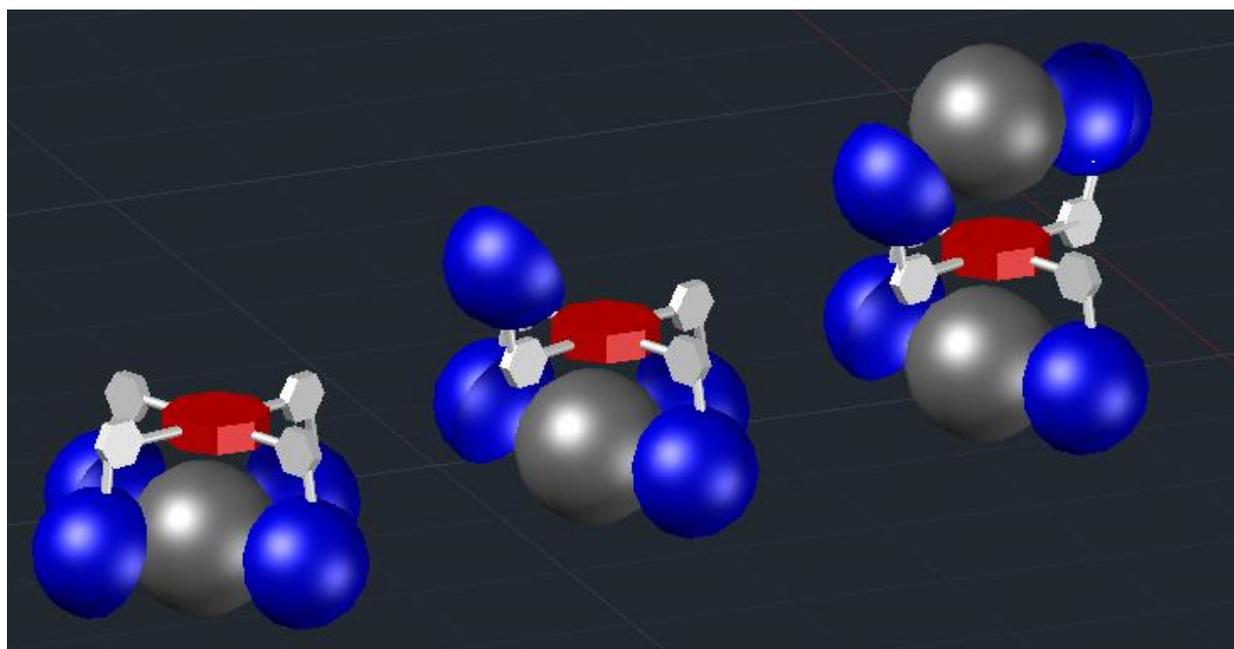


Preparación de Compuestos Poliaromáticos con capacidad para establecer Interacciones Supramoleculares con Fullerenos



Máster en Química Sintética e Industrial 2013/2014

Sergio Ferrero Martín
Tutor: Dr. Celedonio Álvarez González
Co-tutor: Héctor Barbero San Juan

Índice:

Introducción.	3
Optimización de la síntesis de porfirinas por microondas.	9
Obtención de Porphirinas tetrasustituidas.	13
Síntesis de porfirinas: <i>meso</i> -tetraarilporfirinas.	13
Inserción de Zn en las porfirinas: metaloporfirinas.	17
Formación de enlaces C-C usando la reacción de Suzuki: Ésteres y ácidos borónicos.	19
Preparación de porfirinas <i>meso</i>-tetrapoliaromáticas.	23
Método A: Aldehídos Poliáromaticos.	23
Método B: Tetra Suzuki.	24
Caracterización.	29
Experimentos de asociación.	35
Conclusiones.	41
Parte experimental.	42

Introducción.

Dentro de la gran variedad de hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*), cuya característica común es la presencia de anillos de benceno fusionados, se encuentran los compuestos poliaromáticos no planos. En éstos la fusión entre los anillos aromáticos se produce de tal modo que no permite mantener la planaridad en toda la molécula, adoptando una geometría tridimensional. Los poliarenos geodésicos constituyen una variedad de compuestos poliaromáticos no planos. Son estructuras curvadas cuya forma se parece a la que presenta la superficie de la tierra (de ahí el término geodésico). Los poliarenos geodésicos pueden ser cerrados (figura 1), considerándose tridimensionalmente completos; o abiertos, pudiendo ser fragmentos constitutivos de los cerrados.

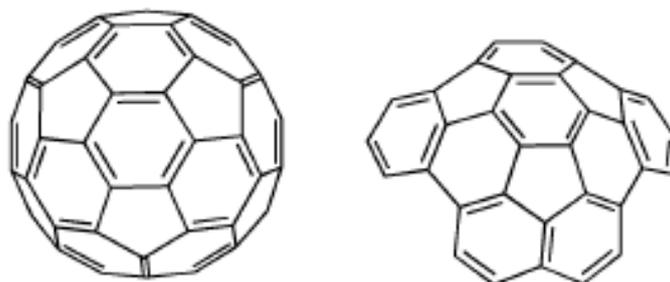


Figura 1: Fullereno o C_{60} (cerrado), $C_{42}H_{14}$ (abierto).

El fullereno (C_{60}), que es el más conocido de los compuestos poliaromáticos no planos, es una de las formas alotrópicas elementales del carbono. Descubierta por Kroto, Curl y Smalley en 1985 a partir de sus estudios de nucleación de un plasma de carbono formado por la evaporación mediante láser de láminas de grafito.¹ Por este hallazgo consiguieron el premio Nobel de Química en 1996. Esta molécula ha tenido una creciente e innegable repercusión desde su descubrimiento e innumerables son las investigaciones que actualmente involucran a este compuesto.² El C_{60} está formado por 60 átomos de carbono, que se disponen formando pentágonos y hexágonos de forma alternativa, de manera que cada pentágono está rodeado de cinco anillos hexagonales. El fullereno fue el pionero de los poliarenos geodésicos cerrados y supuso el punto de partida para la investigación y el descubrimiento de todos sus congéneres mayores. Estas especies, denominadas también *buckyballs* por su forma de balón, poseen estructuras que aumentan en tamaño siguiendo el teorema de poliedros Euler según este orden: C_{60} , C_{70} , C_{74} , C_{76} , C_{78} , C_{80} , C_{82} , C_{84} ,...

Dentro de este tipo de estructuras es necesario mencionar a los nanotubos de carbono que, desde una visión simplificada, se consideran fullerenos alargados donde el número de átomos de carbono que constituyen la estructura aumenta de forma muy significativa. Dependiendo de la forma en la que se disponen los anillos bencénicos en la pared del nanotubo, éstos se pueden clasificar en: *zig-zag*, *armchair* o quirales (figura 2). Además, dependiendo del número de capas que constituyen el nanotubo podemos hablar de SWNT (*Single-wall Nanotubes*, nanotubos de pared única) o de MWNT (*Multi-wall Nanotubes*, nanotubos de pared múltiple). Tanto fullerenos como nanotubos, embebidos de lleno en la nanociencia y en la ciencia de los

¹ H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brian, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162.

² (a) R. F. Curl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1566. (b) R. Kroto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1578-1593. (c) R. E. Smalley, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1594-1603.

materiales, poseen propiedades tan diversas y significativas que hacen de ellos candidatos óptimos para su uso en infinidad de aplicaciones.³

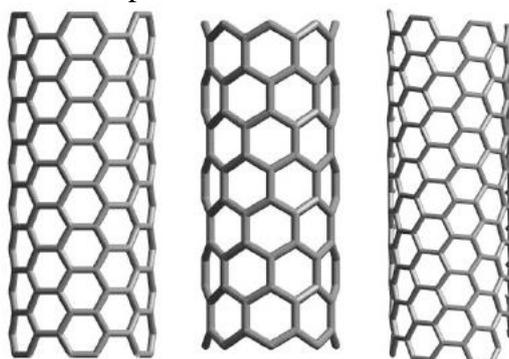


Figura 2: Representación de nanotubos de carbono con forma de zig-zag (izquierda), *armchair* (centro) y quiral (derecha).

En los últimos años, son abundantes estos estudios de formación de complejos supramoleculares con fulerenos, convirtiéndose en una de las áreas donde se han obtenido los avances más significativos.⁴ La presencia de fragmentos aromáticos en la molécula receptora parece permitir asociarse al huésped (fulereno) de forma muy eficaz. Así, los compuestos poliaromáticos poseen una especial tendencia a asociarse formando estructuras supramoleculares gracias a interacciones no covalentes de apilamiento π (π *stacking*).

Las interacciones π - π , estudiadas muy habitualmente en química, biología o ciencias de los materiales, son interacciones no covalentes que, aunque de carácter débil influyen de forma muy significativa en la estructura supramolecular en la que participa la molécula. Se cree que el fundamento de estas interacciones se debe al aumento de estabilidad que se genera entre moléculas vecinas gracias a la polarización que sufre la nube de densidad electrónica π en este tipo de hidrocarburos aromáticos. Cuanto mayor es el número de átomos o grupos involucrados en la deslocalización de la nube electrónica, más favorable es esta estabilización por dispersión. En estos casos, la contribución de las fuerzas de van der Waals a la energía de estabilización intermolecular es mucho mayor que para los análogos que no poseen anillos aromáticos con deslocalización π . Pero además de ésta, existe una contribución electrostática a la estabilización intermolecular que es la que genera direccionalidad en el empaquetamiento.

En esta memoria se han diseñado moléculas poliaromáticas susceptibles de actuar como receptores de fulerenos, preparando compuestos que poseen fragmentos fenantreno, pireno y coranuleno.

El coranuleno o [5]-circuleno (figura 3) fue el primer poliareno sintetizado con forma geodésica. Este compuesto está constituido por cinco anillos hexagonales que rodean a un único anillo pentagonal. La forma tridimensional que presenta se debe a que el borde exterior está demasiado tensionado como para permitir que todos los anillos adopten una geometría totalmente plana. Para asumir esta tensión la molécula adopta forma de cuenco con una profundidad de 0,87 Å. Este tipo de compuestos, denominados *buckybowls* por su forma de cuenco, pueden presentar un interesante proceso dinámico de inversión en el que se

³ M. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. Eklund "Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes. Their Properties and Applications" Academic Press **1996**.

⁴ N. Martin, J.-F. Nierengarten "Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes" Wiley-VCH, Weinheim **2012**.

interconvierten las caras cóncava y convexa. Esta inversión conocida como *bowl to bowl* es muy rápida en el caso del coranuleno. Richard Lawton publicó el descubrimiento del coranuleno en una comunicación en 1966, sin embargo, los detalles completos de su preparación se conocieron cinco años después.⁵ Tras la primera preparación del coranuleno se desarrollaron varias metodologías sintéticas, todas ellas basadas en FVP (*Flash Vacuum Pyrolysis*);⁶ con estos procedimientos que se realizan en fase gas a muy alta temperatura (~1000°C), se consiguió mejorar el rendimiento global de su obtención. El avance más significativo se produjo en el año 2000 cuando Sygula *et al.* consiguieron obtener de forma casual 1,2,5,6-tetrabromocoranuleno con un 80% de rendimiento a partir de 1,6,7,10-tetrakis(dibromometileno)fluoranteno sin necesidad de la complejidad instrumental que requería FVP.⁷

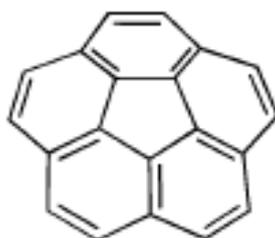


Figura 3: Coranuleno.

En el coranuleno, la densidad electrónica de sus dos caras (cóncava y convexa) es diferente, generándose por ello un momento dipolar global en la molécula.⁸ Esta propiedad, junto a la especial estructura en forma de cuenco que se complementa de forma casi ideal con la superficie esférica del C₆₀, ha promovido durante años el interés de los investigadores en encontrar derivados de coranuleno que produzcan complejos supramoleculares por interacciones de tipo $\pi - \pi$ con fulerenos. Dicha asociación se ha demostrado insuficiente o apenas significativa en aquellos derivados que poseen una única unidad de coranuleno. Así, en la bibliografía encontramos una pequeña familia de compuestos monocoranuleno en los que se han observado, en general, moderadas constantes de asociación, calculadas mediante estudios de valoración por RMN de ¹H en tolueno-d₈.⁹ Además de estos estudios en disolución, el grupo de Fasel ha publicado la deposición de moléculas de aductos coranuleno/C₆₀ (1:1) sobre una superficie de Cu(110)¹⁰ y muy recientemente se ha obtenido la estructura por Rayos X de la co-cristalización entre ambos compuestos (coranuleno y fullereno).¹¹

Hasta ahora las mayores evidencias que demostraban el enlace y por tanto la asociación cóncavo-convexa entre un derivado de coranuleno y fullereno se debía a los estudios realizados

⁵ (a) W. E. Barth, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 380. (b) W. E. Barth, R. G. Lawton *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1730.

⁶ V. M. Tsefrikas, L. T. Scott, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4868.

⁷ (a) A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6323. (b) G. Xu, A. Sygula, Z. Marcinow, P. W. Rabideau, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9931.

⁸ L. T. Scott, M. M. Hashemi, M. S. Bratcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1920.

⁹ a) S. Mizyed, P. E. Georghiou, M. Bancu, B. Cuadra, A. K. Rai, P. Cheng and L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12770. (b) P. E. Georghiou, A. H. Tran, S. Mizyed, M. Bancu, L. T. Scott, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6158.

¹⁰ W. Xiao, D. Passerone, P. Ruffieux, K. Ait-Mansour, O. Groning, E. Tosatti, J. S. Siegel, R. Fasel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 4767.

¹¹ L. N. Dawe, T. A. AlHujran, H.-A. Tran, J. I. Mercer, E. J. Jackson, L. S. Scott, P. E. Georghiou, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5563.

tanto por Sygula *et al.*¹² (figura 4) como por nuestro grupo de investigación.¹³ En dichos trabajos se describen las síntesis de pinzas moleculares constituidas por dos unidades de coranuleno. La cavidad formada en estos compuestos es la óptima para acomodar una molécula huésped de C₆₀.

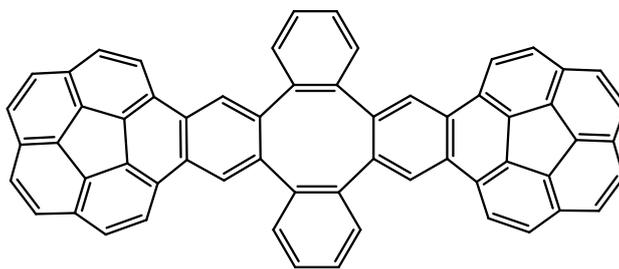


Figura 4: Pinza molecular descrita por el grupo de Sygula.

En nuestro grupo de investigación se diseñaron y sintetizaron arquitecturas moleculares que disponían como mínimo de dos fragmentos de coranuleno y se estudió la formación de enlaces supramoleculares con fulerenos. En estos estudios se evaluó la acción sinérgica de dos o tres fragmentos coranuleno enlazados bien a través de cicloadiciones 3+2 o bien a través de la geometría favorable que adoptan estas unidades en complejos planocuatros de platino (figura 5).

La geometría que les otorga el metal a los compuestos **1-4** promueve la disposición espacial adecuada de las unidades poliaromáticas para que éstos puedan comportarse como receptores eficientes de fulerenos. Por este motivo, se evaluó en todos los casos su probable interacción con C₆₀ y C₇₀ mediante estudios realizados en disolución a través de valoraciones por RMN de ¹H, encontrando que únicamente el complejo **1** presenta interacciones supramoleculares con fulerenos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el derivado coranulénico **1** presenta una asociación muy eficiente con fulerenos, cuyas constantes tienen un valor de 4,7·10³ M⁻¹ para el aducto **1**C₆₀ y de 20,7·10³ M⁻¹ para el complejo **1**C₇₀. Sin embargo, los estudios de complejación con fulerenos de los derivados **2**, **3** y **4** demostraron que el incremento de grados de libertad y la carencia de complementariedad son factores críticos que impiden una buena asociación. Para los compuestos **5**, **6** y **7** se determinaron las constantes de asociación entre ellos y C₆₀ mediante estudios de valoración por RMN de ¹H utilizando como disolvente tolueno-d₈. Así, dichas constantes de asociación pertenecientes a los aductos **5**C₆₀, **6**C₆₀ y **7**C₆₀ fueron, respectivamente, 2,1·10³, 2,2·10³ y 2,5·10³ M⁻¹.

¹² A. Sygula, F. R. Fronczek, R. Sygula, P. W. Rabideau, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3842.

¹³ (a) C. M. Álvarez, L. A. García-Escudero, R. García-Rodríguez, J. M. Martín-Álvarez, D. Miguel, V. M. Rayón, *Dalton Trans.*, **2014**, DOI: 10.1039/C4DT02078B, (b) C. M. Álvarez, H. Barbero, G. Aullón, L. A. García-Escudero, R. García-Rodríguez, J. M. Martín-Álvarez, D. Miguel, C. Martínez, *Org. Lett.*, **2014**, enviado.

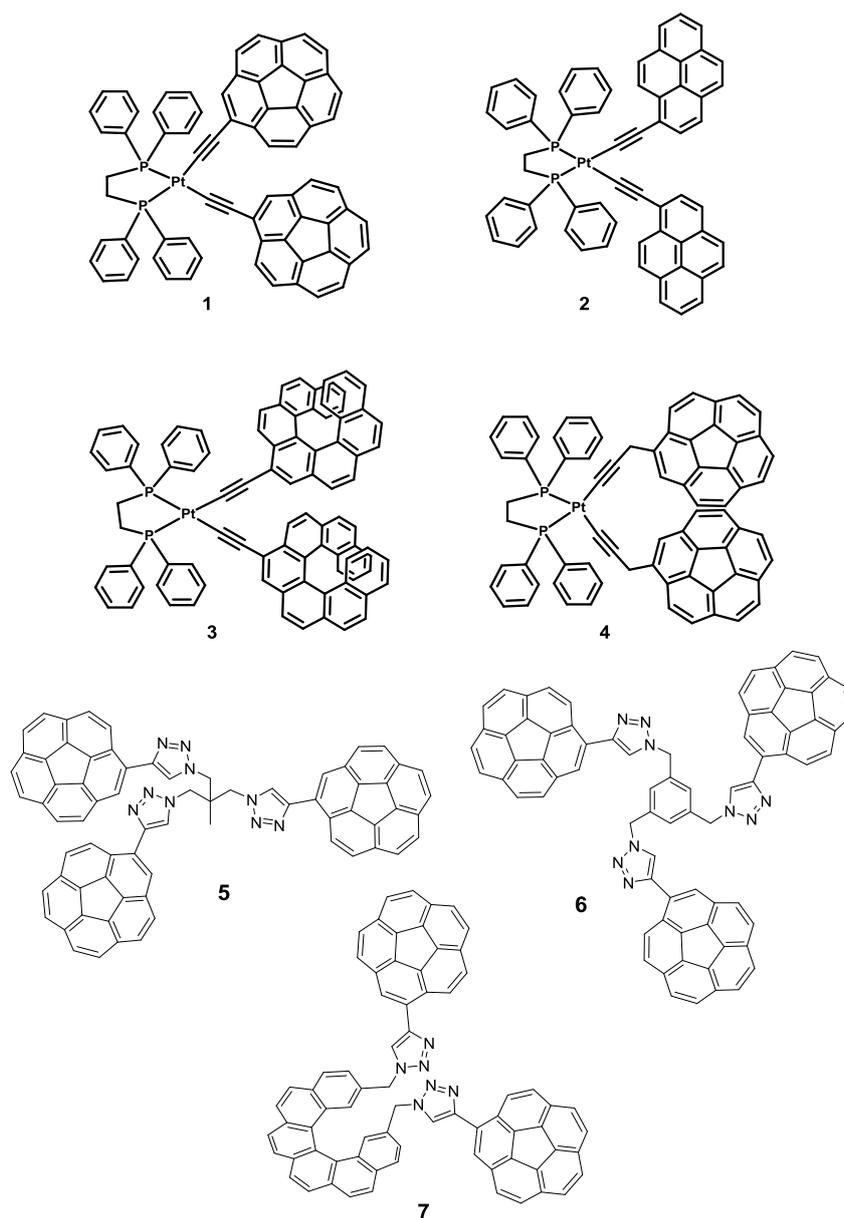


Figura 5: Complejos planocuatros de platino usados como pinzas moleculares (**1**, **2**, **3** y **4**) y derivados de coranuleno **5**, **6** y **7**.

El valor de la constante de asociación obtenida para estas interacciones supramoleculares indican que no se produce una mejora de la interacción con el fullereno al aumentar una única unidad del fragmento poliaromático no plano, y esto es debido probablemente a que los espaciadores utilizados no son lo suficientemente largos como para acomodar 3 unidades coranuleno de forma apropiada.

Con el objeto de mejorar la asociación, se utilizarán unidades de porfirinas, ya que son capaces de establecer interacciones supramoleculares con fulerenos de por sí. En la bibliografía se ha estudiado ampliamente éstas interacciones entre porfirinas y fulerenos.¹⁴ Por tanto la

¹⁴ (a) D. Sun, F. S. Tham, C. A. Reed, L. Chaker, P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6604–6612. (b) P. D. W. Boyd, M. C. Hodgson, C. E. F. Rickard, A. G. Oliver, L. Chaker, P. J. Brothers, R. D. Bolskar, F. S. Tham, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10487–10495, (c) M. Yanagisawa, K. Tashiro, M. Yamasaki, T. Aida,

utilización de unidades poliaromáticas no planas, junto con la presencia de la porfirina, esperamos un efecto sinérgico entre ambos factores. En función del metal coordinado en el anillo de porfirina se puede modular dicha interacción.^{14a,d,f}

Por esa razón, nuestro grupo de investigación se ha centrado en la preparación de derivados *meso*-tetrasustituídos de porfirina que incluyan en su estructura 4 fragmentos poliaromáticos que estén en la orientación adecuada.

J. Am. Chem. Soc., **2007**, 129, 11912–11913. (d) J. Y. Zheng, K. Tashiro, Y. Hirabayashi, K. Kinbara, K. Saigo, T. Aida, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.*, **2001**, 40, 1858-1861, (e) P. D. W. Boyd, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 235–242. (f) M. M. Olmstead, D. A. Costa, K. Maitra, B. C. Noll, S. L. Phillips, P. M. V. Calcar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7090-7097.

Optimización de la síntesis de porfirinas por microondas.

Las porfirinas son un grupo de compuestos orgánicos macro-heterocíclicos de 22 electrones π deslocalizados que cumplen la regla de Hückel de aromaticidad $4n+2$. Debido al alto grado de conjugación tienen bandas de absorción en la región UV-visible muy intensas y por este motivo suelen ser muy coloreadas. El nombre de "porfirina" deriva del griego πορφύρα (porpura) cuyo significado es púrpura. La estructura de porfirina fue propuesta por primera vez por Kuster in 1912.¹⁵ La estructura básica de porfirina la forman 4 unidades de pirrol interconectadas por sus carbonos alfa unidos por puentes via metino (*meso* carbonos). La nomenclatura aceptada por la "IUAPC" identifica las posiciones *meso*, posiciones β y las posiciones α tal y como se indica en la figura 6.

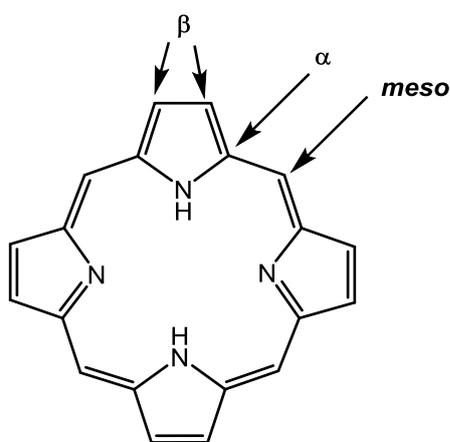


Figura 6: Estructura básica de la porfirina más sencilla.

Las porfirinas como tales compuestos aromáticos poseen una geometría plana (figura 7), aunque recientemente han aparecido en la literatura estructuras de rayos X de porfirinas no planares.¹⁶ Diferentes factores tales como la metalación, sustituyentes periféricos, alquilación de los nitrógenos pirrólicos, protonación, pueden distorsionar la estructura planar del macrociclo de porfirina.

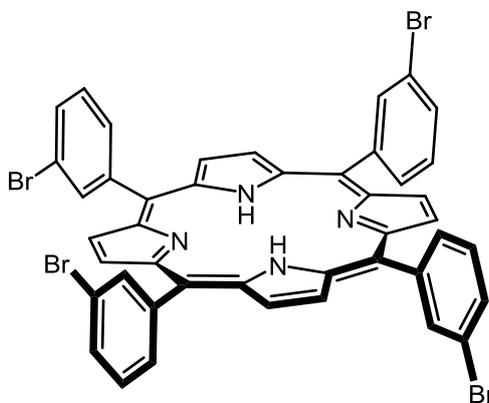


Figura 7: Disposición tridimensional de la porfirina 2HP1d.

¹⁵ W. Z. Kuster, *Physiol. Chem.*, **1912**, 82, 463.

¹⁶ Y. Song, R. E. Haddad, S.-L. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1179.

En el sistema aromático de 22 electrones π , sólo 18 electrones están involucrados en la deslocalización (Figura 8).¹⁷

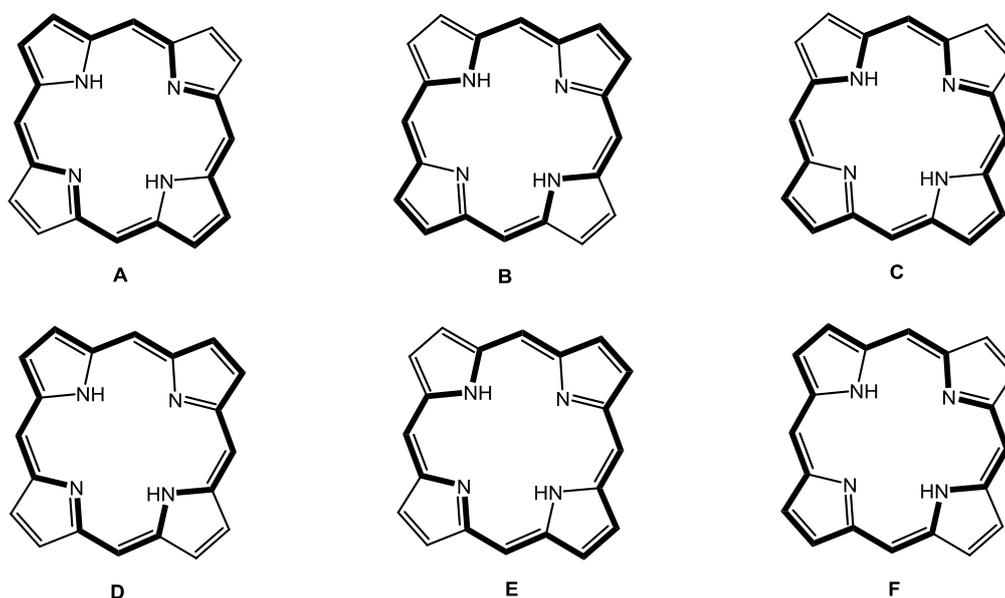


Figura 8: Las 6 posibilidades de deslocalización de los 18 electrones π de una porfirina.

Este carácter aromático también ha sido estudiado mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.¹⁸ La presencia del sistema π de conjugación proporciona a la porfirina una fuerte corriente de anillo que causa importantes efectos anisótropos de apantallamiento en los protones localizados en el interior del mismo, provocando que los protones pertenecientes a los N-H aparezcan a un valor de alto campo (entre -2 y -4 ppm) en el espectro de ^1H de RMN, mientras que los protones β y *meso* experimentan un desapantallamiento, cuyo resultado proporciona un desplazamiento químico a valores de bajo campo (entre 7 y 10 ppm). Los protones β pertenecientes al pirrol son en principio no equivalentes, sin embargo, debido al rápido movimiento (dentro de la escala de tiempos de RMN) que ocurre a temperatura ambiente las señales de los protones β se promedian y sólo se observa un singlete. Cuando el sistema se enfría a temperaturas de -80°C aparecen dos señales correspondientes a los dos grupos de protones de los β -CH pirrolínicos. En la figura 9 se muestra como ejemplo un espectro de ^1H de la porfirina **2HP1d** sintetizada, donde se puede observar claramente como los protones internos NH aparecen a -2,90 ppm, a 8,86 ppm los protones β de los CH pirrólicos y entre 7,60-8,38 ppm el resto de protones pertenecientes al anillo de fenilo meta sustituido.

¹⁷ D. Dolphin, *The porphyrins*, Academic press, New York. ,1978, vol 1-6.

¹⁸ D. C. Becker, B. R. Bradely, C. J. Waston, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3743.

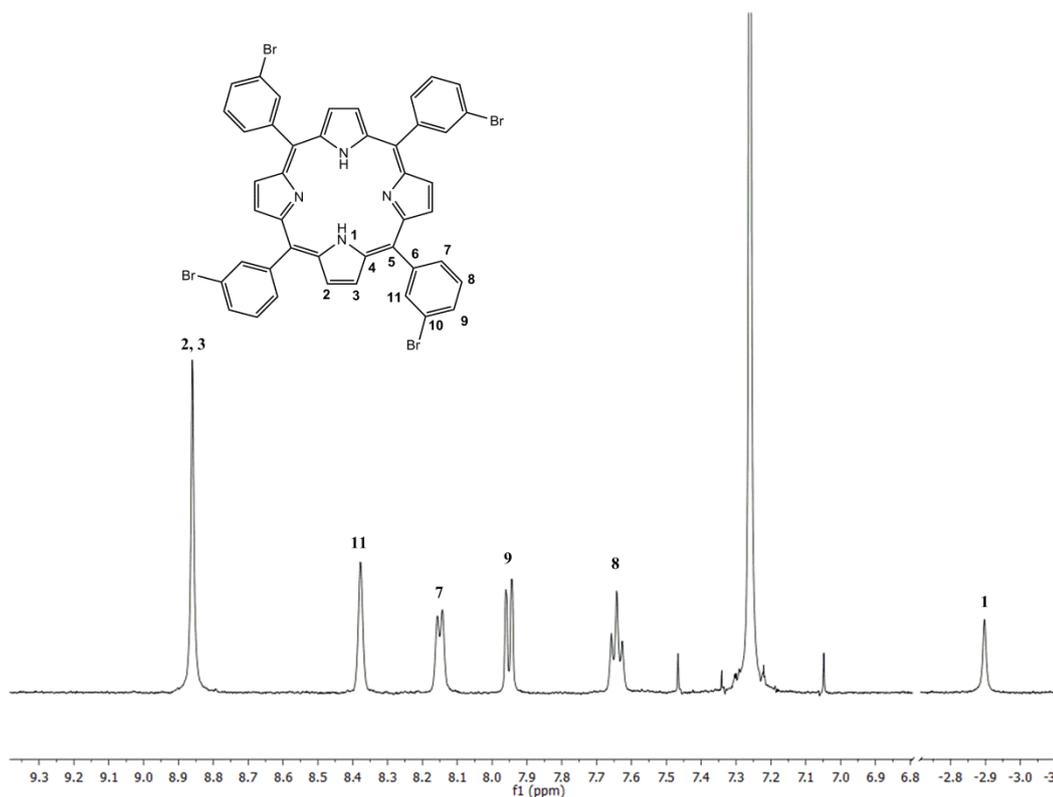


Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de la porfirina **2HP1d**.

Las porfirinas son una de las unidades químicas esenciales en los procesos biológicos y están presentes en: clorofilas¹⁹ y cloroplastos, responsable de la fotosíntesis; hemo²⁰ componente de la hemoglobina responsable del transporte del oxígeno en los tejidos animales y como la unidad central de la mioglobina asegura el almacenamiento de oxígeno; cianocobalamina²¹ o vitamina B₁₂ (figura 10) esencial en la formación de hemoglobina y el mantenimiento del sistema nervioso central.

Las porfirinas han sido utilizadas en diferentes campos y ramas de investigación, tales como catalisis²², sensores químicos²³, células solares²⁴, fotodetectores²⁵, diodos emisores de

¹⁹ Scheer, H. (Ed). Chlorophylls CRC Press: Boca Raton, FL.

²⁰ M. G. H. Vicente, K. M. Smith. In Embryonic Encyclopedia of Life Science, **1999**, Nature Publishing Group: London

²¹ (a) V. Herbert, *Am. J. Clin. Nutr.*, **1988**, 48, 852–8. (b) F. Watanabe, S. Takenaka, H. Kittaka-katsura, S. Ebara, E. Miyamoto, *J. Nutr. Sci. Vitaminoil*, **2002**, 48, 325-331.

²² A. R. McDonald, N. Franssen, G. P.M.V. Klink, G. V. Koten, *J. Org. Met. Chem.*, **2009**, 694, 2153-2162.

²³ F.J. Pavinatto, A.F. Gameiro Jr., A.A.Hidalgoc, L.R. Dinellid, L.L. Romualdoe, A.A. Batistae, N.M. Barbosa Netoc, M. Ferreirab, O.N. Oliveira Jr., *Appl. Surf. Sci.*, **2008**, 254, 5946-5952.

²⁴ (a) M. D. Perez, C. Borek, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9281. (b) Y. Kinoshita, R. Takenaka, H. Murata, *Appl. Phys. Lett.*, **2008**, 92, 243309. (c) T. Bessho, S. M Zakeeruddin., C.-Y. Yeh, W.-G. Diao, M. Grätzel, *Angew. Chem.*, **2010**, 49, 6646. (d) C.-L. Mai, W.-K. Huang, H.-P. Lu, C.-W. Lee, C.-L. Chiu, Y.-R. Liang, E. W.-G. Diao, C.-Y. Yeh, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 809.

²⁵ (a) J. D. Zimmerman, V. V. Diev, K. Hanson, R. R. Lunt, E. K. Yu, M. E. Thompson, S. R. Forrest, *Adv. Mater.*, **2010**, 22, 2780. (b) J. D. Zimmerman, E. K. Yu, V. V. Diev, K. Hanson, M. E. Thompson, S. R. Forrest, *Org. Electron.*, **2011**, 12, 869.

luz²⁶ entre otros, sin embargo, para nosotros tienen un interés especial debido a su facilidad para interactuar con moléculas a través de fuerzas supramoleculares, como se comentó en el apartado anterior.

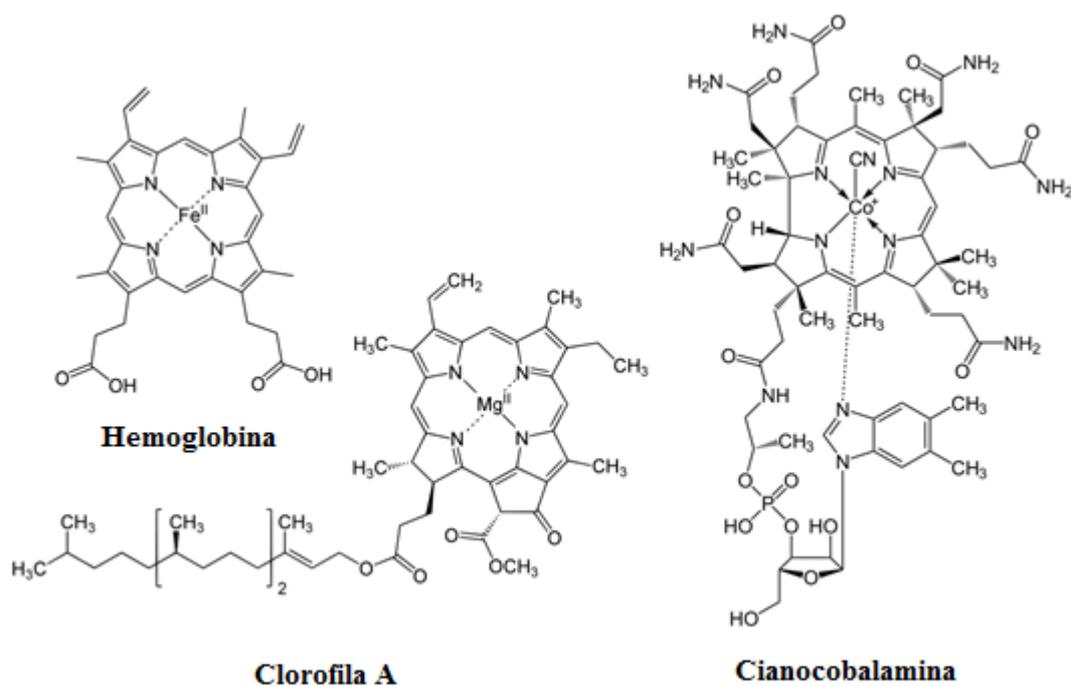
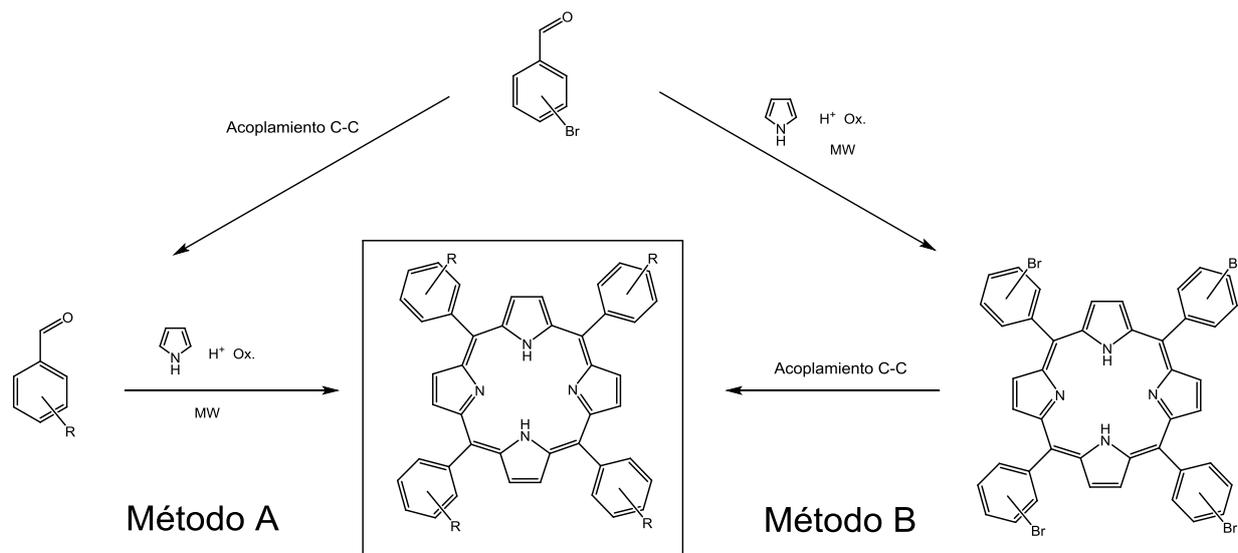


Figura 10: Distintas moléculas naturales que tienen porfirinas como estructura central.

²⁶ (a) M. A. Baldo, D. F. O'Brien, Y. You, A. Shoustikov, S. Sibley, M. E. Thompson, S. R. Forrest. *Nature*, **1998**, 395, 151. (b) C. Borek, K. Hanson, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, K. Aznavour, R. Bau, Y. Sun, S. R. Forrest, J. Brooks, L. Michalski, J. Brown, *Angew. Chem.*, **2007**, 46, 1109. (c) O. Fenwick, J. K. Sprafke, J. Binas, D. V. Kondratuk, F. D. Stasio, H. L. Anderson, F. Cacialli, *Nano Lett.*, **2011**, 11, 2451.

Obtención de Porfirinas tetrasustituidas.

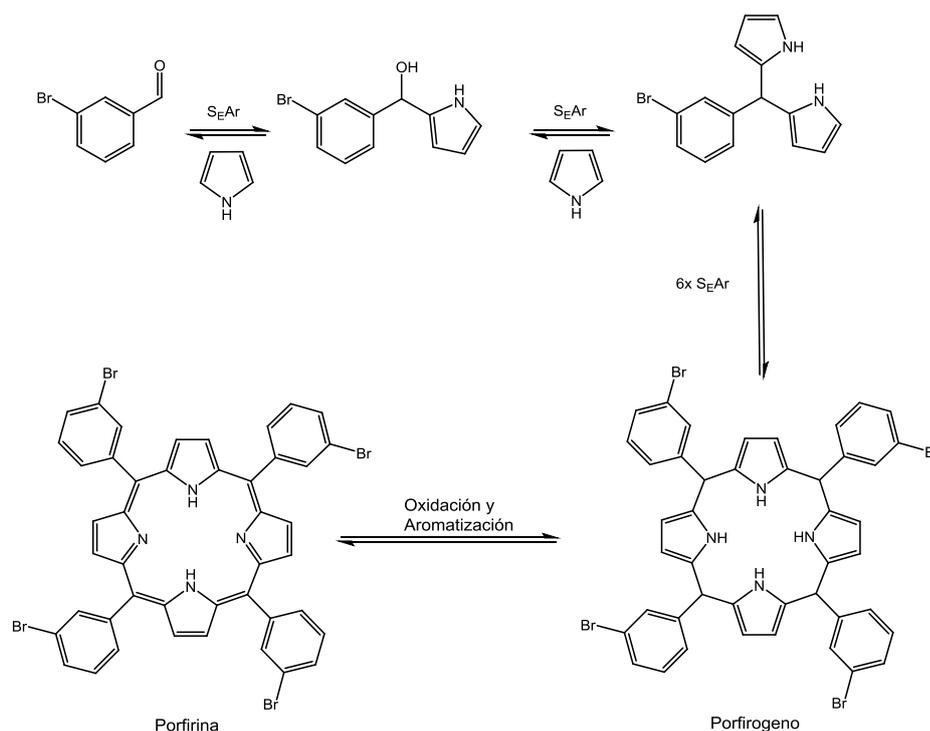
Nuestro objetivo es sintetizar distintas porfirinas *meso*-tetrapoliaromáticas y para ello se puede llevar a cabo a través de dos métodos diferentes (esquema 1): **método A**, partiendo del bromobenzaldehído correspondiente se lleva a cabo un acoplamiento C-C con el PAH adecuado y posterior formación de la porfirina tetrapoliaromática, **método B**, síntesis del núcleo de porfirina tetrabromada a partir del bromobenzaldehído oportuno seguido de formación de un enlace C-C para obtener la porfirina tetrapoliaromática. Estos dos métodos son convergentes y parten de derivado carbonílico bromado común.



Esquema 1: Distintas rutas de síntesis para la obtención de porfirinas *meso*-tetrapoliaromáticas

Síntesis de porfirinas: *meso*-tetraarilporfirinas.

Para cualquiera de los dos métodos (A, B) comentados anteriormente en el que tenga lugar la síntesis de una porfirina, involucran 8 reacciones de sustitución electrófila aromática, en el que un electrófilo reemplaza a un hidrógeno en el anillo aromático de la posición α del pirrol. Tras la ciclación intramolecular final se forma un macrociclo no aromático denominado porfirógeno que tras un último paso de oxidación da como resultado la porfirina (esquema 2). Debido al número elevado de reacciones consecutivas los rendimientos globales no son muy elevados.



Esquema 2: Formación de la porfirina *meta*-bromada **2HP1d**.

La primera tetrafenilporfirina sintetizada fue realizada por Rothemund²⁷ usando pirrol y benzaldehído en piridina. Los rendimientos obtenidos fueron bastante bajos debido a las condiciones drásticas de reacción. Las investigaciones posteriores intentaron desarrollar medios de reacción más suaves para obtener rendimientos más altos. Alder, Longo *et al.*²⁸ modificaron el método desarrollado por Rothemund permitiendo reaccionar pirrol y benzaldehído con ácido propiónico bajo condiciones aerobias y los rendimientos obtenidos fueron entorno al 16-20%. En 1980 Lindsey *et al.*²⁹ utilizaron un método “one pot” en condiciones suaves para la síntesis de tetraarilporfirinas en el que el pirrol y un aldehído aromático reaccionan en presencia de ácidos en cantidades catalíticas, como por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. A continuación se añade DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) en cantidades estequiometrias para producir la oxidación irreversible del porfirogeno a la porfirina *meso*-sustituida correspondiente. Los rendimientos alcanzados se encuentran entre un 10-55%. También existe en la bibliografía, la síntesis vía adición 2+2 para la formación de porfirinas simétricas y no simétricas, desarrollada por MacDonald *et al.*³⁰ y la síntesis vía adición 3+1 utilizada por los grupos de Momenteau³¹ y Lash.³²

²⁷ (a) P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 2010. (b) P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 625.

²⁸ A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476.

²⁹ (a) J. S. Lindsey, H. C. P. Hsu, I. C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969. (b) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. P. Hsu, C. A. Kearney, M. Marguettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 827.

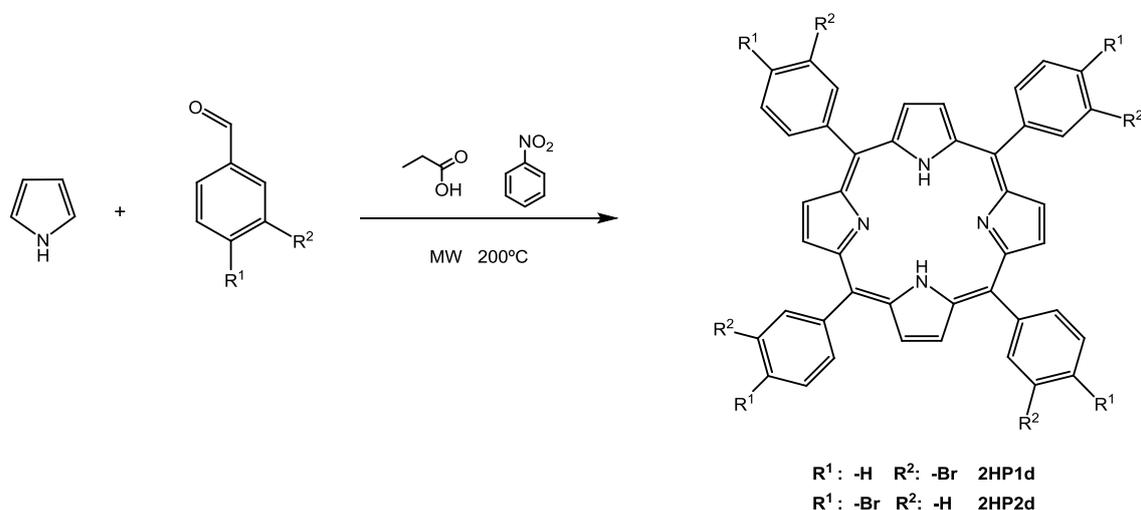
³⁰ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384.

³¹ (a) A. Boudif, M. Momenteau, *Chem. Commun.*, **1994**, 2069. (b) A. Boudif, M. Momenteau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 1235.

³² T. D. Lash, *J. Porphyrins Phthalocyanines.*, **1997**, 1, 29.

La síntesis asistida por microondas ha conseguido una considerable atención en estos últimos años y ha sido aplicada exitosamente en la preparación de porfirinas complejas.³³ La principal ventaja de la síntesis vía irradiación por microondas es la significativa reducción de tiempos, disminución de reacciones secundarias (incrementando los rendimientos), fácil purificación y la minimización del uso de disolventes. Una alternativa en la utilización como oxidante por parte de DDQ es utilizar nitrobenzoceno que, debido a su alto valor de constante dieléctrica y a su punto de ebullición, le convierten en un gran agente oxidante en las condiciones de irradiación por microondas.³⁴

Teniendo en cuenta los casos precedentes descritos en la bibliografía sobre la síntesis de porfirinas por vía clásica y disponiendo de un reactor de microondas en el laboratorio, realizamos distintas pruebas de optimización y purificación para las porfirinas *meso*-tetraarilbromadas, *meta*-bromadas **2HP1d** y *para*-bromadas **2HP2d**, como se muestra el esquema 3.



Esquema 3: Síntesis de las *meta/para*-tetraarilporfirinas por radiación con microondas.

Partiendo de pirrol, 3-bromobenzaldehído y utilizando como oxidante nitrobenzoceno, se realizó un estudio para la obtención de la porfirina *meta*-bromada **2HP1d** en el reactor de microondas a 200°C y alcanzando 5 bares presión. El crudo se trata con metanol donde precipita un sólido de color morado el cual se separa por filtración por embudo Büchner. Posteriormente se lava con más metanol y se seca por succión. Los espectros de RMN de ¹H de las porfirinas aisladas por filtración mostraban una cantidad apreciable de nitrobenzoceno, cercano al 50 % (espectro1, figura 11), por lo que fue necesario un proceso adicional de purificación. El primer método de purificación utilizado fue sonicar la muestra en metanol para eliminar el posible nitrobenzoceno adherido a la superficie de la misma, pudiéndose observar una

³³ (a) B. F. O. Nascimento, M. Pineiro, A. M. R. Gonsalves, M. R. Silva, A. M. Beja, J. A. Paixão, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2007**, 11, 77, (b) S. M. S. Chauhan, B. B. Sahoo. K. A. Srinivas, *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 33, (c) R. D. Paula, M. A. F. Faustino, D. C.G.A. Pinto, M. G.P.M.S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 453.

³⁴ A. M. d. R. Gonsalves, J. M. T. B. Varejão, M. M. Pereira, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 635.

disminución de la cantidad de nitrobenzeno (espectro 2). No habiéndose eliminado por completo la impureza, se realizó una cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de SiO₂ y como fase móvil Hexano/Acetato 5:1. Pese a esto, aún contenía una pequeña cantidad de nitrobenzeno (espectro 3). Por último, el compuesto fue introducido en un horno y calentado 200°C a presión reducida (50mbar) (espectro 4) donde se advierte la eliminación total por parte del nitrobenzeno.

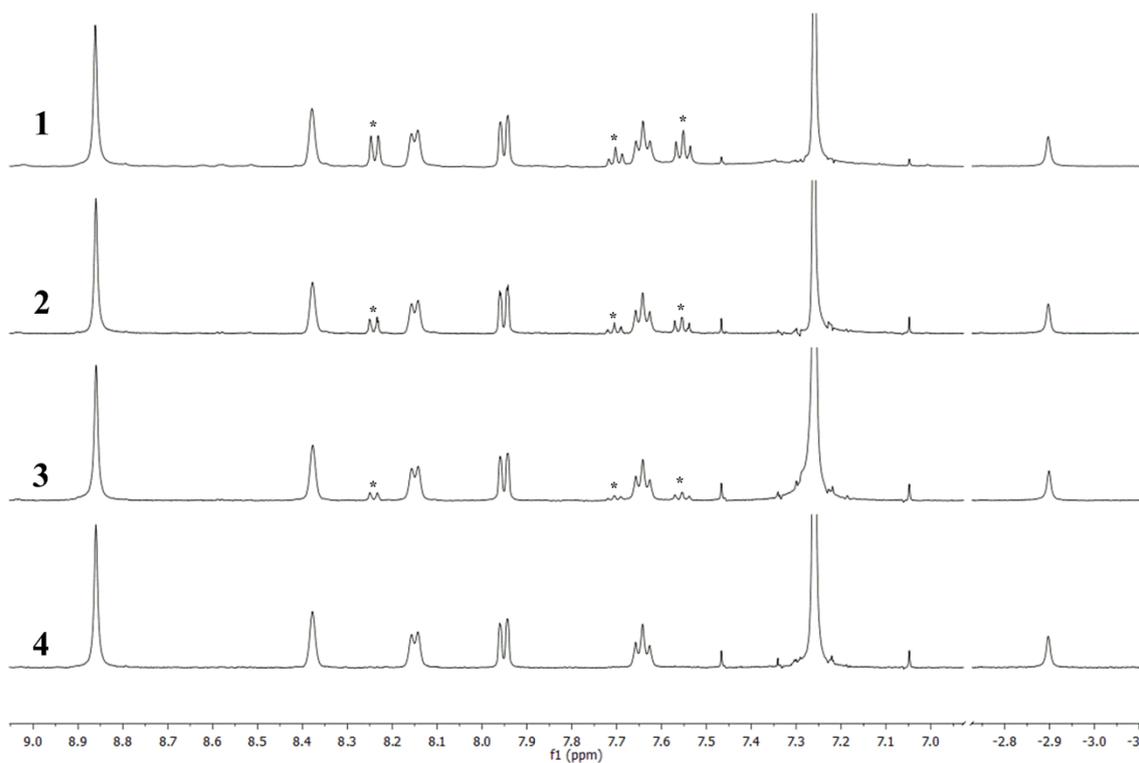


Figura 11: Los diferentes espectros de ¹H obtenidos en función del método de purificación para la porfirina **2HP1d**. Los asteriscos pertenecen a las señales residuales de nitrobenzeno. (1) Crudo original, (2) Sonicado en metanol, (3) Columna cromatográfica SiO₂ gel, 5:1 Hex/AcOEt, (4) Horno a presión reducida.

Se preparó de nuevo la porfirina **2HP1d** y se purificó exclusivamente a través del tratamiento térmico a vacío registrándose el mismo espectro 4 de la figura 11, por tanto, el mejor método de purificación consiste en tratar la porfirina directamente en un horno a vacío para eliminar todo el nitrobenzeno que acompaña al sólido tras la primera filtración. Se trató de igual manera a **2HP2d** obteniéndose los mismos resultados de purificación.

Después de solventar los problemas con la purificación de las porfirinas, se llevó a cabo el estudio de los rendimientos obtenidos en función del tiempo de reacción del reactor para la porfirina *meta*-bromada **2HP1d**, manteniendo 200 °C y 5 bares de presión como se muestra en la tabla 1.

	Tiempo	Rendimiento 2HP1d
1	1 min	-
2	5 min	28 %
3	10 min	30 %
4	15 min	32 %
5	20 min	28 %

Tabla 1: Rendimientos obtenidos en la preparación de la porfirina **2HP1d** asistida por microondas a distintos tiempos con una temperatura constante de 200°C.

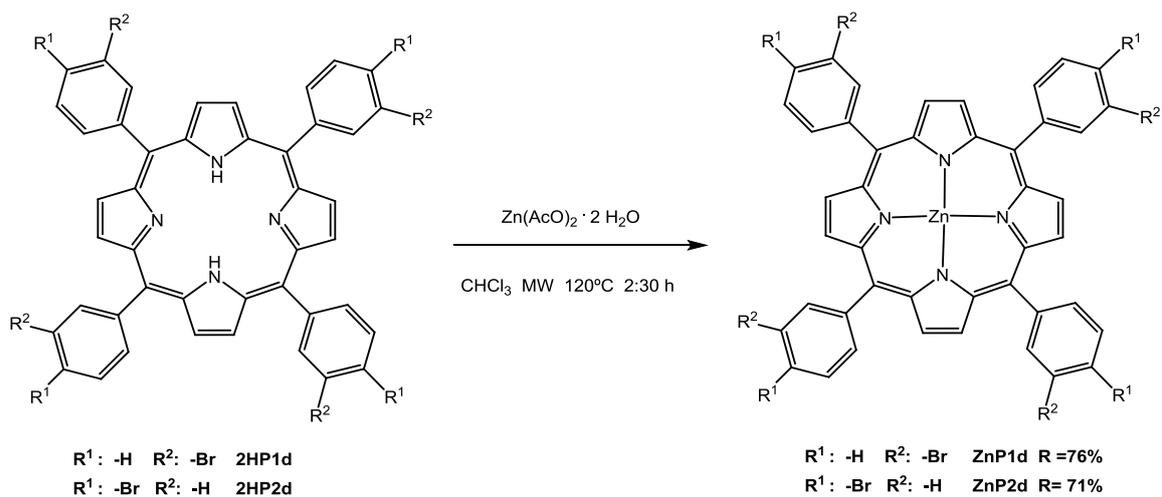
Para un tiempo de reacción de 1 minuto, no se obtuvo ningún sólido apreciable por lo que la porfirina no pudo aislarse de la manera comentada anteriormente. En cambio, para el resto de tiempos sí se obtuvieron sólidos de porfirina, siendo en todos los casos rendimientos superiores al 10%. Para la entrada 3 y 4 los rendimientos son cercanos al 30%, siendo el mejor de todos los casos estudiados el perteneciente a la entrada 4. Tiempos de reacción superiores a 15 minutos no supusieron un aumento del rendimiento, siendo incluso inferiores debido muy probablemente a la descomposición térmica de la porfirina a esa temperatura. Concluimos, por lo tanto que las condiciones óptimas experimentales de formación de porfirinas serán: microondas, 200°C, 15 minutos.

Inserción de Zn en las porfirinas: metaloporfirinas.

Los protones internos de los grupos NH pueden ser sustituidos por metales (Zn, Cu, Ni, Sn, Rh, Co) usando, para ello, sales metálicas.³⁵ La desmetalación de las metaloporfirinas puede llevarse a cabo por tratamiento con ácidos y en función del metal coordinado se usan diferentes tipos de ácidos.^{35a}

Para la introducción de Zn dentro del anillo de porfirina, se partió de los compuestos **2HP1d** y **2HP2d**. La síntesis tradicional fue llevada a cabo calentando a reflujo con acetato de zinc di-hidratado durante 4h.^{35a} La máxima conversión alcanzada observada por RMN de ¹H fue de un 55%. Para intentar mejorar esta reacción se utilizó el reactor de microondas, utilizando CHCl₃ como disolvente a una temperatura de 120° C durante 2:30h y se realizó un lavado final con H₂O destilada para obtener sendos sólidos morados brillantes (Esquema 4). Estos rendimientos fueron aumentados hasta un 70 %. Ambos espectros de RMN de ¹H muestran la desaparición de las señales procedentes de los hidrógenos internos del anillo de porfirina (-2,87 ppm y -2,90 ppm) y el desplazamiento de los protones β del pirrol con respecto a su valor original. El resto de núcleos apenas cambian sus desplazamientos químicos como se puede ver en la figura 12.

³⁵ (a) J. Luo, L.F. Chen, P. Hu, Z. N. Chen, *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 4184–4191 (b) J. Y. Zheng, K. Tashiro, Y. Hirabayashi, K. Kinbara, K. Saigo, T. Aida, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.*, **2001**, 40, 1858-1861 (c) J. W. Buchler, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith KM, Ed., Elsevier, Amsterdam, **1975**, pp. 157.



Esquema 4: Formación de las metaloporfirinas asistida por microondas **ZnP1d** y **ZnP2d**.

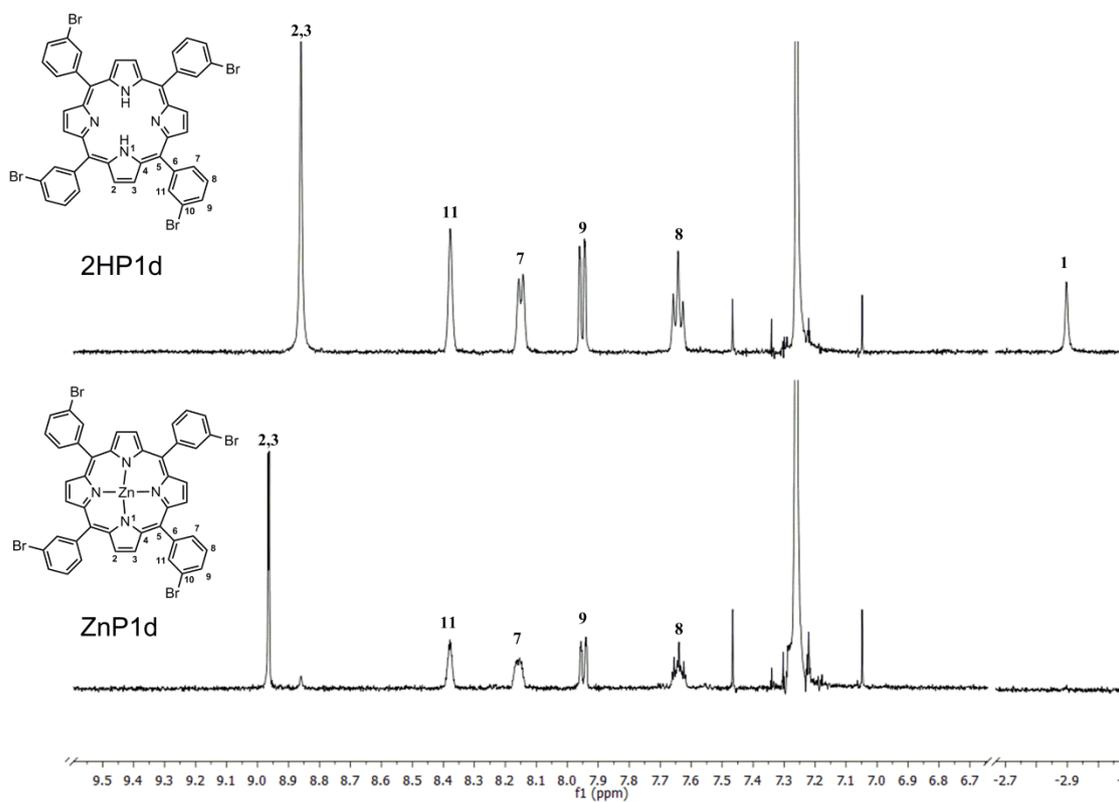
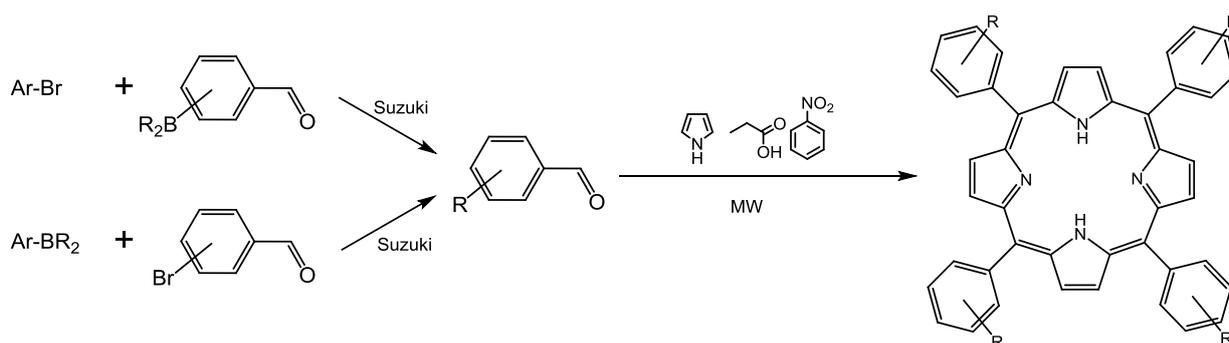


Figura 12: Espectros de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de las porfirinas **2HP1d** y **ZnP1d**.

Formación de enlaces C-C usando la reacción de Suzuki: Ésteres y ácidos borónicos.

Los dos métodos sintéticos propuestos (A y B) precisan de la formación de un enlace C-C de tipo arílico y en la bibliografía existen diversas reacciones para la formación de este tipo de enlace mediante la utilización de acoplamiento cruzado catalizado con paladio, como son, la reacción de Stille³⁶ (estaño), Hiyama³⁷ (silicio), Sonogashira³⁸ (alquino terminal), Kumada³⁹ (reactivo de Grignard), Negishi⁴⁰ (cinc) y Suzuki⁴¹ (boro). Nos decantamos la reacción de Suzuki porque posee una serie de ventajas sobre las otras reacciones: disponibilidad de ácidos borónicos comerciales, condiciones de reacción más suaves, naturaleza menos tóxica de los reactivos, tolerancia sobre un amplio rango de grupos funcionales y derivados borados estables al aire y al agua.⁴²

En todas estas reacciones de Suzuki que se comentarán a continuación, el objetivo es formar un enlace C-C entre la especie poliaromática plana (fenantreno y pireno) con un espaciador fenilénico que contiene un grupo aldehído, utilizando para ello tanto ácidos borónicos como ésteres borónicos. Debido a la presencia de ese grupo aldehído podremos formar una porfirina tetra sustituida (**método A**) (Esquema 4).



Esquema 4: Obtención de porfirinas tetrapoliarómicas a través del **método A**.

La utilización de este método sintético presenta dos posibles opciones, que el boro se encuentre en el espaciador carbonílico en forma de ácido borónico o que el átomo de boro esté presente en el grupo arílico en forma de éster borónico.

³⁶ J. K. Stille, *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 504 – 519; *Angew. Chem.*, **1986**, 25, 508 – 524.

³⁷ Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 918–920.

³⁸ K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46 – 49.

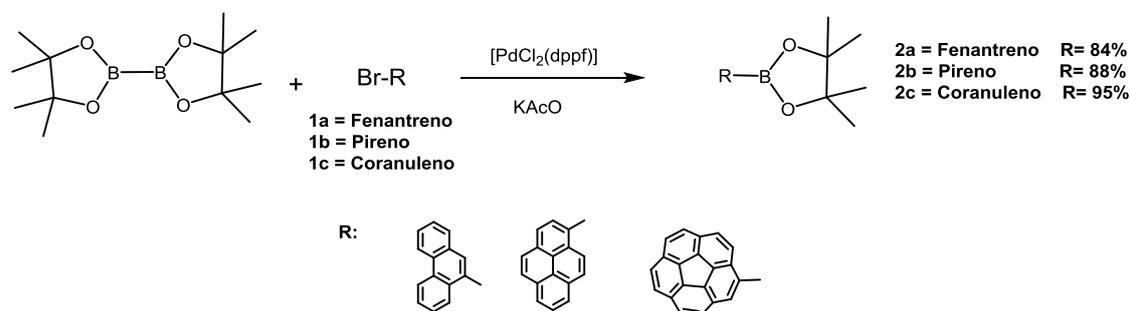
³⁹ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374 – 4376.

⁴⁰ E. Negishi, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 340 – 348.

⁴¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457 – 2483.

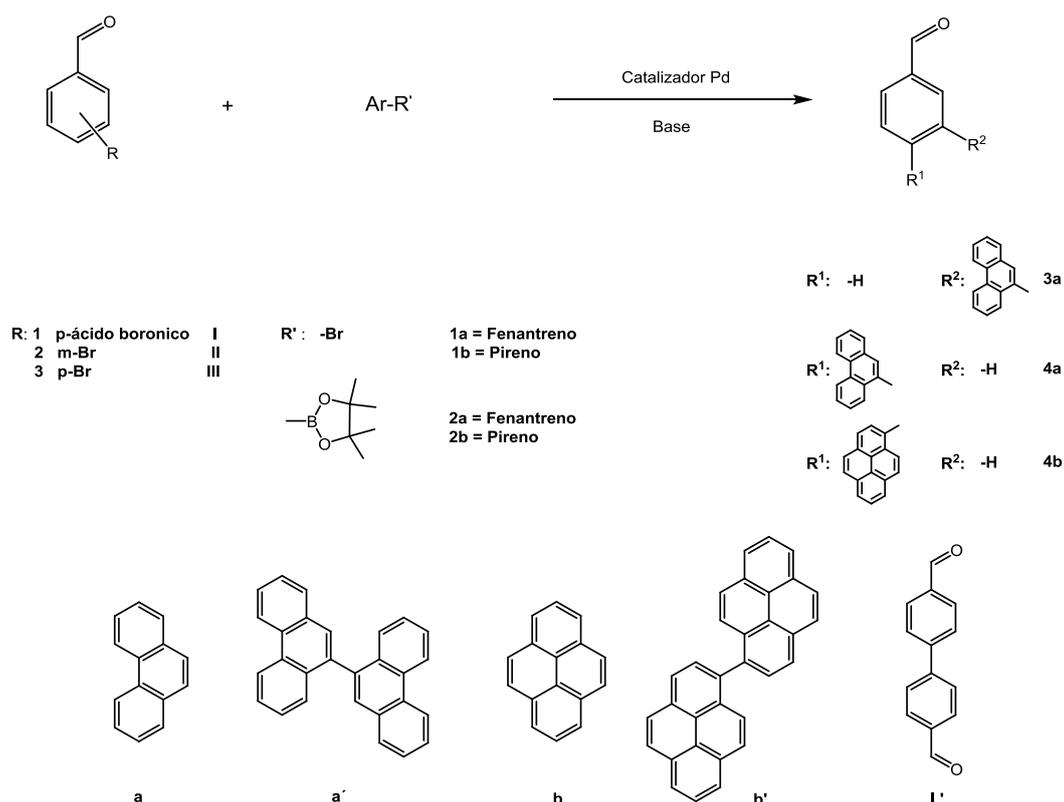
⁴² A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 412-443.

Los ésteres borónicos pinacolinicos fueron preparados según las condiciones de Miyaura⁴³ para los distintos compuestos PAH y los rendimientos correspondientes figuran en el Esquema 5 siendo en todos los casos altos.



Esquema 5: Síntesis de los distintos pinacolboratos.

Una vez obtenidos los boro compuestos, empezamos a estudiar la reacción de Suzuki del **método A** tal y como se muestra en el esquema 6 y los rendimientos obtenidos se resumen en la tabla 2. En las entradas 1-3 y 8 se utilizó un ácido borónico comercial **I** y para las entradas 4-7 y 9 se usaron derivados de pinacolborato previamente preparados.



Esquema 6: Esquema general de síntesis de las distintas pruebas de Suzuki. Incluye subproductos.

⁴³ T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7508-7510.

Entrada	Aldehído	PAH	Catalizador	Base	Producto Cross	Conversión Cross %	Producto Homo	Homo %	Producto PAH	PAH libre%	Otros %
1	I	1a	[Pd(PPh ₃) ₄]	K ₂ CO ₃	4a	22	I'	24	-	-	54 ^b
2	I	1a	[Pd(PPh ₃) ₄]	AcOK	4a	34	I'	20	-	-	46 ^b
3	I	1a	[PdCl ₂ (dppf)]	AcOK	4a	56 ^a	I'	3 ^a	-	-	41 ^{a,b}
4	III	2a	[Pd ₂ (dba) ₃]	AcOK	4a	17	-	-	-	-	82 ^c
5	III	2a	[PdCl ₂ (dppf)]	AcOK	4a	26	-	-	a	5	60 ^c ,13 ^b
5'	III	2a	[PdCl ₂ (dppf)]	AcOK	4a	17	-	-	a	3	59 ^c
6	II	2a	[PdCl ₂ (dppf)]	AcOK	3a	8	-	-	-	-	92 ^c
7	II	2a	[PdCl ₂ (dppf)]	^t BuONa	3a	59 ^a	a'	10 ^a	a	28 ^a	-
8	I	1b	[PdCl ₂ (dppf)]	AcOK	4b	68 ^a	I'	2 ^a	-	-	30 ^{a,b}
9	III	2b	[PdCl ₂ (dppf)]	^t BuONa	4b	65 ^a	b'	7 ^a	b	22 ^a	-

Tabla 2: Resumen de los reactivos y de las conversiones/rendimientos de las distintas reacciones de Suzuki.

Si no se indica lo contrario, son conversiones obtenidas por integración de los espectros de ¹H-RMN.

Cross: Producto de acoplamiento cruzado.

Homo: procedente del borano correspondiente, ya sea ácido borónico o éster borónico.

El tiempo empleado en todas las reacciones es de 15h, excepto 5',6 y 7 que son 68h.

a: Rendimiento aislado.

Otros: Productos de partida sin reaccionar:

b: Bromado de partida

c: Éster borónico de partida

En general, al utilizar ácido borónico, se observa que las conversiones y rendimientos obtenidos son muy dependientes de la naturaleza del catalizador de paladio, siendo mucho mejores para los sistemas que contienen Pd (II) [PdCl₂(dppf)] (rendimientos entre el 60-70%) que aquellos que contienen Pd(0) [Pd(PPh₃)₄] (conversión máxima del 34%). También cabe resaltar la gran cantidad de producto de partida sin reaccionar que se observa, que varía desde 30-54%. Esto puede explicarse por la gran cantidad de producto de homo-acoplamiento del ácido borónico que se obtiene, no permitiendo la reacción de acoplamiento cruzado. Esta formación del homo-acoplamiento entre ácidos borónicos ya ha sido estudiada en la bibliografía.⁴⁴ El papel de la base es fundamental para el éxito de la reacción de acoplamiento cruzado⁴⁵ tal y como se puede ver en las entradas 1 y 2, cuya única diferencia es el cambio de base de K₂CO₃ por KAcO consiguiendo que las conversiones aumenten un 12% además de disminuir la reacción secundaria de homo-acoplamiento.

Teniendo en cuenta los bajos rendimientos obtenidos al utilizar ácido borónico, se estudió la reacción de Suzuki utilizando esteres borónicos, concretamente el derivado de pinacol borato. Con este cambio se pretendía disminuir la reactividad del borano ya que los pares electrónicos solitarios de los oxígenos se ceden más fácilmente al átomo de boro que en los ácidos borónicos, disminuyendo así su acidez de Lewis.⁴² Con el cambio del catalizador de paladio, de Pd(0) [Pd₂(dba)₃] a Pd(II) [PdCl₂(dppf)] se alcanzan rendimientos y conversiones sustancialmente mejores en la mayoría de los casos. En las entradas 4-6 no se detecta la presencia de homo-acoplamiento, pero sí la aparición del PAH libre en algunas de ellas procedente del derivado borado. Utilizando como base KAcO (entradas 4-6) se observa que la reacción no termina, existiendo una gran cantidad de borano inicial, por lo que se utilizó otra base más fuerte, ^tBuONa (entradas 7 y 9). La reacción con estas nuevas condiciones mejora; los productos de partida se consumen por completo y la conversión en productos de acoplamiento cruzado es alta. Por lo que llegados a este punto, la reacción queda optimizada con las siguientes condiciones: [PdCl₂(dppf)] como catalizador, utilización de éster borónico y ^tBuONa como base.

⁴⁴ (a) M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2346-2351, (b) C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6829-6836.

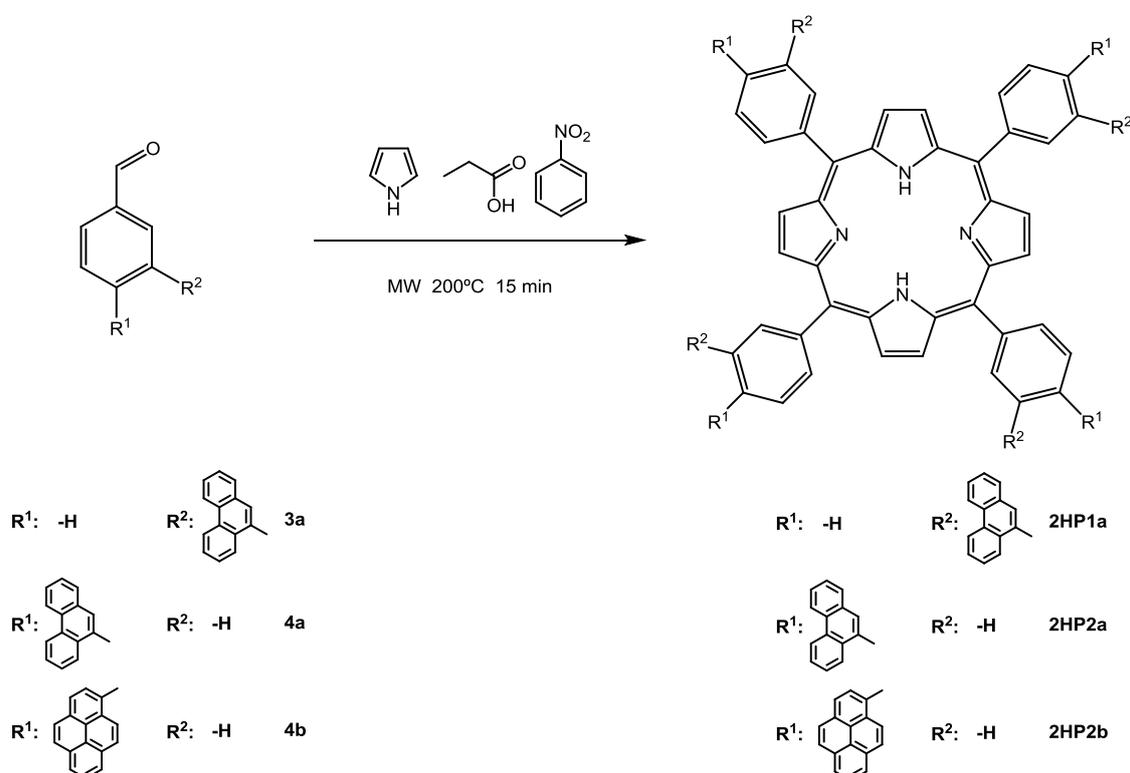
⁴⁵ C. Amatore, A. Jutand, Gaëtan L. Duc, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 2492 – 250.

Preparación de porfirinas *meso*-tetrapoliarómicas.

La obtención de las diferentes porfirinas tetrapoliarómicas se llevó a cabo a través de los dos métodos enunciados previamente: **método A**, partiendo de los PAH funcionalizados como aldehídos; **método B**, mediante reacción de Suzuki utilizando porfirinas tetra-bromadas.

Método A: Aldehídos Poliáromaticos.

Partiendo de los aldehídos poliáromaticos **3a**, **4a**, **4b** obtenidos con las condiciones de Suzuki optimizadas en el apartado anterior y con las condiciones óptimas de la síntesis de porfirinas, se sintetizaron las porfirinas tetrapoliarómicas según el esquema 7.



Esquema 7: Síntesis de las porfirinas tetrapoliarómicas a partir de aldehídos.

La ventaja de la utilización de este método es que la única porfirina que se puede formar es la tetrapoliarómica no obteniéndose en ningún caso otras porfirinas di o tri poliáromaticas.

En todas las reacciones llevadas a cabo no se obtuvo ningún sólido morado que precipitara con metanol debido a que se trabajó con los compuestos de partida a una escala inferior a la usada en el apartado de optimización de la síntesis de porfirinas (al menos 2 órdenes de magnitud), con lo que nos vimos obligados a llevar a cabo la purificación del compuesto realizando una cromatografía en columna bastante laboriosa y compleja. Pese a la realización de dicha cromatografía, en el compuesto final existen pequeñas cantidades de nitrobenceno, que podrían eliminarse gracias al tratamiento térmico descrito previamente, junto con otras señales pertenecientes a posibles oligómeros no ciclados (figura 13).

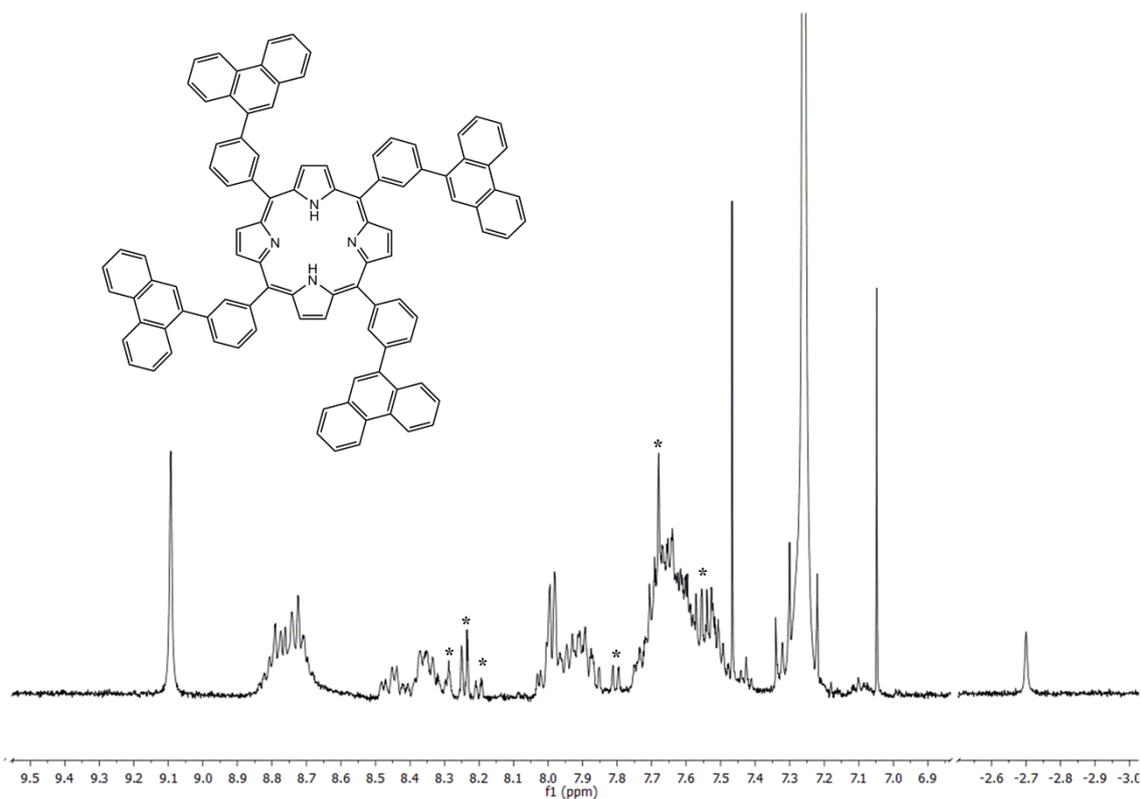
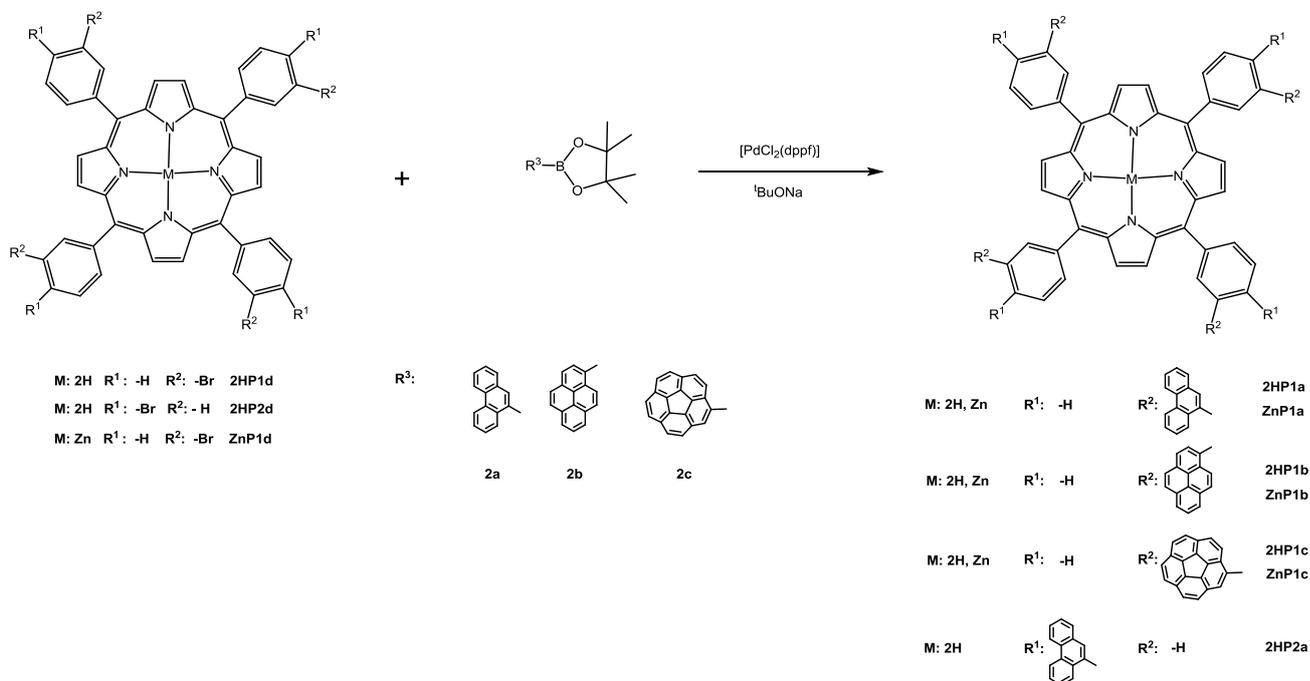


Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) perteneciente a **2HP1a** tras su purificación por columna cromatográfica. El * pertenece a oligómeros o restos de nitrobenceno.

El mejor rendimiento global conseguido fue en la obtención de **2HP1a** siendo de un 8%. Debido a los rendimientos tan pobres observados y la problemática de la purificación, probamos el **método B** descrito anteriormente.

Método B: Tetra Suzuki.

Otro método alternativo para obtener las porfirinas tetrapoliaromáticas consiste en la realización de una reacción de Suzuki con las porfirinas **2HP1d**, **2HP2d** y **ZnP1d** que se sintetizaron previamente, junto con la utilización de los ésteres borónicos usados en la optimización de la reacción de Suzuki para la formación de los aldehídos PAH. Se van a distinguir dos rutas de síntesis: Ruta 1, porfirinas **2HP1d** y **2HP2d** que no contienen Zn y Ruta 2, porfirina **ZnP1d** donde previamente se ha coordinado un átomo de Zn en el centro del anillo de porfirina (esquema 8). El objetivo de llevar a cabo la Suzuki con el Zn coordinado es evitar posibles reacciones secundarias de inserción del catalizador de Pd dentro del anillo de porfirina.



Esquema 8: Tetra Suzuki con porfirinas sin/con Zn, rutas 1 y 2.

Las porfirinas **2HP1a**, **2HP2a** que ya fueron sintetizadas en el apartado anterior a partir de sus aldehídos (**método A**), fueron preparadas también por la Ruta 1, obteniéndose el mismo producto en ambos casos pero con una mejora considerable del rendimiento y mayor facilidad en la purificación. En la figura 14 se muestra una comparativa entre espectros de RMN de ¹H para **2HP1a**. La parte superior corresponde al **método A** (a partir del aldehído) y la parte inferior corresponde al **método B** (tetra Suzuki) tras su purificación en columna.

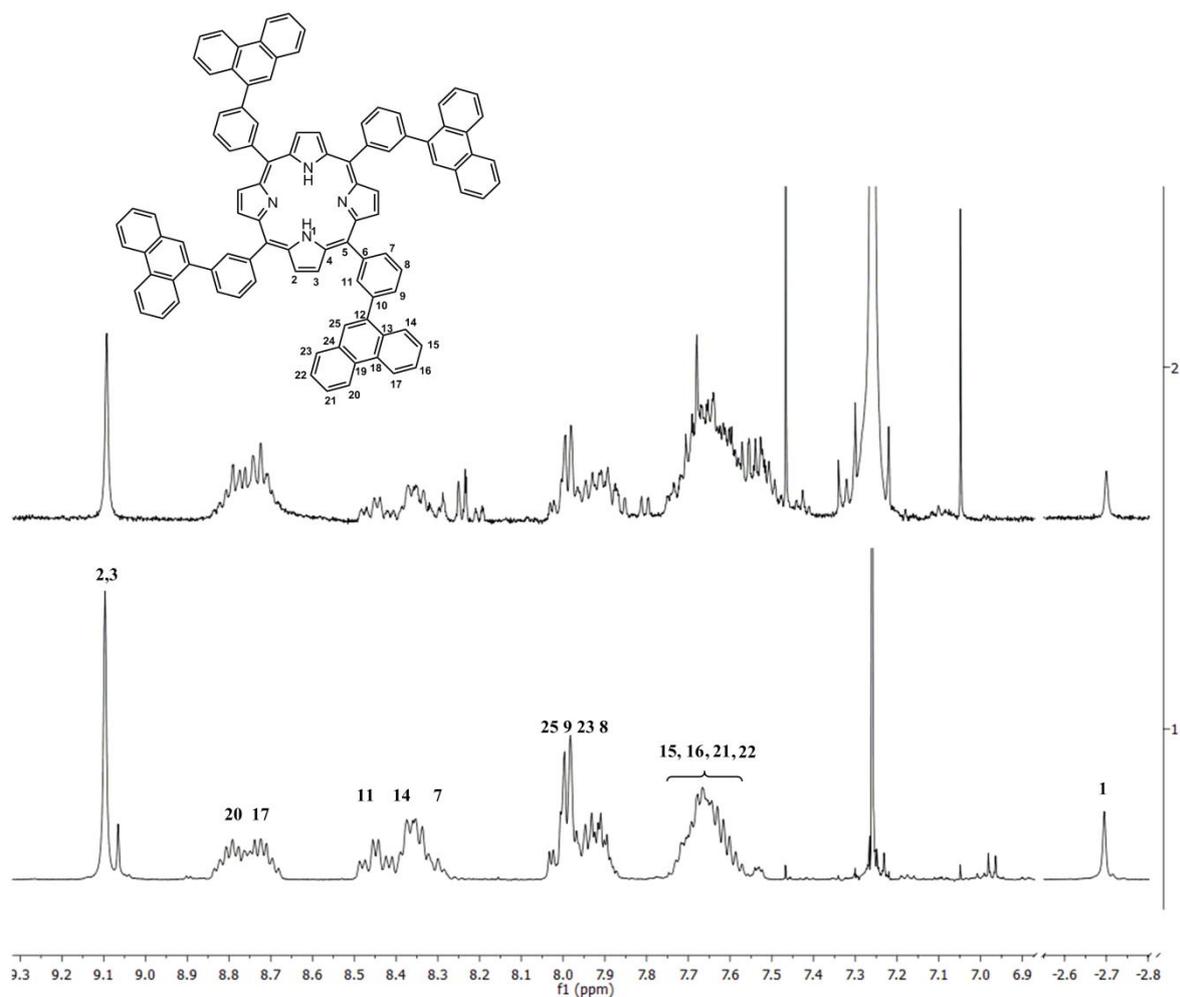


Figura 14: Espectros de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de la porfirina **2HP1a** por los dos métodos de síntesis.

Partiendo de la porfirina **ZnP1d** se llevó a cabo la reacción de Suzuki utilizando como base KAcO siguiendo la reacción tomando alícuotas a diferentes tiempos y realizando TLC y espectros de RMN de ^1H . Por TLC se observaban diferentes manchas pertenecientes, lo más probable, a la presencia de mono, di, tri y tetra Suzuki y a una gran cantidad de borano en exceso. Se monitorizó la reacción desde 67 h hasta 115h no habiendo avance en la misma. En la figura 15 se muestra un espectro de RMN de ^1H donde en la parte superior corresponde a una alícuota tomada a las 91h. Se observa una gran cantidad de éster borónico en exceso sin reaccionar (marcado con *) y la presencia de porfirinas con diferentes grado de acoplamiento cruzado, deducido por la gran cantidad de señales en la región 9,19 - 8,89 ppm que sugieren la presencia de moléculas de baja simetría. El espectro inferior corresponde a la porfirina **ZnP1a** obtenida utilizando como base $^t\text{BuONa}$ tras su purificación en columna. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el apartado de la optimización de la reacción de Suzuki, utilizando como base KAcO la reacción no termina, habiendo una gran cantidad de pinacol borato sin reaccionar.

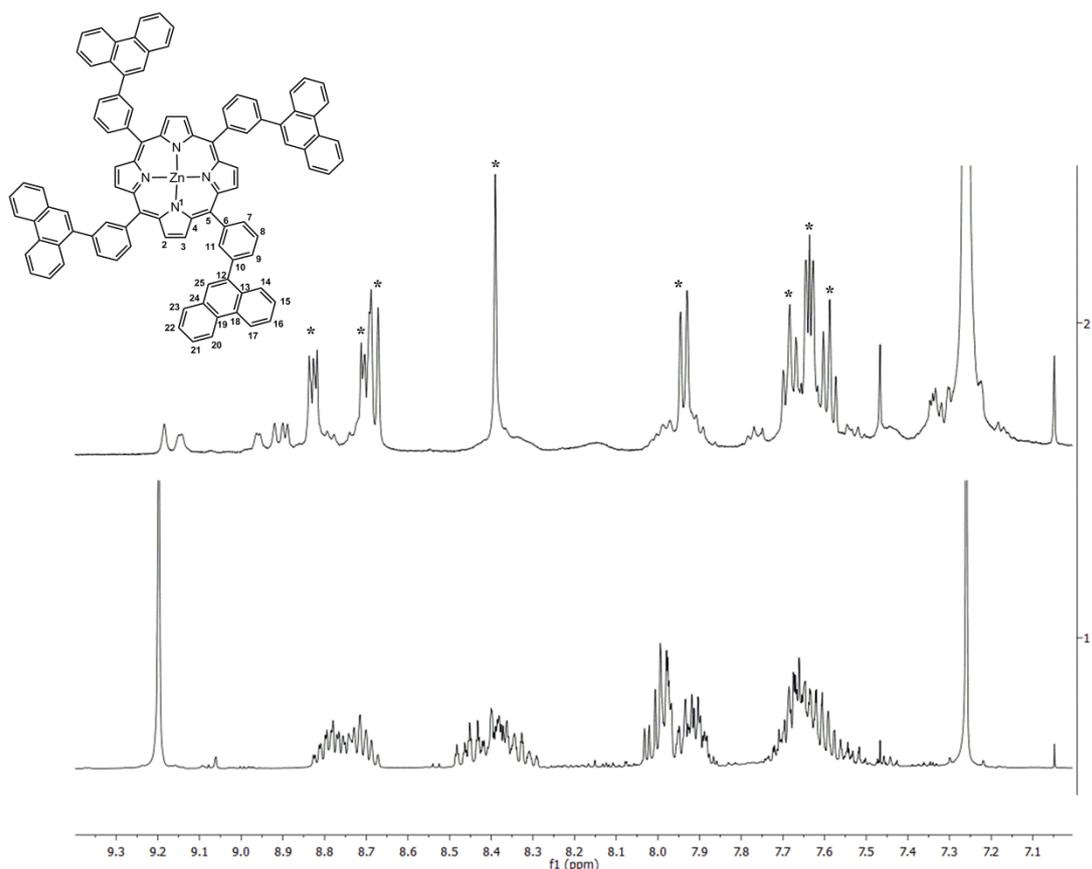


Figura 15: Espectros de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) para la reacción de Suzuki de la porfirina **ZnP1d**: (1) **ZnP1a** obtenida utilizando como base $^t\text{BuONa}$, (2) Alícuota de reacción tras 91h utilizando como base KAcO . Los * pertenecen al exceso de borano **2a** todavía sin reaccionar.

Los rendimientos obtenidos para las diferentes porfirinas con las condiciones óptimas de reacción de Suzuki se muestran en la tabla 3:

Producto	Tetra-Suzuki %	Homo %	PAH libre %
2HP1a	73	-	12
ZnP1a	99	-	-
2HP1b	57	15	22
ZnP1b	92	2	6
2HP1c	47	-	16
ZnP1c	85	-	4

Tabla 3: Rendimientos obtenidos en la preparación de las porfirinas tetrasustituidas por el **método B**.

Sorprendentemente en todos los casos se obtuvieron rendimientos excelentes teniendo en cuenta que nuestro mejor rendimiento en las condiciones óptimas fue de un 65% para una única reacción de Suzuki en el apartado anterior y en este caso se producen 4 por cada molécula de porfirina. No se identificó ningún intermedio de di o tri Suzuki por RMN ni por espectrometría

de masas procedente del crudo. En la bibliografía se encontraron otros casos de reacción de tetra Suzuki con rendimientos similares o peores.⁴⁶

Los rendimientos encontrados por la Ruta 1 son inferiores a los de la Ruta 2 y además la cantidad de PAH libre también es superior. Esto es debido a que el metal de transición en estado de oxidación (II) tienen mucha facilidad a coordinarse con porfirinas en medio básico, como es nuestro caso. Realizando una espectrometría de masas al crudo de reacción se encuentra que un 10% de la porfirina tetra poliaromatica ionizada contiene paladio coordinado, tal y como se observa en el espectro de masas de la porfirina **2HP1a** (figura 15). No podemos aventurar si la porfirina reacciona con el catalizador de Pd o con alguno de los intermedios presentes en el ciclo catalítico que se produce. En cualquier caso, la porfirina en medio básico es un ligando dianiónico $\kappa\text{-N}^4$ quelato, con mucha preferencia por coordinarse a centros metálicos en estado de oxidación (II) dando lugar a especies neutras muy estables, por lo que la aparición de **PdP1a**, **b** y **c** no es sorprendente.

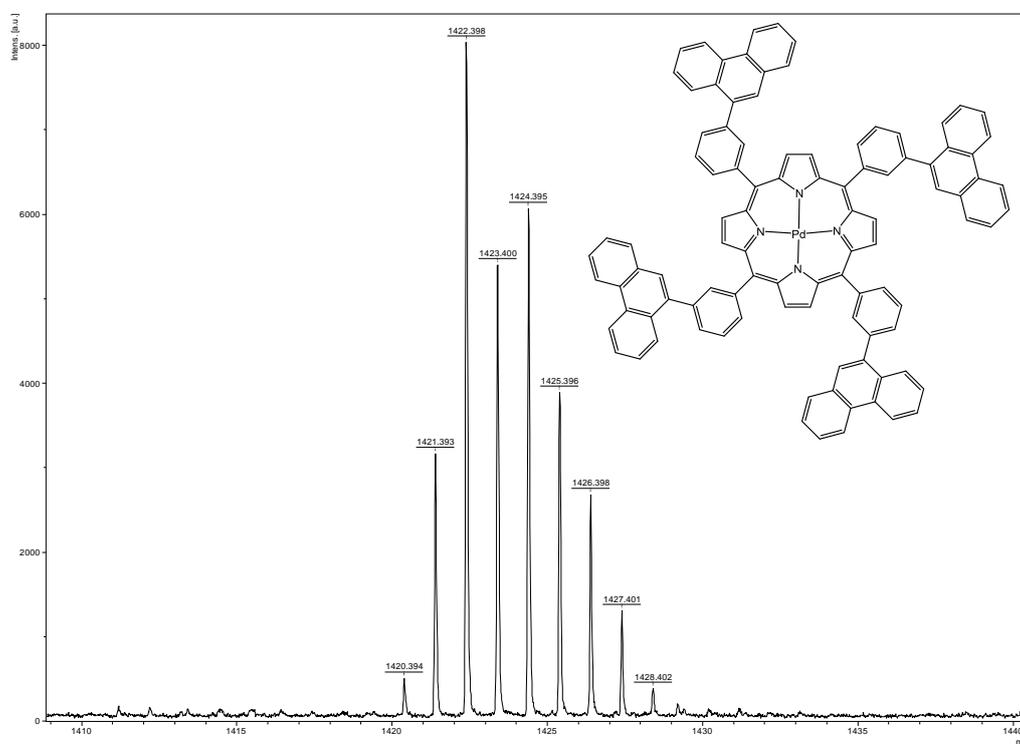


Figura 15: Ampliación del espectro de masas del crudo en la preparación de **2HP1a** donde se observa **PdP1a**.

La razón por la que los rendimientos obtenidos por la Ruta 2 sean mucho mejores que la Ruta 1, parece ser debido a que hemos bloqueado la posición de coordinación con otro metal. Cabe resaltar la formación de la porfirina **ZnP1a** que casi es cuantitativa.

⁴⁶ C. A. Hunter, M. C. Misuraca, S. M. Turega, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 582–594.

Caracterización.

Todas las porfirinas sintetizadas fueron caracterizadas en disolución por RMN y pudieron asignarse, no sin dificultad, todos los hidrógenos pertenecientes a la molécula que se observan en sus espectros de ^1H así como los carbonos en los de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

El primer obstáculo encontrado fue la baja solubilidad de todos los compuestos, que decrece conforme aumenta el tamaño del sustituyente. Los únicos disolventes en los que la solubilidad de estas porfirinas es moderada son clorados alifáticos, como diclorometano o cloroformo. Así pues, todos los espectros para la caracterización completa de los compuestos se realizaron en CDCl_3 .

A primera vista se observa un espectro de ^1H muy complejo donde hay muchísima multiplicidad y no es sencillo hacer una asignación directa, excepto para los protones pertenecientes al pirrol, como puede observarse en la figura 16.

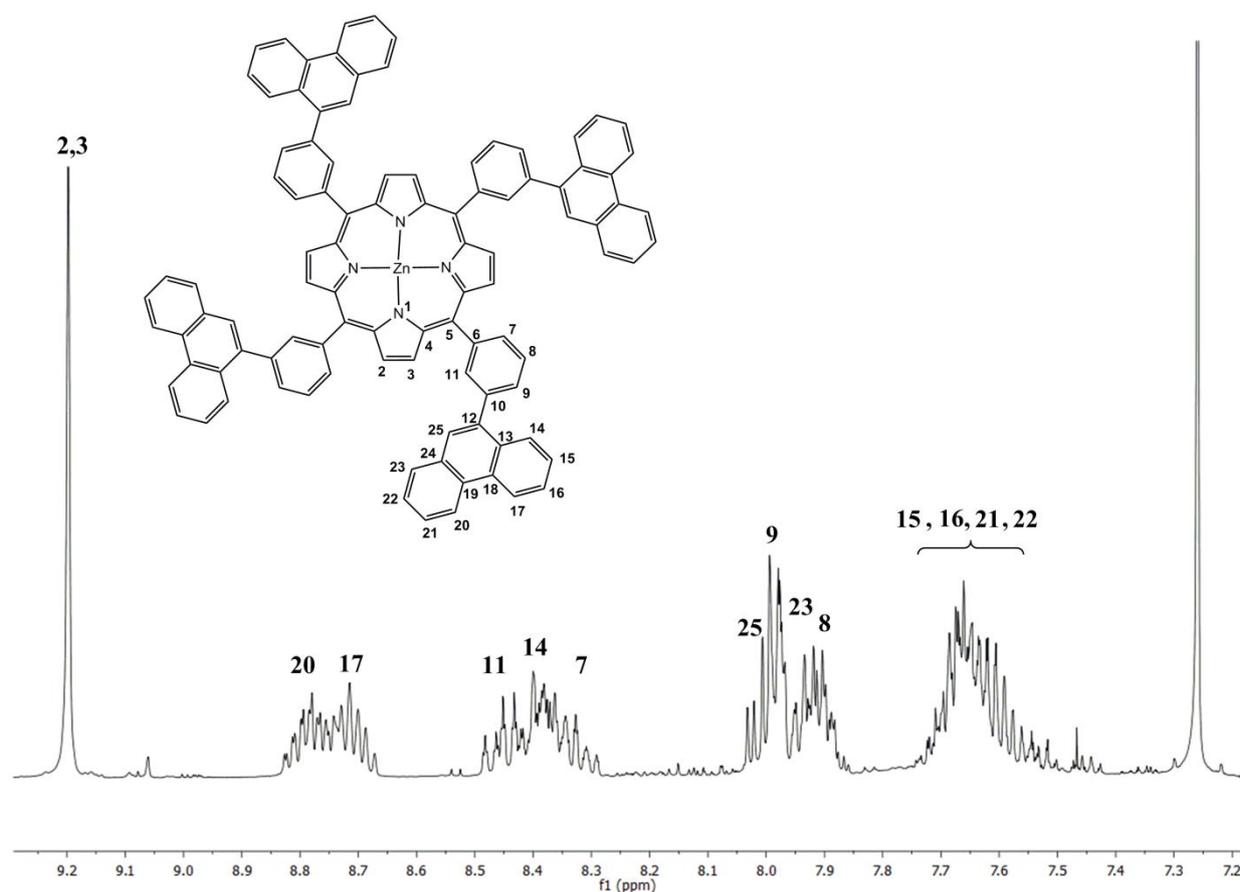


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H de **ZnP1a** (500MHz, CDCl_3) con todos los hidrógenos asignados.

Estos resultados no son sorprendentes. Tal y como se comentó en la introducción, la corriente de anillo de la porfirina es una característica importante de este tipo de compuestos. Está influyendo notablemente en los sistemas de spin, que claramente son de segundo orden y está deslocalizada en toda la molécula debido a que hasta los hidrógenos más alejados del núcleo de porfirina se ven afectados y su multiplicidad no es la esperada a priori. Sirva como

ejemplo este caso, en el que los hidrógenos 17 y 20 normalmente aparecen como dobletes cuando el fenantreno está sustituido por cualquier molécula convencional y, sin embargo, en la porfirina se ven como una especie de septuplete de dobletes.

La asignación de los hidrógenos pudo ser llevada a cabo gracias a espectros de correlación heteronuclear *band selective* ^1H - ^{13}C HSQC y ^1H - ^{13}C HMBC, pero no pudieron registrarse buenos espectros de correlación homonuclear ^1H - ^1H NOESY o ^1H - ^1H ROESY debido a que no se observaban señales de correlación entre protones cercanos en el espacio en las condiciones estándar. Además, no emergía del ruido señal alguna en los espectros monodimensionales de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, incluso tras 12 horas de adquisición con una muestra de alta concentración. Estos datos nos sugerían que nuestros compuestos tenían sus átomos con una relajación muy distinta a los convencionales de las moléculas orgánicas.

Debido a este carácter tan especial se llevó a cabo un estudio de los tiempos de relajación para ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la porfirina **ZnP1a**. En la figura 17 se muestra los espectros de ^1H realizados para el estudio del tiempo de relajación de los distintos núcleos.

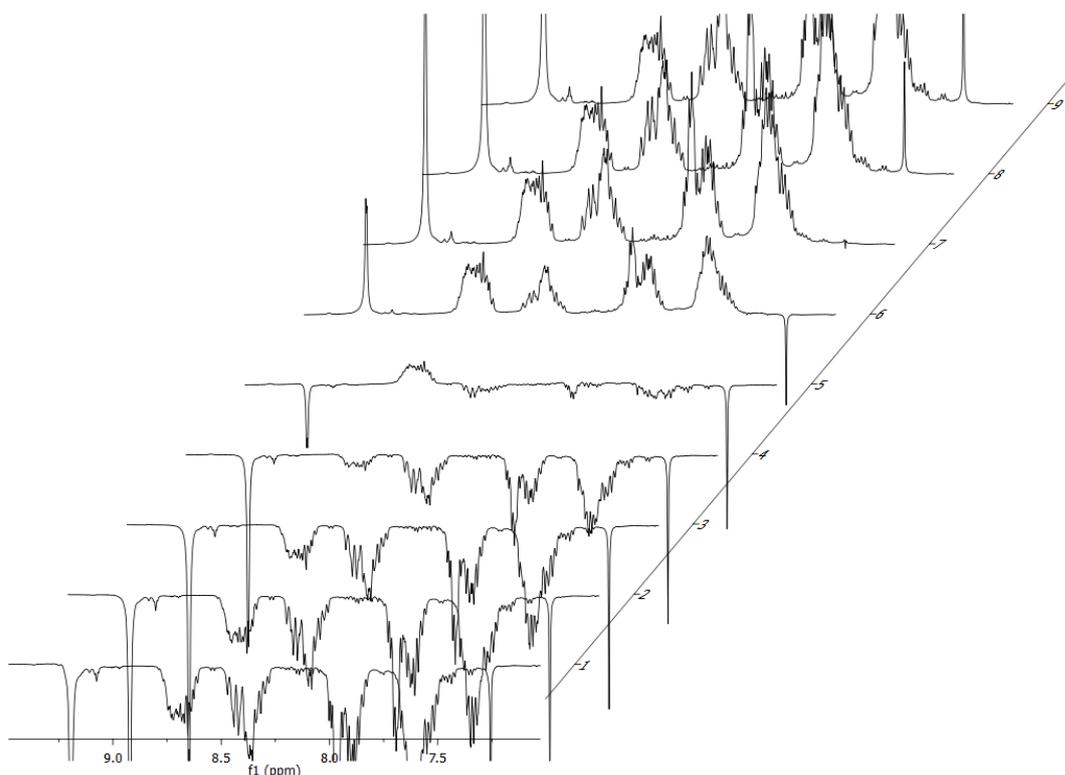


Figura 17: Experimento *Inversion-Recovery* de ^1H (500MHz, CDCl_3) con incremento del tiempo entre pulsos de 180° y 90° de 0,6931s partiendo de 0s en el espectro 1.

Como se puede apreciar, el τ_{null} (tiempo en el que las señales se anulan) corresponde a un valor cercano al del espectro 5. Los valores obtenidos figuran en la tabla 4.

H	T ₁ /s
2 y 3	2,0
20 y 17	1,0
11	1,95
Resto H	1,5-1,7

Tabla 4: T₁ calculado para distintos protones de la molécula **ZnP1a**.

Los T₁ típicos de protones aromáticos en moléculas orgánicas convencionales son mayores (superiores a dos segundos)⁴⁷, lo que significa que los núcleos de nuestras porfirinas tienen una relajación spin-red o longitudinal más efectiva en general. Además, es interesante mencionar que, a medida que nos alejamos del núcleo de porfirina, los protones poseen valores de T₁ cada vez más bajos, lo que significa que se relajan más rápidamente los protones de la periferia de la molécula.

En la figura 18 se muestra los espectros de ¹³C{¹H} realizados para el estudio del tiempo de relajación de los distintos carbonos.

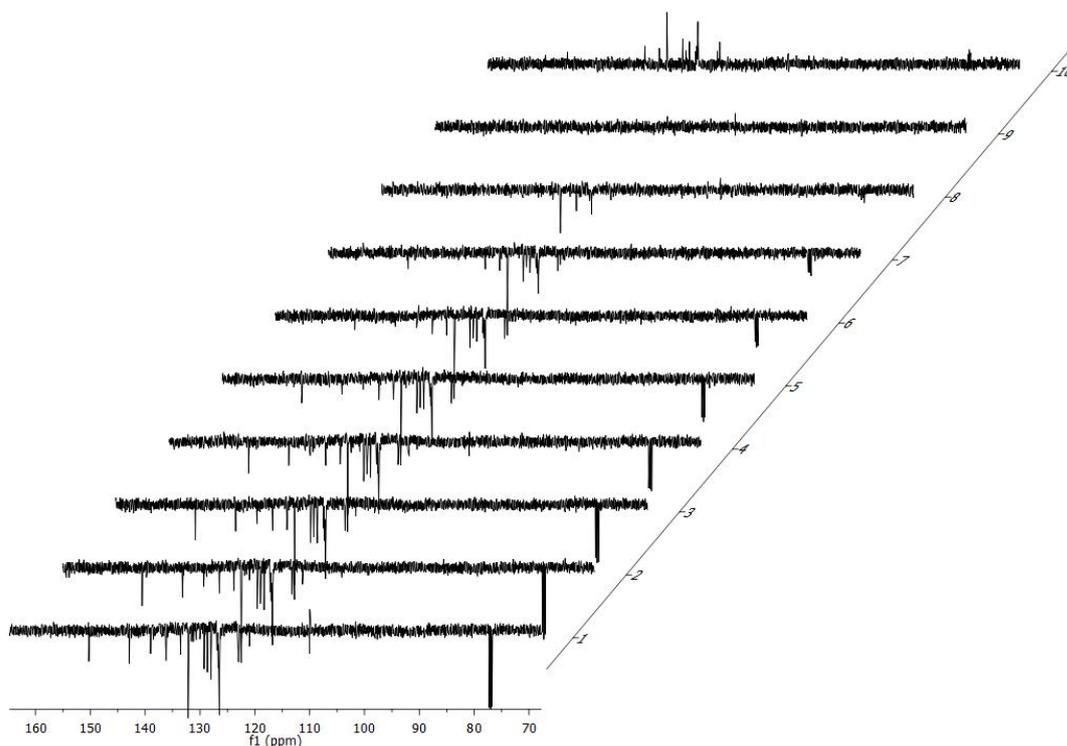


Figura 18: Experimento *Inversion-Recovery* de ¹³C{¹H} (125MHz, CDCl₃) con incremento del tiempo entre pulsos de 180° y 90° de 0,111s partiendo de 0s en el espectro 1.

Los valores de T₁ calculados para todos los carbonos están entre 0,1 y 0,5s que corresponden a valores muchísimo más bajos que los que se encuentran habitualmente en la bibliografía.⁴⁷ Tras realizar numerosos experimentos de ¹³C{¹H} para conseguir aquél con la

⁴⁷ *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, T. D. W. Claridge, Elsevier, **1999**.

relación señal/ruido más aceptable, se establecieron los siguientes parámetros que fueron empleados después con el resto de porfirinas: tiempo de relajación de 5ms, tiempo de adquisición de 250ms y pulso de 90°. Un ejemplo con estas condiciones se muestra en la figura 19 para la porfirina **ZnP1a**.

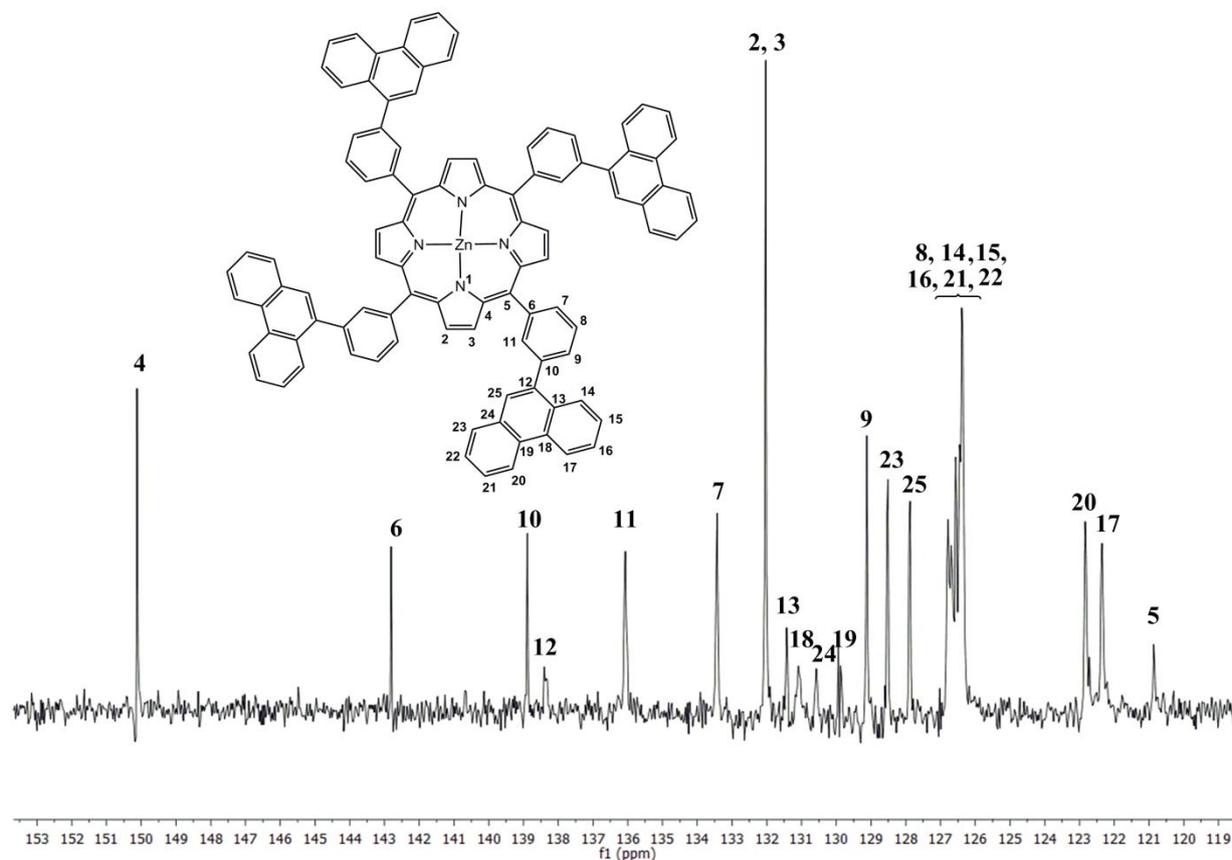


Figura 19: Espectro de RMN de ¹³C de **ZnP1a** (125MHz, CDCl₃) con las condiciones optimizadas.

Los espectros de ¹H y ¹³C{¹H} de las porfirinas sin metal en su interior tienen exactamente las mismas particularidades que sus homólogos de Zn, con la salvedad de la existencia de una nueva señal a muy alto campo correspondiente con los hidrógenos centrales, tal y como se discutió en el apartado de la síntesis de metaloporfirinas.

Al aumentar la complejidad en el sustituyente aromático, los espectros de ¹H se complican bastante, sin embargo, pudieron asignarse todos los protones, tal y como se muestra en la figura 20.

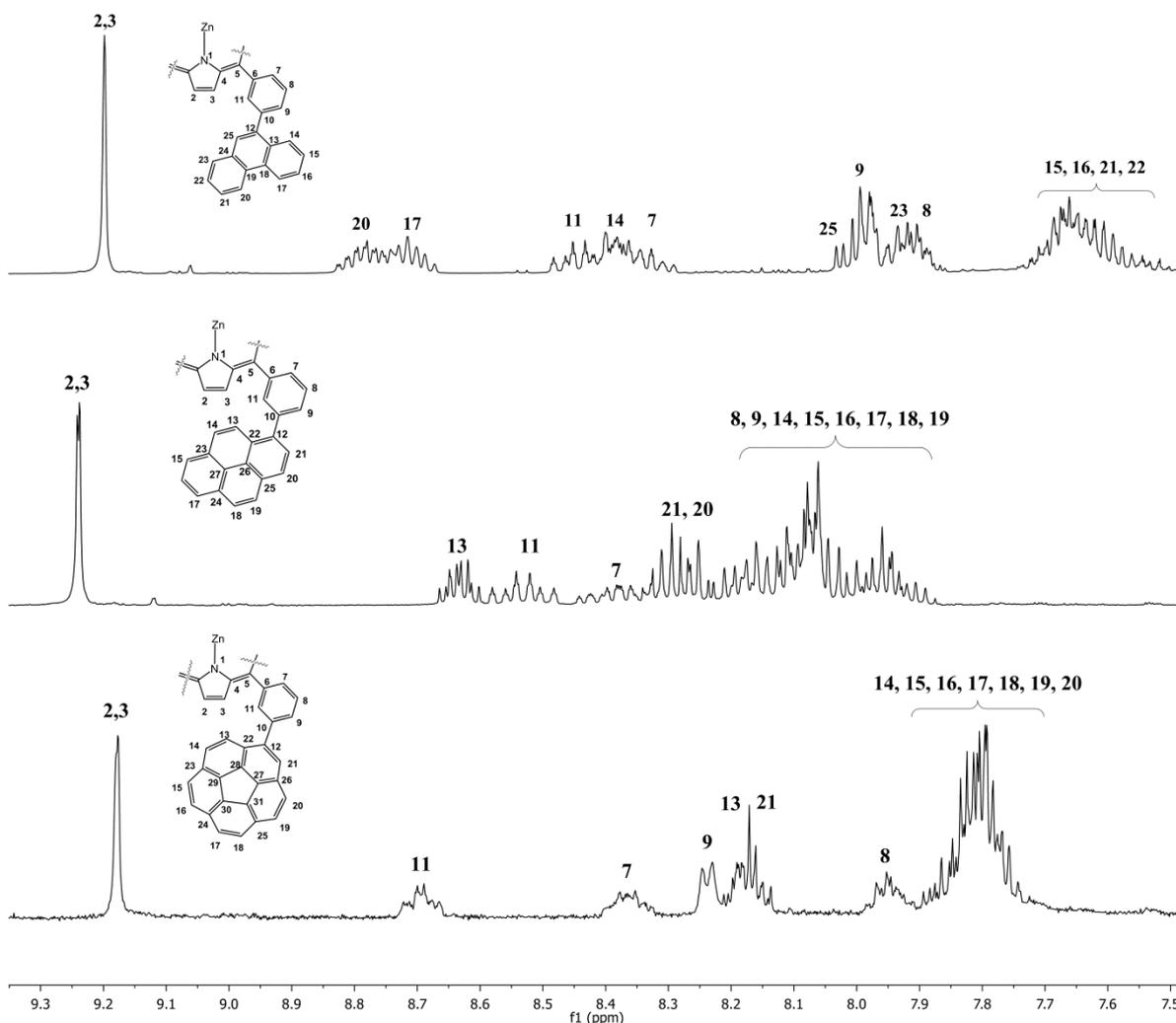


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H de **ZnP1a**, **ZnP1b** y **ZnP1c** (500MHz, CDCl_3) con todos los hidrógenos asignados.

Ciertos multipletes no han podido ser asignados completamente. Actualmente nos encontramos optimizando experimentos *pure shift 1D*⁴⁸ y bidimensionales de espectroscopia resuelta en J con el objetivo de completar la caracterización.

Una característica interesante encontrada en el espectro de **ZnP1c** es la gran dependencia que tienen los desplazamientos químicos y la resolución del sistema con la concentración. Es bien conocido que dicha magnitud influye,⁴⁹ pero en nuestro caso el efecto es mayor si se compara con las otras porfirinas, **ZnP1a** y **ZnP1b**, llegando a diferencias en desplazamientos químicos de 0,3ppm y a la desaparición de multipletes para dar lugar a señales anchas. Esto nos sugiere que se está produciendo un fenómeno interesante de autoasociación en disolución (figura 21).

⁴⁸ J.A. Aguilar, S. Faulkner, M. Nilsson, G. A. Morris, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3901 –3903.

⁴⁹ *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, M. H. Levitt, Wiley, **2008**.

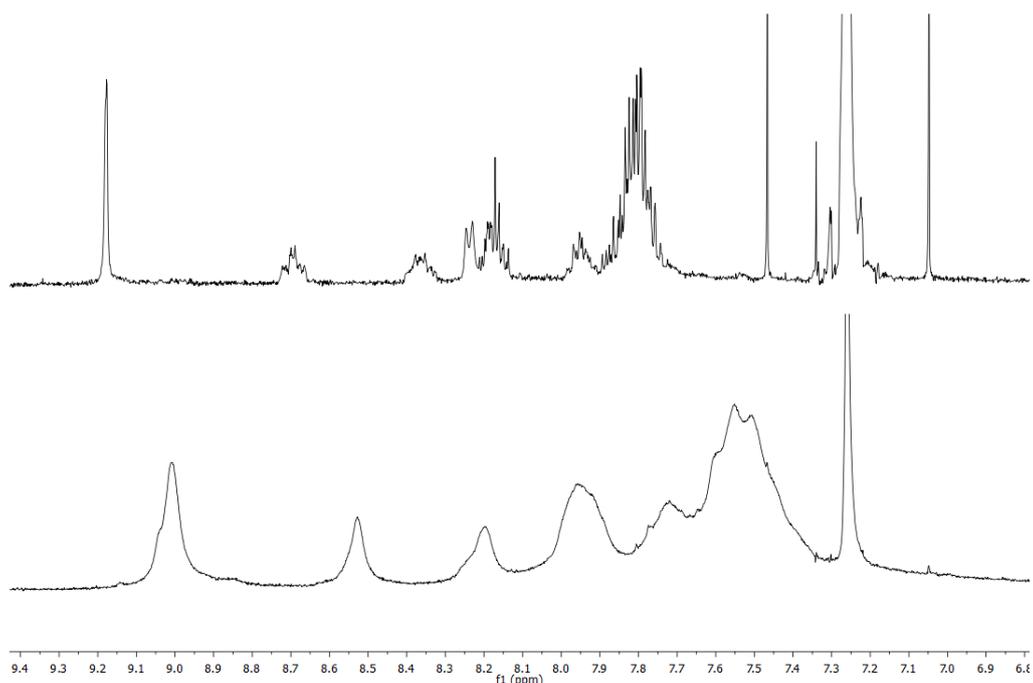


Figura 21: Espectros de RMN de ^1H de **ZnP1c** diluido [10^{-4}M] y concentrado [10^{-2}M] (500MHz, CDCl_3).

Todas las moléculas han sido también caracterizadas por espectrometría de masas encontrándose en todos los casos los picos correspondientes al ion molecular con el patrón isotópico correcto, tal y como se muestra en la figura 22, como ejemplo.

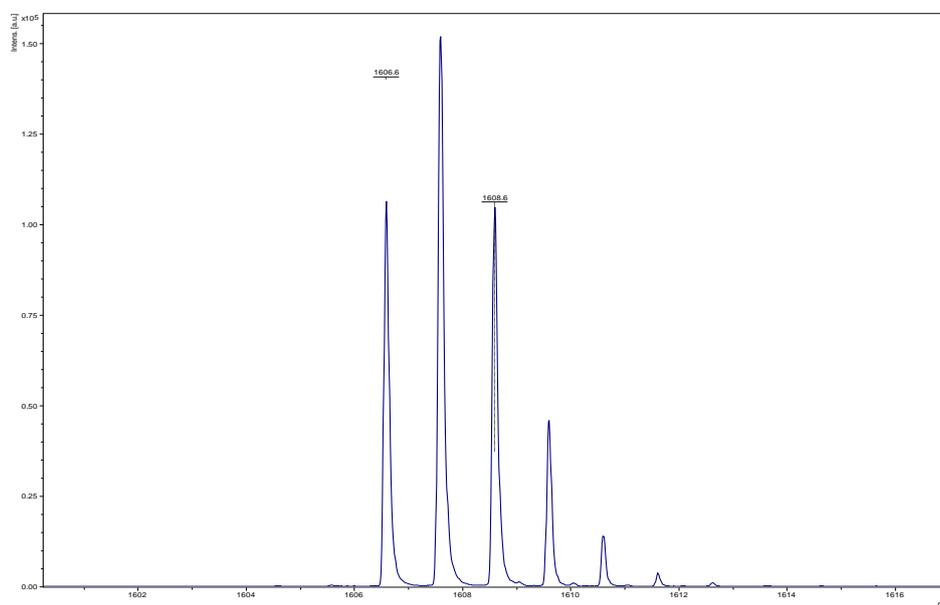


Figura 22: Espectro de masas de **2HP1c** mostrando el patrón isotópico del ion molecular $[\text{M}]^+$ (MALDI-TOF usando como matriz DCTB).

Experimentos de asociación.

Una vez realizada la caracterización de los 6 nuevos compuestos, se ha procedido a la realización de los experimentos preliminares de asociación con C_{60} .

En nuestro grupo de investigación tradicionalmente se han realizado estos experimentos en disolución a través de espectros de 1H de RMN en tolueno- d_8 . La elección del disolvente es crucial porque el poliareno geodésico cerrado no es particularmente soluble en muchos de ellos, siendo los mejores los aromáticos.

El experimento preliminar consiste en la adquisición de un espectro de 1H de una muestra que contiene la profirina (*host*) en una concentración en torno a $10^{-3}M$ seguido de la adición de 10 equivalentes del fullereno (*guest*) con el objetivo de saturar los posibles centros del receptor debido a que aún se desconoce qué estequiometría posee el aducto supramolecular.

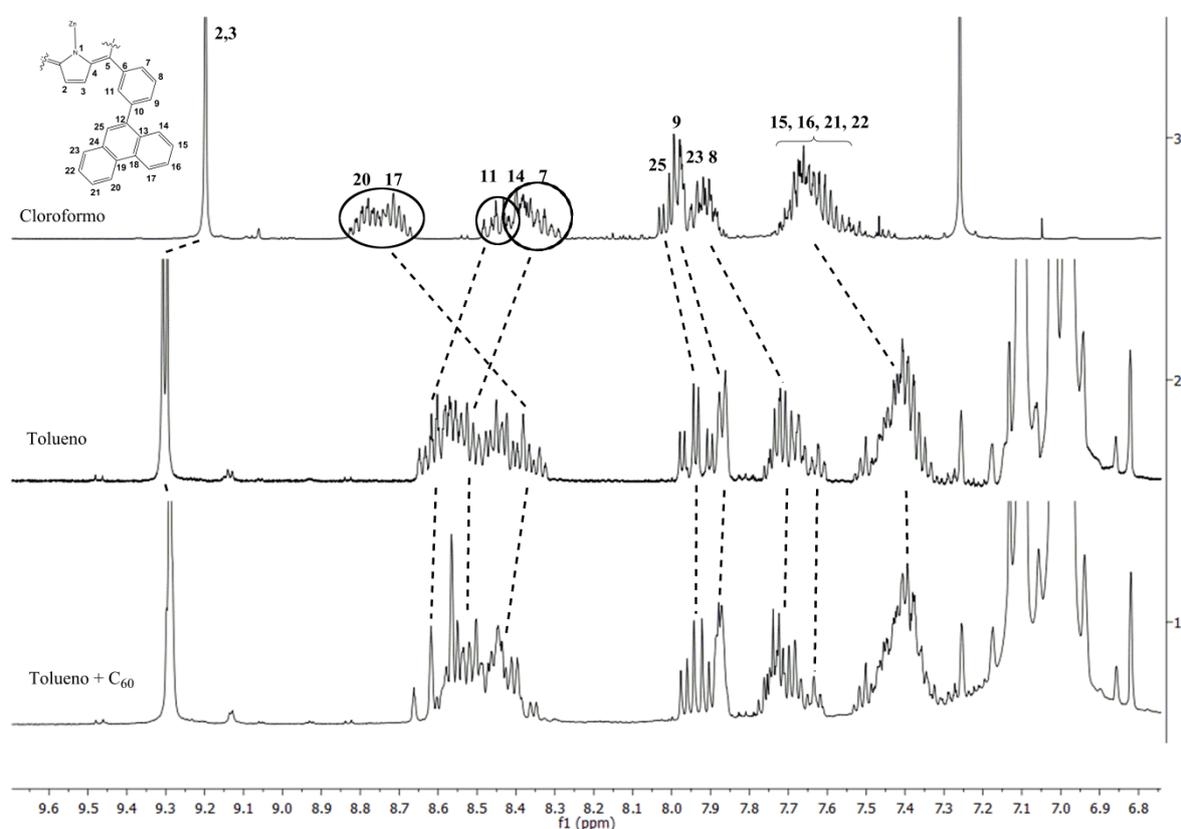


Figura 23: Espectro de RMN de 1H de ZnP1a (500MHz): (1) tolueno- d_8 + C_{60} , (2) tolueno- d_8 , (3) cloroformo- d . Indicados los desplazamientos más probables con líneas discontinuas.

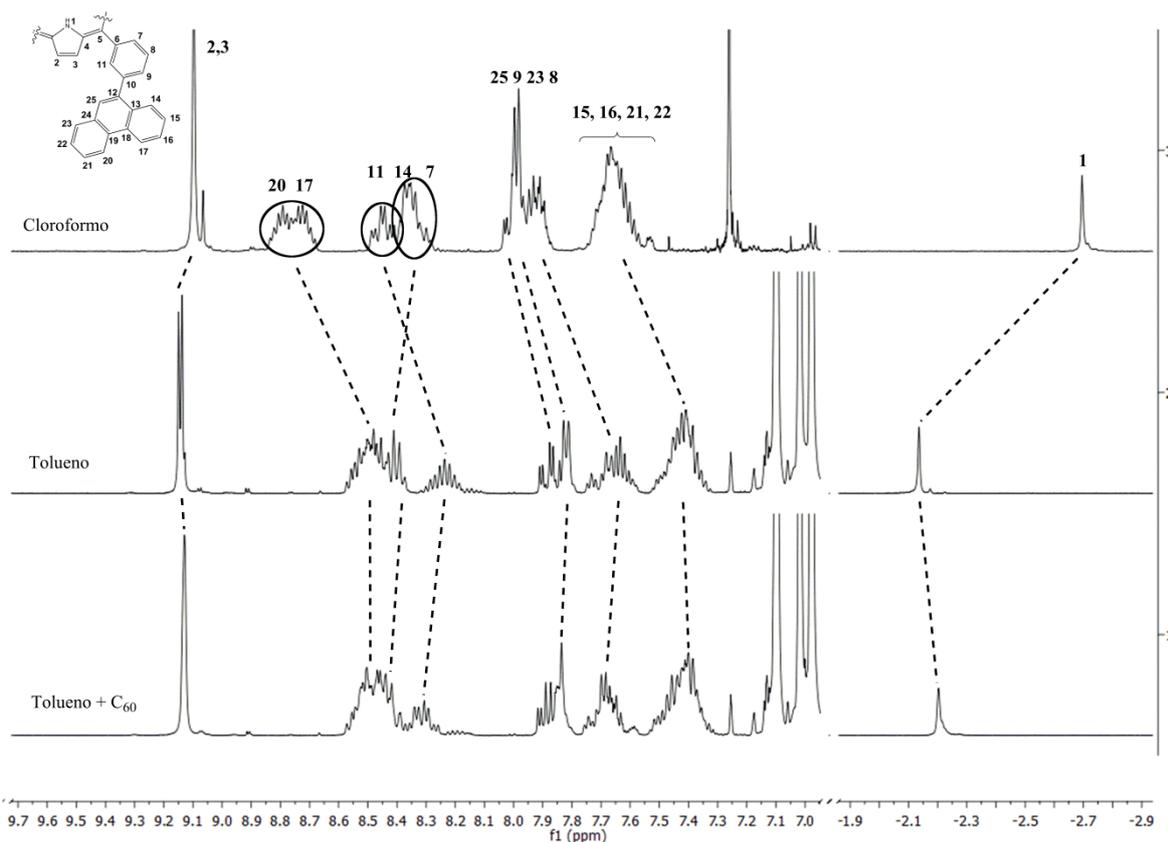


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H de **2HP1a** (500MHz): (1) tolueno- d_8 + C_{60} , (2) tolueno- d_8 , (3) cloroformo- d . Indicados los desplazamientos más probables con líneas discontinuas.

El primer efecto observado en las porfirinas con fenantreno como sustituyente al cambiar de disolvente es la gran modificación en los desplazamientos químicos, especialmente los pertenecientes a los hidrógenos internos en **2HP1a**, que es de 0,56 ppm. Otra particularidad interesante es la transformación de las señales de los protones 2 y 3, pertenecientes al pirrol, de un único singlete a dos. Tras la adición de fullereno se aprecian, como cabía esperar, cambios en los desplazamientos químicos, siendo los más importantes aquellos más cercanos al núcleo de porfirina y menos importantes o casi nulos a los más alejados, indicando, muy posiblemente, que la interacción se está produciendo debido exclusivamente a la interacción con la parte de la porfirina de la molécula en sí y no a los sustituyentes de fenantreno.

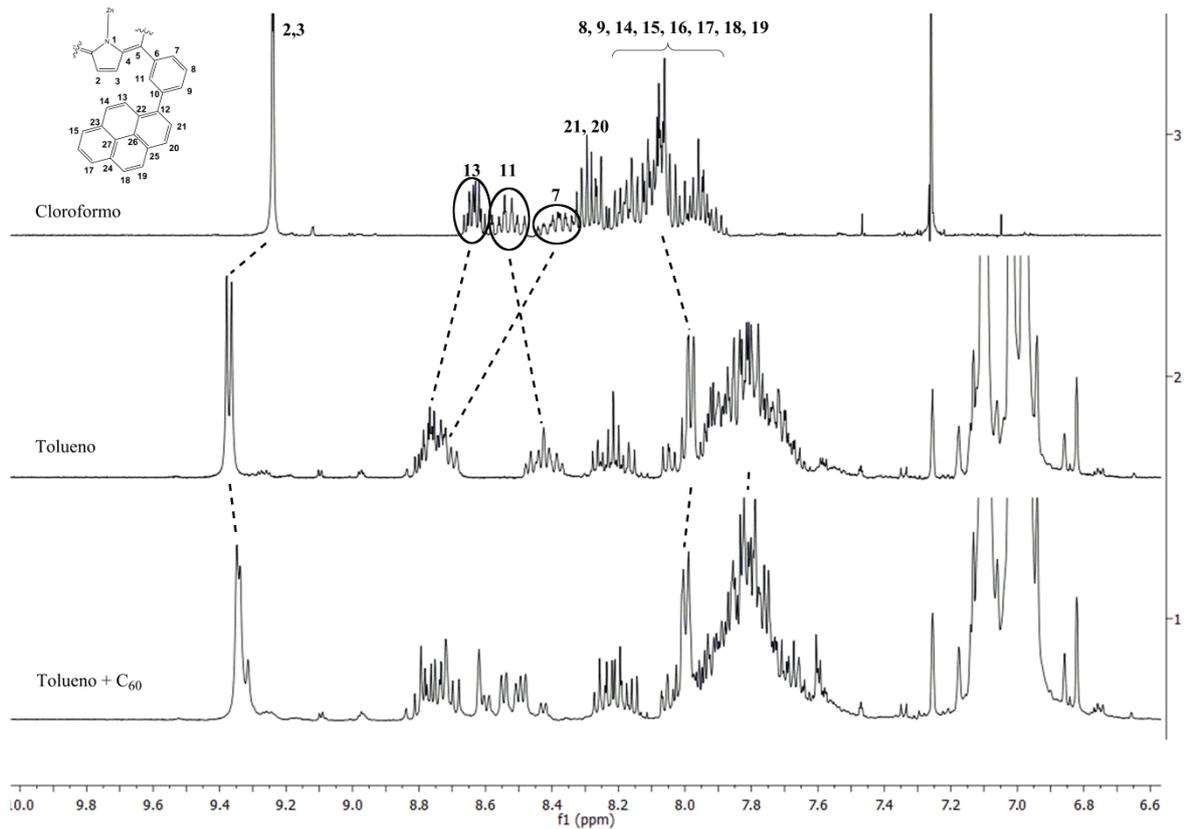


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H de **ZnP1b** (500MHz): (1) tolueno- d_8 + C_{60} , (2) tolueno- d_8 , (3) cloroformo- d . Indicados los desplazamientos más probables con líneas discontinuas.

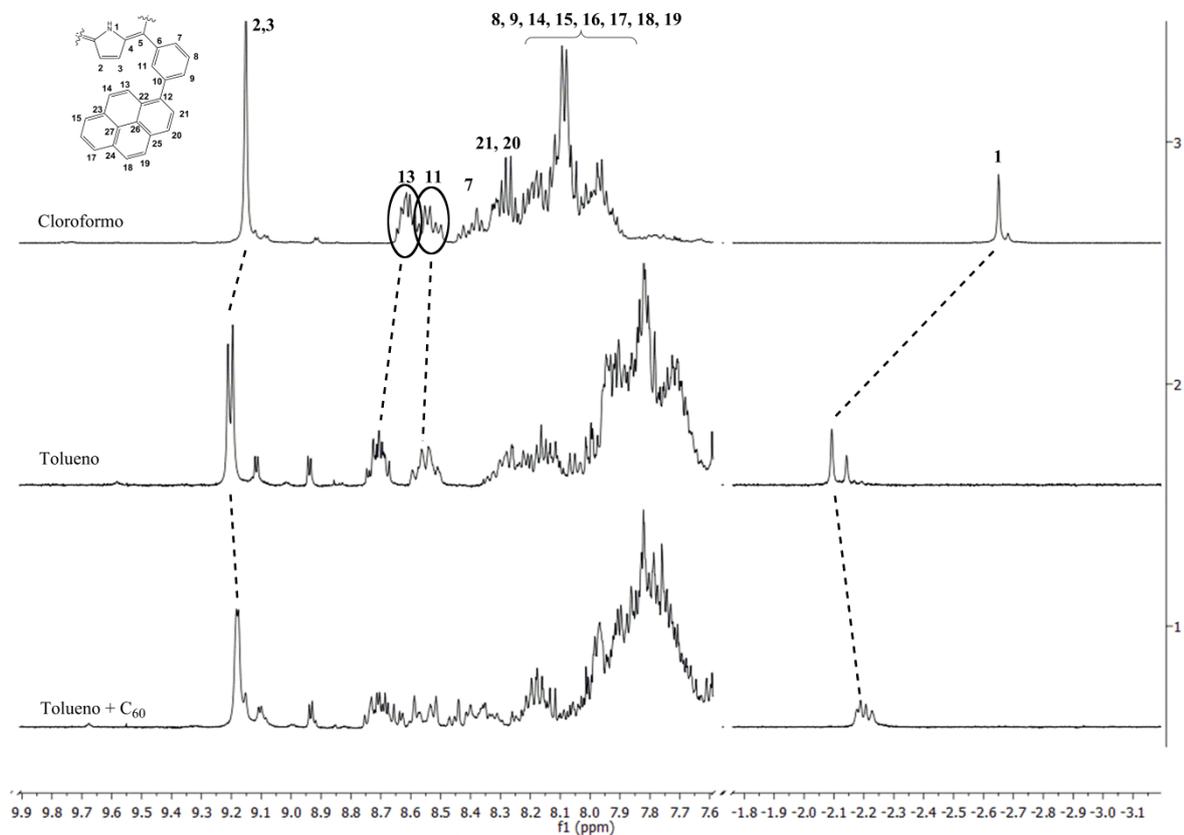


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H de **2HP1b** (500MHz): (1) tolueno- d_8 + C_{60} , (2) tolueno- d_8 , (3) cloroformo- d . Indicados los desplazamientos más probables con líneas discontinuas.

El caso de **ZnP1b** es aún más complejo que el de su análogo con fenantreno; si bien se comporta de una manera similar al cambiar de disolvente deuterado, la adición de C_{60} provoca cambios mayores, impidiendo determinar a primera vista qué está ocurriendo en disolución y cómo. Si se observa el espectro de la mezcla de **2HP1b** y C_{60} , además de encontrar el conjunto de señales aromáticas similar, se aprecia que las señales de los protones internos se han desdoblado, indicando que, quizá tengamos aductos de distinta estequiometría o la presencia de atropoisómeros en el mismo aducto. En cualquier caso, es necesario un estudio posterior con detalle para intentar conocer el número de entidades en disolución así como lo que ocurre a cada hidrógeno en la molécula.

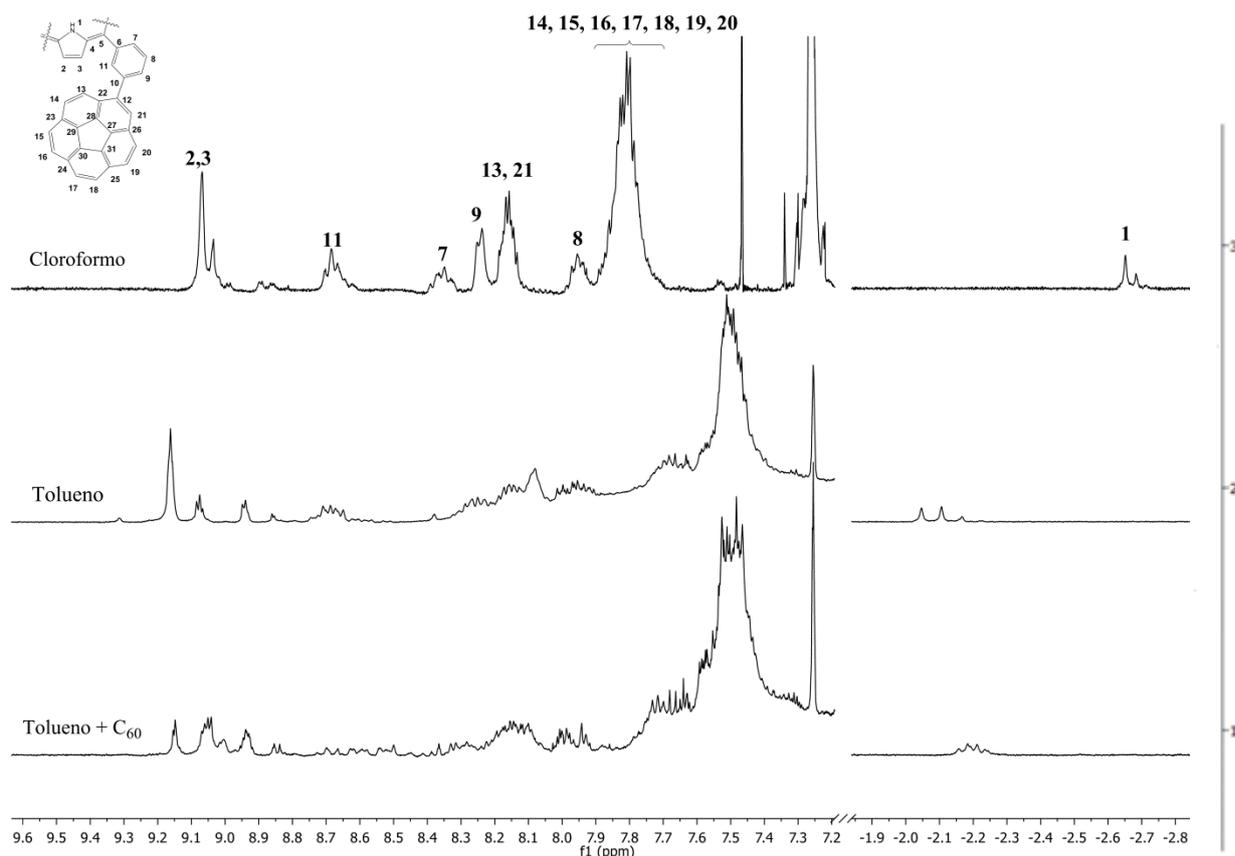


Figura 27: Espectro de RMN de 1H de **2HP1c** (500MHz): (1) tolueno- d_8 + C_{60} , (2) tolueno- d_8 , (3) cloroformo- d . Indicados los desplazamientos más probables con líneas discontinuas.

Cuando se sometieron al mismo experimento los derivados **ZnP1c** y **2HP1c** se observa que en tolueno eran mucho menos solubles. Al añadir C_{60} para los casos de **2HP1c** y **ZnP1c** no había señal alguna que denotase la existencia de la porfirina. Al parecer, trabajar en estas concentraciones (en torno a $10^{-3}M$) no es posible con estos derivados, por lo que actualmente nos encontramos estudiando el cambio a otro disolvente o mezcla de disolventes deuterados así como disminuir la concentración.

Estos estudios previos de RMN nos demuestran que por ahora estamos lejos de dar respuesta a todas las preguntas que se generan con estos aductos supramoleculares, como son la

estequiometría, la constante de asociación, la competitividad con los procesos de autoasociación, etc.

Otra técnica espectroscópica usada habitualmente para determinar tanto estequiometría como constante de asociación, pero que en pocos casos proporciona información estructural, es la espectrometría de absorción molecular UV/Vis. Se realizó un experimento para **ZnP1a** que puede verse en la figura 28.

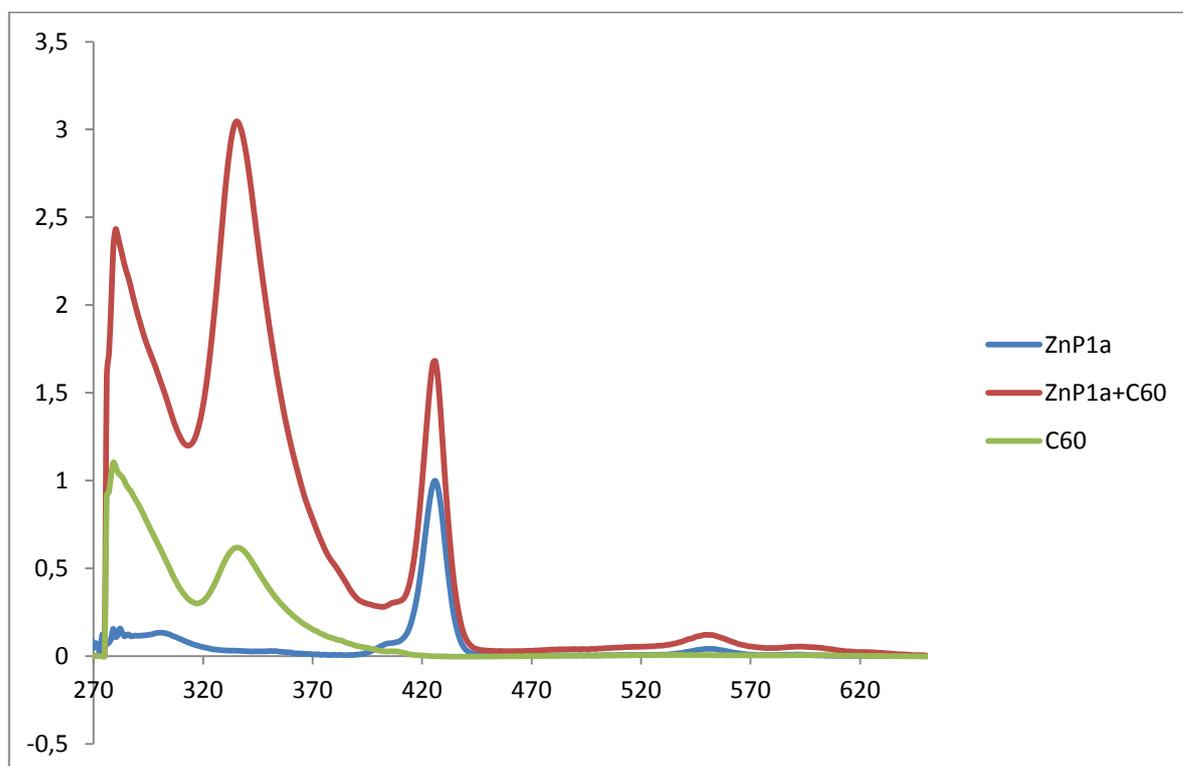


Figura 28: Espectro de absorción del aducto **ZnP1a**-**C₆₀** (tolueno, 10^{-5} M) junto con sus partes constitutivas.

El espectro de absorción de **ZnP1a** (en azul) es el habitual encontrado para cualquier tetrafenilporfirina, habiendo una banda intensa en torno a 420nm, denominada como banda de Soret,⁵⁰ así como otra menos intensa por encima de 500nm, llamada normalmente banda Q.⁵¹ El espectro de absorción de **C₆₀** (verde), en cambio, sólo posee bandas por debajo de 400nm. Cuando se realiza una mezcla de ambos compuestos en una proporción 10:1, tal y como se explicó al principio de este apartado, el espectro observado muestra un aumento en la absorbancia para la banda de Soret como para la Q, así como la aparición de una banda más pequeña a 600nm haciendo denotar la existencia del aducto. Junto con estas bandas aparecen, como cabe esperar, las bandas de absorción del exceso de **C₆₀** que no participa en la interacción supramolecular.

⁵⁰ J. L. Soret, *Compt. Rend.*, **1883**, 97, 1267.

⁵¹ (a) M. Gouterman, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 1139. (b) M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1961**, 6, 138. (c) M. Gouterman, "The Porphyrins"; D. Dolphin, , Ed.; Academic Press: New York, **1978**; Vol. III, p 1. (d) F. Adar, "The Porphyrins"; D. Dolphin, , Ed.; Academic Press: New York, **1978**; Vol.III, p 167. (e) M. Nappa, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5075.

Parece que los experimentos de absorción molecular pueden arrojar luz sobre la posibilidad de calcular la constante de asociación como la estequiometría de los aductos. En estos momentos nos encontramos realizando distintos experimentos con el resto de porfirinas para comprobar su comportamiento y así poder realizar el cálculo de las constantes de asociación en el futuro próximo.

Conclusiones.

- Se ha optimizado la síntesis de porfirinas mediante irradiación por microondas.
- Se ha optimizado la reacción de Suzuki tanto para sistemas poliaromáticos planos y no planos así como la síntesis simultánea de hasta 4 reacciones de acoplamiento cruzado.
- Se han sintetizado compuestos derivados de porfirina tetra poliaromáticos planos y no planos que son capaces de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos.
- Se han realizado los estudios previos de asociación con fullereno, tanto por RMN como por UV-Vis.

Parte experimental.

Métodos generales

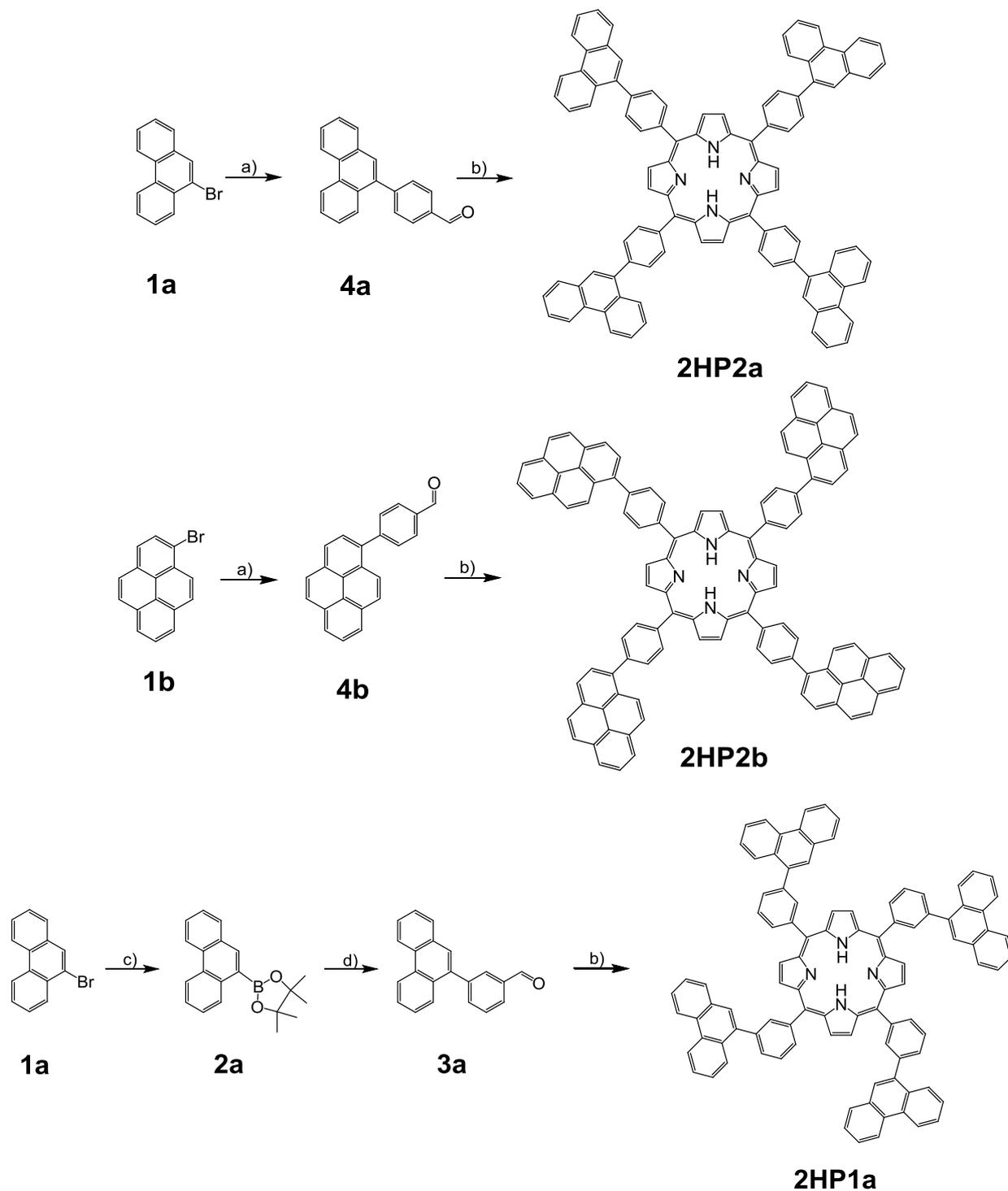
Todos los reactivos fueron comprados a vendedores habituales y usados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes fueron utilizados como fueron comprados o secados acorde al procedimiento descrito aquí.⁵² Todas las reacciones bajo atmosfera inerte (cuando se necesitaron) fueron realizadas utilizando técnicas Schlenk habituales. Las reacciones de microondas fueron llevadas a cabo con un Anton Paar Monowave 300 Reactor. Las separaciones por columna cromatografica se realizaron usando Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063 mm; 230-400 poro; Merck, Alemania) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo con placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (0,25 mm espesor, 60 F254, Merck, Alemania) y observadas bajo luz UV o usando anisaldehído como revelador. Los espectros de RMN fueron realizados en equipos Agilent MR400 y Agilent DDR2 500 (equipado con sonda fría). Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN se muestran en partes por millón (ppm) y referenciados a TMS, usando la señal residual del disolvente no deuterado como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se muestran en Hercios (Hz). Las abreviaturas estándar usadas para indicar la multiplicidad son: s = singlete, d = doblete, m = multiplete, br = ancho). Las asignaciones de ^1H y ^{13}C fueron llevadas a cabo usando métodos de 1D y 2D RMN (COSY, HSQC, band selective HSQC, HMBC, band selective HMBC). Los parámetros de adquisición de ^{13}C para todas las porfirinas fueron de tiempo un relajación de 5ms, tiempo de adquisición de 250ms y pulso de 90° . Los análisis por espectrometria de masas de alta y baja resolución (HRMS y LRMS respectivamente) fueron realizados por el servicio de Espectrometria de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid. Se usó un equipo Agilent Technologies GC-MS System (GC: 6890N Network Cromatograph con una columna HP5ms, MS: 5973 Inert spectrometer (Impacto Electrónico (EI), 70 eV)), un UPLC-MS System (UPLC: Waters ACQUITY H-class UPLC; MS: Bruker Maxis Impact) Ionización por Electrospray (ESI positivo y negativo) y un MALDI-TOF (MALDI-TOF) Bruker Autoflex Speed (N_2 laser (337 nm, pulse energy $100\mu\text{J}$, 1 ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo) cuando fueron necesarios.

⁵² a) PURIFICATION OF LABORATORY CHEMICALS, Fifth Edition, W. L. E Armarego, C. L. L. Chai, Butterworth-Heinemann Ed. 2003; b) D. Bradley, G. Williams and M. Lawton, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8351-8354.

Esquema general de síntesis.

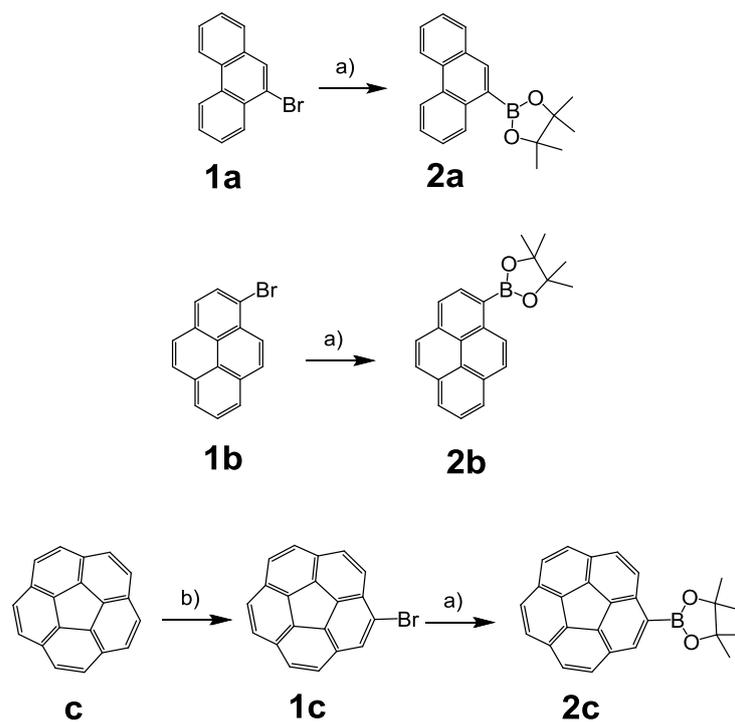
Formación de porfirinas tetra poliaromáticas:

Método A:

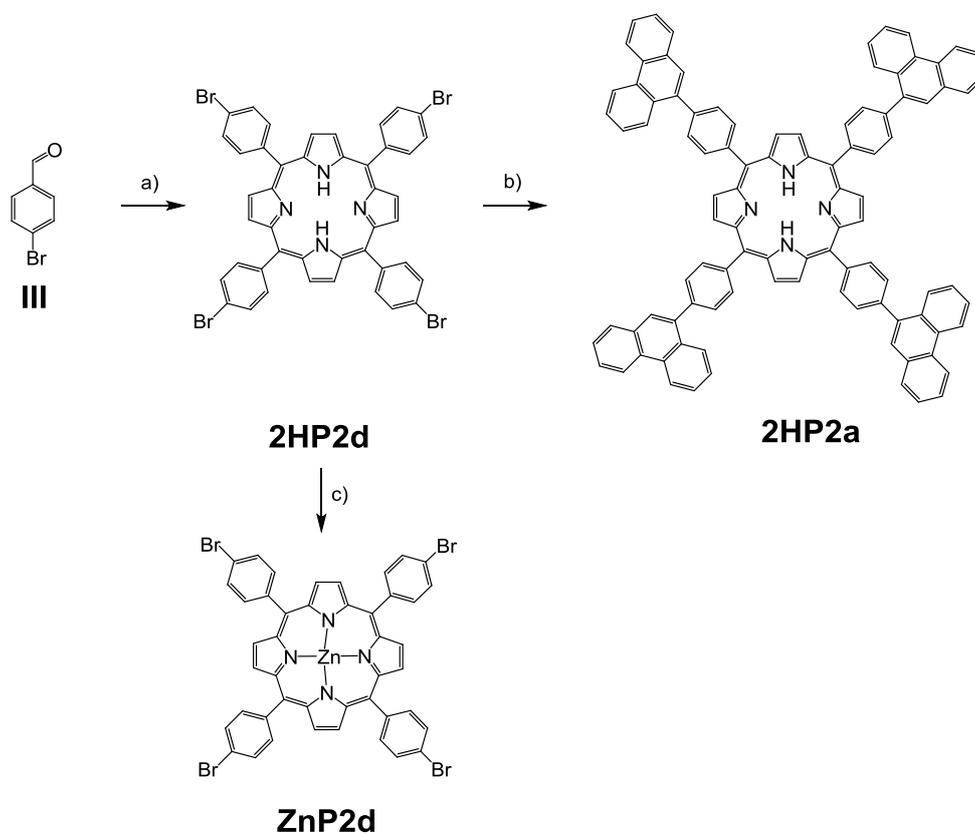


Esquema 10: Reactivos y condiciones: a) ácido 4-formilfenilborónico (**I**), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, KAcO , tolueno, reflujo. b) 1. MW, 200°C , 15 min, ácido propiónico, nitrobenzono, pirrol. 2. MeOH . c) bis-pinacolato diborano, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, KAcO , dioxano, reflujo. d) 3-bromobenzaldehído (**II**), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, ${}^t\text{BuONa}$, tolueno, reflujo.

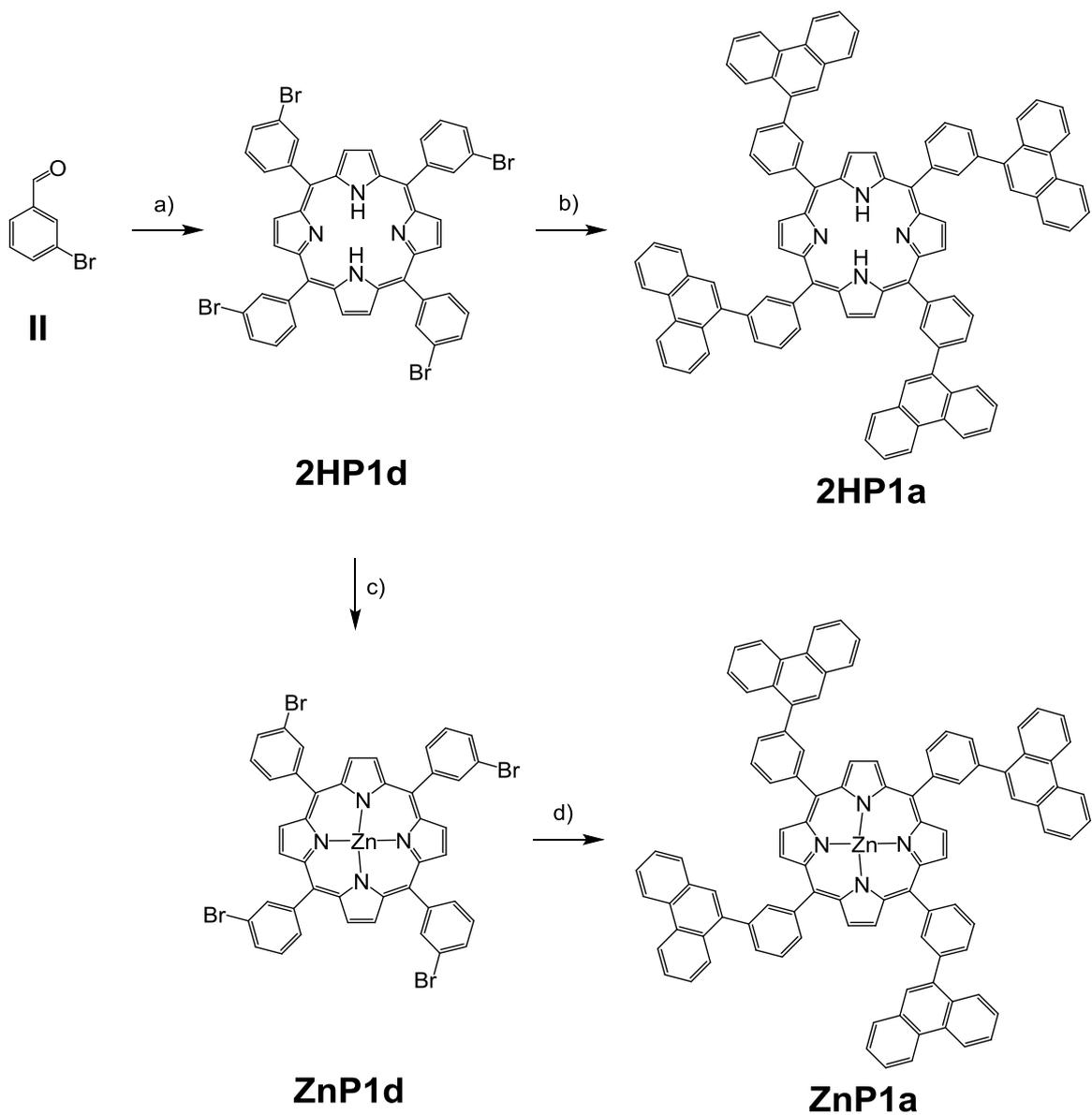
Método B:



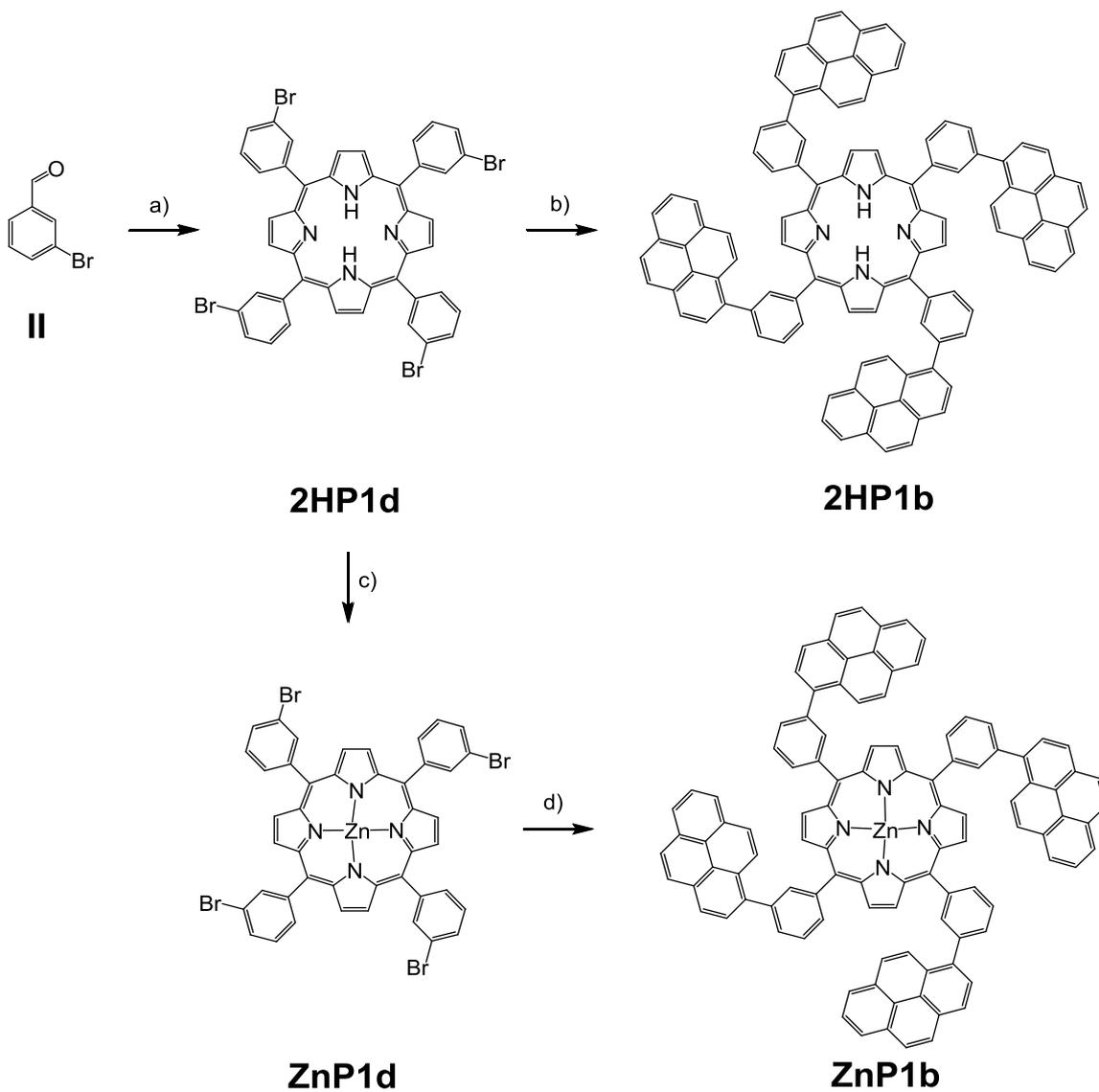
Esquema 11: Reactivos y condiciones: a) bis-pinacolato diborano, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, KAcO , dioxano, reflujo. b) 1. FeBr_3 , Br_2 , -78°C , DCM . 2. NaHSO_3



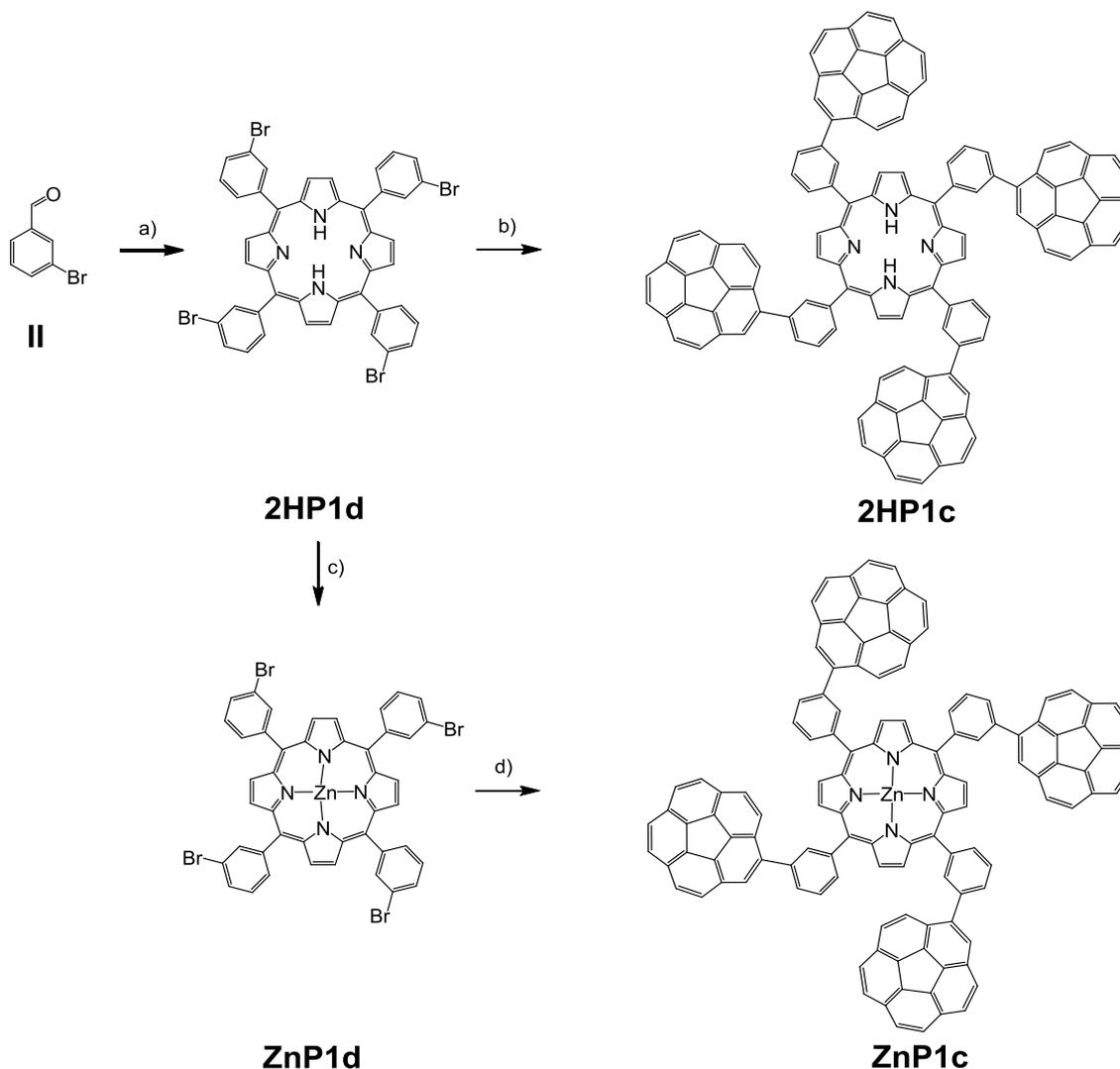
Esquema 12: Reactivos y condiciones: a) 1. MW, 200°C , 15 min, ácido propiónico, nitrobeneno, pirrol. 2. MeOH . b) **2a**, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, $^t\text{BuONa}$, tolueno, reflujo. c) 1. MW, 120°C , 2:30h, $\text{Zn}(\text{AcO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CHCl_3 . 2. H_2O



Esquema 13: Reactivos y condiciones: a) 1. MW, 200°C, 15 min, ácido propiónico, nitrobenceno, pirrol. 2. MeOH. b) **2a**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, tolueno, reflujo. c) 1. MW, 120°C, 2:30h, Zn(AcO)₂·2H₂O, CHCl₃. 2. H₂O. d) **2a**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, piridina, tolueno, reflujo.



Esquema 14: Reactivos y condiciones: a) 1. MW, 200°C, 15 min, ácido propiónico, nitrobenzono, pirrol. 2. MeOH. b) **2b**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, tolueno, reflujo. c) 1. MW, 120°C, 2:30h, Zn(AcO)₂·2H₂O, CHCl₃. 2. H₂O d) **2b**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, piridina, tolueno, reflujo.



Esquema 15: Reactivos y condiciones: a) 1. MW, 200°C, 15 min, ácido propiónico, nitrobenzono, pirrol. 2. MeOH. b) **2c**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, tolueno, reflujo. c) 1. MW, 120°C, 2:30h, Zn(AcO)₂·2H₂O, CHCl₃. 2. H₂O d) **2c**, [PdCl₂(dppf)], ^tBuONa, piridina, tolueno, reflujo.

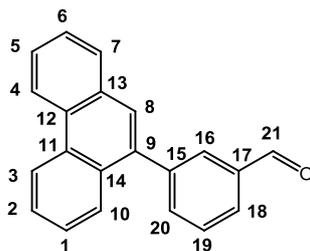
Procedimientos de síntesis y caracterización

Los compuestos **1c**, **2a**, **2b** y **2c** fueron preparados según los métodos descritos en la bibliografía^{53,54}. Las porfirinas **2HP2a** y **2HP2b** no fueron purificadas hasta el momento de escribir la presente memoria, por lo que no se verán reflejadas en este apartado.

⁵³ (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7508-7510. (b) J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9602-9610.

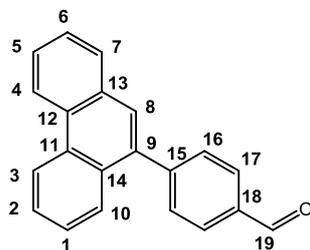
⁵⁴ (a) T. J. Seiders, E. L. Elliott, G.H. Grube, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7804-7813. (b) H. A. Wegner, L. T. Scott, A. Meijere, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 883-887.

3a



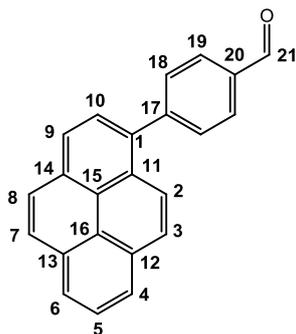
2a (0.018g, 0.06mmol), 3-bromobenzaldehido (**II**) (7.0 μ l, 0.06mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.008g, 0.012mmol) y ^tBuONa (0.017g, 0.18mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 4ml de tolueno seco y desgasificado se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 67 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 10:1) para obtener **3a** en forma de aceite (0.010g, 59% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ : 10.13 (s, 1H, H₂₁), 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₄), 8.09 – 8.06 (m, 1H, H₁₆), 8.03 – 7.97 (m, 1H, H₁₈), 7.93 – 7.89 (m, 1H, H₇), 7.85 – 7.80 (m, 2H, H₂₀+H₁₀), 7.73 – 7.67 (m, 4H, H₁₉+H₈+H₂+H₅), 7.67 – 7.61 (m, 1H, H₆), 7.58 – 7.53 (m, 1H, H₁). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ : 192.44 (C₂₁), 141.96 (C₉), 137.35 (C₁₅), 136.75 (C₁₇), 136.23 (C₂₀), 131.55 (C₁₆), 131.48 (C₁₃), 130.83 (C₁₁ o C₁₄), 130.80 (C₁₁ o C₁₄), 130.29 (C₁₂), 129.22 (C₁₉), 128.90 (C₇), 128.72 (C₁₈), 128.09 (C₈), 127.19 (C₅ o C₆), 127.14 (C₅ o C₆), 126.92 (C₂), 126.88 (C₁), 126.54 (C₁₀), 123.24 (C₃), 122.74 (C₄).

4a



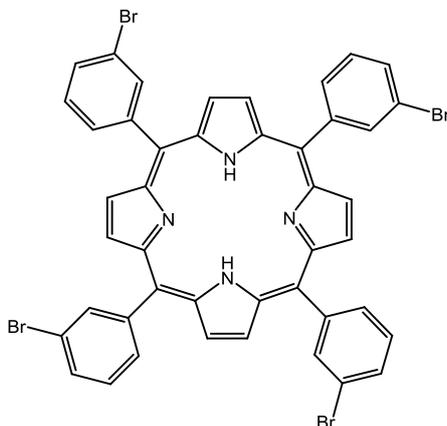
9-bromofenantreno (**1a**) (0.077g, 0.3mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0.049g, 0.33mmol) (**I**), [PdCl₂(dppf)] (0.044g, 0.06mmol) y KAcO (0.097g, 0.99mmol) fueron mezclados en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. Se añaden 15ml de Tolueno (seco) y desgasificado y se deja agitando 12h a 120°C. Luego se evapora el disolvente y el crudo resultante se redissuelve en DCM y se introduce de forma sólida para su purificación por columna cromatografica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 10:1 - AcOEt) para obtener **4a** como un sólido blanco (0.049g, 56% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ : 10.15 (s, 1H, H₁₉), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₃), 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₄), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₇), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H₇), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H, H₁₀), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₆), 7.72 – 7.69 (m, 3H, H₅+H₈+H₂), 7.68 – 7.62 (m, 1H, H₆), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H₁). ¹³C RMN (101 MHz, Cloroformo-d) δ : 192.46 (C₁₉), 147.80 (C₁₅), 137.89 (C₉), 135.91 (C₁₈), 131.71 (C₁₃), 131.25 (C₁₆), 131.15 (C₁₁), 130.87 (C₁₄), 130.68 (C₁₂), 130.26 (C₁₇), 129.30 (C₇), 128.28 (C₅), 127.58 (C₁ o C₂), 127.54 (C₁ o C₂), 127.25 (C₈+C₆), 126.90 (C₁₀), 123.56 (C₃), 123.07 (C₄). HRMS (ESI-TOF): m/z = 283.1113 [M+H]⁺ (calculado 283.1117 para C₂₁H₁₅O).

4b



1-bromopireno (**1b**) (0.084g, 0.3mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0.049g, 0.33mmol) (**I**), [PdCl₂(dppf)] (0.044g, 0.06mmol) y KAcO (0.097g, 0.99mmol) fueron mezclados en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. Se añaden 15ml de Tolueno (seco) y desgasificado y se deja agitando 15h a 120°C. Luego se evapora el disolvente y el crudo resultante se redissuelve en DCM y se introduce de forma sólida para su purificación por columna cromatografica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 10:1) para obtener **4b** un sólido amarillo granulado (0.063g, 68% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 10.17 (s, 1H, H₂₁), 8.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₉), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₆), 8.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 8.15 – 8.10 (m, 3H, H₇+H₈+H₂), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₉), 8.08 – 8.02 (m, 2H, H₃+H₅), 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₈). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ: 192.20 (C₂₁), 147.87 (C₁₇), 136.19 (C₁), 135.37 (C₂₀), 131.58 (C₁₃), 131.45 (C₁₈), 131.34 (C₁₄), 131.01 (C₁₂), 129.98 (C₁₉), 128.49 (C₁₁), 128.22 (C₃), 128.11 (C₇), 127.49 (C₈), 127.43 (C₁₀), 126.38 (C₅), 125.67 (C₆), 125.33 (C₄), 125.10 (C₁₅), 124.93 (C₁₆), 124.87 (C₉), 124.73 (C₂).

2HP1d

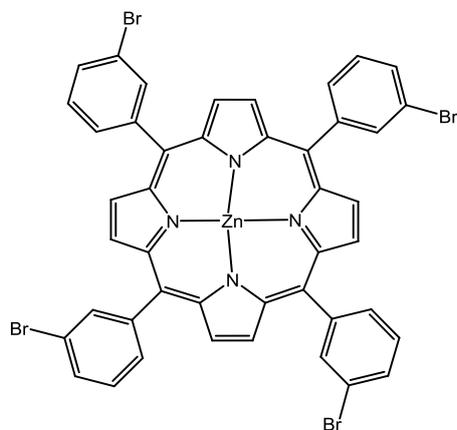


Pirrol (277μl, 4mmol), 3-bromobenzaldehido (**II**) (468.0μl, 4mmol), ácido propiónico (13ml, 161mmol) y nitrobenzeno (7ml, 68mmol) se juntan en un reactor acondicionado para microondas donde se trata a 200°C durante 15 minutos alcanzando unos 5 bares. El crudo resultante negro se trata con metanol y se filtra en Büchner para obtener un sólido morado **2HP1d** el cual se purifica por calentamiento en un horno a presión reducida (200°C, 24horas, 50mbares) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los bibliográficos⁵⁵ (0.295g, 32%

⁵⁵ C.A. Hunter, M. C. Misuraca, S. M. Turega, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 582–594.

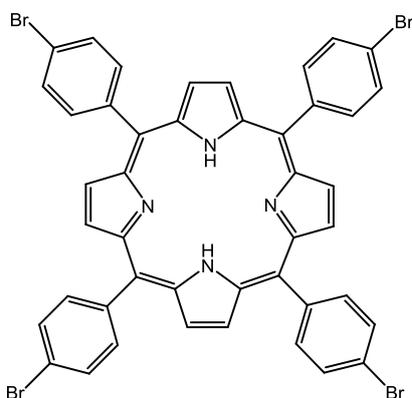
rendimiento).HRMS (MALDI): $m/z = 929.8867 [M+4H]^+$ (calculado 929.9198 para $C_{44}H_{30}Br_4N_4$).

ZnP1d



2HP1d (0.250g, 0.268mmol) y $Zn(AcO)_2 \cdot 2H_2O$ (0.080g, 0.368mmol) se juntan en un reactor acondicionado para microondas y se añaden 12ml de $CHCl_3$ donde se calienta a $120^\circ C$ durante 2:30 h. alcanzando unos 9 bares. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío. El sólido resultante se lava varias veces con agua destilada y se seca por succión para obtener un sólido morado claro **ZnP1d** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los bibliográficos⁵⁶ (0.203g, 76 % rendimiento).

2HP2d

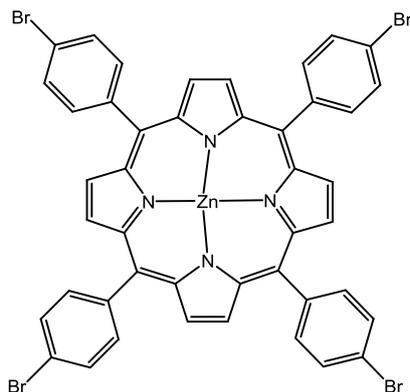


Pirrol (277 μ l, 4mmol), para-bromobenzaldehído (**III**) (0.740g, 4mmol), ácido propiónico (13ml, 161mmol) y nitrobenzeno (7ml, 68mmol) se juntan en un reactor acondicionado para microondas donde se trata a $200^\circ C$ durante 15 minutos alcanzando unos 5 bares. El crudo resultante negro se trata con metanol y se filtra en Büchner para obtener un sólido morado **2HP2d** el cual se purifica por calentamiento en un horno a presión reducida ($200^\circ C$, 24horas, 50mbares) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los bibliográficos⁵⁷ (0.325g, 35% rendimiento).

⁵⁶ J. Cao, D.-C. Hu, J.-C. Liu, R.-Z. Li, N.-Z. Jin, *J. Coord. Chem.*, **2013**, 66, 4211-4219.

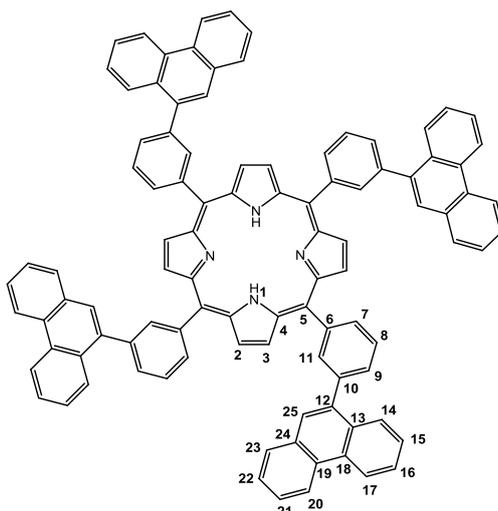
⁵⁷ H. Sharghi, A. Hassani Nejad, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1863-1868.

ZnP2d



2HP2d (0.135g, 0.145mmol) y $\text{Zn}(\text{AcO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.043mg, 0.198mmol) se juntan en un reactor acondicionado para microondas y se añaden 6.5ml de CHCl_3 donde se calienta a 120°C durante 2:30 h. alcanzando unos 9 bares. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío. El sólido resultante se lava varias veces con agua destilada y se seca por succión para obtener un sólido morado oscuro **ZnP2d** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los bibliográficos⁵⁸ (0.102g, 71 % rendimiento).

2HP1a

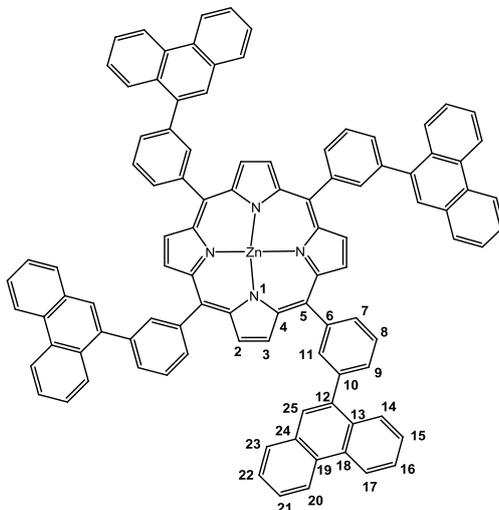


2HP1d (0.011g, 0.0115mmol), **2a** (0.014g, 0.046mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (0.007g, 0.0092mmol) y $^t\text{BuONa}$ (0.013g, 0.138mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 1.3ml de tolueno seco y desgasificado se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 15 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO_2 , hexano/AcOEt 10:1 – 5:1 -1:1 - AcOEt) para obtener un sólido morado **2HP1a** (0.011g, 73% rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ : 9.10 (s, 8H, H_2+H_3), 8.85 – 8.66 (m, 8H, $\text{H}_{20}+\text{H}_{17}$), 8.50 – 8.40 (m, 4H, H_{11}), 8.40 – 8.26 (m, 8H, $\text{H}_{14}+\text{H}_7$), 8.06 – 7.85 (m, 16H, $\text{H}_{25}+\text{H}_9+\text{H}_{23}+\text{H}_8$), 7.75 – 7.56 (m, 16H, $\text{H}_{22}+\text{H}_{21}+\text{H}_{15}+\text{H}_{16}$), -2.70 (br, 2H, H_1). ^{13}C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ : 142.44 (C_6), 139.37 (C_{10}), 138.55 (C_{12}), 136.41 (C_{11}), 133.90 (C_7), 131.72 (C_{13}), 131.36 (C_{24}), 130.90 (C_{18}), 130.20 (C_{19}), 129.63 (C_9), 128.87 (C_{23}), 128.21 (C_{25}), 127.03 (C_{14}), 126.81 - 126.69 ($\text{C}_8+\text{C}_{15}+\text{C}_{21}+\text{C}_{16}+\text{C}_{22}$), 123.17 (C_{20}), 122.68

⁵⁸ X.Liu, Y. Xu, Z. Guo, A.Nagaia, D. Jiang, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 3233-3235

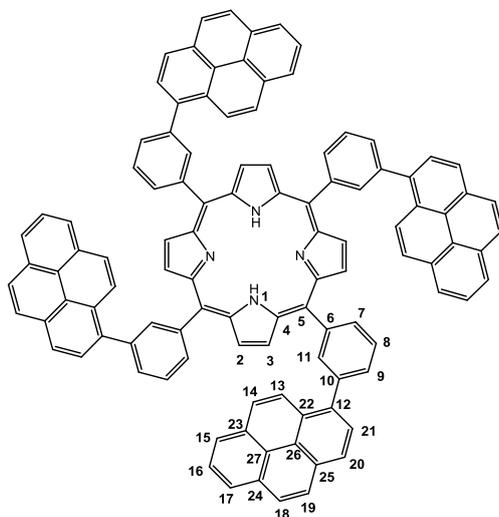
(C₁₇), 120.20 (C₅). HRMS (MALDI): $m/z = 1318.4946$ [M]⁺ (calculado 1318.4969 para C₁₀₀H₆₂N₄).

ZnP1a



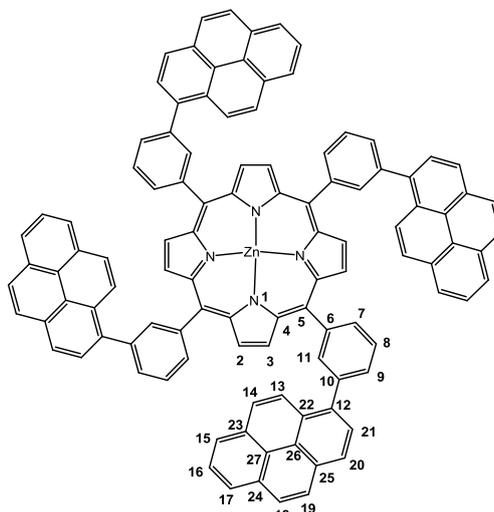
ZnP1d (0.016g, 0.0164mmol), **2a** (0.020g, 0.0657mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.009g, 0.0131mmol) y ^tBuONa (0.019g, 0.1968mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 1.8ml de tolueno seco y desgasificado y 24μl de piridina se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 15 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 10:1 – 5:1 -1:1 - AcOEt) para obtener un sólido morado **ZnP1a** (0.022g, 99% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 9.20 (s, 8H, H₂+H₃), 8.85 – 8.65 (m, 8H, H₂₀+H₁₇), 8.50 – 8.41 (m, 4H, H₁₁), 8.40 – 8.27 (m, 8H, H₁₄+H₇), 8.05 – 7.86 (m, 16H, H₂₅+H₉+H₂₃+H₈), 7.73 – 7.51 (m, 16H, H₂₂+H₂₁+H₁₅+H₁₆). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ: 150.39 (C₄), 143.08 (C₆), 139.17 (C₁₀), 138.67 (C₁₂), 136.35 (C₁₁), 133.71 (C₇), 132.31 (C₂+C₃), 131.70 (C₁₃), 131.37 (C₁₈), 130.85 (C₂₄), 130.21 (C₁₉), 129.40 (C₉), 128.80 (C₂₃), 128.16 (C₂₅), 127.06 – 126.66 (C₈+C₁₅+C₁₄+C₂₁+C₁₆+C₂₂), 123.11 (C₂₀), 122.63 (C₁₇), 121.14 (C₅). HRMS (MALDI): $m/z = 1380.4063$ [M]⁺ (calculado 1380.4104 para C₁₀₀H₆₀N₄Zn).

2HP1b



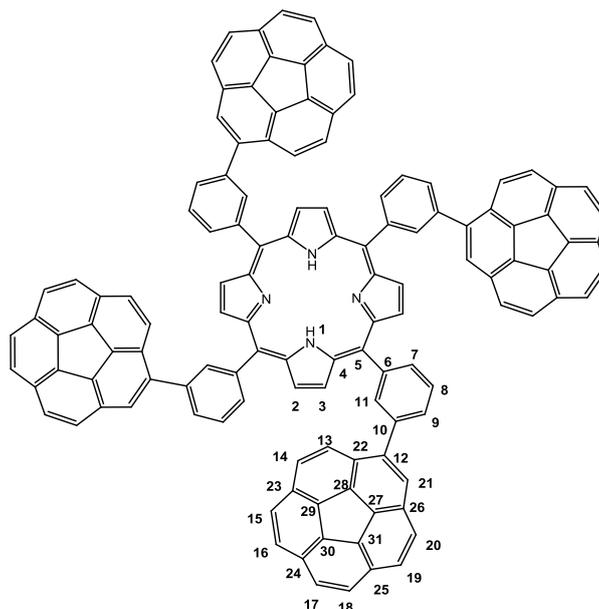
2HP1d (0.015g, 0.0164mmol), **2b** (0.021g, 0.0657mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.009g, 0.0132mmol) y ^tBuONa (0.019g, 0.1968mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 1.8ml de tolueno seco y desgasificado se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 12 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 5:1 - 1:1 - AcOEt) para obtener un sólido morado **2HP1b** (0.013g, 57% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 9.15 (s, 8H, H₂+H₃), 8.68 – 8.56 (m, 4H, H₁₃), 8.56 – 8.48 (m, 4H, H₁₁), 8.45 – 8.34 (m, 4H, H₇), 8.34 – 8.23 (m, 8H, H₂₁+H₂₀), 8.23 – 7.88 (m, 32H, H₁₆+H₈+H₁₈+H₉+H₁₅+H₁₇+H₁₉+H₁₄), -2.65 (br, 2H, H₁). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ: 142.47 (C₆), 139.77 (C₁₀), 137.44 (C₁₂), 137.01 (C₁₁), 133.73 (C₇), 131.58 – 130.66 (C₂₇+C₂₄+C₂₃+C₂₅), 130.18 (C₉), 128.86 (C₂₂), 128.12 (C₂₁), 127.93 (C₁₄), 127.63 (C₁₈), 126.90 (C₈), 126.14 (C₁₆), 125.31 – 124.90 (C₁₃+C₂₆+C₁₇+C₁₅+C₁₉+C₂₀), 120.22 (C₅). HRMS (MALDI): *m/z* = 1414.5031 [M]⁺ (calculado 1414.4969 para C₁₀₈H₆₂N₄).

ZnP1b



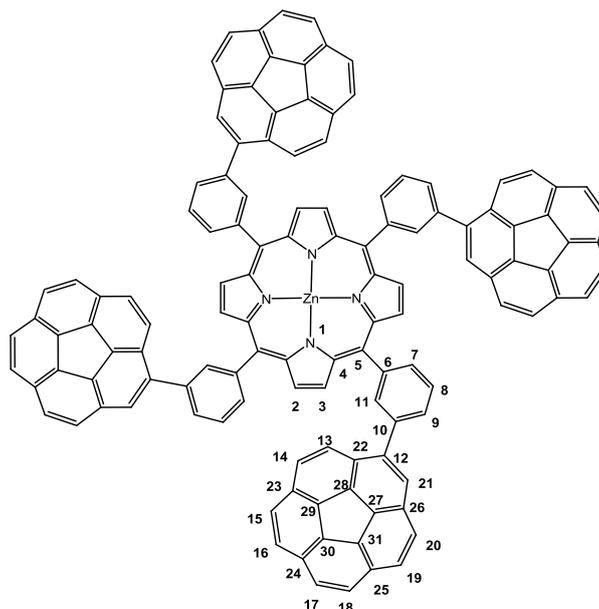
ZnP1d (0.016g, 0.0164mmol), **2b** (0.021g, 0.0657mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.009g, 0.0132mmol) y ^tBuONa (0.019g, 0.1968mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 1.8ml de tolueno seco y desgasificado y 24μl de piridina se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 12 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 5:1 - 1:1 - AcOEt) para obtener un sólido morado **ZnP1b** (0.022g, 92% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 9.24 (s, 8H, H₂+H₃), 8.68 – 8.59 (m, 4H, H₁₃), 8.59 – 8.47 (m, 4H, H₁₁), 8.45 – 8.35 (m, 4H, H₇), 8.35 – 8.22 (m, 8H, H₂₁+H₂₀), 8.22 – 7.86 (m, 32H, H₁₄+H₉+H₈+H₁₆+H₁₈+H₁₇+H₁₅+H₁₉). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ: 150.37 (C₄), 143.31 (C₆), 139.47 (C₁₀), 137.59 (C₁₂), 136.97 (C₁₁), 133.64 (C₇), 132.22 (C₂+C₃), 131.55 – 130.72 (C₂₇+C₂₄+C₂₃+C₂₅), 129.79 (C₉), 128.86 (C₂₂), 128.12 (C₂₁), 127.79 (C₁₄ o C₁₈), 127.48 (C₁₄ o C₁₈), 126.65 (C₈), 126.02 (C₁₆), 125.38 (C₁₃), 125.15 – 124.82 (C₂₀+C₁₉+C₁₇+C₁₅+C₂₆), 120.97 (C₅). HRMS (MALDI): *m/z* = 1476.41 [M]⁺ (calculado 1476.4104 para C₁₀₈H₆₀N₄Zn).

2HP1c



2HP1d (0.020g, 0.0214mmol), **2c** (0.033g, 0.0877mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.012g, 0.01712mmol) y ^tBuONa (0.025g, 0.2568mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 2.4ml de tolueno seco y desgasificado se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 20 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 5:1 - AcOEt - CHCl₃) para obtener un sólido morado **2HP1c** (0.016g, 47% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 9.07 (s, 8H, H₂+H₃), 8.72 – 8.63 (m, 4H, H₁₁), 8.41 – 8.31 (m, 4H, H₇), 8.27 – 8.21 (m, 4H, H₉), 8.20 – 8.11 (m, 8H, H₁₃+H₂₁), 8.00 – 7.90 (m, 4H, H₈), 7.90 – 7.70 (m, 28H, H₁₄+H₁₅+H₁₆+H₁₇+H₁₈+H₁₉+H₂₀), -2.65 (br, 2H, H₁). HRMS (MALDI): *m/z* = 1606,4985 [M]⁺ (calculado 1606,4969 para C₁₂₄H₆₂N₄).

ZnP1c



ZnP1d (0.026g, 0.026mmol), **2c** (0.040g, 0.106mmol), [PdCl₂(dppf)] (0.015g, 0.021mmol) y ^tBuONa (0.030g, 0.312mmol) se mezclan en un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno. 2.8ml de

tolueno seco y desgasificado y 38 μ l de piridina se añaden a la mezcla que se agita a 120°C durante 15 horas. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el crudo negro resultante se purifica por columna cromatográfica (gel SiO₂, hexano/AcOEt 5:1 - 1:1 - AcOEt - CHCl₃) para obtener un sólido morado **ZnP1c** (0.037g, 85% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ : 9.18 (s, 8H, H₂+H₃), 8.74 – 8.65 (m, 4H, H₁₁), 8.42 – 8.31 (m, 4H, H₇), 8.28 – 8.21 (m, 4H, H₉), 8.21 – 8.11 (m, 8H, H₁₃+H₂₁), 8.00 – 7.90 (m, 4H, H₈), 7.90 – 7.72 (m, 28H, H₁₄+H₁₅+H₁₆+H₁₇+H₁₈+H₁₉+H₂₀). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-d) δ : 150.27 (C₄), 145.24 (C₂₂ o C₂₇), 143.47 (C₆), 137.71 (C₁₀), 136.15 (C₁₁), 133.87 (C₇), 132.09 (C₂+C₃), 129.60 (C₂₂ o C₂₇), 128.98 (C₉), 127.47 (C₁₃), 127.21 – 126.67 (C₈+C₁₄+C₁₅+C₁₆+C₁₇+C₁₈+C₁₉+C₂₀), 126.22 (C₂₁), 120.92 (C₅). HRMS (MALDI): m/z = 1668,4146 [M]⁺ (calculado 1668,4104 para C₁₂₄H₆₀N₄Zn).