

**Tomasz Gośliński**

**Synteza i charakterystyka fizyko-chemiczna wybranych azotowych  
pochodnych porfirazyn**

*Rozprawa habilitacyjna  
Komentarz do monotematycznego cyklu publikacji*

Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego  
POZNAŃ 2011

## Spis treści

<b>1. Wstęp</b> .....	1
<b>2. Wprowadzenie</b> .....	6
<b>3. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej</b> .....	12
3.1. Synteza i właściwości fotochemiczne porfirazyn ze skondensowanym, peryferyjnym pierścieniem selenadiazolowym jako związków pośrednich do otrzymywania aminoporfirazyn [H-1,H-5] .....	12
3.2. Modyfikacje peryferyjne aminoporfirazyn z udziałem czynników kondensujących i acylujących. Reakcje metalacji porfirazyn posiadających peryferyjne, koordynacyjne ligandy [H-1] .....	15
3.3. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne triad porfirazynowych [H-4] .....	19
3.4. Wyjaśnienie reaktywności bis(3-pirydylometylowej) pochodnej diaminomaleonitrylu w reakcji alkilowania oraz możliwości jej zastosowania w syntezie wybranej tribenzoporfirazyny [H-7] .....	21
3.5. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne ugrupowania pirolilowe [H-2,H-3] .....	23
3.6. Synteza i właściwości fotochemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne, skondensowane pierścienie tetrahydrodiazepinowe i diazepinowe [H-6] .....	27
<b>4. Podsumowanie</b> .....	30
<b>5. Piśmiennictwo</b> .....	33
<b>6. Streszczenie</b> .....	38

**Oryginały oświadczeń współautorów prac oryginalnych** objętych tematem rozprawy habilitacyjnej zostały złożone u Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Kopie oświadczeń umieszczono w opracowaniu „**Dokumentacja do otwarcia przewodu habilitacyjnego**”.

**Kopie prac oryginalnych** objętych tematem rozprawy habilitacyjnej umieszczono do wglądu w opracowaniu „**Dorobek naukowy**”.

## 1. Wstęp

Prezentowana rozprawa habilitacyjna pt. **Synteza i charakterystyka fizyko-chemiczna wybranych azotowych pochodnych porfirazyn**, obejmuje 7 oryginalnych artykułów naukowych. Prace oryginalne ukazały się na łamach czasopism *Inorganic Chemistry* (1), *Tetrahedron Letters* (1), *Polyhedron* (3), *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* (1) oraz *Monatshefte für Chemie* (1).

Badania stanowiące przedmiot rozprawy zostały zrealizowane w latach 2004-2011 w ramach 4 programów stypendialnych i badawczych:

- 1/ Stypendium Marie Curie Intra European Fellowship (EIF) z Unii Europejskiej MEIF-CT-2003-501273 na zrealizowanie tematu pt. *Synthesis of novel porphyrazines and seco-porphyrazines for medical diagnostic and therapeutic applications* w Imperial College London w Wielkiej Brytanii w okresie 01.02.2004-31.08.2005.
- 2/ Projektu badań własnych z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu 501-01-3313427-08870 na zrealizowanie tematu pt. *Synteza i właściwości fizykochemiczne fluorowych porfirazyn dla potrzeb biomedycznych* w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych UM w Poznaniu w okresie 01.03.2006-28.02.2009.
- 3/ Stypendium Young Scientists Programme (YSP) z British Council oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego WAR/342/85 na zrealizowanie tematu pt. *Studies towards novel porphyrazine systems. Porphyrazine triad, three cores porphyrazine and porphyrazines bearing mixed ligand in the periphery as compounds for photodynamic therapy of cancer and nanotechnology* w Imperial College London w Wielkiej Brytanii w okresie 01.07.2007-31.08.2007 oraz 06.07.2008-16.08.2008.
- 4/ Projektu badawczego habilitacyjnego z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N405 031 32/2052 na zrealizowanie tematu pt. *Nowe modyfikacje porfirazyn dla potrzeb terapii fotodynamicznej nowotworów i bionanotechnologii* w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych UM w Poznaniu w okresie 10.04.2007-09.04.2010.

Wszystkie prace badawcze załączone do niniejszego opracowania dotyczą syntezy, charakterystyki i badań fizyko-chemicznych azotowych pochodnych porfirazyn. Badania rozpocząłem w ramach stażu podoktorskiego w Imperial College London i kontynuowałem w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wyniki badań w zakresie syntezy i charakterystyki fizyko-chemicznej nowych azotowych pochodnych porfirazyn, uzyskane podczas stażu

podoktorskiego były bardzo zachęcające. Opracowałem funkcjonalizację peryferyjnych grup aminowych wybranych porfirazyn poprzez reakcje tworzenia zasad Schiffa i reakcje acylowania z utworzeniem koordynujących ligandów. Z tego względu po zatrudnieniu na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu postanowiłem kontynuować temat syntezy i charakterystyki fizyko-chemicznej nowych azotowych pochodnych porfirazyn. W prowadzonych eksperymentach skupiłem się na badaniach reaktywności chemicznej peryferyjnego, wicynalnego układu diaminowego porfirazyn, jak i prekursorowego substratu w syntezie – diaminomaleonitrylu, w szeregu reakcji kondensacji i acylowania. Ponadto określiłem warunki prowadzenia tych reakcji oraz zdefiniowałem ograniczenia, jak i pozytywne skutki stwierdzonej nierównocенności wicynalnych grup aminowych, zarówno na poziomie modyfikacji aminoporfirazyn, jak i wyjściowych pochodnych diaminomaleonitrylowych. W dalszych badaniach wskazałem na możliwość wykorzystania zaobserwowanej nierównocенności w syntezie szeregu nowych związków makrocyclicznych.

Charakterystykę fizyko-chemiczną badanej grupy azotowych makrocycyli porfirazynowych wzbogaciłem o analizę rentgenostrukturalną oraz gruntowne badania za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego. Ponadto wykazałem, że dodanie ligandów koordynujących centrum metaliczne znajdujące się wewnątrz makrocyckla, do mieszanin rozpuszczalników stosowanych podczas ich krystalizacji, pozwala na uzyskanie monokryształów odpowiednich do badań rentgenostrukturalnych. Wykorzystując wyniki badań jądrowego rezonansu magnetycznego, wykonanych z wykorzystaniem różnych technik, udowodniłem strukturę nowo zsyntetyzowanych azotowych pochodnych porfirazyn. Otrzymane makrocyckle poddałem charakterystyce fizyko-chemicznej w zakresie spektroskopii absorpcyjnej i emisyjnej, badań solwatochromowych, peryferyjnej metalacji, a w niektórych przypadkach charakterystyce elektrochemicznej i spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego.

W ramach prowadzonej charakterystyki fotochemicznej współpracowałem z Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Część z syntetyzowanych związków scharakteryzowano strukturalnie w ramach współpracy z Wydziałem Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Niektóre ze związków otrzymałem i poddałem charakterystyce fizyko-chemicznej w Imperial College London w Wielkiej Brytanii oraz Northwestern University Evanston w Stanach Zjednoczonych.

**Publikacje dotyczące tematu habilitacji i włączone do rozprawy habilitacyjnej**  
(oznaczono przy cytowaniu jako **H-1 – H-7, oryginały prac znajdują się w opracowaniu -  
Dorobek naukowy – kopie prac):**

**H-1/** T.Goslinski, C.Zhong, M.J.Fuchter, C.Stern, A.J.P.White, A.G.M.Barrett, B.M.Hoffman;  
*Porphyrazines as molecular scaffolds: Flexible syntheses of novel multimetallic complexes;*  
Inorg. Chem. 2006, 45, 3686-3694.  
**IF= 3,911 KBN= 24**

**H-2/** T.Goslinski, E.Tykarska, W.Szczolko, T.Osmalek, A.Smigielska, S.Walorczyk, H.Zong, M.Gdaniec, B.M.Hoffman, J.Mielcarek, S.Sobiak;  
*Synthesis and characterization of periphery – functionalized porphyrazines containing mixed pyrrolyl and pyridylmethylamino groups;*  
J. Porphyrins Phthalocyanines 2009, 13, 223-234.  
**IF= 1,255 KBN= 27**

**H-3/** T.Goslinski, A.J.P.White;  
*Synthesis, characterization and spectroscopic properties of novel periphery – functionalized unsymmetrical porphyrazines containing mixed dithienylpyrrolyl and dimethylamino groups;*  
Polyhedron 2009, 28, 2579-2584.  
**IF= 2,207 KBN= 32**

**H-4/** T.Goslinski, C.Zhong, M.J.Fuchter, A.J.P.White, A.G.M. Barrett, B.M.Hoffman;  
*Serendipitous synthesis of trimetallic porphyrazine triads;*  
Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5178-5181.  
**IF= 2,660 KBN= 27**

**H-5/** T.Goslinski, T.Osmalek, J.Mielcarek;  
*Photochemical and spectral characterization of peripherally modified porphyrazines;*  
Polyhedron 2009, 28, 3839-3843.  
**IF= 2,207 KBN= 32**

**H-6/** T.Goslinski, J.Piskorz, D.Brudnicki, A.J.P.White, M.Gdaniec, W.Szczolko, E.Tykarska;  
*Synthesis and photochemical characteristics of novel tribenzoporphyrines possessing peripherally annulated tetrahydrodiazepine and diazepine rings;*  
Polyhedron 2011, 30, 1004-1011.  
**IF= 2,034 KBN= 32**

**H-7/** T.Goslinski, Z.Dutkiewicz, M.Kryjewski, E.Tykarska, L.Sobotta, W.Szczolko, M.Gdaniec, J.Mielcarek;  
*Experimental and computational study on the reactivity of 2,3-bis[(3-pyridylmethyl)amino]-2(Z)-butene-1,4-dinitrile, a key intermediate for the synthesis of tribenzoporphyrine bearing peripheral methyl(3-pyridylmethyl)amino substituents;*  
Monats. Chem. 2011, 142, 599-608.  
**IF= 1,356 KBN= 27**

Suma punktów:

**IF = 15,630 KBN = 201**

**Wykaz publikacji związanych z tematyką makrocykli porfirynoidowych o charakterze oryginalnym i poglądowym niewłączonych do rozprawy habilitacyjnej (oznaczono przy cytowaniu jako U-1 – U-12, oryginały prac znajdują się w opracowaniu - Dorobek naukowy – kopie prac):**

U-1/ C.Zhong, M.Zhao, T.Goslinski, C.Stern, A.G.M.Barrett, B.M.Hoffman;  
*Porphyrazines peripherally functionalized with hybrid ligands as molecular scaffolds for bimetallic metal-ion coordination*;  
Inorg. Chem. 2006, 45, 3983-3989.

U-2/ T.Gośliński;  
*„Cząsteczkowe rusztowania bazujące na porfirazynach dla celów medycznych i nanotechnologicznych”*, red. J.Barciszewski, H.Koroniak „Na pograniczu chemii i biologii” tom XV, Wydawnictwo Naukowe UAM, 2006, 141-165.

U-3/ T.Goslinski, J.Sokołowska, S.Sobiak;  
*Zastosowanie fotosensybilizatorów porfirynoidowych w terapii fotodynamicznej*;  
Farm. Pol. 2006, 62, 955-963.

U-4/ K.Konopka, T.Goslinski;  
*Photodynamic therapy in dentistry*;  
J. Dent. Res. (Clinical Reviews in Oral Biology & Medicine) 2007, 86, 694-707.

U-5/ K.Konopka, T.Goslinski;  
*Prospects for photodynamic therapy in dentistry*;  
Biophotonics 2008, 7, 32-35.

U-6/ T.Gośliński, K.Konopka, J.Piskorz, M.Kryjewski, M.Wierzchowski, S.Sobiak;  
*Perspektywy zastosowania fotodynamicznej terapii skierowanej przeciw mikroorganizmom – PACT*;  
Post. Mikrobiol. 2008, 47, 447-456.

U-7/ J.Piskorz, M.Nowak, T.Gośliński;  
*Terapeutyczne i diagnostyczne zastosowania kwasu 5-aminolewulinowego*;  
Farm. Pol. 2009, 65, 476-482.

U-8/ T.Osmalek, T.Gośliński;  
*Rozwój badań dotyczących fotodynamicznej terapii onkologicznej*;  
Farm. Pol. 2009, 65, 549-552.

U-9/ M. Kryjewski, A. Śmigielska, T. Gośliński;  
*Makrocykle porfirynoidowe jako związki budulcowe do tworzenia nanoukładów*;  
Przem. Chem. 2010, 89, 727-733.

U-10/ T. Goslinski, T. Osmalek, K. Konopka, M. Wierzchowski, P. Fita, J. Mielcarek;  
*Photophysical properties and photocytotoxicity of novel phthalocyanines - potentially useful for their application in photodynamic therapy*;  
Polyhedron 2011, 30, 1538-1546.

**U-11/** T. Goslinski, E. Tykarska, M. Kryjewski, T. Osmalek, S. Sobiak, M. Gdaniec, Z. Dutkiewicz, J. Mielcarek;

*Potential Aluminium(III)- and Gallium(III)-selective optical sensors based on porphyrazines;*  
Anal. Sci 2011, 27, 511-515.

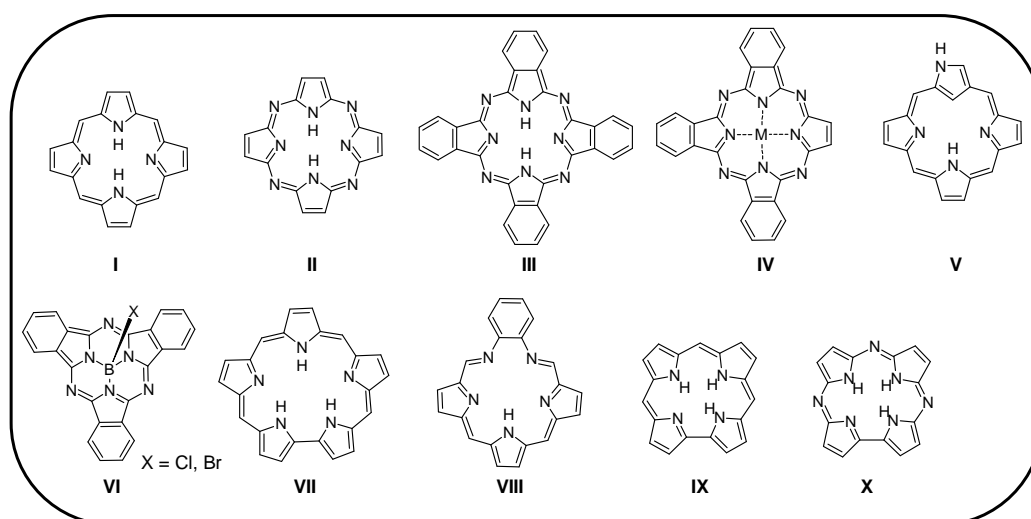
**U-12/** W. Szczołko, S. Szpunt, S. Lijewski, M. Nowak, S. Sobiak, T. Gośliński;

*Zastosowania porfirynoidów w biomimetyce dla potrzeb farmacji, medycyny i toksykologii;*  
Farm. Pol. 2011, 67, 441-447.

## 2. Wprowadzenie

*We wprowadzeniu zastosowano numerację cyframi rzymskimi.*

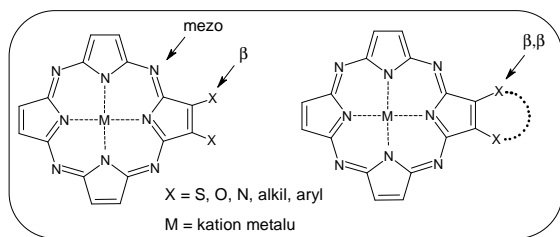
Makrocykle porfiryńdowe, wśród których znajdują się m.in. porfiryny, chloryny i koryny są związkami ważnymi z biologicznego punktu widzenia. Do najważniejszych przedstawicieli należą: hem biorący udział w transporcie tlenu, cytochromy P-450 uczestniczące w metabolizmie ksenobiotyków, chlorofil biorący udział w transporcie elektronów w fotosyntezie oraz witamina B12 uczestnicząca w reakcjach biochemicznych [1]. Z tego względu struktura i funkcja, jak również chemia tych układów była przedmiotem intensywnych badań w ciągu ostatnich sześćdziesięciu lat. Ftalocyjaniny i porfirazyny, w odróżnieniu od porfiryń i chloryn nie mają naturalnych odpowiedników. Pomimo podobieństwa strukturalnego porfiryń i porfirazyny syntezowane są w różny sposób. Porfiryny najczęściej otrzymuje się poprzez kondensację pirolu z różnymi aldehydami (reakcja Rothemunda) [2]. Porfirazyny i ftalocyjaniny syntezuje się z maleonitryli w podwyższonej temperaturze z wykorzystaniem soli metalu dwuwartościowego (makrocyklizacja Linstead) [3]. Makrocyklizacja Linstead doczekała się wielu modyfikacji, spośród których procedura Hoffmana, umożliwiająca syntezę niesymetrycznych porfirazyn, ftalocyjanin i tribenzoporfirazyn (norftalocyjanin), przyczyniła się do dużej różnorodności otrzymywanych struktur. W ostatnich latach otrzymano syntetycznie wiele nowych makrocykli pochodnych porfiryń (**I**) (Rys. 1). Przeprowadzone modyfikacje w odniesieniu do pierścienia tetrapirołowego porfiryń polegają m. in. na wprowadzeniu atomów azotu w miejsce atomów węgla w mostkach metinowych (**II-IV**), przebudowie (**V**), rozbudowie lub skróceniu pierścienia (**VI-X**) [4,5].



Rys. 1. Struktury chemiczne wybranych układów porfiryńdowych: (**I**) porfiryna, (**II**) porfirazyna, (**III**) ftalocyjanina, (**IV**) tribenzoporfirazyna, (**V**) odwrócona porfiryna, (**VI**) subftalocyjanina, (**VII**) szafiryna, (**VIII**) teksafiryna, (**IX**) korol, (**X**) korolazyna.



Dalszych modyfikacji układów porfirynoidowych dokonano poprzez zamianę jonu centralnego i wprowadzenie podstawników peryferyjnych. W porfirazynach w pozycji *mezo* znajduje się mostek azometinowy, co uniemożliwia wykorzystanie tej pozycji do peryferyjnej



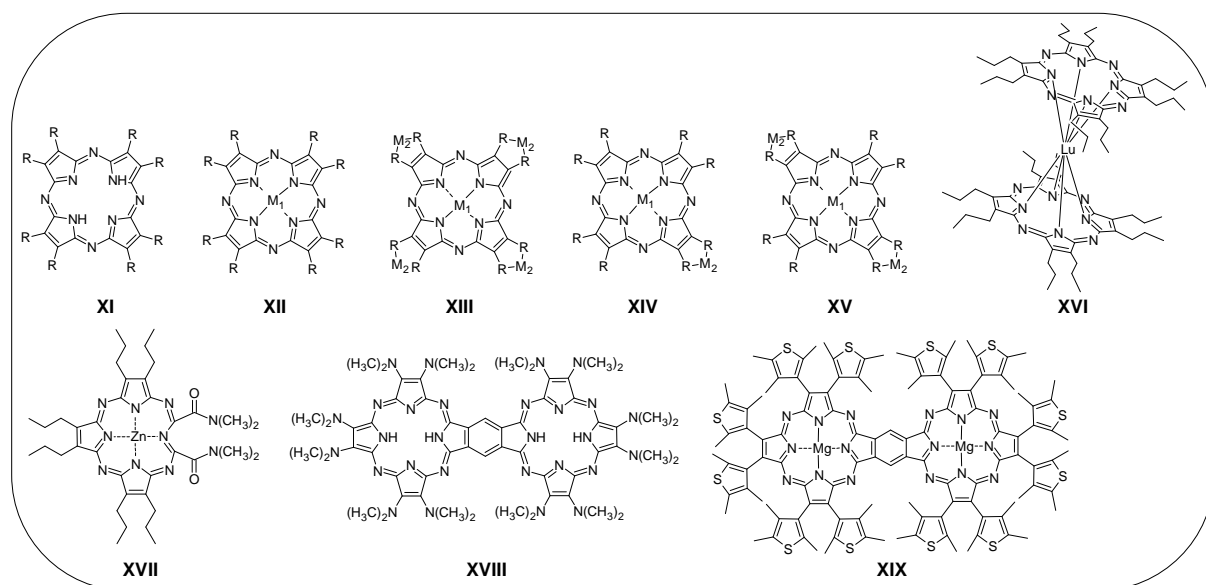
modyfikacji, jak to ma miejsce w porfirynach (Rys. 2). W związku z tym związki te modyfikuje się poprzez podstawienie pozycji  $\beta$  lub wprowadzenie pierścienia łączącego pozycje  $\beta,\beta$  [6].

Rys. 2. Możliwości modyfikacji struktury chemicznej porfirazyn w części peryferyjnej.

Na przestrzeni ostatnich lat otrzymano szereg porfirazyn podstawionych w pozycji  $\beta$  różnymi (czasem bardzo rozbudowanymi) grupami poprzez atomy siarki [7-9], tlenu [10,11], azotu [12], alkilowymi i aryłowymi [13], które posłużyły jako substraty do kolejnych modyfikacji. Dużo badań przeprowadzono na porfirazynach podstawionych w pozycji  $\beta$  m.in. grupami dialkiloaminowymi [14] oraz aralkilo- i alkilotiolowymi [15,16]. Porfirazyny zawierające atomy azotu w części peryferyjnej są najczęściej otrzymywane na drodze reakcji makrocyclizacji pochodnych handlowo dostępnego diaminomaleonitrylu.

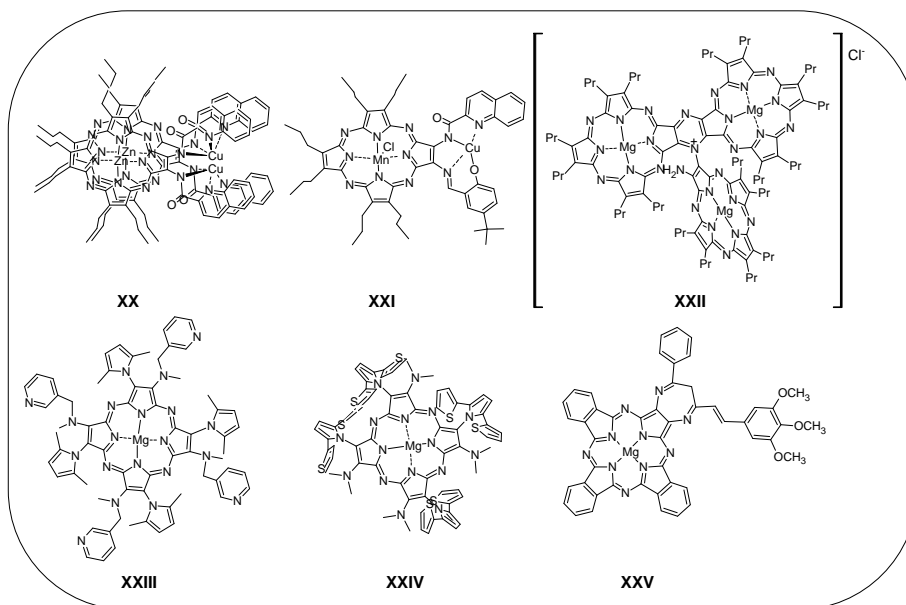
Synteza porfirazyn i tribenzoporfirazyn przeżywa obecnie renesans dzięki badaniom zespołów naukowych m.in. A.G.M. Barretta (Imperial College London) i B.M. Hoffmana (Northwestern University Evanston) [6,17], C. Ercolani'ego (University of Rome „La Sapienza”) i P.A. Stuzhina (Ivanovo State University) [5,18], E. Gonca i R. Öztürka (Fatih University, Istanbul) [19,20] i G. Ricciardi'ego (Universita della Basilicata, Potenza) [8,21]. Wymienione zespoły badawcze w ciągu kilkunastu ostatnich lat opublikowały w światowym piśmiennictwie prace badawcze obejmujące syntezę, właściwości fizykochemiczne i biologiczne modyfikowanych porfirazyn, posiadających w części peryferyjnej układu makrocyclicznego rozbudowane grupy alkilowe, aryłowe, tiolowe, aminowe lub hydroksylowe (XI) i (XII) (Rys. 3). W reakcji tych porfirazyn, poddanych reakcjom następczym (m.in. kondensacji i acylowania) uzyskano związki, które posiadają w części peryferyjnej wielokleszczowe ligandy oraz zintegrowane ligandy koronowe [12,22,23]. Posłużyły one dalej w reakcjach z jonami metali do syntezy m.in. koordynacyjnych kompleksów wielometalicznych, oryginalnie określanych jako: star (XIII), solitaire (XIV) i gemini (XV) [24-27]. Wśród otrzymywanych kompleksów metalicznych występują porfirazynowe kompleksy z metalocenami (molibdenowymi

i wanadowymi) [28,29], z platyną i palladem [30,31], jak i di- i triporfirazyne kompleksy kanapkowe z lantanowcami (Ce, Lu, Eu) (**XVI**) [32]. Otrzymano również kompleksy porfirazyn z fulerenem C<sub>60</sub> [33], chiralne spiranoporfirazyndiole [34], rokujące możliwość zastosowania w nanotechnologii i biomimetyce. Dużym przełomem stało się otrzymanie *seco*-porfirazyny (**XVII**) i ocena jej przydatności jako fotosensybilizatora zarówno dla potrzeb terapii fotodynamicznej (PDT), jak i syntezie endonadtlenków [35-37]. Ciekawymi właściwościami spektralnymi charakteryzuje się dimer porfirazynowy (**XVIII**), którego sprzężony układ  $\pi$ -elektronowy wpływa na batochromowe przesunięcie pasma Q o 100 nm, w porównaniu z widmem UV-vis monomerycznych makrocykli [14] oraz jego analog posiadający w części peryferyjnej 12 ugrupowań trimetylotiofenowych (**XIX**) [38].



Rys. 3. Wybrane modyfikacje struktury chemicznej porfirazyn (**XI-XIX**): R - grupy tiolowe, aminowe, hydroksylowe, alkilowe, arylove; M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> - kationy metali.

W kolejnych rozdziałach tego opracowania zostaną omówione nowe porfirazyny i tribenzoporfirazyny, będące przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, funkcjonalizowane peryferyjnie grupami o charakterze dwukleszczowych ligandów, które koordynują jony metali (**XX**) i (**XXI**) [H-1], porfirazyne triady (**XXII**) [H-4], oraz porfirazyny posiadające heteroaromatyczne podstawniki 2,5-dimetylopirolilowe (**XXIII**) [H-2] i 2,5-ditienylopirolilowe (**XXIV**) [H-3] (Rys. 4) oraz porfirazyny posiadające skondensowane pierścienie styrylodiazepinowe (**XXV**) [H-6].



Rys. 4. Przykłady struktur chemicznych porfirazyn (XX-XXV) omawianych w dalszej części opracowania.

Właściwości spektralne oraz elektrochemiczne porfirynoidów, w tym porfirazyn, decydują o aktualnie wykorzystywanych zastosowaniach tych związków. Podstawowe możliwości ich zastosowania to terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy*, PDT) i nanotechnologia. Wykorzystanie porfirynoidów w terapii fotodynamicznej jest przedmiotem kilku prac o charakterze poglądowym i eksperymentalnej, których jestem współautorem. W pracach tych podjąłem temat zastosowania terapii fotodynamicznej w medycynie, stomatologii oraz toksykologii [U-2-U-8,U-10,U-12]. Podjąłem się również omówienia zastosowania porfirynoidów w nanotechnologii [U-2,U-9] oraz jako sensorów do wykrywania jonów metali w pracy eksperymentalnej [U-11].

Terapia fotodynamiczna może mieć zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych [39-44], infekcji bakteryjnych, pasożytniczych, grzybiczych i wirusowych [45,46], łuszczycy [47], rogowacenia słonecznego [48], reumatoidalnego zapalenia stawów [49], związanej z wiekiem degeneracji plamki żółtej [50]. Obok terapii PDT rośnie wykorzystanie reakcji fotodynamicznej w fotodiagnostyce [51,52]. Terapia fotodynamiczna może stać się w niedalekiej przyszłości cennym uzupełnieniem konwencjonalnych metod leczenia nowotworów (chirurgii, radioterapii i chemioterapii). PDT stwarza możliwość niszczenia tkanek nowotworowych, bez uszkodzania tkanek zdrowych, w sposób selektywny za sprawą reakcji fotochemicznych. W terapii fotodynamicznej czynnik fotouczulający podaje się do tkanki nowotworowej, a następnie aktywuje światłem. Rola fotouczulacza polega na przeniesieniu energii na tlen cząsteczkowy, celem wygenerowania aktywnych form tlenu, z których najważniejszą jest tlen singletowy. Prowadzi to do uszkodzenia błon i organelli

komórkowych, a w konsekwencji śmierci komórki, głównie na drodze apoptozy [39]. Fotosensybilizatory wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych i zastosowaniach klinicznych to Photofrin<sup>®</sup>, Foscan<sup>®</sup> i ALA, a w leczeniu związanej z wiekiem degeneracji plamki żółtej to Visudyne<sup>™</sup> [53]. Obecnie fotosensybilizatorem najczęściej stosowanym klinicznie w PDT jest Photofrin<sup>®</sup>, będący mieszaniną ok. 60 związków otrzymanych na drodze chemicznej obróbki hematoporfiryny [40]. Badania dotyczące nowych związków dla PDT z grupy porfiryn, chloryn i ich pochodnych, pozwoliły na uzyskanie w ostatnich latach zróżnicowanych strukturalnie porfirynoidowych makrocycyli. Wśród związków o potencjalnym zastosowaniu w PDT występują m.in. porfirazyny, w tym opracowana przez A. Barretta i B. Hoffmana *seco*-porfirazyna, posiadająca bardzo dobrą charakterystykę fotodynamiczną [35,36], porfirazyny rozpuszczalne w wodzie [54-56] oraz porfirazyny chiralne [57].

Od ponad 20 lat inżynieria materiałowa dostarcza narzędzi pozwalających na projektowanie i wytwarzanie materiałów o pożądanych właściwościach. Samoporzadkujące i samoorganizujące się zespoły cząsteczek, mogą zostać połączone za pomocą wiązań wodorowych, koordynacji jonami metali, oddziaływań elektrostatycznych oraz jednoczesnego występowania wszystkich trzech wymienionych oddziaływań. Tego typu układy mogą stanowić kluczowy element budulcowy nowych materiałów dla potrzeb elektroniki i optyki nieliniowej, takich jak sensory, foto-bramkowane urządzenia elektroniczne i materiały elektroluminescencyjne [58]. Warto wspomnieć o strukturach supramolekularnych, opartych na porfirazynach, które mogą stać się podstawą pamięci magnetycznych na poziomie molekularnym [59].

Synteza systemów wielochromoforowych z użyciem kowalencyjnych i niekowalencyjnych wiązań, wynika z poszukiwania nowych materiałów dla potrzeb fotoniki, nowych sensorów i sit, czujników stochastycznych oraz zrozumienia procesów biologicznych i aspektów fotosyntezy [60]. Przestrzenie zdefiniowane układy multimakrocycliczne pochodne amino- i tiometaloporfirazyn, wydają się z tego punktu widzenia szczególnie interesujące za sprawą kompatybilnych właściwości spektralnych, elektrochemicznych i magnetycznych. Z tego względu istnieje możliwość ich zastosowania jako cząsteczkowych rusztowań w katalizie i chemii biomimetycznej. Oddziaływania pomiędzy jonami metali w obrębie cząsteczki makrocycyla są bardziej różnorodne, aniżeli pomiędzy jonami w roztworze [61-63]. Obiecujące perspektywy zastosowań posiadają nowe fotochromowe dwurdzeniowe porfirazyny, zawierające w swojej strukturze w poz.  $\beta$  grupy trimetylotiofenowe, które mogą być wykorzystane dla celów składowania informacji,

w urządzeniach obrazujących i przełącznikach [38]. W widmie UV-vis modyfikowanych porfirazyn, posiadających rozbudowane ligandy po przyłączeniu jonów metalu do grup peryferyjnych, obserwuje się zmiany profilu widma, zwłaszcza w paśmie Q znajdującym się w części widzialnej, któremu towarzyszy zauważalna zmiana barwy. Uważa się, że związki te mogą znaleźć zastosowanie jako sensory do wykrywania niektórych jonów metali w roztworze [23]. Jednym z najbardziej obiecujących zastosowań porfirazyn, jest użycie jako atramentów dla potrzeb metod nanolitograficznych, posługujących się techniką DPN (ang. dip-pen nanolithography). Możliwość uzyskania porfirazyn z różnymi podstawnikami peryferyjnymi, pozwala na modyfikację ich właściwości elektrochemicznych, a także umożliwia ich połączenie za pomocą wiązań chemicznych z podłożem. Dzięki temu możliwe jest otrzymanie układów scalonych, opartych na tych związkach i ich zastosowanie w elektronice [64-66].

### 3. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej

*Przy omawianiu publikacji zastosowano numerację cyframi arabskimi.*

Celem niniejszego autorskiego komentarza jest omówienie artykułów naukowych wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej. Objęte rozprawą zagadnienia oraz odpowiednie publikacje zostały uszeregowane w następującym porządku:

1. Synteza i właściwości fotochemiczne porfirazyn ze skondensowanym, peryferyjnym pierścieniem selenadiazolowym jako związków pośrednich do otrzymywania aminoporfirazyn [H-1,H-5]
2. Modyfikacje peryferyjne aminoporfirazyn z udziałem czynników kondensujących i acylujących. Reakcje metalacji porfirazyn posiadających peryferyjne, koordynacyjne ligandy [H-1]
3. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne triad porfirazynowych [H-4]
4. Wyjaśnienie reaktywności bis(3-pirydylometylowej) pochodnej diaminomaleonitrylu w reakcji alkilowania oraz możliwości jej zastosowania w syntezie wybranej tribenzoporfirazyny [H-7]
5. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne ugrupowania pirolilowe [H-2,H-3]
6. Synteza i właściwości fotochemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne, skondensowane pierścienie tetrahydrodiazepinowe i diazepinowe [H-6]

#### **3.1. Synteza i właściwości fotochemiczne porfirazyn ze skondensowanym, peryferyjnym pierścieniem selenadiazolowym jako związków pośrednich do otrzymania aminoporfirazyn: publikacje H-1, H-5**

*Przestanki do podjęcia tematu badań:*

Porfirazyny posiadające peryferyjny skondensowany pierścień selenadiazolowy stanowią grupę związków, poddawanych badaniom już od wielu lat. Na uwagę zasługują zwłaszcza prace Stuzhina i wsp., którzy po raz pierwszy otrzymali selenadiazoloporfirazyny [18]. Wzrost znaczenia tej grupy związków nastąpił za sprawą badań syntetycznych prowadzonych przez brytyjsko-amerykańską grupę Barretta i Hoffmana. Rozpoczęto wówczas intensywne eksplorowanie selenadiazoloporfirazyn, jako związków dających dostęp do diaminoporfirazyn, które można było poddawać reakcjom następczym [67].

Porfirazyny selenadiazolowe są powszechnie uznawane za związki trudne do krystalizacji. Bardzo duże zainteresowanie w pozyskiwaniu porfirazyn selenadiazolowych dla potrzeb analizy rentgenostrukturalnej, wynika z możliwości otrzymywania w obrębie tej grupy struktur polimorficznych [18].

O zastosowaniu porfirynoidów w terapii fotodynamicznej decydują głównie właściwości spektralne, jak położenie pasma Q, fotostabilność i zdolność do fotosensybilizacji [68,69]. Fotostabilność jest ważną właściwością, która powinna być oceniona w odniesieniu do każdego potencjalnego fotosensybilizatora. Niekontrolowana dekompozycja fotouczulacza po wprowadzeniu do organizmu, może doprowadzić do powstania różnych fotoproduktów i być źródłem działań ubocznych, w tym efektów fototoksycznych i fotoalergicznym [40]. Dotychczas większość prac eksperymentalnych na temat fotostabilności porfirynoidów dotyczyła porfiryn, chloryn i ftalocyjanin [68].

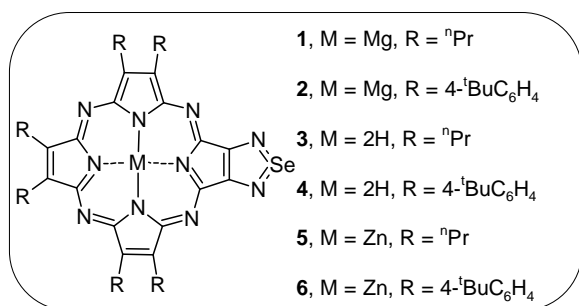
#### Badania własne:

W moich badaniach obejmujących niesymetryczne selenadiazoloporfirazyny skupiłem się nad dwoma zagadnieniami. Pierwsze zagadnienie dotyczyło uzupełnienia ich charakterystyki rentgenostrukturalnej [H-1]. Drugie zagadnienie obejmowało sprawdzenie ich właściwości fotochemicznych [H-5].

Na drodze reakcji makrocyclizacji Linstead'a uzyskałem dwie wcześniej otrzymane magnezowe porfirazyny selenadiazolowe: {7,8,12,13,17,18-heksapropylo-[1,2,5]selenadiazolo[3,4-q]porfirazyna} magnezu(II) (**1**) oraz {7,8,12,13,17,18-*tert*-butylofenylo-[1,2,5]selenadiazolo[3,4-q]porfirazyna} magnezu(II) (**2**), które użyłem

w następczej reakcji demetalacji do porfirazyn demetalowanych (**3**) i (**4**) [6,67] (Rys. 5).

Związki **3** i **4** poddałem reakcji metalacji jonami cynku do porfirazyn cynkowych (**5**) i (**6**). Związki te scharakteryzowałem za pomocą technik NMR, a ponadto analizy rentgenostrukturalnej.



Rys. 5. Struktury chemiczne porfirazyn **1-6**.

Przy wyborze metody krystalizacji korzystnym rozwiązaniem okazało się zastosowanie pirydyny w mieszaninach rozpuszczalników do krystalizacji, która apikalnie koordynowała jon cynku znajdujący się w rdzeniu struktury makrocycla **5** i umożliwiała tworzenie dobrze

krystalizujących związków kompleksowych. Porfirazyna **5** wykryła w formie dwóch cząsteczek. W pierwszej nieuporządkowanie struktury wynikało wyłącznie z ułożenia grupy propylowej przy atomie węgla C(35), natomiast w drugiej stwierdzono dodatkowo nieuporządkowanie pierścienia makrocyklicznego. Porfirazynę **6** wykryłem z mieszanin rozpuszczalników zawierających alkohole, które aksjalnie koordynowały jon cynku znajdujący się w rdzeniu makrocykla. W strukturze kryształu stwierdzono występowanie dwóch cząsteczek porfirazyny, pierwsza z nich wykryła z cząsteczką etanolu, a druga z cząsteczką propanolu.

Dalsza część badań dotyczyła oceny stabilności fotochemicznej porfirazyn ze skondensowanym, peryferyjnym pierścieniem selenadiazolowym **1**, **3** i **5**. Selenadiazolowy skondensowany pierścień peryferyjny wywiera duży wpływ na strukturę elektronową porfirazyn, co znalazło odzwierciedlenie w obserwowanych zmianach pasma Q. W omawianych niesymetrycznych porfirazynach posiadających silnie elektronobiorczy pierścień selenadiazolowy, zaobserwowałem rozszczenie pasma Q w widmie absorpcyjnym. Na podstawie przebiegu widma UV-vis demetalowanej porfirazyny selenadiazolowej stwierdzono, że wykazuje silniej zredukowaną symetrię w porównaniu z porfirazynami metalowanymi (batochromowe przesunięcie i rozszczenie pasma Q). Naświetlanie makrocykli promieniowaniem o długości fali z zakresu absorpcji pasma Q, wywierało istotny wpływ na obniżenie intensywności wszystkich pasm absorpcji w widmie UV-vis. Wskutek naświetlania dochodziło do generowania najniższego wzbudzonego stanu singletowego i trypletowego typu  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Energia wzbudzonego stanu trypletowego porfirazyny była wystarczająca do wygenerowania tlenu singletowego, który mógł utleniać cząsteczkę porfirazyny i prowadzić do degradacji pierścienia makrocyklicznego. Zachodzące zmiany były obrazowane w widmie UV-vis obniżeniem intensywności pasm, w tym pasma Q. Metoda zastosowana do ilościowej oceny procesu fotochemicznego została poddana walidacji przez określenie zakresu liniowości, precyzji, limitu detekcji i oznaczania. We współpracy określono również parametry kinetyczne takie jak, stałą szybkości reakcji i czas połowicznej dekompozycji. Zauważyłem, że badane porfirazyny ulegają fotodegradacji w opisywanych warunkach z różną szybkością, zgodnie z reakcją kinetyczną I-rzędu. Najwolniej ulegała rozkładowi porfirazyna demetalowana bez względu na rodzaj użytego filtra. Porfirazyna magnezowa rozkładała się szybciej, gdy naświetlono ją w rejonie pasma Q, aniżeli pasma Soreta. Najsilniejsze właściwości fotosensybilizujące odnotowano dla porfirazyny cynkowej i nie zależały one od użytego filtra. Wydajność kwantową generowania tlenu singletowego określono stosując test



z difenylizobenzofuranem (DPBF). Badane porfirazyny wykazują równie wysokie wartości generowania tlenu singletowego, jak standardowo stosowana ftalocyjanina cynkowa.

### **3.2. Modyfikacje peryferyjne aminoporfirazyn z udziałem czynników kondensujących i acylujących. Reakcje metalacji porfirazyn posiadających peryferyjne, koordynacyjne ligandy: publikacja H-1**

*Przeżanki do podjęcia tematu badań:*

W ciągu kilkunastu ostatnich lat zsyntetyzowano wiele porfirazyn posiadających w części peryferyjnej podstawniki tiolowe, aminowe i hydroksylowe, które poddano następczej funkcjonalizacji i przekształcono w (wielo-) poli- metaliczne kompleksy koordynacyjne [25-31,70]. Związki tego typu poddano badaniom m.in. transferu elektronów i oddziaływania magnetycznego pomiędzy jonem metalu w rdzeniu makrocykla, a jonem metalu związanym z peryferyjnym ligandem koordynacyjnym [6,25,30]. W dalszych badaniach dobudowano salenowe (salicyloiminowe) ligandy o charakterze zasady Schiffa do pierścienia porfirazynowego [61], które poddano reakcji metalacji [62,63].

Biorąc pod uwagę dane literaturowe, w badaniach własnych początkowo skoncentrowałem się na poszukiwaniu nowych czynników kondensujących i acylujących dla wicynalnego układu diaminowego porfirazyn. Początkowo poszukiwałem analogów aromatycznych 5-*tert*-butylo-2-hydroksybenzaldehydu, celem użycia w reakcjach kondensacji z diaminoporfirazynami. Następnie badałem reakcje tworzenia wiązania iminowego na drodze kondensacji aminoporfirazyn z 2-pirydynokarbonyaldehydem. Powstające produkty iminowe i diiminowe, które izolowałem okazały się nietrwałe. Na każdym etapie reakcji, tj. zarówno powstawania związków mono- jak i diiminowych, powstawały ponadto liczne produkty uboczne. Na podobny problem natrafiłem podczas reakcji wicynalnych aminoporfirazyn z 4-(*tert*-butylo)fenyloizotiocyjanianem i 4-metyleno-2-oksetanonem (diketenem).

*Badania własne:*

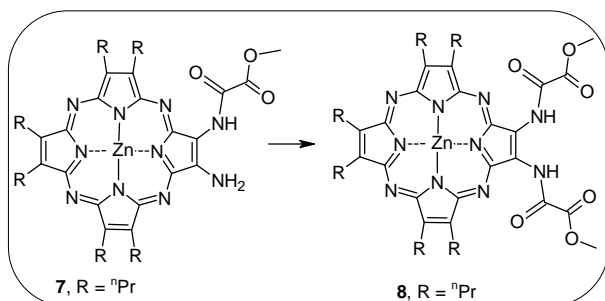
W publikacji przedstawiłem syntezę pochodnych aminoporfirazyn posiadających symetryczne podstawniki (ligandy) wicynalne, takie jak 2-hydroksy-2-metylopropanoamidowe, 2-metoksy-2-oksoacetamidowe, 2-pirydylokarboksamidowe i 2-chinolilokarboksamidowe. Reakcja jonów metali z di(2-pirydylokarboksamido)- oraz di(2-chinolilokarboksamido)porfirazynami, doprowadziła do otrzymania układów

porfirazynowych, posiadających koordynacyjne ligandy połączone jonami metali w ramach systemu Vagg'a [71,72]. Opracowałem również metodę syntezy pochodnych aminoporfirazyn, posiadających mieszane niesymetryczne ligandy w części peryferyjnej, które przekształciłem w kompleksy metaliczne.

Synteza porfirazyn funkcjonalizowanych ligandami Collinsa (grupy 2-hydroksy-2-metylopropanoamidowe) podjęta równolegle przez współautorów Zhonga i Hoffmana, nie doprowadziła do porfirazynowych związków dimetalicznych [73-75]. Z tego względu skupiłem się na syntezie porfirazyn funkcjonalizowanych w części peryferyjnej grupami 2-metoksy-2-oksoacetamidowymi i 2-chinolilokarboksyamidowymi.

Przeprowadzone przeze mnie reakcje acylowania diaminoporfirazyny uzyskanej wskutek reakcji deselenacji wcześniej przedstawionej selenodiazoloporfirazyny cynkowej **5** (Rys. 5) wykazały, że wicynalne grupy aminowe nie są równocenne. Zaobserwowałem, że acylowanie diaminoporfirazyny wymagało przeprowadzenia dwuetapowej reakcji acylacji. W opracowanej procedurze acylowania zaproponowałem izolowanie mono-amidów (**7**), (**9**) i (**10**), a następnie poddanie ich dalszemu acylowaniu do symetrycznych diamidów: {7,8,12,13,17,18-heksapropylo-2,3-di[(metoksykarbonylo)karboksyamido]porfirazyna} cynku(II) (**8**) (Schemat 1), [7,8,12,13,17,18-heksapropylo-2,3-di(2-chinolilokarboksyamido)porfirazyna] cynku(II) (**11**) i [7,8,12,13,17,18-heksa(4-*tert*-butylofenylo)-2,3-di(2-chinolilokarboksyamido)porfirazyna] cynku(II) (**12**) (Schemat 2). Opracowana preparatyka stanowiła wprawdzie pewne ograniczenie, jeśli chodzi o bezpośrednią syntezę związków posiadających symetryczne ligandy, gdyż wymuszała dwa etapy. Jednakże analizowana droga syntetyczna okazała się bardzo użyteczna w syntezie (omówionej w dalszej części) nowej generacji porfirazyn, posiadających peryferyjne

koordynujące ligandy mieszane. Reakcje metalacji porfirazyny **8** objęły różne sole ( $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{PtCl}_2(\text{PEt})_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , związek cynko-organiczny ( $\text{Zn}(\text{Et})_2$ ), jak i zasady (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en - DBU, NaH).

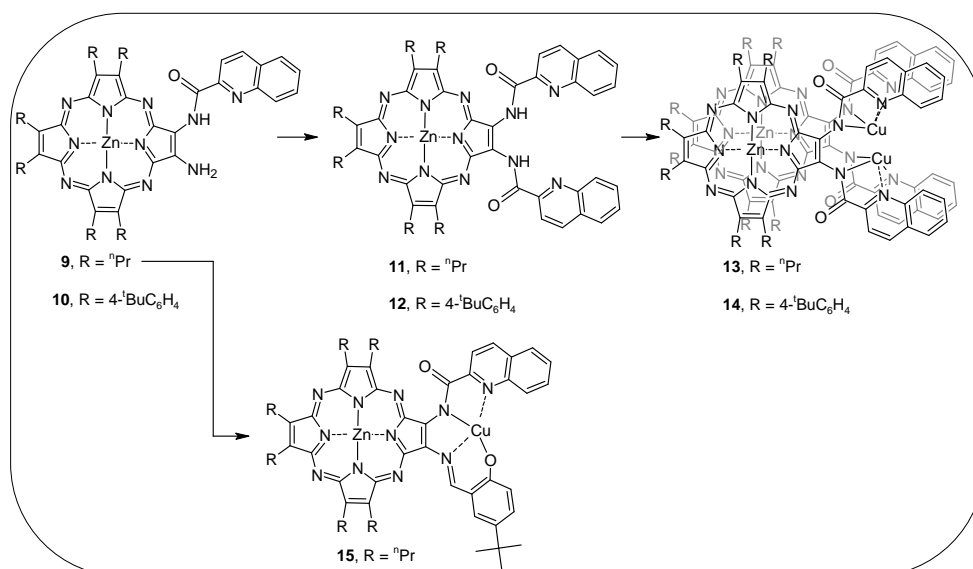


Schemat 1. Synteza porfirazyny **8**.

Izolowane kompleksy metaliczne nie były jednak wystarczająco stabilne podczas krystalizacji. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano w reakcji porfirazyny posiadającej

peryferyjne grupy 2-metoksy-2-oksoacetamidowe **8** z chlorkiem miedzi(II) w DMF z użyciem DBU, jako zasady. Otrzymano fioletowy kompleks, który scharakteryzowano za pomocą technik UV-vis, IR, MS; niestety kompleks metaliczny nie był stabilny podczas prób krystalizacji.

Natomiast w efekcie wielokrotnie powtarzanych prób krystalizacji uzyskano monokryształy **11** i **12**, które poddano badaniom rentgenostrukturalnym. W strukturze porfirazyny **11** można zauważyć, że pierścień porfirazyny jest wygięty w formie miseczki (ang. *dished*), a ligand pirydynowy koordynujący apikalnie jon cynku, znajduje się ponad powierzchnią makrocykla. Obie grupy 2-chinolilokarboksyamidowe są powiązane ze sobą za pomocą wiązań wodorowych typu N–H···O.



Schemat 2. Synteza porfirazyn **11-15**.

Badania wykazały, że zaproponowane przeze mnie wprowadzenie grup 2-chinolilokarboksyamidowych do części peryferyjnej porfirazyn **11** i **12**, pozwala na uzyskanie związków charakteryzujących się dużą stabilnością i stwarzających lepsze perspektywy tworzenia trwałych kompleksów z metalami przejściowymi, w porównaniu z porfirazynami posiadającymi grupy 2-pirydylokarboksyamidowe.

Porfirazyny z peryferyjnymi grupami di(2-chinolilokarboksyamidowymi) **11** i **12** poddałem metalacji chlorkiem cynku(II) w obecności DBU, jako zasady. Otrzymałem kompleksy wielordzeniowe: N,N,N',N'-dimiedź(II) bis[7,8,12,13,17,18-heksapropylo-2,3-di(2-chinolilokarboksyamido)porfirazyna] cynku(II) (**13**) i N,N,N',N'-dimiedź(II) bis[7,8,12,13,17,18-heksa(4-*tert*-butylofenylo)-2,3-di(2-chinolilokarboksyamido)porfirazyna] cynku(II) (**14**), których strukturę potwierdziła analiza rentgenostrukturalna.

Po wielomiesięcznych próbach krystalizacji otrzymałem monokryształ kompleksu **13**. Analiza krystalograficzna wykazała, że uzyskany kompleks **13** jest porfirazynowym dimerem o symetrii  $C_2$ , powiązanych jonami miedzi(II) poprzez koordynację grup 2-chinolilokarboksyamidowych. Porfirazyna **13** posiada peryferyjny układ koordynujących ligandów w ramach systemu Vagg'a, w którym na uwagę zasługuje geometria makrocyklicznego rdzenia z jonem cynku, konformacja pierścieni makrocyklicznych, grup 2-chinolilokarboksyamidowych i peryferyjnych centrów z jonami miedzi.

Otrzymanie dwóch różnych kompleksów porfirazynowych **13** i **14**, z peryferyjnymi grupami, propylową i 4-*tert*-butylofenylową, wskazuje na dalsze możliwości modyfikowania właściwości fizyko-chemicznych kompleksów, m.in. ich rozpuszczalności [6]. Podobnie jak w przypadku analogów di(2-pirydylokarboksamidowych), kompleks **13** okazał się nieaktywny w badaniach EPR z uwagi na antyferromagnetyczne sprzężenie obu spinów dimera z diamagnetycznym stanem podstawowym  $S=0$  [72]. W przebiegu widm UV-vis dimerów **13** i **14** występują pasma Soreta przy odpowiednio  $\lambda_{max} = 335$  i  $338$  nm i Q przy odpowiednio  $\lambda_{max} = 601$  i  $630$  nm. Położenia  $\lambda_{max}$  istotnie różnią się od odnotowanych w widmach UV-vis prekursorowych makrocykli **11** i **12**, w których pasma Soreta występują przy  $\lambda_{max} = 350$  i  $374$  nm, a Q przy  $\lambda_{max} = 616$  i  $641$  nm. Obserwowane przesunięcie hipsochromowe o 15 i 36 nm w widmach **13** i **14**, wynika z oddziaływań typu  $\pi-\pi^*$  pomiędzy sąsiadującymi makrocyklami. Podobny efekt, jednak wynoszący zaledwie 9 nm odnotowano dla pochodnych di(2-pirydylokarboksamidowych). Otrzymany makrocykl **13** okazał się związkiem trudniejszym do utleniania w badaniach cyklicznej woltamperometrii, w porównaniu z demetalowaną porfirazyną posiadającą w części peryferyjnej układ heksapropylowy i dimetyloaminowy [76].

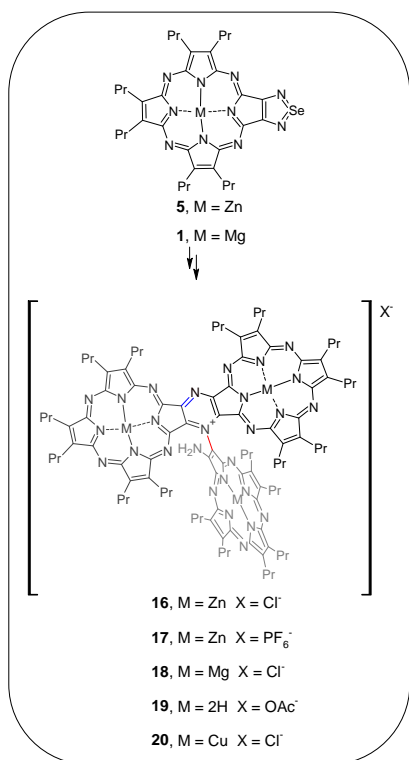
W ramach kontynuacji badań dużo uwagi poświęciłem syntezie porfirazyn, posiadających w części peryferyjnej układ mieszanych podstawników koordynujących. Uzyskanie tego nowego systemu peryferyjnego było możliwe dzięki wcześniej opracowanej, dwuetapowej reakcji acylowania diaminoporfirazyn. Związek **9** zastosowany w reakcji kondensacji z aromatycznymi aldehydami, nie prowadził każdorazowo do związków stabilnych typu iminowego. Dopiero użycie 5-*tert*-butylo-2-hydroksybenzaldehydu pozwoliło na utworzenie stabilnej porfirazyny, którą poddałem metalacji chlorkiem miedzi(II). Reakcja pozwoliła na uzyskanie z dobrą wydajnością bimetalicznego kompleksu N,O-miedź(II)-[7,8,12,13,17,18-heksapropylo-2-(5-*tert*-butylo-2-oksybenzylidenoamino)-3-(2-chinolilokarboksamido)porfirazyna] cynk(II) (**15**). Wyniki uzyskane w tej części badań zostały rozszerzone o syntezę nowych analogów i badania fizyko-chemiczne w zakresie

podatności magnetycznej. Są przedmiotem publikacji eksperymentalnej niewłączonej do cyklu monograficznego [U-1].

### 3.3. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne triad porfirazynowych: publikacja H-4

*Prześłanki do podjęcia tematu badań:*

Dwurdzeniowe metalo-porfiryny i ftalocyjaniny połączone pierścieniem benzenowym są interesującymi związkami, wykazującymi potencjał oksydacyjno-redukcyjny oraz nieliniowe właściwości optyczne [38,77-80]. Badania prowadzone w tym zakresie w zespole Barretta i Hoffmana pozwoliły na uzyskanie dwurdzeniowego dimera **XVIII** (Rys. 3), w strukturze którego pierścieniem benzenowym zostały zespolone dwie porfirazyny z peryferyjnymi ugrupowaniami dimetyloaminowymi. Widmo UV-vis porfirazyny **XVIII** charakteryzowało się znacznym, bo wynoszącym 100 nm batochromowym przesunięciem pasma Q, w stosunku do porfirazyn monomerycznych [14]. Obiecujące perspektywy zastosowań posiada również nowa fotochromowa dwurdzeniowa porfirazyna **XIX** (Rys. 3), połączone pierścieniem benzenowym z peryferyjnymi ugrupowaniami trimetylotiofenowymi, które mogą być wykorzystane dla celów składowania informacji, w urządzeniach obrazujących i przełącznikach [38].



*Badania własne:*

Omawianą w tym rozdziale nową klasę trimakrocyklicznych kompleksów porfirazynowych, posiadających w centrum łączący pierścień pirazyniowy, otrzymałem podczas opracowywania syntezy porfirazyn trzyrdzeniowych. Porfirazyna cynkowa **5** została poddana reakcji deselenacji za pomocą siarkowodoru, a wygenerowana porfirazyna z wycinalnymi podstawnikami diaminowymi następczej reakcji z 2,6-pirydynodikarboaldehydem i chlorkiem miedzi(II) (Schemat 3). W miejsce spodziewanego miedziowego kompleksu o strukturze: porfirazyna-heksaazakorona-porfirazyna wyizolowałem zielony barwnik, który poddałem dokładnej analizie (badania rentgenostrukturalne, NMR, UV-vis, IR, EPR, MS).

Schemat 3. Synteza porfirazyn **16-20**.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształu pokazała dla badanego związku strukturę trimery (triady): chlorku 2-{3-amino-cynk(II)[7,8,12,13,17,18-heksapropyloporfirazyno]}-di-{cynk(II)[7,8,12,13,17,18-heksapropyloporfirazyno]}[2,3-b:2',3'-e]pirazyniowego (**16**). W światowym piśmiennictwie znaleźć można wiele mostkowanych bis(porfirynoidów), jednak otrzymany przeze mnie nowy układ makrocykliczny jest szczególny, gdyż zawiera w swojej strukturze dwie porfirazyny znajdujące się w płaszczyźnie i jedną, która jest niemal w stosunku do nich prostopadła (około 76°). Jedno z cynkowych centrów makrocykla jest ponadto skoordynowane apikalnie przez anion chlorkowy, podczas, gdy pozostałe są aksjalnie skoordynowane przez etanol. Jest to w świetle dostępnej literatury, pierwszy tego rodzaju system typu triada, nie tylko wśród porfirazyn, ale całej grupy makrocykli porfirynoidowych.

Celem wyjaśnienia powstawania triady **16** przeprowadziłem badanie mechanizmu reakcji prowadzącej do jej powstania. Wykonałem szereg reakcji deselenacji selenadiazoloporfirazyny cynkowej **5**, po których podczas kontynuowania reakcji do mieszaniny reakcyjnej nie dodałem 2,6-pirydynodikarboaldehydu i chlorku miedzi(II). Wykonałem także reakcje z zastosowaniem nadmiaru (3 eq) chlorku miedzi(II) i nie obserwowałem wówczas tworzenia się kompleksu **16**. Kompleks **16** tworzył się natomiast każdorazowo przy zastosowaniu substechiometrycznych ilości (0,3 eq) chlorku miedzi(II) (przy braku 2,6-pirydynodikarboaldehydu) oraz z mniejszą wydajnością przy użyciu azotanu izoamylu w toluenie. Wywnioskowałem, że kompleks **16** tworzy się w reakcji izomeryzacji diaminoporfirazyny, z towarzyszącą tautomerią enamino-iminową wicynalnego ugrupowania diaminowego oraz sekwencją następujących reakcji kondensacji katalizowanych jonami miedzi(II). Jest prawdopodobne, że połączenie chlorku miedzi(II) z 2,6-pirydynodikarboaldehydem pełni rolę aktywnego kwasu Lewisa, katalizującego tworzenie się pierścienia pirazyniowego. Celem rozszerzenia badań struktury nowego układu porfirazynowego metodami NMR otrzymałem szereg analogów triady **16**, poprzez zamianę anionu chlorkowego na heksafluorofosforkowy (**17**), zsyntetyzowanie analogu z jonami magnezu w rdzeniach (**18**) i demetalację rdzeni (**19**). Dla potrzeb badań EPR zsyntetyzowałem analog z jonami miedzi w rdzeniach (**20**).

Znaczną część badań poświęciłem określeniu struktury triad w roztworze, ponieważ widma  $^1\text{H}$  NMR triad **16-18** były skomplikowane. Stwierdziłem, że przyczyną jest asymetria każdej z porfirazynowych jednostek, które oddziałują indywidualnie z jonem chlorkowym i cząsteczkami rozpuszczalnika. Wyjaśniłem również bardzo nietypowe dla metaloporfirazyn sygnały w widmie  $^1\text{H}$  NMR, występujące w rejonie od 0 do -1.5 ppm. Ich obecność wytłumaczyłem po wykonaniu widm temperaturowych  $^1\text{H}$  NMR

i eksperymentów polegających na dodaniu ciężkiej wody do rozpuszczalnika, w którym wykonywano pomiary.

Bardzo ciekawe efekty zaobserwowałem w widmach absorpcyjnych UV-vis triad **16-18** i **20**. Pasma Soreta występowały w zakresie 342-350 nm, natomiast pasmo Q w postaci dwóch szerokich pasm w zakresie 615-628 nm i 701-729 nm. Obserwowałem jeszcze dodatkowe pasmo w zakresie 573-588 nm, które przypisałem przejściom  $n - \pi^*$ . Dla makrocykla **16** wykonałem również pomiary emisyjne oraz zbadałem efekty solwatochromowe. Natomiast dla triady **20**, posiadającej w rdzeniach jony miedzi(II) wykonałem widmo EPR. W widmie zaobserwowałem słabe sprzężenia pomiędzy trzema jonami Cu(II) w strukturze związku.

### **3.4. Wyjaśnienie reaktywności bis(3-pirydylometylowej) pochodnej diaminomaleonitrylu w reakcji alkilowania oraz możliwości jej zastosowania w syntezie wybranej tribenzoporfirazy: publikacja H-7**

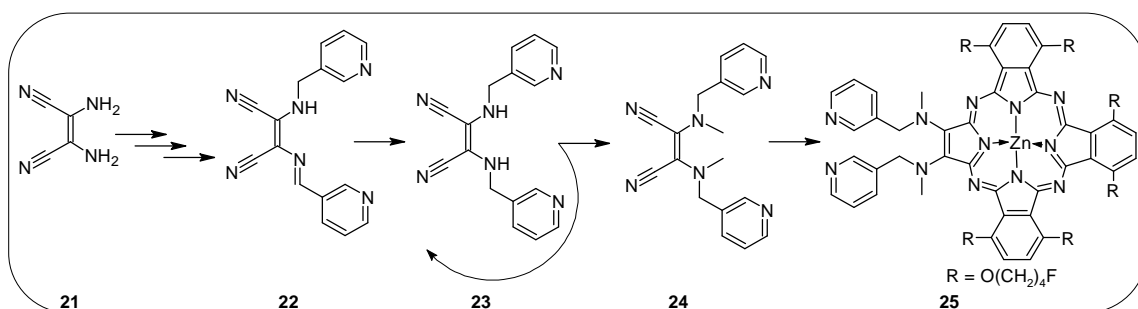
*Przesłanki do podjęcia tematu badań:*

Badania przeprowadzone przez grupy Barretta i Hoffmana [37], a ostatnio Bilgina i wsp. [81] na metaloporfirazynach funkcjonalizowanych heteroatomami koordynującymi dodatkowe jony metali, wskazały na możliwość zastosowania tych związków jako sensorów. Właściwości sensoryczne wykazano dotychczas dla porfirazyn i tribenzoporfirazyn posiadających m.in. peryferyjne diaza etery koronowe 18-korona-6 oraz grupy metylo(2-pirydylometylo)aminowe.

Eksperymenty prowadzone na pochodnych diaminomaleonitrylu, będącego związkiem pośrednim w syntezie wyżej wymienionych sensorycznych makrocykli, przeprowadzone w grupach Shepparda [82] oraz Barretta i Hoffmana [83] wykazały zachodzenie szeregu reakcji ubocznych. W szczególności wiele metod optymalizacji podjęto dla pochodnej dibenzylowej diaminomaleonitrylu, gdyż w czasie jej alkilowania tworzyły się uboczne produkty typu iminowego. Wspomniani autorzy nie podjęli jednak wyjaśnienia przyczyny reaktywności pochodnej dibenzylowej diaminomaleonitrylu podczas alkilowania. Decydując się na próbę wyjaśnienia powyższego zagadnienia brałem również pod uwagę fakty eksperymentalne omówione w rozdz. 3.2-3.3 dotyczące nierównocенności wicynalnego układu diaminowego porfirazyn. Sądziłem, że są bardzo zbieżne do tych obserwowanych dla samego diaminomaleonitrylu i jego pochodnych.

*Badania własne:*

Celem potwierdzenia założonej przeze mnie tezy przeprowadziłem sekwencję reakcji poczynając od diaminomaleonitrylu (DAMN) (**21**) do tribenzoporfirazy: 1,4,8,11,15,18-heksakis(4-fluorobutoksy)-22,23-bis[metylo(3-pirydylometylo)amino]-tribenzo[b,g,l]porfirazyna cynku(II) (**25**) (Schemat 4). W czasie prowadzonych eksperymentów napotkałem na spore trudności prowadzenia reakcji alkilowania 1,4-dinitrylo-2,3-bis[(3-pirydylometylo)amino]-(2Z)-butenu (**23**). Stwierdziłem, że reakcja alkilowania **23** prowadzi, z użyciem siarczanu dimetylu w obecności wodoru sodu jako zasady, w zakresie temperatur od (-20) do (-10) °C, do otrzymania pochodnej alkilowej, 2,3-bis[metylo(3-pirydylometylo)amino]-1,4-dinitrylo-(2Z)-butenu (**24**), ale z małą wydajnością. Ta sama reakcja w temperaturze 0 °C prowadziła do produktu iminowego, 1,4-dinitrylo-2-[(3-pirydylometylo)amino]-3-[(3-pirydylometylideno)amino]-(2Z)-butenu (**22**).



Schemat 4. Synteza pochodnych maleonitryli **22-24** oraz tribenzoporfirazy **25**.

Podjąłem próbę wyjaśnienia tworzenia produktu iminowego **22** obserwowanego w trakcie eksperymentów. W badaniach wykorzystałem analizę rentgenostrukturalną związków **22** i **23** oraz obliczenia kwantowo-mechaniczne. Analiza rentgenostrukturalna wykonana dla pochodnych maleonitrylowych **22** i **23**, wykazała nierównocенność podstawników obecnych po obu stronach maleonitrylu **23** (*objaśnienie: obie strony - dwie aryloalkiloaminowe grupy będące podstawnikami maleonitrylu*) w stanie stałym. Zauważona nierównocенność wynika z faktu, że atomy azotów aminowych w grupach aryloalkiloaminowych po obu stronach cząsteczki są w stanie hybrydyzacji  $sp^2$  i  $sp^3$ , co rzutuje na długość wiązań, kąty torsyjne oraz dystrybucję elektronów. Zauważona zależność bardzo dobrze koresponduje z danymi Dwyera [84], który m.in. stwierdził, że cząsteczka DAMN dla osiągnięcia stabilności struktury, musi posiadać jedną z grup aminowych obróconą prostopadłe do płaszczyzny dinitrylu. Ponadto minimum energii w strukturze DAMN, wymaga delokalizacji wolnej pary elektronów od jednej z grup



aminowych. Celem zbadania reaktywności **23** podczas reakcji alkilacji, przeprowadzono obliczenia indeksów reaktywności metodami funkcjonału gęstości (DFT). Na wstępie wykonano optymalizację struktury **23** w formie soli sodowej. Następnie dla wytłumaczenia obu kierunków reakcji obserwowanych podczas alkilowania **23**, tj. tworzenia produktu alkilowanego **24** oraz iminowego **22**, zastosowano funkcje Fukui'ego. Wartości skondensowanych funkcji Fukui'ego ( $f_k^-$ ) i skondensowaną „softness” dla ataku elektrofilowego ( $s_k^-$ ) wyznaczono w oparciu o analizę populacyjną Mullikena i Löwdina [85]. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że podstawniki aryloalkiloaminowe po obu stronach dinitrylu **23** w formie soli sodowej są niemal identycznie dostępne dla środków alkilujących. Skondensowane wartości „softness” informują, że reakcja alkilowania jest dominująca, niemniej jednak przy wyższej temperaturze i obecności niesymetrycznych konformerów, reakcja eliminacji może również mieć miejsce. Obliczone wartości indeksów reaktywności dobrze korespondują z obserwacjami eksperymentalnymi.

Reakcja mieszanej makrocyclizacji Linstead'a dinitrylu **24** z 3,6-bis(4-fluorobutoksy)benzeno-1,2-dikarbonitrylem doprowadziła do otrzymania makrocycla **25**. Tribenzoporfirazyne **25** została poddana studiom solwatochromowym oraz reakcji metalacji jonami Pd(II). Obserwowane zmiany w profilu widma UV-vis podczas miareczkowania makrocycla jonami palladu(II) są spowodowane tworzeniem porfirazynowego produktu heterobimetalicznego, posiadającego egzocykliczny układ di(3-pirydylometylo)-PdCl<sub>2</sub>.

### **3.5. Synteza oraz właściwości fizyko-chemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne ugrupowania pirolilowe: publikacje H-2 i H-3**

*Przesłanki do podjęcia tematu badań:*

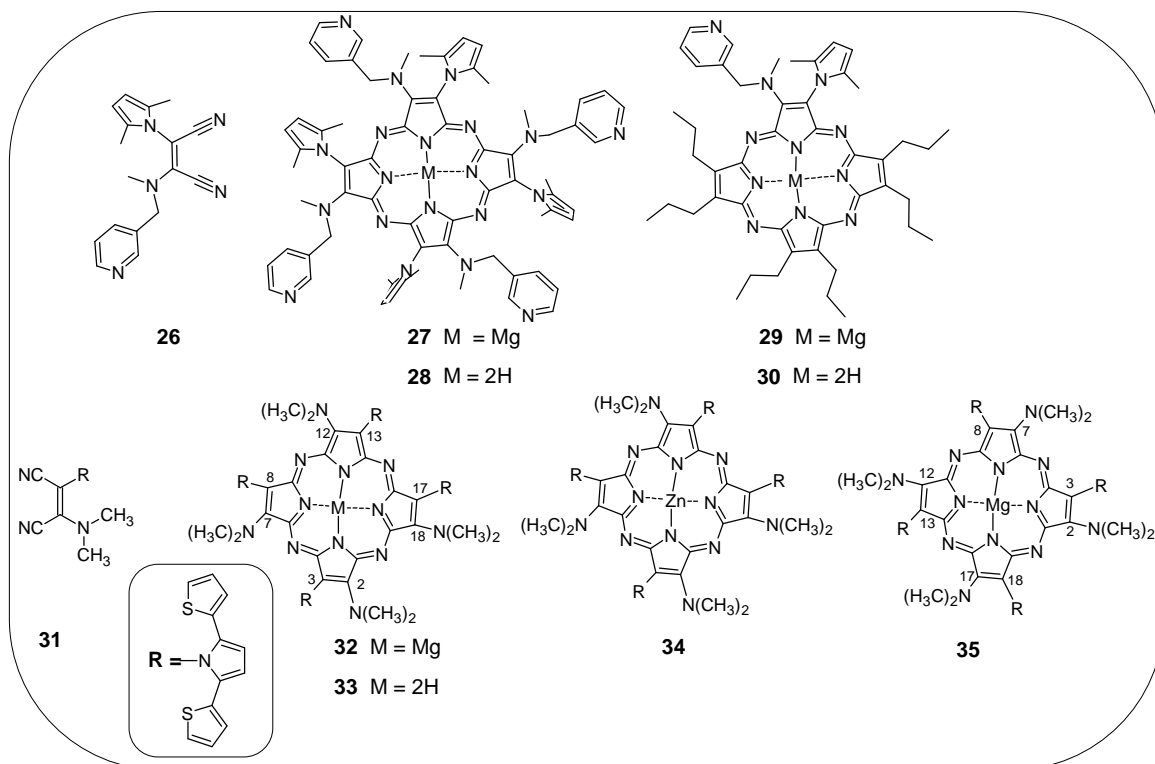
W trakcie prowadzenia eksperymentów obejmujących reakcje kondensacji DAMN i aryloalkiloDAMN z diketonami zauważyłem, że produkty monokondensacji ulegają następnej cyklizacji z sąsiadującą grupą aminową i aryloalkiloaminową. 2,5-Heksanodion reagował z DAMN z utworzeniem pierścienia pirolowego na jednej z dwóch grup aminowych, zgodnie z reakcją typu Paala-Knorra opisaną przez zespół Shepparda [82]. Synteza porfirazyn posiadających peryferyjne, niezintegrowane pierścienie pirolilowe wydawała się pewnym wyzwaniem, gdyż wśród porfirazyn otrzymano jak dotąd, jedynie pojedyncze przykłady związków z peryferyjnymi pierścieniami heterocyklicznymi

w pozycji  $\beta$ . Przykładem mogą być opisane przez Luo i wsp. porfirazyny z peryferyjnymi pierścieniami trimetylotiofenowymi, które mogą znaleźć zastosowanie w badaniach obejmujących systemy składowania informacji, urządzenia do wizualizacji i przełączniki [38].

W ostatnich latach właściwości fizyko-chemiczne nowych N-podstawionych związków pirolowych wchodzących w skład heterocykli i polimerów były intensywnie studiowane. Związki zawierające to ugrupowanie są badane jako chromofory i fluorofory, z uwagi na elektrochemiczne właściwości przewodzące, wysoką termiczną stabilność oraz właściwości nieliniowe [86-90]. Przewodzące polimery, pochodne 2,5-di(2-tienylo)-1H-pirolu przejawiają elektryczne i optyczne właściwości metali i półprzewodników zachowując atrakcyjne mechaniczne właściwości polimerów [87,91]. Podobnie chromofory posiadające elektronodonorowy fragment tienylopirolilowy, przyłączony do elektronobiorczego układu benzimidazolowego, wykazują właściwości solwatochromowe, wysoką termiczną stabilność i dobrą optyczną nieliniowość [86].

#### *Badania własne:*

Na wstępie skupiłem się na syntezie i charakterystyce porfirazyn posiadających w części peryferyjnej grupy 2,5-dimetylopirolilowe i metylo(3-pirydylometylo)aminowe [**H-2**]. 2-Amino-1,4-dinitrylo-3-[(3-pirydylometylo)amino]-(2Z)-buten poddałem reakcjom kondensacji z 2,3-butanodionem, 2,4-pentanodionem, oraz 2,5-heksanodionem w etanolu z użyciem katalitycznej ilości kwasu trifluorooctowego. W efekcie otrzymałem nowe pochodne maleonitrylowe skondensowane z pierścieniami pirazynowym i imidazolowym oraz pochodną maleonitrylową podstawioną grupą 2,5-dimetylopirolilową i (3-pirydylometylo)aminową, którą poddałem alkilowaniu do dinitrylu (**26**). Dinitryl **26** został użyty w reakcji makrocyklizacji Linstead. W wyniku reakcji otrzymałem porfirazynę: {2,7,12,17-tetrakis(2,5-dimetylo-1H-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis[metylo(3-pirydylometylo)-amino]porfirazyna} magnezu(II) (**27**) (Rys. 6), którą następnie demetalowałem do porfirazyny (**28**). Reakcja mieszanej makrocyklizacji Linstead maleonitrylu **26** i 2,3-dipropylmaleonitrylu, pozwoliła na otrzymanie porfirazyny: {7,8,12,13,17,18-heksapropylo-2-(2,5-dimetylo-1H-pirolilo)-3-[metylo(3-pirydylometylo)-amino]porfirazyna} magnezu(II) (**29**), którą następnie demetalowałem do porfirazyny (**30**). Związki **27-30** scharakteryzowałem za pomocą widm NMR. Dla udowodnienia struktury bardzo pomocne okazały się widma HMBC i NOESY. Związki **26** i **27** poddałem krystalizacji, co pozwoliło na uzyskanie monokryształów i przeprowadzenie analizy rentgenostrukturalnej.



Rys. 6. Struktury chemiczne pochodnych maleonitryli **26**, **31** oraz porfirazyn **27-30**, **32-35**.

Analiza rentgenostrukturalna wykazała, że w cząsteczce związku **26** występuje geometria *cis* wiązania podwójnego. Podstawnik dimetylopirolilowy jest obrócony w stosunku do jednostki maleonitrylowej **26** o  $70.39(5)^\circ$ , co istotnie redukuje  $\pi$ -koniugację pomiędzy podstawnikiem 2,5-dimetylopirolilowym, a fragmentem maleonitrylowym. Atom azotu aminowego grupy metylo(3-pirydylometylo)aminowej, wykazuje znaczne zaangażowanie wolnej pary elektronów w system elektronów  $\pi$  fragmentu maleonitrylowego. W strukturze porfirazyny **27** zauważyłem niemal prostopadłe ustawienie podstawnika 2,5-dimetylopirolilowego do płaszczyzny porfirazyny oraz ustawienie w płaszczyźnie makrocykla podstawnika metylo(3-pirydylometylo)aminowego. Wszystkie porfirazyny poddałem badaniom spektroskopowym w zakresie UV-vis. Zbadałem zdolność porfirazyny **26** do koordynowania kationów  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  i  $\text{Cd}^{2+}$ . Stwierdziłem, że największe zmiany w profilu widma UV-vis, występują podczas miareczkowania makrocykla kationami miedzi, a mniejsze zmiany dla kationów palladu, glinu i srebra. Właściwości elektrochemiczne porfirazyn **27** i **29**, określono za pomocą cyklicznej woltamperometrii. Z uwagi na fakt, że kation centralny ( $\text{Mg}^{2+}$ ) porfirazyny **27** nie podlega procesom utleniania-redukcji, wszelkie obserwowane podczas pomiaru przejścia przypisałem procesom redoks w obrębie makrocykla. Okazało się, że obie pochodne **27** i **29** należą do związków trudniejszych do utlenienia, niż wzorcowa okta(dimetyloamino)porfirazyna

oraz oktapropylo- i oktametylotioporfirazy [6], a nawet porfirazy posiadające elektronobiorcze grupy, acetamidową i trifluoroacetamidową [76]. Otrzymany makrocykl z dużym podstawnikiem 2,5-dimetylopirolilowym w pozycjach peryferyjnych wykazywał wysoki potencjał oksydacyjny, w porównaniu z innymi analogami posiadającymi grupy elektronobiorcze.

Wyniki otrzymane dla porfirazyn posiadających peryferyjne grupy 2,5-dimetylopiroliowe były bardzo zachęcające i skłoniły mnie do dalszego eksplorowania właściwości chemicznych i fizyko-chemicznych tego ugrupowania. Podjąłem się syntezy porfirazyn posiadających w części peryferyjnej grupy 2,5-di(2-tienylo)pirolilowe i dimetyloaminowe [**H-3**]. Makrocyklizacja Linstead'a nowego dinitrylu, 2-(dimetylamino)-1,4-dinitrylo-3-[2,5-di(2-tienylo)-1*H*-pirolilo]-(2*Z*)-butenu (**31**), pozwoliła na otrzymanie porfirazy magnezowej: {2,7,12,18-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,17-tetrakis[2,5-di(2-tienylo)-1*H*-pirolilo]porfirazyna} magnezu(II) (**32**) wraz z powstałym w mniejszej ilości izomerem: {2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis[2,5-di(2-tienylo)-1*H*-pirolilo]porfirazyna} magnezu(II) (**35**). Przeprowadzone badania NMR, w tym temperaturowe oraz analiza rentgenostrukturalna wykazały, że makrocykl **32** posiada przestawiony układ podstawników peryferyjnych, dimetyloaminowego (A) i 2,5-di(2-tienylo)pirolilowego (B), typu ABABABBA. Jest to zupełnie zaskakujące, gdyż we wcześniej omówionej reakcji makrocyklizacji dinitrylu **26**, izolowano jedynie porfirazynę **27**, posiadającą naprzemienny układ podstawników peryferyjnych (A – 2,5-dimetylopirolilowy, B – metylo(3-pirydylo)metyloaminowy) typu ABABABAB [**H-2**]. Pojawiająca się asymetria w strukturze została potwierdzona w widmie NMR, a przy analizie struktury związku bardzo pomocne okazały się widma temperaturowe <sup>1</sup>H NMR. Dla nowej niesymetrycznej porfirazy **32** wykonałem studia solwatochromowe. Układ makrocykliczny (**34**), posiadający przestawiony układ podstawników peryferyjnych typu ABABABBA otrzymałem w reakcji makrocyklizacji w pentanolu z Zn(OAc)<sub>2</sub>, przy użyciu DBU jako zasady. Kierunek reakcji makrocyklizacji, prowadzącej do porfirazyn niesymetrycznych z przestawionym układem podstawników peryferyjnych **32** i **34**, może wynikać z większej termodynamicznej stabilności wymienionych porfirazyn w czasie reakcji.

### 3.6. Synteza oraz właściwości fotochemiczne porfirazyn posiadających peryferyjne skondensowane pierścienie tetrahydrodiazepinowe i diazepinowe: publikacja H-6

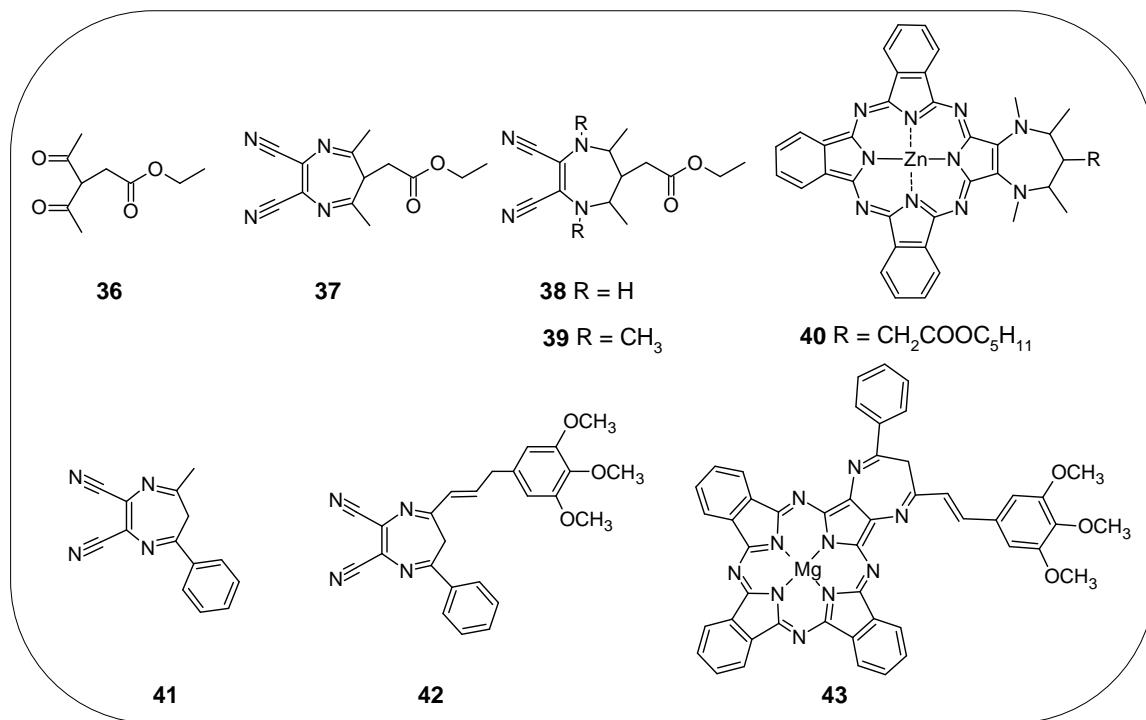
*Przesłanki do podjęcia tematu badań:*

Ponad 10 lat temu grupa Ercolaniego i Stuzhina dokonała syntezy i scharakteryzowała nową klasę porfirazyn posiadających peryferyjne, skondensowane pierścienie diazepinowe [92,93]. Stwierdzono wówczas, że pierścień 1,4-diazepinowy zawierający  $6\pi$ -elektronów skondensowany z porfirazyną demetalowaną i jej licznymi kompleksami występuje w formie stabilnego 6*H*-tautomeru i posiada charakter *quasi*-aromatyczny. Ten rodzaj porfirazyn posiada planarny rdzeń i nieplanarne, peryferyjnie skondensowane pierścienie diazepinowe, co powoduje, że związki te wykazują ciekawe właściwości spektralne i fizyko-chemiczne. Badania Donzellogo przeprowadzone z udziałem porfirazyn diazepinowych w różnych warunkach pH, wskazały dodatkowo na złożoność oddziaływań elektronowych pomiędzy pierścieniami diazepinowymi, a rdzeniem makrocykla [94]. Badania spektralne zostały ostatnio poszerzone o zastosowania tych makrocykli w optyce nieliniowej. Ponadto dokonano syntezy i poddano ocenie spektralnej tribenzoporfirazyny posiadające peryferyjny, skondensowany pierścień 6*H*-1,4-diazepinowy [95,96]. Badania obejmujące te pochodne porfirazyn, zostały poszerzone przez zespoły Barretta i Hoffmanna, które dokonały syntezy, charakterystyki i oceny fotochemicznej tetrahydrodiazepinoporfirazyn i ich *seco*-analogów [67]. Donzello i wsp. [92] zasugerowali, że fizyczne właściwości tej nowej grupy porfirazyn, można zmodyfikować poprzez odpowiednie podstawienie peryferyjnego pierścienia diazepinowego w pozycjach 5, 6 i 7. W moich badaniach przeprowadziłem po raz pierwszy syntezę i charakterystykę nowych tribenzoporfirazyn, posiadających peryferyjny, skondensowany pierścień tetrahydrodiazepinowy modyfikowany w pozycji 6 oraz pierścień diazepinowy modyfikowany w pozycjach 5 i 7.

*Badania własne:*

W syntezie dinitrylu: 6-etoksykarbonylometylo-5,7-dimetylo-6*H*-1,4-diazepino-2,3-dikarbonitrylu (**37**), opierającej się na procedurze Beglanda i wsp. [82], wykorzystano diaminomaleonitryl oraz podstawiony 1,3-diketon (**36**). Związek **37** poddano rutynowej charakterystyce, jak również analizie rentgenostrukturalnej, która wykazała, że dinitryl **37** występuje w stanie stałym w formie 6*H*-tautomeru. W syntezie dinitrylu: 6-etoksykarbonylometylo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4,5,7-tetrametylo-1*H*-1,4-diazepino-2,3-dikarbonitrylu (**39**) zaadaptowano procedurę Bauma i wsp. [67]. Uzyskany pośredni produkt

reakcji – dinitryl: 6-etoksykarbonylometylo-4,5,6,7-tetrahydro-5,7-dimetylo-1*H*-1,4-diazepino-2,3-dikarbonitryl (**38**) – poddano szczegółowej analizie NMR. Badania wykazały, że reakcja redukcji **37** do **38** jest reakcją diastereoselektywnej addycji anionu wodorkowego do węgla C5 i C7 od mniej zatłoczonej przestrzennie, wklęsłej strony pierścienia diazepinowego. Na podstawie analizy rentgenostrukturalnej stwierdzono, że uzyskany w następnym etapie reakcji dinitryl **39** posiada konfigurację achiralnego *mezo*-diastereoizomeru.



Rys. 7. Struktury chemiczne: podstawionego 1,3-diketonu **36**, pochodnych maleonitryli **37-39**, **41** oraz porfirazyn **40** i **43**.

Związek **39** został użyty w reakcji makrocyklizacji z ftalonitrylem oraz octanem cynku i DBU w pentanolu, co pozwoliło na uzyskanie produktu makrocyklicznego: 6-pentoksykarbonylometylo-4,5,6,7-tetrahydro-1,4,5,7-tetrametylo-1*H*-1,4-diazepino[2,3-*q*]tribenzo[*b,g,l*]porfirazyna cynku(II) (**40**). W produkcie **40** występuje taka sama konfiguracja pierścienia tetrahydrodiazepinowego jak we wcześniej analizowanym dinitrylu **39**. W dalszych badaniach skupiłem się na sprawdzeniu reaktywności styrylodicyjanodiazepin, których synteza została niedawno zaproponowana przez Horiguchi i wsp. [97-99]. Do badań zsyntetyzowałem m.in. nową pochodną, 5-fenyl-7-[(*E*)-2-(3,4,5-trimetoksyfenyl)etenyl]-6*H*-1,4-diazepino-2,3-dikarbonitryl (**42**), będącą produktem kondensacji dicyjanodiazepiny (**41**) z 3,4,5-trimetoksybenzaldehydem. Związek **42** poddałem reakcji makrocyklizacji z ftalonitrylem w warunkach reakcji makrocyklizacji Linstead'a (butanolan magnezu w butanolu), co pozwoliło na syntezę nowej

styrylodiazepinotribenzoporfirazy: {5-fenylo-7-[(2E)-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-etenylo]-6H-1,4-diazepino}[2,3-q]tribenzo[b,g,l]porfirazyna magnezu(II) (**43**). Nowe tribenzoporfirazy **40** i **43** poddałem analizie solwatochromowej. Dokładnie przeanalizowałem pasma Q. W przypadku obu związków zauważyłem, że pozycja i intensywność pasma Q silnie zależy od typu rodzaju rozpuszczalnika oraz zjawiska agregacji. Makrocykle **40** i **43** poddałem również ocenie generowania tlenu singletowego w teście z 1,3-difenyloizobenzofuranem (DPBF). Stwierdziłem, że tribenzoporfirazyna **43** posiada obiecującą aktywność generowania tlenu singletowego ( $\Phi_{\Delta} = 0,44$ ), która jest nieznacznie niższa od stosowanej jako wzorzec ftalocyjaniny cynku(II) ( $\Phi_{\Delta} = 0,67$ ) [100].

#### 4. Podsumowanie

Ostatnie lata wykazały dynamiczny rozwój badań dotyczący związków makrocyklicznych, w tym porfirynoidowych. Makrocykle porfirynoidowe przestają być wyłącznie kojarzone ze związkami odpowiedzialnymi za przenoszenie tlenu we krwi oraz procesy fotosyntezy. Okazało się, że mogą pełnić rolę cząsteczkowych rusztowań, biomimetyków, modyfikowanych centrów fotosyntetycznych i przyczyniać się do zrozumienia wielu aspektów biochemicznych. Porfirynoidy za sprawą terapii fotodynamicznej, bez wątplenia stwarzają szanse pokonania niektórych chorób cywilizacyjnych, natomiast na dzień dzisiejszy znakomicie uzupełniają tradycyjne terapie leczenia m.in. chorób nowotworowych. Porfirynoidy, w tym porfirazyny, to związki odpowiednie dla zastosowań w nanotechnologii, o potencjale wykorzystania w fototranzystorach, czujnikach i katalizatorach.

Azotowe pochodne porfirazyn stanowią grupę makrocykli, która ulega bardzo interesującemu rozwojowi w ostatnich latach. Wprowadzenie peryferyjnej grupy aminowej do struktury porfirazyny daje bardzo duże możliwości dalszych modyfikacji, które wpływają istotnie na właściwości fizyko-chemiczne. Omówione w tym opracowaniu publikacje naukowe włączają się w nurt badań tej grupy związków.

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Duży wpływ na kierunek omawianych przeze mnie reakcji miała obserwowana nierównocенność wicynalnego ugrupowania diaminowego, wchodzącego w skład diaminomaleonitrylu oraz diaminoporfirazyn. W moich badaniach fakt ten zbadałem, nazwałem i wykorzystałem do syntezy nowych pochodnych m.in. nowej grupy porfirazyn posiadających mieszany amidowo-iminowy peryferyjny układ koordynujących ligandów oraz porfirazyn z peryferyjnymi pierścieniami pirolilowymi. We wcześniej opublikowanych pracach syntetycznych, dotyczących tych grup związków, nie podjęto się badań dotyczących charakteru enaminowego wicynalnego układu aminowego. Ponadto wyjaśniłem szereg zawiłości syntetycznych towarzyszących obecności wicynalnego ugrupowania diaminowego, obecnego w strukturze diaminomaleonitrylu oraz diaminoporfirazyn, w szczególności:
  - (i) konieczność sekwencyjnego prowadzenia reakcji acylowania aminoporfirazyn podczas syntezy pochodnych posiadających symetryczne ligandy koordynujące
  - (ii) zaproponowałem mechanizm reakcji tworzenia się triad porfirazynowych.



2. Wzbogaciłem charakterystykę selenadiazoloporfirazyn cynkowych o analizę rentgenostrukturalną. Dla serii porfirazyn selenadiazolowych: magnezowej, demetalowanej oraz cynkowej wykonałem nieopisane wcześniej w piśmiennictwie badania fotostabilności.
3. Opracowałem syntezę porfirazyn posiadających peryferyjne koordynujące grupy, w szczególności 2-metoksy-2-oksoacetamidowe i 2-chinolilokarboksyamidowe. Większa stabilność opracowanych przeze mnie peryferyjnych ligandów 2-chinolilokarboksyamidowych w porównaniu do 2-pirydylokarboksyamidowych, z pewnością przyczyniła się do uproszczenia syntezy porfirazyn z zewnątrznie kompleksowanymi jonami metali przejściowych w układzie typu Vagg'a. Zsyntetyzowana przeze mnie bimetaliczna porfirazyna, posiadająca w strukturze peryferyjne grupy 2-chinolilokarboksyamidowe oraz jony cynku i miedzi, została scharakteryzowana za pomocą analizy rentgenostrukturalnej i wykazała symetrię  $C_2$ . Uzyskane kompleksy bimetaliczne typu Vagg'a charakteryzują się ciekawymi właściwościami spektralnymi oraz utleniająco-redukującymi. Opracowałem ponadto metodę syntezy porfirazyn, posiadających mieszany amidowo-iminowy peryferyjny układ koordynujących ligandów, opierającą się na dwustopniowej reakcji acylowania i kondensacji peryferyjnego, wicynalnego układu diaminowego.
4. Opracowałem syntezę i zbadałem właściwości fizyko-chemiczne porfirazynowej triady. W strukturze tego związku dwie jednostki makrocycliczne połączone są pirazyniowym pierścieniem aromatycznym, a trzecia jednostka ustawiona jest prawie prostopadle do dwóch pozostałych. Tego typu triada nie została dotychczas zsyntetyzowana. Związek ten charakteryzuje się ciekawą strukturą rentgenowską i wykazuje interesujące właściwości fizyko-chemiczne w roztworze podczas badań: jądrowego rezonansu magnetycznego, badań solwatochromowych w zakresie UV-vis i EPR.
5. Przeprowadziłem syntezę tribenzoporfirazyny posiadającej peryferyjne grupy metylo(3-pirydylometylo)aminowe. Zbadałem reaktywność w reakcji alkilacji jednego z maleonitrylowych produktów pośrednich w syntezie docelowej tribenzoporfirazyny. Do oceny reaktywności (wykonanej we współpracy) wykorzystałem wyniki analizy rentgenostrukturalnej oraz obliczeń indeksów reaktywności metodami funkcjonału gęstości (DFT) z wykorzystaniem funkcji Fukui'ego. Otrzymane wyniki w sposób zadawalający wyjaśniły zagadnienia reaktywności bis(3-pirydylometylowych) pochodnych DAMN.
6. Wykorzystałem obserwowaną nierównocенność wicynalnego ugrupowania diaminowego DAMN, do wbudowania jednej z grup aminowych w strukturę 2,5-dimetylopirolu na drodze reakcji Paala-Knorra. Nowo otrzymane dinitryle posłużyły do syntezy porfirazyn

posiadających peryferyjne grupy pirolilowe, ustawione prawie prostopadle do płaszczyzny makrocykla. Obecność peryferyjnych pierścieni pirolilowych w strukturze porfirazyny wpłynęła na wzrost stabilności makrocykla w reakcjach utleniania-redukcji, co potwierdziłem w badaniach cyklicznej woltamperometrii. Strukturę nowego typu porfirazyn z peryferyjnym ugrupowaniem pirolilowym, potwierdziłem za pomocą analizy rentgenostrukturalnej oraz badaniami jądrowego rezonansu magnetycznego. Celem dokładniejszego określenia właściwości fizyko-chemicznych tych porfirazyn otrzymałem analogi z podstawnikiem 2,5-di(2-tienylo)pirolilowym i potwierdziłem ich strukturę w oparciu o analizę rentgenostrukturalną i jądrowy rezonans magnetyczny. Stwierdziłem, że zamiana podstawnika 2,5-dimetylopirolilowego na 2,5-di(2-tienylo)pirolilowy, w strukturze stosowanego do reakcji makrocyklicznej dinitrylu, wpłynęła istotnie na kierunek reakcji makrocyklizacji, otwierając możliwość syntezy izomerów o różnej symetrii.

7. Opracowałem syntezę nowych, funkcjonalizowanych dinitryli, tetrahydrodiazepinowego i styrylodiazepinowych. Strukturę dinitrylu tetrahydrodiazepinowego szeroko scharakteryzowałem za pomocą NMR i analizy rentgenostrukturalnej. Wykazałem, że redukcja ugrupowań iminowych wchodzących w skład struktury 6-etoksykarbonylometylo-5,7-dimetylo-6*H*-1,4-diazepino-2,3-dikarbonitrylu jest reakcją diastereoselektywnej addycji anionu wodorkowego do atomów węgla C5 i C7 od strony wklęsłej pierścienia diazepinowego (mniej zatłoczona przestrzennie) i prowadzi do achiralnego *mezo*-diastereoizomeru. Ponadto w produkcie makrocyklicznym – tribenzoporfirazynie występuje taka sama konfiguracja *mezo*-diastereoizomeryczna pierścienia tetrahydrodiazepinowego, jak w wyjściowym dinitrylu. Wykazałem po raz pierwszy, że styrylodicyjanodiazepiny są bardzo reaktywne w reakcjach makrocyklizacji. W warunkach reakcji makrocyklizacji Linsteady (butanolan magnezu w butanolu) uzyskałem nową styrylodiazepinotribenzoporfirazynę, którą poddałem szczegółowej charakterystyce spektralnej. Ponadto stwierdziłem, że pozycja i intensywność pasm Q w tribenzoporfirazynach: tetrahydrodiazepinowej i diazepinowej, silnie zależą od rodzaju użytych rozpuszczalników oraz zjawiska agregacji. Tribenzoporfirazyna posiadająca skondensowany pierścień styrylodiazepinowy w testach na zdolność generowania tlenu singletowego wykazała obiecującą aktywność ( $\Phi_{\Delta} = 0,44$ ), która jest tylko nieznacznie niższa od wzorcowo stosowanej ftalocyjaniny cynku(II) ( $\Phi_{\Delta} = 0,67$ ).

## 5. Piśmiennictwo

1. Smith K.M., Porphyrins, corrins and phthalocyanines. Comprehensive heterocyclic chemistry. red. Katritzky A.R., Rees C.W., Pergamon Press, Oxford, 1984, tom IV, 377-442.
2. Rothmund P., Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes. J. Am. Chem. Soc. 1935, 57, 2010-2011.
3. Cook A.H., Linstead R.P., Phthalocyanines. Part XI. The preparation of octaphenylporphyrines from diphenylmaleinitrile. J. Chem. Soc. 1937, 929-933.
4. Kerber W.D., Goldberg D.P., High-valent transition metal corrolazines. J. Inorg. Biochem. 2006, 100, 838-857.
5. Rodriguez-Morgade M.S., Stuzhin P.A. The chemistry of porphyrines: an overview. J. Porphyrins Phthalocyanines 2004, 8, 1129-1165.
6. Michel S.L.J., Hoffman B.M., Baum S.M., Barrett A.G.M., Peripherally functionalized porphyrines: Novel metallomacrocycles with broad, untapped potential. Prog. Inorg. Chem., red. Karlin K.D., J.Wiley&Sons, New York, 2001, 50, 473-590.
7. Kabay N., Karadeniz H., Demirayak N., Gök Y., Synthesis and characterization of new metallo and metal-free porphyrines containing dioxadithia (O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) and tetrathia (S<sub>4</sub>) macrocyclic moieties. Inorg. Chem. Commun. 2011, 14, 641-644.
8. Pietrangeli D., Ricciardi G., Neutral and polyanionic carboranylporphyrines: synthesis and physico-chemical properties. Appl. Radiat. Isotopes 2009, 67, S97-S100.
9. Ehrlich L.A., Skrdla P.J., Jarrell W.K., Sibert J.W., Armstrong N.R., Saavedra S.S., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Preparation of polyetherol-appended sulfur porphyrines and investigations of peripheral metal ion binding in polar solvents. Inorg. Chem. 2000, 39, 3963-3969.
10. Nie H., Stern C.L., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Decapitation of dihydroporphyrinediol derivatives: synthesis and X-ray structure of a novel seco-porphyrine. Chem. Commun. 1999, 703-704.
11. Bellec N., Montalban A.G., Bradley D., Williams G., Cook A.S., Anderson M.E., Feng X., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Porphyrinediols: Synthesis, characterization, and complexation to group IVB metallocenes. J. Org. Chem. 2000, 65, 1774-1779.
12. Michel S.L.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Peripheral metal-ion binding to tris(thia-oxo crown) porphyrines. Inorg. Chem. 2003, 42, 814-820.
13. Nie H., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Porphyrinehexamines and dinitroporphyrines: synthesis, characterization, and complementary electrochemistry. J. Org. Chem. 1999, 64, 6791-6796.
14. Montalban A.G., Jarrell W., Riguet E., McCubbin Q.J., Anderson M.E., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Bis(dimethylamino)porphyrines: synthetic, structural, and spectroscopic investigations. J. Org. Chem. 2000, 65, 2472-2478.
15. Keskin B., Köseoğlu Y., Avciata U., Gül A., Synthesis and EPR studies of porphyrines with bulky substituents. Polyhedron 2008, 27, 1155-1160.
16. Karadeniz H., Gök Y., The synthesis and characterization of novel porphyrines containing 5*H*-dibenz[*b,f*]azepine units. Dyes Pigments 2008, 77, 351-356.
17. Fuchter M.J., Zhong C., Zong H., Hoffman B.M., Barrett A.G.M., Porphyrines: designer macrocycles by peripheral substituent change. Aust. J. Chem. 2008, 61, 235-255.
18. Donzello M.P., Ercolani C., Stuzhin P.A., Novel families of phthalocyanine-like-macrocycles-Porphyrines with annulated strongly electron-withdrawing 1,2,5-thia/selenodiazole rings. Coord. Chem. Rev. 2006, 250, 1530-1561.
19. Gonca E., Synthesis and characterization of octakis(9-anthracenylmethylthio) substituted novel porphyrines. Transit. Metal Chem. 2008, 33, 547-551.
20. Onay H., Yerli Y., Öztürk R., Synthesis and EPR studies of vanadyl tetrakis(selenodiazole)porphyrine. Transit. Metal Chem. 2009, 34, 163-166.
21. Pietrangeli D., Ricciardi G., Synthesis of porphyrines bearing thioalkylthiol tethers: useful building blocks for supramolecular chemistry. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 1105-1107.
22. Bilgin A., Ertem B., Synthesis and characterization of novel supercryptands-fused porphyrines. Inorg. Chem. Commun. 2008, 11, 1113-1116.
23. Beall L.S., Mani N.S., White A.J.P., Williams D.J., Barret A.G.M., Hoffman B.M., Porphyrines and norphthalocyanines bearing nitrogen donor pockets: Metal sensor properties. J. Org. Chem. 1998, 63, 5806-5817.
24. Mani N.S., Beall L.S., Miller T., Anderson O.P., Hope H., Parekin S.R., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Synthesis and characterisation of porphyrinooctamine derivatives: X-Ray crystallographic studies of [2,3,7,8,12,13,17,18-octakis(dibenzylamino)porphyrinato]magnesium (II) and {2,3,7,8,12,13,17,18-octakis[allyl(benzyl)amino]porphyrinato}nickel (II). J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 18, 2095-2096.

25. Michel S.L.J., Goldberg D.P., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Solitaire and gemini metallocene porphyrazines. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4741-4748.
26. Velázquez C.S., Baumann T.F., Olmstead M.M., Hope H., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Star -porphyrazines: peripheral chelation of porphyrazineoctathiolate by diphosphinonickel ions. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9997-10003.
27. Baumann T.F., Nasir M.S., Sibert J.W., White A.J. P., Olmstead M.M., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Solitaire-porphyrazines: synthetic, structural, and spectroscopic investigation of complexes of the novel binucleating norphthalocyanine-2,3-dithiolato ligand. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10479-10486.
28. Goldberg D.P., Michel S.L., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Molybdocene porphyrazines: A peripheral dithiolene metallacycle fused to a porphyrinic core. *Inorg. Chem.* 1998, 37, 2100-2101.
29. Deng K., Ding Z., Ellis D.E., Michel S.L.J., Hoffman B.M., Optical, magnetic, and electronic properties of peripherally fused macrocycles: molybdocene porphyrazines. *Inorg. Chem.* 2001, 40, 1110-1115.
30. Goldberg D.P., Montalban A.G., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Metal ion binding to octakis(dimethylamino)porphyrazine: Core coordination of Mn(III) and peripheral coordination of Pd(II). *Inorg. Chem.* 1998, 37, 2873-2879.
31. Lange S.J., Nie H.L., Stern C.L., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Peripheral palladium(II) and platinum(II) complexes of bis(dimethylamino)porphyrazine. *Inorg. Chem.* 1998, 37, 6435-6443.
32. Montalban A.G., Michel S.L.J., Baum S.M., Vesper B.J., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Lanthanide porphyrazine sandwich complexes: synthetic, structural and spectroscopic investigations. *J. Chem. Soc. Dalton* 2001, 3269-3273.
33. Hochmuth D.H., Michel S.L.J., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M.,  $C_i$  symmetric and non-centrosymmetric crystalline complexes of [60]fullerene with octakis(dimethylamino)porphyrazinato-Copper(II) and -Nickel(II). *Eur. J. Inorg. Chem.* 2000, 593-596.
34. Cook A.S., Williams D.B.G., White A.J.P., Williams D.J., Lange S.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Enantiomerically pure "winged" spirane porphyrzinoctols. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1997, 36, 760-761.
35. Montalban A.G., Lange S.J., Beall L.S., Mani N.S., Williams D.J., White A.J.P., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Seco-porphyrazines: synthetic, structural, and spectroscopic investigations. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 9284-9289.
36. Montalban A.G., Baum S.M., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Studies on seco-porphyrazines: a case study on serendipity. *J. Chem. Soc. Dalton* 2003, 2093-2102.
37. Trabanco A.A., Montalban A.G., Rumbles G., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., A seco-porphyrazine: superb sensitizer for singlet oxygen generation and endoperoxide synthesis. *Synlett* 2000, 5, 1010-1012.
38. Luo Q., Cheng S., Tian H., Synthesis and photochromism of a new binuclear porphyrazinato magnesium(II). *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7737-7740.
39. Kessel D., Photodynamic therapy: from the beginning. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2004, 1, 3-7.
40. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C., Sibata C.H., Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2004, 1, 27-42.
41. Allison R.R., Bagnato V.S., Cuenca R., Downie G.H., Sibata C.H., The future of photodynamic therapy in oncology. *Future Oncol.* 2006, 2, 53-71.
42. Bagnato V.S., Kurachi C., Ferreira J., Marcassa L.G., Sibata C.H., Allison R.R., PDT experience in Brazil: A regional profile. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2005, 2, 107-118.
43. Brown S.B., Brown E.A., Walker I., The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2004, 5, 497-508.
44. Yano S., Hirohara S., Obata M., Hagiya Y., Ogura S., Ikeda A., Kataoka H., Tanaka M., Joh T. Current states and future views in photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol., C* 2011, 12, 46-67.
45. Donnelly R.F., McCarron P.A., Tunney M.M., Antifungal photodynamic therapy. *Microbiol. Res.* 2008, 163, 1-12.
46. O'Riordan K., Akilov O.E., Hasan T., The potential for photodynamic therapy in the treatment of localized infections. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2005, 2, 247-262.
47. Weinstein G.D., McCullough J.L., Nelson J.S., Berns M.W., McCormick A., Low dose photofrin II photodynamic therapy of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 1991, 96, 573-578.
48. Itoh Y., Ninomiya Y., Henta T., Tajima S., Ishibashi A., Topical delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J. Dermatol.* 2000, 27, 513-518.
49. Miyazawa S., Nishida K., Komiyama T., Nakae Y., Takeda K., Yorimitsu M., Kitamura A., Kunisada T., Ohtsuka A., Inoue H., Novel transdermal photodynamic therapy using ATX-S10-Na(II) induces apoptosis of synovial fibroblasts and ameliorates collagen antibody-induced arthritis in mice. *Rheumatol. Int.* 2006, 26, 717-725.

50. Ogino T., Takeda M., Imaizumi H., Okushiba U., Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in Japanese patients: results after one year. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2007, 51, 210-215.
51. Sharwani A., Jerjes W., Salih V., MacRobert A.J., El-Maaytah M., Khalil H.S.M., Hopper C., Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. *J Photochem. Photobiol., B* 2006, 83, 27-33.
52. Stanislaus P., Zaak D., Stadler T., Tritschler S., Knüchel R., Stief C.G., Karl A., Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: influence on recurrence rate. *World J. Urol.* 2010, 28, 407-411.
53. Prasad P.S., Schwartz S.D., Hubschman J.P., Age-related macular degeneration: current and novel therapies. *Maturitas* 2010, 66, 46-50.
54. Vesper B.J., Lee S., Hammer N.D., Elseth K.M., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Radosevich J.A., Developing a structure–function relationship for anionic porphyrazines exhibiting selective anti-tumor activity. *J. Photochem. Photobiol., B* 2006, 82, 180-186.
55. Lee S., Vesper B.J., Zong H., Hammer N.D., Elseth K.M., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Radosevich J.A., Synthesis and biological analysis of thiotetra(ethylene glycol) monomethyl ether-functionalized porphyrazines: cellular uptake and toxicity studies. *Met.-Based Drugs* 2008, 2008, 391418.
56. Sholto A., Lee S., Hoffman B.M., Barrett A.G.M., Ehrenberg B., Spectroscopy, binding to liposomes and production of singlet oxygen by porphyrazines with modularly variable water solubility. *Photochem. Photobiol.* 2008, 84, 764-773.
57. Trivedi E.R., Harney A.S., Olive M.B., Podgorski I., Moin K., Sloane B.F., Barrett A.G.M., Meade T.J., Hoffman B.M., Chiral porphyrazine near-IR optical imaging agent exhibiting preferential tumor accumulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010, 107, 1284-1288.
58. Drain C. M., Goldberg I., Sylvain I., Falber A., Synthesis and applications of supramolecular porphyrinic materials. *Top. Curr. Chem.* 2005, 245, 55-88.
59. Ono K., Yoshizawa M., Kato T., Fujita M., Three-metal-center spin interactions through the intercalation of metal azaporphines and porphines into an organic pillared coordination box. *Chem. Commun.* 2008, 2328-2330.
60. Drain C.M, Hupp J.T., Suslick K.S., Wasielewski M.R., Chen, X., A perspective on four new porphyrin-based functional materials and devices. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2002, 6, 243-258.
61. Zhao M., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Porphyrazines as molecular scaffolds: periphery-core spin coupling between metal ions of a Schiff base porphyrazine. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 462-465.
62. Zhao M., Zhong C., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Synthesis and properties of dimetallic  $M^1[Pz]-M^2[Schiff\ Base]$  complexes. *Inorg. Chem.* 2004, 43, 3377-3385.
63. Zhao M., Zhong C., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Synthesis and magnetic properties comparison of M-Cu(II) and M-VO(II) Schiff base-porphyrazine complexes: what is the mechanism for spin-coupling? *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9769-9775.
64. Vesper B.J., Salaita K., Zong H., Mirkin C.A., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Surface-bound porphyrazines: controlling reduction potentials of self-assembled monolayers through molecular proximity/orientation to a metal surface. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16653-16658.
65. Zong H., Sun P., Mirkin C.A., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Varying the electrochemical potential of surface-bound porphyrazines by molecular design. *J. Phys. Chem. B.* 2009, 113, 14892-14903.
66. Sun P., Zong H., Salaita K., Ketter J.B., Barrett A.G., Hoffman B.M., Mirkin C.A., Probing surface-porphyrazine reduction potentials by molecular design. *J. Phys. Chem. B.* 2006, 110, 18151-18153.
67. Baum S., Trabanco A.A., Montalban A.G., Micallef A.S., Zhong C., Meunier H.G., Suhling K., Philips D., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Synthesis and reactions of aminoporphyrazines with annulated five- and seven-membered rings. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 1665-1670.
68. Bonnett R., Martínez G., Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy. *Tetrahedron* 2001, 57, 9513-9547.
69. Lang K., Mosinger J., Wagnerová D.M., Photophysical properties of porphyrinoid sensitizers non-covalently bound to host molecules; models for photodynamic therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2004, 248, 321-350.
70. Velázquez C.S., Fox G.A., Broderick W.E., Anderson K.A., Anderson O.P., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Star-Porphyrazines: synthetic, structural, and spectral investigation of complexes of the polynucleating porphyrazineoctathiolato ligand. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7416-7424.
71. Barnes D.J., Chapman R.L., Vagg R.S., Watton E.C., Synthesis of novel bis(amides) by means of triphenyl phosphite intermediates. *J. Chem. Eng. Data*, 1978, 23, 349-350.
72. Zhong C., Zhao M., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., Novel metal-linked face-to-face porphyrazine dimer. *Inorg. Chem.* 2005, 44, 8272-8276.
73. Collins T.J., Coots R.J., Furutani T.T., Keech J.T., Peake G.T., Santarsiero B.D., Nonplanar amide groups as ligands. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5333-5339.
74. Collins T.J., Powell R.D., Slebodnick C., Uffelman E.S., Stable highly oxidizing cobalt complexes of macrocyclic ligands. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8419-8425.

75. Collins T.J., Kostka K.L., Munck E., Uffelman E.S., Stabilization of mononuclear five-coordinate iron(IV). *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5637-5639.
76. Fuchter M.J., Vesper B.J., Murphy K.A., Collins H.A., Philips D., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., ROM polymerization-capture-release strategy for the chromatography-free synthesis of novel unsymmetrical porphyrazines. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2793-2802.
77. Ito S., Nakamoto K., Uno H., Murashima T., Ono N., Synthesis of a gable bis-porphyrin linked with a bicyclo[2.2.2]octadiene ring and its conversion into a conjugated planar bis-porphyrin. *Chem. Commun.* 2001, 2696-2697.
78. De la Torre G., Martínez-Díaz M.V., Torres T., Synthesis of fused polynuclear systems based on phthalocyanine and triazolehemiporphyrazine units. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 1999, 3, 560-568.
79. Martín G., Martínez-Díaz M.V., de la Torre G., Ledoux I., Zyss J., Agulló-López F., Torres T., Triazolehemiporphyrazines as bridging paths in push-pull phthalocyanines for quadratic nonlinear optics. *Synth. Met.* 2003, 139, 95-98.
80. de la Torre G., Martínez-Díaz M.V., Ashton P.R., Torres T., Novel homo- and heterodimetallic heterobinuclear phthalocyaninato-triazolehemiporphyrizate complexes. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8888-8893.
81. Bilgin A., Ertem B., Gök Y., Novel porphyrazines containing peripherally functionalized macrocyclic (N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) units: Synthesis and characterization. *Dyes Pigments* 2009, 80, 187-193.
82. Begland R.W., Hartter D.R., Jones F.N., Sam D.J., Sheppard W.A., Webster O.W., Weigert F.J., Hydrogen cyanide chemistry. VIII. New chemistry of diaminomaleonitrile. *Heterocyclic synthesis. J. Org. Chem.* 1974, 39, 2341-2350.
83. Fuchter M.J., Beall L.S., Baum S.M., Montalban A.G., Sakellariou E.G., Mani N.S., Miller T., Vesper B.J., White A.J.P., Williams D.J., Barrett A.G.M., Hoffman B.M. Synthesis of porphyrazine-octaamine, hexamine and diamine derivatives. *Tetrahedron* 2005, 61, 6115-6130.
84. Dwyer T.J., Jasien P.G., Electronic effects in a prototype push-pull ethylene: a study of rotational barriers in C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub> isomers. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1996, 363, 139-150.
85. Hemelsoet K., Van Speybroeck V., Waroquier M., How useful are reactivity indicators for the description of hydrogen abstraction reactions on polycyclic aromatic hydrocarbons? *Chem. Phys. Lett.* 2007, 444, 17-22.
86. Batista R.M.F., Costa S.P.G., Belsley M., Raposo M.M.M., Synthesis and second-order nonlinear optical properties of new chromophores containing benzimidazole, thiophene, and pyrrole heterocycles. *Tetrahedron* 2007, 63, 9842-9849.
87. Just P.E., Chane-Ching K.I., Lacaze P.C., Synthesis of 2,5-di(2-thienyl)-1H-pyrrole N-linked with conjugated bridges. *Tetrahedron* 2002, 58, 3467-3472.
88. Shastri L., Kalegowda S., Kulkarni M., The synthesis of pyrrole bis-coumarins, new structures for fluorescent probes. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7215-7217.
89. Seki S., Kunimi Y., Nishida K., Aramaki K., Tagawa S., Optical properties of pyrrolyl-substituted polysilanes. *J. Organomet. Chem.* 2000, 611, 64-70.
90. Cihaner A., Electrochemical synthesis of new conducting copolymers containing pseudo-polyether cages with pyrrole. *J. Electroanal. Chem.* 2007, 605, 8-14.
91. Arslan A., Türkarlan Ö., Tanyeli C., Akhmedov İ.M., Toppare L., Electrochromic properties of a soluble conducting polymer: Poly(1-(4-fluorophenyl)-2,5-di(thiophen-2-yl)-1H-pyrrole). *Mater. Chem. Phys.* 2007, 104, 410-416.
92. Donzello M.P., Ercolani C., Stuzhin P.A., Chiesi-Villa A., Rizzoli C., Porphyrazines with annulated diazepine rings, 1 Synthesis and characterisation of tetrakis-2,3-(5,7-diphenyl-6H-1,4-diazepino)porphyrazine and its Mg<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup>, and Zn<sup>II</sup> complexes – X-ray crystal structure of 2,3-dicyano-5,7-diphenyl-6H-1,4-diazepine. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1999, 2075-2084.
93. Angeloni S., Ercolani C., New classes of porphyrazine macrocycles with annulated heterocyclic rings. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2000, 4, 474-483.
94. Donzello M.P., Dini D., D'Arcangelo G., Ercolani C., Zhan R., Ou Z., Stuzhin P.A., Kadish K.M., Porphyrazines with annulated diazepine rings. 2. Alternative synthetic route to tetrakis-2,3-(5,7-diphenyl-1,4-diazepino)porphyrazines: New metal complexes, general physicochemical data, ultraviolet-visible linear and optical limiting behavior, and electrochemical and spectroelectrochemical properties. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14190-14204.
95. Donzello M.P., Ercolani C., Mannina L., Viola E., Bubnova A., Khelevina O., Stuzhin P.A., Synthetic and spectroscopic properties of low-symmetry tribenzoporphyrazine, with annulated 6H-1,4-diazepine ring; *Aust. J. Chem.* 2008, 61, 262-272.
96. Knyukshto V.N., Kuzmitsky V.A., Borisevich E.A., Volkovich D.I., Bubnova A.S., Stuzhin P.A., Solovyov K.N., Electronic structure and fluorescence of the Mg(II) complex of 1,4-diazepinotribenzoporphyrazine. *J. Appl. Spectrosc.* 2009, 76, 341-351.

97. Horiguchi E., Shirai K., Jaung J., Furusyo M., Takagi K., Matsuoka M., New syntheses and spectral properties of diazepine fluorescent-dyes with non-planar molecular structure. *Dyes Pigm.* 2001, 50, 99-107.
98. Horiguchi E., Shirai K., Matsuoka M., Matsui M., Syntheses and spectral properties of non-planar bis(styryl)diazepine fluorescent dyes and related derivatives. *Dyes Pigm.* 2002, 53, 45-55.
99. Horiguchi E., Funabiki K., Matsui M., Synthesis of near-infrared fluorescent 2,3-dicyano-6*H*-1,4-diazepines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2005, 78, 316-322.
100. Kuznetsova N., Gretsova N., Kalmykova E., Makarova E., Dashkevich S., Negrimovskii V., Kaliya O., Luk'yanets E., Generation of singlet oxygen with anionic aluminium phthalocyanines in water. *Russ. J. Gen. Chem.* 2000, 70, 133-140.

## **6. Streszczenie**

W ramach komentarza do monotematycznego cyklu publikacji przedstawiłem syntezę kilku nowych układów azotowych pochodnych porfirazyny i omówiłem ich właściwości fizyko-chemiczne. Uzyskanie wielu nowych pochodnych było możliwe za sprawą wykazania faktu nierównocенności wicynalnych grup aminowych, wchodzących w skład diaminomaleonitrylu oraz diaminoporfirazyn. W moich badaniach dowiodłem, że owa nierównocенność wicynalnego ugrupowania diaminowego wynika z jego charakteru enaminyowego i może być traktowana jako zaleta sprzyjająca uzyskaniu nowych pochodnych. W początkowych badaniach dowiodłem konieczności sekwencyjnego prowadzenia reakcji acylowania diaminoporfirazyn podczas syntezy pochodnych posiadających symetryczne ligandy koordynujące. Uzyskane przeze mnie w reakcji metalacji unikalne kompleksy bimetaliczne typu Vagg'a charakteryzują się ciekawymi właściwościami spektralnymi oraz utleniająco-redukującymi. W kolejnych badaniach ową sekwencyjność opierającą się na dwustopniowej reakcji, najpierw acylowania, a potem kondensacji peryferyjnego, wicynalnego układu diaminowego porfirazyn, wykorzystałem do syntezy pochodnych posiadających mieszany amidowo-iminowy peryferyjny układ koordynujących ligandów. Przy okazji wspomnianych badań po raz pierwszy opracowałem syntezę i zbadałem właściwości fizyko-chemiczne porfirazynowej triady. Obserwowaną nierównocенność wicynalnego ugrupowania diaminowego wchodzącego w strukturę diaminomaleonitrylu, wykorzystałem także w reakcji typu Paala-Knorra do wbudowania jednej z grup aminowych w strukturę pierścienia pirolowego. Zbadałem ponadto reaktywność w reakcji alkilacji, jednego z maleonitrylowych produktów pośrednich w syntezie tribenzoporfirazyny posiadającej peryferyjne grupy metylo(3-pirydylometylo)aminowe, wykorzystując wyniki analizy rentgenostrukturalnej oraz metody obliczeniowe. Otrzymane wyniki w sposób zadawalający wyjaśniają w szerszym znaczeniu zagadnienia reaktywności bis(3-pirydylometylowych) pochodnych diaminomaleonitrylu. Ponadto po raz pierwszy wykazałem, że styrylodicyjanodiazepiny są bardzo reaktywne w reakcjach makrocyclizacji i mogą służyć do uzyskania nowych styrylodiazepinotribenzoporfirazyn o obiecujących parametrach w generowaniu tlenu singletowego. Wzbogaciłem też charakterystykę szeregu układów porfirazynowych o analizę rentgenostrukturalną. Dla serii porfirazyn selenadiazolowych wykonałem wcześniej nieprowadzone na porfirazynach badania fotostabilności.