



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica

Bienni: 2002-2004

HOMOASOCIACIÓN DE PORFIRINAS SOLUBLES EN AGUA

Memoria que presenta Carlos Escudero Rodríguez para optar al título de Doctor en
Química

Revisada por:

Josep M^a Ribó i Trujillo (director de tesis)
Departament de Química Orgànica,
Universitat de Barcelona.

Carlos Escudero Rodríguez,
Departament de Química Orgànica,
Universitat de Barcelona.

Barcelona, octubre de 2007

Capítulo I

SÍNTESIS DE PORFIRINAS SULFONADAS

I.1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de porfirinas es necesaria como punto de partida de un amplio espectro de temas de química biológica y de *soft-chemistry*. El control sintético de las entidades moleculares unidas a la periferia del macrociclo permite el diseño de porfirinas para aplicaciones específicas ya que el anillo de la porfina ofrece distintas posibilidades de sustitución en su periferia. Se distinguen dos tipos de posiciones potencialmente funcionalizables: las posiciones β -pirrólicas y las posiciones puente, denominadas posiciones *meso* (Fig. I-1).

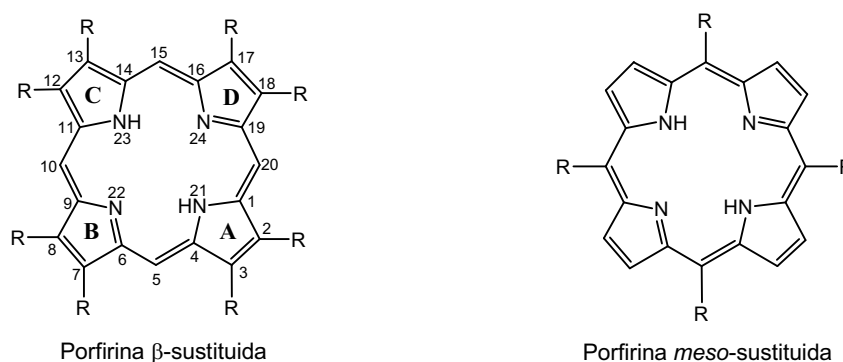


Fig. I-1 Tipos de porfirina.

Las porfirinas β -sustituidas presentan similitud estructural con las porfirinas de origen biológico. Las porfirinas *meso*-sustituidas no tienen análogos biológicos directos, pero su síntesis es fácilmente accesible y se utilizan como modelos biomiméticos y en química de materiales.

En concreto, el estudio de porfirinoides anfifílicos *meso*-sustituídos muestra un interés creciente debido a su versatilidad en el diseño de estructuras tridimensionales por autoensamblaje. La introducción de grupos sulfonato en la 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) y la 5,15-difenilporfirina (DPP) permite la obtención de porfirinas anfifílicas con un patrón de sustitución variable. El control sobre el patrón de sustitución es clave de cara a obtener porfirinas específicas que permitan una mayor comprensión de los fenómenos de autoensamblaje. A continuación se describen los trabajos realizados en la sulfonación de porfirinas para la funcionalización de los sustituyentes *meso*-fenílicos, de las posiciones β -pirrólicas y de las posiciones *meso* no sustituidas. La sulfonación se ha estudiado en el caso de la porfina, de la TPP y de la DPP.

I.1.1. Precedentes en la síntesis de porfina y de porfirinas *meso*-sustituídas

La porfina a pesar de su estructura simple presenta grandes dificultades sintéticas. Su síntesis fue descrita por primera vez por Rothmund¹ y por Fischer y Gleim² en 1936. Rothmund hizo reaccionar a 45°C durante 30 h una disolución de pirrol (0,42 M) y formaldehído (0,58 M) en MeOH/Py en atmósfera de Ar y en tubo cerrado obteniendo la porfina con un rendimiento de 0,09% (Fig. I-2).

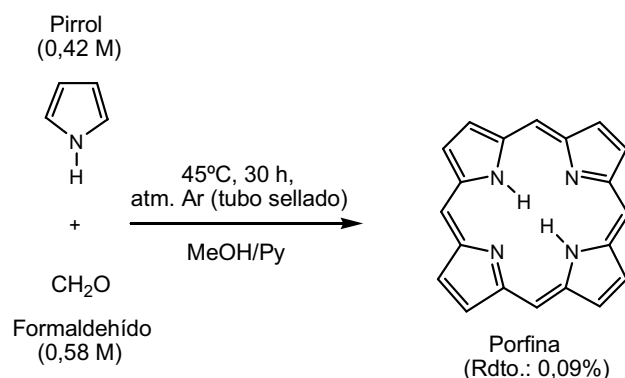


Fig. I-2 Método de obtención de porfina descrito por Rothmund.¹

En la síntesis de porfina propuesta por Fischer y Gleim se hizo reaccionar pirrol-2-carbaldehído con ácido fórmico a ebullición obteniendo un rendimiento de porfina inferior al 0,1%. Tras continuados esfuerzos para mejorar la síntesis de porfina,^{3,4} en 1975 Longo y colaboradores describieron una síntesis más eficiente. Calentando a 100°C 2 mL de 2-hidroximetilpirrol en 3 L de etilbenceno durante dos semanas se obtuvo la porfina con un 8-10% de rendimiento.⁵ No obstante el procedimiento de Rothmund seguía siendo el más usado debido a la mayor disponibilidad de los reactivos. En 1993 Neya⁶ presentó una mejora de la síntesis de Rothmund haciendo reaccionar formaldehído y pirrol en una mezcla de ácido propiónico/piridina a 90°C durante 3 h 30 min. Los últimos 5 min se burbujeó aire dentro de la solución caliente y tras la purificación del crudo obtenido, aunque el rendimiento fue de 0,9%, se pudieron obtener 100 mg de porfina en una reacción de un solo paso. En el año 1999, Taniguchi y colaboradores⁷ describieron una síntesis de porfina con un 31% de rendimiento, a partir del acoplamiento de tripirrano y 2,5-bis(hidroximetil)pirrol, pero a pesar de la mejora la dificultad en la obtención de los precursores hace que no sea un método conveniente de síntesis.

Finalmente en 2002 Neya y colaboradores propusieron una nueva ruta sintética para la obtención de porfina a partir de la desalquilación de las posiciones *meso* de la 5,10,15,20-tetraquis(*tert*-butil)porfirina (TTBP), la cual es de fácil acceso sintético (ver más adelante). Calentando la TTBP a 90°C durante 15 min en una mezcla de H₂SO₄ conc./1-butanol 1:1 reportaron la obtención de la porfina con un 74% de rendimiento (Fig. I-3),⁸ pero como veremos en el apartado de resultados y discusión esta síntesis conduce en realidad a la mono-*meso-tert*-butilporfirina (MTBP).

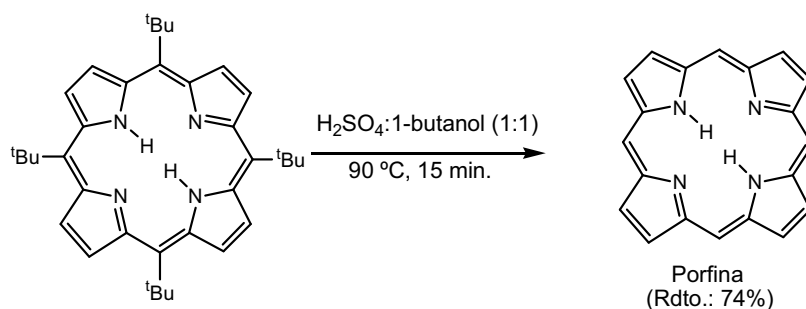


Fig. I-3 Método de obtención de porfina propuesto por Neya y colaboradores en 2002.⁸

En 2004, Neya y colaboradores propusieron una nueva vía de obtención con una ruta sintética análoga a la propuesta en 2002 mediante la desalquilación de la β -tetra(*tert*-butil)porfirina con rendimientos del 64%.⁹ Recientemente, en 2006, describieron otra vía alternativa de obtención de porfina a partir de la descarboxilación de la *meso*-tetra(*n*-hexiloxycarbonil)porfirina. Calentándola a 180°C durante 30 min en una solución acuosa de H₂SO₄ bajo atmósfera inerte, obtuvieron un rendimiento de porfina del 77%.¹⁰

I.1.2. Precedentes en la síntesis de *meso*-tetrafenilporfirinas

La química de las porfirinas *meso*-sustituidas se inició con el trabajo de Rothemund en 1935,¹¹ sobre la síntesis de *meso*-tetrametilporfirina (TMP) por reacción de pirrol y acetaldehído en metanol en tubo cerrado. Posteriormente este mismo autor realizó síntesis similares de otras porfirinas *meso*-sustituidas.¹²

La 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP) fue obtenida primero por Rothemund¹³ (1941) con un rendimiento del 7,5-9%, por reacción de pirrol con benzaldehído en piridina a 220°C durante 48 horas y en tubo cerrado (Fig. I-4).

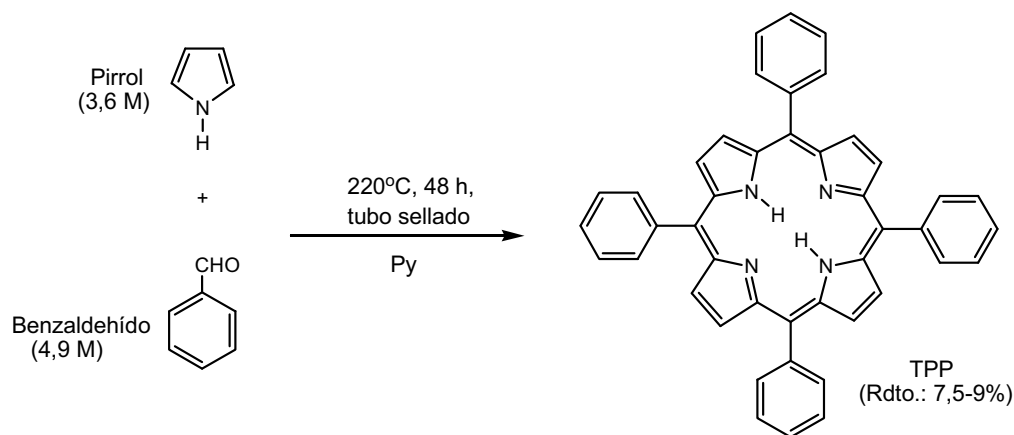


Fig. I-4 Primera síntesis de TPP (síntesis de Rothemund).¹³

Las características del método empleado por Rothemund se podrían resumir en concentraciones elevadas de reactivos, altas temperaturas y síntesis en tubo cerrado. Estas severas condiciones de reacción no permiten la utilización de benzaldehídos sustituidos lábiles y además los rendimientos obtenidos acostumbran a ser bajos.

En estas síntesis se detectó otro subproducto presente en un 10-20% con respecto a la porfirina final.¹³ Este producto aislado posteriormente por cromatografía fue identificado como una clorina^{14,15} (2,3-dihidroporfirina), la cual podía ser convertida por oxidación a la porfirina correspondiente (Fig. I-5). Esto sugirió que a la condensación por ataque electrofílico del aldehído protonado sobre la posición α del pirrol, le seguía un proceso de oxidación.

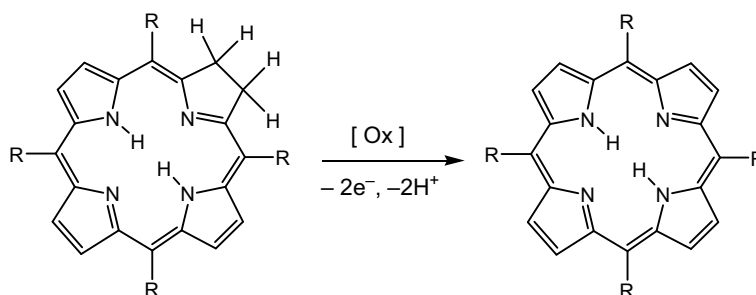


Fig. I-5 Oxidación de la clorina o 2,3-dihidroporfirina a su respectiva porfirina.

Calvin y colaboradores al estudiar la clorina formada como subproducto en la reacción de condensación entre pirrol y benzaldehído siguiendo el método de Rothemund, observaron que al añadir acetato de zinc a la mezcla de reacción se doblaba el rendimiento de porfirina, de un 4-5% para la TPP a un 10-11% para la metaloporfirina de zinc (ZnTPP^{2+}).¹⁶ Éste fue uno de los primeros estudios del efecto plantilla que ejercen los iones metálicos en las síntesis de porfirinoides.

En 1964 Adler y Longo¹⁷ propusieron un nuevo método sintético que al suavizar las condiciones de reacción, permitió ampliar el abanico de benzaldehídos sustituidos aptos para la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas. Este nuevo método

consistía en calentar pirrol y benzaldehído a reflujo durante 30 minutos en ácido acético, ácido propiónico o en benceno con ácido cloroacético o con ácido trifluoroacético. Usando ácido propiónico a reflujo los rendimientos de tetrafenilporfirina (TPP) fueron del 20% (Fig. I-6).¹⁸

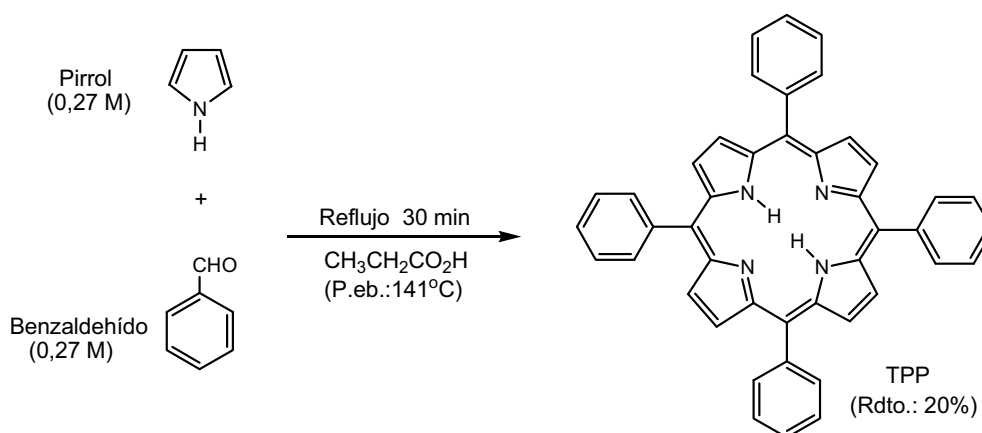


Fig. I-6 Síntesis de TPP según el método de Adler.¹⁸

El producto normalmente se obtiene contaminado con un 2-10% de clorina, pero ésta (tanto en forma de base-libre como de quelato metálico) se transforma fácilmente a su respectiva porfirina por oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en tolueno a reflujo.^{19,20} En ácido acético, el rendimiento de TPP puede alcanzar un 35-40% pero la reacción es mucho más rápida y la purificación más fácil cuando se utiliza ácido propiónico como disolvente. Este método, no obstante, procede con rendimientos más bajos para benzaldehídos sustituidos con grupos funcionales que resisten las condiciones de reacción. Además en algunos casos presenta problemas en la purificación de los productos y la reproducibilidad es baja.

Posteriores estudios mecanísticos llevados a cabo por Adler,^{21,22} Dolphin²³ y Evans²⁴ han demostrado que el porfirinógeno es el intermedio clave formado en la condensación de pirrol y benzaldehído y que su oxidación conduce a la formación de la porfirina (Fig. I-7).

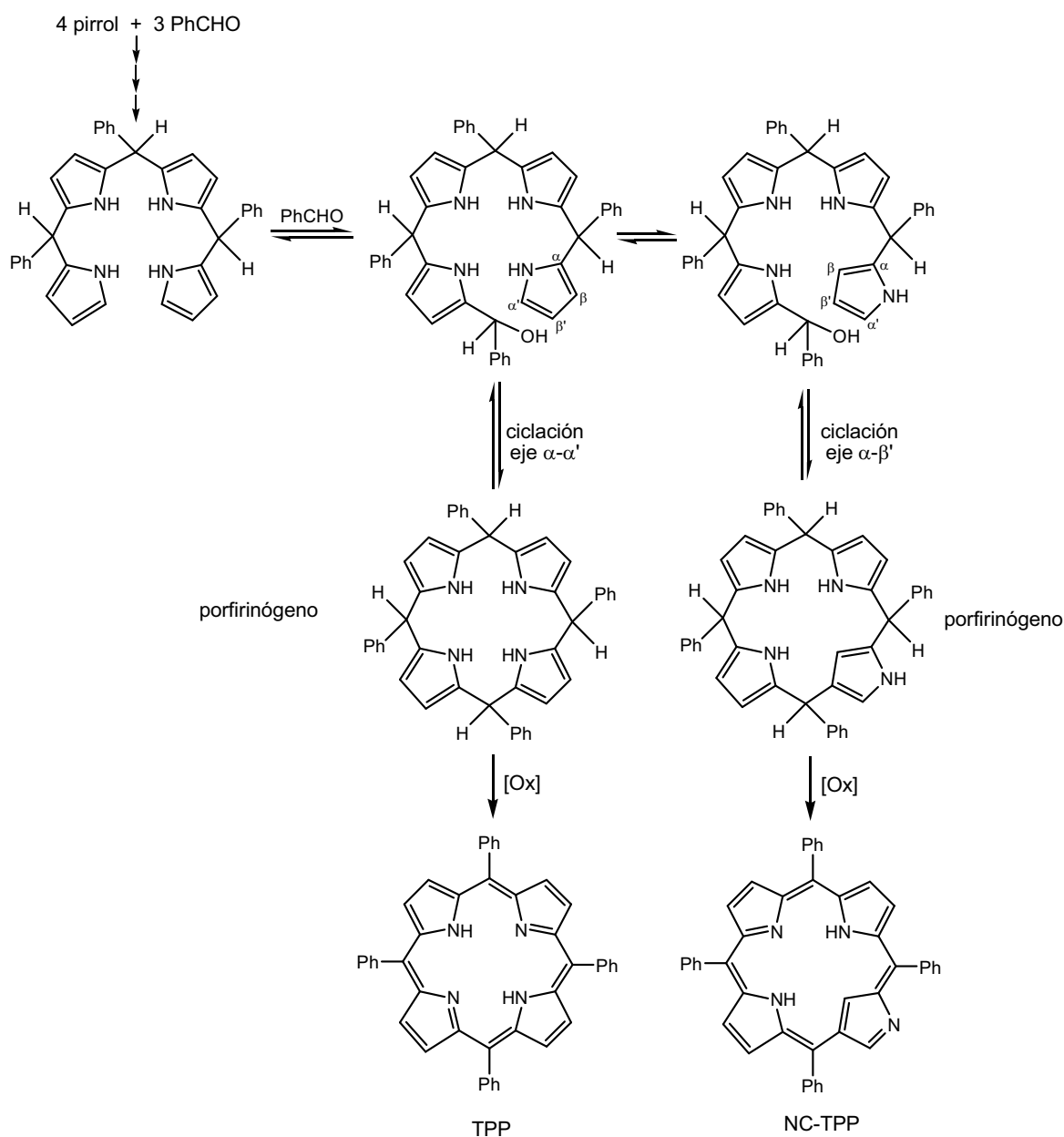


Fig. I-7 Mecanismo de la síntesis de TPP y NC-TPP.²¹⁻²⁴

A mediados de la década de los 80, Lindsey²⁵ propuso una nueva estrategia en la síntesis de porfirinas basada en dos etapas que posteriormente ha sido optimizada para casos concretos.²⁶⁻³³ En una primera etapa de condensación, pirrol y benzaldehído reaccionan reversiblemente a temperatura ambiente y con un catalizador ácido (ácido trifluoroacético, TFA; o trifluoruro de boro en dietil éter, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) para formar el tetrafenilporfirinógeno (forma cíclica). Luego en una

segunda etapa se añade un oxidante (DDQ o *p*-cloranilo) en cantidades estequiométricas que convierte de forma irreversible el porfirinógeno en porfirina. Con ello se consigue minimizar la presencia de aldehídos en el medio de reacción en la etapa de oxidación.

El método general de Lindsey^{25,34} (Fig. I-8) debido a las suaves condiciones de reacción permitió ampliar el número de aldehídos para la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas.

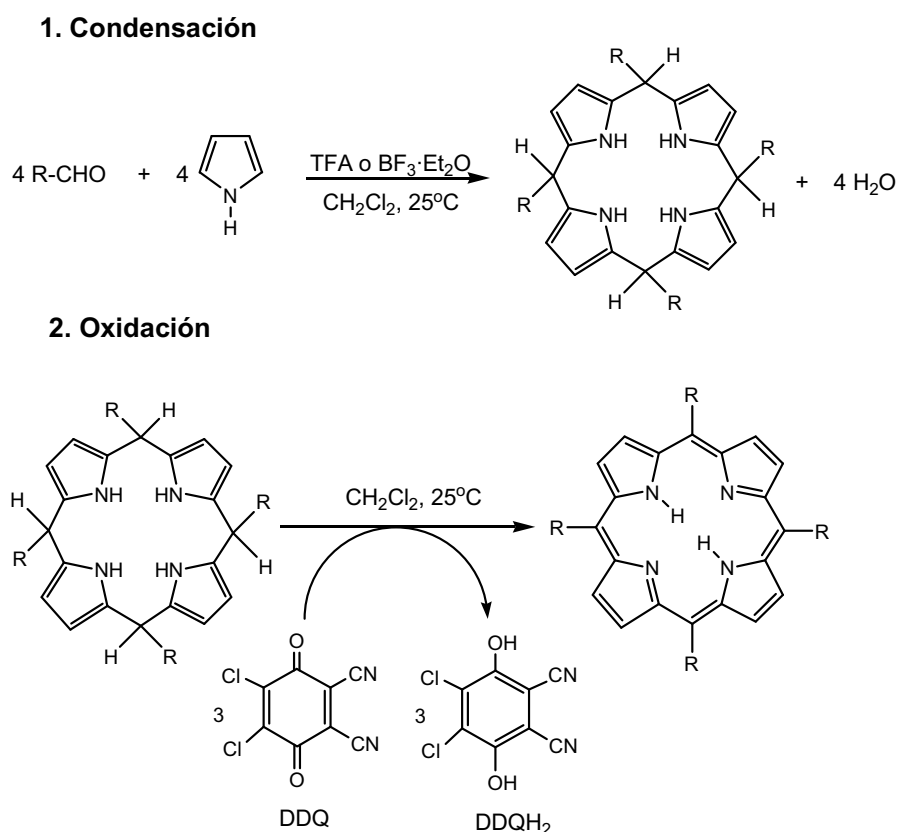
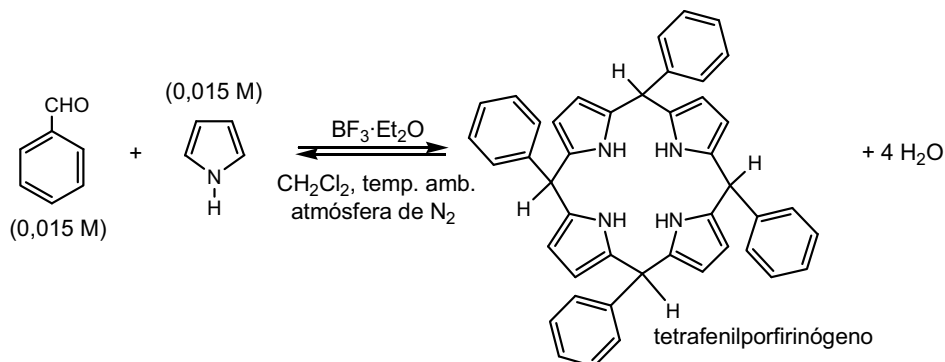


Fig. I-8 Método general de Lindsey.^{25,34}

Lindsey²⁷ también propuso una síntesis de porfirinas en un paso, de forma análoga a Rothmund y Adler, obteniendo menores rendimientos que con la síntesis en dos etapas debido a que en el método de un solo paso tiene lugar una prematura oxidación de algunos precursores del porfirinógeno lo que imposibilita su transformación a porfirina. Esta síntesis en un solo paso en realidad no representa ninguna ventaja sobre la síntesis en dos pasos (método general). Este método general de Lindsey^{25,34} también se modifica de forma más conveniente para

optimizar la síntesis de una porfirina en concreto. Por lo que respecta a la TPP la reacción es la indicada en la Fig. I-9.

1. Etapa de condensación



2. Etapa de oxidación

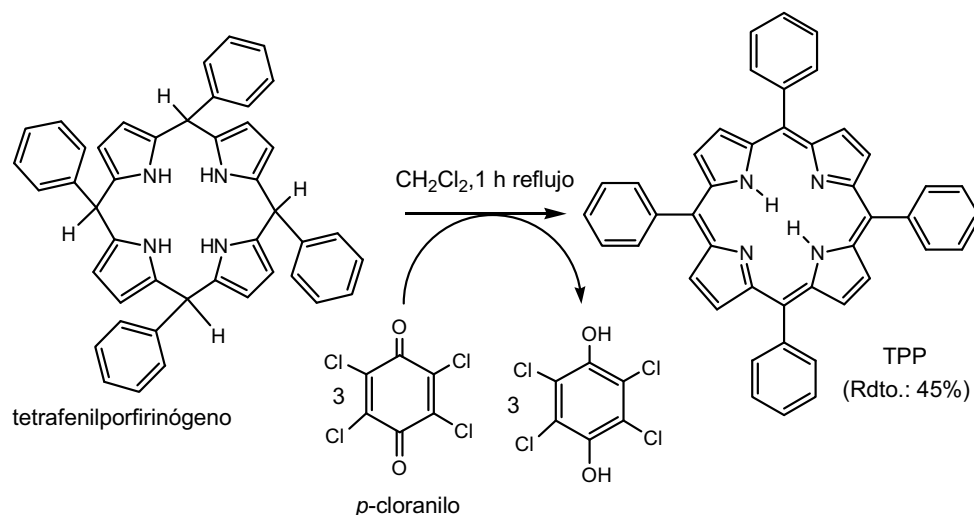


Fig. I-9 Síntesis de TPP basada en el método de Lindsey.^{25,34}

En 1994 los grupos de Furuta³⁵ y Latos-Grazinsky³⁶ reportaron el aislamiento, como subproducto de estas síntesis, de un isómero de la *meso*-tetrafenilporfirina que posee un anillo de pirrol invertido como consecuencia de un ataque electrófilo en la posición β del pirrol. Este isómero es el 2-aza-21-carba-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (Fig. I-10), que se conoce también como la *N-confused porphyrin*, carbaporfirina o porfirina N-invertida (NC-TPP), y es el resultado de la unión de un pirrol del macrocíclico tetrapirrólico a través de su eje α - β' en vez de la unión normal α - α' (Fig. I-7).

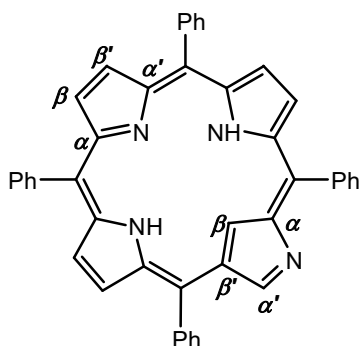
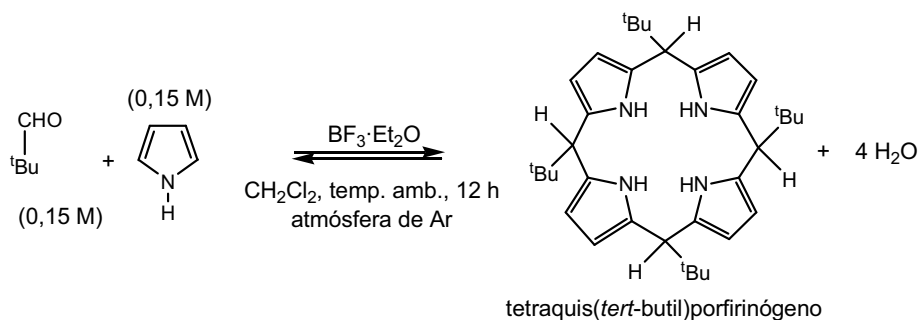


Fig. I-10 2-aza-21-carba-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (NC-TPP).^{35,36}

Para la obtención de la 5,10,15,20-tetraquis(*tert*-butil)porfirina (TTBP), que hemos utilizado en esta tesis como producto previo para la síntesis de la porfina (ver apartado I.1.1.), se siguió también el método general de Lindsey^{25,34} optimizado para esta síntesis por Smith (Fig. I-11).³⁷

1. Etapa de condensación



2. Etapa de oxidación

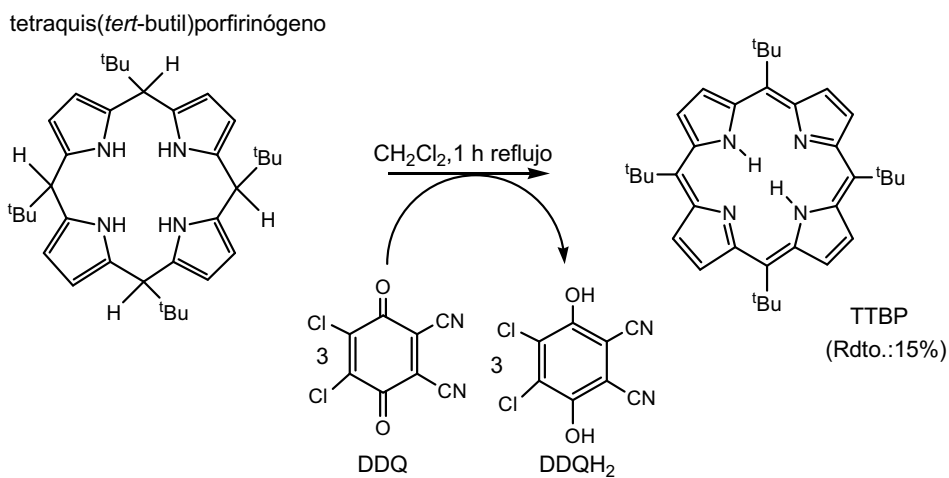


Fig. I-11 Síntesis de TTBP basada en el método de Lindsey^{25,34} y optimizada por Smith.³⁷

I.1.3. Precedentes en la síntesis de la 5,15-difenilporfirina (DPP)

Hasta aquí hemos descrito los principales métodos para obtener porfirinas con cuatro sustituyentes en las posiciones *meso* iguales, como por ejemplo en el caso de la TPP. También es posible obtener mediante la misma síntesis patrones de sustitución diferentes jugando con las proporciones entre aldehídos distintos. Sin embargo para la 5,15-difenilporfirina (DPP) que sólo presenta dos posiciones *meso* opuestas sustituidas por grupos fenilo se siguen otras aproximaciones simétricas.

El método general utilizado actualmente para la síntesis de esta porfirina se basa en una condensación 2+2 llamada de McDonald de un dipirrilmetano y un aldehído (Fig. I-12) que permite la obtención de diferentes patrones de sustitución en función del aldehído y dipirrilmetano utilizados.

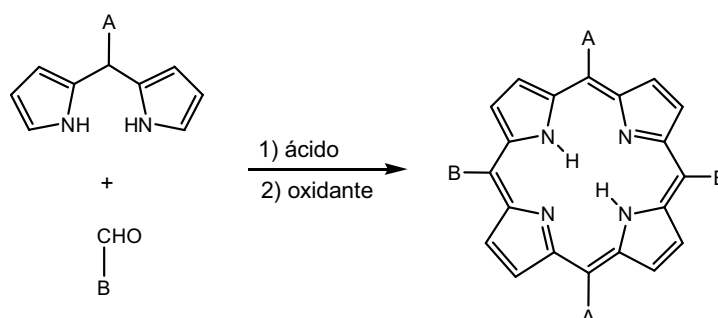


Fig. I-12 Condensación MacDonalld 2+2 para la obtención de porfirinas sustituidas en posiciones *meso* por sustituyentes idénticos en posiciones opuestas.

Cuando se utiliza un dipirrilmetano sustituido debido a que la condensación en el medio de reacción es un proceso reversible, el ciclo de la porfirina se puede abrir, fragmentar de nuevo y recombinarse dando como resultado una mezcla de porfirinas (isómeros A_2B_2 con A y B en posiciones opuestas o adyacentes).³⁸ Por lo tanto el éxito de la implementación de la condensación McDonald 2+2 requiere de la minimización del proceso de recombinación, lo cual es fácil de conseguir si la porfirina final corresponde al esquema de sustitución más estable.

La primera síntesis de DPP fue descrita por Treibs y Haberle³⁹ en 1968, haciendo reaccionar benzaldehído y dipirrilmetano (rendimiento, 3%). Manka y Lawrence⁴⁰ propusieron en 1989 un método para su preparación con altos rendimientos basándose en las condiciones de reacción propuestas por Lindsey.^{25,34} En una primera etapa de condensación para la formación del porfirinógeno se hacen reaccionar durante 15 h dipirrilmetano sin ningún sustituyente y benzaldehído en CH₂Cl₂ utilizando ácido trifluoroacético (TFA) como catalizador. En una segunda etapa de oxidación se añade *p*-cloranilo y se mantiene el sistema durante 1 h a reflujo obteniendo un rendimiento de DPP del 92% (Fig. I-13). Con este método se obtiene sólo el isómero con dos sustituyentes fenilo en posiciones *meso* opuestas.

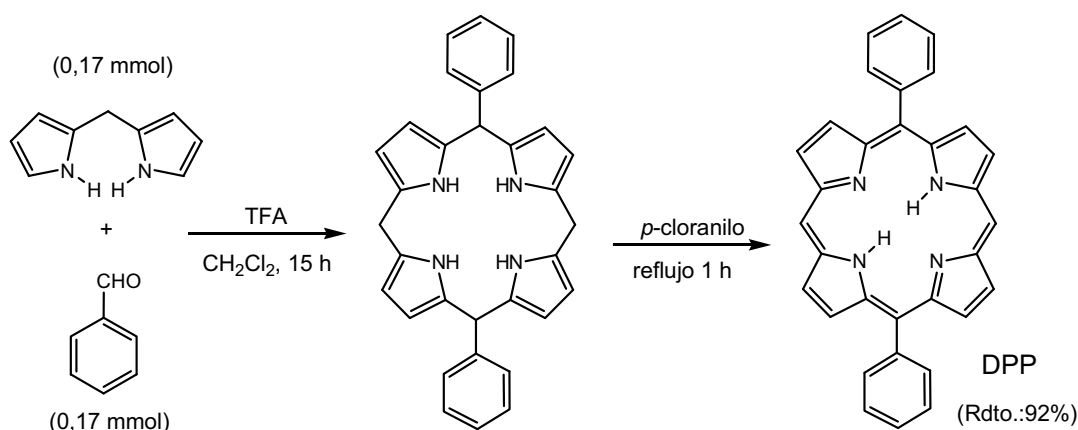


Fig. I-13 Síntesis de la 5,15-difenilporfirina según el método propuesto por Manka y Lawrence.⁴⁰

I.1.4. Precedentes en la sulfonación de porfirinas

Se han desarrollado nuevos métodos para funcionalizar porfirinas naturales y sintéticas mediante la sustitución en la periferia de su anillo ya que así obtenemos compuestos que de otra forma serían difíciles o imposibles de obtener por síntesis total. En la literatura⁴¹⁻⁴³ encontramos descripciones de sustituciones electrofílicas y nucleofílicas en las posiciones *meso* o en las β -pirrólicas, dependiendo de las condiciones de reacción y de los efectos estéricos. Una de las posibles reacciones de sustitución es la sulfonación de porfirinas con la introducción de grupos sulfonato en el macrociclo obteniendo así porfirinas solubles en agua.

Treibs⁴⁴ comprobó en 1933 que en el caso de porfirinas con las posiciones *meso* libres son las posiciones β -pirrólicas libres las que pueden ser sustituidas por grupos sulfonato. Además al probar de sulfonar la octaetilporfirina no se obtuvieron productos de sulfonación, es decir, las posiciones *meso* libres no se sulfonaron.⁴⁵

En el caso de las *meso*-tetraarilporfirinas el electrófilo reacciona preferentemente con el grupo arilo en *meso*. Por ejemplo en la sulfonación con H_2SO_4 conc. de la tetrafenilporfirina se produce la sustitución en *para* de los grupos fenílicos⁴⁶ y no sobre las posiciones β -pirrólicas libres, obteniendo diferentes grados de sustitución en los grupos fenilo⁴⁷ (Fig. I-14).

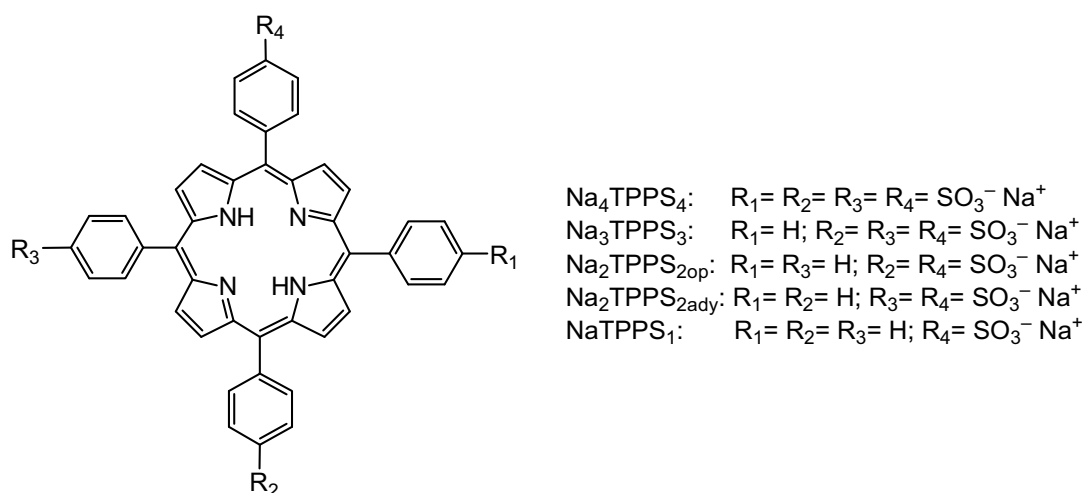


Fig. I-14 Porphirinas sulfonadas obtenidas al reaccionar la TPP con H_2SO_4 conc.

En nuestro grupo se obtuvo por primera vez la sal disódica de la 5,15-bis(4-sulfonatofenil)porfirina (Na_2DPPS_{2A} , Rdto.:48%), haciendo reaccionar durante 3 h la DPP con H_2SO_4 conc. ($d = 1,84 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) a una temperatura de 100°C .⁴⁸ Además se detectó como producto secundario (Rdto.: 20%) la 2-sulfonato-5,15-bis(4-sulfonatofenil)porfirina (Na_3DPPS_3). No obstante un posterior estudio de esta misma reacción mostró que ambas porfirinas se obtenían con rendimientos similares (45%) y se detectó la presencia de otros productos de sulfonación⁴⁹ (Fig. I-15) que conducen a la conclusión siguiente: la 5,15-difenilporfirina al reaccionar

con H_2SO_4 conc. se sulfona en las posiciones *p*-fenílicas como la 5,10,15,20-tetrafenilporfirina, pero además se sulfona en las posiciones β -pirrólicas alejadas de los grupos fenilo.

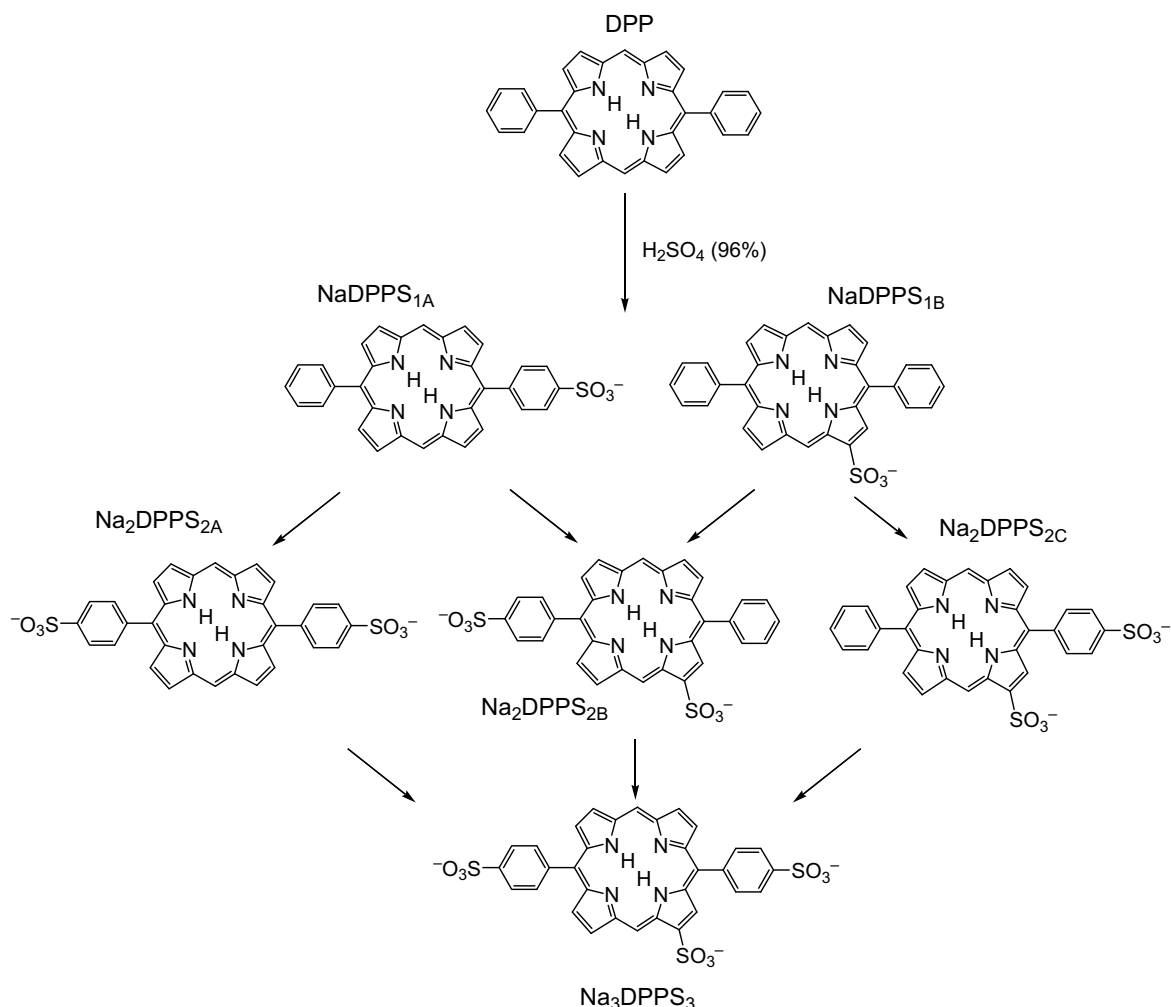


Fig. I-15 Porphirinas sulfonadas obtenidas al reaccionar la DPP con H_2SO_4 conc.⁴⁹

Una variación de las condiciones de sulfonación de la DPP permitió obtener la 5,15-disulfonato-10,20-bis(4-sulfonatofenil)porfirina (Na_4DPPS_4), o sea la primera porfirina descrita sustituida en las posiciones *meso*.⁴⁹ Al hacer reaccionar la DPP con una mezcla de H_2SO_4 fumante (30% SO_3)/ MeOH 9:1 durante 20 min a temperatura ambiente se obtuvo mayoritariamente la Na_4DPPS_4 y como producto secundario la Na_3DPPS_3 (Fig. I-16). Esto sugiere un mecanismo de reacción distinto al de las sulfonaciones realizadas en ausencia de SO_3 libre.

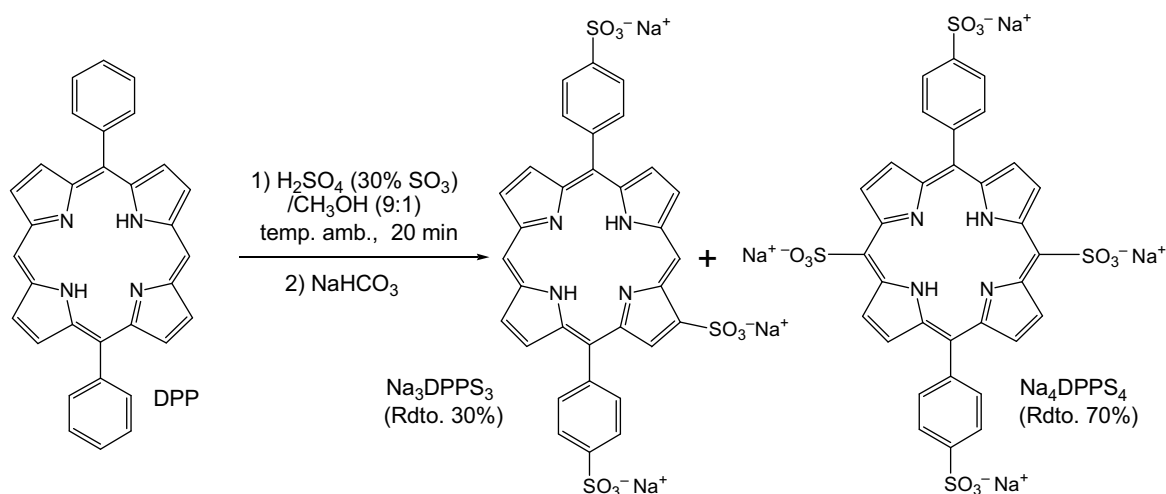


Fig. I-16 Obtención de la Na_4DPPS_4 por sulfonación con H_2SO_4 fumante al 30%.⁴⁹

I.1.5. Objetivos

Uno de los objetivos de este trabajo es el estudio del mecanismo y condiciones de reacción que conducen a la sulfonación directa de las posiciones *meso*. El interés en la preparación de porfirinas sulfonadas en las posiciones *meso* reside en el estudio de su capacidad para dar procesos de autoensamblaje en comparación con los compuestos de la serie homóloga de las porfirinas 4-sulfonatofenil sustituidas. Esta comparación nos ofrecería una mayor comprensión de la influencia de la distribución de los sustituyentes del macrociclo porfirínico en el proceso de homoasociación de estas porfirinas anfifílicas solubles en agua, cuyo estudio constituye el objetivo principal de esta tesis doctoral.

I.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I.2.1. Obtención de porfina

Para la obtención de la porfina se siguió el método de Neya⁸ a partir de la *meso*-tetraquis(*tert*-butil)porfirina (TTBP), la cual se obtuvo con un rendimiento del 15% siguiendo el procedimiento descrito por Smith,³⁷ que optimiza el método general de Lindsey.^{25,34}

Para obtener la porfina, partimos de 180 mg de TTBP y seguimos el procedimiento descrito por Neya.⁸ Añadimos 16 mL de una mezcla de H₂SO₄:1-butanol (1:1) al matraz con la TTBP y calentamos con agitación durante 15 min a 90°C. Añadimos CHCl₃ y MeOH y realizamos varias extracciones con una solución acuosa de NaHCO₃. Lavamos con MeOH el crudo orgánico por centrifugación y finalmente realizamos dos columnas sucesivas de sílica-gel utilizando CHCl₃ como eluyente. Se obtuvo una mezcla de porfina y mono-*meso*-*tert*-butilporfirina (MTBP), con la porfina como producto secundario (Fig. I-17). Este último producto de reacción no reportado por Neya presenta un espectro UV-Vis prácticamente igual que el de la porfina pero es claramente detectado y diferenciado por RMN-¹H.

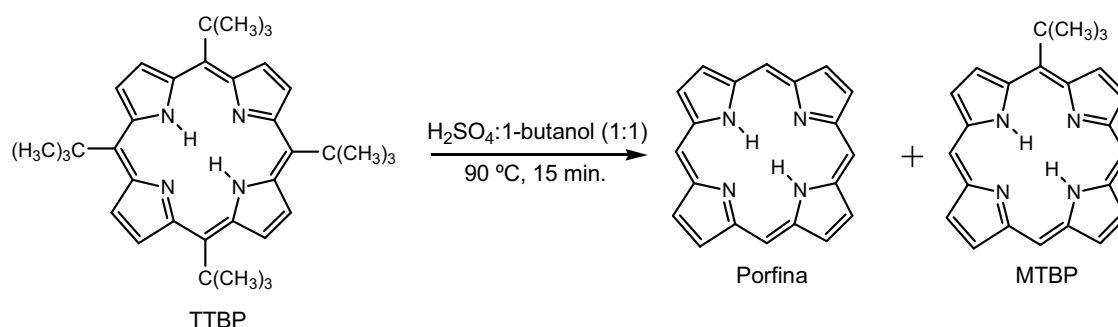


Fig. I-17 Reacción de descomposición de la TTBP en las condiciones detalladas por Neya.⁸

La mezcla porfina/mono-*meso*-*tert*-butilporfirina presentó el siguiente espectro RMN-¹H (Fig. I-18):

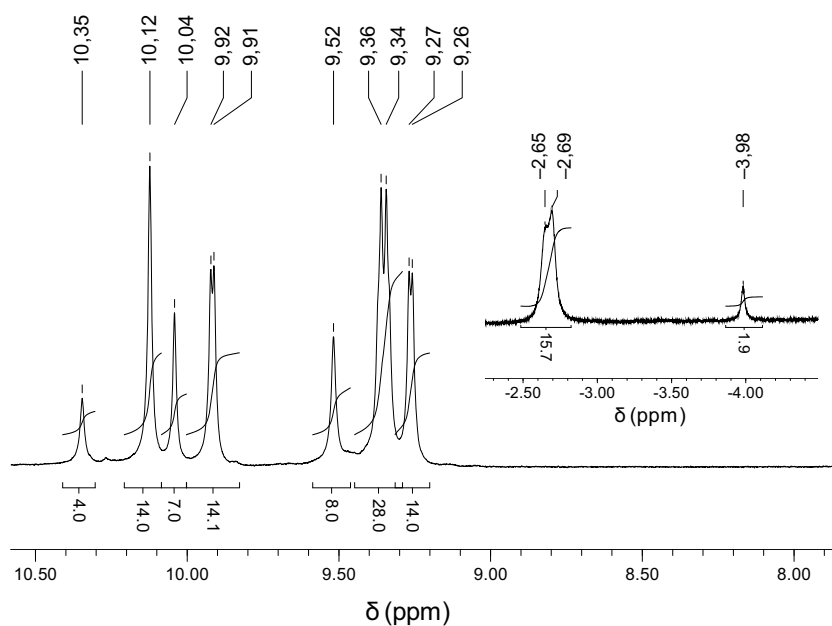


Fig. I-18 Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz) de la mezcla de porfina y MTBP en CDCl_3 a 25°C .

La porfina presenta los siguientes picos: 10,35 (s., 4H, *meso*); 9,52 (s., 8H, β -pirrólicos); -3,98 (s., b. a., 2H, NH) y la mono-*meso-tert*-butilporfirina: 10,12 (s., 2H, *meso*); 10,04 (s., 1H, *meso*); 9,36 y 9,34 (2 d., 4H, β -pirrólicos); 9,91 y 9,26 (2 d., 4H, β -pirrólicos); -2,65 y -2,69 (2 s., b.a., 2H, NH). A partir de la integración de las señales obtenidas para los H_{meso} y los $\text{H}_{\beta\text{-pirrólicos}}$ de las respectivas porfirinas se comprobó que en las condiciones de la reacción descrita por Neya se obtiene una proporción de porfina y MTBP de aproximadamente 1:7.

Por lo tanto este método constituye una síntesis más eficiente de MTBP que de porfina, tal como también corroboran los recientes estudios de Kús⁵⁰ sobre la reacción de Neya. Este contratiempo nos ha llevado a seguir trabajando sobre esta reacción para optimizar la síntesis de porfina. No obstante pruebas sobre la sulfonación de porfina en las condiciones experimentales optimizadas para la sulfonación de DPP indican la formación de varios productos sulfonados aún no identificados debido a su difícil separación, pero que confirman por $\text{RMN-}^1\text{H}$ la sulfonación en *meso*.

I.2.2. Obtención de Na₄DPPS₄

Siguiendo el método sintético propuesto en nuestro grupo para la síntesis de Na₄DPPS₄⁴⁹ no hemos llegado a obtener este compuesto puro. Según el gradiente utilizado en la cromatografía HPLC, el mismo producto de reacción presenta un solo pico (Fig I-19A) o varios (Fig. I-19B). Esto indica la presencia de productos tetrasulfonados isoméricos, por ejemplo en las posibles posiciones: *meso*, *p*-fenílicas, *m*-fenílicas o β-pirrólicas. Por lo tanto fue necesario mejorar la regioselectividad en la sulfonación de esta porfirina.

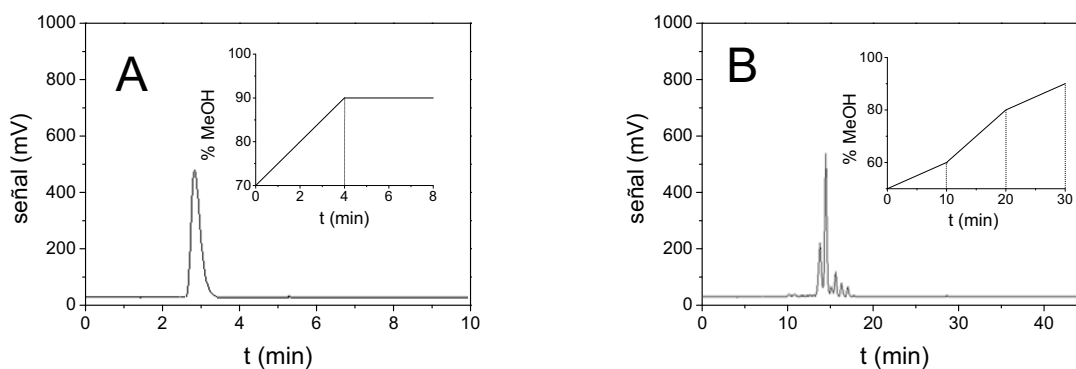


Fig. I-19 Cromatogramas obtenidos por cromatografía HPLC del producto de síntesis de la Na₄DPPS₄ analizado siguiendo diferentes métodos.

En la obtención de la Na₄DPPS₄ a partir de la DPP se utiliza una mezcla de H₂SO₄ fumante (30% SO₃)/ MeOH 9:1. La sulfonación en *meso* podría estar determinada por la presencia de metanol, que afectaría a la agregación de la porfirina o a la generación de una especie sulfonante distinta a la que se forma en el caso de la sulfonación con sulfúrico concentrado. Por ello se realizaron algunas pruebas sobre la reacción de la DPP variando la proporción de los dos componentes de la mezcla de sulfonación y con otras especies sulfonantes.

I.2.2.1. Pruebas sobre la reacción de la 5,15-difenilporfirina (DPP) con el complejo Piridina·SO₃ (Py·SO₃)

Se utilizó el complejo Py·SO₃ para la sulfonación de la 5,15-difenilporfirina (DPP).⁵¹ En este caso trabajamos con una relación molar de DPP:Py·SO₃ 1:6 y se

utilizó piridina o CH_2Cl_2 como solventes. Tras parar la reacción con NaHCO_3 , se realizó una extracción de la DPP sin reaccionar, se filtró la fase acuosa y la mezcla se analizó por HPLC. Observamos en los cromatogramas que no tuvo lugar la sulfonación y el espectro de ^1H -RMN del residuo obtenido llevado a sequedad mostró que la DPP no había sufrido cambio ninguno.

En este caso también se probó la adición de H_2SO_4 conc., llevando además el sistema a reflujo para forzar las condiciones de reacción, pero no se pudo observar ningún tipo de cambio de la DPP. La adición de un exceso de H_2SO_4 conc. sólo condujo a la precipitación de sulfato de piridinio.

I.2.2.2. Pruebas sobre la reacción de la 5,15-difenilporfirina (DPP) con la mezcla H_2SO_4 (SO_3 30%)/MeOH 1:1

En la primera obtención de Na_4DPPS_4 descrita en la parte experimental se utilizaba esta misma mezcla de sulfonación: $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{SO}_3$ 30%)/MeOH, pero en proporción de 9:1. Seguimos el mismo procedimiento pero aumentando la proporción de MeOH (1:1) para ver si se conseguía maximizar el efecto *meso*-director de la sulfonación, se observó por HPLC que no se produjo sulfonación alguna sobre el producto de partida, y la DPP se recuperó por extracción con CH_2Cl_2 .

I.2.2.3. Reacción de la 5,15-difenilporfirina (DPP) con la mezcla H_2SO_4 (SO_3 30%)/MeOH 8:2

En este caso, volvimos a seguir el mismo procedimiento de obtención de la Na_4DPPS_4 pero con una mezcla de sulfonación $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{SO}_3$ 30%)/MeOH 8:2 y realizamos un seguimiento de la reacción de 0 a 100 min separando pequeñas partes alícuotas a intervalos de 20 min. El análisis por HPLC de la fase acuosa filtrada previamente, una vez parada la reacción con NaHCO_3 sat. y realizadas las respectivas extracciones con CH_2Cl_2 de la posible DPP sin reaccionar, nos indicó que se había producido la sulfonación de la DPP. El cromatograma realizado a los 20 min del inicio de la reacción y a los 100 min (cuando paramos la reacción),

presentan el mismo aspecto y la misma relación de picos, mostrando que prácticamente los productos mayoritarios son trisulfonados y que el rendimiento de Na₄DPPS₄ (detectado por HPLC) es de aproximadamente un 10%.

I.2.2.4. Reacción de la 5,15-difenilporfirina (DPP) con SO₃

La manipulación del SO₃ en su forma sólida presenta varias dificultades debido a su fuerte carácter oxidante y a la formación de vapores de H₂SO₄ en contacto con la humedad del aire. Para facilitar el trabajo se optó por solubilizar el SO₃ preparando una solución de CH₂Cl₂:SO₃ 19:1.

Se realizaron varias pruebas a pequeña escala, partiendo aproximadamente de 5 mg de DPP. Las pruebas se realizaron utilizando CH₂Cl₂ como disolvente y para sulfonar utilizamos la mezcla de CH₂Cl₂:SO₃ 19:1 variando la proporción DPP:SO₃ y la temperatura de adición del agente sulfonante (-20, 0 y 10°C). Las mejores condiciones se obtuvieron con una relación ~ 1:40 de DPP:SO₃ realizando la reacción a 0°C durante 1 h en atmósfera de Ar (rendimiento del 60%). Los resultados, no obstante, mostraron poca reproducibilidad al igual que se había observado para las reacciones de sulfonación de DPP con H₂SO₄ conc.⁵²

La reacción en las mismas condiciones anteriores pero a mayor escala, partiendo de 50,2 mg de DPP condujo a la obtención de 20 mg de Na₄DPPS₄ (Rdto.= 21%). Esta disminución con respecto al rendimiento detectado por HPLC es consecuencia de la descomposición del producto inicial mayoritario durante el proceso de separación cromatográfica. A pesar de que este procedimiento también muestra poca reproducibilidad, mejora la regioselectividad en la obtención de la Na₄DPPS₄ en comparación al método de sulfonación con la mezcla de H₂SO₄ fumante (30% SO₃)/ MeOH 9:1.

I.2.3. Mecanismo de sulfonación vía SO₃

El conjunto de los resultados anteriores indica que la sulfonación en *meso* se produce cuando la especie sulfonante es SO₃ libre entendiendo como SO₃ libre la

molécula de SO_3 no solvatada por moléculas de H_2SO_4 . Creemos que no existen datos previos que atribuyan mecanismos de sulfonación distintos para el ácido sulfúrico concentrado y el SO_3 libre. Por ello y a falta de más resultados experimentales discutimos a continuación las posibles razones de estas diferencias.

Existen numerosas publicaciones sobre el mecanismo de sulfonación de compuestos aromáticos (S_{EAr}) con H_2SO_4 de distintas concentraciones y con ácido sulfúrico fumante (conteniendo excesos de SO_3) pero la identidad de las especies reactivas aún no ha sido establecida con certeza. Los trabajos más significativos corresponden a Cerfontain y colaboradores los cuales han mostrado que la naturaleza de la especie electrófila atacante varía según el medio sulfonante.⁵³

En soluciones acuosas de H_2SO_4 , a concentraciones por debajo del 80-85%, se cree que la especie atacante es H_3SO_4^+ o la combinación de H_2SO_4 y H_3O^+ y que a concentraciones mayores es $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, o sea la combinación de H_2SO_4 y SO_3 . Evidencias experimentales han mostrado cómo la velocidad de la reacción de sulfonación en soluciones diluidas y concentradas de H_2SO_4 depende de la actividad de H_3SO_4^+ y $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ respectivamente. Por ejemplo la sulfonación de tolueno con estas dos soluciones condujo a proporciones diferentes de productos *orto/para* mostrando una mayor selectividad en el caso de utilizar H_2SO_4 a concentraciones por debajo del 80-85%. Aunque existen algunas diferencias entre las especies sulfonantes el mecanismo propuesto^{54,55} es muy parecido para los dos electrófilos (Fig. I-20).

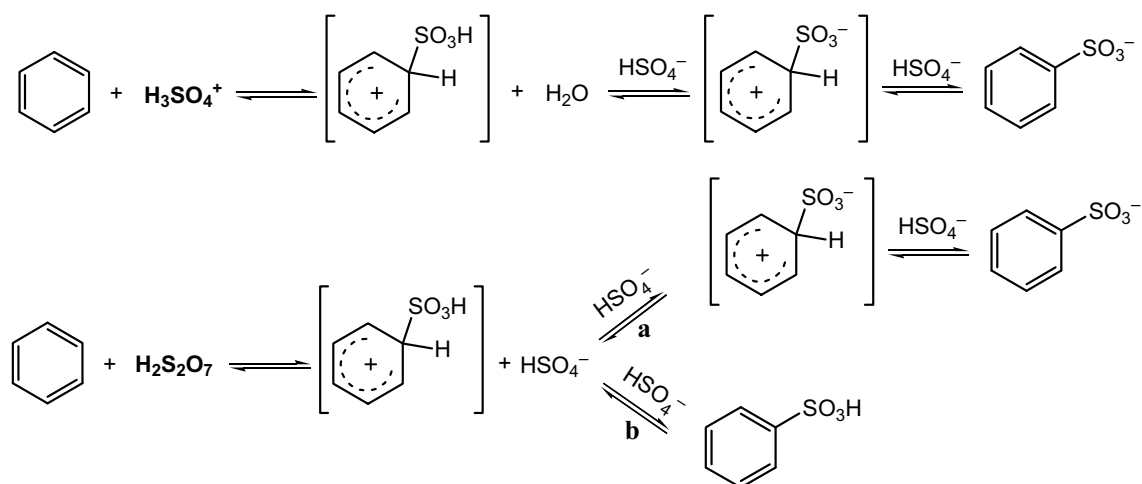


Fig. I-20 Mecanismos de la sulfonación con soluciones acuosas de H_2SO_4 .⁵⁵

En el caso del $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, la ruta **a** generalmente es la dominante pero a concentraciones de H_2SO_4 muy altas ($> 96\%$) la ruta **b** es la más importante (Fig. I-20).

En sulfúrico fumante hasta una densidad específica de $1,909 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ se cree que el electrófilo es $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7^+$ ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ protonado) y $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ ($\text{H}_2\text{SO}_4 + 3 \text{SO}_3$) para valores más grandes de la densidad específica. Estas conclusiones se extrajeron de estudios que mostraban cómo la velocidad de sulfonación era proporcional a la concentración de la correspondiente especie.^{56,57} Cuando el electrófilo es $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7^+$ el mecanismo propuesto es el mostrado en la Fig. I-20 (siguiendo la ruta **b**) mientras que con $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ ha sido propuesto el mecanismo indicado en la Fig. I-21:

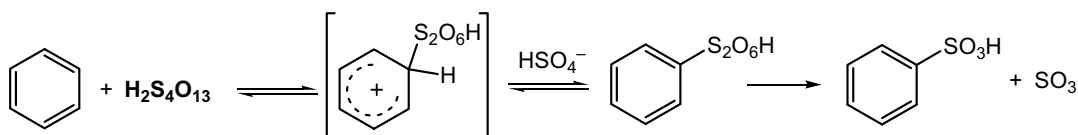


Fig. I-21 Mecanismo de la sulfonación con H_2SO_4 fumante con una elevada proporción de SO_3 (densidad superior a $1,909 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$).⁵⁶

Finalmente, cuando se utiliza SO_3 puro el electrófilo es propiamente el SO_3 , que cuando está libre es la más reactiva de todas las especies sulfonantes.^{58,59} Estudios cinéticos previos de la sulfonación de un areno con SO_3 en un solvente aprótico han confirmado que el mecanismo no va a través de una simple inserción electrofílica en dos pasos como hemos visto para el H_2SO_4 conc. y fumante sino que en la fase de desprotonación del enlace C-H sigue un proceso más complejo (Fig. I-22).⁶⁰

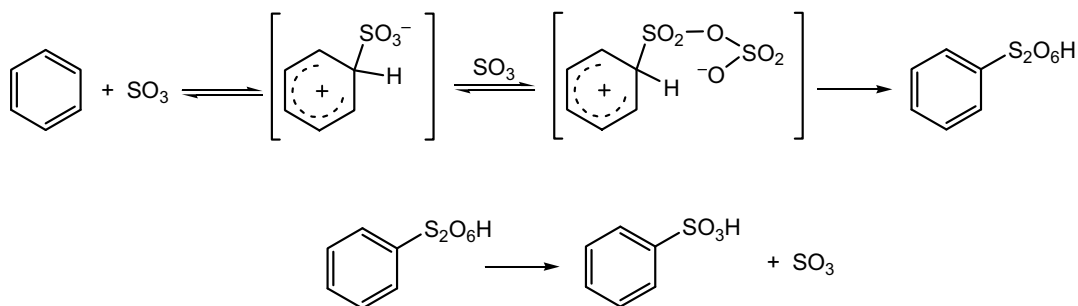


Fig. I-22 Mecanismo de la sulfonación con SO_3 .⁶⁰

En nuestro caso los resultados experimentales indican que la sulfonación en *meso* de la DPP únicamente tiene lugar en presencia de SO₃ libre. Al utilizar H₂SO₄ conc. (96%) únicamente se obtienen productos sulfonados en las posiciones *p*-fenílicas y β-pirrólicas o sea que la especie sulfonante para las posiciones *meso* no es ninguna de las especies de SO₃ complejadas con ácido sulfúrico.

El mecanismo de sulfonación con H₂SO₄ conc. (96%) corresponde, como hemos visto, al de una *S_EAr* en la que el electrófilo es H₂S₂O₇ (o una combinación de H₂SO₄ y SO₃) (Fig. I-20). El mecanismo de la sustitución *S_EAr* implica un cambio en la hibridación del átomo de C de *sp*² a *sp*³ y de nuevo a *sp*² lo cual representa un estado de transición/intermedio más susceptible a efectos de impedimento estérico que el producto inicial. En el caso de la sulfonación el electrófilo es relativamente grande, lo cual determina que la sulfonación aromática sea sensible a estos efectos de impedimento estérico. Esto explicaría que al sulfonar la DPP con H₂SO₄ conc. no aparezca ningún producto *meso*-sulfonado a pesar de que las posiciones *meso* son muy reactivas a electrófilos (por ejemplo D⁺), ni se produzca la sulfonación de las posiciones β-pirrólicas adyacentes a posiciones *meso* sustituidas por grupos fenilo, o que en el caso de las porfirinas alquilsustituidas en las posiciones β-pirrólicas tampoco se produzca sulfonación en *meso*.

En el caso de la sulfonación donde el electrófilo es SO₃ y no una de sus especies hidratadas, el mecanismo propuesto por Cerfontain⁶⁰ para la sulfonación implica también un cambio de hibridación del átomo de carbono del sustrato aromático de *sp*² a *sp*³ y de nuevo a *sp*². Este mecanismo en el caso de la sulfonación de las posiciones *meso* de la DPP con SO₃ también estaría desfavorecido por razones de impedimento estérico. No obstante, la obtención de la Na₄DP₄ al utilizar SO₃ como agente sulfonante sugiere que esta reacción sigue un mecanismo alternativo que minimiza los problemas estéricos y de tensión del ciclo y permite la introducción del grupo sulfonato en las posiciones *meso*. Un mecanismo que explicaría los resultados encontrados sería uno similar al descrito

en el caso de nitraciones de sistemas aromáticos muy activados, que transcurre por transferencia electrónica interna y es característico de las porfirinas.

La nitración aromática también es un clásico ejemplo de $S_{E}Ar$, que tiene lugar mediante la formación de intermediarios carbocatiónicos, pero estas reacciones pueden también proceder a través de una transferencia monoeléctrica del compuesto aromático a la especie atacante, seguida del acoplamiento de los radicales resultantes.^{61,62} De hecho para la nitración de compuestos aromáticos más reactivos que el tolueno, con NO_2^+ , está aceptado que este mecanismo de transferencia electrónica acostumbra a ser el más corriente.⁶¹

En el caso concreto de las porfirinas este mecanismo está favorecido gracias a la estabilidad del catión radical porfirínico. Según todos los modelos teóricos del sistema π , la posición *meso* de la porfirina es donde está la densidad de probabilidad mayor del sistema π y en consecuencia la mayor carga positiva del catión radical. Por ejemplo la Fig. I-23 muestra la alta densidad de probabilidad de las posiciones *meso* en el HOMO.

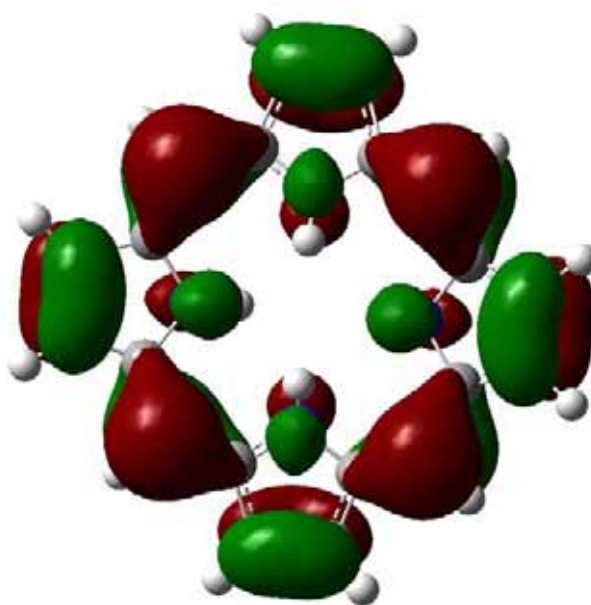


Fig. I-23 Distribución de la probabilidad del HOMO en la porfirina [calculado mediante Gaussian 3.0 (Basis G-311G)].⁶³

Smith y Barnett⁶⁴ reportaron la *meso*-nitración del octaetilporfirinato de magnesio [Mg(II)OEP], en MeOH, con una primera adición de I₂ y posterior reacción con NaNO₂. En el mecanismo propuesto en una primera etapa se produce una transferencia monoelectrónica, el I₂ oxida la porfirina formándose el π -catión radical porfirínico, que sufre el ataque del nucleófilo (Nu⁻ = NO₂⁻) para dar un radical. Posteriores pérdidas de otro e⁻ y de un protón dan la correspondiente metaloporfirina *meso*-sustituida al igual que en la sulfonación mediante SO₃ libre (Fig. I-24):

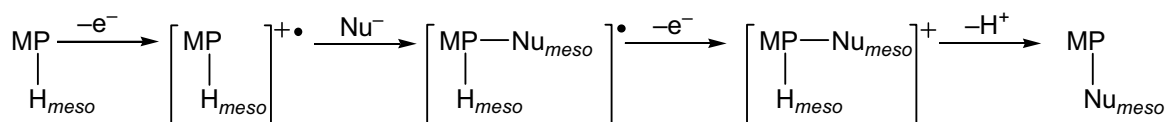


Fig. I-24 Mecanismo propuesto por Smith y colaboradores para la nitración de metaloporfirinas.⁶⁴

Dolphin y Johnson⁶⁵ cuestionaron el mecanismo propuesto por Smith y Barnett para la reacción de nitración del octaetilporfirinato de magnesio, Mg(II)OEP. Realizaron otras pruebas de nitración de esta metaloporfirina con un equivalente de NO₂ en CH₂Cl₂, obteniendo evidencias espectroscópicas que indicaron que el NO₂ oxidaba la porfirina formándose el catión radical porfirínico [Mg(II)OEP]⁺. Tras 4 adiciones sucesivas de 1 eq de NO₂ se obtuvo el producto de nitración de las cuatro posiciones *meso* libres de la porfirina metalada. En cada una de las nitraciones sucesivas el mecanismo propuesto (Fig. I-25) consiste en la oxidación monoelectrónica de la porfirina y el acoplamiento del catión radical porfirínico con NO₂, radical libre de por sí, para formar el catión isoporfirínico, formándose luego la *meso*-nitroporfirina tras la pérdida del H⁺. El catión isoporfirínico no se detecta indicando que la desprotonación en *meso* es un proceso rápido.

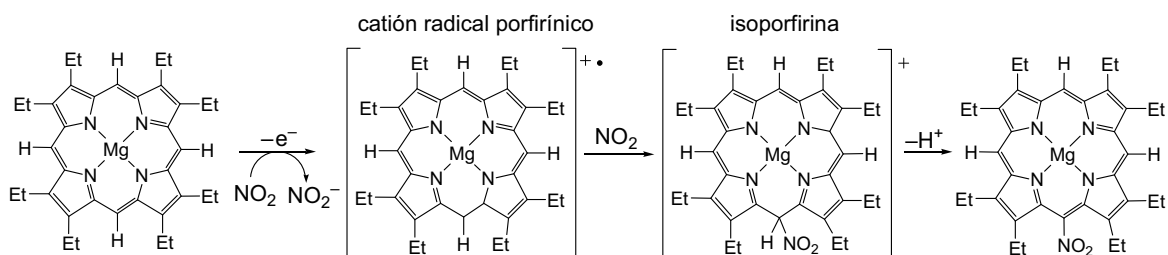


Fig. I-25 Mecanismo propuesto por Dolphin y Johnson para la nitración de Mg(II)OEP con NO_2 .⁶⁵

Por cada grupo nitro introducido en las posiciones *meso* se incrementa el potencial de oxidación requerido para generar el siguiente catión radical lo que permite controlar la extensión de la nitración simplemente variando la concentración de NO_2 . A la vista de estos resultados el mecanismo de la reacción de Smith y Barnett debe tener lugar a través de la oxidación del NO_2^- a NO_2 , mediante el I_2 , seguida de la reacción del NO_2 con la Mg(II)OEP.

Arnold y colaboradores estudiaron la nitración de la DPP. Mediante reacción con I_2 y posterior adición de AgNO_2 obtuvieron la 5,15-dinitro-10,20-difenilporfirina, o sea la introducción de grupos nitro en las posiciones *meso* libres de impedimento estérico.⁶⁶ La posibilidad de agregación del π -catión radical antes de interactuar con la especie atacante posiblemente puede tener un papel importante en el mecanismo de nitración.⁶⁷ A pesar de una cierta disparidad de opiniones en cuanto al mecanismo global, la nitración de porfirinas vía una transferencia monoeléctronica inicial con la consiguiente formación del catión radical porfirínico está ampliamente aceptada.⁶⁸

Obsérvese que podría proponerse un mecanismo alternativo para el caso de la sulfonación con SO_3 libre, manteniendo la hibridación sp^2 del C en *meso*, lo cual justificaría la desaparición de los efectos de impedimento estérico en el intermedio de reacción. En la reacción de porfirinas con SO_3 , el mecanismo de sulfonación de

las posiciones *meso* libres podría transcurrir a través de un mecanismo similar al de nitración descrito anteriormente. En una primera etapa tendría lugar una transferencia electrónica entre la porfirina y el SO_3 resultando en el anión radical de SO_3 y el catión radical porfirínico (Fig. I-26a) de manera similar al mecanismo de nitración sobre sustratos muy nucleófilos, ricos en e^- y por lo tanto fácilmente oxidables. Posteriormente proponemos una variación respecto de los mecanismos de nitración aceptados, tras la formación del catión radical porfirínico tendría lugar la transferencia del H en *meso* (Fig. I-26b) seguida del colapso de las dos especies de capa abierta (Fig. I-26c). En este mecanismo la hibridación del C_{meso} sería siempre sp^2 con lo cual se minimizarían las tensiones de anillo y los efectos de impedimento estérico. Mecanismos basados en el colapso electrónico de especies radicalarias están aceptados para varias reacciones que transcurren a través de cationes radicales de tipo π de compuestos aromáticos con nucleófilos.^{61,69,70}

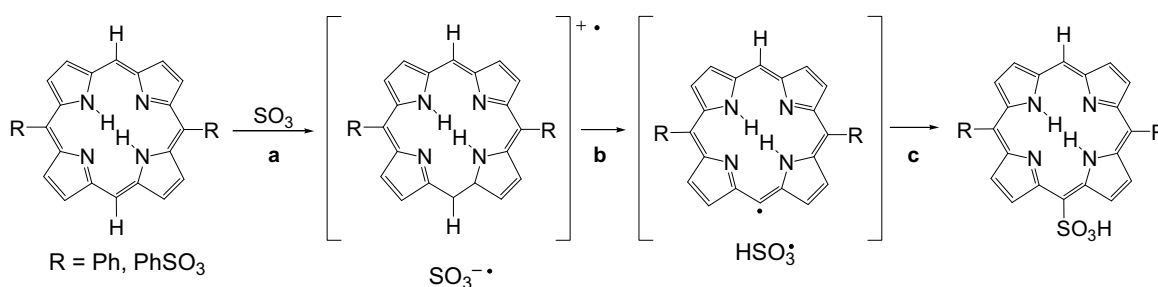


Fig. I-26 Mecanismo de sulfonación propuesto para las posiciones *meso* libres de porfirinas como por ejemplo la DPP o la $\text{Na}_2\text{DPPS}_{2A}$.

En resumen, nuestra propuesta se basa en que las porfirinas en su forma de base-libre con SO_3 darían por transferencia electrónica el catión radical del porfirinoide, el cual por transferencia del protón en *meso* al anión radical SO_3^- y el colapso de los dos radicales libres proporcionaría la porfirina sulfonada en la posición *meso*.

I.3. SUMARIO DEL CAPÍTULO I

Se ha conseguido obtener la Na_4DPPS_4 con una mayor regioselectividad que la descrita anteriormente⁴⁹ mediante la reacción de la DPP con una mezcla de $\text{SO}_3:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 19:1. La sulfonación de las porfirinas en *meso* únicamente tiene lugar en presencia de SO_3 libre lo que sugiere un mecanismo alternativo al típico de la $S_{\text{E}}\text{Ar}$ en la sulfonación con H_2SO_4 conc. de estas porfirinas. Proponemos un mecanismo alternativo de sulfonación de las posiciones *meso* que justifica la ausencia de efectos de impedimento estérico al mantener la hibridación sp^2 del C_{meso} durante la sulfonación.

El interés en el estudio del mecanismo de sulfonación en *meso* nos llevó a intentar la síntesis de porfina para probar su sulfonación con SO_3 en ausencia de H_2SO_4 .

El método descrito por Neya⁸ no condujo a la porfina sino a la mono-*meso-tert*-butilporfirina (MTBP) tal como también han reportado Kús y colaboradores en 2004, simultáneamente a este estudio.⁵⁰