



UNIVERSITAT<sub>DE</sub>  
BARCELONA

## Organocatálisis y transferencia de quiralidad mediante porfirinas autoensamblantes solubles en agua

Aitor Arlegui Chamizo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

# **ORGANOCATÁLISIS Y TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD MEDIANTE PORFIRINAS AUTOENSAMBLANTES SOLUBLES EN AGUA**

*Aitor Arlegui Chamizo*



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



**Organocatálisis y transferencia de quiralidad mediante porfirinas autoensamblantes solubles en agua.**

**Aitor Arlegui Chamizo**

Directores de la Tesis Doctoral:

**Joaquim Crusats Aliguer**

Departament de Química Inorgànica i Orgànica  
Secció de Química Orgànica  
Universitat de Barcelona

**Albert Moyano Baldoire**

Departament de Química Inorgànica i Orgànica  
Secció de Química Orgànica  
Universitat de Barcelona

Tutor de la Tesis Doctoral:

**Zoubir El-Hachemi Metni**

Departament de Química Inorgànica i Orgànica  
Secció de Química Orgànica  
Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat en Química Orgànica  
Facultat de Química



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Barcelona, Septiembre 2019



**Organocatálisis y transferencia de quiralidad mediante porfirinas autoensamblantes solubles en agua.**

La presente memoria ha sido presentada por Aitor Arlegui Chamizo para optar al grado de Doctor por la Universitat de Barcelona.

**Aitor Arlegui Chamizo**

Y ha sido revisada por:

**Joaquim Crusats Aliguer**

**Albert Moyano Baldoire**



El presente trabajo ha sido realizado en el seno del Grup de Recerca en Emergència, Amplificació i Transferència de Quiralitat-Chirality Emergence, Amplification and Transfer (CHEAT, 2017 SGR 02), con el soporte económico del Ministerio de Economía y Competitividad (beca predoctoral FPI BES-2014-069188, de la convocatoria correspondiente al año 2014, de las ayudas para contratos predoctorales para la formación de doctores contemplada en el Subprograma Estatal de Formación del Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, cofinanciada por parte del Fondo Social Europeo). El trabajo experimental ha sido financiado mediante el proyecto de investigación CTQ2013-47401-C2-1-P del Ministerio de Economía y Competitividad y el proyecto de investigación CTQ2017-87864-C2-1-P del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.



**UNIÓN EUROPEA**  
Fondo Social Europeo



*Hegoak ebaki banizkio nerea izango zen,  
ez zuen alde egingo,  
bainan honela, ez zen gehiago txoria izango,  
eta nik txoria nuen maite.*

**Txoria txori, Joxean Artze, Mikel Laboa**

*Si li hagués tallat les ales hauria sigut meu,  
no se m'hauria escapat,  
però així, hauria deixat de ser un ocell,  
i jo el que estimava era l'ocell.*

**L'ocell ocell, Joxean Artze, Mikel Laboa**



# Índice de capítulos

Abreviaturas y acrónimos	13
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
1.1. Porphirinas	29
1.2. Organocatálisis asimétrica	46
<b>CAPÍTULO 2. OBJETIVOS</b>	<b>59</b>
<b>CAPÍTULO 3. PORFIRINAS ANFIFÍLICAS MESO-SUSTITUIDAS CON UNA AMINA SECUNDARIA CÍCLICA</b>	<b>67</b>
3.1. SÍNTESIS DE PORFIRINAS AMINOFUNCIONALIZADAS	69
3.2. AGREGACIÓN DE LAS PORFIRINAS SULFONADAS	82
3.3. REACCIONES ORGANOCATALIZADAS CON PORFIRINAS EN MEDIO ACUOSO	95
3.3.1. REACCIONES ALDÓLICAS	95
3.3.2. REACCIONES DE MICHAEL	104
CONCLUSIONES CAPÍTULO 3	116
<b>CAPÍTULO 4. CATÁLISIS Y TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD MEDIANTE LOS AGREGADOS DE TPPS<sub>4</sub></b>	<b>119</b>
4.1. J-AGREGADOS DE zw-TPPS <sub>4</sub> COMO ÁCIDOS DE BRØNSTED EN HIDRÓLISIS DE EPÓXIDOS	130
4.2. TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD CON LA TPPS <sub>4</sub>	134
4.3. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA MEDIANTE CATÁLISIS ACDC	146
4.4. ADICIONES DE MICHAEL DE NITROACETATO SOBRE ENALES MEDIANTE CATÁLISIS ACDC	150
CONCLUSIONES CAPÍTULO 4	153
<b>CAPÍTULO 5. CATÁLISIS Y TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD MEDIANTE LOS AGREGADOS DE TPPS<sub>3</sub></b>	<b>155</b>
5.1. SÍNTESIS DE LA TPPS <sub>3</sub>	159
5.2. ENSAYOS DE TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD CON LA TPPS <sub>3</sub>	162
CONCLUSIONES CAPÍTULO 5	167
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</b>	<b>169</b>
<b>CAPÍTULO 7. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>173</b>
7.1. Métodos generales	175

7.2. Síntesis de la sal trisódica de la 5-(4-piperidinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)-porfirina	178
7.3. Síntesis de la sal trisódica de la 5-(5-isoindolinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)-porfirina	183
7.4. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina	187
7.5. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)isoindolin-5-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina	193
7.6. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[(pirrolidin-2-ilmetil)]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina	197
7.7. Síntesis de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfofenil)porfirina	200
7.8. Síntesis de la sal trisódica de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina	202
7.9. Síntesis de imidazolidinonas	205
7.10. Reacciones aldólicas	207
7.11. Reacciones de Michael	208
7.12. Reacciones de Diels-Alder	211
7.13. Reacciones de hidrogenación por transferencia	213
7.14. Reacciones de apertura de epóxidos	215
<b>Apéndice</b>	<b>217</b>
<b>Índice de estructuras</b>	<b>244</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>251</b>





## Abreviaturas y acrónimos

$\lambda$ : longitud de onda

$\lambda_{\text{máx}}$ : longitud de onda correspondiente a un máximo de absorción

<sup>1</sup>H RMN: resonancia magnética nuclear de protón

<sup>13</sup>C RMN: resonancia magnética nuclear de carbono 13

Ac: acetilo

ACDC: *asymmetric counteranion directed catalysis*, catálisis dirigida por contraanión asimétrico

ADN: ácido desoxirribonucleico

AFM: *atomic force microscopy*, microscopía de fuerza atómica

AH: antihorario

aprox.: aproximadamente

aq: acuoso

ARN: ácido ribonucleico

ATP: adenosín trifosfato

ATR: *attenuated total reflectance*, reflectancia total atenuada

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

c: concentración

cat.: catalizador

CCF: cromatografía en capa fina

CG: cromatografía de gases

conc.: concentrado

d: doblete

dd: doble doblete

DC: dicroísmo circular

DL: dicroísmo lineal

DCM: diclorometano

**DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

**DMSO-*d*<sub>6</sub>:** dimetilsulfóxido hexadeuterado

**DNP:** 2,4-Dinitrofenilhidrazina

**dc:** doble cuadruplete

**dr:** relación diastereomérica

**dt:** doble triplete

**ee:** exceso enantiomérico

**EMAR:** espectrometría de masas de alta resolución

**equiv.:** equivalente

**Et:** etilo

**GP:** grupo protector

**H:** horario

**HOMO:** *highest occupied molecular orbital*, orbital molecular ocupado de más alta energía

**HPLC:** *high performance liquid chromatography*, cromatografía líquida de alta resolución

**Hz:** hercio

**IES:** ionización por electrospray

**IR:** infrarrojo

**LI:** líquido iónico

**LUMO:** *lowest unoccupied molecular orbital*, orbital molecular desocupado de menor energía

**m:** multiplete

**MALDI-TOF:** *matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight*, desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo

**MHz:** megahercio

**Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub>:** sal trisódica de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

**Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>:** sal tetrasódica de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina

**Me:** metilo

**NC-TPP:** tetrafenilporfirina N-confundida

**PCC:** clorocromato de piridinio

**ppm:** partes por millón

**RESE:** ruptura espontánea de simetría especular

**rdto.:** rendimiento

**rpm:** revoluciones por minuto

**s:** singlete

**s a:** singlete ancho

**t.a.:** temperatura ambiente

**td:** triple doblete

**TEM:** microscopía de transmisión electrónica

**THF:** tetrahidrofurano

**TMS<sub>int</sub>:** tetrametilsilano interno

**TPP:** *meso*-tetrafenilporfirina

**TPPS<sub>3</sub>:** 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

**TPPS<sub>4</sub>:** 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina

**t<sub>R</sub>:** tiempo de retención

**UV-visible:** ultravioleta-visible



# **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**



Vivimos en un Universo asimétrico; de ello dan buena cuenta la flecha espacio-temporal o el balance desigual de materia y antimateria que existió en sus comienzos.<sup>1-3</sup> De entre los distintos tipos de asimetría que podemos encontrar en los sistemas físicos, la asimetría especular o quiralidad ocupa una posición destacada, desde niveles subatómicos, hasta la escala galáctica (Figura 1.1). Una de las características más notables de la química de los sistemas vivos es el hecho de que las macromoléculas biológicas están compuestas casi sin excepción por constituyentes quirales, enantioméricamente homogéneos, como los L-aminoácidos y los D-carbohidratos. Este fenómeno, habitualmente conocido como "Homoquiralidad Biológica", ha captado la atención de la comunidad científica desde las investigaciones iniciales de Pasteur sobre las especies enantiomórficas de cristales de tartratos.<sup>4</sup> A nivel supramolecular la quiralidad de las biomoléculas juega un papel importante en procesos clave como la duplicación del ADN, el plegamiento de las proteínas o la actividad enzimática.<sup>5,6</sup> En la actualidad se acepta ampliamente que la homoquiralidad de las moléculas biológicas es un requisito para la vida, pero el problema de cómo en el transcurso de la evolución química las reacciones prebióticas condujeron por primera vez a un desequilibrio enantiomérico que finalmente resultó en la homoquiralidad del sistema sigue siendo un reto que ha sido extensamente debatido y estudiado durante décadas. En general, se acepta que los escenarios que explican la evolución química abiótica terrestre deben abordar las cuestiones de la pureza enantiomérica, la resistencia a la racemización y el consenso de la quiralidad de los monómeros que componen los ácidos nucleicos, carbohidratos y proteínas. Incluso si la aparición prebiótica de la quiralidad molecular neta puede relacionarse en última instancia con el fenómeno de la Ruptura Espontánea de Simetría Especular (RESE) junto con algún factor determinístico que establezca su sesgo, todavía no se cuenta con explicaciones químicas adecuadas sobre cómo evolucionó la maquinaria quiral de la vida para preservar la Homoquiralidad Biológica.<sup>7</sup> Esta "selección química" debió ser fruto de un conjunto de factores. Esta es una cuestión fundamental cuya resolución necesita sin duda de la colaboración entre distintos campos científicos, como la física, la química, la biología, la geología o la astronomía.

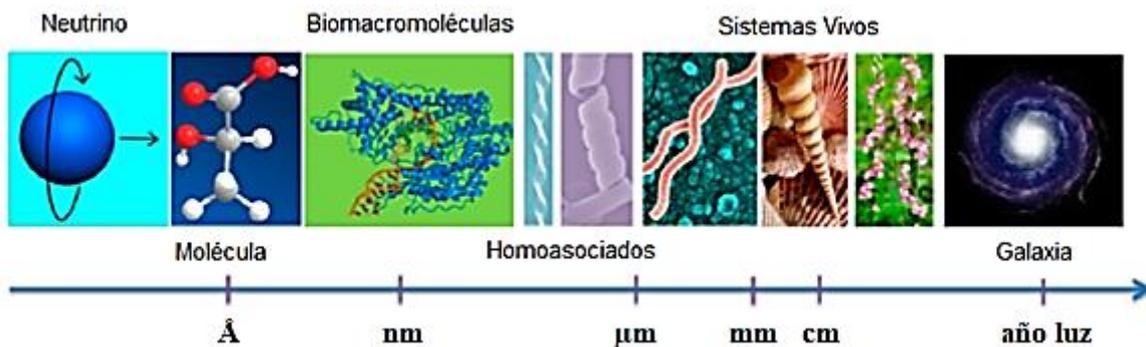


Figura 1.1. Arquitecturas quirales en distintas escalas del Universo.<sup>8</sup>

La hipótesis de que el origen de la Homoquiralidad Biológica, o incluso la vida, pudo tener lugar en otra parte del Universo y llegó a la Tierra en formación, en los meteoritos, solo traslada la pregunta a otro espacio, pero esta sigue siendo la misma, ¿cómo se originó?

El signo de la quiralidad de las biomoléculas no tiene que ser necesariamente el que conocemos en la Tierra; sin duda podemos imaginar otro planeta en el que la evolución de la quiralidad fuese la opuesta y diera lugar a una vida semejante, pero que fuese la imagen en el espejo de la

nuestra. Es más, no sabemos si la elección de la naturaleza en nuestro planeta por los aminoácidos L y azúcares D fue algo determinístico o fue casual.

Entre los estudios experimentales sobre el origen químico de la vida, el más conocido es el llevado a cabo en 1953 por Stanley Miller,<sup>9</sup> en el que confirmó la posibilidad de la formación de moléculas orgánicas clave para la vida a partir de elementos presentes en la llamada “sopa primordial” hace unos cuatro mil millones de años, como eran agua, metano, amoníaco e hidrógeno, los cuales reaccionaban por acción de descargas eléctricas. En el experimento se formaron 11 de los 20 aminoácidos proteínogénicos, en forma racémica.

Hoy en día es aceptada la hipótesis del mundo del ARN,<sup>10,11</sup> en la que se asume que las moléculas primitivas de ARN realizaban funciones de autorreplicación y de catálisis propias de moléculas complejas y fueron las precursoras del ADN. En 2009 Sutherland y colaboradores<sup>12</sup> demostraron que los monómeros precursores del ARN pueden ser sintetizados a partir de posibles moléculas prebióticas como cianamida, cianoacetileno, glicolaldehído, gliceraldehído y fosfato inorgánico.

Muchos modelos sobre el origen de la vida parten de una homoquiralidad implícita preexistente, pero no entran en la discusión de cómo surgió. En el esquema general del problema del origen de la vida, es un requisito la comprensión de cómo emergió la homoquiralidad en la Tierra durante la evolución molecular que condujo desde determinados compuestos orgánicos sencillos, hasta la red reaccional compleja, autoorganizada, dinámica y consumidora de energía que debe caracterizar incluso a la forma más simple de un sistema vivo.

En la Figura 1.2 se puede observar una posible descripción de las diferentes etapas de la evolución química abiótica. Partiendo de la evidencia “experimental” que es la homoquiralidad de la vida se puede extrapolar hacia atrás a las etapas de evolución abióticas, asumiendo que los compuestos constituyentes homoquirales dieron lugar a los biopolímeros de la proto-vida.<sup>13</sup>

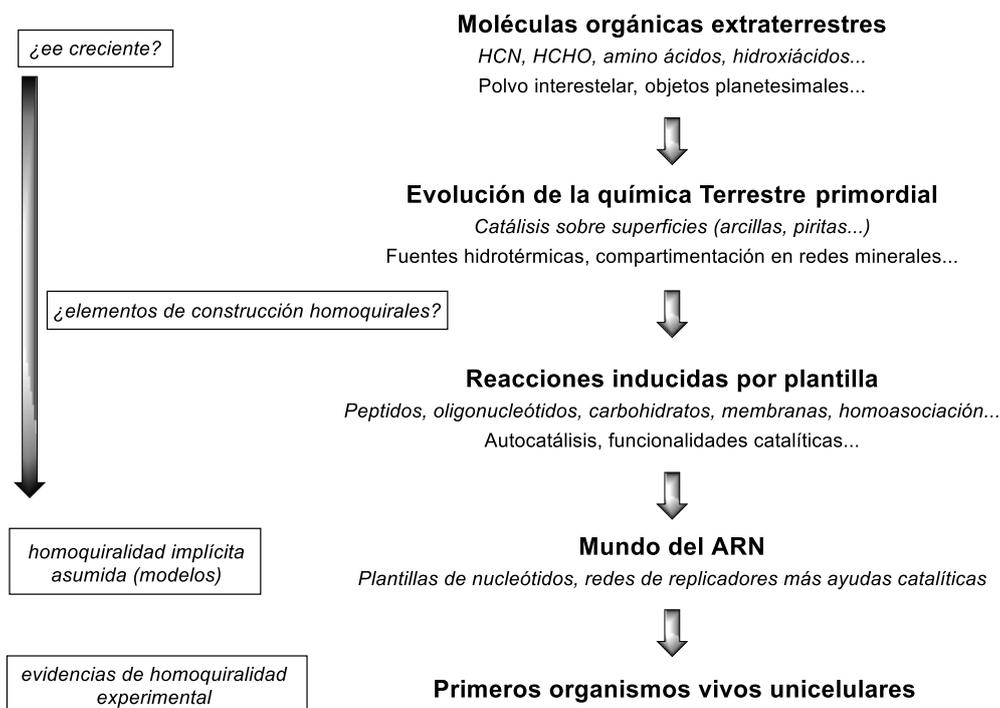
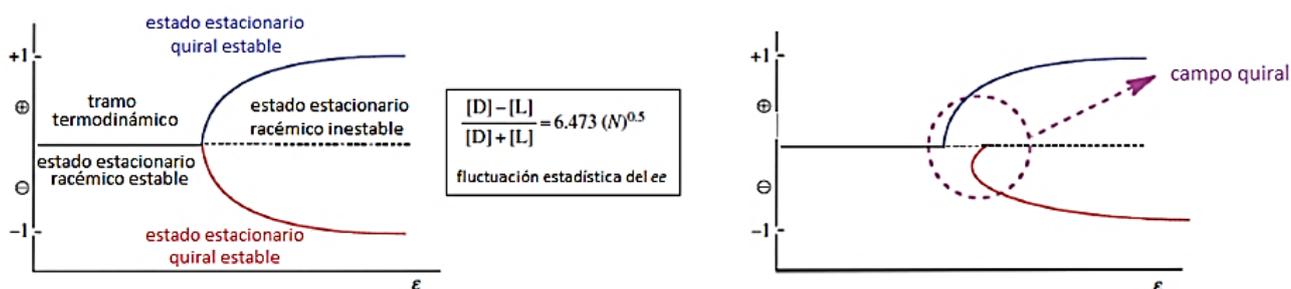


Figura 1.2. Etapas de la evolución química abiótica.<sup>13</sup>

Es lógico pensar, dado que inicialmente debía existir un mundo racémico, que tuvo lugar una ruptura inicial de la simetría especular a nivel molecular y posteriormente, una amplificación del sesgo enantiomérico resultante para conducir a la homoquiralidad existente. La Ruptura Espontánea de Simetría Especular (RESE) se define como la evolución espontánea de un sistema desde un estado quiralmente simétrico a otro quiralmente asimétrico, es decir, globalmente quiral y no racémico (escalémico). La RESE y la subsecuente amplificación de la quiralidad es considerada como uno de los factores que condujo a la homoquiralidad presente en la vida. En este sentido, la RESE es necesaria, pero no es suficiente para explicar por sí sola la Homoquiralidad Biológica, ya que un sesgo inicial en la cantidad relativa de enantiómeros de una biomolécula quiral estaría sujeta a procesos de racemización, teniendo en cuenta que el estado racémico es el que resultaría forzosamente en condiciones de equilibrio termodinámico, a menos que exista algún proceso que pueda sustentar y amplificar el exceso enantiomérico generado manteniéndolo lejos del equilibrio termodinámico.

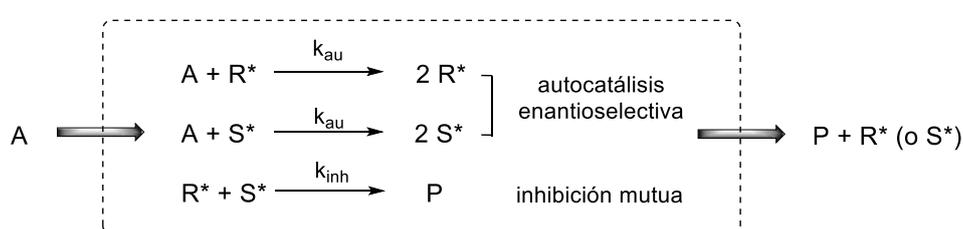
La formación de productos enantioenriquecidos a partir de precursores aquirales en ausencia de cualquier influencia quiral, puede ser explicada mediante procesos estocásticos. Para un sistema de  $N$  moléculas, la desviación estándar del exceso enantiomérico es proporcional a  $1/\sqrt{N}$ .<sup>14</sup> Esta fluctuación respecto del estado racémico es una propiedad de la naturaleza y un mecanismo de amplificación mediante RESE de ese desequilibrio inicial puede dar lugar a un estado final quiral, de manera estocástica (Figura 1.3 izquierda).

Por otra parte, un exceso enantiomérico inicial puede originarse en principio mediante procesos determinísticos (Figura 1.3 derecha). Algunas teorías apuntan como fuente de asimetría especular a la quiralidad intrínseca de la interacción débil (principio de violación de la paridad), que provoca que los aminoácidos L y azúcares D sean más estables que sus enantiómeros, pero la mínima diferencia energética entre enantiómeros (del orden de  $10^{-13}$  J/mol) no parece ser suficiente para explicar la Homoquiralidad Biológica, dado que conduciría a diferencias de composición mucho menores que las debidas a la fluctuación estadística.<sup>15,16</sup> Otro efecto determinístico que puede conducir a la ruptura de simetría especular a nivel molecular es la presencia de un entorno quiralmente asimétrico. Se pueden obtener excesos enantioméricos pequeños de algunos aminoácidos a partir de su degradación con luz circularmente polarizada.<sup>17</sup> Se ha planteado la posibilidad de que esta sea la razón por la que los aminoácidos encontrados en el conocido meteorito de Murchison se hallaran en forma no racémica.<sup>18</sup> La rotación terrestre,<sup>19</sup> los cristales asimétricos de cuarzo<sup>20</sup> o de otros minerales meteoríticos<sup>21</sup> han sido también invocados como posibles fuentes de quiralidad en un entorno asimétrico.



**Figura 1.3.** Escenario de bifurcación enantioselectiva, (izquierda) proceso estocástico y (derecha) proceso determinístico.

Un modelo teórico simple que explicase la producción de una mezcla no racémica de productos de reacción quirales a partir de reactivos aquirales, en ausencia de ninguna inducción química asimétrica generada por un compuesto externo (**Síntesis Asimétrica Absoluta**), fue propuesto en 1953 por el físico inglés F.C. Frank.<sup>22</sup> Se trataba de un sistema en el que una sustancia química quiral es catalizadora de su propia formación a partir de compuestos aquirales e inhibidora de la formación de su enantiómero. En concreto, el modelo de Frank se basa en dos reacciones químicas autocatalíticas asimétricas de primer orden acopladas, donde los productos son catalizadores de su propia formación, y además, una reacción de inhibición mutua entre los productos enantioméricos (Esquema 1.1). En este esquema reaccional, para determinados parámetros del sistema, cualquier pequeña asimetría inicial en las cantidades relativas de los enantiómeros sería amplificada exponencialmente y conduciría a la formación del producto con elevado exceso enantiomérico.



Esquema 1.1. Modelo de Frank.

En la Figura 1.4 se puede ver un ejemplo gráfico sencillo, de cómo puede darse la amplificación de la quiralidad, conduciendo en el límite a una composición enantioméricamente homogénea según el modelo que propuso Frank. La figura comienza con un pequeño grupo de moléculas de producto, en la que existe una diferencia entre enantiómeros L y D, de una molécula extra de uno sobre el otro, en este caso hay una más de L. Mediante la capacidad de autocatalizarse y de inhibirse al unirse con el contrario, vemos como partiendo de una mezcla 3L:2D tras un ciclo se convierte en otra de composición 4L:2D. Al repetirse el proceso se pasa a 6L:2D, después a 10L:2D y así sucesivamente. Por lo tanto, la relación L:D varía en el tiempo aumentando la proporción del enantiómero L, más rápidamente cuanto mayor es la diferencia inicial. Cuanto menor es la diferencia inicial mayor son los pares enantioméricos desactivados antes de que ocurra un enantioenriquecimiento significativo.<sup>5</sup>

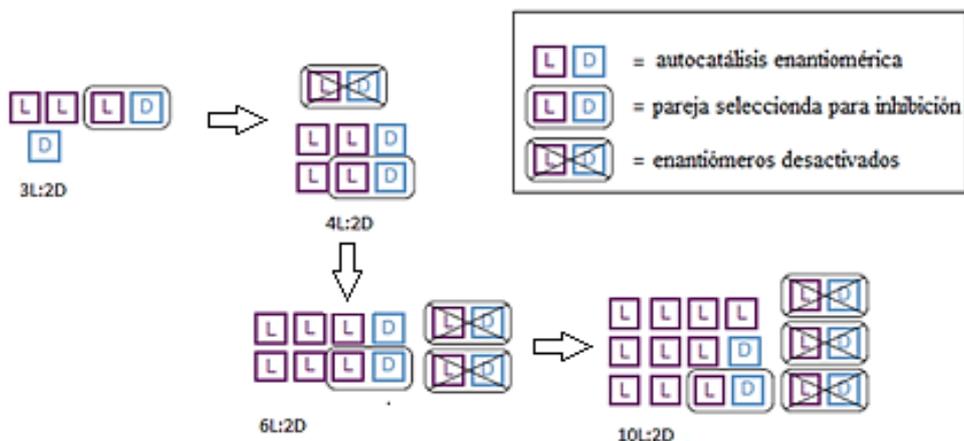
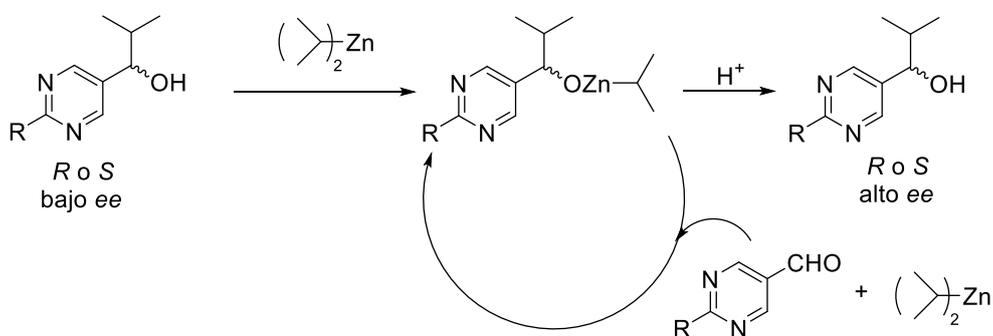


Figura 1.4. Representación gráfica del modelo de Frank.<sup>5</sup>

Hay que hacer notar que en este caso el factor que lleva a la homoquiralidad es la inhibición mutua, con sólo autocatálisis asimétrica la relación enantiomérica inicial se mantendría: 3L:2D lleva a 6L:4D que lleva a 12L:8D y así sucesivamente. También decir que, si la autocatálisis es de orden 2 o superior, no hace falta inhibición mutua para que haya amplificación. Así, en este caso pasaríamos de 3L:2D a 9L:4D y de ahí a 81L:16D.

El artículo de Frank concluía con la frase “una demostración experimental no es necesariamente imposible”. Pues bien, tuvieron que pasar algo más de cuatro décadas hasta que en 1995 Soai y sus colaboradores<sup>23</sup> pudieron confirmar experimentalmente la idea de Frank. En la hoy conocida como reacción de Soai (Esquema 1.2) se produce la alquilación autocatalítica enantioselectiva de aldehídos pirimidílicos con zincato de diisopropilo, catalizada por su propio producto, un alcóxido quiral. En dicho trabajo original obtenía, por ejemplo, *ee* del 88% a partir de un *ee* inicial del 2% tras cinco ciclos de reacciones (para R = H, enantiómero S).



Esquema 1.2. Reacción de Soai.<sup>23</sup>

El proceso de inhibición entre los dos enantiómeros del producto en la reacción de Soai se produce por la formación de dímeros, siendo el heterodímero racémico más estable que los homodímeros.<sup>24</sup>

En su primer trabajo el grupo de Soai comenzaba con la adición de una pequeña cantidad de alcohol producto como catalizador quiral. Más adelante publicaron nuevos trabajos en los que la quiralidad era inducida con diferentes medios, como cristales de cuarzo quirales,<sup>25</sup> luz circularmente polarizada<sup>26</sup> o mediante el uso de isótopos de <sup>12</sup>C/<sup>13</sup>C,<sup>27</sup> demostrando que la reacción solo necesita de una pequeña inducción para desviarse en un sentido o en otro.

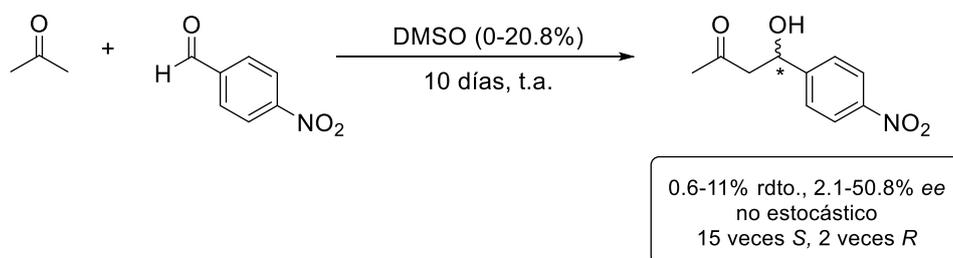
En 2002 Singleton y Vo<sup>28</sup> reportaban un trabajo en el que reproducían la reacción de Soai en ausencia de aditivos ópticamente activos. En él obtenían productos de forma enantioenriquecida, pero no de una forma estocástica, seguramente debido a compuestos quirales presentes en muy pequeña escala. Más tarde, en el año 2003 el grupo de Soai<sup>29</sup> publicaba un trabajo similar sin la adición de ninguna sustancia quiral, donde ya sí se observaba un comportamiento aleatorio y obtenían los productos de uno u otro enantiómero de forma estocástica.

A pesar de los avances teóricos, la adición autocatalítica asimétrica de los reactivos de diisopropilzinc, descritos por Soai y colaboradores, sigue siendo el único ejemplo de una

reacción química que a partir de reactivos aquirales puede conducir a productos quirales con una pureza enantiomérica prácticamente completa en ausencia de cualquier reactivo quiral externo o catalizador, cuando se realiza en condiciones esencialmente equivalentes a un escenario de sistema abierto,<sup>28-33</sup> y se considera comúnmente como la única prueba incontestable de la posibilidad de RESE en una reacción química.

Las condiciones necesarias (pero no suficientes) para una RESE sostenida en una reacción química que tiene lugar en solución son: a) una red de reacción adecuada, que implica la autocatálisis enantioselectiva acoplada a interacciones mutualistas entre enantiómeros para garantizar un comportamiento cinético altamente no lineal del sistema, y b) el sistema debe mantenerse fuera del equilibrio termodinámico con su entorno. Cuando ambas condiciones están presentes, el estado racémico puede llegar a ser metaestable y las fluctuaciones estadísticas en torno a la composición racémica pueden conducir al sistema hacia uno de los dos estados estacionarios no racémicos degenerados más estables.<sup>34-37</sup>

La búsqueda experimental de otras reacciones que muestran una RESE, especialmente de aquellas relacionadas con procesos bioquímicos, se ha convertido, comprensiblemente, en una cuestión de gran interés. Hasta ahora, sin embargo, la amplificación de la quiralidad observable desde el estado racémico se restringe a la reacción aldólica entre acetona y *p*-nitrobenzaldehído reportada por Mauksch y Tsogoeva en 2007 (Esquema 1.3),<sup>38</sup> en la que se produce una RESE transitoria en las etapas iniciales de la reacción.<sup>39</sup> Parece que los requisitos de una enantioselectividad altamente eficiente y una dependencia no lineal de la composición enantiomérica<sup>40,41</sup> son muy restrictivos y ponen límites severos al número de reacciones químicas que pueden conducir a la Síntesis Asimétrica Absoluta por un mecanismo directo de RESE.



**Esquema 1.3.** Reacción aldólica organoautocatalítica asimétrica, Mauksch y Tsogoeva (2007).<sup>38</sup>

Como vemos, la RESE es difícil a escala molecular, dejando de lado la reacción de Soai, no hay procesos químicos que tengan lugar con una elevada autocatálisis asimétrica y que presenten inhibición mutua.

Las reacciones autocatalíticas han sido objeto de mucho interés<sup>42,43</sup> incluso desde principios del siglo pasado<sup>44</sup> y se considera que la autocatálisis es la característica esencial de la vida.<sup>45</sup> Los replicadores, como los del mundo de ARN, muestran una autocatálisis enantioselectiva, y recientemente se han identificado teóricamente como sistemas de RESE cuando actúan en un mecanismo de hiperciclo, es decir, autocatálisis más catálisis cruzada.<sup>46</sup> Sin embargo, un escenario donde la homoquiralidad emerge en la misma etapa que los replicadores, por sí solo no constituye un modelo para la maquinaria quiral de la vida. Para ello, deben tenerse en cuenta

los mecanismos de transferencia de la quiralidad entre los replicadores del mundo del ARN, por una parte, y los ciclos metabólicos de carbohidratos y lípidos, por otra. En particular, se debe evaluar la posibilidad de interacciones entre las fuerzas quirales del entorno con los procesos de RESE, lo que podría explicar la selección del sentido de la quiralidad inicial necesaria para convertir la distribución estocástica de los signos quirales que surgen de la pura RESE en una determinista. Por lo tanto, es de suma importancia entender cómo los procesos de RESE, de transferencia de quiralidad y de inducción asimétrica pueden interactuar a través de las diferentes escalas de tamaño implicadas en el surgimiento de la vida. En resumen, una propuesta razonable para el surgimiento de la maquinaria quiral de la vida terrestre debe basarse en unos pocos procesos autocatalíticos que muestren una RESE y que estén acoplados a una variedad de transformaciones enantioselectivas que involucren especies químicas moleculares, supra- y macromoleculares.

Es conocido que la emergencia de quiralidad neta mediante procesos de RESE es mucho más común a una escala jerárquica mayor.<sup>8</sup> Estructuras supramoleculares quirales pueden formarse a partir del autoensamblaje de unidades aquirales, como sucede en el caso de geles, cristales líquidos o porfirinas, por ejemplo. Así las cosas, otra vía para conseguir la emergencia de quiralidad a nivel molecular podría ser mediante la transferencia de quiralidad desde una escala superior a una inferior (transferencia de quiralidad de “arriba-abajo”, o “top-bottom” en inglés).

Si bien actualmente tenemos una comprensión razonablemente buena de los principios que gobiernan la transferencia de la quiralidad de “abajo-arriba” desde biomoléculas enantioméricamente puras y replicadores biológicos hasta las estructuras macroscópicas quirales de los seres vivos,<sup>47</sup> el número de posibles escenarios para la emergencia de la quiralidad por transferencia de quiralidad de “arriba-abajo” parece ser mucho más limitada:

a) La inducción de la quiralidad de “arriba-abajo” por especies químicas macroscópicamente quirales, como superficies sólidas quirales, hasta la selección del signo quiral de los productos de las reacciones que tienen lugar con RESE en solución. Hasta ahora solo se ha demostrado experimentalmente en la reacción de Soai.<sup>25,48-57</sup>

b) La selección de la quiralidad de “arriba-abajo”, mediante una polarización/fuerza quiral macroscópica, en reacciones de moléculas discretas que tienen lugar con RESE en solución. No parece que este sea un escenario razonable en la evolución química terrestre, porque el término de energía estocástica debida a la temperatura ( $k_B T$ ) dominaría los efectos de las fuerzas macroscópicas sobre las energías de las pequeñas especies moleculares en solución. Téngase en cuenta que un argumento similar desaprueba fuertemente la posibilidad de una selección complementaria de signos quirales de abajo hacia arriba en las reacciones que tienen lugar con RESE debido al efecto de ruptura de paridad en las interacciones electrodebiles.<sup>15,16,58</sup>

c) La transferencia de la quiralidad de “arriba-abajo” desde un sistema supra y/o macromolecular quiral no racémico, donde la quiralidad se ha originado por RESE, hacia una reacción química asimétrica en solución. Este puede ser un escenario razonable porque el efecto de la energía térmica en comparación con la alineación/orientación se hace más pequeño en el caso de especies químicas anisotrópicas de mayor escala. La formación de enantiomorfos cristalinos a partir de bloques aquirales es un fenómeno bien descrito, donde la RESE puede ocurrir en las etapas primarias de nucleación. El control cinético en la formación de un cristal de

un compuesto que cristaliza como un conglomerado racémico puede conducir a enantiomorfos de cristales homoquirales. Esta emergencia de quiralidad controlada de forma cinética puede ser, en cambio, una verdadera RESE "termodinámicamente controlada" en la llamada desracemización de Viedma.<sup>59</sup> Sin embargo, en ese caso, probablemente debido a la morfología esférica de los primeros núcleos de cristalización, el signo de quiralidad después de la desracemización no puede ser controlado por polarizaciones macroscópicas quirales, como por ejemplo, por fuerzas de cizalla en un vórtice de agitación. Por otro lado, existen numerosos ejemplos del control del signo quiral final de sistemas supramoleculares anisotrópicos como cristales líquidos,<sup>8,60</sup> películas de Langmuir,<sup>61</sup> películas de Langmuir-Blodgett<sup>62</sup> y sistemas autoensamblados supramoleculares,<sup>63-70</sup> mediante el efecto de fuerzas de cizalla macroscópicas.

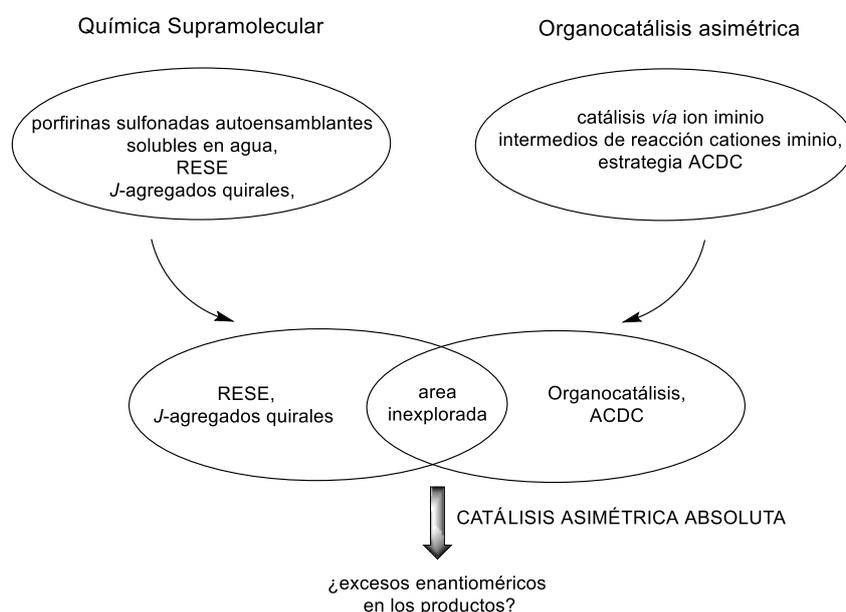
La catálisis asimétrica basada en nanoestructuras supramoleculares quirales se ha observado en varios casos,<sup>8</sup> pero en todos los sistemas estudiados hasta la fecha, la inducción asimétrica se origina en los centros o ejes quirales de subunidades moleculares presentes en el ensamblaje macromolecular.

Así pues, un sistema supramolecular quiral obtenido en forma no racémica por la acción de la RESE en la agregación de especies de monómeros aquirales que pudiera usarse como un catalizador enantioselectivo en una reacción simple en solución, constituiría una forma previamente desconocida para generar quiralidad neta en el nivel molecular, que evitaría las severas limitaciones mecanísticas para las reacciones descritas anteriormente. En este caso, la transferencia de quiralidad se llevaría a cabo de manera "arriba-abajo", sin la necesidad de que la RESE tenga lugar en la reacción en estudio, lo que, como hemos visto, constituye un requisito muy restrictivo.

Entre los sistemas que producen agregados supramoleculares quirales, es bien conocido el caso de ciertas porfirinas sulfonadas solubles en agua (como la TPPS<sub>4</sub> y TPPS<sub>3</sub>, por ejemplo) cuya homoasociación transcurre mediante RESE. En estos compuestos, la agregación se produce mediante la unión de distintas moléculas de porfirinas, mayoritariamente a través de interacciones electrostáticas de cargas puntuales positivas y negativas, presentes en los núcleos de los anillos y los grupos sulfonatos periféricos respectivamente. Una molécula de porfirina se une "lado a lado" a otras dos (una por encima y otra por debajo) utilizando dos grupos sulfonatos, que interaccionan electrostáticamente con los núcleos de otras dos moléculas cargados positivamente, quedándole aun dos cargas puntuales negativas.

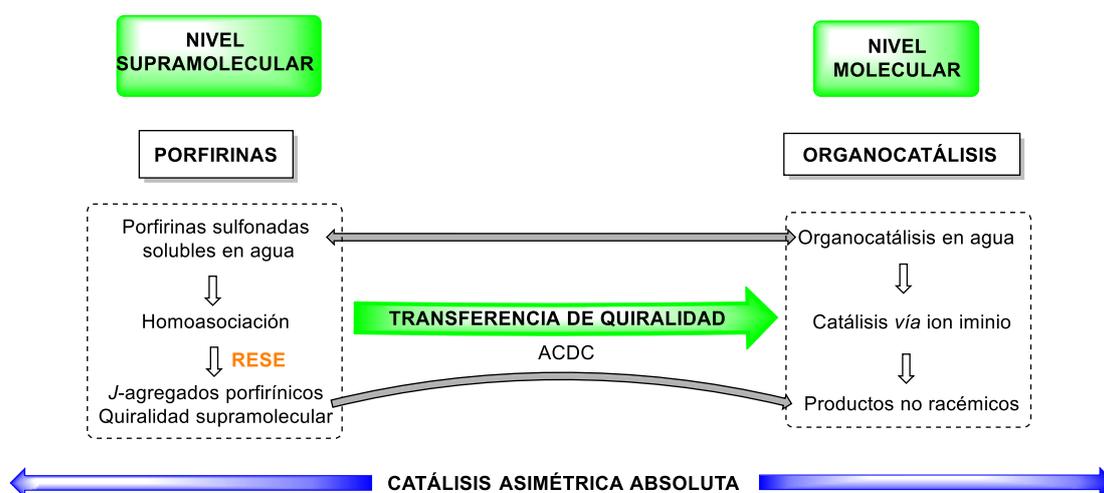
La hipótesis fundamental de la presente Tesis Doctoral se basa en la posibilidad de acoplar la quiralidad supramolecular que presentan los *J*-agregados porfirínicos de TPPS<sub>4</sub> y TPPS<sub>3</sub>, con la organocatálisis mediante una estrategia ACDC (*Asymmetric Counteranion Directed Catalysis*, Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico), con el fin de obtener productos enantioenriquecidos partiendo de precursores aquirales en una reacción no autocatalítica, lo que nos llevaría a un ejemplo de lo que podríamos denominar Catálisis Asimétrica Absoluta (*Absolute Asymmetric Catalysis*) (Esquema 1.4). Hay que tener en cuenta como se ha mencionado, que el proceso de agregación de las porfirinas estudiadas transcurre mediante un proceso de RESE, dando lugar a la quiralidad observada de los homoasociados porfirínicos. Esta quiralidad de los agregados supramoleculares sería posteriormente transferida al sistema

reactivo y, por lo tanto, la RESE acabaría induciendo la construcción de un átomo de carbono asimétrico.



**Esquema 1.4.** Acoplamiento de la química supramolecular de porfirinas con la organocatálisis asimétrica.

En nuestro grupo es objeto de estudio el análisis teórico de los modelos que pudieron dar lugar a la homoquiralidad existente en la naturaleza.<sup>7,13,36,37,46,71,72</sup> Un enfoque de este tipo permitiría aportar un ejemplo experimental de algún proceso o mecanismo que conduzca a excesos enantioméricos partiendo de reactivos aquirales. Una visión más detallada de nuestro planteamiento experimental para llevar a cabo la transferencia de quiralidad desde el nivel supramolecular (*J*-agregados de porfirinas solubles en agua) hasta el nivel molecular (organocatálisis asimétrica mediante iones iminio) se muestra en el Esquema 1.5.



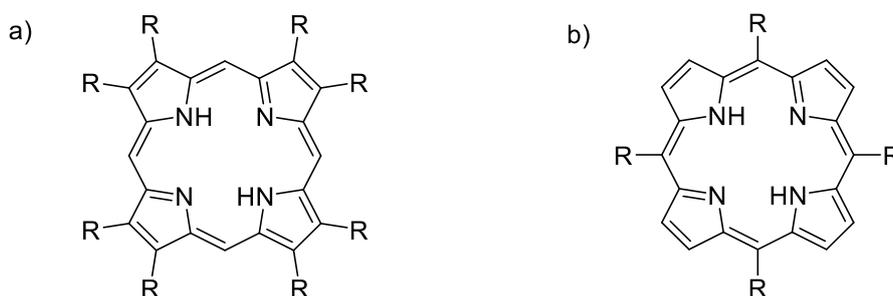
**Esquema 1.5.** Ideas generales tratadas en la presente Tesis Doctoral.

Antes de describir los Objetivos de la presente Tesis Doctoral, se presenta una breve introducción a la química de porfirinas (sección 1.1) y a la organocatálisis asimétrica (sección 1.2).

## 1.1. Porphirinas

Las porfirinas son moléculas orgánicas derivadas de la porfina, un heterociclo compuesto por cuatro subunidades de pirrol interconectadas en sus átomos de carbono  $\alpha$  mediante puentes metino. La porfina, el compuesto más simple de la serie, presenta una estructura plana en forma de anillo, en la que los enlaces  $\pi$  están conjugados, dando lugar a un macrociclo aromático muy estable. Debido a esta configuración electrónica las porfirinas muestran una fuerte absorción en la parte visible del espectro electromagnético originando así una serie de compuestos altamente coloreados. Estas moléculas han sido ampliamente estudiadas en el campo de la Química Biológica<sup>73-75</sup> y de la Química de Materiales.<sup>76,77</sup> En la naturaleza tienen una importancia vital: constituyen la estructura base del grupo hemo de la hemoglobina y también se encuentran en la estructura de la clorofila. En ambos casos se encuentran coordinadas a un átomo de metal, al hierro en el grupo hemo y al magnesio en la clorofila. También participan en el metabolismo celular, constituyendo el grupo de ftalocianina de los citocromos, que intervienen en la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). Muchos trabajos se han centrado en sus propiedades electrónicas, derivadas de la nube  $\pi$  de electrones de su estructura, que les otorga unas propiedades fisicoquímicas únicas. Entre sus propiedades químicas se encuentra la posibilidad de unirse con metales (Fe, Mg, Cu, Zn, Co), mediante la sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno del centro del anillo, formando las denominadas metaloporfirinas.<sup>78</sup> También puede darse la sustitución de los átomos de hidrógeno que se encuentran en la periferia estructural por diferentes radicales (alquílicos, vinílicos, arílicos, acílicos), permitiendo así el diseño de porfirinas para aplicaciones específicas.

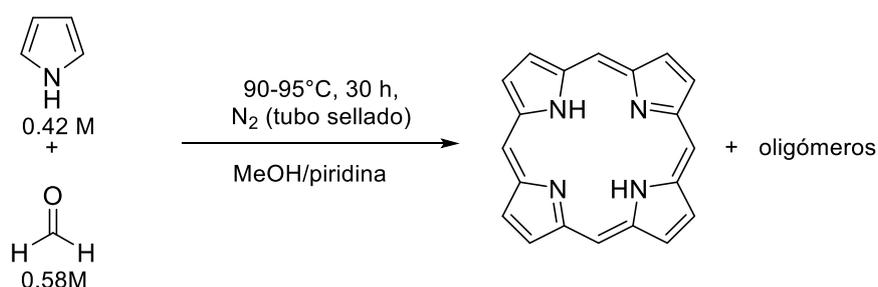
De esta manera, mediante la síntesis controlada de la estructura porfirínica, según las posiciones en las que se encuentren los sustituyentes, podemos disponer de porfirinas sustituidas en posiciones  $\beta$ -pirrónicas y porfirinas sustituidas en las posiciones puente, también denominadas posiciones *meso* (Figura 6).



**Esquema 1.6.** Estructura de porfirina a)  $\beta$ -sustituida y b) *meso*-sustituida.<sup>79</sup>

### 1.1.1. Síntesis de porfirinas

La primera síntesis de la porfina, el compuesto más simple de la serie, fue realizada por Rothmund,<sup>80</sup> y por Fischer y Gleim<sup>81</sup> en 1936. Rothmund hizo reaccionar pirrol y formaldehído en metanol/piridina a 90-95°C en tubo sellado, aislando la porfina de una mezcla compleja de productos (Esquema 1.7). En dicho trabajo se estudiaron las propiedades espectroscópicas de la molécula y se realizaron reacciones de complejación con distintos metales. En la síntesis de Fischer y Gleim se hacía reaccionar pirrol-2-carbaldehído con ácido fórmico a reflujo. En el trabajo también se realizaron estudios espectrofotométricos del producto obtenido.

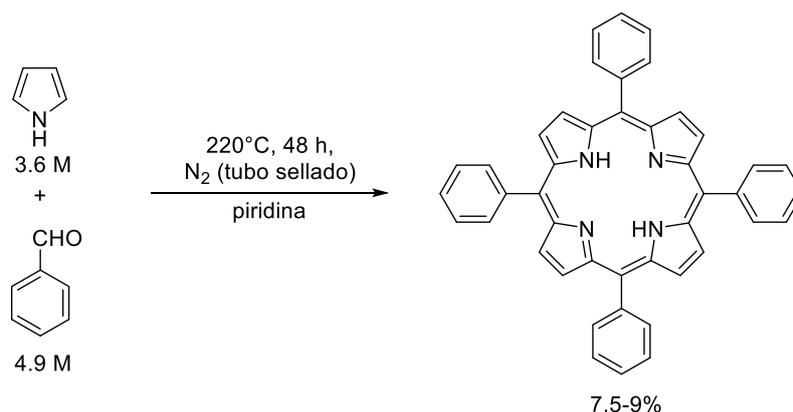


**Esquema 1.7.** Síntesis de Rothmund de porfina (1936).<sup>80</sup>

Las porfirinas  $\beta$ -sustituidas muestran un patrón de sustitución semejante al que ocurre en moléculas existentes en la naturaleza, como por ejemplo en la hemoglobina o la clorofila. Por el contrario, las porfirinas *meso*-sustituidas no tienen un homólogo biológico directo, pero han suscitado un gran interés desde hace tiempo y han sido objeto de estudio en muchos trabajos. Su popularidad radica en su síntesis sencilla, la cual permite obtener una gran variedad de porfirinas a partir de distintos aldehídos y de pirrol. Además, la incorporación de determinados componentes en el aldehído de partida permite la posterior derivación sintética de la porfina obtenida. Los sustituyentes en las posiciones *meso* que podemos encontrarnos pueden ser grupos alquilo, arilo, heterociclos, grupos organometálicos, incluso otras porfirinas.<sup>82</sup> En el trabajo que se ha realizado en la presente Tesis Doctoral nos hemos centrado en el estudio de este tipo de porfirinas *meso*-sustituidas.

En este sentido, la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas comenzó en 1935 con un trabajo de Rothmund,<sup>83</sup> en el que hacía reaccionar acetaldehído y pirrol en metanol a diferentes temperaturas, obteniendo la *meso*-tetrametilporfina. Hay que tener en cuenta que al sintetizar este tipo de porfirinas siempre se obtenía un subproducto en una cantidad del 10-20%, el cual resultó ser una dihidroporfirina (denominada clorina), en la que uno de los anillos de pirrol se encuentra en forma reducida y puede ser convertida en la porfina correspondiente mediante oxidación.<sup>84,85</sup>

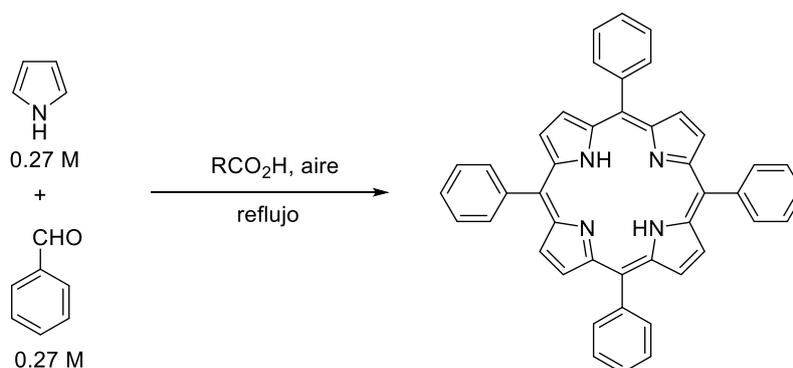
La síntesis de la *meso*-tetrafenilporfina (TPP) fue descrita inicialmente por Rothmund<sup>86</sup> en 1941, haciendo reaccionar pirrol y benzaldehído en piridina a 220°C durante 48 horas en tubo sellado. Los rendimientos obtenidos fueron del 7.5-9% (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8.** Síntesis de Rothemund de la *meso*-tetraferriporfirina (1941).<sup>86</sup>

Como podemos ver la estrategia sintética de Rothemund se basaba en el uso de concentraciones elevadas de reactivos, altas temperaturas, reacciones en tubos sellados y la no adición de ningún oxidante externo.

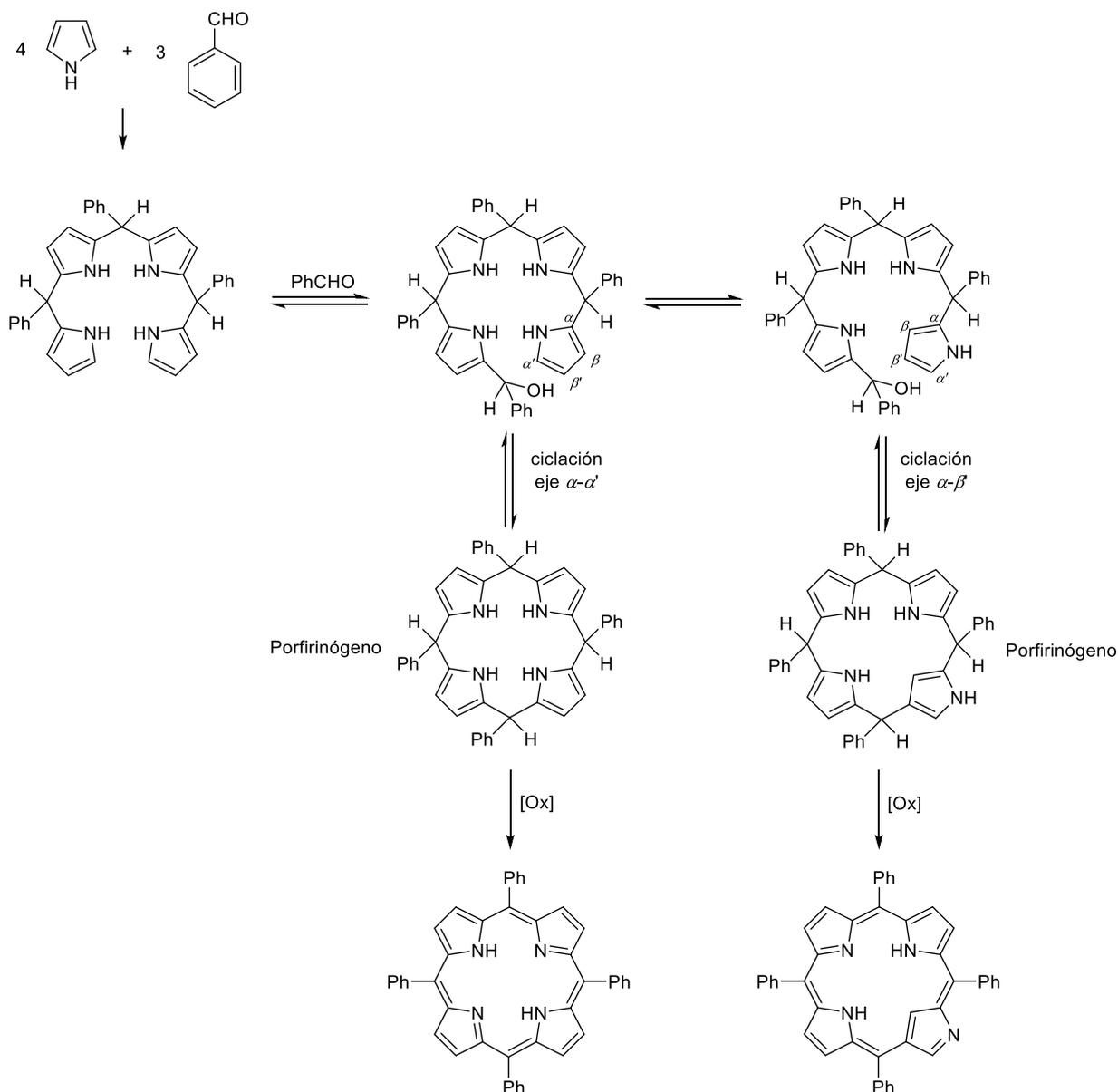
En 1964 Adler y Longo<sup>87</sup> desarrollaron un nuevo método sintético de porfirinas *meso*-sustituidas, el cual permitió ampliar el abanico de aldehídos susceptibles de ser utilizados. Por ejemplo, en el caso de la síntesis de la TPP, su método se basaba en hacer reaccionar una solución relativamente diluida (respecto al procedimiento de Rothemund) de pirrol y benzaldehído en un ácido orgánico a reflujo y en atmósfera de aire. Esta aproximación es conocida hoy en día como método de Adler o método de Adler-Longo (Esquema 1.9). Llevando a cabo la reacción en ácido propiónico a reflujo durante 30 minutos obtenían la TPP con un 20% de rendimiento.<sup>88</sup> La purificación consistía en enfriar, filtrar y lavar los cristales formados.



**Esquema 1.9.** Método de Adler-Longo para la síntesis de la *meso*-tetraferriporfirina (1967).<sup>88</sup>

El producto obtenido mediante este método normalmente se obtiene contaminado con clorina (2-10%), la cual puede ser fácilmente oxidada tratándola con DDQ en tolueno a reflujo.<sup>89</sup> En ácido acético el rendimiento de TPP puede alcanzar el 40%, pero la reacción es más rápida y la porfirina cristaliza con mayor facilidad con ácido propiónico, obteniéndose un producto más puro. Por lo tanto, la elección del ácido es importante dado que juega distintos papeles como disolvente de la reacción, catalizador y disolvente de la cristalización.

Posteriormente, estudios mecanísticos llevados a cabo por Adler,<sup>90,91</sup> Dolphin<sup>92</sup> y Evans<sup>93</sup> demostraron que el porfirinógeno (5,10,15,20,22,24-hexahidroporfirina o calix[4]pirrol) es el intermedio clave de la reacción, el cual necesita ser oxidado para dar lugar a la porfina (Esquema 1.10). En el mecanismo puede observarse que el giro de uno de los anillos de pirrol en el intermedio previo a la ciclación puede dar lugar a un isómero conocido como porfina *N*-confundida (“*N*-confused porphyrin”, *NC-TPP*).

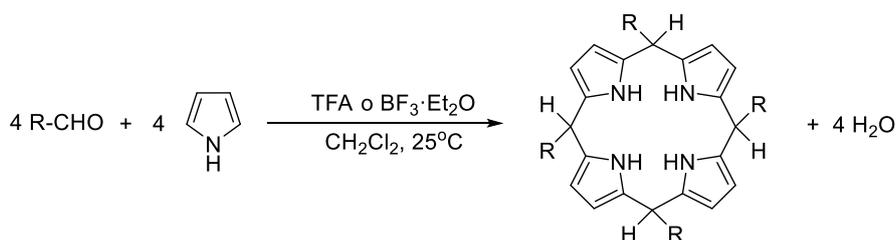


**Esquema 1.10.** Mecanismo de la síntesis de TPP y de la formación de la NC-TPP.

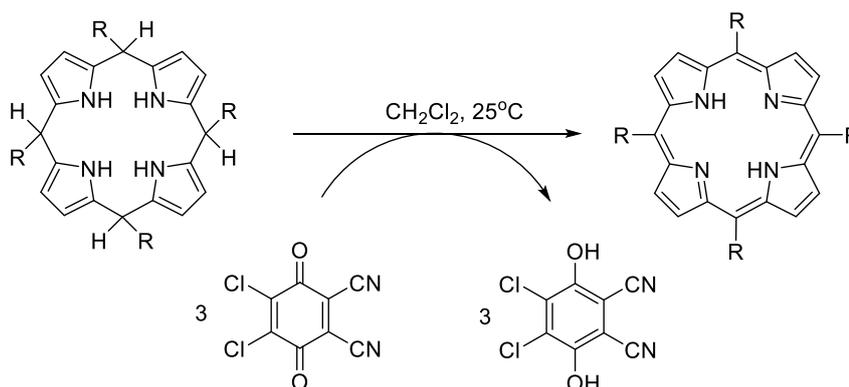
Como se ha mencionado anteriormente el método de Adler-Longo permitió ampliar el abanico de porfirinas *meso*-sustituidas sintetizables a partir de aldehídos más complejos; en particular el método permitió la síntesis de tetraarilporfirinas con diversos sustituyentes arilo, con unidades organometálicas como ferrocenos, con grupos alquilo estéricamente impedidos o incluso con otra porfina que conste de un grupo aldehído.<sup>82</sup> En la gran mayoría de los casos el disolvente con el que se obtenían mejores resultados era el ácido propiónico.

En 1987 Lindsey<sup>94</sup> propuso un nuevo método para la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas, que tiene lugar en condiciones más suaves que los métodos descritos anteriormente. Su síntesis constaba de dos etapas y se llevaban a cabo de forma consecutiva en un solo balón de reacción. En la primera etapa se produce la condensación a temperatura ambiente entre el aldehído y pirrol en solución de diclorometano, catalizada por un ácido prótico fuerte o por un ácido de Lewis (ácido trifluoroacético o eterato de trifluoruro de boro), para dar lugar al porfirinógeno. En la segunda etapa se produce la oxidación del porfirinógeno a la porfirina, con el empleo de un oxidante como DDQ o *p*-cloranilo (Esquema 1.11). Este es uno de los métodos más utilizados hoy en día en la síntesis de este tipo de porfirinas.

### 1. Condensación

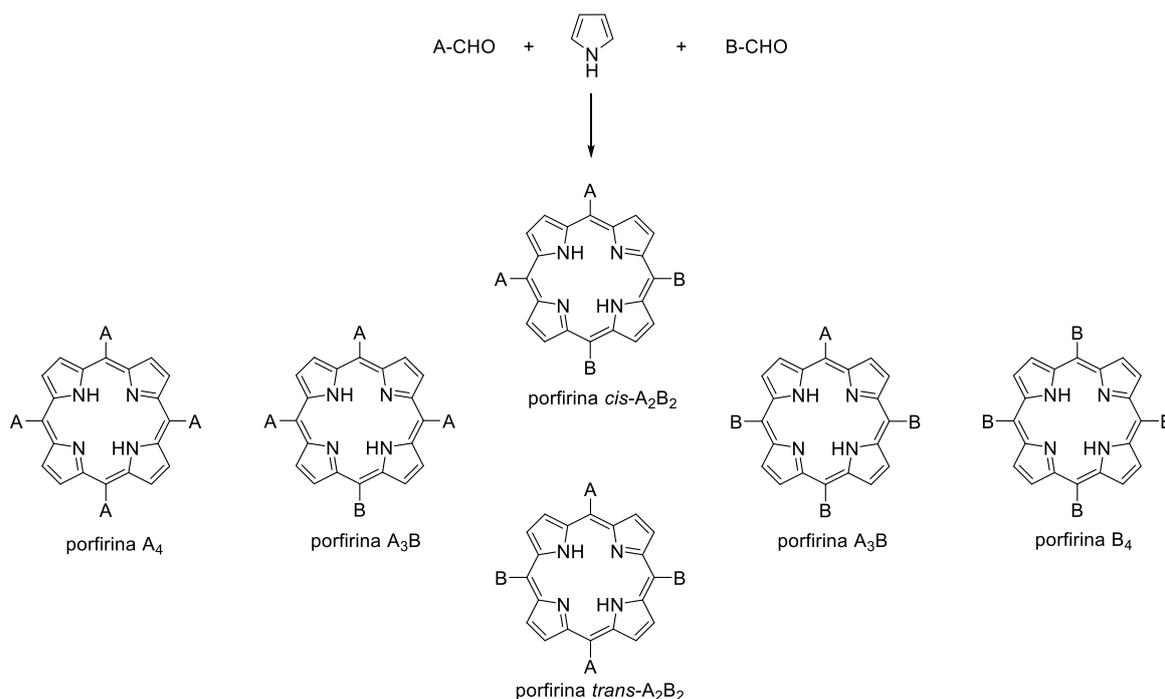


### 2. Oxidación



**Esquema 1.11.** Método de Lindsey para la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas.<sup>94</sup>

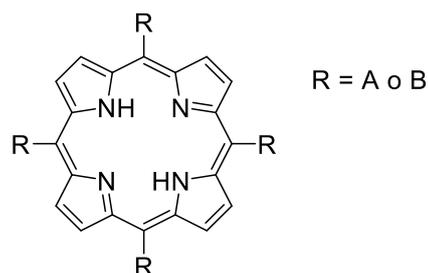
La condensación entre un aldehído determinado y pirrol da como resultado una porfirina con los cuatro *meso*-sustituyentes idénticos. En algunos casos concretos es posible que sean necesarias porfirinas con varios sustituyentes distintos para aplicaciones específicas. Por ejemplo, en la presente Tesis Doctoral se han necesitado porfirinas *meso*-sustituidas en la que uno de los sustituyentes incorpora una amina secundaria cíclica para su aplicación en organocatálisis. La síntesis de estas porfirinas es posible llevando a cabo una condensación mixta, utilizando dos aldehídos diferentes y pirrol. En este caso el producto de reacción es una mezcla de 6 porfirinas posibles, las cuales tienen diferentes grados de sustitución (Esquema 1.12). De esta manera, la reacción entre dos aldehídos A-CHO y B-CHO con pirrol puede dar como producto las dos porfirinas con cuatro sustituyentes idénticos ( $A_4$  y  $B_4$ ) y las cuatro porfirinas "híbridas" ( $A_3B$ , *cis*- $A_2B_2$ , *trans*- $A_2B_2$ ,  $AB_3$ ).<sup>95</sup> La separación de las mismas se realiza mediante columna cromatográfica en gel de sílice y es tanto más efectiva cuanto mayor es la diferencia de las polaridades de los residuos A y B.



**Esquema 1.12.** Porfirinas formadas en una condensación de aldehídos mixta.

El rendimiento estadístico para una condensación mixta de este tipo para cada porfirina obedece a una distribución binomial, suponiendo que los dos aldehídos A-CHO y B-CHO tengan una reactividad similar. Con una proporción de aldehídos 1:1, la distribución es la siguiente:  $A_4$  6.25%,  $A_3B$  25%, *cis*- $A_2B_2$  25%, *trans*- $A_2B_2$  12.5%,  $AB_3$  25%,  $B_4$  6.25%. El rendimiento estadístico de la fracción  $A_3B$  puede ser maximizada con una proporción de aldehídos 3:1, resultando en este caso:  $A_4$  31.6%,  $A_3B$  42.2%, *cis*- $A_2B_2$  14.1%, *trans*- $A_2B_2$  7.0%,  $AB_3$  4.7%,  $B_4$  0.4% (Esquema 1.13).

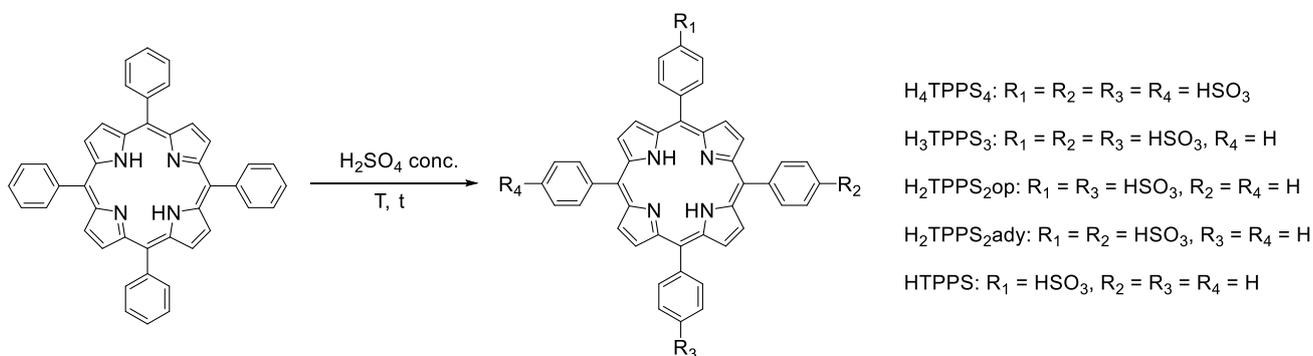
$$\begin{aligned}
 AAAA &= \binom{4}{0} 0.75^4 = 0.316 \\
 AAAB &= \binom{4}{1} (0.75^3 \cdot 0.25) = 0.422 \\
 AABB &= \binom{4}{2} (0.75^2 \cdot 0.25^2) = 0.211 \\
 ABBB &= \binom{4}{3} (0.75 \cdot 0.25^3) = 0.047 \\
 BBBB &= \binom{4}{4} 0.25^4 = 0.004
 \end{aligned}$$



**Esquema 1.13.** Distribución de probabilidad obtenida con una proporción 3:1 de aldehídos A-CHO y B-CHO utilizando el teorema generalizado del binomio de Newton.

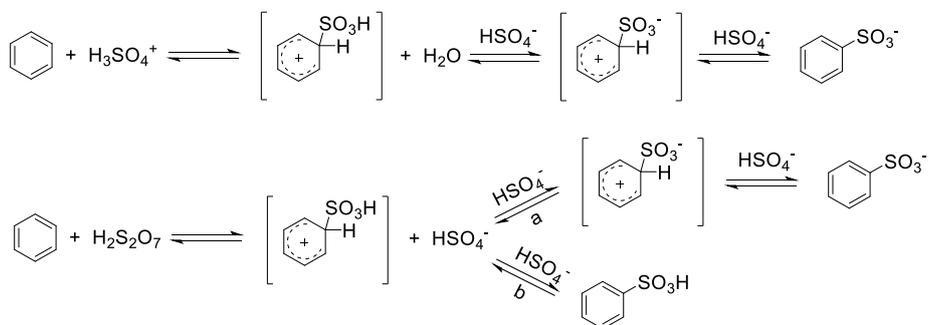
En la práctica, la proporción óptima de aldehídos para obtener el mayor rendimiento de la porfirina  $A_3B$  ha de ser comprobada experimentalmente en cada caso, pero una proporción 3:1 es un buen punto de partida para la síntesis de porfirinas en las que se desea este patrón de sustitución determinado.

Es posible también la funcionalización de las porfirinas mediante sustituciones electrofílicas y nucleofílicas en las posiciones *meso* o en las posiciones  $\beta$ -pirrólicas del anillo.<sup>96</sup> Una de las posibilidades es la introducción de grupos sulfonatos, que conduce a la obtención de porfirinas solubles en agua, como las utilizadas en el presente trabajo. En el caso de porfirinas con posiciones *meso* no sustituidas, la sulfonación se produce preferentemente en las posiciones  $\beta$ -pirrólicas libres. En el caso de porfirinas con grupos arilo en posiciones *meso*, la sulfonación suele darse en estos sustituyentes. Por ejemplo, en la sulfonación de la tetrafenilporfirina con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, se produce la introducción de grupos sulfonato preferentemente en las posiciones *para* de los fenilos, con una pequeña proporción de sulfonación en posiciones *meta*. Además, pueden obtenerse porfirinas con distintos grados de sulfonación (Esquema 1.14). La obtención de unas u otras depende de las condiciones de reacción, de temperatura y tiempos de reacción, a mayor temperatura y con tiempos de reacción más prolongados se obtiene un mayor grado de sulfonación.<sup>97</sup>



**Esquema 1.14.** Sulfonación de la tetrafenilporfirina con ácido sulfúrico concentrado.

El mecanismo de reacción es el de una sustitución electrofílica aromática (Esquema 1.15). La naturaleza de las especies involucradas depende de la concentración del  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . En soluciones acuosas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  con concentraciones menores del 80%, el electrófilo es  $\text{H}_3\text{SO}_4^+$  o la combinación de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ . A concentraciones mayores la especie reactiva es el  $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ .<sup>98,99</sup>



**Esquema 1.15.** Mecanismo de sulfonación con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso.

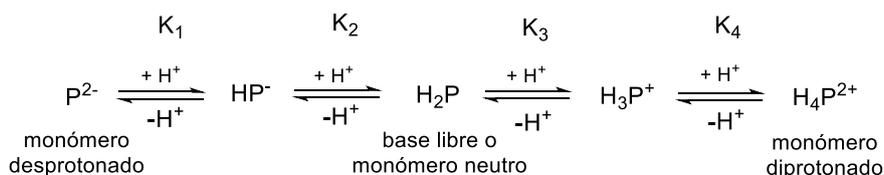
### 1.1.2. Homoasociación de porfirinas sulfonadas

Ciertas moléculas son capaces de formar agregados supramoleculares estructuralmente complejos mediante procesos de homoasociación. La comprensión del mecanismo de agregación y de la estructura de los agregados es necesaria para poder entender sus propiedades fisicoquímicas. Hay que tener en cuenta que los complejos supramoleculares tienen propiedades distintas de las unidades monoméricas, propiedades que emergen durante el proceso de agregación. Podemos encontrar ejemplos en la literatura sobre estudios de este tipo de procesos de agregación en casos como porfirinoides fotosintéticos naturales,<sup>100</sup> colorantes de cianinas<sup>101-103</sup> o en la agregación de fármacos,<sup>104</sup> cuyo conocimiento es necesario para comprender de manera adecuada su actividad fisiológica.

El proceso de homoasociación entre monómeros tiene lugar en general cuando las interacciones entre moléculas de soluto son energéticamente más favorables que las interacciones entre soluto y disolvente. La existencia de la estructura macroorganizada puede ser reversible y la posición del equilibrio depende de varios factores, como son el disolvente, la concentración, el pH, la fuerza iónica o la temperatura.

En el caso de las porfirinas, los procesos de homoasociación han sido estudiados desde hace algunas décadas. Hay que tener en cuenta que las interacciones claves en la agregación son derivadas del sistema  $\pi$  planar y de los átomos de nitrógeno del centro del anillo. Las interacciones atractivas que intervienen en la formación de los agregados son fuerzas de Van der Waals, electrostáticas, de transferencia de carga, de desolvatación y enlaces de hidrógeno.<sup>105</sup>

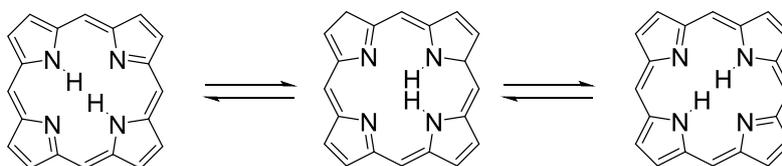
Las especies existentes en una disolución de porfirinas dependen fundamentalmente del pH del medio (Esquema 1.16). En medio neutro, la porfirina se encuentra en su forma de base libre ( $H_2P$ ), con dos protones en el centro del macrociclo. A pH básico los nitrógenos pirrólicos pueden desprotonarse, formando el monómero desprotonado ( $P^{2-}$ ). Por el contrario, a pH ácido el núcleo de la porfirina puede diprotonarse, dando lugar al monómero diprotonado. Tanto el proceso de desprotonación como de protonación del centro del anillo porfirínico se da en etapas consecutivas, es decir, en medio ácido por ejemplo, primero se produce la incorporación de un átomo de hidrógeno en uno de los átomos de nitrógeno y a continuación, a pH más ácido, el siguiente. Pero en la práctica los valores de  $pK_a$  suelen ser muy parecidos, debido a que la introducción del primer átomo de hidrógeno es seguida rápidamente por la introducción del segundo. Por ejemplo, en el caso de la  $Na_4TPPS_4$  los valores de  $pK_a$  respectivos se encuentran entre 4.8-4.9.<sup>106,107</sup>



**Esquema 1.16.** Especies porfirínicas presentes en una disolución según el pH del medio.

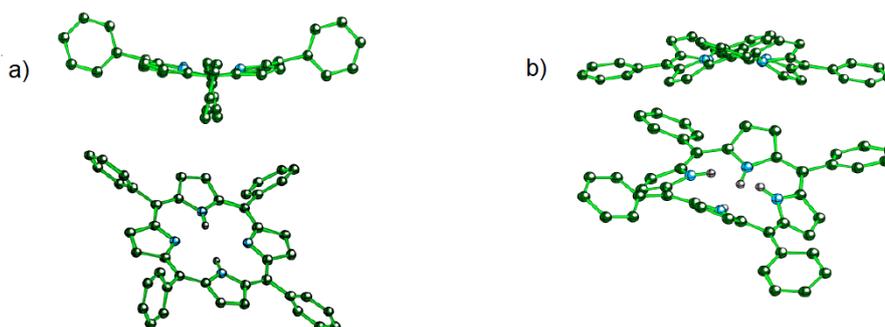
Los protones del centro del anillo de las porfirinas, en su forma de base libre, sufren una rápida tautomerización a temperatura ambiente y se sabe que los tautómeros con los N-H en *trans* son

más estables que los *cis*; pero estos son especies intermedias entre los tautómeros más favorecidos (Esquema 1.17).<sup>108</sup>



**Esquema 1.17.** Movimiento de los H del centro del anillo porfirínico.

Para poder comprender la estructura de los agregados porfirínicos es necesario conocer la estructura de las moléculas individuales. Estudios cristalográficos<sup>109</sup> de la *meso*-tetrafenilporfirina muestran que, en el caso de la especie monomérica en su forma de base libre, la presencia de los átomos de hidrógeno del centro del anillo juegan un papel importante en la estructura molecular. Los anillos pirrolénicos se encuentran en el plano del anillo, mientras que los pirrólicos se encuentran desviados hacia arriba y hacia abajo respecto del plano en un ángulo de  $\approx 7^\circ$ . En lo que respecta a los grupos fenilo, estos se encuentran de forma prácticamente perpendicular ( $\approx 80^\circ$ , desviados todos en el mismo sentido) al plano del anillo. Cuando las porfirinas se encuentran desprotonadas o quelatadas con algún metal la estructura resultante es similar, pero en medio ácido en su forma diprotonada ( $H_4P^{2+}$ ) la estructura varía de forma significativa (Figura 1.4).<sup>110</sup> En este caso el anillo central se deforma de manera que los anillos pirrólicos están inclinados alternativamente  $\approx 33^\circ$  por encima y por debajo del plano del anillo. Los grupos fenilo se disponen mucho más paralelos con respecto al plano del anillo, haciendo que la estructura final de la molécula sea más plana que en el caso de la porfirina en su forma neutra. Este modelo estructural es extensible también para el caso de las porfirinas arilsulfonadas.



**Figura 1.4.** Estructuras determinadas por difracción de rayos X de a)  $H_2TPP$  y b)  $H_2TPP^{2+}$ .<sup>110</sup>

El conocimiento sobre la existencia de agregados porfirínicos supramoleculares se produjo ya hace tiempo. En el año 1937, Alexander<sup>111</sup> estudió capas monomoleculares de protoporfirina IX sobre la superficie del agua y concluyó que las moléculas se empaquetaban cara a cara y se orientaban verticalmente. Bergeron<sup>112</sup> comprobó dichos resultados y realizó un estudio de los cambios espectrales que se producen en el proceso de agregación. Normalmente la espectroscopía UV-visible ha sido históricamente (y lo es también hoy en día) la técnica más utilizada para estudiar el proceso de homoasociación porfirínica, ya que se producen grandes

variaciones en el espectro de absorción en función de si las moléculas de porfirina se encuentran en forma de base libre, ácida en su forma monomérica o formando agregados. Por ejemplo, en el caso de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina (TPPS<sub>4</sub>), en su forma de monómero neutro, el espectro UV-visible presenta una banda de absorción intensa a  $\lambda = 414$  nm, conocida como banda de Soret, y cuatro bandas más pequeñas a  $\lambda = 516$  nm, 552 nm, 583 nm y 637 nm, conocidas como bandas Q (son las responsables de la coloración de las porfirinas en general). En 1971, Fleischer<sup>106</sup> analizó su comportamiento y observó como por debajo de valores de pH 5 el espectro UV-visible presentaba bandas de absorción intensas a  $\lambda = 491$  nm y 708 nm, además de las correspondientes al diácido conjugado ( $\lambda = 434$  nm y 645 nm). Dedujo que estas bandas debían originarse a partir de especies poliméricas (Figura 1.5).

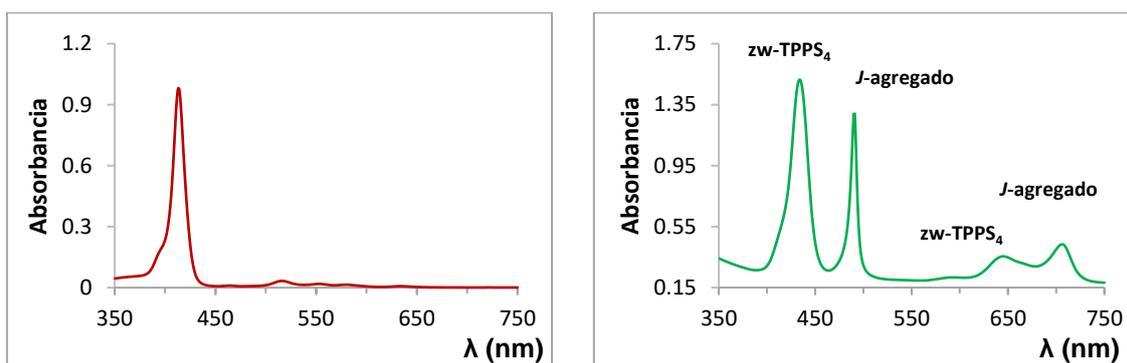
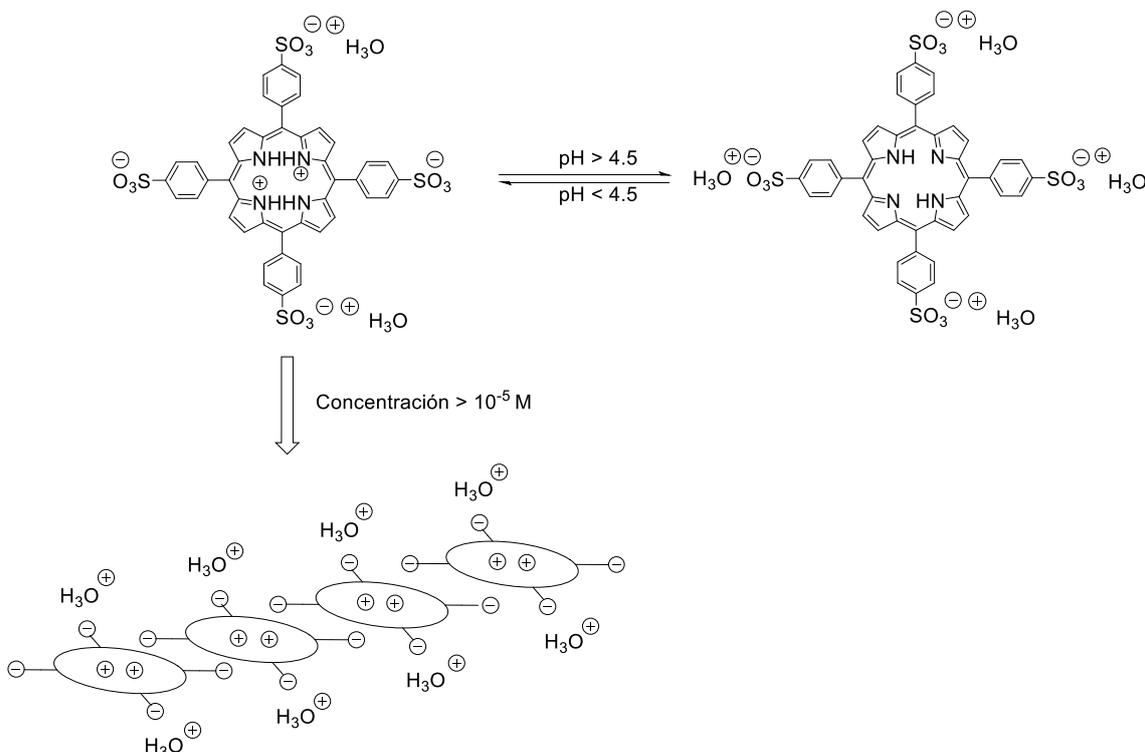


Figura 1.5. Espectros UV-visible de la TPPS<sub>4</sub> en su forma neutra (izquierda) y ácida (derecha).

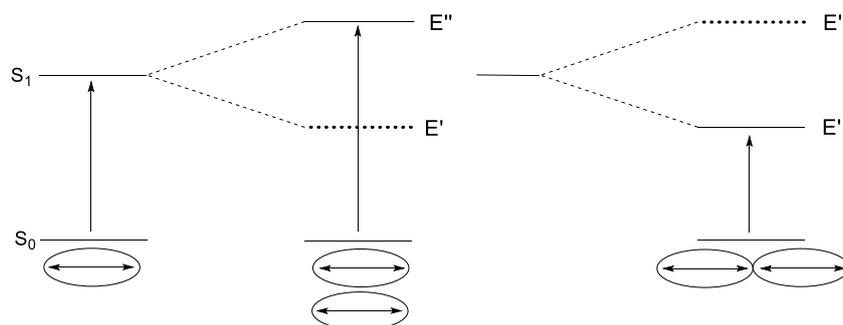
De esta manera en el caso de la TPPS<sub>4</sub> por debajo de un pH de 4.5 el núcleo porfirínico está protonado y a concentraciones mayores de 10<sup>-5</sup> M se forman los agregados (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Condiciones de agregación de la TPPS<sub>4</sub>.

En 1965 Kasha y colaboradores<sup>113</sup> desarrollaron un modelo excitónico en espectroscopía molecular para moléculas compuestas. Mediante diagramas de energía se explicaba la variación de las transiciones electrónicas de un compuesto al encontrarse este en forma monomérica o por el contrario formando agregados (Figura 1.6). De esta manera, si la molécula individual presenta una energía de transición determinada, cuando los dipolos de transición se encuentran “cara a cara” formando un dímero, el diagrama de energías se desdobla debido a la interacción entre los dipolos de transición. En este caso la transición al nivel excitado más bajo está prohibida por razones de simetría, mientras que la transición al nivel excitado de más alta energía está permitida, lo que provoca consecuentemente un desplazamiento hipsocrómico (es decir, a menor longitud de onda) respecto a la banda de absorción del monómero. Cuando la interacción se produce “lado a lado” los niveles energéticos vuelven a desdoblarse, pero en este caso la transición permitida es a niveles energéticos menores, lo que provoca un desplazamiento batocrómico (a mayor longitud de onda) respecto del monómero.

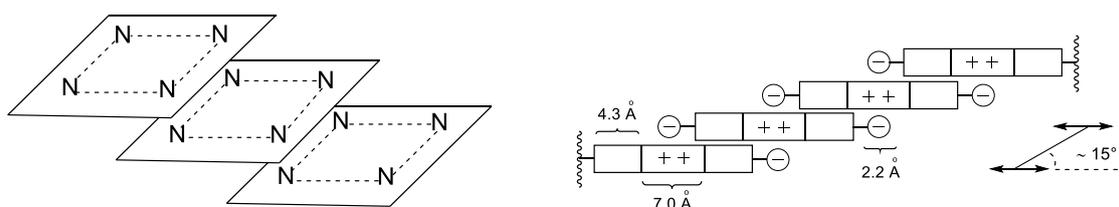
La estructuración de las moléculas de porfirina en forma de apilamientos puede dar lugar a estructuras más o menos ordenadas, las cuales dependen directamente de las condiciones de agregación. Unas estructuras ordenadas dan como resultado bandas de absorción estrechas. Al disminuir la regularidad en el empaquetamiento, se produce un ensanchamiento de la amplitud de la banda. Lo cual, por simple observación del espectro UV-visible, nos puede dar una idea cualitativa de la regularidad obtenida en el proceso de agregación.



**Figura 1.6.** Modelo excitónico para dímeros de dipolos de transición.

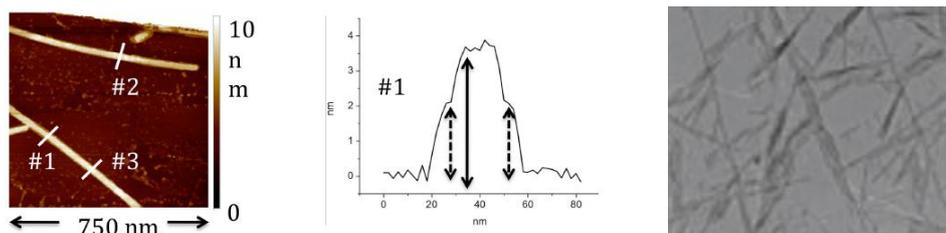
Se puede definir un ángulo  $\theta$  como el ángulo de aproximación entre dos momentos dipolares de transición de dos moléculas de porfirina con el fin de diferenciar los distintos tipos de agregados. En este caso, para  $\theta > 54.7^\circ$  existen agregados tipos *H* (la *H* viene del desplazamiento hipsocrómico), mientras que para  $\theta < 54.7^\circ$  tenemos agregados de tipo *J* (la *J* viene de Jelley,<sup>114</sup> que junto a Scheibe<sup>115</sup> fue el primero en describir este fenómeno de agregación en colorantes de tipo cianina en la década de 1930). Cuando la agregación se produce “cara a cara”, se obtienen los conocidos como *H*-agregados (banda de Soret a  $\lambda \approx 420$  nm). En cambio, cuando tenemos una agregación “lado a lado”, obtenemos los *J*-agregados, responsables de las bandas de absorción alrededor de 490 nm (de Soret) y 700 nm (Q) mencionadas anteriormente. Es decir, la aparición de *J*-agregados es debida a la agregación monodimensional de las moléculas de porfirina, mientras que los *H*-agregados se originan a partir del crecimiento bidimensional de distintos *J*-agregados.

En el caso de las porfirinas arilsulfonadas, como son las estudiadas en el presente trabajo, a partir de la década de 1990 se realizaron varios estudios para tratar de comprender la estructura molecular de los agregados.<sup>107,116-120</sup> Como se ha comentado anteriormente, en disoluciones ácidas de 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina, en determinadas condiciones aparece una banda de Soret característica a  $\lambda = 491$  nm correspondiente a los *J*-agregados. A la hora de describir la estructura de los mismos hay que tener en cuenta que, en estas condiciones la molécula presenta cuatro cargas formales negativas en los grupos sulfonatos de los sustituyentes en posiciones *meso* y dos cargas formales positivas en los nitrógenos del centro del anillo. Además, los grupos arilo se encuentran en posiciones relativamente coplanares con respecto al plano del anillo. De esta manera, Ribó y colaboradores<sup>116</sup> propusieron una estructura para este tipo de agregados (Esquema 1.19) en la que mediante interacciones electrostáticas y de enlace de hidrógeno una molécula de porfirina utiliza un grupo sulfonato negativo para interactuar con el núcleo cargado positivamente de otra porfirina y a su vez, utiliza otro grupo sulfonato para unirse con otra molécula de la misma manera. En consecuencia, se forman zwitteriones estabilizados intermolecularmente. Además, esta estructura favorece también las interacciones hidrofóbicas entre distintas unidades de porfirina.



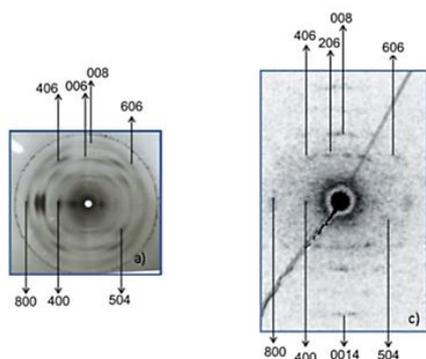
**Esquema 1.19.** Estructura de *J*-agregados de disoluciones ácidas de la TPPS<sub>4</sub>.<sup>116</sup>

Estudios posteriores<sup>121-123</sup> han podido elucidar con bastante claridad la estructura detallada de este tipo de agregados supramoleculares. En un trabajo llevado a cabo por nuestro grupo de investigación,<sup>123</sup> se analizó la estructura de los *J*-agregados de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina mediante técnicas de microscopía de fuerza atómica (AFM), microscopía de transmisión electrónica (TEM), rayos-X y difracción de electrones. Como se ha comentado anteriormente, la especie ácida diprotonada es la responsable de la formación de agregados. Los datos de AFM muestran un espesor de las mesofases de 3.8 nm, lo cual corresponde a la altura de una bicapa (una molécula de porfirina superpuesta a otra). También se encuentra un espesor de 1.8 - 1.9 nm en el borde de las partículas, correspondiente a una monocapa. En las imágenes de AFM y TEM se puede observar que los agregados forman una especie de tubos alargados (Figura 1.7).



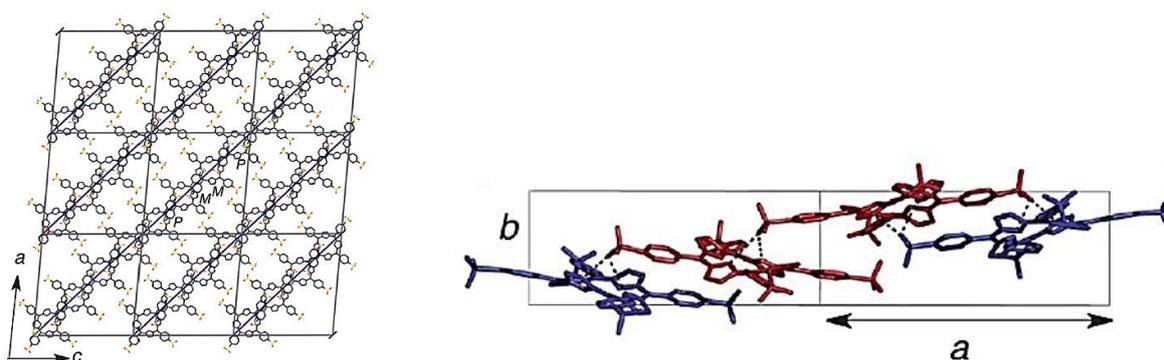
**Figura 1.7.** Imagen AFM de *J*-agregado de la TPPS<sub>4</sub> (izquierda), altura medida (centro) e imagen de TEM (derecha).<sup>123</sup>

Los análisis de difracción de rayos-X y de difracción de electrones (Figura 1.8) permitieron elucidar la estructura de la celda unidad y el empaquetamiento general de la estructura (Figura 1.9). La estructura cristalina de los *J*-agregados de  $H_2TPPS_4$  pertenece al grupo de simetría espacial  $P2_1$  quiral. La celda unidad está compuesta por cuatro moléculas de porfirina. Resulta una estructura laminar de porfirina en la dirección del plano [101], la cual es quiral y explica simultáneamente la existencia de las bandas *H* y *J* en los espectros de absorción. El lado *a* de la celda unidad mide 29.6 Å, el lado *b* 8.4 Å y el lado *c* 28.9 Å.



**Figura 1.8.** Patrón de difracción de rayos-X (izquierda) y de electrones (derecha) de *J*-agregados de la TPPS<sub>4</sub>.<sup>123</sup>

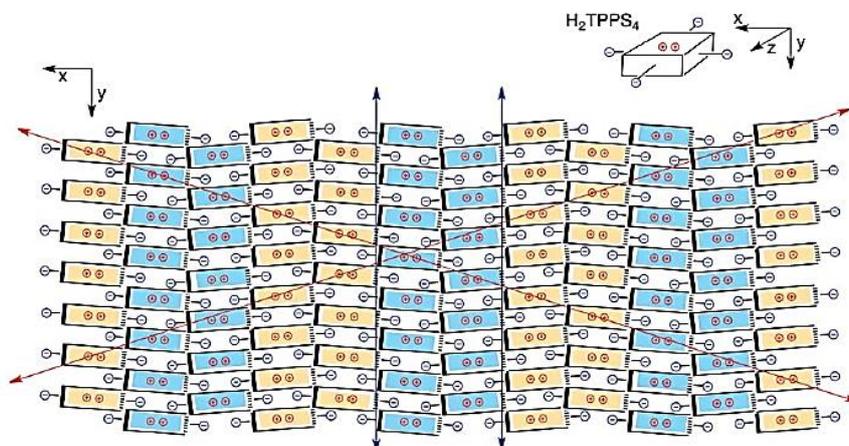
El ángulo  $\beta$  es de 84.99°. El lado *b* de la celda unidad corresponde a la dirección del enlace de hidrógeno entre dos porfirinas. Las moléculas de porfirina se disponen paralelas al plano cristalográfico *ac*. Los átomos de azufre de cada molécula se alinean en la dirección *a*. La distancia N-O es de 3.0 Å - 3.5 Å, la cual se corresponde con una distancia de enlace de hidrógeno. Aparecen dos tipos de enlaces de hidrógeno diméricos, uno formado por porfirinas paralelas y otro formado por porfirinas inclinadas. Para los dímeros paralelos el apilamiento ocurre cuando dos anillos fenólicos que se superponen muestran ángulos diedros de signo distinto. En el caso de dímeros no paralelos esta restricción no es necesaria. En esta estructura además de las interacciones zwitteriónicas, existen interacciones iónicas entre los grupos sulfonatos laterales y los correspondientes contracationes (no se muestran).



**Figura 1.9.** Disposición estructural de 9 unidades de celda en el plano *ac* ( $\beta = 84.99^\circ$ ) (izquierda) y celda unidad (derecha) de la TPPS<sub>4</sub>.<sup>123</sup>

En la Figura 1.10 se puede observar la disposición porfirínica en el plano [101]. Lo más destacable es que dicha estructura es de por sí quiral, aunque muestra una composición racémica de enantiómeros conformacionales. La quiralidad global surge de la disposición doblada entre los dímeros paralelos y la ligera rotación de la porfirina alrededor del eje *b*. Esta es la responsable

de la señal observada en los espectros de dicroísmo circular, de lo cual se hablará más adelante. Los distintos colores indican la configuración relativa de los enantiómeros conformacionales que forman la lámina. Los excitones se muestran por las flechas, correspondiendo el excitón *H* a las flechas azules y excitón *J* a las rojas.

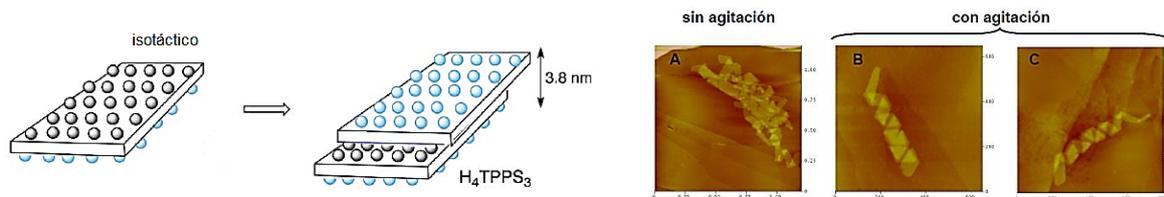


**Figura 1.10.** Arquitectura porfirínica en el plano [101].<sup>123</sup>

Con este modelo se predicen dos bandas *J* degeneradas y una banda *H*, lo cual está de acuerdo con las bandas que se observan en los espectros de absorción. El ángulo entre las bandas *H* y *J* es de  $\approx 80^\circ$  y la componente vectorial está degenerada en las dos bandas *J* y es perpendicular a la banda *H*. Este modelo de estructura de agregados porfirínicos de la H<sub>2</sub>TPPS<sub>4</sub> es extensible a otras porfirinas, como la H<sub>2</sub>TPPS<sub>3</sub>, la H<sub>2</sub>TPPS<sub>20</sub> o la H<sub>2</sub>TPPF<sub>5</sub>S<sub>3</sub>, variando únicamente la naturaleza de los sustituyentes que quedan en las caras de la estructura bidimensional fundamental, lo cual explicaría las similitudes que presentan los espectros de absorción de todos los *J*-agregados.

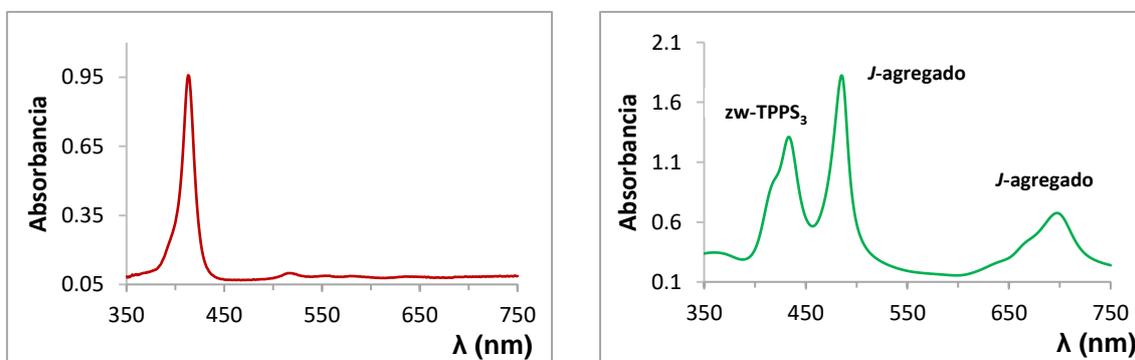
En la literatura existen estudios que muestran la formación de diferentes estructura a partir de agregados de TPPS<sub>4</sub>, como nanotubos<sup>124</sup> o hélices;<sup>122</sup> lo cual se puede explicar a partir de la estructura básica analizada anteriormente. Es decir, los tubos o hélices son estructuras mesoscópicas derivadas a partir del apilamiento de *J*-agregados. En determinados casos, la diferencia puede deberse a que la agregación se produce en presencia de diferentes fuerzas hidrodinámicas, que pueden dar lugar a una determinada estructura macromolecular.<sup>125</sup>

La agregación de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenilporfirina) (TPPS<sub>3</sub>) conduce a una homoasociación similar a la descrita para la porfirina anterior. Pero en este caso hay que tener en cuenta que la TPPS<sub>3</sub> consta de un *meso*-sustituyente distinto a los demás (un grupo fenilo sin sulfonar), el cual puede colocarse por encima o por debajo del plano de la lámina, lo que resulta en estructuras diastereoméricas definidas por la tacticidad de dicho sustituyente sin sulfonar. En la Figura 1.11 vemos una representación en la que los sustituyentes fenílicos se disponen de forma isotáctica (las esferas negras representan grupos fenilo sin sulfonar y las azules grupos arilo sulfonados). Pueden darse interacciones hidrofóbicas entre estos anillos que pueden ser muy importantes en la estructura final. En el caso de la TPPS<sub>3</sub> la estructura es una bicapa (3.8 nm)<sup>126</sup> y puede formar estructuras helicoidales cuando el proceso de agregación es controlado cuidadosamente, por ejemplo mediante una agitación regular.<sup>127</sup>



**Figura 1.11.** Estructura de la bicapa de la TPPS<sub>3</sub> (izquierda) e imagen de AFM (derecha).<sup>126</sup>

Esta porfirina<sup>120</sup> presenta unas características espectroscópicas muy similares a la TPPS<sub>4</sub>, tanto en su forma neutra como protonada. En su forma neutra presenta la característica banda de Soret a  $\lambda = 414$  nm y las cuatro bandas Q a  $\lambda = 515$  nm, 553 nm, 583 nm y 637 nm. En su forma ácida el monómero ácido presenta la absorción característica a  $\lambda = 434$  nm y las bandas de J-agregado a  $\lambda = 489$  nm y 709 nm (Figura 1.12). La 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenilporfirina) es una de las porfirinas utilizadas en el presente trabajo.

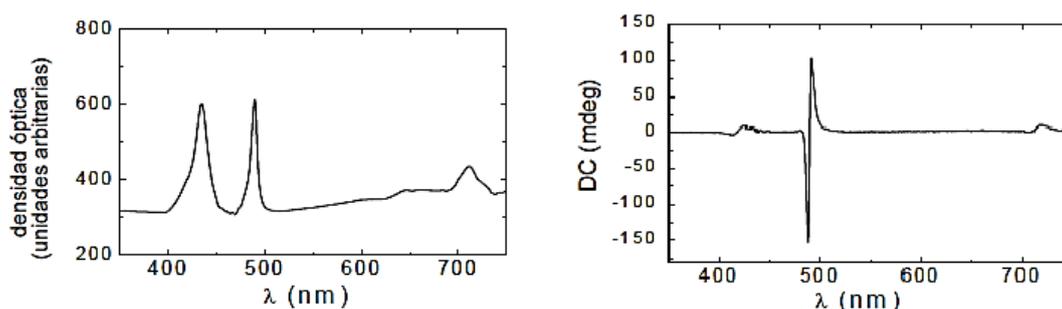


**Figura 1.12.** Espectros UV-visible de la TPPS<sub>3</sub> en su forma neutra (izquierda) y ácida (derecha).

### 1.1.3. Ruptura Espontánea de Simetría Especular en porfirinas

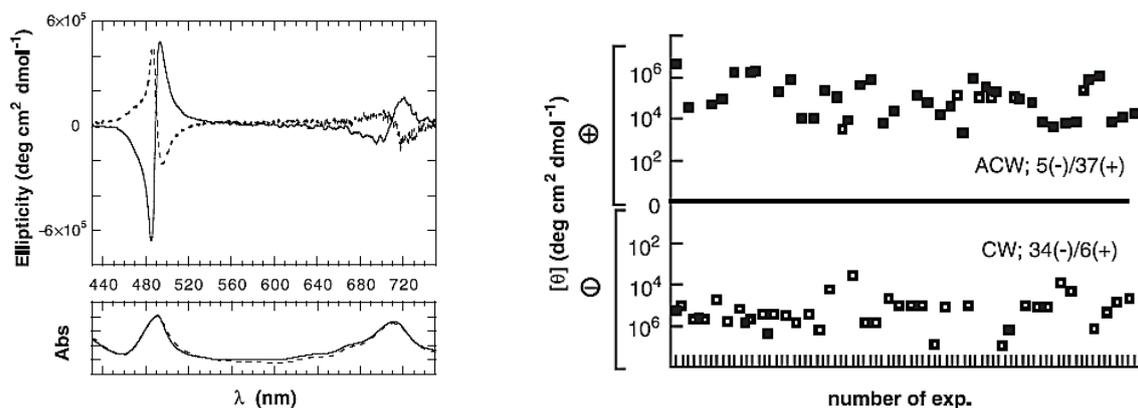
Es conocido que la agregación de determinadas porfirinas, como por ejemplo la TPPS<sub>4</sub> y la TPPS<sub>3</sub>, conduce a la formación de agregados quirales, cuya quiralidad puede ser observada fácilmente mediante técnicas quirópticas. Dicha emergencia de quiralidad constituye un caso de Ruptura Espontánea de Simetría Especular producida en procesos de homoasociación.

En la Figura 1.13 se pueden observar los espectros UV-visible y de DC de una solución de TPPS<sub>4</sub>. La forma de la señal de DC depende, en algún grado, de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo el proceso de agregación.<sup>128</sup> Normalmente la señal tiene una forma bisignada, siendo el signo de esta (+/- o -/+, leído de longitudes de onda mayores a menores) la indicadora del tipo de quiralidad del *J*-agregado. Se ha comprobado experimentalmente<sup>63</sup> que, aun siendo el proceso de RESE estocástico, normalmente se obtiene un tipo de señal (+/-), lo que puede ser debido a la presencia de algún contaminante quiral a nivel de trazas en el agua ultra-pura utilizada, que sea el causante de la selección de la quiralidad observada finalmente. Se ha comprobado que es posible controlar el signo de la quiralidad de los *J*-agregados porfirínicos mediante la adición de un selector quiral (sal de amonio cuaternario quiral, bromuro de (*R*)- o (*S*)-*N,N*-dimetil-*N*-hexadecil-*N*-(1-fenil)etilamonio) de un enantiómero determinado.



**Figura 1.13.** Espectro UV/visible y de DC de una muestra de TPPS<sub>4</sub>. En H<sub>2</sub>O a concentración  $3.5 \times 10^{-4}$  M, cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

En el caso de la TPPS<sub>3</sub> el proceso de agregación y la correspondiente señal de DC puede ser controlada mediante una fuerza hidrodinámica. Más concretamente, en el año 2001 Ribó y colaboradores<sup>129</sup> demostraron que la señal de DC, y por lo tanto, la quiralidad resultante de los agregados porfirínicos, puede ser controlada mediante la selección del sentido rotatorio del movimiento de un vórtice. Demostraron como la influencia de fuerzas macroscópicas asimétricas en escenarios de bifurcación y las características estructurales de la porfirina pueden dar lugar a un control de la quiralidad obtenida. En la Figura 1.14 se pueden ver los resultados obtenidos mediante la rotación de un vórtice hidrodinámico en un sentido u otro. La rotación horaria da lugar a una señal de DC bisignada (+/-), mientras que la antihoraria a una señal bisignada (-/+).



**Figura 1.14.** Espectro de DC y UV-visible de dos soluciones de TPPS<sub>3</sub> (3 μM) correspondientes a dos experimentos característicos correspondiente a rotación horaria (línea sólida) y antihoraria (línea discontinua) (izquierda). Distribución de signos quirales resultantes de una RESE sesgada causada por la rotación de un vórtice (derecha).

Recientemente Liu y colaboradores<sup>70</sup> han reportado la posibilidad de controlar también el sesgo del signo quiral resultante en el proceso de agregación de la TPPS<sub>4</sub>, mediante microvórtices en experimentos muy controlados. El estudio muestra como un microflujo laminar en un sistema quiral, puede seleccionar la enantioselectividad deseada de las moléculas homoasociativas de la TPPS<sub>4</sub>. En contra de los experimentos realizados con flujos laminares, no es posible controlar la quiralidad cuando se utilizan flujos turbulentos.

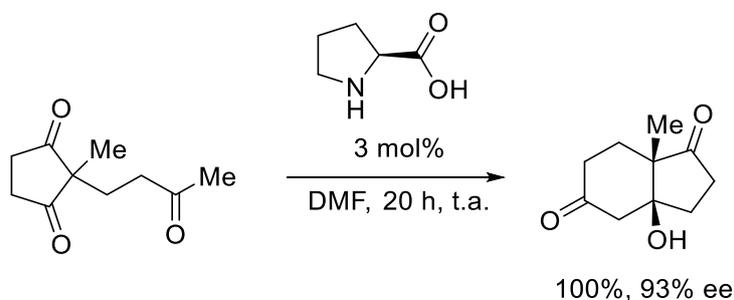
En este tipo de porfirinas es muy importante conocer la influencia que pueden tener las fuerzas hidrodinámicas en el proceso de agregación, ya que se ha demostrado que son un factor clave en la estructura final obtenida.<sup>64,128,130</sup> Se sabe que la RESE que presentan ciertas moléculas aquirales en procesos de homoasociación puede ser dirigida por campos quirales puramente físicos, como fuerzas hidrodinámicas,<sup>64,66,128,129,131</sup> irradiación con luz circularmente polarizada<sup>68,132–134</sup> o la combinación de factores hidrodinámicos, magnéticos, térmicos o electromagnéticos.<sup>65,135–137</sup>

## 1.2. Organocatálisis asimétrica

### 1.2.1. Historia de la Organocatálisis asimétrica

La organocatálisis asimétrica se define como el uso de pequeñas moléculas orgánicas quirales como catalizadores para la construcción enantiocontrolada de compuestos orgánicos. Aunque su comienzo se remonta a hace ya más de un siglo, no fue hasta principios del siglo XXI cuando su estudio se convirtió en sistemático por parte de la comunidad química y en estas últimas dos décadas se ha convertido en uno de los tres pilares de la catálisis asimétrica, junto a la catálisis con metales y la biocatálisis, complementando y en muchos casos mejorando su uso. Hoy en día la organocatálisis asimétrica es usada en etapas claves en la síntesis total de muchos compuestos bioactivos o productos naturales complejos.

Sus orígenes pueden hallarse a finales del siglo XIX, en 1896, en los trabajos del químico alemán Emil Knoevenagel,<sup>138</sup> en los cuales hacía uso de aminas primarias o secundarias, así como de sus sales, como catalizadores en la condensación aldólica entre aldehídos o cetonas con  $\beta$ -cetoésteres o malonatos. De esta manera, distintos trabajos fueron apareciendo en la bibliografía sobre el uso de la organocatálisis a lo largo del siglo pasado (Figura 1.15), si bien esta no formaba un campo de estudio específico.<sup>139-146</sup> Una de las reacciones más importantes es la conocida como reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Esquema 1.20). Hajos y Parrish (1974)<sup>147</sup> y Eder, Sauer y Wiechert (1971)<sup>148</sup> independientemente desarrollaron la primera aldolización asimétrica intramolecular catalizada por L-prolina. Ninguno de ellos propuso la formación intermedia de una enamina, lo cual hoy es conocido, para explicar el mecanismo de la reacción. Se siguieron reportando diferentes ejemplos de reacciones asimétricas organocatalizadas,<sup>149-153</sup> pero no fue hasta el año 2000, cuando se publicaron los trabajos de List, Lerner y Barbas III<sup>154</sup> por una parte, en el que se estudiaban reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por prolina mediante un mecanismo *vía* enamina, y de MacMillan<sup>155</sup> por otra, en el que se ensayaban reacciones de Diels-Alder enantioselectivas catalizadas por aminas secundarias quirales *vía* ion iminio, que la organocatálisis asimétrica se convirtió en un campo ampliamente estudiado por la comunidad química.



Esquema 1.20. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

El veloz desarrollo de la organocatálisis<sup>156-160</sup> en el mundo académico y en la industria se debe a diferentes factores. El principal es la eficacia del método, que la ha convertido en uno de los tres pilares de la catálisis asimétrica como ya se ha mencionado. Por otro lado, la amplia gama de posibilidades de transformaciones químicas que presenta, debida a los muchos modos de activación existentes, hace de ella una herramienta realmente versátil e importante. También son factores a tener en cuenta la fácil síntesis y el bajo precio de los catalizadores, la posibilidad de llevar a cabo reacciones con aire o en agua, y la ausencia de metales que pueden acabar siendo tóxicos o que precisan de grandes gastos económicos para su reciclaje. Todos ellos son factores que contribuyen positivamente al fin de la Química Verde en el desarrollo de procesos eficientes y más seguros con la naturaleza.

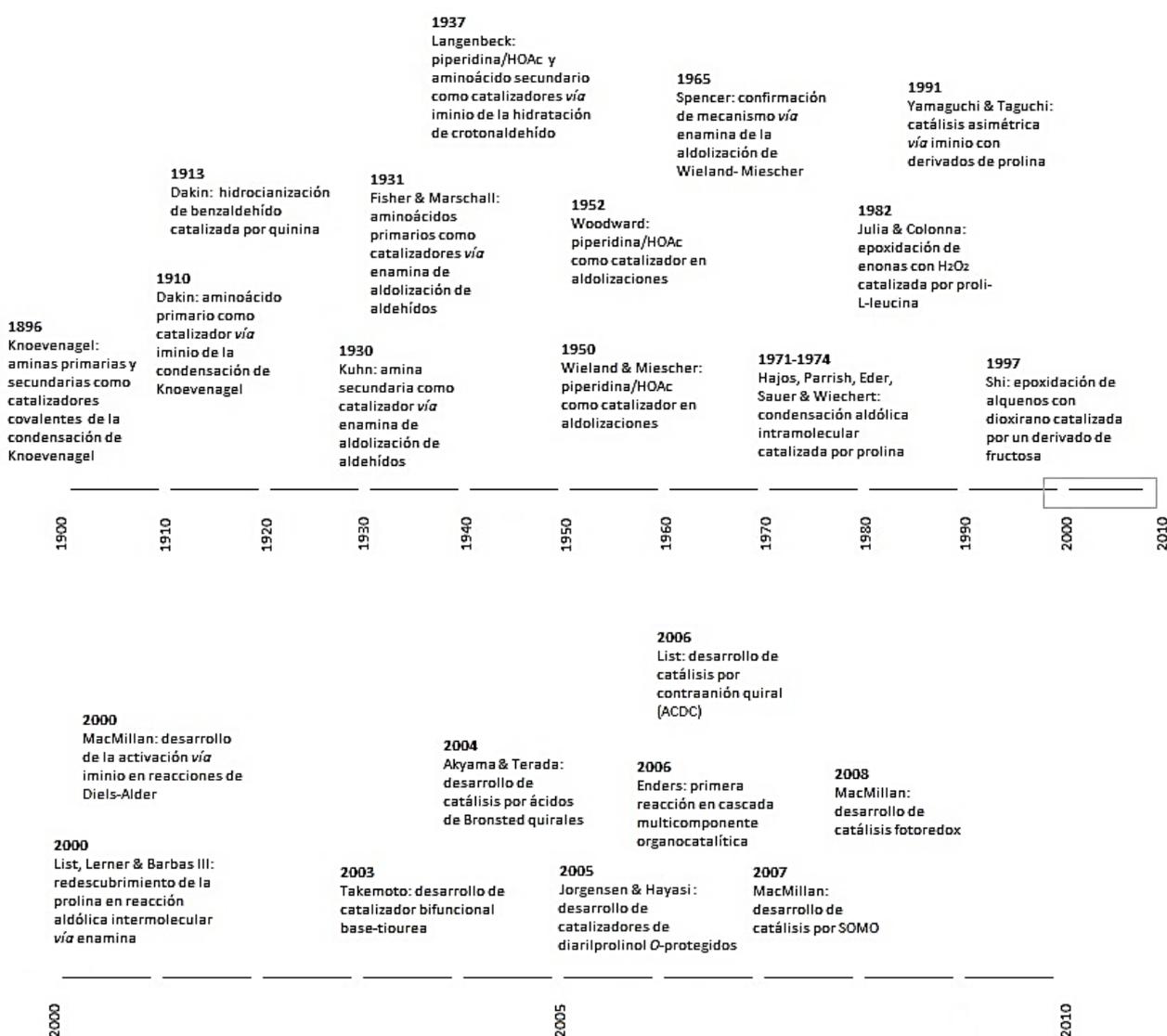


Figura 1.15. Hitos en el desarrollo de la organocatálisis asimétrica.

## 1.2.2. Modos de activación en organocatálisis asimétrica

En organocatálisis asimétrica existen numerosos modos de activación, que desde una perspectiva mecanística pueden clasificarse atendiendo a: (a) el carácter covalente o no covalente de la interacción entre sustrato y catalizador o (b) la naturaleza química (ácido de Lewis, base de Lewis, ácido de Brønsted, base de Brønsted) del organocatalizador. Hay que recordar que muchos de estos catalizadores actúan tanto a través de interacciones covalentes como no covalentes simultáneamente, así como con carácter ácido y básico a la vez, son los conocidos catalizadores bifuncionales. En la Figura 1.16 podemos ver una clasificación de los modos de activación según la interacción sustrato-catalizador.

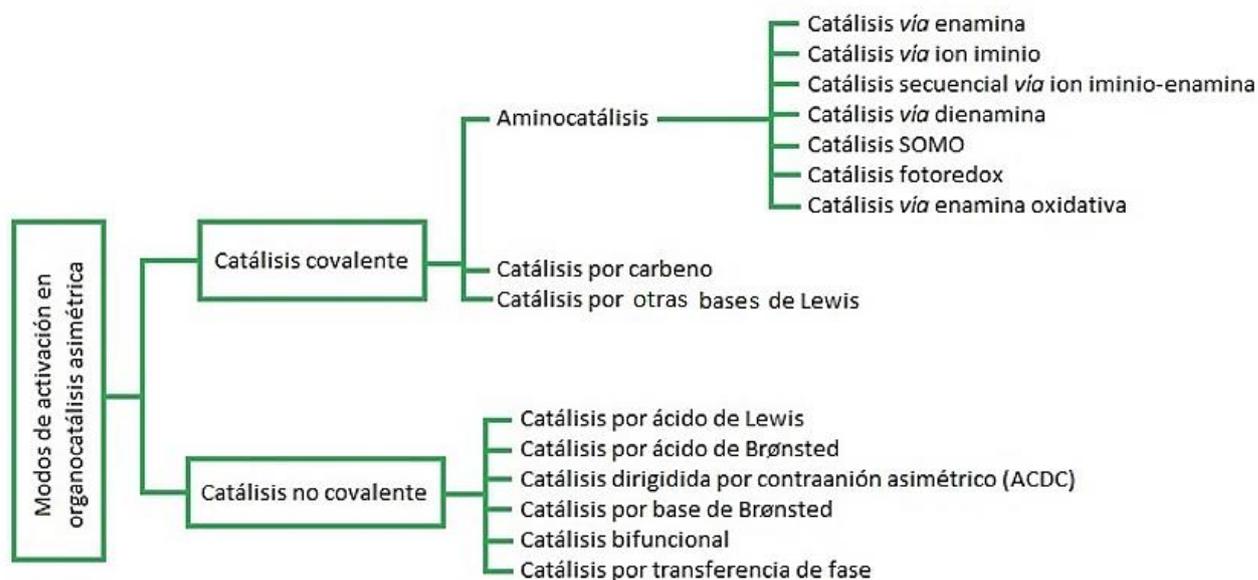


Figura 1.16. Modos de activación en organocatálisis según la interacción sustrato-catalizador.

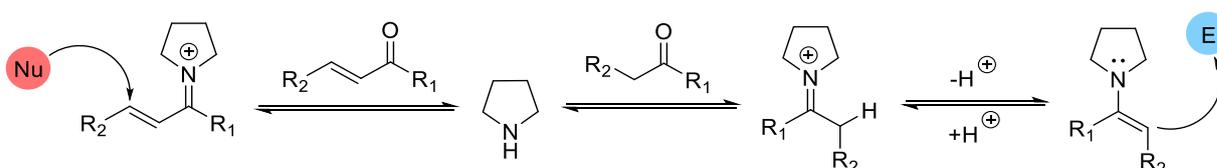
A continuación, se describen más detalladamente los modos de activación utilizados en la presente Tesis Doctoral. Concretamente dentro de la catálisis covalente, la aminocatálisis y dentro de esta a su vez la catálisis *vía* enamina y la catálisis *vía* ion iminio. En lo referente a la catálisis no covalente se ha utilizado la Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico.

### 1.2.2.1. Catálisis covalente

#### 1.2.2.1.1. Aminocatálisis

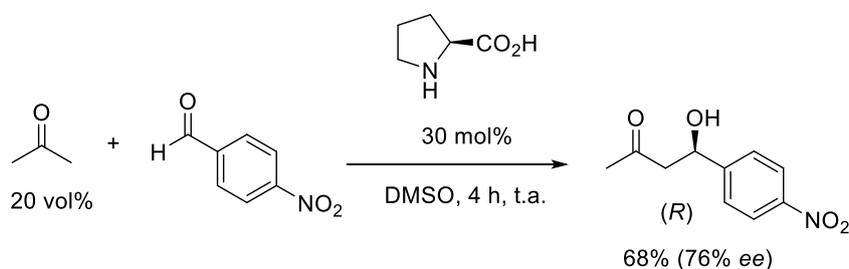
El término aminocatálisis se refiere a la catálisis covalente producida por aminas primarias y secundarias, en la cual los intermedios de reacción son enaminas o iones iminio. Las reacciones de catálisis asimétrica *vía* enamina e ion iminio han sido fundamentales en el desarrollo de la organocatálisis asimétrica tal y como la conocemos y sin duda han sido los procesos y mecanismos más estudiados en este campo. La condensación reversible de la amina con un

compuesto carbonílico forma un ion iminio cargado positivamente, lo que provoca una redistribución de carga respecto del compuesto carbonílico y una disminución de la energía del orbital molecular desocupado más estable (LUMO). En el caso de sistemas  $\pi$  conjugados, como son los aldehídos o cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados, la redistribución de carga producida por la formación del ion iminio aumenta la electrofilia del carbono en  $\beta$ , haciéndolo más susceptible al ataque de nucleófilos. En el caso de sistemas  $\pi$  aislados la generación del ion iminio provoca un aumento en la acidez de protón en  $\alpha$  y tras una sencilla eliminación de este se forma la enamina. La energía del orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) aumenta, y en consecuencia también lo hace la nucleofilia de del carbono en  $\alpha$ , haciéndolo capaz de atacar a diferentes electrófilos (Esquema 1.21).

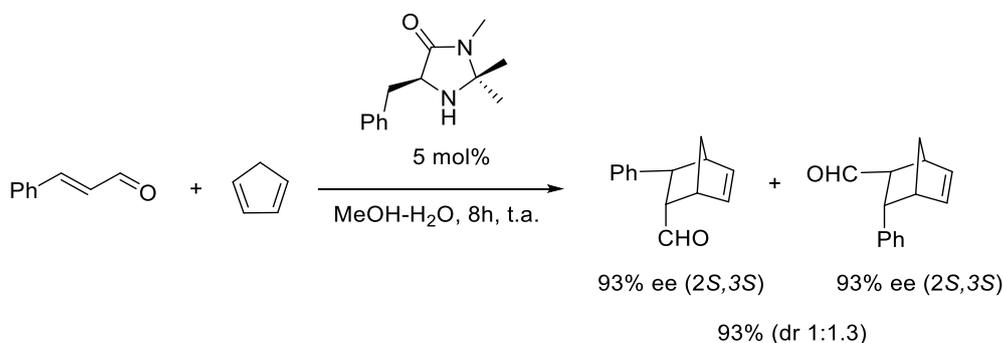


**Esquema 1.21.** Activación de compuestos carbonílicos por reacción con una amina secundaria y formación de ion iminio y de enamina.

Como se ha comentado anteriormente los trabajos de List, Lerner y Barbas III<sup>154</sup> sobre reacciones aldólicas intermoleculares enantioselectivas *vía* enamina (Esquema 1.22) y de MacMillan<sup>155</sup> sobre reacciones de Diels-Alder asimétricas *vía* ion iminio (Esquema 1.23) asentaron las bases de estos modos de activación en organocatálisis asimétrica, los cuales pueden ser considerados principales, abriendo un nuevo mundo de posibilidades de transformaciones químicas.



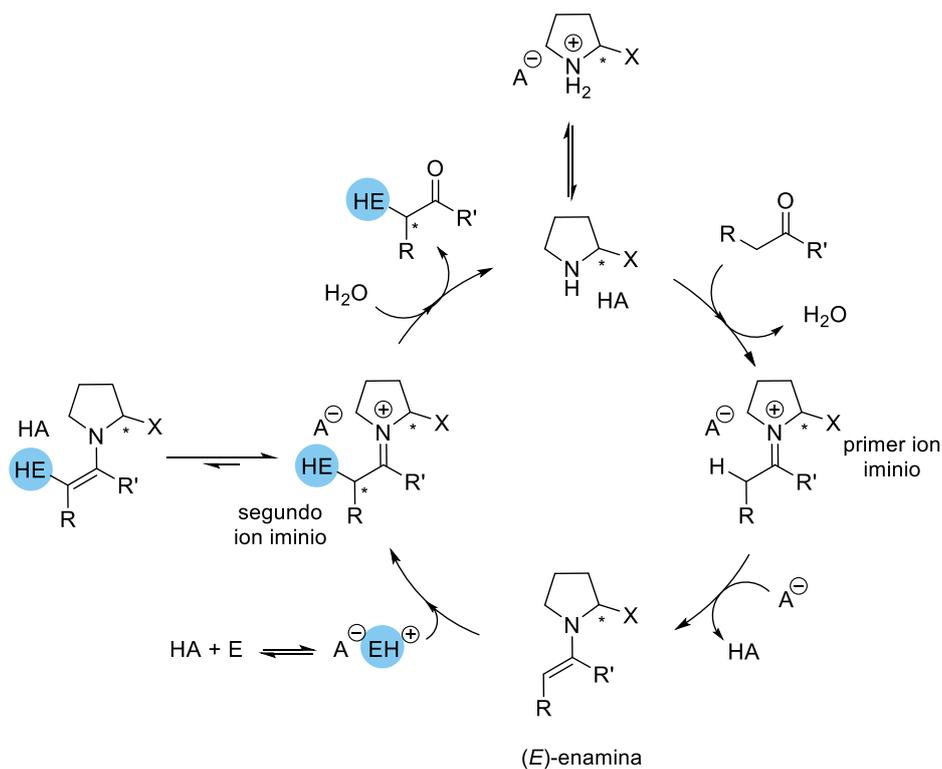
**Esquema 1.22.** Reacción aldólica enantioselectiva intermolecular entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por L-prolina, List, Lerner y Barbas III (2000).<sup>154</sup>



**Esquema 1.23.** Reacción de Diels-Alder enantioselectiva entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno catalizada por imidazolidinona quiral, MacMillan (2000).<sup>155</sup>

### 1.2.2.1.1.1. Catálisis *vía* enamina quiral

La catálisis *vía* enamina quiral (Esquema 1.24) se ha convertido en uno de los modos de activación más utilizados y ampliamente estudiados en organocatálisis asimétrica, permitiendo la  $\alpha$ -funcionalización enantioselectiva de aldehídos y cetonas enolizables con una gran variedad de electrófilos.



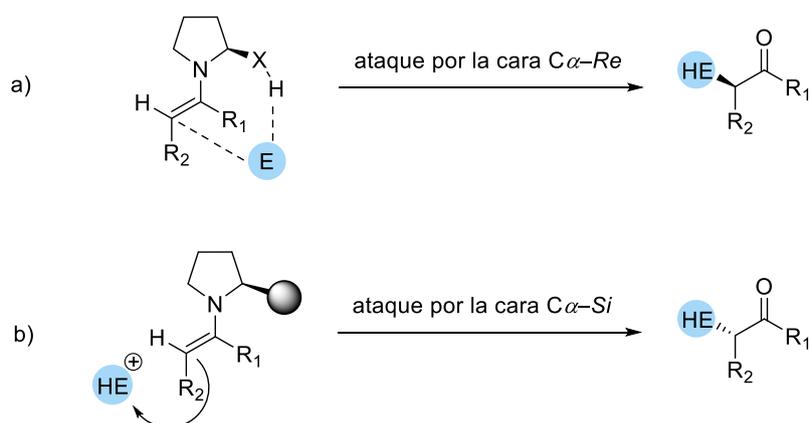
**Esquema 1.24.** Mecanismo general para la  $\alpha$ -funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos mediante catálisis *vía* enamina quiral.

El ciclo catalítico entre una amina secundaria quiral (ejemplificada en el esquema 1.24 por una pirrolidina 2-sustituida quiral) y un compuesto carbonílico comienza con la condensación entre la amina y el carbonilo, promovida por un cocatalizador ácido (HA), con la formación de un ion iminio. A continuación, se produce una rápida desprotonación de un protón ácido en  $\alpha$ , promovida por la base conjugada del cocatalizador (A<sup>-</sup>), con la consecuente formación de la enamina clave. Seguidamente se produce el ataque nucleofílico de la enamina sobre el electrófilo, generalmente protonado (HE<sup>+</sup>) (la protonación se puede dar antes o durante esta etapa), formándose un nuevo enlace y un segundo ion iminio, que tras su hidrólisis libera el producto y regenera el catalizador y el cocatalizador para que comiencen un nuevo ciclo. El cocatalizador, un ácido de Brønsted, puede ser un disolvente prótico, un ácido externo añadido o bien un grupo funcional presente en el aminocatalizador (por ejemplo, el grupo carboxílico de un aminoácido).

La eficiencia del ciclo catalítico reside en tres factores principales: (a) la generación rápida y cuantitativa del primer ion iminio; (b) la conversión regio- y estereocontrolada de este ion iminio en el intermedio de (E)-enamina; y (c) el control de la estereoselectividad en el ataque de la

enamina sobre el electrófilo. Aparte de estos factores se requieren otros dos para un correcto ciclo catalítico: (d) la hidrólisis del segundo ion iminio para formar el producto ha de ser rápida, para evitar la desprotonación y formación de una enamina  $\beta,\beta$ -disustituida, lo cual no suele ser problemático debido al aumento en el impedimento estérico tras la adición electrofílica; y (e) la posible reacción entre el aminocatalizador nucleofílico y el electrófilo ha de ser muy lenta o reversible, para evitar la desactivación del catalizador.

El curso estereoquímico del ataque de la enamina quiral sobre el electrófilo puede ser fácilmente predicho según la estructura del aminocatalizador (Esquema 1.25). Si la pirrolidina quiral dispone de un sustituyente en C2 capaz de formar un enlace de hidrógeno y de esta manera dirigir el ataque, este se producirá de manera intramolecular por la misma cara que se encuentra el sustituyente quiral a través de un estado de transición cíclico (el denominado modelo de List-Houk<sup>161</sup>) (Esquema 1.25 a). Por el contrario, si el grupo sustituyente es un grupo voluminoso que produce un gran impedimento estérico y no presenta protones ácidos, el ataque se producirá por la cara contraria a este y la selectividad es la contraria a la obtenida en el caso anterior (Esquema 1.25 b).

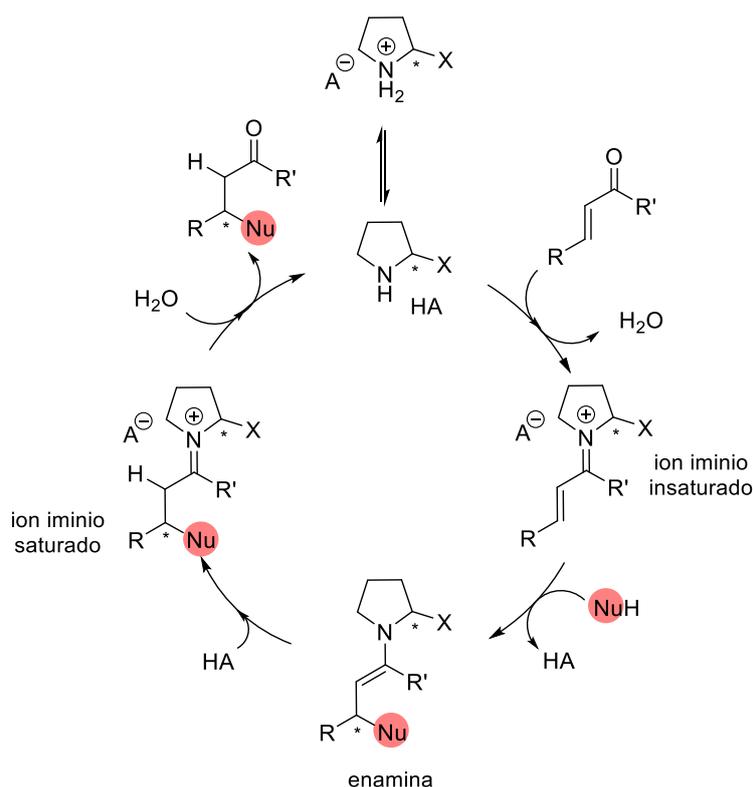


**Esquema 1.25.** Modelos estereoquímicos para la  $\alpha$ -funcionalización de compuestos carbonílicos mediante catálisis *vía* enamina: a) modelo de List-Houk y b) modelo estérico.

### 1.2.2.1.1.2. Catálisis *vía* ion iminio quiral

La catálisis *vía* ion iminio quiral ha sido un mecanismo clave en el desarrollo de la organocatálisis asimétrica. En su comienzo se estudiaron cicloadiciones, empezando con las cicloadiciones [4+2] de Diels-Alder,<sup>155</sup> pero su uso se extendió rápidamente a adiciones de Michael.<sup>162,163</sup> La catálisis *vía* ion iminio quiral es una estrategia clave para la  $\beta$ -funcionalización enantiocontrolada de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante adiciones conjugadas asimétricas.

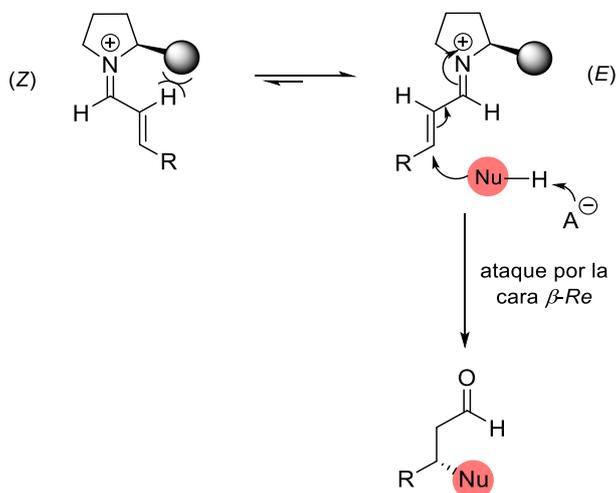
En el Esquema 1.26 se puede ver un ciclo catalítico tipo para la catálisis *vía* ion iminio entre una amina secundaria quiral (también ejemplificada en el esquema mediante una pirrolidina 2-sustituida) y un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. El ciclo comienza con la condensación entre la amina y el carbonilo promovida por el cocatalizador ácido, que conduce a la formación del ion iminio saturado, más electrófilo que el compuesto carbonílico de partida. A continuación, se produce la adición nucleofílica sobre el carbono  $\beta$ , dando lugar a una enamina, cuya protonación da lugar al segundo ion iminio del ciclo. Finalmente, la hidrólisis de dicho ion iminio libera el producto y regenera el catalizador y el cocatalizador, comenzando un nuevo ciclo.



**Esquema 1.26.** Mecanismo general para la  $\beta$ -funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante catálisis *vía* ion iminio.

Existen ejemplos en la bibliografía en los que se han usado aminas quirales con grupos ácidos directores del ataque nucleofílico,<sup>164</sup> pero normalmente el sustituyente utilizado es un grupo voluminoso que produce un impedimento estérico.<sup>155,165</sup> De este modo el curso estereoquímico de la reacción puede ser predicho en función de la estructura del aminocatalizador. Como se

muestra en el Esquema 1.27, la formación del ion iminio da lugar a una estructura de configuración *s-trans* más favorecida energéticamente, que junto al impedimento estérico producido por el sustituyente voluminoso, hace que el ataque nucleofílico se produzca a través de la cara opuesta a este. Los datos obtenidos mediante cálculos computacionales concuerdan con este modelo.<sup>166</sup>



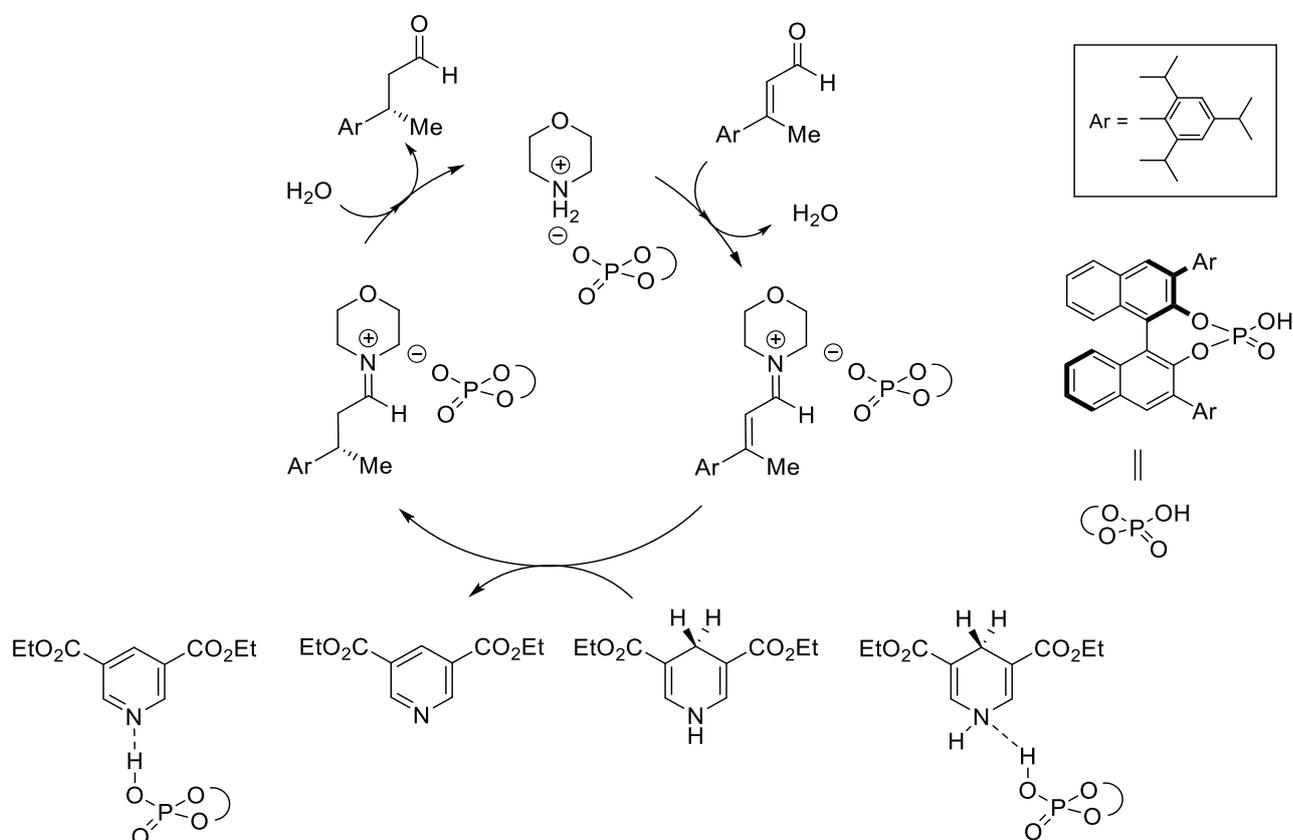
**Esquema 1.27.** Modelo estereoquímico para la  $\beta$ -funcionalización asimétrica de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante catálisis *via* ion iminio quiral.

### 1.2.2.2. Catálisis no covalente

#### 1.2.2.2.1. Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico ("Asymmetric Counteranion Directed Catalysis", ACDC)

En inglés *Asymmetric Counteranion Directed Catalysis*,<sup>167</sup> la Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico se basa en la interacción electrostática entre un anión quiral y un intermedio catiónico o un catalizador catiónico. Si la interacción es suficientemente grande, la reacción puede transcurrir estereoselectivamente. Una explicación a este fenómeno puede ser la siguiente: un par iónico existe cuando un catión y un anión están a una distancia en el espacio en la cual la energía de atracción coulombica es mayor que la energía térmica necesaria para separarlo. Además, hay que tener en cuenta que pueden existir otros tipos de interacciones estabilizadoras, como los enlaces de hidrógeno, que no entrarían en la definición estricta mencionada anteriormente.

Se han realizado trabajos en los que se ha utilizado la catálisis ACDC en áreas de la organocatálisis,<sup>167-172</sup> la catálisis con metales de transición<sup>173-175</sup> y la catálisis por ácido de Lewis.<sup>176-179</sup> Además, su combinación con otros métodos de catálisis, por ejemplo con la catálisis con aminas primarias o secundarias quirales ha permitido obtener resultados que no eran posibles sin el uso de contraaniones quirales. En este sentido, en el Esquema 1.28 podemos ver un ciclo catalítico, sobre un trabajo de Mayer y List<sup>169</sup> en el que se llevaba a cabo la hidrogenación por transferencia de compuestos  $\beta,\beta$ -disustituidos  $\alpha,\beta$ -insaturados, en un proceso que es complementario al previo de catálisis *vía* ion iminio. Utilizaban una sal catalítica estructurada con una amina aquiral (morfolina) y un ácido fosfórico quiral derivado del BINOL.



Esquema 1.28. Hidrogenación asimétrica por transferencia *vía* catálisis ACDC.<sup>169</sup>

Considerando la abundancia de reacciones que transcurren con intermedios catiónicos que pueden ser susceptibles de utilizar una estrategia ACDC, pueden ir surgiendo nuevas aplicaciones para este método catalítico. De todos modos, estudios sobre los mecanismos de reacción son esenciales para el desarrollo de esta metodología.

### 1.2.3. Organocatálisis en agua

Idealmente una síntesis química sostenible debería ser segura, respetuosa con el medio ambiente, razonable en términos de coste y cuidadosa en el uso de recursos y energía. La organocatálisis tiene un papel muy importante en lo que a esto respecta. Como se ha mencionado anteriormente, el uso de pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores conlleva una gran ventaja para conseguir estas metas, debido a que son moléculas estables pero biodegradables, económicas, no tóxicas y fácilmente accesibles. La elección del disolvente también es un factor clave, puesto que está en gran exceso como medio en el que se producen las reacciones. Históricamente el uso de disolventes orgánicos ha sido muy común en los laboratorios de investigación y en la industria química, con los problemas de contaminación que ello conlleva. Desde hace tiempo existe una conciencia global mayor hacia este problema y el tratamiento de los residuos se ha convertido en algo obligatorio en cualquier proceso químico. La elección del agua como disolvente se presenta como una opción mejor, pues cumple perfectamente con las necesidades mencionadas anteriormente. También son necesarios tratamientos de residuos una vez concluidos los procesos, pero las consecuencias negativas son mucho menores que utilizando disolventes orgánicos.

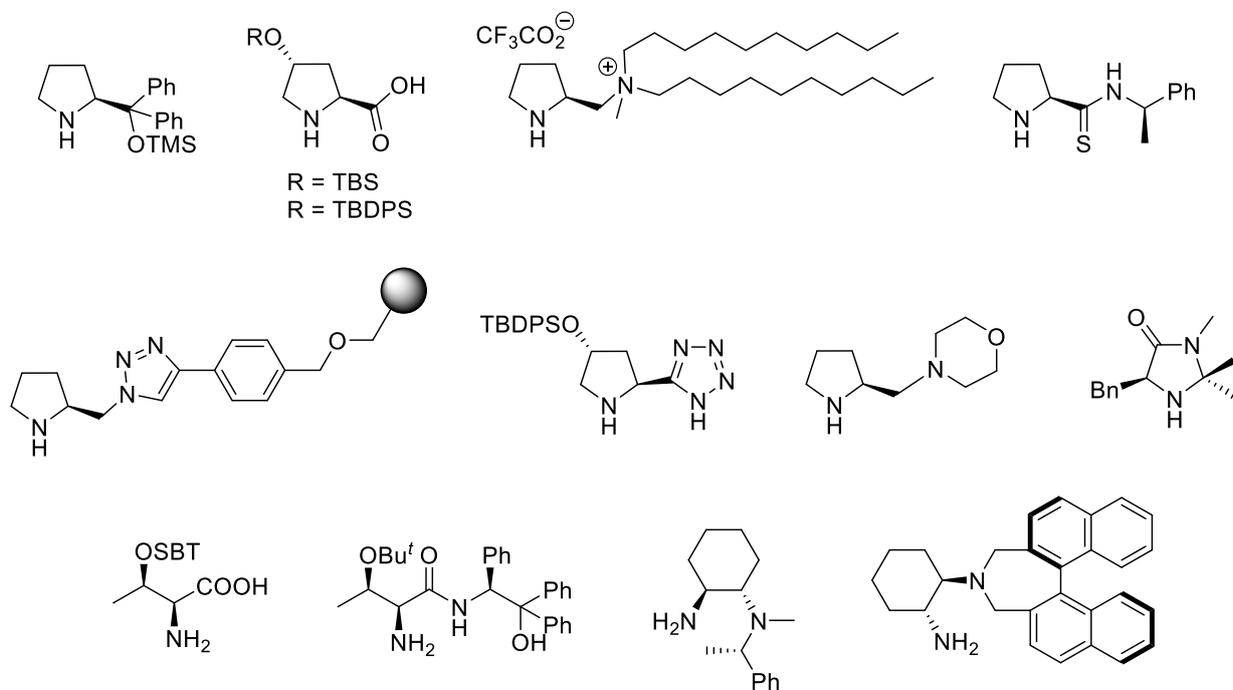
Encontramos numerosos ejemplos en la bibliografía de reacciones organocatalizadas en agua o en presencia de agua,<sup>180-184</sup> como son reacciones aldólicas,<sup>185-192</sup> de Michael,<sup>193-196</sup> de Mannich,<sup>197-199</sup> cicloadiciones<sup>200-203</sup> y de acidólisis.<sup>204</sup> Hay que recordar que el agua se encuentra formando parte de los ciclos catalíticos como se ha podido observar anteriormente y de ahí su importancia en estos mecanismos. Las reacciones de Diels-Alder llevadas a cabo por el grupo de MacMillan<sup>18</sup> y que tan importante papel jugaron en el desarrollo de la organocatálisis, fueron ensayadas en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O (95/5). La influencia del agua en reacciones aldólicas catalizadas por prolina *via* enamina también fue analizada rápidamente por el grupo de Barbas III,<sup>205</sup> observándose un descenso en la enantioselectividad al aumentar la cantidad de agua, existiendo un intervalo del 0% al 4% de cantidad de agua que no afectaba a dicha enantioselectividad. De esta manera, podemos ver como desde un principio se tuvo en cuenta el efecto que podía tener el agua en las reacciones organocatalizadas.

La cantidad de agua en el medio de reacción puede variar mucho según el proceso estudiado, en algunos casos se utiliza en cantidad estequiométrica con respecto a los reactivos, mientras que en otros se encuentra en gran exceso como disolvente. También los sustratos pueden comportarse de manera diferente en su interacción con el agua, encontrándonos en la práctica con procesos homogéneos y heterogéneos. En los homogéneos el agua actúa como medio en el que se disuelven las moléculas (procesos "in water"). Existen ejemplos de reacciones homogéneas en agua, salmuera, diferentes tampones o en mezclas agua/disolvente orgánico. En los heterogéneos, en cambio, se forma un sistema bifásico debido a efectos hidrofóbicos, en el que los reactivos y catalizadores se encuentran en la fase orgánica en alta concentración, facilitando su encuentro y por lo tanto la reacción (procesos "on water").<sup>206,207</sup>

Se han desarrollado reacciones aminocatalizadas en medio acuoso con resultados de enantioselectividad y diastereoselectividad similares a reacciones en disolventes orgánicos. Hay

una gran cantidad de trabajo hecho en este sentido y muchos investigadores han puesto su atención en este tipo de procesos.

Es necesario seguir desarrollando procesos cada vez más ecológicos para repercutir lo menos posible en la naturaleza y su biodiversidad, ya que esta no es ilimitada.



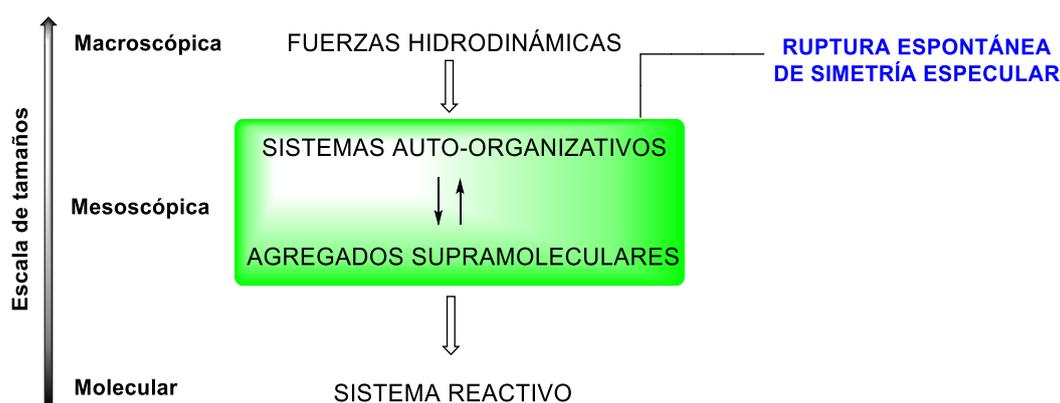
**Esquema 1.29.** Ejemplos de aminocatalizadores asimétricos utilizados en reacciones acuosas.



## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS**



El **objetivo fundamental** de la presente Tesis Doctoral es el **estudio experimental de la transferencia “arriba-abajo” de la quiralidad supramolecular neta, emergente por RESE de sistemas basados en unidades aquirales autoensamblantes, mediante el uso de agregados quirales que presenten propiedades organocatalíticas** (Figura 2.1). En concreto, nos hemos planteado explorar la viabilidad de transferir la quiralidad supramolecular de *J*-agregados de porfirinas sulfonadas autoensamblantes al nivel molecular, aprovechando su posible organocatálisis asimétrica de reacciones que transcurren en medio acuoso. Teniendo en cuenta la facilidad de muchos sistemas a escala mesoscópica para presentar RESE, y que el signo de la quiralidad de los *J*-agregados de las porfirinas objeto de estudio puede ser controlado a voluntad, en algunos casos, mediante la selección del sentido del giro de un vórtice de agitación (fuerzas hidrodinámicas quirales macroscópicas), el objetivo final de esta Tesis Doctoral consistiría en demostrar la posibilidad de usar campos físicos macroscópicos quirales para seleccionar la quiralidad a nivel molecular. La transferencia de quiralidad se podría efectuar en una reacción asimétrica catalítica simple, sin la necesidad de que esta estuviera sujeta por tanto a los requisitos indispensables y altamente restrictivos de la RESE en un proceso químico a escala molecular: autocatálisis asimétrica e inhibición mutua entre los enantiómeros del producto/catalizador quiral.



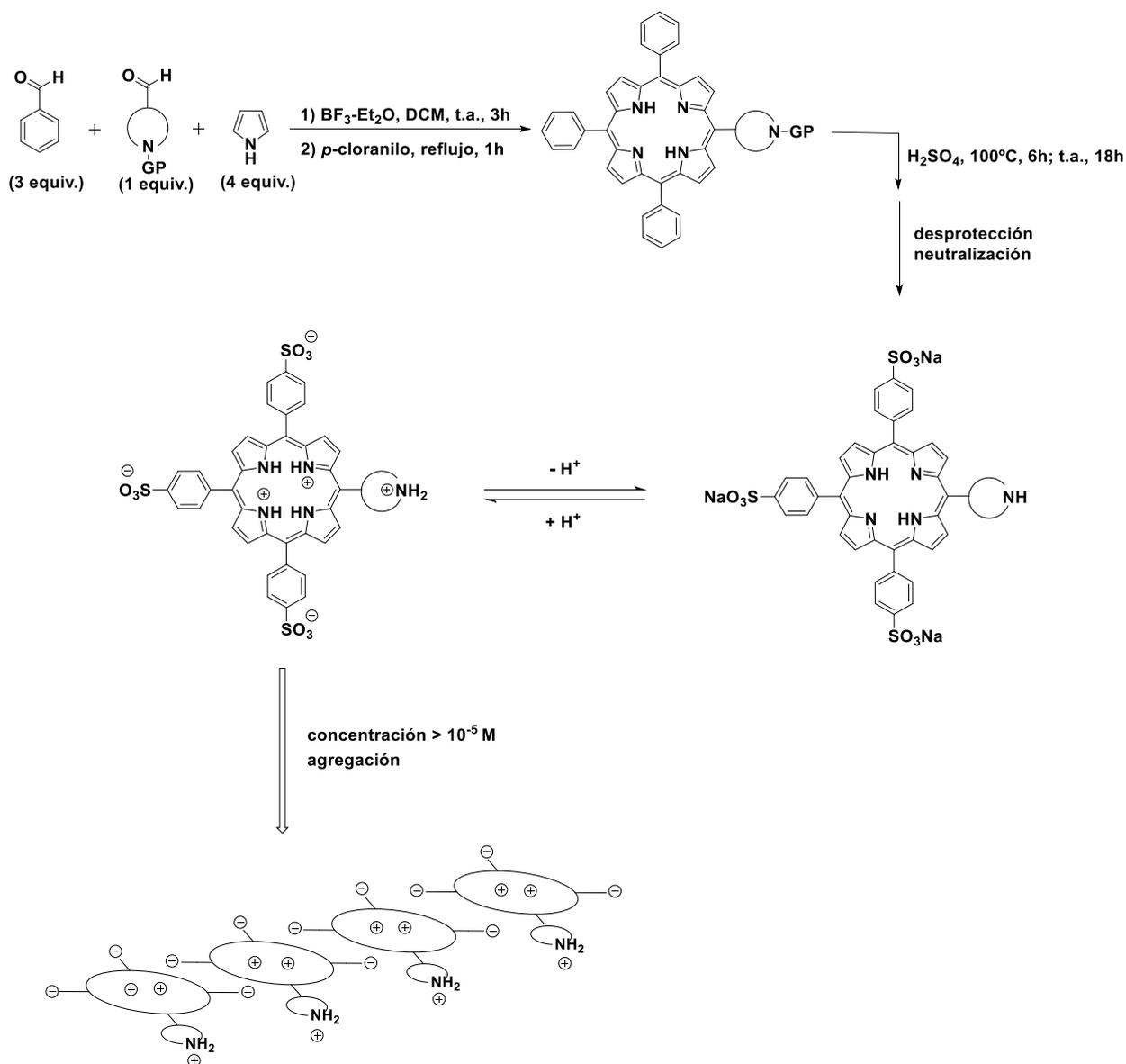
**Figura 2.1.** Transferencia de quiralidad “arriba-abajo”.

Para ello, nos planteamos inicialmente diversas aproximaciones, que dan lugar a los siguientes **objetivos específicos**:

### **1. Síntesis y estudio de porfirinas aquirales arilsulfonadas *meso*-sustituidas funcionalizadas con una amina secundaria cíclica.**

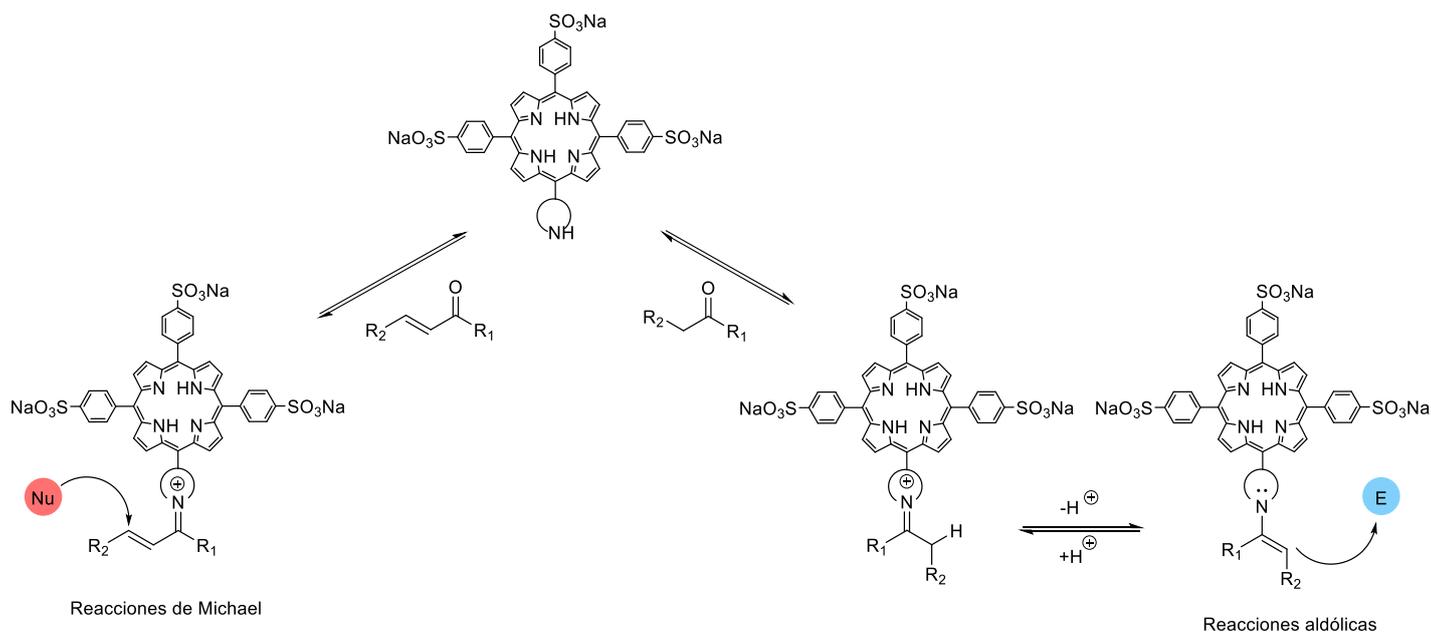
Se plantea la síntesis y el estudio de las propiedades de agregación de una serie de porfirinas aquirales arilsulfonadas solubles en agua, en las que una de las posiciones *meso* de la periferia del macrociclo la ocupa una amina secundaria cíclica. La síntesis de las moléculas objetivo se realizará siguiendo el método de Lindsey de síntesis de porfirinas, consistente en una condensación mixta de un aldehído que contiene la subunidad de amina (con el átomo de nitrógeno protegido adecuadamente), benzaldehído y pirrol. La posterior sulfonación de los

grupos fenilo y la desprotección de la amina deberían proporcionar las porfirinas deseadas. Una vez obtenidos los productos se estudiará su comportamiento supramolecular, en particular se analizarán sus procesos de agregación y si esta se produce mediante RESE (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Síntesis general de porfirinas aminofuncionalizadas.

Los subobjetivos siguientes consistirán en el estudio de la actividad organocatalítica de las porfirinas aminofuncionalizadas en medio acuoso, tanto en reacciones que transcurren *vía* enamina (adición aldólica de cetonas enlizables) como en reacciones que tienen lugar por activación *vía* iones iminio (adiciones de Michael a aldehídos insaturados). Mediante la comparación de los resultados obtenidos con las porfirinas monoméricas (medio neutro o básico) y con los sistemas agregados (medio ácido) se evaluará si se produce, o no, la transferencia de quiralidad supramolecular (Esquema 2.2).

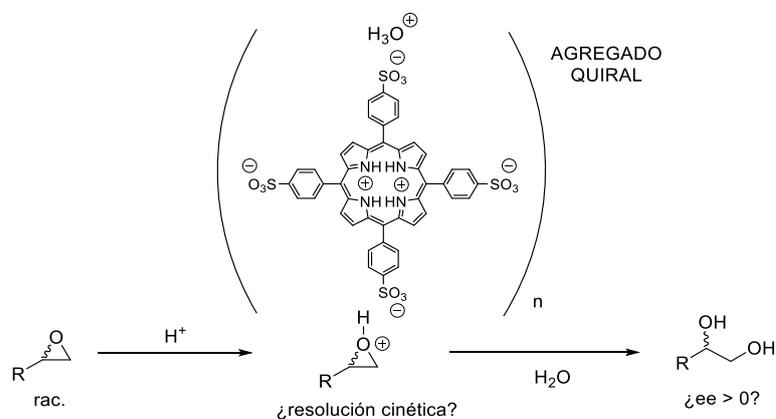


**Esquema 2.2.** Organocatálisis con porfirinas aminofuncionalizadas de reacciones *vía* enamina y *vía* ion iminio.

## 2. Utilización de los *J*-agregados de porfirinas sulfonadas como organocatalizadores supramoleculares quirales en síntesis asimétrica.

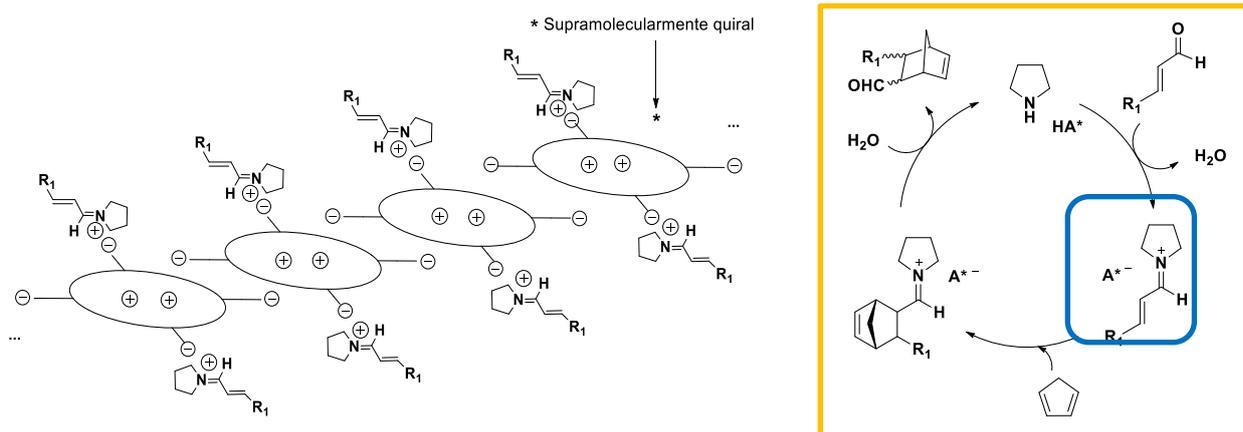
Se deberán optimizar unas condiciones experimentales que permitan compatibilizar la química supramolecular de las porfirinas utilizadas con las reacciones organocatalíticas que se pretenden estudiar. Concretamente se plantea la transferencia de la quiralidad supramolecular, generada por RESE, de los *J*-agregados de las porfirinas sulfonadas 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina (TPPS<sub>4</sub>) y 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (TPPS<sub>3</sub>) a reacciones organocatalizadas en medio acuoso. Para ello se contemplarán inicialmente dos mecanismos:

a) Utilización de los *J*-agregados como ácidos de Brønsted quirales en hidrólisis de epóxidos. El *J*-agregado actuaría como contraión quiral del epóxido protonado intermedio (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3.** Apertura de epóxidos con ácidos sulfónicos quirales.

b) Utilización de una estrategia del tipo ACDC (*Asymmetric Counteranion Directed Catalysis*, Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico), en la que el *J*-agregado, mediante los grupos sulfonato, actuara como contraanión supramolecularmente quiral de un ion iminio aciral intermedio de una reacción organocatalizada. Debido a los precedentes de catálisis asimétrica por sales de amonio derivadas de aminas cíclicas secundarias quirales, se pretende utilizar la cicloadición de Diels–Alder del ciclopentadieno con aldehídos insaturados como reacción de referencia (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Transferencia de quiralidad mediante estrategia ACDC.

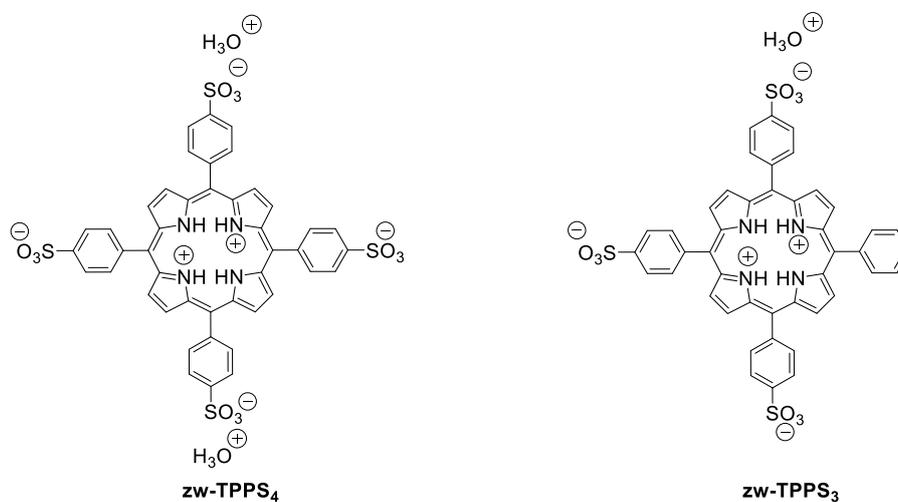
Para cualquiera de las dos aproximaciones será necesario desarrollar previamente el siguiente subobjetivo:

### 3. Síntesis a escala de gramo y estudio de la agregación de *meso*-tetraarilporfirinas tri- y tetrasulfonadas (TPPS<sub>3</sub> y TPPS<sub>4</sub>, respectivamente).

Con la finalidad de poder utilizar los agregados de las porfirinas sulfonadas como contraaniones supramoleculares quirales (aproximación ACDC) en el proceso de organocatálisis asimétrica, el núcleo de la porfirina debe estar protonado (requerimiento para la agregación); no obstante, debe evitarse la presencia de otros contraaniones en el medio. Esto obligará a poner a punto un procedimiento que permita obtener los agregados protonados ([TPPS<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>(H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o [TPPS<sub>3</sub>]<sup>-</sup>(H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)) (Esquema 2.5) a escala de gramo, evitando el uso de ácidos inorgánicos en el proceso de acidificación de la base libre de la porfirina.

En el caso de la TPPS<sub>3</sub>, el tedioso procedimiento de purificación de mezclas de reacción de *meso*-tetraarilporfirinas parcialmente sulfonadas hace que la preparación requerida de esta porfirina a escala de gramo para estudios catalíticos sea inviable desde un punto de vista práctico. Por lo tanto, primero deberá establecerse una ruta sintética racional que permita, por primera vez, la síntesis a escala de gramo de la TPPS<sub>3</sub>.

Finalmente, será necesario desarrollar un procedimiento que permita controlar el signo de quiralidad de los *J*-agregados de las porfirinas sulfonadas, que sea aplicable en las condiciones experimentales requeridas para los estudios de catálisis.



**Esquema 2.5.** Estructuras de la zw-TPPS<sub>4</sub> y zw-TPPS<sub>3</sub>.

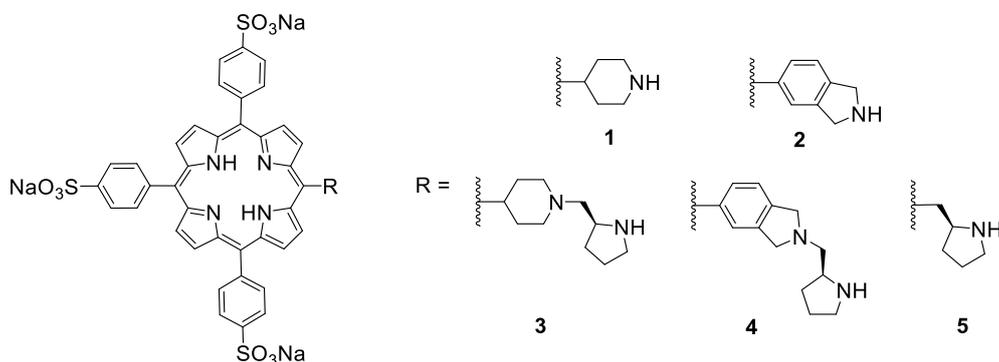


**CAPÍTULO 3. PORFIRINAS ANFIFÍLICAS *MESO*-SUSTITUIDAS  
CON UNA AMINA SECUNDARIA CÍCLICA**



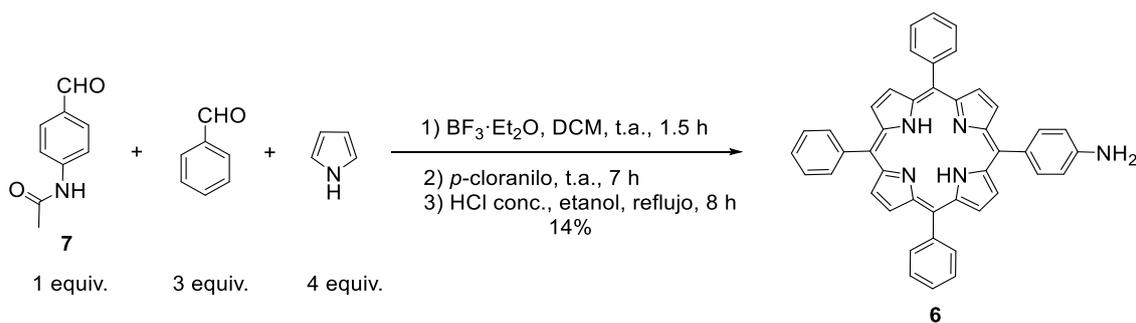
### 3.1. SÍNTESIS DE PORFIRINAS AMINOFUNCIONALIZADAS

Se han sintetizado una serie de porfirinas arilsulfonadas *meso*-sustituidas con una amina secundaria cíclica, con el fin de ser utilizadas como organocatalizadores en reacciones en medio acuoso (Esquema 3.1). Conocida la capacidad de las 5,15-bis(4-sulfonatofenil)porfirinas con distintos sustituyentes en las otras posiciones *meso* para formar agregados quirales (casos de la TPPS<sub>4</sub> y TPPS<sub>3</sub>) en medio ácido, cabe esperar que las porfirinas sintetizadas sean capaces de formarlos también, pudiéndose así obtener agregados supramolecularmente quirales para su uso como organocatalizadores. De esta manera, partiendo de moléculas monoméricas aquirales como son las dos primeras porfirinas sintetizadas (porfirinas **1** y **2**, Esquema 3.1), en el caso de que en efecto formasen agregados quirales en forma no racémica por RESE, se trataría de hacer uso de esta quiralidad supramolecular junto con la capacidad de organocatalizar reacciones gracias a la amina introducida en la estructura, con el fin de obtener excesos enantioméricos en los productos de reacción. Esta aproximación no tiene precedentes en la literatura, y constituiría un nuevo tipo de Síntesis Asimétrica Absoluta. Como un objetivo menos ambicioso, decidimos también sintetizar porfirinas anfílicas con una subunidad de amina quiral (porfirinas quirales **3**, **4** y **5**, Esquema 3.1), para evaluar su uso en reacciones de organocatálisis asimétrica en medio acuoso.



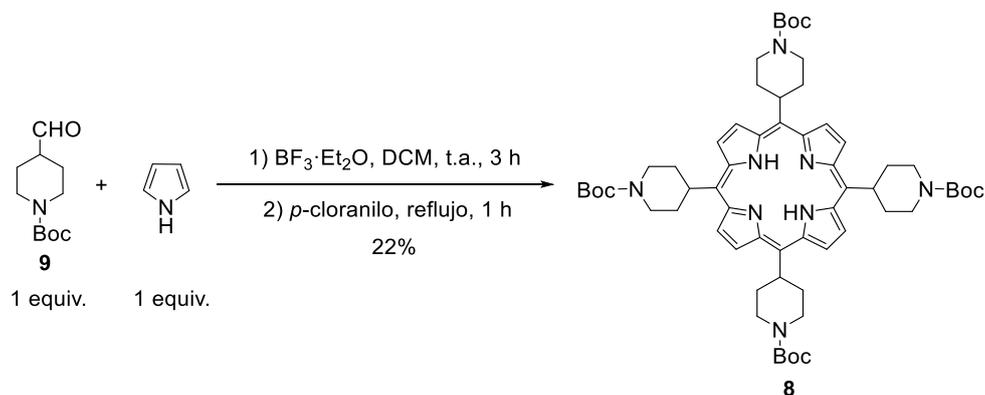
**Esquema 3.1.** Porphirinas anfílicas aquirales y quirales sintetizadas para su uso como organocatalizadores en reacciones en medio acuoso.

Para diseñar la ruta sintética de estas porfirinas se ha hecho una búsqueda bibliográfica previa de los precedentes. Es conocida la síntesis de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**6**) (Esquema 3.2).<sup>208</sup> Para su obtención se utiliza el método general de Lindsey,<sup>94</sup> es decir, la condensación mixta entre benzaldehído, 4-acetamidobenzaldehído (**7**) y pirrol, con eterato de trifluoruro de boro como catalizador, en diclorometano y posterior oxidación con *p*-cloranilo. El rendimiento de la porfirina monosustituida es de un 14%. La proporción molar de 3:1 entre benzaldehído y **7** es la óptima para maximizar el rendimiento estadístico de la porfirina monosustituida, cuyo grupo amino está protegido con un grupo acetilo. La posterior desprotección con HCl concentrado acuoso en etanol da lugar a la porfirina **6** de forma cuantitativa.



**Esquema 3.2.** Síntesis de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**6**).<sup>208</sup>

Por otra parte, en 2013 Neil E. Schore y colaboradores<sup>209</sup> describieron la síntesis de una porfirina *meso*-tetraquis(4-piperidinil)sustituida (**8**) (Esquema 3.3). La condensación de la *N*-Boc-4-formilpiperidina (**9**) con pirrol, llevada a cabo también según el método de Lindsey, proporciona la porfirina tetrasustituida **8** con un rendimiento del 22%.

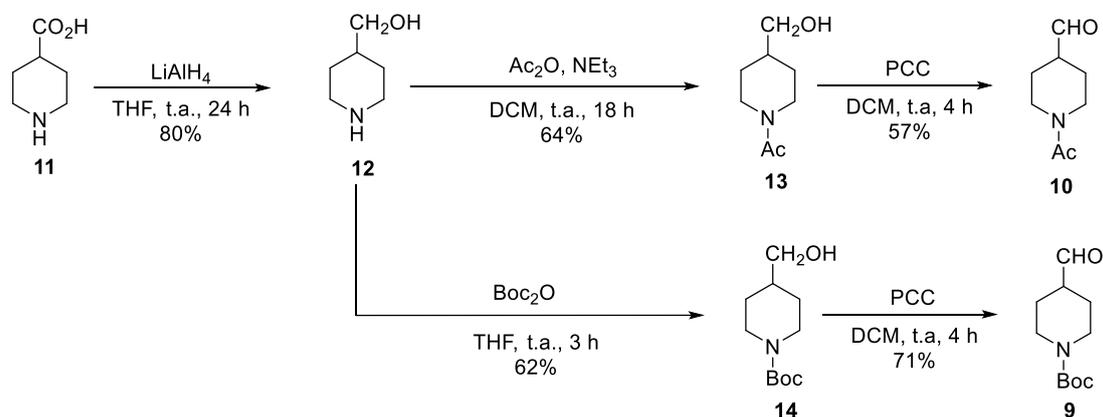


**Esquema 3.3.** Síntesis de la 5,10,15,20-tetraquis(*N*-Boc-4-piperidil)porfirina (**8**).<sup>209</sup>

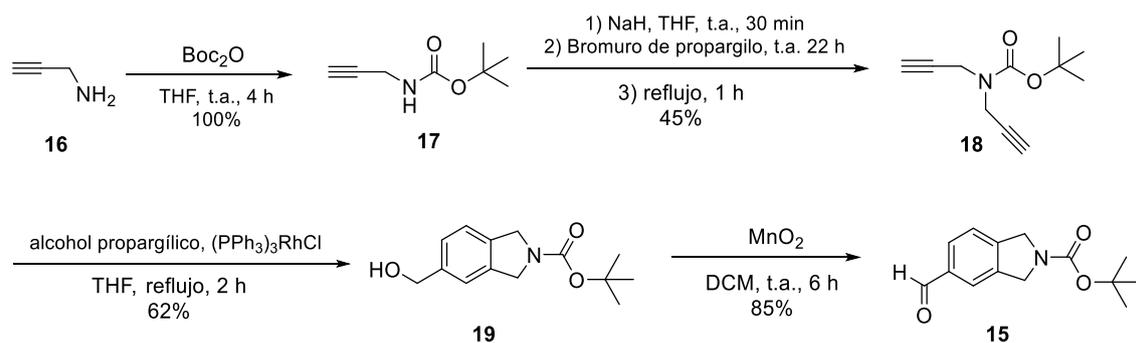
A la vista de estos precedentes se plantea la síntesis de las porfirinas monosustituidas con aminas cíclicas mediante un proceso en dos etapas, que implica en primer lugar una condensación mixta entre un aldehído funcionalizado con el grupo amino convenientemente protegido en forma de amida o de carbamato (para evitar la reacción de autocondensación), benzaldehído y pirrol. Posteriormente, se produciría la sulfonación de los grupos fenilo de la porfirina monoaminosustituida con ácido sulfúrico concentrado en caliente, lo cual conduciría simultáneamente a la desprotección del grupo amino. En primer lugar, será necesaria la síntesis de los aldehídos que se utilizarán posteriormente en la obtención de las distintas porfirinas.

**SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS PRECURSORES DE LAS PORFIRINAS 1-5**

En la síntesis de la porfirina **1**, para la condensación mixta con benzaldehído y pirrol es necesario disponer de un piperidin-4-carbaldehído *N*-protegido. A la vista de los antecedentes anteriormente comentados, decidimos preparar tanto la *N*-acetil-4-formilpiperidina (**10**) como la *N*-Boc-4-formilpiperidina (**9**) (Esquema 3.4). La síntesis comienza a partir del ácido isonipecótico (**11**), comercialmente accesible, el cual se reduce con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano,<sup>210</sup> obteniéndose el aminoalcohol **12** con un 80% de rendimiento. A continuación, se lleva a cabo la protección de la amina. Por una parte, la reacción del alcohol **12** con anhídrido acético y trietilamina en diclorometano<sup>211</sup> proporciona la hidroxiacetamida **13**, mientras que la reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo en tetrahidrofurano conduce al hidroxicarbamato **14**.<sup>212</sup> La oxidación de ambos alcoholes con clorocromato de piridinio en diclorometano nos proporciona los aldehídos deseados (**10** y **8**, respectivamente).<sup>213</sup>

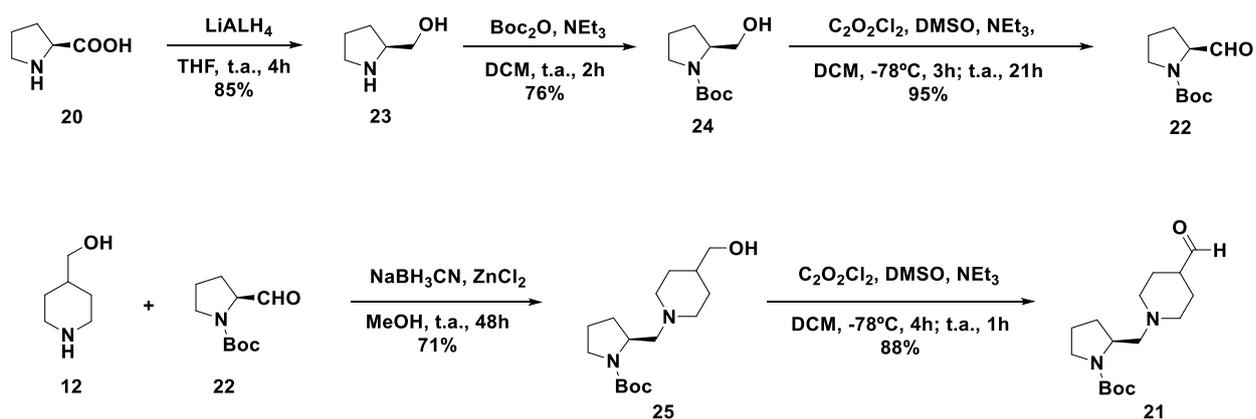

**Esquema 3.4.** Síntesis de los aldehídos **9** y **10**.

Teniendo en cuenta la idoneidad de los derivados de piperidina para la formación de enaminas, nos planteamos también la síntesis de una porfirina anfílica con una unidad de isoindolina como sustituyente en una de las posiciones *meso* (porfirina **2**). En este caso el aldehído que se utiliza en la condensación mixta es la *N*-Boc-5-formilisoindolina (**15**) (Esquema 3.5). Este compuesto es conocido en la literatura<sup>214</sup> y se ha seguido la ruta sintética descrita en dicho trabajo. La reacción de la propargilamina (**16**) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en tetrahidrofurano durante cuatro horas proporciona la amina protegida **17** de forma cuantitativa. En el siguiente paso se produce la propargilación del carbamato **17**, mediante reacción con hidruro de sodio y bromuro de propargilo en tetrahidrofurano, obteniéndose **18** con un rendimiento del 45%. A continuación, la cicloadición [2+2+2] de este compuesto mediante reacción con alcohol propargílico utilizando el catalizador de Wilkison, (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl, en tetrahidrofurano a reflujo, proporciona el producto de ciclación **19** con un rendimiento del 62%. Por último, el grupo funcional alcohol se oxida con dióxido de manganeso en diclorometano, obteniéndose un rendimiento del 85% del aldehído **15**.


**Esquema 3.5.** Síntesis de la *N*-Boc-5-formilisoindolina (**15**).<sup>214</sup>

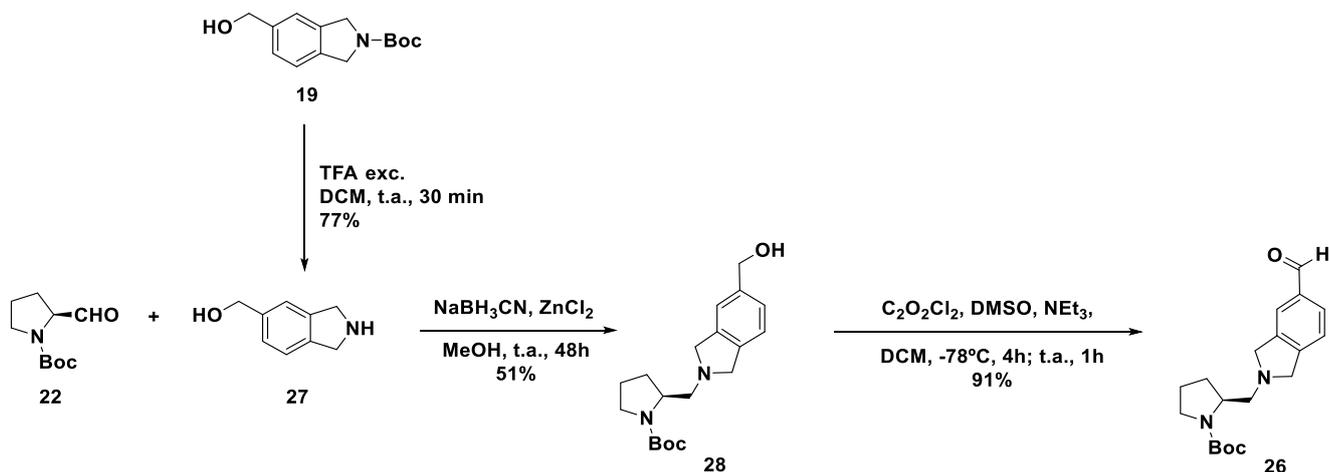
En cuanto a la síntesis de las porfirinas quirales, la primera porfirina quiral sintetizada (**3**) es semejante a la porfirina **1**, es decir, con un grupo piperídilo como cuarto *meso*-sustituyente, al que se le une otra unidad derivada de la L-prolina (**20**). La etapa clave de la ruta sintética del aldehído necesario para la obtención de la porfirina **3** (**21**, Esquema 3.6) es la aminación reductiva entre el grupo amino del alcohol piperídílico **12** y el grupo aldehído del *N*-Boc-L-prolinal (**22**), el cual se obtiene de la siguiente manera: se reduce la L-prolina a L-prolinol (**23**) con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano,<sup>215</sup> con un 85% de rendimiento. A continuación, la protección del grupo amino de **23** en forma de *tert*-butoxicarbamato mediante reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo y trietilamina en diclorometano,<sup>216</sup> da lugar a **24** con un 76% de rendimiento. Seguidamente, una oxidación de Swern<sup>217</sup> de este compuesto conduce al aldehído protegido **22** con un rendimiento del 95%.

La aminación reductiva entre **12** y **22** en presencia de cianoborohidruro de sodio y dicloruro de zinc en metanol anhidro<sup>218</sup> conduce al alcohol **25** con un 71% de rendimiento. Finalmente, la oxidación de Swern de **25** proporciona el aldehído objetivo **21** con un 88% de rendimiento.


**Esquema 3.6.** Síntesis del aldehído **21**.

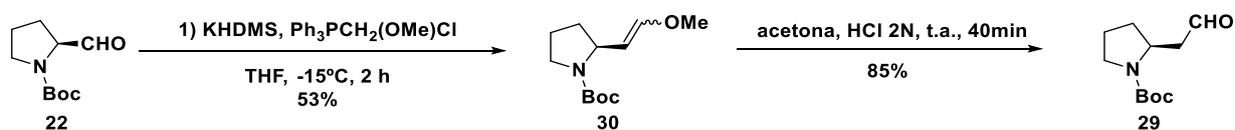
En la síntesis de la porfirina quiral **4** se ha unido un sustituyente derivado de la L-prolina a una subunidad de isoindolina, similar a la de la porfirina **2**. En este caso, de la misma manera que en la síntesis anterior la etapa clave para la obtención del aldehído precursor **26** (Esquema 3.7) es una aminación reductiva del *N*-Boc-L-prolinal (**22**). El aminoalcohol necesario se obtiene fácilmente a partir del carbamato intermedio **19** (ver Esquema 3.5), cuya reacción con ácido

trifluoroacético en diclorometano, proporciona el producto desprotegido **27** con un 77% de rendimiento. Dicho compuesto se utiliza directamente en la etapa de aminación reductiva, que se realiza también con cianoborohidruro de sodio y dicloruro de zinc en metanol anhidro, y proporciona tras purificación cromatográfica el alcohol **28** con un 51% de rendimiento. La oxidación final, realizada en condiciones de Swern, conduce a la obtención del aldehído **26** con un rendimiento del 91%.



Esquema 3.7. Síntesis del aldehído **26**.

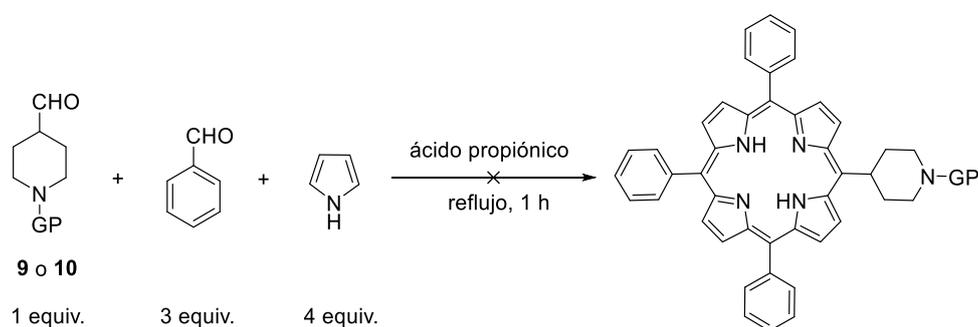
Para concluir esta sección, hay que mencionar que la síntesis del *N*-Boc-L-homoprolinal (**29**), que es el aldehído precursor de la porfirina anfifílica quiral **5**, transcurre sin problemas siguiendo el procedimiento en dos etapas descrito en la bibliografía (Esquema 3.8).<sup>219</sup> La olefinación de Wittig de **22** se lleva a cabo con el iluro obtenido por reacción entre el bis(trimetilsilil)amiduro potásico y el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en tetrahidrofurano a baja temperatura. En el segundo paso se hidroliza el éter de enol intermedio **30** con ácido clorhídrico acuoso en acetona, obteniéndose el aldehído **29** con un rendimiento global de las dos etapas del 45%.



Esquema 3.8. Síntesis del *N*-Boc-L-homoprolinal (**29**).<sup>219</sup>

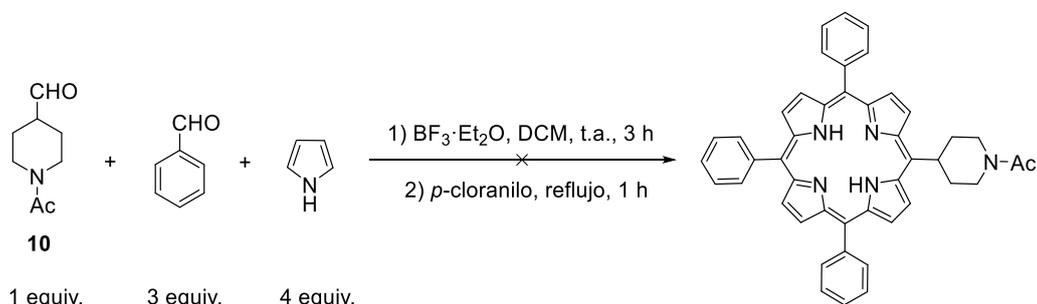
## SÍNTESIS DE LAS PORFIRINAS INTERMEDIAS POR CONDENSACIÓN MIXTA

Una vez obtenidos los aldehídos, el siguiente paso en la síntesis de las porfirinas es la condensación mixta entre el aldehído precursor, benzaldehído y pirrol, en proporciones relativas 1:3:4. En el caso de la porfirina **1**, en primer lugar se ha explorado el método de Adler y Longo de síntesis de porfirinas,<sup>88</sup> que implica calentar a reflujo una mezcla de los reactivos en ácido propiónico (Esquema 3.9). La razón para utilizar este método es que los productos son más fáciles de purificar, una simple filtración a vacío con embudo Büchner suele ser suficiente en el caso de la TPP, por ejemplo. Sin embargo, tanto usando la acetamida **10** como el carbamato **9**, la única porfirina aislada de la mezcla de reacción es la TPP.



**Esquema 3.9.** Síntesis fallida de la porfirina mediante el método de Adler y Longo.

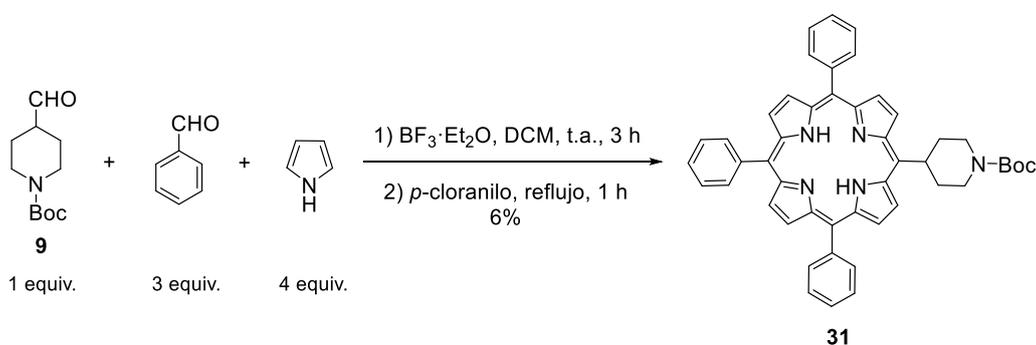
Una vez descartado el método de Adler y Longo, se ha tratado de realizar la síntesis siguiendo el método general de Lindsey, que conlleva unas condiciones de reacción más suaves.<sup>94</sup> De nuevo en el caso de la acetamida **10**, no se ha observado formación ni de producto ni de TPP (Esquema 3.10), posiblemente debido a la basicidad de la amida, la cual impide que el eterato de trifluoruro de boro actúe como catalizador ácido e inhibe la reacción. Después de tres horas a temperatura ambiente y una hora a reflujo en presencia de *p*-cloranilo, el espectro de RMN de protón del crudo de reacción muestra la presencia de la acetamida **10** inalterada.



**Esquema 3.10.** Síntesis fallida de la porfirina mediante el método de Lindsey con la 4-formilpiperidina (**10**), protegida con el grupo acetilo.

Finalmente, utilizando como grupo protector el carbamato de *terc*-butilo sí se ha observado formación del producto deseado (**31**, Esquema 3.11). En este caso, la reacción consta de dos etapas llevadas a cabo en el mismo balón de reacción: en la primera se produce la condensación

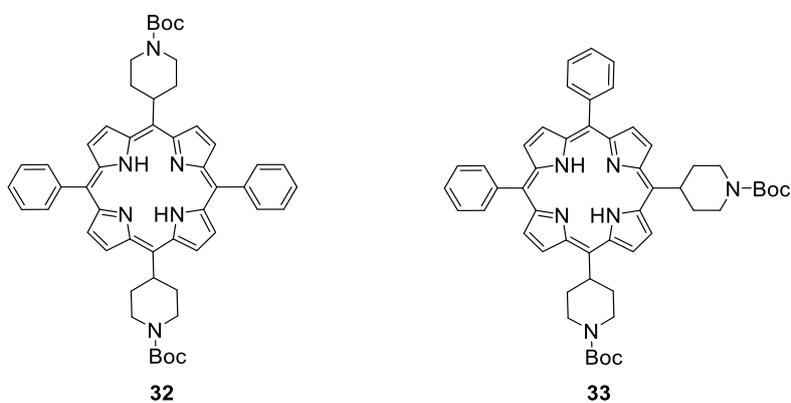
mixta entre *N*-Boc-4-formilpiperidina (**9**) (1 equivalente), benzaldehído (3 equivalentes) y pirrol (4 equivalentes) en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno durante tres horas, en presencia de eterato de trifluoruro de boro (0.4 equivalentes) como catalizador. En la segunda etapa se produce la oxidación del porfirinógeno formado a porfirina, por oxidación de aquel con *p*-cloranilo a reflujo durante una hora. Aunque la mezcla de productos de reacción es muy compleja, dado que está formada por TPP, porfirinas con distinto grado de sustitución (monoaminosustituida **31**, biaminosustituidas opuesta y adyacente, triaminosustituida y tetraaminosustituida) y polipirrometanos (oligómeros lineales), es relativamente fácil de purificar por cromatografía en columna, debido a la intensa coloración púrpura de las porfirinas y a las elevadas diferencias de polaridad entre las diferentes porfirinas según su grado de aminosustitución. Después de dos purificaciones cromatográficas en columna de gel de sílice se consigue separar la porfirina deseada del resto de subproductos, obteniéndose un rendimiento final del 6% del producto de monoaminosustitución **31**.



**Esquema 3.11.** Síntesis de la porfirina **31** mediante el método de Lindsey.

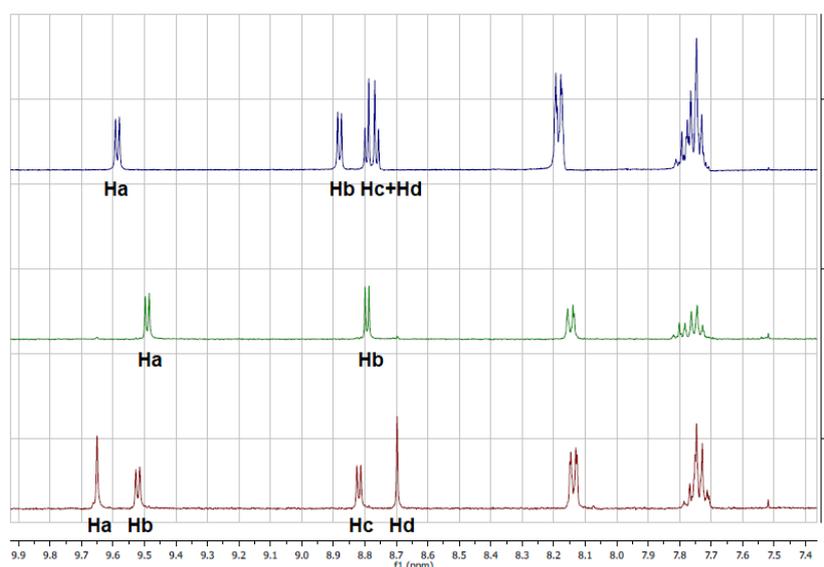
Viendo los buenos resultados obtenidos con este método, la síntesis de las siguientes porfirinas se ha realizado con los grupos amino protegidos con el grupo *terc*-butoxicarbonilo y la condensación mixta se efectúa siguiendo el método general de Lindsey, obteniéndose la porfirina deseada en todos los casos.

En la purificación de la porfirina **31** se pudieron separar además las porfirinas biaminosustituidas opuesta (**32**) y adyacente (**33**) (Esquema 3.12). Las dos porfirinas eluyen muy juntas y tras varias columnas cromatográficas finalmente se separan totalmente por capa fina preparativa.

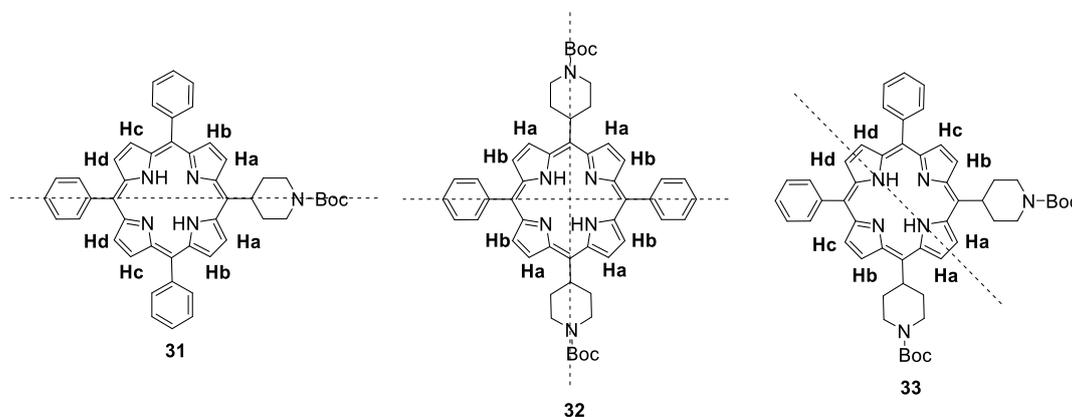


**Esquema 3.12.** Porfirinas biaminosustituidas opuesta **32** y adyacente **33**.

En la Figura 3.1 se puede ver el espectro de RMN de protón de la parte correspondiente a los protones pirrólicos y fenílicos de la porfirina monoaminosustituida **31** y de las biaminosustituidas **32** y **33**. Los protones pirrólicos muestran claramente el grado de sustitución de la porfirina y la posición relativa de estos en el anillo debido al entorno más o menos simétrico que forman los sustituyentes. En la porfirina monoaminosustituida **31** se observan cuatro protones pirrólicos diferentes, correspondientes a los protones más cercanos al sustituyente piperidilo **Ha** y **Hb** y los cuatro protones más lejanos **Hc** y **Hd** (ver Esquema 3.13). En el caso de la porfirina biaminosustituida opuesta **32** solo se observan dos tipos de protones pirrólicos debido a la presencia de dos planos de simetría perpendiculares. En este caso los protones **Ha** son los más cercanos a los sustituyentes piperidilo y los protones **Hb** los más lejanos. En la porfirina biaminosustituida adyacente **33**, que presenta un plano de simetría que bisecta los dos anillos de pirrol opuestos, observamos cuatro tipos de protones pirrólicos distintos, correspondiendo los protones **Ha** a los protones del pirrol que está entre los grupos piperidilo, los protones **Hb** a los protones de los pirroles adyacentes más cercanos a estos, los **Hc** a los más cercanos a los grupos fenilo y finalmente los **Hd** corresponden a los protones del pirrol que se encuentra entre los grupos fenilo.

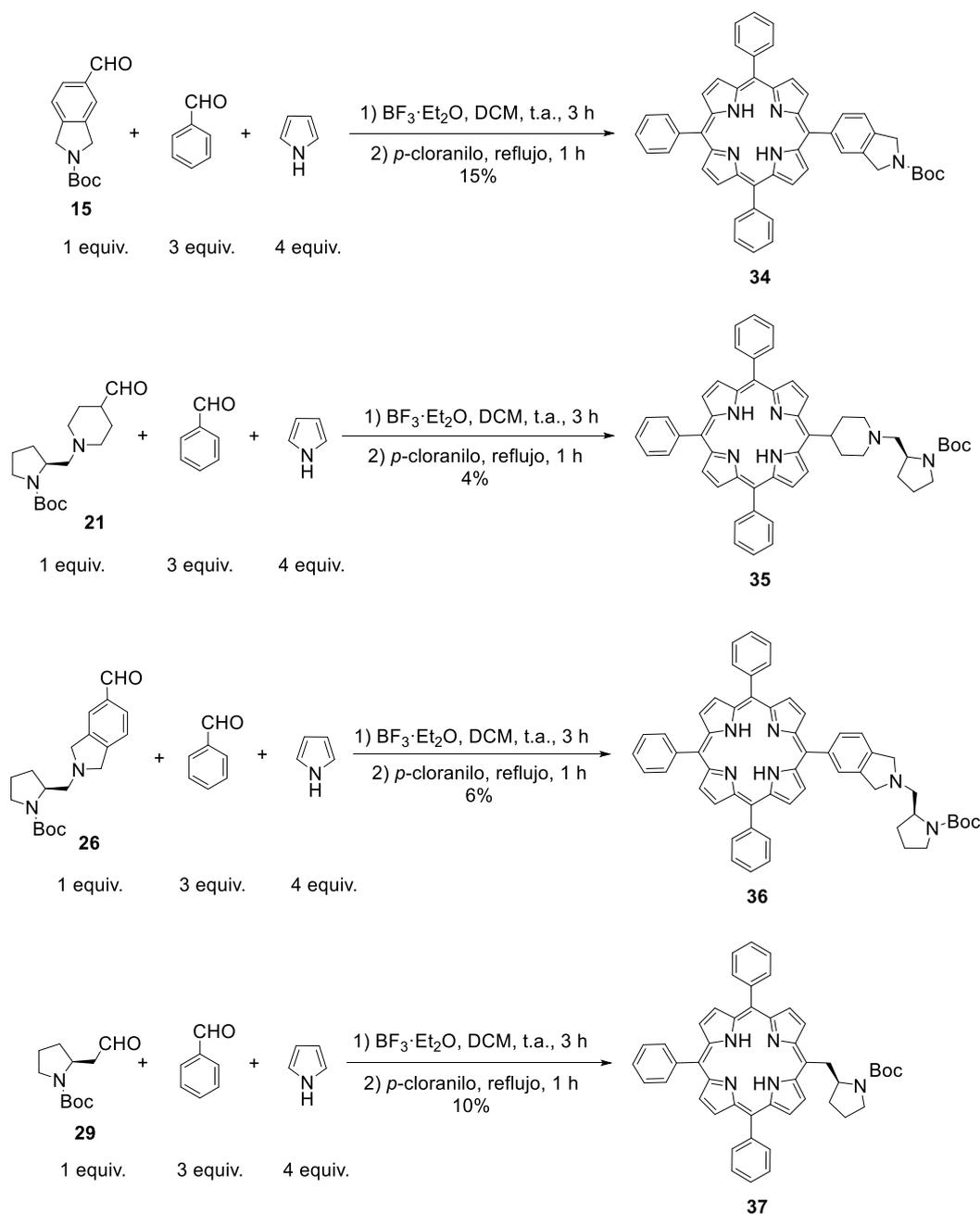


**Figura 3.1.**  $^1\text{H}$  RMN [400 MHz] de la zona de los protones aromáticos ( $\beta$ -pirrólicos y arílicos) de la porfirina monoaminosustituida **31** (arriba), biaminosustituida opuesta **32** (medio) y biaminosustituida adyacente **33** (abajo).



**Esquema 3.13.** Estructuras de las porfirinas **31**, **32** y **33** con sus planos de simetría y los protones correspondientes a la Figura 3.1.

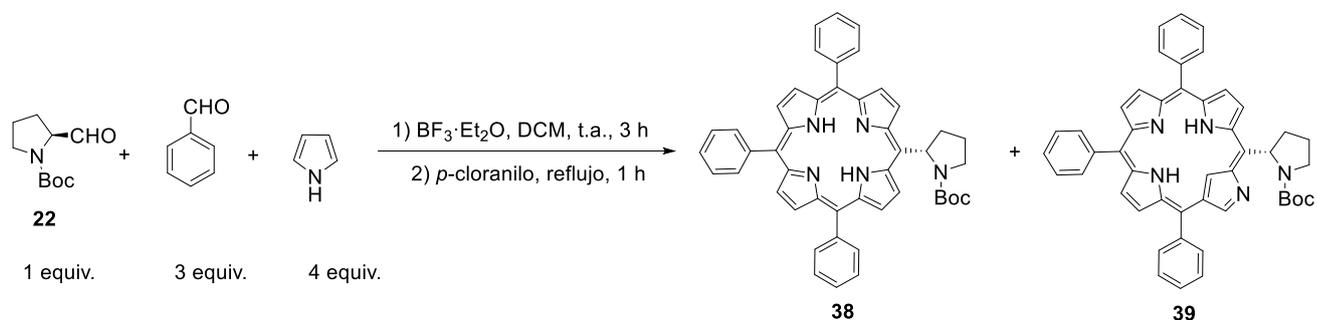
Como se ha comentado, siguiendo el mismo procedimiento de condensación mixta de la porfirina **31**, se obtienen las porfirinas **34**, **35**, **36** y **37**, derivadas de los aldehídos **15**, **21**, **26** y **29**, respectivamente, con los rendimientos que se indican en el Esquema 3.14.



**Esquema 3.14.** Síntesis de las porfirinas **34**, **35**, **36** y **37**.

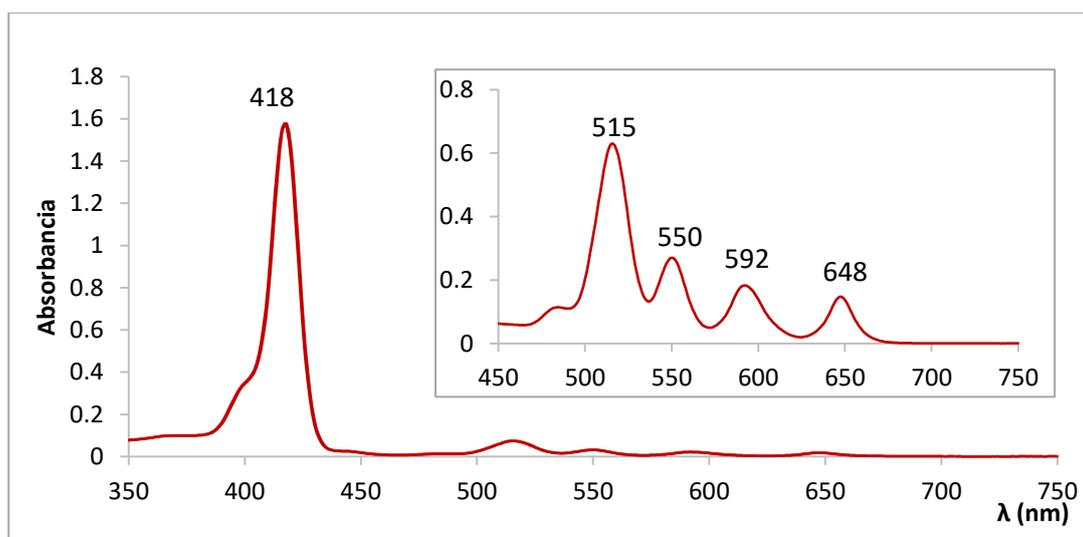
Por otra parte, previamente a la síntesis de la porfirina **37** se intentó la preparación de la porfirina **38** (Esquema 3.15), por condensación mixta de benzaldehído y pirrol con *N*-Boc-L-prolinal (**22**), en la que se obtuvo una mezcla no separable de **38** con su isómero **39**, resultante este de la reacción de una unidad de pirrol a través de una de las posiciones  $\beta$  (porfirina *N*-confundida, del inglés “*N*-confused porphyrin”).<sup>220</sup> Este comportamiento se atribuyó al impedimento estérico desestabilizante que tiene lugar en la porfirina **38** entre uno de los protones  $\beta$ -pirrólicos y el anillo de prolina. Es por este motivo que en la presente Tesis Doctoral

se ha llevado a cabo la preparación de la porfirina quiral **5** derivada del homoprolinal **29**. Es de destacar que en último caso no se produce la formación de la porfirina *N*-confundida en la condensación mixta, muy probablemente porque la introducción de un grupo metileno entre los anillos de prolina y de porfirina elimina el impedimento estérico.



**Esquema 3.15.** Obtención de la porfirina **38** y la porfirina *N*-confundida **39**.

Se han registrado los espectros de absorción UV-visible de las porfirinas **31,34-37**. Como es previsible, todas muestran espectros similares, dado que los sistemas electrónicos  $\pi$  son prácticamente idénticos, en los que se pueden apreciar ciertas bandas de absorción características generales (Figura 3.2).<sup>82</sup> En torno a 418 nm (región UV) aparece la banda más intensa (con valores del coeficiente de extinción molar del orden de  $400.000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), denominada banda de Soret. La longitud de onda del máximo puede variar dependiendo de los sustituyentes del macrociclo. A longitudes de onda entre 500 nm y 650 nm (en la región del visible) se observan cuatro bandas menos intensas, denominadas bandas Q, las cuales son responsables de la intensa coloración púrpura-violeta que presentan estos compuestos.



**Figura 3.2.** Espectro UV-visible de la porfirina **31**. Espectro realizado en DCM, a concentraciones de  $3.75 \times 10^{-6}$  M (recuadro exterior) y  $3.75 \times 10^{-5}$  M (recuadro interior), en cubeta de cuarzo de 1 cm de espesor.

A la vista de los datos obtenidos (Tabla 3.1) se observa que las longitudes de onda de absorción de los máximos muestran unos desplazamientos prácticamente idénticos. En las porfirinas **34** y **36** la conjugación del anillo se extiende también al sustituyente introducido derivado de la isoindolina, mostrando, como es de esperar, unos coeficientes de extinción molar algo mayores que el resto de las porfirinas, a las que se une un sustituyente no aromático.

**Tabla 3.1.** Bandas de absorción y coeficientes de extinción molar (entre paréntesis) de las porfirinas **31**, **34-37**. En DCM a concentración aproximada de  $3.75 \times 10^{-5}$  M (bandas Q) y  $3.75 \times 10^{-6}$  M (banda de Soret), en cubeta de cuarzo de 1 cm.

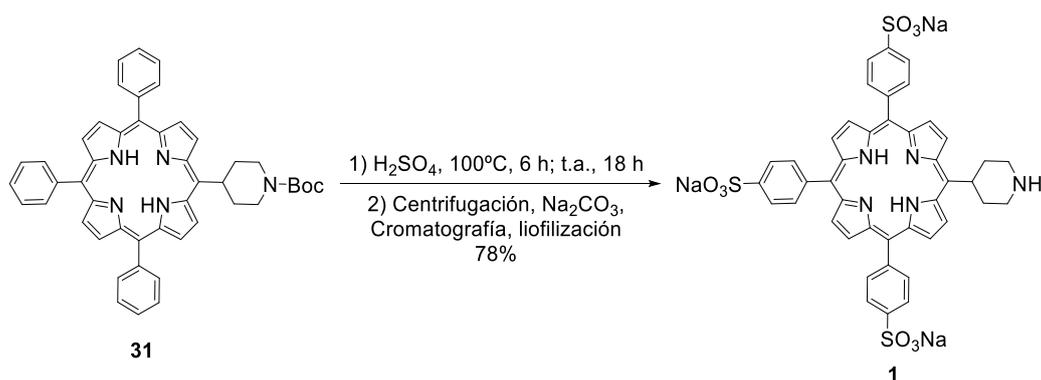
Porfirina	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm), $\epsilon$ ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ), Banda de Soret	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm), $\epsilon$ ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ), Bandas Q
Porfirina <b>31</b>	418 (425000)	515 (16900), 550 (7200), 592 (4900), 648 (3900)
Porfirina <b>34</b>	418 (446000)	514 (18000), 550 (7600), 591 (5200), 645 (4000)
Porfirina <b>35</b>	418 (410000)	516 (14000), 549 (5900), 591 (3800), 647 (3100)
Porfirina <b>36</b>	419 (434000)	518 (18800), 553 (9800), 595 (6600), 648 (5300)
Porfirina <b>37</b>	417 (400000)	516 (14600), 551 (7000), 591 (4500), 647 (3800)

Los coeficientes de extinción molar están dentro del orden del coeficiente de la TPP, que es 488000.<sup>126</sup> En el caso de las porfirinas con sustituyente amino alifático **31,35,37** es lógico que el coeficiente sea menor. En el caso de las porfirinas **34** y **36**, la estructura electrónica es muy similar a la TPP, si bien en este caso se observa que la presencia de una estructura adicional disminuye algo la absorción.

## SULFONACIÓN DE LAS PORFIRINAS

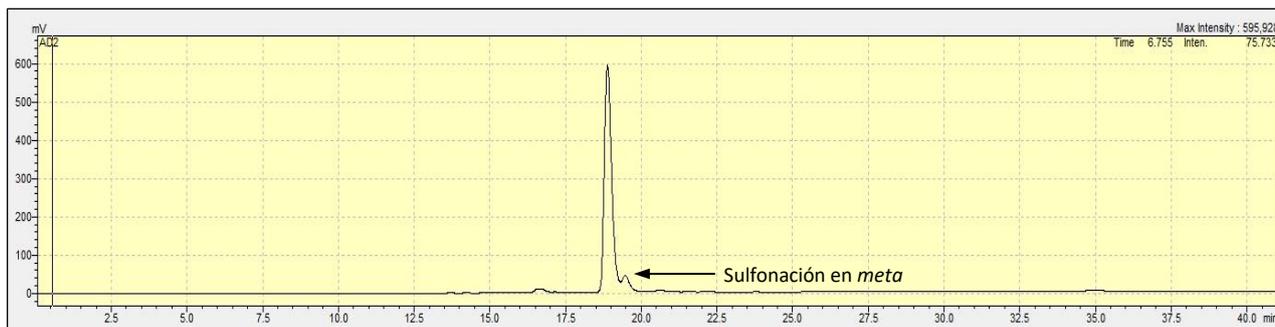
El último paso en la síntesis de las porfirinas objetivo es la sulfonación. Para la obtención de la porfirina anfífila funcionalizada **1** se calienta **31** con ácido sulfúrico concentrado en exceso a 100°C durante seis horas y a continuación la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante dieciocho horas más (Esquema 3.16). De esta manera la sulfonación se produce preferentemente en las posiciones *para* de los grupos arilo.<sup>221</sup> Tal y como habíamos previsto, dada la labilidad del grupo *terc*-butoxicarbonilo en medio ácido, la desprotección de la amina se produce simultáneamente a la sulfonación. De este modo se obtiene la forma ácida agregada de la porfirina **1**, que precipita del medio de reacción.

La purificación de la porfirina **1** se lleva a cabo tras la dilución con agua de la mezcla de reacción, mediante centrifugación de la suspensión del agregado. Los agregados porfirínicos decantan en el fondo del vial y el líquido sobrenadante se separa, eliminando así la mayor parte del ácido sulfúrico presente en exceso en la reacción. El ácido remanente se neutraliza con carbonato sódico, formándose la sal trisódica de la porfirina **1**, además de sulfato sódico. El punto de neutralización es muy claro ya que la muestra pasa de color verde a color marrón-rojizo (núcleo porfirínico protonado en los átomos de nitrógeno pirrolenínicos a núcleo porfirínico neutro). Para eliminar las sales inorgánicas provenientes del proceso de neutralización, la muestra se purifica mediante cromatografía, utilizando una fase reversa estacionaria MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco). Se comienza eluyendo con H<sub>2</sub>O, lo cual provoca la elución de las sales inorgánicas y cuando estas han eluido se cambia a H<sub>2</sub>O/MeOH (50/50), provocando la elución de la porfirina. Tras evaporar la mayor parte del disolvente en el rotavapor, el último paso de la purificación es la liofilización del producto. Se ha verificado que se ha obtenido el producto deseado tanto por RMN como por espectrometría de masas.



Esquema 3.16. Obtención de la sal trisódica de la porfirina **1**.

Mediante HPLC de fase reversa se puede conocer el grado de pureza de la porfirina sintetizada (Figura 3.3). En el cromatograma obtenido se observa un pico claramente mayoritario correspondiente a la porfirina deseada, y un pico minoritario adyacente, correspondiente a la sulfonación de **31** en las posiciones *meta* de los grupos arilo, lo cual es algo habitual y no comporta ningún problema significativo en su agregación supramolecular.



**Figura 3.3.** Cromatograma de HPLC de la porfirina **1** (monitorizado a  $\lambda = 414$  nm, con columna analítica de fase reversa C-18 de 250 mm x 4 mm Nucleosil 120-5 de Scharlab, usando un gradiente de elución de una mezcla 1/1 de metanol y un tampón de fosfato de tetrabutilamonio (pH = 6.8), a metanol puro en un periodo de 30 minutos).

La sulfonación y purificación de las restantes porfirinas **34-37** se lleva a cabo con el mismo procedimiento, obteniéndose la porfirina deseada en todos los casos (véanse los cromatogramas HPLC correspondientes en el Apéndice). Los rendimientos obtenidos son los siguientes:

**Tabla 3.2.** Rendimientos en la obtención de las porfirinas sulfonadas **2-5**.

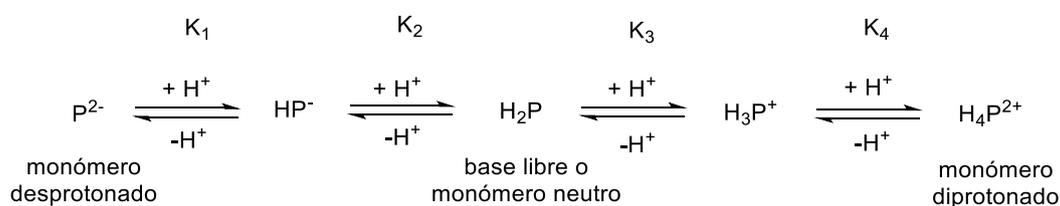
Porfirina	Rendimiento (%)
Porfirina <b>2</b>	83
Porfirina <b>3</b>	58
Porfirina <b>4</b>	90
Porfirina <b>5</b>	82

La diferencia de rendimientos puede provenir del proceso de purificación más que de la reacción propiamente dicha. Hay que decir que en el caso de la porfirina **4** tras varias síntesis solo se ha conseguido obtener cantidad suficiente para realizar el estudio de su comportamiento supramolecular, no así para las pruebas de organocatálisis. En la siguiente sección se comentará el proceso de agregación de las porfirinas sintetizadas.

### 3.2. AGREGACIÓN DE LAS PORFIRINAS SULFONADAS

#### Determinación espectrofotométrica del valor de $pK_a$ de las porfirinas sulfonadas

Es necesario hacer un estudio del valor de  $pK_a$  de las porfirinas sintetizadas para determinar el valor de pH límite por debajo del cual los centros porfirínicos están mayoritariamente protonados y, por lo tanto, pueden formar sus correspondientes agregados. Se han llevado a cabo las determinaciones espectrofotométricas de los valores de  $pK_a$  de todas las porfirinas sulfonadas sintetizadas 1-5. Tal como es de esperar para grupos NH, las porfirinas se comportan como ácidos débiles, siendo necesarios medios básicos fuertes para detectar espectrofotométricamente los correspondientes dianiones ( $P^{2-}$ ) (Esquema 3.17). En medios neutros  $H_2P$  es la especie estable. La basicidad de las porfirinas se manifiesta por su solubilidad en ácidos minerales, en los que podemos detectar fácilmente el dicatión ( $H_4P^{2+}$ ).



**Esquema 3.17.** Especies porfirínicas presentes en una disolución según el pH del medio.

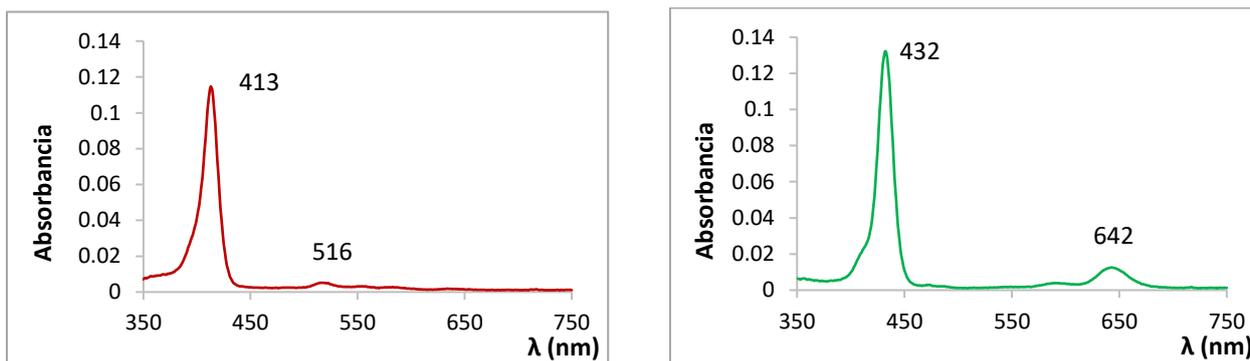
En los sistemas porfirinoides los valores de  $pK_{a3}$  y  $pK_{a4}$  acostumbran a diferir muy poco entre ellos y estas pequeñas diferencias provocan que la especie monoácida (monocación) sea difícil de detectar. En el caso de las porfirinas con sustituyentes en las posiciones *meso* esta diferencia disminuye aún más. Para los porfirinoides en general, se acepta que la base libre al captar un protón se deforma de manera que se favorece la protonación del otro átomo de nitrógeno pirrolenínico y esto limita el margen de pH de existencia del monocación. En el caso de las porfirinas *meso*-arilsustituidas, este margen es menor, ya que posiblemente la deformación que se produce ayuda al anillo fenílico a rotar hacia una posición casi coplanar respecto al anillo de porfirina, facilitando así la interacción de los sistemas  $\pi$  conjugados. Por lo tanto, se pueden estudiar los equilibrios a diferentes valores de pH siguiendo la evolución de la banda Soret y determinar un  $pK_a$  aparente correspondiente a  $(pK_{a3} + pK_{a4})/2$ . Aparte del efecto de los anillos fenílicos, también hay que considerar los efectos inductivos de los sustituyentes periféricos en la basicidad del macrociclo. Así un mayor carácter donador de electrones de los sustituyentes presentes provoca un aumento en la basicidad de la porfirina y viceversa.

Para determinar el valor de  $pK_a$  de las porfirinas se realiza una valoración espectrofotométrica, teniendo en cuenta que la banda de absorción de la forma diprotonada tiene un marcado desplazamiento batocrómico respecto al monómero neutro, dando lugar a un punto isobéptico alrededor de  $\lambda \approx 420$  nm (Figura 3.5).

Los valores aparentes de  $pK_a$  se determinan por representación gráfica del pH de diferentes muestras a la misma concentración respecto al logaritmo decimal de la relación de absorbancias (Figura 3.6) en cada muestra, haciendo uso de la siguiente ecuación:

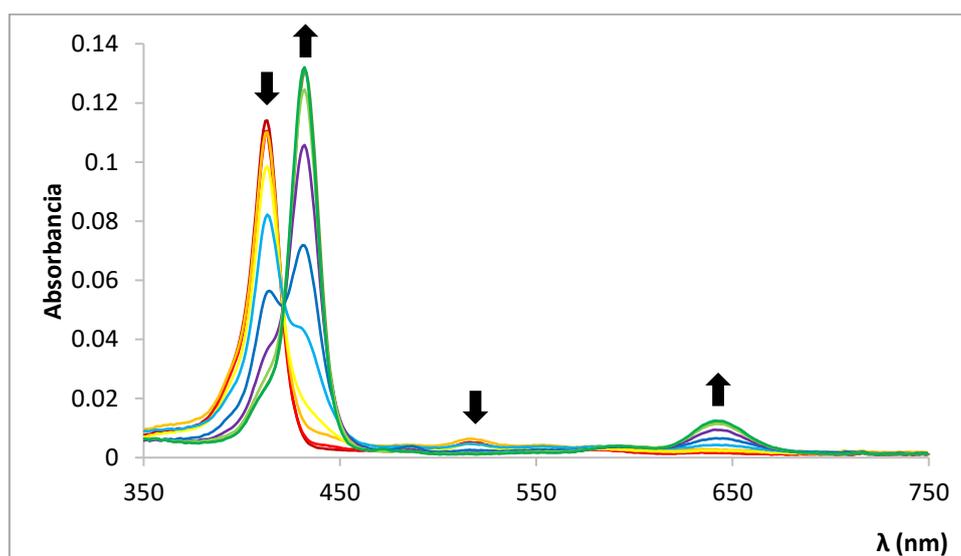
$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$$

Donde  $A$  es la absorbancia a cada valor de pH,  $A_{base}$  es la absorbancia cuando hay un 100% de base libre y  $A_{ácido}$  es la absorbancia cuando hay un 100% de la forma diprotonada.

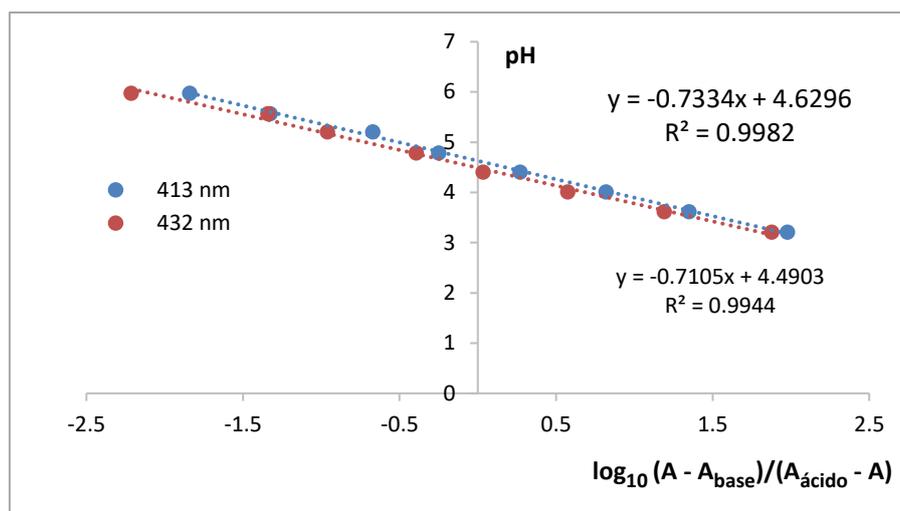


**Figura 3.4.** Espectros UV-visible de la porfirina **1** ( $3.7 \times 10^{-7}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm) en su forma de base libre en tampón HOAc/NaOAc 0.1 M a pH 8.03 (izquierda) y diprotonada a pH 2.74 (derecha).

Se realiza la determinación por duplicado a dos longitudes de onda distintas correspondientes a los máximos de absorción de la base libre y de la forma diprotonada. La media de estos dos valores proporciona el valor de  $pK_a$  de los protones del centro del anillo porfirínico.



**Figura 3.5.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina **1** ( $3.7 \times 10^{-7}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Las flechas muestran los cambios espectrales registrados a diferentes valores de pH en tampones HOAc/NaOAc 0.1 M desde soluciones en las que las porfirinas se encuentran en forma de base libre al 100% hasta aquellas en las que se encuentran en forma diácida al 100%. Los valores de pH de las soluciones son: **8.03, 5.98, 5.57, 5.21, 4.79, 4.41, 4.01, 3.62, 3.21, 2.74.**



**Figura 3.6.** Representación gráfica del pH vs log relación de absorbancias para el cálculo de  $pK_a$ . (Para los correspondientes valores numéricos véase el Apéndice)

Los valores de  $pK_a$  determinados de las porfirinas **1-5** se muestran en la Tabla 3.3:

**Tabla 3.3.** Valores de  $pK_a$  determinados para las porfirinas **1-5**.

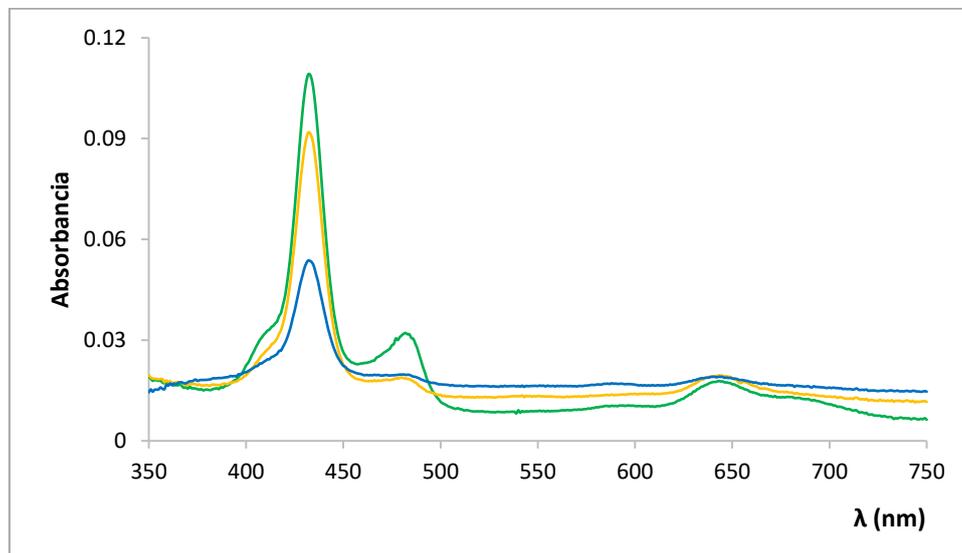
Porfirina	$pK_a$
Porfirina <b>1</b>	$4.56 \pm 0.02$
Porfirina <b>2</b>	$4.51 \pm 0.02$
Porfirina <b>3</b>	$\approx 4.39 \pm 0.02^*$
Porfirina <b>4</b>	$4.34 \pm 0.02$
Porfirina <b>5</b>	$3.97 \pm 0.02$

\*Véase el texto

Las porfirinas **1**, **2** y **4** muestran valores de  $pK_a$  semejantes entre ellas, al tratarse de moléculas muy similares. En comparación con el valor de  $pK_a$  de la  $Na_4TPPS_4$  (4.8),<sup>222</sup> las porfirinas sintetizadas muestran un valor algo menor, lo cual puede atribuirse a la presencia de grupos amino protonados en los grupos sustituyentes periféricos, cuya presencia desestabiliza la forma protonada de la porfirina. En el caso de la porfirina **5** el valor de  $pK_a$  es singularmente más bajo de lo esperado, probablemente debido además a la presencia del grupo metileno unido directamente a la posición *meso* del macrociclo que disminuye aún más la estabilización de la forma diprotonada del macrociclo.

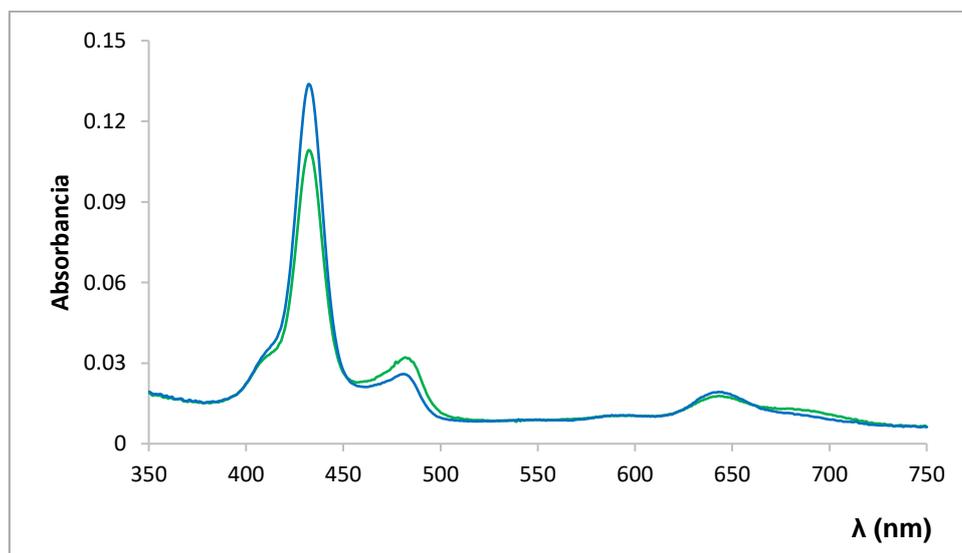
En el caso de la porfirina **3** no se ha podido determinar el valor de  $pK_a$ , debido a la existencia de agregación incluso a concentraciones muy bajas, lo cual impide la realización de la determinación correspondiente puesto que la absorbancia de la banda de absorción de la forma protonada no permite su cuantificación en la muestra. En la Figura 3.7 se observan los espectros

de la forma diprotonada al 100%; se puede ver la existencia de la banda de *J*-agregado a  $\lambda = 482$  nm a concentraciones de  $5 \times 10^{-7}$  M e incluso a  $2.5 \times 10^{-7}$  M, en disolución de HOAc acuosa 0.1 M. Además, realizar la medida del valor de  $pK_a$  a concentraciones menores conllevaría un error experimental apreciable.



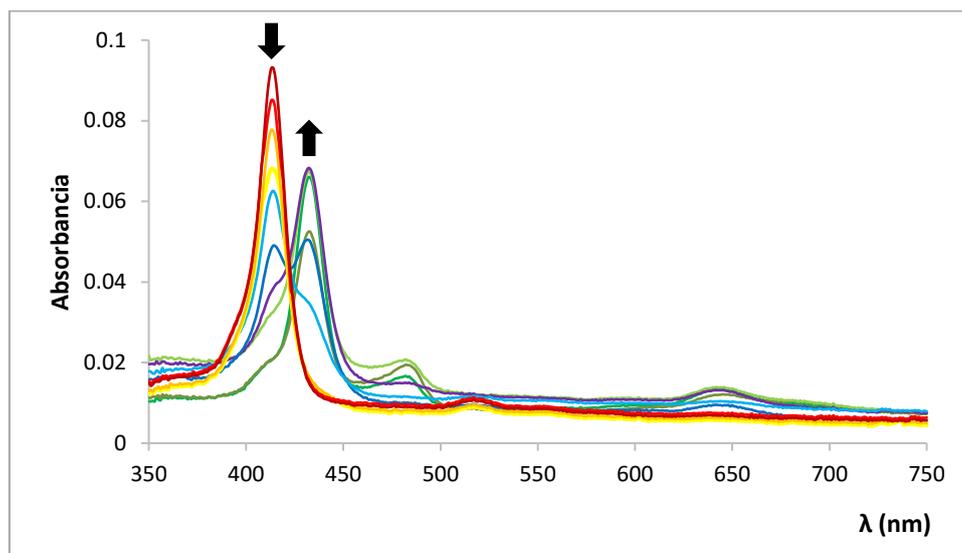
**Figura 3.7.** Espectros UV-visible en HOAc acuoso 0.1 M (pH 2.60) de la porfirina **3** a concentraciones de:  $1.00 \times 10^{-6}$  M (verde),  $5.00 \times 10^{-7}$  M (naranja),  $2.50 \times 10^{-7}$  M (azul), en cubeta de cuarzo de 1 cm.

La preparación de la muestra en un medio de menor fuerza iónica, en disolución acuosa de HOAc 0.05M, produce el aumento de la proporción de la especie monomérica diprotonada, pero a pesar de eso todavía persiste la forma agregada (Figura 3.8).



**Figura 3.8.** Espectros UV-visible en HOAc acuoso 0.1 M (verde) y 0.05 M (azul) de la porfirina **3** a una concentración de  $1 \times 10^{-6}$  M (cubeta de cuarzo de 1 cm).

En la serie espectral correspondiente a la determinación del valor de  $pK_a$  de la porfirina **3** puede apreciarse la banda de *J*-agregado a  $\lambda = 482$  nm en las disoluciones más ácidas (Figura 3.9).



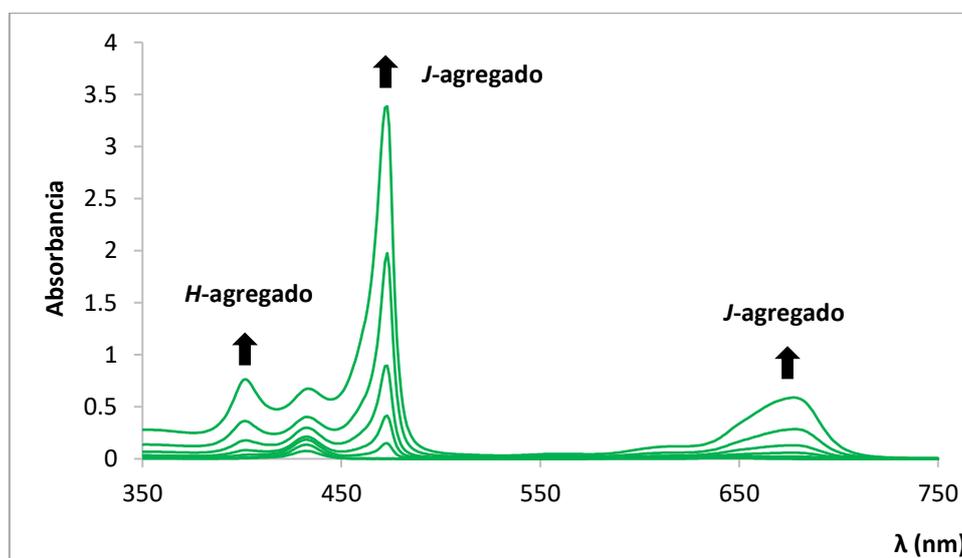
**Figura 3.9.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina **3** ( $3.75 \times 10^{-7}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Las flechas muestran los cambios espectrales registrados a diferentes valores de pH en tampones HOAc/NaOAc 0.1 M desde soluciones en las que las porfirinas se encuentran en forma de base libre al 100% hasta aquellas en las que se encuentran en forma diácida al 100%. Los valores de pH de las soluciones son: **7.91**, **6.00**, **5.60**, **5.20**, **4.80**, **4.39**, **3.99**, **3.60**, **3.19**, **2.60**.

Como puede verse en la Figura 3.9 a  $\text{pH} > 5.20$  la única especie detectada es el monómero neutro. A  $\text{pH} 4.80$  la especie mayoritaria sigue siendo la misma. A  $\text{pH} 4.39$  la especie diprotonada es equivalente a la neutra y a  $\text{pH} 3.99$  la especie diprotonada es mayoritaria. A estos valores de  $\text{pH}$  todavía no se aprecia la forma agregada de la porfirina. Por lo tanto, aunque no se puede determinar un valor exacto de  $\text{pK}_a$  de la porfirina **3**, se puede dar un valor intermedio entre 3.99 y 4.80, seguramente muy cercano al valor estimado de 4.39 viendo las proporciones de las dos especies porfirínicas monoméricas existentes a dicho  $\text{pH}$ .

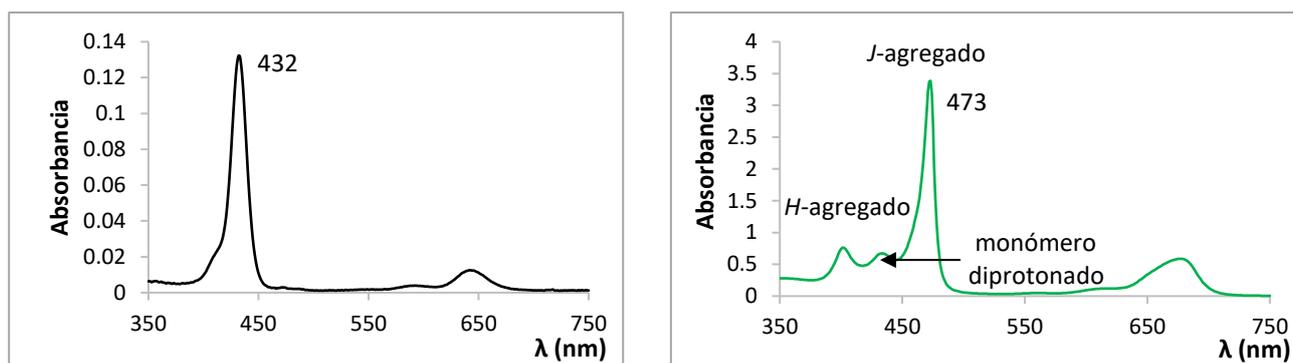
Las figuras con las series espectrales correspondientes al resto de porfirinas se han realizado de forma similar a la porfirina **1** y pueden encontrarse en el Apéndice.

### Efecto de la concentración de la porfirina en el proceso de agregación

Las porfirinas anfílicas *meso*-sulfonatofenilsustituidas forman agregados a partir de una concentración crítica, cuyo valor es dependiente de varios factores, como el pH o la fuerza iónica del medio. En la Figura 3.10 se observa el efecto que tiene la concentración de la porfirina **1** en su agregación supramolecular. En HCl 0,1 M a concentraciones bajas, del orden de  $10^{-7}$  M solamente se observa la forma monomérica diácida (espectro único en Figura 3.11). A concentraciones en torno a  $10^{-6}$  M, se observa la aparición de la banda de absorción correspondiente al *J*-agregado, en torno a 473 nm. Esta banda presenta un desplazamiento batocrómico respecto al monómero protonado y se debe al acoplamiento excitónico de los cromóforos como resultado del apilamiento “lado a lado” de las moléculas de porfirina. Entre 650 nm y 700 nm también se observa la aparición de otra banda debida al mismo agregado. A longitudes de onda menores, en torno a 400 nm se aprecia la banda de *H*-agregado, formado este por la interacción “cara a cara” de las moléculas porfirínicas. Esta banda presenta un desplazamiento hipsocrómico respecto al monómero protonado. La banda es menos intensa, pero aparece a la misma concentración que la del *J*-agregado. Según se aumenta la concentración de porfirina, la proporción relativa de especie agregada va aumentando. Se observa que esta porfirina tiene gran tendencia a la agregación, siendo la especie agregada muy mayoritaria en comparación con la especie monomérica diprotonada, a concentraciones inferiores que en el caso de la TPPS<sub>4</sub> ( $10^{-5}$  M). Esta tendencia puede explicarse teniendo en cuenta la geometría especialmente simétrica de la molécula, que facilita su estructuración en agregados, y también puede deberse a la igualdad de cargas eléctricas puntuales positivas y negativas existentes en la estructura monomérica en las condiciones de pH en las que se han realizado las medidas (dos cargas positivas centrales y una periférica, más tres cargas negativas periféricas).<sup>223</sup>

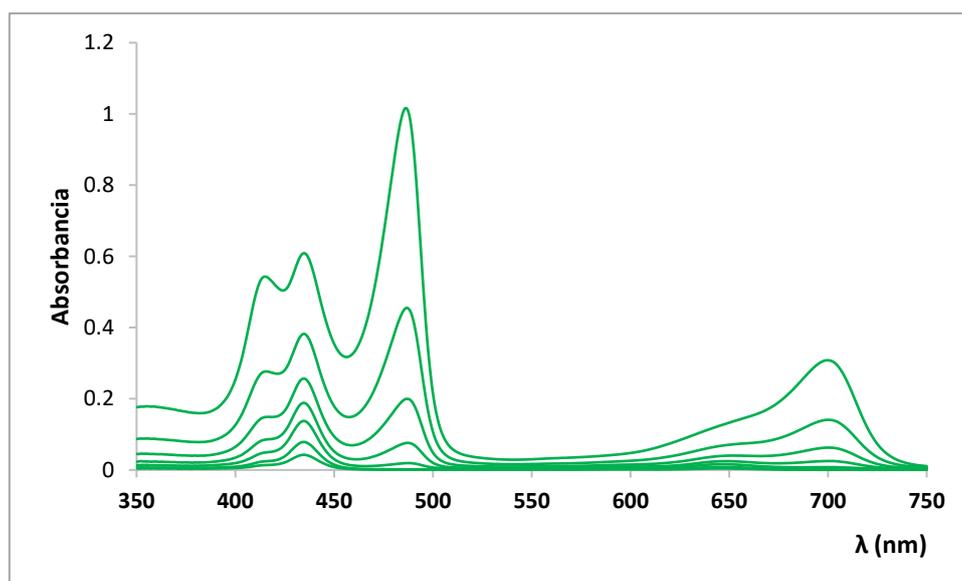


**Figura 3.10.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **1** a concentraciones crecientes (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.88 \times 10^{-7}$  M,  $3.75 \times 10^{-7}$  M,  $9.28 \times 10^{-7}$  M,  $1.85 \times 10^{-6}$  M,  $3.75 \times 10^{-6}$  M,  $7.42 \times 10^{-6}$  M,  $1.48 \times 10^{-5}$  M.



**Figura 3.11.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **1**, en cubeta de cuarzo de 1 cm. Los valores de concentración son:  $1.88 \times 10^{-7}$  M (izquierda) y  $1.48 \times 10^{-5}$  M (derecha).

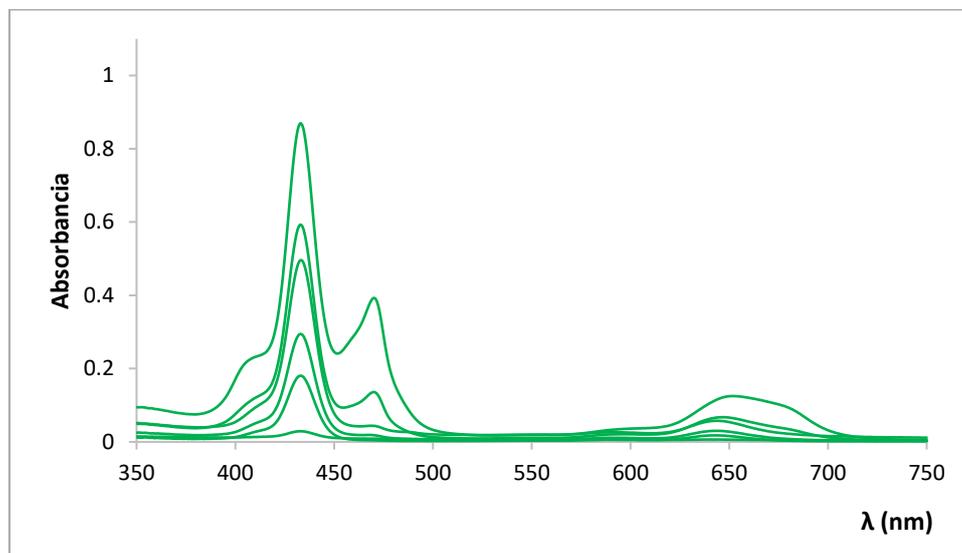
En el caso de la porfirina **2** (Figura 3.12) se observa que la tendencia a la agregación es menor en comparación con la porfirina **1**; a concentraciones comparables, la proporción de *J*-agregado ( $\lambda = 487$  nm) y especie monomérica diprotonada ( $\lambda = 435$  nm) es más semejante entre sí, si bien sigue predominando la especie agregada. En este caso la concentración crítica a la que se empiezan a formar los agregados es mayor que en el caso de la porfirina anterior, siendo  $7.5 \times 10^{-6}$  M, en disolución acuosa de HCl 0.1 M.



**Figura 3.12.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **2** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.87 \times 10^{-6}$  M,  $3.75 \times 10^{-6}$  M,  $7.5 \times 10^{-6}$  M,  $1.50 \times 10^{-5}$  M,  $3.00 \times 10^{-5}$  M,  $6.00 \times 10^{-5}$  M,  $1.20 \times 10^{-4}$  M.

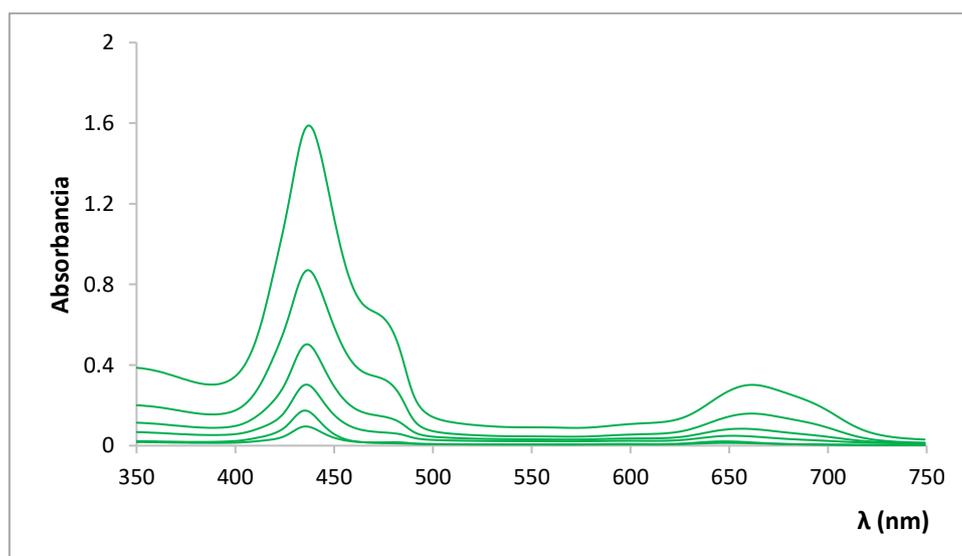
La porfirina **3** (Figura 3.13) muestra una concentración crítica de agregación de  $1.75 \times 10^{-6}$  M, más similar a la porfirina **1** y una concentración menor que la correspondiente a la porfirina **2**. En la Figura 3.13 se aprecia que la especie monomérica es mayoritaria en este caso ( $\lambda = 433$  nm), siendo la absorbancia de esta mayor que la banda correspondiente al *J*-agregado ( $\lambda = 470$  nm). El aumento de la complejidad estructural del monómero se ve reflejado en esta tendencia a menor proporción de especie agregada, debido seguramente a que el apilamiento inicial de las

moléculas es menos regular, dificultándose de esta manera la estabilización de los primeros oligómeros formados.



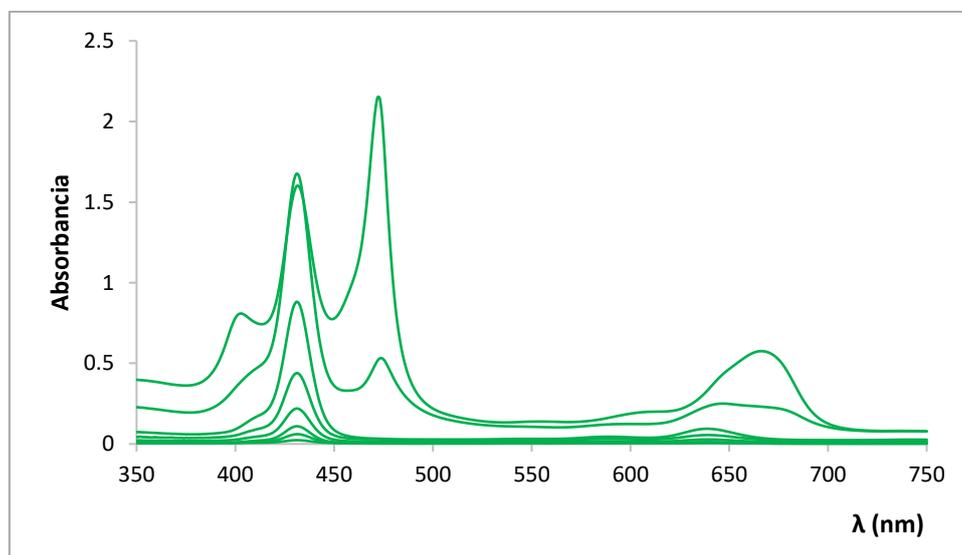
**Figura 3.13.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **3** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.00 \times 10^{-7}$  M,  $1.00 \times 10^{-6}$  M,  $1.75 \times 10^{-6}$  M,  $2.50 \times 10^{-6}$  M,  $5.00 \times 10^{-6}$  M,  $1.00 \times 10^{-5}$  M.

La porfirina **4** (Figura 3.14) muestra una concentración crítica de agregación de  $2.6 \times 10^{-5}$  M, en este caso todavía mayor que en las porfirinas anteriores y muy poca tendencia a la formación de agregados. Puede observarse además que la banda correspondiente al *J*-agregado ( $\lambda = 483$  nm) es mucho menos intensa que la correspondiente al monómero diprotonado ( $\lambda = 437$  nm), lo que de nuevo es lógico si se tiene en cuenta la mayor complejidad estructural de la molécula de la porfirina **4** en comparación con la anteriores.



**Figura 3.14.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **4** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 mm). Los valores de concentración son:  $1.30 \times 10^{-5}$  M,  $1.89 \times 10^{-5}$  M,  $2.60 \times 10^{-5}$  M,  $5.20 \times 10^{-5}$  M,  $1.04 \times 10^{-4}$  M,  $2.08 \times 10^{-4}$  M.

En último lugar la porfirina **5** muestra una concentración crítica de agregación de  $3.78 \times 10^{-5}$  M (Figura 3.15). Se observa que a una concentración de  $7.56 \times 10^{-5}$  M (segunda línea de mayor absorbancia) la especie monomérica ( $\lambda = 433$  nm) es predominante frente a la agregada ( $\lambda = 474$  nm), si bien en la muestra realizada a mayor concentración ( $1.11 \times 10^{-4}$  M) la proporción cambia y es la especie agregada la mayoritaria.



**Figura 3.15.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **5** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 mm). Los valores de concentración son:  $4.80 \times 10^{-7}$  M,  $1.18 \times 10^{-6}$  M,  $2.36 \times 10^{-6}$  M,  $4.72 \times 10^{-6}$  M,  $9.44 \times 10^{-6}$  M,  $1.89 \times 10^{-5}$  M,  $3.78 \times 10^{-5}$  M,  $7.56 \times 10^{-5}$  M,  $1.11 \times 10^{-4}$  M.

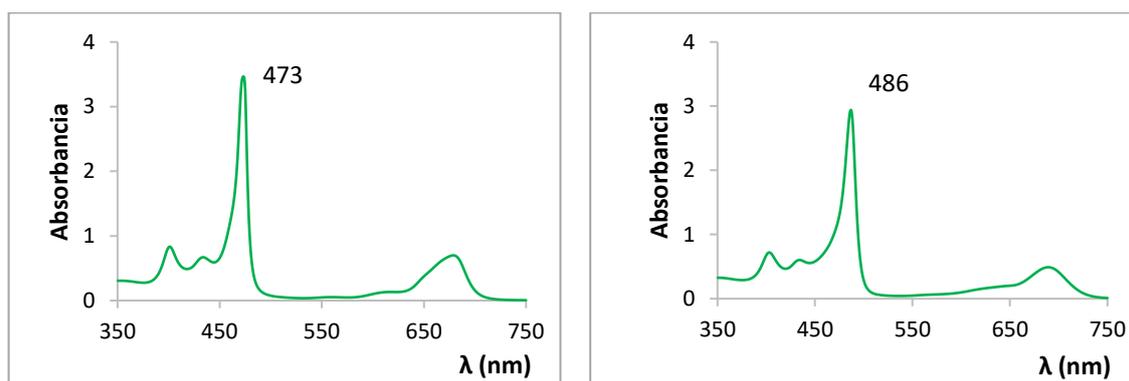
Los valores de concentraciones críticas determinados de las porfirinas **1-5** en HCl acuoso 0.1 M se muestran en la Tabla 3.4:

**Tabla 3.4.** Concentraciones críticas de agregación en HCl acuoso 0.1 M de las porfirinas **1-5**.

Porfirina	Concentración crítica de agregación
Porfirina <b>1</b>	$9.28 \times 10^{-7}$ M
Porfirina <b>2</b>	$7.50 \times 10^{-6}$ M
Porfirina <b>3</b>	$1.75 \times 10^{-6}$ M
Porfirina <b>4</b>	$2.60 \times 10^{-5}$ M
Porfirina <b>5</b>	$3.78 \times 10^{-5}$ M

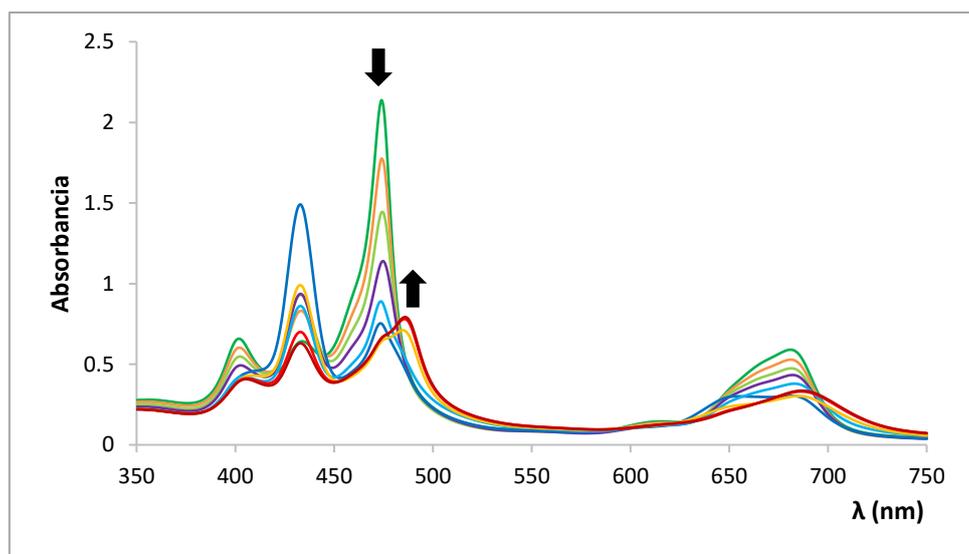
Es importante resaltar que en el caso de la porfirina **1**, a diferencia de las porfirinas **2-5**, se observan dos tipos de agregados bien diferenciados definidos por sus distintos máximos de

absorción a 473 nm y 486 nm, en función del pH de la solución. Estas bandas de absorción bien diferenciadas deben corresponder a dos agregados que presentan una diferencia estructural fundamental. A pH 4.0-4.5 existe un agregado con máximo de absorción a 486 nm y a valores de pH inferiores a 3.6 existe otro agregado distinto con máximo de absorción a 473 nm (Figura 3.16). Entre pH 3.6 y 4.0 coexisten ambos agregados y se observan dos máximos de absorción. Ambos tipos de agregados se pueden interconvertir reversiblemente mediante variaciones del pH de la solución (Figura 3.17). El aumento del pH en una solución de los agregados que presentan máximos de absorción a 473 nm produce la aparición de la banda a 486 nm correspondiente a los agregados con una estructura distinta. Los cambios espectrales al variar el pH se producen una vez el agregado ya está formado, lo que indica que los cambios estructurales están relacionados con un proceso ácido-base del macrociclo. Este resultado experimental se puede interpretar asumiendo que en un agregado el grupo amino de la piperidina está en su forma neutra, mientras que en el otro está protonado (Esquema 3.18). En consecuencia, a valores de pH superiores a 3.6 coexiste la forma protonada del anillo central de la porfina ( $pK_a = 4.55$ ) con la forma neutra de la piperidina periférica ( $pK_a$  de 11.3 en su forma libre). Esta disminución drástica de la basicidad de la piperidina, de siete órdenes de magnitud, no se puede atribuir meramente a efectos electrostáticos debidos a la presencia de las cargas positivas en la parte central del anillo.



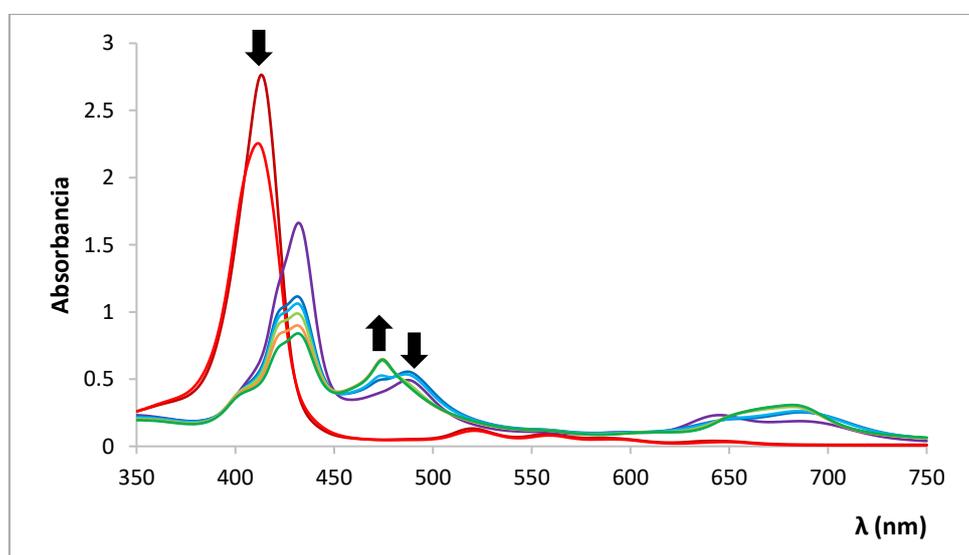
**Figura 3.16.** Espectros UV-visible de la porfina **1** en disolución acuosa HOAc/NaOAc 0.1 M, a concentración  $1.5 \times 10^{-5}$  M y pH 3.0 (izquierda) y pH 4.0 (derecha), en cubetas de cuarzo de 1 cm.

En la Figura 3.17 se puede observar como al adicionar alícuotas de NaOH acuoso 0.1 M sobre una disolución en la que existe la especie agregada con máximo de absorción correspondiente a 473 nm (línea verde), esta disminuye su absorbancia, lo cual conlleva un aumento en la absorbancia de la forma monomérica diprotonada (línea azul), y a continuación se forma la especie agregada con máximo de absorción correspondiente a 486 nm (línea roja). Existe una desagregación pasando por el monómero y posterior formación de un nuevo agregado.

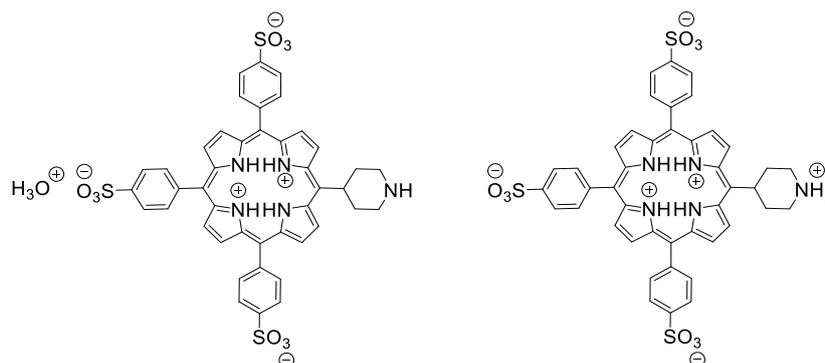


**Figura 3.17.** Espectro UV-visible de la porfirina **1** ( $4.1 \times 10^{-6}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Las flechas muestran los cambios espectrales registrados al aumentar el pH de una muestra de pH 3.0 en HOAc/NaOAc acuoso 0.1 M con alícuotas de NaOH acuoso 0.1 M.

También se ha realizado el experimento en sentido inverso. En la Figura 3.18 puede observarse el efecto de añadir alícuotas de HCl 0.1 M sobre una solución de base libre de porfirina. Al acidificar el medio, primero se forma la especie agregada con máximo de absorción correspondiente a  $\lambda = 486$  nm, y al seguir acidificando se pasa a la especie de máximo a  $\lambda = 473$  nm, lo que demuestra que es un comportamiento exclusivamente ácido-base.



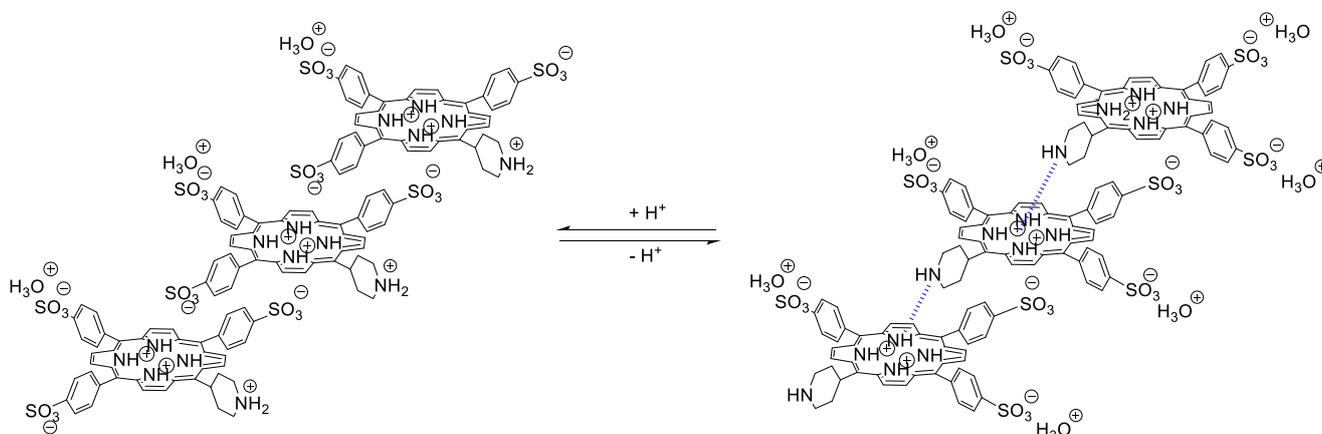
**Figura 3.18.** Espectro UV-visible de la porfirina **1** ( $6 \times 10^{-6}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Las flechas muestran los cambios espectrales registrados al disminuir el pH de una muestra de pH 5.0 en HOAc/NaOAc acuoso 0.1 M con alícuotas de HCl acuoso 0.1 M.



**Esquema 3.18.** Especie monomérica presente en el agregado de la porfirina **1** con máximo de absorción a 486 nm (izquierda) y 473 nm (derecha).

La interpretación de que el cambio estructural entre ambos tipos de agregado se origina a partir del distinto estado de protonación del grupo piperidilo viene reforzada por el hecho de que, a valores de pH bajos, cuando el piperidilo está protonado, la porfirina se encuentra en un estado global neutro lo que propicia su rápida floculación en el medio,<sup>223</sup> como efectivamente se observa experimentalmente.

Los resultados anteriores son interpretables de la manera que se muestra en el Esquema 3.19. La porfirina puede existir con los átomos de nitrógeno pirrolenínicos protonados y con el átomo de nitrógeno piperidínico desprotonado, si este último se encuentra realizando un enlace de hidrógeno intermolecular estabilizado por el agregado supramolecular. De esta manera, al participar en la red de interacciones que estabilizan al agregado, su basicidad disminuye radicalmente. A un valor de pH inferior, cuando el átomo de nitrógeno de la amina finalmente se protona, el agregado recupera su estructura habitual y tiende a flocular debido a su carácter globalmente neutro. En este sentido, es significativo que cuando existe un sustituyente voluminoso en la posición puente de la porfirina (compuestos **2-5**,) la amina no puede realizar la interacción supramolecular debido al impedimento estérico que origina este grupo voluminoso, impidiéndose así el crecimiento de los agregados en la dirección ortogonal (agregación tipo *H* "cara a cara") y por consiguiente, su estabilización. En este sentido en las porfirinas **2-5**, la basicidad del átomo de nitrógeno se ve prácticamente inalterada y no se detecta la dependencia de la banda de absorción del agregado con el pH.



**Esquema 3.19.** Estructuras presentes en los *J*-agregados de la porfirina **1** a pH < 3.6 (izquierda) y a pH 4.0- 4.5 (derecha).

Se han obtenido imágenes de microscopía de fuerza atómica de las porfirinas sintetizadas operando en modo tapping, al aire y a temperatura ambiente. Todos los agregados analizados forman estructuras amorfas, no como en el caso de la TPPS<sub>4</sub> o TPPS<sub>3</sub> que pueden formar nanotubos y hélices (véase Apéndice para más detalles).

También se han registrado los espectros de dicroísmo circular de los agregados de las porfirinas sintetizadas. Estos no muestran señal de dicroísmo, lo que indica que el proceso de agregación no tiene lugar mediante RESE y por lo tanto, en las porfirinas aquirales **1** y **2** ya se prevé que no va a ser posible hacer la transferencia de quiralidad (véase Apéndice para más detalles). En el caso de las porfirinas que tienen tres cargas negativas en la periferia y una positiva, hay precedentes que indican que no se produce RESE.<sup>223</sup> La interpretación puede ser que la estructura básica bidimensional de los agregados no sea intrínsecamente quiral, o más probable, que como la agregación está muy favorecida, al haber múltiples procesos de nucleación simultáneos (estocásticos) se acaba en el racémico.

### 3.3. REACCIONES ORGANOCATALIZADAS CON PORFIRINAS EN MEDIO ACUOSO

Una vez realizado el estudio de la química supramolecular de las porfirinas se ha procedido a ensayar su uso como organocatalizadores en medio acuoso. Tras un estudio bibliográfico previo de los precedentes existentes de aminocatálisis asimétrica en medio acuoso se ha comenzado reproduciendo alguno de ellos. A continuación, se han probado las porfirinas, y con el fin de tener un modelo con las que compararlas también se han catalizado las mismas reacciones con alguno de los sustituyentes que se han incorporado a las estructuras porfirínicas.

La organocatálisis es uno de los tres pilares de la catálisis asimétrica y el estudio de su uso en medio acuoso es de gran interés, desde un punto de vista de la Química Sostenible. En la bibliografía encontramos varias revisiones sobre reacciones organocatalizadas en agua o medio acuoso.<sup>180–184,224–227</sup> Una visión general muestra la existencia de numerosos ejemplos de este tipo de reacciones, como es el caso de reacciones aldólicas, de Michael, de Mannich o de cicloadiciones. Los catalizadores usados van desde la prolina y sus derivados (incluidos derivados de prolina soportados sobre polímeros) a aminoácidos, péptidos, imidazolidinonas o derivados de la pirrolidina. Se ha discutido el papel que juega el agua en las reacciones organocatalizadas desde el principio de su evolución como técnica y se ha comprobado que su presencia juega un papel importante en los mecanismos de reacción, unas veces mejorando los resultados de reactividad y enantioselectividad y otras veces empeorándolos. También se ha discutido la definición de si las reacciones son “en agua” (“in water”) o “con agua” (“on water”, literalmente “sobre el agua”).<sup>206</sup> En el primer caso se ha definido que los catalizadores y sustratos son solubles en el medio y forman una fase homogénea en la que el agua puede actuar en la transferencia de protones o formando puentes de hidrógeno. En el segundo caso los reactivos no son solubles en agua, y las interacciones hidrofóbicas hacen que los compuestos orgánicos se encuentran en entornos más concentrados facilitando la reacción. Ambos casos se pueden definir conjuntamente como “en presencia de agua”.<sup>207</sup>

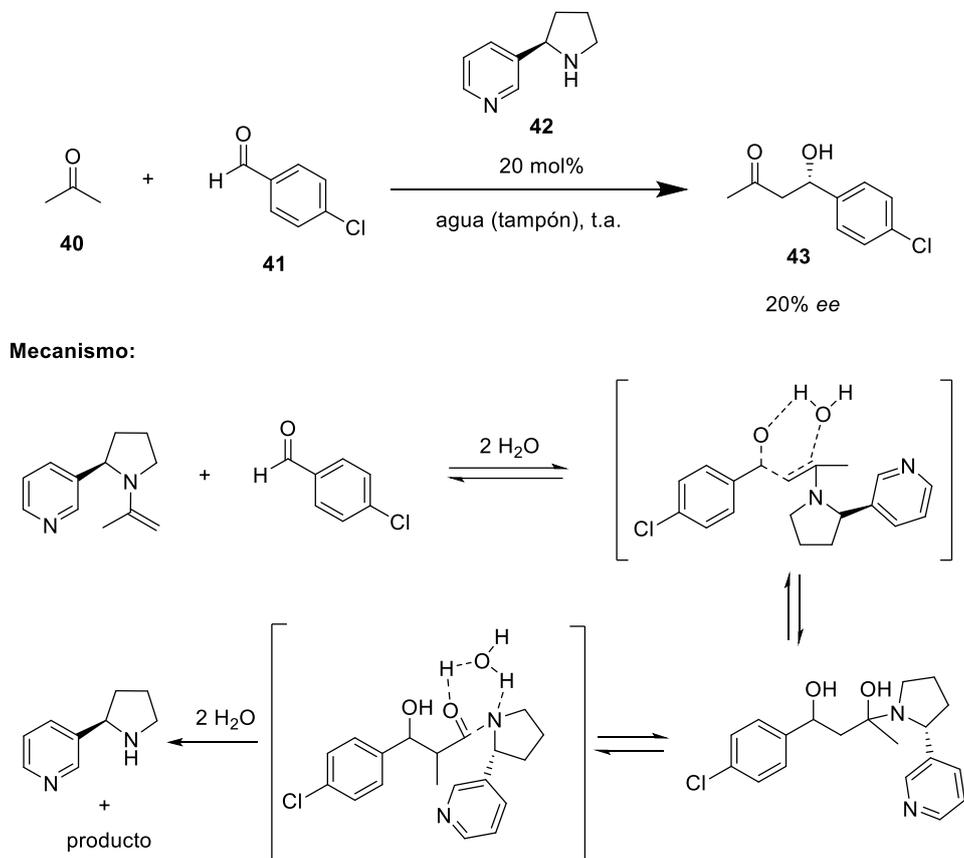
#### 3.3.1. REACCIONES ALDÓLICAS

Las reacciones aldólicas son posiblemente las reacciones organocatalizadas en presencia de agua o en medio acuoso más estudiadas. Existe mucha bibliografía sobre el uso de aminas para este tipo de reacciones que siguen un mecanismo *vía* enamina.

En 2001 Barbas III y colaboradores<sup>205</sup> reportaban como hasta un 4% en volumen de agua no afectaba al exceso enantiomérico de la adición de acetona sobre *p*-nitrobenzaldehído, si bien un 20% de agua sí afectaba significativamente la enantioselectividad.

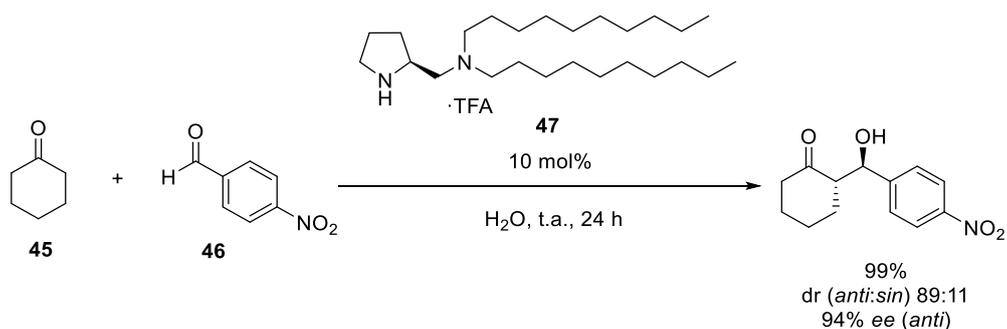
En 2004 Janda y colaboradores<sup>187</sup> realizaban la adición aldólica de acetona (**40**) sobre *p*-clorobenzaldehído (**41**) catalizada por nornicotina (**42**) en medio acuoso, con excesos enantioméricos moderados en el producto **43** del 20% (Esquema 3.20). Fue el primer trabajo en mostrar el papel que juega el medio acuoso en una reacción organocatalizada. Propusieron que

el agua tiene un efecto dual al catalizar la reacción. Inicialmente, activa el aldehído mediante enlaces de hidrógeno para el ataque nucleofílico, transfiriendo el protón. Posteriormente, otra molécula de agua acelera la hidrólisis de la imina, dando como resultado el producto, con regeneración del catalizador. El efecto combinado de ambos factores aumenta la velocidad de reacción.



**Esquema 3.20.** Adición de acetona sobre *p*-clorobenzaldehído catalizada por norcnicotina y mecanismo de la reacción.<sup>187</sup>

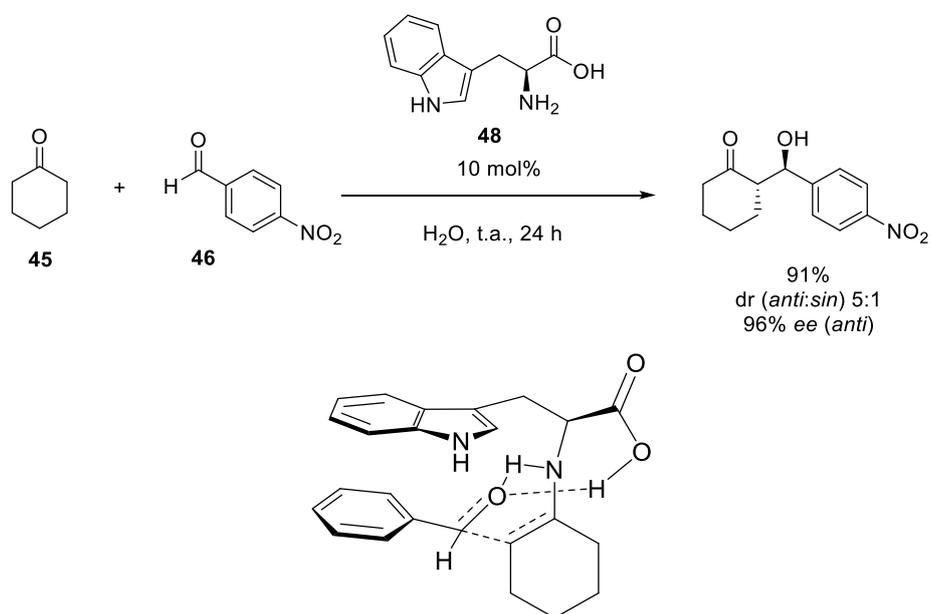
Barbas y colaboradores<sup>228</sup> publicaban en 2006 la adición aldólica de varias cetonas como ciclohexanona (45) sobre *p*-nitrobenzaldehído (46) o derivados, catalizada por una diamina que funciona como organocatalizador bifuncional en agua (47) (Esquema 3.21). Obtenían buenos resultados con respecto a la enantioselectividad en el caso de cetonas cíclicas y algo menor con cetonas lineales. Propusieron que los grupos hidrofóbicos del catalizador favorecen su interacción con los reactivos orgánicos, facilitando la reacción.



**Esquema 3.21.** Adición de ciclohexanona sobre *p*-nitrobenzaldehído catalizada por 47.<sup>228</sup>

El mismo año Hayashi y colaboradores<sup>229</sup> utilizaban una *trans*-L-sililoxiprolina en la adición de ciclohexanona sobre *p*-nitrobenzaldehído con alta diastereo- y enantioselectividad en presencia de agua (18 equivalentes). La reacción transcurre en un medio bifásico y de la misma manera que en el caso anterior, teorizaban que las partes hidrofóbicas del catalizador favorecen la reacción.

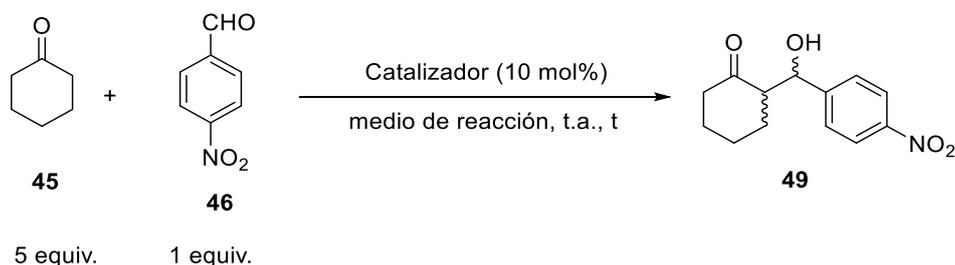
En 2006 también, Lu y colaboradores<sup>230</sup> demostraban que el L-triptófano (**48**) es capaz de catalizar reacciones aldólicas asimétricas en agua con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 3.22). Proponían que la parte aromática del triptófano facilita la formación de un núcleo hidrofóbico junto con otros sustratos hidrofóbicos, promoviendo la reacción. El estado de transición también puede estabilizarse mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  de los anillos aromáticos del catalizador y del sustrato.



**Esquema 3.22.** Adición de ciclohexanona sobre *p*-nitrobenzaldehído catalizada por **48**.<sup>230</sup>

En nuestro caso, nos planteamos como punto de referencia la reacción aldólica de ciclohexanona (**45**) con *p*-nitrobenzaldehído (**46**) catalizada por la porfirina **1**. En este caso, como se ha visto anteriormente, tras los estudios previos de espectroscopía UV-visible se han observado la presencia de dos tipos de agregados distintos en función del pH. Uno a pH 3.6 con una banda de absorción característica a 473 nm, la cual corresponde a un agregado en el que el átomo de nitrógeno de la piperidina está protonado, y otro a pH 4.0 con una banda de absorción a 486 nm, la cual corresponde a otro agregado en el que la subunidad de piperidina está, al menos parcialmente, en forma neutra. Por lo tanto, con el fin de estudiar la posible catálisis de estos agregados, se han ensayado reacciones a pH de 3.6 y 4.0 respectivamente. Las reacciones se han llevado a cabo con un 10 mol% de porfirina. También se ha ensayado la actividad catalítica de la piperidina para tener una base con la que comparar. Los resultados (Tabla 3.5) muestran que no hay actividad catalítica en ninguna de las reacciones llevadas a cabo con las porfirinas en forma de agregados (Entradas 3-6, Tabla 3.5). La piperidina, en las mismas condiciones de reacción, tampoco muestra catálisis (Entradas 1, 2, Tabla 3.5). La adición de tetrahidrofurano al medio de reacción o la adición del surfactante SDS, con el fin de facilitar la miscibilidad de las

fases, tampoco favorecen la reacción con los agregados porfirínicos (Entradas 5, 6, Tabla 3.5). La insolubilidad de estos puede ser una razón por la que no se aprecie reacción.



**Esquema 3.23.** Adición de ciclohexanona sobre *p*-nitrobenzaldehído.

**Tabla 3.5.** Reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con los agregados de la porfirina **1**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	5 días	0
2	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 4.0	5 días	0
3	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	7 días	0
4	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 4.0	5 días	0
5	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + THF 10:1	5 días	0
6	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + SDS	7 días	0

Los resultados son diferentes cuando las reacciones se llevan a cabo en agua a pH neutro (Tabla 3.6). En estas condiciones, la porfirina se encuentra como especie monomérica de base libre y el centro del anillo porfirínico no está protonado. La porfirina **1** cataliza la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído de forma cuantitativa en dos días (Entrada 2, Tabla 3.6). Se obtienen relaciones diastereoméricas *anti/sin* moderadas (66/34) del aducto **49**. La reacción con piperidina a pH 6.7 proporciona resultados muy similares de rendimiento y diastereoselectividad (Entrada 1, Tabla 3.6).

**Tabla 3.6.** Reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con la porfirina **1** en agua.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	5 horas	100	68/32
2	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	100	66/34
3	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	6 días	100	66/34

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

En el caso de la porfirina **2** se ha optado por utilizar un tampón a pH 3.6 para ensayar la actividad catalítica de los agregados porfirínicos y agua para la forma neutra (Tabla 3.7). Del mismo modo que en el caso anterior los agregados no son capaces de catalizar las reacciones, no se observa formación de productos de reacción (Entrada 3, Tabla 3.7). Por el contrario, en agua neutra la porfirina **2** muestra una buena actividad, obteniéndose **49** de forma cuantitativa en un día, con una relación diastereomérica muy buena *anti/sin* de 93/7 (Entrada 4, Tabla 3.7). Como modelo comparativo de la actividad que puede mostrar el sustituyente cuando está unido a la estructura porfirínica, se ha ensayado la reacción con isoindolina. La reacción ofrece resultados similares de rendimiento y diastereoselectividad (Entradas 1, 2, Tabla 3.7), si bien la isoindolina sí cataliza la reacción en medio ácido (Entrada 1, Tabla 3.7).

**Tabla 3.7.** Reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con la porfirina **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>
1	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	1 día	97	84/16
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	4 horas	98	94/6
3	Porfirina <b>2</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	8 días	0	–
4	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	1 día	100	93/7

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

Se ha comprobado la capacidad de reutilización de la porfirina **2** en reacciones consecutivas sin ningún tratamiento extra (Tabla 3.8). La purificación de los productos de reacción es muy sencilla, una simple extracción con DCM permite separar los compuestos orgánicos, quedando únicamente la porfirina en la fase acuosa. Una nueva adición de reactivos permite realizar un nuevo proceso organocatalítico. Tras realizar cinco ciclos, los resultados muestran una pérdida de actividad catalítica. Los rendimientos descienden mucho tras dos ciclos de reutilización y las relaciones diastereoméricas también se ven afectadas, pasando de 94/6 a 60/40 tras cinco ciclos.

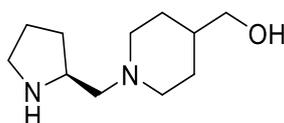
**Tabla 3.8.** Reutilización de la porfirina **2** en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído.

Ciclo	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>
1	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	6 horas	99	94/6
2	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	18 horas	80	94/6
3	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	6 horas	6	83/17
4	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	18 horas	5	80/20
5	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	6 horas	1	60/40

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

En este punto cabe decir que sí es posible el reciclaje de las porfirinas con total recuperación de la actividad catalítica. Para ello es necesario seguir un proceso similar al de la purificación de la porfirina en su síntesis inicial. Se acidifica el medio, con la consecuente formación de agregados, se centrifuga para decantar los agregados, se neutraliza con la formación de las sales trisódicas de las porfirinas, se pasa a través de una columna Diaion® (ver parte experimental) para separar las sales inorgánicas y se liofiliza. Los resultados obtenidos al ensayar porfirinas recicladas con este proceso son iguales a las porfirinas provenientes directamente de la síntesis. De este modo la inactividad catalítica de los agregados, debida seguramente a la insolubilidad de estos en las condiciones de concentración necesarias, lo cual es algo negativo, lleva a una conclusión positiva: el uso de los monómeros en medio neutro como catalizadores fácilmente recuperables.

Con respecto a la porfirina quiral **3**, sus agregados no muestran actividad catalítica a pH 4.0 (Entrada 3, Tabla 3.9). En agua se obtienen mejores resultados, mostrando la reacción un rendimiento del 89%, una diastereoselectividad *anti/sin* de 70/30 y unos bajos excesos enantioméricos del 17% (*anti*) y 12% (*sin*) (Entrada 4, Tabla 3.9). Se han realizado reacciones con el compuesto **50** (Esquema 3.24) para comparar la actividad catalítica de este compuesto con el mostrado por la porfirina de sustituyente similar (porfirina **3**). La reacción con **50** muestra resultados de rendimientos peores en medio neutro, del 52% y mejor enantioselectividad, del 32% (*anti*) y 24% (*sin*) (Entrada 1, Tabla 3.9). La adición de un equivalente de ácido *p*-toluensulfónico empeora el rendimiento, pero mejora la estereoselectividad (Entrada 2, Tabla 9). Por lo tanto, se observa un peor comportamiento en cuanto a la enantioselectividad al comparar el sustituyente unido al macrociclo porfirínico con el sustituyente libre.


**50**

**Esquema 3.24.** Compuesto utilizado como modelo comparativo del sustituyente en la porfirina **3**.

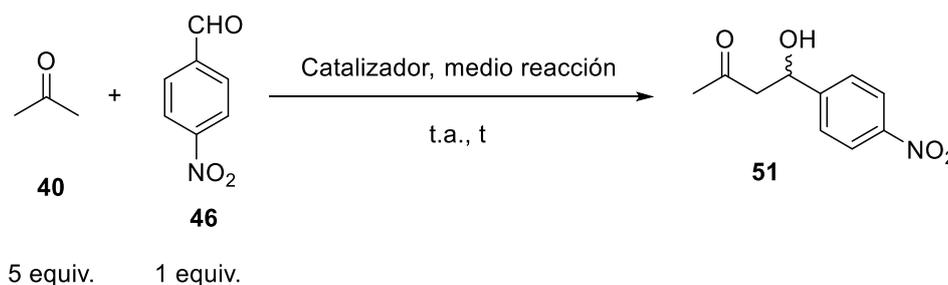
En el caso de la porfirina quiral **5** la reacción en agua transcurre con muy buen rendimiento del 96%, una diastereoselectividad moderada de 63/37 (*anti/sin*) y una enantioselectividad baja del 11% (*anti*) y 1% (*sin*) respectivamente (Entrada 5, Tabla 3.9).

**Tabla 3.9.** Reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>	ee (%) ( <i>anti/sin</i> ) <sup>b</sup>
1	<b>50</b>	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	7 días	52	66/34	32 (2 <i>S</i> )/24 (2 <i>S</i> )
2 <sup>c</sup>	<b>50</b> + á. <i>p</i> -TsOH	H <sub>2</sub> O	7 días	11	77/23	60 (2 <i>S</i> )/32 (2 <i>S</i> )
3	Porfirina <b>3</b>	(NaOAc/HOAc) pH 4.0	7 días	0	-	-
4	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	5 días	89	70/30	17 (2 <i>S</i> )/12 (2 <i>S</i> )
5	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	96	63/37	11 (2 <i>S</i> )/1

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral. Entre paréntesis se indica la configuración absoluta del carbono  $\alpha$ -carbonílico del enantiómero mayoritario. <sup>c</sup> á. *p*-TsOH = ácido *p*-toluensulfónico (añadido 1 equiv. respecto a la amina).

A continuación, se ha ensayado la reacción aldólica entre acetona (**40**) y *p*-nitrobenzaldehído (**46**) en agua (Esquema 3.25). La porfirina **1** no muestra actividad catalítica (Entrada 3, Tabla 3.10), si bien la porfirina **2** es capaz de catalizar la reacción con un rendimiento del 98% del producto **51** (Entrada 4, Tabla 3.10) en siete días. Con piperidina e isoindolina la reacción funciona de forma cuantitativa en un día (Entradas 1, 2, Tabla 3.10). En este caso los sustituyentes libres muestran mejores resultados, catalizando la reacción en el caso de la piperidina y con mayor velocidad de reacción en el de la isoindolina.



**Esquema 3.25.** Adición de acetona sobre *p*-nitrobenzaldehído.

**Tabla 3.10.** Reacción aldólica entre acetona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con las porfirinas **1** y **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	100
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	100
3	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	0
4	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	7 días	98

En cuanto a las porfirinas quirales, las dos porfirinas **3** y **5** muestran buena reactividad, con rendimientos del 98% y 91% respectivamente (Entradas 2, 3, Tabla 3.11), pero con excesos enantioméricos muy bajos; 8% en el caso de la porfirina **3** o incluso nulo con la porfirina **5**. En este caso la reacción con **50** muestra peor actividad que en su comparación con la porfirina **3**, con un bajo rendimiento del 12% y sin enantioselectividad (Entrada 1, Tabla 3.11).

En estas adiciones aldólicas de cetonas con *p*-nitrobenzaldehído se observa por regla general que las porfirinas aquirales **1** y **2** en su forma neutra muestran una actividad catalítica muy similar en comparación con la piperidina y la isoindolina, aunque la porfirina **1** (al contrario que la piperidina) no cataliza la reacción con la acetona. Las porfirinas quirales **3** y **5** muestran un buen comportamiento catalítico con respecto a rendimientos y la porfirina **3** en su comparación con **50** muestra mejor enantioselectividad en la adición de acetona, si bien algo peor con ciclohexanona, siendo los valores bajos en ambos casos.

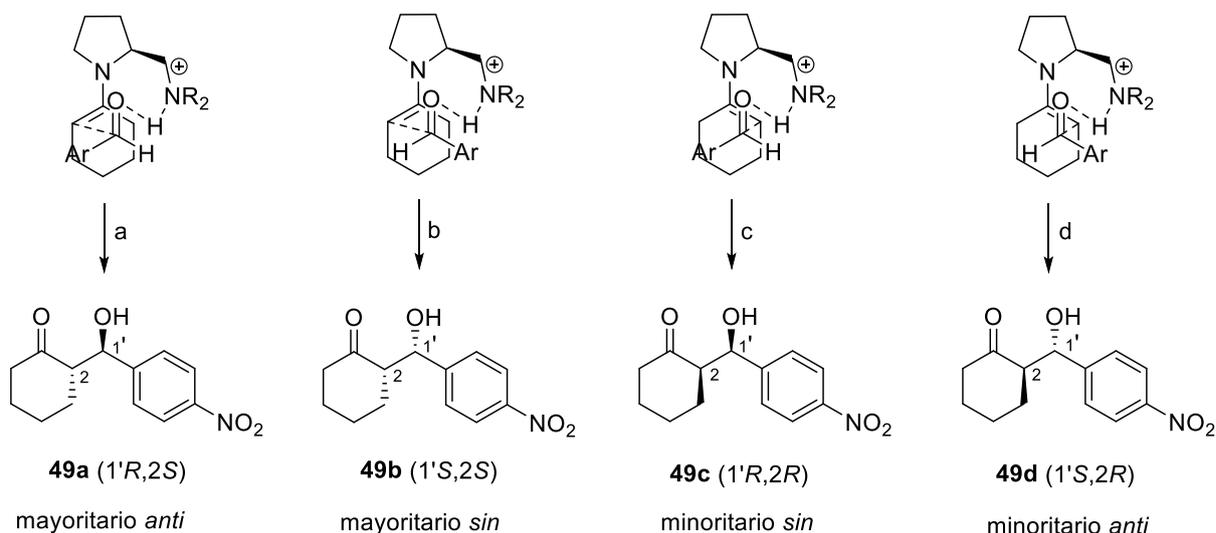
**Tabla 3.11.** Reacción aldólica entre acetona y *p*-nitrobenzaldehído ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>50</b>	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	7 días	12	0
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	6 días	98	8 ( <i>R</i> )
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	4 días	91	0

<sup>a</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral. Entre paréntesis se indica la configuración del enantiómero mayoritario.

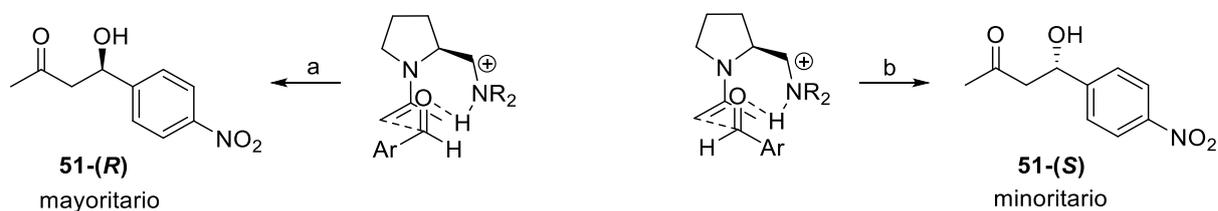
La configuración absoluta de los aductos obtenidos en la reacción con ciclohexanona se puede racionalizar a través de los estados de transición del modelo de List-Houk.<sup>231</sup> Este modelo sugiere que tener un grupo director en C2 (del catalizador) permite la formación de un enlace de hidrógeno con el carbonilo del aldehído que se aproxima. En nuestro caso, el catalizador tiene una amina terciaria que puede ser protonada y actuar como grupo director.

Los productos principales observados **49a** y **49b** (Esquema 3.26) tienen un centro estereogénico común de configuración *S* ubicado en el anillo de ciclohexilo. Su centro se forma a través de una enamina *anti* con respecto al grupo amino, la cual se forma preferentemente durante el curso de la reacción. Por el contrario, los productos menores **49c** y **49d** se forman a través de las enaminas menos favorecidos *sin* con respecto al grupo amino. Cabe señalar que la configuración absoluta y relativa de los productos **49** se estableció por comparación de los tiempos de retención (HPLC quiral) con datos ya publicados.<sup>232</sup>


**Esquema 3.26.** Modelos de transición para la obtención de los distintos enantiómeros de **49**.

En el caso de la reacción con acetona el modelo de List-Houk también puede predecir la configuración absoluta del estereocentro presente en el enantiómero mayoritario observado en el producto de reacción. La aproximación del *p*-nitrobenzaldehído se produce favorablemente cuando el grupo arilo voluminoso es opuesto al resto de la amina protonada presente en la

enamina (Esquema 3.27). En nuestro caso la estereoquímica absoluta de los productos de reacción se estableció mediante la comparación de los tiempos de retención (HPLC quiral) con datos ya publicados.<sup>232</sup>

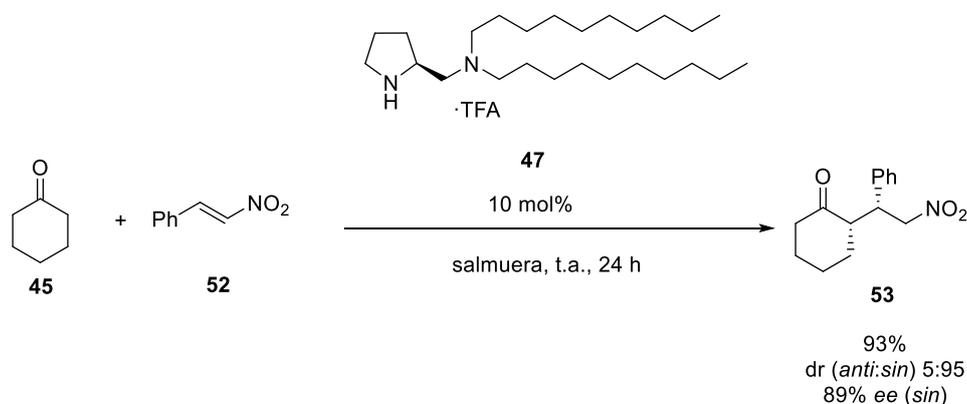


**Esquema 3.27.** Modelos de transición para la obtención de los distintos enantiómeros de **51**.

Por otro lado, el hecho de que los excesos enantioméricos obtenidos con nuestros catalizadores quirales en medio neutro, que al estar en forma de sal trisódica son totalmente solubles en agua, sean por regla general menores que los obtenidos utilizando la subunidad de amina quiral, sugiere que cuando estamos en condiciones “en agua” la formación de enlaces de hidrógeno del aldehído con el catalizador compite con la activación del carbonilo por formación de enlaces de hidrógeno con agua.

### 3.3.2. REACCIONES DE MICHAEL

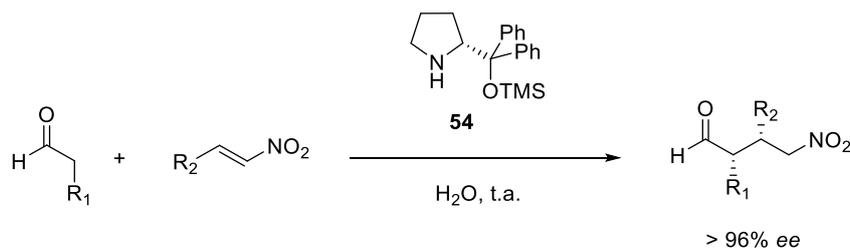
Se han desarrollado muchas aproximaciones organocatalíticas asimétricas para la reacción de Michael en agua o en medio acuoso. En este sentido, por ejemplo, Barbas III y colaboradores<sup>194</sup> publicaban en el año 2006 una reacción de Michael entre ciclohexanona (**45**) y  $\beta$ -nitroestireno (**52**), *vía* enamina, llevada a cabo en salmuera (Esquema 3.28). El catalizador, una diamina (**47**), cataliza eficientemente la reacción con un 93% de rendimiento del producto de adición **53** con excelente estereoselectividad, con una relación diastereomérica 5/95 (*anti/sin*) y un exceso enantiomérico del 89% (*sin*). También obtenían buenas estereoselectividades con otras cetonas o aldehídos como dadores y otras nitroolefinas como aceptores.



**Esquema 3.28.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno catalizada por **47**.<sup>194</sup>

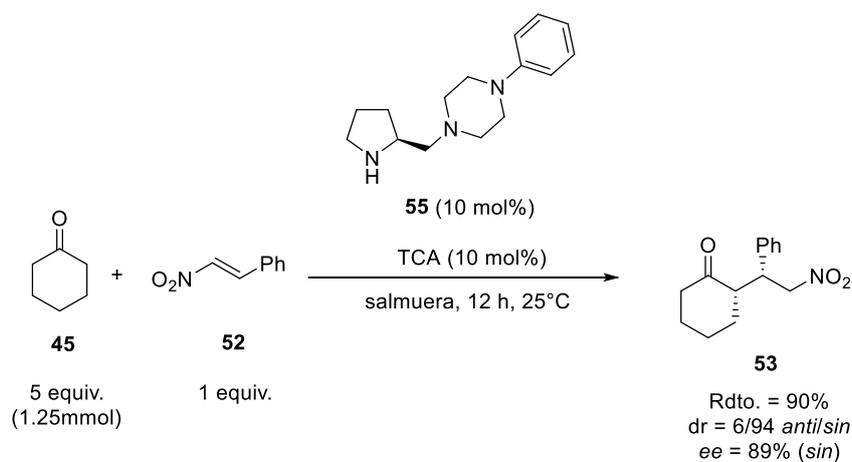
En 2006 Tsogoeva y colaboradores<sup>233</sup> reportaban la adición de distintas cetonas sobre nitroolefinas catalizada por un catalizador bifuncional tiourea-amina. Las reacciones se ensayaban en tolueno, pero la adición de agua y ácido acético favorecía la reacción, obteniéndose altos rendimientos (82-99%) y enantioselectividades (90-99%).

En 2008 el grupo de Ma<sup>234</sup> desarrolló un sistema catalítico eficiente de adiciones de Michael de aldehídos sobre nitroalquenos en agua (Esquema 3.29). Con el catalizador de diarilprolinol trimetilsililéter **54** obtenían rendimientos altos y estereoselectividades elevadas, con enantioselectividades mayores del 96% en todas las reacciones ensayadas con distintos sustratos.



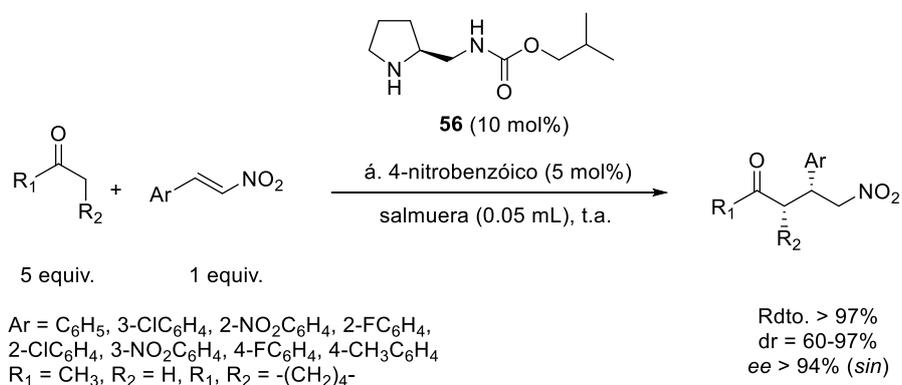
**Esquema 3.29.** Reacción de Michael entre aldehídos y nitroalquenos catalizada por **54**.<sup>234</sup>

En 2012 Chimni y Singh<sup>235</sup> describían la adición de Michael de diferentes cetonas sobre nitroolefinas en salmuera, catalizada por derivados de pirrolidina. Uno de estos catalizadores utilizados (**55**) (Esquema 3.30) es similar al sustituyente que nosotros hemos utilizado en la porfirina **3**. Tras un estudio de optimización de la reacción entre ciclohexanona y nitroestireno, variando las cantidades de salmuera, ciclohexanona, catalizador, adición de distintos aditivos como surfactantes y ácidos, así como la adición de distintas soluciones salinas (NaCl, NaBr, etc.), los mejores resultados eran obtenidos con 0.5 mL de salmuera, 5 equivalentes de cetona (1.25 mmol), un 10 mol% de catalizador, adición de 10 mol% de ácido tricloroacético y solución saturada de NaCl, obteniendo un rendimiento del 90%, diastereoselectividad 6/94 *anti/sin* y enantioselectividad del 89% en el diastereómero mayoritario *sin* (Esquema 3.30).



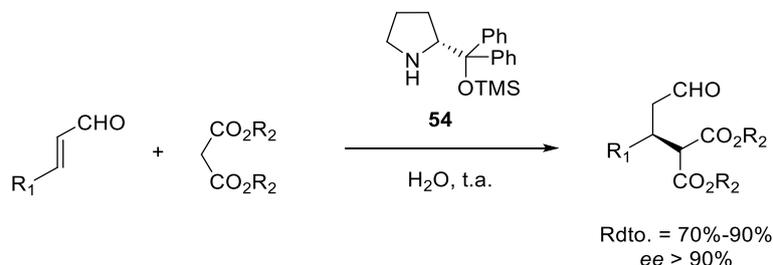
**Esquema 3.30.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno catalizada por **55**.<sup>235</sup>

Un trabajo similar fue publicado por Bhowmnick y Mondal<sup>236</sup> en 2018. En su caso haciendo uso de un catalizador derivado de la pirrolidina (**56**) (Esquema 3.31), al que se le une un éster de carbamato, ensayaban adiciones de Michael de distintas cetonas sobre una serie de nitroolefinas en medio acuoso, obteniendo los productos con rendimientos mayores del 97%, diastereoselectividades *sin* entre el 60% y el 97% y enantioselectividades mayores del 94%.



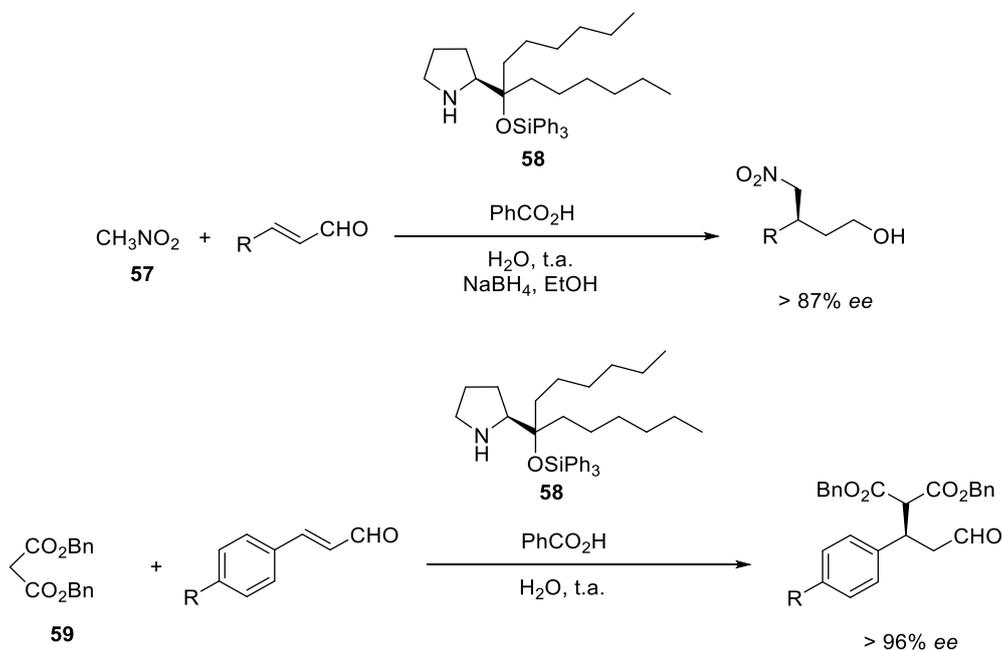
**Esquema 3.32.** Reacción de Michael entre cetonas y nitroolefinas catalizada por **56**.<sup>236</sup>

En cuanto a las adiciones de Michael en medio acuoso *vía* catión iminio, el grupo de Ma<sup>237</sup> reportaba en 2008 la adición enantioselectiva de malonatos sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en agua usando el mismo catalizador **54** comentado anteriormente (Esquema 3.33). Obtenían resultados de enantioselectividad excelentes, en muchos casos superiores al 90%, con rendimientos también muy buenos, en el orden del 70% - 90% en la mayoría de los casos.



**Esquema 3.33.** Reacción de Michael entre enales y malonatos catalizada por **54**.<sup>237</sup>

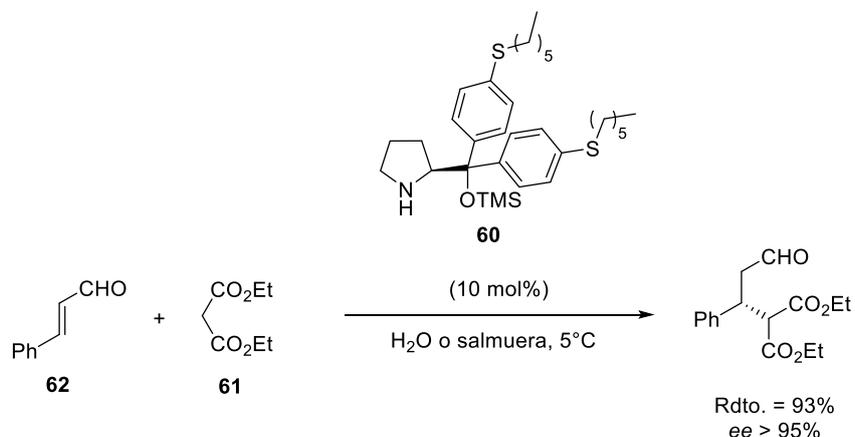
En 2007 Palomo y colaboradores<sup>195</sup> desarrollaron la reacción de Michael *vía* imina de enales aceptores de Michael con catalizadores derivados de prolina en agua, con adición de ácido benzoico (Esquema 3.34). La reacción con nitrometano (**57**) proporciona los aductos de Michael con excesos enantioméricos muy buenos, mayores del 87% en todas las reacciones ensayadas al utilizar uno de estos organocatalizadores (**58**). Además, este catalizador también funciona eficientemente en la adición de malonato de dibencilo (**59**) sobre enales obteniéndose productos con enantioselectividades del 96% y 99% en el caso del cinamaldehído y 4-metoxicinalmedehído respectivamente.



**Esquema 3.34.** Reacción de Michael entre nitrometano y enales catalizada por **58** (arriba) y entre malonato de dibencilo y enales catalizada por **58** (abajo).<sup>195</sup>

En 2013 Paixão y colaboradores<sup>238</sup> utilizaron un catalizador derivado del diarilprolinol trimetilsililéter (**60**) en la adición de Michael de malonatos sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en

agua y salmuera (Esquema 3.35). Obtenían excelentes resultados de rendimientos y enantioselectividades en la adición de malonato de dietilo (**61**) sobre cinamaldehído (**62**). La reacción era extendida a distintos enales y malonatos en medio de reacción etanol/salmuera con excelentes enantioselectividades también.

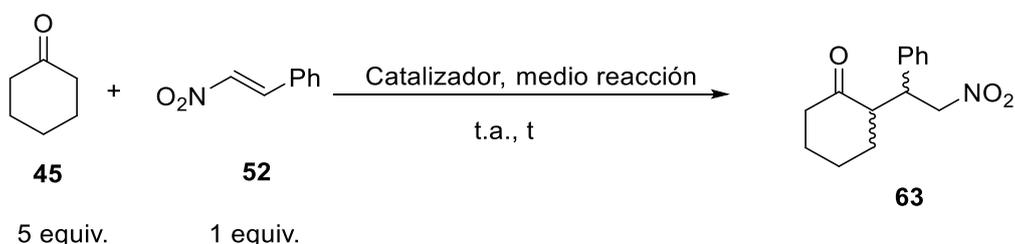


**Esquema 3.35.** Adición de Michael de malonato de dietilo sobre cinamaldehído.<sup>238</sup>

Con respecto a las adiciones de Michael, hemos comenzado esta parte del trabajo ensayando la adición de ciclohexanona (**45**) sobre nitroestireno (**52**) (Esquema 3.36). El medio de reacción en el que se han llevado a cabo las reacciones es agua y tetrahidrofurano en una proporción 2/3, con las porfirinas en su forma de base libre.

En estas condiciones, la porfirina **1** no muestra catálisis (Entrada 3, Tabla 3.12), si bien la piperidina cataliza la reacción de forma cuantitativa con una muy buena relación diastereomérica *anti/sin* 0.1/1 (Entrada 1, Tabla 3.12).

La porfirina **2** sí muestra actividad catalítica, con un rendimiento del 23% de **63** y una muy buena diastereoselectividad de 0.11/1 (*anti/sin*) (Entrada 4, Tabla 3.12). La isoindolina en condiciones similares muestra rendimientos algo mejores, del 53% y una relación *anti/sin* algo menor de 0.16/1 (Entrada 2, Tabla 3.12).



**Esquema 3.36.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno.

**Tabla 3.12.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno ensayada con las porfirinas **1** y **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>
1	Piperidina	H <sub>2</sub> O/THF	2 días	100	0.10/1
2	Isoindolina	H <sub>2</sub> O/THF	2 días	53	0.16/1
3	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O/THF	3 días	0	-
4	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O/THF	3 días	23	0.11/1

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

En cuanto a las porfirinas quirales, la porfirina **3** muestra rendimientos del 30%, una relación *anti/sin* de 0.08/1 y una estereoselectividad del 18% (Entrada 2, Tabla 3.13). En la comparación con **50**, la reacción transcurre con un rendimiento más bajo, un 16%, pero una mejor estereoselectividad, con una diastereoselectividad *anti/sin* 0.05/1 y una enantioselectividad del 80% (Entrada 1, Tabla 3.13). Vemos como la estereoselectividad desciende mucho al realizar la reacción con la porfirina en este caso. La porfirina **5** no muestra actividad catalítica en estas condiciones (Entrada 3, Tabla 3.13).

Los excesos enantioméricos del diastereómero mayoritario *sin* han sido determinados por HPLC quiral. La configuración absoluta ha sido asignada por comparación con los datos de la bibliografía (Chimni y colaboradores<sup>235</sup>), en la que como se ha comentado anteriormente utilizan un catalizador muy similar al nuestro. El enantiómero mayoritario obtenido en este caso es la (*S*)-2-((*R*)-2-nitro-1-feniletíl)ciclohexanona.

**Tabla 3.13.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

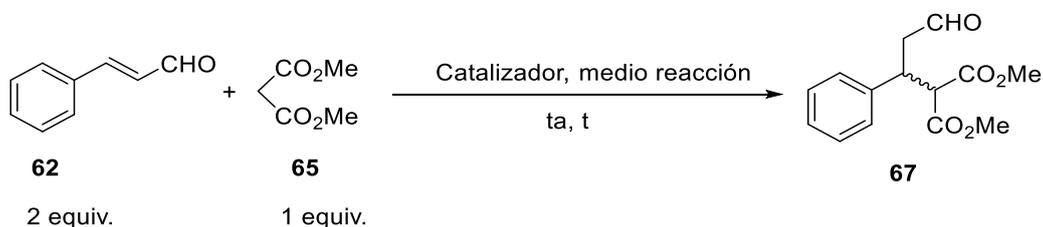
Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr ( <i>anti/sin</i> ) <sup>a</sup>	ee (% <i>sin</i> ) <sup>b</sup>
1	<b>50</b>	H <sub>2</sub> O/THF	40 h	16	0.05/1	80
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O/THF	40 h	30	0.08/1	18
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O/THF	7 días	0	-	-

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral. El exceso enantiomérico corresponde al compuesto (*S*)-2-((*R*)-2-nitro-1-feniletíl)ciclohexanona.

Como vemos en la reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroestireno las porfirinas **2** y **3** son capaces de catalizar la reacción, si bien los resultados son mejores con los modelos de comparación, sobre todo en lo que respecta a la enantioselectividad de **50** en comparación con la porfirina quiral **3**.

A continuación se han ensayado reacciones de Michael que funcionan por activación *vía* ion iminio del catalizador. En nuestro caso hemos ensayado reacciones utilizando los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, (*E*)-cinamaldehído (**62**) y crotonaldehído (**64**) como aceptores de Michael y malonato de dimetilo (**65**) y nitroacetato de etilo (**66**) como pronucleófilos.

Comenzamos por probar la adición de malonato de dimetilo (**65**) sobre (*E*)-cinamaldehído (**62**) (Esquema 3.37). Se ha ensayado la porfirina **1** en su forma de agregado en varios medios de reacción (Tabla 3.14), pero en ningún caso ha funcionado la reacción. En tampón acuoso NaOAc/HOAc 0.1 M a pH 3.6 y 4.0, no se observa formación de productos (Entradas 3, 4, Tabla 3.14). Con la adición de THF o surfactante SDS tampoco se observa reacción en medio ácido (Entradas 5, 6, Tabla 3.14). En agua, con la porfirina en su forma neutra, en este caso tampoco ha habido reacción (Entrada 7, Tabla 3.14). La reacción con la piperidina sí funciona tanto a pH ácido como neutro, con rendimientos muy bajos (Entradas 1, 2, Tabla 3.14).



**Esquema 3.37.** Adición de Michael de malonato de dimetilo sobre (*E*)-cinamaldehído.

**Tabla 3.14.** Reacción de Michael entre (*E*)-cinamaldehído y malonato de dimetilo ensayada con la porfirina **1**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	7 días	12
2	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	3 días	6
3	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	7 días	0
4	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 4.0	7 días	0
5	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + THF 10:1	7 días	0
6	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + SDS	5 días	0
7	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	4 días	0

Al realizar la reacción con la porfirina **2** a pH ácido, es decir, con sus agregados supramoleculares, no se observa formación de producto (Entrada 3, Tabla 3.15). En agua, en su forma neutra con la porfirina monomérica, sí funciona, con rendimientos del 9% tras dos días, lo cual no mejora mucho más tras cinco días de reacción (10%) (Entradas 4, 5, Tabla 3.15). En la comparación del efecto del sustituyente, la isoindolina muestra un buen rendimiento del 79% a pH 3.6 y un

rendimiento más bajo del 8% a pH 6.7 (Entradas 1, 2, Tabla 3.15). En este caso se observa un comportamiento parecido de la isoindolina libre o unida a la porfirina.

**Tabla 3.15.** Reacción de Michael entre (*E*)-cinamaldehído y malonato de dimetilo ensayada con la porfirina **2**.

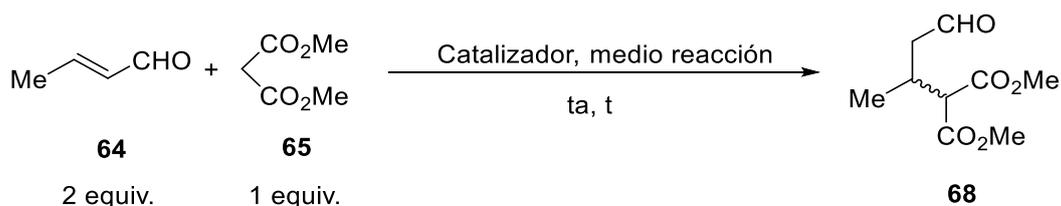
Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
1	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	2 días	79
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	3 días	8
3	Porfirina <b>2</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	6 días	0
4	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	9
5	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	5 días	10

Con respecto a las porfirinas quirales, la porfirina quiral **3** muestra una cierta actividad catalítica en agua, obteniéndose un 6% de rendimiento del aducto de Michael **67** tras 3 días de reacción, en forma racémica (Entrada 2, Tabla 3.16). La reacción con **50** no funciona (Entrada 1, Tabla 3.16). En este caso el sustituyente funciona mejor unido a la porfirina. Con la porfirina quiral **5** no se observa catálisis en agua (Entrada 3, Tabla 3.16).

**Tabla 3.16.** Reacción de Michael entre (*E*)-cinamaldehído y malonato de dimetilo ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
<b>1</b>	<b>50</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	0
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	6
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	6 días	0

Se ha continuado el trabajo ensayando la adición de malonato de dimetilo (**65**) sobre crotonaldehído (**64**) (Esquema 3.38). Con la porfirina **1** la reacción no ha funcionado con ninguno de los medios de reacción utilizados (Tabla 3.17), es decir, medio ácido en tampón acuoso a pH 3.6, tampón acuoso con THF o SDS y finalmente agua (Entradas 3-6, Tabla 3.17). La porfirina **2**, en este caso, al contrario a la adición sobre cinamaldehído, no muestra reactividad en agua (Entrada 7, Tabla 3.17). En la comparación con los modelos solo se observa reacción con isoindolina a pH 3.6 con un rendimiento del 30% tras 5 días de reacción (Entrada 2, Tabla 3.17), con piperidina no se observa formación de producto (Entrada 1, Tabla 3.17).


**Esquema 3.38.** Adición de Michael de malonato de dimetilo sobre crotonaldehído.

**Tabla 3.17.** Reacción de Michael entre crotonaldehído y malonato de dimetilo ensayada con las porfirinas **1** y **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	5 días	0
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH	5 días	30
3	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6	7 días	0
4	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + THF 10:1	5 días	0
5	Porfirina <b>1</b>	(NaOAc/HOAc) pH 3.6 + SDS	5 días	0
6	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	0
7	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	0

Con la porfirina quiral **3** la reacción funciona en agua con un 48% de rendimiento de **68**, pero no se aprecia enantioselectividad (Entrada 2, Tabla 3.18). La reacción con **50** ofrece resultados similares, con un rendimiento del 66% y enantioselectividad baja del 2% (Entrada 1, Tabla 3.18). En este caso el sustituyente muestra un poco mejor actividad sin estar unido al anillo. Por el contrario, la porfirina quiral **5** no muestra actividad catalítica (Entrada 3, Tabla 3.18).

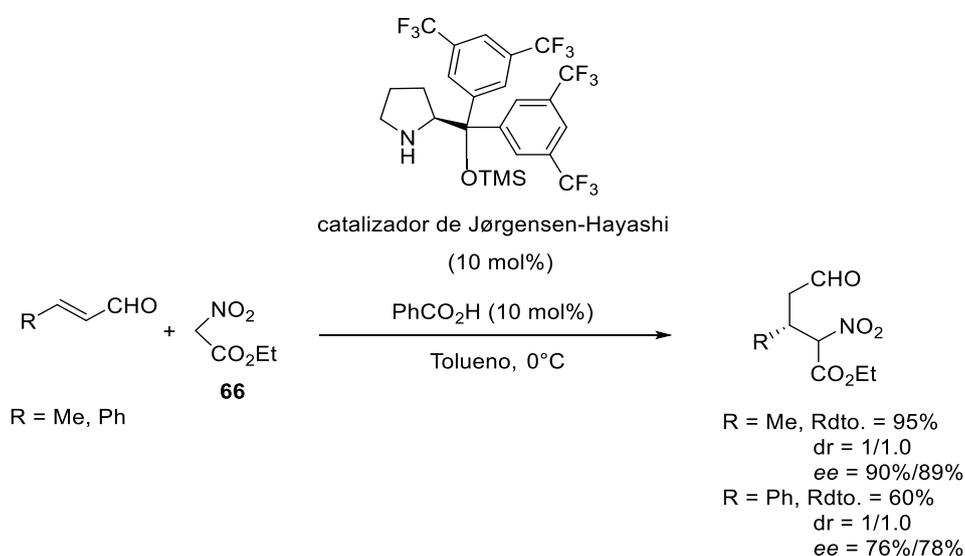
**Tabla 3.18.** Reacción de Michael entre crotonaldehído y malonato de dimetilo ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>50</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	66	2
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	4 días	48	0
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	0	0

<sup>a</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral.

Como vemos por regla general la adición de malonatos sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados no ha funcionado muy bien, por lo tanto, se pensó en probar la reacción con algún nucleófilo distinto. En este caso se optó por el nitroacetato de etilo (**66**), con el cual, al contener un protón lábil más

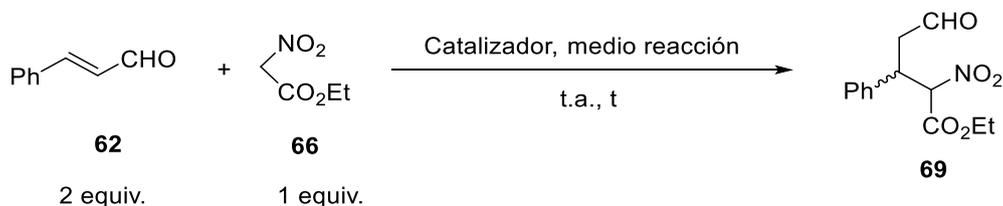
ácido, se esperaba obtener mejores resultados. En la literatura encontramos algún precedente de esta reacción; en 2012 Wang y colaboradores<sup>239</sup> reportaban la adición de nitroésteres sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, si bien en medio orgánico (Esquema 3.39). En su trabajo optimizaban la reacción con crotonaldehído y nitroacetato de etilo (**66**) y después ampliaban el estudio utilizando otros ésteres y enales. Los mejores resultados entre crotonaldehído y nitroacetato de etilo los obtenían con el catalizador de Jørgensen-Hayashi en tolueno a 0°C y con ácido benzoico (10 mol%) como aditivo. Sus resultados mostraban rendimientos del 95%, diastereoselectividades prácticamente nulas y enantioselectividades de 90% y 89%. En el caso de la reacción entre cinamaldehído y nitroacetato de etilo en las mismas condiciones, obtenían rendimientos del 60%, diastereoselectividad nula y enantioselectividades del 76% y el 78%. En nuestro caso se han ensayado las reacciones en agua, con las porfirinas en su forma de base libre, visto que no muestran actividad catalítica en su forma ácida agregada.



**Esquema 3.39.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre enales.<sup>239</sup>

Comenzando por la reacción entre nitroacetato de etilo (**66**) y (*E*)-cinamaldehído (**62**) (Esquema 3.40), la porfirina **1**, al contrario que con la adición del malonato, sí muestra actividad catalítica, si bien con rendimientos bajos del 15% tras seis días de reacción y diastereoselectividad 1/1.3 (Entrada 3, Tabla 3.19). La adición de un equivalente de HCl aumenta el rendimiento de **69** a un 20% y la diastereoselectividad de 1/1.5 es similar al caso anterior (Entrada 4, Tabla 3.19). En su comparación con la piperidina, esta muestra un rendimiento cuantitativo de la reacción en un día y una diastereoselectividad de 1/1.2 (Entrada 1, Tabla 3.19). Por lo tanto, la reacción es más rápida con la piperidina libre y la diastereoselectividad es similar. En el caso de la porfirina **2** la reacción en agua proporciona mejores rendimientos que con la adición de malonato. De esta manera, se obtiene un rendimiento del 80% (Entrada 5, Tabla 3.19) y del 60% al adicionar un equivalente de HCl (Entrada 6, Tabla 3.19). En ambos casos la relación diastereomérica es de 1/1.1. La isoindolina, por su lado, proporciona un rendimiento del 20%, en este caso menor que unida a la estructura porfirínica. La diastereoselectividad es también de 1/1.1 (Entrada 2, Tabla 3.19).

La reacción conduce a mezclas de diastereómeros, no separables por cromatografía en columna de sílice, y con proporciones muy similares, que se han determinado por integración de las áreas relativas de las señales correspondientes a 5.45 ppm y 5.40 ppm en el espectro de RMN de protón del crudo de reacción. La baja diastereoselectividad de la reacción no es sorprendente, teniendo en cuenta la fácil epimerización del metino de la subunidad de nitroacetato, y concuerda con los resultados descritos por el grupo de Wang.<sup>239</sup>



**Esquema 3.40.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre (*E*)-cinamaldehído.

**Tabla 3.19.** Reacción de Michael entre (*E*)-cinamaldehído y nitroacetato de etilo ensayada con las porfirinas **1** y **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	100	1/1.2
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	20	1/1.1
3	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	6 días	15	1/1.3
4	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O + 1 equiv. HCl	4 días	20	1/1.5
5	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	7 días	80	1/1.1
6	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O + 1 equiv. HCl	4 días	60	1/1.1

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

En el caso de las porfirinas quirales, la reacción con nitroacetato de etilo funciona también mejor que con malonato de dimetilo. La porfirina **3** cataliza la reacción con un 30% de rendimiento, una diastereoselectividad 1/1.1 y una enantioselectividad prácticamente nula (5% *ee*, Entrada 2, Tabla 3.20). En este caso el modelo comparativo **50** proporciona mejores resultados, con un rendimiento del 79%, una diastereoselectividad muy similar 1/1.2 y una enantioselectividad mejor, aunque baja (30% *ee*, Entrada 1, Tabla 3.20). Los excesos enantioméricos han sido determinados por cromatografía de HPLC utilizando una columna quiral tras derivar los aldehídos a los correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, de manera similar al procedimiento descrito en la bibliografía<sup>239</sup> y la asignación de la configuración se ha realizado en comparación con esta.

La reacción con la porfirina quiral **5**, que no mostraba actividad en la adición de malonato, proporciona un rendimiento del 16%, una diastereoselectividad similar al resto de 1/1.1 y unos excesos enantioméricos menores del 22% (Entrada 3, Tabla 3.20).

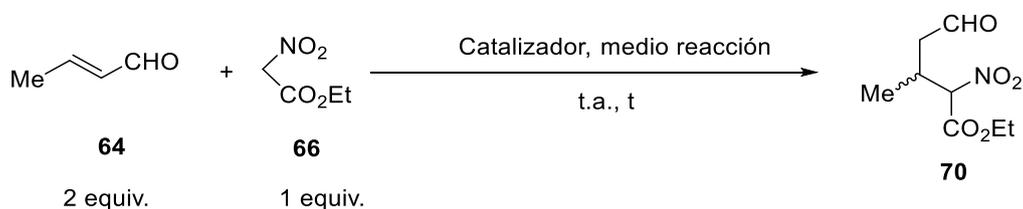
**Tabla 3.20.** Reacción de Michael entre (*E*)-cinamaldehído y nitroacetato de etilo ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>50</b>	H <sub>2</sub> O	4 días	79	1/1.2	30 (3S)/18 (3S)
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	30	1/1.1	0.3 (3S)/5 (3S)
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	16	1/1.1	22 (3S)/7 (3S)

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral.

Teniendo en cuenta la mayor reactividad de los aldehídos alifáticos insaturados frente a los derivados de cinamaldehído, procedimos a ensayar las reacciones con crotonaldehído. La diastereoselectividad de la reacción se determinó de un modo similar a la del cinamaldehído, haciendo uso del espectro de RMN de protón con los desplazamientos correspondientes a 5.22 ppm y 5.18 ppm. La adición de nitroacetato (**66**) sobre crotonaldehído (**64**) (Esquema 3.41) funciona con todas las porfirinas, mientras que en la adición de malonato solo la porfirina **3** mostraba actividad catalítica. Con nitroacetato la reacción con la porfirina **1** en agua transcurre con un rendimiento del aducto de Michael **70** del 20% y una diastereoselectividad 1/1.1 (Entrada 3, Tabla 3.21). Al adicionar un equivalente de HCl, el rendimiento aumenta a un 33% (Entrada 4, Tabla 3.21). La piperidina en medio neutro muestra mejores rendimientos, cataliza la reacción de forma cuantitativa en un día, siendo la diastereoselectividad igual que en el caso de la porfirina **1** (Entrada 1, Tabla 3.21).

La porfirina **2** muestra rendimientos cuantitativos en agua tras siete días de reacción y una diastereoselectividad de 1/1.1 (Entrada 5, Tabla 3.21). La adición de un equivalente de HCl proporciona resultados similares con un rendimiento del 98% (Entrada 6, Tabla 3.21), lo que parece indicar la presencia en solución de especies no agregadas en las que el núcleo porfirínico no está protonado. La isoindolina cataliza también la reacción en un día de forma cuantitativa con una relación semejante al resto de 1/1.3 (Entrada 2, Tabla 3.21). Por lo tanto, la reacción, aunque funciona con la porfirina **2** con excelentes rendimientos, es más rápida con la isoindolina libre.


**Esquema 3.41.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre crotonaldehído.

**Tabla 3.21.** Reacción de Michael entre crotonaldehído y nitroacetato de etilo ensayada con las porfirinas **1** y **2**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>
1	Piperidina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	100	1/1.1
2	Isoindolina	(NaOAc/HOAc) pH 6.7	1 día	100	1/1.3
3	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O	6 días	20	1/1.1
4	Porfirina <b>1</b>	H <sub>2</sub> O + 1 equiv. HCl	4 días	33	1/1.1
5	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O	7 días	100	1/1.1
6	Porfirina <b>2</b>	H <sub>2</sub> O + 1 equiv. HCl	4 días	98	1/1.1

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

En el caso de la porfirina quiral **3**, esta cataliza la reacción en agua con un 75% de rendimiento y una estereoselectividad baja, con una relación de diastereómeros 1/1 y unos excesos enantioméricos menores del 6% (Entrada 2, Tabla 3.22). La reacción con **50** proporciona mejores rendimientos, del 100%, una diastereoselectividad igual de 1/1 y unos excesos enantioméricos algo mejores en comparación con la porfirina, si bien menores del 14% (Entrada 1, Tabla 3.22). La porfirina **5** también muestra actividad catalítica, lo cual no hacía en el caso de la adición de malonato. Se obtiene un rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad 1/1.1 y una enantioselectividad del 7% y 12% (Entrada 3, Tabla 3.22). La asignación de la configuración se ha realizado del mismo modo que en caso anterior.

**Tabla 3.22.** Reacción de Michael entre crotonaldehído y nitroacetato de etilo ensayada con las porfirinas **3** y **5**.

Entrada	Catalizador (10% mol)	Medio de reacción	Tiempo	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>50</b>	H <sub>2</sub> O	4 días	100	1/1	9 (3R)/14 (3R)
2	Porfirina <b>3</b>	H <sub>2</sub> O	2 días	75	1/1	0.2 (3R)/6 (3R)
3	Porfirina <b>5</b>	H <sub>2</sub> O	3 días	100	1/1.1	7 (3R)/12 (3R)

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral.

Vemos pues como la reacción ha funcionado mejor con la adición de nitroacetato que con malonato, seguramente debido a la labilidad del protón más ácido, como se ha comentado anteriormente. También se aprecia un comportamiento general en estas adiciones sobre enales y es que los resultados de rendimientos y estereoselectividades son menores al realizar las reacciones con las porfirinas que con los modelos de comparación no unidos a la estructura porfirínica. En pocos casos funciona mejor con las porfirinas. En el caso de la adición de malonato de dimetilo sobre cinamaldehído la porfirina **3** muestra mejor actividad que el sustituyente. También funciona mejor la porfirina **2** que la isoindolina en la adición de nitroacetato sobre cinamaldehído.

### CONCLUSIONES CAPÍTULO 3

Los intentos de utilizar los agregados de las porfirinas aminofuncionalizadas **1** y **2** como organocatalizadores de reacciones que transcurren en medio acuoso han resultado infructuosos, como resultado de la insolubilidad de estas especies agregadas, en las que por otra parte los grupos amino se encuentran totalmente protonados o, como en el caso de la especie agregada que forma **1** a valores de pH 3.6-4.4, formando enlaces de hidrógeno intermoleculares con los protones del núcleo porfirínico.

Por otra parte, las especies monoméricas trianiónicas de estas porfirinas, con una gran solubilidad en agua a valores de pH superiores a 6, presentan una notable actividad catalítica para reacciones aldólicas. Aunque los productos se pueden aislar con excelente rendimiento por extracción del medio de reacción con un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano), la actividad catalítica decae rápidamente después de tres ciclos de reacción, probablemente debido a la formación de iminas con el *p*-nitrobenzaldehído. Este inconveniente puede fácilmente solventarse, sin embargo, precipitando el agregado por acidificación del medio. El precipitado obtenido se redisuelve en medio básico acuoso por formación de la sal trisódica. Después de la eliminación cromatográfica de las sales inorgánicas generadas en el proceso de neutralización y tras liofilización, se obtiene la forma sólida de la porfirina trianiónica monómera, que es estable indefinidamente y cuyas soluciones acuosas a pH 6.7 muestran la misma actividad catalítica que la porfirina inicial.

Por lo que respecta a las reacciones de Michael en medio acuoso, las formas monoméricas de las porfirinas **1** y **2** no catalizan la adición de Michael del malonato de dimetilo, tanto al crotonaldehído como al cinamaldehído, comportamiento que puede explicarse por la insuficiente basicidad del catalizador para generar el anión enolato. En efecto, cuando se utiliza el nitroacetato de etilo como pronucleófilo, la porfirina **2** exhibe una excelente actividad catalítica, tanto en la adición al crotonaldehído como al cinamaldehído. Ambas reacciones también tienen lugar en presencia de la porfirina **1**, aunque con rendimientos mucho más bajos, posiblemente debido a la mayor inestabilidad de los iones iminio derivados de la piperidina (**1**) frente a los derivados de la isoindolina (**2**). La adición de Michael de la ciclohexanona al  $\beta$ -nitroestireno, que transcurre *vía* enamina, no tiene lugar en presencia de la porfirina **1** y es catalizada con bajo rendimiento por la porfirina **2**.

Cuando se han utilizado las porfirinas sulfonadas quirales **3** y **5** como catalizadores en solución acuosa, los excesos enantioméricos obtenidos han sido en general prácticamente nulos, o en todo caso muy inferiores a los que cabría esperar teniendo en cuenta los resultados de la literatura en los que los aminocatalizadores quirales se basan en estructuras de pirrolidina sustituida en la posición 2, generalmente con un elevado carácter hidrofóbico. Este hecho pone de manifiesto que el diseño de catalizadores basado en el modelo de List-Houk, si bien es válido para condiciones de reacción “con agua”, es inadecuado para procesos que tienen lugar “en agua” (como es nuestro caso).

Finalmente, cabe destacar la facilidad de separación de productos y la posibilidad de reutilización que ofrecen las porfirinas zwitteriónicas aminofuncionalizadas que se han

diseñado, sintetizado y ensayado en la presente Tesis Doctoral. Combinadas dichas propiedades con la conocida actividad fotocatalítica de las porfirinas, creemos que este nuevo tipo de catalizadores puede presentar interesantes aplicaciones en catálisis fotoredox, especialmente en reacciones que tengan lugar en medio acuoso.

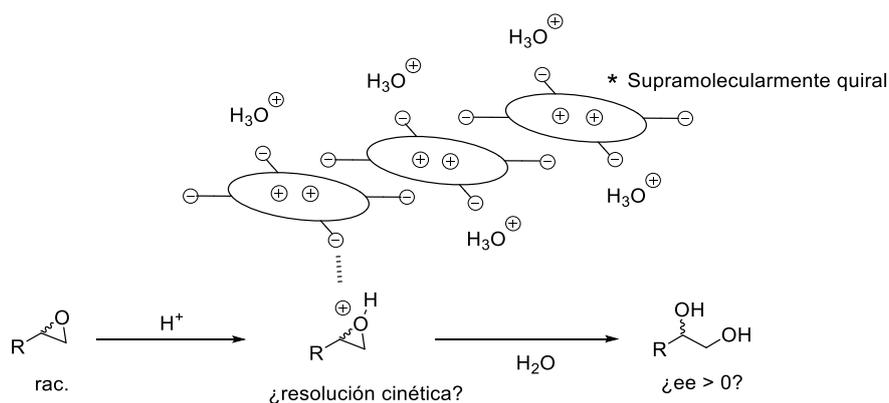


**CAPÍTULO 4. CATÁLISIS Y TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD  
MEDIANTE LOS AGREGADOS DE TPPS<sub>4</sub>**



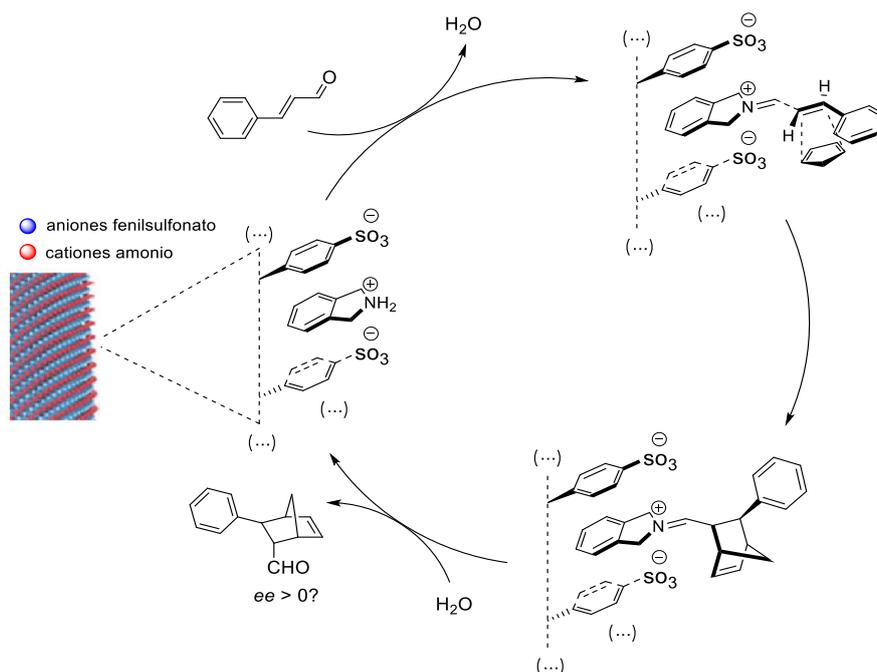
En este capítulo nos planteamos utilizar los *J*-agregados de TPPS<sub>4</sub> como organocatalizadores supramoleculares quirales. Se trata de transferir la quiralidad supramolecular que presentan estos agregados, generada por RESE, a los productos de una reacción organocatalizada en agua.

Una primera aproximación a este concepto se basa en su uso como ácidos de Brønsted en una reacción de apertura de epóxidos (Esquema 4.1). La idea se basa en que la porfirina zwitteriónica TPPS<sub>4</sub> como ácido sulfónico es capaz de llevar a cabo la protonación del epóxido. Una vez el epóxido está protonado el agregado haría de contraanión quiral del intermedio de reacción y en este punto de la reacción, se produciría una reacción selectiva con uno de los enantiómeros del sustrato, derivada del entorno asimétrico producido por el *J*-agregado, dando lugar a una posible resolución cinética.



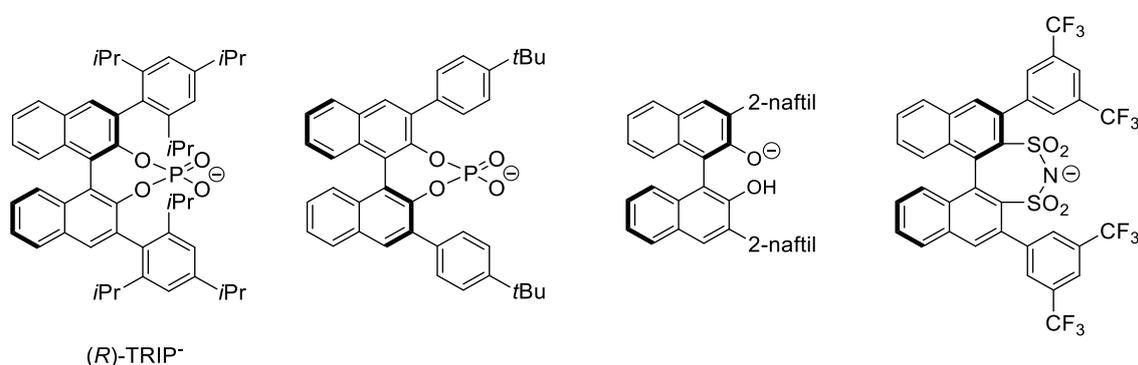
**Esquema 4.1.** zw-TPPS<sub>4</sub> como ácidos de Brønsted en apertura de epóxidos.

En una segunda aproximación a la transferencia de la quiralidad de los *J*-agregados de TPPS<sub>4</sub>, se trata de hacer uso de estos como contraaniones quirales de cationes iminio intermedios de reacción, presentes en el ciclo aminocatalítico de la reacción de Diels-Alder, dando lugar a productos no racémicos debido a la inducción asimétrica derivada de la interacción iónica con el agregado quiral. La catálisis se produciría mediante una estrategia del tipo ACDC (Esquema 4.2).

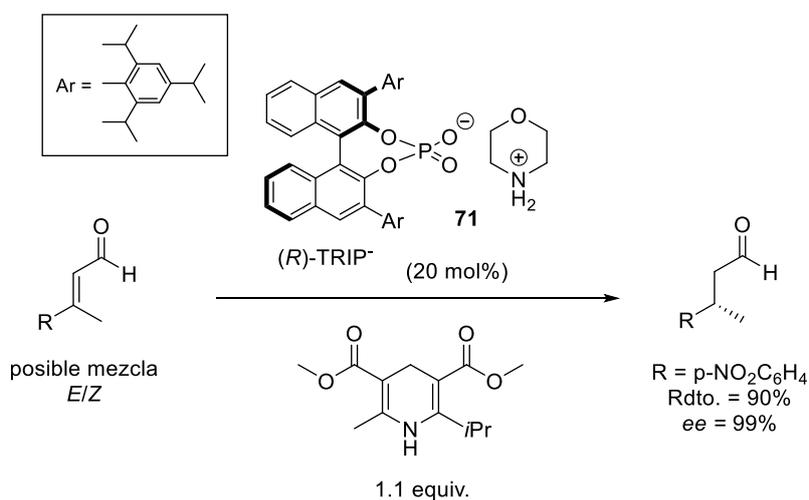


**Esquema 4.2.** *J*-agregados quirales de TPPS<sub>4</sub> como contraaniones en catálisis ACDC.

Una visualización general de los ejemplos existentes en la literatura sobre trabajos que utilizan la Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico<sup>167</sup> muestra que los compuestos más utilizados han sido los aniones de ácidos fosfóricos derivados del BINOL y compuestos de estructuras similares (Esquema 4.3). En cuanto al uso de una estrategia ACDC en organocatálisis, la prueba del concepto vino de la mano del grupo de List<sup>168</sup> en 2005 y eligieron la hidrogenación por transferencia asimétrica de enales  $\beta,\beta$ -disustituídos como reacción de referencia (Esquema 4.4). Prepararon una serie de catalizadores basados en aminas secundarias aquirales junto con ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL. La sal formada por morfolina y el ácido (*R*)-TRIP (**71**) fue la que proporcionó mejores resultados de rendimientos y selectividades. La única presencia como reactivo quiral del ácido en la reacción demostró el concepto de Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico.



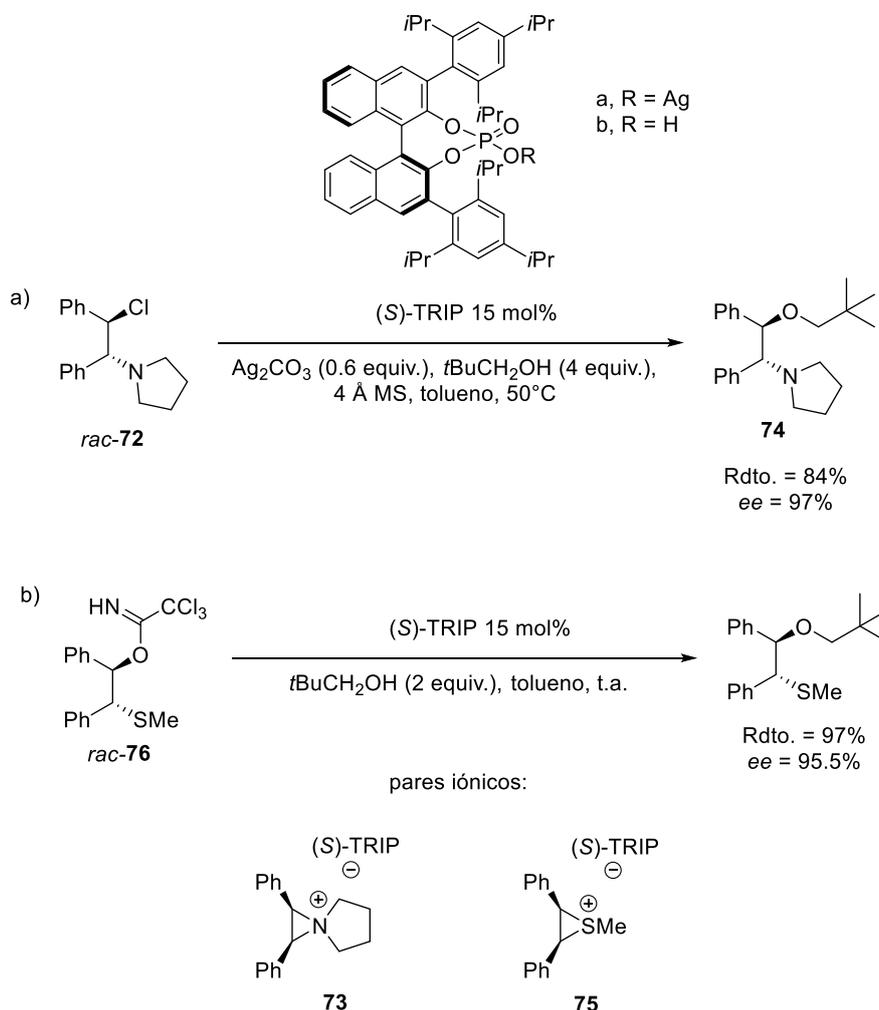
**Esquema 4.3.** Contraaniones quirales utilizados en estrategia ACDC.



**Esquema 4.4.** Prueba del concepto ACDC.<sup>168</sup>

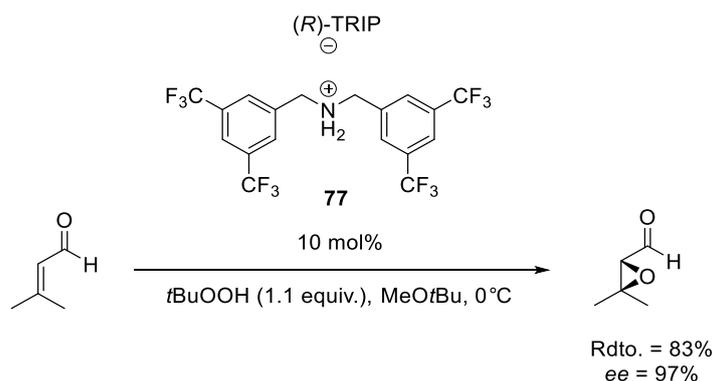
En 2008 Toste y colaboradores<sup>170</sup> reportaban la apertura asimétrica de iones *meso*-aziridinio y episulfonio (Esquema 4.5), mediada por el anión quiral (*S*)-TRIP junto con carbonato de plata utilizada para abstraer el átomo de cloro de las cloraminas racémicas **72**, generando una pareja iónica quiral **73** consistente en un ion *meso*-aziridinio cuaternario y el contraanión (*S*)-TRIP<sup>-</sup>. El subsiguiente ataque del alcohol conduce al amino éter **74** con altos rendimientos y

enantioselectividades. Un análogo de par iónico **75** fue generado a partir del sulfuro racémico **76**.



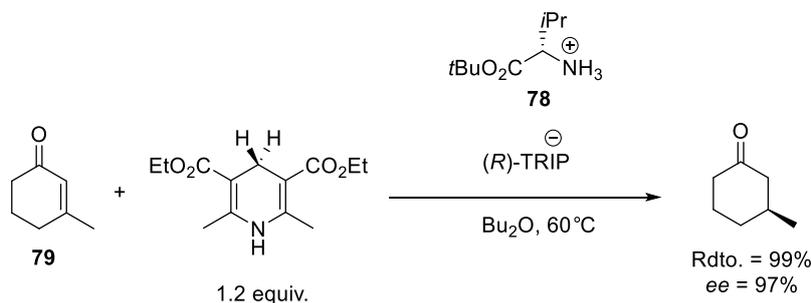
**Esquema 4.5.** Apertura de anillo asimétrica mediante ACDC desarrollada por Toste y colaboradores.<sup>170</sup>

En 2008 Wang y List<sup>240</sup> utilizaban un catalizador formado por la dibencilamina **77** junto con el (*R*)-TRIP en la catálisis de epoxidación de enales  $\beta,\beta$ -disustituídos (Esquema 4.6), la cual no era muy eficiente anteriormente según un trabajo de Jørgensen y colaboradores,<sup>241</sup> en el que utilizaban un diarilprolinol silil éter, que funcionaba bien con enales  $\beta$ -monosustituídos pero no con  $\beta,\beta$ -disustituídos. Aplicando una estrategia ACDC Wang y List obtuvieron buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades con su catalizador.



**Esquema 4.6.** Epoxidación de enales mediante ACDC.<sup>240</sup>

También se han usado aminas primarias en Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico. En 2006 Martin y List<sup>172</sup> desarrollaron una hidrogenación por transferencia altamente enantioselectiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 4.7). Encontraron que la sal formada por el éster de valina **78** junto con el  $(R)\text{-TRIP}^{\ominus}$  era un catalizador óptimo para la reacción. En el caso de la cetona **79** obtenían rendimientos del 99% y enantioselectividades del 97%. Cuando usaban el mismo compuesto de valina junto con ácido trifluoroacético los resultados de rendimientos y enantioselectividades eran claramente inferiores, obteniéndose con **79** un 66% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 54%.

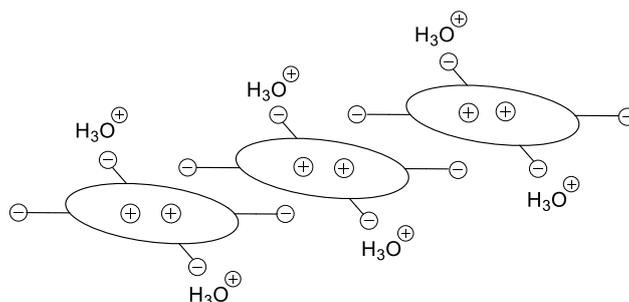


**Esquema 4.7.** Hidrogenación por transferencia con aminas primarias mediante ACDC.<sup>172</sup>

En el presente trabajo, como se ha comentado anteriormente, se tratará de hacer uso de los agregados quirales de la porfirina TPPS<sub>4</sub> como contraaniones, mediante sus grupos sulfonato, de cationes intermedios de reacción. Para ello es necesario disponer de la porfirina en su forma zwitteriónica ácida, libre de cationes metálicos y de otros contraaniones, en cantidades relativamente elevadas, ya que inevitablemente se deberán usar unos 70 mg de TPPS<sub>4</sub> por reacción de Diels-Alder. En la siguiente sección se detallará el método desarrollado para la obtención de la porfirina en cantidades suficientes con el fin de realizar los experimentos de transferencia de quiralidad.

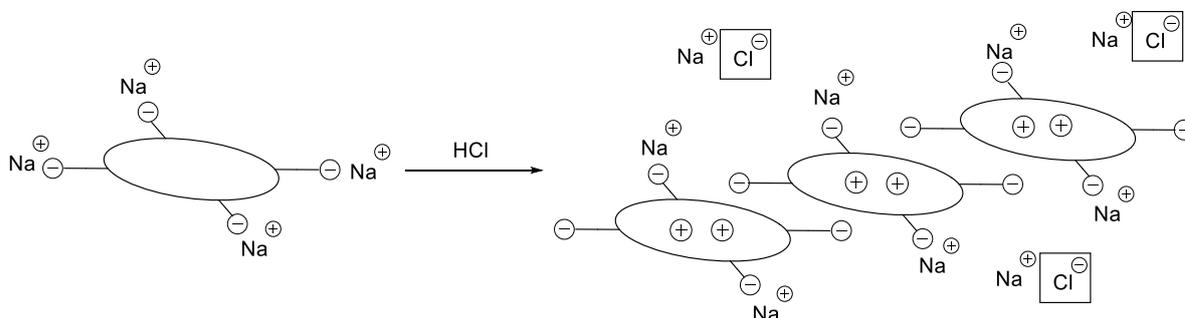
### SÍNTESIS DE LA TPPS<sub>4</sub> EN SU FORMA ZWITTERIÓICA, zw-TPPS<sub>4</sub>

Es necesario disponer de la porfirina en su forma zwitteriónica sin ningún otro contracatión que no sean grupos hidronio, para conseguir que la interacción con los cationes intermedios de reacción sea lo mayor posible y evitar la catálisis racémica competitiva producida por un exceso de ácido sulfúrico proveniente de la reacción de sulfonación que esté presente en el agregado (Esquema 4.8).



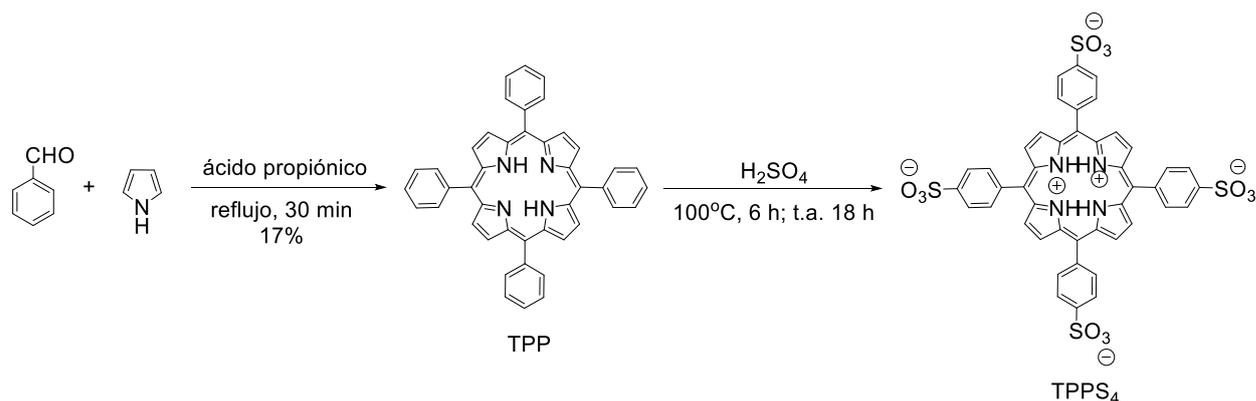
Esquema 4.8. Agregado de zw-TPPS<sub>4</sub>.

En el caso de hacer uso de la sal tetrasódica y acidificar el medio con ácido clorhídrico, por ejemplo, con el fin de formar los agregados, las sales generadas en el proceso de acidificación competirían con los grupos sulfonato libres del agregado porfirínico (Esquema 4.9).



Esquema 4.9. Acidificación de la Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>, encuadrados los contraaniones cloruros.

Así pues, la síntesis de la forma zwitteriónica de la TPPS<sub>4</sub> comienza con la preparación de la TPP mediante el método de Adler y Longo,<sup>88</sup> haciendo reaccionar benzaldehído y pirrol en ácido propiónico a reflujo (Esquema 4.10). La posterior sulfonación se realiza con ácido sulfúrico concentrado, como ya hemos discutido anteriormente.



**Esquema 4.10.** Síntesis de la TPPS<sub>4</sub>.

A partir de aquí una posibilidad de obtener la zw-TPPS<sub>4</sub> es la neutralización y formación de la sal tetrasódica y a continuación utilizar una resina de intercambio iónico para reemplazar los cationes sodio por grupos hidronio. Hay que decir que este proceso permite la obtención de la muestra en pequeñas cantidades, insuficientes para llevar a cabo los estudios de catálisis. Por lo tanto, se ha desarrollado un nuevo método para la preparación de la zw-TPPS<sub>4</sub> aprovechando la capacidad que tiene de formar precipitados en medio ácido.

El método desarrollado se basa en la eliminación del ácido sulfúrico sobrante de la reacción de sulfonación. Durante el proceso de purificación el crudo se lava con agua Milli-Q varias veces y se centrifuga para separar el ácido sulfúrico como aguas sobrenadantes de los agregados decantados, tratando de llegar a un punto con la mínima cantidad de ácido inorgánico en solución mientras los agregados todavía existen. Este punto se puede conocer realizando la medida del pH de las aguas sobrenadantes decantadas de los sucesivos lavados, hasta que es constante y se debe únicamente al proporcionado por la porfirina en disolución, la cual regula el pH del medio (Esquema 4.11).

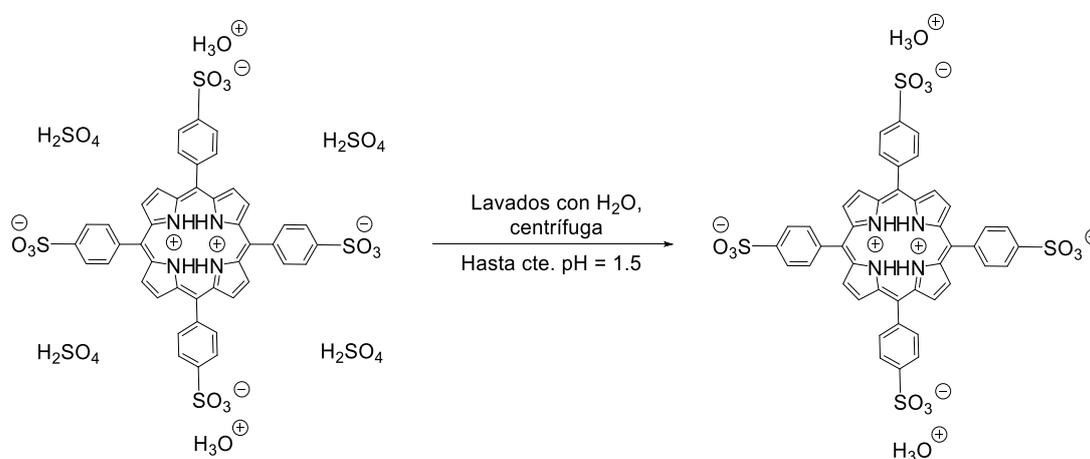
Los pH medidos de las aguas decantadas tras cada proceso de centrifugación en una muestra ejemplo son los siguientes (sulfonación de 0.5 g de TPPS<sub>4</sub> con 7 mL de ácido sulfúrico concentrado, lavadas con 15 mL de agua Milli-Q aproximadamente cada vez):

**Tabla 4.1.** pH de las aguas decantadas en los lavados de la porfirina TPPS<sub>4</sub> (15 ml aproximadamente).

Entrada	pH	Entrada	pH
1	-0.98	6	0.70
2	-0.14	7	0.90
3	-0.10	8 <sup>a</sup>	0.84
4	0.56	9	1.16
5	1.02	10	1.37

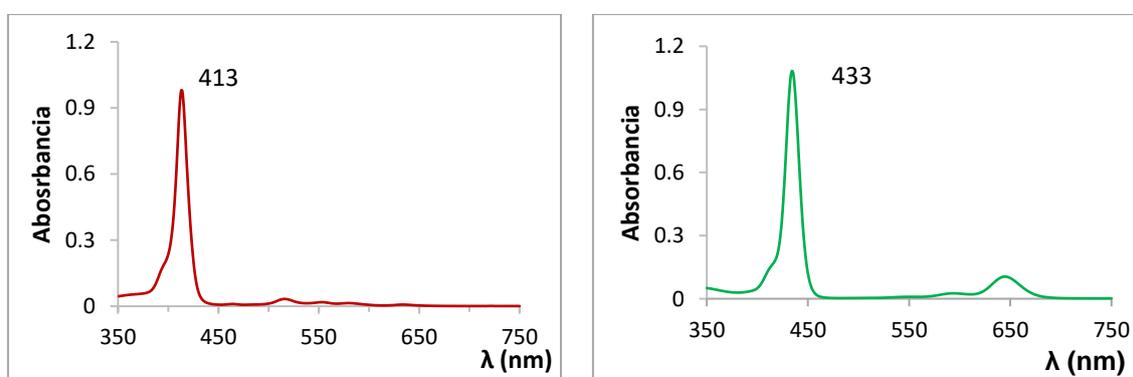
<sup>a</sup> Lavado con solución acuosa de HCl 0.1M.

En los primeros lavados el pH varía drásticamente, lo que indica que se está eliminando ácido sulfúrico del medio. En la Entrada 8 el lavado se hace con HCl 0.1 M, con la idea de reemplazar aniones sulfonatos por iones cloruros, manteniendo el pH suficientemente bajo como para poder tener la porfirina en su forma protonada y agregada, aprovechando la volatilidad del HCl para poder eliminar fácilmente las últimas trazas en el proceso final de liofilización, previo lavado con agua neutra. Tras dos lavados más con agua se alcanza un pH 1.37. En estas condiciones se ha comprobado la ausencia de precipitado en muestras que proporcionan un pH de las aguas de 1.59, por lo tanto, el proceso de lavado debe finalizar antes de alcanzar un pH en torno a 1.5. Tras la liofilización se obtiene un sólido verdoso (en caso de haber ácido sulfúrico sobrante, este permanecería líquido tras el proceso de liofilización, dando lugar a un sólido húmedo). Siguiendo este método se ha podido disponer de la porfirina zw-TPPS<sub>4</sub> a escala de gramo.



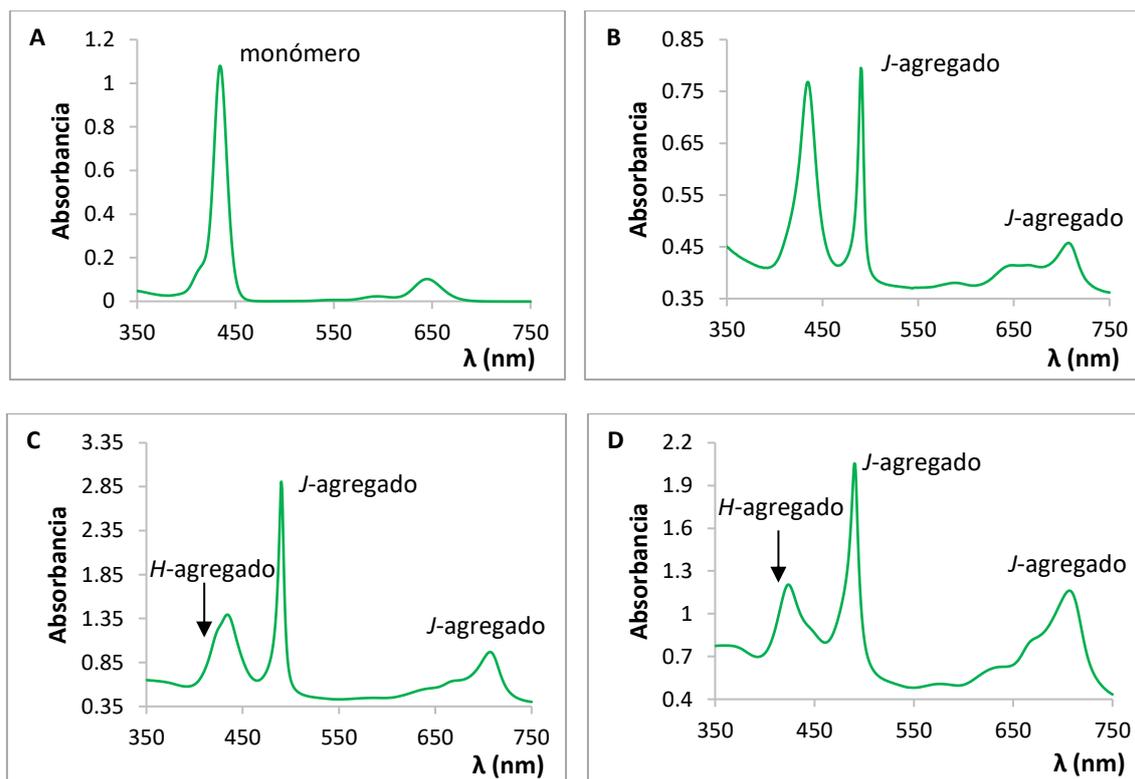
**Esquema 4.11.** Proceso de purificación de la zw-TPPS<sub>4</sub>.

Se ha realizado un estudio preliminar del comportamiento ácido-base de la zw-TPPS<sub>4</sub>. En la Figura 4.1 se puede ver el espectro UV-visible de la forma neutra de la porfirina, donde se observa una banda de absorción predominante a  $\lambda = 413$  nm. La forma ácida muestra una banda de absorción a  $\lambda = 433$  nm debida al monómero diprotonado.



**Figura 4.1.** Espectro UV-visible de la zw-TPPS<sub>4</sub> en su forma neutra a pH 7.0 (izquierda, tampón NaOAc/HOAc 0.1 M) y diácida protonada a pH 2.8 (derecha) a concentraciones de  $3.66 \times 10^{-6}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

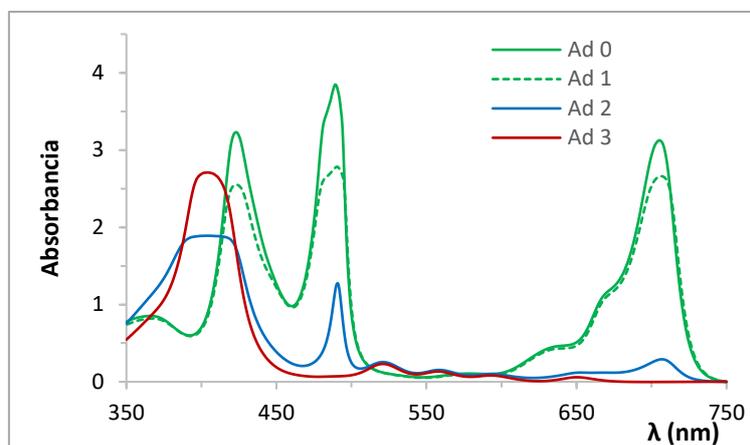
Para nuestra aproximación a la catálisis ACDC es necesario que el agregado porfirínico sea la especie predominante en las condiciones de reacción, por lo que se ha comprobado su estado de agregación en función de la concentración. En la Figura 4.2 se puede ver el espectro UV-visible de muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> en agua a diferentes concentraciones, del orden de 10<sup>-6</sup> M a 10<sup>-3</sup> M. Los resultados muestran que los experimentos de catálisis se deben hacer a concentraciones mayores de 10<sup>-4</sup> M. En el caso de las reacciones de Diels-Alder se han realizado a una concentración de 3.75 x 10<sup>-2</sup> M respecto de la porfirina.



**Figura 4.2.** Espectro UV-visible de muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> en agua a concentraciones de: (A) 3.66 x 10<sup>-6</sup> M (cubeta de cuarzo de 1 cm), (B) 8.15 x 10<sup>-5</sup> M (cubeta de cuarzo de 1 mm), (C) 5 x 10<sup>-4</sup> M (cubeta de cuarzo de 1 mm) y (D) 3.26 x 10<sup>-3</sup> M (cubeta de cuarzo de 0.1 mm).

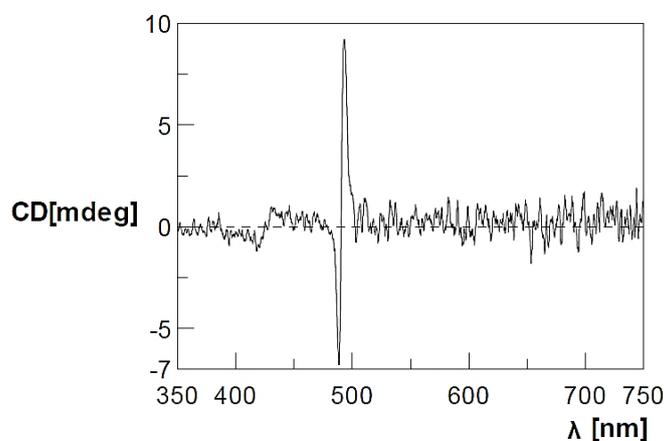
Para comprobar la validez del método de obtención de la zw-TPPS<sub>4</sub>, se ha realizado su valoración con una base, en este caso con pirrolidina, utilizando la propia porfirina como indicador. En ausencia de ácido sulfúrico en el medio, teóricamente serían necesarios 4 equivalentes de base para neutralizar la porfirina, ya que esta consta de cuatro grupos sulfónicos por molécula. En la Figura 4.3 se muestra la valoración de una solución de zw-TPPS<sub>4</sub>. Se observa que tras la adición de cuatro equivalentes aún queda algo de agregado (banda a λ = 490 nm). La adición de dos equivalentes más neutraliza la forma ácida de la porfirina por completo y el espectro es el correspondiente a su forma de base libre. Vemos pues, que en nuestra idea de añadir dos equivalentes de amina, ya que tras agregarse las moléculas de TPPS<sub>4</sub> aún disponen de dos grupos sulfonatos libres capaces de hacer de contraión, el agregado se mantiene en gran proporción. Es importante destacar que esta neutralización debe llevarse a cabo a una concentración de

porfirina determinada (véase el Apéndice para más detalle) ya que a concentraciones diluidas la porfirina se desprotona por dilución (impidiendo así su uso como agente indicador de la valoración) y a concentraciones muy elevadas hay un efecto cinético debido a la formación de los agregados que lleva a consumos de base superiores a los necesarios con el fin de obtener la total neutralización de la porfirina de partida.



**Figura 4.3.** Espectros UV-visible correspondientes a la valoración de una muestra de zw-TPPS<sub>4</sub> ( $3.6 \times 10^{-3}$  M, 2 mL, 0.007 mmol) neutralizada con pirrolidina; cada adición corresponde a 55  $\mu$ L de una solución de pirrolidina (0.26 M, 0.014 mmol). Cada adición (Ad x) corresponde a la adición de 2 equivalentes de pirrolidina. Ad 0 corresponde al espectro inicial de la solución de zw-TPPS<sub>4</sub>. Cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

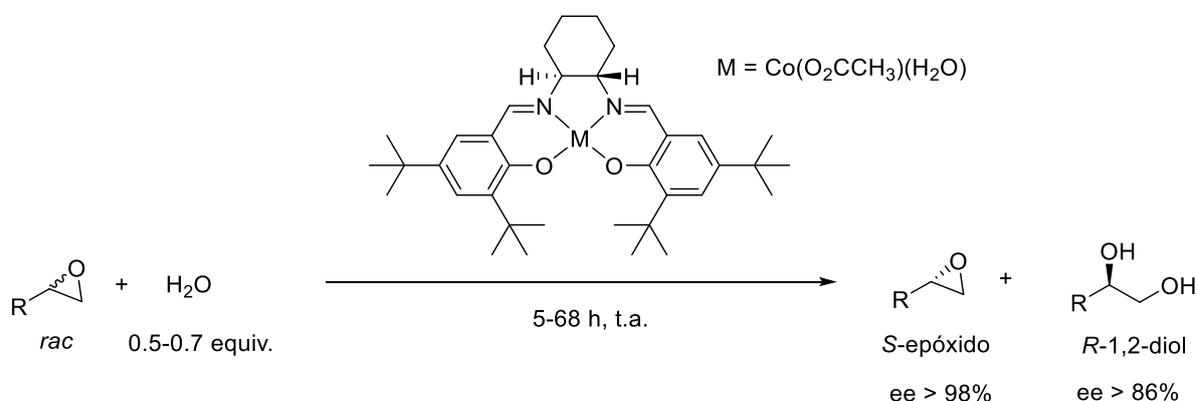
Otro requerimiento esencial para la aproximación ACDC es que el agregado de zw-TPPS<sub>4</sub> en presencia de dos equivalentes de organocatalizador básico, no solo debe mantener la estructura de agregado, sino que también debe mostrar la quiralidad supramolecular. En la Figura 4.4 vemos que esto es así, dado que la señal de dicroísmo circular se mantiene tras la adición de dos equivalentes de isoindolina.



**Figura 4.4.** Espectro de dicroísmo circular de la especie obtenida por adición de dos equivalentes de isoindolina (66  $\mu$ L de una solución 0.062 M) a la forma zwitteriónica de la TPPS<sub>4</sub> ( $4.07 \times 10^{-4}$  M, cubeta de cuarzo de 1 mm).

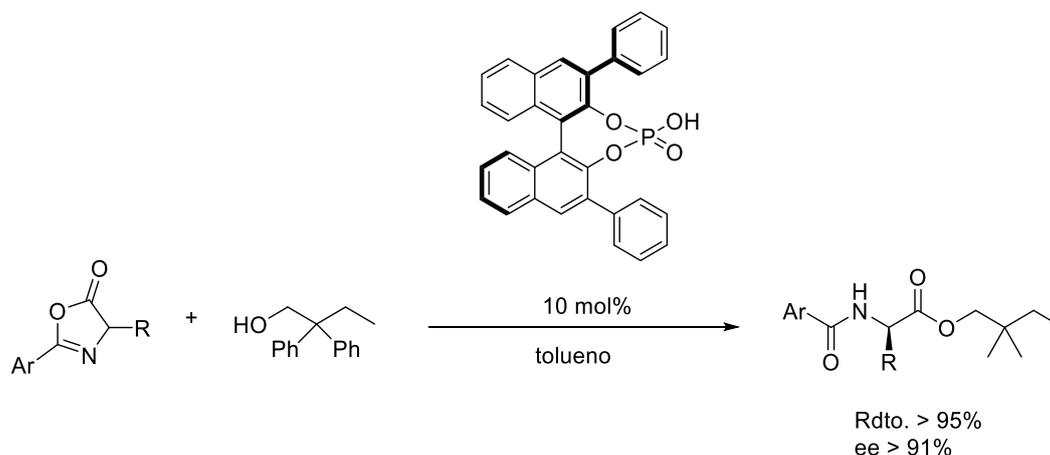
#### 4.1. J-AGREGADOS DE zw-TPPS<sub>4</sub> COMO ÁCIDOS DE BRØNSTED EN HIDRÓLISIS DE EPÓXIDOS

En 1997 el grupo de Jacobsen<sup>242</sup> publicaba un trabajo sobre la resolución cinética de epóxidos racémicos terminales por hidrólisis catalítica con agua. Previamente no existían métodos generales prácticos para la obtención de esta clase de epóxidos terminales en forma enantioméricamente pura, si bien eran fácilmente accesibles sus mezclas racémicas. Para llevar a cabo la resolución cinética utilizaban un catalizador basado en una sal de cobalto, añadiendo agua como único reactivo, sin disolvente y cargas catalíticas < 0.5 mol%. Obtenían como productos los 1,2-dioles de uno de los enantiómeros y el epóxido del otro enantiómero sin reaccionar con altos rendimientos y enantioenriquecimientos. La resolución cinética se produce por la reacción selectiva de uno de los enantiómeros del epóxido, mientras el otro se recupera inalterado (Esquema 4.12).



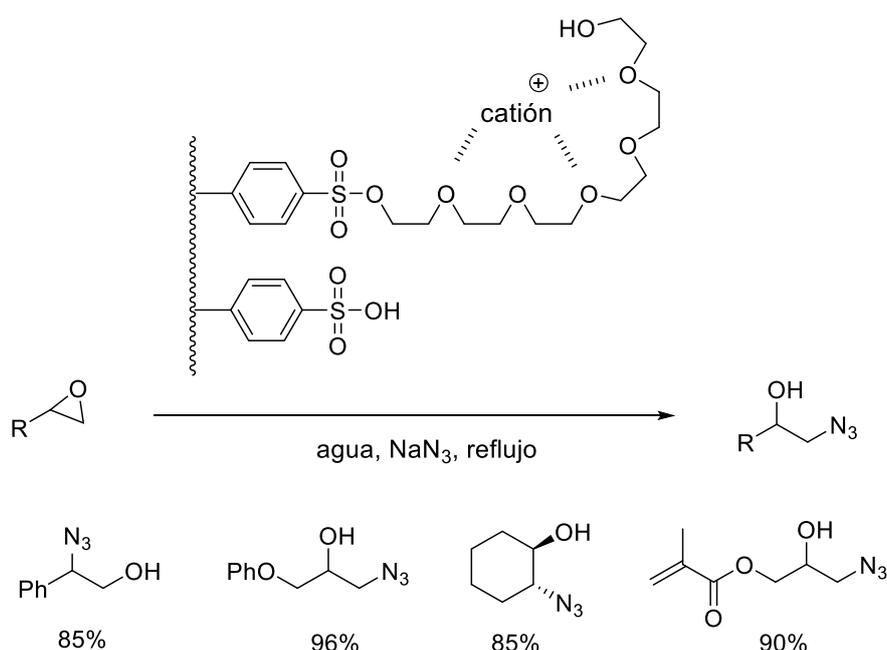
**Esquema 4.12.** Resolución cinética de epóxidos terminales con agua.<sup>242</sup>

Los ácidos de Brønsted se han utilizado ampliamente como catalizadores en resoluciones cinéticas de distintos tipos de compuestos, como alcoholes, compuestos quirales axiales o azalactonas.<sup>243,244</sup> Muy a menudo los ácidos utilizados son fosfatos derivados del BINOL. En este sentido, por ejemplo, Gong y colaboradores<sup>245</sup> desarrollaron en 2011 la resolución cinética de azalactonas con un compuesto derivado del BINOL, para la obtención de derivados de arilglicina, con altos rendimientos y estereoselectividades (Esquema 4.13).



**Esquema 4.13.** Resolución cinética de azlactonas catalizada por ácido de Brønsted.<sup>245</sup>

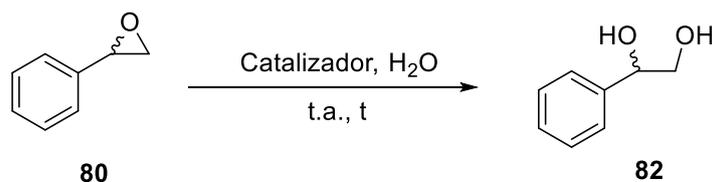
En 2008 Kiasat y colaboradores<sup>204</sup> reportaban la acidólisis organocatalizada de epóxidos en agua catalizada por un polietilenglicol insertado en una resina Dowex, con grupos sulfónicos terminales similares a los de la porfirina (Esquema 4.14). La actividad catalítica del copolímero mostraba que es un catalizador heterogéneo eficiente, obteniéndose los productos regioselectivamente con buenos rendimientos. La regioselectividad de la reacción puede explicarse de la siguiente manera: con epóxidos alifáticos el ataque ocurre en el carbono menos sustituido debido a razones estéricas. En el caso de epóxidos aromáticos los factores electrónicos predominan y el ataque ocurre en la posición bencílica dado que la carga se deslocaliza en el carbono bencílico.



**Esquema 4.14.** Apertura de epóxidos regioselectiva catalizada por copolímero.<sup>204</sup>

En nuestro caso se ha hecho uso de los agregados de la zw-TPPS<sub>4</sub> como posibles catalizadores ácidos quirales en la apertura de los epóxidos **80** y **81** y se ha estudiado la posibilidad de resolución cinética de dichos epóxidos.

En el caso del óxido de estireno (**80**) (Esquema 4.15), al realizar la reacción con 0.01 equivalentes de porfirina, esta muestra rendimientos cuantitativos y velocidades de reacción muy altas, completándose la reacción en menos de una hora (Entradas 4, 5, Tabla 4.2). Al ensayar la reacción con 0.001 equivalentes esta sigue siendo muy rápida, completándose en treinta minutos (Entrada 6, Tabla 4.2). Una nueva disminución de la estequiometría de la zw-TPPS<sub>4</sub> a 0.0001 equivalentes con respecto a **80** hace que la velocidad de reacción sea más controlable, produciéndose su finalización a las tres horas (Entrada 7, Tabla 4.2). En este caso de velocidad más lenta no se observan excesos enantioméricos en **82**, se obtienen los dioles en estado racémico. Como comparación, resultados similares se obtienen al realizar la reacción con ácido *p*-toluensulfónico (Entradas 1-3, Tabla 4.2).

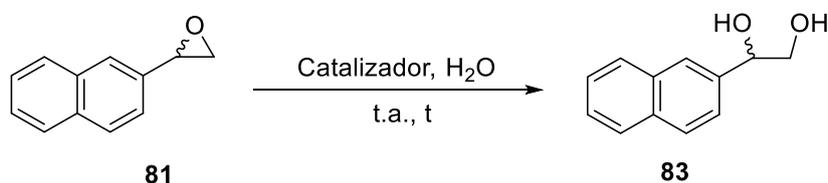


**Esquema 4.15.** Apertura del epóxido **80** catalizada por ácido.

**Tabla 4.2.** Apertura del epóxido **80** con ácido *p*-toluensulfónico y la zw-TPPS<sub>4</sub>.

Entrada	Catalizador	tiempo	Rendimiento (%)
1	á. <i>p</i> -TsOH 0.01 equiv.	15 min	100
2	á. <i>p</i> -TsOH 0.0002 equiv.	2 h	23
3	á. <i>p</i> -TsOH 0.0002 equiv.	20 h	100
4	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.01 equiv.	40 min	100
5	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.01 equiv.	10 min	100
6	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.001 equiv.	30 min	100
7	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.0001 equiv.	3 h	100

En el caso de la apertura del óxido de 2-vinilnaftaleno (**81**) (Esquema 4.16) catalizada por el agregado quiral zw-TPPS<sub>4</sub>, la reacción con 0.01 equivalentes de porfirina alcanza el 68% de rendimiento en veinte horas (Entrada 2, Tabla 4.3). El análisis de los productos de reacción mediante HPLC quiral muestra que no se produce resolución cinética, se obtiene el producto **83** de forma racémica. La reacción con 0.0001 equivalentes de porfirina conduce a un 16% de rendimiento en hora y media (Entrada 3, Tabla 4.3). En este caso tampoco se observa el efecto del agregado quiral en la reacción. A modo de comparación, la reacción con ácido *p*-toluensulfónico se produce de forma cuantitativa en veinte horas de reacción.



**Esquema 4.16.** Apertura del epóxido **81** catalizada por ácido.

**Tabla 4.3.** Apertura del epóxido **81** con ácido *p*-toluensulfónico y la zw-TPPS<sub>4</sub>.

Entrada	Catalizador	tiempo	Rendimiento (%)
1	á. <i>p</i> - TsOH 0.02 equiv.	20 h	100
2	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.01 equiv.	20 h	68
3	zw-TPPS <sub>4</sub> 0.0001 equiv.	1 h 30 min	16

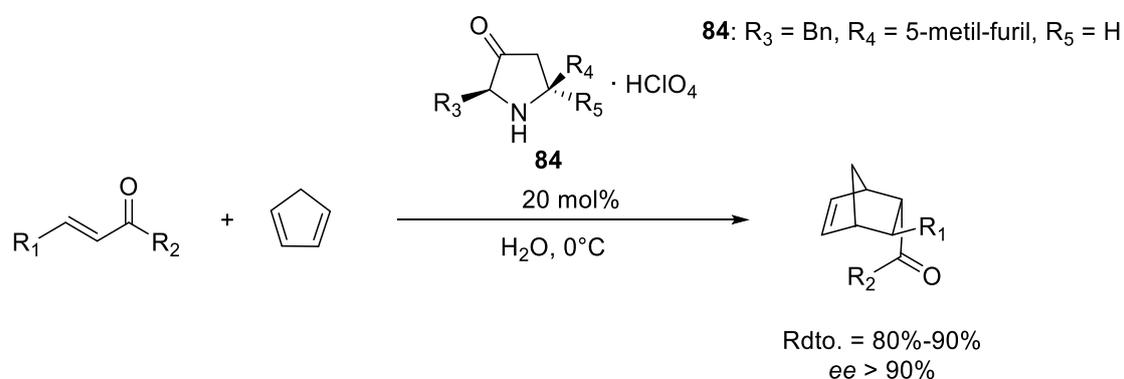
Como vemos, no se ha observado resolución cinética en las reacciones de apertura de epóxidos ensayadas. En este caso no se observa la influencia de la quiralidad supramolecular de los *J*-agregados porfirínicos sobre los epóxidos intermedios catiónicos de la reacción, solo se observa catálisis ácida. Es posible que las interacciones iónicas no sean lo suficientemente intensas para producir un efecto apreciable.

En la siguiente sección se comprobará la posibilidad de transferencia de quiralidad supramolecular de los *J*-agregados en una reacción de Diels-Alder organocatalizada en agua mediante catálisis ACDC.

## 4.2. TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD CON LA TPPS<sub>4</sub>

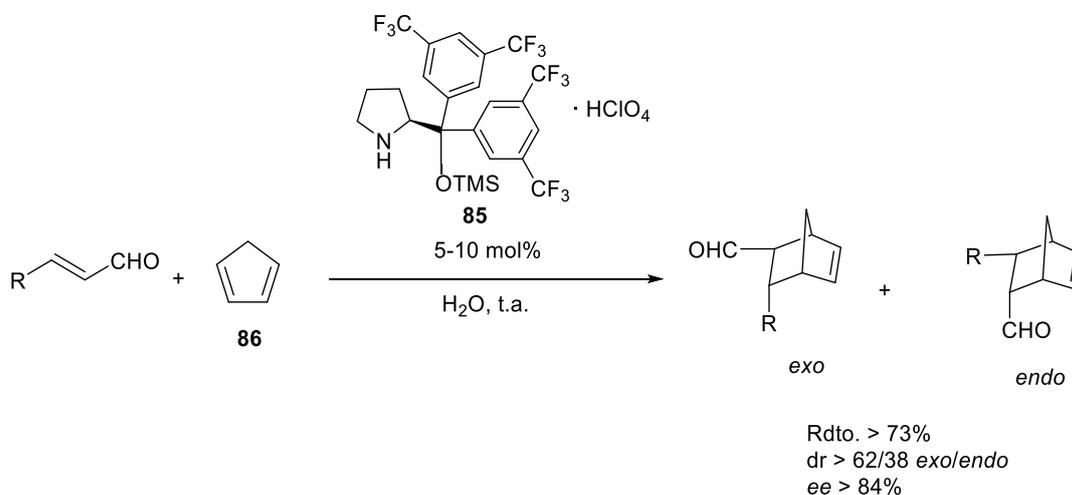
La organocatálisis en agua emergió en el contexto de la Química Sostenible con buenos logros en casos como las reacciones aldólicas o de Michael, lo que provocó el rápido desarrollo de otros tipos de reacciones en medio acuoso, como es el caso de la reacción de Diels-Alder.

En 2002 MacMillan y Northrup<sup>200</sup> publicaban la primera reacción enantioselectiva general de Diels-Alder de dienos con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en medio acuoso, catalizada por distintas imidazolidinonas derivadas de la estructura general **84**, con HClO<sub>4</sub> como aditivo (Esquema 4.17). Obtenían buenos rendimientos entorno al 80% - 90% y enantioselectividades del orden del 90% en la mayoría de los casos.



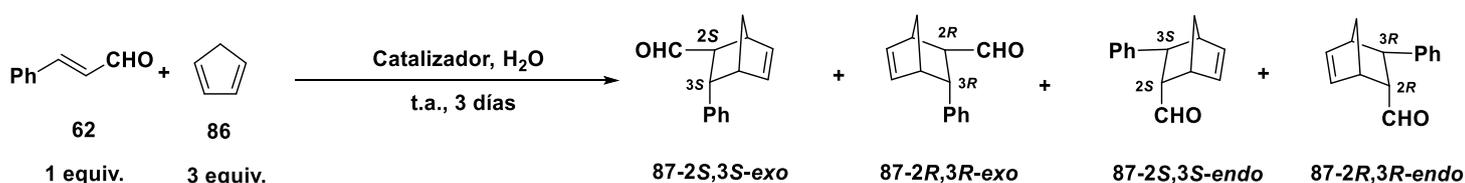
**Esquema 4.17.** Reacción de Diels-Alder entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y ciclopentadieno catalizada por **84**.<sup>200</sup>

En 2008 Hayashi y colaboradores<sup>201</sup> hacían uso de una sal de éter silílico de diarilprolinol en la reacción de Diels-Alder entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y distintos dienos. La reacción se desarrollaba en presencia de agua con rendimientos entre el 73% y el 100% con el catalizador **85**, utilizando ciclopentadieno (**86**) y HClO<sub>4</sub> como aditivo. Los productos se obtenían con alta diastereoselectividad *exo* y excelentes enantioselectividades, mayores del 84% en todos los casos estudiados (Esquema 4.18).



**Esquema 4.18.** Reacción de Diels-Alder entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y ciclopentadieno catalizada por **85**.<sup>201</sup>

En nuestro caso, hemos comenzado esta parte del trabajo reproduciendo la reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno reportada por Hayashi y colaboradores.<sup>201</sup> Los resultados son muy similares a los que obtenían ellos, con una relación diastereomérica *exo/endo* 4/1, siendo mayoritario el compuesto *exo*. La reducción de la mezcla de aductos con borohidruro sódico en metanol conduce a la mezcla de los correspondientes alcoholes, que tras purificación cromatográfica se analiza por HPLC utilizando una columna quiral para determinar los excesos enantioméricos, con una precisión del 0.6% *ee*. La enantioselectividad es mayor del 88% en los enantiómeros 2*S*,3*S* de ambos diastereómeros (Esquema 4.19), lo cual nos permite realizar la asignación precisa de cada pico del cromatograma de HPLC a cada enantiómero correspondiente.



**Esquema 4.19.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno.

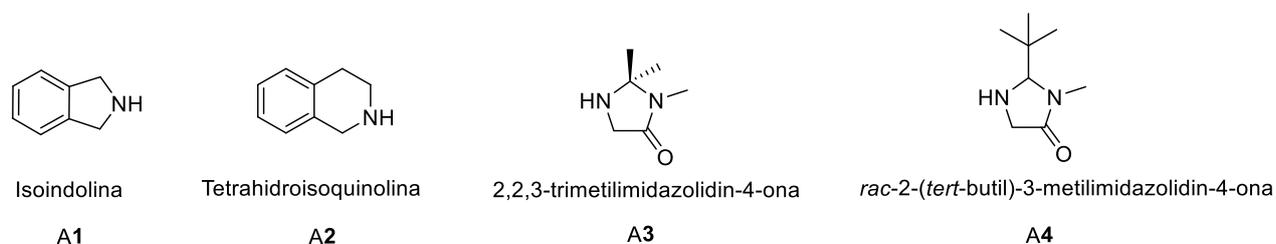
**Tabla 4.4.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el catalizador de Jørgensen-Hayashi (*S*) (**85**).

Catalizador (10 mol%)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	<i>ee</i> ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
Cat. Jørgensen-Hayashi ( <i>S</i> ) <sup>c</sup>	93	80/20	88 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/94 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

<sup>c</sup> Se adicionó 10 mol% de HClO<sub>4</sub>.

A continuación, se ha examinado la eficacia catalítica de las sales de *p*-toluensulfonatos de algunas de las aminas aquirales (**A1**, **A2**, **A3**) o quirales racémicas (**A4**) (Esquema 4.20) que se han utilizado junto con los *J*-agregados de *z*w-TPPS<sub>4</sub> en los experimentos de transferencia de quiralidad (Entradas 2-5, Tabla 4.5). Después de algunos experimentos, encontramos que, para una velocidad de reacción razonable, se tienen que usar soluciones relativamente concentradas de los reactivos (0.25 M en cinamaldehído) y 3 equivalentes molares de ciclopentadieno. La conversión más alta se obtuvo con un 30 mol% de *p*-toluensulfonato de isoindolina (**A1**) (Entrada 2, Tabla 4.5), y en las mismas condiciones, la tetrahidroisoquinolina (**A2**) fue mucho menos eficiente (conversión del 25% (Entrada 3, Tabla 4.5). Las imidazolidinonas de MacMillan **A3** y **A4** (racémicas) dieron una conversión del 50% después de tres días (Entradas 4, 5, Tabla 4.5).


**Esquema 4.20.** Aminas utilizadas como organocatalizadores.

Estas reacciones nos permiten establecer el límite de detección de  $\pm 0.6\%$  *ee* para este método de análisis, que corresponde al exceso enantiomérico máximo registrado para las muestras nominalmente racémicas de los alcoholes derivados de los aductos de Diels-Alder en varios experimentos.

Antes de realizar los experimentos de transferencia de quiralidad con nuestros sistemas catalíticos basados en *J*-agregados de porfirina, y teniendo en cuenta la aceleración de las reacciones de Diels-Alder tanto en “en agua”<sup>246,247</sup> como “con agua”,<sup>206</sup> realizamos la reacción en ausencia de cualquier catalizador, y encontramos una conversión máxima de 2% después de 3 días a temperatura ambiente (Entrada 1, Tabla 4.5).

**Tabla 4.5.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con las sales de *p*-toluensulfonatos de las aminas A1-A4.

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>
1	-	2	52/48
2	<b>A1</b> + ácido <i>p</i> -TsOH	75	70/30
3	<b>A2</b> + ácido <i>p</i> -TsOH	25	55/45
4	<b>A3</b> + ácido <i>p</i> -TsOH	50	57/43
5	<b>A4</b> + ácido <i>p</i> -TsOH	50	70/30

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

Seguidamente se ha procedido a realizar los experimentos de transferencia de quiralidad mediante los *J*-agregados de TPPS<sub>4</sub>. Los heteroagregados quirales iónicos [TPPS<sub>4</sub>·(amina)<sub>2</sub>] utilizados como catalizadores se obtuvieron directamente mediante la adición de dos equivalentes molares de la correspondiente amina secundaria utilizada como cocatalizador a una suspensión acuosa de zw-TPPS<sub>4</sub>. Se debe tener en cuenta que, en estas condiciones, el signo de sesgo quiral del agregado de porfirina utilizado como organocatalizador no se ve afectado por la agitación, ya que este es seleccionado cuando se realiza el proceso de RESE durante su proceso de autoensamblaje.

Primeramente, nos propusimos probar el efecto del *J*-agregado de zw-TPPS<sub>4</sub> únicamente en la cicloadición de Diels-Alder, sin adición de amina. En dos experimentos independientes (Entradas 1, 2, Tabla 4.6), encontramos un efecto de aceleración pequeño pero medible

(aproximadamente un 7% de conversión después de 3 días frente al 2% en la Entrada 1 de la Tabla 4.5). Además, Al contrario de las reacciones catalizadas por *p*-toluensulfonato de amina de las Entradas 2-5 en la Tabla 4.5, encontramos una pequeña preferencia por el diastereómero *endo* (42/58 *exo/endo*), y lo más importante, podemos observar que ambos diastereómeros se obtuvieron en forma escalémica, aunque con una pureza enantiomérica muy baja.

**Tabla 4.6.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con la zw-TPPS<sub>4</sub>.

Entrada	Catalizador (15 mol%)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>4</sub>	7	42/58	2.7 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/1.0 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2	zw-TPPS <sub>4</sub>	7	42/58	3.0 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/1.3 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

Para evaluar el efecto de las sales en la reacción, llevamos a cabo reacciones en las que la zw-TPPS<sub>4</sub> se generaba “*in situ*” en el medio de reacción, añadiendo 2 equivalentes (Entrada 1, Tabla 4.7) o 4 equivalentes (Entrada 2, Tabla 4.7) de HCl concentrado a soluciones acuosas de Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub> de la misma concentración que en las reacciones de la Tabla 4.6. De este modo, las cicloadiciones se efectúan en presencia de NaCl (30% en moles en la Entrada 1, 60% en moles en la Entrada 2, Tabla 4.7). Se pone de manifiesto un “efecto salino” (“salting out”) positivo en el rendimiento de la reacción (aumento del 7% al 14%), consistente con la presencia de interacciones hidrófobas estabilizadoras en el estado de transición.<sup>247</sup> Los excesos enantioméricos de los diastereómeros *exo*, al hacer uso de la zw-TPPS<sub>4</sub> así como de la Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>, son más altos que las de los isómeros *endo* correspondientes. Estos experimentos respaldan nuestra idea de que los *J*-agregados de zw-TPPS<sub>4</sub> podrían considerarse como ácidos sulfónicos supramoleculares quirales, y nuestro siguiente paso ha sido el de examinar la posibilidad de una transferencia de quiralidad más eficiente en un escenario de tipo ACDC, en el cual el *J*-agregado de zw-TPPS<sub>4</sub> proporcionaría el contraanión quiral del ion iminio  $\alpha,\beta$ -insaturado generado a partir de cinamaldehído y el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(amina)<sub>2</sub>].

**Tabla 4.7.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el catalizador generado a partir de Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub> y ácido clorhídrico.

Entrada	Catalizador (15 mol%)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1 <sup>c</sup>	Na <sub>4</sub> TPPS <sub>4</sub> + 30 mol% HCl	14	43/57	1.4 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/0.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2 <sup>d</sup>	Na <sub>4</sub> TPPS <sub>4</sub> + 60 mol% HCl	13	40/60	4.4 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/0.7 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

<sup>c</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>4</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolénicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con HCl conc. (0.15 mmol). <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>4</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolénicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con HCl conc. (0.30 mmol).

En primer lugar, se ha realizado la reacción de Diels-Alder en presencia de un 15% en moles de los heteroagregados de [TPPS<sub>4</sub>·(isoindolina)<sub>2</sub>] preparados "in situ" mediante la adición de 2 equivalentes molares de isoindolina (**A1**) a una suspensión agitada del homoagregado de zw-TPPS<sub>4</sub> en agua. En tres experimentos (Entradas 1-3 en la Tabla 4.8), el rendimiento de la mezcla de aductos de Diels-Alder varía del 22% al 43%, y son claramente más altos que los obtenidos usando la zw-TPPS<sub>4</sub> únicamente (Tabla 4.6). En estas condiciones, se observa una ligera preferencia por la formación del aducto *exo* (57/43 *exo/endo* aprox.). Solo en un experimento (Entrada 3, Tabla 4.8) ambos diastereoisómeros se han obtenido con una pureza enantiomérica similar. Cuando los *J*-agregados de TPPS<sub>4</sub> se prepararon agregando una cantidad controlada de HCl a una solución de la sal tetrasódica de TPPS<sub>4</sub>, de modo que el NaCl estaba presente en el medio de reacción (Entradas 4, 5, Tabla 4.8), no se ha observado el "efecto salino" en el rendimiento de la reacción, y no se observaron cambios significativos en los excesos enantioméricos de los aductos. Esto podría explicarse suponiendo que, incluso en presencia de aniones de cloruro en el medio, el intermedio iminio permanece en la proximidad de los aniones sulfonato en la superficie del *J*-agregado, de modo que está menos expuesto al disolvente.

**Tabla 4.8.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(**A1**)<sub>2</sub>]

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + <b>A1</b>	30	55/45	0.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/1.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + <b>A1</b>	43	58/42	0.1 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/0
3	zw-TPPS <sub>4</sub> + <b>A1</b>	22	57/43	2.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.3 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
4 <sup>c</sup>	zw-TPPS <sub>4</sub> (NaCl) + <b>A1</b>	37	57/43	1.2 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
5 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>4</sub> (NaCl) + <b>A1</b>	18	55/45	0.6 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/2.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

<sup>c</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>4</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolenínicos) fue generado *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con HCl conc. (0.15 mmol). <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>4</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolenínicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con HCl conc. (0.30 mmol).

La eficiencia catalítica del heteroagregado derivado de tetrahidroisoquinolina [TPPS<sub>4</sub>·(**A2**)<sub>2</sub>] (Entradas 1, 2, Tabla 4.9) ha sido, como se esperaba, de los rendimientos comparativos de **A1** y **A2** en las Entradas 2 y 3 en la Tabla 4.5, mucho más baja que el del heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(**A1**)<sub>2</sub>]. Por otro lado, vale la pena señalar que tanto los aductos *exo* como los *endo* se han obtenido claramente de forma no racémica (1.3-3.4% ee).

**Tabla 4.9.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(A2)<sub>2</sub>]

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + A2	10	50/50	3.4 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/1.3 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + A2	4	52/48	1.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

Se han obtenido resultados notables con la imidazolidinona aquiral A3 (Entradas 1, 2, Tabla 4.10). En el experimento resumido en la Entrada 2 (Tabla 4.10), que tuvo lugar con una conversión del 29%, el aducto *endo*-(2*R*,3*R*) se obtuvo con una enantioselectividad del 5.9% y el *exo*-(2*S*,3*S*) con un 3.9%.

**Tabla 4.10.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(A3)<sub>2</sub>].

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	10	58/42	1.8 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/2.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	29	55/45	3.9 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/5.9 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

Cuando se ha utilizado la imidazolidinona quiral, racémica A4 para preparar el heteroagregado, se ha obtenido una mayor dispersión tanto en la conversión (11-33%) como en purezas enantioméricas (0.4-4.0% ee) (Entradas 1-3, Tabla 4.11).

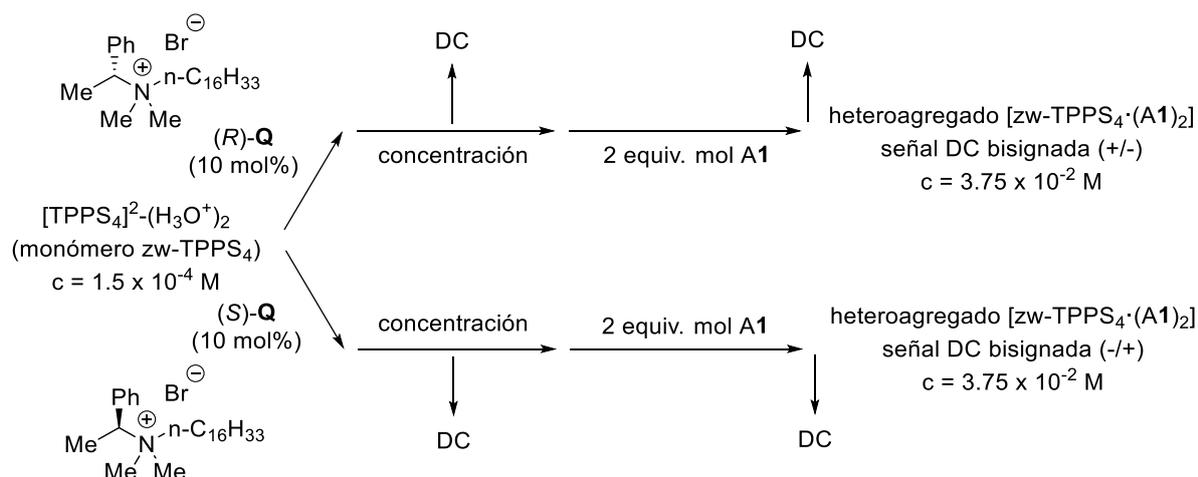
**Tabla 4.11.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(A4)<sub>2</sub>].

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>a</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	33	71/29	2.8 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/0.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	14	69/31	0.9 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.5 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
3	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	11	76/24	0.4 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/4.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

En resumen, se han obtenido productos ópticamente activos con excesos enantioméricos mayores del 0.6% para al menos uno de los dos aductos de Diels-Alder diastereoméricos en 15 de los 16 experimentos realizados en presencia de agregados basados en TPPS<sub>4</sub>. Con respecto al sentido de la inducción quiral en estas reacciones catalizadas, la distribución de la configuración absoluta de los principales enantiómeros de los aductos muestra un sesgo significativo respecto al puramente estocástico, y parece que hay (teniendo en cuenta solo las muestras con una enantioselectividad mayor del 0,8%) una preferencia estadística 2:1 para los pares *exo*-(2*R*,3*R*)/*endo*-(2*S*,3*S*) sobre otras combinaciones. Esto constituye una evidencia directa de la quiralidad intrínseca de las muestras de los *J*-agregados.

Una prueba definitiva de la existencia de transferencia de quiralidad del catalizador a un exceso enantiomérico de los aductos de reacción requeriría la observación de una correlación inequívoca entre el signo de quiralidad supramolecular de los heteroagregados y los excesos enantioméricos de los aductos de Diels-Alder. Sin embargo, las altas concentraciones de zw-TPPS<sub>4</sub> necesarias para realizar las reacciones de Diels-Alder organocatalizadas ( $3.75 \times 10^{-2}$  M), no solo no permiten que el resultado del signo quiral del proceso de autoensamblaje de la porfirina mediante RESE se pueda determinar de manera fiable mediante espectroscopia de DC, sino que se sabe que, inevitablemente, están predispuestos siempre al mismo signo quiral.<sup>63</sup> Después de unos ensayos, nos complació encontrar que, en presencia de pequeñas cantidades de cualquiera de los enantiómeros de una sal de amonio cuaternario quiral, (*R*)- o (*S*)-*N,N*-dimetil-*N*-hexadecil-*N*-(1-fenil)etilamonio), (*R*)- o (*S*)-**Q**, la quiralidad supramolecular de los homoagregados de zw-TPPS<sub>4</sub> obtenidos por concentración de una solución acuosa diluida de zw-TPPS<sub>4</sub> monomérica podían seleccionarse a voluntad (como lo demuestran los signos de los espectros de DC bisignado) mientras se preservan las condiciones de ACDC requeridas para la enantioselectividad de la reacción, y que esta quiralidad se mantiene después de la adición de 2 equivalentes molares de isoindolina **A1** para formar el heteroagregado [zw-TPPS<sub>4</sub>·(**A1**)<sub>2</sub>] final (Esquema 4.21).



**Esquema 4.21.** Selección del signo quiral del heteroagregado [zw-TPPS<sub>4</sub>·(**A1**)<sub>2</sub>] por medio de una sal de amonio cuaternario.

Los resultados experimentales obtenidos para la reacción de Diels-Alder acuosa mediada por isoindolina siguiendo este enfoque se presentan en la Tabla 4.12. De hecho, los valores de *ee*

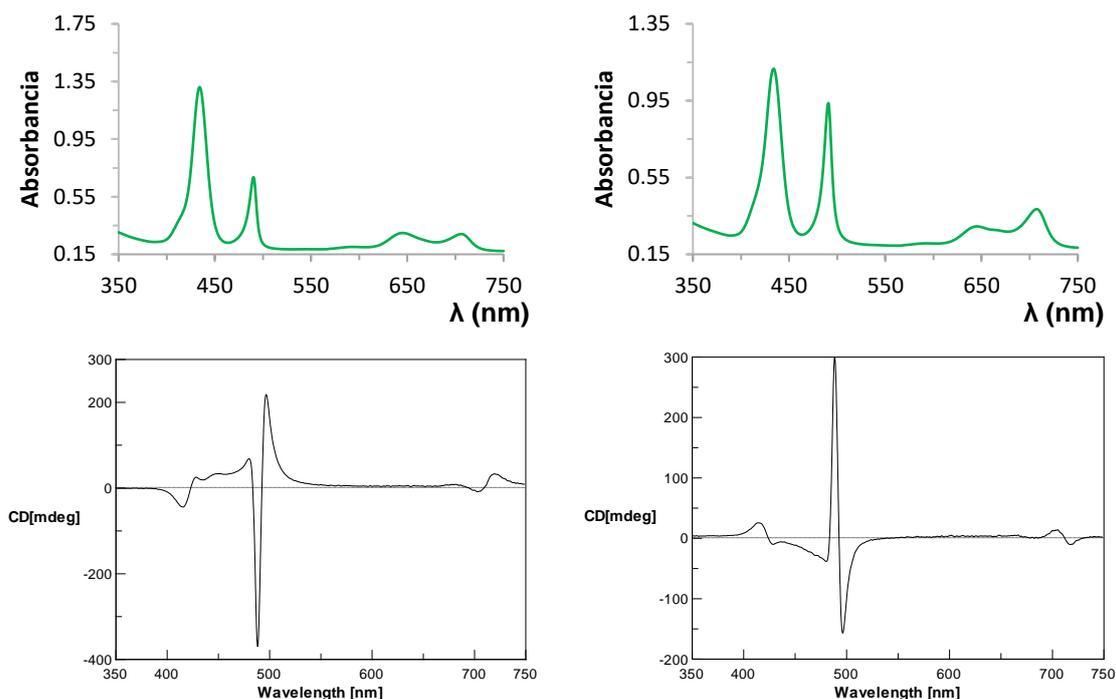
medidos en tres pares diferentes de experimentos (Entradas 2-4, Tabla 4.12) muestran consistentemente la misma correlación, de modo que los agregados que muestran un espectro de DC bisignado (+/-) (leyendo desde longitudes de onda mayores a menores) (Entradas 2a, 3a y 4a, Tabla 4.12) conducen a la formación preferencial de pares *exo*-(2*R*,3*R*)/*endo*-(2*S*,3*S*), mientras que los que muestran un bisignado (-/+) en el espectro de DC (las Entradas 2b, 3b y 4b, Tabla 4.12) conducen a la formación preferencial de los pares contrarios, *exo*-(2*S*,3*S*)/*endo*-(2*R*,3*R*). Cuando la reacción se lleva a cabo con la sustitución del agregado de zw-TPPS<sub>4</sub> por dos equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico (Entradas 1a y 1b, Tabla 4.12), solo se obtuvieron mezclas racémicas (*ee* < 0,6%) de los diastereómeros. Este experimento en blanco demuestra que el catión de amonio cuaternario quiral por sí mismo no tiene ningún efecto sobre la enantioselectividad de la reacción organocatalizada en ausencia del agregado supramolecular. En conjunto, estos resultados sugieren fuertemente que la enantioselectividad de la reacción se puede atribuir únicamente a la quiralidad supramolecular de los heteroagregados catalíticos.

**Tabla 4.12.** Correlación entre el *ee* de los aductos de Diels-Alder obtenidos en la reacción entre (*E*-cinamaldehído y ciclopentadieno y la quiralidad supramolecular de los heteroagregados [TPPS<sub>4</sub>·(A1)<sub>2</sub>] usados como organocatalizadores.

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Selector quiral <sup>a</sup>	Señal de DC <sup>b</sup>	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> ( <i>exo/endo</i> ) <sup>d</sup> ± 0.6%
1a	á. <i>p</i> -TsOH + A1	( <i>R</i> )- <b>Q</b>	∅	32	60/40	0
1b	á. <i>p</i> -TsOH + A1	( <i>S</i> )- <b>Q</b>	∅	19	54/46	0
2a	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>R</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (+/-)	27	59/41	5.5 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/2.7 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2b	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>S</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (-/+)	36	60/40	1.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.1 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
3a	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>R</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (+/-)	24	58/42	3.7 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/1.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
3b	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>S</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (-/+)	28	55/45	4.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/1.6 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
4a	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>R</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (+/-)	25	57/43	1.0 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )/2.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
4b	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	( <i>S</i> )- <b>Q</b>	Bisignada (-/+)	33	56/44	2.6 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.2 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )

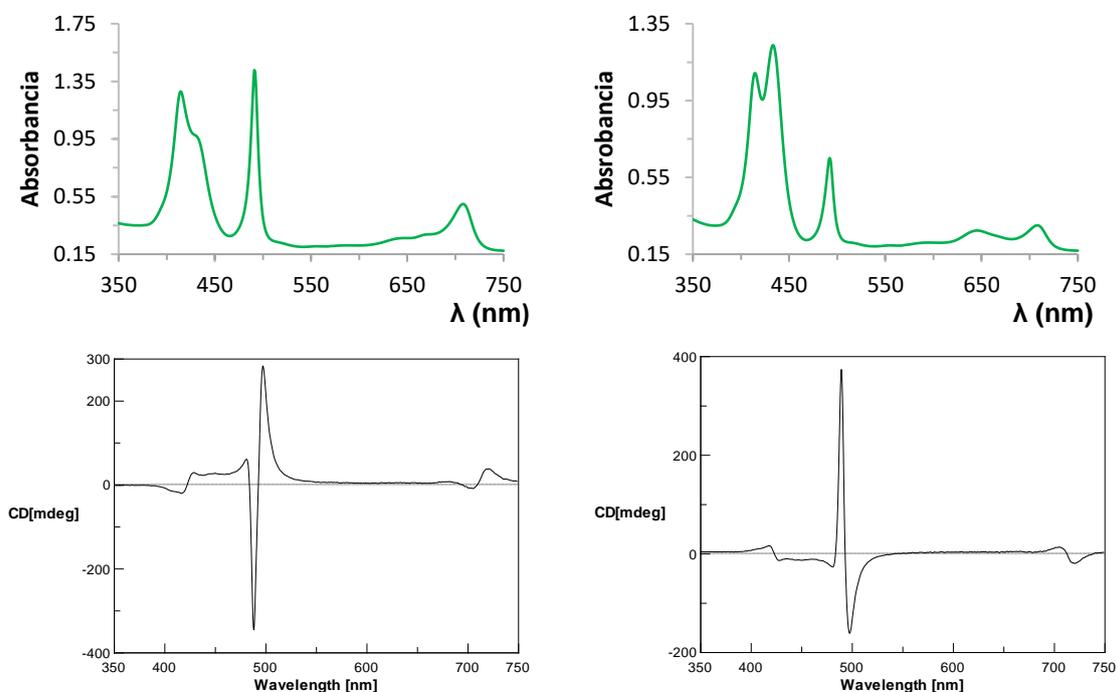
<sup>a</sup> Relación molar 1:10 de uno de los enantiómeros del compuesto **Q** y la zw-TPPS<sub>4</sub>. <sup>b</sup> Señal de DC del excitón acoplado bisignado a 490 nm correspondientes al *J*-agregado de zw-TPPS<sub>4</sub> en el heteroagregado zw-TPPS<sub>4</sub>·(A1)<sub>2</sub>, la señal se reporta de longitudes de onda mayores a menores. <sup>c</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH.

En la Figura 4.5 se pueden observar los espectros UV-visible y de DC registrados durante el proceso de agregación, antes de alcanzar la concentración final, de los experimentos correspondientes a las Entradas 2a y 2b de la Tabla 4.12 (véase Apéndice para el resto de experimentos 3 y 4). Todos los espectros de DC fueron realizados para poder establecer o no una correlación entre la señal de dicroísmo bisignada registrada de los agregados quirales y los excesos enantioméricos medidos en los productos de reacción.



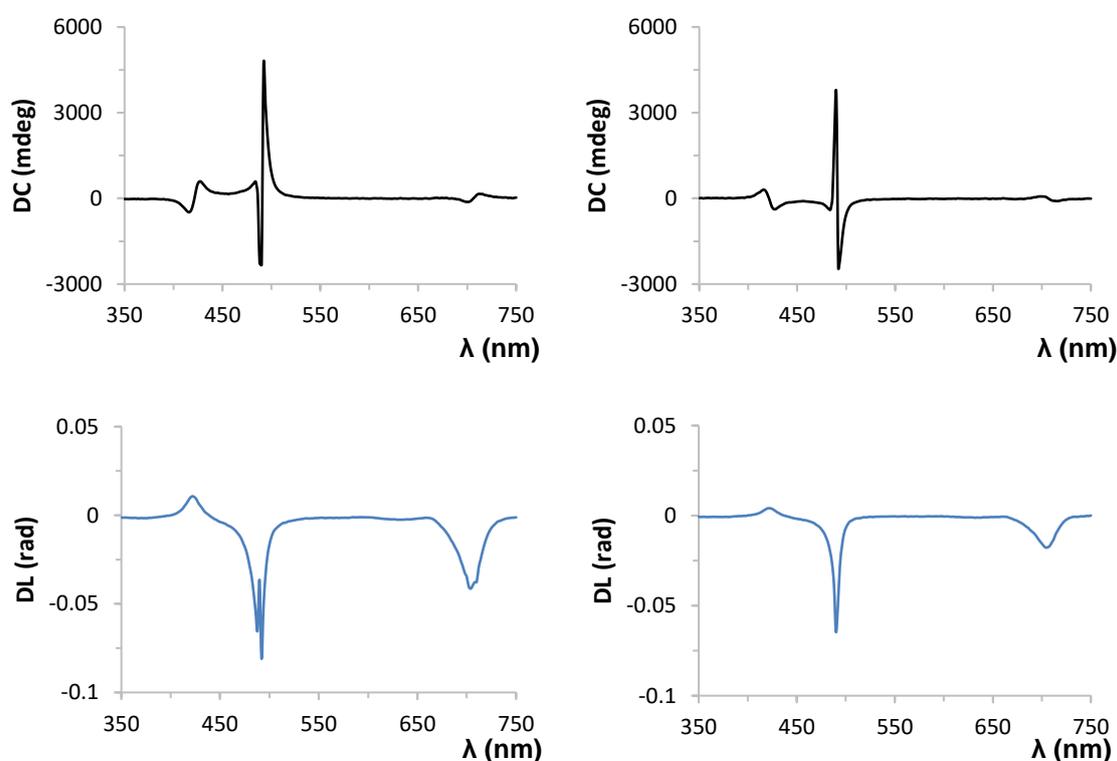
**Figura 4.5.** Espectros UV-visible y de DC de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

En la Figura 4.6 se observa como la adición de dos equivalentes de isoindolina sobre las muestras anteriores no varía el signo de la señal de dicroísmo bisignada y por lo tanto, se mantiene la quiralidad una vez formados los heteroagregados catalíticos.



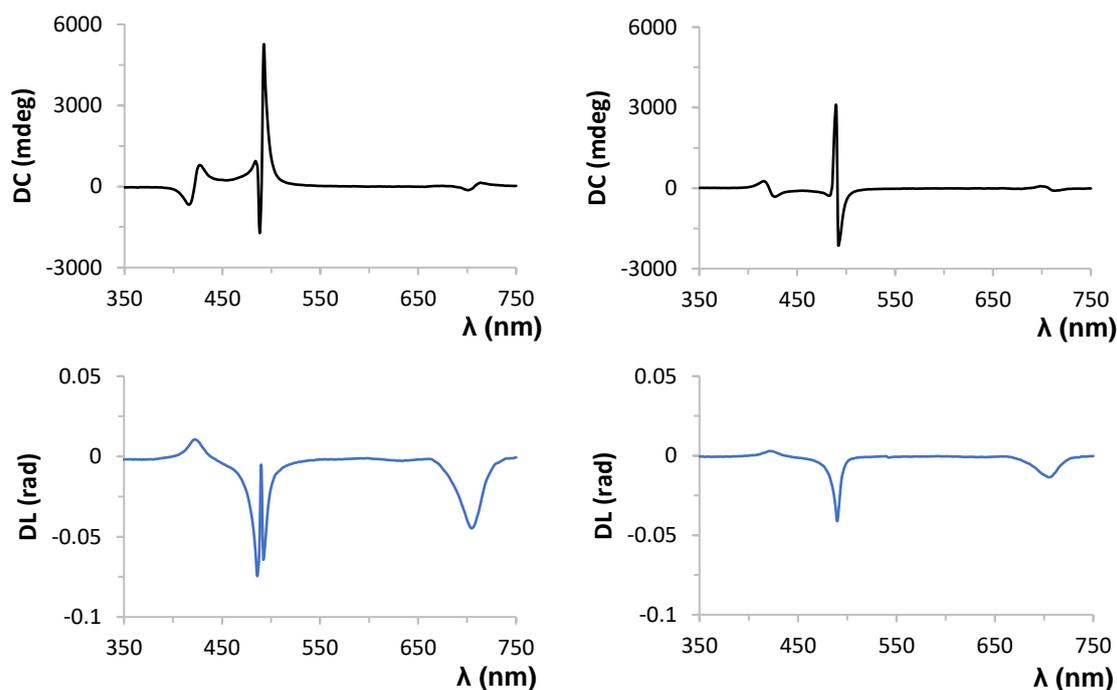
**Figura 4.6.** Espectros UV-visible y de DC de las muestras anteriores tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina sobre las soluciones previamente concentradas de zw-TPPS<sub>4</sub> en presencia del selector *R* (izquierda) o *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

Cuando las muestras fueron analizadas mediante un espectrofotómetro de Matriz de Mueller<sup>248,249</sup> se detectaron contribuciones importantes de dicroísmo lineal. De todos modos, se revela una componente real de dicroísmo circular, en acuerdo con los resultados obtenidos con un espectrofotómetro convencional. A pesar de la dificultad de medir los espectros de DC de estas muestras, debida a la alta concentración, el procedimiento optimizado desarrollado para seleccionar la quiralidad final de los agregados de zw-TPPS<sub>4</sub> nos permitió monitorear la quiralidad de las muestras durante el proceso de agregación, y así pudimos medir los espectros de DC a diluciones superiores. En la Figura 4.7 se observan los espectros de DC y DL de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub>, extraídas durante el proceso de agregación en presencia de los selectores quirales *R* o *S*. Se puede ver como cada selector quiral induce una señal de dicroísmo de signo determinado y la presencia de una contribución lineal en los máximos de absorción de los agregados correspondientes.



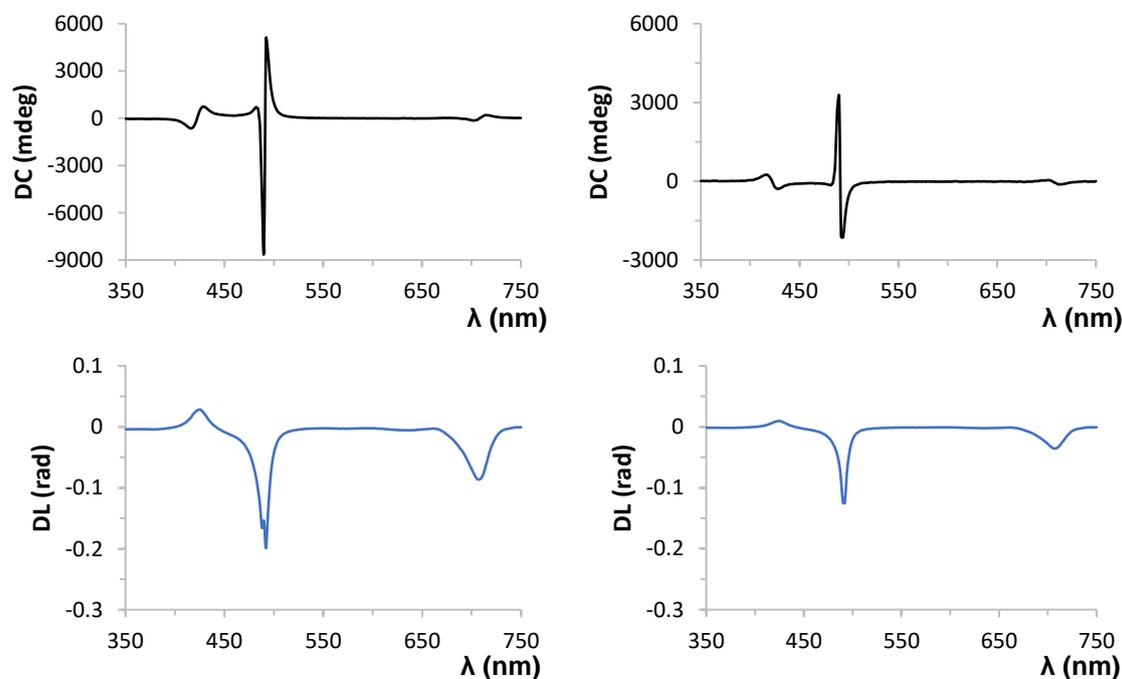
**Figura 4.7.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) por polarimetría de matriz de Mueller de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

A su vez se comprobó que la adición de una cantidad equivalente a la inicial (10 mol% respecto a la porfirina) del selector quiral de signo opuesto a una muestra ya concentrada no varía la señal de dicroísmo circular previa. La quiralidad es determinada durante el proceso de RESE durante la concentración de las muestras desde especies monoméricas en el momento de la agregación, una vez formados los agregados con una quiralidad determinada no cambia por la presencia del selector de quiralidad inversa (Figura 4.8).



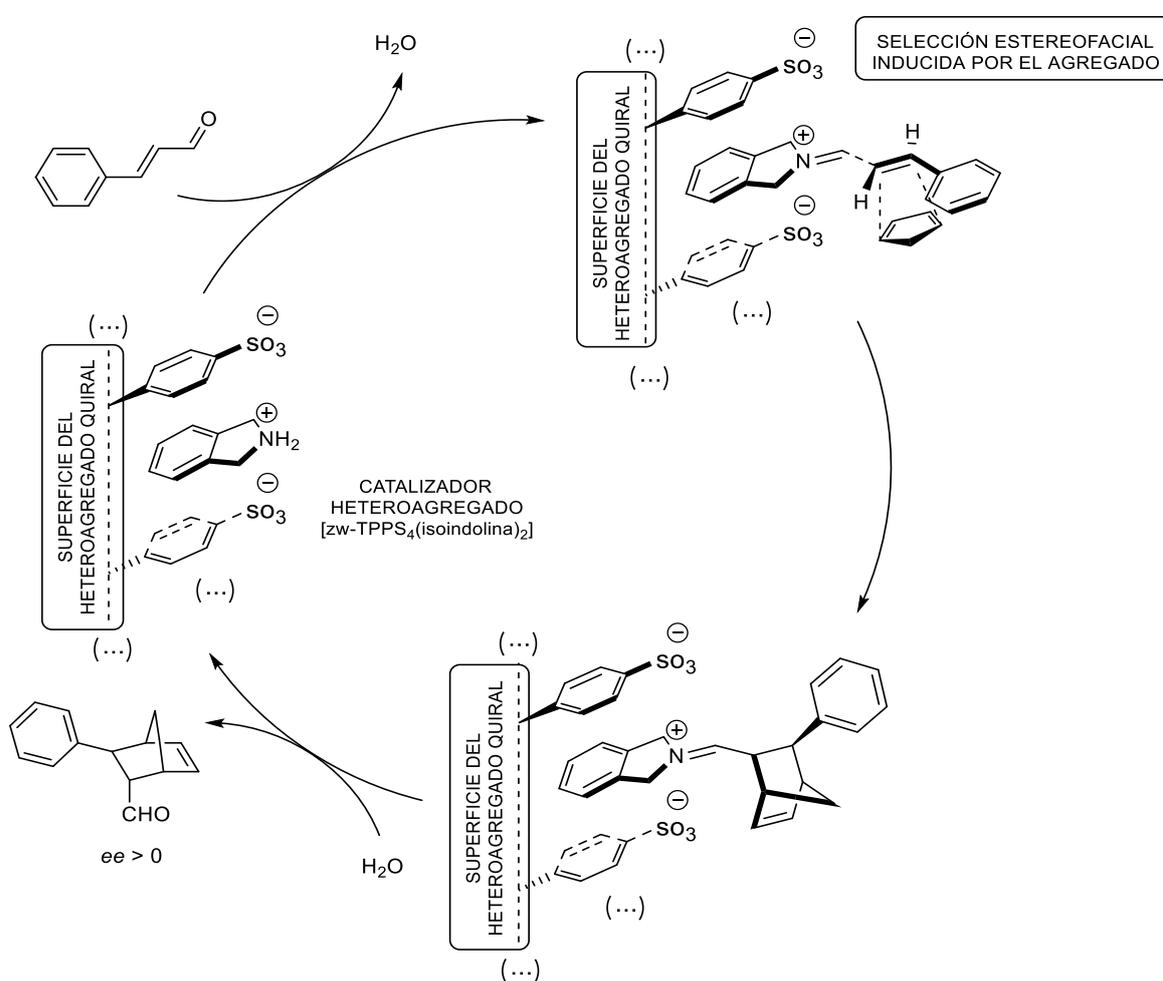
**Figura 4.8.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) por polarimetría de matriz de Mueller de las muestras anteriores, a las que se ha añadido el selector quiral contrario en la misma cantidad (10 mol% respecto a la porfirina). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

Por último, la adición de dos equivalentes de isoindolina (Figura 4.9) a las muestras anteriores mantiene el mismo signo de quiralidad obtenido previamente, demostrando así la posibilidad de transferencia de quiralidad mediante una estrategia de Catálisis Dirigida por Contraión Asimétrico.



**Figura 4.9.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) por polarimetría de matriz de Mueller de las muestras anteriores, a las que se ha añadido 2 equivalentes de isoindolina con respecto a la porfirina. Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

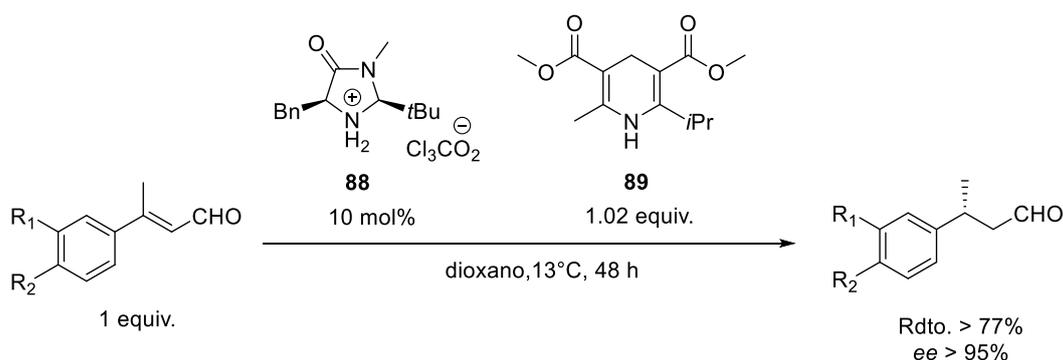
En el Esquema 4.22 se puede ver una representación esquemática de la transferencia de quiralidad desde el agregado porfirínico a un sistema molecular discreto a través de la reacción organocatalizada de Diels-Alder *vía* ion iminio, utilizando una amina quiral junto con el agregado de la porfirina zwitteriónica TPPS<sub>4</sub> como contraanión quiral. La reacción tiene lugar en las proximidades de la superficie del heteroagregado quiral, mediante interacciones electrostáticas el ion iminio se dispone en las proximidades de los grupos sulfonatos, produciéndose una selección estereofacial inducida por el agregado porfirínico, dando lugar a aductos de Diels-Alder no racémicos. El ciclo catalítico comienza con el catión isoindolinio entre los grupos sulfonatos del agregado, posteriormente la condensación con (*E*)-cinamaldehído conduce a la formación del ion iminio insaturado. Tras la cicloadición con ciclopentadieno, la hidrólisis del ion iminio libera el producto y regenera el catalizador.



**Esquema 4.22.** Representación esquemática de la transferencia de quiralidad *vía* ACDC en el ciclo organocatalítico de la reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno catalizada por el heteroagregado [zw-TPPS<sub>4</sub>·(isoindolina)<sub>2</sub>].

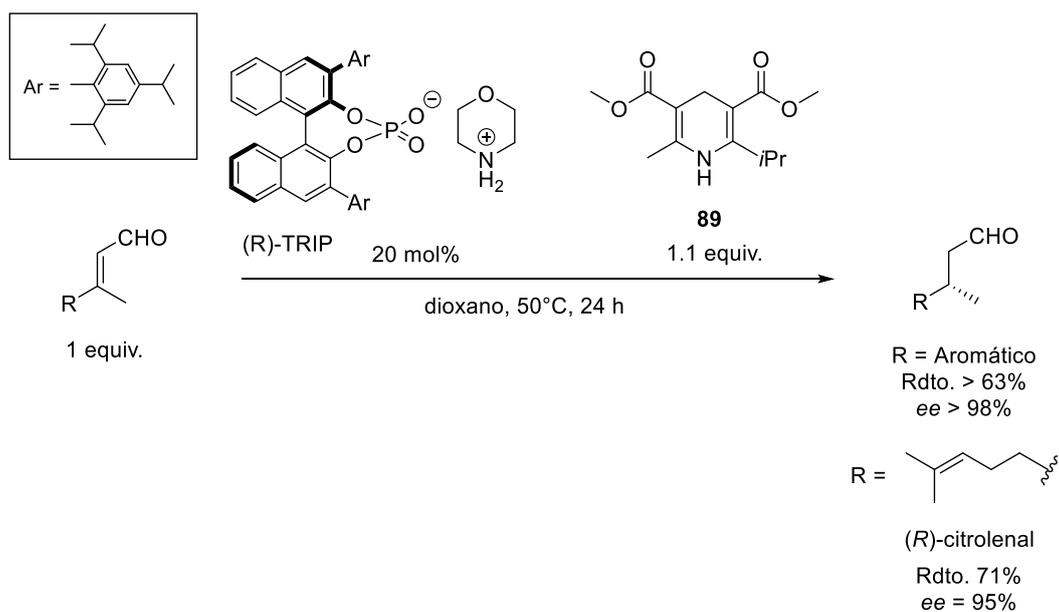
### 4.3. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA MEDIANTE CATÁLISIS ACDC

En 2005 List y colaboradores<sup>168</sup> desarrollaron la hidrogenación organocatalizada asimétrica de aldehídos  $\beta,\beta$ -disustituídos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante un mecanismo de transferencia de hidrógeno (Esquema 4.23), haciendo uso de la sal de la imidazolidinona de MacMillan **88** junto con la dihidropiridina **89** (éster de Hantzsch). Comparando una serie de aldehídos como sustratos obtenían rendimientos mayores del 77% y una enantioselectividad mayor del 95% en todos los casos. Además, la reacción es enantioconvergente, tanto usando el enantiómero *E* como el *Z* del aldehído se obtiene el mismo enantiómero como producto.



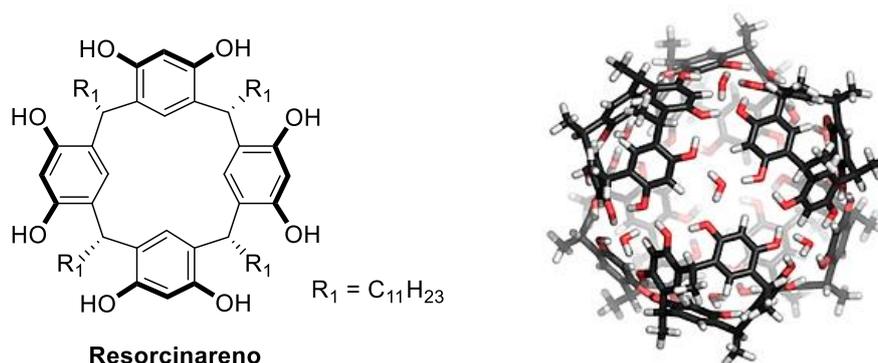
**Esquema 4.23.** Hidrogenación por transferencia de hidrógeno de aldehídos  $\beta,\beta$ -disustituídos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante organocatálisis asimétrica con imidazolidinona **88** y dihidropiridina **89**.<sup>168</sup>

Posteriormente hacían uso de una estrategia ACDC en el mismo tipo de reacción (Esquema 4.24),<sup>169</sup> utilizando en este caso como catalizador una sal estructurada en morfolina (amina aquiral) y un ácido fosfórico quiral, el (*R*)-TRIP. El uso de este catalizador les permitía obtener buenos resultados de rendimientos y enantioselectividades con un amplio rango de enales.



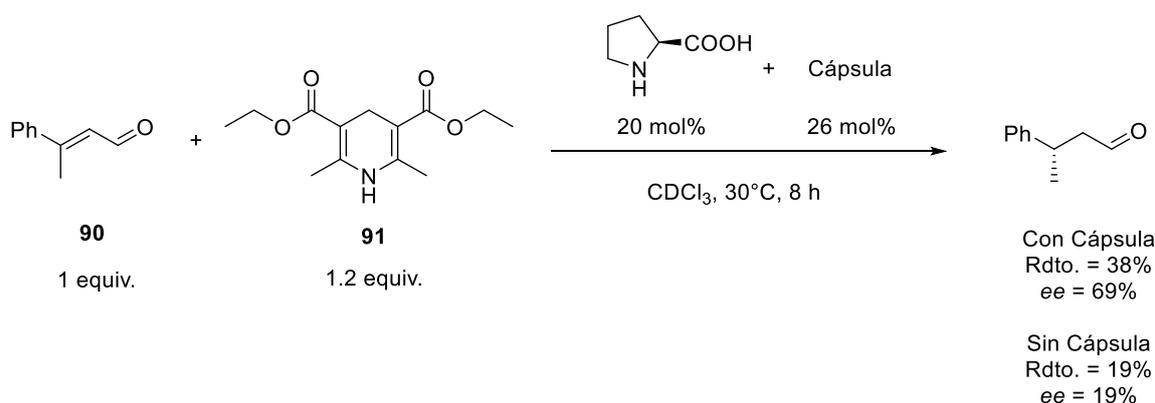
**Esquema 4.24.** Hidrogenación por transferencia de hidrógeno de aldehídos  $\beta,\beta$ -disustituídos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante catálisis ACDC.<sup>169</sup>

Recientemente Tiefenbacher y colaboradores<sup>250</sup> reportaban el uso de cápsulas supramoleculares formadas por especies autoensamblantes de resorcinareno (Esquema 4.25) en combinación con la catálisis *vía* ion iminio en un trabajo sobre la hidrogenación por transferencia de enales  $\beta,\beta$ -disustituídos. La adición de cantidades catalíticas de compuesto supramolecular aumenta el exceso enantiomérico de los productos formados. Tras realizar reacciones de control razonaban que la reacción se lleva a cabo en el interior de la cápsula. La interacción no covalente de la especie supramolecular junto a la catálisis *vía* ion iminio es el responsable del aumento de la estereoselectividad. Sus estudios cinéticos concluyen que el paso determinante de la velocidad de reacción es el suministro de hidruro al sustrato.



**Esquema 4.25.** Estructura de resorcinareno (izquierda) y cápsula supramolecular formada por autoensamblaje (derecha). La cápsula está formada por 6 unidades de resorcinareno y 8 moléculas de agua.

El uso de la prolina como catalizador junto con el compuesto supramolecular anterior da lugar a un aumento de la enantioselectividad de la reacción en un 53% con el aldehído **90** como sustrato y con la dihidropiridina **91** como fuente de hidruro (Esquema 4.26). El ensayo con otros aldehídos similares proporciona aumentos enantioméricos entre el 9% y el 92%. La influencia del complejo supramolecular es debida a interacciones electrostática, así como a interacciones de tipo  $\pi$ .

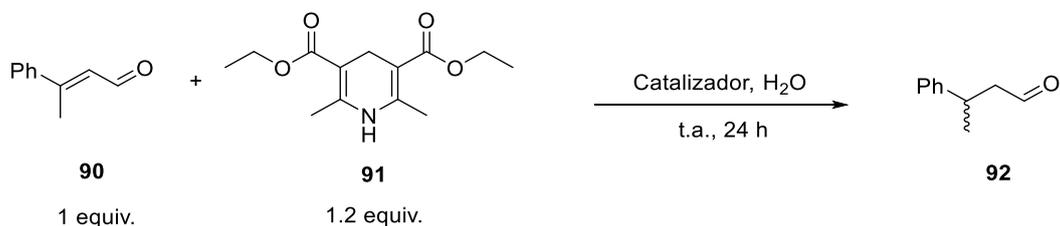


**Esquema 4.26.** Hidrogenación por transferencia de **90** mediante organocatálisis asimétrica con L-prolina, dihidropiridina **91** y la cápsula supramolecular.<sup>250</sup>

A la luz de los resultados obtenidos en la cicloadición de Diels–Alder, nos propusimos explorar la posibilidad de transferencia de quiralidad “arriba-abajo” en este tipo de reacciones, aunque la ausencia de precedentes en medio acuoso introducía una severa dificultad adicional.

En nuestro caso hemos estudiado la posibilidad de utilizar los heteroagregados supramoleculares quirales formados por la TPPS<sub>4</sub> junto con la isoindolina (A1) o las imidazolidinonas A3 y A4, como organocatalizadores quirales en la hidrogenación por transferencia del compuesto **90** (Esquema 4.27), un aldehído  $\beta,\beta$ -disustituido  $\alpha,\beta$ -insaturado, en reacción con la dihidropiridina **91**, mediante un mecanismo de catálisis dirigido por contraanión quiral.

Los resultados muestran que con isoindolina (A1) la reacción transcurre con un 41% de rendimiento en un día, si bien no se aprecia enantioselectividad en la reacción (Entrada 4, Tabla 4.13). En el caso de la imidazolidinona A3 la reacción es muy lenta, obteniéndose un 2% de producto **92** tras un día de reacción (Entrada 5, Tabla 4.13), el cual se obtiene de forma racémica. Con respecto al heteroagregado formado con la imidazolidinona A4, este muestra una lenta reactividad, obteniéndose un 7% de rendimiento tras un día de reacción, con los productos en forma racémica (Entrada 6, Tabla 4.13). Para tener una base con la que poder comparar estos resultados se ha ensayado la reacción con isoindolina y ácido *p*-toluensulfónico (Entradas 1, 2, Tabla 4.13), proporcionando resultados similares al uso de la porfirina, si bien con rendimientos más bajos. También se ha ensayado la reacción con la imidazolidinona A4, adicionando ácido trifluoroacético (Entrada 3, Tabla 4.13). En este caso la reacción transcurre de forma cuantitativa en un día.



**Esquema 4.27.** Hidrogenación por transferencia *vía* catálisis ACDC.

**Tabla 4.13.** Hidrogenación por transferencia catalizada por la Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>.

Entrada	Catalizador (20 mol% amina)	Rendimiento (%)
1 <sup>a</sup>	á. <i>p</i> -TsOH + A1	16
2	á. <i>p</i> -TsOH + A1	29
3 <sup>b</sup>	TFA + A4	100
4 <sup>c,d</sup>	zw-TPPS <sub>4</sub> (NaCl) + A1	41
5 <sup>c,d</sup>	zw-TPPS <sub>4</sub> (NaCl) + A3	2
6 <sup>c,d</sup>	zw-TPPS <sub>4</sub> (NaCl) + A4	7

<sup>a</sup> DCM como disolvente. <sup>b</sup> H<sub>2</sub>O/THF (1/0.1) como disolvente. <sup>c</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>4</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolénicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.1 equiv.) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0.2 equiv.). <sup>d</sup> Se adicionan 2 equivalentes de amina por cada equivalente de Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que no se aprecia transferencia de quiralidad en la reacción de hidrogenación por transferencia, en este caso los agregados quirales no han actuado como contraaniones quirales mediante un mecanismo de Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico. A la luz de estos resultados totalmente negativos, decidimos no proseguir esta línea de investigación.

#### 4.4. ADICIONES DE MICHAEL DE NITROACETATO SOBRE ENALES MEDIANTE CATÁLISIS ACDC

En esta parte del trabajo se ha tratado de realizar una transferencia de quiralidad “arriba-abajo”, mediante Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico, esta vez en una reacción organocatalizada de Michael *vía* ion iminio, exactamente en la adición de nitroacetato de etilo sobre (*E*)-cinamaldehído y crotonaldehído.

Se ha comenzado ensayando la adición sobre (*E*)-cinamaldehído (Esquema 4.28). Las reacciones han sido ensayadas con los heteroagregados formados con la zw-TPPS<sub>4</sub> y la isoindolina (A1), así como las imidazolidinonas A3 y A4. En el caso de la isoindolina (Entradas 1, 2, Tabla 4.14), la reacción muestra rendimientos del 40% y 51% en dos reacciones realizadas. La relación diastereomérica es de 1/1.1. Los resultados de HPLC quiral muestran que en este caso los productos se obtienen de forma racémica, no se observa transferencia de quiralidad del heteroagregado supramolecular. Con la imidazolidinona A3 los rendimientos son del 78% y 95% (Entradas 3, 4, Tabla 4.14), con una diastereoselectividad igual que en el caso anterior y sin excesos enantioméricos en los productos. Con la imidazolidinona A4 la reacción muestra rendimientos cuantitativos, la misma relación diastereomérica 1/1.1 y no se observa transferencia de quiralidad (Entradas 5, 6, Tabla 4.14).



**Esquema 4.28.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre (*E*)-cinamaldehído.

**Tabla 4.14.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre (*E*)-cinamaldehído ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(AX)<sub>2</sub>].

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	40	1/1.1
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	51	1/1.1
3	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	78	1/1.1
4	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	95	1/1.1
5	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	100	1/1.1
6	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	100	1/1.1

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

También ha sido ensayada la adición de nitroacetato de etilo sobre crotonaldehído (Esquema 4.29). Del mismo modo que en el caso anterior la reacción ha sido realizada con los heteroagregados formados por zw-TPPS<sub>4</sub> e isoindolina y las imidazolidinonas **A3** y **A4**. Los resultados son similares a los obtenidos en la reacción anterior. Con isoindolina se obtienen rendimientos del 91% y 100% (Entradas 1, 2, Tabla 4.15). La diastereoselectividad es muy baja, con una dr aproximadamente 1/1.1. La enantioselectividad de la reacción es nula, no se observan excesos enantioméricos. Con la imidazolidinona **A3** (Entradas 3-6, Tabla 4.15) se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos y una relación diastereomérica 1/1.3 – 1/1.4. No se observan excesos enantioméricos en los productos. La imidazolidinona **A4** muestra rendimientos prácticamente cuantitativos también (Entradas 7, 8, Tabla 4.15), una diastereoselectividad similar a la del resto de reacciones y una nula enantioselectividad.



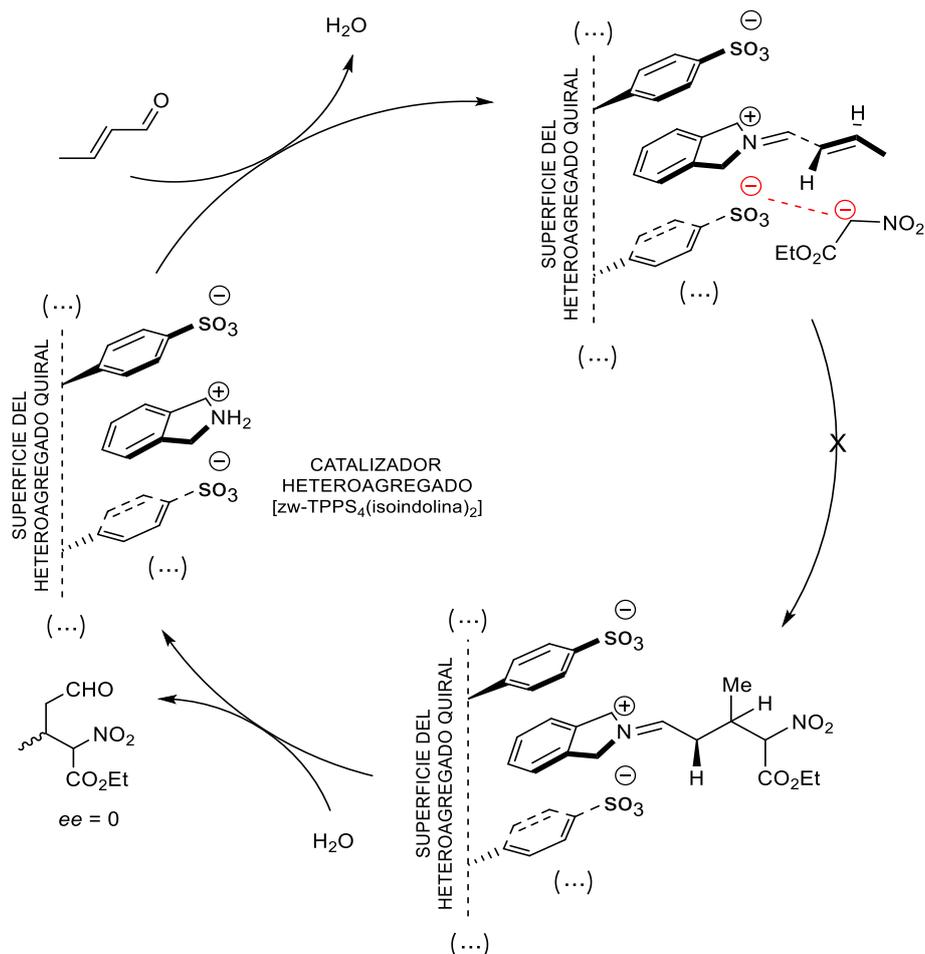
**Esquema 4.29.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre crotonaldehído.

**Tabla 4.15.** Adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre crotonaldehído ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>4</sub>·(AX)<sub>2</sub>].

Entrada	Catalizador (30 mol% amina)	Rendimiento (%)	dr <sup>a</sup>
1	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	91	1/1.2
2	zw-TPPS <sub>4</sub> + A1	100	1/1.1
3	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	98	1/1.3
4	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	100	1/1.4
5	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	99	1/1.3
6	zw-TPPS <sub>4</sub> + A3	99	1/1.4
7	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	99	1/1.1
8	zw-TPPS <sub>4</sub> + A4	100	1/1.2

<sup>a</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

Una explicación a los resultados obtenidos en la adición de nitroacetato de etilo sobre enales *vía* catálisis ACDC es que en este caso no se observa transferencia de quiralidad “arriba-abajo” debido a que el nucleófilo que realiza el ataque sobre el carbono  $\beta$  de la imina  $\alpha,\beta$ -insaturada es aniónico y no puede aproximarse debido a la repulsión electrostática existente entre las cargas negativas de los grupos sulfonatos de la porfirina y el nucleófilo (Esquema 4.30). La reacción tendrá lugar preferentemente por colapso de un par iónico en la solución.



**Esquema 4.30.** Representación esquemática del impedimento por repulsiones electrostáticas de la transferencia de quiralidad *vía* ACDC en el ciclo organocatalítico de la adición de Michael de nitroacetato de etilo sobre crotonaldehído.

## CONCLUSIONES CAPÍTULO 4

Los experimentos resumidos en la Tabla 4.12 permiten concluir que:

- El signo de quiralidad de los agregados de la forma ácida de TPPS<sub>4</sub> (zw-TPPS<sub>4</sub>), determinado por DC, puede controlarse de forma eficiente y totalmente reproducible cuando el proceso de agregación se efectúa a partir de una solución diluida en una mezcla agua/metanol (5/1) (10<sup>-4</sup> M) de la especie monomérica que contiene pequeñas cantidades de una sal de amonio cuaternario derivada de una amina quiral (en nuestro caso, el bromuro de (*R*)- o de (*S*)-*N,N*-dimetil-*N*-hexadecil-*N*-(1-fenil)etilamonio). De este modo, el enantiómero (*R*) conduce invariablemente a soluciones con señal bisignada del tipo (+/-), a concentraciones del orden de 10<sup>-2</sup> M. El comportamiento opuesto (es decir, señal bisignada de del tipo (-/+)) se observa cuando se utiliza el enantiómero (*S*) de la misma sal. Ello es totalmente coherente con la hipótesis de que la agregación del monómero aquiral se produce con RESE, y que la sal de amonio cuaternario actúa como “selector quiral” determinando la rama de quiralidad en el punto de bifurcación.
- El signo de quiralidad del agregado así determinado permanece inalterado al añadir dos equivalentes de una amina aquiral (isoindolina).
- Estos heteroagregados muestran moderada actividad catalítica en la reacción de Diels–Alder, en medio acuoso, entre ciclopentadieno y aldehído cinámico, conduciendo a la formación de los aductos esperados en forma no racémica. Aunque los excesos enantioméricos, determinados por HPLC en columna quiral, son bajos (1-5.5% *ee*), son siempre superiores en valor absoluto al límite de detección (0.6% *ee*) establecido para el método de análisis.
- La configuración absoluta de los enantiómeros mayoritarios de los aductos *exo* y *endo*, determinada por comparación con los resultados obtenidos con el catalizador de Jørgensen-Hayashi, correlaciona unívocamente con el signo de quiralidad del agregado. Tabla 4.12: DC bisignado (+/-) lleva a *exo*-(2*R*,3*R*) y *endo*-(2*S*,3*S*), y DC bisignado (-/+) lleva a *exo*-(2*S*,3*S*) y *endo*-(2*R*,3*R*). Las mezclas de reacción obtenidas por catálisis con sales aquirales de isoindolinio conducen siempre a productos racémicos, independientemente de la presencia o no de estas sales de amonio quirales.

En definitiva, se ha demostrado por primera vez que la quiralidad puramente supramolecular de los agregados de TPPS<sub>4</sub>, generada por RESE, puede transferirse de manera “arriba-abajo” al nivel de la quiralidad molecular de los productos de una reacción no autocatalítica. Los agregados quirales de la porfirina, mediante un mecanismo de tipo “ACDC” (Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico), efectúan dicha transferencia a nivel de mesoescala. Con ello se ha conseguido el objetivo fundamental que nos propusimos al iniciar la presente Tesis Doctoral: obtener evidencias experimentales, a nivel de “prueba de principio”, de la posibilidad de un nuevo mecanismo para la emergencia neta de quiralidad en sistemas moleculares, en el cual la RESE tiene lugar en la formación de estructuras quirales disipativas a nivel supramolecular, conduciendo a desequilibrios en su composición enantiomérica que se transfieren a una reacción catalítica asimétrica del tipo habitual (es decir, no autocatalítica y sin efectos no

lineales). Proponemos la denominación “Catálisis Asimétrica Absoluta” para este nuevo tipo de mecanismo.

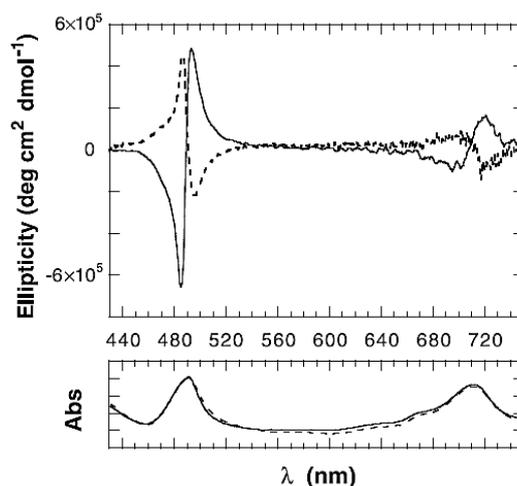
Dicha transferencia de quiralidad “arriba-abajo” podría por otra parte ser relevante en el contexto de la hipótesis recientemente formulada por Liu y colaboradores,<sup>70</sup> en la que agregados supramoleculares de moléculas prebióticas quirales se generen por la acción de torques hidrodinámicos en los microvórtices quirales creados en los microporos de rocas vecinas a chimeneas hidrodinámicas profundas en la Tierra prebiótica.

**CAPÍTULO 5. CATÁLISIS Y TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD  
MEDIANTE LOS AGREGADOS DE TPPS<sub>3</sub>**



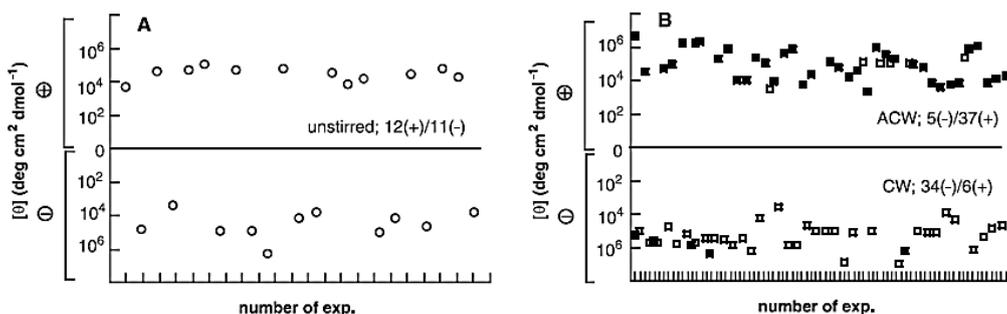
En 2001 Ribó y colaboradores<sup>129</sup> demostraban la posibilidad de inducir un sesgo quiral determinado, observado por DC, durante el proceso de agregación de la TPPS<sub>3</sub>, generado por RESE, mediante la selección del sentido del giro de un vórtice hidrodinámico. Los resultados se racionalizaban en términos de la influencia asimétrica de las fuerzas macroscópicas quirales en los escenarios de bifurcación y considerando las características de unión específicas de las unidades de porfirina para formar los homasociados.

El sistema experimental fue elegido para probar el rol que juega una fuerza asimétrica en el proceso de selección quiral. Llevaban a cabo la agregación mediante la concentración lenta en rotavapor de muestras muy diluidas ( $1.2 \times 10^{-7}$  M) de porfirina diprotonada, desde su especie monomérica, controlando el giro del rotavapor en sentido horario o sentido antihorario. Los resultados mostraban que el signo de la quiralidad final neta de los agregados, en soluciones de concentración  $3 \times 10^{-6}$  M, producida mediante RESE, depende de la dirección rotatoria del rotavapor. Así, la rotación horaria proporciona agregados quirales que muestran una señal de dicroísmo circular bisignada (+/-), leyendo desde longitudes de onda mayores a menores, mientras que la rotación antihoraria muestra el signo contrario de quiralidad (-/+) (Figura 5.1).



**Figura 5.1.** Espectro de DC y UV-visible de dos soluciones de TPPS<sub>3</sub> (3  $\mu$ M) correspondientes a dos experimentos característicos correspondiente a rotación horaria (línea sólida) y antihoraria (línea discontinua).

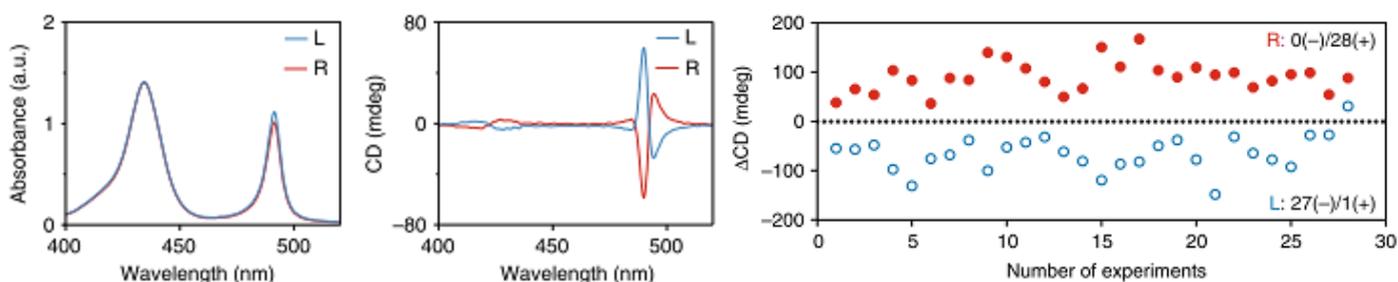
En los experimentos en ausencia de agitación (RESE pura), la distribución estadística no mostraba una quiralidad dominante, mientras que en las muestras agitadas la quiralidad tiene una coherencia con una probabilidad del 85% con el sentido de la rotación (Figura 5.2).



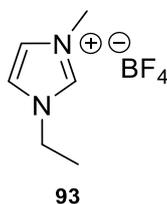
**Figura 5.2.** Distribución de signos quirales resultante una RESE pura (A) y una RESE sesgada causada por la rotación de un vórtice (B).

Otro factor necesario para preservar una quiralidad determinada para cada sentido rotatorio determinado del vórtice es el efecto autocatalítico mediado en este caso por un impedimento estérico, actuando sobre los sucesivos oligómeros a medida que se unen en el *H*-agregado. Tal autocatálisis propaga coherentemente las fluctuaciones quirales elementales en el crecimiento de los agregados supramoleculares.

En el caso de la TPPS<sub>4</sub>, Liu y colaboradores<sup>70</sup> han demostrado recientemente la posibilidad de controlar la quiralidad emergente de sus homoasociados mediante microvórtices quirales (Figura 5.3). De la misma manera que en el caso anterior, el control del sentido horario o antihorario de la rotación del vórtice, en este caso controlado en dispositivos microfluídicos, permite determinar la quiralidad resultante del agregado, en soluciones de concentración  $2 \times 10^{-5}$  M. La gran magnitud del gradiente de cizalla en microvórtices laminares permite la alineación y el plegamiento de los núcleos supramoleculares, contra el régimen Browniano, a escala de milisegundos en los que ocurre la RESE. Estos núcleos con cierto sesgo quiral correlacionado con el sentido de rotación de los microvórtices son amplificados posteriormente en agregados supramoleculares con un elevado control del signo de quiralidad. Los experimentos los realizaban adicionando cationes de 1-etil-3-metilimidazolio, derivados del líquido iónico tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio (C<sub>2</sub>mimBF<sub>4</sub>, **93**) (Esquema 5.1), los cuales actúan como estabilizadores iónicos que promueven la agregación. Es necesario un flujo laminar para obtener las estructuras quirales determinadas.



**Figura 5.3.** Espectro UV-visible (izquierda), de DC (centro) y distribución de los signos quirales (derecha) de muestras de agregados de TPPS<sub>4</sub> influidas por microvórtices de sentido horario (azul) y antihorario (rojo).



**Esquema 5.1.** Tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio.

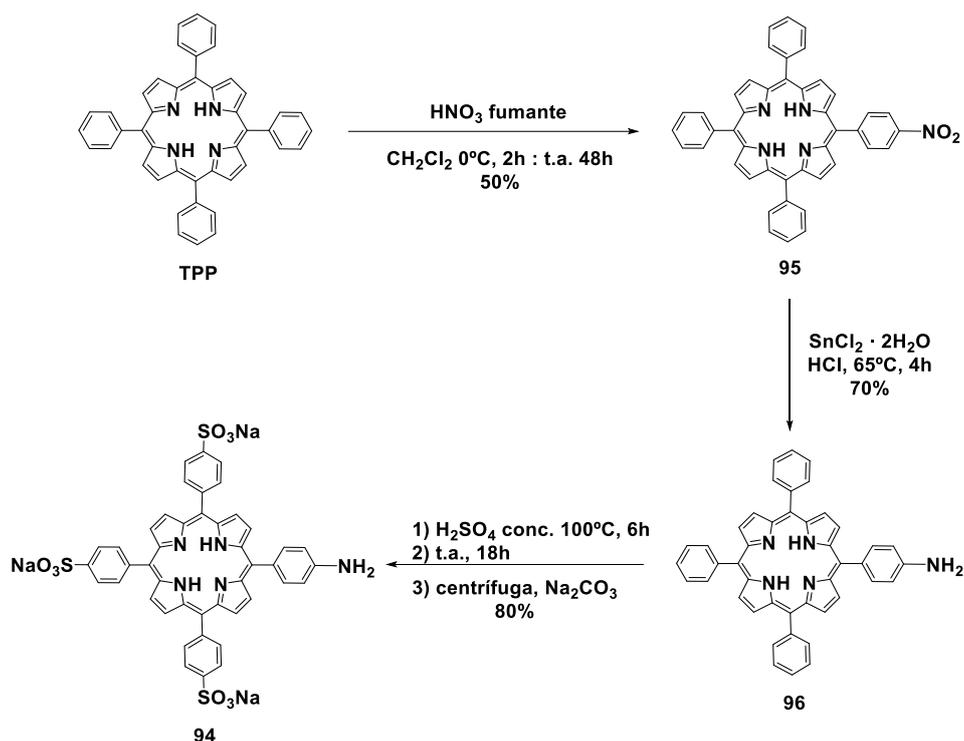
Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos propusimos utilizar la porfirina TPPS<sub>3</sub>, en su forma zwitteriónica, en una estrategia del tipo ACDC, para investigar la posibilidad de transferir la quiralidad, generada por RESE y controlable en este caso por fuerzas hidrodinámicas quirales, al nivel molecular. Pero para ello era necesario desarrollar previamente un método de síntesis que permitiera su obtención de manera sencilla y rápida en las cantidades necesarias para efectuar estos experimentos.

## 5.1. SÍNTESIS DE LA TPPS<sub>3</sub>

Para llevar a cabo los estudios de transferencia de quiralidad mediante catálisis ACDC, haciendo uso de la TPPS<sub>3</sub> en una reacción de Diels-Alder organocatalizada en agua, según un procedimiento similar al realizado anteriormente con la TPPS<sub>4</sub>, se necesitarían unos 70 mg de porfirina por reacción. Hasta ahora, el único método sintético disponible para la preparación de la TPPS<sub>3</sub> se basa en la sulfonación directa de 5,10,15,20-tetrafenilporirina (TPP) con ácido sulfúrico concentrado.<sup>107,251–253</sup> Evitando las drásticas condiciones experimentales que conducen a la formación exclusiva del producto tetrasulfonado (100°C, 6 h; temperatura ambiente, 18 horas), condiciones de sulfonación más suaves (por ejemplo, 4°C, 24 horas) proporcionan mezclas de porfirinas que difieren en el número de grupos de sulfonato y en sus posiciones relativas dentro de la molécula. La cantidad relativa del compuesto trisulfonado se puede maximizar con temperaturas y tiempos de reacción cuidadosamente controladas, según lo determinado por análisis de HPLC de fase reversa del crudo de sulfonación.<sup>253</sup> Luego, en el procedimiento de purificación, la mayor parte del ácido sulfúrico se puede eliminar convenientemente vertiendo el crudo de reacción en una pequeña cantidad de agua y la mezcla de porfirinas sulfonadas agregadas se separan por centrifugación. Sin embargo, después de la neutralización, solo después de una purificación prolongada y tediosa mediante cromatografía en columna de fase reversa (C18) usando mezclas de metanol-tampón fosfato como eluyente, seguido de enriquecimiento iterativo de las fracciones cromatográficas deseadas, pequeñas cantidades de TPPS<sub>3</sub> (típicamente 10-20 mg a partir de 1 g de TPP de partida) se pueden aislar en forma pura después de desalinizar.

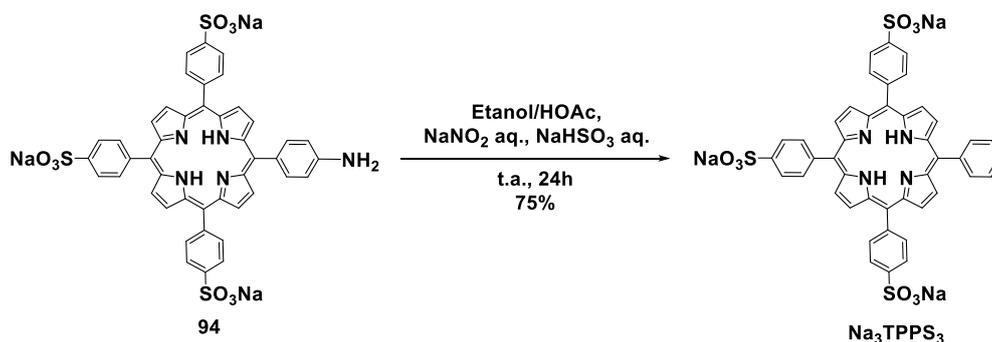
En vista de lo inadecuado del procedimiento descrito<sup>253</sup> para disponer de la porfirina TPPS<sub>3</sub> en cantidades sustanciales, decidimos desarrollar una síntesis más directa. Identificamos fácilmente que la desaminación reductiva de la conocida 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina **94**,<sup>254</sup> si fuera exitosa, proporcionaría una solución simple a este problema. Cabe destacar, sin embargo, que el procedimiento típico de dos pasos para la eliminación del grupo amino en las anilinas, que implica la diazoación seguida de una reducción con ácido hipofosforoso,<sup>255</sup> no se puede aplicar directamente a la porfirina **94** sulfonada, que da lugar a un agregado altamente insoluble (a concentraciones preparativas) en el medio acuoso fuertemente ácido requerido para la formación de la sal de diazonio. Sin embargo, decidimos investigar esta ruta, con la esperanza de que, como resultó ser así, encontramos una forma de sortear esta dificultad.

La preparación de la aminoporfirina **94** sulfonada se ha realizado siguiendo de cerca el procedimiento descrito por Kruper y colaboradores<sup>254</sup> (Esquema 5.2). La mononitración de la TPP se realiza mediante la adición gota a gota de una cantidad controlada (16.6 equiv.) de ácido nítrico fumante a 0-5°C durante un período de dos horas, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Después de la purificación cromatográfica, la 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina **95** se ha obtenido de forma rutinaria en cantidades de 1 g con un rendimiento del 50%. La reducción mediada por el cloruro de estaño (II) y la subsiguiente sulfonación de los grupos fenilo en **96** da acceso a la porfirina clave **94**.



**Esquema 5.2.** Síntesis de la sal trisódica de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina **90**.<sup>254</sup>

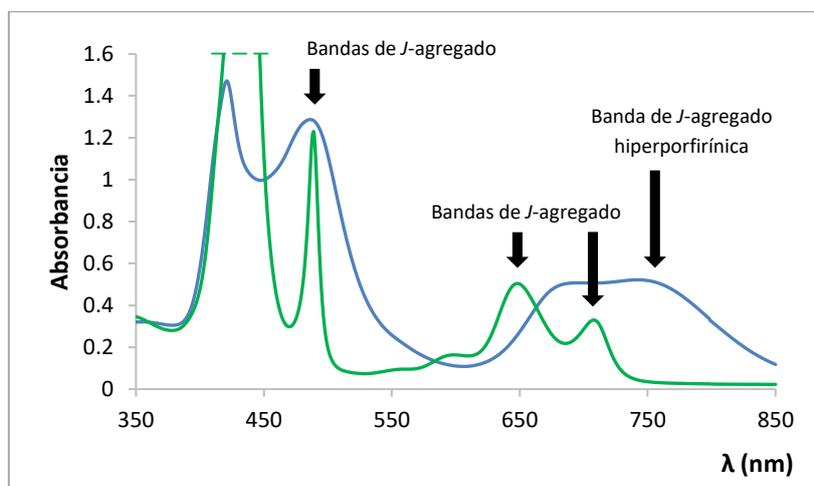
Luego nos enfrentamos a la etapa crítica de desaminación reductiva de este compuesto. Tras un estudio bibliográfico de los procedimientos descritos anteriormente y realizar algunos experimentos, nos encantó descubrir que el método en un solo recipiente (one-pot) de Meier y colaboradores<sup>256</sup> se adaptó perfectamente a nuestro propósito, proporcionando muestras de 0,75 g de Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub> con un rendimiento del 75% (Esquema 5.3). Lo más probable es que el éxito de este procedimiento se deba al hecho de que las etapas de diazoación y reducción se realizan en una mezcla de disolventes de etanol/ácido acético, en la que la formación de agregados no tiene lugar en cantidades significativas.



**Esquema 5.3.** Síntesis de la sal trisódica de la 5-(fenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina.

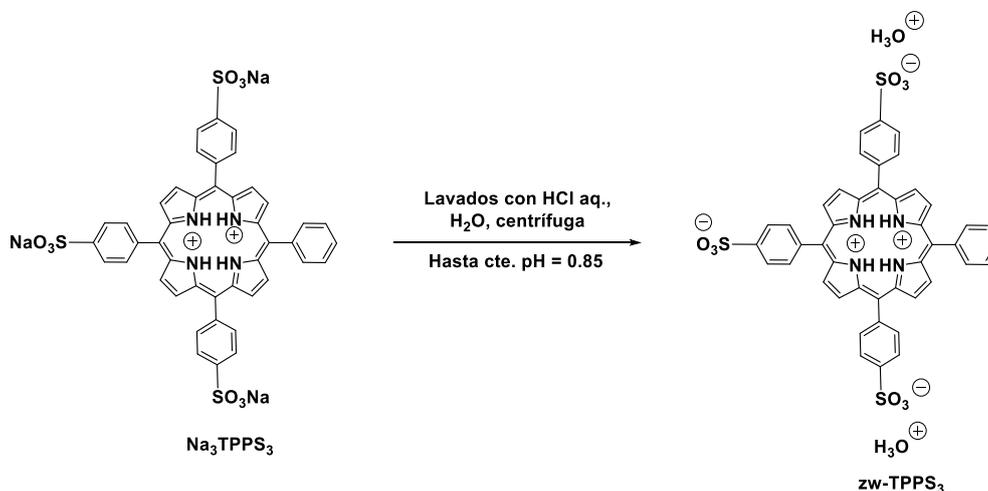
La conversión de **94** en TPPS<sub>3</sub> se puede evaluar fácilmente mediante espectroscopia UV-visible (Figura 5.4). A pH 4.0, **94** tiene sus átomos de nitrógeno pirrolenínicos protonados, mientras que el grupo amino periférico aún se encuentra en su forma básica, lo que lleva a la formación de

especies agregadas que muestran una clara banda de hiperporfirina desplazada al rojo en su especie agregada,<sup>223</sup> que no está presente en los espectros de la porfirina desaminada TPPS<sub>3</sub>.



**Figura 5.4.** Espectro UV-visible de la TPPS<sub>3</sub> (línea verde,  $c = 2.0 \times 10^{-4}$  M) y de su precursor sintético **90** (línea azul,  $c = 1.8 \times 10^{-5}$  M) en agua pH = 4.0 (tampón HOAc/NaOAc 0.1 M), cubeta de cuarzo de 1 cm de espesor.

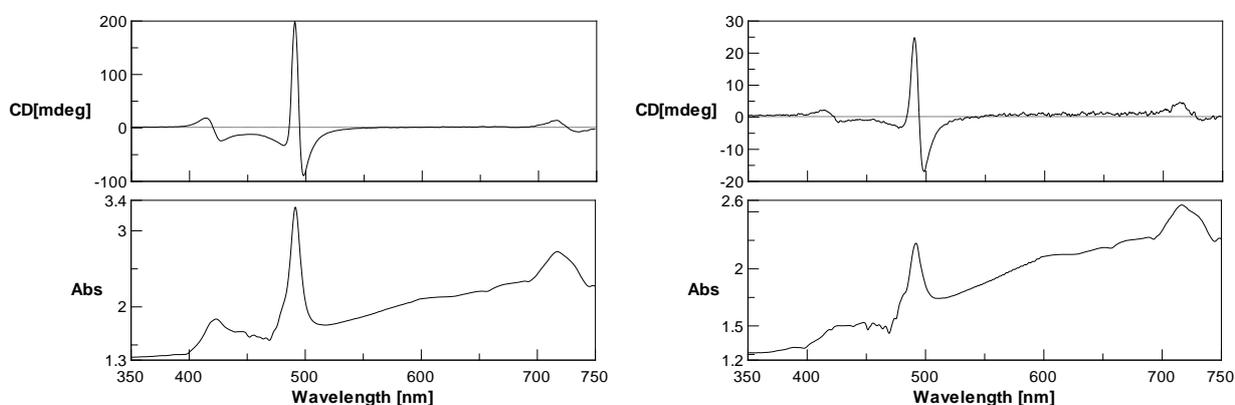
Finalmente, la forma zwitteriónica libre de cationes [TPPS<sub>3</sub>(H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)<sub>3</sub>] se obtiene por tratamiento de la sal trisódica con HCl acuoso 0,1 M, centrifugación de la suspensión resultante a 6000 rpm y lavado del precipitado con agua Milli-Q hasta un pH constante de 0,85 (Esquema 5.4).



**Esquema 5.4.** Proceso de purificación de la zw-TPPS<sub>3</sub>.

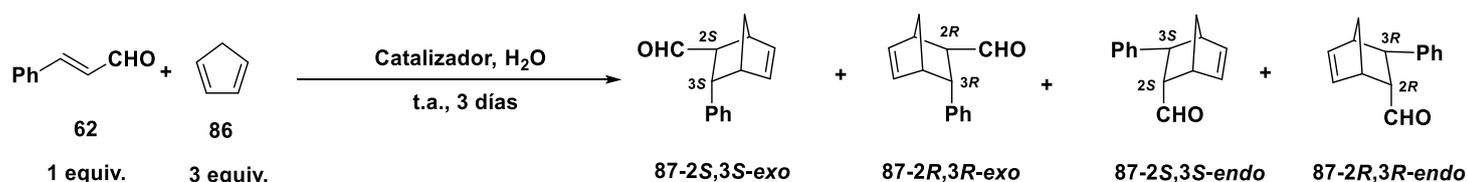
## 5.2. ENSAYOS DE TRANSFERENCIA DE QUIRALIDAD CON LA TPPS<sub>3</sub>

Se han ensayado reacciones con los *J*-agregados de zw-TPPS<sub>3</sub> obtenidos por concentración desde disolución del monómero ácido en el rotavapor, dirigiendo el giro de este en sentido horario y sentido antihorario para tratar de obtener agregados con una señal de dicroísmo circular bisignada en un sentido y en otro, de forma reproducible y consistente. Los espectros de DC muestran que en las condiciones experimentales utilizadas (70 mg de porfirina aprox. en unos 2 mL de agua,  $3.75 \times 10^{-2}$  M) siempre se obtiene la señal bisignada (-/+), correspondientes a unas concentraciones mucho más elevadas que las utilizadas en los trabajos previos reportados ( $3 \times 10^{-6}$  M).<sup>129</sup> Es decir, el comportamiento estocástico, así como el control por agitación, se pierde totalmente al aumentar la concentración.



**Figura 5.5.** Espectros UV-visible y de DC de muestras ejemplo de zw-TPPS<sub>3</sub> extraídas durante el proceso de agregación, evaporando en sentido rotatorio horario (izquierda) y antihorario (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

De todas maneras, decidimos ensayar la reacción con los agregados obtenidos. A la disolución concentrada a 2 mL se le añade un equivalente de isoindolina (**A1**) para formar la especie heteroagregada zwitteriónica [TPPS<sub>3</sub>·(**A1**)]. Los resultados de la reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno muestran unos rendimientos del 10% al 36% (Entradas 1-5, Tabla 5.1), con una diastereoselectividad con preferencia por el compuesto *exo* (60/40, *exo/endo* aproximadamente), resultados que son similares a los obtenidos con la TPPS<sub>4</sub> (Tabla 4.8). En este caso se observa la formación preferente del enantiómero *endo*-(2*S*,3*S*) en todas las reacciones (Entradas 1-5, Tabla 5.1), con excesos enantioméricos del 5.3% y del 5.8% en dos de los casos estudiados (Entradas 2 y 3 respectivamente, Tabla 5.1). Para el del diastereómero *exo* los aductos se obtienen de forma racémica, teniendo en cuenta el límite del método (< 0.6%), si bien siempre favorecido el enantiómero *exo*-(2*S*,3*S*). Por lo tanto, se observa una cierta correlación de la señal de dicroísmo circular registrada con la estereoquímica de los productos de reacción.

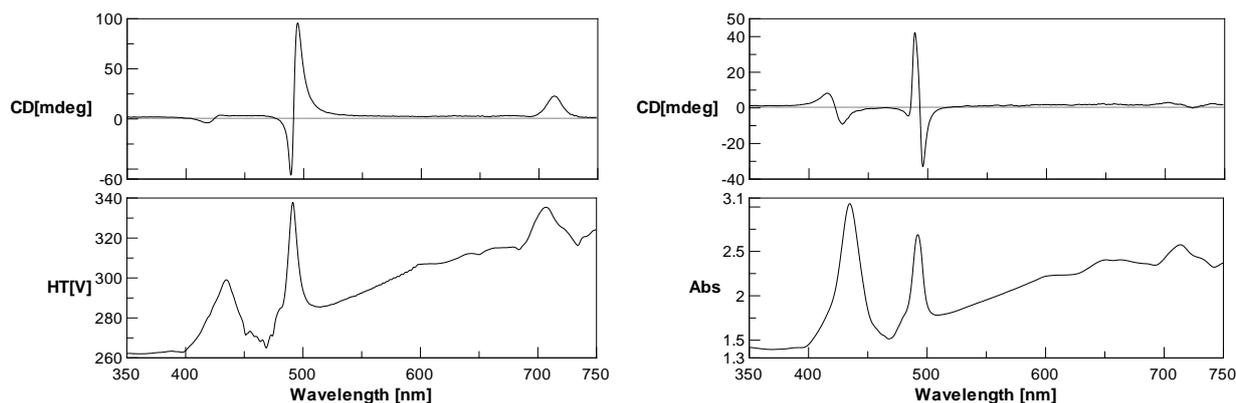


**Tabla 5.1.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>3</sub>·(A1)].

Entrada	Catalizador (15 mol% amina)	Agitación	Señal de DC <sup>a</sup>	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup> ± 0.6%
1	zw-TPPS <sub>3</sub> + A1	AH	Bisignada (-/+)	36	60/40	0.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/1.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2	zw-TPPS <sub>3</sub> + A1	AH	Bisignada (-/+)	19	59/41	0/5.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
4	zw-TPPS <sub>3</sub> + A1	AH	Bisignada (-/+)	10	60/40	0.2 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/5.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
3	zw-TPPS <sub>3</sub> + A1	H	Bisignada (-/+)	29	60/40	0.5 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/1.8 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
5 <sup>d</sup>	Na <sub>3</sub> TPPS <sub>3</sub> + A1	H	Bisignada (-/+)	23	57/43	0.6 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/2.0 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Señal de DC del excitón acoplado bisignado a 489 nm correspondientes al *J*-agregado de zw-TPPS<sub>3</sub> en el heteroagregado zw-TPPS<sub>3</sub>·(A1), la señal se reporta de longitudes de onda mayores a menores. <sup>b</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH. <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>3</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolenínicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0.1125 mmol).

Dada la imposibilidad de controlar el signo del sesgo quiral en la agregación de la TPPS<sub>3</sub> en las concentraciones requeridas para la reacción de Diels-Alder, se ha tratado de reproducir el método descrito en la bibliografía en condiciones de alta dilución,<sup>129</sup> para después realizar una siembra de los agregados así obtenidos en una muestra en condiciones de reacción. De esta manera tras obtener una muestra con una señal de dicroísmo bisignada (+/-), opuesta a la obtenida en las condiciones anteriores, se ha realizado su siembra en una disolución de TPPS<sub>3</sub> que se encuentra en forma monomérica, que se prepara disolviendo 64 mg de zw-TPPS<sub>3</sub> en 350 mL de una mezcla de metanol y agua 2.5:1, y se ha procedido su proceso lento de concentración por evaporación. Al registrar el espectro de dicroísmo de estas nuevas muestras se observa como el signo cambia a (-/+) (Figura 5.6), debido seguramente a que estos puntos de nucleación no sean suficientes y la formación de nuevos núcleos de signo contrario, los cuales parecen estar favorecidos en estas condiciones de trabajo (3.75 x 10<sup>-2</sup> M) favorecen preferentemente la formación de un *J*-agregado con un sesgo quiral determinado, dando lugar invariablemente a una señal dicroica bisignada (-/+). Tampoco cabe descartar que debido a la dificultad de ejercer un control riguroso sobre la cinética de los procesos de homoasociación, los puntos de nucleación introducidos por la siembra en el nuevo medio se pierdan debido a la desagregación hasta monómero.



**Figura 5.6.** Espectros UV-visible y de DC de una muestra de zw-TPPS<sub>3</sub> obtenida según el método descrito en la bibliografía<sup>129</sup> con señal bisignada (+/-), utilizada como siembra (izquierda) y espectros de una muestra de zw-TPPS<sub>3</sub> sembrada, extraída durante el proceso de agregación, evaporada en sentido rotatorio horario (la concentración de la muestra es aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm).

Los resultados muestran rendimientos del 9 y 11% (Entradas 1 y 2 respectivamente, Tabla 5.2) y una relación diastereomérica similar a la de los casos anteriores de aproximadamente 60/40 *exo/endo*. De nuevo el diastereómero *exo* se obtiene de forma racémica, mientras que en el diastereómero *endo* en uno de los casos se obtiene igual que en los casos anteriores el enantiómero *endo*-(2*S*,3*S*) con un 3.9% de exceso enantiomérico (Entrada 1, Tabla 5.2), pero en el otro caso se obtiene el enantiómero mayoritario contrario *endo*-(2*R*,3*R*), aunque con un exceso enantiomérico muy bajo (0.9% *ee*, Entrada 2, Tabla 5.2), por lo que este experimento no es significativo.

**Tabla 5.2.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>3</sub>·(A1)]

Entrada	Catalizador (15 mol% amina)	Agitación	Señal de DC <sup>a</sup>	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup> ± 0.6%
1 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>3</sub> (NaCl) + A1	H	Bisignada (-/+)	9	60/40	0.3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/3.9 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>3</sub> (NaCl) + A1	H	Bisignada (-/+)	11	58/42	0.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/0.9 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )

<sup>a</sup> Señal de DC del excitón acoplado bisignado a 489 nm correspondientes al *J*-agregado de zw-TPPS<sub>3</sub> en el heteroagregado zw-TPPS<sub>3</sub>·(A1), la señal se reporta de longitudes de onda mayores a menores. <sup>b</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH. <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>3</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolenínicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0.1125 mmol).

A continuación, se ha ensayado la reacción con la imidazolidinona A3 (Tabla 5.3). Del mismo modo que en el caso anterior se añade un equivalente de amina con respecto a la porfirina para formar el heteroagregado [TPPS<sub>3</sub>·(A3)]. En este caso la reacción muestra rendimientos del 6%-7% con una diastereoselectividad *exo* aproximadamente 55/45 (Entradas 1-3, Tabla 5.3). En cuanto

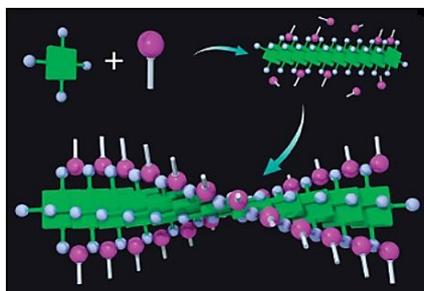
a la enantioselectividad, en dos de los tres casos se obtienen aductos claramente no racémicos en el enantiómero *endo*-(2*S*,3*S*) (Entradas 2, 3, Tabla 5.3). El diastereómero *exo* se obtiene como en los casos anteriores en forma racémica. Se mantiene pues una correlación entre el signo de la señal de dicroísmo y la estereoselectividad de los aductos *endo*, mientras en el *exo* no se observa influencia del *J*-agregado quiral.

**Tabla 5.3.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>3</sub>·(A3)]

Entrada	Catalizador (15 mol% amina)	Agitación	Señal de DC <sup>a</sup>	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup> ± 0.6%
1 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>3</sub> (NaCl) + A3	AH	Bisignada (-/+)	6	52/48	0.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/0.6 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
2 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>3</sub> (NaCl) + A3	AH	Bisignada (-/+)	6	55/45	0/2.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
3 <sup>d</sup>	zw-TPPS <sub>3</sub> (NaCl) + A3	H	Bisignada (-/+)	7	55/45	0.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/3.9 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Señal de DC del excitón acoplado bisignado a 489 nm correspondientes al *J*-agregado de zw-TPPS<sub>3</sub> en el heteroagregado zw-TPPS<sub>3</sub>·(A3), la señal se reporta de longitudes de onda mayores a menores. <sup>b</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH. <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>3</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolenínicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0.1125 mmol).

En la literatura<sup>257</sup> se describe cómo el autoensamblaje y quiralidad supramolecular de la TPPS<sub>4</sub> es promovido por el líquido iónico aquiral tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio (C<sub>2</sub>mimBF<sub>4</sub>). En un principio el catión de líquido iónico interactúa con las moléculas de TPPS<sub>4</sub> mediante interacciones iónicas y favorece la agregación. Seguidamente se van uniendo más cationes a los grupos sulfonatos, lo que causa un apilamiento masivo de los grupos vecinos que da lugar a un agregado helicoidal y se produce la quiralidad (Figura 5.7).



**Figura 5.7.** Ilustración de la formación del *J*-agregado quiral promovida por el líquido iónico C<sub>2</sub>mimBF<sub>4</sub>.<sup>257</sup>

Se ensayó el uso de este líquido iónico con la finalidad de tener un mayor control del sesgo quiral del proceso en las cantidades de porfirina necesarias para la reacción. Aún así no se pudo obtener la señal de dicroísmo bisignada (+/-). En este caso los resultados con la isoindolina (A1)

muestran rendimientos entre el 4% y 19% (Entradas 1-3, tabla 5.4). En las dos primeras entradas se ha utilizado una concentración de líquido iónico similar a la del trabajo<sup>257</sup> comentado anteriormente (Entradas 1, 2, Tabla 5.4). Se obtiene una relación diastereomérica mayoritaria *exo* en ambos casos. En el primer caso la enantioselectividad muestra un producto racémico de los aductos *exo* y un exceso enantiomérico del 4.7% del enantiómero *endo*-(2*R*,3*R*) (Entrada 1, Tabla 5.4). En el segundo caso se obtienen los productos prácticamente racémicos (Entrada 2, Tabla 5.4). En el tercer experimento se añadió un gramo de líquido iónico para tratar de favorecer la formación del *J*-agregado de quiralidad deseada, pero de nuevo se obtiene la contraria. En este caso la diastereoselectividad es 61/39 mayoritario *exo* y la enantioselectividad muestra valores bajos del 0.9 y 1.1% en los enantiómeros *exo*-(2*S*,3*S*) y *endo*-(2*S*,3*S*) respectivamente (Entrada 3, Tabla 5.4).

**Tabla 5.4.** Reacción de Diels-Alder entre (*E*)-cinamaldehído y ciclopentadieno ensayada con el heteroagregado [TPPS<sub>3</sub>·(A1)].

Entrada	Catalizador (15 mol% amina)	Agitación	Señal de DC <sup>a</sup>	Rendimiento (%)	dr ( <i>exo/endo</i> ) <sup>b</sup>	ee ( <i>exo/endo</i> ) <sup>c</sup> ± 0.6%
1 <sup>d</sup>	Na <sub>3</sub> TPPS <sub>3</sub> + A1 + LI	AH	Bisignada (-/+)	7	54/46	0.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/4.7 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )
2 <sup>d</sup>	Na <sub>3</sub> TPPS <sub>3</sub> + A1 + LI	AH	Bisignada (-/+)	4	63/37	0.7 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> /0.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
3 <sup>d</sup>	Na <sub>3</sub> TPPS <sub>3</sub> + A1 + 1 G LI	H	Bisignada (-/+)	19	61/39	0.9 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )/1.1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup> Señal de DC del excitón acoplado bisignado a 489 nm correspondientes al *J*-agregado de zw-TPPS<sub>3</sub> en el heteroagregado zw-TPPS<sub>3</sub>·(A1), la señal se reporta de longitudes de onda mayores a menores. <sup>b</sup> Relación diastereomérica determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral, tras reducción del aducto al alcohol correspondiente con NaBH<sub>4</sub> en MeOH. <sup>d</sup> La forma ácida de la TPPS<sub>3</sub> (protonación de los nitrógenos pirrolénicos) fue generada *in situ* tratando la sal tetrasódica (0.075 mmol.) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0.1125 mmol). LI = líquido iónico.

Como vemos, los resultados muestran que en el caso de la porfirina TPPS<sub>3</sub>, las muestras dan siempre el mismo signo de quiralidad con las condiciones experimentales ensayadas, lo cual debe ser consecuencia de que hay un tipo de agregado que está favorecido en dichas condiciones. La estereoselectividad de la reacción indica una preferencia por el diastereómero *exo* y en cuanto a la enantioselectividad, los aductos *exo* se obtienen prácticamente en forma racémica, mientras que en los *endo* sí se observan excesos enantioméricos de forma regular, siendo el aducto *endo*-(2*S*,3*S*) mayoritario en 14 de los 16 experimentos realizados.

## CONCLUSIONES CAPÍTULO 5

Se describe un protocolo conveniente para la preparación de 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina, una porfirina soluble en agua con propiedades de agregación únicas. El procedimiento se basa en la desaminación reductiva de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina, que a su vez puede obtenerse fácilmente a partir de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina por una secuencia de tres pasos ya conocida<sup>254</sup> que implica mononitración, reducción del grupo nitro a amina y sulfonación de los grupos fenilo. Este método proporciona la porfirina zw-TPPS<sub>3</sub> en escala de gramo y se compara muy favorablemente con el procedimiento descrito hasta ahora solo basado en la sulfonación parcial de la TPP, que implica un enriquecimiento cromatográfico largo y tedioso para obtener pocos miligramos del compuesto final.

Por otra parte, en el caso de la TPPS<sub>3</sub> se mantiene la correlación experimental entre el signo de quiralidad del excitón del *J*-agregado y la configuración absoluta del enantiómero mayoritario de uno de los productos de reacción, aunque no se ha podido establecer la correlación de signos entre la quiralidad de los agregados y el signo del exceso enantiomérico de los aductos finales. Este resultado refuerza las conclusiones alcanzadas en el capítulo anterior. Sin embargo, no hemos podido transmitir dicha quiralidad desde las soluciones diluidas, en las que puede controlarse por el sentido del giro horario/antihorario de vórtices hidrodinámicos, hasta las condiciones de concentración necesarias para llevar a cabo la catálisis por un mecanismo ACDC.



## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**



Se han sintetizado una serie de porfirinas *meso*-sustituidas arilsulfonadas que contienen una amina secundaria cíclica en su estructura. Se ha realizado el estudio fisicoquímico de su comportamiento supramolecular y se han ensayado como organocatalizadores en reacciones aldólicas y de Michael en agua o medio acuoso. Los agregados supramoleculares de las porfirinas aquirales **1** y **2** no presentan Ruptura Espontánea de Simetría Especular (RESE), tal como se deduce a partir de sus espectros de DC. Además, en medio ácido acuoso estos agregados porfirínicos no muestran actividad catalítica, por lo que no se ha podido llevar a cabo la transferencia de la hipotética quiralidad de los agregados formados por dichas porfirinas, tal como estaba previsto en uno de los objetivos iniciales. En medio neutro, con las porfirinas en su forma monomérica de base libre, sí se observa actividad catalítica y, como es de esperar, los productos se obtienen en forma racémica. Los catalizadores se pueden separar fácilmente de los productos y reciclarse tras su precipitación en medio ácido. En el caso de las porfirinas quirales **3** y **5**, estas muestran también actividad catalítica en medio neutro, siendo los excesos enantioméricos obtenidos bajos.

Por otra parte, se ha desarrollado un método de obtención de la porfirina TPPS<sub>4</sub> en su forma zwitteriónica a escala de gramo. Se ha demostrado la posibilidad de transferencia de quiralidad de los *J*-heteroagregados de la TPPS<sub>4</sub> con isoindolina, que aparece por RESE, en la reacción de Diels-Alder del (*E*)-cinamaldehído con el ciclopentadieno. Si bien los excesos enantioméricos son bajos, son de un orden de magnitud diez veces superior al límite de detección del método. El sesgo quiral del heteroagregado no se puede controlar por agitación de la muestra, pero sí haciendo uso de una sal de amonio cuaternario quiral en el proceso de agregación. Se ha podido correlacionar de forma directa el signo de la señal de DC bisignada registrada para los heteroagregados catalíticos con la configuración absoluta de los enantiómeros obtenidos como productos de reacción. Con ello se ha logrado cumplir el principal objetivo de la presente Tesis Doctoral: obtener un ejemplo experimental como “prueba de principio” de la posibilidad de transferencia “arriba-abajo” de la quiralidad supramolecular de un sistema obtenido por agregación de unidades aquirales, y generada por RESE, a un nivel molecular, a un producto de una reacción no autocatalítica, mediante un proceso que se puede definir como de Catálisis Asimétrica Absoluta, en el que se ha hecho uso de una estrategia de Catálisis Dirigida por Contraanión Asimétrico, con los *J*-agregados supramoleculares quirales de la TPPS<sub>4</sub> actuando como contraaniones quirales de cationes iminio aquirales intermedios presentes en el ciclo aminocatalítico.

Finalmente, se ha descrito un nuevo método de síntesis de la porfirina TPPS<sub>3</sub> a escala de gramo, basado en la desaminación reductiva de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina. Asimismo, se ha comprobado la posibilidad de transferir la quiralidad que presentan los *J*-agregados de la TPPS<sub>3</sub> en la reacción de Diels-Alder y se mantiene la relación directa del signo de la señal de DC registrada con los enantiómeros obtenidos como aductos de Diels-Alder, si bien tampoco en este caso se ha podido controlar la quiralidad resultante de los agregados mediante fuerzas macroscópicas quirales en las condiciones de concentración requeridas para la catálisis.



## **CAPÍTULO 7. PARTE EXPERIMENTAL**



## 7.1. Métodos generales

Excepto cuando se indique lo contrario las reacciones descritas en esta Tesis se han realizado a temperatura ambiente y bajo atmósfera de aire.

Algunos disolventes (diclorometano, tetrahidrofurano, metanol) han sido destilados cuando se han requerido condiciones anhidras. Otros disolventes (acetato de etilo, hexano, éter) han sido utilizados directamente sin mayor purificación tal y como han sido proporcionados por los suministradores (Scharlab, VWR, Sigma-Aldrich). El agua utilizada, tanto en las reacciones como en los procesos de química supramolecular, ha sido agua Milli-Q (18.2 M $\Omega$ -cm) obtenida con un equipo MilliQ® Gradient A10®. Los disolventes deuterados han sido suministrados por Sigma-Aldrich. Para las cromatografías HPLC de fase normal se han utilizado disolventes de grado HPLC (hexano e isopropanol) suministrados por Scharlab y VWR; en las cromatografías HPLC de fase reversa se ha utilizado como fase móvil metanol de grado HPLC suministrado por Merck y un tampón acuoso de pH = 6.8 que se prepara con 7 mL de una disolución acuosa al 40% en peso ( $\rho$  = 0.99 g/mL) de hidróxido de tetrabutilamonio, 0.2 mL de una disolución de ácido fosfórico (85%) ( $\rho$  = 1.68 g/mL) y 3.72 g de la sal disódica del ácido etilendiamintetraacético (Na<sub>2</sub>EDTA·2H<sub>2</sub>O), para un litro de disolución.

Las reacciones han sido monitorizadas por cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice en aluminio (TLC-aluminium sheets, Merck 60 f<sub>254</sub>) y los compuestos han sido visualizados por irradiación con luz UV y/o reveladores químicos (KMnO<sub>4</sub>, *p*-anisaldehído, ácido fosfomolibdico y DNP).

Las purificaciones cromatográficas se han realizado por columna bajo presión de aire, utilizando gel de sílice de 60 Å (tamaño de poro) y 40-63  $\mu$ m (tamaño de partícula) como fase estacionaria y distintos disolventes (hexano, acetato de etilo, diclorometano, metanol) como fase móvil. Para la purificación de las porfirinas sulfonadas se ha utilizado una fase estacionaria MCI Gel CHP20P (Diaion® 75-150  $\mu$ m, Supelco) y como fase móvil agua desionizada y metanol de grado HPLC.

Los espectros de RMN han sido realizados a temperatura ambiente en un equipo Varian Mercury 400. Los espectros de <sup>1</sup>H han sido referenciados con TMS ( $\delta$  = 0.00 ppm) o con el disolvente no deuterado residual: CHCl<sub>3</sub>:  $\delta$  (ppm) = 7.26, DMSO:  $\delta$  (ppm) = 2.50. Los espectros de <sup>13</sup>C han sido referenciados con el disolvente no deuterado residual CHCl<sub>3</sub>:  $\delta$  (ppm) = 77.3, DMSO:  $\delta$  (ppm) = 39.5.

Los puntos de fusión han sido medidos en un aparato Gallenkamp y no se han corregido.

Los espectros de masas de alta resolución han sido medidos en un espectrómetro Bruker MicroTOF de ionización por electrospray.

Los análisis de HPLC de fase normal han sido realizados en un equipo Shimadzu que contiene una unidad de bombeo de disolvente LC-20-AD, un desgasificador DGU-20As y un detector SPD-M20A UV/VIS (detector de fotodiodos en fila) o en un equipo Shimadzu con una unidad de bombeo de disolvente LC-20-AD, un desgasificador DGU-20-AS y un detector SPD-20A UV/VIS; como fase estacionaria se han utilizado columnas quirales Daicel Chiralpak® IA, IB, IC, Daicel

Chiralcel® OD, OD-H, AS-H y Phenomenex i-cellulose-5. Los análisis de HPLC de fase reversa se han realizado en un equipo Shimadzu equipado con dos equipos de bombeo de disolvente LC-10-AS, un desgasificador CBM-20A y un detector UV-visible SPD-6AV; como fase estacionaria se ha utilizado una columna Nucleosil 120-5C18 de Scharlab equipada con una precolumna Resolve C18 de Waters. Se ha usado un gradiente de elución de una mezcla de metanol y un tampón de fosfato de tetrabutilamonio ( $3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; pH=6.8) (1:1 v:v), a metanol puro en un periodo de 30 minutos, a un flujo de  $0.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  (2700 - 1050 psi). El perfil de elución se ha monitorizado a  $\lambda = 414 \text{ nm}$ .

Los análisis de CG se han realizado en un equipo Shimadzu GC-2010, utilizando como fase estacionaria una columna Agilent Technologies CP7503 CP-Chirasil-Dex CB (25 m x 0.32 mm). Como fase móvil se ha utilizado una mezcla de He, aire sintético y oxígeno. Se ha usado un gradiente de temperatura comenzando a  $50^\circ\text{C}$  durante 10 minutos, calentando hasta los  $100^\circ\text{C}$  a una velocidad de  $1^\circ\text{C}/\text{min}$  y manteniendo la temperatura durante 20 minutos y calentando finalmente hasta los  $200^\circ\text{C}$  a una velocidad de  $20^\circ\text{C}/\text{min}$  y manteniendo la temperatura durante 10 minutos.

Los espectros UV-visible han sido realizados con un espectrofotómetro Cary-Varian 5E de doble ranura a temperatura ambiente. Las cubetas utilizadas han sido de cuarzo Suprasil (Hellma). Se han utilizado cubetas con diferentes pasos de luz: 1 cm, 1 mm, 0.1 mm y 0.01 mm.

Las determinaciones espectrofotométricas de los valores de  $\text{pK}_a$  de las porfirinas diprotonadas,  $(\text{pK}_{a3} + \text{pK}_{a4})/2$ , han sido determinadas a temperatura ambiente con un error de  $\pm 0.01$  unidades de  $\text{pK}_a$ , monitorizando los cambios de absorbancia a una longitud de onda fija (la longitud de onda máxima de la banda de Soret de la especie diprotonada monomérica) de soluciones concentración idéntica a diferentes valores de pH, las cuales han sido preparadas por adición de pequeños volúmenes (0,2 mL) de una solución madre concentrada de porfirina en su forma de base libre en agua sobre soluciones tampón de HOAc/NaOAc (10 mL) con una concentración total 0.1 M. Los valores de  $\text{pK}_a$  han sido a continuación obtenidos mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach por interpolación gráfica usando la siguiente expresión:  $(\text{pK}_{a3} + \text{pK}_{a4})/2 = \text{pH} + \log_{10} ([\text{porfH}_2]/[\text{porf}])$ , donde el ratio porfirina diprotonada (porfH2) vs. porfirina base libre (porf) para cada solución ha sido calculada, a una longitud de onda determinada, como  $[\text{porfH}_2]/[\text{porf}] = (\text{Abs} - \text{Abs}_{\text{base}})/(\text{Abs}_{\text{ácido}} - \text{Abs})$ .

Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet 6700 FT-IR, utilizando la técnica de ATR.

Las medidas de rotación específica  $\alpha$  se han realizado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC con la línea D del sodio (concentración en g/100 mL) a temperatura ambiente.

Las medidas de dicroísmo circular se han realizado en un espectrómetro JASCO J-810 equipado con lámpara de xenón de 150 W, con y sin agitación magnética a temperatura ambiente.

Las medidas de polarimetría de dicroísmo lineal se han realizado con un polarímetro de matriz de Mueller.

Los estudios de microscopía de fuerza atómica se han realizado con un microscopio Bruker Multimode 8 unido a un controlador electrónico Bruker NanoScope V. Se ha operado en modo tapping a temperatura ambiente y abierto al aire.

Las medidas de pH se han realizado con un pH-metro CRISON Micro pH 2000 con electrodo de vidrio Crison 52-04 a temperatura ambiente; el pH-metro se ha calibrado con soluciones tampón Metrohm de pH 4.00 y 7.00.

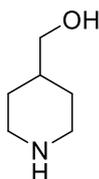
La decantación de los *J*-agregados supramoleculares se ha efectuado en un aparato de centrifuga Hettich Rotofix 32A.

Las muestras liofilizadas se han preparado congelándolas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en un baño de acetona, enfriada con un refrigerante de inmersión Cryocool CC-100 II. Posteriormente las muestras se han deshidratado realizando el vacío con una bomba Telstar Torricelli RD-18.

## 7.2. Síntesis de la sal trisódica de la 5-(4-piperidinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

### 4-Hidroximetilpiperidina (**12**)<sup>210</sup>

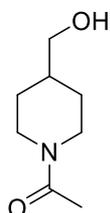
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitación magnética, sobre una suspensión de 6.64 g de  $\text{LiAlH}_4$  (175 mmol, 3.0 equiv.) en 200 mL de THF anhidro se añaden lentamente 7.54 g de 4-carboxipiperidina (58.3 mmol, 1.0 equiv.) (ácido isonipecótico) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añaden lentamente 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , seguidos de 10 mL de una solución acuosa de NaOH al 15% en peso y de 10 mL más de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se observa la formación de un precipitado blanco cristalino. La mezcla se diluye con 200 mL de éter, se filtra a vacío con embudo Büchner y los sólidos se lavan varias veces con EtOAc. Finalmente, el filtrado se concentra a vacío en el rotavapor para dar 5.80 g (46.6 mmol, 80% rdt.) del producto deseado.



Sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.09 (td,  $J = 11.9$  Hz,  $J' = 3.1$  Hz, 2H), 2.60 (dt,  $J = 12.2$  Hz,  $J' = 2.6$  Hz, 2H), 2.04 (s a, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

### N-Acetil-4-piperidinilmetanol (**13**)<sup>211</sup>

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 345 mg (3.0 mmol, 1.0 equiv.) y 2.1 mL de trietilamina (15 mmol, 5.0 equiv.) en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden 0.28 mL de anhídrido acético (3.0 mmol, 1.0 equiv.) a  $0^\circ\text{C}$  y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentra en rotavapor y se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (2/1), para dar 273 mg (1.7 mmol, 58% rdt.) de producto.

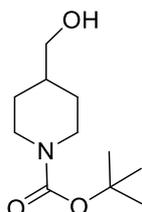


Sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.69-4.59 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.61 (s a, 1H), 1.26-1.08 (m, 2H).

### N-Boc-4-piperidinilmetanol (**14**)<sup>212</sup>

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 0.77 g de 4-hidroximetilpiperidina (6.7 mmol, 1.1 equiv.) en 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden 1.32 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo (6.0 mmol, 1.0 equiv.). La solución se agita a temperatura

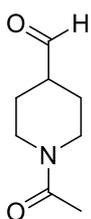
ambiente durante 3 horas. A continuación, se añaden 40 mL de Et<sub>2</sub>O. La solución se lava con HCl<sub>aq</sub> 0.5 M (3 x 12 mL) y con salmuera (12 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran a vacío en el rotavapor. Seguidamente el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (2/1). Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 0.82 g (3.7 mmol, 62% rdto.) del producto deseado.



Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 4.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (dt, *J* = 12.3 Hz, *J'* = 2.2 Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (m, 2 H).

### ***N*-Acetil-4-formilpiperidina (10)<sup>258</sup>**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 0.5 g de *N*-acetil-4-piperidinilmetanol (3.2 mmol, 1.0 equiv.) en 16 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 1.03 g de clorocromato de piridinio (7.8 mmol, 1.5 equiv.) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añaden 40 mL de Et<sub>2</sub>O y se deja agitar durante unos minutos. Seguidamente la suspensión se filtra a través de Celite® y se evapora el filtrado en el rotavapor. Al aceite marrón resultante se le añaden 20 mL de Et<sub>2</sub>O, apareciendo un sólido que se filtra a través de Celite® y se descarta. Finalmente, se vuelve a evaporar el disolvente en el rotavapor para dar 0.25 g (1.6 mmol, 50% rdto.) del producto deseado.

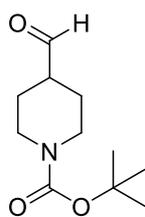


Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.68 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 202.77, 169.40, 48.06, 45.73, 40.96, 25.99, 25.33, 21.77.

### ***N*-Boc-4-formilpiperidina (9)<sup>258</sup>**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 0.72 g de *N*-Boc-4-piperidinilmetanol (3.35 mmol, 1.0 equiv.) en 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 1.08 g de clorocromato de piridinio (5.02 mmol, 1.5 equiv.) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añaden 40 mL de Et<sub>2</sub>O y se deja agitar durante unos minutos. Seguidamente la suspensión se filtra a través de Celite® y se evapora el filtrado en el rotavapor. Al aceite marrón resultante se le añaden 20 mL de Et<sub>2</sub>O, apareciendo un sólido que se filtra a través de Celite® y se descarta. Finalmente, se vuelve a evaporar el disolvente en el rotavapor para dar 0.51 g (2.4 mmol, 71% rdto.) del producto deseado.

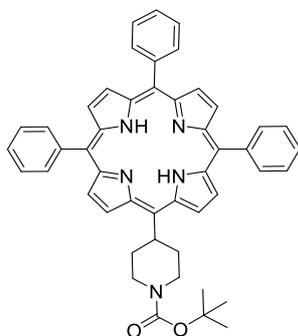


Sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.66 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.92 (dt,  $J = 13.3$  Hz,  $J' = 2.4$  Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 202.40, 168.97, 47.69, 45.57, 45.36, 40.59, 28.26, 27.67, 25.61, 24.96, 21.40.

### 5-(*N*-Boc-4-piperidinil)-10,15,20-trifenilporfirina (31)

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo de 2 L de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo Dimroth sellado con un septum y núcleo magnético de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno. Se introducen 1.6 L de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Seguidamente se añaden 0.88 g de *N*-Boc-4-formilpiperidina (4.15 mmol, 1.0 equiv.), 1.32 g de benzaldehído (12.45 mmol, 3.0 equiv.) y 1.11 g de pirrol recién destilado (16.6 mmol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agita durante 5 minutos y finalmente se añaden 210  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3$ -Eterato (1.7 mmol, 0.4 equiv.), lo que provoca un cambio de color en el medio de reacción a amarillo claro que va oscureciendo con el tiempo. El matraz se cubre con un papel oscuro para evitar el contacto con la luz. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 3.06 g de *p*-cloranilo (12.45 mmol, 3.0 equiv.), con el fin de oxidar el porfirinógeno a porfirina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora, abierta a la atmósfera. A continuación, se deja enfriar y se concentra en el rotavapor, evitando llegar a sequedad. Se realiza una primera columna cromatográfica en gel de sílice, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente, con el fin de separar la TPP formada en la reacción. Seguidamente el producto se purifica mediante una nueva cromatografía en gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100/0.5). Se separa 5-(*N*-Boc-4-piperidinil)-10,15,20-trifenilporfirina. También se separan las porfirinas bisustituidas adyacente y opuesta formadas en la reacción. La porfirina monosustituida se recrystaliza disolviéndola en la mínima cantidad de una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$  a reflujo y dejándola enfriar a temperatura ambiente. Finalmente, se obtienen 0.18 g (0.25 mmol, 6% de rdto., 14% del rdto. estadístico) de la porfirina monosustituida deseada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.59 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 8.88 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 8.78 (dd,  $J = 12.5$  Hz,  $J' = 4.8$  Hz, 4H), 8.21-8.16 (m, 6H), 7.82-7.70 (m, 9H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.79-4.60 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), -2.66 (s a, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.07, 142.53, 141.65, 139.10, 137.67, 134.54, 134.42, 131.60-130.91 (s a, 4C), 128.86, 127.71, 127.66, 126.77, 126.56, 122.60, 119.70, 116.43, 114.61, 57.40, 53.40, 50.41, 45.08, 37.48, 30.91, 29.68, 28.63.

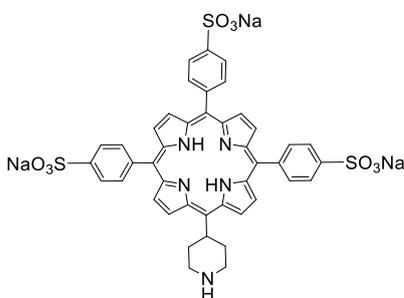
**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $[\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_2]^+ = 722.3495$ , encontrada 722.3486.

**UV-visible** [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.75 \times 10^{-5}$  M]: 418 (425000), 515 (16900), 550 (7200), 592 (4900), 648 (3900).

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 1681, 1409, 1176, 1125, 882, 701.

### Sal trisódica de la 5-(4-piperidinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (1)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de  $\text{CaCl}_2$  y núcleo magnético de agitación, se depositan 180 mg de 5-(*N*-Boc-4-piperidinil)-10,15,20-trifenilporfirina (0.25 mmol, 1.0 equiv.) y se adicionan 5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (96%) (27.7 mmol, 110 equiv.). El medio de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 6 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo el medio de reacción se diluye añadiendo 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación, el crudo se trasvasa a tubos de centrífuga y se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$  sólidos, observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente el producto se purifica mediante columna cromatográfica utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez han eluido las sales se cambia a  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se liofiliza el producto, obteniéndose 170 mg (0.2 mmol, 78% rdt.) de la porfirina deseada.



Sólido morado.  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.05 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 8.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 8.83-8.73 (m, 4H), 8.18-8.13 (m, 6H), 8.08-8.02 (m, 6H), 5.75-5.64 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.36 (s a, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), -2.87 (s a, 2H).

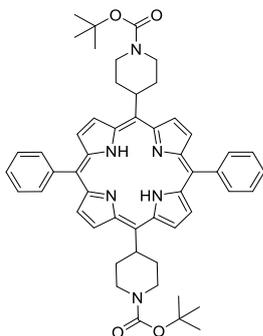
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 148.20, 148.14, 142.24, 141.29, 134.18, 134.02, 132.70-131.82 (s a, 4C), 124.77, 124.53, 123.25, 119.69, 119.55, 45.92, 41.58, 34.46.

**EMAR (IES-NEG)**: masa exacta calculada para  $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^-$  [ $\text{M}-3\text{Na}+2\text{H}$ ] $^-$  = 860.1519 ( $z = 1$ ), encontrada 860.1524. Calculada para  $\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^{2-}$  [ $\text{M}-3\text{Na}+\text{H}$ ] $^{2-}$  / 2 = 429.5720 ( $z = 2$ ), encontrada 429.5739. Calculada para  $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^{3-}$  [ $\text{M}-3\text{Na}$ ] $^{3-}$  / 3 = 286.0454 ( $z = 3$ ), encontrada 286.0477.

**UV-visible** [ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.62 \times 10^{-5}$  M]: 413 (410000), 522 (14500), 560 (8700), 589 (5900), 647 (4100).

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 1624, 1177, 1121, 1010, 736.

### 5,15-(*N*-Boc-4-piperidinil)-10,20-difenilporfirina (32)

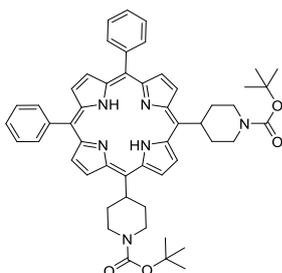


Sólido morado, 1% rdto, 2% del rdto. estadístico.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 8.79 (d,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 8.17-8.12 (m, 4H), 7.83-7.71 (m, 6H), 5.29-5.20 (m, 2H), 4.76-4.54 (m, 4H), 3.39-3.22 (m, 8H), 2.71-2.58 (m, 4H), 1.64 (s, 18H), -2.40 (s a, 2H).

**EM (IES-POS):** masa exacta calculada para  $[\text{C}_{52}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_4]^+ = 829.4441$ , encontrada 829.4444.

**UV-visible** [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $4.72 \times 10^{-5}$  M]: 418 (199000), 517 (10200), 551 (4400), 594 (2900), 649 (2600).

### 5,10-(*N*-Boc-4-piperidinil)-15,20-difenilporfirina (33)



Sólido morado, 2% rdto, 5% del rdto. estadístico.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.65 (s, 2H), 9.52 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 8.82 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.17-8.11 (m, 4H), 7.80-7.70 (m, 6H), 5.36-5.24 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 8H), 2.73-2.57 (m, 4H), 1.66 (s, 18H), -2.53 (s a, 2H).

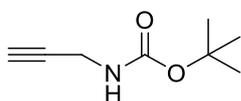
**EM (IES-POS):** masa exacta calculada para  $[\text{C}_{52}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_4]^+ = 829.4441$ , encontrada 829.4445.

**UV-visible** [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.71 \times 10^{-5}$  M]: 419 (407000), 518 (16900), 553 (7300), 596 (4900), 652 (4500).

### 7.3. Síntesis de la sal trisódica de la 5-(5-isoindolinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

#### ***N*-Boc-propargilamina (17)**<sup>214</sup>

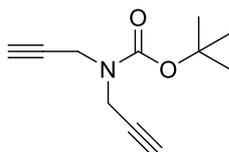
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, se disuelve 1.0 g de propargilamina (18.2 mmol, 1.0 equiv) en 15 mL de THF anhidro y se añaden 4.4 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo (20.1 mmol, 1.1 equiv). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se concentra a vacío en el rotavapor. El crudo resultante se disuelve en 50 mL de EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) y con salmuera (10 mL) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente en el rotavapor, se obtienen 2.82 g (rdto. cuantitativo) de *N*-Boc-propargilamina, la cual es lo suficientemente pura para ser usada en la siguiente reacción.



Sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 4.70 (s a, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.21 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

#### ***N*-Boc-dipropargilamina (18)**<sup>214</sup>

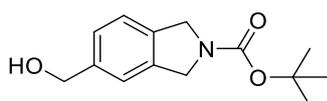
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto con agitación magnética, sobre una solución de 2.82 g (18.2 mmol, 1.0 equiv.) de *N*-Boc-propargilamina en 50 mL de THF anhidro, se añaden 1.02 g de NaH 60%, (25.4 mmol, 1.4 equiv.). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden 3.45 g de bromuro de propargilo (29.0 mmol, 1.6 equiv.) gota a gota. Seguidamente la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 22 horas y finalmente durante 1 hora a reflujo. A continuación, la reacción se para añadiendo 10 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL) y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente en el rotavapor, el crudo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10/1). Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 1.60 g (8.2 mmol, 45% rdto.) del producto deseado.



Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 4.17 (s, 4H), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

***N*-Boc-5-hidroxi metilisoindolina (19)<sup>214</sup>**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 0.50 g de *N*-Boc-dipropargilamina (2.6 mmol, 1.0 equiv) y 0.44 g de alcohol propargílico (7.8 mmol, 3.0 equiv) en 11 mL de THF anhidro, se añaden 0.072 g del catalizador de Wilkinson [(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl] (0.08 mmol, 0.03 equiv). La reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. A continuación, se evapora el disolvente en el rotavapor y el crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (2/1). Tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 0.40 g (1.6 mmol, 62% rdtó.) del producto deseado.

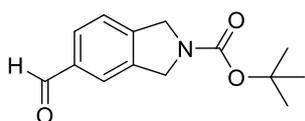


Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.31-7.18 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).

**Punto de fusión:** 104-105°C.

***N*-Boc-5-formilisoindolina (15)<sup>214</sup>**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven de 0.50 g de *N*-Boc-5-hidroxi metilisoindolina (2.0 mmol, 1.0 equiv.) en 15 mL de DCM y se añaden 3.48 g de dióxido de manganeso (40 mmol, 20 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, se filtra el crudo a través de Celite® y se concentra el filtrado en el rotavapor. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (2/1). Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 0.42 g (1.7 mmol, 85% rdtó.) del producto deseado.



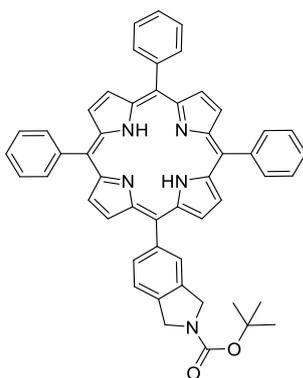
Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 10.01 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

**Punto de fusión:** 113-114°C.

**5-(*N*-Boc-5-isoindolinil)-10,15,20-trifenilporfirina (34)**

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo de 2 L de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo Dimroth sellado con un septum y núcleo magnético de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno. Se introducen 0.75 L de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Seguidamente se añaden 0.46 g de *N*-Boc-4-formilisoindolina (1.9 mmol, 1.0 equiv.), 0.60 g de benzaldehído (5.6 mmol, 3.0 equiv.) y 0.50 g de pirrol (7.5 mmol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agita durante 5 minutos y finalmente se añaden 95 μL de BF<sub>3</sub>-Eterato (0.75 mmol, 0.4 equiv.), lo que provoca un cambio de color en el medio de reacción a amarillo claro que va oscureciendo con el tiempo. El matraz se cubre con un papel oscuro para evitar el

contacto con la luz. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 1.38 g de *p*-cloranilo (5.6 mmol, 3.0 equiv.) con el fin de oxidar el porfirinógeno a porfirina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo 1 hora, abierta a la atmósfera. A continuación, se deja enfriar y se concentra en el rotavapor, evitando llegar a sequedad. Se realiza una primera columna cromatográfica en gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente, con el fin de separar la TPP formada en la reacción. Seguidamente el producto se purifica mediante una nueva cromatografía en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100/0.5) como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 213 mg (0.28 mmol, 15% rdto., 36% del rdto. estadístico) de la porfirina deseada.



Sólido morado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 8.90-8.80 (m, 8H), 8.25-8.20 (m, 6H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 9H), 7.67-7.57 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), -2.77 (s a, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.75, 143.14, 142.13, 141.52, 141.47, 136.96, 136.61, 136.04, 135.70, 134.56, 133.82, 131.64-130.72 (s a, 4C), 129.56, 128.82, 128.62, 127.74, 126.70, 120.96, 120.70, 120.27, 120.22, 119.56, 118.84, 52.53, 52.23, 29.71, 28.67, 28.64.

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para C<sub>51</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 756.3260, encontrada 756.3334.

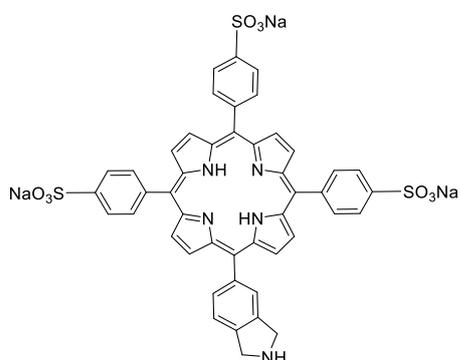
**UV-visible** [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub> nm (ε, L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), 3.90 x 10<sup>-5</sup> M]: 418 (446000), 514 (18000), 550 (7600), 591 (5200), 645 (4000).

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3390, 1698, 1402, 1198, 1103, 883, 712.

### Sal trisódica de la 5-(5-isoindolinil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (2)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de CaCl<sub>2</sub> y núcleo magnético de agitación, se depositan 350 mg de 5-(*N*-Boc-4-isoindolinil)-10,15,20-trifenilporfirina (0.47 mmol, 1.0 equiv.) y se adicionan 4 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (96%) (75 mmol, 160 equiv.). El medio de reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo el medio de reacción se diluye añadiendo 10 mL de H<sub>2</sub>O. A continuación, el crudo se trasvasa a tubos de centrifuga y se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> sólidos, observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente se purifica el producto por columna cromatográfica utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con H<sub>2</sub>O y una vez han eluido las sales se cambia a H<sub>2</sub>O/MeOH (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor

y finalmente se liofiliza el producto, obteniéndose 376 mg (0.39 mmol, 83% rdt.) de la porfirina deseada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.92-9.76 (m, 2H), 8.89-8.84 (m, 4H), 8.82-8.76 (m, 2H), 8.31-8.21 (m, 2H), 8.21-8.13 (m, 6H), 8.10-8.00 (m, 6H), 7.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 4H), 3.36 (s a, 1H), -2.92 (s a, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.73, 144.08, 141.30, 135.17, 134.27, 133.74, 133.70, 132.04-130.82 (s a, 4C), 128.59, 124.24, 121.52, 120.74, 119.83, 119.76, 119.25, 50.33, 50.30.

**EMAR (IES-NEG):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^-$   $[\text{M}-3\text{Na}+2\text{H}]^- = 894.1362$  ( $z = 1$ ), encontrada 894.1368. Calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^{2-}$   $[\text{M}-3\text{Na}+\text{H}]^{2-}/2 = 446.5642$  ( $z = 2$ ), encontrada 446.5647. Calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^{3-}$   $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}/3 = 297.3735$  ( $z = 3$ ), encontrada 297.3741.

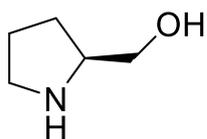
**UV-visible** [ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.37 \times 10^{-5}$  M]: 413 (453000), 519 (15100), 557 (9200), 582 (6400), 642 (3700).

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 1618, 1178, 1123, 1036, 736.

#### 7.4. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

##### L-Prolinol (23)<sup>215</sup>

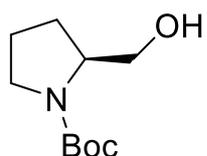
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitación magnética, sobre una suspensión de 6.92 g de LiAlH<sub>4</sub> (182.4 mmol, 3.0 equiv.) en 200 mL de THF anhidro se añaden lentamente 7.00 g de L-Prolina (60.8 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añaden lentamente 10 mL de H<sub>2</sub>O, seguidos de 10 mL de una solución acuosa de NaOH al 15% en peso y de 10 mL más de H<sub>2</sub>O. Se observa la formación de un precipitado blanco cristalino. Seguidamente la mezcla se diluye con 200 mL de éter, se filtra a vacío con embudo Büchner y los sólidos se lavan varias veces con EtOAc. Finalmente, las fracciones orgánicas se concentran en el rotavapor para dar 5.25 g (51.7 mmol, 85% rdto.) del producto deseado.



Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 3.58-3.45 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.72 (s a, 1H), 2.47 (s a, 1H), 1.89-1.62 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 1H).

##### N-Boc-L-prolinol (24)<sup>216</sup>

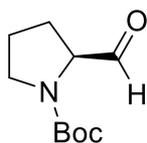
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución de 4.78 g de L-Prolinol (47.2 mmol, 1.0 equiv.) en 195 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añaden 23.6 mL de trietilamina (169.9 mmol, 3.6 equiv.), seguidos de 12.37 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo (56.7 mmol, 1.2 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añaden 50 mL de H<sub>2</sub>O y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío en el rotavapor. Seguidamente se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice (previamente tratada con 2.5% en volumen de trietilamina), utilizando hexano/EtOAc (1/1) como fase móvil. Tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 7.2 g (35.9 mmol, 76% rdto.) del producto deseado.



Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 4.73 (s a, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

***N*-Boc-*L*-prolinal (22)<sup>217</sup>**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera inerte de argón y enfriado a -78°C, sobre una solución de 1.3 mL de cloruro de oxalilo (15 mmol, 1.5 equiv.) en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añade otra solución de 1.4 mL de dimetilsulfóxido anhidro (20 mmol, 2 equiv.) en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución resultante se agita durante 30 minutos. Seguidamente se añade otra solución de 2.0 g de *N*-Boc-*L*-prolinol (10 mmol, 1.0 equiv.) en 12 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agita durante 30 minutos más. A continuación, se añaden 5.6 mL de trietilamina (40 mmol, 4.0 equiv.) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas. Seguidamente se deja atemperar y se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 20 mL de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (10% en peso). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae repetidamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 20 mL). Se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. Finalmente, el disolvente se evapora en el rotavapor para dar 1.9 g (9.5 mmol, 95% rdto.) del producto deseado.

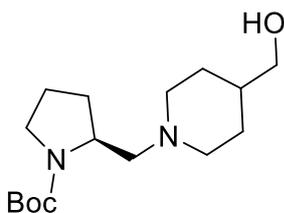


Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.59-9.43 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 2.16-1.82 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -97.9° (c = 0.66; CHCl<sub>3</sub>).

***N*-Boc-(*S*)-2-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil]pirrolidina (25)**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1.96 g de 4-hidroximetilpiperidina (17 mmol, 2.0 equiv.) y 1.70 g de *N*-Boc-*L*-prolinal (8.5 mmol, 1.0 equiv.) en 15 mL de MeOH anhidro a temperatura ambiente. En otro matraz se disuelve 1.0 g de cianoborohidruro de sodio (17 mmol, 2.0 equiv.) y 1.16 g de dicloruro de zinc (8.5 mmol, 1.0 equiv.) en 15 mL de MeOH anhidro a temperatura ambiente. Las mezclas se agitan a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, se adiciona la solución de cianoborohidruro de sodio-zinc sobre la otra solución *vía* cánula. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo se añaden 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 1M, y el disolvente se evapora en el rotavapor. Seguidamente el crudo se redisuelve en 20 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae repetidamente con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. A continuación, se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando EtOAc/MeOH (1/1) como fase móvil. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 1.79 g (6.0 mmol, 71% rdto.) del producto deseado.



Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.01-3.77 (m, 1H), 3.49 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.63-2.30 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 6H), 1.69 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36-1.14 (m, 3H).

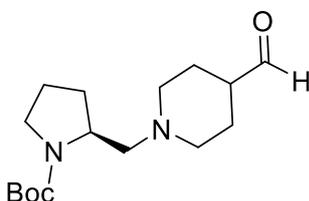
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.68, 68.11, 61.83, 55.34, 53.40, 46.72, 46.30, 38.71, 30.01, 29.17, 28.90, 28.70, 23.64, 22.78.

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 299.2329, encontrada 299.2331.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -39.6^\circ$  ( $c$  = 0.71;  $\text{CHCl}_3$ )

### ***N*-Boc-(*S*)-2-[(4-formilpiperidin-1-il)metil]pirrolidina (21)**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera inerte de argón y enfriado a  $-78^\circ\text{C}$ , sobre una solución de 1.0 mL de cloruro de oxalilo (12 mmol, 2.0 equiv.) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añade otra solución de 0.8 mL de dimetilsulfóxido anhidro (12 mmol, 2.0 equiv.) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución resultante se agita durante 30 minutos. Seguidamente se añade otra solución de 1.79 g de *N*-Boc-(*S*)-2-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil]pirrolidina (6.0 mmol, 1.0 equiv.) en 8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agita durante 30 minutos más. A continuación, se añaden 3.3 mL de trietilamina (24 mmol, 4.0 equiv.) y se agita el medio de reacción durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se deja atemperar a temperatura ambiente y se añaden 20 mL de una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10% en peso). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae repetidamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 20 mL), se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y finalmente, se concentran a vacío en el rotavapor para dar 1.56 g (5.3 mmol, 88% rdto.) del producto deseado.



Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.62 (s, 1H), 3.97-3.73 (m, 1H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.58-2.33 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

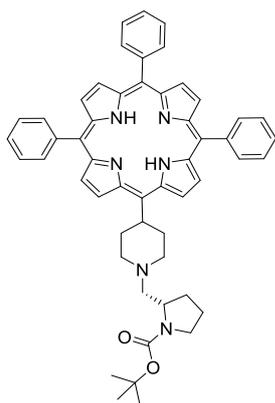
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 204.12, 154.64, 61.51, 55.31, 54.39, 52.72, 48.12, 46.29, 29.86, 28.68, 25.78, 25.61, 23.61, 22.76.

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 297.2178, encontrada 297.2176.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -54.9$  ( $c$  = 0.55;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**(S)-5-[1-N-Boc-2-(metilpirrolidinil)piperidin-4-il]-10,15,20-trifenilporfirina (35)**

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo de 2 L de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo Dimroth sellado con un septum y núcleo magnético de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno. Se introducen 1.2 L de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Seguidamente se añaden 0.89 g de *N*-Boc-(*S*)-2-[(4-formilpiperidin-1-il)metil]pirrolidina (3.0 mmol, 1.0 equiv.), 0.96 g de benzaldehído (9.0 mmol, 3.0 equiv.) y 0.81 g de pirrol (12 mmol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agita durante 5 minutos y finalmente se añaden 150 µL de BF<sub>3</sub>-Eterato (1.2 mmol, 0.4 equiv.), lo que provoca un cambio de color en el medio de reacción a amarillo claro que va oscureciendo con el tiempo. El matraz se cubre con un papel oscuro para evitar el contacto con la luz. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 2.21 g de *p*-cloranilo (9.0 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo 1 hora, abierta a la atmósfera. A continuación, se deja enfriar y se concentra en el rotavapor, evitando llegar a sequedad. El producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100/0.5) como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 95 mg (0.12 mmol, 4% rdto., 9.5% del rdto. estadístico) de la porfirina deseada.



Sólido morado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.92 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.81 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J*' = 4.8 Hz, 4H), 8.21 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J*' = 2.0 Hz, 6H), 7.86-7.67 (m, 9H), 5.39 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.86-3.18 (m, 5H), 2.78 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.01-0.75 (m, 2H), -2.63 (s, 2H).

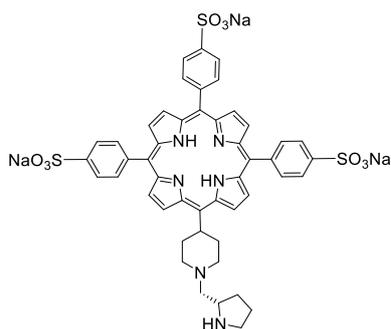
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.63, 142.52, 141.68, 134.57, 134.46, 131.97, 131.63, 131.50, 130.71, 128.15, 127.71, 126.79, 126.56, 119.80, 119.64, 119.33, 61.79, 58.05, 55.66, 54.41, 47.48, 46.35, 44.82, 38.00, 36.45, 31.93, 30.06, 29.65, 28.60.

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para C<sub>53</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 805.4225, encontrada 805.4215.

**UV-visible** [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>máx</sub> nm (ε, L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), 5.9 × 10<sup>-5</sup> M]: 418 (410000), 516 (14000), 549 (5900), 591 (3800), 647 (2600)

### Sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (3)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de CaCl<sub>2</sub> y núcleo magnético de agitación, se depositan 95 mg de (S)-5-[1-*N*-Boc-2-(metilpirrolidinil)piperidin-4-il]-10,15,20-trifenilporfirina (0.12 mmol, 1.0 equiv.) y se adicionan 5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (96%) (27.7 mmol, 230 equiv.). El medio de reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluye añadiendo 10 mL de H<sub>2</sub>O. A continuación, el crudo se trasvasa a tubos de centrifuga y se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> sólidos, observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente se purifica el producto por columna cromatográfica utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con H<sub>2</sub>O y una vez han eluido las sales se cambia a H<sub>2</sub>O/MeOH (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se liofiliza el producto, obteniéndose 70 mg (0.07 mmol, 58% rdto.) de la porfirina deseada.

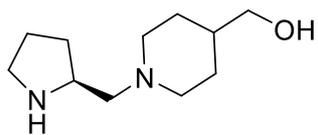


Sólido morado. **EMAR (IES-NEG)**: masa exacta calculada para C<sub>48</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub><sup>3-</sup> [M-3Na]<sup>3-</sup>/3 = 313.7371, encontrada 313.7372.

**UV-visible** [H<sub>2</sub>O, λ<sub>máx</sub> nm (ε, L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), 5.9 x 10<sup>-5</sup> M]: 413 (133000), 521 (6300), 559 (3800), 587 (2900), 646 (2100).

### (S)-1-(1-(Pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)metanol (50)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, sobre una solución enfriada a 0°C de 100 mg de *N*-Boc-(S)-2-[(4-formilpiperidin-1-il)metil]pirrolidina (0.33 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se adicionan 5 mL de ácido trifluoroacético y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se concentra en el rotavapor y se redisuelve en 10 mL de MeOH. Se vuelve a evaporar el disolvente en el rotavapor y se repite el proceso 2 veces más para eliminar el ácido trifluoroacético que pueda haber. Seguidamente el crudo se disuelve en 20 mL de NaOH 1M y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Finalmente, las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor, obteniéndose 48 mg (0.24 mmol, 73% rdto.) del producto deseado.



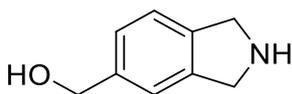
Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.67-3.57 (m, 1H), 3.47 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.01 (dd,  $J = 27.6$  Hz,  $J' = 11.2$  Hz, 2H), 2.64 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.27-2.06 (m, 3H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.75 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.34 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.31-1.16 (m, 2H).

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 199.1805, encontrada 199.1802.

## 7.5. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)isoindolin-5-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

### 5-Hidroximetilisoindolina (27)

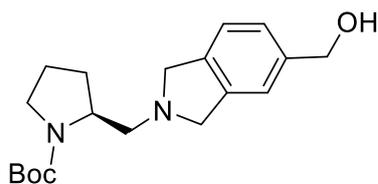
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, a una solución enfriada a 0°C de 0.50 g de *N*-Boc-5-hidroximetilisoindolina (2.0 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añaden 20 mL de ácido trifluoroacético y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se concentra el crudo de reacción en el rotavapor y se redisuelve en 20 mL de MeOH. Se vuelve a evaporar el disolvente en el rotavapor y se repite el proceso 3 veces más para eliminar el ácido trifluoroacético que hay en exceso. Seguidamente se disuelve el crudo en 80 mL de NaOH 1 M y se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 mL). Finalmente, las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran a vacío en el rotavapor para dar 230 mg (1.54 mmol, 77% rdto.) del producto deseado.



Sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.28-7.06 (m, 3H), 4.80-4.64 (m, 2H), 4.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H).

### *N*-Boc-(S)-2-[(5-(hidroximetil)isoindolin-1-il)metil]pirrolidina (28)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 280 mg de 5-hidroximetilisoindolina (1.9 mmol, 1.5 equiv.) y 250 mg de *N*-Boc-*L*-prolinal (1.25 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL de MeOH anhidro a temperatura ambiente. En otro matraz de fondo redondo se disuelven 157 mg de cianoborohidruro de sodio (2.5 mmol, 2 equiv.) y 170 mg de dicloruro de zinc (1.25 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL de MeOH anhidro a temperatura ambiente. Las dos mezclas se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añade la solución de cianoborohidruro de sodio-zinc sobre la otra solución *vía* cánula. La mezcla de reacción resultante se agita durante 22 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 1M y el disolvente se evapora en el rotavapor. Seguidamente el crudo se redisuelve en 20 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae repetidamente con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y concentran en el rotavapor. A continuación, se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando EtOAc/MeOH (9/1) como fase móvil. Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor obteniéndose 210 mg (0.64 mmol, 51% rdto.) del producto deseado.



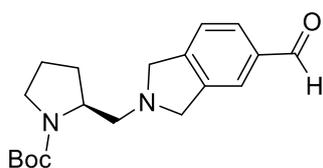
Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.15 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.05-3.85 (m, 5H), 3.35 (s, 2H), 3.02-2.79 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

**EM (MALDI-TOF):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.2$ , encontrada 333.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.6$  ( $c = 0.71$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

### ***N*-Boc-(*S*)-2-[(5-formilisoindolin-1-il)metil]pirrolidina (26)**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera inerte de argón y enfriado a  $-78^\circ\text{C}$ , sobre una solución de 135 mg de cloruro de oxalilo (1.0 mmol, 5.0 equiv.) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añade otra solución de 83 mg de dimetilsulfóxido anhidro (1.0 mmol, 5.0 equiv.) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución resultante se agita durante 30 minutos y se añade otra solución de 71 mg de *N*-Boc-(*S*)-2-[(4-(hidroximetil)isoindolin-1-il)metil]pirrolidina (0.2 mmol, 1.0 equiv.) disuelta en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agita durante 30 minutos más. A continuación, se añaden 297  $\mu\text{L}$  de trietilamina (2.0 mmol, 10 equiv.) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas. Una vez transcurrido este tiempo se deja atemperar a temperatura ambiente. Seguidamente se añaden 5 mL de una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10% en peso). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae repetidamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 10 mL), se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se concentran a vacío en el rotavapor. A continuación, se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando EtOAc/MeOH (9/1) como eluyente. Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor obteniéndose 65 mg (0.18 mmol, 91% rdto.) del producto deseado.



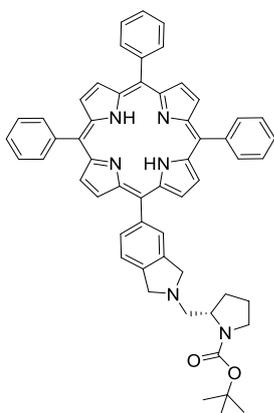
Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.98 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.13-3.95 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.5$  ( $c = 0.27$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### **(*S*)-5-[1-*N*-Boc-2-(metilpirrolidinil)isoindolin-5-il]-10,15,20-trifenilporfirina (36)**

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo de 250 mL de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo Dimroth sellado con un septum y núcleo magnético de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno. Se introducen 80 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Seguidamente se añaden 65 mg de *N*-Boc-(*S*)-2-[(5-formilisoindolin-1-il)metil]pirrolidina (0.20 mmol, 1.0 equiv.), 63 mg de benzaldehído (0.60 mmol, 3.0 equiv.) y 53

mg de pirrol (0.80 mmol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agita durante 5 minutos y finalmente se añaden 29.4  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3$ -Eterato (0.24 mmol, 0.4 equiv.), lo que provoca un cambio de color en el medio de reacción a amarillo claro que va oscureciendo con el tiempo. El matraz se cubre con un papel oscuro para evitar el contacto con la luz. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 145 mg de *p*-cloranilo (0.60 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora, abierta a la atmósfera. A continuación, se deja enfriar y se concentra en el rotavapor, evitando llegar a sequedad. El producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1/0.5) como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 10 mg (0.12 mmol, 6% rdto., 14.3% del rdto. estadístico) de la porfirina deseada.



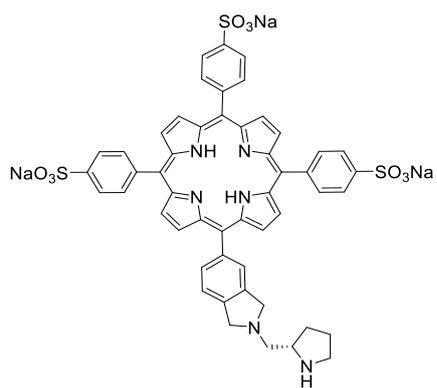
Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.90-8.79 (m, 8H), 8.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 7.82-7.70 (m, 9H), 7.68-7.40 (m, 3H), 5.52-5.32 (m, 1H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), -2.79 (s, 2H).

**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{56}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 839.4073$ , encontrada 839.4083.

**UV-visible** [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.55 \times 10^{-5}$  M]: 419(434000), 518 (18800), 553 (9800), 595 (6600), 648 (5300).

#### Sal trisódica de la (S)-5-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)isoindolin-5-il]-10,15,20-tris(4-sulfonatefenil)porfirina (4)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de  $\text{CaCl}_2$  y núcleo magnético de agitación, se depositan 8 mg de (S)-5-[1-*N*-Boc-2-(metilpirrolidinil)isoindolin-5-il]-10,15,20-trifenilporfirina (0.01 mmol, 1 equiv.) y se adicionan 5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (96%). El medio de reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente 18 horas. Transcurrido este tiempo el medio de reacción se diluye añadiendo 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación, el crudo se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$ , observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente el producto se purifica por columna cromatográfica utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez han eluido las sales se cambia a  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se liofiliza el producto obteniéndose 11 mg (0.01 mmol, 90% rdto.) de la porfirina deseada.



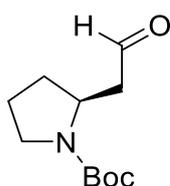
Sólido morado. **EMAR (IES-NEG)**: masa exacta calculada para  $C_{51}H_{40}N_6O_9S_3^{2-}$   $[M-3Na+H]^{2-}/2 = 488.1009$  ( $z = 2$ ), encontrada 488.0992. Calculada para  $C_{51}H_{39}N_6O_9S_3^{3-}$   $[M-3Na]^{3-}/3 = 325.0637$  ( $z = 3$ ), encontrada 325.0647.

## 7.6. Síntesis de la sal trisódica de la (S)-5-[(pirrolidin-2-ilmetil)]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

### **N-Boc-2-(S)-pirrolidinetanal (29)**<sup>219</sup>

En un matraz de fondo redondo de 100 mL de 3 bocas, provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 4.28 g de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfina (12 mmol, 2.0 equiv.) en 23 mL de THF anhidro y la solución resultante se enfría a -15°C. Se adicionan gota a gota 15.2 mL de una disolución 1 M en THF de bis(trimetilsilil)amiduro potásico (15 mmol, 2.5 equiv.). Se observa una variación de color a naranja intenso. A continuación, a -15°C, se añaden gota a gota 1.20 g de *N*-Boc-*L*-prolinal (6.0 mmol, 1.0 equiv.) disuelto en 20 mL de THF anhidro y se agita la reacción a 0°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se para la reacción añadiendo 10 mL de H<sub>2</sub>O, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con éter (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor.

El crudo de éter de enol (0.98 g, 4.3 mmol) formado se disuelve en 8 mL de acetona, se añaden 4 mL de HCl 2N y se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL). La fase acuosa se extrae repetidamente con éter (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Seguidamente el producto se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (9/1) como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 0.41 g (1.9 mmol, 45% rdt.) del producto deseado.

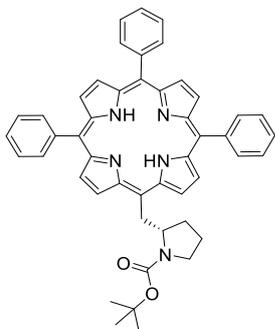


Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.77 (s, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J'* = 7.6 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

### **(S)-5-[(1-Boc-pirrolidin-2-il)metil]-10,15,20-trifenilporfirina (37)**

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo de 2 L de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo Dimroth sellado con un septum y núcleo magnético de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno. Se introducen 0.94 L de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Seguidamente se añaden 0.50 g de *N*-Boc-2-(*S*)-pirrolidinetanal (2.3 mmol, 1.0 equiv.), 0.75 g de benzaldehído (6.9 mmol, 3.0 equiv.) y 0.63 g de pirrol (9.2 mmol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agita durante 5 minutos y finalmente se añaden 115 μL de BF<sub>3</sub>·Eterato (0.92 mmol, 0.4 equiv.), lo que provoca un cambio de color en el medio de reacción a amarillo claro que va oscureciendo con el tiempo. El matraz se cubre con un papel oscuro para evitar el contacto con la luz. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 1.73 g de *p*-cloranilo (6.9 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora,

abierta a la atmósfera. A continuación, se deja enfriar y se concentra en el rotavapor, evitando llegar a sequedad. El producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1/0.5) como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 172 mg (0.23 mmol, 10% rdto., 23.8% del rdto. estadístico) de la porfirina deseada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.92-9.59 (m, 2H), 8.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.81 (s, 4H), 8.26-8.15 (m, 6H), 7.83-7.70 (m, 9H), 5.82-5.55 (m, 1H), 5.08-4.96 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 9H), 1.48-1.33 (m, 2H), -2.75 (s a, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.35, 143.09, 142.55, 142.49, 142.18, 142.09, 134.68, 132.93-130.54 (s a, 4C), 127.78, 126.84, 126.74, 119.91, 119.84, 119.73, 118.95, 116.28, 115.74, 62.73, 47.22, 38.83, 37.98, 29.77, 28.94, 23.68, 22.83.

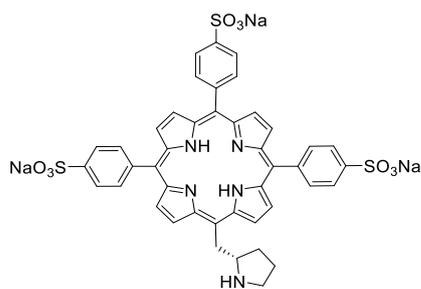
**EMAR (IES-POS):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 722.3495; encontrada 722.3489.

**UV-visible** [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{máx}}$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $3.43 \times 10^{-5}$  M]: 417 (400000), 516 (14600), 551 (7000), 591 (4500), 647 (3800)

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3318, 2920, 1655, 1594, 1465, 1396, 1163, 880, 700.

### Sal trisódica de la (S)-5-[(pirrolidin-2-il)metil]-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (5)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de  $\text{CaCl}_2$  y núcleo magnético de agitación, se depositan 170 mg de (S)-5-[(1-Bocpirrolidin-2-il)metil]-10,15,20-trifenilporfirina (0.23 mmol, 1.0 equiv.) y se adicionan 10 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (96%) (55.4 mmol, 241 equiv.). El medio de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 6 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo el medio de reacción se diluye añadiendo 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación, el crudo se trasvasa a tubos de centrifuga y se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$  sólidos, observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente se purifica el producto por cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez han eluido las sales se cambia a  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se liofiliza el producto obteniéndose 178 mg (0.19 mmol, 82% rdto.) de la porfirina deseada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.94-9.85 (m, 2H), 8.99-8.91 (m, 2H), 8.86-8.76 (m, 4H), 8.26-8.12 (m, 6H), 8.11-8.00 (m, 6H), 5.62-5.52 (m, 2H), 5.47-5.35 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), -2.96 (s a, 2H).

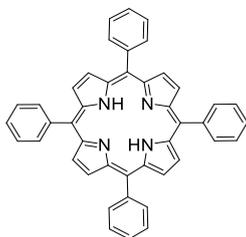
**EMAR (IES-NEG):** masa exacta calculada para  $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3^{3-}$   $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}/3$ , 286.0454; encontrada 286.0455.

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3426, 1624, 1392, 1180, 1122, 1050, 1011, 736, 632.

## 7.7. Síntesis de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfofenil)porfirina

### 5,10,15,20-Tetrafenilporfirina<sup>88</sup>

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto con condensador de reflujo Dimroth y agitación magnética, se adicionan 3.1 g (46.2 mmol, 1.0 equiv.) de pirrol recién destilado y 5.0 g (47.1 mmol, 1.02 equiv.) de benzaldehído recién destilado a 150 mL de ácido propiónico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos, volviéndose esta morada oscura. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se filtra a vacío con Kitasato y embudo de placa porosa. A continuación, el precipitado se lava con metanol frío. Finalmente, el producto obtenido se seca por succión obteniéndose 1.2 g (7.8 mmol, 17% rdto.) de TPP.

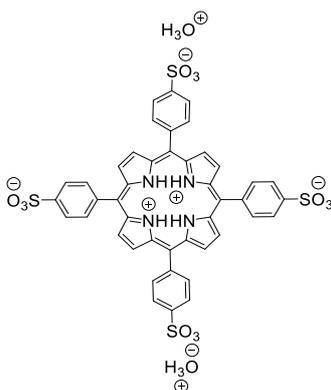


Sólido morado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 8.85 (s, 8H), 8.25-8.20 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J'* = 1.5 Hz, 8H), 7.82-7.72 (m, 12H), -2.77 (s a, 2H).

UV-visible [CHCl<sub>3</sub>, λ<sub>máx</sub> nm (ε, L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), 2.00 x 10<sup>-6</sup> M]: 417 (488000), 514 (16000), 550 (9600), 589 (6900), 645 (4600)

### 5,10,15,20-Tetraquis(4-sulfofenil)porfirina<sup>126</sup>

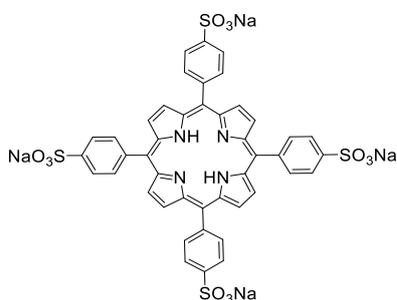
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de CaCl<sub>2</sub> y núcleo magnético de agitación, se depositan 500 mg de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (0.8 mmol, 1.0 equiv.) y se adicionan 7 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (96%) concentrado (38.8 mmol, 47.9 equiv.). El medio de reacción se calienta a 100°C durante 6 horas y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Para obtener la porfirina tetrasulfonada en su forma zwitteriónica libre de iones distintos a iones hidronio se realiza el siguiente procedimiento: se añaden 15 mL de H<sub>2</sub>O MilliQ y el crudo se trasvasa a un vial de centrifuga. Se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm con el fin de decantar los *J*-agregados porfirínicos. Se separa el sobrenadante cuidadosamente y el precipitado se lava nuevamente con 15 mL más de H<sub>2</sub>O MilliQ. Se repite este proceso hasta que el pH del líquido sobrenadante sea constante, con un valor cercano a 1.5. A continuación, se lava con una solución acuosa de HCl 0.1M y 2 veces más con H<sub>2</sub>O MilliQ. Finalmente, se liofiliza el producto obteniéndose 0.48 g (0.5 mmol, 63% rdto.) de la porfirina en su forma zwitteriónica.



Sólido verde.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.79 (s, 8H), 8.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 8H), 8.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 8H).

### Sal tetrasódica de la 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina

Se sigue el procedimiento anterior hasta centrifugar por primera vez y se procede de la siguiente manera: se separa el sobrenadante y el ácido sulfúrico remanente se neutraliza con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$  sólidos, observándose un cambio de color de verde a marrón rojizo. Seguidamente el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion<sup>®</sup>, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez han eluido las sales se cambia a  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (50/50) para eluir la porfirina. Se evapora el disolvente en el rotavapor y finalmente se liofiliza el producto obteniéndose 0.74 g (0.72 mmol, 90% rdto.) de la porfirina deseada.

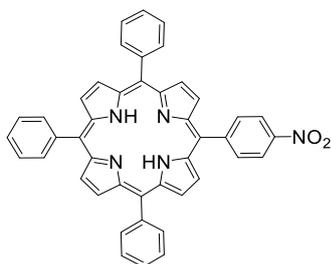


Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.86 (s, 8H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 8H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 8H), -2.93 (s a, 2H).

## 7.8. Síntesis de la sal trisódica de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil) porfirina

### 5-(4-Nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (95)<sup>254</sup>

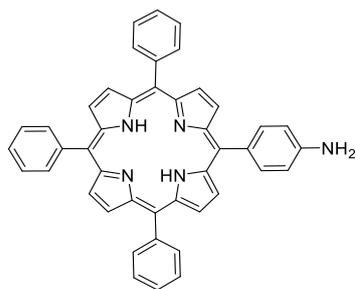
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto de agitación magnética y de embudo de adición de presión compensada, bajo atmósfera de nitrógeno, se deposita 1.0 g de tetrafenilporfirina (1.62 mmol, 1.0 equiv.) en 150 mL de  $\text{CHCl}_3$ , y la solución resultante se enfría a 0°C. A continuación, se adicionan lentamente 1.7 g de ácido nítrico fumante (27.0 mmol, 16.6 equiv.), sobre la solución agitada de porfirina durante un periodo de 2 horas, procurando que la temperatura no rebase los 5°C. Se mantiene la agitación durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se sigue por CCF. Tras completarse la reacción, la solución verde oscura se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 50 mL) y la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida en el rotavapor a un volumen de 40 mL y el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/1). Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 0.64 g (1.62 mmol, 60% rdto.) de porfirina mononitrada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H,  $\beta$ -pirrol), 8.86 (s, 4H,  $\beta$ -pirrol), 8.74 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $\beta$ -pirrol), 8.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, nitrofenil), 8.40 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, nitrofenil), 8.23-8.19 (m, 6H, *orto* fenil), 7.81-7.73 (m, 9H, *meta/para* fenil), -2.77 (s a, 2H, pirrol NH).

### 5-(4-Aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (96)<sup>254</sup>

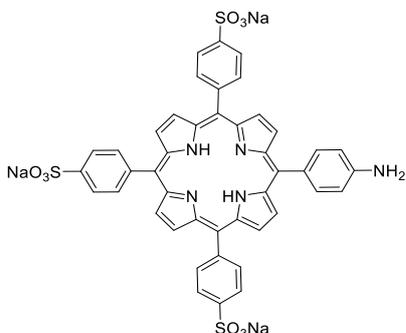
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.75 g de 5-(4-Nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (1.1 mmol, 1.0 equiv.) en 25 mL de HCl acuoso concentrado (37% en peso). A continuación, se añaden 0.77 g de dicloruro de estaño (3.3 mmol, 3.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo la solución se deja enfriar a temperatura ambiente y se adiciona a 25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  fría, ajustando posteriormente el pH a 8 con una solución  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. La fase acuosa se extrae con  $\text{CHCl}_3$  (6x20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor a 20 mL. A continuación, el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente. Finalmente, tras evaporar el disolvente en el rotavapor se obtienen 0.50 g (0.77 mmol, 70% rdto.) de la aminoporfirina deseada.



Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $\beta$ -pirrol), 8.83 (s a, 6 H,  $\beta$ -pirrol), 8.24-8.20 (m, 6H, *orto* fenil), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 4-aminofenil), 7.79-7.72 (m, 9H, *meta/para* fenil), 7.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 4-aminofenil), 4.04 (s a, 2H, amino), -2.75 (s a, 2H, pirrol NH).

### Sal trisódica de la 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (94)<sup>254</sup>

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con condensador de reflujo Dimroth, tubo de  $\text{CaCl}_2$  y núcleo magnético de agitación, se depositan 0.60 g de 5-(4-Aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (0.95 mmol 1.0 equiv.), y se añaden 25 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (96%) (138 mmol, 145 equiv.). El medio de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 6 horas y a se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añaden 25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y el crudo se trasvasa a tubos de centrifuga. La solución se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm. Se separa el agua sobrenadante y el  $\text{H}_2\text{SO}_4$  remanente se neutraliza con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido. Seguidamente el producto se cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion®, Supelco), con el fin de separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza eluyendo con  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez las sales han eluido, se cambia a  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (50/50) para eluir la porfirina. Finalmente, se liofiliza el producto obteniéndose 0.71 g (0.76 mmol, 80% rdto.) de la porfirina deseada.

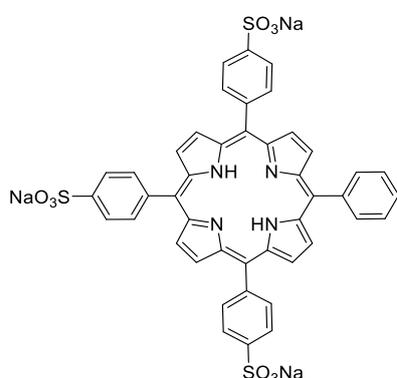


Sólido morado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.00-8.94 (m, 2H,  $\beta$ -pirrol), 8.86-8.80 (s a, 6H,  $\beta$ -pirrol), 8.23-8.14 (m, 6H, 4-sulfonatofenil), 8.11-8.00 (m, 6H, 4-sulfonatofenil), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 4-aminofenil), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 4-aminofenil), 5.59 (s a, 2H, amino  $\text{NH}_2$ ), -2.87 (s a, 2H, pirrol NH).

### Sal trisódica de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se deposita 1.0 g de 5-(4-aminofenil)-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina (1.09 mmol, 1.0 equiv.) y se añaden 44 mL de etanol absoluto a temperatura ambiente; la porfirina no se disuelve completamente y se obtiene una suspensión. A continuación, se añaden secuencialmente 6.5 mL de ácido acético concentrado (114 mmol, 105 equiv.), una disolución de 0.75 g de  $\text{NaNO}_2$  (10.9 mmol, 10 equiv.) en 13 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y finalmente otra disolución de 1.1 g de  $\text{NaHSO}_3$  (10.9 mmol, 10 equiv.) en 17 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , momento en el que la apariencia del

medio de reacción cambia convirtiéndose la suspensión en una disolución, con el color usual rojo de porfirina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo el etanol se evapora en el rotavapor bajo presión reducida. A continuación, se añaden 25 mL de HCl 0.1 M y se centrifuga durante 30 minutos a 6000 rpm. Se separa el sobrenadante y se repite el proceso de centrifuga una vez más. Se vuelve a desechar el sobrenadante y el medio se neutraliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. Posteriormente se purifica el producto mediante cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria de exclusión molecular MCI GEL CHP20P (Diaion<sup>®</sup>, Supelco), para separar la porfirina de las sales inorgánicas. Se comienza con H<sub>2</sub>O solo y después, cuando las sales han eluído, se cambia a H<sub>2</sub>O/MeOH (50/50) para eluir la porfirina. Finalmente se liofiliza el producto, obteniéndose 0.75 g (0.82 mmol, 75% rdto.) de la porfirina deseada.



Sólido morado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.88 (s a, 8H, β-pirrol), 8.26-8.24 (m, 2H, *orto* fenil), 8.22 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J*' = 1.7 Hz, 6H, 4-sulfonatofenil), 8.09 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 1.9 Hz, 6H, 4-sulfonatofenil), 7.88-7.83 (m, 3H, *meta/para* fenil), -2.91 (s a, 2H, pirrol NH).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 148.1, 148.2, 141.8, 141.6, 134.7, 134.2, 133-131 (s a, 4C) 128.6, 127.5, 124.7, 120.6, 120.1, 120.2

**EMAR (IES-NEG):** masa exacta calculada para C<sub>44</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub><sup>-</sup> [M-3Na+2H]<sup>-</sup> = 853.11 (*z* = 1), encontrada 853.12. Calculada para C<sub>44</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub><sup>2-</sup> [M-3Na+H]<sup>2-</sup>/2 = 426.05 (*z* = 2), encontrada 426.05. Calculada para C<sub>44</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub><sup>3-</sup> [M-3Na]<sup>3-</sup>/3 = 283.70 (*z* = 3), encontrada 283.70.

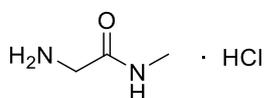
**UV-visible** [H<sub>2</sub>O, λ<sub>máx</sub> nm (ε, L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>), 3.65 x 10<sup>-5</sup> M]: 413 (496000), 517 (17000), 555 (9300), 580 (7700), 637 (4700)

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3396, 1645, 1634, 1175, 1121, 1035, 1010, 965, 795, 736, 629.

## 7.9. Síntesis de imidazolidinonas

### Hidrocloruro de la 2-amino-*N*-metilacetamida<sup>259</sup>

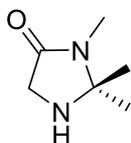
En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, se adicionan 3.60 g del hidrocloreuro de metil éster de glicina (29.2 mmol, 1.0 equiv.) a 10.2 mL de una solución acuosa de metilamina al 40% (116.8 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de metilamina y el agua se eliminan evaporando repetidamente con etanol para dar finalmente 3.50 g (28.0 mmol, 96% rdtó.) del producto deseado.



Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.74 (s a, 1H), 3.26 (s a, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H).

### 2,2,3-Trimetilimidazolidin-4-ona (A3)<sup>259</sup>

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con agitación magnética y condensador de reflujo Dimroth, se depositan 5.0 g de tamiz molecular de 4 Å activado y se añaden 3.50 g (28.1 mmol 1.0 equiv.) de hidrocloreuro de la 2-amino-*N*-metilacetamida. A continuación, se adicionan 7.0 mL de acetona (95.5 mmol, 3.4 equiv.) y 4.1 mL de trietilamina (29.5 mmol, 1.05 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se concentra en el rotavapor y a continuación se adicionan sucesivamente 20 mL de EtOAc y 0.3 mL de trietilamina. Se filtra el precipitado (hidrocloreuro de trietilamina) y se lava con EtOAc. Tras concentrar el filtrado en el rotavapor se obtienen 1.29 g (10.1 mmol, 36% rdtó.) del producto deseado.



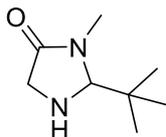
Aceite marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 3.47 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

### *rac*-2-(*terc*-Butil)-3-metilimidazolidin-4-ona (A4)<sup>260</sup>

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.92 g del hidrocloreuro de la 2-amino-*N*-metilacetamida (7.4 mmol, 1.0 equiv.) en 4 mL de EtOH y se añade un pequeño exceso de NaOH. Se agita durante 2 horas y a continuación, se evapora el disolvente en el rotavapor. Seguidamente se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor.

Continuando, en un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de agitación magnética y condensador de reflujo Dimroth, se disuelven 150 mg de la aminoamida (1.7 mmol, 1.0 equiv.)

obtenida en la operación anterior en 17 mL de cloroformo, se añaden 375  $\mu\text{L}$  de aldehído pirúvico (3.4 mmol, 2.0 equiv.) y 11 mg de trifluorometanosulfonato de Yterbio (0.017 mmol, 0.01 equiv.). La mezcla resultante se calienta y se mantiene a reflujo durante 8 horas tras lo cual se deja enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en el rotavapor y el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílica con EtOAc/MeOH (4/1). Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor para dar 178 mg (1.1 mmol, 66% rdtó.) del producto deseado.

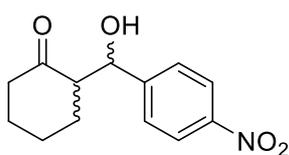


Aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.04 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 0.88 (s, 9H).

## 7.10. Reacciones aldólicas

**PROCEDIMIENTO GENERAL**<sup>230</sup>: En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.01 mmoles (0.1 equiv.) de porfirina catalítica en 1 mL de H<sub>2</sub>O MilliQ y se agita durante 2 minutos. Seguidamente se adicionan 0.5 mmoles (5.0 equiv.) de la cetona (acetona o ciclohexanona) y se agita durante 2 minutos más. A continuación, se adicionan 15 mg de *p*-nitrobenzaldehído (0.1 mmoles, 1.0 equiv.) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente el tiempo necesario hasta la total consumición del *p*-nitrobenzaldehído. Posteriormente, se adicionan 10 mL de H<sub>2</sub>O y el crudo de reacción se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (1/1) como fase móvil.

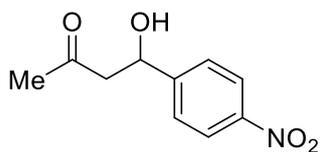
### 2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona (49)<sup>261</sup>



Sólido amarillo. Mezcla de isómeros *anti* + *sin*. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 8.25-8.18 (m, 2H<sub>anti</sub>, 2H<sub>sin</sub>), 7.54-7.47(m, 2H<sub>anti</sub>, 2H<sub>sin</sub>), 5.49 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H<sub>sin</sub>), 4.90 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J'* = 2.6 Hz, 1H<sub>anti</sub>), 4.06 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H<sub>anti</sub>), 3.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H<sub>sin</sub>), 2.67-2.31 (m, 2H<sub>anti</sub>, 2H<sub>sin</sub>), 2.16-2.07 (m, 1H<sub>anti</sub>, 1H<sub>sin</sub>), 1.90-1.32 (m, 6H<sub>anti</sub>, 6H<sub>sin</sub>).

**HPLC** (Chiralpak® IC, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 95:5, λ = 270 nm): t<sub>R</sub> = *sin* 17.9 min (1'*R*,2*R*), 19.6 min (1'*S*,2*S*). *anti* 22.4 min (1'*R*,2*S*), 27.9 min (1'*S*,2*R*).

### 4-Hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (51)<sup>262</sup>



Sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

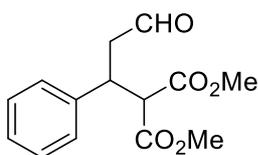
**HPLC** (Chiralpak® IC, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 95:5, λ = 270 nm): t<sub>R</sub> = 33.0 min (*S*), 35.4 min (*R*).

### 7.11. Reacciones de Michael

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REACCIONES AMINOCATALIZADAS POR PORFIRINA:** En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.01 mmoles (0.1 equiv.) de porfirina en 0.25 mL de H<sub>2</sub>O MilliQ y se agita durante 2 minutos. Seguidamente se adicionan 0.2 mmoles (2.0 equiv.) de aldehído (crotonaldehído o cinamalaldehído) y se agita durante 2 minutos más. A continuación, se adicionan 0.1 mmoles (1.0 equiv.) de nucleófilo (malonato de dimetilo o nitroacetato de etilo) y se agita a temperatura ambiente el tiempo necesario para que se complete la reacción. Posteriormente se adicionan 7 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae el crudo de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, se purifica el producto por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (2/1) como fase móvil.

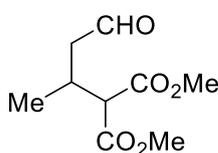
**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REACCIONES VÍA ACDC:** En primer lugar se prepara una suspensión de heteroagregado 1:2 zw-TPPS<sub>4</sub>:amina de la siguiente manera: en un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se adicionan 2 mL de H<sub>2</sub>O sobre 76 mg (0.075 mmol, 0.15 equiv.) de zw-TPPS<sub>4</sub>, resultando una suspensión verde oscura del agregado porfirínico. Sobre esta suspensión se añaden 0.15 mmol (0.3 equiv.) de amina (isoindolina, tetrahidroisoquinolina, imidazolidinonas de MacMillan) y la suspensión resultante se agita durante 10 minutos. A continuación, se añade 1.0 mmol (2.0 equiv.) de aldehído (crotonaldehído o cinamalaldehído) y la suspensión se agita durante 10 minutos más. Posteriormente se añaden 0.5 mmol (1.0 equiv.) de pronucleófilo (nitroacetato de etilo). El medio de reacción se agita el tiempo necesario hasta que la reacción se ha completado a temperatura ambiente. Seguidamente el crudo de reacción se diluye con 7 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc.

**PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA ADICIÓN DE CICLOHEXANONA A *TRANS*- $\beta$ -NITROESTIRENO:** En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.01 mmol (0.1 equiv.) de porfirina en una mezcla de H<sub>2</sub>O/THF (0.12mL/0.08mL) y se agita durante 2 minutos. Seguidamente se añaden 49 mg (0.5 mmol, 5.0 equiv.) de ciclohexanona y se agita durante 2 minutos más. A continuación, se añaden 15 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) de *trans*- $\beta$ -nitroestireno. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se ha completado. Posteriormente se diluye el medio de reacción con 7 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae repetidamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/EtOAc (6/1) como eluyente.

**2-(3-Oxo-1-fenilpropil)malonato de dimetilo (67)<sup>263</sup>**

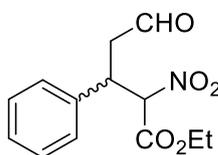
Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.61 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.00-2.87 (m, 2H).

HPLC (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 92:8, λ = 220 nm): t<sub>R</sub> = 34.0 min, 44.6 min.

**2-(4-Oxobutan-2-il)malonato de dimetilo (68)<sup>263</sup>**

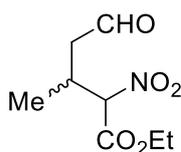
Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.74 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

HPLC (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 98:2, λ = 220 nm): t<sub>R</sub> = 50.8 min, 54.6 min.

**2-Nitro-5-oxo-3-fenilpentanoato de etilo (69)<sup>239</sup>**

Aceite amarillo. Mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.63 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.17-2.93 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

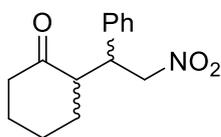
HPLC (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 92:8, λ = 215 nm): t<sub>R</sub> = 20.9 min mayoritario (3*R*), 26.0 min minoritario (3*R*), 30.2 min mayoritario (3*S*), 37.1 min minoritario (3*S*).

**3-Metil-2-nitro-5-oxopentanoato de etilo (70)<sup>239</sup>**

Aceite amarillo. Mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.75 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

HPLC (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 92:8, λ = 215 nm): t<sub>R</sub> = 20.1 min mayoritario (3*S*), 26.0 min minoritario (3*S*), 21.8 min minoritario (3*R*), 23.8 min mayoritario (3*R*).

**2-(2-Nitro-1-feniletil)ciclohexan-1-ona (63)**<sup>235</sup>



Aceite amarillo. Mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.36-7.23 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.94 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J'* = 9.9 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H<sub>anti</sub>), 3.76 (td, *J* = 9.9 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H<sub>sin</sub>), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.83-1.57 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 1H).

**HPLC** (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 90:10, λ = 220 nm): *sin* t<sub>R</sub> = 37.8 min (*R*)-2-(*S*), 41.8 min (*S*)-2-(*R*).

## 7.12. Reacciones de Diels-Alder

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REACCIONES VÍA ACDC:** En primer lugar se prepara una suspensión de heteroagregado 1:2 zw-TPPS<sub>4</sub>:amina de la siguiente manera: en un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se adicionan 2 mL de H<sub>2</sub>O sobre 76 mg (0.075 mmol, 0.15 equiv.) de zw-TPPS<sub>4</sub>, resultando una suspensión verde oscura del agregado porfirínico. Sobre esta suspensión se añaden 0.15 mmol (0.3 equiv.) de amina (isoindolina, tetrahidroisoquinolina, imidazolidinonas de MacMillan) y la suspensión resultante se agita durante 10 minutos. A continuación, se añaden 66 mg (0.5 mmol, 1.0 equiv.) de (*E*)-cinamaldehído recién destilado y la suspensión se agita durante 10 minutos más. Posteriormente se añaden 99 mg (1.5 mmol, 3.0 equiv.) de ciclopentadieno recién destilado. El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se diluye con 7 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (16/1).

### SELECCIÓN DEL SIGNO DE QUIRALIDAD SUPRAMOLECULAR ESPECÍFICO EN LA FORMACIÓN DEL HETEROAGREGADO 1:2 ENTRE zw-TPPS<sub>4</sub> E ISOINDOLINA [zw-TPPS<sub>4</sub>·(isoindolina)<sub>2</sub>]

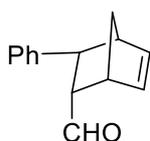
En un matraz silanizado de 1 L, se diluyen 76 mg (0.075 mmol) de zw-TPPS<sub>4</sub> en 500 mL de una mezcla 5:1 de H<sub>2</sub>O y metanol hasta que la zw-TPPS<sub>4</sub> se encuentra presente en la solución en su forma aquiral monomérica (verificado por espectroscopía UV-visible mediante la ausencia de la banda a 489 nm correspondiente al agregado porfirínico). A continuación, se añaden 3.5 mg (0.0075 mmol) de bromuro de ((*R*)/(*S*)-hexadecildimetil(1-feniletil)-λ<sup>4</sup>-azano) [(*R*)-**Q**, (*S*)-**Q**] a la solución monomérica de porfirina y la mezcla resultante se concentra lentamente en el rotavapor a un volumen final de unos 3 mL. A continuación, se añaden 18 mg (0.15 mmol) de isoindolina y la solución resultante se usa para los experimentos de organocatálisis. El signo de quiralidad supramolecular se monitorizó mediante espectroscopía DC durante el proceso de agregación antes de llegar a la concentración final.

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REACCIONES VÍA ACDC CON Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub>:** En un matraz silanizado de 1 L, se diluyen 69 mg (0.075 mmol, 0.15 equiv.) de Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub> en 350 mL de una mezcla 2.5:1 de metanol y H<sub>2</sub>O y se adicionan 6 μL (1.5 equiv. respecto a la porfirina) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, con el fin de formar la forma ácida zw-TPPS<sub>3</sub>. Mediante espectroscopía UV-visible se verifica que la porfirina se encuentra presente en la solución en su forma aquiral monomérica (ausencia de la banda a 488 nm correspondiente al agregado porfirínico). A continuación, la solución se concentra lentamente en el rotavapor a un volumen final de unos 3 mL, girando el balón de evaporación en sentido horario o antihorario en diferentes reacciones. El signo de quiralidad se monitorizó mediante espectroscopía DC. Una vez se ha concentrado la solución, se prepara una suspensión de heteroagregado 1:1 zw-TPPS<sub>3</sub>:amina añadiendo 0.075 mmol (0.15

equiv.) de amina (isoindolina, imidazolidinona de MacMillan). La suspensión resultante se agita durante 10 minutos. A continuación, se añaden 66 mg (0.5 mmol, 1.0 equiv.) de (*E*)-cinamaldehído recién destilado y la suspensión se agita durante 10 minutos más. Posteriormente se añaden 99 mg (1.5 mmol, 3.0 equiv.) de ciclopentadieno recién destilado. El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se diluye con 7 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (16/1).

Cuando se ha utilizado la forma zwitteriónica zw-TPPS<sub>3</sub> en vez de la sal trisódica Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub>, no se ha añadido H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Su preparación es similar a la de la zw-TPPS<sub>4</sub> descrita anteriormente, mediante el proceso de lavados con H<sub>2</sub>O y centrifuga.

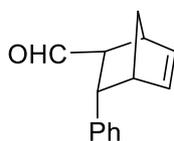
**(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-3-Fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbaldehído (87-endo)**



Aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CHO), 7.36-7.12 (m, 5H, Ph), 6.43 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J*' = 3.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.18 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J*' = 2.7 Hz, 1H, CH=CH), 3.34 (s a, 1H, CHCH=CHCH), 3.13 (s a, 1H, CHCH=CHCH), 3.09 (d, *J* = 4.7, 1H, CHPh), 3.01-2.95 (m, 1H, CHCHO), 1.81 (d, *J* = 8.7, 1H, CHH), 1.65-1.59 (m, 1H, CHH).

**HPLC** (Phenomenex i-cellulose 5, 1mLmin<sup>-1</sup>, hexano:IPA 99.2:0.8, 210 nm): t<sub>R</sub> = 40.7 min (2*R*,3*R*), 46.5 min (2*S*,3*S*). Tras reducir a los alcoholes correspondientes con NaBH<sub>4</sub>/MeOH.

**(1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*R*\*)-3-Fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbaldehído (87-exo)**



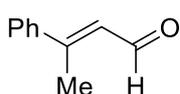
Aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.36-7.12 (m, 5H, Ph), 6.34 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J*' = 3.2 Hz, 1H, CH=CH), 6.08 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J*' = 2.6 Hz, 1H, CH=CH), 3.73 (t, *J* = 3.8, 1H, CHCH=CHCH), 3.25-3.21 (m, 2H, CHCH=CHCH, CHPh), 2.63-2.57 (m, 1H, CHCHO), 1.65-1.59 (m, 2H, CHH, CHH).

**HPLC** (Phenomenex i-cellulose 5, 1mLmin<sup>-1</sup>, hexano:IPA 99.2:0.8, 210 nm): t<sub>R</sub> = 33.7 min (2*R*,3*R*), 43.6 min (2*S*,3*S*). Tras reducir a los alcoholes correspondientes con NaBH<sub>4</sub>/MeOH.

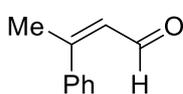
### 7.13. Reacciones de hidrogenación por transferencia

#### 3-Fenil-2-butenal (90)<sup>264</sup>

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de agitación magnética, a una solución de 0.36 g de tricloruro de hierro (III) (2.2 mmol, 1.1 equiv.) en 20 mL de THF anhidro se añaden 0.29 g de 2-Fenil-3-buten-2-ol (2.0 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que el material de partida se ha consumido. A continuación, se deja enfriar a temperatura ambiente, se lava con 10 mL de salmuera y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Seguidamente el producto se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (20/1) como eluyente. Tras evaporar el disolvente se obtienen 70 mg (0.48 mmol, 24% rdt.) de producto como una mezcla de isómeros *E/Z*, en proporción 1/0.35 (*E/Z*). Los diastereómeros pueden ser separados mediante sucesivas columnas cromatográficas en gel de sílice, enriqueciendo una y otra fracción.



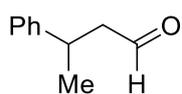
Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = Diastereómero (*E*) 10.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.40 (dq, *J* = 7.8 Hz, *J*' = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).



Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = Diastereómero (*Z*) 9.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.14 (dq, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 1.2 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

#### 3-Fenilbutanal (92)<sup>265</sup>

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.02 mmol (0.1 equiv.) de porfirina la Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub> o Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub> en 1 mL de H<sub>2</sub>O MilliQ y se añaden los equivalentes necesarios de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para formar la forma ácida (1.5 para la Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub> y 2.0 para la Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>). A continuación, se añade el aminocatalizador (isoindolina, 2,2,3-trimetilimidazolidin-4-ona, *rac*-2-(*terc*-Butil)-3-metilimidazolidin-4-ona) (1.0 equiv. respecto a la Na<sub>3</sub>TPPS<sub>3</sub> y 2.0 equiv. respecto a la Na<sub>4</sub>TPPS<sub>4</sub>) y se agita durante 2 minutos. Posteriormente se añaden 29 mg de (*E*)-3-fenil-2-butenal o (*Z*)-3-fenil-2-butenal (0.2 mmol, 1.0 equiv.) y se agita durante 2 minutos más. Seguidamente se añaden 39 mg de éster de Hantzsch (1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo) (0.24 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 día. Transcurrido este tiempo se añaden 7 mL de H<sub>2</sub>O y el crudo se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (20/1) como eluyente.



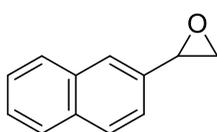
Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 9.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**CG** (Agilent Technologies CP7503 CP-Chirasil-Dex CB. 50°C 10 min, calentado a 100°C a 1°C/min y mantenido a 100°C 20 min, calentado a 200°C a 20°C/min y mantenido a 200°C 10 min): *t<sub>R</sub>* = 60.8 min, 61.8 min.

## 7.14. Reacciones de apertura de epóxidos

### Óxido de 2-vinilnaftaleno (81)<sup>266</sup>

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.31 g (2.0 mmol, 1.0 equiv.) de 2-vinilnaftaleno en una suspensión de 0.17 g (2.1 mmol, 1.05 equiv.) de NaHCO<sub>3</sub> en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación se añaden 0.47 g (3.3 mmol, 1.6 equiv.) de ácido *meta*-cloroperbenzoico y el medio de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se lava secuencialmente con una solución acuosa de metabisulfito sódico (2 x 10 mL, 5% en peso) y otra de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 10 mL, 5% en peso). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor para dar 0.13 g (0.76 mmol, 38% rdto.) del producto deseado.

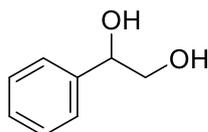


Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.85-7.79 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J'* = 1.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J'* = 2.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J'* = 4.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J'* = 2.6 Hz, 1H).

### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA APERTURA DE EPÓXIDOS CON LA 5,10,15,20-TETRAQUIS(4-SULFOFENIL)PORFIRINA

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.9 mg (0.001 mmol, 0.01 equiv.) de 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfofenil)porfirina en 2 mL de H<sub>2</sub>O. A continuación, se añaden 0.1 mmol (1.0 equiv.) de epóxido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se ha completado. Seguidamente el crudo de reacción el crudo se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/EtOAc (2/1) como eluyente.

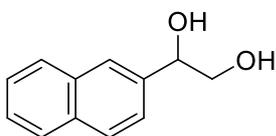
### 1-Feniletano-1,2-diol (82)<sup>267</sup>



Sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.42-7.28 (m, 5H), 4.88-4.79 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.55 (s a, 1H), 2.10 (s a, 1H).

HPLC (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 90:10, λ = 270 nm): t<sub>R</sub> = 7.2 min, 7.9 min.

**1-(Naftalen-2-il)etano-1,2-diol (83)**<sup>268</sup>



Sólido blanco. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ (ppm) = 7.88-7.82 (m, 4H), 7.52-7.45 (m, 3H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.56 (s a, 1H), 2.01 (s a, 1H).

**HPLC** (Phenomenex i-cellulose-5, 1mL·min<sup>-1</sup>, Hexano:IPA 95:5, λ = 270 nm): t<sub>R</sub> = 29.3 min, 33.3 min.

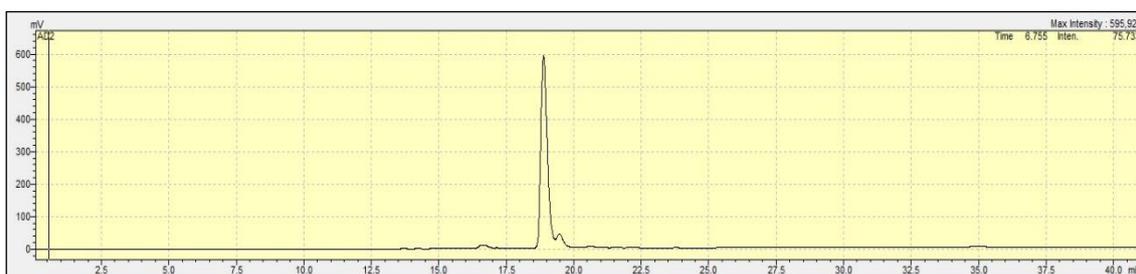
## **Apéndice**



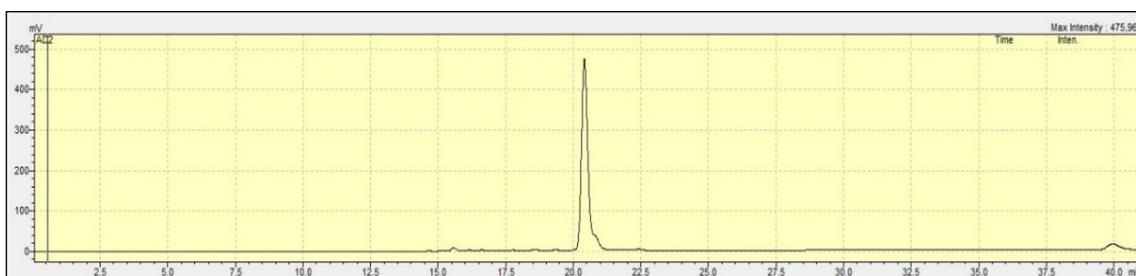
### Cromatogramas HPLC de las porfirinas 1-5

Se han registrado los cromatogramas de HPLC en fase reversa de las porfirinas **1-5** (monitorizados a  $\lambda = 414$  nm, con columna analítica de fase reversa C-18 de 250 mm x 4 mm Nucleosil 120-5 de Scharlab, usando un gradiente de elución de una mezcla 1/1 de metanol y un tampón de fosfato de tetrabutilamonio (pH = 6.8), a metanol puro en un periodo de 30 minutos).

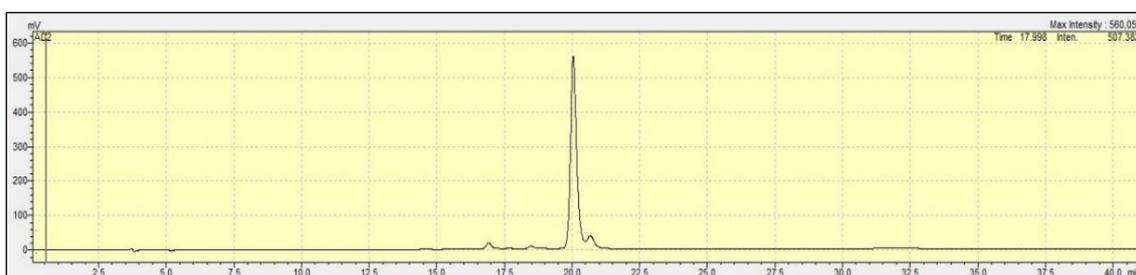
En todos ellos se observa un pico predominante, el cual corresponde a la porfirina deseada (sulfonación en *para*), y además se aprecia un pequeño pico adyacente a este, correspondiente a una sulfonación parcial de los grupos fenilo en posición *meta*.



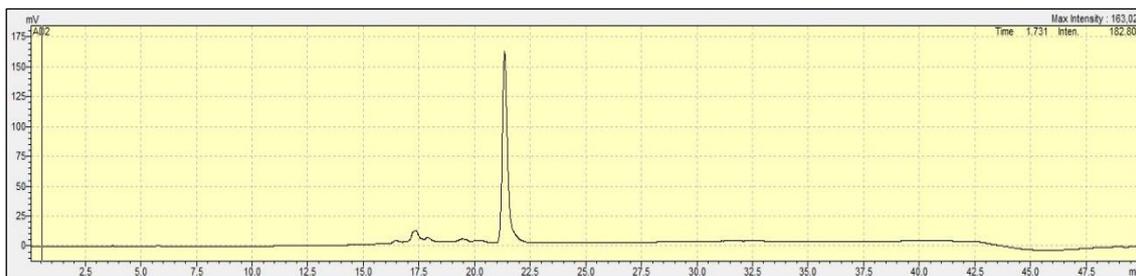
**Figura Ap.1.** Cromatograma HPLC de la porfirina 1.



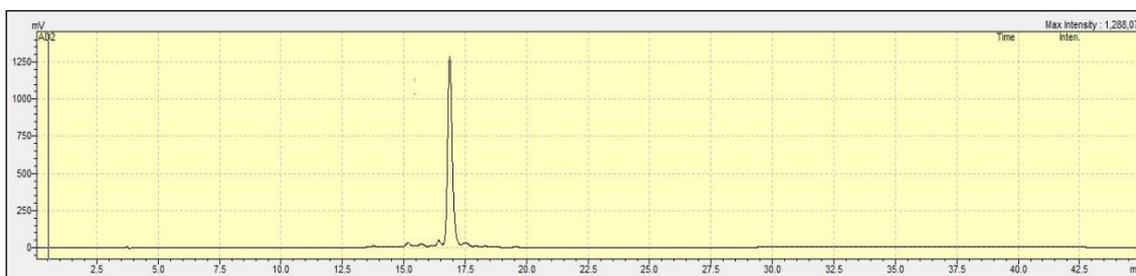
**Figura Ap.2.** Cromatograma HPLC de la porfirina 2.



**Figura Ap.3.** Cromatograma HPLC de la porfirina 3.



**Figura Ap.4.** Cromatograma HPLC de la porfirina 4.



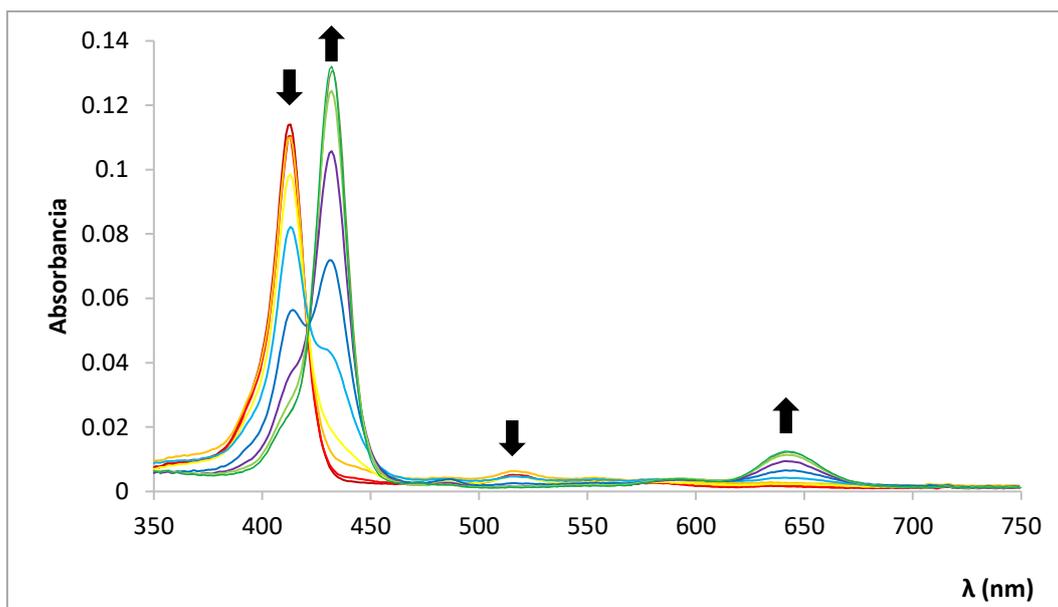
**Figura Ap.5.** Cromatograma HPLC de la porfirina 5.

## Determinación espectrofotométrica de $pK_a$ y efecto de la concentración de las porfirinas sintetizadas 1-5

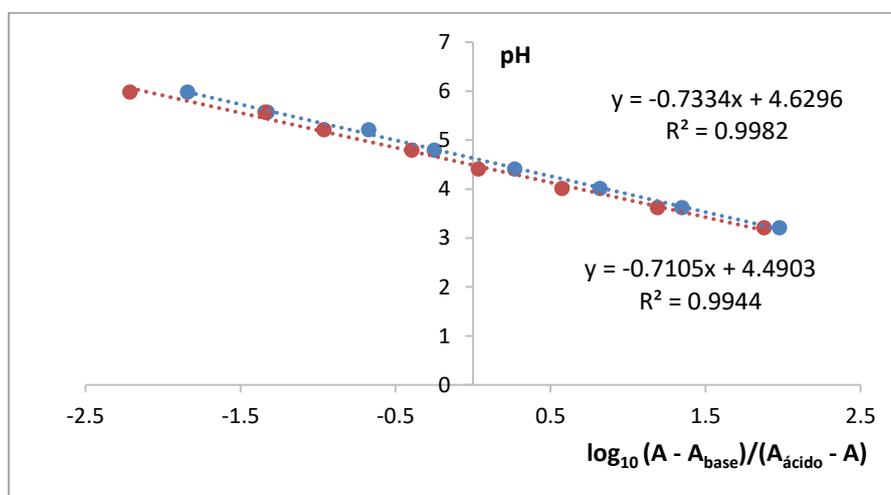
### Porfirina 1

A continuación se describen las determinaciones de  $pK_a$  de las porfirinas 1-5, realizados espectrofotométricamente, así como su comportamiento de agregación dependiente de la concentración.

#### Determinación espectrofotométrica de $pK_a$



**Figura Ap.6.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina 1 ( $3.7 \times 10^{-7}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Las flechas muestran los cambios espectrales registrados a diferentes valores de pH en tampones HOAc/NaOAc 0.1 M desde soluciones en las que las porfirinas se encuentran en forma de base libre al 100% hasta aquellas en las que se encuentran en forma diácida al 100%. Los valores de pH de las soluciones son: **8.03**, **5.98**, **5.57**, **5.21**, **4.79**, **4.41**, **4.01**, **3.62**, **3.21**, **2.74**.



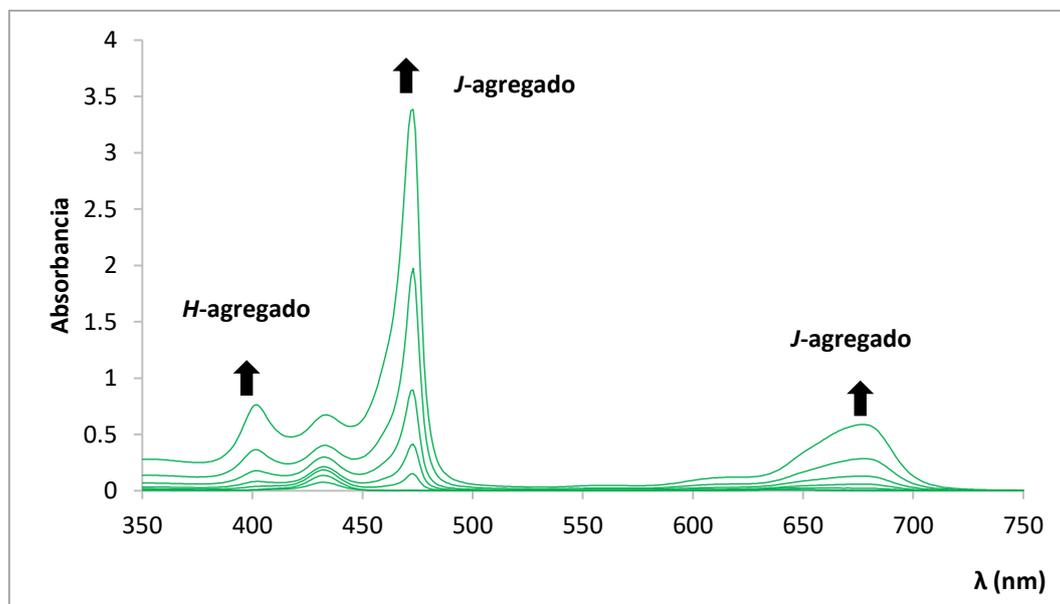
**Figura Ap.7.** Representación gráfica del pH vs log relación de absorbancias para el cálculo de  $pK_a$  de la porfirina 1.

**Valor determinado =  $4.56 \pm 0.02$**

**Tabla Ap.1.** Tabla de valores para el cálculo del  $pK_a$  de la porfirina **1**.

pH	Abs (413 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$	Abs (432 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$
2.74	0.024	100% forma diácida	0.132254	100% forma diácida
3.21	0.024947	1.976903	0.130614	1.877001
3.62	0.027899	1.347830	0.124675	1.190867
4.01	0.035972	0.818258	0.105933	0.574765
4.41	0.055710	0.269999	0.072083	0.033669
4.79	0.082127	-0.250770	0.043031	-0.394540
5.21	0.098838	-0.672250	0.019412	-0.960760
5.57	0.110667	-1.326181	0.012509	-1.342060
5.98	0.113467	-1.841410	0.007821	-2.214020
8.03	0.114756	100% base libre	0.007061	100% base libre

### Efecto de la concentración sobre el estado de agregación

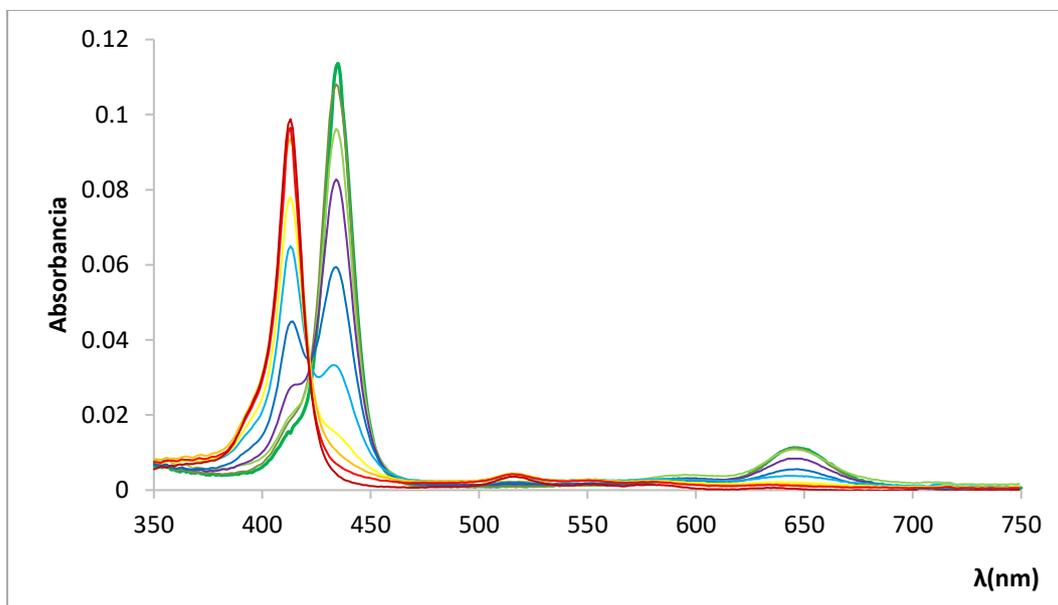


**Figura Ap.8.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **1** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.88 \times 10^{-7}$  M,  $3.75 \times 10^{-7}$  M,  $9.28 \times 10^{-7}$  M,  $1.85 \times 10^{-6}$  M,  $3.75 \times 10^{-6}$  M,  $7.42 \times 10^{-6}$  M,  $1.48 \times 10^{-5}$  M.

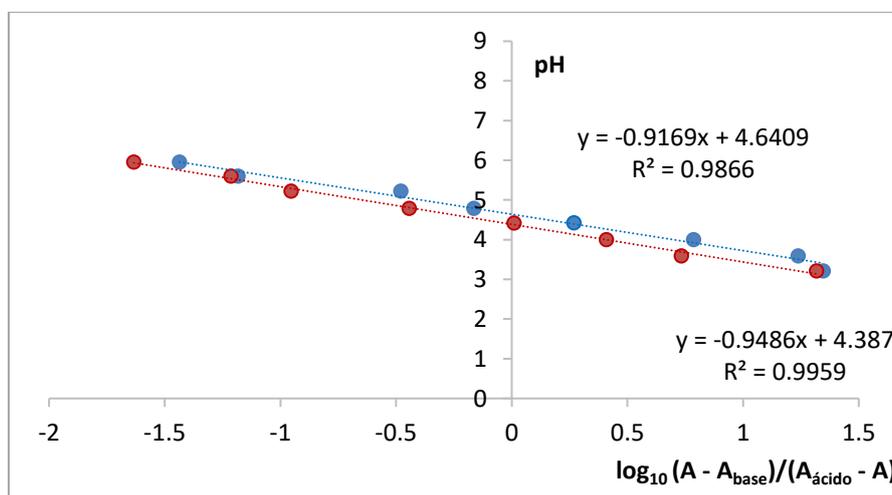
### Agregado en la 3ª

**Porfirina 2**

**Determinación espectrofotométrica de pK<sub>a</sub>**



**Figura Ap.9.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina 1 ( $2.1 \times 10^{-6}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de pH de las soluciones son: **7.96, 5.95, 5.60, 5.22, 4.79, 4.42, 4.00, 3.59, 3.21, 2.70.**



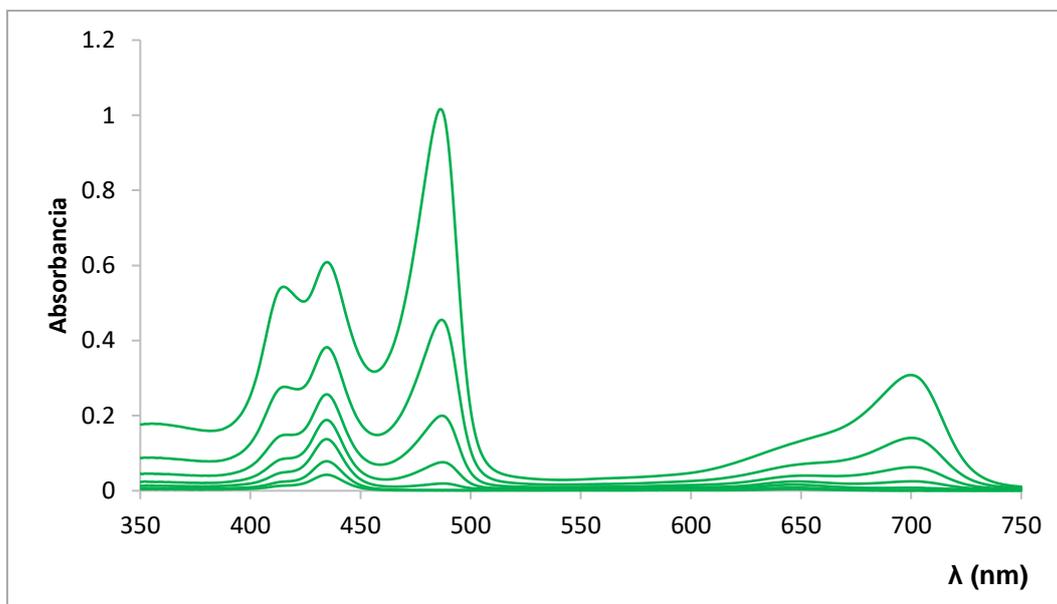
**Figura Ap.10.** Representación gráfica del pH vs log relación de absorbancias para el cálculo de pK<sub>a</sub> de la porfirina 2.

**Valor determinado =  $4.51 \pm 0.02$**

**Tabla Ap.2.** Tabla de valores para el cálculo del pK<sub>a</sub> de la porfirina **2**.

pH	Abs (413 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{\text{base}}}{A_{\text{ácido}} - A}$	Abs (435 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{\text{base}}}{A_{\text{ácido}} - A}$
2.70	0.015182	100% forma diácida	0.1113584	100% forma diácida
3.21	0.018806	1.393083	0.108516	1.316440
3.59	0.019770	1.258567	0.096450	0.732567
4.00	0.026995	0.785927	0.082871	0.409791
4.42	0.044549	0.269378	0.059406	0.009696
4.79	0.064963	-0.161480	0.033067	-0.442812
5.22	0.078247	-0.479495	0.014994	-0.953825
5.60	0.093976	-1.182280	0.010339	-1.213916
5.95	0.096182	-1.435425	0.006521	-1.633467
7.96	0.099155	100% base libre	0.004032	100% base libre

**Efecto de la concentración sobre el estado de agregación**



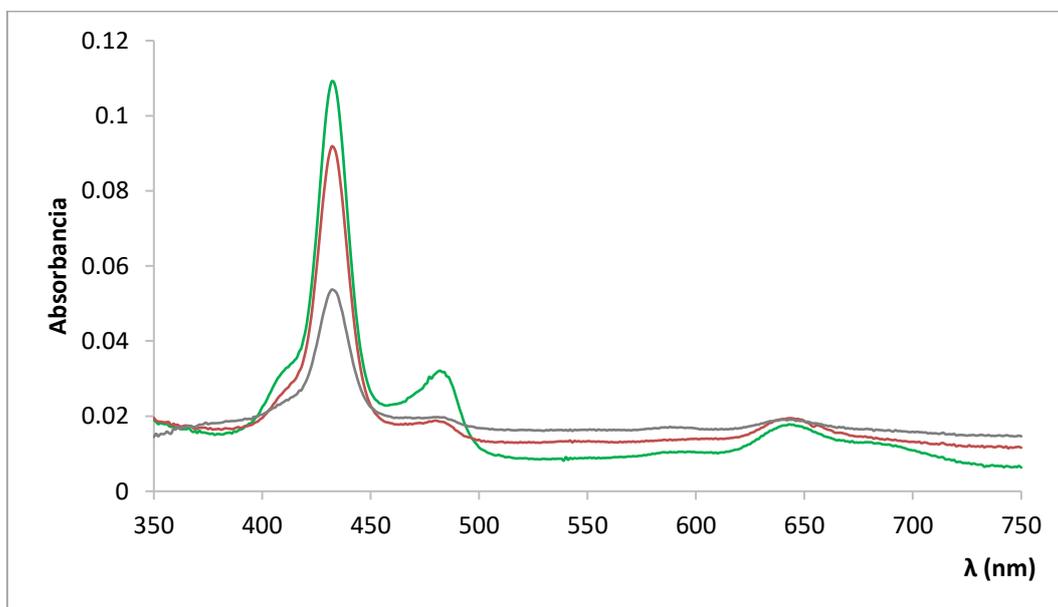
**Figura Ap.11.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **2** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.87 \times 10^{-6}$  M,  $3.75 \times 10^{-6}$  M,  $7.5 \times 10^{-6}$  M,  $1.50 \times 10^{-5}$  M,  $3.00 \times 10^{-5}$  M,  $6.00 \times 10^{-5}$  M,  $1.20 \times 10^{-4}$  M.

**Agregado en la 3ª**

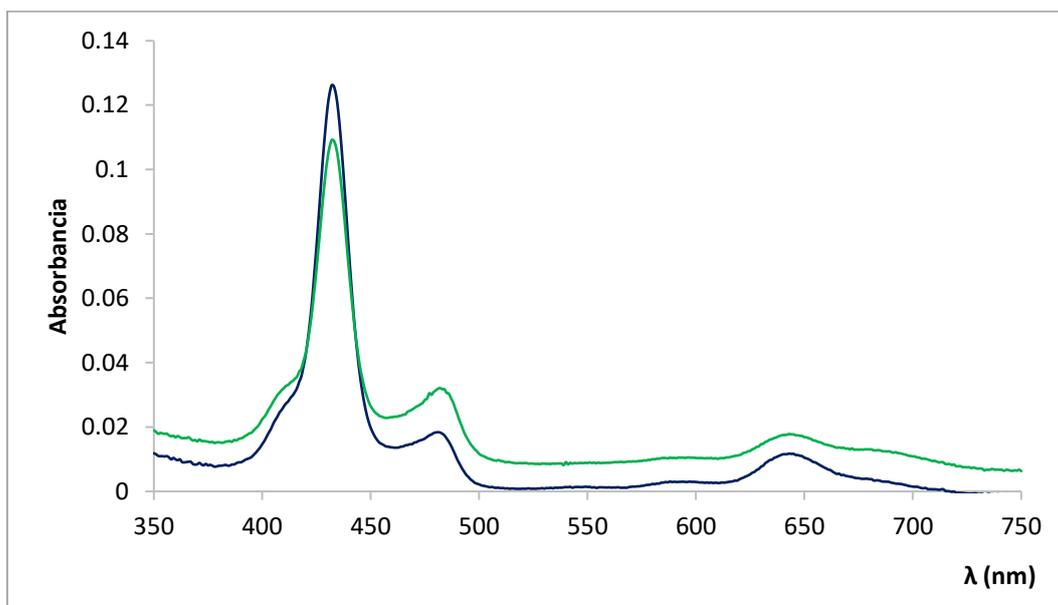
### Porfirina 3

#### Determinación espectrofotométrica de $pK_a$

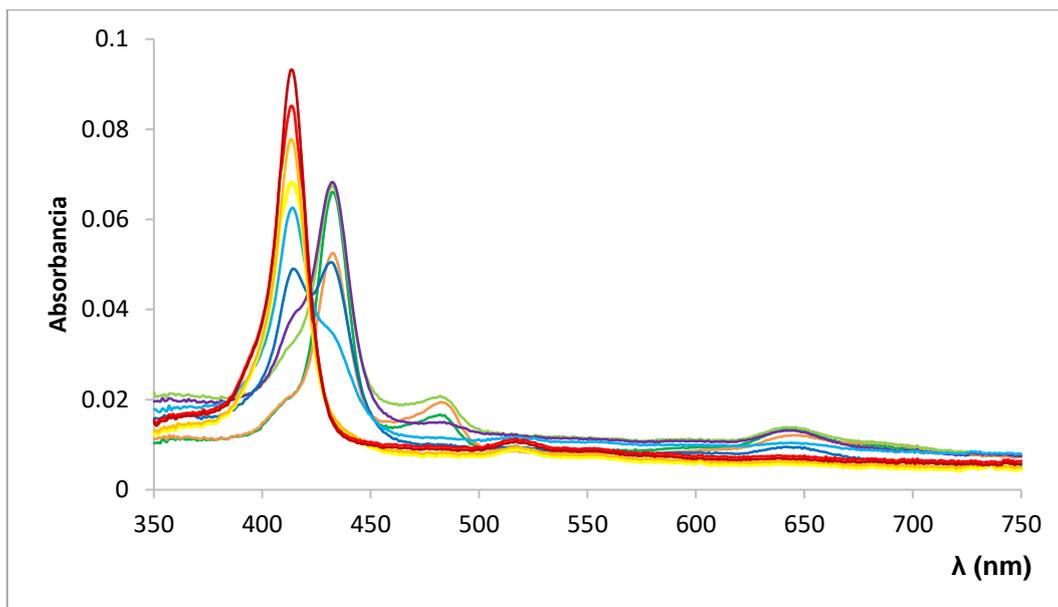
En el caso de la porfirina **3** no se puede hacer el cálculo exacto del valor de  $pK_a$  debido a la existencia de agregado que impide tener un dato de valor de absorbancia cuando la porfirina se encuentra en su forma ácida 100% diprotonada .



**Figura Ap.12.** Espectros UV-visible en HOAc acuoso 0.1 M (pH 2.60) de la porfirina **3** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.00 \times 10^{-6}$  M (verde),  $5.00 \times 10^{-7}$  M (naranja),  $2.50 \times 10^{-7}$  M (gris).



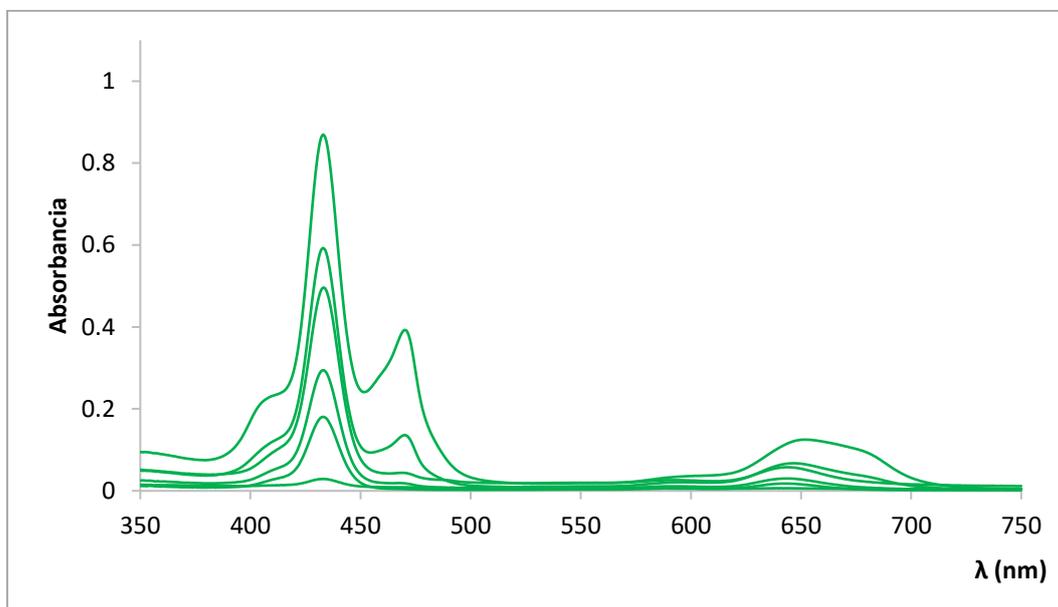
**Figura Ap.13.** Espectros UV-visible en HOAc acuoso 0.1 M (verde) y 0.05 M (azul) de la porfirina **3** a una concentración de  $1 \times 10^{-6}$  M (cubeta de cuarzo de 1 cm).



**Figura Ap.14.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina **3** ( $3.75 \times 10^{-7}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de pH de las soluciones son: **7.91**, **6.00**, **5.60**, **5.20**, **4.80**, **4.39**, **3.99**, **3.60**, **3.19**, **2.60**.

**Valor estimado =  $4.39 \pm 0.02$**

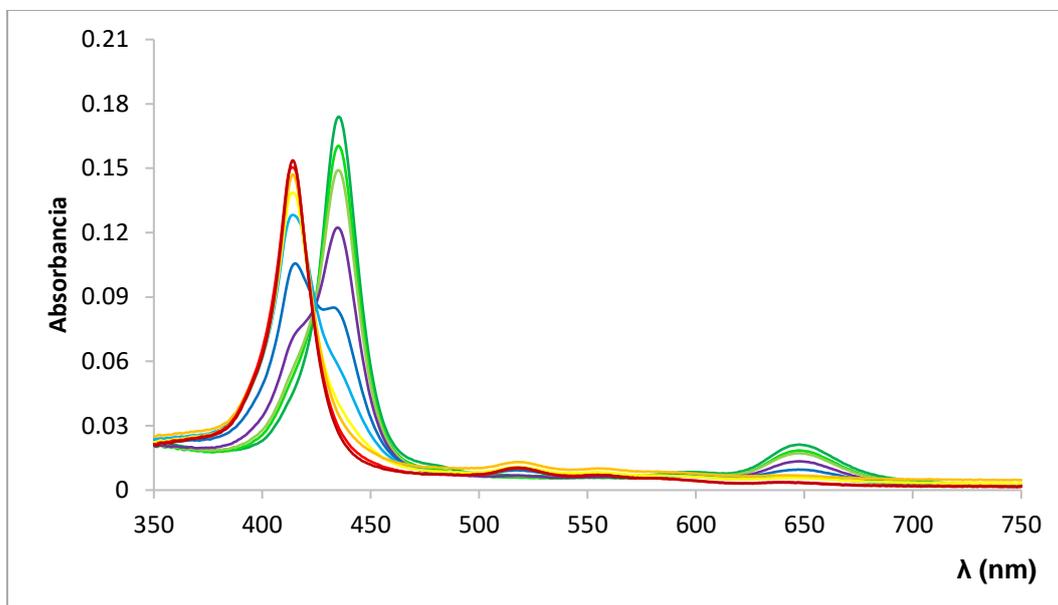
**Efecto de la concentración sobre el estado de agregación**



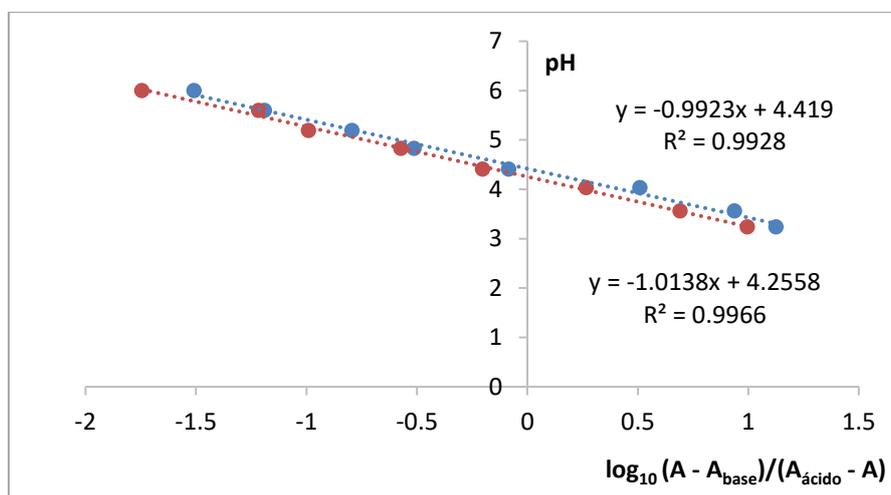
**Figura Ap.15.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **3** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de concentración son:  $1.00 \times 10^{-7}$  M,  $1.00 \times 10^{-6}$  M,  $1.75 \times 10^{-6}$  M,  $2.50 \times 10^{-6}$  M,  $5.00 \times 10^{-6}$  M,  $1.00 \times 10^{-5}$  M.

**Agregado en la 3ª**

## Porfirina 4

Determinación espectrofotométrica de  $pK_a$ 

**Figura Ap.16.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina 4 ( $1.89 \times 10^{-5}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de pH de las soluciones son: **7.82**, **6.00**, **5.60**, **5.19**, **4.83**, **4.41**, **4.03**, **3.56**, **3.24**, **2.79**.



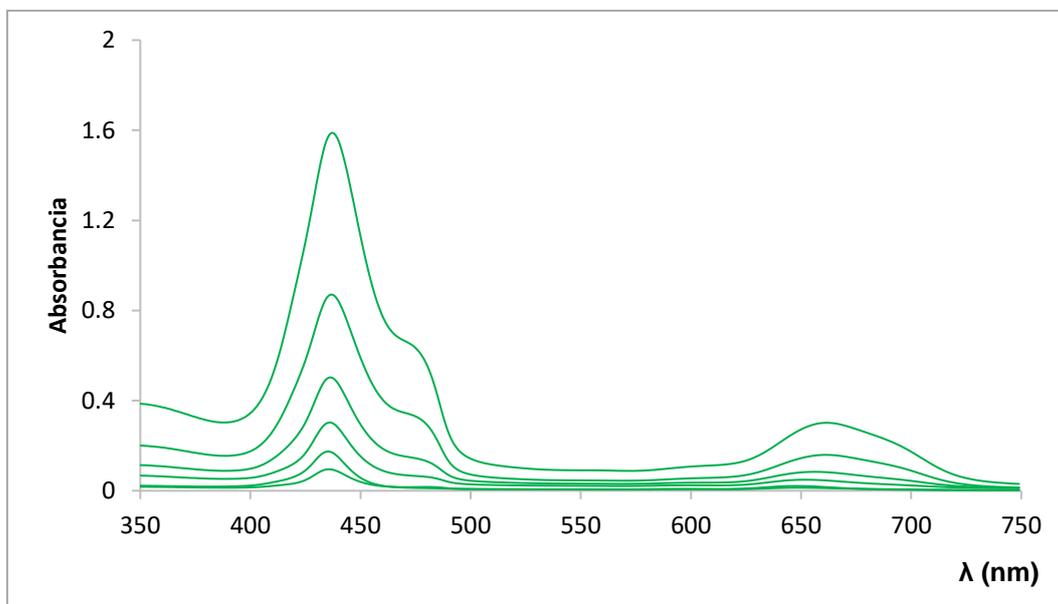
**Figura Ap.17.** Representación gráfica del pH vs log relación de absorbancias para el cálculo de  $pK_a$  de la porfirina 4.

**Valor determinado =  $4.34 \pm 0.02$**

**Tabla Ap.3.** Tabla de valores para el cálculo del pK<sub>a</sub> de la porfirina **4**.

pH	Abs (414 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$	Abs (435 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$
2.79	0.045146	100% forma diácida	0.173943117	100% forma diácida
3.24	0.052713	1.12524289	0.160437644	0.9948547
3.56	0.056389	0.93722231	0.149105534	0.69172016
4.03	0.070835	0.50856127	0.122259021	0.26566986
4.41	0.104712	-0.08502251	0.083619237	-0.20263556
4.83	0.128220	-0.51348734	0.057968013	-0.57308033
5.19	0.138645	-0.79348234	0.040611293	-0.99019058
5.60	0.147109	-1.19033474	0.035389856	-1.21649408
6.00	0.150422	-1.50843109	0.02957131	-1.74487957
7.82	0.153687	100% base libre	0.026973527	100% base libre

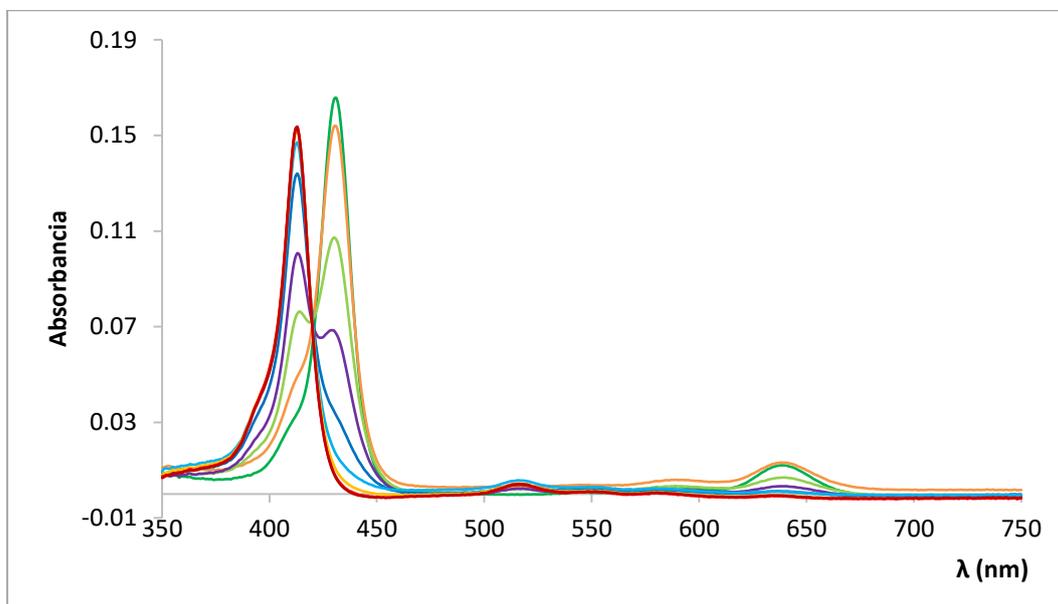
**Efecto de la concentración sobre el estado de agregación**



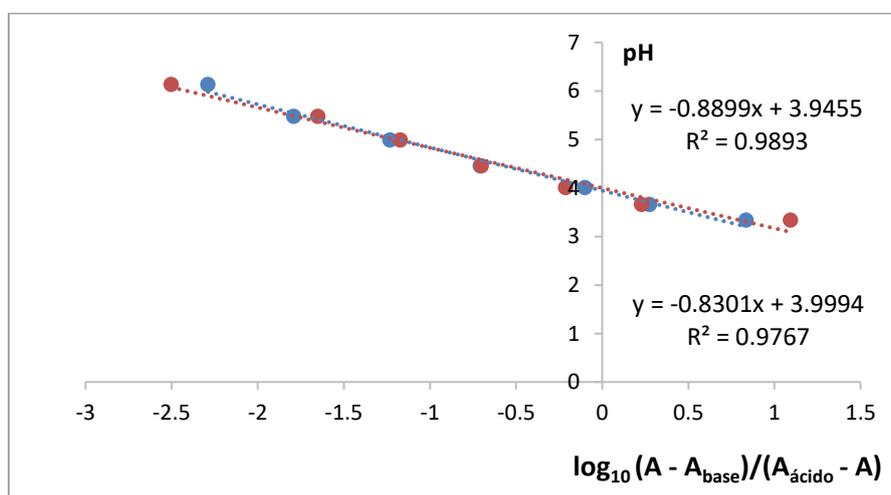
**Figura Ap.18.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina **4** a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 mm). Los valores de concentración son:  $1.30 \times 10^{-5}$  M,  $1.89 \times 10^{-5}$  M,  $2.60 \times 10^{-5}$  M,  $5.20 \times 10^{-5}$  M,  $1.04 \times 10^{-4}$  M,  $2.08 \times 10^{-4}$  M.

**Agregado en la 3ª**

## Porfirina 5

Determinación espectrofotométrica de  $pK_a$ 

**Figura Ap.19.** Valoración espectrofotométrica de la porfirina 5 ( $3.69 \times 10^{-6}$  M, cubeta de cuarzo de 1 cm). Los valores de pH de las soluciones son: 7.89, 6.14, 5.48, 4.99, 4.46, 4.01, 3.66, 3.34, 2.78



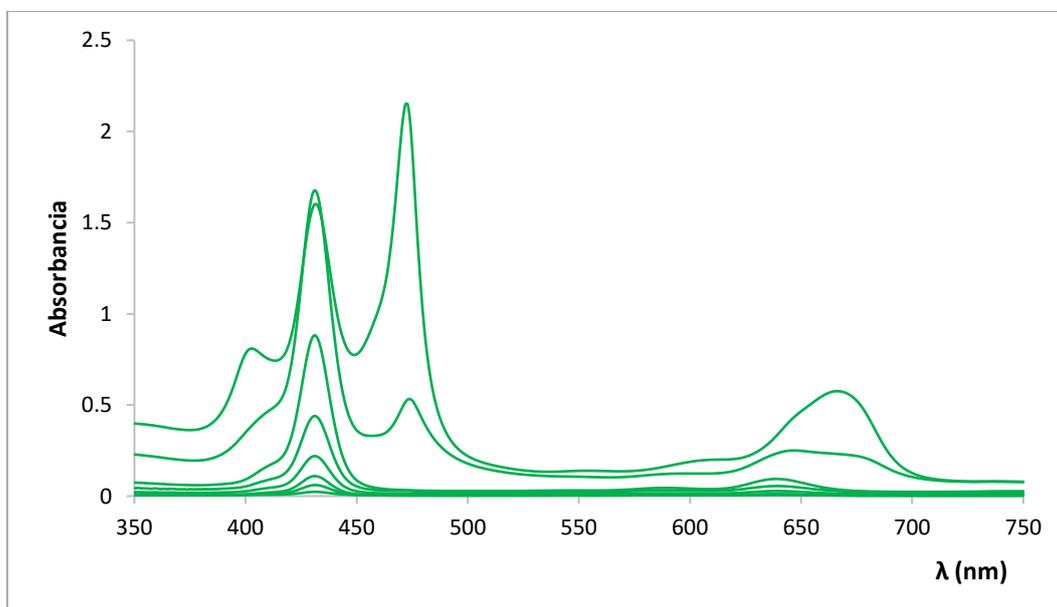
**Figura Ap.20.** Representación gráfica del pH vs log relación de absorbancias para el cálculo de  $pK_a$  de la porfirina 5.

**Valor determinado =  $3.97 \pm 0.02$**

**Tabla Ap.4.** Tabla de valores para el cálculo del pK<sub>a</sub> de la porfirina 5.

pH	Abs (413 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$	Abs (431 nm)	$\log_{10} \frac{A - A_{base}}{A_{ácido} - A}$
2.78	0.033994	100% forma diácida	0.165769	100% forma diácida
3.34	0.049242	0.83520873	0.153895	1.09360003
3.66	0.075521	0.27409367	0.106573	0.22758073
4.01	0.100709	-0.10100422	0.067138	-0.21200702
4.46	0.134000	-0.70820139	0.032972	-0.70209211
4.99	0.146976	-1.23315486	0.016623	-1.17270022
5.48	0.151677	-1.79113613	0.010077	-1.65145539
6.14	0.152969	-2.28913476	0.007101	-2.50335173
7.89	0.153580	100% base libre	0.006603	100% base libre

**Efecto de la concentración sobre el estado de agregación**



**Figura Ap.21.** Espectros UV-visible en HCl acuoso 0.1 M (pH 1) de la porfirina 5 a distintas concentraciones (cubeta de cuarzo de 1 mm). Los valores de concentración son:  $4.80 \times 10^{-7}$  M,  $1.18 \times 10^{-6}$  M,  $2.36 \times 10^{-6}$  M,  $4.72 \times 10^{-6}$  M,  $9.44 \times 10^{-6}$  M,  $1.89 \times 10^{-5}$  M,  $3.78 \times 10^{-5}$  M,  $7.56 \times 10^{-5}$  M,  $1.11 \times 10^{-4}$  M.

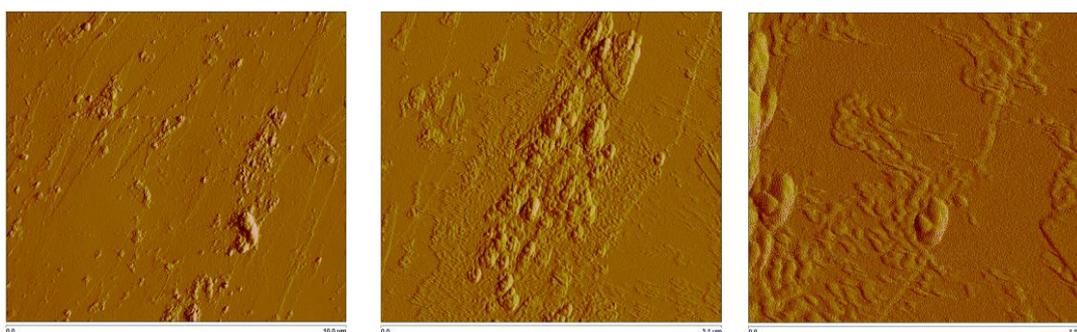
**Agregado en la 7ª**

## Imágenes de AFM

Los estudios de microscopía de fuerza atómica se han realizado con un microscopio Bruker Multimode 8 unido a un controlador electrónico Bruker NanoScope V. Se ha operado en modo tapping a temperatura ambiente y abierto al aire. Se han registrado imágenes de agregados porfirínicos de las porfirinas **1** y **2**. Las muestras se han depositado (aproximadamente 50  $\mu\text{L}$ ) sobre placas de grafito y se han secado con corriente de nitrógeno.

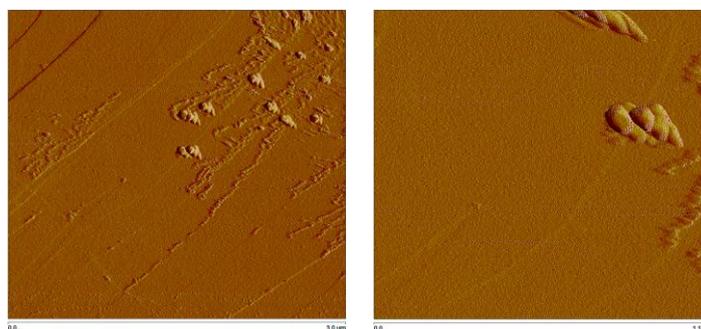
En el modo tapping, la punta oscila mientras escanea la superficie con una amplitud de entre 20 - 100 nm con una frecuencia cercana a la de resonancia del cantilever. La punta altera su amplitud de oscilación al interactuar con la superficie y mediante un sistema de electrónico se consigue mantener esta amplitud constante desplazando el escáner verticalmente. El movimiento del escáner en z manteniendo la amplitud constante se monitoriza como imagen topográfica de la superficie. Es una técnica óptima para trabajar con muestras biológicas o blandas, como es el caso de las porfirinas.

### Porfirina 1



**Figura Ap.22.** Imagen de AFM de una muestra de porfirina **1**, concentración  $2.9 \times 10^{-5}$ , pH = 1 (HCl acuoso 0.1M). Escalas de 10  $\mu\text{m}$  (izquierda), 3.1  $\mu\text{m}$  (centro), y 1  $\mu\text{m}$  (derecha). Muestras depositadas sobre placas de grafito y secadas con corriente de nitrógeno

### Porfirina 2

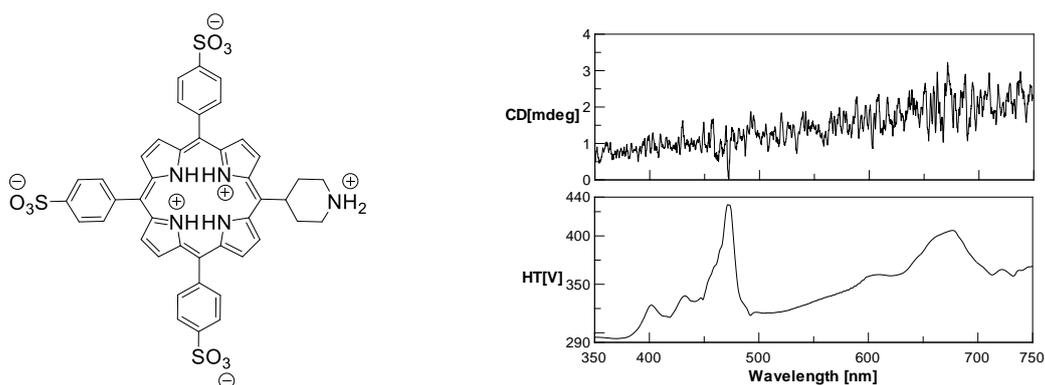


**Figura Ap.23.** Imagen de AFM de una muestra de porfirina **2**, concentración  $1.1 \times 10^{-5}$ , pH = 1 (HCl acuoso 0.1M). Escalas de 3  $\mu\text{m}$  (izquierda) y 1.1  $\mu\text{m}$  (derecha). Muestras depositadas sobre placas de grafito y secadas con corriente de nitrógeno

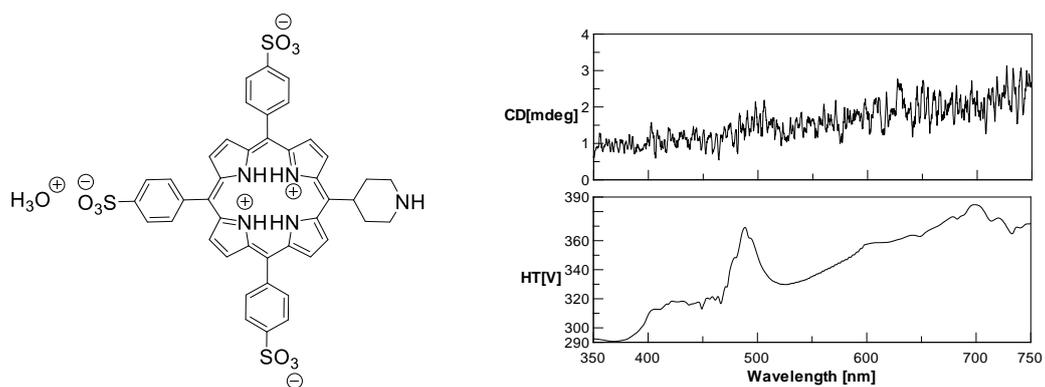
## Dicroísmo Circular de los agregados de las porfirinas 1-5

Se han registrado los espectros de dicroísmo circular de las porfirinas **1-5** en su forma de agregado para comprobar la posibilidad de existencia de quiralidad en los homoasociados formados. Los resultados muestran que los agregados no presentan señal de DC y por lo tanto no presentan quiralidad generada por RESE. Las medidas se han realizado en un equipo JASCO J-810 equipado con lámpara de xenón de 150 W y se han utilizado cubetas de cuarzo de 1 cm.

### Porfirina 1

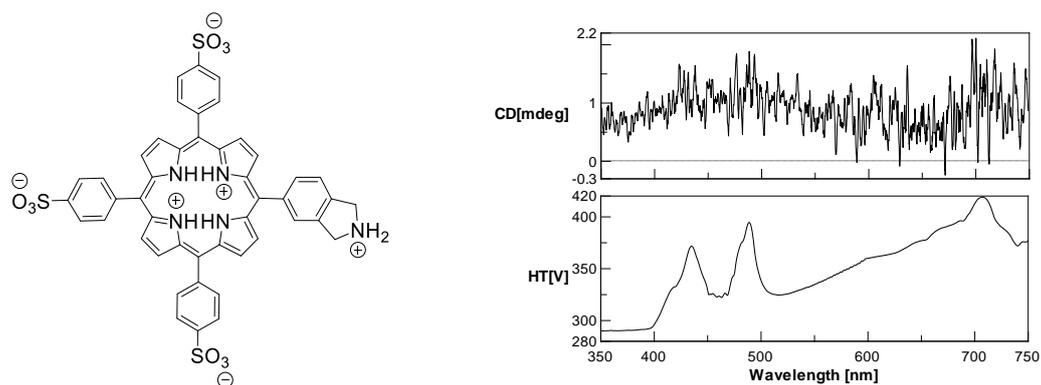


**Figura Ap.24.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina **1** a pH 1 en HCl aq. 0.1 M, concentración  $2 \times 10^{-5}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.



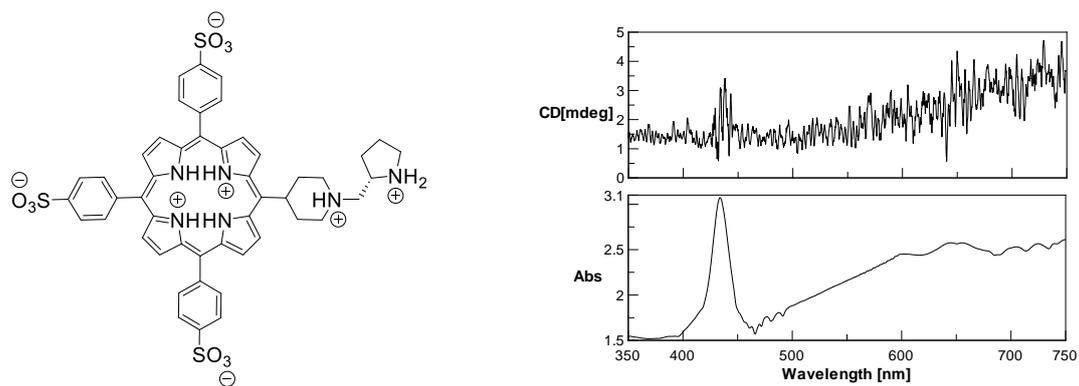
**Figura Ap.25.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina **1** a pH 4.0 en tampón HOAc/NaOAc aq. 0.1 M, concentración  $2 \times 10^{-5}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

**Porfirina 2**



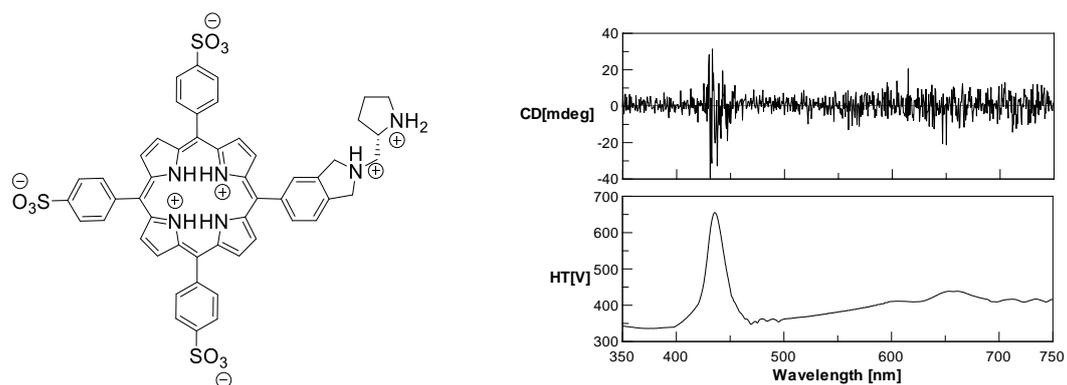
**Figura Ap.26.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina **2** a pH 1 en HCl aq. 0.1 M, concentración  $1 \times 10^{-5}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

**Porfirina 3**



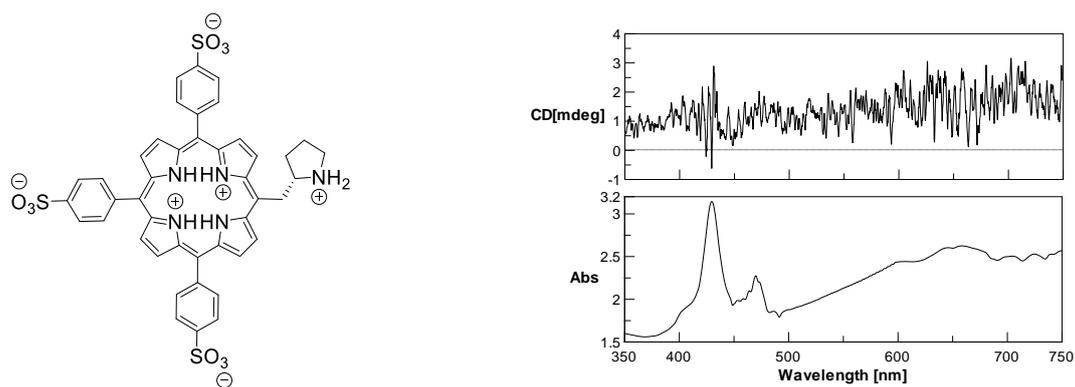
**Figura Ap.27.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina **3** a pH 1 en HCl aq. 0.1 M, concentración  $3.5 \times 10^{-5}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

**Porfirina 4**



**Figura Ap.28.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina 4 a pH 1 en HCl aq. 0.1 M, concentración  $8 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

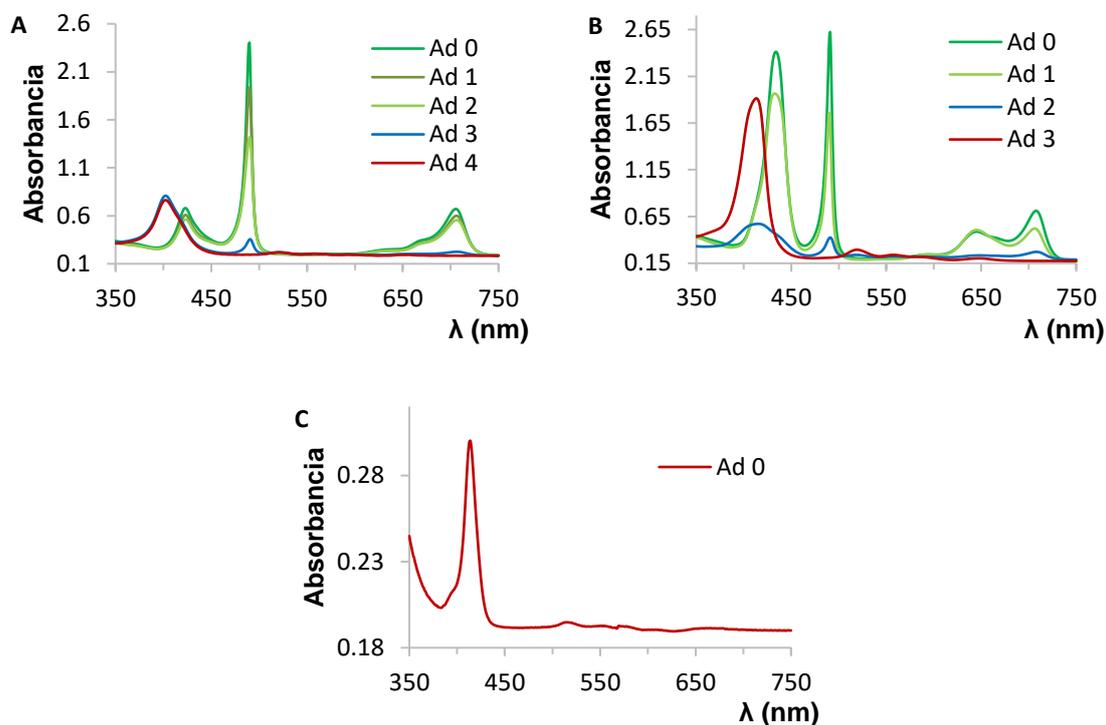
**Porfirina 5**



**Figura Ap.29.** Espectro de DC y UV-visible de la porfirina 5 a pH 1 en HCl aq. 0.1 M, concentración  $7.5 \times 10^{-5}$  M, en cubeta de cuarzo de 1 cm.

### Valoración de la zw-TPPS<sub>4</sub> sintetizada a distintas concentraciones

Se han realizado las titulaciones de muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> preparadas con isoindolina como base. Se observa como dependiendo de la concentración de la muestra de porfirina son necesarios más o menos equivalentes para la neutralización. A concentraciones altas (**A**,  $4.97 \times 10^{-3}$  M) un efecto cinético lleva a la necesidad de más de los cuatro equivalentes teóricos necesarios para realizar la neutralización. La concentración de  $8.08 \times 10^{-4}$  M (**B**) es una concentración óptima para realizar la valoración, ya que se observa la práctica neutralización con cuatro equivalentes de base. A diluciones muy altas (**C**) el núcleo porfirínico se desprotona y la gráfica corresponde a la base libre monomérica.

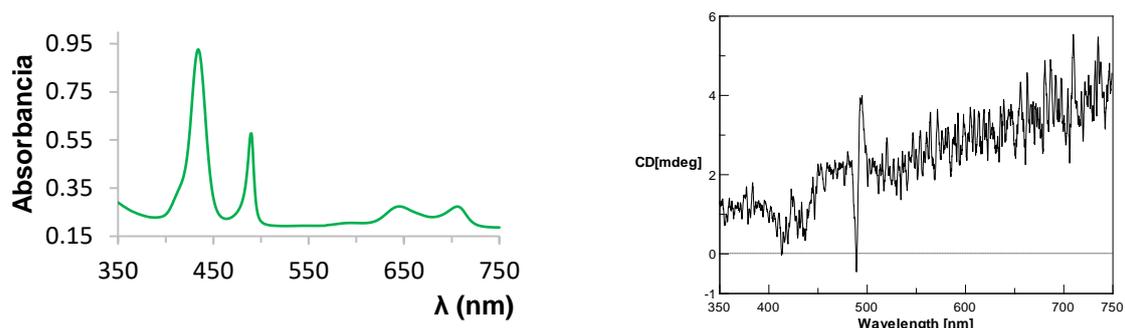


**Figura Ap.30.** Espectros UV-visible correspondientes a la titración de tres soluciones de zw-TPPS<sub>4</sub> con isoindolina realizadas a diferentes concentraciones de porfirina. **A**  $4.97 \times 10^{-3}$  M, valorada con solución de isoindolina 0.2 M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm. **B**  $8.08 \times 10^{-4}$  M, valorada con solución de isoindolina 0.11 M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm. **C**  $4.56 \times 10^{-5}$  M. Cada adición (Ad x) corresponde a la adición de 2 equivalentes de isoindolina. Ad 0 corresponde al espectro inicial de la solución de zw-TPPS<sub>4</sub>.

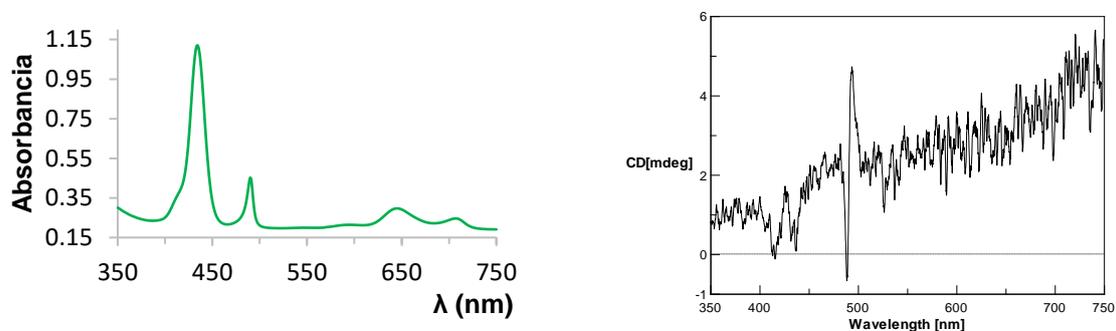
### Dicroísmo circular de los experimentos de la reacción de Diels-Alder con zw-TPPS<sub>4</sub>

Se han registrado los espectros de DC en un equipo JASCO con lampara de xenón de 150 W. Se han realizado barridos entre  $\lambda = 350$  y 750 nm. Para el tratamiento de los datos se ha utilizado el programa EspectraManager.

Se han estudiado muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> sintetizada y se le han añadido dos equivalentes de isoindolina para comprobar la existencia de señal de dicroísmo. Se puede observar que la señal prácticamente no varía.



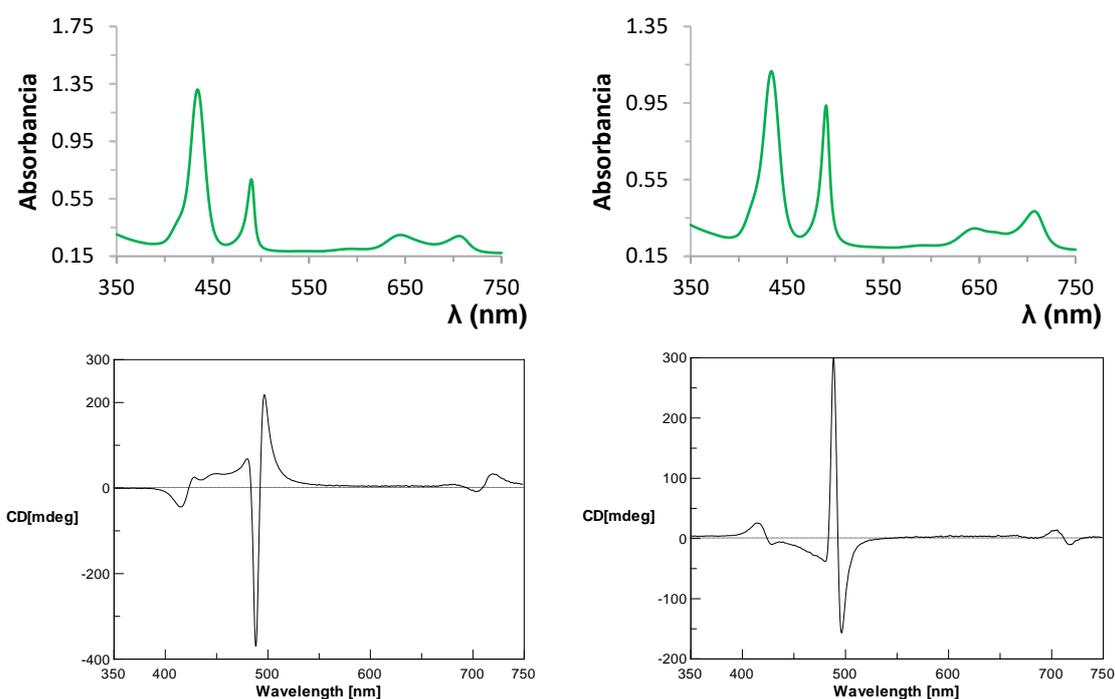
**Figura Ap.31.** Espectro UV-visible y de DC de una muestra de zw-TPPS<sub>4</sub> de concentración  $3.87 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm



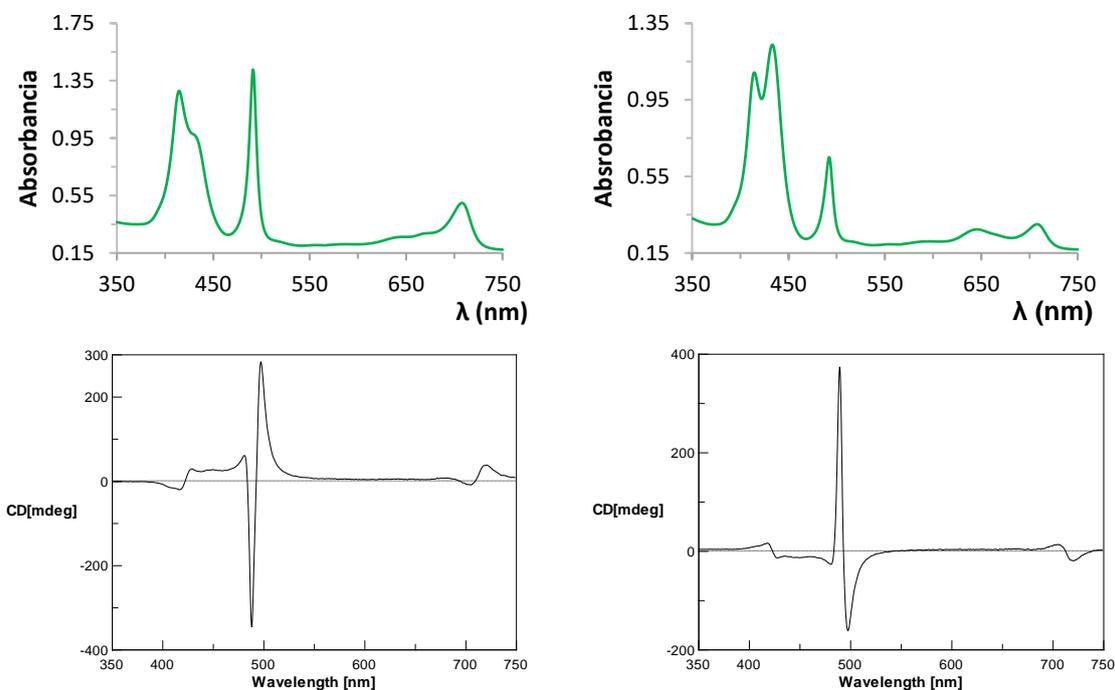
**Figura Ap.32.** Espectro UV-visible y de DC de la muestra previa de zw-TPPS<sub>4</sub> ( $3.87 \times 10^{-4}$  M), tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina (solución de 0.096 M), en cubeta de cuarzo de 0.1 mm

También se han registrado los espectros de DC de los experimentos resumidos en la 4.12, antes y después de la adición de isoindolina. Los resultados se muestran a continuación.

## Experimento 1

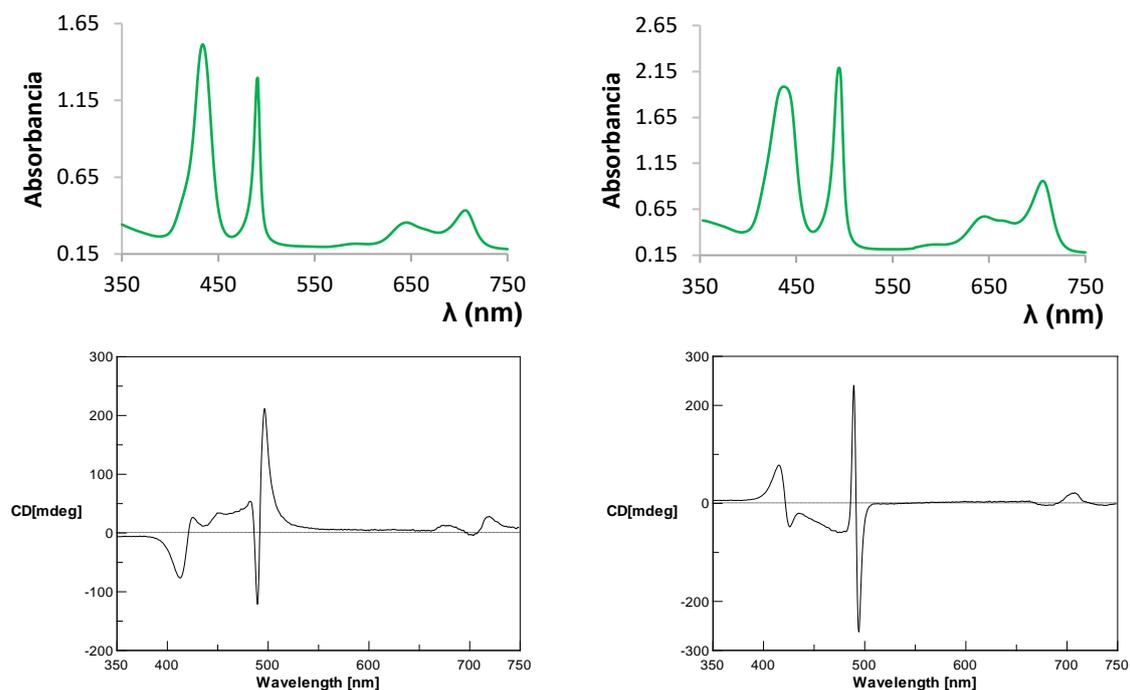


**Figura Ap.33.** Espectros UV-visible y de DC de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación del experimento 1, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

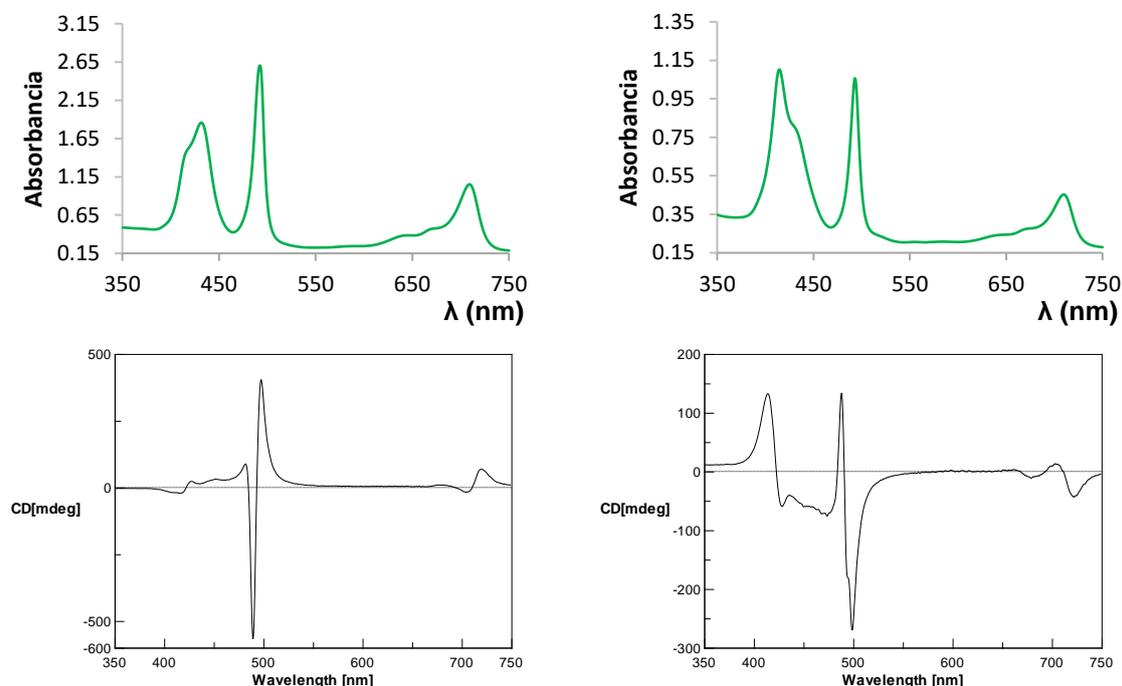


**Figura Ap.34.** Espectros UV-visible y de DC de las muestras anteriores tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina sobre las soluciones previamente concentradas de zw-TPPS<sub>4</sub> en presencia del selector *R* (izquierda) o *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

**Experimento 2**

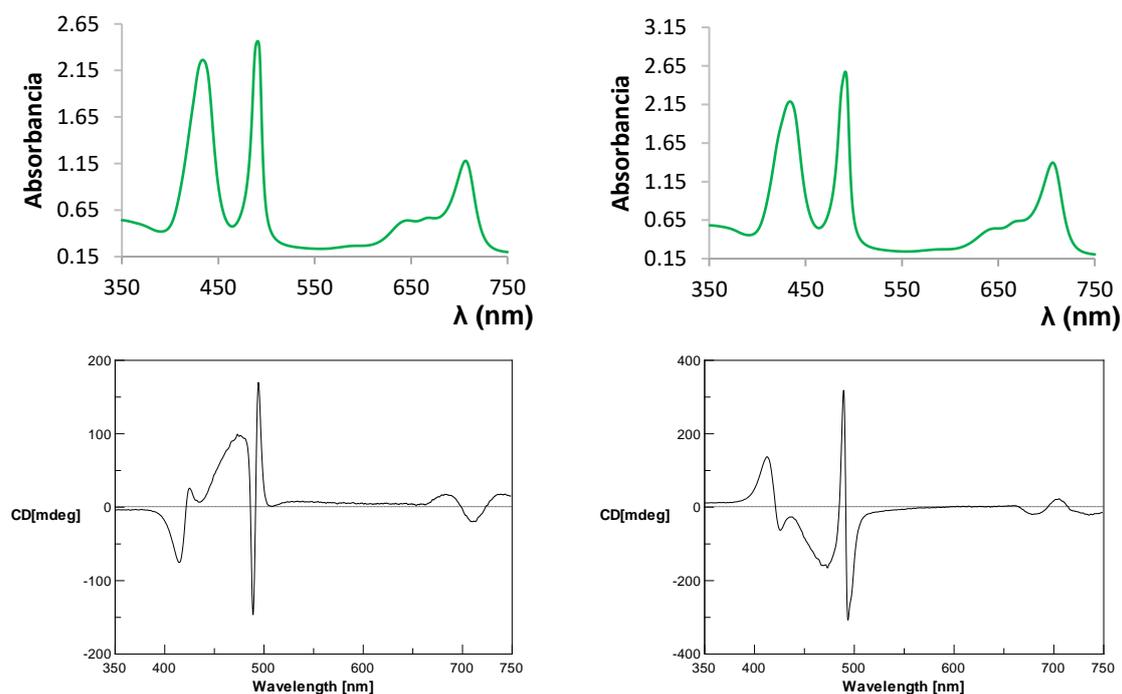


**Figura Ap.35.** Espectros UV-visible y de DC de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación del experimento 2, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

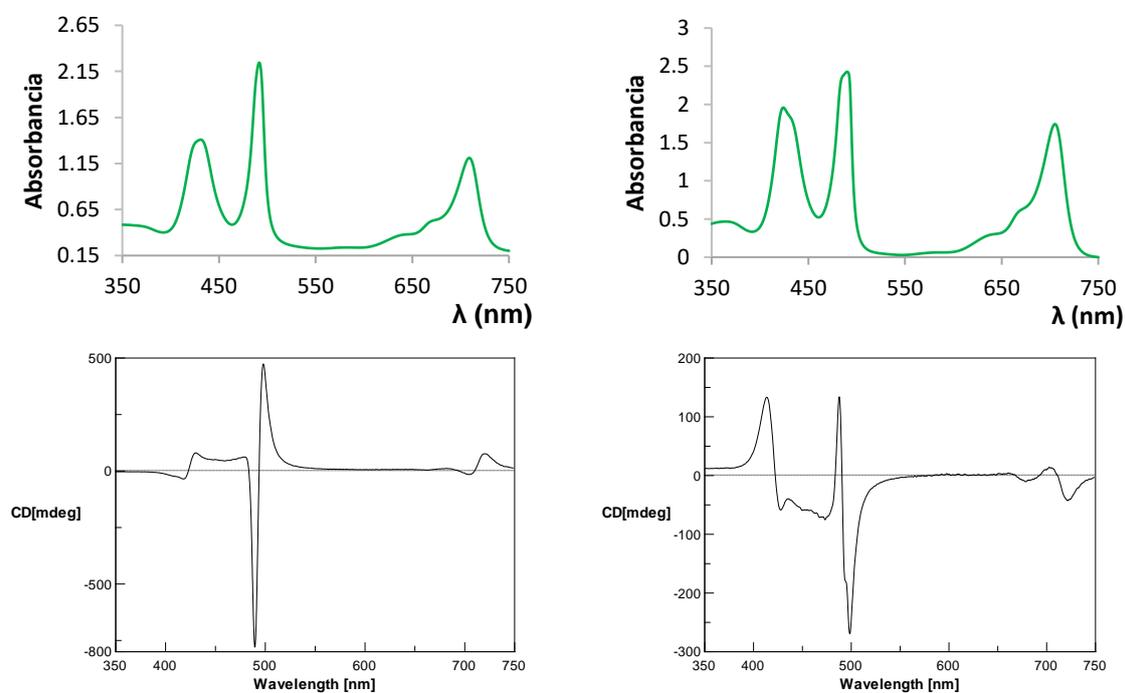


**Figura Ap.36.** Espectros UV-visible y de DC de las muestras anteriores tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina sobre las soluciones previamente concentradas de zw-TPPS<sub>4</sub> en presencia del selector *R* (izquierda) o *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

## Experimento 3



**Figura Ap.37.** Espectros UV-visible y de DC de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación del experimento 3, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.



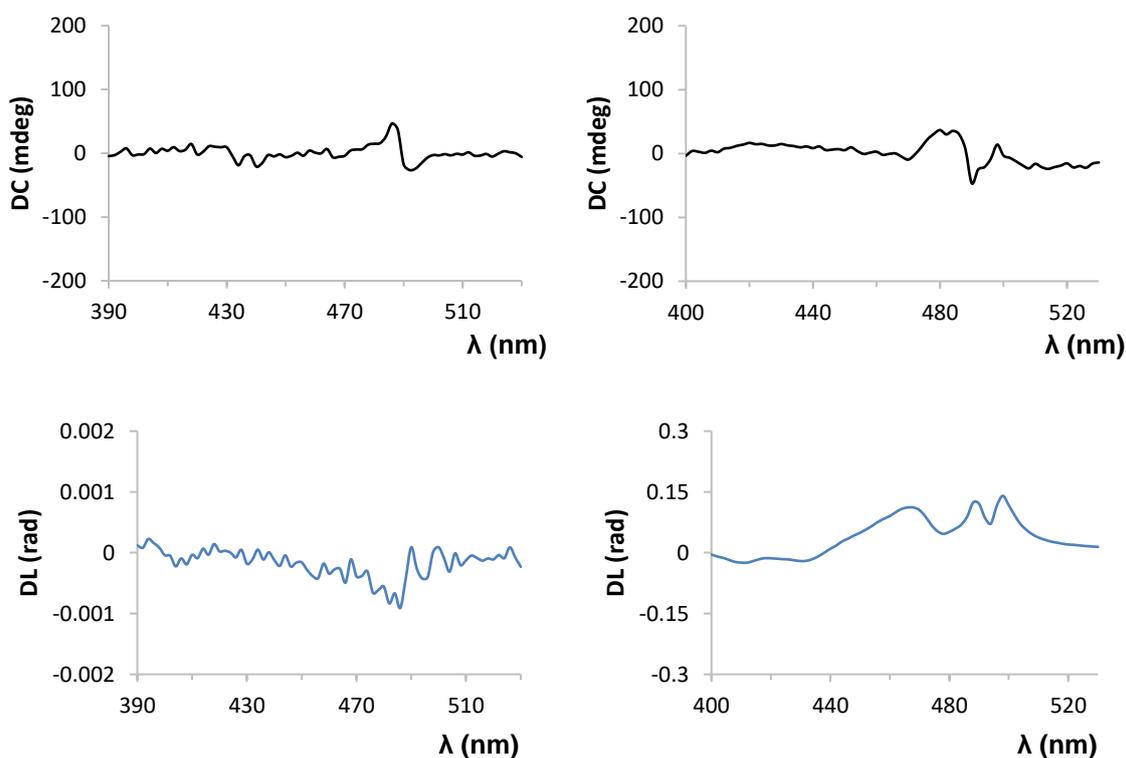
**Figura Ap.38.** Espectros UV-visible y de DC de las muestras anteriores tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina sobre las soluciones previamente concentradas de zw-TPPS<sub>4</sub> en presencia del selector *R* (izquierda) o *S* (derecha). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.1 mm.

## Matriz de Mueller

Se han realizado las medidas de polarimetría de matriz de Mueller en un espectroscopio completo de matriz de Mueller. El aparato, detallado en la referencia<sup>249</sup> mide simultáneamente todos los elementos de la matriz de Mueller 4 x 4 gracias a cuatro moduladores fotoelásticos diferentes. Los datos se procesaron según la referencia<sup>248</sup> para calcular las señales de dicroísmo circular y dicroísmo lineal. Las muestras se han medido en cubetas de cuarzo de 0.01 mm y se han hecho barridos de  $\lambda = 350$  a 750 nm (en el primer caso de 390 o 400 a 530 nm)

En el primer caso se han registrado los espectros de una muestra de zw-TPPS<sub>4</sub> y la misma muestra tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina. Se observa una pequeña señal de dicroísmo la cual se mantiene tras la adición de isoindolina, mientras existe una pequeña contribución de dicroísmo lineal, si bien la señal de dicroísmo mantiene una verdadera componente de dicroísmo circular.

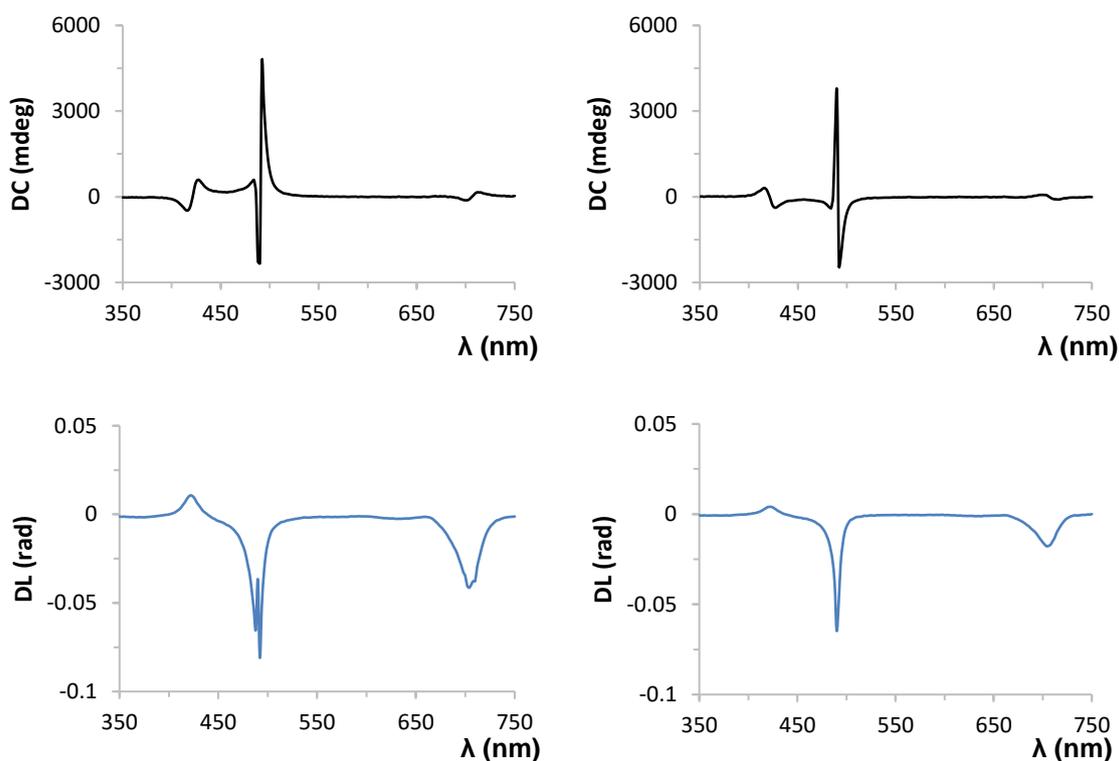
### zw-TPPS<sub>4</sub> o zw-TPPS<sub>4</sub> +isoindolina



**Figura Ap.39.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) de una muestra de zw-TPPS<sub>4</sub> (izquierda) y la misma muestra tras la adición de dos equivalentes de isoindolina. Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

En los siguientes espectros se observan las señales de DC y DL de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> a las que se les ha añadido una cantidad estequiométrica (10 mol%) de selector, sal de amonio cuaternario, *R* o *S*. Se aprecia que cada selector propicia unos agregados porfirínicos que presentan una señal de dicroísmo circular bisignada determinada. También se aprecie una componente lineal, si bien al igual que en todos los casos existe una verdadera componente de dicroísmo circular.

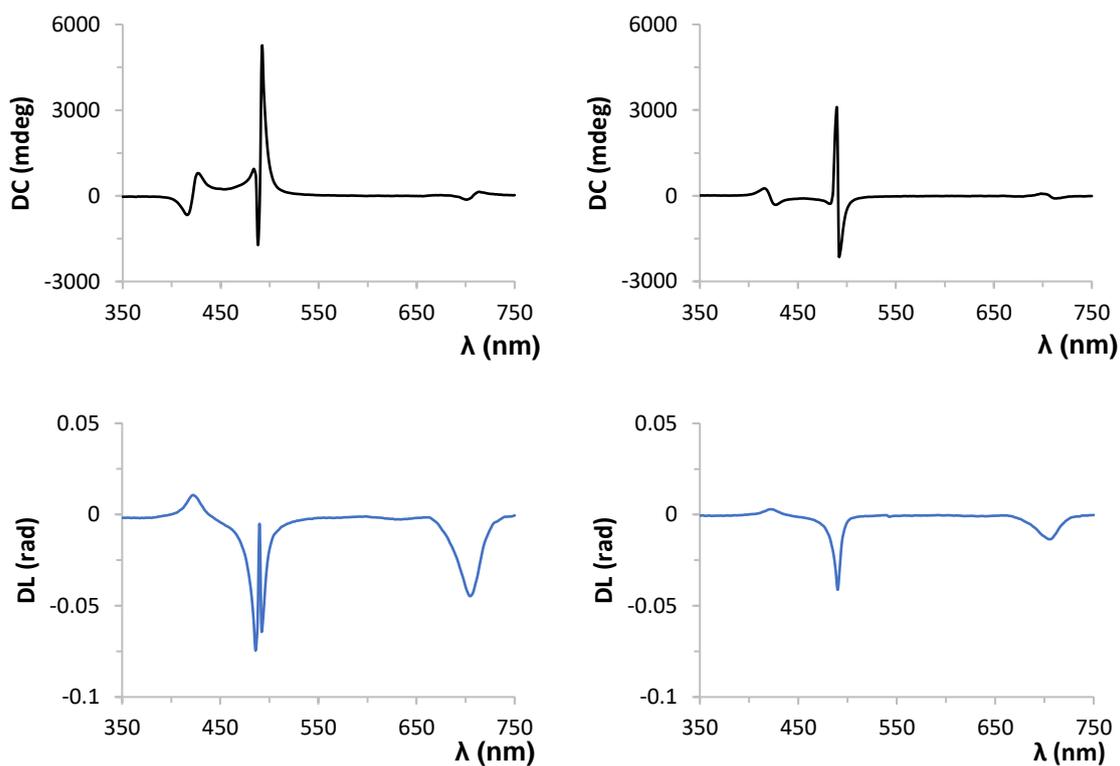
#### zw-TPPS<sub>4</sub> + R o S



**Figura Ap.40.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) de dos muestras de zw-TPPS<sub>4</sub> extraídas durante el proceso de agregación, en presencia del selector *R* (izquierda) y del selector *S* (derecha), a las que se han añadido 2 equivalentes de isoindolina. Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

En los siguientes espectros se observa el efecto de añadir una cantidad equivalente de selector quiral, pero de signo contrario, a las muestras anteriores. Se aprecia que las señales de DC no varían de signo y se sigue manteniendo la misma quiralidad.

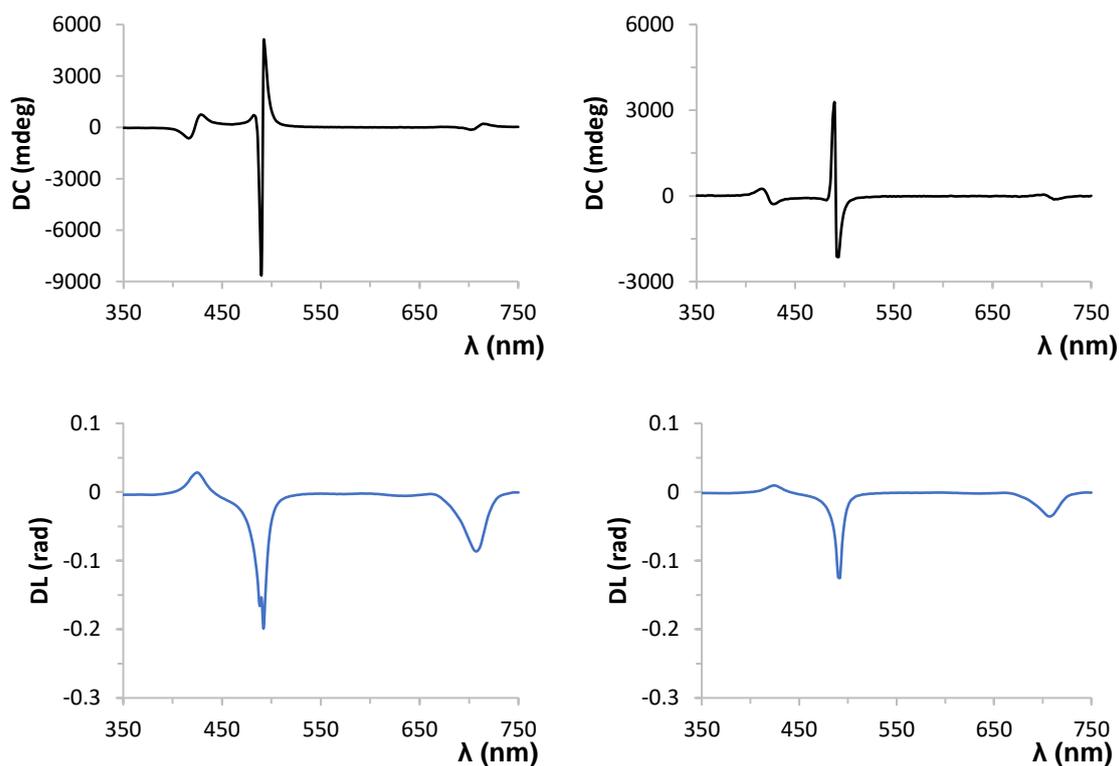
**zw-TPPS4 + R o S + S o R**



**Figura Ap.41.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) de las muestras anteriores, a las que se ha añadido el selector quiral contrario en la misma cantidad (10 mol% respecto a la porfirina). Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

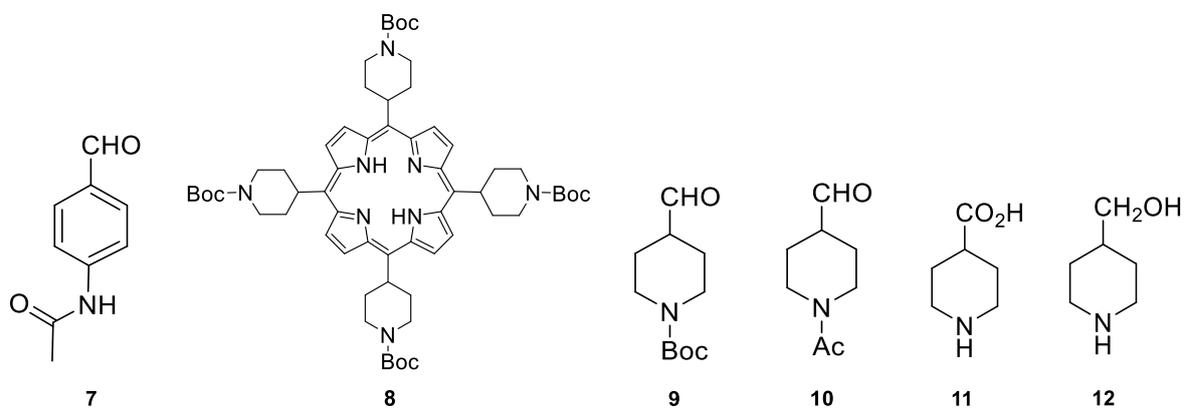
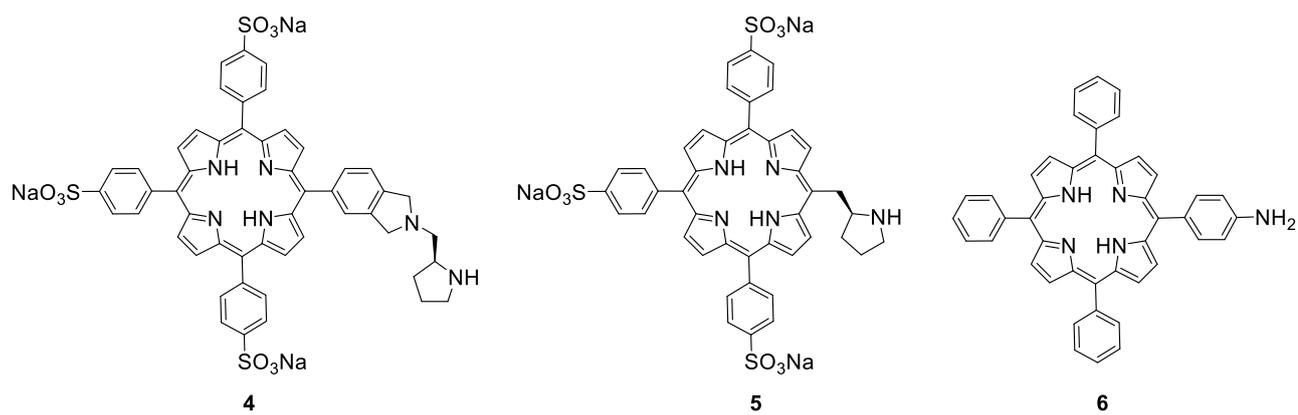
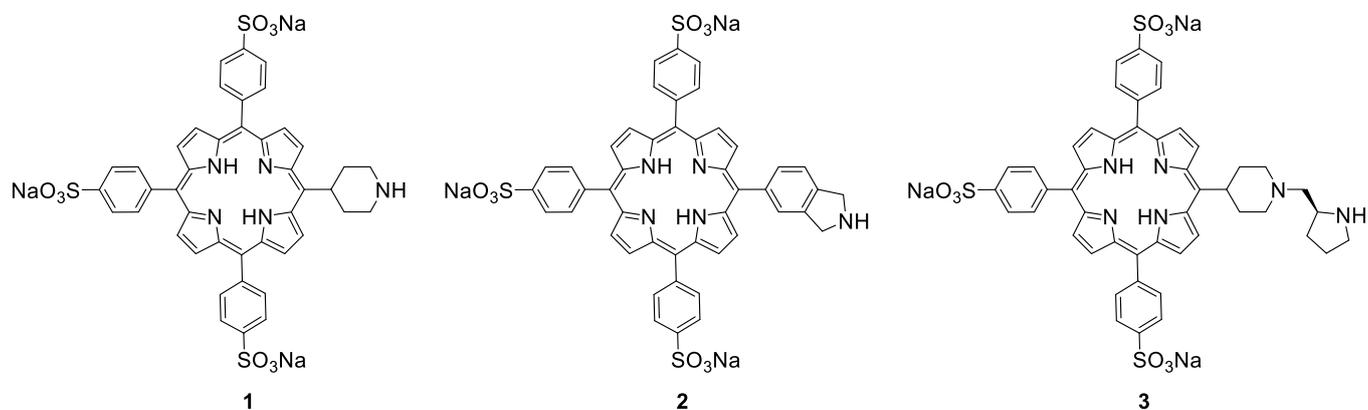
Por último, se han realizado las medidas de las muestras anteriores tras la adición de 2 equivalentes de isoindolina. Se observa que se mantienen los mismos signos de las señales de DC bisignada obtenidos previamente e igual que en los casos anteriores se aprecia una contribución lineal, si bien existe una verdadera componente de dicroísmo circular.

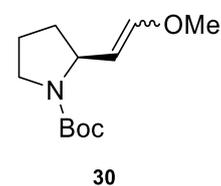
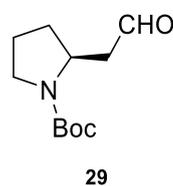
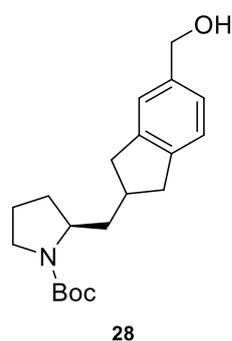
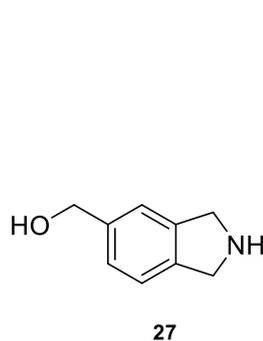
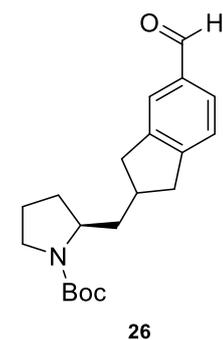
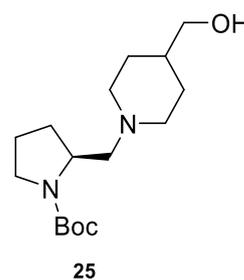
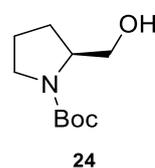
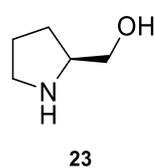
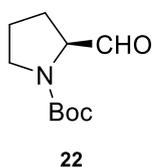
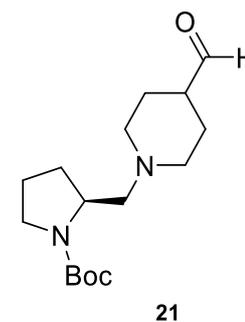
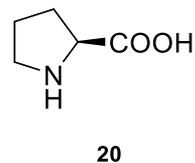
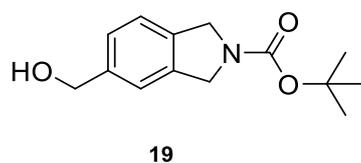
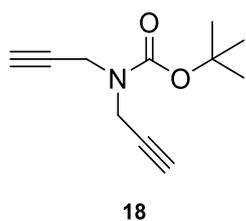
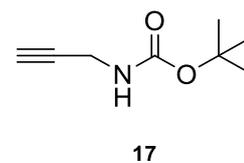
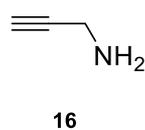
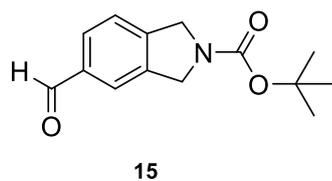
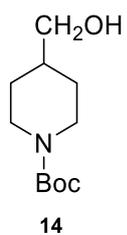
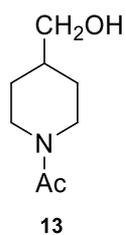
#### zw-TPPS4 + R o S + S o R + isoindolina

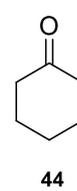
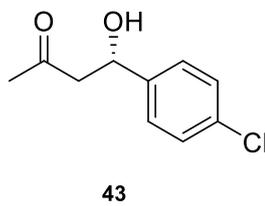
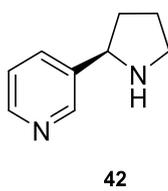
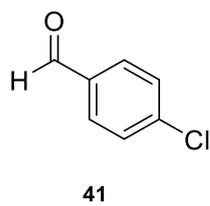
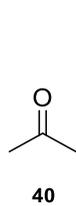
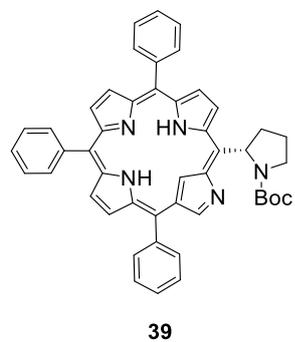
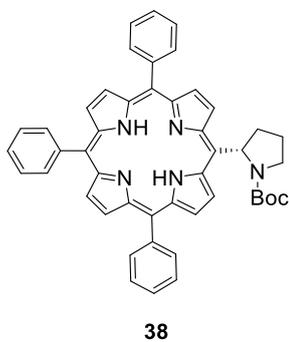
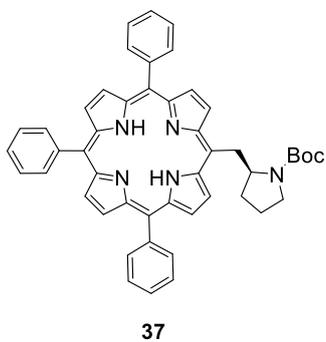
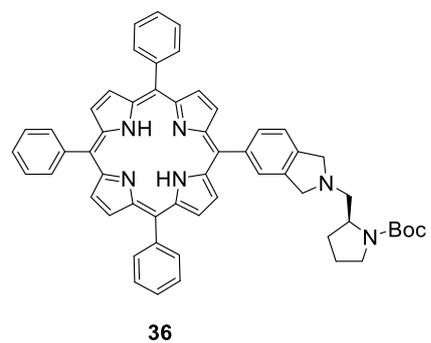
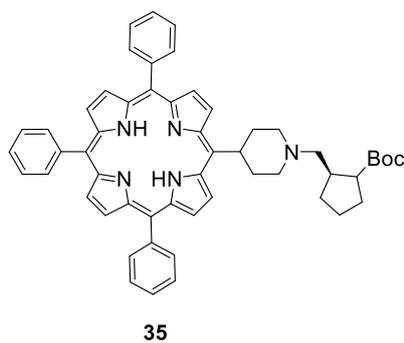
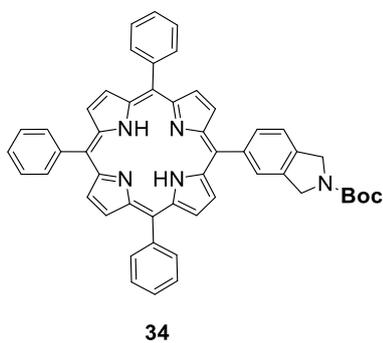
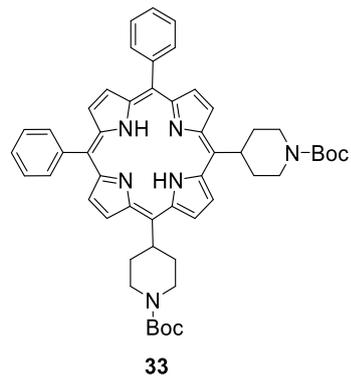
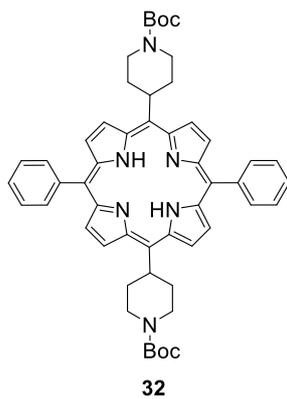
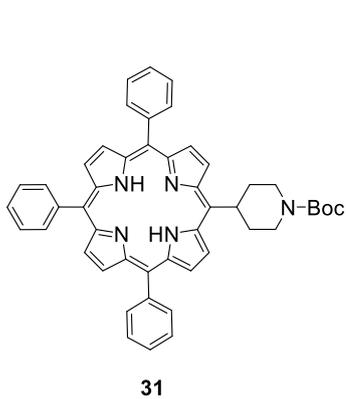


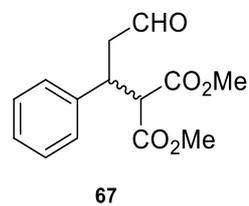
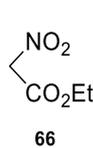
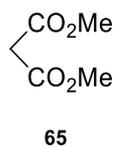
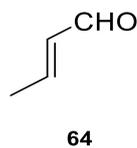
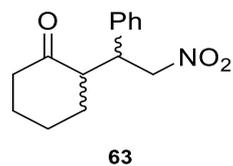
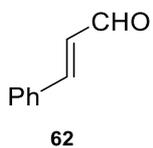
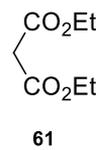
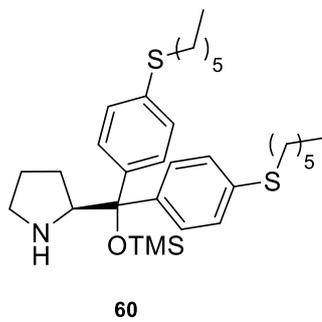
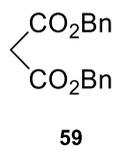
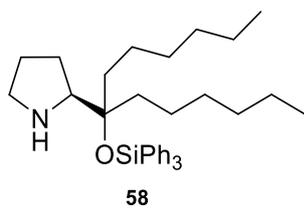
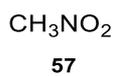
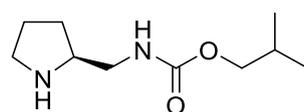
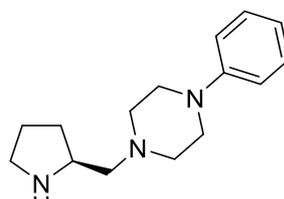
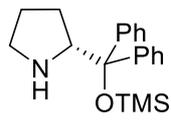
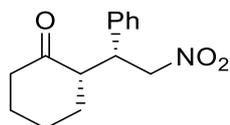
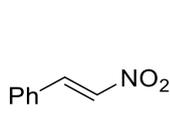
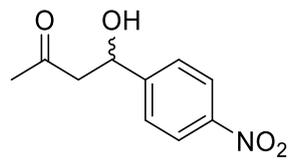
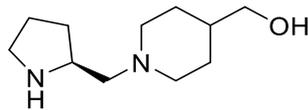
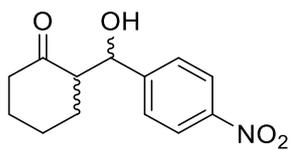
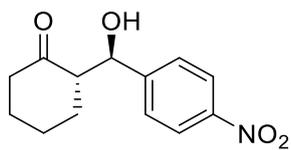
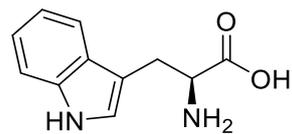
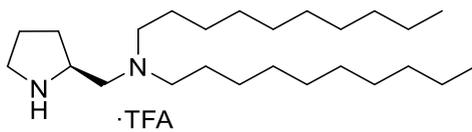
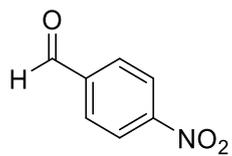
**Figura Ap.42.** Espectros de DC (arriba) y de DL (abajo) de las muestras anteriores, a las que se ha añadido 2 equivalentes de isoindolina con respecto a la porfirina. Las concentraciones de las muestras son aproximadamente  $5 \times 10^{-4}$  M, en cubeta de cuarzo de 0.01 mm.

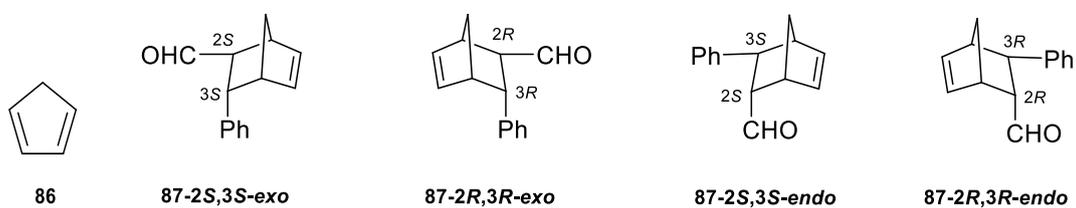
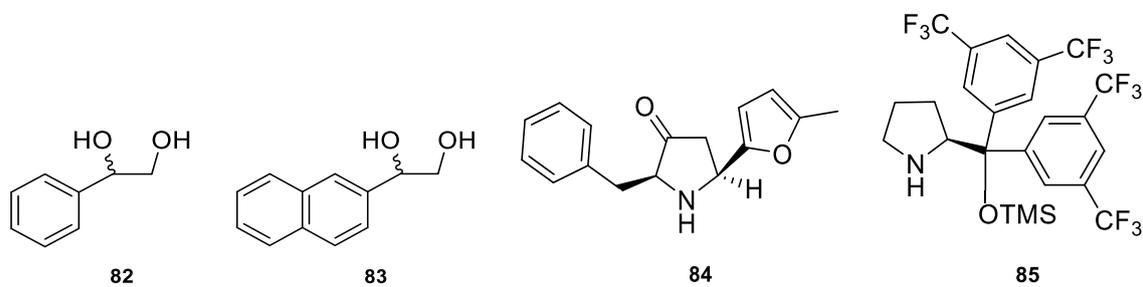
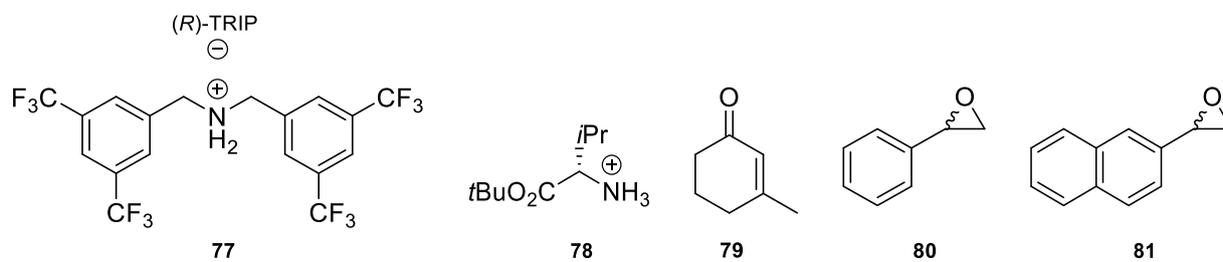
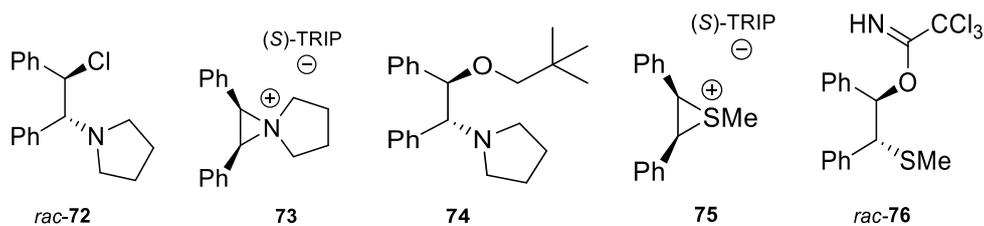
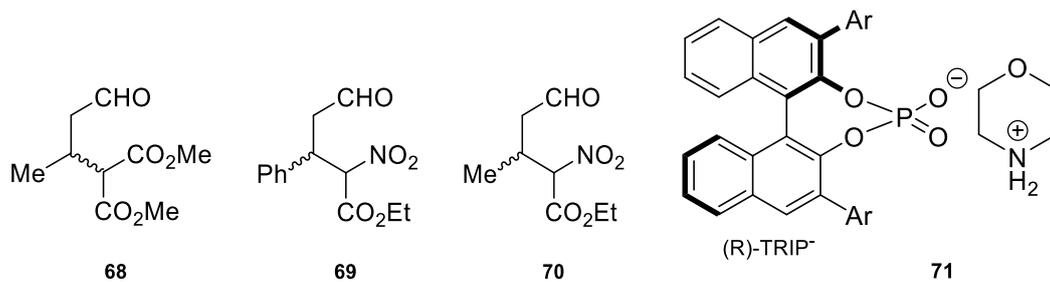
# Índice de estructuras

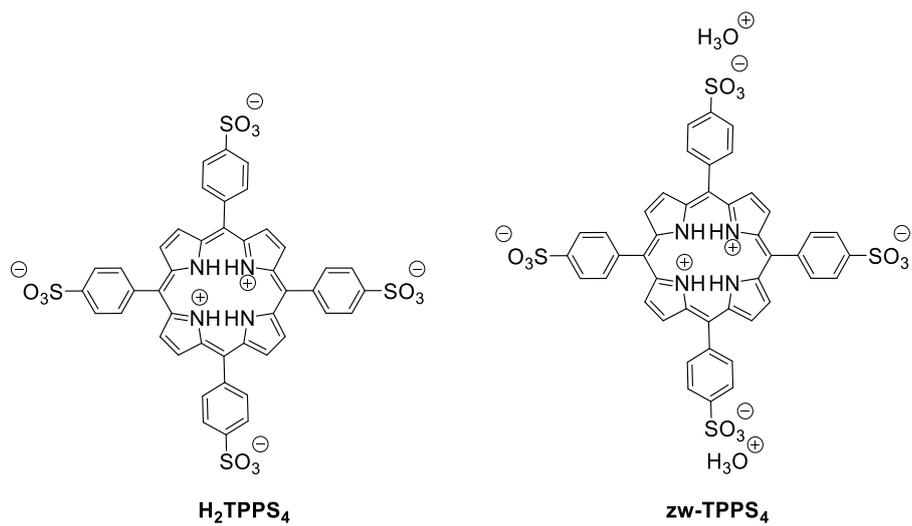
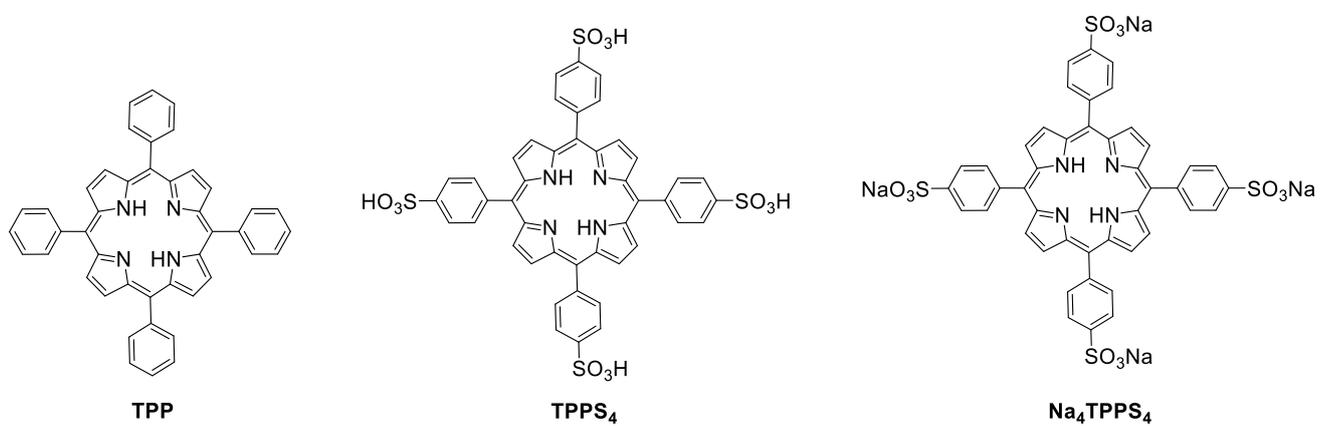
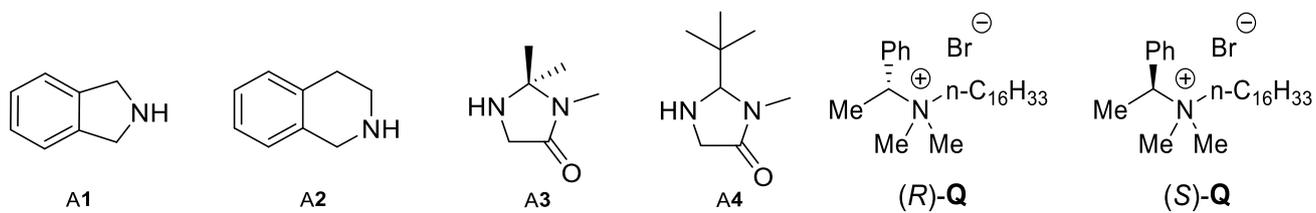
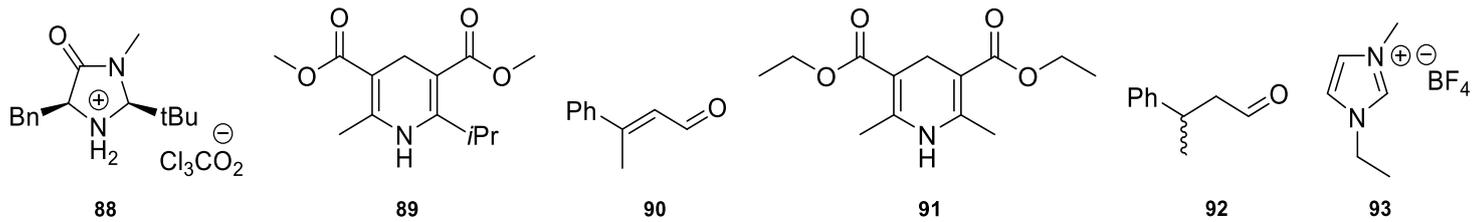


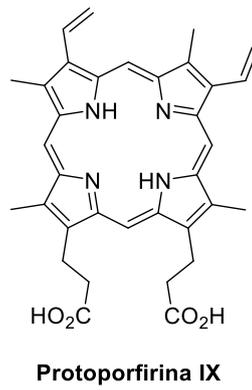
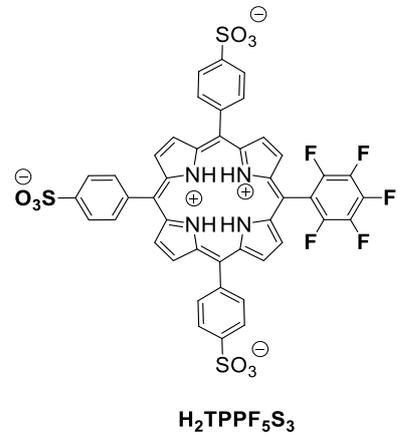
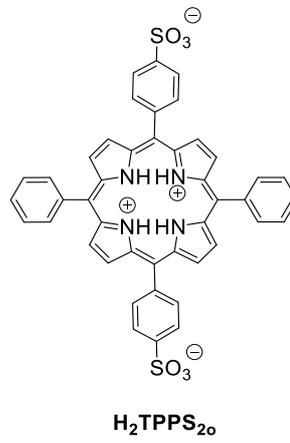
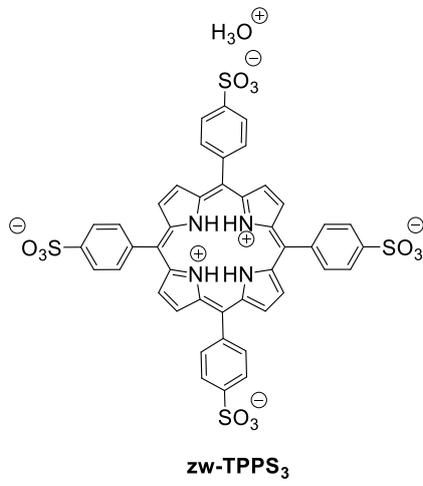
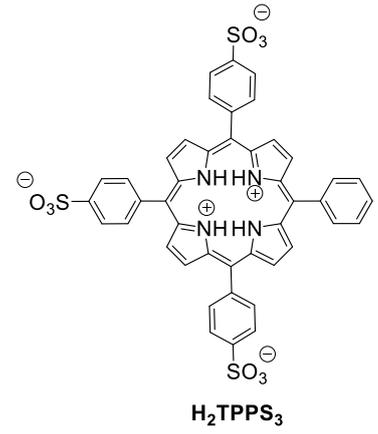
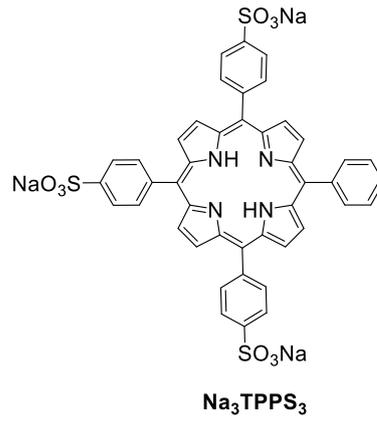
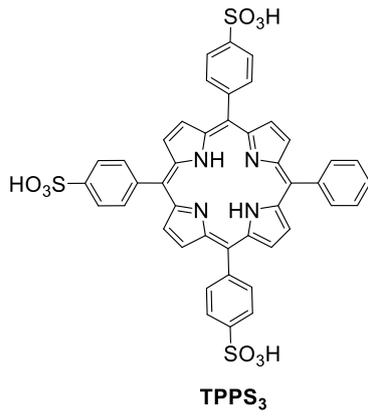












# Bibliografía

1. Guijarro, A. & Yus, M. The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem. *R. Soc. Chem.* (2008).
2. Feringa, B. & Delden, R. Absolute Asymmetric Synthesis: The Origin, Control, and Amplification of Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 3418–3438 (1999).
3. Weinberg, S. The First Three Minutes: A Modern View of the Origin of the Universe. *Basic Books* (1977).
4. Pasteur, L. Sur les Relations qui Peuvent Exister Entre la Forme Cristalline, la Composition Chimique et le Sens de la Polarisation Rotatoire. *Ann. Chim. Phys.* **24**, 442–459 (1848).
5. Blackmond, D. G. The Origin of Biological Homochirality. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2**, a002147 (2010).
6. Omosun, T. O. *et al.* Catalytic Diversity in Self-Propagating Peptide Assemblies. *Nat. Chem.* **9**, 805–809 (2017).
7. Hochberg, D., El-Hachemi, Z., Moyano, A., Crusats, J. & Ribó, J. M. Spontaneous Mirror Symmetry Breaking and Origin of Biological Homochirality. *J. R. Soc. Interface* **14**, 20170699 (2017).
8. Liu, M., Zhang, L. & Wang, T. Supramolecular Chirality in Self-Assembled Systems. *Chem. Rev.* **115**, 7304–7397 (2015).
9. Miller, Stanley, L. A Production of Amino Acids under Possible Primitive Earth Conditions. *Science* **117**, 528–529 (1953).
10. Gilbert, W. The RNA World. *Nature* **319**, 618 (1986).
11. Robertson, M. P. & Joyce, G. F. The Origins of the RNA World. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4**, 1 (2012).
12. Powner, M. W., Gerland, B. & Sutherland, J. D. Synthesis of Activated Pyrimidine Ribonucleotides in Prebiotically Plausible Conditions. *Nature* **459**, 239–242 (2009).
13. Ribó, J. M., Crusats, J., El-Hachemi, Z., Hochberg, D. & Moyano, A. Abiotic Emergence of Biological Homochirality. *Adv. Asymmetric Autocatalysis Relat. Top.* **Chapter 16**, 299–316 (2017).
14. Mislow, K. Absolute Asymmetric Synthesis: A Commentary. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **68**, 849–864 (2003).
15. Bonner, W. A. Parity Violation and the Evolution of Biomolecular Homochirality. *Chirality* **12**, 114–126 (2000).
16. Avalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jiménez, J. L. & Palacios, J. C. From Parity to Chirality: Chemical Implications Revisited. *Tetrahedron Asymmetry* **11**, 2845–2874 (2000).

17. Meierhenrich, U. J. *et al.* Asymmetric Vacuum UV Photolysis of the Amino Acid Leucine in the Solid State. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44**, 5630–5634 (2005).
18. Bailey, J. Astronomical Sources of Circularly Polarized Light and the Origin of Homochirality. *Orig. Life Evol. Biosph.* **31**, 167–183 (2001).
19. Kovacs, K. L., Keszthelyi, L. & Goldanski, V. Unconsidered Sources of Chirality in Nature. *Orig. Life Evol. Biosph. Life* **11**, 93 (1981).
20. Klabunovskii, E. I. Can Enantiomorphic Crystals Like Quartz Play a Role in the Origin of Homochirality on Earth? *Astrobiology* **1**, 127–131 (2003).
21. Arteaga, O. *et al.* Chiral Biases in Solids by Effect of Shear Gradients: A Speculation on the Deterministic Origin of Biological Homochirality. *Orig. Life Evol. Biosph.* **40**, 27–40 (2010).
22. Frank, F. C. On Spontaneous Asymmetric Synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* **11**, 459–463 (1953).
23. Soai, K., Shibata, T., Morioka, H. & Choji, K. Asymmetric Autocatalysis and Amplification of Enantiomeric Excess of a Chiral Molecule. *Nature* **378**, 767–768 (1995).
24. Islas, J. R. *et al.* Mirror-Symmetry Breaking in the Soai Reaction: A Kinetic Understanding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 13743–13748 (2005).
25. Soai, K., Osanai, S. & Kadowaki, K. d- and l-Quartz-Promoted Highly Enantioselective Synthesis of a Chiral Organic Compound. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 11235–11236 (1999).
26. Soai, K. *et al.* Enantioselective Synthesis of Near Enantiopure Compound by Asymmetric Autocatalysis Triggered by Asymmetric Photolysis with Circularly Polarized Light. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 3274–3275 (2005).
27. Soai, K. *et al.* Asymmetric Autocatalysis Triggered by Carbon Isotope (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C) Chirality. *Science* **324**, 492–495 (2009).
28. Singleton, D. A. & Vo, L. K. Enantioselective Synthesis without Discrete Optically Active Additives. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 10010–10011 (2002).
29. Soai, K. *et al.* Asymmetric Synthesis of Pyrimidyl Alkanol Without Adding Chiral Substances by the Addition of Diisopropylzinc to Pyrimidine-5-carbaldehyde in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. *Tetrahedron Asymmetry* **14**, 185–188 (2003).
30. Singleton, D. A. & Vo, L. K. A Few Molecules Can Control the Enantiomeric Outcome. Evidence Supporting Absolute Asymmetric Synthesis Using the Soai Asymmetric Autocatalysis. *Org. Lett.* **5**, 4337–4339 (2003).
31. Soai, K., Kawasaki, T. & Matsumoto, A. Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on the Origin of Homochirality. *Acc. Chem. Res.* **47**, 3643–3654 (2014).
32. Blanco, C. *et al.* Spontaneous Emergence of Chirality in the Limited Enantioselectivity Model: Autocatalytic Cycle Driven by an External Reagent. *ChemPhysChem* **14**, 2432–2440 (2013).
33. Sato, I., Urabe, H., Ishiguro, S., Shibata, T. & Soai, K. Amplification of Chirality from Extremely Low to Greater than 99.5% ee by Asymmetric Autocatalysis. *Angew. Chemie*

- Int. Ed.* **42**, 315–317 (2003).
34. Plasson, R., Kondepudi, D. K., Bersini, H., Commeyras, A. & Asakura, K. Emergence of Homochirality in Far-From-Equilibrium Systems: Mechanisms and Role in Prebiotic Chemistry. *Chirality* **19**, 589–600 (2007).
  35. Plasson, R. & Bersini, H. Energetic and Entropic Analysis of Mirror Symmetry Breaking Processes in a Recycled Microreversible Chemical System. *J. Phys. Chem. B* **113**, 3477–3490 (2009).
  36. Ribó, J. M. *et al.* Absolute Asymmetric Synthesis in Enantioselective Autocatalytic Reaction Networks: Theoretical Games, Speculations on Chemical Evolution and Perhaps a Synthetic Option. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 17250–17271 (2014).
  37. Hochberg, D., Bourdon García, R. D., Ágreda Bastidas, J. A. & Ribó, J. M. Stoichiometric Network Analysis of Spontaneous Mirror Symmetry Breaking in Chemical Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 17618–17636 (2017).
  38. Mauksch, M., Tsogoeva, S. B., Wei, S. & Martynova, A. M. Demonstration of Spontaneous Chiral Symmetry Breaking in Asymmetric Mannich and Aldol Reactions. *Chirality* **19**, 816–825 (2007).
  39. Valero, G., Ribó, J. M. & Moyano, A. A Closer Look at Spontaneous Mirror Symmetry Breaking in Aldol Reactions. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 17395–17408 (2014).
  40. Blackmond, D. G. Description of the Condition for Asymmetric Amplification in Autocatalytic Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 156–158 (2002).
  41. Blackmond, D. G. Asymmetric Autocatalysis and Its Implications for the Origin of Homochirality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 5732–5736 (2004).
  42. Plasson, R., Brandenburg, A., Jullien, L. & Bersini, H. Autocatalyses. *J. Phys. Chem. A* **115**, 8073–8085 (2011).
  43. Bissette, A. J. & Fletcher, S. P. Mechanisms of Autocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 12800–12826 (2013).
  44. Lewis, G. N. Autocatalytic Decomposition of Silver Oxide. *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* **40**, 719–733 (1905).
  45. Hordijk, W., Hein, J. & Steel, M. Autocatalytic Sets and the Origin of Life. *Entropy* **12**, 1733–1742 (2010).
  46. Ribó, J. M., Crusats, J., El-Hachemi, Z., Moyano, A. & Hochberg, D. Spontaneous Mirror Symmetry Breaking in Heterocatalytically Coupled Enantioselective Replicators. *Chem. Sci.* **8**, 763–769 (2017).
  47. Morrow, S. M., Bissette, A. J. & Fletcher, S. P. Transmission of Chirality Through Space and Across Length Scales. *Nat. Nanotechnol.* **12**, 410–419 (2017).
  48. Sato, I., Kadowaki, K. & Soai, K. Asymmetric Synthesis of an Organic Compound with High Enantiomeric Excess Induced by Inorganic Ionic Sodium Chlorate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 1510–1512 (2000).
  49. Soai, K. *et al.* Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface. *Angew.*

*Chemie - Int. Ed.* **52**, 9135–9138 (2013).

50. Soai, K. *et al.* Enantioselective Synthesis Utilizing Enantiomorphous Organic Crystal of Achiral Benzils as a Source of Chirality in Asymmetric Autocatalysis. *Org. Lett.* **10**, 4085–4088 (2008).
51. Kawasaki, T., Suzuki, K., Hakoda, Y. & Soai, K. Achiral Nucleobase Cytosine Acts as an Origin of Homochirality of Biomolecules in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 496–499 (2008).
52. Kawasaki, T., Sasagawa, T., Shiozawa, K., Uchida, M. & Soai, K. Enantioselective Synthesis Induced by Chiral Crystal Composed of DL-Serine in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. *Org. Lett.* **13**, 2361–2363 (2011).
53. Kawasaki, T., Kamimura, S., Amihara, A., Suzuki, K. & Soai, K. Enantioselective C-C Bond Formation as a Result of the Oriented Prochirality of an Achiral Aldehyde at the Single-Crystal Face upon Treatment with a Dialkyl Zinc Vapor. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **50**, 6796–6798 (2011).
54. Matsumoto, A., Takeda, S., Harada, S. & Soai, K. Determination of the Absolute Structure of the Chiral Crystal Consisting of Achiral Dibutylhydroxytoluene and Asymmetric Autocatalysis Triggered by this Chiral Crystal. *Tetrahedron Asymmetry* **27**, 943–946 (2016).
55. Soai, K. *et al.* Highly Enantioselective Synthesis of Organic Compound Using Right- and Left-Handed Helical Silica. *Tetrahedron Lett.* **44**, 721–724 (2003).
56. Soai, K. *et al.* Helical Mesoporous Silica as an Inorganic Heterogeneous Chiral Trigger for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess. *Chem. Commun.* **51**, 8742–8744 (2015).
57. Soai, K. *et al.* Asymmetric Autocatalysis Initiated by Finite Single-Wall Carbon Nanotube Molecules with Helical Chirality. *Org. Lett.* **16**, 645–647 (2014).
58. Mason, S. F. & Tranter, G. E. The Electroweak Origin of Biomolecular Handedness. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **397**, 45–65 (1985).
59. Viedma, C. Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling. *Phys. Rev. Lett.* **94**, 065504 (2005).
60. Tschierske, C. & Ungar, G. Mirror Symmetry Breaking by Chirality Synchronisation in Liquids and Liquid Crystals of Achiral Molecules. *ChemPhysChem* **17**, 9–26 (2016).
61. Petit-Garrido, N., Claret, J., Iñes-Mullol, J. & Sagues, F. Stirring Competes with Chemical Induction in Chiral Selection of Soft Matter Aggregates. *Nat. Commun.* **3**, 1001 (2012).
62. Chen, P., Ma, X., Hu, K., Rong, Y. & Liu, M. Left or Right? The Direction of Compression-Generated Vortex-Like Flow Selects the Macroscopic Chirality of Interfacial Molecular Assemblies. *Chem. - A Eur. J.* **17**, 12108–12114 (2011).
63. El-Hachemi, Z. *et al.* Chiral Sign Selection on the J-Aggregates of Diprotonated Tetrakis-(4-sulfonatophenyl)porphyrin by Traces of Unidentified Chiral Contaminants Present in the Ultra-Pure Water Used as Solvent. *Chirality* **21**, 408–412 (2009).
64. Escudero, C., Crusats, J., Díez-Pérez, I., El-Hachemi, Z. & Ribó, J. M. Folding and

- Hydrodynamic Forces in J-Aggregates of 5-Phenyl-10,15,20-tris-(4-sulfophenyl)porphyrin. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 8032–8035 (2006).
65. Micali, N. *et al.* Selection of Supramolecular Chirality by Application of Rotational and Magnetic Forces. *Nat. Chem.* **4**, 201–207 (2012).
  66. Yamaguchi, T., Kimura, T., Matsuda, H. & Aida, T. Macroscopic Spinning Chirality Memorized in Spin-Coated Films of Spatially Designed Dendritic Zinc Porphyrin J-Aggregates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **43**, 6350–6355 (2004).
  67. Tsuda, A. *et al.* Visualization of Vortex Flows Using Dye-Containing Nanofibers. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**, 8198–8202 (2007).
  68. D’Urso, A., Randazzo, R., Faro, L. Lo & Purrello, R. Vortexes and Nanoscale Chirality. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **49**, 108–112 (2010).
  69. Okano, K., Taguchi, M., Fujiki, M. & Yamashita, T. Circularly Polarized Luminescence of Rhodamine B in a Supramolecular Chiral Medium Formed by a Vortex Flow. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **50**, 12474–12477 (2011).
  70. Liu, M. *et al.* Control Over the Emerging Chirality in Supramolecular Gels and Solutions by Chiral Microvortices in Milliseconds. *Nat. Commun.* **9**, 2599 (2018).
  71. Crusats, J., Hochberg, D., Moyano, A. & Ribó, J. M. Frank Model and Spontaneous Emergence of Chirality in Closed Systems. *ChemPhysChem* **10**, 2123–2131 (2009).
  72. Ribó, J. M. *et al.* Spontaneous Mirror Symmetry Breaking in the Limited Enantioselective Autocatalysis Model: Abyssal Hydrothermal Vents as Scenario for the Emergence of Chirality in Prebiotic Chemistry. *Astrobiology* **13**, 132–142 (2013).
  73. Mansuy, D. *et al.* Biochemistry and Binding: Activation of Small Molecules. *Porphy. Handb.* **4**, (2000).
  74. Collman, J. P. *et al.* Bioionorganic and Bioorganic Chemistry. *Porphy. Handb.* **11**, (2000).
  75. Bottomley S., S. *et al.* Medical Aspects of Porphyrins. *Porphy. Handb.* **14**, (2000).
  76. Chou, J.-H. *et al.* Application of Porphyrins and Metalloporphyrins to Material Chemistry. *Porphy. Handb.* **6**, 43–132 (2000).
  77. Dini, D. *et al.* Phtalocyanines: Properties and Materials. *Porphy. Handb.* **17**, (2000).
  78. Sanders, J. K. M. *et al.* Inorganic, Organometallic and Coordination Chemistry. *Porphy. Handb.* **3**, (2000).
  79. Moss, G. P. International Union of Pure International Union of Biochemistry Joint Commission on Biochemical Nomenclature. *Pure Appl. Chem.* **59**, 779–832 (1987).
  80. Rothmund, P. A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin. *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 625–627 (1936).
  81. Fischer, V. H. & Gleim, W. Shyntese des Porphins. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **521**, 157–160 (1936).
  82. Kadish, K. M., Smith, K. M. & Guillard, R. The Porphyrin Handbook. Academic press, New York. **1**, (2000).

83. Rothemund, P. Formation of Porphyrins from pyrrole and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2010–2011 (1935).
84. Aronoff, S. & Calvin, M. The Porphyrin-Like Products of the Reaction of Pyrrole with Benzaldehyde. *J. Org. Chem.* **8**, 205–223 (1943).
85. Calvin, M., Ball, R. H. & Aronoff, S.  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Tetraphenylchlorin. *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 2259 (1943).
86. Rothemund, P. & Mennoti, A. R. Porphyrin Studies. IV. The Synthesis of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Tetraphenylporphina. *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 267–270 (1941).
87. Alan D. Longo, F. R. A. & Shergalis, W. Mechanistic Investigations of Porphyrin Syntheses. I. Preliminary Studies on meso-Tetraphenylporphin. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3145–3149 (1964).
88. Adler, Alan D., Longo, F. R. *et al.* A Simplified Synthesis for meso-Tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **32**, 476 (1967).
89. Rousseau, K. & Dolphin, D. A Purification of meso-Tetraphenylporphyrin. *Tetrahedron Lett.* **15**, 4251–4254 (1974).
90. Adler, A. D., Sklar, L., Longo, F. R., Finarelli, J. D. & Finarelli, M. G. A Mechanistic Study of the Synthesis of meso-Tetraphenylporphin. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **5**, 669–678 (1968).
91. Kim, J. B., Leonard, J. J. & Longo, F. R. A Mechanistic Study of the Synthesis and Spectral Properties of meso-Tetraarylporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3986–3992 (1972).
92. Dolphin, D. Porphyrinogens and Porphodimethenes, Intermediates in the Synthesis of meso-Tetraphenylporphins from Pyrroles and Benzaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 275–283 (1970).
93. Evans, B., Smith, K. M. & H., J. F. Sterically Crowded Porphyrins: meso-Tetraphenyl-octaethylporphyrin. *Tetrahedron Lett.* **18**, 443–446 (1977).
94. Lindsey, J. S., Schreiman, I. C., Hsu, H. C., Kearney, P. C. & Marguerettaz, A. M. Rothemund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. *J. Org. Chem.* **52**, 827–836 (1987).
95. Lindsey, J. S. Mixed Aldehyde Condensation. *Porphy. Handb.* **1**, Chapter 2, 53-55 (2000).
96. Hiroto, S., Miyake, Y. & Shinokubo, H. Synthesis and Functionalization of Porphyrins through Organometallic Methodologies. *Chem. Rev.* **117**, 2910–3043 (2017).
97. El-Hachemi, Z. Tesis Doctoral. *Dpt. Química Orgànica, Univ. Barcelona* (2002).
98. Kort, C. W. F. & Cerfontain, H. . *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **87**, 24 (1968).
99. Kort, C. W. F. & Cerfontain, H. . *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **88**, 860 (1969).
100. Kagan, N. E., Mauzerall, D. & Merrifield, R. B. strati-Bisporphyrins. A Novel Cyclophane System. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5484–5486 (1977).
101. Steiger, R., Pugin, R. & Heier, J. J-aggregation of Cyanine Dyes by Self-Assembly. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **74**, 484–491 (2009).

102. Behera, G. B., Behera, P. K. & Mishra, B. K. Cyanine dyes: Self Aggregation and Behaviour in Surfactants. *J. Surf. Sci. Technol.* **23**, 1–31 (2007).
103. Mishra, A., Behera, R. K., Behera, P. K., Mishra, B. K. & Behera, G. B. Cyanines During the 1990s: a Review. *Chem. Rev.* **100**, 1973–2011 (2000).
104. Perkins, W. R. *et al.* Amphotericin B-Phospholipid Interactions Responsible for Reduced Mammalian Cell Toxicity. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **1107**, 271–282 (1992).
105. Hunter, C. A. The Role of Aromatic Interactions in Molecular Recognition. *Chem. Soc. Rev.* **23**, 101–109 (1994).
106. Fleischer, E. B., Srivastava, T. S. & Chatterjee, A. Thermodynamic and Kinetic Properties of an Iron-Porphyrin System. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3162–3167 (1971).
107. Sutter, T. P. G. *et al.* Steric and Inductive Effects on the Basicity of Porphyrins and on the Site of Protonation of Porphyrin Dianions. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **89**, 495–502 (1993).
108. Claramunt, R. M., Elguero, J. & Katritzky, A. R. Tautomerism Involving Other Than Five- and Six-Membered Rings. *Adv. Heterocycl. Chem.* **77**, 16 (2000).
109. Hamor, M. J., Hamor, T. A. & Hoard, J. L. The Structure of Crystalline Tetraphenylporphine. The Stereochemical Nature of the Porphine Skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1938–1942 (1964).
110. Stone, A. & Everly B. Fleischer. The Molecular and Crystal Structure of Porphyrin Diacids. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2735–2748 (1968).
111. Alexander, A. E. Monolayers of Porphyrins and Related Compounds. *J. Chem. Soc.* 1813–1816 (1937).
112. Bergeron, J. A., Gaines, G. L. & Bellamy, W. D. Monolayers of Porphyrin Esters: Spectral Disturbances and Molecular Interactions. *J. Colloid Interface Sci.* **25**, 97–106 (1967).
113. Kasha, M., Rawls, H. R. & Ashraf El-Bayoumi, M. The Exciton Model in Molecular Spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **11**, 371–392 (1965).
114. Jelley, E. E. Spectral Absorption and Fluorescence of Dyes in the Molecular State. *Nature* **138**, 1009–1010 (1936).
115. Scheibe, G., Mareis, A. & Ecker, H. Über Reversible Polymerisation als Ursache Neuartiger Absorptionsbanden (III). *Naturwissenschaften* **25**, 474–475 (1937).
116. Ribo, J. M., Crusats, J., Farrera, J. & Valero, M. L. Aggregation in Water Solutions of Tetrasodium Diprotonated meso-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **7**, 681–682 (1994).
117. Pasternack, R. F., Schaefer, K. F. & Hambright, P. Resonance Light-Scattering Studies of Porphyrin Diacid Aggregates. *Inorg. Chem.* **33**, 2062–2065 (1994).
118. Ohno, O., Kaizu, Y. & Kobayashi, H. J-aggregate Formation of a Water-Soluble Porphyrin in Acidic Aqueous Media. *J. Chem. Phys.* **99**, 4128–4139 (1993).
119. D. L. Akins, H.R. Zhu, C. G. Absorption and Raman Scattering by Aggregated meso-Tetrakis(p-sulfonatophenyl)porphine. *J. Phys. Chem.* **98**, 3612–3618 (1994).

120. Escudero, C., El-Hachemi, Z., Crusats, J. & Ribó, J. M. Zwitterionic vs Porphyrin Free-Base Structures in 4-Phenylsulfonic Acid meso -Substituted Porphyrins. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **09**, 852–863 (2009).
121. Escudero, C. *et al.* Hierarchical Dependence of Porphyrin Self-Aggregation: Controlling and Exploiting the Complexity. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **14**, 708–712 (2010).
122. Short, J. M. *et al.* Electron Cryo-Microscopy of TPPS4 ·2HCl Tubes Reveals a Helical Organisation Explaining the Origin of their Chirality. *ChemPhysChem* **14**, 3209–3214 (2013).
123. El-Hachemi, Z. *et al.* Structure vs. Properties - Chirality, Optics and Shapes - in Amphiphilic Porphyrin J-Aggregates. *J. Mater. Chem. C* **1**, 3337–3346 (2013).
124. Rotomskis, R., Augulis, R., Snitka, V., Valiokas, R. & Liedberg, B. Hierarchical Structure of TPPS4 J-Aggregates on Substrate Revealed by Atomic Force Microscopy. *J. Phys. Chem. B* **108**, 2833–2838 (2004).
125. El-Hachemi, Z. *et al.* Effect of Hydrodynamic Forces on meso-(4-Sulfonatophenyl)-Substituted Porphyrin J-Aggregate Nanoparticles: Elasticity, Plasticity and Breaking. *Chem. - A Eur. J.* **22**, 9740–9749 (2016).
126. Escudero, C. Tesis Doctoral. Homoasociación de Porfirinas Solubles en Agua. (Dpt. Química Orgànica, Univ. Barcelona, 2007).
127. Crusats, J. *et al.* Chiral Shape and Enantioselective Growth of Colloidal Particles of Self-Assembled meso-Tetra(Phenyl and 4-Sulfonatophenyl)Porphyrins. *Chem. Commun.* **3**, 1588–1589 (2003).
128. Crusats, J., El-Hachemi, Z. & Ribó, J. M. Hydrodynamic Effects on Chiral Induction. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 569–577 (2010).
129. Ribó, J. M., Crusats, J., Sagués, F., Claret, J. & Rubires, R. Chiral Sign Induction by Vortices During the Formation of Mesophases in Stirred Solutions. *Science* **292**, 2063–2066 (2001).
130. El-Hachemi, Z. *et al.* On the Mechano-Chiral Effect of Vortical Flowson the Dichroic Spectra of 5-Phenyl-10,15,20-tris(4-sulfonatophenyl)porphyrin J-Aggregates. *Chem. - A Eur. J.* **14**, 6438–6443 (2008).
131. Arteaga, O. *et al.* Emergence of Supramolecular Chirality by Flows. *ChemPhysChem* **11**, 3511–3516 (2010).
132. Bailey, J. *et al.* Circular Polarization in Star-Formation Regions: Implications for Biomolecular Homochirality. *Science* **281**, 672–674 (1998).
133. Noorduyn, W. L. *et al.* Complete Chiral Symmetry Breaking of an Amino Acid Derivative Directed by Circularly Polarized Light. *Nat. Chem.* **1**, 729–732 (2009).
134. Kim, J. *et al.* Induction and Control of Supramolecular Chirality by Light in Self-Assembled Helical Nanostructures. *Nat. Commun.* **6**, 1–8 (2015).
135. Xu, Y. *et al.* Enantioselective Synthesis of Helical Polydiacetylene by Application of Linearly Polarized Light and Magnetic Field. *Nat. Commun.* **5**, 1–6 (2014).
136. Zhao, D., Van Leeuwen, T., Cheng, J. & Feringa, B. L. Dynamic Control of Chirality and Self-

- Assembly of Double-Stranded Helicates with Light. *Nat. Chem.* **9**, 250–256 (2017).
137. Fang, Y. *et al.* Dynamic Control over Supramolecular Handedness by Selecting Chiral Induction Pathways at the Solution-Solid Interface. *Nat. Chem.* **8**, 711–717 (2016).
  138. Knoevenagel, E. Ueber eine Darstellungsweise des Benzylidenacetessigesters. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **29**, 172–174 (1896).
  139. Dakin, H. D. The Catalytic Action of Amino-Acids, Peptones and Proteins in Effecting Certain Syntheses. *J. Biol. Chem.* **7**, 49–55 (1910).
  140. Bredig, G. & Fiske, P. S. . *Biochem. Z.* **46**, 7–23 (1913).
  141. Kuhn, R. & Hoffer, M. Synthese Ungesättigter Farbiger Fettsauren. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **63**, 2164–2174 (1930).
  142. Fischer, F. G. & Marschall, A. . *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **64**, 2825 (1931).
  143. Langenbeck, W. & Sauerbier, R. . *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **70**, 1540 (1937).
  144. Wieland, P. & Miescher, K. Über die Herstellung mehrkerniger Ketone. *Helv. Chim. Acta* **33**, 2215–2228 (1950).
  145. Woodward, R. B., Sondheimer, F., Taub, D., Heusler, K. & McLamore, W. M. The Total Synthesis of Steroids. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4223–4251 (1952).
  146. Spencer, T. A., Neel, H. S., Flechtner, T. W. & Zayle, R. A. Observations on Amine Catalysis of Formation and Dehydration of Ketols. *Tetrahedron Lett.* **6**, 3889–3897 (1965).
  147. Hajos, Z. G. & Parrish, D. R. Synthesis and Conversion of 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentanedione to the Isomeric Racemic Ketols of the [3.2.1]Bicyclooctane And of the Perhydroindane Series. *J. Org. Chem.* **39**, 1612–1615 (1974).
  148. Eder, B. U., Sauer, G. & Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chemie Int. Ed.* **10**, 496–497 (1971).
  149. Logusch, E. *et al.* Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 1. Synthesis of an Erythronolide A Seco Acid Derivative via Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3210–3213 (1981).
  150. Julia, S. & Colonna, S. Synthetic Enzymes. Part 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation by means of Polyamino-acids in a Triphase System. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1317–1324 (1982).
  151. Yamaguchi, M., Shiraishi, T. & Hiramata, M. A Catalytic Enantioselective Michael Addition of a Simple Malonate to Prochiral  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Aldehydes. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **32**, 1176–1178 (1993).
  152. Kawara, A. & Taguchi, T. An Enantioselective Michael Addition of Soft Nucleophiles to Prochiral Enone Catalyzed by (2-Pyrrolidyl)alkyl Ammonium Hydroxide. *Tetrahedron Lett.* **35**, 8805–8808 (1994).
  153. Wang, Z. X., Tu, Y., Frohn, M., Zhang, J. R. & Shi, Y. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11224–11235 (1997).
  154. List, B. *et al.* Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **122**,

- 2395–2396 (2000).
155. Ahrendt, K. A., Borths, C. J. & MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243–4244 (2000).
  156. Dalko, P. I. & Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **43**, 5138–5175 (2004).
  157. Bertelsen, S. & Jørgensen, K. A. Organocatalysis — After the Gold Rush. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 2178–2189 (2009).
  158. MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **455**, 304–308 (2008).
  159. Notz, W., Tanaka, F. & Barbas III, C. F. Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder Reactions. *Acc. Chem. Res.* **37**, 580–591 (2004).
  160. Erkkila, A., Majander, I. & Pihko, P. M. Iminium Catalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5416–5470 (2007).
  161. Bahmanyar, S., Houk, K. N., Martin, H. J. & List, B. Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 2475–2479 (2003).
  162. Para, N. A. & MacMillan, D. W. C. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 4370–4371 (2001).
  163. Bertelsen, S., Dinér, P., Johansen, R. L. & Jørgensen, K. A. Asymmetric Organocatalytic  $\beta$ -Hydroxylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 1536–1537 (2007).
  164. List, B. Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Tetrahedron* **58**, 5573–5590 (2002).
  165. Austin, J. F. & MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 1172–1173 (2002).
  166. Gordillo, R., Carter, J. & Houk, K. N. Theoretical Explorations of Enantioselective Alkylation Reactions of Pyrroles and Indoles Organocatalyzed by Chiral Imidazolidinones. *Adv. Synth. Catal.* **346**, 1175–1185 (2004).
  167. Mahlau, M. & List, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis: Concept, Definition, and Applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 518–533 (2013).
  168. Jung, W. Y., Hechavarria Fonseca, M. T., Vignola, N. & List, B. Metal-Free, Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44**, 108–110 (2005).
  169. Mayer, S. & List, B. Asymmetric counteranion-directed catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 4193–4195 (2006).
  170. Hamilton, G. L., Kanai, T. & Toste, F. D. Chiral Anion-Mediated Asymmetric Ring Opening of meso-Aziridinium and Episulfonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 14984–14986 (2008).

171. Akiyama, T., Itoh, J., Yokota, K. & Fuchibe, K. Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **43**, 1566–1568 (2004).
172. Martin, N. J. A. & List, B. Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13368–13369 (2006).
173. Hamilton, G. L., Kang, E. J., Mba, M. & Toste, F. D. A Powerful Chiral Counteranion Strategy for Asymmetric Transition Metal Catalysis. *Science* **317**, 496–499 (2007).
174. Mukherjee, S. & List, B. Chiral Counteranions in Asymmetric Transition-Metal Catalysis: Highly Enantioselective Pd/Brønsted Acid-Catalyzed Direct  $\alpha$ -Allylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 11336–11337 (2007).
175. Jiang, G. & List, B. Enantioselective Hydrovinylation via Asymmetric Counteranion-Directed Ruthenium Catalysis. *Chem. Commun.* **47**, 10022–10024 (2011).
176. Rowland, E. B., Rowland, G. B., Rivera-Otero, E. & Antilla, J. C. Brønsted Acid-Catalyzed Desymmetrization of meso-Aziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12084–12085 (2007).
177. Inanaga, J., Furuno, H. & Hayano, T. Asymmetric Catalysis and Amplification with Chiral Lanthanide Complexes. *Chem. Rev.* **102**, 2211–2226 (2002).
178. Sala, G. Della & Lattanzi, A. Highly Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amidophenylthioethers by Organocatalytic Desymmetrization of meso-Aziridines. *Org. Lett.* **11**, 3330–3333 (2009).
179. Garcia-Garcia, P., Lay, F., Garcia-Garcia, P., Rabalakos, C. & List, B. A Powerful Chiral Counteranion Motif for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 4363–4366 (2009).
180. Raj, M. & Singh, V. K. Organocatalytic Reactions in Water. *Chem. Commun.* **0**, 6687–6703 (2009).
181. Gruttadauria, M., Giacalone, F. & Noto, R. Water in Stereoselective Organocatalytic Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **351**, 33–57 (2009).
182. Toma, S., Sebesta, R. & Meciariova, M. Organocatalytic Reactions Under Unusual Conditions. *Curr. Org. Chem.* **15**, 2257–2281 (2011).
183. Jimeno, C. Water in Asymmetric Organocatalytic Aystems: a Global Perspective. *Org. Biomol. Chem.* **14**, 6147–6164 (2016).
184. van der Helm, M. P., Klemm, B. & Eelkema, R. Organocatalysis in Aqueous Media. *Nat. Rev. Chem.* 1–18 (2019).
185. Bhowmick, S., Mondal, A., Ghosh, A. & Bhowmick, K. C. Water: The Most Versatile and Nature's Friendly Media in Asymmetric Organocatalyzed Direct Aldol Reactions. *Tetrahedron Asymmetry* **26**, 1215–1244 (2015).
186. Dickerson, T. J. & Janda, K. D. Aqueous Aldol Catalysis by a Nicotine Metabolite. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 3220–3221 (2002).
187. Dickerson, T. J., Lovell, T., Meijler, M. M., Noodleman, L. & Janda, K. D. Nornicotine Aqueous Aldol Reactions: Synthetic and Theoretical Investigations into the Origins of Catalysis. *J. Org. Chem.* **69**, 6603–6609 (2004).

188. Rogers, C. J., Dickerson, T. J. & Janda, K. D. Kinetic Isotope and Thermodynamic Analysis of the Nor nicotine-Catalyzed Aqueous Aldol Reaction. *Tetrahedron* **62**, 352–356 (2006).
189. Nyberg, A. I., Usano, A. & Pihko, P. M. Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde Aldol Reactions are Accelerated by Water. *Synlett* **11**, 1891–1896 (2004).
190. Barbas III, C. F. *et al.* Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 734–735 (2006).
191. Hayashi, Y. *et al.* Combined Proline-Surfactant Organocatalyst for the Highly Diastereo- and Enantioselective Aqueous Direct Cross-Aldol Reaction of Aldehydes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 5527–5529 (2006).
192. Hayashi, Y. *et al.* Small Organic Molecule in Enantioselective, Direct Aldol Reaction ‘in Water’. *Chem. Commun.* **0**, 2524–2526 (2007).
193. Cambeiro, X. C., Alza, E., Pericas, M. A. & Jimeno, C. Highly Enantioselective Michael Additions in Water Catalyzed by a PS-Supported Pyrrolidine. *Org. Lett.* **9**, 3717–3720 (2007).
194. Barbas III, C. F. *et al.* Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with  $\beta$ -Nitrostyrene in Brine. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 4966–4967 (2006).
195. Palomo, C. *et al.* Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**, 8431–8435 (2007).
196. Carlone, A., Marigo, M., North, C., Landa, A. & Jørgensen, K. A. A Simple Asymmetric Organocatalytic Approach to Optically Active Cyclohexenones. *Chem. Commun.* **0**, 4928–4930 (2006).
197. Hayashi, Y., Urushima, T., Aratake, S., Okano, T. & Obi, K. Organic Solvent-Free, Enantio- and Diastereoselective, Direct Mannich Reaction in the Presence of Water. *Org. Lett.* **10**, 21–24 (2008).
198. Teo, Y. C., Lau, J. J. & Wu, M. C. Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reactions Catalyzed by a Siloxy Serine Organocatalyst in Water. *Tetrahedron Asymmetry* **19**, 186–190 (2008).
199. Srinivas, N. & Bhandari, K. Proline-Catalyzed Facile Access to Mannich Adducts Using Unsubstituted Azoles. *Tetrahedron Lett.* **49**, 7070–7073 (2008).
200. Northrup, A. B. & MacMillan, D. W. C. The First General Enantioselective Catalytic Diels–Alder Reaction with Simple  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2458–2460 (2002).
201. Hayashi, Y., Samanta, S., Gotoh, H. & Ishikawa, H. Asymmetric Diels–Alder Reactions of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by a Diarylprolinol Silyl Ether Salt in the Presence of Water. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 6634–6637 (2008).
202. Lemay, M. & Ogilvie, W. W. Aqueous Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reactions Employing Hydrazide Catalysts. A New Scaffold for Organic Acceleration. *Org. Lett.* **7**, 4141–4144 (2005).
203. Bonini, B. F. *et al.* Aziridin-2-yl Methanols as Organocatalysts in Diels–Alder Reactions and

- Friedel-Crafts Alkylations of N-Methyl-Pyrrole and N-Methyl-Indole. *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 3135–3143 (2006).
204. Kiasat, A. R., Badri, R., Zargar, B. & Sayyahi, S. Poly(ethylene glycol) Grafted onto Dowex Resin: An Efficient, Recyclable, and Mild Polymer-Supported Phase Transfer Catalyst for the Regioselective Azidolysis of Epoxides in Water. *J. Org. Chem.* **73**, 8382–8385 (2008).
  205. Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T. & Barbas III, C. F. Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5260–5267 (2001).
  206. Narayan, S. *et al.* 'On water': Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44**, 3275–3279 (2005).
  207. Hayashi, Y. In Water or in the Presence of Water? *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 8103–8104 (2006).
  208. Rivera, E. *et al.* Design of Novel Luminescent Porphyrins Bearing Donor–Acceptor Groups. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **18**, 209–220 (2013).
  209. Schore, N. E. *et al.* Synthesis and Nanostructures of 5,10,15,20-Tetrakis(4-piperidyl)porphyrin. *Tetrahedron* **69**, 10507–10515 (2013).
  210. Qi, X. L., Yang, E. Q., Zhang, J. T., Wang, T. & Cao, X. P. A Facile Synthesis of the Spiroindoline-Based Growth Hormone Secretagogue, MK-677. *Chinese Chem. Lett.* **23**, 661–664 (2012).
  211. Iwasaki, T., Maegawa, Y., Hayashi, Y., Ohshima, T. & Mashima, K. A Simple, General, and Highly Chemoselective Acetylation of Alcohols Using Ethyl Acetate as the Acetyl Donor Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster. *Synlett* **10**, 1659–1663 (2009).
  212. Davidson Hornsby, A. WO2008/40934 (A1). 67–68 (2008).
  213. Lee, Jimbo; Wan, Z. K. US2005/203087 A1,2005. 157 (2005).
  214. Liang, C., Gu, L., Yang, Y. & Chen, X. Alternate Synthesis of HSP90 Inhibitor AT13387. *Synth. Commun.* **44**, 2416–2425 (2014).
  215. Tang, Y. Q., Lu, J. M., Wang, X. R. & Shao, L. X. Palladium(II)-N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from Proline: Synthesis and Characterization. *Tetrahedron* **66**, 7970–7974 (2010).
  216. Molander, G. A. & Romero, J. A. C. Investigations Concerning the Organolanthanide and Group 3 Metallocene-Catalyzed Cyclization-Functionalization of Nitrogen-Containing Dienes. *Tetrahedron* **61**, 2631–2643 (2005).
  217. Bhat, C. & Tilve, S. G. Synthesis of (–)-Hygrine, (–)-Norhygrine, (–)-Pseudohygroline and (–)-Hygroline via Nef Reaction. *Tetrahedron Lett.* **52**, 6566–6568 (2011).
  218. Fernandes, Í. A. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperidine-benzodioxole Derivatives Designed as Potential Leishmanicidal Drug Candidates. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **25**, 3346–3349 (2015).
  219. Singh, R. & Panda, G. L-Proline Derived Nitrogenous Steroidal Systems: An Asymmetric Approach to 14-Azasteroids. *RSC Adv.* **3**, 19533–19544 (2013).

220. Furuta, H., Asano, T. & Ogawat, T. "N-Confused Porphyrin": A New Isomer of Tetraphenylporphyrin. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 767–768 (1994).
221. Cabrer, A., Ribó, J. M., El-Hachemi, Z. & Crusats, J. 5,10,15,20-Tetrasulfonatophenylporphyrin Regioisomers: How the Location of the Sulfonato Groups Determines the Formation of their Supramolecular Aggregates. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **19**, 852–857 (2015).
222. Crusats, J. Tesi Doctoral. Associació de Pigments Pirròlics: Homoassociació de meso-Tetra(sulfonatoaril)porfirines i de Bilirubines. *Dpt. Química Orgànica, Univ. Barcelona* (1996).
223. Zurita, A., Duran, A., Ribó, J. M., El-Hachemi, Z. & Crusats, J. Hyperporphyrin Effects Extended into a J-Aggregate Supramolecular Structure in Water. *RSC Adv.* **7**, 3353–3357 (2017).
224. Mase, N. & Barbas, C. F. In Water, on Water, and by Water: Mimicking Nature's Aldolases with Organocatalysis and Water. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 4043–4050 (2010).
225. Mlynarski, J. & Baś, S. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media—a 5 Year Update. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 577–587 (2014).
226. Mlynarski, J. & Paradowska, J. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 1502–1511 (2008).
227. Mondal, A., Bhowmick, S., Ghosh, A., Chanda, T. & Bhowmick, K. C. Advances on Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Addition Reactions in Aqueous and Semi-Aqueous Media. *Tetrahedron Asymmetry* **28**, 849–875 (2017).
228. Mase, N. *et al.* Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 734–735 (2006).
229. Shoji, M. *et al.* Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions in Water. *Angew. Chemie Int. Ed.* **45**, 958–961 (2005).
230. Jiang, Z., Liang, Z., Wu, X. & Lu, Y. Asymmetric Aldol Reactions Catalyzed by Tryptophan in Water. *Chem. Commun.* **42**, 2801–2803 (2006).
231. Armstrong, A. *et al.* The Houk-List Transition States for Organocatalytic Mechanisms Revisited. *Chem. Sci.* **5**, 2057–2071 (2014).
232. Valero, G. Tesi Doctoral. *Dpt. Química Orgànica, Univ. Barcelona* (2014).
233. Tsogoeva, S. B. & Wei, S. Highly Enantioselective Addition of Ketones to Nitroolefins Catalyzed by New Thiourea-amine Bifunctional Organocatalysts. *Chem. Commun.* 1451–1453 (2006).
234. Zhu, S., Yu, S. & Ma, D. Highly Efficient Catalytic System for Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Nitroalkenes in Water. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 545–548 (2008).
235. Singh, S. & Chimni, S. S. Chiral Amine Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction in Brine. *Tetrahedron Asymmetry* **23**, 1068–1079 (2012).
236. Mondal, A. & Bhowmick, K. C. The Carbamate Esters as Organocatalysts in Asymmetric Michael Addition Reactions in Aqueous Media: When Pyrrolidine Backbone Surpasses

- 1,2- Diaminocyclohexane. *Arkivoc* **2018**, 320–331 (2018).
237. Ma, A., Zhu, S. & Ma, D. Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of Malonates to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes in Water. *Tetrahedron Lett.* **49**, 3075–3077 (2008).
238. Feu, K. S., Deobald, A. M., Narayanaperumal, S., Corrêa, A. G. & Weber Paixão, M. An Eco-Friendly Asymmetric Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Application on the Synthesis of Chiral Indoles. *European J. Org. Chem.* 5917–5922 (2013).
239. Wang, W. *et al.* Organocatalytic Michael Addition of Nitro Esters to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Towards the Enantioselective Synthesis of trans-3-Substituted Proline Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 2635–2640 (2012).
240. Wang, X. & List, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis for the Epoxidation of Enals. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 1119–1122 (2008).
241. Marigo, M., Franzén, J., Poulsen, T. B., Zhuang, W. & Jørgensen, K. A. Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 6964–6965 (2005).
242. Tokunaga, M., Larrow, J. F., Kakiuchi, F. & Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis with Water: Efficient Kinetic Resolution of Terminal Epoxides by Means of Catalytic Hydrolysis. *Science* **277**, 936–938 (1997).
243. Petersen, K. S. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Kinetic Resolutions. *Asian J. Org. Chem.* **5**, 308–320 (2016).
244. Parmar, D., Sugiono, E., Raja, S. & Rueping, M. Complete Field Guide to Asymmetric BINOL-Phosphate Derived Brønsted Acid and Metal Catalysis: History and Classification by Mode of Activation; Brønsted Acidity, Hydrogen Bonding, Ion Pairing, and Metal Phosphates. *Chem. Rev.* **114**, 9047–9153 (2014).
245. Wang, C., Luo, H. W. & Gong, L. Z. Brønsted Acid Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones for the Synthesis of Aryl Glycine Derivatives. *Synlett* 992–994 (2011).
246. Baldwin, J. E., Herchen, S. R., Schulz, G., Falshaw, C. P. & King, T. J. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7816–7817 (1980).
247. Breslow, R. Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water. *Acc. Chem. Res.* **24**, 159–164 (1991).
248. Arteaga, O. & Canillas, A. Analytic Inversion of the Mueller–Jones Polarization Matrices for Homogeneous Media. *Opt. Lett.* **35**, 559–561 (2010).
249. Arteaga, O., Freudenthal, J., Wang, B. & Kahr, B. Mueller Matrix Polarimetry with Four Photoelastic Modulators: Theory and Calibration. *Appl. Opt.* **51**, 6805–6817 (2012).
250. Bräuer, T. M., Zhang, Q. & Tiefenbacher, K. Iminium Catalysis inside a Self-Assembled Supramolecular Capsule: Scope and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 17500–17507 (2017).
251. Winkelman, J. The Distribution of Tetraphenylporphinesulfonate in the Tumor-Bearing Rat. *Cancer Res.* **22**, 589–596 (1962).
252. Pasternack, R. F. *et al.* On the Aggregation of Meso-Substituted Water-Soluble

- Porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4511–4517 (1972).
253. Rubires, R. *et al.* Self-Assembly in Water of the Sodium Salts of meso-Sulfonatophenyl Substituted Porphyrins. *New J. Chem.* **23**, 189–198 (1999).
  254. Kruper, W. J., Chamberlin, T. A. & Kochanny, M. Regiospecific Aryl Nitration of Meso-Substituted Tetraarylporphyrins: A Simple Route to Bifunctional Porphyrins. *J. Org. Chem.* **54**, 2753–2756 (1989).
  255. Kornblum, N. Replacement of the Aromatic Primary Amino Group by Hydrogen. *Org. React.* **2**, 262–340 (1944).
  256. Geoffroy, O. J., Morinelli, T. A. & Meier, G. P. Chemoselective One-Pot Reductive Deamination of Aryl Amines. *Tetrahedron Lett.* **42**, 5367–5369 (2001).
  257. Zhang, L., Tian, Y. & Liu, M. Ionic Liquid Induced Spontaneous Symmetry Breaking: Emergence of Predominant Handedness During the Self-Assembly of Tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrin (TPPS4) with Achiral Ionic Liquid. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 17205–17209 (2011).
  258. Lee, J. US2005/203087 (A1). 157 (2005).
  259. Carbó López, M., Royal, G., Philouze, C., Chavant, P. Y. & Blandin, V. Imidazolidinone Nitroxides as Catalysts in the Aerobic Oxidation of Alcohols, en Route to Atroposelective Oxidative Desymmetrization. *European J. Org. Chem.* **2014**, 4884–4896 (2014).
  260. Samulis, L. & Tomkinson, N. C. O. Preparation of the MacMillan imidazolidinones. *Tetrahedron* **67**, 4263–4267 (2011).
  261. Bernardi, L. *et al.* Chitosan Aerogel: a Recyclable, Heterogeneous Organocatalyst for the Asymmetric Direct Aldol Reaction in Water. *Chem. Commun.* **46**, 6288–6290 (2010).
  262. Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T. & Barbas III, C. F. Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 5260–5267 (2001).
  263. Huang, H., Abbaraju, S. & Zhao, J. C. G. Enantioselective  $\beta$ -Alkylation of Aldehydes through an Organocatalyzed C-C Bond-Scission Reaction. *Synlett* **27**, 1379–1382 (2016).
  264. El Douhaibi, A. S. *et al.* Iron(III) Chloride-Promoted Isomerization of Propargyl Alcohols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Synth. Commun.* **41**, 533–540 (2011).
  265. Ouellet, S. G., Tuttle, J. B. & MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Hydride Reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 32–33 (2005).
  266. Robinson, M. W. C. *et al.* Epoxide Ring-Opening and Meinwald Rearrangement Reactions of Epoxides Catalyzed by Mesoporous Aluminosilicates. *Org. Biomol. Chem.* **7**, 2559–2564 (2009).
  267. Picon, S., Rawling, M., Campbell, M. & Tomkinson, N. C. O. Alkene Dihydroxylation with Malonoyl Peroxides: Catalysis Using Fluorinated Alcohols. *Org. Lett.* **14**, 6250–6253 (2012).
  268. Farre, A. *et al.* Amine Catalysis for the Organocatalytic Diboration of Challenging Alkenes. *Chem. - A Eur. J.* **22**, 17552–17556 (2016).





## Agradecimientos

Primero me gustaría comenzar dando las gracias a mis profesores Albert y Joaquim por haberme dado la posibilidad de realizar mi tesis con ellos, mostrándome la pasión que tienen por la investigación y ser un ejemplo a seguir para mí. Gracias a ellos he podido realizar este trabajo en el cual he podido desarrollarme como químico. Ha sido un placer haber podido trabajar en sus laboratorios y haberles conocido. Os lo agradezco muchísimo. También quiero agradecer todo el apoyo a mi tercer profesor, Zoubir, por toda la ayuda que me ha dado durante estos años. Sin él estos años de estudio y aprendizaje hubieran sido muy distintos, muchas gracias, no cambies nunca, sukran. Agradecer al profesor Ribó también, él es quien abrió el camino de la investigación en la que he trabajado estos años, un ejemplo a seguir su pasión por la ciencia, yo alucinaba sobre todo cuando le oía hablar por teléfono con algún colega suyo sobre temas científicos, impresionante de verdad. Moltes gràcies a tots.

Agradecer también a mis compañeros de laboratorio el tiempo pasado juntos, en especial a Guillem, Tarek, Lluís, Mark, Lais, Víctor, Hugo, Bernat, María, Pol, Carlos, Alex, Ana, Federico y Wouter, gracias por hacer de estos años de tanto trabajo algo ameno y divertido. También por supuesto por su ayuda en la realización del presente trabajo, esto es parte vuestra. Verdaderamente nos lo hemos pasado bien en el laboratorio, nunca lo olvidaré.

No quisiera olvidarme de la gente que he conocido en el departamento, en especial Ignasi y Josep, con los que he tenido una gran relación y siempre han estado ahí cuando los he necesitado. Ignasi es una persona con una energía desbordante y contagiosa, siempre hemos hablado de las cosas de la vida y en particular sobre ciclismo, una afición que compartimos y espero en mi futuro ser tan deportista como lo es él, aunque sin duda será difícil. Con Josep empecé a soltarme a hablar en catalán y siempre me acordaré de ello. Hemos hablado de mil cosas y es una persona maravillosa, pocos como tú. Un plaer haver-vos conegut, moltes gràcies per la vostra alegria y companyerisme.

Le doy las gracias por supuesto a mi novia Elena, por haberme aportado todo su amor, lo cual ha sido totalmente necesario ya que ella sabe muy bien lo difícil que se me ha hecho en ciertos momentos vivir lejos de mi casa. Te quiero mucho. Ella ha sido la que más ha aguantado mis malos momentos y con la que he compartido mis mejores recuerdos. Espero vivir el resto de mi vida contigo. También agradecer a su familia, Juana, Bienve, Oscar y Soraya, que después de todos estos años también es mi familia, precisamente por eso por hacerme parte de ellos.

Y por último, pero sin duda la persona más importante de mi vida, dar las gracias a mi madre. A ella le debo todo, desde mi genética hasta mi forma de ser. Gracias por la educación que me has dado, por los valores inculcados, basados principalmente en el cariño y la libertad. Eskerrik asko ama, no se puede hacer mejor. Te quiero mucho.

Eskerrik asko denoi. Muchas gracias a todos. Moltes gràcies a tots.





