



INSTITUTO DE  
TECNOLOGÍA  
QUÍMICA



EXCELENCIA  
SEVERO  
OCHOA



CSIC  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

# METALOPORFIRINAS: SÍNTESIS, ACTIVIDAD CATALÍTICA Y SOPORTE EN MATERIALES 2D

**TRABAJO FINAL DE MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE**

PRESENTADO POR:

**CRISTINA BILANIN ARTIGADO**

DIRIGIDO POR:

**DRA. ROSA ADAM ORTIZ**

SEPTIEMBRE 2020



## AGRADECIMIENTOS

Al CSIC por concederme la beca de colaboración JAE INTRO SOMDM 2019, con la cual he podido realizar mi trabajo de fin de master.

A Rosa Adam por implicarse en todo momento en el trabajo y resolverme todas las dudas que me han ido surgiendo al realizarlo.



## RESUMEN

Las metaloporfirinas son un tipo de complejos organometálicos que presentan gran relevancia en la química de la vida y que han despertado un gran interés en los últimos años en el campo de la catálisis.

En este trabajo se van a detallar los métodos de síntesis más comunes de las porfirinas y metaloporfirinas, sus propiedades y sus aplicaciones como catalizadores en catálisis biomimética, así como en los campos de la electrónica molecular, los sensores o la terapia fotodinámica. El interés del trabajo se centrará en explorar la posibilidad de soportar este tipo de complejos organometálicos en un material 2D, como es el grafeno, mediante interacciones no covalentes con el fin de obtener catalizadores heterogéneos. Así se explicarán las propiedades y métodos sintéticos del grafeno y su utilidad como soporte de complejos organometálicos de tipo metaloporfirina. El uso de grafeno como soporte de metaloporfirinas se ilustrará a través de algunos ejemplos.

Por último, se explicará la síntesis del complejo  $[\text{Mn}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}]$  que se llevó a cabo en el laboratorio y se desarrollarán los objetivos experimentales planteados.

## ABSTRACT

Metalloporphyrins are a type of organometallic complexes with great relevance in the chemistry of life and that have aroused great interest in recent years in the field of catalysis.

In this work, the most common synthetic methodologies for porphyrins and metalloporphyrins and their properties will be commented. In addition, several applications of these complexes such as their role as catalysts in biomimetic catalysis, or their use in the fields of molecular electronics, sensors or photodynamic therapy, will be detailed. The main interest of this work will be focused in the possibility of obtaining heterogeneous catalysts by supporting metalloporphyrins in a 2D material such as graphene. Hence, graphene properties, synthetic methodologies and uses as support will be discussed. Some examples in which graphene acts as support of metalloporphyrins will be commented.

Finally, the synthesis of the complex  $[\text{Mn}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}]$  carried out in the laboratory will be explained and the proposed experimental objectives will be developed.



## ÍNDICE

1. Química sostenible. ....	9
2. Catálisis. ....	10
3. Metaloporfirinas. ....	14
3.1. Clasificación de las porfirinas. ....	16
3.2. Porfirinas y aromaticidad. ....	17
3.3. Síntesis de porfirinas. ....	19
3.3.1. Modificación de una porfirina natural. ....	20
3.3.2. Síntesis total del macrociclo. ....	22
3.3.2.1. Tetramerización de monopirroles. ....	22
3.3.2.2. Condensación de intermediarios dipirrólicos. ....	24
3.3.2.3. Ciclación de tetrapirroles de cadena abierta. ....	26
3.4. Síntesis y química de coordinación de metaloporfirinas. ....	30
3.5. Aplicaciones de porfirinas y metaloporfirinas. ....	34
3.5.1. Catálisis biomimética: aplicaciones catalíticas de metaloporfirinas. ....	35
3.5.1.1. Oxidación de alcoholes. ....	40
3.5.1.2. Epoxidación de olefinas. ....	41
3.5.1.3. Oxidación de sulfuros a sulfóxidos. ....	43
3.5.2. Terapia fotodinámica. ....	43
3.5.3. Electrónica molecular y sensores. ....	44
3.5.4. Química supramolecular y ciencia de los materiales. ....	45
4. Soporte de metaloporfirinas en grafeno. ....	45

4.1.	Grafeno.....	46
4.2.	Interacciones no covalentes.....	49
4.2.1.	Interacciones $\pi$ - $\pi$ .....	50
4.2.2.	Fuerzas de Van der Waals, interacciones iónicas y enlaces de hidrógeno. ....	51
4.3.	Síntesis de grafeno. ....	52
4.3.1.	Métodos top-down.....	52
4.3.1.1.	Exfoliación en fase líquida (LPE). ....	52
4.3.1.2.	Exfoliación mecánica. ....	53
4.3.1.3.	Exfoliación química. ....	57
4.3.2.	Métodos bottom-up. ....	58
4.3.2.1.	Crecimiento epitaxial. ....	58
4.3.2.2.	Síntesis CVD. ....	59
4.3.2.3.	Síntesis química a partir de moléculas aromáticas. ....	59
4.4.	Catalizadores basados en metaloporfirinas soportadas en grafeno. ....	61
5.	Objetivos experimentales planeados. ....	63
6.	Parte experimental. ....	67
6.1.	Síntesis del ligando [(5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)-porfirina)] (F <sub>20</sub> TPPH <sub>2</sub> ). .	67
6.2.	Síntesis del complejo [Mn(F <sub>20</sub> TPP)Cl]. ....	68
7.	Conclusiones.....	68
8.	Bibliografía.....	69

## 1. Química sostenible.

Se define como química sostenible al área de la química y de la ingeniería química enfocada al diseño de productos y procesos que minimicen y eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas con el fin de proteger la salud humana y el medio ambiente.

Los primeros en hablar de química sostenible fueron Paul Anastas y John Warner en 1998,<sup>1</sup> los cuales postularon los doce principios de la química verde.<sup>2</sup>

1. Prevención. Es preferible evitar la producción de residuos en vez de tratarlos una vez formados.
2. Economía atómica. Los procesos de síntesis deben maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el producto final.
3. Procesos químicos menos peligrosos. Se debe intentar que las metodologías sintéticas se diseñen de forma que se usen y generen sustancias con poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. Productos finales más seguros. Se deben diseñar los productos químicos para mantener eficazmente su función mientras que se reduce su toxicidad.
5. Reducción del uso de sustancias auxiliares. Se debe intentar evitar o reducir el uso de sustancias auxiliares (como disolventes o agentes de separación). Si son necesarios, deberían ser inocuos.
6. Reducción del consumo energético. Se debe minimizar el consumo de energía. Para ello se debe intentar realizar las reacciones químicas a presión atmosférica y temperatura ambiente.
7. Uso de materias primas renovables. Se deben utilizar materias primas renovables siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de la derivatización. Se debe intentar evitar etapas de protección/desprotección, modificaciones temporales etc, ya que las etapas adicionales implican reactivos adicionales que pueden generar residuos.

9. Uso de catalizadores. Se debe de priorizar el uso de sistemas catalíticos frente a estequiométricos.
10. Diseño para la degradación. Los productos químicos deben diseñarse de forma que al final de la vida útil de estos no persistan en el entorno y se puedan degradar a productos inocuos.
11. Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación. Se deben desarrollar tecnologías analíticas que permitan el seguimiento y el control de los procesos en tiempo real para ver los productos que se forman y si son tóxicos o no.
12. Minimización del riesgo de accidentes químicos. Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico, deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios.

## 2. Catálisis.

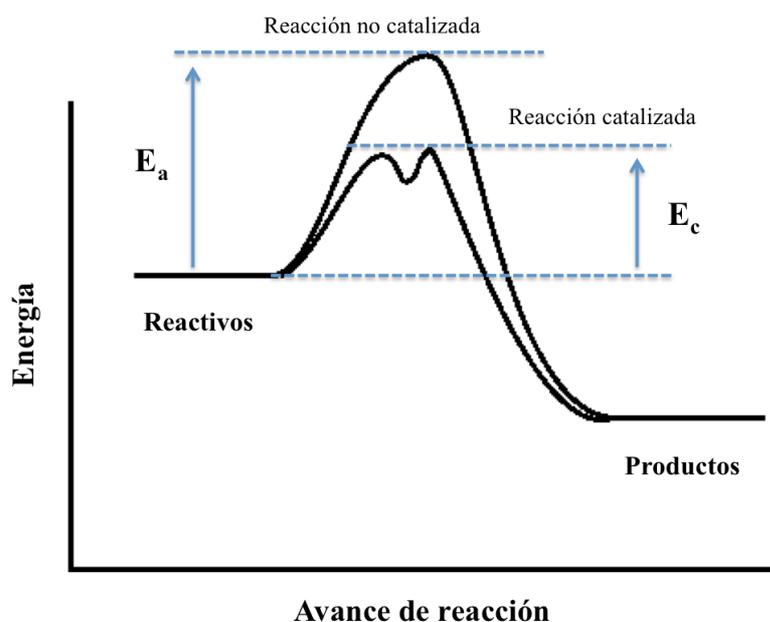
La catálisis es un fenómeno conocido desde la antigüedad, fundamental para entender la bioquímica y la química industrial. De hecho, hoy en día la catálisis se considera imprescindible para la fabricación de la gran mayoría de los productos químicos utilizados por nuestra sociedad.

El concepto de catálisis, aunque no el término, fue descrito por primera vez ya en 1794 por Elisabeth Fulhame en su ensayo titulado “An Essay on Combustion, with a View to a New Art of Dying and Painting, wherein the Phlogistic and Antiphlogistic Hypotheses are Proved Erroneous”. En este trabajo la autora describe una serie de experimentos en los que demuestra como, en determinados tipos de reacción oxidativa, el agua interviene en la reacción siendo regenerada al final de la misma, es decir, hoy en día se puede decir que tiene un papel como catalizador.<sup>3-5</sup> Posteriormente, otros investigadores como Louis Jacques Thenard, Humphry Davy, Edmund Davy, Johann Wolfgang Döbereiner y Michael Faraday, entre otros, contribuyeron con sus experimentos a entender este concepto.

El término catálisis fue acuñado por Jöns Jakob Berzelius en 1835 y lo definió como “la propiedad que tienen algunos compuestos de ejercer sobre otros cuerpos una acción muy

diferente de la afinidad química, mediante esta acción estos compuestos producen sobre los cuerpos descomposiciones de sus elementos y diferentes recombinaciones de estos mismos elementos, mientras ellos se mantienen indiferentes”.<sup>6,7</sup>

En la actualidad, la catálisis se entiende como un fenómeno que trata de conseguir transformaciones químicas más eficientes: con el máximo grado de conversión de los reactivos, la mayor selectividad al producto deseado y en el menor tiempo posible. En este proceso es necesaria la participación de una sustancia llamada catalizador. Un catalizador se define como una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química, sin verse alterada ella misma en el proceso global. Para ello, el catalizador actúa químicamente facilitando que la reacción proceda por un mecanismo alternativo cuyo valor de energía libre de Gibbs de activación ( $\Delta G^\ddagger$ ) es menor. En otras palabras, el catalizador facilita la formación de un estado de transición de menor energía (Figura 1).



**Figura 1:** Diagrama energético de una reacción catalizada y sin catalizar.

Utilizar un catalizador adecuado para una reacción química de interés puede aportar importantes ventajas al proceso. Entre ellas destaca la reducción o el remplazamiento de sustancias auxiliares, como disolventes o agentes de separación, además de conseguir transformaciones más directas y que, por lo tanto, reducen la necesidad de procesos de derivatización. De este modo, se disminuye el número de pasos necesarios para sintetizar el producto y, con ello, se evita el uso de las sustancias necesarias para que estos pasos se puedan llevar a cabo. Esto supone una ventaja desde el punto de vista económico, pero

también desde la perspectiva de la salud y el medio ambiente, ya que se evita el uso de sustancias potencialmente dañinas tanto para los seres humanos como para nuestro entorno. Además, también es importante destacar como una ventaja de los procesos catalíticos que estos transcurren frecuentemente en condiciones más suaves, por ejemplo, a menor temperatura, como consecuencia de la disminución en la energía de activación. Esto repercute en una reducción en el consumo energético del proceso global. Otro aspecto interesante es que, en determinados casos, es posible recuperar el catalizador al final de la reacción. De este modo, esta sustancia o material se puede reutilizar durante varios procesos (hasta que deja de ser activo) disminuyendo así la formación de residuos que pueden ser perjudiciales para el medio ambiente. Todos estos aspectos explican porque la catálisis se considera uno de los pilares fundamentales de la química sostenible.

En catálisis se pueden distinguir tres grandes campos:

- Catálisis homogénea: En este tipo de catálisis el catalizador y los reactivos forman un sistema homogéneo, en el que existe una sola fase. Estas reacciones frecuentemente ocurren en disolución, aunque también pueden darse en fase gas. Ejemplos paradigmáticos de catálisis homogénea son la catálisis ácida para llevar a cabo la esterificación de ácidos carboxílicos o las reacciones de carbonilación catalizadas por complejos con metales de transición.<sup>8</sup>

Este tipo de catálisis presenta ciertas ventajas relacionadas con la gran actividad y selectividad de los catalizadores homogéneos. Los catalizadores homogéneos se pueden diseñar y caracterizar con gran precisión, de forma que están constituidos por moléculas iguales, con idénticos centros activos. Además, en el campo de la catálisis homogénea existen muchas técnicas que permiten un estudio directo del mecanismo de reacción. El conocimiento en detalle de la estructura del catalizador y de su mecanismo de reacción implica una mayor facilidad para mejorar el diseño de los catalizadores y aplicarlos a otras transformaciones. Otra ventaja de la catálisis homogénea es que generalmente emplea condiciones de reacción suaves (temperaturas moderadas, presión atmosférica, etc).

Las principales desventajas de la catálisis homogénea son la difícil separación del catalizador al final del proceso, lo cual generalmente implica que no sea reutilizable, la difícil síntesis de los catalizadores, especialmente cuando su

estructura incluye ligandos orgánicos de gran complejidad, y la limitada estabilidad de los catalizadores homogéneos.

- Catálisis heterogénea: En este tipo de catálisis el catalizador se encuentra en una fase diferente a la de los reactivos y productos, por lo que la reacción se produce en la interfase. Generalmente, los reactivos se presentan en fase gas o líquida, mientras que el catalizador suele estar en forma de sólido.<sup>9,10</sup>

La catálisis heterogénea presenta ciertas ventajas respecto a la homogénea. En primer lugar, los catalizadores heterogéneos son materiales generalmente estables y fáciles de separar de los reactivos/productos al finalizar la reacción. Esto implica que en la mayoría de casos se pueden reutilizar ya que mantienen su actividad catalítica. Por otro lado, el centro activo se encuentra inmovilizado en estos materiales, evitando así ciertos procesos de desactivación. Como principales desventajas se puede señalar el difícil control con precisión de la naturaleza del centro activo en estos materiales, lo que conlleva una más difícil racionalización de estos procesos. Además, de forma general, el diseño y la optimización del catalizador son complejos. A pesar de estas desventajas, los catalizadores heterogéneos tienen un mayor uso en la industria que los homogéneos, ya que su posible reutilización implica grandes ventajas económicas y medioambientales.

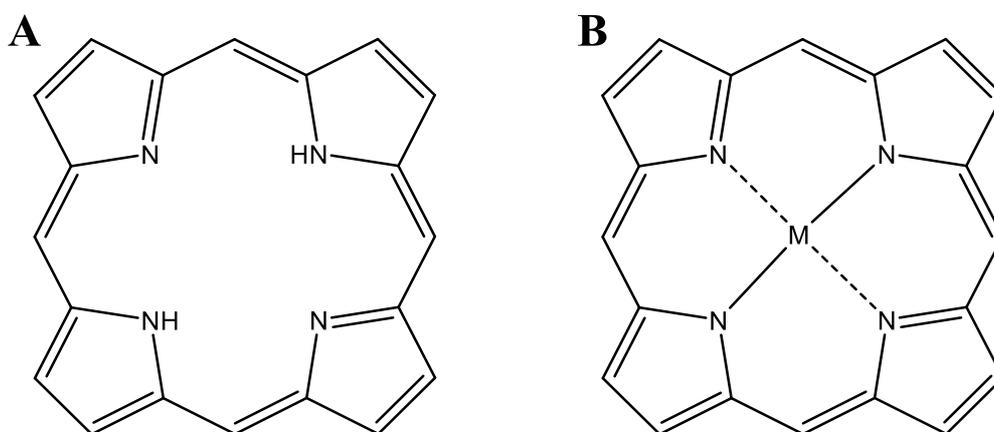
- Catálisis enzimática: En este tipo de catálisis la función de catalizador la lleva a cabo un tipo de molécula conocida como enzima. Las enzimas son generalmente proteínas, aunque su estructura puede estar constituida en algunos casos por ARN, presentes en los seres vivos y responsables de que las reacciones bioquímicas fundamentales para la vida tengan lugar.<sup>11</sup> Además, en los últimos años la catálisis enzimática también se está aplicando tanto en la industria como a escala de laboratorio.<sup>12</sup>

Se considera que la catálisis enzimática ocurre en dispersión coloidal. Aunque formalmente es homogénea, presenta características propias de la catálisis heterogénea, como la existencia de centros activos definidos en una parte del catalizador. En la catálisis enzimática, el proceso catalítico comienza con la formación del complejo enzima-sustrato (complejo de Michaelis) que ocurre al interaccionar el sustrato con una determinada región de la estructura

tridimensional de la enzima. Esta región se denomina centro activo, y presenta una disposición atómica que favorece la interacción con la estructura del estado de transición.<sup>11</sup>

### 3. Metaloporfirinas.

Las porfirinas son un tipo de macrociclos heterocíclicos de tipo tetrapirrólico, es decir, que contienen en su estructura cuatro anillos de tipo pirrol (Figura 2, A). Estos compuestos se caracterizan por ser buenos ligandos y, por lo tanto, dan lugar a compuestos de coordinación conocidos como metaloporfirinas (Figura 2, B). Las porfirinas y, sobre todo, las metaloporfirinas son fundamentales en la naturaleza ya que forman parte de la estructura de un gran número de enzimas como grupos prostéticos (estructuras no proteicas unidas covalentemente a una proteína conjugada que resultan fundamentales para su actividad). Además, también forman parte de pigmentos naturales. Así, este tipo de compuestos están implicados en procesos de gran relevancia biológica como son el transporte de oxígeno o la fotosíntesis.<sup>13-15</sup>



**Figura 2:** Estructura general de **A)** porfirina y **B)** metaloporfirina.

Entre las metaloporfirinas de origen natural destaca por su relevancia y presencia en multitud de proteínas el grupo hemo, que se caracteriza por estar formado por una porfirina coordinada a un catión de hierro.<sup>15</sup> Este grupo prostético se encuentra en proteínas de gran relevancia como son la hemoglobina y la mioglobina. Estas proteínas son esenciales en los mamíferos debido a su gran afinidad por el oxígeno que viene dada precisamente por el grupo hemo.<sup>13</sup> La hemoglobina se encarga del transporte de las moléculas de oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes tejidos del organismo, mientras que la mioglobina atrapa el oxígeno en el interior de las células musculares para

que estas produzcan la energía suficiente para la contracción muscular. El grupo hemo también forma parte del citocromo P450, enzima encargada de catalizar reacciones de oxidación necesarias para metabolizar muchas sustancias, como por ejemplo fármacos.<sup>16</sup>

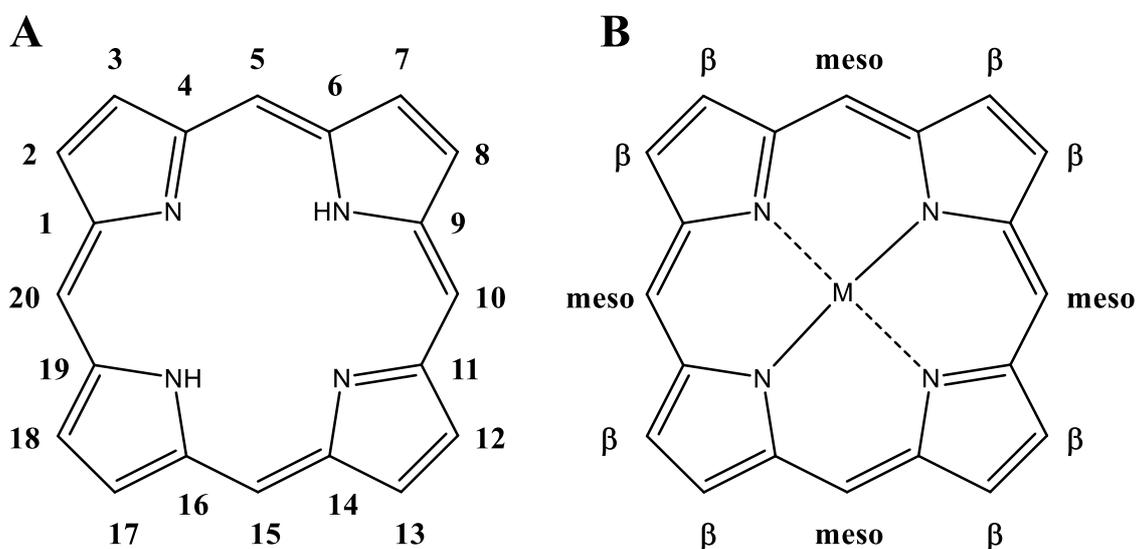
Otro tipo de metaloporfirina de origen natural e imprescindible para la vida es la clorofila. Se trata de una porfirina de magnesio necesaria para llevar a cabo la fotosíntesis,<sup>17,18</sup> ya que permite la absorción de energía a determinados picos del espectro electromagnético en la región del visible a través de su sistema de dobles enlaces conjugados.<sup>15</sup> También destaca la vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina, una porfirina de cobalto, imprescindible para la producción de glóbulos rojos y la síntesis de ADN y ARN, entre otras cosas.<sup>15</sup>

En definitiva, las porfirinas son una clase de biomoléculas que desarrollan un papel muy importante en procesos naturales, mediando reacciones oxidativas o de transferencia de fotones. Dada la gran relevancia y ubicuidad natural de las porfirinas y metaloporfirinas, estos compuestos han despertado un gran interés en diversos campos de la ciencia. Por ello en los últimos años se ha investigado intensamente la síntesis de nuevos derivados y sus posibles aplicaciones en áreas como la catálisis,<sup>19-21</sup> la ciencia de los materiales,<sup>22-24</sup> la electrónica<sup>25-27</sup> y la química médica.<sup>28</sup> De hecho, como consecuencia de este gran interés científico, desde 1997 existe la revista científica que lleva por título *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, íntegramente dedicada a este tipo de moléculas y sus aplicaciones.

Las porfirinas, se consideran derivados de la porfina (Figura 2, A), un heterociclo planar compuesto por cuatro anillos pirrólicos interconectados por sus átomos de carbono en  $\alpha$  al nitrógeno a través de puentes metino ( $=CH-$ ).<sup>17</sup> Estos macrociclos están constituidos por dos unidades de pirrol (NH) y dos de pirrolenina ( $=N$ ). Como consecuencia de esta estructura, las porfirinas se consideran compuestos anfotéricos ya que los nitrógenos pirrólicos pueden actuar como ácidos y desprotonarse formando un dianión,<sup>29</sup> mientras que los nitrógenos de pirrolenina pueden actuar como bases aceptando protones y formando un dicatión.<sup>30</sup> A través de los dianiones puede tener lugar la metalación de las porfirinas formando complejos llamados metaloporfirinas (Figura 2, B). De esta forma, el ión metálico (M) ocupa el centro de la cavidad de la porfirina. El complejo formado adopta una geometría generalmente cuadrado planar, cuadrado piramidal u octaédrica distorsionada, en función del metal al que coordine.

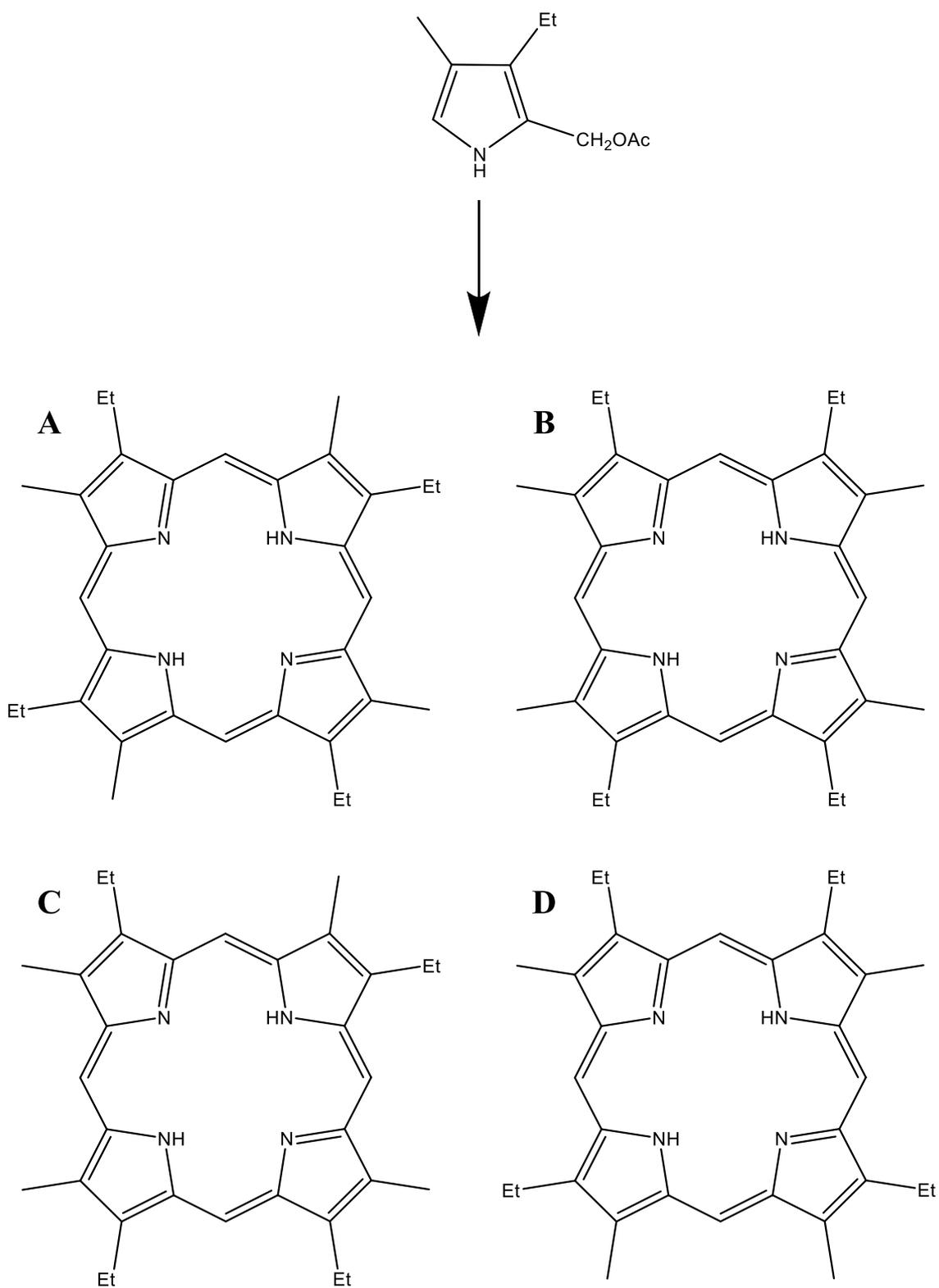
### 3.1. Clasificación de las porfirinas.

Como se ha comentado anteriormente, la porfina es la porfirina más simple que existe. El resto de porfirinas se caracterizan por presentar una estructura en la que algunos o todos los hidrógenos del macrociclo de porfina se han sustituido por diferentes radicales (alquílicos, vinílicos o arílicos). Así, se distinguen dos tipos de porfirinas dependiendo de si se encuentran sustituidas en las posiciones sustituidas  $\beta$ -pirrólicas (posiciones 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 y 18) o en los puentes metino (posiciones 5, 10, 15 y 20), también llamadas posiciones meso (Figura 3).<sup>31, 32</sup>



**Figura 3:** Estructura de porfirina **A)** nomenclatura IUPAC y **B)** posiciones.

Según describió Fischer, hay otra forma de clasificar las porfirinas dependiendo del isómero que se forma al sintetizarlas. Una porfirina que se sintetiza a partir de la tetramerización de un monopirrol que contiene en las posiciones  $\beta$  dos sustituyentes diferentes,  $R_1$  y  $R_2$ , puede formar cuatro isómeros diferentes que se nombran como porfirinas de tipo I-IV. Un ejemplo es la tetramerización catalizada por ácido del pirrol que se presenta en el Esquema 1 que da como resultado una mezcla de cuatro isómeros de tipo etioporfirina.<sup>33</sup>

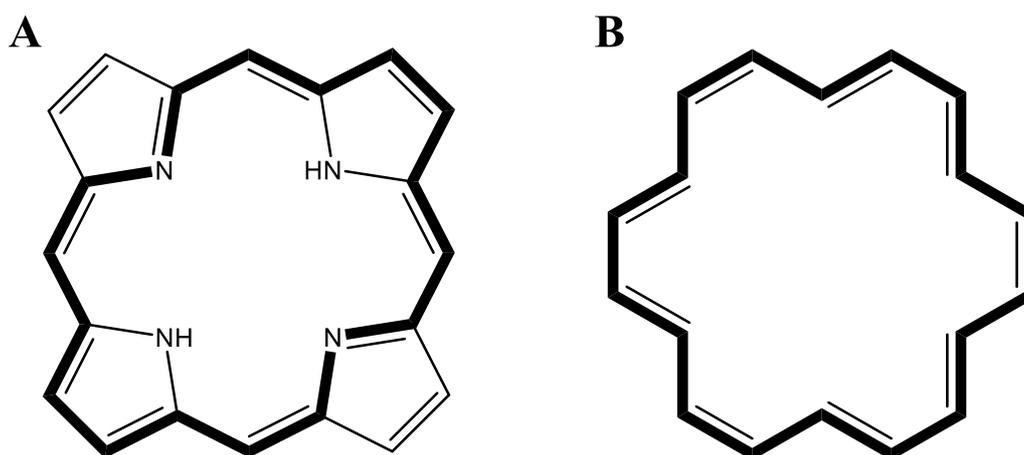


**Esquema 1:** Isómeros tipo **A**) I, **B**) II, **C**) III y **D**) IV.

### 3.2. Porphirinas y aromaticidad.

Las propiedades experimentales de las porfirinas señalan claramente a este tipo de compuestos como aromáticos. La susceptibilidad de estas moléculas frente a la

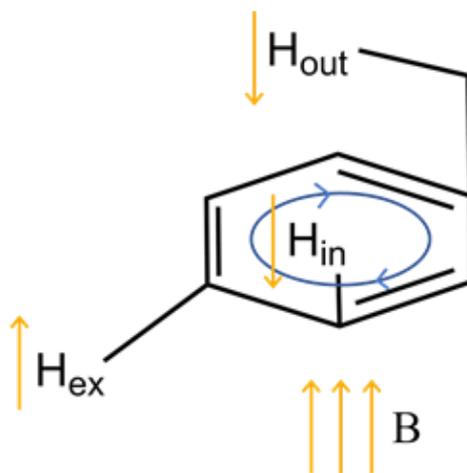
sustitución electrofílica aromática, su calor de combustión, la ausencia de alternancia en la longitud de enlace determinada por rayos X, su estabilidad en espectrometría de masas de impacto electrónico, sus desplazamientos químicos en RMN y sus propiedades electroquímicas, son características que demuestran su aromaticidad. Estos macrociclos contienen 22 electrones  $\pi$  (26 si se cuentan los pares electrónicos solitarios de los nitrógenos), de los cuales se considera que 18 están deslocalizados de acuerdo con el principio de aromaticidad de Hückel  $(4n+2)\pi$  formando un ciclo plano y continuo, en una estructura análoga a la del [18]anuleno.<sup>34-36</sup> En la Figura 4 se señala en negrita la subestructura aromática de los 18 electrones  $\pi$  de la porfina (A), así como la estructura del [18]anuleno (B). Esta estructura altamente conjugada proporciona una absorción intensa tanto en las regiones UV como en la visible del espectro electromagnético. Esta propiedad es la causa del color púrpura característico de estas moléculas.<sup>37</sup>



**Figura 4:** Estructura aromática de A) la porfirina y B) [18]anuleno.

Uno de los métodos más simples para evaluar las propiedades aromáticas de los sistemas macrocíclicos es la espectroscopia RMN de hidrógeno.<sup>36</sup> Al aplicar un campo magnético a los compuestos aromáticos, se genera una corriente diamagnética que se opone al campo B, concepto que se conoce como efecto de la corriente del anillo. En un espectro RMN, un protón olefínico presenta un pico alrededor de 5 ppm. Sin embargo, en los sistemas aromáticos los protones se diferencian entre los  $H_{ex}$ , los hidrógenos unidos a los carbonos del anillo aromático orientados hacia el exterior del anillo, que aparecen sobre 8 ppm, los  $H_{in}$ , que son los hidrógenos unidos a los carbonos del anillo y orientados hacia el interior del anillo, que aparecen sobre -5 ppm y los  $H_{out}$ , los hidrógenos unidos a grupos funcionales unidos al anillo aromático y orientados hacia dentro del anillo, que aparecen

sobre -2 ppm. Que cada señal de cada tipo de protón aparezca en un valor diferente se debe a las corrientes de anillo que se generan en los sistemas aromáticos, que hacen que los desplazamientos químicos de estos protones se muevan (Figura 5).<sup>38</sup>



**Figura 5:** Corrientes presentes en un sistema aromático.

En concreto, los espectros de RMN de protón de las porfirinas muestran que tienen características diatrópicas. Los protones que se encuentran en las posiciones meso aparecen en forma de pico en los espectros a unos 10 ppm, los grupos metilo unidos directamente a las posiciones  $\beta$  dan singletes sobre 3,6 ppm, mientras que los protones NH internos dan lugar a un amplio pico alrededor de -4 ppm.<sup>36</sup> Este desplazamiento negativo de los hidrógenos NH internos es una demostración muy clara del efecto de corriente de anillo.

Cabe destacar que la rápida interconversión de los dos tautómeros principales de las porfirinas sustituidas simétricamente generalmente hace que en el espectro de RMN las señales de los anillos pirrólicos sean iguales.<sup>36</sup>

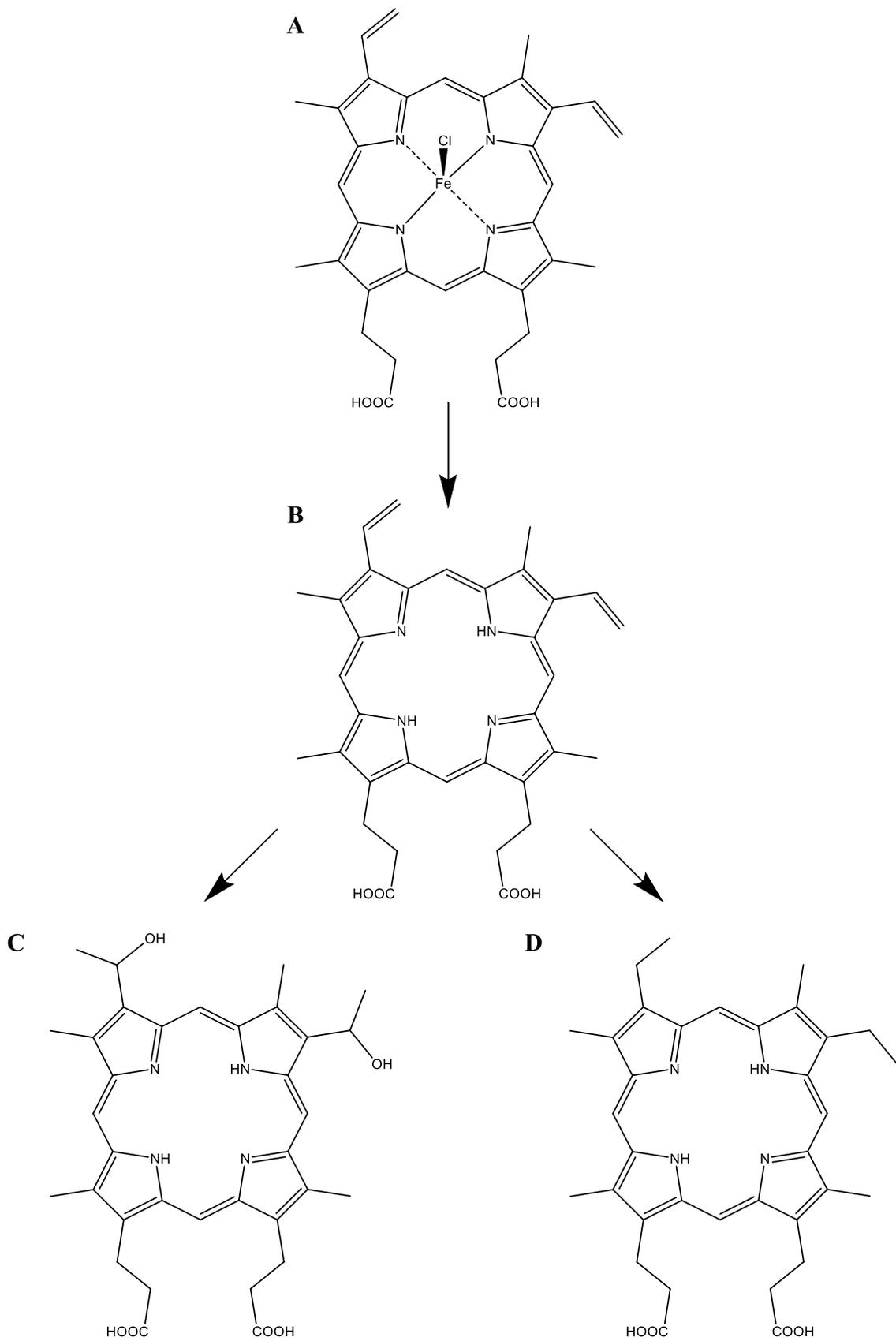
### 3.3. Síntesis de porfirinas.

Las extraordinarias propiedades de las porfirinas junto a sus aplicaciones han despertado un gran interés entre los químicos orgánicos. Por ello, en los últimos años se han desarrollado varias metodologías para la obtención de estos compuestos. Estos métodos pueden clasificarse en dos grandes subtipos en función de que partan de porfirinas que se encuentran en la naturaleza o que aborden la síntesis total del macrociclo.

### 3.3.1. Modificación de una porfirina natural.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, muchos macrociclos tetrapirrólicos son compuestos presentes en la naturaleza. Así, este método se basa en extraer estos compuestos de su fuente natural para, a continuación, llevar a cabo las modificaciones químicas necesarias sobre el macrociclo original con el fin de obtener la porfirina deseada. Este método se ha aplicado mayoritariamente a partir de la hemina (Esquema 2, compuesto A), una de las metaloporfirinas de hierro más relevantes ya que forma parte del grupo prostético de la hemoglobina y mioglobina, presentes en la sangre. La hemina puede aislarse de la sangre mediante dos métodos: el método de Fisher<sup>39</sup> y el método de Labbe y Nishida,<sup>40</sup> ambos consistentes en someter a muestras de sangre a tratamientos ácidos. Una vez obtenida la hemina, esta puede someterse a diferentes funcionalizaciones.

Aunque en principio pueda parecer un método directo, la funcionalización directa del macrociclo es muy difícil, no es adecuada para un uso intensivo y solo se pueden producir un número limitado de compuestos. Por ejemplo, la demetalación de la hemina puede dar lugar a la protoporfirina IX (Esquema 2, B) cuya estructura se puede modificar para dar lugar a la hematoporfirina IX o la *meso*-porfirina IX (Esquema 2, C y D).



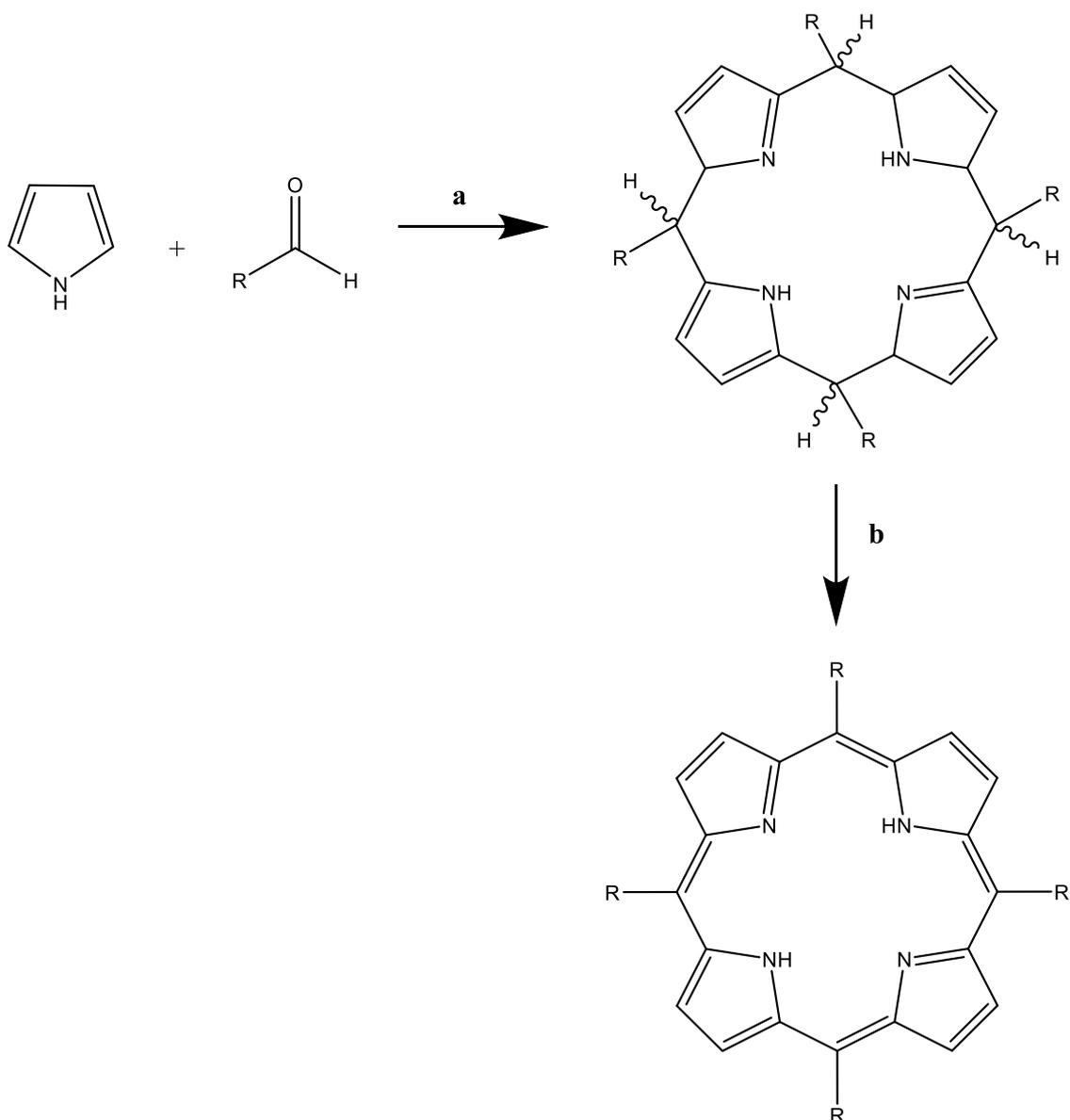
**Esquema 2:** Estructura de **A)** la metalporfirina hemo, **B)** protoporfirina IX, **C)** hemaporfirina IX y **D)** *meso*-porfirina IX.

### 3.3.2. Síntesis total del macrociclo.

La mayor parte de metodologías sintéticas se basan en la síntesis total del macrociclo porfirínico partiendo de la unidad de pirrol. Gran parte de estos métodos sintéticos tienen en común dos pasos en el mecanismo de reacción: la sustitución electrofílica en las posiciones 2 y 5 de los pirroles para dar lugar al macrociclo de porfirina, seguida por la oxidación para la aromatización del anillo. Dependiendo del patrón de sustitución de la porfirina que se quiera obtener, se siguen diferentes estrategias que se agrupan en tres grandes clases en función de la naturaleza de los precursores que se utilicen para la síntesis del macrociclo.<sup>38</sup>

#### 3.3.2.1. Tetramerización de monopirroles.

Este método de síntesis es el más antiguo y el más común. Se basa en la reacción de sustitución electrofílica aromática entre un pirrol con las posiciones 2 y 5 libres, y un aldehído, seguida por la oxidación del intermedio formado (Esquema 3). En esta reacción, el carbono carbonílico del aldehído proporciona los carbonos de los metinos puente que formarán el macrociclo. Resultado de la sustitución electrofílica aromática, se forma un macrociclo con estructura de porfirinógeno, hexahidroderivado de la porfirina, es decir, un macrociclo formado por cuatro anillos de pirrol unidos por puentes metileno. La oxidación in situ o por tratamiento con oxidantes del porfirinógeno intermedio da lugar a la porfirina final. El hecho de que se forme un macrociclo en vez de un polímero lineal está favorecido por impedimento estérico, especialmente para pirroles sustituidos en las posiciones 3 y 4. Esta metodología se utiliza principalmente para obtener porfirinas con el mismo sustituyente en todas las posiciones meso y es el método más útil en la síntesis de tetraarilporfirinas.<sup>17,41</sup>

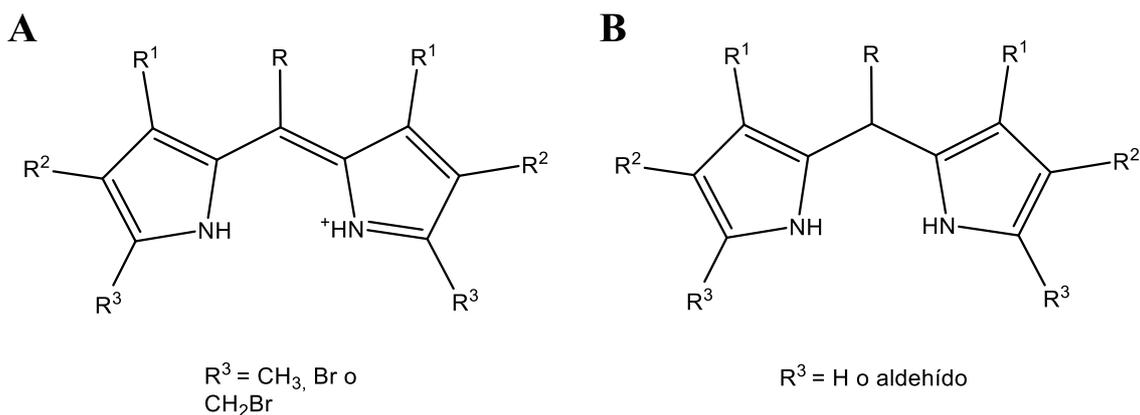


**Esquema 3:** Síntesis de porfirinas utilizando pirroles y aldehídos como reactivos. Pasos de reacción: a) Condensación. b) Oxidación.

Este protocolo fue desarrollado en primer lugar por Rothmund en 1935.<sup>42</sup> En este caso, la reacción del pirrol con un aldehído se llevó a cabo en un tubo cerrado a temperatura elevada (140-150°C) y durante dos días. Posteriormente, este método fue mejorado por Alder, Longo y colaboradores los cuales en 1964<sup>43</sup> llevaron a cabo la reacción a reflujo, partiendo de una mezcla equimolar de los dos reactivos en ácido propiónico durante media hora. Finalmente, el grupo de Lindsey<sup>44</sup> en 1987 introdujo mejoras en el protocolo consistentes en utilizar un ácido de Lewis como catalizador para el primer paso y un oxidante en un segundo paso para asegurar que no quedaran restos de compuesto porfirinógeno.

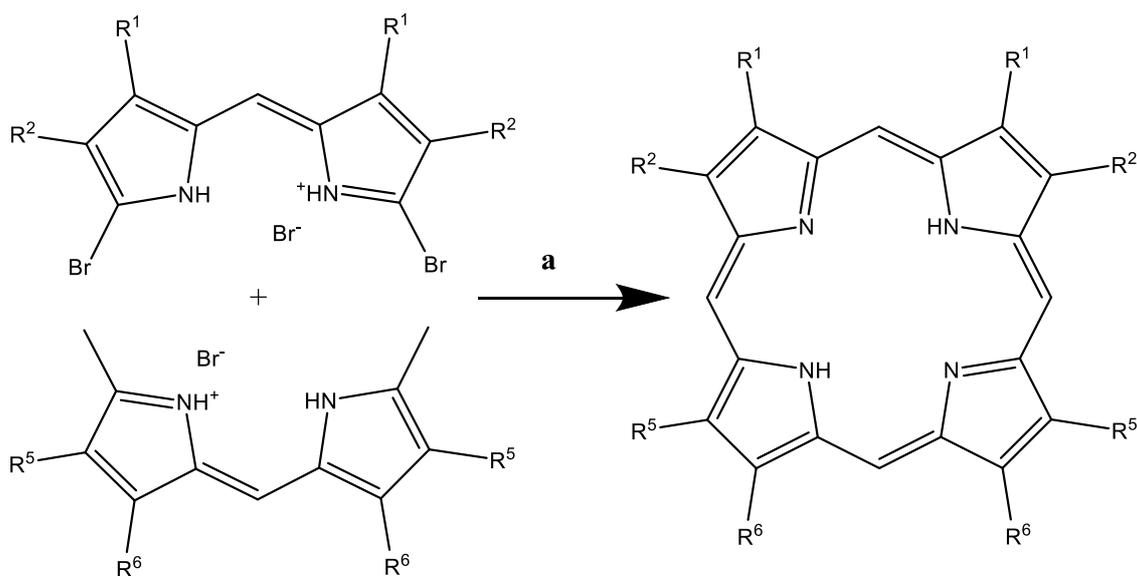
### 3.3.2.2. Condensación de intermediarios dipirrólicos.

Este tipo de metodología, también conocida como ruta [2+2], consiste en acoplar dos unidades dipirrólicas en las condiciones adecuadas para dar lugar a un macrociclo porfirínico. Estos protocolos son muy útiles para obtener una gran variedad de porfirinas asimétricas y simétricas  $\beta$ -sustituidas. Para ello, se pueden utilizar dos tipos de reactivos: dipirrometenos (Figura 6, A) o dipirrometanos (Figura 6, B).



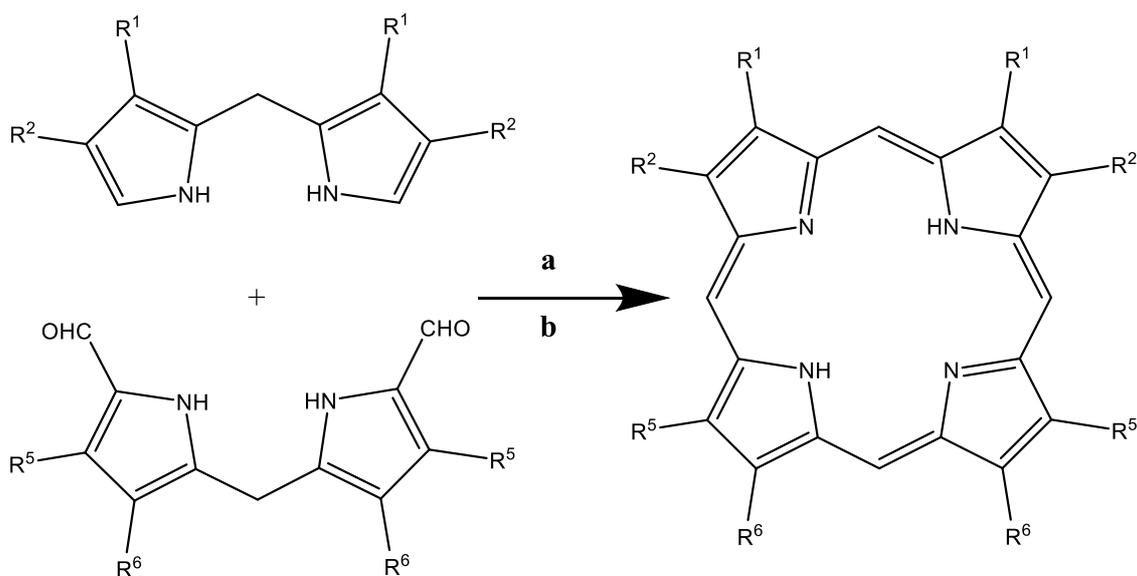
**Figura 6:** Estructuras de **A)** dipirrometeno y **B)** dipirrometano.

Las primeras rutas sintéticas para obtener porfirinas naturales las desarrolló en la década de los años 30 del siglo pasado el grupo del profesor Fischer, posteriormente galardonado con el premio nobel, y se basaban en la condensación de compuestos de tipo dipirrometeno.<sup>45-47</sup> Un ejemplo típico de este tipo de rutas se refleja en el Esquema 4. Estas reacciones típicamente transcurren a temperaturas de alrededor de 200 °C y en medio ácido. La ventaja que presentan los dipirrometenos frente a los dipirrometanos es que, al ser compuestos cargados son menos estables, y, por lo tanto, más reactivos. Gracias a este método, Fisher y colaboradores pudieron obtener, aunque en bajos rendimientos (0.2-20 %) por primera vez un gran número de porfirinas naturales.



**Esquema 4:** Ejemplo típico de condensación de Fisher. Condiciones: a)  $\Delta$ .

Un método mucho más comúnmente utilizado hoy en día es el que emplea compuestos de tipo dipiridometano. Estos métodos se desarrollaron por primera vez en 1960-61 simultáneamente por los grupos de los profesores McDonald<sup>48</sup> y Woodward.<sup>49</sup> En este tipo de protocolos típicamente se hace reaccionar un dipirrometano con otro dipirrometano sustituido con un formilo en sus dos posiciones  $\alpha$  (Esquema 5). En este caso se utilizan condiciones de reacción mucho más suaves que las empleadas para la síntesis de Fischer, y es necesario un segundo paso de oxidación para obtener el macrociclo aromático. Una variante muy empleada de esta metodología, consiste en utilizar dipirrometano en cantidades equimoleculares al correspondiente aldehído del cual se desee obtener la sustitución en posición meso, en una estrategia similar a la de la tetramerización.<sup>50,51</sup>



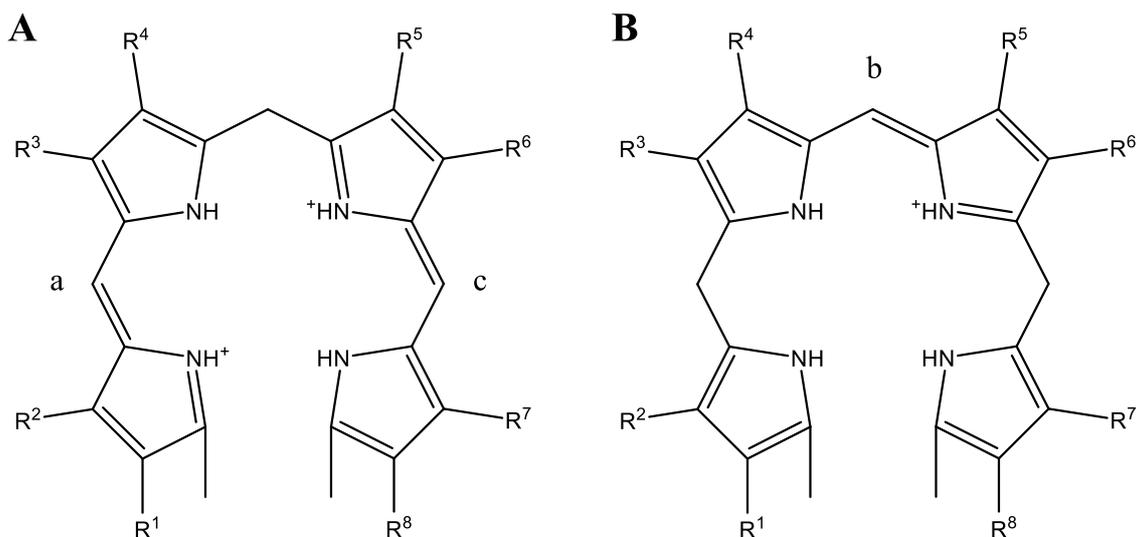
**Esquema 5:** Síntesis de porfirina utilizando dipirrometanos y dipirrolaldehdos como reactivos. Pasos de reacción: a) Condensación. b) Oxidación.

Hay que tener en cuenta que para los casos de condensación de dos dipirrometanos o dipirrometenos con sustituyentes diferentes en las posiciones  $\beta$  de las unidades pirrónicas, se pueden formar tres productos diferentes. Los obtenidos mediante la autocondensación de cada uno de ellos y el que resulta de la reacción entre ellos.<sup>41</sup> Esto explica que estas metodologías den lugar frecuentemente a rendimientos moderados.

Cabe destacar que esta estrategia puede ampliarse a la ruta [3+1], consistente en la condensación entre un tripirrol y un pirrol con dos funciones metanólicas en posiciones 2 y 5.<sup>52</sup>

### 3.3.2.3. Ciclación de tetrapirroles de cadena abierta.

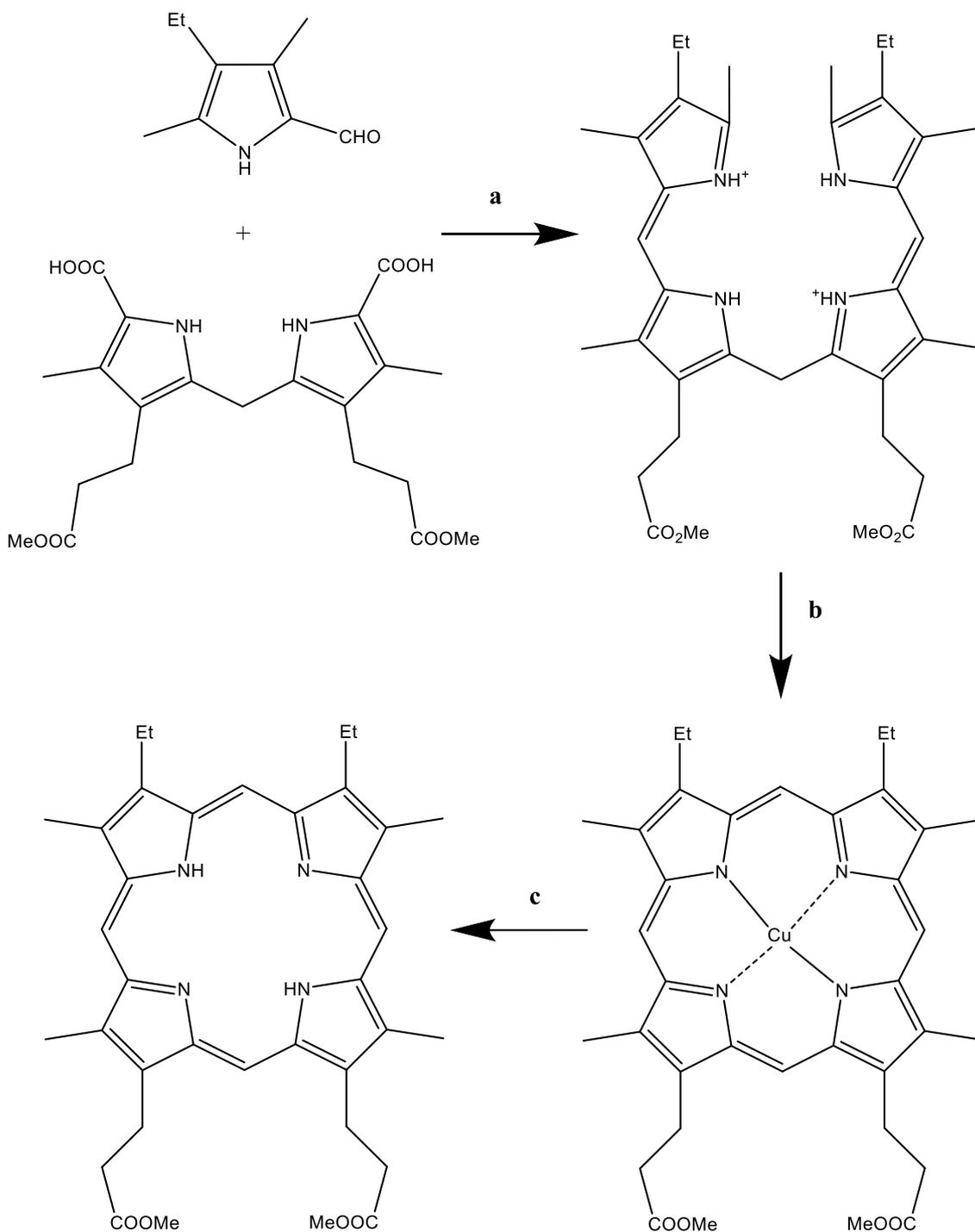
Otro método especialmente útil para la obtención de porfirinas asimétricas con sustituyentes distintos en cada una de sus posiciones, es la ciclación de tetrapirroles de cadena abierta.<sup>38,43</sup> La ciclación se lleva a cabo mayoritariamente a partir de sales de 1,19-dimetil-a,c-biladieno aunque también se han empleado 1,19-dimetil-b-bilenos (Figura 7, A y B).



**Figura 7:** **A)** 1,19-dimetil-a,c-biladieno y **B)** 1,19-dimetil-b-bileno.

Los métodos para obtener este tipo de tetrapirroles de cadena abierta son rutas de varios pasos sintéticos generalmente basados en reacciones de condensación, similares a las vistas en las metodologías descritas en apartados anteriores.

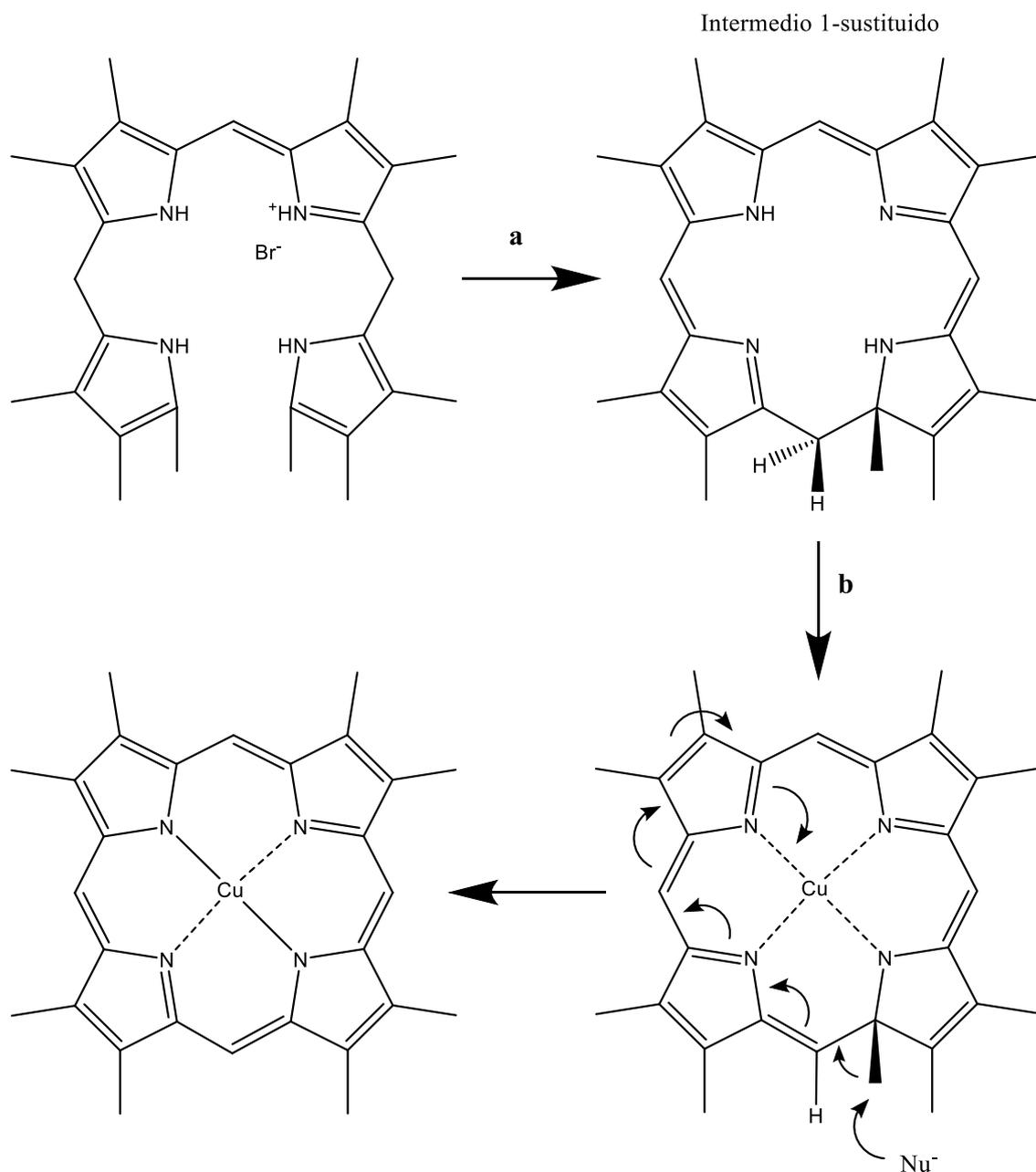
En estos protocolos, el paso clave es la ciclación oxidativa usando sales de Cu(II), el cual actúa como agente oxidante, dando lugar a una metaloporfirina de cobre. Seguidamente, se lleva a cabo una demetalación en medio ácido para dar lugar a la porfirina deseada.<sup>38,41</sup> En el Esquema 6 se muestra un ejemplo sencillo de ruta sintética de este tipo a partir de la condensación de un compuesto de tipo dipirrometano con un 4-etil-2-formil-5-metilpirrol, para dar lugar a un intermedio tetrapirrólico abierto que finalmente se somete a ciclación y demetalación para dar lugar a una porfirina.<sup>53</sup>



**Esquema 6:** Ciclación de tetrapirroles de cadena abierta. Pasos de reacción: a) H<sup>+</sup>. b) (i) Cu(OAc)<sub>2</sub>/DMF, (ii) Δ. c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/TFA.

El mecanismo de esta ciclación oxidativa no es evidente, ya que implica la pérdida de al menos uno de los grupos metilo terminales del a,c-biladieno. En los trabajos originales en los que se describía esta metodología se le otorgó a la sal de cobre, además del papel de oxidante, el rol de agente quelante capaz de colocar el tetrapirrol abierto en la orientación correcta para que se pueda dar la interacción entre las posiciones 1 y 19 y, por

lo tanto, la ciclación.<sup>54,55</sup> Posteriormente, se demostró que esta ciclación también se podía llevar a cabo mediante electrosíntesis por simple oxidación anódica y que esta ocurría mediante intermedios comunes a los encontrados para la ciclación oxidativa con cobre.<sup>55-57</sup> Estos resultados, junto a estudios mecanísticos más profundos de la reacción, descartaron que el efecto quelante del cobre fuera relevante en el mecanismo de reacción.<sup>38,58</sup> Así se propuso que esta ciclación ocurre a través de un intermedio 1-sustituido como el que se muestra en el Esquema 7 y que se ha llegado a aislar. En el compuesto 1-sustituido se puede dar una inserción del cobre y posterior oxidación. Así, se forma un intermedio en el que puede tener lugar una reacción  $S_N2$ , en la cual el compuesto aromático de metaloporfirina sería el grupo saliente, estando esta reacción altamente favorecida.<sup>58</sup> Se ha propuesto que el papel del cobre, además de ser el oxidante, es evitar la desprotonación de los nitrógenos del intermedio 1-sustituido en el medio básico típicamente empleado y que impediría la formación de la porfirina.<sup>56</sup> En la ruta electroquímica la segunda oxidación y sustitución se dan sin necesidad de centro metálico, ya que no se suelen usar condiciones básicas.



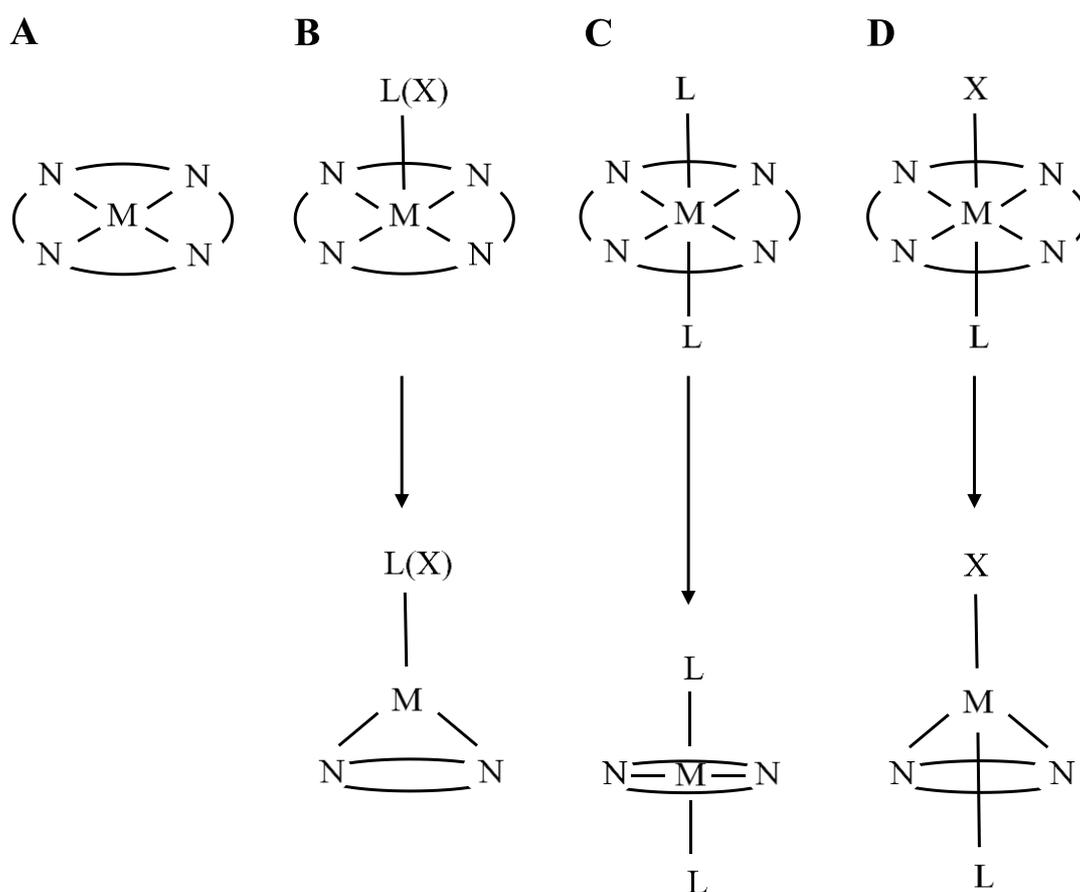
**Esquema 7:** Ciclación de tetrapirroles de cadena abierta. Pasos de reacción: a) [Cu<sup>2+</sup>]. b) (i) Inserción Cu, (ii) [Cu<sup>2+</sup>].

### 3.4. Síntesis y química de coordinación de metaloporfirinas.

La química de coordinación de las metaloporfirinas es muy interesante debido a la amplia variedad de cationes metálicos que son capaces de unirse a los ligandos de porfirina para formar complejos. Las porfirinas son ligandos anfotéricos que pueden comportarse como diácidos, perdiendo sus dos protones pirrólicos al coordinarse los cuatro nitrógenos de los anillos pirrólicos con un metal. Al ser aniones con dos cargas negativas, si se coordinan con un metal divalente la carga total del complejo formado será neutra

([M(Por)], donde M es un metal divalente y Por es una porfirina). En cambio, si se coordinan con metales trivalentes o tetravalentes serán necesarios ligandos aniónicos adicionales para poder formar los complejos neutros ([M(Por)X] y [M(Por)X<sub>2</sub>] respectivamente, donde X es un anión).

Mediante la técnica de difracción de rayos X, se han estudiado las estructuras moleculares de las metaloporfirinas.<sup>59,60</sup> Principalmente se encuentran tres tipos de geometrías de coordinación, representadas en el Figura 8.



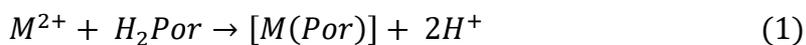
**Figura 8:** Principales geometrías de coordinación de las metaloporfirinas: **A)** Plano cuadrada, **B)** Piramidal cuadrada, **C)** Octaédrica, [M(Por)L<sub>2</sub>], y **D)** Octaédrica, [M(Por)XL].

La geometría típica del complejo que se forma cuando el número de coordinación del metal es cuatro (Figura 8, A) es la cuadrangular plana. Los metales que suelen formarla son Ni(II), Ag(II), Pd(II) y Pt(II). Una característica que encontramos en este tipo de estructura es que los enlaces formados entre el metal y los nitrógenos que forman el macrociclo son más cortos en comparación con las otras estructuras.<sup>61</sup>

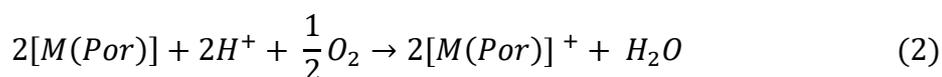
La estructura pentacoordinada muestra habitualmente en estos complejos una disposición piramidal cuadrada. El metal se dispone por encima del plano que forma la porfirina en dirección al ligando que se encuentra perpendicular a dicho plano (Figura 8, B). Los metales divalentes Co, Zn, Mg, Mn y Fe forman generalmente el complejo  $[M(\text{Por})\text{L}]$ , donde L es una base de Lewis como el agua, una alquilamina o una amina heterocíclica. En cambio, los metales trivalentes Mn, Fe, Cr y Co, forman  $[M(\text{Por})\text{X}]$  donde X es un ligando aniónico. Un ejemplo típico es  $[\text{Mn}(\text{TPP})\text{Cl}]$  y  $[\text{Mn}(\text{TPP})\text{Na}]$ , donde TPP es la abreviatura de tetrafenilporfirina.<sup>61</sup>

Por último, los complejos con porfirinas con número de coordinación 6 adoptan una geometría octaédrica. Comúnmente presentan la fórmula  $[M(\text{Por})\text{L}_2]$ , el metal se encuentra en el plano del macrociclo y está unido a dos ligandos perpendiculares al plano en diferentes sentidos (Figura 8, C). Esta estructura es característica metales divalentes como Fe y Co. Sin embargo, existe una variación,  $[M(\text{Por})\text{XL}]$  que adoptan los metales trivalentes como Co, Fe y Mn (Figura 8, D). En este tipo de estructura, el metal se encuentra fuera del plano, desplazado hacia el ligando aniónico que se encuentra en posición axial. Un ejemplo son los complejos  $[\text{Mn}(\text{TPP})\text{N}_3(\text{CH}_3\text{OH})]$  y  $[\text{Mn}(\text{TPP})\text{Cl}(\text{Py})]$ .<sup>61</sup>

El método de síntesis empleado para la formación de los complejos metálicos dependerá del metal en particular. De todos modos, existen varios procedimientos generales para la síntesis de metaloporfirinas.<sup>62</sup> El más común es una reacción química directa, donde se hacen reaccionar sales metálicas divalentes con las bases libres de las porfirinas en dimetilformamida o ácido acético a reflujo:



Para mejorar la reacción, se pueden utilizar aniones básicos que disminuyan la concentración de protones. Si posteriormente se expone el complejo obtenido a condiciones oxidativas, se puede obtener el complejo correspondiente con el metal en un estado de oxidación mayor.



Normalmente en estos casos se añade un anión ( $X^-$ ) para neutralizar la carga del complejo formando complejos de tipo  $[M(\text{Por})X]$  o  $[M(\text{Por})X_2]$  en función del estado de oxidación del metal.

Los metales del primer periodo de transición (Cr, Fe, Mn, Co, Ni y Cu) dan complejos con estados de oxidación M(II) como se muestra en la reacción 1. En presencia de oxígeno, estos pueden oxidarse para dar lugar a complejos con el catión metálico de mayor valencia como Cr(III), Fe(III), Mn(III), Co(III), Sc(III), Ti(IV)O y V(IV)O.

Los elementos tempranos del segundo y tercer periodo de transición forman complejos con estados de oxidación mayores, por ejemplo, Zr(IV), Hf(IV), Mo(IV), Mo (V) y Re(V). En cambio, los últimos elementos de dichos periodos dan lugar a complejos metálicos con cationes divalentes y trivalentes como Ru(II), Ru(III), Os(II), Rh(II), Rh(III), Ir(III), Pd(II), Pt(II), Ag(III) y Au(III).

Por último, los metales Si(IV), Ge(IV), Sn(II), Sn(IV) Pb(II) y Pb(IV) del grupo IV B de la tabla periódica forman metaloporfirinas al hacer reaccionar un haluro del metal ( $\text{MX}_4$ ) con la porfirina en un disolvente no prótico. Este método también se usa con los haluros metálicos de mayor valencia de la segunda y la tercera serie de transición.<sup>63</sup>

La velocidad de inserción del metal en el macrociclo de la porfirina se rige en gran medida por la disociación de los ligandos y/o moléculas de disolvente de la primera esfera de coordinación del metal. Otras contribuciones a esta velocidad están relacionadas con la abstracción de protones de la porfirina y la deformación fuera del plano de la porfirina.<sup>61</sup>

Este tipo de síntesis presentan varias desventajas, como son, la obtención de los complejos en bajos rendimientos, la baja pureza de los productos obtenidos y las lentas velocidades de reacción.

En general en la síntesis de metaloporfirinas hay que tener en cuenta dos aspectos:

- Efectos del disolvente.

El disolvente empleado en la metalación de porfirinas es crucial para controlar la selectividad y el rendimiento obtenido en las síntesis de estos complejos. A la hora de elegir disolvente, se deben de tener en cuenta sus propiedades físicas, tales como la constante dieléctrica, la viscosidad, el momento dipolar y los puntos de fusión y

ebullición, y sus propiedades químicas, como las características ácido-base y la interacción específica con el sistema y, por tanto, su capacidad para disolver tanto la sal del metal como la porfirina. Los disolventes más utilizados son los hidrocarburos clorados, la piridina, el acetonitrilo, el tetrahidrofurano y el dimetilformamida (DMF).<sup>65,66</sup>

- Selección de la fuente del metal.

Otro elemento que determina el éxito en la síntesis de una metaloporfirina es el tipo de sal metálica precursora que se utiliza. Su elección normalmente depende de factores tales como su disponibilidad y estabilidad. Generalmente, se prefieren sales con cationes metálicos en estados de oxidación bajos y que no contengan enlaces fuertes metal-contraión.<sup>66</sup>

Un factor importante a la hora de elegir un metal para formar la metaloporfirina es la compatibilidad del anillo de porfirina con el radio catiónico. Se formará un complejo estable cuando ambos tamaños sean similares, cuanto mayor sea la diferencia entre ambos, más inestable será. Por este motivo, los metales más utilizados son el Fe, Co, Mg, Ni y Mn con estados de oxidación de 2, 3 y 4.<sup>63,67</sup>

El índice de coordinación también presenta gran relevancia para la síntesis de las metaloporfirinas ya que determina la geometría del complejo.<sup>66,67</sup> Por ejemplo, un catión divalente, con índice de coordinación 4, de tamaño adecuado formará una metaloporfirina neutra con geometría cuadrada plana, mientras que un catión trivalente, con índice de coordinación 5, formará complejos de geometría pirámide cuadrada debido a que el exceso de carga se debe compensar con un anión.

Otro factor de gran importancia en la síntesis de metaloporfirinas son los aniones que forman parte de la sal portadora, ya que dependiendo de cuáles sean se puede controlar mejor o peor la síntesis con determinados tipos de compuestos de coordinación. Los más utilizados son los acetatos, ya que generan medios con un intervalo de pH óptimo (aprox. 5-6) para la síntesis de metaloporfirinas. También se pueden usar haluros o nitratos del metal deseado, pero será necesario añadir un agente que regule el pH.<sup>68</sup>

### 3.5. Aplicaciones de porfirinas y metaloporfirinas.

Las metaloporfirinas son compuestos presentes en la naturaleza con un papel biológico crucial para la vida. Como se ha comentado anteriormente, se trata de compuestos

aromáticos de gran superficie y alta conjugación que poseen centros metálicos con capacidad de mediar reacciones oxidativas. En los últimos años se ha avanzado mucho en el estudio de la relación entre la estructura de estos compuestos y sus actividades. Así, es conocido que sus propiedades pueden modularse mediante el cambio del metal central, de su estado de oxidación o de la naturaleza de los sustituyentes orgánicos en la estructura porfirínica.<sup>13</sup> Gracias a las interesantes propiedades de las metaloporfirinas y las porfirinas, así como a la gran versatilidad que ofrecen los métodos sintéticos desarrollados para acceder a estos compuestos, se han desarrollado aplicaciones para estos compuestos en los siguientes campos:

### 3.5.1. Catálisis biomimética: aplicaciones catalíticas de metaloporfirinas.

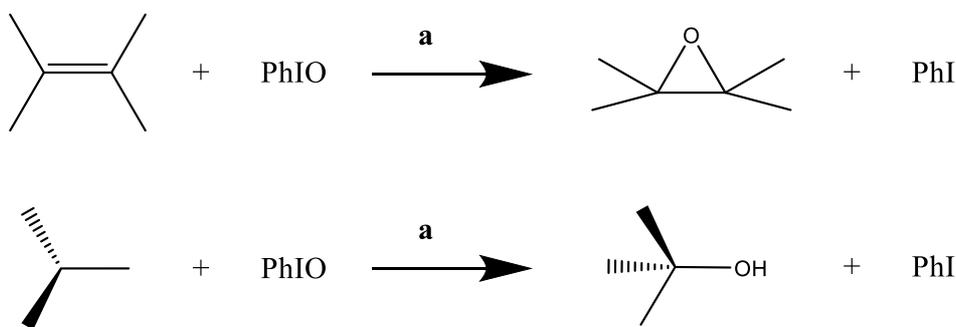
Las metaloporfirinas forman parte de los grupos prostéticos de enzimas presentes en diversos sistemas biológicos con actividades oxidativas cruciales para la vida. La catálisis biomimética pretende desarrollar procesos catalíticos útiles, desarrollando catalizadores artificiales que imiten determinadas características de las enzimas, como puede ser la alta afinidad sustrato-enzima.<sup>69</sup> En el contexto de las aplicaciones de las metaloporfirinas en catálisis fundamentalmente oxidativa, todas las aplicaciones catalíticas de los complejos de metaloporfirina pueden entenderse desde el punto de vista de la catálisis biomimética porque están obviamente inspirados en la naturaleza. Tal y como se explicará con más detalle en este apartado, la aplicación catalítica más explorada de las metaloporfirinas, inspirada por la actividad del citocromo P450, ha sido su aplicación en reacciones oxidativas como la epoxidación de alquenos, la hidroxilación de arenos o la hidroxilación de alcanos.<sup>70,71</sup> Todas estas transformaciones son un gran desafío para la catálisis moderna y presentan un gran interés para la industria. Más recientemente también se están explorando otras actividades de las metaloporfirinas como su posible actividad en reacciones de transferencia de carbenos<sup>72</sup> o como catalizadores de la descomposición del agua (*water splitting*), con el propósito de generar hidrógeno molecular y oxígeno para las celdas de combustible.<sup>73,74</sup> Dado que este trabajo de investigación tiene como principal interés la catálisis, la aplicación catalítica de las metaloporfirinas como catalizadores homogéneos se discutirá en detalle.

Se puede considerar que el estudio de la actividad de las metaloporfirinas empezó en 1747 cuando Menghini demostró por primera vez la presencia de hierro en la sangre.<sup>75</sup> A partir de este momento, fueron varios los científicos que intentaron obtener más información

hasta que en 1867, Thudichum,<sup>76</sup> consiguió aislar por primera vez en la historia una metaloporfirina natural de la sangre, llamada hematoporfirina. Unos años más tarde, en 1871,<sup>77</sup> Hoppe-Seyler aisló algunas porfirinas que se encuentran en la sangre describiéndolas como compuestos derivados del pirrol, mientras que en 1872 aparecen las primeras publicaciones científicas sobre la clorofila.<sup>78</sup>

Sin embargo, no fue hasta 1902 cuando Zaleski<sup>79</sup> empezó a relacionar las propiedades de dichos sistemas biológicos con las moléculas porfirínicas. En 1940, se estableció la estructura y las funciones biológicas de los complejos de porfirinas de hierro a través de los primeros estudios de rayos X.<sup>80</sup> Desde entonces, las metaloporfirinas han despertado un gran interés dentro de la comunidad científica debido a sus extraordinarias actividades catalíticas sobre todo en reacciones oxidativas. Por ejemplo, son capaces de mediar reacciones de epoxidación altamente selectivas<sup>81</sup> mediante la formación de un complejo intermedio de metal-oxígeno de alta valencia.

En 1979, se publicó el primer artículo sobre el uso de un complejo de porfirina de hierro (III) sintético, en concreto Fe(TPP)Cl (TPP=meso-tetrafenilporfirina), como catalizador bioinspirado para las reacciones de hidroxilación de alcanos y epoxidación de olefinas. Este sistema utilizaba iodosobenceno (PhIO) como fuente de oxígeno (Esquema 8).<sup>82</sup>

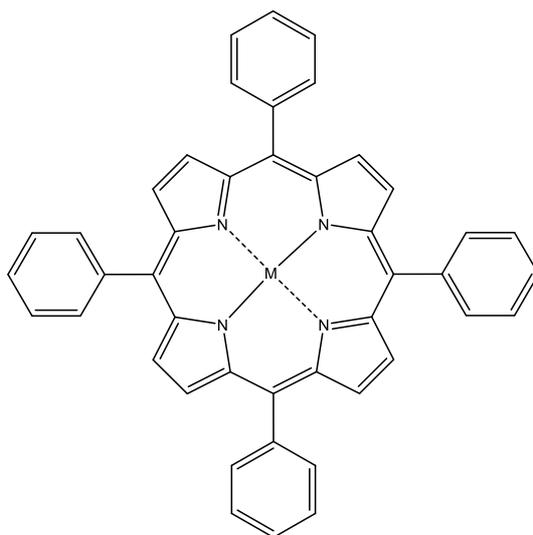


**Esquema 8:** Hidroxilación de alcanos y epoxidación de alquenos catalizada por [Fe(TPP)Cl]. Condiciones: a) Fe(TPP)Cl.

En este trabajo, Gloves<sup>82</sup> y colaboradores consiguieron imitar con este complejo la química del citocromo P450, una enzima presente en bacterias, arqueas y células eucariotas.<sup>83</sup> Los mismos autores demostraron unos años más tarde, en 1983, la alta selectividad de este catalizador al probar que el isómero cis (cis-estilbena) era quince veces más reactivo que su isómero trans.<sup>84</sup> Esta preferencia a mediar la reacción con el cis-estilbena se explica por las interacciones no covalentes existentes entre los grupos

fenilo del trans-estilbeno y los grupo fenilo del catalizador Fe(TPP)Cl. También en 1979, Chang y Kuo describieron la hidroxilación regioespecífica de alcanos mediada por Fe(OEP)Cl (OEP=octaetilporfirina) y un derivado del iodosobenceno (2-iodoso-*m*-xileno). En esta reacción se detectó un intermedio de reacción de color verde asignado a un complejo oxidado.<sup>85</sup>

La Fe(TPP)Cl se considera una metaloporfirina sintética de primera generación. Este tipo de metaloporfirinas se caracterizan por no tener sustituyentes en los arilos que ocupan las posiciones meso del macrociclo (Figura 9). Estas metaloporfirinas, en presencia de oxidantes, pueden mimetizar en gran parte la actividad oxidativa del citocromo P450. Sin embargo, este tipo de complejos presentan la desventaja de ser sensibles a la oxidación y sufrir una rápida disminución de su actividad catalítica por la destrucción oxidativa del ligando porfirina y la formación de un dímero  $\mu$ -oxo inactivo con estructura de tipo (TPP)Fe-O-Fe(TPP).



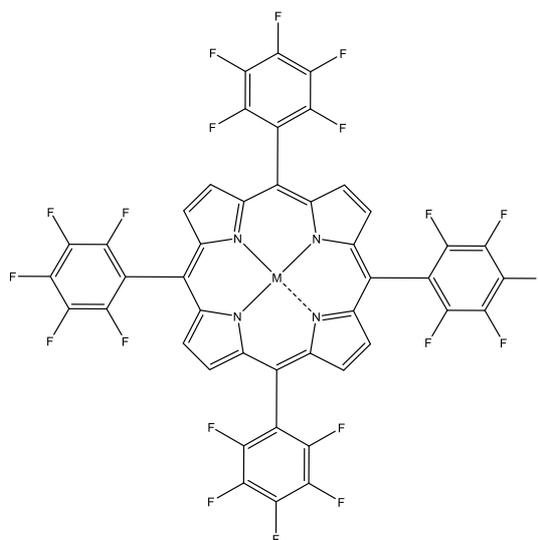
**Figura 9:** Metaloporfirina de primera generación.

En el contexto de las metaloporfirinas de primera generación, también destaca el trabajo de Tabushi y Koga que fueron los primeros en utilizar utilizar una metaloporfirina de manganeso, en concreto Mn(TPP)Cl, como catalizador en la hidroxilación de ciclohexeno en presencia de oxígeno molecular y borohidruro de sodio.<sup>86</sup>

En 1981, Groves y su equipo de investigación publicaron uno de los artículos más importantes en la historia de la química de las metaloporfirinas, ya que supuso un gran paso para la comprensión del mecanismo de acción de las peroxidasas y el citocromo

P450.<sup>87</sup> En este trabajo se hizo reaccionar el complejo Fe(TMP)Cl (TPM=meso-tetramesilporfirina) con ácido metacloroperbenzoico (m-CPBA) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH a -78°C. En estas condiciones se observó la formación de un intermedio de reacción de color verde que se caracterizó mediante diversas técnicas (espectroscopías de RMN, EPR y Mössbauer). Así, este intermedio se identificó como [(TPM)<sup>+</sup>Fe<sup>IV</sup>=O]<sup>+</sup>, un complejo  $\pi$ -cación radical de oxoferro (IV). Este complejo se utilizó como catalizador en la epoxidación de olefinas, demostrándose que el oxígeno en el producto final provenía del intermedio de reacción radicalario.

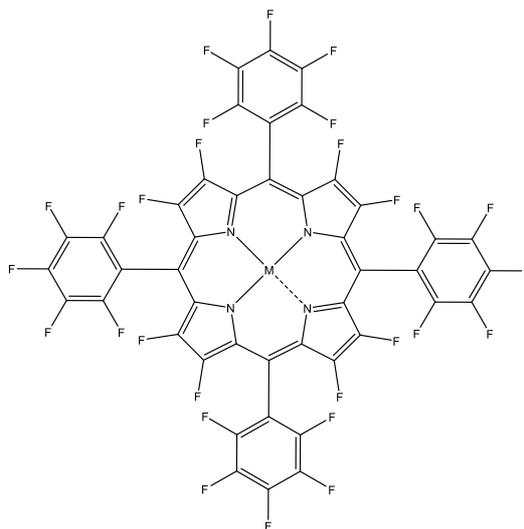
Tanto el complejo [Fe(TMP)]Cl como otros complejos con otros metales y ligandos iguales o similares, como [Mn(TMP)]Cl, se han clasificado como metaloporfirinas de segunda generación (Figura 10). Este tipo de metaloporfirinas se caracterizan por presentar los anillos aromáticos en posiciones meso sustituidos con grupos electronegativos o voluminosos, tales como alquilos o haluros. Estos complejos presentan mayor actividad debido a su mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa.<sup>88</sup>



**Figura 10:** Ejemplo de metaloporfirina de segunda generación.

En 1987 y 1990, los grupos de Traylor y Dolphin publicaron sendos estudios, de forma independiente, en los que se ponía de manifiesto que la halogenación de las posiciones  $\beta$ -pirrónicas del complejo Fe(TDCPP)Cl (TDCPP=tris(1,3-dicloro-2-propil)fosfato) aumentaba considerablemente la eficiencia catalítica y la estabilidad de los catalizadores de porfirina de hierro en las reacciones de oxigenación.<sup>89,90</sup> Este tipo de metaloporfirinas que presentan sus posiciones  $\beta$ -pirrónicas sustituidas por grupos electrón-atrayentes,

como halógenos o grupos nitro, además de presentar los anillos aromáticos en posiciones meso sustituidos con haluros o grupos alquilo, se consideran de tercera generación (Figura 11). Este tipo de complejos con diversas funcionalidades que retiran densidad electrónica directamente en el macrociclo son catalizadores más robustos en comparación con los complejos de generaciones anteriores.<sup>89</sup>



**Figura 11:** Ejemplo de metaloporfirina de tercera generación.

La gran eficiencia y estabilidad de las metaloporfirinas de tercera generación como catalizadores para reacciones oxidativas se confirmó con el trabajo que Ellis y Lyons publicaron en 1990, en el que estudiaron la actividad de diversas metaloporfirinas como catalizadores para la hidroxilación de alcanos con  $O_2$  a temperatura ambiente. En esta publicación los autores mostraron una serie de metaloporfirinas de hierro con diferentes grados de halogenación, demostrando claramente que la eficiencia de estos complejos como catalizadores es mayor, a mayor grado de halogenación.<sup>91</sup> En los años 2000 y 2001, Mansury y colaboradores ampliaron este tipo de estudio a dos complejos de Fe y Mn sustituidos con grupos nitro. En concreto los autores publicaron que la funcionalización de los complejos  $Fe(TDCPP)^+$  y  $Mn(TDCPP)^+$  con 8 sustituyentes nitro en sus posiciones  $\beta$  dio lugar a catalizadores altamente eficientes para la hidroxilación de hidrocarburos y la epoxidación de alquenos con  $H_2O_2$ .<sup>92,93</sup>

El interés en el diseño de nuevas metaloporfirinas y el estudio de estos complejos en catálisis oxidativa se ha centrado principalmente en dos áreas muy relacionadas entre sí. Por un lado, se ha enfocado este tema desde el punto de vista de la ampliación de los conocimientos sobre reactividad biomimética. De esta manera, se ha trabajado

intensamente para conocer en mayor profundidad los mecanismos de reacción de enzimas tan relevantes como el citocromo P450 o las peroxidasas, conteniendo como grupos prostéticos centros de metaloporfirina.<sup>94-96</sup> Por otro lado, se han hecho esfuerzos desde el ámbito de la catálisis puramente aplicada, intentando aprovechar todo el conocimiento adquirido para desarrollar catalizadores eficientes y selectivos para reacciones de oxidación.<sup>97-99</sup> Las reacciones de oxidación son muy importantes, ya que permiten el acceso a productos de interés tanto en química fina como en procesos realizados en gran escala.<sup>98,100</sup> Estas reacciones se han llevado a cabo tradicionalmente utilizando como oxidantes sustancias en cantidades estequiométricas y que generan gran cantidad de residuos. Por lo que, desde el punto de vista de la química verde, existe un gran interés en aumentar la sostenibilidad de estas transformaciones.

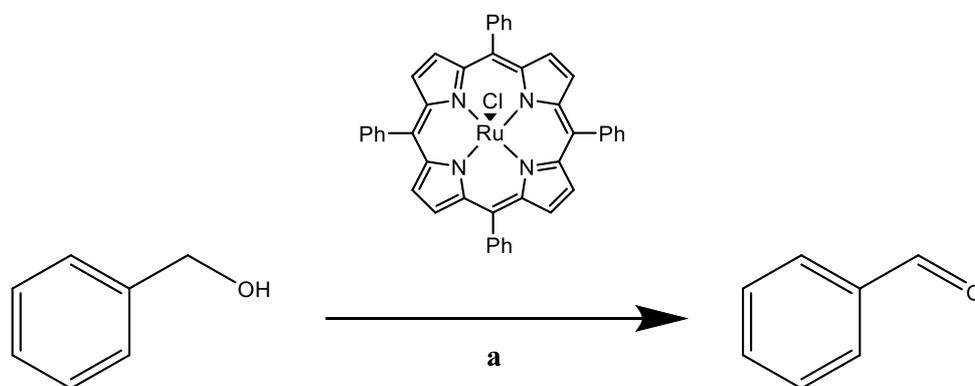
Como hemos visto, los primeros ejemplos de síntesis y aplicación de metaloporfirinas se han centrado en desarrollar catalizadores robustos, identificar los intermedios de reacción más relevantes y optimizar reacciones de epoxidación e hidroxilación. Muchos de estos ejemplos han usado oxidantes tales como mCPBA, PhIO o NaOCl. Dada la conocida actividad oxidativa en la naturaleza de las metaloporfirinas usando oxidantes limpios como O<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, recientemente se han desarrollado estas transformaciones oxidativas y otras con estas especies utilizando catalizadores basados en metaloporfirinas.<sup>98,99</sup> Además también se ha avanzado en el desarrollo de protocolos asimétricos<sup>97</sup> y en la heterogenización de las metaloporfirinas.<sup>99</sup> A continuación se expondrán ejemplos más recientes de la aplicación de metaloporfirinas como catalizadores para la oxidación de diferentes grupos utilizando oxidantes deseables, tales como O<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### 3.5.1.1. Oxidación de alcoholes.

La transformación de alcoholes en los correspondientes aldehídos o cetonas, así como la oxidación de alcoholes primarios directamente a ácidos carboxílicos son reacciones muy importantes en síntesis orgánica, ya que estos grupos funcionales forman parte de la estructura de intermedios necesarios en muchas rutas sintéticas. Además, estos compuestos también se encuentran la estructura de muchos productos de interés, como vitaminas, fármacos o fragancias.<sup>101</sup>

Dado el gran interés en estas reacciones de oxidación, las metaloporfirinas se han explorado como catalizadores en estas utilizando como oxidantes PhIO,<sup>102</sup> 2,6-

$\text{Cl}_2\text{PyNO}$ ,<sup>103</sup>  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_5$ <sup>104</sup> y  $\text{NaIO}_4$ .<sup>105</sup> Como se ha comentado, en la actualidad existe gran interés por reemplazar el uso de estos oxidantes por oxígeno molecular o peróxido de hidrógeno. En este contexto, Ji y colaboradores publicaron una de las primeras transformaciones en las que una metaloporfirina era capaz de catalizar la oxidación de alcoholes a carbonilos o ácidos carboxílicos utilizando  $\text{O}_2$  como oxidante. En este trabajo los autores utilizaron la meso-tetrafenilporfirina de rutenio (III) como catalizador e isobutilaldehído como aceptor de oxígeno (Esquema 9).<sup>106</sup> Además, descubrieron que la actividad catalítica y la selectividad de las metaloporfirinas hacia los benzaldehídos depende de la naturaleza del ión metálico, es decir, de su potencial eléctrico y de la estabilidad de sus diferentes estados de oxidación, siendo la metaloporfirina de Ru más eficiente que sus análogos de Co, Mn y Fe.



**Esquema 9:** Oxidación selectiva de un alcohol a un aldehído. Condiciones: a) Isobutilaldehído, trifluorometilbenceno,  $\text{O}_2$ , 1,5 h y  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

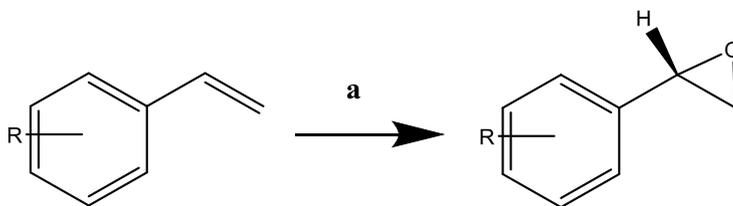
### 3.5.1.2. Epoxidación de olefinas.

Una de las transformaciones más importantes en la industria química desde un punto de vista económico es la epoxidación de alquenos. Los epóxidos son intermedios de reacción extremadamente útiles para la producción de polímeros comerciales de alto valor como son el poliuretano, las poliamidas, las resinas y los poliésteres.<sup>107,108</sup> Además, los epóxidos también se utilizan frecuentemente para la producción de fármacos. Por lo tanto, encontrar metodologías sostenibles para la producción de estos compuestos es un tema de interés actualmente en catálisis.

Las metaloporfirinas especialmente de hierro pero también de manganeso, tal y como se ha comentado previamente, se han estudiado intensamente como catalizadores para la reacción de epoxidación de olefinas.<sup>99,109</sup> Uno de los aspectos más interesantes de esta

reacción es la posibilidad de obtener epóxidos ópticamente activos cuando se lleva a cabo con metaloporfirinas quirales.<sup>99,109-112</sup> Los epóxidos quirales son intermedios importantes en síntesis asimétrica, ya que estos compuestos son útiles para la síntesis de compuestos con hasta dos centros estereogénicos contiguos.<sup>109,111</sup> Por ejemplo, la epoxidación quiral de alcoholes alílicos juega un papel importante en la síntesis asimétrica de compuestos biológicamente activos y por ello han sido ampliamente estudiadas.<sup>113</sup>

En este sentido, Rose y colaboradores publicaron en 2004 un ejemplo de porfirina de hierro funcionalizada con un grupo binaftilo quiral capaz de catalizar la epoxidación asimétrica de olefinas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos, alcanzando “turnover numbers” mayores a 16.000 (Esquema 10).<sup>114</sup> La gran desventaja de este sistema catalítico es que usa PhIO como oxidante.



**Esquema 10:** Epoxidación quiral de alcoholes alílicos. Condiciones: a) Fe porfirina quiral, PhIO y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

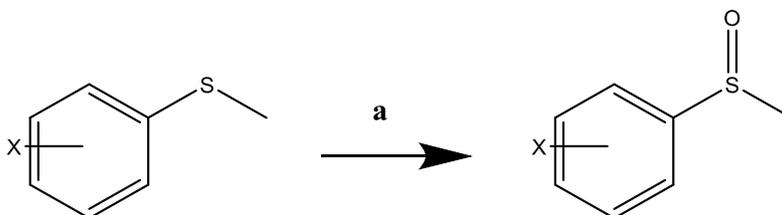
Más recientemente se han publicado ejemplos de metaloporfirinas capaces de mediar la epoxidación de olefinas utilizando oxígeno o peróxido de hidrógeno como oxidantes más deseables. En general, se ha comprobado que las porfirinas de hierro presentan alta reactividad para catalizar dos reacciones primarias: la transferencia enantioselectiva de un átomo de oxígeno desde el agua oxigenada hasta el sustrato y la descomposición del peróxido en agua y oxígeno.<sup>115</sup>

Además, también existen ejemplos en la literatura de porfirinas de manganeso capaces de dar lugar a la epoxidación de alquenos en presencia de oxígeno como oxidante.<sup>116</sup> En 2017, Monfared y colaboradores publicaron una porfirina de Mn quiral e inmovilizada en nanopartículas de magnetita capaz de mediar la epoxidación de alquenos en presencia de oxígeno con buena actividad y altos excesos enantioméricos.<sup>117</sup>

### 3.5.1.3. Oxidación de sulfuros a sulfóxidos.

Los compuestos cuya estructura presenta grupos funcionales con azufre, en forma de sulfóxido, sulfona o sulfonamida, son importantes en la industria farmacéutica debido a sus conocidas actividades como agentes antibacterianos o inhibidores de la bomba de protones.<sup>118,119</sup> Además, los sulfóxidos ópticamente activos son muy interesantes debido a que son auxiliares quirales muy importantes en síntesis orgánica para obtener compuestos bioactivos quirales.<sup>119,120</sup>

Entre todos los métodos conocidos para obtener dichos sulfóxidos enantiopuros, destaca la oxidación enantioselectiva de sulfuros con catalizadores organometálicos, por ser un método sencillo y directo.<sup>120,121</sup> En este contexto, se han utilizado metaloporfirinas quirales en presencia de un oxidante para catalizar estas reacciones. En 2011 Simonneaux y colaboradores describieron la oxidación asimétrica de aril sulfuros a sulfóxidos con una metaloporfirina y hierro y peróxido de hidrógeno como oxidante.<sup>122</sup> En concreto, utilizaron un complejo quiral conteniendo grupos de tipo norbornano fusionados con los fenilos que sustituían las posiciones meso y cuya solubilidad en agua se aumentó por la presencia de cuatro grupos sulfonato. Este catalizador dio lugar a sulfóxidos con excesos enantioméricos de hasta el 90% (Esquema 11).



**Esquema 11:** Oxidación de sulfuros donde X = (H, CN, CH<sub>2</sub>OH). Condiciones; a) Fe porfirina quiral y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### 3.5.2. Terapia fotodinámica.

La terapia fotodinámica es un tratamiento no invasivo que se ha utilizado contra el cáncer y algunas enfermedades infecciosas. Consiste en aplicar en la zona a tratar un agente fotosensible conocido como fotosensibilizador (como una porfirina) que se expone a una luz con una longitud de onda apropiada en presencia de oxígeno. En estas condiciones se producen radicales libres de oxígeno, que son tóxicos y dan lugar a la muerte celular.

En 1911, las porfirinas se utilizaron por primera vez para llevar a cabo esta técnica.<sup>123</sup> Más adelante, en 1950, Lipsin y colaboradores,<sup>124</sup> prepararon unos derivados de la hematoporfirina y demostraron que estos son buenos agentes para localizar tumores y tratarlos. Hoy en día las porfirinas son los fotosensibilizadores más utilizados.

Actualmente, entre los fotosensibilizadores que se están estudiando, se encuentran las tetrafenilporfirinas sulfato (TPPS). Sin embargo, hasta que se desarrollen más ampliamente, los más utilizados siguen siendo aquellos que contienen bases de porfirinas e incluyen derivados de la hematoporfirina.<sup>125</sup>

### 3.5.3. Electrónica molecular y sensores.

La clorofila, una porfirina natural, es el pigmento responsable en la fotosíntesis de captar la energía solar necesaria para transformar el dióxido de carbono en compuestos orgánicos.<sup>126</sup> Los científicos, han intentado imitar este fenómeno creando sistemas artificiales como son los paneles solares, los cuales necesitan un compuesto que absorba la luz solar para convertirla en energía aprovechable y, para ello, se pueden utilizar compuestos fotosensibles a base de porfirinas.<sup>127</sup> Por lo tanto, las porfirinas son posibles componentes moleculares en electrónica o fotónica.<sup>128</sup> De hecho, se han incorporado colorantes sintéticos de porfirina en prototipos de celdas solares sensibilizadas con colorante.<sup>127,129</sup>

Por otro lado, las metaloporfirinas están siendo investigadas como sensores, ya que tienen muchas características estructurales que las hacen adecuadas para el diseño de quimiosensores iónicos. Estos sensores son útiles en la detección y cuantificación de contaminantes medioambientales, proporcionando información esencial para su adecuada eliminación.<sup>130</sup> La estructura química de las porfirinas y metaloporfirinas determina su posible acción como sensores. Las funcionalidades NH pueden establecer interacciones cooperativas de tipo puentes de hidrógeno funcionando como sensores de aniones; los átomos de N pirrólicos u otros heteroátomos pueden quelar selectivamente cationes metálicos. También es posible variar el tamaño del macrociclo o modificarlo para conseguir la selectividad y sensibilidad iónica necesaria.<sup>130</sup>

### 3.5.4. Química supramolecular y ciencia de los materiales.

En los últimos años, las porfirinas se han introducido como ligandos multifuncionales para construir nuevos materiales de tipo *metal organic framework* (MOF). De manera que se han obtenido MOFs conteniendo unidades de metaloporfirina en su estructura y, por lo tanto, cuyas propiedades catalíticas, fotoquímicas y electroquímicas se han visto influenciadas por la estructura química de las porfirinas. Así, se han conseguido materiales con interesantes propiedades para el transporte de energía,<sup>131</sup> que presentan fluorescencia,<sup>132</sup> capaces de captar luz,<sup>133,134</sup> con actividad como electrocatalizadores<sup>135</sup> y con otras actividades catalíticas normalmente en reacciones oxidativas mimetizando la actividad del citocromo P450.

#### 4. Soporte de metaloporfirinas en grafeno.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, las metaloporfirinas destacan por sus excelentes propiedades catalíticas en reacciones de oxidación. Sin embargo, su uso se ve muchas veces limitado debido a su dificultad de aplicación a gran escala y a su recuperación y reutilización como catalizadores.<sup>136,137</sup> Una estrategia que se utiliza para solucionar estos problemas en catalizadores basados en complejos organometálicos es la heterogeneización de estos complejos sobre soportes insolubles o recuperables.<sup>138</sup> En general, las metaloporfirinas se pueden inmovilizar covalentemente sobre sólidos de gran área superficial, conocidos como soportes, a través de grupos orgánicos presentes en su estructura. Esta estrategia permite su recuperación y reciclaje al finalizar la reacción. El objetivo es obtener materiales estables, que eviten la lixiviación.

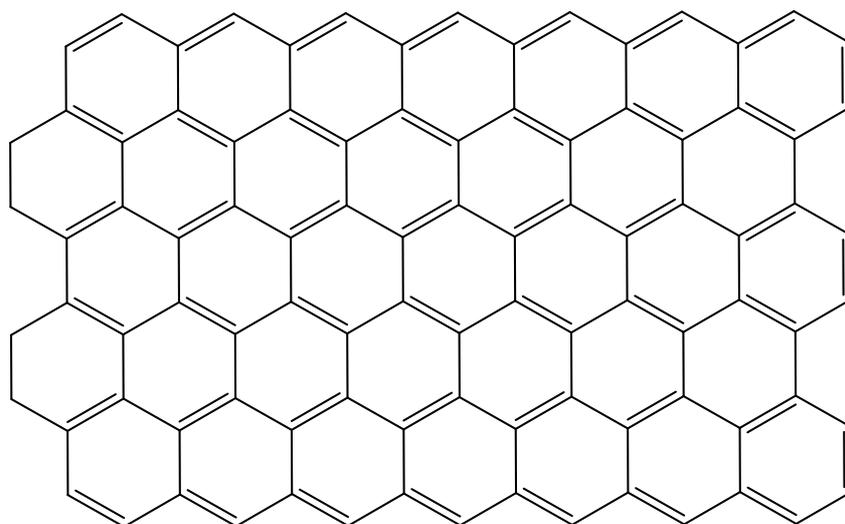
Existen un gran número de materiales que se han empleado con este fin, entre los cuales destacan los materiales microporosos como las zeolitas<sup>139,140</sup> o los materiales mesoporosos como MCM-41.<sup>141</sup> Sin embargo, la presencia de complejos metálicos dentro de un soporte sólido poroso dificulta la difusión tanto de los reactivos y como de los productos, necesaria para conseguir una alta actividad catalítica.

En los últimos tiempos, el grafeno ha sido objeto de estudio como soporte para este tipo de catalizadores ya que, gracias a sus propiedades únicas, presenta importantes ventajas respecto a los materiales mencionados en el párrafo anterior. De este modo se pueden preparar catalizadores híbridos que combinen las propiedades del grafeno con las moléculas ancladas de forma covalente o no covalente en su superficie.

A continuación, se explicará con más profundidad las características que presenta el grafeno y su uso como soporte de metaloporfirinas para catalizar reacciones de oxidación, especialmente mediante interacciones no covalentes.

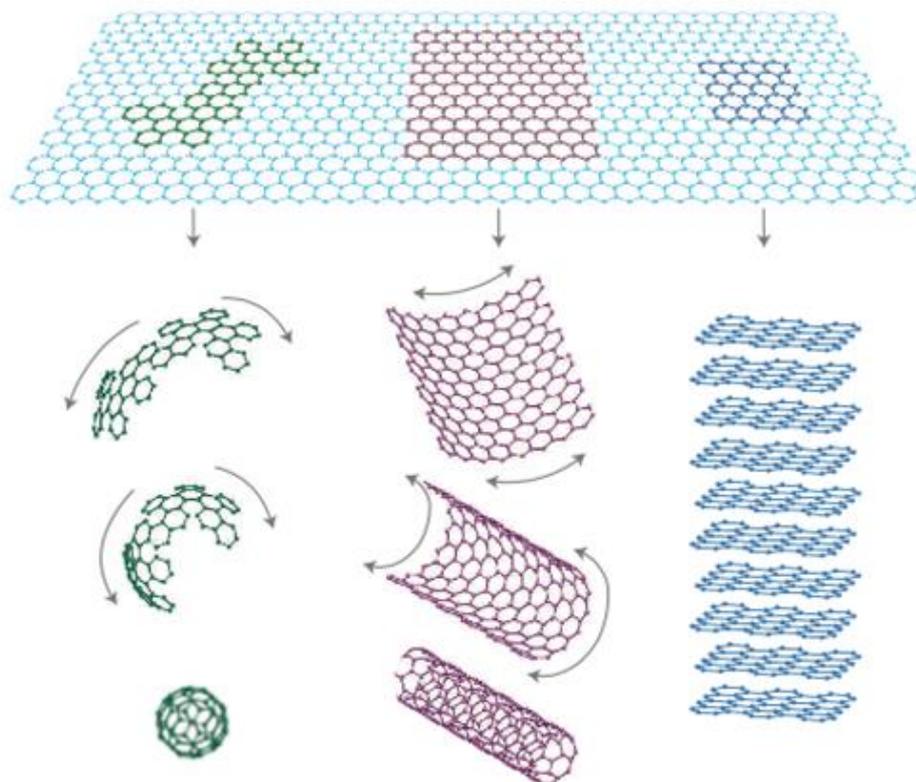
#### 4.1. Grafeno.

El grafeno es el nombre dado a la monocapa de átomos de carbono que presenta hibridación  $sp^2$ , fuertemente empaquetados en disposición hexagonal (red bidimensional) (Figura 12).



**Figura 12:** Estructura del grafeno.

A partir de una lámina de grafeno, se pueden construir diferentes materiales gráfiticos de otras dimensiones. Por ejemplo, puede envolverse para formar fullerenos (0D), enrollarse en nanotubos (1D) o apilarse en varias capas formando grafito (3D) (Figura 13).<sup>142-144</sup>



**Figura 13:** Grafeno (2D), fullerenos (0D), nanotubos (1D) y grafito (3D).<sup>144</sup>

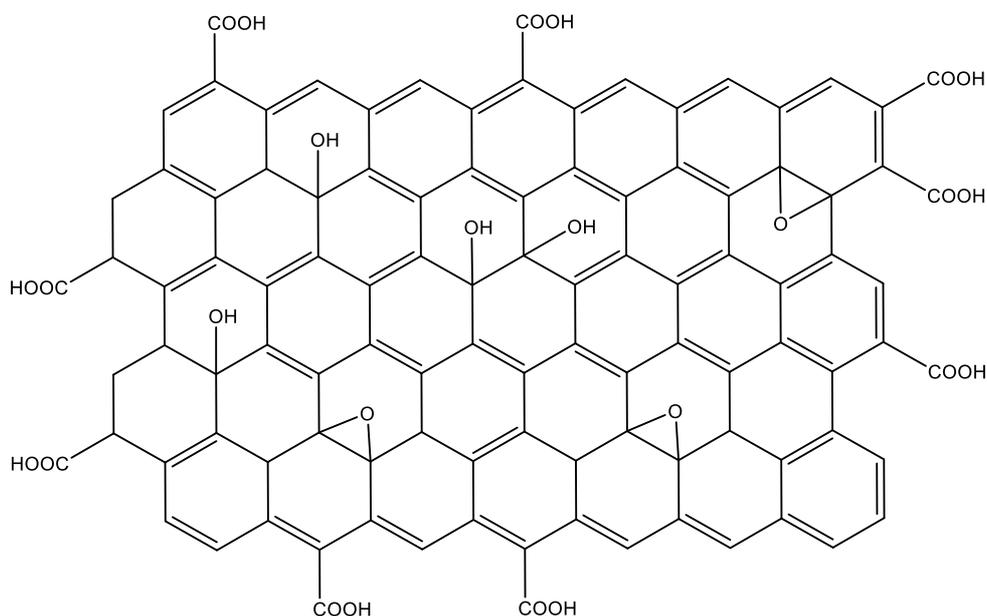
El grafeno tiene muchas propiedades físicas y químicas muy interesantes derivadas de su morfología 2D, el grosor subnanométrico y los orbitales  $\pi$  extendidos en ambas caras de la lámina.<sup>142</sup> A continuación, se van a explicar las propiedades más relevantes de este material a la hora de utilizarlo como soporte para anclar moléculas con actividad catalítica.

El grafeno se caracteriza por presentar un grosor subnanométrico, ya que todos sus átomos están accesibles para interactuar con sustratos en ambas caras de la lámina. Así, este material tiene uno de los valores más altos de área superficial conocidos para soportes de carbono ( $1650 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ).<sup>143</sup> Esto supone una gran ventaja en el campo de la catálisis ya que permite disponer de más centros activos accesibles además de favorecer la interacción de estos con los reactivos sin restricciones espaciales. Además, esta propiedad está íntimamente relacionada con su fácil dispersión en disolventes comunes sin tener en cuenta su viscosidad.<sup>145-147</sup> Esta alta capacidad de dispersión facilita que los reactivos puedan llegar a los centros activos, lo cual supone una gran ventaja en catálisis heterogénea ya que se evita que el proceso de difusión interfiera en la velocidad de las

reacción (no hay limitación de transferencia de masas) como sí ocurre en sólidos microporosos donde los sitios activos se encuentran dentro de los poros del material.<sup>148</sup>

Otra característica del grafeno con gran influencia en su papel como soporte de especies catalíticas, es que presenta un orbital  $\pi$  extendido en ambos lados de la lámina. Este orbital  $\pi$  le permite interactuar fuertemente con algunas moléculas a través de interacciones de Van de Waals e interacciones  $\pi$ - $\pi$ .<sup>149</sup> En consecuencia, estos materiales presentan altos coeficientes de adsorción para muchas moléculas pequeñas, en particular para compuestos aromáticos.<sup>150-152</sup> De este modo, se verán favorecidas las reacciones con este tipo de sustratos aromáticos ya que estos tendrán una mayor afinidad por el grafeno y, por tanto, una mayor proximidad a los centros activos anclados al soporte.

Existen algunos derivados del grafeno que pueden ser utilizados también como soporte en catálisis heterogénea. Un ejemplo es el óxido de grafeno que presenta varios grupos funcionales como restos hidroxilos, carboxilo y epoxi que juegan un importante papel a la hora de inmovilizar moléculas activas (Figura 14).



**Figura 14:** Estructura molecular del óxido de grafeno.

Tanto el grafeno como el óxido de grafeno pueden mejorar su actividad catalítica al doparlo con algunos heteroátomos como el nitrógeno, el boro o el azufre que alteran su densidad de carga.<sup>153</sup> Una forma de mejorar las propiedades del óxido de grafeno es funcionalizarlo con complejos metálicos (como las metaloporfirinas) por métodos covalentes o no covalentes.<sup>154</sup> Esta funcionalización conduce a la mejora de las

propiedades mecánicas, eléctricas y térmicas además de la diversidad y la biodegradabilidad, como características importantes de los materiales.

En general, al funcionalizar el grafeno o sus derivados con enlaces covalentes, se modifica su estructura  $sp^2$  lo que da como resultado defectos y pérdida de las propiedades electrónicas conductoras. Sin embargo, si se funcionaliza el soporte con enlaces no covalentes no se altera ni la estructura del material ni sus propiedades electrónicas y se consiguen introducir nuevos grupos químicos en la superficie. Los ejemplos más comunes de funcionalización no covalente implican la envoltura polimérica, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , complejos donador-aceptor de electrones, puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals.

#### 4.2. Interacciones no covalentes.

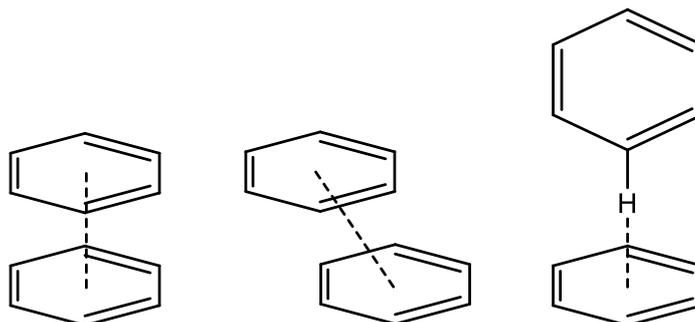
Las interacciones no covalentes o supramoleculares se encuentran en todo tipo de materiales que experimentan fuerzas atractivas y/o repulsivas entre ellos, además de ser elementos centrales en bioquímica.

La mayoría de aplicaciones de los materiales grafénicos están relacionadas con su conductividad eléctrica, consecuencia de su sistema  $\pi$  extendido. Las interacciones no covalentes no interrumpen el sistema  $\pi$  y, por lo tanto, representan una excelente manera de funcionalizar el grafeno modulando sus propiedades a la vez que se mantiene su conductividad o su resistencia mecánica.

La funcionalización no covalente del grafeno y del óxido de grafeno se basa principalmente en las fuerzas de Van der Waals<sup>154</sup> o en las interacciones  $\pi$ - $\pi$ <sup>155</sup> con moléculas o polímeros orgánicos que cumplen unos requisitos básicos. Generalmente, las fuerzas de Van der Waals tienen lugar entre el grafeno o el óxido de grafeno y moléculas orgánicas con un gran carácter hidrofóbico mientras que las interacciones  $\pi$ - $\pi$  aparecen cuando los materiales 2D interactúan con un sistema  $\pi$ . Además, en el óxido de grafeno también adquieren relevancia las interacciones iónicas y los enlaces de hidrógeno debido a la presencia de grupos oxigenados en su superficie.

#### 4.2.1. Interacciones $\pi$ - $\pi$ .

Las interacciones  $\pi$ - $\pi$  son muy importantes a la hora de funcionalizar el grafeno con moléculas aromáticas. Para que estas tengan lugar, las moléculas deben presentar sistemas conjugados y una geometría planar para favorecer la interacción entre las dos especies. Los tipos de interacción  $\pi$ - $\pi$  que se observan en las láminas de grafeno se representan en la Figura 15.<sup>156</sup>



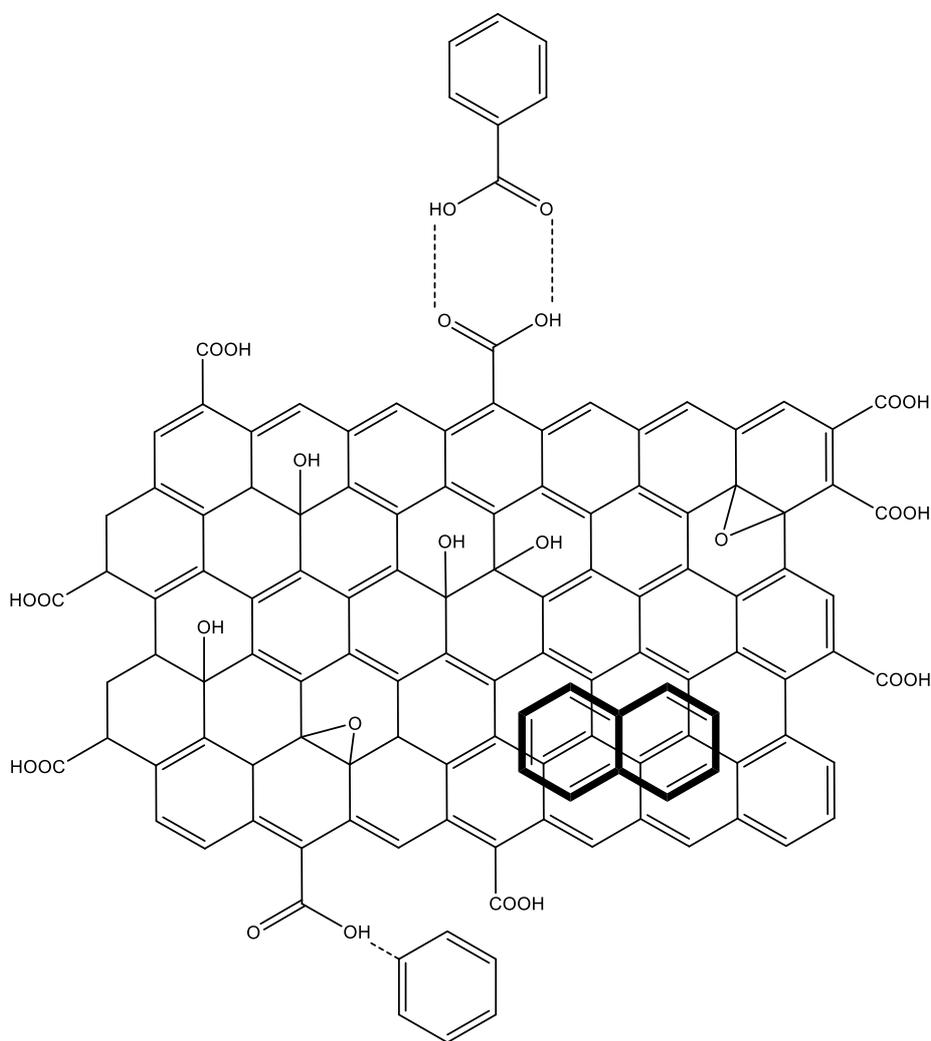
**Figura 15:** Interacciones no covalentes de tipo  $\pi$ - $\pi$  o C-H -  $\pi$  idealizadas para moléculas de benceno. Este tipo de interacciones se dan entre una lámina de grafeno y moléculas poliaromáticas.

Dado que la monocapa de grafeno tiene un sistema  $\pi$  extendido por toda su superficie puede interactuar fuertemente con moléculas aromáticas, tales como las metaloporfirinas. En cambio, una lámina de óxido de grafeno es una superficie formada por carbonos con hibridación  $sp^3$ , con pequeñas áreas aromáticas aisladas. La existencia de estos carbonos  $sp^3$ , generalmente unidos a grupos funcionales oxigenados, afecta a la planaridad de las láminas. Esta característica es la principal diferencia entre el comportamiento del grafeno y el óxido de grafeno a la hora de interactuar con una molécula aromática. También hay que tener en cuenta que el comportamiento de las láminas de grafeno no es el mismo con todas las moléculas aromáticas, ya que las interacciones  $\pi$ - $\pi$  se ven afectadas por factores relacionados con las moléculas aromáticas como su capacidad de donar y retirar densidad de carga,<sup>157,158</sup> los sustituyentes que presenten, su tamaño o su planaridad.<sup>159</sup>

Investigadores como Zhang<sup>160</sup> y Chen<sup>161</sup> han concluido que el grafeno presenta un sistema aromático y una planaridad mucho más extendidos, lo que significa que la superficie libre que se ofrece a las moléculas aromáticas es mucho mayor y, por lo tanto, las interacciones son más fuertes que con el óxido de grafeno.

#### 4.2.2. Fuerzas de Van der Waals, interacciones iónicas y enlaces de hidrógeno.

Las fuerzas de Van der Waals y los puentes de hidrógeno son un tipo de interacciones relevantes a la hora de explicar la interacción del óxido de grafeno con diferentes compuestos. Esto se explica por los grupos funcionales conteniendo oxígeno, presentes en los carbonos  $sp^3$  del óxido de grafeno. El óxido de grafeno puede establecer enlaces de hidrógeno ya que presenta grupos dadores, como hidroxilos, así como grupos aceptores como epóxidos, carbonilos y éteres. Como se muestra en la Figura 16, estos restos oxigenados se sitúan predominantemente cerca o en los bordes de las láminas de óxido de grafeno.



**Figura 16:** Representación esquemática de los tipos de interacciones no covalentes entre diferentes moléculas y óxido de grafeno como interacciones  $\pi$ - $\pi$  y puentes de hidrógeno.

Además, el óxido de grafeno presenta varios grupos iónicos, principalmente carboxilatos e hidroxilatos, que pueden participar en interacciones iónicas con las determinadas moléculas o macromoléculas cargadas.

#### 4.3. Síntesis de grafeno.

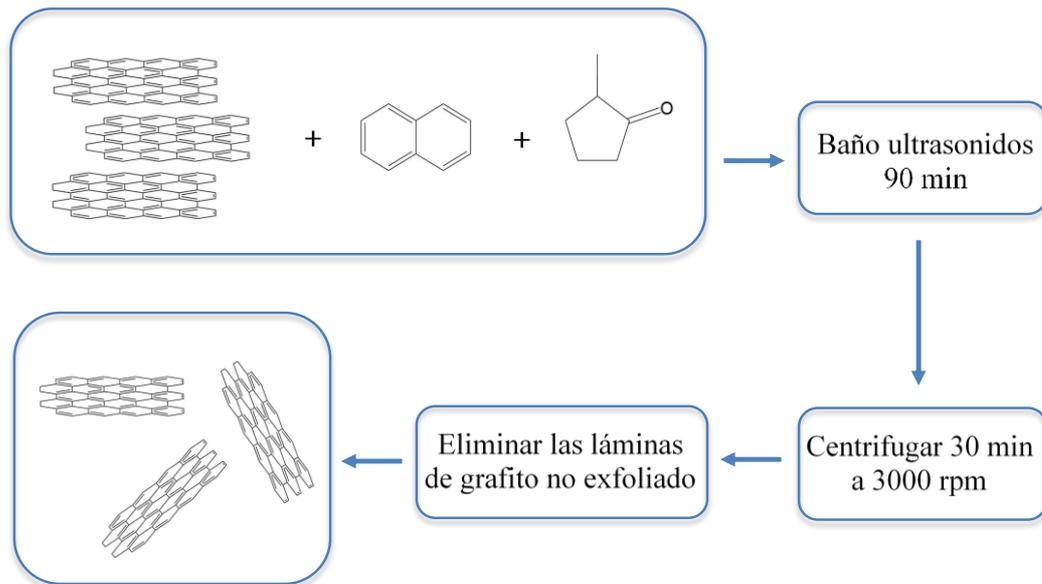
Actualmente, los métodos de síntesis de grafeno que existen se pueden clasificar en dos grupos: métodos bottom-up y métodos top-down. Los métodos bottom-up consisten en la síntesis de grafeno a partir de fuentes alternativas de carbono mientras que los top-down implican la separación de capas de grafito apiladas para producir láminas de grafeno individuales.<sup>162,163</sup>

A continuación, se van a comentar de forma general algunas rutas de síntesis del grafeno.

##### 4.3.1. Métodos top-down.

###### 4.3.1.1. Exfoliación en fase líquida (LPE).

La exfoliación en fase líquida es uno de los métodos de síntesis más utilizados para la obtención del grafeno desde que se introdujo en 2008.<sup>164</sup> Consiste en dispersar el grafito en un disolvente adecuado, exfoliarlo y purificar el grafeno obtenido.<sup>165</sup> Un ejemplo es representado en el Esquema 12, donde el grafito es disuelto en presencia de naftaleno en metilciclopentanona, que actúa como disolvente orgánico. El naftaleno se intercala entre las capas que constituyen el grafito expandiendo el espacio interplanar que existe entre ellas durante el proceso de sonicación. Gracias al naftaleno se obtienen rendimientos más altos en el proceso de exfoliación.<sup>166</sup>



**Esquema 12:** Esquema de método de LPE para la obtención de grafeno.

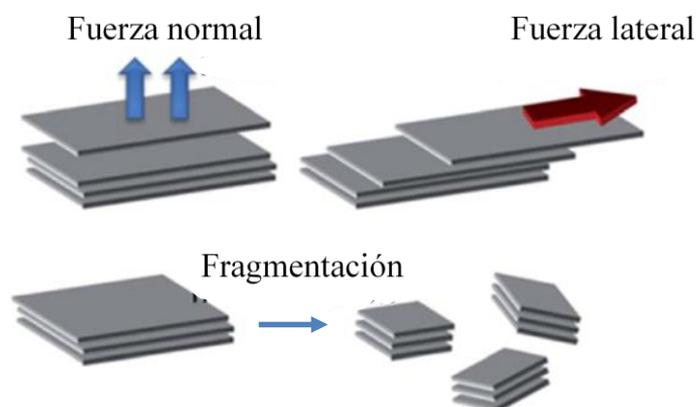
Un disolvente adecuado es aquel que permite exfoliar el grafito al romperse las fuerzas de van der Waals que unen a las diferentes capas de grafeno que lo forman. Esto depende de sus propiedades como la tensión superficial, la energía superficial, la solubilidad de Hildebrand y los parámetros de solubilidad de Hansen.<sup>167,168</sup> Los disolventes ideales son aquellos que presentan energías superficiales de  $70\text{-}80\text{ mJ}\cdot\text{m}^{-2}$  o una tensión superficial de  $40\text{-}50\text{ mJ}\cdot\text{m}^{-2}$ . Estos valores son similares a los que presenta el grafito lo que provoca una entalpia de mezcla menor y, por tanto, un proceso de exfoliación más fácil.<sup>168</sup>

Otro parámetro a tener en cuenta es la modulación de la sonicación, ya que varios estudios afirman que puede producir defectos en los bordes o planos basales del grafeno.<sup>169</sup> Esto se puede evitar si se optimizan el tiempo de sonicación, la temperatura y la intensidad. Aunque este proceso presente varias desventajas, como el bajo rendimiento obtenido, es un método versátil y produce grafeno de alta calidad.<sup>170</sup>

#### 4.3.1.2. Exfoliación mecánica.

En general, existen dos tipos de rutas mecánicas para exfoliar el grafito en láminas de grafeno, aplicando una fuerza normal o una fuerza lateral (Figura 17). Se puede ejercer una fuerza normal para superar las fuerzas de atracción de van der Waals que unen las capas mediante la escisión micromecánica con cinta adhesiva<sup>171,172</sup> o promover movimiento relativo entre dos capas de grafito al aplicar una fuerza lateral. Sin embargo,

puede suceder que las láminas se fragmenten durante la exfoliación, lo que implica obtener láminas con menor área superficial.



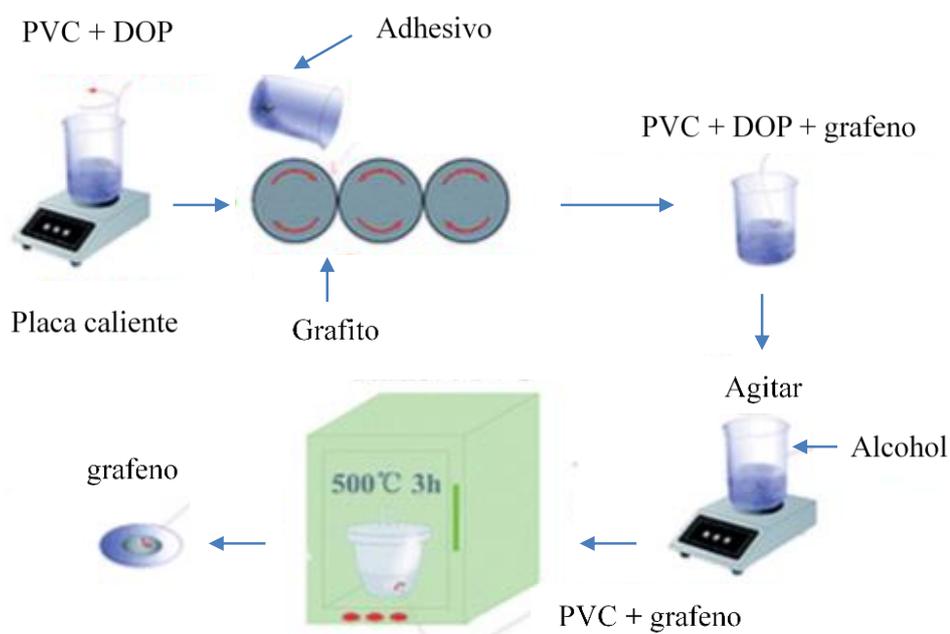
**Figura 17:** Exfoliación mecánica de grafeno basada en diferentes rutas mecánicas.

La primera lámina de grafeno se obtuvo mediante la escisión micromecánica de HOPG (grafito pirolítico altamente ordenado). Por este trabajo de síntesis, junto con el estudio de las propiedades del grafeno aislado, recibieron el premio Nobel de Física en 2010 Novoselov y Geim.<sup>171-173</sup> Este método consiste en aplicar una cinta de Scotch a la superficie HOPG y ejercer una fuerza normal que separará las láminas de grafito. Si este proceso se repite varias veces se puede conseguir grafeno de una sola capa de gran superficie y de alta calidad. Sin embargo, el método es muy laborioso, requiere mucho tiempo y solo da lugar a cantidades muy pequeñas de grafeno.

Para mejorar la eficiencia del método y ahorrar en mano de obra, Jayasena y colaboradores idearon un montaje en forma de torno para escindir muestras de HOPG y generar láminas de grafeno.<sup>174</sup> El método consiste en cortar la muestra mediante una cuña afilada de diamante de cristal único. Esta se alinea cuidadosamente con el soporte HOPG y se mantiene fija mientras se le acerca la muestra lentamente. Lo que ocurre es un comportamiento similar al de un torno y los productos que se deslizan fuera de la superficie de la cuña son los cortes de grafito escindido, es decir, láminas de grafeno.

Otra técnica micromecánica inspirada en el método de la cinta adhesiva, utiliza una máquina de molino de tres rodillos con un adhesivo de polímero,<sup>175</sup> establecida en la industria del caucho para producir grafeno de 1,13-1,41 nm.<sup>176</sup> La dispersión y la exfoliación ocurren en el adhesivo (por ejemplo, cloruro de polivinilo disuelto en ftalato de dioctilo). Por tanto, los rodillos en movimiento hacen que el grafito siga una ruta en

forma de S (Esquema 13) desde el primer rollo hasta el tercero, seguidamente este vuelve al primer rollo lo que da lugar a una exfoliación continua. El principal inconveniente de este método es el coste de los adhesivos que son necesarios y la purificación del grafeno del adhesivo. Esto se consigue calentando el producto en una mufla a 500°C durante 3h.<sup>175</sup>

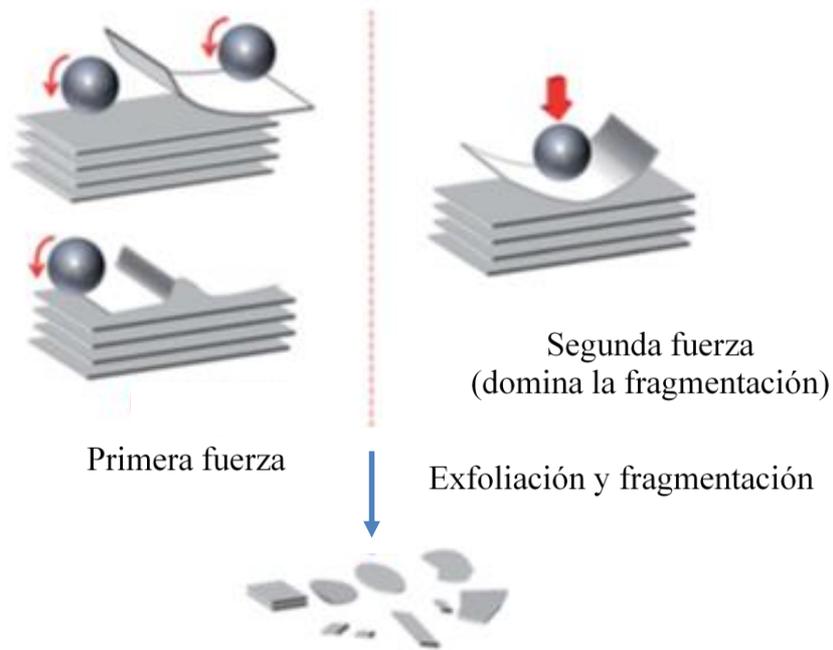


**Esquema 13:** Exfoliación de grafeno mediante molinos de tres rodillos.

La exfoliación del grafito también se puede conseguir aplicando fuerza lateral mediante molinos de bolas, técnica comúnmente utilizada en la industria de producción de polvo, o dinámica de fluidos.

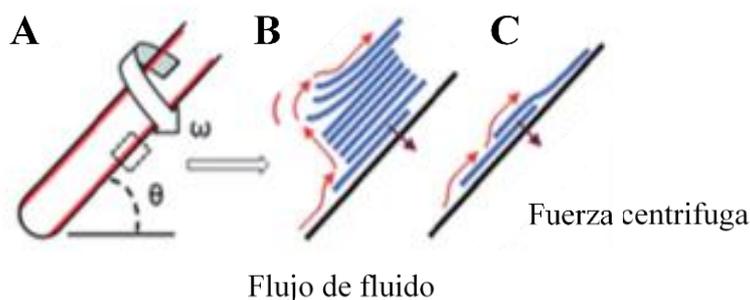
El mecanismo de molienda de bolas consiste en aplicar fuerza de forma lateral para separar las láminas que constituyen el grafito (Figura 18). Cuando se utiliza este método, aparecen dos tipos de fuerzas. La primera, comentada anteriormente, es la fuerza lateral que es la responsable de que el proceso de exfoliación se lleve a cabo. Esta permite la obtención de láminas con una gran área superficial. La segunda fuerza es la generada por las colisiones y los impactos verticales de las bolas durante la molienda. De este modo, las láminas de grafito se fragmentan e incluso pueden destruir la naturaleza cristalina de las estructuras formando fases amorfas que no interesan. Por tanto, siempre se intenta fomentar la primera fuerza y evitar la segunda para obtener grafeno de alta calidad y gran

tamaño. Esto se consigue controlando parámetros como el tipo de medio de molienda, el tiempo, la matriz, la velocidad y el tamaño inicial del precursor.<sup>176</sup>



**Figura 18:** Fuerzas presentes en la exfoliación mediante bolas de molienda.

El método de dinámica de fluidos consiste en exfoliar el grafito utilizando un disolvente orgánico<sup>177</sup> o agua.<sup>178</sup> El grafito se inserta en un tubo que gira a gran velocidad. El fluido introducido permite que las láminas empiecen a separarse de la superficie del material en algún punto proporcionando la fuerza lateral necesaria para empezar el deslizamiento. El conjunto de láminas que se van separando son llevadas a la pared del tubo debido a la fuerza centrífuga generada y en estas se acaban de separar mediante cizallamiento (Figura 19). Con esta técnica se obtiene grafeno de alta calidad.

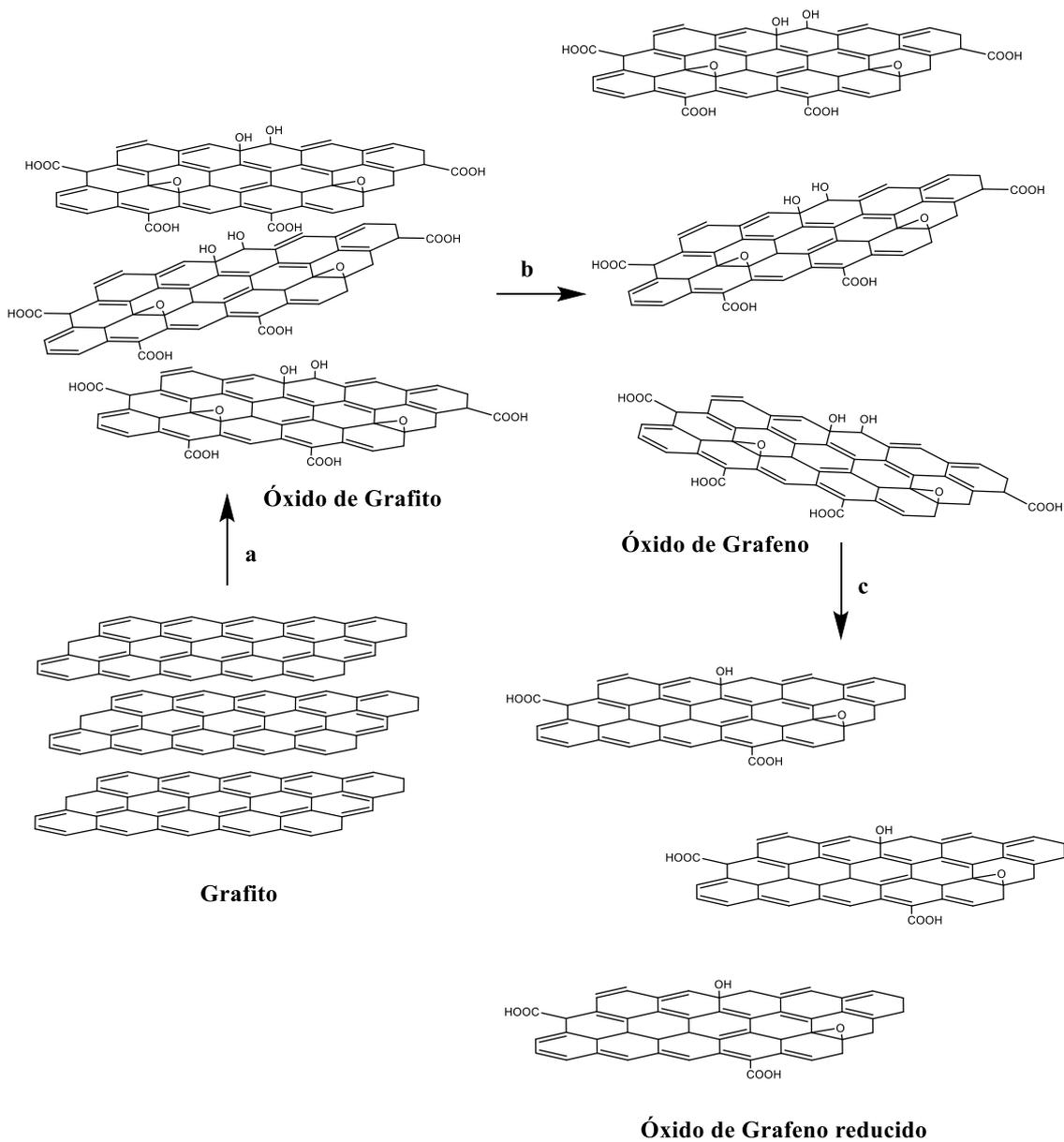


**Figura 19:** A) Esquema del dispositivo fluídico vortex. B) Proceso de exfoliación con deslizamiento y elevación parcial. C) Deslizamiento en la superficie interior del tubo.

#### 4.3.1.3. Exfoliación química.

A nivel de laboratorio hay tres métodos principales que destacan a la hora de sintetizar grafeno, el método Staudenmaier,<sup>179</sup> el método Hofmann<sup>180</sup> y el método Hummers.<sup>181</sup> Se va a explicar este último ya que es el más conocido.

El método reportado por Hummers y Offeman consta de tres pasos (Esquema 14). En primer lugar, se oxida grafito para obtener óxido de grafito utilizando una mezcla de permanganato potásico, ácido nítrico y ácido sulfúrico a baja temperatura por seguridad. Una vez terminada la reacción se diluye la mezcla con agua y se aumenta la temperatura a 100°C. Para eliminar el exceso de permanganato y el dióxido de manganeso producido se añade H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Hay que tener en cuenta, que al combinar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede tener lugar la química de Fenton que genera radicales ·OH que atacan al grafito.<sup>182,183</sup> En segundo lugar, se procede a la exfoliación para obtener las láminas de óxido de grafeno. Por último, se reducen las láminas para obtener óxido de grafeno reducido, ya que el proceso de reducción no es perfecto. Para eso se solía utilizar hidracina como agente reductor, sin embargo, se están buscando otras alternativas como NaBH<sub>4</sub> o hidroquinona debido a su toxicidad al mezclarse con agua.<sup>184</sup> El óxido de grafeno reducido es un material que presenta determinadas zonas con estructura sp<sup>2</sup> de grafeno perfecto y otras con funcionalidades oxigenadas, y nitrogenadas en el caso de realizar la reducción con hidracina, normalmente de tipo sp<sup>3</sup>. La estructura de este material, que no es homogénea, depende fuertemente de las condiciones que se utilicen en esta metodología.



**Esquema 14:** Método de exfoliación química basado en la oxidación de grafito de Hummers. Condiciones: a) (i)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ . b) Sonicar. c) Reducción química.

Algunas desventajas que presenta este método es que no se obtiene grafeno puro y además, se generan gases tóxicos como  $\text{NO}_x$  que son perjudiciales para el medio ambiente.

#### 4.3.2. Métodos bottom-up.

##### 4.3.2.1. Crecimiento epitaxial.

Este método consiste en la obtención de láminas de grafeno de gran área superficial a partir de carburo de silicio,  $\text{SiC}$ , por descomposición térmica de este compuesto. Este

grafeno es conocido como grafeno epitaxial (EG). En concreto, se lleva a cabo la descomposición térmica a temperaturas entre 1200-1600°C de un sustrato hexagonal como el carburo de silicio (SiC) a vacío o en condiciones inertes.<sup>185</sup> Al someter el material a altas temperaturas, el silicio sublima (punto de fusión del silicio = 1100°C) dejando un exceso de átomos de carbono  $sp^2$  que induce al crecimiento epitaxial de grafeno.<sup>186,187</sup> El principal inconveniente que presenta es que el grafeno sintetizado no es homogéneo<sup>187</sup> y, por tanto, es de menor calidad que el obtenido mediante la exfoliación mecánica.<sup>188</sup> Además, es difícil escalarlo a nivel industrial debido al alto costo de los sistemas de vacío y las altas temperaturas que son necesarias. Este método sigue investigándose actualmente.

#### 4.3.2.2. Síntesis CVD.

Este método de síntesis consiste en la descomposición de hidrocarburos gaseosos, como metano ( $CH_4$ ), acetileno ( $C_2H_2$ ), etileno ( $C_2H_4$ ) y hexano ( $C_6H_{14}$ ), y otros materiales de la biomasa como fuentes de carbono para obtener láminas de grafeno utilizando catalizadores metálicos (como cobre o níquel) a temperaturas elevadas (650-1000°C).<sup>189,190</sup>

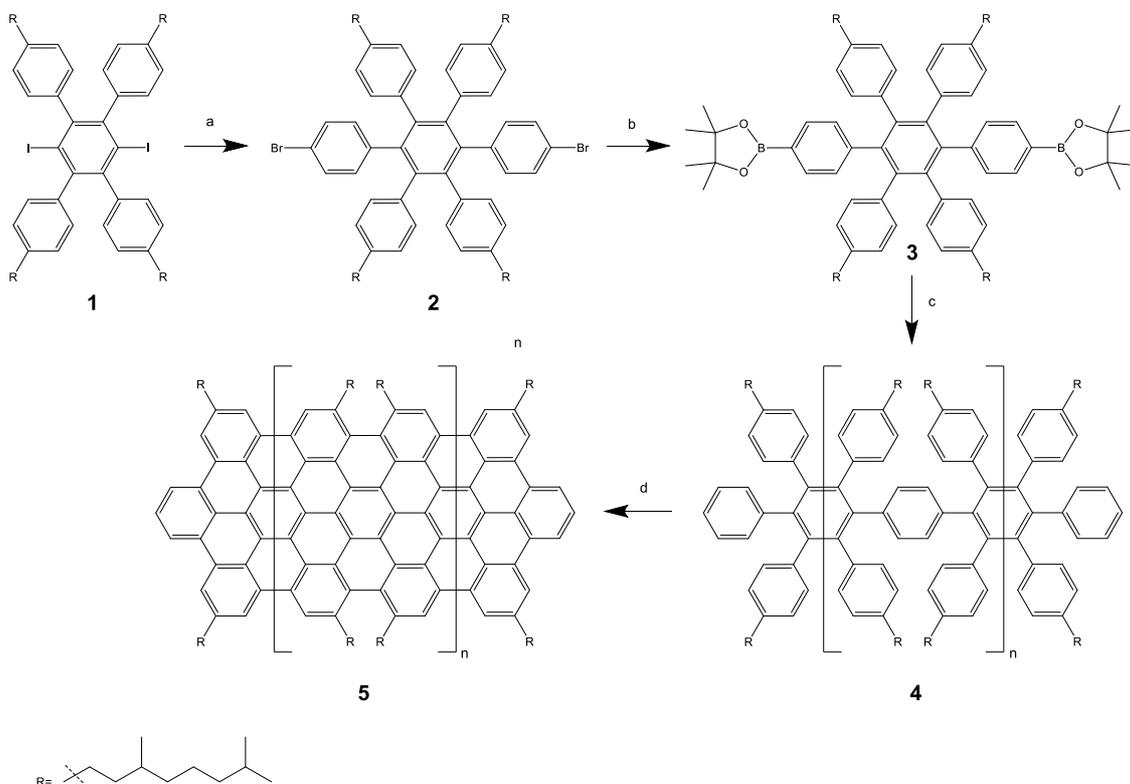
Los gases entran en contacto con la superficie caliente del catalizador metálico y se disocian en átomos de carbono e hidrógeno libres. Los átomos de carbono difunden a través de la superficie y, posteriormente, forman la lámina de grafeno en dicha superficie metálica al alcanzar el límite de solubilidad de carbono.<sup>191,192</sup>

Actualmente, este método de síntesis de grafeno no se utiliza a nivel industrial ya que se deberían mejorar aspectos como los costos de producción y el rendimiento.

#### 4.3.2.3. Síntesis química a partir de moléculas aromáticas.

Este método consiste en la síntesis orgánica de láminas de grafeno utilizando como materiales de partida hidrocarburos policíclicos aromáticos. Estos a menudo se describen como segmentos de grafeno 2D, ya que son moléculas cuyos carbonos presentan hibridación  $sp^2$ .<sup>193</sup> Una ventaja que presenta esta metodología es que estas moléculas pueden modificarse fácilmente con cadenas alifáticas para adaptar la solubilidad del producto.<sup>194</sup> El paso más importante a tener en cuenta en este proceso es la selección de precursores adecuados para obtener láminas de grafeno de alta calidad con un alto

rendimiento a través de una ruta sencilla. Un ejemplo se muestra en el Esquema 15 donde se obtiene grafeno 2D de longitudes de hasta 12 nm.<sup>195</sup>



**Esquema 15:** Síntesis de grafeno. Condiciones de reacción: a) Ácido 4-bromofenilbórico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, catalizador de Starks (sal de amonio cuaternaria que se utiliza como catalizador de transferencia de fase), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 80°C, 24h, 93%. b) (i) *n*-BuLi, THF, -78°C, 1h; (ii) 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil[1,2,3]dioxoborolano, rt, 2h, 82%. c) compuesto 1, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, catalizador de Starks, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno/agua, reflujo, 72h, 75%. d) FeCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 25°C, 48h, 65%.

Sin embargo, la calidad del grafeno producido se puede ver afectado por el rango de tamaño limitado de los hidrocarburos policíclicos aromáticos utilizados. Esto se debe a que al aumentar el peso molecular de los hidrocarburos generalmente disminuye la solubilidad del grafeno, favoreciéndose la aparición de reacciones secundarias.<sup>165,196</sup>

Estos inconvenientes fueron resueltos por Yan y colaboradores<sup>197</sup> al sintetizar un derivado del grafeno que mostraba una dispersabilidad estable a pesar de su gran tamaño. La estabilización de las láminas de grafeno sintetizadas se logra al incorporar covalentemente múltiples grupos 2',4',6'-trialquilfenilo en los restos de sus bordes. La saturación en los bordes de los núcleos de grafeno hace girar a los grupos sustituidos fenilo situándolos fuera del plano del núcleo, por lo que las cadenas alquílicas cierran la red en tres dimensiones. Esto da como resultado una interacción cara a cara reducida entre

los grafenos, lo que aumenta efectivamente su solubilidad ya que desfavorece el apilamiento.

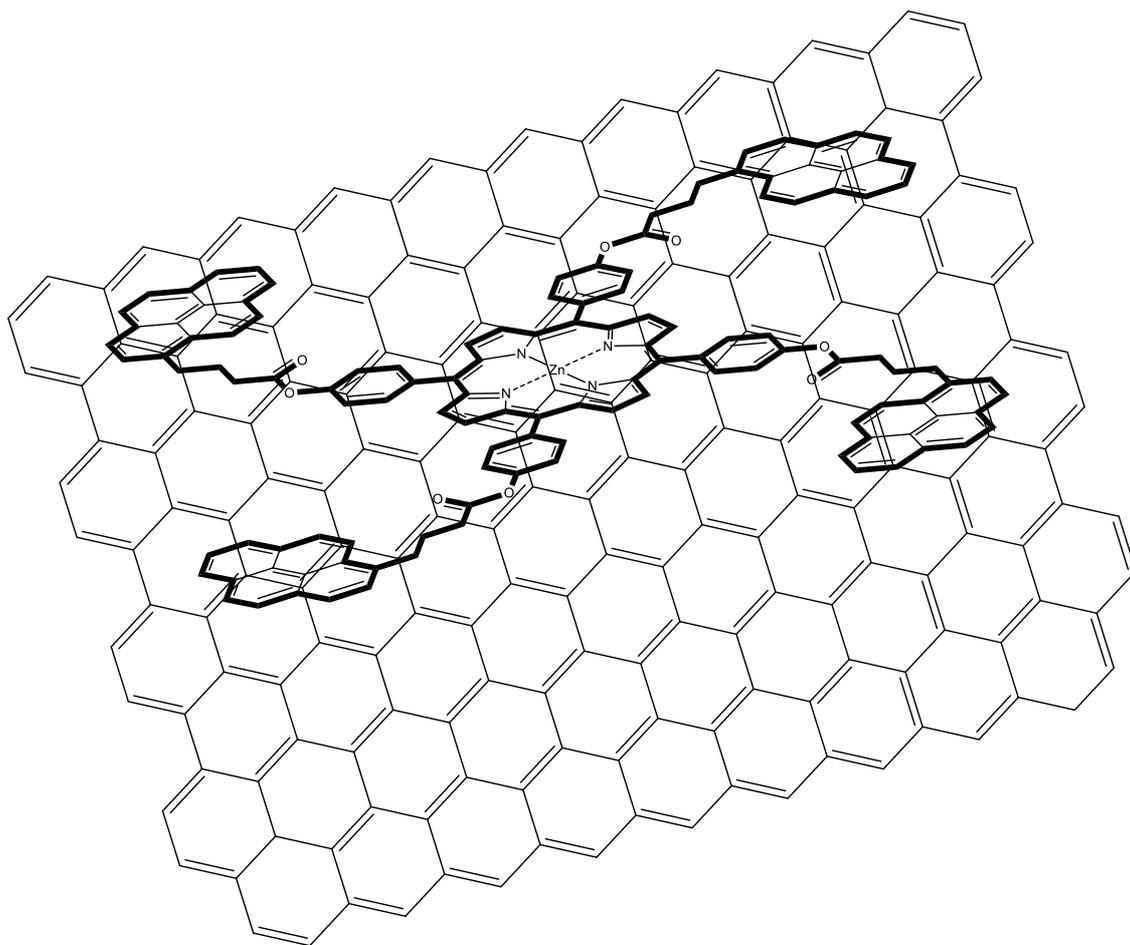
Este método de síntesis parece un buen proceso para la formación de láminas de grafeno, aunque hoy en día no se aplica a nivel industrial debido al difícil control de las reacciones secundarias.

#### 4.4. Catalizadores basados en metaloporfirinas soportadas en grafeno.

Teniendo en cuenta los requisitos de planaridad y aromaticidad que deben de presentar los compuestos orgánicos y organometálicos para interactuar no covalentemente con materiales de grafeno, óxido de grafeno u óxido de grafeno reducido, las metaloporfirinas han destacado por ser compuestos ideales para su soporte en este tipo de materiales 2D. Además, tal y como se ha expuesto en apartados anteriores estos complejos tienen grandes aplicaciones como catalizadores. Por lo tanto, la obtención de materiales grafénicos funcionalizados no covalentemente con metaloporfirinas ha despertado gran interés desde los puntos de vista de la ciencia de materiales y la catálisis.

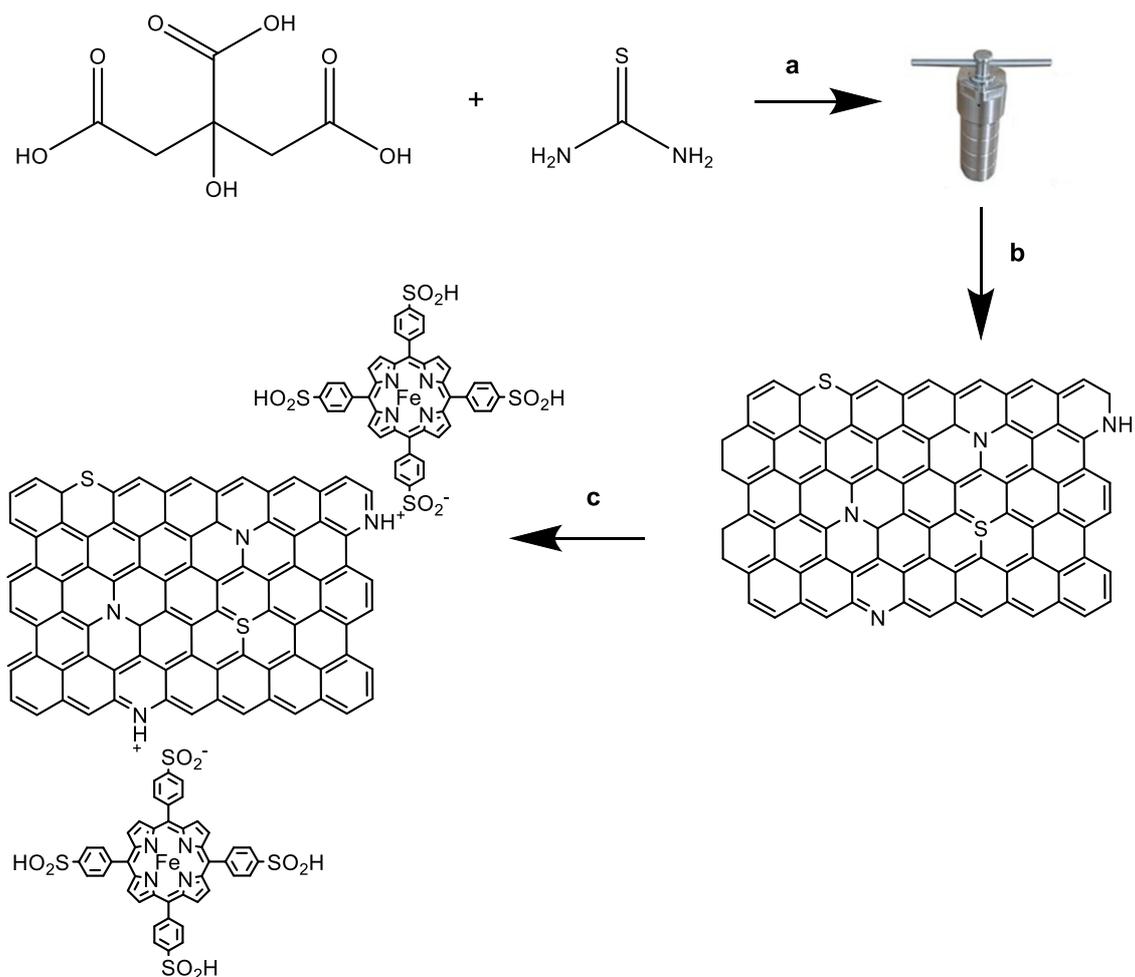
Un ejemplo muy interesante fue reportado por Xue<sup>198</sup> y colaboradores en 2016. Con el objetivo de imitar la función catalítica de la hemina natural, sintetizaron un conjugado de hemina-grafeno a través de interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . Se comprobó que podía ser un catalizador efectivo en la reacción de oxidación del pirogalol ya que presentó una actividad catalítica excepcionalmente alta y una afinidad de unión al sustrato cercana a la de las enzimas naturales. Además, también soportaron sobre grafeno otro derivado de hierro-porfirina, tetrametilperidilporfirina de hierro (FeTMPyP), que presentó una actividad casi enzimática.

Otra aplicación muy interesante fue reportada por Bikram<sup>199</sup> y colaboradores, en 2012 al conseguir soportar moléculas de porfirina de zinc sobre grafeno de forma no covalente que involucra interacciones  $\pi$ - $\pi$  (Figura 20). Este híbrido de grafeno fue sintetizado con el fin de utilizarse para construir dispositivos de recolección de energía lumínica gracias al sistema donador-aceptor que se forma. Para lograr su objetivo, el macrociclo de metaloporfirina se funcionalizó uniéndose directamente las cuatro unidades de pireno, facilitando así las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y la exfoliación de las hojas de grafeno.



**Figura 20:** Híbrido grafeno/metaloporfirina.

En 2016, Mahyari y colaboradores han sintetizado un fotocatalizador heterogéneo activo, reutilizable y novedoso en la reacción de oxidación aeróbica de varios alcoholes a sus aldehídos correspondientes.<sup>200</sup> La metaloporfirina obtenida fue FeTSPP (tetra(4-sulfonatofenil)porfirina de hierro (III)) la cual se soportó sobre grafeno dopado con nitrógeno y azufre. Los resultados que reportan muestran una gran actividad catalítica del catalizador en la oxidación aeróbica de un alcohol bajo luz visible (Esquema 16).



**Esquema 16:** Esquema del proceso de síntesis de FeTSPP@S,N. Condiciones: a) Agua. b) (i) 160°C, 4h; (ii) Centrifugar 10 min a 5000 rpm. c) FeTSPP.

Las ventajas que presenta este proceso son la baja cantidad de catalizador necesaria para llevar a cabo la reacción, el uso de luz visible y blanca, altos valores en los rendimientos y selectividades en agua (disolvente respetuoso con el medio ambiente) y que se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Además, en 2018, el mismo grupo de investigación sintetizaron varias metaloporfirinas de cobalto que fueron soportadas en grafeno dopado con fósforo que también dieron buenos resultados.<sup>201</sup>

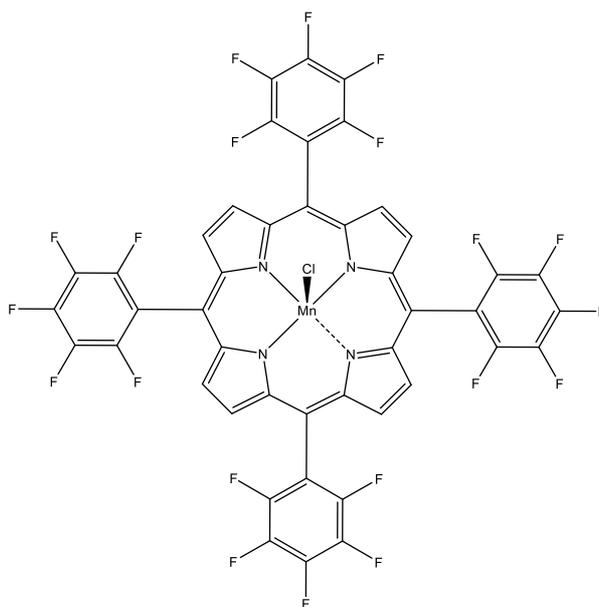
## 5. Objetivos experimentales planeados.

El objetivo principal de mi trabajo de fin de máster consistía en la obtención de un material gráfenico funcionalizado, mediante interacciones no covalentes, con una metaloporfirina de manganeso. De esta manera se pretendía obtener un nuevo material en

el que los posibles centros activos de manganeso sobre el material de tipo grafeno se encontraran bien definidos para estudiar su aplicación como catalizador heterogéneo en reacciones oxidativas. Para ello el trabajo a desarrollar consistía en:

- Síntesis y caracterización del ligando y complejo de metaloporfirina de manganeso: Se pretendía utilizar las técnicas habituales en química orgánica y química organometálica para la síntesis de estos compuestos. La caracterización se pretendía llevar a cabo utilizando técnicas como el RMN, análisis elemental, espectroscopía IR o masas de alta resolución.
- Síntesis de óxido de grafeno reducido: Se iba a llevar a cabo la síntesis de este material mediante el método de Hummers modificado, explicado en apartados anteriores.
- Soporte de la metaloporfirina sintetizada en el óxido de grafeno reducido y caracterización del material: El proceso de soporte se iba a llevar a cabo por técnicas habituales de impregnación. El material obtenido se pretendía caracterizar mediante técnicas como análisis elemental, ICP, RMN de sólidos, espectroscopía Raman, espectroscopía UV-Visible, XPS, difracción de rayos X, microscopía electrónica y EDX.
- Estudio catalítico del complejo organometálico y el material obtenido: Se pretendía comparar la actividad catalítica del complejo en disolución con la del material grafénico con el complejo soportado en reacciones oxidativas.

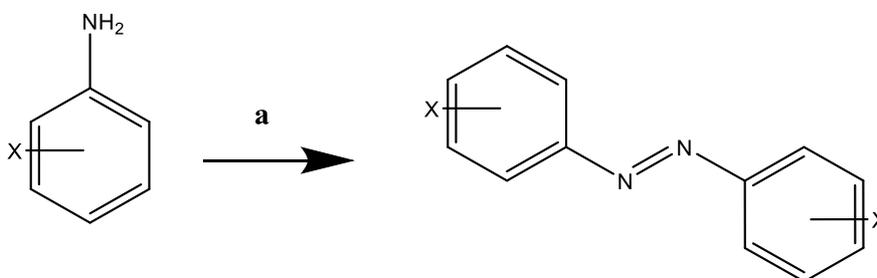
En concreto se pretendía sintetizar la metaloporfirina de manganeso  $[\text{Mn}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}]$  (Figura 21). Este complejo presenta una geometría de pirámide de base cuadrada, adecuada para su soporte en el material 2D. Este objetivo se logró antes de que se declarara el estado de alarma y la síntesis se detalla en el siguiente apartado de parte experimental.



**Figura 21:** Complejo [Mn(F<sub>20</sub>TPP)Cl].

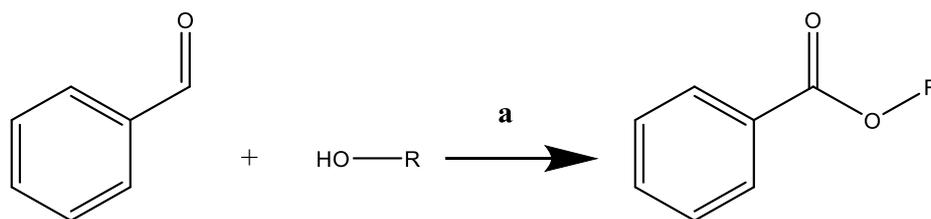
Además, las reacciones en las que se pensaba explorar la actividad catalítica del complejo de metaloporfirina y el material son las siguientes:

- Acoplamiento oxidativo aeróbico de anilinas para dar lugar a compuestos azoaromáticos (Esquema 17).<sup>202</sup>



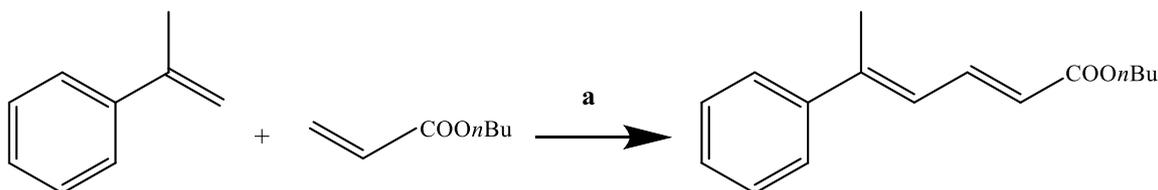
**Esquema 17:** Ruta catalítica para sintetizar azo compuestos aromáticos. Condiciones: a) Balón de aire, catalizador.

- Esterificación oxidativa directa de alcoholes (Esquema 18).<sup>203</sup>



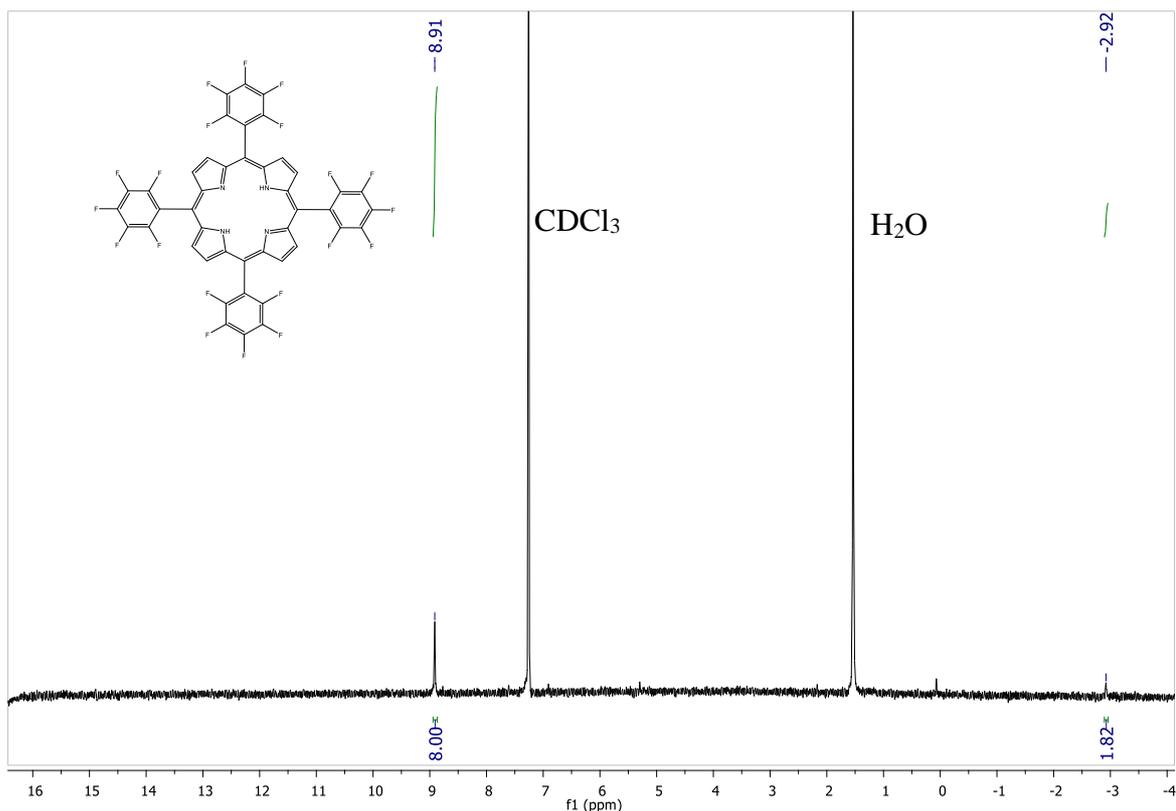
**Esquema 18:** Esterificación directa de benzaldehído y un alcohol. Condiciones: a) 1,8-Diazabicycloundec-7-eno (DBU), catalizador, THF, aire, 45°C.

- Síntesis de dienos conjugados mediante un acoplamiento oxidativo aeróbico biomimético de dos enlaces C<sub>vinil</sub>-H (Esquema 19).<sup>204</sup>



**Esquema 19;** Acoplamiento oxidativo aeróbico biomimético entre  $\alpha$ -metilestireno y acrilato de n-butilo. Condiciones: a) Mediadores catalíticos de transferencia de electrones, catalizador, balón de O<sub>2</sub>.

Antes de que se declarara el estado de alarma se pudo dar el primer paso en este trabajo llevándose a cabo la síntesis del ligando de [(5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina)] (F<sub>20</sub>TPPH<sub>2</sub>) y de su correspondiente complejo de manganeso [Mn(F<sub>20</sub>TPP)Cl] mediante los procedimientos descritos en el siguiente apartado. Dada la situación, solo se pudo llevar a cabo la caracterización mediante RMN <sup>1</sup>H del ligando cuyo espectro se muestra a continuación en la Figura 22. Es de destacar que este compuesto consta solamente de dos señales: un singlete en la zona aromática correspondiente a los hidrógenos  $\beta$  de los pirroles y pirroleninas de la porfirina, todos equivalentes, y un singlete a desplazamientos negativos que corresponde a los dos NH de los pirroles. Este desplazamiento negativo se explica por el efecto de corriente de anillo explicado previamente en el apartado 3.2.



**Figura 22:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligando (F<sub>20</sub>TPP).

## 6. Parte experimental.

### 6.1. Síntesis del ligando [(5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)-porfirina)]

#### (F<sub>20</sub>TPPH<sub>2</sub>).

La síntesis se basó en el procedimiento descrito previamente.<sup>205</sup> Se disolvieron 1,3 g de pirrol (19,9 mmol, 1 equiv.) y 3,9 g de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehído (19,9 mmol, 1equiv) en 37 mL de ácido propiónico y la mezcla se mantuvo a reflujo a 140°C durante 3h, observándose una disolución roja-negra oscura que se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se neutralizó la disolución obtenida con una disolución acuosa saturada de 50 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que dejó de desprenderse CO<sub>2</sub>. Se observó la precipitación de un sólido negro que se filtró a vacío. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna (95:5, hexano: cloroformo), obteniéndose 271,2 mg de ligando que se identificaron mediante RMN de <sup>1</sup>H. El rendimiento fue del 5,6%.

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):** 8.91 (s, 8H), -2.92 (s, 2H).

## 6.2. Síntesis del complejo [Mn(F<sub>20</sub>TPP)Cl].

La síntesis se basó en el procedimiento descrito previamente.<sup>205</sup> Se añadieron en un matraz de fondo redondo 271,2 mg del ligando F<sub>20</sub>TPPH<sub>2</sub> (0,28 mmol, 4 equiv), 703,2 mg de acetato de manganeso tetrahidratado (II) (2,87 mmol, 1 equiv) y 100,9 mg de NaCl (1,78 mmol). Se disolvieron en 12 mL de ácido acético y 12 mL de cloroformo. La mezcla se mantuvo a reflujo a 120°C durante 6h, observándose una disolución roja. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a vacío para quitar las impurezas insolubles. La mezcla se lavó con 60 mL de agua y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en el rotavapor. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (3:1, hexano : acetato de etilo), obteniéndose 43,7 mg de complejo. El rendimiento es del 14,8%. Debido a la situación de estado de alarma no se pudo realizar la caracterización de este complejo.

## 7. Conclusiones.

Las metaloporfirinas son fundamentales en la naturaleza ya que forman parte de la estructura de un gran número de enzimas, como grupos prostéticos, y de pigmentos naturales. Debido a esto, están implicadas en procesos de gran relevancia biológica como son el transporte de oxígeno o la fotosíntesis.

Por estos motivos, se ha intentado durante los últimos años imitar su capacidad catalítica e intentar aplicarla a distintos ámbitos como son la catálisis biomimética, los sensores e incluso al ámbito de la terapia fotodinámica como posibles agentes activos para el tratamiento contra el cáncer.

Centrándonos en el campo de la catálisis, se ha podido comprobar como las metaloporfirinas actúan como buenos catalizadores en distintas reacciones de oxidación como pueden ser la oxidación de alcoholes, la epoxidación de olefinas o la oxidación de sulfuros a sulfóxidos.

En el presente trabajo, se ha propuesto la idea de soportar estos complejos mediante enlaces no covalentes sobre materiales 2D, en concreto en grafeno, para obtener así materiales que puedan actuar como catalizadores heterogéneos. De esta manera se podría utilizar el potencial catalítico de las metaloporfirinas de una forma más respetuosa con el

medio ambiente ya que, como se ha comentado, los catalizadores heterogéneos facilitan la separación del catalizador y el producto, permitiendo la reutilización del material catalítico y por lo tanto en global permiten disminuir la cantidad de catalizador necesaria. A través de la explicación de los fundamentos químicos que justificarían este proceso de soporte de las metaloporfirinas sobre materiales de tipo grafeno y de diversos ejemplos se ha comprobado que esta es una hipótesis factible. Por supuesto, los escasos ejemplos de materiales metaloporfirina/grafeno útiles en catálisis hoy en día muestran que todavía es un campo en el que es necesaria mucha investigación.

Por último, es importante destacar el gran camino que queda de investigación para intentar, por ejemplo, desarrollar nuevos métodos de síntesis de metaloporfirinas con valores más altos de rendimiento y selectividad o buscar nuevas funciones para estos catalizadores tanto en disolución como soportados tan prometedores.

#### 8. Bibliografía.

1. Anastas, P. T., y Warner, J. C. (1998): "Green Chemistry: Theory and Practice". *Oxford Univ. Press*. New York.
2. Anastas, P. y Eghbali, N. (2010): "Green Chemistry: Principles and Practice". *Chem. Soc. Rev.*, 39(1), pp. 301-312.
3. Steinmark, I. E. (2017): "Elizabeth Fulhame: the scientist the world forgot". *RSC Education*.
4. Laidler, K. J. y Cornish-Bowden, A. (1997): "Elizabeth Fulhame and the discovery of catalysis: 100 years before Buchner". *New Beer in an Old Bottle: Eduard Buschnerand the Growth of Biochemical Knowledge*, pp. 123-126.
5. Cornish-Bowden, A. (1998): "Two centuries of catalysis". *J. Biosci.*, 23(2), pp. 87-92.
6. Robertson, A. J. B. (1975): "The early history of catalysis." *Platinum Metals Rev.*, 19(2), pp. 64-69.
7. Wisniak, J. (2010): "The history of catalysis. From the beginning to nobel prizes." *Educ. quim.*, 21(1), pp. 60-69.
8. Piet W. N. M. van Leeuwen (2006): "Homogeneous catalysis: understanding the art". *Springer Science & Business Media*.

9. G. K. Boreskov. (2003): "Heterogeneous catalysis". *Nova Publishers*.
10. Schlögl, R. (2015): "Heterogeneous catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54(11), pp. 3465-3520.
11. Ahern, K., Mathews, C. y Van-Holden, K. (2002): "Bioquímica". *Pearson*, 3<sup>rd</sup> Ed.
12. Arnold, F. H. (2019): "Innovation by evolution: bringing new chemistry to life (nobel lecture)". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58(41), pp. 2-9.
13. Kadish, K. M., Smith, K. M. y Guilard, R. (2000-2003): "The Porphyrin Handbook", *Academic Press*. San Diego.
14. Kadish, K. M., Smith, K. M. y Guilard, R. (2010): "Handbook of Porphyrin Science", *World Scientific*.
15. Rastogi, S. y Dwivedi, U.N. (2007): "Biomolecules (introduction, structure and functions). Porphyrin". *CSIR Publication*, India.
16. Nam, W. (2003): "Cytochrome P450"., In: McCleverty, J. A. y Meyer, T. J. (Eds) "Comprehensive coordination chemistry II. *Elsevier*. Amsterdam. 8, pp. 281-307
17. Pine, S. H., Hendrickson, J. B., Cram, D. J. y Hammond, G. S. (1980): "Organic chemistry". *McGraw-Hill*, 4<sup>a</sup> Ed.
18. Dolphin, D. (1978): "The porphyrins V<sub>1</sub>, estructure and synthesis, part A". *Academic Press*, New York.
19. Pereira, M. M., Dias, L. D. y Calvete, M. J. F. (2018): "Metalloporphyrins: Bioinspired oxidation catalysts". *ACS Catal.*, 8(11), pp. 10784-10808.
20. Baglia, R. A., Zaragoza, J. P. T. y Goldberg, D. P. (2017): "Biomimetic reactivity of oxygen-derived manganese and iron porphyrinoid complexes". *Chem. Rev.*, 117(21), pp. 13320-13352.
21. Lu, H. y Zhang, X. P. (2011): "Catalytic C-H functionalization by metalloporphyrins: recent developments and future directions". *Chem. Soc. Rev.*, 40(4), pp. 1899-1909.

22. Suslick, K. S., Rakow, N. A. Kosal, M. E. y Chou, J.-H. (2000): "The materials chemistry of porphyrins and metalloporphyrins". *J. Porph. Phthaloc.*, 4, pp. 407-413.
23. Chou, J.-H., Kosal, M. E., Nalwa, H. S., Rakow, N. A. y Suslick, K. S. (2000): "Applications of porphyrins and metalloporphyrins to materials chemistry". *Porphyr. Handb.*, 6(41), pp. 43-131.
24. Kadish, K. M., Smith, K. M. y Guilard, R. (1999): "Phthalocyanines: properties and materials", capítulo 17 en "The porphyrin handbook". *Academic Press*. San Diego.
25. De Faveri, G., Ilyashenko, G. y Watkinson, M. (2011): "Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidant hydrogen peroxide and its derivatives." *Chem. Soc. Rev.*, 40, pp. 1722–1760.
26. Nakagaki, S., Ferreira, G., Ucoski, G. y Dias de Freitas Castro, K. (2013): "Chemical reactions catalysed by metalloporphyrin-based metal-organic frameworks." *Molecules*, 18, pp. 7279–7308.
27. Gopalaiah, K. (2013): "Chiral iron catalysts for asymmetric synthesis." *Chem. Rev.* 113(5), pp. 3248–3296.
28. Lenoir, D. (2006) "Selective oxidation of organic compounds-sustainable catalytic reactions with oxygen and without transition metals?" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 45(20), pp. 3206–3210.
29. Brothers, P. J. (2008): "Boron complexes of porphyrins and related polypyrrole ligand: unexpected chemistry both boron and the porphyrin". *Chem. Commun.* 18, pp. 2090-2102.
30. Okada, S. y Segawa, H.J. (2003): "Substituent-control exciton in J-aggregates of protonated water-insoluble porphyrins". *J. Am. Chem. Soc.*, 125(9), pp. 2792-2796.
31. Merritt, J. E. y Loening, K. L. (1979): "Nomenclature of tetrapyrroles". *Pure Appl. Chem.*, 51, pp. 2251-2304.
32. Kadish, K. M, Smith, K. M. y Guilard, R. (1999): "Applications of phthalocyanines", capítulo 19 en "The porphyrin Handbook". *Elsevier*. San Diego.

33. Vicente, M. da G. H. y Smith, K. M. (2014): "Syntheses and functionalizations of porphyrin macrocycles". *Curr. Org. Synth.*, 11 (1), pp. 3–28.
34. Torres, H. N., Carminatti, H., Cardini, C. E. y Andreo, C. S. (1983): "Bioquímica general". *El Ateneo*, Buenos Aires.
35. Ivanov, A. S. y Boldyrev, A. I. (2014): "Deciphering aromaticity in porphyrinoids via adaptive natural density partitioning". *Org. Biomol. Chem.*, 12(32), pp. 6145-6150.
36. Lash, T. D. (2011): "Origin of aromatic character in porphyrinoid systems". *J. Porph. Phthaloc.*, 15 (11n12), pp. 1093–1115.
37. Bryden, F. y Boyle, R. W. (2016): "Metalloporphyrins for medical imaging applications". *Adv. Inorg. Chem.*, 68, pp. 141-221.
38. Krygowski, T. M. y Cyranski, M. K. (2009): "Aromaticity in heterocyclic compounds". *Springer*. Berlin.
39. Fischer, H. (1941): "A publication of reliable methods for the preparation of organic compounds". *Org. Synth.*, 21, pp. 53-55.
40. Labbe, R. F. y Nishida, G. (1957): "A new method of hemin isolation". *Biochim. Biophys. Acta*, 26(2), pp. 437.
41. K. M. Smith (2000): "Syntheses and chemistry of porphyrins". ". *J. Porph. Phthaloc.*, 4, pp. 319-324.
42. Rothmund, P. (1936): "Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes". *J. Am. Chem. Soc.*, 57(10), pp. 2010-2011.
43. Adler, A. D., Longo, F. R. y Shergalis, W. (1964): "Mechanistic investigations of porphyrin syntheses. I. Preliminary studies on *ms*-tetraphenylporphin". *J. Am. Chem. Soc.*, 86(15), pp. 3145-3149.
44. Lindsey, J. S., Schreiman, I. C., Hsu, H. C., Kearney, P. C., y Marguerettaz, A. M. (1987). "Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions". *J. Org. Chem.*, 52(5), pp. 827–836.
45. Evstigneeva, R. P. (1981): "Advances and perspectives of porphyrin synthesis". *Pure & Appl. Chem.*, 53, pp. 1129-1140.

46. Smith, K. M. (2016): "Development of porphyrin syntheses". *New J. Chem.*, 40, pp. 5644-5649.
47. Fischer, H. (1930): "On haemin and the relationships between haemin and chlorophyll". *Nobel Lecture*.
48. Arsenault, G. P., Bullock, E. y MacDonald, S. F. (1960): "Pyrromethanes and porphyrins therefrom". *J. Am. Chem. Soc.*, 82(16), pp. 4384-4389.
49. Woodward, R. B., Ayer, W. A., Beaton, J. M., Bickelhaupt, F., Bonnett, R., Buchschacher, P., Closs, G. L., Dutler, H., Hannah, J., Hauck, F. P., Itô, S., Langemann, A., Le Goff, E., Leimgruber, W., Lwowski, W., Sauer, J., Valenta, Z. y Volz, H. (1960): "The total synthesis of chlorophyll". *J. Am. Chem. Soc.*, 82(14), pp. 3800-3802.
50. Ogoshi, H., Sugimoto, H., Nishiguchi, T., Watanabe, T., Matsuda, Y. y Yoshida, Z. (1978): "Syntheses of 5-aryl- and 5,15-diaryl-2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphines". *Chem. Lett.*, 7(1), pp. 29-32.
51. Manka, J. S. y Lawrence, D. S. "High yield synthesis of 5,15-diarylporphyrins". *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30(50), pp. 6989-6992.
52. Saltsman, I., Goldberg, I., Balazs, Y. y Gross, Z. (2007): "Porphine and pyrrole-substituted porphyrin from cyclocondensation of tripyrrane with monosubstituted pyrroles". *Tetrahedron Lett.*, 48(2), pp. 239-244.
53. Johnson, A.W. y Kay, I.T. (1961): "The formation of porphyrins by the cyclisation of Bilenes". *J. Chem. Soc.*, pp. 2418-2423.
54. Grigg, R., Johnson, A. W., Kenyon, R., Math, V. B. y Richardson, K. J. (1969): "The cyclisation of 1-bromo-19-methyl- and 1,19-dimethyl-1,19-dideoxybiladiene-ac dihydrobromides". *J. Chem. Soc. C*, 2, pp. 176-182.
55. Swanson, K. L. Snow, K. M., Jeyakumar, D. y Smith, K. M. (1991): "Tetrapyrrole products from electrochemical cyclization of 1',8'-disubstituted-a,c-biladiene salts". *Tetrahedron*, 47(4-5), pp. 685-696.
56. Jeyakumar, D. Show, K. M. y Smith, K. M. (1988): "Electrosynthesis of porphyrins from a,c-biladienes". *J. Am. Chem. Soc.*, 110, pp. 8562-8564.
57. Liddell, P. A. Olmstead, M. M. y Smith, K. M. (1990): "Porphyrin synthesis

- from a,c-biladienes. Evidence for a common mechanistic pathway in the electrochemical and chemical routes: formation of novel macrocycles possessing the homoporphyrin carbon skeleton". *J. Am. Chem. Soc.*, 112, pp. 2038-2040.
58. Lin, J. J., Holmes, R. T. y Smith, K. M. (1998): "Oxidative cyclization of a,c-biladienes: the role of the metal ion". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2(4-5), pp. 363-368.
59. Hoard, J. L. (1971): "Stereochemistry of hemes and other metalloporphyrins". *Science*, 174, pp. 1295-1302.
60. Fleischer, E. B. (1970): "Structure of porphyrins and metalloporphyrins". *Acc. Chem. Res*, 3(3), pp. 105-112.
61. Boucher, L. J. "Coordination Chemistry of Porphyrins", capítulo 8 en: Melson, G. A. (1979): "Coordination chemistry of macrocyclic compounds". *Plenum Press*. New York.
62. Smith, K. M. (1975): "Porphyrins and metalloporphyrins". *Elsevier*. Amsterdam.
63. Fuhrhop, J. H. (1974): "The oxidation states and reversible redox reactions of metalloporphyrins". In: Large molecules. Structure and Bonding. *Springer*, 18, pp. 1-67.
64. Jain, N. Kumar, A. y Chauhan, S. M. S. (2005): "Synthesis of transition metal porphyrins from free-base 5,10,15,20-tetraarylporphyrins under microwave irradiation in ionic liquids". *Synth. Commun.*, 35(9), pp. 1223-1230.
65. Singh, R. y Geetanjali. (2005): "Novel synthetic methodology for metalloporphyrins in ionic liquid". *J. Braz. Chem. Soc.*, 16(3B), pp. 666-668.
66. Wilkinson, G. (1987): "Comprehensive coordination chemistry". *Pergamon Press*, 1st. Ed., 2.
67. Smith, K. M. (Ed.) (1975): "Porphyrins and metalloporphyrins" *Elsevier*. Amsterdam.
68. Garnovskii, A. D., Vasilchenko, I. S. y Garnosvskii, D. A. In: Garnovskii, A. D. Y Kharisov, B. I. (Eds) (2003): "Main methods of the synthesis of

coordination compounds”. *Synthetic coordination and organometallic chemistry*. Marcel Dekker. USA.

69. Marchetti, L. y Levine, M. (2011): “Biomimetic catalysis”. *ACS Catal.*, 1(9), pp. 1090-1118.
70. Renaud, J.P., Battioni, P., Bartoli, J. F. y Mansuy, D. J. (1985): “A very efficient system for alkene epoxidation by hydrogen peroxide: catalysis by manganeseporphyrins in the presence of imidazole”. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 13, pp. 888–889.
71. Traylor, T. G. y Tsuchiya, S. (1987): “Perhalogenated tetraphenylhemins: stable catalysts of high turnover catalytic hydroxylations”. *Inorg. Chem.*, 26(8), pp. 1338-1339.
72. Weissenborn, M. J. y Koenigs, R. M. (2020): “Iron-porphyrin catalyzed carbene transfer reactions -an evolution from biomimetic catalysis towards chemistry- inspired non-natural reactivities of enzymes”. *ChemCatChem.*, 12, pp. 2171-2179.
73. Beyene, B. B. y Hung, C-H. (2018): “Photocatalytic hydrogen evolution from neutral aqueous solution by a water-soluble cobalt (II) porphyrin”. *Sustainable Energy Fuels*, 2(9), pp. 2036-2043.
74. Kuttassery, F., Sagawa, S., Mathew, S., Nabetani, Y. Iwase, A., Kudo, A. Tachibana, H. y Inoue, H. (2019): “Water splitting on aluminum porphyrins to form hydrogen and hydrogen peroxide by one photon of visible light”. *ACS Appl. Energy Mater*, 2(11), pp. 8045-8051.
75. Sheftel, A. D., Mason, A. B. y Ponka, P. (2012): “The long history of iron in the universo and in health and disease”. *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.*, 1820(3), pp. 161-187.
76. Breathnach, C. S. (2001): “Johann Ludwig Wilhelm Thudichum 1829-1901, bane of the Protagonisers”. *History of Psychiatry*, 12(47), pp. 283-296.
77. Moore, M. R. (2009): “An historical introduction to porphyrin and chlorophyll synthesis” In: Warren, M. J., Smith, A. G. y Moore, M. R. (eds). “Tetrapyrroles, their birth, life and death”, *Molecular Biology Intelligence Unit*. New York. pp. 1-28.

78. Krasnovsky, A. A. (2005): "Chlorophyll isolation, structure and function: major landmarks of the early history of research in the Russian Empire and the Soviet Union". In: Govindjee, Beatty J. T., Gest H., Allen J. F. (eds). *Discoveries in Photosynthesis*, 20, pp. 1143-1157.
79. Zaleski, J., (1903): "Untersuchungen über das mesoporphyrin". *Ztschr. Physiol. Chem.*, 37(1), pp. 54-74.
80. Sheldon, R. (1994): "Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations". *CRC Press*. USA.
81. Collman, J., Zhang, X., Lee, V., Uffelman, E. y Brauman, J. (1993): "Regioselective and enantioselective epoxidation catalysed by metalloporphyrins." *Science*, 261, pp. 1404-1411.
82. Groves, J. T., Nemo, T. E. y Myers, R. S. (1979): "Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene". *J. Am. Chem. Soc.*, 101(4), pp. 1032-1033.
83. Danielson, P. B. (2002): "The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans". *Curr. Drug. Metab.*, 3(6), pp. 561-597.
84. Groves, J. T. y Nemo, T. E. (1983): "Aliphatic hydroxylation catalyzed by iron porphyrin complexes". *J. Am. Chem. Soc.*, 105(20), pp. 6243-6248.
85. Chang, C. K. y Kuo, M.S. (1979): "Reaction of iron (III) porphyrins and iodosoxylene. The active oxene complex of cytochrome P-450". *J. Am. Chem. Soc.*, 101(12), pp. 3413-3415.
86. Tabushi, I., y Koga, N. (1979): "P-450 type oxygen activation by porphyrin-manganese complex". *J. Am. Chem. Soc.*, 101(21), pp. 6456-6458.
87. Groves, J. T., Haushalter, R. C. Nakamura, M. Nemo, T. E. y Evans, B. J. (1981): "High-valent iron-porphyrin complexes related to peroxidase and cytochrome P-450", *J. Am. Chem. Soc.*, 103(10), pp. 2884-2886.
88. Dolphin, D. Traylor, T. G. y Xie, L. Y. (1997): "Polyhaloporphyrins: unusual ligands for metals and metal-catalyzed oxidations", *Acc. Chem. Res.*, 30(6), pp. 251-259.

89. Traylor, T. G. y Tsuchiya, S. (1987): "Perhalogenated tetraphenylhemins: stable catalysts of high turnover catalytic hydroxylations. *Inorg. Chem.*, 26(8), pp. 1338–1339.
90. Wijesekera, T., Matsumoto, A., Dolphin, D. y Lexa, D. (1990): "Perchlorinated and Highly Chlorinated meso-tetraphenylporphyrins". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 29, pp. 1028–1030.
91. Ellis, P. E., Jr. y Lyons, J. E. (1990): "Selective air oxidation of light alkanes catalyzed by activated metalloporphyrins – the search for a suprabiotic system". *Coord. Chem. Rev.*, 105(2), pp. 181–193.
92. Bartoli, J.F., Le Barch, K., Palacio, M., Battioni, P. y Mansuy, D. (2001): "Iron polynitroporphyrins bearing up to eight  $\beta$ -nitro groups as interesting new catalysts for  $H_2O_2$ -dependent hydrocarbonoxidation: usual regioselectivity in hydroxylation os alkoxybenzenes". *Chem. Commun.*, 18, pp. 1718–1719.
93. Bartoli, J.F., Mouries-Mansuy, V., Le Barch-Ozette, K., Palacio, M., Battioni, P. y Mansuy, D. (2000): "New manganese  $\beta$ -polynitroporphyrins as particularly efficient catalysts for biomimetic hydroxylation of aromatic compounds with  $H_2O_2$ ". *Chem. Commun.*, 10, pp. 827–828.
94. Jiang, G., Liu, Q. y Guo, C. (2011): "Biomimetic oxidation of hydrocarbons with air over metalloporphyrins", capítulo 2 en "Biomimetic Based Applications". *InTech*, Croacia, pp. 31–58.
95. Denisov, I.G., Makris, T.M., Sligar, S.G. y Schlichting, I. (2005) "Structure and chemistry of cytochrome P450." *Chem. Rev.*, 105(6), pp. 2253–2278.
96. Baglia, R. A., Zaragoza, J. P. T. y Goldberg, D. P. (2017): "Biomimetic reactivity of oxygen-derived manganese and iron porphyrinoid complexes". *Chem. Rev.*, 117(21), pp. 13320-13352.
97. Srour, H., le Maux, P., Chevance, S. y Simonneaux, G. (2013): "Metal-catalysed asymmetric sulfoxidation, epoxidation and hydroxylation by hydrogen peroxide." *Coord. Chem. Rev.*, 257, pp. 3030–3050.
98. Costas, M. (2011): "Selective C–H oxidation catalysed by metalloporphyrins." *Coord. Chem. Rev.*, 255, pp. 2912–2932.

99. Pereira, M. M., Dias, L. D. y Calvete, M. J. F. (2018): "Metalloporphyrins: bioinspired oxidation catalysts". *ACS Catal.*, 8(11), pp. 10784-10808.
100. Lenoir, D. (2006) "Selective oxidation of organic compounds-sustainable catalytic reactions with oxygen and without transition metals?" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(20), pp. 3206-3210.
101. Ji, H.-B. y Zhou, X.-T (2010): "Biomimetic homogeneous oxidation catalysed by metalloporphyrins with green oxidants", capítulo 7 en "Biomimetic learning from nature". *InTech*, Austria, pp. 137-166.
102. Adam, W., Prikhodovski, S., Roschmann, K.J. y Saha-Moller, C.R. (2001): "Oxidation of aryl-substituted allylic alcohols by an optically active Fe(III)(porph\*) catalyst: Enantioselectivity, diastereoselectivity and chemoselectivity in the epoxide versus enone formation". *Tetrahedron Asymm.*, 12(19), pp. 2677-2681.
103. Burri, E., Öhm, M., Dagueneit, C. y Severin, K. (2005): "Site-isolated porphyrin catalysts in imprinted polymers". *Chem. Eur. J.*, 11(17), pp. 5055-5061.
104. Rezaeifard, A., Jafarpour, M., Moghaddam, G.K. y Amini, F. (2007): "Cytochrome P-450 model reactions: Efficient and highly selective oxidation of alcohols with tetrabutylammonium peroxydisulfate catalysed by Mn-porphyrins". *Bioorg. Med. Chem.*, 15, pp. 3097-3101.
105. Ren, Q.-G., Chen, S.-Y., Zhou, X.-T. y Ji, H.-B. (2010): "Highly efficient controllable oxidation of alcohols to aldehydes and acids with sodium periodate catalysed by water-soluble metalloporphyrins as biomimetic catalyst". *Bioorg. Med. Chem.*, 18(23), pp. 8144-8149.
106. Ji, H.-B., Yuan, Q.-L., Zhou, X.-T., Pei, L.-X. y Wang, L.-F. (2007): "Highly efficient selective oxidation of alcohols to carbonyl compounds catalysed by ruthenium (III) *meso*-tetraphenylporphyrin chloride in the presence of molecular oxygen". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(22), pp. 6364-6368.
107. Rose, E., Andrioletti, B., Zrig, S. y Quelquejeu-Ethève, M. (2005): "Enantioselective epoxidation of olefins with chiral

- metalloporphyrincatalysts”. *Chem. Soc. Rev.*, 34(7), pp. 573-583.
108. Li, Z. y Xia, C. (2002): “Review on mechanism of alkene epoxidation by metalloporphyrins”. *Prog. Chem.*, 14(5), pp. 384-390.
  109. Lane, B.S. y Burgess, K. (2003): “Metal-catalysed epoxidations of alkenes with hydrogen peroxide.” *Chem. Rev.*, 103(7), pp. 2457–2473.
  110. Gopalaiah, K. (2013): “Chiral iron catalysts for asymmetric synthesis.” *Chem. Rev.*, 113(5), pp. 3248–3296.
  111. De Faveri, G., Ilyashenko, G. y Watkinson, M. (2011): “Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidant hydrogen peroxide and its derivatives.” *Chem. Soc. Rev.*, 40(3), pp. 1722–1760.
  112. Rose, E., Andrioletti, B., Zrig, S. y Quelquejeu-Ethève, M. (2005): “Enantioselective epoxidation of olefins with chiral metalloporphyrin catalysts.” *Chem. Soc. Rev.*, 34(7), pp. 573–583.
  113. Adam, W., Stegmann, V.R. y Sahamo, C.R. (1999): “Regio- and diastereoselective epoxidation of chiral allylic alcohols catalysed by manganese (salen) and iron (porphyrin) complexes.” *J. Am. Chem. Soc.*, 121(9), pp. 1879–1882.
  114. Rose, E., Ren, Q.Z. y Andrioletti, B. (2004): “A Unique binaphthyl strapped iron-porphyrin catalyst for the enantioselective epoxidation of terminal olefins.” *Chem. Eur. J.*, 10(1), pp. 224–230.
  115. Stephenson, N.A. y Bell, A.T. (2007): “Mechanistic insights into iron porphyrin-catalysed olefin epoxidation by hydrogen peroxide: Factors controlling activity and selectivity.” *J. Mol. Catal. A Chem.*, 275(1-2), pp. 54-62.
  116. Zhou, X. y Ji, H. (2010): “Biomimetic kinetics and mechanism of cyclohexene epoxidation catalyzed by metalloporphyrins”. *Chem. Eng. J.*, 156(2), pp. 411-417.
  117. Berijani, K. y Hosseini-Monfared, H. (2017): “Aerobic enantioselective epoxidation of olefins mediated by an easy-to-prepare recyclable manganese-porphyrin”. *Mol. Catal.*, 433, pp. 136-144.

118. Caron, S., Dugger, R.W., Ruggeri, S.G., Ragan, J.A. y Brown Ripin, D.H. (2006): "Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry." *Chem. Rev.*, 106(7), pp. 2943–2989.
119. Legros, J., Dehli, J.R. y Bolm, C. (2005): "Applications of catalytic asymmetric sulfide oxidations to the syntheses of biologically active sulfoxides." *Adv. Synth. Catal.*, 347(1), pp. 19–31.
120. Carreño, M.C., Hernández-Torres, G., Ribagorda, M. y Urbano, A. (2009): "Enantiopure sulfoxides: Recent applications in asymmetric synthesis." *Chem. Commun.*, (41), pp. 6129–6144.
121. Kaczorowska, K., Kolarska, Z., Mitka, K. y Kowalski, P. (2005): "Oxidation of sulfides to sulfoxides. Part 2: Oxidation by hydrogen peroxide." *Tetrahedron*, 61(35), pp. 8315–8327.
122. Le Maux, P. y Simonneaux, G. (2011): "First enantioselective iron-porphyrin-catalysed sulfide oxidation with aqueous hydrogen peroxide." *Chem. Commun.*, 47(24), pp. 6957–6959.
123. Hausman, W. (1911): "Die sensibilisierende wirkung deshematoporphyrins". *Biochem Z*, 30, pp. 276.
124. Lipson, R. L. y Baldes, E. J. (1960): "The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative". *Arch. Dermatol.*, 82(4), pp. 508-516.
125. Alcocer. Macías, J. J. y Cogordán, C. J. (2000): "Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico". *Neumol. Cir. Torax*, 59(3), pp. 88-91.
126. Milgrom, L. R. (1997): "The color of life: an introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds". *Oxford University Press*. New York.
127. Walter, M. G., Rudine, A. B. y Wamser, C. C. (2010): "Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells *J. Porph. Phtaloc.*, 14(9), pp. 759–792.
128. By Lewtak, J. P. y Gryko, D. T. (2012): "Synthesis of  $\pi$ -extended porphyrins via intramolecular oxidative coupling". *Chem. Commun.*, 48(81), pp. 10069–10086.

129. Yella, A., Lee, H. W., Tsao, H. N., Yi, C., Chandiran, A. K., Nazeeruddin, M. K., Diau, E. W. G., Yeh, C. Y., Zakeeruddin, S. M. y Grätzel, M. (2011): "Porphyrin-Sensitized Solar Cells with Cobalt (II/III)-Based Redox Electrolyte Exceed 12 Percent Efficiency". *Science*, 334(6056), pp. 629–634.
130. Ding, Y., Zhu, W. H. y Xie, Y. (2017): "Development of Ion Chemosensors Based on Porphyrin Analogues". *Chem. Rev.*, 117(4), pp. 2203–2256.
131. Hambright, P. (1977): "The coordination chemistry of metalloporphyrins". *Usp. Khim.* 46(7), pp. 1207-1232.
132. Wolstenholme, G. E. W. y Millar, E. C. (1956): "Porphyrin Biosynthesis and Metabolism". *Ciba Foundation symposium*. USA.
133. Collman, J., Zhang, X., Lee, V., Uffelman, E. y Brauman, J. (1993): "Regioselective and enantioselective epoxidation catalysed by metalloporphyrins." *Science*, 261(5127), pp. 1404–1411.
134. Groves, J. T. y Nemo, T. E. (1983): "Aliphatic hydroxylation catalyzed by iron porphyrin complexes". *J. Am. Chem. Soc.*, 105(20), pp. 6243-6248.
135. Chang, C. K. y Kuo, M.S. (1979): "Reaction of iron (III) porphyrins and iodosoxylene. The active oxene complex of cytochrome P-450". *J. Am. Chem. Soc.*, 101(12), pp. 3413-3415.
136. Sheldon, R. A. y Downing, R. S. (1999): "Heterogeneous catalytic transformations for environmentally friendly production". *Appl. Catal. A.*, 189(2), pp. 163-183.
137. Yilmaz, B. y Müller, U. (2009): "Catalytic applications of zeolites in chemical industry". *Top. Catal.*, 52, pp. 888-895.
138. Baleizao, C. y Garcia, H. (2006): "Chiral salen complexes: an overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts". *Chem. Rev.*, 106(9), pp. 3987-4043.
139. Bedioui, F. (1995): "Zeolite-encapsulated and clay-intercalated metal porphyrin, phthalocyanine and Schiff-base complexes as models for biomimetic oxidation catalysts: an overview". *Coor. Chem. Rev.*, 144, pp. 39-68.

140. Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., Wallau, M. y Schuchardt, U. (1997): "Oxidative transformations of organic compounds mediated by redox molecular sieves". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 36(11), pp. 1144-1163.
141. De Vos, D. E., Dams, M., Sels, B. F. y Jacobs, P. A. (2002): "Ordered mesoporous and microporous molecular sieves functionalized with transition metal complexes as catalysts for selective organic transformations". *Chem. Rev.*, 102(10), pp. 3615-3640.
142. Geim, A. K. (2009): "Graphene: status and prospects". *Science*, 324(5934), pp. 1530-1534.
143. Rao, C. N. R., Sood, A. K., Subrahmanyam, K. S. y Govindaraj, A. (2009): "Graphene: the new two-dimensional nanomaterial". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48(42), pp. 7752-7777.
144. Geim, A. K. y Novoselov, K. S. (2007): "The rise of graphene". *Nat. Mater.*, 6(3), pp.183-191.
145. Ayán-Varela, M., Paredes, J. I., Villar-Rodil, S., Rozada, R., Martínez-Alonso, A. y Tascón, J. M. D. (2014): "A quantitative analysis of the dispersion behaviour of reduced graphene oxide in solvents". *Carbon*, 75, pp. 390-400.
146. Bhunia, P., Hwang, E., Yoon, Y., Lee, E., Seo, S. y Lee, H. (2012): "Synthesis of highly n-type graphene by using an ionic liquid". *Chem. Eur. J.*, 18(39), pp 12207-12212.
147. Chen, L., Hernandez, Y., Feng, X. y Müllen, K. (2012): "From nanographene and graphene nanoribbons to graphene". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51(31), pp. 7640-7654.
148. Venuto, P. B. (1994): "Organic catalysis over zeolites: a perspective on reaction paths within micropores". *Microporous Mater.*, 2(5), pp. 297-411.
149. Geim, A. K. y Grigorieva, I. V. (2013): "Van der Waals heterostructures". *Nature*, 499(7459), pp. 419-425.
150. Pérez, E. M. y Martín, N. (2015): " $\pi$ - $\pi$  interactions in carbon nanostructures". *Chem. Soc. Rev.*, 44(18), pp. 6425-6433.

151. Kong, L., Enders, A., Rahman, T. S. y Dowben, P. A. (2014): "Molecular adsorption on graphene". *J. Phys. Condens. Matter.*, 26(44), pp. 443001.
152. Wang, J., Chen, Z. y Chen, B. (2014): "Adsorption of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Graphene and Graphene Oxide Nanosheets". *Environ. Sci. Technol.*, 48(9), pp. 4817-4825.
153. Chen, S., Duan, J., Jaroniec, M. y Qiao, S. Z. (2013): "Three-dimensional n-doped graphene hydrogel/NiCo double hydroxide electrocatalysts for highly efficient oxygen evolution". *Angew. Chemie. Int. Ed.*, 52(51), pp. 13567-13570.
154. Georgakilas, V., Otyepka, M., Bourlinos, A. B., Chandra, V., Kim, N., Kemp, K. C., Hobza, P., Zboril, R. y Kim, K. S. (2012): "Functionalization of graphene: covalent and non-covalent approaches, derivatives and applications". *Chem. Rev.*, 112(11), pp. 6156-6214.
155. Chefetz, B., Deshmukh, A. P., Hatcher, P. G. y Guthrie, E. A. (2000): "Pyrene sorption by natural organic matter". *Environ. Sci. Technol.*, 34(14), pp. 2925-2930.
156. Georgakilas, V., Tiwari, J. N., Kemp, C., Perman, J. A. Bourlinos, A. B., Kim, K. S. y Zboril, R. (2016): "Noncovalent functionalization of graphene and graphene oxide for energy materials, biosensing, catalyticm and biomedical applications". *Chem. Rev.*, 116(9), pp. 5464-5519.
157. Lee, E. C., Kim, D., Jurecka, P., Tarakeshwar, P., Hobza, P. y Kim, K. S. (2007): "Understanding os assembly phenomena by aromatic-aromatic interactions: benzene dimer and the substituted systems". *J. Phys. Chem.*, 111(18), pp. 3446-3457.
158. Su, Q., Pang, S., Alijani, V., Li, C., Feng, X., y Muellen, K. (2009): "Composites of graphene with large aromatic molecules". *Adv. Mater.*, 21(31), pp. 3191-3195.
159. Zhang, X. F., Liu, S. P. y Shao, X. N. (2013): "Noncovalent binding of xanthene and phthalocyanine dyes with graphene sheets: the effect of the molecular structure revealed by a photophysical study". *Spectrochim. Acta*, 113, pp. 92-99.

160. Zhang, X. F. y Shao, X. (2014): “ $\pi$ - $\pi$  binding ability of different carbon nanomaterials with aromatic phthalocyanine molecules: comparison between graphene and graphene oxide”. *J. Photochem. Photobiol.*, 278, pp. 69-74.
161. Wang, J., Chen, Z. y Chen, B. (2014): “Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons by graphene and graphene oxide nanosheets”. *Environ. Sci. Technol.*, 48(9), pp. 4817-4825.
162. Adetayo, A. y Runsewe, D. (2019): “Synthesis and fabrication of graphene and graphene oxide: a review”. *Open J. Compos. Mater.*, 9(2), pp. 207-229.
163. Ambrosi, A., Chua, C. K., Bonanni, A. y Pumera, M. (2014): “Electrochemistry of graphene and related materials”. *Chem. Rev.*, 114(14), pp. 7150-7188.
164. Hernandez, Y., Nicolosi, V., Lotya, M., Blighe, F. M., Sun, Z., De, S., McGovern, I. T., Holland, B., Byrne, M., Gun'Kp, Y. K., Boland, J. J., Niraj, P., Duesberg, G., Krishnamurthy, S., Goodhue, R., Hutchison, J., Scardaci, V., Ferrari, A. C. y Coleman, J. N. (2008): “High-yield production of graphene by liquid-phase exfoliation of graphite”. *Nat. Nanotechnol.*, 3(9), pp. 563-568.
165. Ciesielski, A. y Samori, P. (2014): “Graphene via sonication assisted liquid-phase exfoliation”. *Chem. Soc. Rev.*, 43(1), pp. 381-198.
166. Xu, J., Dang, D. K., Tran, V. T., Liu, X., Chung, J. S., Choi, W. M., Kim, E. J. y Kohl, P. A. (2014): “Liquid-phase exfoliation of graphene in organic solvents with addition of naphthalene”. *J. Colloid Interface Sci.*, 418(15), pp. 37-42.
167. Edwards, R. S. y Coleman, K. S. (2013): “Graphene synthesis: relationship to applications”. *Nanoscale*, 5(1), pp. 38-51.
168. Yi, M. y Shen, Z. (2015): “A review on mechanical exfoliation for the scalable production of graphene”. *J. Mater. Chem.*, 3(22), pp. 11700-11715.
169. Baig, Z., Mamat, O., Mustapha, M., Mumtaz, A., Munir, K. S. y Sarfraz, M. (2018): “Investigation of tip sonication effects on structural quality of graphene nanoplatelets (GNPs) for superior solvent dispersion”. *Ultrason Sonochem*, 45, pp. 133-149.

170. Alaferdov, A. V., Gholamipour-Shirazi, A., Canesqui, M. A., Davilov, Y. A. y Moshkalev, S. A. (2014): "Size-controlled synthesis of graphite nanoflakes and multi-layer graphene by liquid phase exfoliation of natural graphite". *Carbon*, 69, pp. 525-535.
171. Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. V., Jiang, D., Zhang, D., Dubonos, S. V., Grigorieva, I. V. y Firsov, A. A. (2004): "Electric field effect in atomically thin carbon films". *Science*, 306(5696), pp. 666-669.
172. Novoselov, K. S., Jiang, D., Schedin, F., Booth, T. J., Khotkevich, V. V., Morozov, S. V. y Geim, A. K. (2005): "Two-dimensional atomic crystals". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102(30), pp. 10451-10453.
173. Dresselhaus, M. S. y Araujo, P. T. (2010): "Perspectives on the 2010 Nobel Prize in Physics for graphene". *ACS Nano*, 4(11), pp. 6297-6302.
174. Jayasena, B. y Subbiah, S. (2011): "A novel mechanical cleavage method for synthesizing few-layer graphenes". *Nanoscale Res. Lett.*, 6(1), pp. 95-101.
175. Chen, J., Duan, M. y Chen, G. (2012): "Continuous mechanical exfoliation of graphene sheets via three-roll mill". *J. Mater. Chem.*, 22(37), pp. 19625-19628.
176. Zhuang, S., Nunna, B., Boscoboinik, J. A. y Lee, E. S. (2017): "Nitrogen-doped graphene catalysts: high energy wet ball milling synthesis and characterizations of functional groups and particle size variation with time and speed". *J. Energy Res.*, 41(15), pp. 2535-2554.
177. Chen, X., Dobson, J. F. y Raston, C. (2012): "Vortex fluidic exfoliation of graphite and boron nitride". *Chem. Commun.*, 48(31), pp. 3703-3705.
178. Yi, M., Li, J., Shen, Z., Zhang, X. y Ma S. (2011): "Morphology and structure of mono- and few-layer graphene produced by jet cavitation". *Appl. Phys. Lett.*, 99(12), pp. 123112-123116.
179. Staudenmaier, L. (1898): "Verfahren zur darstellung der graphitsäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 31(2), pp. 1481-1499
180. Hofmann, U. y König, E. (1937): "Untersuchungen über graphitoxyd". *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 234(4), pp. 311-336.

181. Hummers, W. S. y Offeman, R. E. (1958): "Preparation of graphitic oxide". *J. Am. Chem. Soc.*, 80(6), pp. 1339.
182. Dhakshinamoorthy, A., Navalon, S., Alvaro, M. y Garcia, H. (2012): "Metal nanoparticles as heterogeneous Fenton catalysts". *ChemSusChem.*, 5(1), pp. 46-64.
183. Navalon, S., Alvaro, M. y Garcia, H. (2010): "Heterogeneous Fenton catalysts based on clays, silicas and zeolites". *Appl. Catal. B. Environ.*, 99(1-2), pp. 1-26.
184. Navalon, S., Dhakshinamoorthy, A., Alvaro, M. y Garcia, H. (2014): "Carbocatalysis by Graphene-based materials". *Chem. Rev.*, 114(12), pp. 6179-6212.
185. Mishra, N., Boeckl, J., Motta, N. y Iacopi, F. (2016): "Graphene growth on silicon carbide: a review". *Phys. Status solidi (A)*, 213(9), pp. 2269-2289.
186. Gupta, B., Notarianni, M., Mishra, N., Shafiei, M., Iacopi, F. y Motta, N. (2014): "Evolution of epitaxial graphene layers on 3C SiC/Si (111) as a function of annealing temperature in UHV". *Carbon*, 68, pp. 563-572.
187. Riedl, C., Coletti, C. y Starke, U. (2010): "Structural and electronic properties of epitaxial graphene on SiC (0001): a review of growth, characterization, transfer doping and hydrogen intercalation". *J. Phys. D. Appl. Phys.*, 43(37), pp. 374009-374026.
188. Mattevi, C., Kim, H. y Chhowalla, M. (2011): "A review of chemical vapour deposition of graphene on copper". *J. Mater. Chem.*, 21(10), pp. 3324-3334
189. Campos-Delgado, J., Botello-Méndez, A. R., Algara-Siller, G., Hackens, B., Pardoén, T., Kaiser, U., Dresselhaus, M. S., Charlier, J.-C. y Raskin, J.-P. (2013): "CVD synthesis of mono- and few-layer graphene using at low hydrogen concentration and atmospheric pressure". *Chem. Phys. Lett.*, 584, pp. 142-146.
190. Min, B.H., Kim, D. W., Kim, K. H., Choi, H. O., Jang, S. W. y Jung, H.-T. (2014): "Bulk scale growth of CVD graphene on Ni nanowire foams for a highly dense and elastic 3D conducting electrode". *Carbon*, 80, pp. 446-452.

191. Brownson, D. A. y Banks, C. E. (2012): "The electrochemistry of CVD graphene: progress and prospects". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14(23), pp. 8264-8281.
192. Lee, X. J., Lee, L. Y., Foo, L. P. Y., Tan, K. W. y Hassell, D. G. (2012): "Evaluation of carbon-based nanosorbents synthesised by ethylene decomposition on stainless steel substrates as potential sequestering materials for nickel ions in aqueous solution". *J. Environ Sci.*, 24(9), pp. 1559-1568.
193. Choi, W. y Lee, J. (2016): "Graphene: synthesis and applications". *CRC Press*. 3<sup>rd</sup> Ed.
194. Zheng, Q. y Kim, J.-K. (2015): "Synthesis, structure, and properties of graphene and graphene oxide, in graphene for transparent conductors: synthesis, properties and applications". *Springer New York*, pp. 29-94.
195. Yang, X., Dou, X., Rouhanipour, A., Zhi, L., Räder, H. J. y Müllen, K. (2008): "Two-dimensional graphene nanoribbons". *J. Am. Chem. Soc.*, 130(13), pp. 4216-4217.
196. Allen, M. J., Tung, V. C. y Kaner, R. B. (2010): "Honeycomb carbon: a review of graphene". *Chem. Rev.*, 110(1), pp. 132-145.
197. Yan, X., Cui, X. y Li, L.-S. (2010): "Synthesis of large, stable colloidal graphene quantum dots with tunable size". *J. Am. Chem. Soc.*, 132(17) pp. 5944-5945.
198. Xue, T., Jiang, S., Qu, Y., Su, Q., Cheng, R., Dubin, S., Chiu, C.Y., Kaner, R., Huang, Y. y Duan, X. (2012): "Graphene-supported hemin as a highly active biomimetic oxidation catalysts". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51(16), pp. 3822-3825.
199. Chandra, B. K. C., Das. S. K., Ohkubo, K., Fukuzumi, S. y D'Souza, F. (2012): "Ultrafast charge separation in supramolecular tetrapyrrole-graphene hybrids". *Chem. Commun.*, 48(96), pp. 11859-11861.
200. Mahyari, M., Bide, Y. y Gavgani, J. N. (2016): "Iron(III) porphyrin supported on S and N co-doped graphene quantum dot as an efficient

- photocatalyst for aerobic oxidation of alcohols under visible light irradiation". *Appl. Catal. A Gen.*, 517(5), pp. 100-109.
201. Mahyari, M. y Gavgani, J. N. (2018): "Cobalt porphyrin supported on N and P co-doped grapheme quantum dots/grapheme as an efficient photocatalyst for aerobic oxidation of alcohols under visible-light irradiation". *Res. Chem. Intermed.*, 44(5), pp. 3641-3657.
202. Dutta, B., Biswas, S., Sharma, V., Savage, N. O., Alpay, S. P. y Suib, S. L. (2016): "Mesoporous manganese oxide catalysed aerobic oxidative coupling of anilines to aromatic azo compounds". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55(6), pp. 2171-2175.
203. Tang, S., Yuan, J., Liu, Chao. y Lei, A. (2014): "Direct oxidative esterification of alcohols". *Dalton Trans.*, 43(36), pp. 13460-13470.
204. Gigant, N. y Bäckvall, J.-E. (2013): "Synthesis of conjugated dienes via a biomimetic aerobic oxidative coupling of two C<sub>vinyl</sub>-H bonds". *Chem. Eur. J.*, 19(33), pp. 10799-10803.
205. Mondal, B., Borah, D., Mazumdar, R. y Mondal, B. (2019): "Nitric oxide dioxygenase activity of a nitrosyl complex of Mn(II)-porphyrinate in the presence of superoxide: formation of a Mn(IV)-oxo species through a putative peroxyxynitrite intermediate". *Inorg. Chem.*, 58(21), pp. 14701-14707.