



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***Síntesis de aldehídos por acoplamiento tipo Suzuki-
Miyaura y su uso para la síntesis de porfirinas meso
sustituidas con propiedades optoelectrónicas.***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICO**

PRESENTA



Damián Alexander Contreras Cadena

MÉXICO, D.F. 30 ABRIL AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: IRENE SARA AUDELO MENDEZ.**
VOCAL: **Profesor: DAVID MORALES MORALES.**
SECRETARIO: **Profesor: MARCOS MARTINEZ GARCIA.**
1er. SUPLENTE: **Profesor: SILVIA CITLALLI GAMA GONZALES.**
2° SUPLENTE: **Profesor: ITZEL GUERRERO RIOS.**

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 6-C, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA,
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA: DR. MARCOS MARTINEZ GARCIA.

SUSTENTANTE: DAMIAN ALEXANDER CONTRERAS CADENA.

Agradecimientos.

Este trabajo no hubiese sido posible sin la ayuda del Dr. Marcos Martínez García quien me brindó tiempo, conocimiento, sabiduría, paciencia y su laboratorio para cumplir mis sueños.

Agradezco a la DGAPA y al proyecto PAPIT IN107814 por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

A los sinodales Irene Sara Audelo Mendez y David Morales Morales por su ayuda en la revisión del presente trabajo.

Agradezco de corazón a Quím. María de los Ángeles Peña Gonzales y a M. en C. Elizabeth Huerta Salazar por su invaluable ayuda en el laboratorio de RMN y amabilidad.

Al Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez por su tiempo y conocimientos compartidos.

Al M. en C. Simón Hernández Ortega por su ayuda en difracción de rayos X.

A la M. en C. Carmen Márquez Alonso, a la Quím. Eréndira García Ríos y a la M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz por su ayuda en espectrometría de masas.

A Q.F.B María del Roció Patiño Maya por su ayuda en espectroscopia infrarroja.

Al Dr. Jorge Peón Peralta y a Rafael Eduardo López Arteaga por su ayuda en la adquisición de los espectros de UV-vis.

A la M. en C. Virginia Gómez Vidales por su ayuda con los experimentos de resonancia paramagnética nuclear.

Índice.

Capítulo1. Antecedes	1
1.1- Acoplamiento carbón-carbón.....	1
1.2- Organoboranos.....	4
1.2.1- Aplicaciones generales de organoboranos.....	6
1.3- Ácidos borónicos.....	9
1.3.1- Solubilidad en agua, acidez y electrofilicidad.....	10
1.4- Reacción de Suzuki-Miyaura.....	12
1.4.1- Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura.....	13
1.4.2- Factores que afectan la reacción de Suzuki-Miyaura.....	14
1.4.2.1- Reactividad de electrófilos frente al acoplamiento.....	14
1.4.2.2- Efectos de la base frente acoplamiento.....	15
1.4.2.3- Paladio.....	16
1.4.2.4- Complejos de paladio.....	17
1.4.3- Etapas de la reacción de Suzuki-Miyaura.....	18
1.4.3.1-Activación del precatalizador.....	18
1.4.3.2-Adición oxidativa.....	19
1.4.3.3-Transmetalación.....	20
1.4.3.4-Eliminación reductiva.....	21
1.5-Porfirinas.....	22
1.5.1-Porfirinas en la naturaleza.....	22
1.5.2-Síntesis de porfirinas.....	24
1.5.2.1-A partir de aldehídos.....	24
1.5.2.2-A partir de dipirrometanos.....	29
1.5.3-Propiedades generales de las porfirinas.....	30

1.5.3.1-Sistemas captadores de luz.....	32
1.5.4-Aplicaciones de las porfirinas.....	33
1.6-Luminiscencia.....	38
1.6.1-Fluorescencia y fosforescencia.....	38
1.7-Desplazamiento de Stokes.....	40
1.8-Mecanismos de transferencia de energía.....	40
1.8.1-Transferencia de energía de resonancia de Förster.....	41
1.8.2-Efecto inductivo y de resonancia.....	41
1.9-Regla de Kasha.....	42
Capítulo 2: Objetivos.....	43
Capítulo 3: Equipo y materiales utilizados.....	44
Capítulo 4: Desarrollo experimental.....	47
4.1-Síntesis de aldehídos por acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	47
4.1.1-Síntesis del <i>p</i> -fenilbenzaldehído (1).....	47
4.2-Síntesis del <i>p</i> -(<i>p</i> -hidroxifenil)benzaldehído (2).....	48
4.3-Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído (3).....	50
4.4-Síntesis del 3,5-((<i>p</i> -hidroxi)difenil)difenilbenzaldehído (4).....	51
4.5-Síntesis de porfirinas.....	52
4.5.1-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra- <i>p</i> -fenil)fenil porfirina (5).....	53
4.5.2-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((<i>p</i> -hidroxi)- <i>p</i> -fenil)fenil porfirina (6).....	54
4.5.3-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil porfirina (7).....	56
4.5.4-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((<i>p</i> -hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina(8).....	57
4.5.5-Síntesis de la 5,10,15,50-(tetra- <i>p</i> -bromofenil) porfirina (9).....	59
4.5.6-Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina (10).....	60
Capítulo 5: Análisis y discusión de resultados.....	62

5.1-Síntesis de aldehídos por acoplamiento Suzuki Miyaura.....	62
5.1.1-Síntesis del <i>p</i> -fenilbenzaldehído (1).....	62
5.1.3-Mecanismo de reacción.....	64
5.2-Síntesis del <i>p</i> -(<i>p</i> -hidroxifenil)benzaldehído (2).....	66
5.3-Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído (3).....	68
5.4-Síntesis del 3,5-((<i>p</i> -hidroxi)difenil)benzaldehído (4).....	70
5.5-Síntesis de las porfirinas.....	72
5.6-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra <i>p</i> -fenil)fenil porfirina (5).....	72
5.6.1-Mecanismo de reacción.....	73
5.7-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((<i>p</i> -hidroxi)- <i>p</i> -fenil)fenil porfirina (6).....	77
5.8-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil porfirina (7).....	78
5.9-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((<i>p</i> -hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina (8).....	80
5.10-Síntesis del compuesto 5,10,15,50-(tetra- <i>p</i> -bromofenil) porfirina (9).....	81
5.11-Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina (10).....	84
5.12-Estudios de absorción y emisión en disolución.....	85
5.12.1-Espectros UV-vis de los aldehídos (1-4).....	86
5.12.2-Espectros de emisión de los aldehídos (1-4).....	88
5.12.3-Espectros UV-vis de las porfirinas (5-8).....	90
5.12.4-Espectros de emisión de las porfirinas (5-8).....	92
5.12.5-Espectros UV-vis de las porfirinas bromadas (9 y 10).....	94
5.12.6-Espectros de emisión de las porfirinas bromadas (9 y10).....	96
5.12.7-Análisis de resultados de resonancia paramagnética nuclear de porfirinas	97
Capítulo 6: Conclusiones.....	100

Glosario de abreviaturas.

Abreviatura	Significado
1	<i>p</i> -fenilbenzaldehído
2	<i>p</i> -(<i>p</i> -hidroxifenil)benzaldehído
3	3,5-difenilbenzaldehído
4	3,5-((<i>p</i> -hidroxi)difenil)difenilbenzaldehído
5	5,10,15,20-(tetra- <i>p</i> -fenil)fenil porfirina
6	5,10,15,20-(tetra (<i>p</i> -hidroxi)- <i>p</i> -fenil)fenil porfirina
7	5,10,15,20-((tetra(3,5-difenil)fenil porfirina
8	5,10,15,20-((tetra((<i>p</i> -hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina
9	5,10,15,20-((tetra- <i>p</i> -bromofenil) porfirina
10	5,10,15,20-((tetra(3,5-dibromofenil) porfirina
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
OAc	Acetato
MeCN	Acetonitrilo
H ₂ NOSO ₃ H	Ácido sulfónico
Ar	Anillo aromático
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Bistrifenilfosfina dicloruro de paladio
H ₂ O	Agua
Ar	Argón
atm.	Atmósfera
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio

Br	Bromo
C	Carbón
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Cl	Cloro
CHCl ₃	Cloroformo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
PdCl ₂	Cloruro de paladio
Cu	Cobre
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
LDA	Diisopropilamida
HB(CH ₃) ₂	Dimetilborano
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvolt
Et ₂ O	Éter etílico
°C	Grados Celsius
X	Halogenuro
Hz	Hertz
H	Hidrógeno
OH	Hidroxi
Pd(OH) ₂	Hidróxido de paladio
Fe	Hierro
H	Horas
λ	Longitud de onda

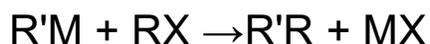
Li	Litio
L _n	Ligantes cualquiera
Mg	Magnesio
CD ₃ OD	Metanol deuterado
Me	Metilo
OMe	Metóxido
mg	Miligramos
mmol	Milimoles
nm	Nanómetros
DMA	N,N-Dimetilacetamida
Ni	Níquel
NO ₂	Nitro
CN	Nitrilo
PdO	Óxido de paladio
Pd	Paladio
ppm	Partes por millón
s	Segundos
Na	Sodio
THF	Tetrahidrofurano
OTf	Tosilato
PPh ₃	Trifenilfosfina
VO ²⁺	Vanadilo
Zn	Zinc

Capítulo 1. Antecedentes

Los biarilos sustituidos son elementos estructurales de gran importancia en química orgánica debido a su presencia en muchos productos naturales y materiales funcionales. Las numerosas estrategias de síntesis de biarilos desarrolladas presentan casi siempre como paso clave el acoplamiento entre halogenuros de arilo y diferentes reactivos organometálicos en reacciones catalizadas por metales de transición. Son de especial interés aquellos métodos que permiten el acoplamiento intermolecular entre dos arilos con diferentes sustituyentes (acoplamiento cruzado), métodos que conducen a biarilos asimétricos, procedimientos muy utilizados en la formación de estos enlaces en biarilos son los acoplamientos de Kumada, Negishi, Stille y Suzuki-Miyaura siendo el paladio el catalizador utilizado en los dos últimos casos.

1.1- Acoplamientos carbono-carbono.

Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono son una herramienta muy útil en síntesis orgánica y existe una gran diversidad de metodologías y materias primas que pueden emplearse de acuerdo a los propios requerimientos, un grupo importante de compuestos que participan en estas reacciones son los compuestos organometálicos, en el esquema 1 se describe de manera general el acoplamiento carbono-carbono entre un compuesto órgano-metálico y un electrófilo.



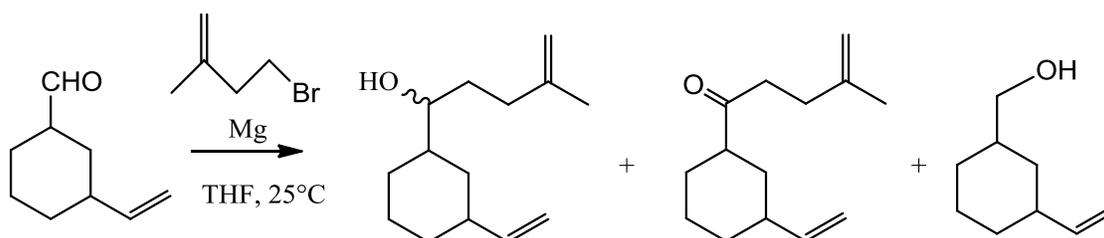
Esquema 1. Reacción de acoplamiento C-C en donde R y R' puede ser un alquilo, arilo ó fenilo, M un metal y X un grupo electroattractor.

Algunos ejemplos de reacciones de acoplamiento C-C en donde intervienen compuestos organometálicos son:

a) Reactivos de Grignard.

El reactivo de Grignard es una de los compuestos más empleados en química orgánica debido a su fácil preparación y alta reactividad frente a electrófilos, pues numerosos artículos han sido publicados desde su descubrimiento en 1900 por Víctor Grignard. Esta reacción es una metodología perfectamente bien establecida para la preparación de nuevos enlaces C-C entre compuestos carbonílicos o compuestos con grupos polares como S=O, C=S o N=O y compuestos con halógenos¹.

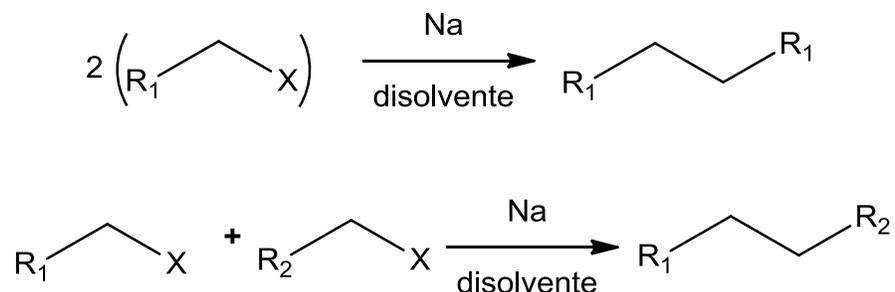
Un ejemplo de acoplamiento C-C empleando reactivos de Grignard fué la reportada por Ashby en 1967 (Esquema 2), logrando la formación de un nuevo enlace carbón-carbón entre un aldehído y un reactivo de Grignard².



Esquema 2. Acoplamiento C-C entre un aldehído y un reactivo de Grignard.

b) Reacción de Wurtz.

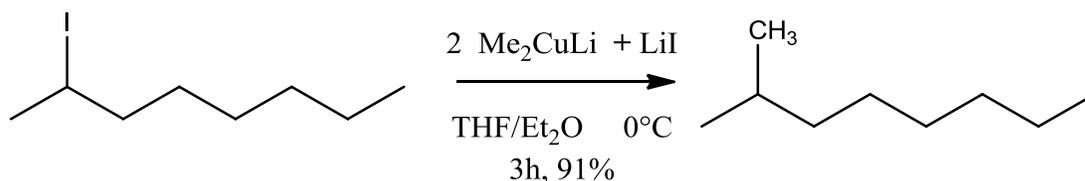
La reacción de Wurtz consiste en hacer reaccionar un halogenuro de alquilo o arilo con sodio metálico (u otro metal) obteniendo de manera muy sencilla un acoplamiento C-C (Esquema 3), esta reacción es útil en la obtención de compuestos simétricos, pues de lo contrario se obtienen mezclas de productos³.



Esquema 3. Las reacción de Wurtz permite el acoplamiento entre halogenuros de alquilo o arilo, actualmente se pueden emplear otros metales además del sodio.

c) Reactivo de Gilman o diorganocuprato de litio.

El reactivo de Gilman es un organocúprato de fórmula R_2CuLi donde R puede ser alquilo, vinilo o arilo y recibe su nombre por el químico estadounidense Henry Gilman. Los reactivos de Gilman son muy similares a los reactivos de Grignard y pueden formar enlaces C-C si reaccionan con cloruros, yoduros y bromuros de alquilo⁴ (Esquema 4).

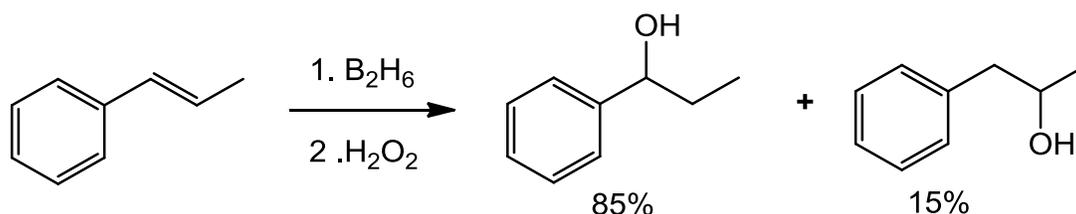


Esquema 4. Uno de los grupos R del reactivo de Gilman es intercambiado por el halógeno, formando así un nuevo enlace C-C.

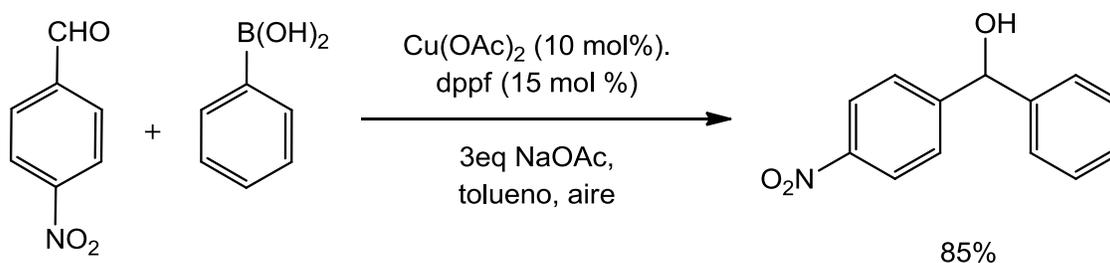
Otra de las reacciones de gran aplicación en química orgánica para el acoplamiento C-C son las que emplean organoboranos. Los organoboranos a diferencia de los otros compuestos organometálicos mencionados, suelen presentar una mayor estabilidad frente al oxígeno y la humedad, por lo que su manipulación suele ser más sencilla. Como en el presente trabajo de investigación se emplearán organoboranos, profundizaremos más sobre estos reactivos en la siguiente sección.

1.2- Organoboranos.

Los compuestos de organoboro u organoboranos son compuestos derivados del BH_3 , como los trialquilboranos. Estos compuestos son reactivos importantes en química orgánica ya que permiten muchas transformaciones, como la formación de alcoholes a partir de la hidroborcación⁵ (Esquema 5) o la formación de nuevos enlaces carbón-carbón⁶ (Esquema 6) ò carbón-heteroátomo⁷.



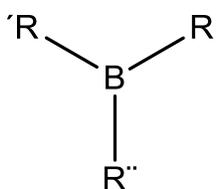
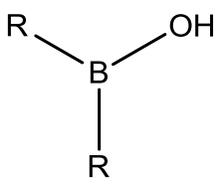
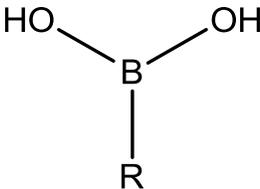
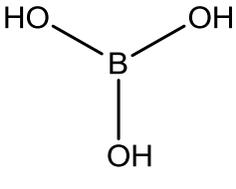
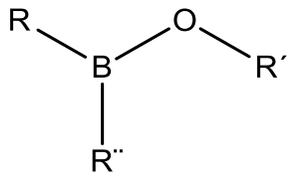
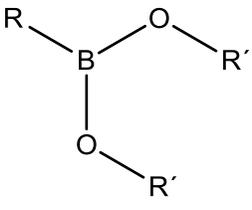
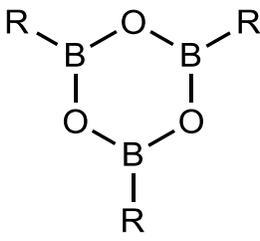
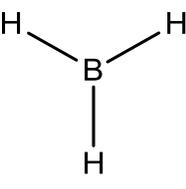
Esquema 5. Hidroborcación de un alqueno.



Esquema 6. Acoplamiento C-C entre un aldehído y un ácido borónico.

En la tabla 1 se ejemplifican los diversos tipos de organoboranos, la mayoría de ellos funcionan como intermediarios en la obtención de productos, como los trialquil boranos, los esteres y los ácidos de boro que se producen en la obtención de alcoholes.

Tabla 1. Organoboranos.

<p>Trialkil boranos BR_3:</p> 	<p>Ácidos borínicos R_2BOH</p> 
<p>Ácidos borónicos $RB(OH)_2$:</p> 	<p>Ácido bórico $B(OH)_3$:</p> 
<p>Ésteres borínicos R_2BOR:</p> 	<p>Ésteres borónicos $RB(OR')_2$:</p> 
<p>Boroxinas $R_3B_3O_3$:</p> 	<p>Borano</p> 

Su principal característica es el átomo de boro que presenta una distribución trigonal plana debido a su hibridación sp^2 y al orbital p vacío perpendicular a los tres orbitales híbridos⁹ (Figura 1), A consecuencia del orbital p vacío y la deficiencia de electrones (pues el boro posee únicamente tres electrones de

valencia que al combinarse no cumplen la regla del octeto de Lewis), los organoboranos se comportan como ácidos de Lewis capaces de coordinarse a sustancias donadoras de pares de electrones (para completar el octeto) como las fosfinas, aminas o los iones hidroxilo por mencionar algunos, la unión de estos ligandos da como resultado aductos con geometría tetraédrica y una carga negativa localizada en el átomo de boro si el ligando donador es aniónico¹⁰.

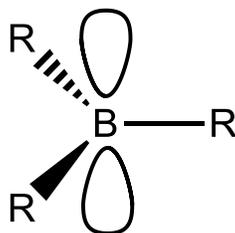


Figura 1. Distribución espacial debida a la hibridación.

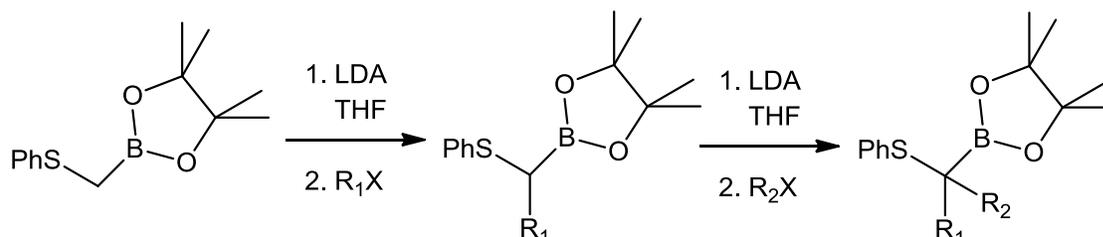
1.2.1- Aplicaciones generales de organoboranos.

Los organoboranos se consideran un tipo muy interesante de intermediarios sintéticos debido a sus propiedades como ácidos de Lewis, su baja reactividad, su estabilidad, su facilidad de manipulación y versatilidad en química orgánica, dentro sus diversas aplicaciones se encuentran la formación de α -borocarbaniones¹¹ para posteriores acoplamiento carbono-carbono, reacciones de α -haloalquil ésteres borónicos¹², reacciones de sustitución nucleofílica aromática como la bromación, iodación¹³ y nitración de ácidos fenilborónicos¹⁴, hidrólisis de ésteres borónicos¹⁵, remplazo oxidativo del boro¹⁶, aminación¹⁷, halodeboración¹⁸, protodeboración¹⁹ y la reacción de Suzuki-Miyaura²⁰, a continuación se detallarán algunos de los ejemplos mencionados.

a) Formación de α -borocarbaniones.

Los carbaniones son ampliamente usados en química orgánica por su alta reactividad frente a electrófilos y la capacidad para formar enlaces C-C, estos se pueden obtener a partir de diferentes materias primas como nitro compuestos,

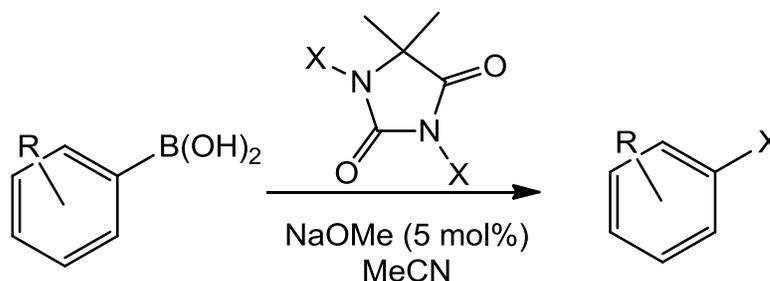
cetonas, aldehídos, sulfonas, nitrilos y ésteres por mencionar algunos, Matteson y colaboradores reportaron en 1989 la obtención de carbaniones a partir de ésteres borónicos¹¹ y su aplicación en la formación de enlaces C-C asimétricos (Esquema 7).



Esquema 7. Formación de carbaniones y su aplicación en síntesis asimétrica.

b) Halodeboración.

La halodeboración aunque poco conocida permite transformar ácidos fenil borónicos en halogenuros de arilo, ejemplo de esto, es la reacción reportada por Szumigala y colaboradores¹⁸ en la que transformaron diferentes ácidos fenil borónicos en bromuros y cloruros de arilo (Esquema 8).

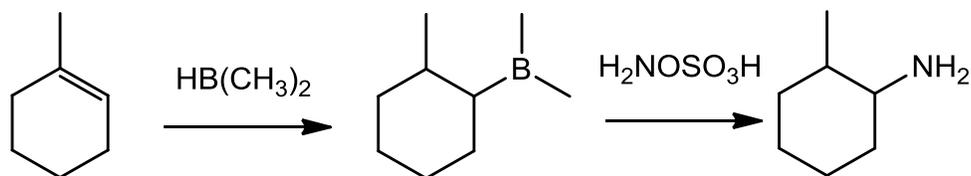


Esquema 8. Formación de halogenuros de arilo a partir de ácidos fenilborónicos, donde X puede ser Cl o Br.

c) Aminación.

La síntesis de aminas a partir de organoboranos fue reportada por primera vez en 1966 por Brown y colaboradores¹⁷, ellos observaron que era posible obtener

aminas primarias si un trialquilborano se trataba con hidroxilamina y ácido sulfónico (Esquema 9).

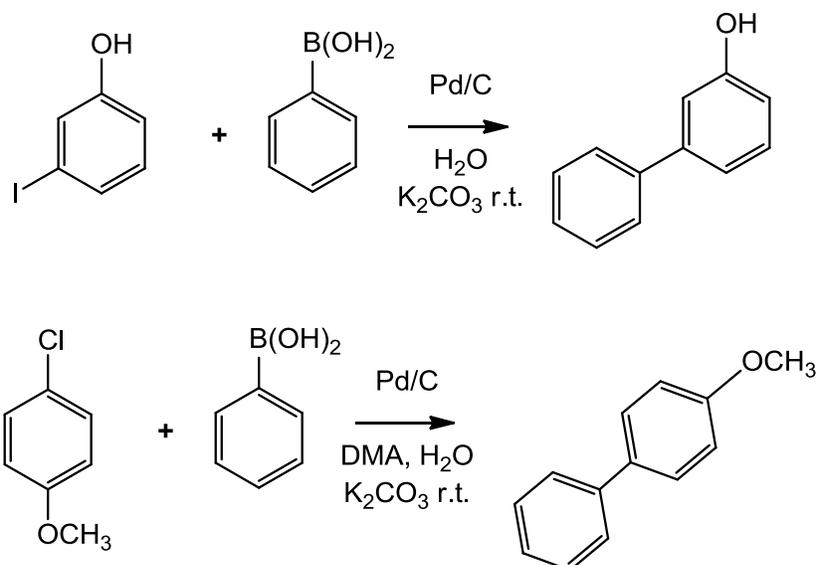


Esquema 9. Obtención de una amina primaria con retención de configuración.

d) Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de Suzuki-Miyaura.

Las reacciones de acoplamiento cruzado entre electrófilos orgánicos y orgaoboranos catalizadas por paladio, son un método útil para la formación de enlaces C-C. Las reacciones siempre tienen lugar entre un halogenuro o pseudohalogenuro (electrófilo) y un organoborano acompañado de paladio en cantidad catalítica. Mediante este procedimiento pueden generarse enlaces entre átomos de carbono de hibridaciones distintas, en este sentido el tipo de enlace cuya formación resulta más favorable es el $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$, mientras que el menos favorable es el $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$.

La aplicación más extendida de la reacción de Suzuki-Miyaura es la preparación de biarilos y estructuras análogas, lo que ha permitido la obtención de numerosas moléculas biológicamente activas o materiales conjugados con aplicaciones tecnológicas, no es de sorprender su constante mejora enfocada a conseguir condiciones de reacción cada vez más suaves que permitan el uso de un mayor número de sustratos. Por su aplicación en este trabajo de investigación, la reacción de Suzuki-Miyaura y los ácidos borónicos serán descritos con mayor detalle en las siguientes secciones, en el esquema 10 se ejemplifican dos reacciones en las que se emplea ácido fenilborónico para realizar acoplamientos C-C por medio de una reacción de Suzuki-Miyaura²⁰.



Esquema 10. Formación de biarilos empleando la reacción de Suzuki-Miyaura.

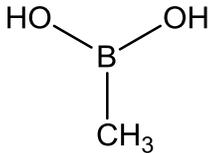
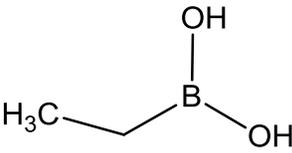
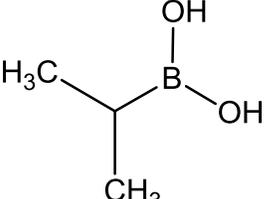
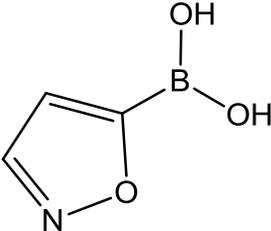
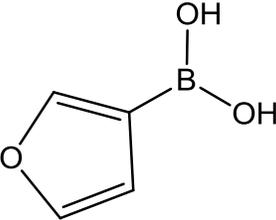
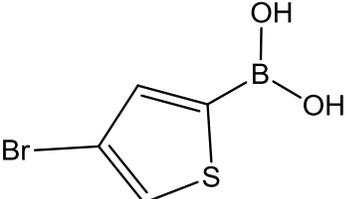
1.3- Ácidos Borónicos.

A partir del trabajo publicado por Suzuki y Miyaura sobre el acoplamiento cruzado de ácidos borónicos con halogenuros de carbono catalizadas por paladio en el año 1979²¹, los avances en la química y la biología de los ácidos borónicos dieron un giro drástico, pues a partir de entonces se han llevado a cabo numerosos avances en la química de estos compuestos descubriendo reacciones de acoplamiento de alquenos con ácidos alquilborónicos catalizados por plata²², acoplamientos de ácidos borónicos con enonas catalizadas por rodio²³ hasta la comercialización del Velcade® el primer ácido borónico utilizado como agente antitumoral²⁴, los descubrimientos y nuevas aplicaciones relacionadas con los ácidos borónicos han sucedido a un ritmo espectacular, tanto es así, que el premio Nobel de Química del año 2010 se le otorgó al Prof. Akira Suzuki, junto con los profesores Richard F. Heck y Ei-ichi Negishi, por sus estudios sobre reacciones de acoplamiento con derivados de ácidos borónicos catalizadas por paladio en síntesis orgánica¹⁰.

Los ácidos borónicos suelen ser sólidos cristalinos estables a temperatura ambiente y pueden ser manipulados sin precauciones especiales, sin embargo

algunos ácidos borónicos principalmente aquellos con sustituyentes alquílicos²² o heteroarilos (Tabla 2) son susceptibles a la oxidación produciendo alcoholes o cetonas²⁵. La oxidación de los ácidos borónicos se debe a que los correspondientes óxidos de boro son termodinámicamente más estables, pues las entalpías de formación entre los organoboranos con mayor cantidad de enlaces O-B, es más favorable que para aquellos con enlaces C-B²⁶, afortunadamente este proceso de metátesis es cinéticamente lento y puede evitarse si se mantienen en atmósfera inerte.

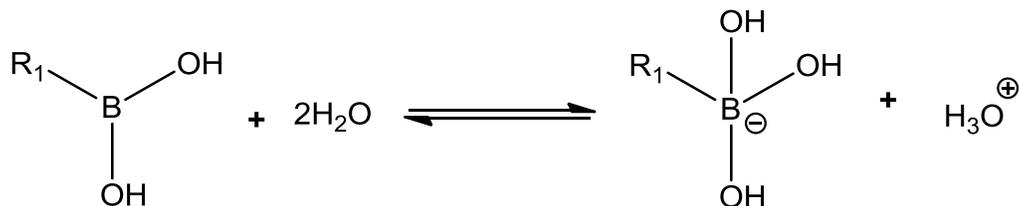
Tabla 2. Ejemplos de ácidos alquil y heteroaril borónicos.

Ácidos alquil borónicos		
 <p>Ácido metil borónico</p>	 <p>Ácido etil borónico</p>	 <p>Ácido isopropil borónico</p>
Ácidos heteroaril borónicos		
 <p>Ácido 4-isoxazol borónico</p>	 <p>Ácido 2-furanil borónico</p>	 <p>Ácido 5 (3-bromotiofen) borónico</p>

1.3.1- Solubilidad en agua, acidez y electrofilicidad.

Los ácidos borónicos suelen ser solubles en agua principalmente a pH mayores a 8, este comportamiento se debe a que pueden ionizarse generando así un equilibrio entre la especie neutra y la especie iónica (Esquema 11) formando de

manera indirecta iones hidronios, obteniendo así sus propiedades ácidas²⁷.



Esquema 11. Equilibrio de ionización de un ácido borónico en agua.

La fuerza ácida de los ácidos borónicos está relacionada con los sustituyentes del grupo orgánico (Tabla 3), los grupos atractores de electrones disminuyen el pKa mientras que los grupos donadores de electrones aumentan el pKa, en cualquier caso los grupos electroattractores tienen mayor influencia sobre el pKa que los electrodonadores²⁸, este fenómeno afecta directamente la electrofilicidad del átomo de boro, mientras más bajo sea el pKa del ácido borónico más electrofílico se tornará el boro, disminuyendo a su vez la nucleofilicidad de los grupos orgánicos y limitando la reactividad de los ácidos borónicos frente a los acoplamientos C-C.

Tabla 3. Constante de acidez de algunos ácidos borónicos.

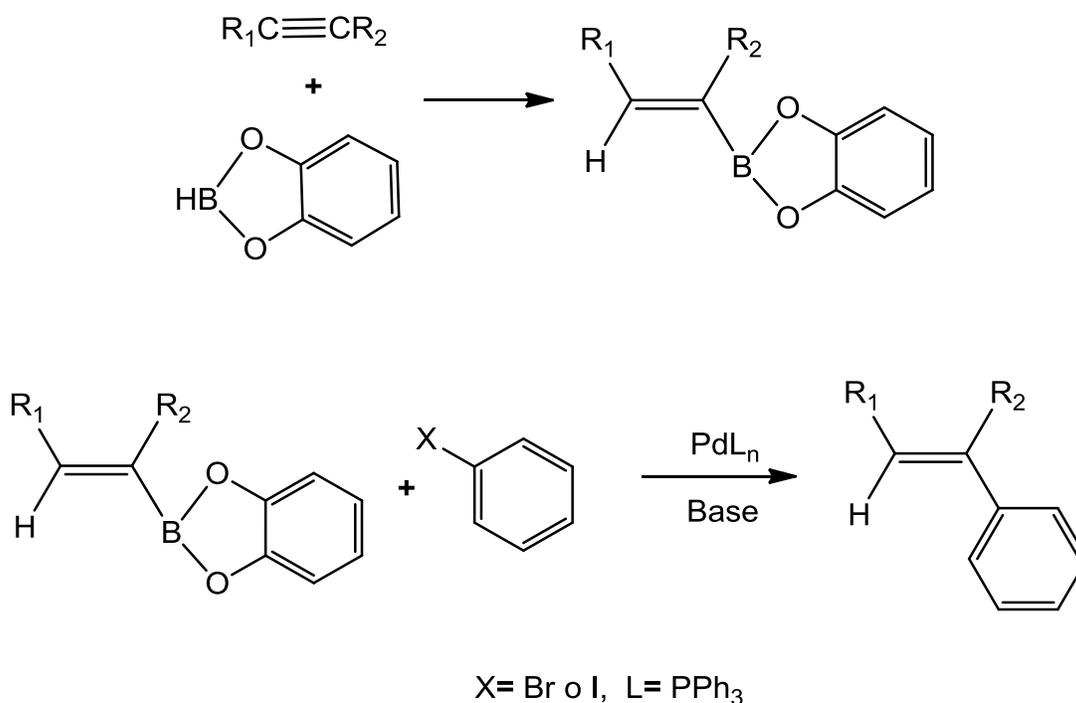
Ácido borónico R ₁ B(OH) ₂	pKa
Ácido bórico	9.0
Ácido fenil borónico	8.9
Ácido metil borónico	10.4
Ácido 3,5-diclorofenil borónico	7.4
Ácido 2- metoxifenil borónico	9.0
Ácido 2-fluoro-5-nitrofenil borónico	6.0
Ácido 3 piridilfenil borónico	4.0, 8.2
Ácido 3,5 dimetilfenil borónico	9.1

Mientras más bajo sea el valor del pKa menos reactivo será el ácido borónico frente a los acoplamientos C-C.

1.4- Reacción de Suzuki-Miyaura.

En 1979 Akira Suzuki y Norio Miyaura, reportaron el acoplamiento estereoselectivo entre alquénilboranos y halogenuros de arilo (Esquema 12), en presencia de paladio y trifenilfosfina con etóxido de sodio como base activante²⁹.

Este acoplamiento catalizado por paladio fue conocido como acoplamiento de Suzuki- Miyaura y aunque la reacción original empleaba ésteres borónicos, los ácidos borónicos comenzaron a utilizarse como alternativa por su mayor accesibilidad, esta nueva reacción presentaba ventajas poco usuales como variedad de condiciones de reacción, fácil remoción de los subproductos inorgánicos, acoplamientos estereoselectivos y reactivos estables.



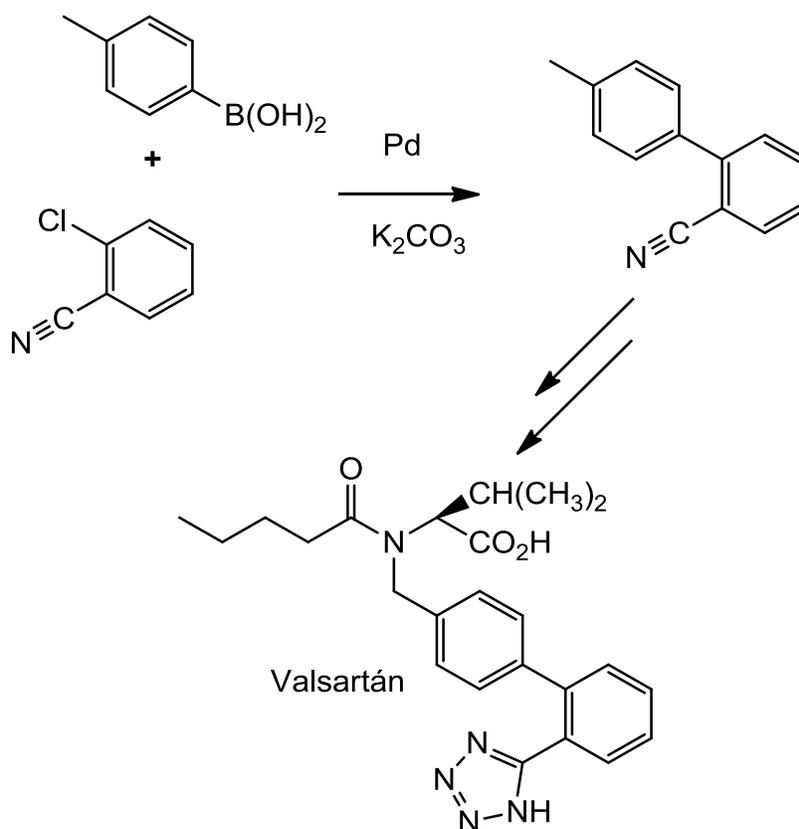
Esquema 12. Metodología original empleada por Suzuki y Miyaura.

Sin embargo presentaba algunas desventajas como reacciones no deseadas a causa de la base empleada como la condensación Aldólica o la reacción de Canizzaron³⁰ cuando los reactivos eran susceptibles, la no procedencia de

reacción en ausencia de base, poca reactividad entre los halogenuros de arilo o pseudohalogenuros, la rápida desactivación del paladio como catalizador y el homoacoplamiento de los ácidos o ésteres borónicos.

1.4.1- Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura.

La reacción de Suzuki-Miyaura es muy útil en la preparación de compuestos que contengan dos anillos aromáticos vinculados, pues ha demostrado ser una excelente opción para generar acoplamientos con hibridación sp^2 aunque también puede formar acoplamientos con otro tipo de hibridación²² como la Sp^3 . Diversos fármacos como el Valsartán (Esquema 13), Cozaar, Diovan (antihipertensivos) y el Evista (para el tratamiento de la osteoporosis) emplean en sus producción a nivel industrial ácidos borónicos y acoplamientos de Suzuki-Miyaura³¹.



Esquema 13. El primer paso de la síntesis del Valsartan emplea una reacción de Suzuki Miyaura.

1.4.2- Factores que afectan la reacción de Suzuki-Miyaura.

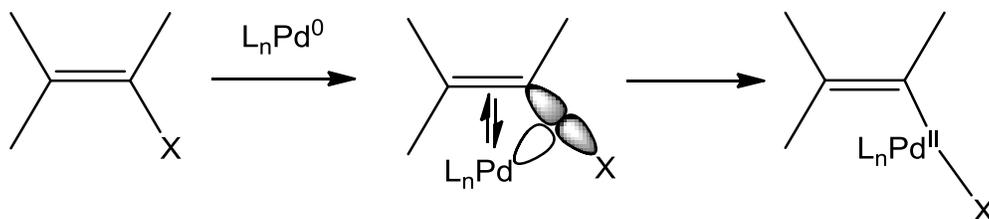
Diversos factores afectan la reacción de Suzuki-Miyaura y entre ellos se encuentra la reactividad de los electrófilos, el tipo de base empleada, el tipo de paladio empleado, el tipo de ligantes empleados para estabilizar el complejo Pd^0L_n , la concentración de los ligantes y la acidez de los ácidos borónicos por mencionar algunos, en las siguientes secciones se discutirán y analizarán los factores más importantes.

1.4.2.1- Reactividad de electrófilos frente al acoplamiento.

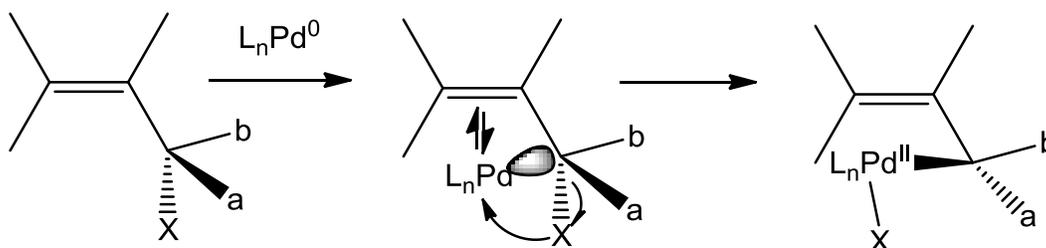
La reactividad de los electrófilos frente al acoplamiento puede verse alterada por la presencia de grupos electrodonadores cercanos al sitio electrófilo pues esto disminuye o anula su reactividad frente al paladio³², otro factor importante es la presencia de insaturaciones α - β ó β - γ al grupo electroattractor, pues la presencia de dobles o triples enlaces facilita la interacción con el paladio, el orden de reactividad se muestra a continuación, donde se observa que los compuestos β - γ insaturados son más reactivos que los α - β insaturados³³.

Propargilo, Alilo > Bencilo, Acilo > Alquínilo, Alquénilo > Arilo > Alquilo

Esta diferencia de reactividad se debe a que el paladio una vez asociado al alqueno presenta mayor o menor dificultad para interaccionar con el centro electrófilo, en el caso de los α - β insaturados uno de los orbitales de antienlace del Pd interactúa con los orbitales de enlace del electrófilo y electroattractor (Esquema 14) mientras que en los β - γ insaturados la molécula experimenta un mecanismo de sustitución S_N2 entre el Pd y el electroattractor (Esquema 15).



Esquema 14. En la interacción entre el Pd y un compuesto α - β insaturado se produce una retención de configuración²⁶.



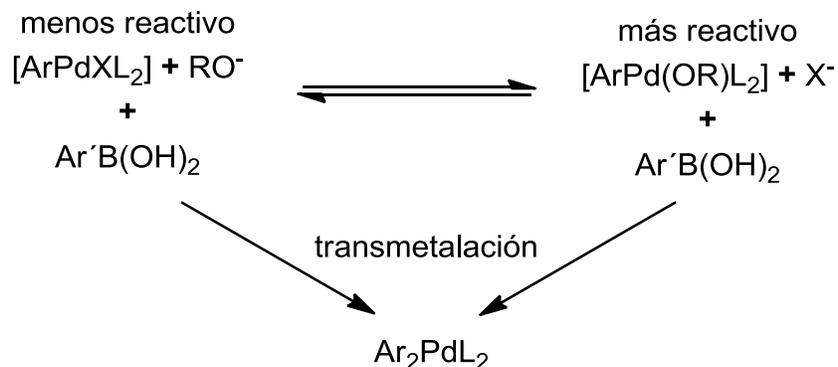
Esquema 15. La interacción entre el Pd y un compuesto β - γ insaturado con inversión de configuración es cinéticamente más rápida que la interacción con un compuesto α - β insaturado.

Por otro lado la reactividad relativa de los grupos salientes frente al paladio decrece en el siguiente orden: $I > OTf > OZ > NZ_2 > Br \gg Cl \gg I$. Donde Z es cualquier grupo electroattractor.

1.4.2.2- Efectos de la base frente acoplamiento.

Desde la primera publicación de Suzuki y Miyaura se observó que el acoplamiento entre organoboranos y el halogenuros no ocurría en ausencia de una base³⁴, así mismo se observó que bases como los hidróxidos o alcóxidos eran más eficientes para realizar acoplamiento entre compuestos con grupos vinilo mientras que bases de menor fuerza como el Na_2CO_3 o $NaHCO_3$ eran más eficientes en acoplamiento entre biarilos. Actualmente se sabe que la base participa directamente en los diversos pasos del mecanismo de reacción: transmetalación, eliminación reductiva y la activación del catalizador. Por ejemplo, la especie R1-

$\text{PdL}_2\text{-OR}$ es más reactiva que la especie $\text{R1-PdL}_2\text{-X}$, lo que facilita la transmetalación³⁵ (Esquema 16).



Esquema 16. La transmetalación requiere la presencia de una base para llevarse a cabo.

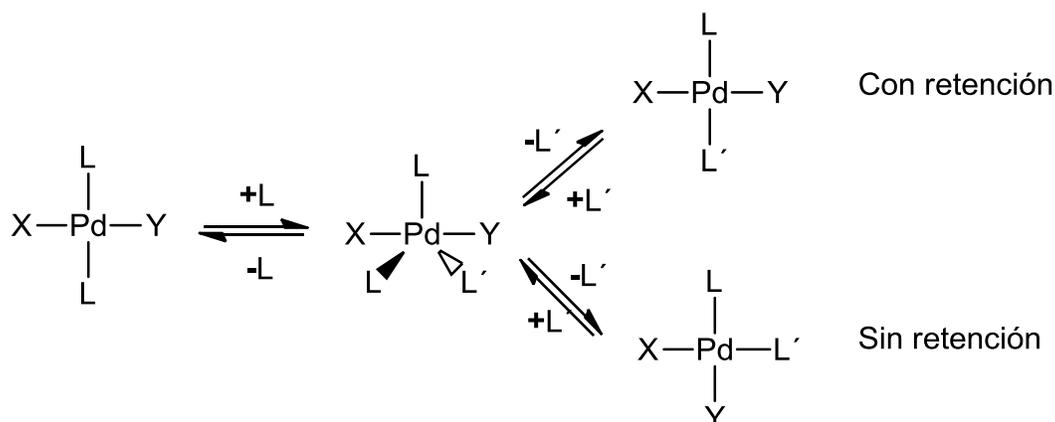
Sin embargo esto no significa que un exceso de base sea benéfico para la reacción, pues esta puede provocar efectos no deseados como reacciones secundarias entre los reactivos o envenenamiento del catalizador por mencionar algunos efectos.

1.4.2.3- Paladio.

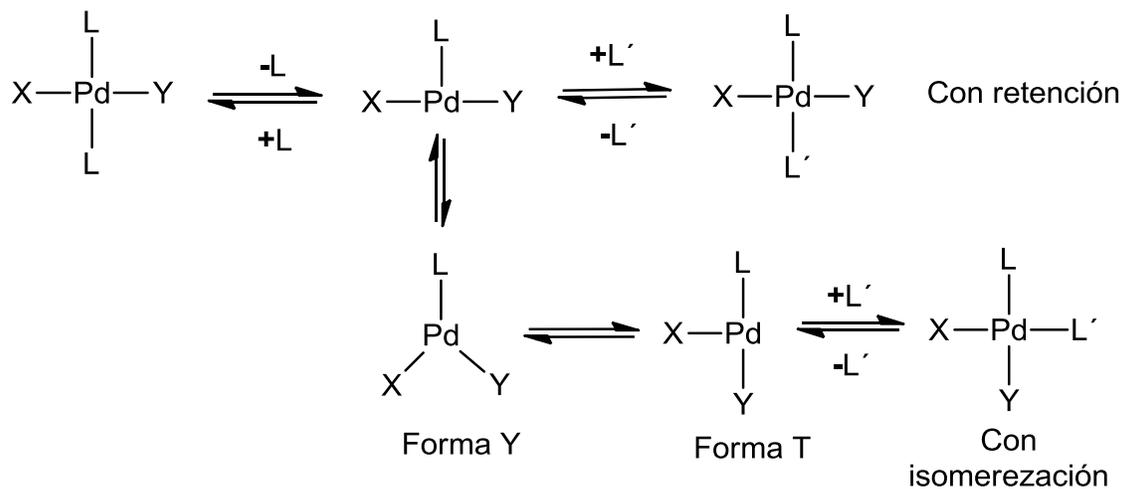
El Paladio es un componente esencial de la reacción de Suzuki-Miyaura, pues gracias a él, los halogenuros orgánicos y en general electrófilos que contengan electrones π donadores se tornan susceptibles de reaccionar frente al acoplamiento cruzado. Aunque el paladio metálico puede emplearse para preparar el complejo de Pd^0L_n que es la especie catalíticamente activa, presenta la desventaja de ser insoluble tanto en agua como en disolventes orgánicos, por tal razón el complejo de Pd^0L_n suele prepararse a partir de la reducción de especies que contienen Pd^{II} unido a oxígenos, halógenos o fosfinas: PdCl_2 , PdO , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, pues son más reactivos al tener la capacidad de disolverse en los diferentes solventes.

1.4.2.4- Complejos de paladio.

El paladio en sus diferentes formas tiene la capacidad de asociarse y disociarse a diferentes ligandos aportados por el medio, afectando las diversas etapas del acoplamiento cruzado, mientras la adición oxidativa es promovida con un menor número de ligando asociados al paladio, la eliminación reductiva se ve promovida con mayor número de ligandos asociados. Estos complejos de Pd tienden a existir como entidades de 16 electrones aunque también pueden formar especies de 14 y 18 electrones con diferentes geometrías gracias a las asociaciones (Esquema 17) o disociaciones (Esquema 18) que pueden experimentar³⁶⁻³⁷.



Esquema 17. Sustitución asociativa para complejos de Pd^{II}.



Esquema 18. Sustitución disociativa para complejos de Pd^{II}.

1.4.3- Etapas de la reacción de Suzuki-Miyaura.

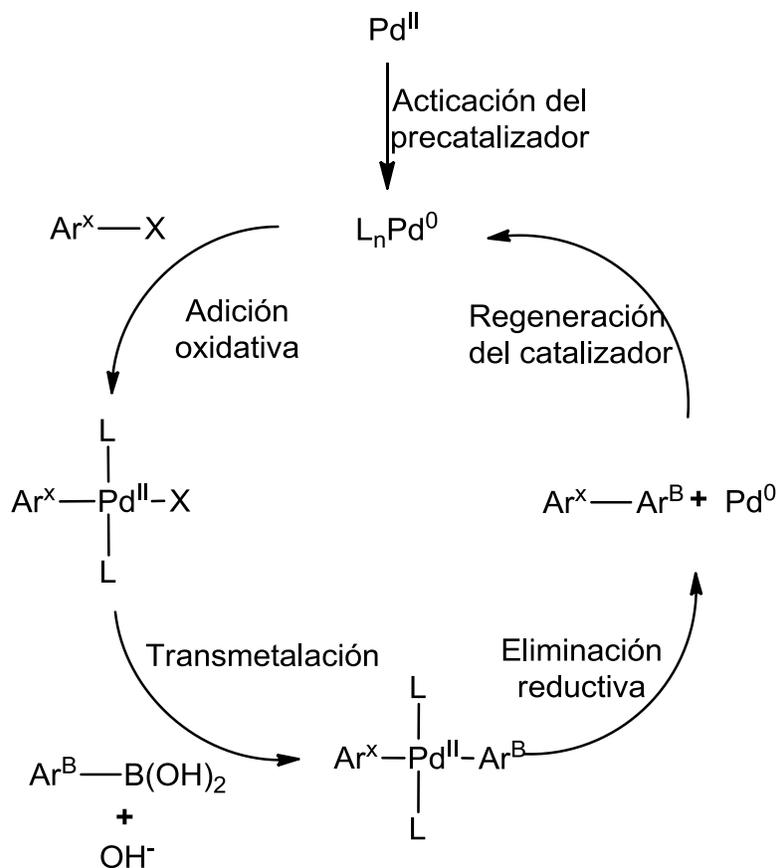
El acoplamiento de una reacción de Suzuki-Miyaura se divide en las siguientes etapas:

- 1) Activación del precatalizador.
- 2) Adición oxidativa.
- 3) Transmetalación.
- 4) Eliminación reductiva.

Las cuatro etapas anteriores proceden en torno al ciclo catalítico del paladio (Esquema 19), la primera parte consiste en la activación del precatalizador para formar la especie Pd^0L_n , esta especie de paladio es capaz de iniciar la adición oxidativa frente al halogenuro (electrófilo) formando un nuevo complejo de paladio $R-PdL_n-X$, esta especie interactúa con la base empleada propiciando la transmetalación entre el paladio y el organoborano formando $R-PdL_n-R'$ que al encontrarse en la geometría correcta produce un nuevo enlace C-C y la regeneración de la especie Pd^0L_n ³⁸⁻⁴⁴.

1.4.3.1- Activación de precatalizador.

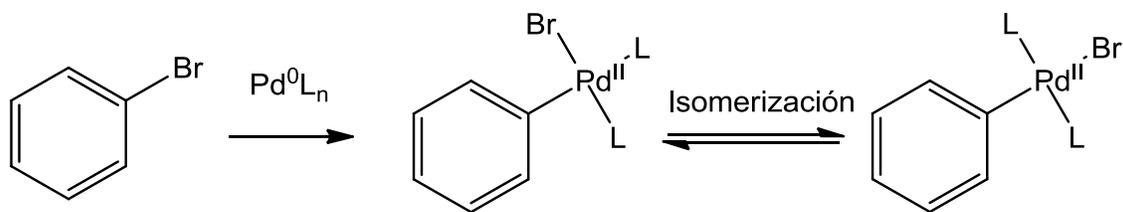
La activación del precatalizador puede llevarse a cabo de diferentes maneras sin importar la forma de paladio empleada: $Pd(OH)_2$, PdO , $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, etc, pues solo es necesario reducir el Pd^{II} a Pd^0 , dentro de las diversas técnicas se encuentra la oxidación de Wecker-Tsuji³⁸⁻³⁹, oxidación de monóxido de carbono⁴⁰, oxidación de aminas⁴¹, oxidación de alcoholes⁴², oxidación de fosfinas⁴³ y homoacoplamiento de ácidos borónicos⁴⁴.



Esquema 19. Las diversas etapas del acoplamiento cruzado proceden en torno al ciclo catalítico del Pd.

1.4.3.2- Adición Oxidativa.

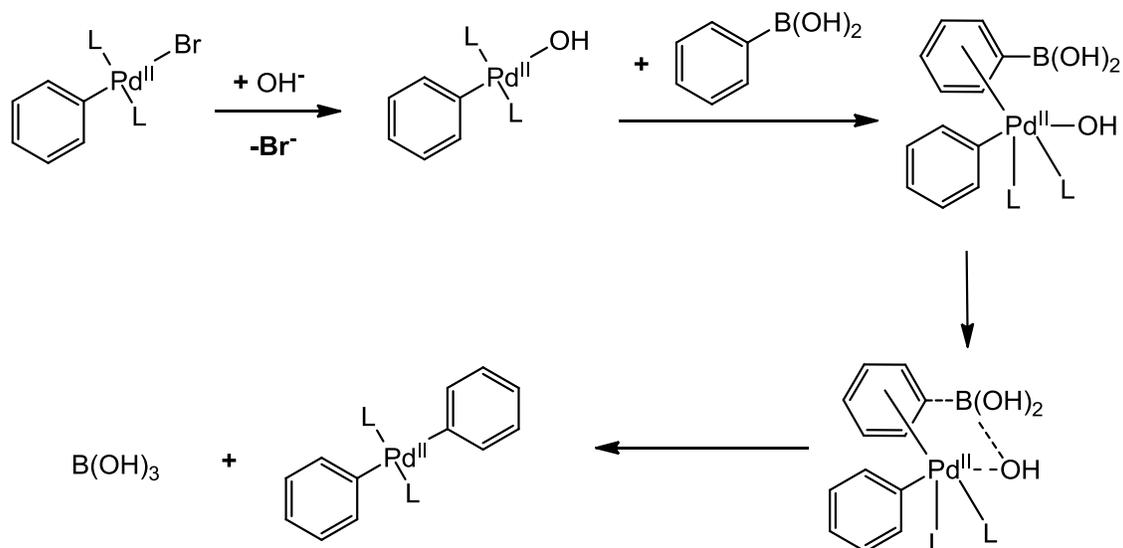
Una vez activado el precatalizador Pd⁰ se produce la adición oxidativa entre el centro electrofílico y el electroatractor rompiendo el enlace R-X y formando dos nuevos enlaces en el mismo núcleo de paladio R-Pd-X, como consecuencia de esta adición el estado de oxidación del metal aumenta en dos unidades⁴⁵, este nuevo complejo de Pd^{II} presenta principalmente una geometría cuadrada plana con equilibrios de isomerización entre la forma *cis* y *trans*⁴⁶⁻⁴⁷.



Esquema 20. La isomerización en los complejos de paladio se debe a procesos asociativos y disociativos con los ligandos.

1.4.3.3- Transmetalación.

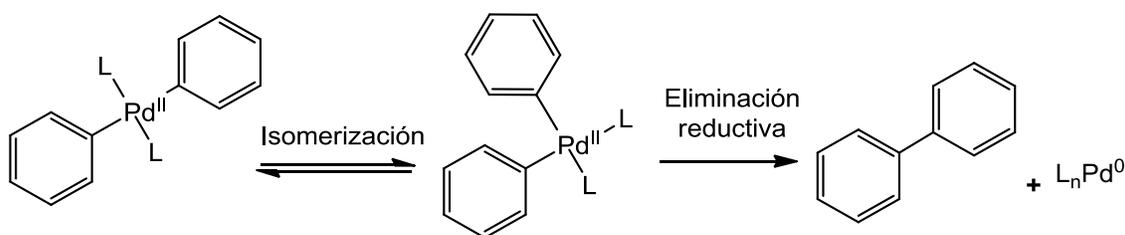
En esta etapa la base empleada sustituirá al grupo X (electroatractor) unido al paladio, formando una especie más reactiva frente a la transmetalación con el ácido borónico (Esquema 21) y aunque el boronato formado por interacción entre la base y el ácido borónico también puede llevar a cabo la transmetalación es una especie menos reactiva⁴⁷.



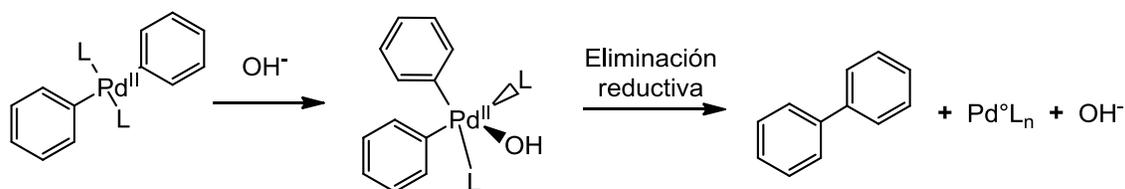
Esquema 21. Principal ruta de transmetalación.

1.4.3.4- Eliminación reductiva.

La última etapa del mecanismo requiere que los grupos orgánicos se encuentren en una posición *cis* para poder formar el nuevo enlace C-C y regenerar el complejo de Pd⁰ (Esquema 22), esta puede ocurrir por isomerización *cis-trans* o por un intermediario pentacoordinado³⁵ formado a partir del isómero *trans* pues este intermediario presenta una geometría adecuada para la formación del enlace C-C (Esquema 23).



Esquema 22. Eliminación reductiva por medio del complejo *cis*.



Esquema 23. Eliminación reductiva por asociación pentacoordinada.

Como ya se mencionó la primera síntesis de biarilos por acoplamiento cruzado de ácidos aril borónicos con halogenuros de arilo fue realizada en 1979 por Suzuki y Miyaura. Estos primeros acoplamientos consistieron en la condensación de ácido fenilborónico con varios haluros de arilo di o trisustituídos. Hasta el momento esta metodología no ha perdido su importancia ya que bi-tri o tetra arilos obtenidos por esta metodología se han empleado como compuestos base para la síntesis de una gran cantidad de nuevos compuestos y más complejos, en el presente trabajo de investigación nosotros emplearemos los productos del acoplamiento cruzado para la obtención de porfirinas.

1.5- Porfirinas.

1.5.1- Porfirinas en la naturaleza.

Las porfirinas son macrocíclos formados por cuatro moléculas de pirrol unidas entre sí por grupos metileno, estas pueden clasificarse en porfirinas β o *meso* sustituidas⁴⁸ (Figura 1), las porfirinas β sustituidas son muy abundantes en la naturaleza mientras que las porfirinas *meso* sustituidas no tienen prácticamente análogos naturales.

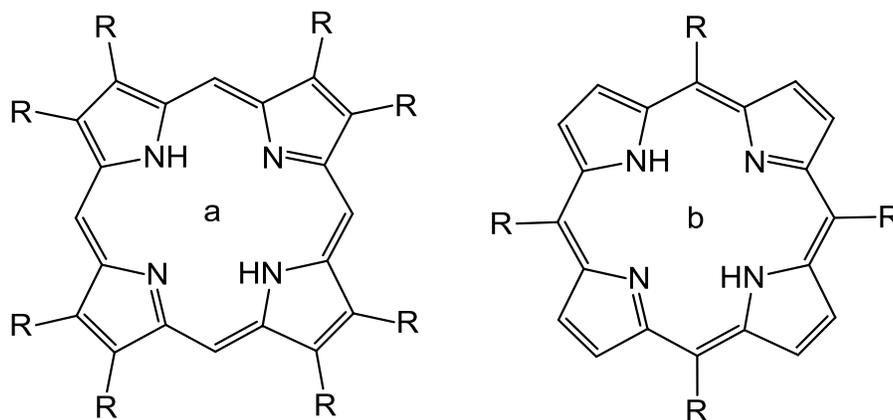


Figura 2. Porfirinas β (a) y *meso* (b) respectivamente.

Las porfirinas β se encuentran en diversos sistemas biológicos, como el grupo hemo unido a la globina⁴⁹, un componente de los glóbulos rojos responsable del transporte de oxígeno en la sangre (Figura 3), o los citocromos involucrados en las reacciones de óxido reducción de la respiración celular⁵⁰ (Figura 4).

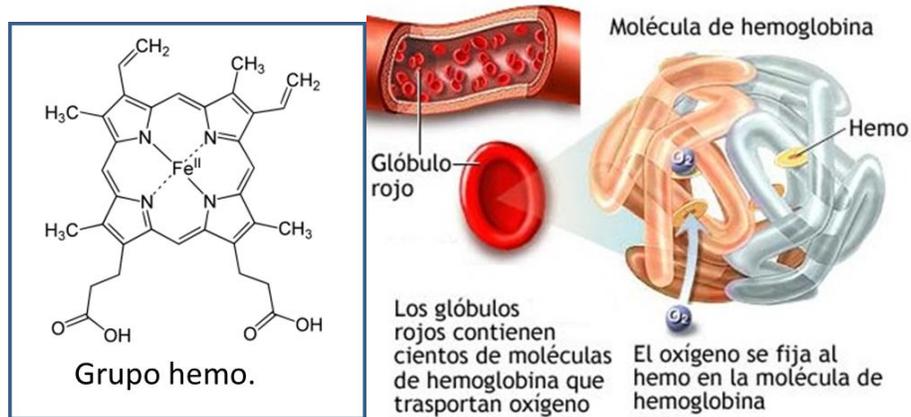


Figura 3. Grupo hemo y su localización en los glóbulos rojos.

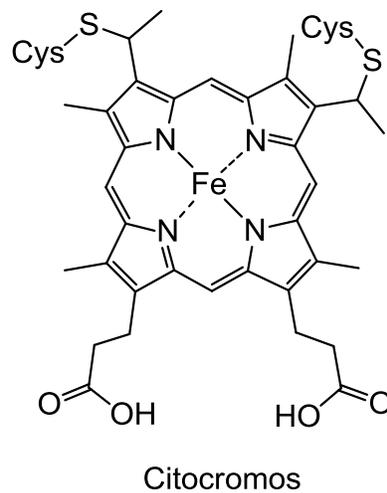
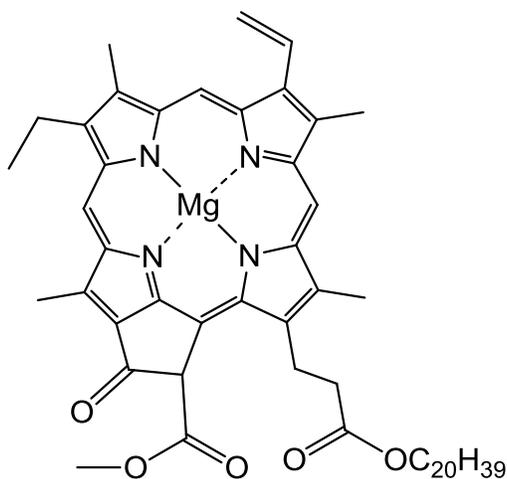


Figura 4. El grupo hemo presente en la hemoglobina y los citocromos es una porfirina β con un núcleo de Fe^{2+} .

Un último ejemplo es la clorofila⁵¹ (Figura 5) presente en los organismos fotosintéticos que proporciona la capacidad de captar la luz solar y utilizarla para realizar la fotosíntesis⁵⁰, esta característica señala que las porfirinas son excelentes sistemas captadores de luz, por lo que pueden emplearse para la creación de dispositivos optoelectrónicos.



Clorofila

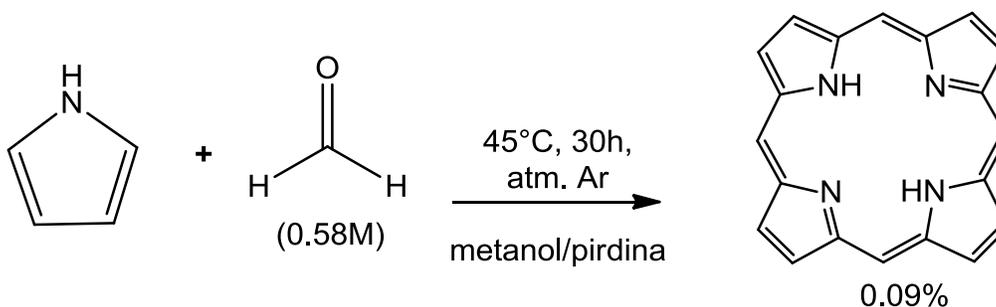
Figura 5. La clorofila es una porfirina β y *meso* sustituida con un centro de Mg^{2+} .

1.5.2- Síntesis de porfirinas.

En las siguientes secciones se explicaran brevemente las metodologías más comunes empleadas para la síntesis de porfirinas.

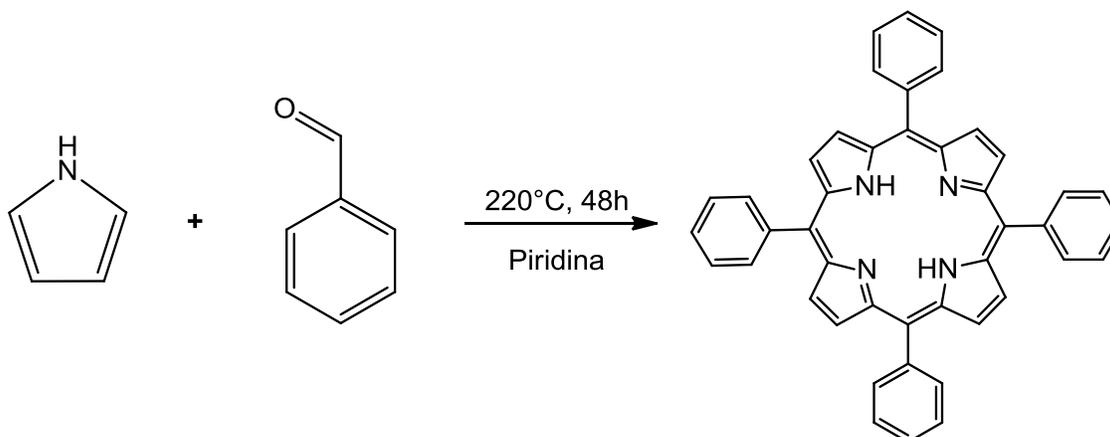
1.5.2.1- A partir de aldehídos.

En 1936 se reportaron dos métodos para la obtención de porfirinas sintéticas, el primero conocido como el método de Rothmund⁵² consiste en hacer reaccionar en un tubo cerrado con atmósfera de Ar y por 30 horas una mezcla de pirrol y benzaldehído en metanol y piridina a 45°C (Esquema 24), obteniendo un rendimiento menor al 0.1%.



Esquema 24. Síntesis de Rothemund.

Posteriormente en 1941 Rothemund reportó la síntesis de la meso-tetrafenilporfirina, la cual obtuvo por una reacción de condensación entre el pirrol y benzaldehído en una solución de piridina, a reflujo a 220 °C durante 48 horas, obteniendo un rendimiento del 10 % (Esquema 25)⁵³.



Esquema 25. Obtención de la meso-tetrafenilporfirina por Rothemund.

Por otro lado Calvin y colaboradores siguiendo el método de Rothemund descubrieron que al adicionar acetato de zinc a la mezcla de reacción se obtenía la meso-tetrafenilporfirina de zinc con un rendimiento mayor que el obtenido para la meso-tetrafenilporfirina⁵⁴. Éste fue el primer artículo que describió el efecto de plantilla que ciertos metales ejercen en la formación de macrociclos de porfirinoides.

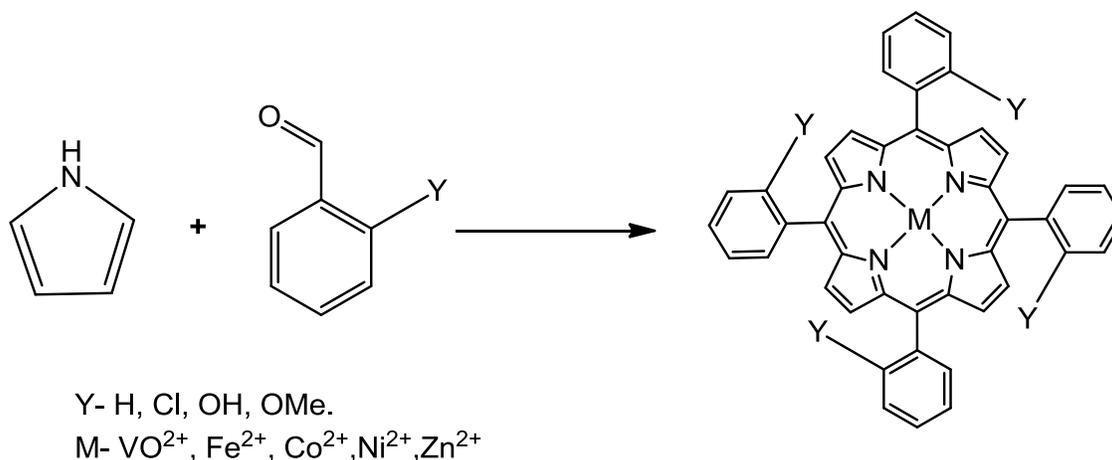
Continuando la investigación con sales metálicas en 1964 Alan D. Adler, Frederick R. Longo y William Shergali, mejoraron la síntesis de Rothemund⁵⁵ usando ácidos

orgánicos como solventes, sales metálicas y diversas temperaturas (Tabla 4) obteniendo rendimientos desde el 1 al 40%.

Tabla 4. Condiciones de reacción empleadas por Alder, Longo y Shergali.

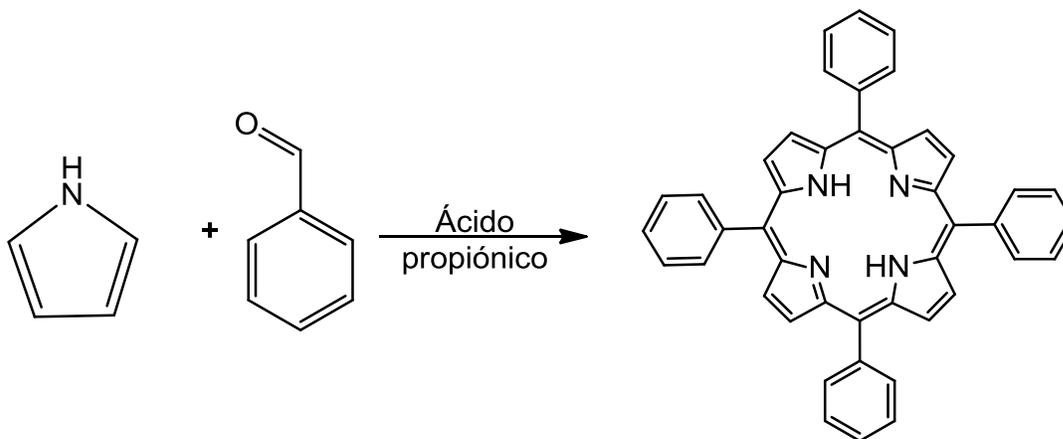
Solvente	Sal	Temperatura °C
Ácido acético	----	22
Ácido acético	Acetato de cobre	22
Ácido acético	Acetato de cobre	60
Ácido acético	Sulfato de cobre	118
Ácido acético	Bromuro de cobre	118
Ácido acético	Acetato de plomo	118
Ácido acético	Acetato de bario	118
Metanol	Acetato de cinc	64
Benceno/acido trifluoro acético	----	80
Acetona/acido cloro acético	----	80

Kumar y Maji observaron que las metaloporfirinas podían ser empleadas para obtener porfirinas precursoras de benzaldehídos sustituidos en *orto*, los cuales no son fácilmente convertidos a las correspondientes porfirina. En su método usaron diferentes sales metálicas para obtener la metaloporfirina, en solventes como etanol, metanol, diclorometano, cloroformo y dimetilformamida⁵⁶, la reacción se llevó de acuerdo al esquema 26.



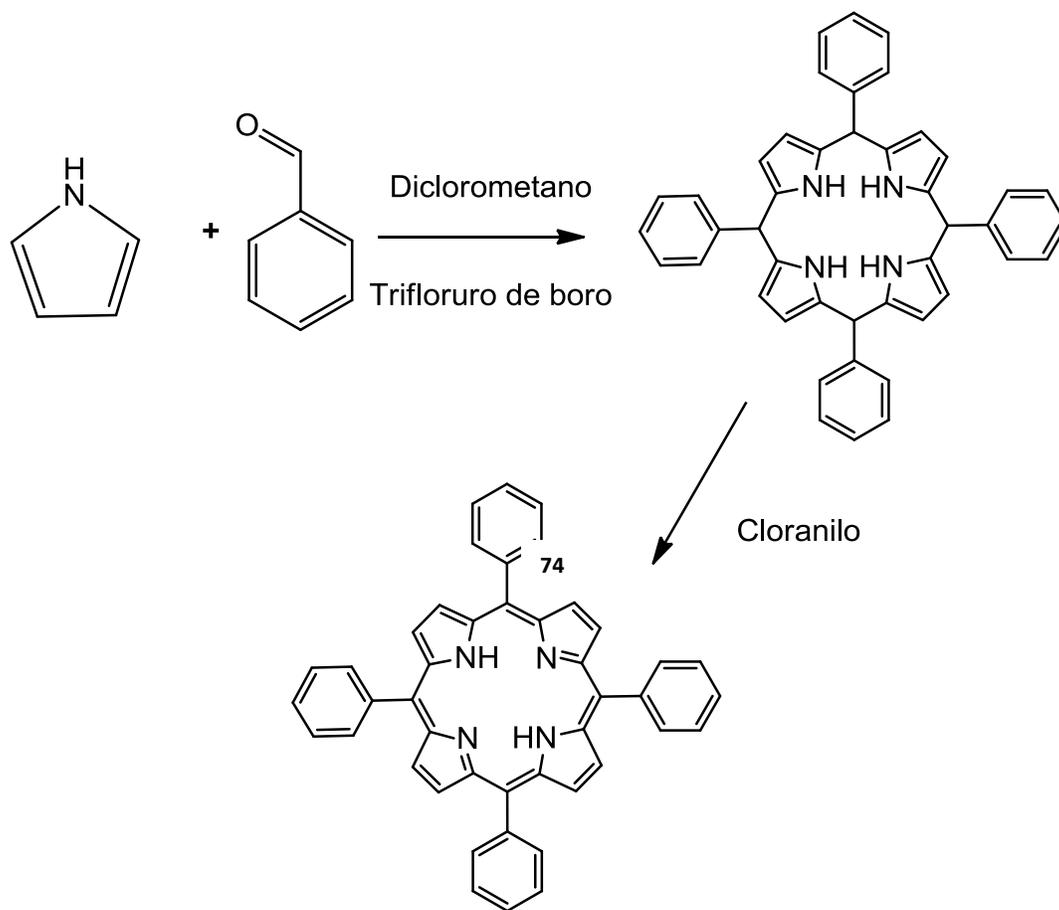
Esquema 26. Metaloporfirinas obtenidas por Kumar y Maji.

Adler y Longo continuaron las investigación sobre la *meso* tetrafenilporfirina⁵⁷ obteniéndola mediante la condensación pirrol y benzaldehído usando ácido propiónico como disolvente, obteniendo un rendimiento arriba del 20 % (Esquema 27).



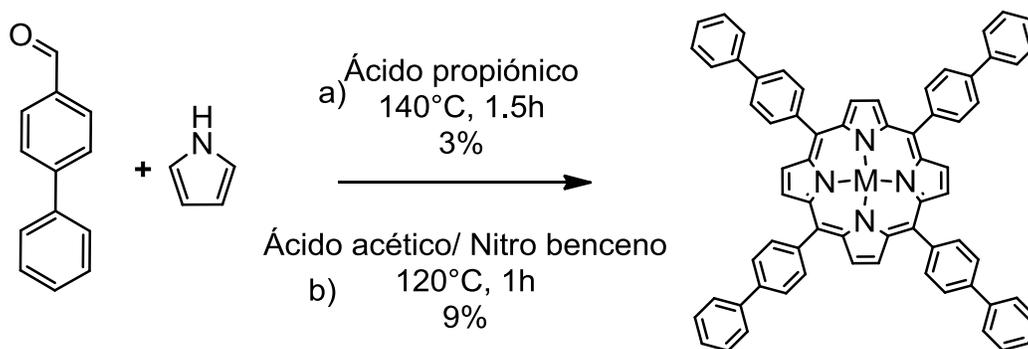
Esquema 27. Obtención de la tetrafenilporfirina por Adler y Longo.

Años después Lindsey⁵⁸ mejoró la síntesis de la tetrafenilporfirina modificando los métodos anteriores, en su reacción el benzaldehído y el pirrol se condensan en una solución de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno en presencia de trifluoruro de boro a temperatura ambiente, esto para dar el porfirinógeno, que después de ser oxidado con cloranilo producía la porfirina con un rendimiento del 30-40 % (Esquema 28).



Esquema 28. Obtención de la tetrafenilporfirina por Lindsey.

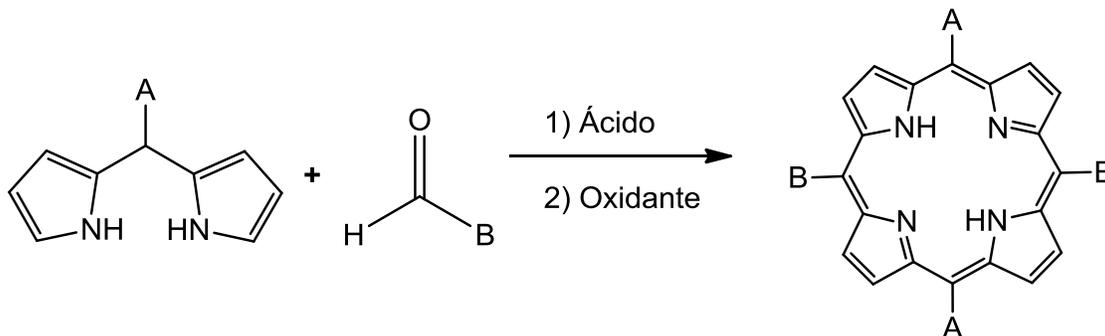
Siguiendo una metodología similar a las mencionadas Ishikawa y colaboradores sintetizaron una porfirina bifenílica⁶⁰ mediante la condensación de pirrol con fenil benzaldehído en diclorometano y ácido trifluoroboroacético (esquema 29).



Esquema 29. Porfirina bifenílica reportada por Ishikawa.

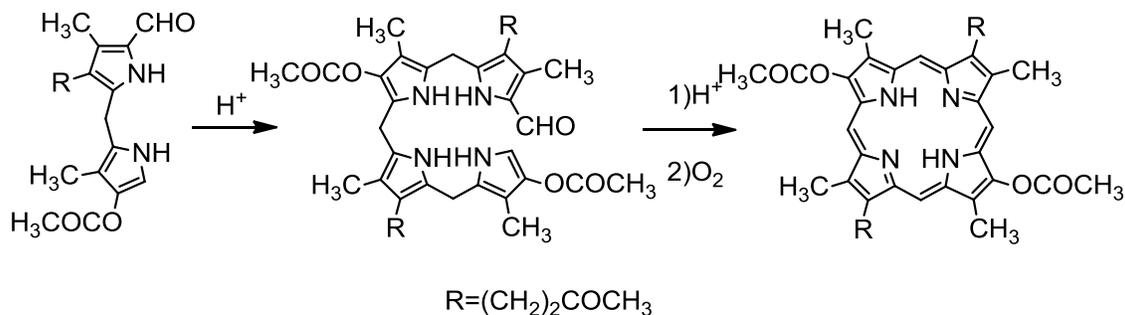
1.5.2.2- A partir de dipirrometanos.

Otro método utilizado en la síntesis de porfirinas es la condensación de McDonald entre dipirrometanos y aldehídos (Esquema 30), esta técnica permite obtener porfirinas con sustitución en las posiciones meso opuestas⁶⁰⁻⁶².



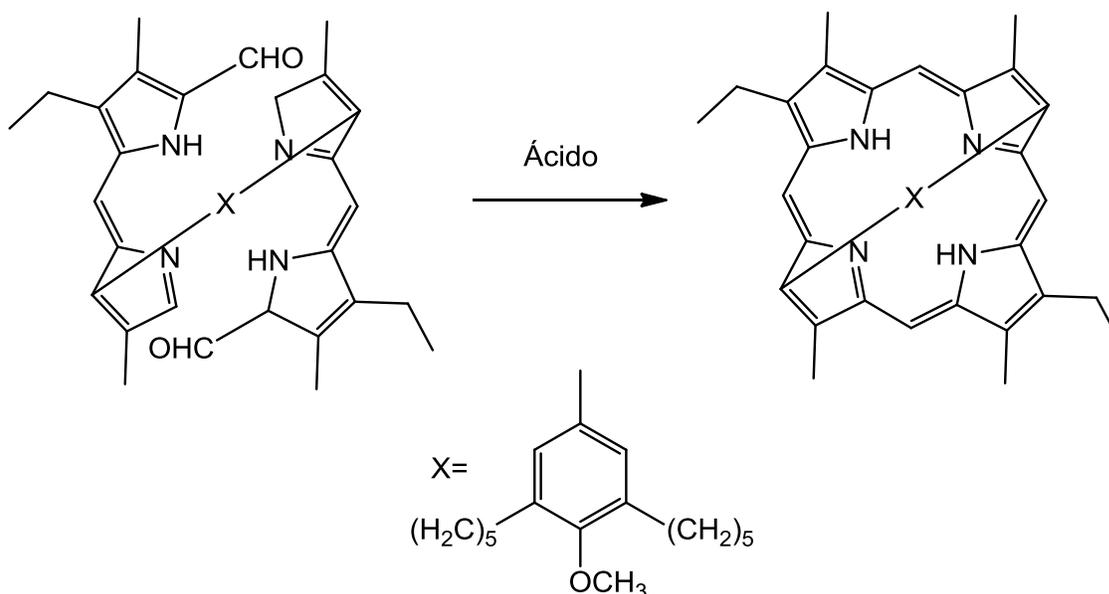
Esquema 30. La condensación entre un dipirrometano y un aldehído permite obtener porfirinas con sustitución *trans*.

Davies⁶³ logró la autocondensación de un dipirrometano en ácido acético glacial y en presencia de una pequeña cantidad de anhídrido acético y ácido hidrobromico para obtener la correspondiente porfirina con un rendimiento del 80 % (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de porfirina reportada por Davies.

Morgan y Dolphin⁶⁴ lograron conseguir una serie de porfirinas impedidas estéricamente, mediante la condensación de bisformildipirrometanos en presencia de diclorometano y ácido *p*-toluensulfónico (esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de porfirinas impedidas estéricamente.

1.5.3- Propiedades generales de las porfirinas.

En el centro de la porfirina se encuentran dos átomos de hidrogeno que pueden moverse libremente por los nitrógenos dando lugar a dos isómeros, esto se conoce como equilibrio tautomérico^{48,65,66} (Figura 5).

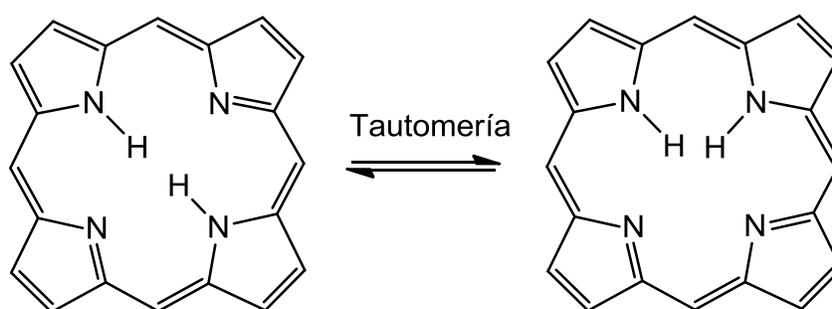


Figura 6. Equilibrio tautomérico.

Otra característica es la deslocalización electrónica (Figura 6) pues la porfirina presenta en su estructura 26 electrones, 22 electrones en el anillo y 4 electrones ubicados en dos nitrógenos, de los cuales 18 presentan deslocalización⁴⁸, esta es

una de las razones por la cual las porfirinas son buenos sistemas captadores de radiación electromagnética, principalmente la correspondiente al espectro visible, es necesario recordar que los electrones son los responsables de la captación de radiación electromagnética y que un cierto número de electrones genera una cierta preferencia de absorción.

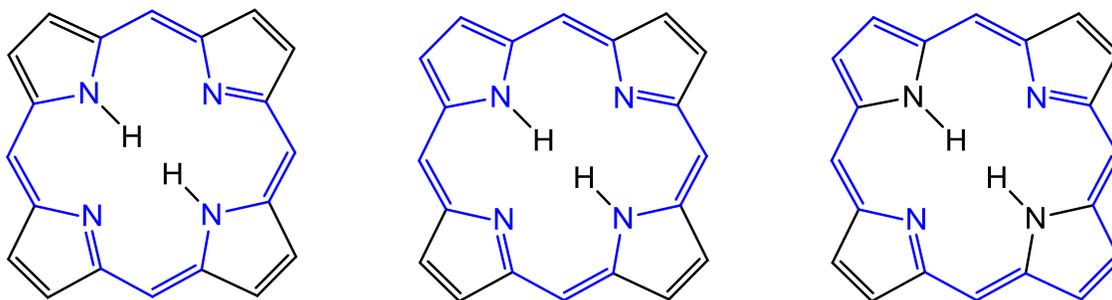


Figura 6. Ejemplos de deslocalización electrónica en los centros porfirinicos.

En general las porfirinas presentan un patrón característico de absorción de luz visible, entre las cuales se observa señales de absorción de 400 a 600 nm, estas reciben el nombre de bandas Q y banda Soret, siendo la banda Soret la de mayor intensidad (Figura 7).

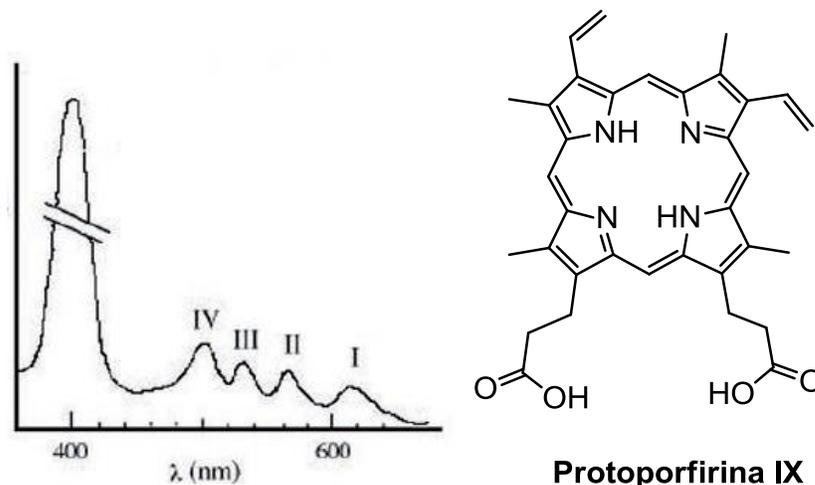


Figura 7. Espectro de absorción de la protoporfirina IX, se observan cuatro bandas Q numeradas de derecha a izquierda y una banda Soret de gran intensidad.

1.5.3.1- Sistemas captadores de luz.

Los organismos fotosintéticos que contienen clorofila a y b, presentan proteínas unidas al anillo porfirínico, estas son conocidas como sustancias antena⁶⁷, el centro porfirínico requiere que un fotón de cierta energía incida directamente sobre el para poder excitarse, sin embargo la incidencia de un fotón exactamente sobre el centro porfirínico es un acontecimiento poco probable, por tal motivo los organismos utilizan sistemas antena ya que estos favorecen la absorción y transmisión de los fotones aun cuando estos no inciden directamente sobre el centro porfirínico (Figura 8). Otra función de estas sustancias antena es aumentar los intervalos de absorción de luz, ya que los centros porfirínicos presentan longitudes de onda a las cuales su absorción es muy pequeña o nula.

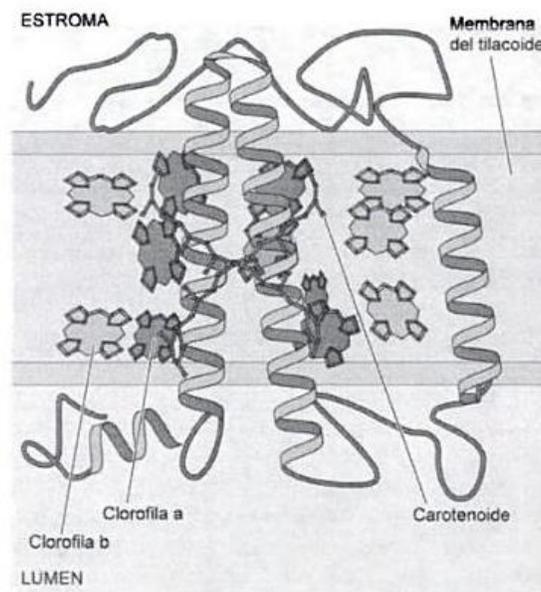


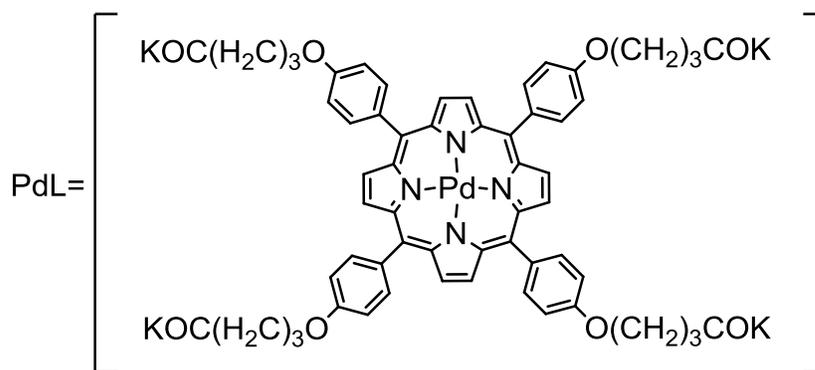
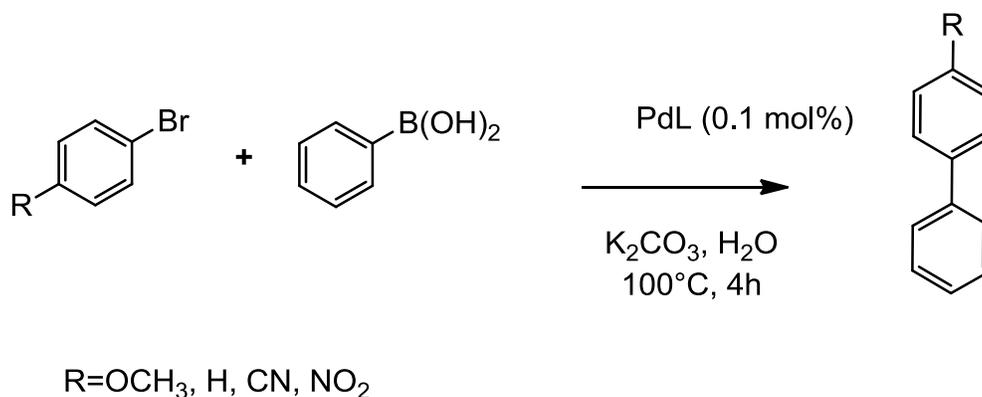
Figura 8. Estructura de un complejo antena, se puede observar que los centros porfirínicos se encuentran unidos a proteínas transmembranales.

1.5.4- Aplicaciones de las porfirinas.

Las aplicaciones de las porfirinas son diversas pues pueden encontrarse como: Agentes quelantes⁶⁸, bases dendríticas⁶⁹, en medicina como fotosensibilizador⁷⁰ o antiviral⁷¹, OLEDs y celdas solares por mencionar algunas, a continuación se detallarán brevemente los ejemplos mencionados.

a) Agentes quelantes.

Los agentes quelantes son sustancias orgánicas capaces de unirse a metales y retenerlos mediante enlaces de coordinación, estos enlaces son atribuidos a los pares libres de electrones presentes en las sustancias orgánicas, los hidrógenos internos de las porfirinas pueden ser sustituidos por metales para obtener complejos de coordinación conocidos como metaloporfirinas, algunos ejemplos son los citocromos donde un ion de Fe^{2+} se encuentra unido a un grupo hemo, una histidina y una metionina, esta unión permite que los citocromos estén involucrados en reacciones redox de la respiración celular, otro ejemplo es el uso de porfirinas en la catálisis, pues pueden emplearse porfirinas solubles en agua para realizar reacciones más ecológicas con el ambiente, ejemplo de esto es el uso de estas sustancias en acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura, donde las porfirinas son empleadas para solubilizar el Pd en agua⁶⁸ (Esquema 33).



Esquema 33. Acoplamiento Suzuki Miyaura en agua gracias a una porfirina soluble en agua.

b) Bases dendríticas.

Un dendrímero es una macromolécula similar al polímero con la diferencia de que el polímero crece aleatoriamente (Figura 9) mientras que el dendrímero crece de manera controlada (Figura 10), las porfirinas con sustituyentes como Br, OH, CN son sintetizadas para obtener dendrímeros, con el objetivo de modificar las propiedades optoelectrónicas de las porfirinas originales o para generar fotosistemas artificiales⁶⁹.

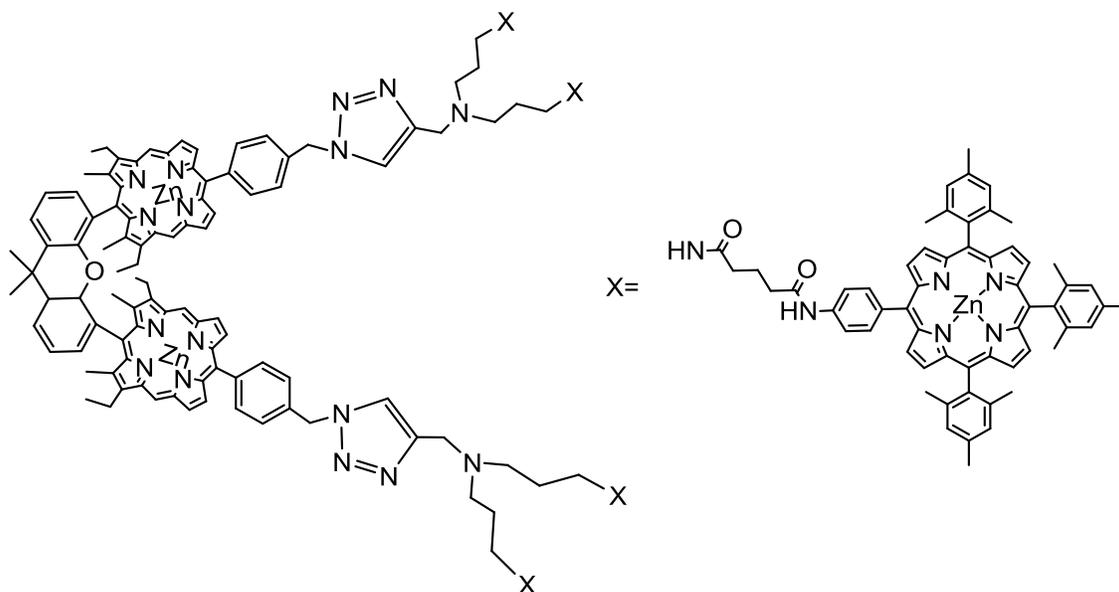


Figura 9. Dendrímtero de porfirinas.

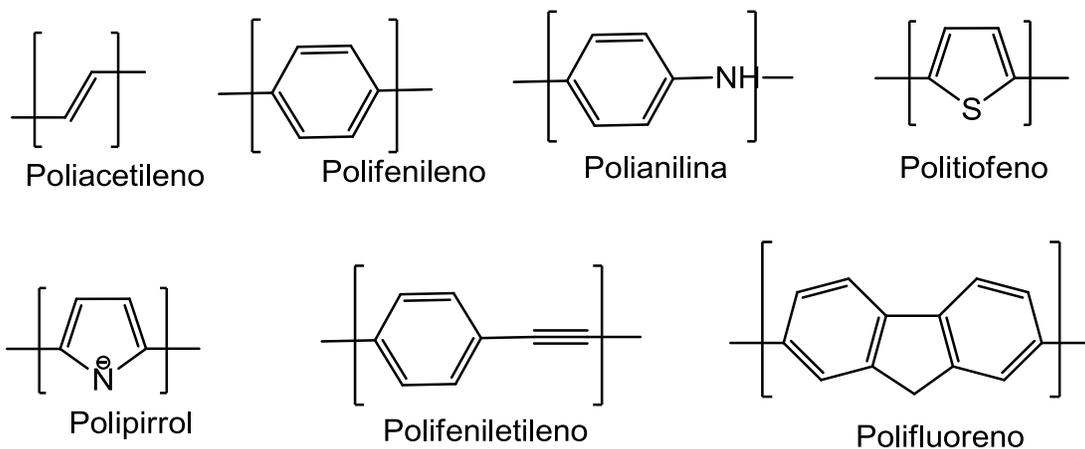


Figura 10. Ejemplos de polímeros.

c) En Medicina.

La terapia fotodinámica es un tratamiento empleado para combatir el cáncer⁷⁰, esta técnica emplea un fotosensibilizador y luz para eliminar las células cancerosas, una de las sustancias aprobadas por la FDA es el porfímero sódico un fotosensibilizador conocido como Photofrin® (Figura 11).

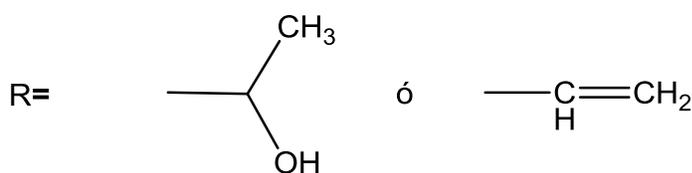
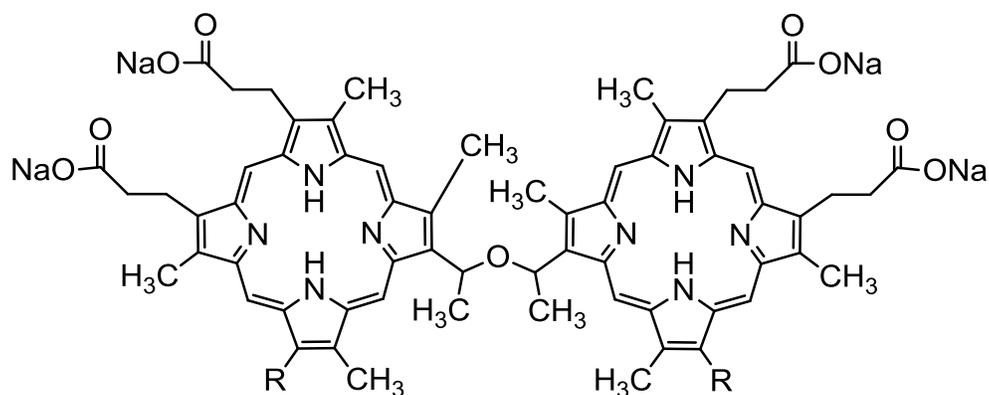


Figura 11. Photofrin®.

Otro uso en medicina es su aplicación como antivirales, pues se descubrió que algunas porfirinas pueden inhibir la replicación de algunos virus como el del VIH⁷¹ (figura 12).

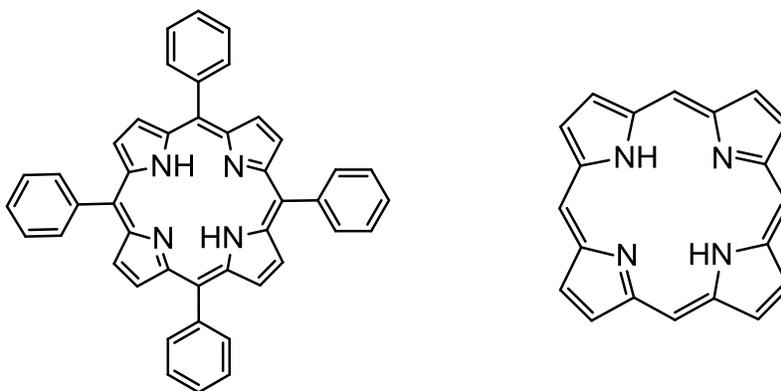


Figura 12. Porphirinas con actividad antiviral.

d) OLEDs.

Un OLED por sus siglas en ingles Organic Light Emitting Diode (diodo orgánico emisor de luz) es un dispositivo electroluminiscente utilizado para la fabricación de pantallas o lámparas, estos están constituidos por una o más capas orgánicas semiconductoras situadas entre dos electrodos, las porfirinas y metaloporfirinas (Figura13) pueden ser empleadas debido a sus longitudes de emisión color rojo⁷²⁻

74.

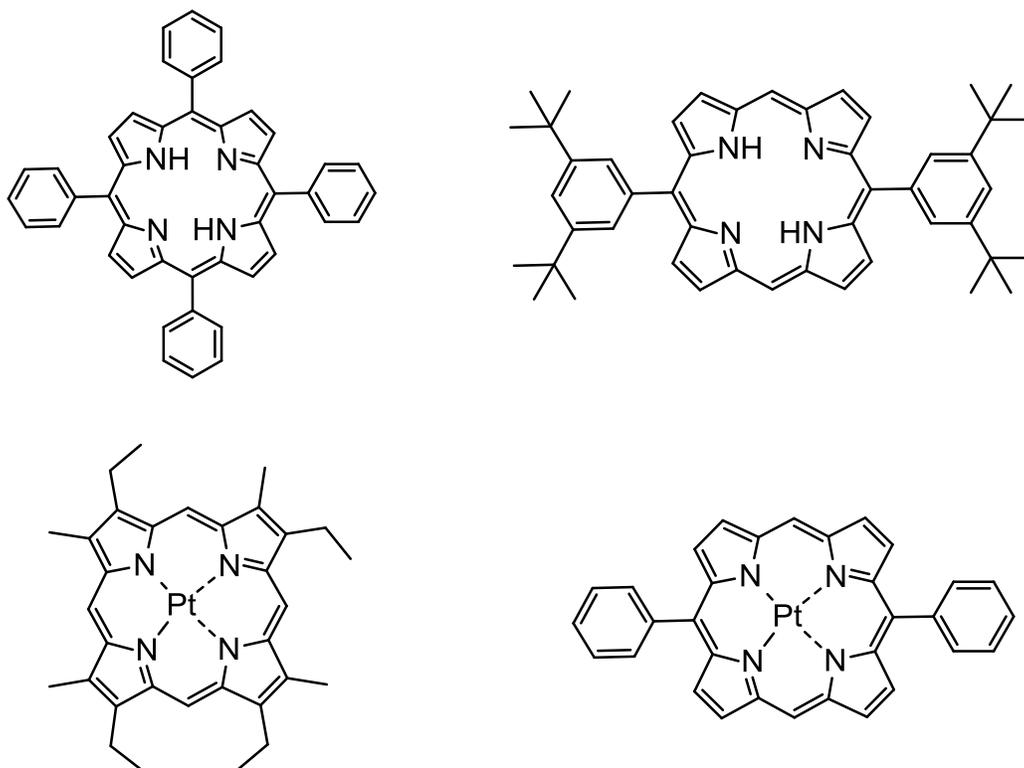


Figura 13. Porphirinas y metaloporfirinas empleadas en OLEDs.

e) Celdas solares.

Las celdas solares son dispositivos capaces de convertir la energía solar en electricidad por medio del efecto fotoeléctrico, sin embargo requieren de un cromóforo para aprovechar las diferentes longitudes de onda del espectro solar, por tal motivo las porfirinas son excelentes candidatos para la fabricación de estos

dispositivos⁶⁶ ya que pueden aprovechar el espectro solar con gran eficiencia (Figura 14).

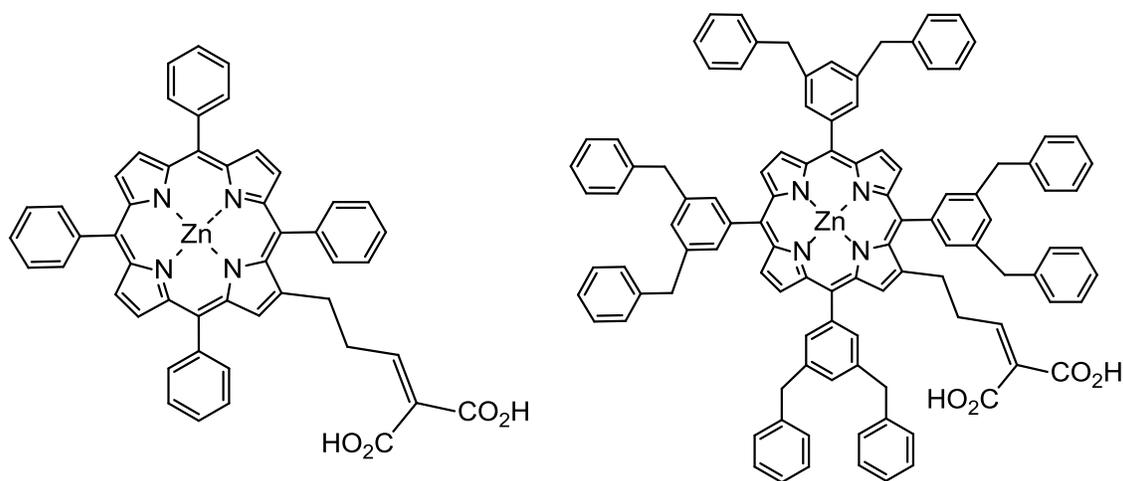


Figura 14. Porphirinas usadas en celdas solares.

1.6- Luminiscencia.

Luminiscencia es un proceso de emisión de luz cuyo origen no radica exclusivamente en altas temperaturas pues puede presentarse en condiciones de temperatura ambiente o baja, la luminiscencia ocurre cuando un átomo o molécula absorbe algún tipo de energía que provoca un reacomodo en su estructura electrónica, este reacomodo electrónico suele ser inestable por lo que regresa a su estado original emitiendo la energía absorbida en forma de calor y luz⁷⁶.

1.6.1- Fluorescencia y fosforescencia.

Los electrones excitados pueden acceder y acomodarse en orbitales desocupados de más alta energía y de acuerdo a las diferentes configuraciones posibles se pueden formar diversos estados excitados, según el tiempo que tarden los electrones en regresar a su estado inicial, la luminiscencia puede clasificarse en fluorescencia o fosforescencia⁷⁶.

La fluorescencia es provocada usualmente por la absorción de radiación ultravioleta aunque también puede ser causada por rayos gama ó rayos-X, tiene una duración emisiva cercana a 10^{-3} s y los spines electrónicos se encuentran orientados en direcciones opuestas (estado singulete)⁷⁶ en su estado excitado como se muestra en la figura 15.

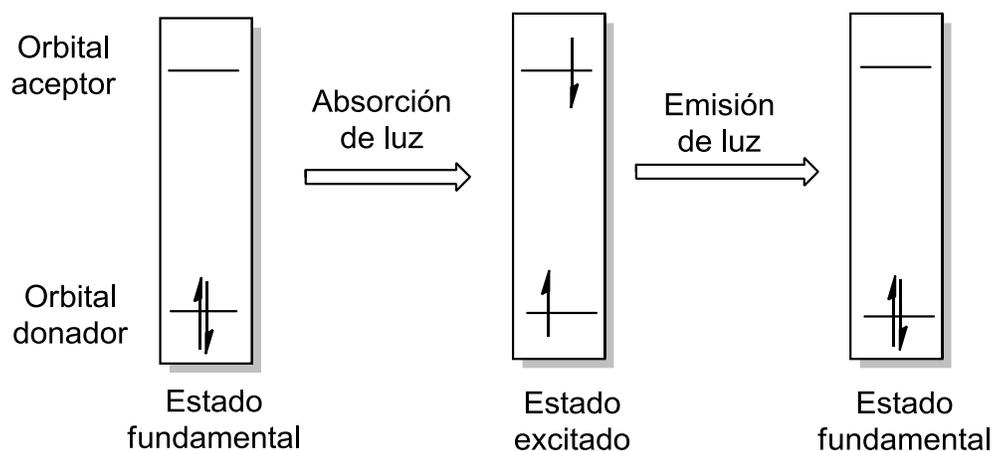


Figura 15. Los spines orientados en direcciones opuestas son característicos de la fluorescencia, este estado se conoce como singulete.

La fosforescencia puede ser provocada por radiación ultravioleta o visible, su duración emisiva puede oscilar entre horas o segundos y los spines electrónicos se encuentran orientados en la misma dirección (estado triplete)⁷⁶⁻⁷⁸ en su estado excitado (Figura 16), esta configuración electrónica es más estable que el estado singulete, lo que permite que el tiempo de emisión dure más, pues los electrones se relajan lentamente.

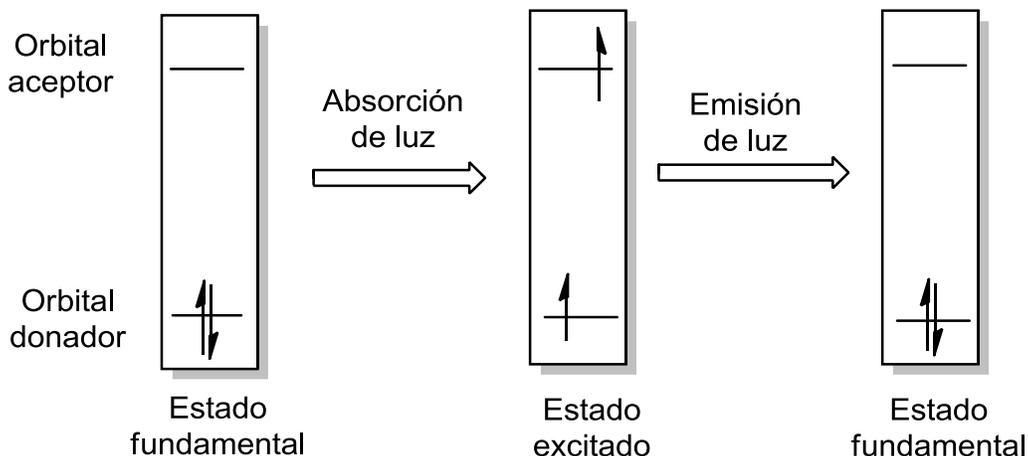


Figura 16. Los espines orientados en la misma dirección son característicos de la fosforescencia, este estado es conocido como triplete.

1.7- Desplazamiento de Stokes.

Un electrón que se encuentra en un estado excitado no puede permanecer mucho tiempo en ese sitio, por lo que regresará a su estado basal independientemente del nivel en el que se encuentre, regresando la energía que absorbió en forma de un fotón, cuando el fotón emitido tiene menos energía que la absorbida se dice que se ha presentado el fenómeno de Stokes Shift o desplazamiento de Stokes⁷⁹⁻⁸⁰, contrariamente también se puede presentar el caso en el que el fotón emitido presente mayor energía que la energía absorbida esto es conocido como anti Stokes Shift o simplemente anti Stokes⁸⁰.

1.8-Mecanismos de transferencia de energía.

En las siguientes dos secciones se describirán los mecanismos por los cuales la energía absorbida por una molécula fluye a través de sí misma, este fenómeno es conocido como FRET y es provocado por efectos electrónicos inductivos y de resonancia.

1.8.1- Transmisión de energía de resonancia de Förster (FRET).

Es un mecanismo de transferencia de energía entre cromóforos basado en que la excitación de un grupo puede transferirse a otro grupo cercano siempre que se sitúen en la misma molécula⁸¹, esta absorción es debida a los electrones presenten en los átomos que conforman la molécula y para lograr la transferencia es necesario una gran cercanía entre los grupos cromóforos o fluorocromos, en torno a 10-50 Å⁸²⁻⁸³ y que el espectro de absorción del cromóforo aceptor se superponga el espectro de emisión de fluorescencia del donador.

En algunas ocasiones la energía transferida hacia el aceptor es mayor de la que este puede aceptar por lo que se produce una inhibición del FRET, provocando una disminución o extinción de la fluorescencia del aceptor y un aumento en la intensidad de la emisión del donador puesto que este ya no perderá energía por transferencia al aceptor ya bloqueado.

1.8.2- Efecto inductivo y de resonancia.

La transferencia de energía puede ocurrir por efecto inductivo y de resonancia⁸⁵, el efecto inductivo se presenta cuando un enlace sigma heteroatómico se encuentra ligeramente desplazado hacia el átomo más electronegativo provocando un estado permanente de polaridad, si el átomo más electronegativo se encuentra unido a una cadena de átomos de carbono la carga puede transmitirse a los otros átomos de carbono. La transferencia por resonancia se presenta cuando hay dobles o triples enlaces presentes en una molécula y es más eficaz para aportar o retirar densidad electrónica, sin embargo esta requiere que la molécula presente cierta geometría y que los intervalos energéticos entre los niveles del aceptor y el donador sean semejantes, en la mayoría de los casos el efecto de resonancia tendrá efectos de mayor importancia sobre la molécula que el inductivo⁸⁵.

1.9- Regla de Kasha.

Esta regla postula que para un mismo sistema se observa usualmente el mismo espectro de emisión tanto fluorescencia como fosforescencia independientemente de cual haya sido la longitud de onda de excitación y aunque es posible llegar a diferentes niveles de excitación, estos rápidamente pasaran al nivel de excitación más bajo.

Esta regla se basa en el hecho de que los procesos de relajación de la energía absorbida desde los estados electrónicos excitados ocurren de manera intramolecular (relajación vibracional intramolecular ó RVI) ya que son mucho más rápidos (del orden de los de absorción radiativa, 10^{-15} - 10^{-12} s) que los correspondientes a la emisión fotónica ($\approx 10^{-3}$ s en fluorescencia y minutos u horas en fosforescencia)⁸⁶.

Capítulo 2. Objetivos

Con base en lo mencionado anteriormente sobre la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para la obtención de enlaces carbono-carbono entre ácidos aril borónicos y halogenuros de arilo sustituidos obteniendo compuestos de dos, tres o más arilos y sobre las porfirinas que son compuestos de gran importancia por sus propiedades físico-químicas es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos los siguientes objetivos:

Objetivo General.

Realizar la síntesis de porfirinas con biarilos y/o triarilos en las posiciones *meso*.

Objetivos particulares.

- Sintetizar aldehídos del tipo biarilo y triarilo por medio de acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura.
- Sintetizar porfirinas *meso*-sustituidas a partir de los aldehídos obtenidos.
- Caracterizar cada uno de los compuestos obtenidos por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectroscopía infrarroja, espectroscopía UV-vis y espectrometría de masas.
- Realizar experimentos de resonancia paramagnética nuclear a las porfirinas obtenidas.

Capítulo 3. Equipo y materiales.

Resonancia Magnética Nuclear.

Brucker Fourier	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Varian Unity	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Jeol Eclipse	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Referencia:	^1H Tetrametilsilano (Me_4Si , 0.00 ppm)
	^{13}C Cloroformo deuterado (CDCl_3 , 77.00 ppm)

Espectrofotometría de UV-Vis.

Perkin Elmer Lambda 900

Perkin Elmer LS50B

Espectrofotometría de Infrarrojo.

Perkin Elmer 2000 TF-IR

Brucker Tensor 27

Nicolet FTt-SSX

Espectrometría de Masas.

Brucker Daltonics FlexAnalysis

Resonancia Paramagnética Nuclear.

JEOL ES-IPRIT

Reactivos y disolventes.

Agua	
Hexano	Aldrich
Acetato de etilo	Aldrich
Diclorometano	Aldrich
Metanol	Aldrich
Silica gel 70:230	
Cloroformo	Aldrich
Tetrahidrofurano	Aldrich
Ácido propiónico (95%)	Aldrich
N,N-Dimetil formamida (99%)	Aldrich
Hidróxido de potasio (99%)	Aldrich
Acetato de paladio (95%)	Aldrich
Ácido fenil borónico (98%)	Aldrich
Ácido <i>p</i> -hidroxifenil borónico (98%)	Aldrich
4-bromobenzaldehído (99%)	Aldrich
3,5- dibromobenzaldehído (95%)	Aldrich
Pirrol (98%)	Aldrich

Nota:

El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano, fueron purificados por medio de destilación simple empleando como agente desecante hidróxido de potasio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) u óxido de calcio (metanol y etanol). El éter fue previamente destilado utilizando sodio como agente secante y benzofenona como indicador.¹

¹ D. D. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd Edition, Pergamon Press, PLC., **1998**, 568.

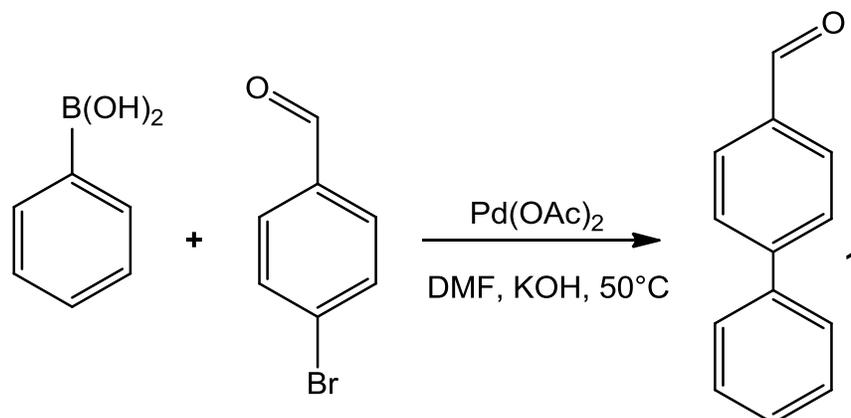
Capítulo 4. Desarrollo experimental.

4.1- Síntesis de aldehídos por acoplamiento Suzuki-Miyaura.

En esta sección se describirá la metodología empleada para la síntesis de cuatro diferentes aldehídos obtenidos mediante el acoplamiento del ácido fenilborónico y *p*-hidroxifenilborónico con *p*-bromobenzaldehído y 3,5-dibromobenzaldehído por medio de una reacción Suzuki-Miyaura.

4.1.1- Síntesis del *p*-fenilbenzaldehído (1).

En un matraz de bola de 100 mL, se adicionaron 500 mg (2.73 mmol) de *p*-bromobenzaldehído, 60 mg (0.27 mmol) de acetato de paladio, 370 mg (3.00 mmol) de ácido fenilborónico, 25 mL de DMF y 160 mg (3.00 mmol) de hidróxido de potasio, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 50 °C durante cuatro horas, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se finalizó cuando ya no se observó uno de los reactantes. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el DMF se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite de color naranja, el cual se purificó por cromatografía en columna usando silica gel 70-230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 95:5. Obteniéndose un sólido blanco brillante 362 mg (1.98 mmol) con un rendimiento del 73%.



Esquema 1. Síntesis del *p*-fenilbenzaldehído 1.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.04 (s, 1H, HC=O), 7.95 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz Ar), 7.74 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, Ar) 7.64 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz, Ar), 7.45 (m, 3H, CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.0 (HC=O), 147.2 (Ar_{ipso}), 139.7 (Ar_{ipso}), 135.3 (Ar_{ipso}), 130.3 (Ar) 129.1 (Ar), 128.5 (Ar), 127.7 (Ar), 127.4 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}): 1646, 1620, 1582, 1558, 1483, 1399, 1323, 1188, 1106, 1070, 1006, 980, 923, 887, 864, 818, 724, 692, 629, 629, 593, 530, 485, 402.

UV-Vis CHCl_3 (nm): 280

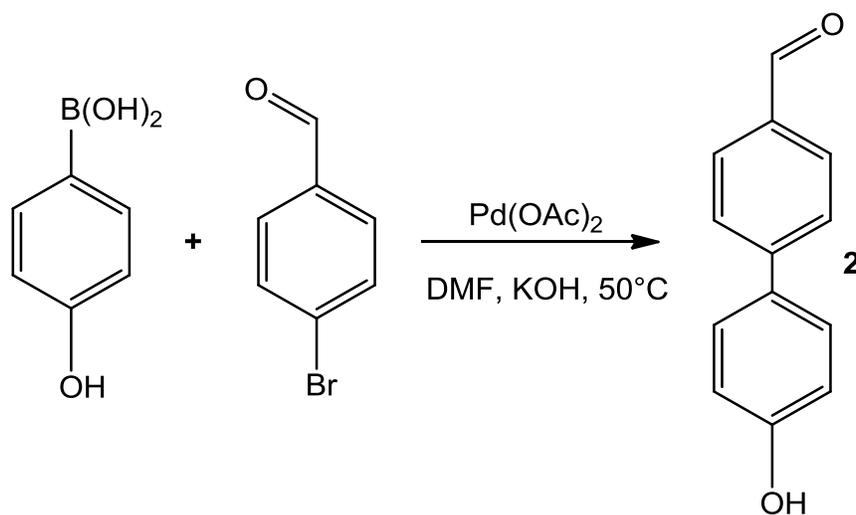
m/z (+): 182.9

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$, C 85.67 %, H 5.51 %.

4.2- Síntesis del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído (2).

En un matraz de bola de 100 mL, se adicionarán 500 mg (2.73 mmol) de *p*-bromo benzaldehído, 60 mg (0.27 mmol) de acetato de paladio, 414 mg (3.00 mmol) de ácido *p*-hidroxifenilborónico, 25 ml de DMF y 160 mg (3.00 mmol) de hidróxido de

potasio, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 50 °C durante seis horas, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y cuando no se observó uno de los reactantes se detuvo la reacción. La mezcla de reacción se filtró al vacío para separar el paladio del DMF, por último se evaporó a presión reducida el DMF obteniéndose un aceite color naranja-amarillento, el cual se purificó en una columna cromatográfica usando silica gel 70-230 y como eluyentes hexano/acetato de etilo 90:10. Obteniéndose un sólido amarillento 454 mg (3.29 mmol) con un rendimiento del 84 %.



Esquema 2. Síntesis del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2**.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.96 (s, 1H, HC=O), 7.93 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.77 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.57 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, Ar), 6.89 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, Ar).

¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.4 (HC=O), 169.9 (Ar-OH), 147.6 (Ar_{ipso}), 136.9 (Ar_{ipso}), 133.8 (Ar_{ipso}), 130.3 (Ar), 128.8 (Ar), 128.4 (Ar), 127.7 (Ar).

IR KBr (cm⁻¹): 3301, 1659, 1586, 1549, 1524, 1485, 1389, 1269, 1181, 1064, 1004, 849, 817, 701, 673, 497, 475

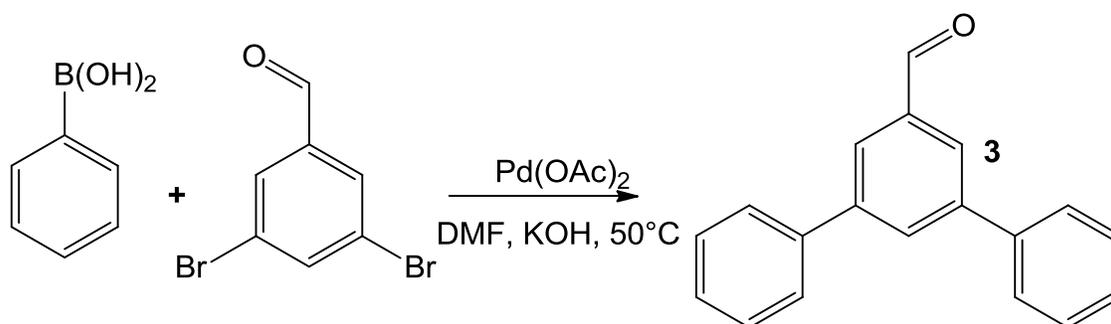
UV-Vis CHCl₃ (nm): 420, 290.

m/z (-): 196.7

Análisis elemental calc: C₁₃H₁₀O₂, C 78.77%, H 5.09 %.

4.3- Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído (3).

En un matraz de bola de 100 mL, se adicionaron 632 mg (2.73 mmol) del 3,5 dibromo benzaldehído, 64 mg (0.27 mmol) de acetato de paladio, 732 mg (6.00 mmol) de ácido fenilborónico, 25 ml de DMF y 320 mg (6.00 mmol) de hidróxido de potasio, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 50 °C durante seis horas, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y cuando no se observó uno de los reactantes se detuvo la reacción. La mezcla de reacción se filtró al vacío para separar el paladio del DMF, por último se evaporó a presión reducida el DMF obteniéndose un aceite color naranja-amarillento, el cual se purificó en una columna cromatográfica usando silica gel 70-230 y como eluyentes hexano/acetato de etilo 75:25. Obteniéndose un sólido café 493 mg (1.91 mmol) con un rendimiento del 70%.



Esquema 3. Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído **3**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.15 (s, 1H, HC=O), 8.07 (s, 2H, Ar), 8.00 (s, 1H, Ar), 7.69 (d, 4H, *J*= 7.2 Hz, Ar), 7.52-7.42 (m, 6H, Ar).

^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.2 (HC=O), 142.7 (Ar_{ipso}), 139.7 (Ar_{ipso}), 137.4 (Ar_{ipso}), 131.7 (Ar), 129.0 (Ar), 128.0 (Ar), 127.2 (Ar), 127.1 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}): 3305, 3023, 2922, 2850, 2805, 2732, 2712, 1695, 1592, 1510, 1492, 1455, 1418, 1393, 1332, 1304, 1261, 1211, 1163, 1112, 1075, 1042, 1024, 1001, 966, 911, 881, 809, 777, 755, 692, 640, 626, 610, 551, 524, 497, 446.

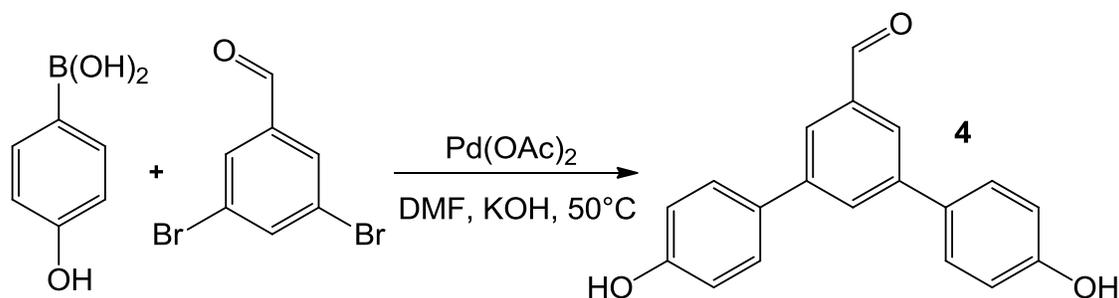
UV-Vis CHCl_3 (nm): 330, 250.

m/z (-): 258.8

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}$, C 88.35 %, H 5.46 %.

4.4- Síntesis del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído (4).

En un matraz de bola de 100 mL se adicionaron 340 mg (1.30 mmol) del 3,5-dibromobenzaldehído, 29 mg (0.13 mmol) de acetato de paladio, 376 mg (2.73 mmol) de ácido *p*-hidroxifenilborónico, 25 ml de DMF y 160 mg (3.00 mmol) de hidróxido de potasio, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 50 °C durante ocho horas, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y cuando no se observó uno de los reactantes se detuvo la reacción. La mezcla de reacción se filtró al vacío para separar el paladio del DMF, finalmente evaporó a presión reducida el DMF obteniéndose un aceite color naranja-amarillento, el cual se purificó en una columna cromatográfica usando silica gel 70-230 y como eluyentes hexano/acetato de etilo 60:40. Obteniéndose un sólido naranja 313 mg (1.07 mmol) con un rendimiento del 83 %.



Esquema 4. Síntesis del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 10.09 (s, 1H, HC=O), 7.99 (d, 3H, *J*= 6.6 Hz, Ar), 7.57 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, Ar) 6.70 (d, 4H, *J*= 8.7 Hz, Ar).

¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 197.47 (HC=O), 146.5 (Ar-OH), 141.2 (Ar_{ipso}), 135.1 (Ar_{ipso}), 134.8 (Ar_{ipso}), 132.2 (Ar), 129.7 (Ar), 119.76 (Ar), 100.7 (Ar).

IR KBr (cm⁻¹): 3307, 3032, 2849, 1682, 16101597, 1516, 1455, 1434. 1386, 1334, 1259, 1230, 1172, 1107, 1012, 914, 881, 828, 725, 697, 688.

UV-Vis CHCl₃ (nm): 340, 270

m/z (-): 288.9

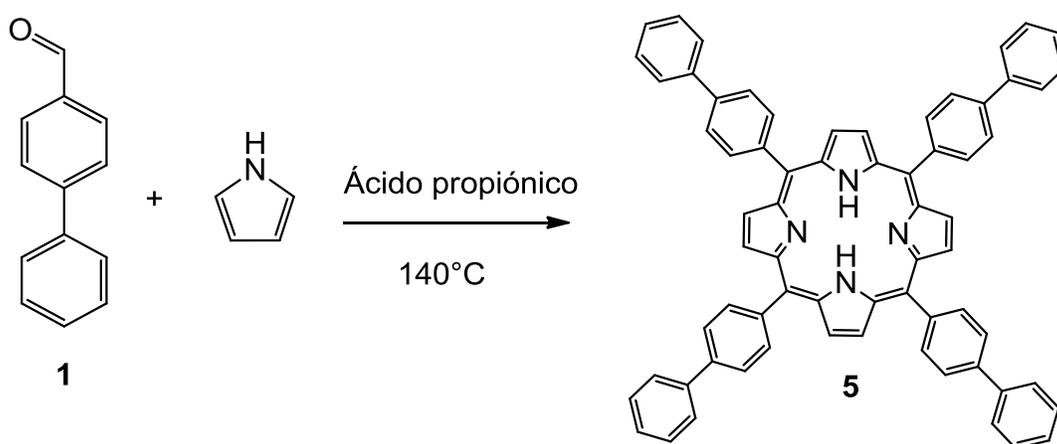
Análisis elemental calc: C₁₉H₁₄O₃, C 78.61 %, H 4.86 %.

4.5- Síntesis de porfirinas

En esta sección se detalla la metodología empleada para sintetizar las cuatro porfirinas a partir de los aldehídos previamente obtenidos.

4.5.1- Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra *p*-fenil)fenil porfirina (5).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 500 mg (2.74 mmol) del compuesto **1**, 25 mL de ácido propiónico y 184 mg (2.74 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano y acetato de etilo hasta obtener un sólido púrpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 20:80 obteniéndose 188 mg (0.20 mmol) con un rendimiento del 30%.



Esquema 5. Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra *p*-fenil)fenil porfirina **5**.

¹H-RMN; (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (s, 8H, Pirrol), 8.25 (d, 8H, *J*= 8.1 Hz, Ar), 7.95 (d, 8H, *J*= 7.8 Hz, Ar), 7.87 (d, 8H, *J*=6.9 Hz, Ar), 7.52 (t, 8H, *J*= 7.8 Hz, Ar), 7.39 (t, 4H, *J*= 7.8 Hz, Ar).

¹³C-RMN; (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm):

IR KBr (cm^{-1}); 3313, 3050, 3019, 2919, 2848, 2706, 2536, 1722, 1592, 1556, 1468, 1440, 1390, 1346, 1249, 1215, 1178, 1153, 1092, 1067, 1009, 984, 962, 875, 843, 794, 792, 698, 553, 519, 449.

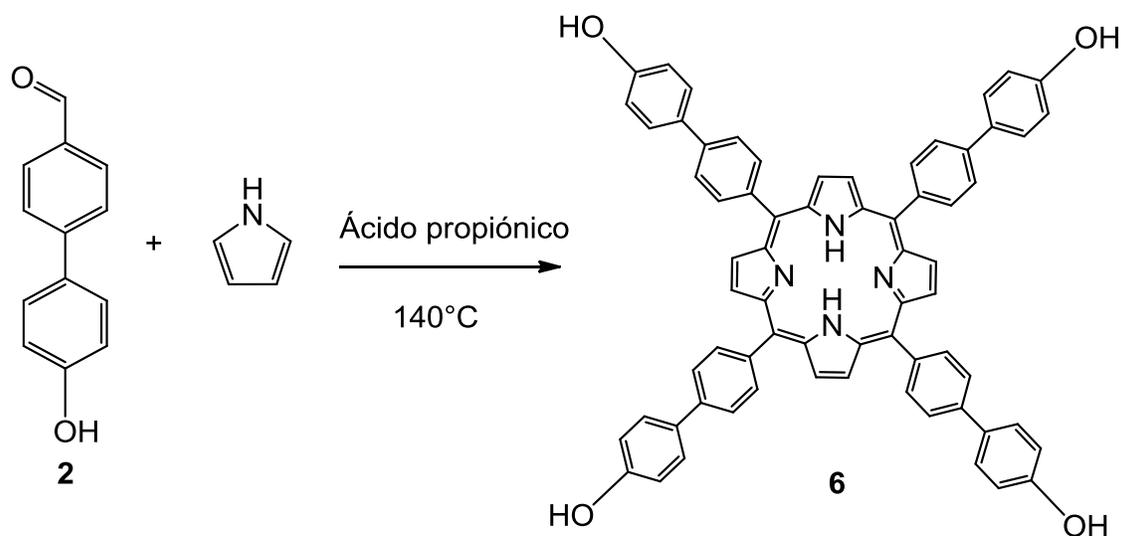
UV-Vis CHCl_3 (nm); 680, 620, 455, 430, 260.

m/z: 919.4

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{68}\text{H}_{46}\text{N}_4$, C 88.86 %, H 5.01 %, N 6.09 %.

4.5.2- Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil)porfirina (6).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 500 mg (2.52 mmol) del compuesto **2**, 25 mL de ácido propiónico y 168 mg (2.52 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano y acetato de etilo hasta obtener un sólido púrpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 20:80 obteniéndose 309 mg (0.31 mmol) con un rendimiento del 50 %.



Esquema 6: Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil porfirina **6**.

¹H-RMN; (300 MHz, CDCl₃, CD₃OD) δ (ppm): 8.97 (s, 8H, pirrol), 8.28 (d, 8H, *J*= 5.1 Hz, Ar), 7.97 (d, 4H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.81 (d, 8H, *J*= 6.9 Hz, Ar), 7.07 (d, 8H, *J*=6.6 Hz, Ar), -3.02 (an, 2H, NH).

¹³C-RMN; (300 MHz, CDCl₃, CD₃OD) δ (ppm): 160.7 (s, Ar-OH), 144.2 (Ar_{ipso}), 144.0 (Ar_{ipso}), 138.9(Ar), 136.1 (Ar_{ipso}), 132.2 (Ar), 128.6 (Pirrol), 123.9 (Ar), 119.7 (Ar)

IR KBr (cm⁻¹); 3313, 3053, 3020, 2916, 2847, 2704, 2609, 2364, 2121, 1949, 1884, 1811, 1735, 1594, 1555, 1468, 1439, 1398, 1347, 1248, 1215, 1180, 1152, 1072, 1030,

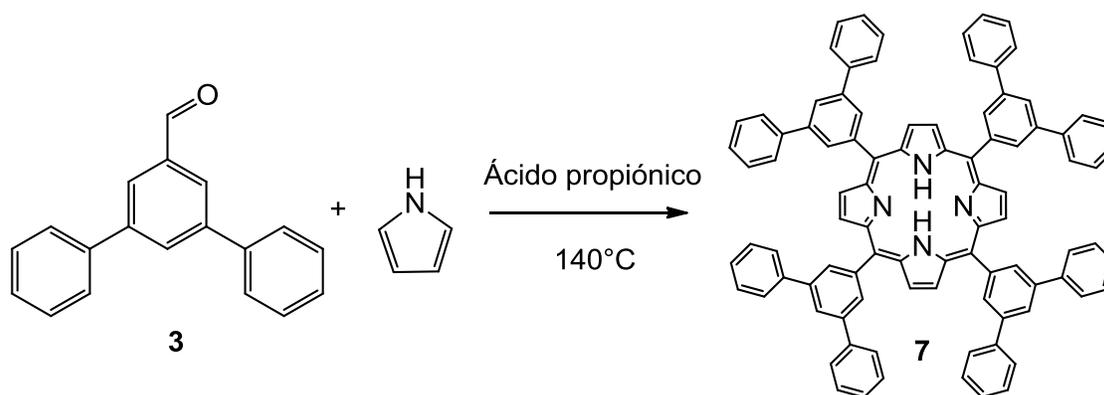
UV-Vis CHCl₃ (nm); 650, 590, 550, 512, 418, 400, 254.

m/z: 983.7

Análisis elemental calc.: C₆₈H₄₆N₄O₄, C 83.08 %, H 4.72%, N 5.70 %.

4.5.3- Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil)porfirina (7).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 500 mg (1.93 mmol) del compuesto **3**, 25 mL de ácido propiónico y 129 mg (1.93 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano y acetato de etilo hasta obtener un sólido purpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 20:80 obteniéndose 176 mg (0.14 mmol) con un rendimiento del 30%.



Esquema 7: Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil)porfirina **7**.

¹H-RMN; (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.06 (s, 8H, Pirrol), 8.50 (s, 8H, Ar), 8.26 (s, 4H, Ar), 7.93 (d, 16H, J= 7.5 Hz, Ar), 7.51 (t, 16H, J= 7.5 Hz, Ar) 7.40 (t, 8H, J= 7.2 Hz, Ar), -2.63 (an, 2H, NH).

¹³C-RMN; (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.2 (Ar_{ipso}), 143.1 (Ar_{ipso}), 140.9 (Ar_{ipso}), 140.1 (Ar), 138.5 (Ar) 132.7 (Ar), 129.0 (Pirrol), 127.7 (Ar), 125.4 (Ar), 121.1(Ar), 100.0 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}): 3313, 3031, 2918, 2849, 1691, 1590, 1494, 1472, 1411, 1361, 1317, 1265, 1241, 1178, 1153, 1074, 1029, 998, 973, 903, 881, 797, 755, 734, 693, 639,

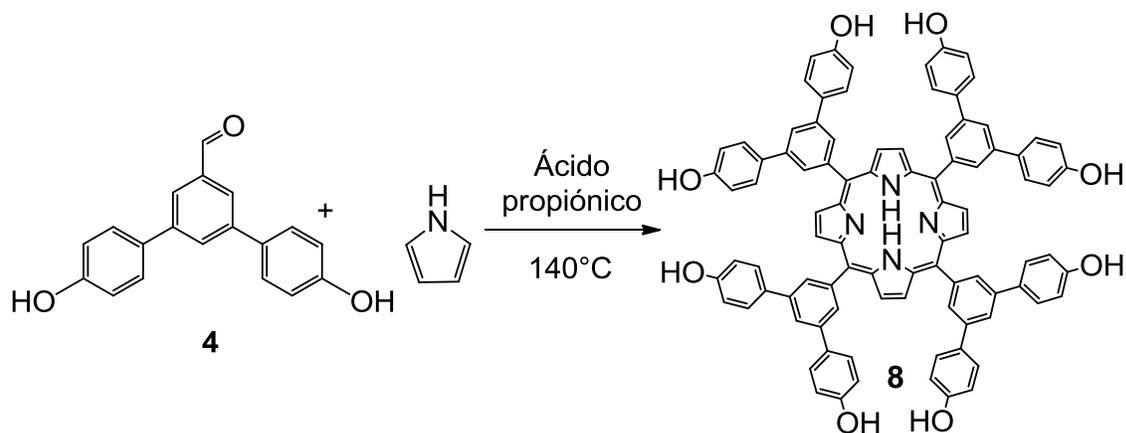
UV-Vis CHCl_3 (nm): 660, 602, 450, 427, 350, 270.

m/z: 1222.3

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{92}\text{H}_{62}\text{N}_4$, C 90.31 %, H 5.11 %, N 4.58 %.

4.5.4- Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina (8).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 0.5 g (1.72 mmol) del compuesto 4, 25 mL de ácido propiónico y 115 mg (1.72 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano y acetato de etilo hasta obtener un sólido púrpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 20:80 obteniéndose 174 mg (0.13 mmol) con un rendimiento del 30%.



Esquema 8. Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil)fenil)porfirina **8**.

$^1\text{H-RMN}$; (300 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) δ (ppm): 9.03 (s, 8H, Pirrol), 8.42 (d, 8H, $J=17.4$ Hz, Ar), 8.17 (s, 4H, Ar), 7.76 (d, 16H, $J=8.7$ Hz, Ar), 6.86 (d, 16H, $J=8.7$ Hz, Ar), -2.58 (s, 2H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$; (300 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) δ (ppm): 157.6 (s, 8C, $\text{HC}=\text{O}$), 147.9 (Ar_{ipso}), 139.9 (Ar_{ipso}), 131.9 (Ar_{ipso}), 131.6 (Ar), 131.1 (Ar), 128.3 (Pirrol), 115.6 (Ar), 115.1 (Ar), 100.0 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}): 3286, 3030, 2921, 2852, 1662, 1588, 1560, 1511, 1448, 1409, 1366, 1263, 1224, 1172, 1106, 1014, 976, 906, 817, 726, 700, 606, 559, 524, 493.

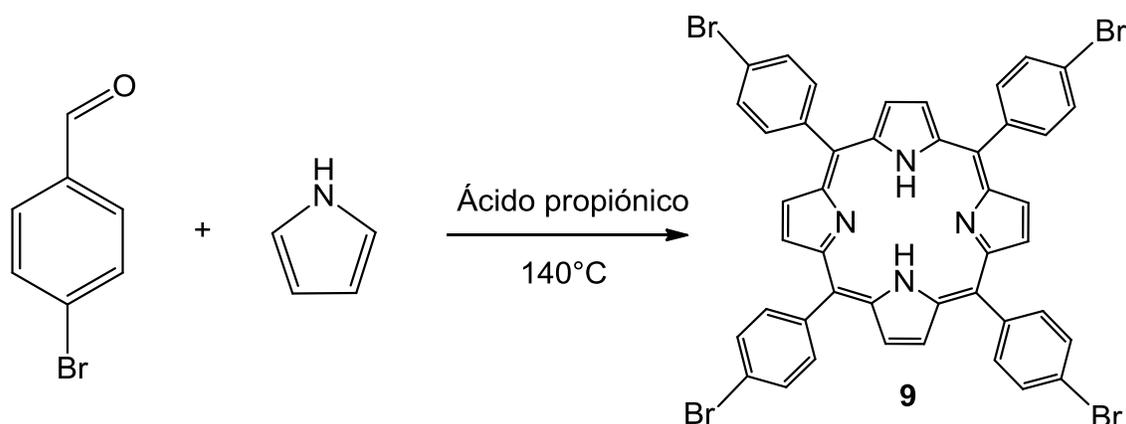
UV-Vis CHCl_3 (nm): 650, 590, 550, 515, 420, 400, 270.

m/z: 1350.1

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{92}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_8$, C 81.76 %, H 4.62 %, N 4.15 %.

4.5.5- Síntesis de la 5,10,15,50-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina (9).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 4 g (21.74 mmol) de *p*-bromo benzaldehído, 25 mL de ácido propiónico y 1.45 g (21.74 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano y acetato de etilo hasta obtener un sólido púrpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 20:80 obteniéndose 1.02 g (1.63 mmol) con un rendimiento del 30%.



Esquema 9. Síntesis de la 5,10,15,50-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina **9**.

¹H-RMN; (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (s, 8H, Pirrol), 8.06 (d, 8H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.90 (d, 8H, *J* = 8.4 Hz, Ar), -2.85 (an, 2H, NH).

¹³C-RMN; (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 140.8 (Ar-Br), 135.8 (Ar_{ipso}), 131.3 (Ar), 129.9 (Pirrol), 122.6 (Ar) 118.9 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}); 3313, 1556, 1469, 1388, 1345, 1245, 1214, 1179, 1096, 1066, 1009, 985, 961, 873, 841, 749, 731, 709, 638, 553, 520, 449.

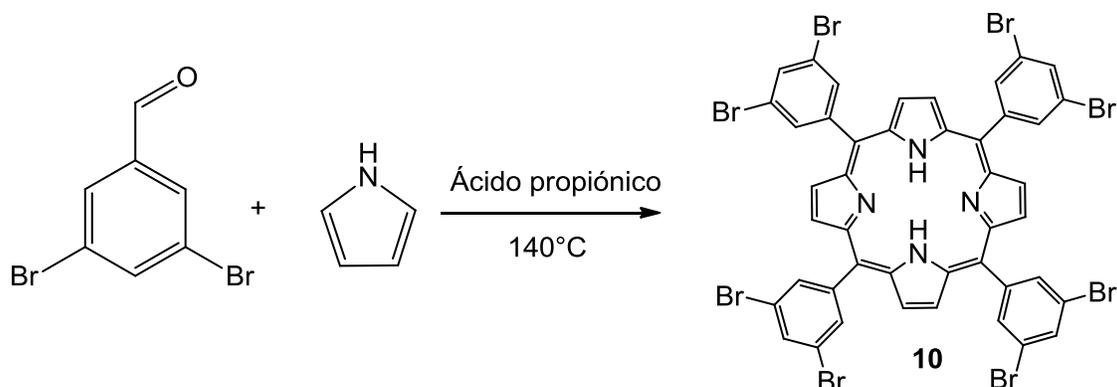
UV-Vis CHCl_3 (nm); 660, 616, 450, 420, 370, 290.

m/z: 930.0

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{44}\text{H}_{26}\text{Br}_4\text{N}_4$, C 56.80 %, H 2.82 %, Br 34.36 %, N 6.02 %.

4.5.6- Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina (10).

En un matraz de bola de 250 mL, se adicionaron 4.2 g (16.03 mmol) de 3,5 dibromo benzaldehído, 25 mL de ácido propiónico y 1.075 g (16.03 mmol) de pirrol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, transcurrido el tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para que el producto precipitara, posteriormente se filtró al vacío y se lavó con agua tibia hasta que las aguas del lavado fueron transparentes, el sólido restante se lavó con hexano, y acetato de etilo hasta obtener un sólido purpura, el cual se purificó por columna cromatográfica con silica gel 70:230 con una mezcla de eluyentes hexano/acetato de etilo 50:50 obteniéndose 1.48 g (1.20 mmol) de un sólido púrpura con un rendimiento del 30%.



Esquema 10. Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina **10**).

$^1\text{H-RMN}$; (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.87 (s, 8H, Pirrol), 8.29 (d, 8H, $J= 1.8$ Hz, Ar), 8.13 (t, 4H, $J= 1.8$ Hz, Ar), -3.02 (an, 2H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$; (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.9 (Ar-Br), 135.9 (Ar_{ipso}), 133.9 (Ar_{ipso}), 131.0 (Ar), 130.9 (Pirrol), 121.5 (Ar), 107.0 (Ar).

IR KBr (cm^{-1}); 2678, 1578, 1543, 1478, 1421, 1400, 1364, 1340, 1279, 1248, 1154, 1102, 1079, 1055, 975, 898, 855, 797, 730, 708, 677, 640, 579, 536, 509.

UV-Vis CHCl_3 (nm); 653, 600, 552, 515, 450, 420, 402.

m/z: 1246.3

Análisis elemental calc.: $\text{C}_{44}\text{H}_{22}\text{Br}_8\text{N}_4$, C 42.42 %, H 1.78 %, Br 51.30 %, N 4.50 %.

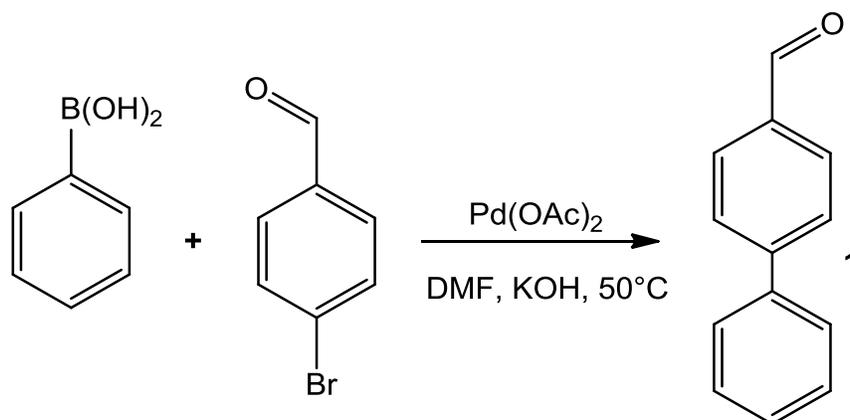
Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados.

Al comienzo de este trabajo se procedió a realizar la síntesis de los aldehídos mediante acoplamientos Suzuki-Miyaura, a continuación se detallarán los resultados de las reacciones realizadas junto con los resultados obtenidos.

5.1-Síntesis de aldehídos por acoplamiento Suzuki-Miyaura.

5.1.1-Síntesis del *p*-fenilbenzaldehído (1).

La síntesis del *p*-fenilbenzaldehído **1** fue realizada a partir de un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el *p*-bromobenzaldehído y el ácido fenilborónico en DMF con acetato de paladio y en presencia de hidróxido de potasio obteniendo un sólido blanquecino con un rendimiento del 73%.



Esquema 1. Síntesis del *p*-fenilbenzaldehído **1**.

El compuesto **1** fue caracterizado inicialmente por RMN de ^1H (figura 1), el espectro muestra un singulete a 10.04 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído, dos dobletes a 7.95 ppm y 7.74 ppm con constantes de acoplamiento $J= 8.7$ Hz y $J= 8.7$ Hz respectivamente correspondientes a los hidrógenos en posición *orto* y *meta* respecto al aldehído, a 7.64 ppm un doblete en con una constante de acoplamiento $J= 8.7$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posiciones *orto* del segundo anillo aromático y un multiplete a 7.45 ppm correspondiente a los tres hidrógenos ubicados en posiciones *meta* y *para* del segundo anillo aromático.

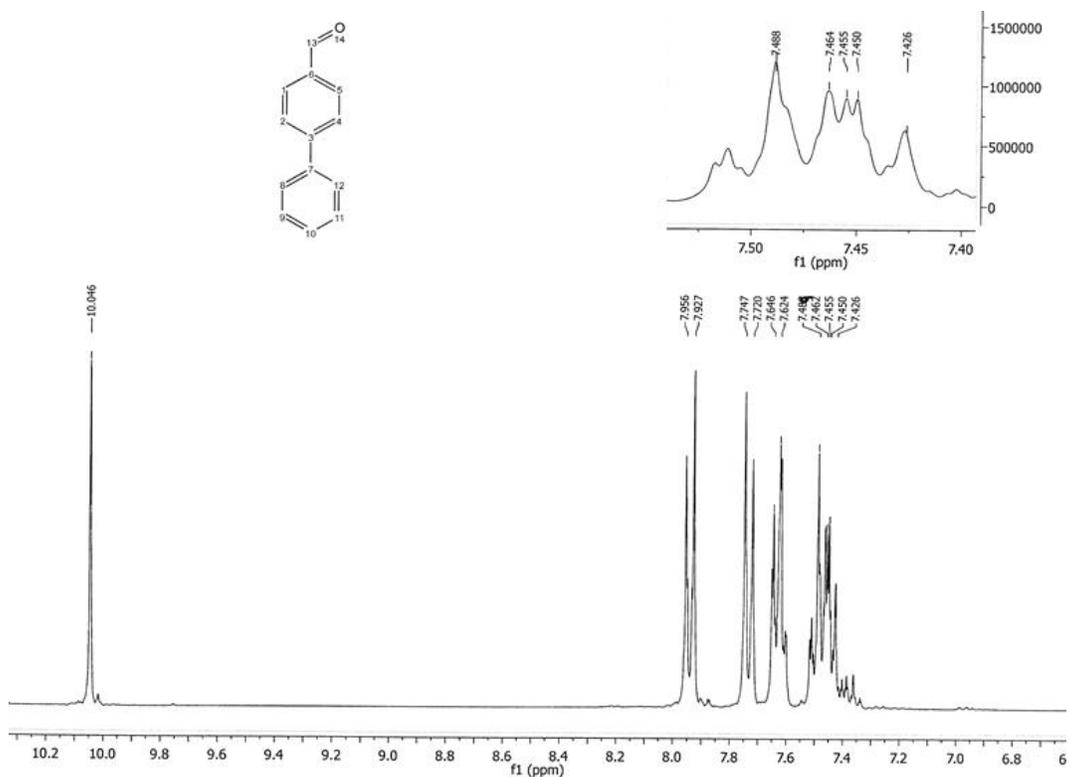


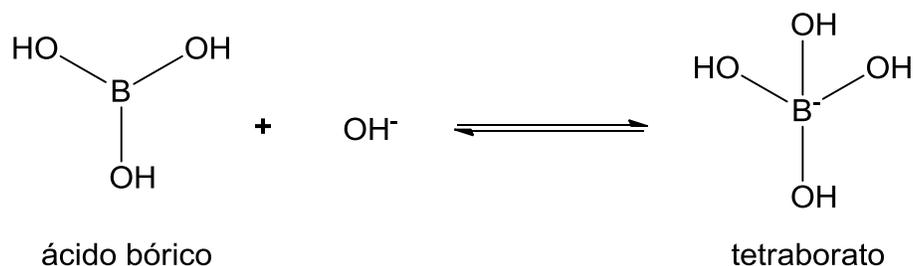
Figura 1. Espectro de RMN de ^1H del *p*-fenilbenzaldehído **1**.

5.1.3-Mecanismo de reacción.

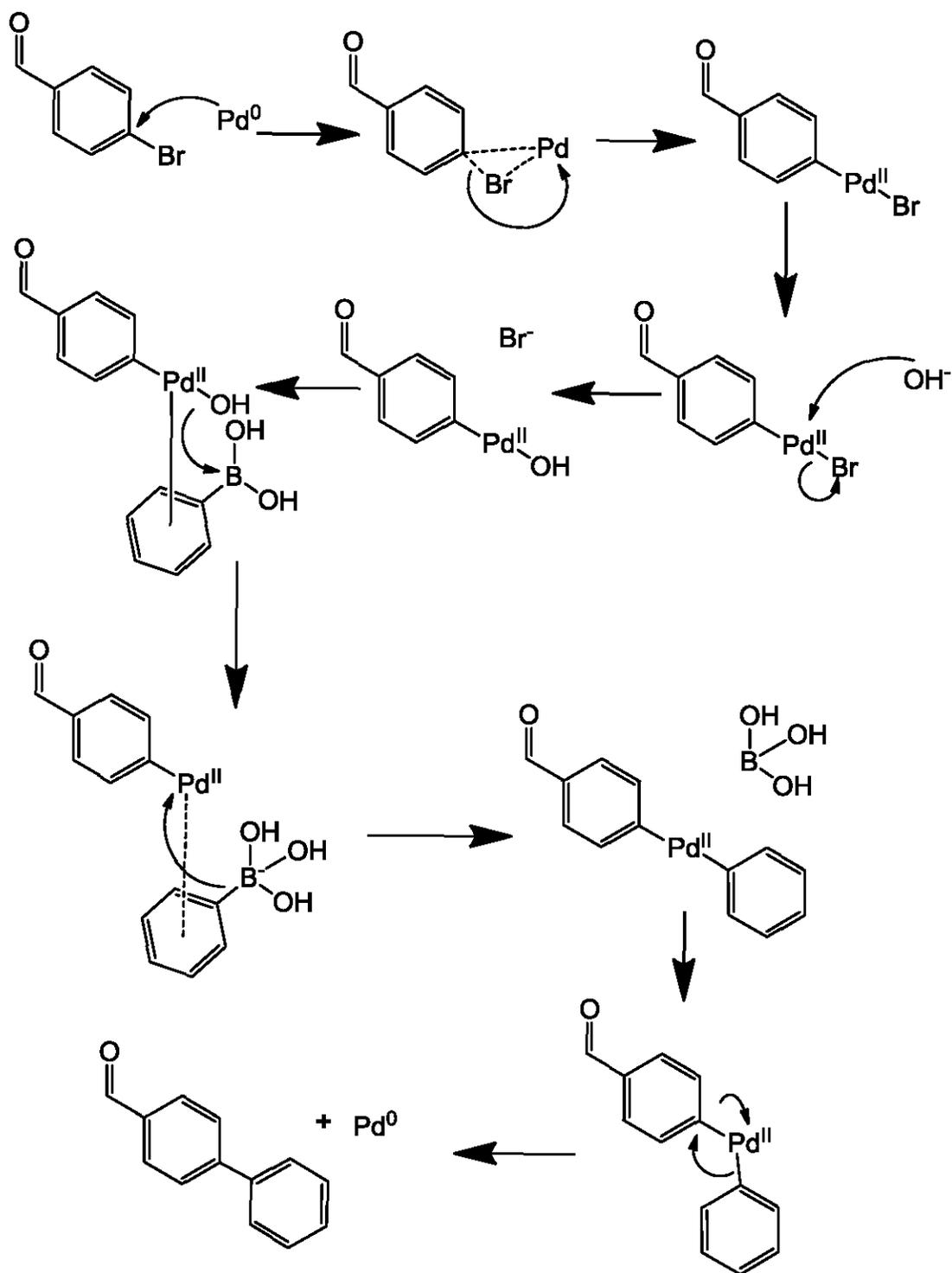
La reacción inicia con una activación del precatalizador para lo cual es necesario tener una relación base/paladio 2:1, una vez activado el catalizador ocurrirá la adición oxidativa, con lo que el Pd⁰ nucleofílico atacará al carbón electrofílico unido al bromo formando un intermediario con enlaces C-Pd-Br, lo que provoca que se regenere la especie Pd^{II}, posteriormente un grupo OH⁻ reemplazará al Br⁻, produciendo una especie reactiva capaz de realizar un acoplamiento con al ácido borónico, nuevamente la nube π del anillo aromático interaccionará con el Pd^{II} que gracias al grupo OH⁻ unido a él provocará la salida de un ácido bórico y la formación de un enlace Pd-C, con lo que posteriormente se generará el acoplamiento C-C y se regenerará la especie Pd⁰.

En el esquema 3 se muestra el mecanismo de reacción propuesto, en el cual se puede observar que la base es consumida por la reacción, con lo que se deduce que es un reactivo y por lo menos debe encontrarse equimolar al ácido borónico.

Por otro lado el ion tetraborato (formando por los iones hidroxilo y el ácido bórico) no interfiere en la reacción pues esta especie aún es capaz de reaccionar y se encuentra en equilibrio con el ácido bórico y los iones hidroxilo, por lo que no es necesario agregar mayor cantidad de base (Esquema 2).

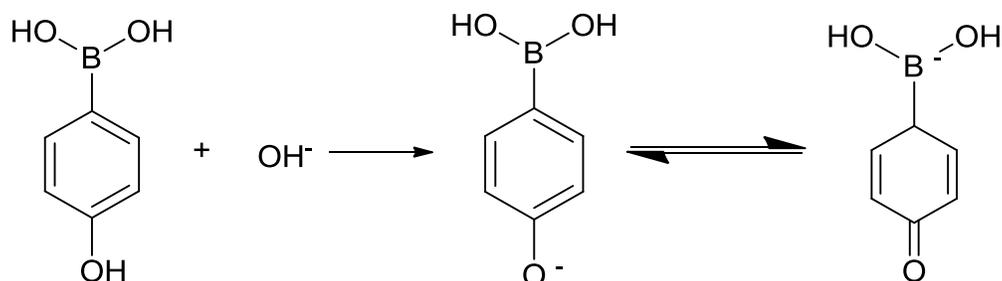


Esquema 2. El ácido bórico y el tetraborato no representan un problema en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.



Esquema 3. En la adición oxidativa se requiere nuevamente la presencia de una base para promover la salida del ácido bórico y la formación de los enlaces C-C.

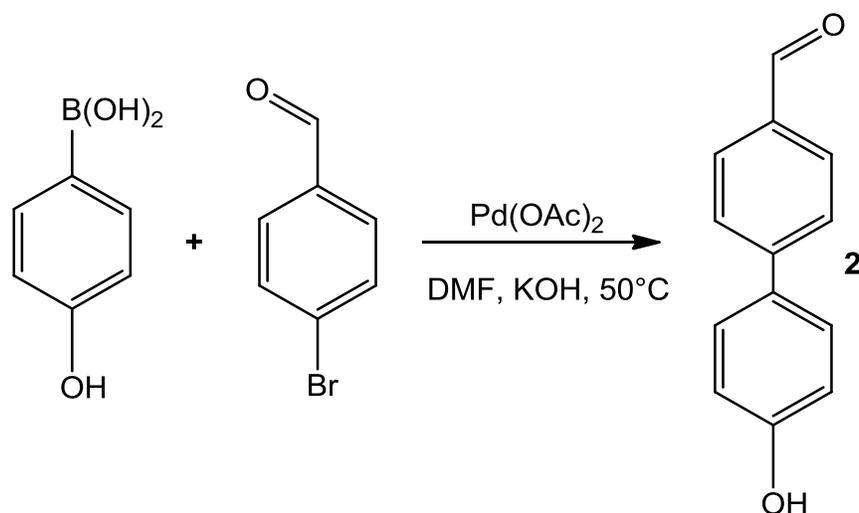
Por último se observó que los aldehídos obtenidos a partir del ácido *p*-hidroxifenilborónico requerían de mayor tiempo de reacción que aquellos obtenidos del ácido fenilborónico, este hecho puede explicarse fácilmente si se toma en cuenta la electrofilicidad y la acidez de los ácidos borónicos, pues es fácil notar que el ácido *p*-hidroxifenilborónico en presencia de una base puede reaccionar formando a su vez un equilibrio entre una especie reactiva y no reactiva frente al acoplamiento, pues en uno de los casos el orbital vacío del boro se encuentra comprometido (Esquema 4).



Esquema 4. El ácido *p*-hidroxifenilborónico es menos reactivo debido a la reacción ácido base que puede experimentar.

5.2-Síntesis del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído (2).

La síntesis del compuesto *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2** fue realizada a partir de un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el *p*-bromobenzaldehído y el ácido *p*-hidroxifenilborónico en DMF con acetato de paladio y en presencia de hidróxido de potasio obteniendo un sólido amarillento con un rendimiento del 84 %.



Esquema 5. Síntesis del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2**.

El compuesto **2** fue caracterizado por RMN de ^1H (Figura 2) en donde se puede observar un singulete a 9.96 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído, un doblete a 7.93 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los hidrógenos ubicados en posición *orto* respecto al aldehído, un doblete a 7.77 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz correspondiente a los hidrógenos ubicados en posiciones *meta* respecto al aldehído, un doblete a 7.57 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.7$ Hz correspondiente a los hidrógenos ubicados en posición *meta* respecto al alcohol del segundo anillo aromático y un doblete a 6.89 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.7$ Hz correspondiente a los hidrógenos ubicados en posición *orto* respecto al alcohol del segundo anillo aromático.

La espectrometría de masas mostro una señal con una relación masa carga de 196.7 para un ion negativo, masa esperada para el compuesto obtenido.

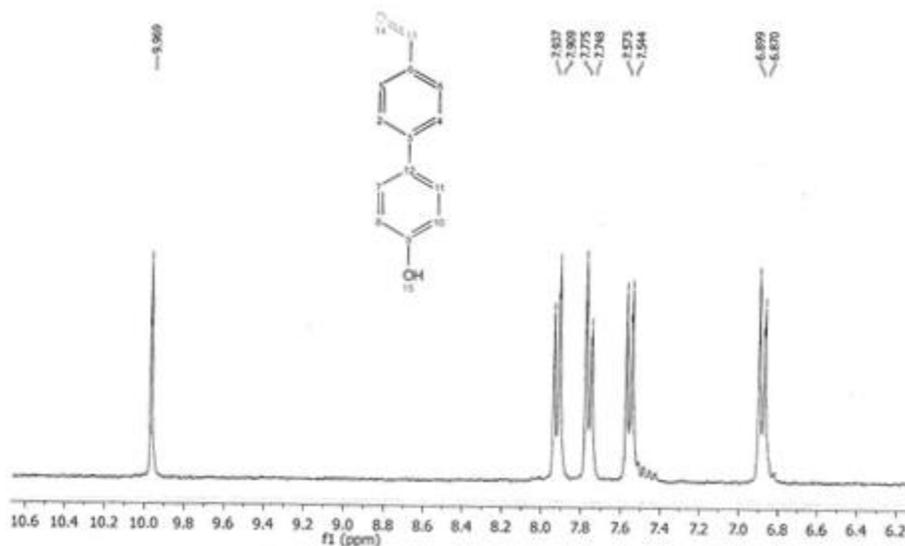
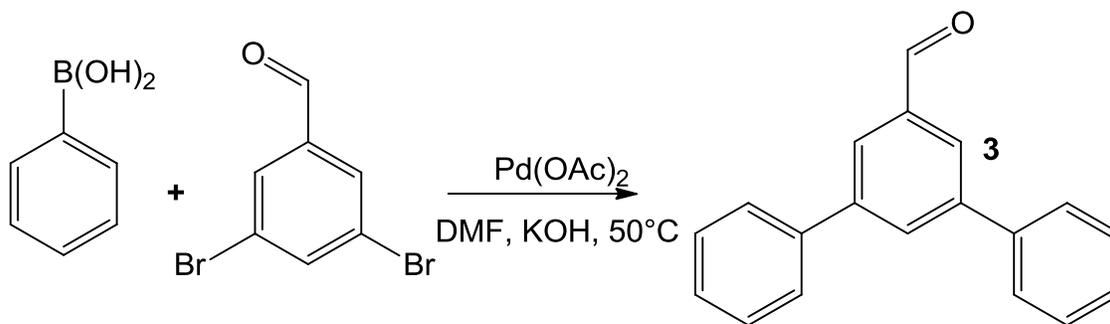


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2**.

5.3-Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído (**3**).

La síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído **3** fue realizada a partir de un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 3,8-dibromobenzaldehído y el ácido fenilborónico en DMF con acetato de paladio y en presencia de hidróxido de potasio obteniéndose un sólido naranja con un rendimiento del 70%.



Esquema 6. Síntesis del 3,5-difenilbenzaldehído **3**.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **3** (Figura 3) se puede observar una señal a 192.2 ppm correspondiente al carbón del carbonilo $\text{HC}=\text{O}$, a 142.7 ppm, 139.7 ppm y a 137.4 ppm tres señales asignadas a los carbonos *ipso* de los anillos aromáticos, y a 131.7 ppm, 129.0 ppm, 128.0 ppm, 127.2 ppm, 127.1 ppm las señales de los carbonos no sustituidos de los anillos aromáticos.

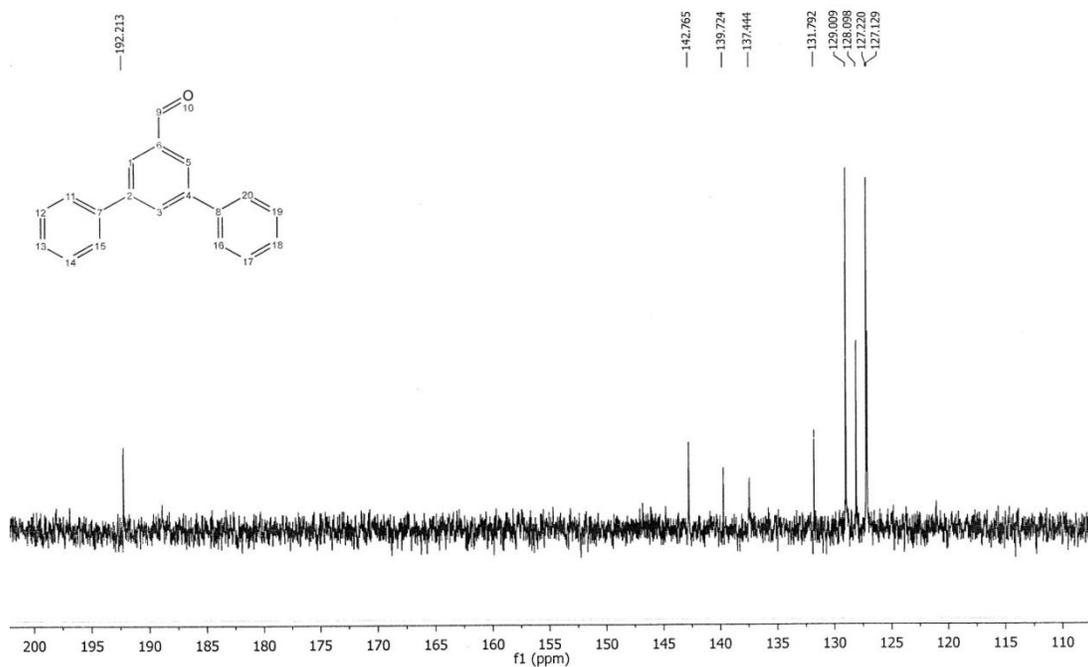


Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C del 3,5-difenilbenzaldehído **3**.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3** (Figura 4) se puede observar una banda en 1695 cm^{-1} correspondiente a la señal de Fermi del aldehído junto con una señal ancha en 3306 cm^{-1} también correspondiente al grupo aldehído.

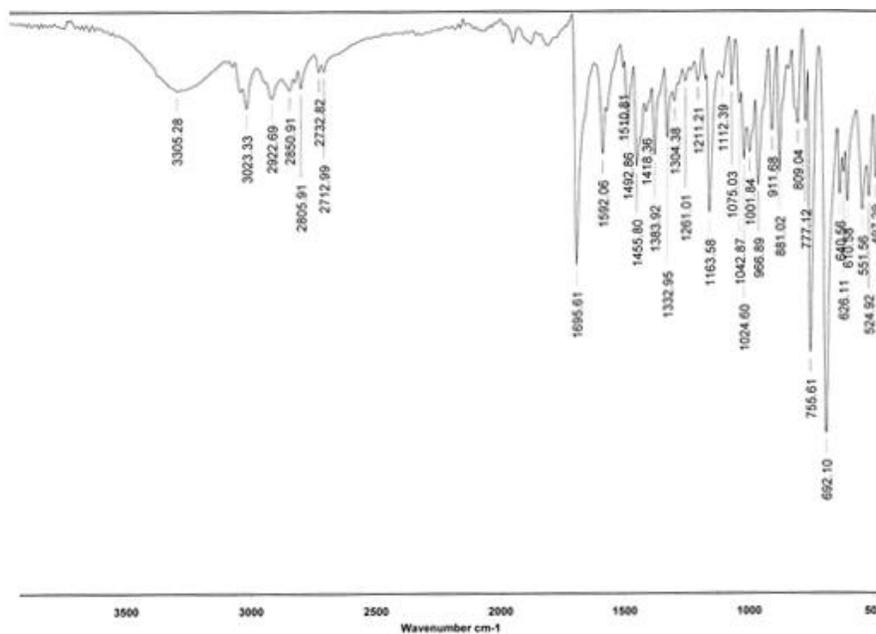
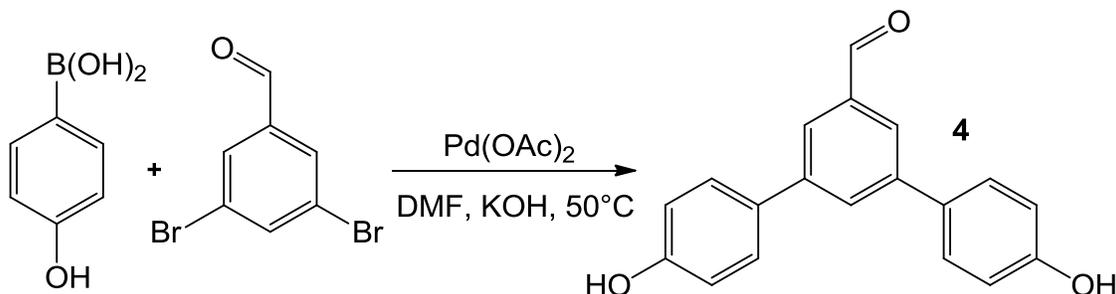


Figura 4. Espectro de FTIR del 3,5-difenilbenzaldehído **3**.

5.4-Síntesis del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído (**4**).

La síntesis del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4** fue realizada a partir de un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre el 3,8-dibromobenzaldehído y el ácido *p*-hidroxifenil borónico en DMF con acetato de paladio y en presencia de hidróxido de potasio obteniéndose un sólido café amarillento con un rendimiento del 83 %.



Esquema 7. Síntesis del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **4** (Figura 5) se puede observar un singulete a 10.15 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído, un singulete a 8.07 ppm correspondiente a los hidrógenos ubicados en posiciones *orto* respecto al aldehído, un singulete a 8.00 ppm correspondiente a un hidrógeno en posición *para* respecto al aldehído, un doblete a 7.69 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz correspondiente a los hidrógenos de los dos anillos aromáticos restantes ubicados en posiciones *orto* respecto a la unión con el anillo central y un multiplete de 7.52 a 7.41 ppm correspondiente a los hidrógenos de los dos anillos aromáticos en posiciones *meta* y *para* respecto a la unión con el anillo central.

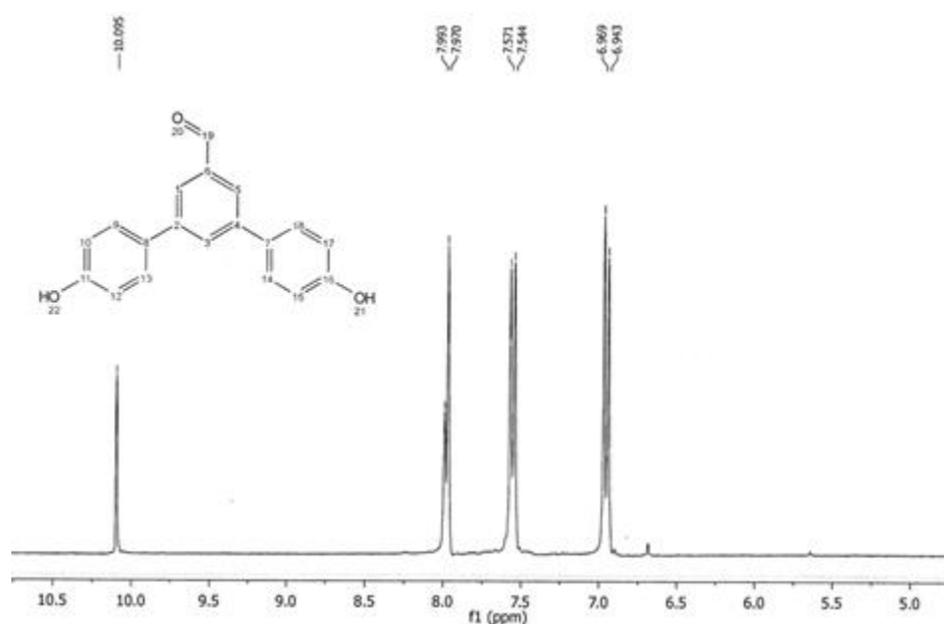


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4**.

En el espectro de masas se observó un pico base con una relación masa carga de 258.8 uma para un ion negativo, correspondiente a la masa esperada para el compuesto.

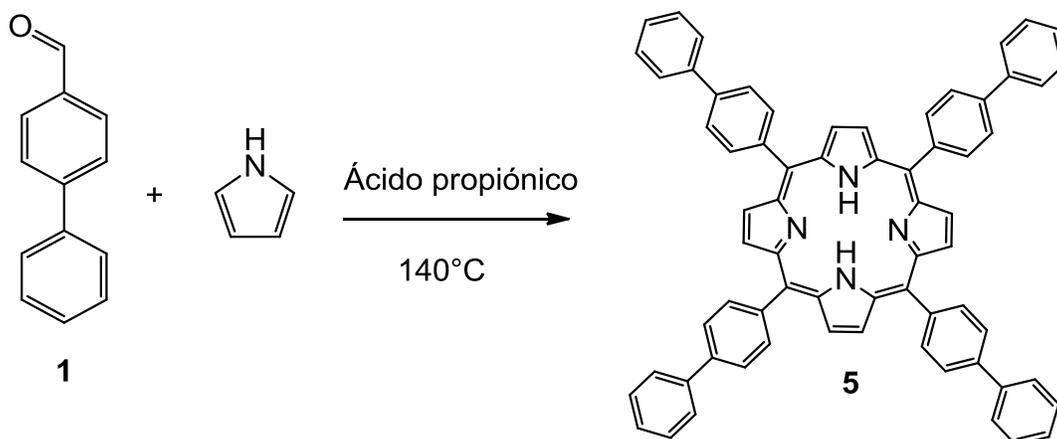
Una vez obtenidos los 4 aldehídos y caracterizados por todas las técnicas espectroscópicas se puede concluir que se realizó la síntesis de los 4 aldehídos con buenos rendimientos y de acuerdo con lo observado de la metodología empleada, se determinó que la cantidad de base a emplear para activar el precatalizador y para realizar el acoplamiento C-C debe ser equimolar a la cantidad de ácido bórico empleado, se observó también que el ion tetraborato formado por los iones hidroxilo y el ácido bórico no interfiere en la reacción y que para el ácido *p*-hidroxifenilbórico requerían de mayor tiempos de reacción.

5.5-Síntesis de las porfirinas.

Pese a la gran diversidad de técnicas empleadas en la síntesis de porfirinas (discutidas en el primer capítulo), se optó por utilizar una metodología simple y fácilmente reproducible pues no es necesario contar con equipo especializado para obtener estas sustancias, a continuación se discutirá la metodología empleada así como el posible mecanismo de reacción en la síntesis de los productos.

5.6-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra *p*-fenil)fenil porfirina (5).

La 5,10,15,20-(tetra *p*-fenil)fenil porfirina **5** fue sintetizada a partir de la condensación entre el *p*-fenilbenzaldehído **1** y pirrol en ácido propiónico en atmósfera de nitrógeno, obteniendo un sólido color púrpura con un rendimiento del 30%.



Esquema 8. Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra *p*-fenil)fenil porfirina **5**.

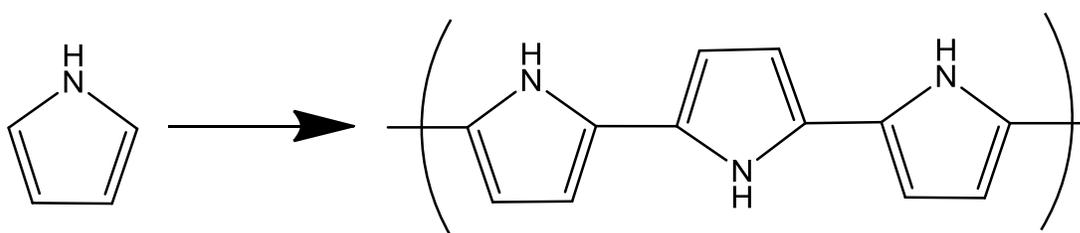
El espectro de RMN de ^1H del compuesto **5**, se puede observar una señal ancha a 8.91 ppm correspondiente a los hidrógenos β de la porfirina, un doblete a 8.25 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.1$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posiciones *orto* respecto a la unión con el ciclo porfirínico, un doblete a 7.95 ppm con una constante de acoplamiento $J= 7.8$ Hz perteneciente a los hidrógenos ubicados en posición *meta* respecto a la unión con el ciclo porfirinico, un doblete a 7.87 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.9$ Hz correspondiente a los hidrógenos en las posiciones *orto* de los anillos exteriores, un triplete a 7.52 ppm correspondiente a los hidrógenos en posiciones *meta* de los anillos exteriores y un triplete a 7.39 ppm asignado a los hidrógenos en posiciones *para* de los anillos aromáticos exteriores.

5.6.1-Mecanismo de reacción.

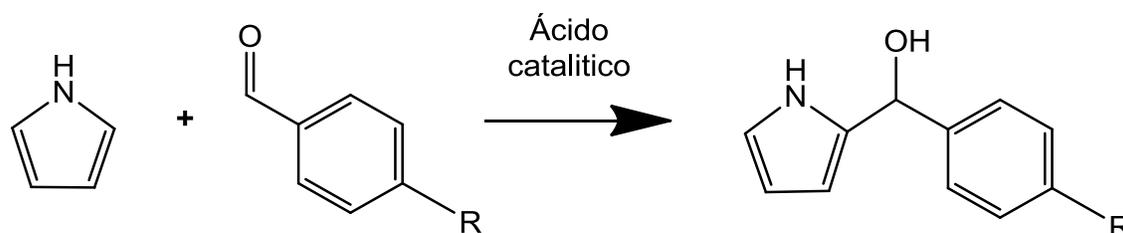
Las porfirinas fueron obtenidas a partir de la condensación de un aldehído con pirrol usando ácido propiónico como disolvente y catalizador a 140°C y atmosfera

de nitrógeno, analizaremos a continuación un posible mecanismo de reacción que nos permita entender la naturaleza de la metodología.

El pirrol es sistema π excedente altamente nucleofílico el cual, aun en ausencia de un electrófilo es capaz de polimerizarse consigo mismo formando una sustancia de color negruzco (esquema 9), sin embargo en presencia de un electrófilo como un aldehído se produce una reacción de condensación entre el pirrol y el aldehído, la velocidad de esta reacción aumenta en presencia de un ácido (esquema 10).

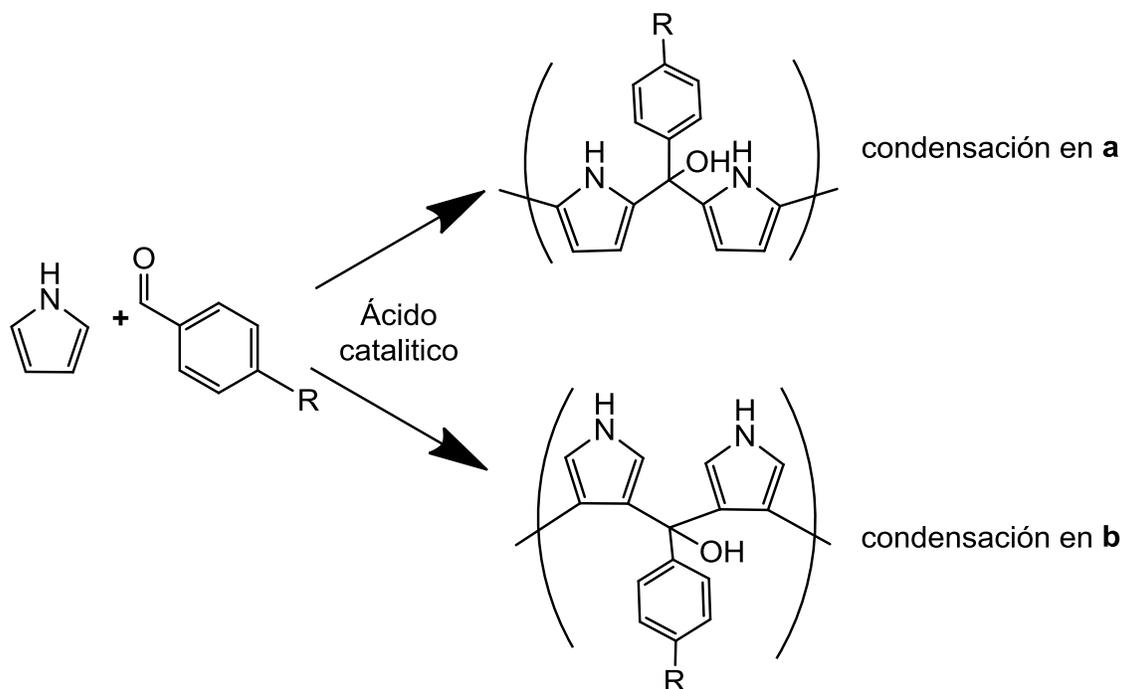


Esquema 9. Polimerización del pirrol.



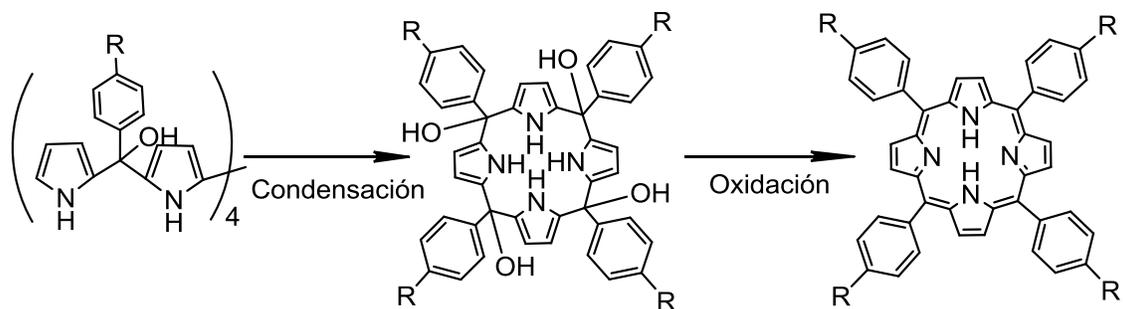
Esquema 10. Condensación entre un aldehído y el pirrol catalizada por ácido.

El aldehído puede condensarse al pirrol en una posición α ó β produciendo dos isómeros, estos intermediarios pueden condensarse a otro aldehído ó a otra molécula de pirrol formando así polímeros de diferentes tamaños, observemos que solo aquellos tetrámeros cuyo acoplamiento con aldehídos haya ocurrido en posiciones α son aptos para la formación de la porfirinas (esquema 11).



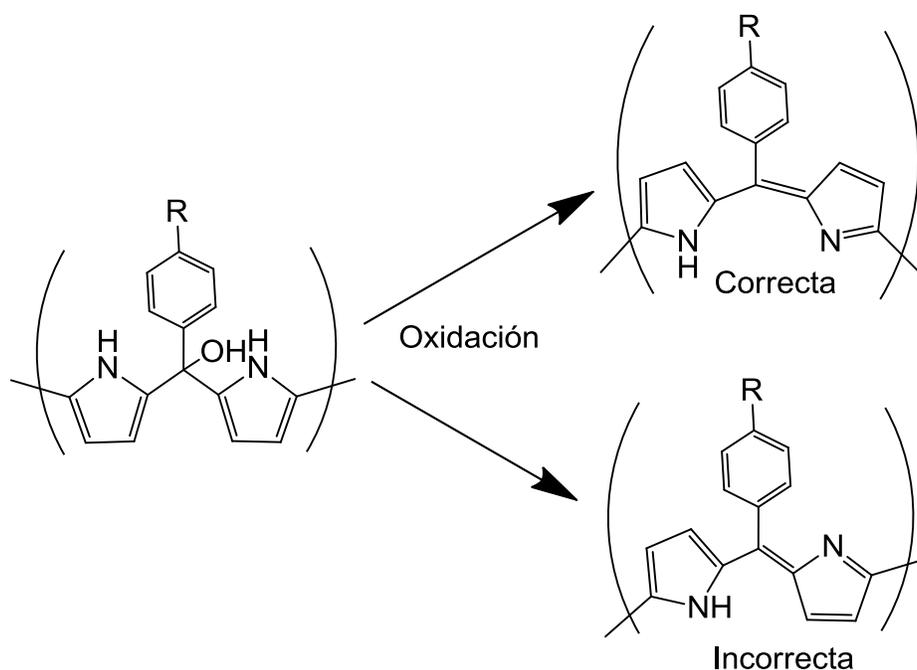
Esquema 11. Isómeros producidos entre la condensación del pirrol y el aldehído.

Si durante todo este proceso la atmósfera de la reacción no ha permitido la oxidación de ninguno de los intermediarios, el tetrámero correcto puede condensarse sobre sí mismo formando un macrociclo de cuatro pirroles (porfirinógeno) que posteriormente puede oxidarse para formar la correspondiente porfirina (esquema 12).



Esquema 12. El tetrámero correcto puede condensarse para formar un porfirinógeno que puede oxidarse a su correspondiente porfirina.

Si el medio en el que se desarrolla la reacción permite la oxidación de los diversos precursores se producirán subproductos que impedirán la formación de la porfirina, por ejemplo imaginemos un aldehído que se acoplo a dos pirroles, este compuesto puede oxidarse a dos posibles compuestos (Esquema 13), nótese que uno de los dos compuestos no es apto para la formación de la porfirina pues el pirrol no se encuentra en la posición correcta, si aunamos la aleatoriedad con la que puede ocurrir este proceso en la formación del tetrámero notaremos que es indispensable la presencia de una atmosfera que impida la oxidación de los intermediarios.

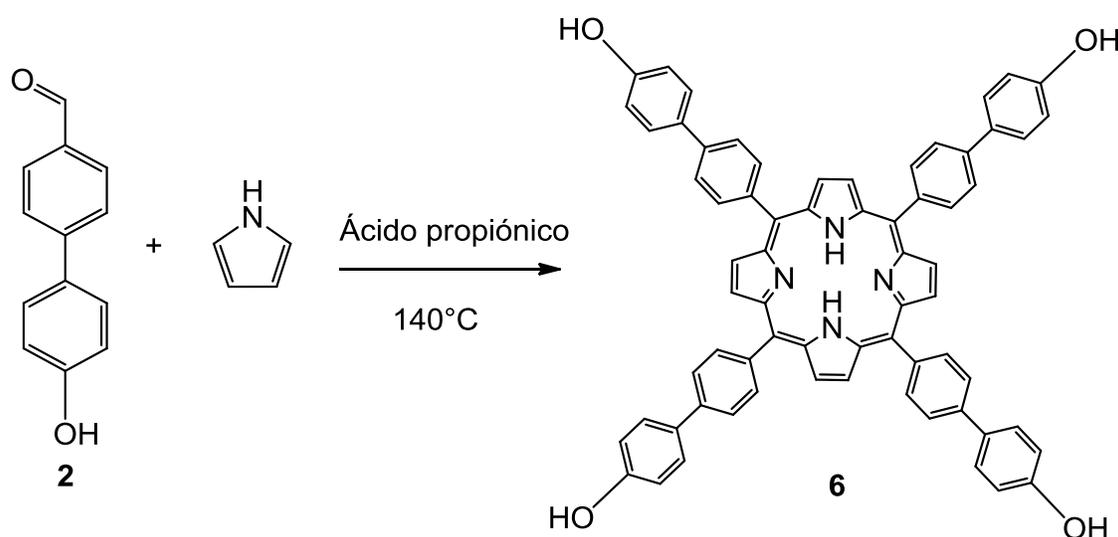


Esquema 13. La oxidación de los intermediarios puede conducir a subproductos no deseados.

Finalmente recordemos que siempre es necesario cierta energía de activación la cual es aportada por la temperatura, dentro de las diversas temperaturas a las cuales se puede trabajar, se observó que la temperatura de ebullición del ácido propiónico (140°C) es la óptima y que la mayoría de las porfirinas son muy poco solubles en el ácido propiónico e insolubles en agua.

5.7-Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil)porfirina (6).

La 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil)porfirina **6** fue sintetizada a partir de la condensación entre el compuesto *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2** y el pirrol en ácido propiónico bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 50%.



Esquema 14. Síntesis de la 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil)porfirina **6**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6** (figura 6), se puede observar una señal ancha a 8.97 ppm correspondiente a los hidrógenos en las posiciones β de la porfirina, un doblete a 8.28 ppm con una constante de acoplamiento $J= 5.1$ Hz correspondiente a los hidrógenos en las posiciones *orto* respecto a la unión con el ciclo porfirínico, un doblete a 7.97 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz perteneciente a los hidrógenos en las posiciones *meta* respecto a la unión con el ciclo porfirínico, un doblete a 7.81 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.9$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posición *meta* respecto al alcohol, un doblete a 7.07 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz perteneciente a

los hidrógenos en posiciones *orto* respecto al alcohol y una señal ancha a -2.73 ppm característica de los hidrógenos internos del anillo porfirínico.

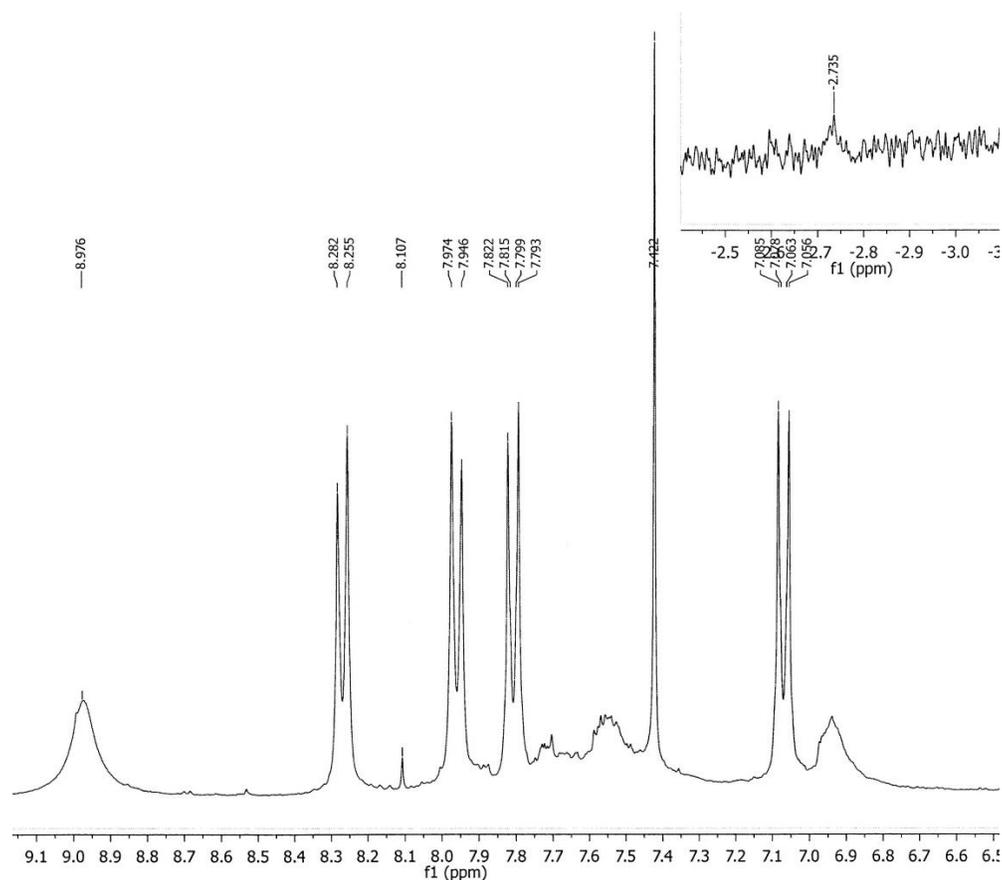
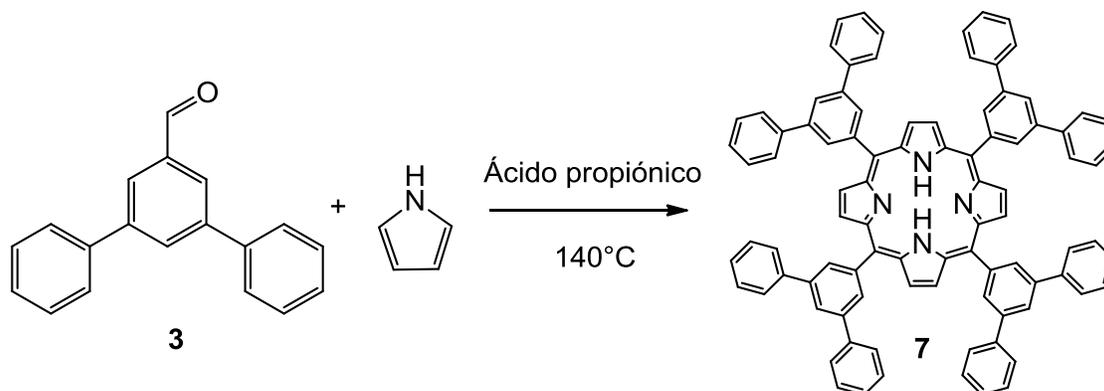


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H de la 5,10,15,20-(tetra-((*p*-hidroxi)-*p*-fenil)fenil porfirina **6**.

5.8-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil porfirina (**7**)).

La 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil porfirina **7** fue sintetizada a partir de la condensación entre el 3,5-difenilbenzaldehído **3** y el pirrol en ácido propiónico bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 30%.



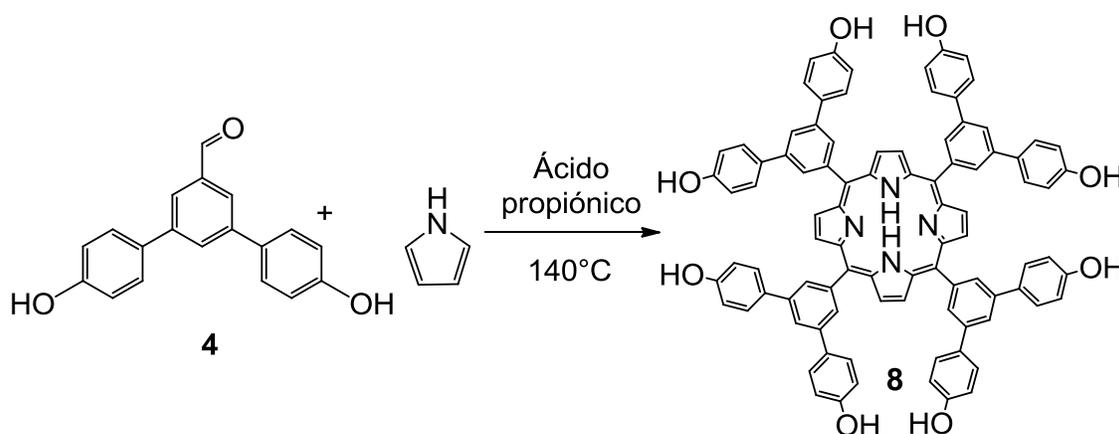
Esquema 15. Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-(3,5-difenil)fenil)porfirina **7**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **7**, se observa un singulete a 9.06 ppm correspondiente a los hidrógenos ubicados en las posiciones β del anillo porfirínico, un singulete a 8.50 ppm perteneciente a los hidrógenos en posiciones *orto* respecto a la unión con el anillo porfirínico, un singulete a 8.26 ppm correspondiente a los hidrógenos en posiciones *para* respecto a la unión con el anillo porfirínico, un doblete a 7.93 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.5$ Hz perteneciente a los hidrógenos en las posiciones *orto* de los anillos exteriores, un triplete a 7.51 ppm correspondiente a los hidrógenos en posiciones *meta* de los anillos exteriores, un triplete a 7.40 ppm perteneciente a los hidrógenos en las posiciones *para* de los anillos exteriores y una señal a -2.63 ppm perteneciente a los dos hidrógenos internos de la porfirina.

En el espectro de masas se observó un pico con una relación masa carga de 1222.3, correspondiente a la masa del compuesto **7**.

5.9-Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina (8).

La 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina **8** fue sintetizada a partir de la condensación entre el 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4** y el pirrol en ácido propiónico bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 35%.



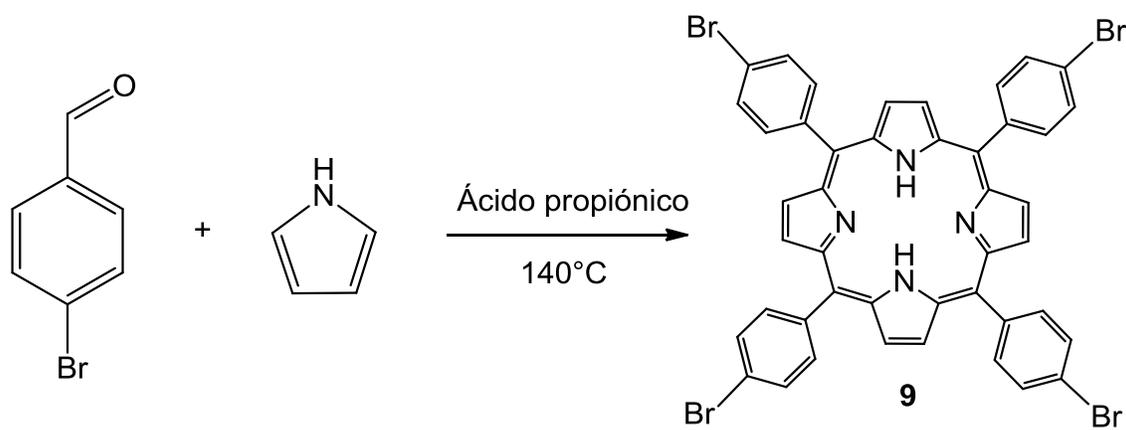
Esquema 16. Síntesis de la 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil)fenil porfirina **8**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **8**, se observa una señal ancha a 8.97 ppm correspondiente a los hidrógenos en las posiciones β de la porfirina, un doblete a 8.28 ppm con una constante de acoplamiento $J= 5.1$ Hz correspondiente a los hidrógenos en las posiciones *orto* respecto a la unión con el ciclo porfirínico, un doblete a 7.97 ppm con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz perteneciente a los hidrógenos en las posiciones *meta* respecto a la unión con el ciclo porfirínico, un doblete a 7.81 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.9$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posición *meta* respecto a los grupos alcohol, un doblete a 7.07 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz perteneciente a los hidrógenos en posiciones *orto* respecto al alcohol y una señal

ancha a -3.02 ppm característica de los dos hidrógenos internos del anillo porfirínico.

5.10-Síntesis del compuesto 5,10,15,50-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina (9).

La 5,10,15,50-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina **9** fue sintetizada a partir de la condensación entre el *p*-bromobenzaldehído y el pirrol en ácido propiónico bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 30%.



Esquema 17. Síntesis de la 5,10,15,50-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina **9**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** (Figura 7) se puede observar un singulete a 8.84 ppm asignado a los hidrógenos β de la porfirina, un doblete a 8.06 ppm con una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posición *meta* respecto al bromo, un doblete a 7.90 ppm con una constante de acoplamiento $J = 8.4$ Hz correspondiente a los hidrógenos en posiciones *orto* respecto al bromo y finalmente un singulete a -2.85 ppm perteneciente a los hidrógenos internos de la porfirina.

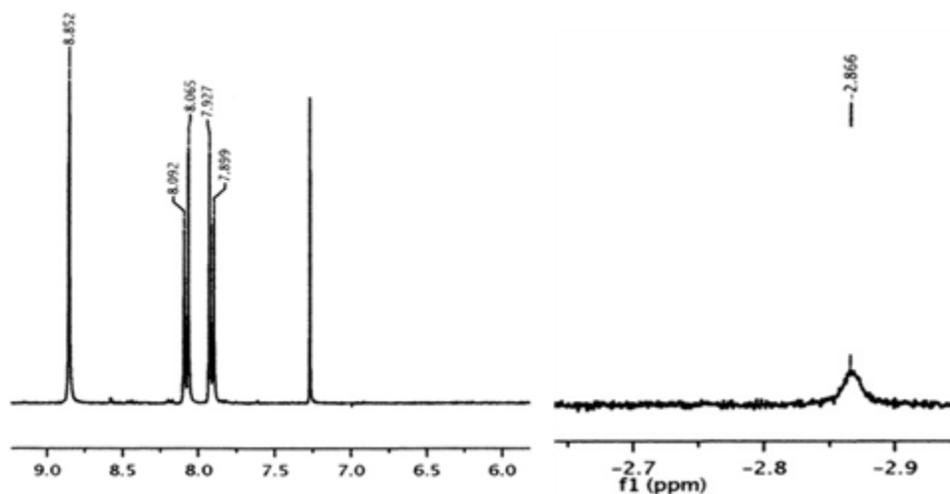


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H de la 5,10,15,20-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina **9**.

Afortunadamente se lograron crecer cristales de la calidad necesaria para realizar estudios de difracción de rayos-X de la porfirina **9**. En la figura 8 se muestra la estructura y la celda cristalina de la porfirina **9**, en donde se pueden observar los cuatro átomos de bromo con interacciones intermoleculares del tipo puentes de bromo, también se puede observar que el ciclo porfirínico es completamente plano y que los anillos aromáticos se encuentran ligeramente torcidos.

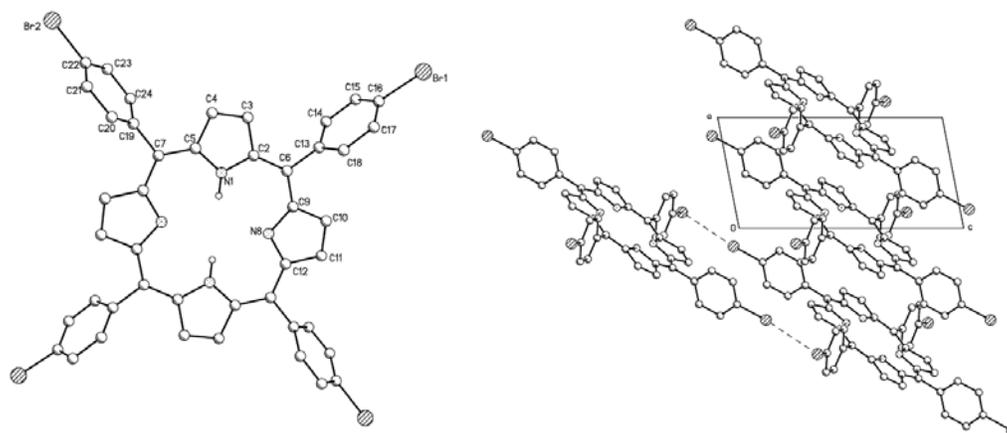


Figura 8. Estructura y celda cristalina de la 5,10,15,20-(tetra-*p*-bromofenil) porfirina **9**. Distancias interatómicas seleccionadas. N(1)-C(5)=1.362Å, N(1)-C(2)=1.367Å, C(2)-C(6)=1.399Å, C(6)-C(9)=1.402Å, N(8)-C(9)=1.367Å, N(8)-

C(12)=1.434Å, C(6)-C(13)=1.484Å, C(13)-C(14)=1.388Å, C(16)-Br(1)=1.920Å, C(5)-C(7)=1.403Å, C(7)-C(19)=1.489Å, C(19)-C(20)=1.384Å, C(22)-Br(2)=1.901Å. Angulos de enlace. C(5)-N(1)-C(2)=108.1°, C(9)-N(8)-C(12)=107.7°, C(15)-C(16)-Br(1)=127.7°, C(17)-C(16)-Br(1)=116.8°, C(21)-C(22)-Br(2)=123.1, C(23)-C(22)-Br(2)=115.7°.

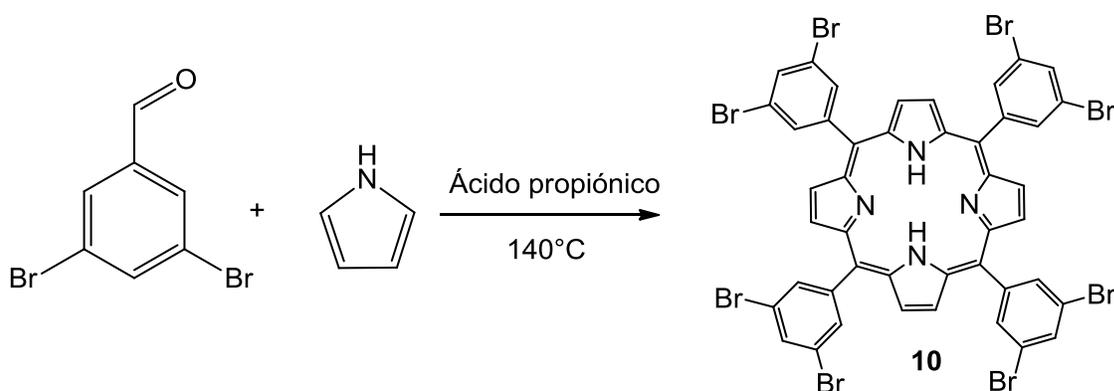
En la tabla 1. Se presentan los datos cristalográficos obtenidos.

Tabla 1. Datos de rayos-X del compuesto **9**.

Empirical formula	C ₄₄ H ₂₆ Br ₄ N ₄	
Formula weight	930.33	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 6.2961(2) Å	α = 115.1163(7)°.
	b = 13.3275(4) Å	β = 98.9535(9)°.
	c = 13.8105(4) Å	γ = 92.1541(9)°.
Volume	1029.52(5) Å ³	
Z	1	
Density (calculated)	1.501 Mg/m ³	
Absorption coefficient	5.038 mm ⁻¹	
F(000)	458	
Crystal size	0.298 x 0.104 x 0.065 mm ³	
Theta range for data collection	6.659 to 68.266°.	
Index ranges	-6<=h<=7, -16<=k<=16, -16<=l<=16	
Reflections collected	9363	
Independent reflections	3707 [R(int) = 0.0577]	
Completeness to theta = 67.679°	98.2 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.7627 and 0.4837	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3707 / 43 / 258	
Goodness-of-fit on F ²	1.087	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1274	
R indices (all data)	R1 = 0.0433, wR2 = 0.1315	
Largest diff. peak and hole	0.669 and -0.255 e.Å ⁻³	

5.11-Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina (10).

La 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina **10** fue sintetizada a partir de la condensación entre el 3,5 dibromobenzaldehído y el pirrol en ácido propiónico bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose un sólido color púrpura con un rendimiento del 30%.



Esquema 18. Síntesis de la 5,10,15,20 ((tetra-(3,5-dibromofenil) porfirina **10**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** (Figura 9) se puede observar un singulete a 8.87 ppm perteneciente a los hidrógenos β de la porfirina, un doblete a 8.29 ppm con una constante de acoplamiento $J= 1.8$ Hz perteneciente a los hidrógenos ubicados en posiciones *orto* respecto a la unión con el anillo porfirínico, un triplete a 8.13 ppm con una constante de acoplamiento $J= 1.8$ Hz correspondiente a los hidrógenos ubicados en posiciones *para* respecto a la unión con el anillo porfirínico y un singulete a -3.02 ppm perteneciente a los dos hidrógenos internos de la porfirina.

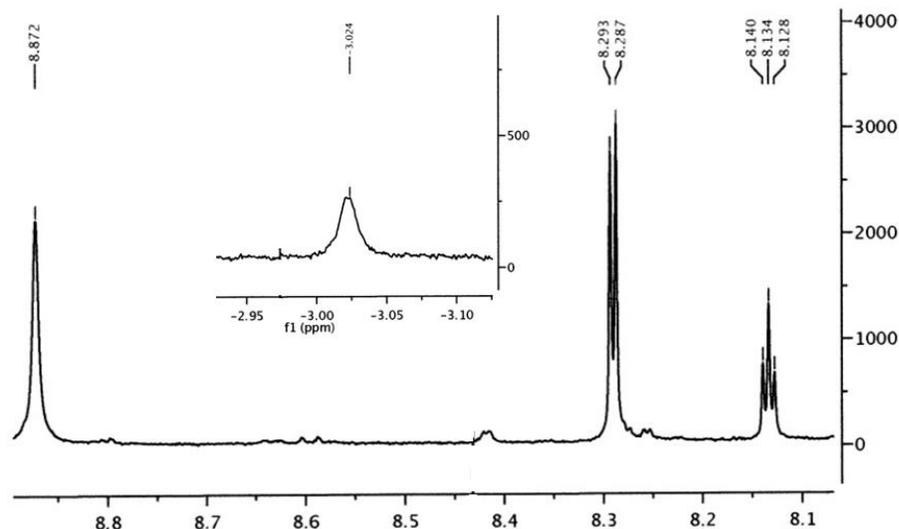


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de la 5,10,15,20-((tetra-((*p*-hidroxi)-3,5-difenil) fenil porfirina **10**.

Se realizó la síntesis de 6 diferentes porfirinas las cuales fueron caracterizadas por todas las técnicas espectroscópicas. Las porfirinas se obtuvieron con buenos rendimientos. Para la porfirina **9** se confirmó su estructura por difracción de rayos-X.

Una vez sintetizadas y caracterizadas las porfirinas se procedió a realizar los estudios de absorción y emisión para determinar sus propiedades optoelectrónicas.

5.12-Estudios de absorción y emisión en disolución.

En esta sección se muestran y analizan diversos espectros de absorción y emisión de UV-vis para todos los aldehídos y porfirinas, el propósito de esta sección es conocer las propiedades ópticas de los compuestos frente a estímulos de diferentes longitudes de onda, pues esto permite determinar la comunicación entre

el centro porfirínico y los grupos fenilo de la periferia, todos los experimentos fueron realizados en cloroformo grado HPLC y las longitudes de onda a las cuales se realizaron los espectros de emisión fueron elegidas de acuerdo con sus espectros de absorción.

5.12.1-Espectros UV-vis de los aldehídos (1-4).

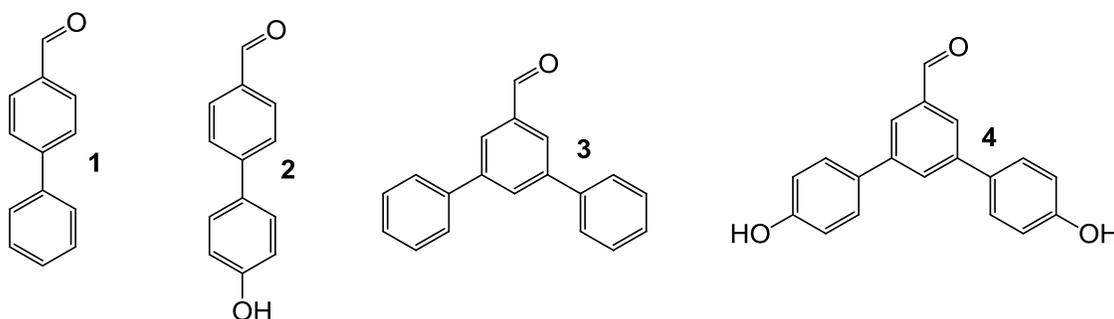


Figura 10. Aldehídos estudiados.

En el espectro de absorción del *p*-fenilbenzaldehído **1** se observa un máximo de absorción a 286 nm, mientras que en el espectro de absorción del *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2** muestra un máximo de absorción a 286 nm. El 3,5-difenilbenzaldehído **3** muestra un máximo absorción a 266 nm, y el 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4** muestra un máximo a 266 nm (Figura 11).

Como se puede observar los aldehídos **1-4** presentan solo una sola banda de absorción correspondiente a las transiciones π - π^* de los bencenos presentes en su estructura, por otra parte las intensidades cambian de acuerdo con el número de anillos aromáticos y de la presencia del grupo hidroxilo en los compuestos **2** y **4** siendo más intensas las bandas, observándose un desplazamiento hipsocrómico

de 20 nm para el aldehído **4** en comparación con el aldehído **2**, debido probablemente a la presencia del fenilhidroxi en su estructura, en la tabla 2 se presentan los máximos de absorción.

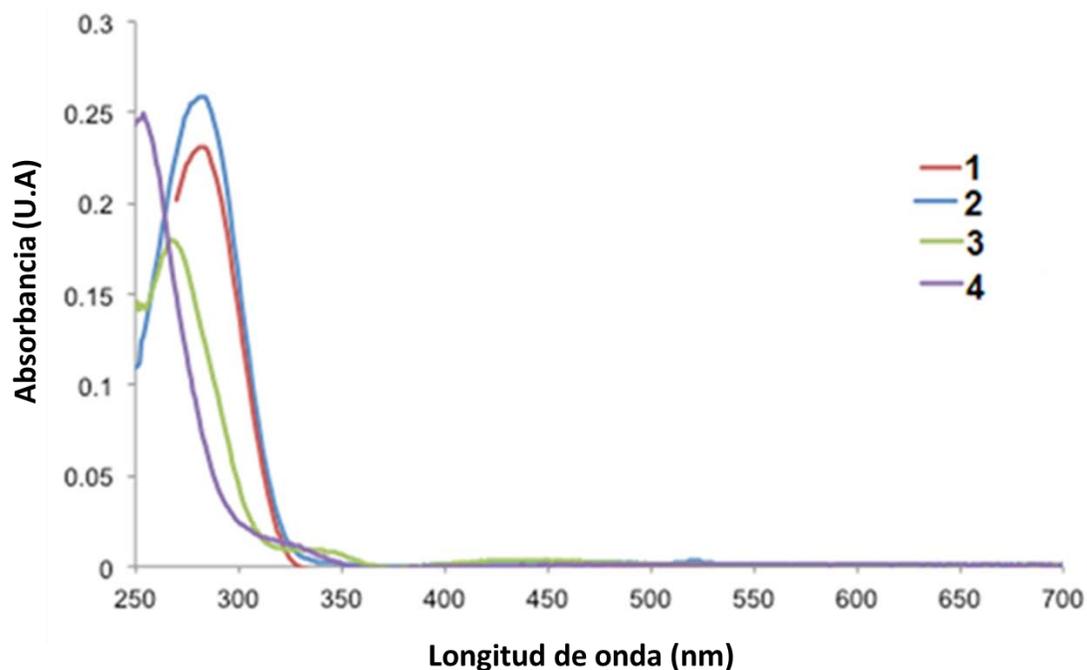


Figura 11. Espectros de absorción de los compuestos **1-4** en CHCl_3 a temperatura ambiente, concentración 1×10^{-6} mol.

Tabla 2. Datos espectroscópicos de los aldehídos.

Compuesto	$\lambda_{\text{max. abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max. emis}}$ (nm)	Desplazamiento de Stokes (nm)	Banda Gap eV
1	286	326, 645	40	3,884
2	286	332, 642	46	3,967
3	276	339, 653	63	4,030
4	266	334, 647	68	4,269

De los espectros de absorción se puede concluir que para los aldehídos **1** y **3** con solo grupos fenilos en su estructura el *p*-fenilbenzaldehído **1** presenta un máximo de absorción a 286 nm cuando hay dos grupos fenilos el 3,5-difenilbenzaldehído **3** el máximo de absorción a 286 nm la intensidad de la banda disminuye y sufre un desplazamiento hipsocrómico (hacia el azul). Mientras que para los aldehídos **2** y **4** con grupos hidroxilos en su estructura presentan el mismo comportamiento.

El desplazamiento de Stokes se obtuvo midiendo la distancia entre la señal más intensa de absorción con la más intensa de emisión, la banda Gap nos aporta información sobre que tan buenos conductores son los aldehídos obtenidos.

5.12.2-Espectros emisión de los aldehídos (1-4).

En los espectros de emisión se puede observar que el *p*-fenilbenzaldehído **1** presenta dos máximos de emisión en 326 nm y en 645, mientras que el *p*-(*p*-hidroxifenil)benzaldehído **2** muestra dos máximos de emisión en 332 nm y en 642 nm. El compuesto 3,5-difenilbenzaldehído **3** presenta dos máximos de emisión en 339 nm y en 653 nm, y el 3,5-((*p*-hidroxi)difenil)benzaldehído **4** muestra dos máximos en 334 nm y en 647nm (Figura 12). No se observan diferencias significativas en los espectros de los diferentes compuestos, sin embargo en los aldehídos **1** y **3** se observa un desplazamiento de 13 nm, mientras que los aldehídos **2** y **4** con grupos alcohol en su estructura muestran un desplazamiento de 2 nm. El desplazamiento de Stokes muestra que a mayor número de grupos fenilo y grupos fenilhidroxi la emisión sufre un desplazamiento batocrómico (hacia el rojo).

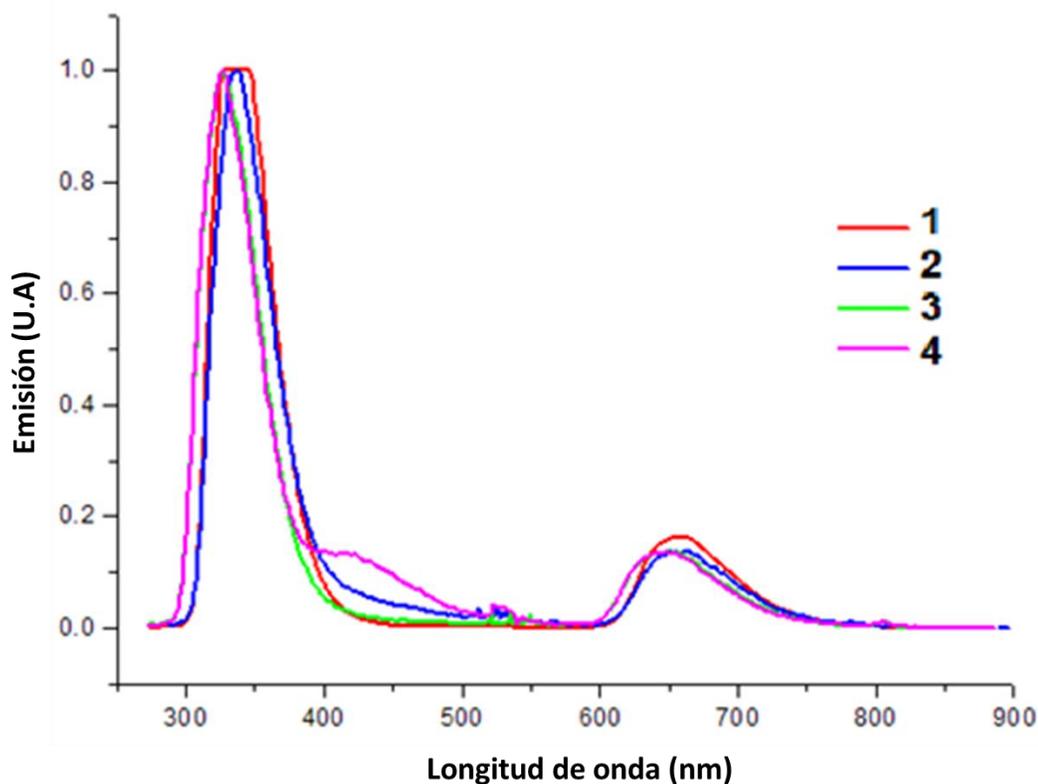


Figura 12. Espectros de emisión de los aldehídos 1-4 en CHCl_3 a temperatura ambiente, concentración 1×10^{-6} mol.

Se puede concluir que aunque los espectros de absorción de los aldehídos muestren ligeras diferencias entre ellos, los espectros de emisión presentan comportamientos similares con diferencias muy pequeñas (ligeros desplazamientos), observamos que el desplazamiento de Stokes es pequeño por lo que no existe una pérdida significativa de energía debida a la relajación electrónica, sin embargo nunca se observó un desplazamiento de anti Stokes, lo que puede sugerir que las porfirinas derivadas de estos aldehídos tampoco presenten este comportamiento.

5.12.3-Espectros UV-vis de las porfirinas (5-8).

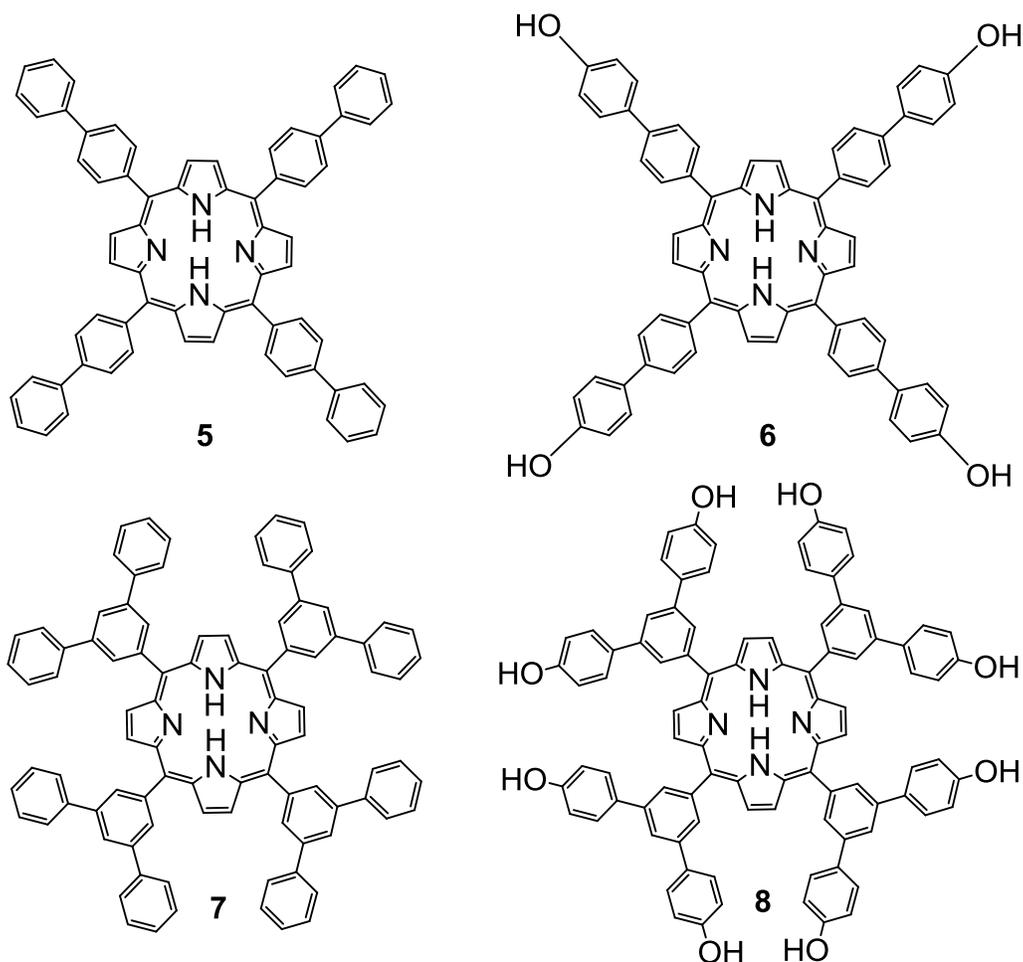


Figura 13. Porphirinas estudiadas.

El los espectros de absorción de las porfirinas **5-8** (Figura 14), se puede observar que para todas las porfirinas la banda Soret presenta dos picos Bx y By a 422 y 458 nm (respectivamente), esto puede deberse a la distancia entre las moléculas, el ángulo de transición de los momentos dipolares en la formación de agregados, de igual manera influye el ángulo de transición de los momentos dipolares entre las moléculas vecinas y el número de interacciones moleculares⁸⁷⁻⁸⁸. La banda Soret Bx aumenta de intensidad conforme aumenta el número de grupos fenilos y fenilhidróxi en la estructura de la porfirina, el orden es **8 > 7 > 6 > 5**. De igual manera en todas las porfirinas **5-8** se observan cuatro bandas Q a 520, 651, 603, 683 nm las cuales aumentan también en intensidad conforme aumenta el número

de grupos fenilos y fenilhidroxi en la estructura de la porfirina, el orden es **8, 7, 6** y **5**.

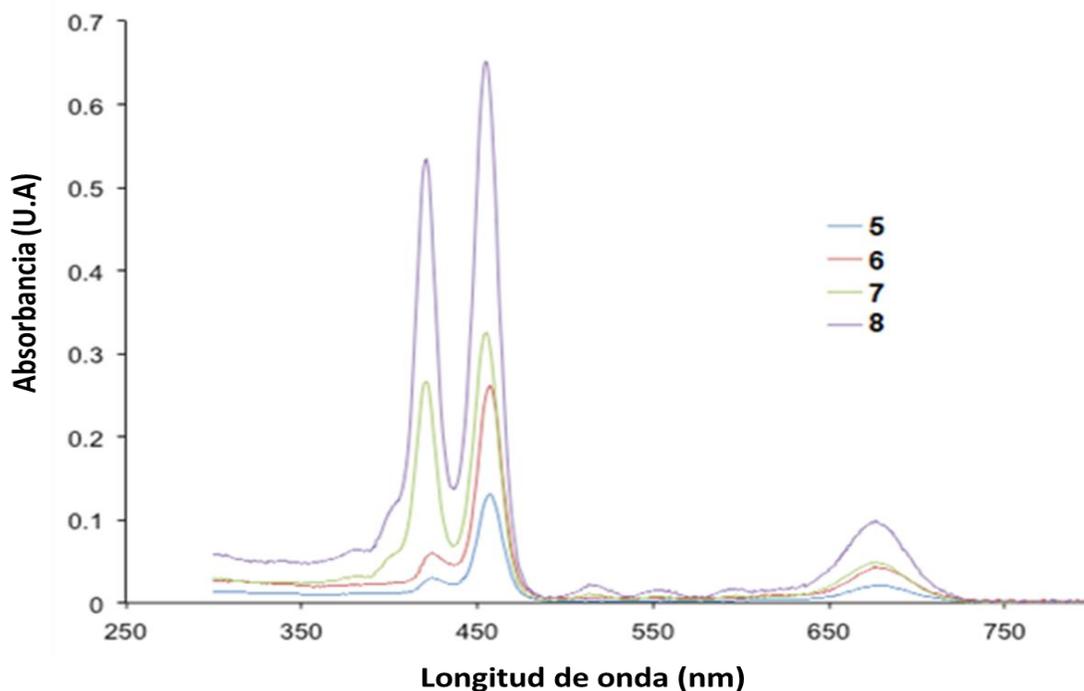


Figura 14. Espectros de absorción de las porfirinas **5-8** en CHCl_3 a temperatura ambiente, concentración 1×10^{-6} mol.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de las porfirinas **5-8**.

Compuesto	$\lambda_{\text{abs, max}}$	$\lambda_{\text{exi, max}}$	Desplazamiento de Stokes	Banda Gap eV
5	430, 458, 520, 651, 603, 683	654, 710	252	2,637
6	430, 459, 522, 558, 601, 684	710	251	2,629
7	422, 456, 522, 561, 603, 683	711	255	2,629
8	422, 456, 522, 561, 603, 683	713	257	2,627

5.12.4-Espectros de emisión de las porfirinas (5-8).

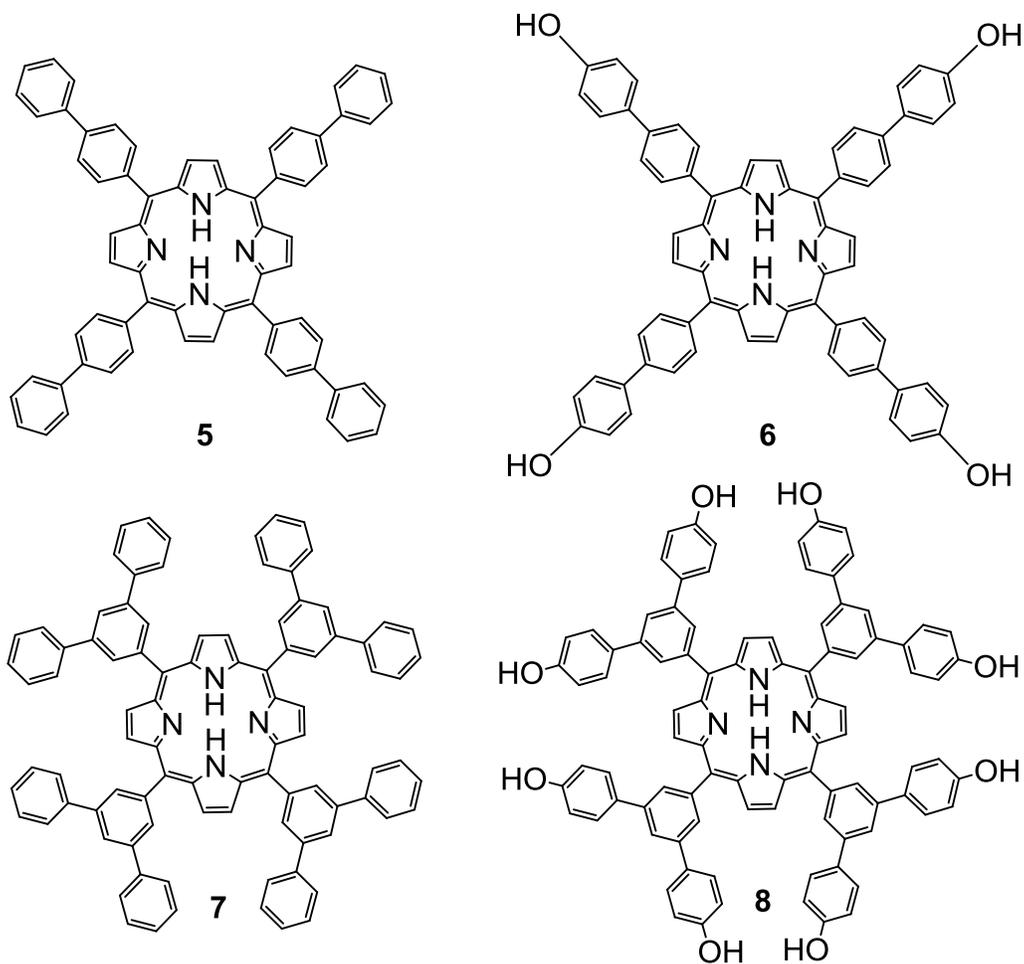


Figura 15. Porphirinas estudiadas.

Los espectros de emisión de las porfirinas **5-8** se muestran en la figura 16, en donde se puede observar que la porfirina **5** presenta dos señales a 654 nm y a 710 nm mientras que las porfirinas **6-8** muestran solo una señal a 710-713. La intensidad de la señal aumenta conforme aumenta el número de grupos fenilos o fenilhidróxi en la estructura de la porfirina, en la tabla 3 se muestran los datos espectroscópicos recabados en los experimentos de absorción y emisión.

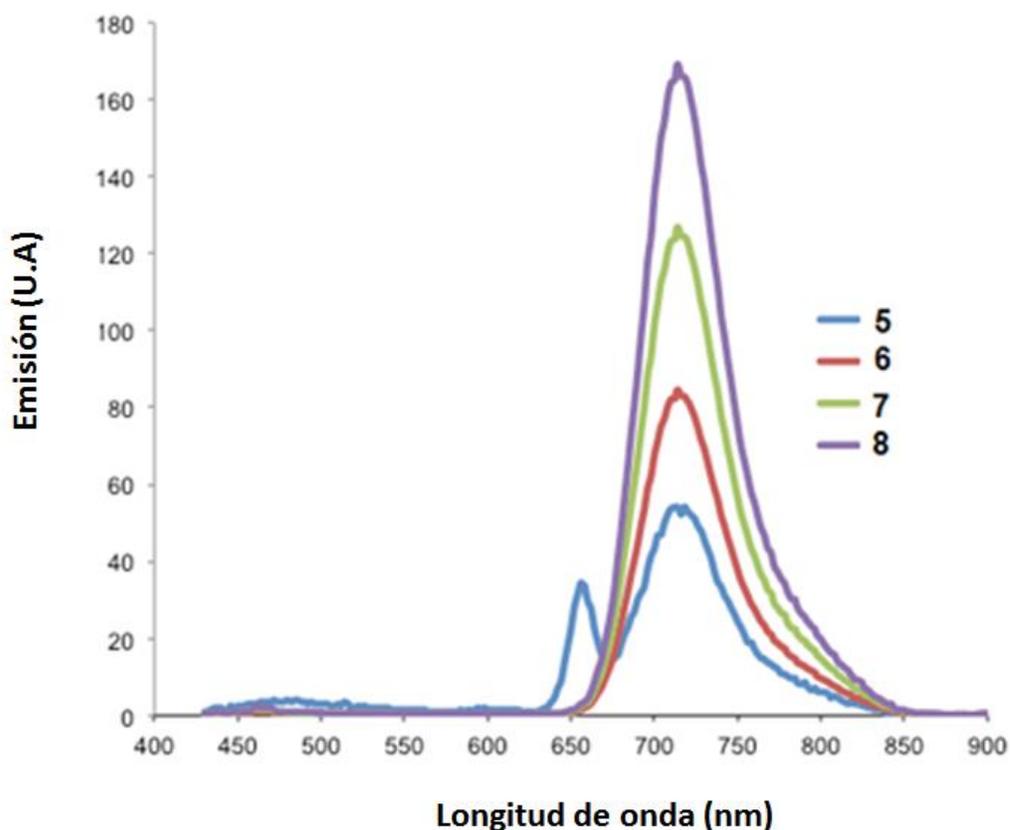


Figura 16. Espectros de emisión de las porfirinas **5-8**.

De los espectros de emisión se puede concluir que las porfirinas **5-8** presentan el mismo comportamiento con excepción de la porfirina **5** la cual presenta dos máximos de emisión. La intensidad de las señales de emisión aumenta conforme aumenta el número de fenilos y fenilhidroxi en la estructura de la porfirina.

El desplazamiento de Stokes entre las porfirinas **5** y **7** con grupos fenilos es de 3 nm, mientras que las porfirinas **6** y **8** con grupos fenilhidroxi es de 6 nm, por lo que se puede concluir que un mayor número de grupos fenilo o fenilhidroxi provoca un desplazamiento batocrómico.

5.12.5-Espectros UV-vis de las porfirinas bromadas (9 y 10).

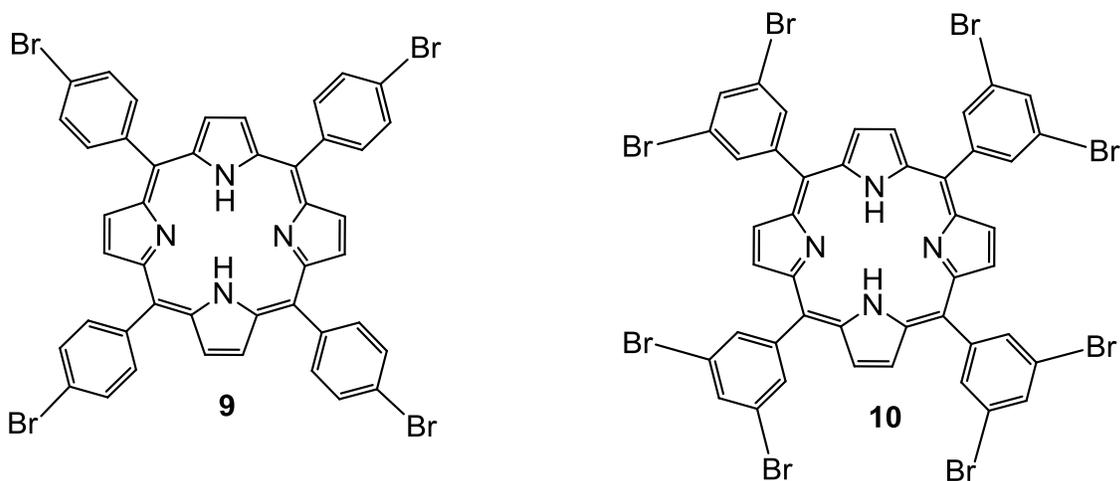


Figura 17. Porphirinas bromadas estudiadas

En los espectros de absorción de las porfirinas **9** y **10** (Figura 18) se puede observar que la banda Soret presenta un máximo a 455 nm. La banda Soret aumenta de intensidad conforme aumenta el número de átomos bromo en la estructura de la porfirina. De igual manera en las porfirinas **9** y **10** se observan cuatro bandas Q a 518, 656, 600, 681 nm las cuales aumentan también en intensidad conforme aumenta el número de átomos bromo en la estructura de la porfirina. En la tabla 4 se muestran los datos espectroscópicos recabados en los experimentos de absorción y emisión.

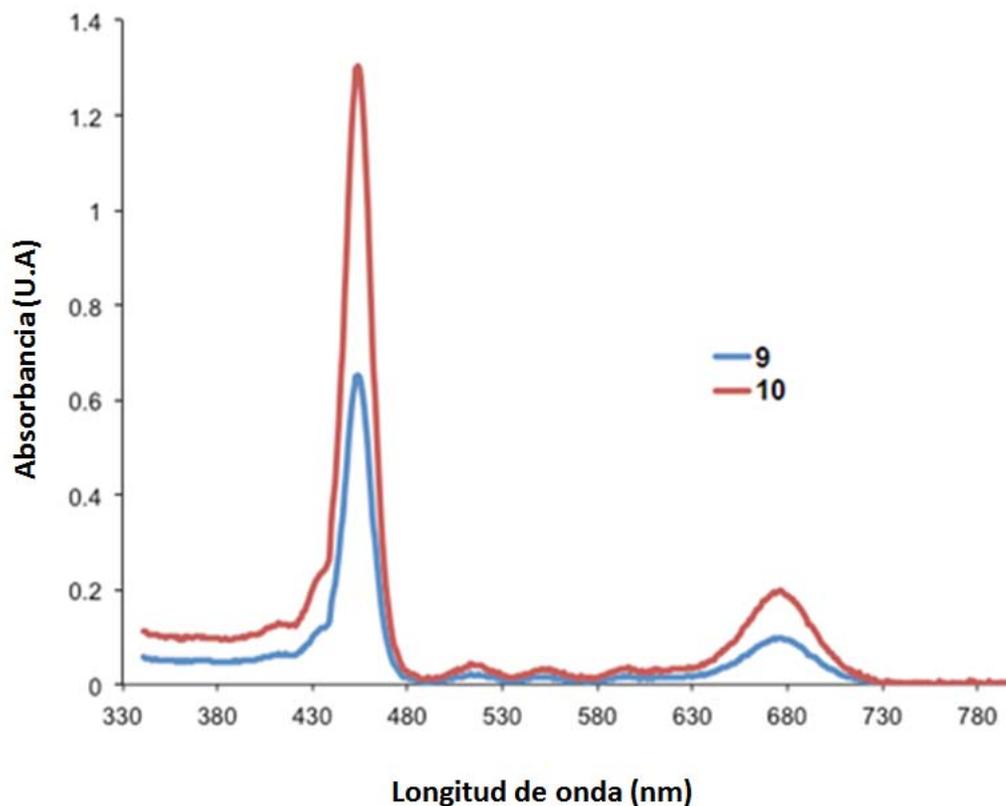


Figura 18. Espectros de absorción UV-vis de las porfirinas **9** y **10**.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de las porfirinas 9 y 10

Compuesto	$\lambda_{\text{abs, max}}$	$\lambda_{\text{exi, max}}$	Desplazamiento de Stokes	Banda Gap eV
9	455, 518, 556, 601, 681	488, 645, 700	245	2,639
10	453, 519, 558, 600, 680	481, 652, 706	253	2,621

Se puede concluir que las porfirinas **9** y **10**, presentan el mismo comportamiento de absorción variando únicamente en la intensidad de las señales, aumentando a mayor número de átomos bromo junto con un desplazamiento hipsocrómico.

5.12.6-Espectros de emisión de las porfirinas bromadas (9 y 10).

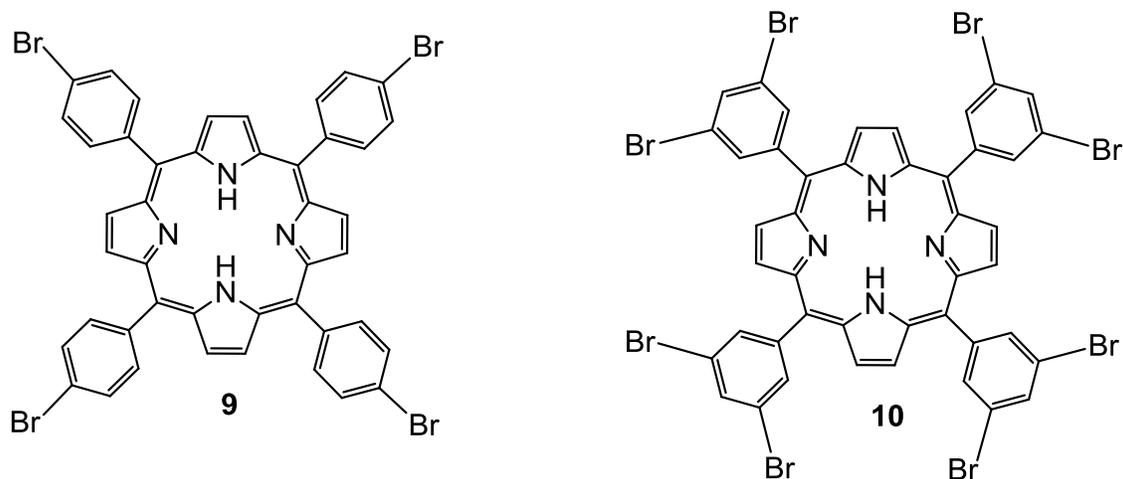


Figura 19. Porphirinas bromadas estudiadas.

En los espectros de emisión de las porfirinas **9** y **10** (figura 20) se puede observar tres bandas anchas con máximos a 460 nm, 665 nm y 720 nm, lo que sugiere un mayor proceso de relajación de las porfirinas, debido probablemente a la presencia de átomos de bromo en su estructura. También se observa una mayor intensidad en la señal de emisión conforme aumenta el número de átomos de bromo.

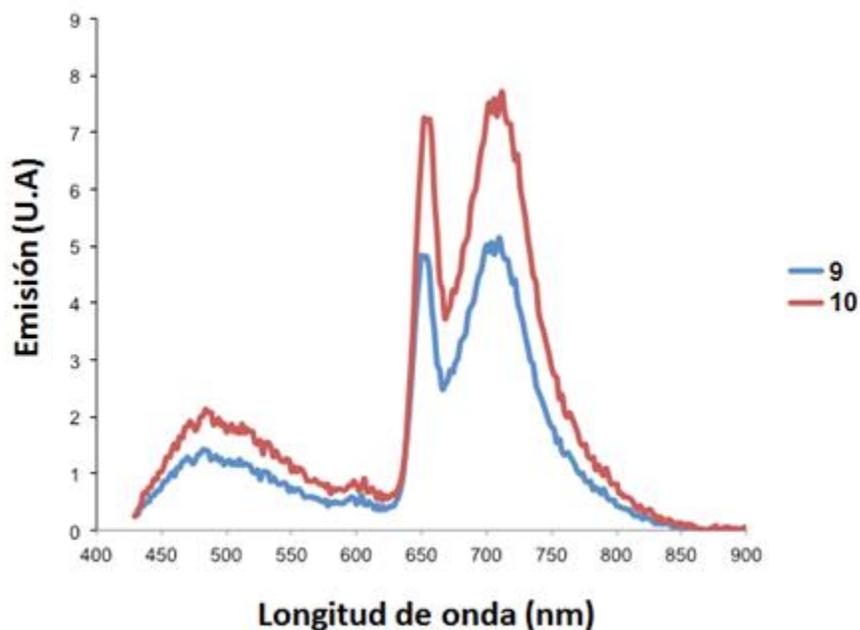


Figura 20. Espectros de emisión de las porfirinas **9** y **10**.

El desplazamiento de Stokes entre la banda Soret y la banda de emisión de mayor intensidad es respectivamente para las porfirinas **9** y **10** de 245 y 253 nm, por lo que un mayor número de átomos de bromos provoca un desplazamiento batocrómico en la emisión.

5.12.7-Análisis de resultados de resonancia paramagnética nuclear de porfirinas.

De manera complementaria a los experimentos absorción y emisión se realizaron experimentos de resonancia paramagnética nuclear EPR, todos los experimentos fueron realizados en cloroformo grado HPLC bajo dos condiciones, la primera de ellas con una longitud de onda de 500 nm elegida arbitrariamente y la segunda en

ausencia de luz, en la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos para los experimentos.

Tabla 5. Resultados y condiciones de los experimentos realizados.

Compuesto	File	Masa empleada (mg)	g	Altura de pico	Altura de pico (500nm)
5	15112501	5.1	2.0030	2565	2542
6	15112503	5.2	2.0034	126	144
7	15120202	5.1	2.0034	1483	1497
8	15112504	5.2	2.0031	202	195
9	15112502	5.1	2.0039	252	249
10	15120201	5.0	2.0041	1363	1359

En disolución no presentan desdoblamiento hiperfino

De la tabla anterior se puede observar que los compuestos **5**, **7**, **9** y **10** presentan una altura menor de pico al ser irradiados con luz de una longitud de onda de 500 nm, mientras que los compuestos **6** y **8** presentan un aumento en la altura de pico.

Este comportamiento se puede explicar mediante la transferencia de FRET, se puede deducir que las porfirinas **6** y **8** que son las que presentan grupos OH en la periferia, sufren de una inhibición del FRET, recordemos que, si se produce este fenómeno la intensidad de emisión del grupo donador aumenta, en este caso el grupo donador es el anillo porfirinico mientras que los grupos aceptores son los anillos aromáticos, con toda seguridad este bloqueo es debido a los grupos OH

que donan densidad electrónica a los anillos y ya no permiten la entrada de más energía.

Por otro lado las porfirinas **5**, **7**, **9** y **10** sufren una disminución en la intensidad de señal debido a la transferencia de energía del anillo porfirínico a los anillos aromáticos de la periferia, si bien existe la transferencia de energía intermolecular en todos los casos, se puede hacer notar que en las porfirinas **6** y **8** la energía adquirida al ser irradiadas con luz de una longitud de onda de 500 nm queda retenida durante un tiempo provocando un aumento en la señal de resonancia paramagnética nuclear.

Si bien no se observó en ningún caso de emisión UV-vis un desplazamiento de anti Stokes, en los experimentos de EPR se observó que las porfirinas **6** y **8** mostraron un aumento en la señal al ser irradiadas con luz de 500 nm, mientras que las porfirinas **5**, **7**, **9** y **10** mostraron una disminución en su señal, lo cual implica que si bien no se observan desplazamientos de anti Stokes, si existe una pequeña transferencia de energía del centro porfirínico a los anillos aromáticos de la periferia.

Capítulo 6. Conclusiones.

▼ Se lograron obtener 4 aldehídos del tipo biarilo y triarilo por medio de una reacción tipo Suzuki-Miyaura, con buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción.

▼ Se demostró por métodos espectroscópicos RMN de ^1H , ^{13}C FTIR, UV-vis, espectrometría de masas la formación de los aldehídos **1-4**.

▼ Con los aldehídos obtenidos se lograron sintetizar las 4 porfirinas con buenos rendimientos. De igual manera se demostró la estructura de las porfirinas **5-10** por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas, espectroscopia UV-vis.

▼ Se realizó por primera vez la síntesis de las porfirinas **6, 7 y 8** demostrando su estructura por las técnicas espectroscópicas.

▼ Se demostró por primera vez la estructura de la porfirina **9** por difracción de rayos-X. Encontrándose que existen interacciones intermoleculares entre los bromos de las porfirinas.

▼ De los espectros de absorción de UV-vis y emisión se puede sugerir que la transferencia de energía ocurre principalmente de los anillos aromáticos de la periferia hacia el centro porfirínico.

▼ De los experimentos de resonancia paramagética nuclear se puede concluir que existe una transferencia de energía mínima desde el centro porfirínico hacia los anillos aromáticos de la periferia.

Capítulo 7. Bibliografía.

1. Grignard, V., *C R. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322-1324.
2. Schroeter, M. *Synt. Commun.* **2005**, 35, 2203-2212.
3. Wurtz, A. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* **1855**, 96, 364–375.
4. Lipshutz, B.; Kozlowski, J.; Breneman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3197-3204.
5. Brown, H. *Tetrahedron.* **1961**, 12, 117-138.
6. Hanmei, Z.; Qiang, Z.; Jiuxi, C.; Miaochoang, L.; Shuanghua, C.; Jinchang, D.; Huayue, W.; Weike, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 943-945.
7. Chen, Z.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Gao, W.; Huang, X.; Wu, H., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11342-11348.
8. Kabalka, G.; Hedgecock, H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1776-1779.
9. Powell, P. Principles of organometallic chemistry. **1998**, 9-31.
10. Wu, X.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem Rev.* **2012**, 113, 1-35.
11. Matteson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 89, 1535-1551.
12. Matteson, D.; Beedle, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4499-4502.
13. Al-Zoubi, R.; Hall, D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2480-2483
14. Ainley, A.; Donald, A.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171-2180.
15. Matteson, D. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 294-300.
16. Kianmehr, E.; Yahyae, M.; Tabatabai, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2713-2715.
17. Brown, H.; Kim, K.; Cole, T.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6761-6764.
18. Szumigala, R.; Devine, P.; Gauthier, D.; Volante, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 566-569.
19. Nave, S.; Sonawane, R.; Elford, T.; Aggarwal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17096-17098.
20. Franzén, R; Xu, Y. *Can J. Chem.* **2005**, 83, 266-272.
21. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 590, 866-867.

22. Zou, G.; Reddy, Y.; Falck, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7213-7215.
23. Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics.* **1997**, 16, 4229-4231.
24. Mortenson, M.; Schileman M.; Virudachalam, S.; Bold, R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, 54, 343-353.
25. Zhu C.; Wang R.; Falck J. R. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3494-3497.
26. Sana, M.; Leroy, G.; Wilante C. *Organometallics.* **1991**, 10, 264-270.
27. Springsteen, G.; Wang, B. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 5291-5300.
28. Yan, J.; Springsteen, G.; Deeter, S.; Wang, B. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 11205-11209.
29. Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54-57.
30. Gardner, C.; Powell, A.; Sheppard, W., Morgan C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 20, 3576-3583.
31. Molander, G.; Canturk B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240-9261.
32. Negishi, E.; Meijere A. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. **2002**.100-134.
33. Fitton, P.; Rick E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291.
34. Miyaura, N. *J. Organomet Chem.* **2002**, 653, 54-57.
35. Amatore, C.; Jutand A.; Duc Ga tan Le. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492-2503.
36. Cooper, J.; Ziegler T. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6614-6622.
37. Louie, J.; John, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11598-11599.
38. Cornell, C.; Sigman, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4117-4120.
39. Wang, Y.; Gao, Y.; Mao, S.; Zhang, Y.; Guo, D.; Yan, Z.; Guo, S.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1610-1613.
40. Graziani, M.; Uguagliati, P.; Carturan, G. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 27, 275-278.
41. Kuehne, M.; Hall, T. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2742-2746.
42. Lloyd, W. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2816-2819.
43. Mandai, T.; Matsumoto, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron.* **1993**, 34, 2513-2516.
44. Simeone, J. P.; Sowa J. R. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 12646-12654
45. Tao, X.; Zhang, Y.; He, T.; Shen, D. *Chinese J. Chem.* **2007**, 25, 1326-1329.
46. Martin, R.; Stephen, L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.

47. Casado, A.; Espinet, P. *Organometallics*. **1998**, 17, 954–959.
48. Stępień, M.; Latos-Grażyński, L. *Top Heterocycl Chem*. **2008**, 1-71.
49. Bunn F.; Jandl, J. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **1966**, 56, 974-978.
50. Reedy, C.; Gibney, B. *Chem Rev*. **2004**, 104, 617–649.
51. Jeffrey, S. *Journal of Phycology*. **1976**, 12, 349-354.
52. Rothmund, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2010-2011.
53. Rothmund, P.; Menotti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 267- 270.
54. Ball, R.; Dorough, G.; Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2278-2281.
55. Adler, A.; Longo, F.; Shergalis, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3145-3149.
56. Kumar, A.; Maji, S.; Dubey, P.; Abhilash G. *Tetrahedron Lett*. **2007**, 48, 287-7290.
57. Adler, A.; Longo F., Finarelli, J.; Goldmencher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.
58. Lindsey, J.; Schereiman, I.; Hsu, H.; Kearney P.; Marguerettaz, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827-836.
59. Ishikawa, R.; Katoh, K.; Breedlove, B.; Yamashita, M. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 9123-9131.
60. Manka, J.; Lawrence, D. *Tetrahedron Lett*. **1989**, 30, 6989-6992.
61. Boyle, R.; Clarke, O. *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 7167-7168.
62. Lee C.; Lindsey J. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 11427-11440.
63. Davies, J. *J. Chem. Soc C: Organic*. **1968**, 1392-1396.
64. Morgan, B.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5364-5374.
65. Furuta, H.; Ishizuka, T.; Osuka, A.; Dejima, H.; Nakagawa, H.; Ishikawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6207- 6208.
66. Abraham, R.; Hawkes, G.; Smith, K. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 15, 1483-1486.
67. Taiz, L.; Zeiger, E. *Fisiología vegetal*. Vol 1. Universitat Jaume. **1998**, 230-232.
68. Kostasa, I.; Coutsolelosb, A.; Charalambidisb, G.; Skondrab, A. *Tetrahedron Lett*. **2007**, 48, 6688-6691.
69. Harvey, P.; Brégier, F. *Chem Eur. J.* **2013**, 19, 4352-4368.
70. Mimura, S.; Ito, Y.; Nagayo, T. *Laser Surg. Med.* **1996**, 19, 168-172.

71. Morgan B., Dolphin D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5364-5374.
72. Kwong, R.; Sibley, S.; Dubovoy, T.; Baldo, M.; Forrest, S.; Thompson, M. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 3709-3713.
73. Baldo, M.; O'Brien, D.; Thompson, M.; Forrest, S. *Phys. Rev. B.* **1999**, 60, 14422-14428.
74. Chen, C. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 4389-4400.
75. Campbell, W.; Jolley, K.; Wagner, P., Wagner K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 111, 11760-11762.
76. Gabriales, R. *Ingenierias.* **2004**, 7, 12-16.
77. Inokuti, M.; Hirayama, F. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 1978-1989.
78. Hattori, S., *J. Mol. Spect.* **1971**, 39, 432-440.
79. Bagchi, B.; Oxtoby, D.; Fleming, G. *Chem. Phys.* **1984**, 86, 257-267.
80. Azuel, F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 139-173.
81. Forster, Th. *Ann. Physik.* **1948**, 2, 55-75.
82. Stryer, L.; Haugland, R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1967**, 58, 719-726.
83. Latt, S.; Cheung, H.; Blout, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 87, 995-1003.
85. Santiago, L.; Burguete, M.; Altava, B. *Introducción a la química orgánica.* **1997**, 78-80.
86. Kasha, M. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 14-19.
87. Davydov, A.S.; Kislukha N. I. *Phys. Status Solidi.* **1973**, 59, 465-470.
88. Mcrae, EG; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1991**, 39, 235-250.