

SÍNTESIS DE *MESO*-TETRAFENILPORFIRINA Y SU COMPLEJACIÓN CON METALES USANDO QUÍMICA VERDE

SYNTHESIS OF *MESO*-TETRAPHENYLPORPHYRIN AND THEIR COMPLEXATION WITH METALS USING GREEN CHEMISTRY

Sandra Rodríguez-Álvarez¹, José M. Palazón¹, Rosa L. Dorta*¹

(1) Universidad de La Laguna, Departamento de Química Orgánica, 38206 La Laguna, Tenerife - España
(e-mail: rdorta@ull.edu.es)

Recibido: 12/11/2018 - Evaluado: 03/12/2018 - Aceptado: 26/12/2018

RESUMEN

En este trabajo se describe la preparación del ligando *meso*-tetrafenilporfirina y de tres de sus complejos metálicos, preparados por reacción con sales de Ni(II), Cu(II) y Zn(II), mediante procedimientos sintéticos enmarcados en la llamada "Química Verde". Los mejores resultados para la preparación del ligando se obtuvieron por reacción en fase gas de los reactivos, benzaldehído y pirrol, sin necesidad de añadir disolvente ni catalizador. En el caso de los complejos metálicos, el uso de irradiación por microondas permitió un acceso fácil y eficiente a los mismos. Los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas: UV-Vis, espectrofluorometría y resonancia magnética nuclear.

ABSTRACT

This work describes the preparation of *meso*-tetraphenylporphyrin ligand and three of its metal complexes, prepared by reaction with Ni(II), Cu(II) and Zn(II) salts by synthetic procedures framed in the so-called "Green Chemistry". The best results for the preparation of the ligand were obtained by reaction in gas phase of the reactants, benzaldehyde and pyrrole, without the need to add solvent or catalyst. In the case of metal complexes, the use of microwave irradiation allowed easy and efficient access to them. The synthesized compounds were characterized by spectroscopic techniques: UV-Vis, spectrofluorometry and nuclear magnetic resonance.

Palabras clave: porfirinas, química verde, complejos metálicos, heterociclos
Keywords: porphyrins, green chemistry, metal complexes, heterocycles

INTRODUCCIÓN

Las porfirinas son una clase importante de moléculas macrocíclicas naturales que se encuentran en los compuestos biológicos y juegan un papel muy importante en el metabolismo de los organismos vivos (Kadish *et al.*, 2003; Dolphin, 1978). Las porfirinas y sus complejos metálicos son sustancias coloreadas e inevitablemente necesarias para la vida, por lo que se describen como los "pigmentos de la vida" (Milgrom, 1997).

Las porfirinas naturales más conocidas son el grupo hemo y la clorofila (Fig. 1). El grupo hemo es un complejo de porfirina-hierro que forma parte de los sitios activos de diferentes proteínas, tales como la hemoglobina y los citocromos. La clorofila es un complejo de porfirina-magnesio, indispensable para la fotosíntesis. Es llamativo el hecho de que pequeñas variaciones en la estructura básica o en el metal que está coordinado se traduzcan en una variedad de funciones bioquímicas.

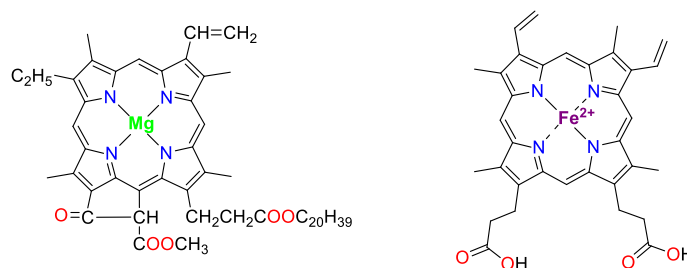


Fig. 1: Clorofila b (izquierda) y grupo hemo (derecha).

Las rutas sintéticas más comunes para la obtención de porfirinas consisten en una etapa de ciclación para construir el macrociclo todavía no oxidado (porfirinógeno), seguida por la oxidación del anillo (Fig. 2).

a) La vía más común es la síntesis de Rothmund (Rothmund, 1935; Rothmund, 1936), en la que el pirrol ataca al átomo de carbono del aldehído correspondiente bajo condiciones de catálisis ácida. Se necesita una relación equimolar de los dos reactivos para producir el porfirinógeno. La posterior oxidación con aire o con oxidantes, tales como *p*-cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), genera porfirinas con alta simetría. Posteriormente, las condiciones de reacción descritas fueron modificadas por Lindsey (Lindsey *et al.*, 1987), permitiendo la síntesis en condiciones más suaves, lo que dio acceso a la obtención de porfirinas que presentaban una mayor diversidad de grupos funcionales.

b) La denominada síntesis de Fischer (Fischer & Gleim, 1935), consiste en la autocondensación [2+2] de dos dipirrometenos **A** en, por ejemplo, ácido fórmico en ebullición (Fig. 2, **b'**). Esta aproximación solo permite la obtención de porfirinas centrosimétricamente sustituidas. El uso sintético de dipirrometenos **B** sensibles a ácidos no fue posible hasta que Macdonald (Arsenault *et al.*, 1960) (Fig. 2, **b''**) descubrió que los dipirrometenos α -formilados **C** experimentan fácilmente una reacción de condensación [2+2] con unidades de pirrol sin sustituyentes en α con un grupo carboxilo en ambas posiciones α , dando buenos rendimientos, pero con las mismas restricciones de simetría que en la ruta de Fischer.

c) Macdonald amplió su enfoque a la estrategia denominada [3+1], que permite la funcionalización selectiva de una unidad de pirrol, lo que se consigue mediante la preparación previa de un bloque tripirrólico **D** que, generalmente, lleva dos sustituyentes de ácido carboxílico en sus posiciones α y que, posteriormente, es condensado con un precursor monopirrólico diformilado en α .

En lo referente a la preparación de metaloporfirinas, el método más común consiste en hacer reaccionar la porfirina correspondiente con la sal del metal en dimetilformamida (DMF) a reflujo por un tiempo prolongado (Adler *et al.*, 1970). El inconveniente general que presenta este método, similar al utilizado en la síntesis de

porfirinas por las condiciones empleadas, es el bajo rendimiento obtenido en las reacciones, lo que justifica la búsqueda de estrategias sintéticas mejoradas (Sun *et al.*, 2011; Ladomenou *et al.*, 2016).

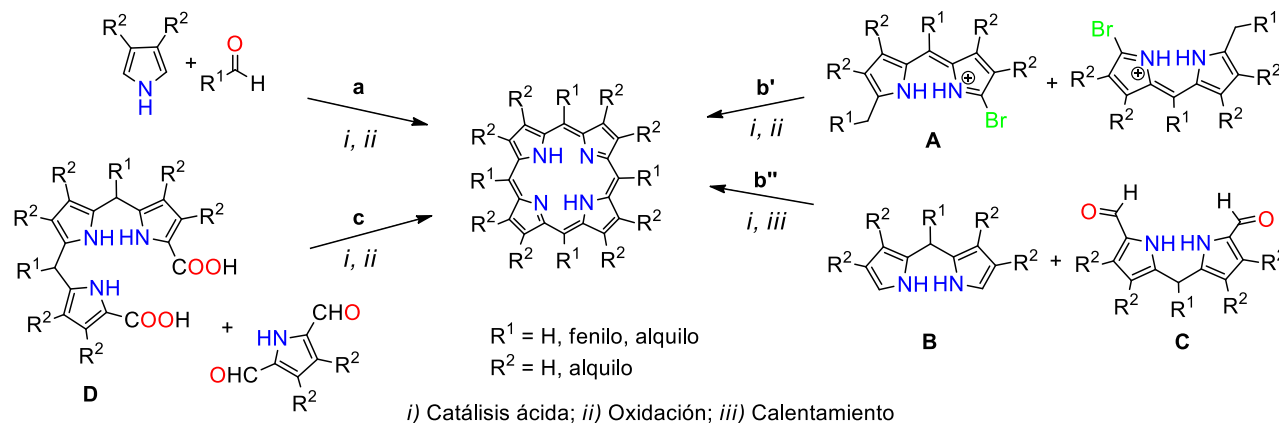


Fig. 2: Estrategias diferentes para la síntesis de la porfirina: (a) Síntesis de Rothemund, (b') Síntesis de Fischer, (b'') Síntesis de Macdonald [2+2] y (c) Síntesis de Macdonald [3+1].

En la actualidad, el interés hacia el estudio de derivados porfirínicos sigue en auge, debido a su uso como potenciales agentes citotóxicos (Kurniawan *et al.*, 2018) o como emergentes organocatalizadores y sensores (Kielmann & Senge, 2018).

El propósito de este trabajo es la preparación de *meso*-tetrafenilporfirina y sus complejos con Zn(II), Cu(II) y Ni(II) aplicando el concepto de química sostenible o química verde (Anastas & Warner, 1998) y, de esta forma, evitar o minimizar el uso de disolventes orgánicos, catalizadores ácidos o la necesidad de emplear grandes cantidades de energía para llevar a cabo este tipo de reacciones. Para este último caso en concreto, nos planteamos realizar las reacciones con asistencia de radiación microondas, que ha resultado ser un método muy rápido, económico, eficaz y respetuoso con el medio ambiente (Kingston & Haswell, 1997; Liu *et al.*, 2004; Jain *et al.*, 2005).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo en un aparato Bruker Avance 500 MHz utilizando como disolvente CDCl₃. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros de Ultravioleta-Visible fueron realizados en un espectrómetro Jasco V-560, empleando celdas de cuarzo de 1 cm de ancho y como disolvente DMF de grado espectroscópico, en el rango de 700 a 300 nm. Las medidas se realizaron en condiciones de alta dilución (< 0,02 mg/mL) con absorbancias inferiores al 2 %, con el fin de cumplir la ley de Beer-Lambert.

Los espectros de fluorescencia se realizaron en un espectrofluorímetro Varian, modelo Cary Eclipse, con cubetas de fluorescencia de 1 cm de paso de luz. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi B-540, que alcanza una temperatura máxima de 350 °C, y están sin corregir.

Las reacciones con asistencia de radiación microondas se llevaron a cabo en un microondas doméstico, Whirlpool Jet 1000W.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron realizadas sobre cromatofolios de gel de sílice, de 200 μ m de espesor y 25 μ m de tamaño de partícula, con indicador de fluorescencia a 254 nm, de la casa Fluka. La detección sobre las placas de los productos con buenos cromóforos se realizó con luz ultravioleta a 254 nm. Las cromatografías en columna se realizaron empleando gel de sílice de tamaño de poro de 60 Å de la casa Fluka.

Las columnas fueron preparadas en húmedo (mezclando gel de sílice con el eluyente, introduciendo la mezcla en la columna y compactándola mediante una bomba de presión) o en seco (introduciendo gel de sílice en la columna y pasando posteriormente el eluyente para ir compactándola con ayuda de una bomba de presión). Se emplearon como eluyentes mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo y *n*-hexano/CH₂Cl₂, en distintas proporciones. Los disolventes utilizados se purificaron y secaron bajo atmósfera inerte siguiendo los procedimientos descritos en la literatura (Perrin & Armarego, 1996). Así, DMF, metanol, ácido propanóico y diclorometano fueron secados sobre hidruro cálcico y almacenados sobre tamiz molecular de 3 o 4 Å.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen detalladamente los procesos seguidos para la síntesis del ligando *meso*-tetrafenilporfirina, sus complejos de Ni(II), Cu(II) y Zn(II) y la caracterización de los mismos.

Síntesis del ligando: meso-tetrafenilporfirina (H₂TPP)

En primer lugar, se llevó a cabo la preparación de *meso*-tetrafenilporfirina (H₂TPP) mediante el método de Adler (Adler *et al.*, 1964; Adler *et al.*, 1967), que consiste básicamente en calentar a reflujo pirrol y benzaldehído con ácido propiónico durante 30 minutos (Fig. 3). Una vez la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se filtró y el sólido obtenido se lavó con metanol frío. Se obtuvo el compuesto **1** con un rendimiento del 5 % (ver Tabla 1, entrada 1).

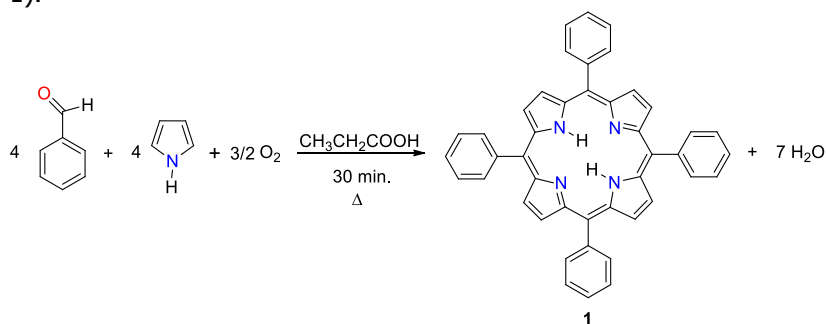


Fig. 3: Síntesis de *meso*-tetrafenilporfirina por el método de Adler.

El mecanismo de la reacción de ciclación, propuesto por Adler (Adler *et al.*, 1964) y posteriormente investigado por Lindsey (Lindsey *et al.*, 1988), implica la adición nucleofílica del pirrol sobre el benzaldehído, cuya electrofilia se incrementa mediante catálisis ácida. La pérdida de una molécula de agua genera un carbocatión, el cual es atacado nucleofílicamente por los electrones de otro anillo pirrólico. Estos pasos se van repitiendo hasta que finalmente se forma un macrociclo no conjugado, cuya oxidación en presencia de O₂ genera una conjugación completa del anillo de la porfirina (Fig. 4).

Síntesis asistida por microondas

Se realizaron varias pruebas mediante el método de irradiación por microondas (Fig. 5). En primer lugar, benzaldehído y pirrol se introdujeron en un tubo reactor cerrado, sometándose la mezcla a irradiación con microondas (1000 W), en distintas condiciones: a) sin catalizador y b) añadiendo gel de sílice como catalizador. Tras realizar un seguimiento por CCF, se observó que no se había obtenido el ligando en ninguno de los casos, lo cual podía atribuirse a la ausencia de oxígeno en el método (ver Tabla 1, entradas 2 y 3). Por lo tanto, se probaron otros procedimientos en los que hubiera presente oxígeno en la reacción. Para ello, se sustituyó el tubo reactor por un Erlenmeyer tapado con un vidrio de reloj y se probó de nuevo el método b) indicado anteriormente. Pese a la presencia de O₂, la CCF realizada reveló que en esta ocasión tampoco se formaba el ligando H₂TPP (Tabla 1, entrada 4).

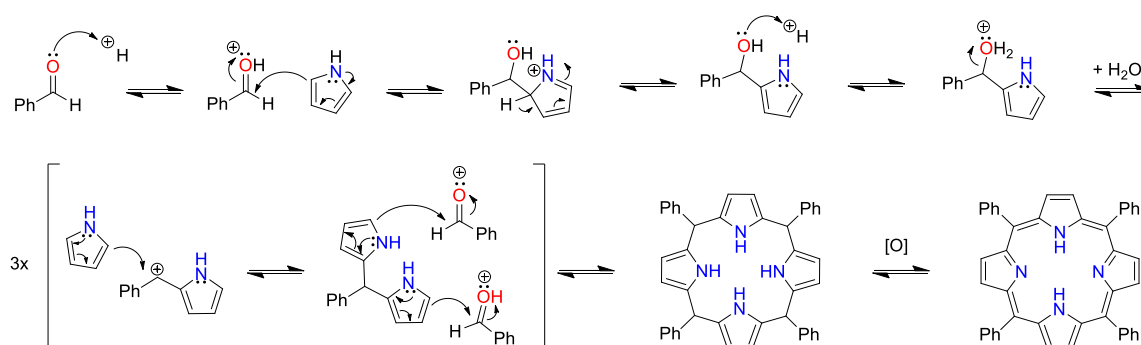


Fig. 4: Mecanismo de reacción de la formación de *meso*-tetraferriporfirina.

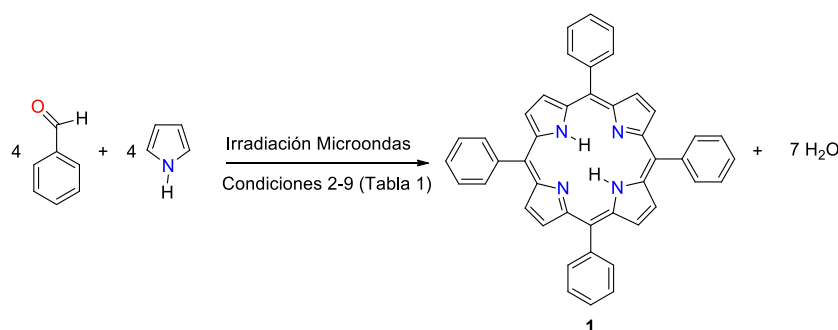


Fig. 5: Esquema general de la reacción de formación por irradiación por microondas de *meso*-tetraferriporfirina.

Dado que en las condiciones descritas anteriormente no se obtenía el ligando, se ensayaron otros catalizadores que fueran capaces de producir la porfirina de estudio en presencia de O₂: gel de sílice activada con ácido propiónico, montmorillonita y tamiz molecular de 4 Å (ver Tabla 1, entradas 5-7). En ninguno de estos casos se observó mediante CCF la formación del compuesto **1**. Tras comprobar que ninguno de los catalizadores había funcionado para obtener el ligando H₂TPP, se utilizaron las condiciones propuestas en el método de Adler descrito anteriormente, pero esta vez irradiando con microondas (Tabla 1, entrada 8). En este experimento se obtuvo el compuesto **1**, aunque en un rendimiento inferior al 1 %.

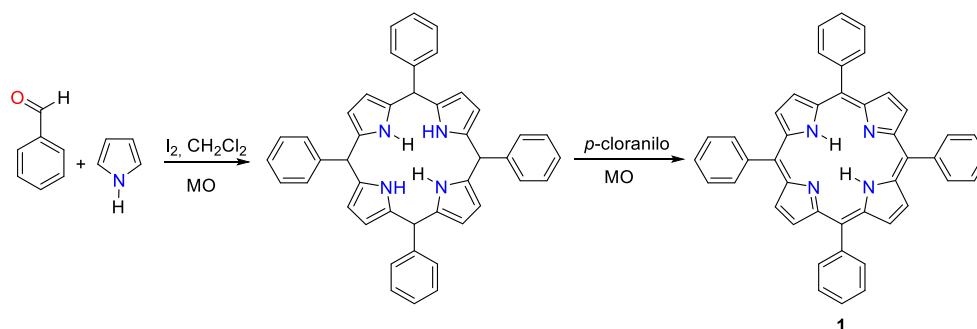


Fig. 6: Síntesis en dos pasos de *meso*-tetraferriporfirina por el método de Zerrouki.

En este punto, se decidió reproducir un método en dos pasos, conocido como el método de Zerrouki (Lucas *et al.*, 2008), con el que los autores lograban la preparación de *meso*-tetraferriporfirina con rendimientos del 27-30 % (Fig. 6). Sin embargo, mediante esta aproximación en nuestro caso solo se logró el producto con un 2 % de rendimiento (Tabla 1, entrada 9).

Síntesis en fase gas

A la vista de los resultados descritos, se decidió llevar a cabo la síntesis mezclando los reactivos en fase gas, que se realizó de la siguiente manera: se coloca un matraz cerrado mediante un septum en un baño de arena y se calienta hasta 200 °C, momento en el que se introduce el benzaldehído. Después de unos minutos, en los que el aldehído pasa a estar en fase vapor, se inyecta lentamente el pirrol y se deja reaccionar la mezcla durante 15 minutos, obteniéndose el compuesto **1** con un rendimiento del 18 %.

Por tanto, este procedimiento es el mejor de todos los ensayados porque, además de cumplir los principios de la química verde, generó el mejor rendimiento de H₂TPP en un tiempo de reacción menor que el método convencional (ver Tabla 1, entrada 10).

Tabla 1: Resumen de las metodologías utilizadas para la síntesis del ligando H₂TPP.

Entrada	Método	Catalizador	O ₂	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)
1	Térmico	Ác. Propiónico	Si	30	5
2	MO ^a	-	No	10	-
3	MO	SiO ₂	No	5	-
4	MO	SiO ₂	Si	10	-
5	MO	SiO ₂ + Ác. Propiónico	Si	10	-
6	MO	Montmorillonita	Si	10	-
7	MO	TM ^b	Si	10	-
8	MO	Ác. Propiónico	Si	5	0,7
9	MO	Yodo	Si	2	2
10	Fase vapor	-	No	15	18

^a MO = irradiación microondas

^b TM = tamiz molecular 4 Å

El hecho de que no se observe la formación del producto en las entradas 2-7 de la Tabla 1, se puede atribuir a la existencia de una dependencia de la reacción hacia una catálisis ácida determinada. En los casos en que la catálisis empleada fue la que había permitido obtener el producto final en ensayos previos (entradas 8-9) y, sin embargo, el rendimiento fue muy bajo, se plantea la posibilidad que con la irradiación con microondas no se alcance la energía de activación necesaria para que la reacción de ciclación tenga lugar. Esta energía de activación se estaría adquiriendo cuando la reacción se realiza en fase vapor, sin necesidad de catalizador ni disolvente.

Síntesis de complejos metalotetrafenilporfirinas (MTPP)

Un gran número de metales pueden ser insertados en el centro del macrociclo porfirínico formando las metaloporfirinas, que juegan importantes papeles en muchos procesos bioquímicos. Este trabajo se ha centrado en sintetizar los complejos de los siguientes metales: níquel, cobre y zinc (d⁸, d⁹ y d¹⁰). A continuación, se muestran los resultados obtenidos en los procedimientos empleados.

Método tradicional (MT)

La síntesis de metalotetrafenilporfirinas por procedimientos clásicos (Collman *et al.*, 1994; Mashiko *et al.*, 1987) se realiza calentando por vía térmica una mezcla de DMF, H₂TPP y un exceso de la sal del metal correspondiente, en un balón (Fig. 7). En estas condiciones, realizando un seguimiento por CCF, se observa, tras haber dejado refluir la mezcla durante 30 minutos, la desaparición del ligando y la formación del complejo. Cada metal mostró en la CCF un comportamiento distinto a la hora de complejarse con el ligando **1**.

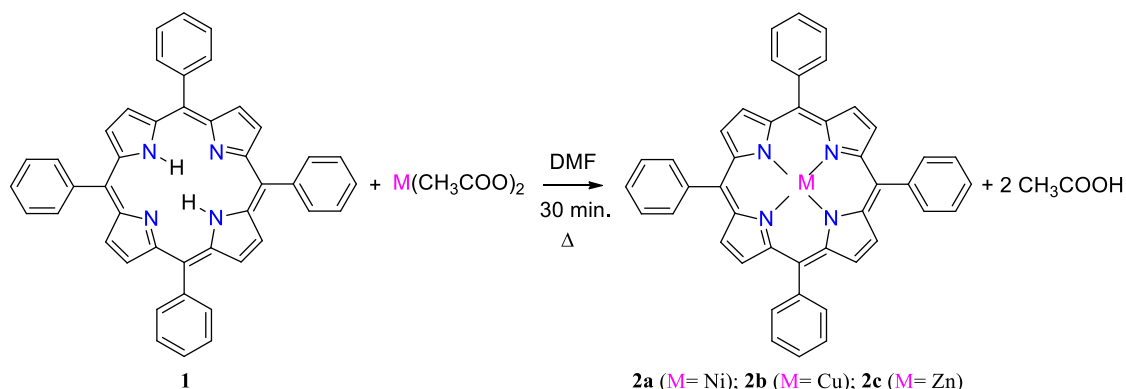


Fig. 7: Reacción de síntesis de las metalotetrafenilporfirinas por el método tradicional.

- **Níquel:** Dio lugar al complejo **2a**, cuya polaridad en placa cromatográfica de gel de sílice coincide con la del ligando, por lo que la comprobación de la formación del compuesto se realizó observando el cambio de color del ligando púrpura al complejo rosa.
- **Cobre:** En este caso se observó que el complejo formado es de color rojo. Además, el compuesto **2b** presentaba un factor de retención (*R_f*) inferior en CCF de gel de sílice al del ligando de partida.
- **Zinc:** El compuesto **2c** es de color violeta y, al igual que **2b**, presenta mayor polaridad que la del ligando en CCF de gel de sílice.

La observación a simple vista, tanto de los *R_f* en CCF, como de las características cromáticas, permite el seguimiento de las reacciones de formación de cada uno de los complejos **2a**, **2b** y **2c**. Una vez sintetizados los complejos, estos se purificaron por cromatografía en columna y se cuantificaron los rendimientos obtenidos, que fueron del 1, 20 y 70 %, respectivamente (ver Tabla 2, entradas 1-3). Estos resultados mostraron que el método descrito resulta ser más eficaz para unos complejos que para otros, como pone de manifiesto la gran diferencia de rendimientos entre los complejos formados.

Método con irradiación microondas (MO)

Con el objetivo de comprobar que los resultados obtenidos por la metodología tradicional eran mejorables en términos de rendimiento, así como disponer de un método de obtención de los complejos sostenible, se procedió a ensayar la irradiación por microondas.

Tabla 2: Resumen de las metodologías utilizadas para la síntesis de los complejos MTPP.

Entrada	Metal	Tiempo MT (min)	Tiempo MO (min)	Rendimiento MT (%)	Rendimiento MO (%)
1	Ni	60	12	1	13 ^a 17 ^b
2	Cu	60	8	20	79 ^a 82 ^b
3	Zn	30	6	70	82 ^a 88 ^b

^a La purificación del complejo se realizó mediante cromatografía en columna.

^b Aislamiento del producto mediante filtración a vacío y lavado con agua fría.

Para ello, los reactivos se introdujeron en un tubo reactor y se irradiaron en el microondas junto con un vaso con hielo, lo que favorece la repartición de la radiación microondas distribuyéndola entre los dos materiales evitando el sobrecalentamiento de la reacción. Se irradió durante periodos de dos minutos entre los que se renovaba el hielo. Al realizar un seguimiento por CCF, se observó que todas las reacciones de complejación se

completaban en unos pocos minutos (6-12 min), lo cual acortaba considerablemente el tiempo de reacción necesario cuando la reacción se hacía mediante reflujo (MT) (ver Tabla 2). Además, los rendimientos se mejoraron en los casos ensayados de manera notable, principalmente en la obtención de los complejos de Cu y Ni. Así, se logró pasar de un 20 % a un 79-82 %, en el caso del CuTPP, y de un 1 % a un 13-17 %, en el caso del NiTPP, respectivamente.

Los resultados obtenidos por este método más sostenible fueron, por tanto, mejores que los obtenidos en el MT, siendo de destacar el hecho que se puedan alcanzar altos rendimientos en la síntesis de este tipo de compuestos con el uso de un simple microondas doméstico.

Caracterización de meso-tetrafenilporfirina y metalotetrafenilporfirinas

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Mediante resonancia magnética de protón (RMN- ^1H), se caracterizaron el ligando y cada uno de los complejos. Las señales de los protones en cada espectro no son iguales en todas las moléculas. Se tomará como referencia el espectro del ligando H_2TPP para comentar las diferencias entre los espectros de cada compuesto (Fig. 8).

A simple vista, llama mucho la atención la situación de una señal en el campo negativo del espectro (-2,8 ppm). La detección de protones en esa zona es muy poco habitual en la química orgánica, ya que la mayoría de las señales de los protones de las moléculas se encuentran en un intervalo de 0 a 12 ppm. Esta singularidad en el desplazamiento químico de RMN- ^1H se debe a los protones internos del anillo unidos al nitrógeno (**H**) como se puede ver en la Fig. 8. El efecto anisotrópico del anillo de porfirina es el causante del apantallamiento que sufren estos protones, desplazando esta señal a campos negativos. Por otro lado, este efecto también produce un ligero desapantallamiento en las señales de los protones β de los CH pirrólicos que aparecen a 8,86 ppm y las señales que aparecen entre 7,60-8,38 ppm del resto de protones pertenecientes al fenilo (**H**, **H** y **H**). Los protones β pertenecientes al pirrol son, en principio, no equivalentes. Sin embargo, debido al rápido movimiento (dentro de la escala de tiempos de RMN) que ocurre a temperatura ambiente, las señales de los protones β se promedian y sólo se observa un singlete.

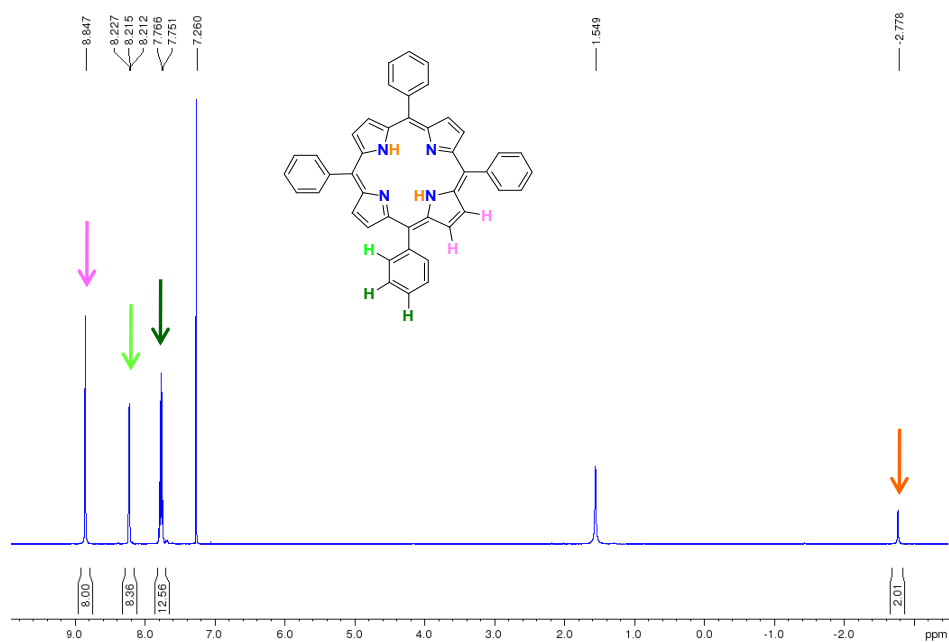


Fig. 8: Espectro RMN- ^1H del ligando H_2TPP .

Una vez caracterizado el ligando H₂TPP se procedió a realizar el análisis comparativo con los complejos sintetizados. Se observa que la señal de los protones (H) situada en campo negativo desaparece en los espectros de los complejos MTPP. Esto se debe a que esos protones han sido sustituidos por un metal (**2a**, **2b** y **2c**). Con respecto a las demás señales, estas varían según el tipo de complejo, tal y como se observa en la Fig. 9:

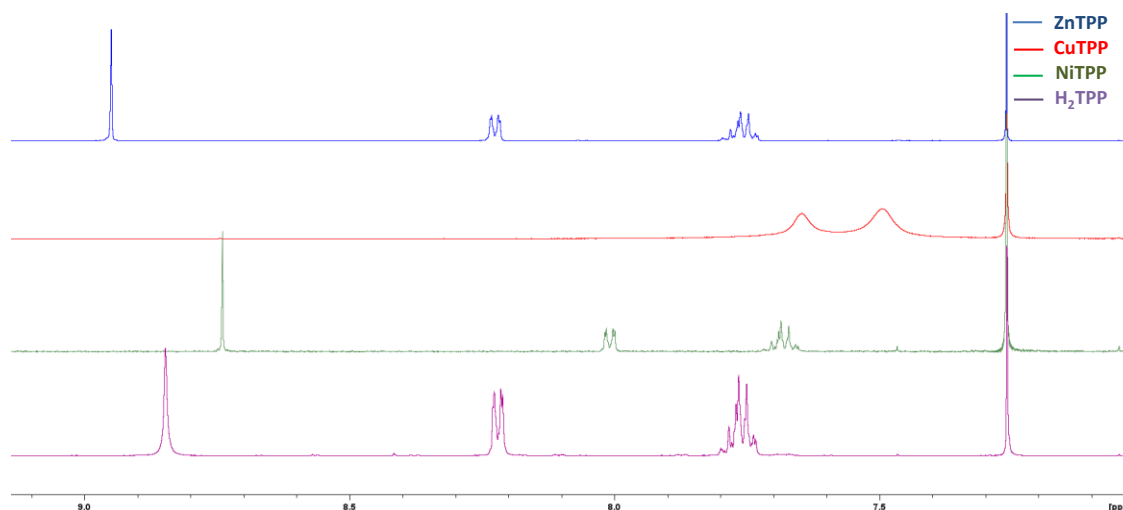


Fig. 9: Comparación de espectros RMN-¹H de los protones pirrólicos (H) y los protones de los fenilos (H y H) de todos los compuestos porfirínicos del estudio.

- **NiTPP:** Al introducir el níquel para formar el complejo, se observa que las señales obtenidas en el espectro de RMN-¹H de los protones aromáticos sufren menor desapantallamiento (H, H y H). Se concluye, por lo tanto, que la formación de este complejo disminuye el efecto anisotrópico observado en el ligando H₂TPP.
- **CuTPP:** La adición de este metal al ligando provoca bastantes cambios en el espectro de resonancia. No solo desaparecen los protones que están dentro del anillo, sino que además no se visualiza la señal de los protones β pirrólicos (H). La inserción del cobre provoca que los protones pirrólicos no se relajen bien, dando lugar a una señal tan ancha que ni siquiera puede visualizarse en el espectro. Sin embargo, aunque las señales de los grupos fenilos se encuentran solapadas, se pueden identificar los protones *orto* a 7,65 ppm y los *meta* y *para* a 7,50 ppm (Godziela *et al.*, 1986).
- **ZnTPP:** El espectro del complejo de zinc fue el más parecido al del ligando, ya que únicamente varió la señal de los protones β pirrólicos (H), que están más desapantallados.

Por otra parte, los espectros de RMN-¹³C de las moléculas porfirínicas sintetizadas son semejantes. Por ello, se describe únicamente la comparación entre los espectros del ligando y del complejo de zinc.

La asignación de carbonos se realizó mediante un espectro bidimensional HSQC. Para los compuestos H₂TPP y ZnTPP se observaron siete señales: tres correspondientes a los carbonos *orto*, *meta* y *para* del grupo fenilo, una al carbono *meso* (b), otra señal del carbono α (c) y una última señal del carbono β (d), ambas del anillo de pirrol (Fig. 10).

Espectroscopía UV- Vis

El color, así como su intensidad, de las porfirinas deriva de los sistemas altamente conjugados de electrones π. Estos compuestos tienen un espectro UV-Visible muy característico, ya que consta de dos regiones distintas: en el ultravioleta cercano y en la región visible. Las variaciones en el espectro de absorción UV-Vis de las porfirinas se deben a los cambios producidos en la conjugación y en la simetría de estos macrociclos. En el presente

trabajo se toma como referencia el espectro de absorción del ligando H₂TPP (Fig. 11) y se realiza un análisis cualitativo en el que se observan las modificaciones producidas en el espectro al introducir distintos metales en el ligando. Se emplearon concentraciones iguales para todos los productos, usando como disolvente dimetilformamida (DMF).

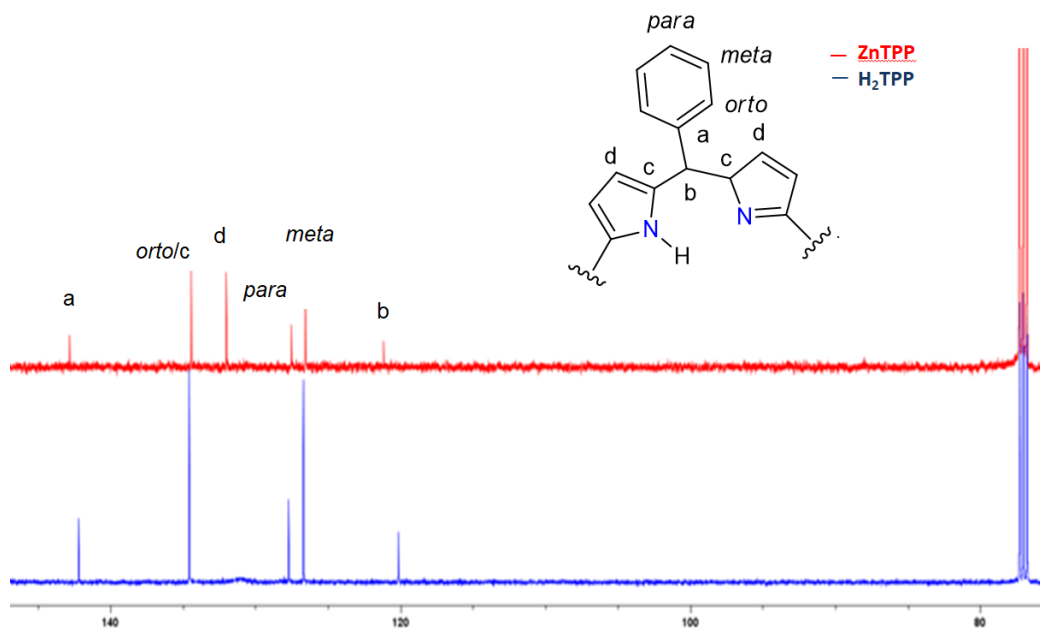


Fig. 10: Comparación de espectros RMN-¹³C del ligando H₂TPP y del complejo Zn-porfirina (ZnTPP).

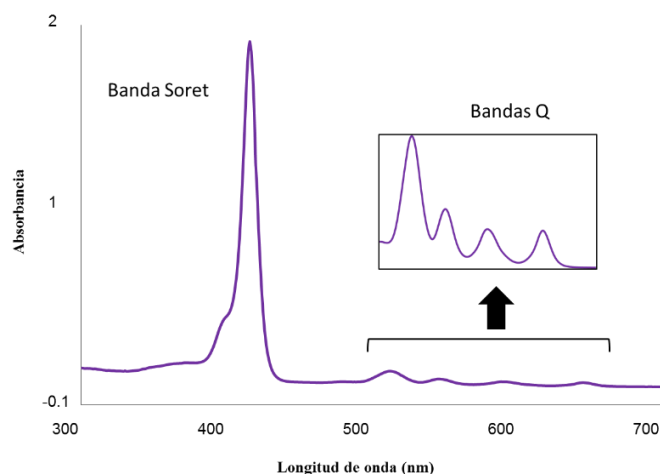


Fig. 11: Espectro de absorción UV-Visible del ligando H₂TPP en DMF.

Como se puede observar en la Fig. 11, en el espectro de absorción se distinguen dos tipos de regiones: la banda Soret y las bandas Q. Las porfirinas constan de orbitales fundamentales (π) y orbitales excitados (π^*). La primera banda implica la transición del estado fundamental al segundo estado excitado y su rango de absorción se encuentra entre 380 y 500 nm. La segunda región consiste en cuatro bandas Q que se deben a una transición débil del estado fundamental al primer estado excitado, y que se presentan en un rango de 500 a 680 nm. Esta última región es la que permite caracterizar el ligando H₂TPP de simetría D_{2h}, que presenta las

http://www.exeedu.com/publishing.cl/av_cienc_ing/

siguientes absorciones en UV-Visible: 416 nm (banda Soret) y 513, 547, 590 y 646 nm (bandas Q) (ver espectro en color violeta en la Fig. 12).

La inserción de un metal en el macrociclo da lugar a otra simetría diferente a la mostrada en la porfirina en forma de base libre, lo que se traduce en una simplificación de las bandas Q del espectro de absorción. A continuación, en la Fig. 12 se pueden ver las diferencias en las bandas Q de los complejos sintetizados en el espectro UV-Vis.

- *NiTPP*: En el caso del complejo de níquel la banda Soret aparece a 413 nm y solo se observa una banda Q a 525 nm (ver espectro en color verde en la Fig. 12).
- *CuTPP*: Para el cobre la banda Soret se encuentra a 414 nm y, asimismo, existe una única banda Q a 538 nm (ver espectro en color rojo en la Fig. 12).
- *ZnTPP*: El complejo de zinc fue el único compuesto en el que se observaron en el espectro de absorción, aparte de la banda Soret a 424 nm, dos bandas Q a 557 y 598 nm (ver espectro en color azul en la Fig. 12).

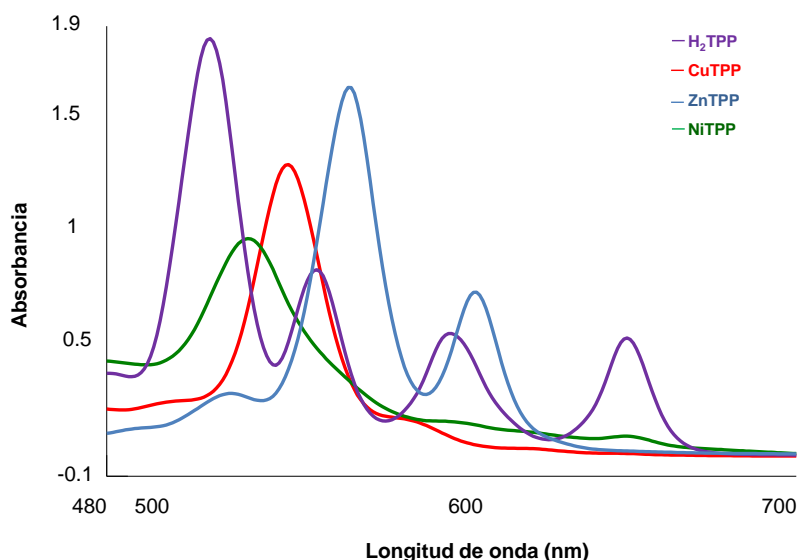


Fig. 12: Bandas Q de los espectros de absorción UV-Visible H_2TPP y $MTTPP$ en DMF.

De estos resultados se puede destacar que, mientras la simetría de las porfirinas en forma de base libre es D_{2h} debido a los dos átomos de hidrógeno localizados en los nitrógenos pirrólicos diagonales, en las metaloporfirinas, al carecer de estos dos protones, se alcanza una simetría mayor (D_{4h}) (Dolphin, 1978). Esto se debe a que, dependiendo del tamaño, carga y multiplicidad de spin, los iones metálicos pueden encajarse dentro del centro del sistema plano del anillo tetrapirrólico, formando una metaloporfirina *regular* (Fig. 13). En este caso, todos los metales que se han usado para la síntesis del complejo encajan en el ligando, por lo que son de tipo *regular*.

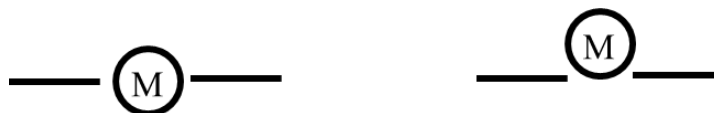


Fig. 13: Diferentes posibilidades de complejación del metal con el sistema porfirínico dependiendo del tamaño del ion metálico.

Se puede concluir que la reducción del número de bandas Q con respecto al ligando permite caracterizar los complejos de los distintos metales, mostrando cada uno de ellos un espectro de absorción característico. La

diferencia de absorción entre la *meso*-tetrafenilporfirina y las metalotetrafenilporfirinas se podía prever desde un principio mediante la observación de las disoluciones de cada compuesto, ya que la de cada complejo mostraba un color diferente al del ligando H₂TPP.

Espectroscopía de Fluorescencia

Tras haber realizado la caracterización de los compuestos por espectroscopía UV-Visible descrita, se procedió a realizar un estudio de la fluorescencia de estos macrociclos.

Una de las características que se observó en el caso del ligando H₂TPP, al hacer el seguimiento de su síntesis por CCF, es que emitía fluorescencia. Posteriormente, cuando se empezaron a sintetizar los complejos con los distintos metales, se observó que la inserción del níquel y el cobre inhibía la fluorescencia observada en el ligando. Sin embargo, en la complejación con el zinc no ocurría lo mismo, ya que este sí mostraba fluorescencia (Fig. 14).



Fig. 14: Fluorescencia emitida por una disolución de H₂TPP (izquierda) y de ZnTPP (derecha) en DMF.

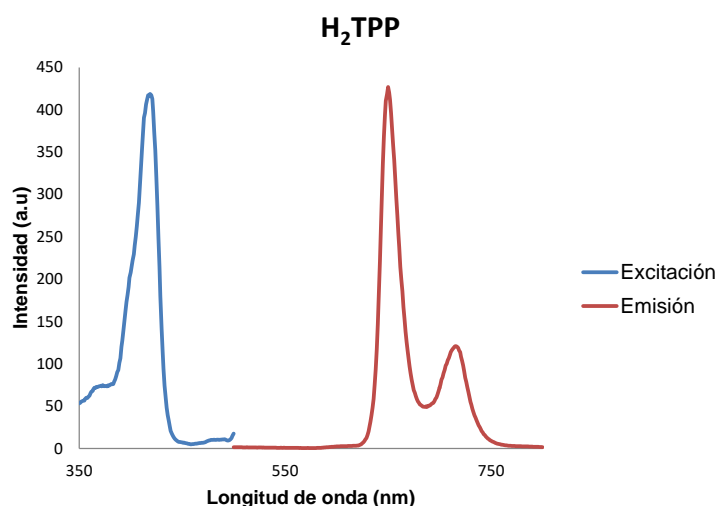


Fig. 15: Espectro de excitación (azul) y espectro de emisión del ligando H₂TPP en DMF.

Se tomaron como referencia las longitudes de onda de las bandas Soret presentes en el espectro de absorción para poder realizar el espectro de emisión. Ambos compuestos muestran dos máximos de fluorescencia en la región roja del espectro. En el caso de la *meso*-tetrafenilporfirina, el primer máximo aparece a 650 nm y el segundo, a 720 nm (Fig. 15). Por otro lado, la metaloporfirina ZnTPP presentaba en su espectro de emisión un primer máximo a 607 nm y un segundo máximo a 661 nm (Fig. 16). Como se puede observar, la formación del

complejo de zinc desplaza la señal de emisión a longitudes de onda más cortas con respecto al espectro del ligando (efecto hipsocrómico).

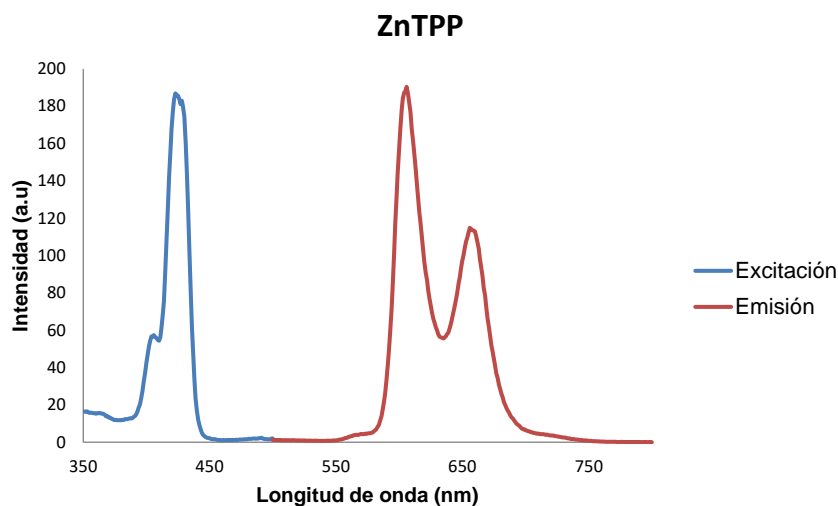


Fig. 16: Espectro de excitación (azul) y espectro de emisión del ligando ZnTPP en DMF.

Se concluye que estos resultados en los espectros de emisión se deben a la diferente habilidad de los nitrógenos pirrólicos en donar electrones antes y después de la complejación con el metal.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo la preparación de *meso*-tetrafenilporfirina (ligando) y sus complejos con Zn(II), Cu(II) y Ni(II) pudo llevarse a cabo mediante métodos más sostenibles que los convencionales.

En el caso del ligando libre, el método más conveniente resulta el ser el de fase gas. En este método "one pot" no se hace uso ni de disolvente, ni de catalizador y se emplea como agente oxidante el oxígeno atmosférico. Adicionalmente, no solamente permite reducir de forma importante el tiempo de reacción frente al método tradicional, sino que supone una mejora considerable en el rendimiento de formación de *meso*-tetrafenilporfirina.

Para la obtención de las metaloporfirinas, la utilización de un simple microondas doméstico permite su formación con buenos rendimientos, en tiempos cortos de reacción y con una gran economía energética. Además, la simplicidad del método lo hace particularmente conveniente para la preparación rápida de estos complejos metálicos.

Asimismo, el aislamiento y purificación de los compuestos preparados fue posible mediante cromatografía en columna o mediante una simple filtración a vacío y posterior lavado de los sólidos con agua fría.

Por último, su caracterización se realizó fácilmente empleando técnicas de determinación estructural, tales como RMN-H, RMN-¹³C, UV-Visible y Fluorescencia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, España) y cofinanciado por el European Regional Development Fund (ERDF) CTQ2014-56362-C2-1-P.

REFERENCIAS

- Adler, A.D., Longo, F.R. & Shergalis, W. (1964). Mechanistic investigation of porphyrin synthesis. I. Preliminary studies on meso-tetraphenylporphin *J. Am. Chem. Soc.*, *86* (15), 3145-3149.
- Adler, A.D. Longo, F.R., Finarelli, J.D., Goldmacher, J., Assour, J. & Korsakoff, L. (1967). A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.*, *32* (2), 476.
- Adler, A.D., Longo, F.R. & Kim, J. (1970). On the preparation of metalloporphyrins. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, *32*, 2443-2445.
- Anastas, P.T. & Warner, J.C. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice* (pp 30), Eds Oxford University Press: New York.
- Arsenault, G.P., Bullock, E. & MacDonald, S.F. (1960). Pyrromethanes and porphyrins therefrom. *J. Am. Chem. Soc.*, *82*, 4384-4389.
- Collman, J.P., Wagenknecht, P.S. & Hutchinson, J.E. (1994). Cofacial bis(metallo)diporphyrins as potential molecular catalysts for multielectron reductions and oxidations of small molecules. *Angew. Chem.*, *106* (15/16), 1620-1639.
- Dolphin, D. (1978). *The Porphyrins*, Eds Academic Press: New York.
- Fischer, H. & Gleim, W. (1935). Porphyrins XXXV. Synthesis of porphin. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, *521*, 157-160.
- Godziela, G.M. & Goff, H.M. (1986). Solution characterization of copper (II) and silver (II) porphyrins and the one-electron oxidation products by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, *108*, 2237-2243.
- Jain, N., Kumar, A. & Chauhan S.M.S. (2005). Synthesis of transition metal porphyrins from free-base 5,10,15,20-tetraarylporphyrins under microwave irradiation in ionic liquids. *Synthetic Communications*, *35* (9), 1223-1230.
- Kadish, K.M., Smith, K.M. & Guillard, R. (2003). *The Porphyrin Handbook* (Vol. 1-14), Eds Academic Press: San Diego.
- Kielmann, M. & Senge, M.O. (2018). Molecular engineering of free base porphyrins as ligands-The N·H···X binding motifs in tetrapyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, *57*, 2-26.
- Kingston, H.M. & Haswell, S.J. (1997). *Microwave-enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications* (pp 3-20), American Chemical Society Publication. ACS Professional Reference Book.
- Kurniawan, F., Miura, Y., Kartasasmita, R.E., Mutalib, A., Yoshioka, N. & Tjahjono, D.H. (2018). In Silico study, synthesis, and cytotoxic activities of porphyrin derivatives. *Pharmaceuticals*, *11* (1), 8/1-8/18.
- Ladomenou, K., Vasilis, N. & Charalambidis, G. (2016). "Click"-reaction: An alternative tool for new architectures of porphyrin based derivatives. *Coordination Chemistry Reviews*, *306*, 1-42.
- Lindsey, J.S., Schreiman, I.C.; Hsu, H.C.; Kearney, P.C. & Marguerettaz, A.M. (1987). Rothmund and Adler-Longo reactions: revisited synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. *J. Org. Chem.* *52*, 827-836.
- Lindsey, J.S. & Wagner, R.W. (1988). Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins. *J. Org. Chem.* *54*, 828-836.

- Liu, M.O., Tai, C., Wang, W., Chen, J., Hu, A.T. & Wei, T. (2004). Microwave-assisted synthesis and reverse saturable absorption of phthalocyanines and porphyrins. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689 (6), 1078-1084.
- Lucas, R., Vergnaud, J., Teste, K., Zerrouki, R., Sol, V. & Krausz, P. (2008). A facile and rapid iodine-catalyzed meso-tetraphenylporphyrin synthesis using microwave activation. *Tetrahedron Letters*, 49 (38), 5537-5539.
- Mashiko, T., Dolphin, D., Wilkinson, G., Gillard, R.D. & McCleverty, J.A. (1987). *Comprehensive Coordination Chemistry* (Chapter 21), Eds. Pergamon: Nueva York.
- Milgrom, L.R. (1997). *The Colours of Life. An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds* (pp 13), 2^a Ed. Oxford University Press.
- Perrin, D. & Armarego, W. (1996). *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Edition, Butterworth-Heinemann.
- Rothmund, P. (1935). Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2010-2011.
- Rothmund, P. (1936). A new porphyrin synthesis. The synthesis of porphin. *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 625-627.
- Sun, Z-C., She, Y-B., Zhou, Y., Song, X-F. & Li, K. (2011). Synthesis, characterization and spectral properties of substituted tetraphenylporphyrin iron chloride complexes. *Molecules*, 16, 2960-2970.

