



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA  
FACULTAT DE QUÍMICA**

**“Estudi de les mesofases líquido-cristal·lines columnars  
en compostos porfirínics derivats de l’hemina”**

Memòria que presenta

**ANTONIO SEGADE RODRÍGUEZ**

per a l’obtenció del títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat: Química Orgànica  
Bienni 2001-2003

Revisada per

Antonio Segade Rodríguez

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona

Dra. Dolors Velasco Castrillo

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona

Barcelona, Febrer de 2008

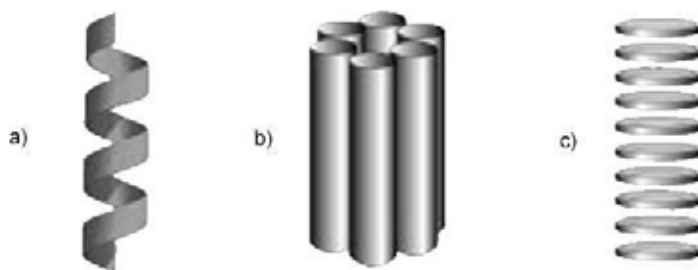
# CAPÍTOL 5. ESTUDI DE LA SÍNTESI DE COMPOSTOS TETRAPORFIRÍNICS ANULARS

## 5.1. ESTRUCTURES TUBULARS

Les estructures tubulars són un element habitual dins de la natura.<sup>148</sup> Com el seu nom indica, es caracteritzen per tenir una forma més aviat cilíndrica, amb una gran llargària respecte del seu diàmetre i un interior buit accessible des de les bases del cilindre. Les funcions biològiques en les que es veuen implicades són diverses, però estan totes relacionades amb l'existència de la cavitat interior. En l'exemple més conegut d'estructura tubular, el del virus del mosaic del tabac,<sup>148a</sup> aquesta actua com a un element estructural amb l'única funció de contenir el material genètic del virus. Però l'aïllament físic de la cavitat també permet crear entorns específicament dissenyats per a l'eficient execució de processos químics, mitjançant una convenient funcionalització de les parets interiors del tub. Així, les estructures tubulars també formen part de l'estructura activa en els canals iònics transmembrana<sup>148b</sup> o en certs enzims implicats en el correcte plegament de les proteïnes<sup>148c</sup> o en la seva degradació.<sup>148d</sup>

Basant-se en el mateix concepte, l'home ha intentat obtenir estructures tubulars sintètiques, ja sigui a partir de compostos inorgànics o orgànics. A part de les aplicacions biomèdiques i biotecnològiques semblants a les dels models naturals,<sup>149</sup> les estructures tubulars també ofereixen possibles aplicacions dins de la ciència dels materials, com ara l'obtenció de catalitzadors,<sup>150a</sup> materials fotoresponsius,<sup>150b</sup> semiconductors<sup>142g,150c-d</sup> o, en general, amb propietats electroòptiques per al seu ús en dispositius com ara cel·les solars, díodes emissors de llum (LEDs) o microtransistors (FETs).

En tots els casos, l'estructura tubular s'obté per l'assemblatge supramolecular d'unitats monomèriques a través de l'establiment d'interaccions no covalents, principalment de tipus pont d'hidrogen i/o d'apilament  $\pi$ - $\pi$ .<sup>151</sup> L'estructura química de les unitats monomèriques determina tant el tipus d'interacció implicat en l'assemblatge supramolecular com les característiques d'aquest, en especial les dimensions de la cavitat interna i els grups funcionals presents en ella. Existeixen tres estratègies principals per a l'obtenció d'estructures tubulars orgàniques:<sup>151a</sup> el plegament helicoidal de molècules lineals, l'assemblatge de molècules de tipus calamític en una "estructura de barril", i l'apilament de molècules anulars (Figura 5.1).



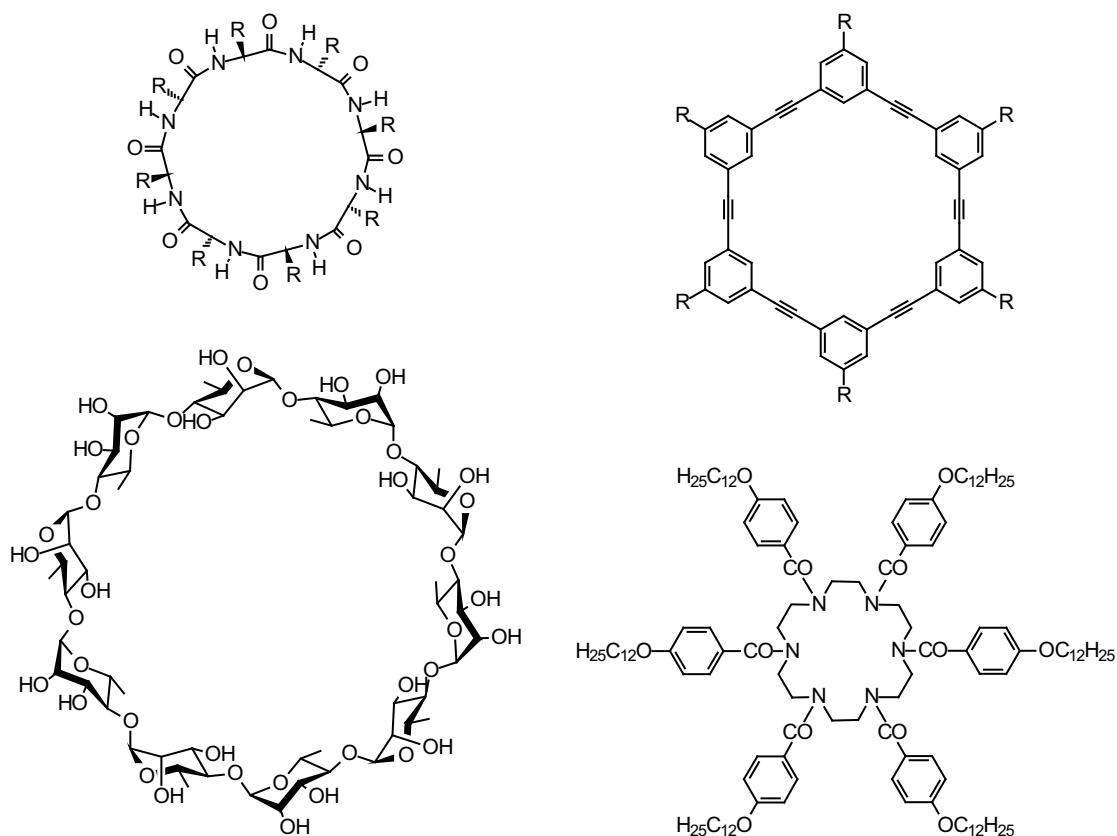
**Figura 5.1.** Estratègies per a l'obtenció d'estructures orgàniques tubulars: a) plegament helicoidal, b) estructura de "barril"; c) Apilament d'estructures anulars.

En l'estratègia de plegament helicoidal, l'estructura tubular s'obté a partir de molècules lineals obtingudes per la repetició periòdica d'un motiu bàsic, i el plegament es produeix per l'establiment d'interaccions entre grups funcionals situats en nivells contigus de l'hèlix. En les

estructures obtingudes pel plegament de pèptids,<sup>152a-b</sup> o oligoamides en el seu defecte,<sup>152c-e</sup> l'estabilització es produeix per la formació, geomètricament afavorida, de múltiples ponts d'hidrogen. En canvi, en estructures oligoarilacetilèniques, el plegament està afavorit per l'establiment d'interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$ .<sup>153</sup>

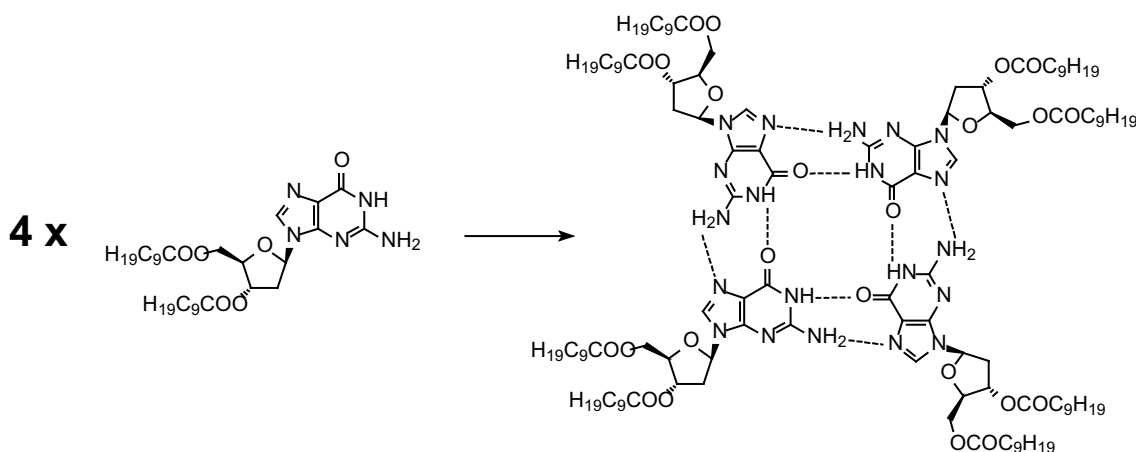
L'assemblatge d'estructures calamítiques és potser l'estratègia menys usual de les tres: en ella, molècules llargues i rígides, de tipus *p*-oligofenil, estableixen interaccions intermoleculars a banda i banda del seu eix longitudinal. L'estructura circular formada és semblant a la disposició de les fustes que formen l'estructura d'un barril, d'aquí el nom emprat en la denominació de l'estratègia.<sup>154</sup>

En els darrers anys, l'estratègia predominant per a l'obtenció d'estructures tubulars ha esdevingut l'apilament de molècules anulars, és a dir, macrocicles en els que no hi ha ocupació de l'espai interior definit pel contorn de la molècula. D'entre les estructures emprades (Figura 5.2) cal destacar l'ús de pèptids o oligoamides,<sup>155</sup> oligosacàrids,<sup>156</sup> macrocicles arilenetnilènics<sup>11a,112a,157</sup> o derivats de poliamines.<sup>158</sup>



**Figura 5.2.** Exemples de molècules anulars emprades per a l'obtenció d'estructures tubulars.

Un refinament d'aquesta estratègia és l'ús de monòmers sectorials,<sup>159</sup> en el que l'autoassemblatge es produeix a dos nivells: primerament s'assemblen els monòmers sectorials per formar estructures anulars, que s'assemblen en un segon nivell per formar l'estructura tubular. Sovint s'empenen derivats de bases nitrogenades,<sup>159a-b</sup> en els que s'obté l'estructura anular mitjançant la formació d'una xarxa de ponts d'hidrogen intermoleculars (Figura 5.3), i la superestructura tubular es forma a través d'interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$ . En una aproximació semblant, Percec i col·laboradors també han obtingut estructures tubulars emprant derivats de l'àcid gàl·lic (àcid 3,4,5-trihidroxibenzoic).<sup>159c-e</sup>



**Figura 5.3.** Exemple d'assemblatge d'una estructura anular a partir de monòmers sectorials.<sup>159a</sup>

### 5.1.1. Estructures tubulars derivades de compostos porfirínics

L'ús de porfirines per a l'obtenció d'estructures tubulars no ha estat objecte d'una gran recerca. Tot i que les interaccions  $\pi$ - $\pi$  interporfiríniques<sup>74</sup> podrien oferir una bona base per a l'auto-assemblatge d'estructures anulars, i tot i que existeixen nombrosos exemples de macrocicles oligoporfirínics,<sup>160</sup> cap de les dues aproximacions publicades no es basen en aquesta idea. En la primera,<sup>161</sup> Zimmerman i col·laboradors intenten obtenir estructures tubulars covalents mitjançant la polimerització dels grups olefínics al voltant d'una sèrie de porfirines coordinades axialment, que després són eliminades per generar la cavitat interior. Els autors no aclareixen si l'estructura final manté la cavitat interior intacta o si es col·lapsa per la deformació de les parets del tub. En la segona aproximació<sup>162</sup> s'opta per l'obtenció d'una estructura dodecafenilporfirínica, en la que l'anell de porfirina està molt distorsionat, adoptant una forma corbada. L'assemblatge sectorial de diferents molècules a través de les interaccions intermoleculars  $\pi$ - $\pi$  dels grups fenil en l'estat cristal·lí permet l'obtenció de les estructures tubulars.

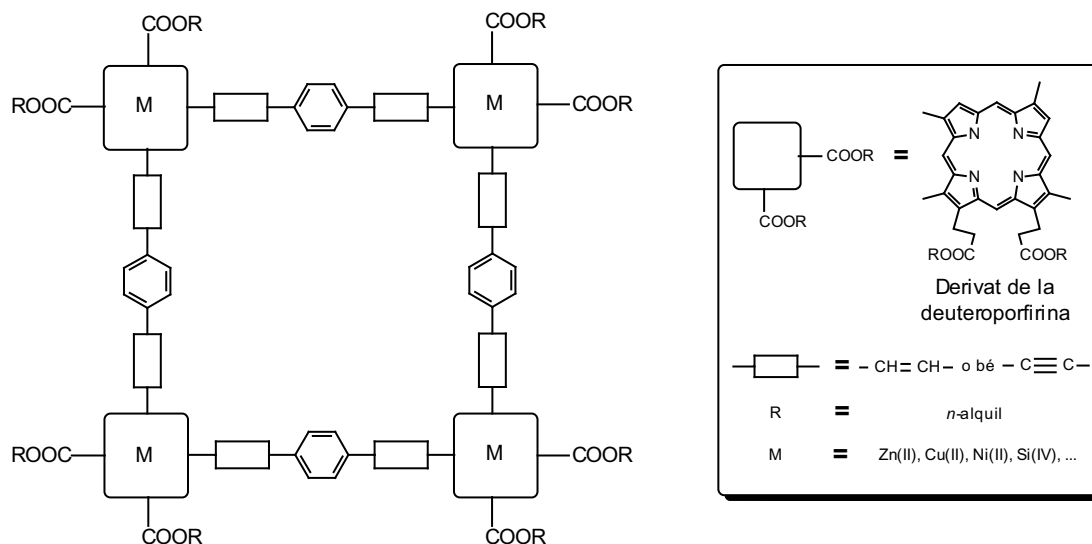
## 5.2. DISSENY I ANÀLISI RETROSINTÈTICA DELS COMPOSTOS ANULARS TETRAPORFIRÍNICS

### 5.2.1. Disseny de l'estructura dels compostos

Dins del treball realitzat en la present Tesi, es va considerar d'interès estudiar l'obtenció de molècules oligoporfiríniques anulars que poguessin, potencialment, auto-assemblar-se a través de l'establiment d'interaccions  $\pi$ - $\pi$  intermoleculars. A més, com a objectiu secundari, es va pretendre que les estructures tubulars poguessin presentar mesomorfisme,<sup>11a,158,163</sup> per tal d'aprofitar els avantatges que les fases líquido-cristal·lines presenten respecte de les fases cristal·lines.

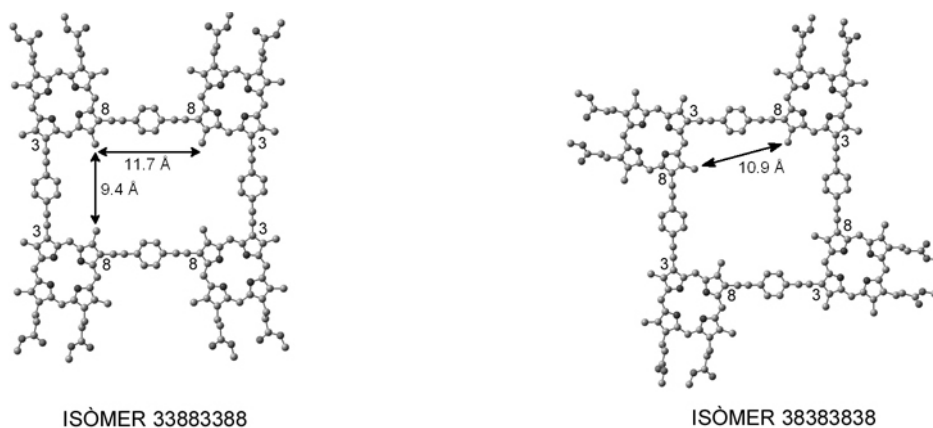
Per a l'obtenció de les molècules oligoporfiríniques es va projectar la funcionalització d'anells de deuteroporfirina mitjançant mètodes ja establerts, arribant a l'estructura anular tipus presentada a la Figura 5.4. Per una banda, es duria a terme l'esterificació dels àcids propiònics amb grups alquil, i l'ús de cadenes de gran llargària permetria la possible obtenció de mesomorfisme. Per l'altra banda, s'unirien els anells de porfirina a través dels ponts etilènics o acetilènics enllaçats en les posicions 3 i 8, creant una estructura totalment conjugada que podria permetre l'obtenció de noves propietats òptiques.<sup>160e,164</sup> L'angle de 90°

format per la disposició dels punts feia necessari un nombre de quatre anells porfirínics per a un tancament no tensionat de l'estructura. A més, es va decidir inserir un anell benzènic dins dels punts, ja que d'aquesta manera s'aconseguiria una major separació entre porfirines i permetria introduir funcionalitats addicionals en evolucions posteriors d'aquesta estructura bàsica. La metal·lació dels anells de porfirina, opcional, podria augmentar la interacció  $\pi$ - $\pi$  intermolecular, fent que l'estructura supramolecular tubular quedés reforçada.



**Figura 5.4.** Estructura esquemàtica dels compostos projectats per a l'obtenció d'estructures tubulars.

En el disseny de la síntesi, a més, calia tenir en compte que la substitució asimètrica de l'anell de porfirina feia que existissin quatre compostos isomèrics diferenciats per les unions entre porfirines, que es poden donar entre les posicions 3 dels dos anells de porfirina, entre les posicions 8 dels dos anells de porfirina, o bé entre la posició 3 d'un anell i la posició 8 de l'altre. A la Figura 5.5 es mostra el modelatge de dos dels possibles isòmers. La seva denominació, 38383838 o 33883388, es va realitzar seguint la seqüència horària de les posicions porfiríniques 3 i 8 a partir de l'extrem superior dret de l'estructura. Els altres dos possibles isòmers es denominarien 38388838 i 33838838, i qualsevol altra combinació és relacionable amb una de les quatre estructures anteriors mitjançant operacions de simetria. En tots dos isòmers, les dimensions de la cavitat, definides a partir de la distància entre grups  $\beta$ -metil, són de  $10 \text{ \AA} = 1 \text{ nm}$  aproximadament.



**Figura 5.5.** Dos dels possibles isòmers posicionals de les estructures anulars (amb punts acetilènics) projectades. Per a una major claredat, els èsters alquílcs laterals han estat escurçats a èsters metílics.

### 5.2.2. Anàlisi retrosintètica

Una vegada establert el disseny bàsic de l'estructura, i tenint en compte l'existència dels diferents compostos isomèrics, calia realitzar un disseny de la síntesi de les molècules objectiu que portés a la formació eficient i unívoca de l'estructura desitjada, evitant l'obtenció dels altres isòmers. Com es pot veure a l'anàlisi retrosintètica de l'isòmer 38383838 (Figura 5.6), una sèrie de desconnexions de l'enllaç entre el carboni  $\beta$  de la porfirina i el pont insaturat descompon ràpidament la molècula objectiu en quatre unitats porfiríniques i quatre estructures del pont.

Cal comentar que l'anàlisi retrosintètica també es podria haver plantejat a través de compostos intermedis tris-, bis- i monoporfirínics, resultants de la desconexió de les unitats porfiríniques d'una en una. Però la simetria de la molècula objectiu permet descompondre-la en les unitats bàsiques d'una manera més ràpida si la formació del macrocicle tetraporfirínic es produeix per la condensació de dues estructures bisporfiríniques. A més, les desconnexions proposades permeten una síntesi basada en un sol isòmer de l'estructura monoporfirínica, ja sigui la deuteroporfirina substituïda en la posició 3 o en la posició 8. Tal i com es mostra a la Figura 5.7, també és possible dissenyar una síntesi per al compost isomèric 33883388 atenent els mateixos condicionants, això és, la formació unívoca de l'estructura desitjada amb el menor nombre d'etapes i a partir d'un únic isòmer de l'estructura monoporfirínica.

D'entre les dues estructures dissenyades, es va triar l'isòmer 38383838 com el primer compost a sintetitzar, ja que *a priori* presenta una estructura més semblant a un mesogen discòtic, amb un major grau de simetria i amb una millor distribució de les cadenes laterals al voltant de l'estructura, totes elles característiques que podrien afavorir l'obtenció de propietats líquido-cristal·lines.

A més, d'entre les dues possibles variants de la insaturació situada entre les unitats aromàtiques, es va triar com a primera opció l'ús de ponts de tipus acetilènic per dues raons: la semblança estructural amb les estructures anulars prèviament publicades i la gran varietat de compostos fenilacetilènics comercialment disponibles, que reduïrien el nombre d'etapes sintètiques necessàries per a l'obtenció de la molècula objectiu.

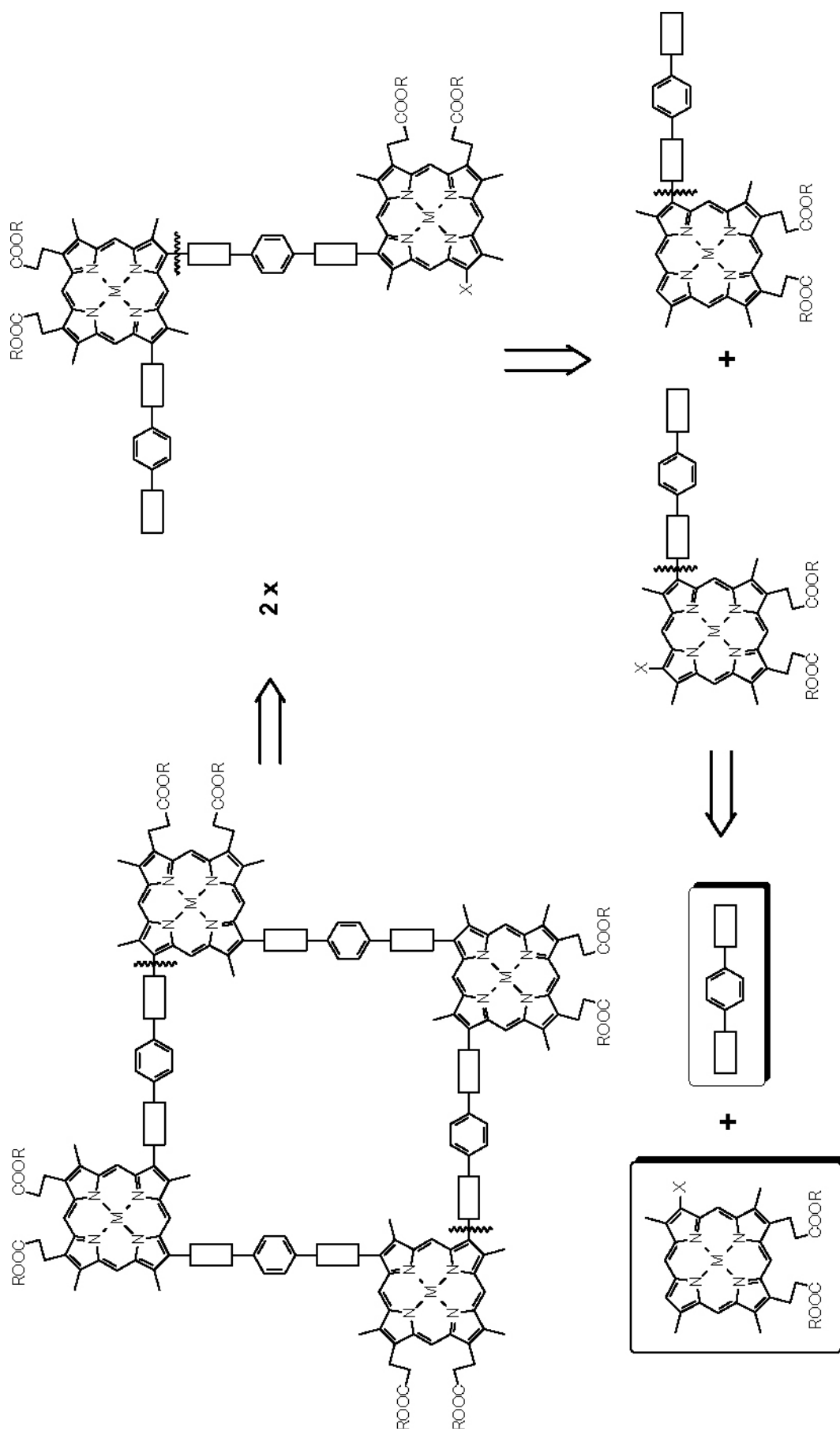


Figura 5.6. Anàlisi retrosintètica per a l'estructura isomèrica 38383838.

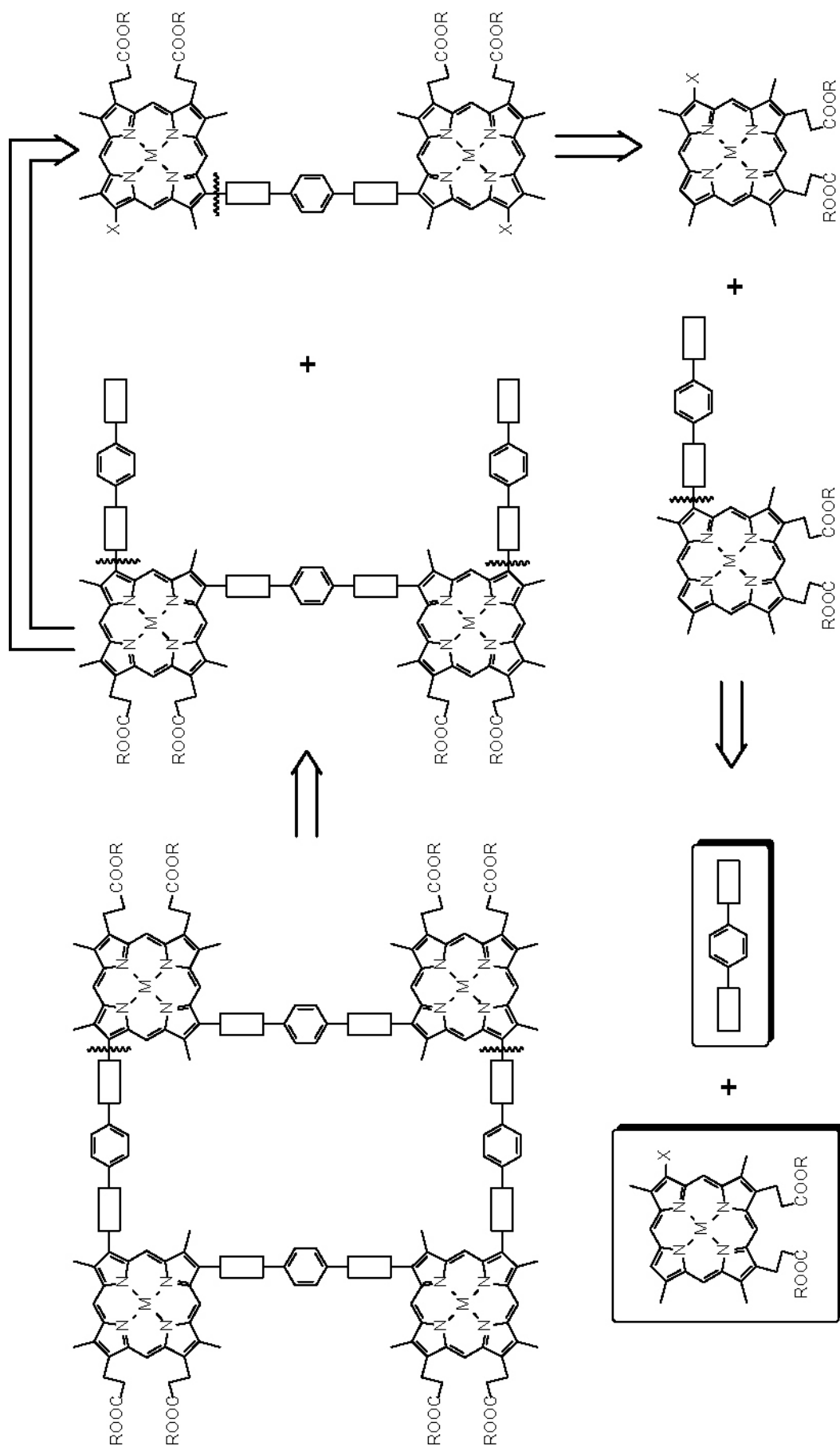


Figura 5.7. Anàlisi retrosintètica per a l'estructura isomèrica 33883388.



### 5.3. RUTA 1: ESTUDI DE LA SÍNTESI DELS COMPOSTOS AMB PONTS ACETILÈNICS

#### 5.3.1. Disseny inicial de la síntesi

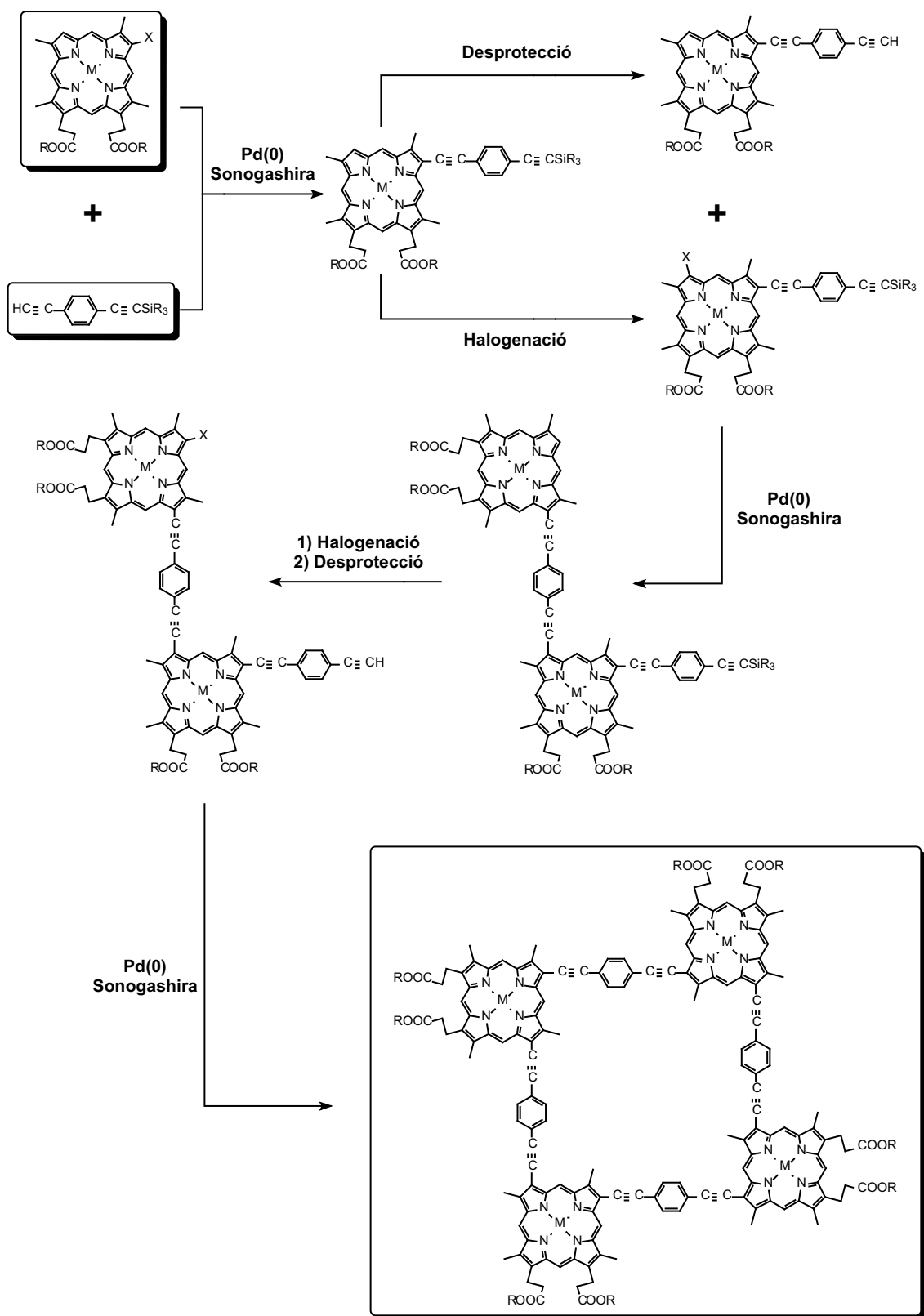
Donada l'estructura proposada per a la molècula objectiu, el treball sintètic a realitzar requereix una sèrie d'unions successives entre els anells de porfirina i els extrems acetilènics dels ponts insaturats, amb etapes intermèdies de desprotecció i de modificació de grups funcionals (Figura 5.8). Partint d'una porfirina isomèricament pura sobre la que s'han introduït les modificacions adients, es crea primerament un enllaç C-C entre la posició  $\beta$  de la porfirina i un extrem del pont alquinil. Aquesta connexió es pot realitzar mitjançant una reacció d'acoblament entre halurs d'aril i compostos acetilènics catalitzada per Pd(0), coneguda com a reacció de Sonogashira.<sup>165</sup> Per tal d'evitar la possible formació indesitjada d'estructures bisporfiríniques durant la reacció d'acoblament, seria convenient que l'altre extrem del pont acetilènic es trobés protegit. Aquesta pràctica se sol realitzar habitualment a través de grups de tipus silil, per als que existeixen mètodes d'introducció i d'eliminació selectiva.<sup>166</sup>

Una vegada obtingut el compost alquinilmonoporfirínic cal, per una banda, halogenar novament l'anell de porfirina en la posició  $\beta$  lliure i, per una altra banda, desprotegir l'extrem acetilènic del pont. Així es generen els punts reactius en la següent reacció d'acoblament entre els dos nous compostos, per a obtenir específicament l'estructura bisporfirínica desitjada. La situació, aleshores, és semblant a la posterior al primer acoblament: la repetició de les etapes d'halogenació i desprotecció, aquesta vegada sobre la mateixa molècula, permet la funcionalització necessària per a l'última etapa, en la que es produeix l'acoblament de dues estructures bisporfiríniques per generar la molècula objectiu.

#### 5.3.2. Obtenció de compostos isomèrics derivats de la deuteroporfirina: intents preliminars

La primera etapa dins del treball a realitzar és l'obtenció de compostos porfirínics isomèricament purs, ja que tot el plantejament sintètic es basa en l'acompliment satisfactori d'aquest objectiu. Es considera la funcionalització de les posicions  $\beta$  lliures de l'anell de deuteroporfirina i la posterior separació dels diferents compostos com el mètode més adient, i tot i que a la bibliografia es poden trobar diversos procediments,<sup>167-173</sup> pocs d'ells permeten l'obtenció de compostos a una escala sintèticament raonable, ja que sovint els rendiments de síntesi són baixos,<sup>167,168</sup> o calen tècniques de purificació com ara c.c.p. preparativa<sup>168</sup> o HPLC,<sup>170</sup> que no permeten l'obtenció ràpida i econòmica dels compostos d'interès. En un treball preliminar realitzat dins del grup de recerca,<sup>174</sup> es va assajar l'obtenció i separació dels èsters dimetilílics de la 3-formil i la 8-formildeuteroporfirina. Segons el treball publicat per Ando *et al.*,<sup>172</sup> ambdós isòmers són fàcilment separables mitjançant cromatografia flash. Però els intents duts a terme no van permetre observar aquesta separació, obtenint-se sempre barreges dels dos isòmers.

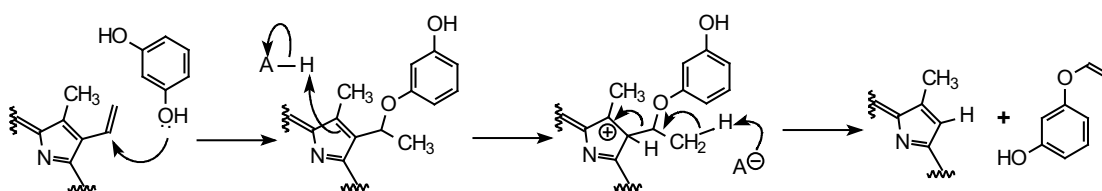
Una vegada comprovada la inviabilitat d'aquest mètode, es va decidir provar el mètode descrit per Gauler i Risch,<sup>171</sup> en el que se separen els èsters dimetilílics de la 3-bromo i la 8-bromodeuteroporfirina mitjançant repetides cristallitzacions. A continuació es procedeix a descriure la síntesi i el procés de purificació modificat que, dins del present treball, van permetre l'obtenció dels compostos d'interès amb una alta puresa isomèrica.



**Figura 5.8.** Disseny de les etapes sintètiques per a la construcció dels compostos amb estructures del pont acetilèniques.

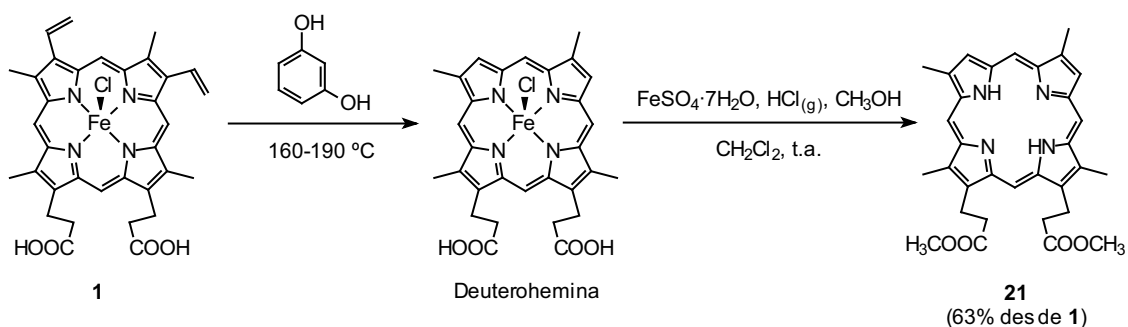
### 5.3.3. Síntesi dels èsters dimetílics de la 3-bromodeuteroporfirina (22a) i de la 8-bromodeuteroporfirina (22b)

Una vegada més, l'hemina (**1**) és el producte porfirínic a partir del qual es va iniciar el treball sintètic, ja que el preu comercial de la deuteroporfirina no aconsella el seu ús com a material de sortida en una síntesi a escala multigram. El primer pas dut a terme va ser la desvinilació de la porfirina en resorcinol fos a 160-190 °C, seguint el procediment descrit per Schumm.<sup>175</sup> Tot i que el mecanisme de la desvinilació no ha quedat plenament elucidat, s'accepta que el mecanisme principal és el que es descriu a la Figura 5.9: primerament es produeix l'atac d'un dels grups hidroxil del resorcinol sobre el grup vinil i la posterior protonació del doble enllaç de l'anell de porfirina afavoreix el procés d'eliminació del vinilresorcinol.<sup>176</sup> De tota manera, és possible que l'eliminació també funcioni minoritàriament a través de mecanismes alternatius, més lents, en els que es produeix la C-addició del resorcinol sobre el grup vinil.<sup>176b</sup>



**Figura 5.9.** Mecanisme principal de la reacció de desvinilació amb resorcinol.

Una vegada obtinguda la deuterohemina, es va transformar en l'èster dimetílic de la deuteroporfirina per reacció amb  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}_{(g)}$  i  $\text{CH}_3\text{OH}$  (Figura 5.10), de manera anàloga a la síntesi de l'èster dimetílic de la protoporfirina (**2**) descrita en l'apartat 2.1.1 del Capítol 2. Les dues etapes sintètiques per a la transformació de l'hemina inicial en el compost **21** es van completar amb un rendiment global del 63%.



**Figura 5.10.** Obtenció del compost **21** des del producte inicial hemina (**1**).

La bromació de l'anell de deuteroporfirina es pot dur a terme fàcilment fent-lo reaccionar amb *N*-bromosuccinimida (NBS). El control de l'estequiometria de la reacció permet obtenir o bé una barreja dels derivats monobromats o bé el compost dibromat, amb bons rendiments en els dos casos. Així, la reacció del compost **21** amb 1.00 equivalents de NBS, segons les condicions descrites en treballs precedents del grup de recerca,<sup>73</sup> va portar a l'obtenció d'una barreja composta majoritàriament pels derivats monobromats **22a** i **22b**. El posterior procés de purificació i resolució isomèrica, descrit a continuació en l'apartat 5.3.4, va permetre obtenir els compostos **22a** i **22b** amb uns rendiments aproximats del 39% i el 23% respectivament, així com un 14% addicional d'una mescla formada exclusivament pels dos compostos isomèrics (Figura 5.11).

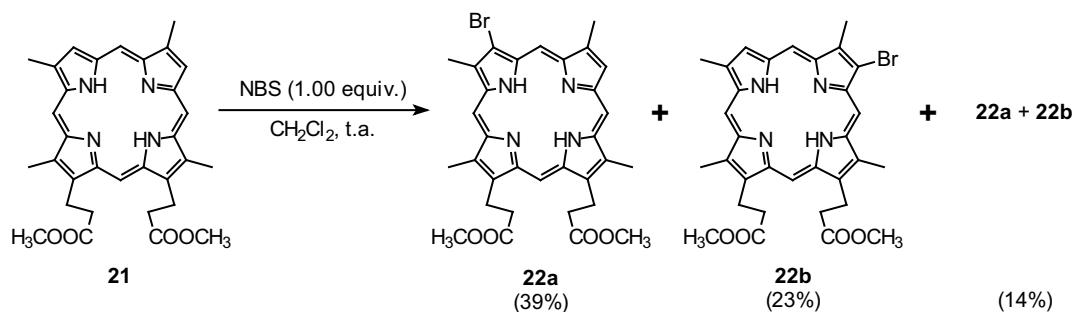


Figura 5.11. Síntesi dels èsters dimetilics monobromats **22a** i **22b**.

### 5.3.4. Purificació dels èsters dimetilics de la 3-bromodeuteroporfirina (**22a**) i de la 8-bromodeuteroporfirina (**22b**)

#### 5.3.4.1. Determinació del mètode d'anàlisi

Els compostos **22a** i **22b** presenten l'inconvenient de ser cromatogràficament molt similars, i no va ser possible obtenir una bona resolució amb cap dels sistemes assajats per a l'anàlisi, mitjançant c.c.p., del procés de separació dels dos isòmers. A més, aquesta circumstància es va veure agreujada pel fet que tampoc és fàcil resoldre el producte de sortida **21** i la possible impuresa dibromada que inevitablement també formen part de la mescla a purificar.<sup>177</sup> Per aquesta raó es va descartar l'ús de la c.c.p. com a mètode de control de puresa en el procés de separació de **22a** i **22b**. En canvi, l'ús de l'espectroscòpia de  $^1\text{H}$  RMN va permetre el control desitjat del procés de purificació. Els compostos **22a** i **22b** presenten espectres molt semblants quan es troben en forma de substàncies isomèricament pures, i és per tant difícil distingir la identitat de l'isòmer basant-se només en aquest experiment. Però en una mescla dels dos compostos és possible la quantificació de cada isòmer, ja que els desplaçaments químics dels senyals equivalents són lleugerament diferents.

A la Figura 5.12 es presenta una part de l'espectre de la mescla obtinguda en la reacció de bromació. Es pot observar com els desplaçaments químics per als senyals dels protons *meso* i del protó  $\beta$  són diferents per a cada isòmer, i la quantificació es pot realitzar fàcilment a través de la relació entre les integrals de senyals equivalents. Per al control de la purificació es van triar com a referència els senyals corresponents als protons  $\beta$ , ja que apareixen en una zona de l'espectre aïllada, al voltant de 9.0 ppm, on altres senyals no interfereixen. Com que en l'article original<sup>171b</sup> no s'especifica cap tipus d'assignació, els senyals han pogut ser atribuïts a un isòmer o a l'altre, gràcies a l'elucidació de les identitats isomèriques que ha estat duta a terme dins del present treball (*vide infra*, apartats 5.4.3.4 i 5.4.7.4 d'aquest mateix capítol). Així, en una primera avaluació, es pot concloure que la formació dels isòmers **22a** i **22b** en la reacció de bromació es produeix amb una relació de 60:40 aproximadament.

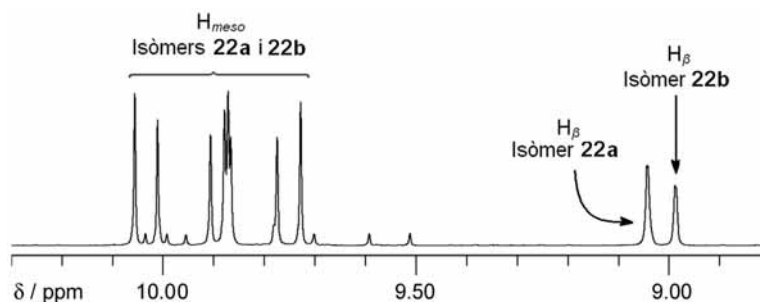


Figura 5.12. Segment de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz) de la mescla obtinguda en la bromació de la porfirina **21**, amb els senyals corresponents als compostos **22a** i **22b** indicats. Els senyals de menor intensitat corresponen a petites quantitats del producte de sortida **21** i de la impuresa dibromada.

### 5.3.4.2. Primer cicle de purificació de l'isòmer 3-substituit

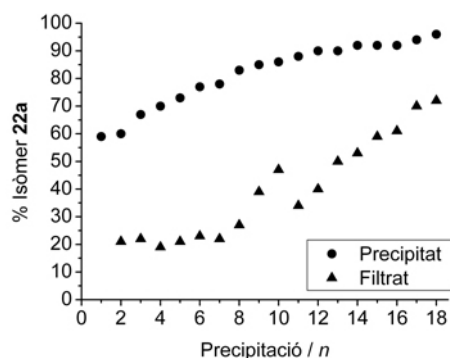
Una vegada establert el mètode d'anàlisi, es va procedir a la purificació de la mescla. Respecte d'aquest punt, cal esmentar que la lectura completa de l'article original<sup>171b</sup> no va permetre determinar quines són les veritables condicions en les que s'havia de dur a terme el procés de purificació: mentre que en la comunicació preliminar<sup>171a</sup> i en l'apartat de discussió de resultats de l'article complet<sup>171b</sup> se cita la cristallització en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 5:1, en la part experimental de l'article complet se cita la mescla de dissolvents CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:èter de petroli 2:1, emprat també per a la recristallització del compost anàleg dibromat. En els assajos preliminars realitzats en les diferents condicions descrites no es va observar la formació de cap sòlid, romanent tota la massa en solució.

Per aquesta raó es va investigar la modificació del mètode fins trobar unes condicions adients: l'addició d'hexà gota a gota sobre una solució de la mescla en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL per cada 100 mg) fins a una relació CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 1:3 va produir la precipitació d'un sòlid. La relació **22a:22b** en el residu obtingut per evaporació del filtrat va ser aproximadament 25:75, molt diferent de la relació 60:40 de la mescla original. L'alta proporció de l'isòmer **22b** en el filtrat indica que el sòlid precipitat s'havia enriquit en l'isòmer **22a**, respecte de la mescla prèvia al procés de precipitació. La variació de la composició de la mescla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà fins a 1:4, respectant la relació entre la massa de la mescla i el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, va oferir una lleugera millora en la relació isomèrica del filtrat (20:80 aproximadament), però la massa del residu del filtrat es va veure molt reduïda. Es va optar, aleshores, per iniciar el procés de precipitació amb la relació CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 1:3.

Així, es va procedir a la purificació de la mescla mitjançant els cicles de dissolució-precipitació que es descriuen a continuació. A una solució del sòlid inicial en la quantitat adient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es va addicionar lentament la quantitat adient d'hexà, observant-se la precipitació d'un sòlid. Es va filtrar el sòlid i es va evaporar el dissolvent del filtrat, obtenint-se un residu sòlid. Després d'analitzar per <sup>1</sup>H RMN el sòlid precipitat i el residu obtingut del filtrat, el primer va ser sotmès a un nou cicle de dissolució-precipitació si la puresa no era considerada suficient, mentre que el segon era combinat amb els residus provinents dels cicles previs de purificació.

A la Figura 5.13 es mostra un gràfic on es representa la puresa isomèrica del sòlid precipitat i del residu del filtrat obtinguts en cada cicle de dissolució-precipitació. Cal esmentar que en les quatre primeres precipitacions es van detectar als filtrats petites quantitats del producte de sortida **21**, fàcilment observables en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN del residu per l'aparició d'un tercer senyal al voltant de 9.0 ppm. En la novena i la desena precipitació es pot apreciar com augmenta la proporció de **22a** al filtrat, deguda probablement a l'augment de la proporció de **22a** en el medi de precipitació. Es va decidir aleshores canviar a una relació CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 1:4, que com s'ha comentat abans ofereix una lleugera millora en la relació isomèrica del filtrat. Però per augmentar la massa de residu obtinguda, es va augmentar la proporció de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 6 mL per cada 100 mg de mescla.

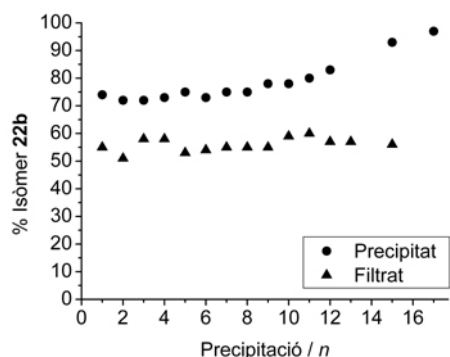
L'efecte del canvi de les condicions és observable en la reducció de la proporció de l'isòmer d'interès en l'onzena precipitació. De tota manera, es va comprovar que la proporció de **22a** al filtrat augmentava en cada cicle, tot i que finalment es va obtenir un sòlid amb una relació **22a:22b** superior a 96:4. A l'espectre de <sup>1</sup>H RMN d'aquest sòlid també es van apreciar petites quantitats, inferiors al 5%, de la impuresa dibromada. Els intents d'eliminar-la mitjançant precipitació amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH no van oferir resultats satisfactoris.



**Figura 5.13.** Relació isomèrica (segons  $^1\text{H}$  RMN) del sòlid precipitat i del residu del filtrat en el primer cicle de purificació per precipitació del compost **22a**.

#### 5.3.4.3. Primer cicle de purificació de l'isòmer 8-substituint

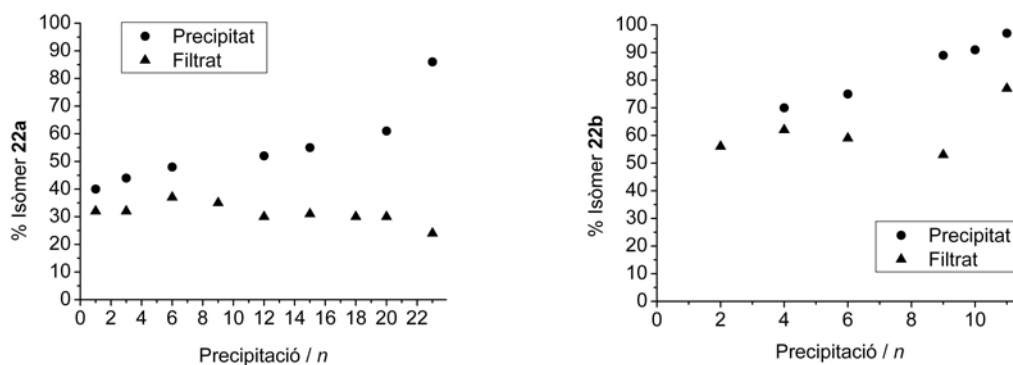
L'anàlisi de la combinació dels residus obtinguts dels filtrats en la purificació de l'isòmer **22a** va mostrar una relació **22a:22b** aproximadament 25:75. Es va considerar convenient, per tant, intentar obtenir també el compost **22b**, efectuant la seva precipitació amb una relació de dissolvents que permetés una bona solubilització de l'isòmer **22a** i per tant minimitzés la seva precipitació. Es va triar la relació  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexà 1:3, amb 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per cada 100 mg de mescla. Després de 17 cicles de precipitació es va obtenir un sòlid amb una relació **22a:22b** de 3:97 (Figura 5.14). Cal destacar que, en aquest cas, la composició dels residus dels filtrats al llarg de tot el procés de purificació es va mantenir relativament invariable al voltant de la relació isomèrica 45:55.



**Figura 5.14.** Relació isomèrica (segons  $^1\text{H}$  RMN) del sòlid precipitat i del residu del filtrat en el primer cicle de purificació per precipitació del compost **22b**.

#### 5.3.4.4. Cicles addicionals de purificació

Una vegada obtinguts els dos isòmers, la nova mescla de **22a** i **22b**, resultant de la combinació dels filtrats obtinguts en la purificació de l'isòmer **22b**, va ser novament sotmesa al procés de precipitació per tal d'obtenir quantitats addicionals dels productes d'interès. En aquesta segona ronda de precipitacions es van fer servir les condicions de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexà 1:4 i 6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per cada 100 mg de mescla per al compost **22a**, i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexà 1:3 i 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per cada 100 mg de mescla per al compost **22b**, obtenint-se unes relacions isomèriques finals (**22a:22b**) de 98:2 i 3:97, respectivament (Figura 5.15). A més, aquesta vegada es va obtenir l'isòmer **22a** sense la presència de la impuresa dibromada.



**Figura 5.15.** Relació isomèrica (segons  $^1\text{H}$  RMN) del sòlid precipitat i del residu del filtrat en el segon cicle de purificació per precipitació. Esquerra: isòmer **22a**. Dreta: isòmer **22b**.

Com es pot veure, la combinació dels residus és aprofitable en noves rondes de precipitació, que permeten augmentar el rendiment en l'obtenció dels isòmers **22a** i **22b**. En el present treball, es va decidir aturar el procés després d'aquesta segona ronda. Els rendiments globals (veure la Figura 5.11), considerant els sòlids obtinguts com a substàncies pures, van ser del 39% per a l'isòmer **22a** i del 23% per a l'isòmer **22b**. A més, després de descartar les fraccions que contenien impureses durant la segona ronda de purificacions, es va obtenir una barreja de **22a** i **22b** que representava un 14% respecte de la porfirina no bromada inicial (**21**).

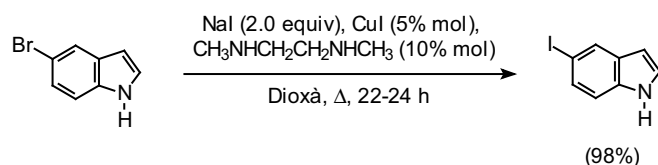
A la Part Experimental s'adjunta, a més de la descripció del procés dut a terme en el present treball, un procediment recomanat de separació dels isòmers.

### 5.3.5. Intents de bescanvi d'halogen en l'anell de porfirina

Després de l'obtenció dels isòmers de la bromodeuteroporfirina, i seguint el disseny de la síntesi prèviament planificat, calia procedir a la introducció de les modificacions sobre l'anell de porfirina (metal·lació de l'anell, introducció de les cadenes alquíliques laterals) abans de la primera unió amb un pont insaturat catalitzada per Pd(0). Però la tria del pont acetilènic com a element estructural de la molècula objectiu afegia una modificació addicional a realitzar sobre l'anell de porfirina: la introducció d'un àtom de iode en una posició  $\beta$ , indispensable per a la reacció de formació de l'enllaç  $\text{C}_{\text{porfirina}}-\text{C}_{\text{pont}}$ .

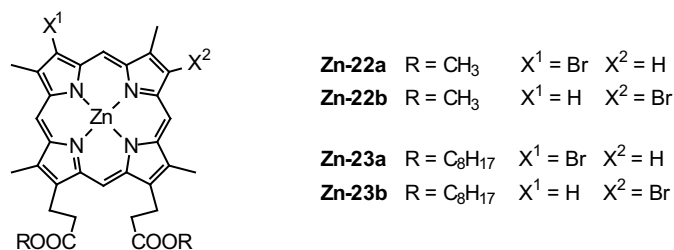
En efecte, tot i que l'ús de reaccions de tipus Sonogashira està àmpliament documentat, tant amb *meso*-bromoporfirines<sup>178</sup> com amb  $\beta$ -bromoporfirines,<sup>179</sup> s'ha comprovat que la reacció no es dona en el cas específic de derivats de la bromodeuteroporfirina<sup>180</sup> i que cal emprar derivats de iododeuteroporfirina per a que la reacció tingui lloc.<sup>179a,180c,181</sup> En un treball anterior realitzat dins del grup de recerca<sup>174</sup> no es va poder obtenir un mètode eficient per a la síntesi dels èsters dimetilícs de la 3-iodo i la 8-iododeuteroporfirina, i tampoc es va poder aconseguir la seva separació.

Per aquesta raó, en el present treball es va pretendre obtenir els compostos iodats mitjançant el bescanvi d'àtoms d'halogen. D'entre els diferents mètodes existents<sup>182</sup> es va triar el mètode de Klapars i Buchwald,<sup>182b</sup> ja que semblava oferir un bon compromís entre les condicions de reacció i el rendiment obtingut. Segons els autors, la reacció del bromocompost amb NaI, catalitzada per CuI i un lligand de tipus diamina, porta al bescanvi gairebé quantitatiu de l'àtom d'halogen (Figura 5.16).



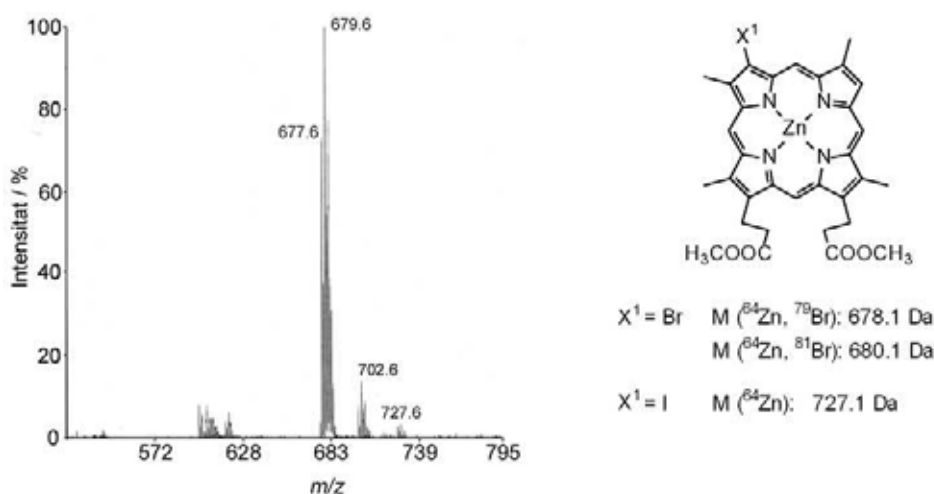
**Figura 5.16.** Exemple de la reacció de bescanvi d'halògens segons el mètode de Klapars i Buchwald.<sup>182b</sup>

Així, es va estudiar la reacció de bescanvi d'halogen en derivats de deuteroporfirina. Per a evitar la possible metal·lació de l'anell de la porfirina amb la sal de coure catalítica, es van emprar anells de porfirina metal·lats amb Zn(II) com a substrats per a la reacció de bescanvi (Figura 5.17).



**Figura 5.17.** Compostos porfirínics assajats en la reacció de bescanvi d'halogen.

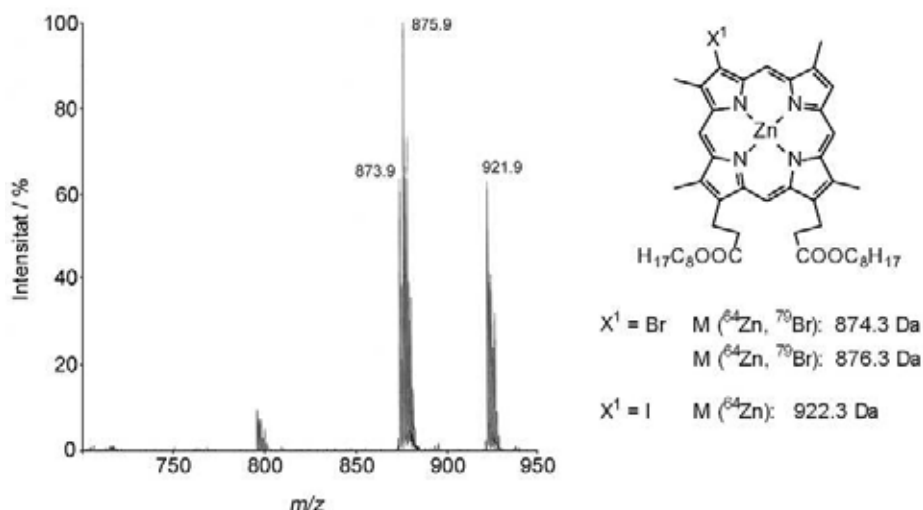
El primer assaig es va efectuar emprant com a substrat una barreja dels èsters dimetilícs del 3-bromo i del 8-bromodeuteroporfirinats de zinc(II) (**Zn-22a+Zn-22b**), obtinguts per metal·lació de la mescla obtinguda en la separació d'isòmers (veure Part Experimental). Tal i com s'ha referit abans per al cas de la bromació de la porfirina **21**, tampoc va ser possible resoldre reactiu i producte en la c.c.p. analítica, i la reacció es va analitzar mitjançant espectrometria de masses MALDI-TOF. Com es pot veure a la Figura 5.18, després de 29 hores de reacció la formació del producte desitjat és mínima, i anàlisis posteriors no van mostrar cap avanç addicional de la reacció. La inspecció visual del cru de reacció va permetre detectar una gran quantitat de sòlid porfirínic en forma de precipitat, i es va considerar que la baixa solubilitat dels compostos porfirínics en el medi de reacció podia ser la causa de la mínima formació del iodocompost desitjat.



**Figura 5.18.** Espectre de masses MALDI-TOF del cru de la reacció de bescanvi d'halogen en la mescla de compostos **Zn-22a+Zn-22b** a les 29 hores.



Per tal d'augmentar la solubilitat, es va preparar una barreja dels compostos **Zn-23a** i **Zn-23b** (veure l'Apartat 5.4.2 d'aquest mateix capítol per a la ruta sintètica emprada), amb èsters octílics en compte dels èsters metàlics dels substrats assajats anteriorment. En aquesta ocasió es va obtenir un medi de reacció amb els compostos porfirínics en solució, però l'anàlisi de la reacció (Figura 5.19) va mostrar que tampoc es produïa la conversió completa, sinó que, fent cas de les intensitats dels senyals de l'espectre de masses, s'arribava aproximadament a una conversió del 30%. L'augment del temps de reacció, de la quantitat d'espècies catalítiques o de la temperatura de reacció mitjançant l'ús de la mescla dioxà:*n*-octanol 1:1 com a dissolvent no van permetre apreciar una millora en la conversió (Taula 5.1). Fins i tot en aquestes darreres condicions es va observar una certa tendència dels substrats porfirínics cap a la desmetal·lació a temps de reacció elevats.



**Figura 5.19.** Espectre de masses MALDI-TOF del cru de la reacció de bescanvi d'halogen en la mescla de compostos **Zn-23a+Zn-23b**.

**Taula 5.1** Condicions de reacció assajades per al bescanvi d'halogen en la mescla de compostos **Zn-23a+Zn-23b**

CuI / eq <sup>a</sup>	Diamina / eq <sup>a</sup>	NaI / eq <sup>a</sup>	Dissolvent	t / h
0.075	0.15	5	dioxà	24
0.075	0.15	5	dioxà	50
5	1.9	6	dioxà	17
0.6	1.6	5	dioxà: <i>n</i> -octanol 1:1	17

<sup>a</sup> Respecte de la mescla de compostos porfirínics **Zn-23a+Zn-23b**.

La causa del baix grau de conversió obtingut és, probablement, la gran diferència de reactivitats entre la bromodeuteroporfirina i la iododeuteroporfirina, de manera semblant al cas ja esmentat de la reacció de Sonogashira. Segons Klapars i Buchwald, l'eficiència del mètode de bescanvi es basa en l'equilibri  $\text{ArBr} + \text{NaI} \leftrightarrow \text{ArI} + \text{NaBr}$ , que es veu desplaçat cap a la formació del iodocompost per causa de la menor solubilitat del NaBr respecte del NaI. Però aquesta afirmació assumeix implícitament que les reactivitats del bromocompost i del iodocompost no són molt diferents. Si, com en el cas dels derivats de la deuteroporfirina, la reactivitat del iodocompost és molt superior a la del bromocompost, el bescanvi invers (de iodocompost a bromocompost) esdevindria més important tot i la menor quantitat de NaBr present al medi de reacció, i l'equilibri es veuria més desplaçat cap al bromoderivat. De fet, en l'article original també es descriu que l'intent de bescanvi fent servir *p*-clorotoluè en comptes de *p*-bromotoluè porta a una conversió del 35% solament.<sup>182b</sup>

Després dels intents realitzats, i en no poder aconseguir ni la conversió completa ni l'aïllament cromatogràfic del producte de reacció, es va decidir no continuar l'estudi d'aquesta reacció. En no poder obtenir els iodocompostos necessaris per a l'acoblament amb els ponts acetilènics, la ruta sintètica prevista havia de ser desestimada. Per a futures reinvestigacions d'aquesta ruta, es proposa l'estudi d'altres mètodes de bescanvi d'halogen o de l'acoblament del mètode estudiat en aquest treball amb una reacció on el iodocompost sigui l'espècie reactiva,<sup>183</sup> permetent el desplaçament de l'equilibri que porti a la conversió completa del bromocompost. Aquesta reacció podria ser, per exemple, el propi acoblament amb el pont acetilènic,<sup>184</sup> ja que en el propi medi ja es troben les sals de Cu(I) requerides, i només caldria addicionar una base de tipus amina terciària, l'alquí adient, i el compost de pal·ladi necessari per a la catàlisi de l'acoblament.

## 5.4. RUTA 2: ESTUDI DE LA SÍNTESI DELS COMPOSTOS AMB PONTS ETILÈNICS

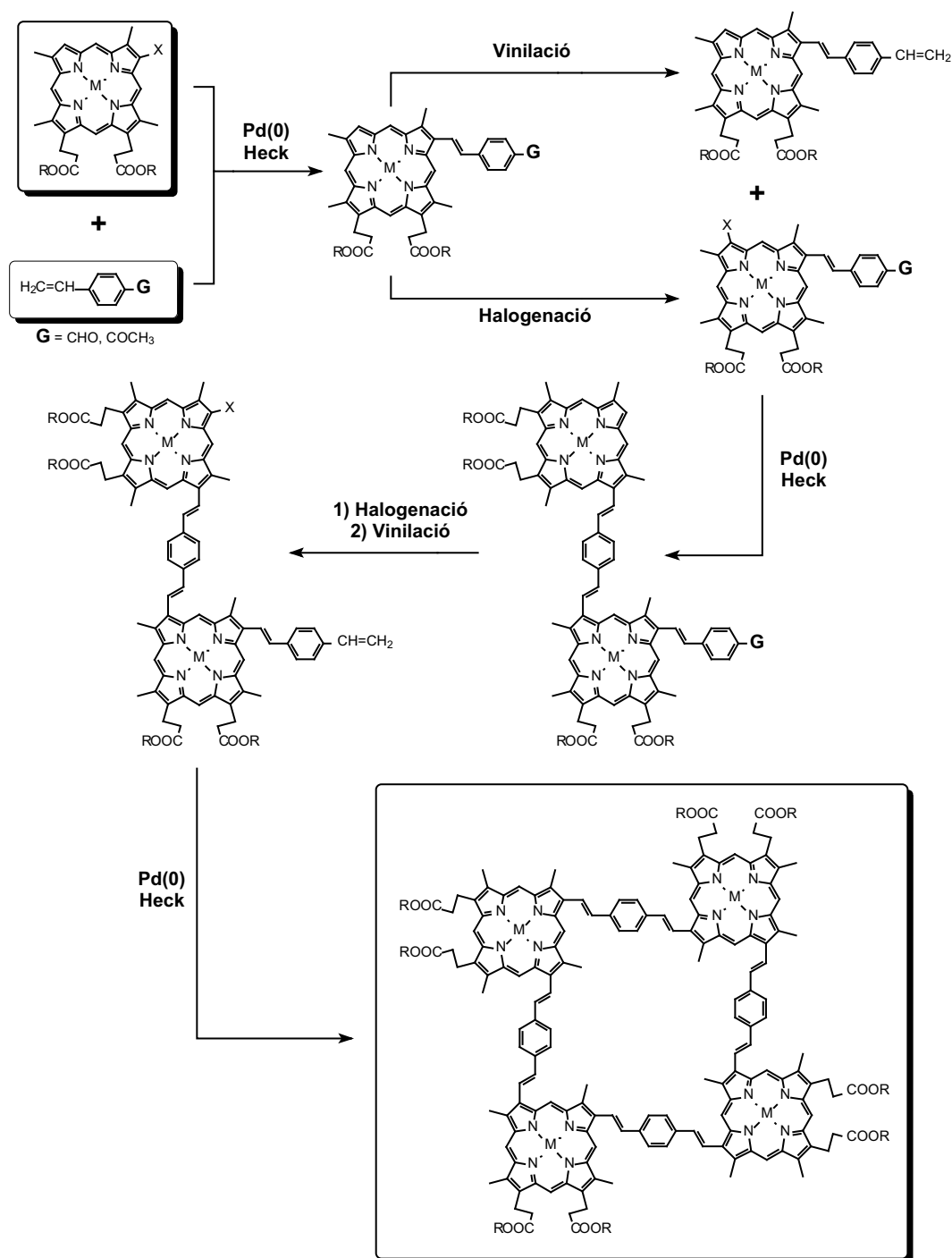
### 5.4.1. Redisseny de la ruta sintètica

Descartada la possibilitat de l'obtenció de la iodoporfirina necessària per a la introducció dels ponts alquínics, es va decidir enfocar la síntesi cap als compostos amb ponts olefínics a la seva estructura. Novament la formació de l'enllaç  $C_{\text{porfirina}}-C_{\text{pont}}$  es pot dur a terme mitjançant una reacció catalitzada per Pd(0), en les que, en comptes d'un compost acetilènic, s'acobla un compost olefínic amb l'halur d'aril. Aquesta reacció, coneguda com a reacció de Heck<sup>185,186</sup> tot i que va ser descoberta independentment per Mizoroki<sup>186a</sup> i Heck,<sup>186b</sup> ha estat àmpliament emprada en la síntesi de compostos porfirínics<sup>187</sup>, i per al cas específic de derivats de bromodeuteroporfirina s'ha demostrat la reactivitat d'aquests compostos en condicions de reacció estàndard,<sup>171,187a</sup> fent innecessària l'obtenció dels iodocompostos.

L'inconvenient que presenta aquesta síntesi és que, a diferència del que ocorre amb els compostos acetilènics, no existeixen mètodes generals de protecció i desprotecció per a dobles enllaços. Per tant, per assegurar la formació específica de la molècula desitjada s'hauria de produir la reacció entre l'halur d'aril i un sol doble enllaç, i el segon doble enllaç de cada unitat pont hauria de ser generat més tard, a partir d'un grup funcional prèviament existent. Una de les estratègies més comunes en la síntesi de compostos del *p*-fenilenvinilènic és combinar la reacció de Heck, emprant un estirè funcionalitzat amb un grup carbonil, i una posterior olefinació de tipus Wittig per generar el nou doble enllaç reactiu.<sup>188</sup> Es va decidir adoptar aquesta estratègia en la síntesi de les molècules objectiu (Figura 5.20) i el *p*-vinilbenzalhid va esdevenir la molècula a partir de la que es construirien els ponts insaturats entre unitats de porfirina. Aquest compost no està disponible comercialment i per tant va haver de ser sintetitzat, afegint una etapa al treball sintètic.

### 5.4.2. Modificacions de l'estructura porfirínica

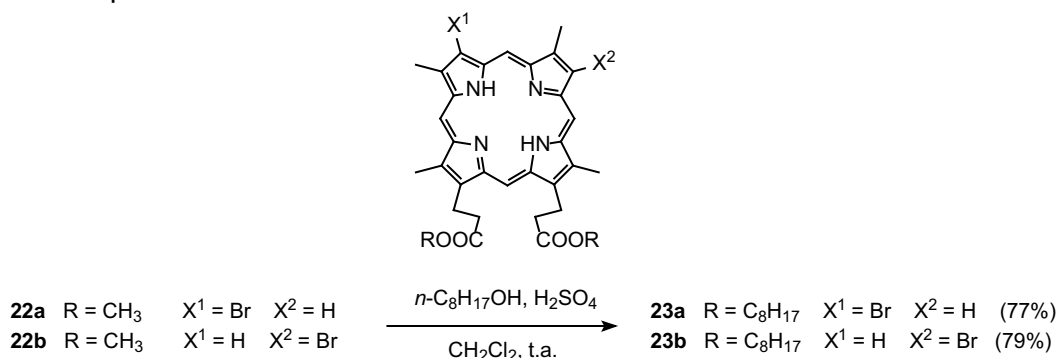
Seguint la ruta sintètica dissenyada, cal efectuar la modificació dels anells de porfirina, substituint els èsters metàl·lics per èsters de cadena llarga i metal·lant de l'anell de porfirina prèviament al primer acoblament amb la unitat olefínica. Aquestes modificacions tenen un doble objectiu. Per una banda, s'espera que confereixin a la molècula final les propietats físiques desitjades, és a dir, mesomorfisme en el cas de les cadenes alquíliques i una forta interacció  $\pi-\pi$  gràcies a la metal·lació. Però a més, el canvi d'èsters es realitza per a augmentar la solubilitat dels compostos en dissolvents orgànics, i la metal·lació serveix per a evitar la possible inserció d'àtoms de pal·ladi en l'anell de porfirina durant les reaccions de Heck.



**Figura 5.20.** Disseny de les etapes sintètiques per a la construcció dels compostos amb estructures del pont olefíniques.

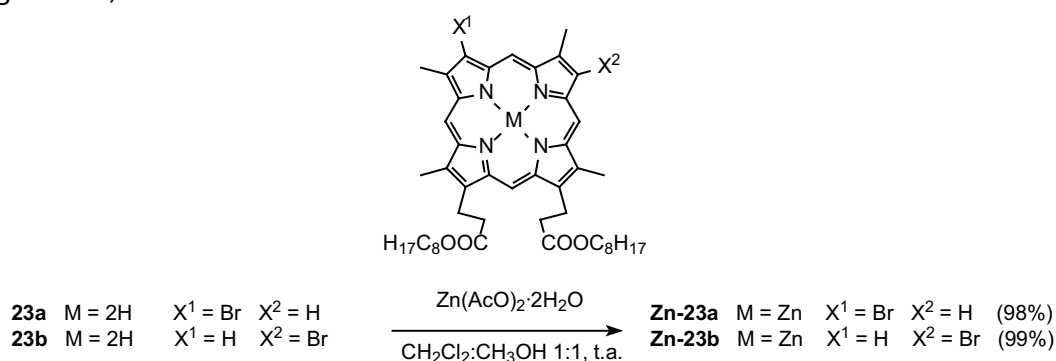
La primera modificació realitzada va ser la introducció de les cadenes alquíliques laterals, esterificades amb les cadenes d'àcid propiònic. Per a evitar el pas a través de compostos en forma de diàcid carboxílic, poc solubles en dissolvents orgànics, es va emprar una reacció de transesterificació com a mètode de preparació. Donat que el *n*-octanol és un producte comercialment assequible, i que aquesta llargària de cadena havia estat suficient per a l'obtenció de fases líquido-cristal·lines (veure el capítol de Precedents del present treball), es van sintetitzar els èsters di-*n*-octílics **23a** i **23b**. De tota manera, cal esmentar que la llargària i la funcionalització de les cadenes introduïdes pot ser variada a voluntat, en funció de les propietats preteses per al compost final. La transesterificació catalitzada per àcid de les

cadena de propionat va permetre obtenir els productes d'interès amb rendiments propers al 80% (Figura 5.21). La impuresa majoritària formada, que és l'èster monometílic monoocílic, pot ser sotmesa a una nova reacció de transesterificació, per tal de minimitzar les pèrdues de material isomèricament enriquit durant les etapes de modificació de l'estructura porfirínica.



**Figura 5.21.** Transesterificació dels derivats de bromodeuteroporfirina **23a** i **23b**.

A continuació, i donada l'absència de dobles enllaços en l'estructura, es va efectuar la metal·lació de l'anell de porfirina amb el mètode de l'acetat, per reacció amb Zn(AcO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en una mescla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 1:1.<sup>171b</sup> Els rendiments obtinguts van ser gairebé quantitatius (Figura 5.22).



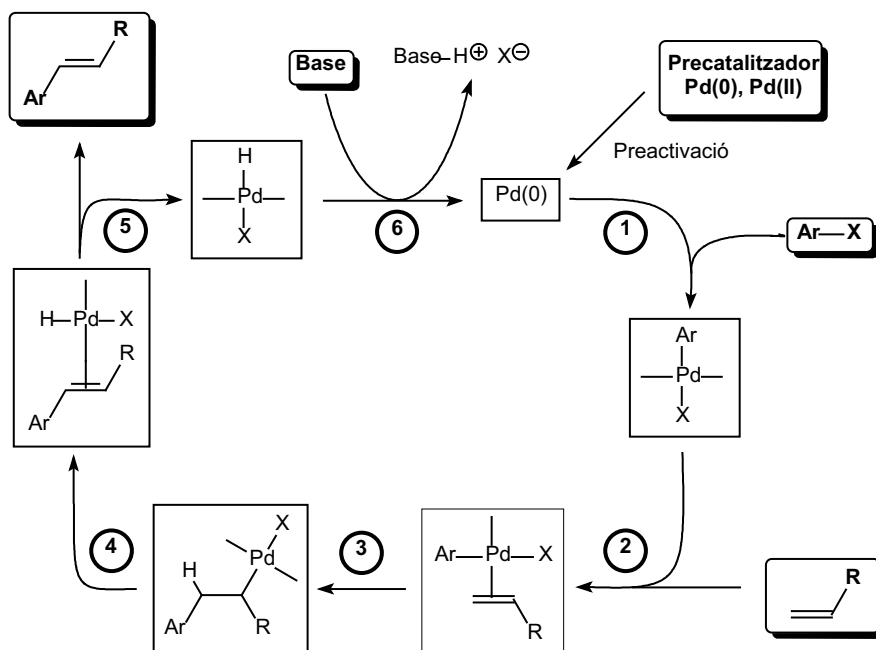
**Figura 5.22.** Metal·lació amb Zn(II) dels derivats de bromodeuteroporfirina **23a** i **23b**.

### 5.4.3. Reacció de Heck de derivats de bromodeuteroporfirina

#### 5.4.3.1. La reacció de Heck

Les reaccions de formació d'enllaços C-C catalitzades per Pd(0), com ara les reaccions de Heck-Mizoroki, de Stille, de Suzuki-Miyaura, de Negishi o de Sonogashira van ser descobertes durant la dècada 1970,<sup>189</sup> i des d'aleshores s'han convertit en una metodologia usual per a la síntesi de compostos orgànics. Totes elles basen el seu cicle catalític en la capacitat del Pd(0) d'inserir-se en enllaços C-X, on X és un halogen o un bon grup sortint en el seu defecte. La diferenciació entre les diferents reaccions es produeix en la segona molècula a acoblar i en els reactius auxiliars necessaris per al funcionament del cicle catalític. En el cas de la reacció de Heck, aquesta segona molècula és una olefina, i el mecanisme generalment acceptat és el que es presenta a la Figura 5.23.<sup>185,190</sup> En aquest cicle, una vegada formada l'espècie catalítica de Pd(0) a partir del precatalitzador introduït, es produeix l'addició oxidativa de l'halur d'aril per formar un compost de Pd(II) (etapa 1). A continuació es produeix la coordinació π de l'olefina (etapa 2) i la seva inserció, amb la formació del nou enllaç C-C (etapa 3). El cicle

continua amb una  $\beta$ -eliminació d'hidrur per regenerar el complex  $\pi$  amb l'olefina producte (etapa 4), i finalment es produeix l'alliberament del producte i la captura de l'àcid per la base introduïda al medi de reacció, regenerant l'espècie catalítica de Pd(0) (etapes 5 i 6).

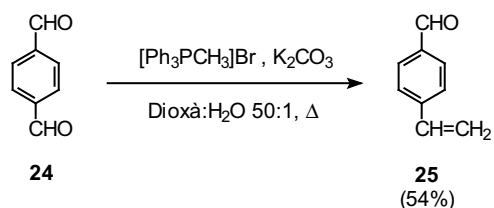


**Figura 5.23.** Cicle catalític de la reacció de Heck.

Cal esmentar, però, que aquest mecanisme és una generalització per a la gran varietat de metodologies existents per a la reacció de Heck. A part de la multitud de catalitzadors (o millor dit, precatalitzadors) desenvolupats, hi ha versions de la reacció on s'empen lligands de tipus fosfina per a estabilitzar l'espècie catalítica de Pd(0), però també versions sense lligands afegits. També és possible emprar additius per a l'augment de la reactivitat o la millora de la selectivitat. Per al cas de les reaccions amb derivats de bromodeuteroporfirina, s'han emprat sistemes catalítics com ara  $\text{LiPdCl}_3$ ,<sup>187a</sup> o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{But}_4\text{NBr}/\text{LiCl}$ .<sup>171</sup> Aquesta darrera metodologia<sup>191</sup> és la que ofereix uns millors rendiments, segons la bibliografia, i és per tant la que es va decidir emprar en el present treball. El paper dels additius emprats és generar clorur de tetrabutilamoni, que compleix una doble funció. Per una banda, el catió tetraalquilamoni ajuda a solubilitzar nanopartícules de Pd(0) col·loïdals catalítiques, en equilibri amb el "negre de pal·ladi" insoluble i inactiu; per l'altra banda, l'anió halur també col·labora en l'estabilització de les partícules col·loïdals i, probablement, també actua com a lligand de l'espècie catalítica de Pd(0).<sup>191,192</sup>

#### 5.4.3.2. Preparació i emmagatzematge del *p*-vinilbenzaldehyd

El compost desitjat va ser preparat a partir del tereftaldialdehyd mitjançant el mètode de monolefinació descrit per Le Bigot *et al.* (Figura 5.24).<sup>193</sup> Després de la purificació cromatogràfica, es va obtenir el compost d'interès amb un 54% de rendiment.

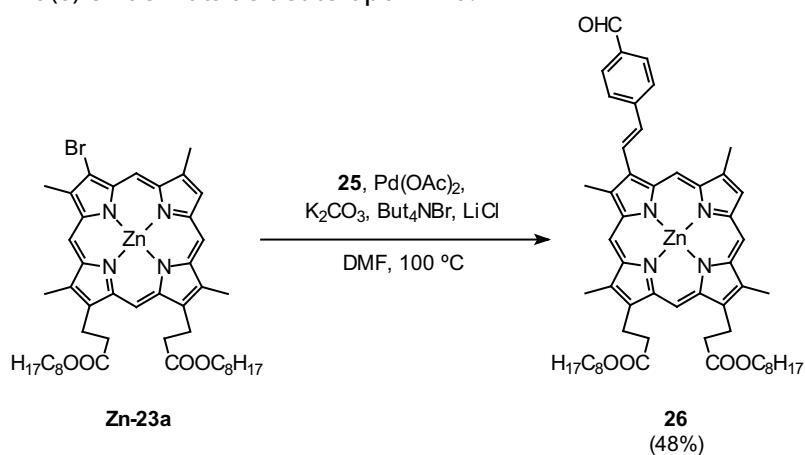


**Figura 5.24.** Síntesi del *p*-vinilbenzaldehyd a partir del tereftaldialdehyd.

Però una vegada aïllat el producte, el seu emmagatzematge va esdevenir difícil, ja que polimeritzava amb facilitat: després de pocs dies, el líquid inicialment obtingut es transformava en un sòlid incolor. Industrialment, la polimerització d'estirens s'inhibeix addicionant petites quantitats, de l'ordre de les ppm, d'hydroquinona o compostos relacionats. Dins del present treball, es va optar per emmagatzemar el cru de reacció adsorbit sobre sílica, i purificar el producte just abans del seu ús en la següent reacció.

#### 5.4.3.3. Reacció de Heck entre la bromoporfirina **Zn-23a** i el *p*-vinilbenzaldehyd (**25**)

La reacció de la porfirina **Zn-23a** amb *p*-vinilbenzaldehyd recent preparat segons les condicions descrites, va permetre obtenir la (*p*-formilestiril)porfirina **26** (Figura 5.25). La constant d'acoblament dels protons olefínics observada en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN, de 16.5 Hz, permet concloure que la configuració del doble enllaç és *E*, tal i com és habitual per a la reacció de Heck. Però el rendiment obtingut, del 48%, es pot qualificar de moderat, i es troba lluny del rendiment del 84% descrit per a l'acoblament de l'èster dimetilic de la bromodeuteroporfirina amb estirè.<sup>171b</sup> Una lleugera reducció del rendiment podria estar provocada per la presència de la impuresa dibromada. També una certa degradació del grup aldehid en les condicions de reacció emprades podria ser una altra de les raons, tot i que existeixen referències en les que l'acoblament de molècules amb grups aldehid conjugats es dona amb bon rendiment.<sup>191,194</sup> Finalment, la tercera possible causa és la influència de la llargada de la cadena alquílica esterificada als àcids propiònics: s'ha comprovat que el canvi d'un grup metil per un grup octil pot provocar un descens en el rendiment dels acoblaments catalitzats per Pd(0) en derivats de deuteroporfirina.<sup>181</sup>



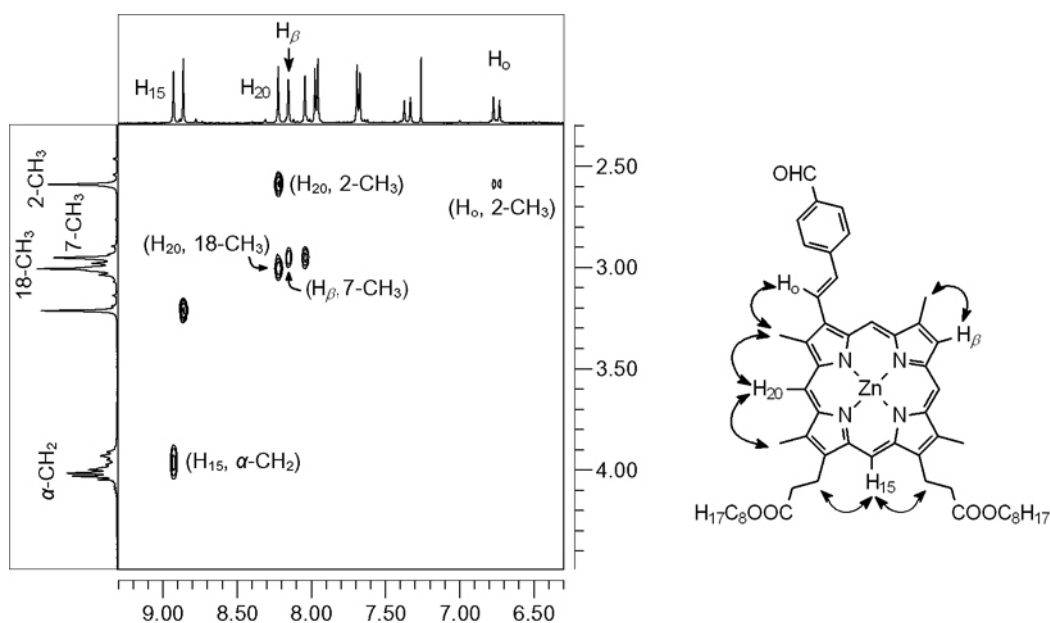
**Figura 5.25.** Obtenció de la (*p*-formilestiril)porfirina **26** mitjançant la reacció de Heck.

#### 5.4.3.4. Elucidació de l'estructura del compost *p*-formilestirilic **26**

La identitat isomèrica d'una porfirina pot ser resolta mitjançant l'anàlisi del seu espectre NOESY.<sup>195</sup> De totes maneres, per a poder dur a terme una correcta identificació, sol ser adient una bona resolució dels diferents senyals dels grups al voltant de l'anell porfirínic. En analitzar l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN del compost **26**, es pot observar que, a diferència dels seus precursors sintètics, tant els senyals de ressonància dels protons *meso* com els dels grups  $\beta$ -metil estan ben resolts, sense encavalcar-se entre ells. A més, la metal·lació de l'anell de porfirina redueix l'amplada espectral necessària en l'enregistrament de l'espectre NOESY. Va ser en aquest punt, aleshores, quan va ser possible determinar amb facilitat la identitat isomèrica del compost **26** i, per tant, també de la bromoporfirina precursora **22a**.

La Figura 5.26 mostra una porció de l'espectre NOESY, on apareixen els senyals de correlació dels diferents protons *meso* amb els grups  $\beta$ -metil o amb els metilens  $\alpha$  de les

cadena propiònica. La correlació dels metilens  $\alpha$  a 4.00 ppm (encavalcats en l'espectre monodimensional amb els metilens  $\alpha$  dels èsters octílics) amb el senyal *meso* a camp més baix (8.93 ppm) permet identificar aquest darrer senyal com el corresponent al protó  $H_{15}$ ; el protó  $H_{20}$ , a 8.21 ppm, és també fàcilment identificable, ja que és l'únic que correlaciona amb dos grups  $\beta$ -metil, a 2.59 i 3.00 ppm. L'elucidació de la identitat isomèrica es pot dur a terme analitzant els senyals del protó en la posició  $\beta$ , identificat gràcies a l'espectre HSQC. Si apareix correlació amb un dels grups metil a 2.59 o 3.00 ppm, es tracta del protó  $H_3$ , i si correlaciona amb un altre grup metil, es tracta del protó  $H_8$ . Com es pot veure a la Figura 5.26, la correlació es presenta amb el grup metil a 2.95 ppm i es pot concloure que el protó es troba en la posició 8. El compost **26** és, aleshores, l'isòmer substituït en la posició 3, i per tant el compost precursor **22a** és l'èster de la 3-bromoporfirina. La confirmació de l'estructura ve donada per l'observació addicional de la correlació d'un dels protons del pont olefínic ( $H_o$ ), a 6.74 ppm amb el grup  $\beta$ -metil a 2.59 ppm, que per tant resulta ser el grup en la posició 2.

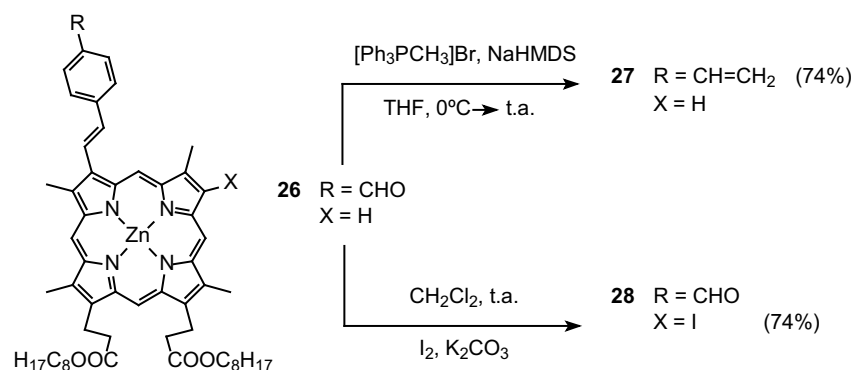


**Figura 5.26.** Fragment de l'espectre NOESY i estructura del compost **26**, amb les correlacions emprades en l'elucidació de l'estructura.

#### 5.4.4. Modificacions del compost monoporfirínic: generació del grup vinil i halogenació

Una vegada obtingut el compost amb l'estructura precursora del pont etilènic incorporada a unitat porfirínica, es va modificar la seva funcionalització per tal d'obtenir l'halur d'aril i l'alquè terminal necessaris per al subsegüent acoblament entre compostos monoporfirínics (Figura 5.27).

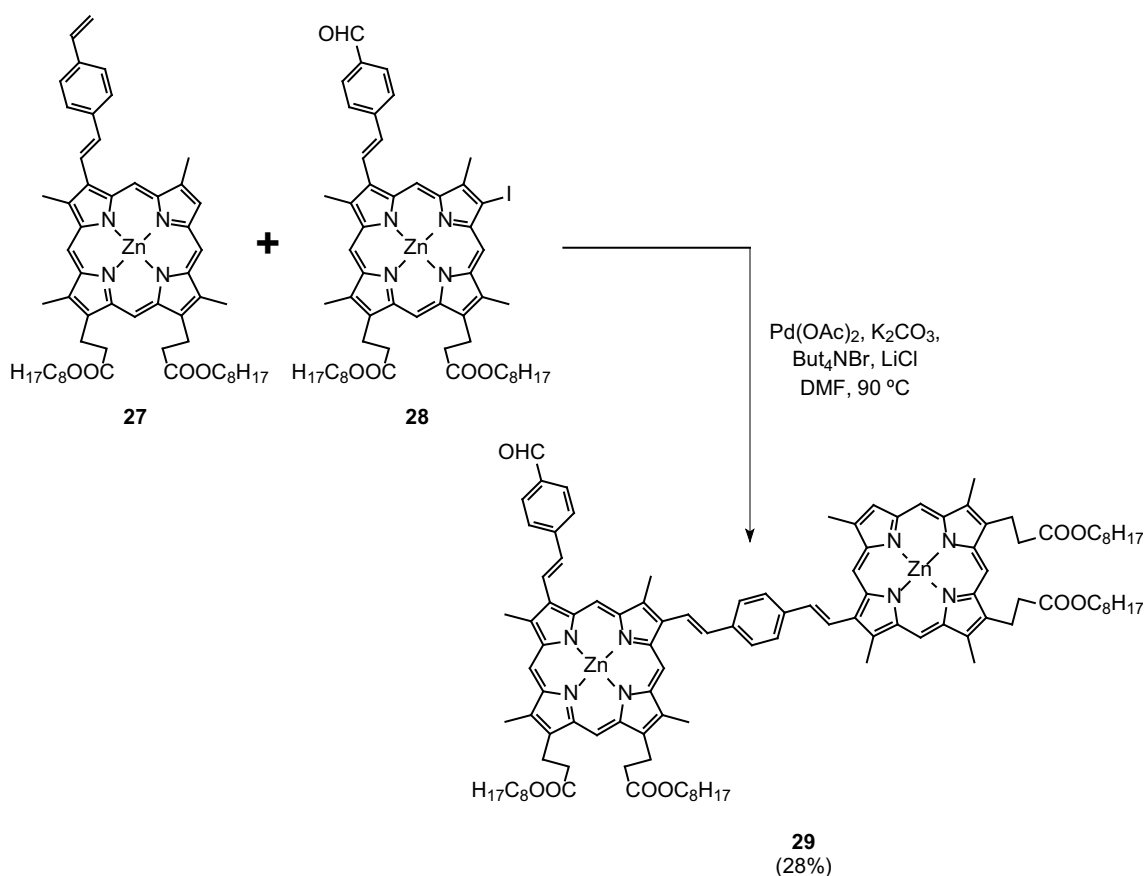
Per una banda, el nou grup vinil va ser generat mitjançant la reacció de Wittig entre el grup formil de la porfirina **26** i l'ilur de fosfoni generat pel tractament del bromur de metiltrifenilfosfoni amb NaHMDS. El compost desitjat va ser obtingut amb un rendiment del 74%. Paral·lelament, l'halur d'aril s'obté halogenant l'única posició  $\beta$  que queda lliure en el compost **26**. Per tal d'intentar augmentar la reactivitat de l'halur, es va decidir introduir un àtom de iode en comptes d'un àtom de brom. La iodació es va dur a terme seguint el mètode descrit per Kumadaki i col·laboradors:<sup>196</sup> la reacció amb iode molecular i  $K_2CO_3$  en  $CH_2Cl_2$  anhidre va permetre obtenir el compost monoiodat **28** amb un bon rendiment.



**Figura 5.27.** Modificació del compost **26** per tal d'obtenir l'alquè terminal **27** i l'halur d'aril **28**.

#### 5.4.5. Reacció de Heck entre compostos monoporfirínics

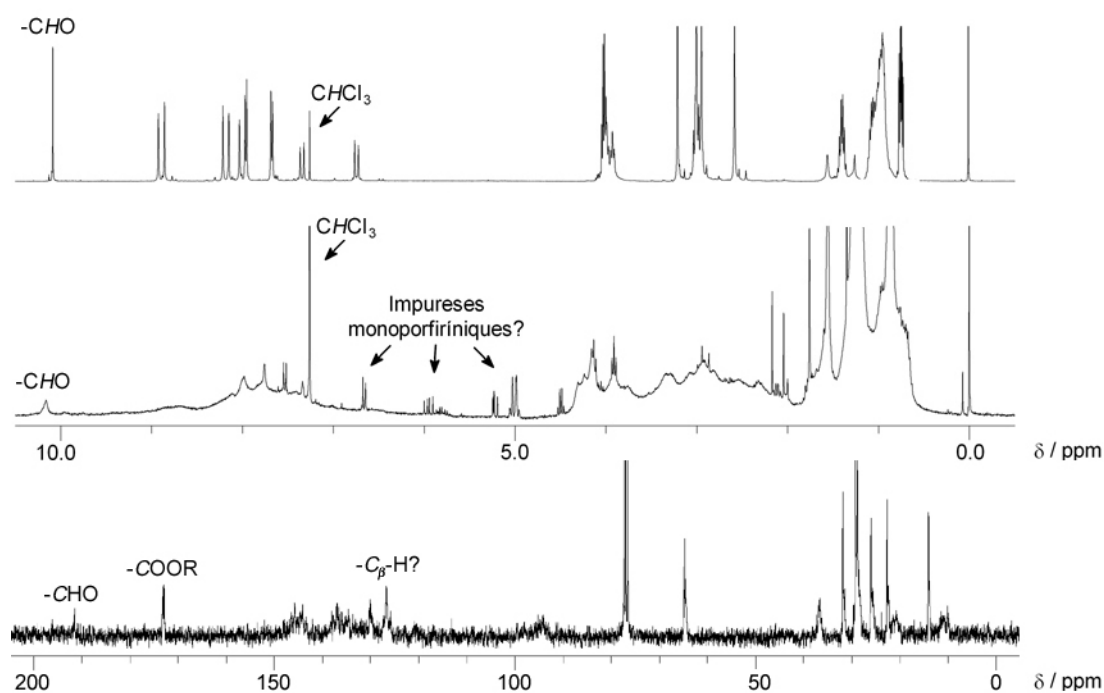
L'acoblament entre la iodoporfirina **27** i l'èstirè **28**, en les mateixes condicions de reacció que les emprades en la reacció de Heck del monoporfirínic **Zn-23a**, va portar a la formació de la bisporfirina **29** (Figura 5.28). El rendiment obtingut, del 28%, és encara menor que el de la primera reacció de Heck, i indica una major dificultat en la reacció, tot i haver emprat el iodocompost en comptes del bromocompost. Les causes del descens en el rendiment són, probablement, les ja esmentades per a l'obtenció de la porfirina **26**: degradació del grup formil i impediment provocat per les cadenes alquílques. En aquest cas, a més, es podrien veure agreujades per la major proximitat de les cadenes octíliques a la posició reactiva en l'halur d'aril, oferint un major impediment a la reacció.



**Figura 5.28.** Obtenció del compost bisporfirínic **29** per reacció entre els compostos monoporfirínics **27** i **28**.



A més, la caracterització del producte obtingut no va resultar senzilla. Tal i com es mostra a la Figura 5.29, i a diferència dels seus precursors monoporfírics, en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN del compost **29** els senyals no presenten una bona resolució, sinó que són poc intensos i molt amples. De tota manera, encara es poden distingir senyals característics de la molècula, com el protó aldehydic a 10.16 ppm. En l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 5.29, part inferior), l'estructura no simètrica de la molècula fa que existeixin una gran quantitat de nuclis magnèticament no equivalents, tot i que amb desplaçaments químics molt semblants. Això es tradueix en l'existència d'una gran quantitat de senyals poc intensos però molt propers, especialment per als carbonis dels anells porfirínics. De tota manera, aquest espectre va presentar una millor resolució i va ser possible observar senyals amb valors de  $\delta$  d'acord amb els esperats per a un compost amb l'estructura desitjada. A més, aquesta també es veuria confirmada tant per l'espectroscòpia d'infraroig com per l'espectrometria de masses del producte.

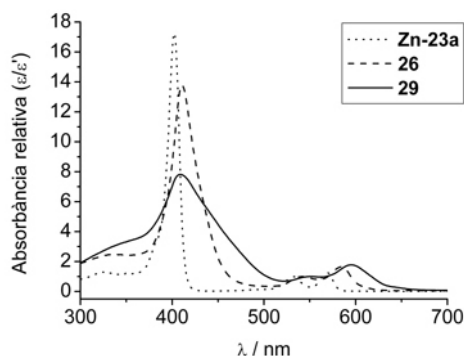


**Figura 5.29.** Espectres de  $^1\text{H}$  RMN de la monoporfirina **26** (dalt) i de la bisporfirina **29** (centre) després de la seva purificació cromatogràfica. La intensitat dels senyals atribuïts a petites quantitats d'impureses monoporfiríniques es veu comparativament augmentada per l'amplada i la baixa resolució dels senyals del producte majoritari. Baix: espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN del compost **29**.

La causa de la poca definició en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN és, probablement, l'establiment de fortes interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$  entre les diferents molècules bisporfiríniques, portant a la formació d'homoassociats. Aquest fenomen és força comú en compostos amb sistemes aromàtics *i/o*  $\pi$  conjugats amb una gran superfície, com ara les ftalocianines o els hexa-*peri*-hexabenzocoronens, en els que la caracterització mitjançant espectroscòpia de RMN ha de ser realitzada sovint en condicions de baixa concentració i alta temperatura, per tal d'abolir o almenys minimitzar l'establiment de les interaccions  $\pi$ - $\pi$  intermoleculares.<sup>197</sup>

L'associació del compost bisporfirínic també és observable en l'espectre d'UV-VIS: a la Figura 5.30 es mostren superposats els espectres de la bromoporfirina **Zn-23a**, de la (*p*-formilestiril)porfirina **26** i de la bisporfirina **29**. La comparació dels espectres dels dos primers productes ja permet observar que es produeixen un eixamplament i una disminució de la intensitat de la banda de Soret en la (*p*-formilestiril)porfirina. Aquesta tendència es veu augmentada en el compost bisporfirínic, i fins i tot l'eixamplament és observable en les bandes Q a 500-650 nm. L'augment de l'agregació estaria provocat per la major extensió del

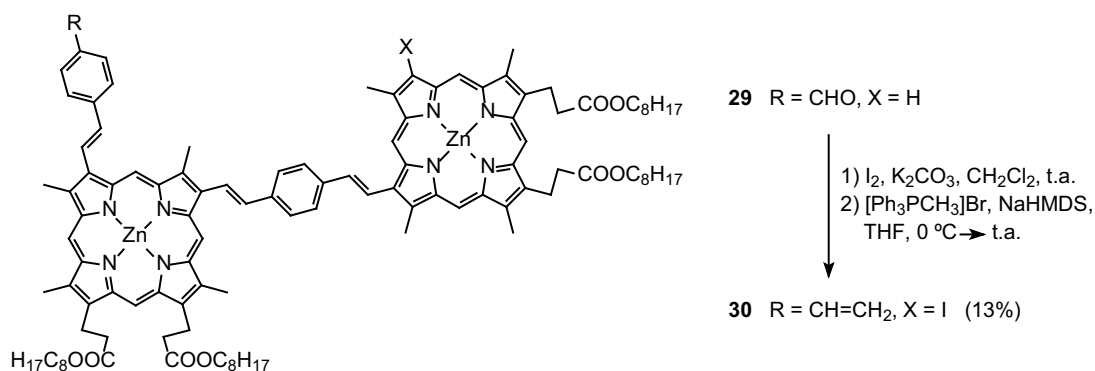
sistema  $\pi$  conjugat i a la presència dels grups acceptors d'electrons *p*-formilestil, que afavoreixen una major interacció interporfirínica, com ja ha estat prèviament esmentat (veure el Capítol 3, apartat 3.2.3).



**Figura 5.30.** Espectres d'UV-VIS dels compostos **Zn-23a**, **26** i **29**. Per a cada compost, l'absorbància s'expressa en relació al valor màxim del seu pic d'absorció menys intens.

#### 5.4.6. Modificacions del compost bisporfirínic **29**: generació del grup vinil i halogenació

Per intentar fer més eficient el procés de transformació, evitant processos intermedis d'aïllament i purificació, es va decidir dur a terme la preparació del compost bisporfirínic **30** per al darrer acoblament en un procés *one-pot* (Figura 5.31): primerament es va iodar la posició  $\beta$  lliure i a continuació es va fer reaccionar el grup formil amb el reactiu de Wittig prèviament generat. Però durant aquesta segona etapa es va observar la formació d'un cru de reacció complex on el producte d'interès era minoritari. Després de la purificació de la mescla obtinguda mitjançant c.c.p. preparativa, es va obtenir el compost d'interès amb un rendiment del 13%. La caracterització es va realitzar mitjançant espectroscòpia d'infraroig, d'UV-VIS i espectrometria de masses, ja que l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN va oferir el mateix tipus de senyals amples i poc resolts que en el compost **30**, i la poca quantitat de matèria disponible va impedir l'enregistrament d'un espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN de bona qualitat.



**Figura 5.31.** Preparació *one-pot* de la bisporfirina **30** per al següent pas d'acoblament.

L'experiència adquirida en les etapes d'acoblament catalitzat per Pd(0) anteriors fa preveure que el rendiment de l'acoblament entre dues molècules de **30** no hauria de ser bo. Aquest fet, unit a la poca quantitat de matèria disponible, va fer recomanable no realitzar aquesta darrera etapa sintètica, ja que tant el procés de purificació com el de caracterització esdevindrien molt dificultosos. Alternativament, es va decidir buscar una ruta sintètica que permetés obtenir d'una manera més eficient els compostos estirilporfirínics d'interès, millorant en especial el rendiment de les reaccions de Heck implicades.

### 5.4.7. Estudi de la síntesi alternativa dels compostos monoporfirínic intermediis

#### 5.4.7.1. Redisseny de la ruta sintètica

Com s'ha comentat en un apartat anterior, una de les possibles causes del baix rendiment en les reaccions de Heck és la possible degradació del grup formil necessari per a la generació d'un nou doble enllaç terminal. Una de les solucions per tal d'evitar aquesta possible degradació seria la protecció del grup formil,<sup>198</sup> però les condicions habitualment necessàries per a la protecció i la desprotecció de grups carbonils no fan aquesta opció recomanable *a priori*: les reaccions impliquen sovint la presència de medis àcids i compostos hidroxílics, ja sigui aigua o alcohols, que podrien ser la causa de reaccions indesitjades de desmetal·lació de l'anell de porfirina, d'hidròlisi o transesterificació en les cadenes de propionat o, en menor terme, d'addicions sobre els dobles enllaços.

Es va investigar aleshores una ruta sintètica alternativa en la que, respectant el disseny general de la Figura 5.20, el doble enllaç terminal pogués ser generat a partir d'un grup funcional més resistent. D'entre les possibles alternatives es va triar l'opció del grup acetil, que podria ser transformat en un grup vinil a través de la reducció del grup carbonil i posterior deshidratació del grup hidroxietil resultant. El compost benzènic necessari per a la primera reacció de Heck seria, per tant, la *p*-vinilacetofenona.

#### 5.4.7.2. Preparació i emmagatzematge de la *p*-vinilacetofenona

El compost d'interès **32** es va preparar des de la *p*-bromoacetofenona comercial seguint el mètode de vinilació descrit per Littke *et al.*<sup>199</sup> (Figura 5.32). La conversió, però, va ser incompleta, tot i afegir quantitats addicionals de catalitzador, fosfina i reactiu vinilant durant el transcurs de la reacció. Finalment, es va obtenir el producte desitjat en un 23% de rendiment, basat en la quantitat d'acetofenona inicial. A diferència del *p*-vinilbenzalhid, la *p*-vinilacetofenona presenta l'avantatge de ser sòlida a temperatura ambient, fet que alenteix la seva polimerització. L'ús d'inhibidors o el seu emmagatzematge sobre suports sòlids poden, per tant, no ser necessaris.

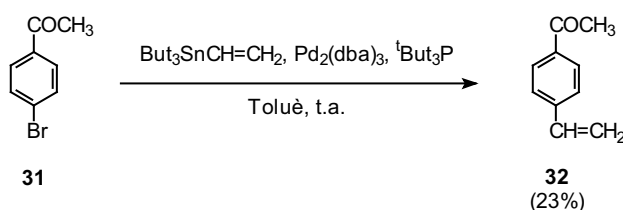
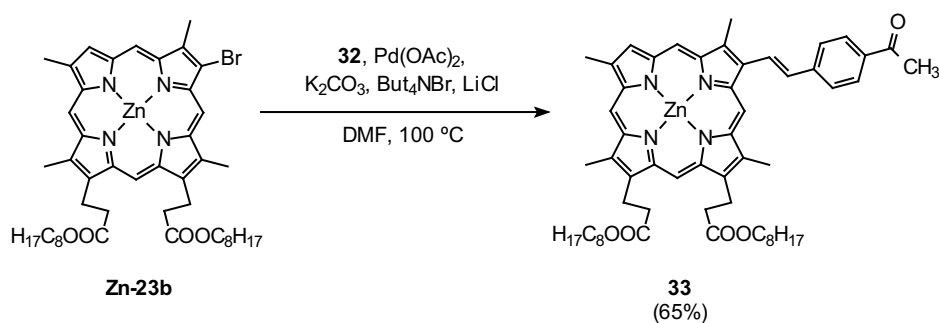


Figura 5.32. Síntesi de la *p*-vinilacetofenona emprant el mètode de Littke *et al.*<sup>199</sup>

#### 5.4.7.3. Reacció de Heck de derivats de bromodeuteroporfirina amb la *p*-vinilacetofenona

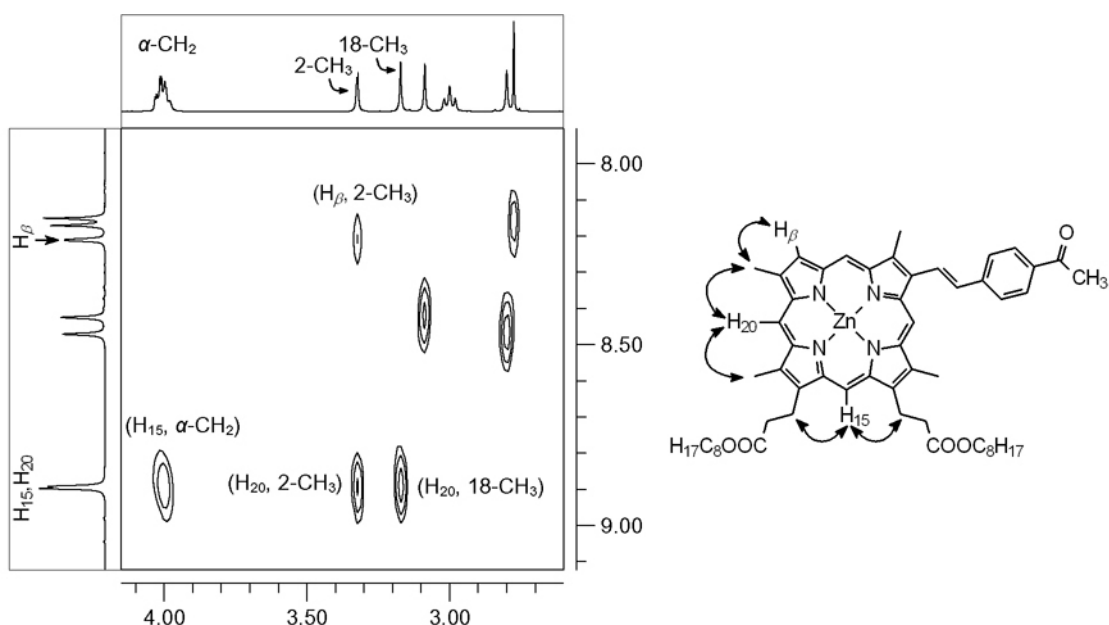
L'acoblament entre l'acetofenona **32** i la bromoporfirina **Zn-23b** es va realitzar en les mateixes condicions que les descrites per a l'obtenció del compost *p*-formilestirílic **26** (Figura 5.33). En aquesta ocasió es va obtenir el producte d'interès (**33**) amb un rendiment del 65%. L'augment en el rendiment de la reacció sembla implicar que, efectivament, la degradació del grup formil era una de les causes del moderat rendiment en la síntesi de la porfirina **26**.



**Figura 5.33.** Síntesi de la (*p*-acetilestíril)porfirina **33** a partir del bromocompost **Zn-23b**.

#### 5.4.7.4. Elucidació de l'estructura del compost *p*-acetilestírilic **33**

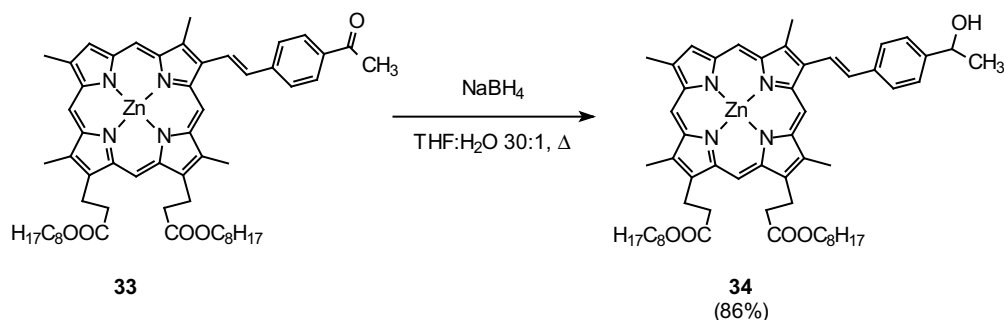
La identitat isomèrica del compost **33** i conseqüentment la del seu precursor **22b** també van ser determinades seguint el procediment descrit en l'apartat 5.4.3.4 d'aquest mateix capítol. En aquest cas, tal i com es pot observar a la Figura 5.34, la determinació va presentar la dificultat de l'encavalcament dels senyals de dos protons *meso* a 8.90 ppm. Però l'observació de les correlacions va permetre determinar que es tracta dels protons  $H_{15}$  i  $H_{20}$ , ja que s'observava alhora correlació amb els metilens  $\alpha$  de la cadena propiònica, corresponents al protó  $H_{15}$ , i correlació, per tant, de l'altre protó amb dos grups  $\beta$ -metil, únicament possible si es tractava del protó  $H_{20}$ . El protó en posició  $\beta$ , a 8.21 ppm, presentava correlació amb el grup  $\beta$ -metil a 3.33 ppm, que correlacionava alhora amb el protó  $H_{20}$ . Es pot concloure aleshores que el protó  $\beta$  es troba en la posició 3 i que, per tant, la porfirina **33** és el compost substituït en la posició 8 i el seu precursor **22b** és l'èster 8-bromodeuteroporfirínic.



**Figura 5.34.** Fragment de l'espectre NOESY i estructura del compost **33**, amb les correlacions emprades en l'elucidació de l'estructura.

### 5.4.7.5. Intents de síntesi del grup vinil terminal

Una vegada obtingut el producte de la reacció de Heck, amb la millora de rendiment associada al canvi del compost vinilestirènic reactiu, es va assajar la conversió del grup acetil en vinil per reducció i deshidratació. Habitualment, la reducció de grups carbonil s'efectua amb NaBH<sub>4</sub> emprant metanol com a dissolvent pròtic. Aquestes condicions de reacció solen implicar temps de reacció llargs per al cas de carbonils cetònics. Per a evitar, una vegada més, possibles reaccions indesitjades del metanol en medi bàsic amb els èsters del compost **33**, es va efectuar la reducció emprant NaBH<sub>4</sub> en THF:H<sub>2</sub>O 30:1 a reflux,<sup>200</sup> portant a la formació del producte desitjat després de 3 hores de reacció, i amb un rendiment del 86% després de la purificació cromatogràfica (Figura 5.35).



**Figura 5.35.** Reducció del grup acetil de la porfirina **33**.

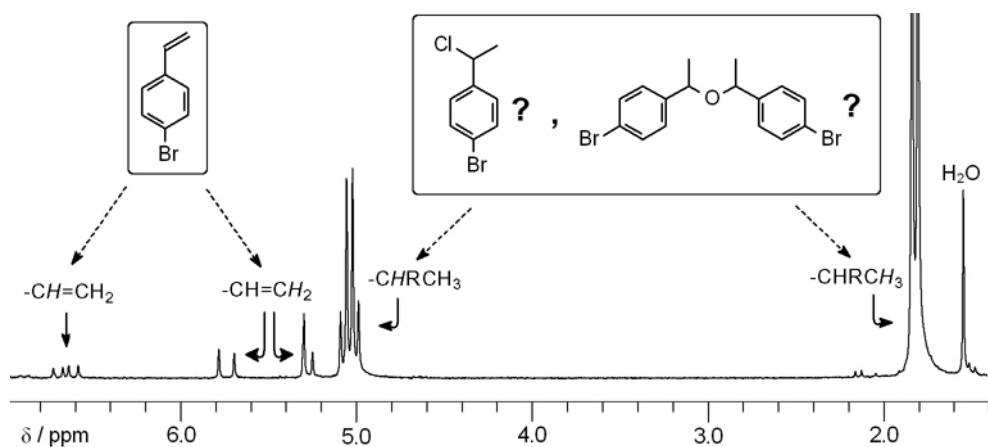
La deshidratació del grup hidroxietil en el compost **34**, en canvi, no va poder ser efectuada amb facilitat (Figura 5.36). Primerament es va assajar un mètode prèviament emprat amb èxit en compostos derivats de la deuteroporfirina (clorur de benzoïl en DMF),<sup>201</sup> i a continuació es va intentar l'eliminació amb clorur de tosil en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:triètilamina.<sup>202</sup> En tots dos casos es van obtenir crus de reacció molt complexos, amb una formació mínima del producte d'interès. En un posterior intent de deshidratació amb alumina en toluè<sup>203</sup> els compostos porfirínics es van adsorbir molt fortament sobre l'alumina, fent impossible qualsevol anàlisi del cru de reacció.



**Figura 5.36.** Intents de deshidratació efectuats sobre la porfirina **34**.

Tot i que, com s'ha esmentat, és possible generar dobles enllaços mitjançant la deshidratació dels corresponents alcohols benzílics, sembla que aquesta reacció té associades reaccions indesitjades d'addició al doble enllaç en el cas del grup 1-hidroxietil.<sup>204</sup> En un experiment de control realitzat, i segons l'anàlisi del cru de reacció per espectroscòpia de <sup>1</sup>H RMN, el tractament de l'alcohol  $\alpha$ -metil-*p*-bromobenzílic (*p*-bromo-[1-hidroxietil]benzè) amb clorur de benzoïl en DMF va portar a l'obtenció minoritària del producte desitjat i es va observar la formació majoritària d'un producte amb un grup etil 1,1-disubstituit, ja fos l'èter simètric derivat de l'alcohol original, o el compost 1-cloroetilic (Figura 5.37). Sembla que en el cas de les porfirines per a les que s'obté el producte vinílic

amb bons rendiments, la presència d'un grup  $\beta$ -metil adjacent al grup 1-hidroxietil a deshidratar podria oferir un impediment estèric que evitaria la formació dels productes d'addició al doble enllaç.



**Figura 5.37.** Segment de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz) del cru de la reacció de l'alcohol  $\alpha$ -metil-*p*-bromobenzílic amb clorur de benzoïl en DMF, amb l'assignació dels senyals observats als productes formats.

Donades les dificultats observades, es va desestimar aquesta ruta sintètica per a la generació del doble enllaç terminal, i dins del present treball es va decidir finalitzar la recerca sobre la síntesi del compost anular 383838 tal i com havia estat plantejada en l'inici d'aquest capítol.

## 5.5. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ D'ESTRUCTURES BISPORFIRÍNQUES SIMÈTRIQES

Com s'ha comentat prèviament, els compostos bisporfirínics **29** i **30** es caracteritzen per la tendència a establir fortes interaccions intermoleculares d'apilament  $\pi$ - $\pi$ , de manera semblant a la que es pretenia inicialment per als compostos anulars tetraporfirínics. Per tal d'aprofundir en l'estudi d'aquestes interaccions, es va decidir sintetitzar el compost bisporfirínic que es presenta a la Figura 5.38. Aquest compost, diferenciat de les bisporfirines sintetitzades anteriorment per la manca de la segona unitat del pont olefínic, presenta una estructura simètrica fàcilment sintetitzable, i permetria assolir dos objectius addicionals: l'obtenció d'un intermedi en la síntesi de l'isòmer anular 33883388 (veure la Figura 5.7) i la possible obtenció d'un compost amb possibles propietats mesomòrfiques. Donada la forma de l'estructura es podria esperar, a més, que el mesogen presentés un mesomorfisme diferent a l'habitual dels mesogens discòtics, un fet inusual en molècules porfiríniques.<sup>45,49c</sup>

### 5.5.1. Síntesi i caracterització estructural

El compost d'interès es va sintetitzar seguint la ruta descrita per a la síntesi del compost anàleg amb èsters metílics (Figura 5.38).<sup>171b</sup> es va obtenir primerament el divinilbenzè **35** amb un bon rendiment, i es va fer reaccionar just després de la seva purificació amb la quantitat adient de la bromoporfirina **Zn-23b**. Durant el procés de *work-up* seguint la metodologia estàndard (dilució del cru de reacció amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i rentat amb aigua), es va observar la presència d'un sòlid insoluble en aigua i dissolvents orgànics polars i molt poc soluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , però soluble en THF. La formació d'aquest precipitat no havia estat observada prèviament en cap de les reaccions de Heck dutes a terme anteriorment. Després del procés d'aïllament i purificació, es va comprovar que aquest sòlid era principalment el producte

d'interès **36**, obtingut finalment amb un rendiment del 32%. La caracterització mitjançant espectroscòpia de RMN va haver de ser duta a terme dissolent la mostra en  $d_8$ -THF, ja que es va comprovar que el producte és insoluble en els dissolvents deuterats comunament disponibles ( $CDCl_3$ ,  $d_6$ -DMSO,  $CD_3OD$ ,  $d_6$ -acetona).

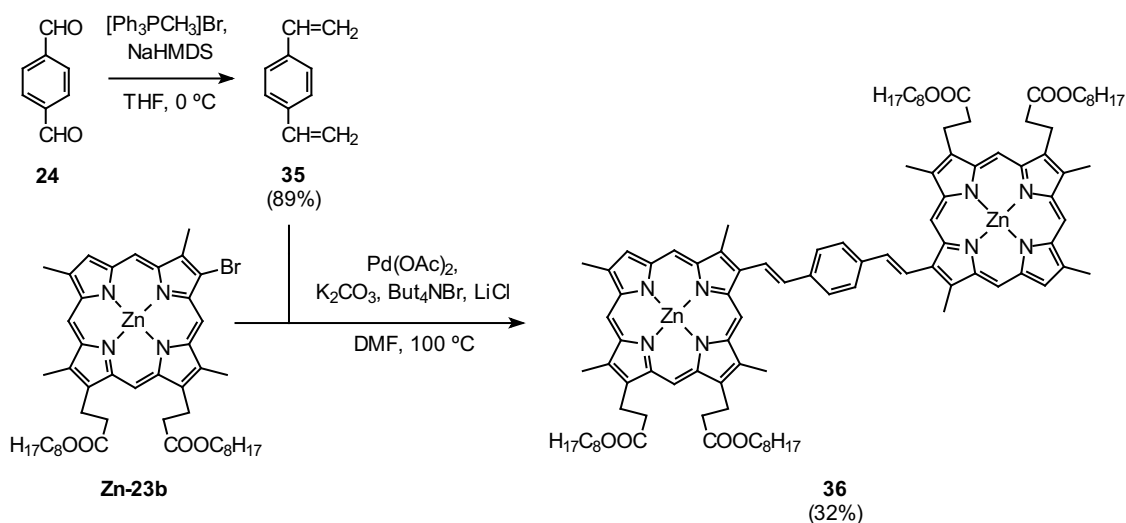


Figura 5.38. Síntesi del compost bisporfirínic simètric **36**.

### 5.5.2. Investigació del mesomorfisme

L'observació de l'estructura bisporfirínica **36** mitjançant MOP va permetre comprovar que es tractava d'un sòlid a temperatura ambient. En escalfar a una velocitat de  $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , no es va observar cap canvi d'aspecte, ni cap transició a un estat líquido-cristal·lí. Entre  $300$  i  $320\text{ }^\circ\text{C}$  es va produir la pèrdua de la birefringència, i aquesta no va ser recuperada en el següent refredament, indicant que probablement s'havia produït la descomposició del producte. Es va concloure, per tant, que aquest compost no presentava propietats mesomòrfiques.

### 5.6. CONSIDERACIONS FINALS

El compost bisporfirínic **36** va ser obtingut amb un rendiment que es pot qualificar de moderat o baix. De tota manera, si es compara la seva síntesi amb la dels altres compostos bisporfirínics prèviament sintetitzats, sembla que aquesta ruta és la que ofereix el millor i més ràpid accés als intermedis necessaris per a la síntesi dels compostos anulars tetraporfirínics finals.

En quant a les propietats mesomòrfiques, la manca de líquido-cristal·linitat és deguda probablement a la forta interacció intermolecular  $\pi$ - $\pi$ , que no arriba a ser compensada per la mobilitat de les cadenes de propionat de *n*-octil. Aquest resultat planteja el dubte de si els compostos tetraporfirínics projectats, en els que es duplica l'estructura **36** i s'addicionen dos estructures pont, posseïrien propietats líquido-cristal·lines, ja que la relació entre les possibles interaccions  $\pi$ - $\pi$  i la influència de les cadenes alquíliques seria semblant a la del compost estudiat. En una futura síntesi destinada a l'obtenció de sistemes líquido-cristal·lins, podria ser convenient l'esterificació d'una cadena més llarga i l'addició de cadenes laterals auxiliars unides als anells benzènics del pont. Però si únicament es pretén l'obtenció de les estructures anulars, la conservació de la cadena octílica podria ser encara convenient, ja que confereix al producte la solubilitat necessària per a poder efectuar les transformacions químiques adients.