

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA: NAUKI CHEMICZNE

DZIEDZINA NAUK ŚCISŁYCH I PRZYRODNICZYCH

# Rozprawa doktorska

mgr Mariusz Rosa

**Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej w syntezie  
wybranych hybryd porfiryńowych**

Promotor

Prof. dr hab. inż. Stanisław Ostrowski

WARSZAWA 2024



**Składam serdeczne podziękowania  
Panu prof. Stanisławowi Ostrowskiemu  
za wskazanie ciekawej tematyki badawczej  
oraz konsultacje merytoryczne w trakcie wykonywania pracy.**

**Składam serdeczne podziękowania  
dr Maciejowi Malinowskiemu  
za cenne wskazówki dotyczące organizacji pracy laboratoryjnej  
oraz udaną współpracę przy realizacji syntez pochodnych cukrowych.**

## Streszczenie

Prace badawcze, będące podstawą rozprawy, obejmowały syntezę związków hybrydowych porfiryna-furoksan i porfiryna-cukier. Hybrydy te mogą mieć potencjalne właściwości przeciwnowotworowe, znajdując zastosowanie w celowanej chemioterapii lub fotodynamicznej terapii i diagnostyce przeciwnowotworowej. Kluczowymi przekształceniami, które posłużyły w syntezie powyższych układów, były reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$  przeprowadzone z odpowiednimi nukleofilami dla serii nitro-/halo-porfiryn.

Układy porfiryново-furoksanowe zostały otrzymane w reakcjach *orto*-nitro-/halo-porfiryn z azydkiem sodu. Aniony azydkowe podstawiały porfirynowe atomy halogenu ( $X = F, Cl, Br$ ), po czym rozkładały się do nitrenów. Wskutek reakcji grup nitrowych z nitrenami tworzyły się furoksany połączone poprzez pierścienie *mezo*-fenylowe z porfirydami. Otrzymane hybrydy miały inne właściwości niż znane dotychczas pochodne benzofuroksanów; i nawet w warunkach reakcji ulegały odtlenieniu, czego dotychczas nie obserwowano dla układów tego typu. Opracowano warunki, w których pochodne porfiryna-furoksan tworzyły się z dobrymi wydajnościami. Niezależnie podjęto próby syntezy furoksanów skondensowanych na złączu  $\beta,\beta$ - porfiryny, wykorzystując reakcję zastępczego podstawienia wodoru.

Układy porfiryново-cukrowe otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami (dochodzącymi do 75%), w nowo opracowanej reakcji  $S_NAr$  nitro-/halo-porfiryn z cukrami zabezpieczonymi grupami izopropylidenowymi i zawierającymi jedną wolną grupę hydroksylową. Przygotowano kilka serii połączeń hybrydowych z różnymi cukrami. Wybrane produkty odbezpieczono, w efekcie czego uzyskano hydrofilowe diady porfiryna-wolny cukier. Niektóre pochodne zostały poddane wstępnym testom na aktywność biologiczną - cytotoksyczność i wychwyty komórkowy. Obserwowano brak cytotoksyczności zarówno wobec zdrowych, jak i nowotworowych komórek; oraz wychwyty przez komórki nowotworowe. Te pozytywne wyniki kwalifikują je do dalszych badań, w których mogą zostać sprawdzone jako fotouczulacze w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej PDT lub w diagnostyce PDD.

Opracowane metody syntetyczne znacznie poszerzają zakres zastosowania reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$  w układach porfirynowych i ilustrują ogólny charakter przemian. Pozwalają w prosty sposób otrzymywać opisane wyżej hybrydy. W przypadku zastosowania innych nukleofilów niż zabezpieczone cukry i azydki, dają

możliwość otrzymania nowych ciekawych połączeń porfiryny. Można założyć, że spotkają się z zainteresowaniem chemików zajmujących się modyfikacjami szkieletu porfirynowego.

Słowa kluczowe: porfiryny, furoksany, cukry, reakcja  $S_NAr$ , zastępcze podstawienie wodoru (ZPW), terapia fotodynamiczna PDT.

## Abstract

In this work the synthesis of porphyrin-furoxan and porphyrin-sugar hybrids is described. These hybrids may have potential anticancer properties and can be successfully used in targeted chemotherapy or photodynamic therapy/diagnosis. Key transformation leading to the desired products was nucleophilic aromatic substitution reaction ( $S_NAr$ ) of the selected nucleophiles with nitro-/halo-porphyrins.

Porphyrin-furoxan systems were obtained in the reactions of nitro-/halo-porphyrins with sodium azide. Azide anion after substitution of porphyrinic halogen atoms ( $X = F, Cl, Br$ ) decomposed spontaneously to nitrenes. Reaction of nitro group with nitrenes leads to furoxans linked to porphyrin skeleton *via meso*-phenyl rings. Properties of the hybrids obtained are different from the known benzofuroxans. Under the reaction conditions they started to undergo deoxidation that was not observed earlier for other furoxan derivatives. The optimized conditions giving good yields of the above dyads were elaborated. Independently, some attempts leading to synthesis of porphyrinic  $\beta,\beta$ -fused furoxan derivatives (with the use of vicarious nucleophilic substitution of hydrogen reaction) were undertaken.

Preparation of porphyrin-sugar systems was realized by newly developed reaction of nitro-/halo-porphyrins with sugars protected by isopropylidene groups and containing one free hydroxyl group; in very good yields (up to 75%). Some products were deprotected, thus giving hydrophilic moieties. Preliminary tests of biological activity, cytotoxicity and cellular uptake, were performed for selected compounds. Lack of cytotoxicity for both healthy and cancer cells and cellular uptake by cancer cells were observed. These positive results qualify them for further studies in which they may serve as photosensitizers in antitumor photodynamic therapy PDT or photodynamic diagnosis PDD.

The synthetic methods developed herein significantly broaden the scope of usage of nucleophilic aromatic substitution reaction ( $S_NAr$ ) in porphyrin systems. They also illustrate the general character of transformations. Among others, they allow easily obtaining the above mentioned hybrids. By using nucleophiles other than azides or sugars many new interesting porphyrin dyads may be prepared. One can assume these methods will receive future attention of researchers in the area of porphyrin skeleton modifications.

Keywords: porphyrins, furoxans, sugars,  $S_NAr$  reaction, vicarious nucleophilic substitution (VNS), photodynamic therapy PDT.

## Wykaz niektórych skrótów

PDT (photodynamic therapy) – terapia fotodynamiczna

PDD (photodynamic diagnosis) – diagnostyka fotodynamiczna

S<sub>N</sub>Ar – nukleofilowa substytucja aromatyczna

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

NMP – *N*-metylopirolidon

DBU – 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-en

TMHI – jodek *N,N,N*-trimetylohydrazyniowy

TFA – kwas trifluorooctowy

HaCaT – linia komórkowa ludzkich keratynocytów

A375 – linia komórkowa czerniaka

A549 – linia komórkowa nowotworu płuc

MCF-7 – linia komórkowa raka piersi

PBS (phosphate buffered saline) – sól fizjologiczna buforowana fosforanami



## SPIS TREŚCI

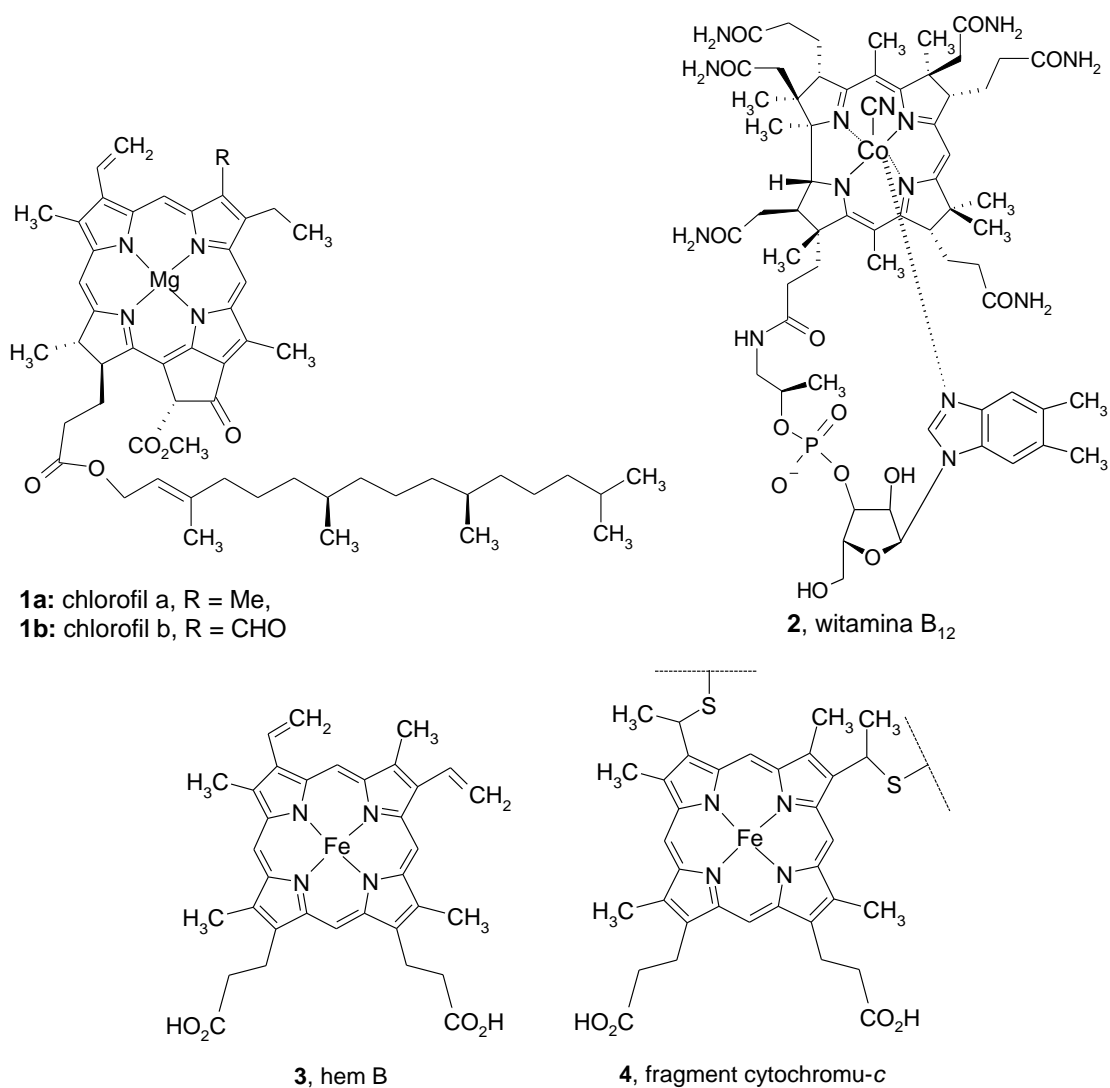
1. Wstęp i cel pracy .....	11
2. Część literaturowa .....	16
2.1. Nukleofilowa substytucja w pozycjach $\beta$ - pierścienia porfirynowego .....	17
2.2. Substytucja nukleofilowa w pozycjach <i>mezo</i> - pierścienia porfirynowego .....	24
2.3. Reakcje S <sub>N</sub> Ar w pierścieniach <i>mezo</i> -fenylowych .....	33
3. Badania Własne .....	41
3.1. Wprowadzenie .....	41
3.2. Synteza substratów .....	43
3.2.1. Synteza pochodnych tetrafenyloporfiryny .....	43
3.2.2. Nitrowanie pierścieni <i>mezo</i> -fenylowych w pochodnych tetrafenyloporfiryny .....	45
3.2.2.1. Nitrowanie za pomocą kwasu azotowego(V) .....	45
3.2.2.2. Nitrowanie za pomocą azotynu sodu w kwasie trifluorooctowym .....	45
3.2.3. Kompleksowanie nitroporfiryn .....	52
3.2.4. Otrzymywanie <i>N,N</i> -dibenzyloamino-/nitro-porfiryn .....	53
3.2.5. Otrzymywanie $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II) .....	56
3.3. Synteza połączeń hybrydowych porfiryna-furoksan w pierścieniach <i>mezo</i> -fenylowych .....	58
3.4. Próba syntezy bis-furoksanów porfiryny z wykorzystaniem $\beta,\beta$ -diamino- $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II) .....	67
3.5. Otrzymywanie pochodnych cukrowych porfiryn w reakcjach S <sub>N</sub> Ar .....	70
3.6. Badania cytotoksyczności wybranych związków .....	83
3.7. Podsumowanie .....	87
4. Część eksperymentalna .....	89
4.1. Uwagi ogólne .....	89
4.2. Otrzymywanie pochodnych tetrafenyloporfiryny .....	90
4.2.1. Pochodne tetrafenyloporfiryny znane w literaturze .....	90
4.2.2. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryny ( <b>102d</b> ) .....	90
4.2.3. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metylofenylo)porfiryny ( <b>102h</b> ) .....	90
4.2.4. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metoksyfenylo)porfiryny ( <b>102g</b> ) .....	91
4.2.5. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(4-fluoro-3-nitrofenylo)porfiryny ( <b>104</b> ) .....	92
4.3. Nitrowanie pochodnych tetrafenyloporfiryny w pierścieniach <i>mezo</i> -fenylowych kwasem azotowym(V) .....	93
4.3.1. Nitrowanie porfiryn zawierających atomy halogenu .....	93

4.3.2. Otrzymywanie tri- i tetra-nitropochodnych 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryny ( <b>106b</b> i <b>107b</b> ).....	94
4.4. Nitrowanie pochodnych tetrafenyloporfiryny azotynem sodu w kwasie trifluoroctowym.....	95
4.4.1. Otrzymywanie mononitropochodnych.....	95
4.4.2. Otrzymywanie dinitropochodnych związku <b>102d</b> .....	97
4.4.3. Otrzymywanie trinitrowej pochodnej związku <b>102d</b> .....	98
4.5. Nitrowanie związku <b>118</b> w pozycjach $\beta$ -.....	95
4.6. Kompleksowanie porfiryn.....	99
4.6.1. Kompleksowanie dwuwodnym octanem cynku(II).....	99
4.6.2. Kompleksowanie monohydratem octanu miedzi(II).....	101
4.6.3. Kompleksowanie eteratem bromku magnezu.....	102
4.6.4. Kompleksowanie czterowodnym octanem niklu(II).....	103
4.7. Dekompleksowanie mieszaniny związków <b>119</b> i <b>120</b> .....	103
4.8. Aminowanie związków <b>122</b> i <b>123</b> .....	105
4.9. Aminowanie mieszaniny związków <b>119</b> , <b>120</b> , <b>121</b> , <b>122</b> .....	105
4.10. Dekompleksowanie związków <b>124</b> i <b>128</b> .....	105
4.11. Diazowanie związku <b>129</b> z podstawieniem grupy $-N_2^+$ grupą azydkową.....	105
4.12. Redukcja polinitroporfiryn.....	105
4.13. Benzylowanie poliaminoporfiryn.....	107
4.14. Nitrowanie ( <i>N,N</i> -dibenzyloamino)porfiryn <b>114</b> i <b>117</b> .....	108
4.15. Podstawienie halogenu azydkiem z następczą termolizą do furoksanu.....	109
4.16. Synteza hybryd porfiryna-galaktoza.....	115
4.17. Synteza hybryd porfirynowych z innymi cukrami.....	121
4.18. Synteza hybrydy porfiryna-glukoza.....	124
4.19. Synteza pochodnych policukrowych porfiryny.....	125
4.19.1. Synteza pochodnej porfiryny zawierającej trzy cząsteczki cukru.....	125
4.19.2. Synteza pochodnej porfiryny zawierającej cztery cząsteczki cukru.....	126
4.20. Odbezpieczanie grup hydroksylowych w cząsteczkach hybryd porfiryna-cukier zabezpieczony.....	128

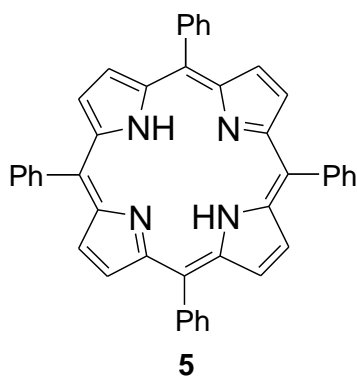
## 1. Wstęp i cel pracy

Związki heterocykliczne zbudowane z czterech jednostek pirolowych połączonych mostkami metinowymi noszą nazwę porfiryn. Zalicza się je do porfirynoidów, czyli szerszej grupy układów makroheterocyklicznych zbudowanych z w/w czterech pierścieni pirolu, które mogą być częściowo zredukowane, połączone mostkami metylenowymi, metinowymi lub bezpośrednio.<sup>1</sup> Najbardziej znanymi porfirynoidami naturalnymi są: chlorofil, który bierze udział w procesie fotosyntezy, hem - pełniący istotną rolę w procesie transportu tlenu w komórkach, witamina B<sub>12</sub> - odpowiadająca za szereg procesów metabolicznych i cytochrom-*c* - będący jednym z transporterów elektronów w mitochondriach (Rysunek 1).<sup>1</sup> Naturalne porfirynoidy występują także w paliwach kopalnych i są markerami w analizie tych paliw.<sup>2</sup>

Wśród porfirynoidów syntetycznych szczególną grupę stanowią porfiryny; zwłaszcza pochodne tetrafenylporfiryny **5** (Rysunek 2), które ze względu na łatwość otrzymywania, są często wykorzystywane w badaniach laboratoryjnych.

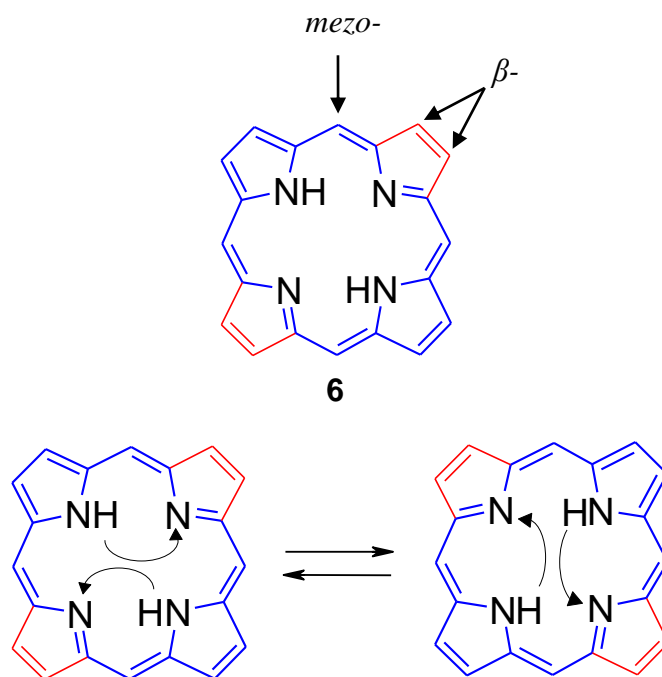


Rysunek 1



Rysunek 2

Budowa zrębu porfiryнового jest przedstawiona na Rysunku 3, na przykładzie najprostszego przedstawiciela tej grupy – porfiry (6). W porfirykach wyróżniamy 8 pozycji  $\beta$ - i 4 pozycje *mezo*-. Związki te są aromatyczne.<sup>1</sup> Spełniają regułę Hückla dla  $n = 4$ . Fragment aromatyczny jest zaznaczony na rysunku linią niebieską. Wiązania zaznaczone na czerwono nazywa się winylopodobnymi. Ze względu na wymianę prototropową trudno jest wskazać w określonym momencie które wiązania wchodzą do układu aromatycznego. Rozciąga się on na cały pierścień.



Wymiana prototropowa w porfirykach

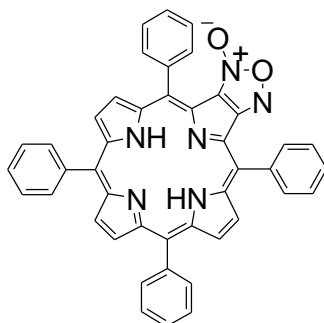
Rysunek 3

Porfirynoidy, w tym porfiry, wykazują m.in. właściwości fotokatalityczne oraz zdolność do selektywnego kumulowania się w komórkach zmienionych nowotworowo.<sup>3,4</sup> Umożliwiło to ich zastosowanie w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej i fotodynamicznej diagnostyce nowotworowej, gdzie pełnią rolę tzw. fotouczulaczy.<sup>3</sup> Porfiry

wprowadzone do organizmu kumulują się w ogniskach nowotworu. Następnie ogniska te naświetla się niskoenergetycznym światłem (z widzialnego zakresu długości fali), aby spowodować ich degradację (terapia fotodynamiczna PDT<sup>3</sup>, z ang. **PhotoDynamic Therapy**) lub naświetla się szerszy fragment ciała, aby zlokalizować ogniska, w których porfiryny się akumulują (diagnostyka fotodynamiczna PDD<sup>3</sup>, z ang. **PhotoDynamic Diagnosis**).

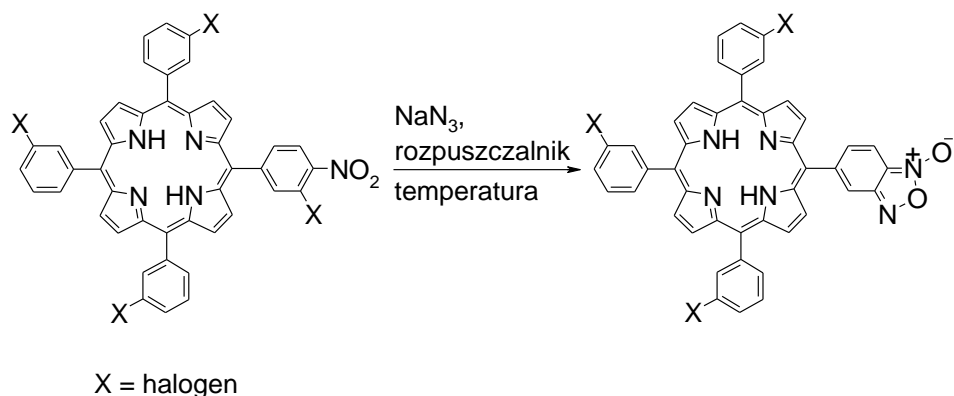
Potencjalnie możliwe jest także inne zastosowanie porfiryn w leczeniu nowotworów. Jeśli porfiryne połączymy z indywiduum wykazującym aktywność przeciwnowotworową, teoretycznie może powstać lek hybrydowy, który akumulując się w komórkach zmienionych nowotworowo mógłby za pomocą aktywnego ugrupowania prowadzić do ich obumarcia. Takimi czynnikami przeciwnowotworowymi, które można łatwo wprowadzić do cząsteczek porfiryny, są na przykład furoksany.<sup>5</sup> Związki te, to znane donory tlenu azotu, który jak wiadomo stosuje się w terapii antynowotworowej.<sup>6</sup> Połączenie ich z porfirydami da związki hybrydowe, które będą mogły się kumulować w komórkach „chorych” i spontanicznie wytwarzać w nich tlenek azotu, dając efekt terapeutyczny.

Jak do tej pory pojawił się jeden patent, w którym opisano układy porfiryna-furoksan (7, Rysunek 4).<sup>7</sup> Otrzymywano je z amino-nitroporfiryn przez przekształcenie na kluczowym etapie w sole diazoniowe. Również w jednej z moich publikacji, która będzie dyskutowana przy omawianiu badań własnych, opisane są próby wykorzystania tej metody do otrzymywania diad porfiryna-furoksan skondensowanych na złączu  $\beta,\beta$ .<sup>8</sup> Niestety, tworzyły się one z bardzo małą wydajnością. Hybrydy tego typu z odpowiednich substratów porfirynowych teoretycznie można otrzymać prościej - w reakcjach nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$ <sup>9</sup>. Znane w literaturze nitro-/halo-porfiryny, zawierające atom halogenu w położeniu *orto*- względem grupy nitrowej, powinno się dać przekształcić w pochodne furoksanowe w jednym etapie, poprzez reakcję z azydkiem sodu z następczym termicznym rozpadem powstałego półproduktu (Schemat 1). Jest to jedno z zagadnień, które będę chciał rozwiązać w ramach badań objętych niniejszą pracą.



7

Rysunek 4

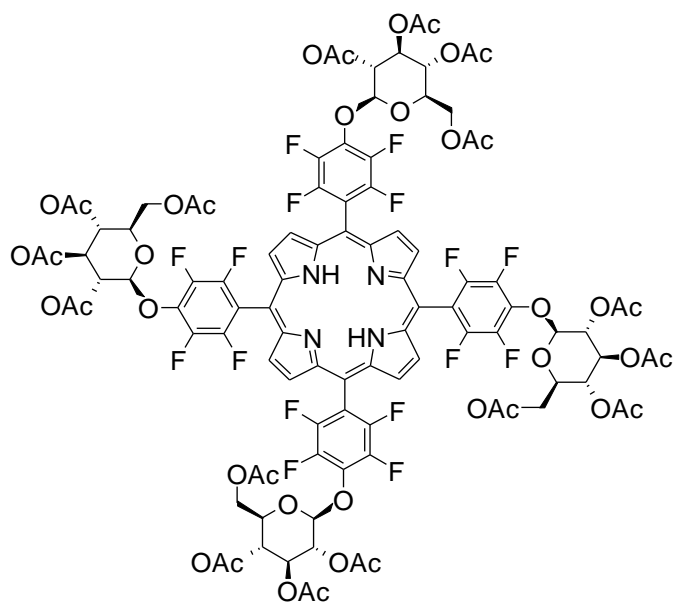


Schemat 1

Niezależnie od tego, czy w terapii zostanie zastosowana metoda oparta na naświetlaniu, czy będziemy podawać pacjentowi czynnik przeciwnowotworowy w formie hybrydowej z porfiryną, związek musi się dostatecznie dobrze rozpuszczać w wodzie. Tylko takie porfiryny będą mogły przemieszczać się w płynach fizjologicznych organizmu, zanim dotrą do tkanek dotkniętych nowotworem i zaczną się w nich akumulować. Proste pochodne porfirynowe nie spełniają tego warunku. Ale problem z ich hydrofobowością można rozwiązać na wiele sposobów, np. przekształcając je do względnie prostych soli porfiryńowych lub wprowadzając do ich struktury dobrze rozpuszczalne w wodzie związki, np. cukry. Dotychczas łączenie porfiryń z cząsteczkami cukrów realizowano m.in. poprzez reakcje  $S_NAr$  perfluorofenyloporfiryń<sup>10,11</sup>, tworzenie połączeń amidowych z aminoporfiryną<sup>11</sup> czy estryfikację prostych układów<sup>12</sup>.

Różnorodność substratów porfiryńowych, które można użyć w reakcjach  $S_NAr$ , jest niewielka. Jest to szczególnie widoczne przy otrzymywaniu pochodnych porfiryńowych z cząsteczkami cukru w pierścieniach *mezo*-fenyłowych. Jako substraty stosuje się tam tylko perfluorofenyloporfiryne.<sup>np.10,11</sup> Stosowanie jednej porfiryny we wszystkich przypadkach reakcji  $S_NAr$  ma swoje ograniczenia. Po pierwsze, maleje różnorodność otrzymywanych produktów. Po drugie, problemów może przysporzyć obecność wielu atomów fluorowca w cząsteczce. I po trzecie, są problemy z selektywnością reakcji. Z perfluorofenyloporfiryń otrzymuje się głównie mieszaniny polipodstawionych pochodnych cukrowych (przykładowy produkt **8** przedstawia Rysunek 5; zaczerpnięty z lit.<sup>10</sup>).

Kluczem do rozwiązania tych problemów może być zastosowanie innych substratów porfiryńowych, które będą sprzyjały selektywnemu podstawieniu i umożliwią syntezę ściśle zdefiniowanych hybryd porfiryńa-cukier. Jak wiadomo takie układy są pożądane w fotodynamicznej terapii i diagnostyce.



**8**

Rysunek 5

W moich badaniach postanowiłem skupić się na otrzymaniu układów przydatnych zarówno w terapii fotodynamicznej jak i w celowanej chemioterapii. Głównym celem pracy jest synteza układów hybrydowych: (a) układów porfiryna-furoksan, które mogą mieć możliwość kumulowania się w komórkach nowotworowych i zwalczania ich za pomocą aktywnego ugrupowania furoksanowego oraz (b) układów porfiryna-cukier, mogących być potencjalnymi fotouczulaczami w terapii lub diagnostyce fotodynamicznej. Celem pobocznym i jednocześnie środkiem do osiągnięcia celu głównego jest określenie reaktywności nitro-/halo-porfiryn z ugrupowaniem aktywnym w pierścieniach *mezo*-fenyłowych - w reakcjach nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$  z wybranymi *O*-nukleofilami i *N*-nukleofilem.

## 2. Część literaturowa

### **Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej S<sub>N</sub>Ar, addycja-eliminacja oraz podstawienie typu *cine*- w układach porfiryńowych**

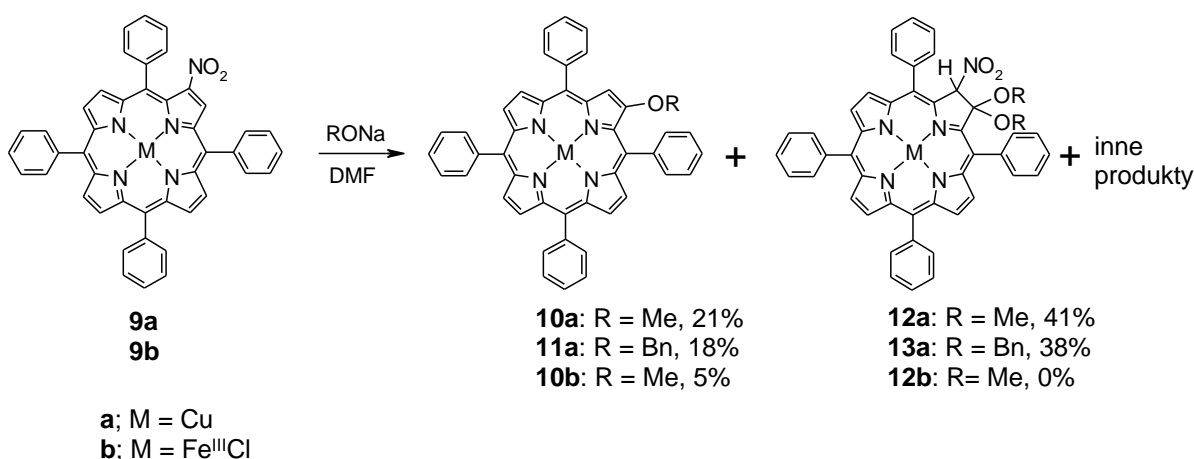
Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej są kluczowymi transformacjami w niniejszej pracy. W związku z tym, poświęcono im praktycznie całą część literaturową. Przegląd obejmuje reakcje, w których nukleofil podstawia atom halogenu w pierścieniu arylowym lub grupę nitrową w pierścieniu rdzeniowym porfiryńy. Pomimo tego, że substraty spełniają te same kryteria początkowe, reakcje mogą przebiegać według różnych mechanizmów: nukleofilowej substytucji aromatycznej S<sub>N</sub>Ar<sup>9</sup>, addycji-eliminacji<sup>13</sup> i *cine*-podstawienia<sup>13a</sup>. Można je także pogrupować ze względu na orientację reagowania: (a) w pozycjach β-, (b) w pozycjach *mezo*- pierścienia porfiryńowego oraz (c) w pierścieniach *mezo*-fenyłowych. Warto zaznaczyć, że literatura dotycząca tych reakcji nie jest obszerna. Niniejszy przegląd jest próbą uporządkowania opisanych dotychczas przykładów.



## 2.1. Nukleofilowa substytucja w pozycjach $\beta$ - pierścienia porfiryнового

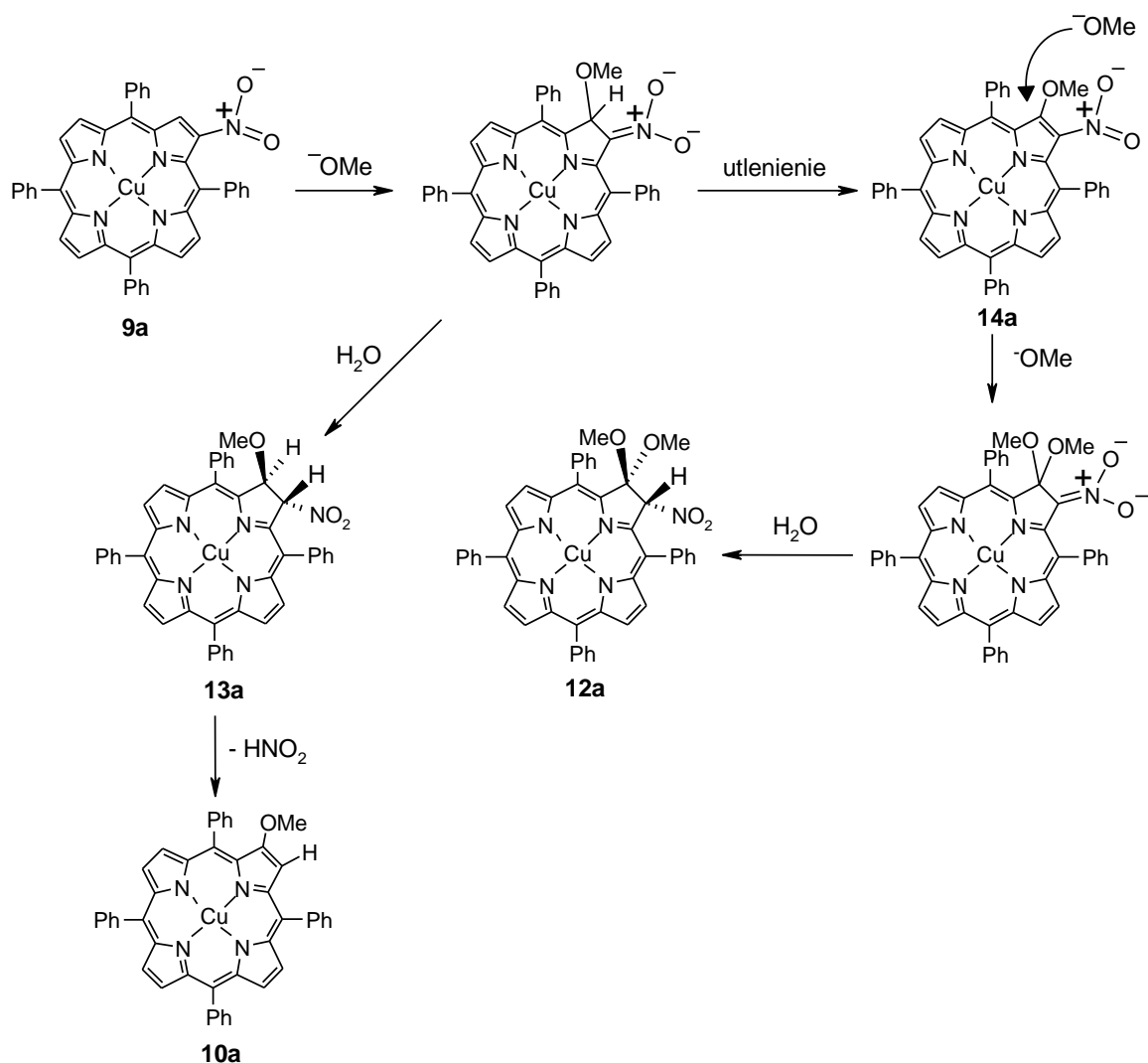
Przykłady reakcji  $S_NAr$  w układach porfiryновых oraz inne typy podstawienia nukleofilowego w pozycjach  $\beta$ -, w wyniku których powstaje produkt podobny do produktu  $S_NAr$ , są w literaturze stosunkowo nieliczne (z tego zestawienia wyłączone są reakcje katalizowane metalami przejściowymi). Obejmują głównie reakcje  $\beta$ -nitroporfiryn, przebiegające z utratą grupy nitrowej. Powyższe procesy mogą zachodzić według trzech mechanizmów: (a)  $S_NAr$ , (b) addycji-eliminacji i (c) poprzez eliminację cząsteczki  $HNO_2$ .

Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące reakcji podstawienia w pozycjach  $\beta$ - pojawiły się w latach osiemdziesiątych. W komunikacie z roku 1984 jest przykład reakcji  $\beta$ -nitroporfiryny **9a** z solą sodową alkoholu benzyłowego.<sup>14</sup> Dwanaście lat później ukazała się publikacja, w której ten sam zespół podał więcej przykładów reakcji otrzymywania  $\beta$ -alkoksyporfiryn z odpowiednich kompleksów miedzi(II) i żelaza(III)  $\beta$ -nitroporfiryny (**9a**, **9b**; Schemat 2).<sup>15</sup> Wydajności reakcji były stosunkowo niskie.



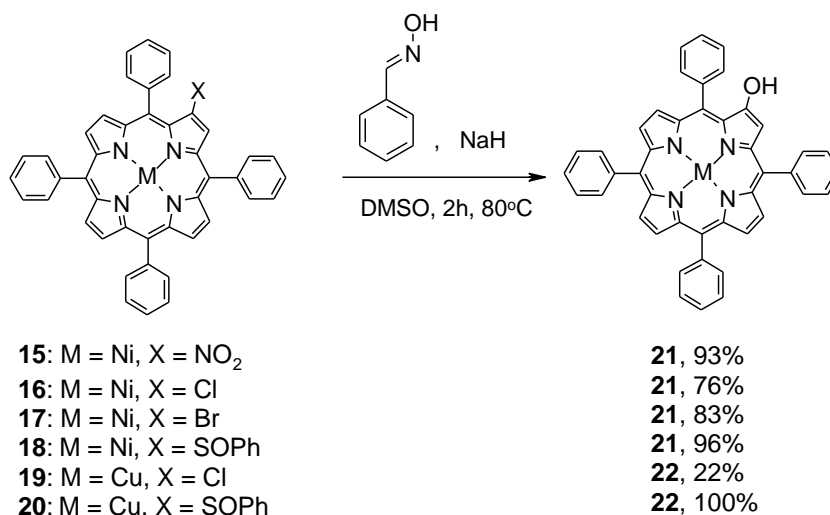
Schemat 2

Mechanizm proponowany przez autorów jest przedstawiony na Schemacie 3 na przykładzie reakcji kompleksu miedzi(II) **9a** i metanolanu sodu.<sup>14,15</sup> Atak następuje w pozycji sąsiadującej z grupą  $NO_2$  i po utworzeniu anionowego  $\sigma^H$ -adduktu, połączonego z następczym protonowaniem, eliminuje się cząsteczka  $HNO_2$ , dając produkt **10a**. Alternatywnie,  $\sigma^H$ -addukt może ulec spontanicznemu utlenieniu. W ten sposób odtwarza się aktywny układ **14a** i przyłącza kolejny anion alkoksylanowy. Powstaje nowy addukt, który po sprotonowaniu, prowadzi do pochodnej dialkoksylowej **12a**.



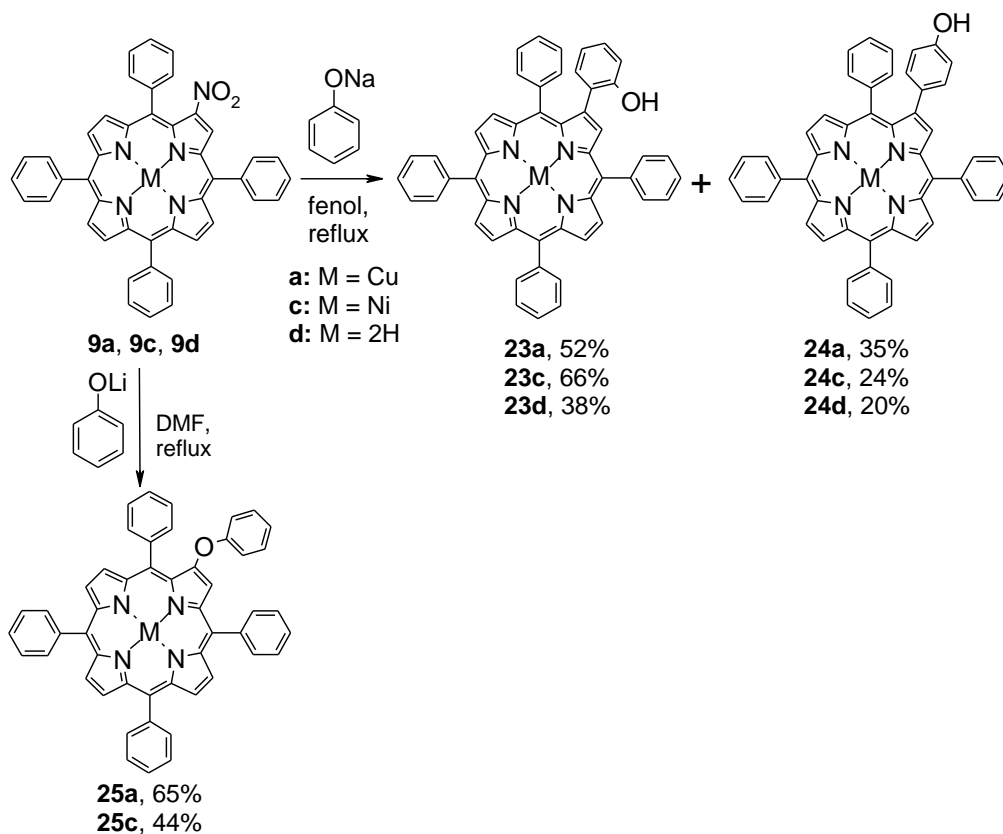
Schemat 3

W międzyczasie ukazał się artykuł, w którym opisano syntezę  $\beta$ -hydroksyporfiryn z substratów zawierających w pozycji  $\beta$ - halogen, grupę nitrową bądź sulfotlenkową (Crossley<sup>16</sup>). Wyjściowe związki poddawano reakcjom z (*E*)-benzaldoksymem w obecności wodoru sodu. Grupa znajdująca się w pozycji  $\beta$ - opuszczała układ, a w jej miejscu pojawiała się grupa hydroksylowa. Wydajności reakcji prawie we wszystkich przypadkach były dobre lub bardzo dobre (>76%; Schemat 4).



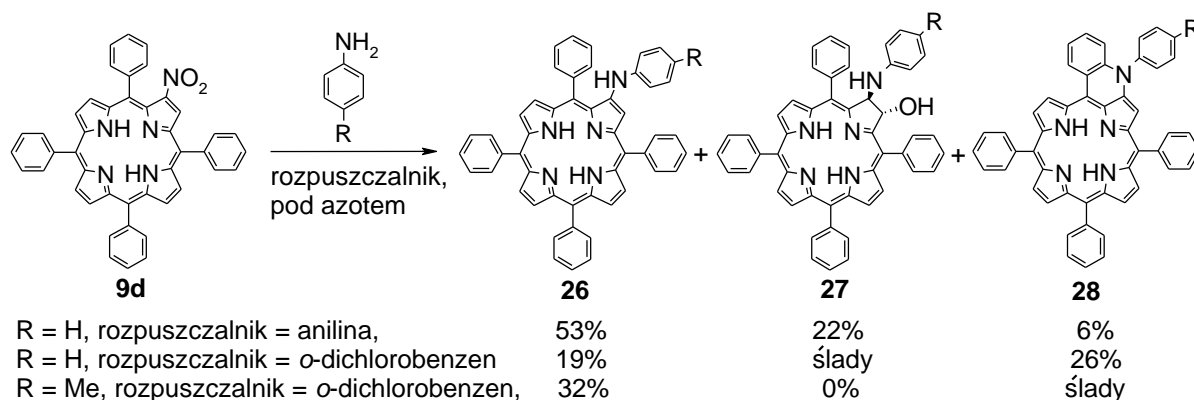
Schemat 4

Kolejne przykłady reakcji  $\beta$ -nitroporfiryn z nukleofilami tlenowymi i węglowymi również zostały opisane przez Crossley'a i wsp.<sup>17</sup> Ciekawe, że w obydwu przypadkach rolę nukleofila pełniły fenolany. Kierunek reakcji kontrolowano zmieniając kation w anionie fenolanowym. Jeśli kationem był lit, reakcja biegła poprzez atom tlenu. Dla sodu centrum reaktywne stanowił atom węgla w pierścieniu fenylowym (w pozycjach *ortho*- i *para*-). W każdym przypadku produkt *ortho*- powstawał w przewadze (Schemat 5). Wydajności dla skompleksowanych porfiryn zawsze były wyższe niż dla wolnej zasady (M = 2H).



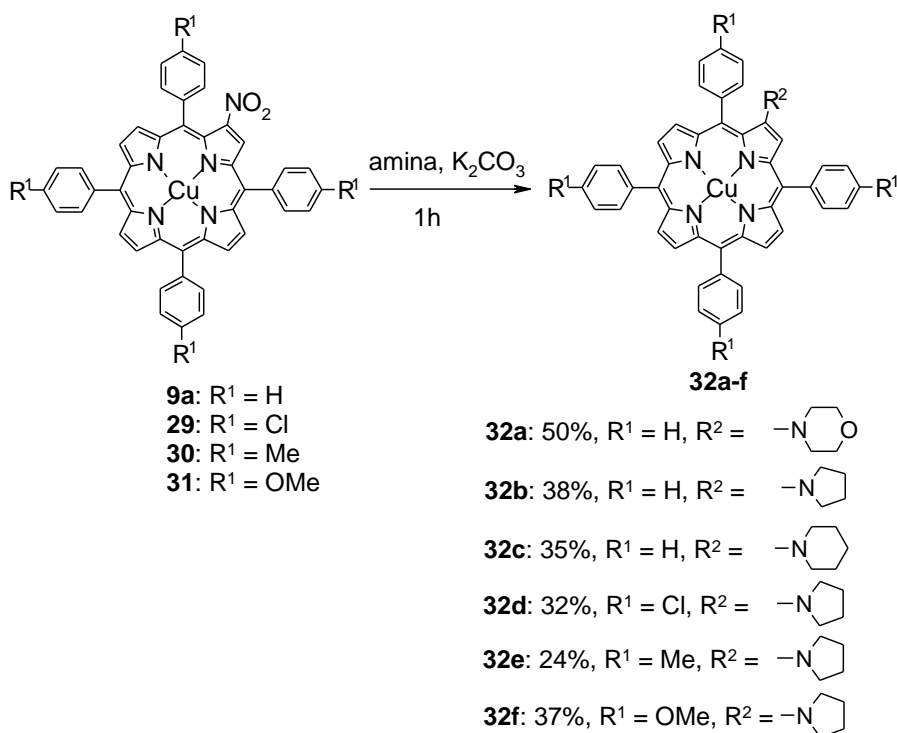
Schemat 5

Pierwsze przykłady reakcji podstawienia grupy nitrowej w  $\beta$ -nitroporfirynie aminami opisał zespół Cavaleiro.<sup>18</sup> 2-Nitro-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryne poddawano reakcjom z pochodnymi aniliny w temperaturze wrzenia; bez dodatkowego rozpuszczalnika lub w *o*-dichlorobenzenie. Produktami były proste aminopochodne **26**, chloryny **27** oraz skondensowane z pierścieniem porfirynowym chinoliny **28** (Schemat 6). Kiedy pochodne aniliny miały w pozycji 4 atomy halogenu (chlor, brom) reakcja nie zachodziła. Interesujące jest w jaki sposób wśród produktów pojawiła się chloryna **27**, z grupą hydroksylową. Redukcję pierścienia pirolowego można względnie łatwo wytłumaczyć właściwościami redukującymi aniliny, trudniej jest wyjaśnić obecność grupy -OH. Przy założeniu czystości zastosowanych reagentów jedynym źródłem tlenu w układzie reakcyjnym mogła być wyjściowa nitroporfiryna. Autorzy pracy w ogóle nie dyskutują tego problemu.



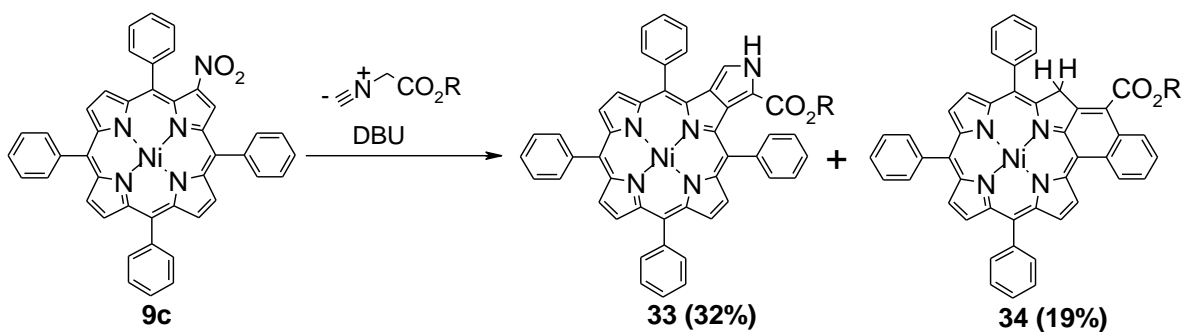
Schemat 6

Kompleks miedziowy  $\beta$ -nitroporfiryny poddawano również reakcjom z cyklicznymi aminami niearomatycznymi (Schemat 7).<sup>19</sup> Prowadzono je w nadmiarze aminy bez dodatkowego rozpuszczalnika wobec zasady, którą był węglanu potasu. Produkty podstawienia grupy nitrowej otrzymywano z umiarkowanymi wydajnościami - 24-50% (Schemat 7).



Schemat 7

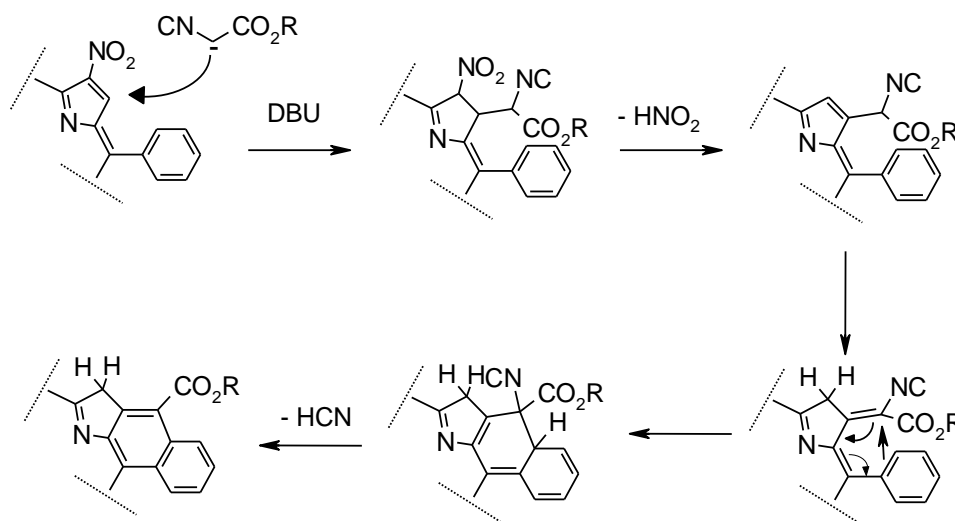
Ciekawy przykład przekształcenia kompleksu niklowego nitrotetrafenyloporfiryny w pochodną z dodatkowym skondensowanym pierścieniem sześciocłonowym przedstawił Smith.<sup>20</sup> Jest ono inicjowane reakcją S<sub>N</sub>Ar w pozycji β- nitroporfiryny. α-Izocyjanooctan reagując z substratem **9c** daje oczekiwaną pochodną pirolową **33** (jako wynik cykloaddycji [3+2] z następczą eliminacją cząsteczki HNO<sub>2</sub>) oraz związek **34**, którego wytworzenie jest bardziej złożone (Schemat 8).



Schemat 8

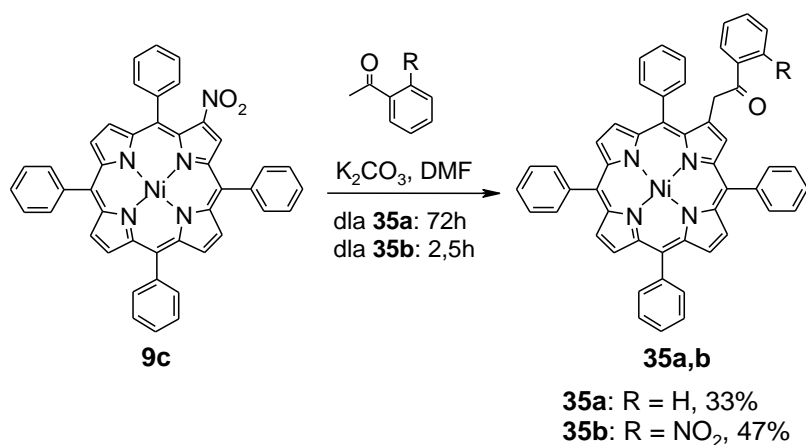
Dla produktu **34** autorzy zaproponowali mechanizm obejmujący trzy różne typy reakcji: *cine*- podstawienie, wewnątrzcząsteczkową reakcję elektrocykliczną oraz eliminację cyjanowodoru (Schemat 9). Według autorów w pierwszym etapie zachodzi addycja karboanionu estru α-izocyjanooctowego do atomu węgla w pozycji sąsiadującej z grupą nitrową, a w etapie następnym - spontaniczna eliminacja cząsteczki HNO<sub>2</sub>. Powstały

izocyanoester ulega tautomeryzacji, po czym zachodzi reakcja elektrocykliczna, prowadząca do utworzenia nowego pierścienia sześciocznego. Ostatnim etapem jest eliminacja cząsteczki cyjanowodoru i przekształcenie do finalnego produktu.



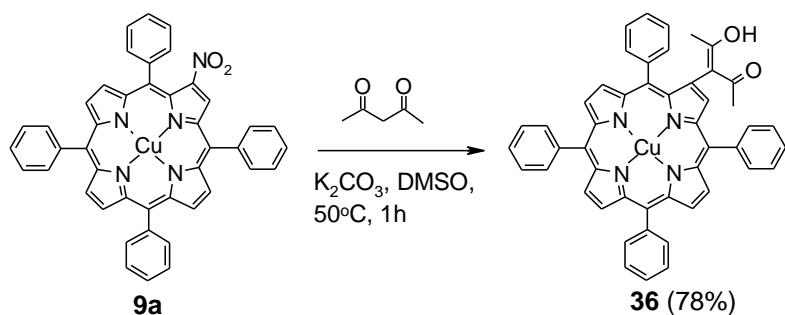
Schemat 9

W roku 2009 pojawiła się praca, w której opisano m.in. syntezę porfiryńowych pochodnych acetofenonu z wykorzystaniem niklowego kompleksu  $\beta$ -nitroporfiryny.<sup>21</sup> Reakcje prowadzono w DMF-ie, w temperaturze pokojowej, wobec węglań potasu (Schemat 10). Docelowe ketony otrzymano z umiarkowanymi wydajnościami.



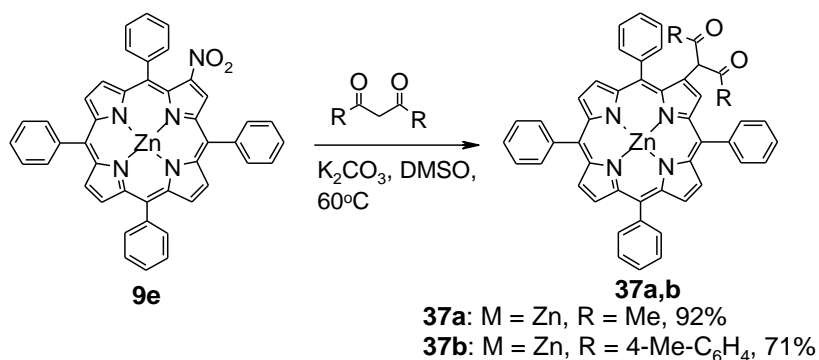
Schemat 10

Inną reakcję, w której jako nukleofil również zastosowano keton, opisał He i wsp. (Schemat 11).<sup>22</sup> Rolę zasady ponownie pełnił węgiel potasu. W dimetylosulfotlenku otrzymano pochodną keto-enolową **36** z bardzo dobrą wydajnością (78%). Strukturę produktu potwierdzono jednoznacznie metodą rentgenograficzną.



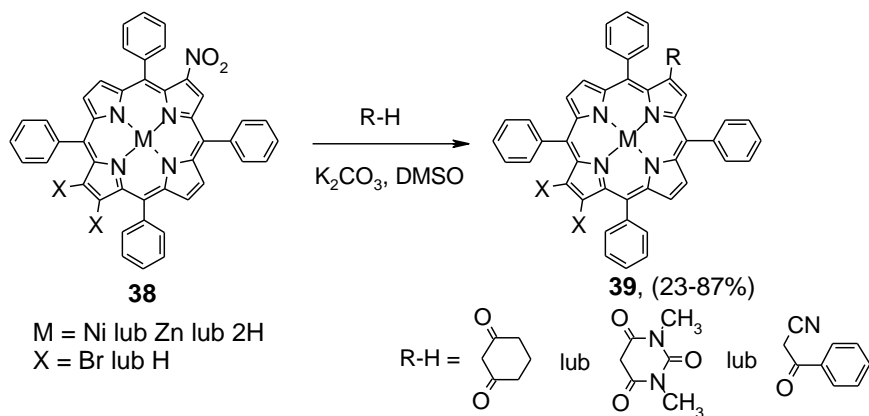
Schemat 11

Reakcjami podstawienia grupy nitrowej w pozycji  $\beta$ - za pomocą diketonów zajmował się także zespół Tomé.<sup>23</sup> Co ciekawe, w tym przypadku jako produkty reakcji postulowano diketony a nie keto-enole. Jest to tym bardziej zastanawiające, że jeden ze stosowanych diketonów był taki sam jak w poprzedniej reakcji, natomiast substrat porfirynowy różnił się jedynie metalem kompleksującym (cynk zamiast miedzi). Reakcje prowadzono w podwyższonej temperaturze w DMSO, wobec węgla potasu. Produkty reakcji powstawały z dobrymi wydajnościami (Schemat 12).



Schemat 12

Diketony jako nukleofile stosowano również w wielu innych reakcjach.<sup>24</sup> Użycie diketonów cyklicznych cyjanoketonów i amidów prowadziło do odpowiednich produktów, które tworzyły się z wydajnościami od 23 do 87% (Schemat 13).

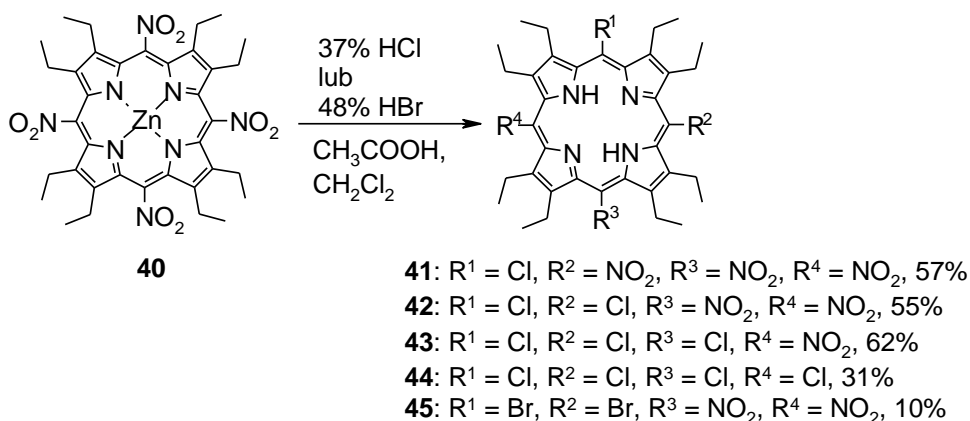


Schemat 13

## 2.2. Substytucja nukleofilowa w pozycjach *mezo*- pierścienia porfirynowego

Reakcje nukleofilowej substytucji aromatycznej w pozycjach *mezo*- pierścienia porfirynowego przebiegają zazwyczaj według mechanizmu  $S_NAr$ <sup>9</sup> ale możliwa jest również addycja-eliminacja<sup>13</sup>. Spektrum substratów jest bogatsze niż w przypadku reakcji w pozycjach  $\beta$ -. Często wykorzystuje się bromopochodne bez dodatkowych grup aktywujących (typu nitrowa, czy cyjanowa). W reakcjach dość rzadko stosuje się zasadę. Znany jest także przykład reakcji  $S_NAr$  w warunkach kwasowych.

W publikacji Gongga są przedstawione reakcje substytucji grup nitrowych.<sup>25</sup> Porfiryne **40** poddawano działaniu stężonego kwasu solnego lub bromowodorowego (Schemat 14). Stosowana w tym przypadku tetranitro-porfiryna **40** była tak aktywna, że rolę nukleofila mogły pełnić nawet jony chlorkowe czy bromkowe. Obecność kwasu w mieszaninie reakcyjnej dodatkowo aktywowała układ na atak nukleofila, ponieważ dochodziło do dekompleksowania oraz protonowania grup -NH. W rezultacie w niezależnych reakcjach otrzymano serię pochodnych oktaetyloporfiryne, w których grupy nitrowe zostały zastąpione atomami chloru lub bromu.

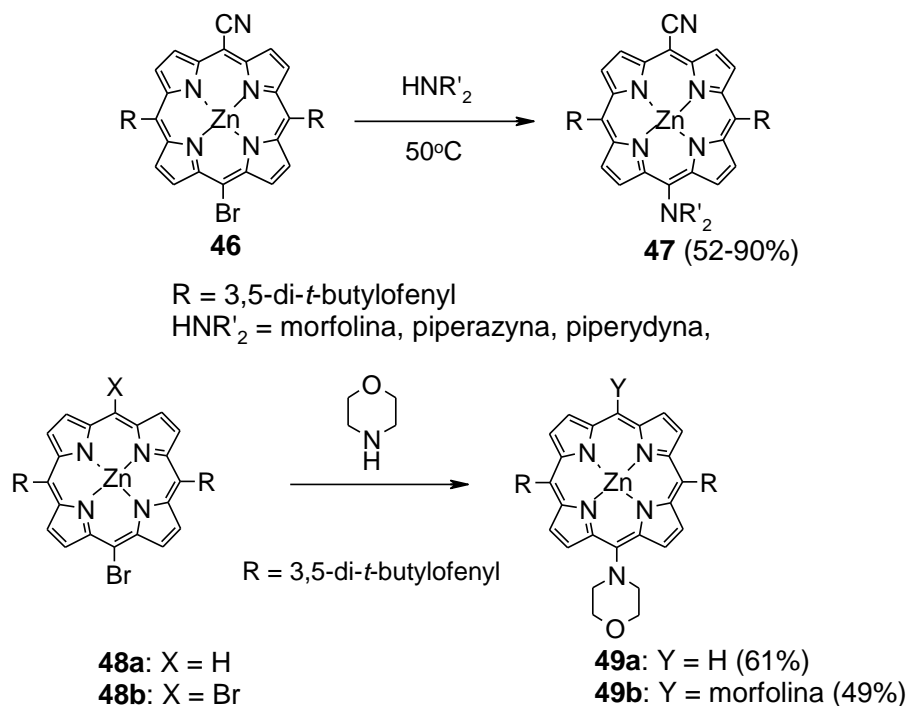


Schemat 14

W pracach Balabana i wsp. reakcjom zachodzącym według mechanizmu  $S_NAr$  lub addycji-eliminacji poddawano *mezo*-bromoporfiryniany **46**, a nukleofilami były aminy.<sup>26</sup> W przypadku amin ciekłych reakcje prowadzono bez dodatkowego rozpuszczalnika, a aminy stałe roztwarzano w chloroformie. Stosowano morfolinę, piperazyne, piperydynę oraz pirolidynę. Reakcje zachodziły w temperaturze 50°C (Schemat 15). We wszystkich przypadkach produkty powstawały z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością (52-90%). Należy zaznaczyć, że w jednej z pozycji *mezo*- zwykle znajdowała się grupa nitrylowa, przez co układ był aktywowany na podstawienie. Ale w reakcji z dibromopochodną **48b**, nieposiadającą dodatkowej grupy aktywującej docelowy diaminoporfirynian **49b** także został

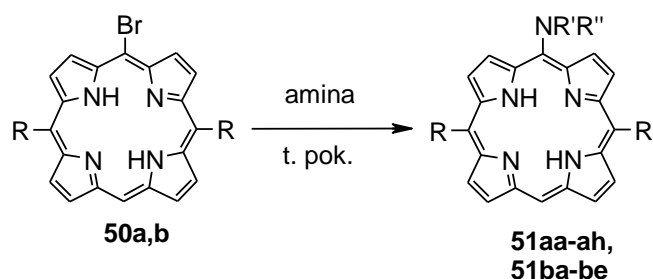


otrzymany z dobrą wydajnością, 49%. Analogiczna reakcja monobromopochodnej **48a** prowadziła do produktu podstawienia **49a** z jeszcze lepszą wydajnością (61%).



Schemat 15

Ten sam zespół opisał również inne przykłady reakcji *mezo*-bromoporfiryn z aminami.<sup>27</sup> Zastosowano dwa podejścia do syntezy aminopochodnych: reakcję  $S_NAr$  lub addycji-eliminacji z klasycznym ogrzewaniem mieszaniny reakcyjnej, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, oraz reakcje wspomagane promieniowaniem mikrofalowym. Te ostatnie zachodziły znacznie szybciej, i umożliwiały stosowanie mniejszego nadmiaru amin. Wydajności reakcji uzyskane obiema metodami były zróżnicowane (Schemat 16). W niektórych przypadkach lepszy efekt dawało klasyczne ogrzewanie, w większości - promieniowanie mikrofalowe. Zastosowane w reakcjach halogenoporfiryny nie miały dodatkowych podstawników elektronoakceptorowych, które podwyższałyby reaktywność. Mimo to, większość pochodnych aminowych otrzymano z wydajnościami powyżej 90%.



**50a:** R = 3,5-di-*t*-butylofenyl

**50b:** R = fenyl

**51aa:** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>, 72% (75%, MW);

**51ab:** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>, 91% (95%, MW);

**51ac:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 36% (99%, MW),

**51ad:** (4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 46% (77%, MW);

**51ae:** (4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 12% (89%, MW);

**51af:** H<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, 78%;

**51ag:** HO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, 40%;

**51ah:** 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, 36%.

**51ba:** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>, 52%;

**51bb:** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>, 50%;

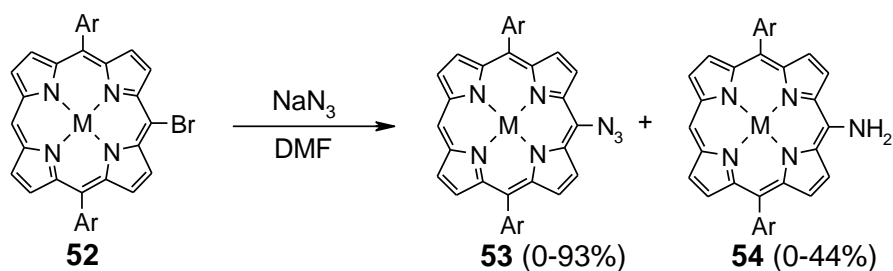
**51bc:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 40% (89%, MW);

**51bd:** H<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, 53% (47%, MW);

**51be:** HO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, 48% (10%, MW).

Schemat 16

W literaturze opisano także inne reakcje S<sub>N</sub>Ar *mezo*-bromoporfiryn, m.in. z azydkiem sodu.<sup>28</sup> Produktami tych reakcji były azydo- bądź aminoporfiryny (Schemat 17). Aniony azydkowe podstawiwały atomy bromu według powyższego mechanizmu, po czym zachodził termiczny rozpad grupy azydkowej do aminowej. Stosunek ilościowy pochodnej azydo- i amino- w pewnym zakresie można było kontrolować czasem i temperaturą prowadzenia reakcji. Pochodne azydo- w temperaturze 40°C powstawały z wydajnością do 93%, a aminopochodne do 12%. W 90°C powstawały wyłącznie aminoporfiryny. W temperaturze 60°C wydajność aminopochodnej osiągnęła maksymalnie 44%, a azydoporfiryny 77%. Duże znaczenie dla reakcji miał metal kompleksujący porfiryne lub jego brak. Wysokie wydajności azydopochodnej obserwowano jedynie dla kompleksu niklowego. Wolna porfiryne reagowała z umiarkowaną wydajnością. Kompleks cynku(II) reagował znacznie wolniej niż niklowy, więc przeprowadzono reakcje tylko w temp. 90°C, w której w ilościach śladowych tworzyła się pochodna aminowa (jako jedyny produkt).

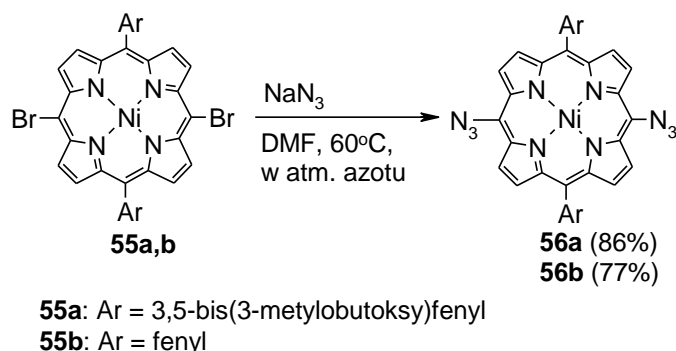


M = Ni lub Zn lub 2H

Ar = 3,5-bis(3-metylobutoksy)fenyl lub fenyl

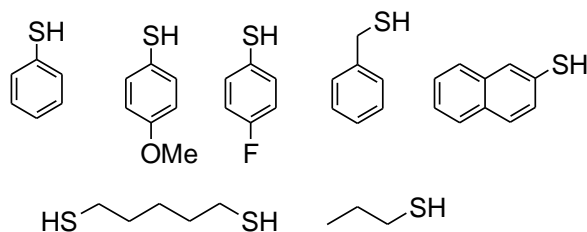
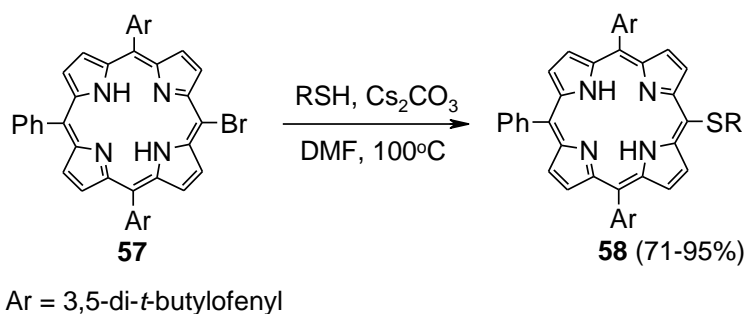
Schemat 17

Tą samą metodą autorzy otrzymali także pochodne *mezo*-diazydkowe, stosując jako substraty 5,15-dibromo-10,20-diaryloporfiryny nikiel(II) (**55a** i **55b**; Schemat 18). Wydajności wynosiły odpowiednio 86% i 77%.<sup>28</sup>



Schemat 18

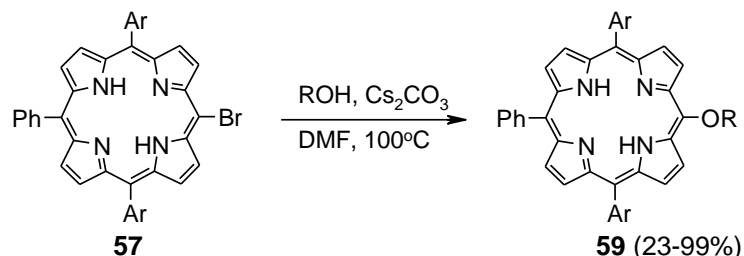
Bardzo wiele przykładów reakcji  $S_NAr$  dla *mezo*-triarylo-*mezo*-bromoporfiryn opisali Chen i wsp.<sup>29</sup> Substraty poddawano w dimetyloformamidzie reakcjom z nukleofilami siarkowymi (Schemat 19), tlenowymi (Schemat 20) i węglowymi (Schemat 21).



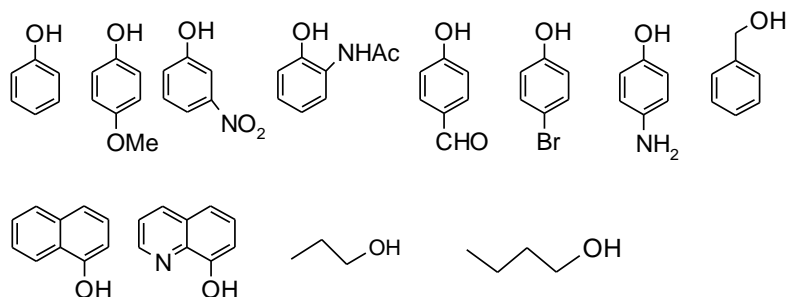
Schemat 19

Najwięcej uwagi poświęcono reakcjom z nukleofilami tlenowymi. Dla porfiryny **57** i niepodstawionego fenolu przeprowadzono optymalizację reakcji. Gdy rozpuszczalnikiem był DMF dobre wydajności dało zastosowanie węglanów potasu i cezu, przy czym lepsza okazała się sól cezowa. Reakcja wobec *t*-BuOK w ogóle nie zachodziła. Ponadto, autorzy obserwowali częściowy rozkład substratu. Nieskuteczny okazał się także ortofosforan(V) sodu. Przetestowano trzy rozpuszczalniki: DMF, toluen i dioksan; reakcje zachodziły tylko w DMF-ie. Ostatecznie opracowane w wyniku powyższej optymalizacji warunki były na tyle łagodne, że z bardziej reaktywnych substratów uzyskiwano produkty niemalże z ilościową wydajnością (do 99%).

Kiedy wyjściowa porfiryra **57** została poddana przekształceniom z serią fenoli, a także alkoholi, z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami otrzymywano pochodne eterowe. Wyjątkowo słabą wydajność (23%) odnotowano tylko dla alkoholu benzyłowego. W pozostałych przypadkach (fenole i alkohole alifatyczne,) wydajności były zdecydowanie wyższe.

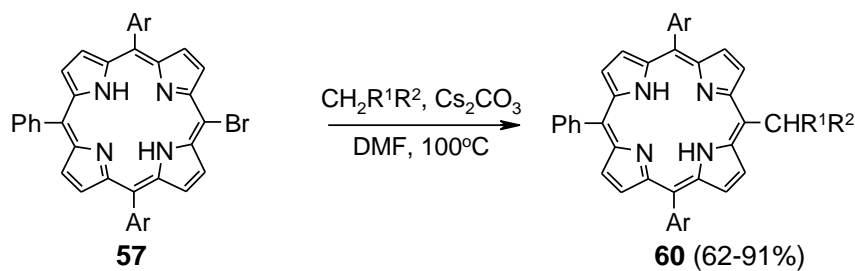


Ar = 3,5-di-*t*-butylofenylo

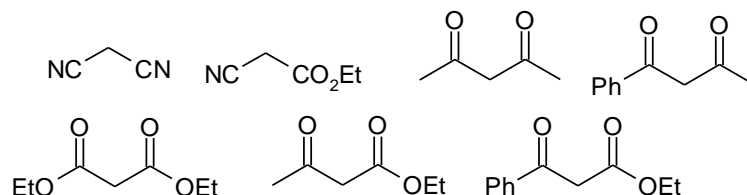


Schemat 20

Reakcje z karboanionami również zachodziły z bardzo dobrymi wydajnościami. Jako CH-kwasy stosowano  $\alpha$ -cyjanoestry, związki 1,3-dikarbonyłowe oraz malononitryl. Mieszanki ogrzewano w DMF-ie w temperaturze 100°C, w czasie od jednej do sześciu godzin.



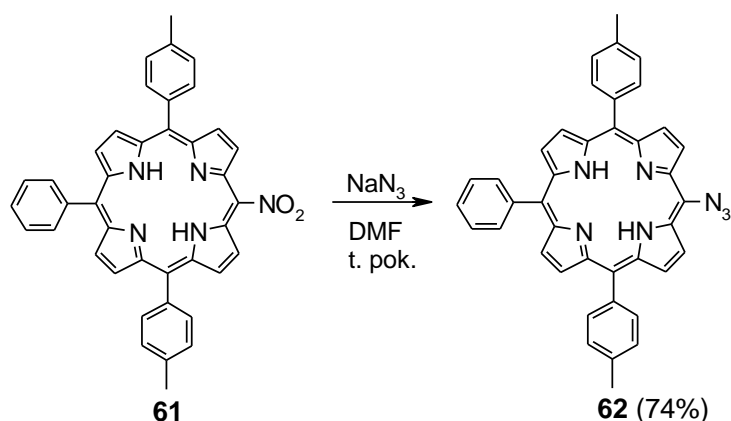
Ar = 3,5-di-*t*-butylofenylo



Schemat 21

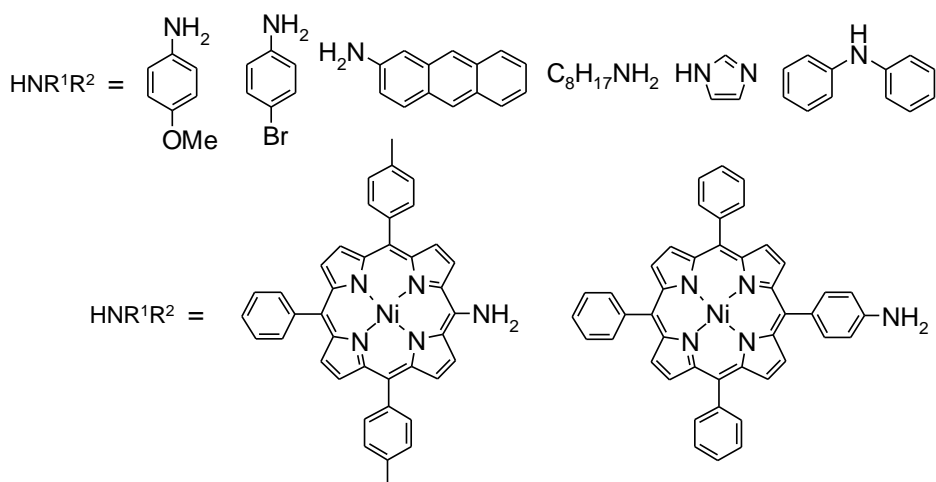
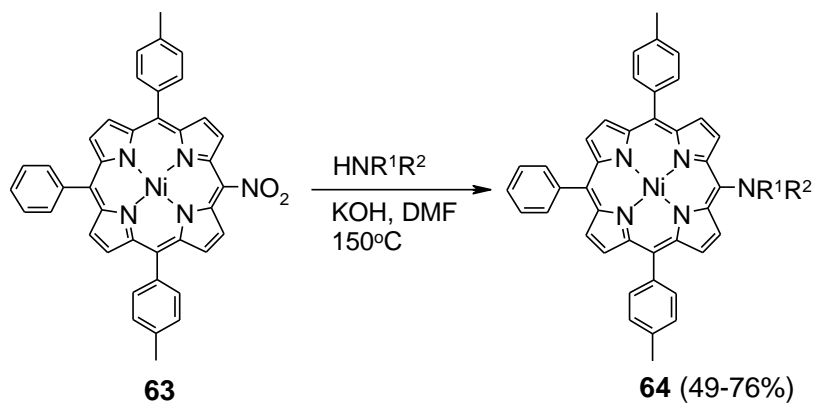
W pracy Devillers'a i wsp. zostały opisane reakcje *mezo*-nitroporfiryry **61** z azydkiem sodu (Schemat 22) oraz z serią amin (Schemat 23).<sup>30</sup> Reakcję z azydkiem dla *mezo*-

nitroporfiryny **61** przedstawiono na poniższym schemacie. Przebiegała ona już w temperaturze pokojowej, ale trwała 24 h. W temperaturze 40°C całkowitą konwersję substratu osiągnięto po zaledwie 3,5 godziny. Autorzy na podstawie pomiarów  $^1\text{H}$  NMR sugerują, że rzeczywista wydajność reakcji wynosi 95%. Ale straty na etapie oczyszczania (chromatografia *flash*, krystalizacja) obniżają wydajność produktu i udało się go wyodrębnić z wydajnością 74%.



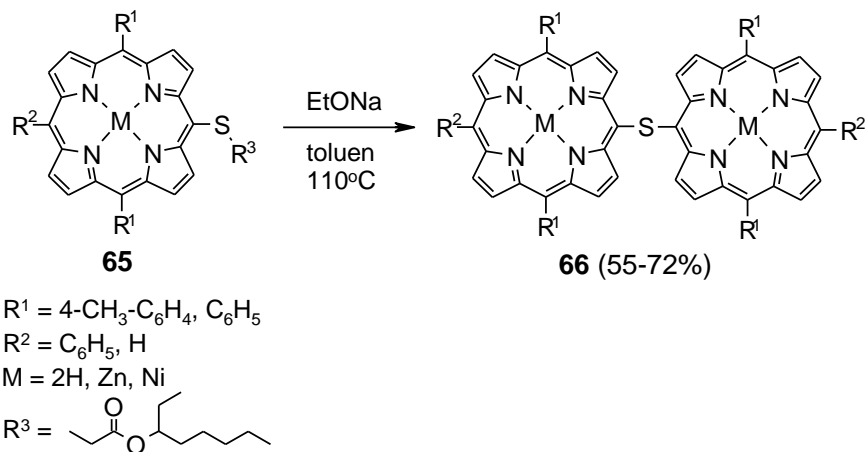
Schemat 22

Niklowy kompleks *mezo*-nitroporfiryny **63** reagował w DMF-ie z aminami, dając produkty  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  z dobrymi wydajnościami, ale już próby reakcji w DMSO lub użycie kompleksu cynku(II) w/w porfiryny dawało słabe wydajności. W reakcjach stosowano od 1 do 4 ekwiwaleatów aminy i 30 ekwiwaleatów zasady na 1 ekwiwaleat porfiryny. Prawie wszystkie zastosowane aminy były aromatyczne. Wcześniej Balaban i wsp. nie stosowali zasady.<sup>26,27</sup> Prowadzili reakcję w temperaturze pokojowej lub 50°C<sup>26,27</sup> wobec 150°C u Devillers'a<sup>30</sup>. Natomiast aminy (głównie alifatyczne) stosowali w znacznym nadmiarze<sup>26,27</sup>, nawet jako rozpuszczalniki reakcji. Devillers wykorzystywał nitroporfirynę, która teoretycznie jest bardziej reaktywna niż bromoporfiryny używane przez Balabana. Podsumowując, wydaje się, że przy dużych nadmiarach aminy reakcje mogą zachodzić w niższej temperaturze i bez udziału dodatkowej zasady. Stosując niewielki nadmiar aminy, należy użyć wodorotlenku potasu jako zasady i prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia DMF-u.

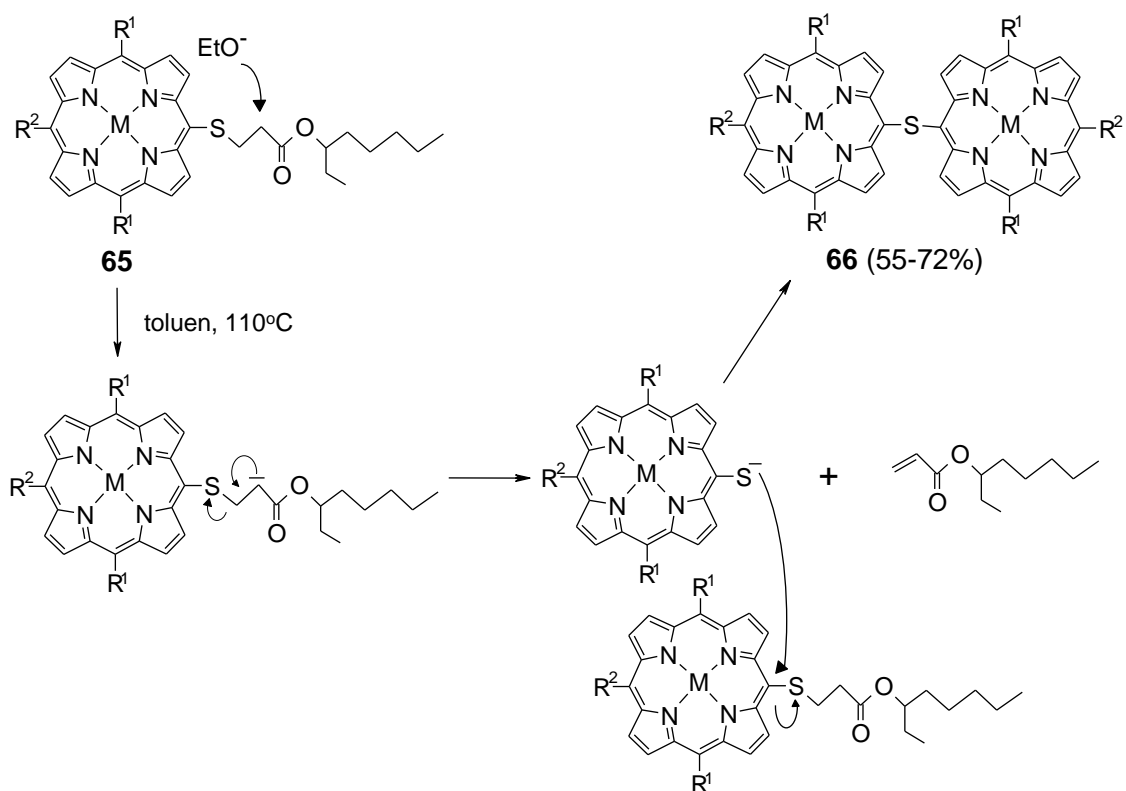


Schemat 23

Bardzo ciekawy przykład reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  porfiryńowych tioeterów opisał zespół Senge.<sup>31</sup> W czasie prób otrzymywania porfiryń z grupą tiolową (-SH) w pozycji *mezo*- zaobserwowano nieoczekiwane tworzenie się diporfiryńowych tioeterów **66** (Schemat 24). Wydaje się, że jedynym racjonalnym wytłumaczeniem tego przekształcenia jest właśnie reakcja  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , przebiegająca pomiędzy wygenerowanym pod wpływem zasady anionem tiolanowym (w/g mechanizmu  $\text{E1cB}$ ) i wyjściowym porfiryńowym tioeterem **65** (Schemat 25).



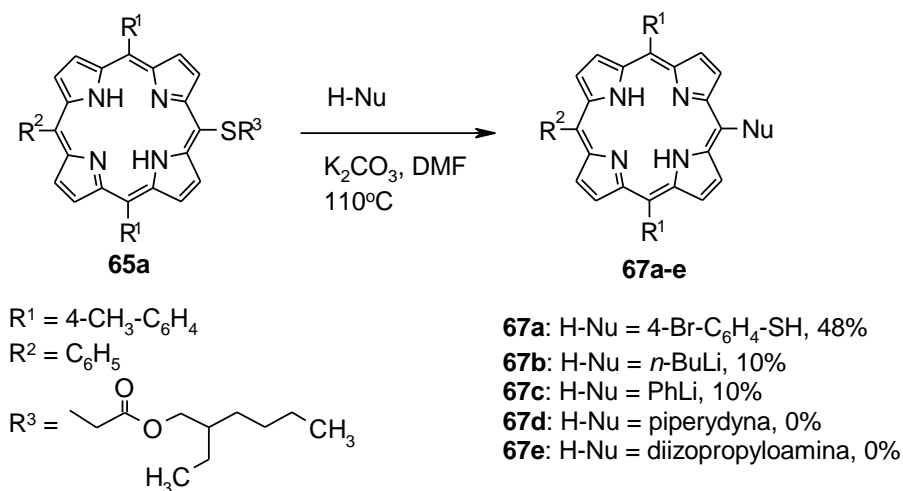
Schemat 24



Schemat 25

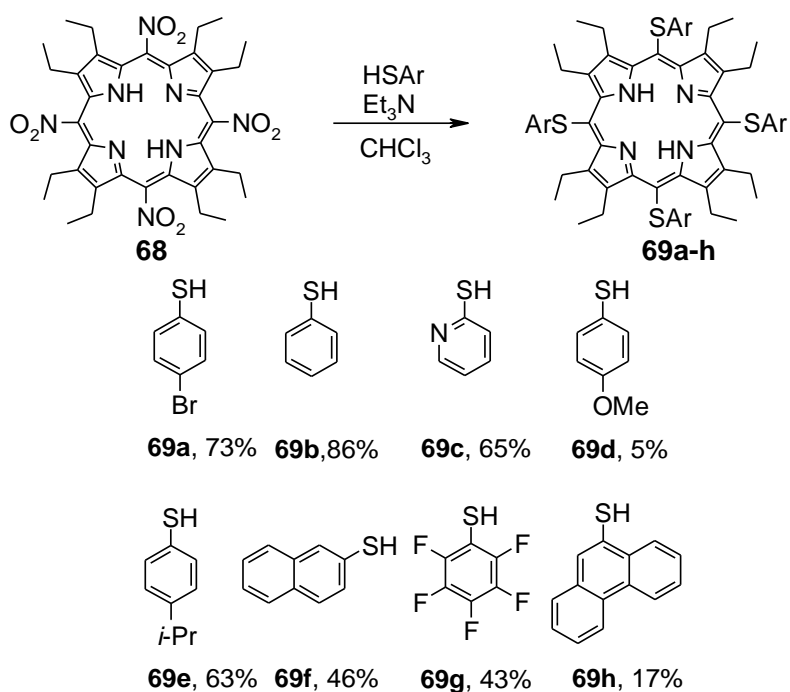
W przeprowadzonej serii reakcji dimeryzacji (poprzez reakcję  $S_NAr$  lub podobną) wydajności były dobre lub bardzo dobre. W dwóch przypadkach zaobserwowano tworzenie się mieszanin tioeterów i pochodnych disulfidowych, których nie udało się rozdzielić.

W celu weryfikacji hipotezy autorzy potraktowali porfirynowy tioeter **65a** pięcioma nukleofilami: dwoma azotowymi, dwoma węglowymi i jednym siarkowym. W reakcjach z niskimi i umiarkowanymi wydajnościami powstawały produkty reakcji  $S_NAr$  lub tak jak poprzednio porfirynowe dimery połączone atomem siarki. Najlepszy okazał się w tym przypadku nukleofil siarkowy (Schemat 26).



Schemat 26

W roku 2017 pojawiła się praca, w której opisano transformację *mezo*-tetranitro-oktaetyloporfiryny (**68**) do pochodnych tioeterowych.<sup>32</sup> Reakcje prowadzono w chloroformie, stosując katalityczne ilości trietyloaminy. Dominującymi produktami były tri- lub tetra-tiopochodne (Schemat 27). Wydajności reakcji i stopień podstawienia znacząco różniły się dla różnych tioli. Najlepiej reagował niepodstawiony tiofenol. Nieco gorzej, ale wciąż z akceptowalnymi wydajnościami, reagowały alkilowa i bromowa pochodna tiofenolu oraz 2-merkaptopirydyna. Najniższą wydajność uzyskano dla 4-metoksytiofenolu. Wynik ten jest zaskakujący. Grupa *para*-metoksylova powinna podwyższać nukleofilowość układu i prowadzić do lepszych wydajności. Mogą być jednak inne przyczyny takiego trybu reagowania (na przykład rozkład). Publikacja zawiera za mało danych by można to było rozstrzygnąć.



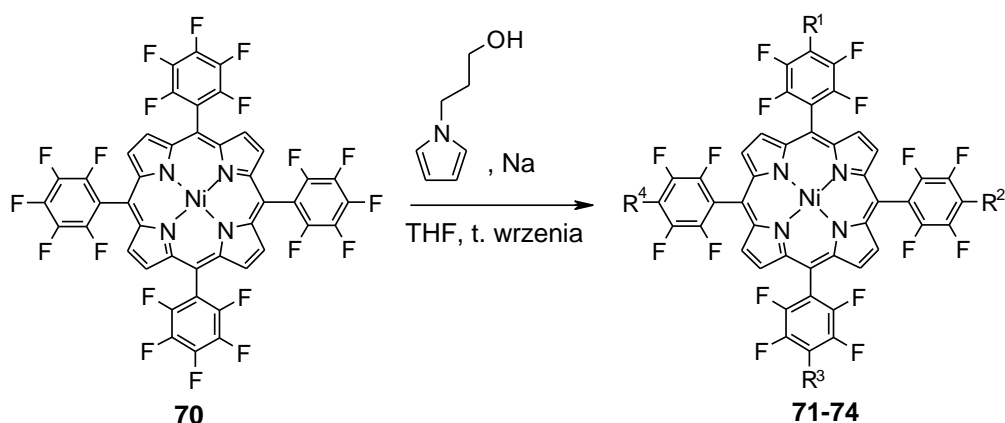
Schemat 27



### 2.3. Reakcje S<sub>N</sub>Ar w pierścieniach *mezo*-fenylowych

Reakcje S<sub>N</sub>Ar w porfiryновых pierścieniach *mezo*-fenylowych opisane są praktycznie tylko dla tetrakis-perfluorofenyloporfiryn. Związki te ze względu na obecność pięciu atomów fluoru w każdym pierścieniu *mezo*-fenylowym są bardzo podatne na podstawienie nukleofilowe. Ich aktywność w reakcjach z nukleofilami jest na tyle duża, że często otrzymuje się produkty tetra-podstawione, czyli w każdym pierścieniu, lub mieszaniny produktów polipodstawienia. Czasami reakcje te wymagały użycia zasad typu węglany lub wodorotlenki. Stosowano nukleofile azotowe, węglowe, siarkowe i tlenowe.

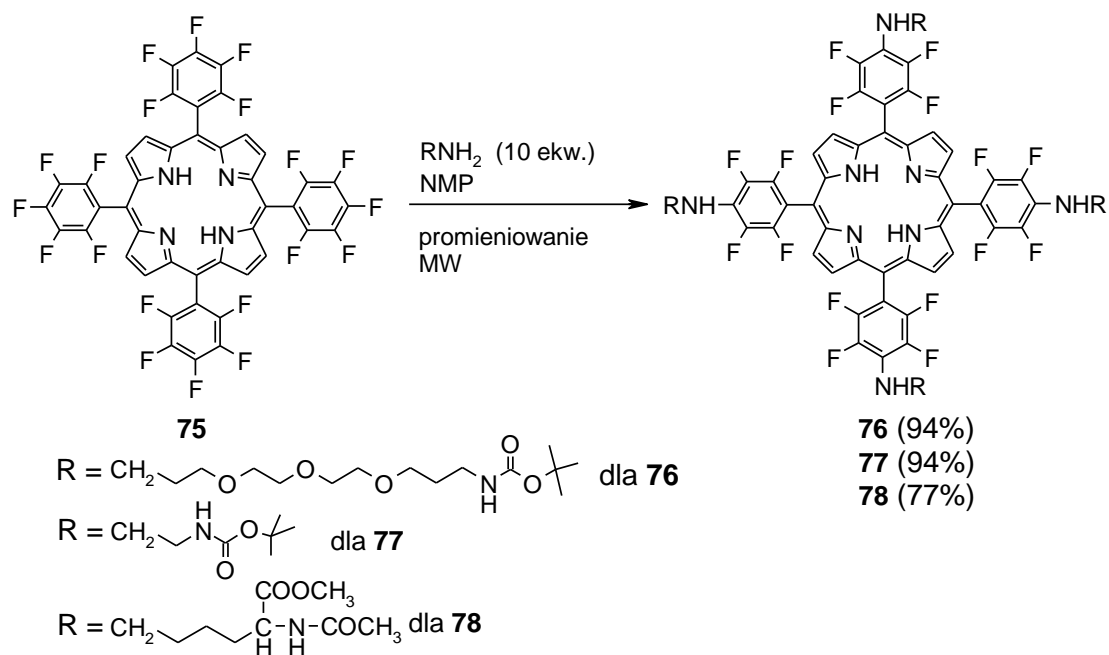
Moutet i wsp.<sup>33</sup> opublikowali pracę dotyczącą reakcji niklowego kompleksu tetrakis-perfluorofenyloporfiryny z pierwszorzędowym alkoholem. Reakcję prowadzono wobec sodu w tetrahydrofuranie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Tworzyła się mieszanina produktów mono-, di-, tri- i tetrapodstawionych. W związku z niską selektywnością reakcji wydajności dla poszczególnych produktów były umiarkowane (Schemat 28).



- 71:** R<sup>1</sup> = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = F, 20%  
**72:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = F, 10%  
**73:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = F, 17%  
**74:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, 25%

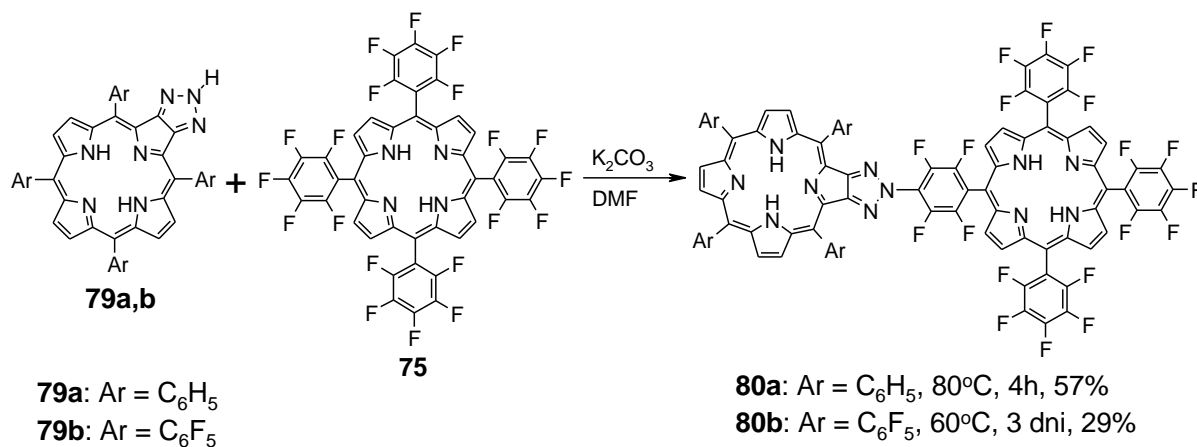
Schemat 28

W pracach Drain'a<sup>34</sup> jest opisane wprowadzanie do cząsteczki perfluorofenyloporfiryny pierwszorzędowych amin alifatycznych, w reakcjach wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym (MW). W *N*-metylopirolidynie, przy zastosowaniu nadmiaru amin, produktami były wyłącznie pochodne tetrapodstawione, które tworzyły się z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 29).



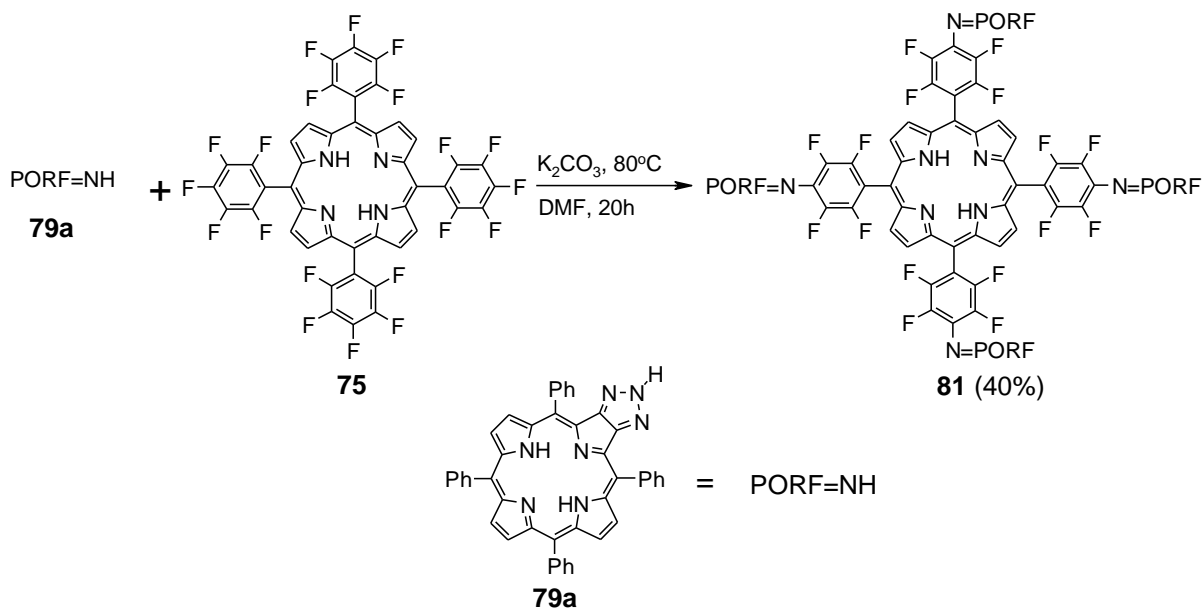
Schemat 29

W literaturze opisano również przykłady reakcji tworzenia pentameru i dimerów porfiryńowych z triazoloporfiryn i perfluorofenyloporfiryń.<sup>35</sup> W stosunkowo łagodnych warunkach nukleofilowy atom azotu w reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  podstawia atom fluoru w pozycji 4 perfluorofenyloporfiryń. Reakcję prowadzi się w DMF-ie w podwyższonej temperaturze, wobec węglańka potasu (Schemat 30). Wydajności są wyższe dla pochodnej triazolowej z pierścieniami fenylowymi ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ) ze względu na mniejszą możliwość pojawienia się reakcji ubocznych oraz bardziej nukleofilowy charakter triazolowego atomu azotu niż ma to miejsce w przypadku pochodnej z pierścieniami perfluorofenyłowymi ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{F}_5$ ). Te ostatnie są silnie akceptorowe i nawet ich wpływ dalekiego zasięgu prawdopodobnie obniża wydajność.



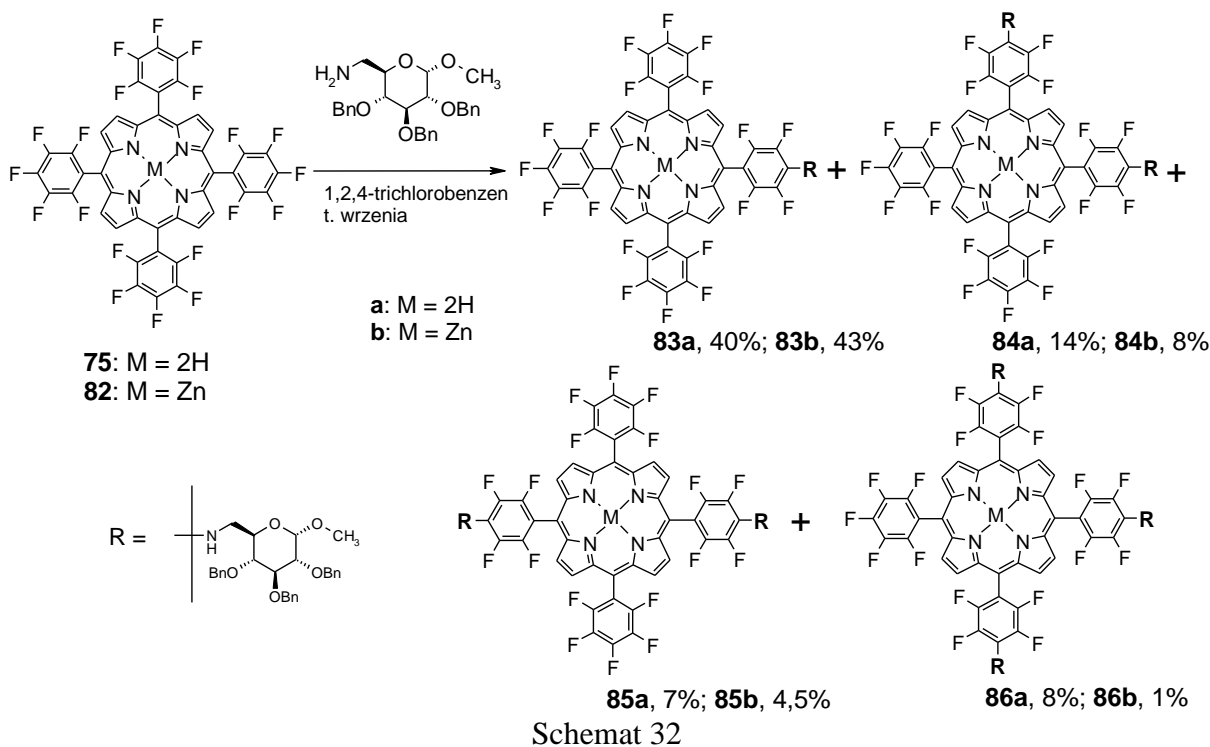
Schemat 30

W ten sam sposób, poprzez podstawienie we wszystkich czterech pierścieniach, otrzymano porfirynowy pentamer (Schemat 31).

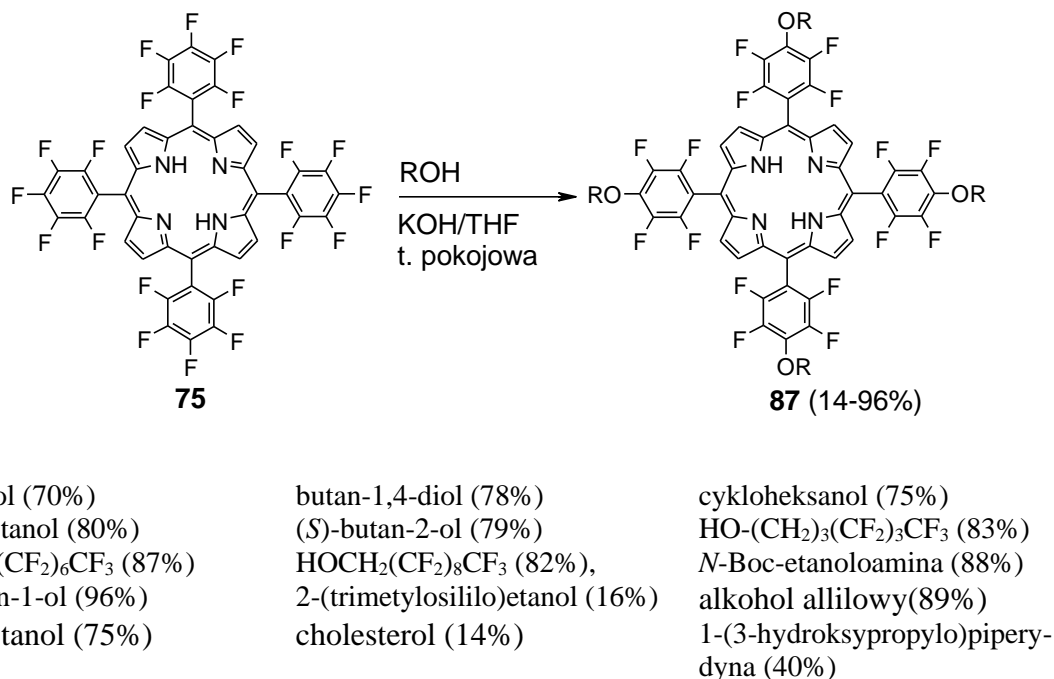


Schemat 31

W roku 2013 pojawiła się publikacja, w której opisano wprowadzanie do cząsteczki tetra-perfluorofenyloporfiryny (i do jej kompleksu cynku(II)) zabezpieczonego aminocukru.<sup>10</sup> Reakcje przebiegały według klasycznego mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . W 1,2,4-trichlorobenzenie, w temperaturze wrzenia, otrzymano mieszaninę produktów mono-, di- i tri-podstawionych. Najlepsze wydajności (odpowiednio 40% i 43%) obserwowano dla pochodnych monopodstawionych (Schemat 32). Jest to dobry i bardzo użyteczny przykład selektywnych transformacji w tych układach, bowiem otrzymywanie w ten sposób monopodstawionych nie jest zagadnieniem trywialnym - ze względu na niewielką różnicę w reaktywności pomiędzy pochodnymi mono-podstawionymi i niepodstawionymi.



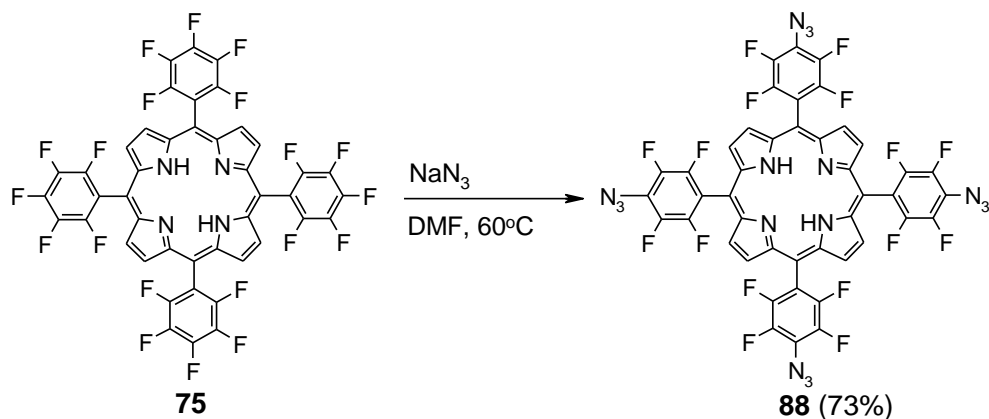
Wiehe opublikował obszerną pracę dotyczącą reakcji tetrakis-, oraz mono-perfluorofenyloporfiryń z alkoholami alifatycznymi i azydkami.<sup>36</sup> Reakcje z alkoholami prowadzono w THF-ie wobec KOH w temperaturze pokojowej. Wprowadzono w ten sposób cztery podstawniki z umiarkowanymi, dobrymi, a nawet bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 33). Wyjątkami były cholesterol i 2-(trimetylosililo)etanol, dla których wydajności były słabe, odpowiednio 14 i 16%.



Schemat 33

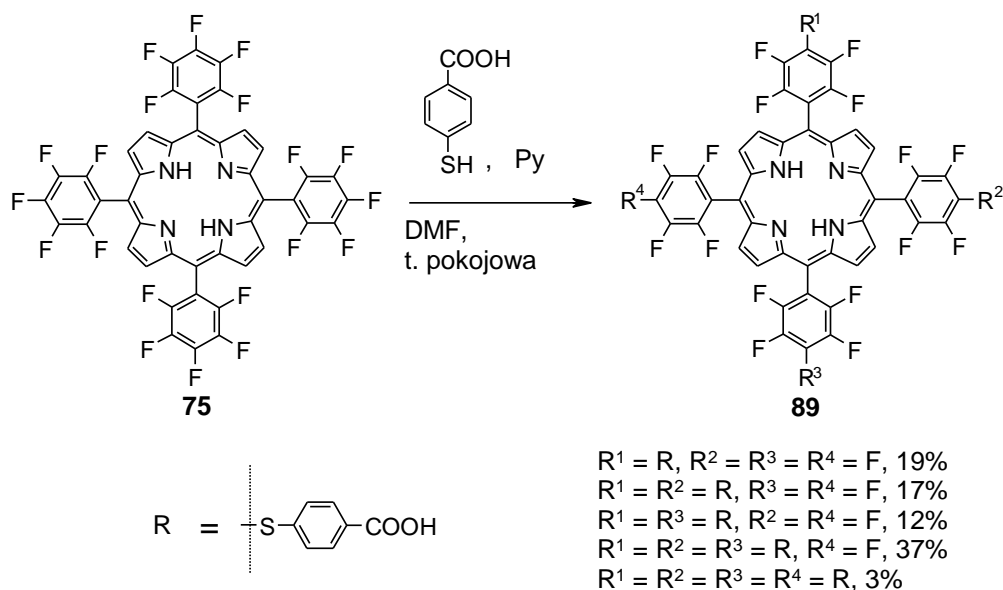
Reakcje z alkoholami prowadzono również dla kompleksu cynku powyższej porfiryny, a także z udziałem niesymetrycznych pochodnych porfiryńowych, z jednym pierścieniem perfluorofenyłowym. W tym przypadku pochodna zawierająca w swojej strukturze jedną cząsteczkę cholesterolu została otrzymana z wydajnością 75%.

Innym ciekawym układem porfiryńowym, który został otrzymany w reakcji  $S_NAr$ , była pochodna tetraazydopodstawiona - **88**. Reakcja zachodziła w DMF-ie w 60°C z 73% wydajnością (Schemat 34).



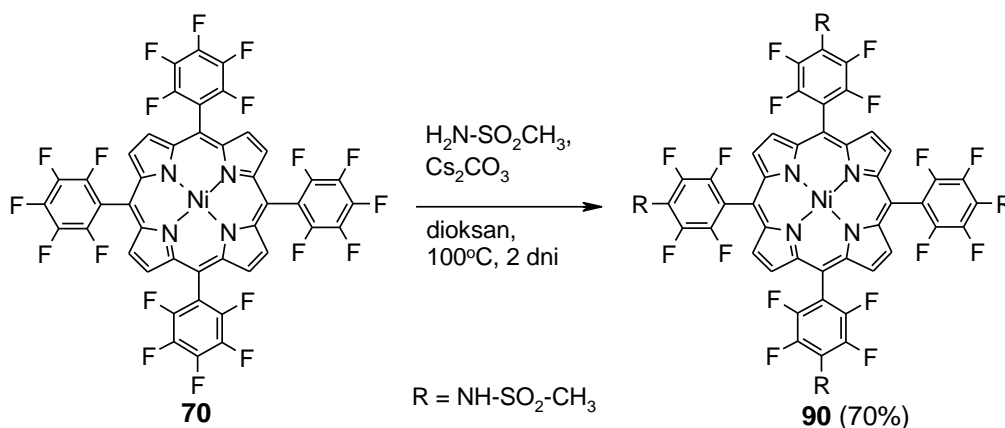
Schemat 34

Castro i wsp.<sup>37</sup> opisałi reakcje  $S_NAr$  z nukleofilem siarkowym. Prowadzono je w DMF-ie wobec pirydyny. Produktami były mieszaniny mono-, di-, tri- i tetra- podstawionych pochodnych (Schemat 35). Niska selektywność przekładała się na umiarkowane wydajności poszczególnych produktów, choć sumaryczna wydajność była bardzo dobra. W mieszaninie dominowała pochodna trójpodstawiona - 37%.



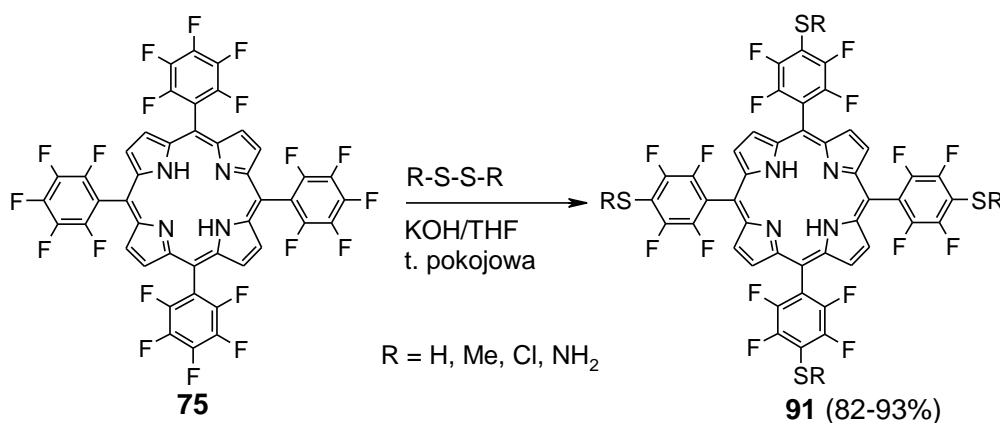
Schemat 35

W literaturze pojawił się również przykład tworzenia porfiryнового sulfonamidu.<sup>38</sup> Niklowy kompleks tetrakis-perfluorofenyloporfiryny został poddany w podwyższonej temperaturze reakcji z metylosulfonamidem w dioksanie wobec węglanu cezu jako zasady (Schemat 36). Z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniono produkt podstawienia we wszystkich czterech pierścieniach, z wydajnością 70%.



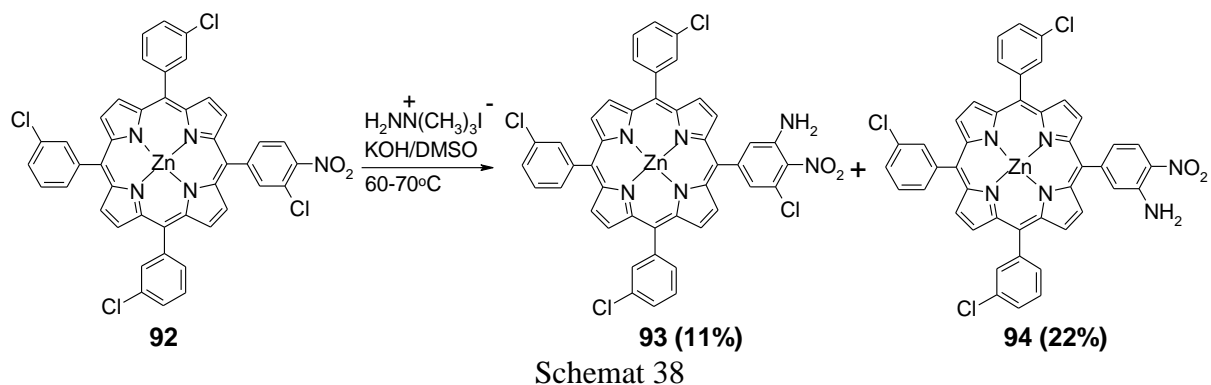
Schemat 36

W innej pracy, poświęconej reakcjom z nukleofilami siarkowymi, na tetrakis-perfluorofenyloporfiryne działano disiarczkami wobec KOH w tetrahydrofuranie (Schemat 37).<sup>39</sup> Tworzyły się produkty tetrapodstawienia (w/g mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) z bardzo dobrymi wydajnościami (82-93%).



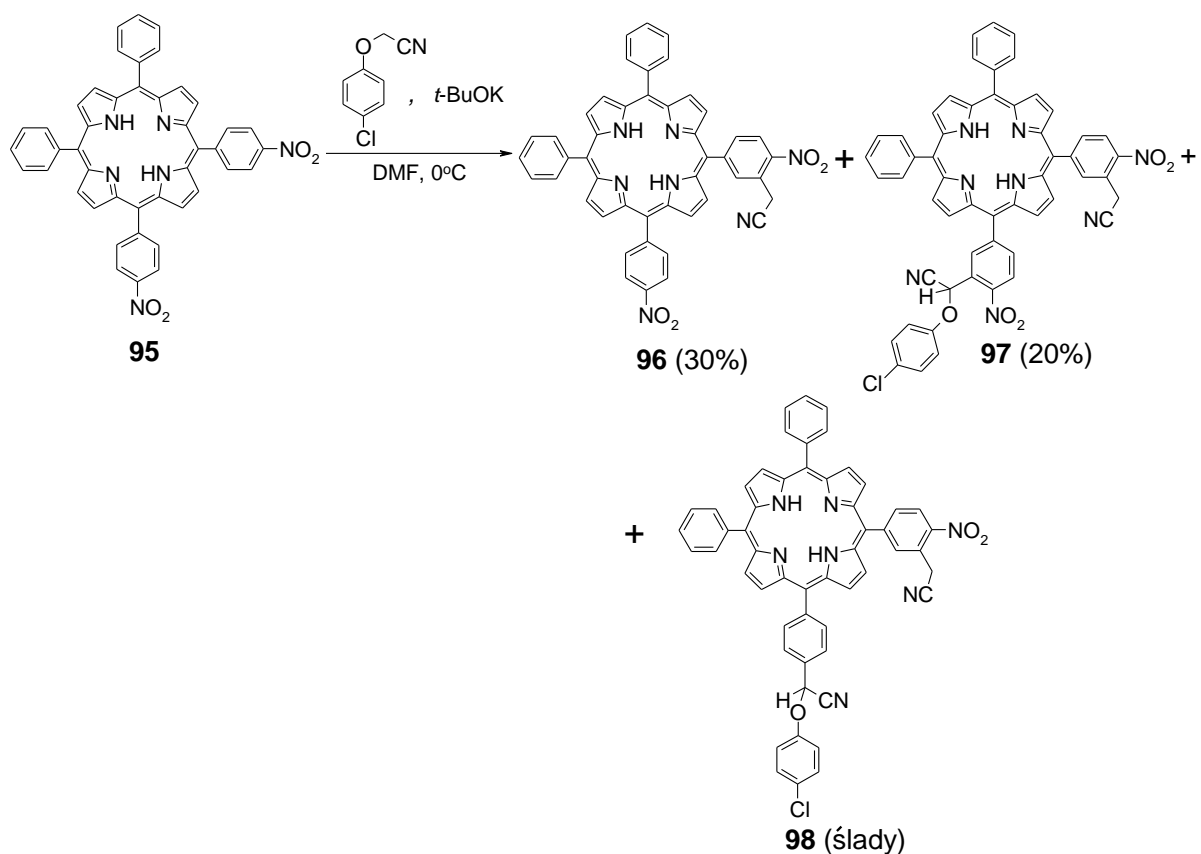
Schemat 37

Zupełnie inny przykład reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  zachodzącej w pierścieniach *mezo*-fenyłowych<sup>40</sup> opisano w pracy poświęconej wprowadzaniu do *mezo*-halogeno-nitro-porfiryn grupy aminowej według mechanizmu zastępczego podstawienia wodoru (ZPW)<sup>41-43</sup>. Oprócz oczekiwanego produktu **93** tworzyła się również pochodna **94**, będąca wynikiem  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  - podstawienia atomu chloru (Schemat 38).



W użytym substracie w pozycjach *orto*- względem grupy nitrowej w jednym z pierścieni *mezo*-fenylowych znajdowały się odpowiednio atom wodoru i atom chloru. W reakcji nukleofilowej podstawiony może zostać każdy z nich. Dla kompleksu cynku(II) **92** w układzie KOH/DMSO i w temperaturze 60-70°C, *N*-anion generowany z jodku *N,N,N*-trimetylohydrazyniowego podstawiał głównie atom halogenu. Następczy rozpad grupy hydrazyniowej prowadził do pochodnej aminowej **94** z wydajnością 22%. Natomiast produkt podstawienia wodoru **93** tworzył się z wydajnością 11%. Co ciekawe, podstawienie halogenu obserwowano tylko dla kompleksu cynku(II), **92**. W przypadku kompleksu miedzi(II) wyodrębniono tylko produkt podstawienia wodoru. Reakcja kompleksu cynku(II) z jodkiem *N,N,N*-trimetylohydrazyniowym wobec *t*-BuOK w tetrahydrofuranie, w temperaturze około 0°C, również nie prowadziła do produktu  $S_NAr$ , co sugeruje, że kierunek podstawienia jest w jakimś stopniu warunkowany nie tylko obecnością metalu kompleksującego, ale także zależny od zastosowanego układu zasada/rozpuszczalnik. W badanych przypadkach tylko kompleks cynku(II) wobec KOH/DMSO reagował wg mechanizmu  $S_NAr$ .

W innej pracy tej samej grupy badawczej dotyczącej reakcji ZPW, opisano jeszcze jeden przykład nieoczekiwanej reakcji  $S_NAr$ .<sup>44</sup> Kiedy dinitroporfirynę **95**, poddano reakcji z karboanionem *para*-chlorofenoksy-acetonitrylu wobec *t*-BuOK w DMF-ie, oprócz produktu ZWP (**96**) i produktu oksydacyjnego podstawienia wodoru (**97**), zidentyfikowany został związek **98**, będący wynikiem reakcji  $S_NAr$  (Schemat 39).



Schemat 39

Zaprezentowana część literaturowa tej rozprawy obejmuje reakcje  $S_NAr$ , reakcje addycji-eliminacji oraz *cine*-podstawienie w układach porfiryńowych. Reakcjom  $S_NAr$  są również poświęcone obszerne fragmenty *Badań własnych* niniejszej pracy. W ten sposób wprowadzano do *mezo*-nitro-/halo-porfiryn grupy z atomem azotu oraz tlenu, stosując *N*- i *O*-nukleofile.

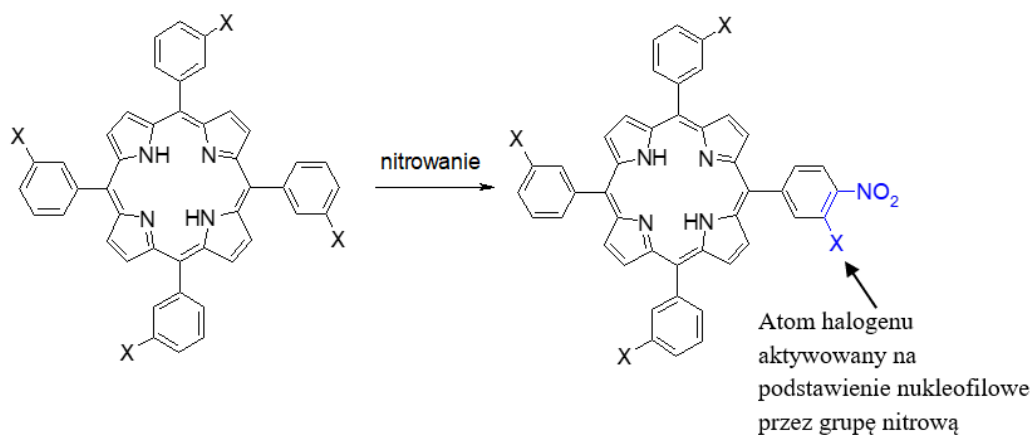


### 3. Badania Własne

#### 3.1. Wprowadzenie

Porfiryny, ze względu na swoją aktywność biologiczną, są od wielu lat modyfikowane m.in. w celu otrzymania związków działających efektywnie w fotodynamicznej terapii (PDT) i diagnostyce przeciwnowotworowej (PDD).<sup>1,3</sup> W tym przypadku, skuteczne zastosowanie związku w leczeniu lub diagnostyce wiąże się ściśle z jego rozpuszczalnością w wodzie.<sup>3</sup> Niestety, proste porfiryny, które są łatwo osiągalne, nie spełniają tego warunku. Zatem wysiłki wielu grup badawczych skupiają się między innymi na poprawie ich rozpuszczalności. Odpowiednie pochodne tego typu otrzymywano na przykład poprzez przyłączenie do porfiryn grup o budowie jonowej<sup>45</sup>, cząsteczek cukru<sup>46</sup> i innych polarnych cząsteczek<sup>47</sup>. Warto zwrócić uwagę, że omawiane w części literaturowej reakcje  $S_NAr$  były w tym celu rzadko wykorzystywane. W zasadzie modyfikowano w ten sposób jedynie perfluorofenyloporfiryny.

Wydaje się, że możliwe jest znacznie szersze wykorzystanie tej metody. Kluczem do tego są odpowiednie substraty – halopochodne porfiryny, w których atomy halogenu są aktywowane na podstawienie przez grupy elektronoakceptorowe, na przykład przez grupę nitrową. Związki tego typu są opisane w literaturze; w większości w pracach naszej grupy badawczej.<sup>48</sup> Zmierzając do tych substratów, planowałem sięgnąć zarówno po znane porfiryny jak i otrzymać nowe. Co więcej, dostrzegałem pewne możliwości ulepszenia dotychczasowych metod ich syntezy (na etapie nitrowania). Poprawa tych elementów nie tylko pozwoliłaby otrzymywać większe ilości pożądaných substratów, ale mogłaby także doprowadzić do bardziej ogólnej i wydajnej metody syntezy (Rysunek 6; otrzymywanie nitro-/haloporfiryn - aktywnych substratów do podstawienia halogenu w reakcji  $S_NAr$ ).

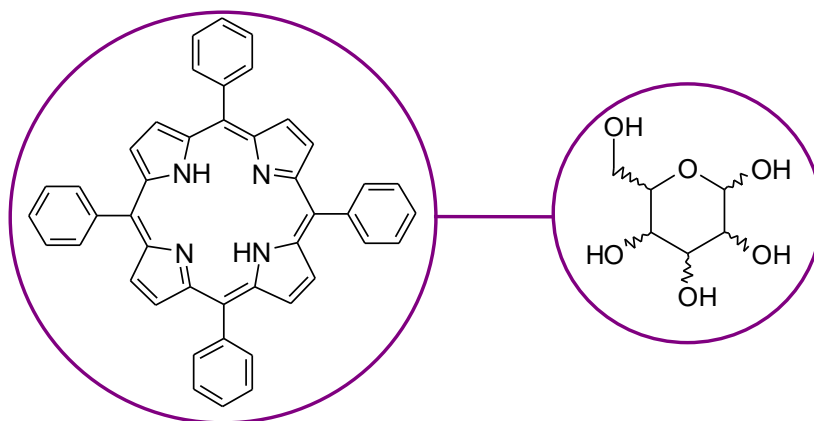


Rysunek 6

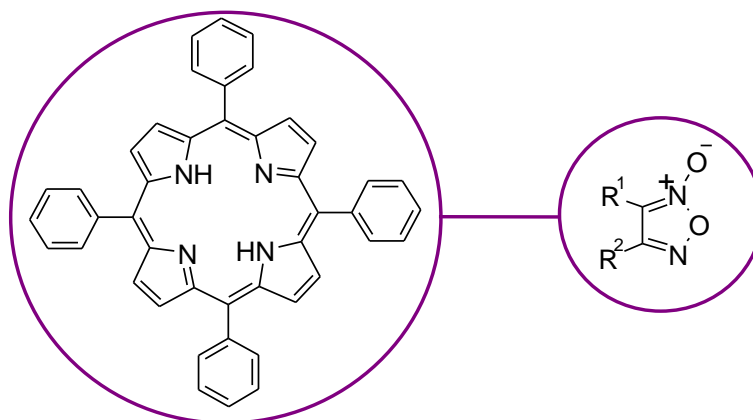
Dotychczasowe badania porfiryn w reakcjach nukleofilowej substytucji aromatycznej skupiały się głównie na sprawdzeniu ich reaktywności z różnymi nukleofilami. Biorąc to pod

uwagę, postanowiłem potraktować reakcję  $S_NAr$  jako narzędzie w syntezie nowych układów. Planowana była między innymi modyfikacja porfiryn poprzez bezpośrednie nukleofilowe wprowadzenie cząsteczki cukru do pierścienia lub użycie reakcji nukleofilowych w konstrukcji połączeń hybrydowych zawierających pierścienie furoksanowy. Są to modyfikacje potencjalnie przydatne pod kątem wygenerowania pożądaných właściwości leczniczych, o czym szerzej wspomnę w dalszej części pracy.

Zasadniczym celem badań było otrzymanie serii związków hybrydowych, które mogłyby wykazywać właściwości przeciwnowotworowe, np. połączeń porfiryna-cukier (Rysunek 7) czy porfiryna-furoksan (Rysunek 8). W powyższych diadach komplementarne cząsteczki (cukier i furoksan) miałyby być przyłączone do porfiryny poprzez pierścień *mezo*-fenyłowy.



Rysunek 7



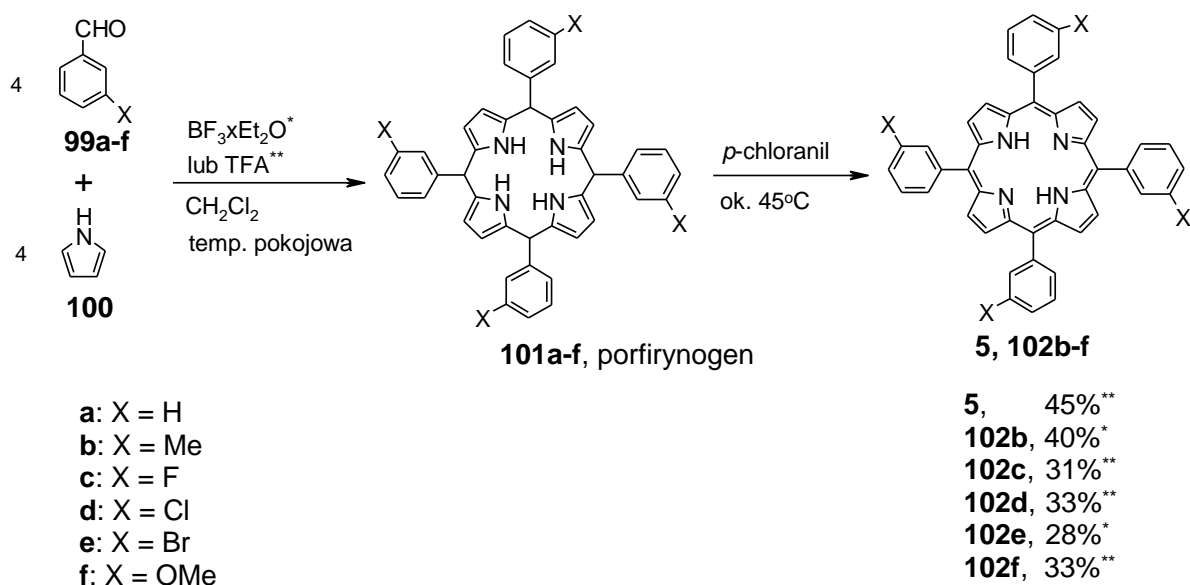
Rysunek 8

W ostatniej części pracy planowane było przeprowadzenie badań aktywności biologicznej otrzymanych związków. Jest bardzo prawdopodobne, że otrzymane hybrydy porfiryna-cukier i porfiryna-furoksan będą wykazywały właściwości przeciwnowotworowe. W literaturze znane są układy furoksanowe oraz porfiryńowo-cukrowe, które się takimi właściwościami charakteryzują.<sup>3,49</sup>

## 3.2. Synteza substratów

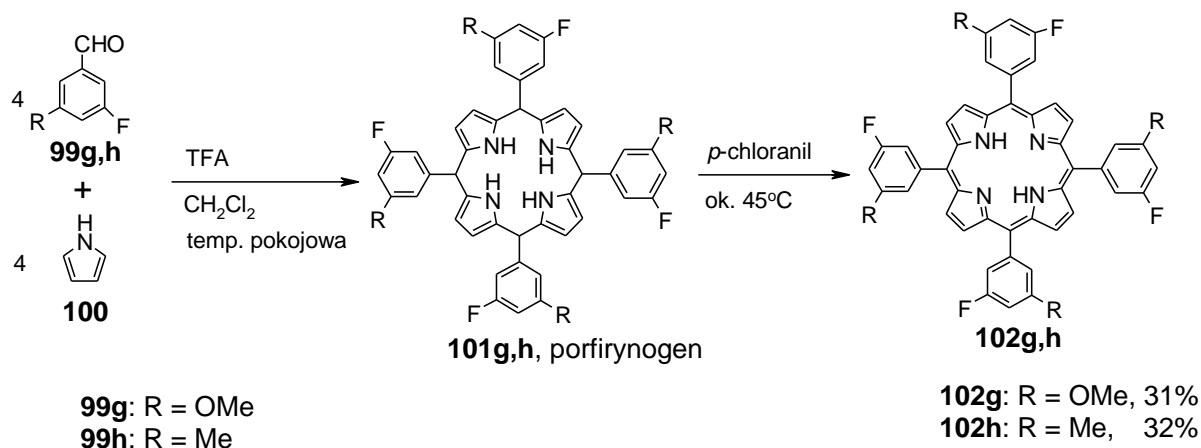
### 3.2.1. Synteza pochodnych tetrafenyloporfiryny

Synteza większości podstawowych substratów porfirynewych **5**, **102b-f** potrzebnych do realizacji dalszych badań jest opisana w literaturze.<sup>48</sup> Powtarzając syntezy, udało się uzyskać wydajności reakcji podobne lub nieco niższe od literaturowych. Reakcje prowadzono w chlorku metylenu, wykorzystując jako katalizatory kwasowe eterat trójfluorku boru lub kwas trifluoroctowy (TFA) (Schemat 40). Po cyklizacji porfirylogen był utleniany do odpowiedniej porfiryny. Część związków otrzymano klasyczną metodą dużych rozcieńczeń Lindsey'a<sup>50</sup> (stężenie reagentów na poziomie 10 mmol/L), a część – nowszą metodą nie wymagającą dużego rozcieńczenia<sup>51</sup> (stężenia około 100 mmol/L). W metodzie gdzie stosuje się większe stężenia substratów wydajności wynosiły około 30%, natomiast w reakcjach prowadzonych techniką dużych rozcieńczeń dochodziły do 45%.



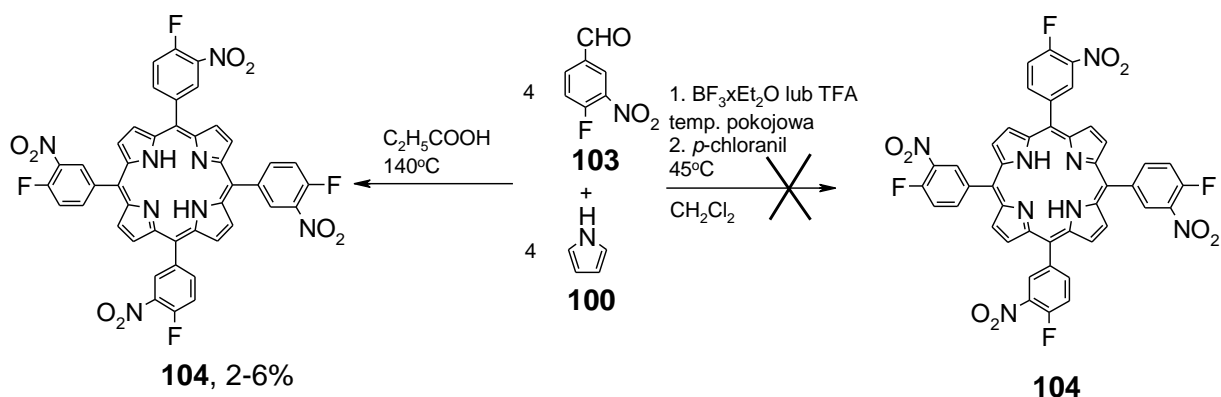
Schemat 40

Oprócz związków znanych (Schemat 40) otrzymano w ten sposób także dwie nowe fluoroporfiryny **102g**, **102h** (Schemat 41). Mają one w pierścieniach *mezo*-fenylowych atomy fluoru w pozycji 3- oraz podstawniki metylowe lub metoksyłowe w pozycji 5-.



Schemat 41

Porfiryra **104** jest bardziej złożonym substratem do reakcji  $S_NAr$  ze względu na obecność czterech atomów fluoru aktywowanych na podstawienie. Próby otrzymania tej porfiryry metodą Lindseya zakończyły się niepowodzeniem (Schemat 42). W reakcjach tworzyły się trudne do zidentyfikowania produkty kondensacji. Docelowej porfiryry **104** nie zaobserwowano.



Schemat 42

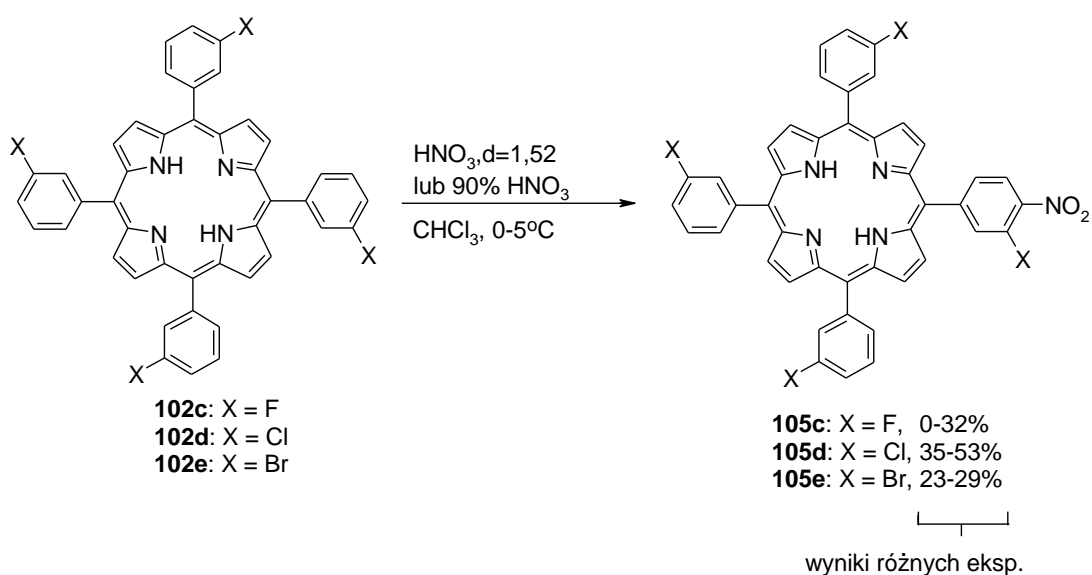
Porfiryra **104** została otrzymana metodą Adlery-Longo.<sup>52</sup> Mieszanina aldehydu **103** i pirolu **100** reagowała w kwasie propionowym w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Pożądana porfiryra tworzyła się z wydajnościami 2-6% i była zanieczyszczona produktami ubocznymi, których nie dało się wycić metanolem w trakcie standardowej przeróbki preakcyjnej. Związek doczyszczano na kolumnie chromatograficznej.

### 3.2.2. Nitrowanie pierścieni *mezo*-fenylowych w pochodnych tetrafenyloporfiryny

#### 3.2.2.1. Nitrowanie za pomocą kwasu azotowego(V)

Porfiryny z grupami nitrowymi w pierścieniach *mezo*-fenylowych, podstawione atomem halogenu w pozycji *orto*- do grupy NO<sub>2</sub>, były dotychczas otrzymywane poprzez nitrowanie halo-porfiryn za pomocą żółtego dymiącego kwasu azotowego(V).<sup>48</sup> Jak podają autorzy kwas pochodził z firmy Fluka. Rozpoczynając badania dysponowałem kwasem innej firmy i ku mojemu zaskoczeniu wyniki różniły się od opisanych wcześniej. Przeprowadziłem więc krótką optymalizację otrzymywania potrzebnych mononitro-/halo-porfiryn (Schemat 43, Tabela 1).

*mezo*-Tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryra **102d** i odpowiednia 3-bromopochodna **102e** nie reagowały z kwasem azotowym(V) o stężeniu niższym niż 90% (świeżo przygotowanym z żółtego dymiącego HNO<sub>3</sub>, d=1,52) lub reagowały bardzo słabo. 3-Fluoroporfiryra **102c** reagowała powtarzalnie dopiero z kwasem żółtym dymiącym. Wszystkie powyższe pochodne zachowywały się bardzo podobnie wobec kwasu, który nie był rozcieńczony, dając wydajności w przedziale 29-35%. Ale już przy stężeniu 90% sytuacja zaczynała się zmieniać. W odniesieniu do reakcji z kwasem żółtym dymiącym chloropochodna **102d** reagowała znacznie lepiej, fluoropochodna **102c** znacznie gorzej, a bromopochodna **102e** też dawała niższe wydajności. Ten ostatni wynik da się stosunkowo łatwo wytłumaczyć. Reakcje były prowadzone w chloroformie, a bromoporfiryra **102e** słabo się w nim rozpuszcza. To samo dotyczy produktu reakcji i ma negatywny wpływ na wyodrębnianie z mieszaniny poreakcyjnej. Ponadto produkt jest umiarkowanie trwały, co powoduje straty zarówno podczas wydłużania czasu reakcji, jak i w czasie oczyszczania na kolumnie chromatograficznej.



Schemat 43

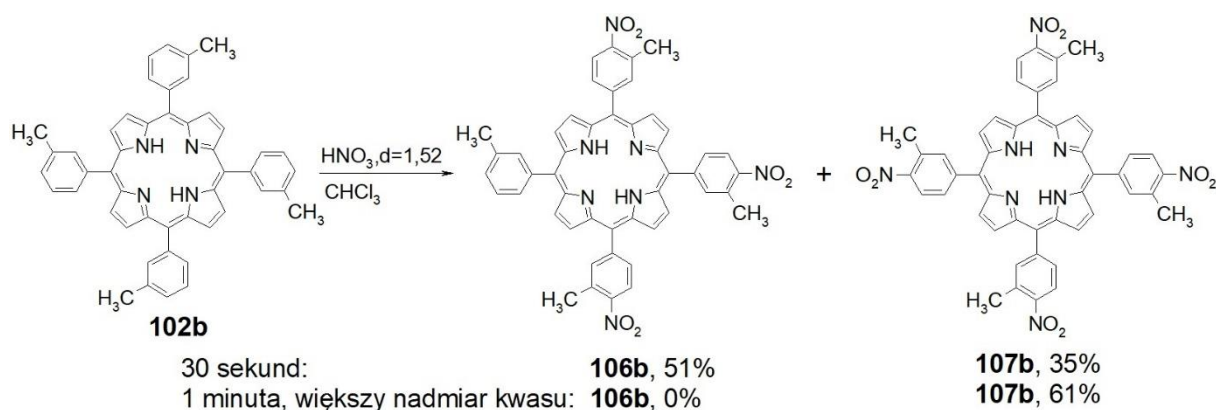
Tabela 1  
Zestawienie wyników nitrowania porfiryn żółtym dymiącym kwasem azotowym(V) oraz kwasem rozcieńczonym do 90%. Temperatura reakcji: 0-5°C.

Podstawnik X	Stężenie kwasu	Czas reakcji [min]	Wydajność produktu mononitrowania
<b>102c</b> (X = F)	90%	45	0%
<b>102c</b> (X = F)	90%	4	0 – 32%*
<b>102c</b> (X = F)	Żółty dymiący d=1,52	2	32%
<b>102d</b> (X = Cl)	90%	45	53%
<b>102d</b> (X = Cl)	Żółty dymiący d=1,52	2	35%
<b>102e</b> (X = Br)	90%	45	10%
<b>102e</b> (X = Br)	90%	30	23%
<b>102e</b> (X = Br)	Żółty dymiący d=1,52	2	29%

\* Wyniki różnych eksperymentów.

Stosowanie powyższej metody nitrowania wiązało się z kilkoma problemami. Wydajności reakcji z wyjątkiem chloroporfiryny nie były zadowalające. Prowadzono je dla niewielkich ilości substratów, a próby powiększenia skali wiązały się zwykle z drastycznym spadkiem wydajności. Prawdopodobnie do celów preparatywnych należałoby wykonać oddzielną optymalizację. Wszystko to razem wzięte sugerowało konieczność podjęcia prób nitrowania w innym układzie niż kwas azotowy(V)/chloroform.

Zdecydowanie łatwiejsze okazało się otrzymanie pochodnych polinitrowych związku **102b**. Nitrowanie żółtym dymiącym kwasem azotowym(V) powodowało konwersję do mieszaniny pochodnych tri- i tetra-nitrowych **106b** i **107b** w ciągu 30 sekund z dobrą wydajnością sumaryczną (Schemat 44). Przedłużenie czasu reakcji do 1 minuty i zwiększenie nadmiaru kwasu umożliwiło selektywne otrzymanie pochodnej tetranitrowej **107b** z wydajnością 61%. Nitrowanie kwasem azotowym związków z grupami aktywującymi (nawet tak słabymi jak metylowa) można prowadzić z zadowalającymi wydajnościami. Obydwa związki (**106b/107b**) są cennymi substratami (dzięki obecności wielu grup nitrowych), umożliwiającymi transformacje do innych polipodstawionych pochodnych porfirynowych.



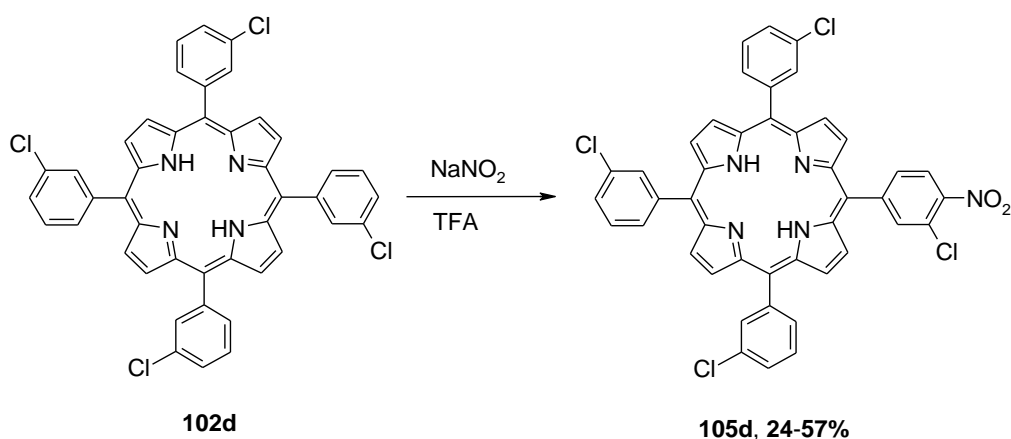
Schemat 44

Układ nitrujący (żółty dymiący kwas azotowy(V)/chloroform) sprawdza się w przypadku nitrowania porfiryn ze słabymi podstawnikami aktywującymi, w przeciwieństwie do układów ze słabymi podstawnikami elektronoakceptorowymi. Nitrowanie w sąsiedztwie grup metylowych zachodzi bardzo szybko w porównaniu z reakcjami prowadzonymi dla halo-porfiryn. Świadczy o tym zarówno czas reakcji jak i ilość grup nitrowych wprowadzonych w identycznych warunkach do tych układów. Nitrowanie pochodnych metylowych trwało cztery razy krócej, a produktami reakcji związku **102b** są porfiryny tri- i tetranitropodstawione. Wyizolowano je z sumaryczną wydajnością 86%. Natomiast produktami nitrowania związków **102c-e** są mononitropochodne, które powstają z wydajnościami około 30%. W tym układzie możliwe jest więc efektywne otrzymywanie nitropochodnych metyloporfiryny **102b**. W przypadku halo-porfiryn sprawdzone warunki okazały się nieodpowiednie.

### 3.2.2.2. Nitrowanie za pomocą azotynu sodu w kwasie trifluoroctowym

Wyniki nitrowania żółtym dymiącym kwasem azotowym(V) nie były zadowalające. Ze względu na konieczność stosowania małych stężeń porfiryn w chloroformie oraz problemy z prowadzeniem eksperymentów w dużej skali, reakcję trzeba było wielokrotnie powtarzać, aby otrzymać większe ilości nitroporfiryn. Wydajności dla właściwych produktów były umiarkowane, a w reakcjach często powstawały mieszaniny pochodnych mono- i polinitrowych. Warto zaznaczyć, że głównym celem było otrzymanie mononitropochodnych. Aby uniknąć powyższych problemów, postanowiłem przetestować inną metodę nitrowania porfiryn.

W literaturze opisano sposób wprowadzania grupy nitrowej do układu za pomocą azotynu sodu w kwasie trifluoroctowym.<sup>53</sup> Jak do tej pory otrzymywano tą metodą tylko mono- i polinitropochodne tetrafenylporfiryny.<sup>53</sup> Jej zaletą w stosunku do poprzedniej, gdzie czynnikiem nitrującym był żółty dymiący kwas azotowy(V), jest możliwość prowadzenia reakcji w wielokrotnie większej skali. Optymalizację nitrowania prowadzącego do mononitropochodnej przeprowadziłem dla 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorofenyl)porfiryny **102d** (Schemat 45, Tabela 2). W pierwszej próbie użyto czterech ekwiwaleńców azotynu sodu na jeden ekwiwaleńc porfiryny, w 60°C (Tabela 2, reakcja 1). Wydajność produktu była umiarkowana (24%). Ponadto w mieszaninie poreakcyjnej było nadal dużo substratu. Dlatego kolejny eksperyment został przeprowadzony z dwukrotnie większym nadmiarem azotynu sodu (Tabela 2, reakcja 2). Wydajność była znacznie lepsza niż w pierwszym przypadku (43%). W pozostałych reakcjach stosowałem 8 ekwiwaleńców azotynu sodu, zmieniając tylko czas i temperaturę prowadzenia procesu.



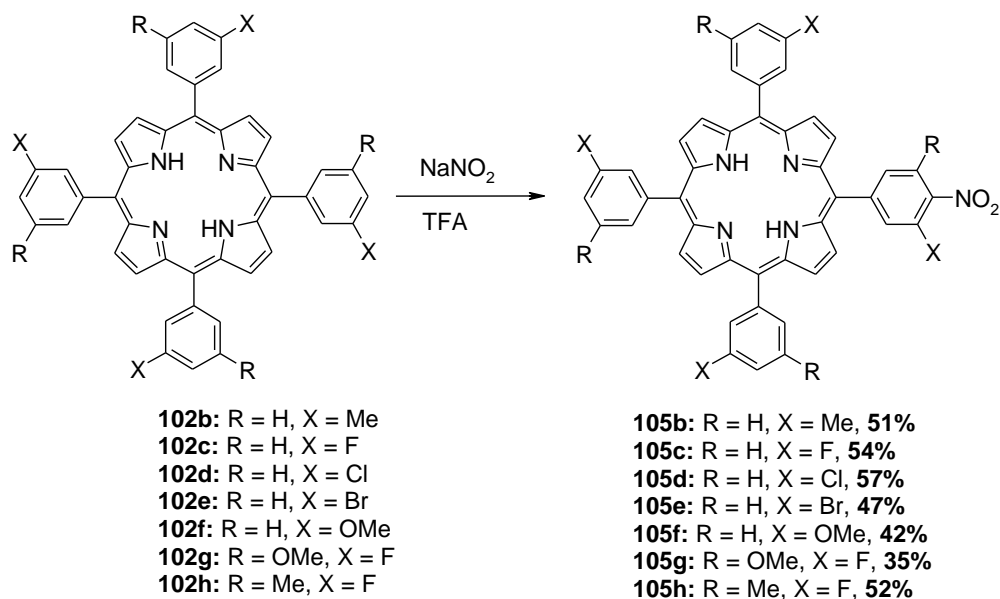
Schemat 45



Tabela 2  
 Optymalizacja nitrowania 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryny **102d** za pomocą azotynu sodu w kwasie trifluoroctowym

Numer reakcji	Ilość ekw. NaNO <sub>2</sub> na 1 ekw. porfiryny	Temperatura	Czas [min]	Wydajność
1.	4 ekw.	60°C	15	24%
2.	8 ekw.	60°C	15	43%
3.	8 ekw.	60°C	10	38%
4.	8 ekw.	50°C	15	46%
5.	8 ekw.	40°C	15	47%
6.	8 ekw.	40°C	20	57%
7.	8 ekw.	40°C	25	49%

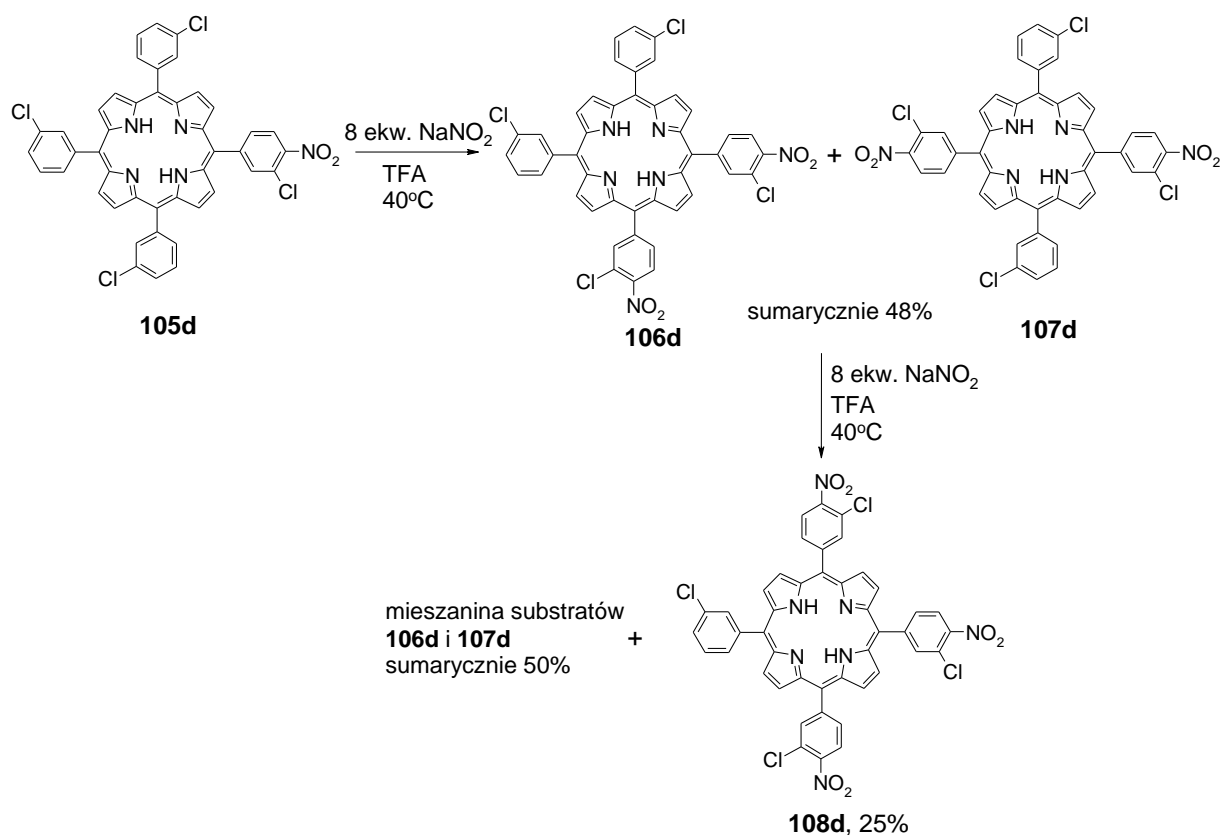
Najlepsza wydajność produktu **105d** (57%) została osiągnięta poprzez zastosowanie nadmiaru 8 ekwiwalentów azotynu sodu względem porfiryny, w temperaturze 40°C, w ciągu 20 minut. Porfiryny z podstawnikami fluorowymi **105c** i bromowymi **105e** otrzymałem w tych samych warunkach z wydajnościami odpowiednio 54% i 47% (Schemat 46). Wszystkie wyniki były lepsze niż w reakcjach nitrowania kwasem azotowym(V). W związku z tym, nitrowanie innych pochodnych porfiryny prowadziłem już tylko za pomocą azotynu sodu w kwasie trifluoroctowym.



Schemat 46

Dysponowałem porfirynami o różnej reaktywności - zarówno wzbogaconymi jak i zubożonymi w elektrony. Przepuszczalnie każda z nich mogła wymagać indywidualnego opracowania warunków reakcji. Porfiryny metylo- i metoksy-podstawione są aktywne w reakcjach elektrofilowego nitrowania, więc stosowanie dużego nadmiaru azotynu wydawało się zbędne. Rzeczywiście, w przeprowadzonych eksperymentach 1,1 ekwiwalentu czynnika nitrującego było wystarczające do przebiegu reakcji, ale w przypadku pochodnej metoksylowej nie była to ilość najbardziej optymalna. Nitrowanie 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metylofenylo)porfiryny **102h** oraz 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryny **102b** przebiegało z dobrymi wydajnościami w temperaturze pokojowej (przy zastosowaniu 1,1 ekwiwalentu azotynu sodu). Nitrowanie pochodnych metoksylowych okazało się bardziej problematyczne, ponieważ były one zbyt reaktywne. Nawet próba z zastosowaniem mniej niż 1 ekwiwalentu azotynu sodu prowadziła do mieszaniny substratu i produktów mono- oraz poli-podstawionych. Najlepszą wydajność dla pochodnej metoksyfluorowej **105g** uzyskałem stosując 3 ekwiwalenty azotynu sodu w temperaturze pokojowej i prowadząc reakcję w ciągu zaledwie 2 minut (35%). Natomiast dla pochodnej 3-metoksylowej **105f** użycie 1,1 ekwiwalentu azotynu w ciągu 1 minuty – dało wydajność 42%.

Podjąłem również próby przekształcenia otrzymanej mononitropochodnej **105d** do pochodnych polinitrowych, w takich samych warunkach w jakich był otrzymany związek mononitrowy **105d**. Nitrowanie prowadzące do mieszaniny izomerów dinitropodstawionych (**106d**, **107d**) zrealizowałem z sumaryczną wydajnością 48%. Dalsza transformacja do pochodnej trinitrowej **108d** przebiegała z niższą wydajnością - 25% i wysokim zwrotem substratu (mieszanina **106d/107d**, Schemat 47).



Schemat 47

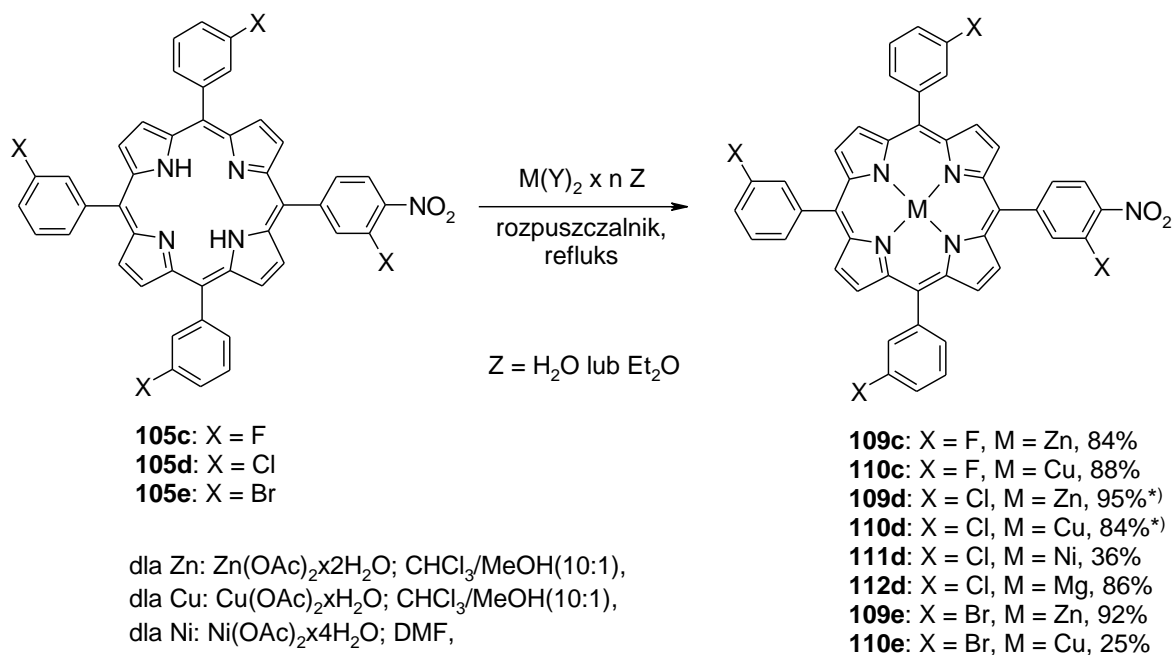
Optymalizacja otrzymywania nitro-/halo-porfiryn zakończyła się powodzeniem. Wydajność większości reakcji jest zadowalająca. Reakcje można prowadzić w większej skali, co znacznie zmniejsza nakład pracy potrzebny do przygotowania tych półproduktów. Otrzymane nitro-/halo-porfiryny miały być substratami w docelowych reakcjach  $S_NAr$  z azydkami i z pochodnymi cukrowymi. Wiele z nich przekształcono w układy skompleksowane, ponieważ w reakcjach – w zależności od potrzeb – stosowano zarówno wolne zasady porfiryne, jak i ich chelaty.

### 3.2.3. Kompleksowanie nitroporfiryn

Porfiryny często poddaje się kompleksowaniu. Powody są różne. Sam metal kompleksowany może stanowić przedmiot zainteresowania badaczy. Czasem zabezpiecza się w ten sposób grupy >NH, a czasem kompleksuje się związek by zmienić reaktywność układu porfiryнового.

Postanowiłem sprawdzić czy w przypadku planowanych przeze mnie reakcji będą widoczne różnice w reaktywności związków skompleksowanych i nieskompleksowanych, a także jak ewentualna różnica zależy od samego metalu.

Część otrzymanych nitroporfiryn poddałem kompleksowaniu powszechnie stosowanymi w chemii porfiryn solami nieorganicznymi: cynku(II), miedzi(II), niklu(II) i - rzadziej używaną solą - magnezu(II), według znanych procedur lub nieznacznie zmodyfikowanych.<sup>54-56</sup>



\*związki opisane w literaturze<sup>57</sup>

Schemat 48

Docelowe kompleksy otrzymałem z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, przekraczającymi nawet 90%.

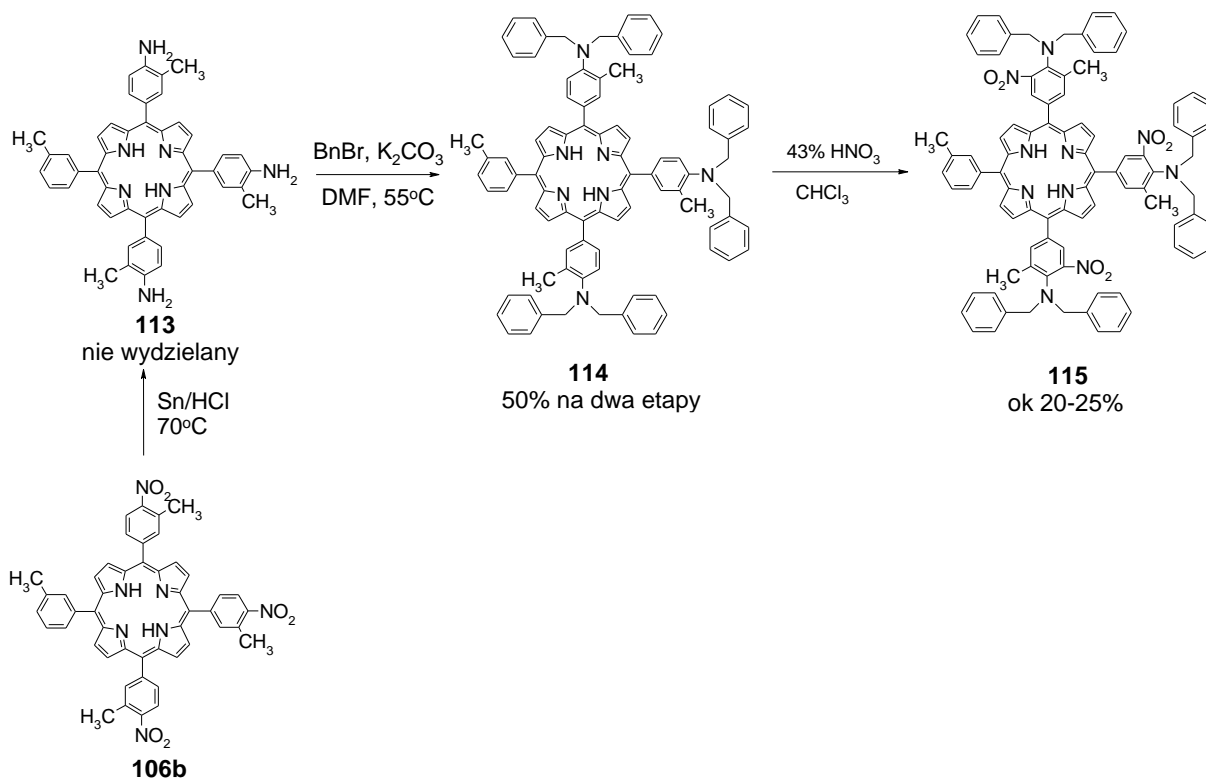
### 3.2.4. Otrzymywanie *N,N*-dibenzyloamino-/nitro-porfiryn

Pochodne nitroporfiryn z grupami odchodzącymi w bezpośrednim sąsiedztwie grup nitrowych mogą być wykorzystane w syntezie nitro-azydo-porfiryn, które łatwo da się przekształcić w pochodne furoksanowe. Grupa *N,N*-dibenzyloaminowa jest uznawana za słabą grupę odchodzącą, ale azydki są na tyle dobrymi nukleofilami, że czasem potrafią reagować również z mało reaktywnymi substratami.<sup>58-60</sup> Postanowiłem sprawdzić czy w przypadku dostępnych porfiryn takie reakcje będą zachodzić.

Jako substraty porfiryne wybrałem pochodne tri- i tetranitrowe 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryny **106b**, **107b** ze względu na łatwość otrzymania tych związków w reakcji nitrowania (w przeciwieństwie do haloporfiryn, w których kontrolowane polinitrowania są trudne do zrealizowania). Synteza w/w porfiryn **106b** i **107b** została opisana w **Rozdziale 3.2.2.1**.

Pochodne dibenzyloaminowe można łatwo otrzymać z nitroporfiryn poprzez redukcję grup nitrowych i następcze benzylowanie. Sprawą otwartą był natomiast kolejny etap, czyli nitrowanie otrzymanych pochodnych *N,N*-dibenzyloaminowych, ponieważ aminy są podatne na utlenianie. Ponadto protonowanie grup aminowych może zmienić orientację nitrowania, co w konsekwencji da możliwość utworzenia mieszaniny izomerów.

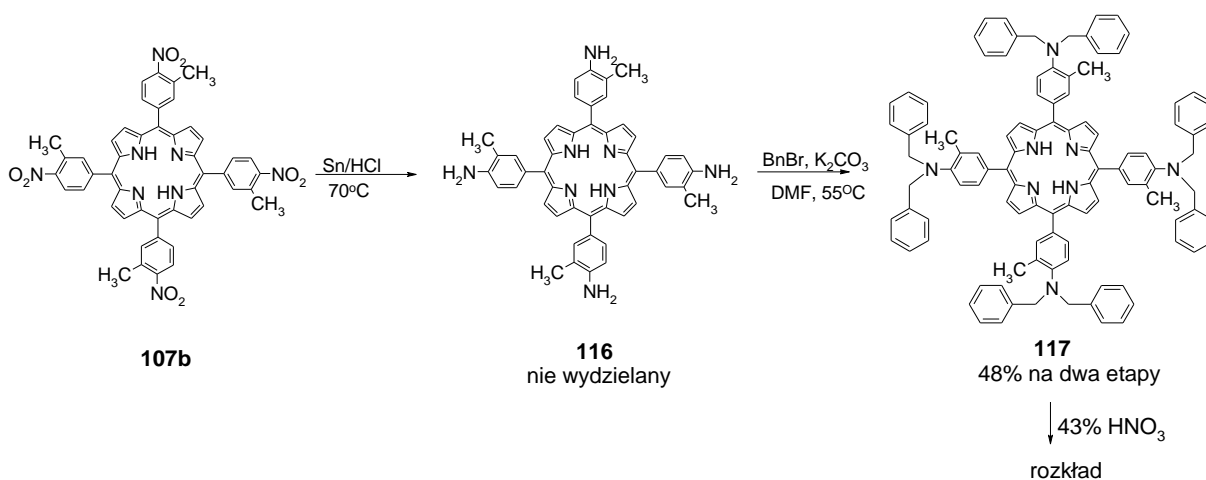
Zgodnie z oczekiwaniami synteza układów zarówno tri- jak i tetra(*N,N*-dibenzylo)aminowych zakończyła się powodzeniem. Reakcje przebiegały z bardzo dobrymi, wydajnościami, licząc na dwa etapy syntezy (Schemat 49 i Schemat 50). Nitrowanie w przypadku pochodnej tetrapodstawionej nie powiodło się. Z niską wydajnością (20-25%) została natomiast otrzymana pochodna trinitrowa 5,10,15-tris[4-(*N,N*-dibenzyloamino)fenylo]porfiryny (**115**, lub mieszanina izomerów produktu).



Schemat 49

Reakcję nitrowania związku **114** prowadzono za pomocą 43% kwasu azotowego(V) w chloroformie (użycie 50% roztworu kwasu nie skutkowało powstaniem docelowego produktu, a jedynie degradacją substratu). Widmo  $^1\text{H}$  NMR było mało czytelne. Ustalenie pozycji zajmowanych przez grupy nitrowe oraz rozstrzygnięcie czy powstał jeden związek, czy seria izomerów, stawało się niemożliwe. Masę molekularną związku potwierdzono pomiarami MS.

Powyższe warunki próbowałem zastosować również do otrzymania pochodnej tetranitrowej (Schemat 50), ale substrat **117** w 43% kwasie azotowym szybko ulegał rozkładowi, nie dając żadnego produktu.



Schemat 50

Ze względu na problemy z otrzymaniem nitro-/(*N,N*-dibenzyloaminofenylo)-porfiryń z grupami nitrowymi zlokalizowanymi w bezpośrednim sąsiedztwie grup dibenzyloaminowych, prace w ramach tego projektu nie były kontynuowane.

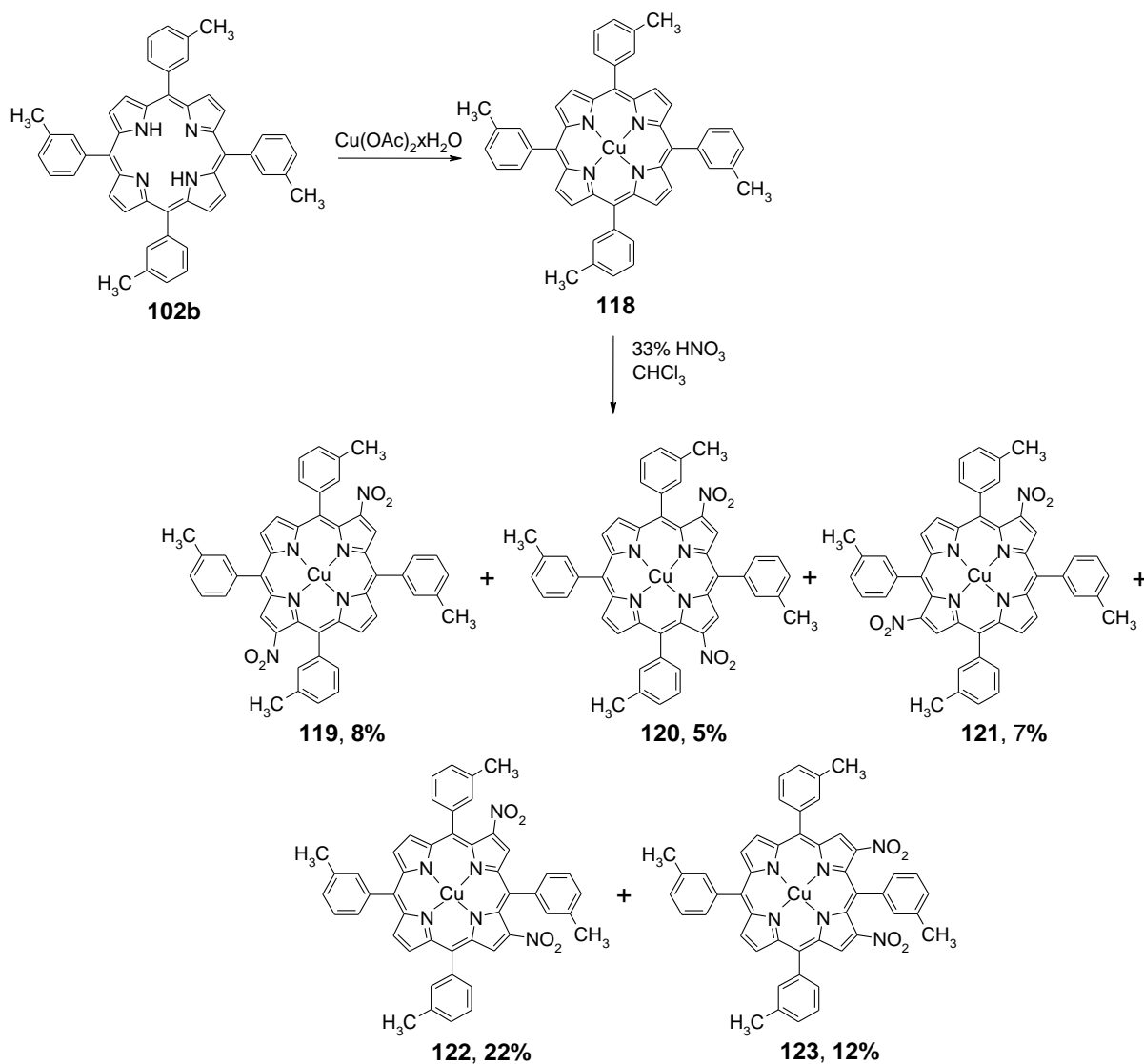
### 3.2.5. Otrzymywanie $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II)

Przed rozpoczęciem prac objętych niniejszą rozprawą prowadziłem badania dotyczące polinitrowania porfiryn w pozycjach  $\beta$ .<sup>61</sup> Miały one posłużyć w syntezie furoksanów, w których co najmniej dwa pierścienie furoksanowe byłyby dobudowane do cząsteczki porfiryny. Wyniki tych badań nie były zadowalające. Dla  $\beta,\beta$ -dinitro-pochodnych postanowiłem powrócić do tych badań i przygotować substraty raz jeszcze oraz powtórzyć syntezę zmierzającą do furoksanów. Na wstępnych etapach przekształceń udało się dokonać częściowej optymalizacji, nieco poprawić wydajności i - co najważniejsze - zweryfikować przypisanie struktur produktom.

Pochodną tetrafenylporfiryny **102b** poddałem kompleksowaniu octanem miedzi(II), a następnie nitrowaniu 33% roztworem kwasu azotowego(V). Wyniki reakcji były podobne do uzyskanych wcześniej<sup>61</sup>, tzn. powstało pięć izomerów dinitroporfirynianu miedzi(II) **119-123** z sumaryczną wydajnością powyżej 50%. Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami nitrowanie zachodziło selektywnie w pozycjach  $\beta$ .<sup>55,62</sup> Otrzymane produkty są przedstawione na Schemacie 51. Przypisane struktury są poprawne i ostateczne. Wcześniej izomer **119** ( $R_f = 0,52$ ; 2,12-dinitro-) był opisany jako związek **120** (2,8-dinitro-).<sup>61</sup> Natomiast związek, któremu przypisano strukturę **119** ( $R_f = 0,38$ ) był bliżej nieokreślonym produktem ubocznym. Właściwy izomer **120** został wyizolowany i zidentyfikowany dopiero w trakcie powtórnych badań – prowadzonych w ramach tej pracy. Jego strukturę udało się przypisać po analizie kompletu widm NMR, UV-VIS, MS i HRMS, zarejestrowanych dla formy zdekompleksowanej.

Wcześniejsze badania, a także wszystkie modyfikacje i zweryfikowane dane, dotyczące syntezy izomerów dinitro-5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenyl)porfiryny (i odpowiednich kompleksów miedziowych), uzyskane w ramach tego doktoratu, zostały opublikowane w jednym z rozdziałów artykułu, który ukazał się w *Molecules*.<sup>63</sup>





Schemat 51

Wszystkie wyodrębnione izomery są dogodnymi substratami do reakcji aminowania, zachodzącej w/g mechanizmu zastępczego podstawienia wodoru.<sup>42</sup> Umożliwia ona otrzymanie  $\beta,\beta$ -diamino- $\beta,\beta$ -dinitroporfiryn podstawionych wyczerpująco w dwóch pierścieniach. Są to związki mogące stanowić bezpośrednie substraty do syntezy pochodnych bis-furoksanowych.

### 3.3. Synteza połączeń hybrydowych porfiryna-furoksan w pierścieniach mezo-fenylowych

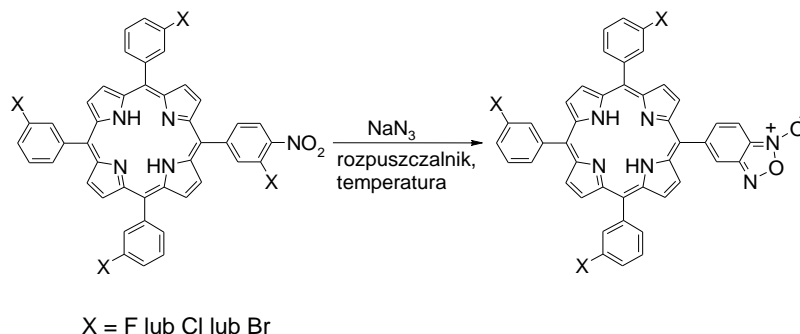
Układy porfiryново-furoksanowe w literaturze pojawiły się stosunkowo niedawno. Są opisane w jednym patencie i jednej publikacji.<sup>7,8</sup> Zarówno porfiryny jak i furoksany wykazują właściwości przeciwnowotworowe, chociaż mechanizm działania tych związków jest różny. Porfiryny są wykorzystywane w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej jako fotouczulacze.<sup>3</sup> Ich działanie polega na selektywnym kumulowaniu się w komórkach nowotworowych, które następnie naświetla się światłem widzialnym. Zachodząca w wyniku tego naświetlania reakcja fotochemiczna powoduje wytworzenie tlenu singletowego niszczącego chore komórki (Schemat 52).



Schemat 52

Furoksany są natomiast donorami tlenu azotu(II), który wykazuje właściwości przeciwnowotworowe (niszczy komórki nowotworu).<sup>6</sup> Wydaje się, że diada porfiryna-furoksan będzie łączyła właściwości przeciwnowotworowe jednej i drugiej cząsteczki. Można założyć, że molekula taka, kumulując się w komórkach nowotworowych, zacznie wydzielać w nich cząsteczki tlenu azotu(II) i doprowadzi do ich obumarcia.

Wiele wskazuje na to, że układy takie można dogodnie otrzymać w reakcjach  $S_NAr$  z nitro-/halo-związków, w których grupa nitrowa i halogen znajdują się przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla - poprzez podstawienie halogenu azydkiem i termiczny rozkład powstałego w ten sposób azydo-nitrozwiązku (Schemat 53; pełny opis powstawania pierścieni furoksanowych na Schematach 54 i 55).



Schemat 53

Znanymi porfirynami, w których występuje odpowiedni motyw strukturalny są *mezo*-(nitro-/halo-fenylo)porfiryny. Ciekawe jest, że związki te nie były intencjonalnie wykorzystywane do nukleofilowego podstawienia atomu halogenu. Zaobserwowano natomiast, że podczas niektórych eksperymentów obejmujących reakcję zastępczego podstawienia wodoru<sup>41-43</sup> powstają produkty uboczne, będące wynikiem reakcji S<sub>N</sub>Ar.<sup>40,44</sup> Są to jedyne przykłady tego typu podstawienia w pierścieniach *mezo*-fenylowych, oprócz reakcji z udziałem perfluorofenyloporfiryn, które wielokrotnie były opisywane w literaturze i wciąż pojawiają się nowe przykłady odpowiednich przekształceń. Niestety, reakcje te często prowadzą do mieszaniny produktów mono- i polipodstawionych w pierścieniach *mezo*-fenylowych. Dominują pochodne tetrapodstawione i tylko takie można otrzymywać selektywnie.

Dla *mezo*-(nitro-/halo-fenylo)porfiryn z jedną grupą nitrową możliwa jest selektywna funkcjonalizacja w jednym pierścieniu. Przy dwóch grupach nitrowych, podstawienie będzie zachodziło w dwóch pierścieniach, itd. Tego typu związki (odpowiednio sfunkcjonalizowane, niesymetryczne) często są poszukiwane w medycynie, ponieważ wykazują lepszą aktywność biologiczną. Mamy tu istotną różnicę w porównaniu z perfluorofenyloporfirynami, w których wszystkie cztery pierścienie zawierają aktywne na podstawienie atomy fluoru i selektywne otrzymywanie pochodnych mono- czy dipodstawionych jest praktycznie niemożliwe. Obecność grupy nitrowej nie tylko umożliwia reakcję S<sub>N</sub>Ar, ale także otwiera drogę do następczych transformacji. Jest to dodatkowa przewaga w porównaniu z dotychczas stosowanymi układami porfiryńowymi zawierającymi w pierścieniach fenylowych tylko podstawniki fluorowe. Orientacja *orto*- grup nitrowej i halogenu, występująca w układach aromatycznych, jest wykorzystywana m.in. do otrzymywania benzofuroksanów (w reakcjach S<sub>N</sub>Ar; Schemat 54).<sup>64</sup> Postanowiłem sprawdzić czy pochodne porfiryńowe będą reagowały podobnie.

Jest kilka metod otrzymywania furoksanów:

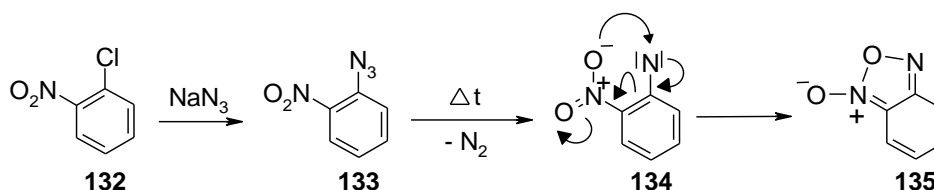
a) przez utlenienie za pomocą podchlorynu sodu ze związków, w których grupa nitrowa i aminowa są w relacji *orto*-<sup>65</sup>;

b) w sekwencji reakcji: przekształcenie grupy aminowej w sól diazoniową, podstawienie grupy N<sub>2</sub><sup>+</sup> za pomocą azydku i następcza termoliza otrzymanego azydo-nitrozwiązku do furoksanu<sup>66</sup>;

c) z nitro-/halo-związku aromatycznego w reakcji S<sub>N</sub>Ar podstawienia halogenu azydkiem, połączonego z termolizą powstałego azydo-nitrozwiązku<sup>64,67</sup>.

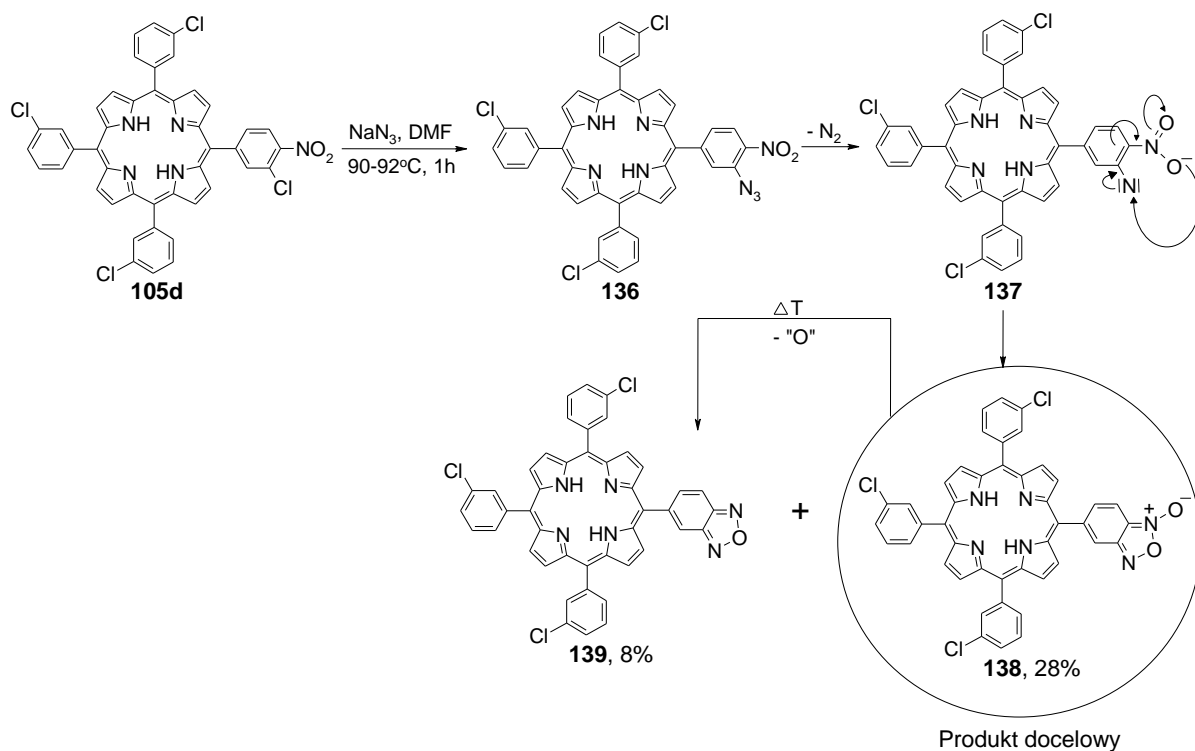
Wykorzystywane są również metody z innymi substratami, które nie zostaną tutaj omówione ze względu na mniejsze znaczenie dla prowadzonych przeze mnie badań<sup>np.68,69</sup>.

Najprostsza z wyżej wymienionych jest prawdopodobnie reakcja S<sub>N</sub>Ar azydków z *orto*-pochodnymi halo-/nitro-podstawionego związku aromatycznego, prowadząca do podstawienia halogenu. Powstały azydo-nitrozwiązek ulega termolizie, tworząc – po utracie cząsteczki azotu - nitren. Pary elektronowe ulegają przemieszczeniu, tworząc m.in. wiązanie między atomem tlenu grupy nitrowej i nitrenowym atomem azotu, zamykające nowo powstający pierścień. W ten sposób dochodzi do utworzenia pochodnych furoksanowych (Schemat 54). Dla nitro-/halo-porfiryn tego typu reakcje dotychczas były nieznanne.



Schemat 54

Zamierzałem otrzymać pochodne porfiryново-furoksanowe z atomami fluoru, chloru i bromu oraz ich kompleksy miedzi(II) i cynku(II). Atomy te w pierścieniu, gdzie była grupa NO<sub>2</sub>, miały spełniać rolę grup nukleofugowych; w pozostałych pierścieniach byłyby grupami funkcyjnymi. Do pierwszych reakcji z azydkami wybrałem nieskompleksowaną 5-(3-chloro-4-nitrofenylo)-10,15,20-tris(3-chlorofenylo)porfirynę **105d**. Eksperyment był prowadzony w DMF-ie, w temperaturze od pokojowej (25°C, brak konwersji) do 92°C. Konwersja substratu rozpoczęła się w temperaturze około 90°C. Kontrolując reakcję, za każdym razem obserwowałem na płytce TLC układ plamek pochodzących od produktów i substratu. Jak wykazała późniejsza analiza, poniżej substratu **105d** pojawiała się plamka od furazanu **139**, jeszcze niżej od azydozwiązku **136**, a najniżej była plamka pochodnej furoksanowej **138**. Związek pożądaný tworzył się z wydajnością 28%, a produkt następczego odtlenienia z wydajnością około 8%. Wszystkie transformacje przedstawia Schemat 55.



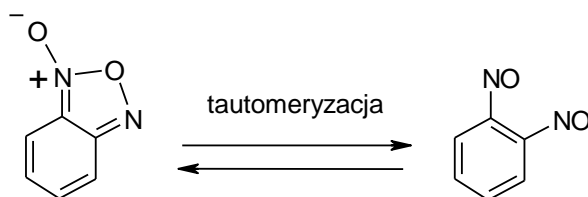
Schemat 55

W wyniku reakcji za każdym razem powstawała mieszanina azydku **136**, furoksanu **138** i furazanu **139**. Ponadto, ze względu na niepełną konwersję, w mieszaninie obecny był także substrat **105d**. Obecność furazanu **139** była niepożądana. Oznaczała, że docelowy produkt furoksanowy **138** uległ odtlenieniu w warunkach reakcji. Wiązało się to z obniżeniem wydajności. Furazan pojawiał się w większych ilościach po około 30-60 minutach od rozpoczęcia reakcji (w zależności od temperatury i struktury substratów porfiryńowych). Aby uzyskać optymalną wydajność furoksanu, należało przerywać reakcję zanim zdążył się on w znacznym stopniu odtlenić.

W reakcjach podstawiano atomy halogenu o różnej reaktywności, w związku z czym reakcja dla każdej halo-porfiryny zaczynała zachodzić w innej temperaturze. Aby uchwycić ten moment wykonałem kilka eksperymentów. W przypadku nitro-/fluoro-porfiryny **105c** była to temperatura 88°C, dla nitro-/chloro-porfiryny **105d** - 90°C, a dla nitro-/bromo-porfiryny **105e** - 97°C. We wszystkich przypadkach wyższa temperatura powodowała rozkład furoksanu do furazanu. Dlatego reakcje prowadzono w temperaturze nieznacznie wyższej niż ta, w której obserwowałem początek konwersji. Dla pochodnych fluorowych było to 92°C, dla chlorowych - 97°C, a dla pochodnych bromowych - 105°C. Czasy reakcji wahały się w przedziale od 40 do 60 minut.

Furoksany mogą tautomeryzować do pochodnych dinitrozowych (Schemat 56).<sup>70</sup> Ustalenie, który tautomer się wytworzył (czy też jest to mieszanina tautomerów) bywa

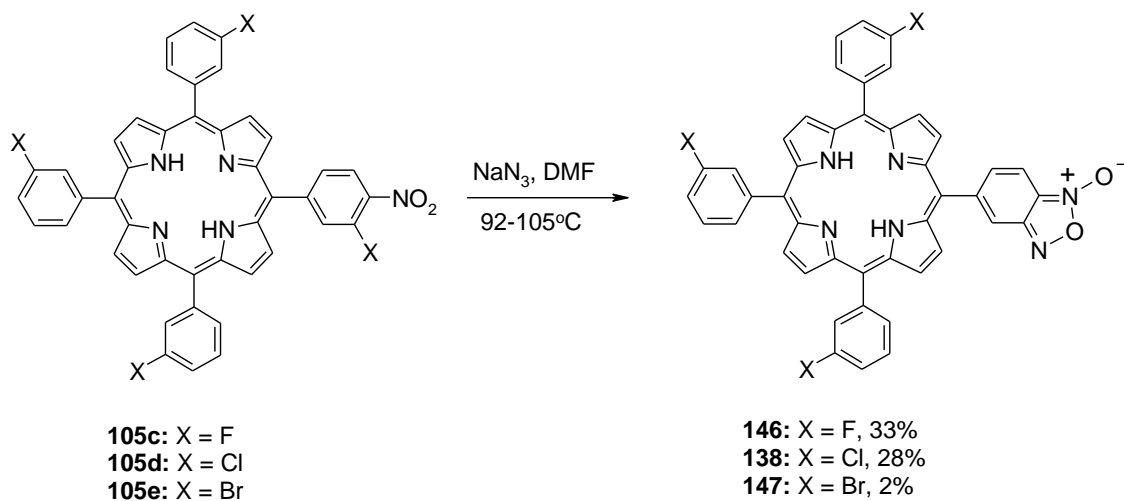
kłopotliwe. W tym przypadku odpowiedź przyniosła wnikliwa analiza produktów reakcji, wśród których obserwowałem między innymi pochodne furazanu (np. związek **139**, Schemat 55). Mogły się one wytworzyć wyłącznie z cyklicznych furoksanów (forma pierścieniowa), poprzez utratę atomu tlenu. Można więc przypuszczać, że produkty, przynajmniej częściowo, występują w formie furoksanowej. Również w trakcie pomiarów MS furoksanów przy wyższych energiach jonizacji (technika elektrorozpylania, ESI) zaczynały się pojawiać piki od „jonów odtlenionych”. Jest to kolejny dowód potwierdzający obecność furoksanu **138**.



Schemat 56

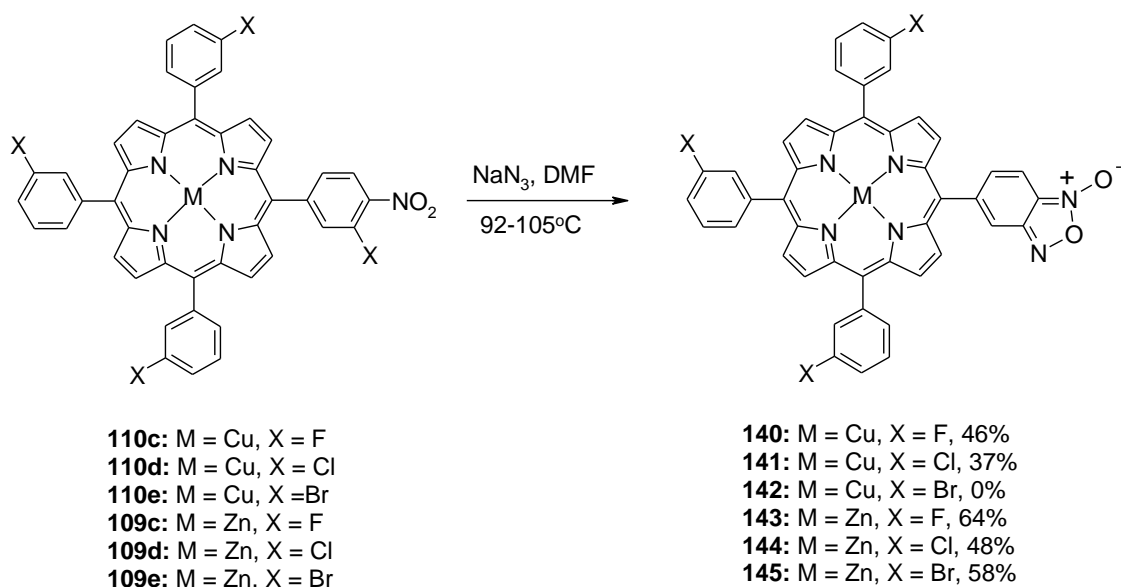
Odlączenie atomu tlenu w środowisku reakcji następowało samorzutnie – prawdopodobnie pod wpływem temperatury (około 100°C). Jednak nie można wykluczyć w tym procesie udziału podatnego na utlenienie azydku sodu. Zwykle przekształcenie furoksanów do furazanów wymaga użycia czynnika odtleniającego, np. związku fosforowego na III stopniu utlenienia.<sup>67,71</sup> W tym przypadku nie było to konieczne; porfiryne pochodne furoksanowe (z niewiadomych przyczyn) charakteryzowały się mniejszą trwałością. Poza tym był to proces niepożądany, ponieważ obniżał wydajność związku pożądanego.

Pomimo tych problemów, otrzymana została seria pochodnych porfiryna-furoksan z atomami fluoru, chloru i bromu w pierścieniach *mezo*-fenyłowych, zarówno w postaci wolnych zasad, jak i w postaci kompleksów miedzi(II) i cynku(II) (Schemat 57, Schemat 58).



Schemat 57

Badania rozpocząłem od wolnych zasad. Dla bromo-pochodnej **105e** wyodrębniłem docelowy produkt **147** zaledwie z 2% wydajnością. Związane to było z dwoma czynnikami. Po pierwsze, niska reaktywność atomu bromu w reakcjach  $S_NAr$  i związana z tym konieczność prowadzenia reakcji w wyższej niż w pozostałych przypadkach temperaturze. Po drugie, pochodne bromowe są bardzo słabo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach stosowanych do chromatografii, a zatem straty podczas oczyszczania były wyższe niż dla porfiryn z pozostałymi halogenami. Pochodna chlorowa **105d** reagowała z lepszą wydajnością (28%), a fluorowa **105c** - z jeszcze lepszą (wydajność 33%), co związane jest z aktywnością tych halogenów w reakcji  $S_NAr$ , stanowiącej pierwszy etap otrzymywania pochodnych furoksanowych.



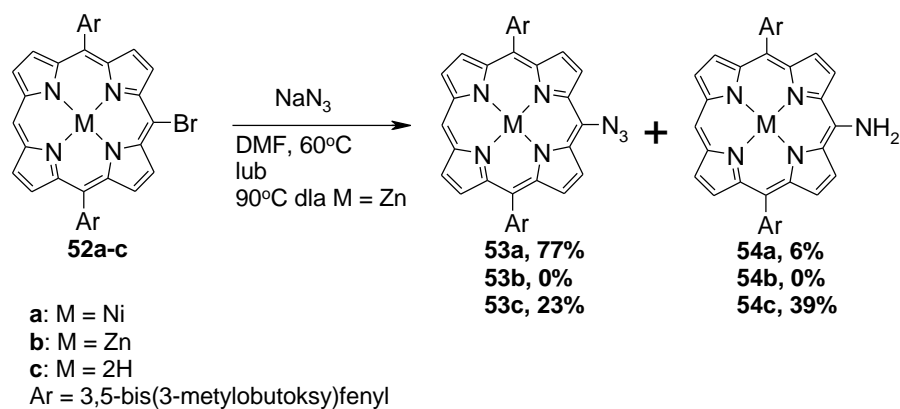
Schemat 58

Wydajności reakcji zazwyczaj były lepsze dla kompleksów porfiryny. Szczególnie duża różnica jest widoczna dla bromoporfiryn. Kompleks cynkowy **109e** reagował z wydajnością 58%, dając produkt **145**. Jest to znaczny postęp wobec wydajności 2% dla wolnej porfiryny **147**. Najlepiej reagują pochodne fluorowe, co jest zrozumiałe ze względu na lepszą reaktywność fluoru niż pozostałych halogenów w reakcjach  $S_NAr$ . Odpowiednia pochodna **140** (z kationem cynku) tworzyła się z wydajnością 64%.

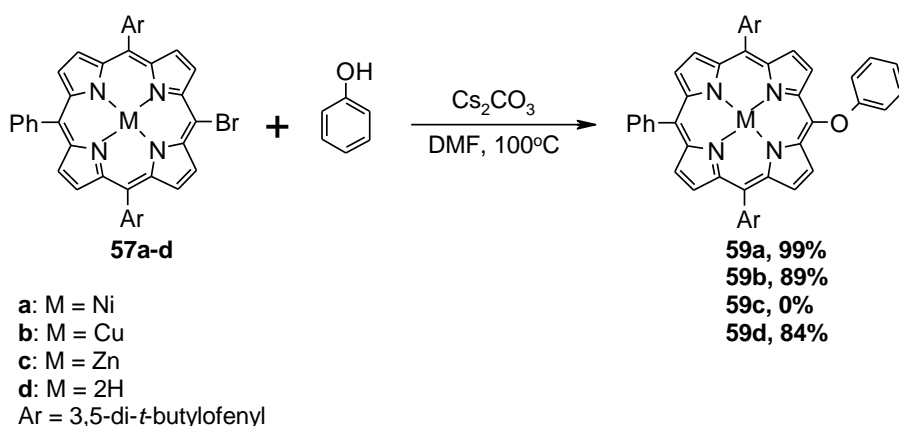
Warto zwrócić uwagę, że wydajności różnią się także w zależności od zastosowanego metalu kompleksującego. Na przykład fluorowa pochodna **110c**, będąca kompleksem miedzi(II), dała produkt z wydajnością tylko 46% [w porównaniu z 64% dla kompleksu cynku(II) **109c**]. Substrat **110e** okazał się natomiast zupełnie niereaktywny i odpowiedniego furoksanu skompleksowanego jonami miedzi(II) dla bromoporfiryny w ogóle nie udało się

otrzywać, chociaż z kompleksu cynku(II) tej samej porfiryny furoksan powstał z wydajnością 58%.

W literaturze obserwowano znaczne różnice w wydajnościach tego typu reakcji z różnymi nukleofilami w zależności od zastosowanego metalu kompleksującego (lub jego braku).<sup>28,29</sup> W reakcjach podstawienia bromu w pozycji *mezo*- pierścienia porfirynowego anionem azydkowym kompleks niklu(II) **52a** dawał znacznie wyższe wydajności niż wolna porfiryna **52c**.<sup>28</sup> Ponadto zmieniał się kierunek reakcji (dla wolnej porfiryny faworyzowany był produkt rozkładu grupy azydkowej, a w przypadku kompleksu tworzył się głównie produkt z grupą azydkową, Schemat 59).<sup>28</sup> Także reakcje pochodnych fenolu z *mezo*-bromoporfiryną zachodziły z bardzo różnymi wydajnościami, w zależności od zastosowanego metalu (Schemat 60).<sup>29</sup> W tych samych warunkach kompleks niklu(II) reagował z praktycznie ilościową wydajnością, kompleks miedzi(II) i wolna porfiryna reagowały z wydajnościami ponad 80%, natomiast kompleks cynku(II) nie reagował w ogóle.<sup>29</sup>



Schemat 59



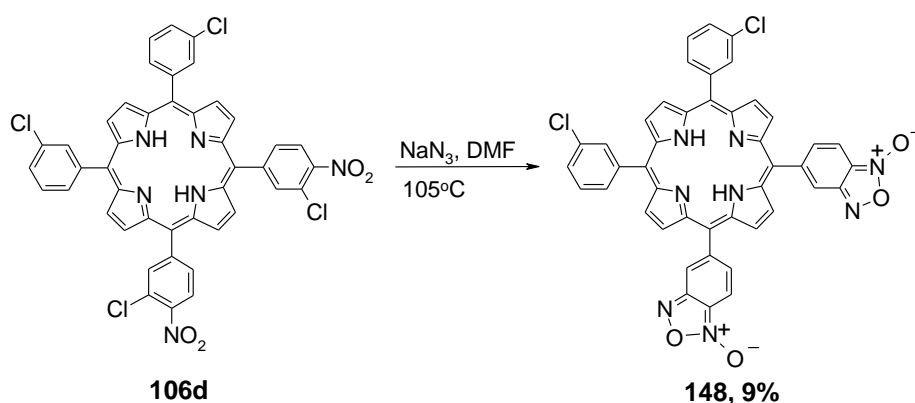
Schemat 60

Po otrzymaniu hybryd monofuroksanowych postanowiłem sprawdzić, czy można powyższą metodologię zastosować do otrzymywania pochodnych skondensowanych z kilkoma pierścieniami furoksanu. W tym celu dinitroporfirynę **106d** poddałem reakcji z



azydkiem sodu w warunkach, w których otrzymywane były monopochodne. Odpowiedni produkt **148** powstał z wydajnością 9% (Schemat 61). Dla porównania, ta sama porfiryna z jedną grupą nitrową (związek **105d**) dała hybrydę monofuroksanową **138** z 28% wydajnością. W przypadku pochodnych mono- zazwyczaj możliwe było przerwanie reakcji w takim momencie, aby produkt powstał z akceptowalną wydajnością (tzn. by ograniczyć następczą reakcję odtlenienia). Dla pochodnych difuroksanowych problemem jest zatrzymanie reakcji na etapie utworzenia się dwóch pierścieni furoksanu jednocześnie. Ponieważ w porfirynie **106d** znajdują się „dwa obszary reagowania”, w jednym reakcja może zatrzymać się na furoksanie, a w drugim może nie zająć w ogóle lub zatrzymać się na nitro-azydku porfiryny, furoksanie lub furazanie. Stąd niska wydajność produktu difuroksanowego.

Podejście tą metodą do otrzymania pochodnych trifuroksanowych wydaje się bezcelowe, ze względu na multiplikację w/w problemów z reakcjami ubocznymi i spodziewany w związku z tym dalszy spadek wydajności.



Schemat 61

Synteza połączeń porfina-furoksan z jednym pierścieniem furoksanu może być realizowana opracowaną i opisaną w tym rozdziale metodą, z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami. Głównym problemem przy otrzymywaniu tych związków jest zachodząca reakcja odtlenienia docelowego furoksanu do furazanu. Syntezę pochodnej furoksanowej trzeba przerywać zanim reakcja znacznie zachodzić za daleko. Zwykle najbardziej optymalne było kończenie jej w momencie, kiedy w trakcie kontroli TLC na płytce zaczynała się uwidaczniać plamka pochodząca od furazanu.

Znaczący wpływ na wydajność reakcji ma kinetyka. W reakcjach, w których podstawienie halogenu zachodziło szybko (pochodne fluorowe), wydajności były wyższe niż w przypadku wolno tworzących się azydozwiązków (z bromopochodnych). Związane to było nie tylko z łatwością zachodzenia pierwszego etapu, ale także z tym, że powstający azydek względnie szybko reagował dalej do pochodnej furoksanowej, i dalej - do furazanu. W

reakcjach, w których ten etap zachodził powoli, nie mogła się wytworzyć w krótkim czasie większa ilość azydku, a zatem transformacja do furoksanu także była limitowana (z powodu niskiego stężenia produktu pośredniego). W kontekście zachodzącej reakcji następczej jest to warunek konieczny, by wydajność była wyższa.

W przypadku syntezy pochodnej z dwoma pierścieniami furoksanowymi reakcje następcze bardziej niż w przypadku pochodnych mono- utrudniają możliwość otrzymania produktu z dobrą wydajnością, ponieważ prawdopodobieństwo zatrzymania reakcji na etapie dwóch pierścieni furoksanowych jest znacznie mniejsze niż zatrzymanie jej po utworzeniu jednego pierścienia, jak ma to miejsce w pochodnych monofuroksanowych.

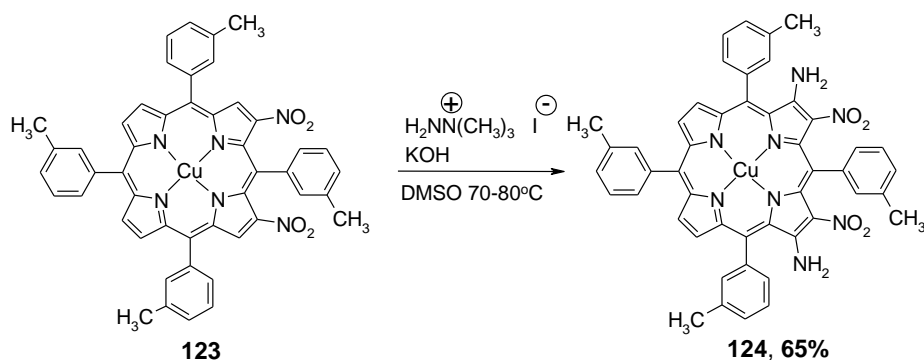
Opracowana metoda wydaje się być dobra do otrzymywania pochodnych monofuroksanowych. Do otrzymywania pochodnych polifuroksanowych należy poszukać innej metody lub modyfikacji warunków, które spowalniałyby odtlenienie docelowego furoksanu w trakcie reakcji. Modyfikacja tego typu zapewne wpłynęłaby korzystnie także na zwiększenie wydajności produktów monofuroksanowych - konstruowanych na pierścieniu porfiryny.

### 3.4. Próba syntezy bis-furoksanów porfiryny z wykorzystaniem $\beta,\beta$ -diamino- $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów miedzi(II)

Jak wspomniałem w poprzednich rozdziałach (Rozdz. 1 i Rozdz. 3.3) furoksany można otrzymywać z *orto*-nitro-/amino-związków aromatycznych.<sup>66</sup> Próby syntezy produktów docelowych (bis-furoksanów), skondensowanych z pierścieniami *mezo*-aryłowymi porfiryny były podejmowane w naszym zespole, ale nie są jeszcze zakończone.<sup>72</sup> Wykorzystywana jest w tych badaniach metoda '*orto*-nitro-/amino-', ale już teraz można powiedzieć, że wyniki nie będą obiecujące (podobnie jak w metodzie wykorzystywanej przeze mnie dla układów bis-furoksanowych poprzez *orto*-halo-/nitro-pochodne; Rozdz. 3.3).

Postanowiłem przeprowadzić syntezę porfiryńowych bis-furoksanów w nieco inny sposób. Substratami miały być *orto*-nitro-/amino- związki, ale z grupami azotowymi usytuowanymi w pozycjach  $\beta$ -. W ten sposób pięcioczłonowe pierścienie furoksanowe byłyby skondensowane na złączy  $\beta,\beta$ - porfiryny.

Podobnie jak we wcześniejszych badaniach<sup>61</sup>, otrzymane  $\beta,\beta$ -dinitroporfiryniany miedzi(II) poddałem reakcjom z jodkiem *N,N,N*-trimetylohydrazyniowym (TMHI) w DMSO wobec wodorotlenku potasu. TMHI jest znanym czynnikiem aminującym. W związkach nitroaromatycznych podstawia atom wodoru w pozycji *orto*- (i *para*-) do grupy NO<sub>2</sub>. Wielokrotnie był wykorzystywany w syntezie amino-pochodnych aromatycznych.<sup>72</sup> W reakcji związku **123** (Schemat 62) otrzymany został związek **124** (z wydajnością 65%), a w kolejnej - przeprowadzonej na mieszaninie pozostałych izomerów  $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianu miedzi(II) **119-122** - powstała z sumaryczną wydajnością 45% mieszanina czterech  $\beta,\beta$ -diamino- $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianów (Schemat 63).

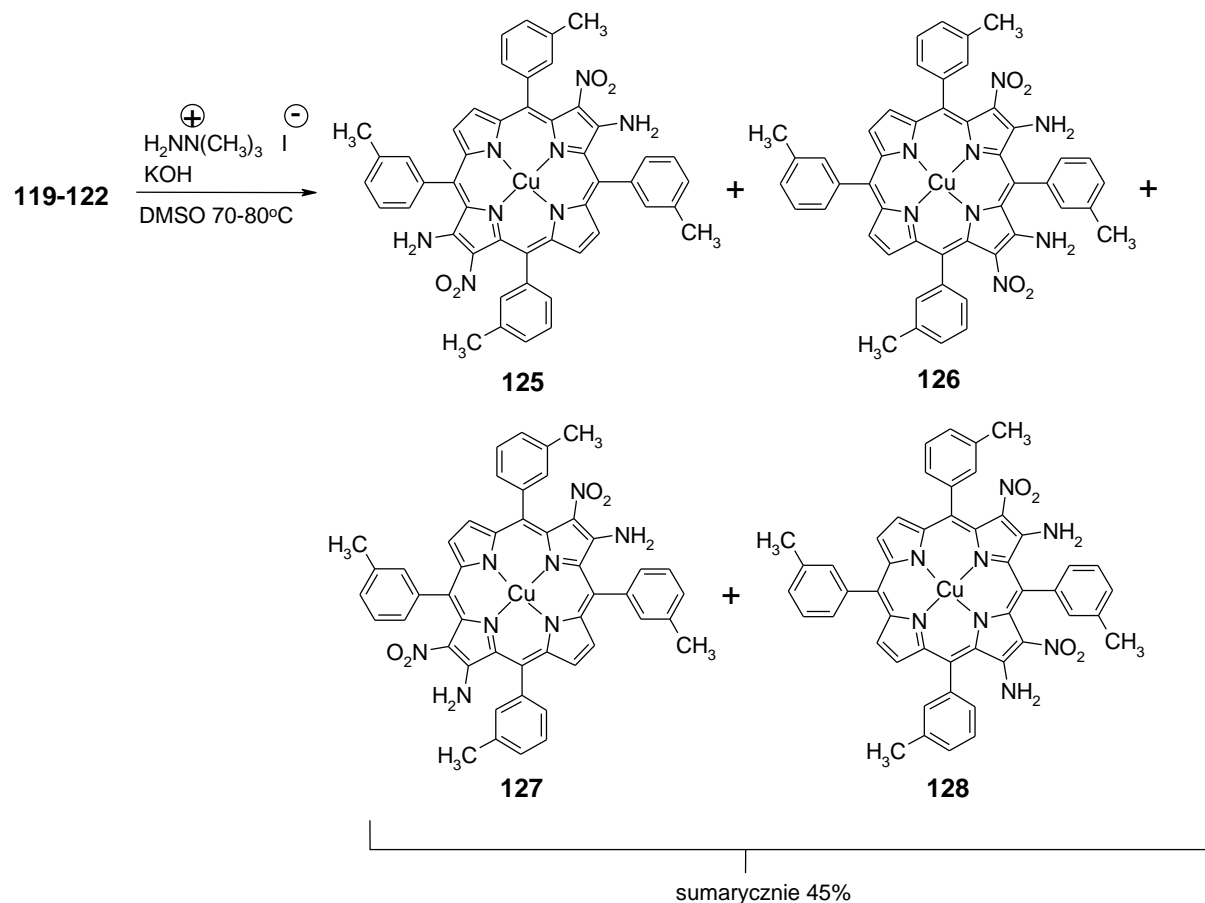


Schemat 62

Przyczyną prowadzenia eksperymentów na izomerze **123** w jednym przypadku oraz na mieszaninie w drugim były problemy z preparatywnym rozdzielaniem wszystkich izomerów po reakcji nitrowania. Produkt **123** był jedynym, który względnie łatwo można wyodrębnić z

mieszaniny. Dlatego został poddany aminowaniu jako czysty związek. Wydajność była zadowalająca, 65%. Fakt, że pozostałe izomery nie chciały się dzielić, nie miał większego znaczenia. Można było aminować ich mieszaninę i próbować wyodrębnić pożądane produkty na końcowym etapie (jako nitro-/amino-pochodne lub ich formy zdekompleksowane), co znacznie pozwoliłoby pomniejszyć nakład pracy.

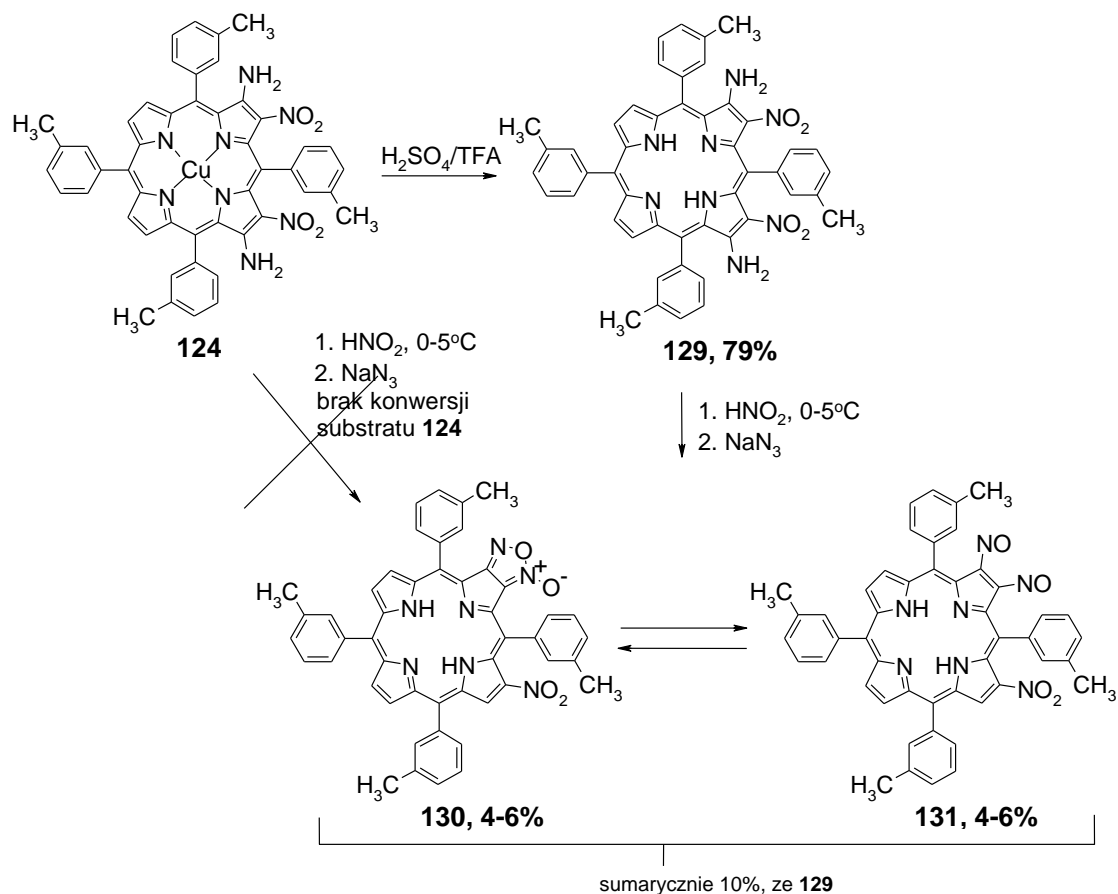
Spośród produktów aminowania tylko związki **124** i **128** można było względnie łatwo rozdzielić chromatograficznie. Rozdzielenie pozostałych było problematyczne i czasochłonne. Badania, które przeprowadziłem w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, powtarzając niektóre reakcje i prowadząc nowe, pozwoliły mi jednoznacznie ustalić strukturę związku **128**. W przypadku związków **125-127** nie udało się przyporządkować struktur do poszczególnych związków, z racji tego że analizowane były mieszaniny dwuskładnikowe.



Schemat 63

Dalsze reakcje były prowadzone na związku **124**. Był to jedyny izomer  $\beta,\beta$ -diamino- $\beta,\beta$ -dinitroporfirynianu miedzi(II), gdzie zarówno substrat **123** (z którego był otrzymywany; łatwo się dzielił i tworzył z zadowalającą wydajnością), jak i sam produkt można było szybko wyodrębnić z mieszaniny. Aby otrzymać pochodne furoksanowe związku **124**, należało przekształcić układ bis-aminowy do pochodnych diazydo-porfiryny. Można tego dokonać

poprzez utworzenie soli diazoniowych i następnie podstawienie grupy  $N_2^+$  jonem azydkowym. Okazało się jednak, że ze względu na problemy z rozpuszczalnością reakcja diazowania dla związku **124** nie dała się skutecznie przeprowadzić. W związku z powyższym, został on zdekompleksowany do wolnej porfiryny **129**. W tym przypadku reakcja zaszła, ale podobnie jak poprzednio nie otrzymano pożądaných pochodnych bis-furoksanowych. Dwa obserwowane produkty (wydajność 10-12%) są połączeniami porfiryny z jednym pierścieniem furoksanu. Stanowią najprawdopodobniej mieszaninę tautomerów (furoksan/dinitrozo-, **130/131**). Do przekształcenia doszło więc tylko na jednym złączu  $\beta,\beta$ -W drugim aktywnym obszarze reagowania dochodziło jedynie do usunięcia grupy aminowej (Schemat 64). Pomimo wielu podjętych prób, nie udało się właściwie ukierunkować reakcji, ani poprawić wydajności. Było to bezpośrednią przyczyną rezygnacji z dalszych prac i zarzucenia tej metody.



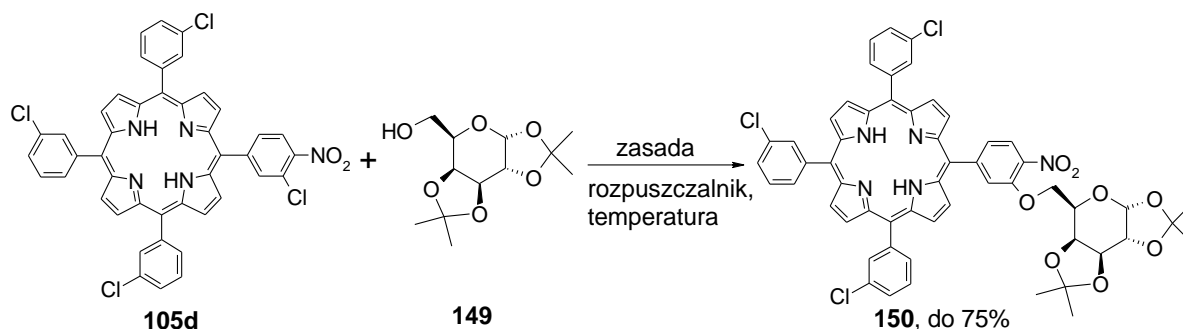
Schemat 64

Wyniki badań opisanych w tym rozdziale, a także wszystkich badań, które zostały przeze mnie zainicjowane wcześniej, są zawarte w artykule, który ukazał się w ubiegłym roku w *ChemistrySelect*.<sup>8</sup>

### 3.5. Otrzymywanie pochodnych cukrowych porfiryn w reakcjach S<sub>N</sub>Ar

Spośród porfiryn opisanych w literaturze tylko perfluorofenyloporfiryny były łączone z pochodnymi cukrowymi lub polialkoholami w reakcjach S<sub>N</sub>Ar.<sup>10,36,74-76</sup> W wyniku tych reakcji otrzymywano hybrydy tetrapodstawione lub mieszaniny produktów mono- i polipodstawionych. Postanowiłem opracować warunki dla w/w reakcji, w których będzie możliwe selektywne otrzymywanie monopodstawionych pochodnych porfiryna-cukier. Zakładałem, że wychodząc z odpowiednich substratów (nitro-/halo-porfiryn z jedną grupą nitrową w relacji *orto*- względem atomu halogenu w pierścieniu *mezo*-fenylowym) da się je przekształcić wyłącznie w produkty monopodstawienia resztami cukrowymi. Pochodne cukrowe, które powinny reagować selektywnie i jednocześnie dać się łatwo odbezpieczać po reakcji, to cukry z grupami ochronnymi izopropylidenowymi, mające jedną wolną grupę hydroksylową. Grupa ta, biorąc udział w reakcji, powinna selektywnie podstawić atom halogenu w sąsiedztwie grupy nitrowej. Podobne reakcje są znane w literaturze dla prostych i reaktywnych pochodnych nitrofluorobenzenu z cukrami zabezpieczonymi grupami izopropylidenowymi.<sup>77</sup>

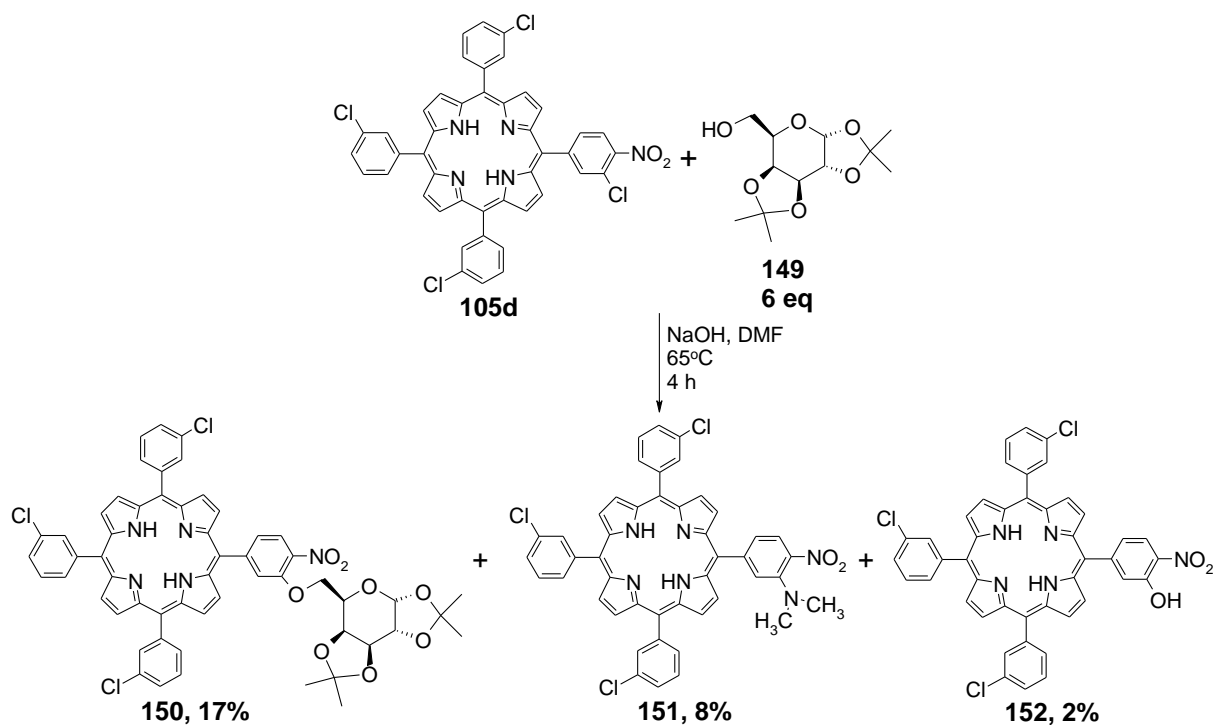
Planowane było przeprowadzenie reakcji na pochodnych fluorowych, chlorowych i bromowych porfiryn. Jako nukleofile miały posłużyć różne zabezpieczone cukry, np. galaktoza i glukoza. Pierwszą reakcję przeprowadziłem pomiędzy porfiryką z atomami chloru (**105d**) i galaktozą zabezpieczoną grupami izopropylidenowymi (**149**) w DMF-ie, stosując jako zasadę wodorek sodu w 80°C (Schemat 65).



Schemat 65

Po 18 godzinach nie zaobserwowałem konwersji porfiryny **105d**. Biorąc pod uwagę strukturę substratów, było to nieco zaskakujące. Postanowiłem przeprowadzić reakcję jeszcze raz wobec innej zasady – wodorotlenku sodu. Tym razem produkt powstawał, ale wydajność była niska, 17%. Ponadto konieczne było stosowanie dużego nadmiaru zasady (200 ekw.) i dużego nadmiaru cukru (6 ekw.). Oprócz oczekiwanego produktu **150** tworzyły się produkty uboczne - pochodna hydroksylowa i pochodna dimetyloaminowa (Schemat 66). Pochodna

hydroksylowa jest wynikiem reakcji z zasadą NaOH, natomiast pochodna dimetyloaminowa - z dimetyloaminą, pochodzącą z rozkładu *N,N*-dimetyloformamidu lub będącą jego zanieczyszczeniem.



Schemat 66

Wydajność produktu głównego nie była zadowalająca, więc postanowiłem po raz kolejny zmienić zasadę. Użyłem *tert*-butanolanu potasu. Niestety, wyniki były bardzo podobne do próby z wodorotlenkiem sodu (wydajność 15%, te same produkty uboczne).

Ze względu na początkowe niepowodzenia (niska wydajność, konieczność stosowania dużego nadmiaru reagentów), zdecydowałem się przeprowadzić optymalizację z wykorzystaniem innych rozpuszczalników. W trakcie optymalizacji stosowałem nadmiar cukru tak jak w pierwszych próbach w DMF-ie (początkowo 6 ekw. na 1 ekw. porfiryny) i duży nadmiar zasady (początkowo 200 ekw.).

W *N*-metylopirolidynie powstawały niezidentyfikowane produkty uboczne, związane zapewne z rozkładem rozpuszczalnika. Produktu docelowego w ogóle nie zaobserwowano. W alkoholu *tert*-butylowym, THF-ie i DMSO, wobec *t*-BuOK, produkt docelowy także nie powstawał i również zachodziły reakcje uboczne. Szczególnie zaskakujący na tej liście jest brak reakcji w DMSO, ponieważ jest to często stosowany rozpuszczalnik w reakcjach podstawienia nukleofilowego i zazwyczaj dobrze się sprawdza.<sup>15,20-22,57,73c</sup> Tylko reakcje w trietyloaminie przebiegały powtarzalnie i z dobrymi wydajnościami, zarówno przy dużych jak i względnie małych nadmiarach reagentów (poz. 6 i 11-17, Tabela 3). Początkowo reakcje

proceeding using 6 equivalents of sugar and 60 equivalents of *t*-BuOK for 1 equivalent of porphyrin, in 1 ml triethylamine. At temperatures of 65°C and 80°C yields were 75% (pos. 6 and 11, Table 3), so further experiments were conducted at a lower temperature. Finally, I reduced the amount of sugar, base and solvent threefold (2 eq. sugar, 20 eq. base). Product **150** was then obtained with a yield of 74% (pos 14, Table 3). Under the optimized conditions I conducted the synthesis of a series of galactosylated porphyrins (Scheme 67).

Tabela 3

Optimization of the reaction of nitro-chloroporphyrin **105d** with galactose **149**. Used 1 ml of solvent for 0,013 mmol of porphyrin.

Nr reakcji	Rozpuszczalnik	Zasada	Cukier [ekw]	Temp. [°C]	Czas [h]	Wydajność produktu <b>150</b> [%]
1	DMF	NaH 6 ekw.	6	100	18	0
2	NMP	NaOH 200 ekw.	6	80	4	0
3	DMF	NaOH 200 ekw.	6	80	4	17
4	DMF	<i>t</i> -BuOK 200 ekw.	6	80	4	15
5	DMF	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	0
6	Et <sub>3</sub> N	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	75
7	DMSO	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	0
8	<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	0
9	THF	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	0
10	NMP	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	80	4	0

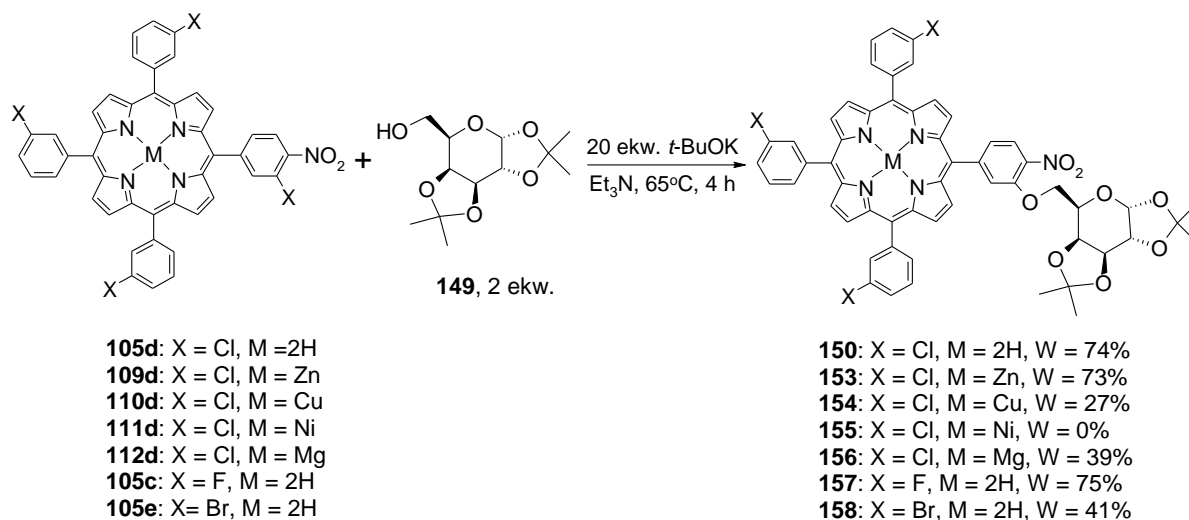


11	Et <sub>3</sub> N	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	65	4	75
12	Et <sub>3</sub> N	<i>t</i> -BuOK 60 ekw.	6	50	4	68
13	Et <sub>3</sub> N	<i>t</i> -BuOK 20 ekw.	2	65	4	42
14	Et <sub>3</sub> N <sup>b)</sup>	<i>t</i> -BuOK 20 ekw.	2	65	4	74
15	Et <sub>3</sub> N <sup>b)</sup>	<i>t</i> -BuOK 20 ekw.	3	65	4	68
16	Et <sub>3</sub> N <sup>b)</sup>	<i>t</i> -BuOK 20 ekw.	4	65	4	58
17	Et <sub>3</sub> N <sup>b)</sup>	<i>t</i> -BuOK 15 ekw.	2	65	4	25-60 <sup>a)</sup>
18	Et <sub>3</sub> N <sup>b)</sup>	<i>t</i> -BuOK 10 ekw.	2	65	4	0

a) wydajność niepowtarzalna, wynik wielu eksperymentów

b) reakcja prowadzona z trzy razy mniejszą ilością rozpuszczalnika przy zachowanej ilości substratu

Otrzymałem serię wolnych porfiryn oraz układy skompleksowane różnymi metalami: cynkiem, miedzią i magnezem, które zawierały różne atomy halogenu - fluor, chlor i brom (Schemat 67).



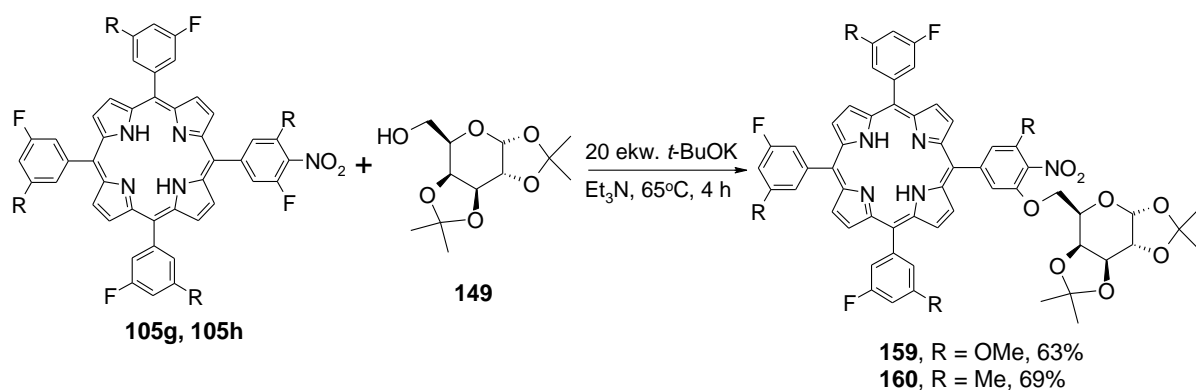
Schemat 67

Reakcje pochodnych fluorowych i chlorowych w optymalnych warunkach przebiegały z podobną wydajnością, odpowiednio - 75% i 74%. Bromoporfiryna, zgodnie z przewidywaniami, reagowała wyraźnie słabiej. W przypadku porfiryńowych kompleksów tylko dla pochodnej cynku(II) **109d** reakcja zachodziła porównywalnie z wolną porfiryką (odpowiednio 73% i 74%). Kompleksy miedzi(II) **110d** i magnezu(II) **112d** reagowały zdecydowanie gorzej, a w przypadku związku niklu(II) **111d** reakcja nie zachodziła w ogóle. Wolna porfiryka teoretycznie powinna być mniej reaktywna od kompleksów ze względu na obecność umiarkowanie kwasowych protonów N-H. Po deprotonowaniu ładunek ujemny może być delokalizowany w obrębie całego pierścienia porfiryńowego i pierścieni *mezo*-fenyłowych, co jest utrudnieniem w przebiegu reakcji S<sub>N</sub>Ar. W kompleksach porfiryńowych ten efekt nie występuje, ponieważ kation metalu zabezpiecza rdzeniowe atomy azotu. Tymczasem pochodne: miedziowa **110d**, magnezowa **112d** i niklowa **111d** nie reagowały lepiej niż wolna porfiryka **105d**, a chelat cynku(II) **109d** jako jedyny zachowywał się porównywalnie.

W przypadku kompleksu magnezu **112d** prawdopodobną przyczyną niższej wydajności była jego nietrwałość. Magnez jest stosunkowo łatwo usunąć z pierścienia porfiryńowego. Istotnie, w widmie MS produktu tej reakcji były obecne zarówno piki *m/z* pochodzące od porfiryki skompleksowanej jak i zdekompleksowanej. Mogą one być wynikiem zanieczyszczenia pochodzącego z rozkładu po reakcji, a także rozkładu w trakcie pomiaru.

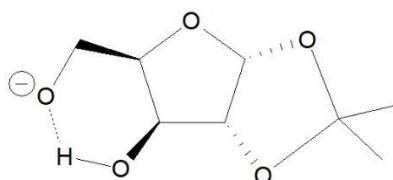
Reakcja kompleksu miedzi **110d** sprawiała trudności, ponieważ po pewnym czasie praktycznie się zatrzymywała, chociaż na początku biegła podobnie jak w przypadku wolnej zasady porfiryńowej (kontrola TLC). Odzysk substratu był zawsze stosunkowo wysoki. Niestety wydajność produktu nigdy nie przekroczyła 27%. Kompleks niklu **111d** okazał się zupełnie niereaktywny (w warunkach zoptymalizowanych dla porfiryki zdekompleksowanej), co było całkowicie zaskakujące.

Wszystkie fluoroporfiryki reagowały bardzo dobrze. Zgodnie z przewidywaniami reakcja najlepiej przebiegała dla porfiryki bez podstawników elektronodonorowych, **105c** (75%, Schemat 67), nieco gorzej zachodziła w pierścieniach ze słabymi podstawnikami donorowymi (**105h** → **160**; R = Me, 69%), najgorzej - w obecności podstawnika silnie elektronodonorowego (**105g** → **159**; R = OMe, 63%; Schemat 68).

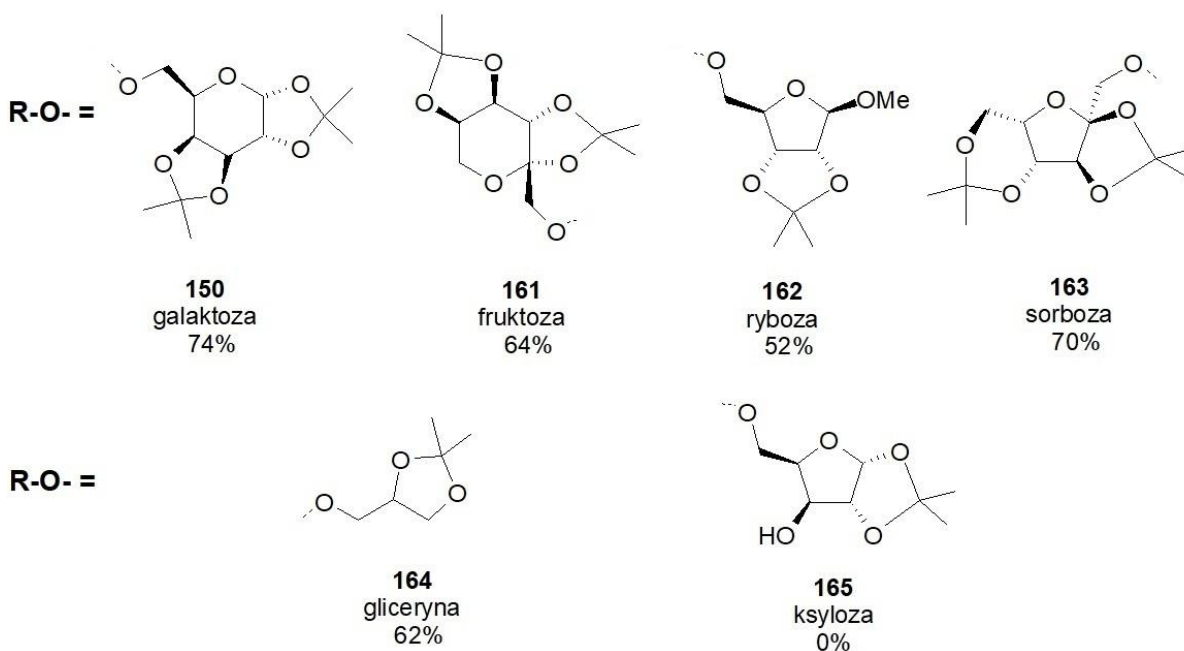
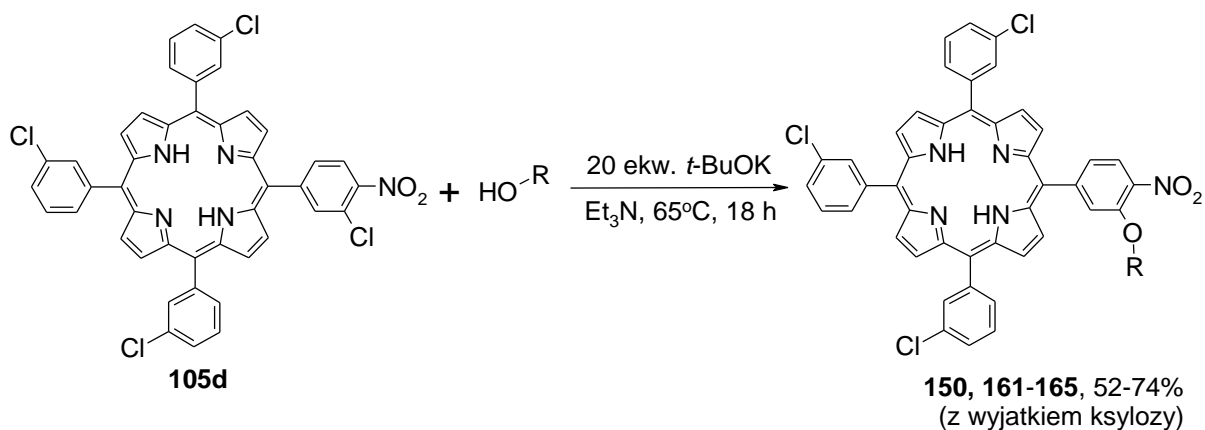


Schemat 68

Po sprawdzeniu reaktywności serii porfiryn postanowiłem określić reaktywność różnych cukrów. W tym celu użyłem modelowej 5-(3-chloro-4-nitrofenylo)-10,15,20-tris(3-chlorofenylo)porfiryny **105d**. Przeprowadziłem pięć znanych cukrów (galaktozę, fruktozę, ksylozę, rybozę, sorbozę) oraz polialkohol – glicerynę. Wszystkie wybrane związki były zabezpieczone grupami izopropylidenu. W przypadku rybozy pojawiło się także zabezpieczenie metylowe. Każdy cukier miał wolną pierwszorzędową grupę hydroksylową, a ksyloza miała dodatkowo jedną wolną grupę drugorzędową. Reakcje wszystkich pochodnych cukrowych, z wyjątkiem ksylozy, przebiegały z dobrymi wydajnościami, ale w porównaniu z galaktozą zachodziły wolniej (Schemat 69). Najlepsza wydajność została osiągnięta w reakcji z pochodną galaktozową (74%). Niewiele słabiej reagowała zabezpieczona sorboza (70%). Pochodne fruktozowa i glicerynowa powstały z wydajnościami poniżej 70%, odpowiednio 64% i 62%. Spośród związków, które okazały się reaktywne, najniższą wydajność odnotowano dla rybozy (52%), czyli jedynego związku, który oprócz zabezpieczenia izopropylidenu posiadał również zabezpieczenie metylowe. W przypadku ksylozy powstawało wiele niezidentyfikowanych produktów; w dodatku konwersja substratu była niewielka. Prawdopodobną przyczyną mogło być tutaj tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego po zdeprotonowaniu jednej z grup hydroksylowych (Rysunek 9). Takie wiązanie stabilizowałoby układ i znacząco zmniejszało jego nukleofilowość, a tym samym – reaktywność.

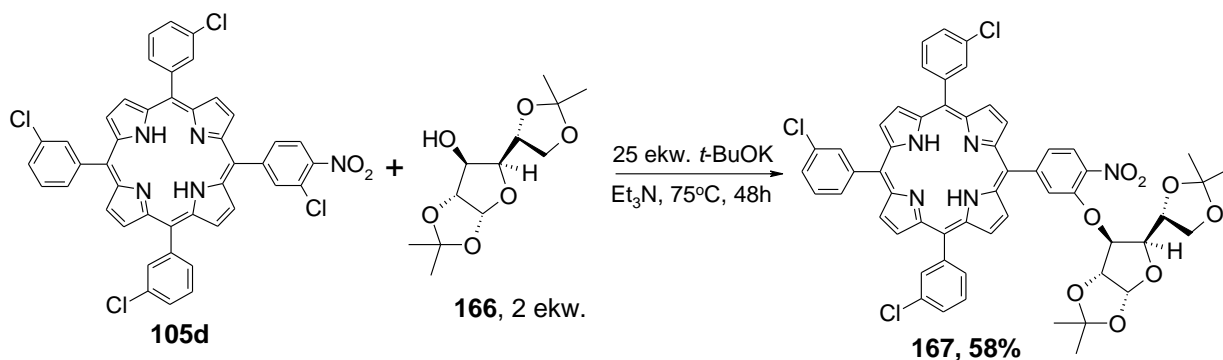


Rysunek 9



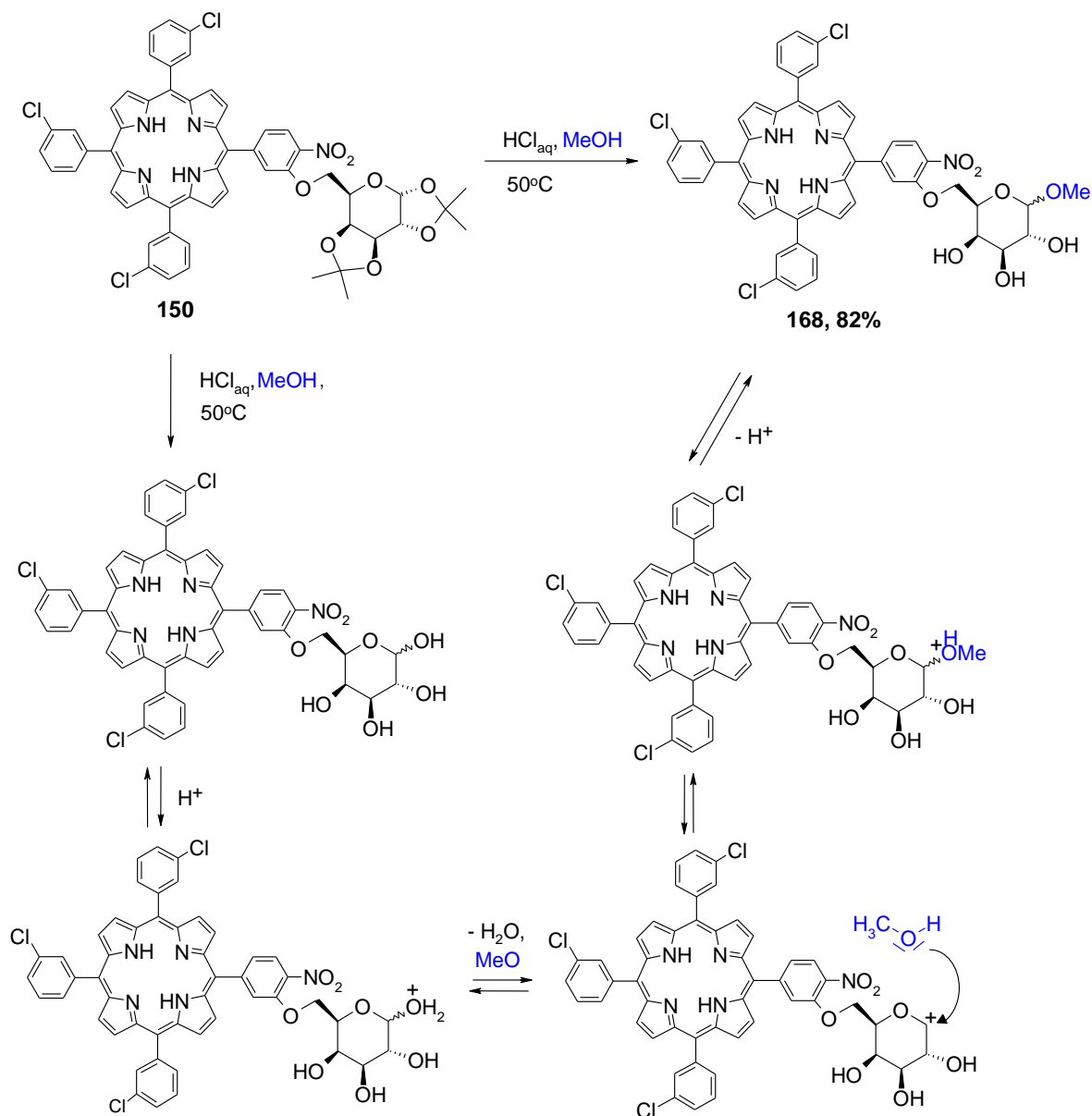
Schemat 69

Cukry z pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi reagowały dobrze, więc postanowiłem sprawdzić czy reaktywny będzie również cukier z drugorzędową grupą hydroksylową, t.j. glukoza. Pierwsza próba w warunkach opracowanych dla galaktozy zakończyła się niepowodzeniem. Tworzyły się śladowe ilości produktu. Po podniesieniu temperatury do 75°C wydajność reakcji wzrosła do 13%, a po wydłużeniu czasu reakcji do 24 h i zwiększeniu ilości zasady do 25 ekwiwalentów wydajność wyniosła 34%. Po 48 godzinach - osiągnęła 58% (Schemat 70). Drugorzędowa grupa hydroksylowa zgodnie z przewidywaniami reagowała trudniej, z racji większej zawady sterycznej. Jednak w wyższej temperaturze i przy dłuższym czasie reakcji można było skutecznie otrzymywać produkt z dobrą wydajnością.



Schemat 70

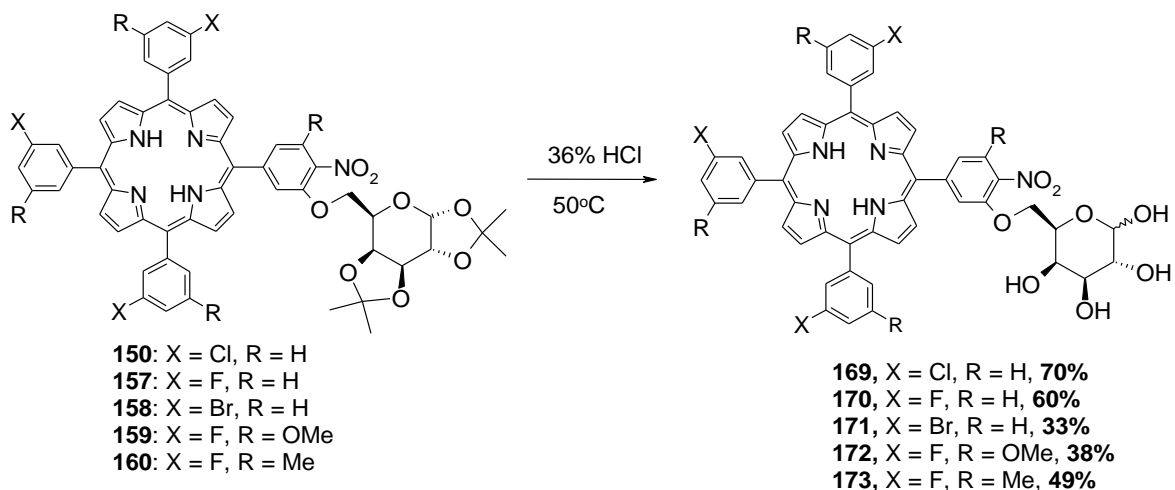
Pochodne z zabezpieczonymi grupami hydroksylowymi należało odbezpieczyć w celu poprawy rozpuszczalności otrzymanych związków w wodzie. Wiele grup badawczych pracuje tylko z zabezpieczonymi cukrami i nie odbezpiecza finalnych związków (m.in. dlatego, że nie jest to problem trywialny), chociaż praktyczne zastosowanie przewiduje się na ogół tylko dla pochodnych odbezpieczonych. Wiadomo, że z punktu widzenia zarówno rozpuszczalności jak i właściwości biologicznych ciekawsze są cukry z wolnymi grupami hydroksylowymi. Powszechnie stosowaną metodą odbezpieczania grup izopropylidenowych jest kwasowa hydroliza.<sup>78</sup> Reakcję przeprowadza się na przykład w metanolu za pomocą rozcieńzonego roztworu kwasu solnego. Jednak najczęściej używana przeze mnie dotychczas pochodna galaktozowa **150** pod wpływem 2% roztworu kwasu solnego w metanolu, w temperaturze pokojowej, nie ulegała reakcji. Dopiero zwiększenie stężenia kwasu do 18% i podniesienie temperatury do 50°C dało po 18 godzinach produkt odbezpieczenia **168** (Schemat 71). Niestety, obecność metanolu w środowisku reakcji przyczyniła się do wtórnego zabezpieczenia anomerycznego atomu tlenu grupą metylową.



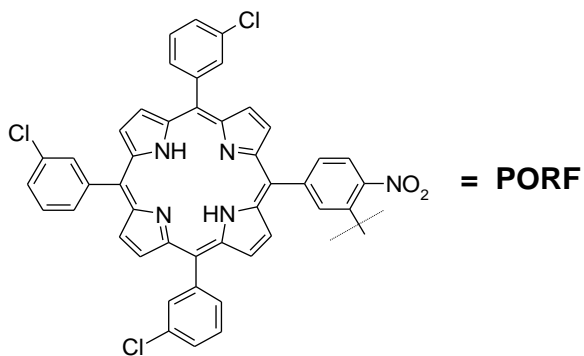
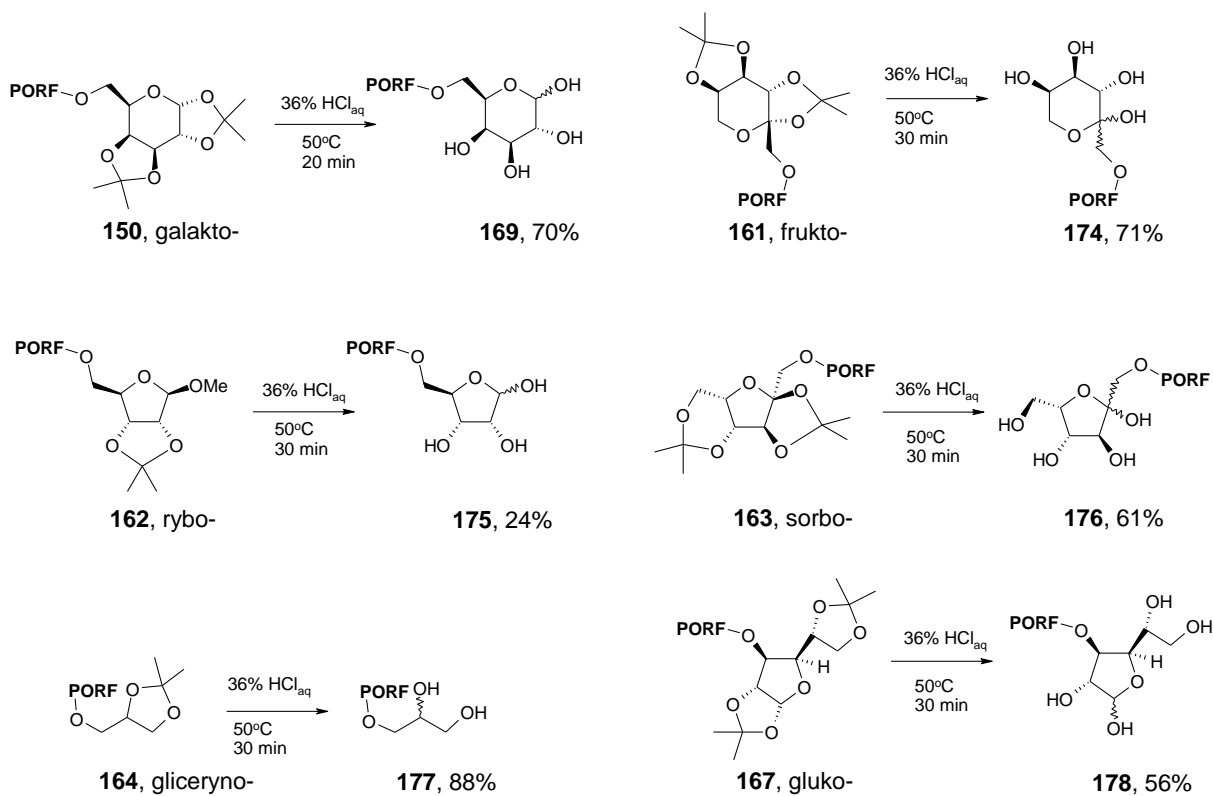
Schemat 71

Następna próba dla związku **150** została wykonana w stężonym 36% roztworze kwasu solnego w temperaturze 50°C. W ciągu 20 minut produkt odbezpieczenia **169** powstał z wydajnością 70% (Schemat 72). Pozostałe pochodne galaktozowe: fluoro- (**157**), bromo- (**158**), fluoro-metoksy- (**159**) i fluoro-metyloporfiryny (**160**) zostały odbezpieczone ze zróżnicowanymi wydajnościami, odpowiednio - 60%, 33%, 38% i 49% (Schemat 72).

W 36% roztworze kwasu solnego odbezpieczano także inne wybrane pochodne cukrowe (Schemat 73). Pochodne: fruktozowa (**161**), rybozowa (**162**), sorbozowa (**163**) i glicerynowa (**164**) reagowały wolniej, co wymagało wydłużenia czasu reakcji do 30 minut. Produkty powstały z wydajnościami 24-88% (Schemat 73).

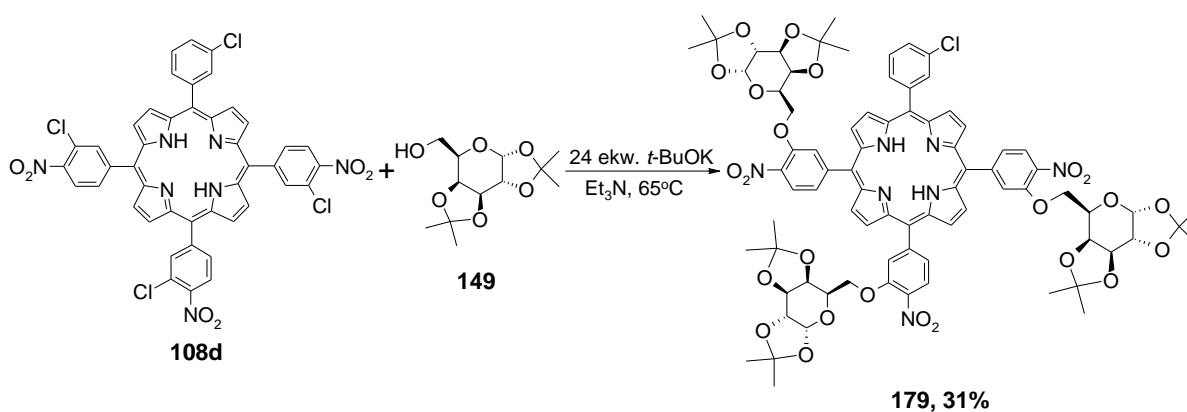


Schemat 72



Schemat 73

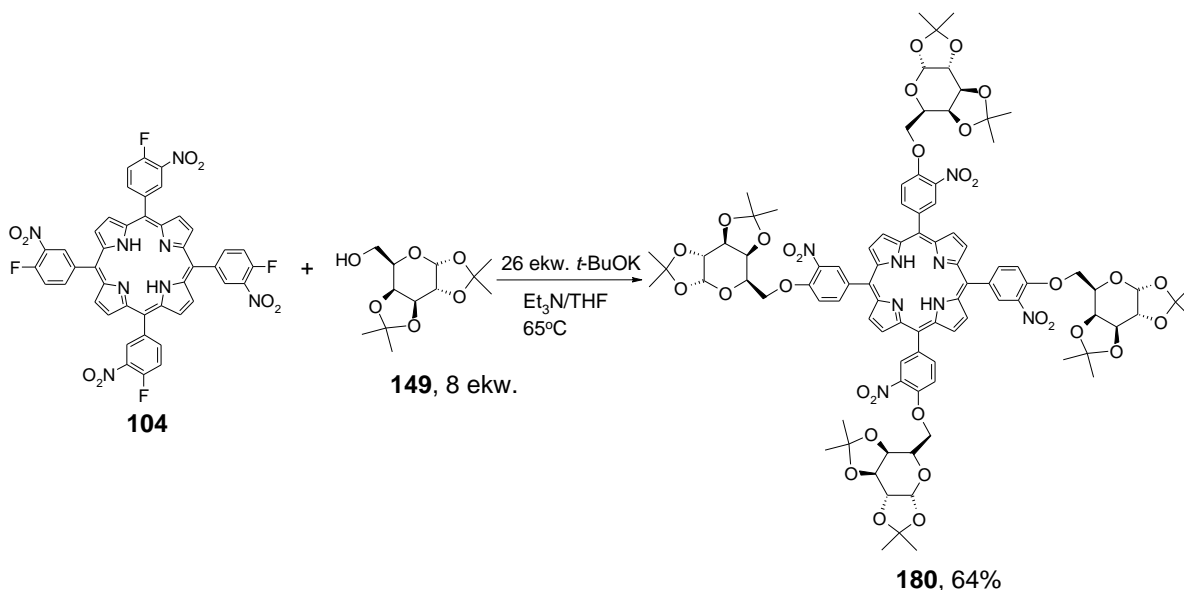
Ostatnią częścią prac związanych z syntezą diad porfiryna-cukier było otrzymanie polipodstawionych pochodnych cukrowych. Dla trinitroporfiryny **108d** z atomami chloru w pozycji 3- w pierścieniu *mezo*-fenylowym, w warunkach otrzymywania pochodnej monogalaktozowej (2 ekwiwalenty cukru na jedną wstępującą w reakcję pozycję w porfirynie, 24 ekwiwalenty *t*-BuOK) produkt tripodstawienia **179** powstał z wydajnością 31% (Schemat 74). Związek ten jest niezwykle interesujący, zarówno ze względu na ilość grup cukrowych jak i ze względu na jego niesymetryczną budowę. Ciekawe jest również to, że obserwowano śladowe ilości produktów mono i dipodstawienia przy względnie wysokim odzysku substratu. Sugeruje to, że reakcja w momencie kiedy już zaczyna zachodzić, zachodzi w kilku pozycjach jednocześnie. Mogło to być związane z umiarkowaną rozpuszczalnością substratu porfirynowego w trietyloaminie. W związku z powyższym, tylko porfiryna, która przechodzi do roztworu reaguje szybko we wszystkich pozycjach. Natomiast nierozpuszczona - nie reaguje w ogóle.



Schemat 74

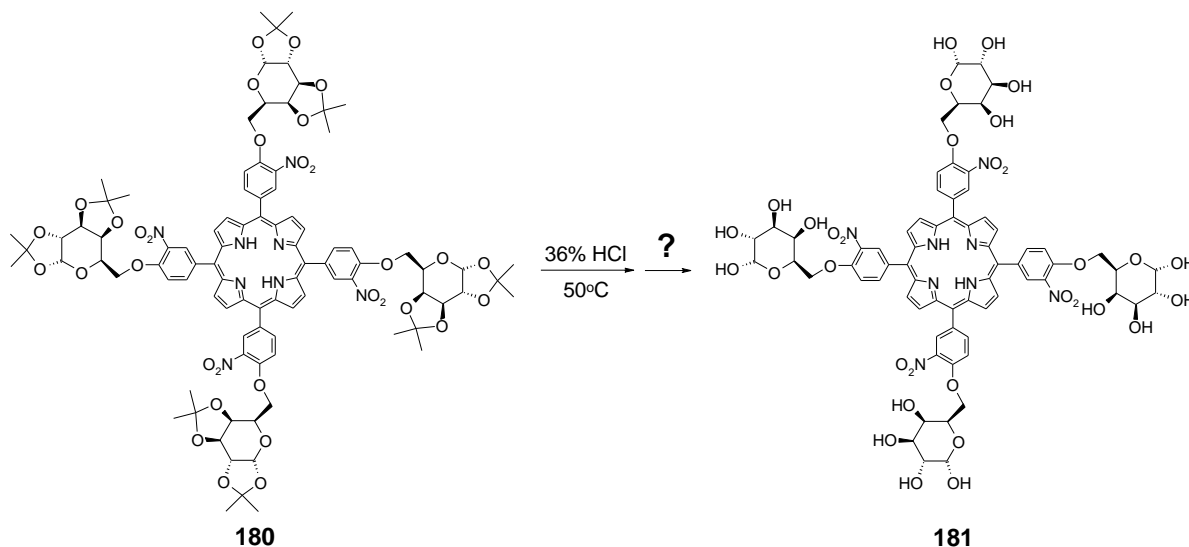
Oprócz pochodnych tripodstawionych otrzymałem pochodne 5,10,15,20-tetrakis(4-fluoro-3-nitrofenylo)porfiryny sfunkcjonalizowane czterema cząsteczkami cukru (**180**). W substracie **104** aż cztery pozycje podstawione fluorem są aktywowane na atak nukleofila. Reakcje S<sub>N</sub>Ar powinny przebiegać stosunkowo łatwo, jako że fluor jest najbardziej reaktywnym halogenem. Jednak pierwsza próba otrzymania odpowiedniego produktu zakończyła się niepowodzeniem, ponieważ substrat nie rozpuszczał się w trietyloaminie. Dopiero dodatek THF-u do trietyloaminy spowodował rozpuszczenie się substratu i umożliwił przebieg reakcji. Produkt **180** wytworzył się z wydajnością 64% (Schemat 75). Warto zaznaczyć, że w samym THF-ie reakcja modelowa pomiędzy porfiryną **105d** i cukrem **149** nie zachodziła (Schemat 65, Tabela 3).





Schemat 75

Podjęto próbę odbezpieczenia związku **180** w warunkach opracowanych dla pochodnych monopodstawionych, ale w reakcji powstał osad, który był rozpuszczalny tylko w mocnych kwasach. Niestety nie udało się potwierdzić, że był to oczekiwany produkt **181** (Schemat 76).



Schemat 76

Podsumowując prace nad pochodnymi cukrowymi warto zwrócić uwagę na kilka kwestii dotyczących warunków reakcji podstawienia atomu halogenu cząsteczkami zabezpieczonych cukrów. Po pierwsze, kwestia rozpuszczalnika. Stosowane powszechnie w reakcjach  $S_NAr$  rozpuszczalniki takie jak DMSO i DMF, okazały się słabsze od praktycznie nieużywanej w tym celu trietyloaminy, między innymi dlatego, że obserwowano w nich reakcje uboczne. W DMF-ie negatywny wpływ na wynik miała dimetyloamina, powstająca w

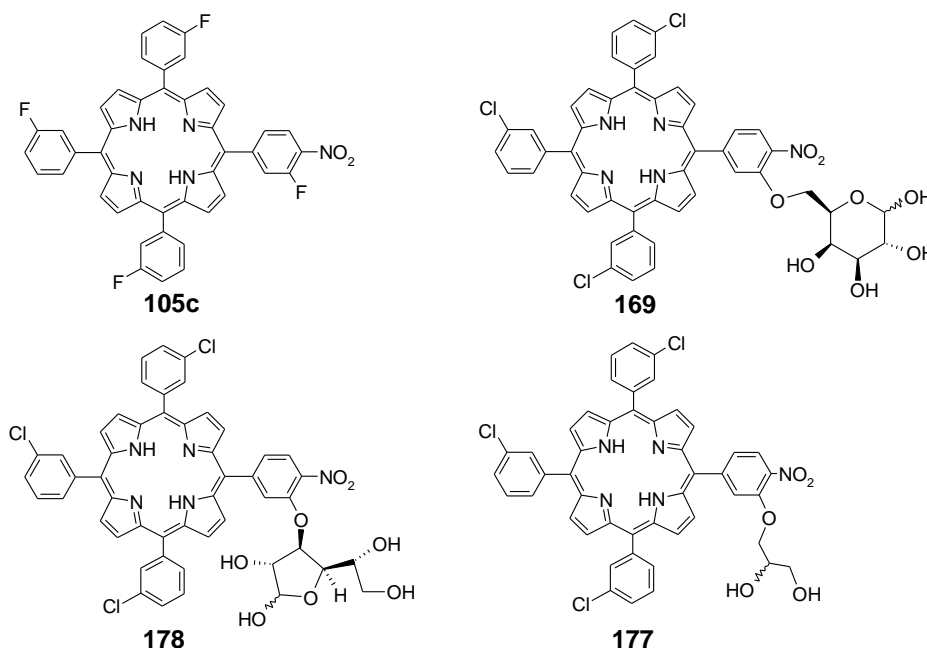
trakcie reakcji pod wpływem zasady i temperatury. W przypadku DMSO również można przypuszczać, że sam rozpuszczalnik ulegał reakcji (wytwarzanie anionu dimsyłowego).<sup>79</sup> Może zasada w tym rozpuszczalniku jest zbyt silna i doprowadza do rozkładu substratu czy produktu. Handlowa trietyloamina cz.d.a. okazała się najlepszym rozpuszczalnikiem. W przypadku kiedy substrat nie rozpuszczał się w trietyloaminie wystarczył dodatek THF-u, który nie zmieniał reaktywności całego układu, a umożliwiał przebieg reakcji.

Po drugie, ilość zasady. W zoptymalizowanych warunkach ilość *t*-BuOK, niezbędna aby reakcja w trietyloaminie zaczęła zachodzić, wynosiła około 15 ekwiwaleńców na 1 ekwiwalent porfiryny. Jednak próby prowadzone z 15 ekwiwaleńcami zasady były niepowtarzalne – wydajność wahała się w zakresie od 25 do 60%. Przy 10 ekwiwaleńcach zasady reakcja praktycznie nie zachodziła.

Po trzecie, kwestia mniej reaktywnych układów. Problem jest podobny do tego, który wiąże się z ilością zasady. Pierwsze eksperymenty przeprowadzone z zabezpieczoną glukozą w trietyloaminie dawały niewielkie wydajności. Podwyższenie temperatury do 90°C oraz zwiększenie ilości cukru powodowało pojawienie się niezidentyfikowanego produktu ubocznego. Niewielkie zwiększenie ilości zasady (z 20 ekw. do 25 ekw.) oraz wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin przyniosło znaczną poprawę wydajności (z 13% do 58%).

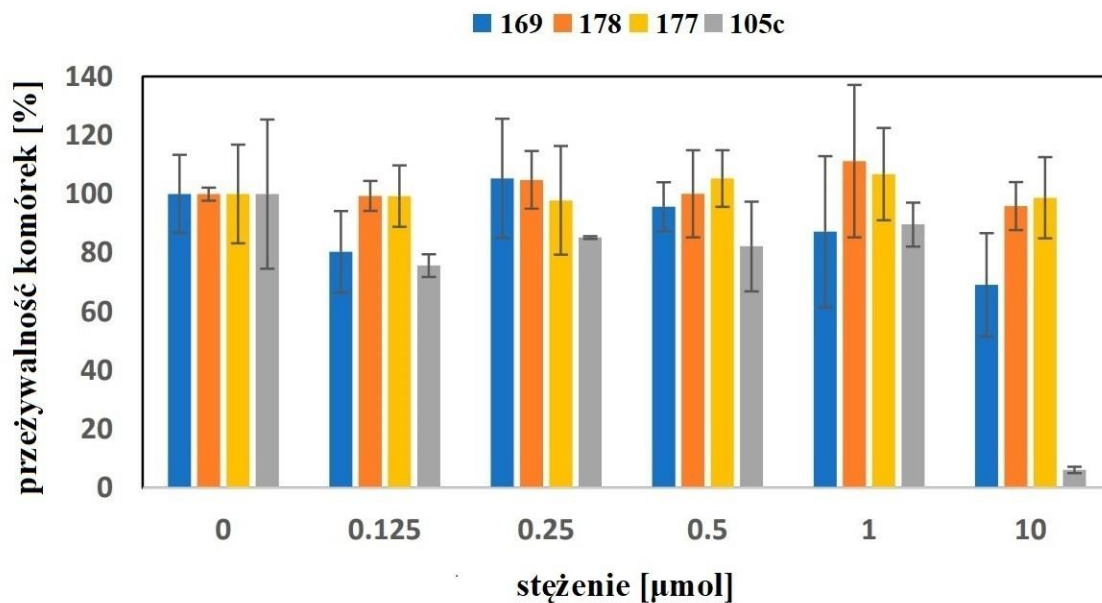
### 3.6. Badania cytotoksyczności wybranych związków

Dla dwóch porfirynowych pochodnych cukrowych (**169** i **178**), jednej polialkoholowej (**177**) oraz jednej porfiryny pozbawionej grup polarnych (**105c**, grupa kontrolna) w Katedrze Biotechnologii Medycznej Politechniki Warszawskiej zostały przeprowadzone badania cytotoksyczności. Wychwył komórkowy został zbadany dla powyższych dwóch porfiryn cukrowych oraz dla związku **105c** (Rysunek 10). Porfiryna kontrolna **105c** zawierała atomy fluoru zamiast chloru (obecne w pozostałych modelach), ponieważ porfiryna chlorowa **105d** nie spełniała wymagań rozpuszczalności stawianych cząsteczkom przy tego typu badaniach (rozpuszczalność w 2% wodnym roztworze DMSO). Porfiryna fluorowa również rozpuszczała się słabo, ale wystarczająco dobrze, by można było przeprowadzić badania. Testy wykonano na zdrowych liniach komórkowych keranocytów HaCaT oraz liniach nowotworowych ludzkiego czerniaka A375. Badania prowadzono przy stężeniach porfiryn od 0 do 10  $\mu\text{mol/L}$  (Rysunek 11, Rysunek 12).

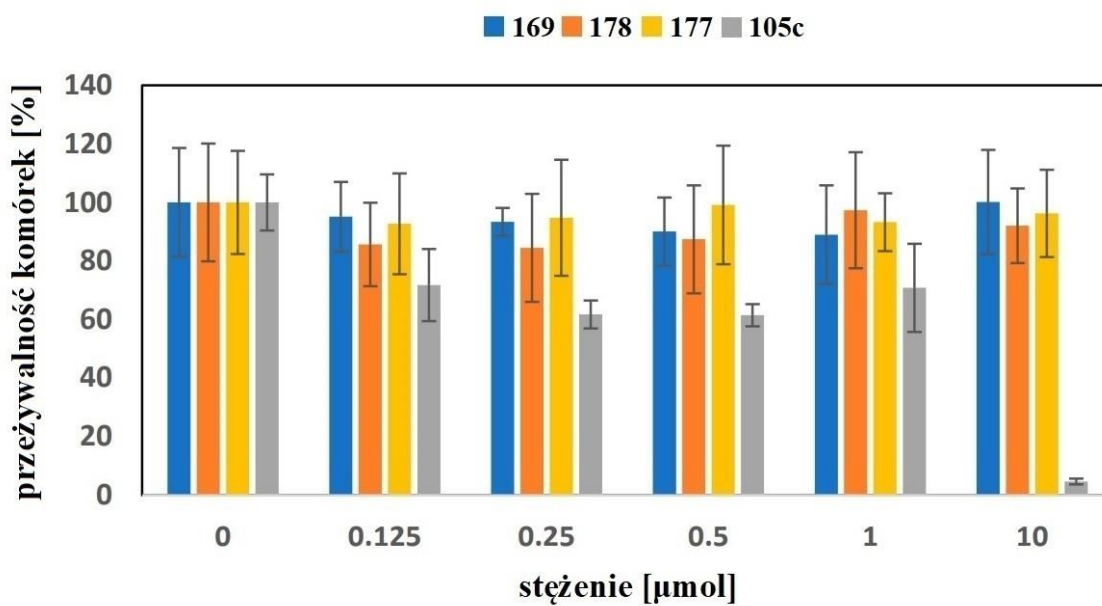


Rysunek 10

Testy wykazały, że największą cytotoksycznością zarówno wobec zdrowych jak i nowotworowych komórek charakteryzuje się związek fluorowy (Rysunek 11 i Rysunek 12). Inkubacja przy stężeniu 10  $\mu\text{mol/L}$  w jednym i drugim przypadku obniżała przeżywalność komórek do populacji mniejszych niż 10% stanu początkowego. Pochodne cukrowe praktycznie nie wykazywały cytotoksyczności w badanym obszarze stężeń porfiryn - w żadnym przypadku przeżywalność komórek nie spadła poniżej 60%, a na ogół była znacznie wyższa. Oznacza to, że atomy fluoru wpływają na wyraźne zwiększenie cytotoksyczności związku i/lub grupy cukrowe/polialkohole wpływają na zmniejszenie ich cytotoksyczności.

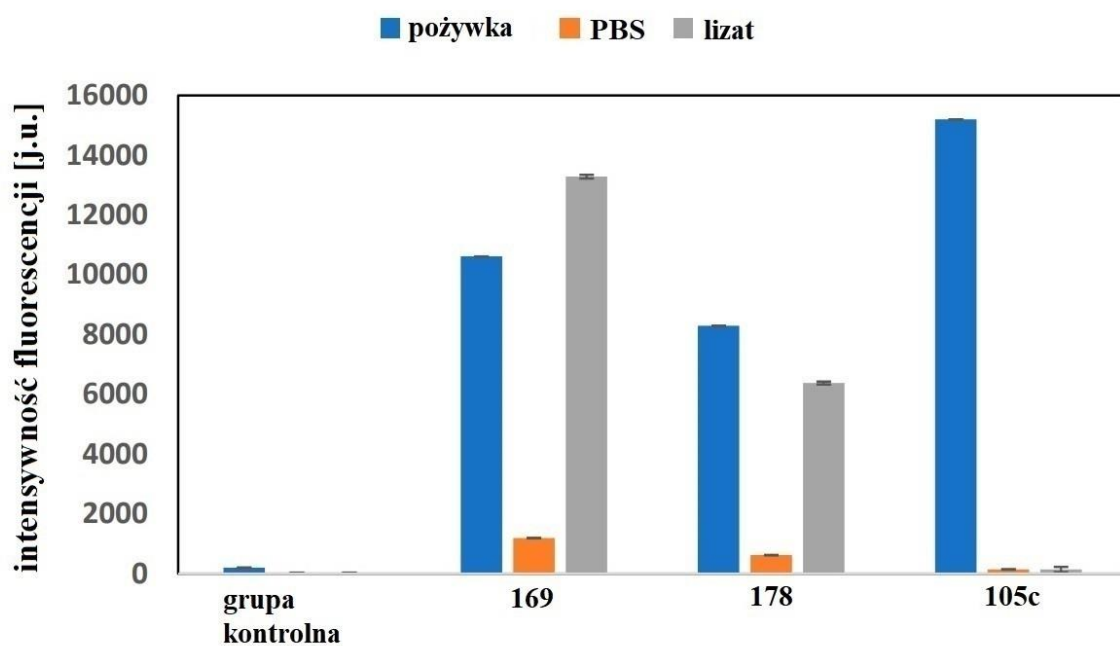


Rysunek 11. Wykres testów cytotoksyczności związków **169**, **178**, **177** i **105c**, w zależności od stężenia dla linii komórkowych nowotworu A375.

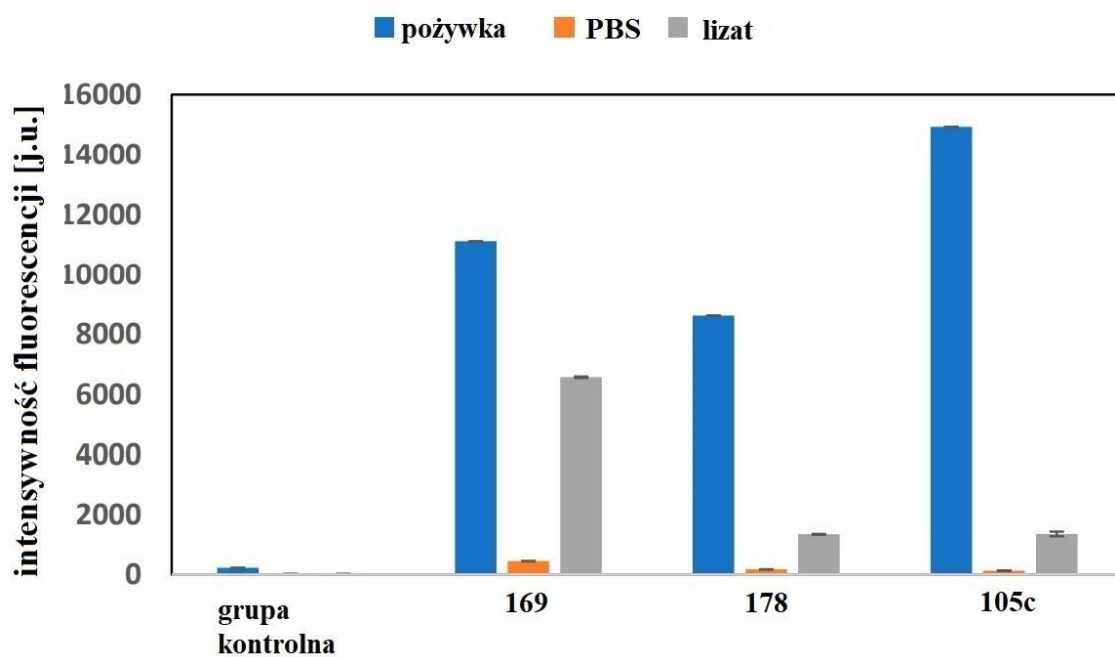


Rysunek 12. Wykres testów cytotoksyczności związków **169**, **178**, **177** i **105c**, w zależności od stężenia dla normalnych linii komórkowych HaCaT.

Wychwył komórkowy był badany na liniach komórkowych nowotworów płuc A549 i piersi MCF-7 (Rysunek 13).



(a)



(b)

Rysunek 13

Wykres wychwytu komórkowego dla linii komórkowych nowotworu płuc A549 (a) i nowotworu piersi MCF-7 (b). Jako **pożywka** została oznaczona fluorescencja porfiryn dostarczonych do komórek znajdujących się w pożywce hodowlanej dla stężenia porfiryn (10  $\mu\text{mol/L}$ ), **PBS** (ang. phosphate buffered saline) oznacza fluorescencję komórek po usunięciu pożywki z linii komórkowych i przemyciu buforem fosforowym PBS; **lizat** oznacza fluorescencję zmierzoną dla komórek poddanych lizie po usunięciu pożywki z linii komórkowych i przemyciu buforem fosforowym PBS.

Pochodna galaktozowa **169** jest wychwytywana silniej niż pozostałe przetestowane porfiryny. Dotyczy to obu linii komórkowych. Pochodna glukozowa **178** w przypadku linii komórkowej A549 jest wychwytywana lepiej niż pochodna bez podstawnika cukrowego **105c**, natomiast w przypadku komórek MCF-7 jest wychwytywana porównywalnie ze związkiem **105c**.

Praktyczny brak cytotoksyczności bez naświetlań oraz podatność na wychwyt przez komórki są cechami pożądanymi potencjalnych kandydatów na fotouczulacze. Oznacza to, że cukrowe pochodne porfiryne mogą (i powinny) dalej być testowane w tym kierunku. W przypadku wystąpienia efektu cytotoksycznego po naświetleniu światłem widzialnym można przypuszczać, że związki tego typu znajdą zastosowanie jako fotouczulacze w diagnostyce lub terapii przeciwnowotworowej.

### 3.7. Podsumowanie

W badaniach prezentowanych w niniejszej rozprawie planowałem otrzymać hybrydy porfiryne o potencjalnych właściwościach leczniczych oraz przeprowadzić wstępne testy ich aktywności biologicznej.

Synteza diad porfiryna-furoksan zakończyła się powodzeniem. Kluczowy etap otrzymywania tych związków przebiegał w sposób bardziej skomplikowany niż w przypadku innych układów aromatycznych i heteroaromatycznych (opisanych dotychczas w literaturze). Hybrydy porfiryna-furoksan w warunkach reakcji samorzutnie ulegały odtlenieniu do pochodnych porfiryna-furazan. Zwykle reakcje takie przebiegają w obecności związków wychwytyjących tlen (np. związków fosforu na niższych stopniach utlenienia). Mimo powyższych trudności udało się opracować warunki, w których hybrydy porfiryna-furoksan tworzyły się z odpowiednich substratów z wydajnościami do 64%.

Otrzymywanie diad porfiryna-cukier również zakończyło się powodzeniem. Najważniejszym etapem syntezy była reakcja nukleofilowej substytucji aromatycznej  $S_NAr$  pomiędzy nitro-/halo-porfirynami a zabezpieczonymi cukrami, dla której zostały opracowane nowe warunki z trietyloaminą jako rozpuszczalnikiem oraz *tert*-butanolanem potasu jako zasadą. Efektem ich zastosowania było otrzymanie hybryd porfiryna-zabezpieczony cukier z wydajnościami powyżej 70%. Procedura syntetyczna dla hybryd porfiryna-cukier jest bardzo prosta i powinna być łatwa do przeniesienia na większą skalę; znacznie większą od stosowanej w trakcie badań laboratoryjnych.

W otrzymanych hybrydach należało odbezpieczyć cząsteczki cukru (zabezpieczone grupami izopropylidenowymi). To również się powiodło. Odbezpieczone pochodne cukrowe anomeryzowały w warunkach reakcji lub w trakcie ich chromatograficznego oczyszczania. Mogła też występować w nich izomeryzacja pomiędzy formą sześć- i pięcioczłonową pierścienia cukrowego, co skutkowało tworzeniem się hybryd porfiryna-cukier w formie mieszaniny anomerów i (być może) izomerów tych związków.

Screening aktywności biologicznej wybranych pochodnych cukrowych wykazał brak cytotoksyczności wobec testowanych linii komórek zdrowych i nowotworowych. Hybryda porfiryna-galaktoza była podatna na wychwyt przez badane linie komórek nowotworowych A549 i MCF-7. Czyni to ją kandydatem do testów aktywności przeciwnowotworowej pod wpływem światła (terapia fotodynamiczna).

Syntezy hybryd porfiryna-cukier i porfiryna-furoksan oraz wstępne badania aktywności biologicznej układów porfiryna-cukier zostały zrealizowane. Niezależnie od głównych wątków pracy otrzymanych zostało bardzo wiele substratów porfirykowych, które

są związkami nowymi, i albo posłużyły w docelowych syntezach, albo pozwoliły rozpoznać obszar badawczy i możliwości ich zastosowania. W celu sprawdzenia przydatności medycznej otrzymanych układów należy poddać je w przyszłości dalszym testom na aktywność przeciwnowotworową. Badania opisane w niniejszej pracy zapewniają ich syntetyczną dostępność.



## 4. Część eksperymentalna

### 4.1. Uwagi ogólne

Widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano na spektrometrze Varian MR-400 (400 MHz) i Varian NMR system (500 MHz) w deuterowanym chloroformie lub dimetylosulfotlenku- $\text{d}_6$ , lub w acetonie- $\text{d}_6$ . Widma MS rejestrowane były na aparacie Synapt G2-S HDMS (Waters) metodą *electrospray* (ESI) lub APCI. Widma UV-Vis zostały zarejestrowane za pomocą spektrofotometru JASCO V-730 i LLG-uniSPEC 2 w chloroformie cz.d.a. Jako wypełnienie kolumn chromatograficznych stosowałem żel krzemionkowy 230-400 mesh (Merck AG). Do chromatografii i syntezy używałem następujących rozpuszczalników: destylowanego chloroformu, destylowanego *n*-heksanu, octanu etylu cz.d.a., trietyloaminy cz.d.a. i metanolu cz.d.a firmy Chempur. W syntezie stosowałem handlowe odczynniki bez uprzedniego oczyszczania (Sigma Aldrich, Fluorochem, Organica, POCH).

Poniższe odczynniki otrzymałem samodzielnie:

jodek *N,N,N*-trimetylohydrazyniowy - z 1,1-dimetylohydrazyny (Sigma-Aldrich) i jodku metylu według procedury opisanej w literaturze,<sup>80</sup>

2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno- $\beta$ -D-fruktopiranozę - z  $\beta$ -D-fruktopiranozy według procedury opisanej w literaturze,<sup>81</sup>

1-*O*-metylo-2,3-*O*-izopropylideno- $\beta$ -D-rybofuranozę - z  $\beta$ -D-rybofuranozy według procedury opisanej w literaturze,<sup>82</sup>

1,2-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-ksylofuranozę - z  $\alpha$ -D-ksylofuranozy według procedury opisanej w literaturze.<sup>83,84</sup>

## 4.2. Otrzymywanie pochodnych tetrafenyloporfiryny

### 4.2.1. Pochodne tetrafenyloporfiryny znane w literaturze

5,10,15,20-Tetrafenyloporfiryna (**5**), 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryna (**102b**), 5,10,15,20-tetrakis(3-fluorofenylo)porfiryna (**102c**), 5,10,15,20-tetrakis(3-bromofenylo)porfiryna (**102e**) oraz 5,10,15,20-tetrakis(3-metoksyfenylo)porfiryna (**102f**) zostały otrzymane według procedur literaturowych z wydajnościami: **5** - 45%<sup>50</sup>, **102b** - 40%<sup>50,85</sup>, **102c** - 31%<sup>48b</sup>, **102e** - 28%<sup>48b</sup>, **102f** - 33%<sup>48a</sup>.

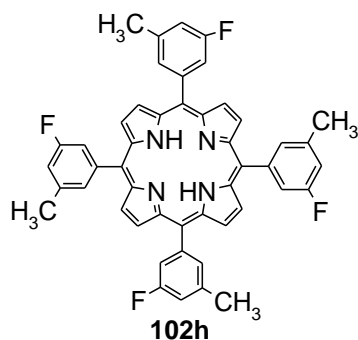
### 4.2.2. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryny (**102d**)

W kolbie dwuszyjnej okrągłodennej o poj. 500 ml z chłodnicą zwrotną umieszczono 150 ml destylowanego i suszonego nad chlorkiem wapnia chlorku metylenu. Kolba została zabezpieczona przed światłem folią aluminiową. Dodano do niej 1533 mg 3-chlorobenzaldehydu (1,8 mL; 16,75 mmol), 1238 mg pirolu (1,2 mL; 18,43 mmol) i 1312 mg CaCl<sub>2</sub>. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym i mieszano przez 5 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 2,0 ml TFA. Po 45 minutach dodano 3,00 g *p*-chloranilu (12,20 mmol) i umieszczono kolbę z mieszaniną w łaźni wodnej ogrzanej do temperatury 45°C, znajdującej się na mieszadle magnetycznym. Reakcję kontynuowano przez 10 minut. Następnie dodano 3,30g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> do zneutralizowania TFA i odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Do mieszaniny dodano 18 ml CHCl<sub>3</sub> po czym dodano 6 ml heksanu. Powstałą zawiesinę naniesiono na kolumnę wypełnioną ok 280 g żelu. Do pozostałego osadu dodano 9 ml chloroformu, po czym jeszcze 3 ml heksanu i naniesiono na tę samą kolumnę. Czynność powtórzono jeszcze raz. Produkt reakcji wmywano układem rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 2:1. W wyniku oczyszczenia na kolumnie otrzymano 1130 mg 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryny **102d**, wydajność - 36%. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą.<sup>48a</sup>

### 4.2.3. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metylofenylo)porfiryny (**102h**)

W kolbie dwuszyjnej okrągłodennej o poj. 500 ml z chłodnicą zwrotną umieszczono 300ml destylowanego i suszonego nad chlorkiem wapnia chlorku metylenu. Kolba została osłonięta przed światłem folią aluminiową. Dodano do niej 586 mg 3-fluoro-5-metylobenzaldehydu (4,24 mmol) i 290 mg pirolu (4,32 mmol). Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym i mieszano przez 5 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 0,8 ml TFA. Po 20 minutach mieszania dodano 900 mg *p*-chloranilu (3,66 mmol), a następnie 1,30 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> do

zneutralizowania TFA. Kolbę z mieszaniną umieszczono w łaźni wodnej ogrzanej do temperatury 45°C, która znajdowała się na mieszadle magnetycznym. Reakcję kontynuowano przez 10 minut. Następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość naniesiono na kolumnę wypełnioną żelom i wmywano produkt, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 2:1. Otrzymano 241 mg 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metylofenylo)porfiryny (**102h**), wydajność - 31%.



t.t. > 300°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,88 (s, 8H, H<sup>β</sup>), 7,84-7,79 (szeroki s, 4H, H-Ar), 7,78-7,72 (m, 4H, H-Ar), 7,34 (m, 4H, H-Ar), 2,65 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), -2,87 (s, 2H, 2×NH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 646,2 (3,63), 589,0 (3,81), 548,4 (3,86), 513,8 (4,33), 415,8 (5,43, pasmo Soreta).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 747 (1), 746 (8), 745 (29), 744 (52), 743 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

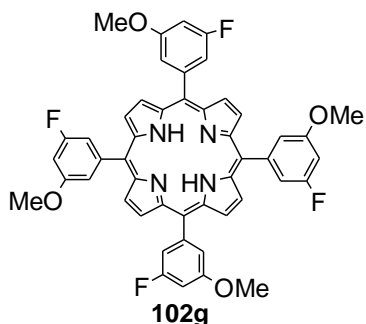
MS (ESI-), *m/z* (% int. wzgl.): 744 (1), 743 (9), 742 (39), 741 (100) [izotopowe (M-H)<sup>-</sup>].

HRMS (ESI-, C<sub>48</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>F<sub>4</sub>, [M-H]<sup>-</sup>): obliczono - 741,2641; zmierzono - 741,2632.

#### 4.2.4. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metoksyfenylo)porfiryny (**102g**)

W kolbie dwuszyjnej okrągłodennej o poj. 500 ml z chłodnicą zwrotną umieszczono 300 ml destylowanego i suszonego nad chlorkiem wapnia chlorku metylenu. Kolba została osłonięta przed światłem folią aluminiową. Dodano do niej 651 mg 3-fluoro-5-metoksybenzaldehydu (4,22 mmol) i 290 mg pirolu (4,32 mmol). Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym i mieszano przez 5 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 0,8 ml TFA. Po 20 minutach mieszania dodano 900 mg *p*-chloranilu (3,66 mmol), a następnie 1,30 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> do zneutralizowania TFA. Kolbę z mieszaniną umieszczono w łaźni wodnej ogrzanej do temperatury 45°C, która znajdowała się na mieszadle magnetycznym. Reakcję kontynuowano przez 10 minut. Następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość naniesiono na kolumnę

wypełnioną żelom i wymywano, stosując jako eluent chloroform. Otrzymano 289 mg 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-5-metoksyfenylo)porfiryny (**102g**), wydajność - 34%.



t.t. > 300°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,93 (s, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 7,59-7,55 (m, 8H, H-Ar), 7,09 (dt,  $J_1 = 10,7$  Hz,  $J_2 = 2,3$  Hz, 4H, H-Ar), 3,99 (s, 12H,  $4 \times \text{OCH}_3$ ), -2,88 (s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ).

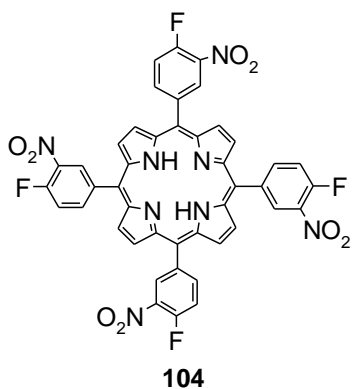
UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 642,8 (3,23), 587,6 (3,67), 547,4 (3,62), 513,2 (4,19), 417,0 (5,34, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 810 (3), 809 (13), 808 (50), 807 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{48}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_4$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono - 807,2594; zmierzono - 807,2586.

#### 4.2.5. Otrzymywanie 5,10,15,20-tetrakis(4-fluoro-3-nitrofenylo)porfiryny (**104**)

W kolbie kulistej okrągłodennej o poj. 50 ml umieszczono 11,5 ml kwasu propionowego, 505 mg 4-fluoro-3-nitrobenzaldehydu (2,98 mmol) i 208 mg pirolu (3,10 mmol). Kolbę umieszczono pod chłodnicą zwrotną, w łaźni olejowej na mieszadle magnetycznym i intensywnie mieszano zawartość w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano 50 ml metanolu. Wytrącony osad odsączono na sączku z bibuły i przemyto 100 ml metanolu. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent  $\text{CHCl}_3$ . Otrzymano 36,4 mg 5,10,15,20-tetrakis(4-fluoro-3-nitrofenylo)porfiryny (**104**), wydajność - 6%.



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,02 (szeroki s, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,97-8,92 (m, 4H, H-Ar), 8,68-8,62 (m, 4H, H-Ar), 8,09-8,04 (m, 4H, H-Ar), -3,02 (s, 2H, 2xNH).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 646,8 (3,24), 590,2 (3,74), 548,8 (4,71), 515,0 (4,24), 422,0 (5,44, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 870 (2), 869 (11), 868 (41), 867 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{F}_4$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono - 867,1575; zmierzono - 867,1567.

### 4.3. Nitrowanie pochodnych tetrafenyloporfiryny w pierścieniach *mezo*-fenyłowych kwasem azotowym(V)

#### 4.3.1. Nitrowanie porfiryn zawierających atomy halogenu

##### Procedura A

W kolbie okrągłodennej 50 ml przygotowano roztwór 28,8 mg (0,054 mmol) związku **102c** w 30 ml chloroformu lub 31,5 mg (0,042 mmol) związku **102d** w 15 ml chloroformu, lub 39,1 mg związku **102e** w 15 ml chloroformu. Kolbę umieszczono w łaźni lodowej na mieszadle magnetycznym. Intensywnie mieszając, mieszaninę ochłodzono do 0-5°C. Następnie dodano roztwór kwasu azotowego(V) sporządzony z 0,6 ml żółtego dymiącego  $\text{HNO}_3$  i 0,1 ml wody dla **102d** i **102e** lub 1ml żółtego dymiącego  $\text{HNO}_3$  i 0,2 ml wody dla **102c**. Po 30 minutach mieszania dla **102c** i **102e** lub 45 minutach dla **102d** zawartość przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 10 ml chloroformu i 40 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto dwukrotnie 40 ml wody i osuszono nad z mieszaniną bezwodnych soli  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent:  $\text{CHCl}_3/n$ -heksan 2:1. Otrzymano: (a) od 0,0 do 9,8 mg związku **105c** (w różnych eksperymentach), wydajność - od 0 do 32%; (b) 17,8 mg związku **105d**, wydajność - 53%; (c) 9,4 mg związku **105e**, wydajność - 23%.

##### Procedura B

W kolbie okrągłodennej 50 ml przygotowano roztwór 20,6 mg (0,030 mmol) związku **102c**, lub 22,6 mg (0,030 mmol) związku **102d**, 27,9 mg (0,030 mmol) związku **102e** w 15 ml chloroformu. Kolbę umieszczono w łaźni lodowej na mieszadle magnetycznym. Intensywnie mieszając, mieszaninę ochłodzono do 0-5°C. Następnie dodano 0,3 ml (7,23 mmol) żółtego dymiącego kwasu azotowego(V). Po dwóch minutach mieszania zawartość przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 25 ml chloroformu i 40 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto dwukrotnie 40 ml wody i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli

MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszającego, rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent: CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 2:1. Otrzymano: (a) 7,0 mg związku **105c**, wydajność - 32%; (b) 8,4 mg związku **105d**, wydajność - 35%; (c) 8,5 mg związku **105e**, wydajność - 29%.

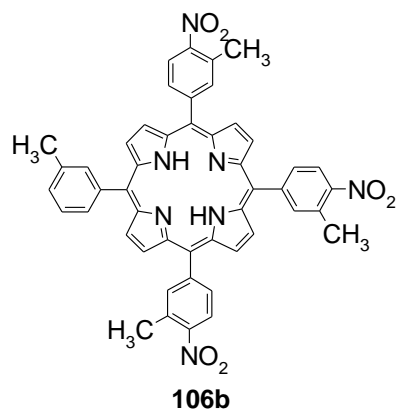
#### 4.3.2. Otrzymywanie tri- i tetra-nitropochodnych 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryny (**106b** i **107b**)

##### Procedura A

W kolbie okrągłodennej 50 ml przygotowano roztwór 26,7 mg (0,040 mmol) związku **102b** w 12 ml chloroformu. Kolbę umieszczono w łaźni lodowej na mieszadle magnetycznym. Intensywnie mieszając, mieszaninę ochłodzono do 0-5°C. Następnie dodano 0,2 ml (4,824 mmol) żółtego dymiącego kwasu azotowego(V). Po 30 sekundach mieszania zawartość przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 30 ml chloroformu i 40 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto dwukrotnie 40 ml wody i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszającego rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent: CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 2:1. Otrzymano 16,5 mg związku **106b**, wydajność - 51% i 11,9 mg związku **107b**, wydajność - 35%.

##### Procedura B

Według Procedury A, z następującymi zmianami: po dodaniu 0,4 ml (9,648 mmol) kwasu azotowego(V) zawartość kolby mieszano przez 1 minutę. Otrzymano 20,8 mg związku **107b**, wydajność - 61%.



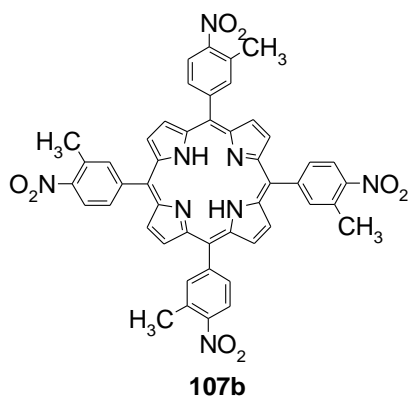
t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ [ppm]: 8,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 8,84 (s, 4H, H<sup>β</sup>), 8,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 8,44-8,37 (m, 3H, H-Ar), 8,21 (m, 6H, H-Ar), 8,05-7,98 (m, 2H, H-Ar), 7,76-7,56 (m, 2H, H-Ar), 2,91 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2,83 (s, 2H, 2xNH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 646,4 (3,45), 590,6 (3,73), 552,2 (3,89), 516,8 (4,24), 422,8 (5,49, pasmo Soreta), 376,2 (4,41), 305,2 (4,21).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 809 (3), 808 (14), 807 (55), 806 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>48</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 806,2727; zmierzono – 806,2724.



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ [ppm]: 8,86 (s, 8H, H<sup>β</sup>), 8,42 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 8,25-8,17 (m, 8H, H-Ar), 2,92 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), -2,86 (s, 2H, 2 x NH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 646,4 (3,55), 590,2 (3,86), 551,6 (3,99), 516,0 (4,36), 486,2 (3,69), 423,6 (5,59, pasmo Soreta), 376,2 (4,54), 300,8 (4,38).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 854 (4), 853 (16), 852 (51), 851 (100), 850 (11) [izotopowe M<sup>+</sup> i (M+H)<sup>+</sup>].

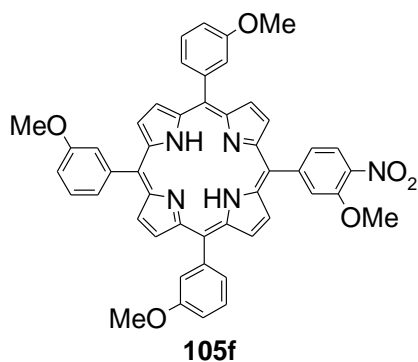
HRMS (ESI+, C<sub>48</sub>H<sub>35</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 851,2578; zmierzono – 851,2562.

#### 4.4. Nitrowanie pochodnych tetrafenylporfiryny azotynem sodu w kwasie trifluorooctowym

##### 4.4.1. Otrzymywanie mononitropochodnych

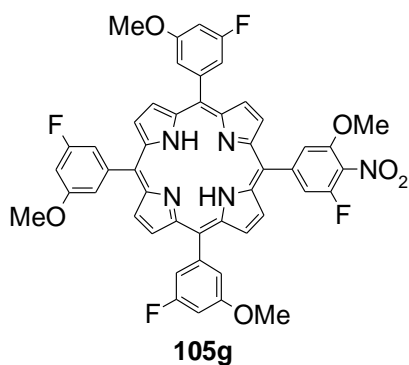
W zamkniętym reaktorze (próbówka okrągłodenna z nakrętką) o poj. 10 ml umieszczono mieszaninę 167,7 mg (0,25 mmol) związku **102b** lub 171,7 mg (0,25 mmol) związku **102c**, lub 188,1 mg (0,25 mmol) związku **102d**, lub 232,6 mg (0,25 mmol) związku **102e**, 183,7 mg (0,25 mmol) związku **102f**, lub 185,7 mg (0,25 mmol) związku **102h**, lub 201,7 mg (0,25 mmol) związku **102g** i 138,0 mg (2,00 mmol) azotynu sodu dla związków **102c-e**; 19,1 mg (0,28 mmol) dla **102b** i **102h** i 51,7 mg (0,75 mmol) dla **102g**; po czym rozpuszczono je w 2,3 ml kwasu trifluorooctowego. Reaktor z mieszaniną został umieszczony w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym. Reakcję prowadzono w temp. 40°C dla **102c-e** lub temp.

pokowej dla **102b**, **102f-h**. Zawartość reaktora była intensywnie mieszana przez: 20 min. dla **102c-e** lub 10 minut dla **102b** i **102h**, lub 5 minut dla **102f**, lub 2 minuty dla **102g**. Następnie zdjęto reaktor z łaźni i dodano 2,0 ml wody oraz 2,0 ml chloroformu i umieszczono zawartość w rozdzielaczu zawierającym 50 ml wody i 80 ml chloroformu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto wodą (2 x 75 ml) i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/NaCO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent: CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 2:1 dla **105b-e**; CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 4:1 dla **105g**; CHCl<sub>3</sub> dla **105f**. Otrzymano 91,3 mg związku **105b**, wydajność - 51%, 100,6 mg związku **105c**, wydajność - 54%, 113,6 mg związku **105d**, wydajność - 57%, 114,6 mg związku **105e**, wydajność - 47%, 85,8 mg związku **105f**, wydajność - 42%, 74,6 mg związku **105g**, wydajność - 35%, 102,4 mg związku **105h**, wydajność - 52%. Związki **105b**<sup>86</sup>, **105c**<sup>48b</sup>, **105d**<sup>48a</sup> **105e**<sup>48b</sup> są opisane w literaturze.



Związek **105f** jest opisany.<sup>48a</sup> Zarejestrowane widmo <sup>1</sup>H NMR zawiera bogatszy i bardziej dokładny zestaw danych niż podane w literaturze.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H<sup>β</sup>); 8,90 (s, 4H, H<sup>β</sup>); 8,81 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H<sup>β</sup>); 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-Ar); 7,96 (szeroki s, 1H, H-Ar); 7,91 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,4 Hz, 1H, H-Ar); 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-Ar); 7,78 (s, 3H, H-Ar); 7,68-7,63 (m, 3H, H-Ar); 7,37-7,33 (m, 3H, H-Ar); 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); -2,81 (s, 2H, 2×NH).





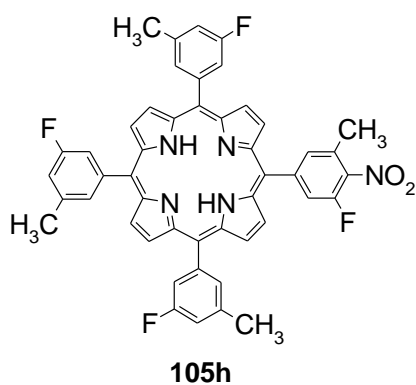
t.t. > 300°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,97 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 8,93 (s, 4H, H<sup>β</sup>), 8,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 7,74 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 9,1 Hz, 1H, H-Ar), 7,71 (s, 1H, H-Ar), 7,58-7,53 (m, 6H, H-Ar), 7,12-7,07 (m, wewnątrz *J*<sub>H-F</sub> = 10,7 Hz, 3H, H-Ar), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02-3,98 (m, 9H, 3×OCH<sub>3</sub>), -2,91 (s, 2H, 2×NH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 643,2 (3,28), 588,0 (3,78), 547,6 (3,73), 513,4 (4,32), 419,0 (5,60, pasmo Soreta).

MS (ESI+) *m/z* (% int. wzgl.): 855 (2), 854 (13), 853 (49), 852 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>48</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>F<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono - 852,2445; zmierzono - 852,2446.



t.t. > 300°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 8,90 (s, 4H, H<sup>β</sup>), 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>), 8,03-7,96 (m, 2H, H-Ar), 7,82 (szeroki s, 3H, H-Ar), 7,76 (widoczny d, *J*<sub>H-F</sub> = 7,9 Hz, 3H, H-Ar), 7,38-7,33 (m, wewnątrz *J*<sub>H-F</sub> = ok. 9,0 Hz, 3H, H-Ar), 2,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,67 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), -2,88 (s, 2H, 2×NH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 644,2 (3,46), 588,8 (3,85), 548,6 (3,87), 514,0 (4,37), 415,4 (5,38, pasmo Soreta).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 811 (1), 810 (4) [izotopowe (M+Na)<sup>+</sup>]; 790 (2), 789 (32), 788 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

MS (ESI-), *m/z* (% int. wzgl.): 789 (1), 788 (6), 787 (42), 786 (100) [izotopowe (M-H)<sup>-</sup>].

HRMS (ESI-, C<sub>48</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub>, [M-H]<sup>-</sup>): obliczono - 786,2492; zmierzono - 786,2477.

#### 4.4.2. Otrzymywanie dinitropochodnych związku 102d

W zamkniętym reaktorze (probówka okrągłodenna z nakrętką) o poj. 10 ml umieszczono mieszaninę 199,4 mg (0,25 mmol) związku **105d** i 138 mg azotynu sodu (2,00 mmol) po czym rozpuszczono je w 2,3 ml kwasu trifluorooctowego. Mieszaninę umieszczono w łaźni

wodnej na mieszadle magnetycznym. Reakcję prowadzono w temp. 40°C. Zawartość reaktora była intensywnie mieszana przez 20 minut. Następnie zdjęto reaktor z łaźni, dodano 2,0 ml wody oraz 2,0 ml chloroformu i przeniesiono zawartość do rozdzielacza zawierającego 50 ml wody i 80 ml chloroformu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto wodą (2 x 75 ml) i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/NaCO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent: CHCl<sub>3</sub>/*n*-heksan 3:1. Otrzymano 101,1 mg mieszaniny związków **106d** i **107d**, wydajność - 48%. Związki **106d** i **107d** są opisane w literaturze.<sup>48a</sup>

#### 4.4.3. Otrzymywanie trinitrowej pochodnej związku **102d**

W zamkniętym reaktorze (probówka okrągłodennej z nakrętką) o poj. 10 ml umieszczono mieszaninę 210,6 mg (0,25 mmol) związków **106d** i **107d** i 138 mg azotynu sodu (2,00 mmol). po czym rozpuszczono je w 2,3 ml kwasu trifluorooctowego. Reaktor umieszczono w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym. Reakcję prowadzono w temp. 40°C. Zawartość reaktora była intensywnie mieszana przez 20 minut. Następnie zdjęto reaktor z łaźni, dodano 2,0 ml wody oraz 2,0 ml chloroformu i przeniesiono zawartość do rozdzielacza zawierającego 50 ml wody i 80 ml chloroformu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto wodą (2 x 75 ml) i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/NaCO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent: CHCl<sub>3</sub>. Otrzymano 55,5 mg związku **108d**, wydajność - 25% oraz odzyskano 105,4 mg mieszaniny substratów **106d** i **107d** - 50%. Związek **108d** jest opisany w literaturze.<sup>87</sup>

#### 4.5. Nitrowanie związku **118** w pozycjach $\beta$ -

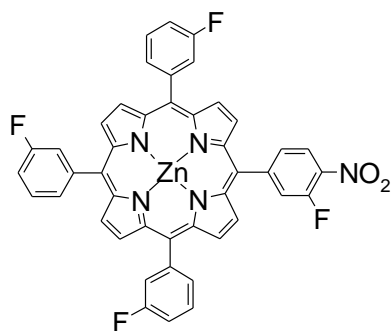
W kolbie okrągłodennej 500 ml przygotowano roztwór 204,8 mg (0,108 mmol) związku **118** w 260 ml chloroformu. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym, a jej zawartość intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej. Następnie w ciągu 15 minut dodano 75,6 ml (0,444 mol) świeżo przygotowanego 33% roztworu kwasu azotowego(V) sporządzonego z 18,4 ml żółtego dymiącego HNO<sub>3</sub> d = 1,52 g/ml i 57,2 ml wody. Po 10 minutach mieszania zawartość przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 140 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto czterokrotnie 140 ml wody. Połączone fazy wodne ekstrahowano 50 ml chloroformu. Połączone fazy organiczne osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano na wyparce

rotacyjnej. Produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent układ rozpuszczalników  $\text{CHCl}_3/n$ -heksan 1:1. Otrzymano: 50,8 mg związku **122**, wydajność - 22%; 27,6 mg związku **123**, wydajność - 12%; 10,8 mg związku **120**, wydajność - 5%; 17,8 mg związku **119**, wydajność - 8%; 16,6 mg związku **121**, wydajność - 7%. Produkty **119** i **120** zostały otrzymane jako mieszanina. Ich struktury oraz proporcja zostały ustalone poprzez dekompleksowanie mieszaniny (procedura poniżej) oraz rozdzielenie powstałych produktów **119a** i **120a**, dla których zarejestrowano widma  $^1\text{H}$  NMR. Dane spektroskopowe związków **121**, **122**, **123** są zgodne z literaturą.<sup>61,63</sup>

## 4.6. Kompleksowanie porfiryn

### 4.6.1. Kompleksowanie dwuwodnym octanem cynku(II)

W kolbie okrągłodennej o poj. 0,5 l przygotowano roztwór 226,8 mg związku **105c** (0,31 mmol) lub 246,6 mg związku **105d** (0,31 mmol), lub 302,3 mg związku **105e** (0,31 mmol) i 1,020 g  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (4,65 mmol) w mieszaninie 60 ml  $\text{CHCl}_3$  i 6 ml metanolu. Kolbę reakcyjną osłonięto folią aluminiową, zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i umieszczono w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym. Zawartość kolby mieszano przez 1 h w temperaturze wrzenia mieszaniny rozpuszczalników. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Do suchej pozostałości dodano niewielką ilość chloroformu i wymieszano. Powstałą zawiesinę naniesiono na kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym i wymywano produkty, stosując chloroform jako eluent. Otrzymano: (a) 207,6 mg związku **109c** (ze **105c**), wydajność - 84%; (b) 254,1 mg związku **109d** (ze **105d**), wydajność - 95%; (c) 296,8 mg związku **109e** (ze **105e**), wydajność - 92%. Związek **109d** jest opisany w literaturze.<sup>57</sup>



**109c**

t.t. > 300°C.

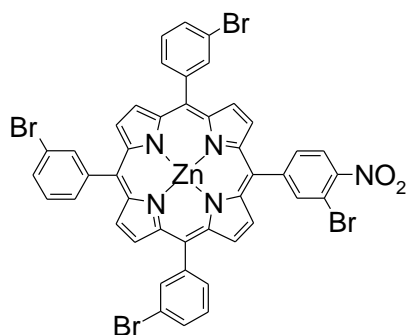
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,04-8,88 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,52-8,44 (m, 1H, H-Ar), 8,18 (szeroki s, 1H, H-Ar), 8,04-7,90 (m, 6H, H-Ar), 7,78-7,68 (m, 3H, H-Ar), 7,58-7,48 (m, 3H, H-Ar).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 596,4 (3,84), 555,0 (4,44), 423,6 (5,55, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 800 (3), 799 (11), 798 (32), 797 (30), 796 (57), 795 (46), 794 (100), 793 (21) [izotopowe  $\text{M}^+$  i  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl),  $m/z$  (% int. wzgl.): 835 (6), 834 (12), 833 (22), 832 (61), 831 (46), 830 (98), 829 (46), 828 (100) [izotopowe  $(\text{M}+\text{Cl})^-$ ]; 799 (3), 798 (13), 797 (35), 796 (30), 795 (57), 794 (46), 793 (98) [izotopowe  $\text{M}^-$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_4\text{Zn}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): obliczono - 794,1158; zmierzono - 798,1146.



**109e**

t.t. > 300°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,02-8,99 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,99-8,96 (m, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,92-8,89 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,64-8,60 (m, 1H, H-Ar), 8,40-8,35 (m, 3H, H-Ar), 8,33-8,26 (m, 2H, H-Ar), 8,18-8,12 (m, 3H, H-Ar), 7,98-7,93 (m, 3H, H-Ar), 7,68-7,61 (m, 3H, H-Ar).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 597,0 (3,81), 556,0 (4,39), 426,0 (5,64, pasmo Soreta).

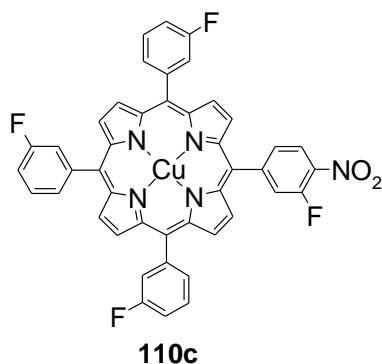
MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1045 (5), 1044 (10), 1043 (23), 1042 (27), 1041 (59), 1040 (54), 1039 (100), 1038 (60), 1037 (89), 1036 (35), 1035 (39), 1034 (12), 1033 (8) [izotopowe  $\text{M}^+$  i  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1085 (4), 1084 (4), 1083 (6), 1082 (6), 1081 (7), 1080 (7), 1079 (9), 1078 (14), 1077 (30), 1076 (29), 1075 (68), 1074 (43), 1073 (100), 1072 (32), 1071 (75), 1070 (15), 1069 (31), 1068 (7), 1067 (7) [izotopowe  $(\text{M}+\text{Cl})^-$ ]; 1044 (2), 1043 (3), 1042 (7), 1041 (8), 1040 (18), 1039 (14), 1038 (30), 1037 (13), 1036 (27), 1035 (6), 1034 (13), 1033 (1), 1032 (2) [izotopowe  $(\text{M}-\text{H})^-$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}_4\text{Zn}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): obliczono - 1033,7955; zmierzono - 1033,7947.

#### 4.6.2. Kompleksowanie monohydratem octanu miedzi(II)

W kolbie okrągłodennej o poj. 0,5 l przygotowano roztwór 208,0 mg związku **102b** (0,31 mmol) lub 226,8 mg związku **105c** (0,31 mmol), lub 246,6 mg związku **105d** (0,31 mmol), lub 302,3 mg związku **105e** (0,31 mmol) i 1,014 g  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{xH}_2\text{O}$  (4,63 mmol) w mieszaninie 60 ml  $\text{CHCl}_3$  i 6 ml metanolu. Kolbę reakcyjną osłonięto folią aluminiową, zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i umieszczono w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym. Zawartość kolby mieszano przez 1 h w temperaturze wrzenia mieszaniny rozpuszczalników. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Do suchej pozostałości dodano niewielką ilość chloroformu i wymieszano. Powstałą zawiesinę naniesiono na kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym i wymywano produkty, stosując chloroform jako eluent. Otrzymano: (a) 227,0 mg związku **118** (ze **102b**), wydajność - 100%; (b) 216,4 mg związku **110c** (ze **105c**), wydajność - 88%; (c) 223,7 mg związku **110d** (ze **105d**), wydajność - 84%; (d) 80,4 mg związku **110e** (ze **105e**), wydajność - 25%. Związki **110d**<sup>57</sup> i **118**<sup>61,63</sup> są opisane w literaturze.



t.t. > 300°C.

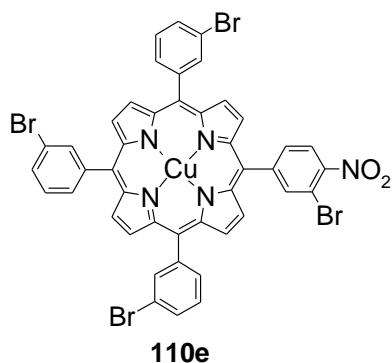
UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 539,0 (4,39), 415,0 (5,51, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 797 (3), 796 (15), 795 (44), 794 (43), 793 (100), 792 (19) [izotopowe  $\text{M}^+$  i  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

MS (ESI-),  $m/z$  (% int. wzgl.): 796 (3), 795 (18), 794 (46), 793 (39), 792 (100) [izotopowe  $\text{M}^-$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_4\text{Cu}$ ,  $\text{M}^+$ ): obliczono – 792,1084; zmierzono – 792,1085.

---

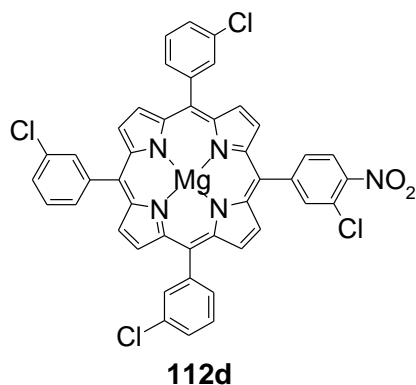


t.t. > 300°C

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 539,6 (4,38), 416,6 (5,64, pasmo Soreta).

#### 4.6.3. Kompleksowanie eteratem bromku magnezu

W kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml przygotowano roztwór 20,6 mg (0,026 mmol) związku **105d** i 268,5 mg MgBr<sub>2</sub>·xEt<sub>2</sub>O (4,63 mmol) w mieszaninie 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 1 ml trietyloaminy. Kolbę reakcyjną osłonięto folią aluminiową, zaopatrzono w chłodnicę zwrotną i umieszczono w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym. Zawartość kolby mieszano przez 1 h w temperaturze wrzenia mieszaniny rozpuszczalników. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Do suchej pozostałości dodano niewielką ilość mieszaniny chlorek metylenu/metanol/trietyloamina (100:2:1) i wymieszano. Powstałą zawiesinę naniesiono na kolumnę wypełnioną żelazem krzemionkowym i wymywano produkt, stosując układ chlorek metylenu/metanol/trietyloamina (100:2:1) jako eluent. Otrzymano 18,2 mg związku **112d**, wydajność - 86%.



t.t. > 300°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,87-8,77 (m, 8H, H<sup>β</sup>), 8,60-8,56 (m, 1H, H-Ar), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-Ar), 8,41-8,36 (m, 1H, H-Ar), 8,23 (szeroki s, 3H, H-Ar), 8,19-8,13 (m, 3H, H-Ar), 7,93-7,88 (m, 3H, H-Ar), 7,85-7,79 (m, 3H, H-Ar).

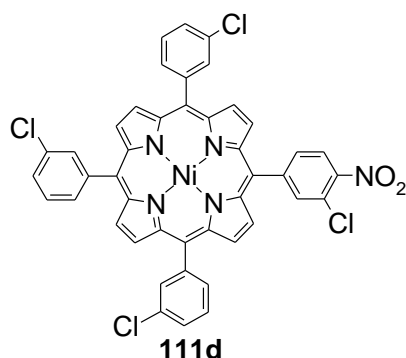
UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 605,4 (4,05), 564,6 (4,47), 427,2 (5,59, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 825 (3), 824 (8), 823 (18), 822 (32), 821 (62), 820 (61), 819 (100), 818 (37), 817 (51) [izotopowe  $M^+$ ].

HRMS (ESI+,  $C_{44}H_{23}N_5O_2Cl_4Mg$ ,  $M^+$ ): obliczono – 817,0456; zmierzono – 817,0446.

#### 4.6.4. Kompleksowanie czterowodnym octanem niklu(II)

W kolbie okrągłodennej o poj. 25 ml przygotowano roztwór 92,7 mg (0,116 mmol) związku **105d** i 510,6 mg  $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  (2,36 mmol) w 3 ml DMF-u. Kolbę reakcyjną zaopatrzone w chłodnicę zwrotną i umieszczono na mieszadle magnetycznym z łaźnią olejową. Zawartość kolby mieszano przez 1 h w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończeniu reakcji zawartość kolby wylano na 80 ml solanki. Wytrącony osad odsączono na sączku z bibuły i przemyto dwukrotnie 50 ml wody. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników  $CHCl_3/n$ -heksan (1:1). Otrzymano 35,7 mg związku **111d**, wydajność - 36%.



t.t. > 300°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,80 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ , część układu AM), 8,76 (s, 4H,  $H^{\beta}$ ), 8,68 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz,  $H^{\beta}$ , część układu AM), 8,25-8,21 (m, 2H, H-Ar), 8,08 (dd, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, H-Ar), 8,02 (m, 3H, H-Ar), 7,91-7,90 (m, 3H, H-Ar), 7,76-7,71 (m, 3H, H-Ar), 7,67-7,61 (m, 3H, H-Ar).

UV-VIS ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{max}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 538,6 (4,24), 415,6 (5,29, pasmo Soreta).

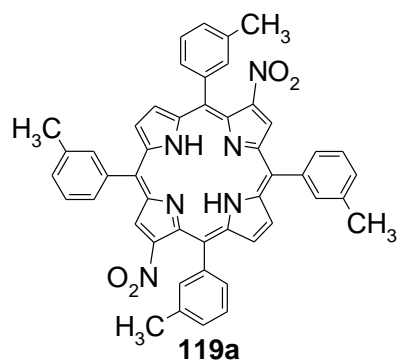
MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 859 (11), 858 (16), 857 (18), 856 (22), 855 (22), 854 (43), 853 (21), 852 (25) [izotopowe  $(M+H)^+$ ].

HRMS (ESI+,  $C_{44}H_{24}N_5O_2Cl_4Ni$ ,  $[M+H]^+$ ): obliczono – 852,0038; zmierzono – 852,0018.

#### 4.7. Dekompleksowanie mieszaniny związków **119** i **120**

W kolbie okrągłodennej 10 ml przygotowano roztwór 20,8 mg mieszaniny związków **119** i **120** (0,024 mmol) w mieszaninie 1 ml stężonego kwasu siarkowego(VI) i 2 ml TFA. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym, a zawartość intensywnie mieszano w temperaturze

pokojowej przez 10 minut. Następnie zawartość przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 25 ml chloroformu i 25 ml wody. Oddzielono fazę organiczną, a fazę wodną trzykrotnie ekstrahowano 10 ml chloroformu. Połączone fazy chloroformowe przemyto trzykrotnie 25 ml wody i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli  $MgSO_4/Na_2CO_3$ . Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkty rozdzielono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent układ rozpuszczalników  $CHCl_3/n$ -heksan, 2:1. Otrzymano 9,8 mg związku **119a**, wydajność - 51%, i 4,6 mg związku **120a**, wydajność - 24%.



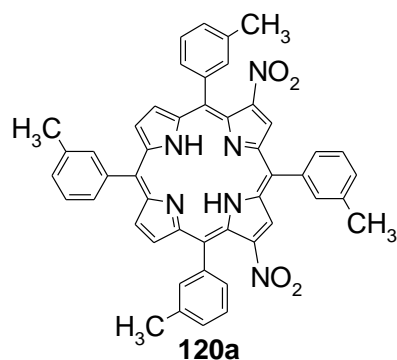
t.t. > 300°C

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,02 i 8,92 (AA'XX',  $J_{AX} = 5,0$  Hz, 4H,  $H^{\beta}$ ), 9,01 (s, 2H,  $H^{\beta}$ ), 8,11-7,98 (m, 8H, H-Ar), 7,70-7,57 (m, 8H, H-Ar), 2,68 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ), 2,63 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ), -2,61 (s, 2H,  $2 \times NH$ ).

UV-VIS ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{max}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 685,0 (3,72), 538,0 (3,73), 436,0 (4,97, pasmo Soreta), 361,5 (4,01).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 764 (1), 763 (8), 762 (38), 761 (100), 760 (16) [izotopowe  $M^+$  i  $(M+H)^+$ ].

HRMS (ESI+,  $C_{48}H_{37}N_6O_4$ ,  $[M+H]^+$ ): obliczono – 761,2876; zmierzono – 761,2862.



t.t. > 300°C



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,06 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,85 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,73 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,06-7,95 (m, 8H, H-Ar), 7,68-7,55 (m, 8H, H-Ar), 2,67 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 2,62 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 679,0 (3,83), 580,5 (4,00), 538,0 (4,08), 439,5 (5,26, pasmo Soreta), 363,5 (4,44), 328 (4,37).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 764 (2), 763 (13), 762 (48), 761 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_4$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 761,2876; zmierzono – 761,2860.

#### 4.8. Aminowanie związków 122 i 123

Aminowanie związków **122** i **123** zostało przeprowadzone według procedury opisanej dla związku **123**.<sup>11</sup> Otrzymano związek **124** (ze **123**) z wydajnością 65% i związek **128** (ze **122**) z wydajnością 38%. Dane spektroskopowe związku **124** są zgodne z literaturą.<sup>61,63</sup>

#### 4.9. Aminowanie mieszaniny związków 119, 120, 121, 122

Aminowanie mieszaniny związków **119**, **120**, **121**, **122** zostało przeprowadzone według opisanej wcześniej procedury.<sup>61,63</sup> Otrzymano mieszaninę związków **125**, **126**, **127**, **128** z sumaryczną wydajnością 45%. Dane spektroskopowe związków **125**, **126**, **127**, **128** są zgodne z literaturą.<sup>61,63</sup>

#### 4.10. Dekompleksowanie związków 124 i 128

Dekompleksowanie związków **124** i **128** przeprowadzono według opisanej wcześniej procedury.<sup>61,63</sup> Otrzymano związek **129** (ze **124**) (wydajność - 81%) i związek **128a** (wydajność - 31%). Dane spektroskopowe związku **129** są zgodne z literaturą.<sup>61,63</sup>

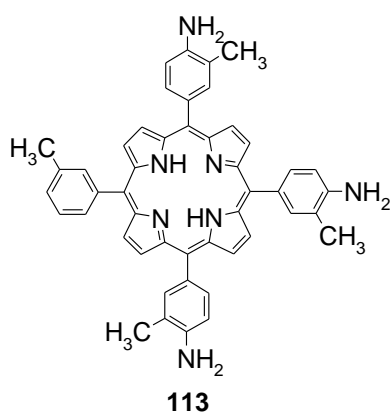
#### 4.11. Diazowanie związku 129 z podstawieniem grupy $-\text{N}_2^+$ grupą azydkową

Diazowanie związku **129** z podstawieniem grupy  $-\text{N}_2^+$  grupą azydkową przeprowadzono według opisanej wcześniej procedury.<sup>61,63</sup> Otrzymano związek **130**, wydajność 4 lub 6%, i związek **131**, wydajność 4 lub 6%. Dane spektroskopowe związków **130** i **131** są zgodne z literaturą.<sup>61,63</sup>

#### 4.12. Redukcja polinitroporfiryn

W kolbie 25 ml umieszczono 38 mg (0,047 mmol) związku **106b** lub 40,0 mg (0,047) związku **107b**, 4 ml stężonego 35-38% kwasu solnego i 104,8 mg (0,883 mmol) pyłu

cynowego (dla **106b**) lub 139,7 mg (1,17 mmol) pyłu cynowego (dla **107b**). Kolbę umieszczono w łaźni wodnej o temperaturze 70°C na mieszadle magnetycznym. Zawartość kolby mieszano przez godzinę, a następnie pozostawiono do ochłodzenia. Roztwór alkalizowano wodorotlenkiem sodu aż do odbarwienia z koloru zielonego na różowy. Produkty trzykrotnie ekstrahowano za pomocą 20 ml CHCl<sub>3</sub>. Następnie fazę organiczną przemyto dwukrotnie 40 ml wody i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Surowych produktów **113** i **116** bez dalszego oczyszczania użyto w reakcji benzylowania.

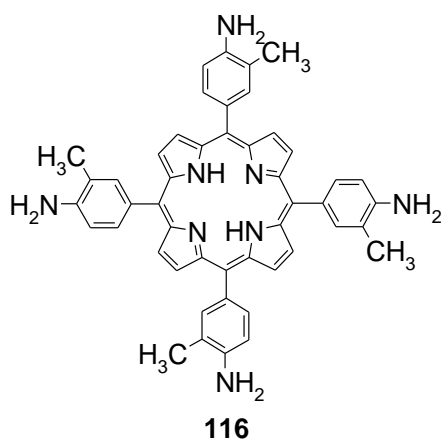


t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ [ppm]: 9,00-8,78 (m, 8H, H<sup>β</sup>), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,93-7,85 (m, 5H, H-Ar), 7,65-7,54 (m, 3H, H-Ar), 7,08-7,03 (m, 2H, H-Ar) 2,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), -2,72 (s, 2H, NH).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 719 (3), 718 (15), 717 (49), 716 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>]; 360,2 (2), 359,7 (12), 359,2 (47), 358,7 (80) [izotopowe (M+H)<sup>2+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>48</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 716,3502; zmierzono – 716,3495.



t.t. > 300°C

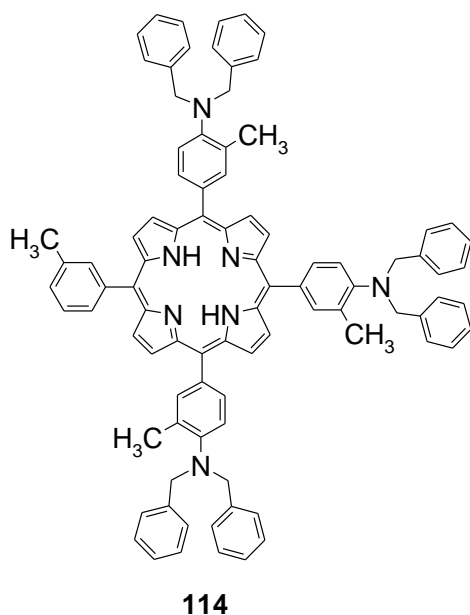
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,37 (s, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,32-8,28 (m, 8H, H-Ar), 7,22 (d,  $J = 7,4$  Hz, 4H, H-Ar), 4,35-4,12 (szeroki s, 8H, 4 x  $\text{NH}_2$ ), 2,59 (s, 12H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), -2,77 (s, 2H, 2 x NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 734 (3), 733 (16), 732 (50), 731 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{48}\text{H}_{43}\text{N}_8^+$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 731,3611; zmierzono – 731,3608.

#### 4.13. Benzylowanie poliaminoporfiryn

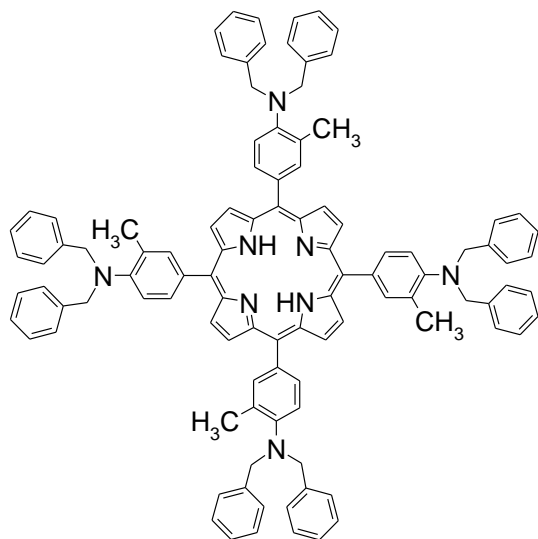
W kolbie 25 ml umieszczono porfiryne **113** (0,047 mmol) otrzymaną podczas redukcji oraz 1 ml DMF-u, 215 mg (1,26 mmol) bromku benzylu i 180 mg (1,31 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  lub porfiryne **116** (0,047 mmol) otrzymaną podczas redukcji oraz 1 ml DMF-u, 287 mg (1,68 mmol) bromku benzylu i 240 mg (1,74 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Reakcję prowadzono w  $50^\circ\text{C}$  przez 72 godziny. Następnie zawartość kolby wylano na 50 ml solanki. Wytrącony osad odsączono na sączku z bibuły, przemyto dwukrotnie 40 ml wody i pozostawiono do suszenia. Produkty oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników  $\text{CHCl}_3/n$ -heksan, 1:1. Otrzymano odpowiednio: 29,5 mg związku **114**, wydajność - 50% i 32,8 mg związku **117**, wydajność - 48%.



t.t.  $> 300^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,87-8,82 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,06-8,01 (m, 5H, H-Ar), 7,91-7,86 (m, 3H, H-Ar), 7,51-7,41 (m, 25H, H-Ar), 7,38-7,33 (m, 7H, H-Ar), 7,29-7,27 (m, 2H, H-Ar), 7,25 (s, 1H, H-Ar), 4,39-4,36 (m, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$ ), 2,73-2,70 (m, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ), 2,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), -2,76 (s, 2H, 2 x NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1260 (4), 1259 (16), 1258 (43), 1257 (100), 1256 (92) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>]; 1169 (1), 1168 (2), 1167 (4), 1166 (6), 1165 (4), 1164 (1), 630,8 (4), 630,3 (14), 629,8 (42), 629,3 (95), 628,8 (90) [izotopowe (M+2H)<sup>2+</sup>].



117

t.t. > 300°C

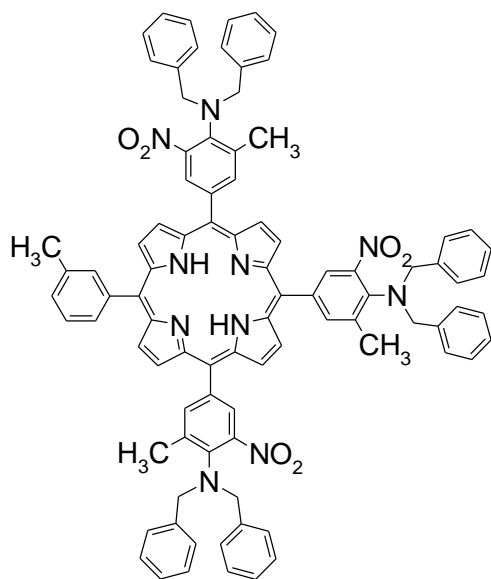
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,82 (s, 8H, H <sup>$\beta$</sup> ), 8,02 (s, 4H, H-Ar), 7,88 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H, H-Ar), 7,50-7,27 (m, 44H, H-Ar), 4,37 (s, 16H, 8 x CH<sub>2</sub>), 2,70 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), -2,79 (s, 2H, 2 x NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1455 (1), 1454 (7), 1453 (18), 1452 (35), 1451 (27) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>]; 1363 (3), 1362 (5), 1361 (7), 1360 (2) [fragmentacyjny (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>]; 728,3 (7), 727,8 (19), 727,3 (55), 726,8 (100), 726,3 (65) [izotopowe (M+2H)<sup>2+</sup>]; 682,3 (9), 681,8 (16), 681,3 (15), 680,8 (4), 680,3 (1) [fragmentacyjny (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>2+</sup>].

#### 4.14. Nitrowanie (*N,N*-dibenzylamino)-porfiryn **114** i **117**

W kolbie 50 ml umieszczono 10 mg (0,008 mmol) związku **114** lub 11,6 mg (0,008 mmol) związku **117** i 10 ml chloroformu. Kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym i mieszano jej zawartość w temperaturze pokojowej. Następnie dodano całość świeżo przygotowanego 43% roztworu kwasu azotowego(V) otrzymanego przez rozcieńczenie 0,4 ml żółtego dymiącego kwasu azotowego(V)  $d = 1,52$  g/ml w 0,8 ml wody. Reakcję kontynuowano przez jedną minutę, po czym zawartość kolby wylano na 40 ml wody, dodając 30 ml chloroformu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto dwukrotnie 40 ml wody i osuszono nad mieszaniną bezwodnych soli MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano, a otrzymaną pozostałość poddano chromatografii kolumnowej w

układzie rozpuszczalników  $\text{CHCl}_3/n$ -heksan, 2:1. Otrzymano 2,8 mg związku **115**, wydajność - 25%. W przypadku reakcji związku **117** zaobserwowano tylko produkty rozkładu substratu.



**115**

t.t. > 300°C

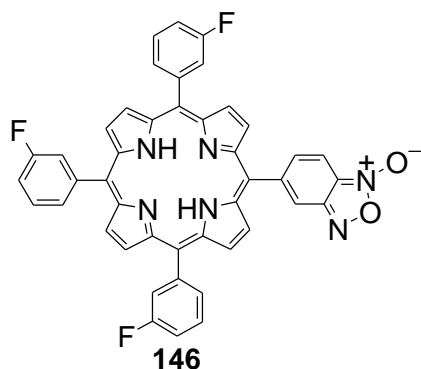
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,88 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,69-8,61 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,23-8,19 (m, 3H, H-Ar), 8,13-8,07 (m, 4H, H-Ar), 8,03-7,99 (m, 2H, H-Ar), 7,91-7,97 (m, 1H, H-Ar), 7,68-7,61 (m, 2H, H-Ar), 7,56-7,34 (m, 28H, H-Ar), 4,53-4,44 (m, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$ ), 2,69-2,62 (m, 12H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), -2,96 (s, 2H, 2 x NH).

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1430 (3), 1429 (8), 1428 (21), 1427 (42), 1426 (46), 1425 (50) [izotopowe ( $\text{M}+\text{Cl}$ ) $^-$ ]; 1414 (4), 1413 (8), 1412 (8) [izotopowe ( $\text{M}+\text{Na}-\text{H}$ ) $^-$ ]; 1393 (5), 1392 (18), 1391 (52), 1390 (100), 1389 (93) [izotopowe ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ ].

#### 4.15. Podstawienie halogenu azydkiem z następczą termolizą do furoksanu

W kolbie pojemności 10 ml umieszczono odpowiednią nitroporfirynę (0,042 mmol) – 30,6 mg związku **105c** lub 33,6 mg związku **105d**, lub 41,1 mg związku **105e** i 95,7 mg (1,47 mmol) azydku sodu; lub dinitroporfirynę **106d** (0,042 mmol) – 35,4 mg i 191,1 mg (2,940 mmol) azydku sodu; lub odpowiedni porfiryńian (0,042 mmol) – 33,6 mg związku **109c**, lub 36,3 mg związku **109d**, lub 43,8 mg związku **109e**, lub 33,3 mg związku **110c**, lub 36,3 mg związku **110d**, lub 43,5 mg związku **110e** i 81,9 mg (1,26 mmol) azydku sodu w 3 ml DMF-u. Kolbę zabezpieczono chłodnicą zwrotną i umieszczono w łaźni olejowej rozgrzanej do: (a) 97°C dla związku **105d**, **106d**, **109d**, **110d**; (b) 105°C dla związku **105e**, **109e**, **110e**; (c) 92°C dla związku **105c**, **109c**, **110c**. Reakcję kontynuowano przez: 50 minut dla związku **105d**, **110c**, **109e**, **110e**, **106d**; 40 minut dla związku **105e**, **105c**; 60 minut dla związku **109c**, **109d**,

**110d.** Gorący roztwór wylano na 80 ml solanki. Wytrącił się osad. Kolbę poreakcyjną dwukrotnie przemyto około 10 ml wody i zawartość połączono z roztworem macierzystym. Osad odsączono na sączku z bibuły, przemyto dwukrotnie około 60 ml wody i pozostawiono do następnego dnia do wyschnięcia. Suchy osad wymyto z sączka za pomocą około 100 ml chloroformu a następnie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Uzyskaną pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników  $\text{CHCl}_3/n$ -heksan (2:1). Otrzymałem: (a) 9,9 mg związku **146**, wydajność - 33%, (b) 9,3 mg związku **138**, wydajność - 28%, (c) 0,9 mg związku **147**, wydajność - 2%, (d) 21,3 mg związku **143**, wydajność - 64%, (e) 17,1 mg związku **144**, wydajność - 48%, (f) 23,7 mg związku **145**, wydajność - 58%, (g) 15,3 mg związku **140**, wydajność - 46%, (h) 13,2 mg związku **141**, wydajność - 37%, (i) 3,0 mg związku **148**, wydajność - 9%. Dla związku **110e** reakcja nie zaszła.



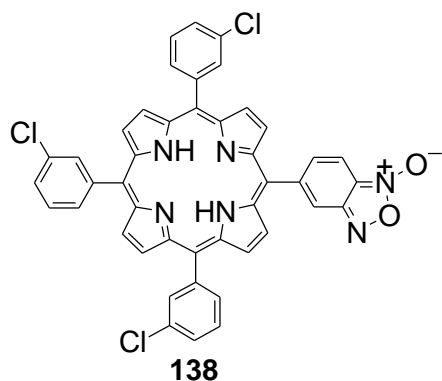
t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,94-8,90 (m, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,88 (widoczny s, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,06-7,90 (m, 8H, H-Ar), 7,78-7,70 (m, 4H, H-Ar), 7,58-7,50 (m, 3H, H-Ar), -2,84 (s, 2H, 2 x NH).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 647,2 (3,55), 590,8 (3,90), 552,6 (3,96), 516 (4,41), 421,2 (5,54, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 729 (6), 728 (43), 727 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{F}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>): obliczono – 727,2069; zmierzono – 727,2064.



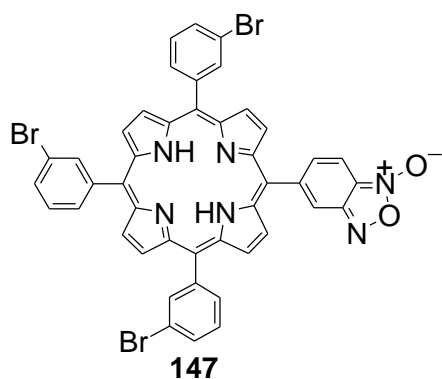
t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,92 (widoczny s, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,87 (widoczny s, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,21 (widoczny szeroki s, 4H, H-Ar), 8,13-8,07 (m, 4H, H-Ar), 7,83-7,77 (m, 3H, H-Ar), 7,71 (m, 4H, H-Ar), -2,86 (s, 2H, 2 x NH).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 647,0 (3,87), 590,4 (4,15), 552,0 (4,24), 517,2 (4,60), 422,0 (5,72, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 781 (6), 780 (15), 779 (37), 778 (48), 777 (98), 776 (48), 775 (100) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

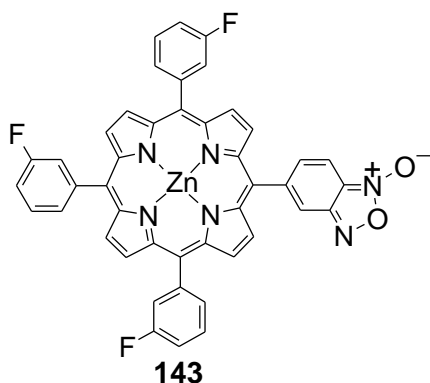
HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 775,1183; zmierzono – 775,1174.



Widmo  $^1\text{H}$  NMR i UV-Vis nie zostały zarejestrowane ze względu na zbyt małą ilość powstałego produktu **147** (wydajność reakcji, 2%) oraz jego częściowe zanieczyszczenie.

MS (ESI-),  $m/z$  (% int. wzgl.): 913 (3), 912 (7), 911 (12), 910 (15), 909 (31), 908 (13), 907 (27), 906 (4), 905 (9) [izotopowe ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ ].

HRMS (ESI-,  $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}_3$ , [ $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ ): obliczono – 904,9511; zmierzono – 904,9542.



t.t. > 300°C

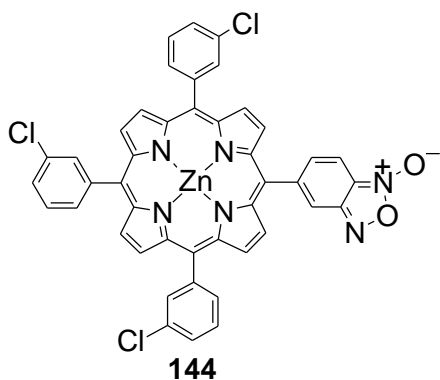
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,00-8,92 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,88-8,82 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,08-7,86 (m, 7H, H-Ar), 7,78-7,66 (m, 4H, H-Ar), 7,56-7,48 (m, 4H, H-Ar).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 587,2 (3,63), 548,6 (4,44), 420,6 (5,51, pasmo Soreta).

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1622 (1), 1621 (2), 1620 (3), 1619 (6), 1618 (10), 1617 (15), 1616 (17), 1615 (21), 1614 (17), 1613 (18), 1612 (8), 1611 (7) [izotopowe  $(2\text{M}+\text{Cl})^-$ ]; 830 (5), 829 (14), 828 (21), 827 (60), 826 (46), 825 (94), 824 (42), 823 (100) [izotopowe  $(\text{M}+\text{Cl})^-$ ].

HRMS (ESI-,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3\text{ClZn}$ ,  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ): obliczono – 823,0815; zmierzono – 823,0795.

---



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,02-8,94 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,24-8,18 (m, 4H, H-Ar), 8,14-8,06 (m, 4H, H-Ar), 7,80 (ddd,  $^3J = 8,0$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz, 3H, H-Ar), 7,74-7,66 (m, 4H, H-Ar).

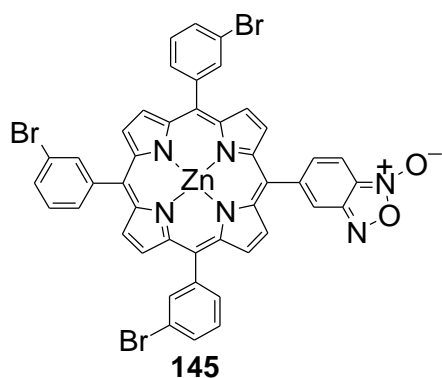
UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 587,8 (3,74), 549,2 (4,54), 511,8 (3,72), 421,6 (5,62, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 845 (8), 844 (12), 843 (20), 842 (37), 841 (42), 840 (86), 839 (47), 838 (100), 837 (25), 836 (55) [izotopowe  $\text{M}^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_4\text{Zn}$ ,  $\text{M}^+$ ): obliczono – 836,0239; zmierzono – 836,0205.

---





t.t. > 300°C

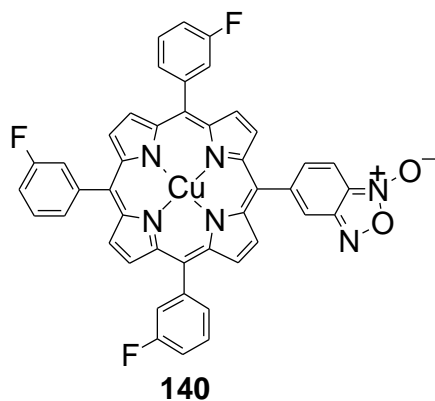
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,00-8,95 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,94-8,86 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,44-8,33 (m, 4H, H-Ar), 8,22-8,10 (m, 4H, H-Ar), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H, H-Ar), 7,68-7,60 (m, 4H, H-Ar).

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 587,6 (3,75), 549,6 (4,49), 422,2 (5,57, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 979 (4), 978 (9), 977 (15), 976 (32), 975 (36), 974 (77), 973 (46), 972 (100), 971 (29), 970 (61), 969 (9), 968 (15) [izotopowe  $\text{M}^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}_3\text{Zn}$ ,  $\text{M}^+$ ): obliczono – 967,8696; zmierzono – 967,8724.

---



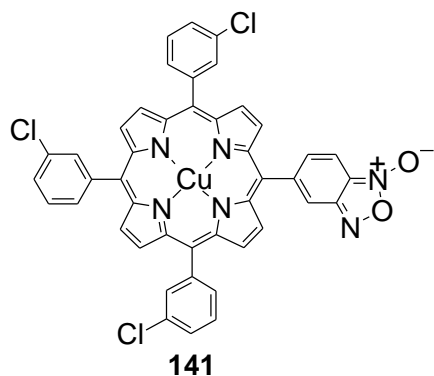
t.t. > 300°C

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 540,8 (4,39), 416,2 (5,47, pasmo Soreta).

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1616 (2), 1615 (7), 1614 (9), 1613 (18), 1612 (18), 1611 (27), 1610 (17), 1609 (15) [izotopowe  $(2\text{M}+\text{Cl})^-$ ]; 826 (13), 825 (24), 824 (65), 823 (15), 822 (100) [izotopowe  $(\text{M}+\text{Cl})^-$ ].

HRMS (ESI-,  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3\text{ClCu}$ ,  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ): obliczono – 822,0819; zmierzono – 822,0760.

---

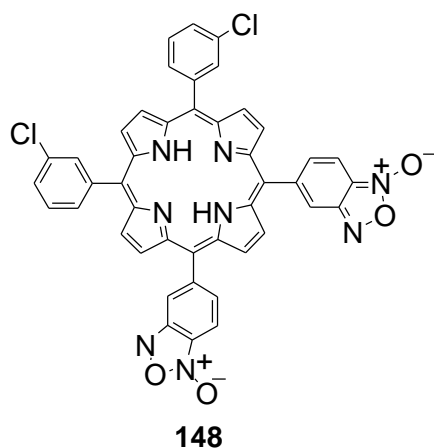


t.t. > 300°C

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 541,2 (4,30), 417,4 (5,38, pasmo Soreta).

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl), *m/z* (% int. wzgl.): 1717 (3), 1716 (6), 1715 (12), 1714 (20), 1713 (34), 1712 (36), 1711 (53), 1710 (46), 1709 (56), 1708 (28), 1707 (31), 1706 (4), 1705 (6) [izotopowe (2M+Cl)<sup>-</sup>]; 877 (11), 876 (28), 875 (33), 874 (80), 873 (46), 872 (100), 871 (25), 870 (53) [izotopowe (M+Cl)<sup>-</sup>].

HRMS (ESI-, C<sub>44</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>Cu, [M+Cl]<sup>-</sup>): obliczono – 869,9933; zmierzono – 869,9907.



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ [ppm]: 8,98 (s, 2H, H<sup>β</sup>), 8,93 (s, 4H, H<sup>β</sup>), 8,88 (s, 2H, H<sup>β</sup>), 8,24-8,18 (m, 4H, H-Ar), 8,14-8,06 (m, 4H, H-Ar), 7,88-7,80 (m, 3H, H-Ar), 7,76-7,68 (m, 3H, H-Ar), -2,83 (s, 2H, 2 x NH).

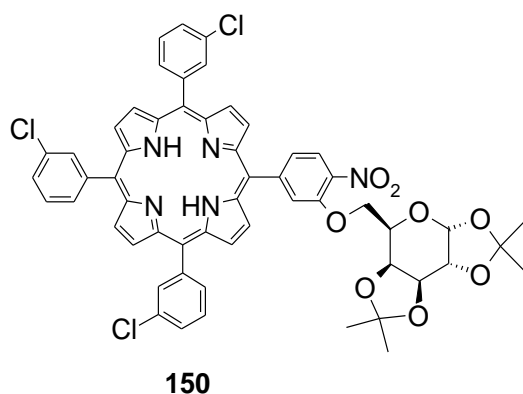
UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 694,6 (3,47), 592,0 (3,85), 554,6 (3,94), 518,6 (4,31), 425,8 (5,38, pasmo Soreta).

MS (ESI-, z dodatkiem NaCl), *m/z* (% int. wzgl.): 1640 (1), 1639 (1), 1638 (2), 1637 (5), 1636 (7), 1635 (10), 1634 (10), 1633 (9), 1632 (5), 1631 (4) [izotopowe (2M+Cl)<sup>-</sup>]; 1602 (1), 1601 (1), 1600 (2), 1599 (2), 1598 (3), 1597 (3), 1596 (2), 1595 (2) [izotopowe (2M-H)<sup>-</sup>]; 802 (6), 801 (14), 800 (30), 799 (66), 798 (44), 797 (100) [izotopowe (M-H)<sup>-</sup>].

HRMS (ESI-,  $C_{44}H_{23}N_8O_4Cl_2$ ,  $[M-H]^-$ ): obliczono – 797,1219; zmierzono – 797,1200.

#### 4.16. Synteza hybryd porfiryna-galaktoza

W zamkniętym reaktorze (6 mL) umieszczono 20,6 mg porfiryny **105d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.) lub 19,0 mg porfiryny **105c** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 25,4 mg porfiryny **105e** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 22,2 mg porfiryny **105g** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 20,4 mg porfiryny **105h** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 22,4 mg porfiryny **109d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 21,4 mg porfiryny **112d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 22,4 mg porfiryny **110d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.), lub 22,4 mg **111d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.) i 13,6 mg 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-galaktopiranozy (0,052 mmol, 2 ekw.) oraz 0,7 ml trietyloaminy. Następnie dodano 58,8 mg *tert*-butanolanu potasu (0,52 mmol, 20 ekw.). Zawartość reaktora była mieszana przez 4 godziny w temperaturze 65°C. Mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 20 ml chloroformu i 20 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto 3 x 20 ml wody, a następnie osuszono bezwodnym  $MgSO_4$ . Środek suszący odsączono na sączku z bibuły, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt został wyodrębniony za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie rozpuszczalników  $CHCl_3/MeOH$ , 99:1. Otrzymano (a) 19,6 mg związku **150**, wydajność - 74%; (b) 20,6 mg związku **153**, wydajność - 73%; (c) 7,6 mg związku **154**, wydajność - 27%; (d) 10,6 mg związku **156**, wydajność - 39%; (e) 19,0 mg związku **157**, wydajność - 75%; (f) 12,4 mg związku **158**, wydajność - 41%; (g) 17,8 mg związku **159**, wydajność - 63%; (h) 18,4 mg związku **160**, wydajność - 69%.



t.t. > 300°C

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,94-8,84 (m, 8H,  $H^b$ ), 8,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-Ar), 8,24 (s, 3H, H-Ar), 8,12 (d,  $J = 7,6$  Hz, 3H, H-Ar), 8,04 (szeroki s, 1H, H-Ar), 7,91 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-Ar), 7,84-7,79 (m, 3H, H-Ar), 7,75-7,68 (m, 3H, H-Ar), 5,51 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H, H-gal), 4,70 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-gal), 4,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-gal), 4,45-

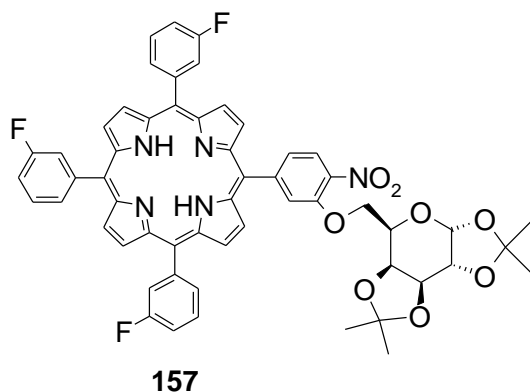
4,37 (m, 3H, H-gal), 4,35 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-gal), 1,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34-1,30 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), -2,85 (s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,8, 148,7, 143,7, 143,6, 139,6, 134,5, 133,2, 132,8, 128,5, 128,4, 128,2, 127,1, 124,2, 121,6, 119,4, 119,3, 119,2, 117,7, 109,7, 109,2, 96,4, 77,4, 71,0, 70,8, 70,7, 68,7, 66,6, 26,3, 26,0, 25,1, 24,5.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 644,6 (3,13), 588,4 (3,59), 549,6 (3,67), 515,0 (4,14), 419,2 (5,33, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1026 (4), 1025 (13), 1024 (33), 1023 (42), 1022 (100), 1021 (40), 1020 (81) [izotopowe [M+H]<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>56</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 1020,2334; zmierzono – 1020,2334.



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,95-8,85 (m, 8H, H <sup>$\beta$</sup> ), 8,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-Ar), 8,07-8,01 (m, 4H, H-Ar), 8,00-7,95 (m, 3H, H-Ar), 7,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-Ar), 7,78-7,71 (m, 3H, H-Ar), 7,57-7,51 (m, 3H, H-Ar), 5,52 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H-gal), 4,70 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-gal), 4,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-gal), 4,45-4,39 (m, 3H), 4,36 (dd,  $J = 4,9$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-gal), 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2,83 (s, 2H, NH).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz);  $\delta$  [ppm]: -[115,0 – 114,7] (m, 3F).

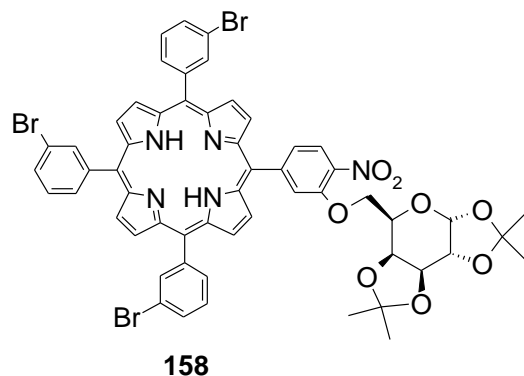
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 161,5 (d,  $J = 247,4$  Hz), 150,8, 148,7, 144,1-143,9 (sygnały nakładające się na siebie), 143,9, 139,6, 137,4, 132,5, 130,7, 128,5-128,2 (sygnały nakładające się na siebie), 127,1, 124,2, 121,8, 121,7, 121,6, 119,5 (d,  $J = 1,8$  Hz), 119,4-119,2 (sygnały nakładające się na siebie), 117,6, 115,3 (d,  $J = 21,1$  Hz), 109,7, 109,2, 96,4, 71,0, 70,8, 70,7, 68,7, 66,6, 26,3, 26,0, 25,1, 24,5.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 644,0 (2,59), 588,6 (3,54), 548,8 (3,63), 514,4 (4,22), 419,0 (5,54, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 996 (1), 995 (5), 994 (7) (izotopowe  $[M+Na]^+$ ); 976 (1), 975 (4), 974 (16), 973 (57), 972 (100) [izotopowe  $(M+H)^+$ ].

HRMS (ESI+,  $C_{56}H_{45}N_5O_8F_3$ ,  $[M+H]^+$ ): obliczono – 972,3220; zmierzono – 972,3232.

---



t.t. > 300°C

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,92-8,84 (m, 8H,  $H^{\beta}$ ), 8,39 (szeroki s, 3H, H-Ar), 8,28 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H-Ar), 8,16 (m, 3H, H-Ar), 8,03 (szeroki s, 1H, H-Ar), 7,98-7,94 (m, 3H, H-Ar), 7,93-7,88 (m, 1H, H-Ar), 7,68-7,62 (m, 3H, H-Ar), 5,52-5,48 (m, 1H, H-gal), 4,69 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-gal), 4,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-gal), 4,44-4,36 (m, 3H, H-gal), 4,34 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-gal), 1,62 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1,35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1,32-1,28 (m, 6H, 2 x  $CH_3$ ), -2,88 (s, 2H, NH).

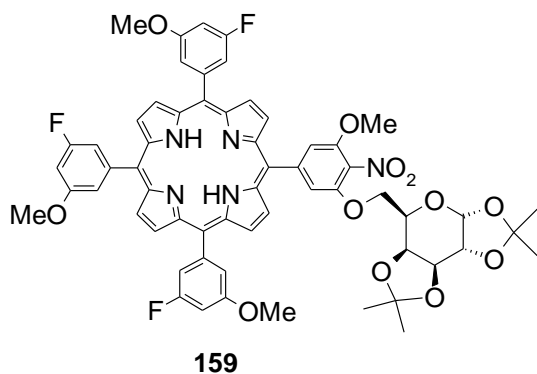
$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,8, 148,7, 143,9, 139,6, 137,3, 133,3, 131,4, 131,4, 128,4, 127,9, 127,1, 124,2, 121,6, 121,4, 119,4, 119,2, 119,2, 117,7, 114,2, 109,7, 109,2, 96,4, 71,0, 70,8, 70,7, 68,7, 66,6, 26,3, 26,0, 25,1, 24,5.

UV-VIS ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{max}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 645,0 (3,24), 589,8 (3,68), 550,6 (3,79), 515,4 (4,27), 419,8 (5,46, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1181 (5), 1180 (8), 1179 (13), 1178 (22), 1177 (14), 1176 (20), 1175 (5), 1174 (7) [izotopowe  $(M+Na)^+$ ]; 1160 (7), 1159 (22), 1158 (45), 1157 (52), 1156 (100), 1155 (55), 1154 (94), 1153 (17), 1152 (26) [izotopowe  $(M+H)^+$ ].

HRMS (ESI+,  $C_{56}H_{45}N_5O_8Br_3$ ,  $[M+H]^+$ ): obliczono – 1152,0818; zmierzono – 1152,0801.

---



t.t. > 300°C

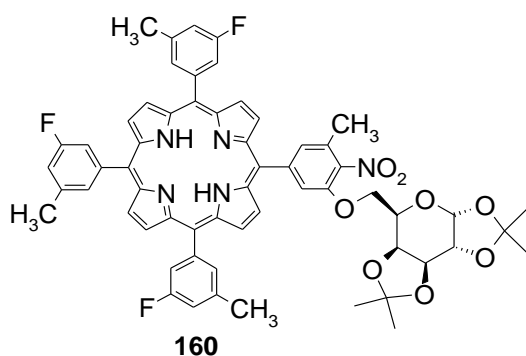
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,97-8,88 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 7,61-7,54 (m, 7H, H-Ar), 7,52 (s, 1H, H-Ar), 7,13-7,07 (m, 3H, H-Ar), 5,47 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz, H-gal), 4,64 (dd, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, H-gal), 4,42-4,30 (m, 4H, H-gal), 4,29-4,24 (m, 1H, H-gal), 4,02-3,98 (m, 12H, 4 x  $\text{OCH}_3$ ), 1,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32-1,29 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), -2,89 (s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 162,0 (d,  $J = 246,1$  Hz), 159,3-159,1 (m), 149,8 ( $J = 96,7$  Hz), 145,6, 144,5-144,2 (m), 132,5-130,0 (m), 132,1, 119,4 (d,  $J = 2,3$  Hz), 119,4-119,2 (m), 118,2, 117,3-116,9 (m), 114,8 (d,  $J = 22,3$  Hz), 112,6 (d,  $J = 125,1$  Hz), 109,6, 109,1, 101,9-101,4 (m), 96,3, 70,8, 70,7, 70,6, 68,5, 68,4, 66,3, 57,0, 56,0, 26,3, 26,0, 25,1, 24,4.

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 642,4 (3,69), 588,2 (4,14), 546,8 (4,08), 513,4 (4,66), 419,0 (5,95, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1095 (2), 1094 (15), 1093 (59), 1092 (100) [izotopowe  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{60}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{F}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): obliczono – 1092,3643; zmierzono – 1092,3661.



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,92-8,85 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 7,85-7,79 (m, 4H, H-Ar), 7,78-7,70 (m, 4H, H-Ar), 7,37-7,32 (m, 3H, H-Ar), 5,47 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H-gal), 4,68-4,63 (m, 1H, H-gal), 4,43-4,30 (m, 4H, H-gal), 4,29-4,24 (m, 1H, H-gal), 2,69-2,64 (m, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ),

2,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,58-1,55 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32-1,28 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), -2,88 (s, 2H, 2 x NH).

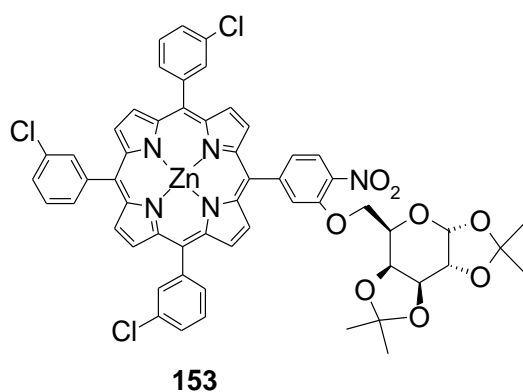
<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz); δ [ppm]: -[121,2 – 120,9] (m, 3F).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz); δ [ppm]: 161,5 (d, *J* = 246,7 Hz), 148,6, 145,1, 143,8-143,5 (m), 142,0, 138,7-138,5 (m), 131,7, 129,7-129,4 (m), 119,6-119,5 (m), 119,5-119,3 (m), 119,0 (d, *J* = 21,1 Hz), 118,3, 118,0, 116,0-115,6 (m), 109,6, 109,1, 96,4, 70,9, 70,8, 70,7, 68,4, 66,4, 26,3, 26,0, 25,1, 24,4, 21,7, 17,6.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 644,2 (3,24), 589,4 (3,61), 548,4 (3,66), 514,4 (4,16), 417,4 (5,30, pasmo Soreta).

MS (ESI+), *m/z* (% int. wzgl.): 1031 (1), 1030 (12), 1029 (55), 1028 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>60</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 1028,3846; zmierzono – 1028,3862.



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 9,00-8,92 (m, 8H, H<sup>β</sup>), 8,28 (m, 1H, H-Ar), 8,22 (s, 3H, H-Ar), 8,14-8,08 (m, 3H, H-Ar), 8,03-7,98 (m, 1H, H-Ar), 7,95-7,89 (m, 1H, H-Ar), 7,82-7,77 (m, 3H, H-Ar), 7,73-7,66 (m, 3H, H-Ar), 5,41-5,36 (m, 1H, H-gal), 4,65 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-gal), 4,49-4,44 (m, 1H, H-gal), 4,39-4,30 (m, 3H, H-gal), 4,30-4,26 (m, 1H, H-gal), 1,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32-1,25 (m, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>).

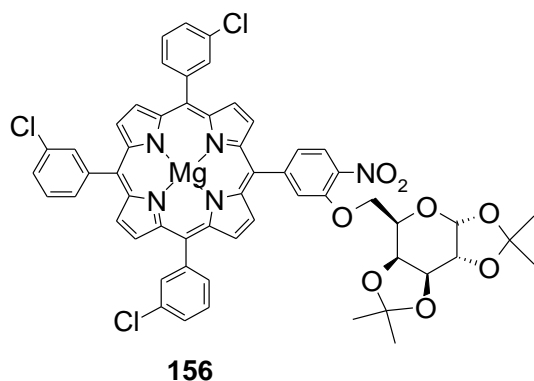
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz); δ [ppm]: 150,69, 150,66, 150,6, 150,39, 150,37, 150,3, 150,26, 150,2, 149,6, 149,51, 149,45, 144,4, 144,3, 139,4, 134,4, 134,36, 133,1, 133,0, 132,7, 132,6, 132,5, 132,4, 131,9, 131,8, 128,2, 128,0, 128,0, 127,0, 124,0, 121,5, 121,4, 120,3, 120,2, 120,1, 118,6, 109,6, 109,1, 96,3, 70,9, 70,8, 70,7, 68,7, 68,62, 68,6, 66,5, 26,2, 26,0, 25,0, 24,5.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 595,8 (3,78), 555,8 (4,40), 425,0 (5,54, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1112 (20), 1111 (28), 1110 (44), 1109 (50), 1108 (88), 1107 (62); 1106 (100), 1105 (35), 1104 (50) [izotopowe (M+Na)<sup>+</sup>]; 1090 (10), 1089 (14), 1088 (29), 1087 (45), 1086 (59), 1085 (68), 1084 (62), 1083 (71), 1082 (38), 1081 (35) [izotopowe M<sup>+</sup> i (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>56</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>Zn, M<sup>+</sup>): obliczono – 1081,1390; zmierzono – 1081,1418.

---



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,91-8,89 (m, 1H, H <sup>$\beta$</sup> ), 8,87 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 8,81-8,76 (m, 6H, H <sup>$\beta$</sup> ), 8,29 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-Ar), 8,25-8,12 (m, 7H, H-Ar), 7,94-7,88 (m, 4H, H-Ar), 7,85-7,79 (m, 3H, H-Ar), 5,47-5,43 (m, 1H, H-gal), 4,66-4,61 (m, 1H, H-gal), 4,55-4,49 (m, 1H, H-gal), 4,42-4,34 (m, 3H, H-gal), 4,25-4,19 (m, 1H, H-gal), 1,48-1,44 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,24-1,21 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 149,52, 149,51, 149,1, 149,04, 149,01, 148,8, 148,6, 145,0, 139,0, 133,6, 132,9, 132,01, 131,95, 131,9, 131,8, 131,5, 128,3, 127,6, 127,2, 123,2, 120,1, 120,03, 120,01, 119,2, 108,6, 108,1, 95,6, 70,3, 69,9, 69,8, 68,84, 68,81, 66,4, 66,3, 25,83, 25,79, 24,9, 24,2.

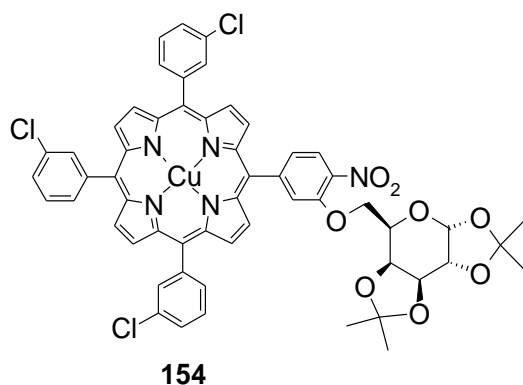
UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 604,0 (3,76), 564,6 (4,16), 427,2 (5,51, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1071 (6), 1070 (13), 1069 (26), 1068 (46), 1067 (59), 1066 (100), 1065 (50), 1064 (69) [izotopowe (M+Na)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>56</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>MgNa, [M+Na]<sup>+</sup>): obliczono – 1064,1847; zmierzono – 1064,1851.

---





t.t. > 300°C

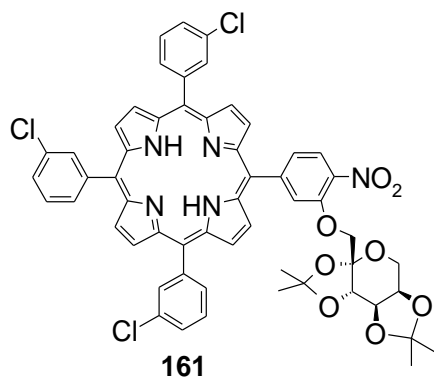
UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 539,2 (4,53), 416,4 (5,78, pasmo Soreta).

MS (ESI<sup>+</sup>), *m/z* (% int. wzgl.): 2195 (3), 2194 (5), 2193 (8), 2192 (12), 2191 (19), 2190 (24), 2189 (29), 2188 (32), 2187 (29), 2186 (20), 2185 (20), 2184 (7), 2183 (5) [izotopowe (2M+Na)<sup>+</sup>]; 1111 (5), 1110 (7), 1109 (20), 1108 (32), 1107 (65), 1106 (54), 1105 (100), 1104 (42), 1103 (66) [izotopowe (M+Na)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI<sup>+</sup>, C<sub>56</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>CuNa, [M+Na]<sup>+</sup>): obliczono – 1103,1293; zmierzono – 1103,1321.

#### 4.17. Synteza hybryd porfiryńowych z innymi cukrami

W zamkniętym reaktorze (6 mL) umieszczono 20,6 mg porfiryny **105d** (0,026 mmol, 1,0 ekw.) i 13,6 mg 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-β-D-fruktopiranozy (0,052 mmol, 2,0 ekw.) lub 10,6 mg 1-*O*-metylo-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozy (0,052 mmol), lub 13,6 mg 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-α-L-sorbofuranozy (0,052 mmol), lub 6,8 mg racemicznej 1,2-izopropylidengliceryny (0,052 mmol), 0,7 ml trietyloaminy i 58,8 mg *tert*-butanolanu potasu (0,52 mmol). Zawartość reaktora mieszano przez 18h w temperaturze 65°C. Mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 20 ml chloroformu i 20 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto 3 x 20 ml wody, a następnie osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Środek suszący odsączono na sączku z bibuły a rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkty **161**, **162**, **163**, **164** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent układ rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 99:1 (dla produktów **161**, **162**, **163**), lub CHCl<sub>3</sub> (dla produktu **164**). Otrzymano (a) 17,0 mg związku **161**, wydajność - 64%; (b) 13,0 mg związku **162**, wydajność - 52%; (c) 18,6 mg związku **163**, wydajność - 70%; (d) 14,4 mg związku **164**, wydajność - 62%.



t.t. > 300°C

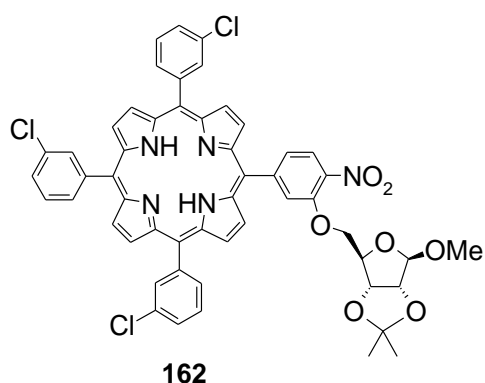
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,91-8,84 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,26-8,21 (m, 4H, H-Ar), 8,14-8,09 (m, 3H, H-Ar), 8,06 (m, 1H, H-Ar), 7,94 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-Ar), 7,84-7,79 (m, 3H, H-Ar), 7,75-7,68 (m, 3H, H-Ar), 4,86 (szeroki s, 1H, H-fru), 4,72 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H-fru), 4,52-4,46 (m, 1H, H-fru), 4,33-4,26 (m, 1H, H-fru), 4,25-4,12 (m, 1H, H-fru), 3,99-3,94 (m, 1H, H-fru), 3,67 (d,  $J = 13,1$ Hz, 1H, H-fru), 1,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,34-1,28 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), -2,86 (s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,28, 150,26, 150,2, 148,5, 143,7, 143,64, 143,61, 139,6, 134,5, 133,2, 132,9, 128,5, 128,4, 128,1, 124,0, 121,7, 121,6, 119,5, 119,3, 119,2, 117,6, 109,7, 109,19, 109,15, 101,5, 71,0, 70,2, 70,1, 70,0, 61,6, 26,9, 26,0, 25,5, 24,0.

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 644,8 (3,40), 589,2 (3,75), 549,4 (3,81), 514,8 (4,26), 418,4 (5,39, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1025 (6), 1024 (23), 1023 (29), 1022 (100), 1021 (32), 1020 (74), [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{56}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 1020,2334; zmierzono – 1020,2359.



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,91 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,88 (s, 4H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,84 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,27-8,21 (m, 4H, H-Ar), 8,14-8,09 (m, 3H, H-Ar), 7,97-7,90 (m, 2H, H-

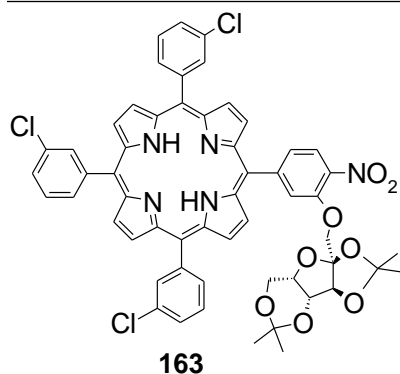
Ar), 7,84-7,79 (m, 3H, H-Ar), 7,75-7,68 (m, 3H, H-Ar), 4,97-4,94 (m, 2H, H-ryb), 4,71-4,66 (m, 1H, H-ryb), 4,63 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H, H-ryb), 4,34-4,27 (m, 1H, H-ryb), 4,25-4,18 (m, 1H, H-ryb), 3,16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2,86 (s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,1, 148,6, 143,6, 143,57, 140,0, 134,5, 133,2, 132,8, 128,5, 128,47, 128,2, 127,2, 124,1, 121,3, 119,5, 119,3, 117,4, 112,8, 110,0, 85,2, 84,2, 82,0, 70,4, 55,2, 26,6, 25,1.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 644,8 (3,40), 589,2 (3,75), 549,4 (3,81), 514,8 (4,26), 418,4 (5,39, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 970 (6), 969 (12), 968 (33), 967 (45), 966 (100), 965 (46), 964 (77) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>53</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 964,2072; zmierzono – 964,2082.



t.t. > 300°C

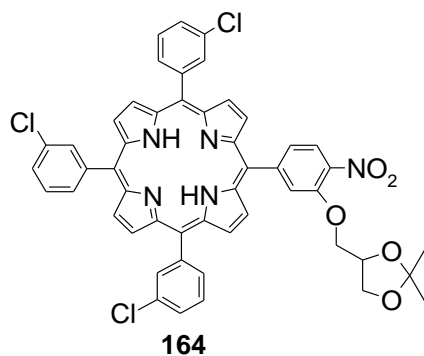
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,94-8,86 (m, 8H, H<sup>β</sup>), 8,28-8,23 (m, 4H, H-Ar), 8,16-8,10 (m, 4H, H-Ar), 7,93 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-Ar), 7,85-7,79 (m, 3H, H-Ar), 7,76-7,68 (m, 3H, H-Ar), 4,89 (s, 1H, H-sorb), 4,71-4,63 (m, 1H, H-sorb), 4,51-4,45 (m, 1H, H-sorb), 4,44 (s, 1H, H-sorb), 4,17 (s, 1H, H-sorb), 3,99 (m, 1H, H-sorb), 3,87 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H, H-sorb), 1,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2,83 (s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,3, 150,2, 148,6, 143,7, 143,6, 139,5, 134,52, 134,46, 133,2, 132,8, 128,5, 128,4, 128,1, 127,3, 127,3, 124,0, 121,5, 121,4, 119,4, 119,3, 119,2, 117,6, 113,6, 112,9, 97,5, 84,2, 73,2, 72,8, 68,7, 60,4, 29,1, 28,0, 26,6, 18,6.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 645,0 (3,60), 588,6 (3,91), 549,2 (4,19), 515,4 (4,45), 416,8 (5,35, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1026 (2), 1025 (9), 1024 (30), 1023 (37), 1022 (100), 1021 (38), 1020 (73) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>56</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 1020,2334; zmierzono – 1020,2327.



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,93-8,82 (m, 8H,  $\text{H}^{\text{b}}$ ), 8,26 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-Ar), 8,23 (szeroki s, 3H, H-Ar), 8,11 (m, 3H, H-Ar), 7,99 (szeroki s, 1H, H-Ar), 7,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-Ar), 7,84-7,78 (m, 3H, H-Ar), 7,75-7,68 (m, 3H, H-Ar), 4,59-4,53 (m, 1H, H-gli), 4,36-4,29 (m, 1H, H-gli), 4,28-4,20 (m, 2H, H-gli), 4,11 (dd,  $J = 8,5$  Hz  $J = 5,9$  Hz, 1H, H-gli), 1,37 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), -2,87 (s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,4, 148,6, 143,61, 143,59, 139,7, 134,5, 133,2, 132,8, 128,49, 128,47, 128,2, 127,2, 124,1, 121,4, 119,5, 119,3, 117,5, 110,0, 73,8, 70,0, 66,8, 26,8, 25,5.

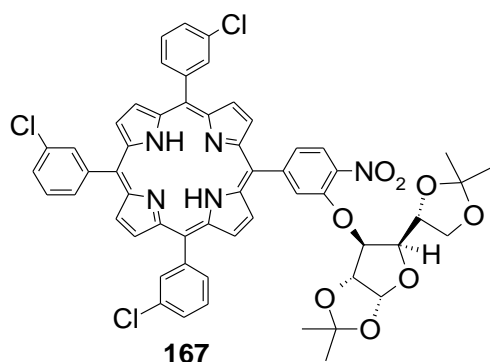
UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 644,8 (3,41), 589,0 (3,74), 549,4 (3,81), 514,8 (4,26), 419,2 (5,45, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 898 (4), 897 (11), 896 (31), 895 (41), 894 (100), 893 (41), 892 (89) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{50}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 892,1860; zmierzono – 892,1852.

#### 4.18. Synteza hybrydy porfiryna-glukoza

W zamkniętym reaktorze 10 ml umieszczono 20,6 mg porfiryny **105d** (0,026 mmol), 13,6 mg cukru **166** (0,052 mmol), 0,7 ml trietyloaminy i następnie 73,0 mg *tert*-butanolanu potasu (0,65 mmol). Zawartość reaktora mieszano przez 48h w temperaturze 75°C. Mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 20 ml chloroformu i 20 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto 3 x 20 ml wody, a następnie osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Środek suszący odsączono na sączku z bibuły, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent układ rozpuszczalników  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 99:1. Otrzymano 15,4 mg związku **167**, wydajność - 58%.



t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,95-8,84 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,29-8,21 (m, 4H, H-Ar), 8,17 (szeroki s, 1H, H-Ar), 8,12 (m, 3H, H-Ar), 7,99 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-Ar), 7,85-7,80 (m, 3H, H-Ar), 7,76-7,69 (m, 3H, H-Ar), 6,10 (szeroki s, 1H, H-glu), 5,01 (szeroki s, 1H, H-glu), 4,93-4,88 (m, 1H, H-glu), 4,69-4,63 (m, 1H, H-glu), 4,27-4,20 (m, 2H, H-glu), 4,12-4,07 (m, 1H, H-glu), 1,38-1,34 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,31-1,25 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,24-1,18 (m, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), -2,85 (s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 149,22, 149,17, 148,6, 143,61, 143,57, 140,4, 140,3, 134,5, 133,2, 132,84, 132,81, 128,50, 128,48, 128,2, 128,0, 127,9, 124,2, 122,7, 122,6, 122,5, 119,6, 119,31, 119,29, 117,3, 114,2, 114,1, 112,50, 112,46, 109,7, 109,6, 105,2, 82,9, 82,8, 82,7, 82,6, 80,9, 72,2, 67,7, 27,0, 26,7, 26,3, 25,2.

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 645,4 (3,43), 589,4 (3,78), 550,4 (3,84), 514,8 (4,27), 420,0 (5,52, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% rel. int.): 1027 (3), 1026 (7), 1025 (20), 1024 (36), 1023 (54), 1022 (100), 1021 (51), 1020 (87) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>].

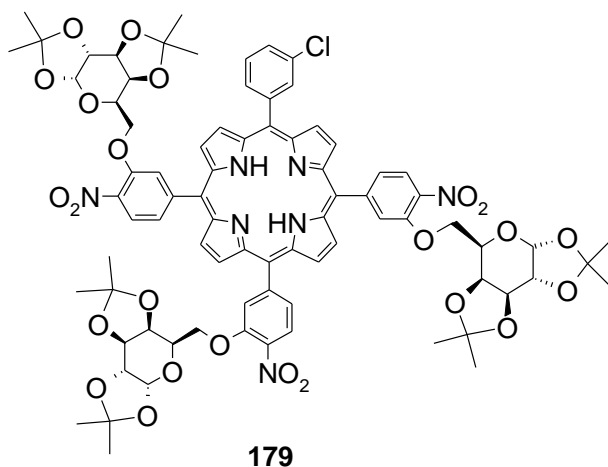
HRMS (ESI+,  $\text{C}_{56}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>): obliczono – 1020,2334; zmierzono – 1020,2349.

## 4.19. Synteza pochodnych policukrowych porfiryny

### 4.19.1 Synteza pochodnej porfiryny zawierającej trzy cząsteczki cukru

W reaktorze umieszczono 23,0 mg porfiryny **108d** (0,026 mmol), 40,8 mg cukru **149** (0,156 mmol), 0,7 ml trietyloaminy i 70 mg *tert*-butanolanu potasu (0,624 mmol). Zawartość reaktora mieszano przez 4h w temperaturze 65°C. Mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 20 ml chloroformu i 20 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto 3 x 20 ml wody, a następnie osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Środek suszący odsączono na sączku z bibuły, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując

jako eluent układ rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 97:3. Otrzymano 12,6 mg związku **177**, wydajność - 31%.



t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,94-8,83 (m, 8H, H-Ar), 8,32-8,26 (m, 3H, H-Ar), 8,22 (s, 1H, H-Ar), 8,11 (m, 1H, H-Ar), 8,01 (s, 3H, H-Ar), 7,94-7,86 (m, 3H, H-Ar), 7,83 (m, 1H, H-Ar), 7,73 (m, 1H, H-Ar), 5,51-5,46 (m, 3H, H-gal), 4,70-4,66 (m, 3H, H-gal), 4,51-4,47 (m, 3H, H-gal), 4,38 (s, 9H, H-gal), 4,35-4,31 (m, 3H, H-gal), 1,61 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 1,34 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 1,30 (s, 18H, 6 x CH<sub>3</sub>), -2,89 (s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz); δ [ppm]: 150,79, 150,77, 148,4, 148,3, 139,7, 134,5, 134,4, 133,3, 132,83, 132,78, 128,6, 128,2, 127,1, 124,2, 121,59, 121,55, 121,4, 119,9, 118,34, 118,29, 118,2, 118,1, 114,1, 109,7, 109,2, 96,4, 70,9, 70,8, 70,7, 68,7, 66,6, 26,3, 26,0, 25,1, 24,5.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 644,6 (3,40), 590,6 (3,82), 550,8 (3,91), 515,8 (4,33), 422,6 (5,57, pasmo Soreta).

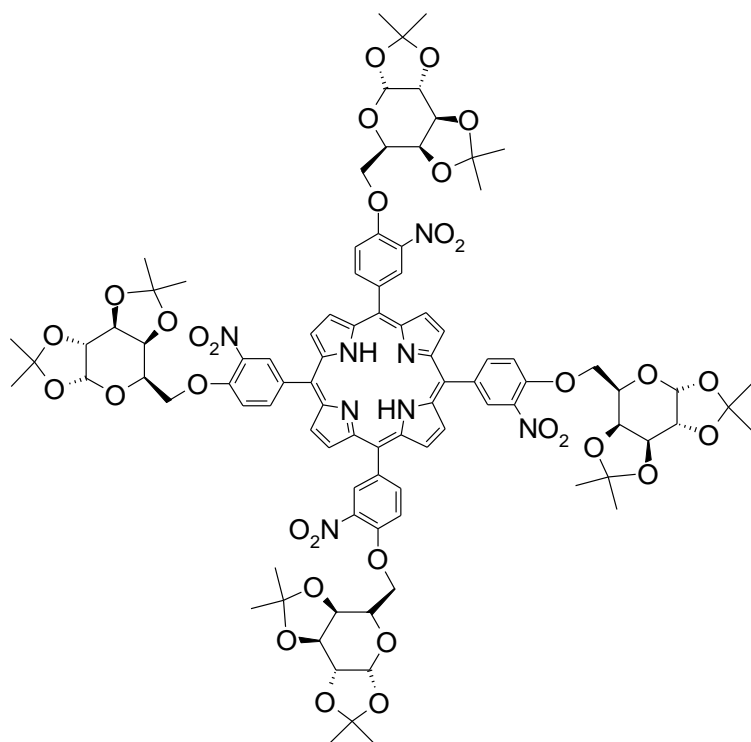
MS (APCI+), *m/z* (% int. wzgl.): 1563 (2), 1562 (11), 1561 (34), 1560 (72), 1559 (87), 1558 (100) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (APCI+, C<sub>80</sub>H<sub>81</sub>N<sub>7</sub>O<sub>24</sub>Cl, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 1558,5021; zmierzono – 1558,5009.

#### 4.19.2 Synteza pochodnej porfiryny zawierającej cztery cząsteczki cukru

W reaktorze umieszczono 22,6 mg porfiryny **104** (0,026 mmol), 54,2 mg cukru **149** (0,208 mmol), 0,5 ml trietyloaminy, 0,2 ml tetrahydrofuranu i 75,8 mg *tert*-butanolanu potasu (0,676 mmol). Zawartość reaktora mieszano przez 4h w temperaturze 65°C. Mieszaninę ostudzono do temperatury pokojowej i przeniesiono do rozdzielacza zawierającego 20 ml chloroformu i 20 ml wody. Oddzieloną fazę organiczną przemyto 3 x 20 ml wody, a następnie osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Środek suszący odsączono na sączku z bibuły, a rozpuszczalnik

odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt oczyszczono za pomocą dwóch chromatografii kolumnowych, stosując w pierwszej układ rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 96:4, a w drugiej octan etylu/*n*-heksan, 2:3, jako eluent. Otrzymano 30,6 mg związku **180**, wydajność - 64%.



**180**

t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 8,92-8,85 (m, 8H, H<sup>β</sup>), 8,72 (s, 4H, H-Ar), 8,41-8,32 (m, 4H, H-Ar), 7,61-7,53 (m, 4H, H-Ar), 5,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H, H-gal), 4,80 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 2,5 Hz, 4H, H-gal), 4,66-4,55 (m, 12H, H-gal), 4,50-4,42 (m, 8H, H-gal), 1,69 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,57 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,47 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), -2,87 (s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz); δ [ppm]: 152,3, 139,5, 139,4, 138,6, 134,6, 130,6, 117,8, 113,8, 113,7, 109,8, 109,3, 96,6, 71,0, 70,96, 70,8, 68,7, 66,5, 26,3, 26,2, 25,2, 24,6.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> [nm] (log ε): 649,0 (3,45), 591,6 (3,72), 554,2 (3,88), 517,6 (4,23), 424,2 (5,54, pasmo Soreta).

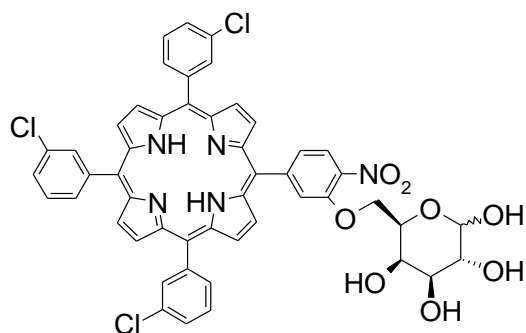
MS (APCI+), *m/z* (% int. wzgl.): 1832 (2), 1831 (7), 1830 (21), 1829 (51), 1828 (100), 1827 (93) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (APCI+, C<sub>92</sub>H<sub>99</sub>N<sub>8</sub>O<sub>32</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 1827,6365; zmierzono – 1827,6353.

#### 4.20. Odbezpieczanie grup hydroksylowych w cząsteczkach hybryd porfiryna–cukier zabezpieczony

W zamkniętym reaktorze 6 ml umieszczono 30,6 mg (0,030 mmol) związku **150** lub 26,8 mg (0,030 mmol) związku **164**, lub 30,6 mg (0,030 mmol) związku **167**, lub 29,2 mg (0,030 mmol) związku **157**, lub 34,6 mg (0,030 mmol) związku **158**, lub 29,0 mg (0,030 mmol) związku **162**, lub 30,6 mg (0,030 mmol) związku **163**, lub 30,6 mg (0,030 mmol) związku **161**, lub 32,8 mg (0,030 mmol) związku **159**, lub 30,8 mg (0,030 mmol) związku **160** i 2,0 ml 36% kwasu solnego. Zawartość reaktora intensywnie mieszano na mieszadle magnetycznym przez 30 minut (dla związków **150**, **157**, **158** - 20 minut) w temperaturze 50°C. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i umieszczono w rozdzielaczu z 40 ml chloroformu i 40 ml nasyconego roztworu węgla sodu. Oddzielono fazę organiczną, a fazę wodną ekstrahowano 2 x 20 ml CHCl<sub>3</sub>. Połączone fazy organiczne przemyto 20 ml nasyconego roztworu węgla potasu i następnie 20 ml wody. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej.\*<sup>)</sup> Produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent układ rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5. Otrzymano (a) 19,8 mg związku **169**, wydajność - 70%; (b) 22,6 mg związku **177**, wydajność - 88%; (c) 15,8 mg związku **178**, wydajność - 56%; (d) 16,0 mg związku **170**, wydajność - 60%; (e) 10,6 mg związku **171**, wydajność - 33%; (f) 6,6 mg związku **175**, wydajność - 24%; (g) 17,2 mg związku **176**, wydajność - 61%; (h) 20,0 mg związku **174**, wydajność - 71%; (i) 11,5 mg związku **172**, wydajność - 38 % (j) 13,9 mg związku **173**, wydajność - 49%.

\*<sup>)</sup> roztworu nie suszono, ponieważ produkt źle się wymywał ze środka suszącego



**169**

Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięcio- lub sześciocłonowego. Na widmie <sup>1</sup>H NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

t.t. > 300°C



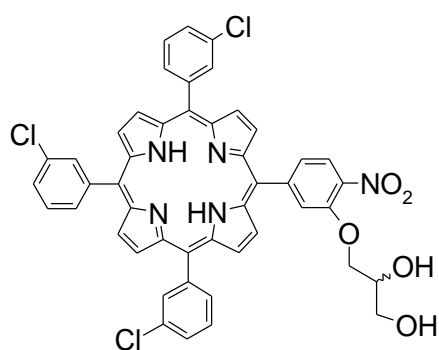
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,02-8,94 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A+B), 8,86 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A+B), 8,32-8,26 (m, 3H, H-Ar, izom. A+B), 8,24 (szeroki s, 1H, H-Ar, izom. A+B), 8,21-8,16 (m, H-Ar, 3H, izom. A+B), 7,96-7,90 (m, 4H, H-Ar, izom. A+B), 7,87-7,81 (m, 3H, H-Ar, izom. A+B), 6,57 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 6,29 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz, H-gal, izom. A), 6,20 (m, 1H, H-gal, izom. B), 6,11 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H, H-gal, izom. B), 5,20 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-gal, izom. B), 5,14 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, H-gal, izom. B), 5,11-5,07 (m, 1H, H-gal, izom. B), 5,05 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H, H-gal, izom. B), 4,91 (t,  $J = 4,2$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 4,85-4,79 (m, 2H, H-gal, izom. B), 4,76 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H, H-gal, izom. B), 4,69 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 4,66 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 4,53 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 4,52-4,47 (m, 1H, H-gal, izom. A), 4,44-4,35 (m, 3H, H-gal, izom. A + izom. B), 4,34-4,25 (m, 4H, H-gal, izom. A), 3,98-3,91 (m, 3H, H-gal, izom. B), 3,90-3,85 (1H, H-gal, izom. A), 3,83-3,79 (m, 1H, H-gal, izom. A), 3,77-3,73 (m, 1H, H-gal, izom. A), 3,68-3,58 (m, 4H, H-gal, izom. B), 3,50-3,43 (m, 1H, H-gal, izom. A), 3,23-3,16 (m, 3H, H-gal, izom. B), -3,02 (s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,4, 147,8, 147,7, 143,5, 134,1, 133,3, 132,5, 129,3, 128,9, 124,0, 119,3, 119,1, 92,2, 73,5, 72,7, 72,2, 69,4, 68,9.

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 642,6 (3,45), 590,2 (3,97), 550,2 (3,97), 515,6 (4,47), 420,0 (5,74, pasmo Soreta).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 967 (16), 966 (30), 965 (44), 964 (83), 963 (50), 962 (67) [izotopowe ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ]; 946 (11), 945 (19), 944 (48), 943 (52), 942 (100), 941 (54), 940 (92) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{50}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 940,1708; zmierzono – 940,1688.



**177**

t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,93-8,86 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,84 (d, 2H,  $J = 4,6$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 8,32 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-Ar), 8,23 (szeroki s, 3H, H-Ar), 8,13-8,09 (m, 3H, H-Ar), 7,98

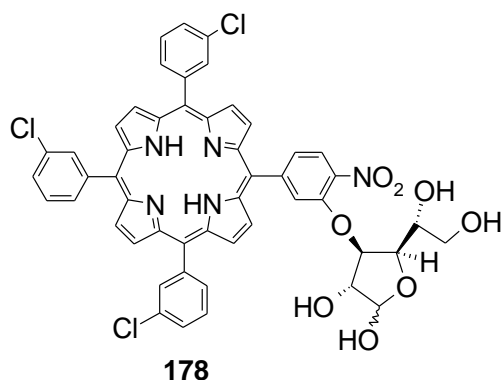
(szeroki s, 1H, H-Ar), 7,95 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-Ar), 7,83-7,79 (m, 3H, H-Ar), 7,74-7,67 (m, 3H, H-Ar), 4,42-4,36 (m, 1H, H-gli), 4,35-4,30 (m, 1H, H-gli), 4,19 (s, 1H, H-gli), 3,92-3,81 (m, 2H, H-gli), 3,08 (szeroki s, 1H, OH), 2,24 (szeroki s, 1H, OH), -2,86 (szeroki s, 2H, 2 x NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  [ppm]: 150,7, 149,3, 143,58, 143,57, 139,2, 134,5, 133,2, 132,8, 128,50, 128,48, 128,2, 127,4, 124,5, 121,4, 119,6, 119,3, 117,2, 72,0, 71,9, 69,8, 63,4.

UV-VIS ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\log \epsilon$ ): 644,6 (3,50), 589,2 (3,83), 550,6 (3,92), 515,2 (4,35), 419,6 (5,54, pasmo Soreta).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 858 (3), 857 (11), 856 (28), 855 (34), 854 (100), 853 (42), 852 (83) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{47}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 852,1547; zmierzono – 852,1556.



Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięcio- lub sześciocłonowego. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

t.t.  $> 300^\circ\text{C}$

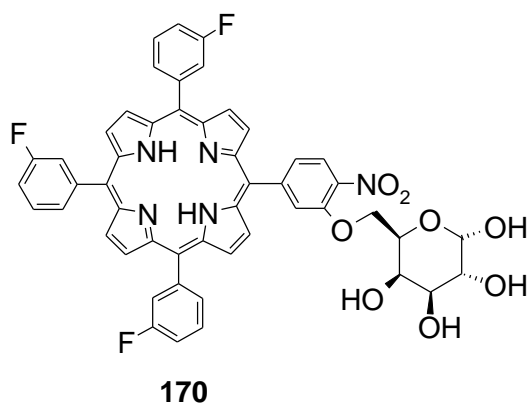
$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,53-9,35 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A + izom. B), 9,37 (szeroki s, 6H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A + izom. B), 9,06-9,01 (m, 1H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,81-8,78 (m, 3H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,69-8,62 (m, 3H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,62-8,58 (m, 1H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,38-8,24 (m, 7H, H-Ar, izom. A + izom. B), 6,31 (s, 1H, H-glu, izom. A), 5,99 (s, 1H, H-glu, izom. A), 5,59 (s, 1H, H-glu, izom. B), 5,36 (m, 1H, H-glu, izom. B), 5,30-5,15 (m, 3H, H-glu, izom. B), 4,99-4,94 (m, 1H, H-glu, izom. A), 4,75-4,69 (m, 1H, H-glu, izom. A), 4,38-4,29 (m, 2H, H-glu, izom. A + izom. B), 4,28-4,18 (m, 3H, H-glu, izom. B), 4,17-4,02 (m, 5H, H-glu, izom. A + izom. B), 3,98-3,94 (m, 1H, H-glu, izom. A), 3,76-3,71 (m, 1H, H-glu, izom. A), -2,40 (s, 2H, 2 x NH).

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  [nm] (log  $\epsilon$ ): 644,4 (3,40), 589,6 (3,78), 550,0 (3,84), 515,2 (4,30), 419,8 (5,55, pasmo Soreta).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 944 (23), 943 (35), 942 (100), 941 (32), 940 (78) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (APCI+, C<sub>50</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 940,1708; zmierzono – 940,1717.

---



Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięcio- lub sześciocząonowego. Na widmie <sup>1</sup>H NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A, B.

t.t. > 300°C

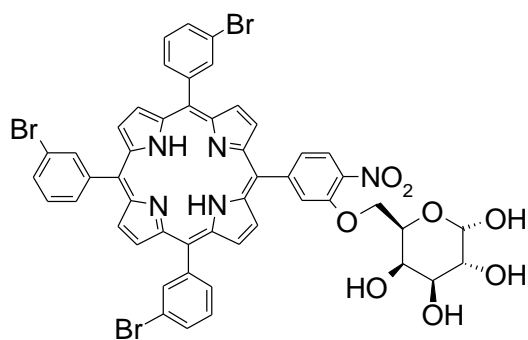
<sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,09-9,00 (m, 2H, H <sup>$\beta$</sup> , izom. A i izom. B i izom. C), 8,93 (m, 6H, H <sup>$\beta$</sup> , izom. A i izom. B), 8,29 (s, 1H, H-Ar, izom. A i izom. B), 8,19 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-Ar, izom. A i izom. B), 8,10-8,02 (m, 6H, H-Ar, izom. A i izom. B), 7,91 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-Ar, izom. A i izom. B), 7,87-7,80 (m, 3H, H-Ar, izom. A i izom. B), 7,67-7,61 (m, 3H, H-Ar, izom. A i izom. B), 5,68 (szeroki s, 1H, H-gal, izom. A), 5,56 (s, 1H H-gal, izom. A), 5,15-5,11 (m, 1H, H-gal, izom. B), 4,60-4,54 (m, H-gal, izom. A i/lub B), 4,54-4,46 (m, H-gal, izom. A i/lub B), 4,24 (dd,  $J = 11,2$  Hz,  $J = 2,8$  Hz, H-gal, izom. B), 4,09-4,06 (m, 1H, H-gal, izom. B), 4,06-4,00 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,87-3,80 (m, H-gal, izom. A i/lub B), 3,74-3,69 (m, H-gal, izom. A i/lub B), 3,67-3,62 (m, H-gal, izom. B), 3,60-3,55 (m, 1H, H-gal, izom. B), 3,46-3,41 (dd, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, H-gal, izom. B), 3,35-3,30 (m, 1H, H-gal, izom. A), 3,28-3,24 (m, 1H, H-gal, izom. B), -2,83 (s, 2H, NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 895 (2), 894 (11), 893 (47), 892 (100), 891 (5) [izotopowe M<sup>+</sup> i (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI+, C<sub>50</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>): obliczono – 891,2516; zmierzono – 891,2526.

HRMS (ESI+, C<sub>50</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 892,2594; zmierzono – 892,2592.

---



**171**

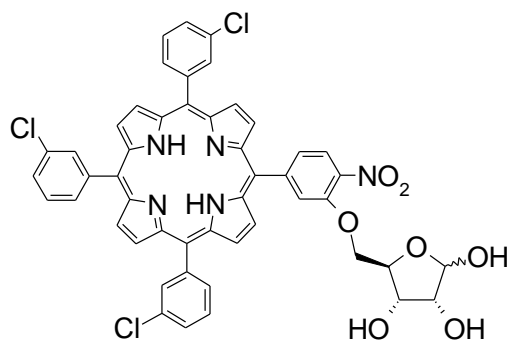
Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięcio- lub sześciocłonowego w proporcji 1:1,5 (izomer A : izomer B). Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

t.t.  $> 300^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,10-9,02 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A + izom. B), 8,93 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ , izom. A + izom. B), 8,44 (s, 3H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,30 (s, 1H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,28-8,22 (m, 4H, H-Ar, izom. A + izom. B), 8,05 (widoczny dd,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 0,8$  Hz, 3H, H-Ar, izom. A + izom. B), 7,95 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-Ar, izom. A + izom. B), 7,78 (widoczny t,  $J = 7,8$  Hz, 3H, H-Ar, izom. A + izom. B), 5,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 5,55 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-gal, izom. A), 5,14-5,11 (m, 1H, H-gal, izom. B), 4,60-4,55 (m, 2H, H-gal, izom. B), 4,54-4,49 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 4,10-4,07 (m, 1H, H-gal, izom. A), 4,07-4,03 (m, H-gal, izom. A), 4,03-4,00 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,98-3,94 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,86-3,82 (m, 2H, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,73-3,69 (m, 2H, H-gal, izom. A i izom. B), 3,60-3,56 (m, 2H, H-gal, izom. A i izom. B), 3,46-3,41 (m, 2H, H-gal, izom. A i izom. B), 3,33-3,30 (m, 1H, H-gal, izom. A i izom. B), -2,85 (s 2H, NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1080 (2), 1079 (12), 1078 (32), 1077 (46), 1076 (100), 1075 (44), 1074 (90), 1073 (8), 1072 (22) [izotopowe (M+H) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{50}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8\text{Br}_3$ ,  $\text{M}^+$ ): obliczono – 1072,0192; zmierzono – 1072,0167.



**175**

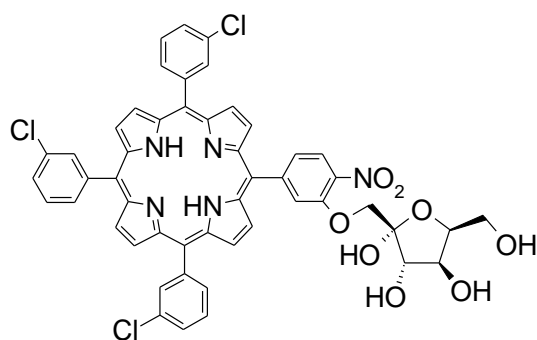
Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów w proporcji 1,3:1 (izomer A : izomer B). Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,12-8,84 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,33-8,26 (m 4H, H-Ar), 8,24-8,17 (m, 4H, H-Ar), 7,94-7,88 (m, 4H, H-Ar), 7,86-7,80 (m, 3H, H-Ar), 5,34-5,30 (m, 2H, H-ryb, izom. A), 5,18-5,12 (m, H-ryb, izom. A i izom. B), 4,64-4,60 (m, 1H, H-ryb, izom. A), 4,57-4,53 (m, 1H, H-ryb, izom. A), 4,51-4,44 (m, H-ryb, izom. A i/lub izom. B), 4,35-4,30 (m, H-ryb, izom. A i/lub izom. B), 4,28-4,20 (m, H-ryb, izom. A i/lub izom. B), 4,18-4,12 (m, H-ryb, izom. A i/lub izom. B), 3,90 (dd,  $J = 4,6$  Hz,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-ryb, izom. B), -2,85 (s, 2H, NH).

MS (ESI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 937 (3), 936 (5), 935 (6), 934 (11), 933 (6), 932 (10) [izotopowe ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ]; 917 (2), 916 (7), 915 (17), 914 (39), 913 (49), 912 (100), 911 (51), 910 (90) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (ESI+,  $\text{C}_{49}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{Cl}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ): obliczono – 910,1602; zmierzono – 910,1603.



**176**

t.t. > 300°C

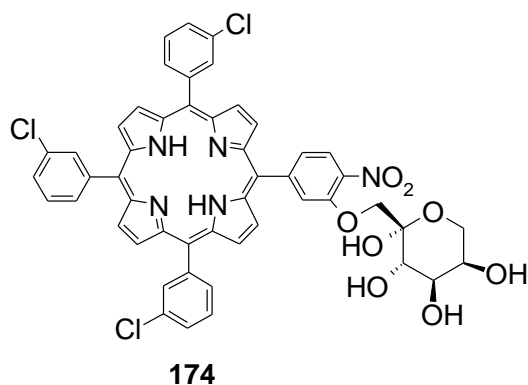
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 8,88-8,67 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,66-8,52 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,22-7,96 (m, 5H, H-Ar), 7,94-7,80 (m, 2H, H-Ar), 7,75-7,71 (m, 1H, H-Ar), 7,69-7,52 (m, 5H, H-Ar), 7,43-7,32 (m, 2H, H-Ar), 4,50-4,36 (m, 1H, H-sor), 4,28-4,20 (m, 2H, H-sor), 3,76-3,68

(m, 1H, H-sor), 3,68-3,48 (m, 3H, H-sor), 3,46-3,40 (m, 1H, H-sor), 3,36-3,32 (m, 1H, H-sor), -2,92 (m, 2H, NH).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 945 (9), 944 (41), 943 (43), 942 (100), 941 (45), 940 (78) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (APCI+, C<sub>50</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 940,1708; zmierzono – 940,1694.

---



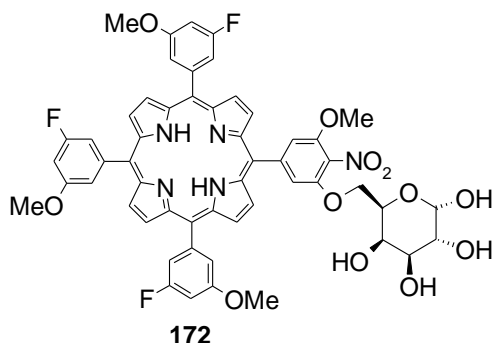
t.t. > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (aceton-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ [ppm]: 9,10-9,01 (m, 2H, H<sup>β</sup>), 8,97-8,90 (m, 6H, H<sup>β</sup>), 8,37-8,33 (m, 1H, H-Ar), 8,31-8,27 (m, 3H, H-Ar), 8,24-8,19 (m, 3H, H-Ar), 7,97-7,93 (m, 1H, H-Ar), 7,93-7,90 (m, 3H, H-Ar), 7,87-7,83 (m, 3H, H-Ar), 4,87 (szeroki s, 1H, H-fru), 4,53 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-fru), 4,44 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-fru), 4,39 (s, 1H), 4,26 (dd,  $J = 11,3$  Hz,  $J = 2,8$  Hz, 1H, H-fru), 4,01 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H, H-fru), 3,69 (dd,  $J = 12,2$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H-fru), 3,55-3,51 (m, 1H, H-fru), -2,84 (s, 2H, NH).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 946 (1), 945 (6), 944 (28), 943 (37), 942 (100), 941 (33), 940 (79) [izotopowe (M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (APCI+, C<sub>50</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): obliczono – 940,1708; zmierzono – 940,1697.

---



Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięć- lub sześciocłonowego. Na widmie <sup>1</sup>H NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

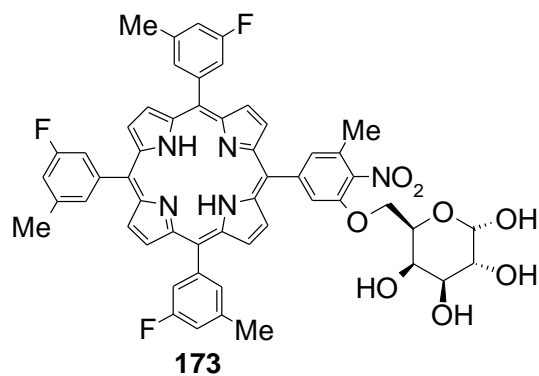
t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,15-9,07 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 9,04-8,90 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 7,85-7,76 (m, 2H, H-Ar), 7,71-7,66 (m, 3H, H-Ar), 7,65-7,59 (m, 3H, H-Ar), 7,28-7,23 (m, 3H, H-Ar), 5,71-5,68 (m, 1H, H-gal, izom. A), 5,58-5,55 (m, 1H, H-gal, izom. A), 5,14-5,11 (m, 1H, H-gal, izom. B), 4,56-4,44 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 4,01-3,96 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,94-3,91 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,69-3,67 (m, 2H, H-gal, izom. B), 3,65-3,61 (m, H-gal, izom. A lub izom. B), 3,59-3,54 (m, H-gal, izom. A lub izom. B), -2,87 (s, 2H, NH).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1014 (5), 1013 (24), 1012 (47) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

MS (APCI-),  $m/z$  (% int. wzgl.): 1013 (4), 1012 (17), 1011 (32) [izotopowe  $\text{M}^-$ ].

HRMS (APCI+,  $\text{C}_{54}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{F}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 1012,3017; zmierzono – 1012,3016.



Związek został wyizolowany jako mieszanina anomerów/izomerów cukrowego pierścienia pięcio- lub sześciocłonowego. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oznaczono grupy sygnałów dla różnych izomerów A i B.

t.t. > 300°C

$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ , 500 MHz);  $\delta$  [ppm]: 9,11-9,02 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 9,01-8,88 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ ), 8,13-8,08 (m, 1H, H-Ar), 7,94-7,90 (m, 3H, H-Ar), 7,90-7,81 (m, 4H, H-Ar), 7,49 (widoczny d,  $J = 10,0$  Hz, 3H, H-Ar), 5,15-5,10 (m, H-gal, izom. A lub izom. B), 5,06 (s, 1H, H-gal, izom. A), 4,58-4,52 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 4,52-4,49 (m, H-gal, izom. A lub izom. B), 4,49-4,39 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 4,01 (m, izom. A lub izom. B), 3,94 (szeroki s, 1H, H-gal, izom. B), 3,67-3,62 (m, 1H, H-gal, izom. B), 3,59-3,55 (m, H-gal, izom. A i/lub izom. B), 3,46-3,41 (m, 1H, izom. A), 2,68 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ), 2,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), -2,84 (s, 2H, NH).

MS (APCI+),  $m/z$  (% int. wzgl.): 950 (11), 949 (50), 948 (79) [izotopowe ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ].

HRMS (APCI+,  $\text{C}_{54}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{F}_3$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): obliczono – 948,3220; zmierzono – 948,3221.

Literatura:

1. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, CA, **2000-2003**, Vol. 1-20.
2. J.S. Ramirez-Pradilla, C. Blanco-Tirado, M. Hubert-Roux, P. Gusti, C. Afonso, M.J. Combariza, *Energy Fuels*, **2019**, *33*, 3899.
3. J.G. Moser, *Photodynamic Tumor Therapy: 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> Generation Photosensitizers*, Harwood Academic Publisher, Amsterdam, **1998**.
4. J. Kou, D. Dou, L. Yang, *Oncotarget*, **2017**, *8*, 81591.
5. F. Peres, M. Varela, L. Canclini, S. Acosta, W. Martinez-Lopez, G.V. Lopez, P. Hernandez, *Anticancer Drugs*, **2019**, *30*, 330.
6. R. Ferioli, G.C. Folco, C. Ferretti, A.M. Gasco, C. Medana, R. Fruttero, M. Civelli, A. Gasco, *B. J. Pharm.* **1995**, *114*, 816.
7. S. Ostrowski, S. Grzyb, M. Gryczewska, **2012**, Patent polski P-388510.
8. M. Rosa, S. Ostrowski. *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, e202200290.
9. J.F. Bunnet, R.E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273.
10. S. Hirohara, K. Sharyo, Y. Kawasaki, M. Totani, A. Tomotsuka, R. Funasako, N. Yasui, Y. Hasegawa, J. Yuasa, T. Nakashima, T. Kawai, C. Oka, M. Kawaichi, M. Obata, M. Tanihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2013**, *86*, 1295.
11. P. Wyrębek, A. Osuch-Kwiatkowska, Z. Pakulski, S. Jarosz, S. Ostrowski, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2013**, *17*, 385.
12. J.P.C. Tomé, E.M.P. Silva, A.M.V.M. Pereira, C.M.A. Alonso, M.A.F. Faustino, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, S.A.P. Tavares, R.R. Duarte, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4705.
13. a) M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New Jersey, **2007**; b) A.J. Kirby, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3217; c) J.F. Bunnett, C.F. Bernasconi, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 70.
14. M.M. Catalano, M.J. Crossley, L.G. King, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1537.
15. M.J. Crossley, L.G. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1251.
16. M.J. Crossley, P.L. Burn, S.J. Langford, S.M. Pyke, A.G. Stark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1567.
17. M.J. Crossley, L.G. King, J.L. Simpson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3087.
18. A.M.V.M. Pereira, C.M.A. Alonso, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, A.M.S. Silva, F.A.A. Paz, J.A.S. Cavaleiro, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7353.



19. P.-Y. Liao, X.-R. Wang, Y.-H. Gao, X.-H. Zhang, L.-J. Zhang, C.-H. Song, D.-P. Zhang, Y.-J. Yan, Z.-L. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 6040.
20. B. Krattinger, D.J. Nurco, K.M. Smith, *Chem. Commun.*, **1998**, 757.
21. A.N. Kozitsina, Zh.V. Shalygina, S.S. Dedeneva, G.L. Rusinov, S.G. Tolshchina, E.V. Verbitskiy, Kh. Z. Brainina, *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.*, **2009**, *58*, 1119.
22. H. He, M. Dubey, Y. Zhong, M. Shrestha, A. G. Sykes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 3731.
23. L.D. Costa, S. Guieu, J. Rocha, A.M.S. Silva, A.C. Tomé, *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 2186.
24. N. Chaudhri, N. Griver, M. Sankar, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 11532.
25. L.-C. Gong, D. Dolphin, *Canadian J. Chem.*, **1985**, *63*, 406.
26. M.C. Balaban, A. Eichhöfer, G. Buth, R. Hauschild, J. Szmytkowski, H. Kalt, T.S. Balaban, *J. Phys. Chem. B*, **2008**, *112*, 5512.
27. M.C. Balaban, C. Chappaz-Gillot, G. Canard, O. Fuhr, C. Roussel, T.S. Balaban, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3733.
28. K.-I. Yamashita, K. Kataoka, M.S. Asano, K.-I. Sugiura, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 190.
29. Q. Chen, Y.-Z. Zhu, Q.-J. Fan, S.-C. Zhang, J.-Y. Zheng, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1590.
30. C.H. Devillers, S. Hebié, D. Lucas, H. Cattey, S. Clément, S. Richeter, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6424.
31. A.A. Ryan, S. Plunkett, A. Casey, T. McCabe, M.O. Senge, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 353.
32. M. Kielmann, K.J. Flanagan, K. Norvaiša, D. Intriери, M.O. Senge, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5122.
33. M.A. Carvalho de Medeiros, S. Cosnier, A. Deronzier, J.-C. Moutet, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 2659.
34. D. Samaroo, C.E. Soll, L.J. Todaro, C.M. Drain, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4985.
35. P.S.S. Lacerda, A.M.G. Silva, A.C. Tomé, M.G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, A.L. Llamas-Saiz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5487.
36. H.R.A. Golf, H.-U. Reissig, A. Wiehe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 1548.
37. K.A.D. de F. Castro, M.M.Q. Simões, M. da Graça, P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, R.R. Ribeiro, F. Wypych, S. Nakagaki, *App. Cat. A: General*, **2015**, *503*, 9.
38. C.S. Vinagreiro, N.P.F. Gonçalves, M.J.F. Calvete, F.A. Schaberle, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, *J. Fluorine Chem.*, **2015**, *180*, 161.
39. P. Foletto, F. Correa, L. Dornelles, B.A. Iglesias, C.H. da Silveira, P.A. Nogara, J.B.T. da Rocha, M.A.F. Faustino, O.E.D. Rodrigues, *Molecules*, **2018**, *23*, 2588.
40. S. Ostrowski, S. Grzyb, A. Mikus, *Helvetica Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2000.

41. J. Goliński, M. Małosza, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3495.
42. a) M. Małosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2631; b) M. Małosza, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 2855.
43. M. Małosza, *Synthesis*, **2011**, *15*, 2341.
44. S. Ostrowski, N. Urbańska, A. Mikus, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4373.
45. a) P. Hambright, T. Gore, M. Burton, *Inorg. Chem.*, **1976**, *15*, 2314; b) A.G. Tovmasyan, N.S. Babayan, L.A. Sahakyan, A.G. Shahkhatuni, G.H. Gasparyan, R.M. Aroutiounian, R.K. Gazaryan, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2008**, *12*, 1100.
46. a) V. Pandey, M.K. Raza, P. Joshi, I. Gupta, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 6309; b) K. Katsunori, H. Hisao, Y. Yuichi, K. Mamoru, O. Tsugikatsu, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1994**, *67*, 668.
47. a) A.Z. Muresan, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11440; b) T. Murashima, S. Tsujimoto, T. Yamada, T. Miyazawa, H. Uno, N. Ono, N. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 113; c) J.M. Dąbrowski, M.M. Pereira, L.G. Arnaut, C.J.P. Monteiro, A.F. Peixoto, A. Karocki, K. Urbańska, G. Stochel, *Photochem. Photobiol.*, **2008**, *83*, 897.
48. a) S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 4101. b) B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski, *Macroheterocycles*, **2013**, *6*, 245.
49. P.B. Gosh, M.W. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 305.
50. a) J.S. Lindsey, H.C. Hsu, I.C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4969; b) J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 827.
51. F. Li, K. Yang, J.S. Tyhonas, K.A. MacCrum, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12339.
52. A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 476.
53. R. Luguia, L. Jaquinod, F.R. Fronczek, M.G.H. Vincente, K.M. Smith, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2757.
54. J.-H. Fuhrhop, K.M. Smith, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam, **1975**, 795.
55. P. Wyrębek, S. Ostrowski, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2007**, *11*, 822.
56. J.S. Lindsey, J.N. Woodford, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 1063.
57. S. Ostrowski, S. Grzyb, A. Mikus, *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2000.
58. C.L. Gibson, S. La Rosa, C.J. Suckling, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1267.
59. T.P. Kogan, T.C. Somers, M.C. Venuti, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6623.

60. Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2571.
61. M. Rosa, Praca dyplomowa, **2016**, Siedlce.
62. S. Ostrowski, D. Szerszeń, M. Ryszczyk, *Synthesis*, **2005**, *5*, 819.
63. A. Mikus, M. Rosa, S. Ostrowski, *Molecules*, **2019**, *24*, 838.
64. E. Leyva, S. Leyva-Ramos, R. Jiménez-Cataño, T.A. de Luna-Méndez, A. Cáedenas-Chaparro, *Synth. Commun.*, **2017**, *47*, 604.
65. A.J. Boulton, A.C. Gripper Gray, A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5958.
66. R.J. Gaughran, J.P. Picard, J.V.R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *76*, 2233.
67. F.S. Levinson, M.I. Evgen'ev, E.A. Ermolaeva, S.I. Efimov, I.F. Falyakhov, T.V. Garipov, R.G. Karimova, *Pharm. Chem. J.*, **2003**, *37*, 522.
68. K.J. Hwang, Y.C. Park, H.J. Kim, J.H. Lee, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1998**, *62*, 1693.
69. T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5339.
70. A. Gasco, A.J. Boulton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1613.
71. Z. Liu, J. He, H. Zhuang, H. Li, N. Li, D. Chen, Q. Xu, J. Lu, K. Zhang, L. Wang, *J. Mat. Chem. C*, **2015**, *3*, 9145.
72. S. Grzyb, Prace nieopublikowane.
73. a) P.F. Pagoria, A.R. Mitchel, R.D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2934; b) V. Rozhkov, S.A. Shelevev, I.I. Chervin, A.R. Mitchell, R.D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2498; c) S. Ostrowski, S. Grzyb, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6355.
74. S. Hirohara et. al., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **2013**, *86*, 1295.
75. K.A.D.F. Castro, F.H.C. de Lima, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, F.A. Almeida Paz, R.F. Mendes, S. Nakagaki, J.A.S. Cavaleiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, *455*, 575.
76. A. Fadlan et.al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, *26*, 1848.
77. A.S. Henderson, S. Medina, J.F. Bower, M.C Galan, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4846.
78. P.G.M. Wuts, T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, USA, **2007**.
79. E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1345.
80. P.F. Pagoria, A.R. Mitchell, R.D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2934.
81. A. Yildirim, *Catal. Lett.*, **2020**, *150*, 2566.
82. J. Lv, C.-Y. Liu, Y.-F. Guo, G.-J. Feng, H. Dong, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202101565.
83. S. Gupta, S. Bera, D. Mondal, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 2635.
84. S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, C.R. Kaiser, F.P. Silva, Jr., V.F. Ferreira, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 2364.
85. D.-F. Shi, R.T. Wheelhouse, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9341.

86. W.J. Kruper, T.A. Chamberlin, M. Kochanny, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2753.
87. S. Ostrowski, A. Mikus, B. Łopuszyńska, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11951.