

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

**Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków
Lecznicznych**



Tomasz Koczorowski

**Porfirazyny o potencjalnym zastosowaniu w biomimetyce
cytochromów - synteza i charakterystyka fizykochemiczna**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. farm. Tomasz Gośliński, prof. UM

Promotor pomocniczy: dr hab. n. farm. Ewa Tykarska

Poznań 2016

Poznan University of Medical Sciences

Department of Chemical Technology of Drugs



Tomasz Koczorowski

**Porphyrazines for potential application in cytochromes
biomimetics - synthesis and physicochemical characteristics**

PhD Thesis

Supervisor: dr hab. n. farm. Tomasz Gośliński, prof. UM

Auxiliary supervisor: dr hab. n. farm. Ewa Tykarska

Poznan 2016

Słowa kluczowe:

Analiza rentgenostrukturalna

Badania leków

Biomimetyka

Elektrochemia

Porfirazyna

Spektroskopia Mössbauera

Key words:

Biomimetics

Drug research

Electrochemistry

Mössbauer spectroscopy

Porphyrazine

X-ray structure analysis

Praca doktorska była współfinansowana z następujących projektów badawczych:

- 1) Grant Narodowego Centrum Nauki nr N N404 069440 - Modyfikowane porfirynoidy o potencjalnym zastosowaniu w terapii oraz diagnostyce chorób nowotworowych i infekcji wirusem grypy (wykonawca projektu),
- 2) Grant Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM nr 2013/09/N/NZ7/01454 - Synteza i fotocytotoksyczność skierowana przeciw mikroorganizmom porfirynoidów modyfikowanych w części peryferyjnej grupami morfolinowymi (wykonawca projektu),
- 3) Grant Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM nr 2015/17/N/NZ7/00943 - Porfirazynowy nośnik katalityczny do badań biomimetycznych wybranych substancji farmakologicznie czynnych (kierownik projektu),
- 4) Grant Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dla młodych naukowców nr 502-14-03313427-50623 - Synteza i charakterystyka nowych magnezowych porfirazyn z rozbudowanymi peryferyjnymi ugrupowaniami pirydylometylowymi, jako potencjalnych fotosensybilizatorów w terapii fotodynamicznej (PDT) (kierownik projektu).

Część wyników pracy została opublikowana oraz była przedmiotem komunikatów konferencyjnych:

Publikacje:

- Influence of bulky pyrrolyl substituent on the physicochemical properties of porphyrazines, T. Koczorowski, W. Szczolko, K. Burda, M. Nowak, M. Dawidowska, A. Teubert, L. Sobotta, M. Gdaniec, J. Korecki, J. Mielcarek, E. Tykarska, T. Goslinski, Dyes Pigm., 2015, 112: 138-144. IF=4,055; MNiSW=40 pkt

Komunikaty konferencyjne:

- The physicochemical properties of novel porphyrazines possessing an alternate system of 2,5-dimethylpyrrol-1-yl and dimethyloamino peripheral substituents, T. Koczorowski, W. Szczolko, Ł. Sobotta, M. Wierzchowski, P. Fita, A. Orzechowska, K. Burda, J. Mielcarek, T. Gośliński. 15th JCF-Frühjahrssymposium, 6-9 marca 2013 r., Berlin, Niemcy, 2013
- Synthesis and characterization of novel iron(III) porphyrazines containing peripheral 2,3,5-substituted-pyrrol-1-yl and dimethyloamino groups, T. Koczorowski,

W. Szczęółko, M. Dawidowska, Ł. Sobotta, A. Orzechowska, K. Burda, J. Mielcarek, T. Gośliński. 7th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences "Interdisciplinary research for pharmacy", 24 – 25 maja 2013 r., Gdańsk, 2013

- Nuclear magnetic resonance and Mössbauer spectroscopy characterization of novel iron porphyrazines peripherally functionalized with 2,3,5-trisubstituted-pyrrol-1-yl and dimethylamino groups, T. Koczorowski, A. Jamrozik, J. Korecki, K. Burda, A. Teubert, Z. Gdaniec, T. Gośliński, 25th Bilateral Poznań-Halle Symposium "Perspectives and challenges in medicine", 13-15 września 2013 r., Poznań, 2013

Za powyższy komunikat autor dysertacji otrzymał nagrodę "Hasik - Seige Award 2013" za najlepszą prezentację posterową podczas ww. konferencji.

- Potential porphyrazine chelating agent - synthesis and characterization; T. Koczorowski, W. Szczęółko, J. Mocarska, Z. Gdaniec, T. Gośliński, 10th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, 15 - 18 maja 2014 r., Warszawa, 2014

Za powyższy komunikat autor dysertacji otrzymał nagrodę za zajęcie III miejsca w "Pharmacy Session", podczas ww. konferencji.

- Synteza i charakterystyka fizykochemiczna funkcjonalnych porfirynoidów o potencjalnym zastosowaniu w biomimetyce cytochromów, T. Koczorowski, W. Szczęółko, K. Burda, T. Gośliński, Konferencja Doktorantów Collegium Medicum UJ Kraków, 29-30 maja 2014 r., Kraków, 2014

- Porphyrazines possessing peripheral 2-(morpholin-4-yl)ethylsulfanyl substituents - synthesis and characterization of novel potential photosensitizers, T. Koczorowski, W. Szczęółko, P. Skupin-Mrugalska, J. Mielcarek, T. Gośliński, 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Science "Retrospects, insights and prospects", 29-30 maja 2015 r., Kilonia, Niemcy, 2015

- Iron(II) porphyrazines as a potential biomimetic catalysts of oxidation reaction, T. Koczorowski, W. Szczęółko, T. Gośliński, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, 10-15 lipca 2016 r., Antwerpia, Belgia, 2016

- Catalytic properties of novel iron(II) porphyrazines as potential biomimetic systems, T. Koczorowski, W. Szczęółko, T. Gośliński, VIII Konwersatorium Chemii Medycznej, 15-17 września 2016 r., Lublin, 2016

Praca została wykonana we współpracy z:

- 1) Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu - zespołem Pani prof. dr hab. Jadwigi Mielcarek,
- 2) Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN - zespołem Pani prof. dr hab. Zofii Gdaniec,
- 3) Zakładem Krystalografii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu - zespołem Pani prof. dr hab. Marii Gdaniec,
- 4) Akademią Górniczo - Hutniczą w Krakowie, Wydziałem Fizyki i Informatyki Stosowanej - zespołem Pani prof. dr hab. Kvetoslavy Burdy,
- 5) Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie - zespołem Pani prof. dr hab. Katarzyny Kieć - Kononowicz.

*Panu Doktorowi habilitowanemu **Tomaszowi Goślińskiemu**, profesorowi UM składam serdeczne podziękowania za nieocenioną pomoc przy wykonywaniu pracy, wiele cennych rad i uwag, włożony trud i poświęcony czas, okazaną życzliwość oraz nadzór merytoryczny.*

*Pani Doktor habilitowanej **Ewie Tykarskiej** serdecznie dziękuję za pomoc przy analizie i interpretacji wyników analiz rentgenostrukturalnych oraz cenne wskazówki i uwagi udzielone przy powstawaniu niniejszej pracy.*

*Pani Profesor dr hab. **Kvetoslavie Burdzie** składam serdeczne podziękowania za wykonanie pomiarów i pomoc przy interpretacji wyników spektroskopii mössbauerowskiej.*

*Pani Profesor dr hab. **Jadwidze Mielcarek** i Panu Doktorowi **Łukaszowi Sobotta** serdecznie dziękuję za przeprowadzenie pomiarów wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz pomoc przy badaniach dotyczących agregacji związków.*

*Pani Profesor dr hab. **Marii Gdaniec** i Pani Doktor **Barbarze Wicher** dziękuję za przeprowadzenie pomiarów rentgenostrukturalnych, a także pomoc przy udokładnianiu wyników.*

*Pani Profesor dr hab. **Zofii Gdaniec** i Pani Magister **Annie Teubert** dziękuję za przeprowadzenie pomiarów magnetycznego rezonansu jądrowego.*

*Panu Doktorowi **Wojciechowi Szczętko** serdecznie dziękuję za okazaną pomoc w trakcie prowadzenia prac i wiele cennych rad podczas wykonywania pracy doktorskiej.*

*Panu Doktorowi **Tomaszowi Rębisiewi** serdecznie dziękuję za pomoc przy wykonywaniu i interpretacji pomiarów elektrochemicznych.*

*Pani Profesor dr hab. **Katarzynie Kieć - Kononowicz**, Pani Doktor habilitowanej **Jadwidze Handzlik** i Panu Doktorowi **Gniewomirowi Lataczowi** bardzo dziękuję za udostępnienie związków do badań biomimetycznych.*

*Wszystkim **Pracownikom i Doktorantom** Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, zwłaszcza Pani mgr inż. **Ricie Kubie** i Pani **Beacie Kwiatkowskiej** składam serdeczne podziękowania za pomoc, życzliwość oraz za niezwykle miłą atmosferę.*

Dla Magdy i Zuzi

WYKAZ SKRÓTÓW

COSY - (ang. Correlation Spectroscopy) – homojądrowa spektroskopia korelacyjna, wchodząca w zakres technik 2D NMR

CV - (ang. Cyclic Voltammetry) cykliczna woltamperometria

CWPO - (ang. Catalytic Wet Hydrogen Peroxide Oxidation) katalityczne utlenianie w roztworach nadtlenu wodoru

DAMN - diaminomaleonitryl

DFT - (ang. Density Functional Theory) teoria funkcjonału gęstości

DMAE - dimetyloaminoetanol

DMF - *N,N*-dimetyloformamid

DMSO - dimetylosulfotlenek

DPBF - 1,3-difenyloizobenzofuran

DPV - (ang. Differential Pulse Voltammetry) woltamperometria pulsowa różnicowa

EPR - (ang. Electron Paramagnetic Resonance) elektronowy rezonans paramagnetyczny

ESI - (ang. electrospray ionization) jonizacja przez rozpylenie w polu elektrycznym

EtOAc - octan etylu

Fc - ferrocen

FePc - niepodstawiona ftalocyjanina żelaza(II)

GC - (ang. Glassy Carbon) węgiel szklisty

HMBC - (ang. Heteronuclear Multibond Correlation) – heterojądrowa spektroskopia korelacyjna, badająca oddziaływania przez dwa lub więcej wiązań

HOMO - (ang. Highest Occupied Molecular Orbital) – najwyższy zajęty orbital molekularny

HPLC - (ang. High-Performance Liquid Chromatography) - wysokosprawna chromatografia cieczowa

HRMS - (ang. High-Resolution Mass Spectrometry) - wysokorozdzielcza spektrometria mas

HSQC - (ang. Heteronuclear Single Quantum Correlation) – heterojądrowa spektroskopia korelacyjna, badająca oddziaływania sąsiednich atomów

IR - (ang. Infrared Spectroscopy) spektroskopia w podczerwieni

IS - (ang. Isomer Shift) przesunięcie izomeryczne

LUMO - (ang. Lowest Unoccupied Molecular Orbital) – najniższy wolny orbital molekularny

MALDI - (ang. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) - desorpcja laserowa z udziałem matrycy

m-CBPA - kwas m-chloroperoksybenzoesowy

MLCT - (ang. Metal-to-Ligand Charge Transfer) przeniesienie ładunku pomiędzy ligandem, a metalem

MS - (ang. Mass Spectrometry) – spektrometria mas

MWCNT - (ang. Multiwall Carbon Nanotubes) wielościenne nanorurki węglowe

NMR - (ang. Nuclear Magnetic Resonance) jądrowy rezonans magnetyczny

QCA - (ang. Quantum-Dot Cellular Automata) jednostka przewodząca i przetwarzająca informacje w układach scalonych

QS - (ang. Quadrupole Splitting) rozszczepienie kwadrupolowe

PDT - (ang. Photodynamic Therapy) - terapia fotodynamiczna

Pc - (ang. Phthalocyanine) ftalocyjanina

Pz - (ang. Porphyrine) porfirazyna

PVC - poli(chlorek winylu)

R_f - (ang. Retardation factor) współczynnik opóźnienia

SWV - (ang. Square Wave Voltammetry) woltamperometria fali prostokątnej

TBAP - (ang. tetrabutylammonium perchlorate) chloran(VII) tetrabutylamoniumowy

TBHP - (ang. *tert*-butylhydroperoxide) *tert*-butylonadtlenek wodoru

TEA - trietyloamina

TFA - kwas trifluorooctowy

THF - tetrahydrofuran

TLC - (ang. Thin Layer Chromatography) – chromatografia cienkowarstwowa

TOF - (ang. Time of Flight) – analizator czasu przelotu

tt. - temperatura topnienia

UV-Vis - (ang. Ultraviolet - Visible spectroscopy) spektroskopia w zakresie światła ultrafioletowego i widzialnego

X3B - (ang. Reactive Brilliant Red) - barwnik fluorescencyjny Brilliant

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	1
II. CEL PRACY	4
III. CZĘŚĆ TEORETYCZNA	6
III. 1. Charakterystyka fizykochemiczna tetraazaporfiryn żelaza(II/III)	6
III. 2. Wpływ budowy chemicznej na właściwości fizykochemiczne porfirazyn i ftalocyjanin żelaza(II/III)	9
III. 3. Kompleksy aksjalne tetraazaporfiryn żelaza(II/III) - charakterystyka fizykochemiczna	12
III. 4. Dimery porfirazyn oraz ftalocyjanin żelaza(II/III) i ich właściwości fizykochemiczne	19
III. 5. Właściwości elektrochemiczne wybranych tetraazaporfiryn żelaza(II/III) .	23
III. 6. Zdolności katalityczne porfirazyn i ftalocyjanin żelaza(II/III)	25
III. 7. Korolazyny żelaza(II/III), jako związki makrocykliczne powiązane z tetraazaporfirynoidami	32
III. 8. Biomimetyka metabolizmu substancji aktywnych farmaceutycznie	34
III. 9. Podsumowanie części literaturowej	39
IV. WYNIKI I DYSKUSJA	41
IV. 1. Synteza i charakterystyka porfirazyn rozbudowanych w części perferyjnej z kationem żelaza(II) w centrum pierścienia makrocyklicznego.....	41
IV. 1.1. Synteza i charakterystyka porfirazyn z peryferyjnymi 2,5- i 2,3,5- podstawionymi ugrupowaniami pirolilowymi i dimetyloaminowymi	41
IV. 1.2. Synteza i charakterystyka porfirazyn funkcjonalizowanych peryferyjnie ugrupowaniem metylo(bromoarylometylo)aminowym.....	53
IV. 1.3. Synteza i charakterystyka siarkowej porfirazyny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-yl)etylosulfanylowym.....	68
IV. 2. Określenie walencyjności i stanu spinowego pochodnych metodą spektroskopii Mössbauera.....	75
IV. 3. Analiza rentgenostrukturalna wybranych pochodnych otrzymanych związków makrocyklicznych	88
IV. 4. Charakterystyka elektrochemiczna uzyskanych porfirazyn żelaza(II) przy użyciu cyklicznej i różnicowej pulsowej voltamperometrii.....	96
IV. 5. Ocena zdolności katalitycznych otrzymanych porfirazyn żelaza(II)	104
V. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	116
VI. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA.....	120
VI. 1. Uwagi ogólne	120

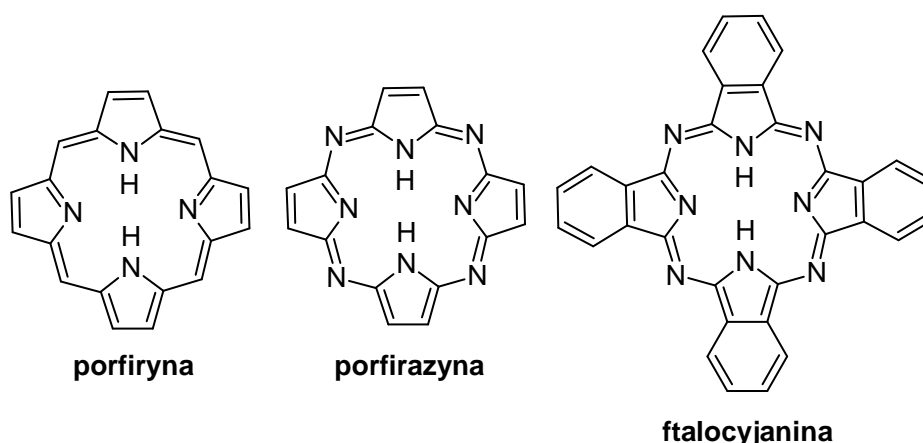
VI.	2. Stosowane rozpuszczalniki i reagenty	121
VI.	3. Szczegółowe przepisy preparatywne	122
VI.	3.1. Synteza porfirazyn posiadających peryferyjne 2,5- i 2,3,5-podstawione ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe.....	122
VI.	3.2. Synteza porfirazyn funkcjonalizowanych peryferyjnie ugrupowaniem metylo(bromoarylometylo)aminowym.....	130
VI.	3.3. Synteza i charakterystyka siarkowej porfirazyny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym.....	138
VI.	4. Metodyka badań spektroskopii Mössbauera	140
VI.	5. Metodyka badań rentgenostrukturalnych.....	141
VI.	6. Metodyka badań elektrochemicznych.....	141
VI.	7. Metodyka badań biomimetycznych	142
VI.	7.1. Katalityczne utlenianie 1,3-difenyloizobenzofuranu.....	142
VI.	7.2. Hydroksylacja soli sodowej diklofenaku.....	142
VI.	7.3. Hydroksylacja 1-[3-(4- <i>tert</i> -butylofenoksy)propylo]piperydiny	142
VII.	STRESZCZENIE	143
VIII.	ABSTRACT.....	147
IX.	SPIS RYCIN, SCHEMATÓW I TABEL.....	151
X.	PIŚMIENNICTWO.....	158
XI.	SUPLEMENT.....	168

I. WSTĘP

Hem i chlorofil to dwa najbardziej znane przykłady naturalnych porfirynoidowych związków makrocyklicznych. Ich odkrycie w 1840 r. odpowiednio przez Hünefelda oraz Verdeila w 1844 r., zapoczątkowało nowy kierunek badań związków porfirynoidowych i ich unikatowych właściwości [1]. Obecnie porfirynoidy pozostają obiektem zainteresowania badaczy z wielu dziedzin nauki i techniki, nieprzerwanie wykazując nowe możliwości zastosowania.

Makrocykle tetrapirołowe zwane porfirynoidami, to związki pierścieniowe, których trzon tworzą cztery cząsteczki pirolu połączone z wykorzystaniem jednoatomowych mostków (*mezo*) węglowych lub azotowych [2]. Wspomniany wcześniej hem to przedstawiciel porfiryn, najliczniejszej grupy porfirynoidów, w których pierścienie pirolu połączone są poprzez grupy metinowe. Analogiczną budowę posiadają naturalnie występujące chloryny i bakteriochloryny, zawierające odpowiednio jedno lub dwa wiązania nasycone w pierścieniu makrocyklicznym. Do naturalnych porfirynoidów zaliczamy także koryny i ich przedstawiciela - cyjanokobalaminę (formę witaminy B₁₂), w cząsteczkach których jeden mostek metinowy został zastąpiony przez dwa bezpośrednio połączone pierścienie pirolu.

Do syntetycznych porfirynoidów należą porfirazyny (Pzs) i ftalocyjaniny (Pcs), zwane ogólnie tetraazaporfirynami. W tetraazaporfirynach mostki metinowe zostały zastąpione mostkami azametinowymi, łączącymi w przypadku porfirazyn pierścienie pirolowe, natomiast we ftalocyjaninach pierścienie izoindolowe (Ryc. 1).



Ryc. 1. Budowa chemiczna przedstawicieli porfirynoidów.

Tetraazaporfiryny posiadają odmienne od porfiryn właściwości fizykochemiczne i elektrochemiczne, wynikające z mniejszej średnicy pierścienia makrocyklicznego. Za prekursora syntetycznych porfirynoidów, uważa się Sir Reginalda Patricka Linstead (1902-1966), którego procedura otrzymywania tetraazaporfiryn, z wykorzystaniem soli dwuwartościowego metalu, zwana makrocyklizacją Linstead, jest do dzisiaj wykorzystywaną, podstawową metodą syntezy tej grupy związków [3].

Możliwość modyfikowania właściwości fizykochemicznych tetraazaporfiryn, wynika ze zdolności koordynowania kationów metali w centrum pierścienia makrocyklicznego. Inny sposób polega na modyfikacji peryferium cząsteczki porfirazyn (pozycje peryferyjne β pierścieni pirolowych) lub ftalocyjanin (pozycje peryferyjne β lub nieperyferyjne α pierścieni izoindolowych), z wykorzystaniem różnych ugrupowań alkilowych lub arylowych, w tym zawierających najczęściej heteroatomy siarki, azotu czy tlenu [4]. Ich obecność zwiększa wówczas właściwości σ -donorowe i π -akceptorowe pierścienia makrocyklicznego. Wykorzystując dostępne metody modyfikacji można uzyskać związki o zwiększonej stabilności termicznej, fotochemicznej, rozpuszczalności w rozpuszczalnikach organicznych, zdolności do luminescencji, a także posiadające korzystne właściwości spektroskopowe, magnetyczne, elektrochemiczne, odpowiednie fotoprzewodnictwo i aktywność powierzchniową [5]. Cenną zaletą jest również zdolność do tworzenia samoorganizujących się i samoporzadkujących układów, które mogą być wykorzystywane w nanotechnologii i chemii materiałowej [6,7].

Tetraazaporfiryny podobnie jak inne porfirynoidy, posiadają zdolność absorpcji promieniowania o długości fali odpowiedniej dla danego związku makrocyklicznego. W wyniku zachodzącego procesu krótkotrwale przechodzą w stan wzbudzony, a także mogą przekazać pozyskaną energię innym cząsteczkom. Właściwości te są obecnie coraz szerzej wykorzystywane w medycynie, pod kątem użycia porfirynoidów jako fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej (PDT), diagnostyce fotodynamicznej (PDD) oraz terapii fotodynamicznej skierowanej przeciw mikroorganizmom (PACT) [8–10].

Ze względu na unikatowe właściwości fizykochemiczne, tetraazaporfiryny znajdują także szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i techniki, m.in. jako wskaźniki w analizie chemicznej, elementy strukturalne w chemii materiałowej (w układach scalonych, optycznych nośnikach danych), ogniwa fotowoltaiczne i barwniki. Biorąc pod uwagę zastosowania w chemii organicznej, istotna jest

możliwość wykorzystania tetraazaporfiryn, posiadających centralnie lub peryferyjnie skoordynowane kationy metali bloku *d*, jako katalizatorów reakcji chemicznych [11–15].

Katalityczne zdolności tetraazaporfiryn znajdują także coraz szersze zastosowanie w biomimetyce cytochromów z grupy P450, zwłaszcza w reakcjach utleniania i redukcji, hydroksylacji czy dealkilacji substancji leczniczych i innych ksenobiotyków. Umożliwia to otrzymanie metabolitów substancji aktywnych farmaceutycznie obecnie już stosowanych w leczeniu, jak również nowych, potencjalnych środków leczniczych. Warto podkreślić, że otrzymanie niektórych związków chemicznych w ilościach umożliwiających kompleksową charakterystykę farmakodynamiczną i toksykologiczną, byłoby trudne lub wręcz niemożliwe do osiągnięcia z wykorzystaniem klasycznych metod chemii organicznej [16,17].

II. CEL PRACY

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zaplanowano: (i) syntezę i charakterystykę fizykochemiczną nowych aminowych i siarkowych pochodnych porfirazyn żelaza(II), posiadających peryferyjne 2,5- i 2,3,5-podstawione ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe, metylo(bromoarylometylo)aminowe oraz morfolinylo-etylosulfanylowe, (ii) przeprowadzenie badań z zakresu spektroskopii Mössbauera, (iii) analizę rentgenostrukturalną otrzymanych monokryształów, (iv) pomiary elektrochemiczne oraz (v) ocenę potencjalnego zastosowania otrzymanych związków w biomimetyce cytochromów.

Część doświadczalną pracy realizowano w kilku etapach:

1. Synteza i charakterystyka porfirazyn posiadających peryferyjne 2,5- i 2,3,5-podstawione ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe.
2. Synteza i charakterystyka porfirazyn funkcjonalizowanych peryferyjnie ugrupowaniem metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)aminowym oraz metylo(4-bromofenylo)aminowym.
3. Synteza i charakterystyka porfirazyny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-yl)etylosulfanylowym.
4. Określenie walencyjności i stanu spinowego porfirazyn z kationem żelaza przy użyciu spektroskopii Mössbauera.
5. Analiza rentgenostrukturalna wybranych porfirazyn.
6. Charakterystyka elektrochemiczna uzyskanych porfirazyn żelaza(II), z wykorzystaniem cyklicznej i różnicowej pulsowej voltamperometrii.
7. Ocena zdolności katalitycznych porfirazyn żelaza(II) w reakcjach utleniania: (i) 1,3-difenyloizobenzofuranu jako związku referencyjnego do oceny reakcji fotochemicznych, (ii) substancji aktywnej farmaceutycznie w preparatach już stosowanych w leczeniu na przykładzie soli sodowej diklofenaku oraz (iii) wybranej substancji aktywnej biologicznie - potencjalnego antagonisty receptorów histaminowych H₃ - 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]piperydyny.

W części literaturowej pracy zaplanowano podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat tetraazaporfiryn, posiadających w centrum koordynacyjnym cząsteczki kation żelaza(II/III), z uwzględnieniem ich właściwości koordynujących, elektrochemicznych i katalitycznych. Omówienie powyższych zagadnień przewidziano

w rozdziałach dotyczących kolejno: (i) zależności właściwości fizykochemicznych od budowy cząsteczki, (ii) właściwości kompleksów tetraazaporfiryn żelaza(II/III), z ligandami przyłączonymi aksjalnie do centrum pierścienia makrocyclicznego, (iii) zdolności do tworzenia dimerów, (iv) właściwości elektrochemicznych oraz (v) zdolności katalitycznych. Dodatkowo, zaplanowano opisanie budowy i właściwości fizykochemicznych korolazyn żelaza(II/III), jako związków o zbliżonej strukturze. Część literaturową postanowiono wzbogacić o przegląd piśmiennictwa na temat wykorzystania kompleksów porfirynoidów żelaza(II/III) w biomimetyce metabolizmu cytochromów z grupy P450.

W części literaturowej zastosowano numerację związków cyframi rzymskimi.

III. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

III. 1. Charakterystyka fizykochemiczna tetraazaporfiryn żelaza(II/III)

We wstępie pracy podano, że otrzymanie porfirynoidów o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych, w tym elektrochemicznych, można uzyskać poprzez wbudowanie do centrum koordynacyjnego właściwego kationu metalu [4]. Wprowadzenie do struktury makrocykla jonu żelaza(II/III), umożliwi wykorzystanie otrzymanych związków w reakcjach utleniania i redukcji, w których to procesach dużą rolę spełniają elektrony walencyjne typu *d*. Dlatego też, przykładowo niepodstawiona ftalocyjanina żelaza(III) znalazła szerokie zastosowanie w katalizowaniu reakcji wprowadzania podstawników aminowych w ugrupowania alifatyczne [18,19]. Co więcej, wraz z innymi podstawionymi ftalocyjaninami żelaza(II), została wykorzystana w reakcjach redukcji tlenu (*oxygen reduction reaction - ORR*), jako potencjalny katalizator procesów elektrodowych, mogący znaleźć zastosowanie w produkcji ogniw paliwowych lub baterii [20].

Tetraazaporfirynami zdolnymi do kompleksowania kationu żelaza(II/III) w centrum koordynacyjnym pierścienia, zaczęto interesować się już w latach 80. XX w., postrzegając je, jako struktury będące potencjalnymi przenośnikami ładunku elektronów lub nawet całych cząsteczek (tlenu, tlenku węgla, pochodnych cyjanków). Jedną z pierwszych grup, która przeprowadziła syntezę ftalocyjanin i porfirazyn żelaza(II/III) był zespół Pavla A. Stuzhina z Uniwersytetu Chemii i Technologii w Ivanowie (Rosja) [21].

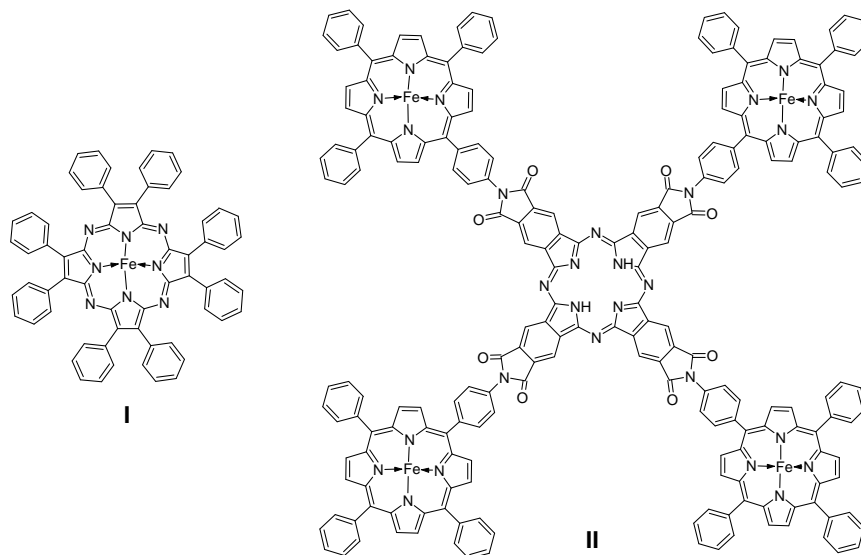
Porfirynoidy koordynujące w centrum kationy żelaza(II/III), a należące do różnych grup związków makrocyklicznych, ze względu na różną strukturę pierścienia, zdecydowanie różnią się właściwościami. W badaniach prowadzonych we wczesnych latach 90. przez Fitzgeralda i wsp. porównano właściwości porfirazyny, porfiryny i ftalocyjaniny, zawierających peryferyjne ugrupowania oktaetylowe i jony żelaza(III) [22]. Stwierdzono, że makrocykle porfirazynowe w porównaniu z porfirynowymi posiadają silniejsze właściwości σ -donorowe i π -akceptorowe oraz stabilizują nietypowe stany spinowe kationu żelaza ($S=3/2$). W porównaniu z porfirynami, porfirazyny, podobnie jak ftalocyjaniny, posiadały potencjał utleniająco-redukujący przesunięty o 400 mV w kierunku wartości dodatnich, a ponadto

wykazywały najlepszą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że analizowane porfirazyny wykazywały korzystniejsze właściwości katalityczne od porfiryn i ftalocyjanin, posiadających analogiczną budowę [22].

Celem porównania właściwości fizykochemicznych żelazowych tetraazaporfiryn z odpowiednimi porfirynami, wykorzystywano zarówno techniki oparte na symulacjach komputerowych, jak i doświadczenia laboratoryjne. Obliczenia za pomocą teorii funkcjonału gęstości (*DFT - density functional theory*) dowiodły, że długości wiązań pomiędzy atomami azotu i skoordynowanym kationem żelaza(II) są najkrótsze w porfirazynach, natomiast dłuższe we ftalocyjaninach i najdłuższe w porfirynach (wynoszą odpowiednio 1,90; 1,93 i 1,98 Å). Mniejsza średnica pierścienia porfirazyny i ftalocyjaniny jest konsekwencją zastąpienia mostków metinowych - azometinowymi. W rezultacie otrzymano związki o unikatowych właściwościach elektrochemicznych, w tym zwiększony efekt przeniesienia ładunku pomiędzy kationem metalu, a makrocyclicznym ligandem (*MLCT - metal-to-ligand charge transfer*). W porfirazynach żelaza(II) wiązanie pomiędzy kationem, a ligandem jest lepiej stabilizowane i dotyczy wszystkich walencyjnych orbitali molekularnych, natomiast w porfirynach oraz ftalocyjaninach zaobserwowano destabilizację tego wiązania. Ponadto stwierdzono, że porfirazyny mogą stabilizować tzw. spinowe stany przejściowe kationów $Fe^{2+/3+}$ [23,24]. Podobnych obserwacji dokonano analizując struktury mezochemu i azahemu. Zaobserwowano, że zamiana mostków metinowych na mostki azametinowe, skutkowałą wzrostem szybkości transferu elektronów, świadczącym o silnym efekcie przeniesienia ładunku metal - ligand [25]. Zasadnicze różnice właściwości zauważono także oceniając przewodnictwo elektryczne połączonych porfirynoidowych oligomerów. Diizocyjaninowy polimerowy kompleks oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(II) **I** (Ryc. 2) posiadał właściwość izolatora, podczas gdy analogiczny kompleks ftalocyjaniny wykazywał charakter półprzewodnika, na skutek zwiększonego kumulowania się oddziaływań związanych ze skoniugowanym układem π elektronów [26,27].

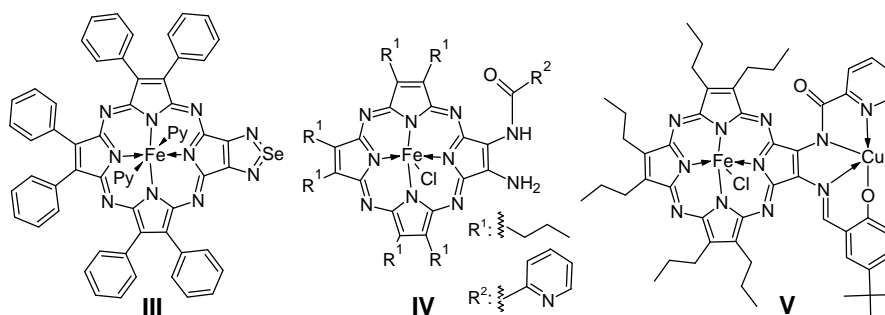
Z uwagi na opisane wyżej właściwości, tetraazaporfiryny żelaza(II/III) stały się przedmiotem intensywne badań, mających na celu otrzymanie makrostruktur o zwiększonych zdolnościach katalitycznych. Efektem podjętych badań były m.in. prace prowadzone na przełomie lat 80. i 90. XX w. przez Kobayashi'ego i wsp., którzy wykorzystując możliwość syntetycznego modyfikowania peryferium cząsteczki

związku makrocyklicznego, dążyli do uzyskania złożonych układów mikromacierzy. Jednym z przykładów jest przedstawiona na Ryc. 2 pentada **II**, zbudowana z pięciu związków porfirynoidowych, w tym czterech tetrafenylporfiryn, koordynujących kation żelaza(II), przyłączonych do bezmetalicznej ftalocyjaniny [28].



Ryc. 2. Wzory strukturalne oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(II) **I** i pentady porfirynowo - ftalocyjaninowej **II**.

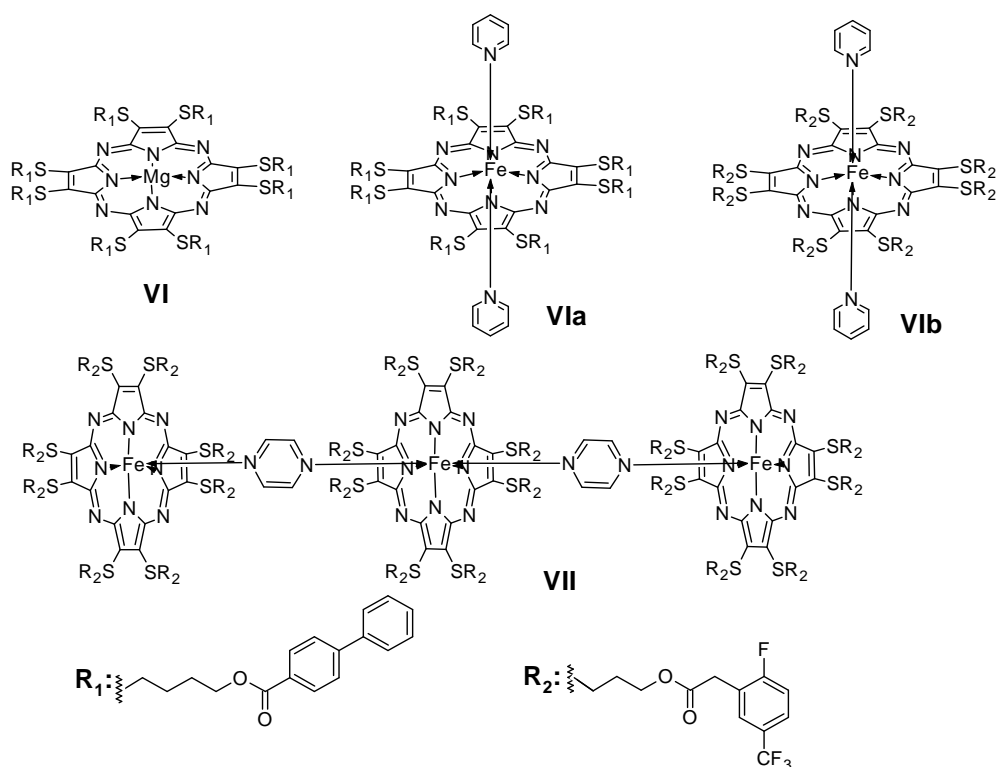
Interesujące z punktu widzenia charakterystyki otrzymanych żelazowych porfirazyn, były badania dotyczące niesymetrycznych pochodnych tio- i selenodiazolowych **III**, **IV** (Ryc. 3), prowadzone przez Ul-Haq i wsp. [29] oraz Goślińskiego i wsp. [30]. Wymienieni autorzy uzyskali pochodną diaminową, która została wykorzystana do utworzenia bimetalicznego kompleksu Fe-Cu **V**, wykazującego silne sprzężenie pomiędzy jonami metali oraz efekt przeniesienia ładunku, potwierdzony w pomiarach EPR [30].



Ryc. 3. Wzory strukturalne selenodiazolowej porfirazyny żelaza(III) **III**, pochodnej diaminowej **IV** oraz bimetalicznego kompleksu Fe-Cu **V**.

III. 2. Wpływ budowy chemicznej na właściwości fizykochemiczne porfirazyn i ftalocyjanin żelaza(II/III)

Wykorzystanie porfirazyn i ftalocyjanin na szerszą skalę, szczególnie w obszarze nauk medycznych, ogranicza ich słaba rozpuszczalność w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych oraz skłonność do tworzenia agregatów. Najmniejszą rozpuszczalność wykazują pochodne niepodstawione, stąd też najbardziej efektywnym sposobem jej zwiększenia jest modyfikacja rdzenia makrocyklicznego poprzez wprowadzenie grup peryferyjnych. Jednym z przykładów poprawy rozpuszczalności wykorzystanym przez Gonca i wsp. było wprowadzenie podstawników estrowych, przez estryfikację peryferyjnych grup 4-hydroksybutylotiolowych porfirazyny magnezu(II) kwasem 4-bifenylokarboksylowym, w celu otrzymania porfirazyny **VI**. Następnie pochodną **VI** po przekształceniu w związek bezmetaliczny, poddano reakcji metalacji z użyciem soli żelaza(II) i otrzymano pochodną **VIa** (Ryc. 4) [31], charakteryzującą się dobrymi właściwościami solwatacyjnymi. Ponadto związek ten poddano dalszym modyfikacjom, polegającym na przyłączeniu w pozycji aksjalnej do kationu żelaza(II) ligandów pirydynowych, co skutkowało przesunięciem widma absorpcji w kierunku fal dłuższych [31]. Ta sama grupa badaczy, przeprowadziła reakcję estryfikacji, z wykorzystaniem podstawników zawierających atomy fluoru i otrzymała pochodną porfirazyny żelaza(II) **VIb** (Ryc. 4). Wprowadzenie do części peryferyjnej makrocykla **VIb** podstawników elektronoakceptorowych (-F, -CF₃) zwiększało potencjał jonizacyjny związku i wpływało na trwałość w katalitycznych reakcjach utleniania. Kolejnym etapem było skompleksowanie kationu centralnego porfirynoidu **VIb** cząsteczkami pirazyny, które pozwoliło uzyskać koordynacyjne połączenia z innymi cząsteczkami związku makrocyklicznego. Otrzymano w ten sposób oligomer porfirazyny żelaza(II) **VII** (Ryc. 4), nazwany przez autorów "kompleksem typu shish-kebab" (nazwa miała związek z tureckim pochodzeniem badaczy) [32,33].

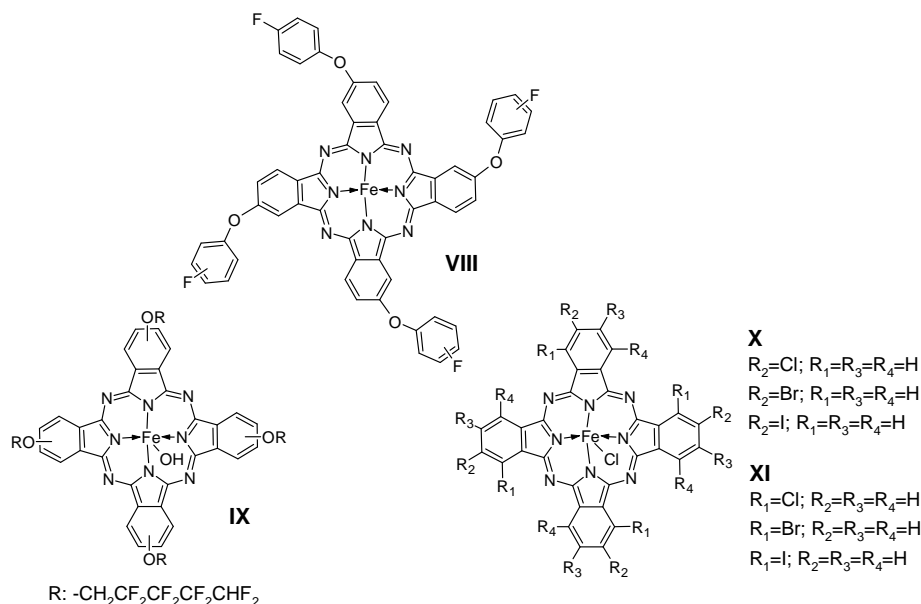


Ryc. 4. Wzory strukturalne porfirazyn siarkowych **VI**, **VIa** i **VIb** oraz struktura typu "shish-kebab" **VII**.

Badania dotyczące poprawy rozpuszczalności makrocykli w rozpuszczalnikach organicznych, wpływające na poprawę lipofilności związków, prowadzone przez Junga i wsp. [34] oraz Sugimoriego i wsp. [35] dotyczyły wprowadzenia do części peryferyjnej ugrupowań halogenowych. Otrzymana z wykorzystaniem reakcji cyklotetrameryzacji w warunkach syntezy mikrofalowej (znacznie szybszej od klasycznej techniki rozpuszczalnikowej), ftalocyjanina żelaza(II) z grupami 4-fluorofenoksyłowymi **VIII** (Ryc. 5), posiadała bardzo dobre właściwości solwatacyjne, umożliwiające prowadzenie badań solwatochromowych. W przebiegu widm UV-Vis związku **VIII**, wykreślonych w kilku różnych rozpuszczalnikach, w porównaniu z widmami analogicznych kompleksów utworzonych z kationami miedzi(II) i litu, stwierdzono szerokie i przesunięte hipsokromowo pasmo absorpcji [34]. W porównaniu z pochodnymi cynku(II) i niklu(II), pasmo absorpcji przesunięte w kierunku fal krótszych, wykazywała także ftalocyjanina żelaza(III), zawierająca grupy perfluoropentoksyłowe **IX** (Ryc. 5) i przyłączony aksjalnie do kationu żelaza anion hydroksylowy [35].

Z kolei Somashekarappa i wsp. zsyntetyzowali ftalocyjaniny żelaza(III), posiadające w peryferyjnych położeniach (pozycje 2,9,16,23) **X** oraz nieperyferyjnych

położeniach (pozycje 1,8,15,22) **XI**, podstawniki halogenowe (tetrachloro-, tetrabromo- i tetrajodo-). Następnie przeprowadzili szczegółową charakterystykę spektrofotometryczną, a właściwości absorpcyjne porównali z niepodstawioną ftalocyjaniną żelaza(III) (Ryc. 5) [36]. Stwierdzono, że w przypadku widm UV-Vis pochodnych tetrahalogenowych, pasma Soreta oraz Q były przesunięte w kierunku fal dłuższych. Istotne różnice w przebiegu widm absorpcji występowały również w przypadku pochodnych z podstawnikami peryferyjnymi i nieperyferyjnymi. Pasma Q były szersze i przesunięte batochromowo dla związków z podstawnikami peryferyjnymi. Zauważone zmiany autorzy uzasadniali silniejszym efektem przeniesienia ładunku, występującym w przypadku związków, posiadających peryferyjne położenie podstawników elektronoakceptorowych [36].

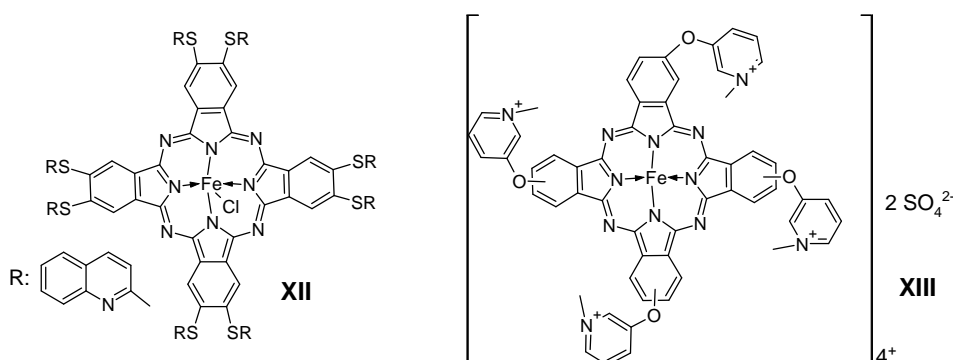


Ryc. 5. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z podstawnikami 4-fluorofenoksyłowymi **VIII**, tetrakis(2',2',3',3',4',4',5',5')-oktafluoropentoksy)ftalocyjaniny żelaza(III) **IX** i ftalocyjaniny żelaza(III), posiadających peryferyjne i nieperyferyjne podstawniki halogenowe **X** i **XI**.

Zjawisko tworzenia agregatów cząsteczek, tak powszechne w przypadku porfirynoidów, w tym pofirazyn i ftalocyjanin, jest związane przede wszystkim z faktem występowania rozbudowanego układu skoniugowanych elektronów π . W przypadku ftalocyjanin rozbudowanie pierścienia porfirynowego o cztery dodatkowe pierścienie benzenowe, prowadzi do uzyskania struktury zawierającej skoniugowane pierścienie izoindolowe. Jednak tego rodzaju modyfikacja, przekłada się na jeszcze większą tendencję do tworzenia agregatów w powszechnie stosowanych

rozpuszczalnikach organicznych. Najczęściej powstają agregaty typu *J* - tzw. głowa do ogona lub *H* - tzw. *face to face*, od tej reguły istnieją jednak wyjątki. W badaniach przeprowadzonych przez Adama i wsp. wykorzystano okta(chinolilosulfanylo)-ftalocyjaninę żelaza(II) **XII** (Ryc. 6), dla której nie wykazano tendencji do agregacji w chloroformie. Związek charakteryzował się ponadto dobrą rozpuszczalnością w większości rozpuszczalników organicznych, co stworzyło możliwość kontynuacji badań w zakresie potencjalnego zastosowania, np. jako fotouczulacza [37].

Można wyróżnić kilka sposobów zapobiegania zjawisku agregacji tetraazaporfirynoidów. Jednym z nich jest otrzymywanie kompleksów inkluzyjnych, polegających na wprowadzaniu makrocykli w większe struktury cząsteczkowe np. cyklodekstryny. Metodę tę wykorzystał Tasso i wsp., stosując β -cyklodekstrynę (zarówno w formie natywnej, jak i polimerowej), jako nośnika dla ftalocyjaniny żelaza(II) **XIII**, posiadającej peryferyjne czwartorzędowe ugrupowania pirydylowe (Ryc. 6). Otrzymane układy osadzono na węglowej elektrodzie szklanej. Pomiarzy cyklicznej woltamperometrii wykazały, że omawiany związek po przyłożeniu napięcia, posiada bardzo dobre zdolności do redukcji tlenu (*ORR*), nawet przy niskich wartościach potencjału [38].



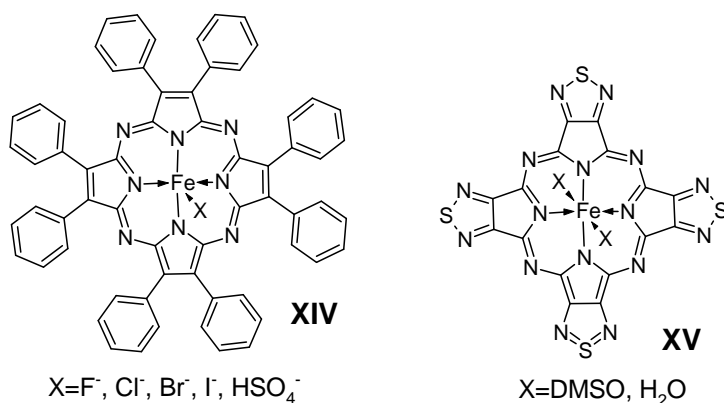
Ryc. 6. Budowa chemiczna okta(merkaptochinolilo)ftalocyjaniny żelaza(II) **XII** oraz soli ftalocyjaniny żelaza(II) **XIII**.

III. 3. Kompleksy aksjalne tetraazaporfiryn żelaza(II/III) - charakterystyka fizykochemiczna

Obecność w pierścieniu makrocyklicznym centralnie skoordynowanego kationu żelaza umożliwia przyłączenie w pozycji aksjalnej dodatkowych cząsteczek - ligandów. Tym samym dochodzi do utworzenia pięcio- i sześciokoordynacyjnych kompleksów o zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych. W tetraazaporfirynoidach żelaza(II) może łatwo zachodzić koordynowanie kationów metalu przez aniony,

w pozycji aksjalnej. Jednocześnie procesowi temu towarzyszy utlenienie jonów żelaza(II) do żelaza(III). Przykładem jest oktafenylotetraazaporfiryna żelaza(II), w której do kationu żelaza(II) przyłączono aksjalnie aniony F^- , Cl^- , Br^- , I^- oraz HSO_4^- , w celu utworzenia pięciokoordynacyjnych kompleksów żelaza(III) **XIV** (Ryc. 7) [39,40].

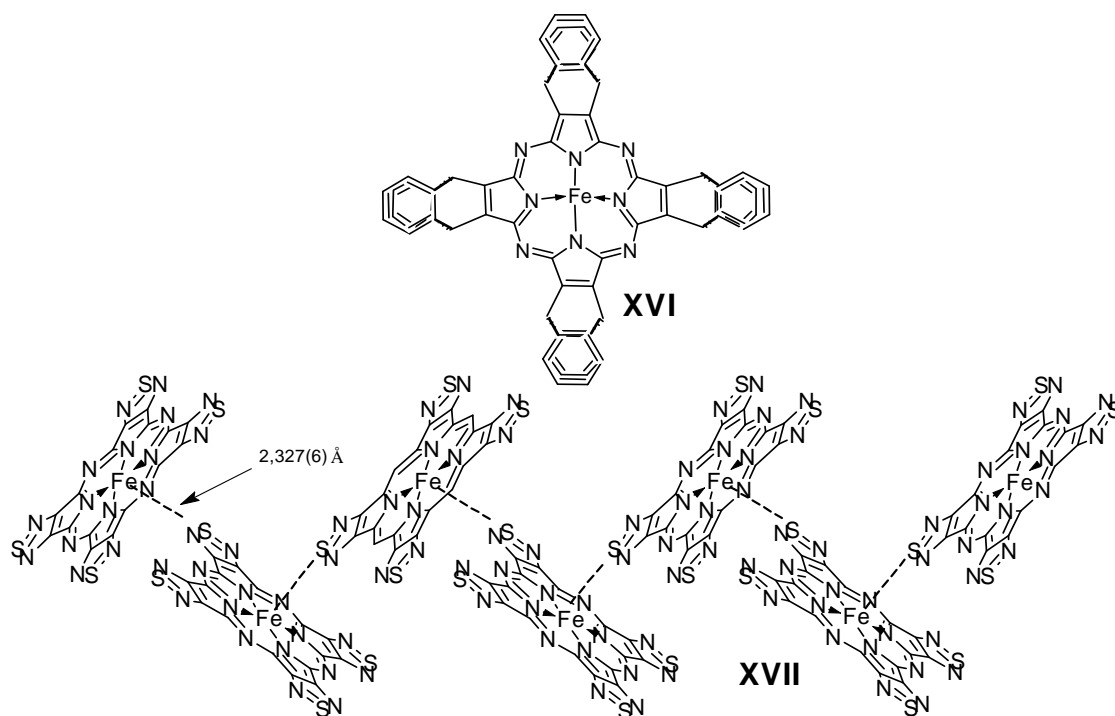
Obok pięciokoordynacyjnych kompleksów żelaza(III), bardzo liczną grupę stanowią kompleksy sześciokoordynacyjne żelaza(II), zwane także bisaksjalnymi. Do najczęściej wykorzystywanych cząsteczek, koordynowanych przez kation żelaza po obu stronach pierścienia należą DMSO, H_2O , pirydyna oraz piperazyna. Tworząc tzw. formy solwatowane zmieniają właściwości fizykochemiczne związków makrocyclicznych, przede wszystkim poprzez zapobieganie agregacji cząsteczek. Mogą także stanowić linkery łączące dwa lub więcej pierścieni makrocyclicznych, tworząc wówczas formę oligo- lub polimerów. Pomiar spektroskopii NMR związków z przyłączonymi aksjalnie podstawnikami, wykazały przesunięcie sygnałów pochodzących od aksjalnych ligandów w kierunku mniejszej częstotliwości pola magnetycznego, na co wpływał skoniugowany układ elektronów π pierścienia makrocyclicznego. Aksjalnie skoordynowane ligandy przekształcają także symetrię związku z D_{4h} do C_s , poprzez zmianę długości wiązań Fe-N [31]. Ponadto analiza kompleksu tetrakis(tiadiazolo)porfirazyny żelaza(II) **XV** (Ryc. 7) z DMSO, metodą spektroskopii w podczerwieni potwierdziła, że oba związki łączą się poprzez wiązanie Fe-O. Z tego względu można wnioskować, że porfirazyna jest silniejszym π -akceptorem, ponieważ analogiczne połączenie w przypadku ftalocyjanin przebiega poprzez wiązanie Fe-S [41].



Ryc. 7. Wzory strukturalne kompleksów oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(III) **XIV** i tetrakis(tiadiazolo)porfirazyny żelaza(II) **XV**.

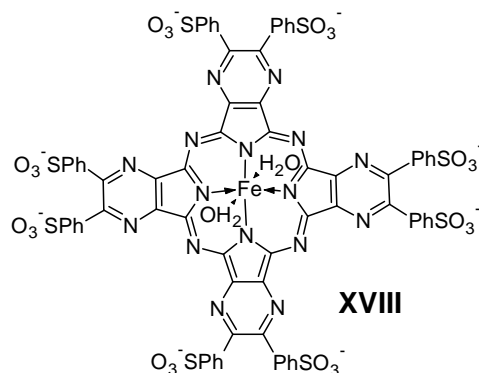
Badania prowadzone przez Fitzgeralda i wsp. dotyczyły możliwości aksjalnego przyłączania różnych ligandów, do centralnie skoordynowanego kationu żelaza [42]. Dowiodły, że większość cząsteczek jest zdolna do utworzenia trwałego wiązania koordynacyjnego z wykorzystaniem wolnych par elektronowych. W doświadczeniach wykorzystano tetraantracenoporfirazynę żelaza(II) **XVI** (Ryc. 8), a jako ligandów użyto m.in. THF, CO oraz różnych zasad azotowych. Wyjątkiem od powyższej reguły był brak powinowactwa związku makrocyklicznego do cząsteczki tlenu. Tłumaczono to faktem przesunięcia o ok. 600 mV w kierunku wartości dodatnich, potencjału utleniająco-redukującego porfirazyny **XVI**, w porównaniu z odpowiednimi porfirynami oraz występowaniem niepolarnego miejsca wiązania tlenu w innym fragmencie pierścienia. W toku przeprowadzonych doświadczeń wykazano również, że peryferyjne podstawniki antracenowe zapobiegają tworzeniu się μ -okso dimerów porfirazyny [42].

Prowadzone wcześniej symulacje i obliczenia komputerowe dotyczące oddziaływań pomiędzy cząsteczkami tlenu, a żelazowymi kompleksami porfirazyn wykazały, że ich rodzaj zależy od odległości cząsteczki O₂ od kationu metalu związku makrocyklicznego. Jeśli jest większa od 1,9 Å, to interakcja odbywa się na zasadzie sorpcji fizycznej. Natomiast w przypadku, gdy odległość jest mniejsza niż 1,9 Å, to oddziaływanie ma charakter chemisorpcji z tworzeniem wiązań chemicznych [43]. Centralnie skoordynowany kation żelaza porfirazyny wykazuje zdolność do aksjalnego przyłączania znacznie większych cząsteczek, niż wyżej wymienione, w tym także innych związków makrocyklicznych. Przykładem takiego oddziaływania jest struktura otrzymana przez Suzuki i wsp., stanowiąca monokryształ tetrakis(tiadiazolo)porfirazyny żelaza(II), którą uzyskano z wykorzystaniem procesu sublimacji pod zmniejszonym ciśnieniem z jednoczesnym przepływem azotu [44]. Otrzymano jednowymiarowy polimer koordynacyjny, o symetrii planarnej, który nie wykazywał polimorfizmu. W uzyskanej strukturze, atomy azotu ugrupowania tiadiazolowego koordynowały aksjalnie do kationu żelaza(II) sąsiedniej cząsteczki. Utworzony układ dwuwymiarowy **XVII** (Ryc. 8), wykazywał słabe właściwości magnetyczne, ze względu na niewielką odległość, pomiędzy kationami żelaza wewnątrz struktury [44].



Ryc. 8. Wzór strukturalny tetraantracenoportfirazyny żelaza(II) **XVI** oraz dwuwymiarowego polimeru tiadiazoloporfirazyny żelaza(II) **XVII**.

Podstawniki aksjalne wywierają również wpływ na właściwości spektroskopowe i elektrochemiczne porfirazyn żelazowych. Pomiary cyklicznej woltamperometrii dla rozpuszczalnej w wodzie okta(sulfofenylo)tetrapirazynoporfirazyny żelaza(II) **XVIII** (Ryc. 9), nie wykazały obecności diagnostycznego pasma redukcji $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{I}}$. Ponadto w wyniku aksjalnego koordynowania cząsteczek wody, w widmie UV-Vis zaobserwowano znaczny wzrost intensywności pasm absorpcji. Co więcej, z wykorzystaniem pomiarów NMR stwierdzono silny efekt przeniesienia ładunku, pomiędzy dwiema cząsteczkami pirydyny po obu stronach pierścienia makrocyklicznego [45]. Porfirazyna ta wykazywała również silną tendencję do tworzenia asocjatów [46].

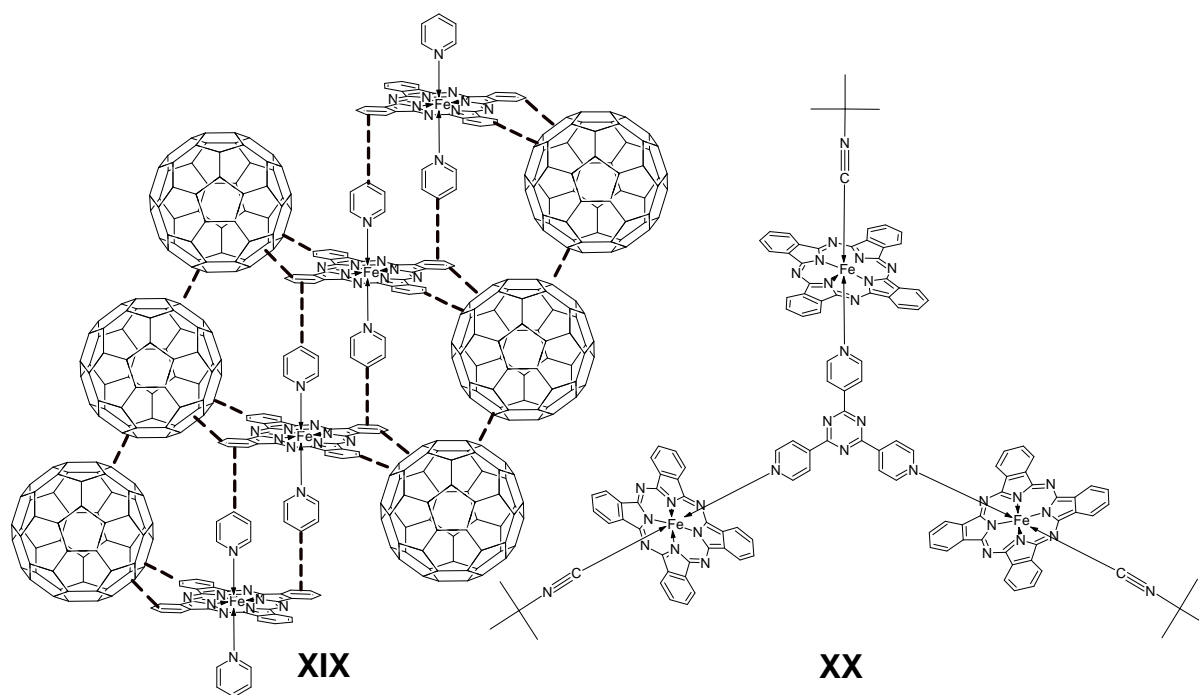


Ryc. 9. Wzór strukturalny oktasulfofenylo-tetrapirazynoporfirazyny żelaza(II) **XVIII**.

Ftalocyjaniny żelaza(II/III) charakteryzują się także zdolnością koordynowania w pozycji aksjalnej różnych anionów oraz cząsteczek, posiadających atomy z wolną parą elektronową np. cząsteczkami pirydyny czy pirazyny. Niekiedy takie połączenie kompleksowe umożliwia scalenie związków makrocyclicznych z bardziej złożonymi strukturami. Przykładem takiego oddziaływania są kryształy związku **XIX** (Ryc. 10), otrzymane poprzez powolne odparowywanie rozpuszczalnika (*n*-heksanu) z mieszaniny fulerenów C₆₀ i niepodstawionej ftalocyjaniny żelaza(II), z przyłączonymi aksjalnie cząsteczkami pirydyny. Uzyskane struktury **XIX**, oparte na oddziaływaniach warstwowych π - π pomiędzy elektronami fulerenów, a skondensowanymi pierścieniami ftalocyjanin, wykazują właściwości charakterystyczne dla obu cząsteczek [47].

Badania prowadzone od początku lat 90. XX w. wskazują, że kompleksy aksjalne ftalocyjanin żelaza(II) w formie monomerów, są stabilne w różnych rozpuszczalnikach. Ponadto tworząc solwaty zwiększają rozpuszczalność związku, w porównaniu z trudno rozpuszczalną niepodstawioną ftalocyjaniną żelaza(II), czy formami dimerycznymi podstawionych ftalocyjanin [48]. Hanack i wsp. otrzymali kompleksy niepodstawionej oraz *tert*-butylo podstawionej ftalocyjaniny żelaza(II) z trójkleszczowym ligandem - 2,4,6-tri-(4'-pirydylo)-*s*-triazyną, zdolnym do kompleksowania jonów metali i tworzenia połączeń nawet z trzema cząsteczkami ftalocyjanin i występowania w postaci trimerów **XX** (Ryc. 10) [49].

Zdolność do koordynowania w pozycji aksjalnej różnych cząsteczek zmienia także stan spinowy kationu metalu, mając wpływ na jego zdolności magnetyczne. Isvoranu i wsp. analizowali właściwości osadzonych na powierzchni złota niepodstawionych ftalocyjanin żelaza(II), modyfikowanych poprzez kompleksowanie kationu żelaza(II) cząsteczkami amoniaku, pirydyny, tlenku azotu oraz tlenku węgla i stwierdzili występowanie różnych stanów spinowych [50].

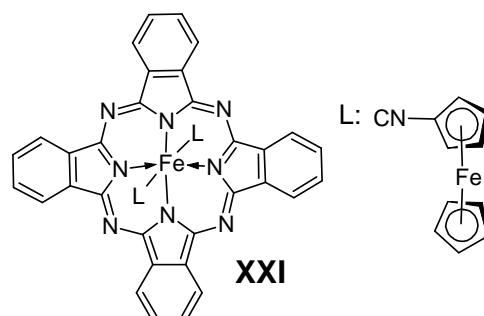


Ryc. 10. Budowa kompleksów złożonych z ftalocyjaniny żelaza(III) koordynowanej cząsteczkami pirydyny z fulerenami C₆₀ **XIX** oraz trimeru ftalocyjaniny **XX**.

Obliczenia przy użyciu teorii funkcjonału gęstości (DFT) wykazały, że koordynowanie przez ftalocyjaniny żelaza(II), cząsteczek w pozycji aksjalnej może zmienić potencjał utleniająco-redukcyjny związku. Wpływa również na ogólną zdolność i szybkość prowadzenia procesów utleniania i redukcji, poprzez wpływ na elektrochemicznie aktywny kation Fe²⁺ w rdzeniu ftalocyjaniny. Badania *in silico* wykazały także różny wpływ peryferium cząsteczki związku makrocyklicznego, na oddziaływanie ftalocyjanina - aksjalny ligand. Stwierdzono, że wprowadzenie atomów fluoru do peryferium cząsteczki zmieniało długość wiązań koordynacyjnych. Stwierdzono skracanie długości wiązań wraz ze wzrostem liczby atomów fluoru. Zależności tej nie obserwowano podczas koordynowania makrocykla cząsteczkami pirydyny, prawdopodobnie ze względu na silne pole ligandu wytwarzane przez ten związek. Obliczenia pokazały również, jaki wpływ na właściwości związku makrocyklicznego ma wprowadzenie do jego cząsteczki dużej (nawet do 64) liczby atomów fluoru. Stwierdzono m.in. obniżenie energii poszczególnych orbitali oraz potencjału jonizacyjnego cząsteczki [51]. Dalsze obliczenia wykazały, że w przeciwieństwie do ftalocyjaniny kobaltu(II), ftalocyjanina żelaza(II) jest wrażliwa na zmianę energii stanu podstawowego, która następuje w wyniku wprowadzenia do struktury podstawników perfluorofenyłowych. W innych eksperymentach

oceniających zdolność koordynowania przez ten makrocykl cząsteczek acetonu, potencjał jonizacyjny układu ulegał jeszcze większemu obniżeniu, w porównaniu z wynikami dla nieskoordynowanych ftalocyjanin żelaza(II) i kobaltu(II) [52]. Podobną ocenę z wykorzystaniem DFT przeprowadził Sun i wsp., którzy analizowali właściwości połączenia tlenu cząsteczkowego z kationem żelaza(II) ftalocyjaniny. Uzyskane rezultaty pokazały, że w porównaniu z porfiryną i porfirazyną żelaza(II), ftalocyjanina tworzy najbardziej stabilne addukty z cząsteczką tlenu, charakteryzujące się największą energią wiązania [53].

Jednym z ciekawszych doświadczeń z punktu widzenia zdolności ftalocyjanin żelaza(II), do aksjalnego koordynowania cząsteczek, były badania przeprowadzone przez Nemykina i wsp. w 2013 r. [54]. Badacze przyłączyli do kationu żelaza(II) dwie cząsteczki izocyjanoferrocenu, otrzymując kompleks **XXI** (Ryc. 11), w którym odległość pomiędzy jonami żelaza obu ferrocenów wynosiła 11,5 Å. Tego typu struktura stanowiła swego rodzaju "*molecular wire* - przewód molekularny", występujący pomiędzy jonami żelaza ftalocyjaniny i cząsteczkami ferrocenów. W badaniach elektrochemicznych stwierdzono słabe sprzężenia dalekiego zasięgu metal-metal, nie obserwowane wcześniej przy tak dużej odległości pomiędzy kationami metali związków makrocyklicznych [54].



Ryc. 11. Wzór strukturalny kompleksu **XXI**.

Dalsze badania Nemykina i wsp. były prowadzone z wykorzystaniem μ -okso dimerów ftalocyjaniny żelaza(III). Przeprowadzając reakcję makrocykla z NaCN zauważono, że aniony cyjankowe są również zdolne do zmiany stopnia utlenienia i stanu spinowego kationu żelaza. Wynik reakcji został potwierdzony z wykorzystaniem spektroskopii Mössbauera. Ponadto stwierdzono, że test "próby cyjanowej" jest dobrym potwierdzeniem elektrowartościowości jonu żelaza, występującego w centrum związku makrocyklicznego [55].

III. 4. Dimery porfirazyn oraz ftalocyjanin żelaza(II/III) i ich właściwości fizykochemiczne

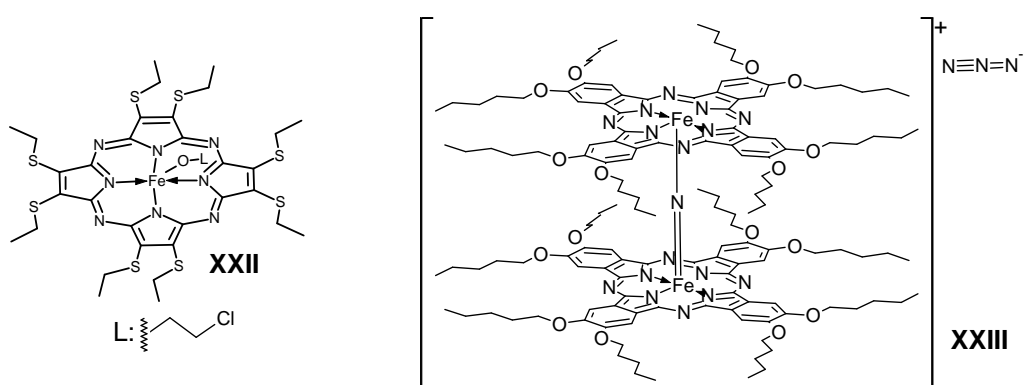
Udoskonalenie metod syntezy chemicznej od końca lat 80. XX w. pozwoliło na uzyskanie porfirazynowych i ftalocyjaninowych kompleksów żelaza, zdolnych do tworzenia dimerów makrocycli, połączonych atomami tlenu, azotu lub węgla (μ -okso, μ -nitrydo i μ -karbido dimery). Wzrost intensywności badań dotyczących struktury i charakterystyki fizykochemicznej dimerów porfirazyn, obserwuje się od daty otrzymania wcześniej wspomnianej oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(II) **I** (Ryc. 2) oraz jej μ -nitrydo dimeru. Latos-Grażyński z zespołem we współpracy z Pavlem A. Stuzhinem, z wykorzystaniem techniki EPR, przeprowadzili badania elektrowartościowości jonów metalu we wspomnianym dimerze [21]. Pomiar wykazały, że struktura charakteryzowała się obecnością kationów żelaza(IV).

Badania prowadzone dla oktapropylporfirazyny żelaza(II) przez Colombana i wsp. wykazały istotne różnice pomiędzy wartością kątów i długością wiązań w poszczególnych rodzajach dimerów [56]. Autorzy sugerowali, że dimer utworzony przez dwie porfirazyny, posiadające centralnie skoordynowane kationy żelaza, wykazuje właściwości pośrednie pomiędzy monomerem porfirazyny, a ftalocyjaniną żelaza(II) [56]. Występowanie istotnych różnic właściwości dimerów, w zestawieniu ze związkami monomerycznymi, wykazano także przy użyciu technik elektrochemicznych. Pomiar cyklicznej woltamperometrii, prowadzone na oktakis(etylosulfanylo)porfirazynie żelaza(III) z aksjalnie przyłączonym ugrupowaniem 2-chloroetoksylowym **XXII** (Ryc. 12) oraz jej μ -okso dimerze wykazały, że monomer charakteryzuje się tylko trzema procesami utleniająco-redukującymi, podczas gdy dimer wykazywał sześć. Wynika to z faktu większej zdolności przenoszenia ładunku pomiędzy dwiema cząsteczkami porfirazyny, co może skutkować potencjalnym wykorzystaniem dimerów porfirazyn jako półprzewodników w układach elektrycznych [57].

Odpowiednie dimery żelazowych porfirazyn wykazują także zdolność do tworzenia monowarstw, które charakteryzują się interesującymi właściwościami spektrofotometrycznymi i elektrochemicznymi. Dla opisanego wyżej związku makrocyclicznego **XXII**, Garramone i wsp. otrzymali cienkie filmy dimerów porfirazyn, wykorzystując technikę Langmuira-Schaefera (horyzontalnego podnoszenia) [58]. Dimery osadzone były na monowarstwie złota lub tlenku indu,

a utworzona struktura wykazywała znacznie lepsze właściwości utleniająco-redukujące oraz tendencję do luminescencji, przy jednoczesnym braku takich właściwości dla monomeru porfirazyny [58].

Badania μ -nitrydo dimeru 2,3,9,10,16,17,23,24-okta(*n*-pentoksy)ftalocyjaniny żelaza(IV,IV) **XXIII** (Ryc. 12), wykazały, że podczas jego redukcji z wykorzystaniem NaBH_4 dochodzi do zmniejszenia ładunku tylko jednego kationu żelaza(IV). Utworzony dimer $\text{Fe(III)}\mu\text{-NFe(IV)}$, posiada jeden niesparowany elektron, co potwierdzono z wykorzystaniem EPR. Obie struktury nazwane roboczo "niebieską" i "zieloną", charakteryzowały się zróżnicowaną symetrią, ze względu na różną długość wiązań Fe-N [59].



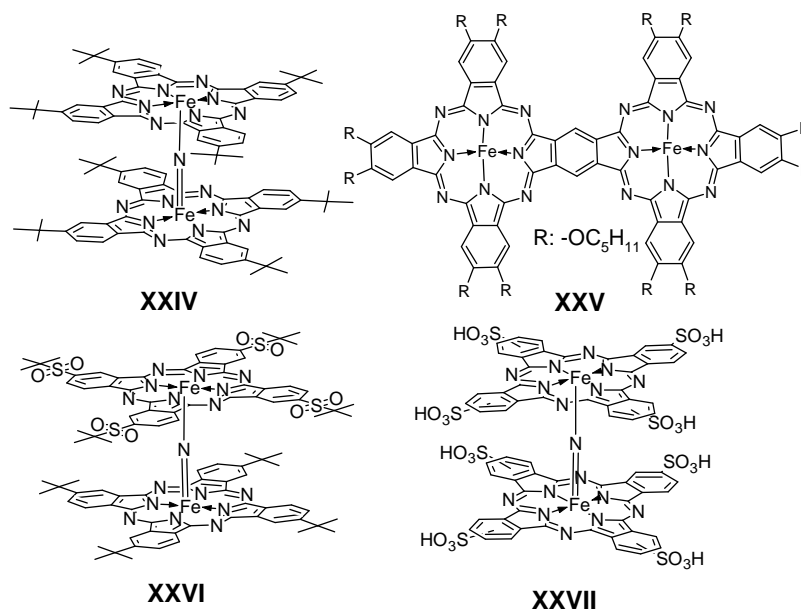
Ryc. 12. Budowa chemiczna oktakis(etylotio)porfirazyny żelaza(III) z aksjalnie przyłączonym ugrupowaniem 2-chloroetoksyłowym **XXII** oraz 2,3,9,10,16,17,23,24-okta(*n*-pentoksy)ftalocyjaniny żelaza (III/IV) **XXIII**.

W przypadku μ -okso dimerów ftalocyjanin wykazano, że w zależności od warunków prowadzenia reakcji, możliwe jest otrzymanie układów Fe-O-Fe typu liniowego, bądź typu zagiętego (kąt wiązań Fe-O-Fe może wynosić ok. 300 °). Izomer zgięty może przekształcić się w formę liniową podczas ogrzewania we wrzącym H_2SO_4 , z równoczesnym mieszaniem. Z wykorzystaniem techniki IR stwierdzono, że w formie zagiętej występują dodatkowe sygnały przy 852 cm^{-1} oraz 824 cm^{-1} , które zidentyfikowano jako drgania antysymetryczne rozciągające Fe-O. Nie występowały one w przypadku izomeru liniowego [60]. Dimery utworzone przez ftalocyjaniny, są także zdolne do aksjalnego koordynowania cząsteczek po zewnętrznych stronach. Przykładem jest μ -nitrydo dimer tetra(*tert*-butylo)ftalocyjaniny żelaza(III,IV) **XXIV** (Ryc. 13), który wykazał zdolność do aktywacji i przyłączenia nadtlenu wodoru, doprowadzając do powstania hydroperokso kompleksu $[(\text{Pc})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{N}-\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Pc})-\text{OOH}]^-$. Po heterolitycznym rozpadzie

wiązania O-O, otrzymano stabilny, neutralny kationorodnik $\text{PcFe}^{\text{IV}}=\text{N}-\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Pc}^{(+)}=\text{O}$, który mógł przekształcać się w $\text{PcFe}^{\text{IV}}=\text{N}-\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Pc}-\text{OH}$ [61].

Dimery żelazowych ftalocyjanin podobnie jak porfirazyn, wykazują silny efekt przeniesienia ładunku pomiędzy pierścieniami, a kationami żelaza i tym samym charakteryzują się właściwościami podobnymi do przewodników energii elektrycznej. Inne sposoby wykorzystania dimeru zaproponował He i wsp. [62], którzy otrzymali struktury typu "głowa do ogona" (zamiast klasycznej "face to face"), mogące pełnić rolę jednostki przewodzącej i przetwarzającej informacje w układach scalonych, jako QCA (*quantum-dot cellular automata*). Dimer **XXV** (Ryc. 13) uzyskano w reakcji cyklotetrameryzacji 1,2-dicyjano-4,5-bis(pentyloksy)benzenu z FeCl_3 oraz bis-diiminoizoindoliną jako linkerem, we wrzącym dimetyloaminoetanolu (DMAE). Odległość pomiędzy kationami żelaza(III) wynosiła 1,2 nm [62].

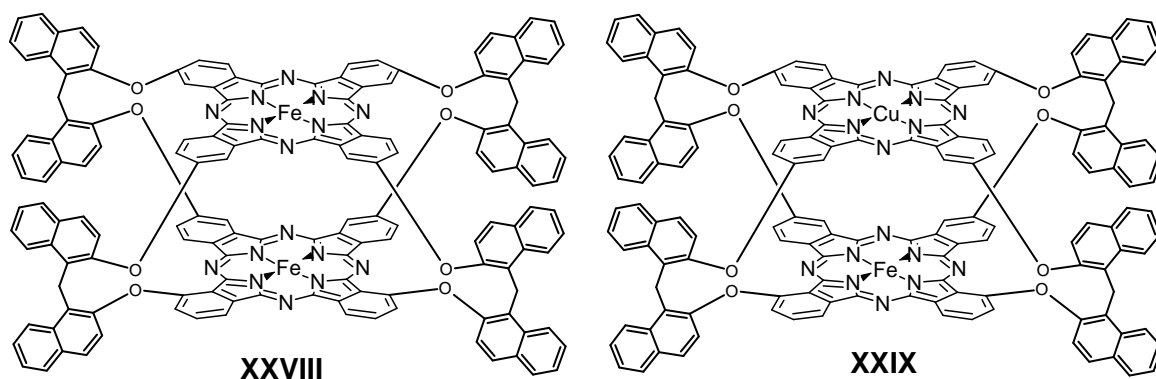
Wykazano, że w przypadku ftalocyjanin posiadających rozbudowane podstawniki peryferyjne, w utworzonym dimerze dochodzi do gwałtownej wymiany elektronów pomiędzy komponentami monomerycznymi. Wynika to z faktu, że w formalnym układzie $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Pc}(\text{X})-\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Pc}$, oba kationy posiadają ładunek 3,5+, co zostało potwierdzone metodą EPR. Celem rozwinięcia badań, wykonano eksperymenty z wykorzystaniem niesymetrycznego μ -nitrydo dimeru typu *push-pull*, gdzie jeden pierścień posiadał cztery peryferyjne grupy *tert*-butylowe, a drugi cztery ugrupowania sulfonyłowe **XXVI** (Ryc. 13). Kompleks ten charakteryzował się dużą stabilnością w reakcjach z H_2O_2 [63].



Ryc. 13. Budowa chemiczna μ -nitrydo dimerów ftalocyjanin: **XXIV** - **XXVII**.

Rodzaj peryferyjnych podstawników wpływa także na rozpuszczalność dimerów. Przykładem jest otrzymany przez Stuzhina i wsp. μ -nitrydo dimer ftalocyjaniny żelaza(III), posiadający peryferyjne ugrupowania tetrasulfanylowe, który był rozpuszczalny w wodzie **XXVII** (Ryc. 13). W przebiegu widma UV-Vis **XXVII**, w porównaniu z odpowiednim widmem μ -okso dimeru, stwierdzono przesunięcia batochromowe zarówno pasma Soreta jak i Q [64].

Rzadziej spotykaną w literaturze postacią dimerów są μ -karbido dimery, w których oba kationy żelaza połączone są przez mostek węglowy. Przykładem takiego związku jest otrzymany przez Zanottiego i wsp. hemi- i amfi-podstawiony grupą *tert*-butylową μ -karbido dimer ftalocyjaniny żelaza(III) [65]. Jeszcze inne dimery, w porównaniu ze strukturami opisanymi powyżej otrzymał Odabaş i wsp. (Ryc. 14) [66,67]. Podstawowy szkielet dimerów stanowiły połączone peryferyjnie dwie cząsteczki ftalocyjaniny, posiadające kationy żelaza(II) (homojądrowe) **XXVIII**, żelaza(II) i miedzi(II) **XXIX**, a także żelaza(II) i kobaltu(II) (heterojądrowe). Substratem do ich syntezy był 4,4'-[1,1'-metylenobis-(naftaleno-2,1-diyl)]bis(oksy)difaltonitryl. W przypadku obu rodzajów kompleksów, odległość pomiędzy centrami koordynacyjnymi poszczególnych monomerów była zróżnicowana, przy czym większą odległość obserwowano w kompleksie heterojądrowym. Połączenie dwóch związków makrocyclicznych poprzez ugrupowania peryferyjne, umożliwiło uzyskanie wewnątrzcząsteczkowego sprzężenia, rzutującego na odmienne właściwości elektrochemiczne otrzymanej struktury, w porównaniu z dimerami klasycznymi [66,67].

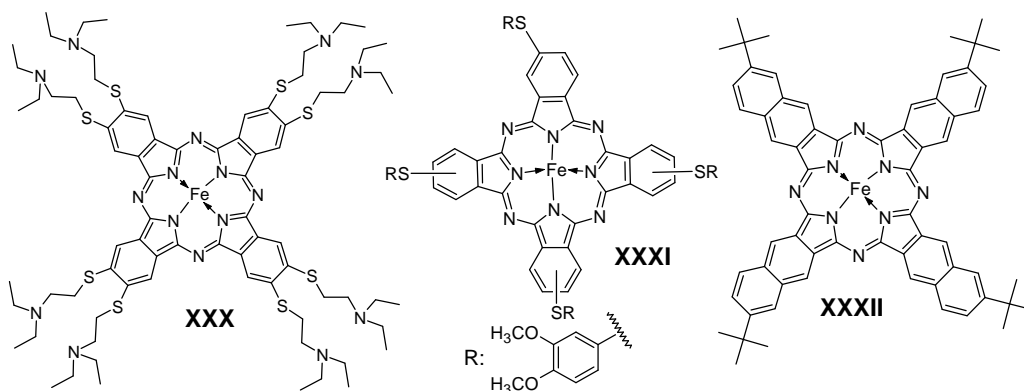


Ryc. 14. Wzory strukturalne homo- i heterojądrowych dimerów ftalocyjaniny żelaza(II) **XXVIII** i **XXIX**.

III. 5. Właściwości elektrochemiczne wybranych tetraazaporfiryn żelaza(II/III)

Na właściwości elektrochemiczne omawianych tetraazaporfiryn wywiera wpływ zarówno kation żelaza(II/III), jak i peryferyjne podstawniki w pierścieniu makrocyklicznym. Dane literaturowe na temat ftalocyjanin żelaza(II/III) dotyczące wykorzystania cyklicznej woltamperometrii (CV), czy woltamperometrii fali prostokątnej (SWV), wskazują na cztery odwracalne lub *quasi*-odwracalne procesy utleniania i redukcji. Dwa pochodzą kationu żelaza, a dwa pozostałe są wynikiem procesów elektronowych w obrębie pierścienia makrocyklicznego. Taką liczbę procesów odnotowano dla ftalocyjaniny żelaza(III), posiadającej peryferyjne podstawniki 2-dietyloaminoetylosulfanylowe **XXX**, zsyntetyzowanej przez Adebayo i wsp. (Ryc. 15) [68]. Natomiast Arici i wsp. w badaniach spektroelektrochemicznych oraz z użyciem technik CV i SWV, zastosowali tetrakis(3,4-dimetoksyfenylosulfanylo)ftalocyjaninę żelaza(II) **XXXI** (Ryc. 15). Autorzy wykazali, że związek ulega aż sześciu procesom utleniająco-redukującym, w tym dwóm odwracalnym i nieodwracalnym redukcjom oraz dwóm *quasi*-odwracalnym reakcjom utlenienia [69].

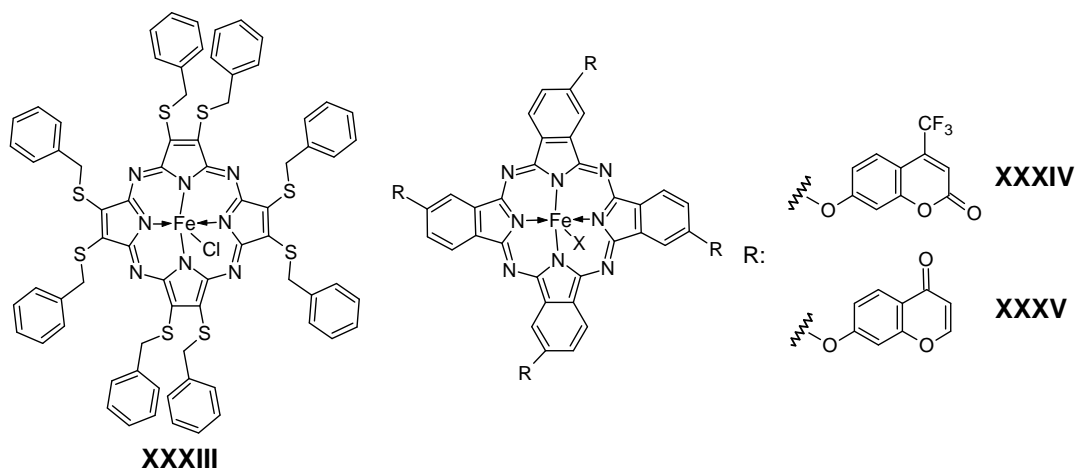
W 2009 r. Baker i wsp. przeanalizowali wpływ rozbudowy pierścienia makrocyklicznego ftalocyjaniny, na właściwości elektrochemiczne [70]. Głównym przedmiotem badań była naftalocyjanina żelaza(II), posiadająca cztery peryferyjne podstawniki *tert*-butylowe **XXXII** (Ryc. 15). Związek ten w pomiarach CV nie wykazywał odwracalnego procesu utleniania-redukcji przy wartości 0,1 V, obserwowanego dla niepodstawionej ftalocyjaniny żelaza(II). Autorzy zasugerowali, że następuje osadzenie naftalocyjaniny na elektrodach, co przekłada się na ograniczoną zdolność katalizowania reakcji redukcji tlenu [70].



Ryc. 15. Wzory strukturalne tetrakis-(2-dietyloaminoetylosulfanylo)ftalocyjaniny żelaza(II) **XXX**, tetrakis(3,4-dimetoksyfenylosulfanylo)ftalocyjaniny żelaza(II) **XXXI**, *tert*-butylo naftalocyjaniny żelaza(II) **XXXII**.

W 2004 r. Prasad i wsp. wykorzystali zsyntetyzowaną oktakis(benzylosulfanylo)porfirazynę żelaza(III) **XXXIII** (Ryc. 16), jako wskaźnik (jonofor) dla anionów azydkowych i azotanowych(III) [71]. Porfirazyna ta została osadzona na matrycy z PVC i jako selektywna elektroda membranowa wykazała się szybkim czasem reakcji elektrodowej, a także tolerancją zarówno w szerokim zakresie pH, jak i przy wysokim stężeniu analitu [71].

Z kolei Chohan i wsp. przeprowadzili elektrodowe utlenianie azotanów(III), wykorzystując elektrodę zmodyfikowaną na drodze elektropolimeryzacji dwóch ftalocyjanin żelaza(III), posiadających cztery peryferyjne ugrupowania kumarynowe **XXXIV** lub chromonowe **XXXV** (Ryc. 16). Pochodna kumarynowa posiadała dodatkowo elektronoakceptorowe podstawniki trifluorometylowe [72].



Ryc. 16. Wzory strukturalne oktakis(benzylosulfanylo)porfirazyny żelaza(III) **XXXIII** oraz ftalocyjaniny żelaza(III), posiadającej cztery peryferyjne ugrupowania kumarynowe **XXXIV** lub chromonowe **XXXV**; X - atom fluorowca.

Na właściwości elektrochemiczne żelazowych porfirazyn i ftalocyjanin, wywierają także wpływ cząsteczki aksjalnie przyłączone do kationu w centrum pierścienia. Demirbaş i wsp. badając za pomocą cyklicznej voltamperometrii tiadiazolową ftalocyjaninę żelaza(II) w DMF zauważyli, że sygnał pochodzący od utleniania kationu metalu jest podzielony na dwie fale [73]. Według autorów przyczyną tego zjawiska było koordynowanie cząsteczek rozpuszczalnika do kationu Fe³⁺, znajdującego się w centrum utlenionej ftalocyjaniny [73]. Już wcześniej zauważono, że w odniesieniu do ftalocyjanin żelazowych, po przyłączeniu/utracie jednej lub dwóch cząsteczek rozpuszczalnika związanych koordynacyjnie z kationem żelaza(II/III), występowały różnice wartości potencjału utleniająco-redukcyjnego.

Na przykład badania z wykorzystaniem CV potwierdziły, że eliminacja cząsteczki pirydyny przyłączonej do tetraneopentoksyftalocyjaniny żelaza(III), powodowała odchylenie objętości reakcji elektrodowych w kierunku wyższych wartości [74].

Podsumowując, obecność w centrum tetraazaporfiryn kationu metalu aktywnego elektrochemicznie, powoduje znaczne zwiększenie zdolności utleniająco-redukujących całego pierścienia makrocyklicznego, które pierwotnie były uwarunkowane transferem ładunku, wynikającym z jego struktury elektronowej [75]. W przypadku żelazowych ftalocyjanin, stopniowo postępujący proces redukcji związku, może doprowadzić do otrzymania pochodnej zawierającej Fe^0 , czego nie obserwowano w przypadku porfirazyn. Dalsza redukcja związków posiadających wolne metale, prowadzi do eliminacji elektronów z pierścienia makrocyklicznego [76].

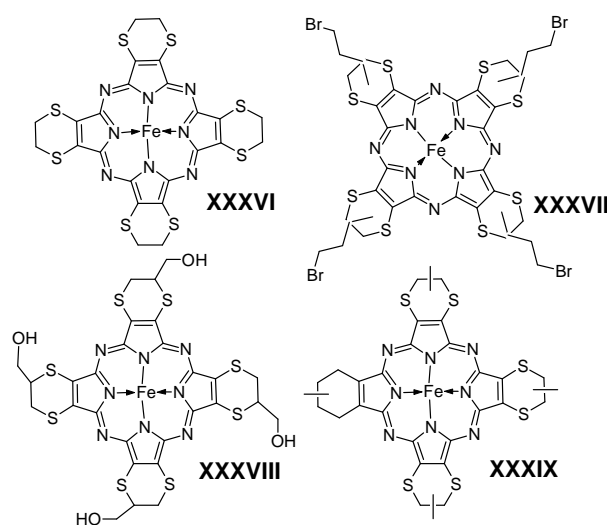
III. 6. Zdolności katalityczne porfirazyn i ftalocyjanin żelaza(II/III)

Kation żelaza(II/III) w centrum koordynacyjnym pierścienia makrocyklicznego porfirazyn i ftalocyjanin, warunkuje możliwość wykorzystania związków jako katalizatorów reakcji utleniania i redukcji. Prowadzone od kilkunastu lat badania, w tym zakresie wskazały na zastosowanie żelazowych tetraazaporfiryn jako wydajnych katalizatorów, charakteryzujących się większą skutecznością od analogicznych związków porfirynowych. Porfirynoidowe katalizatory, zwane również katalizatorami biomimetycznymi, są także znacznie bardziej skuteczne w prowadzeniu reakcji utleniania związków organicznych, w porównaniu z innymi katalizatorami. Wynika to, ze zwiększenia efektu elektronodonorowego kationu żelaza, sprzężonego z układem π elektronów pierścienia makrocyklicznego. Do zalet zalicza się także wysoką selektywność, łagodne i przyjazne środowisku warunki reakcji oraz niski nakład zużywanej w czasie katalizy energii [77].

Dotychczas z największym powodzeniem wykorzystano reakcje fotokatalitycznej degradacji Rodaminy B, jako jednego ze związków modelowych w badaniach dotyczących zanieczyszczenia środowiska substancjami organicznymi. Grupą najczęściej wykorzystywanych katalizatorów były siarkowe porfirazyny żelazowe, jak na przykład tetra(1,4-disulfanylo)porfirazyna żelaza(II) **XXXVI** (Ryc. 17), osadzona na żywicy jonowymiennej (Amberlite CG400). Wykazano, że osadzenie katalizatora na nośniku zwiększa wydajność prowadzonej reakcji. Wzrasta wówczas liczba dostępnych miejsc na powierzchni żywicy, do których mogą się przyłączyć cząsteczki substratu i w ten sposób zwiększyć jego stężenie w pobliżu

katalizatora, ułatwiając prowadzenie reakcji utleniania i redukcji. Ponadto badania dowiodły, że system porfirazyna - żywica był aktywny nawet bez dostępu światła, przy braku możliwości przejścia związku makrocyklicznego w stan wzbudzony. Świadczyło to o roli kationu żelaza(II) w prowadzonej reakcji [78]. W celu zwiększenia rozpuszczalności związku **XXXVI**, wprowadzono do jego struktury długie łańcuchy bromoalkilowe, co pozwoliło na przekształcenie do pochodnej **XXXVII** (Ryc. 17). Następnie związek **XXXVII** wykorzystano w badaniach fotokatalitycznej degradacji Rodaminy B, po uprzednim osadzeniu na żywicy jonowymiennej. Ponadto do układu reakcyjnego wprowadzono tlen cząsteczkowy oraz nadtlenek wodoru, będące donorami tlenu. Największą szybkość i wydajność reakcji osiągnięto przy użyciu H_2O_2 [79]. Również modyfikacja grup peryferyjnych cząsteczki związku makrocyklicznego, poprzez wprowadzenie podstawników hydroksymetylenowych w przypadku pochodnej **XXXVIII** (Ryc. 17), umożliwiła zwiększenie rozpuszczalności katalizatora w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych [77].

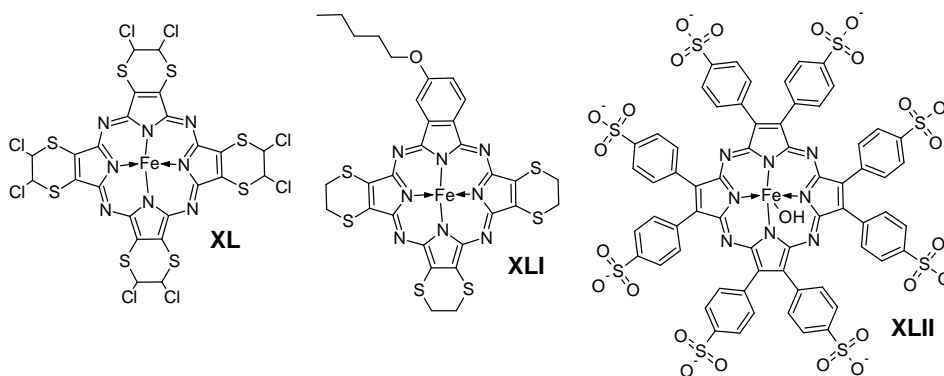
Yang i wsp. wprowadzili do struktury porfirazyny **XXXVI** elektronodonorowe grupy metylowe, w celu poprawy zdolności katalitycznych związku makrocyklicznego [80]. Otrzymana pochodna **XXXIX** (Ryc. 17) została wykorzystana w reakcji fotokatalitycznej degradacji Rodaminy B, bez dodatkowego źródła atomów tlenu. Tetrametylo(1,4-tetradisulfanylo)porfirazyna żelaza(II) **XXXIX** wykazywała jednakże tendencję do agregacji, która niekorzystnie wpływała na wydajność procesu. Zdecydowanie większą aktywność katalityczną odnotowano dla formy monomerycznej, wynikającą ze znacznie łatwiejszego dostępu cząsteczki tlenu do kationu żelaza(II) [80].



Ryc. 17. Wzory strukturalne tetra(1,4-disulfanylo)porfirazyny żelaza(II) **XXXVI** oraz pochodnych **XXXVII - XXXIX**.

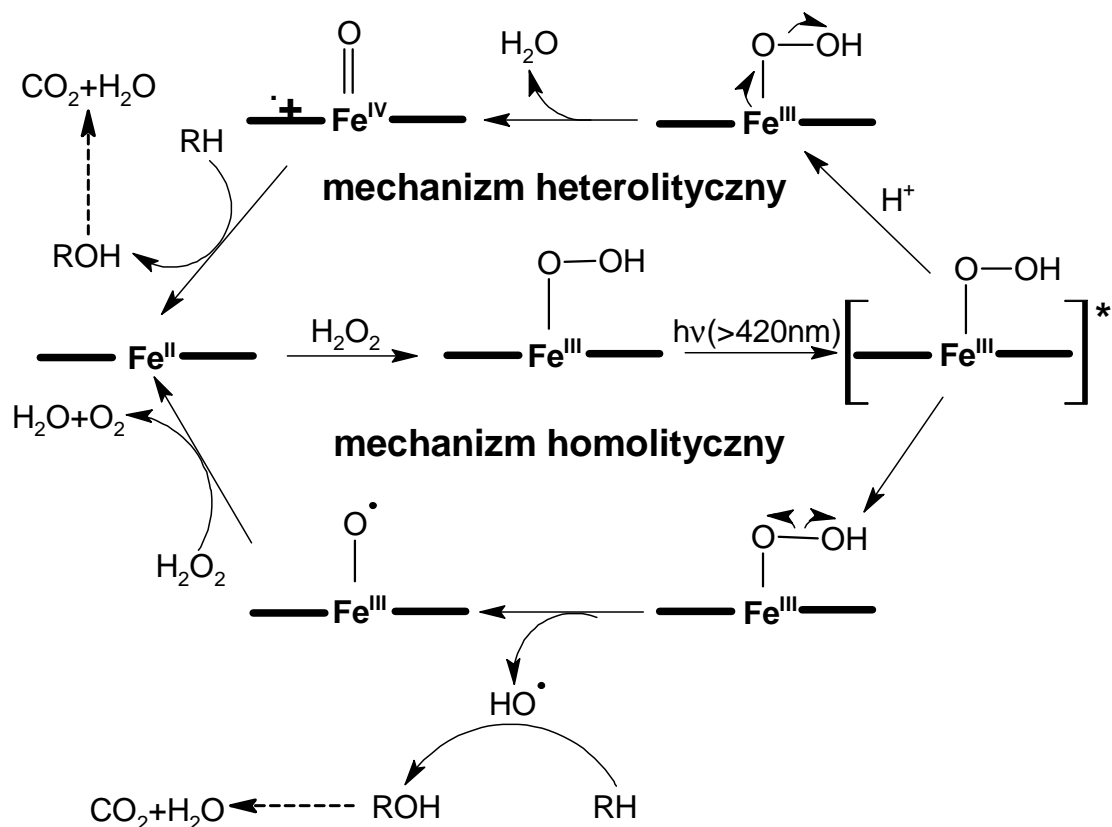
Tetrakis(5,6-dichloro-1,4-disulfanylo)porfirazynę żelaza(II) **XL** (Ryc. 18) wykorzystano w reakcji katalitycznego utleniania innego związku organicznego, tj. barwnika X3B (*Reactive Brilliant Red*), z wykorzystaniem nadtlenu wodoru, przy jednoczesnej ekspozycji na światło. Katalizator był aktywny w szerokim zakresie temperatury i pH, osiągając najlepszą wydajność w środowisku o pH=2 i w wyższych zakresach temperatury. Mniejszą zdolność katalityczną obserwowano przy braku dostępu światła. Wykorzystanie H₂O₂, jako źródła tlenu powodowało wytwarzanie rodników hydroksylowych, jako reaktywnych form tlenu, odpowiedzialnych za proces degradacji substratu w reakcjach katalitycznych. Taki proces nazwano z j. ang. *catalytic wet hydrogen peroxide oxidation (CWPO)* [81]. Pochodna **XL** była również wykorzystywana w reakcjach fotokatalitycznej degradacji Rodaminy B w obecności H₂O₂. W tym przypadku również najlepsze rezultaty osiągnęto w niskim zakresie pH. Ponadto katalizator zapewniał dużą powtarzalność reakcji i nie ulegał degradacji nawet po 10 cyklach i 38 godzinach prowadzenia badań [82]. Fotokatalityczną degradację Rodaminy B prowadzono także przy użyciu niesymetrycznej (1,4-disulfanylo)₃-4-pentyloksyfenyloporfirazyny żelaza(II) **XLI** (Ryc. 18), osadzonej na żywicy. W przeciwieństwie do poprzednich doświadczeń, katalizator wykazywał największą aktywność w środowisku zasadowym [83].

Badania dotyczące mechanizmu katalitycznego utleniania z wykorzystaniem porfirazyn żelaza(III), przy wsparciu metod obliczeniowych, przeprowadził Theodoridis i wsp. [84]. Oceniono zdolności koordynacyjne oktakis(sulfofenylo)porfirazyny żelaza(III) **XLII** (Ryc. 18), w odniesieniu do tlenku azotu i nadtlenu wodoru, dla procesów prowadzonych w różnych zakresach pH. Następnie kompleksy wykorzystano w reakcji utleniania barwnika Oranżu II [84].



Ryc. 18. Wzory strukturalne tetrakis(5,6-dichloro-1,4-disulfanylo)porfirazyny żelaza(II) **XL**, (1,4-disulfanylo)₃-4-pentyloksyfenyloporfirazyny żelaza(II) **XLI** oraz oktakis(sulfofenylo)porfirazyny żelaza(III) **XLII**.

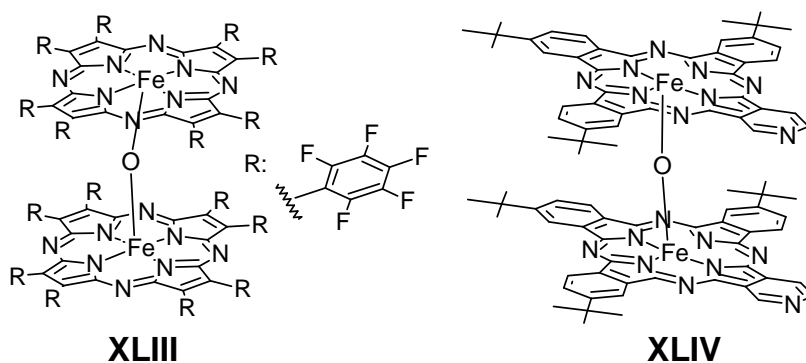
Wyniki wspomnianych doświadczeń prowadzonych przez Su i wsp. [82] oraz Theodoridisa i wsp. [84] wskazały, że w przypadku zastosowania H_2O_2 (jako donora tlenu), tworzące się wiązanie O-O, kluczowe dla reakcji utleniania, może ulegać rozerwaniu na dwa sposoby - homolityczny i heterolityczny. W pierwszym przypadku dochodzi do powstania formy pośredniej $\text{PzFe}^{\text{IV}}=\text{O}$ i utworzenia rodnika hydroksylowego, odpowiedzialnego za reakcje utleniania. W drugim przypadku powstaje anion hydroksylowy i kationorodnik porfirazynowy. Forma pośrednia porfirazyny katalizuje jednoelektronową reakcję utleniania, podczas gdy kationorodnik dwuelektronową. Rodniki powstające w czasie homolitycznego rozerwania wiązania O-O, są odpowiedzialne za destrukcję katalizatora. Mechanizmy rozerwania wiązania O-O przedstawiono na Ryc. 19.



Ryc. 19. Mechanizm homolitycznego i heterolitycznego rozerwania wiązania O-O, przy użyciu H_2O_2 , jako donora tlenu na podstawie [82].

Korzystne właściwości katalityczne wykazywał także μ -okso dimer oktakis(perfluorofenylo)tetraazaporfiryny żelaza(III) **XLIII** (Ryc. 20). Został on wykorzystany w reakcjach katalitycznego utleniania aromatycznych węglowodorów, przy użyciu różnych źródeł tlenu, takich jak oligomeryczny siarczan jodozobenzenu

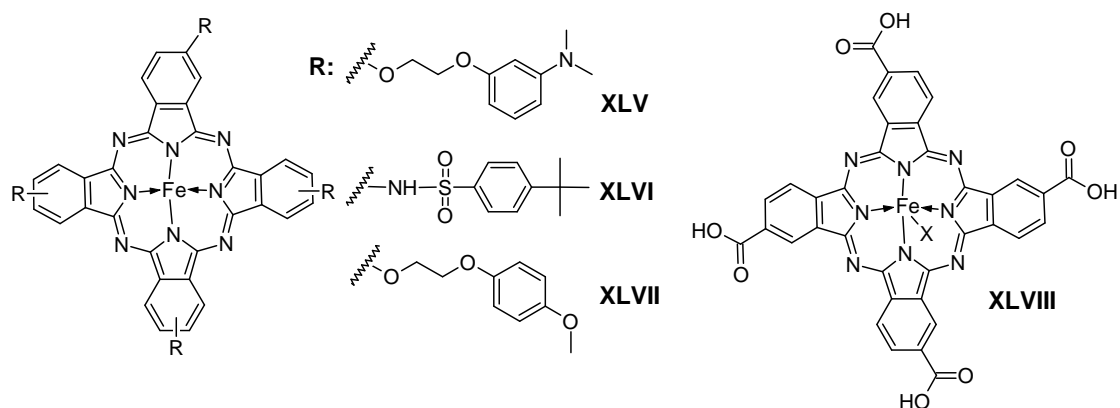
czy Oxone[®] (okson, 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄). Jako związku referencyjnego użyto niesymetrycznego μ -okso dimeru 9,16(17),23(24)-tri-*tert*-butylopirydyno[3,4]-tribenzoporfirazy żelaza(III) **XLIV** (Ryc. 20), który posiadał mniejszą wydajność katalityczną. Obecność licznych podstawników elektroakceptorowych zapewniała długotrwałą ochronę katalizatora **XLIII** przed degradacją w trakcie prowadzenia reakcji [85].



Ryc. 20. Wzory strukturalne μ -okso dimerów **XLIII** i **XLIV**.

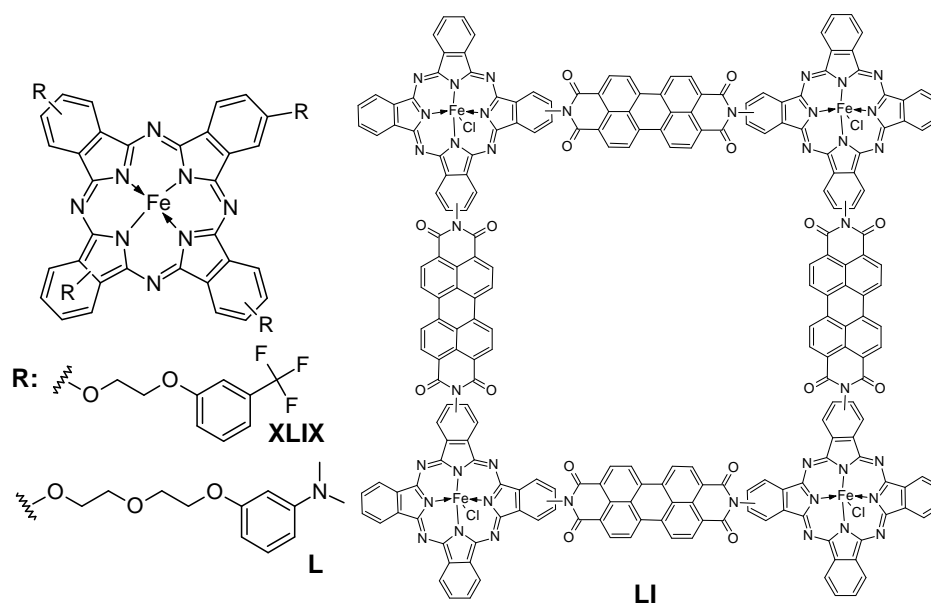
Również ftalocyjaniny żelaza(II/III) stały się przedmiotem intensywnej badań, z zakresu potencjalnego wykorzystania w katalizowaniu reakcji utleniania różnych grup związków organicznych. Kompleksowanie w centrum koordynacyjnym pierścienia kationów metali przejściowych, takich jak Fe^{2+/3+} umożliwiało przeprowadzenie jedno- lub dwuelektronowej reakcji utleniania, przy udziale odpowiedniego donora tlenu. Pozwoliło to na uzyskanie pochodnych epoksydowych lub zawierających ugrupowania hydroksylowe, karbonylowe i karboksylowe. W badaniach zdolności katalitycznych żelazowych ftalocyjanin, powszechnie wykorzystywanym związkiem referencyjnym był cykloheksen. Ten pierścieniowy węglowodór z jednym wiązaniem nienasyconym, w wyniku utleniania, przekształcał się głównie w 2-cykloheksen-1-ol, a także w 2-cykloheksen-1-on oraz epoksyd cykloheksanu. Jako katalizatory wykorzystywano m.in. ftalocyjaninę żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-[3-(dimetyloamino)fenoksy]etoksylowym **XLV**, tetrakis(4-*tert*-butylofenylosulfonamido)-ftalocyjaninę żelaza(II) **XLVI**, ftalocyjaninę żelaza(II) z ugrupowaniem [2-(4-metoksyfenoksy)]etoksylowym **XLVII** oraz tetrakis(karboksylo)ftalocyjaninę żelaza(III) **XLVIII** (Ryc. 21). Jako źródła tlenu wykorzystywano: *tert*-butyloperoksyd wodoru (TBHP), nadtlenek wodoru, kwas chloroperoksybenzoesowy (*m*-CPBA), tlen cząsteczkowy oraz okson. Wyniki badań przeprowadzonych przez Bıyıklioğlu i wsp. [86], İsci i wsp. [87], Saka i wsp. [88] oraz Sun i wsp. [89] wykazały wzrost wydajności

reakcji ze wzrostem temperatury, stężenia katalizatora, a także były uzależnione od zastosowanego źródła tlenu. We wszystkich doświadczeniach zaobserwowano degradację katalizatora, która przekładała się na zmniejszenie absorpcji promieniowania UV-Vis i obniżenie intensywności pasma Q, zwłaszcza przy użyciu TBHP. Jednakże, w większości przypadków proces katalityczny przebiegał dalej, co może wskazywać na obecność innych mechanizmów utleniania np. reakcji Fentona [86–89].



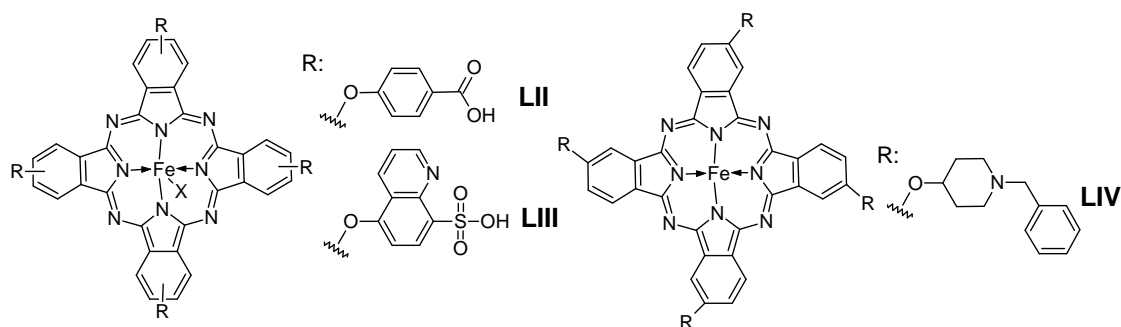
Ryc. 21. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-[3-(dimetyloamino)fenoksy]etoksylowym **XLV**, 4-*tert*-butylofenylosulfonamidowym **XLVI**, [2-(4-metoksyfenoksy)]etoksylowym **XLVII** oraz karboksylowym **XLVIII**.

Przeprowadzone w ostatnich dwóch latach badania z wykorzystaniem: ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(3-trifluorometylofenoksy)etoksylowym **XLIX**, 2-[2-(3-dimetyloaminofenoksy)etoksy]etoksylowym **L** oraz polimeru zbudowanego z ftalocyjaniny żelaza(III) połączonej z linkerem 3,4,9,10-perylenotetrakarboksylowym, nazwanego roboczo FePPOP **LI** (Ryc. 22), wskazują na możliwość użycia wymienionych ftalocyjanin w katalizowaniu reakcji utleniania alkoholu benzyłowego. W reakcjach utleniania tego związku uzyskano: benzaldehyd, kwas benzoesowy i benzochinon. Obserwowano również wzrost wydajności reakcji ze wzrostem temperatury oraz stosunkiem stężenia utleniacz/katalizator. W przypadku wykorzystania polimeru stwierdzono, że wykazywał dużą stabilność przy powtarzaniu reakcji, jednakże w początkowej fazie eksperymentu działał dużo wolniej od innych związków [90–92].



Ryc. 22. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z ugrupowaniem 2-(3-trifluorometylofenoksy)etoksylowym **XLIX**, 2-[2-(3-dimetyloaminofenoksy)-etoksy]etoksylowym **L** oraz ftalocyjaniny żelaza(III) z linkerem 3,4,9,10-perylenotetrakarboksylowym **LI**.

Ftalocyjaniny żelaza(II/III) wykorzystywane były także w katalizowaniu reakcji utleniania zanieczyszczeń, zawierających halogenopochodne fenolu. Reakcje prowadzono z użyciem dwóch ftalocyjanin żelaza(III), posiadających podstawniki 4-karboksyfenoksylowe **LII** i 8-sulfonylochinolil-5-oksylowe **LIII** oraz ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnymi podstawnikami (1-benzylpiperdyn-4-ylo)oksyloowymi **LIV** (Ryc. 23). Jako donora tlenu wykorzystano przede wszystkim *tert*-butylo nadtlenuk wodoru [93,94].



Ryc. 23. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(III) z podstawnikami 4-karboksyfenoksyloowymi **LII** i 8-sulfonylochinolinowymi **LIII** oraz ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnymi podstawnikami (1-benzylpiperdyn-4-ylo)oksyloowymi **LIV**.

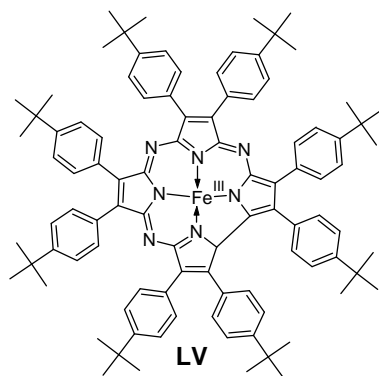
W katalizowaniu reakcji utleniania związków organicznych wykorzystywano nie tylko ftalocyjaninowe katalizatory homogeniczne, ale również heterogeniczne, które były osadzone na elektrodach na drodze elektropolimeryzacji. Takie reakcje prowadzono w układach żywica fenolowa/niepodstawiona ftalocyjanina żelaza(II) lub żywica fenolowa/strukturalnie rozgałęziona ftalocyjanina żelaza(II) [95,96]. Co ciekawe, żelazowe ftalocyjaniny wykazywały aktywność katalityczną przy braku źródła tlenu w układzie reakcyjnym. Jako substraty prowadzonych reakcji katalitycznych wykorzystano pochodne związków tiolowych o zróżnicowanej budowie, natomiast otrzymywano produkty, będące związkami o strukturze disulfidowej [97]. W reakcjach katalitycznych używano także μ -okso i μ -nitrydo dimerów ftalocyjanin żelaza(III/IV), które wykazywały skuteczne działanie w reakcjach utleniania różnych węglowodorów aromatycznych [98,99].

III. 7. Korolazyny żelaza(II/III), jako związki makrocycliczne powiązane z tetraazaporfirynoidami

Korolazyny stanowią jedną z najmłodszych grup związków zaliczanych do porfirynoidów. Po raz pierwszy zostały zsyntetyzowane przez Goldberga i wsp. [100] z John Hopkins University w Baltimore w 2001 r.. W przeciwieństwie do tetraazaporfirynoidów, w ich strukturze jeden mostek azametynowy został zastąpiony bezpośrednim połączeniem dwóch pierścieni pirolilowych. Synteza tych związków przebiega w reakcji odpowiedniej porfirazyny z PBr_3 i opiera się na sekwencji procesów: (i) usunięcie azotu z pozycji *mezo* oraz (ii) demetalacja z równoczesną redukcją uzyskanego kompleksu, z wykorzystaniem mieszaniny Na/NH_3 w -78 °C. Kończymy produktem są bezmetaliczne korolazyny, których właściwości fizykochemiczne można modyfikować poprzez wprowadzenie do centrum pierścienia makrocyclicznego kationów metali, w tym $Fe^{2+/3+}$. Metalokorolazyny posiadają zdolność do aktywacji tlenu cząsteczkowego lub H_2O_2 i tym samym zwiększenia stopnia utlenienia kationu metalu [100]. Zdolność do zmiany stopnia utlenienia Fe(III) na Fe(IV) była przedmiotem badań wspomnianej wcześniej grupy Goldberga. Jako czynnik utleniający wykorzystano pentafluorjodozobenzen (PFIB) oraz m-CPBA. Przedmiotem badań Goldberga i wsp. była korolazyna żelaza(III) posiadająca peryferyjne podstawniki *tert*-butylofenylowe **LV** (Ryc. 24). Ocenę właściwości fizykochemicznych, w tym przede wszystkim określenie ładunku, przeprowadzono przy użyciu spektroskopii EPR. Ponadto do określenia właściwości wykorzystano

spektroskopię absorpcyjną promieniowania X oraz spektrofotometrię UV-Vis. Wyniki badań w przypadku obu utleniaczy wskazywały na powstanie formy $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$, która jest stabilna tylko w niskiej temperaturze ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). Podwyższenie temperatury powodowało ponowną redukcję do $\text{Fe}(\text{III})$. Ponadto wyniki spektroskopii EPR wykazały, że powstająca struktura jest kationorodnikiem korolazyny o ogólnym wzorze $(\text{TBP}_8\text{Cz}^+)\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$, nieposiadającym właściwości ferromagnetycznych [101,102]. Ten sam kompleks korolazyny żelaza(III) był przedmiotem badań, których celem było określenie zdolności do katalizowania reakcji utleniania i redukcji. Wyniki eksperymentów pokazały, że związek jest wydajnym katalizatorem sulfoksydacji związków organicznych, w obecności H_2O_2 jako czynnika utleniającego. Dodatkowo zauważono, że korolazyna żelaza(III), posiadająca przyłączoną aksjalnie cząsteczkę pirydyny lub dimetyloaminopirydyny, zwiększyła zdolności katalityczne. Jednocześnie nie obserwowano utlenienia samego katalizatora [103].

Zdolność do przyłączania ligandów w pozycji aksjalnej przez związek **LV**, była przedmiotem badań Kurahashi'ego i wsp. [104] oraz Leeladee i wsp. [105], których celem badań było utworzenie pięcio- i sześciokoordynacyjnych kompleksów korolazyny. Jako ligandy wykorzystano cząsteczki pirydyny, *tert*-butyloinitrylu, 4-cyjanopirydyny, dimetyloaminopirydyny, imidazolu, metyloimidazolu oraz chloraminy T. Pomiary wykorzystujące EPR oraz spektroskopię Mössbauera wskazują, że przyłączenie dwóch anionów CN^- powoduje zmianę stanu spinowego żelaza(III) z wysokiego na niski. Z kolei przyłączenie chloraminy T, wywołuje N-tosylowy transfer ładunku i utworzenie kationorodnika korolazyny żelaza(IV) o ogólnym wzorze $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{TBP}_8\text{Cz}^+)(\text{NTs})]$. Jest on zdolny do przeprowadzenia utleniania trifenylfosfiny, przy czym dochodzi wówczas do redukcji stopnia utlenienia do Fe^{3+} [104,105].



Ryc. 24. Budowa chemiczna korolazyny żelaza(III) z peryferyjnymi podstawnikami *tert*-butylofenylowymi **LV**.

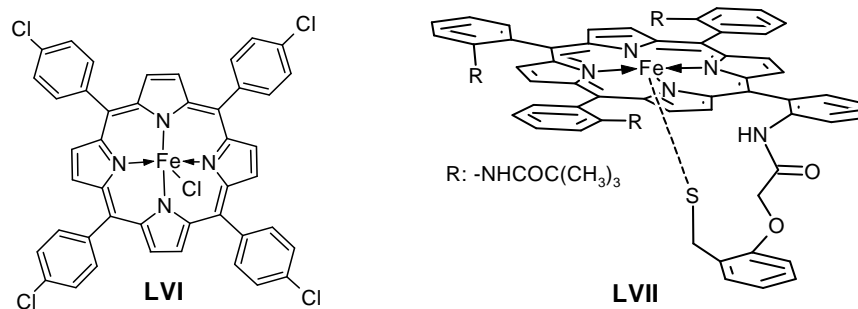
III. 8. Biomimetyka metabolizmu substancji aktywnych farmaceutycznie

Biomimetyka to dział nauki i techniki zajmujący się naśladowaniem procesów i struktur występujących w naturze. Przedmiotem badań są także reakcje enzymatyczne, m.in. z użyciem grupy cytochromów P450. Cieszą się one szczególnie zainteresowaniem z uwagi na selektywne katalizowanie reakcji utleniania, niemalże wszystkich związków organicznych, w tym alkanów. Pełnią także kluczową rolę w metabolizmie leków i ksenobiotyków, umożliwiając adaptację organizmów do zmieniających się pod względem chemicznym warunków środowiska. Są one enzymami błonowymi, które katalizują m.in. wprowadzanie do substratu jednego atomu tlenu, pochodzącego z tlenu cząsteczkowego. Natomiast drugi atom ulega reakcji redukcji z utworzeniem cząsteczki wody. Cytochromy P450 nazwę zawdzięczają właściwości, jakie wykazuje kompleks CYP P450 z tlenkiem węgla(II), który posiada maksimum absorpcji pasma Soreta przy ok. 450 nm.

Od ponad 30 lat prowadzi się badania biomimetyczne wykorzystujące porfirynoidy, których celem jest opracowanie uniwersalnego modelu do badań *in vitro*, w celu analizowania metabolizmu znanych i nowych leków. Jako związki modelowe wykorzystuje się najczęściej pochodne porfiryn. Dotychczas w badaniach metabolizmu leków wykorzystywano izolowane wątroby zwierzęce, hepatocyty, homogenizaty komórek wątroby czy mikrosomy, co wymagało szczególnego postępowania i zwiększało koszty badań [16]. Do tworzenia metabolitów leków i ksenobiotyków używane są także metody wykorzystujące: (i) kompleksy żelaza, które katalizują reakcję Fentona oraz (ii) różnorodne układy elektrochemiczne. Jednakże żadna z trzech wymienionych metod, nie jest w stanie naśladować wszystkich reakcji, katalizowanych przez cytochromy P450 [17]. Opracowano wiele biomimetycznych systemów metaloporfirynowych, katalizujących typowe dla cytochromów reakcje hydroksylacji, epoksydacji, N-, O- oraz S-dealkilacji, N-oksydacji czy sulfoksydacji. Do zalet biomimetycznych systemów porfirynoidowych należy możliwość syntezy metabolitów leków, co umożliwia określenie struktury, ocenę działania farmakologicznego i toksycznego. Wymiernym efektem tych badań są także opatentowane aktywne metabolity substancji czynnych, które mogą być podstawą do opracowania nowych leków [16]. Dzięki badaniom biomimetycznym, możliwe jest również wskazanie i wyeliminowanie w testach przedklinicznych potencjalnie toksycznych metabolitów, dla będących dopiero na etapie badań, nowych substancji leczniczych.

Dotychczas w badaniach biomimetycznych substancji aktywnych farmaceutycznie, jako katalizatory porfirynoidowe wykorzystywane były przede wszystkim porfirynowe kompleksy żelaza i manganu. Znacznie mniej badań dotyczyło użycia ftalocyjanin. Natomiast w ogóle nie prowadzono takich badań na porfirazynach. Po raz pierwszy porfirynowe systemy katalityczne w reakcjach epoksydacji i hydroksylacji alkanów zastosowano pod koniec lat 70. Wówczas jako katalizator wykorzystano tetrachlorofenyloporfiryne żelaza(III) **LVI** (Ryc. 25) [106]. Do mieszaniny reakcyjnej dodano jeden ze związków, stanowiących źródło tlenu: jodozobenzen, nadtlenek wodoru, *tert*-butylo-nadtlenek wodoru, KHSO_5 oraz kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy (*m*-CPBA). Najbardziej wydajną konwersję substratów uzyskiwano przy użyciu jodozobenzenu. W przypadku stosowania H_2O_2 lub *t*-BuOOH, dochodziło do tworzenia wolnych rodników, na skutek homolitycznego rozerwania wiązania O-O. Poprawę zdolności katalitycznych osiągnęto także poprzez dodanie do mieszaniny reakcyjnej kokatalizatorów, takich jak imidazol czy pochodne pirydyny oraz przez obecność aksjalnie skoordynowanego ligandu, który stabilizował kationy żelaza katalizatora na wyższych stopniach utlenienia [107]. Od początku prowadzenia badań, istotnym problemem było zapewnienie odpowiedniej trwałości i zapobieganie degradacji katalizatora. Ograniczenie tego niekorzystnego zjawiska, osiągnęto poprzez podstawienie porfiryny w pozycji *mezo* lub w pozycji β pierścieni pirolowych, grupami elektroakceptorowymi [107].

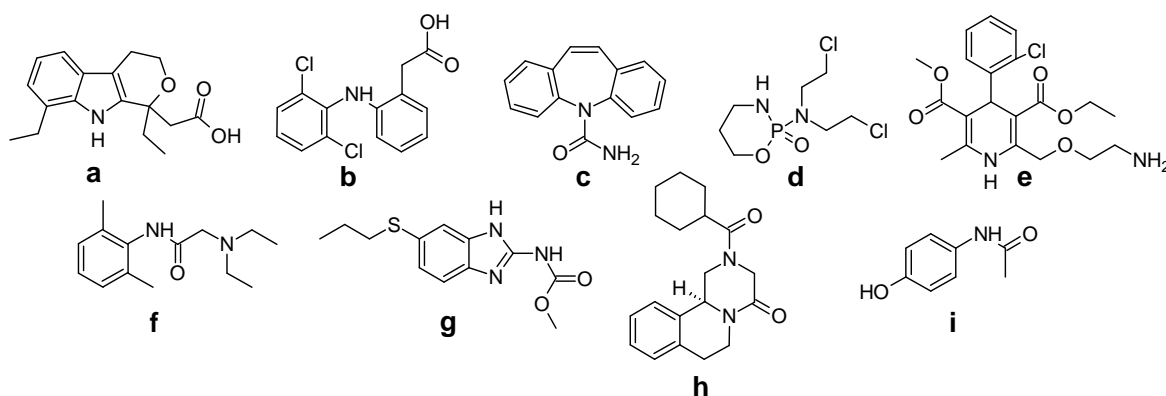
Po raz pierwszy w badaniach biomimetycznych dotyczących leków, zastosowano metaloporfiryne w 1996 roku. Wówczas porfiryna żelaza(II/III), skoordynowana przez anion alkilotiolowy **LVII** (Ryc. 25) została użyta w reakcjach katalitycznych, mających na celu pozyskanie metabolitów anestetyku fencyklidyny [108].



Ryc. 25. Wzory strukturalne tetrachlorofenyloporfiryne żelaza(III) **LVI** oraz porfiryne żelaza (II/III), skoordynowanej przez anion alkilotiolowy **LVII**.

Porfiryny były wykorzystywane jako katalizatory, zarówno w formie wolnej, jak i związanej na podłożach, takich jak polimer izocyjanowy, żywica jonowymienna, podłoża mineralne (krzemionka czy tlenek glinu). Formy związane stosowane były także w reakcjach stereoselektywnych, w których dochodziło do substytucji nukleofilowej w określonym miejscu cząsteczki substratu. Niestety okazało się, że systemy metaloporfirynoidowe nie są specyficzne np. w odniesieniu do miejsca hydroksylacji cząsteczki. W przeciwieństwie do naturalnych cytochromów, w "programowanych" reakcjach biomimetycznych powstaje szeregu produktów [16]. Jednakże możliwa jest stereoselektywna biomimetyka, dzięki zastosowaniu niesymetrycznych porfiryn, zawierających w cząsteczkach chiralne podstawniki [107].

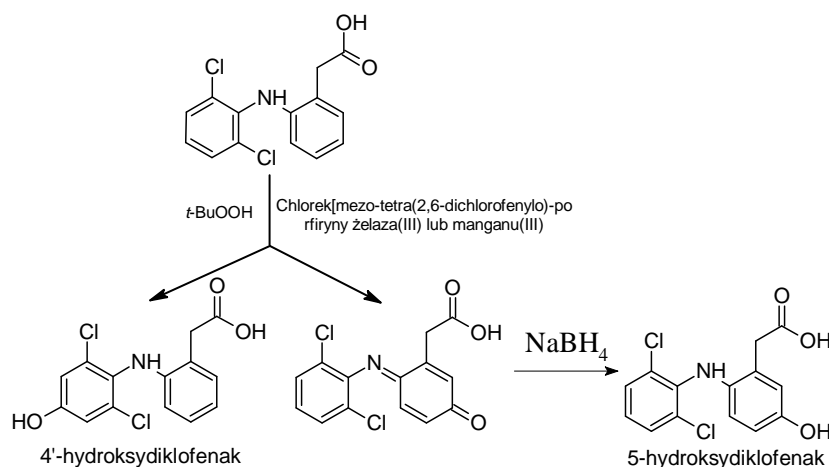
Prowadzone na przestrzeni minionych 30 lat badania biomimetyczne substancji aktywnych farmaceutycznie, dotyczyły środków leczniczych o zróżnicowanej strukturze chemicznej i zastosowaniu (Ryc. 26).



Ryc. 26. Wzory chemiczne substancji leczniczych omawianych w tekście: a - etodolak, b - diklofenak, c - karbamazepina, d - cyklofosamid, e - pochodna 1,4-dihydropirydyny (amlodypina), f - lidokaina, g - albendazol, h - prazykwantel, i - paracetamol.

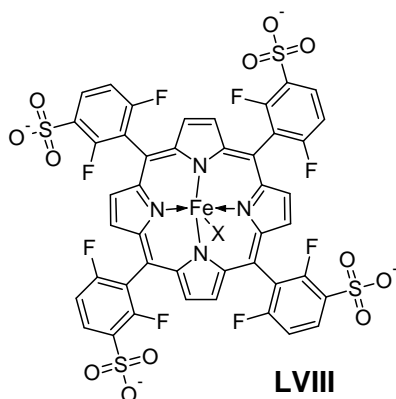
Spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych, etodolak i diklofenak były poddawane katalitycznym reakcjom utleniania, z wykorzystaniem żelazowych lub manganowych porfiryn. W pierwszym przypadku hydroksylacja prowadziła do utworzenia 4-hydroksyetodolaku, w odróżnieniu od powstających w organizmie człowieka 6-, 7- i 8-hydroksyetodolaku [17]. Z kolei diklofenak, jeden z najpopularniejszych środków przeciwzapalnych, jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 do 4'-hydroksydiklofenaku oraz w mniejszym stopniu przez CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19 do pochodnej 5-hydroksydiklofenaku. Othman i wsp. [109] katalizowali reakcje hydroksylacji diklofenaku przy użyciu (2,6-dichlorofenyl)porfiryny manganu(III) i żelaza(III) oraz *t*-BuOOH jako utleniacza. Prowadząc

reakcje w różnych warunkach otrzymywali z największą wydajnością formę chinoniminową, zredukowaną następnie z wykorzystaniem NaBH_4 do pochodnej 5-hydroksydiklofenaku (Schemat 1) [109].



Schemat 1. Schemat hydroksylacji diklofenaku na podstawie [95].

Badania biomimetyczne prowadzone były także na cyklofosfamidzie, leku przeciwnowotworowym, który jest prolekiem i samodzielnie nie wykazuje działania przeciwnowotworowego. Dopiero jego forma utleniona - 4-hydroksycyklofosfamid jest aktywna. Z uwagi na fakt, iż hydroksylacja ma miejsce w wątrobie, wykazuje on liczne ogólnoustrojowe działania niepożądane. Spasojević i wsp. [110] przeprowadzili z dobrą wydajnością, reakcję biomimetycznego utleniania cyklofosfamidu, wykorzystując tetrakis(mezo-2,6-difluoro-3-sulfofenyl)porfirynę żelaza(III) **LVIII** (Ryc. 27). Autorzy zaproponowali możliwość jednoczesnego wprowadzenia leku i katalizatora w miejsce występowania zmiany nowotworowej. Proponowany system umożliwiłby zlokalizowane utworzenie aktywnego metabolitu, co zapewniłoby zmniejszenie działania toksycznego na zdrowe tkanki [110].



Ryc. 27. Wzór strukturalny tetrakis-mezo-(2,6-difluoro-3-sulfofenyl)porfiryny żelaza(III) **LVIII**. Podstawnik "X" reprezentuje atom fluorowca.

Reakcje katalitycznego utleniania prowadzone były nie tylko z wykorzystaniem jako substratów już istniejących substancji aktywnych farmaceutycznie, ale również określonych fragmentów cząsteczek (farmakoforowych), takich jak np. 1,4-dihydropirydyny. Układ ten występuje w lekach będących antagonistami kanałów wapniowych, stosowanych m. in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Badania wykazały, że antagoniści kanałów wapniowych z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny wykazują także wiele działań plejotropowych, jak np. aktywność przeciwnowotworową, przeciwcukrzycową i przeciwwirusową. Pierwszym etapem metabolizmu *in vivo* tej grupy leków, jest aromatyzacja pierścienia 1,4-dihydropirydyny. W warunkach laboratoryjnych proces został odwzorowany przez Filipan-Litvić i wsp., którzy przeprowadzili biomimetyczną, katalizowaną przez niepodstawioną ftalocyjaninę żelaza(III) oraz pochodną perchlorowaną, aromatyzację pierścienia 1,4-dihydropirydyny z użyciem *t*-BuOOH jako utleniacza [111].

Z kolei Faria i wsp. wykorzystali serię porfiryn żelaza(III) i manganu(III), osadzonych na podłożach stałych z grupy krzemianów, jak np. montmorylonit, do otrzymywania epoksydu karbamazepiny - popularnego leku przeciwpadaczkowego [112]. Uzyskane pozytywne wyniki mogą okazać się niezwykle istotne, z uwagi na fakt, że metabolit wykazuje również aktywność farmakologiczną i może być stosowany zamiast karbamazepiny [112].

Systemy biomimetyczne były także stosowane do katalizowania reakcji N-dealkilacji (N-deetylacja lidokainy, N-demetylacja klarytromycyny), S-oksydacji (tworzenie sulfotlenku albendazolu) czy dehydrogenacji z wytworzeniem toksycznego metabolitu paracetamolu - NAPQI [17,113]. Melo i wsp. [114] badali utlenianie prazykwantelu (leku przeciwpasożytniczego) z użyciem żelazowych i manganowych porfiryn, posiadających w pozycjach *mezo* podstawniki tetraarylowe (fenyłowe, pentafluorofenyłowe, 2-nitrofenyłowe, trifluorometylofenyłowe i trimetylofenyłowe). Pochodną otrzymywaną w największej ilości był 7-hydroksyprazykwantel, jednakże uzyskiwano także *cis*-i *trans*-4'-hydroksyprazykwantel, będące głównymi metabolitami wytwarzanymi w organizmie ludzkim [114].

Porfiryńoidowe systemy biomimetyczne zostały także wykorzystane do tworzenia nowych potencjalnie aktywnych substancji farmaceutycznych, np. nowych pochodnych antybiotyku makrolidowego - klarytromycyny A, poprzez utlenianie jej z wykorzystaniem tetrasulfonowej β -oktachloro-tetrafenyloporfiryny żelaza(III) jako katalizatora [115].

Podsumowując, systemy biomimetyczne umożliwiają prowadzenie reakcji katalitycznych naśladujących metabolizm ksenobiotyków. Dotyczy to w szczególności reakcji S-oksydacji, N-dealkilacji, epoksydacji czy dehydrogenacji. Natomiast procesy hydroksylacji nie zachodzą regioselektywnie, co niejednokrotnie uniemożliwia przewidywanie wyników reakcji. Mimo wielu ograniczeń metodycznych, badane obecnie systemy biomimetyczne są interesującą alternatywą do analizy i oceny metabolizmu leków. Stwarzają możliwość otrzymywania potencjalnych, pośrednich metabolitów przemian biochemicznych substancji aktywnych farmaceutycznie, które z powodu różnych ograniczeń, nie są możliwe do uzyskania w badaniach *in vitro* czy *in vivo*.

III. 9. Podsumowanie części literaturowej

Przeprowadzone na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat badania dotyczące tetraazaporfiryn żelaza(II/III) wykazały, że stanowią szczególną grupę związków, posiadającą unikatowe właściwości fizykochemiczne, w tym elektrochemiczne. Skoniugowany układ π elektronów pierścienia makrocykliczego wraz z możliwością rozbudowy peryferium cząsteczki o ugrupowania z odpowiednimi podstawnikami, przekłada się na potencjalne zastosowanie porfirazyn, ftalocyjanin i korolazyn w wielu dziedzinach nauki i techniki, w tym we współczesnej medycynie i farmacji. Określone właściwości fizykochemiczne mogą być także modyfikowane, ze względu na możliwość tworzenia przez cząsteczki makrocykli struktur dimerów, a także przez aksjalne koordynowanie do kationu metalu, mniejszych cząsteczek w formie ligandów. Możliwość koordynowania w centrum pierścienia makrocyklicznego kationów metali z bloku *d*, wpływa także na zdolność związków makrocyklicznych do katalizowania reakcji utleniająco-redukujących. Właściwości katalityczne porfirazyn i ftalocyjanin żelaza(II/III), są obecnie wykorzystywane do przeprowadzania reakcji utleniania i hydroksylacji referencyjnych związków organicznych, będących głównymi składnikami zanieczyszczeń środowiska. Aktualny stan prowadzonych badań wskazuje, że związki tetraazaporfiryn żelaza(II/III) mogą być także zastosowane w naśladowaniu reakcji katalitycznych cytochromów z grupy P450, analogicznie jak związki porfiryne. Stanowiło to istotny argument w planowaniu celu, a następnie poszukiwaniu metod umożliwiających realizację założonych planów, dotyczących kolejno syntezy, charakterystyki i oceny zdolności katalitycznych nowych tetraazaporfiryn żelaza(II/III).

Założono, że opracowanie zagadnień dotyczących proponowanego tematu, może istotnie wpłynąć na rozwój prac w obszarze nauk farmaceutycznych, w szczególności w zakresie farmakologii i badań dotyczących metabolizmu leków. Stwarza bowiem możliwość otrzymania z odpowiednią wydajnością, nowych metabolitów już znanych leków, jak również będących dopiero na etapie badań laboratoryjnych lub klinicznych. Warto także podkreślić, że w dostępnym piśmiennictwie nie spotkano doniesień literaturowych, dotyczących wykorzystania porfirazyn w badaniach biomimetycznych metabolizmu leków. Ponadto dotychczas nie odnotowano również doniesień literaturowych na temat selekcji i analizy żelazowych porfirazyn, pod kątem oceny ich zdolności katalitycznych. Z tego względu autor, mając na uwadze prowadzone wcześniej prace w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, dotyczące syntezy, charakterystyki i potencjalnego wykorzystania nowych porfirazyn, podjął się realizacji badań zawartych w temacie dysertacji.

IV. WYNIKI I DYSKUSJA

W części eksperymentalnej niniejszej pracy doktorskiej przedstawiono syntezę i charakterystykę nowych porfirazyn, posiadających w centrum pierścienia makrocyklicznego skoordynowany kation żelaza(II). Do potwierdzenia walencyjności i stanu spinowego jonu żelaza wykorzystano spektroskopię Mössbauera. Strukturę otrzymanych monokryształów dla wybranych pochodnych porfirynoidowych potwierdzono analizą rentgenostrukturalną. Ze względu na możliwość wykorzystania uzyskanych porfirazyn w reakcjach utleniająco-redukujących, przeprowadzono charakterystykę elektrochemiczną związków z użyciem cyklicznej i różnicowej pulsowej woltamperometrii. Porfirazyny żelaza(II) poddano wstępnej ocenie zdolności katalizowania reakcji utleniania wybranego związku referencyjnego oraz substancji czynnych (aktywnych) farmaceutycznie (diklofenaku oraz potencjalnego inhibitora receptorów histaminowych H₃).

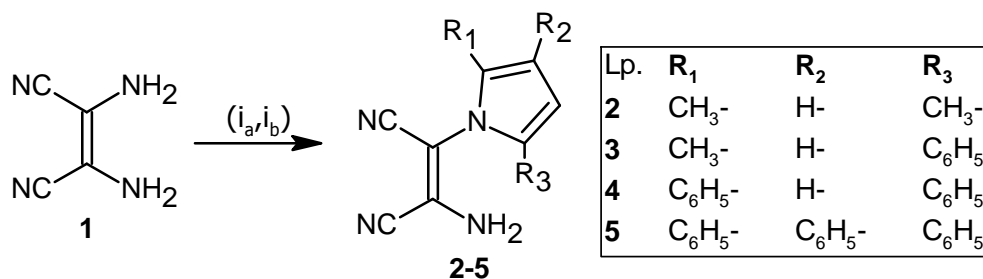
IV. 1. Synteza i charakterystyka porfirazyn rozbudowanych w części periferyjnej z kationem żelaza(II) w centrum pierścienia makrocyklicznego

IV. 1.1. Synteza i charakterystyka porfirazyn z peryferyjnymi 2,5- i 2,3,5-podstawionymi ugrupowaniami pirolilowymi i dimetyloaminowymi

W pierwszym etapie prac przeprowadzono syntezę nowych porfirazyn żelaza(II) z układem peryferyjnym, zawierającym naprzemiennie grupy: dimetyloaminową i pirolilową, podstawioną w pozycjach 2,5 i 2,3,5 podstawnikami metylowymi i fenyłowymi. W ramach opracowanej drogi syntetycznej zaproponowano w pierwszej kolejności otrzymanie związków bezmetalicznych. W tym celu do procesu cyklotetrameryzacji jako substraty wykorzystano pochodne maleonitryli, otrzymane w Katedrze w ramach wcześniejszych badań, w tym także przez autora dysertacji [116–118]. W ramach niniejszej pracy doktorskiej ich synteza została zoptymalizowana, poprzez dobór odpowiednich ilości użytych w reakcjach katalizatorów, a także wzajemnej proporcji substratów.

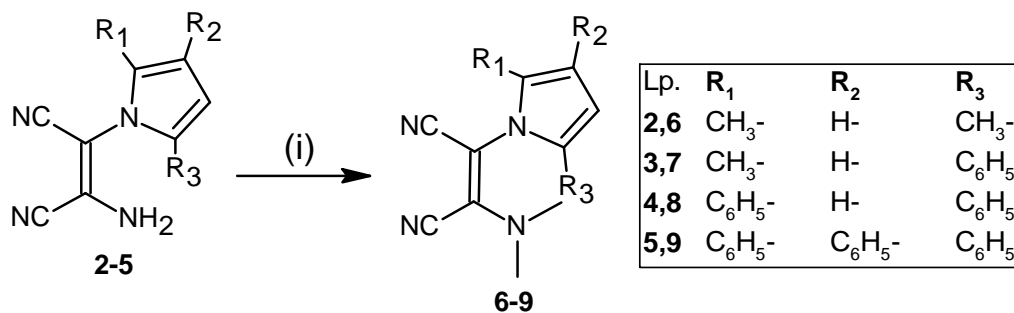
W celu otrzymania pochodnych maleonitryli (jako wyjściowych substratów następczych reakcji makrocyklizacji), w pierwszej kolejności przeprowadzono reakcje kondensacji Paala-Knorra z wykorzystaniem komercyjnie dostępnego diaminomaleonitrylu (DAMN) (**1**) z heksano-2,5-dionem lub odpowiednio podstawioną

pochodną 1,4-butanodionu (1-fenylopentano-1,4-dion, 1,2-dibenzoiloetan, 1,2,4-trifenylobutano-1,4-dion). Procedura preparatywna reakcji kondensacji oparta była na wcześniejszych studiach syntetycznych Beglanda i wsp. [119]. Otrzymano pochodne maleonitryli **2-5** (Schemat 2), spośród których związki **2** i **4** zostały wcześniej przez wspomnianych autorów zsyntetyzowane i scharakteryzowane [119]. Reakcje prowadzono w temperaturze wrzenia benzenu (związek **2**) lub metanolu (związki **3-5**), przy użyciu katalizatorów - kwasu szczawiowego i kwasu trifluoroctowego. W przypadku pochodnej **2**, wytrącony w trakcie prowadzenia reakcji osad przesączono, natomiast po syntezie związków **3-5** rozpuszczalnik odparowano. Wszystkie otrzymane osady zawierające produkty **2-5** oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz, wykorzystując dichlorometan, jako fazę ruchomą. Tożsamość pochodnych **2-5** potwierdzono poprzez porównanie współczynnika R_f (TLC) z wartościami literaturowymi, wykonanie pomiaru temp. topnienia oraz analizy spektrometrii mas (MS ESI).



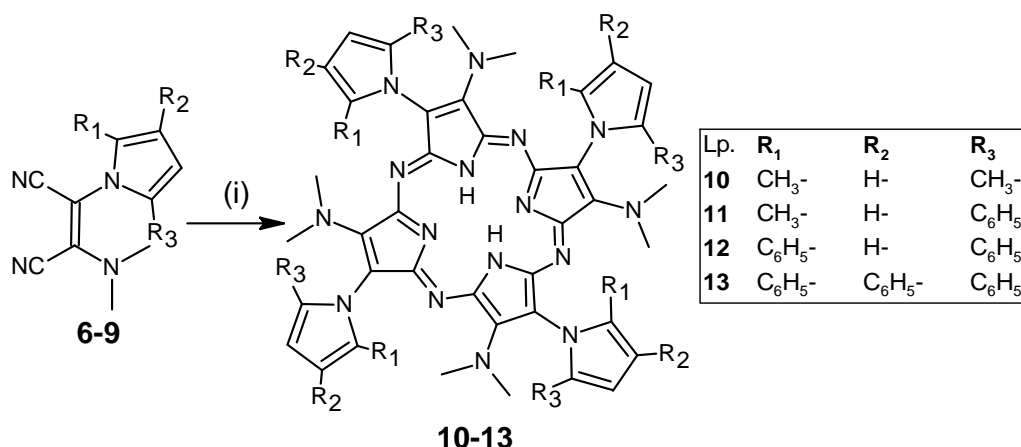
Schemat 2. Reagenty i warunki reakcji: (*i_a*) heksano-2,5-dion, kwas szczawiowy, benzen, temp. wrzenia, 6 godz.; (*i_b*) odpowiednia pochodna 1,4-butanodionu (1-fenylopentano-1,4-dion, 1,2-dibenzoiloetan, 1,2,4-trifenylobutano-1,4-dion), metanol, TFA, temp. wrzenia, 24 godz.

Pochodne maleonitryli **2-5** zostały następnie wykorzystane w reakcjach alkilacji siarczanem(VI) dimetylu w THF, w obecności 60% zawiesiny NaH w oleju mineralnym, w temp. -15 °C (Schemat 3) [120]. Po reakcjach, mieszaniny wylano na wodę z lodem, a następnie przeprowadzono kilkakrotnie ekstrakcję dichlorometanem. Zebrane frakcje organiczne odparowano, a uzyskane produkty **6-9** oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz, wykorzystując mieszaninę dichlorometan : metanol (50:1, v/v), jako fazę ruchomą. We wszystkich przypadkach uzyskano żółte kryształy związków, których tożsamość potwierdzono z wykorzystaniem R_f (TLC), MS ESI oraz oznaczając temp. topnienia.



Schemat 3. Reagenty i warunki reakcji: (i) zawiesina 60% NaH w oleju mineralnym, (CH₃O)₂SO₂, THF, od -15 °C do temp. pok., 24 godz.

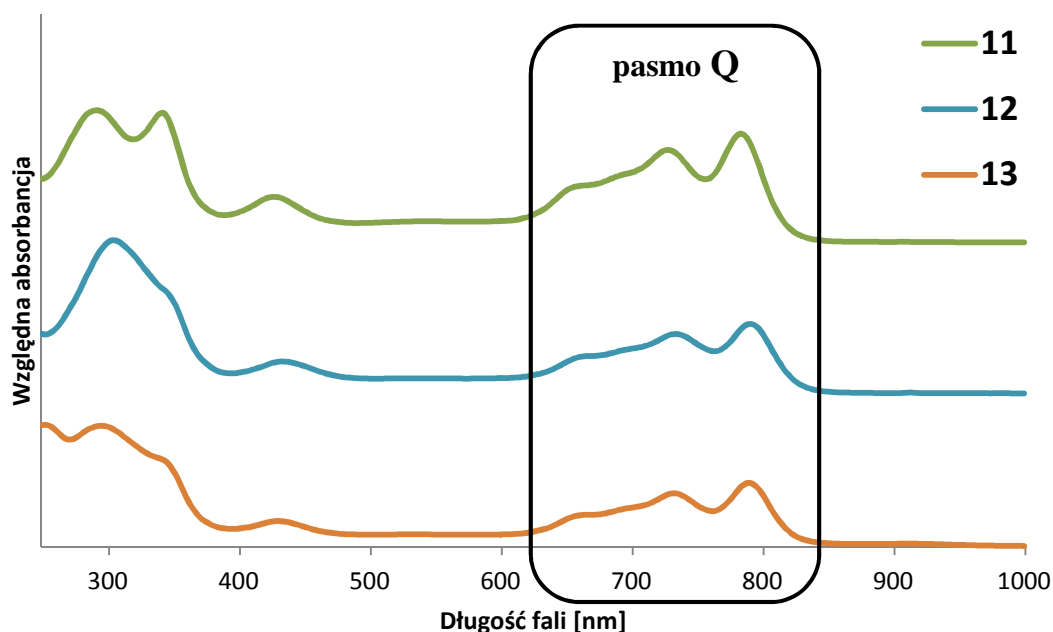
Następnie pochodne maleonitryli **6-9** poddano reakcjom cyklotetrameryzacji, z wykorzystaniem reakcji prowadzonych w temp. wrzenia dimetyloaminoetanolu (DMAE), pełniącego jednocześnie rolę rozpuszczalnika i zasady [121]. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano cztery bezmetaliczne związki makrocykliczne **10-13** (Schemat 4). W przypadku pochodnej **10**, która była już wcześniej opracowana i scharakteryzowana [122], syntezę poddano procesowi optymalizacji, pod względem doboru odpowiedniej ilości wyjściowego substratu i rozpuszczalnika. Pozostałe trzy bezmetaliczne porfirazyny **11-13** stanowiły nowe związki makrocykliczne. Maksymalną wydajność reakcji makrocyklizacji związku **10**, uzyskiwano już po 2 godz. procesu, podczas gdy dla pochodnych **11-13** czas ten wynosił aż 24 godziny. Uzyskane związki poddano oczyszczaniu z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz, stosując mieszaninę dichlorometanu i *n*-heksanu. Wydajności reakcji makrocyklizacji dla porfirazyn **10-13** wynosiły odpowiednio: 35%, 34%, 23% i 21%. Należy podkreślić, że zmniejszająca się wydajność procesu była skorelowana z rozbudową części peryferyjnej cząsteczki - mniejsze wartości uzyskano w przypadku związków podstawionych większą ilością grup fenylowych. Zaobserwowaną zależność potwierdziły także wyniki późniejszych badań fizykochemicznych (opisane w dalszej części dysertacji), jednoznacznie potwierdzające tworzenie zawaad przestrzennych przez podstawniki 2,5-difenylopirolilowe i 2,3,5-trifenylopirolilowe, które ograniczają możliwość swobodnej rotacji.



Schemat 4. Reagenty i warunki reakcji: (i) DMAE, temp. wrzenia, 2 godz. (**10**), 24 godz. (**11-13**).

Tożsamość porfirazyny **10** potwierdzono z użyciem analizy spektrometrii mas (MS MALDI TOF) oraz porównano widmo absorpcyjne spektrofotometrii UV-Vis związku z danymi literaturowymi [122]. Nowo otrzymane porfirazyny **11-13** scharakteryzowano z wykorzystaniem różnych technik analitycznych, takich jak spektrofotometria UV-Vis, spektrometria mas (MS MALDI TOF) oraz spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (technik jedno- i dwuwymiarowych). Wykorzystując chromatografię cienkowarstwową wyznaczono współczynnik R_f . Jak zobrazowano na Ryc. 28, w widmach UV-Vis porfirazyn bezmetalicznych zaobserwowano charakterystyczne rozszczepienie pasma Q, uwarunkowane symetrią związku typu D_{2h} . W tym miejscu należy nadmienić, że pochodne metaliczne w większości wykazują inną symetrię, a mianowicie D_{4h} [2]. Brak centralnie skoordynowanego kationu metalu w pierścieniu makrocyklicznym został również potwierdzony z wykorzystaniem spektroskopii ^1H NMR. Największą wartość diagnostyczną, potwierdzającą tożsamość związków miały sygnały, pochodzące od dwóch wolnych protonów pierścieni pirolowych, wchodzących w skład ugrupowania makrocyklicznego, które występowały w zakresie ujemnych przesunięć chemicznych, przy: $-0,25$ - $(-0,03)$ ppm; $-0,51$ ppm oraz $-0,75$ - $(-0,53)$ ppm (patrz rozdział XI. Supplement). Natomiast zaobserwowana multipletowość sygnałów w widmach porfirazyn **11** i **13**, może być, według autora, skutkiem ograniczenia przestrzennej rotacji peryferyjnych podstawników pirolilowych, odpowiednio 2-fenyl-5-metylopirolilowego oraz 2,3,5-trifenylpirolilowego. Zahamowanie, względnie spowolnienie rotacji podstawników pirolilowych rzutuje na pojawienie się efektu

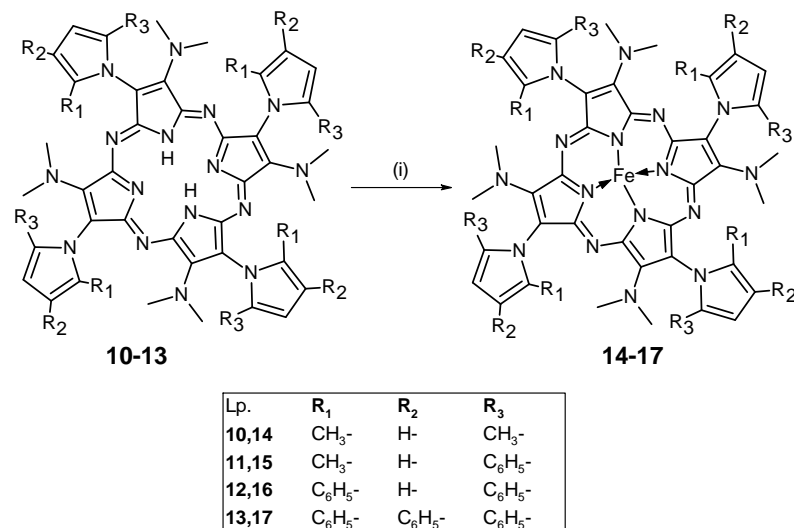
tw. chiralności osiowej i związanych z tym enancjomerów, określanych jako atropoizomery. Zjawisko to było już obserwowane dla układów porfirynoidowych, szczególnie w zakresie pogłębionych studiów NMR pochodnych porfirynowych, takich jak: mezo-tetrakis(o-katecholoamidofenylo)porfiryna, tetrakis-5,10,15,20-($\alpha,\beta,\alpha,\beta$ -2-aminofenylo)porfiryna, czy porfiryna z peryferyjną grupą fenantrolinową [123–125].



Ryc. 28. Widma UV-Vis pochodnych porfirazynowych **11-13** w dichlorometanie z zaznaczonym rozszczepieniem pasma Q.

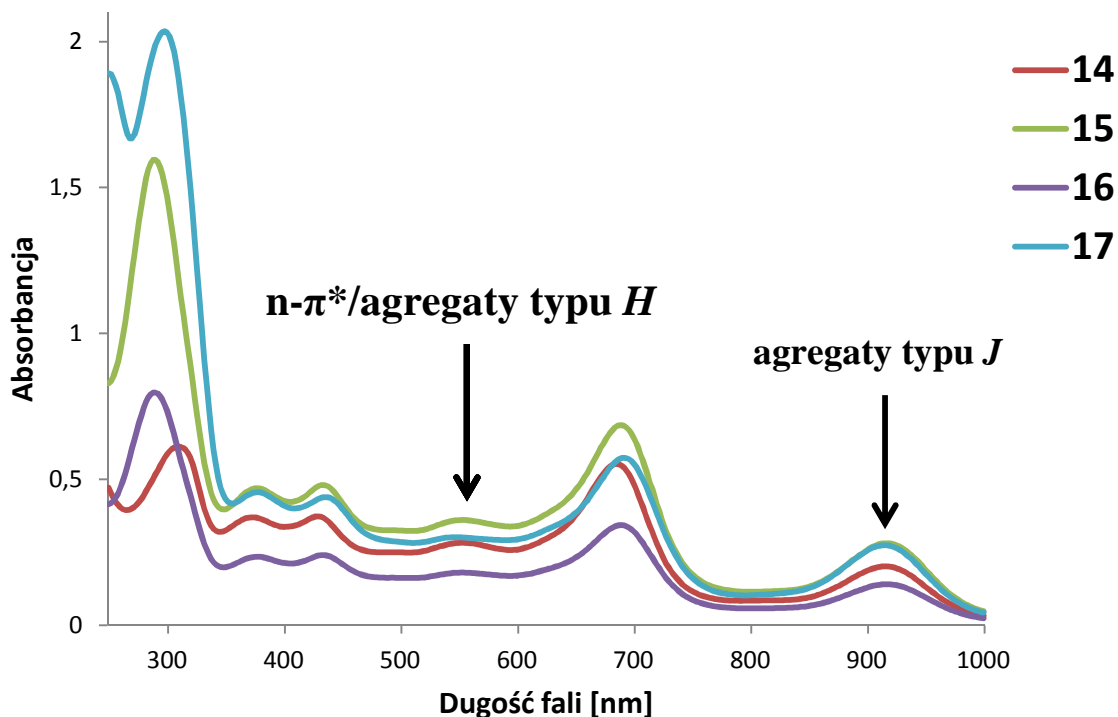
Następnie porfirazyny **10-13**, pozbawione centralnie skoordynowanego kationu metalu, zostały wykorzystane w reakcji metalacji, przy użyciu FeBr_2 , według procedury literaturowej [30]. Otrzymano nowe porfirazyny żelaza(II) **14-17** (Schemat 5). Optymalizacja procesu wykazała, że w celu skutecznego metalowania centrum makrocykla, konieczne jest zastosowanie 10-krotnego nadmiaru soli żelaza(II). Wymusiło to równocześnie konieczność zastosowania bardziej złożonej procedury usuwania z mieszaniny poreakcyjnej nadmiaru wyżej wymienionej soli. Z tego względu mieszaninę poreakcyjną oczyszczono, z wykorzystaniem następujących układów: (i) dichlorometan : 1M HCl, (ii) dichlorometan : nasycony roztwór NaCl oraz (iii) dichlorometan : nasycony roztwór kwasu cytrynowego. W pierwszej kolejności mieszaninę poreakcyjną (zawierającą porfiazyne), poddawano kolejno ekstrakcji przez 30 min. Następnie, po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego, uzyskany ciemnozielony osad oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej

stosując, jako fazę ruchomą dichlorometan : metanol (50:1→10:1, v/v). Porfirazyny **14-17**, otrzymano z wydajnościami odpowiednio: 46%, 54%, 22% oraz 58%. Czystość uzyskanych związków oceniano przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej w odwróconym układzie faz. W świetle uzyskanych analiz czystość produktów była zawarta w zakresie od 93 do 95%.



Schemat 5. Reagenty i warunki reakcji: (i) FeBr₂, 2,6-lutydyna, THF:toluena (1:1,v/v), 100 °C, 24 godz.

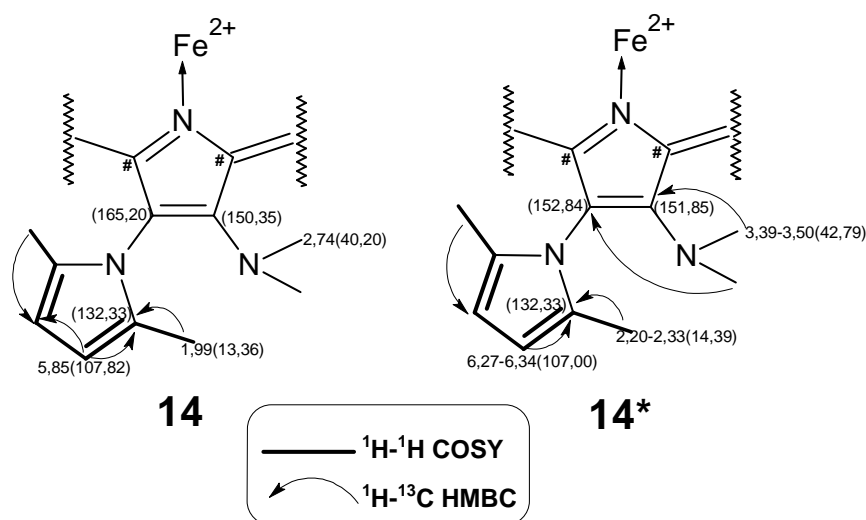
Pochodne **14-17** zostały scharakteryzowane przy użyciu różnych technik analitycznych, w tym spektrometrii mas (MS MALDI TOF), spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrofotometrii UV-Vis. Na podstawie przeprowadzonej chromatografii cienkowarstwowej (TLC) wyznaczono współczynniki R_f związków. Temperatura topnienia w przypadku wszystkich pochodnych wynosiła powyżej 300 °C. W przebiegu widm UV-Vis zsyntetyzowanych porfirazyn żelaza(II), oprócz charakterystycznych dla związków makrocyklicznych pasm Soreta i Q, pojawiły się także dwa dodatkowe sygnały (Ryc. 29). Z doniesień literaturowych wynika, że pierwszy sygnał występujący w zakresie 500-600 nm, związany jest z efektem przeniesienia ładunku pomiędzy podstawnikiem dimetyloaminowym a kationem żelaza(II) (oddziaływania n-π*) i/lub tworzeniem się H-agregatów [126]. Natomiast drugi pojawiający się w zakresie 900-950 nm, jest skutkiem tworzenia się agregatów typu J, obserwowanych w przypadku związków makrocyklicznych (charakteryzujących się wzajemnym położeniem cząsteczek w tzw. układzie "głowa do ogona") [41,42,127].



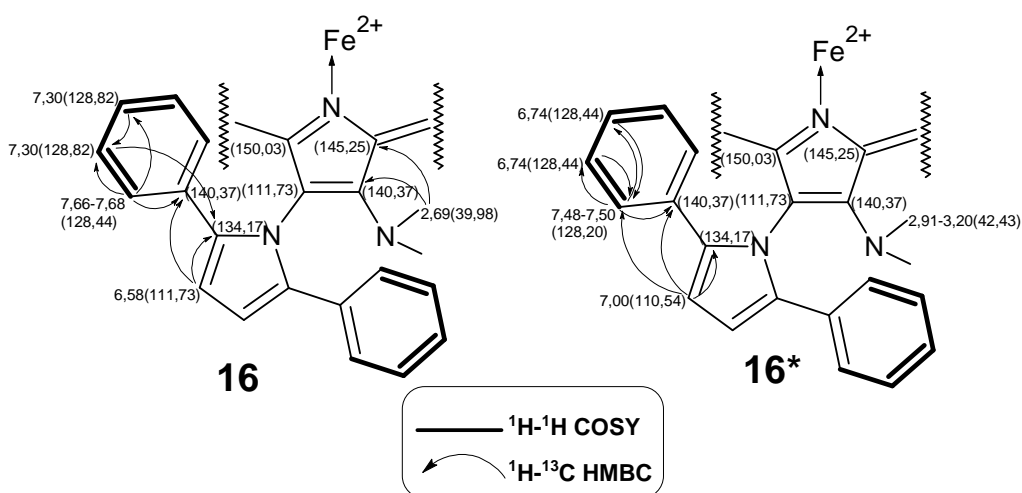
Ryc. 29. Przebieg widm absorpcji UV-Vis pochodnych **14-17** w dichlorometanie.

Porfirazyny **14-17** zostały następnie scharakteryzowane, z wykorzystaniem spektroskopii Mössbauera, w celu określenia stopnia utlenienia kationu żelaza, znajdującego się w centrum związku makrocyklicznego (szczegółowy opis zawarto w podrozdziale IV.2.) Badania te były niezbędne, ze względu na późniejszą konieczność potwierdzenia struktur otrzymanych porfirazyn, przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Warto podkreślić, że wykonanie pomiarów NMR nie jest możliwe dla związków kompleksowych żelaza(III), o charakterze paramagnetycznym. W przypadku otrzymanych związków **14-17**, przeprowadzone badania wykazały obecność kationu żelaza(II), o charakterze diamagnetycznym, a więc umożliwiającym wykonanie pomiarów NMR. W związku z powyższym, porfirazyny **14-17** poddano badaniom z zakresu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, zarówno z wykorzystaniem technik jednowymiarowych (^1H i ^{13}C), jak i dwuwymiarowych (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC oraz ^1H - ^{13}C HMBC) w pirydynie- d_5 . W przypadku pochodnych **14** i **16**, analiza multipletowości i wartości integracji sygnałów ^1H NMR, umożliwiła identyfikację dwóch form związków: wolnej i zagregowanej (Ryc. 30 i 31). Na podstawie obliczeń utalono, że przeważa forma zagregowana, a wzajemny stosunek ilościowy można opisać proporcją 2:3. Co więcej, zastosowanie w ramach przeprowadzonych badań, jako rozpuszczalnika pirydyny- d_5 ,

nie zapobiegło występowania zjawiska agregacji, pomimo udowodnionej zdolności wymienionego związku organicznego do tworzenia wiązań koordynacyjnych z kationem żelaza(II) w rdzeniu makrocykli i zapobiegania tworzenia się agregatów cząsteczek. Zaobserwowane w badaniach NMR zjawisko agregacji świadczy o możliwości występowania silnego oddziaływania $n-\pi^*$, pomiędzy cząsteczkami porfirazyny [2].

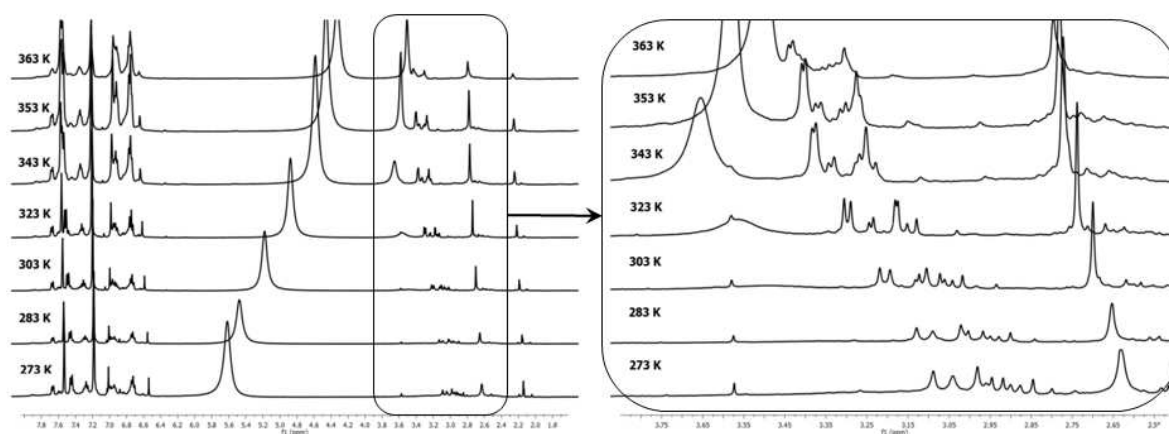


Ryc. 30. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla porfirazyny **14** wykonane w pirydynie- d_5 . Symbolem (**14***) oznaczono formę zagregowaną. Symbol (#) oznacza niezidentyfikowane czwartorzędowe atomy węgla. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC oraz występowanie korelacji $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY.



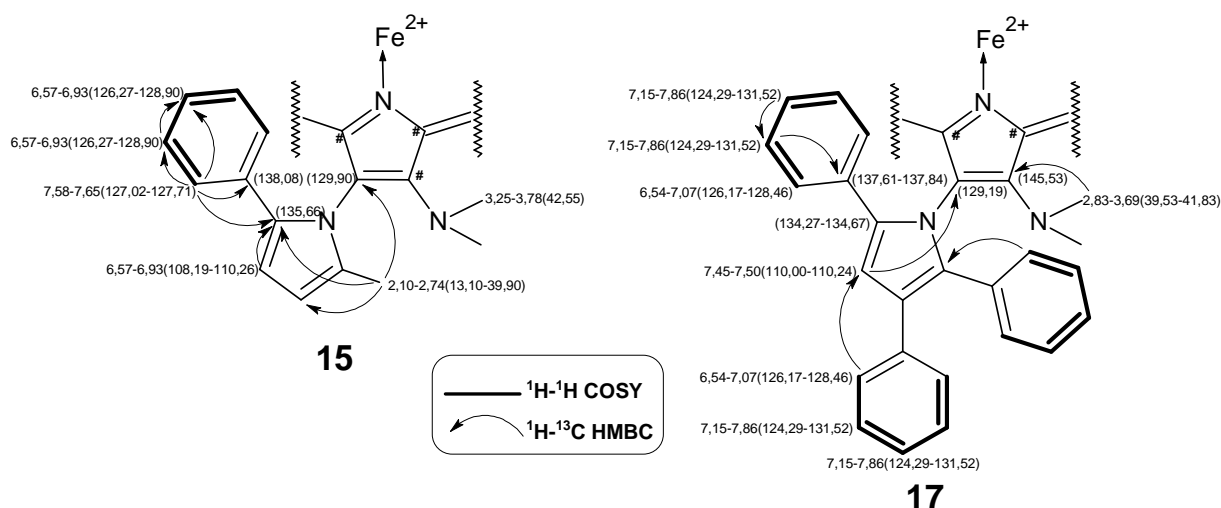
Ryc. 31. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla porfirazyny **16** wykonane w pirydynie- d_5 . Symbolem (**16***) oznaczono formę zagregowaną. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC oraz występowanie korelacji $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY.

Występowanie zjawiska agregacji obserwowano również z wykorzystaniem techniki ^1H NMR, prowadzonej w zakresie temperaturowym od 273 K do 363 K. Sygnały pochodzące od protonów grupy dimetyloaminowej formy wolnej porfirazyn **14** i **16**, występowały w postaci wyraźnych singletów, podczas gdy sygnały pochodzące od atomów wodoru formy zagregowanej **14*** i **16***, charakteryzowały się multipletowością, zanikającą wraz ze wzrostem temperatury pomiaru z 273 K do 363 K. Dla przykładu, poniżej przedstawiono widma temperaturowe ^1H NMR porfirazyny **16** w pirydynie- d_5 , dla pomiarów przeprowadzonych w zakresie 273 K - 363 K, na których można zaobserwować zanik wspomnianej multipletowości. Analogiczne zjawisko występowało w przypadku Pz **14**.



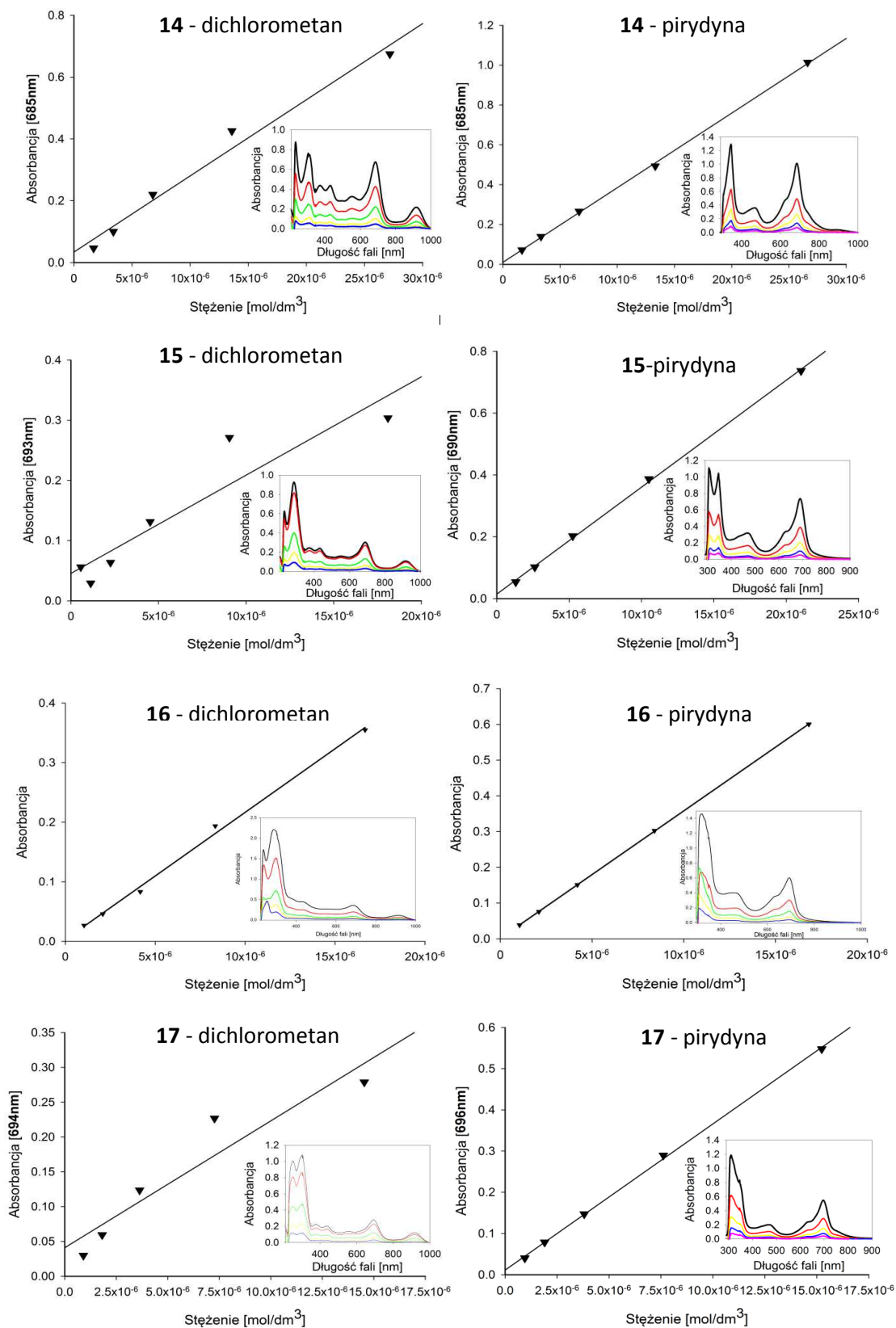
Ryc. 32. Widma temperaturowe ^1H NMR porfirazyny **16**, wykonane w pirydynie- d_5 , w zakresie 273 K - 363 K.

Natomiast w przypadku pochodnych **15** i **17** zaobserwowano wzrost liczby sygnałów pochodzących od poszczególnych atomów wodoru oraz węgla (Ryc. 33). Można zakładać, że przyczyną zauważonych anomalii było pojawienie się form atropoizomerycznych związków. Z tego względu dokładna identyfikacja sygnałów NMR, pochodzących od atomów wodoru i węgla pierścieni fenylowych w ugrupowaniu pirolilowym, nie była możliwa. Problem ten został szerzej przedyskutowany po przeprowadzeniu analizy rentgenostrukturalnej monokryształów i omówiony w rozdziale IV.3.



Ryc. 33. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹H i ¹³C dla widm porfirazyn **15** i **17**, wykonanych w pirydynie-*d*₅. Symbol (#) oznacza niezidentyfikowane czwartorzędowe atomy węgla. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹H-¹³C HMBC oraz występowanie korelacji ¹H-¹H COSY.

Zjawisko tworzenia asocjatyw-agregatów, występujące powszechnie w roztworach porfirynoidów, jest w znacznym stopniu uwarunkowane stężeniem związku w badanej próbce. Wielokrotnie udowodniono, że związki posiadające w centrum koordynacyjnym pierścienia kation metalu przejściowego, wykazują zwiększoną zdolność do agregacji. Dlatego też w następnym etapie pracy zaplanowano badania fotofizyczne, pozwalające ocenić skłonność do tworzenia agregatów przez porfirazyny **14-17**. W oparciu o dane literaturowe zaplanowano doświadczenia umożliwiające prześledzenie tworzenia agregatów w dichlorometanie i pirydynie [128]. W tym celu analizowano zależność wartości absorbancji mierzonej w maksimum pasma Q od stężenia odpowiedniej porfirazyny **14-17**. Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała słabą tendencję do tworzenia agregatów w dichlorometanie przez pochodne **15** i **17**. Natomiast porfirazyny **14** i **16** w dichlorometanie spełniały liniową zależność, opisaną prawem Lamberta – Beera, co potwierdziło istnienie wyłącznie form monomerycznych. W drugim rozpuszczalniku, tj. pirydynie wszystkie oceniane porfirazyny żelaza(II) z peryferyjnymi ugrupowaniami pirolilowymi i dimetyloaminowymi, występowały w formach monomerycznych. Na Ryc. 34 i w Tabeli 1 przedstawiono wykresy oraz parametry statystyczne, opisujące zależność absorbancji od stężenia dla poszczególnych porfirazyn, wyznaczone odpowiednio w dichlorometanie i pirydynie.



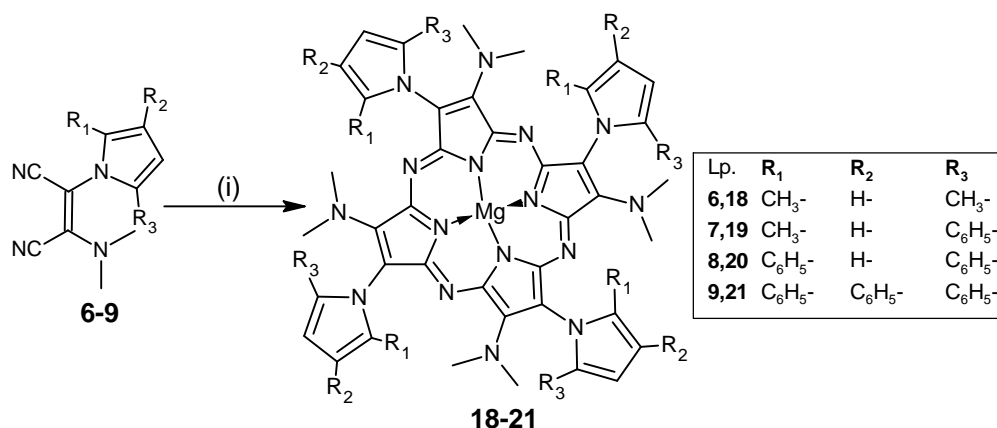
Ryc. 34. Wykresy zależności absorbancji od stężenia dla pochodnych 14-17 w dichlorometanie i pirydynie.

Tabela 1. Parametry statystyczne, uzyskane za pomocą regresji liniowej, opisujące zależność absorbancji od stężenia porfirazyn **14-17**.

Związek	Rozpuszczalnik	a	b	t _a	t _b	t _{a,f}	r	n
14	CH ₂ Cl ₂	12325	0,03	12	1,15		0,989	5
	pirydyna	18740	0,01	70	1,36	3,182	1,00	5
15	CH ₂ Cl ₂	8168	0,05	5	1,67		0,931	6
	pirydyna	17305	0,01	69	2,62	3,182	1,00	5
16	CH ₂ Cl ₂	10673	0,003	29	0,48		0,998	5
	pirydyna	17832	0,001	555	2,26	3,182	1,00	5
17	CH ₂ Cl ₂	9110	0,04	5	1,51		0,945	5
	pirydyna	17737	0,01	69	2,77	3,182	1,00	5

Komentarz: większa bezwzględna wartość parametru t , obliczonego dla odciętej (b), od wartości tabelarycznej parametru t , potwierdza istotność parametru b . W przedstawionych badaniach, dla porfirazyn **15** i **17**, wartość t_b jest bliska $t_{a,f}$, co może świadczyć o występowaniu tendencji do agregacji w omawianym zakresie stężeń.

W programie przeprowadzonych badań uwzględniono także otrzymanie porfirazyn żelaza(II), z wykorzystaniem innej drogi syntetycznej, która zakładała (i) w pierwszej kolejności syntezę kompleksów magnezu(II) według procedury Linstead, w temperaturze wrzenia *n*-butanolu, z butanolanem magnezu, jako zasadą, (ii) następczą demetalację kwasem trifluorooctowym oraz (iii) remetalację przy użyciu FeBr₂. W związku z powyższym, część doświadczalna pracy obejmowała również optymalizację syntezy magnezowych porfirazyn (Schemat 6), z wykorzystaniem pochodnych maleonitryli **6-9**, jako wyjściowych substratów do reakcji cyklotetrameryzacji. Jednak ze względu na uzyskane niskie wydajności przeprowadzonych reakcji, wynoszące odpowiednio 25%, 11%, 18% i 9%, czasochłonność procedury oczyszczania związków oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowego etapu, zrezygnowano z tej metody syntezy, na korzyść wcześniej opracowanej procedury z wykorzystaniem DMAE (patrz Schemat 4).



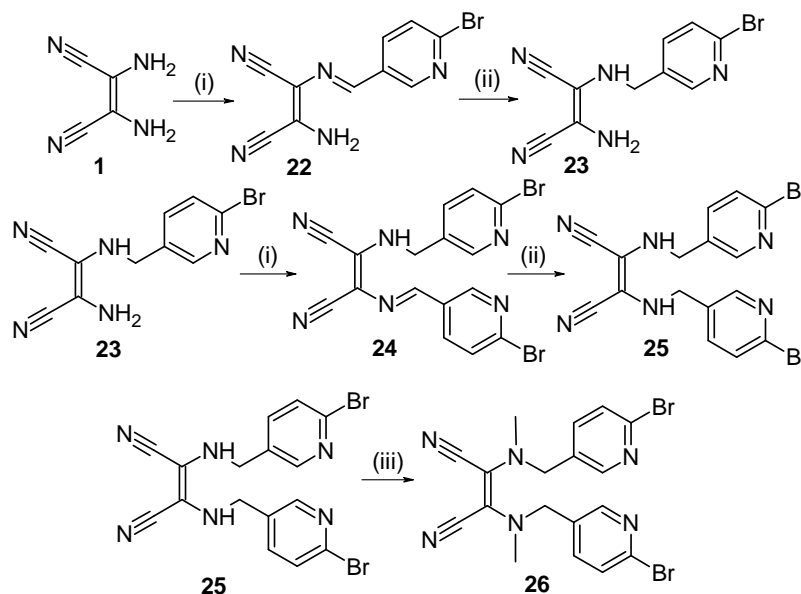
Schemat 6. Reagenty i warunki reakcji: (i) Mg, I₂, *n*-butanol, 120 °C, 24 godz.

IV. 1.2. Synteza i charakterystyka porfirazyn funkcjonalizowanych peryferyjnie ugrupowaniem metylo(bromoarylometylo)aminowym

W toku dalszych prac eksperymentalnych przeprowadzono reakcje prowadzące do otrzymania nowych symetrycznych porfirazyn **27-29** oraz **35-37** z peryferyjnymi grupami metylo(bromoarylometylo)aminowymi oraz kationem żelaza(II) w centrum koordynacyjnym pierścienia makrocyklicznego. Wprowadzenie halogenoarylowej grupy peryferyjnej w cząsteczkę porfirazyny, umożliwia dalszą rozbudowę związku z wykorzystaniem reakcji kondensacji, rzutując na modyfikację właściwości fizykochemicznych.

W pierwszej kolejności przeprowadzono serię dwóch reakcji podwójnej następczej redukcyjnej alkilacji diaminomaleonitrylu (**1**) z wykorzystaniem aldehydu 6-bromo-3-pirydylowego, co pozwoliło na otrzymanie kolejno związków **22-25** (Schemat 7). W tym celu zaadaptowano procedury literaturowe [119,129]. Pierwszy etap polegał na kondensacji cząsteczki aldehydu z DAMN, katalizowanej przez kwas trifluorooctowy, w wyniku której otrzymano nierozpuszczalny w metanolu maleonitryl **22**, posiadający w strukturze ugrupowanie iminowe (zasada Schiffa). Z uwagi na zróżnicowaną hybrydyzację atomów azotu w cząsteczce **22** (sp^2 i sp^3), w celu następczego efektywnego podstawienia drugiej grupy aminowej DAMN, niezbędne było przeprowadzenie w dalszej kolejności reakcji redukcji ugrupowania iminowego **22**. Stąd, w drugim etapie, związek **22** poddano redukcji z borowodorkiem sodu, jako czynnikiem redukującym wiązanie $-N=CH-$. Uzyskany klarowny roztwór wylewano na wodę z lodem, co prowadziło do wytrącenia osadu związku **23**. Kolejne dwa etapy polegały na ponownej kondensacji **23** do pochodnej iminowej **24**, z podstawioną drugą grupą aminową DAMN oraz następczej reakcji redukcji **24** do pochodnej **25**, z użyciem wyżej wymienionych odczynników. Związek **25** poddano następnie reakcji alkilacji siarczanem(VI) dimetylu, w obecności 60% zawiesiny NaH w oleju mineralnym, w środowisku THF w temp. $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Analiza spektrometrii mas powstałych produktów wykazała jednakże obecność formy iminowej (**24**) maleonitrylu, zamiast oczekiwanej pochodnej **26** (Schemat 7). Przyczyną tego było wystąpienie konkurencyjnej reakcji eliminacji z ponownym utworzeniem wiązania iminowego. Opisane zjawisko było już przedmiotem studiów syntetycznych i obliczeniowych, w badaniach prowadzonych przez Dwyera i wsp., Fuchtera i wsp. oraz Goślińskiego i wsp. [130–132]. Przyczyną była różna hybrydyzacja atomów azotu (sp^2 i sp^3) grupy

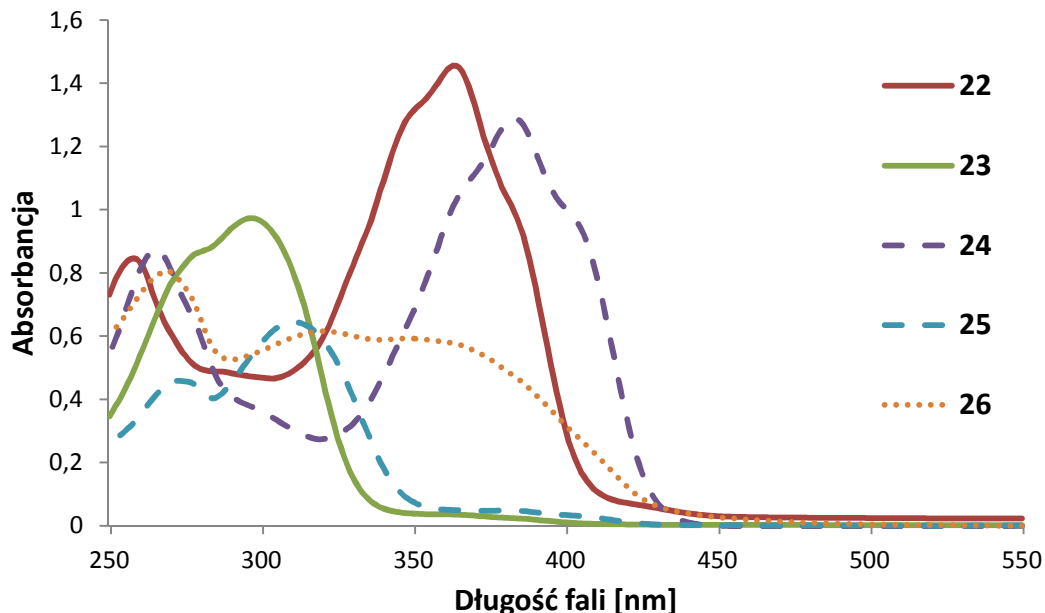
aminowej diaminomaleonitrylu oraz wytworzenie korzystnego energetycznie sprzężenia pomiędzy wiązaniem iminowym, a ugrupowaniem maleonitrylowym oraz pierścieniem aromatycznym [131]. Podejmowane w dalszej kolejności ponowne próby alkilacji związku **25**, z wykorzystaniem tych samych odczynników, jednakże prowadzone w temp. $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, również nie doprowadziły do uzyskania oczekiwanych wyników. Pozytywny rezultat osiągnięto prowadząc alkilację w DMF, z wykorzystaniem jodku metylu oraz siarczanu(VI) dimetylu, w środowisku zasadowym Cs_2CO_3 , w temp. $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, otrzymując związek **26** (Schemat 7) [129,130].



Schemat 7. Reagenty i warunki reakcji: (i) aldehyd 6-bromo-3-pirydylowy, metanol, TFA, temp. pok., 30 min.; (ii) NaBH_4 , metanol, temp. pok., 1 godz.; (iii) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$; Cs_2CO_3 , DMF, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 godz.

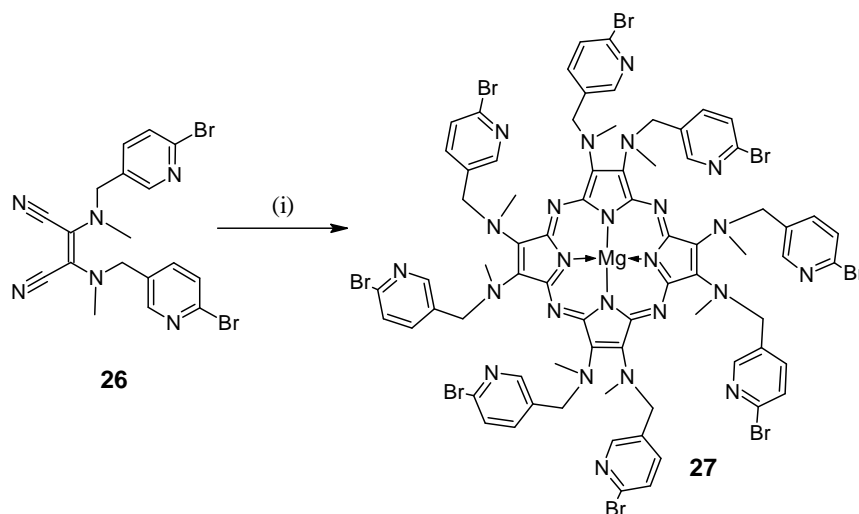
Związki **22-26** zostały scharakteryzowane z wykorzystaniem spektrometrii mas (MS ESI), spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR, spektrofotometrii UV-Vis oraz analizy elementarnej. Przy użyciu chromatografii TLC wyznaczono współczynnik R_f , a także wykonano pomiar temp. topnienia, która to znacząco różniła się między pochodnymi iminowymi, a formami zredukowanymi. W przypadku pochodnych iminowych **22** i **24** wynosiła odpowiednio $241\text{-}243\text{ }^{\circ}\text{C}$ oraz $192\text{-}194\text{ }^{\circ}\text{C}$, natomiast dla form zredukowanych **23** i **25** - $195\text{-}197\text{ }^{\circ}\text{C}$ oraz $160\text{-}162\text{ }^{\circ}\text{C}$. W widmach spektrometrii mas zaobserwowano rozkład izotopowy pików charakterystyczny dla związków zawierających atomy bromu (po dwa izotopy na każdy atom bromu). Analiza widm absorpcyjnych UV-Vis, zobrazowanych na Ryc. 35 wykazała, że w przypadku pochodnych iminowych **22** i **24**, obserwowano dwa pasma absorpcji, pojawiające się

jako skutek sprzężenia w obrębie ugrupowania pirydyloiminomaleonitrylowego. Natomiast skutkiem redukcji wiązania podwójnego jest zanik wspomnianego sprzężenia, co przekłada się na obecność w widmie tylko pojedynczego pasma absorpcji. Przedstawioną zależność zaobserwowano m.in. dla związku **23** (Ryc. 35).



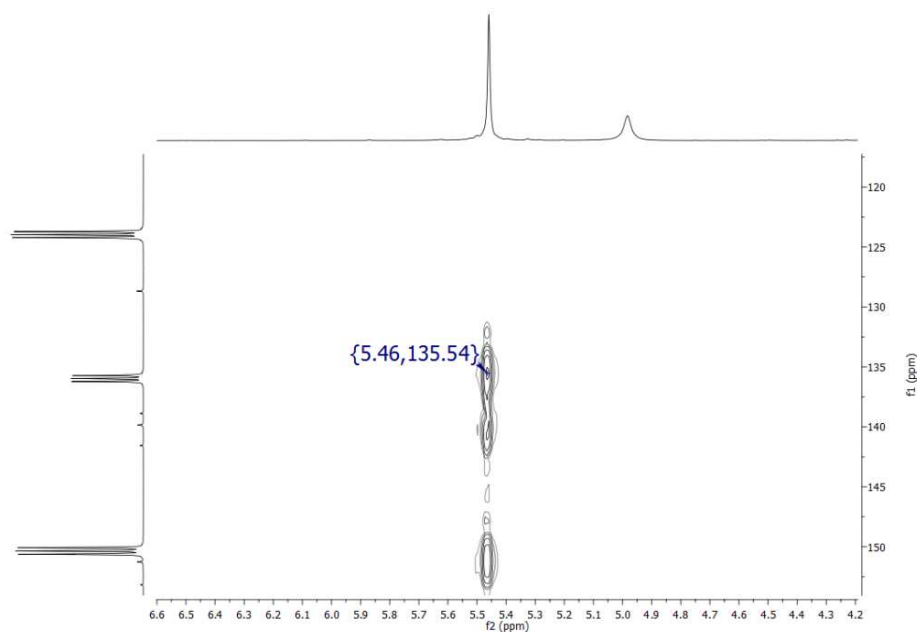
Ryc. 35. Przebieg widm UV-Vis w dichlorometanie pochodnych maleonitryli **22-26**.

Związek **26** użyto następnie w reakcji makrocyklizacji Linstead'a w *n*-butanolu, z butanolanem magnezu jako zasadą, co pozwoliło na uzyskanie symetrycznej porfirazyny **27** z peryferyjnymi podstawnikami 6-bromo-3-pirydylometylowymi (Schemat 8). Otrzymany surowy produkt reakcji, przesączono przez ziemię okrzemkową i poddano chromatografii kolumnowej w normalnym (CH_2Cl_2 :metanol; 10:1 \rightarrow 50:1) i odwróconym układzie faz (metanol).



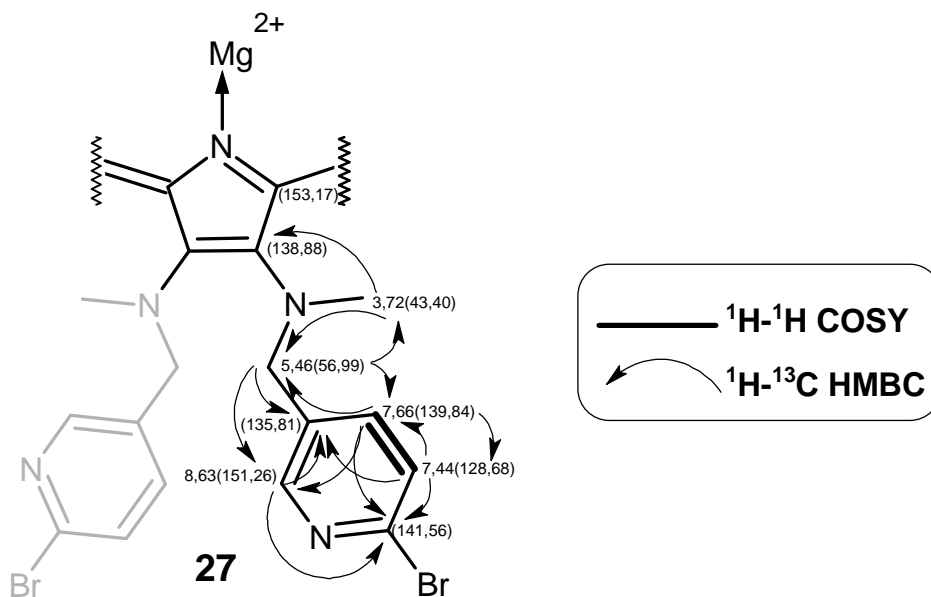
Schemat 8. Reagenty i warunki reakcji: (i) Mg, I_2 , *n*-butanol, 120 °C, 24 godz.

Porfirazynę **27** scharakteryzowano z wykorzystaniem spektrometrii mas (MS ESI), uwzględniającej efekty izotopowe atomów bromu, spektroskopii NMR (technik jedno- i dwuwymiarowych) oraz spektrofotometrii UV-Vis. Czystość związku potwierdzono z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczerwowej, a zawartość określono jako 95 %. Temperatura topnienia związku wynosiła 297 °C. Na widmie ^1H NMR wykonanym w pirydynie- d_5 zaobserwowano dwa sygnały, pochodzące od protonów grup alifatycznych oraz trzy od protonów pierścieni aromatycznych. Natomiast pomiar ^{13}C NMR wykazał również obecność trzech sygnałów pochodzących od czwartorzędowych atomów węgla. Czwarty sygnał, ze względu na przesłonięcie rozpuszczalnikiem, został zidentyfikowany na podstawie dwuwymiarowego pomiaru heterojądrowego ^1H - ^{13}C HMBC NMR (Ryc. 36).



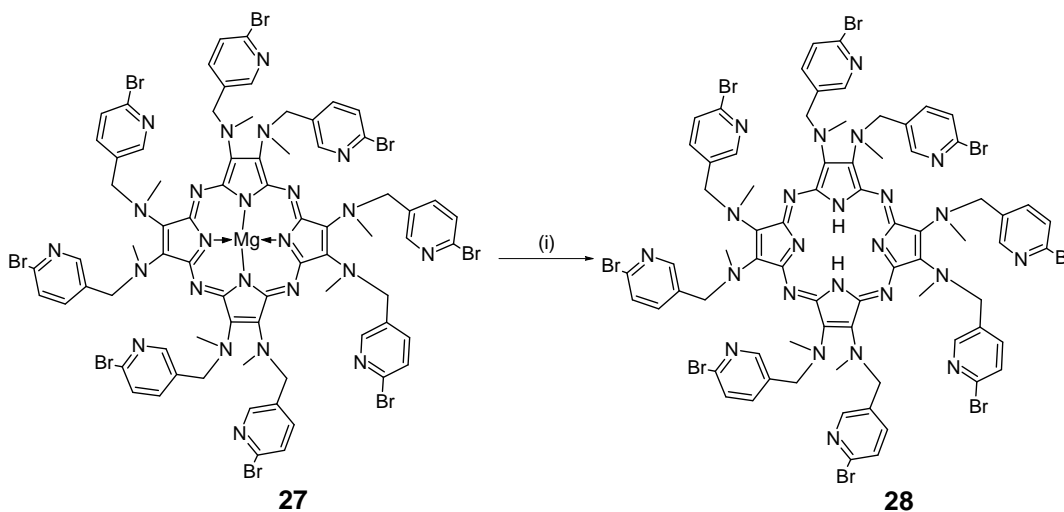
Ryc. 36. Fragment widma ^1H - ^{13}C HMBC NMR porfirazyny **27** w pirydynie- d_5 z widocznym sprzężeniem protonów i węgla grupy $-\text{CH}_2-$.

Pomiary ^1H - ^{13}C HSQC i HMBC NMR pozwoliły na przypisanie wartości przesunięć chemicznych do poszczególnych atomów wodoru i węgla w cząsteczce porfirazyny **27** (Ryc. 37). Zaobserwowano także występowanie sprzężeń homojądrowych ^1H - ^1H COSY NMR pomiędzy sąsiadującymi protonami ugrupowania aromatycznego.

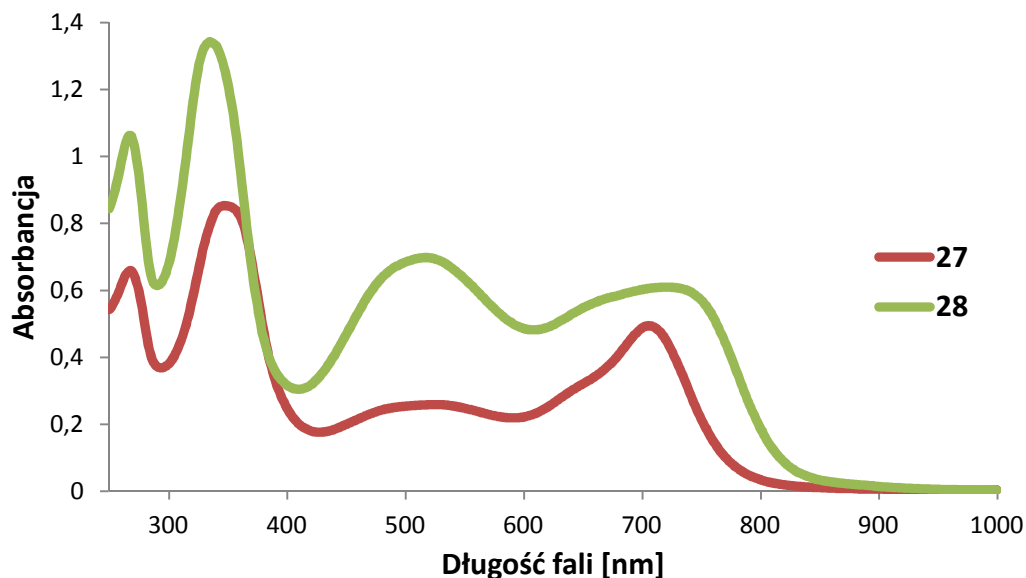


Ryc. 37. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹H i ¹³C dla porfirazyny **27** - widmo wykonane w pirydynie-*d*₅. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹H-¹³C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ¹H-¹H COSY (linia pogrubiona).

Porfirazyna **27** została następnie wykorzystana w reakcji demetalacji przy użyciu kwasu trifluorooctowego (Schemat 9), prowadzonej przez 20 min. bez dostępu światła [2,133]. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną wylano na wodę z lodem oraz zobojętniono z użyciem NaHCO₃. Surowy produkt oczyszczono z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej w układzie faz (CH₂Cl₂:metanol; 50:1). Porfirazynę **28** otrzymano w postaci fioletowego osadu z wydajnością 68%. W przebiegu widma UV-Vis **28** w dichlorometanie, obserwowano obecność silnie poszerzonego pasma Q, w porównaniu z wąskim pasmem porfirazyny magnezowej **27** (Ryc. 38).

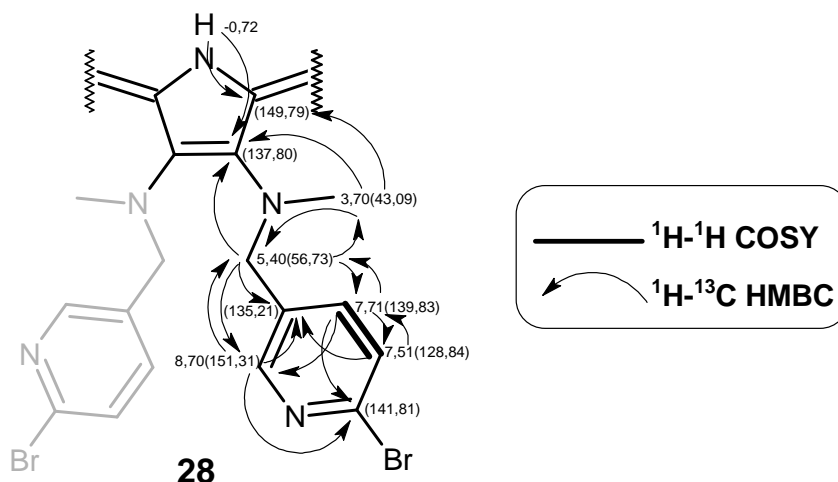


Schemat 9. Reagenty i warunki reakcji: (i) TFA, temp. pok., 20 min.



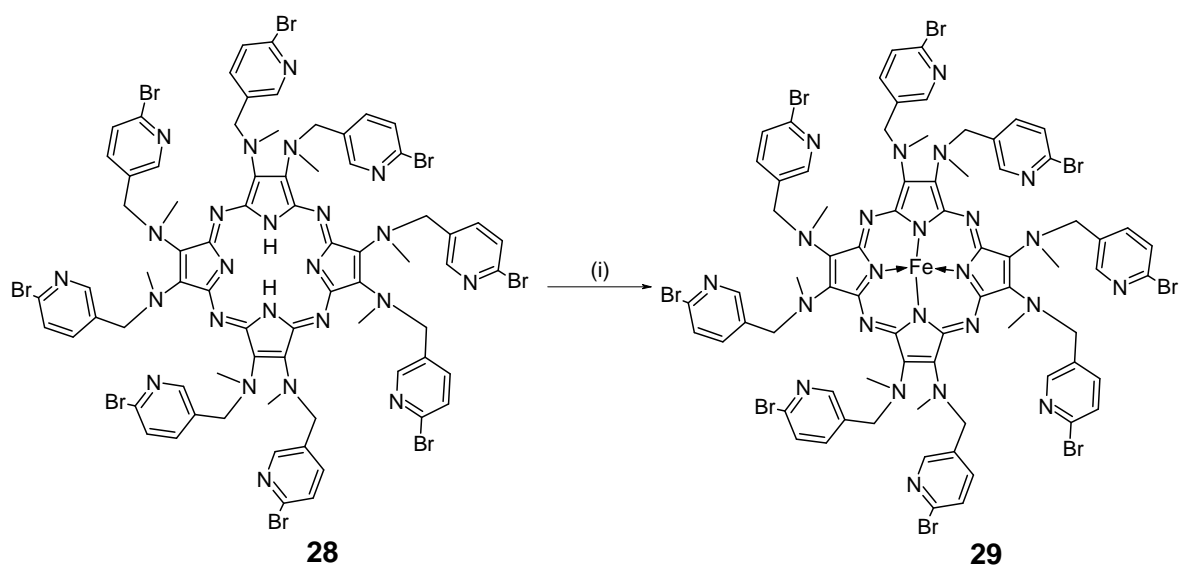
Ryc. 38. Przebieg widm UV-Vis w dichlorometanie porfirazyn **27** i **28**.

W widmie ^1H NMR **28** pojawił się sygnał przy $-0,72$ ppm (patrz rozdział XI. Supplement), pochodzący od protonów pierścieni pirolu układu makrocyklicznego, potwierdzający pozytywny wynik przeprowadzonej reakcji demetalacji. Na podstawie widm dwuwymiarowych pomiarów NMR przypisano wartości przesunięć chemicznych do poszczególnych protonów i atomów węgla oraz zaobserwowano homo- i heterojądrowe sprzężenia (Ryc. 39).



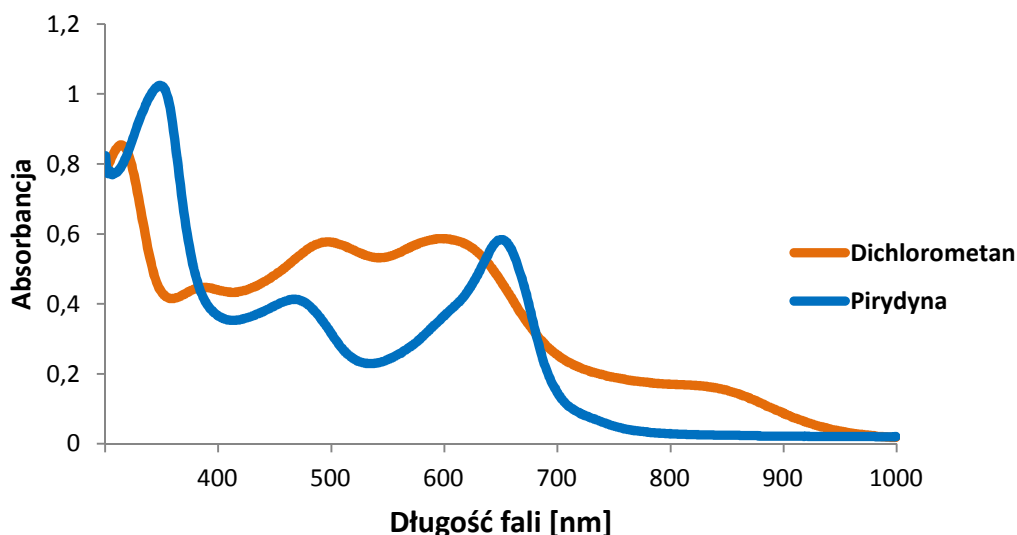
Ryc. 39. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C porfirazyny **28**, obserwowane w widmach wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).

Porfirazynę bezmetaliczną **28** wykorzystano w reakcji remetalacji, przy użyciu FeBr_2 , w obecności 2,6-lutydyny, w temp. wrzenia mieszaniny THF i toluenu (1:1). Otrzymano porfirazynę **29**, posiadającą w centrum aktywnym pierścienia kation żelaza(II) (Schemat 10) [30]. W celu usunięcia nadmiaru nieprzereagowanej soli żelaza(II), ponownie zastosowano oczyszczanie związku makrocyklicznego, stosując ekstrakcję z zastosowaniem odpowiednich układów (dichlorometan : 1 M HCl/solanka/kwas cytrynowy), analogicznie jak opisano w rozdz. IV.1.1). Po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego, wykonano chromatografię kolumnową w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1 \rightarrow 10:1) i uzyskano porfirazynę **29**, w postaci ciemnoniebieskiego osadu, z wydajnością 29%.



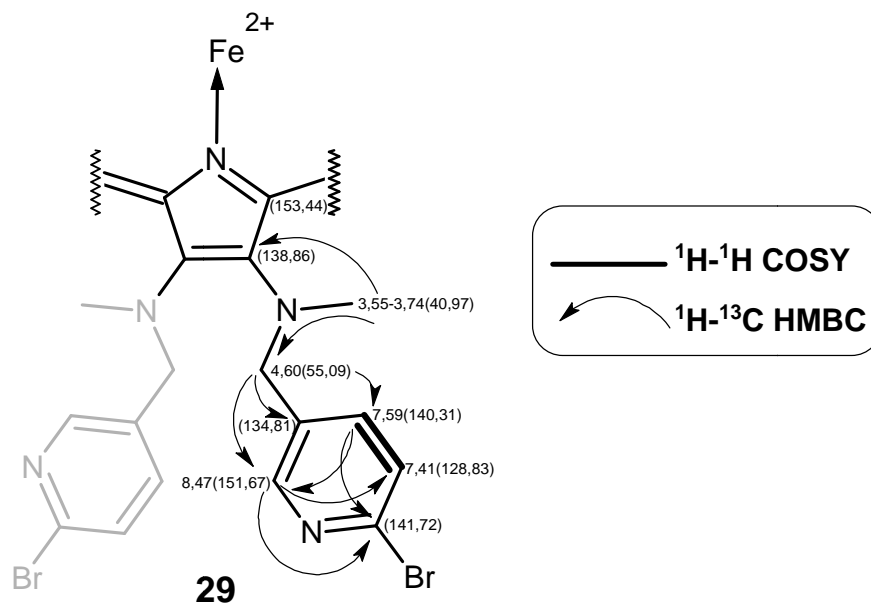
Schemat 10. Reagenty i warunki reakcji: (i) FeBr_2 , 2,6-lutydyna, THF:toluen (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.

Widmo UV-Vis porfirazyny **29**, wykreślone w dichlorometanie, nie wykazywało przebiegu charakterystycznego dla związków porfiryńoidowych, koordynujących w centrum pierścienia makrocyklicznego kation metalu (Ryc. 40). Stwierdzono obecność szerokiego pasma Q, co może świadczyć o występowaniu oddziaływań $n-\pi^*$ i/lub agregacji związku. W celu szczegółowej analizy wykonano widma UV-Vis w pirydynie, rozpuszczalniku silnie koordynującym do centralnego kationu żelaza. Zastosowanie pirydyny spowodowało rozpad agregatów do form monomerycznych, co znalazło przełożenie na zmiany przebiegu widma UV-Vis (Ryc. 40).

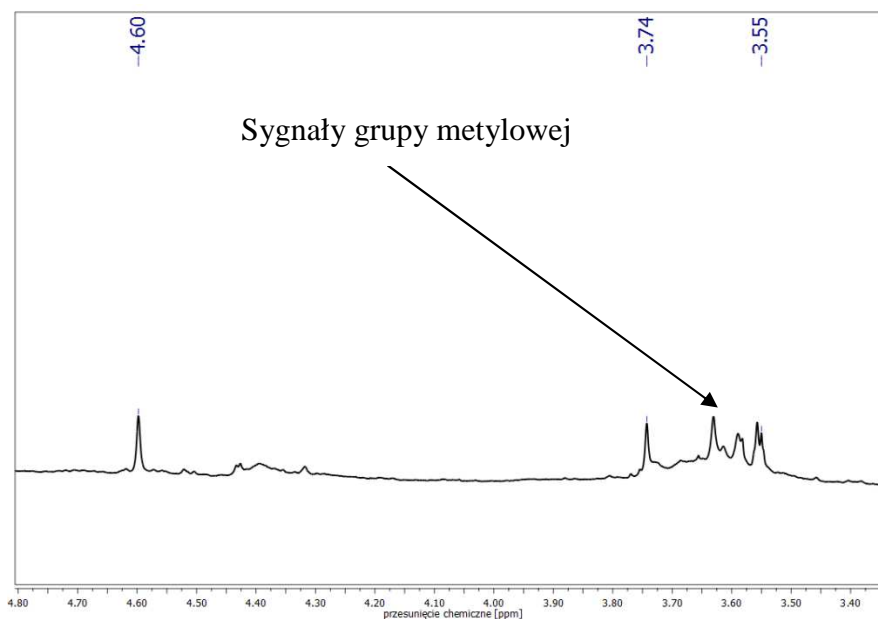


Ryc. 40. Przebieg widm absorpcji UV-Vis związku **29** w dichlorometanie (linia pomarańczowa) i pirydynie (linia niebieska).

Makrocykl **29** poddano pomiarom spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w deuterowanej pirydynie, z wykorzystaniem technik jedno- i dwuwymiarowych. Na Ryc. 41 przedstawiono przypisane wartości przesunięć chemicznych dla atomów wodoru i węgla wraz ze sprzężeniami homo- i heterojądrowymi. Porównując widma NMR związku **27** (Ryc. 37), posiadającej w centrum koordynacyjnym pierścienia kation Mg^{2+} oraz **29** (Ryc. 41) (zawierającej jony Fe^{2+}), w przypadku drugiego związku zaobserwowano pojawienie się czterech sygnałów pochodzących od protonów grupy metylowej $-CH_3$ (Ryc. 42). Natomiast w widmach porfirazyny **27** stwierdzono obecność pojedynczego sygnału tego ugrupowania. Wytlumaczeniem tego zjawiska może być wspomniana wcześniej agregacja związku. Atomy wodoru występujące we fragmencie 6-bromo-3-pirydylometylowym cząsteczki związku **29** były obserwowane w widmach NMR w postaci dobrze wykształconych sygnałów. Natomiast protony w ugrupowaniu metylowym i metylenowym porfirazyny, z uwagi na silne sprzężenie z zawartym w rdzeniu jonem żelaza(II), wykształcały sygnały o niższej intensywności i zmienionej multipletowości. W porównaniu z widmami porfirazyn **27** i **28**, zaobserwowano także występowanie mniejszej liczby sprzężeń heterojądrowych.



Ryc. 41. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów 1H i ^{13}C porfirazyny **29** dla widma wykonanego w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych $^1H-^{13}C$ HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji $^1H-^1H$ COSY (linia pogrubiona).

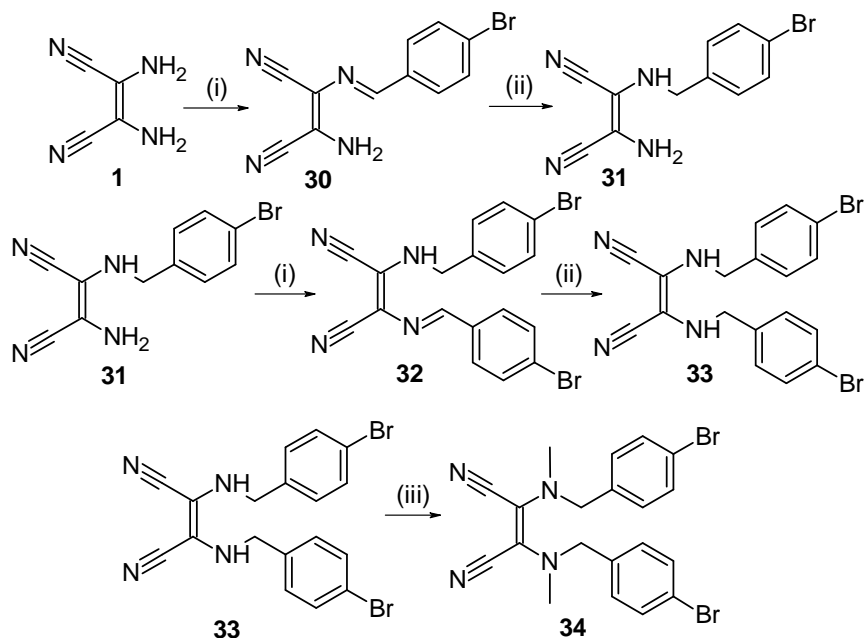


Ryc. 42. Fragment widma 1H NMR porfirazyny **29**, wykonanego w pirydynie- d_5 .

W programie badań przewidziano również syntezę związków nie posiadających heteroatomów w podstawnikach peryferyjnych. W tym celu otrzymano porfirazyny **35-37**, o budowie analogicznej do porfirazyn **27-29**, w których podstawniki metylo(6-bromo-3-pirydylo)metylo)aminowe zastąpiono podstawnikami metylo(4-bromobenzyl)aminowymi. Założono, że brak heteroatomu w ugrupowaniu

aromatycznym będzie skutkować poprawą wydajności każdego z etapów syntezy (poprzez ograniczenie możliwości koordynacji cząsteczek przez heteroatom), przy jednoczesnym zachowaniu podstawowych właściwości fizykochemicznych otrzymanych związków.

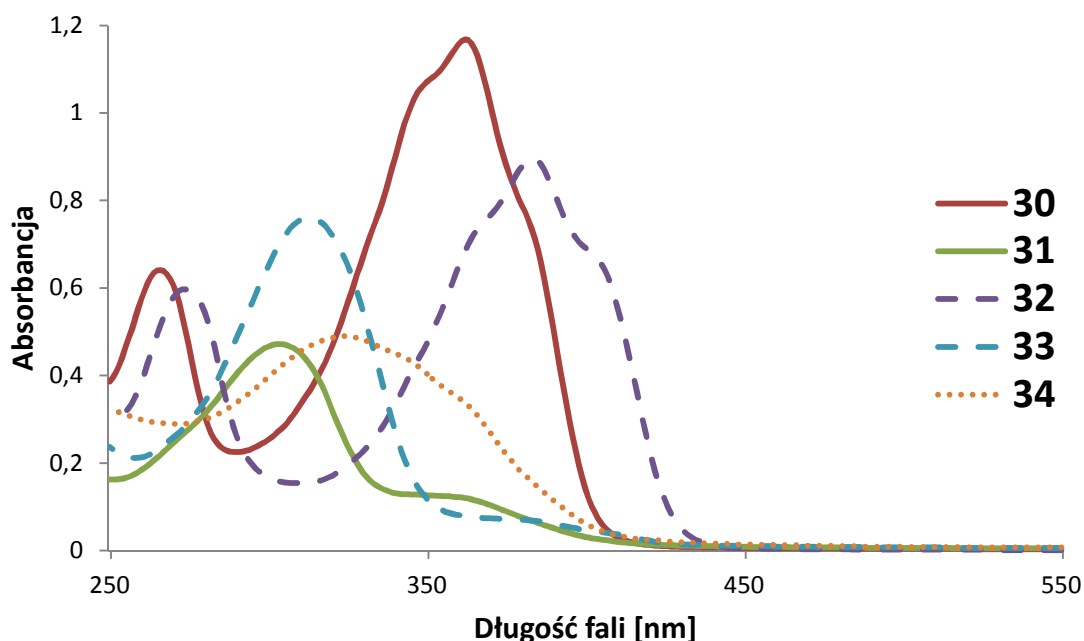
Podobnie, jak w przypadku pochodnych maleonitryli **22-26** (Schemat 7), synteza polegała na przeprowadzeniu szeregu reakcji diaminomaleonitrylu (**1**) z 4-bromobenzaldehydem, zobrazowanych na Schemacie 11, które obejmowały kolejno: kondensację, redukcję, ponowną kondensację z redukcją oraz alkilację [119,129]. W pierwszym etapie przeprowadzono kondensację diaminomaleonitrylu z 4-bromobenzaldehydem w metanolu, przy użyciu TFA, jako katalizatora (Schemat 11). Otrzymaną pochodną maleonitrylu **30** oczyszczono z wykorzystaniem technik chromatograficznych, a następnie poddano reakcji redukcji w metanolu, z wykorzystaniem NaBH₄. Klarowną mieszaninę reakcyjną wylewano na wodę z lodem, a wytrącony osad odsączono i wysuszono, otrzymując związek **31**. W celu podstawienia drugiej grupy aminowej **31**, powyższą procedurę powtórzono. W ten sposób uzyskano serię nowych pochodnych maleonitryli **30-33** (Schemat 11), które oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:metanol; 10:1) oraz scharakteryzowano z wykorzystaniem różnych technik analitycznych (MS ESI, UV-Vis, NMR), a także wykonując analizę elementarną.



Schemat 11. Reagenty i warunki reakcji: (i) 4-bromobenzaldehyd, metanol, TFA, temp. pok., 30 min.; (ii) NaBH₄, metanol, temp. pok., 1 godz.; (iii) (CH₃O)₂SO₂; Cs₂CO₃, DMF, 60 °C, 24 godz.

W przebiegu widm absorpcji UV-Vis pochodnych iminowych **30** i **32** (Ryc. 43) zaobserwowano, podobnie jak w przypadku związków **22** i **24** (Ryc. 35), występowanie dwóch pasm absorpcji, będących wynikiem sprzężenia ugrupowania maleonitrylowego z pierścieniem fenyłowym. Natomiast jak przedstawia Ryc. 43 redukcja wiązania podwójnego prowadząca do otrzymania związków **31** i **33**, była obrazowana obecnością tylko jednego pasma absorpcji w widmach UV-Vis. Następnie związek **33** poddano alkilacji siarczanem(VI) dimetylu w DMF, z użyciem Cs_2CO_3 , jako zasady, w temp. $60\text{ }^\circ\text{C}$ [129,130]. Celem alkilacji było założenie, że przeprowadzony proces uniemożliwi zachodzenie konkurencyjnej reakcji eliminacji z utworzeniem grupy iminowej (Schemat 11), jak to wcześniej obserwowano podczas syntezy związku **26** (Schemat 7). Otrzymaną pochodną maleonitrylu **34** oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1) i scharakteryzowano wykonując analizę elementarną oraz spektrometrię mas, spektrofotometrię UV-Vis i spektroskopię ^1H i ^{13}C NMR.

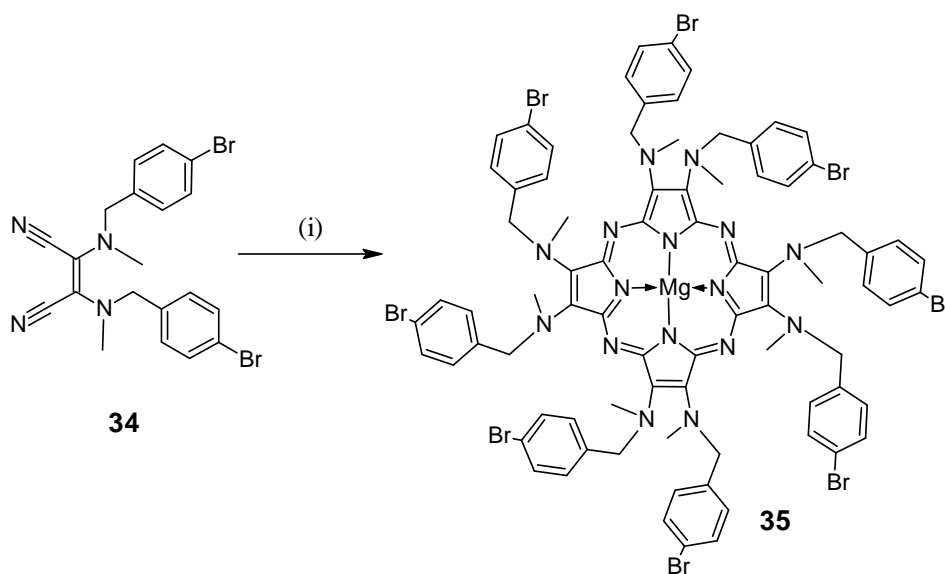
Porównanie wydajności poszczególnych reakcji syntezy maleonitryli, których wzory przedstawiono na Schemacie 11, wskazuje na znaczny wzrost wydajności ostatniego etapu reakcji alkilacji siarczanem(VI) dimetylu. Wartości te zmieniły się z 41% wydajności otrzymywania związku **26** do 62% dla otrzymywania związku **34**.



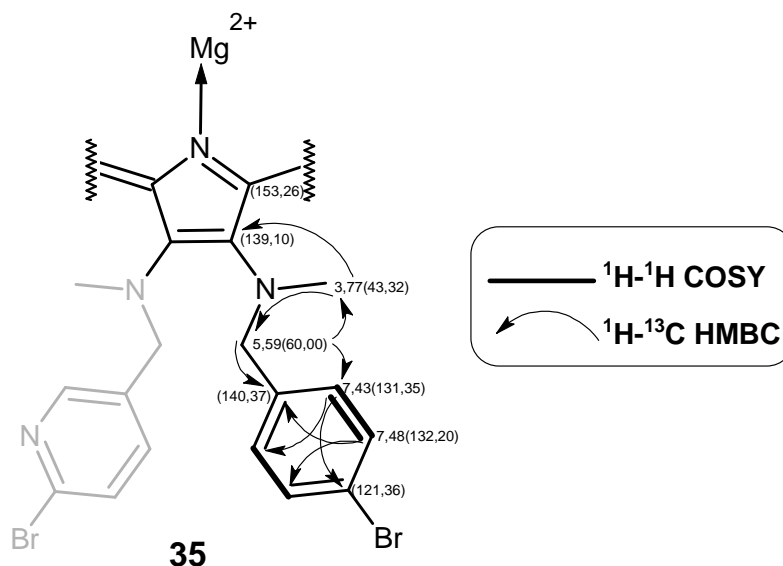
Ryc. 43. Przebieg widm UV-Vis pochodnych maleonitryli **30-34** wykreślonych w dichlorometanie.

Pochodna maleonitrylu **34** została wykorzystana w reakcji makrocyklizacji Linstead, w *n*-butanolu, z butanolanem magnezu jako zasadą, co doprowadziło do otrzymania symetrycznej porfirazyny **35** z peryferyjnymi grupami 4-bromobenzylowymi oraz kationem Mg^{2+} w centrum pierścienia makrocyklicznego (Schemat 12). Reakcję cyklotetrameryzacji prowadzono tylko przez 3 godz. i znacznie skrócono w porównaniu ze standardowo stosowaną procedurą dwudziestoczerogodzinną. Okazało się, że po 24 godz. powstały związek makrocykliczny ulegał rozkładowi, co wykazano na podstawie wyników analizy TLC. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez ziemię okrzemkową, związek **35** został oczyszczony z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej w normalnym (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1→10:1) i odwróconym (metanol) układzie faz oraz scharakteryzowany różnymi technikami analitycznymi (MS ESI, NMR, UV-Vis). Czystość produktu zbadano z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej w odwróconym układzie faz i określono na poziomie 94%.

Jedno- i dwuwymiarowe techniki spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego, pozwoliły na przypisanie wartości przesunięć chemicznych poszczególnych protonów i atomów węgla, a także zaobserwowanie sprzężeń homo- i heterojądowych. W porównaniu z widmem Pz **27** (Ryc. 37), odnotowano znaczne przesunięcie sygnału pochodzącego od czwartorzędowego atomu węgla związanego z atomem bromu, w kierunku wyższych wartości pola magnetycznego, które wynosiły odpowiednio 141,56 ppm i 121,36 ppm dla porfirazyn **27** (Ryc. 37) i **35** (Ryc. 44).

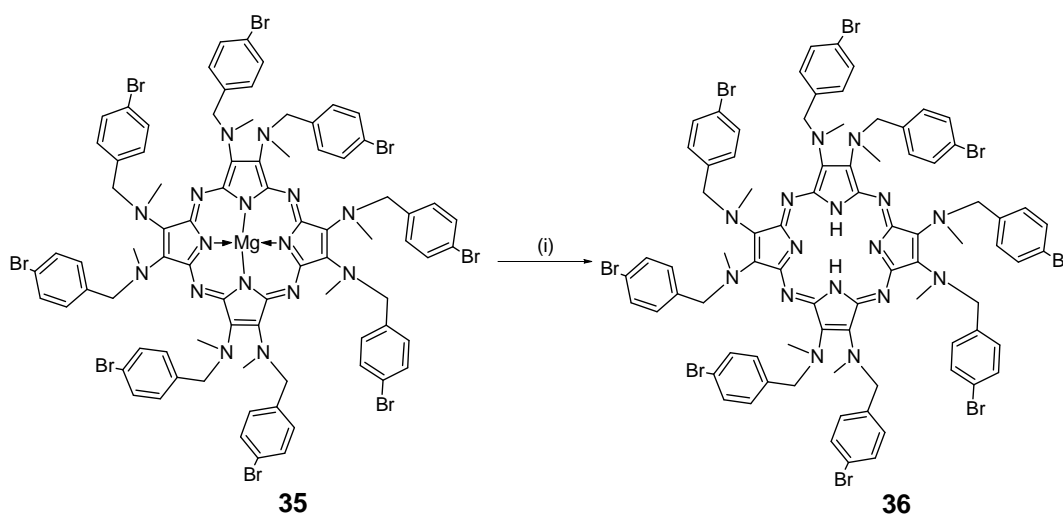


Schemat 12. Reagenty i warunki reakcji: (i) Mg, I_2 , *n*-butanol, 120 °C, 24 godz.



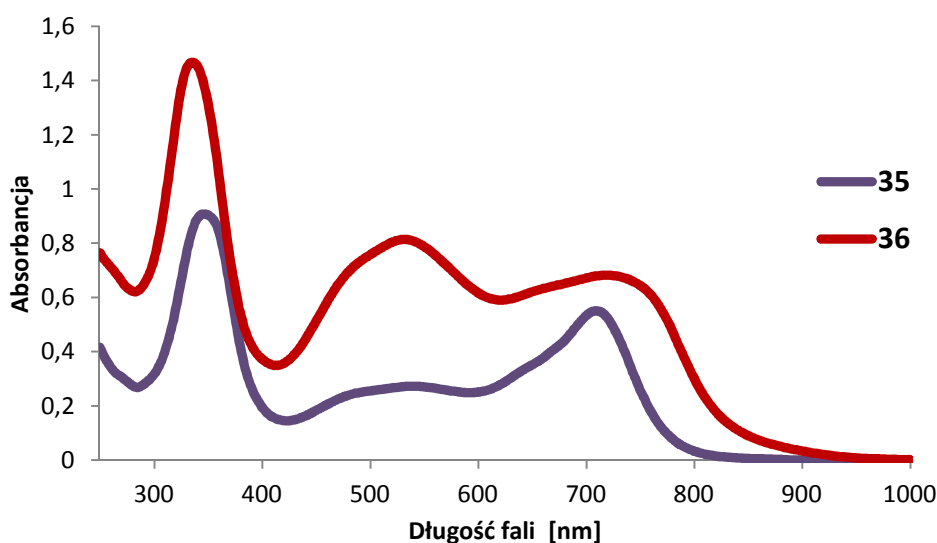
Ryc. 44. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla porfirazyny **35** wykonane w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).

Porfirazynę **35** poddano reakcji demetalacji kwasem trifluorooctowym, przez 20 min., w temp. pokojowej i przy braku dostępu światła (Schemat 13). Po wylaniu mieszaniny reakcyjnej na wodę z lodem i zubożeniu nadmiaru kwasu z użyciem NaHCO_3 , surową porfirazynę poddano ekstrakcji dichlorometanem, a warstwę organiczną odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1), uzyskując fioletowy osad Pz **36**. Następnie związek został scharakteryzowany, z wykorzystaniem stosowanych wcześniej technik analitycznych.

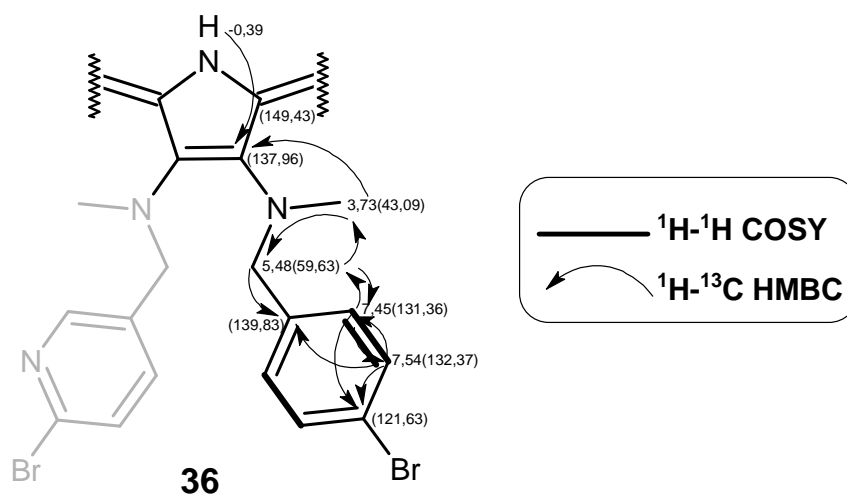


Schemat 13. Reagenty i warunki reakcji: (i) TFA, temp. pok., 20 min.

Widmo UV-Vis porfirazyny **36** (Ryc. 45), podobnie jak to obserwowano wcześniej dla związku **28** (Ryc. 38), posiadało również szerokie i słabo wykształcone pasmo Q (Ryc. 45) oraz sygnał w widmie ^1H NMR przy $-0,39$ ppm, pochodzący od protonów pierścieni pirolilowych układu makrocyklicznego. Na podstawie dwuwymiarowych widm NMR (Ryc. 46) przypisano poszczególne wartości przesunięć chemicznych atomów wodoru i węgla porfirazyny **36**. Również w przypadku porównania widm NMR obu związków zaobserwowano znaczne przesunięcie w kierunku wyższych wartości pola magnetycznego, sygnału pochodzącego od czwartorzędowego atomu węgla związanego z atomem bromu, w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla analogicznej porfirazyny **28**.

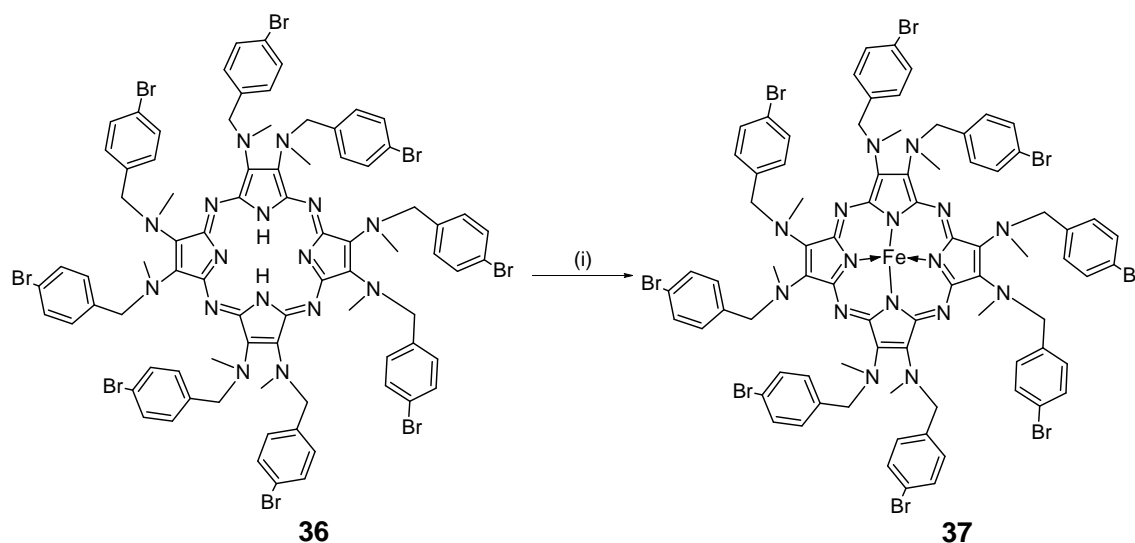


Ryc. 45. Przebieg widm UV-Vis związków **35** i **36** w dichlorometanie.



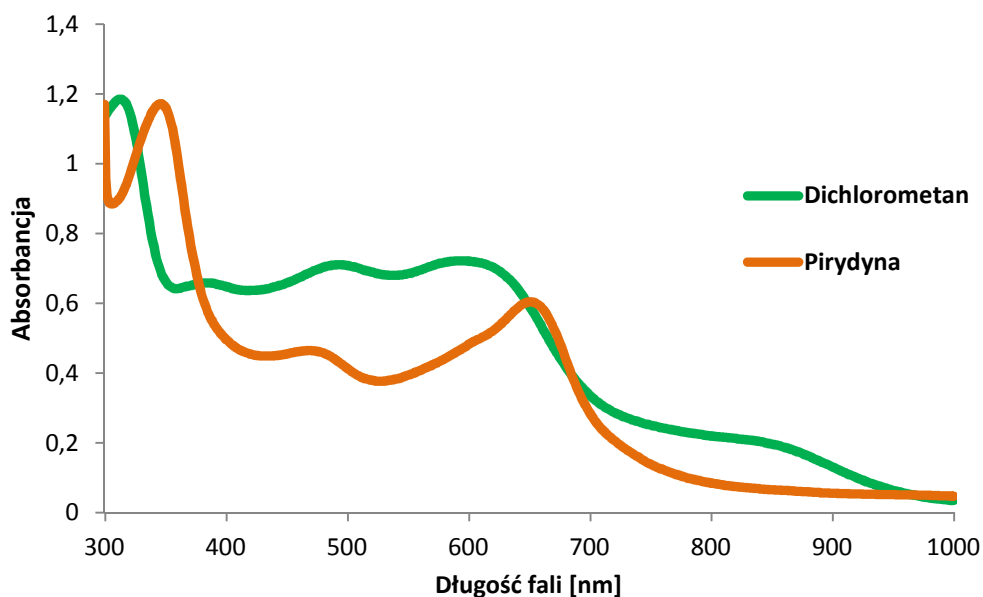
Ryc. 46. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny **36** wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).

Pz **36** została poddana reakcji remetalacji z wykorzystaniem soli FeBr_2 , w mieszaninie THF i toluenu (1:1), w zasadowym środowisku 2,6-lutydyny (2,6-dimetylopirydyny) (Schemat 14). Mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na drodze ekstrakcji, przy użyciu układów: (i) dichlorometan : 1M HCl, (ii) dichlorometan : nasycony roztwór NaCl oraz (iii) dichlorometan : nasycony roztwór kwasu cytrynowego, w celu usunięcia nadmiaru nieprzereagowanej soli żelaza(II). Następnie porfirazynę **37** poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1→10:1).

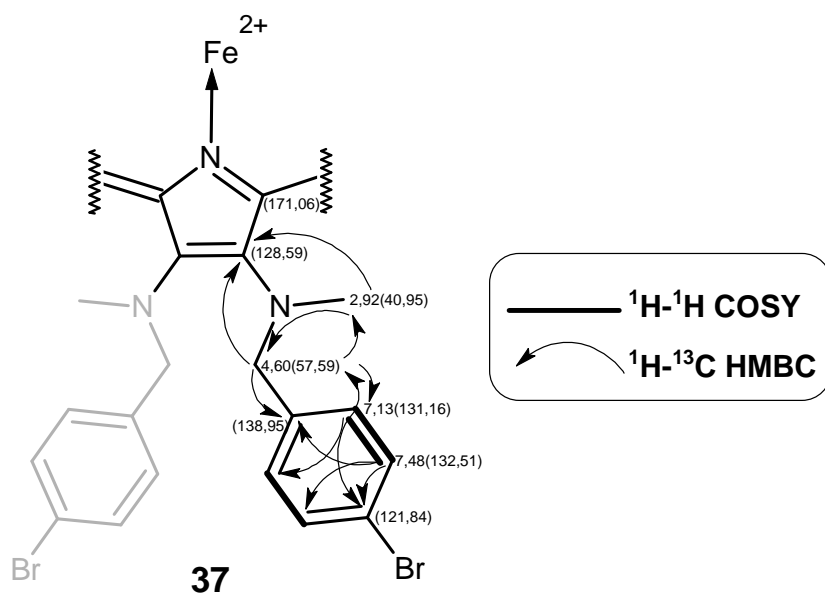


Schemat 14. Reagenty i warunki reakcji: (i) FeBr_2 , 2,6-lutydyna, THF:toluen (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.

Porfirazyna **37** została scharakteryzowana z użyciem technik analitycznych, takich jak MS ESI, NMR (technik jedno- i dwuwymiarowych) oraz UV-Vis. W widmie absorpcyjnym porfirazyny **37**, wykreślonym w dichlorometanie, przedstawionym na Ryc. 47, występowało szerokie pasmo Q, wykazujące maksimum przy ok. 600 nm. Natomiast w przebiegu widma wykreślonego w pirydynie zaobserwowano wzrost intensywności oraz przesunięcie batochromowe (Ryc. 47). Pomiar spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego porfirazyny **37** wykazały, że protony grupy metylowej występują w formie singletu (Ryc. 48 oraz rozdz. XI. Suplement). Warto wspomnieć, że w przypadku porfirazyny **29**, różniacej się tylko rodzajem podstawników peryferyjnych, obserwowano 4 sygnały (Ryc. 42).



Ryc. 47. Przebieg widm UV-Vis porfirazyny **37**, w dichlorometanie (linia zielona) oraz pirydynie (linia pomarańczowa).

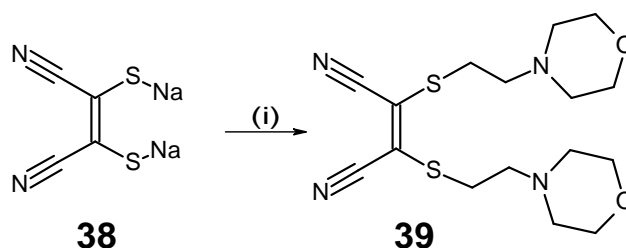


Ryc. 48. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹H i ¹³C dla widm porfirazyny **37** wykonanych w pirydynie-*d*₅. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹H-¹³C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ¹H-¹H COSY (linia pogrubiona).

IV. 1.3. Synteza i charakterystyka siarkowej porfirazyny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym

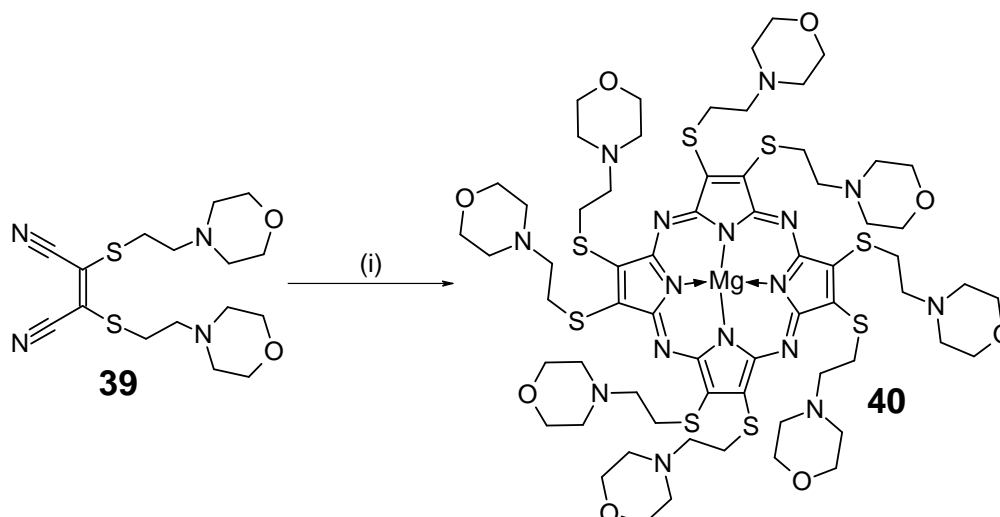
Ostatnie syntetyczne zadanie badawcze polegało na przeprowadzeniu syntezy siarkowej porfirazyny żelaza(II), z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym. W tym celu wykorzystano pochodną dimerkaptomaleonitrylu

z komercyjnie dostępnej soli disodowej **38**, którą poddano reakcji alkilacji chlorowodorkiem 4-(2-chloroetylo)morfoliny, jak podano na Schemacie 15. Reakcję prowadzono w środowisku K_2CO_3 w dimetyloformamidzie w $60\text{ }^\circ\text{C}$ przez 24 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono przez ziemię okrzemkową, rozpuszczalnik odparowano w postaci mieszaniny azeotropowej z toluenem i poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1) stosując Al_2O_3 , jako fazę stałą. Uzyskana pochodna merkaptomaleonitrylu **39**, w postaci żółtawego osadu została scharakteryzowana przy użyciu MS ESI, UV-Vis, NMR oraz analizy elementarnej.

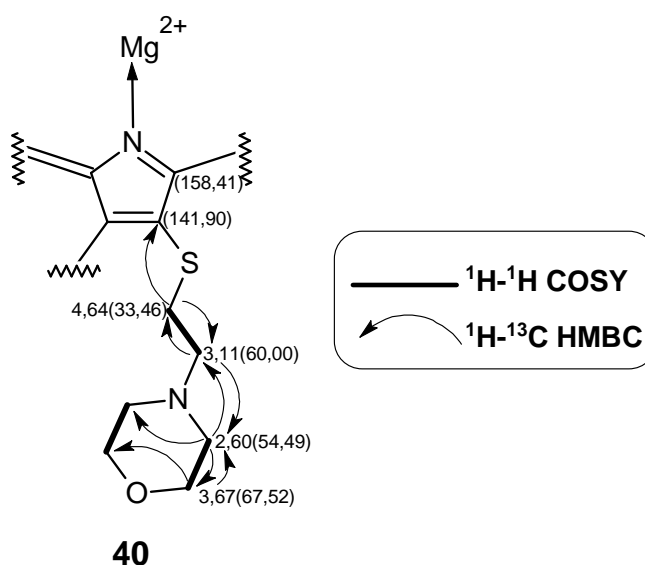


Schemat 15. Reagenty i warunki reakcji: (i) chlorowodorek 4-(2-chloroetylo)morfoliny, K_2CO_3 , DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 24 godz.

Związek **39** został wykorzystany w reakcji makrocyklizacji Linstead'a w *n*-butanolu, z butanolanem magnezu, jako zasadą, w celu otrzymania symetrycznej porfirazyny siarkowej **40**, z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym (Schemat 16). Reakcję prowadzono w temp. wrzenia rozpuszczalnika, przez 24 godz. Po jej zakończeniu, mieszaninę reakcyjną przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano rozpuszczalnik, a surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol; 50:1→10:1), wykorzystując Al_2O_3 , jako fazę stałą. W przebiegu widma UV-Vis porfirazyny **40**, wykreślonego w dichlorometanie, stwierdzono występowanie typowych dla związków makrocyklicznych pasm Soreta i Q (Ryc. 51). Natomiast pomiary spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego umożliwiły przypisanie wartości przesunięć chemicznych protonów oraz atomów węgla związku **40** (Ryc. 49).

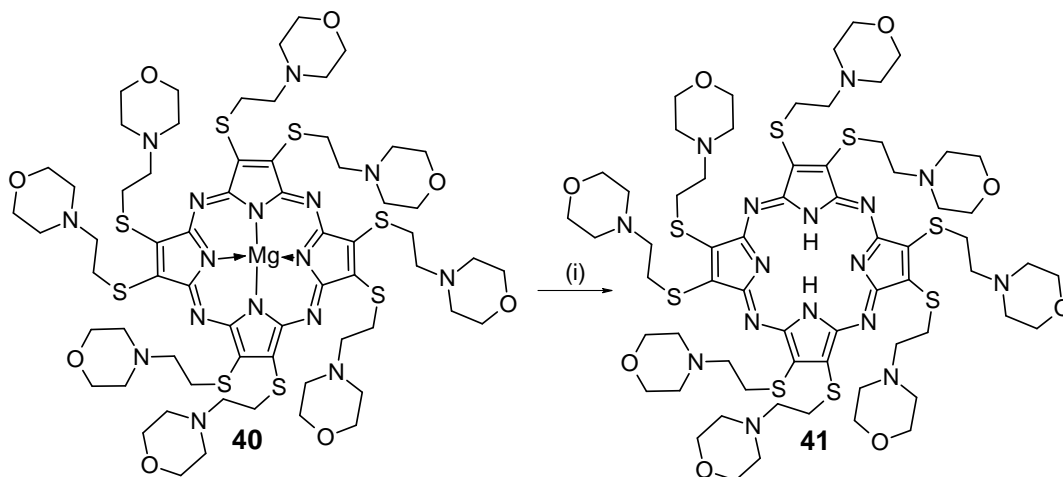


Schemat 16. Reagenty i warunki reakcji: (i) Mg, I₂, *n*-butanol, 120 °C, 24 godz.



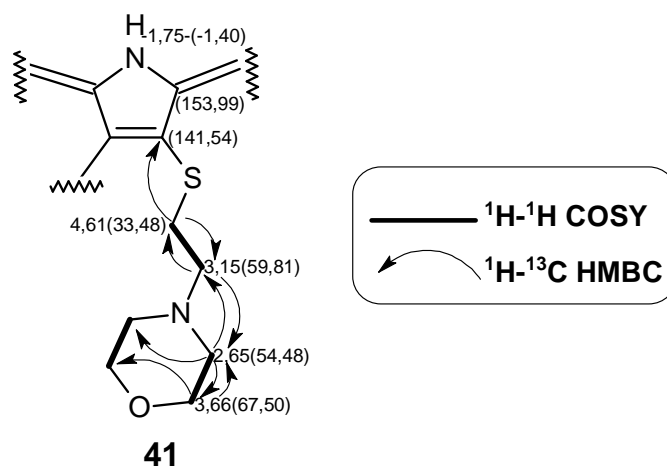
Ryc. 49. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹H i ¹³C widm porfirazyny **40** wykonanych w pirydynie-*d*₅. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹H-¹³C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ¹H-¹H COSY (linia pogrubiona).

Następnie przeprowadzono reakcję demetalacji porfirazyny **40** do bezmetalicznej pochodnej **41**, przy użyciu TFA, przez 20 min., w temp. pokojowej, bez dostępu światła (Schemat 17). Po zobojętnieniu nadmiaru kwasu, porfirazynę **41** poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:metanol; 50:1), wykorzystując Al₂O₃ jako fazę stałą oraz scharakteryzowano przy użyciu spektrometrii mas, spektrofotometrii UV-Vis oraz spektroskopii NMR.



Schemat 17. Reagenty i warunki reakcji: (i) TFA, temp. pok., 20 min.

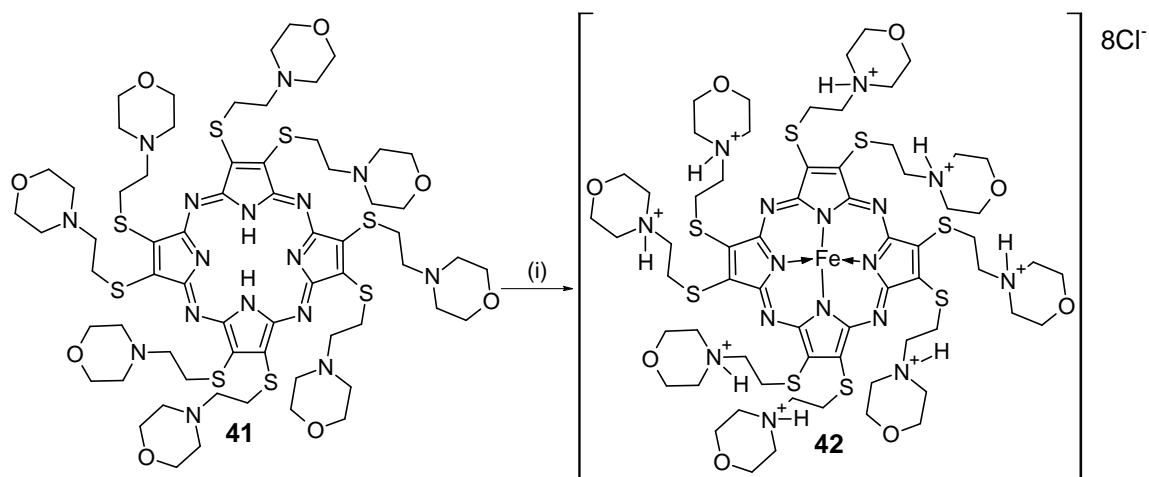
W widmach absorpcji UV-Vis stwierdzono rozszczepienie pasma Q, typowe dla symetrii porfirazyn pozbawionych kationu metalu w centrum pierścienia makrocyklicznego (Ryc.51). Potwierdzeniem tożsamości związku było także stwierdzenie obecności sygnałów w widmie ^1H NMR w zakresie od -1,75 do -1,40 ppm, pochodzących od protonów pierścieni pirolilowych układu makrocyklicznego (Ryc. 50).



Ryc. 50. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny **41**, wykreślonych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).

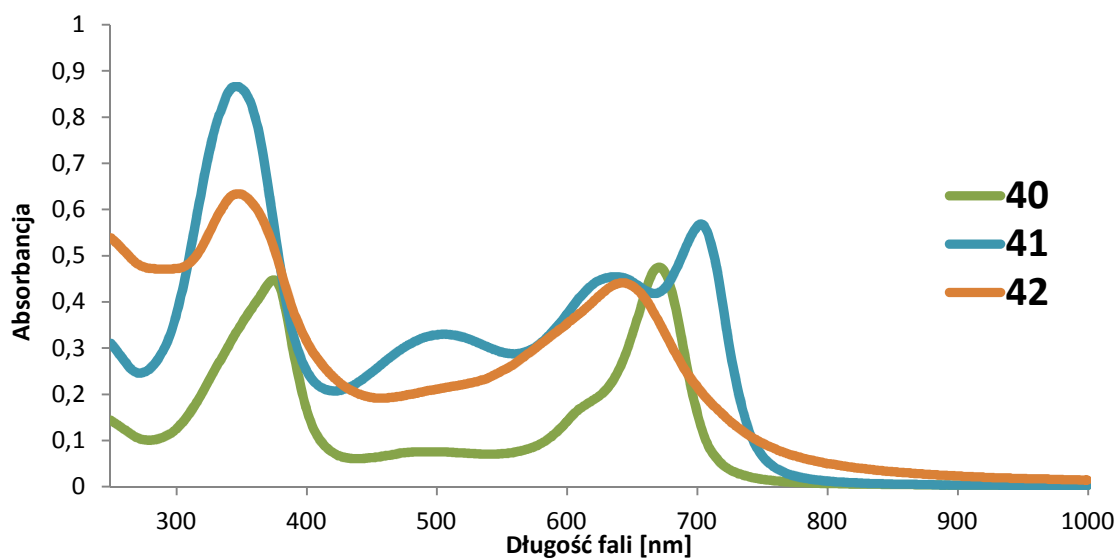
Następnie przeprowadzono reakcję remetalacji porfirazyny **41**, przy użyciu FeBr_2 , w obecności 2,6-lutydyny w mieszaninie toluenu i THF, celem otrzymania pochodnej **42** z centralnie skoordynowanym kationem żelaza(II) (Schemat 18). Podczas procesu oczyszczania **Pz 42**, przeprowadzonej według procedury i z wykorzystaniem mieszaniny rozpuszczalników, omówionej w rozdz. IV.1.1, nastąpiło przyłączenie

protonu do atomu azotu ugrupowania morfolinowego i tym samym utworzenie soli czwartorzędowej, rozpuszczalnej w wodzie oraz w metanolu. Surowy produkt reakcji poddano chromatografii kolumnowej stosując Al_2O_3 , jako fazę stałą oraz metanol, jako fazę ciekłą. Uzyskaną porfirazynę **42** scharakteryzowano przy użyciu MS ESI, UV-Vis i NMR.



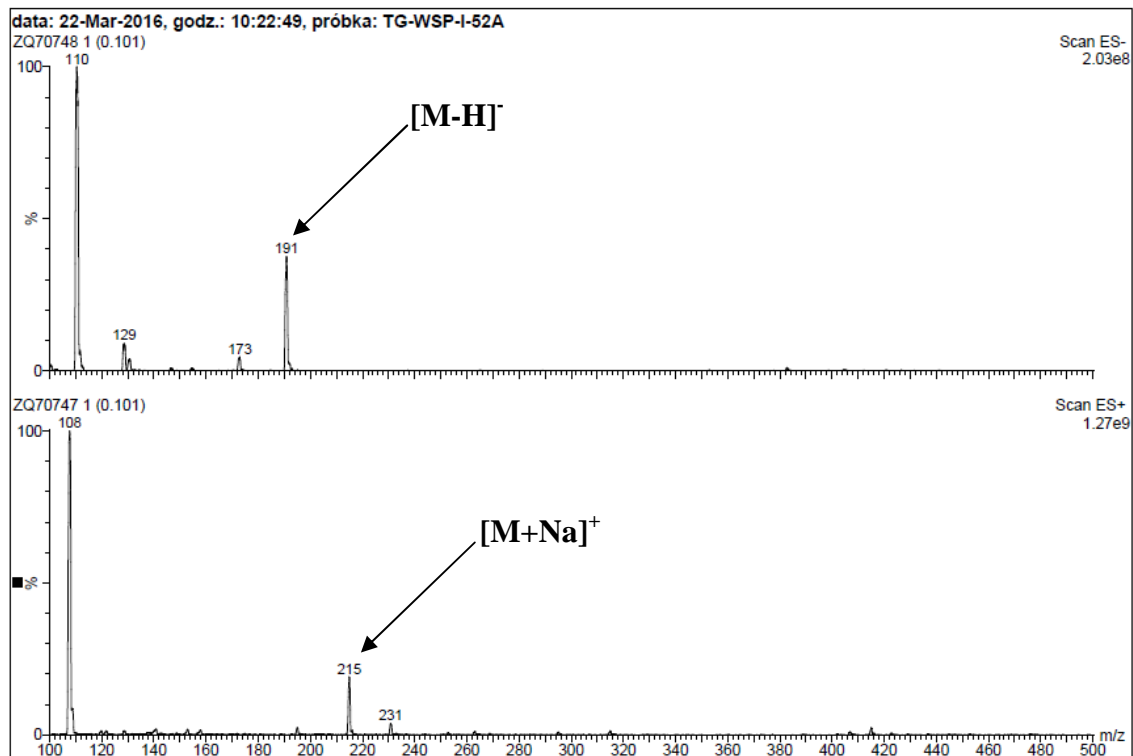
Schemat 18. Reagenty i warunki reakcji: (i) FeBr_2 , 2,6-lutydyna, THF:toluena (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.

Widmo UV-Vis związku **42** posiadało przebieg typowy dla symetrycznego związku makrocyklicznego (Ryc. 51). W widmach wykreślonych w metanolu obserwowano pojedyncze pasmo Soreta i Q, wykazujące maksimum absorpcji przy odpowiednio $\lambda=348$ nm i 643 nm.



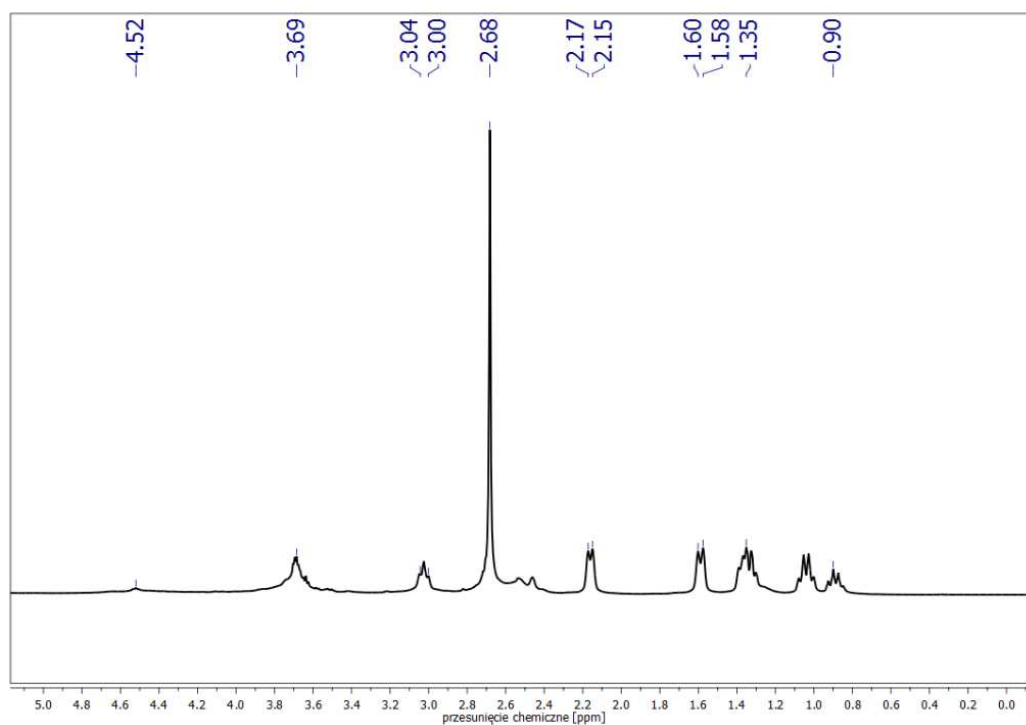
Ryc. 51. Przebieg widm UV-Vis związków **40** i **41** wykonanych w dichlorometanie oraz związku **42**, wykreślonego w metanolu.

W widmie spektrometrii mas MS ESI stwierdzono występowanie sygnału m/z 192 Da, potwierdzającego obecność kationu porfirazyny (m/z w tym przypadku odpowiada $m/8$, zgodnie z liczbą ośmiu protonów połączonych z atomami azotu w grupach morfolinyłowych) (Ryc. 52).

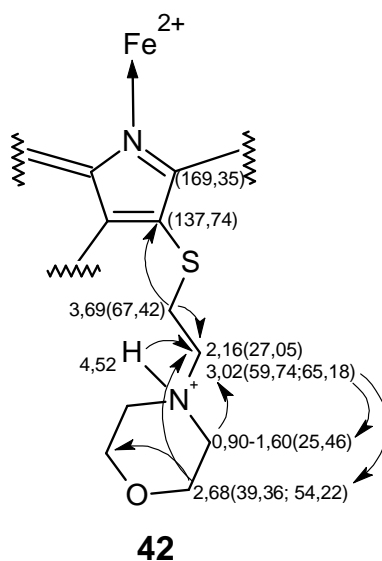


Ryc. 52. Widmo MS ESI porfirazyny **42**.

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego wykazała obecność rozszczepionych sygnałów pochodzących od protonów fragmentu morfolinyłowego oraz etylosulfanyłowego (Ryc. 53). Rozszczepienie sygnałów może być efektem agregacji związku makrocyklicznego oraz częściowo paramagnetycznego charakteru kationu żelaza(II) w centrum cząsteczki, co zostało opisane w dalszej części dysertacji (patrz rzodz. IV.2). Pomimo zaobserwanego w pomiarach NMR rozszczepienia sygnałów protonów ugrupowania morfolinyłowego oraz etylosulfanyłowego, analiza widm dwuwymiarowych pozwoliła na przypisanie wartości przesunięć chemicznych poszczególnych protonów i atomów węgla w porfirazynie **42** (Ryc. 54).



Ryc. 53. Fragment widma ^1H NMR porfirazyny **42** w pirydynie- d_5 .



Ryc. 54. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny **42** wykreślonych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki).

IV. 2. Określenie walencyjności i stanu spinowego pochodnych metodą spektroskopii Mössbauera

Spektroskopia Mössbauera jest oparta na odkrytym w 1957 r. przez niemieckiego fizyka Rudolfa Ludwiga Mössbauera efekcie bezdrzutowej emisji i absorpcji promieniowania gamma przez niektóre jądra izotopów, m.in. ^{57}Fe , jeśli są związane w sieci krystalicznej [134]. W wyniku dostarczenia do jądra atomu ściśle określonej energii (energii rezonansowej), następuje jego przejście ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego. Wzbudzone jądro powraca do stanu podstawowego, poprzez emisję fotonów. Jednakże, z uwagi na fakt, że energia ta jest stosunkowo duża ($\sim 10^1$ - 10^2 keV), w przypadku swobodnego atomu niemożliwe byłoby zaobserwowanie zjawiska Mössbauera ze względu na duże energie odrzutu, zarówno jądra emitującego, jak i absorbującego, w porównaniu z bardzo wąską linią promieniowania gamma. Zgodnie z regułą Heisenberga, czas życia stanu wzbudzonego determinuje szerokość połówkową linii emisji/absorpcji. W przypadku izotopu żelaza ^{57}Fe czas życia niższego stanu wzbudzonego mössbauerowskiego wynosi ok. $1,4 \times 10^{-7}$, co daje szerokość linii rzędu 2,5 neV. Natomiast energia odrzutu dla swobodnego jądra żelaza jest ok. 10^6 razy większa od szerokości połówkowej dla wykorzystywanej zwykle w pomiarach kompleksów żelaza linii 14,4 keV. Energię odrzutu można zminimalizować poprzez umieszczenie jądra w sieci krystalicznej lub zamrożenie ciekłej próbki. Odkrycie efektu Mössbauera umożliwiło badanie oddziaływań jąder atomowych z elektronami pochodzącymi z ich własnych powłok elektronowych oraz z powłok sąsiednich atomów (tzw. oddziaływań nadsubtelnych). Do oddziaływań nadsubtelnych w pomiarach mössbauerowskich należą:

- (i) elektryczne oddziaływanie monopolowe, wynikające z oddziaływania ładunku jądra z elektronami walencyjnymi, które posiadają niezerową gęstość w obrębie jądra (np. elektrony powłok *s* i *d* w przypadku ^{57}Fe); jego miarą jest przesunięcie izomeryczne (IS - ang. *isomer shift*), które jest proporcjonalne do różnicy gęstości elektronów we wnętrzu jądra źródła i absorbenta;
- (ii) elektryczne oddziaływanie kwadrupolowe, wynikające z interakcji momentu kwadrupolowego jądra (wynik niesferycznego rozkładu ładunku wewnątrz jądra wyłącznie dla $I > \frac{1}{2}$) z gradientem pola elektrycznego, które może pochodzić od niesferycznego rozkładu ładunku elektronów walencyjnych

(tzw. przyczynek elektronowy) lub ligandów (tzw. przyczynek sieciowy); jego miarą jest rozszczepienie kwadrupolowe (QS - ang *quadrupole splitting*); w przypadku ^{57}Fe rozszczepieniu na dwa podpoziomy ulega wyłącznie wzbudzony stan jądrowy o spinie $I=3/2$ i dlatego w widmie mössbauerowskim obserwuje się dwie linie absorpcyjne;

- (iii) dipolowe oddziaływanie magnetyczne, które w wyniku oddziaływania spinu jądrowego z polem magnetycznym (wewnętrznym lub zewnętrznym) powoduje rozszczepienie Zeeman'a; w wyniku tej interakcji poziom jądrowy o spinie I ulega rozszczepieniu na $2I+1$ podpoziomów i dlatego w przypadku ^{57}Fe poziom podstawowy ulega rozszczepieniu na dwa podpoziomy, a stan wzbudzony na cztery podpoziomy; obserwowana w próbce polikrystalicznej liczba linii 6 wynika z reguły wyboru $\Delta m = 0, \pm 1$;

Jednoczesne występowanie dipolowego oddziaływania magnetycznego i elektrycznego oddziaływania kwadrupolowego powoduje wzajemne przesunięcie linii absorpcyjnych w widmie.

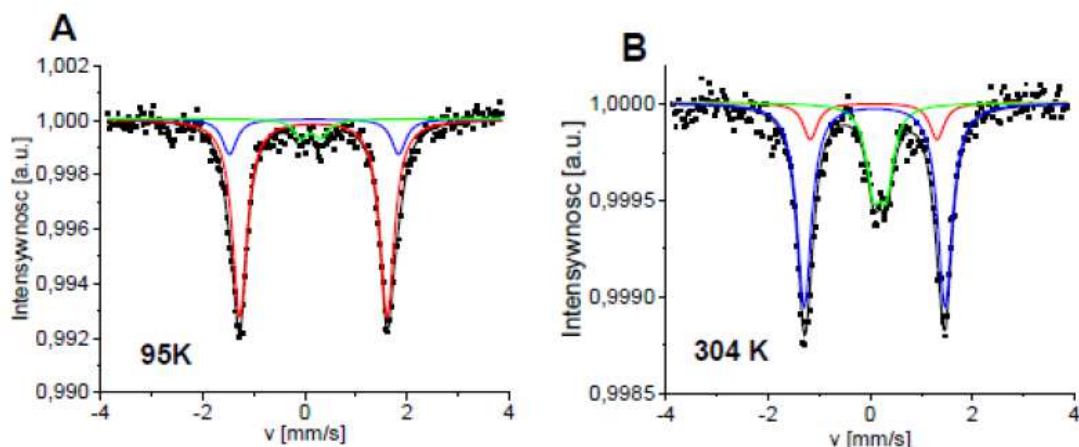
W wyniku analizy parametrów nadsubtelnych można uzyskać informacje na temat stanu walencyjnego i spinowego jądra mössbauerowskiego. Parametry te są także wrażliwe na typ i organizację ligandów z pierwszej sfery koordynacyjnej próbника. Natomiast pomiary w funkcji temperatury dostarczają unikalnych informacji na temat własności dynamicznych najbliższego otoczenia sieciowego badanego jądra. Do najbardziej popularnych mössbauerowskich próbników należy jądro ^{57}Fe . Izotop ten stanowi ok. 2,2% całkowitego żelaza, występującego w przyrodzie [134]. Obecnie zjawisko, za którego odkrycie R.L. Mössbauer otrzymał w 1961 r. Nagrodę Nobla, jest wykorzystywane nie tylko w fizyce jądrowej czy fizyce ciała stałego, ale także w chemii, biologii oraz archeologii (np. do określania wieku danego znaleziska).

Celem syntetycznej części eksperymentalnej niniejszej pracy jest opracowanie i charakterystyka nowych porfirazyn, posiadających w centrum koordynacyjnym pierścienia kation żelaza(II). Przez wiele lat, w syntezie kompleksów porfirynoidów z kationami metali bloku d , zwłaszcza z żelazem, niejednokrotnie nie określano walencyjności kationu metalu w centrum pierścienia makrocyclicznego, z góry przyjmując jego wartość po przeprowadzeniu standardowych procedur preparatywnych. W nielicznych przypadkach wykorzystywano elektronowy rezonans paramagnetyczny, jednakże jest on użyteczny tylko dla paramagnetycznych jonów żelaza. Z tego też względu, w celu pełnej charakterystyki kationów żelazowych, wśród których

niskospinowe Fe^{2+} jest diamagnetyczne, w niniejszej pracy doktorskiej zastosowano spektroskopię mössbauerowską, która pozwala na detekcję wszystkich jonów żelaza, zarówno diamagnetycznych, jak i paramagnetycznych. Co więcej, widma mössbauerowskie są niezwykle czułe na wszystkie stany walencyjne i spinowe żelaza.

Badanie przy pomocy spektroskopii Mössbauera polega na pomiarze natężenia promieniowania gamma (o energii 14,4 keV w przypadku pomiarów wykonywanych w pracy), przechodzącego przez badaną próbkę w funkcji względnej prędkości źródła i absorbenta. Ponieważ poziomy energetyczne jądra próbnika w źródle różnią się od jego poziomów energetycznych w absorbencie, w celu dopasowania energii emitowanej do absorbowanej wykorzystuje się efekt Dopplera pierwszego rzędu. Ze względu na fakt, że ruchome jest źródło, rejestrowane widmo jest zależnością liczby zliczeń od prędkości źródła (w mm/s). Linie absorpcyjne mają kształt krzywej lorentzowskiej.

Analiza parametrów nadsubtelnych charakteryzujących poszczególne składowe widm mössbauerowskich otrzymanych dla zsyntetyzowanych żelazowych porfirazyn wskazują jednoznacznie na obecność w nich kationu żelaza(II). Jednakże zróżnicowanie przesunięć izomerycznych oraz rozszczepień kwadrupolowych świadczy o zmiennej spinowości jonów żelaza. Pomiar w zależności temperaturowej pokazały, że uruchomienie się drgań kolektywnych porfirazyn ma istotny wpływ na stabilizację stanu spinowego jonu metalu w nich związanego. Systematyczne badania wpływu temperatury na zmiany spinowości wbudowanego żelaza przeprowadzono dla porfirazyn **14** i **15** w zakresie temperatur od 90 K do 304 K, a w przypadku porfirazyn **37** i **42** dla dwóch wybranych temperatur, 80 i 301 K. Na Ryc. 55 przedstawiono przykładowe widma mössbauerowskie zmierzone dla **14** w temperaturze 90 K oraz 304 K. W celu uzyskania dobrej jakości dopasowania teoretycznego, konieczne było uwzględnienie trzech składowych w całym zakresie temperatur. Parametry nadsubtelne oraz udziały poszczególnych składowych zebrano w Tabeli 2.



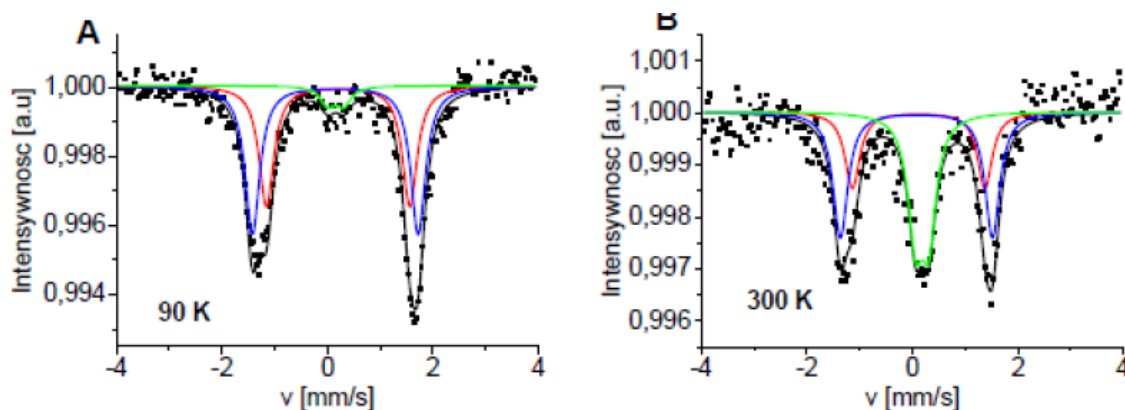
Ryc. 55. Znormalizowane widma mössbauerowskie porfirazyny **14** zmierzone w temperaturze 95 K (A) i 304 K (B). Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski i nr 3 - zielony. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 2. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widm mössbauerowskich porfirazyny **14**.

Składowa	#1	#2	#3
T = 95 K			
IS [mm/s]	0,17±0,01	0,17±0,03	0,12±0,08
QS [mm/s]	2,89±0,02	3,31±0,12	0,40±0,13
A [%]	78,8±1,5	14,1±1,5	7,1±2,5
T = 135 K			
IS [mm/s]	0,16±0,01	0,14±0,05	0,14±0,07
QS [mm/s]	2,87±0,02	3,37±0,14	0,24±0,12
A [%]	81,3±1,5	10,6±1,5	8,1±2,0
T = 160 K			
IS [mm/s]	0,14±0,01	0,14±0,03	0,10±0,06
QS [mm/s]	2,85±0,03	3,20±0,12	0,45±0,10
A [%]	75,9±1,5	15,9±1,5	8,2±2,0
T = 185 K			
IS [mm/s]	0,15±0,09	0,19±0,06	0,15±0,05
QS [mm/s]	2,85±0,13	3,01±0,31	0,23±0,10
A [%]	68,0±1,5	22,4±1,5	9,7±2,0
T = 295 K			
IS [mm/s]	0,15±0,09	0,08±0,04	0,15±0,10
QS [mm/s]	2,57±0,17	2,88±0,14	0,40±0,17
A [%]	27,7±1,5	51,5±1,5	20,8±1,5
T = 304 K			
IS [mm/s]	0,06±0,04	0,08±0,01	0,19±0,01
QS [mm/s]	2,48±0,12	2,76±0,02	0,25±0,04
A [%]	11,6±2,0	64,5±1,5	23,9±1,5

Dwie spośród składowych posiadają zbliżone małe przesunięcia izomeryczne i znaczne rozszczepienia kwadrupolowe ($>2,8$ mm/s w 95 K), a trzecia składowa również małe przesunięcie izomeryczne, natomiast niewielkie rozszczepienie kwadrupolowe ($\sim 0,3$ mm/s). Składowe nr 1 i nr 2 są charakterystyczne dla niskospinowego zredukowanego żelaza hemowego, którego ligandy aksjalne znacznie się różnią od pozostałych elektroujemnością. Bardzo duże rozszczepienia kwadrupolowe, w porównaniu z porfirynami, wskazują na odmienne ustawienie piątego i szóstego liganda (najprawdopodobniej cząsteczki metanolu skoordynowanego z kationem metalu poprzez tlen), a przede wszystkim na brak planarności płaszczyzny pierścienia tetrapirolowego porfirazyny. Udział składowej o niskim rozszczepieniu kwadrupolowym (składowa nr 3), stanowi mniej niż 10% w widmie zmierzonym w 95 K i wskazuje na wzrost symetrii wiązań w płaszczyźnie prostopadłej do tetrapirołu, a także na prawdopodobnie zmniejszenie stopnia skręcenia płaszczyzny pierścienia. Parametry nadsubtelne składowej nr 3 są typowe dla niskospinowego Fe^{2+} o dominującym kowalencyjnym charakterze wiązań. Efekt ligandów aksjalnych może wynikać ze słabszego wiązania cząsteczek rozpuszczalnika lub przeciwnie - wzrostu kowalencyjności wiązań. Znaczny spadek wartości QS wraz ze wzrostem temperatury dla składowych nr 1 i nr 2 sugeruje wzrost ruchliwości piątego i szóstego ligandu (ruch rotacyjny wokół osi prostopadłej do płaszczyzny porfirazyny). Co więcej, udział składowej nr 1 maleje prawie 2,5-krotnie, natomiast rośnie udział składowej nr 2 i nr 3 (tej ostatniej prawie 3-krotnie). Na Ryc. 57 przedstawiono zależność temperaturową udziału poszczególnych składowych widm porfirazyny **14** (symbole - otwarte kwadraty). Widać, że składowa nr 1 przechodzi najpierw w składową nr 2 dla temperatur > 135 K, a powyżej 200 K zaczyna istotnie rosnąć udział składowej nr 3.

W przypadku porfirazyny **15** również zaobserwowano trzy składowe, które charakteryzują parametry nadsubtelne podobne do wyznaczonych dla związku **14**, przy czym wartości dużych rozszczepień kwadrupolowych są o ok. 0,17 mm/s mniejsze w najniższej temperaturze, w której prowadzone były pomiary i zależność ta zostaje zachowana również w wyższych temperaturach. Ponadto w temp. 90 K udział składowej o największym rozszczepieniu kwadrupolowym wzrósł, kosztem składowej o nieco mniejszym QS, przy zachowanym udziale składowej nr 3, w porównaniu z danymi otrzymanymi dla porfirazyny **14**. Przykładowe widma mössbauerowskie dla **15** zamieszczono na Ryc. 56. Parametry nadsubtelne uzyskane z dopasowania teoretycznego zebrano w Tabeli 3.

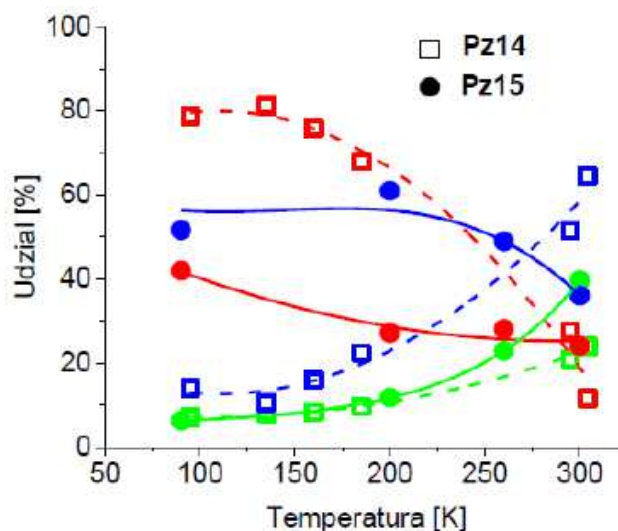


Ryc. 56. Znormalizowane widma mössbauerowskie porfirazyny **15** zmierzone w temperaturze 90 K (A) i 300 K (B). Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski i nr 3 - zielony. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 3. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widm mössbauerowskich porfirazyny **15**.

Składowa	#1	#2	#3
T = 90 K			
IS [mm/s]	0,20±0,01	0,14±0,01	0,16±0,06
QS [mm/s]	2,71±0,02	3,14±0,12	0,30±0,09
A [%]	42±1,5	51,7±1,5	6,3±2,5
T = 200 K			
IS [mm/s]	0,18±0,01	0,12±0,01	0,23±0,04
QS [mm/s]	2,59±0,05	2,91±0,01	0,25±0,05
A [%]	27,2±1,5	61,0±1,5	11,8±1,5
T = 260 K			
IS [mm/s]	0,15±0,02	0,10±0,01	0,18±0,05
QS [mm/s]	2,56±0,08	2,88±0,04	0,18±0,06
A [%]	28,1±1,5	49,0±1,5	22,9±1,5
T = 300 K			
IS [mm/s]	0,12±0,02	0,08±0,01	0,19±0,01
QS [mm/s]	2,51±0,05	2,88±0,03	0,25±0,02
A [%]	24,1±1,5	39,7±1,5	36,1±1,5

Zmiany udziału poszczególnych składowych w widmach porfirazyny **15** wraz ze wzrostem temperatury pokazano na Ryc. 57 (symbole - zamknięte kółka). Można zauważyć nieznaczny wzrost udziału składowej nr 2 kosztem składowej nr 1 dla $T = 200$ K, w porównaniu z $T = 90$ K, a powyżej tej temperatury szybszy spadek udziału składowej nr 2 i znaczny wzrost udziału składowej nr 3.

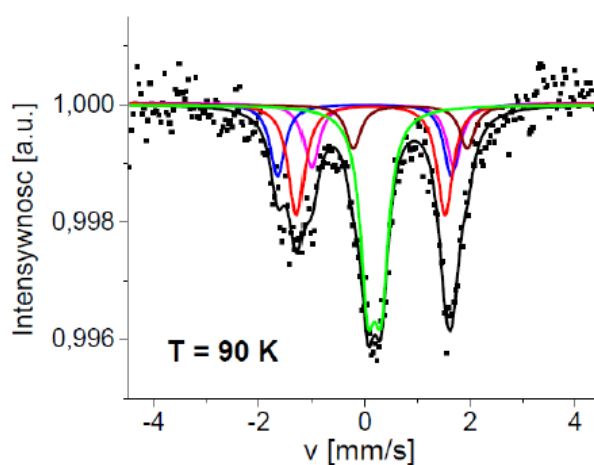


Ryc. 57. Względny udział składowych w widmach mössbauerowskich zmierzonych w szerokim zakresie temperatur dla **14** (otwarte kwadraty) i **15** (zamknięte kółka). Kolory poszczególnych składowych odpowiadają tym prezentowanym na Ryc. 55 i 56.

Przedstawione zależności temperaturowe zarówno parametrów nadsubtelnych, charakteryzujących trzy różne stany konformacyjne żelaza w porfirazynach **14** i **15** (Tabela 2 i 3), jak i udział tych stanów (Ryc. 57), sugerują zamrożenie pewnych konfiguracji badanych porfirazyn w temperaturach bliskich ciekłego azotu. Wraz ze wzrostem temperatury, następuje zmiana ich obsadzeń, najprawdopodobniej najpierw w wyniku zmian kąta nachylenia i rotacji ligandów przyłączonych aksjanie do żelaza(II), a następnie powyżej 200 K dodatkowo w wyniku relaksacji pierścienia tetrapirrolowego, powodując zmniejszenie stopnia jego skręcenia.

W przypadku porfirazyny **16** konieczne było uwzględnienie aż pięciu składowych (pięciu dubletów). Widmo zmierzone w 90 K przedstawiono na Ryc. 58, a dopasowane parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych w Tabeli 4. Trzy pierwsze składowe przypominają swoimi przesunięciami izomerycznymi oraz rozszczepieniami kwadrupolowymi składowe zarejestrowane dla porfirazyn **14** i **15**. Należą one do stanów diamagnetycznych żelaza, o czym wspomniano powyżej. Natomiast składowa nr 4 o największym IS $\sim 0,9$ mm/s i QS $\sim 2,2$ mm/s jest typowa dla żelaza Fe^{2+} wysokospinowego. Dodatkowo, składowa nr 5 o rozszczepieniu kwadrupolowym porównywalnym do składowej nr 1, jednakże o prawie 3-krotnie wyższym przesunięciu izomerycznym, najprawdopodobniej pochodzi od stanu pośredniego ($S=1$) żelaza na drugim stopniu utlenienia. Przypuszczenia tego dokonano w oparciu o pomiary temperaturowe kolejnych porfirazyn oraz wysokie

prawdopodobieństwo pojawienia się pośredniego stanu spinowego, w przypadku gdy układ może przyjmować stan zarówno nisko-, jak i wysokospinowy. Składowa nr 5 mogłaby zostać przypisana kationowi żelaza(III), jednakże wówczas istniałaby możliwość wzrostu jej udziału, wraz ze wzrostem temperatury pomiaru. Trójwartościowe żelazo można także wykluczyć, z uwagi na uzyskane dane krystalograficzne, które jednoznacznie pokazały, że długości wiązań Fe-N w pierścieniu porfirazynowym są charakterystyczne dla żelaza(II), gdyż żelazo(III) wymagałoby ich rozciągnięcia o ponad 0,2 Å (patrz rozdz. IV.3). Warto dodać, że największy udział w widmie (ok. 36%) ma składowa diamagnetyczna, wykazująca najwyższą symetrię wiązania żelaza.



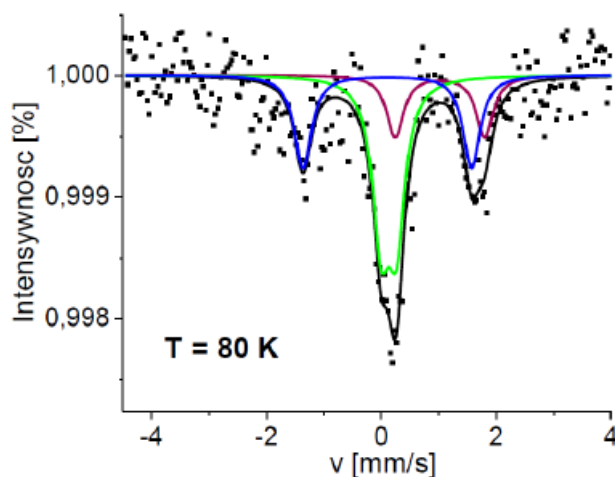
Ryc. 58. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **16** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie pięć dubletów. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski, nr 3 – zielony, nr 4 – brązowy, nr 5 – liliowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 4. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny **16**.

T=90K					
Składowa	#1	#2	#3	#4	#5
IS [mm/s]	0,12±0,03	0,01±0,02	0,18±0,01	0,86±0,02	0,34±0,02
QS [mm/s]	2,81±0,05	3,28±0,06	0,25±0,02	2,17±0,07	2,71±0,03
A [%]	25,2±2,0	15,5±2,0	36,2±2,0	9,4,4±2,0	13,7±2,0

W celu otrzymania dopasowania widma porfirazyny **17** zmierzonego w $T = 80$ K o wystarczająco dobrej jakości, wyznaczono tylko trzy składowe (Ryc. 59). W ich przypadku parametry nadsubtelne są typowe dla żelaza(II) (Tabela 5), przy czym

pierwsza z nich charakteryzuje się IS i QS o wartościach zbliżonych do wcześniej opisywanych składowych nr 1 i nr 2 w porfirazynach **14** i **15**. Rozszczepienie kwadрупolowe składowej nr 1 przyjmuje wartość średnią ważoną z QS_1 i QS_2 otrzymanych dla porfirazyny **16** (Tabela 4). Druga składowa o największej frakcji sięgającej prawie 50%, posiadająca $QS \sim 0,3$ mm/s odpowiada żelazu sześciokoordynacyjnemu o silnie kowalencyjnym charakterze wiązań i konfiguracji o znacznej symetrii, w porównaniu do składowej nr 1. Natomiast składowa nr 3 jest typowa dla wysokospinowego żelaza(II), którego stosunkowo małe rozszczepienie kwadрупolowe ($< 2,0$ mm/s) sugeruje wysoką symetrię rozkładu ligandów żelaza. Nie jest wykluczone, że charakter podstawników aksjalnych Fe^{2+} dla składowej nr 2 i nr 3 jest taki sam, jednakże oddziaływania peryferyjnych grup fenyloowych mogą powodować wzrost średniego promienia pierwszej sfery koordynacyjnej żelaza.

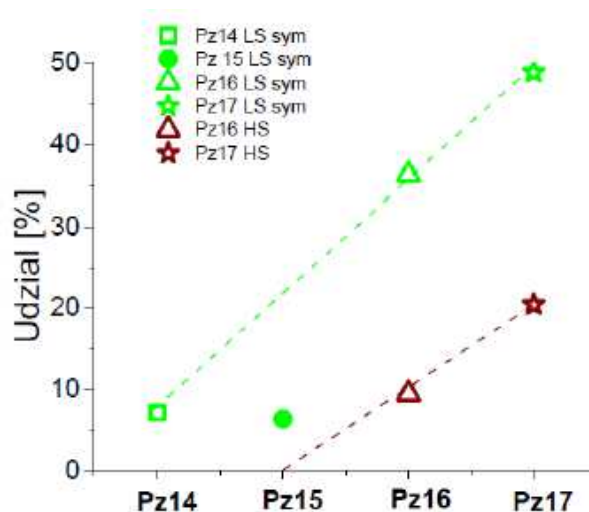


Ryc. 59. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **17** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – niebieski, nr 2 – zielony i nr 3 - brązowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 5. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego **17**.

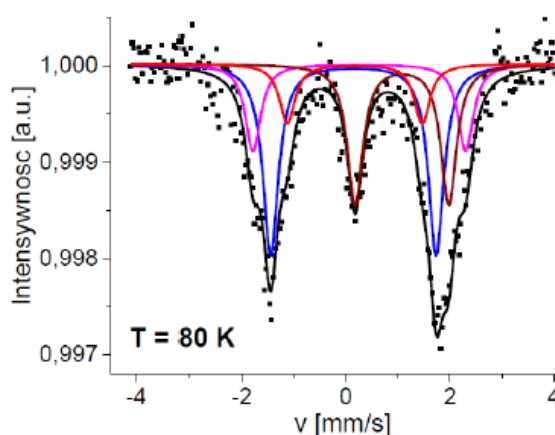
T=80K			
Składowa	#1	#2	#3
IS [mm/s]	$0,11 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,14$
QS [mm/s]	$2,94 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,12$	$1,55 \pm 0,28$
A [%]	$30,8 \pm 3,0$	$48,8 \pm 3,0$	$20,4 \pm 3,0$

Podsumowując wyniki pomiarów porfirazyn **14-17** należy zauważyć, że dołączenie kolejnego pierścienia fenyloвого do podstawnika pirolilowego powoduje wzrost stabilizacji niskospinowego stanu Fe^{2+} o wysokiej symetrii wiązań ligandów. Co więcej, wiązania podstawników aksjalnych wykazują silny charakter kowalencyjny (krótkie wiązania). Zaobserwowano liniową zależność wzrostu udziału składowej niskospinowej wraz ze wzrostem liczby przyłączonych grup fenyłowych (Ryc. 60). Wyjątek stanowią obserwacje dla porfirazyny **15** z jedną grupą fenyłową, w której oddziaływania na strukturę elektronową kationu żelaza(II) mogą być zaburzone przez obecność donorowej grupy metylowej podstawnika pirolilowego. Z drugiej strony przyłączenie więcej niż jednej grupy fenyłowej do pierścienia porfirazynowego powoduje pojawienie się oraz liniowy wzrost udziału składowej wysokospinowej, wraz ze wzrostem liczby związanych pierścieni fenyłowych (Ryc. 60). W niskich temperaturach dla porfirazyn **14** i **15**, udziały składowych o silnie asymetrycznym rozkładzie ligandów aksjalnych w widmach mössbauerowskich łącznie przekraczają 90%, natomiast znacząco maleją do ok. 50% w przypadku porfirazyny **16** i do zaledwie ok. 30% dla **17** (Ryc. 60).



Ryc. 60. Względne udziały składowych niskospinowych Fe^{2+} o wysokiej symetrii miejsca wiążącego jon żelaza(II) (LS sym) oraz wysokospinowych Fe^{2+} (HS), otrzymanych w wyniku teoretycznego dopasowania widm mössbauerowskich dla porfirazyn **14-17** zmierzonych w niskich temperaturach. Linie przerywane zamieszczono dla zobrazowania liniowej zależności zmian w/w udziałów w funkcji liczby przyłączonych do peryferyjnego podstawnika pirolilowego grup fenyłowych badanych porfirazyn. Wyjątek stanowi jedynie związek **15**, który dodatkowo posiada przyłączoną grupę metylową.

Widmo mössbauerowskie porfirazyny **29** z peryferyjnymi ugrupowaniami metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)aminowymi, wykazywało w temperaturze 80 K obecność czterech różnych konformacji miejsca wiążącego kation żelaza(II) (cztery dublety, Ryc. 61). Składowa nr 1 i nr 2 są niskospinowymi stanami żelaza zredukowanego, znajdującego się w silnym gradiencie pola elektrycznego, wynikającego z przyczynku elektronowego, jak i sieciowego (Tabela 6). Składową nr 3 o największym QS $\sim 4,1$ mm/s i małym przesunięciu izomerycznym, z dużym prawdopodobieństwem można przypisać stanowi spinowemu pośredniemu Fe^{2+} ($S=1$). Natomiast składowa nr 4 jest charakterystyczna dla stanu wysokospinowego $S=2$ (Tabela 6).



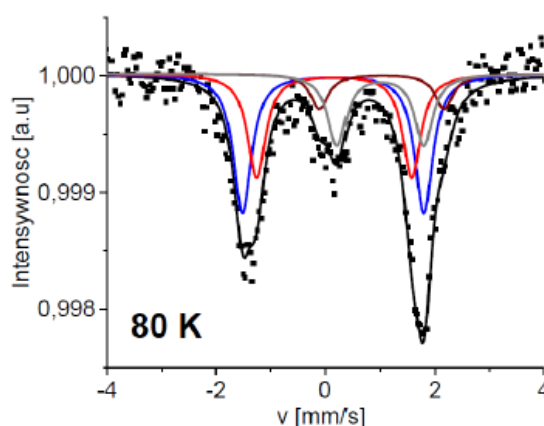
Ryc. 61. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **29** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie cztery dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwona, nr 2 – niebieska, nr 3 – liliowa i nr 4 - brązowa. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 6. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny **29**.

T = 80 K				
Składowa	#1	#2	#3	#4
IS [mm/s]	$0,16 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,02$
QS [mm/s]	$2,60 \pm 0,10$	$3,18 \pm 0,04$	$4,08 \pm 0,06$	$1,80 \pm 0,04$
A [%]	12,5	39,9	18,2	29,3

Widmo porfirazyny **37** zmierzone w 80 K wykazało również obecność czterech dubletów (Ryc. 62). Składowa nr 2 posiadała identyczne parametry nadsubtelne, jak składowa nr 2 dopasowana do widma porfirazyny **29**, a jej udział procentowy

pozostawał niezmienny na poziomie ok. 40% (Tabela 7). Składowa nr 1 także wykazuje podobieństwo dla obu porfirazyn, ale jej frakcja dla **37** rośnie prawie 3-krotnie do wartości ok. 30%. Wielkość jej udziału, nieznaczny wzrost QS, jak i zanik składowej o spinie pośrednim w widmie porfirazyny **37** może świadczyć o tym, że te zmiany są wynikiem właśnie przejścia składowej nr 3 z porfirazyny **29** w składową nr 1 ze związku **37**. Drugą istotną zmianą wynikającą z nieobecności atomów azotu peryferyjnych pierścieni aromatycznych w **37** (występujących w **29**) jest pojawienie się dwóch stanów wysokospinowych Fe^{2+} (Tabela 7). Ich sumaryczny udział w widmie (ok. 30%) jest równy frakcji wysokospinowej obserwowanej w **29**, dla której zarejestrowano pośrednią wartość rozszczepienia kwadrupolowego.



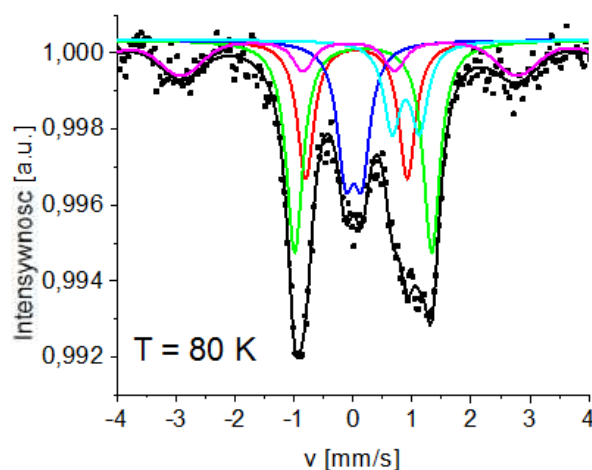
Ryc. 62. Znormalizowane widmo Mössbauera porfirazyny **37** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie cztery dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski, nr 3 – szary i nr 4 – brązowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 7. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma Mössbauera porfirazyny **37** zmierzonego w 80 K i 301 K.

Składowa	#1	#2	#3	#4
T = 80 K				
IS [mm/s]	0,16±0,03	0,14±0,03	1,03±0,08	1,00±0,06
QS [mm/s]	2,82±0,09	3,30±0,10	2,26±0,21	1,57±0,12
A	29,8	39,8	10,0	20,4
T = 301 K				
IS [mm/s]	0,16±0,03	0,10±0,06	0,25±0,08	0,63±0,18
QS [mm/s]	3,06±0,05	0,46±0,06	0,19±0,09	0,60±0,20
A [%]	29,0	13,5	52,4	5,2

Interesujący wynik otrzymano w wyniku pomiaru porfirazyny **37** w temperaturze 301 K (Tabela 7). W tym przypadku jon żelaza(II) w stanie niskospinowym o zwiększonej symetrii wiązania stanowi ponad 50% całej frakcji (składowa nr 3). Uwzględniając także niskospinową składową nr 2, frakcja żelaza o zwiększonej symetrii wiązania zwiększa swój udział nawet do ok. 66%. Składowa nr 1 posiada zarówno parametry nadsubtelne, jak i udział zbliżony do składowej nr 1, dopasowanej do widma niskotemperaturowego **37**. Składowa nr 4 posiada pośrednie wartości IS oraz QS między stanami wysoko- i niskospinowymi, które mogłyby być przypisane do $\text{Fe}^{2,5+}$. Jednakże wiedząc, że składowa nr 4 niskotemperaturowa przeszła w wyższej temperaturze w składową nr 2, w tym przypadku składowa nr 4 wysokotemperaturowa musi odpowiadać zmodyfikowanemu wysokospinowemu stanowi Fe^{2+} (Tabela 7).

Widmo mössbauerowskie porfirazyny **42**, zmierzone w 80 K, wykazało obecność pięciu składowych (Ryc. 63). Składowe nr 1 i nr 2 charakteryzują się niewielkimi wartościami IS i mogą być przypisane niskospinowemu Fe^{2+} (Tabela 8). Składowa nr 3 może odpowiadać kationowi żelaza(II) sześciokoordynacyjnemu, natomiast nr 4 posiada wartości IS i QS odpowiadające Fe^{2+} wysokospinowemu. Widmo porfirazyny **42** charakteryzuje się także obecnością składowej nr 5, posiadającej bardzo niskie wartości parametrów nadsubtelnych. Może to świadczyć o występowaniu efektu magnetycznego, uzasadnionego obecnością w cząsteczce **Pz 42**, peryferyjnego ugrupowania morfolinylowego z atomem tlenu o właściwościach magnetycznych.



Ryc. 63. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **42** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – zielony, nr 3 - niebieski, nr 4 - błękitny i nr 5 - liliowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.

Tabela 8. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny **42** zmierzonego w 80 K.

T = 80K					
Składowa	#1	#2	#3	#4	#5
IS [mm/s]	0,06±0,01	0,01±0,01	0,89±0,03	0,17±0,01	-0,04±0,09
QS [mm/s]	1,72±0,03	0,27±0,02	0,46±0,05	2,32±0,02	0,03±0,08
A [%]	18,1	15,6	11,2	27,8	27,3

Określenie i dokładna znajomość stopnia utlenienia jonów żelaza w centrum koordynacyjnym jest bardzo istotna, przede wszystkim ze względu na wybór metod stosowanych do oczyszczania miesznin poreakcyjnych. W ramach przeprowadzonych badań, wzorując się na doniesieniach literaturowych, podjęto także próby utlenienia jonów żelaza(II) do żelaza(III) [30]. Jednak pomiary spektroskopii Mössbauera wykazały, że zastosowanie 1 M roztworu HCl i nasyconego roztworu NaCl (solanka) oraz prowadzenie procesu przy dostępie powietrza, nie powoduje zmiany stopnia utlenienia kationu. Brak oczekiwanych rezultatów w odniesieniu do ocenianych porfirazyn, można uzasadnić zbyt niskim potencjałami utleniająco-redukującym zastosowanego układu (jonów H^+ , Na^+ oraz tlenu), w porównaniu z potencjałem układu $Fe^{2+/3+}$. Okazało się, że opisywana w literaturze standardowa procedura utleniania kationu żelaza(II), w wyżej podanych warunkach nie gwarantuje uzyskania oczekiwanego rezultatu [30]. Natomiast jednoznacznie można stwierdzić, że wykorzystanie spektroskopii Mössbauera, w odniesieniu do związków porfirynoidowych zawierających kationy żelaza(II/III), umożliwia ustalenie stopnia utlenienia metalu.

IV. 3. Analiza rentgenostrukturalna wybranych pochodnych otrzymanych związków makrocyclicznych

Analiza rentgenostrukturalna monokryształów stanowi cenną metodę, umożliwiającą określenie struktury atomowej substancji chemicznej oraz analizę oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. W celu uzyskania tych informacji, wszystkie otrzymane w pracy pochodne porfirazyn magnezu(II) i żelaza(II), zostały poddane próbom krystalizacji z różnych rozpuszczalników organicznych. Krystalizacje prowadzono w temp. pokojowej, metodą powolnego odparowywania. Monokryształy porfirazyn **16**, **19**, **20** i **21**, odpowiednie do dalszych badań rentgenostrukturalnych,

uzyskano z mieszanin rozpuszczalników podanych w Tabeli 9. Związki **19** i **21** krystalizowały w postaci ciemnozielonych, a **16** i **20** w postaci ciemnoniebieskich płytek. Wyniki badań krystalograficznych przedstawiono w Tabeli 10.

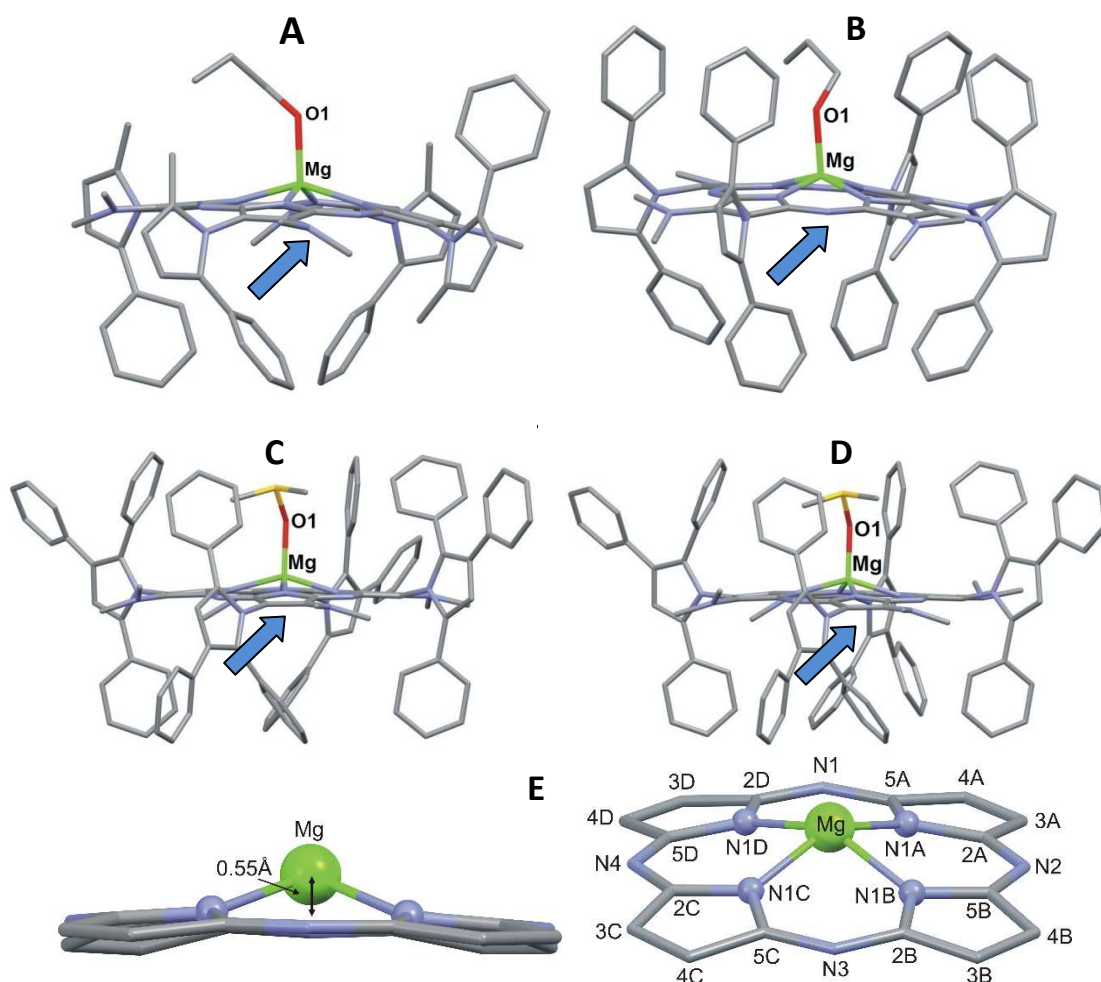
Tabela 9. Rozpuszczalniki, z których otrzymano monokryształy **16**, **19-21**.

Porfirazyna	Jon centralny	Skład rozpuszczalników
16	Fe ²⁺	dichlorometan : metanol (1:1)
19	Mg ²⁺	dichlorometan : 1-propanol (10:1)
20	Mg ²⁺	etanol, chloroform i 1-propanol (1:1:0,1)
21	Mg ²⁺	dichlorometan : dimetylosulfotlenek (1:0,1)

Tabela 10. Dane krystalograficzne dla monokryształów porfirazyn **16**, **19**, **20** i **21**.

	16	19	20	21
Wzór sumaryczny	C ₈₈ H ₇₂ FeN ₁₆ ×4,0·CH ₃ OH	C ₆₈ H ₆₃ MgN ₁₆ ×2,0·C ₃ H ₇ OH	C ₈₈ H ₇₂ MgN ₁₆ ×1,67·C ₃ H ₇ OH ×0,66·H ₂ O	C ₁₁₂ H ₈₈ MgN ₁₆ ×2,0·C ₂ H ₆ OS
Masa cząsteczkowa, Da	1537,63	1248,84	1490,15	1838,54
Temp. pomiaru, K	130(2)	100(2)	100(2)	110(2)
Długość fali, Å	0,71073	0,71073	0,71073	1,54184
Układ krystalograficzny	tetragonalny	jednoskośny	jednoskośny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>I</i> 4 ₁ / <i>a</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1
Parametry komórki elementarnej, [Å] i [°]	a=24,2378(5); c=15,1514(9)	a=15,444(2); b=27,910(3); c=16,191(1); β=104,289(9)	a=18,194(2); b=20,880(3); c=21,315(2); β=99,723(9)	a=16,0804(3); b=17,0154(3) c=20,0970(3) α=71,080(2); β=83,470(1); γ=89,908(2)
Objętość [Å ³]	8901,0(6)	6763(1)	7981(1)	5164,4(2)
Z	4	4	4	2
Obliczona gęstość [g/cm ³]	1,147	1,227	1,240	1,182
Współczynnik absorpcji [mm ⁻¹]	0,227	0,085	0,084	0,984
Liczba refleksów	32380	21166	36154	84787
Refleksy niezależne	4530 [R _{int} = 0,043]	9566 [R _{int} = 0,061]	14079 [R _{int} = 0,1230]	18889 [R _{int} = 0,025]
Liczba refleksów niezależnych/ więzy/liczba parametrów udokładnionych	4530/0/262	9566/6/817	14079/10/470	18888/40/883
Wskaźnik rozbieżności R [I>2σ(I)], wR ₂	R ₁ = 0,069; wR ₂ = 0,188	R ₁ = 0,103; wR ₂ = 0,333	R ₁ = 0,074; wR ₂ = 0,152	R ₁ = 0,166; wR ₂ = 0,497
Δρ _{max} , Δρ _{min} , [eÅ ⁻³]	0,52; -0,34	0,70; -0,41	0,81; -0,42	1,37; -0,93

Analiza rentgenowska wykazała, że w kryształach **19**, **20** i **21** kompleksy porfirazyna-Mg(II) leżą w pozycjach ogólnych, dlatego też w asymetrycznej części komórki elementarnej znajduje się jedna cząsteczka związku makrocyklicznego. We wszystkich badanych kryształach porfirazyn magnezu(II), 24-atomowy rdzeń porfirazyny nie jest płaski, lecz przyjmuje kształt piramidy, w której atomy węgla w pozycjach β pierścieni pirolowych tworzą podstawę piramidy, a atomy azotu jej ścięty wierzchołek (Ryc. 64E, Tabela 11). W analizowanych strukturach kation Mg(II) jest odchylony od opisanej płaszczyzny średnio o $0,55 \text{ \AA}$, a jego otoczenie przyjmuje geometrię piramidy tetragonalnej, o niewielkim stopniu zdeformowania (Tabela 12). Kation łączy się z czterema pirolowymi atomami azotu (wiązania bazowe) oraz z położonym w pozycji apikalnej atomem tlenu rozpuszczalnika (Ryc. 64).



Ryc. 64. Struktury krystaliczne porfirazyn magnezowych: atropoizomer **19** o budowie $\alpha^3\beta$ (A), porfirazyna **20** (B), atropoizomery **21** o budowie $\alpha^3\beta$ (C) i $\alpha\beta\alpha\beta$ (D). Budowa rdzenia porfirazyny magnezowej (E). Symbole C w numeracji atomów węgla zostały pominięte. Niebieską strzałką oznaczono kieszenie hydrofobowe.

Tabela 11. Odległości [Å] atomów węgla pierścieni pirolowych od płaszczyzny przeprowadzonej przez atomy azotu tych pierścieni dla porfirazyn **16**, **19-21**.

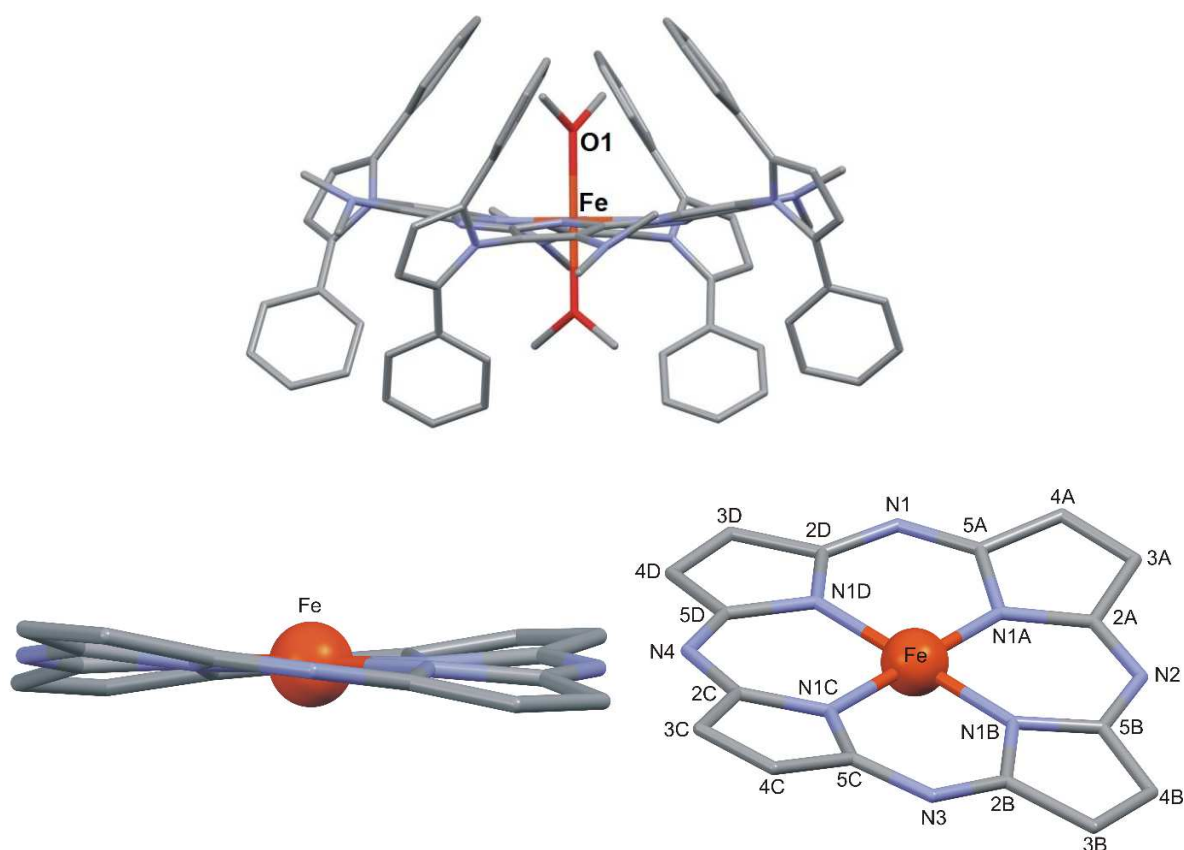
19	Pierścienie			
	A	B	C	D
C2	-0,21(1)	-0,190(9)	-0,085(9)	-0,153(9)
C3	-0,52(1)	-0,42(1)	-0,22(1)	-0,32(1)
C4	-0,56(1)	-0,39(1)	-0,26(1)	-0,28(1)
C5	-0,21(1)	-0,143(9)	-0,126(9)	-0,111(9)
20	Pierścienie			
	A	B	C	D
C2	-0,158(7)	-0,073(7)	-0,128(7)	-0,176(8)
C3	-0,306(8)	-0,282(8)	-0,252(9)	-0,436(8)
C4	-0,185(8)	-0,324(8)	-0,198(8)	-0,479(8)
C5	-0,045(7)	-0,144(7)	-0,090(7)	-0,213(7)
21	Pierścienie			
	A	B	C	D
C2	-0,129(6)	-0,093(7)	-0,038(7)	-0,119(6)
C3	-0,222(7)	-0,271(9)	-0,051(9)	-0,263(8)
C4	-0,238(7)	-0,320(8)	-0,034(9)	-0,192(8)
C5	-0,099(6)	-0,155(7)	-0,008(7)	-0,053(7)
16	Pierścienie			
	A	B		
C2	-0,086(3)	0,086(3)		
C3	-0,322(3)	0,322(3)		
C4	-0,371(3)	0,371(3)		
C5	-0,149(3)	0,149(3)		

Tabela 12. Odległości [Å] Mg-N1 i Mg-O1 dla porfirazyn **19-21**.

	19	20	21
Mg-N1A	2,038(5)	2,025(4)	2,042(4)
Mg-N1B	2,029(5)	2,039(4)	2,040(4)
Mg-N1C	2,045(5)	2,021(4)	2,042(4)
Mg-N1D	2,038(5)	2,036(4)	2,035(4)
Mg-O1	2,009(6)	2,034(4)	1,985(4)

W strukturze **16** cząsteczka porfirazyny, z centralnym kationem żelaza(II), położona jest na osi czterokrotnej inwersyjnej, dlatego też w asymetrycznej części komórki elementarnej znajduje się 1/4 kompleksu porfirazyna-Fe(II). W przeciwieństwie do przedstawionych powyżej struktur magnezowych, w kryształ **16** kation żelaza(II), jest usytuowany w płaszczyźnie przeprowadzonej przez cztery atomy azotu pierścieni pirolowych porfirazyny (Ryc. 65). W strukturze **16** kation żelaza(II) połączony jest wiązaniami koordynacyjnymi nie tylko z czterema atomami azotu,

lecz także z dwoma atomami tlenu, pochodzącymi od rozpuszczalników. Stąd liczbie koordynacyjnej kationu metalu równej 6, odpowiada układ oktaedru, który opisuje i determinuje geometrię żelaza(II), w strukturze kryształu. Długości wiązań Fe(II)-N oraz Fe(II)-O1 (atom tlenu pochodzący od przyłączonej cząsteczki metanolu) wynoszą odpowiednio 1,926(2) i 2,208(3) Å. Podobnie jak w porfirazynach magnezowych, rdzeń porfirazyny **16**, składający się z 24 atomów również nie jest płaski. Jednakże pierścienie pirolowe nie tworzą piramidy, lecz są skręcone w taki sposób, że płaszczyzny przeprowadzone przez dwa sąsiadujące pierścienie, układają się w przeciwnych kierunkach, a kąt dwuścienny pomiędzy nimi wynosi 10,2° (Ryc. 65). Atomy węgla pierścieni pirolowych leżą po obu stronach średniej płaszczyzny liczonej dla czterech pirolowych atomów azotu (Tabela 11).



Ryc. 65. Struktura krystaliczna porfirazyny **16** (A) i budowa 24-atomowego rdzenia makrocykla (B).

Ze względu na obecność dużych ugrupowań peryferyjnych, przyłączonych do atomów C β pierścieni pirolowych związków makrocyklicznych, cząsteczki badanych porfirazyn są przestrzennie zatłoczone (Ryc. 64A-D, 65). Stąd peryferyjne podstawniki nie leżą w płaszczyźnie rdzenia porfirazyny, lecz są względem niego skręcone. Rotacja

podstawników wokół pojedynczego wiązania C β -N jest różna. Kąty dwuścienne pomiędzy płaszczyzną grupy dimetyloaminowej i płaszczyzną pierścienia porfirazyny (liczoną dla 24 atomów) przyjmują wartości w zakresie 6(1) $^{\circ}$ – 38,1(3) $^{\circ}$ (Tabela 13). Średnia długość wiązania C β -N, wynosząca 1,357(3) Å, świadczy o sprzężeniu wolnej pary elektronowej azotu z π -elektronowym układem pierścienia porfirazyny. Natomiast rotacja peryferyjnego podstawnika pirolilowego wokół pojedynczego wiązania C β -N, jest znacznie większa niż obserwowana dla podstawnika dimetyloaminowego. Wartości kątów dwuściennych wynoszą od 63,4(1) $^{\circ}$ do 86,0(3) $^{\circ}$ (Tabela 13). Dłuższe wiązanie C β -N peryferyjnego pierścienia pirolilowego (średnia dł. 1,417(2) Å), w porównaniu z analogicznym wiązaniem dla grupy dimetyloaminowej wskazuje, że przy tak znacznym kącie rotacji nie dochodzi do sprzężenia wolnej pary elektronowej atomu azotu tego podstawnika z aromatycznym układem porfirazyny.

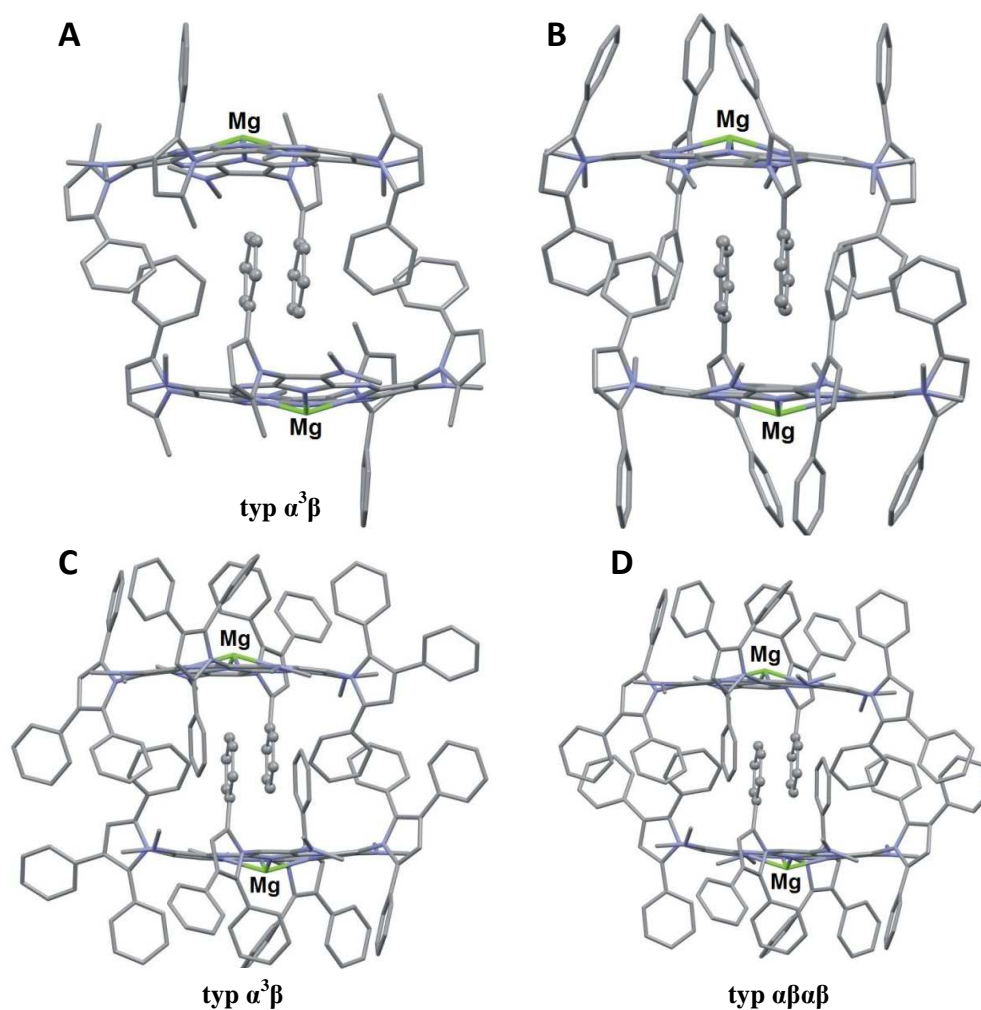
Tabela 13. Kąty dwuścienne [$^{\circ}$] pomiędzy płaszczyzną pierścienia porfirazyny i płaszczyznami ugrupowań peryferyjnych w związkach **16**, **19-21**.

16	Pierścień porfirazyny/ grupa N(CH ₃) ₂	Pierścień porfirazyny/ peryferyjny pierścień pirolilowy
jednostka A	30,9(2)	63,4(1)
19		
jednostka A	6(1)	82,5(3)
jednostka B	30,6(6)	68,2(3)
jednostka C	18,6(3)	86,0(3)
jednostka D	38,0(5)	67,8(3)
20		
jednostka A	35,7(4)	70,1(2)
jednostka B	22,7(4)	82,0(2)
jednostka C	38,1(3)	66,8(2)
jednostka D	16,9(3)	80,3(2)
21		
jednostka A	20,4(4)	84,7(2)
jednostka B	18,8(5)	71,6(2)
jednostka C	24,2(9)	85,2(4)
jednostka D	30,5(5)	76,4(3)

Skręcenie podstawników 2-fenyl-5-metylopirolilowych w **19**, 2,5-difenylpirolilowych w **16** i **20** oraz 2,3,5-trifenylpirolilowych w **21**, prowadzi do powstania hydrofobowych kieszeni (Ryc. 64 i 65). W strukturach **19-21** w jednej kieszeni znajduje się cząsteczka rozpuszczalnika (Ryc. 64A-D), natomiast druga jest

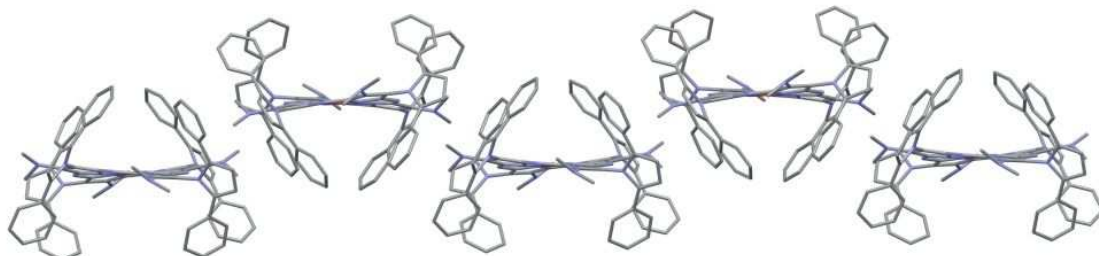
zajęta przez pierścień fenyłowy sąsiadującej cząsteczki porfirazyny magnezu(II). W strukturze **16** obie kieszenie są obsadzone przez skoordynowane z kationem Fe(II) cząsteczki rozpuszczalnika (Ryc. 65).

Różnice w położeniu centralnych kationów względem pierścienia porfirazyny i wynikające z tego różne schematy koordynacyjne, w znaczący sposób wpływają na upakowanie cząsteczek porfirazyn w kryształach. W kryształach **19-21** cząsteczki makrocykli asocjują tworząc centrosymetryczne dimery, w których kationy Mg(II) i koordynujące cząsteczki rozpuszczalnika skierowane są na zewnątrz dimeru, a rdzenie porfirazyny są względem siebie przesunięte równoległe (Ryc. 66). Wielkość przesunięcia wynosi 4,93 Å dla **19**, 5,20 Å dla **20** i 5,49 Å dla **21**. Odległości pomiędzy cząsteczkami w strukturach dimerów przedstawiono w Tabeli 14. Cząsteczki w dimerze przenikają się wzajemnie w taki sposób, że, pierścień fenyłowy jednej cząsteczki leży w hydrofobowej kieszeni cząsteczki sąsiadującej (Ryc. 66).



Ryc. 66. Dimery porfirazyn **19** (A), **20** (B) i **21** (C, D) obserwowane w strukturze kryształów makrocykli Mg(II).

Natomiast w strukturze Pz **16** cząsteczki rozpuszczalnika znajdują się po obu stronach pierścienia porfirazyny, uniemożliwiając powstanie dimerów. Cząsteczki porfirazyny tworzą wstęgi rozciągające się wzdłuż osi [x] i [y] komórki elementarnej kryształu porfirazyny **16** (Ryc. 67).



Ryc. 67. Wstęgi cząsteczek porfirazyn w strukturze kryształu **16**.

Tabela 14. Odległości [Å] pomiędzy cząsteczkami porfirazyn w dimerach **19-21**.

	19	20	21
Odległości między płaszczyznami, przeprowadzonymi przez azoty <i>mezo</i>	8,479	8,461	8,218
Odległość centroid - centroid	9,808	9,932	9,884
Odległość Mg - Mg	11,114(5)	11,164(4)	11,021(3)

W badanych porfirazynach, przestrzenna budowa cząsteczek (zawady steryczne) przyczynia się do zahamowania rotacji wokół pojedynczych wiązań C β -N. W porfirazynach **19** i **21** zahamowanie rotacji, w połączeniu z asymetrią podstawników przyłączonych do peryferyjnego pierścienia pirolilowego, prowadzi do powstania izomerów posiadających oś chiralności, zwanych atropoizomerami (izomery powstałe na skutek zahamowania rotacji wokół pojedynczego wiązania). W kryształach, podstawniki 2-fenylo-5-metylopirolilowy oraz 2,3,5-trifenylopirolilowy przyjmują dwie orientacje względem pierścienia makrocyklicznego, różniące się w przybliżeniu obrotem o kąt 180° wokół pojedynczego wiązania C β -N. W celu ułatwienia opisu budowy porfirazyn **19** i **21**, stronę rdzenia związku, po której znajduje się kation Mg²⁺ oznaczono jako stronę α , a stronę przeciwną jako β . Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, że obie porfirazyny tworzą kryształy racemiczne tj. występujące w nich atropoizomery są parą enancjomerów. W strukturze **19** znajdują się cząsteczki o budowie $\alpha^3\beta$ (Ryc. 64A), w których grupy -CH₃ trzech podstawników 2-fenylo-5-metylopirolilowych są ułożone po stronie α pierścienia porfirazyny, natomiast grupa -CH₃ czwartego podstawnika, skierowana jest w przeciwną stronę, czyli stronę β .

Natomiast analiza nieporządku w strukturze **21** wykazała, że w kryształach występują zarówno cząsteczki o budowie $\alpha^3\beta$ (38%) jak i $\alpha\beta\alpha\beta$ (62%), co prowadzi do powstania dwóch typów centrosymetrycznych dimerów $\alpha^3\beta$ i $\alpha\beta\alpha\beta$ w stosunku ilościowym 38:62 (Ryc. 64C oraz 64D).

Podsumowując, analiza rentgenograficzna czterech porfirazyn wykazała, że położenie kationu wpływa istotnie na sposób agregacji cząsteczek w kryształach. W strukturach porfirazyn **19-21** makrocykle asocjują tworząc dimery, w których peryferyjne podstawniki związków wzajemnie się przenikają. Kation oraz skoordynowana z nim cząsteczka rozpuszczalnika znajdują się na zewnątrz dimerów. W strukturze porfirazyny żelaza(II) **16** kationu metalu znajduje się w płaszczyźnie rdzenia makrocykla i koordynuje cząsteczki rozpuszczalnika po obu stronach pierścienia, co prowadzi do powstania motywu strukturalnego w postaci wstęgi. Ponadto badania wykazały, że cząsteczki porfirazyn **19** i **21** posiadające oś chiralności (asymetryczne podstawniki wokół peryferyjnego pierścienia pirolilowego) występują w kryształach jako pary enancjomerów tworzące dimer, a poszczególne atropoizomery różnią się budową ($\alpha^3\beta$ w **19** oraz $\alpha^3\beta$ i $\alpha\beta\alpha\beta$ w **21**).

IV. 4. Charakterystyka elektrochemiczna uzyskanych porfirazyn żelaza(II) przy użyciu cyklicznej i różnicowej pulsowej woltamperometrii

Cykliczna woltamperometria (CV) i pulsowa różnicowa woltamperometria (DPV) należą do potencjodynamicznych metod elektroanalitycznych. W CV potencjał elektrody pracującej (roboczej) narasta lub maleje liniowo w czasie, a po osiągnięciu określonego maksimum jest zmieniany w przeciwnym kierunku, co umożliwia powtarzanie całego cyklu. Metoda DPV polega natomiast na dwukrotnym pomiarze wartości prądu (zaraz po przyłożeniu napięcia oraz pod koniec jego trwania) i obserwacji otrzymanej różnicy, pozbawionej wpływu prądu pojemnościowego (tworzącego się na granicy faz elektroda/elektrolit).

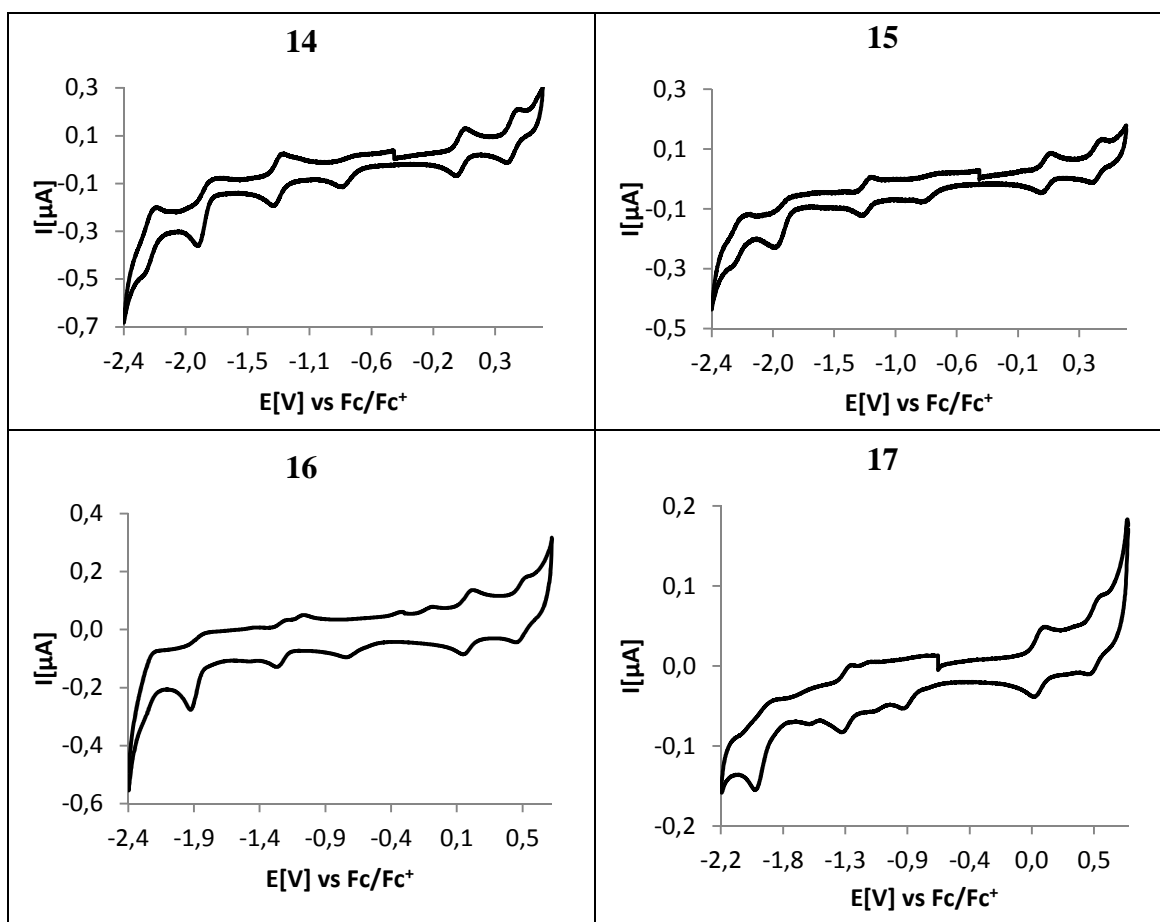
Ze względu na obecność kationu metalu o spodziewanych właściwościach utleniająco-redukujących, zsyntetyzowane porfirazyny żelaza(II) zostały scharakteryzowane elektrochemicznie przy pomocy wyżej wymienionych technik elektroanalitycznych. Wyznaczono potencjały elektrodowe związków makrocyklicznych oraz określono, jakim procesom elektrodowym ulegają. Wszystkie pomiary elektrochemiczne zostały wykonane z użyciem potencjostatu/galwanostatu AutoLab PGSTAT128N, w układzie trójelektrodowym. Jako elektrodę pracującą

wykorzystano elektrodę z węgla szklanego (GC - *glassy carbon*), posiadającą powierzchnię $0,02 \text{ cm}^2$, drut platynowy lub srebrowy, jako elektrodę pomocniczą oraz jako elektrodę odniesienia - elektrodę chlorosrebrową (Ag/AgCl w 3 M KCl). W pomiarach porfirazyn **14-17** dodatkowo zastosowano ferrocen, jako wzorzec wewnętrzny oraz roztwór elektrolitu podstawowego (chloran(VII) tetrabutylamoniowy - TBAP). Układ zawierający mieszaninę odpowiedniej porfirazyny i elektrolitu był każdorazowo nasycony azotem, w celu usunięcia rozpuszczonego tlenu cząsteczkowego.

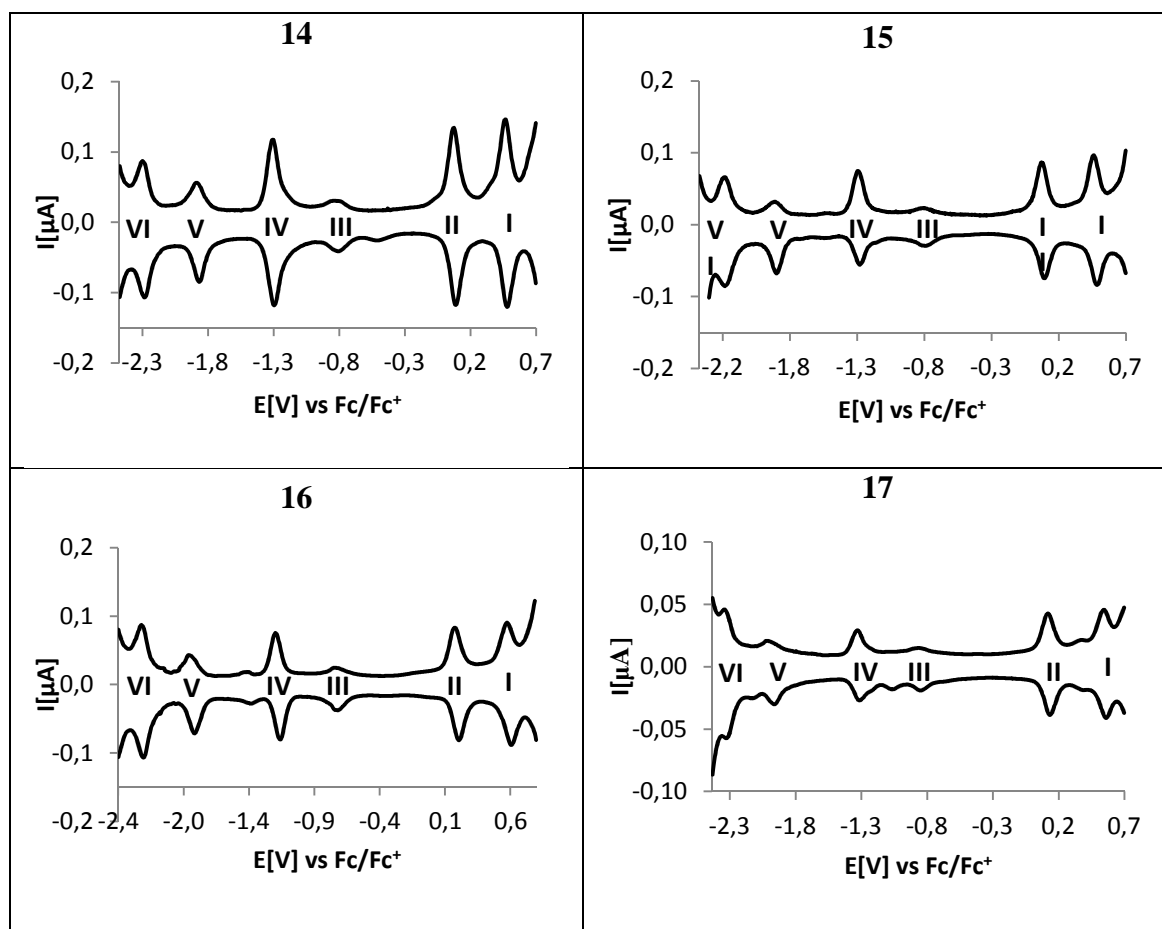
Krzywe woltamperometryczne wykreślone przy prędkości skanowania $50 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$ dla porfirazyn **14-17**, posiadających peryferyjne naprzemienne ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe, w każdym przypadku wykazały obecność aż sześciu sygnałów potwierdzających procesy utleniająco-redukujące (Ryc. 68). Na podstawie pomiaru szerokości sygnału, uzyskanego metodą DPV, określono je jako procesy jednoelektronowe (Ryc. 69) [135]. Warto nadmienić, że obecność sześciu sygnałów, pochodzących od procesów utleniająco-redukujących zaobserwowował wcześniej Arici i wsp. dla ftalocyjanin żelaza(III) [69]. Zmierzone dla porfirazyn **14-17** wartości prądów wskazywały na *quasi*-odwracalny charakter zachodzących procesów, scharakteryzowanych na podstawie stosunku wartości prądów anodowych i_a i katodowych i_c . Na podstawie wartości potencjałów, przy których obserwowano odpowiednie sygnały na woltamogramach oraz uwzględniając charakter związku makrocyclicznego, podjęto próbę scharakteryzowania obserwowanych procesów. Pierwsze dwa sygnały wykształcone na woltamogramach związane są z procesem utleniania/redukcji w pierścieniu makrocyclicznym, umownie opisywanym, jako odpowiednio **(I)** Fe(III)/Pz(0)/Fe(III)/Pz(-1) oraz **(II)** Fe(III)/Pz(-1)/Fe(III)/Pz(-2), któremu towarzyszy utrata/pozyskanie dwóch elektronów. Dwa następne pochodzą od procesów utleniająco-redukujących z udziałem centralnie skoordynowanego kationu żelaza(II), który w wyniku zmiany potencjału elektrody ulegał redukcji/utlenieniu, opisanej jako **(III)** Fe(III)/Pz(-2)/Fe(II)/Pz(-2) i **(IV)** Fe(II)/Pz(-2)/Fe(I)/Pz(-2). W przypadku procesu **III**, z uwagi na słabą odwracalność, nie wyznaczono wartości ΔE_p . Dalsza zmiana potencjału doprowadziła do wystąpienia dwóch kolejnych procesów utleniania/redukcji związanych z dalszą utratą/pozyskaniem elektronów przez pierścień makrocycliczny porfirazyny: **(V)** Fe(I)/Pz(-2)/Fe(I)/Pz(-3) oraz **(VI)** Fe(I)/Pz(-3)/Fe(I)/Pz(-4). Przypisanie sygnałów utleniania/redukcji **III** i **IV** centralnie skoordynowanemu kationowi żelaza, wiązało się posiadaniem przez kationy

metali bloku *d* określonego stanu energetycznego. Nominalnie stan ten, wyznaczany metodą elektrochemiczną, znajduje się pomiędzy obserwowanymi procesami dotyczącymi energii orbitali HOMO-LUMO pierścienia makrocyklicznego porfirynoidów. W przypadku pomiarów związków **14-17** dotyczy to procesów **II** i **V**.

Warto pokreślić, że występowanie czterech sygnałów procesów utleniająco-redukujących w pierścieniu makrocyklicznym porfirazyn **14-17**, wskazuje na silną elektroaktywność związków, a także wysoce odwracalny charakter reakcji utleniania/redukcji. Tego rodzaju właściwości są szczególnie korzystne przy projektowaniu potencjalnych wskaźników (indykatorów) amperometrycznych i elektrokatalizatorów.



Ryc. 68. Cykliczne voltamogramy porfirazyn **14-17** w dichlorometanie z dodatkiem TBAP; szybkość przesuwu potencjału $50 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$.



Ryc. 69. Woltamogramy pulsowe różnicowe (DPV) porfirazyn **14-17** w dichlorometanie z dodatkiem TBAP; szybkość przesuwu potencjału $50 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$.

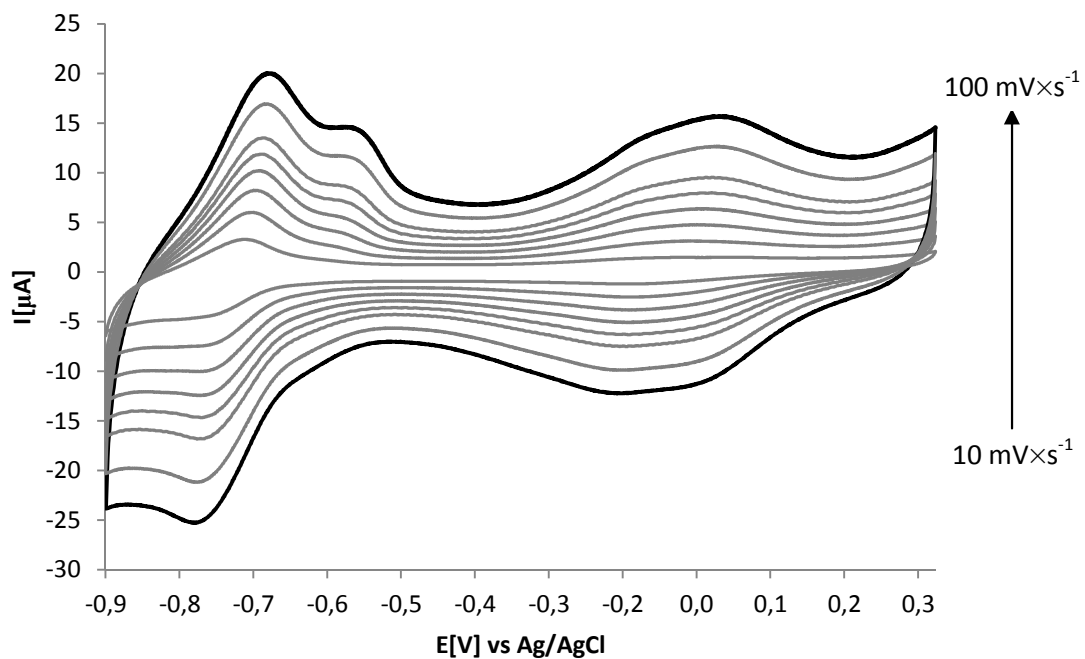
Na podstawie różnicy wartości $E_{1/2}$ sygnału pochodzącego od drugiego procesu utleniania/redukcji pierścienia (**II**) i pierwszego sygnału utleniania/redukcji kationu żelaza(**II**) (**III**), wykazujących największą różnicę potencjału pomiędzy pierścieniem, a kationem metalu, obliczono wartości $\Delta E_{1/2}$, które oscylowały w granicach $0,90 \text{ V}$ (Tabela 15). Natomiast z obliczonej z różnicy potencjałów pomiędzy sygnałami procesów **II** i **V** (pochodzącymi od związku makrocyklicznego), wyznaczono metodą elektrochemiczną wartość $\Delta E_{1/2}$ przerwy energetycznej HOMO-LUMO porfirynoidów. W przypadku pomiarów CV porfirazyn **14-17**, uzyskano wyniki wartości $\Delta E_{1/2}$ w granicach od $1,93 \text{ V}$ do $2,06 \text{ V}$, które to korespondują z obliczonymi na podstawie widm absorpcji UV-Vis z wykorzystaniem równania $E=hc/\lambda$, wartościami wspomnianej przerwy energetycznej, wynoszącymi od $1,79$ do $1,81 \text{ eV}$ [136].

Tabela 15. Parametry woltamperometryczne porfirazyn **14-17**.

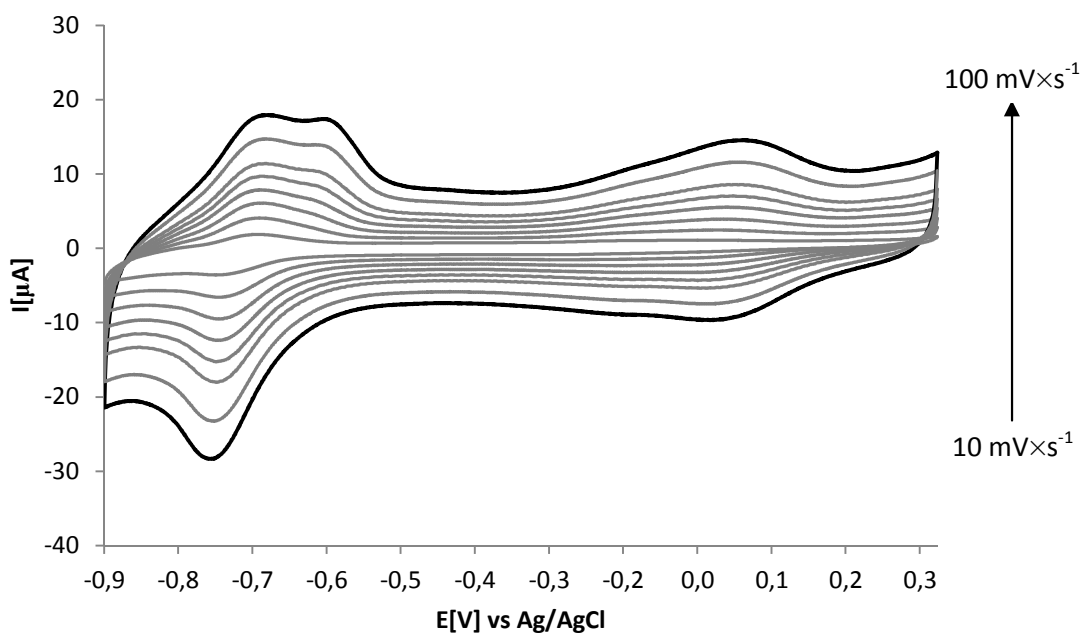
14	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(III)/Pz(-1)/ Fe(III)/Pz(-2) (II)	Fe(III)/Pz(-2)/ Fe(II)/Pz(-2) (III)	Fe(II)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-2) (IV)	Fe(I)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-3) (V)	Fe(I)/Pz(-3)/ Fe(I)/Pz(-4) (VI)	$\Delta E_{1/2}$ [V]
$E_{1/2}$ [V] vs Fc^+/Fc	0,44	0,06	-0,84	-1,29	-1,87	-2,27	0,90
ΔE_p [mV]	60	61	-	90	90	64	
15	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(III)/Pz(-1)/ Fe(III)/Pz(-2) (II)	Fe(III)/Pz(-2)/ Fe(II)/Pz(-2) (III)	Fe(II)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-2) (IV)	Fe(I)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-3) (V)	Fe(I)/Pz(-3)/ Fe(I)/Pz(-4) (VI)	$\Delta E_{1/2}$ [V]
$E_{1/2}$ [V] vs Fc^+/Fc	0,49	0,09	-0,77	-1,23	-1,84	-2,23	0,86
ΔE_p [mV]	50	62	-	87	140	60	
16	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(III)/Pz(-1)/ Fe(III)/Pz(-2) (II)	Fe(III)/Pz(-2)/ Fe(II)/Pz(-2) (III)	Fe(II)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-2) (IV)	Fe(I)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-3) (V)	Fe(I)/Pz(-3)/ Fe(I)/Pz(-4) (VI)	$\Delta E_{1/2}$ [V]
$E_{1/2}$ [V] vs Fc^+/Fc	0,55	0,15	-0,77	-1,22	-1,89	-2,29	0,92
ΔE_p [mV]	50	62	-	130	90	-	
17	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(III)/Pz(-1)/ Fe(III)/Pz(-2) (II)	Fe(III)/Pz(-2)/ Fe(II)/Pz(-2) (III)	Fe(II)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-2) (IV)	Fe(I)/Pz(-2)/ Fe(I)/Pz(-3) (V)	Fe(I)/Pz(-3)/ Fe(I)/Pz(-4) (VI)	$\Delta E_{1/2}$ [V]
$E_{1/2}$ [V] vs Fc^+/Fc	0,50	0,09	-0,87	-1,31	-1,97	-2,33	0,96
ΔE_p [mV]	45	60	-	110	100	-	

W przypadku porfirazyn **29**, **37** i **42** wykonanie podstawowych pomiarów woltamperometrycznych w rozpuszczalniku organicznym okazało się trudne do zrealizowania, ze względu na słabą odpowiedź na zmianę potencjału. Przekładało się to na trudności we wskazaniu dobrze wykształconych sygnałów utleniająco-redukujących na woltamperogramach. Można zakładać, że przyczyną jest silna tendencja do agregacji związków, co uniemożliwia swobodną dyfuzję depolaryzatora do elektrody. W związku z powyższym, porfirazyny **29**, **37** i **42** zaadsorbowano na powierzchni wielościennych nanorurek węglowych (MWCNT), celem wzmocnienia sygnału i tym samym poprawy szybkości wymiany elektronów. Następnie nanorurki wraz z porfirazynami, zostały osadzone na powierzchni elektrody pracującej z węgla szklistego, metodą odparowania z roztworu DMF [137]. Tak zmodyfikowaną powierzchniowo elektrodę, umieszczono wraz z elektrodą odniesienia (chlorosrebrową) i pomocniczą (platynową) w buforze fosforanowym o pH = 7,4. Następnie wykonano pomiary CV przy różnej szybkości przesuwu potencjału (od 10 do 100 mV×s⁻¹). W przypadku porfirazyn **29** i **37** zaobserwowano dwa wyraźne sygnały procesów utleniająco-redukujących, pochodzące od pierścienia makrocyklicznego oraz kationu

metalu w centrum porfirazyny, odpowiednio Fe(III)/Pz(0)/Fe(III)/Pz(-1) **I** oraz Fe(II)/Pz(-1)/Fe(I)/Pz(-1) **II**. Pierwszy występował w przedziale (-0,75)-(-0,72) V, natomiast drugi w obu przypadkach oscylował w pobliżu potencjału 0 V (Ryc. 70 i 71).

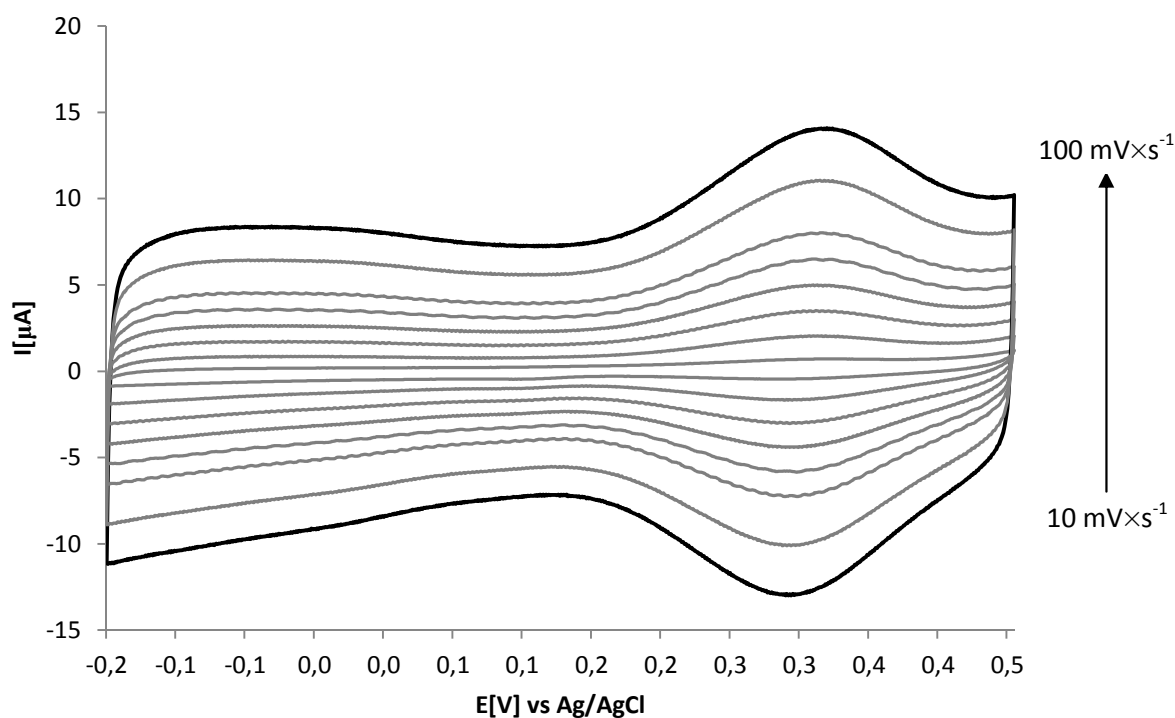


Ryc. 70. Woltamperogram CV porfirazyny **29** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl.



Ryc. 71. Woltamperogram CV porfirazyny **37** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl.

Natomiast pomiary woltamperometryczne porfirazyny **42**, przy różnych prędkościach przesuwu sygnału, wykazały obecność tylko jednego procesu utleniająco-redukującego, związanego ze zmianą stopnia utlenienia centralnie skoordynowanego kationu metalu (Ryc. 72). Wartość wymienionego potencjału wynosiła 0,33 V i była znacznie wyższa w porównaniu z potencjałem analogicznego procesu w związkach **29** i **37**, wynoszącym odpowiednio -0,08 V oraz -0,02 V.



Ryc. 72. Woltamperogram CV porfirazyny **42** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl.

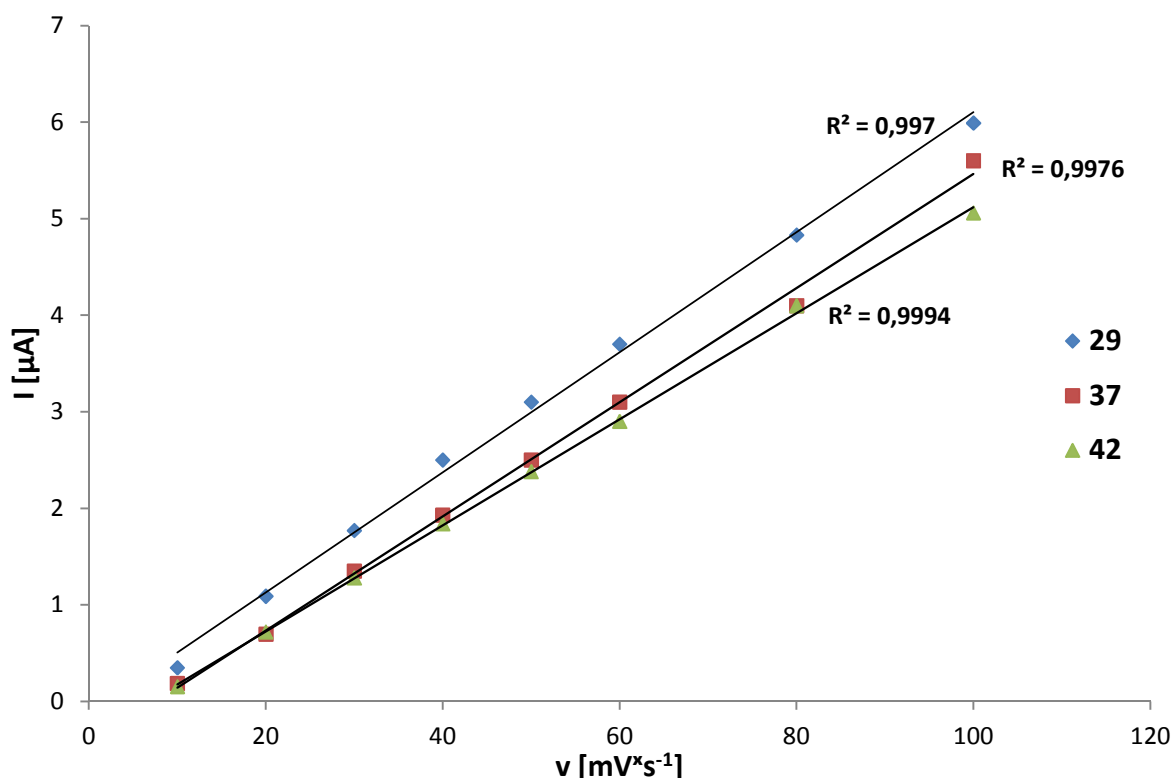
W Tabeli 16 zaprezentowano parametry woltamperometryczne porfirazyn **29**, **36** i **42**, osadzonych na wielościennych nanorurkach węglowych i zaadsorbowanych na powierzchni elektrody.

Tabela 16. Parametry woltamperometryczne porfirazyn **29**, **37** i **42**.

	29		37		42
	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(II)/Pz(-1)/ Fe(I)/Pz(-1) (II)	Fe(III)/Pz(0)/ Fe(III)/Pz(-1) (I)	Fe(II)/Pz(-1)/ Fe(I)/Pz(-1) (II)	Fe(II)/Pz(0)/ Fe(I)/Pz(0)
$E_{1/2}$ [V] vs Ag/AgCl	-0,76	-0,08	-0,72	-0,02	0,33

W pomiarach CV zarejestrowanych przy różnych prędkościach skanowania (od 10 do 100 mV×s⁻¹), dla porfirazyn **29**, **37** i **42** zaobserwowano liniową zależność

prądu sygnału anodowego (I) względem szybkości przesuwu potencjału (v) (Ryc. 73). Świadczy to o tzw. adsorpcyjnej kontroli procesu elektrodowego i potwierdza, że związki **29**, **37** i **42** są trwale osadzone na powierzchni MWCNT. Liniowy charakter obserwowanej zależności świadczy, o braku wpływu procesu dyfuzji depolaryzatora z elektrolitu do elektrody na uzyskiwane w pomiarach wartości prądów. W rezultacie, wydaje się, że tego rodzaju systemy (porfirazyna - MWCNT), mogą być wykorzystywane do tworzenia trwałych elektrod modyfikowanych powierzchniowo o zastosowaniu katalitycznym.



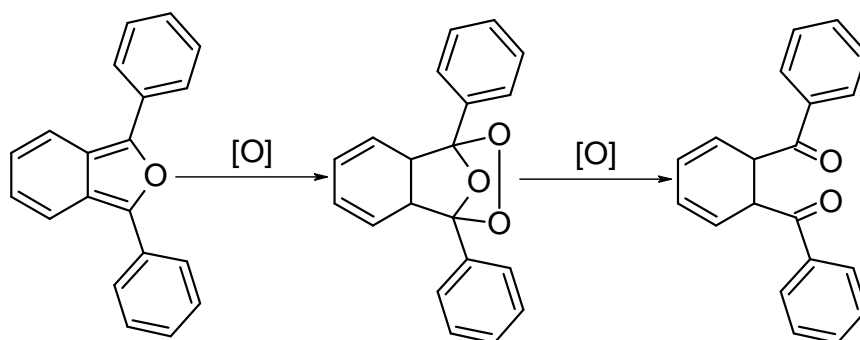
Ryc. 73. Zależność prądu sygnału anodowego (I) względem szybkości przesuwu potencjału (v) dla porfirazyn **29**, **37** i **42**, osadzonych na MWCNT.

Uzyskane wyniki pomiarów elektrochemicznych wskazują, że otrzymane porfirazyny żelaza(II) **14-17**, **29**, **37** i **42**, ze względu na wysoką aktywność elektrochemiczną, mogą stanowić potencjalne katalizatory przeniesienia ładunku w reakcjach utleniania/redukcji.

IV. 5. Ocena zdolności katalitycznych otrzymanych porfirazyn żelaza(II)

Ostatni etap pracy eksperymentalnej polegał na doświadczeniach, mających na celu ocenę potencjalnych właściwości katalitycznych zsyntetyzowanych związków makrocyclicznych, jako układów zdolnych do naśladowania funkcji grup prostetycznych cytochromów P450, w zakresie reakcji utleniania i hydroksylacji.

W pierwszej kolejności wykonano badania, polegające na ocenie zdolności katalitycznych porfirazyn **14-17**, **29**, **37** i **42**, na przykładzie procesu utleniania 1,3-difenyloizobenzofuranu (DPBF), jako związku referencyjnego. W tym celu zaadaptowano procedurę literaturową, wykorzystywaną do oceny zdolności generowania tlenu singletowego przez związki porfirynoidowe [128]. Proces utleniania DPBF (Schemat 19) jest obrazowany spadkiem absorpcji pasma z maksimum przy ok. 413 nm. Z tego względu wykonano badania, polegające na pomiarze obniżenia intensywności absorpcji mieszaniny DPBF i odpowiedniej porfirazyny żelaza(II), po dodaniu substancji stanowiącej źródło tlenu (OAD - *oxygen atom donor*).

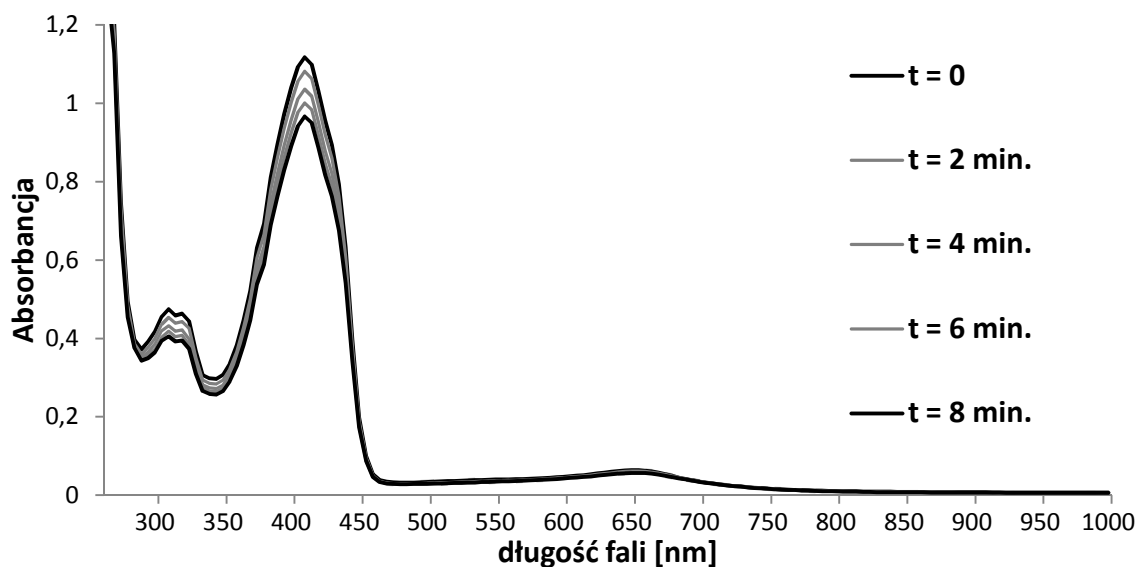


Schemat 19. Schemat utleniania 1,3-difenyloizobenzofuranu (DPBF).

W pomiarach wykorzystywano trzy najczęściej wskazywane źródła tlenu: nadtlenuk wodoru, *tert*-butylo nadtlenuk wodoru oraz oligomeryczny siarczan jodozobenzenu. Dwa pierwsze związki to substancje komercyjne, natomiast ostatni z wymienionych został zsyntetyzowany na podstawie procedury literaturowej [138], jako substytut niestabilnego i wybuchowego w temp. pokojowej jodozobenzenu. Jego tożsamość została potwierdzona z wykorzystaniem pomiaru temp. topnienia oraz spektrometrii mas (MS ESI). W reakcjach zastosowano dwukrotny nadmiar źródeł tlenu w stosunku do utlenianego substratu (DPBF). W celu ograniczenia procesów fotodynamicznych i eliminacji wpływu tlenu singletowego na wynik pomiarów, reakcje prowadzono bez dostępu światła. Jako rozpuszczalnik zastosowano *N,N*-dimetyloformamid. Przed wykonaniem pomiarów rozpuszczalnik osuszono i w celu odtlenienia, wysycono

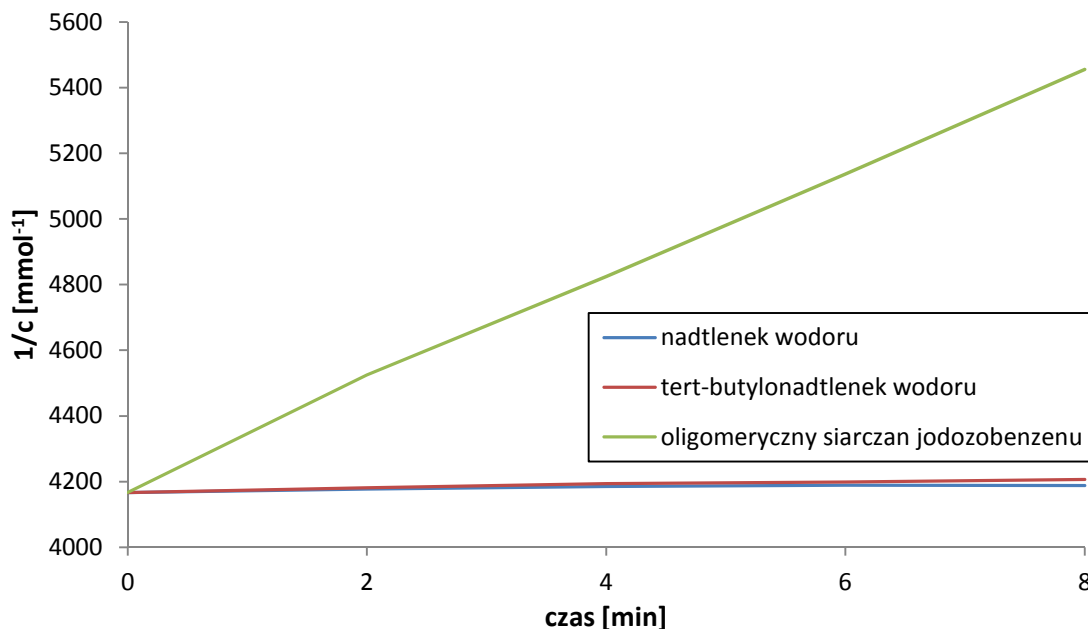
gazowym azotem. Pomiary przeprowadzono kolejno dla siedmiu zsyntetyzowanych porfirazyn żelaza(II) (**14-17**, **29**, **37** i **42**), a także dodatkowo dla komercyjnie dostępnej niepodstawionej ftalocyjaniny żelaza(II) (FePc). Podczas procesu utleniania trwającego 8 min., co 2 minuty dokonywano pomiaru absorbancji. Po tym czasie reakcję przerywano w celu uniknięcia dodatkowych efektów, takich jak reakcja Fentona, mogących powstać na skutek degradacji katalizatora i uwolnienia jonów żelaza(II). Każdą reakcję powtarzano trzykrotnie, a otrzymane wyniki uśredniono. Dodatkowo wykonano trzy rodzaje prób kontrolnych, zawierających: (i) DPBF oraz roztwór substancji stanowiącej źródło tlenu (OAD), (ii) mieszaninę DPBF i odpowiedniej porfirazyny (bez OAD) oraz (iii) mieszaninę DPBF i katalizatora z dodatkiem metanolu (rozpuszczalnika wykorzystanego do sporządzenia roztworów źródeł tlenu). W badaniach zdolności porfirynoidów do generowania tlenu singletowego, jako związek porównawczy stosowana jest niepodstawiona ftalocyjanina cynku(II) [128]. Z tego względu wybór analogicznej niepodstawionej ftalocyjaniny żelaza(II), podyktowany był koniecznością zastosowania związku referencyjnego o właściwościach katalitycznych.

Przeprowadzona analiza zdolności katalitycznych porfirazyn **14-17**, **29**, **37** i **42**, miała pozwolić na wyselekcjonowanie związku o najkorzystniejszych właściwościach do przeprowadzenia dalszych badań biomimetycznych. Na Ryc. 74 przedstawiono zmiany przebiegu widma absorpcji DPBF, porfirazyny **42** oraz *t*-BuOOH, jako źródła tlenu, wykreślone w czasie 0-8 minut.



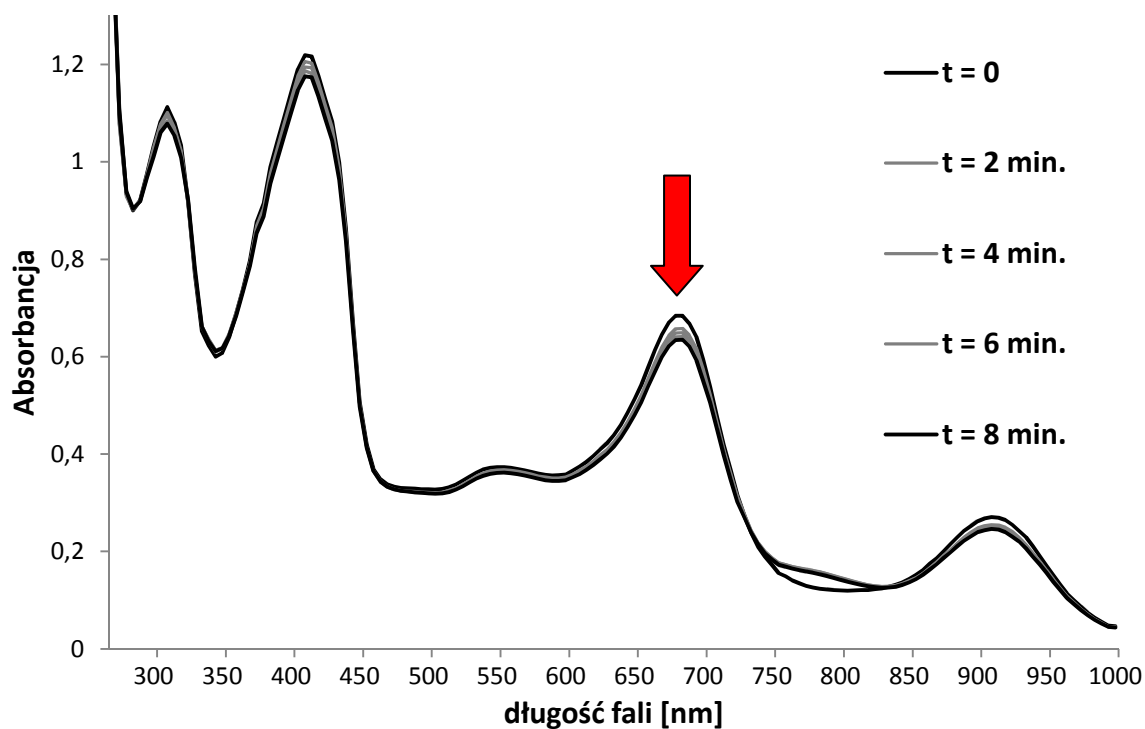
Ryc. 74. Przebieg widm UV-Vis mieszaniny DPBF i porfirazyny **42** z *t*-BuOOH, jako źródłem tlenu. Zmiany rejestrowane w czasie 0-8 min.

Próba kontrolna z zastosowaniem oligomerycznego siarczanu jodozobenzenu wykazała wynik pozytywny, potwierdzony zaobserwowanymi zmianami stężenia (c) DPBF w czasie, co wskazywało na zdolności samoutleniające związku i równocześnie stanowiło podstawę do wykluczenia z dalszych badań (Ryc. 75).



Ryc. 75. Wykres opisujący zależność zmiany stężenia (c) (wyrażonej jako $1/c$) DPBF w czasie 8 min., w obecności odpowiednich źródeł tlenu.

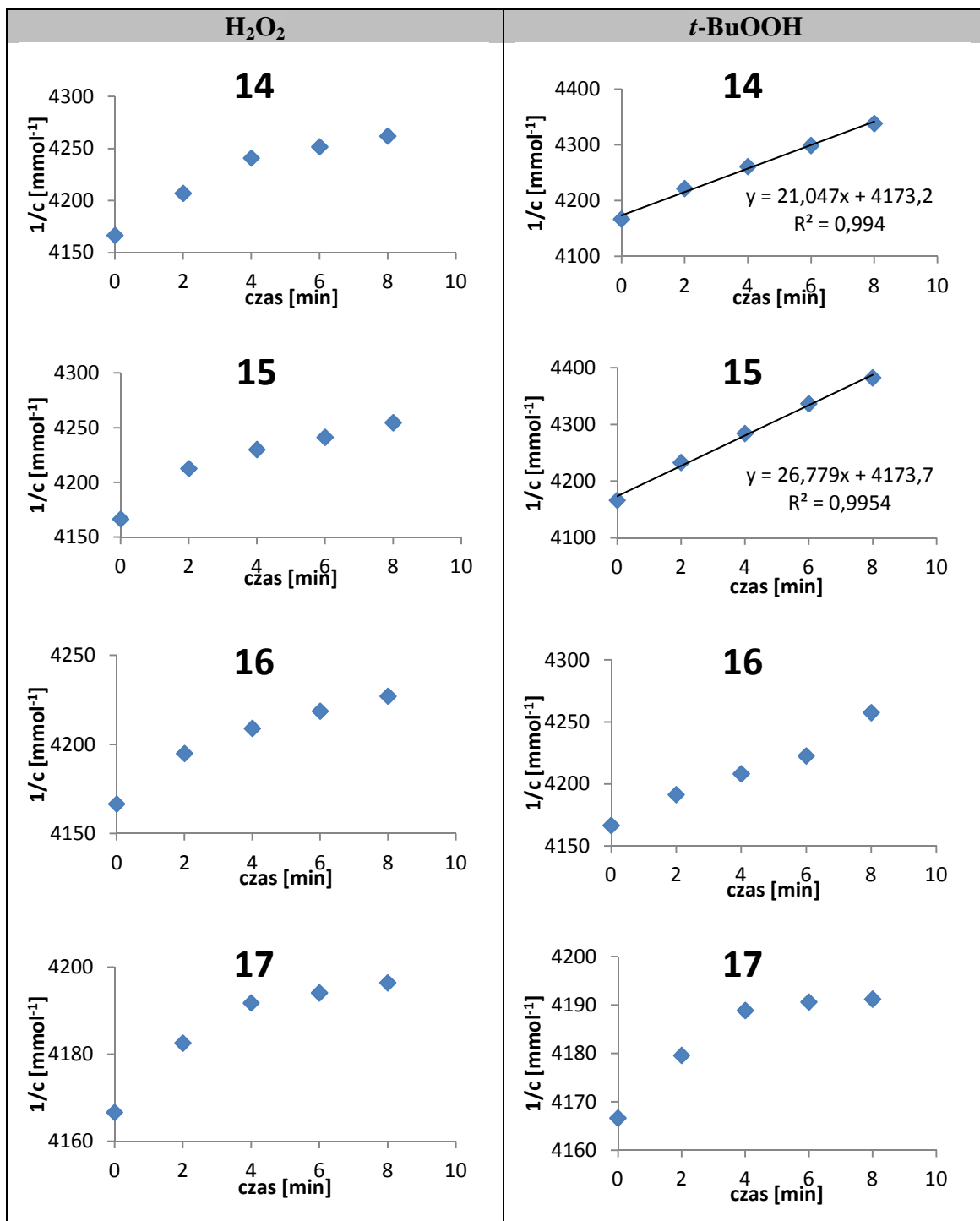
Jednocześnie należy zaznaczyć, że oprócz obniżenia intensywności absorpcji pasma DPBF z $\lambda_{\max} = 413$ nm, odnotowano również zmniejszenie absorpcji w pasmach Q analizowanych porfirazyn (Ryc. 76). Przyczyną obserwowanych zmian był stopniowy rozkład porfirazyn, powodowany destrukcyjnym wpływem rodników hydroksylowych, powstających na skutek homolitycznego rozerwania wiązań O-O w cząsteczkach OAD. Zachodzące zmiany były wcześniej obserwowane przez Su i wsp. [82] oraz Theodoridisa i wsp. [84], w analogicznych badaniach zdolności utleniających kompleksów porfirazyn żelaza(III) i interpretowane jako destrukcyjne działanie powstających rodników hydroksylowych na porfirynoidowy katalizator.

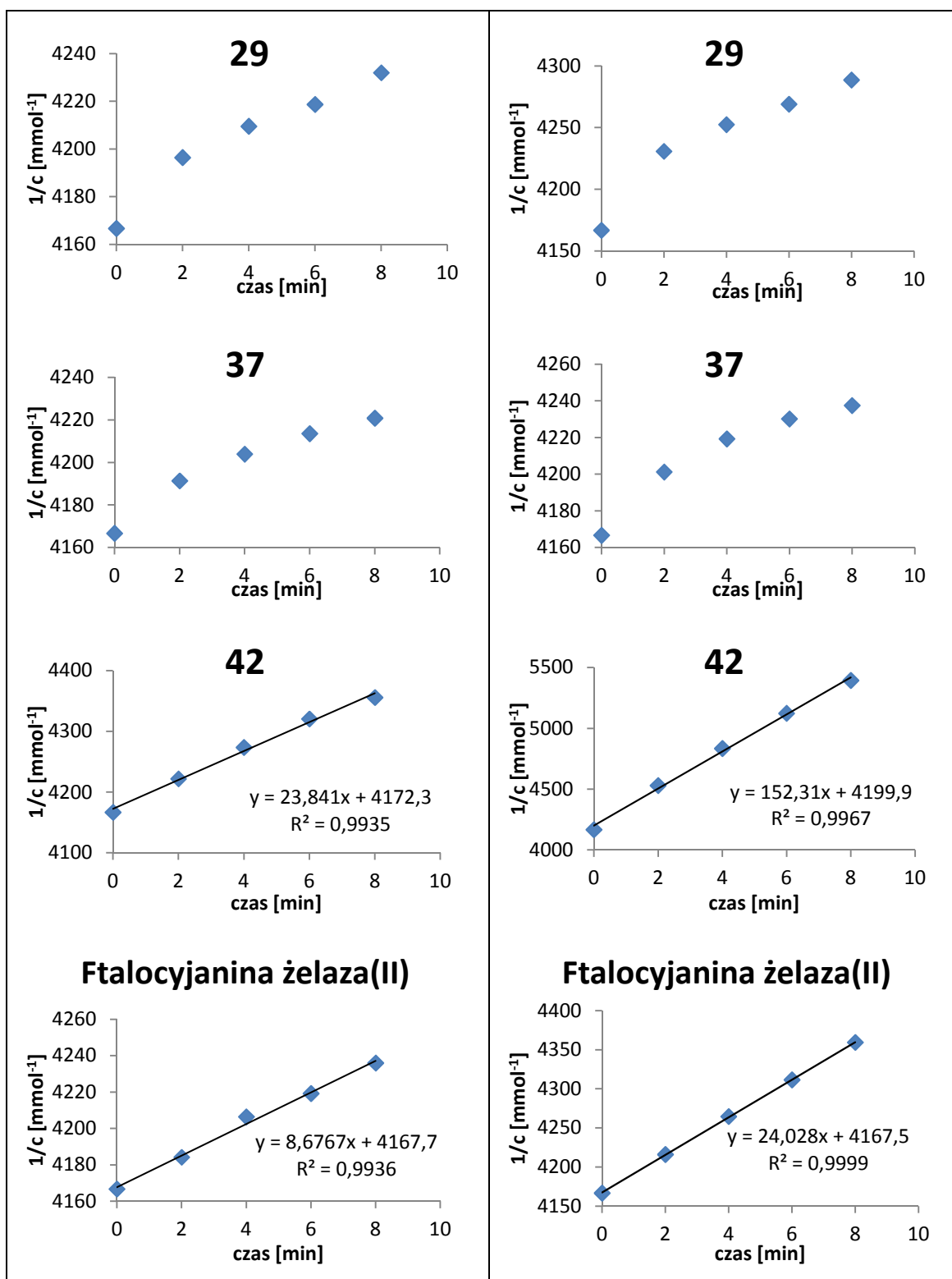


Ryc. 76. Przebieg widm UV-Vis mieszaniny DPBF i porfirazyny **14** z *t*-BuOOH, jako źródłem tlenu. Widma zarejestrowane w czasie 0-8 min. Czerwoną strzałką zaznaczono obniżenie intensywności pasma Q porfirazyny **14**.

Uśrednione z trzech serii wyniki pomiarów absorbancji dla każdej porfirazyny znormalizowano. Przeprowadzone reakcje katalityczne oceniono jako procesy zachodzące według reakcji kinetycznych drugiego rzędu, w których zmianie ulegało stężenie dwóch substancji - związku referencyjnego DPBF i odpowiedniej porfirazyny. Liniową zależność odwrotności stężenia ($1/c$) od czasu obserwowano dla porfirazyn **14**, **15**, **42** i ftalocyjaniny żelaza(II) z *t*-BuOOH oraz **42** i ftalocyjaniny żelaza(II) z H_2O_2 ($R^2 > 0,99$). Jednocześnie należy zaznaczyć, że obserwowana zadowalająca korelacja wyników uzyskanych w przypadku niepodstawionej ftalocyjaniny żelaza(II), stanowi potwierdzenie słusznego wyboru tego związku jako substancji referencyjnej. W pozostałych przypadkach, które zostały zobrazowane na Ryc. 77, nie odnotowano wystarczającej korelacji wyników.

Ryc. 77. Wykresy graficzne oraz równania opisujące zależność zmiany stężenia DPBF (wyrażonego jako $1/c$) od czasu [min]. Jako źródło tlenu wykorzystano H_2O_2 (lewa strona) oraz $t\text{-BuOOH}$ (prawa strona). Analizę przeprowadzono dla porfirazyn **14-17**, **29**, **37**, **42** i ftalocyjaniny żelaza(II).

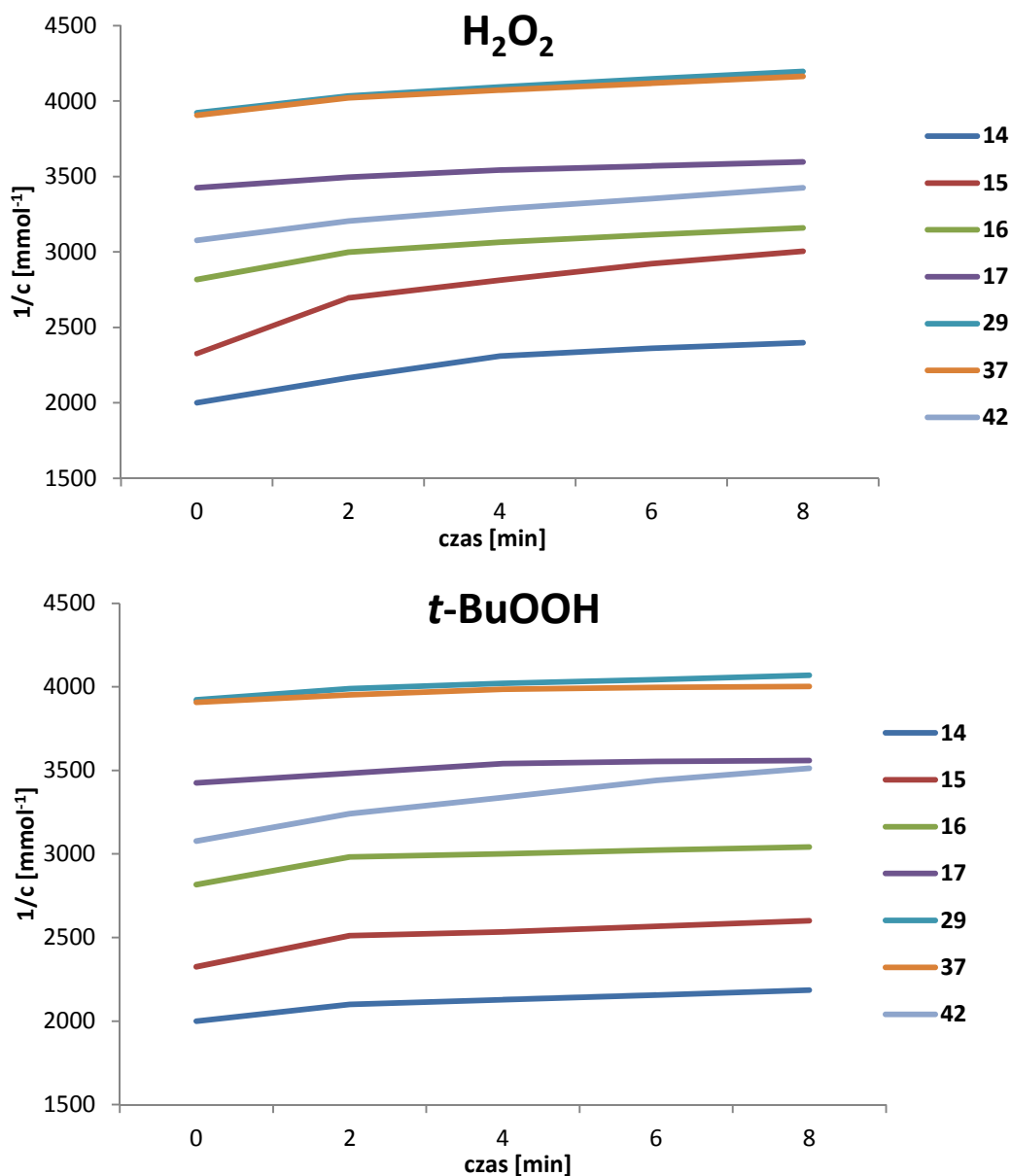




Komentarz: wykresy linii trendu oraz równania funkcji przedstawiono jedynie dla związków charakteryzujących się liniowością zależności $1/c$ od czasu ($R^2 > 0,99$).

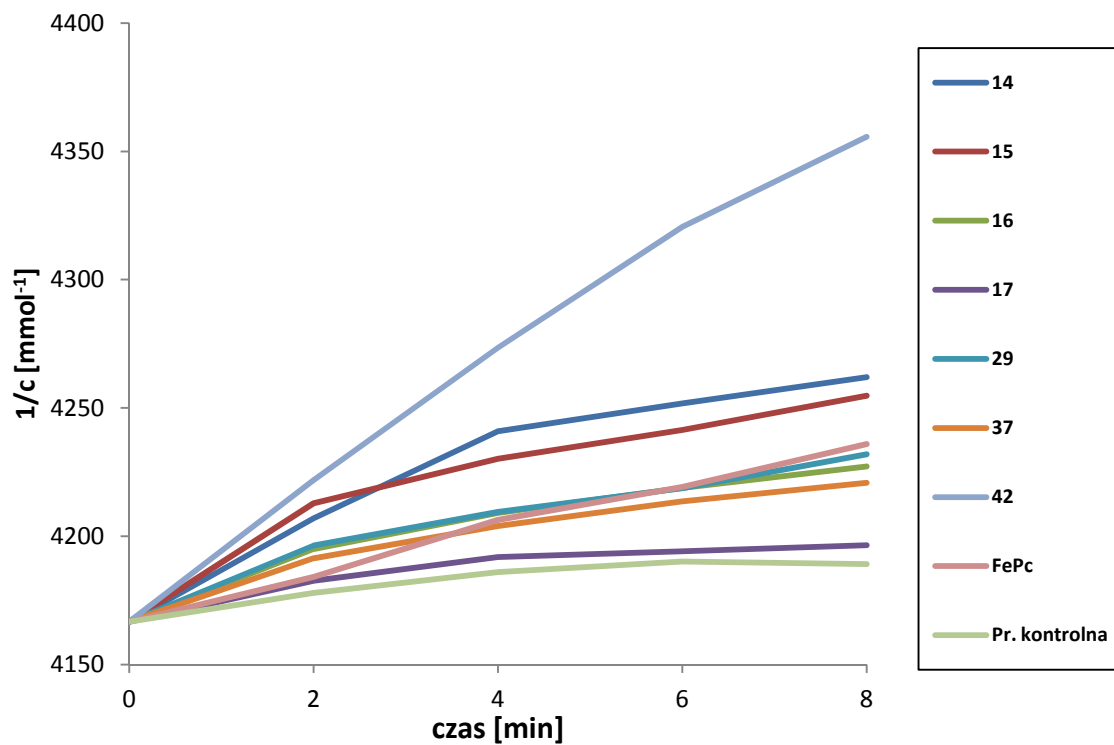
Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono również, że zmniejszenie absorpcji w pasmach Q analizowanych porfirazyn nie wykazywało liniowego charakteru zależności odwrotności stężenia $1/c$ od czasu, zarówno w H_2O_2 , jak i t -BuOOH

(wartości R^2 w zakresie od 0,74 do 0,97) (Ryc. 78). Dlatego też, obserwowane destrukcyjne działanie powstających rodników hydroksylowych na porfirynoidowy katalizator nie posiada cech reakcji drugiego rzędu.

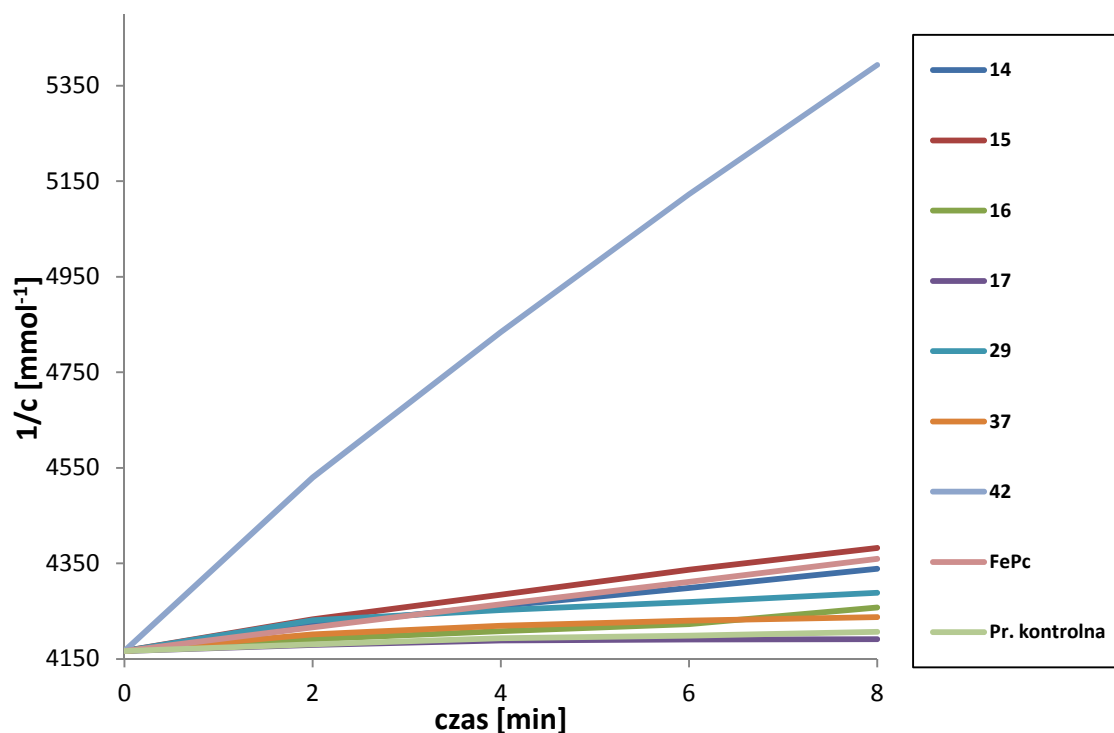


Ryc. 78. Zmiany stężenia porfirazyn 14-17, 29, 37 i 42 ($1/c$) w obecności DPBF, wobec H_2O_2 i $t-BuOOH$, jako źródeł tlenu, w czasie 0-8 min.

Analizując wyniki zamieszczone na Ryc. 79 i 80, stwierdzono że najbardziej wydajnym katalizatorem jest porfirazyna żelaza(II) 42, posiadająca peryferyjne podstawniki 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowe. W obecności zarówno H_2O_2 , jak i $t-BuOOH$, wykazywała znacznie większe zdolności katalityczne w reakcji utleniania DPBF, w porównaniu z innymi ocenianymi związkami makrocyklicznymi.



Ryc. 79. Zmiany stężenia DPBF ($1/c$) w obecności porfirazyn **14-17**, **29**, **37**, **42**, i **FePc**, wobec H_2O_2 , jako źródła tlenu, w czasie 0-8 min.



Ryc. 80. Zmiany stężenia DPBF ($1/c$) w obecności porfirazyn **14-17**, **29**, **37**, **42**, i **FePc**, wobec $t\text{-BuOOH}$, jako źródła tlenu, w czasie 0-8 min.

Wśród zsyntetyzowanych związków makrocyklicznych, najbardziej odporne na destrukcyjne działanie czynników utleniających były porfirazyny **29** i **37**, posiadające peryferyjne ugrupowania elektronoakceptorowe (bromoarylowe) oraz porfirazyna **17**, posiadająca najbardziej rozbudowane peryferium cząsteczki (podstawniki 2,3,5-trifenylopirolilowe) (Tabela 17 i 18).

Tabela 17. Zmiany stężenia DPBF oraz związku makrocyklicznego po 8 min. prowadzenia reakcji katalitycznych, wobec H_2O_2 , jako źródła tlenu.

Pz	Zmiana stężenia $\Delta c/t \times 10^7$ [mmol/min]	
	DPBF	Porfirazyna
14	6,7	17,0
15	6,2	18,0
16	4,3	7,3
17	2,1	2,6
29	4,6	3,0
37	3,9	3,1
42	13,0	6,3
Ftalocyjanina żelaza(II)	4,9	1,0

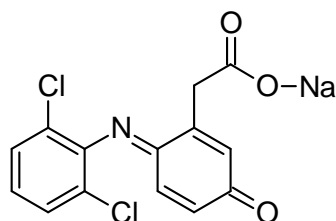
Tabela 18. Zmiany stężenia DPBF oraz związku makrocyklicznego po 8 min. prowadzenia reakcji katalitycznych, wobec *t*-BuOOH jako źródła tlenu.

Pz	Zmiana stężenia $\Delta c/t \times 10^7$ [mmol/min]	
	DPBF	Porfirazyna
14	12,0	8,6
15	15,0	8,5
16	6,4	4,9
17	1,8	2,0
29	8,5	1,1
37	5,0	1,8
42	68,0	7,6
Ftalocyjanina żelaza(II)	13,0	-65,0

Na podstawie wyników przeprowadzonych pomiarów ustalono, że w dalszych badaniach biomimetycznych, jako katalizator zostanie wykorzystana porfirazyna **42**, a jako źródło tlenu będzie stosowany *tert*-butylo nadtlenek wodoru.

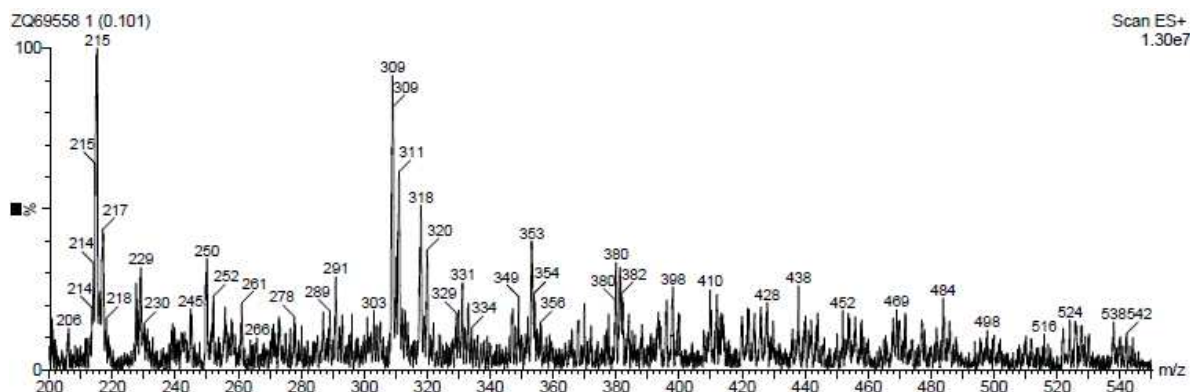
Kolejnym etapem badań biomimetycznych, było przeprowadzenie reakcji hydroksylacji diklofenaku, zastosowanego w postaci soli sodowej (z uwagi na zwiększoną rozpuszczalność oraz większą dostępność handlową) i z wykorzystaniem

porfirazyny **42**, jako katalizatora [109]. Celem doświadczenia była ocena przydatności zsyntetyzowanej i wyselekcjonowanej porfirazyny, w biomimetyce substancji farmaceutycznie czynnych, jako potencjalnej sztucznej grupy prostetycznej cytochromów P450. Ważnym kryterium doboru diklofenaku jako substancji aktywnej farmaceutycznie, były doniesienia literaturowe, dotyczące jego metabolizmu, a także wcześniej przeprowadzone przez Othmana i wsp. studia biomimetyczne [17,109]. Proces został zoptymalizowany z uwzględnieniem doboru odpowiedniego środowiska reakcji oraz właściwego stężenia porfirazyny, DPBF oraz źródła tlenu. Wszystkie reakcje prowadzono przez 60 min., w temp. pokojowej, bez dostępu światła, po uprzednim odgazowaniu rozpuszczalnika za pomocą argonu. Jako rozpuszczalniki zastosowano metanol oraz mieszaninę AcCN:H₂O (2:1). Źródłem tlenu był 70% roztwór *t*-BuOOH, zastosowany w nadmiarze do DPBF, odpowiednio w proporcjach 2,5:1; 5:1 oraz 10:1. Porfirazynę **42** jako katalizator użyto w ilości 0,01% mol, w stosunku do soli sodowej diklofenaku. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano, a suchą pozostałość poddawano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:metanol, 50:1). Na podstawie badań biomimetycznych, przeprowadzonych przez Othmana i wsp., w których jako katalizator wykorzystano porfirynę żelaza(III), oczekiwanym produktem reakcji była chinonoimina soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku (Ryc. 81) [109].



Ryc. 81. Chinonoimina soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku.

Wynikiem zaprojektowanych doświadczeń było uzyskanie wspomnianej chinonoiminy, jako produktu reakcji hydroksylacji soli sodowej diklofenaku, przeprowadzonej przy zastosowaniu 10-krotnego nadmiaru *t*-BuOOH. Tożsamość otrzymanego związku, powstającego z 25% wydajnością w postaci żółtawego osadu, potwierdzono na podstawie analizy spektrometrii mas, z wykorzystaniem fragmentacji ESI (Ryc. 82). Widmo wykazało obecność jonów $[M+H]^+$ o m/z 309-311 Da, co świadczyło o powstaniu chinonoiminy soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku (Ryc. 81). Ponadto w widmie obserwowano charakterystyczny rozkład pików, typowy dla związków zawierających izotopy chloru.

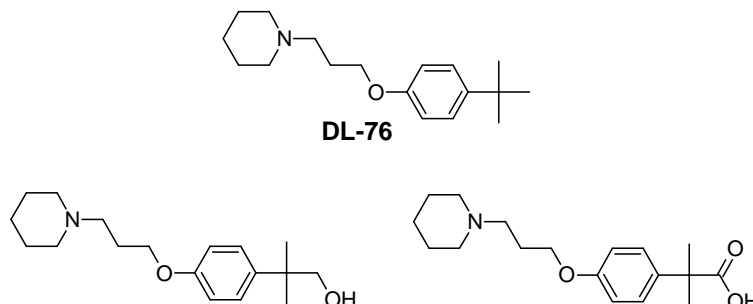


Ryc. 82. Widmo MS ES chinonoiminy soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku.

Natomiast reakcje przeprowadzone przy zastosowaniu innych proporcji *t*-BuOOH oraz prowadzone w pozostałych rozpuszczalnikach, nie dały pozytywnych wyników, a widma spektrometrii mas otrzymanych produktów wykazywały sygnały charakterystyczne dla diklofenaku. Ponadto zastosowany nadmiar *t*-BuOOH, spowodował we wszystkich przypadkach rozpad związku makrocyklicznego, a powstałe produkty posiadały czerwono–żółtą barwę.

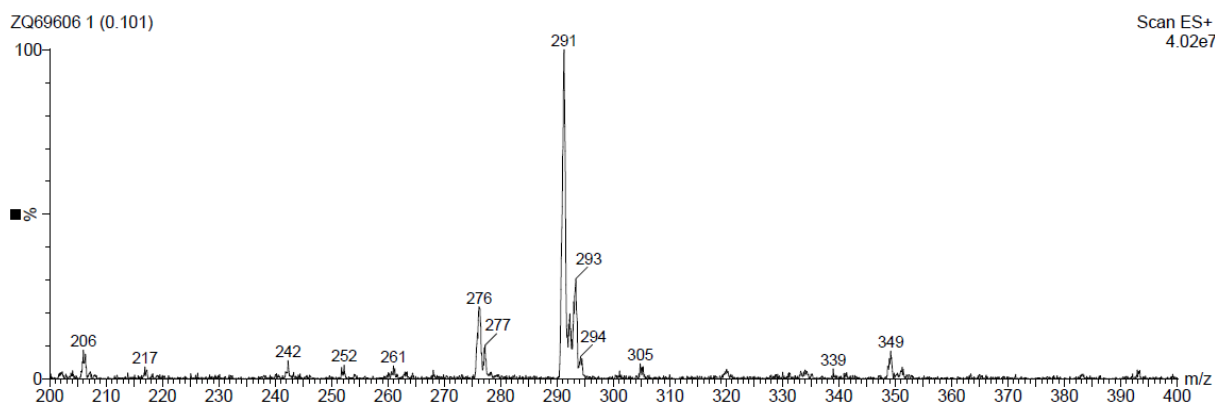
W ostatnim etapie pracy eksperymentalnej kontynuowano studia biomimetyczne, z udziałem nowej substancji (oznaczonej symbolem **DL-76**), która rokuje korzystną aktywność farmaceutyczną. Celem badania było sprawdzenie właściwości katalitycznych porfirazyny **42**, w syntezie nowych, nieznanych jeszcze metabolitów. Substratem w badaniach była 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]-piperodyna **DL-76** (Ryc. 83), będąca potencjalnym inhibitorem receptorów histaminowych H₃. Związek pozyskano z Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie, gdzie został zsyntetyzowany i scharakteryzowany [139]. Antagoniści receptora H₃ są obecnie intensywnie badaną grupą związków, stosowaną w leczeniu licznych schorzeń centralnego układu nerowego (schizofrenii, choroby Alzheimera i Parkinsona), chorób metabolicznych, bólu czy zaburzeń związanych z reakcjami alergicznymi. Ponadto wykazują także potencjalne zastosowanie w farmakoterapii otyłości, narkolepsji czy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) [140]. Dlatego też stanowią interesującą grupę związków, ze względu na potencjalną możliwość wykorzystania w leczeniu chorób, których terapia z powodu wciąż wzrastającą liczby zachorowań, jest niezwykle kosztowna. Wykorzystując oprogramowania MetaSite określono *in silico* strukturę potencjalnych metabolitów **DL-76**, które również zostały zsyntetyzowane klasycznymi metodami chemii

organicznej [141]. Zgodnie z wynikiem obliczeń matematycznych, najbardziej prawdopodobnymi produktami przemian metabolicznych **DL-76**, mogą być produkty utleniania peryferyjnej grupy *tert*-butylowej, z wytworzeniem pochodnych, posiadających podstawniki hydroksylowe (alkoholu) i karboksylowe (kwasu) (Ryc. 83).



Ryc. 83. Struktury chemiczne **DL-76** oraz najbardziej prawdopodobnych metabolitów wg [141].

Reakcję utleniania **DL-76** przeprowadzono adaptując warunki, stosowane przy hydroksylacji soli sodowej diklofenaku, z wykorzystaniem **42** jako katalizatora. Stosunek stężeń molowych poszczególnych reagentów wynosił 1:0,01:10 (substrat:katalizator:OAD). Po 60 min. reakcji prowadzonej w metanolu, bez dostępu światła, w temp. pokojowej, rozpuszczalnik odparowano, a suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH_2Cl_2 :metanol, 10:1). Otrzymano biały osad, który poddano analizie MS ESI. Widmo MS ESI, zamieszczone na Ryc. 84 wskazywało na obecność mieszaniny związków, zawierającej powstające produkty utlenienia oraz nieprzereagowany **DL-76**. Największą intensywnością charakteryzował się sygnał m/z 291 Da $[\text{M}+\text{H}]^+$, pochodzący od formy alkoholowej. Sygnał m/z 276 Da $[\text{M}+\text{H}]^+$, o znacznie mniejszej intensywności, był generowany przez substrat **DL-76**, natomiast m/z 305 Da $[\text{M}+\text{H}]^+$ o najmniejszej intensywności, potwierdzał obecność produktu zawierającego grupę karboksylową.



Ryc. 84. Widmo MS ESI (pos) produktów utlenienia **DL-76**.

V. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W części literaturowej dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat tetraazaporfiryn (porfirazyn i ftalocyjanin), posiadających w centrum koordynacyjnym pierścienia makrocyklicznego kation żelaza(II/III), z uwzględnieniem: (i) wpływu struktury chemicznej na właściwości fizykochemiczne, (ii) oceny możliwości tworzenia kompleksów aksjalnych pomiędzy kationem metalu, a ligandem z wolną parą elektronową, (iii) zdolności tworzenia dimerów wraz z oceną fizykochemiczną, (iv) właściwości elektrochemicznych oraz (v) zdolności katalitycznych w reakcjach utleniająco - redukujących. Dodatkowo przeanalizowano dane literaturowe, dotyczące korolazyn żelaza(II/III), jako związków strukturalnie powiązanych z porfirazynami i ftalocyjaninami. Ponadto podsumowano piśmiennictwo obejmujące biomimetykę procesów metabolizmu substancji aktywnych farmaceutycznie, z uwzględnieniem zastosowania porfirynoidów żelaza(II/III).

Część eksperymentalna dotyczyła: (i) optymalizacji reakcji kondensacji i alkilacji pochodnych maleonitryli z 2,5- i 2,3,5-podstawionymi ugrupowaniami pirolilowymi oraz dimetyloaminowymi, (ii) reakcji makrocyklizacji i metalacji solą żelaza(II) pochodnych porfirazyn, posiadających peryferyjne 2,5- i 2,3,5-podstawione ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe, (iii) optymalizacji syntezy porfirazyn magnezu(II) z ww. podstawnikami, (iv) reakcji alkilacji diaminomaleonitrylu z wykorzystaniem aldehydu 6-bromo-3-pirydylowego oraz 4-bromobenzaldehydu oraz następczej alkilacji siarczanem(VI) dimetylu, (v) reakcji makrocyklizacji metodą Linstead, demetalacji oraz remetalacji solą żelaza(II) pochodnych porfirazyn, posiadających peryferyjne ugrupowania metylo(bromoarylometylo)aminowe, (vi) reakcji alkilacji soli disodowej dimerkaptomaleonitrylu chlorowodorkiem 4-(2-chloroetylo)morfoliny, (vii) reakcji makrocyklizacji metodą Linstead, demetalacji oraz remetalacji solą żelaza(II) pochodnej porfirazyny z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym, (viii) pomiarów spektroskopii Mössbauera otrzymanych porfirazyn żelaza(II), (ix) analizy rentgenostrukturalnej uzyskanych monokryształów porfirazyn, (x) charakterystyki elektrochemicznej zsyntetyzowanych porfirazyn żelaza(II) oraz (xi) oceny ich zdolności katalitycznych w reakcjach utleniania referencyjnego związku organicznego i wybranych substancji farmakologicznie czynnych.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz danych literaturowych można podać następujące wnioski:

1. Malejąca wraz z rozbudową części peryferyjnej cząsteczki porfirazyn **10-13** wydajność reakcji makrocyclizacji związana była z tworzeniem przez podstawniki zawady przestrzennej, ograniczającej możliwość swobodnej rotacji, a tym samym powodującej przestrzenne zatłoczenie w strukturze porfirazyny. Ograniczenie swobodnej rotacji wpływało także na pojawienie się w badaniach NMR większej ilości sygnałów pochodzących od grup dimetyloaminowych oraz od atomów wodoru pierścieni pirolilowych układu makrocyclicznego w pochodnych **11** i **13**. Stwierdzono ponadto, że spowolnienie lub całkowite zatrzymanie możliwości rotacji podstawników w porfirazynach **11** i **13**, rzutuje na pojawienie się efektu chiralności osiowej, co dalej skutkuje wystąpieniem atropoizomerów cząsteczek.
2. Zastosowanie w procedurze syntetycznej Pz **14-17** nadmiaru soli żelaza(II) skutkowało koniecznością przeprowadzenia złożonej procedury oczyszczania porfirazyn żelaza(II), z wykorzystaniem ekstrakcji w mieszaninach rozpuszczalników, w tym w mieszaninie dichlorometanu oraz nasyconego wodnego roztworu kwasu cytrynowego.
3. Budowa chemiczna oraz skłonność do agregacji porfirazyn **14-17**, rzutowały na obecność dodatkowych pasm absorpcji w widmach UV-Vis. Pierwsze występowało w zakresie 500-600 nm i było związane z pojawieniem się silnego oddziaływania $n-\pi^*$ pomiędzy dwiema cząsteczkami porfirazyn lub było wynikiem tworzenia się agregatów typu *H*. Natomiast drugie, posiadające maksimum absorpcji w zakresie 900-950 nm mogło być związane z powstawaniem agregatów typu *J*.
4. Zdolność do tworzenia agregatów cząsteczek w porfirazynach **14** i **16**, uniemożliwiła w pomiarach NMR jednoznaczne przypisanie wartości przesunięć chemicznych wszystkich atomów węgla, w szczególności czwartorzędowych. Badania wykazały także obecność mieszaniny formy wolnej i zagregowanej w pochodnych **14** i **16**. Pojawienie się większej ilości sygnałów miało związek z temperaturą pomiarów. Obserwowano, że część z nich zanikała wraz ze wzrostem temperatury. Zdolność do agregacji porfirazyn **14-17**, wynikająca z obecności w strukturze związków podstawników posiadających skoniugowany układ π elektronów, została zbadana metodą spektrofotometrii UV-Vis z analizą statystyczną uzyskanych danych w dwóch rozpuszczalnikach - dichlorometanie i pirydynie. Szczególną skłonność do agregacji w dichlorometanie wykazały

porfirazyny **15** i **17**. Natomiast w pirydynie wszystkie związki występowały w formie monomerycznej. Pochodne porfirazyn bezmetalicznych **28** i **36** oraz żelaza(II) **29** i **37** w pomiarach UV-Vis również wykazały silną tendencję do agregacji w dichlorometanie, która pojawiała się w postaci szerokiego pasma Q absorpcji. Obserwowana agregacja mogła być także wynikiem obecności pierścieni aromatycznych w peryferium cząsteczek. Natomiast w przypadku pomiarów wykonanych w pirydynie dla porfirazyn **29** i **37**, zaobserwowano brak wspomnianej agregacji, z uwagi na zdolność rozpuszczalnika do utworzenia wiązania koordynacyjnego z kationem żelaza(II).

5. Zmiana warunków i środowiska reakcji alkilacji pochodnych maleonitryli **25** i **33** polegająca na zastosowaniu węglańca cezu w DMF w miejsce wodoru sodu w THF zapobiegła konkurencyjnej i niepożądanego reakcji eliminacji, prowadzącej do utworzenia wiązania iminowego. Na skutek tego powstające pochodne **26** i **34** posiadały pożądaną grupę metylo(bromoarylometylo)aminową. Możliwość zachodzenia konkurencyjnej reakcji eliminacji do reakcji alkilacji może wynikać z różnej hybrydyzacji atomów azotu grup aminowych diaminomaleonitrylu.
6. Obecność peryferyjnego ugrupowania 2-(morfolin-4-yl)etylosulfanylowego w porfirazynie **42** pozwoliła na otrzymanie rozpuszczalnej w wodzie chlorkowej soli czwartorzędowej związku.
7. Stwierdzono, że wykorzystana w pracy standardowa literaturowa procedura preparatywna syntezy porfirazyny żelaza(II) z porfirazyny bezmetalicznej, nie gwarantuje otrzymania związku makrocyklicznego o pożądanym stopniu utlenienia kationu centralnego. Pomiar spektroskopii Mössbauera dla otrzymanych porfirazyn żelaza(II), wykazały obecność kompleksów żelaza(II), o zróżnicowanym stanie spinowym, pomimo podjęcia prób utlenienia kationu centralnego, z wykorzystaniem 1 M roztworu HCl oraz nasyconego roztworu NaCl. Zdaniem autora dysertacji, metodą niezbędną do charakteryzowania związków makrocyklicznych, posiadających jony żelaza jest spektroskopia Mössbauera.
8. Badania rentgenowskie wykazały, że tetraedryczne (w porfirazynach magnezowych) lub oktaedryczne (w porfirazynach żelazowych) otoczenie jonów wynikające z różnic w położeniu kationów, względem pierścienia porfirazyny, wpływa na sposób upakowania cząsteczek w kryształach. Makrocykle z kationem magnezu(II) w centrum pierścienia asocjują, tworząc centrosymetryczne dimery. Natomiast w kryształach porfirazyny żelaza(II) podstawowym motywem strukturalnym jest

wtęga. Zahamowanie rotacji wokół pojedynczych wiązań C β -N oraz asymetryczna budowa podstawników peryferyjnych w porfirazynach **19** i **21** prowadzi do powstania różnego typu atropoizomerów.

9. Ze względu na obecność centralnie skoordynowanego kationu żelaza(II) oraz znacznie rozszerzonego skoniugowanego układu π elektronów pierścienia, porfirazyny **14-17** wykazują wysoką aktywność elektrochemiczną. Ulegają sześciu odwracalnym, jednoelektronowym procesom utleniająco-redukującym. Porfirazyny **29**, **37** i **42** charakteryzują się zwiększoną aktywnością elektrochemiczną, po adsorpcji na powierzchni wielościennych nanorurek węglowych.
10. Wszystkie otrzymane porfirazyny żelaza(II) posiadają zdolność do katalizowania reakcji utleniania związku referencyjnego - 1,3-difenyloizobenzofuranu, ze zróżnicowanymi wydajnościami. Najbardziej aktywnym katalizatorem okazała się porfirazyna **42**, wykazując także zdolność utleniania soli sodowej diklofenaku oraz nowego potencjalnego inhibitora receptora H₃ - 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)-propylo]piperydiny. Dlatego też porfirazyna **42** może być rozpatrywana, jako wydajny katalizator reakcji utleniania substancji aktywnych farmakologicznie oraz nowych potencjalnych substancji leczniczych, służących otrzymaniu pochodnych do badań farmakologicznych oraz toksykologicznych.

VI. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

VI. 1. Uwagi ogólne

Temperatura topnienia – pomiary przeprowadzono bez korekty na aparacie „Stuart” firmy Bibby Sterlin Ltd, przy użyciu otwartych kapilar.

Spektroskopia:

Widma w ultrafiolecie i zakresie widzialnym (UV-Vis) – wykonano na spektrofotometrze Hitachi UV/VIS U-1900; λ_{\max} (ϵ), nm ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) – zastosowano aparaty Bruker (częstość robocza ^1H 400, 500 i 700 MHz). Widma wykonano we współpracy z Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu (badania finansowane z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka dział. 2.1. nr umowy UDA-POIG.02.01.00-30-182/09). Wykonywano widma ^1H , ^{13}C NMR (w tym ^1H NMR temperaturowe w zakresie 273 K - 363 K) oraz dwuwymiarowe 2D ($^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC). Wartości wszystkich przesunięć chemicznych podano w skali δ (ppm) wobec sygnału rozpuszczalnika, natomiast stałe sprzężenia (J) wyrażono w hercach (Hz). W opisie użyto skrótów: s – singlet, d – dublet, t – triplet, m – multiplet, h – ukryty. * – oznaczono przesunięcia chemiczne zagregowanych form porfirazyn.

Widma spektrometrii mas – analizy MS ESI, MALDI TOF – wykonywano w Środowiskowym Laboratorium Unikalnej Aparatury Chemicznej przy Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Analiza rentgenostrukturalna – analizę rentgenostrukturalną kryształów wykonano we współpracy z Zakładem Krystalografii Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Chromatografia:

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC) – wykonywano techniką wstępującą na płytkach z żelom krzemionkowym F254 typ 60 oraz DC Kieselgel 60 RP-18 F_{254S} firmy E. Merck i wizualizowano w świetle UV (λ_{\max} 254 i 365 nm).

Chromatografia preparatywna kolumnowa – wykonano metodą krótkiej kolumny, z zastosowaniem żelu krzemionkowego Kieselgel 60 H, o wielkości cząstek 40-60 μm

(w normalnym układzie faz) oraz 60 RP-18, o wielkości cząstek 40-63 μm (w odwróconym układzie faz) firmy E. Merck.

Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) – wykonano we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, stosując chromatograf cieczowy Agilent 1200 z detektorem UV-Vis DAD, z użyciem kolumny 150 mm \times 4,6 mm, 5 μm (Eclipse XDB-C18, Agilent).

VI. 2. Stosowane rozpuszczalniki i reagenty

Reagenty handlowe:

Informację na temat charakterystyki wykorzystywanych substancji chemicznych uzyskano na stronach internetowych poszczególnych producentów.

- 2,5-heksanodion (Sigma-Aldrich),
- 1-fenylopentano-1,4-dion (Alfa Aesar),
- 1,2-dibenzoiloetan (Alfa Aesar),
- 1,2,4-trifenylobutano-1,4-dion (Alfa Aesar)
- diaminomaleonitryl (Sigma-Aldrich),
- siarczan(VI) dimetylu (Sigma-Aldrich),
- kwas trifluorooctowy (Sigma-Aldrich),
- magnez – wiórki (Sigma-Aldrich),
- jod (POCH),
- wodorek sodu w postaci 60% zawiesiny w oleju mineralnym (Sigma-Aldrich),
- kwas szczawiowy (POCH),
- wodorowęglan sodu (POCH),
- N,N-dimetyloaminoetanol (DMAE) (Sigma-Aldrich),
- borowodorek sodu (Sigma-Aldrich),
- węglan cezu (Sigma-Aldrich),
- aldehyd 6-bromo-3-pirydylowy (Sigma-Aldrich),
- 4-bromobenzaldehyd (Sigma-Aldrich),
- węglan potasu (Chempur),
- trietyloamina (POCH),
- chlorowodorek 4-(2-chloroetylo)morfoliny (Sigma-Aldrich),
- 1,3-difenyloizobenzofuran (DPBF) (Sigma-Aldrich),

- bromek żelaza(II) (Alfa Aesar),
- 2,6-lutydyna (Sigma-Aldrich),
- *tert*-butyloнадtlenek wodoru - 70% r-r (*Luperox*®) (Sigma-Aldrich),
- nadtlenek wodoru (Sigma-Aldrich),
- sól sodowa diklofenaku (TCI Chemicals),
- ftalocyjanina żelaza(II) (TCI Chemicals),
- kwas cytrynowy monohydrat (ChemPur),
- HCl stężony (ChemPur),
- NaCl.

Reagenty pozyskane z innych źródeł:

- 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]piperidyna (DL-76) - potencjalny inhibitor receptorów histaminowych H₃ pozyskano z Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Rozpuszczalniki:

- bezwodny metanol do reakcji – handlowo dostępny metanol ogrzewano z jodem i wiórkami magnezowymi, do otrzymania białej zawiesiny, następnie oddestylowano bezwodny alkohol metylowy,
- dichlorometan, octan etylu, *n*-heksan, *n*-butanol, tetrahydrofuran, toluen, dimetyloformamid, benzen - wykorzystywano w postaci dostarczonej przez producenta.

VI. 3. Szczegółowe przepisy preparatywne

VI. 3.1. Synteza porfirazyn posiadających peryferyjne 2,5- i 2,3,5-podstawione ugrupowania pirolilowe i dimetyloaminowe

2-Amino-3-(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (2), został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [119]: do kolby okrągłodennej o poj. 250 ml dodano diaminomaleonitryl (3,24 g; 30 mmol), heksano-2,5-dion (3,50 ml; 30 mmol), kwas szczawiowy (100 mg) i benzen (100 ml). Całość ogrzewano przez 6 godz. w temp. wrzenia rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną

w nasadkę Dean-Starka. Następnie mieszaninę schłodzono, a wytrącony osad przesączono i poddano chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem dichlorometanu, jako fazy ruchomej. Uzyskano **2** (4,569 g, 82%), w postaci żółtego osadu.

2-Amino-3-(2-fenyl-5-metylo-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (3) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: 1-fenylpentano-1,4-dion (881 μ l, 5 mmol) i diaminomaleonitryl (540 mg, 5 mmol) zawieszono w kolbie okrągłodennej w metanolu (40 ml). Następnie dodano katalityczną ilość TFA (230 μ l) i ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu mieszaniny do temp. pokojowej i odparowaniu rozpuszczalnika, suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Uzyskano żółty osad **3** (1,065 g, 86%).

2-Amino-3-(2,5-difenyl-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (4) został zsyntetyzowany wg procedury literaturowej [119]: w 50 ml metanolu zawieszono diaminomaleonitryl (462 mg, 4,28 mmol), 1,2-dibenzoiloetan (1020 mg, 4,82 mmol) i katalityczną ilość TFA (200 μ l). Całość mieszano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej i odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej, wytrącony żółty osad oczyszczono z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Otrzymano **4** w postaci żółtego proszku (1,070 g, 80%).

2-Amino-3-[(2,3,5-trifenyl)-1*H*-pirolilo]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (5) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: zawiesinę 1,2,4-trifenylbutano-1,4-dionu (1258 mg, 4,0 mmol), diaminomaleonitrylu (432 mg, 4,0 mmol), katalityczną ilość TFA (187 μ l) i metanol (30 ml) ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej i odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej, suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Otrzymano żółty osad **5** (748 mg, 48%).

2-Dimetyloamino-3-(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (6) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: NaH (60% zawiesinę w oleju mineralnym, 704 mg, 17,6 mmol) zawieszono w THF (20 ml) w temp. (-15 °C) i mieszając dodawano pochodną maleonitrylu **2** (1488 mg, 8,0 mmol) rozpuszczoną w 3 ml THF w temp. (-15 °C) przez 30 min. Następnie wkraplano $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (1,517 ml, 16,0 mmol) przez 30 min. w (-10 °C). Dalszą reakcję prowadzono przez 2 godz., stopniowo ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temp. pokojowej. Po tym czasie dodano

2 ml wody i całość wylano na wodę z lodem (100 ml). Wytrącony żółty osad przesączono i poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Otrzymano żółte kryształy **6** (1,100 g, 64%).

2-Dimetyloamino-3-(2-fenyl-5-metylo-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (7) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: NaH (60% zawiesinę w oleju mineralnym, 212 mg, 5,3 mmol) zawieszono w THF (20 ml) w temp. (-15 °C) i stopniowo mieszając dodawano pochodną maleonitrylu **3** (600 mg, 2,2 mmol) rozpuszczoną w 3 ml THF w temp. (-15 °C) przez 30 min. Następnie $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (503 μl , 5,3 mmol) wkraplano przez 30 min. w (-10 °C). Dalszą reakcję prowadzono przez 2 godz., stopniowo ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temp. pokojowej. Po tym czasie dodano 2 ml wody i całość wylano na wodę z lodem (100 ml). Przeprowadzono ekstrakcję dichlorometanem (3×50 ml). Zebrane frakcje organiczne odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Otrzymano żółte kryształy **7** (630 g, 94%).

2-(2,5-Difenyl-1*H*-pirolilo)-3-dimetyloamino-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (8) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: NaH (60% zawiesinę w oleju mineralnym, 45 mg, 1,13 mmol) zawieszono w THF (10 ml) w temp. (-15 °C) i mieszając stopniowo dodawano pochodną maleonitrylu **4** (160 mg, 0,52 mmol) rozpuszczoną w 3 ml THF przez 30 min., w temp. (-15 °C). Następnie wkraplano $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (99 μl , 1,04 mmol) przez 30 min. w (-10 °C). Dalszą reakcję prowadzono przez 2 godz., stopniowo ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temp. pokojowej. Po tym czasie dodano 2 ml wody i całość wylano na wodę z lodem (100 ml). Przeprowadzono ekstrakcję dichlorometanem (3×50 ml). Zebrane frakcje organiczne odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2). Otrzymano żółte kryształy **8** (160 mg, 91%).

2-Dimetyloamino-3-(2,3,5-trifenyl-1*H*-pirolilo)-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (9) został zsyntetyzowany w oparciu o procedurę literaturową [116]: NaH (60% zawiesinę w oleju mineralnym, 80 mg, 2 mmol) zawieszono w THF (20 ml) w temp. (-15 °C) i mieszając stopniowo dodawano pochodną maleonitrylu **5** (350 mg, 0,91 mmol) rozpuszczoną w 3 ml DMF przez 30 min., w temp. (-15 °C). Następnie wkraplano $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (190 μl , 2,0 mmol) przez 30 min. w (-10 °C). Dalszą reakcję prowadzono przez 2 godz., stopniowo ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temp. pokojowej. Po tym czasie dodano

2 ml wody i całość wylano na wodę z lodem (100 ml). Przeprowadzono ekstrakcję dichlorometanem (3×50 ml). Zebrane frakcje organiczne odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej w CH₂Cl₂, otrzymując żółte kryształy **9** (256 mg, 68%).

2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-dimetylo-1H-

pirolilo)porfirazyna (10) [122]: pochodną maleonitrylu **6** (460 mg, 2,15 mmol) i dimetyloaminoetanol (4 ml) ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 2 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, zielono-fioletową mieszaninę odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:1), co pozwoliło na otrzymanie porfirazyny **10**, w postaci ciemnozielonych kryształów (161 mg, 35%).

2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-fenyl-5-metylo-1H-

pirolilo)porfirazyna (11): pochodną maleonitrylu **7** (276 mg, 1,0 mmol) i dimetyloaminoetanol (4 ml) ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, zielono-fioletową mieszaninę odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:1), co pozwoliło na otrzymanie porfirazyny **11** w postaci ciemnozielonego osadu (95 mg, 34%): tt. > 300 °C. R_f (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:2) 0,71. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 291 (4,98), 342 (4,98), 427 (4,52), 728 (4,83), 784 (4,90). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm -0,25 – (-0,03) (m, 2H, NH), 2,16-2,50 (m, 12H, pirolilo-CH₃), 3,43-3,50 (m, 24H, N(CH₃)₂), 6,51-6,59 (m, 4H, pirolilo-H), 6,79-7,05 (m, 16H, pirolilo-H, C₆H₅), 7,50-7,65 (m, 8H, C₆H₅). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 13,70; 13,87; 13,96; 42,85; 42,90 (N(CH₃)₂); 107,23; 108,46; 108,57; 108,85; 109,48; 109,62; 109,74; 111,29; 111,49; 125,85; 126,52; 126,65; 127,75; 127,87; 128,87; 128,99; 129,68; 130,35; 135,33; 135,49; 136,26; 138,02; 138,24; 148,31; 150,69. HRMS (ESI): *m/z* 1107,58 [M+H]⁺.

2,7,12,17-Tetrakis(2,5-difenyl-1H-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)-

porfirazyna (12): pochodną maleonitrylu **8** (338 mg, 1,0 mmol) i dimetyloaminoetanol (4 ml) ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, zielono-fioletową mieszaninę odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:1), co pozwoliło na otrzymanie porfirazyny **12**, w postaci

ciemnozielonych kryształów (80 mg, 23%): tt. > 300 °C. R_f (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:2) 0,77. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 302 (4,76), 435 (4,01), 734 (4,32), 791 (4,38). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm -0,51 (s, 2H, NH), 3,35 (s, 24H, N(CH₃)₂), 6,93-6,95 (m, 16H, C₆H₅), 6,96 (d, ³*J*=9 Hz, 8H, C₆H₅), 7,00 (s, 8H, pirolilo-H), 7,54-7,56 (m, 16H, C₆H₅). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 42,83 (N(CH₃)₂); 110,91; 112,01; 125,39; 127,09; 128,55; 128,89; 129,57; 134,91; 140,13; 148,76. MS (MALDI TOF): *m/z* 1355,7 [M+H]⁺.

2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-trifenyl-1*H*-pirolilo)-porfirazyna (13): pochodną maleonitrylu **9** (404 mg, 0,98 mmol) i dimetyloaminoetanol (4 ml) ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, zielono-fioletową mieszaninę odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:1), co pozwoliło na otrzymanie porfirazyny **13**, w postaci ciemnozielonego osadu (86 mg, 21%): tt. > 300 °C. R_f (*n*-heksan:CH₂Cl₂, 1:2) 0,68. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 295 (5,12), 430 (4,45), 733 (4,77), 790 (4,84). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm -0,53(-0,75) (m, 2H, NH), 3,44-3,56 (m, 24H, N(CH₃)₂), 6,74-6,90 (m, 12H, C₆H₅), 7,01-7,12 (m, 11H, C₆H₅), 7,27 (t, ³*J*=8Hz, 5H, C₆H₅), 7,34-7,35 (m, 4H, pirolilo-H), 7,37-7,40 (m, 4H, C₆H₅), 7,65-7,77 (m, 17H, C₆H₅), 8,03 (d, ³*J*=4Hz, 1H, C₆H₅). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 42,90; 42,96 (N(CH₃)₂); 109,58; 110,92; 111,21; 111,47; 111,58; 124,65; 124,78; 125,38; 126,52; 126,98; 127,28; 127,54; 127,91; 128,00; 128,51; 128,55; 129,11; 129,13; 129,32; 129,73; 131,67; 131,79; 134,23; 134,45; 134,69; 135,53; 136,70; 136,89; 137,66; 138,19; 138,89; 148,67; 151,31. HRMS (ESI): *m/z* 1659,84 [M+H]⁺.

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (14): znany literaturowo związek, Pz **10** [122] (84 mg, 0,09 mmol), FeBr₂ (194 mg, 0,9 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, mieszaninę odparowano do sucha. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzieleniu, warstwę organiczną poddano mieszanii z solanką (10 ml), przez 30 min. Warstwę organiczną osuszono przy użyciu MgSO₄, a następnie odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto na drodze ekstrakcji: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu

cytrynowego (10 ml). Warstwę organiczną oddzielono, a rozpuszczalnik odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1). Otrzymano porfirazynę **14**, w postaci ciemnozielonego osadu (41 mg, 46%): tt. > 300 °C, R_f (CH₂Cl₂: CH₃OH, 50:1) 0,29. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 310 (4,75), 373 (4,53), 429 (4,53), 552 (4,41), 685 (4,70), 916 (4,26). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 1,99 (s, 24H, pirolilo-CH₃), 2,20-2,33*(m, pirolilo-CH₃), 2,74 (s, 24H, N(CH₃)₂), 3,39-3,50* (m, N(CH₃)₂), 5,85 (s, 8H, pirolilo-H), 6,27-6,34* (m, pirolilo-H), ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 13,36; 14,39*; 40,20 (N(CH₃)₂); 42,79* (N(CH₃)₂); 107,00*; 107,82; 132,33; 139,37; 151,85; 152,84; 165,20; HRMS (ESI): *m/z* 913,17 [M+H]⁺.

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-fenyl-5-metylo-1H-pirolilo)]porfirazyna (15): porfirazynę **11** (48 mg, 0,043 mmol), FeBr₂ (93 mg, 0,43 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, rozpuszczalniki odparowano. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzieleniu, warstwę organiczną poddano mieszanii z solanką (10 ml), przez 30 min. Warstwę organiczną osuszono przy użyciu MgSO₄, a następnie odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto na drodze ekstrakcji: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu cytrynowego (10 ml). Warstwę organiczną oddzielono, a rozpuszczalnik odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1). Otrzymano porfirazynę **15**, w postaci ciemnozielonego osadu (27 mg, 54%): tt. > 300 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,26. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 289 (4,97), 377 (4,44), 434 (4,45), 553 (4,32), 689 (4,60), 917 (4,21). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 2,10-2,74, 3,25-3,78 (2×m, 36H, pirolilo-CH₃, N(CH₃)₂), 6,57-6,93 (m, 24H, pirolilo-H, C₆H₅), 7,58-7,65 (m, 4H, C₆H₅). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 13,10; 14,10; 14,26; 39,02; 39,90; 42,55; 108,19; 108,96; 109,11; 109,31; 110,26; 126,27; 127,02; 127,52; 127,71; 127,97; 128,83; 128,90; 129,61; 129,90; 135,66; 136,48; 138,08; 149,91. HRMS (ESI): *m/z* 1161,15 [M+H]⁺.

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(2,5-difenylo-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)]porfirazyna (16): porfirazynę **12** (85 mg, 0,063 mmol), FeBr₂ (135 mg, 0,63 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, rozpuszczalniki odparowano. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzielaniu, warstwę organiczną poddano mieszanemu z solanką (10 ml), przez 30 min. Warstwę organiczną osuszono przy użyciu MgSO₄, a następnie odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto na drodze ekstrakcji: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu cytrynowego (10 ml). Warstwę organiczną oddzielono, a rozpuszczalnik odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1). Otrzymano porfirazynę **16**, w postaci ciemnozielonego osadu (20 mg, 22%): *tt.* > 300 °C, *R_f* (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,17. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 296 (4,58), 381 (3,91), 440 (3,90), 691 (3,90), 911 (3,56). ¹H NMR (400 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 2,69 (s, 24H, N(CH₃)₂), 2,91*-3,20* (m, 24H, N(CH₃)₂), 6,58 (s, 8H, pirolilo-H), 6,74* (t, ³*J*=8 Hz, 24H, C₆H₅), 7,00* (s, 8H, pirolilo-H), 7,30 (t, ³*J*=8 Hz, 24H, C₆H₅), 7,49* (d, ³*J*=8 Hz, 16H, C₆H₅), 7,67 (d, ³*J*=8 Hz, 16H, C₆H₅). ¹³C NMR (175 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 39,98 (N(CH₃)₂); 42,26*-42,63* (N(CH₃)₂); 110,54*; 111,73; 111,73; 128,20*; 128,44; 128,44; 128,44*; 128,82; 134,17; 134,17*; 135,20; 140,37; 140,37; 140,37*; 145,25. MS (MALDI TOF): *m/z* 1409 [M+H]⁺.

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-trifenylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (17): porfirazynę **13** (25 mg, 0,015 mmol), FeBr₂ (32 mg, 0,15 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, rozpuszczalniki odparowano. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzielaniu, warstwę organiczną poddano mieszanemu z solanką (10 ml), przez 30 min. Warstwę organiczną osuszono przy użyciu MgSO₄, a następnie odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto na drodze ekstrakcji: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu cytrynowego (10 ml). Warstwę organiczną oddzielono, a rozpuszczalnik odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie

(CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1). Otrzymano porfirazynę **17**, w postaci ciemnozielonego osadu (15 mg, 58%): tt. > 300 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,33 UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 298 (5,24), 378 (4,59), 436 (4,58), 547 (4,41), 692 (4,69), 915 (4,37). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 2,83-3,69 (m, 24H, N(CH₃)₂), 6,54-7,07 (m, 26H, C₆H₅), 7,15-7,26, 7,30-7,40, 7,61-7,86 (3×m, 34H, C₆H₅), 7,45-7,50 (m, 4H, pirolilo-H). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 39,53; 41,83; 110,00; 110,09; 110,24; 124,29; 125,92; 126,17; 126,30; 127,02; 127,15; 127,68; 127,81; 127,90; 127,97; 128,19; 128,34; 128,46; 129,03; 129,19; 131,13; 131,32; 131,42; 131,52; 132,36; 132,44; 133,81; 133,93; 134,27; 134,49; 134,61; 137,61; 137,70; 137,84; 145,53; 147,17; 149,45. HRMS (ESI): *m/z* 1714,25 [M+H]⁺.

Magnez(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (18) została zsyntetyzowana w oparciu o procedurę literaturową [116]: w kolbie okrągłodennej ogrzewano magnez (185 mg, 7,6 mmol), katalityczną ilość I₂ oraz *n*-butanol (30 ml), pod chłodnicą zwrotną, w temp. wrzenia rozpuszczalnika, przez 6 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej do mieszaniny reakcyjnej dodano pochodną maleonitrylu **6** (407 mg, 1,90 mmol) i ponownie ogrzewano w temp. wrzenia przez 20 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pokojowej, przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha. Ciemnozieloną pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH, 35:1), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **18** (103 mg, 25%), w postaci ciemnozielonego osadu.

Magnez(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-fenyl-5-metylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (19) została zsyntetyzowana w oparciu o procedurę literaturową [116]: w kolbie okrągłodennej ogrzewano magnez (278 mg, 11,6 mmol), katalityczną ilość I₂ oraz *n*-butanol (30 ml), pod chłodnicą zwrotną, w temp. wrzenia rozpuszczalnika, przez 6 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, do mieszaniny reakcyjnej dodano pochodną maleonitrylu **7** (407 mg, 1,90 mmol) i ponownie ogrzewano w temp. wrzenia przez 20 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pokojowej, przesączono przez ziemię okrzemkową i rozpuszczalniki odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha. Ciemnozieloną pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂, potem *n*-heksan:EtOAc, 7:3), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **19** (88 mg, 11%), w postaci ciemnozielonego osadu.

Magnez(II)-[2,7,12,17-tetrakis(2,5-difenylo-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)]porfirazyna (20) została zsyntetyzowana w oparciu o procedurę literaturową [116]: w kolbie okrągłodennej ogrzewano magnez (53 mg, 2,16 mmol), katalityczną ilość I₂ oraz *n*-butanol (25 ml), pod chłodnicą zwrotną, w temp. wrzenia rozpuszczalnika, przez 6 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, do mieszaniny reakcyjnej dodano maleonitryl **8** (491 mg, 1,44 mmol) i ponownie ogrzewano w temp. wrzenia przez 20 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pokojowej, przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha. Ciemnozieloną pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂: CH₃OH, 50:1, potem *n*-heksan:EtOAc, 7:3), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **20** (90 mg, 18%), w postaci ciemnozielonego osadu.

Magnez(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-trifenylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (21) została zsyntetyzowana w oparciu o procedurę literaturową [116]: w kolbie okrągłodennej ogrzewano magnez (194 mg, 8,0 mmol), katalityczną ilość I₂ oraz *n*-butanol (25 ml), pod chłodnicą zwrotną, w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 6 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej do mieszaniny reakcyjnej dodano pochodną maleonitrylu **9** (491 mg, 1,44 mmol), rozpuszczoną w 2 ml DMF i ponownie ogrzewano w temp. wrzenia przez 20 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pokojowej, przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano azeotropowo z toluenem (2×50 ml) do sucha. Ciemnozieloną pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂, potem *n*-heksan:EtOAc, 7:3), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **21** (74 mg, 9%), w postaci ciemnozielonego osadu.

VI. 3.2. Synteza porfirazyn funkcjonalizowanych peryferyjnie ugrupowaniem metylo(bromoarylometylo)aminowym

2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylometylideno)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (22): do kolby okrągłodennej o poj. 100 ml dodano diaminomaleonitryl (540 mg, 5,0 mmol), aldehyd 6-bromo-3-pirydyłowy (930 mg, 5,0 mmol) oraz metanol (15 ml). Po 10 min. mieszania w temp. pok. dodano katalityczną ilość kwasu trifluorooctowego (ok. 200 μl). Całość mieszano przez 30 min., a następnie wytrącony żółty osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszono. Przeprowadzono chromatografię kolumnową (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1), co pozwoliło na uzyskanie związku **22**, w postaci żółtego

osadu (1,267 g, 93%): tt. 241-243 °C. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) 0,57. UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm ($\log\epsilon$) 258 (4,09), 363 (4,33). ^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} , ppm 7,67 (d, $^3J=9\text{Hz}$, 1H, pirydyl-H), 7,73 (s, 1H, CH), 7,99 (d, $^3J=9\text{Hz}$, 1H, pirydyl-H), 8,20 (s, 1H, pirydyl-H), 8,24 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} , ppm 102,31; 113,65; 114,32; 125,09; 127,36; 129,59; 130,75; 131,74; 134,76; 153,70. MS ESI (pos): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MS ESI (neg): m/z 274 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. elem.: obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_5\text{Br}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 42,13%; H, 2,47%; N, 24,56%; znaleziono: C, 41,68%; H, 2,28%; N, 25,49%.

2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (23):

do kolby okrągłodennej o poj. 250 ml dodano pochodną maleonitrylu **22** (150 mg, 0,54 mmol) oraz metanol (30 ml) i mieszano przez ok. 10 min. w temp. pok. Następnie dodawano porcjami co 15 min. NaBH_4 (82 mg, 2,16 mmol). Uzyskany klarowny roztwór wylano na wodę z lodem (ok. 100 ml). Uzyskany osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i poddano chromatografii kolumnowej ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1). Otrzymano **23** w postaci ciemnożółtego osadu (147 mg, wyd. 98%): tt. 195-197 °C. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) 0,45. UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm ($\log\epsilon$) 297 (4,13). ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} , ppm 4,22 (d, $^3J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5,57 (t, $^3J=5\text{Hz}$, 1H, NH), 5,83 (s, 2H, NH_2), 7,65-7,69 (m, 2H, pirydyl-H), 8,34 (s, 1H, pirydyl-H). ^{13}C NMR (125 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} , ppm 45,74; 106,21; 110,29; 115,77; 116,29; 127,92; 134,74; 138,82; 140,17; 149,63. MS ESI (pos): m/z 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 300 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. MS ESI (neg): m/z 276 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 312 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$. Anal. elem.: obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_5\text{Br}\times 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 41,83%; H, 3,16%; N, 24,39%; znaleziono: C, 42,45%; H, 2,84%; N, 23,84%.

2-[(6-Bromo-3-pirydylometylideno)amino]-3-[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-

2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (24): do kolby okrągłodennej o poj. 100 ml dodano pochodną maleonitrylu **23** (230 mg, 0,83 mmol), aldehyd 6-bromo-3-pirydylowy (232 mg, 1,25 mmol) oraz metanol bezwodny (20 ml). Całość mieszano w temp. pok. przez 15 min. Następnie dodano katalityczną ilość kwasu trifluorooctowego (ok. 200 μl) i kontynuowano mieszanie przez 45 min. Wytrącony ciemnożółty osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszono. Przeprowadzono chromatografię kolumnową w normalnym układzie faz ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1), co pozwoliło na uzyskanie związku **24** (255 mg, 69%), w postaci żółtego osadu: tt. 192-194 °C. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) 0,58. UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm ($\log\epsilon$) 265 (4,29), 383 (4,46). ^1H NMR (400 MHz;

DMSO-*d*₆): δ_{H} , ppm 4,66 (s, 2H, CH₂), 7,69 (d, ³*J*=8Hz, 1H, pirydył-H), 7,75 (d, ³*J*=8Hz, 1H, pirydył-H), 7,77 (t, ³*J*=8Hz, 1H, pirydył-H), 8,35 (s, 1H, CH), 8,37 (d, 1H, ³*J*=8Hz, pirydył-H), 8,41 (d, ⁴*J*=4Hz, 1H, pirydył-H), 8,83 (s, 1H, NH), 8,96 (d, ³*J*=4Hz, 1H, pirydył-H). ¹³C NMR (100 MHz; DMSO-*d*₆): δ_{C} , ppm 46,24; 103,41; 112,88; 113,31; 128,11; 128,27; 128,95; 130,92; 133,71; 138,20; 138,71; 140,50; 143,82; 149,50; 151,27; 152,21. MS ESI (pos): *m/z* 447 [M+H]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 445 [M-H]⁻, 481 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₆H₁₀N₆Br₂: C, 43,08%; H, 2,26%; N, 18,84%; znaleziono: C, 42,95%; H, 2,24%; N, 18,24%.

2,3-Bis[(6-bromo-3-pirydyłometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (25): pochodną maleonitrylu **24** (770 mg, 1,73 mmol) oraz metanol (100 ml) dodano do kolby okrągłodennej o poj. 250 ml i mieszano 10 min. w temp. pok. Następnie dodawano porcjami NaBH₄ (263 mg, 6,92 mmol), co 15 min. Otrzymany klarowny roztwór wylano na wodę z lodem. Wytrącony ciemnozielony osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem, wysuszono i poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:metanol, 10:1), co pozwoliło na uzyskanie związku **25** (747 mg, 96%), w postaci żółtego osadu: tt. 160-162 °C. R_f (CH₂Cl₂: CH₃OH, 10:1) 0,53. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} , nm (log ϵ) 272 (4,03), 311 (4,18). ¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ_{H} , ppm 4,28 (d, ³*J*=8Hz, 4H, CH₂), 6,03 (t, ³*J*=8Hz, 2H, pirydył-H), 7,66 (d, ³*J*=4Hz, 4H, pirydył-H), 8,33 (s, 2H, NH). ¹³C NMR (100 MHz; DMSO-*d*₆): δ_{C} , ppm 45,70; 110,09; 115,09; 127,93; 134,46; 138,80; 140,26; 149,67. MS ESI (pos): *m/z* 449 [M+H]⁺, 471 [M+Na]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 447 [M-H]⁻, 483 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₆H₁₂N₆Br₂: C, 42,88%; H, 2,70%; N, 18,75%; znaleziono: C, 42,84%; H, 2,69%; N, 18,03%.

2,3-Bis[metylo(6-bromo-3-pirydyłometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (26): w kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml umieszczono związek **25** (700 mg, 1,56 mmol), węglan cezu (1526 mg, 4,68 mmol) oraz DMF (15 ml) i mieszano kilka minut w temp. pok. Następnie dodano siarczan(VI) dimetylu (444 μ l, 4,68 mmol). Całość mieszano w temp. 60 °C przez 20 godz., po czym zawartość kolby wylano na wodę z lodem i poddano ekstrakcji dichlorometanem (3 \times 50 ml). Połączone warstwy organiczne odparowano na wyparce rotacyjnej i suchą pozostałość oczyszczono na drodze chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1 \rightarrow 10:1). Otrzymano produkt **26** (303 mg, 41%), w postaci żółtych kryształów: tt. 147-150 °C.

R_f (CH₂Cl₂: CH₃OH, 10:1) 0,65. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 269 (4,14), 321 (4,02). ¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ_H , ppm 2,70 (s, 6H, N(CH₃)), 4,24 (s, 4H, CH), 7,58-7,64 (m, 4H, pirydył-H), 8,28 (d, ³*J*=4Hz, 2H, pirydył-H). ¹³C NMR (100 MHz; DMSO-*d*₆): δ_C , ppm 40,14; 53,85; 114,78; 116,62; 127,98; 131,93; 139,44; 140,62; 150,27. MS ESI (pos): *m/z* 477 [M+H]⁺, 499 [M+Na]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 511 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₈H₁₆N₆Br₂·1/2H₂O: C, 45,40%; H, 3,39%; N, 17,65%; znaleziono: C, 44,56%; H, 3,53%; N, 17,32%.

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (27): w kolbie okrągłodennej o poj. 25 ml umieszczono *n*-butanol (5 ml), magnez (10 mg, 0,36 mmol) oraz katalityczną ilość jodu (1 kryształ) i mieszano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 6 godz. Po schłodzeniu do temp. pok. dodano pochodną maleonitrylu **26** (170 mg, 0,36 mmol) i ponownie ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 18 godz. Następnie schłodzoną mieszaninę przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano azeotropowo z toluenem do sucha. Uzyskany związek oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH 10:1→50:1, potem *n*-heksan:EtOAc 7:5). Otrzymano porfirazynę **27** (19 mg, wyd. 11%) w postaci ciemnofioletowego osadu: tt. 295-297 °C. R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH 10:1) 0,83. UV-Vis (CH₂Cl₂:CH₃OH 1:1): λ_{\max} , nm (log ϵ) 268 (4,70), 347 (4,81), 525 (4,29), 706 (4,57). ¹H NMR (400 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm 3,72 (s, 12H, N(CH₃)), 5,46 (s, 8H, CH₂), 7,44 (d, ³*J*=8Hz, 4H, pirydył-H), 7,66 (d, ³*J*=8Hz, 4H, pirydył-H), 8,62 (d, ³*J*=4Hz, 4H, pirydył-H). ¹³C NMR (100 MHz, pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 43,40 (N(CH₃)); 56,99; 128,68; 135,81^h; 138,88; 139,84; 141,56; 151,26; 153,17. MS MALDI TOF: *m/z* 1906 [M-Mg]⁺.

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (28): w kolbie okrągłodennej o poj. 25 ml umieszczono porfirazynę **27** (194 mg, 0,1 mmol) oraz kwas trifluorooctowy (4 ml) i mieszano bez dostępu światła przez 20 min., w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano na wodę z lodem (200 ml) i zobojętniono przy użyciu NaHCO₃. Uzyskany osad ekstrahowano dichlorometanem (3×50 ml), a zebrane warstwy organiczne odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH; 50:1), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **28** w postaci ciemnofioletowego osadu (130 mg, 68%): tt. 232-235 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 20:1) 0,66. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 268 (4,76), 335 (4,86), 518 (4,58), 720 (4,52). ¹H NMR (400 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm

-0,72 (s, 2H, NH), 3,70 (s, 24H, N(CH₃)), 5,40 (s, 16H, CH₂), 7,51 (d, ³J=8Hz, 8H, pirydyl-H), 7,71 (d, ³J=8Hz, 8H, pirydyl-H), 8,70 (d, ³J=4Hz, 8H, pirydyl-H). ¹³C NMR (100 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 43,09 (N(CH₃)); 56,73; 128,84; 135,21; 137,80; 139,83; 141,81; 149,79; 151,31. MS ESI (pos): *m/z* 1906 [M+H]⁺.

Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino] porfirazyna (29): porfirazynę **28** (100 mg, 0,052 mmol), FeBr₂ (112 mg, 0,52 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, rozpuszczalniki odparowano. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzieleniu, warstwę organiczną poddano mieszanii z solanką (10 ml), przez 30 min. Po ponownym rozdziale i osuszeniu, przy pomocy MgSO₄, warstwę organiczną odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto, poprzez ekstrakcję: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu cytrynowego (10 ml). Frakcję organiczną odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej, a suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w układzie (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1→10:1). Otrzymano porfirazynę **29**, w postaci ciemnofioletowego osadu (30 mg, 29%): tt. 111-114 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 20:1) 0,29. UV-Vis (pirydyna): λ_{max}, nm (logε) 349 (4,60), 468 (4,21), 651 (4,36). ¹H NMR (400 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 3,55-3,74 (m, 24H, N(CH₃)), 4,60 (s, 16H, CH₂), 7,41 (d, ³J=8Hz, 8H, pirydyl-H), 7,59 (d, ³J=8Hz, 8H, pirydyl-H), 8,74 (s, 8H, pirydyl-H). ¹³C NMR (100 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 40,97 (N(CH₃)); 55,09; 128,83; 134,81; 138,86; 140,31; 141,72; 151,67; 153,44. MS ESI (pos): *m/z* 1957 [M]⁺.

2-Amino-3-[(4-bromobenzylideno)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (30): diaminomaleonitryl (540 mg; 5,00 mmol) oraz 4-bromobenzaldehyd (925 mg; 5,00 mmol) rozpuszczono w kolbie okrągłodennej w 20 ml metanolu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 10 min. Następnie dodano katalityczną ilość kwasu trifluorooctowego (ok. 200 μl) i kontynuowano mieszanie przez 30 min. Po wytrąceniu osadu, mieszaninę reakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskany żółty bezpostaciowy osad osuszono i poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1). Uzyskano **30** (1165 mg, 85%), w postaci żółtego osadu: tt. 196-198 °C. R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1) 0,61. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 266 (3,21),

362 (3,47). ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} , ppm 7,77 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4), 8,30 (s, 1H, CH), 8,41 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4), 8,95 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (125 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} , ppm 102,02; 113,51; 114,14; 128,10; 128,26; 131,11; 138,18; 143,58; 151,07. MS ESI (pos): m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MS ESI (neg): m/z 274 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. elem.: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{Br}$: C, 48,02%; H, 2,56%; N, 20,37%; znaleziono: C, 48,13%; H, 2,59%; N, 20,08%.

2-Amino-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (31): do kolby okrągłodennej o poj. 250 ml dodano metanol (120 ml) i pochodną maleonitrylu **30** (1112 mg; 4,03 mmol). Następnie dodawano porcjami borowodorek sodu (613 mg; 16,2 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej do uzyskania klarownego roztworu. Mieszaninę reakcyjną wylano na wodę z lodem, a wytrącony osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiono do wysuszenia. Żółty, bezpostaciowy osad poddano chromatografii kolumnowej ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1), co pozwoliło na wyizolowanie produktu **31** (1069 mg, 96%), w postaci ciemnożółtego osadu: tt. 159-162 °C. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) 0,32. UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm ($\log\epsilon$) 303 (3,2). ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} , ppm 4,20 (d, $^3J=5\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5,66 (t, $^3J=5\text{Hz}$, 1H, NH), 5,72 (s, 2H, NH_2), 7,25 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4), 7,55-7,57 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 2H, C_6H_4). ^{13}C NMR (125 MHz; DMSO- d_6): δ_{C} , ppm 48,16; 107,11; 108,90; 115,68; 116,55; 120,31; 129,48; 131,38; 138,83. MS ESI (pos): m/z 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MS ESI (neg): m/z 276 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 313 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$. Anal. elem.: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_4\text{Br}$: C, 47,68%; H, 3,27%; N, 20,22%; znaleziono: C, 47,39%; H, 3,25%; N, 19,50%.

2-[(4-Bromobenzylideno)amino]-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (32): do kolby okrągłodennej o poj. 100 ml dodano pochodną maleonitrylu **31** (993 mg, 3,58 mmol), 4-bromobenzaldehyd (730 mg, 3,94 mmol) oraz metanol bezwodny (20 ml) i mieszano w temp. pok. przez 15 min. Następnie dodano katalityczną ilość kwasu trifluorooctowego (ok. 200 μl) i kontynuowano mieszanie przez 45 min. Wytrącony ciemnożółty osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiono do wyschnięcia. Przeprowadzono chromatografię kolumnową w normalnym układzie faz ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1), co pozwoliło na wyizolowanie pochodnej **32** (1163 mg, 73%), w postaci żółtego osadu: tt. 196-198 °C. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1) 0,81. UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} , nm ($\log\epsilon$) 274 (3,17), 383 (3,35). ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ_{H} , ppm 4,59 (s, 2H, CH_2), 7,31 (d, $^3J=8\text{Hz}$,

2H, C₆H₄), 7,60 (d, ³J=8Hz, 2H, C₆H₄), 7,69 (d, ³J=8Hz, 2H, C₆H₄), 7,99 (d, ³J=8Hz, 2H, C₆H₄), 8,29 (s, 1H, NH), 8,78 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (100 MHz; DMSO-*d*₆): δ_C, ppm 48,47; 103,26; 113,04; 113,53; 120,62; 125,33; 129,31; 129,49; 130,85; 131,58; 131,78; 134,63; 137,86; 154,60. MS ESI (pos): *m/z* 465 [M+Na]⁺, 481 [M+K]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 441 [M-H]⁻, 477 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₈H₁₂N₄Br₂: C, 48,68%; H, 2,72%; N, 12,62%; znaleziono: C, 49,25%; H, 2,79%; N, 12,47%.

2,3-Bis[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (33): w kolbie okrągłodennej o poj. 250 ml do metanolu (120 ml) dodano pochodną maleonitrylu **32** (1106 mg; 2,49 mmol). Następnie dodawano porcjami borowodrek sodu (379 mg; 9,96 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej do otrzymania klarownego roztworu. Mieszaninę reakcyjną wylano na wodę z lodem. Otrzymany osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawiono do wysuszenia. Następnie oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1), co pozwoliło na otrzymanie **33** (1006 mg; 91%) w postaci żółtego bezpostaciowego osadu: tt. 133-134 °C. R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1) 0,70. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 313 (3,28). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ_H, ppm 4,24 (d, ³J=5Hz, 4H, CH₂), 6,06 (t, ³J=5Hz, 2H, NH), 7,22 (d, ³J=10Hz, 4H, C₆H₄), 7,56 (d, ³J=10Hz, 4H, C₆H₄). ¹³C NMR (125 MHz; DMSO-*d*₆): δ_C, ppm 48,17; 109,91; 115,19; 120,40; 129,50; 131,41; 138,58. MS ESI (pos): *m/z* 469 [M+Na]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 445 [M-H]⁻, 481 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₈H₁₄N₄Br₂: C, 48,46%; H, 3,16%; N, 12,56%; znaleziono: C, 48,95%; H, 3,17%; N, 12,54%.

2,3-Bis[metylo(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (34): w kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml w DMF (20 ml) rozpuszczono pochodną maleonitrylu **33** (954 mg; 2,14 mmol) oraz węglan cezu (2093 mg; 6,42 mmol). Następnie dodano siarczan(VI) dimetylu (0,609 ml; 6,42 mmol). Całość mieszano w temperaturze 60 °C przez 20 godz. pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę wylano na wodę z lodem i ekstrahowano za pomocą dichlorometanu (3×50 ml). Zebrane frakcje organiczne po ekstrakcji odparowano do sucha na wyparce rotacyjnej, uzyskując żółtawy osad. Przeprowadzono chromatografię kolumnową w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1), co pozwoliło na otrzymanie **34** (630 mg, 62%), w postaci ciemnożółtych kryształów: tt. 118-120 °C. R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,89. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 325 (2,79). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ_H, ppm 2,70 (s,

6H, N(CH₃)), 4,17 (s, 4H, CH₂), 7,13 (d, ³J=8Hz, 4H, C₆H₄), 7,54 (d, ³J=8Hz, 8H, C₆H₄). ¹³C NMR (125 MHz; DMSO-*d*₆): δ_C, ppm 40,27; 56,76; 114,84; 116,57; 120,82; 130,42; 131,47; 135,90. MS ESI (pos): *m/z* 475 [M+H]⁺, 497 [M+Na]⁺, 513 [M+K]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 509 [M+Cl]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₂₀H₁₈Br₂N₄: C, 50,66%; H, 3,83%; N, 11,82%; znaleziono: C, 50,72%; H, 3,78%; N, 11,29%.

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (35): do kolby okrągłodennej o poj. 25 ml dodano *n*-butanol (12 ml), magnez (20 mg; 0,82 mmol) oraz katalityczną ilość I₂ (1 kryształ). Reakcję prowadzono w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 4 godz. pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temp. pok. i dodano pochodną maleonitrylu **34** (390 mg; 0,82 mmol), po czym ponownie ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 3 godz., kontrolując co 30 min. postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC. Po zakończeniu ogrzewania, mieszaninę reakcyjną przesączono przez ziemię okrzemkową pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie odparowano azeotropowo z toluenem do sucha. Otrzymaną suchą pozostałość poddano wielokrotnej chromatografii kolumnowej w normalnym (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1 → 50:1, potem *n*-heksan:EtOAc, 7:5) i odwróconym układzie faz (CH₃OH). Uzyskano porfirazynę **35** (77 mg, 20%) w postaci fioletowego osadu: tt. 296 °C. R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,33. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 345 (4,49), 537 (4,18), 709 (4,26). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H, ppm 3,77 (s, 24H, N(CH₃)), 5,59 (s, 16H, CH₂), 7,43 (d, ³J=8Hz, 16H, C₆H₄), 7,48 (d, ³J=8Hz, 16H, C₆H₄). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C, ppm 43,32 (N(CH₃)), 60,00; 121,36; 131,35; 132,20; 139,10; 140,37; 153,26. MS ESI (pos): *m/z* 1921 [M+H]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 1956 [M+Cl]⁻.

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (36): w kolbie okrągłodennej o poj. 25 ml umieszczono porfirazynę **35** (50 mg, 0,026 mmol) oraz kwas trifluorooctowy (4 ml) i mieszano bez dostępu światła przez 20 min., w temp. pokojowej. Następnie całość wylano na wodę z lodem (200 ml) i zobojętniono przy użyciu NaHCO₃. Uzyskany osad ekstrahowano dichlorometanem (3×50 ml), a zebrane warstwy organiczne odparowano do sucha i poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH; 50:1, potem *n*-heksan:EtOAc; 7:2), co pozwoliło na wyizolowanie porfirazyny **36** w postaci ciemnofioletowego osadu (40 mg, 81%): tt. 147-150 °C, R_f (*n*-heksan:EtOAc; 7:2) 0,48. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{max}, nm (logε) 335 (4,79), 532 (4,54), 719

(4,46). ^1H NMR (400 MHz; pirydyna- d_5): δ_{H} , ppm. -0,39 (s, 2H, NH), 3,73 (s, 24H, N(CH₃)), 5,48 (s, 16H, CH₂), 7,45 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 16H, C₆H₄), 7,54 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 16H, C₆H₄). ^{13}C NMR (100 MHz; pirydyna- d_5): δ_{C} , ppm 43,05 (N(CH₃)), 59,63; 121,63; 131,36; 132,37; 137,96; 139,83; 149,43. MS ESI (neg): m/z 1899 [M-H]⁻.

Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyne (37): Porfirazyne **36** (53 mg, 0,03 mmol), FeBr₂ (64 mg, 0,3 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano we wrzeniu w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, rozpuszczalniki odparowano. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml), przez 30 min. Po rozdzieleniu, warstwę organiczną poddano mieszaniu z solanką (10 ml), przez 30 min. Po ponownym rozdziale i osuszeniu, przy pomocy MgSO₄, warstwę organiczną odparowano. Suchą pozostałość nieprzereagowanej soli żelaza(II) usunięto, poprzez ekstrakcję: dichlorometan (10 ml) - nasycony wodny roztwór kwasu cytrynowego (10 ml). Fazę organiczną odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej, a następnie suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1→10:1), Otrzymano porfirazyne **37**, w postaci ciemnofioletowego osadu (35 mg, 64%): tt. 106-109 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH, 50:1) 0,30. UV-Vis (pirydyna): λ_{max} , nm (log ϵ) 346 (4,88), 469 (4,48), 651 (4,59). ^1H NMR (500 MHz; pirydyna- d_5): δ_{H} , ppm 2,92 (s, 24H, N(CH₃)), 4,60 (s, 16H, CH₂), 7,13 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 16H, C₆H₄), 7,48 (d, $^3J=8\text{Hz}$, 16H, C₆H₄). ^{13}C NMR (125 MHz; pirydyna- d_5): δ_{C} , ppm 40,95 (N(CH₃)); 57,59; 121,84; 128,59; 131,16; 132,51; 138,95; 171,06. MS ESI (pos): m/z 1952 [M+H]⁺.

VI. 3.3. Synteza i charakterystyka siarkowej porfirazyne żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylowym

2,3-Bis[2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylo]-(2Z)-buteno-1,4-dinitryl (39)*: w kolbie okrągłodennej w DMF (30 ml) rozpuszczono sól disodową dimerkaptomaleonitrylu (**38**) (558 mg; 3,0 mmol), chlorowodorek 4-(2-chloroetylo)morfoliny (1396 mg; 7,5 mmol) oraz K₂CO₃ (2070 mg; 7,5 mmol). Całość mieszano w temperaturze 60 °C przez 24 godz. Po schłodzeniu do temp. pok., mieszaninę przesączono przez ziemię okrzemkową i odparowano azeotropowo z toluenem. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂:CH₃OH; 50:1), wykorzystując Al₂O₃, jako fazę stałą. Otrzymano żółty, krystaliczny osad **39** (830 mg; 73%); tt. 66-68 °C;

R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH:TEA, 20:1:0,1) 0,55. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 346 (1,14), 274 (0,61). ¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): δ_H , ppm 2,50-2,51 (m, 8H, morf-CH₂), 2,69-2,72 (m, 4H, CH₂), 3,17 (t, ³J=12Hz, 1H, CH₂), 3,25 (t, ³J=12Hz, 3H, CH₂), 3,68-3,71 (m, 8H, morf-CH₂). ¹³C NMR (150 MHz; CDCl₃): δ_C , ppm 32,71; 53,36; 57,58; 66,82; 77,03; 112,36. MS ESI (pos): m/z 369 [M+H]⁺, 391 [M+Na]⁺, 407 [M+K]⁺. MS ESI (neg): m/z 367 [M-H]⁻. Anal. elem.: obliczono dla C₁₆H₂₄N₄O₂S₂: C, 52,15%; H, 6,56%; N, 15,20%; S, 17,40%; znaleziono: C, 52,09%; H, 6,42%; N, 15,03%; S, 17,03%.

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis-[2-(morfolin-4-

ylo)etylosuflanylo]porfirazyna (40)*: do kolby okrągłodennej o poj. 25 ml, dodano magnez (54 mg; 2,25 mmol), *n*-butanol (25 ml) oraz katalityczną ilość jodu (1 kryształ), a następnie mieszano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 6 godz. Po schłodzeniu mieszaniny do temp. pok., dodano pochodą maleonitrylu **39** (830 mg; 2,25 mmol) i mieszając ponownie ogrzewano w temp. wrzenia rozpuszczalnika przez 18 godz. Następnie mieszaninę poreakcyjną przesączono przez ziemię okrzemkową, a przesącz odparowano azeotropowo z toluenem. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej na Al₂O₃, w normalnym układzie faz (CH₂Cl₂: CH₃OH; 10:1→50:1). Otrzymano porfirazynę **40** (516 mg; 61%), w postaci zielono-niebieskiego osadu; tt. 113-116 °C; R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH:TEA, 10:1:0,1) 0,42. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 375 (4,68), 497 (3,91), 671 (4,71). ¹H NMR (400 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm 2,60 (s, 32H, morf-CH₂), 3,11 (s, 16H, CH₂), 3,67 (s, 32H, morf-CH₂), 4,64 (s, 16H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 33,46; 54,49; 60,00; 67,52; 141,90; 158,41. MS MALDI TOF: m/z 1498 [M+H]⁺.

* - badania prowadzono w ramach projektu finansowanego z Narodowego Centrum Nauki (kierownik dr W. Szczęółko, wykonawca - autor dysertacji) i we współpracy z mgr. Ł. Lijewskim [142].

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis-[2-(morfolin-4-ylo)etylosuflanylo]porfirazyna (41): w kolbie okrągłodennej o poj. 25 ml umieszczono porfirazynę **40** (200 mg, 0,13 mmol) oraz kwas trifluoroctowy (4 ml) i mieszano bez dostępu światła przez 20 min., w temp. pokojowej. Następnie całość wylano na wodę z lodem (200 ml) i zobojętniono przy użyciu NaHCO₃. Uzyskany osad ekstrahowano dichlorometanem (3×50 ml), a zebrane warstwy organiczne odparowano. Suchą pozostałość poddano chromatografii kolumnowej na Al₂O₃ (CH₂Cl₂:CH₃OH; 50:1), co pozwoliło na wyizolowanie

porfirazyny **41** w postaci ciemnoniebieskiego osadu (146 mg, 74%): tt. 139-142 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH:TEA, 10:1:0,1) 0,24. UV-Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} , nm (log ϵ) 348 (4,80), 509 (4,38), 642 (4,54), 706 (4,64). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm -1,75(-1,40) (m, 2H, NH), 2,65 (s, 32H, morf-CH₂), 3,15 (t, ³*J*=10Hz, 16H, CH₂), 3,66 (s, 32H, morf-CH₂), 4,61 (t, ³*J*=10Hz, 16H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 33,48; 54,48; 59,81; 67,50; 141,54; 153,99. MS ESI (pos): *m/z* 1476 [M+H]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 1474 [M-H]⁻.

Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis-[2-(morfolin-4-

yl)etylosuflanylo]porfirazyna (42): Porfirazynę **41** (133 mg, 0,09 mmol), FeBr₂ (193 mg, 0,9 mmol), 2,6-lutydynę (2 ml) ogrzewano w mieszaninie toluen-THF (1:1, 10 ml) we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 godz. Po schłodzeniu do temp. pokojowej, mieszaninę odparowano do sucha. Następnie ciemnozielony osad rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml) i mieszano z 1 M HCl (10 ml). Następnie otrzymaną emulsję poddano mieszanemu z solanką (10 ml) oraz z nasyconym wodnym roztworem kwasu cytrynowego (10 ml). Po odparowaniu powstałych połączonych faz na próżniowej wyparce rotacyjnej, suchą pozostałość poddano wielokrotnej chromatografii kolumnowej na Al₂O₃, wykorzystując metanol, jako fazę ruchomą. Otrzymano porfirazynę **42**, w postaci ciemnoniebieskiego osadu (49 mg, 36%): tt. 173-176 °C, R_f (CH₂Cl₂:CH₃OH:TEA; 10:1:0,1) 0,18. UV-Vis (CH₃OH): λ_{\max} , nm (log ϵ) 348 (4,14), 643 (3,99). ¹H NMR (500 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_H , ppm 0,90-1,60 (m, 32H, morf-CH₂), 2,16 (d, ³*J*=10Hz, 8H, CH₂), 2,68 (s, 32H, morf-CH₂), 3,02 (t, ³*J*=10Hz, 8H, CH₂), 3,69 (s, 16H, CH₂), 4,52 (s, 4H, N⁺H). ¹³C NMR (125 MHz; pirydyna-*d*₅): δ_C , ppm 25,46; 27,05; 39,36; 54,22; 59,74; 65,18; 67,42; 137,74; 169,35. MS ESI (pos): *m/z* (1536/8) 215 [M+Na]⁺, 231 [M+K]⁺. MS ESI (neg): *m/z* 191 [M-H]⁻.

VI. 4. Metodyka badań spektroskopii Mössbauera

W badaniach własności jonów żelaza wykorzystano spektrometr mössbauerowski wyposażony w kriostat domowej konstrukcji (WFiIS AGH). Pomiar prowadzono dla próbek zawierających naturalną abundancję izotopu żelaza ⁵⁷Fe. Źródłem promieniowania gamma o energii 14,4 keV był ⁵⁷Co(Rh), którego aktywność wynosiła ok. 50 mCi. Sproszkowane próbki, trzymane w ciemności zamrażano w ciekłym azocie i od razu umieszczano w kriostacie. Pozwalał on na stabilizację temperatury z dokładnością do 0,03 °C. Pomiar wykonywano dla wybranych

temperatur w zakresie od 80 K do 304 K. Wykorzystując program Recoil otrzymano parametry nadsubtelne poszczególnych składowych zmierzonych widm. W szczególności teoretyczne dopasowanie pozwoliło na wyznaczenie wartości przesunięcia izomerycznego oraz rozszczepienia kwadrupolowego Fe, w oparciu o które można wnioskować na temat stanów walencyjnych i spinowych badanego żelaza hemowego oraz symetrii jego koordynacji i własnościach ligandów. Do kalibracji skali prędkości stosowano żelazo metaliczne, $\alpha\text{-}^{57}\text{Fe}$ w temperaturze 295 K, względem którego podawane są przesunięcia izomeryczne obserwowanych dubletów.

VI. 5. Metodyka badań rentgenostrukturalnych

Wyniki pomiarów rentgenograficznych zostały przetworzone za pomocą oprogramowania CrysAlis Pro (Agilent Technologies. CrysAlis PRO software), rozwiązane metodą bezpośrednią z SIR2004 i udokładnione przy użyciu matrycy najmniejszych kwadratów opartych na współczynniku F [143] za pomocą oprogramowania SHELXL-97 [144]. Pozycje atomów wodoru przyłączonych do węgla zostały wyznaczone metodą geometrycznej kalkulacji. W procesie udokładniania zmiana położenia wszystkich atomów wodoru była powiązana ze zmianą położenia atomów, do których były przyłączone. Izotropowe czynniki temperaturowe atomów wodoru, były powiązane z wartością równoważnego izotropowego czynnika temperaturowego odpowiednich atomów węgla.

VI. 6. Metodyka badań elektrochemicznych

Pomiary elektrochemiczne wykonano, przy użyciu potencjostatu/galwanostatu AutoLab PGSTAT128N, połączonego z komputerem, wyposażonym w oprogramowanie GPES (Eco Chemie). Pomiary w roztworach wodnych, przeprowadzano przy użyciu elektrody pracującej wykonanej z węgla szklatego, chlorosrebrowej elektrody odniesienia (Ag/AgCl w 3 M KCl) oraz drutu platynowego, jako elektrody pomocniczej. Pomiary w rozpuszczalnikach organicznych wykonywano przy użyciu drutu srebrnego, jako elektrody pracującej, z dodatkiem ferrocenu, jako wzorca wewnętrznego. Przed każdym pomiarem roztwór elektrolitów w naczyniu pomiarowym poddawano odgazowaniu (ok. 20 min.), poprzez przepuszczenie gazu obojętnego (azotu). Wszystkie pomiary wykonywane były w temp. pokojowej.

VI. 7. Metodyka badań biomimetycznych**VI. 7.1. Katalityczne utlenianie 1,3-difenyloizobenzofuranu**

Do kuwety kwarcowej o grubości 1 cm dodano 1,5 ml roztworu porfirynoidowego katalizatora w DMF i 1,5 ml roztworu 1,3-difenyloizobenzofuranu (0,002 mmol) w DMF, po czym mieszano w temp. pokojowej, bez dostępu światła przez 1 min. Roztwory związków makrocyclicznych sporządzono w następujących stężeniach: **14** - $5,48 \times 10^{-5}$ mM; **15** - $4,31 \times 10^{-5}$ mM; **16** - $3,55 \times 10^{-5}$ mM; **17** - $2,92 \times 10^{-5}$ mM; **29** - $2,55 \times 10^{-5}$ mM; **37** - $2,56 \times 10^{-5}$ mM; **42** - $3,25 \times 10^{-5}$ mM; ftalocyjanina żelaza(II) - $8,80 \times 10^{-5}$ mM. Następnie wykreślono widmo UV-Vis w zakresie 250 - 1000 nm ($t=0$ min.), po czym, za pomocą pipety automatycznej dodano 10 μ l roztworu źródła tlenu w metanolu (w stężeniu, obliczonym w stosunku 2:1 do substratu). Następnie prowadzono reakcję w temp. pokojowej, bez dostępu światła przez 8 min., wykonując co 2 min. pomiar absorpcji UV-Vis w zakresie 250 - 1000 nm.

VI. 7.2. Hydroksylacja soli sodowej diklofenaku

Do kolby okrągłodennej o poj. 25 ml dodano sól sodową diklofenaku (100 mg, 0,314 mmol) oraz porfirazynę **42** (4,8 mg, 0,00314 mmol). Całość mieszano w metanolu (10 ml) przez 10 min. bez dostępu światła, w temp. pokojowej, do całkowitego rozpuszczenia reagentów. Następnie porcjami dodano 70% roztwór wodny *t*-BuOOH (305 μ l, 3,14 mmol), po czym mieszano 60 min. Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik odparowano, a otrzymany czerwonawy osad poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2 :metanol, 50:1). Uzyskano żółty osad (26 mg, 25%).

VI. 7.3. Hydroksylacja 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]piperydyny

Do kolby okrągłodennej o poj. 25 ml dodano **DL-76** (40 mg, 0,125 mmol) oraz porfirazynę **42** (1,9 mg, 0,00125 mmol). Całość mieszano w metanolu (5 ml) przez 10 min. bez dostępu światła, w temp. pokojowej, do całkowitego rozpuszczenia reagentów. Następnie porcjami dodano 70% roztwór wodny *t*-BuOOH (121 μ l, 1,25 mmol), po czym mieszano 60 min. Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik odparowano, a otrzymany czerwonawy osad poddano chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2 :metanol, 10:1). Uzyskano biały osad (11 mg, 27%).

VII. STRESZCZENIE*Porfirazyny o potencjalnym zastosowaniu w biomimetyce cytochromów**- synteza i charakterystyka fizykochemiczna*

W części literaturowej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego porfirazyn, ftalocyjanin i korolazyn żelaza(II/III), ich właściwości fizykochemicznych i elektrochemicznych oraz możliwości wykorzystania w katalizowaniu reakcji utleniająco-redukujących. Dokonano także przeglądu piśmiennictwa na temat wykorzystania kompleksów porfirynoidów żelaza(II/III) w biomimetyce cytochromów z grupy P450.

W części eksperymentalnej przeprowadzono syntezę i charakterystykę porfirazyn żelaza(II), posiadających w części peryferyjnej związku makrocyklicznego ugrupowania: (i) pirolilowe i dimetyloaminowe, (ii) metylo(bromoarylometylo)-aminowe oraz (iii) morfolinyloetylosulfanylowe. Związki poddano badaniom z zakresu spektroskopii Mössbauera, w celu oceny stopnia utlenienia i stanu spinowego kationu metalu w centrum pierścienia, a także badaniom elektrochemicznym, przy wykorzystaniu metod woltamperometrycznych - cyklicznej oraz różnicowej pulsowej woltamperometrii. Otrzymane monokryształy związków makrocyklicznych poddano analizie rentgenostrukturalnej. W celu oceny potencjalnego zastosowania otrzymanych związków w biomimetyce cytochromów, porfirazyny żelaza(II) wykorzystano w reakcjach katalitycznego utleniania 1,3-difenyloizobenzofuranu, soli sodowej diklofenaku oraz nowego potencjalnego inhibitora receptorów histaminowych H₃ - 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]piperydyny.

W toku pracy eksperymentalnej otrzymano i scharakteryzowano dziesięć nowych pochodnych maleonitryli:

1. 2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylometylideno)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**22**),
2. 2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**23**),
3. 2-[(6-Bromo-3-pirydylometylideno)amino]-3-[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**24**),
4. 2,3-Bis[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**25**),
5. 2,3-Bis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**26**),

6. 2-Amino-3-[(4-bromobenzylideno)amino]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**30**),
7. 2-Amino-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**31**),
8. 2-[(4-Bromobenzylideno)amino]-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**32**),
9. 2,3-Bis[(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**33**),
10. 2,3-Bis[metylo(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-buteno-1,4-dinitryl (**34**).

Zsyntetyzowano i kompleksowo scharakteryzowano piętnaście nowych porfirazynowych związków makrocyklicznych, w tym dwa związki zawierające jony magnezu(II), sześć bezmetalicznych oraz siedem posiadających jony żelaza(II):

1. Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (**27**),
2. Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (**35**),
3. 2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-fenyl-5-metylo-1*H*-pirolilo)porfirazyna (**11**),
4. 2,7,12,17-Tetrakis(2,5-difenyl-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)porfirazyna (**12**),
5. 2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-trifenyl-1*H*-pirolilo)porfirazyna (**13**),
6. 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (**28**),
7. 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (**38**),
8. 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[2-(morfolin-4-yl)etylosuflanylo]porfirazyna (**41**),
9. Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (**14**),
10. Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-fenyl-5-metylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (**15**),
11. Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(2,5-difenyl-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)]porfirazyna (**16**),
12. Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-trifenyl-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (**17**),
13. Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (**29**),

14. Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]-porfirazyna (**37**),
15. Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[2-(morfolin-4-yl)etylosuflanylo]-porfirazyna (**42**).

Budowę chemiczną uzyskanych związków potwierdzono z wykorzystaniem takich technik analitycznych, jak: spektrometria mas (zarówno MS ESI, jak i MS MALDI TOF) z użyciem pomiarów wysokorozdzielczych, spektroskopia NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC oraz ^1H - ^{13}C HMBC) oraz spektrofotometria UV-Vis. Dla pochodnych maleonitryli **22-26** oraz **30-34** wykonano analizę elementarną. Otrzymane monokryształy związków porfirazynowych **16**, **19-21** scharakteryzowano przy użyciu analizy rentgenostrukturalnej. Czystość otrzymanych porfirazyn potwierdzono wysokosprawną chromatografią cieczową. Oceniono zdolność do agregacji związków **14-17** w dwóch rozpuszczalnikach: dichlorometanie i pirydynie.

Z wykorzystaniem spektroskopii Mössbauera, potwierdzono obecność jonów żelaza(II) w centrum koordynacyjnym pierścienia makrocykli **14-17**, **29**, **37** i **42**. Dodatkowo porfirazyna **42** wykazywała właściwości magnetyczne, dzięki obecności atomów tlenu w peryferyjnym ugrupowaniu morfolinyowym. Wykazano także, że standardowa procedura utleniania kationu żelaza(II), z wykorzystaniem roztworu badanego makrocykla w dichlorometanie, 1 M roztworu HCl oraz nasyconego roztworu NaCl nie skutkuje zmianą walencyjności kationu. Wskazuje to na konieczność każdorazowego przeprowadzenia pomiarów z zakresu spektroskopii Mössbauera dla nowo otrzymanych porfirynoidów żelaza(II/III), w celu potwierdzenia walencyjności kationu metalu.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształów porfirazyn **16**, **19-21** wykazała, że w porfirazynach magnezu(II) kation metalu wraz z atomami azotu pierścieni pirolilowych tworzy piramidę tetragonalną. Natomiast w porfirazynie żelaza(II) **16**, kation metalu jest usytuowany w płaszczyźnie pierścienia. Wykazano, że porfirazyny **19** i **21** występują w formie atropoizomerów. Porfirazyny magnezowe **19-21** tworzą centrosymetryczne dimery, natomiast porfirazyna żelaza(II) **16** strukturę wstęgi.

Otrzymane porfirazyny żelaza(II) poddano charakterystyce elektrochemicznej, z wykorzystaniem technik cyklicznej (CV) i różnicowej pulsowej (DPV) woltamperometrii. Związki **14-17** wykazywały obecność sześciu odwracalnych, jednoelektrodowych sygnałów procesów utleniająco - redukujących. Dwa związane były z redukcją/utlenieniem kationu centralnego, pozostałe cztery z utratą/pozyskaniem

elektronów przez pierścień makrocykliczny. Właściwości elektrochemiczne związków **29**, **37** i **42** oceniono po adsorpcji na wielościennych nanorurkach węglowych i osadzeniu na elektrodzie szklistej. Wykonane pomiary CV wykazały znaczną elektroaktywność otrzymanych układów.

Porfirazyny żelaza(II) poddano ocenie zdolności katalitycznych w reakcjach utleniania związku referencyjnego (1,3-difenyloizobenzofuranu) oraz wybranych substancji aktywnych farmaceutycznie. Przeprowadzone w *N,N*-dimetyloformamidzie pomiary, z wykorzystaniem dwóch źródeł tlenu wykazały, że wszystkie badane makrocycyle posiadają aktywność katalityczną. Najkorzystniejsze wyniki otrzymano w przypadku porfirazyny **42**. Związek ten wykorzystano w reakcji katalitycznego utlenienia soli sodowej diklofenaku, jako znanej substancji aktywnej farmaceutycznie oraz 1-[3-(4-*tert*-butylofenoksy)propylo]piperidyny, będącej nowym potencjalnym inhibitorem receptorów histaminowych H₃. We wszystkich przypadkach uzyskano pozytywny wynik reakcji. Porfirazyna **42**, ze względu na właściwości fizykochemiczne, elektrochemiczne i katalityczne, może być rozpatrywana jako potencjalny katalizator biomimetyczny cytochromów P450 w badaniach metabolizmu substancji leczniczych.

VIII. ABSTRACT*Porphyrazines for potential application in cytochromes biomimetics - synthesis and physicochemical characteristics*

In the theoretical part of this dissertation the literature data concerning iron(II/III) porphyrazines, phthalocyanines and corolazines were collected. The physicochemical, electrochemical properties and potential applications of these compounds in the catalysis of the redox processes were presented. Moreover, the applications of iron(II/III) porphyrinoid complexes in biomimetics of cytochromes P450 were reviewed.

In the experimental part of the PhD thesis, synthesis and physicochemical characterization of novel iron(II) porphyrazines containing peripheral (i) pyrrolyl and dimethylamino, (ii) methyl(bromoarylmethyl)amino and (iii) morpholinylethylsulfanyl substituents were described. The obtained compounds were studied using Mössbauer spectroscopy to assess the oxidation and spin state of metal cation inside macrocyclic core. There were also performed voltammetric studies with the use of cyclic and differential pulse voltammetry. The obtained monocrystals of synthesized porphyrazines were researched with the X-ray structure analysis. In addition, the potential applications of novel macrocycles in the cytochromes biomimetic were assessed. The iron(II) porphyrazines were studied in the catalytic oxidation reactions of 1,3-diphenylisobenzofurane, diclofenac sodium salt and novel potential H₃ inhibitor - 1-[3-(4-*tert*-buthylphenoxy)propyl]piperidine.

Ten novel maleonitrile derivatives were synthesized and characterized:

1. 2-Amino-3-[(6-bromo-3-pyridylmethylidene)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**22**),
2. 2-Amino-3-[(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**23**),
3. 2-[(6-Bromo-3-pyridylmethyl)amino]-3-[(6-bromo-3-pyridylmethylidene)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**24**),
4. 2,3-Bis[(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**25**),
5. 2,3-Bis[methyl(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**26**),
6. 2-Amino-3-[(4-bromobenzylidene)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**30**),
7. 2-Amino-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**31**),

8. 2-[(4-Bromobenzyl)amino]-3-[(4-bromobenzylidene)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**32**),
9. 2,3-Bis[(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**33**),
10. 2,3-Bis[methyl(4-bromobenzyl)amino]-2(*Z*)-butene-1,4-dinitrile (**34**).

Finally, fifteen novel porphyrazines were synthesized and characterized, including two magnesium(II), six demtallated and seven iron(II) derivatives:

1. {2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]porphyrazinato}magnesium(II) (**27**),
2. {2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(4-bromobenzyl)amino]porphyrazinato}magnesium(II) (**35**),
3. 2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)porphyrazine (**11**),
4. 2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)porphyrazine (**12**),
5. 2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-triphenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)porphyrazine (**13**),
6. 2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]porphyrazine (**28**),
7. 2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(4-bromobenzyl)amino]porphyrazine (**38**),
8. 2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[2-(morpholin-4-yl)ethylsufanyl]porphyrazine (**41**),
9. {[2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)]porphyrazinato}iron(II) (**14**),
10. {[2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)]porphyrazinato}iron(II) (**15**),
11. {[2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)]porphyrazinato}iron(II) (**16**),
12. {[2,7,12,17-Tetrakis(dimethylamino)-3,8,13,18-tetrakis(2,3,5-triphenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)]porphyrazinato}iron(II) (**17**),
13. {2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(6-bromo-3-pyridylmethyl)amino]porphyrazinato}iron(II) (**29**),
14. {2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[methyl(4-bromobenzyl)amino]porphyrazinato}iron(II) (**37**),
15. {2,3,7,8,12,13,17,18-Octakis[2-(morpholin-4-yl)ethylsufanyl]porphyrazinato}iron(II) (**42**).

Compounds were characterized with various analytical techniques including high-resolution mass spectrometry (ESI MS, MALDI TOF), nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC and ^1H - ^{13}C HMBC spectroscopy) and UV-Vis spectrophotometry. For maleonitrile derivatives **22-26** and **30-34** elemental analyses were performed. Monocrystals of porphyrazines **16**, **19-21** were studied with X-ray methods. The purity of synthesized porphyrazines was assessed with high performance liquid chromatography. In addition, the aggregation study for compounds **14-17** were performed in dichloromethane and pyridine.

The Mössbauer spectroscopy study confirmed the presence of iron(II) cation inside the macrocyclic core of **14-17**, **29**, **37** i **42**. Moreover, it was found that porphyrazine **42** possesses the magnetic properties due to the presence of oxygen atoms in their peripheral morpholinyl moieties. Surprisingly, it was noticed that during oxidation of iron(II) cation, following the literature procedure and utilizing solution of macrocycle in dichloromethane, 1M HCl solution and brine, no changes in its valence were observed. It indicates that the Mössbauer spectroscopy should be applied every time to confirm the valence of novel iron(II/III) porphyrinoids.

The X-ray structure analysis of monocrystals **16**, **19-21** showed that in magnesium(II) porphyrazines, the metal cation is chelated by the four pyrrole nitrogen atoms of the porphyrazinato anion, completing the distorted square-pyramidal coordination environment. However, iron(II) cation in porphyrazine **16** is located in the plane of porphyrazine ring. It was demonstrated that porphyrazines **19** and **21** exist as mixtures of atropisomers. Additionally, magnesium(II) porphyrazines **19-21** form dimers in their crystal structures, while porphyrazine **16** occurs in the form of a ribbon.

The obtained iron(II) porphyrazines were studied by cyclic (CV) and differential pulse voltammetry (DPV). Compounds **14-17** revealed six reversible one-electron redox processes. Two of them were connected with iron(II) cation, while the other four with macrocyclic ring. The electrochemical properties of compounds **29**, **37** and **42** were assessed after adsorption on multi-walled carbon nanotubes and deposition on glassy-carbon electrode. In the electrochemical study significant electroactivity of obtained compounds was demonstrated.

All obtained iron(II) porphyrazines were assessed in terms of catalytic activity towards oxidation reaction of reference standard 1,3-diphenylisobenzofurane and selected active pharmaceutical ingredients. The measurements were performed

in N,N-dimethylformamide using two sources of oxygen atom donors. It was demonstrated that all investigated macrocycles possess catalytic activity. The most efficient catalyst was porphyrzine **42**. This compound was utilized in the catalytic oxidation of diclofenac sodium salt, which is a well known active pharmaceutical ingredient, as well as 1-[3-(4-*tert*-butylphenoxy)propyl]piperidine, which is a potential H₃ histamine receptor inhibitor. In both cases the positive results were obtained. Porphyrzine **42** due to its physicochemical, electrochemical and catalytic properties can be considered as a potential biomimetic catalyst able to mimic drug-metabolizing P450 cytochromes.

IX. SPIS RYCIN, SCHEMATÓW I TABEL

IX.1. Ryciny:

Ryc. 1. Budowa chemiczna przedstawicieli porfirynoidów.	1
Ryc. 2. Wzory strukturalne oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(II) I i pentady porfirynowo - ftalocyjaninowej II	8
Ryc. 3. Wzory strukturalne selenodiazolowej porfirazyny żelaza(III) III , pochodnej diaminowej IV oraz bimetalicznego kompleksu Fe-Cu V	8
Ryc. 4. Wzory strukturalne porfirazyn siarkowych VI , VIa i VIb oraz struktura typu "shish-kebab" VII	10
Ryc. 5. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z podstawnikami 4-fluorofenoksylo- wymi VIII , tetrakis(2',2',3',3',4',4',5',5'-oktafluoropentoksy)ftalocyjaniny żelaza(III) IX i ftalocyjaniny żelaza(III), posiadających peryferyjne i nieperyferyjne podstawniki halogenowe X i XI	11
Ryc. 6. Budowa chemiczna okta(merkaptochinolilo)ftalocyjaniny żelaza(II) XII oraz soli ftalocyjaniny żelaza(II) XIII	12
Ryc. 7. Wzory strukturalne kompleksów oktafenylotetraazaporfiryny żelaza(III) XI i tetrakis(tiadiazolo)porfirazyny żelaza(II) XV	13
Ryc. 8. Wzór strukturalny tetraantracenoporfirazyny żelaza(II) XVI oraz dwuwymiarowego polimeru tiadiazoloporfirazyny żelaza(II) XVII	15
Ryc. 9. Wzór strukturalny oktasulfofenylotetrapirazynoporfirazyny żelaza(II) XVIII	15
Ryc. 10. Budowa kompleksów złożonych z ftalocyjaniny żelaza(III) koordynowanej cząsteczkami pirydyny z fulerenami C ₆₀ XIX oraz trimeru ftalocyjaniny XX	17
Ryc. 11. Wzór strukturalny kompleksu XXI	18
Ryc. 12. Budowa chemiczna oktakis(etylotio)porfirazyny żelaza(III) z aksjalnie przyłączonym ugrupowaniem 2-chloroetoksylowym XXII oraz 2,3,9,10,16,- 17,23,24-okta(<i>n</i> -pentoksy)ftalocyjaniny żelaza (III/IV) XXIII	20
Ryc. 13. Budowa chemiczna μ -nitrydo dimerów ftalocyjanin: XXIV - XXVII	21
Ryc. 14. Wzory strukturalne homo- i heterojądrowych dimerów ftalocyjaniny żelaza(II) XXVIII i XXIX	22
Ryc. 15. Wzory strukturalne tetrakis-(2-dietyloaminoetylosulfanylo)ftalocyjaniny żelaza(II) XXX , tetrakis(3,4-dimetoksyfenylosulfanylo)ftalocyjaniny żelaza(II) XXXI , <i>tert</i> -butylo naftalocyjaniny żelaza(II) XXXII	23
Ryc. 16. Wzory strukturalne oktakis(benzylsulfanylo)porfirazyny żelaza(III) XXXIII oraz ftalocyjaniny żelaza(III), posiadającej cztery peryferyjne ugrupowania kumarynowe XXXIV lub chromonowe XXXV ; X - atom fluorowca.	24
Ryc. 17. Wzory strukturalne tetra(1,4-disulfanylo)porfirazyny żelaza(II) XXXVI oraz pochodnych XXXVII - XXXIX	26
Ryc. 18. Wzory strukturalne tetrakis(5,6-dichloro-1,4-disulfanylo)porfirazyny żelaza(II) XL , (1,4-disulfanylo) ₃ -4-pentyloksyfenyloporfirazyny żelaza(II) XLI oraz oktakis(sulfofenylo)porfirazyny żelaza(III) XLII	27

Ryc. 19. Mechanizm homolitycznego i heterolitycznego rozerwania wiązania O-O, przy użyciu H ₂ O ₂ , jako donora tlenu na podstawie [82].	28
Ryc. 20. Wzory strukturalne μ -okso dimerów XLIII i XLIV	29
Ryc. 21. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnym ugrupowaniem 2-[3-(dimetyloamino)fenoksy]etoksylowym XLV , 4- <i>tert</i> -butylofenylo-sulfonamidowym XLVI , [2-(4-metoksyfenoksy)]etoksylowym XLVII oraz karboksylowym XLVIII	30
Ryc. 22. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(II) z ugrupowaniem 2-(3-trifluorometylofenoksy)etoksylowym XLIX , 2-[2-(3-dimetyloaminofenoksy)-etoksy]etoksylowym L oraz ftalocyjaniny żelaza(III) z linkerem 3,4,9,10-perylenotetrakarboksylowym LI	31
Ryc. 23. Wzory strukturalne ftalocyjaniny żelaza(III) z podstawnikami 4-karboksyfenoksyłowymi LII i 8-sulfonylochinolinowymi LIII oraz ftalocyjaniny żelaza(II) z peryferyjnymi podstawnikami (1-benzylopiperydyn-4-yl)oksyłowymi LIV	31
Ryc. 24. Budowa chemiczna korolazyny żelaza(III) z peryferyjnymi podstawnikami <i>tert</i> -butylofenyłowymi LV	33
Ryc. 25. Wzory strukturalne tetrachlorofenyloporfiryny żelaza(III) LVI oraz porfiryny żelaza (II/III), koordynowanej przez anion alkilotioloowy LVII	35
Ryc. 26. Wzory chemiczne substancji leczniczych omawianych w tekście: a - etodolak, b - diklofenak, c - karbamazepina, d - cyklofosfamid, e - pochodna 1,4-dihydropirydiny (amlodypina), f - lidokaina, g - albendazol, h - prazykwantel, i - paracetamol.	36
Ryc. 27. Wzór strukturalny tetrakis- <i>mezo</i> -(2,6-difluoro-3-sulfofenylo)porfiryny żelaza(III) LVIII . Podstawnik "X" reprezentuje atom fluorowca.....	37
Ryc. 28. Widma UV-Vis pochodnych porfirazynowych 11-13 w dichlorometanie z zaznaczonym rozszczepieniem pasma Q.	45
Ryc. 29. Przebieg widm absorpcji UV-Vis pochodnych 14-17 w dichlorometanie.....	47
Ryc. 30. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹ H i ¹³ C dla porfirazyny 14 wykonane w pirydynie- <i>d</i> ₅ . Symbolem (14*) oznaczono formę zagregowaną. Symbol (#) oznacza niezidentyfikowane czwartorzędowe atomy węgla. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹ H- ¹³ C HMBC oraz występowanie korelacji ¹ H- ¹ H COSY.....	48
Ryc. 31. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹ H i ¹³ C dla porfirazyny 16 wykonane w pirydynie- <i>d</i> ₅ . Symbolem (16*) oznaczono formę zagregowaną. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹ H- ¹³ C HMBC oraz występowanie korelacji ¹ H- ¹ H COSY.....	48
Ryc. 32. Widma temperaturowe ¹ H NMR porfirazyny 16 , wykonane w pirydynie- <i>d</i> ₅ , w zakresie 273 K - 363 K.	49
Ryc. 33. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ¹ H i ¹³ C dla widm porfirazyn 15 i 17 , wykonanych w pirydynie- <i>d</i> ₅ . Symbol (#) oznacza niezidentyfikowane czwartorzędowe atomy węgla. Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ¹ H- ¹³ C HMBC oraz występowanie korelacji ¹ H- ¹ H COSY.	50

Ryc. 34. Wykresy zależności absorbancji od stężenia dla pochodnych 14-17 w dichlorometanie i pirydynie.	51
Ryc. 35. Przebieg widm UV-Vis w dichlorometanie pochodnych maleonitryli 22-26. ..	55
Ryc. 36. Fragment widma ^1H - ^{13}C HMBC NMR porfirazyny 27 w pirydynie- d_5 z widocznym sprzężeniem protonów i węgla grupy $-\text{CH}_2$ -.....	56
Ryc. 37. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla porfirazyny 27 - widmo wykonane w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	57
Ryc. 38. Przebieg widm UV-Vis w dichlorometanie porfirazyn 27 i 28.	58
Ryc. 39. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C porfirazyny 28 , obserwowane w widmach wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	58
Ryc. 40. Przebieg widm absorpcji UV-Vis związku 29 w dichlorometanie (linia pomarańczowa) i pirydynie (linia niebieska).	60
Ryc. 41. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C porfirazyny 29 dla widma wykonanego w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	61
Ryc. 42. Fragment widma ^1H NMR porfirazyny 29 , wykonanego w pirydynie- d_5	61
Ryc. 43. Przebieg widm UV-Vis pochodnych maleonitryli 30-34 wykreślonych w dichlorometanie.	63
Ryc. 44. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla porfirazyny 35 wykonane w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	65
Ryc. 45. Przebieg widm UV-Vis związków 35 i 36 w dichlorometanie.	66
Ryc. 46. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny 36 wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	66
Ryc. 47. Przebieg widm UV-Vis porfirazyny 37 , w dichlorometanie (linia zielona) oraz pirydynie (linia pomarańczowa).	68
Ryc. 48. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C dla widm porfirazyny 37 wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	68
Ryc. 49. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C widm porfirazyny 40 wykonanych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	70
Ryc. 50. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny 41 , wykreślonych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń	

jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki) oraz występowanie korelacji ^1H - ^1H COSY (linia pogrubiona).	71
Ryc. 51. Przebieg widm UV-Vis związków 40 i 41 wykonanych w dichlorometanie oraz związku 42 , wykreślonego w metanolu.	72
Ryc. 52. Widmo MS ESI porfirazyny 42	73
Ryc. 53. Fragment widma ^1H NMR porfirazyny 42 w pirydynie- d_5	74
Ryc. 54. Wartości przesunięć chemicznych w [ppm] sygnałów ^1H i ^{13}C w widmach porfirazyny 42 wykreślonych w pirydynie- d_5 . Zaznaczono kierunki sprzężeń jądrowych ^1H - ^{13}C HMBC (strzałki).	74
Ryc. 55. Znormalizowane widma mössbauerowskie porfirazyny 14 zmierzone w temperaturze 95 K (A) i 304 K (B). Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski i nr 3 - zielony. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.	78
Ryc. 56. Znormalizowane widma mössbauerowskie porfirazyny 15 zmierzone w temperaturze 90 K (A) i 300 K (B). Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski i nr 3 - zielony. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.	80
Ryc. 57. Względny udział składowych w widmach mössbauerowskich zmierzonych w szerokim zakresie temperatur dla 14 (otwarte kwadraty) i 15 (zamknięte kółka). Kolory poszczególnych składowych odpowiadają kolorom prezentowanym na Ryc. 55 i 56.	81
Ryc. 58. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny 16 zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie pięć dubletów. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski, nr 3 – zielony, nr 4 – brązowy, nr 5 – liliowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.	82
Ryc. 59. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny 17 zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – niebieski, nr 2 – zielony i nr 3 - brązowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych.	83
Ryc. 60. Względne udziały składowych niskospinowych Fe^{2+} o wysokiej symetrii miejsca wiążącego jon żelaza(II) (LS sym) oraz wysokospinowych Fe^{2+} (HS), otrzymanych w wyniku teoretycznego dopasowania widm mössbauerowskich dla porfirazyn 14-17 zmierzonych w niskich temperaturach. Linie przerywane zamieszczono dla zobrazowania liniowej zależności zmian w/w udziałów w funkcji liczby przyłączonych do peryferyjnego podstawnika pirolilowego grup fenylowych badanych porfirazyn. Wyjątek stanowi jedynie związek 15 , który dodatkowo posiada przyłączoną grupę metylową.	84
Ryc. 61. Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny 29 zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe	

- dopasowane teoretycznie cztery dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwona, nr 2 – niebieska, nr 3 – liliowa i nr 4 – brązowa. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych. 85
- Ryc. 62.** Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **37** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie cztery dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – niebieski, nr 3 – szary i nr 4 – brązowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych. . 86
- Ryc. 63.** Znormalizowane widmo mössbauerowskie porfirazyny **42** zmierzone w temperaturze 80 K. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, a linie ciągłe dopasowane teoretycznie trzy dublety. Każda składowa została oznaczona innym kolorem: nr 1 – czerwony, nr 2 – zielony, nr 3 - niebieski, nr 4 - błękitny i nr 5 - liliowy. Czarna linia ciągła jest sumą poszczególnych składowych. ... 87
- Ryc. 64.** Struktury krystaliczne badanych porfirazyn magnezowych (A-D): atropoizomer **19** o budowie $\alpha^3\beta$ (A), porfirazyna **20** (B), atropoizomery **21** o budowie $\alpha^3\beta$ (C) i $\alpha\beta\alpha\beta$ (D). Budowa rdzenia porfirazyny magnezowej (E). Dla przejrzystości rysunku, symbole C w numeracji atomów węgla zostały pominięte. Niebieską strzałką oznaczono kieszenie hydrofobowe..... 90
- Ryc. 65.** Struktura krystaliczna porfirazyny **16** (A) i budowa 24-atomowego rdzenia makrocykla (B). 92
- Ryc. 66.** Dimery porfirazyn **19** (A), **20** (B) i **21** (C, D) obserwowane w strukturze kryształów makrocykli Mg(II)..... 94
- Ryc. 67.** Wstęgi cząsteczek porfirazyn w strukturze kryształu **16**. 95
- Ryc. 68.** Cykliczne voltamogramy porfirazyn **14-17** w dichlorometanie z dodatkiem TBAP; szybkość przesuwu potencjału $50 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$ 98
- Ryc. 69.** Voltamogramy pulsowe różnicowe (DPV) porfirazyn **14-17** w dichlorometanie z dodatkiem TBAP; szybkość przesuwu potencjału $50 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$ 99
- Ryc. 70.** Voltamperogram CV porfirazyny **29** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl. 101
- Ryc. 71.** Voltamperogram CV porfirazyny **37** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl. 101
- Ryc. 72.** Voltamperogram CV porfirazyny **42** osadzonej na MWCNT, wykonany w buforze fosforanowym (pH=7,4) względem Ag/AgCl. 102
- Ryc. 73.** Zależność prądu sygnału anodowego (I) względem szybkości przesuwu potencjału (v) dla porfirazyn **29**, **37** i **42**, osadzonych na MWCNT. 103
- Ryc. 74.** Przebieg widm UV-Vis mieszaniny DPBF i porfirazyny **42** z *t*-BuOOH, jako źródłem tlenu. Zmiany rejestrowane w czasie 0-8 min. 105
- Ryc. 75.** Wykres opisujący zależność zmiany stężenia (c) (wyrażonej jako $1/c$) DPBF w czasie 8 min., w obecności odpowiednich źródeł tlenu. 106
- Ryc. 76.** Przebieg widm UV-Vis mieszaniny DPBF i porfirazyny **14** z *t*-BuOOH, jako źródłem tlenu. Widma zarejestrowane w czasie 0-8 min. Czerwoną strzałką zaznaczono obniżenie intensywności pasma Q porfirazyny **14**. 107
- Ryc. 77.** Wykresy graficzne oraz równania opisujące zależność zmiany stężenia DPBF (wyrażonego jako $1/c$) od czasu [min]. Jako źródło tlenu wykorzystano H_2O_2

(lewa strona) oraz <i>t</i> -BuOOH (prawa strona). Analizę przeprowadzono dla porfirazyn 14-17, 29, 37, 42 i ftalocyjaniny żelaza(II).....	108
Ryc. 78. Zmiany stężenia porfirazyn 14-17, 29, 37 i 42 (1/c) w obecności DPBF, wobec H ₂ O ₂ i <i>t</i> -BuOOH, jako źródeł tlenu, w czasie 0-8 min.	110
Ryc. 79. Zmiany stężenia DPBF (1/c) w obecności porfirazyn 14-17, 29, 37, 42 , i FePc , wobec H ₂ O ₂ , jako źródła tlenu, w czasie 0-8 min.	111
Ryc. 80. Zmiany stężenia DPBF (1/c) w obecności porfirazyn 14-17, 29, 37, 42 , i FePc , wobec <i>t</i> -BuOOH, jako źródła tlenu, w czasie 0-8 min.	111
Ryc. 81. Chinonoimina soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku.	113
Ryc. 82. Widmo MS ES chinonoiminy soli sodowej 5-hydroksydiklofenaku.....	114
Ryc. 83. Struktury chemiczne DL-76 oraz najbardziej prawdopodobnych metabolitów wg [141]......	115
Ryc. 84. Widmo MS ESI (pos) produktów utleniania DL-76	115

IX.2 Schematy:

Schemat 1. Schemat hydroksylacji diklofenaku na podstawie [95].	37
Schemat 2. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i_a</i>) heksano-2,5-dion, kwas szczawiowy, benzen, temp. wrzenia, 6 godz.; (<i>i_b</i>) odpowiednia pochodna 1,4-butanodionu (1-fenylopentano-1,4-dion, 1,2-dibenzoiloetan, 1,2,4-trifenylobutano-1,4-dion), metanol, TFA, temp. wrzenia, 24 godz.	42
Schemat 3. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) zawiesina 60% NaH w oleju mineralnym, (CH ₃ O) ₂ SO ₂ , THF, od -15 °C do temp. pok., 24 godz.	43
Schemat 4. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) DMAE, temp. wrzenia, 2 godz. (10), 24 godz. (11-13).....	44
Schemat 5. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) FeBr ₂ , 2,6-lutydyna, THF:toluen (1:1,v/v), 100 °C, 24 godz.....	46
Schemat 6. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) Mg, I ₂ , <i>n</i> -butanol, 120 °C, 24 godz.	52
Schemat 7. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) aldehyd 6-bromo-3-pirydylowy, metanol, TFA, temp. pok., 30 min.; (<i>ii</i>) NaBH ₄ , metanol, temp. pok., 1 godz.; (<i>iii</i>) (CH ₃ O) ₂ SO ₂ ; Cs ₂ CO ₃ , DMF, 60 °C, 24 godz.	54
Schemat 8. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) Mg, I ₂ , <i>n</i> -butanol, 120 °C, 24 godz.	55
Schemat 9. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) TFA, temp. pok., 20 min.	57
Schemat 10. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) FeBr ₂ , 2,6-lutydyna, THF:toluen (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.	59
Schemat 11. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) 4-bromobenzaldehyd, metanol, TFA, temp. pok., 30 min.; (<i>ii</i>) NaBH ₄ , metanol, temp. pok., 1 godz.; (<i>iii</i>) (CH ₃ O) ₂ SO ₂ ; Cs ₂ CO ₃ , DMF, 60 °C, 24 godz.	62
Schemat 12. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) Mg, I ₂ , <i>n</i> -butanol, 120 °C, 24 godz.	64
Schemat 13. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) TFA, temp. pok., 20 min.	65
Schemat 14. Reagenty i warunki reakcji: (<i>i</i>) FeBr ₂ , 2,6-lutydyna, THF:toluen (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.	67

Schemat 15. Reagenty i warunki reakcji: (i) chlorowodorek 4-(2-chloroetylo)morfoliny, K ₂ CO ₃ , DMF, 60 °C, 24 godz.	69
Schemat 16. Reagenty i warunki reakcji: (i) Mg, I ₂ , <i>n</i> -butanol, 120 °C, 24 godz.	70
Schemat 17. Reagenty i warunki reakcji: (i) TFA, temp. pok., 20 min.	71
Schemat 18. Reagenty i warunki reakcji: (i) FeBr ₂ , 2,6-lutydyna, THF:toluen (v/v), temp. wrzenia, 24 godz.	72
Schemat 19. Schemat utleniania 1,3-difenyloizobenzofuranu (DPBF).	104

IX.3 Tabele:

Tabela 1. Parametry statystyczne, uzyskane za pomocą regresji liniowej, opisujące zależność absorbancji od stężenia porfirazyn 14-17	52
Tabela 2. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widm mössbauerowskich porfirazyny 14	78
Tabela 3. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widm mössbauerowskich porfirazyny 15	80
Tabela 4. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny 16	82
Tabela 5. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego 17	83
Tabela 6. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny 29	85
Tabela 7. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny 37 zmierzonego w 80 K i 301 K.	86
Tabela 8. Parametry nadsubtelne i udziały poszczególnych składowych otrzymanych z dopasowania teoretycznego widma mössbauerowskiego porfirazyny 42 zmierzonego w 80 K.	88
Tabela 9. Rozpuszczalniki, z których otrzymano monokryształy 16, 19-21	89
Tabela 10. Dane krystalograficzne dla monokryształów porfirazyn 16, 19, 20 i 21	89
Tabela 11. Odległości [Å] atomów węgla pierścieni pirolowych od płaszczyzny przeprowadzonej przez atomy azotu tych pierścieni dla porfirazyn 16, 19-21	91
Tabela 12. Odległości [Å] Mg-N1 i Mg-O1 dla porfirazyn 19-21	91
Tabela 13. Kąty dwuścienne [°] pomiędzy płaszczyzną pierścienia porfirazyny i płaszczyznami ugrupowań peryferyjnych w związkach 16, 19-21	93
Tabela 14. Odległości [Å] pomiędzy cząsteczkami porfirazyn w dimerach 19-21	95
Tabela 15. Parametry woltamperometryczne porfirazyn 14-17	100
Tabela 16. Parametry woltamperometryczne porfirazyn 29, 37 i 42	102
Tabela 17. Zmiany stężenia DPBF oraz związku makrocyclicznego po 8 min. prowadzenia reakcji katalitycznych, wobec H ₂ O ₂ , jako źródła tlenu.	112
Tabela 18. Zmiany stężenia DPBF oraz związku makrocyclicznego po 8 min. prowadzenia reakcji katalitycznych, wobec <i>t</i> -BuOOH jako źródła tlenu. ...	112

X. PIŚMIENICTWO

- [1] A.D. Sheftel, A.B. Mason, P. Ponka, The long history of iron in the Universe and in health and disease, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 1820 (2012) 161–187.
- [2] S.L.J. Michel, B.M. Hoffman, S.M. Baum, A.G.M. Barrett, Peripherally functionalized porphyrazines: Novel metallomacrocycles with broad, untapped potential, *Prog. Inorg. Chem.*, 50 (2001) 473–590
- [3] R.P. Linstead, M. Whalley, Conjugated macrocycles. Part XXII. Tetrazaporphin and its metallic derivatives, *J. Chem. Soc.* (1952) 4839–4846.
- [4] M.S. Rodríguez-Morgade, P. A. Stuzhin, The chemistry of porphyrazines: an overview, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 8 (2004) 1129–1165.
- [5] M. Trytek, M. Makarska, K. Polska, S. Radzki, J. Fiedurek, Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz . I. Właściwości i niektóre zastosowania, *Biotechnologia*, 4 (2005) 109–127.
- [6] I. Beletskaya, V.S. Tyurin, A.Y. Tsivadze, R. Guillard, C. Stern, Supramolecular chemistry of metalloporphyrins, *Chem. Rev.*, 109 (2009) 1659–1713.
- [7] G. de la Torre, P. Vazquez, F. Agullo-Lopez, T. Torres, Role of structural factors in the nonlinear optical properties of phthalocyanines and related compounds, *Chem. Rev.*, 104 (2004) 3723–3750.
- [8] R.R. Allison, C.H. Sibata, Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 7 (2010) 61–75.
- [9] A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin, Mechanisms in photodynamic therapy: Part one - Photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 1 (2004) 279–293.
- [10] A. Sieroń, W. Stręk, H. Podbielska, *Diagnostyka i terapia fotodynamiczna*, Wydaw. Med. Urban Partner, Wrocław, 2004.
- [11] G. Das, B. Sain, S. Kumar, M.O. Garg, G. Murali Dhar, Synthesis, characterization and catalytic activity of cobalt phthalocyanine tetrasulphonamide in sweetening of LPG, *Catal. Today.*, 141 (2009) 152–156.
- [12] C.M. Drain, J.T. Hupp, K.S. Suslick, M.R. Wasielewski, X. Chen, A perspective on four new porphyrin-based functional materials and devices, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 6 (2002) 243–258.
- [13] M. Kryjewski, A. Śmigielska, T. Gośliński, Makrocykle porfirynoidowe jako związki budulcowe do tworzenia nanoukładów, *Przem. Chem.*, 89 (2010) 727–733.
- [14] A.M. Shultz, O.K. Farha, J.T. Hupp, S.T. Nguyen, A catalytically active, permanently microporous MOF with metalloporphyrin struts, *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009) 4204–4205.
- [15] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, S.G. Makarov, A. Kazarin, O.N. Suvorova, Practical applications of phthalocyanines - from dyes and pigments to materials for optical, electronic and photo-electronic devices, *Macroheterocycles*, 5 (2012) 191–202.
- [16] D. Mansuy, A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis, *Comptes Rendus Chim*, 10 (2007) 392–413.
- [17] W. Lohmann, U. Karst, Biomimetic modeling of oxidative drug metabolism: Strategies, advantages and limitations, *Anal. Bioanal. Chem.*, 391 (2008) 79–96.
- [18] S.M. Paradine, M.C. White, Iron-catalyzed intramolecular allylic C–H amination, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012) 2036–2039.
- [19] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, Iron-catalyzed reactions in organic synthesis., *Chem. Rev.*, 104 (2004) 6217–54.

- [20] W. Li, J. Wu, D. Higgins, J. Choi, Z. Chen, Determination of iron active sites in pyrolyzed iron-based catalysts for the oxygen reduction reaction, *ACS Catal.*, 2 (2012) 2761–2768.
- [21] P.A. Stuzhin, Synthesis and properties of binuclear nitride-bridged iron octaphenyltetraazaporphyrin. E.p.r. studies of dioxygen adduct formation, *Transit. Met. Chem.*, 14 (1989) 341–346.
- [22] J.P. Fitzgerald, B.S. Haggerty, A.L. Rheingold, L. May, G.A. Brewer, Iron octaethyltetraazaporphyrins - synthesis, characterization, coordination chemistry, and comparisons to related iron porphyrins and phthalocyanines, *Inorg. Chem.*, 31 (1992) 2006–2013.
- [23] M.-S. Liao, S. Scheiner, Comparative study of metal-porphyrins, -porphyrazines, and -phthalocyanines., *J. Comput. Chem.*, 23 (2002) 1391–403.
- [24] M. Liao, J.D. Watts, M. Huang, P.O. Box, J. State, V. Uni, FeII in different macrocycles : Electronic structures and properties, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 7988–8000.
- [25] Y. Mie, K. Sonoda, S. Neya, N. Funasaki, I. Taniguchi, Electrochemistry of myoglobins reconstituted with azahemes and mesohemes, *Bioelectrochemistry Bioenerg.*, 46 (1998) 175–184.
- [26] S.I. Vagin, P.A. Stuzhin, M. Hanack, Monomeric and oligomeric extra complexes of Fe(II) octaphenylporphyrazines with pyrazine and isocyanides, *Russ. J. Gen. Chem.*, 69 (1999) 308–313.
- [27] A.S. Abd-El-Aziz, P.O. Shipman, B.N. Boden, W.S. McNeil, Synthetic methodologies and properties of organometallic and coordination macromolecules, *Prog. Polym. Sci.*, 35 (2010) 714–836.
- [28] P. Lo, X. Leng, D. Ng, Hetero-arrays of porphyrins and phthalocyanines, *Coord. Chem. Rev.*, 251 (2007) 2334–2353.
- [29] A. Ul-Haq, M.P. Donzello, P. A. Stuzhin, Iron(II) complexes of hexaphenyl(1,2,5-thia/selenadiazolo)-porphyrazine: the direct replacement of Se by S in the 1,2,5-selenadiazole ring, *Mendeleev Commun.*, 17 (2007) 337–339.
- [30] T. Goslinski, C. Zhong, M.J. Fuchter, C.L. Stern, A.J.P. White, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Porphyrazines as molecular scaffolds: flexible syntheses of novel multimetallic complexes., *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 3686–3694.
- [31] E. Gonca, Metal-free, metallo-porphyrazines, monomeric bisaxial complex [FePz(py)2] and the bridged complex [FePz(py)z]_n with eight (4-thiobutyl-4-biphenylcarboxylate) groups, *J. Coord. Chem.*, 67 (2014) 162–175.
- [32] E. Gonca, The synthesis and characterization of a shish kebab type oligomer with eight [3-thiopropyl 2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenylacetate] units, *Polyhedron*, 63 (2013) 103–110.
- [33] E. Gonca, Highly symmetrical polyfluorinated porphyrazines, *J. Fluor. Chem.*, 149 (2013) 65–71.
- [34] C. Jung, B. Beak, M. Kakimoto, Synthesis of phthalocyanines functionalized by 4-fluorophenoxy moieties and their linear optical properties, *J. Ind. Eng. Chem.*, 20 (2014) 234–237.
- [35] T. Sugimori, S. Horike, M. Handa, K. Kasuga, Preparation and some properties of perfluoroalkoxy-substituted phthalocyanine complexes of iron(III), nickel(II) and zinc(II), *Inorganica Chim. Acta.*, 278 (1998) 253–255.
- [36] M.P. Somashekarappa, J. Kesha, B.S. Sherigara, Synthesis and spectroscopic investigations of iron (III) complexes with chlorides and dianionic, symmetrically halogen substituted phthalocyanines as ligands, *Spectrochim. Acta*

- A, 59 (2003) 883–893.
- [37] N. Adam, A.L. Uğur, A. Altındal, A. Erdoğan, Synthesis, characterization and dielectric properties of novel phthalocyanines bearing an octa-peripherally substituted mercaptoquinoline moiety, *Polyhedron*, 68 (2014) 32–39.
- [38] T.T. Tasso, T. Furuyama, N. Kobayashi, Absorption and electrochemical properties of cobalt and iron phthalocyanines and their quaternized derivatives: aggregation equilibrium and oxygen reduction electrocatalysis., *Inorg. Chem.*, 52 (2013) 9206–15.
- [39] P.A. Stuzhin, H. Mahmud, Z. Ulrich, Iron octaphenyltetraazaporphyrins: synthesis and characterization of the five-coordinate complexes of iron (III) (XFeInOPTAP, *Inorganica Chim. Acta*, 236 (1995) 131–139.
- [40] P.A. Stuzhin, O.V. Mal'chugina, S. Wolowiec, L. Latos-Grazynski, B.D. Berezin, Formation of stable σ -aryliiron (III) complexes from the reaction of chloroiron (III) octaphenyltetraazaporphyrinate with aryl Grignard reagents, *Mendeleev Commun.*, 8 (1998) 143–145.
- [41] E.M. Bauer, D. Cardarilli, C. Ercolani, P.A. Stuzhin, D. Chimica, L. Sapienza, C. Inorganica, M. Analitica, Tetrakis(thiadiazole)porphyrazines. 2. Metal complexes with Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II), and Zn (II), *Inorg. Chem.*, 2 (1999) 6114–6120.
- [42] J.P. Fitzgerald, J.R. Lebson, G. Wang, G.T. Yee, B.C. Noll, R.D. Sommer, Iron tetraanthracenotetraazaporphyrins: synthesis, structural characterization, ligand binding properties, and unexpected selectivity of a bis-“bowl” tetraazaporphyrin., *Inorg. Chem.*, 47 (2008) 4520–4530.
- [43] M.J. Aguirre, G.I. Cardenas-Jiron, A. Toro-Labbe, J.H. Zagal, A theoretical procedure to determine interaction energies in complex systems: application to the oxygen – iron tetraazaporphyrin interaction, *J. Mol. Struct.*, 493 (1999) 219–224.
- [44] Y. Suzuki, M. Fujimori, H. Yoshikawa, K. Awaga, Packing motifs and magneto-structural correlations in crystal structures of metallo-tetrakis(1,2,5-thiadiazole)porphyrazine series, MTTDPz (M=H₂, Fe, Co, Ni, Cu, Zn), *Chem. - A Eur. J.*, 10 (2004) 5158–5164.
- [45] E.V. Kudrik, R. Van Eldik, S. V. Makarov, Kinetics and mechanism of water substitution in the low-spin Fe(II) complex of 4-octasulfophenylpyrazinoporphyrazine, *Dalt. Trans.*, (2004) 429–435.
- [46] V.N. Shishkin, E. V. Kudrik, G.P. Shaposhnikov, Synthesis and some properties of transition metal complexes with octa(sulfophenyl)-tetrapyrazinoporphyrazine, *Russ. J. Coord. Chem.*, 31 (2005) 516–520.
- [47] D.V. Konarev, S.S. Khasanov, R.N. Lyubovskaya, Fullerene complexes with coordination assemblies of metalloporphyrins and metal phthalocyanines, *Coord. Chem. Rev.*, 262 (2014) 16–36
- [48] H. Ryu, S. Knecht, L.R. Subramanian, M. Hanack, Synthesis and properties of bridged phthalocyaninatoiron (II) complexes with bidentate aliphatic isocyanides, *Synth. Met.*, 72 (1995) 289–296.
- [49] M. Hanack, M. Fiedler, L. Subramanian, Phthalocyaninatoiron complexes with tridentate ligands, *Synth. Met.*, 100 (1999) 123–130.
- [50] C. Isvoranu, B. Wang, K. Schulte, E. Ataman, J. Knudsen, J.N. Andersen, M.L. Bocquet, J. Schnadt, Tuning the spin state of iron phthalocyanine by ligand adsorption., *J. Phys. Condens. Matter.*, 22 (2010) 472002–472005.
- [51] M.-S. Liao, T. Kar, S.M. Gorun, S. Scheiner, Effects of peripheral substituents and axial ligands on the electronic structure and properties of iron

- phthalocyanine., *Inorg. Chem.*, 43 (2004) 7151–7161.
- [52] M.-S. Liao, J.D. Watts, M.-J. Huang, S.M. Gorun, T. Kar, S. Scheiner, Effects of peripheral substituents on the electronic structure and properties of unligated and ligated metal phthalocyanines, Metal = Fe, Co, Zn, *J. Chem. Theory Comput.*, 1 (2005) 1201–1210.
- [53] Y. Sun, K. Chen, L. Jia, H. Li, Toward understanding macrocycle specificity of iron on the dioxygen-binding ability: a theoretical study, *Phys. Chem. Chem., Phys.* 13 (2011) 13800–13808.
- [54] V.N. Nemykin, A. a. Purchel, A.D. Spaeth, M. V. Barybin, Probing the electronic properties of a trinuclear molecular wire involving isocyanoferrrocene and iron(II) phthalocyanine motifs, *Inorg. Chem.*, 52 (2013) 11004–11012.
- [55] V.N. Nemykin, S. V Volkov, N.I. Bundina, O.L. Kaliya, V.D. Li, E.A. Lukyanets, Further studies on the oxidation state of iron in μ -oxo dimeric phthalocyanines complexes, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 98 (1999) 87–98.
- [56] C. Colombaro, E. V. Kudrik, D. V. Tyurin, F. Albrieux, S.E. Nefedov, P. Afanasiev, A.B. Sorokin, Synthesis and characterization of μ -nitrido, μ -carbido and μ -oxo dimers of iron octapropylporphyrzine, *Dalt. Trans.*, 44 (2015) 2240–2251.
- [57] D. Pietrangeli, G. Garramone, M.R. Guascito, A. Pepe, A. Rosa, G. Ricciardi, Synthesis, coordination chemistry, and physico-chemical properties of the 2-chloroethoxy-iron(III)(ethylthio) porphyrzine, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 17 (2013) 870–880.
- [58] G. Garramone, D. Pietrangeli, G. Ricciardi, S. Conoci, M.R. Guascito, C. Malitesta, D. Cesari, S. Casilli, L. Giotta, G. Giancane, L. Valli, Electrochemical and spectroscopic behavior of iron(III) porphyrzines in Langmuir - Schaefer films, *J. Phys. Chem. B*, (2008) 11517–11528.
- [59] E. V. Kudrik, P. Afanasiev, D. Bouchu, A.B. Sorokin, Solvent-dependent rotational phenomena in μ -nitrido-[2,3,9,10,16,17,23,24-octa(n-pentoxo)phthalocyaninato]diiron complex, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 15 (2011) 583–591.
- [60] N. Kobayashi, Dimers, trimers and oligomers of phthalocyanines and related compounds, *Coord. Chem. Rev.*, 227 (2002) 129–152.
- [61] P. Afanasiev, E. V. Kudrik, J.-M.M. Millet, D. Bouchu, A.B. Sorokin, High-valent diiron species generated from N-bridged diiron phthalocyanine and H_2O_2 , *Dalt. Trans.*, 40 (2011) 701–710.
- [62] W. He, M. Lieberman, The synthesis and characterization of a side-by-side iron phthalocyanine dimer, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 15 (2011) 277–292.
- [63] Ü. İsci, The first push-pull μ -nitrido iron phthalocyanine dimer, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 17 (2013) 1022–1026.
- [64] P. A. Stuzhin, S.S. Ivanova, I. Dereven'kov, S. V. Makarov, R. Silaghi-Dumitrescu, H. Homborg, First water-soluble μ -nitrido dimer of iron phthalocyanine, *Macroheterocycles*, 5 (2012) 175–177.
- [65] G. Zanotti, S. Notarantonio, A.M. Paoletti, G. Pennesi, G. Rossi, Iodine doping of substituted μ -carbido iron diphthalocyanines, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 15 (2011) 748–755.
- [66] Z. Odabaş, A. Altındal, A.R. Özkaya, B. Salih, Ö. Bekaroğlu, Novel ball-type homo- and hetero-dinuclear phthalocyanines with four 1,1'-methylenedipthalen-2-ol bridges: Synthesis and characterization, electrical and gas sensing properties and electrocatalytic performance towards oxygen reduction, *Sensors Actuators, B Chem.*, 145 (2010) 355–366.

- [67] Z. Odabaş, F. Dumludağ, A.R. Özkaya, S. Yamauchi, N. Kobayashi, Ö. Bekaroğlu, Novel homo- and heterobinuclear ball-type phthalocyanines: synthesis and electrochemical, electrical, EPR and MCD spectral properties, *Dalt. Trans.*, 39 (2010) 8143–8152.
- [68] A.I. Adebayo, T. Nyokong, Synthesis, spectroscopic and electrochemical properties of manganese, nickel and iron octakis-(2-diethylaminoethanethiol)-phthalocyanine, *Polyhedron*, 28 (2009) 2831–2838.
- [69] M. Arıcı, D. Arıcan, A.L. Uğur, A. Erdoğmuş, A. Koca, Electrochemical and spectroelectrochemical characterization of newly synthesized manganese, cobalt, iron and copper phthalocyanines, *Electrochim. Acta*, 87 (2013) 554–566.
- [70] R. Baker, D.P. Wilkinson, J. Zhang, Facile synthesis, spectroscopy and electrochemical activity of two substituted iron phthalocyanines as oxygen reduction catalysts in an acidic environment, *Electrochim. Acta*, 54 (2009) 3098–3102.
- [71] R. Prasad, V.K. Gupta, A. Kumar, Metallo-tetraazaporphyrin based anion sensors: regulation of sensor characteristics through central metal ion coordination, *Anal. Chim. Acta*, 508 (2004) 61–70.
- [72] S. Chohan, I.N. Booyesen, A. Mambanda, M.P. Akerman, Synthesis, characterization and electrocatalytic behavior of cobalt and iron phthalocyanines bearing chromone or coumarin substituents, *J. Coord. Chem.*, 68 (2015) 1829–1846.
- [73] Ü. Demirbaş, D. Akyüz, B. Barut, R. Bayrak, A. Koca, H. Kantekin, Electrochemical and spectroelectrochemical properties of thiadiazole substituted metallo-phthalocyanines, *Spectrochim. Acta A*, 153 (2016) 71–78.
- [74] B. Yu, a B.P. Lever, T.W. Swaddle, Electrochemistry of metal phthalocyanines in organic solvents at variable pressure., *Inorg. Chem.*, 43 (2004) 4496–504.
- [75] B. Köksoy, O. Soyer, E.B. Orman, A.R. Özkaya, M. Bulut, Synthesis, electrochemistry and In situ spectroelectrochemistry of novel tetra dimethyl 5-oxyisophthalate substituted Co(II), Mn(III), and μ -oxo-dimer Fe(III) phthalocyanines, *Dyes Pigm.*, 118 (2015) 166–175.
- [76] D. Steinborn, The concept of oxidation states in metal complexes, *J. Chem. Educ.*, 81 (2004) 1148–1154.
- [77] L. Chen, Z. Zhang, Y. Wang, Y. Guan, K. Deng, K. Lv, J. Sun, Z. Li, M. Li, Photocatalytic properties and electrochemical characteristic of a novel biomimetic oxygenase enzyme photocatalyst iron(II) tetrahydroxymethyl tetra(1,4-dithiin) porphyrazine for the degradation of organic pollutants, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 372 (2013) 114–120.
- [78] Y. Lei, J. Sun, C. Yang, K. Deng, D. Wang, Preparation and properties of sulfur-containing tetraaza- porphyrin iron supported on anion-exchange resin, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 9 (2005) 537–543.
- [79] J. Tang, L. Chen, J. Sun, K. Lv, K. Deng, Synthesis and properties of iron(II) tetra(1,4-dithiin)porphyrazine bearing peripheral long-chain alkyl group of active end-bromine, *Inorg. Chem. Commun.*, 13 (2010) 236–239.
- [80] C. Yang, J. Sun, K. Deng, D. Wang, Synthesis and photocatalytic properties of iron(II)tetramethyl- tetra(1,4-dithiin)porphyrazine, *Catal. Commun.*, 9 (2008) 321–326.
- [81] Z. Zhang, Q. Peng, J. Sun, L. Fang, K. Deng, Enhancement of catalytic activities of a biomimetic catalyst FePz(dtnCl₂)₄ for the wet oxidation of Brilliant Red X3B through the synergetic effect of heat and light irradiation, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 52 (2013) 13342–13349.

- [82] R. Su, J. Sun, Y. Sun, K. Deng, D. Cha, D. Wang, Oxidative degradation of dye pollutants over a broad pH range using hydrogen peroxide catalyzed by $\text{FePz}(\text{dtnCl}_2)_4$, *Chemosphere*, 77 (2009) 1146–1151.
- [83] Z. Zhang, X. Wen, K. Deng, B. Zhang, K. Lv, J. Sun, Photodegradation of rhodamine B with molecular oxygen catalyzed by a novel unsymmetrical iron porphyrazine under simulated sunlight, *Catal. Sci. Technol.*, 3 (2013) 1415–1422.
- [84] A. Theodoridis, J. Maigut, R. Puchta, E. V. Kudrik, R. van Eldik, Novel iron(III) porphyrazine complex. Complex speciation and reactions with NO and H_2O_2 , *Inorg. Chem.*, 47 (2008) 2994–3013.
- [85] M.S. Yusubov, C. Celik, M.R. Geraskina, A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, V.N. Nemykin, Binuclear iron(III) octakis(perfluorophenyl)tetraazaporphyrin μ -oxodimer: a highly efficient catalyst for biomimetic oxygenation reactions, *Tetrahedron Lett.*, 55 (2014) 5687–5690.
- [86] Z. Bıyıkliođlu, E.T. Saka, S. Gökçe, H. Kantekin, Synthesis, characterization and investigation of homogeneous oxidation activities of peripherally tetra-substituted Co(II) and Fe(II) phthalocyanines: Oxidation of cyclohexene, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 378 (2013) 156–163.
- [87] Ü. İsci, C. Caner, Y. Zorlu, A.G. Gürek, F. Dumoulin, V. Ahsen, Sulfonamide-substituted iron phthalocyanine: design, solubility range, stability and oxidation of olefins, *Dalt. Trans.*, 43 (2014) 17916–17919.
- [88] E.T. Saka, Z. Bıyıkliođlu, Co(II) and Fe(II) phthalocyanines: Synthesis, characterization and catalytic activity on cyclohexene oxidation with different oxygen source, *J. Organomet. Chem.*, 745–746 (2013) 50–56.
- [89] X. Sun, L. Wang, Z. Tan, Improved synthesis of soluble metal-free/metal phthalocyanine tetracarboxylic acids and their application in the catalytic epoxidation of cyclohexene, *Catal. Letters*, 145 (2015) 1094–1102.
- [90] A. Aktaş, İ. Acar, Z. Bıyıkliođlu, E.T. Saka, H. Kantekin, Synthesis, electrochemistry of metal-free, copper, titanium phthalocyanines and investigation of catalytic activity of cobalt, iron phthalocyanines on benzyl alcohol oxidation bearing 4-{2-[3-trifluoromethyl]phenoxy}ethoxy groups, *Synth. Met.*, 198 (2014) 212–220.
- [91] V. Çakır, E.T. Saka, Z. Bıyıkliođlu, H. Kantekin, Highly selective oxidation of benzyl alcohol catalyzed by new peripherally tetra-substituted Fe(II) and Co(II) phthalocyanines, *Synth. Met.*, 197 (2014) 233–239.
- [92] P. Ma, L. Lv, M. Zhang, Q. Yuan, J. Cao, C. Zhu, Synthesis of catalytically active porous organic polymer from iron phthalocyanine and diimide building blocks, *J. Porous Mater.*, (2015) 1–5.
- [93] J. Gong, D. Li, J. Huang, L. Ding, Y. Tong, K. Li, C. Zhang, Synthesis of two novel water-soluble iron phthalocyanines and their application in fast chromogenic identification of phenolic pollutants, *Catal. Letters.*, 144 (2014) 487–497.
- [94] E.T. Saka, Z. Bıyıkliođlu, Co(II) and Fe(II) phthalocyanines: synthesis, investigation of their catalytic activity towards phenolic compounds and electrochemical behaviour, *Appl. Organomet. Chem.*, 29 (2015) 392–399.
- [95] Y. Hiraike, M. Saito, H. Niwa, M. Kobayashi, Y. Harada, M. Oshima, J. Kim, Y. Nabae, M. Kakimoto, Active site formation mechanism of carbon-based oxygen reduction catalysts derived from a hyperbranched iron phthalocyanine polymer, *Nanoscale Res. Lett.*, 10 (2015) 179.
- [96] M. Isaacs, F. Armijo, G. Ramírez, E. Trollund, S.R. Biaggio, J. Costamagna, M.J. Aguirre, Electrochemical reduction of CO_2 mediated by poly-M-

- aminophthalocyanines (M = Co, Ni, Fe): Poly-Co-tetraaminophthalocyanine, a selective catalyst, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 229 (2005) 249–257.
- [97] Â.H. Zagal, M. Gulppi, M. Isaacs, G. Ca, D.D.Q. Aplicada, F. De Quôâmica, Linear versus volcano correlations between electrocatalytic activity and redox and electronic properties of metallophthalocyanines, *Electrochim. Acta*, 44 (1998) 1349–1357.
- [98] Ü. İsci, A.S. Faponle, P. Afanasiev, F. Albrieux, V. Briois, V. Ahsen, F. Dumoulin, A.B. Sorokin, S.P. de Visser, Site-selective formation of an iron-oxo species at the more electron-rich iron atom of heteroleptic μ -nitrido diiron phthalocyanines, *Chem. Sci.*, 6 (2015) 5063–5075.
- [99] H. Neu, M. Yusubov, V. Zhdankin, V. Nemykin, Binuclear iron(III) phthalocyanine(μ -oxodimer)-catalyzed oxygenation of aromatic hydrocarbons with iodosylbenzene sulfate and iodosylbenzene as the oxidants, *Adv. Synth. Catal.*, 351 (2009) 3168–3174.
- [100] D.P. Goldberg, Corrolazines: new frontiers in high-valent metalloporphyrinoid stability and reactivity., *Acc. Chem. Res.*, 40 (2007) 626–634.
- [101] A.J. McGown, W.D. Kerber, H. Fujii, D.P. Goldberg, Catalytic reactivity of a meso-N-substituted corrole and evidence for a high-valent iron-oxo species, *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009) 8040–8048.
- [102] K. Cho, P. Leeladee, A.J. McGown, S. DeBeer, D.P. Goldberg, A high-valent iron-oxo corrolazine activates C-H bonds via hydrogen-atom transfer., *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012) 7392–7399.
- [103] W.D. Kerber, B. Ramdhanie, D.P. Goldberg, H₂O₂ oxidations catalyzed by an iron(III) corrolazine: Avoiding high-valent iron-oxido species?, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 46 (2007) 3718–3721.
- [104] S. Kurahashi, T. Ikeue, T. Sugimori, M. Takahashi, M. Mikuriya, M. Handa, A. Ikezaki, M. Nakamura, Formation and characterization of five- and six-coordinate iron(III) corrolazine complexes, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 16 (2012) 518–529.
- [105] P. Leeladee, G.N.L. Jameson, M. a Siegler, D. Kumar, S.P. de Visser, D.P. Goldberg, Generation of a high-valent iron imido corrolazine complex and NR group transfer reactivity, *Inorg. Chem.*, 52 (2013) 4668–82.
- [106] J.T. Groves, T.E. Nemo, R.S. Myers, Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene, *J. Am. Soc.*, 101 (1979) 1032–1033.
- [107] A.M.D.A. Rocha Gonsalves, M.M. Pereira, State of the art in the development of biomimetic oxidation catalysts, *J. Mol. Catal. A Chem.* 113 (1996) 209–211.
- [108] T. Higuchi, M. Hirobe, Four recent studies in cytochrome P450 modelings: A stable iron porphyrin coordinated by a thiolate ligand; a robust ruthenium porphyrin- pyridine N-oxide derivatives system; polypeptide-bound iron porphyrin; application to drug metabolism studies, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 113 (1996) 403–422.
- [109] S. Othman, V. Mansuy-Mouries, C. Bensoussan, P. Battioni, D. Mansuy, Hydroxylation of diclofenac: an illustration of the complementary roles of biomimetic metalloporphyrin catalysts and yeasts expressing human cytochromes P450 in drug metabolism studies, *Comptes Rendus l'Académie Des Sci. - Ser. IIC - Chem.*, 3 (2000) 751–755.
- [110] I. Spasojevic, O.M. Colvin, K.R. Warshany, I. Batinic-Haberle, New approach to the activation of anti-cancer pro-drugs by metalloporphyrin-based cytochrome P450 mimics in all-aqueous biologically relevant system, *J. Inorg. Biochem.*,

- 100 (2006) 1897–1902.
- [111] M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković, A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with *t*-butylhydroperoxide, catalysed by iron(III) phthalocyanine chloride, *Bioorganic Med. Chem.*, 16 (2008) 9276–9282.
- [112] A.L. Faria, T.C.O. Mac Leod, M.D. Assis, Carbamazepine oxidation catalyzed by iron and manganese porphyrins supported on aminofunctionalized matrices, *Catal. Today*, 133–135 (2008) 863–869.
- [113] R. Song, A. Robert, J. Bernadou, B. Meunier, Sulfonated and acetamidofunctionalized tetraarylporphyrins as biomimetic oxidation catalysts under aqueous conditions, *Inorganica Chim. Acta*, 272 (1998) 228–234.
- [114] A.J.B. Melo, Y. Yamamoto, A.P.J. Maestrin, J.R.L. Smith, M.D. Santos, N.P. Lopes, P.S. Bonato, Biomimetic oxidation of praziquantel catalysed by metalloporphyrins, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 226 (2005) 23–31.
- [115] D.R. Hill, J.E. Celebuski, R.J. Pariza, M.S. Chorghade, M. Lovenberg, T. Pagano, G. Cleary, P. West, D. Whittern, Novel Macrolides via *meso*-Tetraarylmetalloporphyrin Assisted Oxidations, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 787–790.
- [116] W. Szczolko, Synteza, charakterystyka i właściwości biologiczne nowych układów porfirynoidowych o rozbudowanych grupach peryferyjnych. Rozprawa doktorska., Rozprawa doktorska. Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, 2013.
- [117] T. Koczorowski, W. Szczolko, K. Burda, M. Nowak, M. Dawidowska, A. Teubert, L. Sobotta, M. Gdaniec, J. Korecki, J. Mielcarek, E. Tykarska, T. Goslinski, Influence of bulky pyrrolyl substituent on the physicochemical properties of porphyrazines, *Dyes Pigm.*, 112 (2015) 138–144.
- [118] T. Koczorowski, Nowe porfirynoidy z peryferyjnymi ugrupowaniami dimetyloaminowymi i 2,5-dimetylopirolowymi, jako aktywne fotosensybilizatory o potencjalnym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej, Praca magisterska. Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, 2010.
- [119] R.W. Begland, D.R. Hartter, F.N. Jones, D.J. Sam, W.A. Sheppard, O.W. Webster, F.J. Weigert, Hydrogen cyanide chemistry. VIII. Newchemistry of diaminomaleonitrile. Heterocyclic synthesis, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 2341–2350.
- [120] S.M. Baum, A.A. Trabanco, A.G. Montalban, A.S. Micallef, C. Zhong, H.G. Meunier, K. Suhling, D. Phillips, A.J.P. White, D.J. Williams, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Synthesis and reactions of aminoporphyrazines with annulated five- and seven-membered rings, *J. Org. Chem.*, 68 (2003) 1665–1670.
- [121] R. Décréau, M. Chanon, M. Julliard, Synthesis and characterization of a series of hexadecachlorinated phthalocyanines, *Inorganica Chim. Acta*, 293 (1999) 80–87.
- [122] W. Szczolko, L. Sobotta, P. Fita, T. Koczorowski, M. Mikus, M. Gdaniec, A. Orzechowska, K. Burda, S. Sobiak, M. Wierzchowski, J. Mielcarek, E. Tykarska, T. Goslinski, Synthesis, characteristics and photochemical studies of novel porphyrazines possessing peripheral 2,5-dimethylpyrrol-1-yl and dimethylamino groups, *Tetrahedron Lett.*, 53 (2012) 2040–2044.
- [123] B. Zimmer, V. Bulach, C. Drexler, S. Erhardt, M.W. Hosseini, A. De Cian, Design, synthesis, structural analysis and atropoisomerisation studies

- of polynucleating ligands based on porphyrins bearing catechol units, *New J. Chem.*, 26 (2002) 43–57.
- [124] E. Rose, N. Raoul, M. Ethève-Quellejeu, E. Gallo, B. Boitrel, J. Pécaut, L. Dubois, Crystal structure of a chiral binaphthyl porphyrin, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 16 (2012) 324–330.
- [125] P. Vorburger, J. a. Wytko, J. Weiss, Coordination controlled atropoisomerism in phenanthroline-strapped porphyrins: A swinging affair, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 18 (2014) 804–813.
- [126] A.G. Montalban, W. Jarrell, E. Riguet, Q.J. Mccubbin, M.E. Anderson, A.J.P. White, D.J. Williams, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Bis(dimethylamino)porphyrazines: Synthetic, structural and spectroscopic investigations, *J. Org. Chem.*, (2000) 2472–2478.
- [127] F. Cong, J. Li, C. Ma, J. Gao, W. Duan, X. Du, Tuning J-type dimers of non-peripherally substituted zinc tetra-4-*tert*-butylphenolphthalocyanine, *Spectrochim. Acta A*, 71 (2008) 1397–1401.
- [128] L. Sobotta, P. Fita, W. Szczolko, M. Wrotynski, M. Wierzchowski, T. Goslinski, J. Mielcarek, Functional singlet oxygen generators based on porphyrazines with peripheral 2,5-dimethylpyrrol-1-yl and dimethylamino groups, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 269 (2013) 9–16.
- [129] L.S. Beall, N.S. Mani, A.J.P. White, D.J. Williams, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Porphyrazines and norphthalocyanines bearing nitrogen donor pockets: Metal sensor properties., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 5806–5817.
- [130] M.J. Fuchter, L.S. Beall, S.M. Baum, A.G. Montalban, E.G. Sakellariou, N.S. Mani, T. Miller, B.J. Vesper, A.J.P. White, D.J. Williams, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Synthesis of porphyrazine-octaamine, hexamine and diamine derivatives, *Tetrahedron*, 61 (2005) 6115–6130.
- [131] 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 tribenzoporphyrazine bearing peripheral methyl(3-pyridylmethyl)amino substituents, *Monatsh Chem.*, 142 (2011) 599–608.
- [132] T.J. Dwyer, P.G. Jasien, Electronic effects in a prototype push-pull ethylene: A study of rotational barriers in C₄H₄N₄ isomers, *J. Mol. Struct.*, 363 (1996) 139–150.
- [133] T. Goslinski, A.J.P. White, Synthesis, characterization and spectroscopic properties of novel periphery - functionalized unsymmetrical porphyrazines containing mixed dithienylpyrrolyl and dimethylamino groups, *Polyhedron*, 28 (2009) 2579–2584.
- [134] P. Gutlich, E. Bill, A.X. Trautwein, *Mossbauer spectroscopy and transition metal chemistry*, Springer. 2011.
- [135] S. Tuncer, A. Koca, A. Gül, U. Avcata, Synthesis, characterization, electrochemistry and spectroelectrochemistry of novel soluble porphyrazines bearing unsaturated functional groups, *Dyes Pigm.*, 92 (2012) 610–618.
- [136] K. Sakamoto, N. Furuya, H. Soga, S. Yoshino, Cyclic voltammetry of non-peripheral thioaryl substituted phthalocyanines, *Dyes Pigm.*, 96 (2013) 430–434.
- [137] T. Rebis, S. Lijewski, J. Nowicka, L. Popenda, L. Sobotta, S. Jurga, J. Mielcarek, G. Milczarek, T. Goslinski, Electrochemical properties of metallated porphyrazines possessing isophthaloxybutylsulfanyl substituents: Application in the electrocatalytic oxidation of hydrazine, *Electrochim. Acta*, 168 (2015)

- 216–224.
- [138] A.Y. Kopusov, B.C. Netzel, M.S. Yusubov, V.N. Nemykin, A.Y. Nazarenko, V. V. Zhdankin, Preparation and structure of oligomeric iodosylbenzene sulfate (PhIO)₃SO₃: Stable and water-soluble analog of iodosylbenzene, *European J. Org. Chem.*, (2007) 4475–4478.
- [139] D. Łażewska, X. Ligneau, J.-C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark, K. Kieć-Kononowicz, Ether derivatives of 3-piperidinopropan-1-ol as non-imidazole histamine H₃ receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 3522–3529.
- [140] D. Łażewska, K. Kieć-Kononowicz, New developments around histamine H₃ receptor antagonists/inverse agonists: A patent review (2010-present), *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (2014) 89–111.
- [141] A. Kłyż, Określenie za pomocą metod *in silico*, *in vitro* i *in vivo* struktur metabolitów antagonisty receptora H₃ histaminowego, Praca magisterska. Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Collegium Medicum UJ w Krakowie, 2015.
- [142] Ł. Lijewski, Synteza i charakterystyka siarkowych porfirazyn posiadających ugrupowanie tioetylomorfolinowe, Praca magisterska. Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, 2015.
- [143] M.C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Casciarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2004: An improved tool for crystal structure determination and refinement, *J. Appl. Crystallogr.*, 38 (2005) 381–388.
- [144] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, 64 (2007) 112–122.

XI. SUPPLEMENT

W niniejszym rozdziale zastosowano następujące symbole dla sygnałów pochodzących od poszczególnych rozpuszczalników, obserwowanych w widmach NMR:

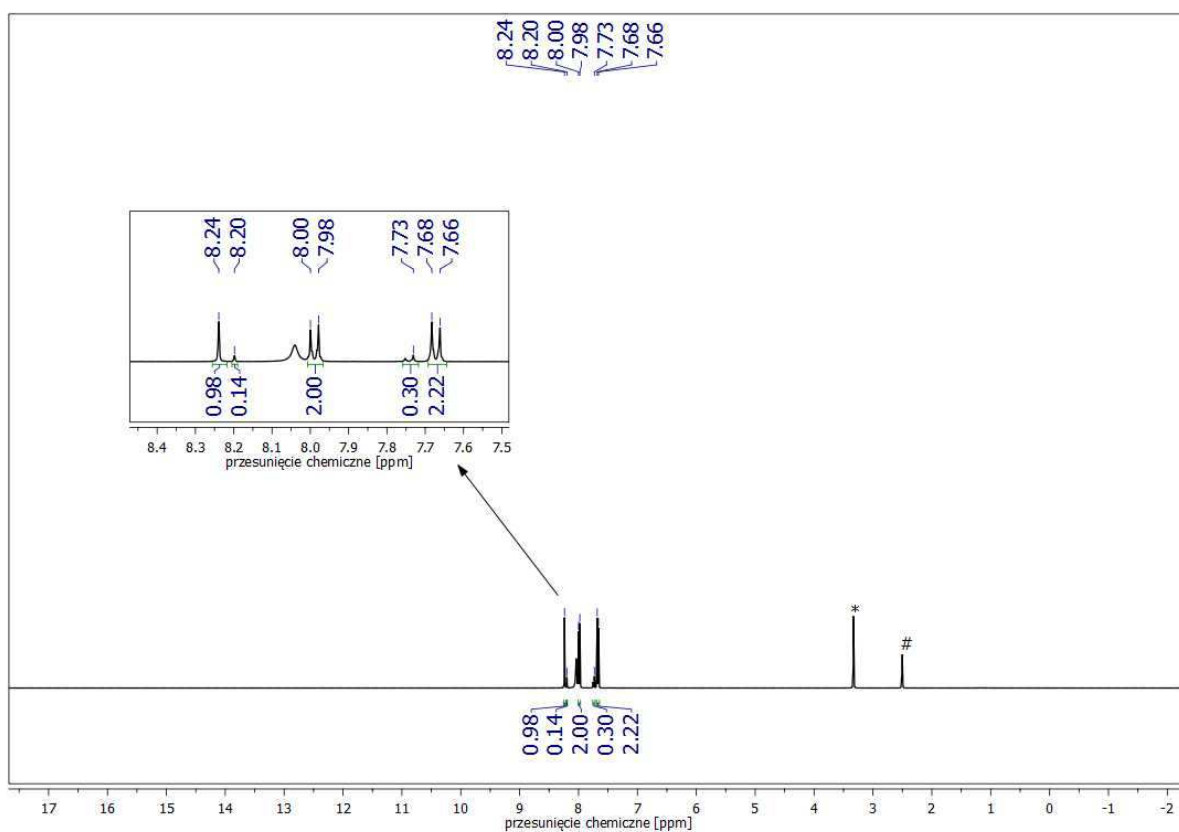
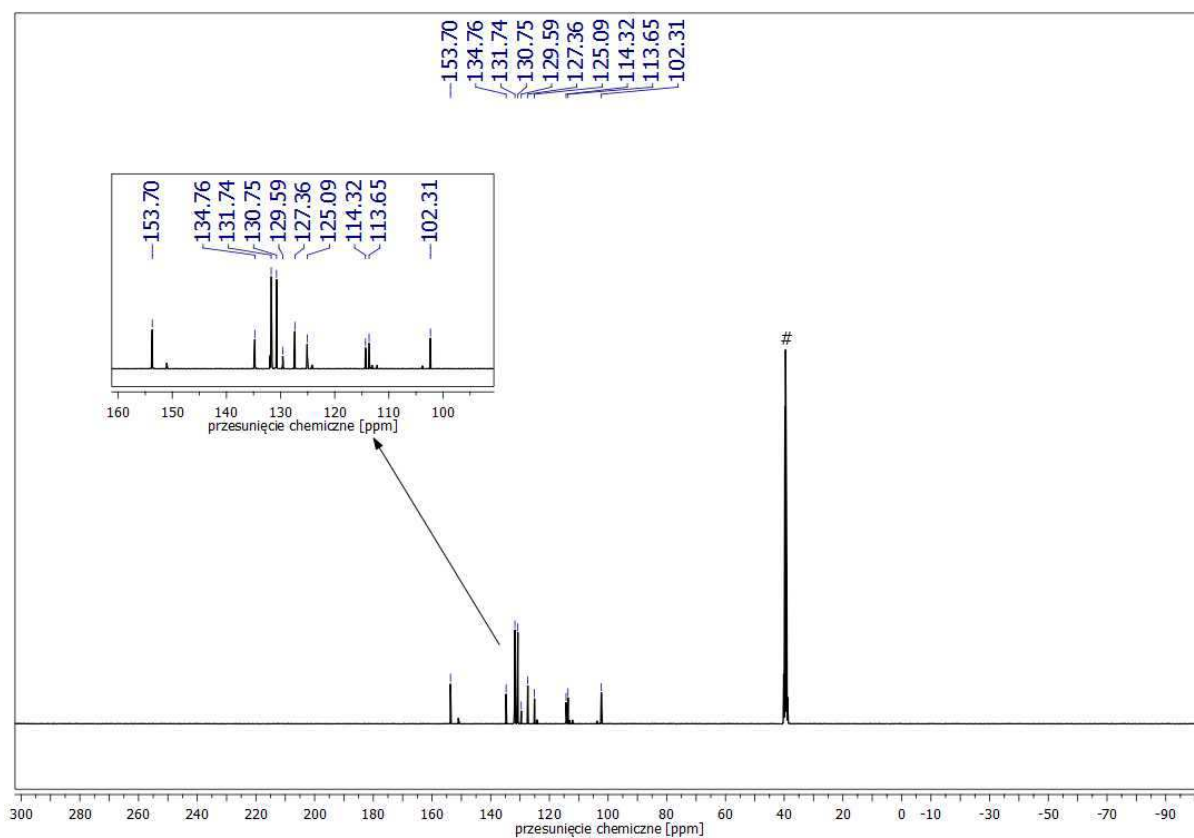
- sygnał reszkowy pochodzący od deuterowanego rozpuszczalnika (DMSO- d_6 oraz pirydyny- d_5)

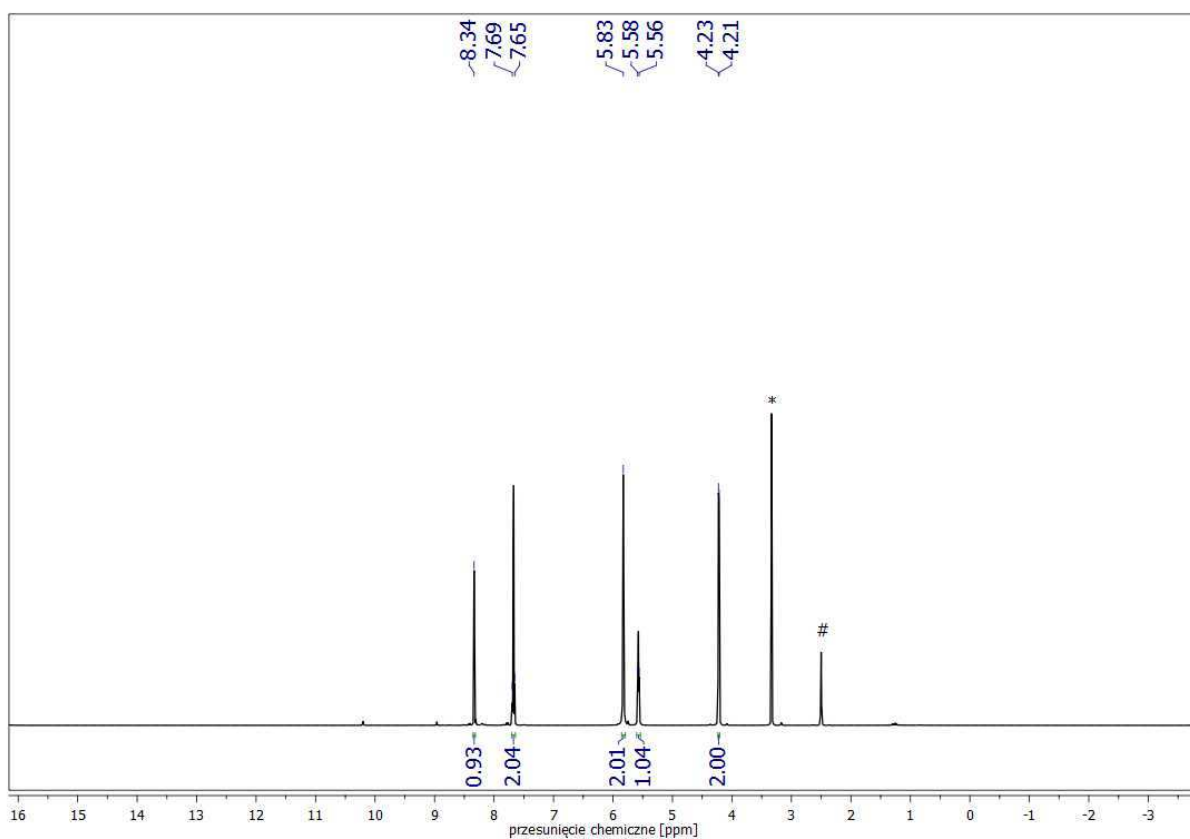
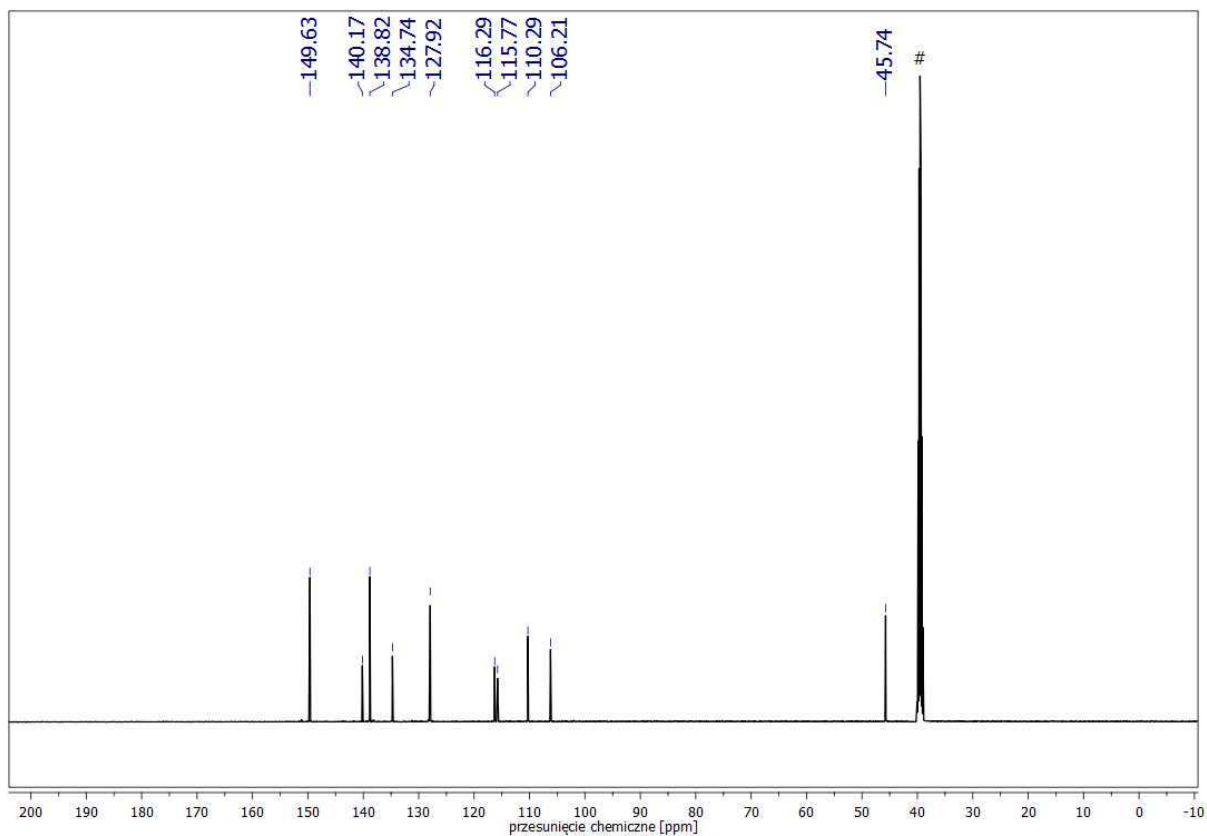
* - sygnał reszkowy pochodzący od wody, zawartej w deuterowanych rozpuszczalnikach,

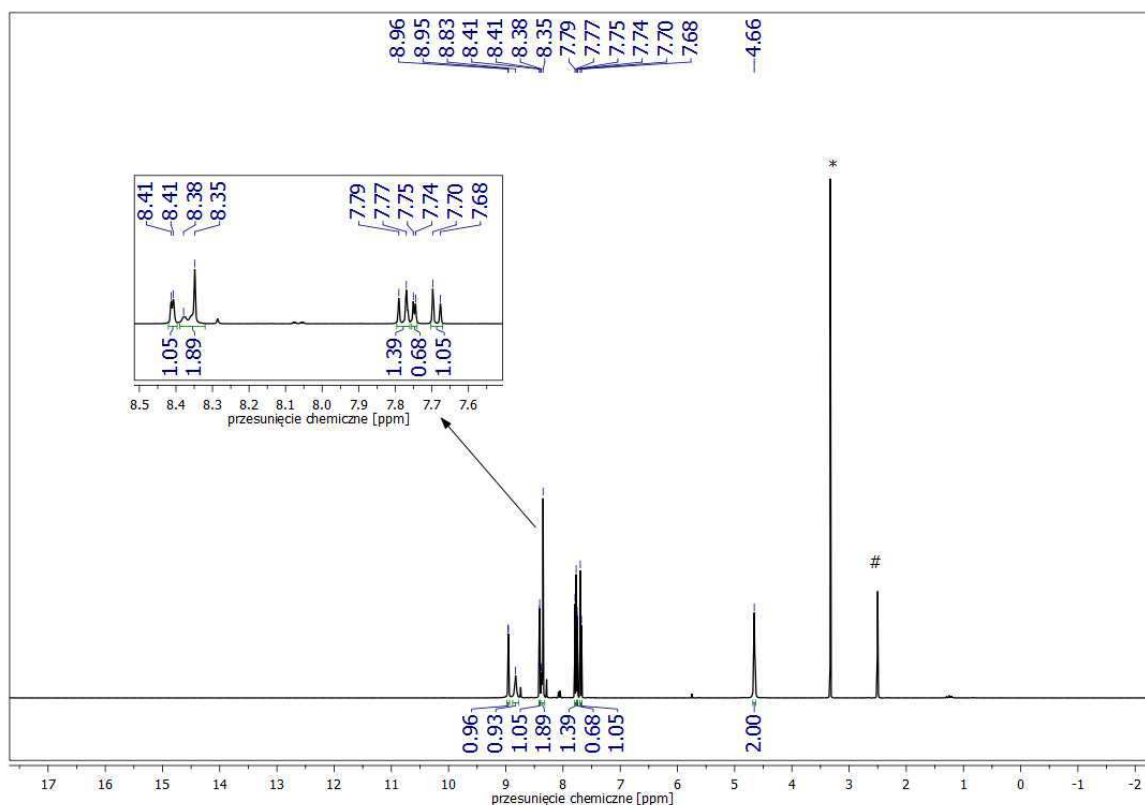
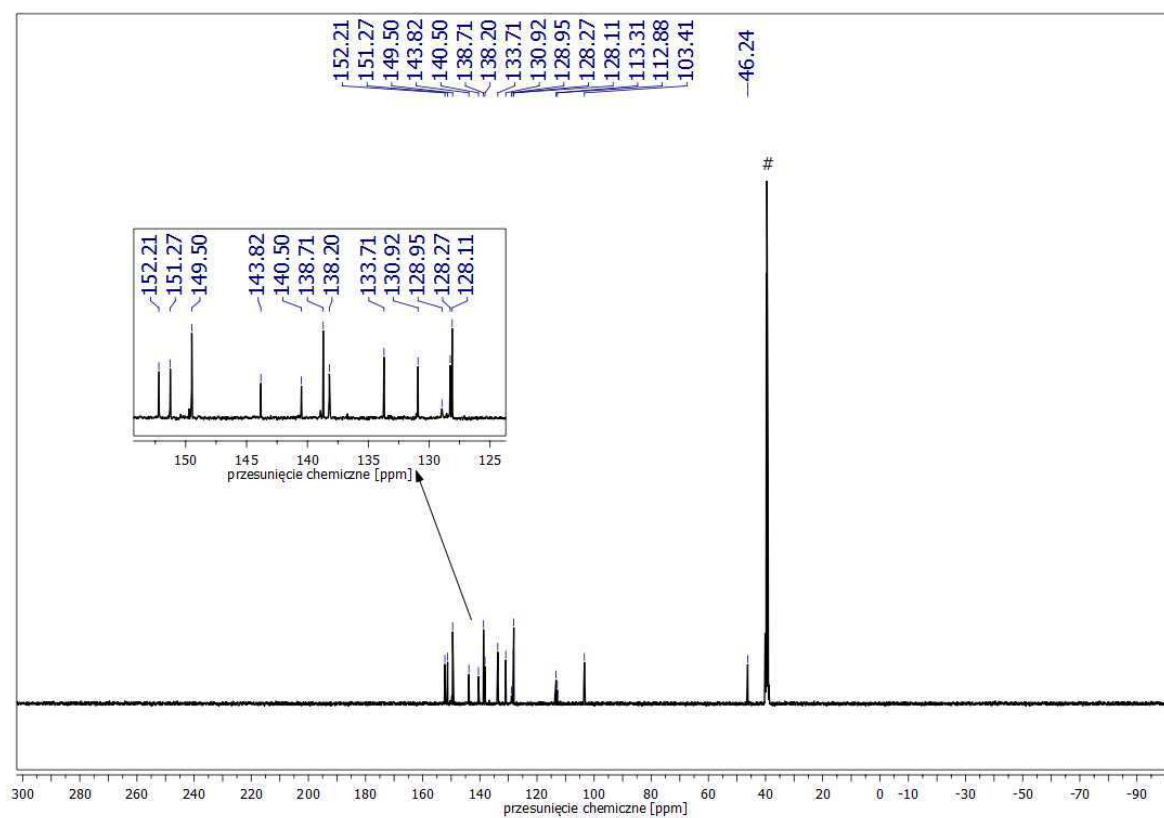
@ - sygnał reszkowy pochodzący od toluenu.

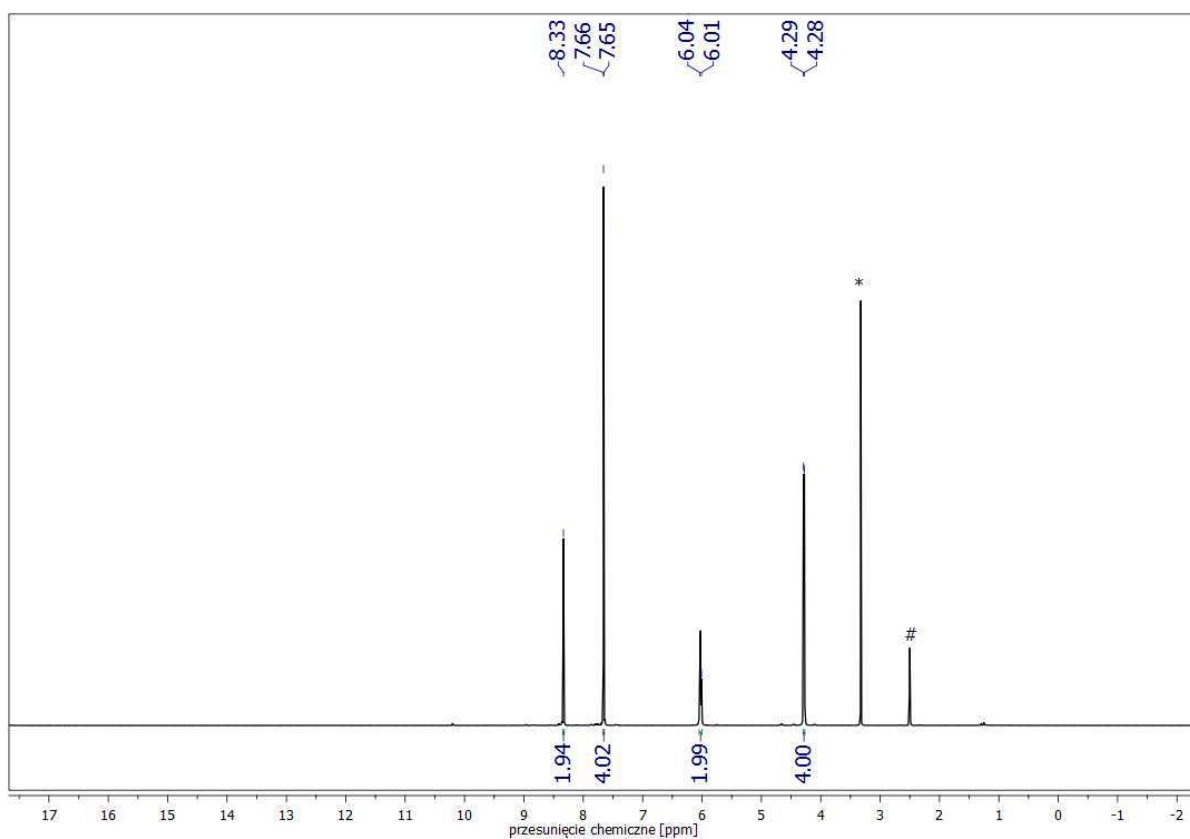
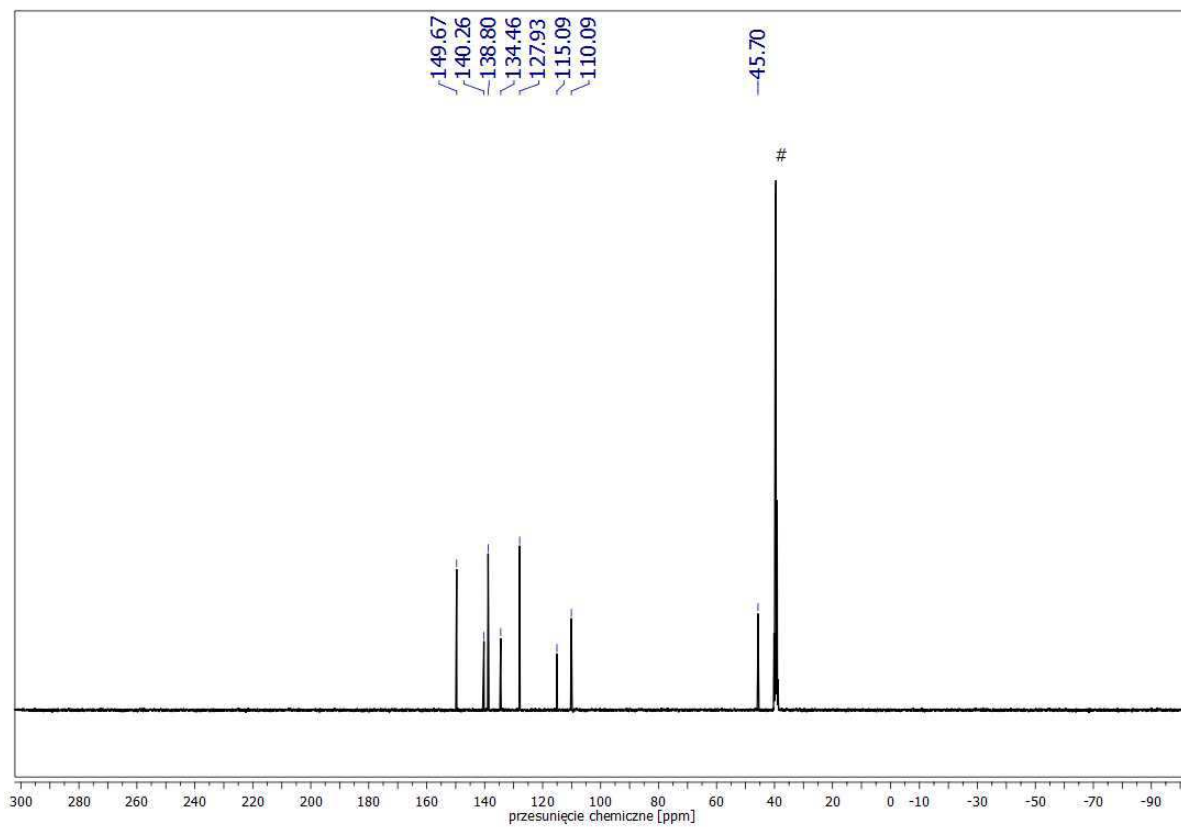
Widma NMR uszeregowano w następującej kolejności:

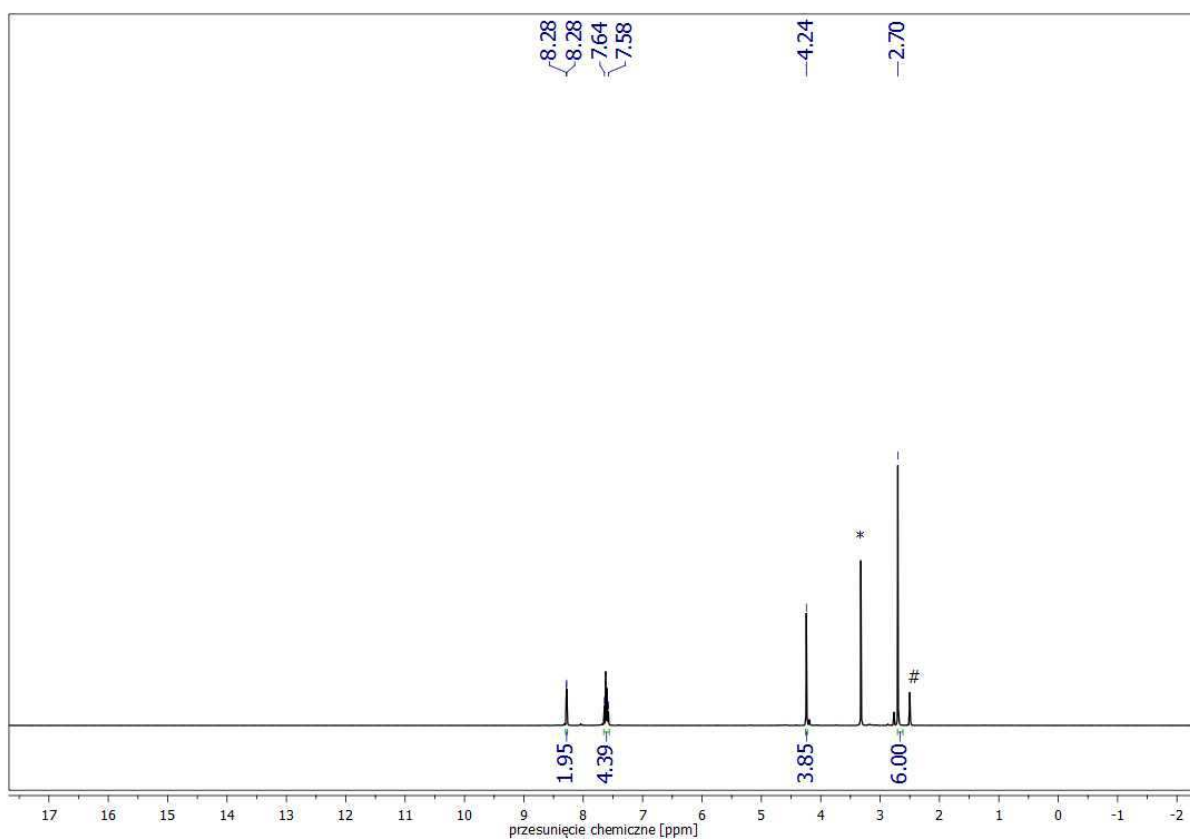
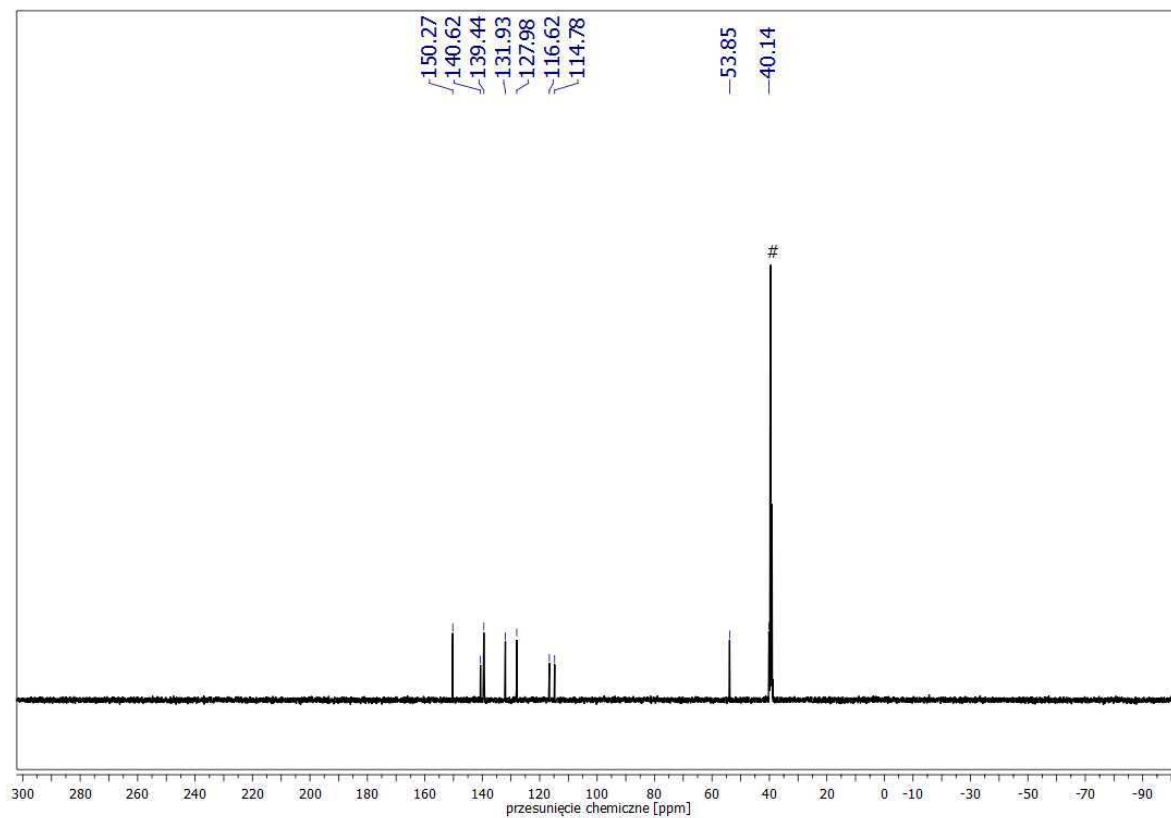
- na stronach 169-179 zamieszczono kolejno widma pochodnych maleonitrylu **22-26, 30-34** oraz **39**,
- na stronach 180-197 zamieszczono kolejno widma makrocycli porfirazynowych, z uwzględnieniem:
 - porfirazyn magnezu(II) **27, 35 i 40** - str. 180-182,
 - porfirazyn bezmetalicznych **11-13, 28, 36 i 41** - str. 183-198,
 - porfirazyn żelaza(II) **14-17, 29, 37 i 42** - str. 189-197.

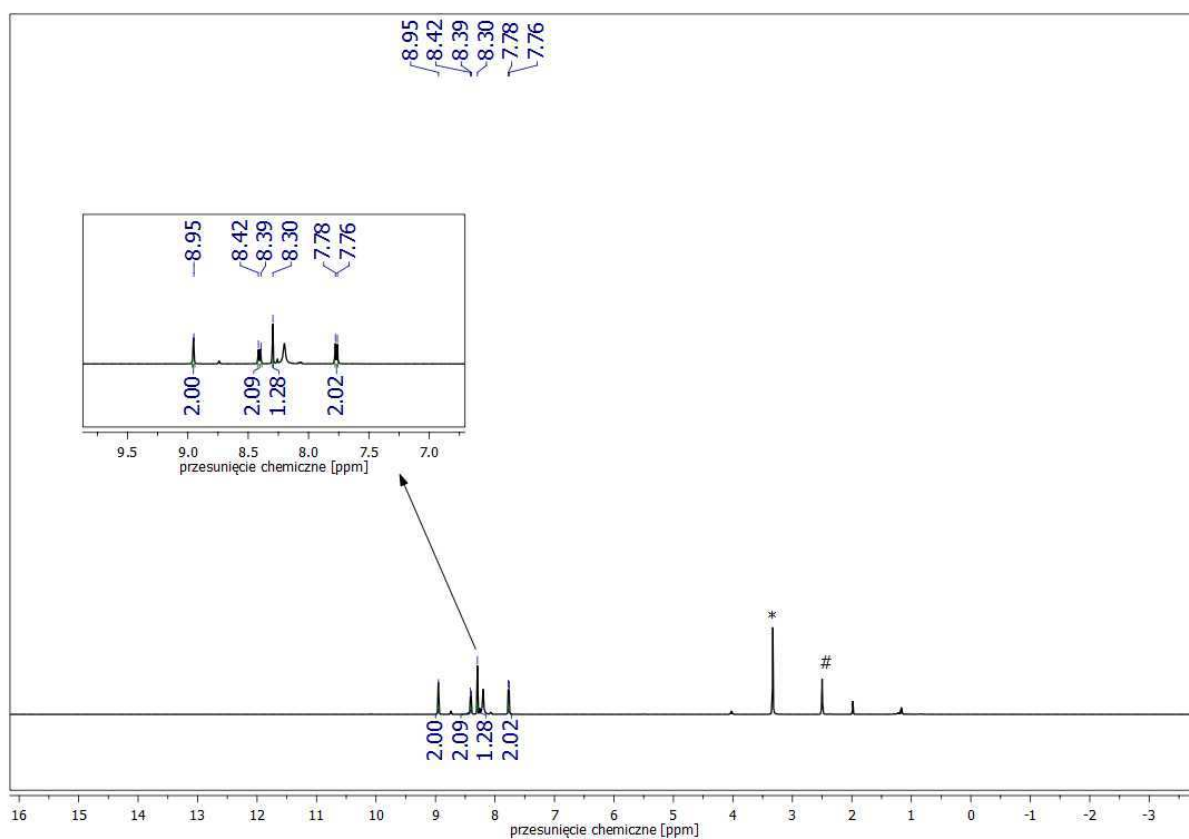
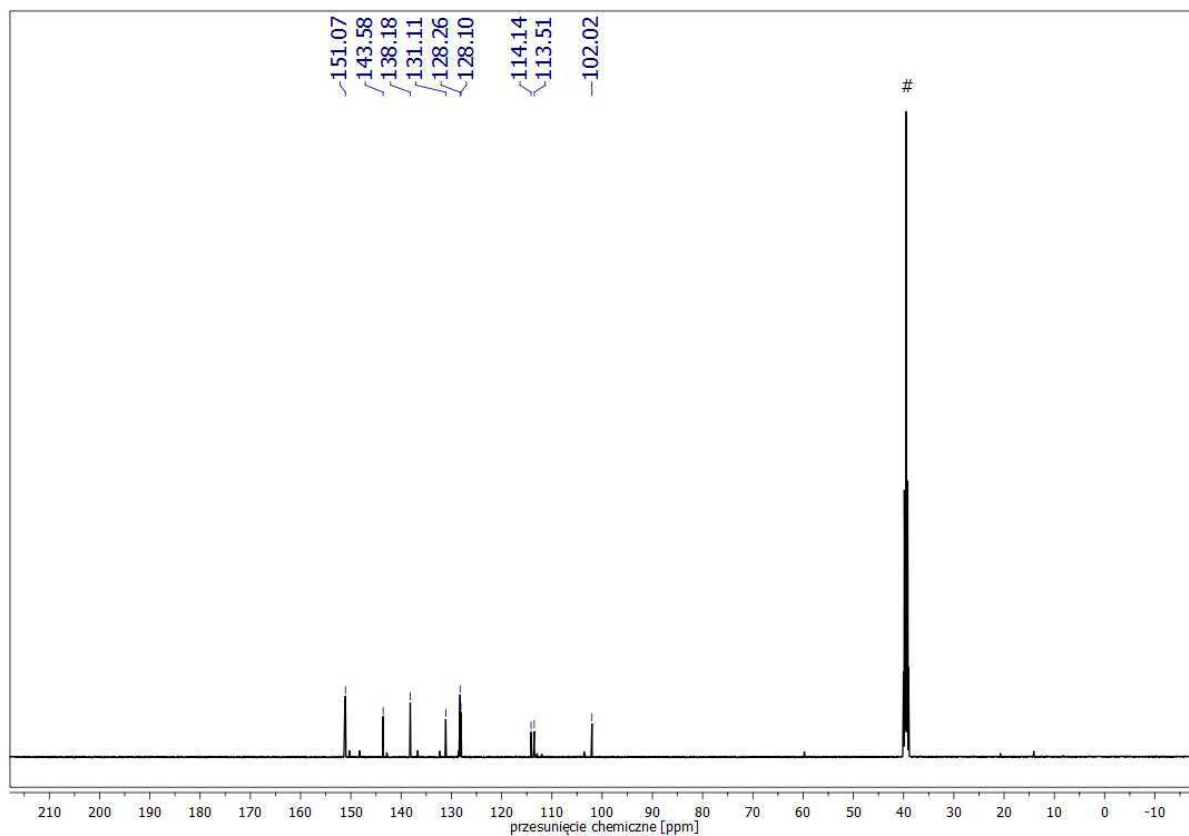
2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylo-metylideno)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**22**)Widmo ¹H NMR związku **22** w DMSO-*d*₆.Widmo ¹³C NMR związku **22** w DMSO-*d*₆.

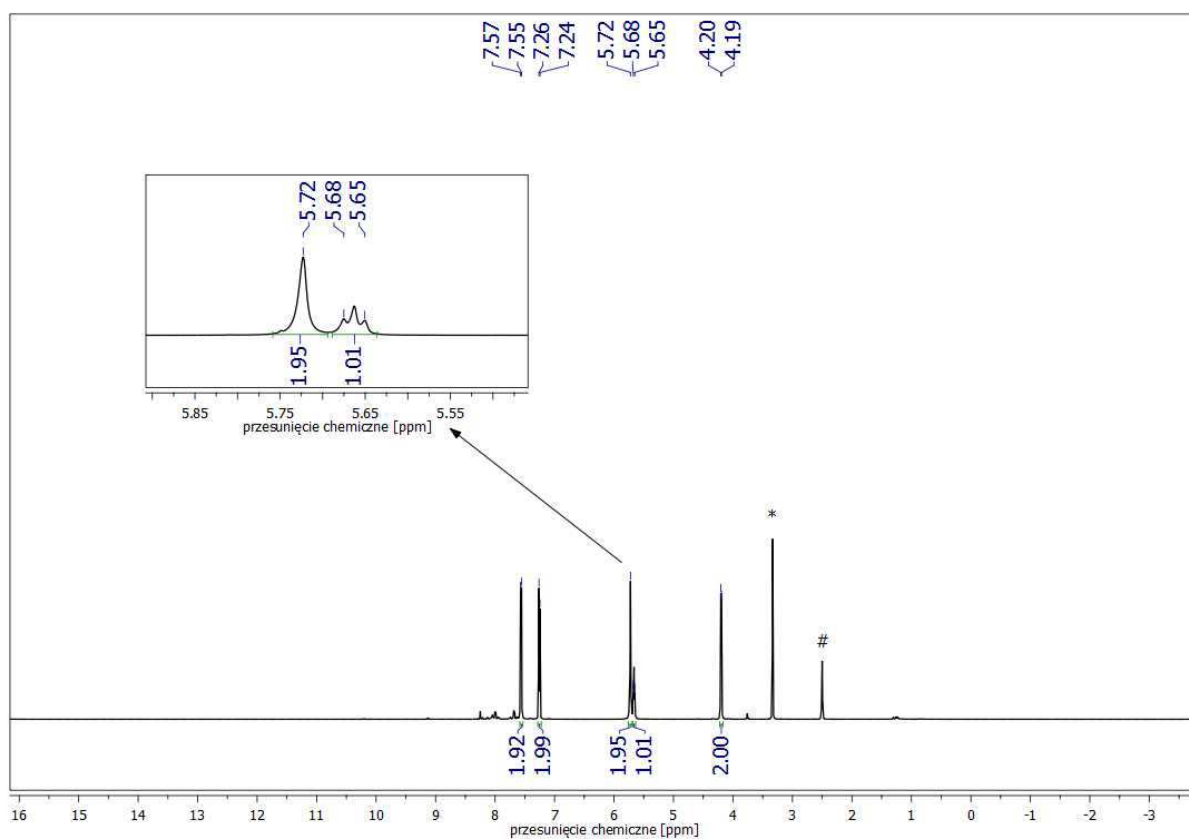
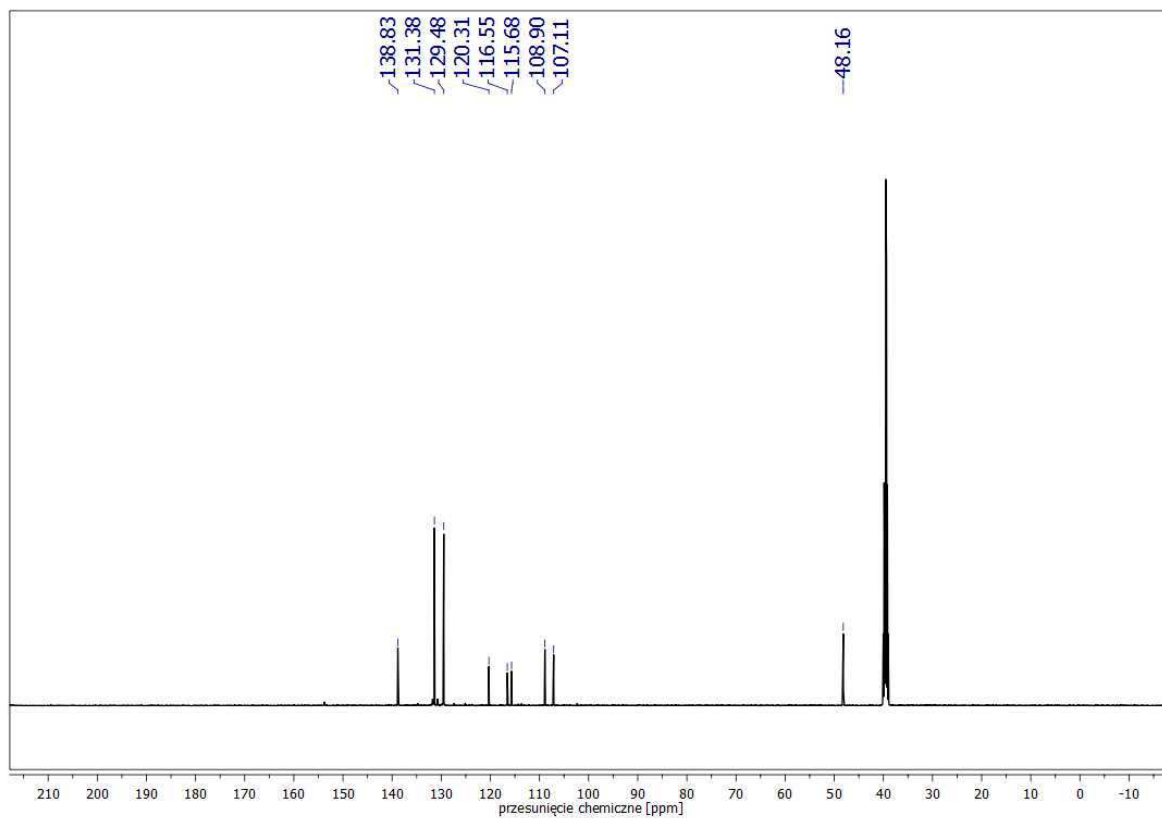
2-Amino-3-[(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**23**)Widmo ¹H NMR związku **23** w DMSO-*d*₆.Widmo ¹³C NMR związku **23** w DMSO-*d*₆.

2-[[6-bromo-3-pirydylo(metylideno)amino]-3-[(6-bromo-3-pirydylo(metylo)amino)-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl] (**24**)Widmo ¹H NMR związku **24** w DMSO-*d*₆.Widmo ¹³C NMR związku **24** w DMSO-*d*₆.

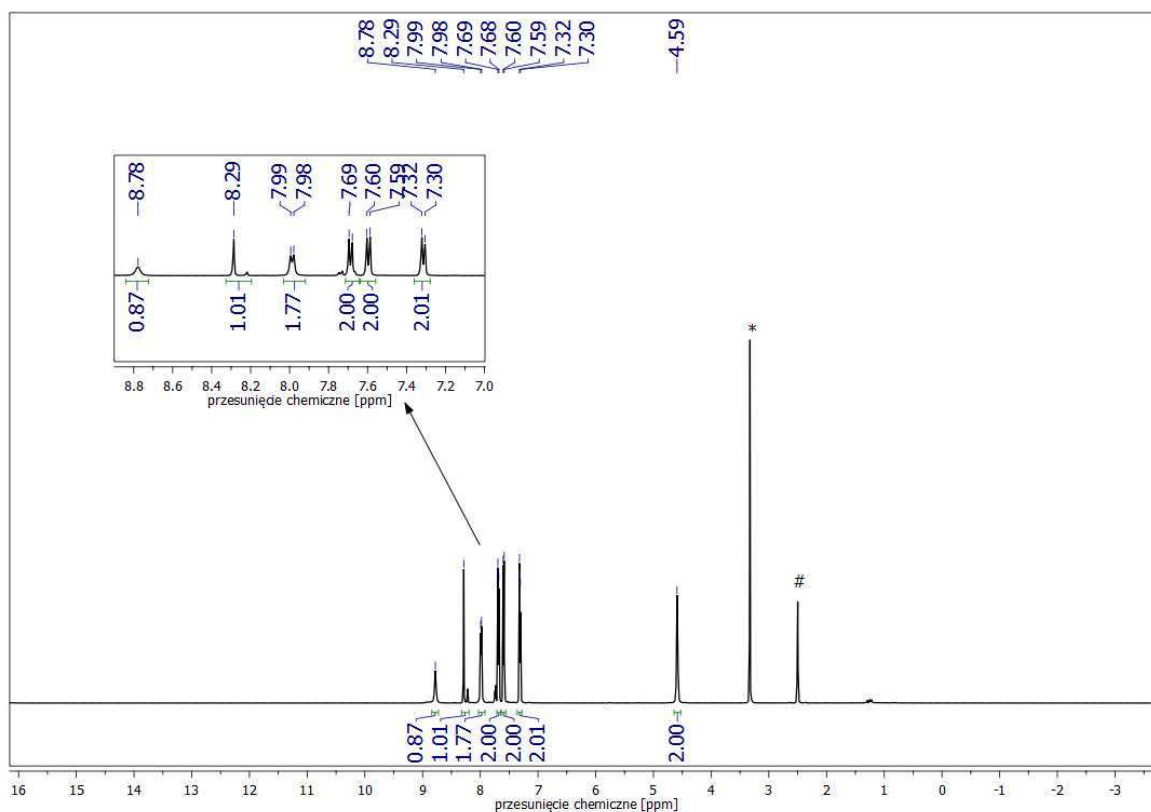
2,3-Bis[(6-bromo-3-pirydylo)metylo]amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**25**)Widmo ¹H NMR związku **25** w DMSO-*d*₆.Widmo ¹³C NMR związku **25** w DMSO-*d*₆.

2,3-Bis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**26**)Widmo ^1H NMR związku **26** w $\text{DMSO-}d_6$.Widmo ^{13}C NMR związku **26** w $\text{DMSO-}d_6$.

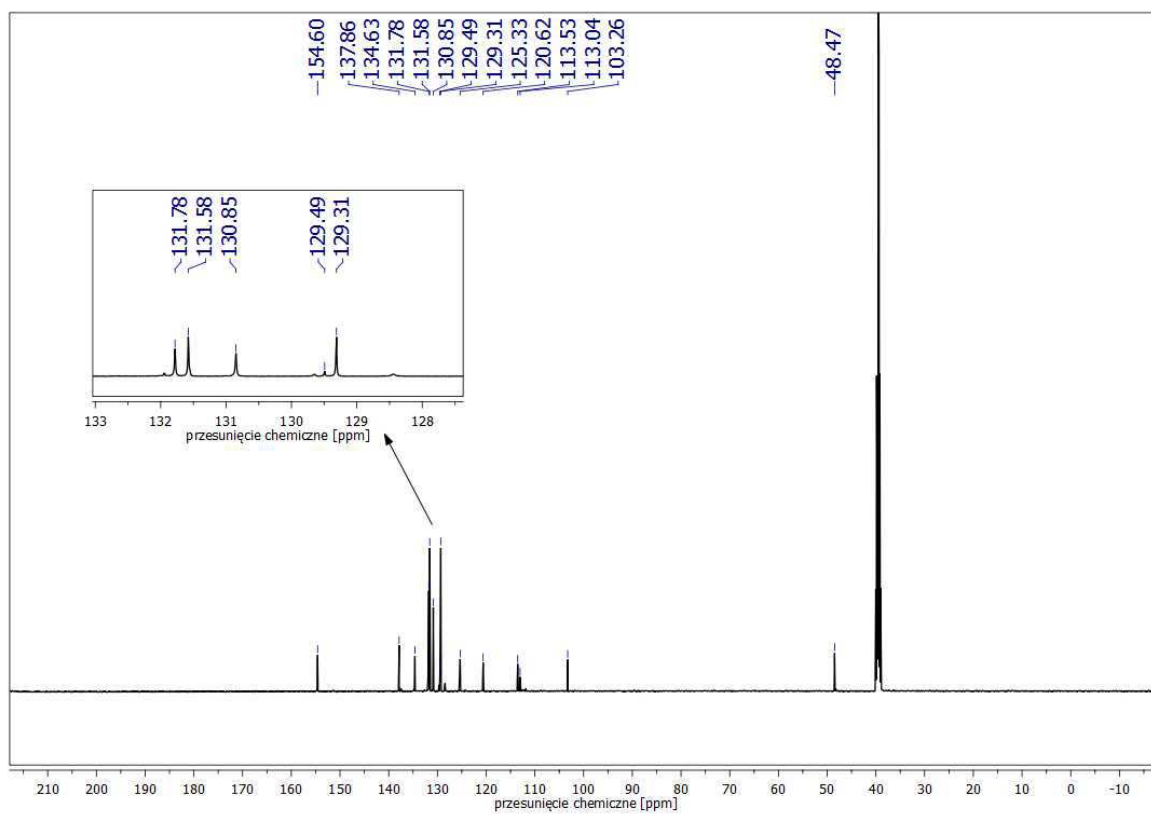
2-Amino-3-[(4-bromobenzylideno)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**30**)Widmo ^1H NMR związku **30** w $\text{DMSO-}d_6$.Widmo ^{13}C NMR związku **30** w $\text{DMSO-}d_6$.

2-Amino-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**31**)Widmo ^1H NMR związku **31** w $\text{DMSO-}d_6$.Widmo ^{13}C NMR związku **31** w $\text{DMSO-}d_6$.

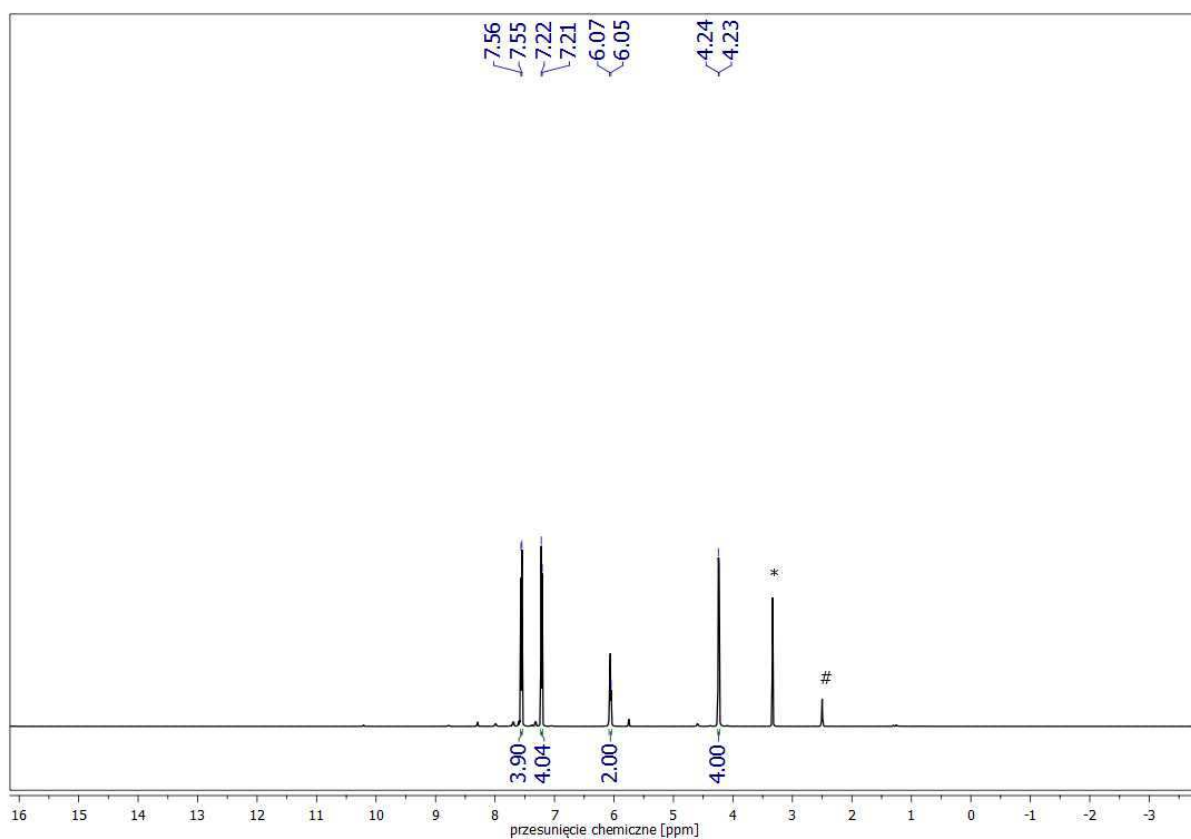
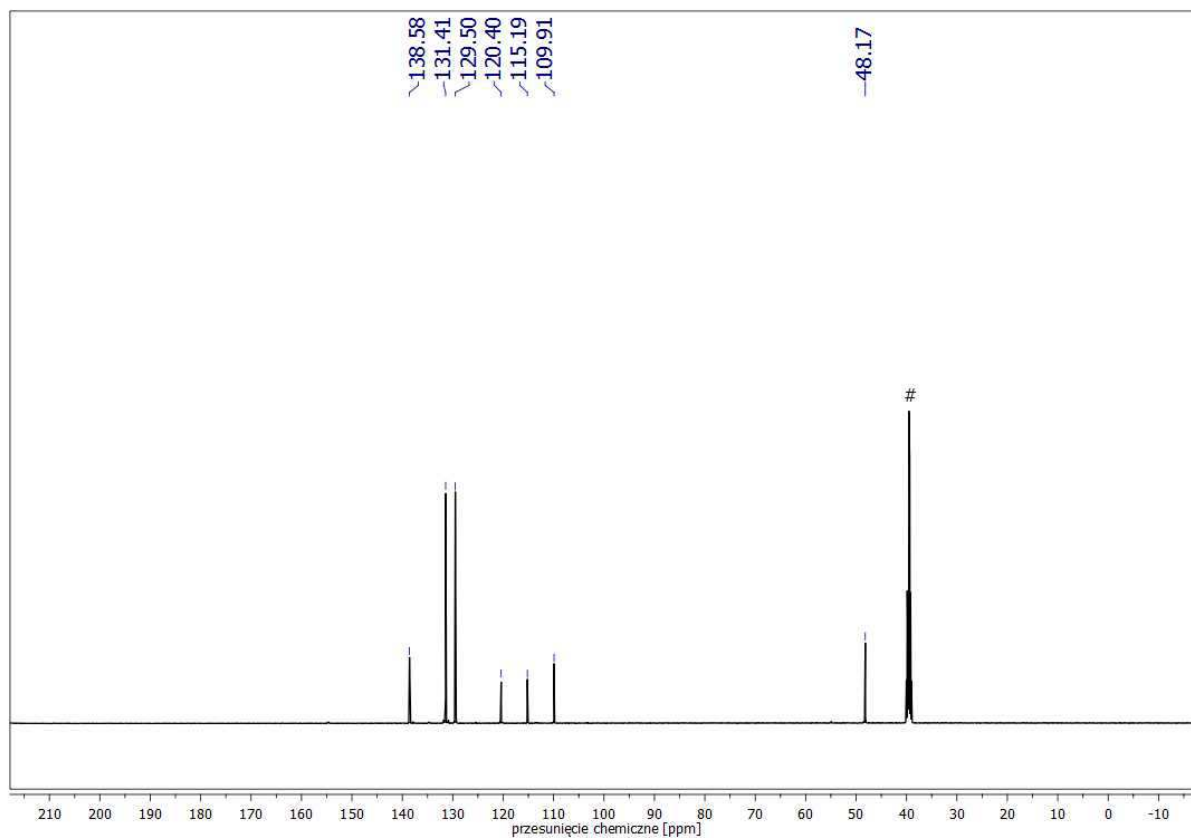
2-[(4-Bromobenzylideno)amino]-3-[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl
(32)

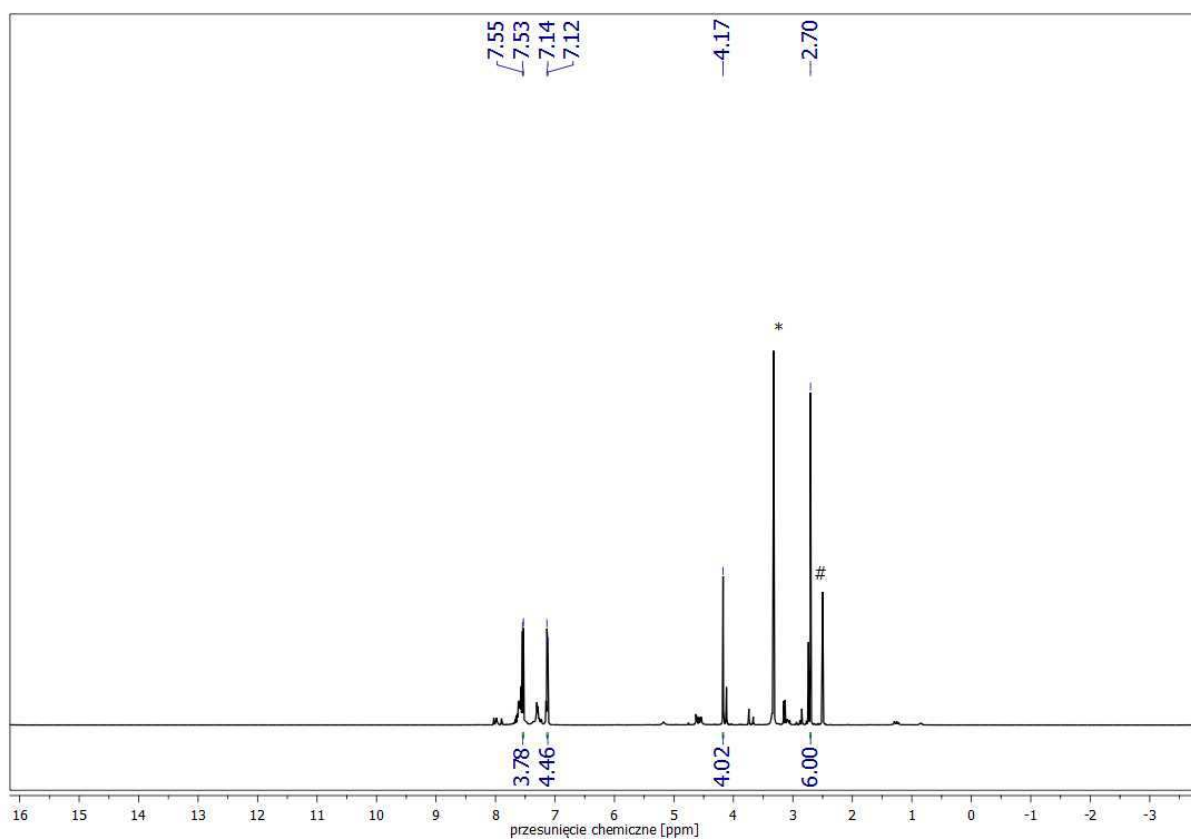
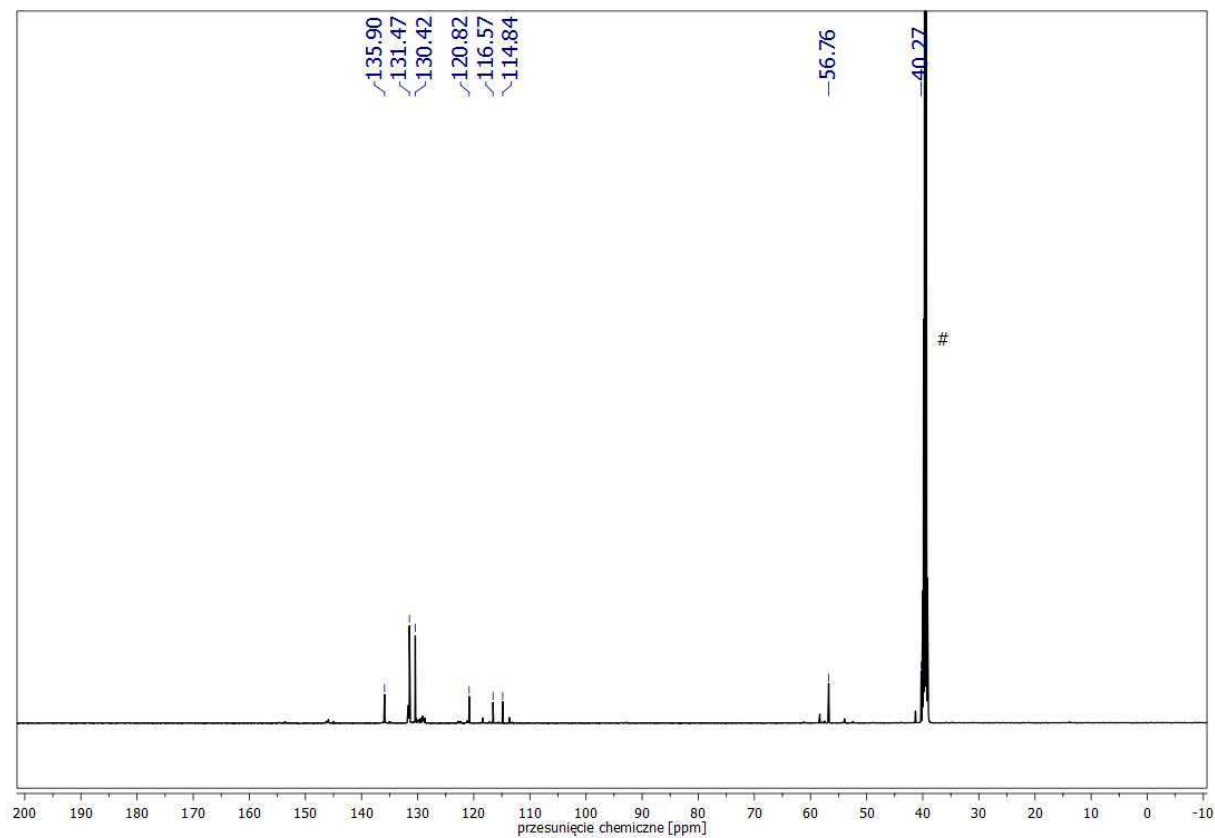


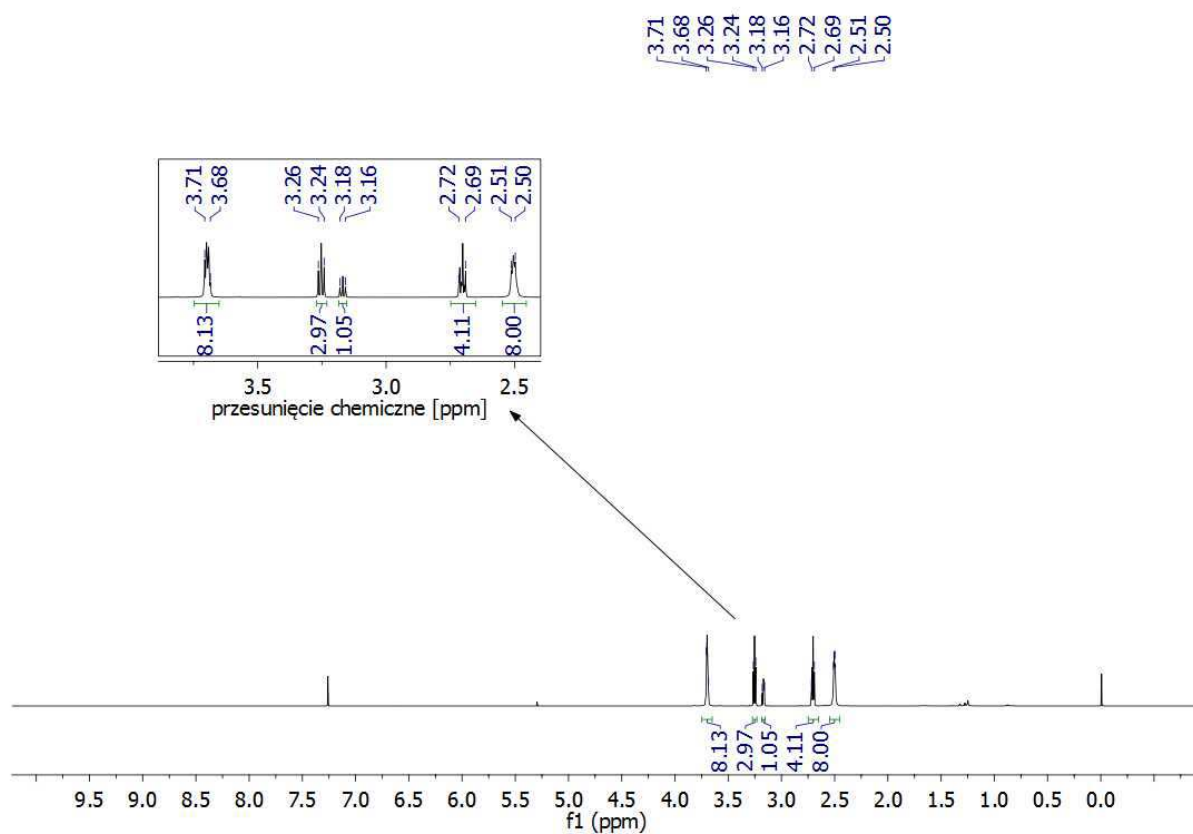
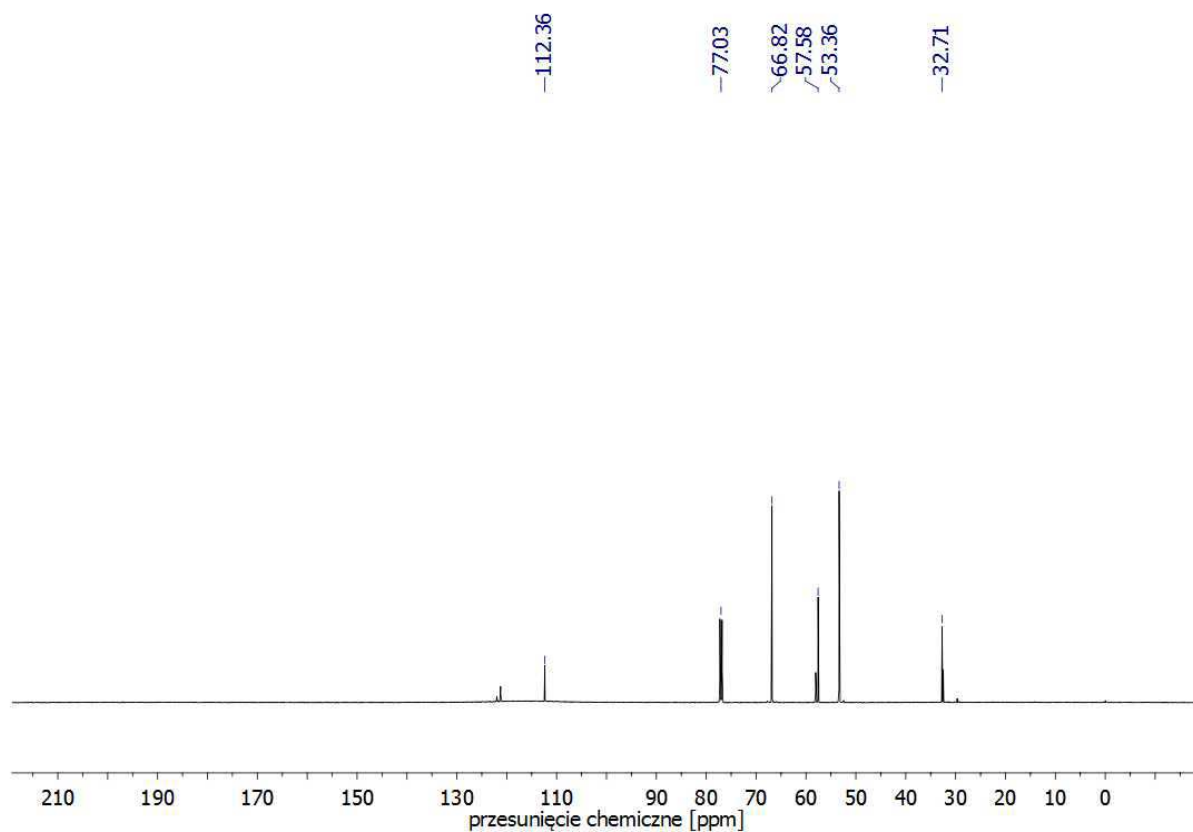
Widmo ^1H NMR związku **32** w $\text{DMSO-}d_6$.

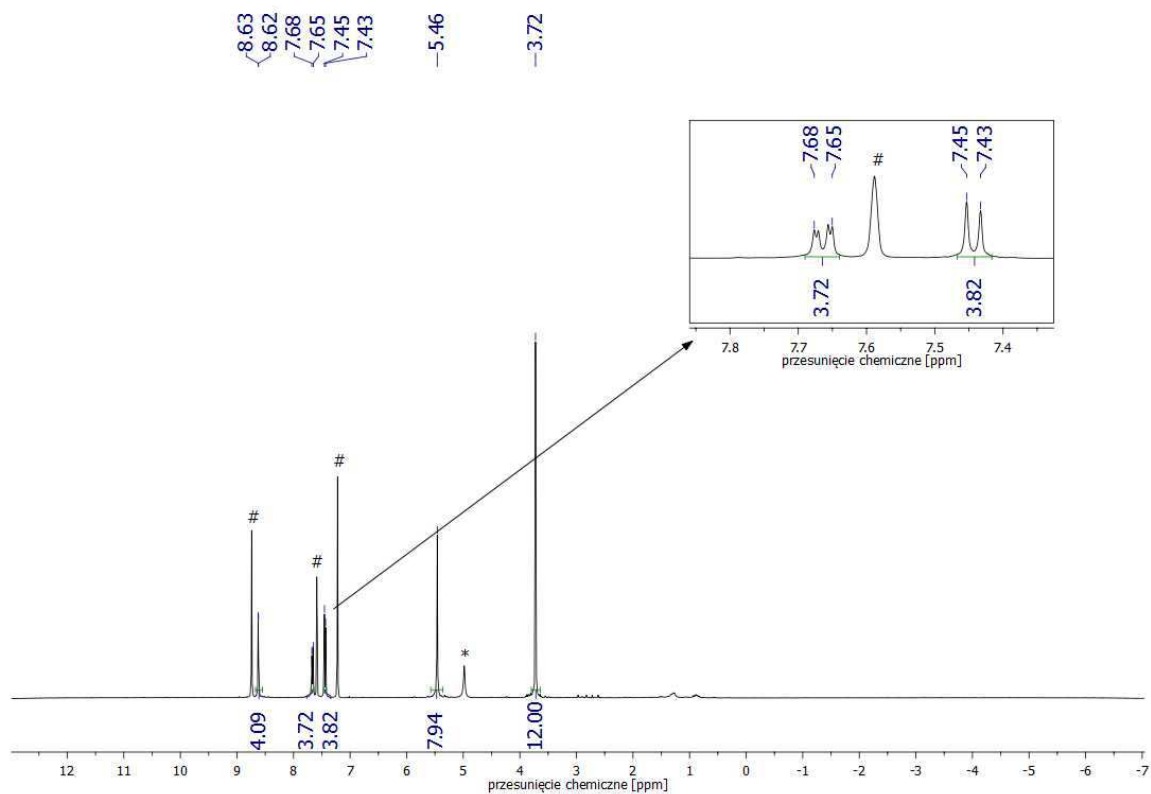
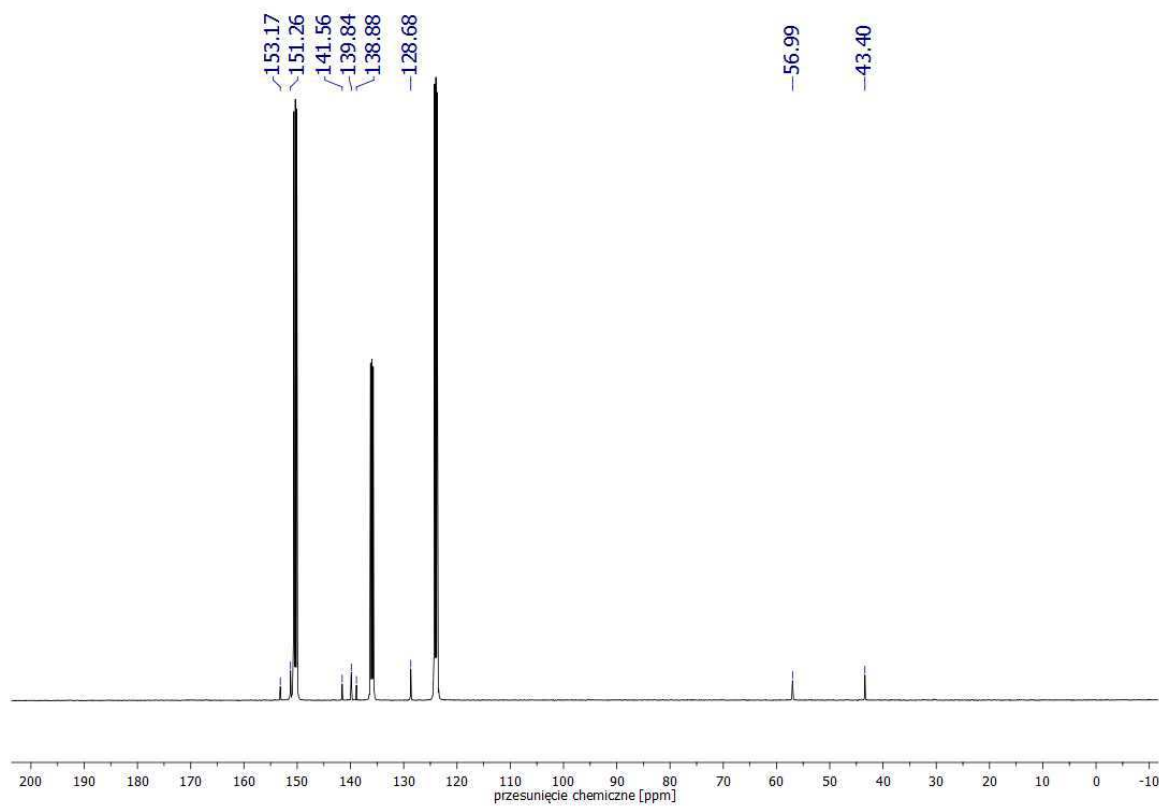


Widmo ^{13}C NMR związku **32** w $\text{DMSO-}d_6$.

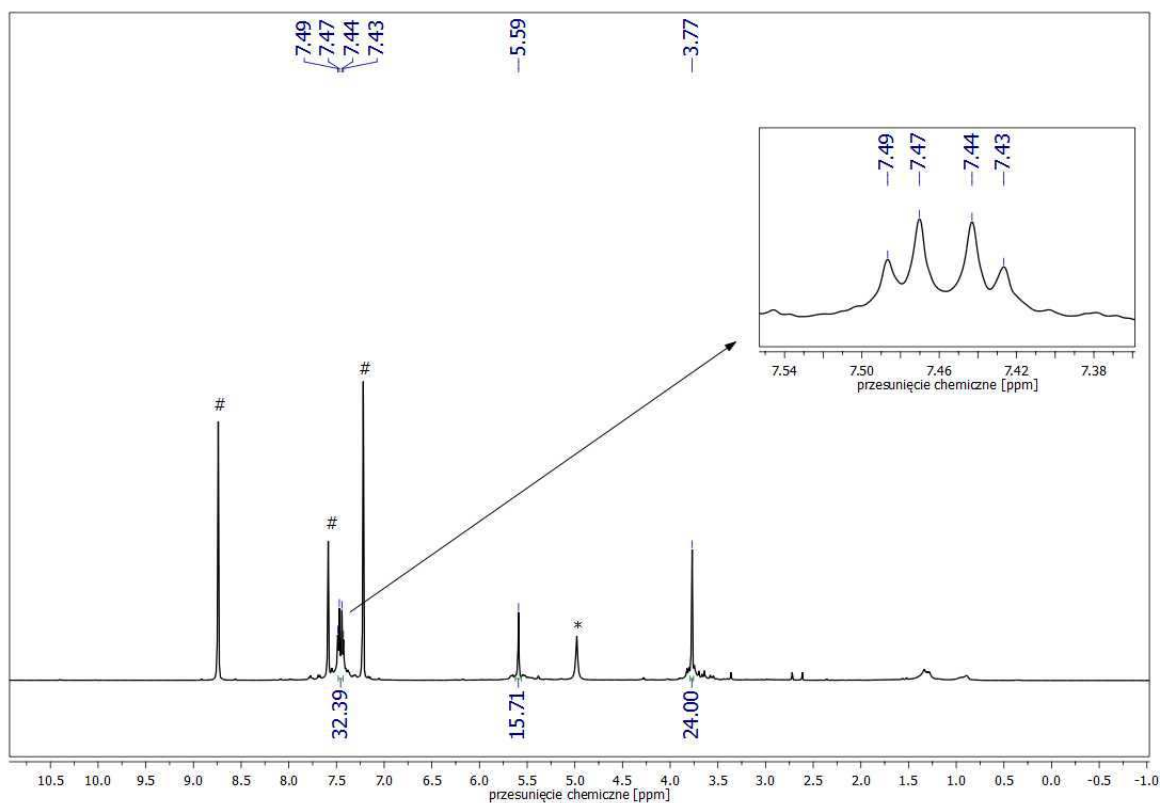
2,3-Bis[(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**33**)Widmo ^1H NMR związku **33** w $\text{DMSO-}d_6$.Widmo ^{13}C NMR związku **33** w $\text{DMSO-}d_6$.

2,3-Bis[metylo(4-bromobenzyl)amino]-2(Z)-buteno-1,4-dinitryl (**34**)Widmo ^1H NMR związku **34** w $\text{DMSO-}d_6$.Widmo ^{13}C NMR związku **34** w $\text{DMSO-}d_6$.

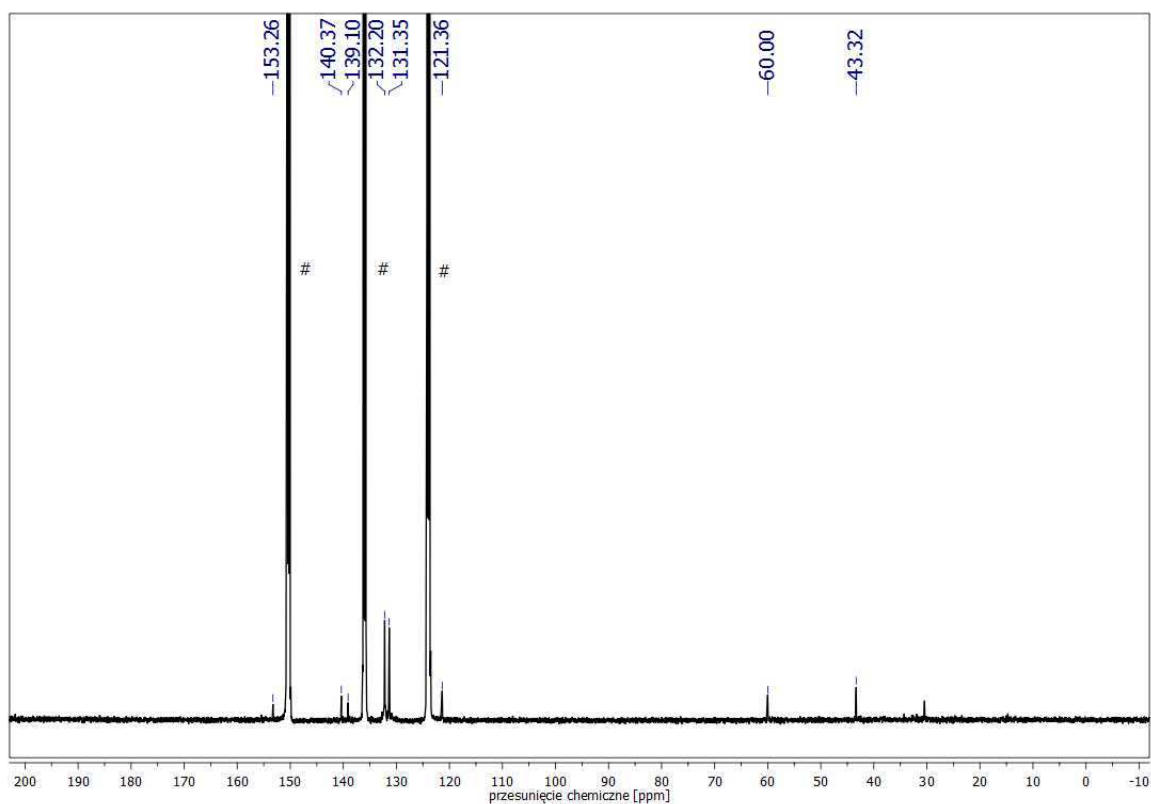
2,3-Bis[2-(morfolin-4-ylo)etylosulfanylo]-(2Z)-buteno-1,4-dinitryl (**39**)Widmo ^1H NMR związku **39** w CDCl_3 .Widmo ^{13}C NMR związku **39** w CDCl_3 .

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylo)metylo]amino]-porfirazyna (**27**)Widmo ¹H NMR porfirazyny **27** w pirydynie-*d*₅.Widmo ¹³C NMR porfirazyny **27** w pirydynie-*d*₅.

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzylo)amino]porfirazyna
(35)

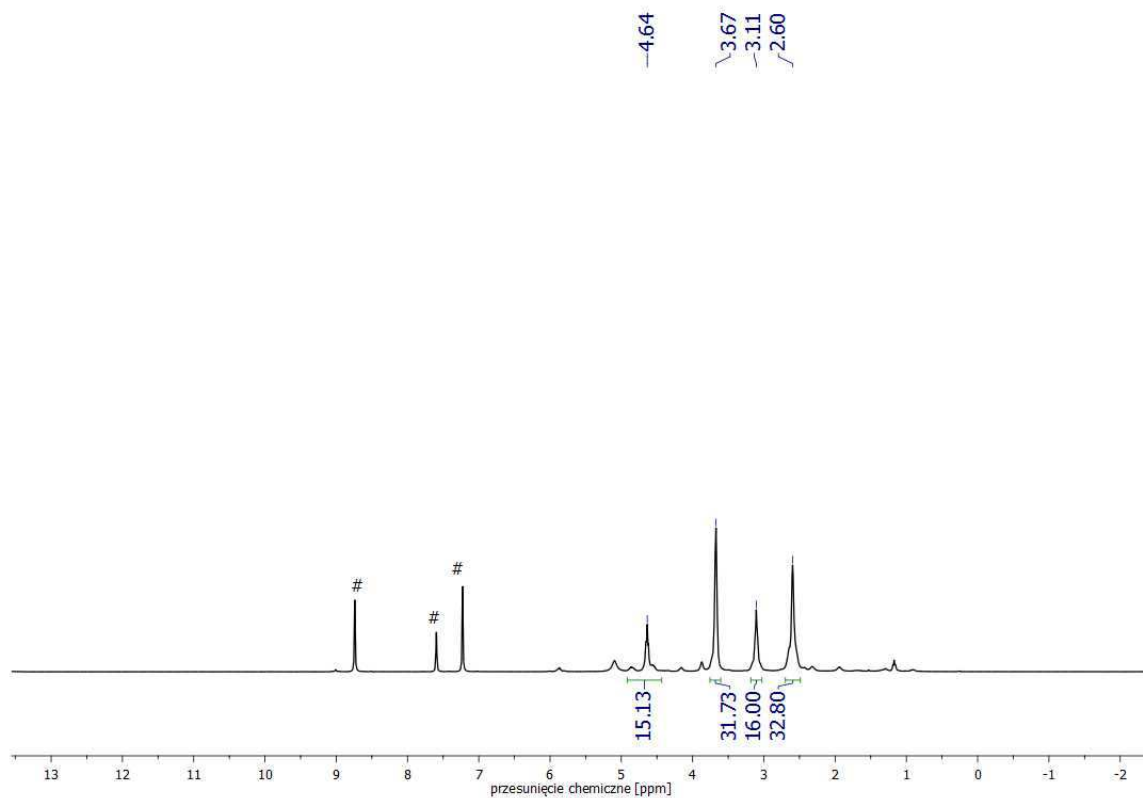


Widmo ^1H NMR porfirazyny **35** w pirydynie- d_5 .

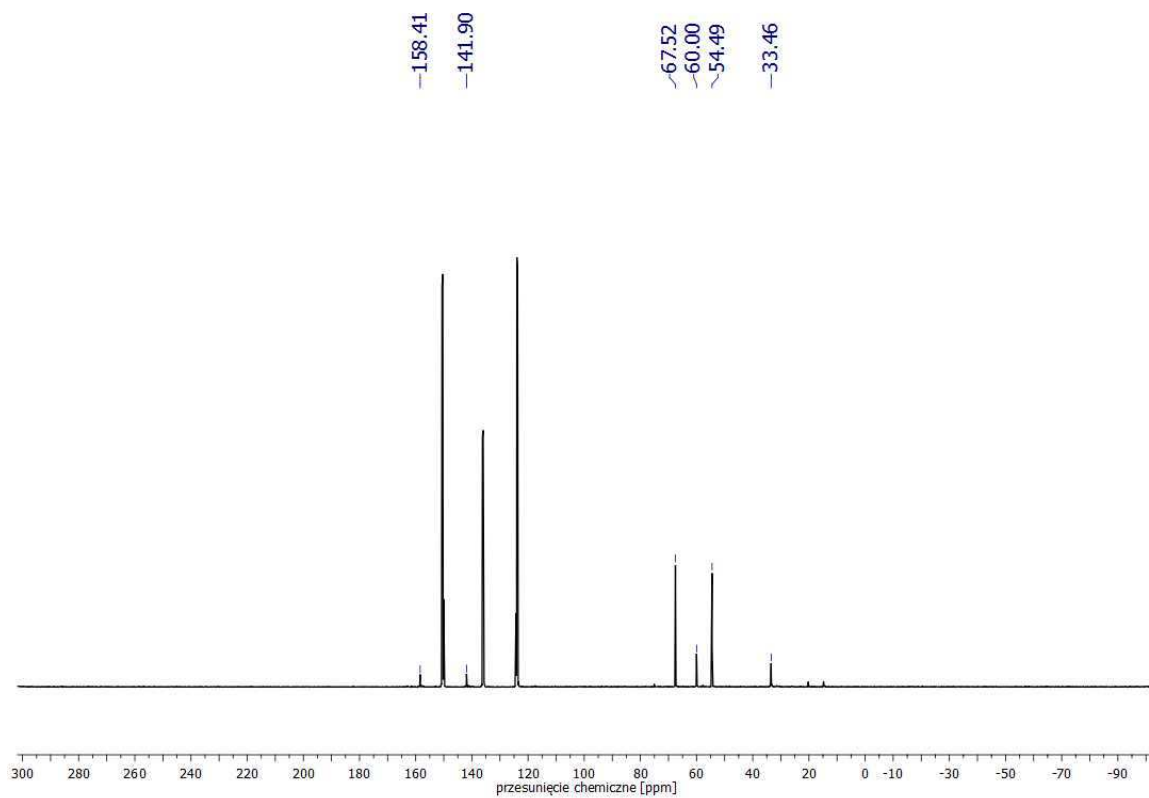


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **35** w pirydynie- d_5 .

Magnez(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis-[2-(morfolin-4-ylo)etylosuflanylo]porfirazyna
(40)

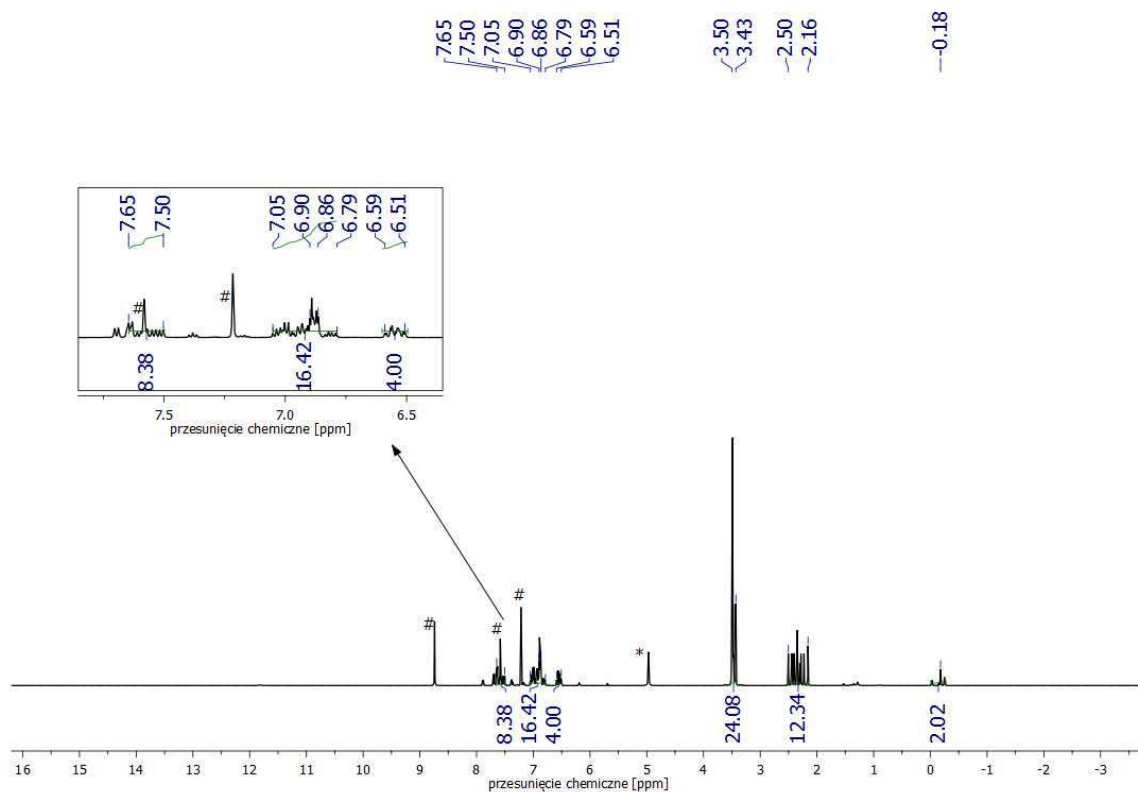


Widmo ¹H NMR porfirazyny 40 w pirydynie-*d*₅.

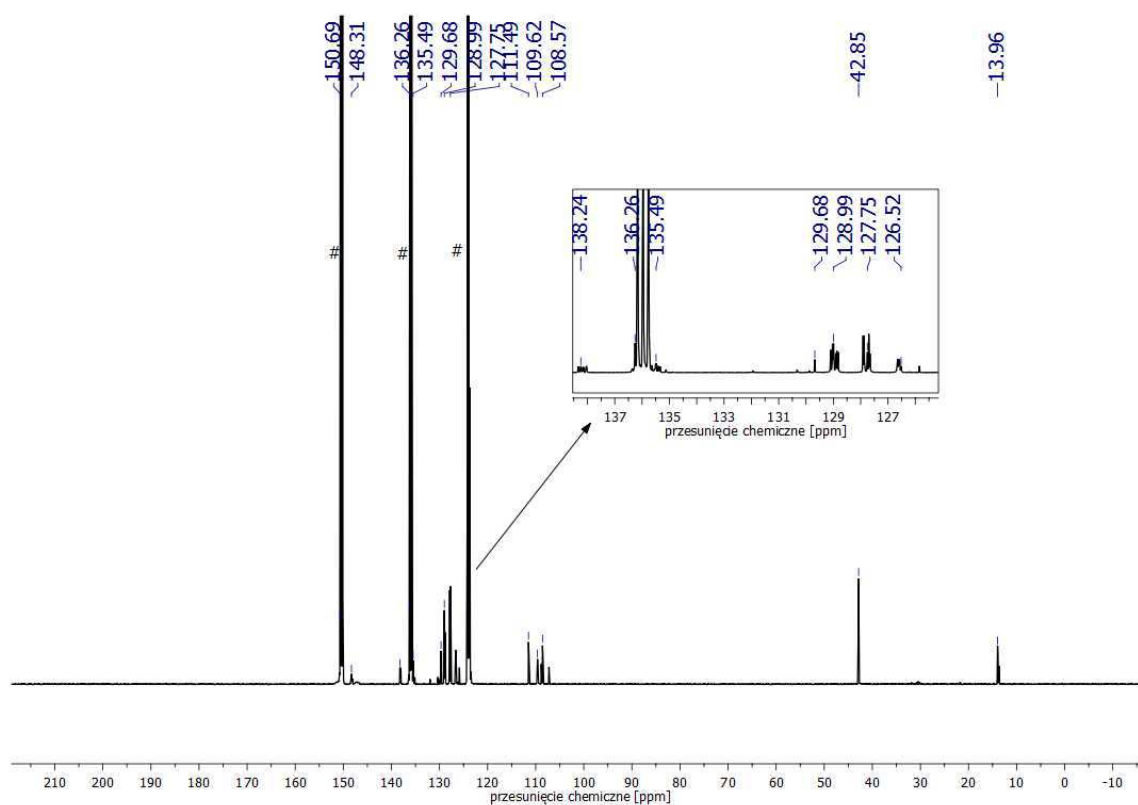


Widmo ¹³C NMR porfirazyny 40 w pirydynie-*d*₅.

2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis(2-metylo-5-fenyl-1*H*-pirolilo)-porfirazyna (**11**)

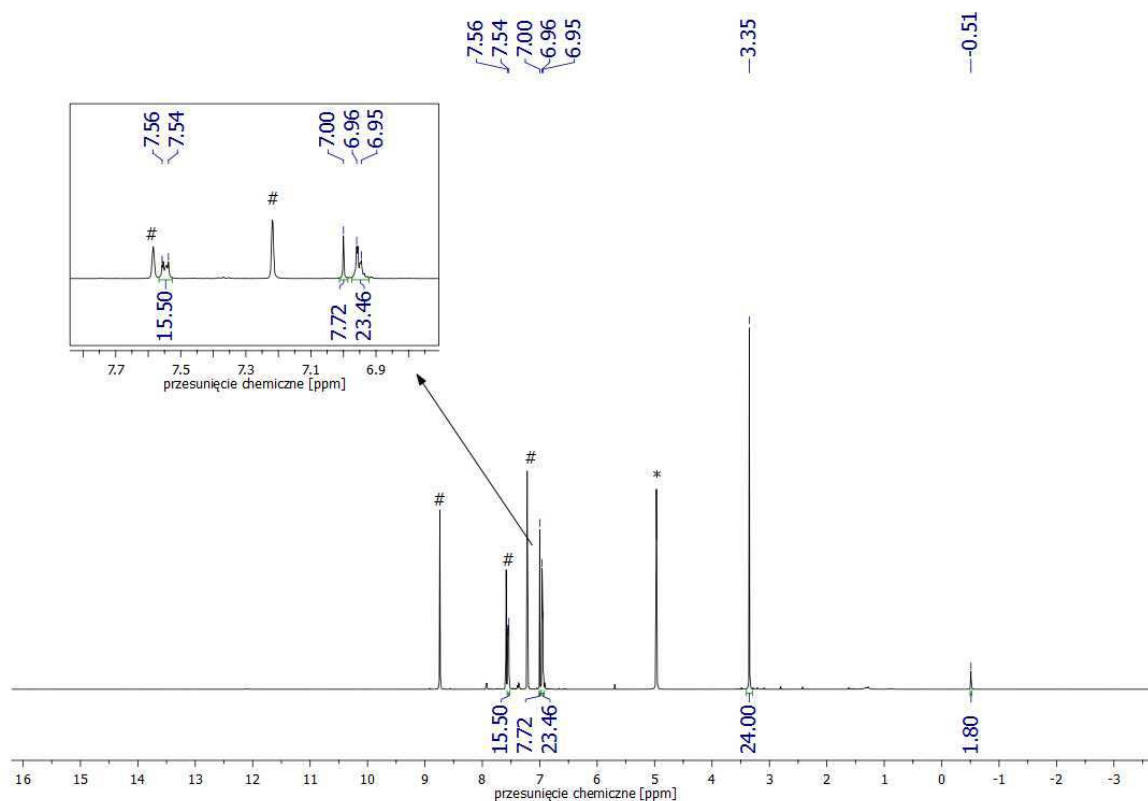


Widmo ^1H NMR porfirazyny **11** w pirydynie- d_5 .

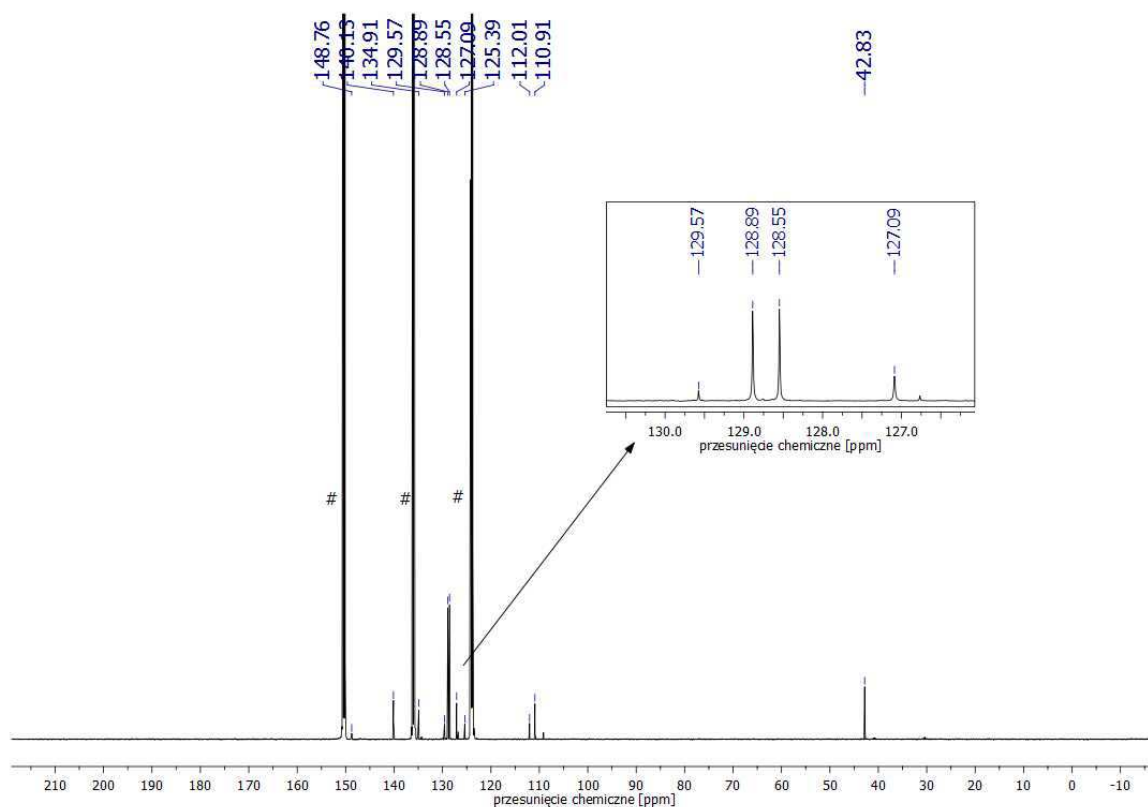


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **11** w pirydynie- d_5 .

2,7,12,17-Tetrakis(2,5-difenylo-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis(dimetyloamino)-
porfirazyna (**12**)

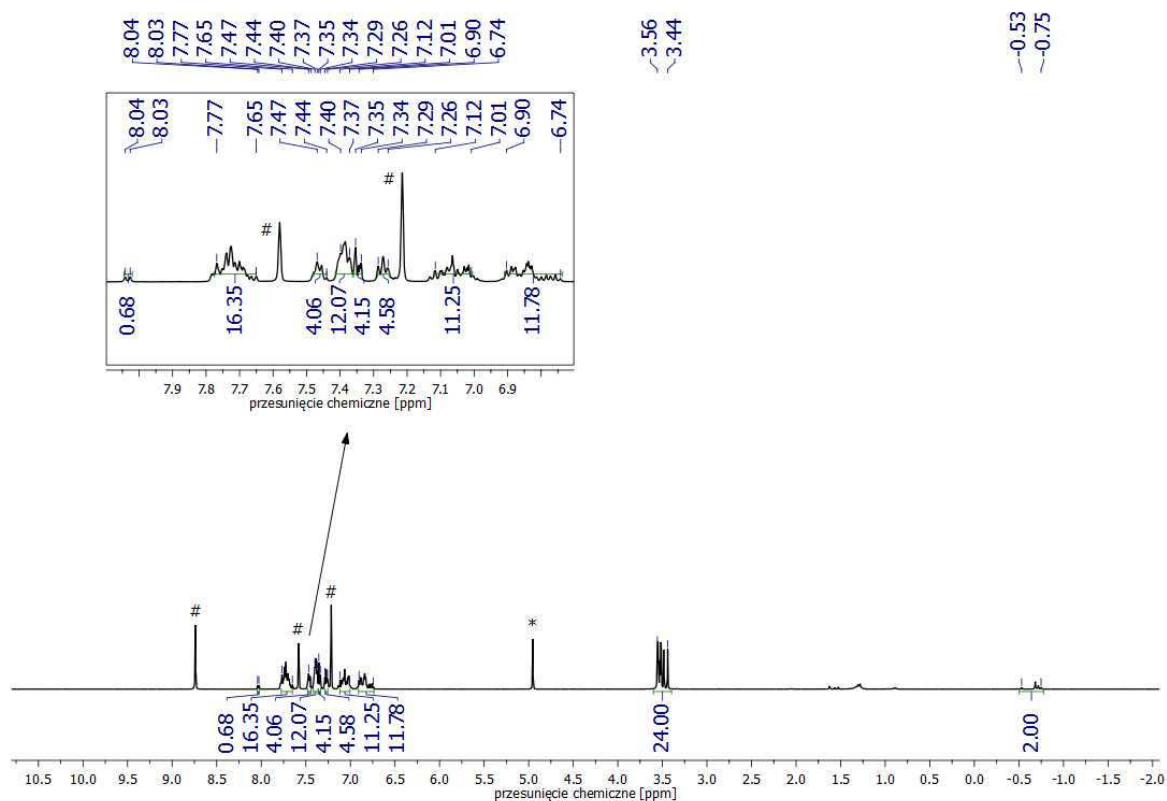


Widmo ^1H NMR porfirazyny **12** w pirydynie- d_5 .

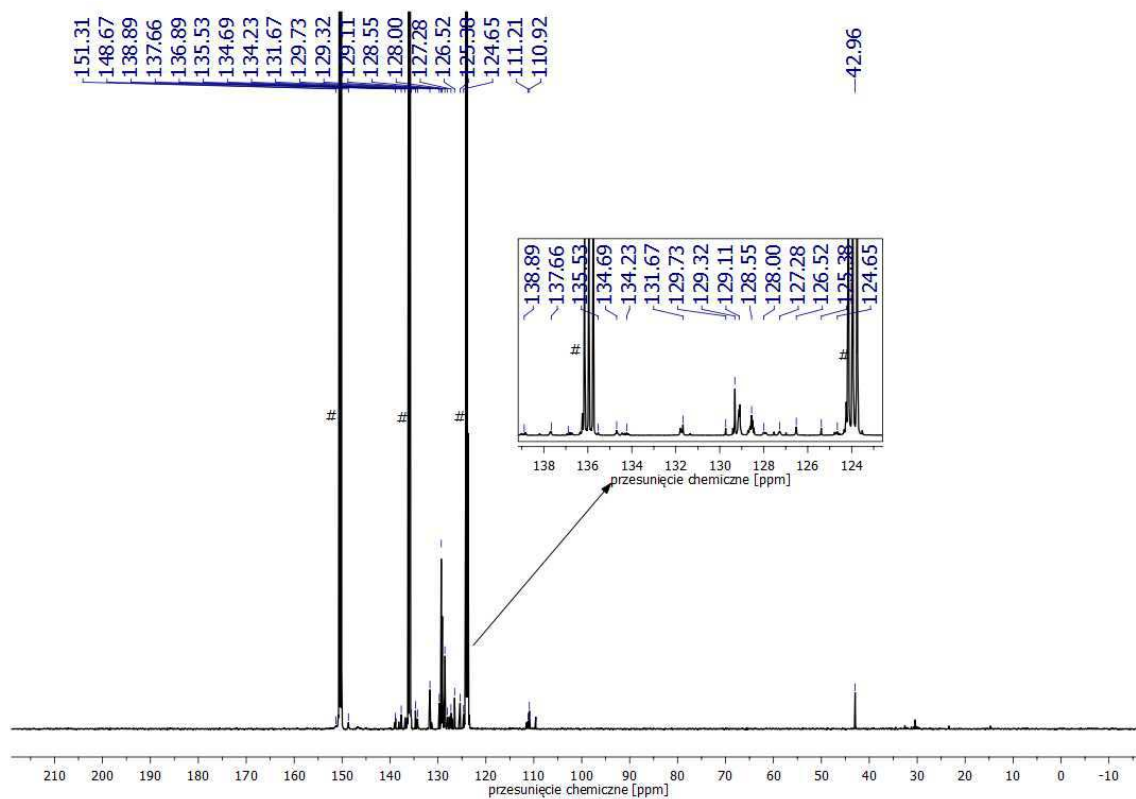


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **12** w pirydynie- d_5 .

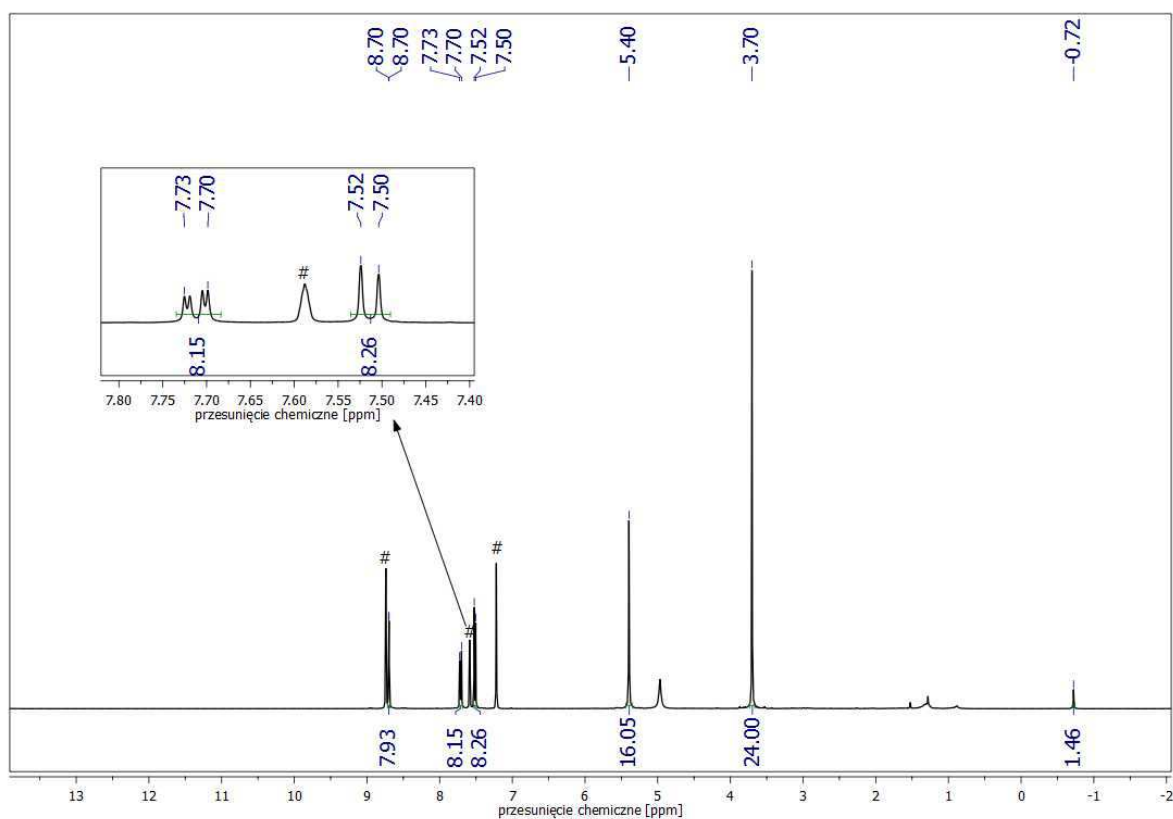
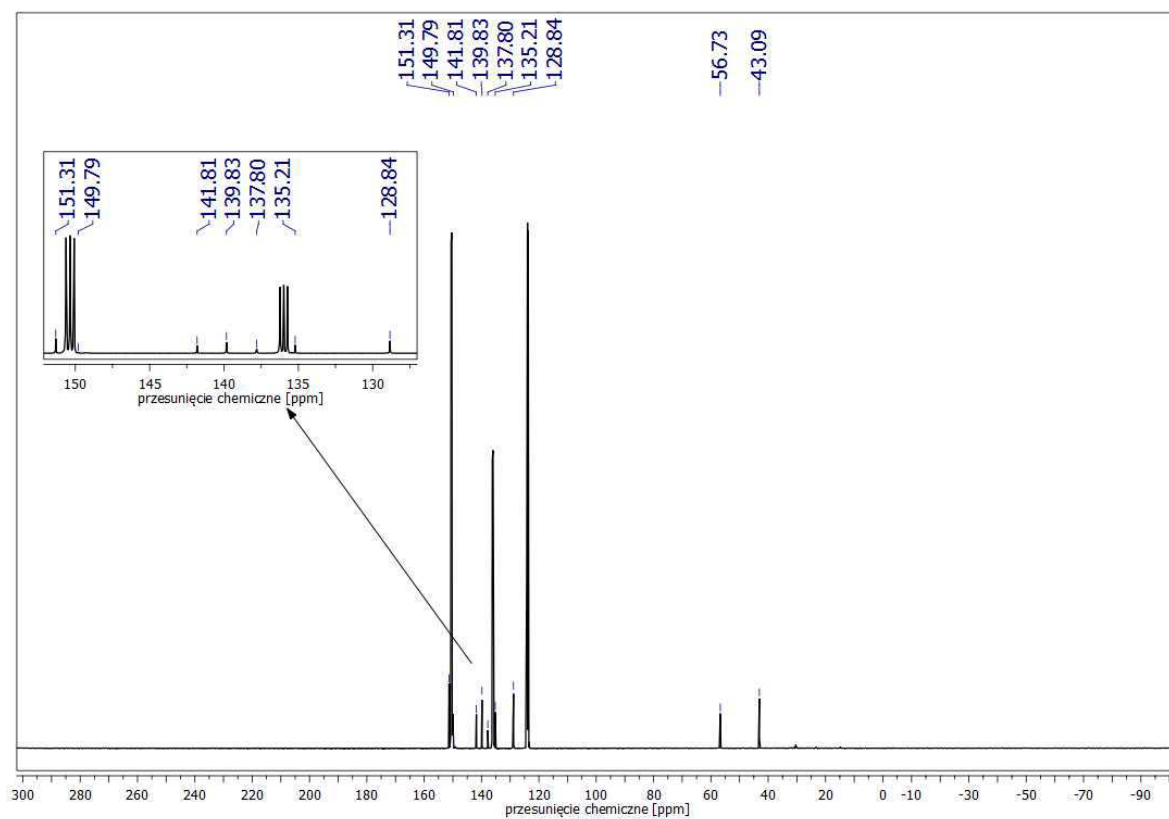
2,7,12,17-Tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis-(2,3,5-trifenylo-1*H*-pirolilo)porfirazyna (**13**)

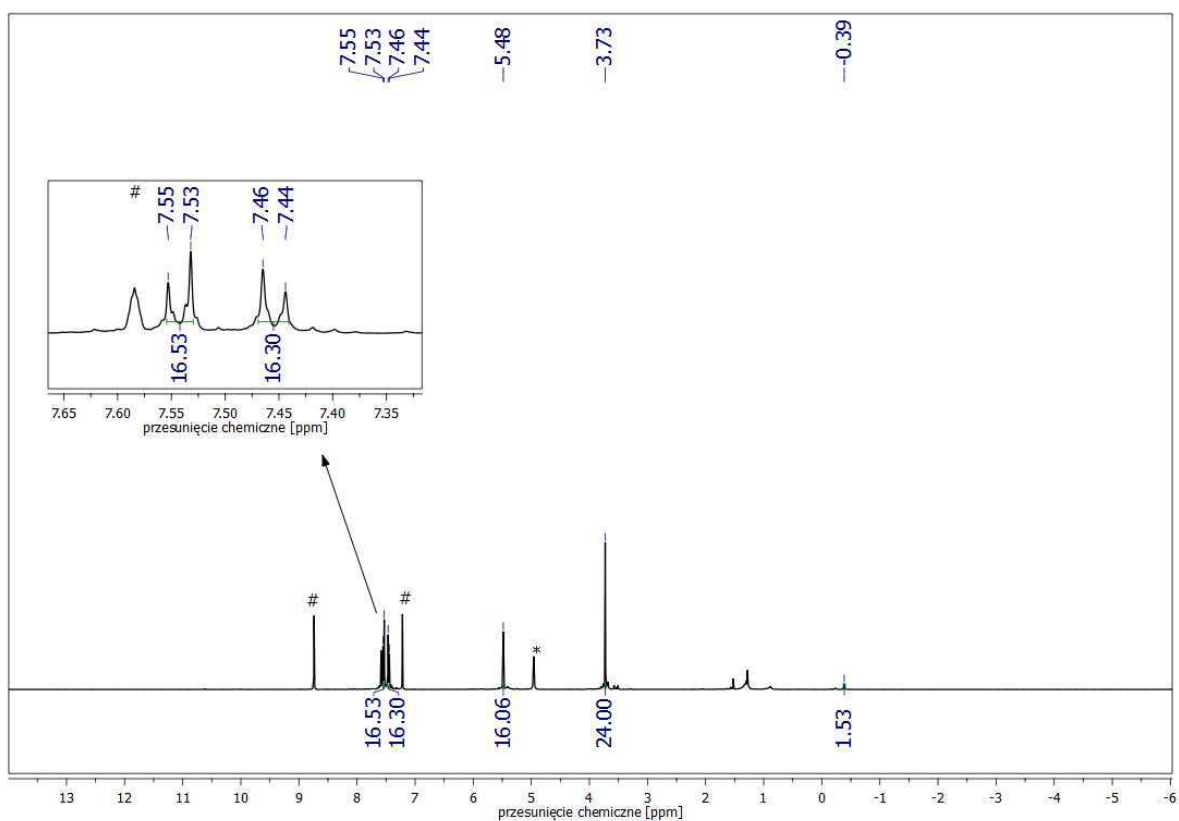
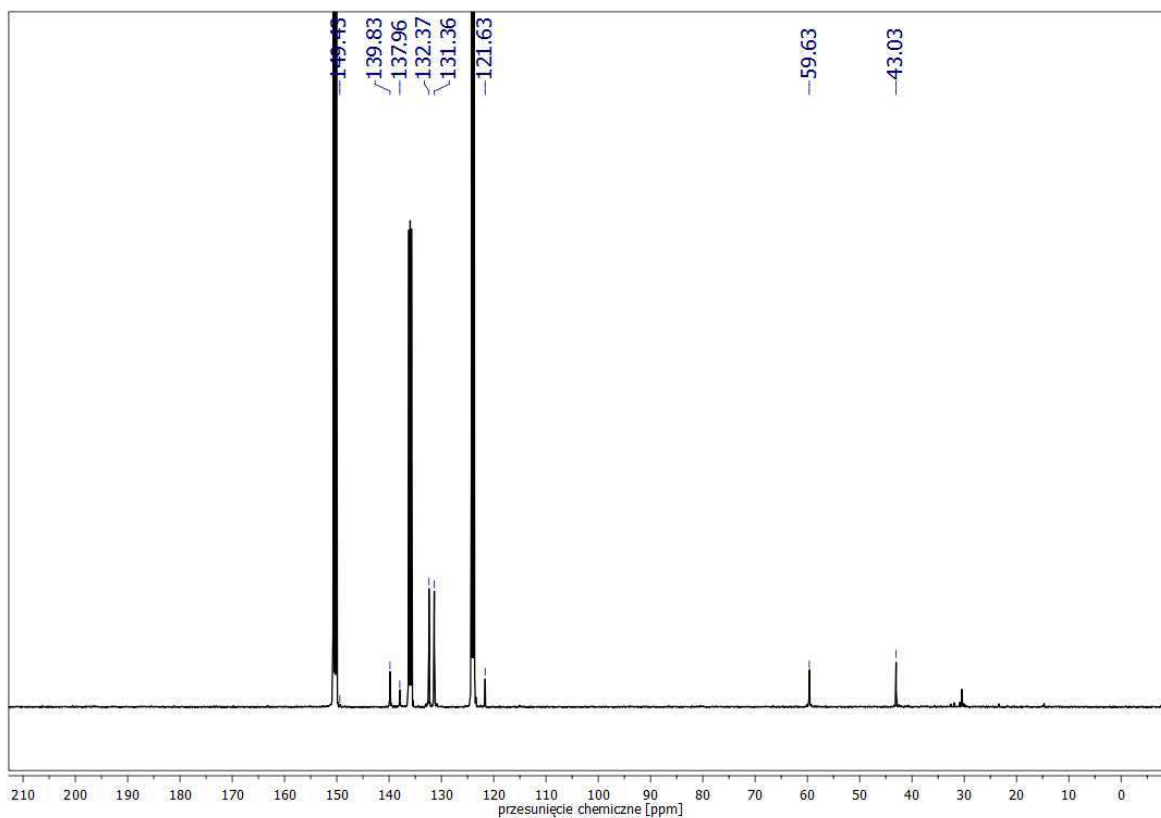


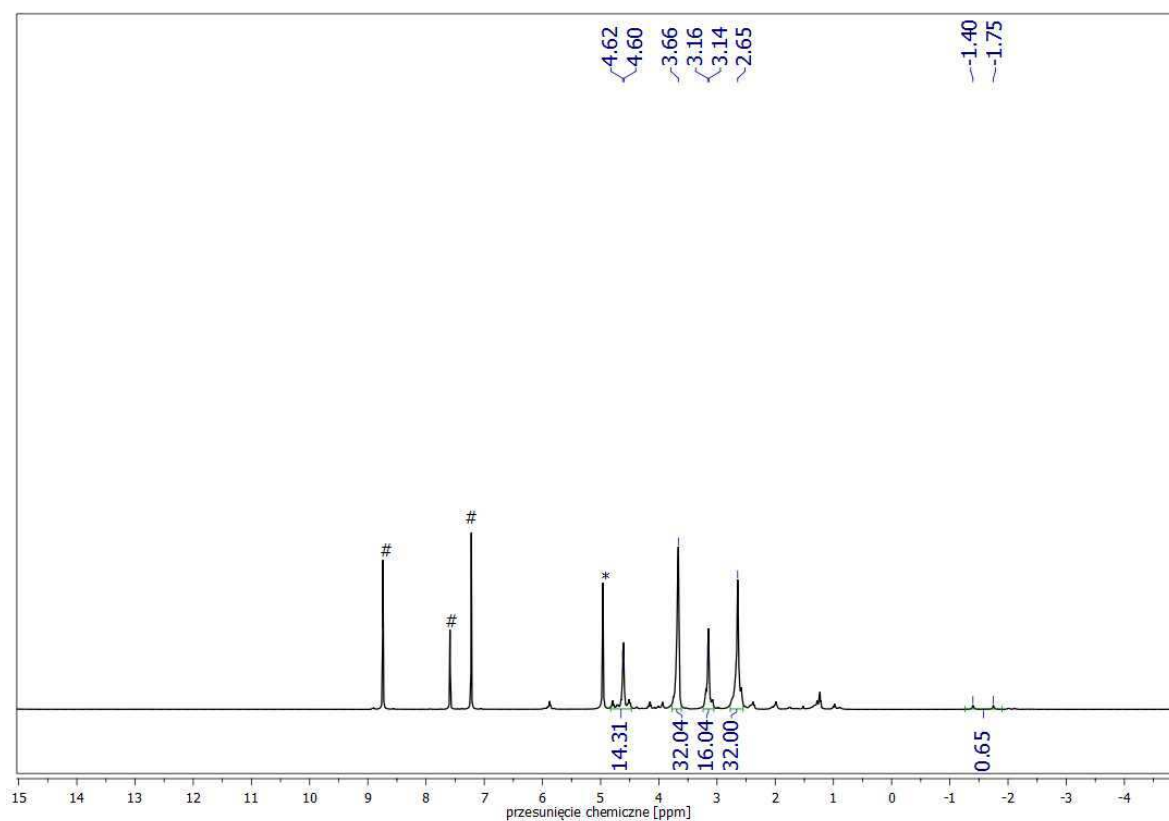
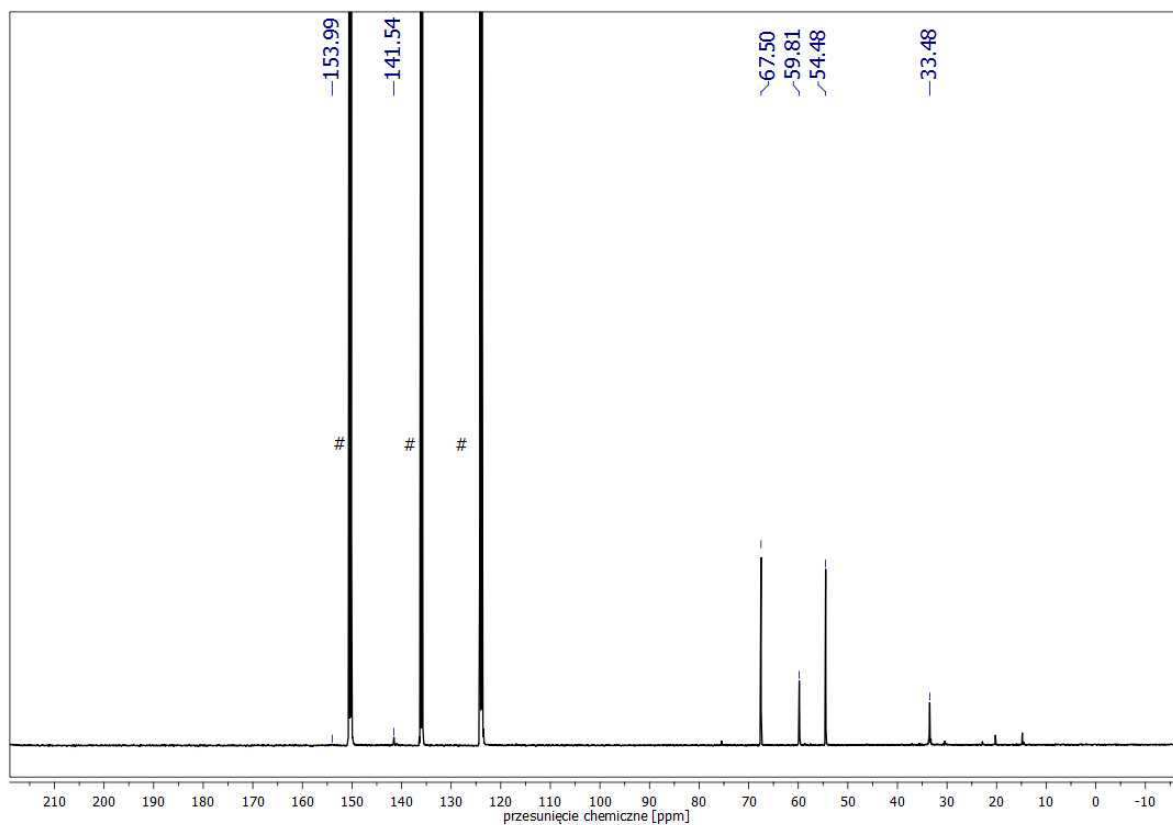
Widmo ¹H NMR porfirazyny **13** w pirydynie-*d*₅.



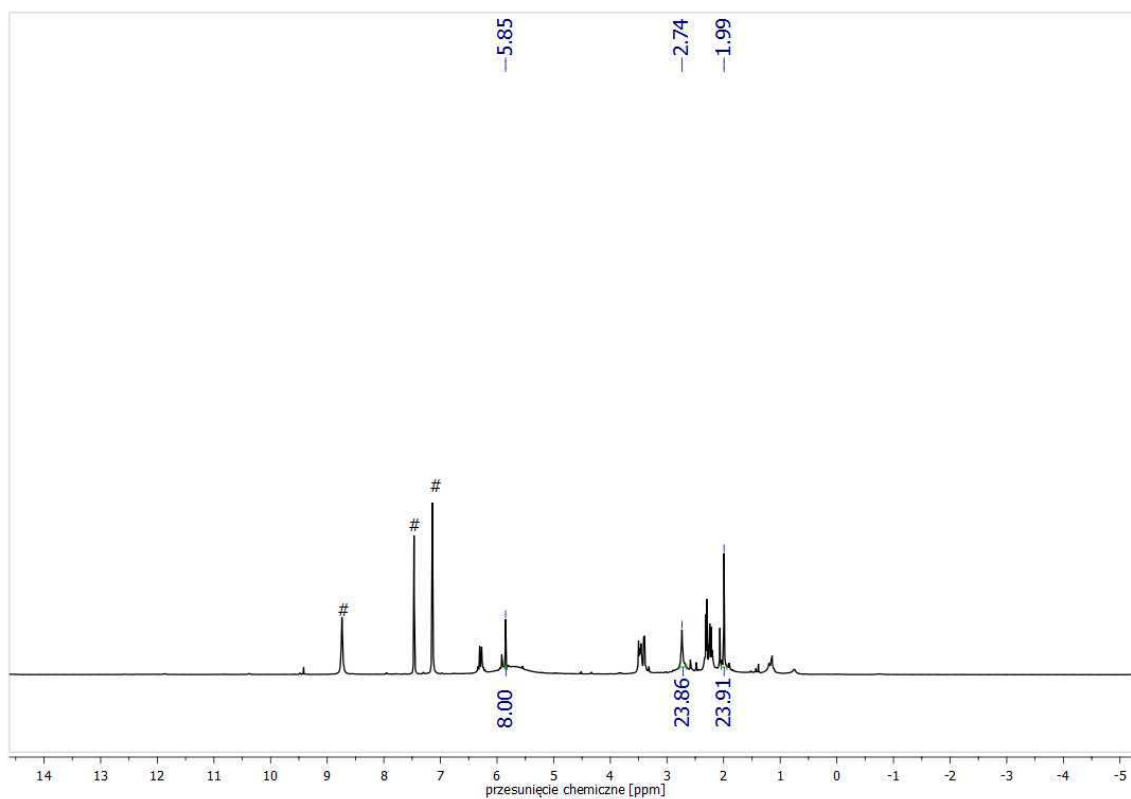
Widmo ¹³C NMR porfirazyny **13** w pirydynie-*d*₅.

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)amino]porfirazyna (**28**)Widmo ^1H NMR porfirazyny **28** w pirydynie- d_5 .Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **28** w pirydynie- d_5 .

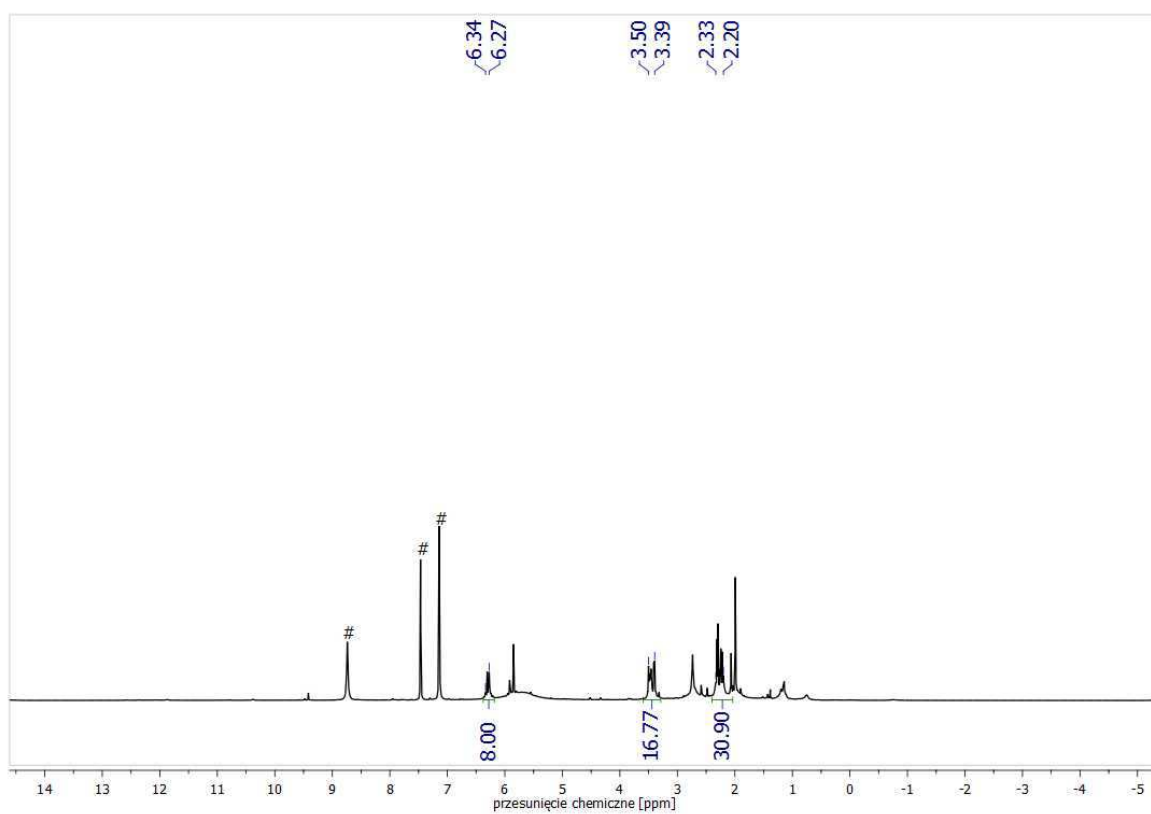
2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (**36**)Widmo ¹H NMR porfirazyny **36** w pirydynie-*d*₅.Widmo ¹³C NMR porfirazyny **36** w pirydynie-*d*₅.

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktakis-[2-(morfolin-4-ylo)etylosufianylo]porfirazyna (**41**)Widmo ¹H NMR porfirazyny **41** w pirydynie-*d*₅.Widmo ¹³C NMR porfirazyny **41** w pirydynie-*d*₅.

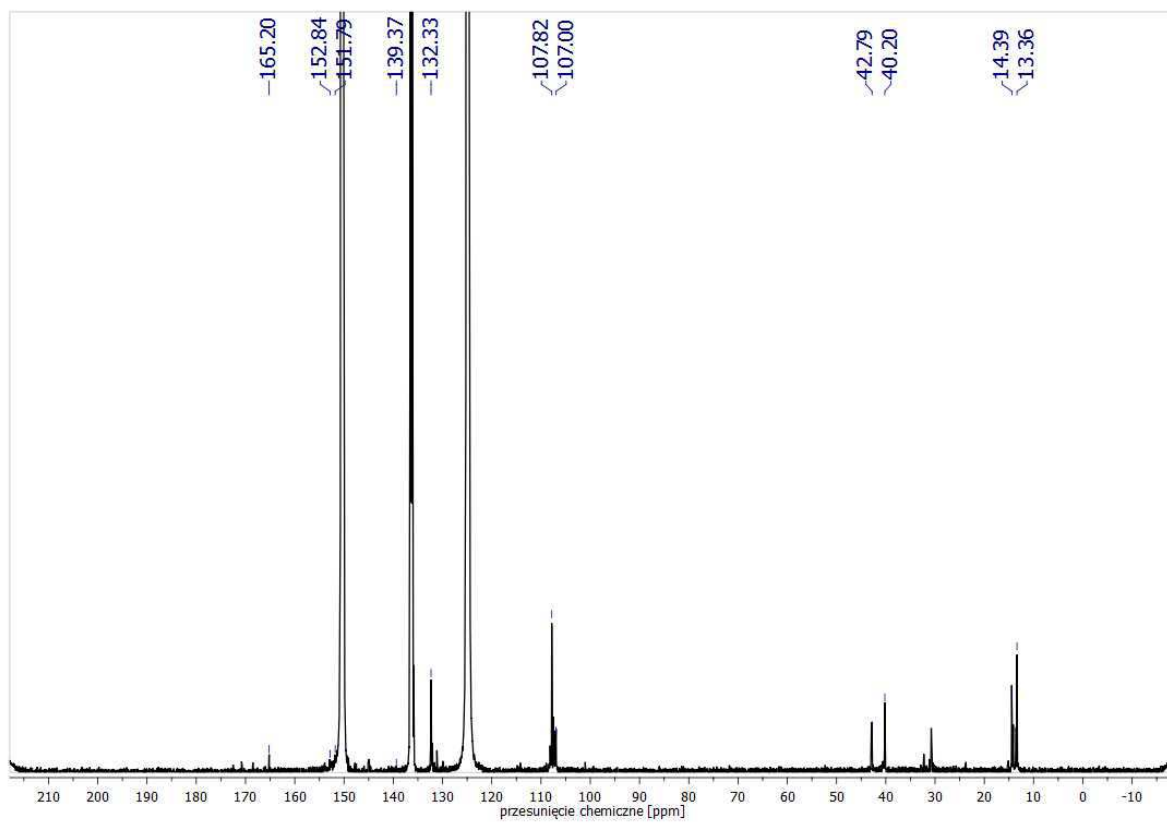
Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis-(2,5-dimetylo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (forma wolna **14** i forma zagregowana **14***)



Widmo ^1H NMR formy wolnej porfirazyny **14** w pirydynie- d_5 .

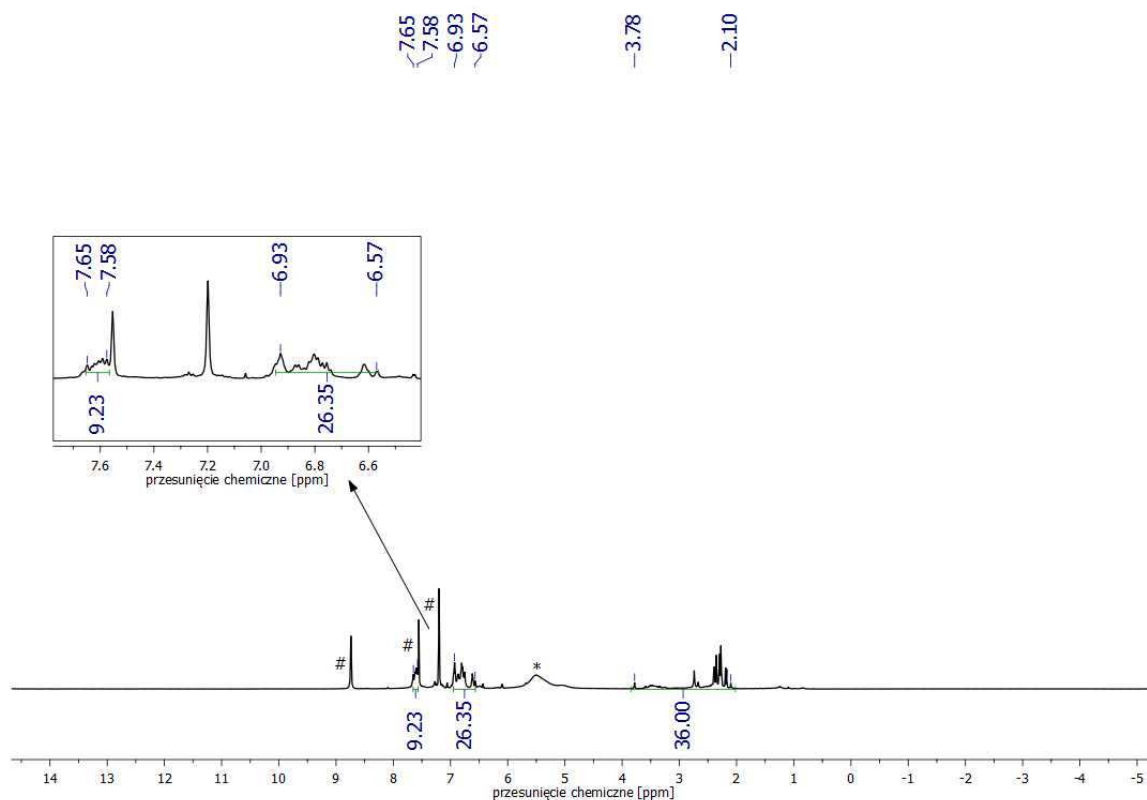


Widmo ^1H NMR formy zagregowanej porfirazyny **14*** w pirydynie- d_5 .

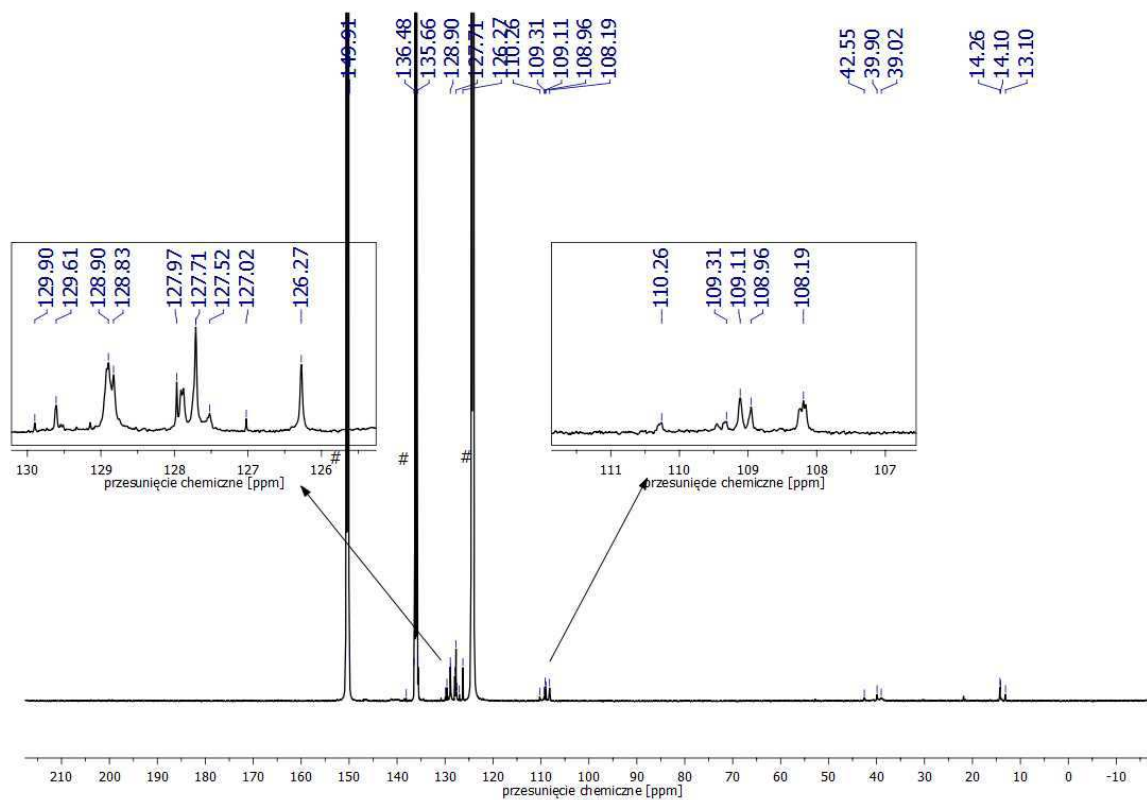


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **14** w pirydynie- d_5 .

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetylamino)-3,8,13,18-tetrakis-(2-metylo-5-fenyl-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (**15**)

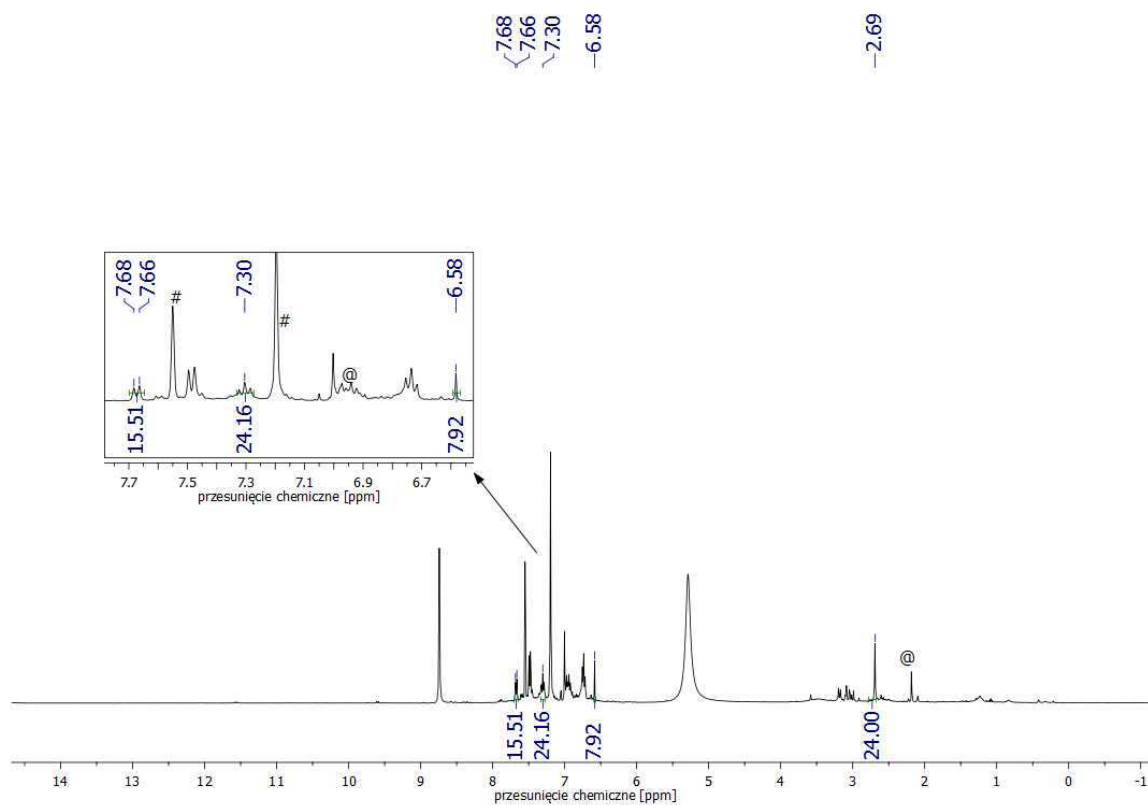


Widmo ^1H NMR porfirazyny **15** w pirydynie- d_5 .

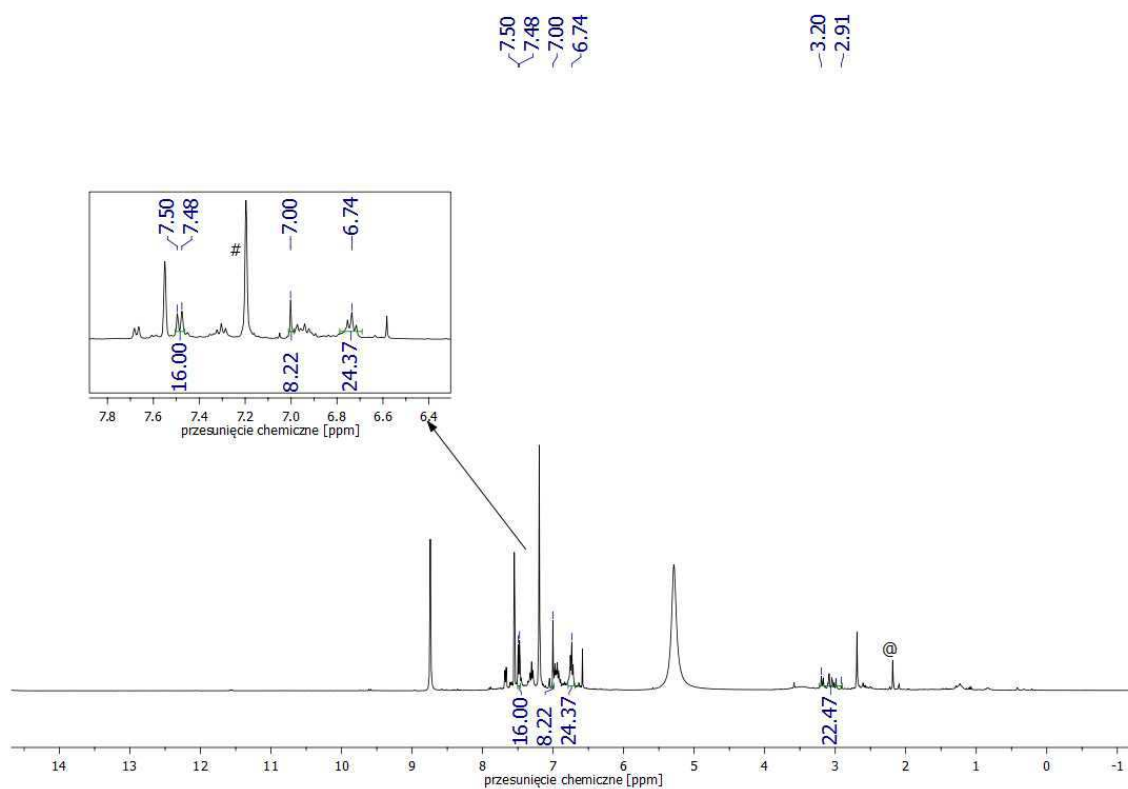


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **15** w pirydynie- d_5 .

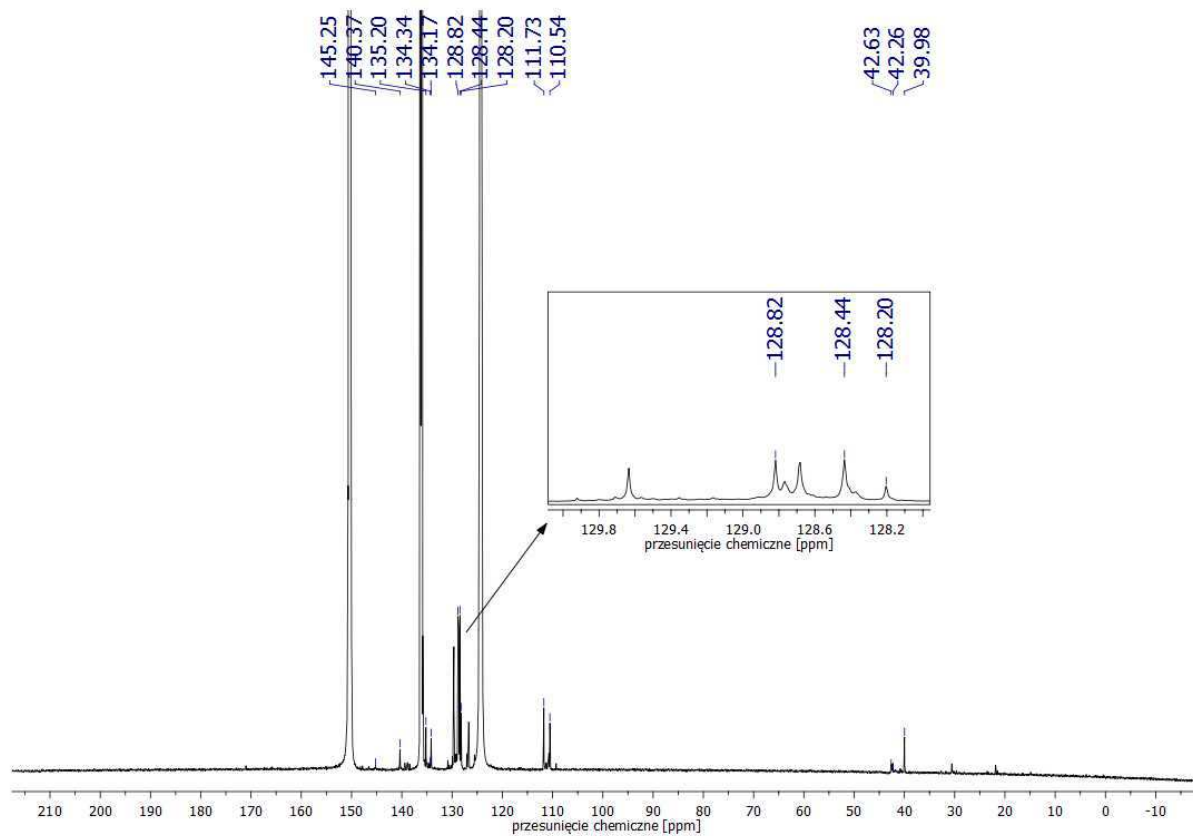
Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(2,5-difenylo-1*H*-pirolilo)-3,8,13,18-tetrakis-(dimetyloamino)]porfirazyna (forma wolna **16** i forma zagregowana **16***)



Widmo ^1H NMR formy wolnej porfirazyny **16** w pirydynie- d_5 .

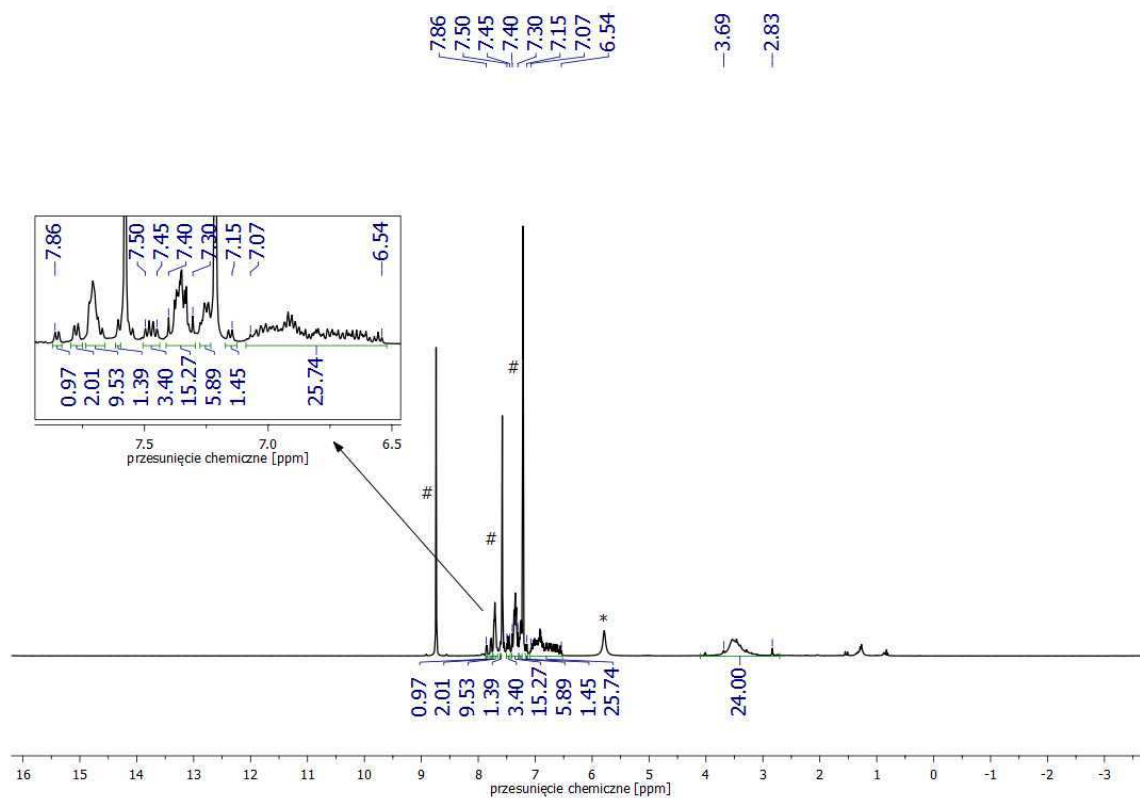


Widmo ^1H NMR formy zagregowanej porfirazyny **16*** w pirydynie- d_5 .

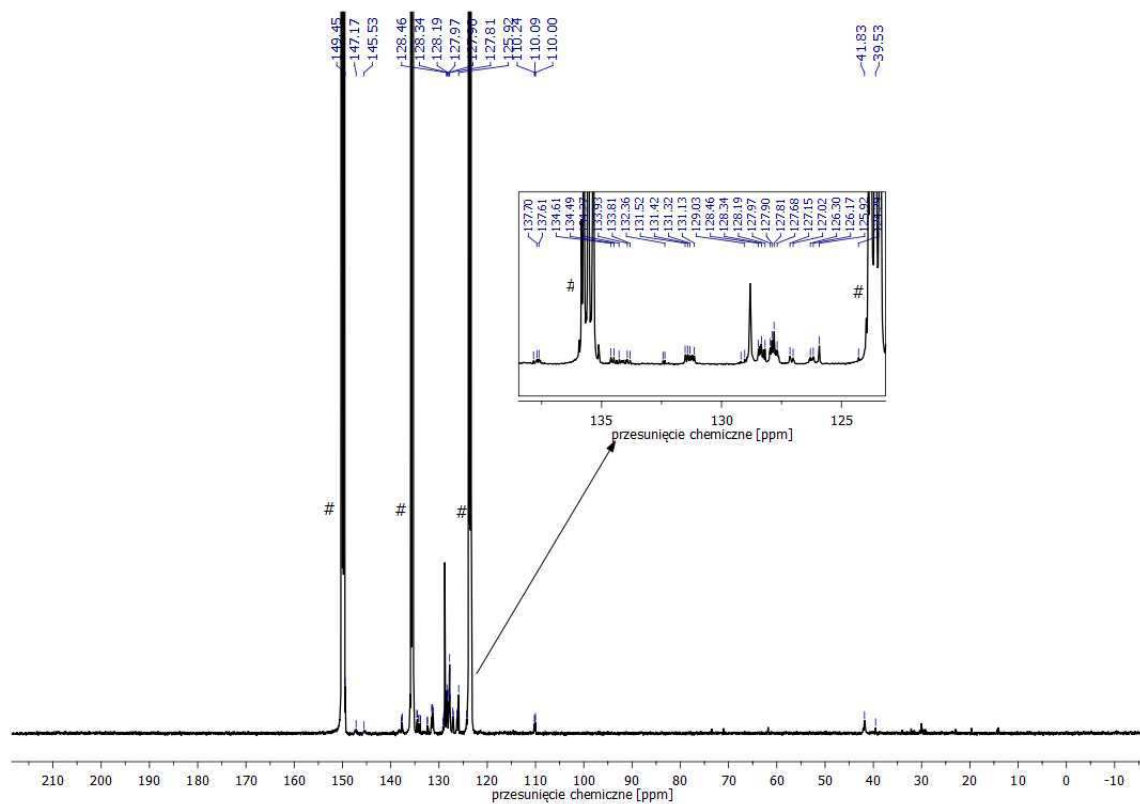


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **16** w pirydynie- d_5 .

Żelazo(II)-[2,7,12,17-tetrakis(dimetyloamino)-3,8,13,18-tetrakis-(2,3,5-trifenilo-1*H*-pirolilo)]porfirazyna (**17**)

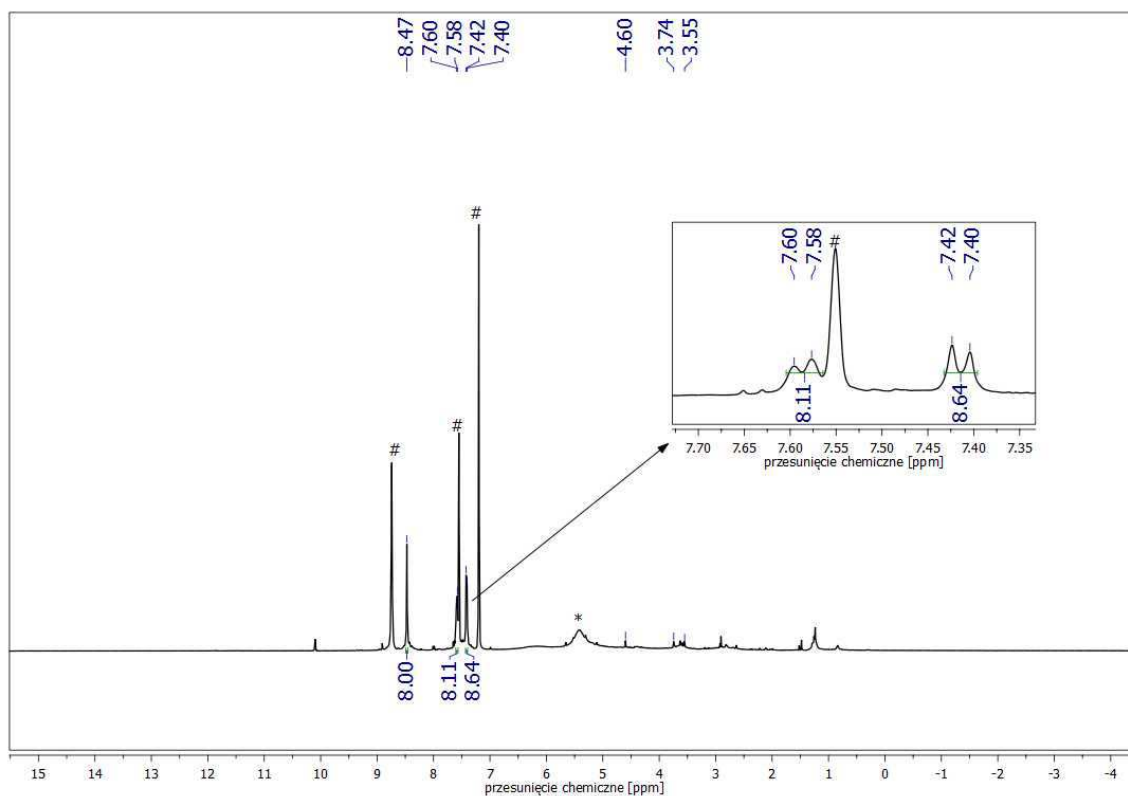


Widmo ^1H NMR porfirazyny **17** w pirydynie- d_5 .

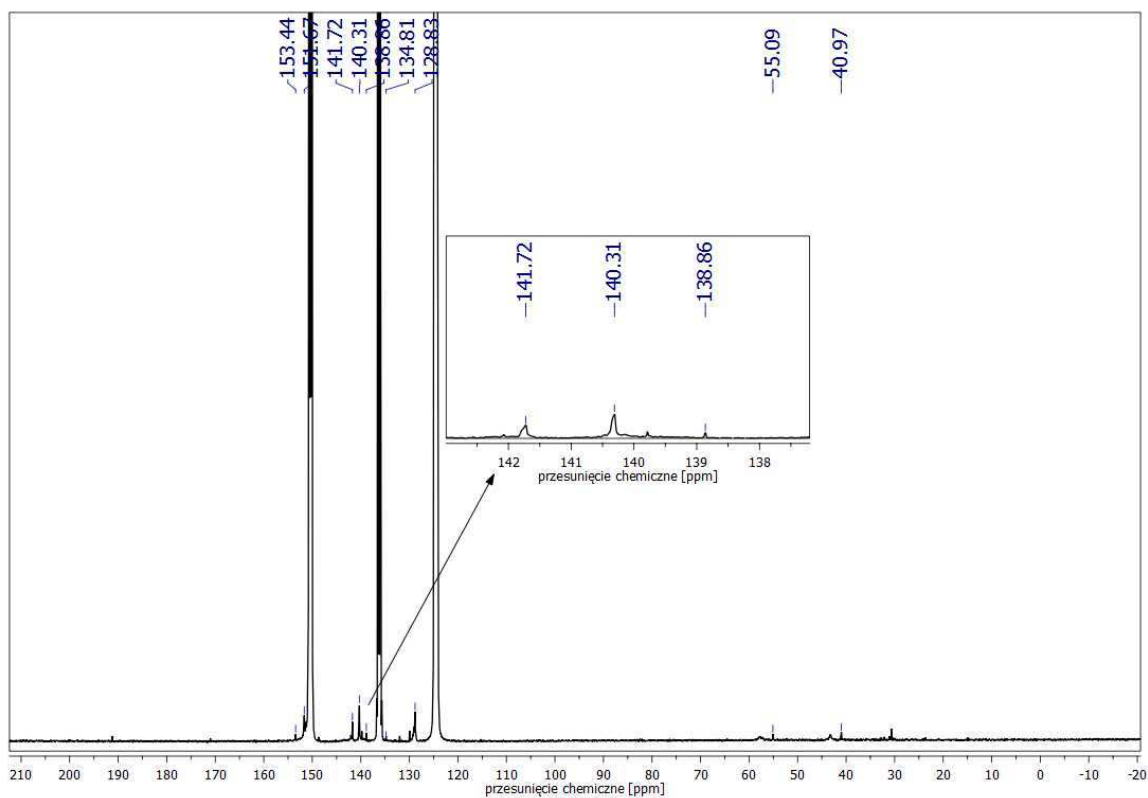


Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **17** w pirydynie- d_5 .

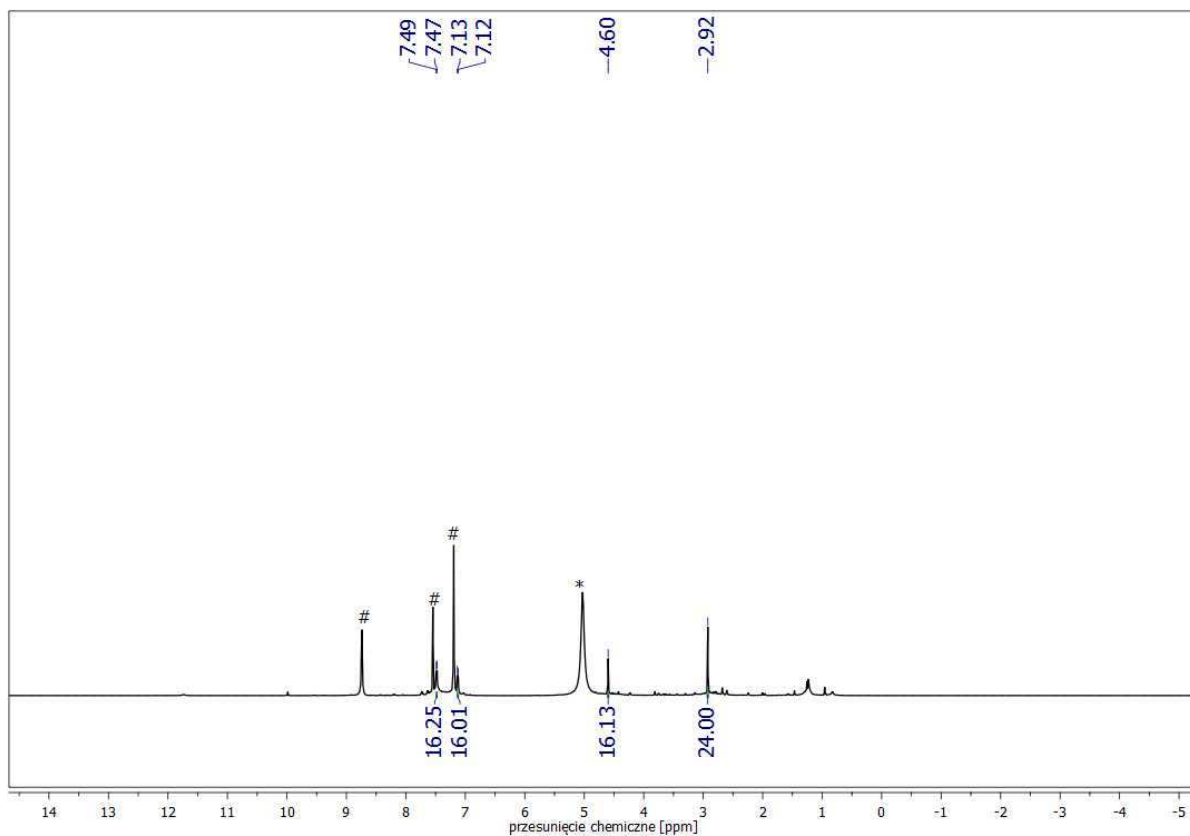
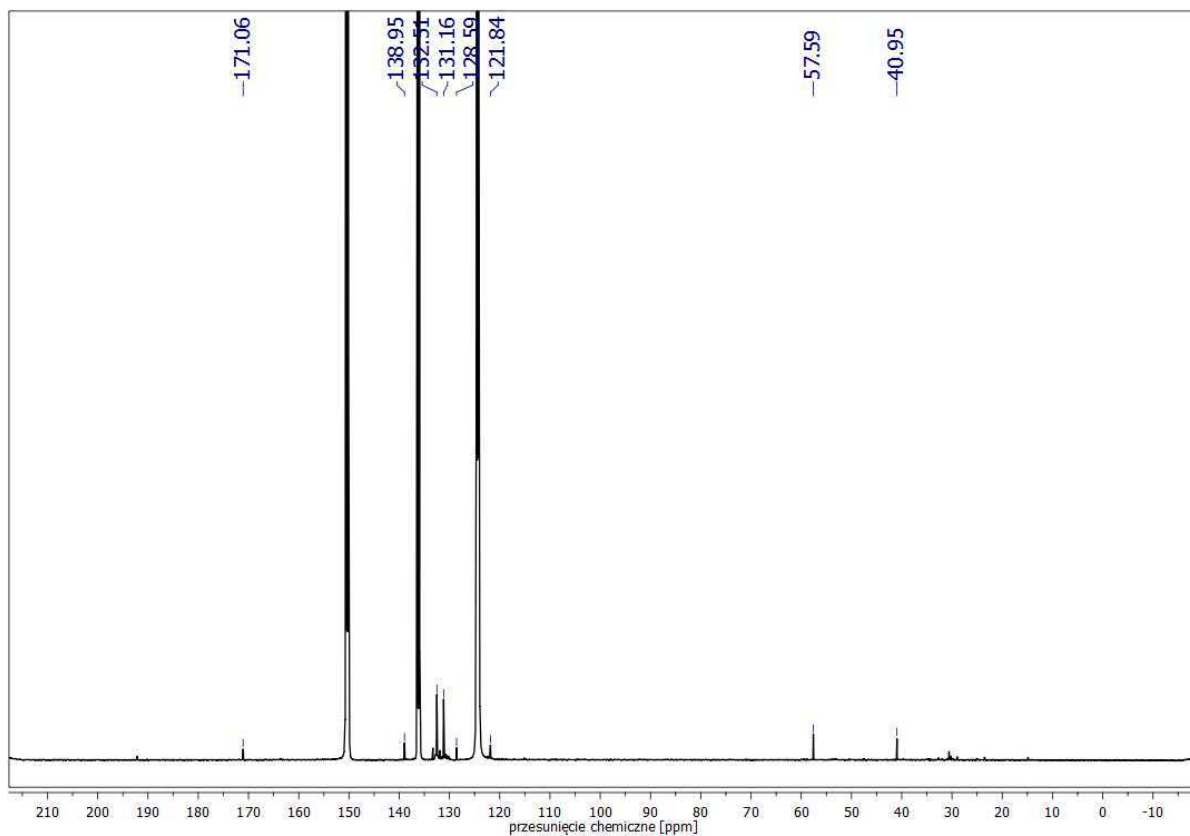
Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(6-bromo-3-pirydylometylo)-amino]porfirazyna (**29**)



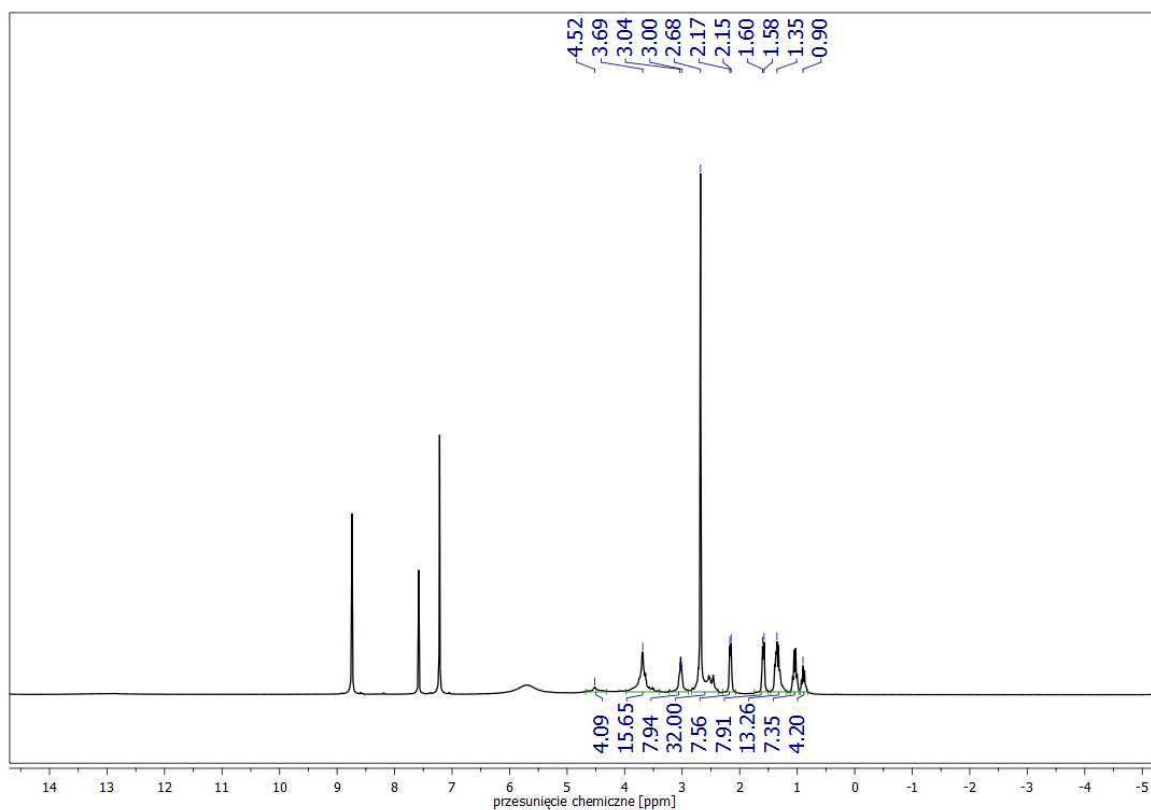
Widmo ^1H NMR porfirazyny **29** w pirydynie- d_5 .



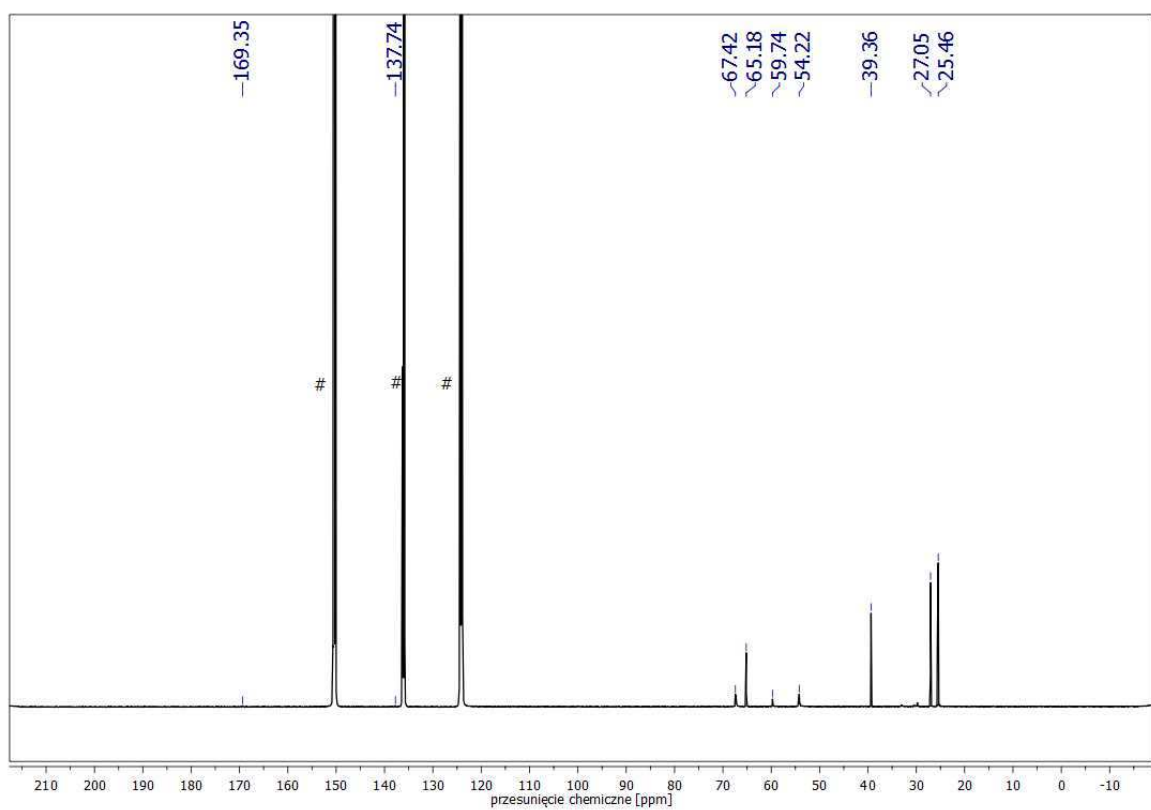
Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **29** w pirydynie- d_5 .

Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis[metylo(4-bromobenzyl)amino]porfirazyna (**37**)Widmo ^1H NMR porfirazyny **37** w pirydynie- d_5 .Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **37** w pirydynie- d_5 .

Żelazo(II)-2,3,7,8,12,13,17,18-oktakis-[2-(morfolin-4-ylo)etylosuflanylo]porfirazyna
(42)



Widmo ^1H NMR porfirazyny **42** w pirydynie- d_5 .



Widmo ^{13}C NMR porfirazyny **42** w pirydynie- d_5 .

OŚWIADCZENIE

Wyrażam zgodę na udostępnienie mojej rozprawy doktorskiej w Czytelni Naukowej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w formie elektronicznej w Wielkopolskiej Bibliotece Cyfrowej (www.wbc.poznan.pl).

Poznań, dnia.....

.....

(podpis)

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy.....**doktorskiej**.....
p.t.:

"Porfirazyny o potencjalnym zastosowaniu w biomimetyce cytochromów - synteza i charakterystyka fizykochemiczna".

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną, nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem stopnia ...**naukowego: doktor nauk farmaceutycznych**..., a złożona przeze mnie dyskietka/płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzanie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Imię i nazwisko

Data, podpis