



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Informe Final de Servicio Social

Alumno: Alfredo De La Cruz Vargas

Matricula: 2123056095

Carrera: Químico Farmacéutico Biólogo

Asesor: Dr. Cuauhtémoc Pérez González

Área de investigación: Obtención y Producción de

Compuestos Orgánicos

Nombre del proyecto en específico.....	3
Proyecto genérico correspondiente.....	3
Introducción.....	3
Planteamiento del problema y justificación.....	5
Marco teórico.....	6
Porfirinas.....	6
Síntesis de porfirinas meso-sustituidas.	10
Objetivos.....	15
General.....	15
Específicos.....	15
Metodología.....	15
Ciclohexanona.....	15
Benzaldehído.....	16
4-bromobenzaldehído.....	16
Caracterización.....	17
Caracterización por resonancia magnética nuclear de ¹ H.....	17
Resultados	18
Ciclohexanona.....	18
Benzaldehído.....	18
4-bromobenzaldehído.....	18
Conclusión.....	18
Bibliografía.....	20

Nombre del proyecto en específico

Síntesis de porfirinas simétricas.

Proyecto genérico correspondiente

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Introducción

La química orgánica ha avanzado de forma muy importante en los últimos años, esto debido principalmente a la síntesis orgánica, ya que a través de ésta se han logrado ampliar diferentes aspectos como lo son los estructurales y los de reactividad de las moléculas.

Debido a esto se ha logrado obtener un gran número de compuestos que han sido, sin duda alguna, útiles en diferentes campos, tales como por ejemplo la industria química, farmacéutica y agrícola, entre otras.

Por ello la síntesis de macrociclos se ha vuelto un tema muy importante en la química biológica gracias al control sintético que se puede tener de las estructuras, tanto en la forma como el tipo de sustitución que permite el diseño de porfirinas para aplicaciones específicas debido principalmente a que el anillo de la porfirina ofrece distintas posibilidades de sustitución tanto en el anillo de pirrol como en el puente metino. Se distinguen dos tipos de posiciones potencialmente funcionalizables: las posiciones β -pirrónicas y las posiciones puente, denominadas posiciones meso.

Las porfirinas β -sustituidas presentan una similitud estructural con las porfirinas de origen biológico lo cual las hace más atractivas dada la gran cantidad de usos potenciales que se les puede dar, por otro lado, las porfirinas meso-sustituidas no tienen análogos biológicos directos, pero su síntesis es fácilmente accesible y se utilizan como modelos biomiméticos y en química de materiales. (Castro Guerrero 2004)

La primera síntesis descrita por Rothmund y por Fischer y Gleim en 1936. Rothmund consistió en hacer reaccionar a una temperatura de 45°C por un periodo de 30 h una disolución de pirrol y formaldehído en un ligero exceso en un medio de MeOH/Py en atmósfera inerte y en tubo cerrado obteniendo la porfina con un rendimiento de 0,09%, por otro lado, en la síntesis de porfina propuesta por Fischer y Gleim se hizo reaccionar pirrol-2-carbaldehído con ácido fórmico a ebullición obteniendo un rendimiento de porfina inferior al 0,1%. (Rothmund 1936)

Sin embargo, no fue hasta 1964 que Adler y Longo propusieron un nuevo método sintético, en donde al suavizar las condiciones de reacción, permitió mejorar el abanico de benzaldehídos sustituidos aptos para la síntesis de porfirinas meso-sustituidas. Este nuevo método consistía en calentar pirrol y benzaldehído a reflujo durante 30 minutos en ácido acético, ácido propiónico o en benceno con ácido cloroacético o con ácido trifluoroacético. Usando ácido propiónico a reflujo los rendimientos de tetrafenilporfirina (TPP) fueron del 20%, Posteriores estudios mecanísticos llevados a cabo por Adler, Dolphin y Evans han demostrado que el porfirinógeno es el intermedio clave formado en la condensación de pirrol y benzaldehído y que su oxidación conduce a la formación de la porfirina.

Por ello resulta de gran importancia el estudio y síntesis de estos compuestos ya que como se ha reportado y demostrado en diversos artículos las características antes mencionadas les confieren diversas propiedades antiinflamatorio, anticonceptivo, algunas propiedades antioxidantes lo cual a largo plazo generara beneficios en el ámbito médico para diversos tratamientos. (Pérez 2014)

Planteamiento del problema y justificación

Las porfirinas son moléculas que han despertado un gran interés debido a su versatilidad y amplio espectro de actividades terapéuticas. Estas moléculas han demostrado tener propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias, antihelmínticas, entre otras (Jelic , 2012). Su capacidad para actuar en múltiples niveles y en diferentes sistemas biológicos las convierte en candidatas prometedoras para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. En particular, el potencial anticancerígeno de las porfirinas es un área de investigación importante. Se ha observado que las porfirinas pueden inducir apoptosis (muerte celular programada) en células cancerosas, lo que sugiere su posible utilidad en terapias contra el cáncer (Chen, 2011). Además, las porfirinas tienen la capacidad de actuar como fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica, un enfoque terapéutico innovador que utiliza la combinación de luz y un fotosensibilizador para destruir células tumorales (Allison, 2010). Estos hallazgos resaltan la importancia de investigar más a fondo las propiedades terapéuticas de las porfirinas en el contexto del cáncer. Otra razón para investigar las porfirinas es su relativa seguridad a dosis altas. Estudios en modelos animales han demostrado que las porfirinas no presentan efectos tóxicos significativos incluso a dosis elevadas (Nitzan, 2004). Esta

característica es fundamental en la búsqueda de compuestos terapéuticos seguros y efectivos. Al comprender mejor los mecanismos de acción y la farmacocinética de las porfirinas, se puede optimizar su uso clínico y minimizar los posibles efectos secundarios. A pesar de la abundante información disponible sobre la función endógena de las porfirinas en la fisiología humana, su biosíntesis y biodegradación, hay una brecha en el conocimiento sobre sus propiedades analgésicas o antinociceptivas. El dolor crónico y agudo es un problema de salud significativo que afecta a millones de personas en todo el mundo. Aunque existen medicamentos analgésicos disponibles, todavía hay limitaciones en términos de efectividad y efectos secundarios. Investigar el potencial analgésico de las porfirinas podría revelar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del dolor, lo que supondría un avance importante en el campo de la medicina. Además, el estudio de las porfirinas podría tener implicaciones más allá del ámbito médico. Estas moléculas también son de interés en la química y la nanotecnología debido a su capacidad para formar complejos metálicos y su comportamiento fotosensible. Las porfirinas se utilizan en la síntesis de materiales nanoestructurados y en la fabricación de dispositivos electrónicos, lo que abre nuevas posibilidades.

Marco teórico

Porfirinas

Las porfirinas son un grupo de compuestos coloridos basados en un macrociclo altamente conjugado que consta de cuatro anillos de pirrol unidos por puentes de metino.

Los macrociclos de porfirina existen en la naturaleza y están involucrados en dos de los procesos biológicos más importantes en el desarrollo de la vida (Milgrom 1997)

Los compuestos de porfirinas se encuentran en el petróleo; a diferencia de las porfirinas existentes en el cuerpo, esta clase de porfirinas tiene cationes de níquel y vanadio y ha perdido grupos funcionales periféricos, como el grupo de alcohol de la hoja de la clorofila (Callot 1999). Por ser compuestos naturales estables, se utilizan como indicadores de contaminación en el petróleo.

Las porfirinas pueden definirse como un macrociclo orgánico constituido por 4 pirroles que están unidos entre sí a través de uno de sus átomos de carbono formando un puente metino.

Las porfirinas son un grupo de compuestos que juegan un papel importante en el metabolismo de los organismos vivos. La estructura o núcleo de las porfirinas se denomina porfirina ($C_{20}H_{14}N_4$), que es un sólido estable a temperatura ambiente y tiene la nomenclatura sugerida por la IUPAC para nombrar varias partes del núcleo de la porfirina, cuyos carbonos se nombran del 1 al 20, y 4 átomos de nitrógeno 21 a 24 (fig. 1)(Cook 2017). Los nitrógenos en las posiciones 21 a 23 están enlazados a un átomo de hidrogeno cada uno, los cuales se proyectan hacia el interior del macrociclo.

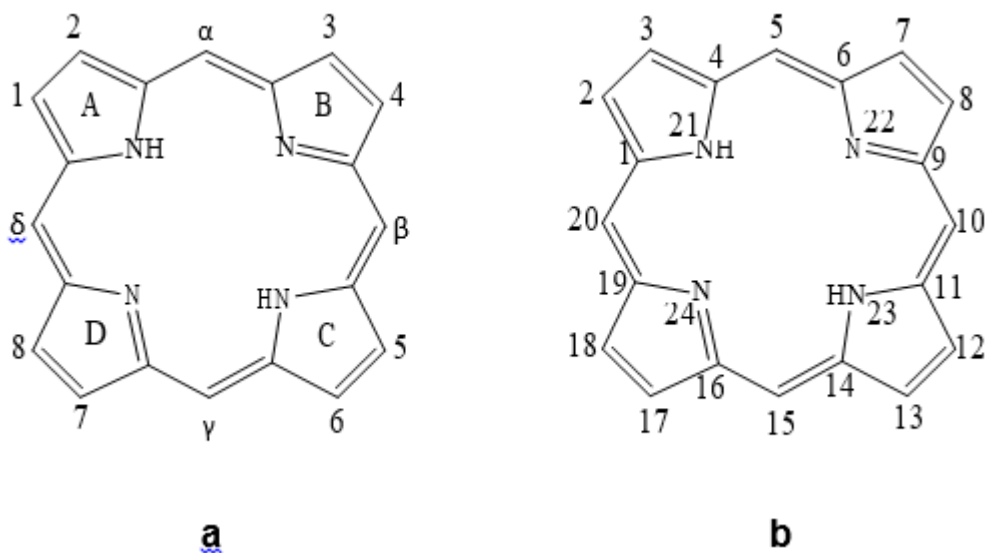


Figura 1. Nomenclatura de Fischer (a) y de la IUPAC (b) de porfirinas

Las porfirinas pueden tener diferentes sustituyentes, pueden ubicarse en las posiciones β y meso situados en la periferia del núcleo de la porfirina, cuando una porfirina carece de un sustituyente, se denomina porfirina (Chen 1972). Independientemente del tipo de sustituyentes que se encuentren en la periferia, el tamaño y la separación de los núcleos macrocíclicos son generalmente muy similares, incluso cuando el metal se encuentra unido al átomo de nitrógeno central de la porfirina.

La geometría de las porfirinas libres cae dentro de la geometría D_{2h} y sus derivados metalados en la geometría D_{4h} (Lamoen 1996). Como se mencionó anteriormente un metal puede estar unido a los átomos de nitrógeno del centro de la porfirina, ya que estos pueden funcionar como ligandos, específicamente se estaría hablando de un ligando tetra dentado, el espacio libre en el centro de la porfirina puede albergar iones metálicos de cierto radio, ya que ese espacio libre tiene una distancia

de 3.7 Å aproximadamente (Biesaga 2000). Cuando un ion metálico se coordina a los nitrógenos de los pirroles se liberan dos átomos de hidrogeno dejando dos cargas negativas, las cuales pueden ser contrarrestadas por las cargas positivas del ion metálico o no, dependiendo del estado de oxidación del metal, en caso de que sean neutralizadas se habla de una porfirina neutra, si las cargas positivas son mayores a las cargas negativas se nombraría con el sufijo ato (porfirinato), normalmente la porfirina puede generar derivados metálicos con los metales de transición (con estados de oxidación de M^{2+} hasta M^{4+}) y guardan una relación de 1:1 los cuales son muy estables, ésta estabilidad de los radicales π de porfirinas mono y di-catiónicas hace que estos sistemas (porfirinas metaladas) sean especialmente interesantes para los procesos de fotoionización y están estrechamente relacionados con la fotosíntesis y el estudio de la transferencia de electrones (Chou 2000).

El sistema de anillo de la porfirina es muy estable, como se ha mencionado, ya sea en su forma libre o en sus derivados metálicos y presentan un carácter aromático, por lo cual pueden funcionar como buenos cromóforos ya que son muy sensibles a los cambios en su periferia (posiciones β y *meso*) o en su núcleo (átomos de nitrógeno). Las porfirinas y sus derivados metálicos pueden ser analizados por medio de la espectroscopía de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) ya que presentan generalmente bandas de absorción intensas y nítidas características en la región del visible. El sistema de electrones π altamente conjugados del anillo porfirínico es responsable de su intenso color, en específico dos transiciones electrónicas $\pi - \pi^*$ son responsables de las bandas de absorción típicamente encontradas en los

espectros de porfirinas. Una banda intensa ($\epsilon \approx 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) se detecta alrededor de 400 nm y ésta se conoce como banda γ , banda de Soret, o banda B; bandas mucho más débiles ($\epsilon \approx 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) son observadas en la región visible de 500-600 nm. Estas bandas más débiles se conocen como bandas Q o bandas β - α . La banda α corresponde a la transición pura más baja $Q_0 \pi$ - π^* de la porfirina y la banda β a la transición electrónica acoplada con vibraciones Q_v (Lombardi 2001)

Síntesis de porfirinas meso-sustituidas.

Rothemund fue el primero en reportar trabajos sobre porfirinas meso-sustituidas (Rothemund 1935). Él sintetizó la meso-tetrametilporfirina (TMP) a partir de acetaldehído y pirrol en metanol a diferentes temperaturas (Figura 2). Estudios similares se realizaron con otros aldehídos, por ejemplo, calentando a 95°C durante 30 horas una disolución de pirrol (0,44 M) y formaldehído (0,58 M) en metanol y bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo cerrado obteniéndose un rendimiento de 0,9% de la porfina (Rothemund 1936) . De esta manera se obtuvieron varias porfirinas a partir de diferentes aldehídos

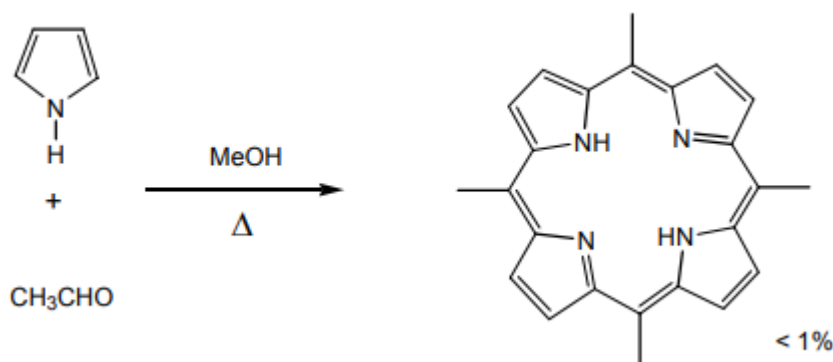


Figura 2. Síntesis de meso-tetrametilporfirina, utilizando el método de Rothemund

En estos primeros trabajos, se contaba con técnicas analíticas de determinación estructural limitadas que consistían de un espectrógrafo y medidas de coeficiente de partición. Sin embargo, se pudo detectar la presencia de una segunda sustancia porfirínica (Rothmund 1939). Este contaminante fue aislado por cromatografía y se identificó como la clorina (2,3-dihidroporfirina) (Aronoff 1943), la cual fue aislada y convertida por oxidación a la correspondiente porfirina. Esto sugirió que es necesario un proceso de oxidación después de la condensación por ataque electrofílico del aldehído protonado sobre la posición α del pirrol. Calvin y colaboradores siguiendo el método de Rothmund encontraron que al adicionar acetato de zinc a la mezcla de reacción se obtenía la meso-tetrafenilporfirina de zinc (ZnTPP) con un rendimiento mayor que para la obtención de la TPP (Ball 1946). Éste fue el primer artículo que describió el efecto de plantilla que ciertos metales ejercen en la formación de macrociclos de porfirinoides.

Las características del método de Rothmund son utilizar altas concentraciones de los reactivos, altas temperaturas y realizar la reacción en un tubo cerrado en ausencia de un agente oxidante. El problema de este método es que los rendimientos obtenidos son muy bajos por lo que su aplicación no es muy práctica, aunque se han realizado modificaciones que han logrado mejoras en los rendimientos de reacción (Petit 1992).

Adler y colaboradores desarrollaron un método de síntesis de porfirinas realizando la condensación de benzaldehído y pirrol usando medios ácidos y temperaturas de reflujo a presión atmosférica. Utilizando ácido acético o benceno acidificado obtuvieron rendimientos del 40%, pero este rendimiento fue menor cuando hicieron la reacción en presencia de sales metálicas (Adler 1964). Las mejores condiciones de trabajo las obtuvieron utilizando como disolvente ácido propiónico, altas concentraciones de aldehído y pirrol (0,27 M), reflujo de 30 minutos en un matraz abierto y aislando la porfirina después de enfriar y filtrar la mezcla de reacción (Adler 1967) (Figura 3). Usualmente el producto cristalino aislado está contaminado con clorina (10%), la cual puede ser oxidada a porfirina con DDQ en un reflujo de tolueno (Barnett 1973)

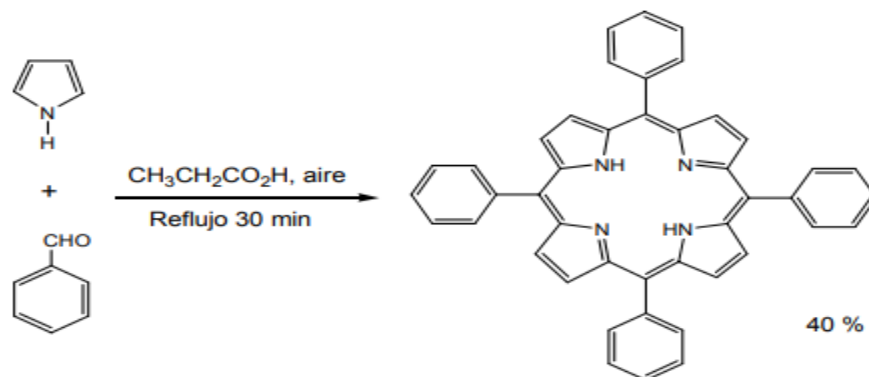


Figura 3. Síntesis de TPP, utilizando el método de Adler

Adler (Adler 1968), Dolphin (Dolphin 1970) y Evans (Evans 1977) realizaron una serie de experimentos para investigar los aspectos mecanísticos de esta reacción. Los resultados obtenidos por estos tres grupos de investigación indican que esta reacción se lleva a cabo vía el intermediario lineal el cual condensa a porfirinógenos con distintos grados de insaturación y que por lo tanto los rendimientos de la reacción dependen también del proceso de oxidación de estos intermediarios. Por

ejemplo, en la reacción de benzaldehído con 3,4-dimetilpirrol en condiciones anaeróbicas y utilizando un reflujo de ácido acético se obtiene el octametiltetrafenilporfirinógeno con un 31% de rendimiento. Estudios espectroscópicos durante el proceso de oxidación indican la presencia de intermediarios porfodimeténicos. Estos experimentos claramente indican que el porfirinógeno es el intermediario clave formado durante la condensación aldehído-pirrol en la reacción de obtención de porfirinas. Este método ha sido muy usado debido a que se pueden obtener fácilmente una variedad de porfirinas meso-sustituidas debido a que el ácido propiónico solubiliza una gran gama de aldehídos y se pueden obtener cristales de porfirina directamente del crudo de reacción (Little 1975).

Aunque esta reacción se aplicó en un principio para la obtención de porfirinas con los cuatro meso-sustituyentes idénticos también se han logrado obtener porfirinas con meso-sustituyentes diferentes haciendo reaccionar un pirrol con una mezcla de aldehídos. Esta reacción, en principio, da una mezcla de seis porfirinas (Figura 4). La condensación de pirrol con una mezcla de aldehídos no es un método apropiado en los casos en que la separación de las porfirinas obtenidas sea difícil, aun así se han logrado obtener algunas porfirinas con rendimientos aceptables (Kong 1980). Además, para ciertos esquemas de sustitución se pone en evidencia un control termodinámico de las reacciones de condensación, lo cual se traduce en la obtención de las sustituciones termodinámicamente más estables mediante un proceso de recombinación ("scrambling"). Este proceso ha sido poco estudiado pero probablemente ocurre con relativa frecuencia y probablemente sólo se detecta

cuando las diferencias de estabilidad entre los distintos productos de sustitución son importantes (Littler 1999)

Este método conocido como síntesis de dos pasos en un mismo matraz a temperatura ambiente (“two-step one-flask room-temperature synthesis”) fue desarrollado a principio de la década de los ochenta. En los siguientes años se han estudiado más a fondo estas reacciones y se han propuesto distintos cambios experimentales que, para porfirinas específicas, conducen a mejores rendimientos (Lindsey 1989).

Hasta ahora se han mencionado los métodos de obtención de porfirinas que tienen los cuatro meso-sustituyentes iguales. El control en el patrón de sustitución en la síntesis de las porfirinas puede ser considerado en dos métodos generales: a) la condensación, catalizada por ácido, de diferentes aldehídos con pirrol para dar una mezcla de productos los cuales son separados posteriormente, b) reacciones de sustitución sobre las posiciones meso y β -pirrónicas o sobre los sustituyentes que ya se encuentran en la porfirina

En general, se pueden llevar a cabo una gran variedad de reacciones sobre las porfirinas, su reactividad química usualmente está determinada por factores electrónicos y estéricos pero evidentemente existen otros factores que también influyen. Por ejemplo, la naturaleza del disolvente, la conformación del macrociclo, la geometría de coordinación de los complejos metálicos, la presencia y naturaleza de ligantes axiales, las interacciones por autoasociación y los efectos de agregación.

Objetivos:

General

- Sintetizar porfirinas simétricas mediante el método Adler.

Específicos

- Preparar porfirinas usando compuesto como: benzaldehído, ciclohexanona y 4-bromobenzaldehído
- Purificar los compuestos obtenidos con ayuda de una cromatografía en columna
- Determinar la estructura de los productos con el método RMN H^+ y C^{13} .

Metodología

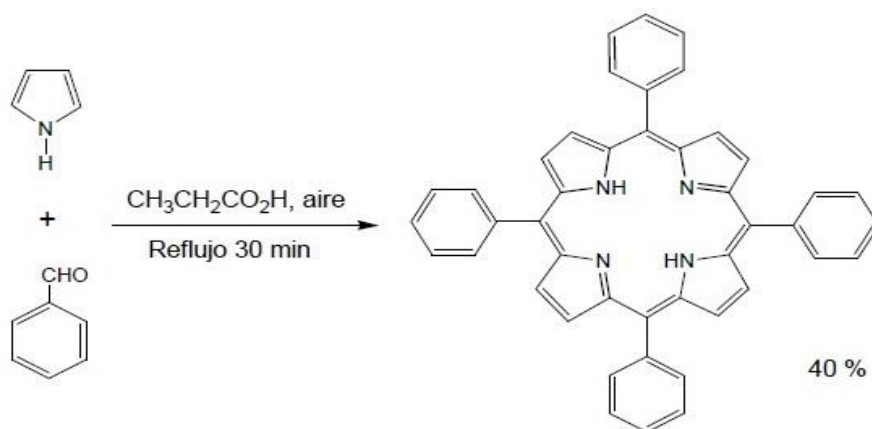


Figura 4. Método Alder para síntesis de porfirinas

Ciclohexanona

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 mL de ciclohexanona (19.92 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas.

Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

Benzaldehído

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 mL de benzaldehído seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas. Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

4-bromobenzaldehído

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 mL de benzaldehído (19.6 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas.

Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

Caracterización

Se caracteriza los productos obtenidos mediante punto de fusión, análisis que permitirá conocer a que temperatura los productos pasan de estado sólido a líquido, para esto se utilizó el instrumento de punto de fusión Fischer Scientific, modelo Fisher-Jhons, mismo que cuenta con una lámpara que ilumina la muestra y una lupa que permite obtener una mejor visibilidad del compuesto. En este se coloca una pequeña cantidad de los productos a analizar, la cual es calentada hasta que la muestra empiece a ser líquida y en este punto se lee la temperatura del termómetro previamente colocado en el aparato.

Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se realizó en un equipo Agilent modelo DD2 de 600 MHz. Se utilizó CHCl_3 como disolvente y TMS como referencia a 0. Este análisis proporcionó información relevante con respecto a los hidrógenos presentes en cada compuesto como: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (m), constantes de acoplamiento (J) y la cantidad de protones.

Resultados.

Ciclohexanona

Se obtuvo un compuesto en forma de cristales blancos con amarillo con un punto de fusión de 180 °C, en la cromatografía de capa fina se determinó que era solo un compuesto y por $^1\text{H-NMR}$ se comprobó que era la estructura deseada.

Benzaldehído

Se obtuvo un compuesto en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 90°C, en la cromatografía de capa fina se determinó que era solo un elemento por lo que se determinó su estructura por H-NMR.

4-bromobenzaldehído

Se obtuvo un compuesto en forma de cristales blancos con amarillo con un punto de fusión de 220°C, en la cromatografía de capa fina se determinó que era solo un elemento por lo que se determinó su estructura por H-NMR.

Conclusión.

Respecto a los resultados obtenidos es posible afirmar que todos los objetivos planteados se cumplieron, se obtuvieron y aislaron 3 compuestos que se pudieron determinar con la técnica de $^1\text{H-RMN}$ y muestran las características pertinentes a una porfirina.

Los estudios relacionados a estas estructuras dejan una amplia ventana de posibilidades y aplicaciones, siendo una estructura de gran importancia en diversas áreas científicas y tecnológicas para poder ser utilizados como agentes terapéuticos, tratando desde cáncer hasta algunas infecciones bacterianas, también como catalizadores en reacciones de química orgánica o en síntesis de materiales, haciendo que el estudio en la síntesis sea un área potencial, para su preparación a mayor escala con mayores rendimientos y así poder elucidar más mecanismos de acción.

Bibliografía.

Castro G.; et al. *Biosíntesis del grupo hemo*. REB 23 (3): 99-106, **2004**

Rothemund P, *A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin*, J. Am. Chem. Soc., **1936**, 58 (4), pp 625–627

Adler A.D.; et al. *Heterocyclic Chem*, **1968**, 5, 669.

Pérez, C.; et, al. *Synthesis, antinociceptive and anti-inflammatory effects of porphyrins*. Bioorganic and Medicinal Chemistry. **2015**, 23, 2529 – 2537

Milgrom LR, *The Colours of Life — an Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*. Oxford University Press; **1997**

Callot HJ, Ocampo R. Geochemistry of Porphyrin. En: Kadish KM., Smith KM, Guillard R, eds. *The Porphyrin Handbook. Vol. 1. Synthesis and Organic Chemistry*. San Diego: Academic Press; **1999**:350-392.

Cook, L. P.; Brewer, G.; Wong-Ng, W. J. C., *Structural aspects of porphyrins for functional materials applications*. **2017**, 7 (7), 223.

Chen, B. M.; Tulinsky, A. J. J. o. t. A. C. S., *Redetermination of the Structure of Porphine*. **1972**, 94 (12), 4144-4151.

Lamoén, D.; Parrinello, M. J. C. p. I., *Geometry and electronic structure of porphyrins and porphyrazines*. **1996**, 248 (5-6), 309-315.

Biesaga, M.; Pyrzyńska, K.; Trojanowicz, M. J. T., *Porphyrins in analytical chemistry. A review*. **2000**, 51 (2), 209-224.

Chou, J.-H.; Kosal, M. E.; Nalwa, H. S.; Rakow, N. A.; Suslick, K. S. J. T. p. h., *Applications of porphyrins and metalloporphyrins to materials chemistry*. **2000**, 6,43-131.

Lombardi, A.; Nastri, F.; Pavone, V. J. C. r., *Peptide-based heme-protein models*. **2001**, 101 (10), 3165-3190.

P. Rothemund, *Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes*, J. Am. Chem. Soc. **1935**, 57.

P. Rothemund, *A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin*, J. Am. Chem. Soc. **1936**, 58, 625.

P. Rothemund, *Porphyrin Studies. III.¹ The Structure of the Porphine² Ring System*, J. Am. Chem. Soc. **1939**, 61, 2912.

S. Aronoff, M. Calvin, *the porphyrin-like products of the reaction of pyrrole with benzaldehyde*, J. Org. Chem. **1943**, 8, 205.

S. Aronoff, *$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraphenylchlorin*, J. Am. Chem. Soc. **1943**, 65, 2259.

Ball Rh, Dorough Gd, Calvin M, *A further study of the porphine-like products of the reaction of benzaldehyde and pyrrole*. J Am Chem Soc. 1946 Nov; 68(11):2278-81.

A. Petit, A. Loupy, Ph. Maiuardb & M, Momenteaub, *Microwave Irradiation in Dry Media: A New and Easy Method for Synthesis of Tetrapyrrolic Compounds*, Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, 1992, 22:8, 1137-1142.

A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *Mechanistic Investigations of Porphyrin Syntheses. I. Preliminary Studies on ms-Tetraphenylporphin*, J. Am. Chem. Soc. **1964**, 86, 3145.

H. Barnett, M. F. Hudson, K. M. Smith, *Concerning meso-Tetraphenylporphyrin Purification*, Tetrahedron Lett. **1973**, 2887.

A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine*, J. Org. Chem. **1967**, 32, 476

A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Longo, J. D. Finarelli, M. G. Finarelli, *A mechanistic study of the synthesis of meso-tetraphenylporphin*, J. Heterocyclic Chem. **1968**, 5, 669.

D. Dolphin, *Porphyrinogens and porphodimethenes, intermediates in the synthesis of meso-tetraphenylporphins from pyrroles and benzaldehyde*, J. Heterocyclic Chem. **1970**, 7, 275.

B. Evans, K. M. Smith, J. H. Fuhrhop, *Sterically crowded porphyrins: meso-tetraphenyl-octaethylporphyrin*, Tetrahedron Lett. **1977**, 443.

R. G. Little, J. A. Anton, P. A. Loach, J. A. Ibers, *The synthesis of some substituted tetraarylporphyrins*, J. Heterocyclic Chem. **1975**, 12, 343

J. S. Lindsey, R. W. Wagner, *Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins*, J. Org. Chem. **1989**, 54, 828.