

SOBRE PORFIRINES I PIGMENTS TETRAPIRRÒLICS CÍCLICS: UN PUNT DE VISTA PERSONAL

JOSEP MARIA RIBÓ

President de la Societat Catalana de Química de l'Institut d'Estudis Catalans
Professor de la Universitat de Barcelona

SUMMARY

The chemical and biological significance of tetrapyrrole pigments is described. These pigments, together with their metal complexes, will find several applications in fields related to Materials Science, Catalysis and Biomedicine. It will be necessary, however, previous study on the physicochemical interactions among themselves and with other different molecules, within the concentration range which separates solution chemistry from crystalline solid phases.

PIGMENTS PER A LA VIDA DE LA TERRA

En els primers treballs que relacionen Química amb Biologia els pigments tetrapirròlics ja foren identificats com a cofactors imprescindibles per a la vida [1]. Al final del segle passat Nencki i Sieber, i Küster, establiren la presència de pirrole en l'estructura química del pigment de la sang. Entre els anys 1901 i 1902 Nencki i Marchlewski determinaren que també a la clorofil·la, el pigment central del regne vegetal, hi és present el pirrole. Quan encara no existien fronteres entre Química Orgànica i Medicina ja havia estat establert que els pigments biliars procedeixen de la degradació metabòlica del pigment de la sang: p. ex. Marabelli (1794), Berzelius (1808), Gmelin (1826), Home (1830) i Virchow (1847). Tanmateix, sabem que des del principi de la Història l'home ja havia inferit l'existència d'una relació entre els pigments pirròlics i el fenomen de la vida. Polybos afirma l'any 460 AC [2] que l'equilibri del cos s'origina de la interacció entre quatre fluids: flema, sang, bilis groga i bilis negra. O sia, dels quatre fluids vitals tres deuen llurs propietats als pigments pirròlics. Polybos, tal com ara encara passa en Ciència, no va fer referència als treballs en els quals s'inspirà, però tenim evidències de publicacions egípcies anteriors [3] de les quals, atesos el veïnatge i l'existència d'intercanvis cultural entre els mons grec i egipci, és molt improbable que Polybos no en tingués coneixement. Que no mencioni treballs asiàtics [4] més antics i encara més explícits sobre el metabolisme dels pigments pirròlics, és perdonable si es té en

compte la imprudència dels autors en divulgar-los en publicacions de baix índex d'impacte i en no fer-ho en grec.

Durant aquest segle, els químics han demostrat que tots els pigments pirròlics cíclics d'origen biològic presenten trets estructurals comuns (vegeu figura 1). L'estudi de llur metabolisme evidencia un origen comú; és l'anomenada família de la uroporfirina III. Biològicament aquesta família s'obté per condensació del porfobilinogen. La condensació de quatre unitats de porfobilinogen condueix a un pigment tetrapirròlic lineal, el qual es cicla i es deshidrogena, i dona l'estructura d'uroporfirinoïde III. Els substituents del pigment lineal obtingut per la simple condensació i ciclització del porfobilinogen presentarien un esquema de substitució (C_2-C_3 , C_2-C_3 , C_2-C_3 , C_2-C_3) que no s'avé amb el de substitució de la uroporfirina III (C_2-C_3 , C_2-C_3 , C_3-C_2 , C_2-C_3). El procés biosintètic de ciclització del tetrapirrole lineal porfobilinogen és força complicat, car requereix un gir d'un dels anells per a donar l'esquema de substitució de la uroporfirina III [5]. Un o altre esquema de substitució no es diferencien ni en estabilitat ni en reactivitat química, però sí en la interacció de la porfirina amb proteïnes. Per exemple, l'ancorament iònic a la proteïna dels substituents d'àcid propiònic -veïns en el pigments naturals- seria molt diferent en funció de llur situació relativa.

Una de les característiques de l'anell de porfirina es que, tot i ser un anell de 16 baules, o sigui, d'aquella mida que els químics orgànics sintètics qualifiquen com a difícil de sintetitzar, es pot preparar amb rendiments acceptables per simple condensació amb electròfils de pirroles no substituïts a les posicions contigües al nitrogen (vegeu figura 2). Els treballs sobre configuració i conformació de pigments pirròlics lineals [1b] assenyalen que la ciclització del tetrapirrole lineal precursor seria conseqüència de la substitució a les posicions 3 i 4 del pirrole (o de la substitució sobre l'electròfil en el cas de les porfirines *meso*-tetrakis substituïdes; o sigui, en els HC= pont). Només amb aquestes posicions substituïdes es pot obtenir l'estructura helicoidal que possibilita la condensació intramolecular del tetrapirrole lineal cap a la porfirina. En aquest sentit, la condensació d'un sistema electròfil C_1 amb un pirrole 3- C_2 , 4- C_3 disubstituït condueix per raons purament estadístiques a l'anell de porfirina amb l'esquema de la uroporfirina III en un excés (50%) per damunt dels altres tres esquemes de substitució possibles ($3 \times 16,66\%$) (vegeu figura 3). Encara que l'origen prebiòtic dels cofactors biològics ha estat poc estudiat, hom pot obtenir el dicianopirrole 3- C_2 i 4- C_3 disubstituït i amb les posicions 2 i 5 lliures per condensació de l'àcid cianhídric amb ell mateix o amb precursors del formaldehid. Aquesta hipòtesi cau dins del marc dels models prebiòtics acceptats. En aquest supòsit, l'origen de l'esquema de substitució de la família biològica de les porfirines resultaria del simple excés estadístic en la condensació. Això significa que la complicada biosíntesi dels uroporfirinoïdes III representa un increïble procés d'adaptació dels organismes vius de la Terra per a aconseguir-los un cop els sistemes enzimàtics originats per les associacions entre proteïnes i metal·loporfirines estaven ja adaptats a la família de la uroporfirina III i s'esgotaven les reserves extra-cel·lulars prebiòtiques de porfirines.

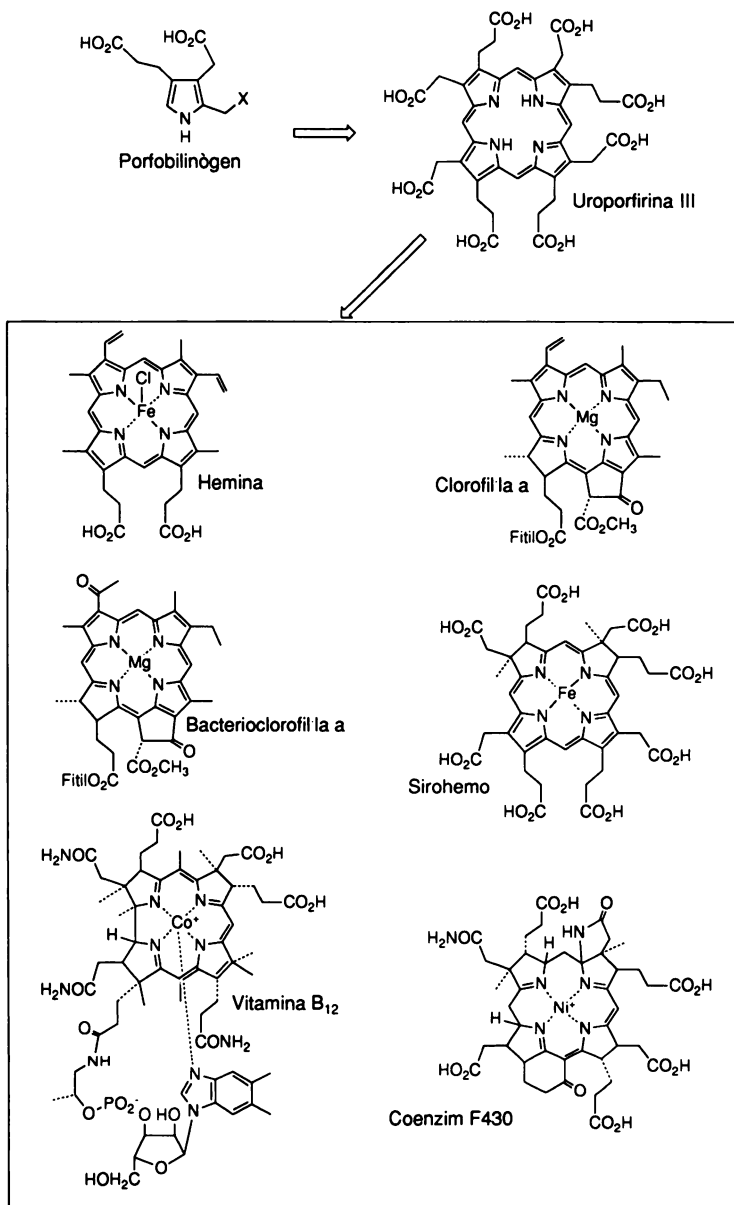


FIGURA 1. Família dels cofactors biològics porfirinics. Tots ells deriven de l'estructura bàsica de l'uroporfirina III, que s'obté per condensació, ciclització i oxidació del porfobilinogen (X = NH₂).

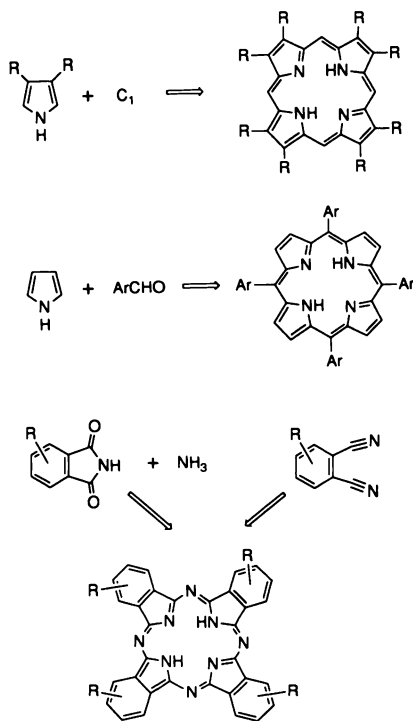


FIGURA 2. Pigments tetrapirròlics cíclics, amb esquema de substitució simètric i de preparació fàcil (dialquilporfirines, *meso*-tetraarilporfirines i ftalocianines).

Els pigments tetrapirròlics cíclics fan el paper de cofactors biològics quan complexen un ió metàl·lic. En aquest sentit, l'anell dels pigments tetrapirròlics cíclics ofereix la possibilitat de coordinació mitjançant els seus nitrògens bàsics i els resultants de la desprotonació dels grups N-H. Tal com ha proposat i ha estudiat Eschenmoser [6], la selectivitat del pigment tetrapirròlic cíclic per a la complexació de certs ions metàl·lics, ve determinada per la mida i la flexibilitat de l'anell i per l'extensió del sistema π conjugat dels dobles enllaços C=C (vegeu figura 4). Això fa evident a l'ull humà la relació entre la funció biològica i el color del pigment.

Les metal·loporfirines i en especial les de Fe presenten un gran nombre de reaccions químiques amb molt poca selectivitat (vegeu figura 5). En canvi en les essers vius les porfirines de Fe, en estar associades amb proteïnes (hemoproteïnes), presenten una selectivitat molt gran [7]. No hi ha pràcticament cap diferència

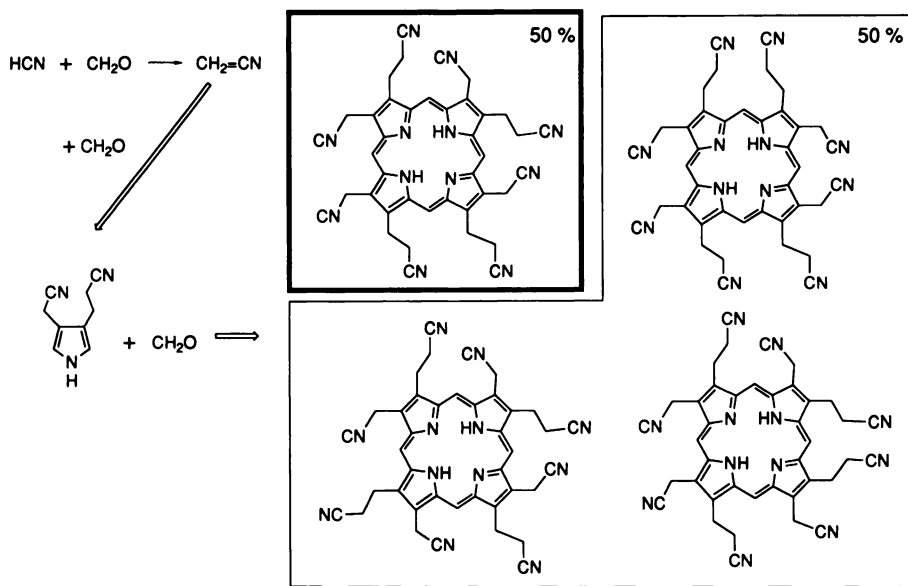


FIGURA 3. Esquema sintètic prebiòtic de la síntesi dels cofactors porfirínics; l'obtenció del sistema d'uroporfirinoide III seria només conseqüència de raons estadístiques.

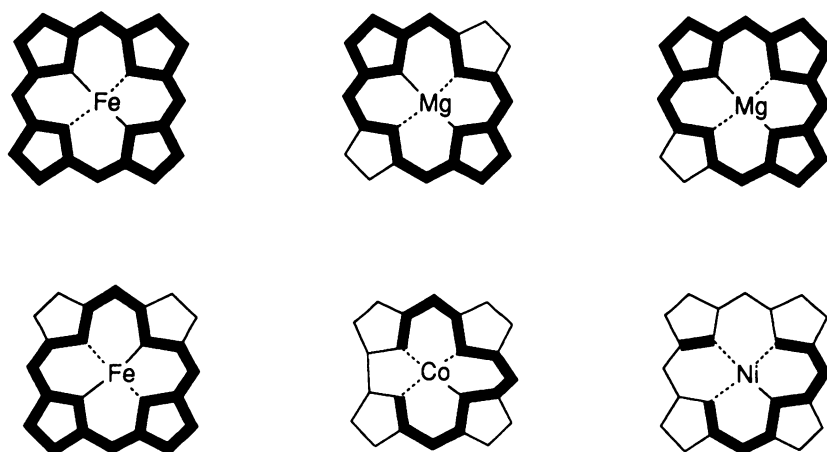


FIGURA 4. Variabilitat estructural dels cofactors porfirínics biològics, segons l'ió metàl·lic complexat (Eschenmoser [6]). Amb traç gruixut s'indica l'estructura π deslocalitzada (cromòfor) responsable del color del pigment.

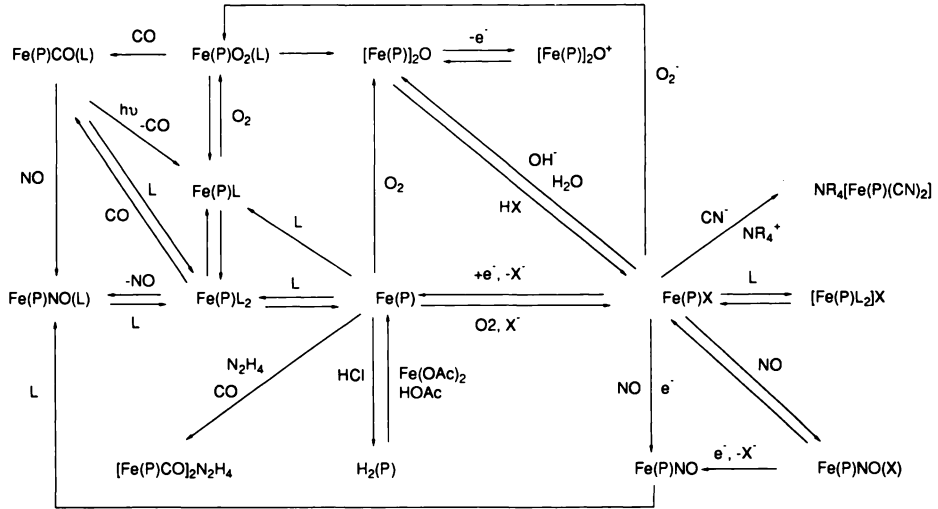


FIGURA 5. Resum de la química de la porfirina de Fe, representada per Fe(P), adaptat de la p. 215 de [8a]; L = lligand, p. ex., piridina o imidazole.

químico-estructural important entre la porfirina de Fe de les hemoproteïnes que transporten oxigen i les que transfereixen electrons, les que catalitzen la descomposició del peròxid d'hidrogen i les que oxiden, amb transferència d'oxigen, substrats específics. La diferència rau en les interaccions químiques que la proteïna associada facilita, permet o evita entre la metal·loporfirina i el substrat. Per tant, l'associació entre tetrapirrole i proteïna és essencial per a la funció biològica del pigment. Aquesta associació ve determinada fonamentalment per:

1. Les interaccions iòniques entre els grups carboxilats de la porfirina i els aminoàcids bàsics de la proteïna.
2. En alguns casos, la formació d'enllaços covalents S-C per atac als grups vinil de la perifèria.
3. L'actuació dels residus d'aminoàcids de la proteïna com a lligands del metal complexat, p. ex., el grup imidazole de l'histidina o l'hidroxil fenòlic de la tirosina.
4. Les interaccions (hidrofòbiques, electrostàtiques, etc.) entre el sistema π de la porfirina i la proteïna.

La funció primigènia de les hemoproteïnes sembla ésser la de transferència electrònica, tot aprofitant el sistema redox Fe(III)-Fe(II) de la metal·loporfirina.

Aquest sistema redox és present tant a la cadena de transferència electrònica com en el sistema oxidant que la regenera. El citocrom c és el sistema enzimàtic responsable d'aquesta funció i la seva seqüència d'aminoàcids serveix de marcadors quimiotaxonòmic per a tot el conjunt dels éssers vius.

Els sistemes tetrapirròlics de Ni actuen en organismes anaeròbics i intervien en la producció de metà. Altres complexos similars actuen com a cofactors en la reducció de nitrit i de sulfít.

L'aparició de la fotosíntesi té lloc gràcies als complexos de Mg (II) (bacterioclorofil·les i clorofil·les). L'aparició dels organismes aeròbics originada per la necessitat d'adaptació a una atmosfera d'oxigen va lligada a la utilització de les hemoproteïnes per al transport d'oxigen (hemoglobines i glòbines) i a la descomposició del peròxid d'hidrogen tòxic originat en les reaccions d'utilització biològica de l'oxigen molecular (catalasa). Les hemoproteïnes s'adaptaren també a altres funcions, p. ex., a l'oxidació de substrats per transferència d'oxigen (peroxidases a partir de peròxid o com a monooxigenases en el cas dels citocroms del tipus del P450).

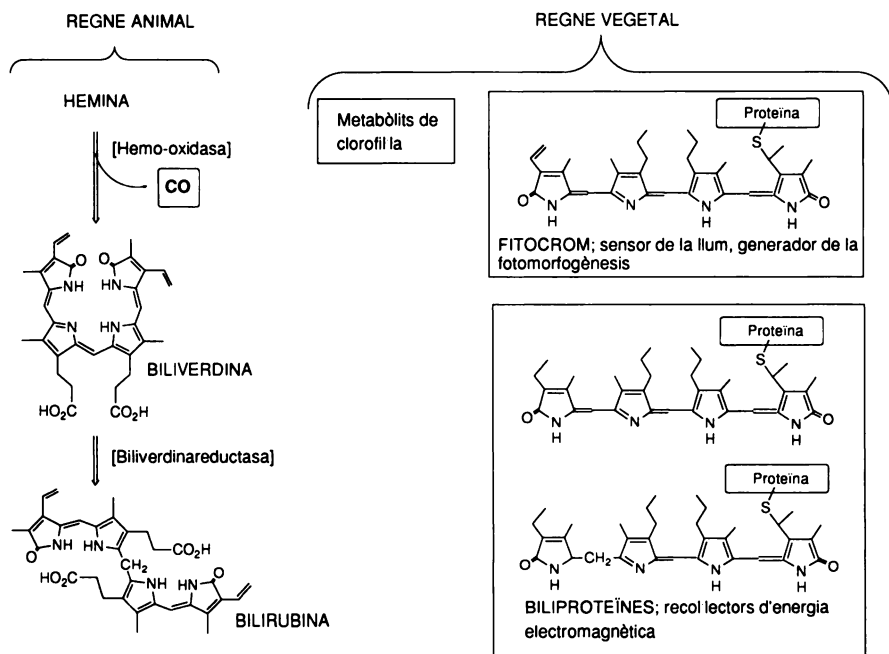


FIGURA 6. Pigments tetrapirròlics lineals naturals, derivats tots de les estructures cíclics dels uroporfirinoïdes III. Generalment són productes catabòlics dels uroporfirinoïdes, però en el regne vegetal, incorporats a proteïnes, tenen funcions biològiques primordials. En el regne animal la reducció de biliverdina a bilirubina es produeix en un grau major o menor segons les espècies; en el cas dels mamífers la reducció a bilirubina és pràcticament inevitable.

La descomposició metabòlica de les porfirines condueix als tetrapirroles lineals anomenats pigments biliars (vegeu figura 6). En el regne vegetal els pigments pirròlics lineals tenen un paper biològic important degut a les seves propietats fotofísiques. En el regne animal han estat considerats durant molt de temps com a inevitables metabòlits de la porfirina, però recentment sembla que el procés de degradació metabòlica té conseqüències biològiques importants. Bilirubina i biliverdina juguen el paper d'antioxidants biològics [8], però encara sembla tenir més significació el procés de degradació mateix. El procés d'oxidació metabòlica enzimàtica del grup hemo cap el pigment lineal (hemoxidasa) dóna una molècula de CO per grup hemo oxidat hom atribueix a aquest CO una funció de comunicació cel·lular similar a la del NO [9].

En resum podem dir que els pigments tetrapirròlics intervenen en processos biològics dels tipus següents:

- a) Transferència electrònica: en els citocroms aprofitant el metall complexat i en els centres fotosintètics (bacterioclorofil·les i clorofil·les) des dels estats electrònics excitats.
- b) Transferència d'energia en els processos de recol·lecció d'energia electromagnètica (clorofil·les i pigments tetrapirròlics lineals) o en els de detecció (fitocrom).
- c) Transferència d'espècies d'oxigen; transportant oxigen molecular, actuant com a monooxidasas (citocrom P450), o interaccionant amb peròxids (catalases i peroxidases).

Aquestes funcions han convertit en tòpics químics de la química en solució en especial pel que fa referència a propietats fotofísiques (transferència electrònica i d'energia), fotoquímiques i a la química en processos on interaccionen amb espècies d'oxigen.

APROXIMACIONS BIOMIMÈTIQUES A LES FUNCIONS DELS PIGMENTS TETRAPIRRÒLICS

Des de fa uns anys els químics han sentit la temptació de reproduir les funcions que en els sistemes biològics tenen les metal·loporfirines. En aquest sentit, cal distingir entre els estudis dirigits a aclarir els mecanismes de la funcions biològiques, on, p. ex., es canvien els grups prostètics de les hemoproteïnes per metal·loporfirines modificades, i els que a partir del model de les funcions biològiques cerquen objectius químics molt diferents, p. ex., l'oxidació catalítica de substrats per transferència d'oxigen.

Per als estudis del segon tipus es pot treballar amb tetrapirròlics cíclics diferents de las porfirines naturals (vegeu figura 2). Com que l'esquelet de la uroporfirina III és difícil de sintetitzar i com que les modificacions de l'esquema de substitució de la perifèria no canvien substancialment les propietats de la

porfirina, hom sintetitza porfirines més assequibles. El pirrole és l'únic pirrole comercial, però, tantmateix, l'heterocíclic bàsic porfina és molt difícil de preparar. No ho són en canvi les porfirines anomenades *meso* substituïdes (en la nomenclatura històrica de les porfirines, s'entenen com a *meso* els ponts =CH-), a les quals hom accedeix per la condensació del pirrole amb aldehids, generalment aromàtics, seguida o acompanyada d'oxidació (vegeu figura 2). Els 3,4-dialquilpirroles per condensació amb una unitat C₁ permeten accedir a les octaalquilporfirines, de les quals l'octaetilporfirina és la més comuna.

Les posicions *meso*, ofereixen una reactivitat elevada i en aquest sentit les porfirines *meso*-substituïdes ofereixen alguns avantatges; aquestes porfirines tenen les posicions β dels anells de pirrole sense substituir i per tant també són força reactives. Una altra aproximació és la d'utilitzar estructures de tetrapirròlics cíclics diferents a les porfirines que ofereixin una estabilitat química més gran. En aquest sentit, les estructures més estables i alhora fàcils de preparar són les de les ftalocianines [10], en les quals el canvi de =CH- per =N- origina una menor reactivitat de les posicions *meso* [11]. La principal dificultat del treball amb ftalocianines és llur baixa solubilitat i la formació d'agregats com a conseqüència de les interaccions hidrofòbiques entre les superfícies π de les molècules. Aquesta facilitat d'agregació les fa, però, aptes per a l'obtenció de materials on hom cerca aquestes interaccions intermoleculars per a l'obtenció de propietats electròniques d'interès (conductivitat elèctrica, fotoconductivitat, propietats magnètiques, etc.) per a la seva aplicació pràctica (en dispositius electrònics moleculars, sensors, etc.).

La tendència a agregar-se que tenen els pigments tetrapirròlics cíclics ocasiona dificultats, a voltes insalvables, en el seu estudi i en la seva utilització en química aplicada. Fora de solucions molt diluïdes ($< 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$), la química en solució dels pigments tetrapirròlics correspon generalment a la d'espècies agregades d'estructura no coneguda. Les propietats físiques i químiques dels pigments tetrapirròlics, p. ex., les propietats fotofísiques depenen del seu estat d'agregació o d'associació. En aquest sentit, el seu ús en fototeràpia dinàmica de certs tipus de càncer [12] depèn en bona mesura del coneixement del seu estat d'agregació o d'associació amb altres molècules, p. ex., proteïnes o àcids nucleics.

Una de les aplicacions possibles de les metal·loporfirines és com a catalitzadors en reaccions d'oxidació amb transferència d'oxigen [13], tant en reaccions químiques o gràcies a la seva associació amb àcids nucleics, com a productes farmacèutics. Com a catalitzadors químics o com a fotosensibilitzadors l'ús pràctic es veuria facilitat per l'ancorament de la porfirina a una fase sòlida polimèrica [14, 15]. Però l'ús pràctic dels polímers funcionalitzats és determinat per l'eficiència del contacte del reactiu ancorat amb els substrats de la solució; les associacions intermoleculars de la porfirina ancorada provoquen l'agregació dels centres reactius de metal·loporfirina, i, doncs, una disminució de la eficiència. A més provoquen una reticulació de la fase polimèrica [16], la qual cosa suposa generalment una interacció més dolenta amb les espècies en solució.

De cara a l'estudi de les propietats electròniques de fases condensades de pigments tetrapirròlics (conductivitat elèctrica, fotoconductivitat, interaccions magnètiques, etc.) aquesta tendència a l'agregació pot ésser una propietat desitjable. Recentment han aparegut publicacions que permeten suposar que aquestes agregacions són ordenades en molt casos i que per tant, els pigments tetrapirròlics són bons candidats per a ésser elements d'allò que hem vingut a anomenar entitats supramoleculares.

Ja des de fa uns quants anys han mostrat interessants propietats algunes estructures polimèriques de metal·loporfirines i metal·loftalocianines, en les quals una molècula bifuncionalitzada actua com a lligand dels ions metal·lics de dues molècules (vegeu figura 7) [18, 19]. Existeix, però, una altra aproximació a l'obtenció d'entitats supramoleculares de pigments tetrapirròlics. La perifèria de

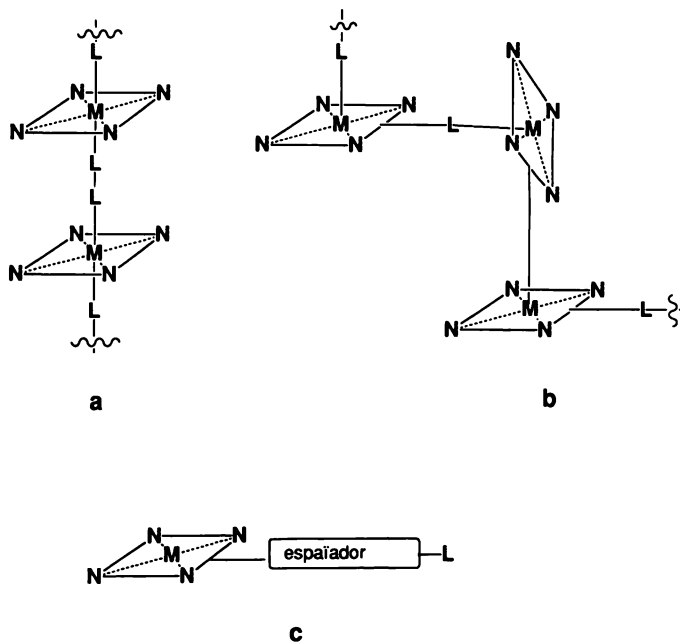


FIGURA 7. Obtenció d'oligòmers o polímers de metal·locomplexos de porfirines i ftalocianines. a) ftalocianines i porfirines conductores descrites per Hanack [17]; p. ex., $M = \text{Ge, Si, Sn}$ i $L = -\text{C}_2-, \text{O}, 4\text{-bipiridil}$. b) oligòmers de metal·loporfirines obtingudes per introducció del lligand al substituent de la perifèria, p. ex., [18]. c) element bàsic per a l'obtenció d'estructures supramoleculares a partir de tetrapirròlics cíclics, p. ex., [19].

la porfirina, p. ex., els grups fenil de les posicions meso de les tetrafenilporfirines, permeten la introducció de substituents que actuen en la associació intermolecular entre anells de porfirines, o com a lligands axials de l'ió metàl·lic d'una metal·loporfirina [18]. En aquest cas hom pot pensar en el disseny d'estructures supramoleculares a partir d'unitats que incorporin espaiadors adients (en tipus i en nombre) entre lligand i anell, i en la inclusió d'altres unitats que s'associïn amb un anell de pigment tetrapirròlic [19].

L'estructura dels agregats de porfirines es conseqüència de les interaccions entre els sistemes π deslocalitzats de les molècules. La natura d'aquestes interaccions no-covalents pot ésser interpretada com un conjunt d'efectes que van des de la desolvatació solvofòbica fins a la transferència de càrrega [20]. En aquest sentit, les interaccions intermoleculares són molt més importants en el cas dels anomenats pigments tetrapirròlics solubles en aigua. En aquests pigments les interaccions hidrofòbiques són molt més importants i la presència de substituents polars a la perifèria pot conduir a l'obtenció de sistemes ordenats [20].

Mitjançant els espectres electrònics d'absorció hom pot comprovar que les porfirines ja s'agreguen a concentracions molt baixes. L'obtenció d'estructures agregades ordenades, o sigui, d'estructures supramoleculares, es detecta no solament pels canvis físics corresponents a l'obtenció de solucions col·loïdals, micel·lars o de cristalls líquids liotròpics, sinó també pels canvis sovint espectaculars dels espectres d'absorció (acoblament excitònic a la regió del visible), la qual cosa indica també un canvi de les seves propietats fotofísiques (fotosensibilització, luminescència, etc.).

Un exemple d'autoassociació amb formació d'entitats polimèriques que tenen la característica de cristalls liotròpics és l'agregació de la tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina (TFPS₄) en medi àcid (TFPS₄H₂⁺⁺) [21], on, per damunt de concentracions baixes ($>5 \cdot 10^{-4}$ mol l⁻¹), es produeix una agregació que és promoguda per la formació de zwitterions estabilitzats intermolecularment (vegeu figura 8). Les formes neutres (bàsiques) de les tetrafenilporfirine si les metal·loporfirines presenten els grups fenils en una disposició gairebé perpendicular respecte al pla de l'anell de porfirina. En canvi, en medi àcid les tetrafenilporfirines diprotonades presenten els grups fenil en una disposició gairebé plana respecte a l'anell central. Aquest canvi geomètric originat per la diprotonació és qui permet l'agregació ordenada a través d'interaccions iòniques. L'acoblament excitònic que es produeix en els agregat permet inferir a partir dels espectres d'absorció la seva estructura, car les transicions electròniques d'una porfirina quan interacciona amb una altra són diferents segons quina sigui la geometria de l'associació.

Aquesta mateixa porfirina, en la seva associació en solució amb ciclodextrines [22], ofereix un exemple dels jocs que són possibles amb les associacions d'aquestes substàncies amb la finalitat d'obtenir entitats supramoleculares. L' α -ciclodextrina (α -CD) forma en solució aquosa associats amb benzensulfonats, on el grup sulfonat interacciona amb la solució aquosa i l'anell fenílic amb la

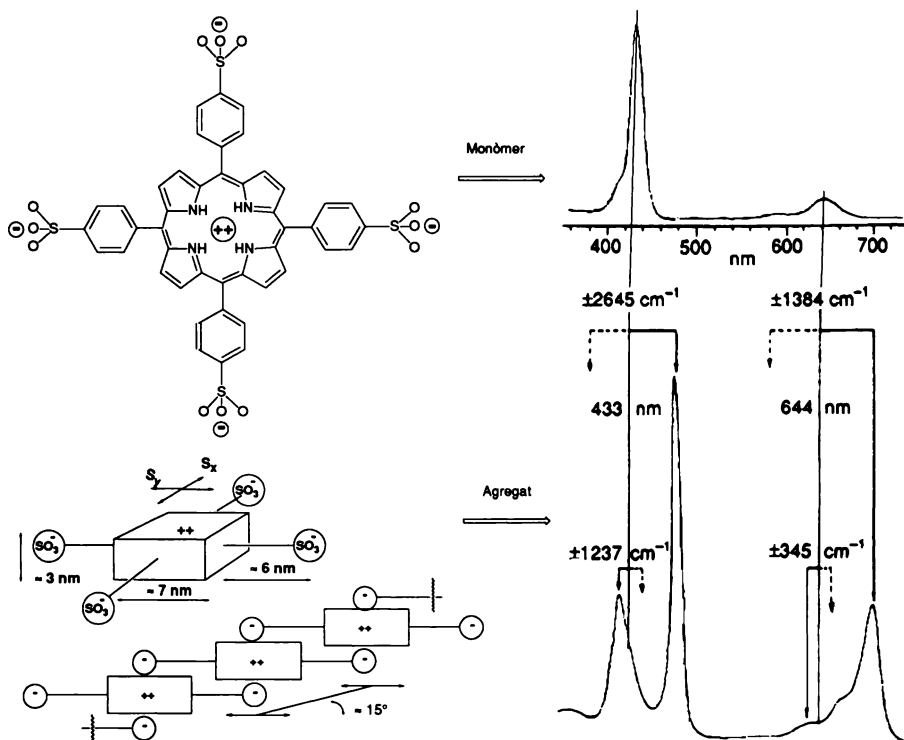


FIGURA 8. Espectres d'absorció UV/Vis de la tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina diprotonada a concentracions $4 \cdot 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$ (monòmer) i $1 \cdot 10^{-1}$ (agregat). Segons [21] la geometria de la forma agregada es dedueix de l'acoblament excitònic, el qual correspon a l'agregació "costat a costat" per formació de zwitterions estabilitzats intermolecularment.

cavitat hidròfoba de la ciclodextrina (vegeu figura 9). En canvi, la TFPS_4 no s'associa amb $\alpha\text{-CD}$, la qual cosa indica que el grup fenilsulfònic no pot penetrar a través de la cara primària de l' $\alpha\text{-CD}$. En el cas de la $\beta\text{-CD}$, més gran que l' $\alpha\text{-CD}$, es formen en solució complexos (2:1) amb la TFPS_4 i la $\text{TFPS}_4\text{H}_2^{++}$. La $\gamma\text{-CD}$, més gran encara que la $\beta\text{-CD}$, es comporta igual que aquesta enfront de la TFPS_4 , però no s'associa amb la $\text{TFPS}_4\text{H}_2^{++}$. Les tècniques de RMN permeten assignar al complex amb $\beta\text{-CD}$ la geometria corresponent a la introducció del grup sulfònic a través de la cara secundària de la ciclodextrina, mentre que el grup sulfonat resta en contacte amb la solució aquosa a través de la cara primària. En canvi, per a la $\gamma\text{-CD}$, la geometria del complex amb TFPS_4 té la cara primària de la ciclodextrina a prop de l'anell de porfirina, la qual cosa segurament ve determinada per l'optimització de les interaccions hidrofòbiques entre els fenils

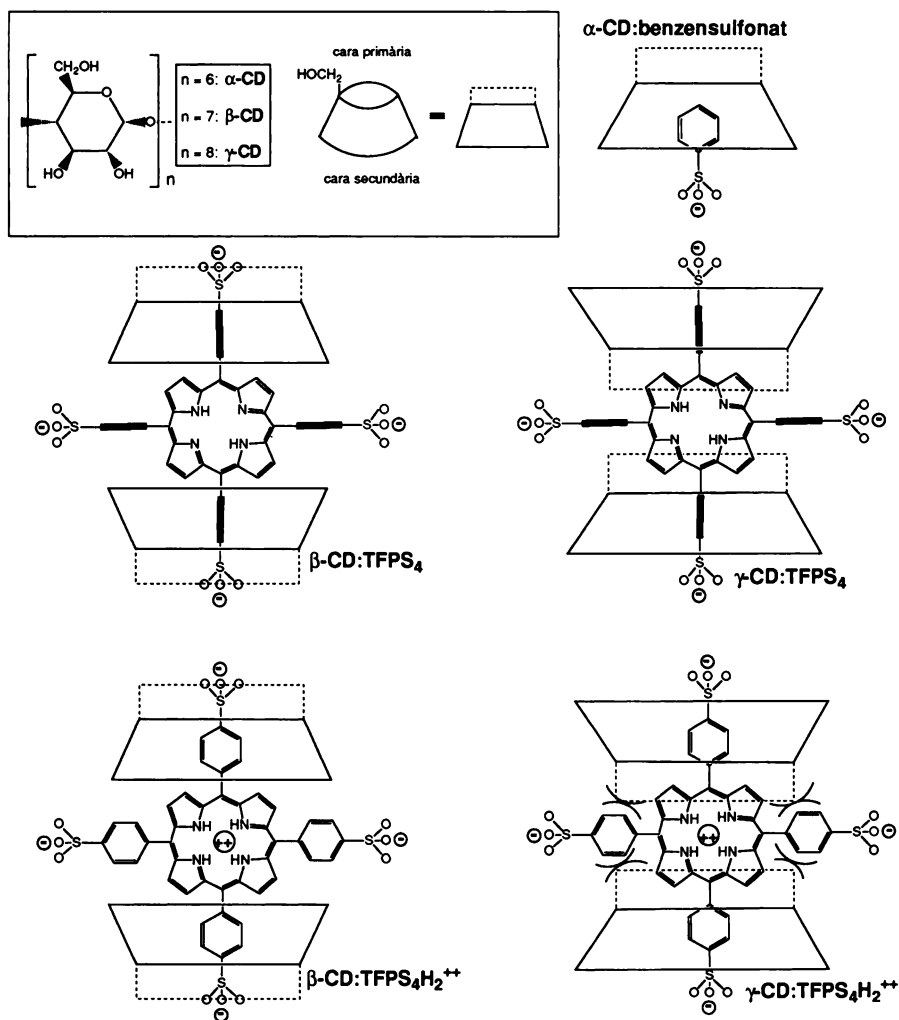


FIGURA 9. Geometria en solució aquosa dels complexos d'inclusió entre *meso*-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina (TFPS₄) i ciclodextrines (CD) segons [22]. No es detectaren els complexos d' α -CD amb TFPS₄, ni amb porfirina diprotonada (TFPS₄H₂²⁺), ni el de γ -CD amb TFPS₄H₂²⁺. La no formació de complexos per l' α -CD indica que el grup 4-sulfonatofenil no pot entrar per la cara primària de l' α -CD, la qual sí que forma complexos amb el benzensulfonat i el 4-metilbensulfonat. No es forma el complex de TFPS₄H₂²⁺ amb γ -CD com a conseqüència de les interaccions no-enllaçants entre els grups fenil i els grups $-\text{CH}_2\text{OH}$ de la ciclodextrina.

i la cara interna de la ciclodextrina. Que la γ -CD no formi complexos amb la $\text{TFPS}_4\text{H}_2^{++}$ és conseqüència del canvi de geometria que té lloc en passar de TFPS_4 a $\text{TFPS}_4\text{H}_2^{++}$; l'impediment estèric entre els grups primaris de la ciclodextrina i els grups fenils veïns, quasi planars a l'anell de porfirina, impedeixen la formació del complex.

REFERÈNCIES

1. a) FISCHER, H. i ORTH, H. *Die Chemie des Pyrrols*. Akademisches Verlag, Leipzig, 1934, (Johnson Reprint Corp., Nova York, 1968). b) Falk, H. *The Chemistry of linear Oligopyrroles and Bile Pigments*. Springer Verlag, Viena, 1989.
2. POLYBOS, gendre d'HIPOCRATES. *La natura del cos humà*. A: *Corpus Hippocraticum* (HIPOCRATES DE COS, ed.). Traducció de JONES, W. H. S. Cambridge, Mass. 1957.
3. ANONIM. *Papyrus Ebers* /Egipte, 1650-1550 AC). A: VON DAINES, H., GRAPOW, H. i WESTENDORF, W. *Grundriss der Medizin der alten Ägypter*, IV/1. Barlin, 1958.
4. Emperador HUANG-TI (Xina, aprox. 2000 AC; recopilació efectuada vers 400-200 AC). TOELLNER, R., ed. *Historia Medicinae*. Andreas. Salzburg, 1983.
5. a) CHADWICK, D. J. i ACKRILL, K., eds. *The biosynthesis of the tetrapyrrole pigments*. Ciba Symposium 180. John Wiley, Chichester, 1994. b) BATTERSBY, A. R. How nature builds the pigments of life: the conquest of vitamin B₁₂. *Science*, 1994, **264**, 1551-1557.
6. Eschenmoser, A. "Vitamin B₁₂: Experiments concerning the origin of its molecular structure". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1988, **27**, 5-39.
7. a) SMITH, K. M. (ed.), *Porphyrins and Metalloporphyrins*. Elsevier, Amsterdam, 1975. b) DOLPHIN, D.C. *The Porphyrins*. Academic Press, New York, 1978.
8. P. ex. vegeu FARRERA, J.-A., JAUMA, A., RIBÓ, J. M., PEIRÉ, M. A., PUIG PARELLADA, P., ROIQUES-CHOUA, S., BIENVENUE, E. i SETA, P. "The antioxidant role of bile pigments evaluated by chemical tests". *Biorg. Med. Chem.*, 1994, **2**, 181-185 i referències allí reflectides.
9. MARKS, G. S. "Heme oxygenase: the physiological role of one of its metabolites, carbon monoxide and interactions with Zn protoporphyrin, Co protoporphyrin and other metalloporphyrins". *Cel. Mol. Biol.*, 1994, **40**, 863-870.
10. LEFNOFF, *Phtalocyanines*.
11. Tal com es dedueix del coeficients a l'HOMO; ORTÍ, E., PIQUERA, M. C., CRESPO, R. i BRÉDAS, J. L. "Influence of annelation on the electronic properties of phtalocyanine macrocycles". *Materials*, 1992, **2**, 110-116.
12. VALLÈS, M. A. "HpD and second generation photosensitisers for the photodynamic therapy of cancer". *Afinidad*, 1993, **1448**, 469-479.

13. Vegeu p. ex. a) MALDOTTI, A., BARTOCCI, C., AMADELLI, R., POLO, E., BATTIONI, P. i MANSUY, D. "Oxidation of alkanes by dioxygen catalysed by photoactivated iron porphyrins". *J.C.S., Chem. Comm.*, 1991, 1487-1489. b) SOROKIN, A. i MEUNIER, B. "Efficient H₂O₂ oxidation of chlorinated phenols catalysed by supported iron phthalocyanines". *J.C.S., Chem. Comm.*, 1994 1799-1800. c) BERNARDOU, J., BONNAFOUS, M., LABAT, G., LOISEAU, P., i MEUNIER, B. "Model systems for metabolism studies: biomimetic oxidation of acetaminophen and ellipticine derivatives with water-soluble metalloporphyrins associated to potassium persulfate". *Drug. Met. Disp.*, 1991, 19, 360-365.
14. CASTAN, P., SERRA, S., SESÉ, M. L., RIBÓ, J. M. i TRULL, F. R. "Polymer bound pyrrole compounds V. On the optical properties of an insoluble polystyrene matrix bearing di- and tetrapyrroles covalently anchored". *Reactive Polymers*, 1991/1992, 16, 297-310.
15. NONELL, S., SESÉ, M. L., MARTIRE, D. O., BRASLAVSKY, S.E. i TRULL, F. R. "Photophysical properties of monomeric models for polystyrene-bound porphyrins". *Photochem. Photobiol.*, 1991, 53, 185-193.
16. FELIZ, M., GIRALT, E., RIBÓ, J. M. i TRULL, F. R. "Intrapolymeric interactions of bile pigments covalently anchored to an insoluble polystyrene-based resin, as determined by gel-phase ¹³C-NMR". *Makromol. Chem.*, 1988, 189, 1551-1559.
17. HANACK, M. et al. "Synthesis and properties of conducting bridged macrocyclic metal complexes", a: *Handbook of conducting polymers* (SKOTHEIM, T. A., ed.), 1, 133. M. Dekker, New York, 1986.
18. SENGE, M. O. i SMITH, K. M. "Axial coordination phenomena in highly substituted porphyrins". *J. C. S. Chem. Comm.*, 1994, 923-924.
19. DRAIN, C. M. i LEHN, J.-M. "Self-assembly of square multiporphyrin arrays by metal ion coordination". *J.C.S., Chem. Comm.*, 1994, 2313-2315.
20. a) HUNTER, C. A. i SANDERS, J. K. M. "The nature of π - π interactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5525-5534 (1990). b) HUNTER, C. A. "The role of aromatic interactions in molecular recognition". *Chem. Soc. Rev.*, 1994, 101-109.
21. RIBÓ, J. M., CRUSATS, J., FARRERA, J.-A. i VALERO, M. L. "Aggregation in water solutions of tetrasodium diprotonated meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin". *J. C.S., Chem. Comm.*, 1994, 681-682.
22. RIBÓ, J. M., FARRERA, J.-A., VALERO, M. L. i VIRGILI, A. "Self-assembly of cyclodextrins with meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin in aqueous solution" *Tetrahedron*, 1995, 51, 3705-3712.

(Original rebut per a publicació
el dia 1 de juliol de 1994)