

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

REPORTE DE SERVICIO SOCIAL

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

ALUMNO: Xareni Mariana Molina Martínez

**ASESORES: Dr. Cuauhtémoc Pérez González
Q.F.B. Miguel Martell Mendoza**

Proyecto: Síntesis de porfirinas asimétricas por el método McDonald [2+2].

Introducción.

Las porfirinas son macrociclos altamente conjugados ampliamente estudiados debido a sus interesantes propiedades. Inicialmente los estudios fueron enfocados principalmente a la elucidación de la estructura y a la síntesis de porfirinas naturales y especies afines como la clorofila. (Ruoshi, 2014).

Dentro de las características más atractivas de estos compuestos podemos mencionar la gran capacidad para formar complejos con una gran variedad de metales, la actividad citotóxica que las hace útiles en la terapia fotodinámica, su capacidad para ser empleados como bloques de construcción en la obtención de materiales porosos, catalizadores en reacciones redox y algunas actividades farmacológicas como potenciales fármacos en el tratamiento de patologías que involucran procesos inflamatorios y/o de dolor. Por ejemplo, el grupo hemo que cumple funciones biológicas diversas, incluido el transporte de oxígeno, almacenamiento de electrones por la hemoglobina, mioglobina y citocromos en biocatálisis (catalasa, peroxidasa, lignina peroxidasa, citocromo P450).

Una porfirina conocida por su amplia presencia en la naturaleza es aquella que contiene el grupo hemo, muchos compuestos relacionados a esta familia como la haptoglobina poseen características que ayudan a la detección de enfermedades, actualmente usado como marcador para la inflamación, así como predecir riesgo a padecer diabetes; por lo que se cree que las porfirinas estructuralmente semejantes al grupo hemo poseerán características similares que podrían ayudar a la terapéutica (Jelena, 2013).

Las porfirinas no acomplejadas ("base libre") están generalmente presentes en algunos organismos como precursores de metaloporfirinas y se acumulan y/o se excretan en algunos desórdenes fisiológicos como la porfiria. (T.K. With, 1980; Erben, C, 2000).

La importancia para la obtención y la síntesis de estos compuestos se ha ido extendiendo en el área de la salud principalmente, en lo que se refiere a la

terapéutica y su uso como una molécula clave para el tratamiento de diversos padecimientos, para ello se han realizados diversas investigaciones acerca de estos compuestos y sus múltiples aplicaciones.

Se han investigado una gran variedad de posibles usos en medicina, por ejemplo: antioxidantes, agentes de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear, antiprotozoario, antibacterianos, tratamiento de cáncer, terapia fotodinámica. (Tovmasyan, 2013).

Por lo anterior, la obtención y síntesis de estas macromoléculas es una opción atractiva para obtener nuevas porfirinas con aplicación en la terapéutica.

Marco Teórico.

Las porfirinas son macrociclos que están constituidos por 4 anillos de pirrol que se encuentran unidos por puentes metino, estos pueden estar en forma de complejos con metales y por su amplia distribución en la naturaleza, dentro de los ejemplos más conocidos esta la clorofila de las plantas o en el grupo hemo de la sangre en animales superiores.

El macrociclo de porfirina (Figura 1), es un macrociclo altamente conjugado, que puede estar sustituido de dos formas distintas (Figura 2), en posiciones β -pirrónicas que están situadas en los carbonos 3 y 4 del pirrol y las meso sustituidas que son las que se sitúan en los carbonos de los puentes metino. (Erben, C, 2000)

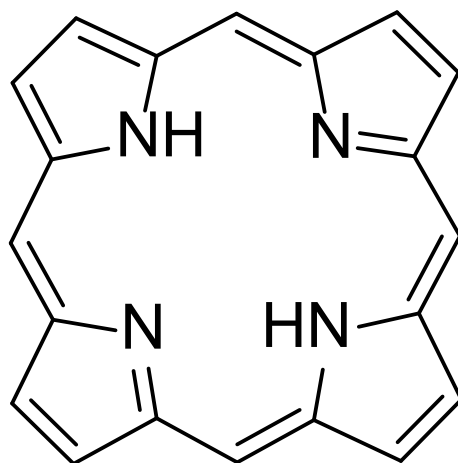
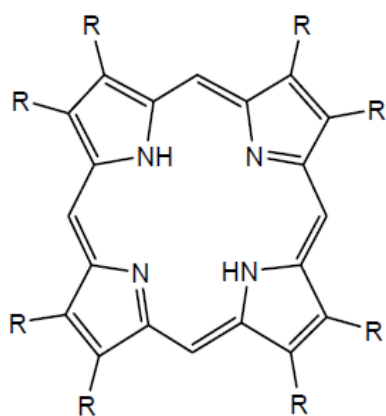
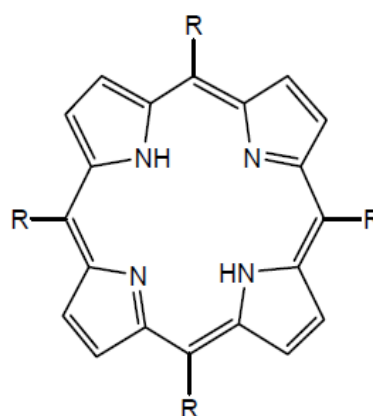


Figura 1. Estructura de una porfirina



Porfirina β -sustituida



Porfirina *meso*-sustituida

Figura 2. Tipos de porfirinas

Las porfirinas y metaloporfirinas *meso*-sustituidas son componentes estructurales importantes en el diseño y preparación de sistemas modelo. En este sentido la síntesis de porfirinas es el primer paso en muchos proyectos de investigación y estas ofrecen la posibilidad de tener diversos sustituyentes y en distintos patrones específicos alrededor de la periferia del macrociclo.

Síntesis de porfirinas.

En la naturaleza solamente es posible encontrar porfirinas β -sustituidas, las porfirinas sintetizadas con este patrón de sustitución tienen la ventaja de ser similares con las de origen biológico mientras que las *meso*-sustituidas no tienen contraparte biológica directa, pero son de fácil acceso sintético y tienen una gran variedad de aplicaciones. (P. Rothemund, 2010).

Las *meso*-tetraarilporfirinas son muy versátiles en cuanto a las posibilidades de diseño estructural. La demanda de crear estructuras más complejas ha hecho que el desarrollo de una variedad de métodos sintéticos sea necesario para sintetizar porfirinas con un patrón de sustitución específico. Un método muy usado es la preparación de porfirinas *meso*-sustituidas a partir de la condensación de un aldehído y pirrol utilizando el proceso de “un solo paso”.

La amplia variedad y fácil manipulación de los aldehídos ha permitido la preparación de diversas porfirinas en condiciones de reacción suaves y sin la necesidad de precursores muy complejos o costosos. Los grupos funcionales incorporados en el aldehído utilizado, permite ampliar la variedad de las porfirinas que se pueden preparar. Los sustituyentes en la posición *meso* pueden ser grupos alquilo, arilo, heterociclos, organometálicos e incluso otra porfirina.

El desarrollo histórico de la síntesis de porfirinas da comienzo en el año de 1936, con los trabajos de Rothemund que fue el primero en diseñar un método para la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas. Sintetizó la *meso*-tetrametil porfirina a partir de acetaldehído y pirrol en metanol a diferentes temperaturas. Sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron sumamente bajos, menores al 1 %, sistema conocido como método Rothenmud.

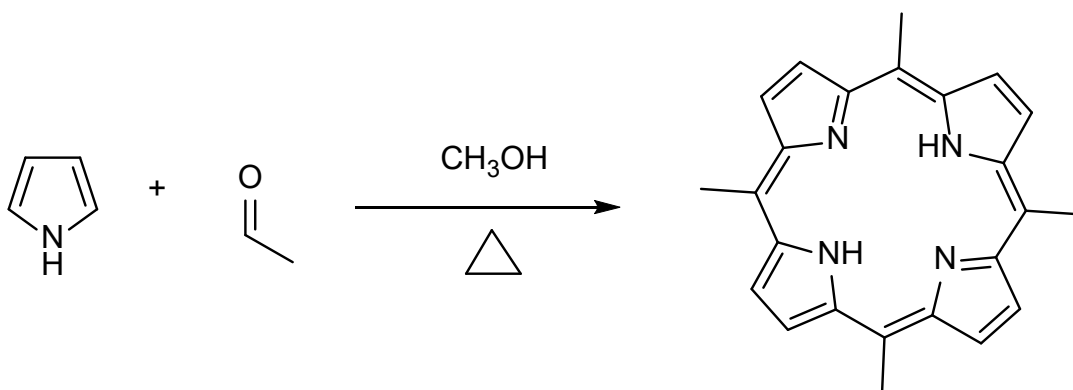


Figura 3. Síntesis de porfirinas de Rothenmud

En 1964 Adler y colaboradores desarrollaron un método de síntesis de porfirinas realizando la condensación de aldehídos aromáticos y pirrol en medio ácido a temperatura de ebullición y presión atmosférica. En este caso los rendimientos aumentaron alrededor del 30 %, sistema también conocido como sistema Alder-Longo.

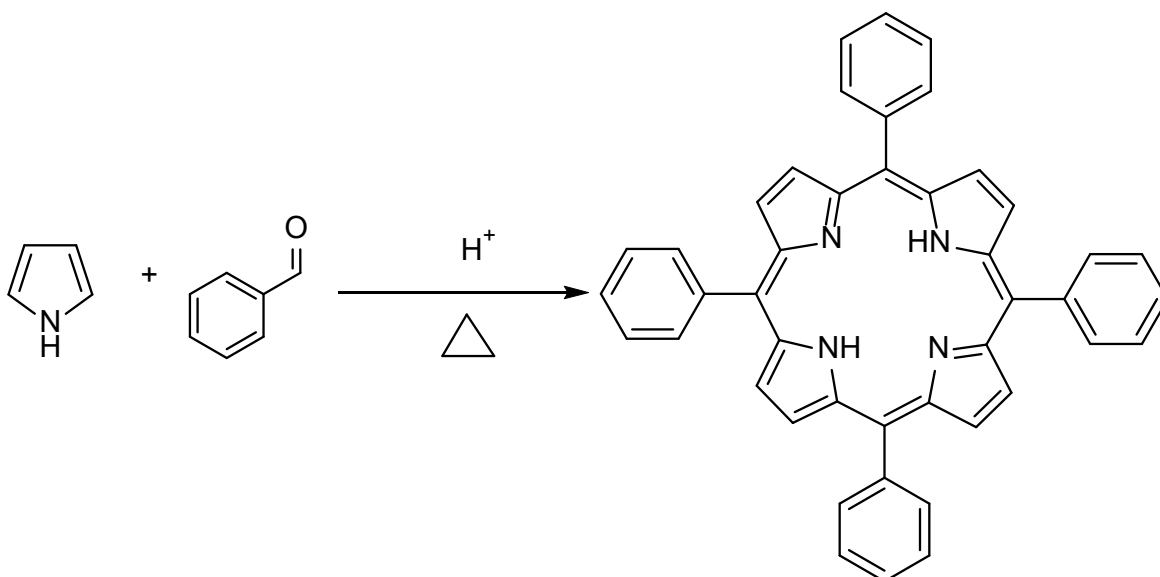


Figura 4. Síntesis de porfirinas de Alder-Longo

A mediados de los 80's Lindsey desarrollo una modificación de la reacción de Rothenmund-Adler y esta consiste en la condensación de pirrol con el aldehído catalizada por ácido, obteniendo porfirinogenos que se oxidarían posteriormente con cantidades equivalentes de agentes oxidantes como el DDQ o el *p*-cloranilo,

que oxidan a temperatura ambiente el porfirinogeno, sin embargo, los métodos de purificación del producto final son complicados incluyendo el alto costo de los reactivos utilizados para la oxidación, sistema Linsey. (Lò, 2011)

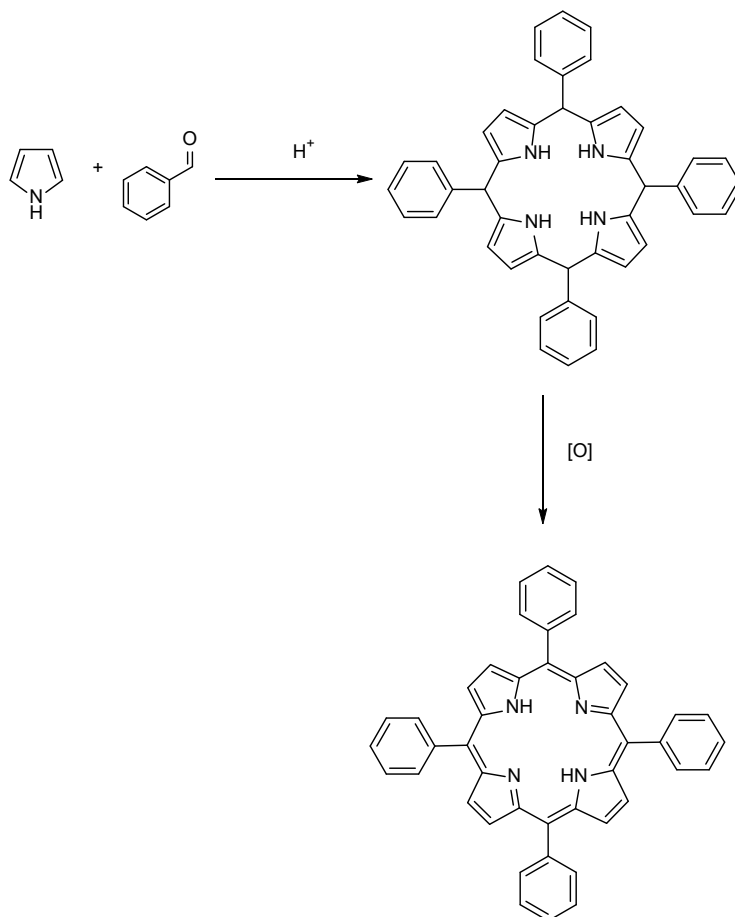


Figura 5. Síntesis de porfirinas de Lindsay

Por otra parte, trabajos reportados por Lò y colaboradores, demuestran que el SeO_2 es un agente oxidante más barato y con buenas propiedades para realizar el método de dos pasos planteado por Lindsey, en la síntesis de la TPP (Tetrafenil porfirina). Todos los trabajos antes mencionados dan inicio a la síntesis de estos compuestos. La característica principal de estas porfirinas es que se puede obtener una variedad de porfirinas simétricamente sustituidas con diversos aldehídos aromáticos o alifáticos, en condiciones suaves de acides y en tiempos relativamente cortos de reacción.

Adler y Longo diseñaron un método para sintetizar porfirinas con una variante asimétrica, en esta se utiliza la técnica que originalmente fue propuesta por Adler, sin embargo, al utilizar una mezcla de dos arilaldehídos distintos resulta una combinación de las sustituciones en los puentes metino, que como se especificó anteriormente pueden ser separados por cromatografía, pero no tiene rendimientos aceptables. Ya que del crudo de reacción se pueden obtener hasta 6 variantes distintas de las porfirinas.

Para la preparación de porfirinas sustituidas en *meso* por al menos dos grupos distintos se ha recurrido a la condensación estadística, es decir, usar diversos aldehídos en diferentes relaciones molares, la reacción permite la obtención de diversas porfirinas que presentan patrones de sustitución distintos, los cuales pueden ser separados por cromatografía. No obstante, en muchos casos la separación es laboriosa y aparecen problemas de estabilidad con algunos de los esquemas de sustitución o de bajos rendimientos (P. Rothmund, 2010.). A pesar de que este inconveniente, ha demostrado ser un método útil para sintetizar porfirinas asimétricas, no representa una propuesta de síntesis viable para obtener un compuesto con sustituciones específicas, debido a los bajos rendimientos y problemas de separación. (Adler y Longo, 2003)

Otro método utilizado en la síntesis de porfirinas asimétricas es la síntesis tipo McDonald 2+2, donde se sintetizan previamente dipirrimetanos y se ponen a reaccionar con un aldehído. (García, 2003)

La síntesis de estos dipirrimetanos (Figura 6) puede llevarse a cabo colocando el aldehído y pirrol en exceso catalizando la reacción con ácidos como el Ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente.

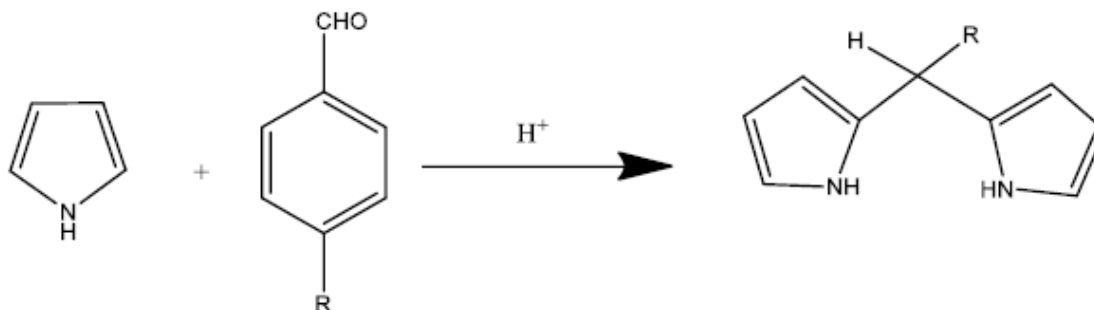


Figura 6. Síntesis de dipirrimetanos

Bajo estas condiciones, el pirrol actúa como reactivo y disolvente, obteniendo así, la formación de los dipirrimetanos. (Milanesio, 2000).

El método McDonald (Figura 7) es considerada una opción muy útil para la síntesis de porfirinas con patrones de sustitución específicos que en comparación con el método Alder-Longo da rendimientos mayores y con la síntesis de los dipirrimetanos los patrones de sustitución pueden ser seleccionados antes de formar el anillo y así obtener la porfirina según las características deseadas.

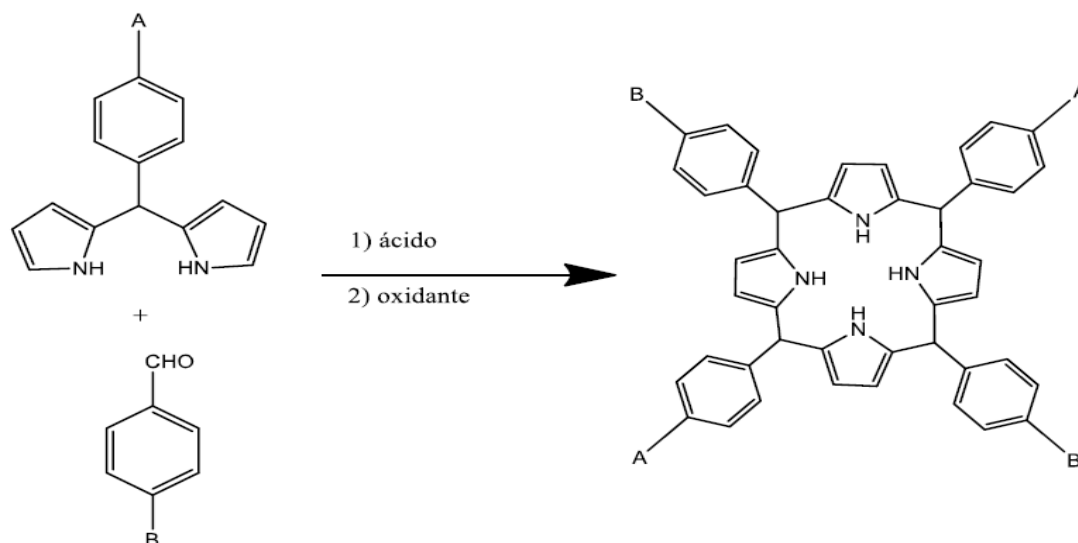


Figura 7. Síntesis de porfirinas, utilizando el método Mc Donald 2+2.

APLICACIONES

Las porfirinas tienen múltiples aplicaciones en diversas áreas de la ciencia como por ejemplo en reacciones de oxidación selectiva, construcción de nanomateriales multifuncionales, se han encontrado muchas actividades biológicas para sus derivados y sobre todo su actividad citotóxica utilizada en una terapia alternativa contra el cáncer denominada terapia fotodinámica. A continuación se presentan algunos ejemplos de lo mencionado.

Oxidación

Las porfirinas tienen una gran capacidad para formar complejos metálicos con un gran número de iones metálicos como hierro, magnesio, rodio, rutenio, cobre, etc. Por ello se ha explorado su aplicación en química biomimética, ya que presentan una actividad muy similar al citocromo P-450 que es una de las familias de enzimas que promueven la oxidación de diversas sustancias en el organismo, esto hace a las porfirinas una opción muy viable para ser utilizadas como catalizadores para llevar a cabo reacciones de oxidación y de transferencia electrónica.

Se ha demostrado que los complejos de porfirinas con cobre en presencia de oxígeno molecular sirven como catalizadores para la oxidación de alquenos vía especies reactivas de oxígeno y complejo porfirina-cobre, siendo este tipo de oxidaciones difíciles de alcanzar. (Tang, 2006)

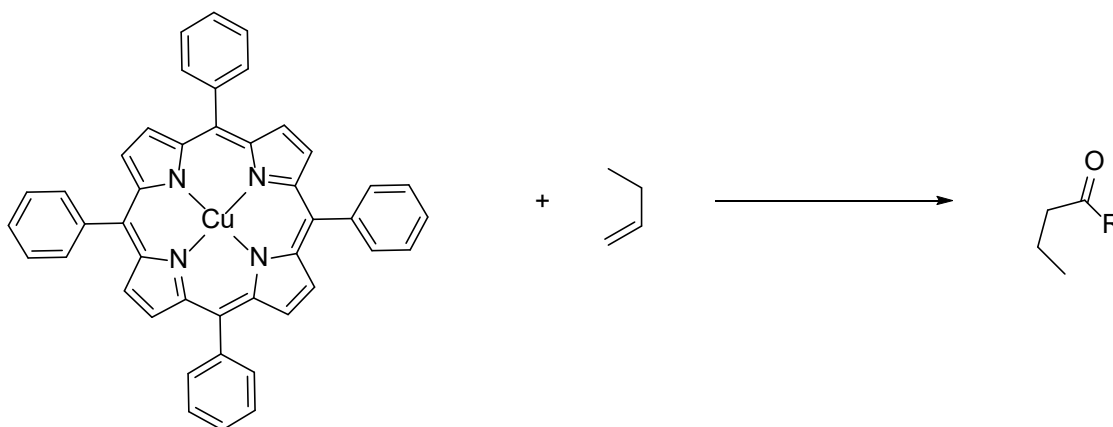
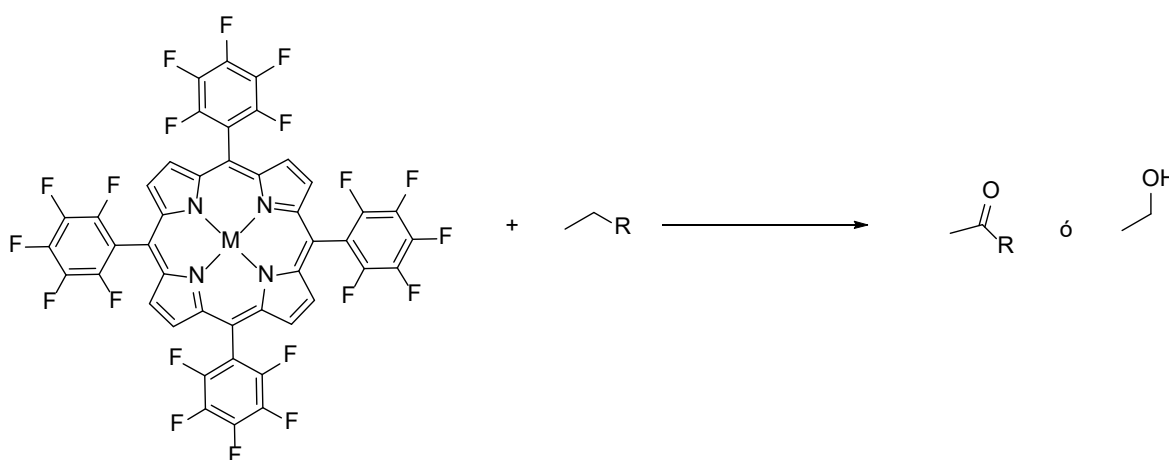


Figura 8. Oxidación de alquenos

Otro trabajo reportado con estas propiedades, es el de Murahashi en 1995 que utilizó la Pentafluorofenilporfirina metalada con diferentes metales como Rutenio, Manganeso y Cobalto, lo cual promueve la oxidación selectiva de enlaces C-H para obtener alcoholes y compuestos carbonílicos como cetonas, demostrando que este tipo de porfirinas catalizan reacciones de oxidación en presencia de oxígeno molecular, dando rendimientos de un 85 a un 95 %.



M= Co, Mn, Ru

Figura 9. Oxidación de alcanos con pentafluorofenilporfirina metalada

Nanotecnología y materiales.

Las porfirinas dentro de la química de materiales y la nanotecnología han sido estudiadas con frecuencia. Durante la última década, los conjuntos de metaloporfirinas han sido utilizados por sus potenciales aplicaciones optoelectrónicas, gracias a que se han explorado como bloques de construcción por sus propiedades como materiales adaptativos.

Esta propiedad es debida a una característica muy peculiar de estos macrociclos denominadas auto-ensamblaje y la auto-organización que se han relacionado ampliamente en estos temas.

El auto-ensamblaje y la auto-organización se refieren a la capacidad de estos macrociclos a apilarse y mantener esta estructura vía interacciones electrostáticas débiles entre los anillos de porfirina.

De manera conceptual, el auto-ensamble, se utiliza para diseñar y formar estructuras donde hay poca tolerancia a los defectos y se utilizan interacciones intermoleculares específicas para formar estructuras específicas, diferenciadas y supramoleculares con diferentes rendimientos.

La auto-organización es usada de manera más tolerable a los defectos y principalmente se basa en una combinación de interacciones no específicas. En ese sentido, la estructura de la materia y la organización de estos materiales a nano escala pueden explicarse dentro de cuatro amplios motivos:

1. Se tiene un amplio control de la estructura primaria que es una estructura molecular.
2. La estructura secundaria es una estructura supramolecular que es bien conocida y desarrollada.
3. La estructura terciaria describe como las interacciones supramoleculares forman un material altamente ordenado que puede ser un agregado o un cristal, sin embargo, esta área aún está en desarrollo, especialmente en ingeniería de cristales.

4. La estructura cuaternaria describe como el auto-ensamblaje y/o la auto-organización del material se auto-incorpore dentro del dispositivo o dispositivos, y puede incluir las interconexiones con el mundo macroscópico, pero, la estructura cuaternaria es el aspecto menos desarrollado y el menos estudiado de los materiales a nano escala de cualquier tipo.

Los grandes avances en la química supramolecular sintética han proporcionado un amplio número de sistemas en donde dos o más macrociclos son auto-ensamblados vía una variedad de fuerzas intermoleculares.

Un ejemplo de esto es el uso de estas propiedades para la generación de dispositivos optoelectrónicos o sensores que responden a un gran número de estímulos eléctricos. (Cook, 2017)

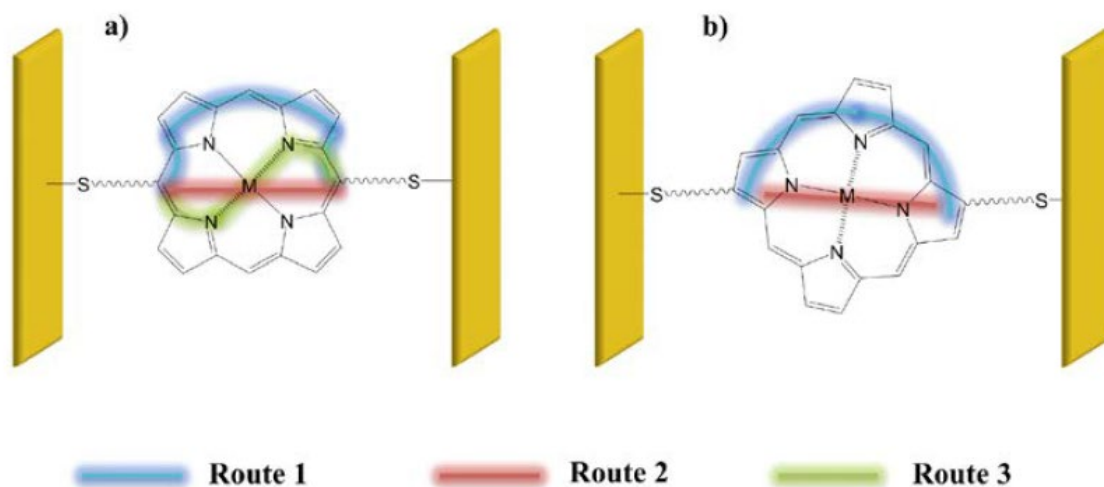


Figura 10. Modos de conducción de corriente en porfirinas.

MOF's

El término *Metal-organic frameworks* (MOF) se utilizó hace más de cincuenta años, estos novedosos materiales se han convertido en una amplia e importante clase de sistemas cristalinos porosos, asociados tridimensionalmente por un

centro metálico, que se entrelaza entre sí por una gran diversidad de compuestos. Estos materiales han llamado la atención por sus grandes áreas superficiales, su cristalinidad, sus poros homogéneos y la capacidad de absorber muchas sustancias en su interior.

La unión de los centros metálicos y los ligantes orgánicos generan sitios activos. El autoensamblaje de estos componentes, que típicamente se hacen en solución, ayudan a la creación de poros rígidos muy estables que permiten la entrada y salida de algunas moléculas “huésped” permitiendo la interacción de los mismo con esta red formada.

Es importante recalcar que la presencia de los componentes tanto inorgánicos como orgánicos dentro de la red, así como el tamaño del ligante y la coordinación del centro metálico son los que permitirá diseñar el tamaño del poro y el entorno químico del MOF con el fin de obtener las propiedades específicas deseadas para el fin determinado. Por esta razón se han reportado a lo largo de los años las múltiples aplicaciones siendo las más investigadas el almacenamiento de gases y la separación de moléculas.

También se ha investigado más allá de sus propiedades superficiales. La luminiscencia, la capacidad de carga de diversas sustancias en su interior, la multifuncionalidad, la flexibilidad estructural o *breathing*, los procesos de transferencia de carga, la estabilidad térmica, la superconductividad, la sensibilidad de acidez o basicidad, entre otras propiedades teniendo así diversos resultados muy interesantes.

Como ejemplo de lo mencionado Horcajada y colaboradores (2006) reportaron dos MOF's (MIL-100 y MIL-101) construidas a partir de ácido trimésico y ácido tereftálico, respectivamente. En conjunto con sales de cromo, obteniendo materiales con tamaños de poro para MIL-100 de 24 a 29 Å y para MIL-101 de 29-34 Å. La MIL-101 tuvo la mayor capacidad de carga para ibuprofeno que fue de 1.4 g/g de material, lo cual hace que esta MOF pueda ser utilizada para administrar grandes dosis del fármaco.

Por lo tanto basándonos en las diversas rutas de síntesis de las MOF y tomando como referencia lo anteriormente mencionados en cuanto a las propiedades de acomplejamiento que poseen las porfirinas son una gran oportunidad para poder visualizar la construcción de MOF que si bien sabemos no son simplemente materiales y mucho menos su función se basa solo en ser utilizados como catalizadores en reacciones de oxidación por la porosidad que suelen presentar, sino también por la posibilidad de ser usado como contenedor de fármacos que serán administrados como análogos a formas farmacéuticas de liberación modificada, tomando en cuenta la posible manipulación de la MOF para su correcta degradación en el organismo administrado, esto la convierte en una gran propuesta para los ámbitos como son la síntesis orgánica y la tecnología farmacéutica en los tiempos actuales.

Un ejemplo de esto es una nano-MOF sintetizada a partir de un fotosensibilizador fue reportada por Lin, *et al.* (2014). En este trabajo se utilizó una porfirina asimétrica dicarboxilada y el metal Hafnio (Hf) para formar una MOF con topología similar a las UiO nombrada DBP-UiO. Esta MOF es capaz de generar el doble de $^1\text{O}_2$ y con la misma eficiencia que la porfirina asimétrica dicarboxilada como base libre. De igual manera, la actividad fotosensibilizadora fue evaluada en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello (SQ20B), las células fueron tratadas con diferentes concentraciones de DBP-UiO, la porfirina como base libre (H₂DBP) y la protoporfirina IX (PpIX). Este estudio demostró, por un lado, que la DBP-UiO muestra una mejor actividad fotosensibilizadora, en comparación con H₂DBP, con una concentración de 5 μM con un tiempo de irradiación de 15 min. Por otro lado, bajo las mismas condiciones, la MOF demostró ser más citotóxica que la PpIX que es ya un medicamento disponible en el mercado para el tratamiento de diversos cánceres.

Actividades biológicas

Las porfirinas poseen un gran número de actividades biológicas de las cuales podemos encontrar su efecto antiinflamatorio y antinociceptivo, su actividad

antimicrobiana y su actividad antioxidante debido a su similitud con el grupo hemo que se sabe actúa como un antioxidante y antiinflamatorio natural, lo que le confiere diversas propiedades que pueden ser aprovechadas con este fin. (Pérez, 2014)

Se ha encontrado que las porfirinas meso-funcionalizadas con anillos aromáticos sustituidos con halógenos en posición 4, tienen propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas, esto se reporta en los trabajos realizados por Pérez, *et al.* (2014), donde se demuestra que la 5,10,15,20-tetra-(4-fluorofenil) porfirina, mostro una mayor tasa de inhibición en ambos efectos farmacológicos que sus derivados igualmente halogenados con cloro y bromo.

Por otro lado, también se ha explorado su potencial actividad antimicrobiana, de la cual, las metaloporfirinas tienen potentes actividades contra una gran diversidad de bacterias Gram positivas. Esto es importante, debido a que en los últimos años ha aumentado la resistencia hacia una gran cantidad de antibióticos ampliamente usados, sin embargo, el hecho de que estas bacterias tengan receptores Hem, abren una amplia ventana para la síntesis de estos macrociclos con esta actividad.

Otra propiedad interesante que poseen es su actividad como antioxidantes y como acarreadores de radicales libres naturales. Se demostró durante la reacción de radicales libres de la bilirrubina, que las porfirinas y derivados tienen propiedades protectoras contra agentes mutagénicos como algunas brominas, ácido nitroso, entre otros. En estas reacciones, se forman radicales libres que son estabilizados por resonancia dentro de la misma molécula, lo cual sugiere que se pueden formar radicales libres similares en moléculas de porfirina. Estos radicales son incapaces de propagarse a lo largo de las cadenas radicalarias, lo que elimina un riesgo potencial para el ADN. (Halliwell B. 1991).

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica es una terapia alternativa contra el cáncer, que esta basada en la administración de una molécula fotosensibilizadora para su posterior

irradiación con luz de una cierta longitud de onda. Este proceso promueve un efecto citotóxico muy selectivo hacia las células cancerosas, por lo cual, el objetivo principal de los fotosensibilizadores es optimizar la relación radial tejido/tumor para que el tratamiento sea más selectivo y con menores efectos adversos en comparación con la quimioterapia convencional. (Ormond, 2013)

La gran selectividad de estos fotosensibilizadores radica en que las células tumorales poseen grandes cantidades de receptores LDL, a lo cual, los agentes clásicos utilizados para la quimioterapia poseen afinidad, por lo tanto, hace que la búsqueda de moléculas con una afinidad más específica deba ser investigada.

El fotosensibilizador puede ser administrado por vía intravenosa, intraperitoneal o tópicamente, y se aloja selectivamente en el tumor, basándose en condiciones fisiológicas del tejido sano y del tumor, esto dependerá en gran manera del fotosensibilizador y tejido tumoral.

Un fotosensibilizador ideal debe cumplir las siguientes características:

- Disponibilidad en forma pura y conocer su composición química.
- Sintetizable por medio de precursores disponibles y de fácil producción.
- Una producción de rendimientos altos de oxígeno singulete.
- Una fuerte absorción en la región roja de la región del espectro visible (680 – 800 nm) con un alto coeficiente de extinción
- La acumulación efectiva en el tejido tumoral y la posesión de baja toxicidad en la oscuridad para ambos, fotosensibilizador y sus metabolitos.
- Que sea estable y soluble en los fluidos del cuerpo, así como poder ser administrado por vías parenterales u otros métodos.
- Fácil excreción del cuerpo al haber finalizado el tratamiento.

Las porfirinas son consideradas fotosensibilizadores de segunda generación junto con sus derivados, las clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, etc.

En la actualidad las porfirinas, como el *porfímero IX*, son utilizadas al igual que las ftalocianinas en la terapia fotodinámica para el tratamiento contra el cáncer y la destrucción de las células cancerígenas puede ocurrir por varios caminos, uno de

los cuales es el daño a la vasculatura por eritema o edema y otra es la destrucción celular directa por apoptosis o necrosis. (Ormond, 2013)

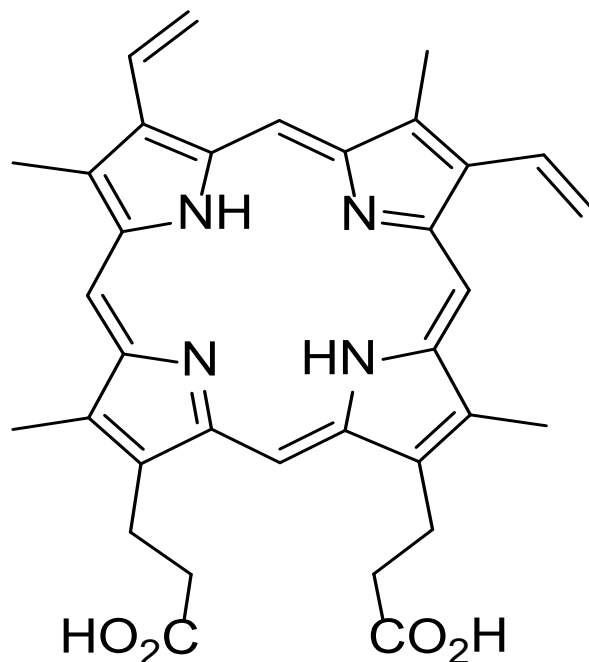


Figura 11. Estructura del porfímero IX

Justificación

La búsqueda de compuestos multifuncionales ha despertado gran interés en años recientes porque su aplicación puede ser transportada a múltiples áreas de la ciencia para resolver diversos problemas actuales.

Las porfirinas han demostrado ser una opción viable por sus diferentes métodos de obtención y la versatilidad estructural que presentan, ya que se pueden construir sistemas complejos en condiciones suaves de reacción y con rendimientos aceptables.

La aplicación de estos sistemas puede ser a nivel laboratorio, industrial o clínico como se mencionó anteriormente, la capacidad de acomplejar metales no solo es aplicable a oxidaciones químicas sino también como compuestos con actividad

citotóxica para el tratamiento contra el cáncer o bien, como bloques de construcción en nanomateriales y su posible aplicación como acarreadores de múltiples fármacos.

Por lo anterior, la obtención de macrociclos tipo porfirina abre la puerta a la obtención de sistemas multipropósito que pueden ser modificables pre y post sintéticamente dependiendo la aplicación para la cual se sintetiza.

Objetivos

General

- *Sintetizar diferentes porfirinas asimétricas mediante el método McDonald [2+2]*

Específicos

- *Sintetizar y purificar dipirrimetanos con diversos aldehídos aromáticos.*
- *Sintetizar y purificar al menos una porfirina asimétrica con los dipirrimetanos sintetizados.*
- *Caracterizar por RMN, FTIR, Uv-Visible y masas, los dipirrimetanos y las porfirinas sintetizadas.*

Metodología

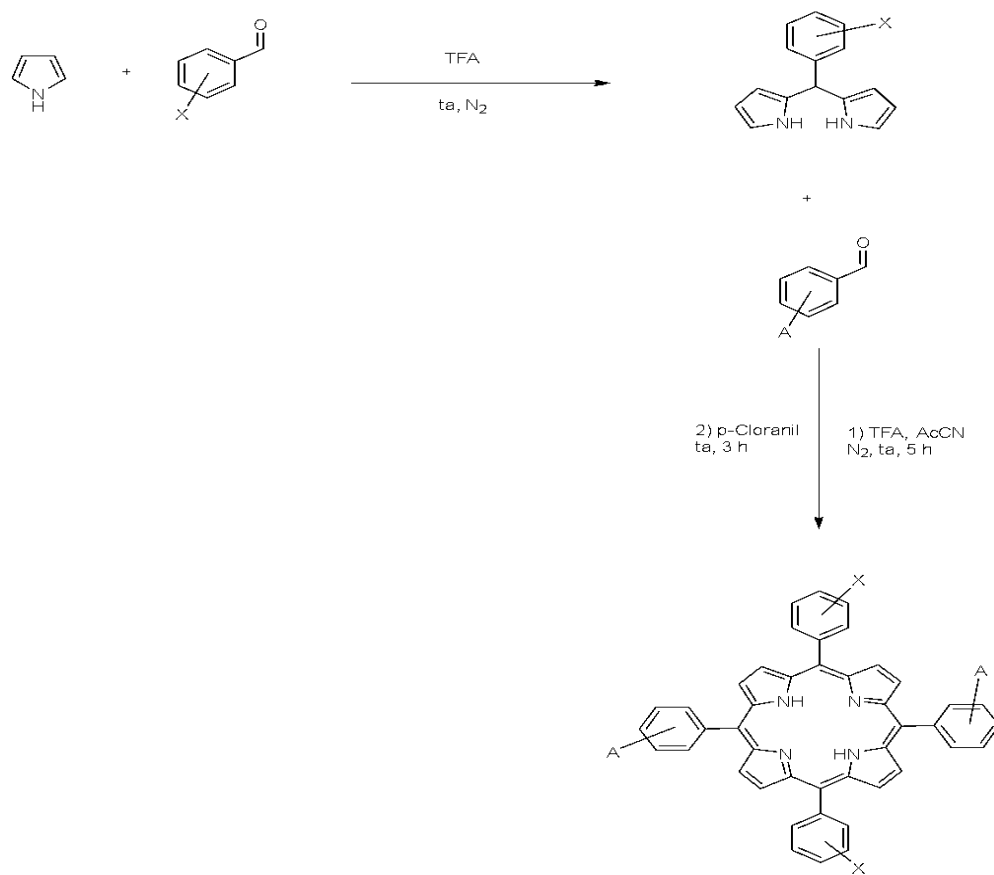


Figura 12. Esquema general de síntesis de porfirinas asimétricas 2 + 2 tipo MacDonald

Síntesis de Dipirrimetano (1)

En un matraz de 25 ml con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, colocar 5.5 ml de pirrol (40 mmol) y 0.1 mL (1 mmol) de Benzaldehído. Después agregar 0.1 ml de TFA. Agitar la mezcla durante 5 minutos y neutralizar con cantidad suficiente de NaOH 0.1 M. Después, agregar 5mL de acetato de etilo y colocar la mezcla en un embudo de separación, lavar con agua 3 veces, separar la fase orgánica y secar con Na₂SO₄. evaporar a presión reducida en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite naranja oscuro.

Recristalizar el aceite con una mezcla etanol/agua (1:10) en un baño de hielo agitar hasta obtener una mezcla lechosa, continuar agitando aproximadamente 15 minutos, dejar reposar por 24 h hasta observar la formación de cristales color

amarillo pálido, solubles en acetonitrilo, metanol y acetato de etilo; C₁₅H₁₄N₂; PM= 222.29.

Síntesis de Porfirina asimétrica [2+2]

Hidroxibenzaldehido

En un matraz de 3 bocas de 100 mL con agitación magnética, previamente secado y cubierto con papel aluminio y con atmosfera de nitrógeno, agregar 50 mg (2.25×10^{-4} mol) de **(1)** y 20 mL de acetonitrilo. Después, adicionar 27.5 mg (2.25×10^{-4} mol) de 4-Hidroxi-benzaldehido y agitar hasta disolver.

Posteriormente, agregar 0.1 mL de TFA. Mantener la agitación a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 5 h.

Al terminar las 5 h, preparar una solución que contenga 200 mg de *DDQ* en 10 ml de THF, adicionar a la reacción y agitar la mezcla durante 3 h más. Finalmente, filtrar y recristalizar el sólido obtenido con una mezcla de AcOEt/EtOH/Hex (1:1:0.5)

Cloro-benzaldehido

En un matraz de 3 bocas de 100 ml con agitación magnética y atmosfera de nitrógeno, agregar 50 mg (2.25×10^{-4} mol) de **(1)** y 20 mL de acetonitrilo. Después, adicionar 32 mg (2.25×10^{-4} mol) de 4-Clorobenzaldehido y agitar hasta disolver.

Posteriormente, agregar 0.1 mL de TFA. Agitar a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 5 h.

Al terminar las 5 h, preparar una disolución de 200 mg de *DDQ* en 10 ml de THF, adicionar a la reacción y agitar la mezcla durante 3 h más. Finalmente, recristalizar el sólido obtenido con una mezcla de AcOEt/EtOH/Hex (1:1:0.5).

Caracterización de las porfirinas

UV-Visible

Tomar aproximadamente 8 mg de la porfirina obtenida y disolver en 25 mL de metanol. Hacer un barrido de 700-380 nm, empleando un espectrofotómetro de UV-Visible.

Espectrometría de masas (MS-ESI)

En un espectrómetro de masas con una cámara de ionización de electrospray (ESI), se inyectó la muestra disuelta en metanol HPLC por inserción directa a un flujo de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, durante 10 minutos de registro.

Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

Se determinó la pureza de las porfirinas preparadas mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución, empleando una columna RP-18 Grace Smart de 250 x 4.6 mm y 5 μ , con un detector de arreglo de diodos ajustado a 418 nm, con un flujo de 0.3 mL/min y usando una fase móvil de MeOH:H₂O 90:10.

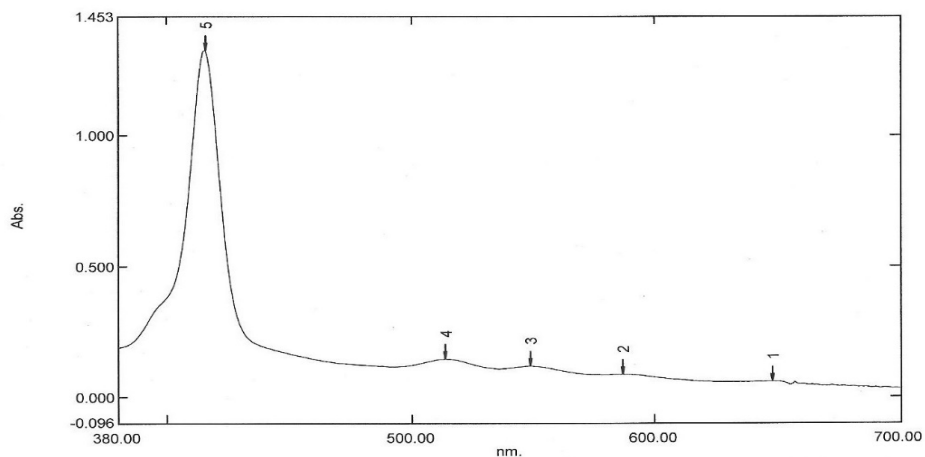
Resultados y discusión.

- **Espectros de Uv-Visible de porfirinas asimétricas**

Spectrum Peak Pick Report

16/07/2019 01:18:16 p.m.

Data Set: File_121109_130104_131256 - RawData



[Measurement Properties]
 Wavelength Range (nm.): 380.00 to 700.00
 Scan Speed: Medium
 Sampling Interval: 1.0
 Auto Sampling Interval: Disabled
 Scan Mode: Auto

[Instrument Properties]
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
 S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
 Attachment: None

[Operation]
 Threshold: 0.0010000
 Points: 4
 InterPolate: Disabled
 Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
 Weight: 10 mg
 Volume: 10 ml
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

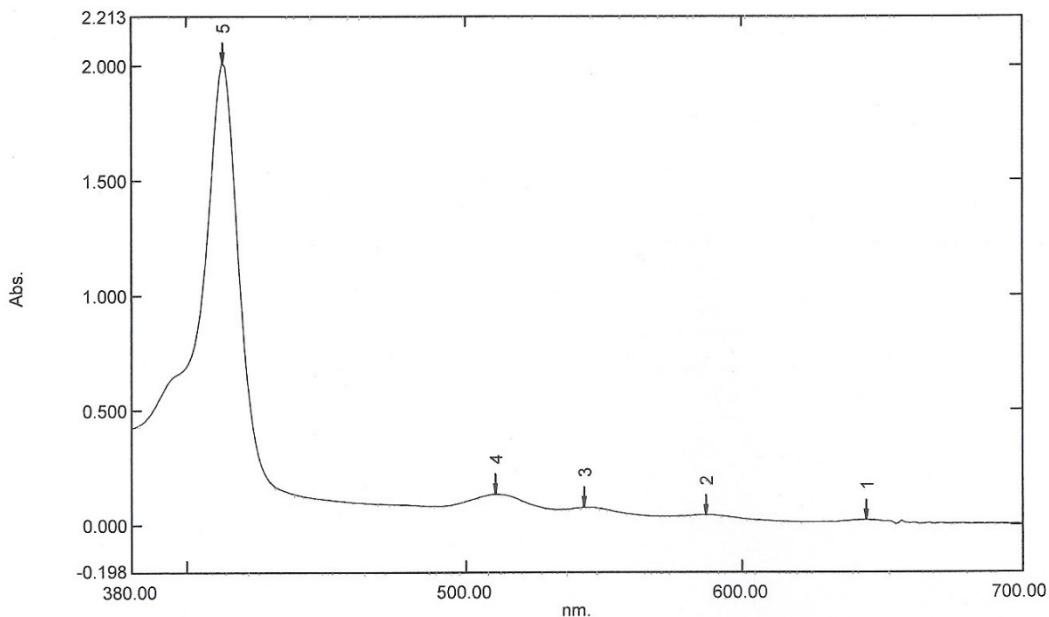
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	648.00	0.060	
2	⊕	587.00	0.087	
3	⊕	549.00	0.118	
4	⊕	514.00	0.144	
5	⊕	416.00	1.324	PPORFIRIN
6	⊕	628.00	0.057	ASIMETRIC
7	⊕	578.00	0.085	
8	⊕	536.00	0.107	
9	⊕	492.00	0.116	

Figura 13. Espectro de Uv-Visible de la porfirina asimétrica con 4-Hidroxibenzaldehído

Spectrum Peak Pick Report

12/09/2019 04:42:33 p.m.

Data Set: File_121109_130104_164045 - RawData



[Measurement Properties]
 Wavelength Range (nm.): 380.00 to 700.00
 Scan Speed: Medium
 Sampling Interval: 1.0
 Auto Sampling Interval: Disabled
 Scan Mode: Auto

[Instrument Properties]
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
 S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
 Attachment: None

[Operation]
 Threshold: 0.0010000
 Points: 4
 InterPolate: Disabled
 Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
 Weight: 10 mg
 Volume: 10 ml
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Descrip
1	⊕	644.00	0.023	
2	⊕	587.00	0.045	
3	⊕	543.00	0.077	
4	⊕	511.00	0.135	
5	⊕	413.00	2.012	PACLMeOH
6	⊕	625.00	0.012	
7	⊕	572.00	0.038	
8	⊕	533.00	0.068	
9	⊕	491.00	0.083	

Figura 14. Espectro de Uv-Visible de la porfirina asimétrica con 4-Clorobenzaldehído

Los espectros de Uv-Visible son una herramienta fundamental para la caracterización de porfirinas, ya que el espectro por si solo nos da información estructural importante. Los espectros de Uv-Vis de una porfirina presentan un

patrón muy característico, en donde podemos identificar 5 bandas importantes. Primero, la banda mas intensa denominada banda de Soret, se encuentra en un rango de 380 a 450 nm, la cual es característica de todas las porfirinas y la longitud de onda en la que aparece depende del patrón de sustitución de la misma. Un segundo conjunto de señales conformado por las 4 bandas restantes denominado bandas Q, estas bandas se extienden en el espectro de 500 a 650 nm en diferentes intensidades, que indican el tipo de porfirina del que se trata y si esta o no acomplejada con algún metal, en este caso se simplifica el patrón de señales.

La figura 13 muestra la banda de Soret para la porfirina asimétrica de hidroxibenzaldehído a 416 nm y las 4 bandas Q en I.- 648, II.- 587, III.- 549 y IV.- 514. Lo cual confirma la sustitución en las posiciones meso, esta porfirina es del tipo filo.

Por otro lado, la figura 14 muestra que la porfirina con 4-Clorobenzaldehído presenta la banda de Soret a 413 nm, mientras que las bandas Q (I.- 644 nm, II.- 587nm, III.- 543 nm y IV.- 511 nm), lo cual confirma que las sustituciones estan en las posiciones meso.

- **Cromatogramas de porfirinas asimétricas**

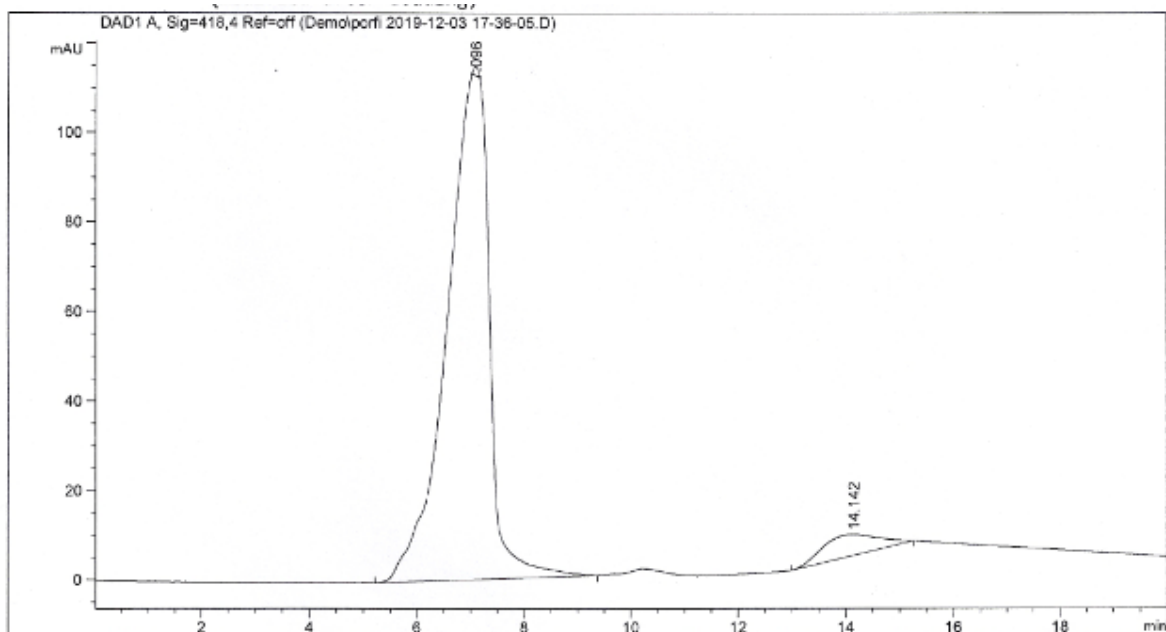


Figura 15. Cromatograma de la porfirina asimétrica de clorobenzaldehído

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.096	BB	0.7909	6263.76123	114.74513	94.5831
2	14.142	BB	0.8886	358.73288	4.77426	5.4169
Totals :				6622.49411	119.51939	

Tabla 1. Determinación de la pureza de la porfirina asimétrica de clorobenzaldehído por HPLC

En el cromatograma de la figura 15 podemos observar que la pureza de la porfirina asimétrica con clorobenzaldehído es de 94.58 % y un rendimiento del de 40 %, considerando la pureza.

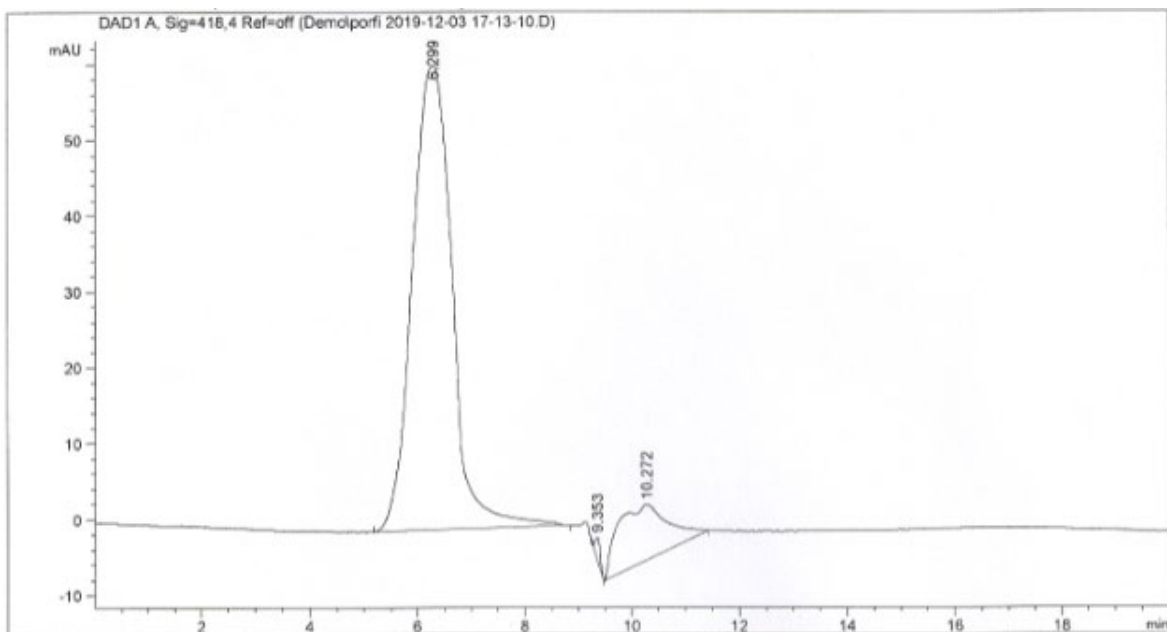


Figura 16. Cromatograma de la porfirina asimétrica de hidroxibenzaldehído

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.299	BB	0.8112	3154.00171	61.20217	86.0164
2	9.353	BB	0.1053	19.34814	2.99729	0.5277
3	10.272	BB	0.8145	493.39359	7.41280	13.4559
Totals :				3666.74344	71.61225	

Tabla 2. Parámetros cromatográficos de la porfirina asimétrica de hidroxibenzaldehído

Por otro lado, el cromatograma de la figura 16 nos muestra que la pureza de la porfirina asimétrica con hidroxibenzaldehído es de 86.01 %, el rendimiento que se obtuvo fue del 36.7%.

Los rendimientos que se obtuvieron para ambas estructuras están un poco por debajo de los rendimientos que se pueden alcanzar, ya que los rendimientos máximos obtenidos para estos procedimientos están en el orden del 50 al 60 % de rendimiento, lo cual indica que hay que mejorar los parámetros de la reacción para así poder elevar los rendimientos.

- **Espectros de masas de porfirinas asimétricas**

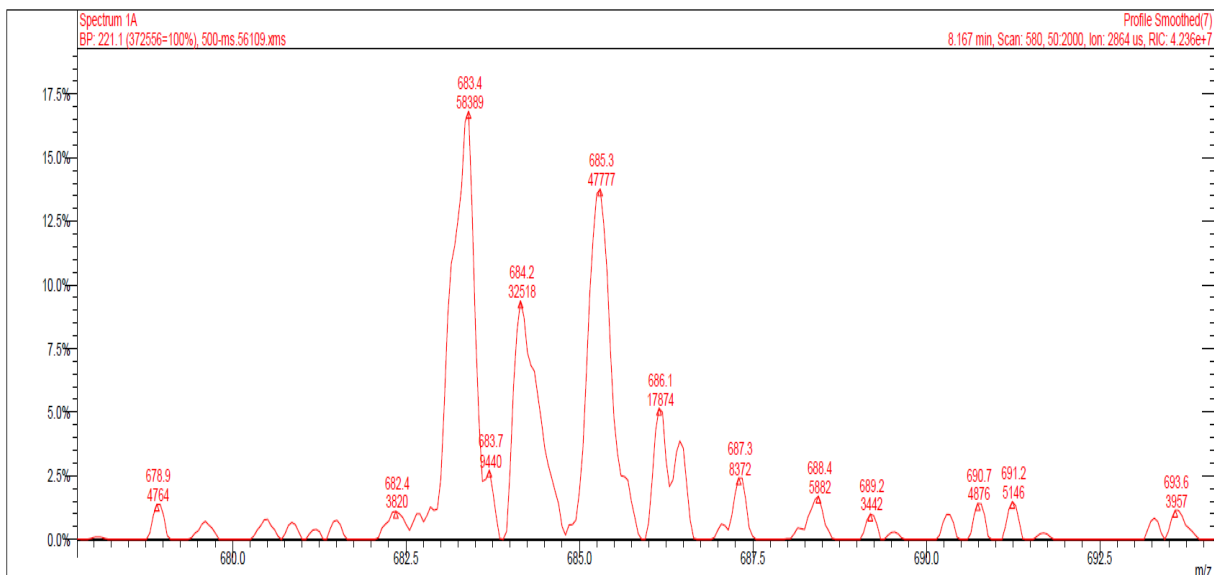


Figura 17. Espectro de masas de porfirina asimétrica con 4-Clorobenzaldehído

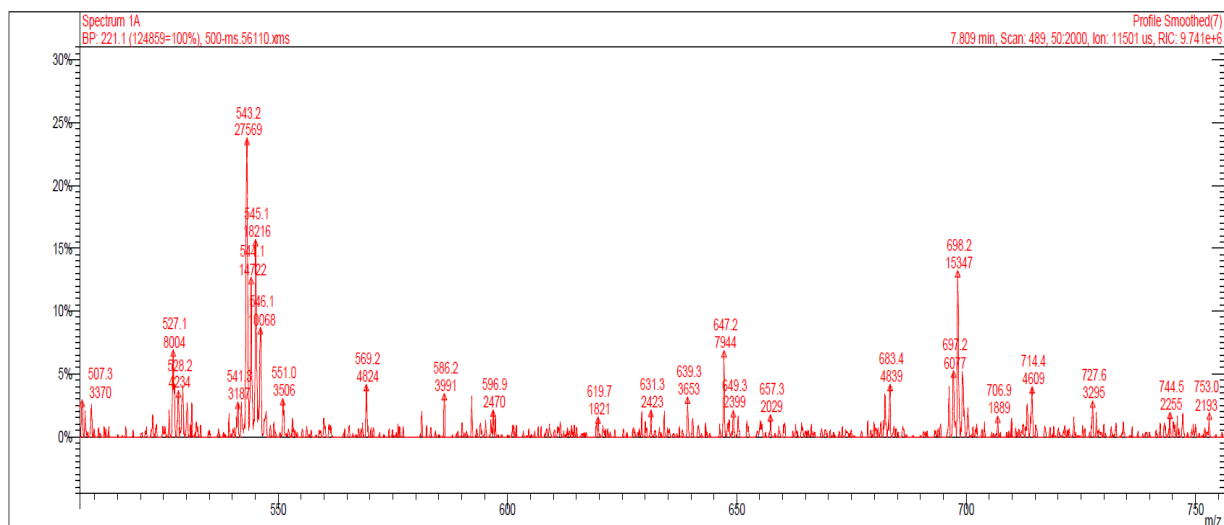


Figura 18. Espectro de masas de porfirina asimétrica con 4-Hidroxibenzaldehído

La espectrometría de masas es una técnica muy útil para determinar el peso molecular de un compuesto, ya que con cantidades de muestra pequeñas (menores a 1 mg) se puede obtener un análisis confiable, por lo tanto, utilizamos un método de ionización suave como electrospray el cual nos permite obtener

principalmente el peso molecular del compuesto analizado, en muestras en solución con disolventes de alta polaridad. En el caso de la figura 17, podemos ver que el peso molecular del compuesto es de 683.4 g/mol el cual coincide con el peso molecular de la porfirina asimétrica de cloro, lo que indica que se obtuvo el compuesto deseado.

Por otro lado, en el espectro de la porfirina asimétrica de hidroxibenzaldehído podemos observar que su peso molecular es de 647.2 g/mol el cual coincide con el calculado previamente.

Conclusión

Respecto a los resultados es posible afirmar que todos los objetivos planteados se cumplieron, al final del proyecto se obtuvieron y aislaron 2 compuestos que, basado en las técnicas espectroscópicas descritas para su correcta identificación, demostraron la caracterización de pertenecer a una porfirina.

Todas las condiciones de las reacciones de síntesis que se realizaron como se mencionaron son, muy sencillas, sin embargo, es necesario aun modificarlas siendo de mayor importancia buscar dicha modificación para obtener una mayor eficiencia, ya que este tipo de compuestos siempre dejan una gran brecha abierta para poder tomar en cuenta su uso en diversas áreas de la investigación.

Una de sus características de mayor importancia sin duda es la estructural en la que de cierta forma aún quedan muchas posibilidades y aplicaciones, en diversas áreas de interés, así como la importancia de áreas complejas como lo son la salud, la ciencia y la tecnología.

Desde tiempo atrás e incluso en la actualidad son utilizados para diversas investigaciones desde lo que se ha comentado con anterioridad hasta catalizadores en reacciones de química orgánica o en síntesis de materiales, por lo que su preparación basado en nuevos y óptimos métodos de obtención, con mayores rendimientos dará como resultado un gran alcance de dichas moléculas, así como la inmersión de estas para su diversidad en otras áreas nuevas por explorar.

Referencias

- Boursinos L.A., Karachalios T., Poultides L. & Malizos K.N. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2009.
- Cook, L., et al. “*Structural Aspects of Porphyrins for Functional Materials Applications*”. *Crystals*. **2017**, 7, 223.
- Erben, C.; Will, S.; Kadish, K. M. *Metalloporphyrins: Molecular Structure, Spectroscopy and Electronic States, The Porphyrin Handbook*, Kadish KM, Eds. Academic Press, 2000.
- Franke, L. C.; Ament, A. J.; van de Enden, J. B.; Williams. *Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease*. *Drug Safe; M. H. N. Engl. J. Med.* 1991.
- García, H. Porfirinas solubles en agua: Síntesis, Homoasociación y Propiedades Fotofísicas de Porfirinas Sulfonadas 5, 15-Difenilsustituidas. Tesis de Doctorado. España, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Barcelona. 2003.
- Horcajada, P., et al. “*Metal-Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery*”. *Angew. Chem. Int.* **2006**, 45, 5974-5978.
- Halliwell B. *Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, in a role in human*, EUA, 1991.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Et al. Predicting cardiovascular risk: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2005.

- Jelena A, Mirjana M, Desanka B, Svetlana IM, Aleksandra U, Goran P, et al. Haptoglobin and the inflammatory and oxidative status in experimental diabetic rats: antioxidant role of haptoglobin. *J Physiol Biochem*, 2013.
- Lò, S.; et, al. Synthesis of meso-tetraarylporphyrins using SeO₂ as oxidant. *Tetrahedron Letters*. 2011.
- Lu, K., He, C., Lin, W. *Nanoscale Metal–Organic Framework for Highly Effective Photodynamic Therapy of Resistant Head and Neck Cancer*. *J Am Chem Soc*. **2014**, 136, 16712-16715.
- Martínez, Gómez.; *ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros*, revista iberoamericana de polímeros volumen, .2007
- Milanesio, E; et, al. Synthesis of asymmetrical porphyrins Substituted in the meso-Position from Dipirrolomethanes. 2000.
- Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM, et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1989.
- Ormond, B.; et, al. Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy. *Materials*. 2013.
- Pérez, C.; et, al. Synthesis, antinociceptive and anti-inflammatory effects of porphyrins. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2015.
- Ruoshi, L.; et, al. Synthesis, Structural Characterization, Aromatic Characteristics, and Metalation of Neo-Confused Porphyrins, a Newly Discovered Class of Porphyrin Isomers. *Journal of Organic Chemistry*. 2014.
- T.K. With, *A short hi story or porphyrins and the porphyria's*, 1980.
- Tovmasyan A, Reboucas JS, Ye X, Leong KW, et al. Diversas funciones de piridilporfirinas N-sustituidas Mn (III) catiónicas, reconocidas como SOD imitadores. *Free Radic Biol Med*. 2013.