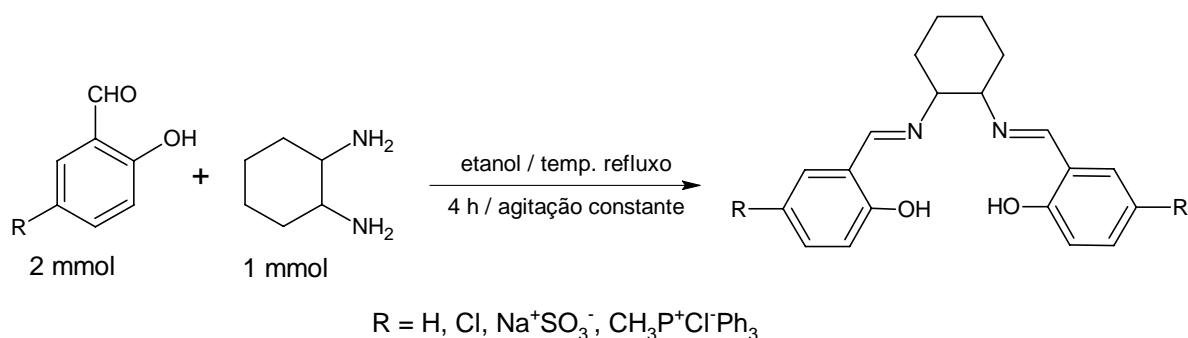
O cloreto de 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído foi sintetizado reagindo-se o 5-clorometil-salicilaldeído com trifenilfosfina seguindo o método de Tang et. al. [TANG, 2006]:



Em um balão de duas bocas de 50 mL, 15 mL de tolueno foram aquecidos a 70 °C. A seguir adicionou-se 1,05 g (6,1 mmol) de 5-clorometil-salicilaldeído e 1,92 g (7,3 mmol) de trifenilfosfina. Manteve-se a mistura em refluxo por 24 h e filtrou-se, sob pressão reduzida, o precipitado branco obtido, o qual foi analisado por RMN  $^1\text{H}$ . O rendimento desta reação foi de 57 %.

#### III.3.2. Síntese dos ligantes salen: SO<sub>3</sub>-salen, Ph<sub>3</sub>P-salen e Cl-salen

As sínteses dos ligantes salen foram feitas pela reação geral semelhante à mostrada na Figura 25, conforme método já conhecido na literatura [GILHEANY, 2005].



**Figura 25:** Esquema da reação geral de obtenção dos ligantes salen.

Em um balão de duas bocas, adaptado com um condensador, foi adicionado 50 mL de etanol absoluto. Após borbulhamento de argônio (30 min) foi adicionado 250  $\mu$ L (2 mmol) de (R,R)-1,2-diaminocicloexano e 626 mg (4 mmol) de 5-cloro-salicilaldeído ou 1,12 g (5 mmol) de 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio ou 1,10 g (8,8 mmol) de cloreto de 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído, sob agitação magnética. A mistura foi aquecida e mantida a temperatura de refluxo por 2 h e resfriada, a seguir, a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada, utilizando como eluente etanol, e por espectroscopia UV/Vis. Os produtos destas reações apresentaram-se como sólidos extremamente finos e de coloração amarelo intenso. Estes sólidos foram isolados por filtração, lavados com etanol, secos ao ar e caracterizados por RMN  $^1H$ , análise elementar de C, H e N, espectroscopias UV/Vis e IV.

### III.3.3. Síntese dos complexos ferro e manganês salen

A reação de inserção de metal nos ligantes usando um sal carregador do metal é feita geralmente em etanol. A inserção de ferro ou manganês nos ligantes (Ph<sub>3</sub>P-salen, Cl-salen, SO<sub>3</sub>-salen) foi realizado segundo o método descrito por Gilheany *et. al.* [GILHEANY, 2005] e como descrito a seguir: em um balão de duas bocas, adaptado com um condensador, foi

adicionado 50 mL de etanol absoluto. Após 30 min de borbulhamento de argônio foi adicionado 0,5 mmol do ligante e, em seguida, 0,5 mmol de acetato de manganês tetra hidratado, ou cloreto de ferro II. A reação ocorreu com agitação magnética constante à temperatura de refluxo do etanol. A reação foi interrompida por resfriamento do balão e, em seguida, este foi deixado por 48 h em freezer a -4 °C. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado exaustivamente com etanol gelado. Depois o solvente foi rotaevaporado e, em seguida, o sólido foi purificado por recristalização em clorofórmio. Em todos os casos os sólidos foram secos a 65 °C por 5 h, em estufa.

O contra-íon, acetato, no caso de manganês, foi trocado por cloreto através da dissolução dos complexos em 50 mL de uma solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, em metanol, com agitação magnética. Após 30 min a mistura foi filtrada e o sólido foi seco ao ar. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia no UV/Vis e no IV (KBr).

#### III.3.4. Funcionalização da sílica com 2-(4-clorosulfofenil)etiltriclorossilano (SFS).

Em um balão de 500 mL foi adicionado 200 mL de tolueno (previamente mantido em sódio metálico por uma noite) e, em seguida e na seqüência, 15 g de sílica gel e 2,5 mL (2,5 mmol) do silano cloreto de N-trimetilssililpropil-N,N,N-trimetilamônio. Esta mistura foi deixada sob agitação magnética constante, à 100 °C, por uma noite. Depois de resfriada a mistura, a sílica foi filtrada e seca à 100 °C, 1 mm Hg, por 8 h. Posteriormente a sílica contendo grupos -SO<sub>2</sub>Cl foi suspensa em água desionizada, obtendo-se a mesma na forma -SO<sub>3</sub>H. Os grupos -SO<sub>3</sub>H são ácidos fortes e poderiam provocar a desmetalção do complexo, que futuramente seria imobilizado neste material. Assim, estes grupos ácidos foram neutralizados por lavagens (2 vezes, com 20 mL cada) da sílica com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (1 mol.L<sup>-1</sup>).

A quantidade do silano imobilizado na sílica foi determinada por análise elementar, através da porcentagem de enxofre presente na amostra. Esta sílica modificada também foi caracterizada por espectroscopia no IV.

### III.3.5. Ancoragem por ligação covalente do Mn-Cl-salen na 3-aminopropil sílica (APS).

A imobilização do Mn-Cl-salen na APS da Aldrich (código 642274) ocorreu pela formação da ligação covalente entre o catalisador e suporte, por substituição nucleofílica do átomos de cloro do catalisador.

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, com 2 bocas, foram adicionados 5 mg (~ 5,0  $\mu$ mol) do complexo Mn-Cl-salen, 500 mg do suporte aminofuncionalizado e 50 mL de etilenoglicol. A reação foi conduzida por borbulhamento contínuo de argônio, temperatura de 120 °C e agitação magnética por 10 h. Com o resfriamento do balão, a reação foi interrompida e a mistura foi filtrada em um funil de Buchner com papel de filtro quantitativo (“Whatman”, nº 41). O sólido foi submetido à extração por 24 h com ACN e posteriormente com MeOH em sistema Soxhlet, para se retirar o complexo não ancorado.

A determinação da quantidade de catalisador ligado ao suporte foi feita indiretamente pela quantidade de complexo extraído nas lavagens do sólido e nos extratos do Soxhlet, calculada pela absorvância do máximo da banda de absorção no espectro UV/Vis de uma solução preparada com esses extratos e filtrados combinados e por análise elementar do catalisador sólido.

### III.3.6. Imobilização dos complexos salen iônicos, Ph<sub>3</sub>P-Me-salen e SO<sub>3</sub>-Me-salen, em sílica carregadas positivamente ou negativamente, onde Me = Fe ou Mn.

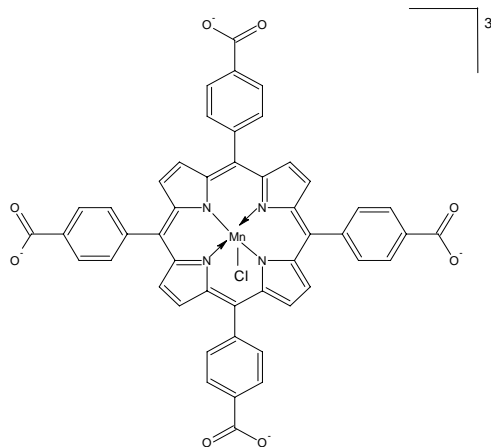
O método de imobilização é baseado nas interações eletrostáticas entre os complexos salen iônicos e os suportes contendo na sua superfície cargas opostas ao complexo. Em um

frasco com tampa, contendo 1 g de suporte (cloreto de *N*-trimetoxissililpropil- *N*, *N*, *N*-trimetilamônio sílica, TAS, ou 2-(4-clorosulfofenil)etiltriclorossilano, SFS) foram adicionados 10 mg de complexo iônico carregado, SO<sub>3</sub>-Me-salen e Ph<sub>3</sub>P-Me-salen, respectivamente, onde Me = Fe ou Mn, dissolvidos em 5 mL de ACN. A suspensão foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração e lavado em Soxhlet por uma noite utilizando ACN como solvente. A quantidade de catalisador suportado nas matrizes foi determinada por espectroscopia UV/Vis, análise elementar de C, H, N e S e espectroscopia no IV.

### III.3.7. Imobilização de metaloporfirinas em suportes sólidos

#### *Reação de ancoragem da Mn(TCPP)Cl na quitosana.*

A imobilização do cloreto de 5,10,15,20-*tetraquis*(4-carboxifenil)porfirina manganês (III) (Figura 26), Mn(TCPP)Cl, na quitosana foi realizada através de ligação covalente, segundo método descrito por Lee et al [LEE, 1998]. Em um balão de 250 mL, 500 mg de quitosana foram dissolvidos em 50 mL de solução 1 % de ácido acético em água e, em seguida, foi adicionada a essa mistura 100 mL de isopropanol. Após 15 min foi adicionada 7 mg de Mn(TCPP)Cl previamente solubilizada em 10 mL de isopropanol. Em seguida, 15 mg de diciclohexilcarbodiimida (DCCI) recém-destilada foi adicionada ao meio. Após 48 h a reação foi neutralizada com uma solução de hidróxido de amônio 1 %. O precipitado formado foi filtrado e lavado exaustivamente com solução de hidróxido de amônia 2 % e cloreto de sódio 2 %, água destilada e metanol e, em seguida, seco a temperatura ambiente sob pressão reduzida. A quantidade de catalisador ancorado foi determinado indiretamente por espectroscopia UV/Vis, pela medida da absorbância da banda Soret da MnTCPP presente no líquido da filtração e das lavagens.



**Figura 26:** Estrutura do cloreto de 5,10,15,20-*tetraquis*(4-carboxifenil)porfirina manganês (III) Mn(TCPP)Cl.

*Reação de ancoragem do catalisador de Jacobsen (Mn-Jb-salen) em Montmorillonita K10*

O Mn-Jb-salen (Figura 9) foi imobilizado em montmorillonita K10 através do procedimento desenvolvido por Barros et al [BARROS, 2008]. A argila montmorillonita K10 foi tratada previamente como descrito na literatura [MANSUY, 1996]. Mn-Jb-salen (5,0 mg; 7,87  $\mu\text{mol}$ ) foi adicionado à suspensão da K10 (2 g da argila sódica) em 50 mL de água desionizada, sob agitação magnética, a temperatura ambiente. Após 24 h o sólido resultante foi filtrado, lavado com água desionizada (20 mL) e extraído em Soxhlet com ACN por 24 h. O sólido foi seco a 80 °C por 8 h. A quantidade de Mn-Jb-salen ancorado no suporte (“loading”) foi determinada indiretamente através da espectroscopia UV/Vis, medindo a quantidade de Mn-Jb-salen que não foi ancorado nos extratos de lavagens obtidos das filtrações. Este catalisador sólido também foi caracterizado por difração de raios-X e BET.

III.3.8. Atividade catalítica dos vários complexos na oxidação do cicloocteno e estireno

As reações de oxidação do cicloocteno e estireno na presença de todos os catalisadores sintetizados e caracterizados neste projeto (metaloporfirinas e complexos salen) foram

realizadas à temperatura ambiente e sob agitação magnética, em meio de ACN. Em um frasco reacional de 3 mL, com tampa rosqueada contendo septo de silicone/teflon, foram misturados  $2,5 \times 10^{-7}$  mol do catalisador,  $2,5 \times 10^{-5}$  mol de oxidante (PhIO,  $H_2O_2$ , *m*-CPBA ou TBOOH) e  $5,0 \times 10^{-4}$  mol de substrato, completando-se o volume com ACN para exatos 1500  $\mu$ L. Dessa maneira utilizou-se a proporção catalisador:oxidante:substrato de 1:100:2000. Os produtos de reação foram analisados por cromatografia gasosa, pelo método de adição de padrão interno (bromobenzeno), com injeções de alíquotas de 0,5 mL das soluções das reações em tempos pré-determinados, até rendimentos constantes e após 24 h.

Foram realizadas 3 reações controles: na ausência de catalisador, na ausência do oxidante e na ausência de oxidante e do catalisador.

### III.3.9. Oxidação de Fármacos

As reações de oxidação dos fármacos foram realizadas à temperatura ambiente, sob agitação magnética. Em um frasco reacional de 3 mL, com tampa rosqueada contendo septo de silicone/teflon, foram misturados o catalisador, oxidante (PhIO,  $H_2O_2$ , *m*-CPBA ou TBOOH) e fármaco (CBZ, PRM, CQ e INH), completando-se o volume com solvente para exatos 1500  $\mu$ L. As quantidades exatas de catalisador, oxidante e fármaco estão mostrados na Tabela 1. O tempo de reação foi de 3 h, para reações em meio homogêneo e de 24 h para reações em meio heterogêneo, após o qual se retirava uma alíquota da mistura de reação, realizava-se a extração e analisava-se por CLAE.



**Tabela 1:** Quantidade específicas (catalisador, oxidantes e substrato) para cada reação de oxidação do fármacos CBZ, PRM, INH e CQ.

Fármaco/solvente	Quantidade em mol na reação		
	Catalisador	Oxidante	Substrato
CBZ/ACN	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$
PRM/ACN	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$
INH/aquoso	$3,6 \cdot 10^{-7}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$
CQ/aquoso	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$

### III.3.9.a. Análise da cloroquina e seus metabólitos

A análise da cloroquina e de seus metabólitos por CLAE foi baseada em método descrito na literatura [HOUZÉ, 1992; BONATO, 2005]. Foi utilizado uma coluna C18 da Merck, de 125 x 4 mm e como fase móvel solução aquosa de heptanossulfonato de sódio  $0,012 \text{ mol.L}^{-1}$ , trietilamina  $0,012 \text{ mol.L}^{-1}$  e ácido fosfórico/acetoneitrila na proporção 7:3 (separação isocrática), fluxo à 1,2 mL/min e temperatura da coluna 35 °C. A solução aquosa de heptanossulfonato de sódio foi preparada solubilizando primeiramente 2,5 g do sal em água desionizada em um balão volumétrico de 1 L, em seguida foi adicionado 1850 µL de trietilamina e o volume foi completado para um litro com água desionizada. O pH foi então ajustado a 3,4 adicionando-se ácido ortofosfórico concentrado. Todos os solventes foram filtrados antes de serem utilizados na análise por CLAE.

Para padronização do método de análise foram preparadas soluções de CQ com concentração equivalente a 10, 30, 50, 80 e 120 % de rendimento, em tampão fosfato pH 6,4, em balões de 5 mL. Aliquotas de 200 µL de cada solução eram diluídas com 1800 mL da fase móvel. Após sonicação por 5 min, alíquotas de 20 µL eram injetadas no cromatógrafo e as

áreas dos picos determinadas. O fator de resposta do detector foi calculado a partir da inclinação das retas nos gráficos da relação de áreas (produto) *versus* concentração (produto/padrão).

Para análise da CQ e seus metabólitos alíquotas de 200  $\mu$ L eram recolhidas da mistura da reação e diluídas com 1800  $\mu$ L da fase móvel. Após 5 minutos em um sonificador, era injetada no CLAE, com detecção em 343 nm.

#### III.3.9.b. Análise da isoniazida e seus metabólitos

Para o desenvolvimento do método de análise dos produtos da reação de oxidação da INH foi utilizado uma coluna C18, 125 x 4 mm, como fase estacionária, fase móvel 5 mM  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  : MeOH (1:1), de forma isocrática, com fluxo de 0,7 mL/min, a temperatura de 35 °C, com detecção UV/Vis a 264 nm. Este método foi desenvolvido anteriormente pelo Dr. André Aparecido Guedes [GUEDES, 2006].

A INH e seus metabólitos foram recuperadas do meio da reação da seguinte maneira: alíquotas de 200  $\mu$ L foram retiradas da reação e submetidas ao processo de secagem em corrente de ar e posteriormente solubilização na fase móvel (solução 5 mM de  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  em metanol). Após 15 min de agitação magnética as soluções foram filtradas e injetadas no CLAE.

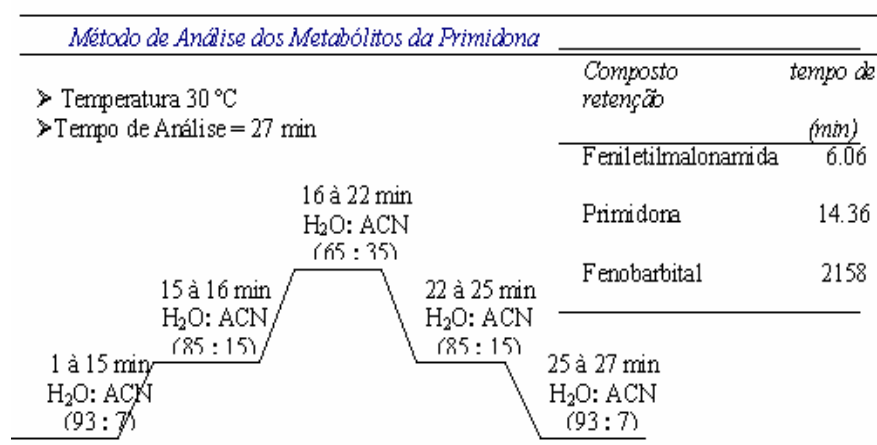
#### III.3.9.c. Análise da carbamazepina

A análise da carbamazepina e de seus metabólitos por CLAE foi baseada em método desenvolvido pela Dra Tatiana C. O. Mac Leod [MAC LEOD, 2008]. Foi utilizado uma coluna C18, solução tampão fosfato (pH 7,0 - 0,1 mol.L<sup>-1</sup>), ACN e MeOH, 60:23:17 (v/v/v)

em fluxo de 1 mL/min, como fase móvel, e detecção UV em 210 nm, em temperatura ambiente ( $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). A recuperação da CBZ e o metabólito CBZ-EP do meio reacional consistiu na retirada de uma alíquota de 50  $\mu\text{L}$  da mistura de reação, adição de 500  $\mu\text{L}$  de hexano e posterior adição de 500  $\mu\text{L}$  da fase móvel utilizada (tampão fosfato 60 %:ACN 23 %:MeOH 17 %). Deixou-se agitar por 15 min e retirou-se a fase superior (hexano). Filtrou-se a fase inferior composta pela fase móvel, CBZ e metabólitos e completou-se para volume final de 1 mL.

### III.3.9.d. Análise da primidona

A análise da PRM e seus metabólitos por CLAE foi baseada em método desenvolvido pela Dra Tatiana C. O. Mac Leod [MAC LEOD, 2008]. Foi utilizado uma coluna C18 (Merck) de 125x4 mm e fase móvel água Milli-Q e ACN em eluição gradiente, fluxo à 1 mL/min e detecção UV em 210 nm, na temperatura 30  $^{\circ}\text{C}$ . A eluição gradiente deste método está descrito na Figura 27.



**Figura 27:** Esquema de separação dos metabólitos da primidona por CLAE.

O procedimento empregado para recuperação da PRM e seus metabólitos do meio reacional foi baseado na secagem de uma alíquota da mistura reacional e posterior dissolução em solventes os quais não solubilizam os catalisadores. Foi retirada uma alíquota de 500  $\mu\text{L}$  da mistura reacional e esta alíquota foi exposta a uma corrente contínua de ar para a remoção do solvente da reação. Em seguida a primidona e os possíveis produtos de oxidação foram ressolubilizados em 500  $\mu\text{L}$  de uma solução contendo 90 % de água Milli-Q e 10 % de ACN. Para garantir a completa solubilização da primidona e seus metabólitos, o frasco foi submetido à agitação magnética por 15 min. Posteriormente a solução foi filtrada, utilizando um dispositivo plástico que contém um filtro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Este dispositivo é acoplado na microseringa para que não ocorra perda dos analitos durante a filtragem.

## IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### CAPÍTULO I

#### SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES

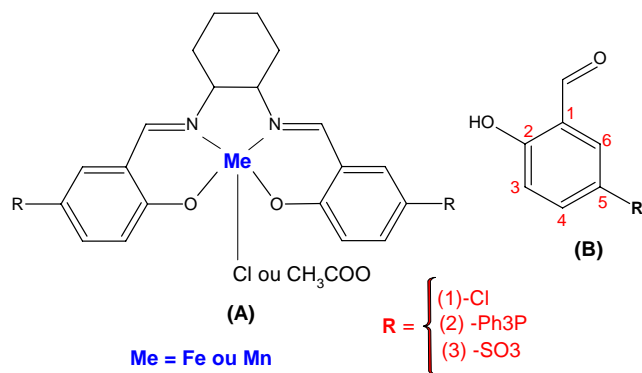
Os complexos salen escolhidos para estes estudos foram aqueles mostrados na Figura 28, contendo substituintes simples como o cloro (Cl-salen), que possibilita sua imobilização por ligação covalente com a aminopropilssilica (APS) ou substituintes iônicos como a metiltrifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P-salen) e hidrogenossulfonil (SO<sub>3</sub>-salen), que possibilitam sua imobilização por interação eletrostática nas sílicas funcionalizadas com substituintes iônicos de carga oposta, respectivamente a *p*-sulfonatofenilssilica (SFS) e trimetilamôniopropilssilica (TAS). Também o catalisador de Jacobsen (Mn-Jb-salen, Figura 9) foi estudado, por ser um complexo comercial, de baixo custo e com eficiência catalítica comprovada em estudos anteriores em nosso laboratório com vários substratos [MAC LEOD, 2007, 2008]

Para preparação dos catalisadores foi necessário sintetizar previamente os ligantes Cl-salen, Ph<sub>3</sub>P-salen e SO<sub>3</sub>-salen, assim como os complexos correspondentes com ferro e manganês e a sílica SFS. Os demais suportes utilizados, a APS e TAS, foram obtidos comercialmente.

Neste capítulo são discutidas as sínteses e caracterizações destes materiais.

#### 1. Síntese e caracterização dos ligantes salen

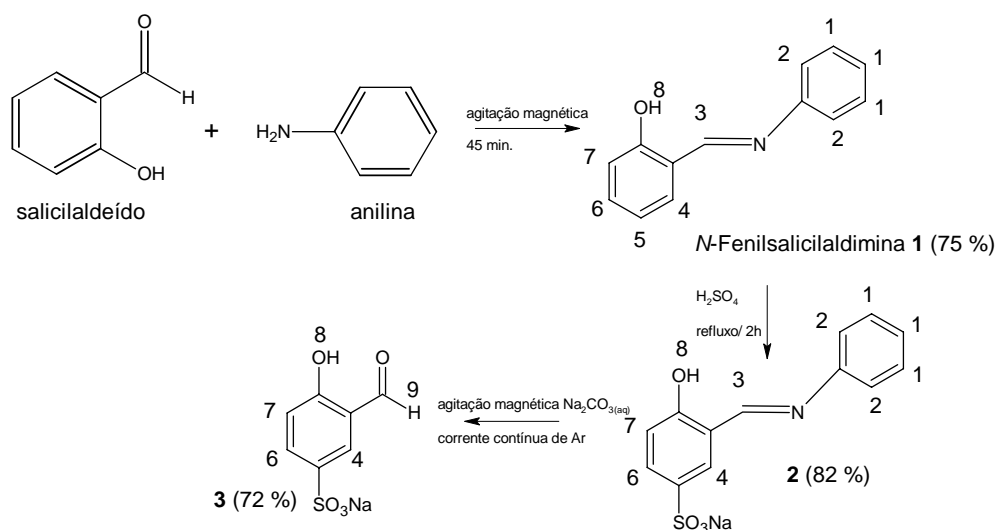
Os complexos salen 1-3 (Figura 28A) foram obtidos pela reação geral de condensação dos aldeídos 1-3 (Figura 28B) com o 1,6-di-aminocicloexano. O 5-cloro-salicilaldeído foi obtido comercialmente. Os demais aldeídos, 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio e 5-(cloreto de trifenilfosfinametil)-salicilaldeído foram sintetizados neste trabalho.



**Figura 28:** Estruturas do complexo salen (A) e dos salicilaldeídos (B).

### 1.1. Síntese do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (3, Figura 29)

A síntese deste salicilaldeído [BIGELOW, 1967] envolve inicialmente a proteção do grupo aldeído com anilina, para evitar sua oxidação, seguida da reação de sulfonação e posterior hidrólise alcalina para regeneração do aldeído, de acordo com o esquema da Figura 29, no qual estão mostrados, entre parênteses, os rendimentos obtidos em cada etapa.



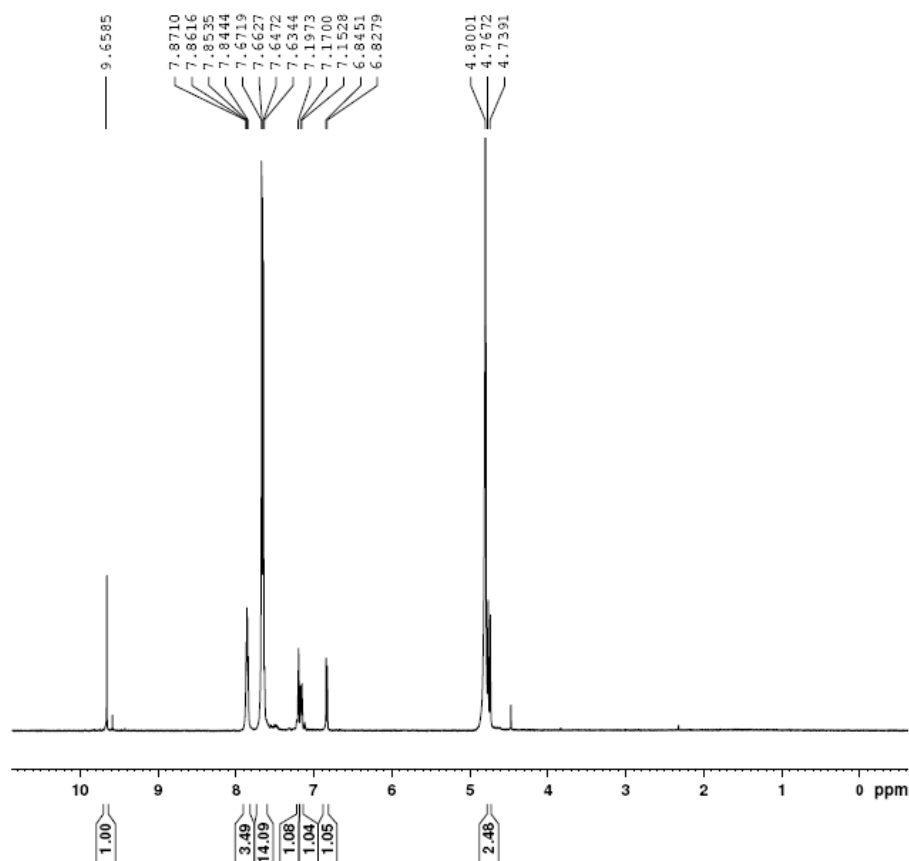
**Figura 29:** Esquema para a preparação do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (rendimento em parênteses)

A Figura 30 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio e na Tabela 2 estão compilados os sinais observados neste espectro e no espectro do composto intermediário 1, a N-fenilsalicilaldimina (não mostrado), com as correspondentes atribuições. Estes dados comprovam que tanto o intermediário 2 como o produto final desejado foram obtidos com sucesso.

Os compostos intermediários 1 e 2 (Figura 29) foram caracterizados por análise elementar de C, H, N (Tabela 3) confirmando suas estruturas e pureza.

**Tabela 2:** Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  da Figura 30 e do composto 1 da Figura 31, em 500 MHz.

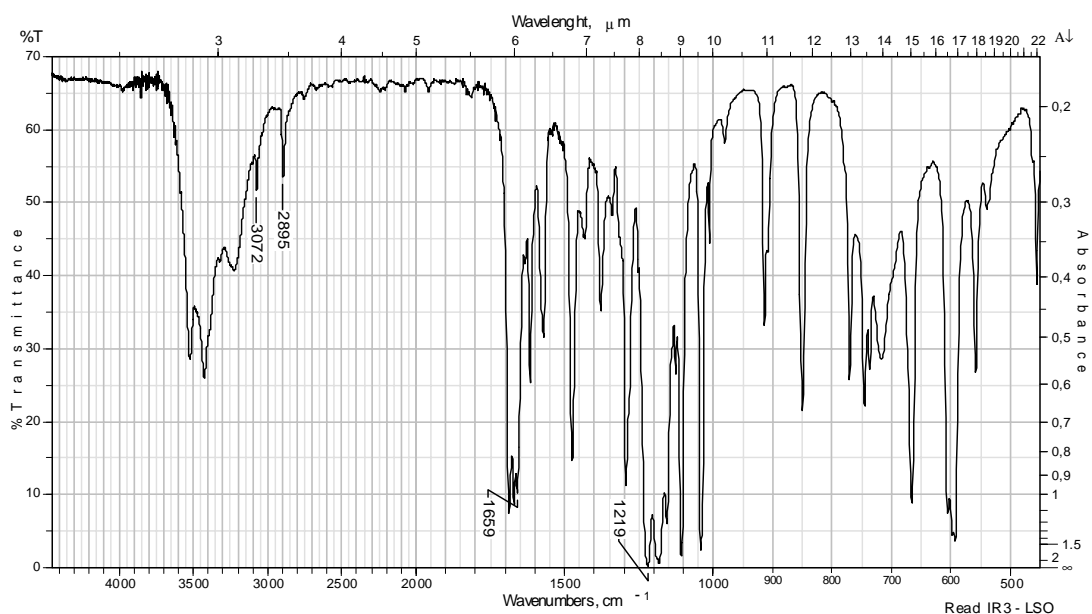
Atribuições H	$\delta$ (ppm); Multiplicidade; J (Hz)	
	1	3
1	7,3; m	-
2	7,4; dd	-
3	8,64; s	-
4	7,44; dd	8,15;d; 2,02
5	6,96; dt	-
6	7,45; dt	7,95; dd; 8,68 e 2,02
7	7,05; dd	7,11; d; 8,68
8	13,3; s	-



**Figura 30:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $T = 300\text{ K}$ .

O 5-sulfonato-salicilaldeído foi também caracterizado por análise elementar de C, H, N e S (Tabela 3) e espectroscopia no infravermelho, apresentando as absorções características em  $3072\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  aldeído),  $2895\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-N}}$ ),  $1650\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) e  $1219\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{SO}_3\text{Na}}$ ), os quais comprovam também a estrutura do salicilaldeído (Figura 31).





**Figura 31:** Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr.

**Tabela 3:** Análise elementar de C, H, N, S dos compostos 5-sulfonato-salicilaldeído de sódio (composto 3) e 5-(cloreto de trifetilfosfinametil)-salicilaldeído (composto 2).

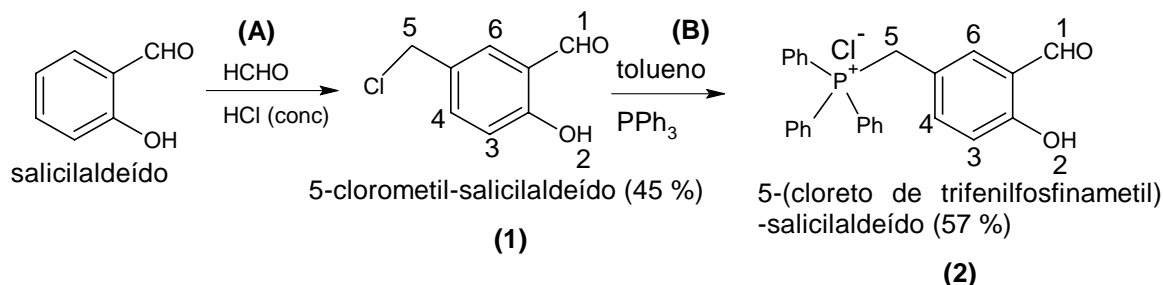
composto	N (%)		C (%)		H (%)	
	T	E	T	E	T	E
3 (Figura 31)	0	0,05	37,5	36,8	2,5	3
2 (Figura 34)	0	0	72,3	72	4,86	5

T = teórico/ E = experimental

### 1.2. Síntese do 5-(cloreto de trifetilfosfinametil)-salicilaldeído (2, Figura 32)

A síntese do ligante salen positivamente carregado requer também a funcionalização prévia do salicilaldeído. Inicialmente reagiu-se o salicilaldeído com formaldeído em meio de ácido clorídrico concentrado, a fim de promover a adição eletrofílica de um grupo clorometil (etapa A, Figura 32), seguida da reação com trifetilfosfina, obtendo-se o 5-clorometil-

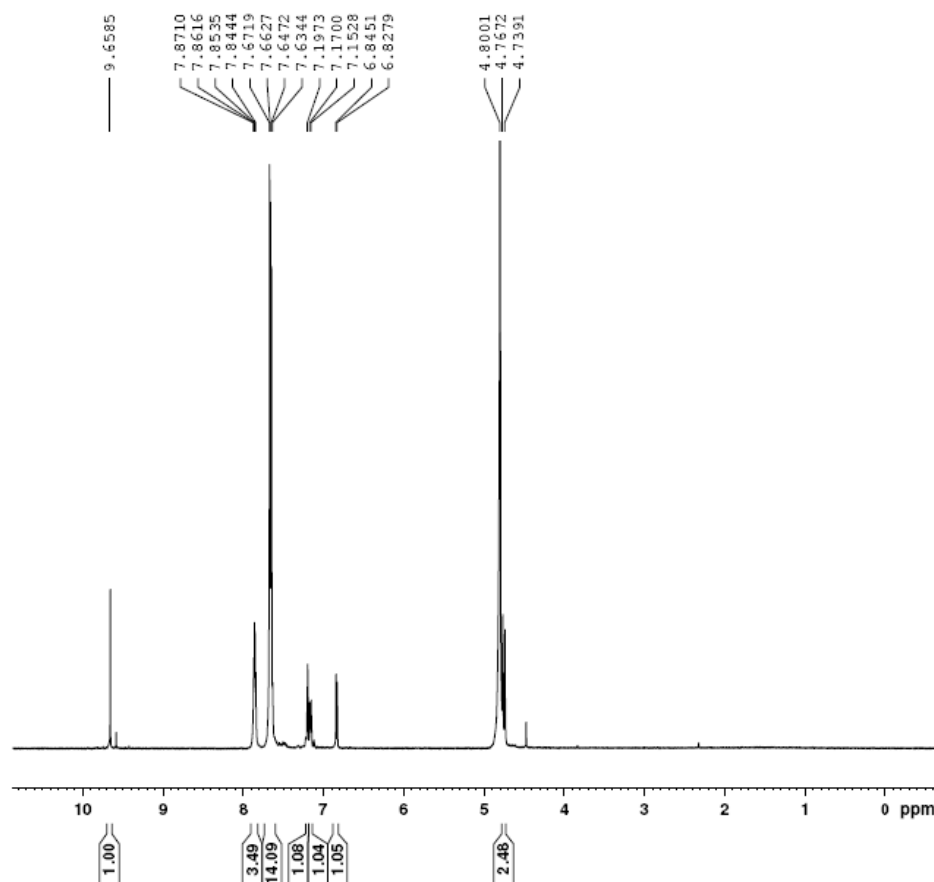
salicilaldeído, de acordo com a etapa B do esquema da Figura 32), no qual estão mostrados, entre parênteses, os rendimentos obtidos em cada etapa [TANG, 2006].



**Figura 32:** Esquema da síntese do 5-(cloreto de trifenilfosfinametil)-salicilaldeído, conforme TANG, 2006. Entre parênteses estão mostrados os rendimentos de cada etapa.

Embora baixo, o rendimento do 5-clorometil-salicilaldeído (45 %) está de acordo com a literatura [TANG, 2006] (da ordem de 50 %), o que é atribuído à ocorrência de reações paralelas de polimerização. Na etapa B obteve-se um rendimento consideravelmente inferior (57 %) ao descrito na literatura (cerca de 90 %) [TANG, 2006]. O menor rendimento é atribuído à baixa porcentagem de recuperação do sólido na etapa de filtração, devido ao pequeno tamanho dos cristais formados. Mesmo utilizando filtros com poros de pequeno diâmetro parte do produto não pode ser recuperado na filtração.

Tanto o composto **1** intermediário como o aldeído final (composto **2**, Figura 32) foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  (Tabela 4, Figura 33). Os sinais observados comprovam a estruturas destes compostos, conforme atribuição mostrada na Tabela 4.



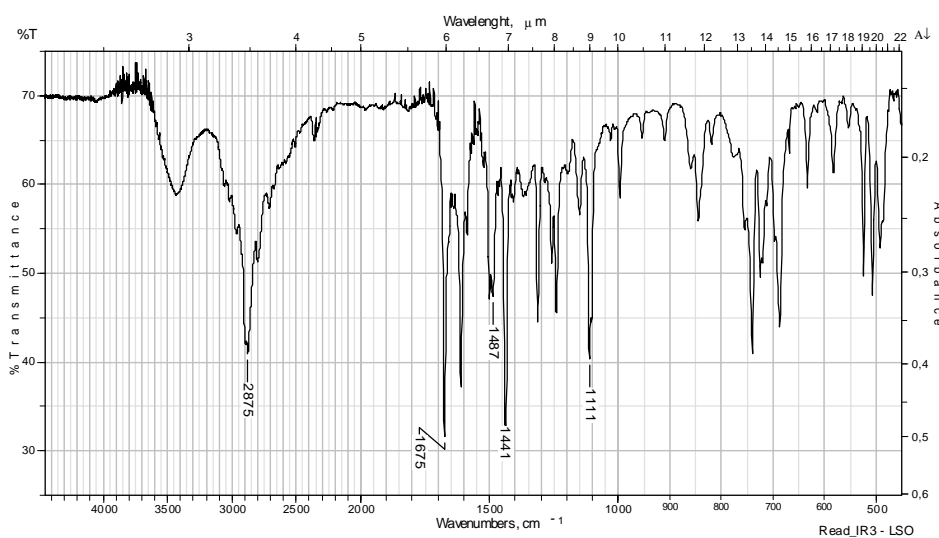
**Figura 33:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN em clorofórmio deuterado do 5-clorometil-salicilaldeído. 400 MHz, T = 300 K.

**Tabela 4:** Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-clorometil-salicilaldeído (Figura 32, composto **1**) e 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído (Figura 33, composto **2**), em 500 MHz.

Atribuições H	$\delta$ (ppm); Multiplicidade; J (Hz)	
	(1)	(2)
1	9,83; s	-
2	11,0; s	-
3	6,94; d; 8,68	6,83;d
4	7,49; dd; 8,68 e 2,23	7,16;dd
5	4,52; s	4,75;d
6	7,52; d; 2,23	7,19;d
PPh	-	7,66; m

s= singlete, d=dubleteo, dd=duplo dubleteo, m=multipleteo  
TMS como referência

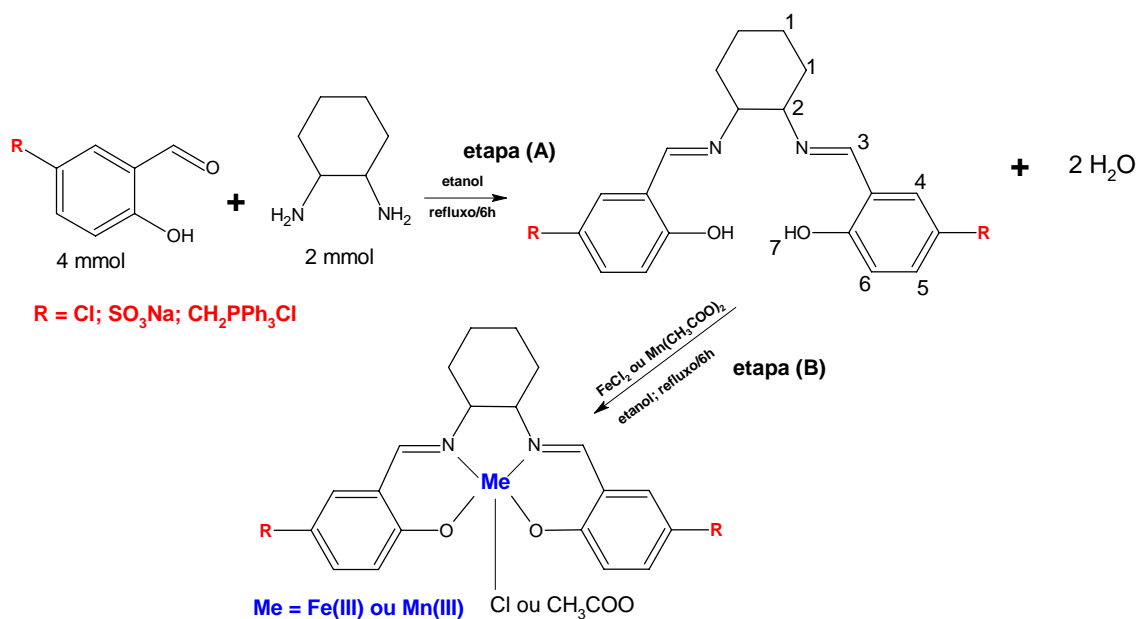
O cloreto de 5-(trifenilfosfinametil)-salicilaldeído foi também caracterizado por análise elementar (Tabela 4, composto 2), com resultados dentro do esperado considerando sua estrutura, e por espectroscopia no infravermelho, apresentando as bandas principais características dos grupos funcionais em ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{C=O}} = 1675$ ;  $\nu_{\text{C-H}} = 1441$ ;  $\nu_{\text{C-H aldeído}} = 2875$ ;  $\nu_{\text{P-Ph}} = 1487$  e  $1111$ , as quais também comprovam o sucesso da síntese. O espectro IV deste composto está mostrado na Figura 34.



**Figura 34:** Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr.

### 1.3. Síntese dos ligantes salen.

As sínteses dos ligantes foram realizadas utilizando o método geral já bem estabelecido na literatura [GILHEANY, 2005], envolvendo a condensação dos salicilaldeídos substituídos (5- $\text{PPh}_3\text{Cl}$ , 5-cloro e 5- $\text{NaSO}_3$ ) com 1,2-diaminocicloexano (Figura 35), em uma razão de 2:1. Todos os produtos precipitaram como um sólido amarelo brilhante e com rendimento entre 80 e 95 %.



**Figura 35:** Reação de síntese dos complexos salen conforme [GILHEANY, 2005].

Os ligantes Cl-salen, PPh<sub>3</sub>-salen e SO<sub>3</sub>-salen foram caracterizados por análise elemental de C, N, H e S, espectroscopia no infravermelho e espectrometria de RMN <sup>1</sup>H.

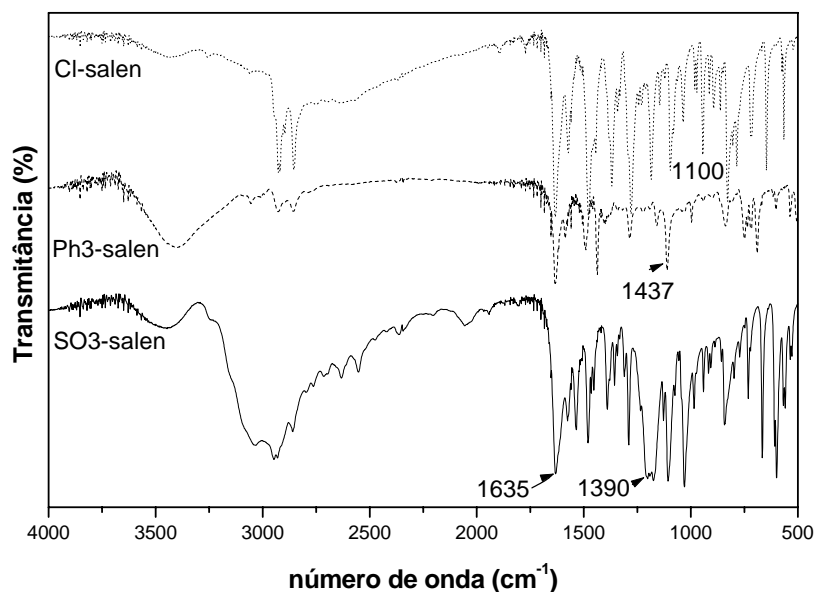
A análise elemental dos ligantes (Tabela 5) mostrou percentual experimental bem próximo do percentual teórico calculado considerando as estruturas dos compostos desejados (associados a 1 molécula de tolueno, solvente utilizado na síntese) e comprovam a pureza dos mesmos.

**Tabela 5:** Análise elemental de C, N e H dos ligantes Cl-salen, SO<sub>3</sub>-salen e Ph<sub>3</sub>P-salen.

Ligante	N (%)		C (%)		H (%)	
	T	E	T	E	T	E
Cl-salen	7,15	7,1	61,40	61,0	5,12	5,1
SO <sub>3</sub> -salen	5,32	5,2	45,63	44,7	3,80	4,2
Ph <sub>3</sub> P-salen	2,93	2,5	73,80	67,9	2,93	5,2

T=teórico; E=experimental

As atribuições das principais bandas de absorção observadas nos espectros destes ligantes na região do infravermelho estão na Tabela 6. Os espectros relacionados a estas atribuições estão mostrados na Figura 36. Estas absorções são características dos modos vibracionais dos grupos funcionais destes compostos, e comprovam a estrutura dos mesmos.



**Figura 36:** Espectro IV do 5-sulfonato- salicilaldeído de sódio, em KBr.

**Tabela 6:** Atribuições das bandas de absorção dos ligantes salen sintetizados na região do infravermelho, em KBr.

<i>Salen-R</i>	Atribuições (cm <sup>-1</sup> )						
	-C=N	-C=C-	-C-O-	C-N	Ar-Cl	SO <sub>3</sub> Na	P-Ph
Cl-salen	1634	1369	1280	1185	1096	-	-
PPh3-salen	1635	1286	1159	1111	-	-	1437
SO <sub>3</sub> -salen	1632	1390	1290	1106	-	1175	-

As Figuras 37-39 mostram os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes sintetizados. As atribuições dos sinais observados nestes espectros estão compiladas na Tabela 7. Estes dados comprovam que os ligantes desejados foram obtidos com sucesso.

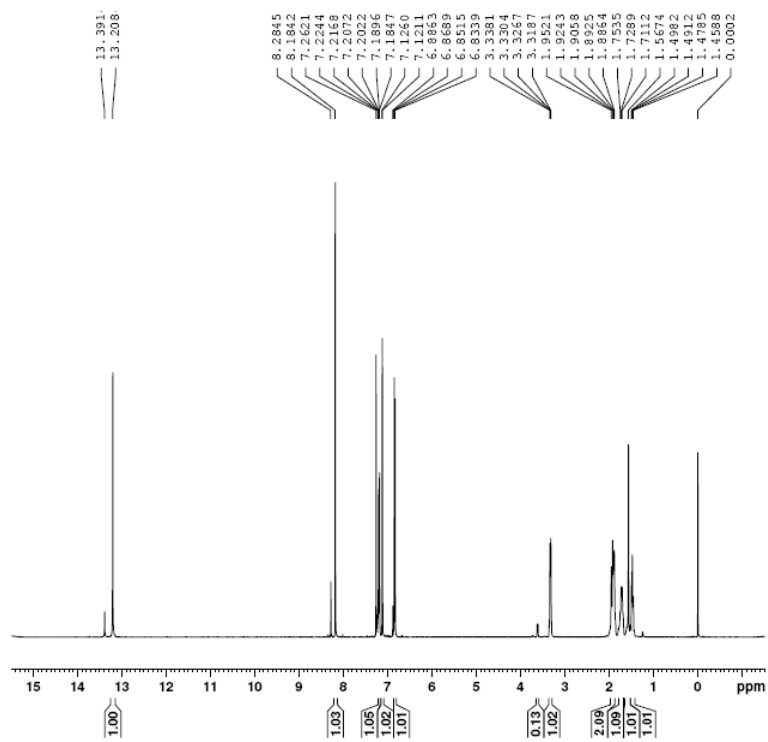


Figura 37: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Cl-salen, em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $T = 300\text{ K}$ .

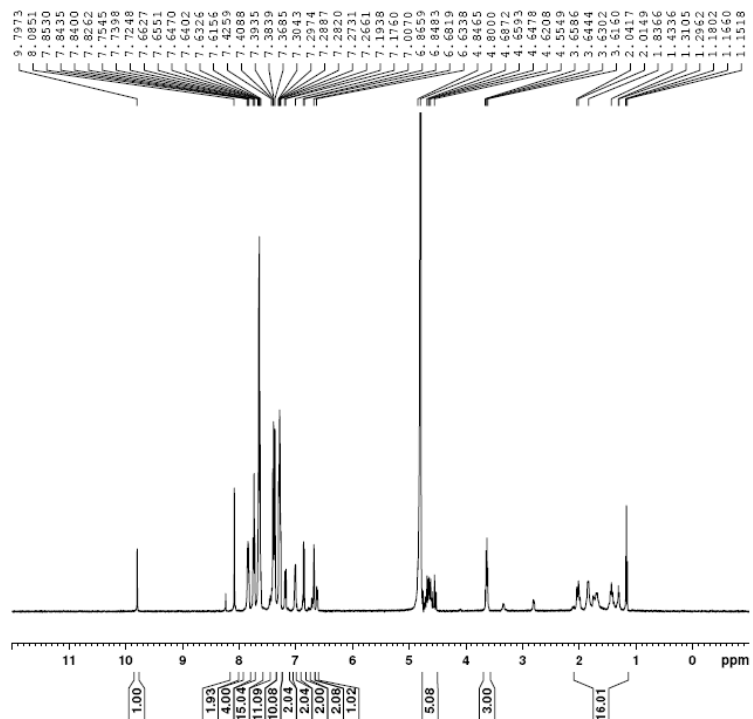
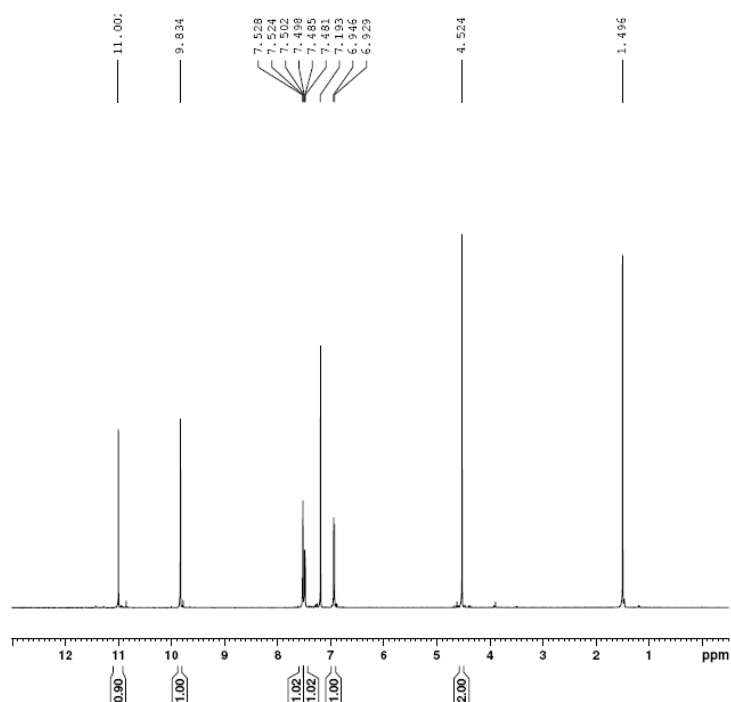


Figura 38: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\text{PPh}_3$ -salen, em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $T = 300\text{ K}$ .



**Figura 39:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\text{SO}_3$ -salen, em  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $T = 300\text{ K}$ .

**Tabela 7:** Atribuições dos sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos ligantes salen, em 500 MHz.

Ligantes salen	Atribuições H	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
Cl-salen	1	1,4-2,0	m	
	2	3,3	m	
	3	8,18	s	
	4	7,12	d	2,48
	5	7,2	dd	8,71; 2,48
	6	6,84	d	8,71
	7	13,2	s	
Ph3P	1	1, 5-2,0	m	
	2	3,1	m	
	3	9,68	s	
	4	7,45	d	
	5	7,18	dd	
	6	6,84	d	
	7			
$\text{SO}_3$	1	1,45-2,1	m	
	2	3,14	m	
	3	9,9	s	
	4	7,85	d	2,5
	5	7,72	dd	8,34; 2,5
	6	6,72	d	8,34
	7			



## 2. Síntese dos complexos salen.

Os complexos salen (Fe-R-salen e Mn-R-salen, onde R = Cl, PPh<sub>3</sub> e SO<sub>3</sub>) foram obtidos através da reação do ligante R-salen com um excesso do sal carregador do metal, FeCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O ou Mn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, em meio de etanol, conforme etapa B da Figura 35 [GILHEANY, 2005.]. Os complexos foram isolados por filtração e purificados por lavagens sucessivas com etanol e/ou por recristalização em clorofórmio (no caso do Mn-Cl-salen), obtendo-se os sólidos de cor verde escuro para Mn-SO<sub>3</sub>-salen (90 % de rendimento), vermelho claro para Fe-SO<sub>3</sub>-salen (87 % de rendimento), vermelho escuro para Fe-Cl-salen, Mn-Cl-salen, Fe-Ph<sub>3</sub>P-salen e Mn-Ph<sub>3</sub>P-salen (85 %, 92 %, 82 % e 78 % de rendimento, respectivamente).

Apesar de se utilizar os sais de metal (II) na reação, os complexos obtidos são rapidamente oxidados ao ar, obtendo-se ao final da purificação os cloretos de Fe(III)-R-salen ou acetatos de Mn(III)-R-salen [GILHEANY, 2005].

Para manter o íon cloreto como contra-íon em todos os complexos, os acetatos de Mn-R-salen sólidos foram dissolvidos em ácido clorídrico, sendo posteriormente isolados na forma de cloreto. O sucesso das reações de inserção de metal foi comprovado nas caracterizações dos complexos por análise elementar de C, N, H; espectroscopia no UV/vis e espectroscopia no infravermelho.

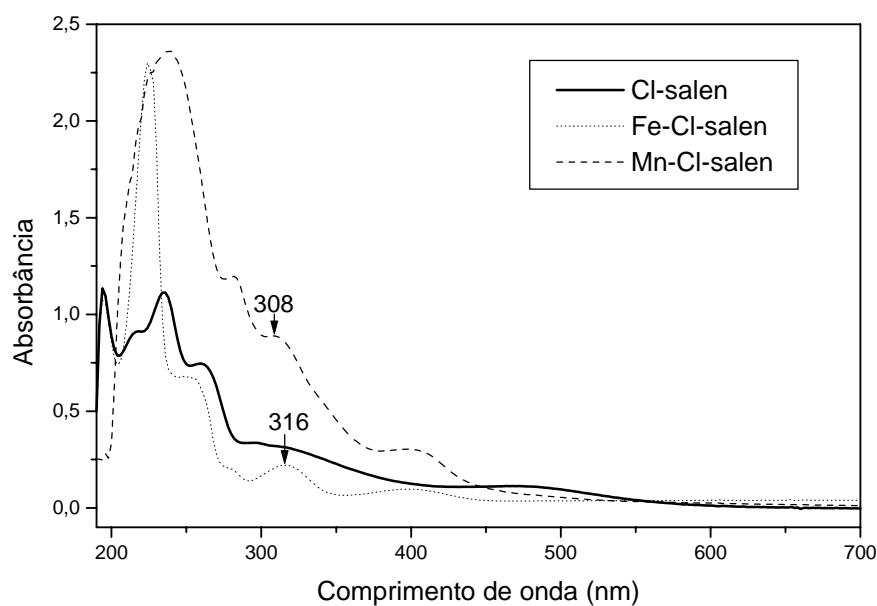
Nos espectros UV/Vis de complexos metálicos, as principais bandas de absorção registradas são atribuídas basicamente a 3 tipos de transições eletrônicas [SHRIVER, 2003]. As absorções na região do ultravioleta, de alta energia, estão relacionadas com as transições internas dos ligantes, IL ( $n \rightarrow \pi$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ ). As bandas que aparecem na região do ultravioleta próximo-visível estão relacionadas às transições de transferência de carga, TC, do ligante para o metal, TCLM ( $\pi \rightarrow d \pi$ ) ou do metal para o ligante, TCML ( $d \pi \rightarrow \pi^*$ ). Este tipo de

transição é normalmente observado em complexos com ligantes que possuem orbitais  $\pi^*$  semipreenchidos, especialmente ligantes aromáticos. O outro tipo de transição observada na região do visível é a transição d-d, de menor intensidade, característica de metais com camadas d não totalmente preenchidas.

Para os ligantes do tipo bases de Schiff, as transições IL  $\pi \rightarrow \pi^*$ , referentes aos grupos cromóforos C=N, C=C, são registradas na literatura [TURNER, 1997] na região entre 195 – 315 nm, indicando transições completamente permitidas pelas regras de seleção (Laporte e spin). Nos complexos, estas bandas podem sofrer deslocamentos devido à presença do íon metálico, indicando o grupo coordenante.

As bandas referentes às transições TCLM ( $\pi \rightarrow d \pi$ ) aparecem na região de 320 – 450 nm. Estas bandas também são permitidas pelas regras de seleção e se caracterizam por intensas absorções na região do visível e UV próximo [SHRIVER, 2003].

A Figura 40 mostra os espectros típicos do ligante Cl-salen e dos complexos Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen e a Tabela 8 mostra os comprimentos de onda das principais bandas de absorção dos complexos no UV/vis.



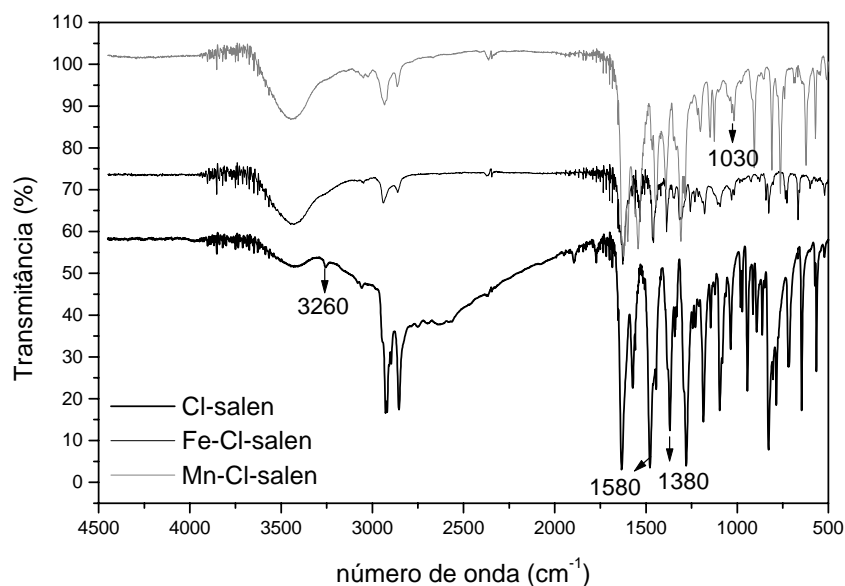
**Figura 40:** Espectro eletrônico UV/Vis do ligante Cl-salen e dos complexos Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen, em metanol.

Como pode ser observado os espectros da Figura 40, as bandas IL (internas dos ligantes) aparecem na região do UV entre 200 – 300 nm e as transições TCLM aparecem a partir de 300 nm, com máximos em 316 nm e 308 nm para Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen, respectivamente. A diferença entre o espectro UV/Vis do ligante e dos complexos indica a presença do metal. Os demais complexos possuem bandas de absorção na região das transições TCLM em 310 nm e 305 nm, para Fe-Ph<sub>3</sub>P-salen e Mn-Ph<sub>3</sub>P-salen, respectivamente. Para os Fe-SO<sub>3</sub>-salen e Mn-SO<sub>3</sub>-salen foram 314 nm e 308 nm respectivamente.

Os espectros na região do infravermelho comprovam a inserção do metal, com uma forte absorção em 3260 cm<sup>-1</sup> nos espectros do Cl-salen, Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen (Figura 41), a qual pode estar associada ao modo vibracional do O-H,  $\nu_{(O-H)}$ . Após a complexação esta banda desaparece (Figura 41), indicando a ocorrência da coordenação do oxigênio ao manganês. Os outros complexos Me-Ph<sub>3</sub>P-salen e Me-SO<sub>3</sub>-salen (Me = Fe ou Mn) seguiram este mesmo padrão, e as principais atribuições estão mostrados na Tabela 8.

**Tabela 8:** Atribuições das bandas de absorção observadas nos espectros na região do infravermelho para os complexos sintetizados, em KBr.

<i>Salen-R</i>	Atribuições (cm <sup>-1</sup> )							
	-C=N	-C=C-	-C-O-	C-N	Ar-Cl	SO <sub>3</sub> Na	Me-O	P-Ph
Fe-Cl	1580	1387	1257	1179	1031	-	521	-
Mn-Cl	1559	1387	1305	1098	1111	-	455	-
Fe-Ph <sub>3</sub> P	1650	1315	1245	1170	-	-	550	1400
Mn-Ph <sub>3</sub> P	1617	1296	1139	1111	-	-	524	1427
Fe-SO <sub>3</sub>	1631	1394	1290	1130	-	1175	560	-
Mn-SO <sub>3</sub>	1631	1399	1290	1107	-	1175	600	-



**Figura 41:** Espectro IV do Cl-salen, Fe-Cl-salen e Mn-Cl-salen, em KBr.

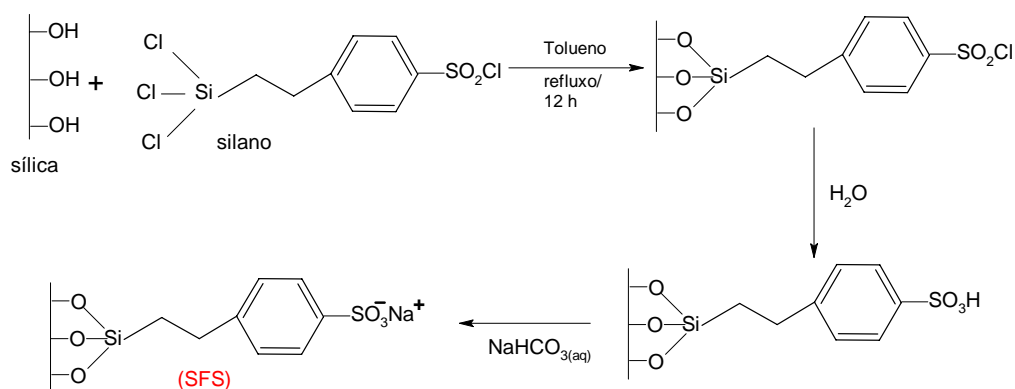
### 3. Imobilização dos complexos salen nos suportes

#### 3.1. Funcionalização da sílica com 2-(4-clorossulfonofenil)etiltriclorossilano

A funcionalização desta sílica foi realizada com a finalidade de suportar os complexos catiônicos, Me-Ph3P-salen (Me = Fe ou Mn), por interação eletrostática com o grupo sulfonato do suporte.

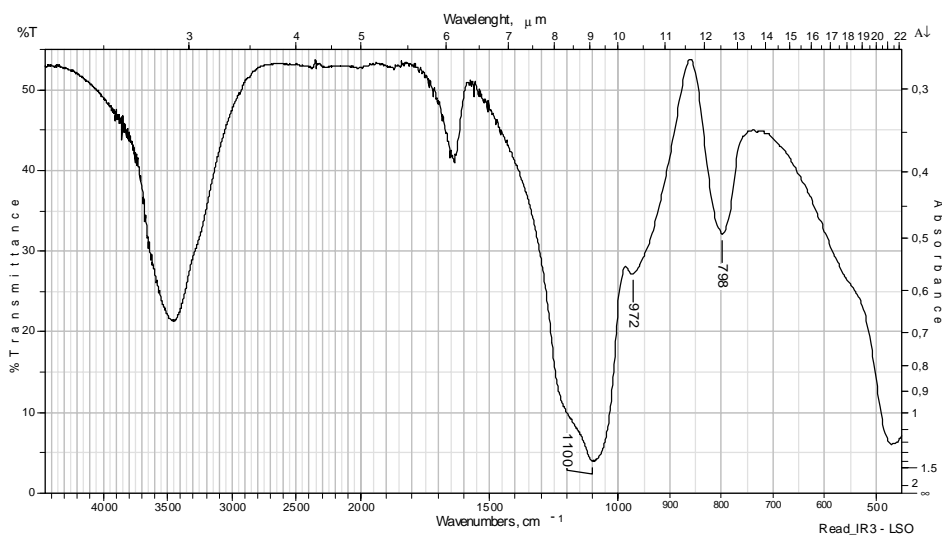
A sílica (Merck, 80-230 mesh) foi funcionalizada com 2-(4-clorossulfonofenil)etiltriclorossilano, segundo método descrito por Leal et al, esquematizado na Figura 42 [SACCO, 1995]. A sílica contendo grupos  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  foi suspensa em água desionizada, obtendo-se a mesma na forma  $-\text{SO}_3\text{H}$ . Os grupos  $-\text{SO}_3\text{H}$  são ácidos fortes e poderiam provocar a desmetalção dos complexos no momento de sua imobilização. Assim, estes grupos ácidos foram neutralizados por lavagem da sílica com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio.

A análise elementar de C, N, H e S foi usada como método da quantificação dos grupos sulfônicos na sílica. Através da porcentagem de enxofre (4,04 %) determinou-se que 1,38 mmol de grupo sulfônico está presente por grama de sílica.



**Figura 42:** Funcionalização da sílica com 2-(4-clorosulfonofenil)etiltriclorsilano, [SACCO, 1995].

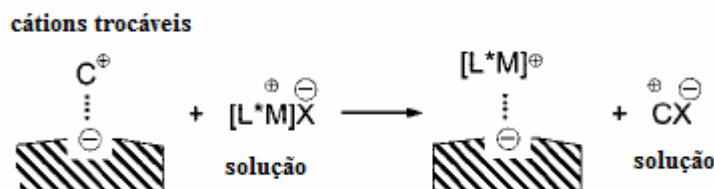
O espectro de IV (Figura 43) deste material mostrou bandas características da sílica e do sal sulfônico (cm<sup>-1</sup>) [SILVERSTEIN, 1994]:  $\nu_{\text{S-O-C}} = 1100$  ;  $\nu_{\text{Si-H}} = 798$ ;  $\nu_{\text{Si-O}} = 972$ ;  $\nu_{\text{SO}_3\text{Na}} = 1050$ .



**Figura 43:** Espectro IV da sílica modificada 2-(4-clorosulfonofenil)etiltriclorsilano (SFS), em KBr.

3.2. Imobilização dos complexos Me-SO<sub>3</sub>-salen no suporte catiônico (TAS) e Me-Ph<sub>3</sub>P-salen no suporte aniônico (SFS) (Me=Fe ou Mn).

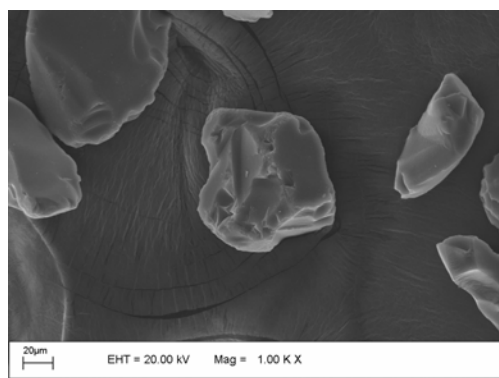
A imobilização destes complexos nas matrizes sólidas foi realizada através de um método simples e fácil que se baseia na interação eletrostática entre cargas opostas do catalisador e do suporte, conforme esquema da Figura 44 [MAYORAL, 2009], por agitação de uma suspensão da sílica com o complexo, em ACN, em uma proporção de 1 g do suporte para cerca de 10 mg de complexo. Ao final da reação o sólido é isolado por filtração, lavado exhaustivamente com ACN e, em seguida, submetido à extração no Soxhlet, para eliminação do complexo que ficou retido apenas por adsorção no sólido. A determinação da quantidade de complexo imobilizado (“loading”) é feita indiretamente, quantificando-se por espectroscopia no UV/vis o complexo presente nos solventes de lavagem e no extrato do Soxhlet.



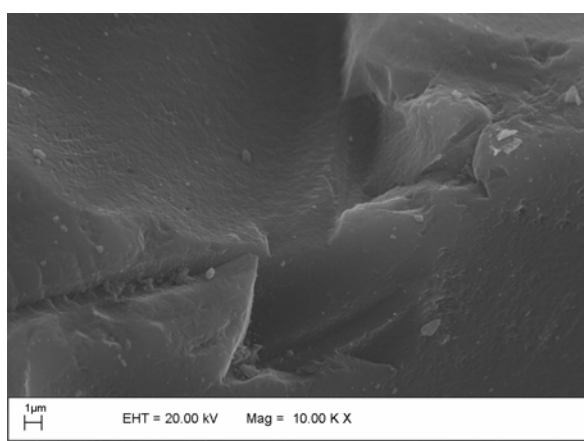
**Figura 44:** Esquema exemplificando a imobilização baseando-se na interação eletrostática entre cargas opostas do catalisador e do suporte [MAYORAL, 2009].

Para a imobilização dos complexos Me-SO<sub>3</sub>-salen foi utilizada uma sílica catiônica comercial, cloreto de N-trimetóxisililpropil-N,N,N-trimetilamônio sílica (TAS) (Aldrich, código 364258 “loading” NH<sub>2</sub> = 9 %). Obteve-se sólidos de cor marrom. A determinação da quantidade de catalisador ligado ao suporte foi feita através da absorvância da banda característica dos complexos Me-SO<sub>3</sub>-salen em 310 e 305 nm respectivamente para Me=Fe ou Mn, sendo igual a 15,7 μmols/g de suporte para o complexo Fe-SO<sub>3</sub>-salen/TAS e 41,8 μmols/g de suporte para o Mn-SO<sub>3</sub>-salen/TAS.

Os catalisadores sólidos Me-SO<sub>3</sub>-salen/TAS foram também caracterizados por microscopia eletrônica de varredura, mostradas nas Figuras 45. Observa-se que estes materiais apresentam aspectos similares, indicando que a inserção dos catalisadores não alterou a morfologia e nem as propriedades estruturais do material.



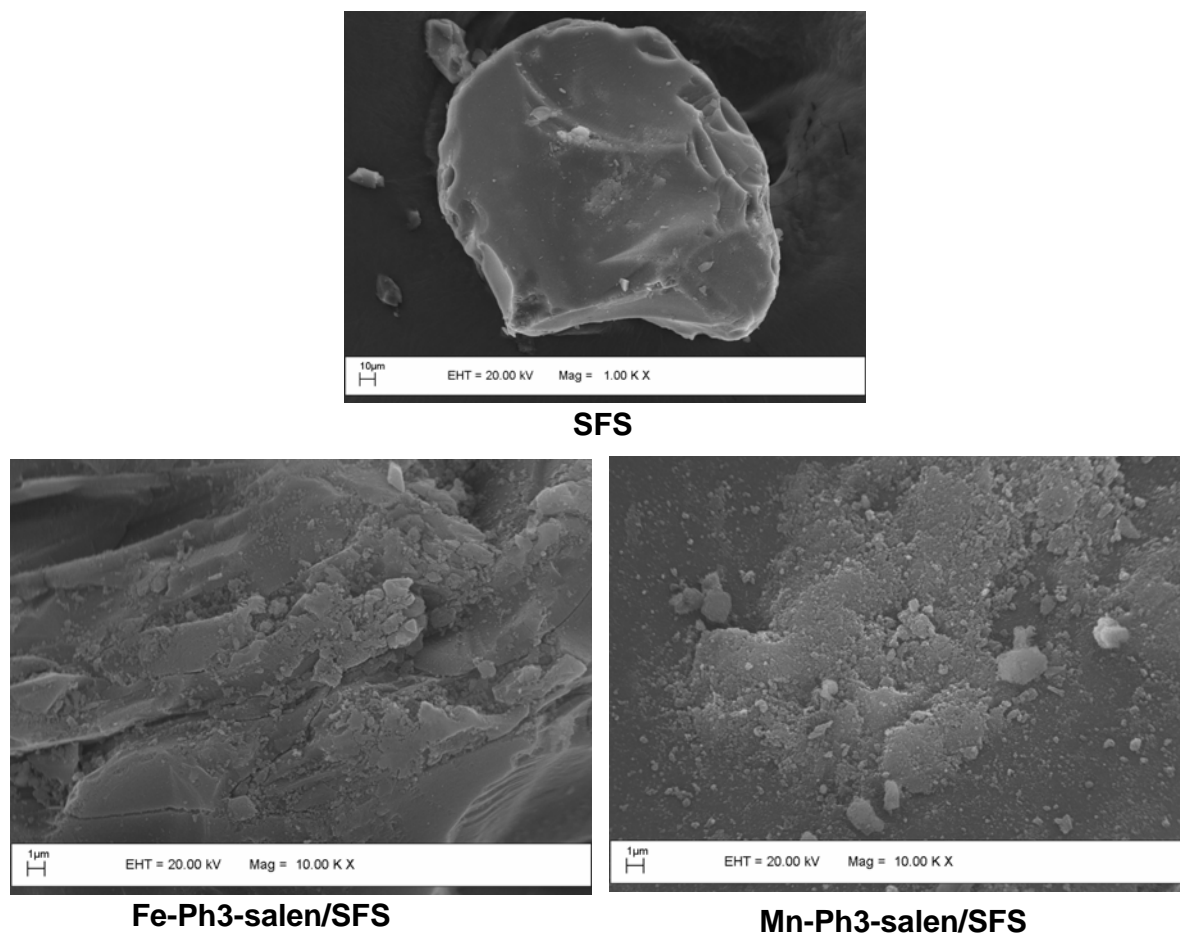
TAS

Fe-SO<sub>3</sub>-salen/TASMn-SO<sub>3</sub>-salen/TAS

**Figura 45:** Microscopia eletrônica de varredura do suporte TAS e dos catalisadores imobilizados, Fe-SO<sub>3</sub>-salen/TAS e Mn-SO<sub>3</sub>-salen/TAS.

Para a imobilização dos complexos Me-Ph<sub>3</sub>P-salen foi utilizada a sílica aniônica SFS, preparada conforme discutido anteriormente. Os sólidos obtidos também apresentaram cor marrom. A determinação da quantidade de catalisador ligado ao suporte foi feita de maneira semelhante à discutida anteriormente para os complexos aniônicos, obtendo-se “loadings” de 38,7 μmols/g de suporte para o complexo Fe-Ph<sub>3</sub>P-salen/SFS e 45,2 μmols/g de suporte para o Mn-Ph<sub>3</sub>P-salen/SFS.

A área superficial destes materiais, determinadas por BET, foram 314 e 308 para Fe-Ph3P-salen/SFS e Mn-Ph3P-salen/SFS respectivamente. Nas Figuras 46 estão mostradas as micrografias destes materiais, os quais apresentam aspectos similares e que a inserção dos catalisadores não provocou alterações na morfologia ou propriedades estruturais do sólido de partida.



**Figura 46:** Microscopia eletrônica de varredura do suporte SFS e dos catalisadores imobilizados, Fe-Ph3P-salen/SFS e Mn-Ph3P-salen/SFS.

### 3.3. Imobilização do catalisador de Jacobsen em montmorilonita

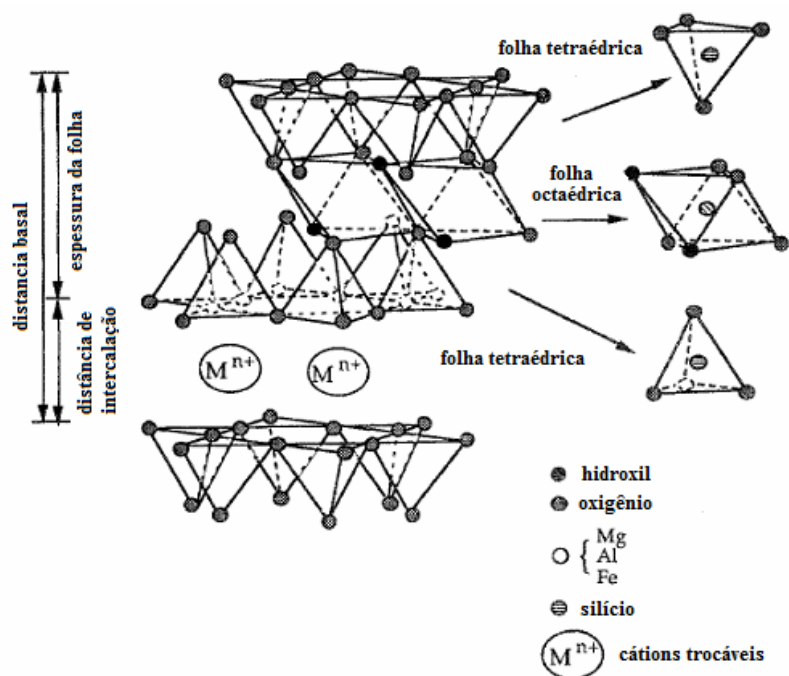
Nos últimos anos tem havido um crescimento no uso de argilas como suportes para transformações orgânicas [VACCARI, 1999; MAYORAL, 2009; PINNAVAIA, 2010]. As



principais razões para esse interesse são a ampla variedade de argilas disponíveis e a facilidade com que esses materiais podem ser modificados. Além disso, argilas são materiais baratos, não corrosivos e recicláveis.

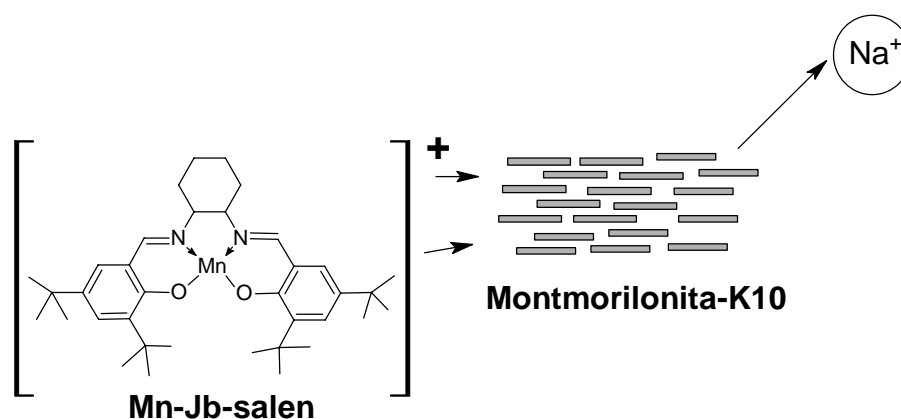
As argilas montmorilonita, como a K10, pertencem ao grupo das esmectitas e apresentam estrutura lamelar formada pela intercalação de uma camada octaédrica ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  ou  $\text{MgO}$ ) entre duas camadas tetraédricas ( $\text{SiO}_2$ ).

Materiais argilosos possuem a propriedade de trocar íons situados nos espaços interlamelares. Montmorilonita K10 pode ter íons  $\text{Al}^{3+}$  substituídos por íons  $\text{Mg}^{2+}$  dentro dos sítios octaédricos, resultando em lamelas com cargas negativas residuais que podem ser neutralizadas por intercalação de grupos catiônicos, tais como metaloporfirinas, complexos salen catiônicos (Figura 47) ou outros tipos de compostos iônicos [BEDIOUI, 1995].



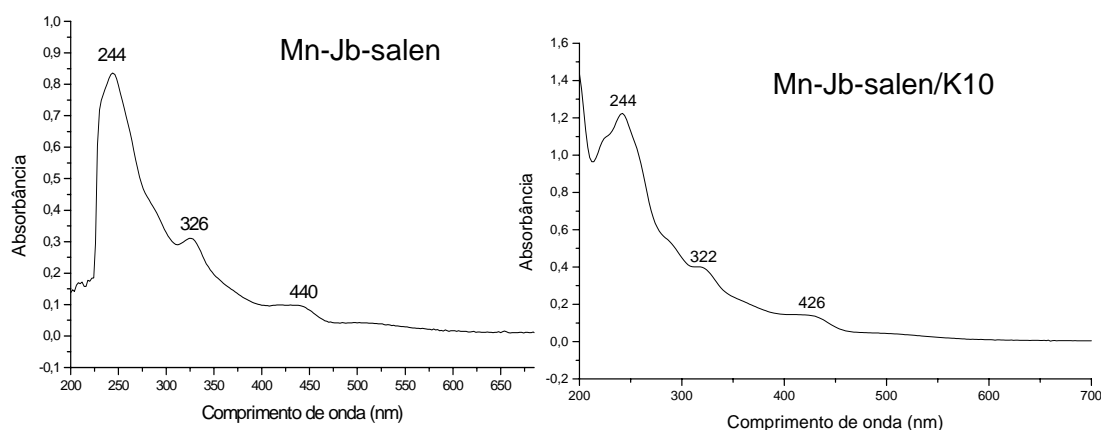
**Figura 47:** Esquema de um complexo Mn-salen intercalado entre as camadas da montmorilonita, adaptado da ref. [BEDIOUI, 1995].  $M^{n+}$  = complexo Mn-salen

Em função desta propriedade, preparou-se um catalisador sólido através da troca dos contra-íons presentes na matriz da montmorilonita pelo catalisador de Jacobsen, Mn-Jb-salen, como ilustrado na Figura 48. Para se ter uma troca catiônica quantitativa entre as camadas da montmorilonita é preciso primeiro que os íons  $K^+$  da K10 sejam trocados por íons  $Na^+$  ( $Na^+$ -K10) e, posteriormente, pelo complexo Mn-Jb-salen.



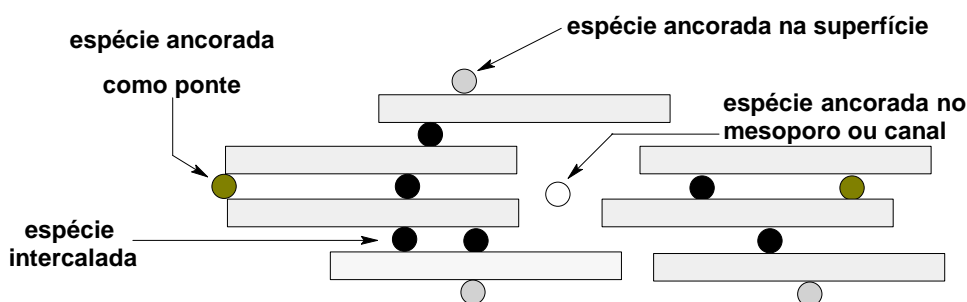
**Figura 48:** Esquema da imobilização do catalisador Mn-Jb-salen na K10.

A determinação da quantidade de catalisador ligado ao suporte foi realizada como discutido para os catalisadores anteriores. Todo o complexo Mn-Jb-salen adicionado foi imobilizado no sólido, o que foi confirmado pela ausência de complexo nos extratos de lavagem do material em Soxhlet. Assim, o “loading” calculado foi correspondente à quantidade total de complexo utilizado na reação, sendo de  $4,3 \mu\text{mol}$  de Mn-Jb-salen por grama de montmorilonita. A Figura 49 mostra o espectro UV/vis do material obtido. Observa-se as principais bandas de absorção do complexo em 244, 322 e 426 nm. Estas bandas envolvendo transições ligante/metal estão deslocadas em relação ao complexo em solução, como um efeito do suporte, como geralmente observado para catalisadores imobilizados [BEDIOUI, 1995]. No entanto, a presença destas absorções indicam que o complexo manteve sua estrutura intacta após imobilização.



**Figura 49:** Espectro UV/Vis do Mn-Jb-salen em CCl<sub>4</sub> e Mn-Jb-salen/K10 em suspensão de CCl<sub>4</sub>.

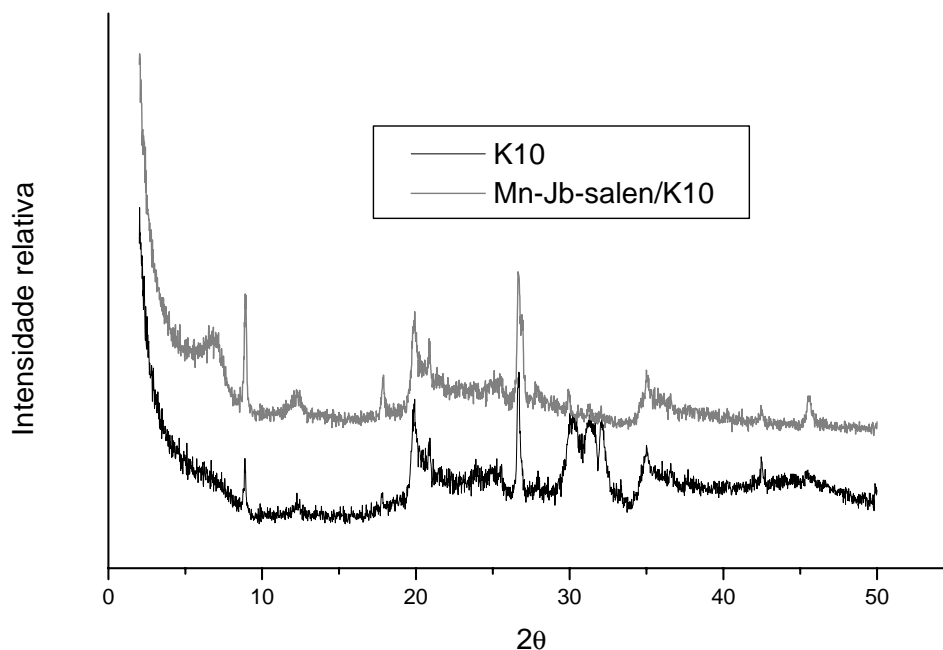
A técnica de difração de raio-X de pó é utilizada em estudos de sistemas intercalados e encapsulados para verificar a ocorrência de alteração nas distâncias interlamelares dos sólidos. Utilizou-se esta técnica para investigar como o complexo Mn-Jb-salen foi imobilizado na montmorilonita, ou seja, ancorado na superfície, entre lamelas ou ainda nos defeitos deste sólido (Figura 50).



**Figura 50:** Representação esquemática de diferentes sítios para a incorporação de complexos em argilas sólidas [BEDIOUI, 1995].

Os difratogramas de raios X referentes ao Mn-Jb-salen/K10 e a Na<sup>+</sup>-K10 precursora foram obtidos registrando os valores de 2θ no intervalo de 5 ° a 50 ° (Figura 51). As análises dos difratogramas revelam que o Mn-Jb-salen/K10 possui estrutura similar ao material

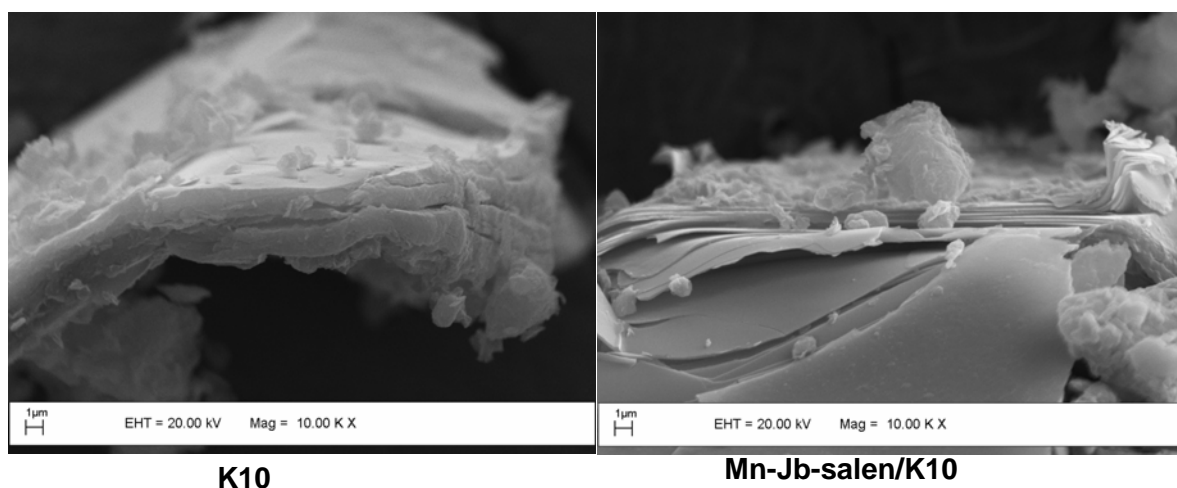
precursor, a Na<sup>+</sup>-K10, indicando que o complexo não está intercalado entre as camadas desta argila, encontrando-se provavelmente imobilizado nos defeitos e/ou na superfície da argila, como observado por Bedioui *et al.* [BEDIQUI, 1995] e outros [MACHADO, 2002] para sistemas semelhantes, apesar



**Figura 51:** Difrátogramas de raios X da montmorilonita K10 e do Mn-Jb-salen imobilizado.

Não houve alteração significativa na área superficial da montmorilonita após imobilização do catalisador, como determinado por BET de ambos materiais, sendo estas áreas de 252 e 250 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> respectivamente para Na-K10 e Mn-Jb-salen/K10.

Para verificar a integridade da argila após a imobilização do catalisador foi realizada a análise destes sólidos por microscopia eletrônica de varredura (Figura 52).

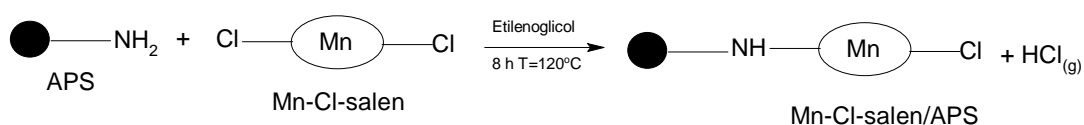


**Figura 52:** Microscopia eletrônica de varredura da K-10 e Mn-Jb-salen/K10.

Pode ser observado que estes materiais apresentam aspectos similares, mostrando que a inserção do catalisador não alterou a morfologia ou a estrutura lamelar do material.

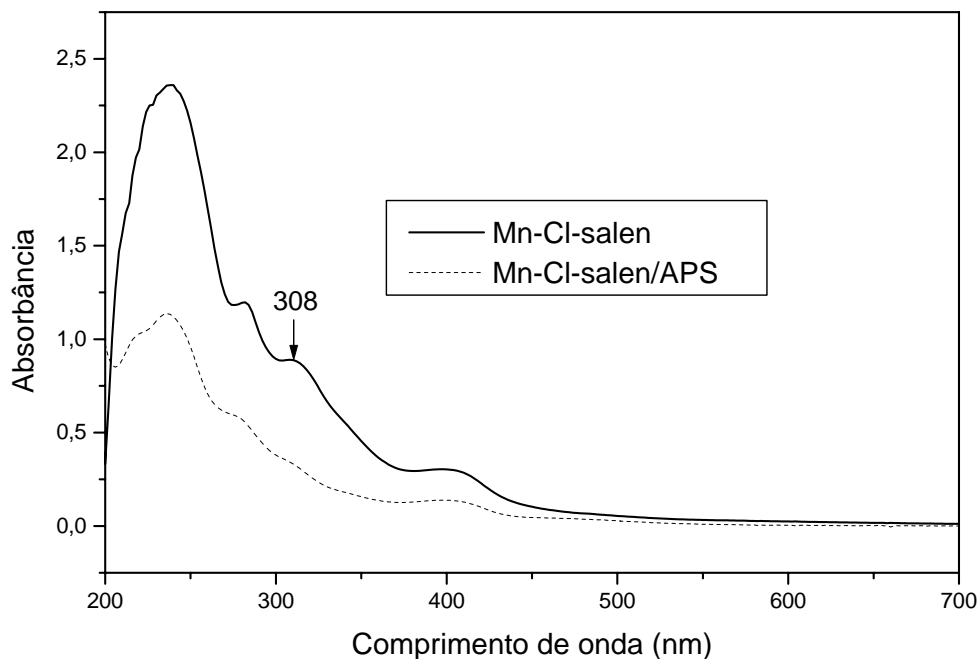
#### 3.4. Imobilização do complexo Mn-Cl-salen na aminopropilssílica (APS)

A imobilização do complexo Mn-Cl-salen na 3-aminopropilssílica (Aldrich, código 642274, 5,0 mmol de NH<sub>2</sub>/g) ocorreu pela formação da ligação covalente entre o carbono ligado ao substituinte cloro do complexo e o grupo amino do suporte, conforme método desenvolvido por Mansuy [MANSUY, 1996; ASSIS, 1998] (Figura 53). Após extração no Soxhlet para remover o complexo que não reagiu com o suporte, obteve-se um sólido marrom, contendo 40,5 μmol de Mn-Cl-salen/g de APS, como determinado a partir dos resultados de análise elementar de C (6,415 %), N (1,315 %) e H (1,578 %). O catalisador sólido foi caracterizado por espectroscopia no UV/Vis e no infravermelho.



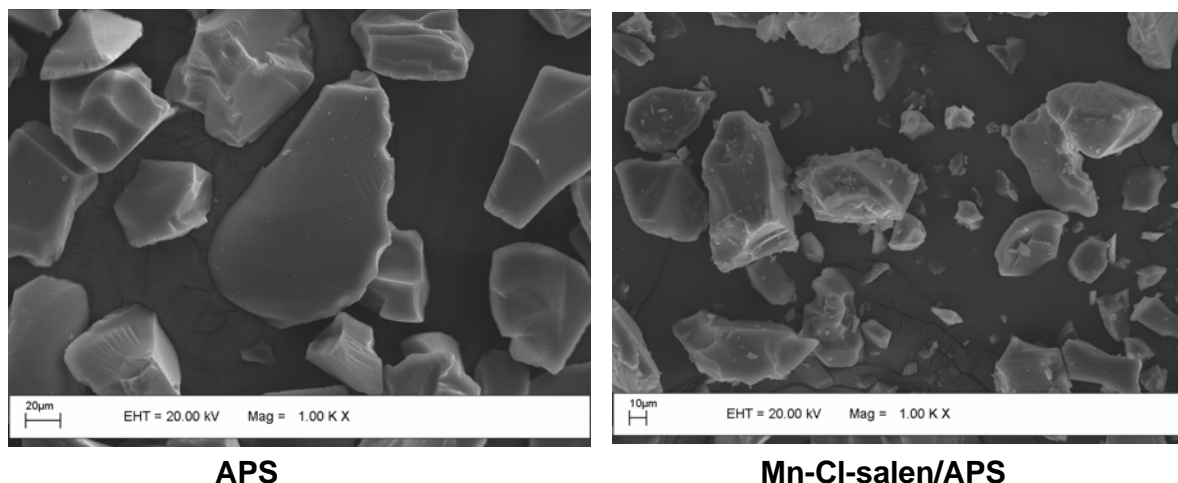
**Figura 53:** Esquema da imobilização, por ligação covalente, do complexo Mn-Cl-salen em APS.

A Figura 54 mostra o espectro UV/vis do Mn-Cl-salen/APS. Embora pouco intensa, devido aos efeitos de espalhamento do sólido, as principais bandas de absorção do complexo aparecem em 308 nm, sendo possível concluir que o mesmo manteve sua estrutura no suporte.



**Figura 54:** Espectro UV/Vis do Mn-Cl-salen em DCM e Mn-Cl-salen/APS em suspensão de DCM.

As micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura da APS precursora e do Mn-Cl-salen/APS (Figuras 55) mostram aspectos similares indicando que os materiais são estruturalmente semelhantes.

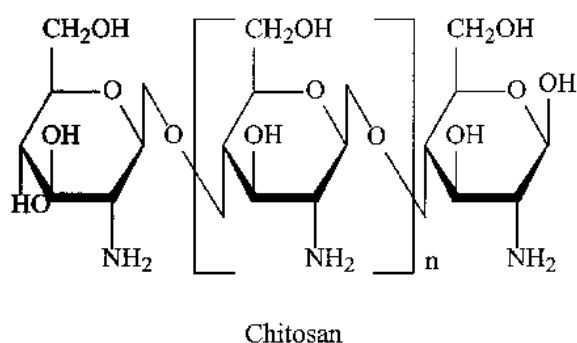


**Figura 55:** Microscopia eletrônica de varredura da APS e Mn-Cl-salen/APS.

#### 4. Imobilização de uma metaloporfirina, (MnTCPP)Cl em quitosana

Metaloporfirinas têm sido utilizadas com sucesso como catalisadores de oxidação de hidrocarbonetos e fármacos, e comportam-se como bons modelos das enzimas citocromo P450 para estes substratos [MEUNIER, 1992; MANSUY, 1996; BARROS, 2008; GUEDES, 2006; FARIA, 2009; ASSIS, 2010]. Complexos salen são análogos às metaloporfirinas e, por este motivo, começaram a ser estudados em nosso grupo também como modelos do P450 na oxidação de fármacos. Assim, visando comparar os resultados deste trabalho com aqueles obtidos anteriormente com as metaloporfirinas, e também explorar outra classe de catalisadores heterogêneos, foi também realizada a imobilização de uma metaloporfirina, a manganês porfirina tetra-carboxifenil-substituída,  $\text{MnTCPP}^+$ , em quitosana. Esta metaloporfirina foi escolhida por possuir os substituintes  $-\text{COOH}$  que possibilitam a imobilização na quitosana usando duas estratégias: i) após ativação para formar o cloreto de acila pode reagir covalentemente com os grupos amino da quitosana, formando uma ligação do tipo amida e ii) formar par iônico com os grupos amina da quitosana, porfirina- $\text{COO}^-$ / $\text{NH}_3^+$ -quitosana, por simples agitação no solvente adequado.

Quitosana (Figura 56) é o derivado *N*-deacetilado da quitina, proteína componente do exoesqueleto de crustáceos, insetos, etc. Quitina e quitosana possuem propriedades muito interessantes para sua aplicação como suporte. Entre elas destacam-se sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e não-toxicidade, podendo ser utilizados como importantes componentes de cosméticos, peles artificiais, medicamentos, etc [KUMAR, 2000].



**Figura 56:** Estrutura da Quitosana

A reação de imobilização da (MnTCPP)Cl na quitosana seguiu o método descrito por Lee *et al.* [LEE, 1998], o qual envolve o acoplamento dos grupos carboxi da manganêsporfirina com os grupos amino da quitosana via um agente de acoplamento, a dicitloexil carbodiimida, DCCl. Inicialmente a quitosana foi solubilizada em ácido acético glacial 1% para facilitar a reação com o agente de acoplamento e com a metaloporfirina. Após a completa solubilização do suporte a (MnTCPP)Cl sólida foi adicionada, seguida da DCCl. Após 48 h a reação foi interrompida e neutralizada com NH<sub>4</sub>OH. O sólido obtido foi filtrado e lavado exaustivamente com uma solução de NH<sub>4</sub>OH seguida de NaCl. A lavagem com hidróxido de amônio visa a remoção do catalisador retido na quitosana apenas por coordenação dos nitrogênios da quitosana com o metal da manganês porfirina. A lavagem com cloreto de sódio elimina eventuais pares iônicos formados entre a manganês porfirina e a quitosana, garantindo assim que apenas o catalisador imobilizado por ligação covalente

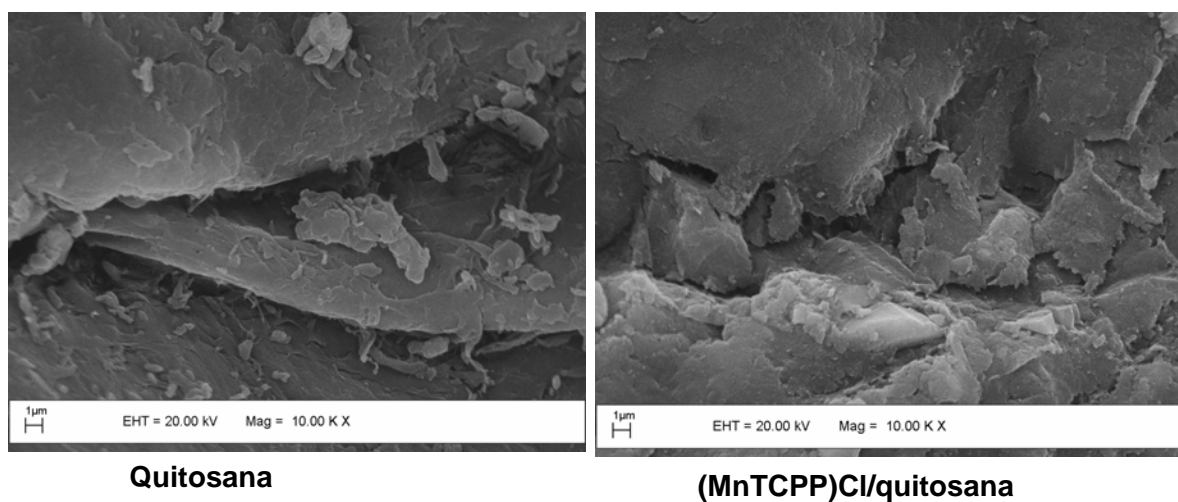


ficasse retido no suporte. Em seguida, o sólido foi lavado com água destilada para eliminar o excesso de  $\text{NH}_4\text{OH}$  e  $\text{NaCl}$  presentes devido às lavagens anteriores.

Foram obtidos 300 mg de um sólido de cor verde escuro, o que corresponde a um rendimento de 60 %. A determinação da quantidade de manganês porfirina imobilizada foi feita indiretamente por espectroscopia no UV/vis, pela absorvância da banda Soret, em 346 nm, da manganês porfirina presente nos filtrados das lavagens, sendo de 4,5  $\mu\text{mol}$  de  $(\text{MnTCPP})\text{Cl}$  por grama de quitosana.

Não foi possível a caracterização da  $(\text{MnTCPP})\text{Cl}/\text{quitosana}$  por espectroscopia UV/Vis devido à instabilidade da suspensão em  $\text{CCl}_4$  ou em nujol.

As micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura da quitosana precursora e do  $(\text{MnTCPP})\text{Cl}/\text{quitosana}$  (Figuras 57) confirmam que o catalisador não altera as características estruturais da quitosana.



**Figura 57:** Microscopia eletrônica de varredura da quitosana e da  $(\text{MnTCPP})\text{Cl}/\text{quitosana}$ .

## CAPÍTULO II

### OXIDAÇÃO DE HIDROCARBONETOS CATALISADA POR COMPLEXOS SALÉN

Diversos compostos orgânicos têm sido utilizados como substratos nas oxidações catalisadas por complexos metálicos, tanto em meio homogêneo como heterogêneo [MAC LEOD, 2007, FARIA 2009; ASSIS, 1998, 2010]. Utilizando-se substratos de diferentes estruturas pode-se, através da análise dos produtos, obter informações sobre a reatividade, seletividade e até sobre o estado de oxidação e estruturas do intermediário cataliticamente ativo.

Cicloocteno e estireno foram escolhidos como substratos para avaliar o potencial catalítico dos diversos sistemas preparados, por serem compostos já investigados anteriormente em outros estudos realizados pelo grupo, possibilitando comparação dos resultados. Muitos resultados envolvendo estes substratos estão disponíveis na literatura, ampliando a comparação com sistemas envolvendo outros complexos e oxidantes.

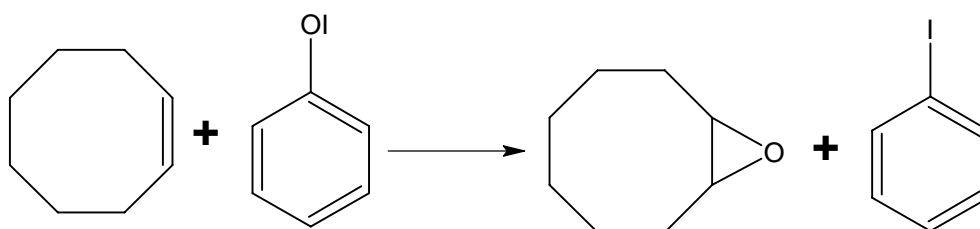
Os oxidantes investigados foram PhIO, *m*-cpba, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e TBOOH. Iodozilbenzeno, apesar de tóxico e outras desvantagens do ponto de vista de aplicação, como dificuldade de preparação, foi selecionado por ser um oxidante de apenas um átomo de oxigênio, o qual geralmente leva à formação de espécies catalíticas de alta valência quando associado às metaloporfirinas e complexos salen [ASSIS, 2010; DONG, 2010; JACOBSEN, 2003], favorecendo a formação de produtos e a compreensão dos mecanismos de reação. Peróxido de hidrogênio é um oxidante limpo, que fornece água como produto de reação, e o mais favorável do ponto de vista de aplicação dado as outras vantagens que oferece: barato, fácil obtenção e manuseio, não tóxico. Os outros peróxidos foram também selecionados por serem oxidantes amplamente utilizados, tanto em estudos catalíticos como em processos industriais de oxidação [DONG, 2010].

Os produtos das reações de oxidação do cicloocteno e estireno foram analisados por cromatografia à gás, pelo método da adição de padrão interno (bromobenzeno), utilizando os métodos previamente estabelecidos para outros sistemas catalíticos. Os rendimentos dos produtos foram calculados com base no consumo do oxidante.

Para todas as condições investigadas foram realizadas reações controle (“branco”): i) na ausência de catalisador, ii) na ausência de oxidante, iii) utilizando os suportes sem catalisador. Em nenhuma dessas reações foi observado produto.

### 1. Oxidação do Cicloocteno

A eficiência e estabilidade dos catalisadores foram inicialmente investigadas nas reações de epoxidação do (Z)-cicloocteno. Este substrato tem sido escolhido como padrão em nosso laboratório para analisar novos sistemas catalíticos, devido à facilidade e simplicidade do método de detecção dos produtos, geralmente apenas o epóxido (Figura 58) [DORO, 2000; SCHIAVON, 2001; FARIA, 2004, 2009; VRUBEL, 2009].



**Figura 58:** Epoxidação do (Z)-cicloocteno pelo PhIO catalisada por metaloporfirinas ou complexos salen [FARIA, 2004, 2009]

Os resultados catalíticos para os vários sistemas estudados (% de ciclooctenóxido) estão mostrados na Tabela 9.

Como pode ser observado na Tabela 9, com exceção das reações com o TBOOH, todos os sistemas foram capazes de epoxidar o cicloocteno, com rendimentos bastante satisfatórios.

Analisando-se as porcentagens de epóxido produzido pode-se chegar a algumas conclusões quanto ao efeito do metal, suporte, oxidante e substituinte no salen sobre a atividade catalítica destes sistemas.

Com exceção dos sistemas envolvendo o Mn-SO<sub>3</sub>-salen, para todos os demais complexos o catalisador imobilizado foi mais eficiente na epoxidação do cicloocteno quando comparado com o mesmo em meio homogêneo (reações, 4 e 5 ou 8 e 9, por ex., Tabela 9). Estes resultados comprovam o efeito do suporte em proteger o catalisador de ser destruído e/ou de formar dímeros cataliticamente inativos, como ocorre geralmente com os complexos salen em meio fortemente oxidante [FARIA, 2004].

**Tabela 9:** Rendimento dos produtos da oxidação do cicloocteno por PhIO, *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em meio de ACN, na presença dos catalisadores.

N <sup>o</sup> Reação	Catalisador	Epóxido (%)			
		oxidantes			
		PhIO	<i>m</i> -cpba	TBOOH	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
1	Mn-Jb-salen	15*	31*	<5*	15*
2	Mn-Jb-salen/K10	47*	55*	5*	10*
3	Fe- Cl-salen	31	57	nd	25
4	Mn- Cl-salen	15-23*	12-19*	nd-nd*	10-15*
5	Mn- Cl-salen /APS	23*	56*	nd*	<5*
6	Mn- Ph3P-salen	22	18	nd	15
7	Mn-Ph3P-salen /SFS	54	25	12	7
8	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	15	34	<5	17
9	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	45	38	<5	nd
10	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	17	20	nd	<5
11	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	10	15	<5	nd

Condição da reação: 1:100:2000, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24 h de reação. \*adição de co-catalisador, imidazol, na proporção [catalisador]:[imidazol] de 1:10

Comparando-se as atividades catalíticas dos vários complexos em meio homogêneo observa-se que, de maneira geral, complexos Fe-salen são mais eficientes que os complexos Mn-salen, para todos os oxidantes (reações 3 e 4 ou 8 e 10 por ex., Tabela 9). Esses resultados evidenciam que os complexos Mn-salen têm maior tendência em formar os dímeros inativos, provavelmente formando os compostos estáveis salen-Mn<sup>IV</sup>-Mn<sup>IV</sup>-salen, como descritos na literatura [JACOBSEN, 2009].

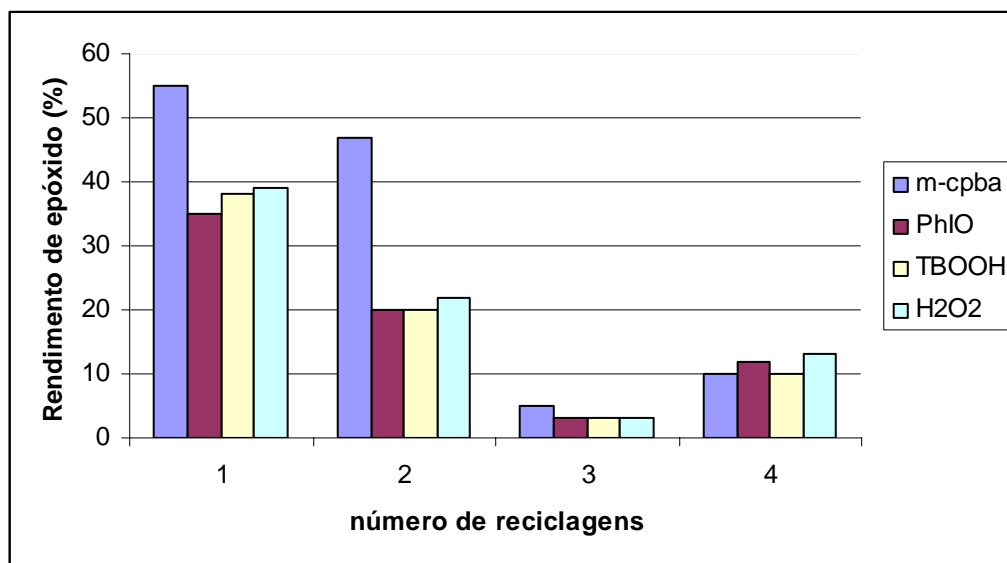
Comparando-se os rendimentos de ciclooctenóxido obtido com os complexos manganês salen em meio homogêneo observa-se que, excetuando-se o catalisador de Jacobsen, a atividade destes complexos não é significativamente influenciada pelo substituinte do ligante salen (reações 4, 6 e 10, Tabela 9). Esta tendência era esperada, uma vez que os substituintes nestes ligantes encontram-se em posição *para* no anel fenila e, portanto, bastante distantes do centro metálico responsável pela catálise. No caso do catalisador de Jacobsen os substituintes *t*-butila, volumosos, encontram-se em *orto* no anel fenila em relação ao centro metálico e, portanto, exercem um efeito direto sobre o centro catalítico, impedindo também a dimerização do catalisador e levando a maiores rendimentos de produtos oxidados.

Iodozilbenzeno e ácido *m*-cloroperoxibenzóico são os oxidantes mais eficientes com estes sistemas. Iodozilbenzeno geralmente leva à formação do intermediário catalítico  $Mn^V(O)$ -salen, mais eficiente e seletivo em transferir o oxigênio para o substrato [MAC LEOD, 2008]. Quando se utiliza hidroperóxidos e perácidos é possível a ocorrência de dois mecanismos para a ativação do oxigênio: um mecanismo envolve a clivagem homolítica da ligação O-O, com formação de  $RO\cdot$  e de intermediários pouco reativos,  $Mn^{IV}(O)$ salen, como espécie ativa, resultando em baixos rendimentos de produtos; o outro envolve a clivagem heterolítica da ligação O-O, com formação da espécie ativa  $Mn^V(O)$ salen, que é responsável pela ativação do oxigênio, resultando em maiores rendimentos de produtos oxidados. A clivagem heterolítica da ligação O-O é favorecida pela protonação do O terminal [NAM, 1999, 2000] e pela polarização desta ligação, condição favorecida pelo substituinte acila do *m*-cpba, retirador de elétrons.

Contrariamente, o alquil-hidroperóxido, TBOOH, ao coordenar ao metal central do salen, tende a sofrer cisão homolítica da ligação O-O, formando radicais  $RO\cdot$  e intermediários pouco reativos, como o  $(salen)Mn^{IV}-OH$ , conduzindo a baixos rendimentos de epóxido.

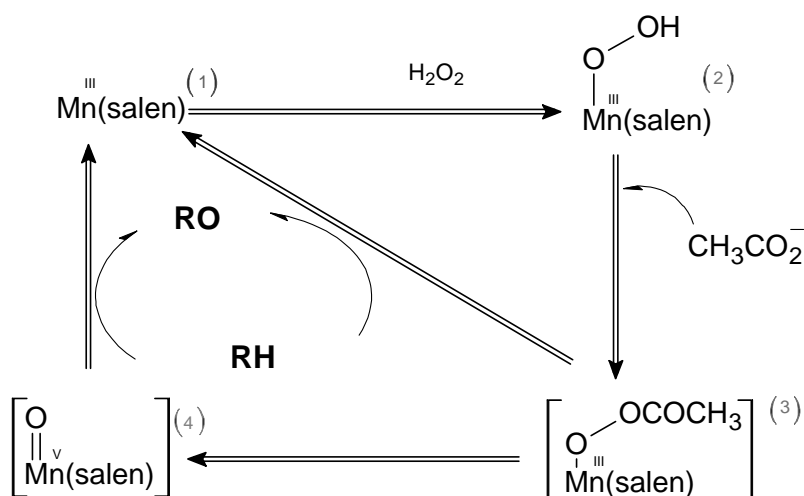
Peróxido de hidrogênio é o oxidante mais atraente do ponto de vista de aplicação, pelas vantagens já discutidas anteriormente. Entretanto, a atividade catalítica é limitada devido a tendência do  $\text{H}_2\text{O}_2$  sofrer desmutação catalisada, similarmente ao que ocorre na presença da enzima catalase. Com  $\text{H}_2\text{O}_2$ , o uso de complexos metálicos, como metaloporfirinas, suportados tem levado a um problema adicional devido ao favorecimento da decomposição do peróxido pelo suporte inorgânico, principalmente a sílica, devido ao seu caráter mais ácido [DORO, 2000, FARIA, 2004].

O sistema Mn-Jb-salen/K10 foi selecionado para estudos de reciclagem por ter apresentado bons rendimentos de epóxido, sendo ativo com peróxido de hidrogênio e envolver um catalisador comercial, facilmente preparado e barato. Não se observou degradação do catalisador nas 4 reações de reciclagem, embora o rendimento de epóxido tenha diminuído consideravelmente nas últimas reações (Figura 59). Esta perda de atividade provavelmente ocorre devido à retenção dos produtos das primeiras reações no interior do sólido, o que impede a aproximação do oxidante e substrato ao sítio catalítico.



**Figura 59:** Reação de reciclagem do Mn-Jb-salen/K10, na oxidação do cicloocteno por *m*-cpba, PhIO, TBOOH e PhIO.

Ligantes nitrogenados, tais como imidazol, piridina, *t*-butilpiridina e trimetilamina N-óxido atuam como co-catalisadores em sistemas envolvendo manganês porfirinas e manganês salen, devido à habilidade que esses ligantes nitrogenados possuem de coordenarem ao Mn na posição *trans* à ligação metal-oxo do intermediário catalítico, Mn<sup>V</sup>(O)salen, estabilizando o alto estado de oxidação do íon metálico (Figura 60). Esse intermediário é o responsável pelas oxidações estéreo-seletivas eficientes. A presença do ligante também previne a redução do intermediário Mn<sup>V</sup>(O)salen ao intermediário Mn<sup>IV</sup>(O)salen, espécie responsável por reações do tipo radicalares, não seletivas e pouco eficientes [BATTIONI, 1988; DORO, 2000]. Estes co-catalisadores nitrogenados também atuam como catalisador ácido-base, favorecendo a cisão heterolítica da ligação peróxido, com a formação do intermediário metal-oxo de alta valência [BATTIONI, 1988]. Este efeito pode ser observado no aumento dos rendimentos de epóxido para as reações realizadas na presença de imidazol (Tabela 9).

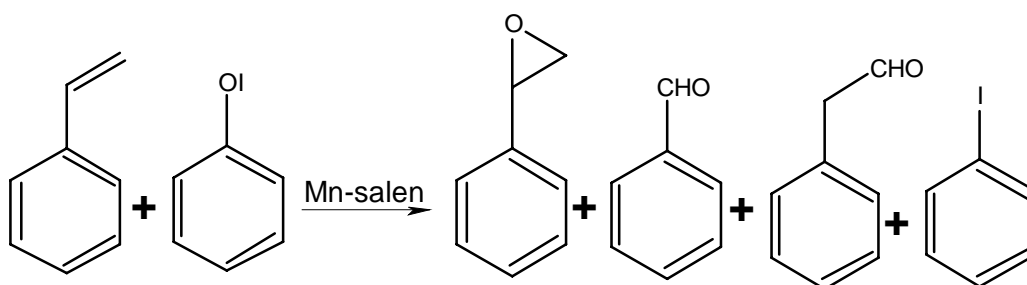


**Figura 60:** Mecanismo de oxidação com  $\text{H}_2\text{O}_2$  catalisada por Mn-salen na presença de co-catalisadores [MAC LEOD, 2008].

## 2. Oxidação do Estireno

Outro substrato selecionado para investigar o potencial catalítico dos vários sistemas preparados foi o estireno, por ser frequentemente estudado em sistemas envolvendo complexos salen, possibilitando comparação com muitos dados da literatura.

Os principais produtos formados na oxidação do estireno catalisada por complexos salen são estireno óxido, benzaldeído e fenilacetaldéido, conforme Figura 61 [GUEDES, 2006, MAC LEOD, 2008, FARIA 2009].



**Figura 61:** Produtos de oxidação geralmente obtidos nas reações de oxidação do estireno (neste exemplo por PhIO) catalisada por complexos salen [MAC LEOD, 2007].

Os resultados da oxidação do estireno pelos oxidantes *m*-cpba, PhIO, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, na presença dos catalisadores preparados neste trabalho estão mostrados na Tabela 10.

Como pode ser observado na Tabela 10, todos os sistemas foram eficientes para epoxidar o estireno, de maneira geral com rendimentos comparáveis a outros sistemas da literatura [MAC LEOD, 2008; GUEDES, 2006]. Também para este substrato o catalisador de Jacobsen imobilizado na montmorilonita foi mais eficiente quando comparado ao mesmo em meio homogêneo, para a maioria dos oxidantes estudados (Tabela 10, reações 1 e 2), embora a seletividade para epóxido tenha sido menor no sistema heterogêneo. Isso ocorre provavelmente devido à retenção de oxigênio molecular entre as lamelas da argila, o que favorece a reação radicalar que leva à produção de benzaldeído [MAC LEOD, 2008].



**Tabela 10:** Rendimento de produtos da oxidação do estireno por PhIO, *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na presença dos catalisadores, em meio de ACN.

Nº Reação	Catalisador	Rendimento (%) 1-epóxido; 2- benzaldeído							
		oxidantes							
		PhIO		<i>m</i> -cpba		TBOOH		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
1	2	1	2	1	2	1	2		
1	MnJb-salen	30	<5	21	nd	12	nd	15	nd
2	Mn-salen-Jb-K10	35	14	38	10	25	10	10	nd
3	Fe- Cl-salen	20	18	15	10	10	8	12	nd
4	Mn- Cl-salen	33	nd	47	<5	8	<5	10	nd
5	Mn- Cl-salen /APS	25	<5	20	nd	nd	nd	<5	nd
6	Mn-Ph3P-Salen	15	6	10	10	<5	<5	18	nd
7	Mn-Ph3P-salen/SFS	35	5	18	nd	12	<5	nd	nd
8	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	38	10	40	15	--	--	10	nd
9	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	40	nd	25	nd	--	--	nd	nd
10	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	45	10	42	15	14	<5	20	6
11	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	40	30	25	<5	--	--	15	nd

Condição da reação: 1:100:2000, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24h de reação

A formação do epóxido ocorre pelo mecanismo clássico envolvendo o intermediário Mn<sup>V</sup>(O)-salen como espécie catalítica. A formação do benzaldeído geralmente é atribuída a uma rota diferente daquela da formação do estireno óxido e fenilacetaldeído [GROVES, 1980]. O benzaldeído surge de uma lenta oxidação aeróbica, a qual requer a presença de ambos, o catalisador Mn-salen e o oxidante. O mecanismo corresponde, portanto, a uma auto-oxidação, possivelmente com o envolvimento do intermediário reativo com o oxigênio molecular (neste caso do ar), que inicia um processo em cadeia de radical livre. Assim, há uma competição entre a auto-oxidação, com a formação de benzaldeído, e a formação do epóxido [GROVES, 1980].

### CAPÍTULO III

#### OXIDAÇÃO DE FÁRMACOS CATALISADA POR COMPLEXOS SALÉN

##### 1. Oxidação da isoniazida (INH)

Isoniazida (INH) é um fármaco importante e extensamente usado no tratamento da tuberculose. Apesar de a INH ser bastante reconhecida e estar sendo utilizada desde a sua descoberta por Chorine, no início da década de 1950, o seu mecanismo de ativação e forma de ação estão sob constante investigação [MEUNIER, 2001].

Os produtos do metabolismo da isoniazida “*in vivo*” e também observados em estudos anteriores empregando sistemas catalíticos envolvendo metaloporfirinas [GUEDES, 2006], são: ácido isonicotínico (ácido), isonicotinamida (amida), ácido isocotínico N-óxido (N-óxido) e 4-piridinacarboxaldeído (aldeído) (1-4 respectivamente, Figura 20).

Neste trabalho os produtos das reações de oxidação deste substrato, catalisada pelos complexos salén sintetizados foram identificados por CLAE, utilizando o método desenvolvido anteriormente no grupo [GUEDES, 2006], com pequenas modificações

As reações de oxidação da INH foram realizadas na proporção de 1:100:100 de catalisador:oxidante:substrato ( $3,65 \times 10^{-7}$  mol do catalisador), definida nos estudos anteriores com este fármaco como sendo ideal para alta conversão de INH em produtos [GUEDES, 2006]. Os mesmos oxidantes usados na oxidação dos hidrocarbonetos foram também empregados na oxidação da INH, PhIO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *m*-cpba e TBOOH, sendo o PhIO o primeiro a ser investigado por ser oxidante de apenas um átomo de oxigênio, facilitando o entendimento do mecanismo de reação. Os resultados catalíticos da oxidação da INH pelo PhIO são mostrados na Tabela 11.

**Tabela 11:** Resultados catalíticos na oxidação da INH por PhIO, na presença dos complexos salen, em meio aquoso, após 2 h de reação.

Nº reação	catalisador	Produtos de oxidação da INH (%)			
		ácido	aldeído	N-óxido	amida
1	Mn-Jb-salen*	8	nd	nd	nd
2	Mn-Jb-salen/K10	25	10	5	10
3	Mn-Cl-salen*	8	nd	nd	5
4	Mn-Cl-salen/APS*	5	nd	nd	nd
5	Fe-Cl-salen*	10	5	nd	5
6	Mn-Ph3P-salen	18	5	nd	nd
7	Mn-Ph3P-salen/SFS	5	nd	nd	nd
8	FePh3P-salen	15	10	nd	5
9	Fe-Ph3P-salen/SFS	nd	nd	nd	nd
10	Mn-SO3-salen	58	18	nd	20
11	Mn-SO3-salen/TAS	20	5	nd	5
12	Fe-SO3-salen	10	3	nd	5
13	Fe-SO3-salen/TAS	10	nd	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24h de reação. Em meio de ACN.

Os resultados da Tabela 11 mostram que, assim como para o sistema “*in vivo*” [MEUNIER, 2002] e para os sistemas envolvendo metaloporfirinas [GUEDES, 2006], ácido isonicotínico é o produto principal nas reações catalisadas pelos complexos salen. O mesmo foi observado nos estudos de oxidação deste fármaco com a catalase-peroxidase em atmosfera de  $^{18}\text{O}_2$ , obtendo ácido isonicotínico, isonicotínamida e 4-piridinacarboxaldeído, sendo o ácido isonicotínico o produto formado preferencialmente, e os demais obtidos em menores

quantidades [BROWN, 2001; MEUNIER, 2002]. Meunier e colaboradores realizaram também a oxidação *in vitro* deste mesmo fármaco utilizando  $Mn^{III}$ -pirofosfato, e também constataram a formação preferencial do ácido isonicotínico [MEUNIER, 2001, 2002].

Silicas funcionalizadas não se mostraram bons suportes para complexos salen nas reações de oxidação da INH por PhIO (reações 4, 7, 9, 11 e 12, Tabela 11). Provavelmente a maior polaridade e acidez destes suportes desfavoreçam a interação do substrato, oxidante e/ou algum intermediário da reação com o catalisador. No caso da montmorilonita, um suporte mais hidrofóbico, os rendimentos de produtos foram superiores àqueles obtidos com o catalisador de Jacobsen em meio homogêneo (50 e 13 % respectivamente, reações 1 e 2, Tabela 11).

Observa-se na Tabela 11 que os complexos iônicos, M-Ph3P-salen e M-SO<sub>3</sub>-salen (M=Fe e Mn) são catalisadores mais eficientes que os complexos neutros, sendo que para o Mn-SO<sub>3</sub>-salen o rendimento total foi 96 %, embora seja menos seletivo. Estes resultados são muito interessantes, pois mostram uma tendência já observada anteriormente com este fármaco [GUEDES, 2006; MEUNIER, 2002] e também com a cloroquina [SANTOS, 2005], nos estudos catalíticos envolvendo as metaloporfirinas, para os quais os maiores rendimentos foram obtidos com metaloporfirinas aniônicas, como a FeTCPP. Estas metaloporfirinas possuem substituintes carboxi na periferia do anel porfirínico, e estes substituintes podem interagir com o fármaco, favorecendo a sua oxidação. Esta interação foi comprovada nestes casos, por titulação monitorada por espectroscopia no UV/vis [SANTOS, 2005; GUEDES, 2006]. O mesmo tipo de interação pode estar ocorrendo com os complexos salen aniônicos e a INH, explicando os maiores rendimentos nestes casos.

Os catalisadores Mn-Jb-salen/K10, Mn-SO<sub>3</sub>-salen e Mn-SO<sub>3</sub>-salen/TAS foram os mais eficientes na oxidação da INH por PhIO (reações 2, 10 e 11, Tabela 11), e foram, por

este motivo, selecionados para os estudos catalíticos com os demais oxidantes. Também os complexos Fe-SO<sub>3</sub>-salen e Fe-SO<sub>3</sub>-salen/TAS foram investigados, para comparação.

Nas Tabelas 12, 13 e 14 estão mostrados os resultados catalíticos utilizando *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, respectivamente.

**Tabela 12:** Resultados catalíticos na oxidação da INH por *m*-cpba, na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação.

Nº reação	catalisador	Produtos de oxidação da INH (%)			
		ácido	aldeído	N-óxido	amida
1	Mn-Jb-salen/K10	14	5	nd	5
2	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	35	25	nd	20
3	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	14	7	nd	8
4	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	30	5	nd	12
5	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	20	nd	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24 h de reação.

Como pode ser observado nas Tabelas 12 a 14, em todas as reações com os diferentes oxidantes foi produzido o ácido como principal produto. Assim, estes sistemas mostraram ser bons modelos biomiméticos do citocromo P450, principalmente quando comparados às ferroporfirinas [GUEDES, 2006].

Também com estes oxidantes os complexos aniônicos foram mais eficientes como catalisadores em meio homogêneo que o catalisador de Jacobsen imobilizado na montmorilonita, reproduzindo as tendências observadas para o PhIO, sendo também o Mn-SO<sub>3</sub>-salen o que levou aos maiores rendimentos, embora menos seletivo que os demais (reação 3, Tabelas 12). Os sistemas envolvendo os complexos iônicos apresentam uma

vantagem adicional, quando comparado a outros sistemas modelos, por serem solúveis em água.

Contrário ao observado nas reações de oxidação do cicloocteno (Tabela 12, capítulo I da discussão), o TBOOH foi capaz de oxidar a INH, levando a maiores rendimentos que os obtidos com o *m*-cpba. Provavelmente a maior solubilidade deste oxidante em meio aquoso seja o fator responsável pela eficiência catalítica no caso da oxidação do fármaco.

Os resultados que se destacam na oxidação com *m*-cpba quando comparados aos do PhIO são aqueles obtidos com o Fe-SO<sub>3</sub>-salen, em meio homogêneo e imobilizado na sílica TAS (reações 4 e 5, Tabela 13), indicando que este complexo favorece a cisão heterolítica da ligação O-O do peróxido, promovendo a oxidação da INH.

**Tabela 13:** Resultados catalíticos na oxidação da INH por TBOOH, na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação.

Nº reação	catalisador	Produtos de oxidação da INH (%)			
		ácido	aldeído	N-óxido	amida
1	Mn-Jb-salen/K10	25	10	5	10
2	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	52	12	nd	25
3	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	18	8	nd	10
4	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	35	15	nd	18
5	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	15	5	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24 h de reação.

**Tabela 14:** Resultados catalíticos na oxidação da INH por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, na presença dos catalisadores, em meio aquoso, 2 h de reação.

Nº reação	catalisador	Produtos de oxidação da INH (%)			
		ácido	aldeído	N-óxido	amida
1	Mn-Jb-salen/K10	12	5	3	5
2	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	18	5	4	15
3	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	15	nd	nd	18
4	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	10	nd	nd	nd
5	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	10	nd	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 24 h de reação.

Embora os rendimentos obtidos na oxidação da INH pelo peróxido de hidrogênio não sejam os maiores comparados aos outros peróxidos orgânicos (Tabela 14 vs. 12 e 13), os resultados com este oxidante são bastante expressivos, considerando suas vantagens do ponto de vista de modelos dos sistemas *in vivo* catalase-peroxidase e também do ponto de vista de aplicação.

Os bons rendimentos de produtos oxidados quando os peróxidos são usados como oxidantes quando comparados aos rendimentos com PhIO evidenciam a predominância de cisão heterolítica da ligação O-O nestes sistemas, com participação das espécies catalíticas Fe<sup>IV</sup>(O)-salen e Mn<sup>V</sup>(O)-salen [NUNES, 2005; VINHADO, 2005].

Apesar de não apresentar os melhores rendimentos, o catalisador Mn-Jb-salen/K10 mostrou-se eficiente na oxidação da INH. Este sistema apresenta grande vantagem, pois tanto o complexo salen como a montmorilonita são comerciais, baratos, e a imobilização do complexo é fácil e rápida, fazendo deste sistema o que apresenta maior potencial para aplicação na obtenção dos metabólitos da INH.

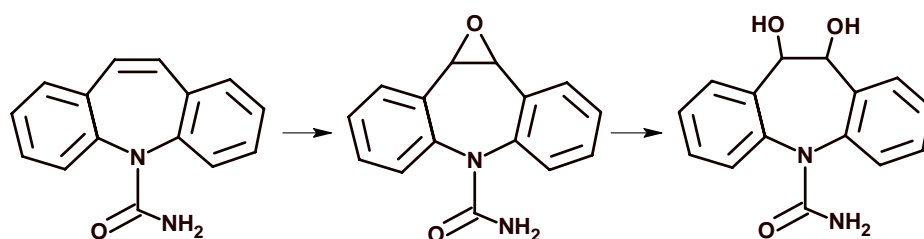
## 2. Oxidação da carbamazepina (CBZ) e primidona (PRM) utilizando Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 como catalisadores

Estabeleceu-se como condição padrão para o estudo inicial do metabolismo da CBZ e PRM a proporção molar 1:100:2000 de catalisador:oxidante:substrato, utilizando-se  $2,5 \times 10^{-7}$  mol do catalisador de Jacobsen, em meio de acetonitrila, solvente escolhido tendo em vista a solubilidade dos fármacos, metabólitos e oxidantes.

Os produtos da oxidação dos fármacos foram analisados por CLAE, utilizando os métodos de análise desenvolvidos anteriormente pela aluna de doutorado do nosso grupo Tatiana Cristina de Oliveira Mac Leod [MAC LEOD, 2008].

### 2.1. Oxidação da CBZ

A principal via metabólica da carbamazepina é a oxidação por enzimas do sistema citocromo P450 para formar a carbamazepina 10,11-epóxido (CBZ-EP), a qual é hidrolisada para carbamazepina *trans*-diol (CBZ-DiOH) pela ação da enzima epóxido hidrolase (Figura 62) [MANDRIOLI, 2001].



**Figura 62:** Biotransformação da carbamazepina.

O mecanismo de oxidação da carbamazepina já foi investigado utilizando metaloporfirinas em meio homogêneo [KONSIL, 2002; BERNADOU, 1994]. Estudos com



complexos salen e metaloporfirinas envolvendo este fármaco foram relatados recentemente pelo nosso grupo [MAC LEOD, 2007;FARIA, 2008]. Entretanto, a oxidação deste fármaco com os complexos salen imobilizados na argila montmorillonita K10 não haviam sido ainda estudados.

A formação de CBZ-EP ou qualquer outro produto não foi detectado na ausência de catalisador, na ausência de oxidante ou ainda com a argila sem catalisador imobilizado, confirmando que o catalisador/oxidante é o responsável pela produção do metabólito CBZ-EP.

Os resultados catalíticos da Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 na oxidação da CBZ utilizando vários oxidantes são mostrados na Tabela 15.

**Tabela 15:** Resultados catalíticos das reações de oxidação da carbamazepina por PhIO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *m*-cpba e TBOOH catalisados por Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10.

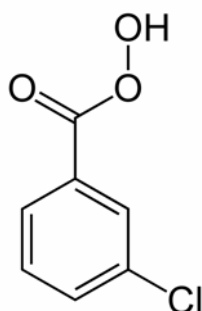
Oxidante	CBZ-EP (%)	
	Mn-Jb-salen	Mn-Jb-salen/K10
PhIO	75	60
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	59	61
<i>m</i> -cpba	70	82
TBOOH	10	2

Condição da reação: 1:100:2000, catalisador: oxidante: CBZ, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, 2 h de reação.

Pode-se observar na Tabela 15 a alta eficiência destes sistemas em promover a epoxidação da CBZ, com seletividade dos catalisadores Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 para a formação do epóxido (CBZ-EP) como único produto, principal composto obtido no metabolismo da carbamazepina pelo P450 *in vivo*. Resultados semelhantes já foram reportados utilizando manganês porfirinas ancoradas neste mesmo suporte, com rendimentos inferiores de epóxido com o uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e superiores utilizando PhIO como oxidante, 9 % e 93 % de rendimento, respectivamente [FARIA, 2008].

Geralmente os rendimentos de produtos são menores nas reações quando se utiliza catalisadores imobilizados: estas são limitações naturais dos sistemas catalíticos heterogêneos, devido à lenta difusão dos reagentes para o sítio catalítico e a baixa solubilidade do oxidante no meio. Isto é observado para os oxidantes PhIO e TBOOH (75 % para 60 % e 10 % para 6 %, para Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10, respectivamente, Tabela 15). Apesar destas limitações, a Mn-Jb-salen/K10 apresentou excelente eficiência catalítica, superando a Mn-Jb-salen em solução, quando se utilizam os oxidantes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e *m*-cpba.

Os resultados utilizando peróxido de hidrogênio são de grande interesse devido às diversas vantagens deste oxidante, como baixo custo e gerar água como único subproduto da reação, além da maior disponibilidade comparada aos outros oxidantes: PhIO necessita ser sintetizado e ter sua pureza determinada iodometricamente, além do perigo de explosão deste composto, o *m*-cpba gera como produto de reação um composto organoclorado. Por estes motivos, o peróxido de hidrogênio é considerado um oxidante limpo e de grande potencial de aplicação em reações de oxidação catalisadas por complexos salen.



**Figura 63:** Estrutura do ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-cpba)

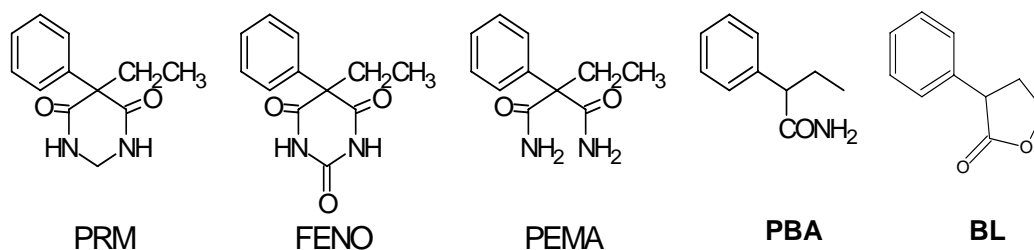
Os melhores rendimentos foram observados quando se utiliza o *m*-cpba como oxidante, 70 % e 82 %, Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10, respectivamente. Os substituintes cloro removem elétrons do grupo carboxílico do oxidante (Figura 63), estabilizando o ânion

carboxilato e aumentando a acidez. A presença de prótons favorece a clivagem heterolítica da ligação O-O, produzindo o intermediário  $Mn^V(O)salen$ , responsável pela formação do epóxido correspondente. Na Figura 60 está representado este mecanismo, mas utilizando  $H_2O_2$ , que segue a mesma rota para o *m*-cpba.

O TBOOH não foi eficiente na epoxidação da CBZ. Este oxidante, ao coordenar ao metal central do salen, tende a sofrer uma cisão homolítica da ligação O-O do peróxido, que leva a formação de radicais  $RO\cdot$  e de intermediários pouco reativos, como o  $(salen)Mn(IV)-OH$  (Figura 60).

## 2.2. Oxidação da PRM

A PRM é metabolizada pelo citocromo P-450 (CPY2C9/19) em feniletilmalonodiamida (PEMA) and fenobarbital (FENO)(Figura 64) [FERRANTI, 1998].



**Figura 64:** Estrutura da primidona (PRM) e seus metabólitos *in vivo*.

A formação de PEMA e FENO ou qualquer outro produto não foi detectado na ausência de catalisador, na ausência de oxidante ou ainda nas reações com a argila K10 sem catalisador imobilizado, confirmando que o catalisador/oxidante é o responsável pelos produtos observados.

Os resultados catalíticos da Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10 na oxidação da PRM utilizando vários oxidantes são mostrados na Tabela 16.

**Tabela 16:** Resultados catalíticos na oxidação da PRM por diferentes oxidantes (PhIO, *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), na presença do Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10, em meio de acetonitrila.

Catalisador	Produto	PhIO (%)	<i>m</i> -cpba (%)	TBOOH (%)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%)
<b>Mn-Jb-salen</b>	<b>PEMA</b>	traços	31	23	27
	<b>FENO</b>	19	2	9	5
	<b>PBA</b>	nd	12	14	14
	<b>BL</b>	6	nd	nd	nd
	<b>P1</b>	traços	traços	traços	traços
<b>Mn-Jb-salen/K10</b>	<b>PEMA</b>	3	nd	4	nd
	<b>FENO</b>	7	18	nd	47
	<b>PBA</b>	nd	nd	6	nd
	<b>BL</b>	nd	30	nd	nd
	<b>P1</b>	nd	20	nd	nd

Condição da reação: 1:100:2000, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, após 2 h de reação. PBA = 2-fenilbutiramida; BL =  $\gamma$ -fenil- $\gamma$ -butilactona.

Como pode ser observado na Tabela 16, há uma grande influência do oxidante na formação dos produtos de oxidação da PRM utilizando os catalisadores Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10. O PhIO conduz à formação preferencial do FENO (19 %) e traços de PEMA, sendo o Mn-Jb-salen muito mais eficiente que o Mn-Jb-salen/K10. Os oxidantes *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> geraram o metabólito PEMA com até 31 % de rendimento, pequenas quantidades de FENO e outros produtos previamente identificados como 2-fenilbutiramida (PBA) e  $\gamma$ -fenil- $\gamma$ -butilactona (BL) [MAC LEOD, 2008].

Nas reações com Mn-Jb-salen/K10, quando se utiliza os oxidantes *m*-cpba e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ocorreu uma inversão dos rendimentos, gerando FENO com até 47 % de rendimento com peróxido de hidrogênio e PEMA não foi identificado. O resultado com o peróxido de hidrogênio é de grande importância porque: (i) mostrou ser um sistema melhor que seu correspondente catalisador em meio homogêneo (5 % e 47 % de FENO, Mn-Jb-salen e Mn-Jb-salen/K10, respectivamente). Este sistema pode ser reciclado e reutilizado através de uma simples filtração e lavagem da argila com o catalisador imobilizado; (ii) este sistema mostrou-se altamente seletivo para a formação do FENO, assim, apontando como um grande potencial para síntese desse metabólito; (iii) pelo fato do peróxido de hidrogênio ser um reagente barato, solúvel em água e não-tóxico, gerando apenas água como subproduto.

A formação de FENO pode ser explicada através da oxidação do grupo metileno situado entre dois átomos de nitrogênio. Esta oxidação ocorre via um intermediário de álcool secundário no metabolismo *in vivo*. Este mesmo intermediário pode favorecer a clivagem do anel pirimidínico, com descaboxilação oxidativa do carbono localizado entre os nitrogênios, formando o metabólito PEMA (Figura 65).

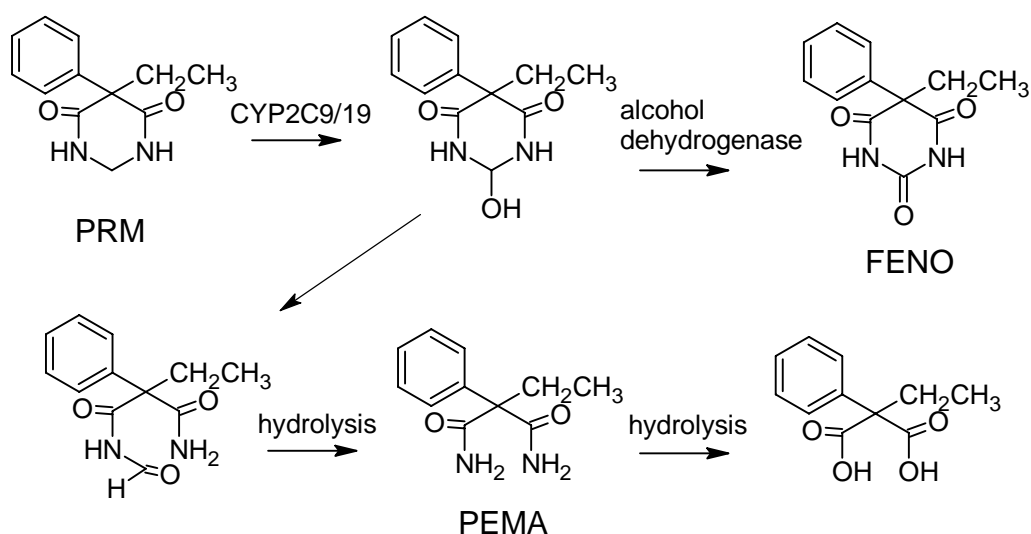
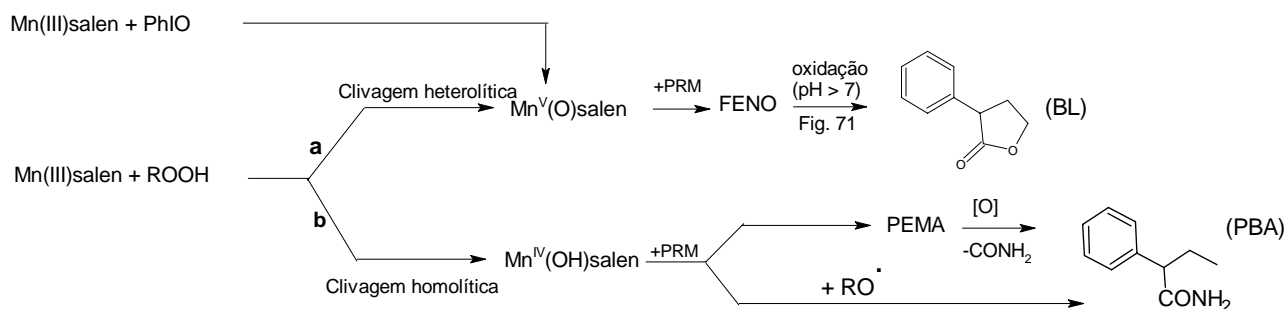


Figura 65: Metabolismo da PRM *in vivo*.

Além dos metabólitos FENO e PEMA, verificou-se também a formação de três produtos na oxidação da PRM. Dois destes produtos de oxidação foram isolados, analisados e caracterizados por espectroscopia de massa (GC-MS) anteriormente pela aluna Tatiana Cristina de Oliveira Mac Leod, em sua tese de doutorado [MAC LEOD, 20088]. Estes produtos foram identificados como sendo: 2-fenilbutiramida (PBA),  $\gamma$ -fenil- $\gamma$ -butilactona (BL). Estes dois compostos já haviam sido identificados anteriormente por Foltz *et al.* como um menor metabólito da PRM em sistemas biológicos [FOLTZ, 1972]. O produto BL também já foi detectado anteriormente em pacientes que apresentavam toxicidade com a PRM [MAC LEOD, 2008].

A formação do PBA é por via radicalar, como resultado da quebra homolítica da ligação O-O, que leva a formação da espécie  $Mn^{IV}(OH)salen$ , gerando radicais  $RO\cdot$ , que é propagada pelo oxigênio presente no meio, de acordo com o mecanismo proposto por Mac Leod et al. [MAC LEOD, 2008] (Figura 66). Para  $Mn$ -Jb-salen/K10 e  $H_2O_2$  como oxidante, o único produto formado foi o FENO, evidenciando uma clivagem heterolítica da ligação O-O, formando a espécie  $Mn^V(O)salen$ , responsável pela obtenção deste produto. Este resultado mostrou que o suporte fornece um ambiente propício para a clivagem heterolítica O-O, diferentemente quando o catalisador  $Mn$ -Jb-salen está em meio homogêneo, no qual gera reações radicalares.

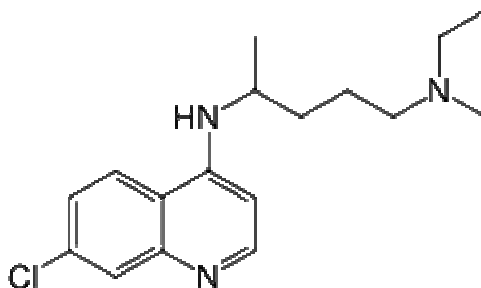


**Figura 66:** Esquema proposto para a oxidação da primidona catalisada pelo Mn-Jb-salen.

O produto FENO ainda pode sofrer  $\beta$ -hidroxilação na cadeia etila, seguida da alcoólise do anel pirimidinatriona, formando o BL. Isto foi evidenciado para os sistemas Mn-Jb-salen/PhIO e Mn-Jb-salen/K10/*m*-cpba.

### 3. Oxidação da cloroquina (CQ) catalisada por metaloporfirinas e complexos salen

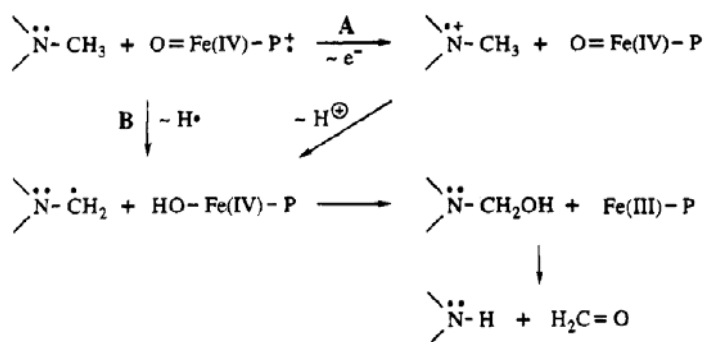
A cloroquina é considerada um dos melhores fármacos anti-malária, tanto no tratamento quanto na profilaxia, devido à sua alta atividade terapêutica, baixa toxicidade e custo [EGAN, 2004]. Os principais metabólitos da CQ são a desetilcloroquina (DCQ) e a *bis*-desetilcloroquina (BDCQ), ambos farmacologicamente ativos. A oxidação da cloroquina no sistema biológico ocorre por reação de N-desalquilação da amina terciária presente na cadeia lateral (Figura 67) [O'NEILL, 1998; FOLEY, 1998].



**Figura 67:** estrutura da cloroquina.

O mecanismo da oxidação da CQ é muito semelhante àquele observado para as reações de hidroxilação de alcanos por doadores de oxigênio simples, como PhIO ou hidroperóxidos, utilizando metaloporfirinas como catalisadores [MEUNIER, 1992]. Primeiramente forma-se a espécie catalítica de alta valência, ferro<sup>IV</sup>-oxo porfirina radical  $\pi$ -cátion,  $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{\bullet+}$ . Dois mecanismos são propostos para a etapa seguinte, por Karki e colaboradores, como mostrado na Figura 68 [KARKI, 1995]. O primeiro mecanismo (A) propõe que a etapa inicial da N-desalquilação envolve a transferência de um elétron do nitrogênio da amina substituída para o

intermediário reativo  $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})\text{P}^{\bullet+}$ . O segundo (B) propõe que, na etapa inicial, ocorre a abstração de um hidrogênio do carbono *alfa* ao nitrogênio da amina substituída. Em ambos os casos, após a etapa inicial o carbono *alfa* é hidroxilado e, em seguida, a ligação carbono-nitrogênio é quebrada. Estudos têm apontado fortes evidências de que a etapa inicial da N-desalquilação ocorre segundo o mecanismo B [KARKI, 1995; BHAKTA, 2002].



**Figura 68:** Mecanismo de N-desalquilação catalisada pelo P-450 [KARKI, 1995].

Em um trabalho anterior de nosso grupo foi estudada a atividade catalítica de uma série de metaloporfirinas, neutras e iônicas, na oxidação da cloroquina por vários oxidantes [SANTOS, 2005]. As ferro(III) porfirinas aniônicas mostraram-se catalisadores muito eficientes, com rendimentos de até 30 % de DCQ. Em solução aquosa estes catalisadores foram seletivos para a desalquilação oxidativa da CQ, enquanto que até cinco produtos foram observados em meio de metanol [SANTOS, 2005]. Estes resultados foram interpretados em função da interação das porfirinas com a cloroquina, a qual favorece a formação dos produtos.

Visando complementar o estudo da oxidação da cloroquina catalisada pelas metaloporfirinas, no atual trabalho foram investigados, além dos sistemas catalíticos com complexos salen, também as metaloporfirinas MnTCPP e FeTCPP imobilizadas em quitosana e a FeTMPyP imobilizada em motmorilonita K10 [BARROS, 2008]. A FeTCPP imobilizada foi preparada e caracterizada anteriormente [SANTOS, 2005].



As reações foram realizadas utilizando uma relação de catalisador : oxidante : CQ de  $2,5 \times 10^{-7}$ :  $2,5 \times 10^{-5}$ :  $2,5 \times 10^{-5}$  (1:100:100). As reações foram realizadas em meio aquoso (tampão fosfato  $0,025 \text{ mol L}^{-1}$ , pH 6,4) e em meio de MeOH, para comparação com os estudos desenvolvidos anteriormente [SANTOS, 2005]. Os produtos da oxidação da CQ foram analisados por CLAE, utilizando o método de análise estabelecido previamente [SANTOS, 2005].

### 3.1. Oxidação da CQ na presença de metaloporfirinas

A formação de DCQ ou qualquer outro produto não foi detectado na ausência de catalisador, na ausência de oxidante ou ainda com a K10 ou quitosana sem catalisador.

Apenas DCQ foi obtida para todos os sistemas metaloporfirínicos.

Os resultados catalíticos da FeTCCP/quitosana, MnTCCP/quitosana e FeTMPyP/K10 na oxidação da CQ, utilizando vários oxidantes, são mostrados na Tabela 17.

**Tabela 17:** Rendimentos da oxidação da CQ por PhIO, *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, utilizando metaloporfirinas, após 4 h de reação em tampão fosfato e em MeOH (\*).

Nº reação	catalisador	Rendimento de DCQ (%)			
		oxidantes			
		PhIO	<i>m</i> -cpba	TBOOH	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
1	FeTCCP	15 (25*)	4	3	6
2	FeTCCP/Quitosana	15 (23*)	7	5	4
3	MnTCCP	Nd (5*)	5	nd	nd
4	MnTCCP/Quitosana	5 (7*)	3	nd	Nd
5	FeTMPyP/K10	Nd (nd*)	nd	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 2 h de reação. Em MeOH e aquoso. Nd = não detectado

Observa-se na Tabela 17 que PhIO foi o único oxidante que levou à formação significativa de DCQ e, ainda assim, somente para a ferroporfirina FeTCPP, comprovando que as interações eletrostáticas FeTCPP/CQ são importantes para aumentar a concentração de substrato nas proximidades da espécie ativa, favorecendo a catálise, como observado anteriormente por Santos et al. [SANTOS, 2005]. A interação eletrostática é favorecida em metanol, solvente que promove maiores rendimentos de DCQ (Tabela 17). Este efeito pode ser explicado ao se considerar que a molécula de CQ, em meio aquoso, se encontra sobre o centro metálico da ferro(III) porfirina. Este posicionamento, observado para o complexo CQ:FePPIX [LEED, 2002], dificulta a aproximação do oxidante ao centro metálico, diminuindo a probabilidade de transferência do oxigênio do oxidante para o catalisador. Assim, o oxidante é consumido em reações paralelas, como desproporcionamento, para o PhIO, ou desmutação, no caso de peróxidos, o que diminuiria o rendimento da reação em meio aquoso.

A ausência de atividade catalítica da FeTMPyP/K10 pode ser atribuída à repulsão eletrostática entre o substrato carregado positivamente e o intermediário reativo formado por este catalisador, também com carga positiva.

### 3.2. Oxidação da CQ utilizando complexos salen

Os metabólitos da cloroquina não estão disponíveis comercialmente, sendo fornecidos apenas por companhias farmacêuticas, sob um controle muito rígido. Esta dificuldade na obtenção destes padrões, que impediu a obtenção de curvas de calibração para estes compostos, foi o grande incentivo para que se buscassem sistemas catalíticos que fossem bons modelos biomiméticos do citocromo P450 para a oxidação da cloroquina e pudessem, assim, levar à um método eficiente para a síntese dos metabólitos deste fármaco. Assim, a série de

catalisadores preparados neste trabalho foi investigada na oxidação da CQ por vários oxidantes. Os resultados desses estudos estão na Tabela 18.

**Tabela 18:** Rendimentos da oxidação da CQ por PhIO, *m*-cpba, TBOOH e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, na presença de complexos salen, em meio homogêneo e heterogêneo, após 2 h de reação em tampão fosfato, pH 6,4.

Nº reação	catalisador	Rendimento de DCQ (%)			
		oxidantes			
		PhIO	<i>m</i> -cpba	TBOOH	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
1	Mn-Jb-salen	nd	nd	nd	4
2	Mn-Jb-salen/K10	25	13	4	10
5	Mn-Cl-salen	7	nd	nd	nd
7	Mnsalen-Cl/APTS	nd	nd	nd	nd
6	Fe-Cl-salen	10	nd	nd	nd
8	Mn-Ph3P-salen	nd	nd	nd	nd
10	Mn-Ph3P-salen/SFS	nd	nd	nd	nd
9	Fe-Ph3P-salen	nd	nd	nd	nd
10	Fe-Ph3P-salen/SFS	nd	nd	nd	nd
12	Mn-SO <sub>3</sub> -salen	5	nd	nd	3
14	Mn-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	nd	nd	nd	nd
13	Fe-SO <sub>3</sub> -salen	10	3	nd	5
15	Fe-SO <sub>3</sub> -salen/TAS	nd	nd	nd	nd

Condição da reação: 1:100:100, catalisador: oxidante: substrato, sendo  $2,5 \times 10^{-7}$  mol de catalisador, reações em temperatura ambiente, agitação magnética constante; 2 h de reação.

Como observado para as metaloporfirinas, a maioria dos complexos salen foram inativos para a oxidação da cloroquina, com todos os oxidantes testados. Apenas o sistema

Mn-Jb-salen/K10 apresentou atividade significativa na produção de DCQ, com rendimento de 10 % para a reação com peróxido de hidrogênio, o que pode ser considerado um bom resultado.

Uma vez mais os resultados mostraram que o sistema Mn-Jb-salen/K10 associado ao peróxido de hidrogênio é o mais viável do ponto de vista de aplicação para obtenção de metabólitos de fármacos e será, por este motivo, utilizado em um teste com esta finalidade.

## V. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um bom sistema catalítico para a oxidação de fármacos e produção de seus metabólitos deve envolver o peróxido de hidrogênio, devido às características inerentes deste oxidante, e um catalisador barato e que possa ser reutilizado e, portanto, um catalisador sólido. Por isso o grande interesse no estudo de complexos salen imobilizados, objetivo de nossos estudos. Os resultados obtidos permitem fazer algumas considerações sobre estes sistemas:

i) Complexos salen são bons modelos funcionais das enzimas P450 para a oxidação de fármacos, levando geralmente à produção de um ou mais metabólitos observados como produtos principais nos sistemas *in vivo*. Embora as metaloporfirinas continuem a ser os modelos mais fiéis destas enzimas, devido à similaridade de estrutura com o sítio catalítico das mesmas, os complexos salen podem ser alternativas interessantes do ponto de vista de aplicação, dado a facilidade de síntese destes complexos e menor custo na sua obtenção.

ii) Complexos aniônicos foram, de maneira geral, mais eficientes como catalisadores da oxidação dos fármacos que os complexos neutros. Esta tendência confirma àquela já observada anteriormente com diferentes metaloporfirinas e fármacos, comprovando que a interação catalisador/ fármaco é importante para promover a oxidação do mesmo, com maior seletividade. No meio biológico os aminoácidos da cadeia protéica assumem este papel, de maneira a direcionar o substrato para o sítio ativo da enzima e promover a oxidação com alta seletividade.

iii) Apesar das limitações inerentes aos sistemas heterogêneos, a atividade catalítica dos complexos imobilizados pode ser potencializada pelo suporte, principalmente utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante, além de permitir fácil separação do meio reacional e reutilização.

iv) O catalisador de Jacobsen imobilizado na montmorilonita, Mn-Jb-salen/K10, associado ao peróxido de hidrogênio apresentou, de maneira geral, bons rendimentos catalíticos para os vários fármacos estudados. Estes resultados mostram o grande potencial de aplicação deste sistema para a obtenção de metabólitos e fornecer amostras para testes farmacológicos e toxicológicos, visando elucidação de metabolismo de fármacos, e como alternativa aos estudos enzimáticos. Também poderá auxiliar na proposição de novas rotas para a obtenção de novos fármacos, pois muitas vezes os metabólitos gerados podem ser mais ativos que os seus respectivos precursores. Este sistema será usado em testes em maior escala para produção dos metabólitos da cloroquina.

## VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ANDERSON, 2006] Bhattacharjee, S.; Anderson, J.A., Comparison of the epoxidation of cyclohexene, dicyclopentadiene and 1,5-cyclooctadiene over LDH hosted Fe and Mn sulfonato-salen complexes, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 249, n. 1-2, p. 103-110, 2006.

[ASSIS, 1998] Assis, M.D.; Smith, J.R.L. Hydrocarbon oxidation with iodosylbenzene catalysed by the sterically hindered iron(III) 5-(pentafluorophenyl)-10,15,20-tris(2,6-dichlorophenyl)porphyrin in homogeneous solution and covalently bound to silica. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, vol. 10, p. 2221-2226, 1998.

[ASSIS, 2009] Assis, M.D.; Silva, P.M.; Faria, A. L.; Caiado, K.L.; Silva, D.O.C.; Sartoratto, P.P.C., Preparação e Atividade Catalítica de uma Ferroporfirina Imobilizada em Nanoesferas Magnéticas de Maguemita-sílica, resumo 32<sup>o</sup> Reunião anual SBQ, 2009.

[ASSIS, 2010] MacLeod, T.C.O.; Kirillova, M.V.; Pombeiro, A.J.L.; Schiavon, M.A.; Assis, M.D., Mild oxidation of alkanes and toluene by tert-butylhydroperoxide catalyzed by an homogeneous and immobilized Mn(salen) complex, *Appl. Catal. A-Gen*, v. 372, p. 191-198, 2010.

[AZEVEDO, 2003] Azevedo, A.M.; Martins, V.C.; Prazeres, D.M. F.; Vojinovi, V.; Cabral, J.M.S.; Fonseca, L.P. Horseradish peroxidase: a valuable tool in biotechnology *Biotechnology Annual Review*, v. 9, p. 199-247, 2003.

[BALEIZÃO, 2006] Baleizão, C.; Hermenegildo Garcia, H., Chiral Salen Complexes: An Overview to Recoverable and Reusable Homogeneous and Heterogeneous, *Chem. Rev.*, v. 106, n. 9, p. 3987-4043, 2006.

[BARROS, 2008] Barros, V.P.; Faria, A.L.; MacLeod, T.C.O.; Moraes, L.A.B.; Assis, M.D. Ironporphyrin immobilized onto montmorillonite as a biomimetic model for azo dye oxidation. *Int. Biodeter. Biodegr.*, v.61, n. 4, June 2008, p.337-344, 2008.

[BATTIONI, 1988] Battioni, P.; Renaud, J.P.; Bartoli, J.F.; Artiles, M.R.; Fort, M.; Mansuy, D. Heme model studies related to cytochrome P-450 reactions: preparation of iron porphyrin complexes with carbenes bearing a beta.-oxygen atom and their transformation into iron-N-alkylporphyrins and iron-metallacyclic complexes. *J. Am Chem. Soc.* vol.110, p. 8462-8470, 1988.

[BEDIOUI, 1995] 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.*, v.144, p. 39-68, 1995.

[BERKESSEL, 2006] Berkessel, A. Diversity-Based Approaches to Selective Biomimetic Oxidation Catalysis. *Adv. Inorg. Chem.* v.58, p.1-28, 2006.

[BERNADOU, 1994] Bernadou, J.; Fabiano, A.; Robert, A.; Meunier, B. "Redox Tautomerism" in high-valent metal-oxo-aquo complexes. Origin of the oxygen atom in epoxidation reactions catalyzed by water-soluble metalloporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* vol. 116, p. 9375-9376, 1994.

[BERNADOU, 2004] Bernadou, J.; Meunier, B. Biomimetic chemical catalysts in the oxidative activation of drugs. *Adv. Synt. & Catal.* vol. 346, p. 171-184, 2004.

[BERRY, 1982] Berry, K.J.; Moya, F.; Murray, K.S.; Van den Bergen, A.M.B.; West, B.O., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* p. 109, 1982.

[BHAKTA, 2002] Bhakta, M. N.; Wimalasena, K. Microsomal P450-Catalyzed N-Dealkylation of N,N-Dialkylanilines: Evidence for a C-H Abstraction Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, p. 1844-1845, 2002.

[BIBAL, 2010] Christine Bibal, C.; Daran, J.C.; Deroover, S.; Poli, R., Ionic Schiff base dioxidomolybdenum(VI) complexes as catalysts in ionic liquid media for cyclooctene epoxidation, *Polyhedron*, v. 29, p. 639–647, 2010.

[BIGELOW, 1967] Bigelow, L.A.; Eatouch, H.; *Org. Synt.*, Coll. Vol. I, Wiley, London p.80, 1967.

[BO FU, 2009] Bo Fu, Han-Cheng Yu, Jin-Wang Huang, Ping Zhao, Jie Liu, Liang-Nian Ji, Mn(III) porphyrins immobilized on magnetic polymer nanospheres as biomimetic catalysts hydroxylating cyclohexane with molecular oxygen, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 298, n. 74–80, 2009.

[BONATO, 2005] Magalhães, I.R.S. Bonato, P.S., Enantioselective determination of chloroquine and its n-dealkylated metabolites in plasma using liquidphase microextraction and LC-MS, *J. Sep. Sci.* v. 31, p. 3106 – 3116, 2005.

[BOTSIVALI, 1985] Botsivali, M.; Evans, D.F.; Missen, P.H; Upton, U.W., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* p. 1147, 1985.

[BRETON, 2005] Breton, H.; Cociglio, M.; Bressolle, F.; Peyriere, H.; Blayac, J.P.; Buys, D.H. Liquid chromatography–electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma. *J. Chromatogr. B* vol. 828 p. 80–90, 2005.



[BROWN, 2001] Brown, K. A.; Boduguel, J.; Nagy, J. M.; Jamart-Gregoire, B. Oxidation of Isoniazid by Manganese and Mycobacterium tuberculosis Catalase-Peroxidase Yields a New Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, p. 3832 - 3833, 2001.

[BRUNEL, 1998] Brunel, D.; Bellocq, N.; Sutra, P.; Cauvel, A.; Laspe'ras, M.; Moreau, P.; Di Renzo, F.; Galarneau, A.; Fajula, F., *Coord. Chem. Rev.* v. 178–180, p. 1085–1108, 1998.

[BUGG, 2001] Bugg, T.D.H. Oxygenases: mechanisms and structural motifs for O<sub>2</sub> activation. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, v. 5, n. 5, p. 550-555, 2001.

[CARON, 2006] Caron, S.; Dugger, R.W.; Ruggeri, S.G.; Ragan, J.A.; Ripin, D.H.B. Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry. *Chem. Rev.* vol. 106, p. 2943-2989, 2006.

[CASTELLANOS, 2007] Pradilla, R.F.; Castellanos, A., Katsuki–Jacobsen oxidation–epoxidation of  $\alpha$ -silyloxy sulfinyl dienes: application to the formal synthesis of (6S,7S,9R,10R)-6,9-epoxynonadec-18-ene-7,10-diol, *Tetrahedron Lett.*, v.48, n. 37, p. 6500-6504, 2007.

[CAVANI, 2009] Cavani, F; Teles, J.H. Sustainability in Catalytic Oxidation: An Alternative Approach or a Structural Evolution? *ChemSusChem* v.2, p. 508 – 534, 2009.

[COATES, 2002] Ovitt, T.M.; Coates, G.W., Stereochemistry of Lactide Polymerization with Chiral Catalysts: New Opportunities for Stereocontrol Using Polymer Exchange Mechanisms, *J. Am. Chem. Soc.* v. 124, n. 7, 2002.

[COINTEAUX, 2003] Cointeaux, L.; Berrien, J.F.; Peyrou, V.; Provot, O.; Ciceron, L.; Danis, M.; Robert, A.; Meunier, B.; Mayrargue, J., Synthesis and antimalarial activity of 2-methoxyprop-2-yl peroxides derivatives, *Bio. Med. Chem. Lett.*, v. 13, n. 1, p. 75-77, 2003.

[COREY, 2009] Kurti, L.; Blewett, M.M.; E. J. Corey, Origin of Enantioselectivity in the Jacobsen Epoxidation of Olefins, *Org. Lett.*, v.11, n. 20, p. 4592-4595, 2009.

[COZZI, 2004] Cozzi, P.G., Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects, *Chem. Soc. Rev.* v. 33, p. 410-421, 2004.

[DOLPHIN, 1997] Dolphin, D.; Traylor, T. G.; XIE, L. Y. Polyhaloporphyrins: Unusual Ligands for Metals and Metal-Catalyzed Oxidations. *Acc. Chem Res.*, vol. 30, p 251 – 259, 1997.

[DONG, 2010] B. Qi, X.-H. Lu, D. Zhou, Q.-H. Xia, Z.-R. Tang, S.-Y. Fang, T. Pang, Y.-L. Dong, Catalytic epoxidation of alkenes with 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> over Mn<sup>2+</sup>-exchanged zeolites, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 322, n. 1-2, 1 p. 73-79, 2010.

[DORO, 2000] Doro, F.G.; Lindsay Smith, J.R.; Ferreira, A.G.; Assis, M.D. Oxidation of alkanes and alkenes by iodosylbenzene and hydrogen peroxide catalysed by halogenated manganese porphyrins in homogeneous solution and covalently bound to silica, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 164, n. 1-2, p. 97-108, 2000.

[DURACZYNSKA, 2009] Duraczynska, D.; Serwiska, E.M.; Drelinkirwicz, A.; Olejniczak, Z., Ruthenium (II) phosphine/mesoporous silica catalysts: The impact of active phase loading and active site density on catalytic activity in hydrogenation of phenylacetylene, *Appl. Catal A: Gen.*, v. 371, n. 1-2, 15 p. 166-172, 2009.

[EGAN, 2004] Egan, T.J.; Ncokazi, K.K. Effects of solvent composition and ionic strength on the interaction of quinoline antimalarials with ferriprotoporphyrin IX. *J. Inorg. Biochem.*, vol. 98, p 144-152, 2004.

[FARIA, 2004] Faria, A.L.; Airoidi, 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: Gen.*, v. 268, n. 1-2, 10, p. 217-226, 2004.

[FARIA, 2008] Faria, A.L.; MacLeod, T.C.O.; Barros, V.P.; Assis, M.D.; Carbamazepine oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins supported on aminofunctionalized matrices *Catal Today*, v.133-135, p. 863-869, 2008.

[FARIA, 2009] Faria, A.L.; MacLeod, T.O.C.; Barros, Valéria P.; Assis, M.D., Hydrocarbon oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins anchored on aminofunctionalized supports. *J. Braz. Chem. Soc.* vol.20, n.5, p. 895-906, 2009.

[FERRANTI, 1998] Ferranti, V.; Chabenat, C.; Ménager, S.; Lafont, O. Simultaneous determination of primidone and its three major metabolites in rat urine by high-performance liquid chromatography using solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B* vol. 718, p. 199-204, 1998.

[FOLEY, 1998] Foley, M.; Tilley, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacol. Ther.*, vol. 79, p. 55-87, 1998.

[FOLTZ, 1972] Foltz R.L.; COUCH, M.W.; GREER, M.; SCOTT, K.N.; WILLIAMS, C.M. Chemical ionization mass spectrometry in the identification of drug metabolites *Biochem. Med.* vol. 6, p. 294-298, 1972.

[GARCIA, 2010] Garcia, L.S., *Malaria Clinics in Laboratory Medicine*, v. 30, n. 1, p. 93-129, 2010.

[GARERI, 1999] Gareri, P.; Gravina, T.; Ferreri, G.; Sarro, G. Treatment of epilepsy in the elderly. *Prog. Neurobiol.* vol. 58, p. 389-407, 1999.

[GHIACI, 2010] Ghiaci, M.; Molaie, F.; Sedaghat, M.E.; Dorostkar, N., Metalloporphyrin covalently bound to silica. Preparation, characterization and catalytic activity in oxidation of ethyl benzene, *Catal. Comm.*, v. 11, n. 8, p. 694-699, 2010.

[GILHEANY, 2005] McGarrigle, E.M.; Gilheany, D.G., Chromium- and Manganese-salen Promoted Epoxidation of Alkenes, *Chem. Rev.*, v. 105, n. 5, 2005.

[GOTARDO, 2006] Gotardo, M.C.A.F.; Morais, L.A.B.; Assis, M.D. Metalloporphyrins as Biomimetic Models for Cytochrome P-450 in the Oxidation of Atrazine. *J. Agric. Food Chem.* vol. 54, p. 10011-10018, 2006.

[GRAY, 1995] Birnbaum, E.R.; Grinstaff, M.W.; Labinger, J.A.; Bercaw, J.E.; Gray, H.B., On the mechanism of catalytic alkene oxidation by molecular oxygen and halogenated iron porphyrins, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v.104, n. 2, 15, p. L119-L122, 1995.

[GRAY, 2003] Gray, H.B. Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. *PNAS.* v.100, p.3563-3568, 2003.

[GREEN, 2010] Green, M.T.; Rittle, J.; Younker, J.M., Cytochrome P450: The active oxidant and its spectrum, *Inorg. Chem.*, v. 49, p. 3610-3617, 2010.

[GROVES, 1979] Groves, J.T.; Nemo, T.E.; Myers, R.S. Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101, p. 1032-1033, 1979.

[GROVES, 1980] Groves, J.T.; Kruper, W.J.; Nemo, T.E.; Myers, R.S. Hydroxylation and epoxidation reactions catalyzed by synthetic metalloporphyrinates. Models related to the active oxygen species of cytochrome P-450. *J. Mol. Catal.* vol. 7, p. 169-177, 1980.

[GROVES, 1997] Groves, J.T. Lee, J.; Marla, S.S. Detection and characterization of an oxomanganese(V) porphyrin complex by rapid-mixing stopped-flow spectrophotometry. *J. Am. Chem. Soc.* vol. 119, p. 6269-6273, 1997.

[GUEDES, 2006] Guedes, A.A. "Atividade catalítica de metaloporfirinas na oxidação de hidrocarbonetos e do fármaco antituberculose isoniazida", Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), Ribeirão Preto-SP (2006).

[GUEDES, 2006] Guedes, A.A.; Santos, A.C.M.A.; Assis, M.D. Some Factors Influencing the Selectivity of Styrene Oxidation by Active Oxygen Donors Catalyzed by Three Generations of Ironporphyrins. *Kinet. Catal.*, v.47, n.4, p.555-63, 2006.

[GUEDES, 2006] Guedes, D.F.C., “Atividade Catalítica de um Complexo Mn(Salen) na Oxidação de Hidrocarbonetos e do Fármaco Ibuprofeno”. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), Ribeirão Preto-SP (2006).

[GUNTER, 1991] Gunter, M.J.; Turner, P. Metalloporphyrins as models for the cytochromes p-450. *Chem. Rev.*, vol. 108, p. 115-16, 1990.

[GUPTA, 2008] Gupta, K.C.; Sutar, A.K., Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.*, vol. 252, p. 1420-1450, 2008.

[GUPTA, 2008] Gupta, V.K., Singh, A.K., Pal, M.K., Ni(II) selective sensors based on Schiff bases membranes in poly(vinyl chloride), *Anal. Chim. acta*, v. 624, p. 223–231, 2008.

[HALMA, 2009] Halma, M.; Castro, K.A.D.F.; Prévot, V.; Forano, C.; Wypych, F.; Nakagaki, S., Immobilization of anionic iron(III) porphyrins into ordered macroporous layered double hydroxides and investigation of catalytic activity in oxidation reactions, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 310, n. 1-2, p. 42-50, 2009.

[HAMID, 2009] Hamid, M.; Rehman, K., Potential applications of peroxidases, *Food Chem.*, v. 115, n. 4, p.1177-1186, 2009.

[HANNIENEM, 1995] Hänninen, O; Laaksonen, M.; Kaliste-Korhonen, E.; Kärenlampi, S. Enzyme CYP2B catalyzes the detoxification of diisopropyl fluorophosphates *Chem. Biol. Interactions*, v. 94, n. 3, 18, p.197-213, 1995.

[HATEFI, 2009] Hatefi, M.; Moghadam, M.; Sheikhshoei, I.; Mirkhani, V.; Tangestaninejad, S.; Baltork, I.; Kargar, H., Ru(salophen)Cl supported on polystyrene-bound imidazole: An efficient and robust heterogeneous catalyst for epoxidation of alkenes with sodium periodate *Appl. Catal A: Gen*, v. 370, n.1-2, p. 66-71, 2009.

[HOUZÉ, 1992] Houzé, P.; Reynies, A.; Baudm, F.J.; Benatar, F.; Payas, M. Simultaneous determination of chloroquine and its three metabolites in human plasma, whole blood and urine by ion-pair high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B.*, vol. 574, p. 305-312, 1992.

[IDEMORI, 2005] Nascimento, E.; Silva, G.F.; Caetano, F.A.; Fernandes, M. A.M.; Silva, D.C.; Carvalho, M.E.M.D.; Pernaut, J.M.; Rebouças, J.S.; Idemori, Y.M., Partially and fully  $\beta$ -brominated Mn-porphyrins in P450 biomimetic systems: Effects of the degree of bromination on electrochemical and catalytic properties. *J. Inorg. Biochem.*, v. 99, n. 5, p.1193-1204, 2005.

[IOANNIDES, 2008] Ioannides, C., Cytochrome P450: Role in the Metabolism and Toxicity of Drugs and other Xenobiotics. RSC publishing, 2008.

[JACOBSEN, 2003] Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N., Privileged Chiral Catalysts, *Science*, v. 299, 2003.

[JONSSON, 2006] Jonsson, S.; Odille, F.G.J.; Norrbyb, P.O.; Warnmark, K., Modulation of the reactivity, stability and substrate- and enantioselectivity of an epoxidation catalyst by noncovalent dynamic attachment of a receptor functionality—aspects on the mechanism of the Jacobsen–Katsuki epoxidation applied to a supramolecular system, *Org. Biomol. Chem.*, v. 4, p. 1927–1948, 2006.

[KARKI, 1995] Karki, S. B.; Dinnocenzo, J. P.; Jones, J. P.; Korzekwa, K. R. Mechanism of Oxidative Amine Dealkylation of Substituted N,N-Dimethylanilines by Cytochrome P-450: Application of Isotope Effect Profiles. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 117, p. 3657-3664, 1995.

[KONSIL, 2002] Konsil, J.; Stevens, R.E.; Mason Jr, D.H., Reanalysis of carbamazepine and carbamazepine-epoxide pharmacokinetics after multiple dosing of extended release formulation, *J. Pharm. Pharmac. Sci.* v. 5, p.169, 2002.

[KUMAR, 2000] Kumar, M.N.V.R., A review of chitin and chitosan applications, *Reac. Func. Pol.*, v. 46, n. 1, p. 1-27, 2000.

[LAFONT, 1990] Lafont, O.; Cavé, C.; Ménager, S.; Miocque, M. New chemical aspects of primidone metabolism. *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 25, p. 61-66, 1990.

[LEE, 1998] Lee, K. Y.; Jo, W. H.; Kwon, I. C.; Kim, Y.-H.; Jeong, S. Y. Structural Determination and Interior Polarity of Self-Aggregates Prepared from Deoxycholic Acid-Modified Chitosan in Water. *Macromol.*, vol. 31, p. 378-383, 1998.

[LEED, 2002] Leed, A.; Dubay, K.; Ursos, L. M. B.; Sears, D.; DE Dios, A. C.; Roepe, P. D. Solution Structures of Antimalarial Drug-Heme Complexes. *Biochem.*, vol. 41, p. 10245-10255, 2002.

[LINDE, 2002] Linde, C.; Kolia, N.; Norrby, P.; Akermark, B., Experimental Evidence for Multiple Oxidation Pathways in the (salen)Mn-Catalyzed Epoxidation of Alkenes, *J. Chem. Eur.* v. 8, n. 11, 2002.

[LINDSAY SMITH, 1994] Lindsay-Smith, J.R., Metalloporphyrins in Catalytic Oxidation – R.A. Sheldon Ed. Marcel Dekker, New York, c.11, 1994.

[LINKER, 1997] Linker, T., The Jacobsen-Katsuki Epoxidation and Its Controversial Mechanism, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* v. 36, p. 2060-2062, 1997.

[LIPPARD, 1994] Lippard, S.J.; Berg, J.M. Principles of bioinorganic chemistry. University Science Book, 1994.

[LOHMANN, 2008] Lohmann, W.; Karst, U., Biomimetic modeling of oxidative drug metabolism Strategies, advantages and limitations, *Anal Bioanal Chem.*, v. 391, p. 79–96, 2008.

[LYONS, 1995] Lyons J. E.; Ellis P. E.; Myers H. K., Halogenated Metalloporphyrin Complexes as Catalysts for Selective Reactions of Acyclic Alkanes with Molecular Oxygen. *J. Catal.*, v. 155, n. 1, p. 59-73, 1995.

[MAC LEOD, 2006] Mac Leod, T.C.O.; Guedes, D.F.C.; Lelo, M.R.; Rocha, R.A.; Caetano, B.L.; Ciuffi, K.J. Assis, M.D. Catalytic activity of Jacobsen catalyst encapsulated in an alumina matrix by the sol–gel process. *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v.259, n.1-2, p.319-27, 2006.

[MAC LEOD, 2007] Mac Leod, T.C.O.; Barros, V.P.; Faria, A.L.; Shiavon, 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.*, v.273, n.1-2, p.259-64, 2007.

[MAC LEOD, 2008] Mac Leod, T.C.O., “Metaloporfirinas e compostos salen como modelos biomiméticos do citocromo P450 no metabolismo de fármacos anticonvulsivante e antidepressivo”. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), Ribeirão Preto-SP (2008).

[MAC LEOD, 2008] 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.*, v. 296, n.1-2, 10, p. 54-60, 2008.

[MACCARI, 2004] Maccari, R.; Ottanà, R.; Bottari, B.; Rotondo, E.; Vigorita, M. G. In vitro advanced antimycobacteria screening of cobalt (II) and copper (II) complexo fluorinated isonicotinoylhydrazones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol 14, p. 5731 – 5733, 2004.

[MACHADO, 2002] 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. Coll. Inter. Sci.*, v. 254, n. 1, p. 158-164, 2002.

[MANDRIOLI, 2001] Mandrioli, R; Albani, F; Casamenti, G.; Sabbioni, C.; Raggi, M.A., Simultaneous high-performance liquid chromatography determination of carbamazepine and five of its metabolites in plasma of epileptic patients, *J. Chrom. B: Bio. Sci. Appl.*, v. 762, p. 109, 2001.

[MANNAA, 2008] Manna, S.K.; Mazumdar, S., Reversible inactivation of cytochrome P450 by alkaline earth metal ions: Auxiliary metal ion induced conformation change and formation of inactive P420 species in CYP101, *J. Inorg. Bio.* V. 102, n. 5-6, p.1312-1321, 2008.

[MANSUY, 1996] 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.*, v. 113, n. 1-2, p. 343-353, 1996.

[MANSUY, 2007] Mansuy, D., A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis *Comptes Rendus Chimie*, v. 10, n. 4-5, p. 392-413, 2007.

[MARTINS, 1999] Martins, R. R. L.; Neves, M. G. P. M. S.; Silvestre, A. J. D.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. Oxidation of aromatic monoterpenes with hydrogen peroxide catalysed by Mn(III) porphyrin complexes. *J. Mol. Catal.A-Chem.*, vol 137, p. 41-47, 1999.

[MASRI, 1998] Masri H.A.; Portier, C.J. Physiologically based pharmacokinetics model of primidone and its metabolites phenobarbital and phenylethylmalonamide in humans, rats, and mice. *Drug Metab. Dispos.* vol. 26, p. 585-594, 1998.

[MASTERI-FARAHANI, 2010] Masteri-Farahani, M., Investigation of catalytic activities of new heterogeneous molybdenum catalysts in epoxidation of olefins, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 316, p. 45–51, 2010.

[MAYORAL, 2009] Fraile, J.M.; Jose´ I. Garcia, J.I.; Mayoral, J. A., Noncovalent Immobilization of Enantioselective Catalysts, *Chem. Rev.* v. 109, p. 360–417, 2009.

[MCCLAIN, 1995] Mc Clain, R.M., Phenobarbital mouse liver tumors: implications of hepatic tumor promotion for cancer risk assessment. *Prog. Clin. Biol. Res.* vol. 391, p. 325-336, 1995.

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

[MEUNIER, 2001] Nguyena, M.; Quemardb, A.; Marrakchib, H.; Bernadoua,J.; Meunier, B., The nonenzymatic activation of isoniazid by MnIII-pyrophosphate in the presence of NADH produces the inhibition of the enoyl-ACP reductase InhA from Mycobacterium tuberculosis, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie : Chem.* v. 4p. 35–40, 2001.

[MEUNIER, 2000] Meunier, B.; Robert, A.; Pratviel, G.; Bernadou, J., *The Porphyrin Handbook*. New York: New York Academic Press., v.4, c. 31. 2000.

[MEUNIER, 2002] Meunier, B.; Nguyen, M.; Quémard, A.; Broussy, S.; Bernadou, J., Mn(III)pyrophosphate as an efficient tool for studying the mode of action of isoniazid on the InhA protein of micobacterium tuberculosis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol 46, p. 2137 – 2144, 2002.

[MEUNIER, 2004] Meunier, B.; Visser, S.L.P.; Shaik, S., Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes, *Chem. Rev.*, v.104, p. 3947-3980, 2004.

[MITRA, 1999] Chatterjee, D.; Mitra, D., Olefin epoxidation catalysed by Schiff-base complexes of Mn and Ni in heterogenised-homogeneous systems *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 144, n. 2, p. 363-367, 1999.

[MONTELLANO, 1995] Montellano, P.R.O., Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry, 2a Edition, Plenum Press, New York, c. 1, 1995.

[MONTELLANO, 2004] Montellano, P.R.O.; Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry ed. 3, New York: Plenum Press, 2004.

[MONTELLANO, 2005] Montellano, R. O., Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry, 3<sup>a</sup> ed., 2005.

[MONTELLANO, 2010] Ortiz de Montellano, P.R., Hydrocarbon hydroxylation by cytochrome p450 enzyme, *Chem. Rev.*, 110, 932-948, 2010.

[MOSQUEIRA, 2010] Magalhães, N.S.S.; Mosqueira, V.C.F., Nanotechnology applied to the treatment of malaria, *Adv. Drug. Deliver Rev.*, v. 62, n. 4-5, 18, p. 560-575, 2010.

[MURESAN, 2009] Tyrchan, C.; Blomberg, N.; Engkvist, O.; Kogej, T.; Muresan, S., Physicochemical property profiles of marketed drugs, clinical candidates and bioactive compounds. *Bio. Med. Chem. Lett.*, v. 19, n. 24, p. 6943-6947, 2005.

[MYLLYNEN, 1998] Myllynen, P.; Pienimäki, P.; Raunio, H.; Vahakangas, K. Microsomal metabolism of carbamazepine and oxcarbazepine in liver and placenta. *Hum. Exp. Toxicol.* vol. 17, p. 668-676, 1998.

[NAM, 1999] Nam, W.; Choi, H.J.; Han, H.J.; Cho, S.H.; Lee, H.J.; Han, S.Y. Use of 2-methyl-1-phenylpropan-2-yl hydroperoxide (MPPH) as a mechanistic probe for the heterolytic versus homolytic O–O bond cleavage of tert-alkyl hydroperoxide by iron(III) porphyrin complex. *Chem. Commun.* vol. 4, p. 387-388, 1999.

[NAM, 2000] Nam, W.; Han, H.J.; Oh, S.Y.; Lee, Y.J.; Choi, M.H.; Han, S.Y.; Kim, C.; Woo, S.K. Shin, W. New insights into the mechanisms of O-O bond cleavage of hydrogen



peroxide and tert-alkyl hydroperoxides by iron(III) porphyrin complexes. *J. Am. Chem. Soc.* vol. 122, p. 8677-8684, 2000A.

[NELSON, 1996] Nelson, D.R.; Koymans, L.; Kamataki, T.; Stegeman, J.J.; Feyereisen, R.; Waxman, D.J.; Waterman, M.R.; Gotoh, O.; Coon, M.J.; Estabrook, R.W.; Gunsalus, I.C.; Nebert, D.W., P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmac.*, v. 6, p. 1 - 42, 1996.

[NOROOZIFAR, 2009] Noroozifar, M.; Khorasani-Motlagh, M.; Fard, P.A. Cyanide uptake from wastewater by modified natrolite zeolite–iron oxyhydroxide system: Application of isotherm and kinetic models. *J. Haz. Mat.*, v. 166, n. 2-3, p. 1060-1066, 2009.

[NUNES, 2005] Nunes, G.S.; Mayer, I.; Toma, H.E.; Araki, K. Kinetics and mechanism of cyclohexane oxidation catalyzed by supramolecular manganese(III) porphyrins. *J. Catal.* vol. 236, p. 55-61, 2005.

[O'BRIEN, 2000] O'Brien, P. Peroxidases. *Chem. Bio. Interac.*, v. 129, n. 1-2, p. 113-139, 2000.

[O'NEILL, 1998] O'Neil, P.M.; Bray, P.G.; Hawley, S.R.; Ward, S.A.; Park, B.K. 4-Aminoquinolines—Past, present, and future; A chemical perspective. *Pharmacol. & Ther.*, vol. 77, p. 29-58, 1998.

[OMURA, 1999] Omura, T., Biochem. Forty Years of Cytochrome P450. *Biophys. Res. Commun.* p. 266, 1999.

[PEARCE, 2002] Pearce, R.E.; Vakklagadda, G.R.; Leeder, J.S. Pathways of Carbamazepine Bioactivation in Vitro I. Characterization of Human Cytochromes P450 Responsible for the Formation of 2- and 3-Hydroxylated Metabolites. *Drug Metab. Dispos.* vol. 30, p.1170-1179, 2002.

[PINNAVAIA, 2010] Pinnavaia, T.J.; Shao, H., Synthesis and properties of nanoparticle forms saponite clay, cancrinite zeolite and phase mixtures there of Microporous and Mesoporous, *Materials*, v. 133, n. 1-3, p. 10-17, 2010.

[POTOWICZ, 2004] Haber, J.; Matachowski, L.; Pamin, K.; Potowicz, J., Supported polyhalogenated metalloporphyrins as catalysts for the oxidation of cycloalkanes with molecular oxygen in Lyons system, *Catal. Today*, v. 91-92, p. 195-198, 2004.

[QUE, 1989] Que Jr., L.; Cox, D.D.; Norman, R. E. Modelling the chemistry of nonheme iron oxygenases. *J. Inorg. Bioch.*, v. 36, n. 3-4, p. 309, 1989.

[QUE, 2000] Que Jr, L.; Chen, K.; Costas, M. Biomimetic nonheme iron catalysts for alkane hydroxylation. *Coord. Chem. Rev.*, v. 200-202, p 517-544, 2000.

[SACCO, 1995] Sacco, H.C., “Manganeoporfirinas em sistemas homogêneos e heterogeneizados: caracterização e atividade catalítica”, Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), Ribeirão Preto-SP (1995).

[SANTOS, 2005] Santos, A.C.M.A.; Smith, J.R.L.; Assis, M.D. Chloroquine-iron(III) tetraarylporphyrin interactions and their effect on the oxidations catalysed by iron(III) tetraarylporphyrins. *J. Porph. Phthalocyan.*, vol. 09, p. 326-333, 2005.

[SANTOS, 2005] Santos, A.M.A., “Investigação das propriedades de interação e propriedades catalíticas de ferro(III) porfirinas na oxidação de um fármaco antimalárico”, Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), Ribeirão Preto-SP (2005).

[SCHIAVON, 2001] 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.*, v.174, n.1-2, p.213-22, 2001.

[SCOTT, 2002] Knight, P.D.; Clarke, A.J.; Kimberley, B.S.; Jackson, R.A.; Peter Scott, P., Problems and solutions for alkene polymerisation catalysts incorporating Schiff-bases; migratory insertion and radical mechanisms of catalyst deactivation, *Chem. Commun.*, p. 352–353, 2002.

[SHELDON, 1994] Sheldon, R. A. Metalloporphyrins in catalytic oxidations. New York: Marcel Dekker, 1994.

[SHELDON, 2006] Sheldon, R.A.; Arends, I.W.C.E.; Gamez, P. Green oxidation of alcohols using biomimetic Cu complexes and Cu enzymes as catalysts. *Adv. Inorg. Chem.*, v. 58, p. 235-279, 2006.

[SHERRINGTON, 1999] Canali, L.; Sherrington, D.C., Utilization of homogeneous and supported chiral metal(salen) complexes in asymmetric catalysis, *Chem. Soc. Rev.*, v.28, p. 85–93, 1999.

[SHEWEITA, 2000] Sheweita, S. A., Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions. *Curr. Drug Metab.*, v.107 p. 1, 2000.

[SHRIVER, 2003] Shriver D.F., Atkins P.W. Química inorgânica, Ed., Porto Alegre: Bookman, 2003.

[SILVA, 2008] Silva, D.C.; Silva, G.F.; Nascimento, E.; Rebouças, J.S.; Barbeira, P.J.S.; Carvalho, M.E.M.D.; Y.M., Idemori., Spectral, electrochemical, and catalytic properties of a homologous series of manganese porphyrins as cytochrome P450 model: The effect of the degree of  $\beta$ -bromination, *J. Inorg. Biochem.*, v. 102, n. 10, p.1932-1941, 2008.

[SILVERSTEIN, 1994] Silverstein, R.M.; Bassler G.C.; Morrill, T.C. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 5<sup>a</sup> ed. Tradução de R. B. Alencastro. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

[STAMATIS, 2010] Stamatis, A.; Giasafaki, D.; Christoforidis, K.C.; Deligiannakis, Y.; Louloudi, M., The catalytic function of SiO<sub>2</sub>-immobilized Mn(II)-complexes for alkene epoxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 319, n. 1-2, p. 58-65, 2010.

[SUGIYAMA, 2005] Sugiyama, Y., Druggability: selecting optimized drug candidates, *Drug Disc. Today*, v. 10, n. 23-24, p. 1577-1579, 2005.

[TANG, 2006] Sun, Y.; Tang, N., Enantioselective epoxidation of olefins catalyzed by chiral dimeric and partially water-soluble monomeric salen-Mn(III) complexes in the presence of novel co-catalysts, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 255, p. 171-179, 2006.

[TEIXEIRA, 2007] Teixeira, M.F.S.; Fatibello Filho, O.; Dockal, E.R.; Marcolino Jr, L.H., Electrochemical Modified Electrodes Based on Metal-Salen Complexes, *Anal. Letters*, v. 40, n. 1825-1852, 2007.

[TOR, 2009] Tor, A.; Arslan, G.; Muslu, H.; Celiktas, A.; Cengeloglu, Y.; Ersoz, M. Facilitated transport of Cr(III) through polymer inclusion membrane with di(2-ethylhexyl)phosphoric acid (DEHPA). *J. Membrane. Sci.*, v. 329, n. 1-2, p.169-174, 2009.

[TRAYLOR, 1991] Traylor, T.G., Kinetics and mechanism studies in biomimetic chemistry: metalloenzyme model systems, *Pure and Appl. Chem.*, vol. 63, p. 265-274, 1991.

[TURNER, 1997] Tumer, M.; Koksall, H.; Serin, S., Synthesis and Characterization of Mononuclear Copper(II), Cobalt(II) and Nickel(II) Chelates with New Bidentate Aromatic Schiff Bases, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* v. 27, p. 775, 1997.

[URSAL, 2010] Uysal, S.; Koç, Z.E., Synthesis and characterization of dendrimeric melamine cored [salen/salophFe(III)] and [salen/salophCr(III)] capped complexes and their magnetic behaviors, *J. Hazard. Mater.*, v. 175, n. 1-3, p. 532-539, 2010.

[VACCARI, 1999] Vaccari, A. Clays and catalysis: a promising future, *App. Clay Sci.*, v. 14, n. 4, p.161-198, 1999.

[VEITCH, 2004] Veitch, N.C. Horseradish peroxidase: a modern view of a classic enzyme. *Phytochem.*, v. 65, p.249-259, 2004

[VINHADO, 2002] 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: the role of the silica-support and sulfonatophenyl residues in the activation of the bond. *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v.188, n. 1-2, p.141-151, 2002.

[VINHADO, 2005] Vinhado, F.S.; Gandin, M.E.F.; Iamamoto, Y.; Silva, A.M.G.; Simões, M.M.Q.; Neves, M.G.P.M.S.; Tomé, A.C.; Rebelo, S.L.H.; Pereira, A.M.V.M.; Cavaleiro, J.A.S. Novel Mn(III)chlorins as versatile catalysts for oxyfunctionalisation of hydrocarbons under homogeneous conditions. *J. Mol. Catal.A-Chem.* vol. 239, p. 138-143, 2005.

[VOGNA, 2004] Vogna, D.; Marotta, R.; Andrezzi, R.; Napolitano, A.; D'ichia, M. Kinetic and chemical assessment of the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment of antiepileptic drug carbamazepine. *Chemosphere* vol. 54, p. 497-505, 2004.

[VRUBEL, 2009] Vrubel, H.; Ciuffi, K.J.; Ricci, G.P.; Nunes, F.S.; Nakagaki, S., Highly selective catalytic epoxidation of cyclohexene and cyclooctene with t-butyl hydroperoxide by molybdenum(VI) compounds heterogenized in silica produced by the sol-gel process *Appl.Catal. A: Gen*, v. 368n. 1-2, 31 p. 139-145, 2009.

[WECK, 2006] Holbach, Weck, M., Modular Approach for the Development of Supported, Monofunctionalized, Salen Catalysts, *J. Org. Chem.*, v. 71, p.1825-1836, 2006.

[ZAMPRONIO, 2005] Zampronio, E.C.; Gotardo, M.C.A.F.; Assis, M.D.; Oliveira, H.P., Catalytic Oxidation of Cyclohexane and Cyclooctene over a New Metalloporphyrin Supported on VOPO<sub>4</sub> Catalyst, *Catal. Lett.*, v.104, n. 1-2, 2005.

[ZEIGER, 1988] Zeiger, E.; Anderson, B.; Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K. Salmonella mutagenicity tests: IV, results from testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagenesis* vol. 11, p. 1-158, 1988.

[ZHANG, 2009] Zhang, J.; Meng, X.G.; Zeng, X.C.; Yu, X., Metallomicellar supramolecular systems and their applications in catalytic reactions, *Coord. Chem. Rev.* v. 253, n. 17-18, p. 2166-2177, 2009.

[ZUCCA, 2008] Zucca, P.; Vinci, C.; Sollai, F.; Rescigno, A.; Sanjust, E., Degradation of Alizarin Red S under mild experimental conditions by immobilized 5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphine-Mn(III) as a biomimetic peroxidase-like catalyst, *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v. 288, n. 1-2, p. 97-102, 2008.

[ZUCCA, 2010] Zucca, P.; Vinci, C.; Rescigno, A.; Dumitriu, E.; Sanjust, E., Is the bleaching of phenosafranin by hydrogen peroxide oxidation catalyzed by silica-supported 5,10,15,20-tetrakis-(sulfonatophenyl)porphine-Mn(III) really biomimetic? *J. Mol. Catal.A-Chem.*, v.321, n. 1-2, p. 27-33, 2010.

## **CURRÍCULO**

### **Dados Pessoais**

Nascimento 27/04/1976 - Ribeirão Preto/SP - Brasil

Endereço residencial Guia Lopes, 989

Monte Alegre - Ribeirão Preto

14051-160, SP - Brasil

Telefone: 16 39663339

Endereço eletrônico

e-mail para contato : [alfaria@usp.br](mailto:alfaria@usp.br)

e-mail alternativo : [andrelfaria@hotmail.com](mailto:andrelfaria@hotmail.com)

### **Formação Acadêmica/Titulação**

- 2001 - 2004 Mestrado em Química.

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil

Título: Síntese e Atividade Catalítica de Novos Catalisadores Metaloporfirínicos Suportados Aminofuncionalizados,

Ano de obtenção: 2004

Orientador: Marilda Das Dores Assis

Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

-1997 - 2000 Graduação em Química.

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil

Título: Novos Catalisadores metaloporfirínicos suportados aminofuncionalizados

Orientador: Marilda Das Dores Assis

Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

### **Produção bibliográfica**

Artigos completos publicados em periódicos

1. Faria, André L., Mac Leod, Tatiana O. C., Barros, Valéria P., Assis, Marilda D. Hydrocarbon oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins anchored on aminofunctionalized supports. *Journal of the Brazilian Chemical Society (Impresso)*. , v.20, p.896 - 906, 2009.
2. Mac Leod, T.C.O., Palaretti, V., Barros, V.P., Faria, A.L., Silva, T.A., Assis, Marilda D. Jacobsen catalyst immobilized on chitosan membrane as interface catalyst in organic/aqueous system for alkene oxidation. *Applied Catalysis. A, General*. , v.361, p.152 - 159, 2009.
3. FARIA, A. L., MACLEOD, T, ASSIS, M Carbamazepine oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins supported on aminofunctionalized matrices. *Catalysis Today*. , v.133-135, p.863 - 869, 2008.
4. BARROS, V, FARIA, A, MACLEOD, T, MORAES, L, ASSIS, M Ironporphyrin immobilized onto montmorillonite as a biomimetic model for azo dye oxidation. *International Biodeterioration and Biodegradation*. , v.61, p.337 - 344, 2008.
5. MACLEOD, T, FARIA, A, BARROS, V, QUEIROZ, M, ASSIS, M Primidone oxidation catalyzed by metalloporphyrins and Jacobsen catalyst. *Journal of Chemical Catalysis. A, Chemical*. , v.296, p.54 - 60, 2008.
6. T.C.O. Mac Leod, V.P. Barros, FARIA, A. L., SCHIAVON, M. A., YOSHIDA, V. P., ASSIS, M. D. Jacobsen catalyst as a P450 biomimetic model for the. *Journal of Chemical Catalysis. A, Chemical*. , v.273, p.259 - 264, 2007.
7. FIGUEIREDO, M. A., FARIA, A. L., ASSIS, M. D., Oliveira, H.P. Synthesis by sol-gel process, characterization and catalytic. *Journal of Non-Crystalline Solids*. , v.351, p.3624 - 3629, 2005.
8. 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. *Applied Catalysis. A, General*. , v.268, p.217 - 226, 2004.

#### **Trabalhos publicados em anais de eventos (completo)**

1. André L. Faria, T.C.O. Mac Leod, V.P. Barros, Vinícius Palaretti, ASSIS, M. D. Oxidação da carbamazepina catalisada por Fe/Mn-porfirina-ancorada em suportes aminofuncionalizados In: XX SICat - XX Simpósio Ibero-Americano de Catálise, 2006, Gramado-RS. resumo dos trabalhos. , 2006. p.295

### **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)**

1. ASSIS, M. D., T.C.O. Mac Leod, BARROS, V, FARIA, A. L., SCHIAVON, M. A. Jacobsen catalyst encapsulated in a polymeric membrane as a P450 biomimetic model for the oxidation of an antiepileptic drug In: 13 international conference on biological inorganic chemistry, 2007, Viena-Austria. Journal biological inorganic chemistry. springer, 2007. v.12. p.s165 -
2. Gotardo, M.C.A.F., FARIA, A. L., SCHIAVON, M. A., YOSHIDA, V. P., JOSE, N. M., ASSIS, M. D. Atividade catalítica de metaloporfirinas ocluídas em membrana polimérica In: 25 Reunião anual SBQ, 2005, Poços de Caldas - MG. QI-119. , 2005.
3. FARIA, A. L., Gotardo, M.C.A.F., ASSIS, M. D. Atividade catalítica da ferro e manganês TFPP suportada por ligação covalente em suportes aminofuncionalizados In: 25 Reunião anual SBQ, 2002, Poços de Caldas - MG. QI-118. , 2002.
4. FARIA, A. L., ASSIS, M. D. Preparação e caracterização de um Catalisador Metaloporfirínico Suportado In: 9 SIICUSP, 2001, Ribeirão Preto. CD Resumos. , 2001.
5. FARIA, A. L., DORO, F. G., FONSECA, M. G., AIROLDI, C., ASSIS, M. D. Atividades Catalítica da Fe(TFPP)Cl Suportada por Ligação Covalente em Suportes Aminofuncionalizados In: 8 SIICUSP, 2000, Ribeirão Preto. CD SIICUSP. , 2000.
6. FARIA, A. L., COSTA, D. F., ASSIS, M. D. Catalytic activity of supported fluoro-substituted ironporphyrin in the oxidation of hydrocarbons by iodosylbenzene In: X Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2000, Florianópolis. livro de resumos. , 2000. v.1.
7. FARIA, A. L., DORO, F. G., FONSECA, M. G., AIROLDI, C., ASSIS, M. D. Catalytic Activities of Fe(TFPP)Cl Supported By Covalent Bound in Aminofunctionalized Supports In: X Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2000, Florianópolis. Livro de resumos. , 2000. v.1.
8. FARIA, A. L., FONSECA, M. G., DORO, F. G., AIROLDI, C., ASSIS, M. D. Preparação e Caracterização de Novos catalizadores Metaloporfirínicos Suportados In: 23 reunião anual Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas. Livro de Resumos. , 2000. v.1.

### **Apresentação de Trabalho**

1. Abrahão Silva, T, André L. Faria, V.P. Barros, Vinícius Palaretti, ASSIS, M. D., Viana Rosa, I. L. Degradação de corantes azo catalisada por um complexo manganês salen imobilizado em zeolita NaX, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

2. Vinícius Palaretti, FARIA, A. L., Abrahão Silva, T, V.P. Barros, Donate, P. M., ASSIS, M. D. Estudo da oxidação de um precursor da capsorubina mediada pelo catalisador de jacobsen, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
3. André L. Faria, Guedes, A. A., V.P. Barros, ASSIS, M. D. manganese salen complex as a P450 biomimetic model for isoniazide oxidation, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
4. V.P. Barros, André L. Faria, T.C.O. Mac Leod, ASSIS, M. D. Metalloporphyrin supported on chitosan as catalyst for the oxidation of azo dye disperse, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
5. André L. Faria, T.C.O. Mac Leod, Abrahão Silva, T, Vinícius Palaretti, V.P. Barros, ASSIS, M. D. Mn-salen imobilizado em montmorilonita na oxidação da carbamazepina, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
6. Vinícius Palaretti, Lelo, M. R., André L. Faria, Abrahão Silva, T, V.P. Barros, ASSIS, M. D. Preparação, caracterização e atividade do catalisador de jacobsen imobilizados em quitosana na oxidação de alcenos, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
7. André L. Faria, V.P. Barros, T.C.O. Mac Leod, Ádamo Mastrangelo dos Santos, ASSIS, M. D. Supported ironporphyrin on chitosan by covalent bond as catalyst for hydrocarbon oxidation by iodosylbenzene, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
8. André L. Faria, V.P. Barros, T.C.O. Mac Leod, AIROLDI, C., ASSIS, M. D. 1 encontro regional de materiais, 2006. (Outra,Apresentação de Trabalho)

### **Participação em eventos**

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) 31 reunião anual sa sociedade brasileira de química, 2008. (Congresso)  
Degradação de corantes azo catalisada por um complexo manganês salen imobilizado em zeolita NaX.
2. Apresentação de Poster / Painel no(a) 31 reunião anual sa sociedade brasileira de química, 2008. (Congresso)  
Estudo da oxidação de um precursor da capsorubina medida pelo csenatalisador de Jacobsen.
3. Apresentação de Poster / Painel no(a) XIV brazilian meeting on inorganic chemistry, 2008. (Congresso)  
Manganese salen complex as a P450 biomimetic model for isoniazide oxidation.



4. Apresentação de Poster / Painel no(a) 14 congresso brasileiro de catálise, 2007. (Congresso)

FeTMPyP imobilizada em montmorilonita como catalisador da decomposição de corantes azo.

5. Apresentação de Poster / Painel no(a) 13 international conference on biological inorganic chemistry, 2007. (Congresso)

Jacobsen catalyst encapsulated in a polymeric membrane as a P450 biomimetic model for the oxidation of an antiepileptic drug.

6. Apresentação de Poster / Painel no(a) VI Encontro SBPMat - 6 th brazilian MRS Meeting, 2007. (Encontro)

Metalloporphyrin supported on chitosan as catalyst for the oxidation of azo dye disperse orange 3.

7. Apresentação Oral no(a) 30 reunião anual sa sociedade brasileira de química, 2007. (Congresso)

Mn-Salen imobilizado em montmorilonita na oxidação da carbamazepina.

8. Apresentação de Poster / Painel no(a) 30 reunião anual sa sociedade brasileira de química, 2007. (Congresso)

Mn-salen imobilizado em montmorilonita na oxidação da carbamazepina.

9. Apresentação de Poster / Painel no(a) 14 Congresso brasileiro de catálise, 2007. (Congresso)

Preparação, caracterização e atividade catalítica de um complexo salen ocluído em membrana de quitosana.

10. Apresentação de Poster / Painel no(a) 30 reunião anual sa sociedade brasileira de química, 2007. (Congresso)

preparação, caracterização e atividade do catalisador de jacobsen imobilizado em quitosana na oxidação de alcenos.

11. Apresentação Oral no(a) VI Encontro SBPMat - 6 th brazilian MRS Meeting, 2007. (Encontro)

Supported ironporphyrin on chitosan by covalent bond as catalyst for hydrocarbon oxidation by iodosylbenzene.

12. Apresentação de Poster / Painel no(a) 1 encontro regional de materiais, 2006. (Encontro)  
Complexo de manganês salen imobilizados em quitosanas em catálise oxidativa.

13. Apresentação Oral no(a) XX SICat - XX Simpósio Ibero-Americano de Catálise, 2006. (Simpósio)

Eletrodo modificado com filmes de manganêsporfirina/caboxi-pirrol na eletrocatalise de azo corantes.

14. Apresentação de Poster / Painel no(a) 1 encontro regional de materiais, 2006. (Encontro) ferroporfirina ancorada em magadeíta aminofuncionalizada como catalisador em reações de epoxidação de alcenos.

15. Apresentação de Poster / Painel no(a) 1 encontro regional de materiais, 2006. (Encontro) Modificação da superfície do eletrodo de carbono vítreo pela manganêsporfirina na presença do corante azo.

16. Apresentação de Poster / Painel no(a) xx simpósio ibero-americano de catálise, 2006. (Simpósio)

Oxidação da carbamazepina catalisada por Fe/Mn-porfirina-ancorada em suportes aminofuncionalizados.

17. Apresentação de Poster / Painel no(a) XX encontro regional da SBQ - MG, 2006. (Encontro)

síntese, caracterização e atividade catalítica de um compelxo salen de manganês (III).

18. Apresentação de Poster / Painel no(a) 27 Reunião anual SBQ, 2004. (Congresso) Atividade catalítica de uma metaloporfirina suportada em quitosana.

19. Apresentação de Poster / Painel no(a) 26 Reunião anual SBQ, 2003. (Congresso) Atividade catalítica de uma ferroporfirina em filossilicatos híbridos de magnésio.

20. Apresentação de Poster / Painel no(a) 26 Reunião anual SBQ, 2003. (Congresso) preparação e caracterização eletroquímica de um eletrodo modificado por filme de metaloporfirina pré-funcionalizada com pirrol.

21. Apresentação de Poster / Painel no(a) 25 Reunião anual SBQ, 2002. (Congresso) Atividade catalítica da ferro e manganês TFPP suportada por ligação covalente em suportes aminofuncionalizados.

22. Apresentação de Poster / Painel no(a) 25 Reunião anual SBQ, 2002. (Congresso) Atividade catalítica de metaloporfirinas ocluídas em membrana polimérica.

23. Apresentação de Poster / Painel no(a) X I Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2002. (Congresso)

Study of homogeneous and heterogeneous catalysts of ironporphyrin Fe(PFTDCCI8PP)Cl, in the oxidation of cyclohexane by iodosylbenzene and hydrogen peroxide.

24. Apresentação de Poster / Painel no(a) 9 SIICUSP, 2001. (Simpósio) preparação e caracterização de um catalisador metaloporfirínico suportado.

25. Apresentação de Poster / Painel no(a) 8 SIICUSP, 2000. (Simpósio)

Atividade catalítica da Fe(TFPP)Cl suportada por ligação covalente em suportes aminofuncionalizados.

26. Apresentação de Poster / Painel no(a) X Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2000. (Congresso)

Catalytic activity of supported fluoro-substituted in the oxidation of hydrocarbons by iodosylbenzene.

27. Apresentação de Poster / Painel no(a) X Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2000. (Congresso)

Fe(TFPP)Cl supported by covalent bond in aminofunctionalized supports.

28. Apresentação de Poster / Painel no(a) 23 reunião anual Sociedade Brasileira de Química, 2000. (Congresso)

Preparação e caracterização de novos catalisadores metaloporfirínicos suportados.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)