





**INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ**  
**POLSKA AKADEMIA NAUK**

**Sabina Pisarek**

A-21-6  
K-c-125  
K-c-127  
K-d-134

**PRACA DOKTORSKA**

# **Nowe pochodne i analogi protoporfiryny IX**

**Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk celem uzyskania  
stopnia doktora nauk chemicznych**

**Promotor:**

**dr hab. Dorota Gryko, prof. nadzw.**

**Warszawa, 2013**

**Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN**

**O-B.356/13**



Część doświadczalna niniejszej pracy powstała w  
Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2009-2013.

Praca doktorska wykonana w ramach projektu:  
*Novel approach towards NO – free activators of sGC enzyme  
for medical treatment of heart diseases.*

Projekt realizowany w ramach programu Team Fundacji na rzecz Nauki Polskiej,  
współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju  
Regionalnego. Numer grantu: TEAM/2009-3/4.



**INNOVATIVE ECONOMY**  
NATIONAL COHESION STRATEGY



Fundacja na rzecz Nauki Polskiej

**EUROPEAN UNION**  
EUROPEAN REGIONAL  
DEVELOPMENT FUND



B. Org. 356/13



*Pragnę podziękować dr hab. Dorocie Gryko, prof. nadzw. za zaufanie jakim mnie obdarzyła przyjmując do zespołu, cenne uwagi merytoryczne podczas realizacji niniejszej pracy, cierpliwość oraz ogromną życzliwość.*

*Dziękuję również Rafałowi Losce, Dominice Walaszek oraz Anicie Janiga za ich przyjaźń, dobroć, cenne rady i wsparcie dzięki którym praca w laboratorium była prawdziwą przyjemnością.*

*Rodzicom i Michałowi Smoleniowi za wiarę we mnie oraz okazaną cierpliwość.*



**Wyniki mojej pracy zostały częściowo zawarte w publikacjach:**

1. **Pisarek, S.**; Bednarski, H.; Gryko, D. *An Efficient Method for Phosphorylation of Alcohols: Preparation of Porphyrin – Derived Phosphates*. *Synlett* **2012**, 23, 2667-2671.
2. Maximova, K.; **Pisarek, S.**; Gryko, D. *A Practical Protocol for the Conjugation of Various Amino Acids to Protoporphyrin IX*. *Synthesis* **2013**, 45, 1099-1105.
3. Trytek, M.; Lipke, A.; Majdan, M.; **Pisarek, S.**; Gryko, D. *Homo – and Heterogeneous  $\alpha$  – Pinene Photooxidation Using a Protoporphyrin – Derived Amide*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1653-1658.

**Wyniki zostały także zaprezentowane na konferencjach w postaci prezentacji posterowych:**

1. *Design and synthesis of protoporphyrin IX derivatives for NO – free regulation of sGC enzyme*; VII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'10, 13.05.2010 r.
2. *Projektowanie i synteza nowych pochodnych protoporfiryny IX jako aktywatorów rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC)*; IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, 06.04.-09.04.2011 r.
3. *Projektowanie i synteza nowych pochodnych protoporfiryny IX jako potencjalnych aktywatorów rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC)*; VIII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'11, Warszawa, 14.05.2010 r.
4. *Projektowanie i synteza nowych pochodnych protoporfiryny IX jako aktywatorów rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC)*; VII Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 13.06.-15.06.2012 r.

**oraz prezentacji ustnej:**

1. *Synthesis of selected porphyrins for NO – free regulation of sGC enzyme*; *Frontiers in Chemistry*, Erywań, Armenia, 25.08.-29.08.2013 r.

W okresie 15.04.-23.04.2012 r. odbyłam krótki staż w laboratorium prof. Emila Martina z The University of Texas, Medicinal School at Houston, podczas którego zapoznałam się z technikami badania aktywności sGC i przetestowałam zsyntetyzowane przeze mnie pochodne porfirynowe.

## Wykaz stosowanych skrótów

BOP	heksafluorofosforanbenzotriazolo-1-ilo-oksy-tris-(dimetyloamino)-fosfoniowy
CDI	1,1'-karbonylodiimidazol
cGMP	cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	dicykloheksylokarbodiimid
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinon
DECP	cyjanofosfonian dietylu
DIC	<i>N,N'</i> -diizopropylkarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DMT-MM	chlorek 4-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)-4-metylmorfoliny
EDC	<i>N</i> -(3-dimetyloaminopropyl)- <i>N'</i> -etylokarbodiimid
GTP	guanozyno-5'-trifosforan
HBTU	heksafluorofosforan 2-(1 <i>H</i> -benzotriazolo-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy
HOBt	1-hydroksybenzotriazol
PEG	polietylenoglikol
PDT	terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i> )
PPIX	protoporfiryna IX
py	pirydyna
SEM	grupa 2-(trimetylosililo)etoksymetylowa
sGC	rozpuszczalna cyklaza guanylowa
TBAI	jodek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TBAF	fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TFA	kwask trifluorooctowy
TFA-d	deuterowany kwas trifluorooctowy
TPP	5,10,15,20-tetrafenyloporfiryna

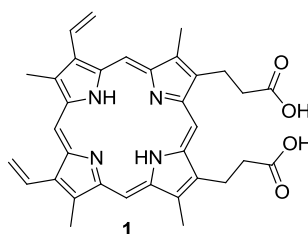
<b>1. Założenia i cel pracy.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Amfifilowe porfiryny – strategie syntezy .....</b>	<b>13</b>
2.1. <i>Kationowe i anionowe porfiryny o charakterze amfifilowym.....</i>	<i>14</i>
2.1.1. Kationowe porfiryny .....	15
2.1.1.1. Porfiryny posiadające grupy <i>N</i> -alkilopirydyniowe .....	15
2.1.1.2. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających grupy amoniowe .....	21
2.1.1.3. Amfifilowe porfiryny posiadające cząsteczki aminokwasów.....	28
2.1.1.4. Porfiryny posiadające grupy guanidynowe oraz bisguanidynowe .....	29
2.1.1.5. Porfiryny posiadające ugrupowanie imidazolowe.....	30
2.1.1.6. Porfiryny posiadające grupy fosfoniowe .....	32
2.1.2. Porfiryny anionowe.....	33
2.1.2.1. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających grupy karboksylowe .....	33
2.1.2.2. Porfiryny posiadające grupy sulfonowe .....	41
2.1.3. Porfiryny zawierające zwitterjony .....	45
2.1.3.1. Porfiryne pochodne fosfocholiny .....	45
2.2. <i>Amfifilowe porfiryny posiadające polarne, elektrycznie obojętne grupy .....</i>	<i>49</i>
2.2.1. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających grupy hydroksylowe.....	49
2.2.2. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających łańcuchy polietylenoglikolu ..	62
2.3. <i>Podsumowanie.....</i>	<i>70</i>
<b>3. Badania własne .....</b>	<b>73</b>
3.1. <i>Modyfikacje grup karboksylowych protoporfiryny IX .....</i>	<i>73</i>
3.1.1. Synteza estrów protoporfiryny IX.....	74
3.1.2. Synteza mono-estrów protoporfiryny IX .....	78
3.1.3. Amidowe pochodnych protoporfiryny IX .....	84
3.1.3.1. Synteza amidowych pochodnych PPIX .....	84
3.1.3.2. Odbezpieczanie amidowych pochodnych protoporfiryny IX.....	89
3.1.4. Fosforanowe pochodne porfiryn .....	90
3.1.4.1. Synteza fosforanowych pochodnych protoporfiryny IX .....	91



3.1.4.2. Próby odbezpieczenia estrów fosforanowych pochodnych protoporfiryny IX.....	98
3.2. Synteza <i>trans</i> – AB – podstawionych porfiryn, analogów PPIX .....	100
3.2.1. Synteza 5-(karboksylometylo)-15-nonyloporfiryny .....	102
3.2.2. Synteza 5-(karboksyloetylo)-15-nonyloporfiryny .....	108
3.2.3. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu jabłkowego ..	110
3.2.4. Badanie procesu NH-tautomeryzacji porfiryny .....	115
3.2.5. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu L-jabłkowego .....	122
3.2.6. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu 3-hydroksyglutaminowego .....	124
3.2.7. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu asparaginowego .....	126
3.2.8. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny posiadającej podstawnik typu aminokwasu .....	132
3.2.9. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu merkaptobursztynowego.....	135
3.2.10. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu bursztynowego.....	138
3.2.11. Synteza <i>trans</i> -AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu jabłkowego, posiadającej w pozycji 15 krótki łańcuch alkilowy.....	144
3.3. Badania biologiczne zsyntetyzowanych porfiryn .....	147
<b>4. Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>153</b>
<b>5. Część eksperymentalna .....</b>	<b>157</b>
5.1. Uwagi ogólne .....	157
5.2. Opis syntezy i charakterystyka otrzymanych związków .....	158

## 1. Założenia i cel pracy

Wśród licznej grupy naturalnych związków tetrapirolowych, protoporfiryna IX (PPIX, **1**, Rysunek 1) zajmuje szczególne miejsce. Jest ona produktem pośrednim w biosyntezie istotnych dla życia na Ziemi cząsteczek: chlorofili i hemu. Chlorofile, których funkcją jest konwersja energii słonecznej na chemiczną, są pochodnymi chloryn koordynującymi jon  $Mg^{2+}$ . Hem, kompleks protoporfiryny IX i żelaza(II) stanowi grupę prostetyczną licznych enzymów biorących udział w różnorodnych procesach życiowych, m.in. w transportowaniu i magazynowaniu tlenu (hemoglobina i mioglobina) oraz katalizie licznych procesów metabolicznych (cytochrom P450).<sup>1</sup>



**Rysunek 1.** Protoporfiryna IX (**1**).

Hemoproteiną jest również rozpuszczalna cyklaza guanylowa (sGC), receptor tlenu azotu(II) (NO). Ta endogenna cząsteczka wiąże się wiązaniem koordynacyjnym z  $Fe^{2+}$  hemu, umiejscowionego w domenie regulatorowej sGC, powodując jednocześnie zerwanie wiązania z His<sub>105</sub>. Prowadzi to do utworzenia aktywnej formy sGC, która katalizuje przemianę guanozyno-5'-trifosforanu (GTP) w cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan (cGMP). Wzrost stężenia cGMP rozpoczyna szereg przemian biochemicznych, które prowadzą do konkretnej odpowiedzi organizmu, m.in. rozszerzenia naczyń krwionośnych.<sup>2</sup>

Od 1879 roku lekiem najczęściej stosowanym w doraźnym leczeniu zaburzeń poziomu endogennego tlenu azotu jest nitrogliceryna. Powszechnie wiadomo, że stosowanie azotanów organicznych, nazywanych także błędnie nitratami, pociąga za

<sup>1</sup> a) *Heme, chlorophyll and Bilans. Methods and protocols*. Eds. Smith, A.G.; Witty, M.; Humana Press, New Jersey, **2002**. b) *Heme Biology. The Secret Life of Heme in Regulating Diverse Biological Processes*. Eds. Zhang, L.; World Scientific, **2011**.

<sup>2</sup> a) Lucas, K.A.; Pitari, G.M.; Kazerounian, S.; Ruiz-Stewart, I.; Park, J.; Schulz, S.; Chepenik, K.P.; Waldman, S.A. *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 375-413. b) Derbyshire, E.R.; Marletta, M.A. *Annu. Rev. Biochem.* **2012**, *81*, 533-559.

sobą liczne skutki uboczne. Uzasadnionym jest więc poszukiwanie nowych, niezależnych od NO, związków regulujących sGC.

Ignarro wraz ze współpracownikami wykazali, że protoporfiryna IX oraz jej amfifilowe pochodne aktywują rozpuszczalną cyklazę guanylową, dając taką samą odpowiedź biochemiczną jak NO.<sup>3</sup> Niestety stwierdzono, że protoporfiryna IX charakteryzuje się bardzo niską biodostępnością.

Moja praca doktorska stanowi część realizowanego w zespole XV ICHO PAN projektu TEAM: *Novel approach towards NO – free activators of sGC enzyme for medical treatment of heart diseases*, w ramach którego skupiłam się na opracowaniu syntez nowych pochodnych protoporfiryny IX oraz amfifilowych *mezo*-podstawionych porfiryn potencjalnych, niezależnych od NO aktywatorów sGC.

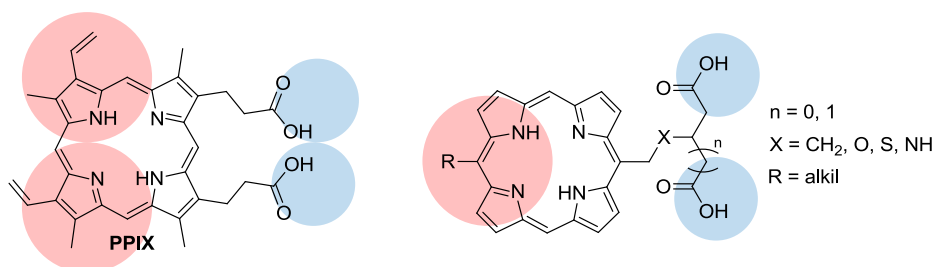
**Pierwszym celem moich badań było zaprojektowanie i opracowanie syntez nowych pochodnych protoporfiryny IX, które będą charakteryzowały się lepszą niż wyjściowa molekula biodostępnością.** W swojej pracy postanowiłam skupić się na modyfikowaniu grup karboksylowych, przekształcając je w odpowiednie diestry, monoestry, amidowe pochodne z aminokwasami oraz estry fosforanowe. W chwili rozpoczęcia przeze mnie pracy nie było opisanych efektywnych metod otrzymywania tego typu pochodnych PPIX, dlatego uznałam za zasadne opracowanie nowych strategii ich syntezy. Warto również podkreślić, że fosforanowe pochodne PPIX były dotychczas zupełnie nieznanne.

**Drugim celem mojej pracy było zaprojektowanie i opracowanie metod syntezy amfifilowych *trans*-AB-podstawionych porfiryn, syntetycznych analogów protoporfiryny IX, posiadających w pozycjach *mezo* podstawniki alkilowe** (Rysunek 2). Dotychczas opisane w literaturze amfifilowe porfiryny to głównie pochodne 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny (TPP), wybierane ze względu na ich dostępność i relatywnie dużą trwałość. Niewiele jest doniesień o amfifilowych porfirynach posiadających podstawniki alkilowe, a tylko takie są dobrymi mimetykami naturalnych porfiryn. Zaprojektowane przeze mnie porfiryny posiadają po jednej stronie cząsteczki podstawnik hydrofilowy zawierający grupy karboksylowe, a po przeciwnej stronie podstawnik hydrofobowy – łańcuch alkilowy, naśladując w ten sposób układ podstawników w protoporfirynie IX.

---

<sup>3</sup> a) Ignarro, L.J.; Wood, K.S.; Wolin, M.S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, 79, 2870-2873. b) Ignarro, L.J.; Ballot, B.; Wood, K.S. *J. Bio. Chem.* **1984**, 259, 6201-6207.

Te syntetyczne analogi PPIX wydają się być atrakcyjne nie tylko z punktu widzenia projektu dotyczącego aktywatorów sGC, ale mogą być użyteczne jako związki modelowe w badaniach innych hemoprotein. Synteza *trans*-AB-porfiryn posiadających w pozycji *mezo* podstawniki alkilowe stanowiła spore wyzwanie, gdyż jak dotąd opracowane metody ich otrzymywania są mało efektywne. Dlatego celem moich badań było nie tylko przygotowanie nowych porfiryn, ale również szukanie rozwiązań problemów syntetycznych pojawiających się w trakcie otrzymywania *trans*-AB-porfiryn.



**Rysunek 2.** *Trans*-AB-podstawione porfiryny, analogi PPIX.

Pragnę zwrócić uwagę, że większość otrzymanych przeze mnie pochodnych PPIX oraz jej syntetycznych analogów była równolegle poddawana badaniom biologicznym, które pozwoliły określić ich zdolność do aktywowania sGC i wyznaczały kierunki dalszych modyfikacji PPIX. Badania te zostały przeprowadzone w grupie prof. Emila Martina z The University of Texas, Medicinal School at Houston.



## 2. Amfifilowe porfiryny – strategie syntezy

Amfifilowe związki (z greckiego *αμφισ*, *amphis* = dwuznaczność; *φιλια*, *philia* = przyjaźń) są jednocześnie hydrofilowe i hydrofobowe. Charakteryzują się szczególnym typem budowy, posiadają zarówno grupy polarne tworzące tzw. „hydrofilową głowę”, jak i grupy niepolarne tzw. „lipofilowy ogon”. Hydrofilową część mogą stanowić grupy obdarzone ładunkiem (karboksylowe, sulfonowe, fosforanowe, sole amoniowe) lub polarne typu hydroksylowej, fenolowej lub polietylenoglikolu. Ze względu na swoją budowę amfifile mają zdolność tworzenia w wodzie supramolekularnych struktur, w których hydrofilowe grupy stanowią zewnętrzną część, a hydrofobowe „schowane” są do wewnątrz, odseparowane od polarnego rozpuszczalnika.<sup>4</sup>

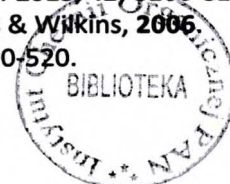
Jednym z podstawowych parametrów, który pozwala określić hydrofilowo/lipofilowy charakter związku, jest współczynnik podziału 1-oktanol/woda  $P_{ow}$  (często wyrażany w formie logarytmicznej  $\log P_{ow}$ ). Związek ma charakter lipofilowy, gdy wyznaczona wartość  $\log P_{ow}$  jest większa od 0, a hydrofilowy, gdy mniejszy od 0. Przyjmuje się, że dla związków amfifilowych  $-1 > \log P_{ow} > 1$ . Są to jednak granice umowne, o tym czy związek można sklasyfikować jako amfifilowy decyduje zespół czynników, m.in. typ posiadanych podstawników, rozpuszczalność, czy zdolność do tworzenia agregatów.<sup>5</sup>

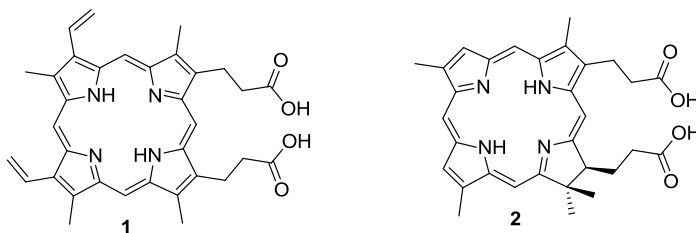
Ogromna ilość związków naturalnych ma charakter amfifilowy, począwszy od prostych fosfolipidów, budujących błony biologiczne, po amfifilowe białka.<sup>4</sup> Uważa się, że związki amfifilowe odegrały znaczącą rolę we wczesnej fazie powstawania życia na Ziemi, tworząc „kontenery”, w których mogły zachodzić reakcje chemiczne.<sup>6</sup> Wśród naturalnych związków tetrapirolowych również odnajdujemy wiele przykładów związków posiadających amfifilowy charakter, m.in. wspomniana wcześniej protoporfiryna IX (**1**) czy bonellina **2**, chloryna posiadająca bardzo podobną do PPIX strukturę (Rysunek 3).

<sup>4</sup> a) Tanford, C. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1973. b) Sorrenti, A.; Illa O.; Ortuño, R.M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8200-8219.

<sup>5</sup> Pandit, N.K. *Introduction to the Pharmaceutical Sciences*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

<sup>6</sup> Ehrenfreund, P.; Rasmussen, S.; Cleaves, J.; Chen, L. *Astrobiology* **2006**, 6, 490-520.





**Rysunek 3.** Naturalne, amfifilowe związki tetrapirołowe.

Protoporfiryna IX posiada hydrofilowe grupy karboksylowe, ulokowane po jednej stronie płaskiego pierścienia makrocyklicznego, naprzeciw hydrofobowych grup winylowych i metylowych. W roztworach wodnych protoporfiryny IX, podobnie jak większości syntetycznych amfifilowych porfiryn, obserwuje się zjawisko samoorganizacji (ang. *self – assembly*) jej cząsteczek w wyniku czego tworzą się różnorodne struktury supramolekularne.<sup>7</sup>

W literaturze opisano liczne przykłady amfifilowych porfiryn, pochodnych naturalnych i syntetycznych związków tetrapirołowych o różnym typie podstawienia. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie głównych metodologii syntezy amfifilowych porfiryn oraz pokazanie, jak wybrane motywy strukturalne wpływają na ich hydrofilowo/hydrofobowy charakter.

## 2.1. Kationowe i anionowe porfiryny o charakterze amfifilowym

Porfiryny posiadające grupy obdarzone ładunkiem dodatnim lub ujemnym często są znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie, niż ich analogi nie mające tego typu grup. Dlatego, aby utrzymać amfifilowy charakter, bardzo ważnym jest zachowanie równowagi pomiędzy rodzajem i ilością naładowanych grup funkcyjnych a grupami o charakterze lipofilowym. W tej części opisane zostaną amfifilowe porfiryny posiadające jako „hydrofilowe głowy” grupy obdarzone ładunkiem dodatnim, ujemnym, ale także grupy w postaci zwitterjonu.

---

<sup>7</sup> a) Scolaro, L.M.; Castriciano, M.; Romeo, A.; Patane, S.; Cefali, E.; Allegrini, M. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 2453-2459. b) Bhosale, S.V.; Bhosale, S.V.; Shitre, G.V.; Bobe, S.R.; Gupta, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3939-3954.

### 2.1.1. Kationowe porfiryny

#### 2.1.1.1. Porfiryny posiadające grupy *N*-alkilopirydyniowe

Porfiryny posiadające w pozycji *mezo* ugrupowania pirydynowe cieszą się bardzo dużym zainteresowaniem chemików z różnych dziedzin, dlatego w literaturze można odnaleźć liczne metody ich otrzymywania.<sup>8</sup> Ze względu na silny charakter hydrofilowy obecność grup *N*-alkilopirydyniowych często gwarantuje dobrą rozpuszczalność porfiryn w wodzie. Stąd, aby zwiększyć amfifilowy charakter porfiryn, do struktury cząsteczki wprowadzane są dodatkowe, silnie lipofilowe grupy, np. długie łańcuchy alkilowe. Z badań literaturowych wynika, że w projektowaniu amfifilowych porfiryn zawierających pierścieni pirydyny dominują dwie strategie. Pierwsza obejmuje syntezę *N*-alkilopirydyloporfiryn, których część hydrofobową stanowią długie łańcuchy alkilowe przyłączone do atomu azotu pirydyny. Ta strategia jest najczęściej wykorzystywana do otrzymywania amfifilowych pochodnych 5,10,15,20-tetra(2/3/4-pirydylo)porfiryn. Druga strategia obejmuje syntezę porfiryn, których część hydrofilową stanowią jedna, dwie lub trzy grupy *N*-metylopirydyniowe, a część hydrofobową podstawniki alkoksyfenylowe bezpośrednio przyłączone w pozycji *mezo*.

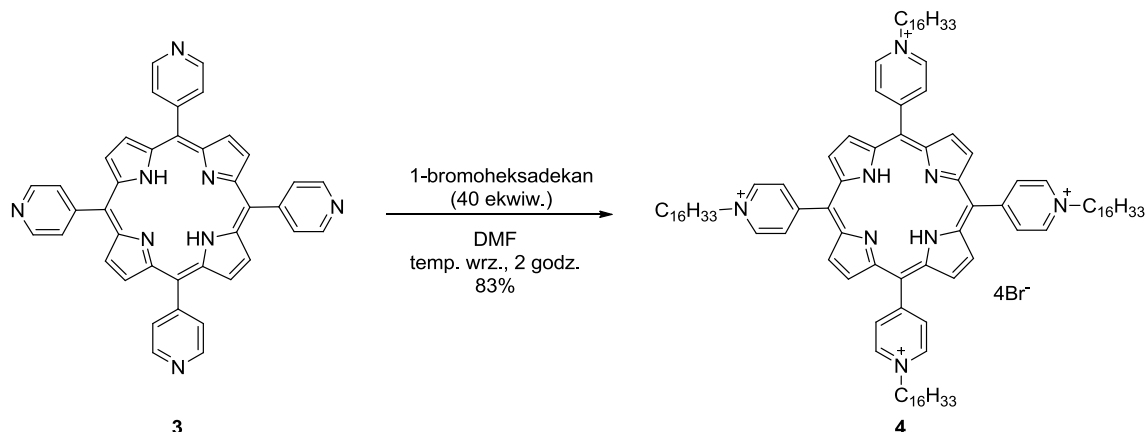
W 1979 roku Yamamura opisał syntezę amfifilowej porfiryny, pochodnej 5,10,15,20-tetra(4-pirydylo)porfiryny i 1-jodooktadekanu, która w rozpuszczalnikach organicznych tworzyła agregaty, odwrócone micelle.<sup>9</sup> Opracowana przez Yamamurę metoda, polegała na ogrzewaniu 5,10,15,20-tetra(4-pirydylo)porfiryny (**3**) i 1-jodooktadekanu w temperaturze 115 °C przez 4 dni i prowadziła do mieszaniny porfiryn o różnym stopniu podstawienia pierścieni pirydynowych. Pożądana tetrapodstawiona pochodna była otrzymana ze stosunkowo niską wydajnością 40%. Użycie 40-krotnego nadmiaru elektrofila, 1-bromoheksadekanu pozwoliło skrócić czas

<sup>8</sup> a) Little, R. G.; Anton, J. A.; Loach, P. A.; Ibers, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 343-349. b) Yuan, H.; Thomas, L.; Woo, L. K. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2808-2817. c) Takeuchi, M.; Imada, T.; Ikeda, M.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7897-7900. d) Gerasimchuk, N. N.; Mokhir, A. A.; Rodgers, K. R. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5641-5650. e) Gryko, D.; Lindsey, J.S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2249-2252. f) Gryko, D.T.; Tasior, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3317-3321. g) Dogutan, D.K.; Lindsey, J.S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6728-6742. h) El Ojaimi, M.; Habermeyer, B.; Gros, C.P.; Barbe, J.-M. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 469-480.

<sup>9</sup> Yamamura, T. *Chem. Lett.* **1977**, 773-776.



reakcji do 2 godzin, przy jednoczesnym wzroście wydajności otrzymanej amfifilowej soli **4** do 83% (Schemat 1).<sup>10</sup>



**Schemat 1.** Synteza amfifilowej soli *N*-alkilpirydyniowej **4**.

Ze względu na dużą efektywność i prostotę, opracowana przez Okuno i współpracowników metoda była wielokrotnie wykorzystywana do syntezy amfifilowych porfiryn posiadających podstawniki *N*-alkilpirydyniowe.<sup>11</sup> Pozwalała na efektywne *N*-alkilowanie nie tylko tetra(4-pirydylo)porfiryn, ale również regioizomerycznych pochodnych 2-<sup>12</sup> i 3-pirydylowych.<sup>13</sup> W literaturze można odnaleźć niewiele przykładów zastosowania innych metod do syntezy takich związków. Ghosh wraz ze współpracownikami otrzymał A<sub>4</sub> porfiryny posiadające podstawniki *N*-aliklopirydyniowe

<sup>10</sup> Okuno, Y.; Ford, W.E.; Calvin, M. *Synthesis* **1980**, *7*, 537-539.

<sup>11</sup> a) Le Roux, D.; Mialocq, J.C.; Anitoff, O.; Folcher, G. *J. Chem. Soc., Faraday Trans 2* **1984**, *80*, 909-920. b) Hunt, J.A.; Lee, J.; Groves, J.T. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 845-858. c) He, X.; Zhou, Y.; Wang, L.; Li, T.; Zhang, M.; Shen, T. *Dyes Pigments* **1998**, *39*, 231-241. d) He, X.; Zhou, Y.; Wang, L.; Li, T.; Bi, Z.; Zhang, M.; Shen, T. *Dyes Pigments* **1998**, *39*, 173-182. e) Chowdhury, A.; Pal, A.J. *Synthetic Met.* **2001**, *122*, 243-247. f) O'Driscoll, B.M.D.; Ruggles, J.L.; Foran, G.J.; Lin, B.; Gentle, I.R. *J. Porphyrins Phthalocyanides* **2002**, *6*, 806-811. g) O'Driscoll, B.M.D.; Ruggles, J.L.; Foran, G.J.; Gentle, I.R. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 1059-1063. h) O'Driscoll, B.M.D.; Ruggles, J.L.; Gentle, I.R. *Langmuir* **2004**, *20*, 6246-6251. i) Casteel, M.J.; Jayaraj, K.; Gold, A.; Ball, L.M.; Sobsey, M.D. *Photochem. Photobiol.* **2004**, *80*, 294-300. j) Ramos, A.P.; Pavani, C.; Iamamoto, Y.; Zaniquelli, M.E.D. *J. Colloid. Interf. Sci.* **2010**, *350*, 148-154. k) Li, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Fang, Y. *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 1076-1081. l) Zhu, C.; Zhuo, S.; Li, Y.; Wang, L.; Zhao, D.; Chen, J.; Wu, Y. *Spectrochim. Acta A* **2004**, *60*, 959-964.

<sup>12</sup> a) Iamamoto, Y.; Serra, O.A.; Idemori, Y.M. *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *54*, 55-66. b) Abatti, D.; Zaniquelli, M.E.D.; Iamamoto, Y.; Idemori, Y.M. *Thin Solid Films* **1997**, *310*, 296-302. c) Batinić-Haberle, I.; Spasojević, I.; Hambricht, P.; Benov, L.; Crumbliss, A. L.; Fridovich, I. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4011. d) Batinić-Haberle, I.; Spasojević, I.; Stevens, R.D.; Hambricht, P.; Fridovich, I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2002**, 2689-2696.

<sup>13</sup> a) Ruau-del-Teixier, A.; Barraud, A.; Belbeoch, B.; Roullia, M. *Thin Solid Films* **1983**, *99*, 33-40. b) Elangovan, T.; Krishnan, V. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *194*, 139-146. c) Dancil, K.P.; Hilario, L.F.; Khoury, R.G.; Mai, K.U.; Nguyen, C.K.; Weddle, K.S.; Shachter, A.M. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 749-755. d) Tovmasyan, A.G.; Rajic, Z.; Spasojević, I.; Reboucas, J.S.; Chen, X.; Salvemini, D.; Sheng, X.; Warner, D.S.; Benov, L.; Batinić-Haberle, I. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4111-4121.

w reakcji tetrapirydyloporfiryn z halogenkami alkilu, prowadzonej przez dwa dni w temperaturze wrzenia chloroformu, jednak odpowiednie *N*-alkilowe pochodne otrzymane zostały z niskimi wydajnościami (13-14%).<sup>14</sup>

Właściwości porfiryn posiadających grupy *N*-alkilopirydyniowe są zależne od kilku czynników, przy czym dwa spośród nich mają szczególne znaczenie: długość łańcucha *N*-alkilowego oraz sposób przyłączenia podstawnika pirydylowego (pozycja 2, 3 lub 4). Na przykładzie prac Batinić-Haberle i współpracowników doskonale można zobaczyć, jak oba te czynniki wpływają na właściwości fizykochemiczne tetra(*N*-alkilopirydylo)porfiryn.<sup>13,15</sup> Wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego wzrasta lipofilowy charakter porfiryny, co sprzyja tworzeniu się agregatów w roztworach wodnych, w wyniku zwiększonych oddziaływań hydrofobowych. Ponadto z badań wynika, że mniej sterycznie zatłoczony izomer *meta* – charakteryzuje się około 10-krotnie większą niż izomer *orto* – lipofilowością oraz, że kompleksy tetra(*N*-alkilopirydylo)porfiryn z manganem(III) są bardziej hydrofilowe niż ich wolne od metalu analogi. Znajdujący się w luce makrocyklicznej metal stanowi dodatkowe miejsce do oddziaływań z rozpuszczalnikiem, sprzyjając większej solwatacji, w związku z tym kompleksy porfiryn charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością w polarnych rozpuszczalnikach. Opracowana przez Okuno i współpracowników metoda została wykorzystana także do syntezy amfifilowych A<sub>3</sub>B porfiryn, posiadających trzy grupy fenyłowe oraz jedną grupę *N*-alkilopirydyniową z lipofilowym długim łańcuchem alkilowym (C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>).<sup>16</sup>

Engelmann wraz ze współpracownikami otrzymał serię kationowych porfiryn **5-14**, posiadających w pozycji *mezo* grupy 4- lub 3-*N*-metylopirydyniowe (Tabela 1).<sup>17</sup> Analizując hydrofilowo/hydrofobowe właściwości tych porfiryn, na podstawie wyznaczonych wartości współczynnika podziału ( $\log P_{ow}$ ), można wysnuć wnioski

<sup>14</sup> Ghosh, A.; Mahato, P.; Choudhury, S.; Das, A. *Thin Solid Films* **2011**, *519*, 8066-8073.

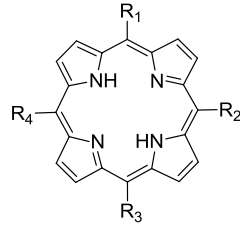
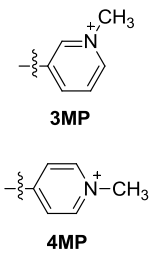
<sup>15</sup> a) Kos, I., Benov, L., Spasojević, I., Rebouças, J.S., Batinić-Haberle, I. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7868-7872. b) Kos, I.; Rebouças, J. S.; De Freitas-Silva, G.; Salvemini, D.; Vujaskovic, Z.; Dewhirst, M. W.; Spasojević, I.; Batinić-Haberle, I. *Free Radical Biol. Med.* **2009**, *47*, 72-78.

<sup>16</sup> a) Tajima, K.; Ishikawa, Y.; Mukai, K.; Ishizu, K.; Sakurai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3587-3588. b) de Castaing, E. C.; Keva, L. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10178-10184. c) Yamada, S.; Kuwata, K.; Yonemura, H.; Matsuo, T. *J. Photoch. Photobio. A* **1995**, *87*, 115-119. d) Ferro, S.; Jori, G.; Sortino, S.; Stancanelli, R.; Nikolov, P.; Tognon, G.; Ricchelli, F.; Mazzaglia *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 2592-2600.

<sup>17</sup> Engelmann, F.M.; Mayer, I.; Gabrielli, D.S.; Toma H.E.; Kowaltowski, A.J.; Araki, K.; Baptista M.S. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 175-85.

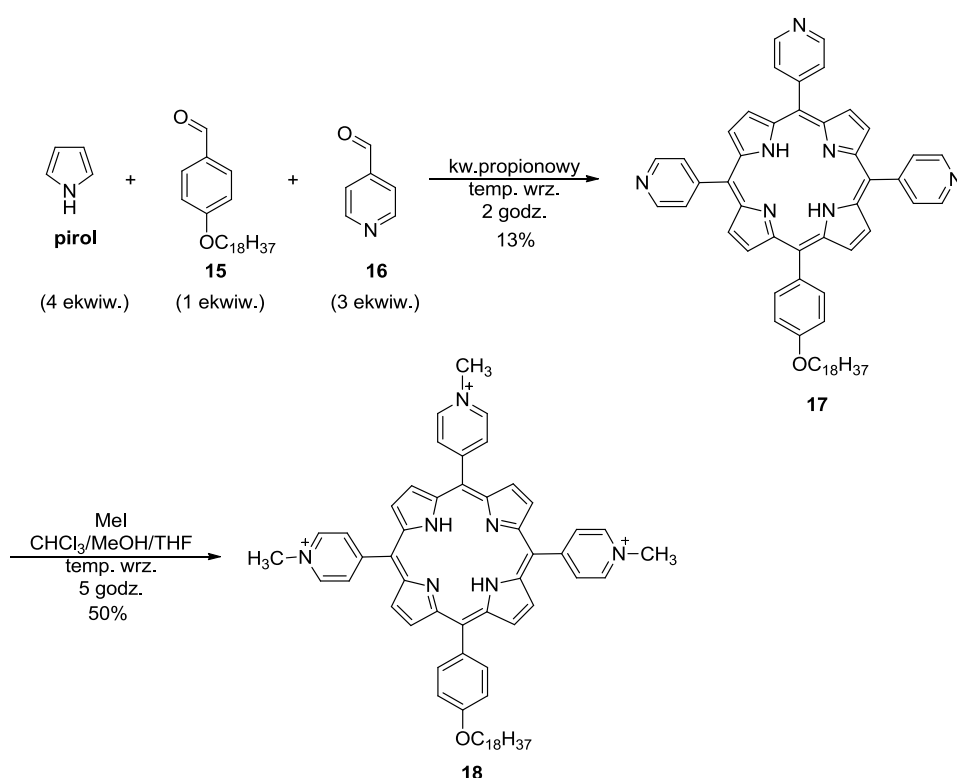
pomocne przy projektowaniu amfifilowych porfiryn. Zwiększenie liczby pozytywnie naładowanych podstawników prowadziło do zmniejszenia wartości  $\log P_{ow}$ , a tym samym do lepszej rozpuszczalności tych pochodnych w wodzie. Różnice w lipofilowości izomerów *meta* – i *para* –  $A_3B$  porfiryn posiadających jeden pierścień *N*-metylopirydyny nie różniły się znacząco (Tabela 1, pozycje 1 i 6). Jednak w przypadku porfiryn o większej ilości pozytywnie naładowanych grup można stwierdzić, że izomery *para* – charakteryzują się wyraźnie większą lipofilowością niż odpowiednie izomery *meta* – , co sprawia, że te drugie są lepiej rozpuszczalne w wodzie. Ponadto w przypadku  $A_2B_2$  porfiryn można zaobserwować wyraźne różnice w lipofilowości izomerów *cis* – i *trans* – . Wartości współczynnika podziału dla izomeru *cis* – są mniejsze niż dla odpowiedniego izomeru *trans* – . W przypadku izomeru *cis* grupy obdarzone ładunkiem są skumulowane po jednej stronie cząsteczki, czego wynikiem jest posiadanie większego momentu dipolowego, a w rezultacie izomer ten charakteryzuje się większą niż izomer *trans* – polarnością.

**Tabela 1.** Wartości współczynnika podziału *n*-oktanol/woda ( $\log P_{ow}$ ) dla kationowych porfiryn **5-14**.

							
	L.p.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Nr związku	$\log P_{ow}$
	1	3MP	Ph	Ph	Ph	<b>5</b>	2,49±0,00
	2	3MP	3MP	Ph	Ph	<b>6</b>	0,11±0,08
	3	3MP	Ph	3MP	Ph	<b>7</b>	0,53±0,09
	4	Ph	3MP	3MP	3MP	<b>8</b>	-2,52±0,09
	5	3MP	3MP	3MP	3MP	<b>9</b>	-4,41±0,05
	6	4MP	Ph	Ph	Ph	<b>10</b>	2,39±0,09
	7	4MP	4MP	Ph	Ph	<b>11</b>	0,43±0,08
	8	4MP	Ph	4MP	Ph	<b>12</b>	0,68±0,05
	9	Ph	4MP	4MP	4MP	<b>13</b>	-1,41±0,09
	10	4MP	4MP	4MP	4MP	<b>14</b>	-3,61±0,09

Bardzo częstym zabiegiem pozwalającym znacząco zwiększyć lipofilowy charakter *N*-alkilopirydyloporfiryn jest synteza pochodnych z grupami alkoksyfenylowymi, posiadającymi przyłączone długie łańcuchy alkilowe. Yamamura wraz ze współpracownikami otrzymał amfifilową porfiryne **18** na drodze dwuetapowej

syntezy obejmującej: mieszaną kondensację 4-oktadecyloksybenzaldehydu (**15**) i aldehydu 4-pirydynowego (**16**) z pirolem prowadzącą do porfiryny **17**, a następnie *N*-metylowanie jodkiem metylu (Schemat 2).<sup>18</sup> W literaturze opisano kilka przykładów tego typu amfifilowych porfiryn.<sup>19</sup> W roztworach wodnych porfiryne **18** tworzyły agregaty, przy czym jej analogi posiadające podstawniki metoksykowe lub etoksykowe zamiast oktadodecyloksykowych tworzyły jedynie dimery. W literaturze brak jest informacji na temat analogów porfiryny **18**, otrzymanych z aldehydu 2- lub 3-pirydynowego, a to dostarczyłoby dodatkowych danych, które ułatwiłyby projektowanie amfifilowych porfiryn.



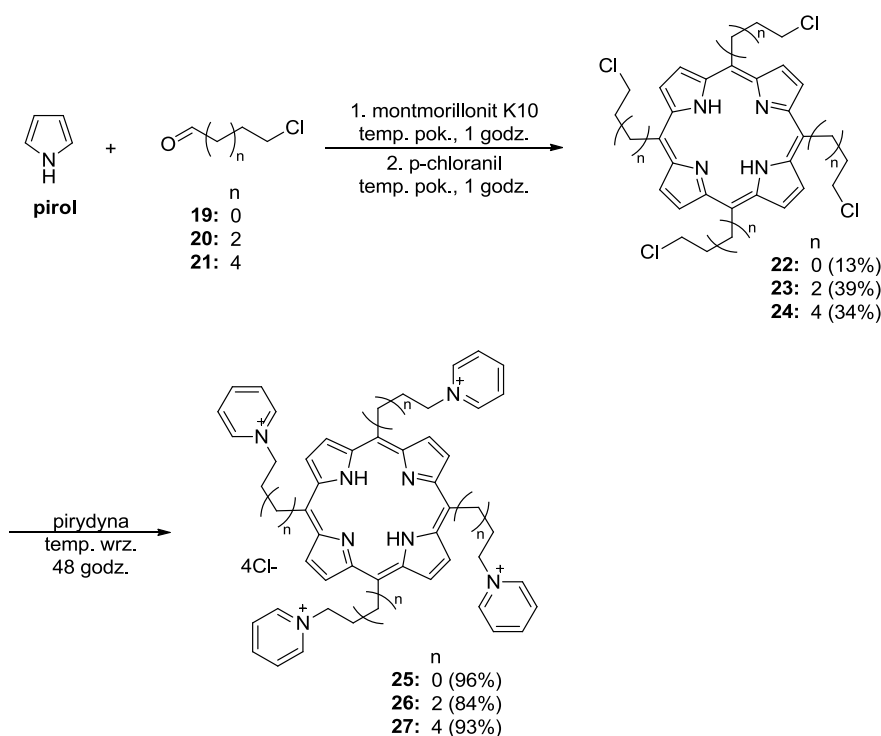
**Schemat 2.** Synteza A<sub>3</sub>B amfifilowej porfiryny **18** posiadającej grupę alkoksyfenylową.

W literaturze opisano także przykłady amfifilowych porfiryn, w których grupy *N*-alkilopirydyniowe przyłączono do pierścienia makrocyklicznego poprzez odpowiedni łącznik. Kano i współpracownicy wykorzystali tę strategię otrzymując serię A<sub>4</sub> porfiryn **25-27**. Synteza tego typu kationowych porfiryn przeprowadzona została w dwóch etapach. Pierwszy etap polegał na otrzymaniu *mezo*-podstawionych porfiryn **22-24**, w

<sup>18</sup> Takagi, S.; Yamamura, T.; Nakajima, M.; Ishiguro, K.; Kawanishi, Y.; Nihojima, S.; Tsuchiya, H.; Saito, T.; Sasaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3879-3880.

<sup>19</sup> a) Schenning, A.P.H.J.; Feiters, M.C.; Nolte, R.J.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7077-7080. b) Chauhan, S.M.S.; Kumar, A.; Srinivas, K.A.; Mishra, M.K. *Indian J. Biochem. Bio.* **2003**, *40*, 429-438.

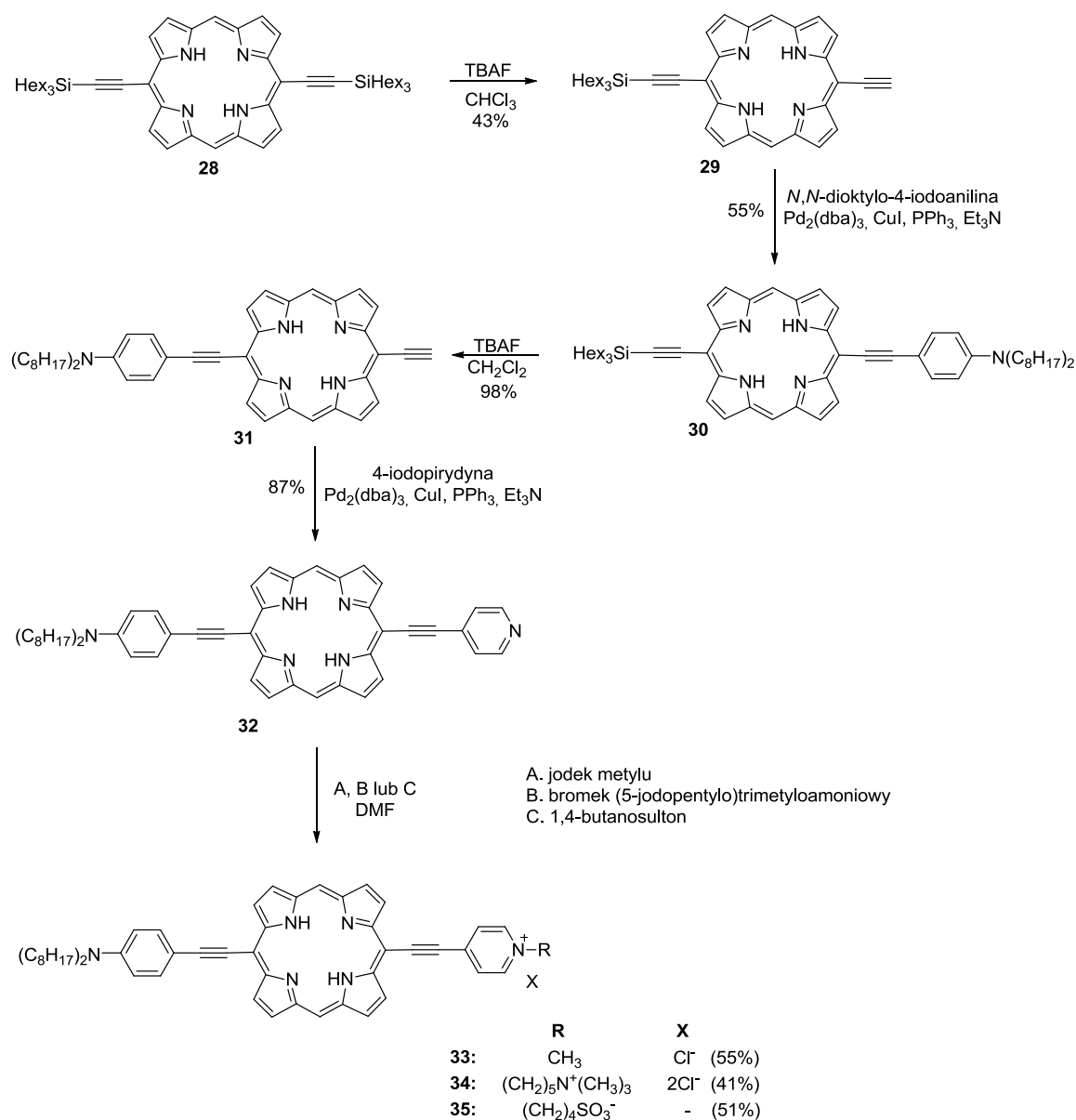
katalizowanej montmorillonitem K10 kondensacji odpowiedniego chloroaldehydu **19-21** z pirolem (Schemat 3). Następnie, przeprowadzono reakcję z pirydyną otrzymując kationowe porfiryny **25-27**. Ze względu na posiadanie czterech pozytywnie naładowanych grup, otrzymane porfiryny wykazywały silny charakter hydrofilowy. Jednak badania wykazały, że w wodzie porfiryryna **25** tworzy dimery, a porfiryny z dłuższymi linkerami (C4-C6) tworzą bardziej złożone agregaty.



Schemat 3. Synteza kationowych porfiryryn **25-27**.

Opisane przez Andersona i współpracowników amfifilowe *trans*-AB-podstawione *mezo*-etynyloporfiryny **33-35** także posiadają hydrofilową grupę *N*-alkilopirydyniową połączoną z pierścieniem tetrapirolowym poprzez łącznik.<sup>20</sup> Część hydrofobową stanowi fragment *N,N*-dialkiloaniliny. Ze względu na swój wyraźnie amfifilowy charakter porfiryny **33-35** wykazują silne powinowactwo do błon biologicznych. Związki te otrzymano na drodze kilkuetapowej syntezy obejmującej otrzymanie *trans*-AB-podstawionej *mezo*-etynyloporfiryny posiadającej fragment pirydynowy, a następnie przeprowadzenie reakcji jej *N*-alkilowania odpowiednim halogenkiem alkilu (A-C) (Schemat 4).

<sup>20</sup> Reeve, J. E.; Collins, H. A.; De Mey, K.; Kohl, M. M.; Thorley, K. J.; Paulsen, O.; Clays, K.; Anderson, H. L. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2758-2759.

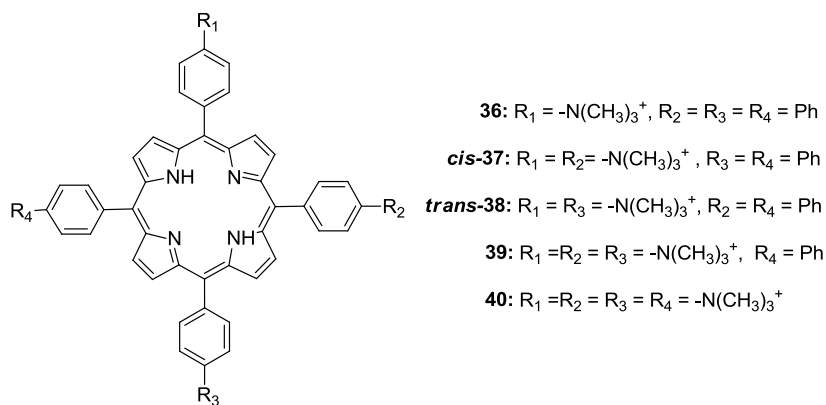


**Schemat 4.** Synteza *trans*-AB-podstawionych amfifilowych *mezo*-etynyloporfiryn **33-35**.

### 2.1.1.2. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających grupy amoniowe

Kationowe porfiryny posiadające grupy  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$  przyłączone bezpośrednio do grup fenylowych 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny (TPP) są jednymi z najprostszymi przykładami amfifilowych porfiryn (Rysunek 4). Pochodne TPP bezpośrednio połączone z grupami trimetyloamoniowymi otrzymuje się najczęściej na drodze kilkuetapowej syntezy, obejmującej reakcję nitrowania TPP lub syntezę wybranej *mezo*-tetra(nitrofenylo)porfiryny z odpowiedniego nitrobenzaldehydu, a następnie

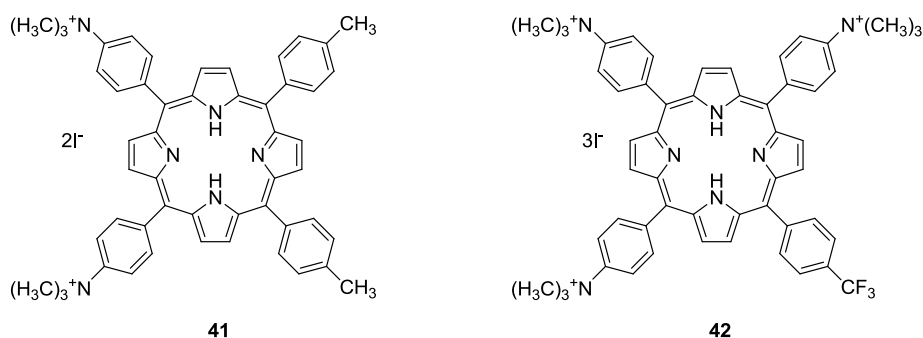
redukcję grupy nitrowej do aminowej chlorkiem cyny(II).<sup>21a-d</sup> Ostatnim etapem jest tworzenie czwartorzędowej soli amoniowej, najczęściej w reakcji *mezo*-tetra(aminofenylo)porfiryny z jodkiem metylu. Biorąc pod uwagę ilość pozytywnie naładowanych grup funkcyjnych lipofilowy charakter porfiryn maleje w szeregu **36** > *cis*-**37** i *trans*-**38** > **39** > **40**. Porfiryny **36-39** posiadają zarówno grupy hydrofilowe jak i hydrofobowe, co sugerowałoby ich charakter amfifilowy. Jednak wydaje się, że już w przypadku porfiryny **39** ze względu na obecność trzech grup trimetyloamoniowych charakter hydrofilowy będzie przeważał. Niestety w literaturze brak jest dokładnych danych, np. wartości współczynnika podziału *n*-oktanol/woda, które pozwoliłyby jednoznacznie potwierdzić te założenia.



**Rysunek 4.** Pochodne TPP posiadające grupy  $-N(CH_3)_3^+$ .

W zespole Durantini otrzymano dwie amfifilowe porfiryny **41** i **42**, różniące się ilością grup trimetyloamoniowych oraz rodzajem grupy hydrofobowej (Rysunek 5).<sup>21e</sup> Obliczone dla nich wartości współczynnika podziału wyraźnie wskazują, że pomimo posiadania większej ilości pozytywnie naładowanych grup związek **42** ( $\log P_{ow} = 1,07$ ) jest bardziej lipofilowy niż związek **41** ( $\log P_{ow} = 0,89$ ). Porfiryna **42** posiada silnie hydrofobową grupę trifluorometylową, która jest odpowiedzialna za tak zaskakującą zmianę właściwości. Przykład ten pokazuje, że aby zwiększyć lipofilowy charakter porfiryny niekoniecznie trzeba wprowadzać do cząsteczki długie łańcuchy alkilowe.

<sup>21</sup> a) Hasegawa, E.; Nemoto, J.-I.; Kanayama, T.; Tsuchida, E. *Eur. Polym. J.* **1978**, *14*, 123-127. b) Semeikin, A.S.; Koifman, O.I.; Berezin, B.D. *Chem. Heterocyc. Compd.* **1982**, *18*, 1046-1047. c) Syrbu, S.A., Semeikin, A.S., Syrbu, T.V. *Chem. Heterocyc. Compd.* **1996**, *32*, 573-576. d) Kruper, W.J., Jr.; Chamberlin, T.A.; Kochanny M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2753-2756. e) Lazzeri, D.; Rovera, M.; Pascual, L.; Durantini, E.N. *Photochem. Photobiol.* **2004**, *80*, 286-293.

Rysunek 5. Amfifilowe porfiryny **41** i **42**.

W wielu przypadkach grupa trimetyloamoniowa jest przyłączona do grup fenylowych TPP poprzez łącznik, którego rolę najczęściej spełnia prosty łańcuch alkilowy.<sup>22</sup> Tego typu amfifile otrzymuje się z odpowiedniej (hydroksyfenylo)porfiryny, która poddawana jest dalszym modyfikacjom. 5,10,15,20-Tetra(4-hydroksyfenylo)porfirynę (**43**) można otrzymać bezpośrednio w reakcji aldehydu 4-hydroksybenzoesowego z pirolem<sup>23</sup> lub syntetyzując 5,10,15,20-tetra(4-acetyloksyfenylo)porfirynę, a następnie usuwając grupy zabezpieczające.<sup>24</sup> Inne (hydroksyfenylo)porfiryny typu A<sub>3</sub>B, AB<sub>3</sub> oraz *cis/trans*-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> otrzymywane są w reakcji mieszanej kondensacji benzaldehydu i aldehydu 4-hydroksybenzylowego z pirolem.<sup>25</sup> Marzilli wraz ze współpracownikami poddali 5,10,15,20-tetra(4-hydroksyfenylo)porfirynę (**43**) reakcji z 1,3-dibormopropanem, otrzymując pochodną **44**, którą następnie przekształcono w amfifilowy związek **45** w reakcji z trimetyloaminą (Schemat 5). Metoda ta została także wykorzystana do syntezy analogów porfiryny **45**, różniących się jedynie długością łańcucha alkilowego.<sup>22h,22i</sup>

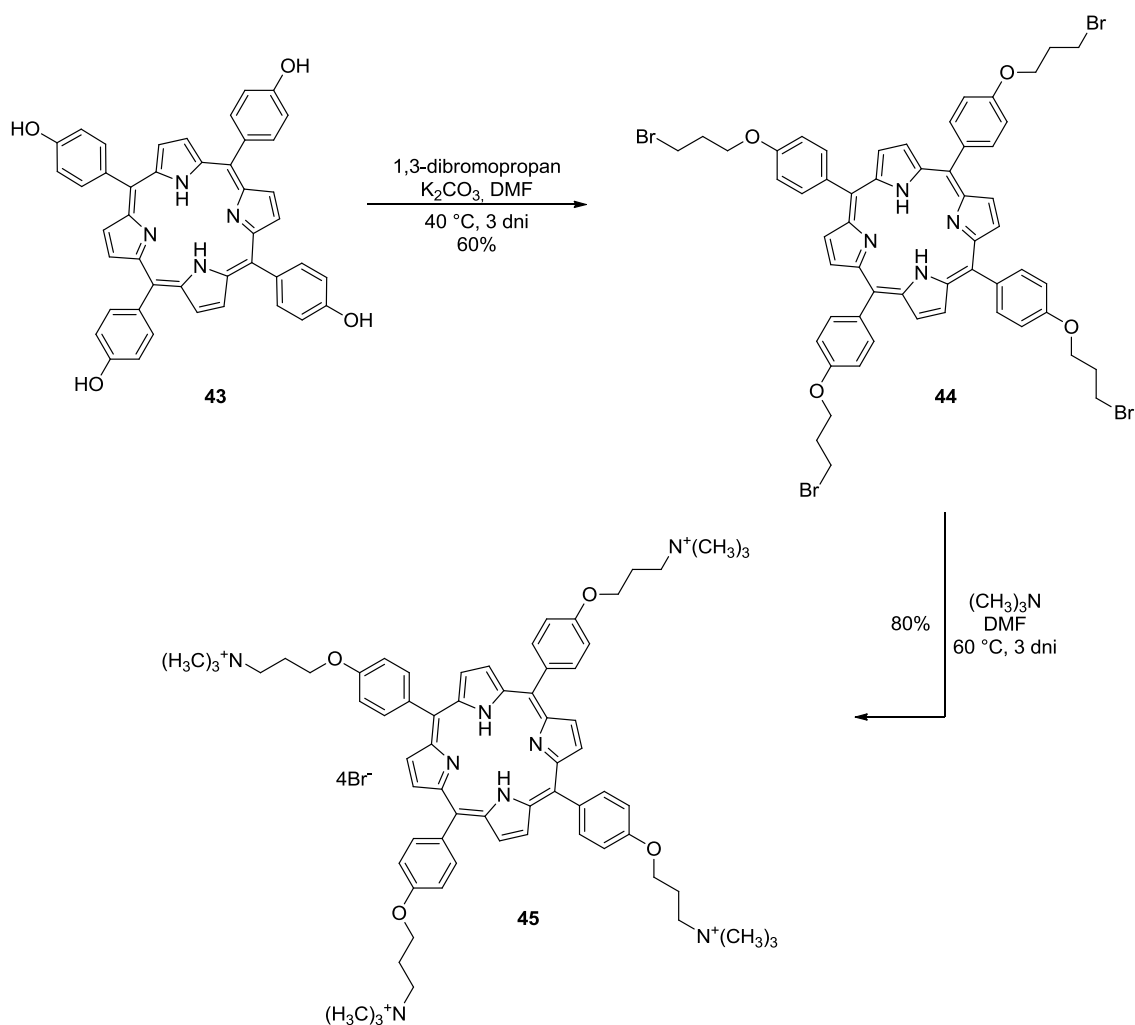
<sup>22</sup> a) Monti, D.; Tagliatesta, P.; Mancini, G.; Boschi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1131-1133  
 b) Borocci, S.; Marotti, F.; Mancini, G.; Monti, D.; Pastorini, A. *Langmuir* **2001**, *17*, 7198-7203. c) Monti, D.; Pastorini, A.; Venanzi, M.; Borocci, S.; Mancini, G. *J. Porphyrins Phthalocyanides* **2003**, *7*, 181-190.  
 d) Monti, D.; Venanzi, M.; Russo, M.; Bussetti, G.; Goletti, C.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Prodi, L.; Rella, R.; Manera, M.G.; Mancini, G.; Di Natale, C.; Paolesse, R. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1123-1128. e) Dolci, L.S.; Marzocchi, E.; Montalti, M.; Prodi, L.; Monti, D.; Di Natale, C.; D'Amico, A.; Paolesse, R. *Biosens. Bioelectron.* **2006**, *22*, 399-404. f) Paolesse, R.; Tortora, L.; Monti, D.; Nardis, S.; Stefanelli, M.; D'Amico, A.; Di Natale, C. *Procedia Chemistry* **2009**, *1*, 180-183. g) Mukundan, N.E.; Pethö, G.; Dixon, D.W.; Kim, M.S.; Marzilli, L.G. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4676-4687. h) Behrens, P.; Glaue, A.M. *Monatsch. Chem.* **2002**, *133*, 1405-1412. i) Nagahara, T.; Imura, K.; Okamoto, H.; Oguro, A.; Imahori, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19839-19844.

<sup>23</sup> a) van Esch, J.H.; Feiters, M.C.; Peters, A.M.; Nolte, R.J.M. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5541-5551. b) Bonar-Law, R.P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3623-3634.

<sup>24</sup> Freeman, Harold S.; Ormond, Alexandra B. *Dyes and Pigments*, **2013**, *96*, 440-448.

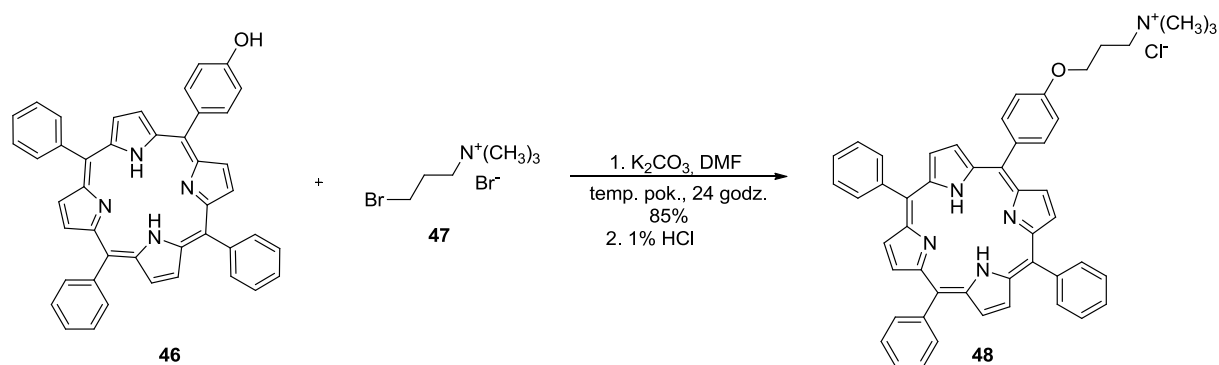
<sup>25</sup> a) Dong, S.; Guo, H.; Jiang, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Shi, Y. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 10185-10191. b) Boens, B.; Faugeras, P.-A.; Vergnaud, J.; Lucas, R.; Teste, K.; Zerrouki, R. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1994-1996. c) Nakagawa, K.; Tanaka, K.; Kitagawa, T.; Sadaoka, Y. *J. Mater. Chem.*, **1998**, *8*, 1199-1204.





Schemat 5. Synteza amfifilowej porfiryny **45**.

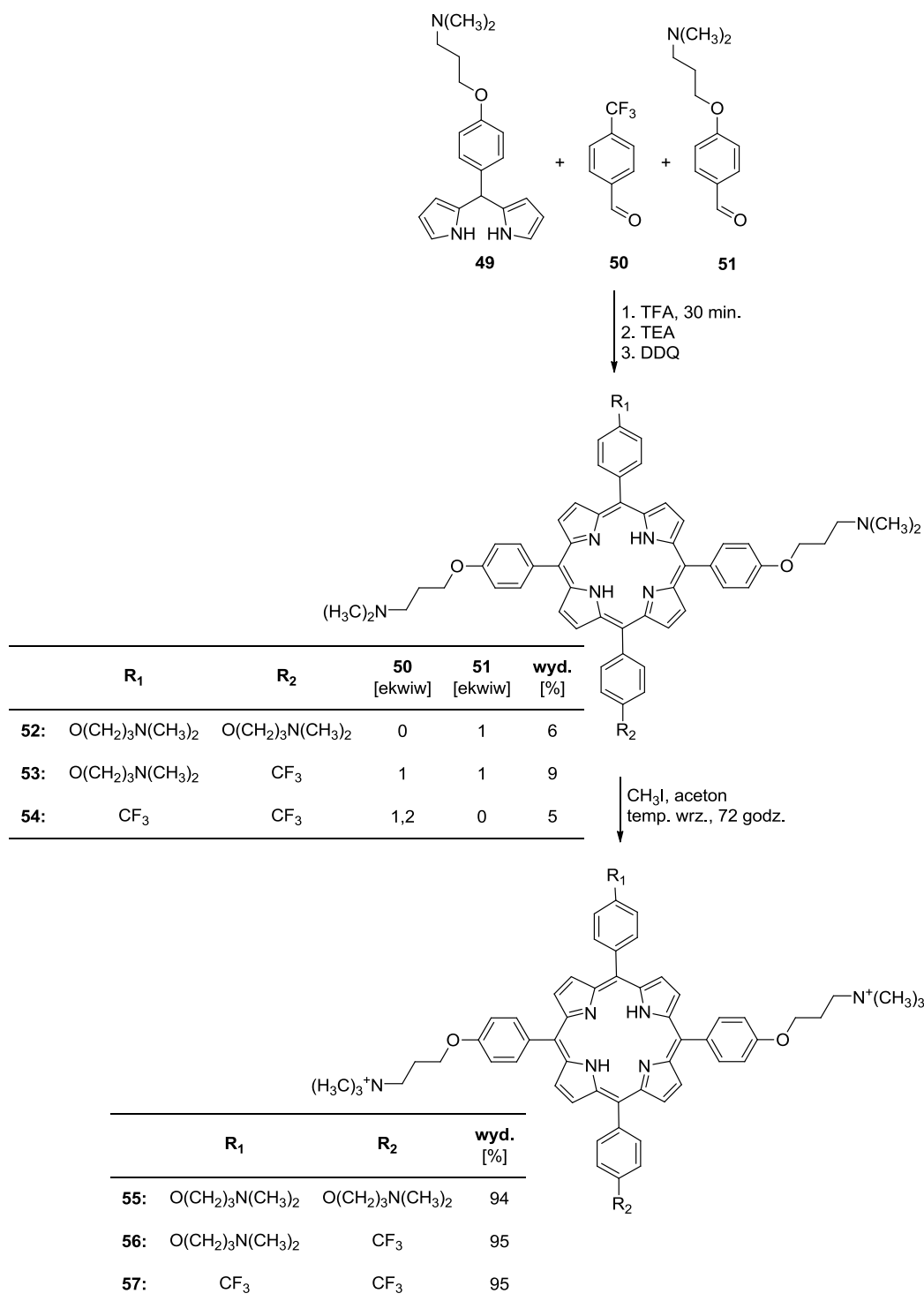
Drugą metodą syntezy amfifilowych porfiryn tego typu jest bezpośrednia reakcja (hydroksyfenylo)porfiryny z halogenkiem alkilu, posiadającym terminalną grupę trimetyloamoniową. Ta strategia została zastosowana przez Monti i Mancini wraz ze współpracownikami do syntezy związku **48**, otrzymanego z 5-(4-hydroksyfenylo)-10,15,20-trifenylporfiryny i bromku (3-bromopropyl)trimetyloamoniowego (Schemat 6).<sup>22a-c</sup> Stosując opracowaną metodologię otrzymano analogi porfiryny **48**, różniące się długością łącznika.



**Schemat 6.** Synteza porfiryny **48** posiadającej jedną grupę trimetyloamoniową.

Camino i Durantini zaprezentowali alternatywną metodę syntezy amfifilowych porfiryn posiadających połączone poprzez łącznik grupy trimetyloamoniowe. W reakcji mieszanej kondensacji *mezo*-[4-(3-*N,N*-diemtyloaminopropyloksy)]fenylo]dipirometanu (**49**) z odpowiednim aldehydem lub mieszaniną aldehydów **50** i **51** otrzymano porfiryny **52-54**, a następnie używając jodku metylu przekształcono je w czwartorzędowe sole **55-57** (Schemat 7).<sup>26</sup>

<sup>26</sup> a) Camino, D.A.; Durantini, E.N. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2005**; *9*, 334-342. b) Camino, D.A.; Durantini, E.N. *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**; *198*, 274-281.

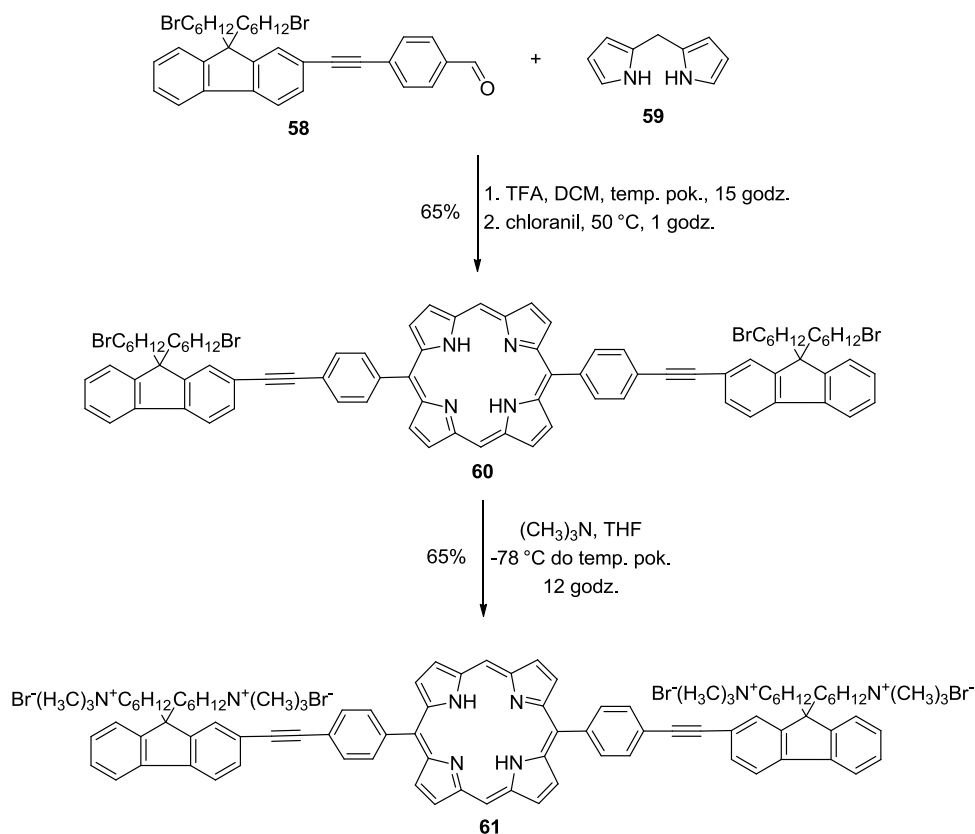


**Schemat 7.** Synteza amfifilowych porfiryn **55-57** w reakcji mieszanej kondensacji.

W ramach badań nad porfirynowymi sensorami do detekcji jonów rtęci, Liu i Fang otrzymali amfifilową *trans*-A<sub>2</sub> porfirynę **61**, która w swej strukturze posiadała cztery, połączone poprzez łańcuchy alkilowe (C<sub>6</sub>), grupy trimetyloamoniowe.<sup>27</sup> Dwuetapowa

<sup>27</sup> Fang, Z.; Liu, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2311-2315.

synteza obejmowała otrzymanie porfiryny **60**, w katalizowanej kwasem mieszanej kondensacji aldehydu **58** z 2,2'-dipirometanem (**59**), a następnie jej reakcję z trimetyloaminą (Schemat 8). Związek **61** słabo rozpuszczał się w metanolu i DMSO, a po dodaniu wody tworzyły się agregaty. W mieszaninie metanol/woda amfifilowa porfiryna **61** wygaszała fluorescencję oraz obserwowano przesunięcie maksimum emisji w kierunku fal dłuższych.

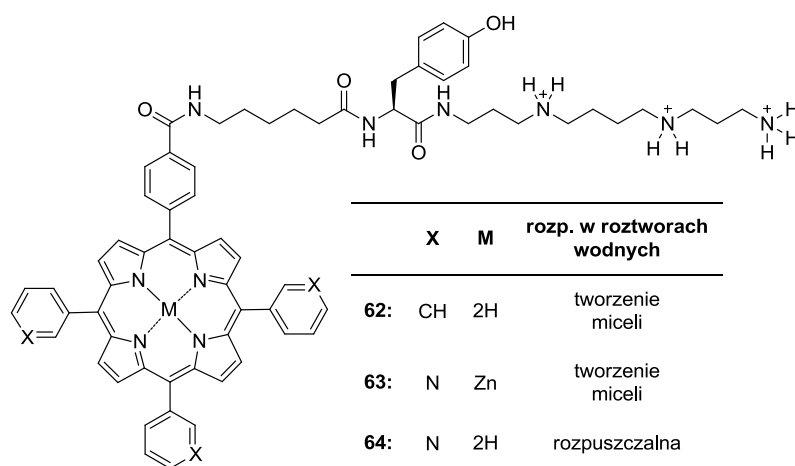


**Schemat 8.** Synteza *trans*-A<sub>2</sub> amfifilowej porfiryny **61**.

Badania Nakanishi i współpracowników nad porfirynewymi pochodnymi filantotoksyny 433 wykazały jak zmiana podstawników znacznie wpływa na amfifilowość związków.<sup>28</sup> Otrzymali oni serię A<sub>3</sub>B porfiryń, których część hydrofilową stanowił łańcuch poliaminowy, a hydrofobową pierścień makrocykliczny *mezo*-trifeniloporfiryny lub *mezo*-tri(3-pirydylo)porfiryny (Rysunek 6). Rozpuszczalność tych porfiryń była wyraźnie zależna od rodzaju podstawnika w pozycji *mezo*, od tworzenia miceli przez związki **62** i **63** do dobrej rozpuszczalności porfiryny **64**. Zaskakująca różnica w zachowaniu pochodnych **63** i **64**, wskazywałaby na to, że kompleksy cynku wykazują większy

<sup>28</sup> Nakanishi, K.; Berova, N.; Matile, S.; Huang, D. *Heterocycles* **1996**, *42*, 723-736.

charakter amfifilowy niż ich wolne od metalu analogi. Jednak w przypadku kompleksu **63** tworzenie agregatów spowodowane było występowaniem oddziaływań pomiędzy jonem cynku z wnętrza luki makrocyclicznej, a atomem azotu pierścienia pirydyny drugiej cząsteczki porfiryny, a nie posiadaniem większego niż związek **64** charakteru amfifilowego.



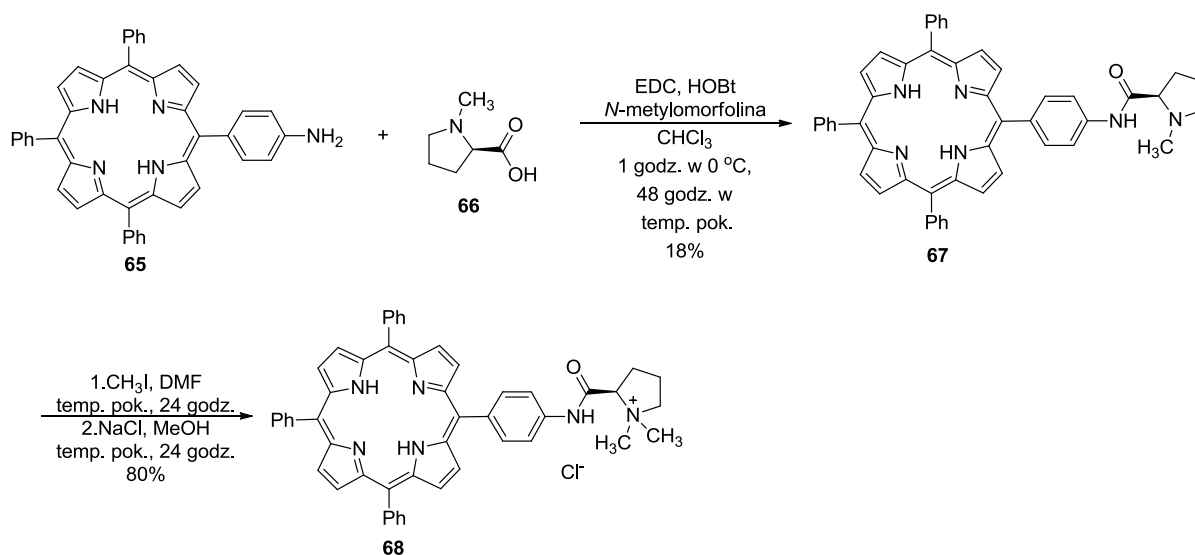
Rysunek 6. Porfiryne pochodne filantotoksyny 433.

### 2.1.1.3. Amfifilowe porfiryny posiadające cząsteczki aminokwasów

Bardzo ważną grupą związków amfifilowych są kationowe porfiryny posiadające podstawniki z centrami stereogenicznymi. Zwykle są to aminokwasy z terminalną grupą aminową lub posiadające w łańcuchu bocznym odpowiednie grupy funkcyjne, takie jak aminowa w lizynie, guanidynowa w argininie czy imidazolowa w histydynie. W literaturze opisano wiele metod otrzymywania aminokwasowych lub peptydowych pochodnych porfiryn w reakcji sprzęgania porfiryn z aminokwasami i peptydami z odpowiednio zabezpieczonymi grupami funkcyjnymi.<sup>29</sup> Monti wraz ze współpracownikami badał proces agregacji amfifilowej pochodnej 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny posiadającej przyłączoną cząsteczkę *N*-sfunkcjonalizowanej

<sup>29</sup> a) Perrée-Fauvet, M.; Verchère-Béaur, C.; Tarnaud, E.; Anneheim-Herbelin, G.; Bône, N.; Gaudemer, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13569-13588. b) De Luca, S.; Bruno, G.; Fattorusso, R.; Isernia, C.; Pedone, C.; Morelli, G. *Lett. Pept. Sci.* **1998**, *5*, 269-276. c) Sibrian-Vazquez, M.; Jensen, T.J.; Fronczek, F.R.; Hammer, R.P.; Vicente, M.G.H. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 852-863. d) Umezawa, N.; Matsumoto, N.; Iwama, S.; Kato, N.; Higuchi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6340-6350. e) Sibrian-Vazquez, M.; Hu, X.; Jensen, T.J.; Vicente, M.G.H. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 603-615. f) Maximova, K.; Pisarek, S.; Gryko, D. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1099-1105.

L-proliny.<sup>30</sup> Synteza tego typu kationowej porfiryny **68** obejmowała reakcję sprzęgania 5-(4-aminofenyl)-10,15,20-trifenilporfiryny (**65**) z *N*-metylo-L-proliną (**66**) w obecności EDC·HCl, HOBT oraz *N*-metylomorfoliny, a następnie czwartorzędowanie grupy aminowej cząsteczki proliny jodkiem metylu (Schemat 9). W mieszaninach etanol/woda (powyżej 50% wody), porfiryne tworzy agregaty. Przy czym, struktura powstających indywiduów supramolekularnych jest zależna od szybkości ich tworzenia, co jest bezpośrednio związane z ilością wody w użytej mieszaninie etanol/woda. Im mniejsza ilość etanolu tym agregacja zachodzi szybciej. Co najważniejsze, proces agregacji chiralnej porfiryny **68** następuje z przeniesieniem informacji stereochemicznej na tworzące się indywiduum supramolekularne.



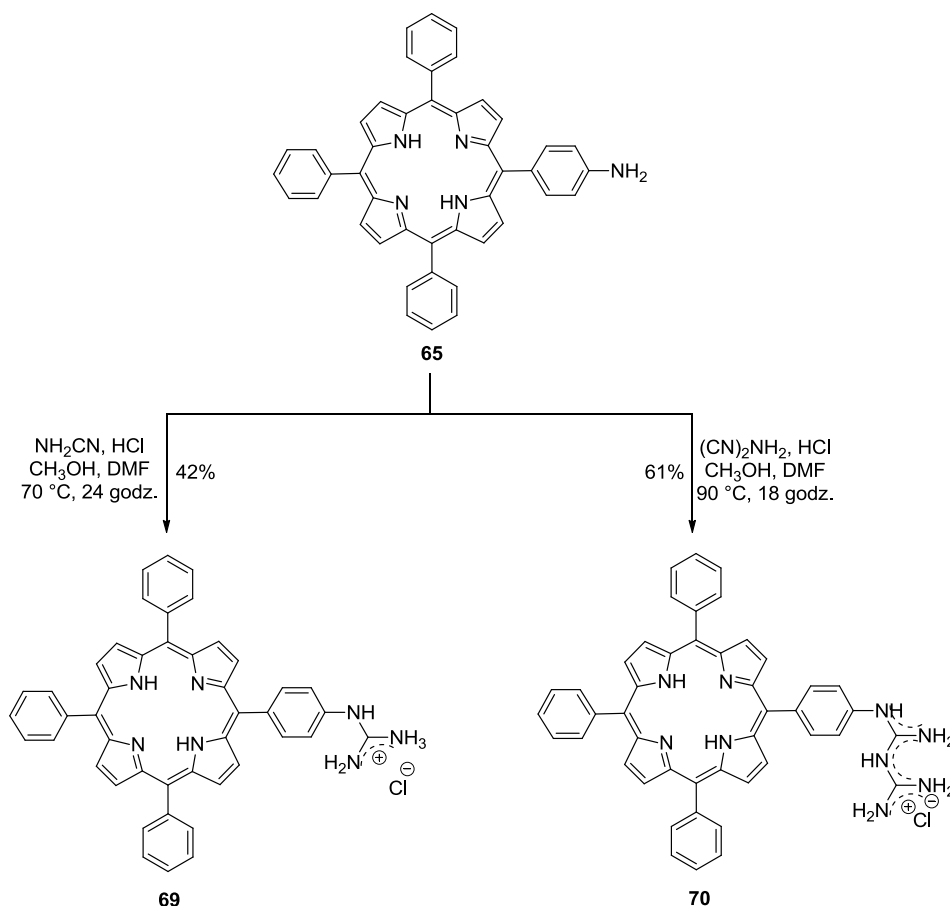
Schemat 9. Synteza chiralnej, amfifilowej porfiryny **68**.

#### 2.1.1.4. Porfiryny posiadające grupy guanidynowe oraz bisguanidynowe

Grupy guanidynowe i bisguanidynowe zapewniają polarność cząsteczki, a jednocześnie taki układ umożliwia delokalizację ładunku dodatniego, czego skutkiem jest większa lipofilowość związku w stosunku do analogicznych pochodnych posiadających grupy ze zlokalizowanym ładunkiem. W literaturze opisano liczne metody wprowadzania do cząsteczki grup guanidynowych i bisguanidynowych, używając S-

<sup>30</sup>a) Monti, D.; Venanzi, M.; Mancini, G.; Di Natale, C.; Paolesse, R. *Chem. Commun.* **2005**, 2471-2473. b) Monti, D.; De Rossi, M.; Sorrenti, A.; Laguzzi, G.; Gatto, E.; Stefanelli, M.; Venanzi, M.; Luvidi, L.; Mancini, G.; Paolesse, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 860-870. c) Monti, D.; De Rossi, M.; Sorrenti, A.; Laguzzi, G.; Gatto, E.; Stefanelli, M.; Venanzi, M.; Luvidi, L.; Mancini, G.; Paolesse, R. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 1209-1219.

metylotiomocznika,<sup>31</sup> zabezpieczonej guanidyny,<sup>32</sup> pochodnych pirazolu<sup>33</sup> i benzotriazolu.<sup>34</sup> W grupie Vicente w reakcji 5-(4-aminofenylo)-10,15,20-trifenylporfiryny z cyjanamidem otrzymano amfifilową porfirybę **69** zawierającą grupę guanidynową (Schemat 10). Użycie dicyjanamidu w reakcji z aminą **65** prowadziło do odpowiedniej bisguanidynowej pochodnej **70**. Związki **69** i **70** wykazywały charakter amfifilowy, w wodzie tworzyły agregaty.<sup>35</sup>



**Schemat 10.** Synteza amfifilowych porfiryb **69** i **70** posiadających odpowiednio grupy guanidynową i bisguanidynową.

### 2.1.1.5. Porfiryny posiadające ugrupowanie imidazolowe

Innym sposobem wprowadzenia ładunku dodatniego do porfiryny jest synteza jej pochodnych zawierających fragment soli imidazoliowej. W zespole Lindsey'a

<sup>31</sup> Gers, T.; Kuncce, D.; Markowski, P.; Izdebski, J. *Synthesis* **2004**, 37-42.

<sup>32</sup> Feichtinger, K.; Zapf, C.; Sings, H.L.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804-3805.

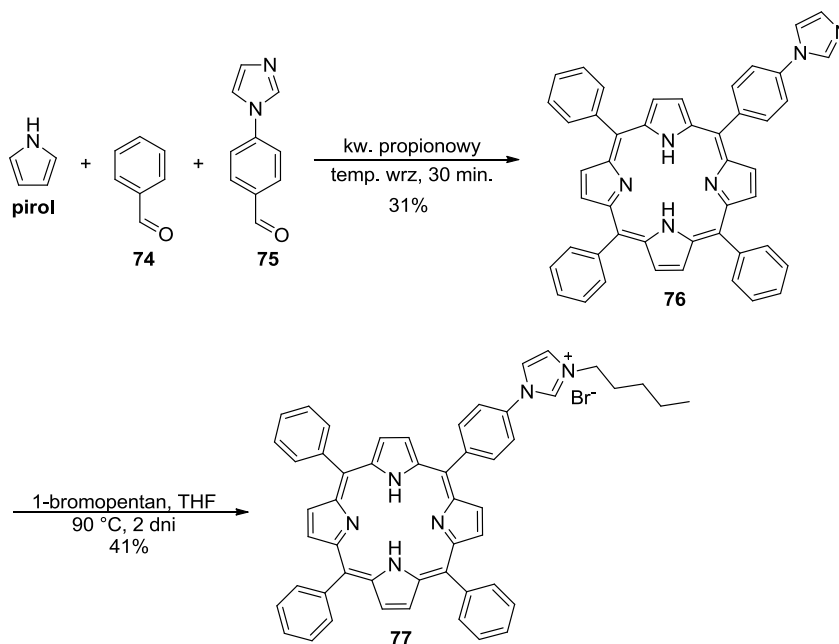
<sup>33</sup> Zhang, Y.; Kennan, A.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2341-2344.

<sup>34</sup> Musiol, H.-J.; Moroder, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3859-3861.

<sup>35</sup> Sibrian-Vazquez, M.; Nesterova, I.V.; Jensen, T.J.; Vicente, M.G.H. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 705-713.

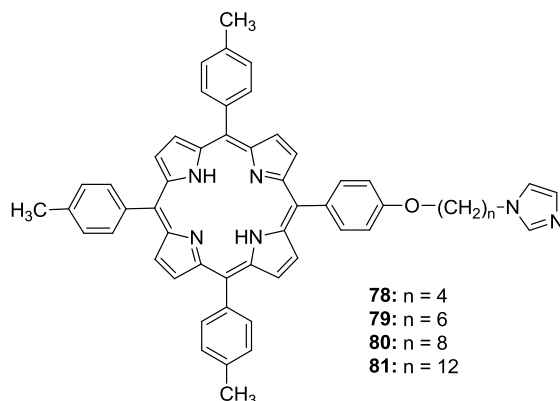






**Schemat 11.** Synteza amfifilowej porfiryny **77**.

Cao wraz ze współpracownikami otrzymali serię porfiryn **78-81**, posiadających ugrupowanie imidazolu połączone z pierścieniem makrocyklicznym łącznikiem, łańcuchem alkiowym o różnej długości (Rysunek 8).<sup>38</sup> Porfiryny **78-81** są prekursorami soli imidazoliowych, które, biorąc pod uwagę budowę cząsteczki, powinny posiadać charakter amfifilowy.



**Rysunek 8.** A<sub>3</sub>B-Porfiryny **78-81** posiadające ugrupowanie imidazolu.

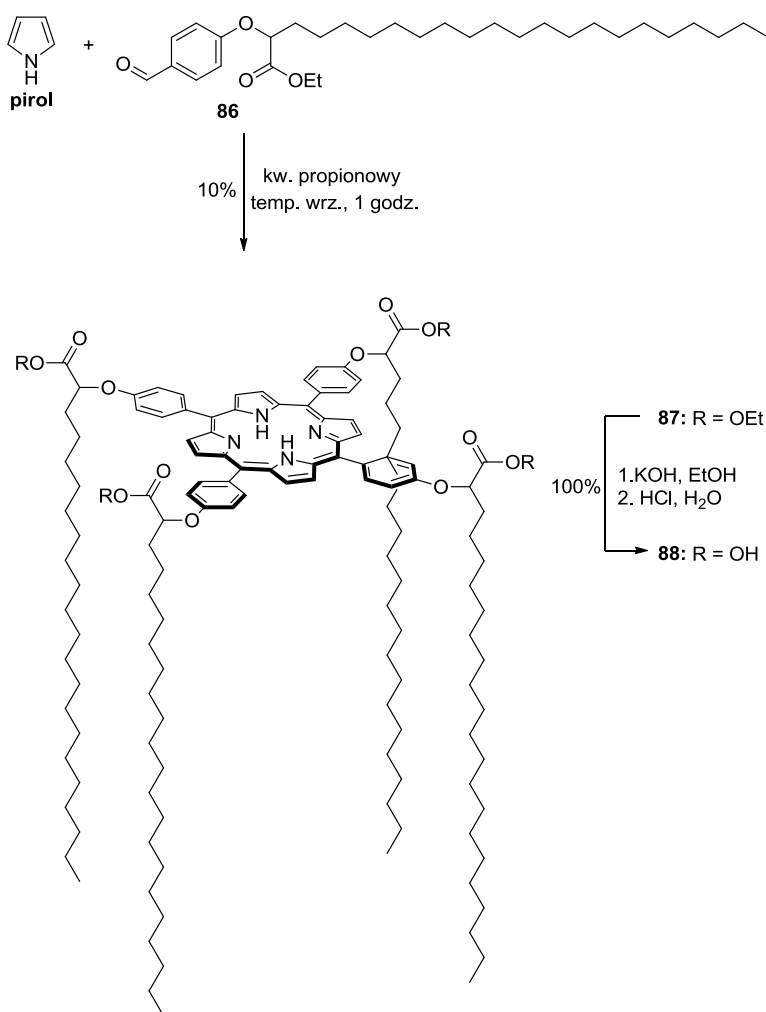
### 2.1.1.6. Porfiryny posiadające grupy fosfoniowe

Procedurą bardzo często stosowaną w syntezie amfifilowych związków, mającą na celu zwiększenie ich lipofilowości, jest otrzymanie pochodnych posiadających grupy

<sup>38</sup> Yu, J.-H.; Li, F.-Y.; Wang, X.-S.; Huang, Y.-Y.; Zhang, B.-W.; Huang, C.-H.; Cao, Y. *Opt. Mater.* **2002**, *21*, 467–473.



do których dodatkowo przyłączone są długie łańcuchy alkilowe zachowują charakter amfifilowy. Metodologię tę zastosował Ruardel-Teixier, który wraz ze współpracownikami otrzymał amfifilową porfiryne **88**, posiadającą fragmenty kwasu 2-hydroksybehenowego (Schemat 12).<sup>40</sup> Kondensacja aldehydu **86** z pirolem prowadzona w kwasie propionowym pozwoliła otrzymać porfiryne **87** posiadającą cztery grupy estrowe. Hydroliza estrów z powodzeniem przeprowadzona została w etanolowym roztworze wodorotlenku potasu.



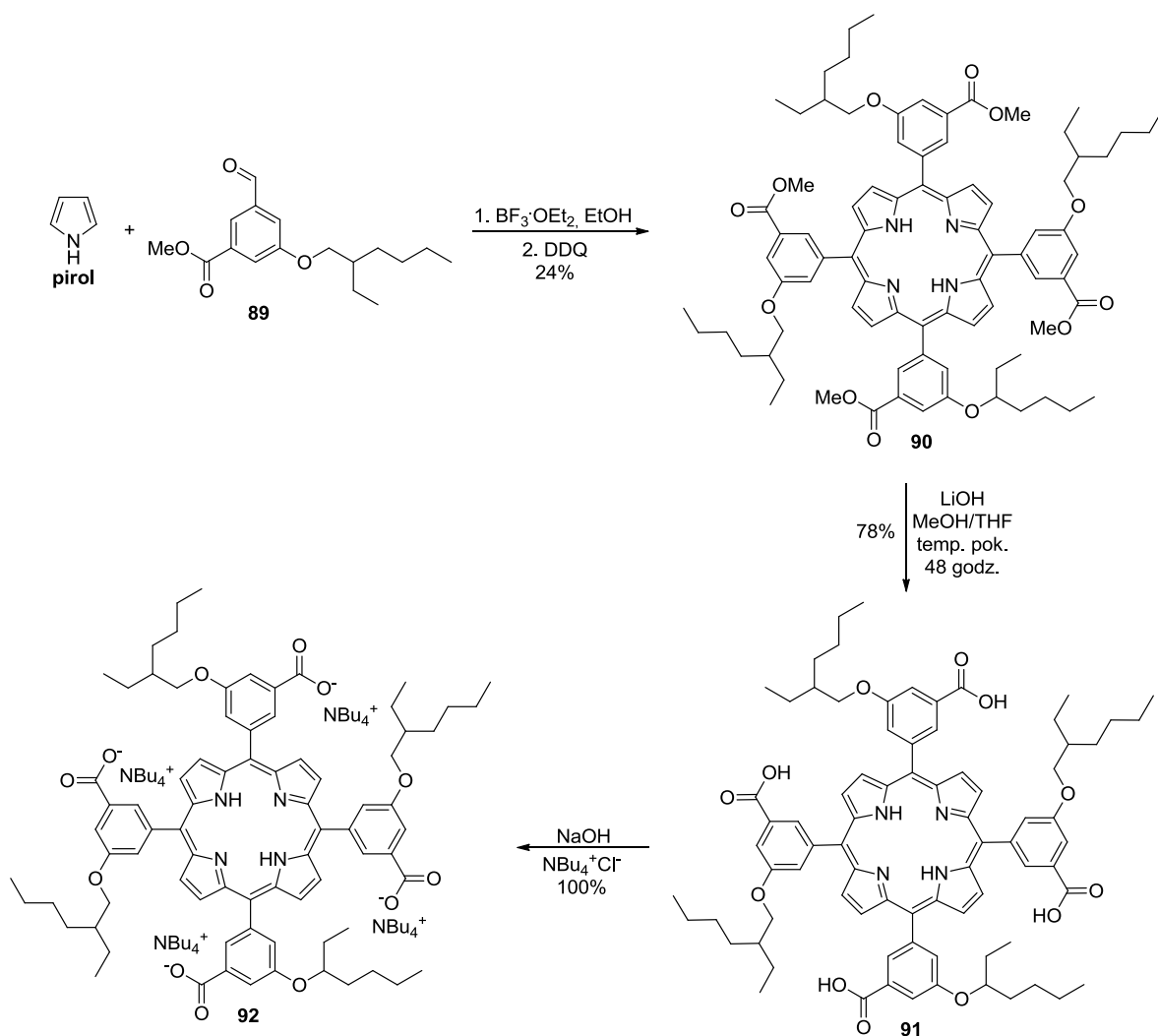
Schemat 12. Synteza amfifilowej A<sub>4</sub> porfiryny **88**.

Lipofilowy charakter porfiryny, posiadającej cztery grupy karboksylowe, można zwiększyć także poprzez wprowadzenie hydrofobowego przeciwjonu. W zespole Dunbara otrzymano porfiryne **90** w reakcji kondensacji aldehydu **89** z pirolem połączonej

*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2651-2654. e) Liu, H.-G.; Feng, X.-S.; Zhang L.-J.; Ji, G.-L.; Qian, D.-J.; Lee, Y.-I.; Yang, K.-Z. *Mater. Sci. Eng. C* **2003**, *23*, 585-592.

<sup>40</sup> Ruardel-Teixier, A.; Barraud, A.; Belbeoch, B.; Roulliy, M. *Thin Solid Films* **1983**, *99*, 33-40.

z utlenieniem DDQ (Schemat 13).<sup>41</sup> Hydroliza estrów przeprowadzona przy użyciu LiOH prowadziła do hydrofilowej porfiryny **91**. Wprowadzenie tetrabutylamoniowego przeciwjonu pozwoliło zwiększyć lipofilowy charakter porfiryny **92**, czego efektem była znacznie lepsza, w porównaniu do związku **91**, rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych.



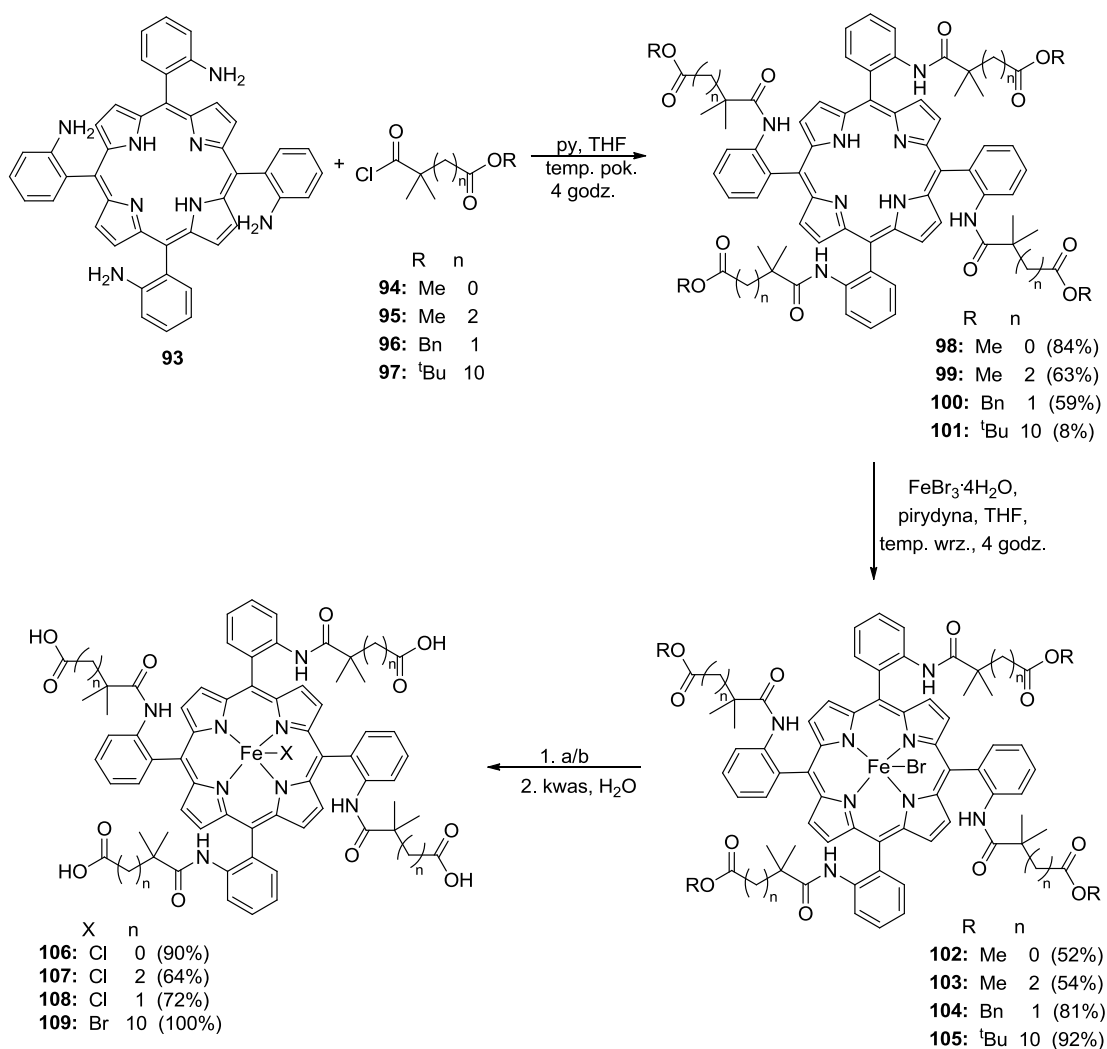
**Schemat 13.** Otrzymywanie rozpuszczalnej w rozpuszczalnikach organicznych soli **92**.

W 1984 roku Tsuchida i współpracownicy zsyntetyzowali serię amfifilowych  $A_4$  porfiryn **107-110**, które posiadały cztery grupy karboksylowe połączone z pierścieniem makrocyklicznym łańcuchem alkilowym o różnej długości jako modele naturalnych hemoprotein.<sup>42</sup> Pierwszy etap syntezy obejmował reakcję 5,10,15,20-tetra(2-aminofenyl)porfiryny (**93**) z odpowiednimi chlorkami kwasowymi **94-97**,

<sup>41</sup> Dunbar, A.D.F.; Richardson, T.H.; Hutchinson, J.; Hunter, C.A. *Sens. Actuat. B – Chem.* **2008**, *128*, 468-481.

<sup>42</sup> Matsushita, Y.; Hasegawa, E.; Eshima, K.; Tsuchida, E. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1403-1410.

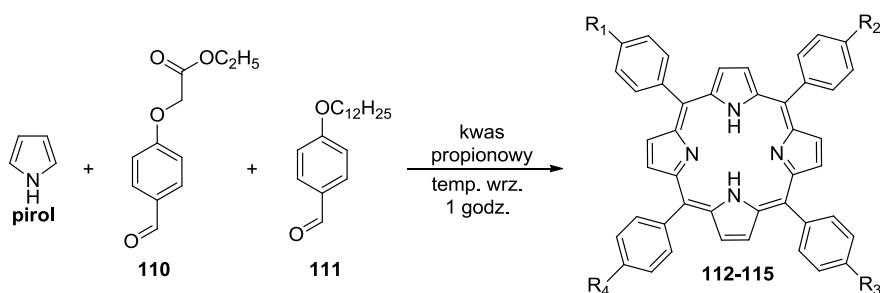
w wyniku czego otrzymano amidy **98-101**, które następnie przekształcono w kompleksy żelaza **102-105** używając chlorku żelaza(III) (Schemat 14). Hydroliza prowadzona, w zależności od rodzaju estru przy użyciu wodnego roztworu NaOH lub kwasu trifluorooctowego, dała odpowiednie sole kwasów **106-109** z wydajnościami rzędu 64-100%. Na podstawie badań rozpuszczalności tych związków Tsuchida wraz ze współpracownikami potwierdzili założenie, że zmieniając długość łańcucha alkilowego można kontrolować hydrofilowo-lipofilową równowagę amfifilowych porfiryn. Wedle oczekiwań, im dłuższy łańcuch alkilowy oddzielający grupy karboksylowe od pierścienia tetrapirolowego, tym porfiryne posiadała większy charakter lipofilowy i słabiej rozpuszczała się w wodzie.



**Schemat 14.** Synteza serii amfifilowych porfiryn **106-109** (a: NaOH; b:TFA).

W literaturze opisano również przykłady  $A_3B$ ,  $cis-A_2B_2$ ,  $trans-A_2B_2$ ,  $AB_3$  podstawionych amfifilowych porfiryn, posiadających różne ilości grup karboksylowe. Strategią bardzo często wykorzystywaną do syntezy tego typu porfiryn jest mieszana kondensacja dwóch różnych aldehydów i pirolu.<sup>43</sup> Mimo swej prostoty metoda ta ma bardzo poważną wadę, w reakcji tworzy się mieszanina sześciu porfiryn:  $A_4$ ,  $A_3B$ ,  $cis-A_2B_2$ ,  $trans-A_2B_2$ ,  $AB_3$ ,  $B_4$ . Wydajność pożądaney *mezo*-podstawionej porfiryny można zwiększyć przez stosowane aldehydów w odpowiednim stosunku. Klasycznym przykładem zastosowania tej metodologii do syntezy amfifilowych porfiryn są badania przeprowadzone przez Liu i Wang.<sup>44</sup> Stosując metodę Adlera, zmieniając jedynie względne ilości aldehydów **110** i **111**, otrzymali małą bibliotekę amfifilowych porfiryn, charakteryzujących się różnym typem podstawienia (Tabela 3).

**Tabela 3.** Mieszana kondensacja (4-formylofenyloksy)octanu etylu (**110**) i aldehydu 4-dodecyloksybenzoesowego (**111**) z pirolem.



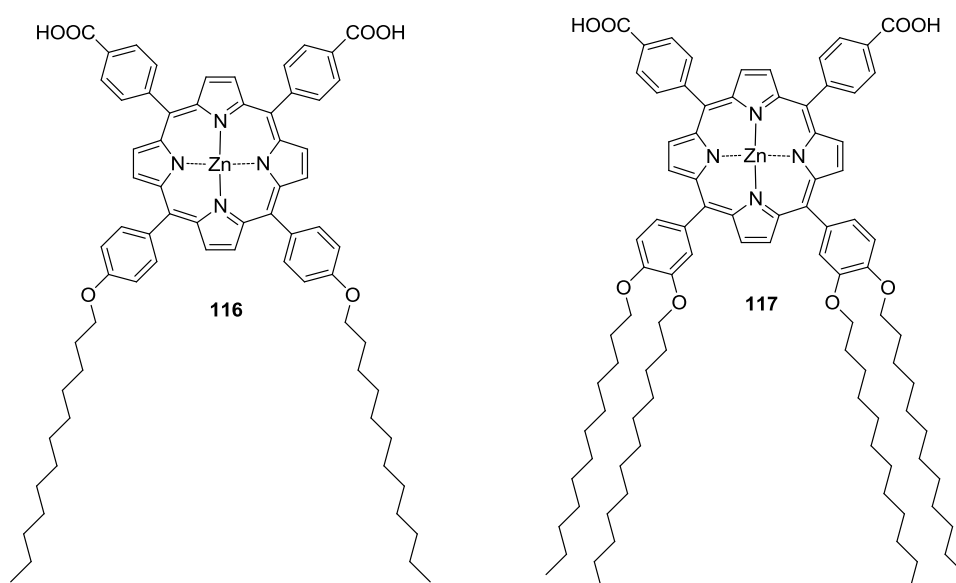
Nr zw.	Stosunek				Wydajność [%]	
	110/111/ pirol	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		R <sub>4</sub>
<b>112</b>	1:3:4	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OCH <sub>2</sub> COOEt	OCH <sub>2</sub> COOEt	OCH <sub>2</sub> COOEt	10
<b>113</b>	1:1:4	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OCH <sub>2</sub> COOEt	OCH <sub>2</sub> COOEt	5
<b>114</b>	1:1:4	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OCH <sub>2</sub> COOEt	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OCH <sub>2</sub> COOEt	6
<b>115</b>	3:1:4	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	OCH <sub>2</sub> COOEt	9

<sup>43</sup> a) Matile, S.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Novakova, S.; Philipova, I.; Blogoev, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7021-7022. b) Yao, M.; Iwamura, Y.; Inoue, H.; Yoshioka, N. *Langmuir* **2005**, *21*, 595-601. c) Wang, T.; Liu, M. *Soft Matter* **2008**, *4*, 775-783. d) Yu, W.; Li, Z.; Wang, T.; Liu, M. *J. Colloid Interf. Sci.* **2008**, *326*, 460-464.

<sup>44</sup> Liu, X.; Wang, T.; Liu, M. *J. Colloid Interf. Sci.* **2012**, *369*, 267-273.

Hydrofobową część amfifilowych porfiryn stanowiły łańcuchy dodecyłowe, a hydrofilową grupy karboksylowe, otrzymane w wyniku hydrolizy (KOH w THF/MeOH/woda) estrów porfiryn **112-115**. Stosunek ilości grup hydrofilowych do hydrofobowych grup ma wpływ na charakter porfiryn:  $A_3B$  porfiryne posiadająca trzy grupy dodecyłowe znacznie słabiej rozpuszczała się w wodzie niż  $A_3B$  porfiryne posiadająca trzy grupy karboksylowe. Podobnie jak w przypadku otrzymanych przez Engelmana i współpracowników pochodnych **6** i **7**,<sup>10</sup> również tym razem izomer *cis* –  $A_2B_2$  porfiryne charakteryzował się większą niż izomer *trans*- polarnością.

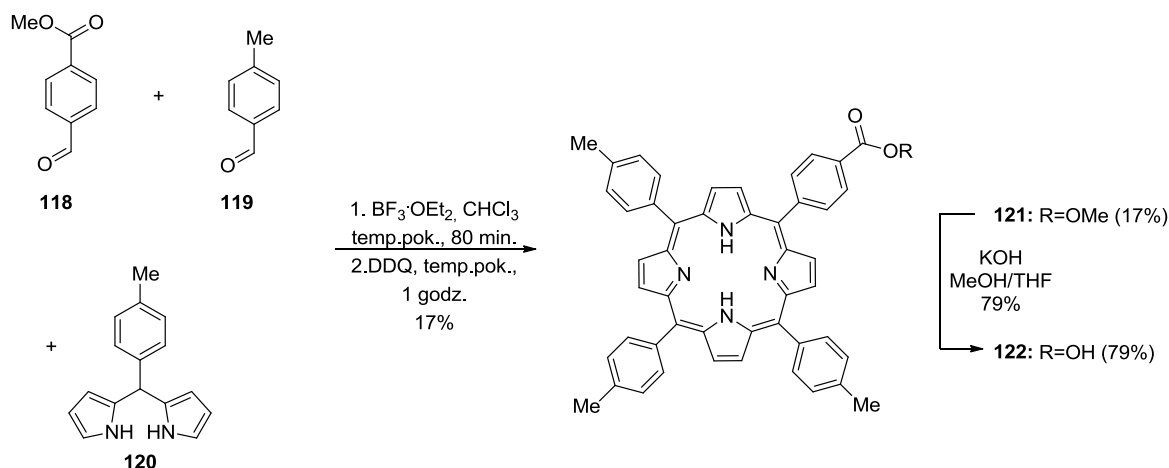
Mizutani wraz ze współpracownikami użyli metody mieszanej kondensacji aldehydów z pirolem do syntezy *cis*- $A_2B_2$  amfifilowych porfiryn **116** i **117**, posiadających po jednej stronie dwie grupy karboksylowe, a po drugiej lipofilowe łańcuchy dodecyłowe (Rysunek 9). Podczas kondensacji tworzył się również izomer *trans* – , jednak pomimo niewielkiej zmiany w strukturze izomery znacznie różniły się właściwościami fizykochemicznymi. W przypadku izomeru *cis*- hydrofilowe grupy znajdują się po jednej stronie cząsteczki, powodując, że ma on bardziej polarny charakter niż izomer *trans* – .



**Rysunek 9.** Amfifilowe *cis*- $A_2B_2$  porfiryny.

Bardziej efektywną metodą otrzymywania  $A_3B$  porfiryn jest mieszana kondensacja pomiędzy dwoma różnymi aldehydami i dipirometanem. Fungo wraz ze współpracownikami przeprowadzili kondensację 4-formylobenzoenu metylu i 4-metylobenzaldehydu z 5-(4-metylofenylo)dipirometanem (**120**), otrzymując porfiryne

**121** (Schemat 15). Metoda ta pozwoliła na otrzymanie A<sub>3</sub>B porfiryny z bardzo dobrą wydajnością - 17%, znacznie większą niż metodą mieszanej kondensacji aldehydów (5-10%). Hydroliza porfiryny **121** prowadziła do otrzymania amfifilowego związku **122**, posiadającego jedną grupę karboksylową.

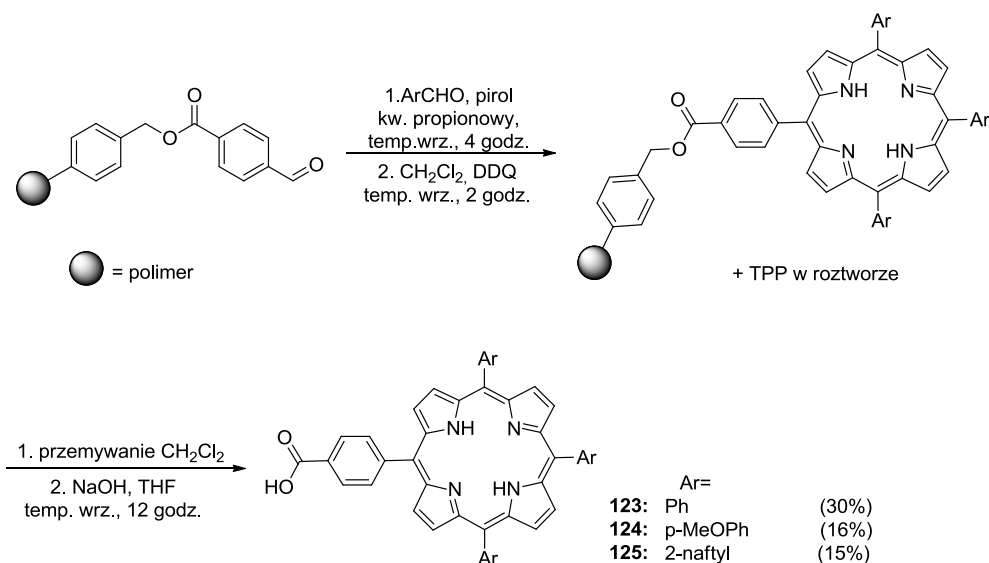


**Schemat 15.** Synteza A<sub>3</sub>B porfiryny z użyciem mieszanej kondensacji pomiędzy dwoma różnymi aldehydami i dipirometanem.

Ciekawe rozwiązanie zastosował Yang wraz ze współpracownikami. Opisali oni wydajną metodę otrzymywania A<sub>3</sub>B porfiryn, posiadających jedną grupę karboksylową, w reakcji mieszanej kondensacji dwóch różnych aldehydów z pirolem, przy czym jeden z aldehydów był osadzony na polimerze (Schemat 16).<sup>45</sup> Taka modyfikacja ograniczała tworzenie się produktów krzyżowej kondensacji. W pierwszym etapie reakcji oprócz pożądanej A<sub>3</sub>B porfiryny tworzy się jedynie porfiryna A<sub>4</sub>, którą można łatwo odmyć chlorkiem metylenu, co znacząco upraszcza proces oczyszczania pożądanego produktu. W końcowym etapie, odszczepienie gotowej porfiryny **123-125** od polimeru nastąpiło w wyniku zasadowej hydrolizy wiązania estrowego (Schemat 16). Otrzymane w ten sposób A<sub>3</sub>B porfiryny posiadają typowy dla amfifilowych związków układ: hydrofilowa „głowa” oraz hydrofobowy „ogon”, jednak brak jest dokładnych danych, w tym wyznaczonych wartości logP<sub>ow</sub>, które pozwoliłyby podjąć dyskusję na temat ich hydrofilowo/hydrofobowego charakteru, w zależności od typu wprowadzonego podstawnika aromatycznego.

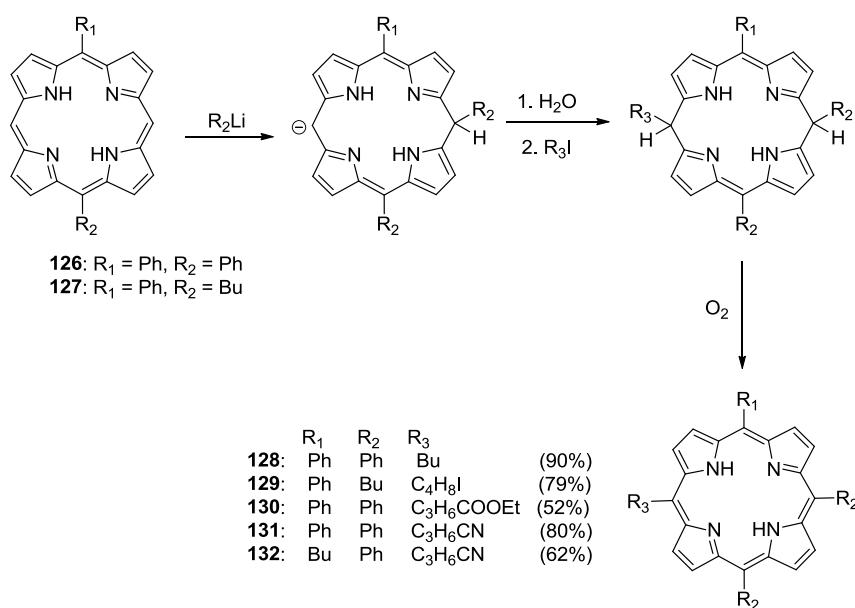
<sup>45</sup> Yang, Q.; Streb, K.K.; Borhan, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6737-6740.





**Schemat 16.** Synteza na nośniku stałym A<sub>3</sub>B amfifilowej porfiryny.

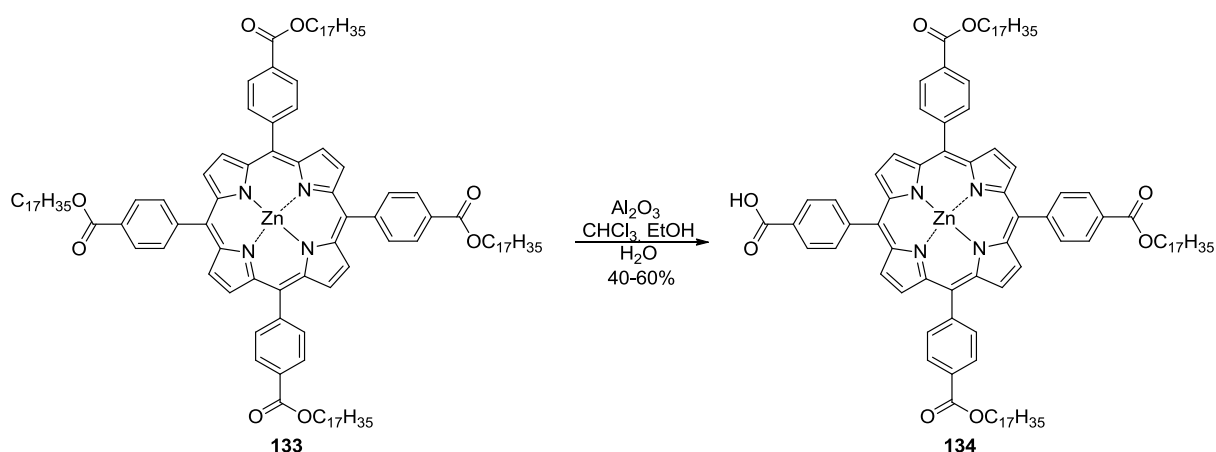
Inne podejście do syntezy 5,10,15,20-podstawionych porfiryn, prekursorów amfifilowych związków, przedstawili Senge i Feng.<sup>46</sup> Opracowana przez nich metoda obejmowała reakcję 5,15-dipodstawionych porfiryn ze związkami litoorganicznymi, a następnie reakcję utworzonego karboanionu z jodkami alkilu oraz utlenienie tlenem z powietrza do porfiryn **128-132** (Schemat 17). Metoda ta pozwala na szybkie i wydajne wprowadzenie w pozycję *mezo* – podstawników posiadających grupy funkcyjne takie jak –CN czy –COOR, które można łatwo przekształcić w grupę –COOH.



**Schemat 17.** Synteza prekursorów amfifilowych porfiryn.

<sup>46</sup> Feng, X.; Senge, M.O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 587-590.

Jedną z metod otrzymywania amfifilowych porfiryn, posiadających jedną grupę karboksylową jest otrzymanie A<sub>4</sub> porfiryny, posiadającej cztery grupy estrowe, a następnie selektywna hydroliza jednej z nich. Taką sekwencję syntezy przedstawił Terech wraz ze współpracownikami.<sup>47</sup> Metoda selektywnego odbezpieczania została jednak przeprowadzona w bardzo nietypowy sposób. Triester **134** otrzymano jako produkt uboczny, powstały w wyniku rozkładu porfiryny **133** w trakcie oczyszczania na zasadowym tlenku glinu (Schemat 18).

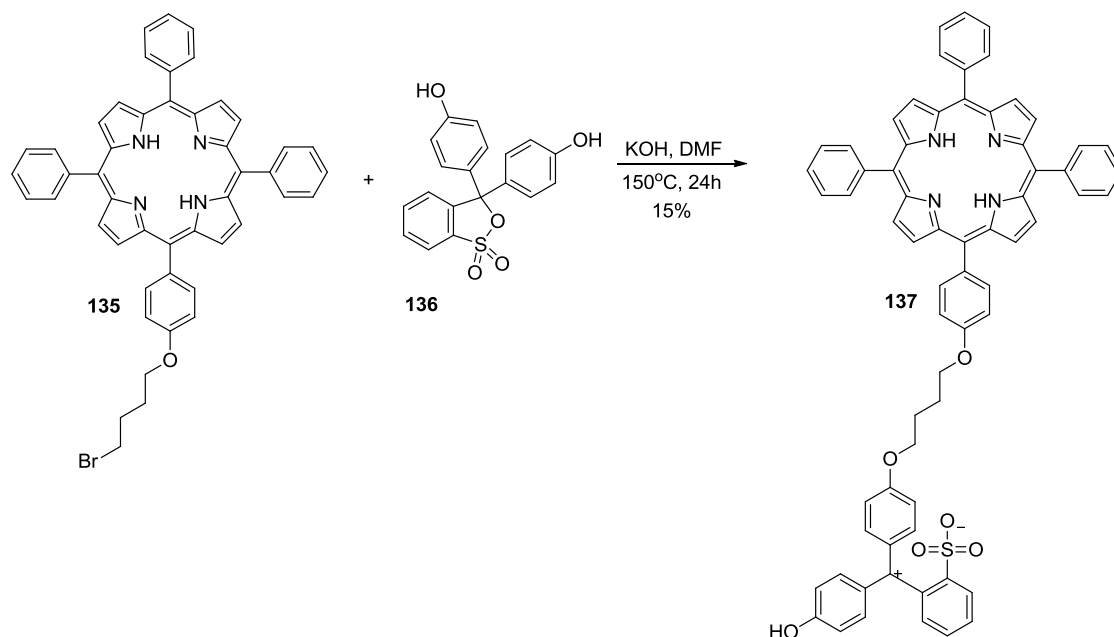


**Schemat 18.** Selektowne odbezpieczanie tetraestru **133** do triestru **134**.

### 2.1.2.2. Porfiryny posiadające grupy sulfonowe

Wprowadzenie grupy sulfonowej do cząsteczki lipofilowej porfiryny pozwala efektywnie zwiększyć jej amfifilowy charakter. Zhang i Wang otrzymali A<sub>3</sub>B porfiryneę połączoną krótkim łańcuchem alkilowym z cząsteczką 4-[3-(4-hydroksyfenylo)-1,1-dioksa-2,1λ<sup>6</sup>-benzoksatiol-3-ilo]fenolu (**136**, czerwień fenolowa), zawierającą grupę sulfonową (Schemat 19). Współczynnik podziału dla porfiryny **137** ma niższą wartość (logP<sub>ow</sub> = 0,2) niż substrat, porfiryne **135** (logP<sub>ow</sub> = 2,17). Porfiryne **137** została zsyntetyzowana w reakcji substytucji bromku **135** cząsteczką fenolosulfoftaleiny **136**, prowadzonej w obecności wodorotlenku potasu.

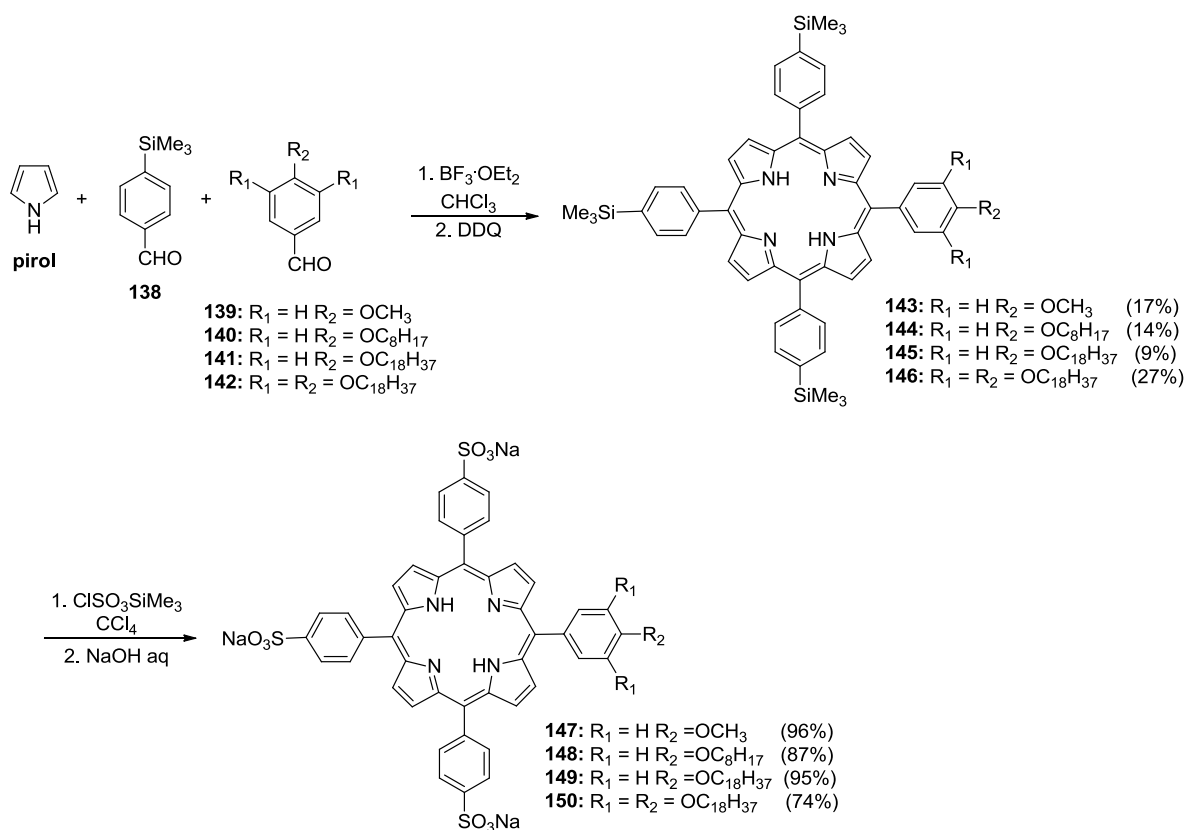
<sup>47</sup> a) Ramasseul, R.; Maldivi, P.; Marchon, J. C. *Liq. Cryst.* **1993**, *13*, 729-733 b) Terech, P.; Gebel, G.; Ramasseul, R. *Langmuir* **1996**, *12*, 4321-4323. c) Terech, P.; Scherer, Ch.; Demé, B.; Ramasseul, R. *Langmuir* **2003**, *19*, 10641-10647.



**Schemat 19.** Synteza A<sub>3</sub>B porfiryny, pochodnej czerwieni fenolowej.

Imahori wraz ze współpracownikami otrzymali małą bibliotekę A<sub>3</sub>B porfiryń **147-150**, posiadających w pozycjach 5, 10 i 15 podstawniki z grupami sulfonowymi, a w pozycji 20 grupy hydrofobowe, posiadające dwie lub trzy grupy alkoksyłowe o różnej długości łańcucha (Schemat 20).<sup>48</sup> Synteza tych porfiryń przebiegała w dwóch etapach, obejmujących: przygotowanie, w reakcji mieszanej kondensacji aldehydów **138** i **139-142** z pirolem, porfiryń **143-146** posiadających trzy grupy trimetylosililowe, a następnie ich sulfonowanie w reakcji z chlorosulfonianem trimetylosililowym oraz następczą hydrolizę wodorotlenkiem sodu. Spośród porfiryń **147-150** tylko związek **150**, mający trzy *n*-oktadecylowe łańcuchy, posiadał charakter amfifilowy, pozostałe były hydrofilowe. Porfiryńa **150** w roztworach wodnych tworzyła agregaty, co było badane technikami NMR oraz spektroskopii UV/Vis.

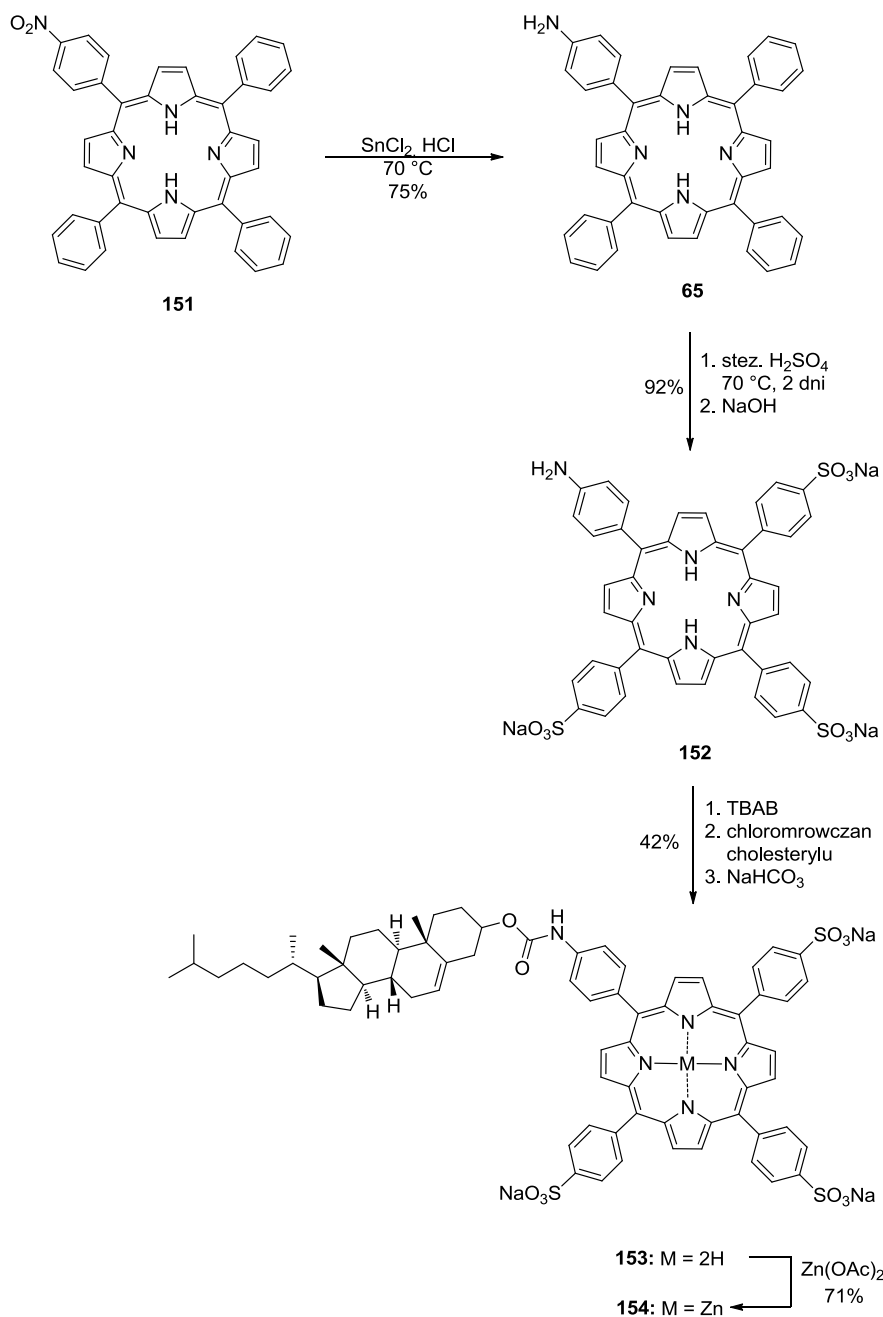
<sup>48</sup> a) Hosomizu, K.; Oodoi, M.; Umeyama, T.; Matano, Y.; Yoshida, K.; Isoda, S.; Isosomppi, M.; Tkachenko, N.V.; Lemmetyinen, H.; Imahori, H. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 16517-16524. b) de Miguel, G.; Hosomizu, K.; Umeyama, T.; Matano, Y.; Imahori, H.; Martín-Romero, M.; Camacho, L. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1511-1513. c) de Miguel, G.; Hosomizu, K.; Umeyama, T.; Matano, Y.; Imahori, Pérez-Morales, M.; H.; Martín-Romero, M.; Camacho, L. *J. Colloid Interf. Sci.* **2011**, *356*, 775-782.



**Schemat 20.** Otrzymywanie porfiryń posiadających grupy sulfonowe.

Aby zwiększyć lipofilowy charakter A<sub>3</sub>B anionowych porfiryń posiadających trzy grupy sulfonowe Tomas i Milanese wprowadzili do struktury silnie hydrofobową cząsteczkę cholesterolu.<sup>49</sup> Otrzymana z (4-nitrofenylo)porfiryń (**151**), według metody opisanej przez Kochanny i współpracowników porfiryń **65**<sup>21d</sup> została poddana reakcji sulfonowania stężonym kwasem siarkowym (Schemat 21). Otrzymana porfiryń **152** nie rozpuszczała się w rozpuszczalnikach organicznych, dlatego w celu ułatwienia prowadzenia reakcji amidowania, przekształcono ją w sól tetrabutylamoniową, a następnie poddano sprzęganiu z chloromrówczanem cholesterylu. Potraktowanie mieszaniny reakcyjnej NaOH dało na powrót sól sodową **153**. Porfiryń **153** oraz jej kompleks z cynkiem **154** wykazywały charakter amfifilowy.

<sup>49</sup> Tomas, S.; Milanese, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6618-6623.

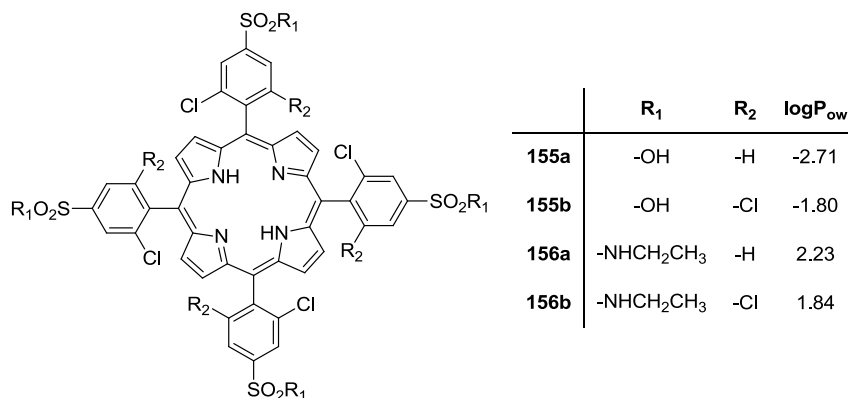


**Schemat 21.** Synteza amfifilowej porfiryny zawierającej cząsteczkę cholesterolu.

Monteiro wraz ze współpracownikami zauważyli, że wprowadzanie halogenu do pierścienia fenylowego pochodnych sulfonowych i sulfonamidowych może znacząco wpływać na lipofilowy charakter związku.<sup>50</sup> Porfiryna posiadająca cztery grupy sulfonowe oraz osiem atomów chloru (**155b**, Rysunek 10) wykazuje większy charakter lipofilowy (wartość  $\log P_{ow}$  wzrasta) niż jej analog, posiadający tylko cztery atomy chloru (**155a**,

<sup>50</sup> Monteiro, C.J.P., Pereira, M.M., Pinto, S.M.A., Simões, A.V.C., Sá, G.F.F., Arnaut, L.G., Formosinho, S.J., Simões, S., Wyatt, M.F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5132–5138

Rysunek 10). Odwrotnie sytuacja przedstawia się dla sulfonamidowych pochodnych **156a** i **156b**, większa ilość przyłączonych atomów chloru powoduje zwiększenie hydrofilowej natury porfiryn (wartość  $\log P_{ow}$  maleje).



**Rysunek 10.** Wpływ ilości podstawników -Cl na lipofilowość porfiryn **155-156**.

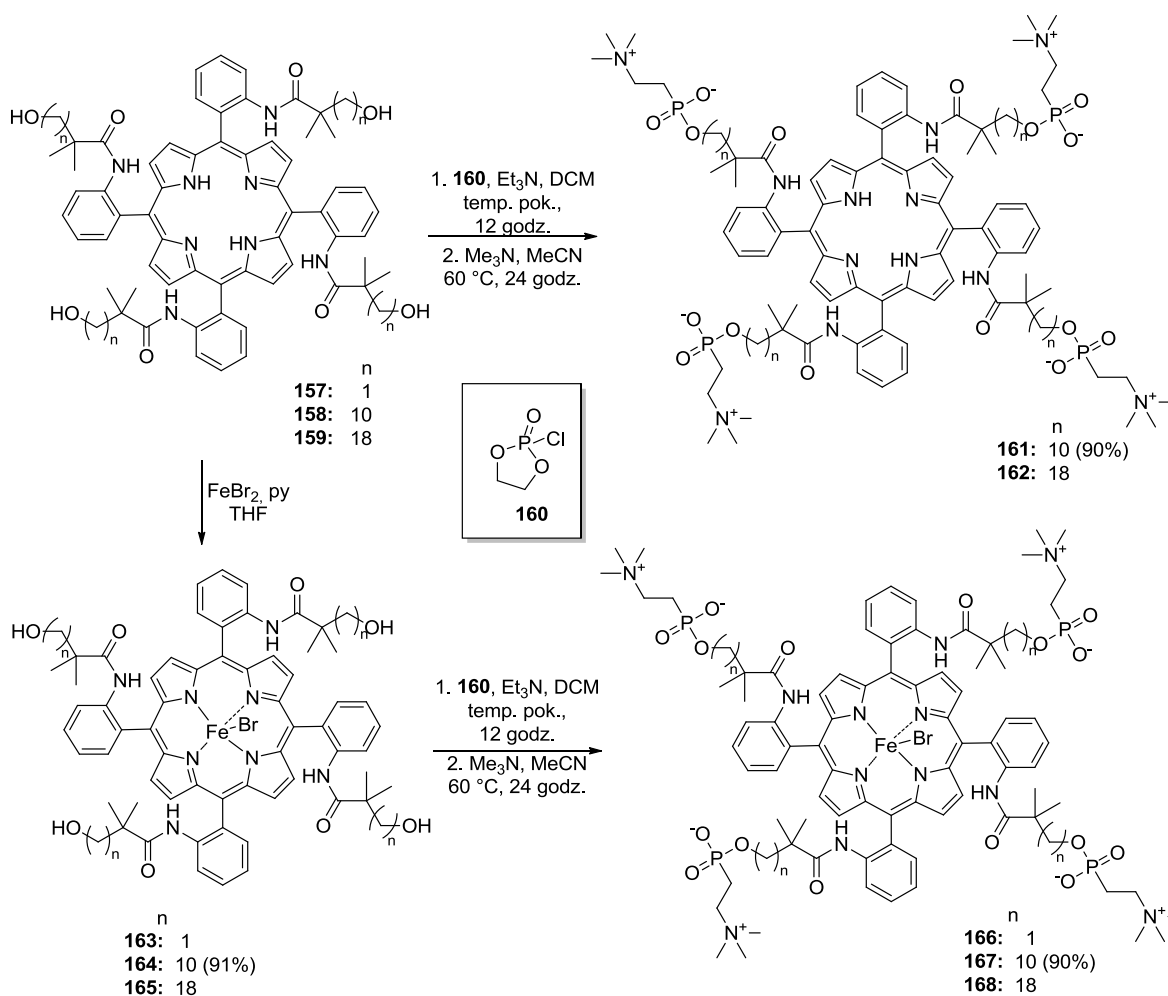
### 2.1.3. Porfiryny zawierające zwitterjony

#### 2.1.3.1. Porfiryne pochodne fosfocholiny

Fosfocholina stanowi hydrofilową część fosfolipidów będących istotnym składnikiem budowy błon komórkowych. Grupa fosfocholinowa zawiera fragment obdarzony ładunkiem ujemnym (fosforanowa) oraz dodatnim (cholina), w związku z tym ma postać zwitterjonu. Ze względu na swój silnie hydrofilowy charakter grupa fosfocholinowa jest często przyłączana do cząsteczek aktywnych biologicznie w celu polepszenia ich biodostępności. W literaturze opisano liczne przykłady syntezy porfiryn posiadających fragment fosfocholiny. Tsuchida wraz ze współpracownikami otrzymał serię amfifilowych A<sub>4</sub> porfiryn, w których pierścień makrocykliczny połączony jest długim, hydrofobowym łącznikiem z hydrofilowymi grupami fosfocholiny.<sup>51</sup> Kluczowym etapem syntezy fosfocholinowych porfiryn **161** i **162**, była reakcja porfiryn, odpowiednio **158** lub **159**, posiadającej cztery grupy hydroksylowe z cyklicznym chlorofosfonianem **160** (Schemat 22). Tworzący się produkt pośredni, porfiryne posiadająca fragmenty cyklicznego estru fosforanowego nie była izolowana, traktowano ją nadmiarem trimetyloaminy, co powodowało otwarcie pierścieni estrów fosforanowych, prowadząc do

<sup>51</sup> a) Matsushita, Y.; Hasegawa, E.; Eshima, K., Tsuchida, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1387-1390. b) Tsuchida, E.; Hasegawa, E.; Matsushita, Y.; Eshima, K. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 93, L37-L39. c) E.; Hasegawa, E.; Matsushita, Y., Tsuchida, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 2289-2291.

otrzymania fosfocholiny pochodnej **161** i **162**. Długość łańcucha alkilowego, stanowiącego główną część łącznika hydrofilowej głowy z pierścieniem makrocyklicznym, ma znaczący wpływ na hydrofilowo/hydrofobowy charakter otrzymanych porfiryn. Pochodne, posiadające łańcuchy decylowe, rozpuszczają się w wodzie, w przeciwieństwie do porfiryn posiadających łańcuchy oktadecylowe, które w wodzie tworzą agregaty.



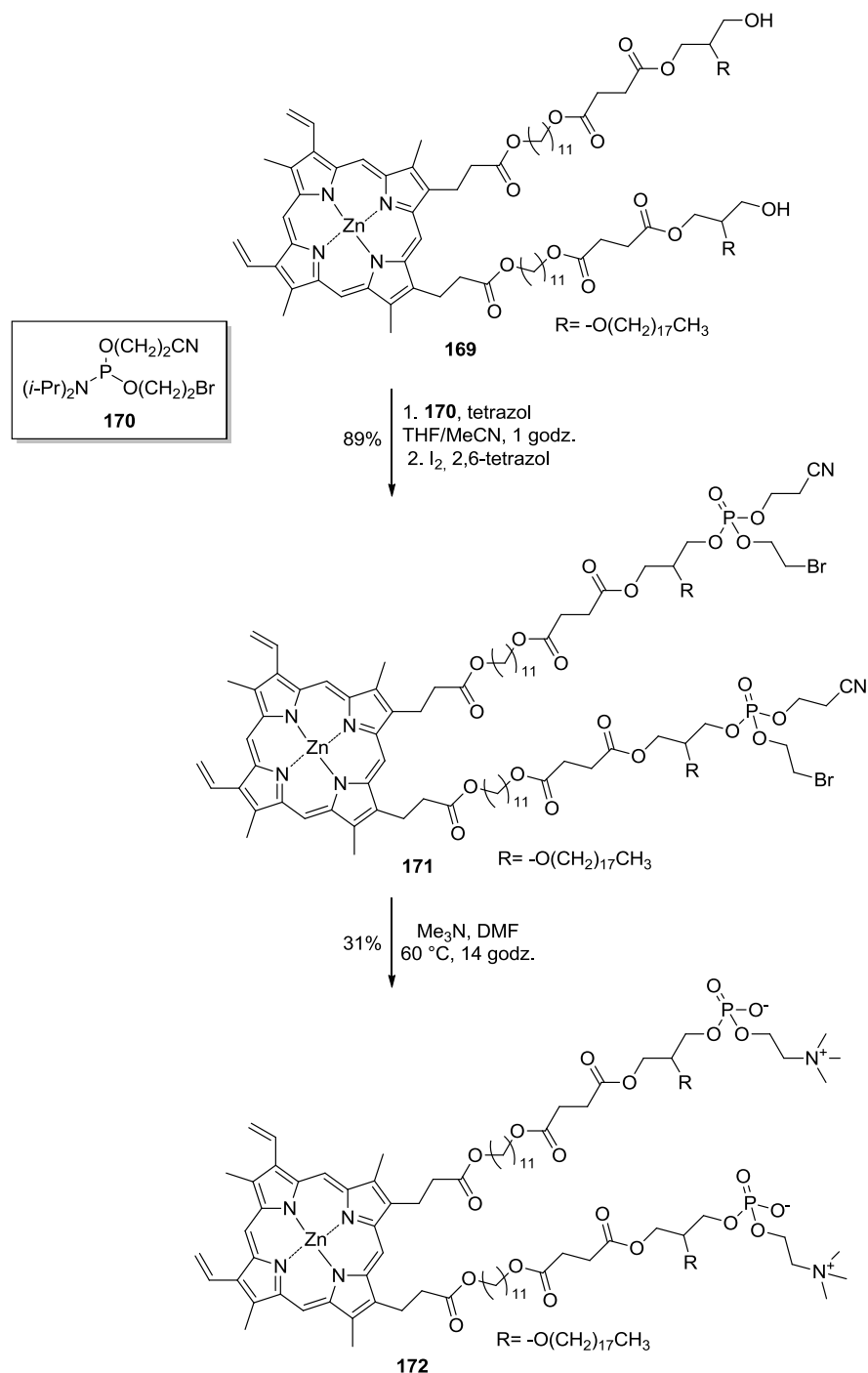
**Schemat 22.** Synteza fosfocholiny A<sub>4</sub> porfiryn.

Opisana metoda znalazła zastosowanie w syntezie innych porfiryn posiadających fragmenty fosfocholiny,<sup>52</sup> w tym posiadających osiem długich łańcuchów alkilowych zakończonych hydrofilową grupą (ang. *octopus – porphyrins*)<sup>53</sup> oraz amfifilowych

<sup>52</sup> a) Komatsu, T.; Moritake, M.; Nakagawa, A.; Tsuchida, E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5469-5480. b) Komatsu, T.; Moritake, M.; Tsuchida, E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4626-4633.

<sup>53</sup> a) Komatsu, T.; Nakao, K.; Nishide, H.; Tsuchida, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 728-730. b) Fuhrhop, J.-H.; Endisch, C.; Bindig, U.; Rosengarten, B.; Böttcher, C.; Tsuchida, E.; Komatsu, T. *Macromol. Symp.* **1996**, *105*, 27-42.

pochodnych protoporfiryny IX.<sup>54</sup> Jednak w niektórych przypadkach, wprowadzenie fragmentu fosfocholiny do porfiryń przy zastosowaniu cyklicznego chlorofosfonianu **160** nie było skuteczne.

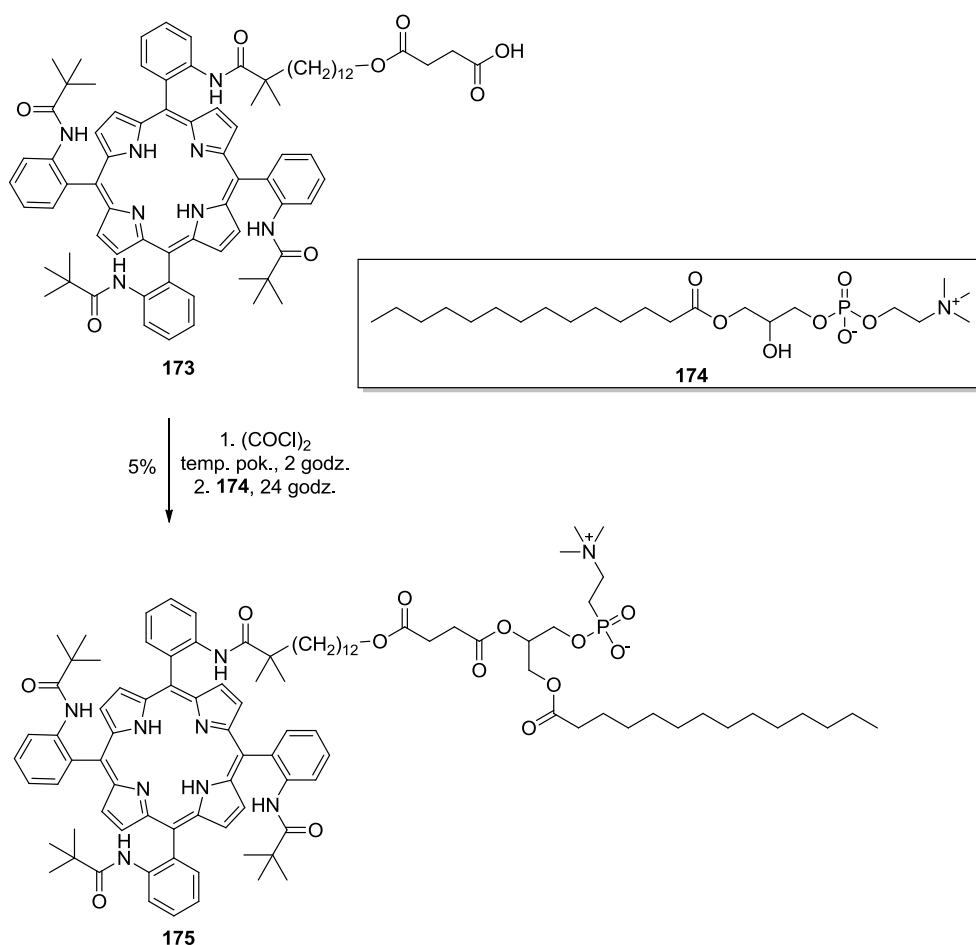


**Schemat 23.** Synteza fosfocholiny pochodnej PPIX **172**.

<sup>54</sup> Tsuchida, E.; Komatsu, T.; Toyano, N.; Kumamoto, S.; Nishide, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1731-1733.



Tsuchida wraz ze współpracownikami do syntezy amfifilowej pochodnej protoporfiryny IX wykorzystał metodę opracowaną przez Heberta i Justa, polegającą na reakcji alkoholu **169** z amidofosforem **170**. W wyniku następczego utlenienia powstaje ester fosforanowy **171**, który po reakcji z trimetyloaminą dał związek z grupą fosfocholinową **172** (Schemat 23).<sup>55</sup>



**Schemat 24.** Synteza porfiryny **175** zawierającej fragment lizofosfatylocholiny.

Innym sposobem otrzymywania fosfocholinowych pochodnych porfiryn jest ich sprzężenie z wybranymi glicerofosfolipidami. Tsuchida wraz ze współpracownikami przeprowadził reakcję A<sub>3</sub>B porfiryny **173** posiadającej grupę karboksylową z pochodną lizofosfatylocholiny **174**, w wyniku której otrzymano amfifilową porfiryne **175**

(Schemat 24). Pomimo, że reakcja zachodziła z bardzo niską wydajnością – 5%, nie przeprowadzono żadnej optymalizacji.

## 2.2. Amfifilowe porfiryny posiadające polarne, elektrycznie obojętne grupy

### 2.2.1. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających grupy hydroksylowe

W literaturze opisano liczne przykłady porfiryn posiadających grupy hydroksylowe, posiadające fragmenty alkoholi alifatycznych jak i fenoli. Jak pokazano w poprzednich rozdziałach niniejszego przeglądu, (hydroksyfenylo)porfiryny często stanowią substrat do syntezy bardziej skomplikowanych związków amfifilowych. Niemniej jednak samo wprowadzenie do cząsteczki grupy hydroksylowej także zwiększa jej hydrofilowy charakter.

W syntezie amfifilowych porfiryn posiadających jako hydrofilową „głowę” grupę lub grupy hydroksylowe można wyróżnić dwie strategie. Pierwsza obejmuje prowadzoną w zasadowym środowisku reakcję tetra(hydroksyfenylo)porfiryny<sup>23b,56</sup> z bromkiem nierozgałęzionego alkilu, prowadzącą do otrzymania odpowiednich mono-, di-, tri- lub tetra-alkilowych pochodnych, przy czym dwie ostatnie są wysoce lipofilowe.<sup>57</sup> Druga strategia syntezy amfifilowych porfiryn posiadających grupę hydroksylową, polega na mieszanej kondensacji 4-metoksybenzaldehydu i 4-alkilbenzaldehydu lub odpowiedniego dipirometanu prowadzącej, w zależności do użytego stosunku substratów do  $A_3B$ ,  $cis-A_2B_2$ ,  $trans-A_2B_2$ ,  $AB_3$  (4-metoksyfenylo)porfiryn, które pod wpływem bromku boru przekształcono w odpowiadające im

<sup>56</sup> a) Hebert, N.; Just, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1497-1498. b) Komatsu, T.; Arai, K.; Nishide, H.; Tsuchida, E. *Chem. Lett.* **1993**, 1949-1952. c) Tsuchida, E.; Komatsu, T.; Arai, K.; Nishide, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 730-732. d) Tsuchida, E.; Komatsu, T.; Arai, K.; Yamada, K.; Nishide, H.; Fuhrhop, J. *Langmuir* **1995**, *11*, 1877-1884. e) Tsuchida, E.; Komatsu, T.; Arai, K.; Yamada, K.; Nishide, H.; Böttcher, C.; Fuhrhop, J.-H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1063-1064.

<sup>56</sup> Kumar, A.; Maji, S.; Dubey, P.; Abhilash, G. J.; Pandey, S.; Sarkar, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *41*, 7287-7290.

<sup>57</sup> a) Tian, Y.; Wang, Y.; Huang, T.; Li, G.; Liang, Y. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* **1993**, *71*, 86-93. b) Yang, J. H., Chen, Y. M., Bai, Y. B., Wu, Y., Jang, Y. S., Su, Z. M., Yang, W. S., Zao, B., Li, T. J. *J. Photochem. Photobiol.* **2000**, *134*, 1-7. c) Zhang, Y.-H., Guo, L., Ma, C., Li, Q.-S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 583-587. d) Guo, L. *J. Colloid. Interface Sci.* **2008**, *322*, 281-286. e) Guo, L. *J. Colloid. Interface Sci.* **2006**, *302*, 620-624.

4-(hydroksyfenylo)porfiryny.<sup>58</sup> Fenole wykazują znacznie większą kwasowość niż alkohole i mogą tworzyć z mocnymi zasadami sole. Również w przypadku pochodnych tetra(hydroksyfenylo)porfiryn w środowisku zasadowym tworzyły się odpowiednie jony fenolanowe, co znacząco zwiększyło hydrofilowy charakter porfiryny.<sup>59</sup>

Bardziej interesujące wydaje się podejście, w którym fragment hydrofilowy stanowią układy polihydroksylowe, takie jak cukry. Od lat 80-tych XX wieku porfiryny zawierające ugrupowania cukrowe cieszą się dużym zainteresowaniem, głównie ze względu na możliwość wykorzystania ich jako fotouczulacze w terapii fotodynamicznej nowotworów.<sup>60</sup> Przyłączanie cukrów do porfiryn zmienia ich właściwości fizykochemiczne, przede wszystkim efektywnie zwiększa ich hydrofilowy charakter. W literaturze opisano liczne metody otrzymywania glikozydowanych porfiryn.<sup>61</sup> Można wyróżnić dwa główne podejścia do syntezy tego typu połączeń: a) katalizowana kwasem kondensacja pirolu z aldehydem zawierającym jednostkę cukru, lub dipirometanem z przyłączoną w pozycji 5 pochodną cukrową; b) glikozydowanie odpowiednio sfunkcjonalizowanej porfiryny. Pierwsze podejście stosowane jest przede wszystkim do otrzymywania cukrowych pochodnych syntetycznych porfiryn, drugie do syntezy pochodnych naturalnych  $\beta$ -podstawionych porfiryn. W tym przeglądzie literatury skupiłam się na opisie syntez cukrowych pochodnych porfiryn, których typ budowy oraz właściwości fizykochemiczne są charakterystyczne dla związków amfifilowych.

Rodzaj oraz liczba jednostek cukrowych przyłączonych do pierścienia tetrapirolowego są głównymi czynnikami wpływającymi na właściwości fizykochemiczne tego rodzaju porfiryn. Nie bez znaczenia pozostaje także ułożenie podstawników w porfirynie ( $A_3B$ , *cis* – /*trans*- $A_2B_2$ ,  $AB_3$ ).

W literaturze można odnaleźć niewiele przykładów amfifilowych porfiryn posiadających ugrupowania cukrowe przyłączone bezpośrednio do pierścienia

---

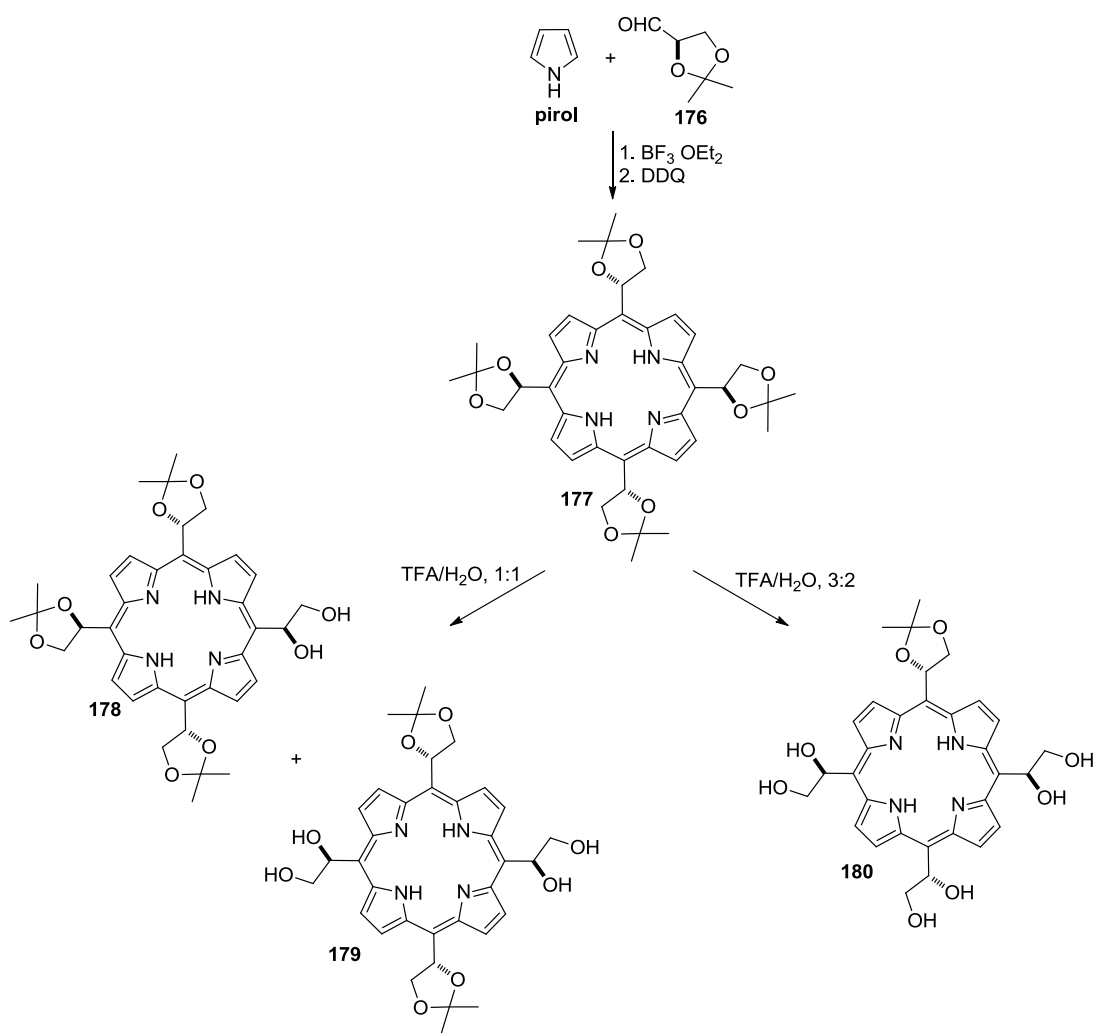
<sup>58</sup> a) Bragina, N. A.; Mishkina, K. A.; Formirovsky, K. A.; Mironov, A. F. *Macroheterocycles* **2011**, *4*, 116-121. b) Wiehe, A.; Shaker, Y. M.; Brandt, J. C.; Mebs, S.; Senge, M.O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5535-5564.

<sup>59</sup> a) Zhang, Y.; Ma, C.; Chang, H.; Li, Q.; Feng, J.; Al, X. *Chin. Sci. Bull.* **2000**, *45*, 1082-1085. b) Liang, Y.; Guo, L. *Spectrochim. Acta, Part A* **2003**, *59*, 219-227.

<sup>60</sup> Bourhim, A.; Czernecki, S.; Krausz, P. J. *Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 761-765.

<sup>61</sup> a) Cavaleiro, J.A.S.; Tomé, J.P.C.; Faustino, M.A.F. *Top. Heterocycl.Chem.* **2007**, *7*, 179-248; b) Aksenova, A.A.; Sebyakin, Y.L.; Mironov, A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2003**, *29*, 201-219.

makrocyklicznego.<sup>62</sup> W grupie Corina w katalizowanej  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  kondensacji aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego (**176**) z pirolem otrzymano mieszaninę atropoizomerów  $A_4$  porfiryny **177** (Schemat 25).<sup>63</sup> Porfiryne **177** posiadająca zabezpieczone ugrupowania cukrowe wykazywała silny charakter lipofilowy. Usunięcie grup zabezpieczających prowadziło do porfiryn o hydrofilowym **180** lub amfifilowym **178**, **179** charakterze.<sup>64</sup> Co ciekawe, przebieg hydrolizy był zależny nie tylko od ilości użytego w reakcji kwasu, ale także od typu atropoizomeru, który poddawany był hydrolizie.



Schemat 25. Synteza amfifilowych porfiryn **178** i **179**.

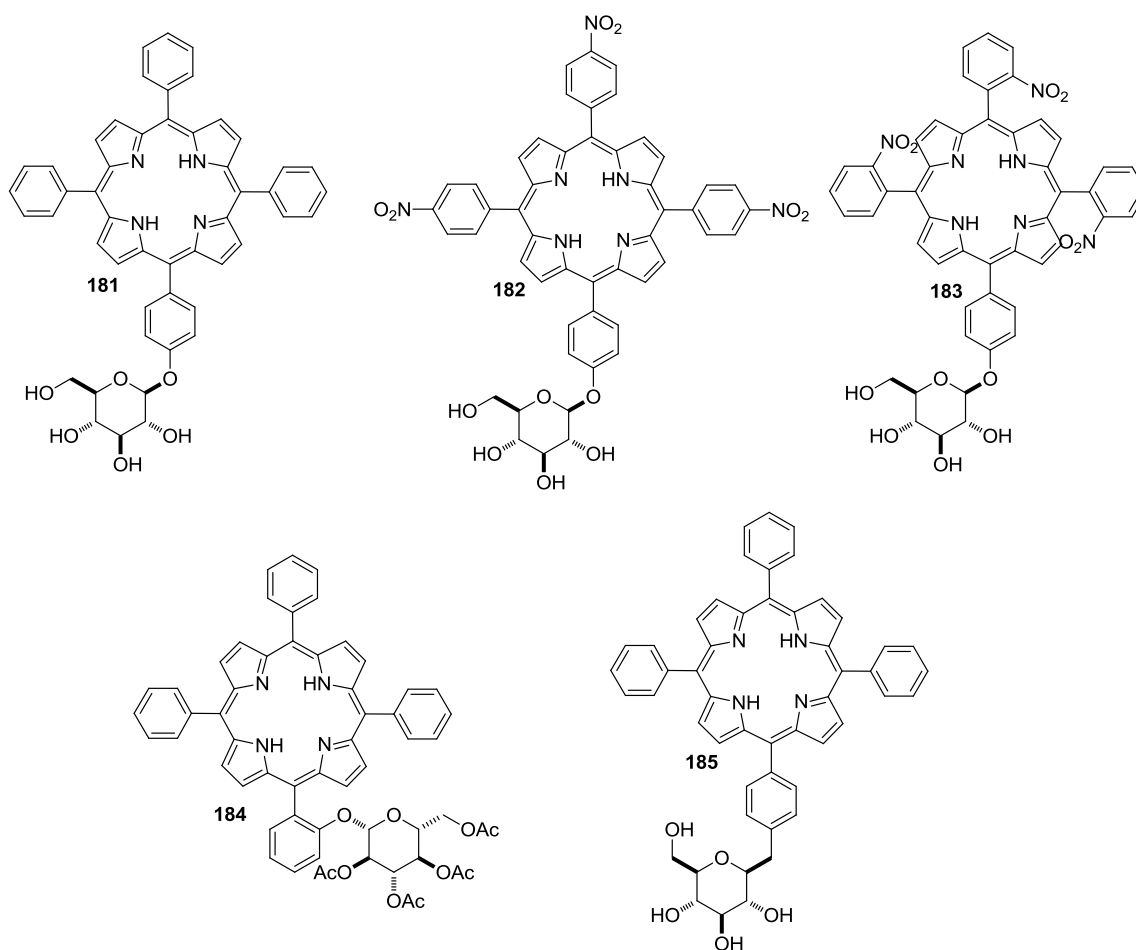
<sup>62</sup> Štěpánek, P., Dukh, M., Šaman, D., Moravcová, J., Kniežo, L., Monti, D., Venanzi, M., Mancini, G., Drašar, P. *Org. Biol. Chem.* **2007**, *5*, 960-970.

<sup>63</sup> Corina, M.; Casiraghi, G.; Binocchi, S.; Zanardi, F.; Rassa, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1226-1230.

<sup>64</sup> Cornia, M., Valenti, C., Capacchi, S., Cozzini, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8091-8106.

Największą grupę porfiryn posiadających ugrupowania cukrowe stanowią pochodne tetrafenylporfiryny. Do ich syntezy używane są aldehydy aromatyczne posiadające podstawnik cukrowy, które to otrzymuje się wykorzystując metodę Halazy i współpracowników.<sup>65</sup>

W literaturze opisano liczne przykłady amfifilowych A<sub>3</sub>B glikozydowanych porfiryn, których hydrofilową „głowę” stanowią przyłączone w jednej z pozycji *mezo* – grupy cukrowe. Wśród nich znajdują się zarówno pochodne *O*-glikozydowe<sup>66</sup> jak i *C*-glikozydowe<sup>67</sup> (Rysunek 11). Ich synteza obejmuje najczęściej katalizowaną kwasem kondensację pochodnej benzaldehydu oraz aldehydu zawierającego fragment zabezpieczonego cukru z pirolem, a następnie reakcję usuwania zabezpieczenia.



**Rysunek 11.** Przykłady amfifilowych A<sub>3</sub>B glikozydowanych porfiryn.

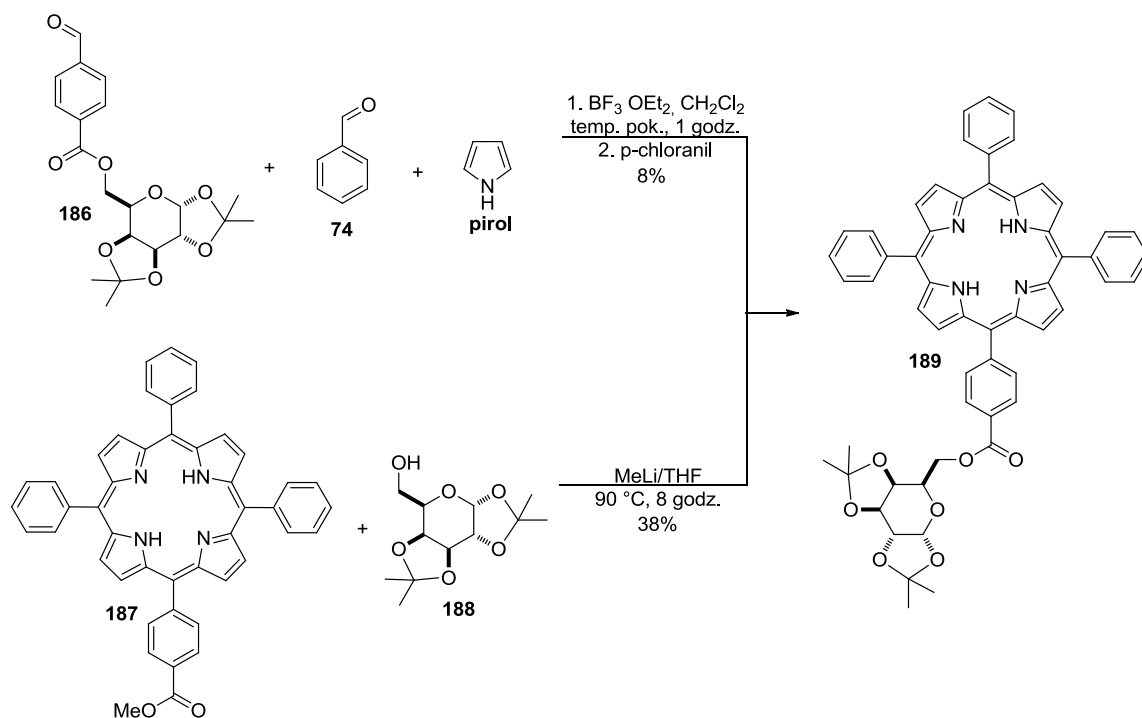
<sup>65</sup> Halazy, S.; Berges, V. Ehrhard, A.; Danzin, C. *Bioorg. Chem.* **1990**, *18*, 330-344.

<sup>66</sup> a) Maillard, P.; Guerquin-Kern, J-L.; Huel, Ch.; Momenteau, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2774-2780. b) Oulmi, D.; Maillard, P.; Guerquin-Kern, J-L.; Huel, Ch.; Momenteau, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1554-1564.

<sup>67</sup> Pasetto, P.; Chen, X.; Drain, Ch. M.; Frank, R. W. *Chem. Commun.* **2001**, 81-82.

Xiao wraz ze współpracownikami wykazali, że synteza A<sub>3</sub>B glikozydowanych porfiryn metodą Adlera może być przeprowadzona także z udziałem aldehydu posiadającego ugrupowanie niezabezpieczonego cukru.<sup>68</sup>

Amfifilowe A<sub>3</sub>B porfiryny posiadające ugrupowanie cukrowe można otrzymać także w reakcji odpowiednio sfunkcjonalizowanej porfiryny z pochodną z cukrową. Hombrecher wraz ze współpracownikami otrzymali serię glikozydowanych porfiryn, w tym typu A<sub>3</sub>B dwoma metodami.<sup>69</sup> Pierwsza polegała na katalizowanej BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> kondensacji benzaldehydu (**74**) i aldehydu aromatycznego posiadającego ugrupowanie cukrowe **186** z pirolem, która prowadziła do otrzymania porfiryny **189** z wydajnością 8% (Schemat 26). Druga metoda, reakcja transestryfikacji, pozwoliła na otrzymanie porfiryny **189** z wydajnością 38% (Schemat 26). Usunięcie grup zabezpieczających z fragmentu cukrowego za pomocą kwasu trifluoroctowego, prowadziło do otrzymania odpowiedniej amfifilowej porfiryny, która, mimo posiadania hydrofilowej grupy, dobrze rozpuszcza się w chloroformie. To pozwala sądzić, że wprowadzenie ugrupowania cukrowego do lipofilowej porfiryny nie zmienia tak drastycznie jej właściwości jak np. grupy obdarzone ładunkiem.

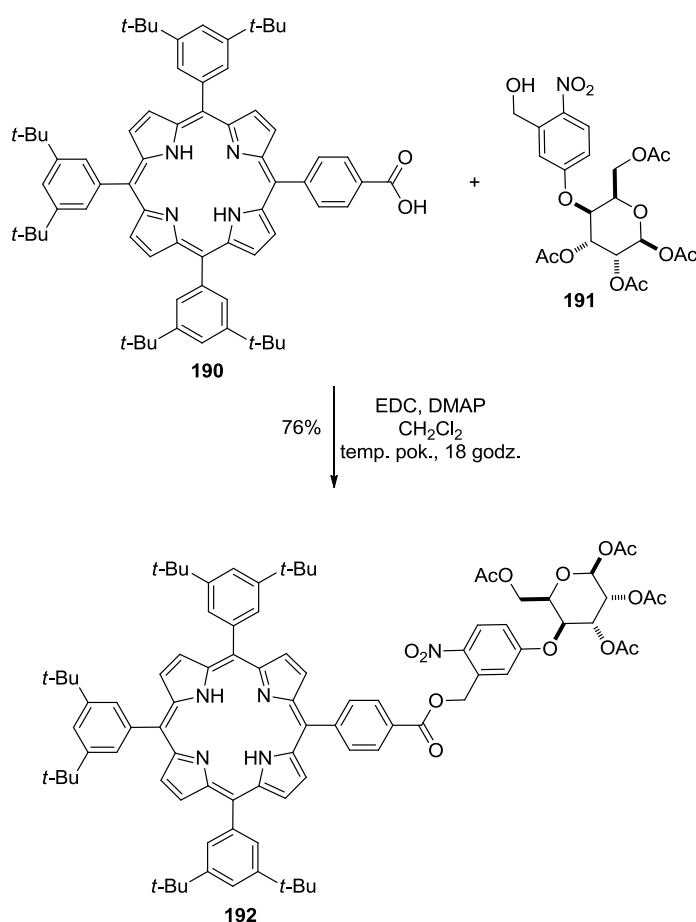


Schemat 26. Porównanie metod otrzymywania porfiryny **189**.

<sup>68</sup> Li, H-P.; Cao, Z.; Xiao, H-W. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 28-38.

<sup>69</sup> Hombrecher, H.; Ohm, S.; Koll, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5441-5448.

Syntezę estrów porfiryń często prowadzi się przy użyciu reagentów sprzęgających, jednak próby zastosowania tej strategii do otrzymania estrów A<sub>3</sub>B porfiryń posiadających grupę karboksylową z pochodnymi galaktopiranozy zakończyły się niepowodzeniem.<sup>70</sup> Senge opracował skuteczną metodę estryfikacji (karboksyfenylo)porfiryń **190** alkoholem **191** w obecności EDC jako odczynnika sprzęgającego (Schemat 27).<sup>71</sup> Po usunięciu zabezpieczeń lipofilowa porfiryńa **192** powinna wykazywać charakter amfifilowy.



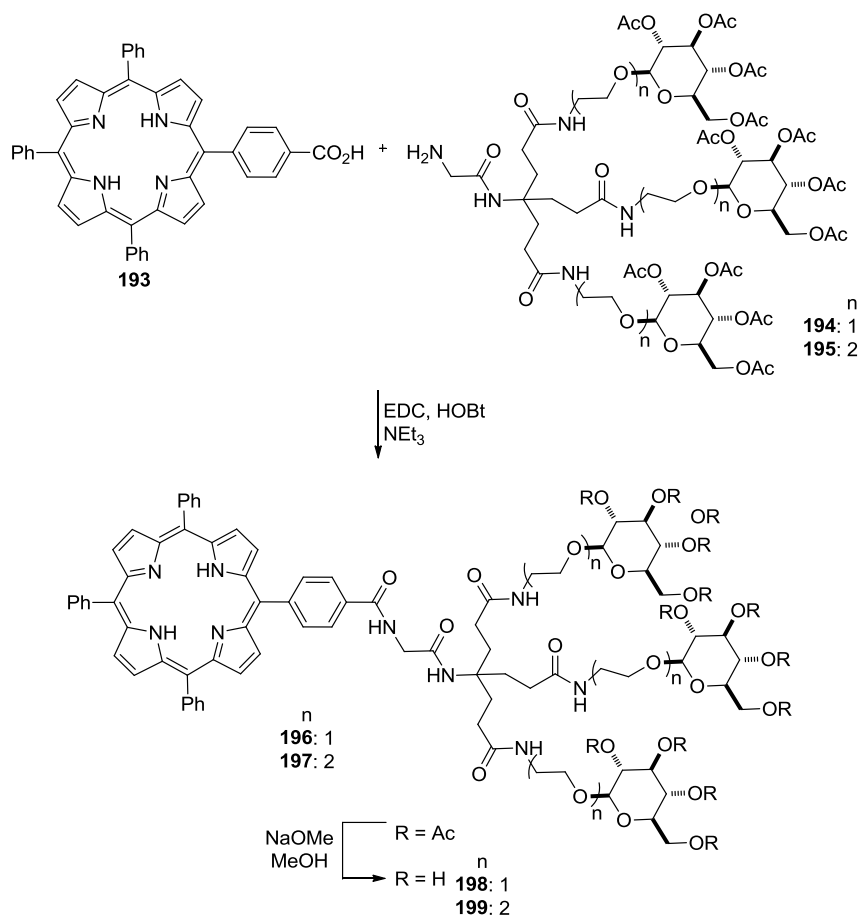
Schemat 27. Synteza estru **192**.

Maillard i Rosilio wraz ze współpracownikami otrzymali A<sub>3</sub>B porfiryńy **196** i **197** w reakcji sprzęgania 5-(4-karboksyfenylo)-10,15,20-trifenylporfiryńy (**193**) z dendronem **194** lub **195**, na końcach którego ulokowano trzy ugrupowania mannozy (Schemat 28).

<sup>70</sup> Llyoyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*, CRC Press, Boca Raton **1997**, F1.

<sup>71</sup> Bakar, M.B.; Oelgemöller, M.; Senge, M.O. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7064-7078.

Usunięcie, w środowisku zasadowym, zabezpieczeń prowadziło do otrzymania amfifilowych porfiryn **198** i **199**.<sup>72</sup>



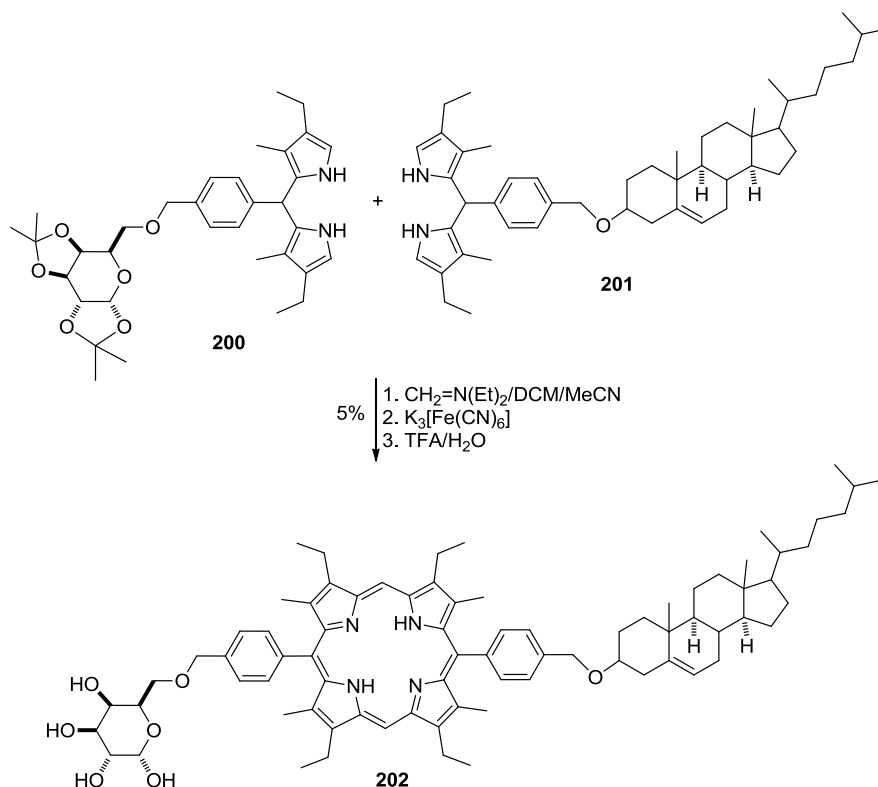
**Schemat 28.** Synteza amfifilowych porfiryn **198** i **199**.

Hombrecher wraz ze współpracownikami zsyntetyzowali amfifilową porfirybę **202**, która w pozycji 5 posiadała hydrofilową pochodną cukrową, zaś po przeciwnej stronie cząsteczki, w pozycji 15, silnie lipofilową pochodną cholesterolu. Porfirybę otrzymano w reakcji soli iminiowej dipirometanu **200** z przyłączoną w pozycji 5 pochodną galaktozy z dipirometanem **201** z przyłączonym fragmentem cholesterolu (Schemat 29). Co ciekawe, powstały porfirybgen utleniono do porfiryby używając heksacyjanożelazianu(III) potasu. Przy zastosowaniu DDQ obserwowano, że ilość produktów *scramblingu* znacznie przewyższała ilość pożądaną porfiryby. Po usunięciu

<sup>72</sup> a) Ballut, S., Makky, A., Loock, B., Michel, J.-P., Maillard, P., Rosilio, V. *Chem. Commun.* **2009**, 224-226. b) Ibrahim, H.; Kasselouri, A.; You, Ch.; Maillard, P.; Rosilio, V.; Pansu, R.; Prognon, P. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **2011**, *217*, 10-21. c) Wang, Z.-J.; Chauvin, B.; Maillard, P.; Hammerer, F.; Carez, D.; Croisy, A.; Sandré, C.; Chollet-Martin, S.; Prognon, P.; Paul, J.-L.; Blais, J.; Kasselouri, A. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **2012**, *115*, 16-24.



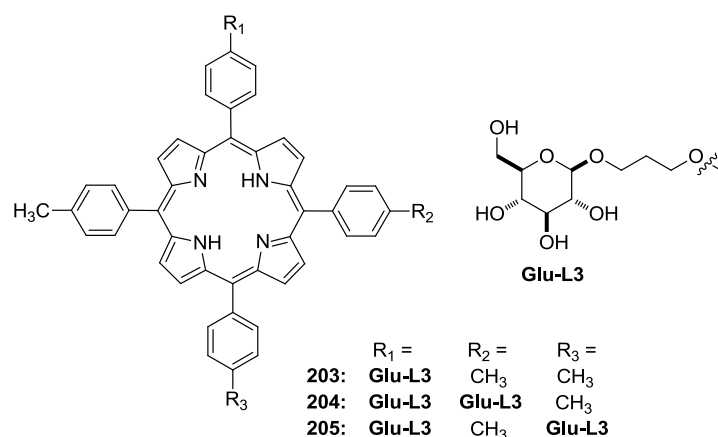
w środowisku kwaśnym zabezpieczeń z fragmentu cukrowego otrzymano amfifilową porfirynę **202**, dla której w roztworach wodnych obserwowano tworzenie agregatów.



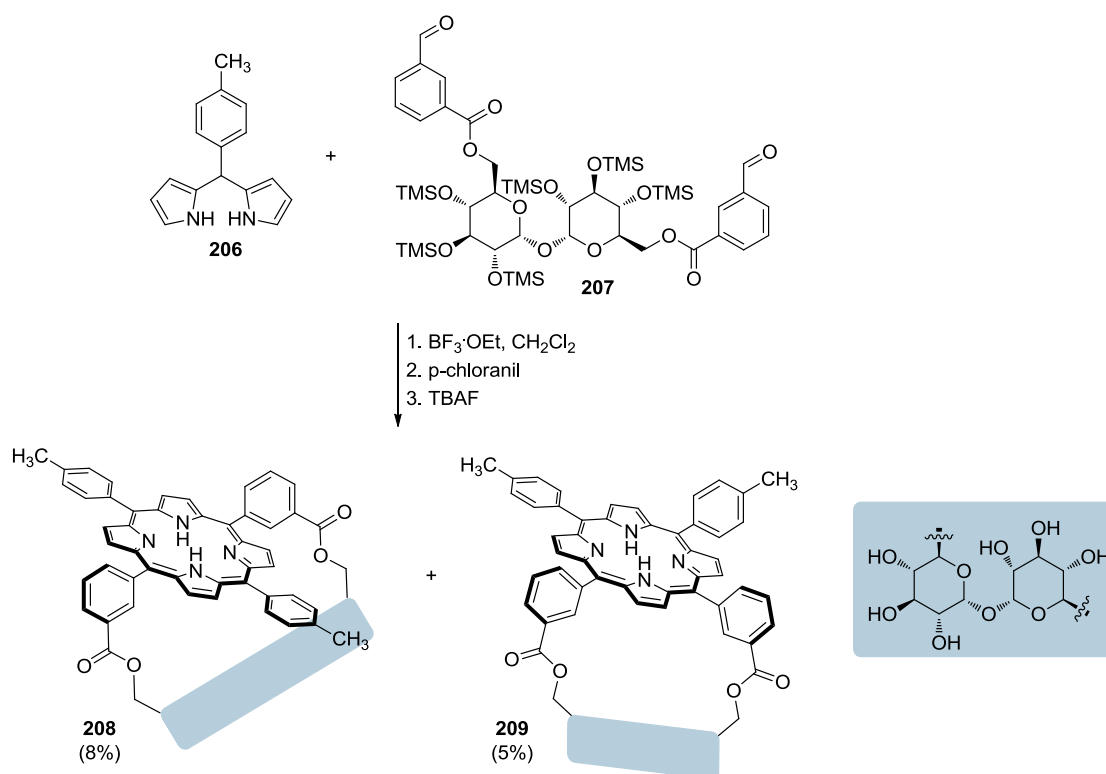
Schemat 29. Synteza porfiryny **202**.

W literaturze opisano także inne przykłady porfiryń do których ugrupowanie cukrowe połączone jest wiązaniem eterowym.<sup>73</sup> Synteza tego typu pochodnych obejmuje przygotowanie (hydroksyfenylo)porfiryny, a następnie jej reakcję, bezpośrednio lub przez łącznik, z pochodną cukrową, alkoholem lub halogenkiem. Ostatnim etapem jest usunięcie grup zabezpieczających z fragmentu cukrowego. Ta strategia syntezy została wykorzystana m.in. przez Guilloton'a i współpracowników do syntezy amfifilowych porfiryń **203-205** (Rysunek 12).  $\text{A}_3\text{B}$ -Porfiryń **203** ( $\log P_{\text{ow}} = 1,9$ ) charakteryzowała się tylko nieznacznie większą lipofilowością niż analogiczne  $\text{A}_2\text{B}_2$ -porfiryń **204** i **205** ( $\log P_{\text{ow}} = 1,5$  i  $1,4$ ), co po raz kolejny potwierdza, że wprowadzanie grup cukrowych do porfiryń zwiększa ich hydrofilowy charakter, ale nie tak gwałtownie jak grupy obdarzone ładunkiem.

<sup>73</sup> a) Tomé, J. P.C.; Neves, M.G.P.M.S.; Tomé, A.C.; Cavaleiro, J.A.S.; Mendonça, A.F. Pegado, I.N.; Duarte, .; Valdeira, M.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3878-388. b) Gaud, O.; Granet, R.; Kaouadji, M.; Krausz, P.; Blais, J. C.; Bolbach, G. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 481-499;

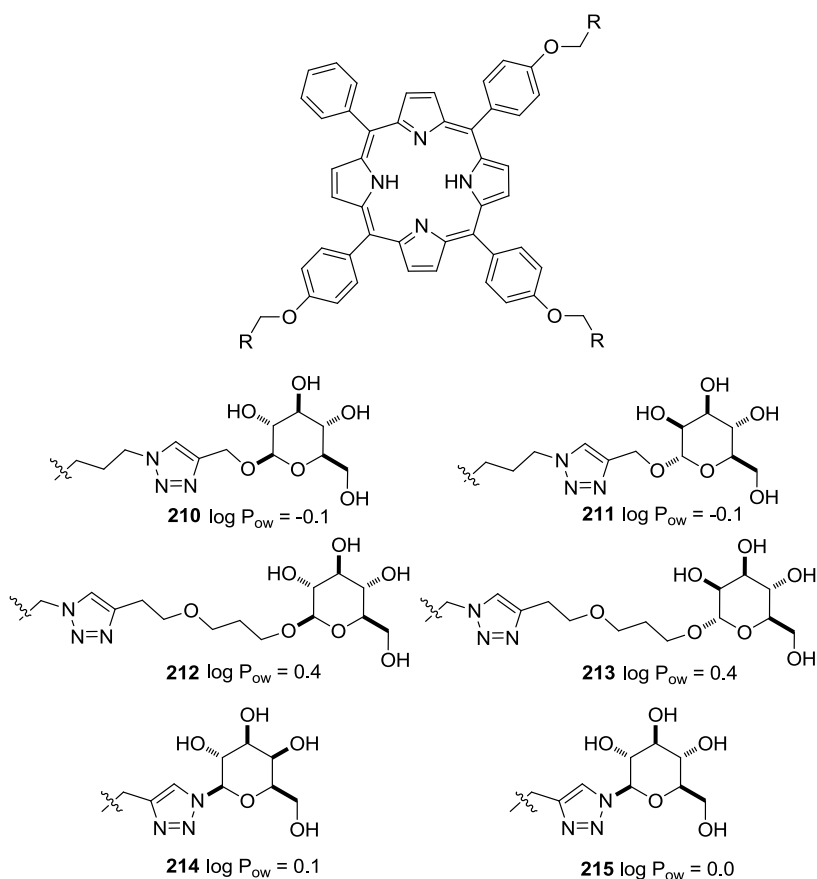
Rysunek 12. Amfifilowe glikozydowane porfiryny **203-205**.

Do porfiryny zamiast dwóch cząsteczek monosacharydów, jak w przypadku związków **204** i **205**, można przyłączyć jedną cząsteczkę disacharydu. Krausz wraz ze współpracownikami otrzymał, na drodze dwuetapowej syntezy obejmującej mieszaną kondensację dipirometanu **206** z aldehydem **207**, a następnie usunięcie grup zabezpieczających, ciekawe amfifile, pochodne trehalozy: *cis*-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-porfirynę **208** oraz *trans*-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-porfirynę **209** (Schemat 30).<sup>74</sup>

Schemat 30. Synteza amfifilowych porfiryn **208** i **209**, pochodnych trehalozy.

<sup>74</sup> Davoust, E.; Granet, R.; Krausz, P.; Carré, V.; Guillonton, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2513-2156.

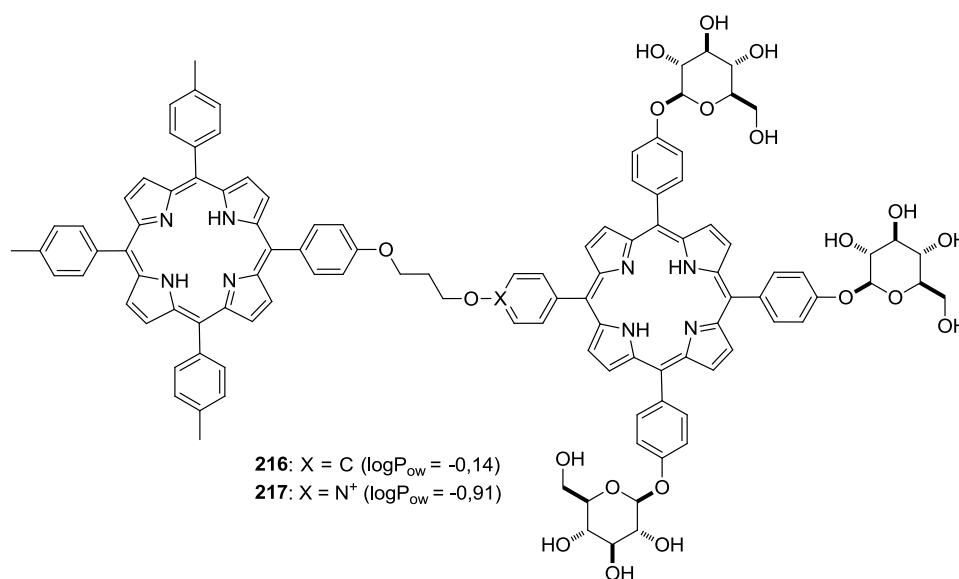
Do tworzenia połączeń między porfirynami a pochodnymi cukrowymi wykorzystana została także katalizowana miedzią 1,3-dipolarna cykloaddycja Huisgena.<sup>75</sup> Metodologia ta została wykorzystana w grupie Millarda do otrzymania serii amfifilowych związków **210-215** (Rysunek 13). Aby uniknąć kompleksowania miedzi przez porfirynę, do reakcji używano cynkowego kompleksu porfiryny, z którego po reakcji w środowisku kwaśnym usuwano jon cynku. Katalizowana CuI reakcja cykloaddycji porfiryny z terminalną grupą azydkową, a pochodnymi cukrowymi posiadającymi terminalną grupę alkinową prowadziła do pochodnych **210-213** z wydajnościami 65-68%. W przypadku, gdy do syntezy porfiryn **214** i **215** użyto azydkową pochodną cukrową lepsze rezultaty uzyskiwano w reakcji katalizowanej CuSO<sub>4</sub>/L-askorbinian sodu (45-80% vs. 10%). Otrzymane pochodne **210-215** wykazywały charakter amfifilowy (-0,1 > logP<sub>ow</sub> > 0,4).



Rysunek 13.

<sup>75</sup> a) Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b) Meldal, M.; Tronée, C.W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015; c) Dumoulin, F.; Ahsen, V. *J. Porphyrins and Phtalocyanines* **2011**, *15*, 481-504.

Sol wraz ze współpracownikami otrzymał bardzo ciekawe amfifile **216** i **217**, powstałe w wyniku połączenia krótkim łącznikiem dwóch porfiryn o charakterze hydrofilowym i hydrofobowym (Rysunek 14).<sup>76</sup> W przypadku związku **216** hydrofilową „głowę” stanowi glikozydowana porfiryne, a hydrofobowy ogon pochodną tri(4-metylofenylo)porfiryny. Związek **217** posiada dodatkowo grupę obdarzoną ładunkiem dodatnim, przez co charakteryzuje się większą niż związek **216** hydrofilowością, co potwierdzają wyznaczone dla tych dimerów wartości współczynnika podziału *n*-oktanol/woda.

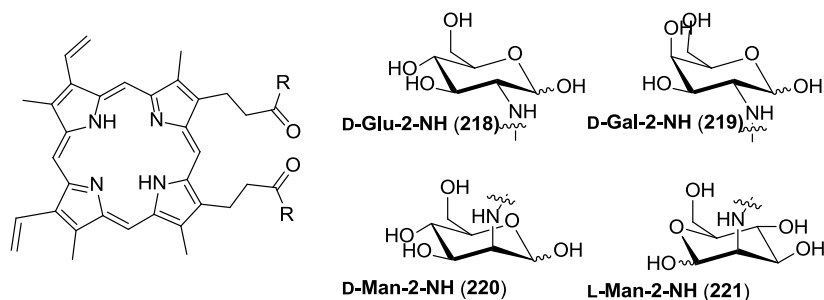


**Rysunek 14.** Amfifilowe dimery **216** i **217**.

Protoporfiryna IX ze względu na typ posiadanych podstawników jest związkiem amfifilowym. Jednak, jak już wspomniałam wcześniej, jest praktycznie nierozpuszczalna w większości rozpuszczalników polarnych jak i niepolarnych. Połączenie jej z pochodnymi cukrowymi pozytywnie wpływa na jej zdolność rozpuszczania się w polarnych rozpuszczalnikach. Fuhrhop wraz ze współpracownikami otrzymali, w reakcji PPIX z odpowiednim aminocukrem, serię amidowych pochodnych protoporfiryny IX **218-221** z wydajnościami rzędu 70-90% (Rysunek 15). Otrzymane pochodne rozpuszczały się w DMSO, natomiast w wodzie obserwowano tworzenie się agregatów.<sup>77</sup>

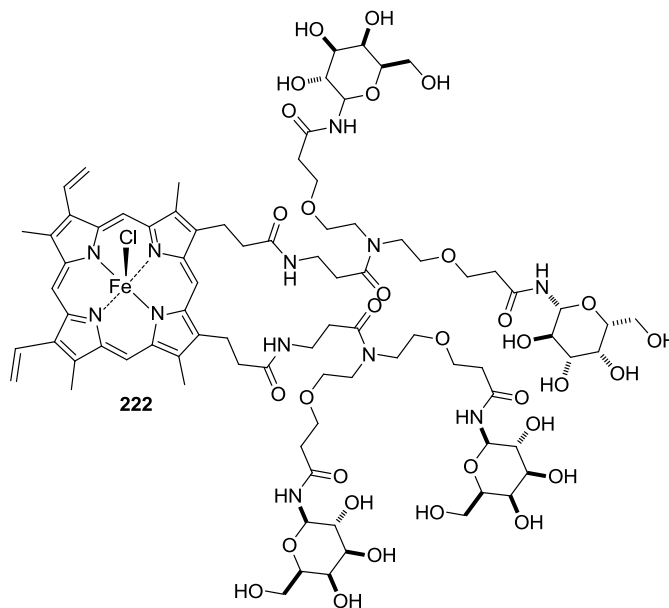
<sup>76</sup> Sol, V.; Chaleix, V.; Champavier, Y.; Garnet, .R; Huang, Y-M.; Krausz, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7745-7760.

<sup>77</sup> Fuhrhop, J-H; Demoulin, C.; Boettcher, C.; Köning, J; Siggel, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4159-4165.



**Rysunek 15.** Amidowe pochodne PPIX **218-221**.

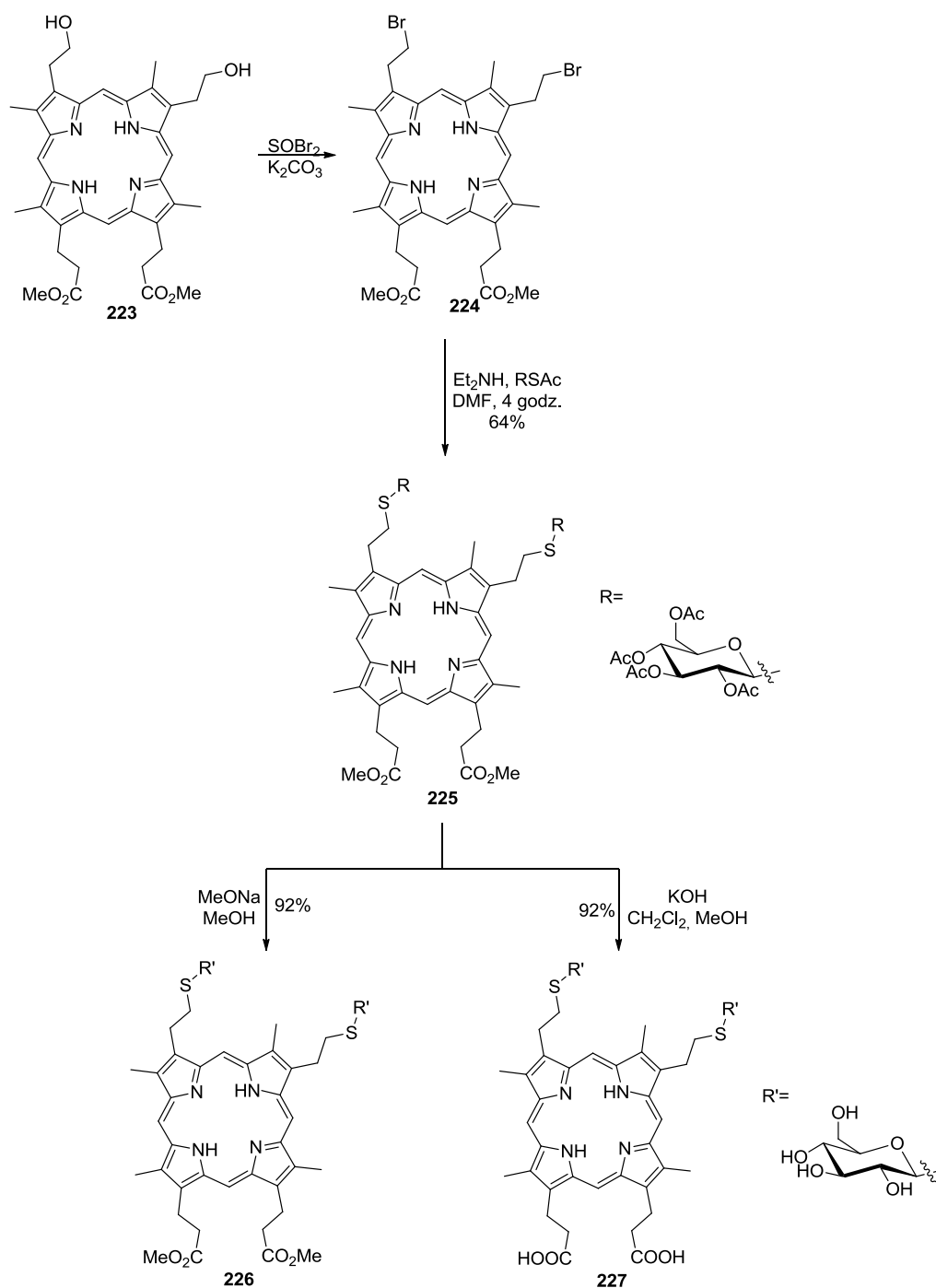
Wprowadzenie większej liczby jednostek cukrowych do struktury porfiryny prowadzi do zwiększenia jej hydrofilowego charakteru. Hayashi wraz ze współpracownikami otrzymał rozpuszczalną w wodzie pochodną hematyny **222** z przyłączonymi, poprzez łącznik, czterema ugrupowaniami 1-amino-D-galaktozy (Rysunek 16). Kluczowymi etapami syntezy związku **222** były: reakcja sprzęgania pochodnej PPIX z *O* – acetylowaną 1-amino-D-galaktozą, w obecności BOP-u, a następnie usunięcie grup zabezpieczających z fragmentu cukrowego w środowisku zasadowym.



**Rysunek 16.** Galaktohematyna **222**.

Grupy winylowe estru metylowego protoporfiryny IX można łatwo przekształcić w pochodne dihydroksylowe, które mogą być dalej funkcjonalizowane, np. w reakcji sprzęgania z pochodnymi cukrowymi. W literaturze opisano przykłady zastosowania tej

strategii do syntezy amfifilowych pochodnych protoporfiryny IX.<sup>78</sup> Krausz wraz ze współpracownikami otrzymali na drodze kilkietapowej syntezy, m.in. S-glikozydową pochodną protoporfiryny IX **227** (Schemat 31).

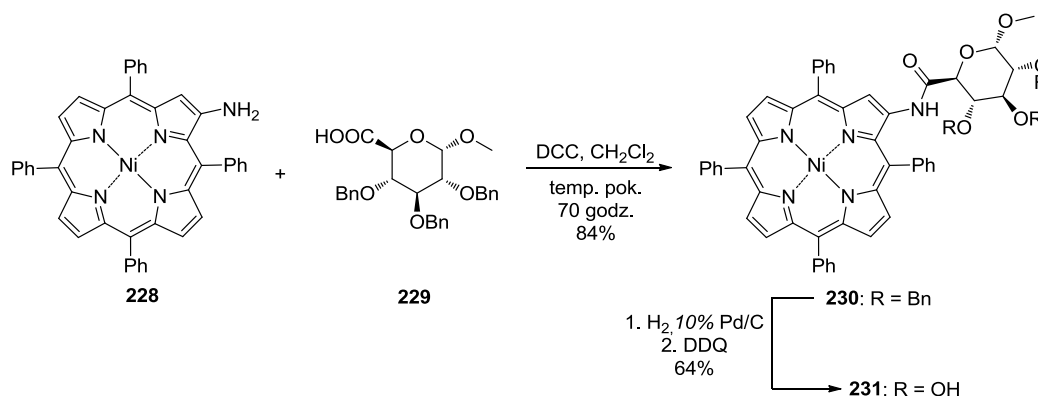


**Schemat 31.** Synteza S-glikozydowych pochodnych protoporfiryny IX.

<sup>78</sup> a) Mironov, A. F., Isaeva, G. M., Shvetz, V. I., Evstigneeva, R. P., Stepanov, A. N., Perov, A. A., Kupriyanov, S. E. *Russian J. Bioorg. Khim.* **1978**, 4, 1410-1413. b) Bourhim, A.; Czeronecki, S.; Krausz, P. J. *Carbohydrate Chemistry* **1990**, 9, 761-765.

Izohematoporfiryna **223**<sup>79</sup> po przekształceniu w dibromopochodną **224**<sup>80</sup> była poddana reakcji z odpowiednio zabezpieczonym 1-tiocukrem,<sup>81</sup> co prowadziło do otrzymania pochodnej **225**, którą w zależności od wybranych warunków usuwania grup zabezpieczających przekształcono w amfifilową pochodną **226** lub hydrofilowy związek **227**. Analiza widm UV-Vis związków **226** i **227** wykazała, że obie porfiryny w roztworach wodnych tworzą agregaty.

Poza pochodnymi naturalnych porfiryn w literaturze opisano bardzo niewiele przykładów porfiryn  $\beta$ -podstawionych amfifilowych. Ostrowski i Jarosz opisali syntezę porfiryny **231** posiadającej w pozycji  $\beta$  przyłączone ugrupowanie glukozy.<sup>82</sup> Synteza obejmowała otrzymanie porfiryny **230** w reakcji sprzęgania aminy **228** z pochodną kwasu glukuronowego **229** (Schemat 32). W drugim etapie syntezy zastosowanie  $H_2$ -Pd/C do usunięcia grup zabezpieczających powodowało także redukcję pierścienia porfiryny do chloryny. Problem ten rozwiązano poprzez dodanie do mieszaniny reakcyjnej DDQ. Ze względu na typ budowy porfiryna **231** powinna wykazywać charakter amfifilowy.



**Schemat 32.** Synteza  $\beta$ -podstawionej pochodną cukrową porfiryny **231**.

### 2.2.2. Synteza amfifilowych porfiryn posiadających łańcuchy polietylenoglikolu

Przyłączenie do lipofilowego pierścienia porfiryny nawet krótkiego łańcucha glikolu polietylenowego (ang. *polyethylene glycol*, PEG) może znacząco zwiększyć jej amfifilowy charakter. Polietylenoglikole są mało reaktywnymi cząsteczkami o niskiej

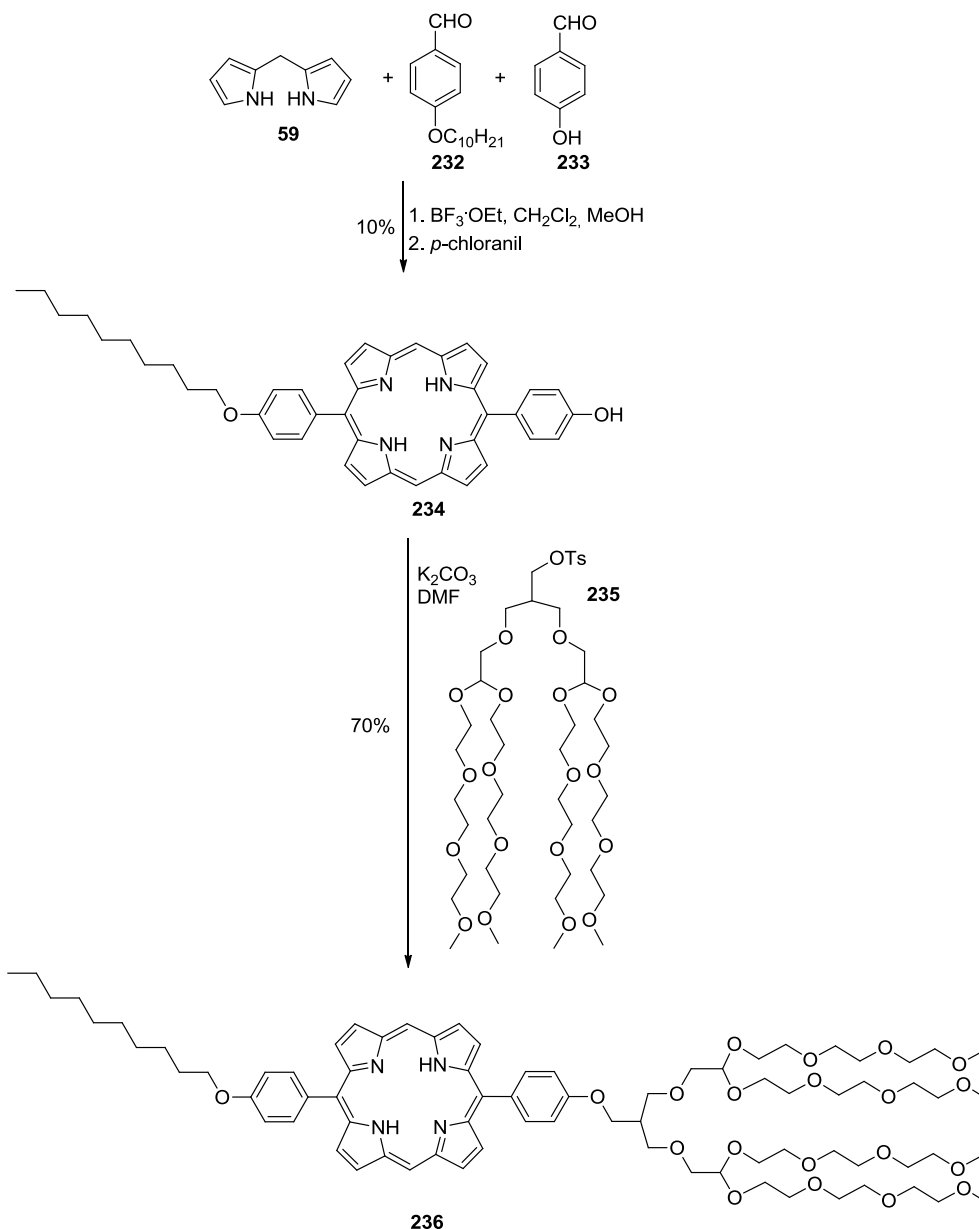
<sup>79</sup> Kenner, G.W.; McCombie, S.W.; Smith, K.M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1329-1338.

<sup>80</sup> Kalh, S. B.; Schaeck, J. J.; Koo, M. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1875-1880.

<sup>81</sup> Bennett, S.; Von Itzstein, M.; Kiefel, M. *J. Carbohydrate Research* **1994**, 259, 293.

<sup>82</sup> Wyrębek, P.; Osuch-Kwiatkowska, A.; Pakulski, Z.; Jarosz, S.; Ostrowski, S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2013**, *17*, 384-391.

toksyczności, dlatego ich pochodne często wykorzystywane są w syntezie leków.<sup>83</sup> Ze względu na swoją dużą masę (najczęściej stosowane ~200-600 Da) oraz dużą lepkość synteza PEG-pochodnych tetrapiroli najczęściej obejmuje przygotowanie porfiryn posiadających grupy hydroksylowe lub karboksylowe, a następnie ich sprzężanie z odpowiednim glikolem polietylenowym o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu.

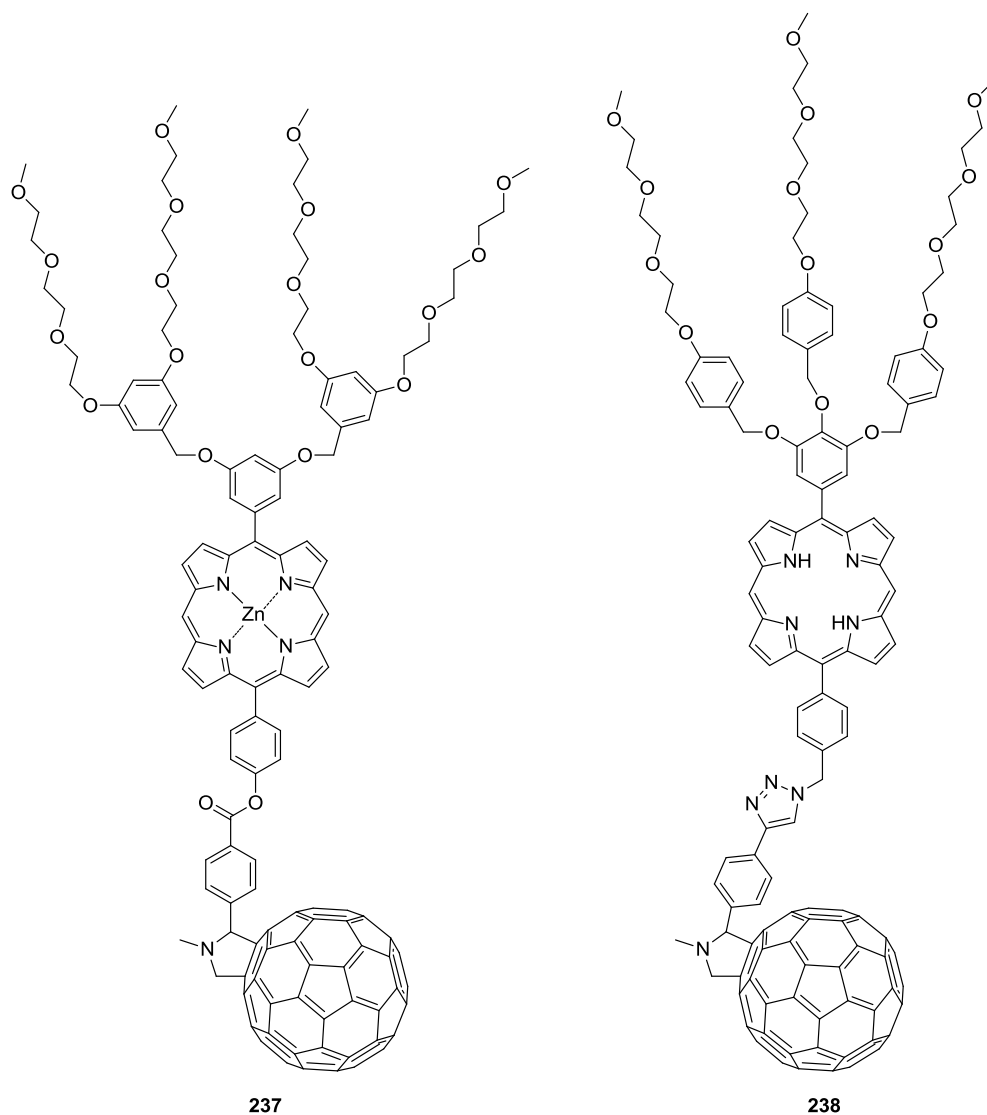


**Schemat 33.** Synteza amfifilowej porfiryny **236** posiadającej rozgałęziony łańcuch glikolu oligoetylenowego.

<sup>83</sup> Veronese, F.M.; Pasut, G. *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 1451-1458.



Jang wraz ze współpracownikami otrzymał *trans*-AB-podstawnione amfifilowe porfiryny posiadające rozgałęziony łańcuch glikolu oligoetylenowego jako hydrofilową „głowę” oraz proste łańcuchy alkilowe (C8, C10) jako hydrofobowy „ogon”.<sup>84</sup> Synteza porfiryny **236** z jednym łańcuchem *n*-decylowym obejmowała przygotowanie 4-(hydroksyfenylo)porfiryny **235** w reakcji mieszanej kondensacji 4-*n*-decylobenzaldehydu (**232**) i 4-hydroksybenzaldehydu (**233**) z dipirometanem **59**, a następnie reakcją z tosyłanem dendronu **235** (Schemat 33). Na widmie UV-Vis porfiryny **236** wykonanym w wodzie widoczne było wyraźne poszerzenie oraz zmniejszenie intensywności pasma Soreta, co jest charakterystycznym zjawiskiem towarzyszącym tworzeniu się agregatów.



**Rysunek 17.** *Trans*-AB amfifilowe porfiryny posiadające cząsteczkę fulerenu C<sub>60</sub>.

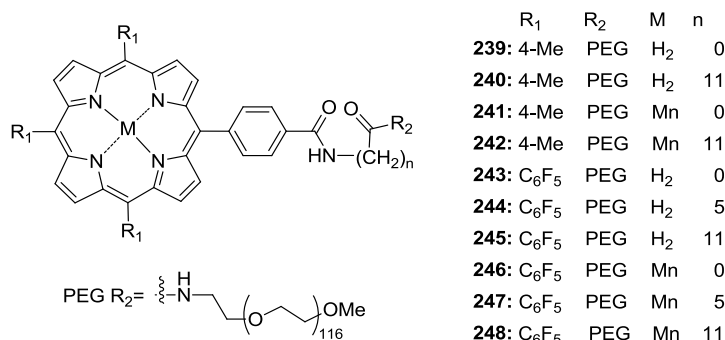
<sup>84</sup> Choi, K.; Lee, D-H.; Jang, W-D. *B. Kor. Chem. Soc.* **2010**, *31*, 639-644.

Podobna strategia syntezy została zastosowana przez Aida i współpracowników do otrzymania amfifilowych *trans*-AB porfiryn **237** i **238**, których hydrofobową część stanowiła cząsteczka fulerenu C<sub>60</sub> (Rysunek 17).<sup>85</sup> Pierwszy etap syntezy obejmował reakcję (hydroksyfenylo)porfiryny z odpowiednim halogenkiem benzylu posiadającym jeden lub dwa łańcuchy trietylenoglikolowe. Następnie w reakcji estryfikacji lub katalizowanej miedzią 1,3-dipolarnej cykloaddykcji przyłączono hydrofobowy fragment zawierający cząsteczkę fulerenu. Obie amfifilowe porfiryny **237** i **238** w roztworach wodnych tworzyły agregaty w postaci mikropęcherzyków.

W grupie Nango prowadzone były badania nad polietylenoglikolowymi pochodnymi tri(4-tolilo)porfiryn **239-242** oraz tri(pentafluorofenylo)porfiryn **243-248** (Rysunek 18), jako modelami do badań zachodzących w naturze procesów wymiany elektronów. Przykład tych porfiryn pokazuje, że łańcuchy polietylenoglikolowe nie wpływają tak drastycznie na hydrofilowo/hydrofobowy charakter cząsteczki jak grupy obdarzone ładunkiem, ponieważ połączenie pierścieni makrocyklicznych z długim łańcuchem polietylenoglikolu (PEG-118) zapewniło rozpuszczalność w wodzie, ale jednocześnie otrzymane amfifile dobrze rozpuszczały się w chloroformie i etanolu, w przeciwieństwie do amfifilowych porfiryn posiadających grupy obdarzone ładunkiem, które rzadko rozpuszczały się nawet w polarnych rozpuszczalnikach organicznych. Wprowadzenie perfluorowanych pierścieni fenylowych zwiększa lipofilowy charakter porfiryny, a poprzez to polepszyła się zdolność przenikania hydrofobowego fragmentu do dwuwarstwy lipidowej. Długość łańcucha alkilowego, łączącego lipofilowy fragment porfiryny z polietylenoglikolem, wpływał na stopień „zanurzenia” pierścienia makrocyklicznego w błonie, im dłuższy łańcuch tym cząsteczka głębiej wnika w warstwę lipidową. Porfiryny **239-248** otrzymano na drodze kilkietapowej syntezy, której kluczowymi etapami były: synteza odpowiedniej (4-karboksyfenylo)porfiryny, utworzenie chlorku kwasowego, a następnie seria reakcji sprzęgania, najpierw z odpowiednim aminokwasem, a następnie z polietylenoglikolem.

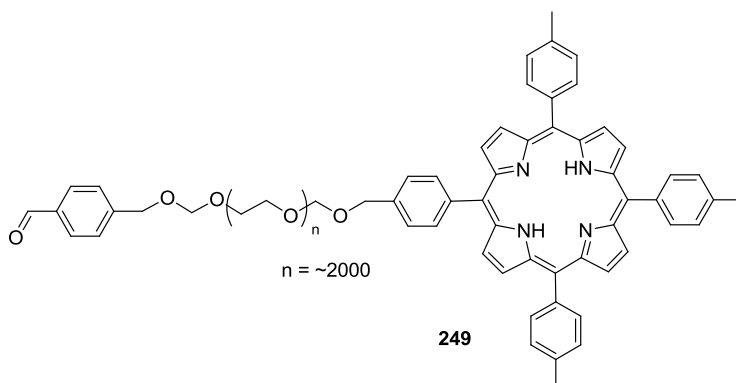
---

<sup>85</sup> a) Charvet, R.; Jiang, D.-L.; Aida, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2664-2665. b) Hizume, Y.; Tashiro, K.; Charvet, R.; Yamamoto, Y.; Saeki, A., Seki, S.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6628-6629. c) Charvet, R., Yamamoto, Y., Sasaki, T., Kim, J., Kato, K., Takata, M., Saeki, A., Seki, S., Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2524-2527.



**Rysunek 18.** Przykłady A<sub>3</sub>B amfifilowych porfiryn posiadających długi łańcuch polietylenoglikolowy (PEG118).

Długołańcuchowe polietylenoglikole wykorzystywane są jako nośniki do syntezy A<sub>3</sub>B monopodstawionych tetraaryloporfiryn. Strategia ta wymaga przygotowania odpowiednio sfunkcjonalizowanego polimeru, poliglikolu z terminalnymi grupami karbonyłowymi, który poddany reakcji kondensacji z 4-metylobenzaldehydem i pirolem, tworzy związek zbudowany z dwóch porfiryn połączonych długim łańcuchem glikolu polietylenowego. Jego kwasowa hydroliza prowadzi do otrzymania odpowiedniej porfiryny, posiadającej grupę hydroksyfenylową. Produkt pośredni, polimer z przyłączonymi na końcach porfirynami, dobrze rozpuszcza się w wodzie.<sup>86</sup> Nowakowska wraz ze współpracownikami wykorzystwała tę metodologię do syntezy porfiryny **249** (Rysunek 19), która wykazywała charakter amfifilowy, dobrze rozpuszczała się w wodzie oraz w wybranych rozpuszczalnikach organicznych (CHCl<sub>3</sub>, MeOH).<sup>87</sup>



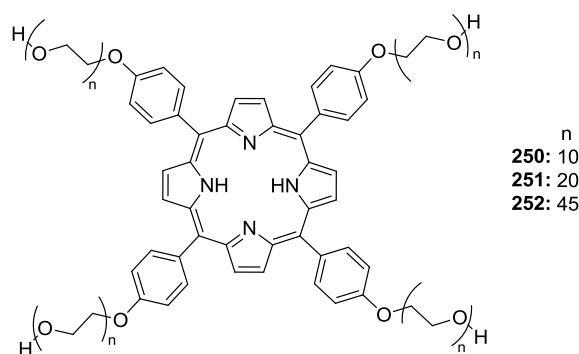
**Rysunek 19.** A<sub>3</sub>B porfiryna połączona z polimerem (PEG2000).

<sup>86</sup> Takahashi, Y., Guillet, J. E., Winnik, M. A. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 411-416.

<sup>87</sup> Kępczyński, M., Nawalany, K., Jachimska, B., Romak, M., Nowakowska, M. *Colloids and Surfaces* **2006**, *49*, 22-30.

Co ciekawe, również A<sub>4</sub> porfiryny posiadające łańcuchy polietylenoglikolu mogą wykazywać charakter amfifilowy. Opisane zostały m.in. pochodne TPP **250-252**, do których przyłączono cztery proste łańcuchy polietylenoglikolu (Rysunek 20).<sup>88</sup> Na podstawie wyników eksperymentów UV-Vis ustalono, że właściwości tych porfiryn zmieniają się wraz ze wzrostem długości łańcucha polietylenoglikolu. W roztworach wodnych porfiryne **250**, posiadająca cztery łańcuchy glikolu oligoetylenowego, każdy o długości 10 jednostek [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-] tworzy agregaty, zaś związki **251** i **252** o odpowiednio dłuższych hydrofilowych łańcuchach (20 i 45 jednostek) dobrze rozpuszczają się w wodzie i nie tworzą agregatów. Ciekawym przykładem syntezy porfiryn **250-252** jest reakcja polimeryzacji tlenku etylenu, inicjowana kompleksem TPP z glinem (TPP)AlCl<sub>3</sub>, w obecności 5,10,15,20-(4-hydroksyfenylo)porfiryny (**43**), którą można kontrolować, tak aby otrzymać pochodne o odpowiedniej ilości jednostek [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-].

Metodą dogodną do syntezy porfiryn posiadających łańcuchy glikolu oligoetylenowego zakończone grupą alkoksylową, jest reakcja wybranej (hydroksyfenylo)porfiryny z bromkiem poliglikolu o odpowiedniej długości łańcucha, prowadzona w obecności K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> lub NaOH w DMF-ie.<sup>87b,89</sup>



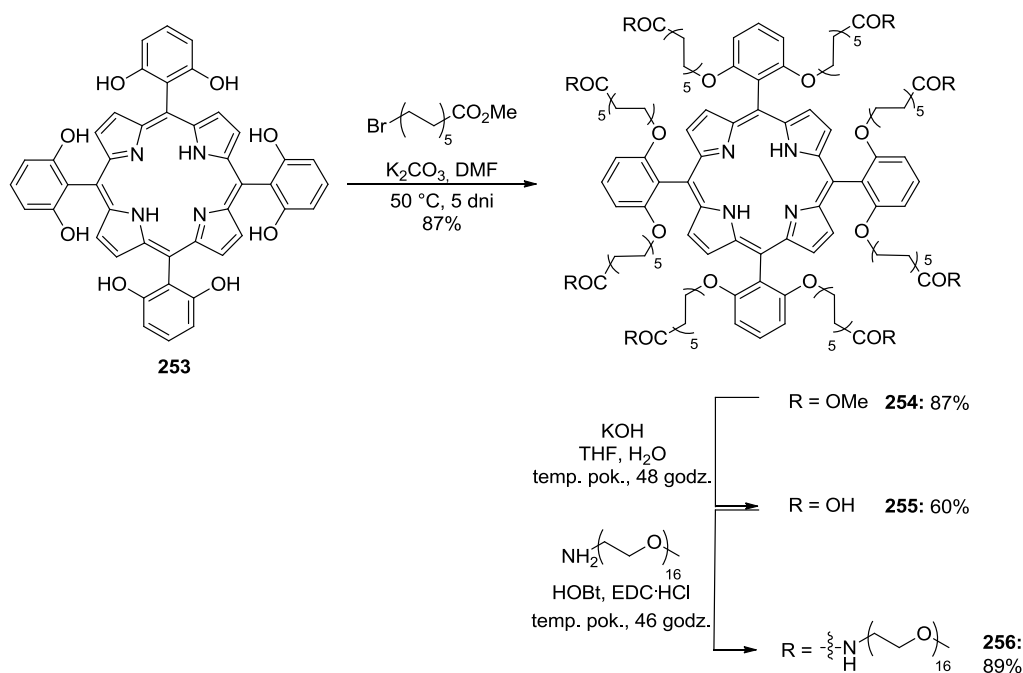
**Rysunek 20.** A<sub>4</sub> porfiryn **250-252** posiadające cztery łańcuchy polietylenoglikolu o różnej długości.

Lipofilowy charakter A<sub>4</sub> porfiryn posiadających przyłączone cząsteczki polietylenoglikolu udało się zwiększyć poprzez wprowadzenie, pomiędzy pierścień makrocykliczny a fragment hydrofilowy, odpowiednio długiego łańcucha alkilowego.

<sup>88</sup> a) Aida, T., Takemura, A., Fuse, M., Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 391-393. b) Mineo, P.; Scamporrìo, E.; Vitalini, D. *Macromol. Rapid. Commun.* **2002**, *23*, 681-687.

<sup>89</sup> Nasu, S., Kuroda, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *348*, 446-451.

Mizutani wraz ze współpracownikami otrzymał porfiryne **256**, rozpuszczalną zarówno w wodzie jak i rozpuszczalnikach organicznych, takich jak  $\text{CHCl}_3$ , AcOEt czy THF.<sup>90</sup> Niestety na podstawie widm UV-Vis związku **256**, wykonanych w chloroformie i w wodzie, stwierdzono, że w żadnym z tych środowisk nie tworzą się agregaty. Synteza porfiryny **256** obejmowała kilka etapów, w pierwszym 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dihydroksyfenilo)porfiryne (**253**) została poddana reakcji O-alkilowania 11-bromo-undekanianem metylu, dając porfiryne **254** (Schemat 34). Hydroliza grup estrowych prowadziła do kwasu **255**, który następnie został użyty w reakcji sprzęgania z glikolem oligoetylenowym posiadającym terminalną grupę aminową, dając pożądaną porfiryne **256** z wydajnością 89%.

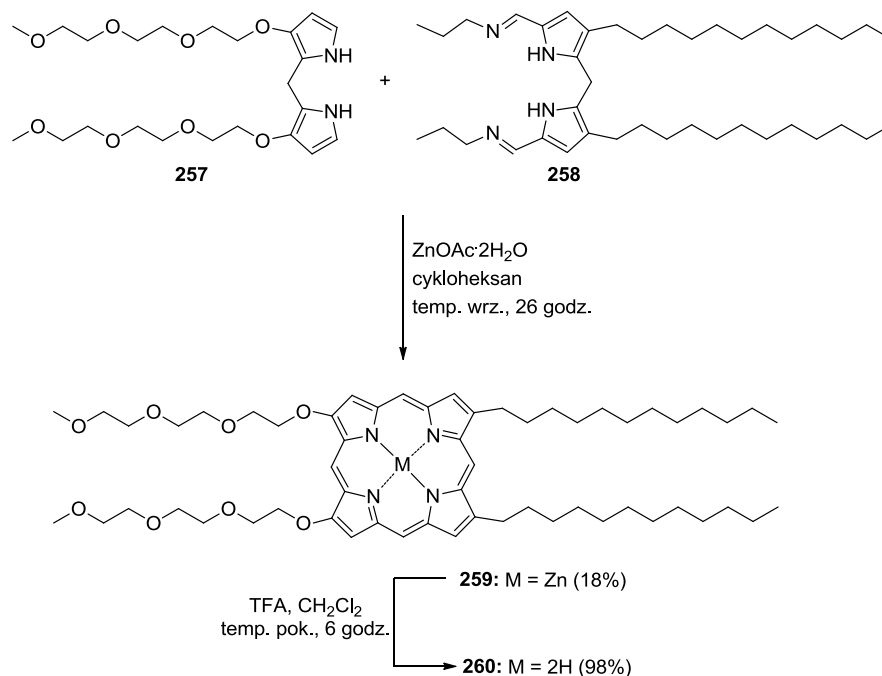


**Schemat 34.** Synteza  $\text{A}_4$  porfiryny z przyłączonymi łańcuchami glikolu oligoetylenowego.

Jiang wraz ze współpracownikami opracowali syntezę oraz zbadali właściwości amfifilowej, symetrycznej,  $\beta$ -podstawionej porfiryny **260**. Hydrofobową część jej struktury stanowią łańcuchy dodecylowe, zlokalizowane po jednej stronie pierścienia tetrapirolowego, a w skład hydrofilowej „głowy” związku **260** wchodzi krótkie łańcuchy polietylenoglikolowe, umieszczone po przeciwnej stronie makrocyklu. Katalizowana

<sup>90</sup> a) Mizutani, T., Kozake, K., Wada, K., Kitagawa, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2918-2919. b) Iwamoto, H., Mizutani, T., Kano, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1267-1275.

octanem cynku kondensacja dipirometanów **257** i **258** dała kompleks **259**, który po potraktowaniu TFA przekształciła się w porfiryne **260** (Schemat 35). Związek ten rozpuszczał się m.in. w  $\text{CHCl}_3$ , THF-ie, MeOH, a w mieszaninie THF:H<sub>2</sub>O tworzył agregaty.

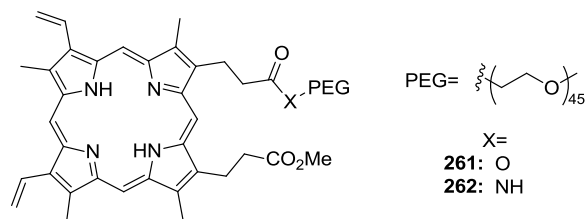


**Schemat 35.** Synteza  $\beta$ -podstawionej amfifilowej porfiryny **260**.

Ze względu na swoją budowę naturalne  $\beta$ -podstawione tetrapiole, takie jak hem czy protoporfiryna IX, można nazywać związkami amfifilowymi. Jednak pomimo posiadania przyłączonych do pierścienia makrocyklicznego hydrofilowych oraz hydrofobowych grup są one praktycznie nierozpuszczalne w większości polarnych jak i niepolarnych rozpuszczalników. Wprowadzenie do ich struktury łańcucha polietylenoglikolu pozytywnie wpłynęło na ich rozpuszczalność, w obu typach rozpuszczalników. Przykładowo sprzężenie hemu z monometoksy polietylenoglikolem o masie 5000 Da, używając DCC, pozwoliło otrzymać pochodną o charakterze amfifilowym, która dobrze rozpuszczała się zarówno w wodzie jak i w benzenie.<sup>91</sup> Trull wraz ze współpracownikami zastosował tę strategię do syntezy porfiryń **261** i **262** (Rysunek 21), które mając przyłączony jeden łańcuch glikolu polietylenowego (M = 2000 Da) wykazywały charakter amfifilowy.<sup>92</sup>

<sup>91</sup> Takahasi, K.; Matsushima, A.; Saito, Y.; Inada, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *138*, 283-288.

<sup>92</sup> Fontch, M.; Fors, P.; Sese, M.L.; Trull, F.R. *Eur. Polym. J.* **1994**, *30*, 1143-1149.



Rysunek 21. Amfifilowe PEG-pochodne PPIX.

### 2.3. Podsumowanie

Przedstawiony przegląd literatury wykazuje, że amfifilowe porfiryny stanowią ważną część chemii związków tetrapiolowych. Największą grupę tego typu porfiryn stanowią pochodne 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny, używane głównie ze względu na ich relatywnie dużą trwałość i znacznie większą niż w przypadku alkilowych pochodnych dostępność syntetyczną. Na podstawie niniejszego przeglądu mogę wyróżnić dwie podstawowe strategie syntezy amfifilowych porfiryn. Pierwsza obejmuje syntezę porfiryn z bloków budulcowych posiadających odpowiednie fragmenty hydrofilowe oraz hydrofobowe. Druga strategia zakłada otrzymanie prostej porfiryny, posiadającej grupy funkcyjne typu  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ , a następnie selektywne przyłączenie fragmentów hydrofilowych oraz hydrofobowych. Ta strategia stosowana jest często do syntezy amfifilowych pochodnych  $\beta$ -podstawionych porfiryn, w tym naturalnych porfiryn takich jak protoporfiryna IX. Na hydrofilowo/hydrofobową równowagę wpływa kilka czynników, jednym z kluczowych jest typ podstawnika. Porfiryny posiadające podstawniki obdarzone ładunkiem, takie jak amoniowa czy pirydyniowa są bardziej hydrofilowe niż ich analogi posiadające polarne, obojętne grupy takie jak np. hydroksylowa. Jako hydrofobowy „ogon” najczęściej wybierany jest prosty łańcuch alkilowy, zmieniając jego długość można w znaczący sposób wpływać na lipofilowy charakter cząsteczki. Nie bez znaczenia pozostaje też typ ułożenia podstawników w porfirynie. Większość  $\text{A}_4$  porfiryn posiadających cztery hydrofilowe lub hydrofobowe grupy równomiernie rozlokowane w cząsteczce mają bardzo skrajne właściwości, dlatego tego typu porfiryny syntetyzowane są rzadko. Jednym z najczęściej pojawiających się motywów strukturalnych jest  $\text{A}_3\text{B}$  porifryna posiadająca jedną grupę hydrofilową oraz trzy hydrofobowe. W przypadku porifryn typu  $\text{A}_2\text{B}_2$  izomery *cis* – charakteryzują się większą niż odpowiadające im izomery *trans*- lipofilowością.

Jedną z najważniejszych cech amfifilowych porfiryn jest zdolność do tworzenia w wodzie agregatów. Na widmie UV-Vis widoczne są wówczas bardzo charakterystyczne zmiany, poszerzenie pasma Soreta i zmniejszenie jego intensywności połączone z przesunięciem w kierunku dłuższych lub krótszych fal. Również na widmie  $^1\text{H}$  NMR tego typu porfiryn, wykonywanych w  $\text{D}_2\text{O}$  widoczne jest charakterystyczne poszerzenie pików. Na proces agregacji ogromny wpływ mają czynniki takie jak stężenie, temperatura czy pH.<sup>93</sup>

Amfifilowe porfiryny ze względu na swoje unikalne właściwości fizykochemiczne, a szczególnie ze względu na zdolność tworzenia struktur supramolekularnych, znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach chemii i inżynierii materiałowej, m.in. w katalizie, elektronice molekularnej, jako chemosensory.<sup>12a,12b,22a,22b,94</sup> Ze względu na swoją dwoistą naturę mają zdolność do selektywnego kumulowania się w tkankach, wiązania się z wybranymi organellami, dlatego często są testowane jako potencjalne farmaceutyki, szczególnie jako fotouczulacze, w terapii fotodynamicznej (PDT).<sup>11j,16d,22</sup> Będąc dobrymi mimikami naturalnych porfiryn, w tym hemu, grupy prostetycznej wielu enzymów, amfifilowe porfiryny są wykorzystywane jako związki modelowe do badań nad wieloma zachodzącymi w organizmach żywych procesami, głównie reakcjami redoks.<sup>11b,12c,13d</sup>

---

<sup>93</sup> a) Shelnut, J.A.; Dobry, M.M. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4980-4987. b) Chang, C.K. *J. Heterocyc. Chem.* **1977**, *14*, 1285-1288. c) Kano, K.; Fukuda, K.; Wakami, H.; Nishiyabu, R.; Pasternack R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7494-7502.

<sup>94</sup> Milgrom, L.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2535-2539.





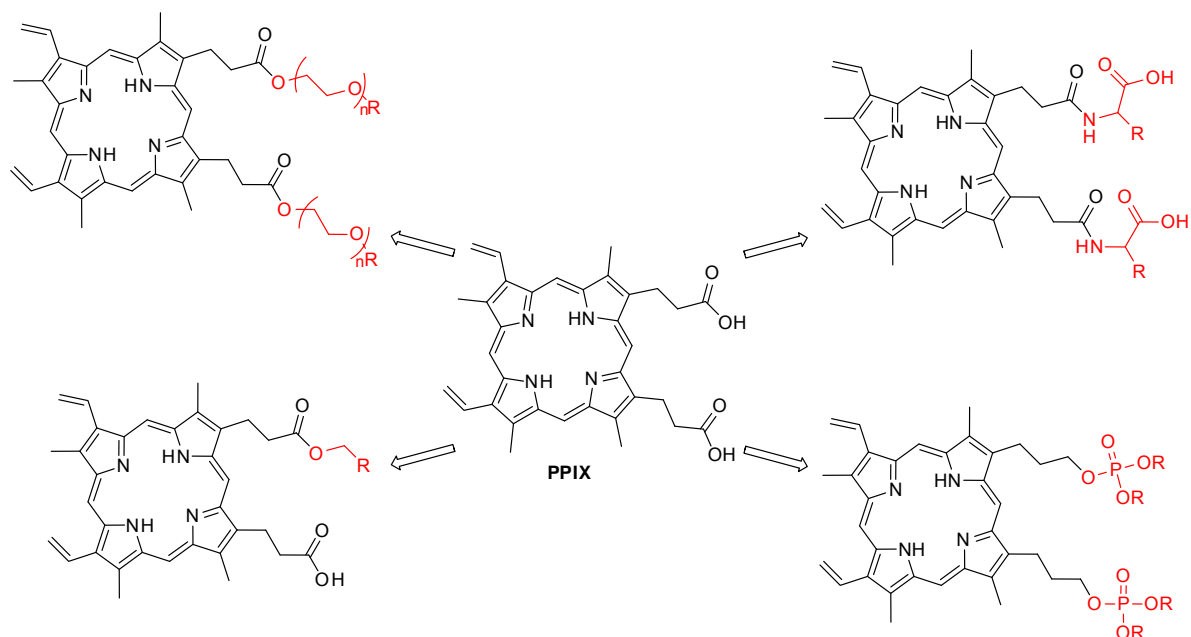
### 3. Badania własne

#### 3.1. Modyfikacje grup karboksylowych protoporfiryny IX

Struktura protoporfiryny IX (**1**, PPIX) została określona przez Hansa Fischera w latach 20-tych XX wieku. Od tego czasu prowadzone są intensywne badania nad modyfikacją tego związku. Ta szczególnie ważna dla życia porfiryne posiada na zewnątrz pierścienia makrocyclicznego grupy karboksylowe, winylowe oraz metylowe, które stanowią punkt wyjściowy do planowania syntez pochodnych PPIX. Ponadto protoporfiryna IX może być modyfikowana w pozycjach *mezo* – , co stwarza dodatkowe możliwości funkcjonalizacji, np. w reakcjach substytucji czy degradacji pierścienia. W literaturze istnieje kilka prac przeglądowych oraz rozdziałów w książkach poświęconych syntezie takich pochodnych, ukazują one ogrom pracy jaka została wykonana na tym polu.<sup>95</sup>

Na początku swojej pracy skupiłam się na modyfikowaniu grup karboksylowych, przy jednoczesnym zachowaniu pozostałych podstawników. Na tym etapie badań wyznaczyłam sobie dwa cele. Pierwszym była synteza pochodnych protoporfiryny IX, które będą charakteryzowały się lepszą niż wyjściowa molekula biodostępnością, a które w organizmie w wyniku biologicznej biotransformacji staną się aktywne. Drugim celem było poszukiwanie nowej struktury wiodącej, pochodnej protoporfiryny IX, która będzie charakteryzowała się nie tylko lepszą biodostępnością, ale także aktywowała enzym sGC efektywniej niż cząsteczka macierzysta. Postanowiłam zatem przekształcić grupy karboksylowe protoporfiryny IX w nieopisane dotąd estry, mono-estry, amidy oraz fosforanowe analogi (Schemat 36).

<sup>95</sup> a) Smith, K.M. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 374-381. b) Smith, K.M.; Cavaleiro, J.A.S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1947-1963. c) Sternberg, E.D.; Dolphin, D.; Bruckner, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151-4202. d) Shanmugathan, S.; Edwards, C.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1025-1046. e) Pavlov, V. Yu. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)* **2007**, *43*, 9-36. e) Vicente, M.H.G. in *The Porphyrin Handbook*, Vol. 1; Eds. Kadish, K. M.; Smith, K.M.; Guillard, R., Eds.; World Scientific: Singapore, **2000**, 149-199.



**Schemat 36.** Planowane syntezy pochodnych PPIX.

### 3.1.1. Synteza estrów protoporfiryny IX

Na początku swojej pracy, problem słabej rozpuszczalności protoporfiryny IX w wodzie postanowiłam rozwiązać poprzez wprowadzenie do jej struktury łańcuchów glikolu oligoetylenowego. Już krótkie łańcuchy glikoli oligoetylenowych, ze względu na swój amfifilowy charakter, są w stanie poprawić rozpuszczalność związków zarówno w rozpuszczalnikach organicznych jak i w wodzie. Polietylenoglikole są mało reaktywne, nietoksyczne zaś wprowadzone ich do struktury związków biologicznie czynnych zmniejszają ich immunogenność, dlatego doskonale nadają się do syntezy prekursorów leków. Na podstawie wieloletnich badań w dziedzinie farmakochemii stwierdzono, że proleki, otrzymane poprzez przyłączenie poliglikolu do substancji aktywnej, są bardziej stabilne niż wyjściowy lek. Ponadto zwiększa się ich okres półtrwania w organizmie, co pozwala na stosowanie znacznie mniejszych dawek leku.<sup>96,97</sup>

Mając na uwadze zalety tej strategii syntezy prekursorów leków, postanowiłam otrzymać estry protoporfiryny IX i krótkich glikoli oligoetylenowych. W ostatnim czasie

<sup>96</sup> a) Stella, V.J.; Borchardt, R.T.; Hageman, M.J.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J.W. (eds.) *Prodrugs: Challenges and Rewards, Part 1*, Springer-Verlag, **2007**. b) Rautio, J.; Mannhold, R.; Kubinyi, H.; Folkers, G. (eds.) *Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.

<sup>97</sup> Greenwald, R.B.; Choe, Y.H.; McGuire, J.; Conover, C.D. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2003**, *55*, 217-250.

opisano kilka metod przyłączenia takich fragmentów do porfiryn,<sup>98</sup> jednak w momencie przystąpienia przeze mnie do pracy nie było doniesień o syntezie pochodnych protoporfiryny IX. W 2012 Vicente wraz ze współpracownikami opracowała syntezę pierwszych pochodnych PPIX zawierających krótkie łańcuchy poliglikolowe.<sup>29e</sup>

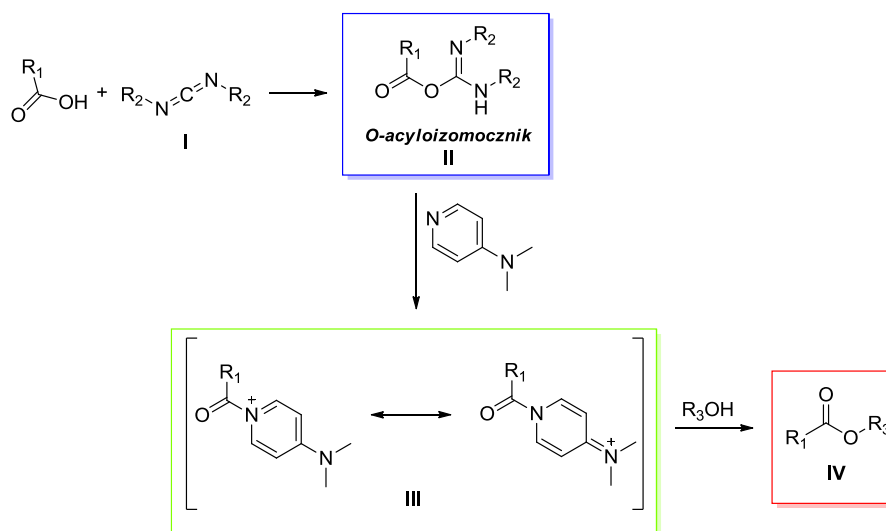
Estry można otrzymać w wyniku katalizowanej kwasami Lewisa lub Brönsteda bezpośredniej reakcji kwasów karboksylowych z alkoholami (estryfikacja Fischera). Metoda ta, w wielu przypadkach, wymaga stosowania stężonych kwasów oraz dużego nadmiaru alkoholu pełniącego jednocześnie funkcję rozpuszczalnika. Często reakcje tego typu prowadzone są w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a usuwanie powstającej w trakcie estryfikacji wody, np. poprzez jej oddestylowanie, zwiększa znacząco wydajność reakcji. Otrzymywanie prostych estrów można prowadzić także na drodze dwuetapowej reakcji obejmującej przygotowanie odpowiedniego chlorku kwasowego, poprzez reakcję kwasu karboksylowego z chlorkiem tionylu lub chlorkiem fosforu(V), a następnie reakcją z alkoholem. Do syntezy bardziej złożonych estrów, oraz w przypadku gdy substraty są wrażliwe na temperaturę czy zmiany pH, stosuje się reagenty sprzęgające. Rolą tych odczynników jest aktywowanie grupy karbonylowej poprzez utworzenie bardziej reaktywnej pochodnej. Do reakcji estryfikacji najczęściej wykorzystywany jest 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) oraz reagenty karbodiimidowe (DCC, DIC, EDC).<sup>99</sup> Karbodiimidy, tworząc z grupami karboksylowymi aktywny czynnik acylujący II, pozwalają na otrzymywanie estrów w sposób efektywny i niewymagający stosowania wysokich temperatur czy mocnych kwasów (Schemat 37).<sup>100</sup> Reakcje prowadzone są często z dodatkiem DMAP, który reagując z *O*-acetyloizomocznikową pochodną II, powstałą w reakcji kwasu z odczynnikiem karbodiimidowym I, tworzy bardzo reaktywny produkt pośredni III, który łatwo reaguje z alkoholami tworząc estr IV.<sup>101</sup>

<sup>98</sup> Sibrian-Vazquez, M.; Jensen, T.J.; Hammer, R.P.; Vicente, M.G.H. *J. Med. Chem.* **2006**, *46*, 1364-1372.

<sup>99</sup> a) Vaidyanathan, R.; Wager, C.B. w *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*; Caron, S., Eds.; Wiley, **2011**, 133-138. b) Otera, J.; Nishikido, J. w *Esterification: Methods, Reactions, and Applications, Second Edition*; Wiley, Weinheim, **2010**.

<sup>100</sup> a) Kenner, G.W.; McCombie, S.W.; Smith, K.M. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1329-1338. b) Murakami, H.; Matsumoto, R.; Okusa, Y.; Sagara, T.; Fujitsuka, M.; Ito, O.; Nakashima, N. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2026-2033. c) Jin, G.; Seo, E.-Y.; Kang, S.-K.; Ahn, B.-Z.; Shim, Y.K. *Korean J. Med. Chem.* **1999**, *9*, 2-4.

<sup>101</sup> Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.



**Schemat 37.** Reakcja estryfikacji przy pomocy odczynników karbodiimidowych katalizowana przez DMAP.

Do otrzymywania estru metylowego protoporfiryny IX najczęściej wykorzystywana jest estryfikacja Fischera. Reakcję prowadzi się w metanolu nasyconym chlorowodorem lub w obecności stężonego kwasu siarkowego w temperaturze poniżej 0 °C, co ogranicza rozkład PPIX.<sup>102</sup> Ponadto wykorzystywane są również reakcje z użyciem diazometanu czy ortoestrów.<sup>103</sup> Metody te nie mogą być jednak wykorzystane do syntezy bardziej złożonych estrów protoporfiryny, m.in. ze względu na ograniczoną dostępność alkoholu, dlatego do estryfikacji PPIX (1) glikolami oligoetylenowymi wybrałam metodę wykorzystującą odczynniki sprzęgające. Reakcję postanowiłam przeprowadzić z użyciem *N*-(3-dimetyloaminopropylo)-*N'*-etylokarbodiimidu (EDC). W stosunku do innych odczynników sprzęgających EDC posiada wiele zalet, m.in. jego nadmiar oraz powstającą po reakcji mocznikową pochodną można w łatwy sposób usunąć poprzez przemywanie mieszaniny wodnym roztworem kwasu.<sup>104</sup>

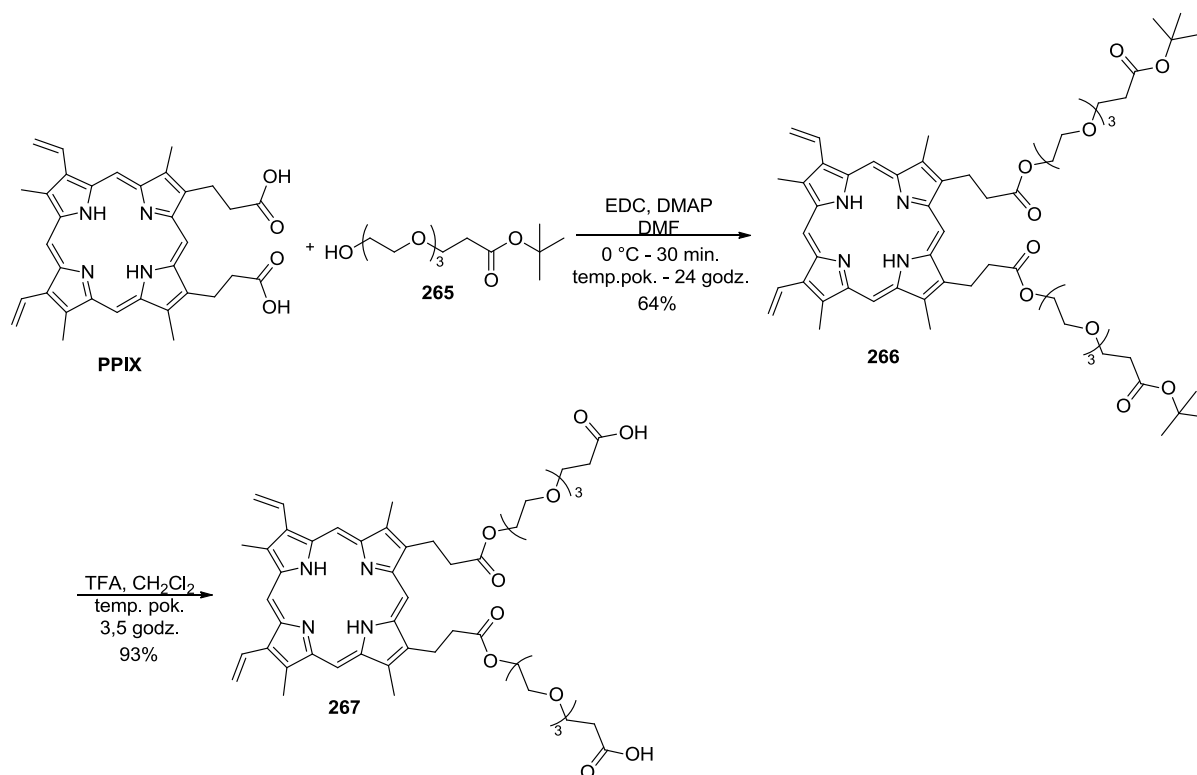
Pracę rozpoczęłam od bezpośredniej estryfikacji protoporfiryny IX eterem monometylowym glikolu trietylenowego (263) w obecności EDC, DMAP w suchym DMF-ie (Schemat 38). W reakcji powstała mieszanina mono- i diestrów, z której

<sup>102</sup> a) Fischer, H.; Pützer, B. *Z. Physiol. Chem.* **1926**, 156, 40-63. b) Grinstein, M. *J. Biol. Chem.* **1947**, 167, 515-519. c) Krane, J.; Skjetne, T.; Telaes, N.; Bjorey, M.; Solli, H. *Tetrahedron* **1983**, 39, 4109-4119. d) Sylvain, I.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Huang, Y. M.; Lagorce, J. F.; Guilloton, M.; Blais, J. C.; Krausz, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 57-69.

<sup>103</sup> a) Smith, K.M. in *The Porphyrin Handbook*, Vol. 1; Kadish, K. M.; Smith, K.M.; Guillard, R., Eds.; World Scientific: Singapore, **2000**, 2-40. b) Byrne, C.J.; Ward, A.D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1421-1424.

<sup>104</sup> Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447-2467.





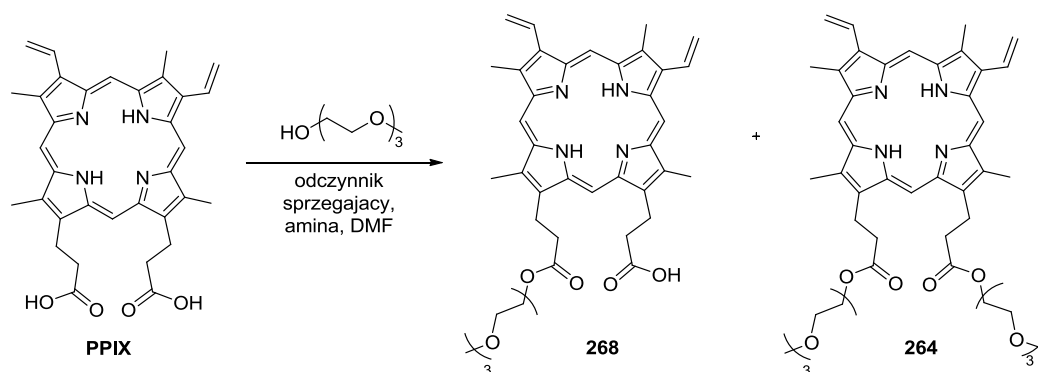
**Schemat 39.** Synteza kwasu dikarboksyłowego **267**, pochodnej PPIX i 12-hydroksy-4,7,10-trioksadodekiananu (**265**).

Następnie, hydroliza estru **266** w obecności kwasu trifluorooctowego dała pożądaną kwas dikarboksyłowy **267** z bardzo dobrą wydajnością (93%). Porównanie widm <sup>1</sup>H NMR związków **266** oraz **267** wskazuje na selektywne odbezpieczenie obu grup *tert*-butylowych (brak sygnału przy 1,41 ppm) przy jednoczesnym nienaruszeniu wiązań estrowych pomiędzy PPIX a glikolem (zachowanie sygnałów odpowiadających protonom grup -CH<sub>2</sub>-O-). Otrzymana pochodna **267**, wbrew oczekiwaniom, słabo rozpuszczała się w wodzie. Dobra rozpuszczalność w DMSO umożliwiła analizę pochodnej **267** oraz przeprowadzenie badań biologicznych.

### 3.1.2. Synteza mono-estrów protoporfiryny IX

Wstępne badania przeprowadzone w naszej grupie, we współpracy z Martinem wykazały, że monoestery protoporfiryny IX aktywują enzym sGC. Dlatego też, kolejnym celem mojej pracy było opracowanie efektywnej metody otrzymywania monoestrów PPIX oraz porównanie ich właściwości fizykochemicznych, a także zdolności aktywowania sGC z protoporfiryną IX i analogicznymi dipodstawionymi pochodnymi.

Pochodne protoporfiryny IX, w której tylko jedna z grup karboksylowych jest sfunkcjonalizowana, otrzymywano na drodze trójetapowej syntezy obejmującej: 1) selektywne zabezpieczenie jednej z grup karboksylowych 2-(trimetylosililo)-etanolem (produkt otrzymany jako mieszanina dwóch izomerów), 2) reakcją z odpowiednim alkoholem lub aminą, 3) odbezpieczanie esteru sililowego za pomocą kwasu trifluorooctowego.<sup>105</sup> Metoda ta była szczególnie przydatna do otrzymywania hybrydowych połączeń PPIX z pochodnymi kwasu kobyrinowego. Wymagająca kilku etapów synteza wydała mi się nieekonomiczna do przygotowania prostych mono-estrów. W pierwszym etapie badań podjęłam zatem próbę selektywnej estryfikacji jednej z grup karboksylowych PPIX eterem monometylowym glikolu trietylenowego (**263**) przy użyciu metody analogicznej do opracowanej w naszym zespole (Schemat 40). Próba zakończyła się niepowodzeniem, reakcja prowadziła do otrzymania śladowych ilości pożądanego monoestru **268**, głównym produktem był diester **264**.



**Schemat 40.** Schemat syntezy mono-estru protoporfiryny IX **268** z eterem monometylowym glikolu trietylenowego (**263**).

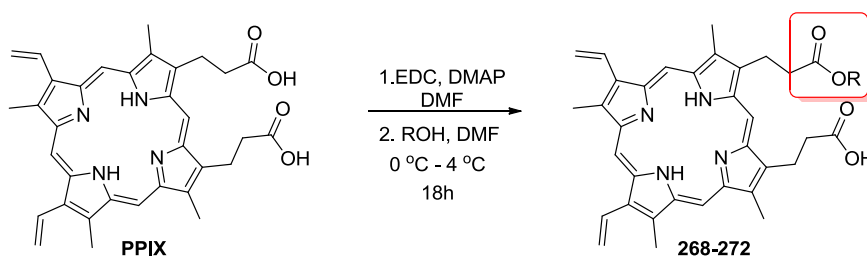
Traktując te warunki (EDC/DMAP, DMF, 18 godz., temp. pok.) jako punkt wyjściowy postanowiłam zoptymalizować procedurę. Po skróceniu czasu reakcji do 6 godzin obserwowałam niepełną konwersję substratu, a głównym produktem był diester **264** (37%), pożądaný monoester **268** otrzymałam z bardzo niską wydajnością (12%). Podobny efekt uzyskałam po obniżeniu temperatury reakcji do 4 °C (**264**: 51%, **268**: 7%). Gdy użyłam HBTU jako odczynnika sprzęgającego oraz Et<sub>3</sub>N jako aminy, otrzymałam mieszaninę kilku produktów, przy czym zaobserwowałam tylko ślady **268**. Ostatecznie,

<sup>105</sup> Chromiński, M.; Banach, Ł.; Karczewski, M.; ó Proinsias, K.; Sharina, I.; Gryko, D.; Martin, E. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 7260-7277.



czterokrotne rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej (z 0,032 do 0,008 mol/dm<sup>3</sup>) przy jednoczesnym zachowaniu stosunku molowego reagentów (PPIX/EDC/DMAP 1/5/4) oraz obniżenie temperatury reakcji do 4 °C pozwoliło na otrzymanie pożądanej monochodnej **268** z bardzo dobrą wydajnością 78% (Tabela 4, pozycja 1). Niestety monoester **268**, podobnie jak jego dianalog **264** nie rozpuszczał się w wodzie, a obecność niezabezpieczonej grupy karboksylowej wpłynęła na pogorszenie się rozpuszczalności w chlorowcowanych rozpuszczalnikach organicznych (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>) oraz toluenie. Pochodna **268** bardzo dobrze rozpuszczała się w DMSO, co umożliwiło jej analizę oraz przeprowadzenie badań biologicznych.

**Tabela 4.** Synteza monoestrów protoporfiryny IX.



L.p.	R	Produkt	Wydajność [%]
1		<b>268</b>	78
2		<b>269</b>	44
3		<b>270</b>	65
4		<b>271</b>	81
5		<b>272</b>	93

Widmo <sup>1</sup>H NMR związku **268** znacznie różniło się od dipochodnej **264**, zwłaszcza w obszarze rezonansu protonów *mezo*. W miejsce czterech wyraźnych singletów (9,88; 9,84; 9,80; 9,72 ppm) pojawił się skomplikowany multiplet (10,14-10,07 ppm). Ponadto obecny jest bardzo charakterystyczny poszerzony singlet przy 12,23 ppm odpowiadający

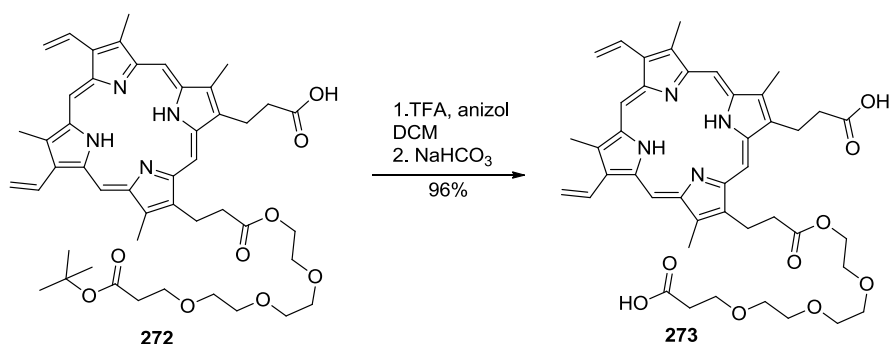
protonowi grupy karboksylowej. Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR widoczne są podwojone sygnały m.in. w zakresie odpowiadającym karbonylowym atomom węgla (173 oraz 172 ppm) oraz atomom węgla z łańcucha propionowego PPIX (20 i 21 ppm, 36 i 37 ppm) świadczącym o tym, że tylko jedna z grup karboksylowych została przekształcona w ester.

Dodatkowo postanowiłam sprawdzić, czy w opracowanych warunkach można efektywnie otrzymać pochodną **269** (Tabela 4, pozycja 2). Wydajność reakcji wprawdzie była niższa w porównaniu do przytaczanej wcześniej trzyetapowej syntezy (44% vs. 62%), ale reakcja, nawet na dużą skalę, przebiegła bardzo czysto. Powstawały jedynie ślady produktu dipodstawienia, co bardzo ułatwiło proces oczyszczania.

Pomimo, że ustalono już sekwencję aminokwasów budujących domenę regulatorową rozpuszczalnej cyklazy guanylowej, to jej czwartorzędowa struktura nie została jeszcze poznana. Ogranicza to możliwości projektowania aktywatorów sGC. Niemożliwym jest np. przeprowadzenie dokowania zaprojektowanej cząsteczki do receptora, co pomogłoby ustalić, jak wprowadzane do struktury PPIX dodatkowe grupy funkcyjne wpływają na wiązanie się pochodnych z receptorem. Jak dotąd najlepszą metodą sprawdzenia, jakie elementy struktury wpływają pozytywnie czy negatywnie na aktywację enzymu sGC, jest przeprowadzenie badań *in vitro* na serii pochodnych, których struktury nieznacznie różnią się od siebie. Dlatego też, w toku dalszych badań postanowiłam zsyntetyzować inne monoestery. Korzystając z opracowanej przeze mnie metody otrzymałam monopochodną **270** 2-metoksyetanolu i protoporfiryny IX, która pozwoli zbadać, czy długość łańcucha glikolu oligoetylenowego ma wpływ na aktywację sGC (Tabela 4). Ponadto, przygotowałam monoester PPIX i 1-undekanolu **271** (Tabela 4). Porównanie zdolności regulowania rozpuszczalnej cyklazy guanylowej przez monoestry **269** i **271**, da odpowiedź na pytanie czy obecność dodatkowych silnie elektroujemnych atomów tlenu wpływa na oddziaływanie z enzymem.

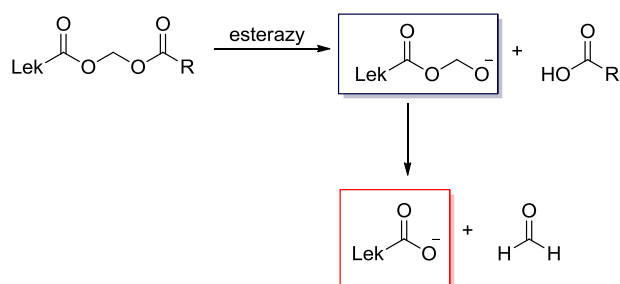
W poprzednim rozdziale opisałam syntezę diestru protoporfiryny IX **266** z glikolem oligoetylenowym posiadającym terminalną grupę karboksylową. W celu porównania właściwości fizykochemicznych oraz zdolności do aktywowania sGC otrzymałam odpowiednią monopochodną **272** (Tabela 4, pozycja 5). Otrzymany ester **272** poddałam następnie hydrolizie w obecności kwasu trifluorooctowego z dodatkiem anizolu (Schemat 41). Pomimo obecności dwóch grup karboksylowych oraz łańcucha

glikolu oligoetylenowego porfiryna **273**, podobnie jak **267**, nie rozpuszczała się w wodzie.



**Schemat 41.** Synteza mono-estru **273**.

Tworzenie estrów jest jedną z bardzo skutecznych metod otrzymywania proleków. Około 49% dostępnych na rynku leków sprzedawana jest w postaci prekursorów, które w organizmie, dzięki wszechobecnym esterazom, przekształcane są we właściwą substancję biologicznie czynną.<sup>106</sup> Niestety enzymatyczna hydroliza estrów przebiega stosunkowo wolno, co wiąże się ze słabą przyswajalnością takiego leku. Jednym z rozwiązań tego problemu jest otrzymywanie estrów acyloksyalkilowych. Skutecznie zwiększają one lipofilowy charakter substancji, jednocześnie łatwo i szybko ulegając, w obecności esteraz, przemianie do aktywnej molekule. Hydroliza estrów acyloksyalkilowych przebiega dwuetapowo. Najpierw, przy udziale esteraz prolek jest przekształcany w pochodną hydroksymetylową, która spontanicznie ulega rozkładowi do kwasu (Schemat 42).<sup>107</sup>

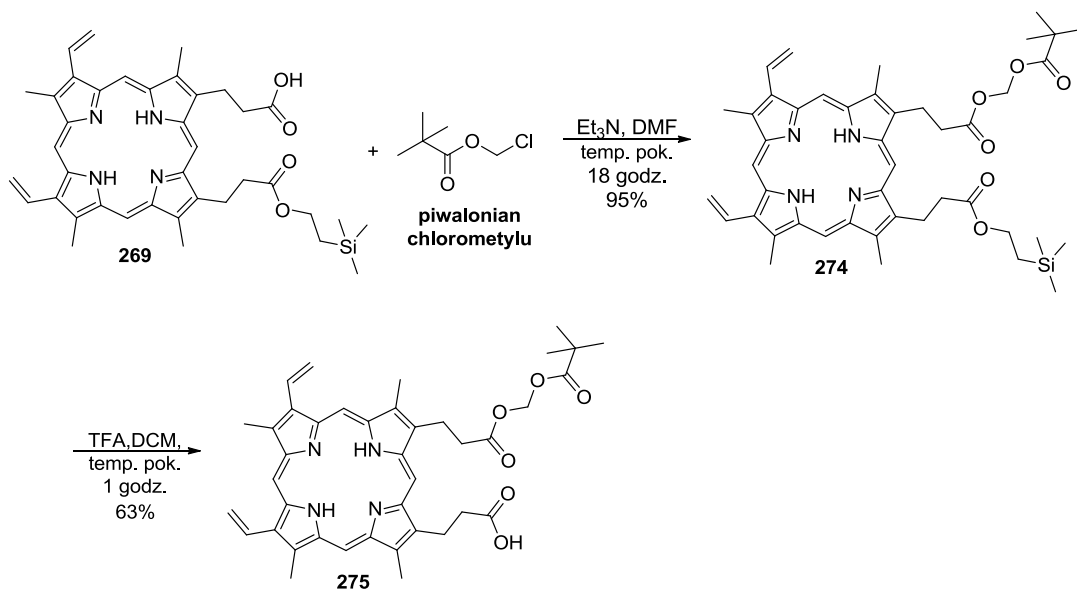


**Schemat 42.** Hydroliza estrów acyloksyalkilowych.

<sup>106</sup> Ettmayer, P.; Amidon, G. L.; Clement, B.; Testa, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2393-2404.

<sup>107</sup> a) Rautio J.; Kumpulainen H.; Heimbach T.; Oliyai R.; Oh D.; Järvinen T.; Savolainen J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 255-270. b) Silverman, R. (Eds.) *Chemia organiczna w projektowaniu leków*, Wydawnictwa Naukowo Techniczne, **2004**.

Mając na uwadze zalety tej strategii syntezy prekursorów leków postanowiłam otrzymać acyloksyalkilową mono-pochodną protoporfiryny IX. Acyloksyalkilowe estry otrzymuje się w reakcji kwasu z odpowiednią pochodną chlorometanolu. Do reakcji wybrałam piwalonian chlorometylu, który powinien zapewnić dostateczną lipofilowość porfiryny. Niepowodzeniem zakończyła się próba bezpośredniej mono-funkcjonalizacji protoporfiryny IX za pomocą piwalonianu chlorometylu. Aby otrzymać mono-pochodną piwaloiloksymetylową PPIX, musiałam przeprowadzić trójetapową syntezę obejmującą zabezpieczenie jednej z grup karboksylowych za pomocą 2-(trimetylosililo)etanolu, następnie reakcją porfiryny **269** z piwalonianem chlorometylu, prowadzącą do otrzymania diestru **274**, po czym odzabezpieczenie estru siliowego za pomocą kwasu trifluorooctowego (Schemat 43). W wyniku trzyetapowej syntezy z PPIX (**1**) otrzymałam monoester **275**. Z doniesień literaturowych wynika, że grupa piwaloiloksymetylowa jest stabilna w kwaśnym środowisku,<sup>108</sup> mimo to stosunkowo niska wydajność (63%) ostatniego etapu oraz fakt, że oprócz pożądanego produktu **275** obserwowałam powstanie mieszaniny bardzo polarnych produktów, może świadczyć o częściowej jej degradacji.



**Schemat 43.** Synteza mono-estru piwaloiloksymetylowego protoporfiryny IX **275**.

<sup>108</sup> a) Jiang, J.-A.; Zhai, J.-J.; Yu, X.-H.; Teng, X.; Ji, Y.-F. *Synthesis* **2012**, *44*, 207-214. b) Arai, M.; Kaneko, S.; Konosu, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6705-6708.

Pochodna **275**, podobnie jak pozostałe otrzymane monoestry protoporfiryny IX, dobrze rozpuszczała się tylko w DMSO, nie rozpuszczała się w wodzie. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **275**, przy 5.71 ppm obserwowalam singlet charakterystyczny dla grupy metylenowej „acetalu”. Ponadto jak w przypadku pozostałych mono-pochodnych, przy 12.25 ppm widoczny był szeroki singlet odpowiadający protonowi grupy karboksylowej, co ostatecznie potwierdziło strukturę monoestru PPIX.

### 3.1.3. Amidowe pochodnych protoporfiryny IX

#### 3.1.3.1. Synteza amidowych pochodnych PPIX

Przylączenie aminokwasów do farmaceutyków lub do związków o potencjalnym działaniu biologicznym jest jedną z podstawowych strategii otrzymywania prekursorów leków. Połączenia te są albo bioaktywnymi cząsteczkami, albo w warunkach *in vivo*, przy udziale peptydaz uwalniają farmakologicznie czynny metabolit. Prekursory leków zawierające aminokwasy są lepiej rozpuszczalne w roztworach wodnych niż wyjściowa cząsteczka, poza szczególnymi przypadkami, gdy tworzą się agregaty. Ponadto obecność wiązania amidowego często stabilizuje cząsteczkę.<sup>109</sup>

Zaplanowana przeze mnie synteza pochodnych protoporfiryny zawierających fragmenty aminokwasów, obejmowała dwa etapy: amidowanie PPIX za pomocą odpowiednio zabezpieczonego aminokwasu, a następnie hydrolizę terminalnych grup estrowych. Zaprojektowane przeze mnie amidowe pochodne PPIX są nie tylko prekursorami protoporfiryny IX, ale dzięki posiadaniu odbezpieczonych grup karboksylowych już na etapie badań *in vitro* stają się także potencjalnymi aktywatorami sGC bez konieczności ich hydrolizy przez peptydazy.

Tylko część z klasycznych metod syntezy amidów, z powodu wymaganych drastycznych warunków, takich jak wysokie temperatury czy bardzo niskie pH, może być wykorzystana do otrzymywania pochodnych protoporfiryny IX (**1**). Ze względu na duże zapotrzebowanie na syntetyczne peptydy opracowano wiele łagodnych metod tworzenia wiązań amidowych, głównie przy pomocy odczynników sprzęgających.<sup>110</sup> W

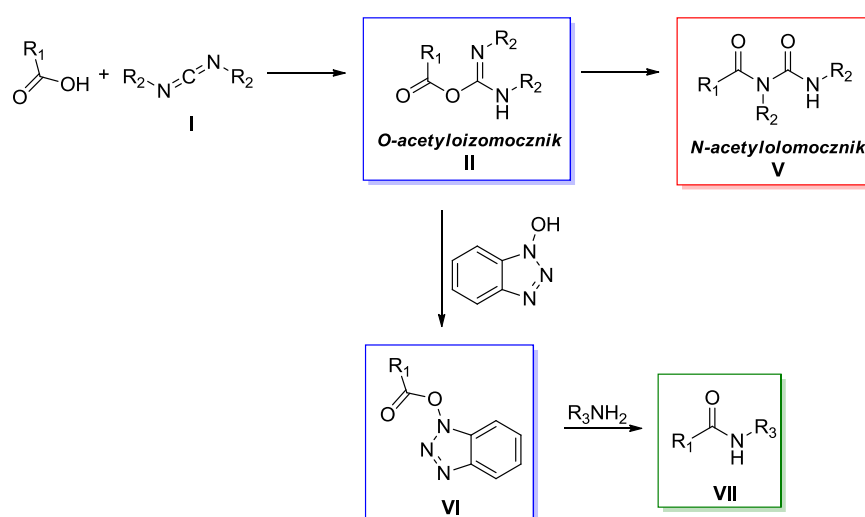
---

<sup>109</sup> Testa, B.; Mayer, J.M. *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

<sup>110</sup> a) Montalbetti, C.A.G.N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827- 10852. b) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.



DCC) reagują z kwasami karboksylowymi tworząc *O*-acetloizomocznik **II** - reaktywny czynnik acylujący (Schemat 45). Dodatek HOBt zapobiega tworzeniu się nieaktywnego w reakcji tworzenia amidów, *N*-acetylomocznika **V**. Ponadto po sprotonowaniu **II**, a następnie eliminacji mocznikowej pochodnej karbodiimidu tworzy się aktywny ester **VI**, który efektywniej niż **II** reaguje z aminami tworząc amidy estrów fosforowych **VII**.



**Schemat 45.** Reakcja amidowania przy pomocy karbodiimidowych odczynników sprzęgających z dodatkiem HOBt.

Wydłużenie czasu reakcji protoporfiryny IX z chlorowodorkiem estru metylowego L-leucyny z 18 do 48 godzin tylko nieznacznie zwiększyło wydajność pożądanego produktu **276** (Tabela 5, pozycja 2). Zarówno podwyższenie temperatury reakcji jak i zamiana  $Et_3N$  na DMAP spowodowało spadek wydajności (Tabela 5, pozycja 3 i 5). Tak niska wydajność spowodowana była najprawdopodobniej rozkładem zarówno substratu, jak i otrzymanego produktu. Obserwowałam powstanie kilku dodatkowych, niezidentyfikowanych produktów. Polarność ubocznych porfiryn była zbliżona do polarności diamidu **276**, co znacznie utrudniło jego oczyszczanie. Ponadto podwyższona temperatura mogła sprzyjać tworzeniu się m.in. nieaktywnego produktu przegrupowania **VIII** (Schemat 45). Następnie przetestowałam inne odczynniki sprzęgające takie jak: *N,N'*-diizopropylowo-karbodiimid (DCC), 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI), DMT-MM, cyjanofosforan dietylu (DECP). Zamiana EDC na HBTU okazała się korzystna, pochodną **276** otrzymałam z dobrą wydajnością 82%. Dodatkowo zastąpienie trietyloaminy mniej nukleofilową diizopropylodetyloaminą spowodowało dalszy wzrost wydajności do 97%.

W oparciu o przeprowadzone eksperymenty najlepszymi warunkami reakcji estru metylowego L-leucyny (6 ekwiw..) z protoporfiryną IX (1 ekwiw..) prowadzonej w suchym DMF-ie: HBTU (6 ekwiw..), DIPEA (4 ekwiw..) i HOBt (4 ekwiw..), 18 godzin. Reakcja przebiega bardzo wydajnie w temperaturze pokojowej, co w przypadku chemii porfiryn, a w szczególności PPIX stanowi bardzo dużą zaletę. Ponadto w reakcji powstają tylko śladowe ilości bardzo polarnych produktów ubocznych, dlatego też oczyszczanie produktu nie nastroczało trudności.

**Tabela 5.** Optymalizacja reakcji sprzęgania protoporfiryny IX z chlorowodorkiem estru metylowego L-leucyny<sup>[a]</sup>

L.p.	Reagent sprzęgający	Amina	Dodatek HOBt	Wydajność [%]
1	EDC	Et <sub>3</sub> N	-	49
2	EDC <sup>[b]</sup>	Et <sub>3</sub> N	-	53
3	EDC <sup>[c]</sup>	Et <sub>3</sub> N	-	36
4	EDC	Et <sub>3</sub> N	+	57
5	EDC	DMAP	-	39
6	DIC	Et <sub>3</sub> N	+	34
7	CDI	Et <sub>3</sub> N	-	ślady
8	DEPC	Et <sub>3</sub> N	-	18
9	DMT-MM	Et <sub>3</sub> N	-	70
10	HBTU	Et <sub>3</sub> N	+	82
11	HBTU	DMAP	+	78
12	HBTU	DIPEA	+	97

<sup>[a]</sup> Warunki reakcji: 6 ekwiw.. chlorowodorku estru metylowego L-leucyny, 3 ekwiw.. odczynnika sprzęgającego, 4 ekwiw.. aminy oraz 4 ekwiw.. HOBt (jeśli użyto), DMF, temperatura pokojowa, 18 godzin.

<sup>[b]</sup> 48 godzin.

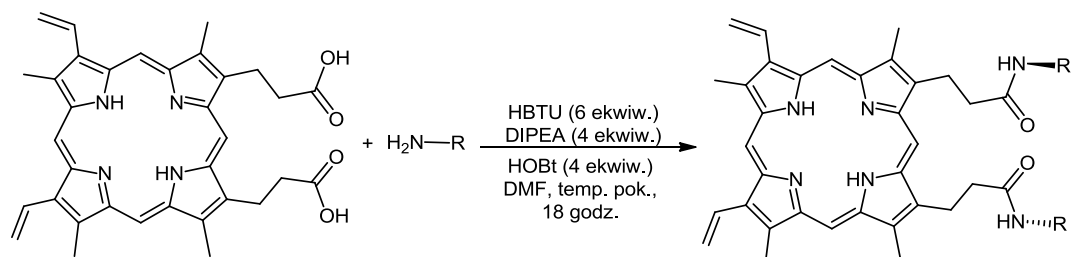
<sup>[c]</sup> Temperatura 60 °C.

W toku dalszych badań sprawdziłam zakres stosowalności i ograniczenia opracowanej przeze mnie metody amidowania porfiryn. Mając na uwadze ogólny cel mojej pracy – synteza nowych pochodnych protoporfiryny IX postanowiłam do syntezy amidów wybrać aminokwasy, których łańcuchy boczne znacznie różnią się



właściami: hydrofobowe (lizyna, walina), kwasowe (kwas asparaginowy, kwas glutaminowy) oraz zasadowe (lizyna) (Tabela 6). Przetestowałam również pochodną kwasu  $\epsilon$ -amiokapronowego oraz dipeptyd (Asp-Glu).

**Tabela 6.** Reakcja sprzęgania protoporfiryny IX z wybranymi aminokwasami.



L.p.	R	Skrót	Produkt	Wydajność [%]
1		PP(Leu-OMe) <sub>2</sub>	<b>276</b>	97
2		PP(Val-OMe) <sub>2</sub>	<b>277</b>	81
3		PP(Gly-OMe) <sub>2</sub>	<b>278</b>	74
4		PP(Amcap-OMe) <sub>2</sub>	<b>279</b>	79
5		PP[Asp(OMe)-OMe] <sub>2</sub>	<b>280</b>	79
6		PP[Glu(OMe)-OMe] <sub>2</sub>	<b>281</b>	77
7		PP[Lys(Boc)-OMe] <sub>2</sub>	<b>282</b>	87
8		PP[Asp(OMe)-Glu(OMe)-OMe] <sub>2</sub>	<b>283</b>	60

Wysokie wydajności (60-97%) reakcji amidowania potwierdziły skuteczność opracowanej metody w syntezie aminokwasowych pochodnych PPIX **276-283**. Tak przygotowana biblioteka związków pozwoli ocenić, w jaki sposób czynniki takie jak lipofilowość, rodzaj ładunku czy zatłoczenie steryczne przyłączonego aminokwasu wpływają na ich aktywność biologiczną.

### 3.1.3.2. Odbezpieczanie amidowych pochodnych protoporfiryny IX

Następnym etapem moich badań była hydroliza grup estrowych w amidowych pochodnych **276-283**. Do hydrolizy estrów metylowych i etylowych aminokwasów i peptydów często używana jest metoda wykorzystująca wodorotlenek litu w układzie THF/metanol/woda,<sup>112</sup> dlatego też na początku hydrolizę pochodnej **276** postanowiłam przeprowadzić w tych warunkach. Niestety, reakcja prowadzona przez 24 godziny w temperaturze 0 °C prowadziła do śladowych ilości produktu. Wydłużenie czasu reakcji do 72 godzin oraz zmiana temperatury z 0 °C na pokojową nie przełożyło się na zwiększenie wydajności. Następnie postanowiłam sprawdzić czy zmiana zasady pozwoli uzyskać pożądaną kwas. Zastosowanie wodorotlenku sodu w mieszaninie metanolu z chlorkiem metylenu, już po 2 godzinach w temperaturze 40 °C, dało sól disodową z wydajnością 95% (Tabela 3, pozycja 1). Metodę z powodzeniem wykorzystałam do hydrolizy pozostałych pochodnych **276-283**, których disodowe sole **284-292** otrzymałam z bardzo dobrymi wydajnościami 79-99% (Tabela 7).

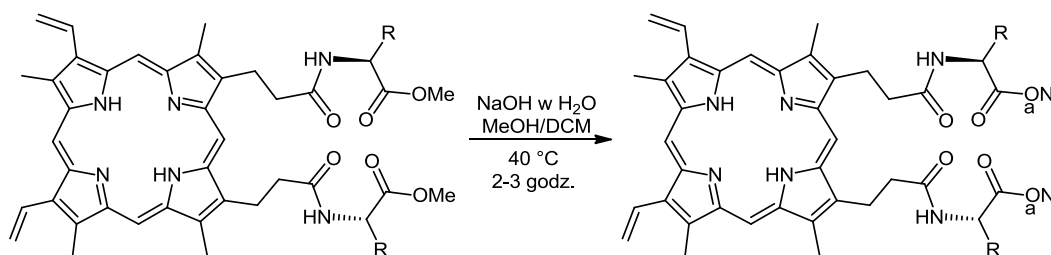
Oczyszczanie produktów reakcji hydrolizy nastroczało bardzo dużo problemów, ponieważ podczas chromatografii w układzie faz odwróconych obserwowałam rozkład porfiryn. Rozwiązaniem okazała się krystalizacja. Odparowanie metanolu oraz chlorku metylenu z mieszaniny poreakcyjnej powodowało wytrącenie się disodowej soli porfiryny, która po kilkakrotnym przemyciu wodą (sole nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne w wodzie) lub mieszaniną woda/metanol (sole rozpuszczalne w wodzie) była analitycznie czysta.

Pochodna lizyny **290** wymagała odbezpieczenia także grupy aminowej. Grupę *tert*-butoksykarbonylową usuwa się najczęściej stosując kwas trifluoroctowy

<sup>112</sup> Budzowski, A.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 1471-1488.

z dodatkiem odczynnika wiążącego grupę *tert*-butylową.<sup>113</sup> Zastosowanie 50% kwasu trifluorooctowego w chlorku metylenu z dodatkiem trietylosilanu nie dało dobrych rezultatów. Zwiększenie stężenia kwasu do 80% oraz użycie anizolu pozwoliło mi na otrzymanie całkowicie odbezpieczonej pochodnej **291** z wydajnością 99%.

**Tabela 7.** Odbezpieczanie aminokwasowych pochodnych protoporfiryny IX **276-283**.



L.p.	Substrat	Produkt	Produkt	Wydajność [%]
1	<b>276</b>	PP(Leu-ONa) <sub>2</sub>	<b>284</b>	95
2	<b>277</b>	PP(Val-ONa) <sub>2</sub>	<b>285</b>	88
3	<b>280</b>	PP[Asp(ONa)-ONa] <sub>2</sub>	<b>286</b>	96
4	<b>281</b>	PP[Glu(ONa)-ONa] <sub>2</sub>	<b>287</b>	79
5	<b>278</b>	PP(Gly-ONa) <sub>2</sub>	<b>288</b>	91
6	<b>277</b>	PP(Amcap-ONa) <sub>2</sub>	<b>289</b>	99
7	<b>282</b>	PP[Lys(Boc)-ONa] <sub>2</sub>	<b>290</b>	96
8	<b>290</b>	PP[Lys(TFA)-ONa] <sub>2</sub>	<b>291</b>	99
9	<b>283</b>	PP[Asp(ONa)-Glu(ONa)-ONa] <sub>2</sub>	<b>292</b>	86

### 3.1.4. Fosforanowe pochodne porfiryn

W ramach swojej pracy doktorskiej, obok estrowych oraz amidowych pochodnych protoporfiryny IX, zaplanowałam syntezę porfiryn posiadających grupy fosforanowe w miejscu karboksylowych. Modyfikacja ta może mieć wpływ na wiele parametrów cząsteczki: oddziaływanie z receptorem, rozpuszczalność, metabolizm. W

<sup>113</sup> a) Lundt, B.F.; Johansen, N. L.; Volund, A.; Markussen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258-268. b) Hughes, A.B. w *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis*, Vol. 4, Sureshbabu, V.V.; Narendra, N.; Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.

chemii leków strategia polegająca na zamianie wybranych podstawników molekuly na grupy, które charakteryzują się podobnymi właściwościami fizykochemicznymi oraz biologicznymi nazywana jest bioizosteryzmem. Wymiana grupy karboksylowej na fosforanową jest przykładem bioizosteryzmu nieklasycznego.<sup>114</sup> Doniesienia literaturowe wskazują, że obecność grupy fosforanowej w postaci kwasu, estru lub monoestru wpływa pozytywnie na biodostępność molekuly oraz jej przenikalność przez błony komórkowe.<sup>115</sup>

#### 3.1.4.1. Synteza fosforanowych pochodnych protoporfiryny IX

W literaturze opisano kilkanaście wydajnych metod otrzymywania pochodnych kwasu fosforowego(V), przy czym często wymagają one zastosowania bardzo drastycznych warunków takich jak wysoka temperatura, silne zasady czy warunki utleniające, co ogranicza ich wykorzystanie w chemii porfiryń.<sup>116</sup> Bardzo niewiele jest doniesień o fosforanowych pochodnych porfiryń.<sup>117</sup> Lindsey opisał reakcję fosforylowania *trans*-AB porfiryń posiadającej grupy hydroksylowe chlorofosfonianem dimetylu w pirydynie.<sup>118</sup> Metoda ta pozwoliła jednak na otrzymanie produktu z bardzo niską wydajnością (30%). W swoich badaniach skupiłam się na opracowaniu wydajnej metody syntezy fosforanowych pochodnych PPIX.

Pierwszym etapem mojej pracy było otrzymanie diolu **294** na drodze dwuetapowej syntezy obejmującej estryfikację PPIX,<sup>102d</sup> a następnie redukcję LiAlH<sub>4</sub>

<sup>114</sup> a) Thornber, C.W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563-580. b) Lima, L.M.; Barreiro, B.J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23-49.

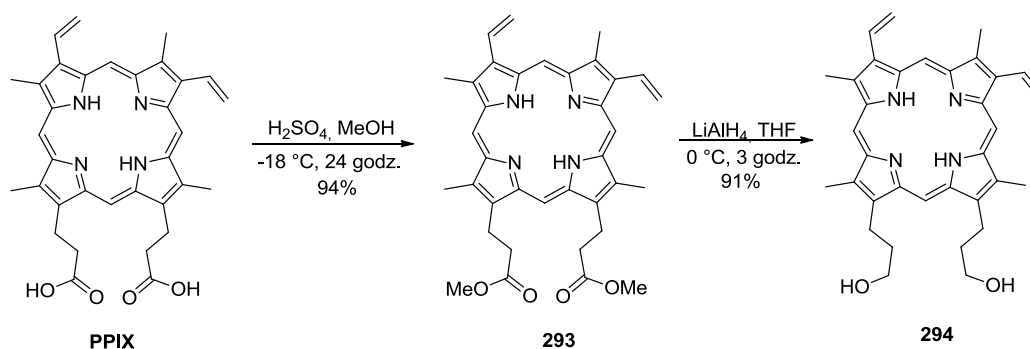
<sup>115</sup> a) Hecker, S. J.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2328-2345. b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Järvinen, T.; Savolainen, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 255-270.

<sup>116</sup> a) Quin, L.D. w *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley-Interscience; New York; **2000**, 351-357. b) Tebby, J.C.; Allen, D.W.; Loakes, D., Pajkert, R. *Organophosphorus Chemistry*. Vol. 39 RSC; Cambridge; **2010**. c) Ireland, R. E.; Muchmore, D. C.; Hengartner, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5098-5100. d) Granata, A.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, *94*, 165-171. e) Mora, N.; Lacombe, J. M.; Pavia, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2461-2464. e) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161-6163. f) Sabesan, S.; Neira, S. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 169-185. g) Sculimbrene, B. R.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125-10126. h) Jones, S.; Selitsianos, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3671-3673. i) Jones, S.; Selitsianos, D.; Thompson, K. J.; Toms, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5211-5216. j) Jones, S.; Smanmoo, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3271-3274.

<sup>117</sup> a) Matsushita, Y.; Hasegawa, E.; Eshima, K.; Tsuchida, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1387-1389. b) Komatsu, T.; Yamada, K.; Yanagisawa, S.; Nishide, H.; Tsuchida, E. *Chem. Lett.* **1994**, 1953-1956. c) Berlin, K.; Jain, R. K.; Simon, M. D.; Richert, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1527-1535. d) Ganesan, K.; Kovtun, A.; Neumann, S.; Heumann, R.; Epple, M. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 3655-3661. e) Sargsyan, G.; MacLeod, B. L.; Tohgha, U.; Balaz, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2093-2099.

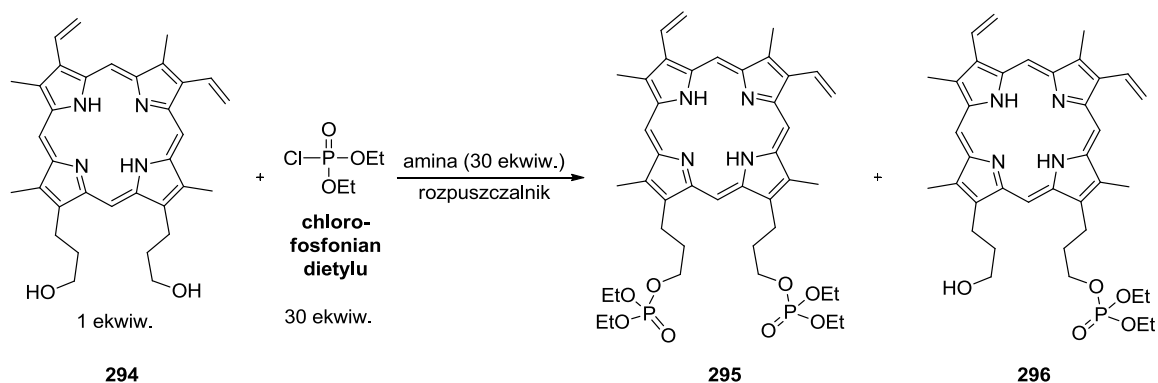
<sup>118</sup> a) Borbas, K.E.; Mroz, P.; Hamblin, M.R.; Lindsey, J.S. *Bioconjugate Chem.* **2006**; *17*, 638-653. b) Yao Z.; Borbas, K.E.; Lindsey, J.S. *New J. Chem.* **2008**; *32*, 436-451.

(Schemat 46).<sup>119</sup> Otrzymany według przepisu literaturowego diol **294** został użyty jako substrat do dalszych badań.



**Schemat 46.** Synteza diolu **294**.

W następnym etapie badań postanowiłam sprawdzić warunki zastosowane przez Lindsey'ą.<sup>118b</sup> Reakcja diolu **294** z chlorofosfonianem dietylu w bezwodnej pirydynie dała pożądaną pochodną **295** z wydajnością 72%, produktem ubocznym był monoester **296** (Schemat 47). Wydłużenie czasu reakcji z 16 godzin do 72 nie wpłynęło znacząco na efektywność fosforylowania, zaś zwiększenie temperatury do 60 °C prowadziło do rozkładu substratu.



**Schemat 47.** Reakcja fosforylowania diolu **294**.

Strukturę i czystość estru **295** potwierdziłam za pomocą technik magnetycznego rezonansu jądrowego (widma  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR), spektrometrii mas oraz analizy elementarnej. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **295** w zakresie 4,16-4,1 ppm obserwowałam multiplet odpowiadający ośmiu protonom grup  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  oraz czterem

<sup>119</sup> Smith, K. M.; Eivazi, F.; Martynenko, Z. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2189-2193.

z  $-\text{CH}_2\text{O}-$  łańcucha propionowego PPIX. Widoczny był także, charakterystyczny dla  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  tryplet przy 1,3 ppm. Ponadto na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR przy 63,0; 63,7 i 16,1 ppm obserwowałam charakterystyczne sygnały odpowiadające atomom węgla grup etylowych oraz ugrupowaniom  $-\text{CH}_2\text{O}-$ . Bardzo charakterystyczną cechą tych sygnałów było widoczne sprzężenie atomów węgla z fosforem.

Ponadto, chcąc aby metoda nie ograniczała się do związków rozpuszczalnych w pirydynie podjęłam próby dalszej optymalizacji otrzymywania estrów fosforanowych protoporfiryny IX. Postanowiłam sprawdzić, czy reakcja będzie przebiegała w obecności innej aminy. Próba fosforylowania diolu **294** chlorofosfonianem dietylu w bezwodnej trietyloamine, podobnie jak w bezwodnej diizopropylodetyloaminie, pozwoliła na otrzymanie jedynie monopochodnej **296** (w postaci mieszaniny izomerów) z wydajnością nie przekraczającą 65% (Schemat 47, Tabela 8, pozycja 2 i 3). Struktura monoestru **296** została potwierdzona za pomocą spektrometrii mas i magnetycznego rezonansu jądrowego, a jego czystość metodą analizy elementarnej. Widmo  $^1\text{H}$  NMR związku **296** znacząco różni się od widma związku **295**. Zmiany widoczne są nie tylko w zakresie sygnałów pochodzących od protonów grup etylowych (4,35-3,85 ppm oraz 1,2 ppm) ale także w innych rejonach. Przykładowo, na widmie związku **295** w zakresie 2,66-2,61 ppm widoczny jest jeden multiplet odpowiadający czterem protonom grup  $-\text{CH}_2-$  łańcucha propionowego PPIX, podczas gdy na widmie monofosforanu **296** sygnały te są wyraźnie rozdzielone na dwa kwintety przy 2,61 oraz 2,49 ppm.

W trakcie badań zaobserwowałam, że diol **294** rozpuszcza się w pirydynie znacznie lepiej niż w  $\text{Et}_3\text{N}$  i DIPEA, stąd można było założyć, że rozpuszczalność substratu oraz prawdopodobnie mono pochodnej **296** odgrywa kluczową rolę w reakcji otrzymywania fosforanowej pochodnej **295**. Niestety zmniejszenie ilości użytej pirydyny do 30 ekwiwalentów oraz zastosowanie dichlorometanu jako rozpuszczalnika spowodowało spadek wydajności produktu **295** do 30% (Tabela 8, pozycja 4). Podobne wyniki uzyskałam w reakcjach prowadzonych w THF-ie oraz 1,4-dioksanie. Co ciekawe, reakcja w DMF-ie, pomimo bardzo dobrej rozpuszczalności substratu prowadziła do otrzymania jedynie mono pochodnej **296** z wydajnością 42% (Tabela 8, pozycja 7).

Tabela 8. Wybór rozpuszczalnika do reakcji fosforylowania diolu **294**.

L.p.	Amina	Rozpuszczalnik	Wydajność	Wydajność
			296 [%]	295 [%]
1	pirydyna <sup>[a]</sup>	-	-	72
2	Et <sub>3</sub> N <sup>[a]</sup>	-	64	-
3	DIPEA <sup>[a]</sup>	-	53	-
4	pirydyna <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	30
5	pirydyna <sup>[b]</sup>	THF	-	42
6	pirydyna <sup>[b]</sup>	1,4-dioksan	-	34
7	pirydyna <sup>[b]</sup>	DMF	40	-

<sup>[a]</sup> Warunki reakcji: 30 ekwiw.. chlorofosfonianu dietylu, temperatura pokojowej, 18 godzin, amina jako rozpuszczalnik. <sup>[b]</sup> Warunki reakcji: 30 ekwiw.. chlorofosfonianu dietylu, 30 ekwiw.. aminy, temperatura pokojowa, 18 godzin.

Z przeprowadzonych badań wynikało, że na przebieg reakcji wpływ mają przede wszystkim czynniki takie jak rozpuszczalność substratu oraz rodzaj aminy. Postanowiłam zatem sprawdzić, czy moc zasady odgrywa istotną rolę. Przetestowałam aminy o różnych wartościach  $pK_b$ , zarówno wyższych jak i niższych od  $pK_b$  pirydyny (8,75). Reakcje prowadziłam w THF, co gwarantowało dobrą rozpuszczalność diolu **294** oraz wielu innych porfiryn posiadających grupę hydroksylową. Użycie silnie zasadowej aminy jaką jest DBU ( $pK_b = 1,1$ ) prowadziło głównie do rozkładu substratu (Tabela 9, pozycja 1). Co ciekawe, przypadku zastosowania *N,N*-diizopropylloetyloaminy (pozycja 2) oraz trietyloaminy (pozycja 3) pomimo zmniejszenia ilości użytej aminy do 30 ekwiwalentów zaobserwowałam znaczny wzrost wydajności w stosunku do tych otrzymanych w reakcjach bez rozpuszczalnika (Tabela 8, pozycje 2 i 3). Zastosowanie imidazolu ( $pK_b = 7$ ) dało mieszaninę produktów **295** i **296** (pozycja 4). Najlepsze wyniki uzyskałam w reakcji katalizowanej 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (DABCO,  $pK_b = 5,2$ ), produkt **295** tworzył się z doskonałą wydajnością (pozycja 6). Zauważyłam, że reakcja, zwłaszcza w dużej skali, zachodzi gwałtownie, przy czym wydziela się bezbarwny osad chlorowodoru DABCO (struktura została potwierdzona w oparciu o zarejestrowane

widmo  $^1\text{H}$  NMR). Prawdopodobnie, proces ten powoduje przesunięcie równowagi reakcji fosforylowania w kierunku tworzenia produktu **295**. Hipotezę tę potwierdza fakt, że reakcję w chlorku metylenu oraz DMF-ie, w których nie zaobserwowałam powstawania osadu DABCO $\cdot$ 2HCl, prowadziły do powstania jedynie śladowej ilości pożądanego fosforanu **295**.

**Tabela 9.** Optymalizacja warunków reakcji fosforylowania diolu **294**.<sup>[a]</sup>

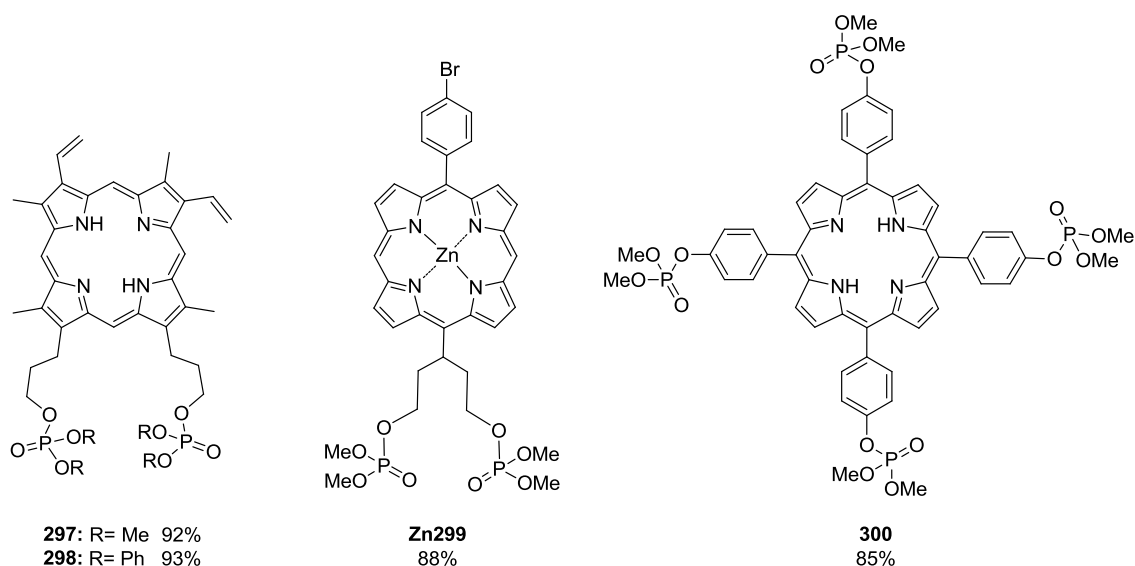
L.p.	Amina	p <i>K</i> <sub>b</sub>	Rozpuszczalnik	Wydajność 296 [%]	Wydajność 295 [%]
1	DBU	1,1	THF	-	7
2	DIPEA	2,6	THF	-	46
3	Et <sub>3</sub> N	3,1	THF	-	55
4	imidazol	7	THF	33	48
5	pirydyna	8,75	THF	-	42
6	DABCO	5,2; 9,8	THF	-	97
7	DABCO	5,2; 9,8	DMF	-	ślady
8	DABCO	5,2; 9,8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	ślady

<sup>[a]</sup> Warunki reakcji: 30 ekwiw.. chlorofosfonianu dietylu, 30 ekwiw.. aminy, w temperatura pokojowa, 18 godzin.

Analizując otrzymane wyniki nie można jednoznacznie określić wpływu zasadowości i nukleofilowości amin na reakcję otrzymywania estru fosforanowego **295**. Zaobserwowałam, że większa zasadowość użytej aminy wiąże się z większym stopniem rozkładu porfirynowych pochodnych. Wiadomo także, że rozpuszczalnik ma duże znaczenie. Rozpatrując tylko wyniki reakcji w THF-ie zauważyłam, że wydajność wzrasta wraz z nukleofilowością użytej aminy. Dalsza optymalizacja pozwoliła ustalić, że do pełnej konwersji diolu **294** wystarcza 12 ekwiwalentów DABCO i 12 ekwiwalentów chlorofosfonianu dietylu. Stosowanie większego nadmiaru odczynnika fosforylującego nie zwiększało wydajności reakcji, a jedynie utrudniało proces oczyszczania porfiryny. Opracowana metoda fosforylowania: diol **294** (0,014 mol/dm<sup>3</sup>), DABCO (12 ekwiw.), chlorofosfonianu dietylu (12 ekwiw.), suchy THF, mieszanie przez 16 godzin w temperaturze pokojowej pozwoliła na efektywną syntezę (wydajność 97%) fosforanowej pochodnej protoporfiryny IX **295**.



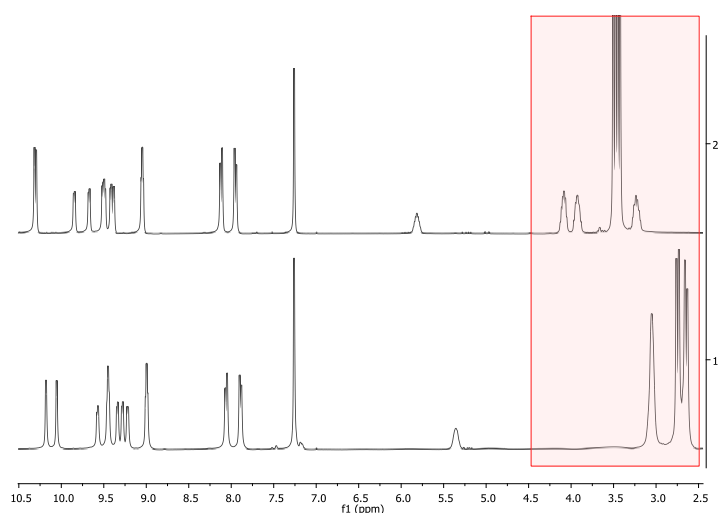
Następnie sprawdziłam, czy zoptymalizowane warunki reakcji mogą być stosowane w przypadku użycia innych odczynników fosforylujących. Zamiana chlorofosfonianu dietylu na dimetylu czy difenyłu nie spowodowała obniżenia wydajności oczekiwanych produktów (**297** i **298**, Rysunek 22). Opracowana metoda okazała się również skuteczna w reakcjach fosforylowania innych porfiryn (Rysunek 22). Warto zauważyć, że porfiryne **Zn299** otrzymałam, ze znacznie lepszą wydajnością niż Lindsey i współpracownicy (88% vs. 30%).<sup>118b</sup> W syntezie tego związku substratem jest kompleks Zn-porfiryny. Reakcja fosforylowania, w warunkach opracowanych przeze mnie prowadziła do pożądanego produktu, ale zaobserwowałam częściową demetalację produktu, dlatego też po 16 godzinach do mieszaniny reakcyjnej dodałam octan cynku w postaci dihydratu i mieszałam przez dodatkowe dwie godziny. Dużym wyzwaniem była reakcja 5,10,15,20-tetrakis-(4-hydroksyfenylo)porfiryny, gdyż jednocześnie fosforylowaniu ulegają cztery grupy hydroksylowe. Ponadto, z danych literaturowych wynika, że fenole reagują z chlorofosfonianami dialkylu znacznie gorzej niż alkohole alifatyczne.<sup>120</sup> Używając opracowanej przeze mnie metody otrzymałam pochodną **300**, zawierającą cztery grupy fosforanowe, z wydajnością 85%, co daje 96% wydajności fosforylowania dla jednej grupy hydroksylowej.



**Rysunek 22.** Porfiryny zsyntetyzowane za pomocą opracowanej metody DABCO/CIP(O)(OMe)<sub>2</sub>/THF.

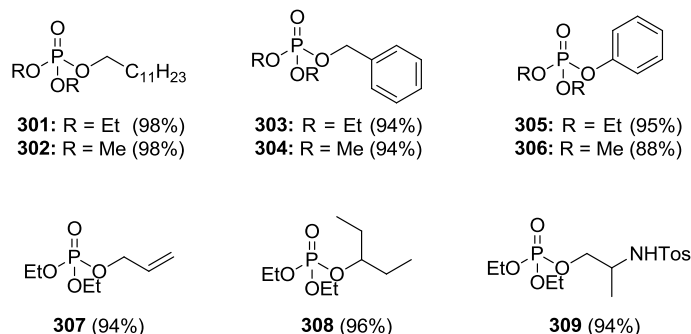
<sup>120</sup>a) Edwards, D.R.; Liu, C.T; Garrett, G.E.; Neverov, A.A.; Brown, R. *S. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13738-13748. b) Dhawan, B.; Redmore, D. *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, 411-416.

Dla porfiryny **Zn299** zaobserwowałam ciekawe zjawisko. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR sygnały odpowiadające grupom metylowym estru kwasu fosforanowego(V) były nietypowo przesunięte w górę pola (3,05 ppm vs. 3,8 ppm dla **297**, Rysunek 23). Efekt ten zanikł, gdy przeprowadziłam demetalację porfiryny **Zn299** (3,5 ppm dla **299**). Wytłumaczenie tego zjawiska wiąże się z budową porfiryny **Zn299**. Ze względu na odpowiednio długi łańcuch alkilowy łączący grupę fosforanową z pierścieniem tetrapirolowym jedna z grup fosforanowych koordynuje jon cynku poprzez atom tlenu. Skutkiem tego jest przesunięcie sygnałów odpowiadających protonom grup  $-\text{OCH}_3$  **Zn299** w górę pola.



**Rysunek 23.** Porównanie widm  $^1\text{H}$  NMR **Zn299** (widmo 1) oraz **299** (widmo 2).

Zastosowanie opracowanej metody fosforylowania nie ogranicza się jedynie do pochodnych porfiryn, potwierdziłam jej skuteczność w otrzymywaniu estrów fosforanowych innych alkoholi. Przetestowałam proste alkohole alkilowe o różnej rzędowości, przeprowadziłam także reakcję z fenolem, alkoholem benzylovym oraz allilowym. Co ważne, do syntezy związków **301-309** zastosowałam nieco zmodyfikowaną, niż dla substratów porfirynowych, metodę. Używałam znacznie mniejszych nadmiarów zarówno chlorofosfonianu (1,5 ekwiw..) jak i DABCO (1,5 ekwiw..), ponadto reakcję prowadziłam tylko przez 4 godziny. Stosując tę metodę fosforylowania otrzymałam estry fosforanowe **301-309** z bardzo dobrymi wydajnościami 88-98% (Rysunek 24).



**Rysunek 24.** Estry fosforanowych alkoholi alkilowych.

Na początku tego rozdziału wspomniałam, że w literaturze opisanych jest wiele metod fosforylowania. Pozwalają one na syntezę pochodnych alkoholi alifatycznych, aromatycznych oraz fenoli z wydajnościami powyżej 90%. Jednak często, aby uzyskać tak wysokie wydajności wymagane jest stosowanie silnych utleniaczy, mocnych zasad (n-BuLi, NaH, NaOH), czy kwasów Lewisa jako katalizatorów. Opracowana przeze mnie metoda wyróżnia się na tle innych gdyż jest ona wysoko wydajna i dzięki zastosowaniu łagodnych warunków, może być z powodzeniem stosowana dla złożonych alkoholi.

### 3.1.4.2. Próby odbezpieczenia estrów fosforanowych pochodnych protoporfiryny IX

Następnie podjęłam próby hydrolizy fosforanowej pochodnej **295**. W literaturze opisano wiele metod selektywnego odbezpieczania estrów kwasu fosforowego(V) i wydawało się, że etap ten nie nastręczy żadnych kłopotów.<sup>121</sup> Estry benzytowe<sup>122</sup> można odbezpieczyć za pomocą katalitycznego uwodornienia, *tert*-butylowe<sup>123</sup> za pomocą kwasu, zaś fenylowe<sup>124</sup> przy udziale zasad. Proste estry alkilowe można zhydrolizować używając tiofenolu,<sup>125</sup> halogenków trialkilosililu,<sup>126</sup> pirydyny,<sup>127</sup> NaI w acetonie,<sup>128</sup> HBr oraz innych kwasów.<sup>129</sup>

<sup>121</sup> Wunts, P.G.M.; Green, T. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2007**, 946.

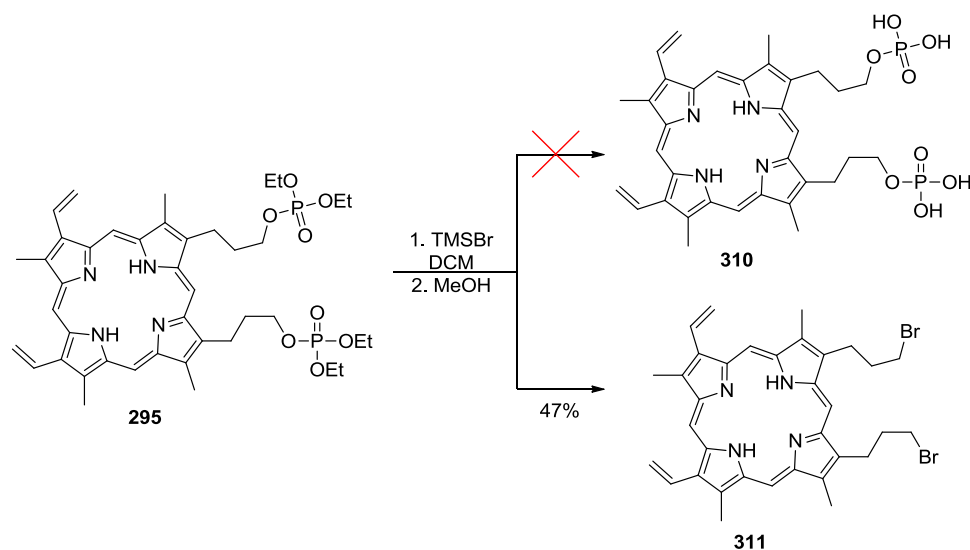
<sup>122</sup> a) Perich, J. W.; Alewood, P. F.; Johns, R. B. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 233-252. b) Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267.

<sup>123</sup> a) Perich, J. W.; Johns, R. B. *Synthesis* **1988**, 142-144. b) Burger, A.; Tritsch, D.; Biellmann, J. F. *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 141-149.

<sup>124</sup> a) De Nanteuil, G.; Benoist, A.; Remond, G.; Descombes, J.-J.; Barou, V.; Verbeuren, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1435-1444. b) Plourde, R.; d'Alarcao, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2693-2698.

<sup>125</sup> a) Müller, B.; Martin, T. J.; Schaub, C. Schmidt, R.R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 509-512. b) Daud, G. W.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3526-3528.

W grupie Lindsey'a fosforany metylu przekształcano w odpowiednie kwasy w obecności bromotrimetylosilanu (TMSBr).<sup>118a</sup> W wyniku reakcji estrów fosforanowych z TMSBr powstają estry sililowe, które następnie łatwo reagują z wodą dając odpowiednie kwasy fosforowe.<sup>130</sup> Niestety, w analogicznych warunkach porfiryne **295** dawała związek **311** z wydajnością 47%, nie zaobserwowałam tworzenia się kwasu **310**. Strukturę związku **311** potwierdziłam m.in. na podstawie widma mas, obserwowałam pik molekularny  $[M+H]^+ = 661,3$ , który odpowiadał dibromopochodnej **311**.



**Schemat 48.** Próba odbezpieczenia fosforanowej pochodnej protoporfiryny IX.

Jak już wspomniałam wcześniej, protoporfiryne IX jest wrażliwa na działanie stężonych kwasów i zasad, dlatego próba hydrolizy prowadzonej przy użyciu stężonego kwasu solnego zakończyła się niepowodzeniem.<sup>131</sup> Następnie podjęłam próbę odbezpieczenia estru w warunkach zasadowych.<sup>132</sup> Ogrzewanie porfiryne **295** w wodno-etanolowym roztworze wodorotlenku sodu, w temperaturze wrzenia etanolu

<sup>126</sup> a) Valerio, R. M.; Perich, J. W.; Kitas, E. A.; Alewood, P. F.; Johns, R. B. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1519-1525. b) McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 155-158. c) Kitas, E. A.; Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1314-1328. d) Matulic-Adamic, J.; Haerberli, P.; Usman, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2563-2569.

<sup>127</sup> Vecerkova, H.; Smrt, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1323-1332.

<sup>128</sup> Patel, D. V.; Gordon, E. M.; Schmidt, R. J.; Weller, H. N.; Young, M. G.; Zahler, R.; Barbacid, M.; Carboni, J. M.; Gullo-Brown, J. L.; Hunihan, L.; Ricca, C.; Robinson, S.; Seizinger, B. R.; Tuomari, A. V.; Manne, V. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 435-44.

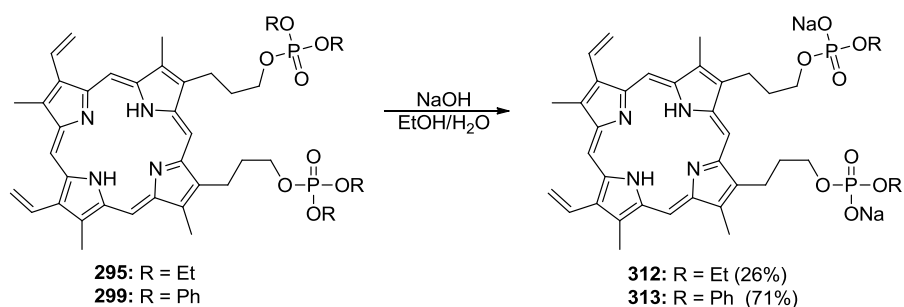
<sup>129</sup> Kelley, J.L.; McLean, E.W.; Crouch, R.C.; Averett, D.R.; Tuttle, J.W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1005-1014.

<sup>130</sup> Thottathil, J. w *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Vol. 2; Engel, R. Eds.; M. Dekker, Inc., NY, **1992**, 61-80.

<sup>131</sup> Kelley, J.L.; McLean, E.W.; Crouch, R.C.; Averett, D.R.; Tuttle, J.V. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1005-1014.

<sup>132</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. (Eds.) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley & Sons: New Jersey, **2007**.

po 3 godzinach prowadziło do pełnej konwersji substratu (Schemat 49). Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałam niewielką ilość pochodnej **312** (wydajność 26%). Struktura związku została potwierdzona metodą spektrometrii mas (pik molekularny  $[M-2H]^{2-} = 374,1412$ ). Znacznie lepsze wyniki hydrolizy zasadowej odnotowałam dla pochodnej tetrafenylowej **299** (Schemat 49). Pełną konwersję substratu zaobserwowałam już po 2 godzinach. Powstało znacznie mniej produktów ubocznych, a pochodna **313** tworzyła się z wydajnością - 71%. Ponowna hydroliza związku **313** pomimo wydłużenia czasu reakcji do 48 godzin zakończyła się niepowodzeniem. Niestety produkty **312** i **313** słabo rozpuszczały się w rozpuszczalnikach, zarówno niepolarnych, jak i polarnych, co uniemożliwiło ich pełną analizę oraz wykluczyło przeprowadzenie badań aktywności biologicznej.



**Schemat 49.** Zasadowa hydroliza fosforanowych pochodnych PPIX.

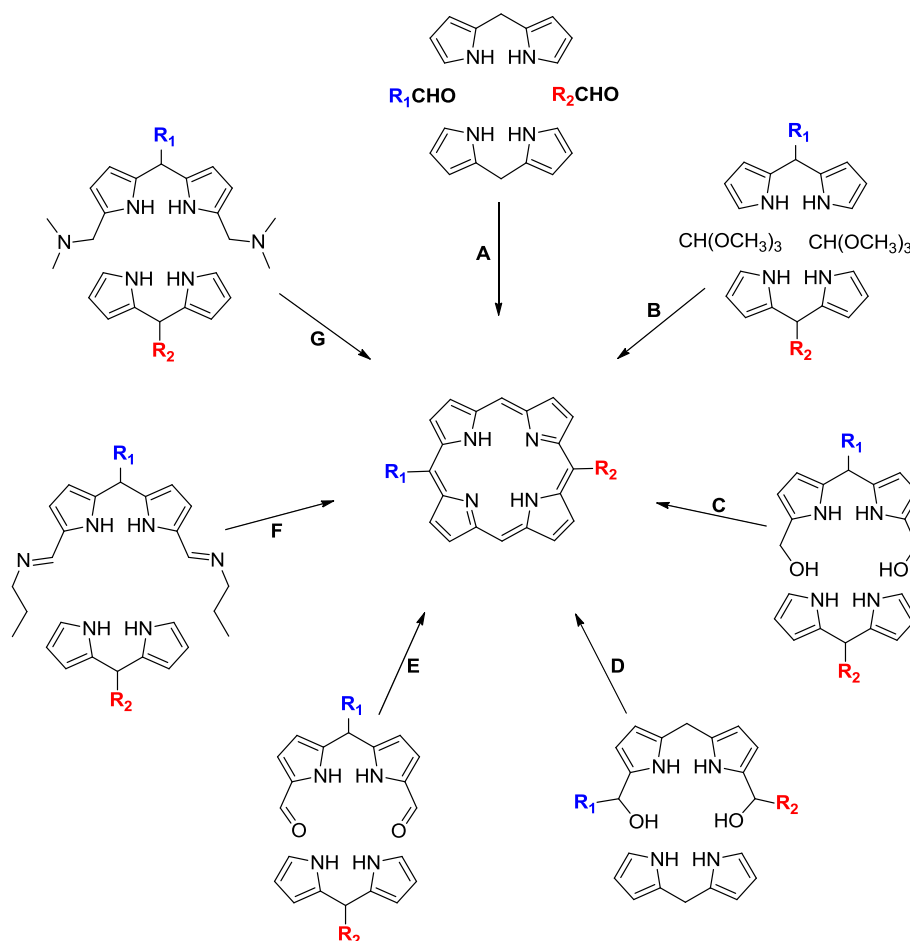
### 3.2. Synteza *trans*-AB-podstawionych porfiryn, analogów PPIX

Mając na uwadze wyniki badań Ignarro oraz fakt, że w literaturze brak jest doniesień o zdolności aktywowania sGC przez *mezo*-podstawione porfiryny, w dalszej części pracy skupiałam się na przygotowaniu *trans* – AB-podstawionych porfiryn, syntetycznych analogów protoporfiryny IX.

W literaturze opisano kilkanaście metod otrzymywania *trans* – AB-podstawionych porfiryn, wybrane strategie przedstawiłam na Schemacie 50. Metody A i B nie wymagają dodatkowego sfunkcjonalizowania dipirometanów, lecz są one metodami statystycznymi i prowadzą do tworzenia kilku porfiryn, niejednokrotnie o zbliżonej polarności utrudniającej izolowanie pożądanego produktu.<sup>133</sup> Metody C i D polegają na kondensacji

<sup>133</sup> a) Choi, M.S.; Aida, T.; Yamazaki, T.; Yamazaki, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3194-3198. b) Aratani, N.; Cho, H.S.; Ahn, T.K.; Cho, S.; Kim, D.; Sumi, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9668-9681. c) Sutton, J.M.; Clarke, O. J.; Fernandez, N.; Boyle, R.W. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 249-263.

dipirometanu z dikarbinolodipirometanami.<sup>134</sup> Boyle i Clarke do syntezy *trans*-AB-podstawionych porfiryn wykorzystali 1,9-diformylodipirometan (metoda E).<sup>135</sup> W wyniku reakcji diformylo-dipirometanów z aminami można otrzymać 1,9-diiminodipirometany, które także są wykorzystane do syntezy porfiryn (metoda F).<sup>136</sup>



**Schemat 50.** Metody syntezy *trans*-AB-podstawionych porfiryn.

Wymienione wyżej metody posiadają kilka wad, m.in. pojawia się problem „scramblingu” (metody A i B), ograniczają się do użycia substratów nie posiadających grup wrażliwych na działanie kwasów, odczynników acylujących czy redukujących. Ponadto większość z nich pozwala uzyskać dobre wyniki tworzenia porfiryn tylko dla dipirometanów z podstawnikami aryłowymi w pozycji 5. Skuteczną w syntezie *trans*-AB-mezo-podstawionych porfiryn także z alifatycznymi podstawnikami, jest

<sup>134</sup> a) Ema, T.; Kuroda, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4529-4532. b) Geier, G.R.III.; Callinan, J.B.; Rao, P.D.; Lindsey, J.S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 810-823.

<sup>135</sup> Clarke, O.J.; Boyle, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7167-7168.

<sup>136</sup> Taniguchi, M.; Balakumar, A.; Fan, D.; McDowell, B.E.; Lindsey J.S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2005**, 9, 554-574.

opracowana w zespole Lindsey'a strategia polegająca na katalizowanej octanem cynku [2+2] kondensacji jednego dipirometanu z bis(*N,N*-dialkiloaminometylową) pochodną drugiego (metoda G).<sup>137</sup> Odpowiednie bis(*N,N*-dialkiloaminometylowe) pochodne można w łatwy sposób otrzymać w bardzo łagodnej i w większości przypadków bardzo wydajnej reakcji dipirometanów z solą Eschenmosera (jodek *N,N*-dimetylometylenoiminiowy). W swojej pracy doktorskiej skupiłam się na otrzymywaniu porfiryn posiadających tylko alifatyczne podstawniki, dlatego do prowadzonych przeze mnie syntez porfiryn wykorzystywałam metodę G.

Otrzymywanie *trans*-AB-podstawionych porfiryn wiąże się z koniecznością przygotowywania dipirometanów (pochodnych 5,10-dihydrodipiryny). W 1974 roku Ashley i Nagarkatti opisali metodę bezpośredniego otrzymywania 5-(4-pirydylo)dipirometanu w reakcji aldehydu 4-pirydynokarboksylowego z pirolem w obecności gazowego chlorowodoru.<sup>138</sup> Od tamtej pory, a w szczególności w latach 90-tych, opracowano liczne metody otrzymywania dipirometanów. Najczęściej polegają one na katalizowanej kwasem Lewisa lub Brønsteda kondensacji odpowiedniego aldehydu lub acetalu z pirolem.<sup>139</sup> W swojej pracy do syntezy dipirometanów zdecydowałam się wykorzystać metodę opracowaną przez Lindsey'a i współpracowników, polegającą na katalizowanej chlorkiem indu(III) kondensacji odpowiedniego aldehydu z pirolem.<sup>140</sup>

### 3.2.1. Synteza 5-(karboksylometylo)-15-nonyloporfiryny

Na podstawie wcześniej otrzymanych wyników badań biologicznych wiadomo było, że pochodne protoporfiryny posiadające jedną grupę karboksylową zdolne są do aktywowania enzymu sGC. Zatem na początku pracy nad syntetycznymi analogami protoporfiryny IX postanowiłam otrzymać prostą *trans*-AB-*mezo*-podstawioną porfiryne **314**, posiadającą w pozycji 5 grupę karboksylometylową, a w pozycji 15 nierozgałęziony łańcuch alkilowy (Rysunek 25).

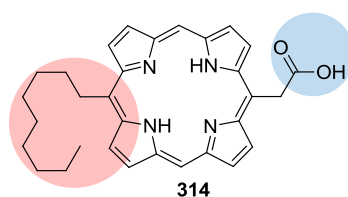
---

<sup>137</sup> Lee, C.-H.; Li, F.; Iwamoto, K.; Dadok, J.; Bothner-By, A. A.; Lindsey, J.S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11645-11672.

<sup>138</sup> Nagarkatti, J.P.; Ashley, K.R. *Synthesis* **1974**, 186-187.

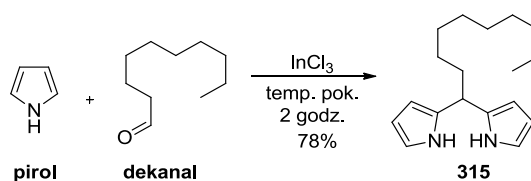
<sup>139</sup> Gryko, D.T.; Gryko, D.; Lee, Ch-H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3780-3789.

<sup>140</sup> Laha, J.K.; Dhanalekshmi, S.; Taniguchi, M.; Ambroise, A.; Lindsey, J.S. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 799-812.



Rysunek 25.

Syntezę amfifilowej porfiryny **314** rozpoczęłam od przygotowania hydrofobowego bloku budulcowego – 5-nonylodipirometanu (**315**). W katalizowanej chlorkiem indu(III) reakcji dekanalu ze świeżo przedestylovanym pirolem otrzymałam 5-nonylodipirometan (**315**) z wydajnością 78% (Schemat 51). Warto zauważyć, że wydajność ta, jak dla dipirometanu posiadającego podstawnik alkilowy, jest bardzo wysoka. Z danych literaturowych wynika, że wydajności rzędu 80% uzyskiwane są tylko w reakcjach z udziałem aldehydów aromatycznych. Strukturę związku **315** potwierdziłam m.in. na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR, na którym zaobserwowałam charakterystyczne dla symetrycznych dipirometanów sygnały: poszerzony singlet przy 7,61 ppm odpowiadający protonom grup NH oraz multiplety przy 6,57, 6,13 oraz 6,05 ppm odpowiadające protonom pierścienia pirolowego oraz tryplet przy 3,91 ppm pochodzący od protonu -CH- mostkowego atomu węgla. Ponadto w zakresie 0,8-1,9 ppm obserwowałam sygnały pochodzące od protonów łańcucha nonylowego.



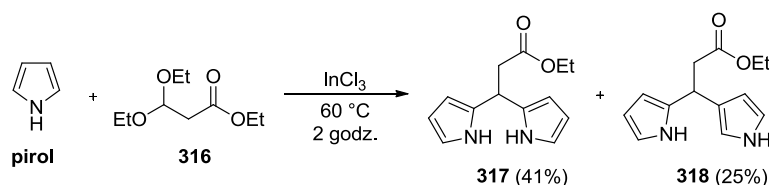
Schemat 51. Synteza 5-nonylodipirometanu.

Dzięki zastosowaniu opisanej przez Lindsey'a i współpracowników metody otrzymywania dipirometanów związek **315** otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością. Jednak metoda ta jest bardzo nieekonomiczna, gdyż wymaga zastosowania aż 100-krotnego nadmiaru pirolu oraz chlorku indu(III), toksycznego i drogiego katalizatora. Zerrouki wraz ze współpracownikami opisał ciekawą metodę otrzymywania dipirometanów w reakcji aromatycznych aldehydów z niewielkim nadmiarem pirolu (10 ewiw.), w obecności



katalitycznych ilości jodu.<sup>141</sup> Reakcja prowadzona była w reaktorze mikrofalowym. Analogicznie można przeprowadzić reakcję pirolu z ketonami. Do syntezy użyto stechiometrycznej ilości pirolu, przy czym w tym przypadku mieszanina reakcyjna była ucierana w moździerz.<sup>142</sup> Postanowiłam sprawdzić czy 5-nonylodipirometan (**315**) można otrzymać poprzez ucieranie w moździerz dekanalu z 2 ekwiw. alentami pirolu oraz katalityczną ilością jodu. Reakcję monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i już po 1,5 minutach ucierania postanowiłam przerwać reakcję. Surową mieszaninę reakcyjną oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej. Pożądany produkt **315** otrzymałam z zaskakująco wysoką wydajnością – 65%. Wydłużenie czasu ucierania mieszaniny powodowało spadek wydajności do 40%, przy czym obserwowałam powstawanie dużej ilości produktów ubocznych. Ta nowa metoda otrzymywania 5-nonylodipirometanu (**315**) posiada wiele zalet: jest szybka, nie wymaga stosowania nadmiaru pirolu, zaś jod jest odczynnikiem znacznie tańszym i bezpieczniejszym w użyciu niż chlorek indu(III).

Następnym etapem mojej pracy była synteza hydrofilowego bloku budulcowego, 5-(etoksy-karbonylometylo)dipirometanu (**317**), który przygotowałam według procedury literaturowej.<sup>143</sup> W wyniku katalizowanej  $\text{InCl}_3$  kondensacji acetalu **316** z pirolem otrzymałam mieszaninę regioizomerów **317** i **318** (Schemat 52). Rozdzielenie dipirometanów nie było możliwe metodą opisaną w literaturze (chromatografia kolumnowa,  $\text{SiO}_2$ , octan etylu/heksan). Dopiero zastosowanie do chromatografii kolumnowej układu trójskładnikowego heksan/chlorek metylenu/octan etylu w stosunku 3/3/1, pozwoliło na rozdzielenie regioizomerów. Niestety próba otrzymania dipirometanu **317** poprzez ucieranie w moździerz acetalu **316** z pirolem w obecności jodu zakończyła się niepowodzeniem.



**Schemat 52.** Synteza 5-(etoksykarbonylometylo)dipirometanu (**317**).

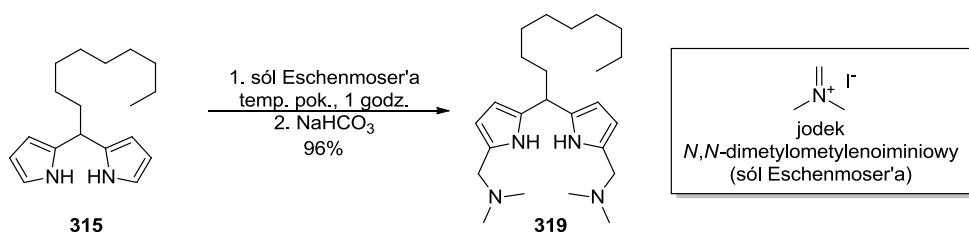
<sup>141</sup> Faugeras, P.-A.; Boëns, B.; Elchinger, P.-H.; Vergnaud, J.; Teste, K.; Zerrouki, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4630-4632.

<sup>142</sup> Shaikh, K.A.; Patil, V.A.; Ahmed, A. *E – Journal of Chemistry* **2012**, *9*, 1796-1800.

<sup>143</sup> Hong, S.-J.; Jeong, S.-D.; Yoo, J.; Kim, J.S.; Yoon, J.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4138-4141.

Pomimo dużego podobieństwa struktury obraz widm  $^1\text{H}$  NMR dipirometanów **317** i **318** w obszarze odpowiadającym sygnałom protonów pirolowych różnił się w charakterystyczny sposób. Dla związku **317** przy 8,22 ppm obserwowałam poszerzony singlet odpowiadający protonom NH, zaś w obszarze 5,97 do 6,66 ppm widoczne były trzy multiplety odpowiadające sześciu protonom pierścieni pirolowych tworzących symetryczny dipirometan. W przypadku produktu **318** sygnały pochodzące od protonów NH poszczególnych pierścieni są wyraźnie rozdzielone, obserwowałam dwa poszerzone singlety przy 8,13 oraz 8,21 ppm. Ponadto w obszarze 5,94 do 6,75 ppm obserwowałam cztery multiplety, co także potwierdzało niesymetryczne podstawienie pierścieni pirolowych w związku **318**.

Mając do dyspozycji dwa bloki budulcowe **315** i **317** mogłam rozpocząć pracę nad syntezą porfiryny, do której postanowiłam wykorzystać metodę opracowaną w zespole Lindsey'ego.<sup>137</sup> Wiązało się to z koniecznością przekształcenia jednego z dipirometanów w bis(*N,N*-dialkiloaminometylową) pochodną. Jak wspomniałam wcześniej, w trakcie realizacji tej części projektu skupiałam się głównie na modyfikacjach hydrofilowej części *trans*-AB-*mezo*-podstawionych porfiryn, dlatego zdecydowałam, że w bis(*N,N*-dialkiloaminometylową) pochodną przekształcę dipirometan **315**. Fragment ten będzie używany do syntezy większości porfiryn zaprojektowanych przeze mnie. Bis(*N,N*-dimetyloamino-metylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319** otrzymałam z wydajnością 96% w reakcji związku **315** z solą Eschenmosera (Schemat 53). Otrzymaną mieszaninę przemyłam nasyconym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i bez dalszego oczyszczania użyłam do następnej reakcji.

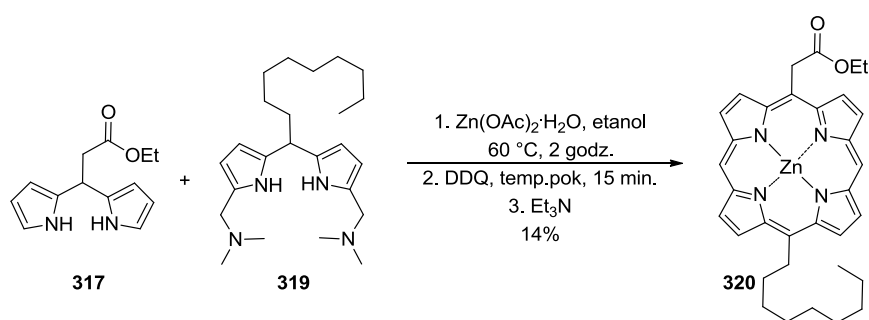


**Schemat 53.** Synteza bis(*N,N*-dimetyloaminometylowej)pochodnej 5-nonylodipirometanu **319**.

Strukturę oraz czystość produktu potwierdziłam w oparciu o widmo  $^1\text{H}$  NMR, na którym oprócz sygnałów charakterystycznych dla dipirometanu **315** przy 2,16 ppm

obserwowałam protony grup metylowych przyłączonych do atomów azotu, a przy 3,33 ppm widoczne były sygnały odpowiadające protonom grup  $-\text{CH}_2\text{N}-$ . Związek **319** jest z natury bardzo niestabilny, dlatego przygotowywałam go zawsze bezpośrednio przed reakcją syntezy porfiryn.

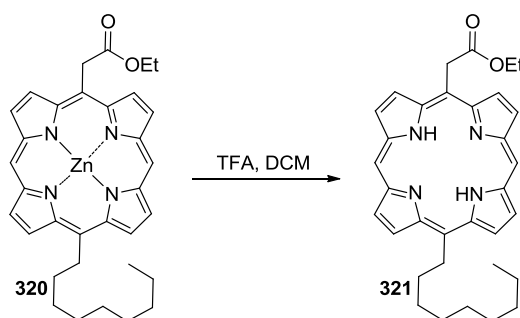
Następnie dipirometany **317** i **319** poddałam katalizowanej octanem cynku kondensacji. Powstały w reakcji porfirynynogen, bez wydzielenia z mieszaniny reakcyjnej, został utleniony za pomocą DDQ. Otrzymałam w ten sposób porfiryne **320** z wydajnością 14%.



**Schemat 54.** Synteza porfiryny **320**.

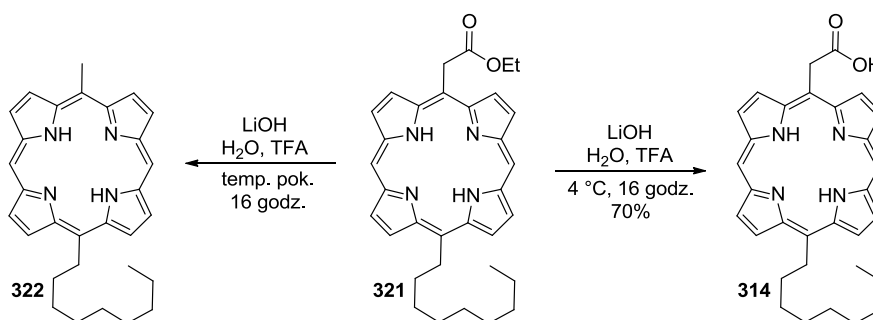
Z badań prowadzonych przez Ignarro wraz ze współpracownikami wynika, że metaloporfiryny posiadające kation cynku w luce makrocyclicznej nie aktywują enzymu,<sup>3</sup> dlatego następnym etapem mojej pracy było opracowanie warunków usunięcia jonu cynku z porfiryny **320**. Zastosowanie standardowych warunków: 2% TFA w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura pokojowa,<sup>144</sup> prowadziło do śladowych ilości produktu **321** (Tabela 10, pozycja 1). Zwiększenie stężenia TFA do 50%, a następnie do 99% pozytywnie wpłynęło na wydajność reakcji (pozycje 2 i 3). Jednakże dopiero w podwyższonej temperaturze substrat **320** uległ pełnej konwersji, dając produkt **321** z wydajnością 92% (pozycja 4).

<sup>144</sup> a) Ambrose, A.; Wagner, R. W.; Rao, P. D.; Riggs, J. A.; Hascoat, P.; Diers, J. R.; Seth, J.; Lammi, R. K.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1023–1034. b) Lahaye, D.; Muthukumar, K.; Gryko, D.; Hung, C.-H.; Spasojevic, I.; Batinic-Haberle, I.; Lindsey, J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7066–7086.

Tabela 10. Optymalizacja warunków usunięcia jonu cynku z porfiryny **320**.

L.p.	Stężenie TFA [%]	Czas [godz.]	Temperatura [°C]	Wydajność [%]
1	2	16	temp. pok.	ślady
2	99	16	temp. pok.	84
3	50	16	temp. pok.	88
4	50	5	35	92

Ostatnim etapem syntezy 5-(karboksylometylo)-15-nonyloporfiryny (**314**) była hydroliza estru, którą postanowiłam przeprowadzić przy użyciu wodorotlenku litu.<sup>145</sup> Reakcja prowadzona przez 16 godzin w temperaturze pokojowej nie prowadziła do otrzymania pożądanego kwasu **314** (Schemat 55).

Schemat 55. Hydroliza i dekarboksylacja porfiryny **321**.

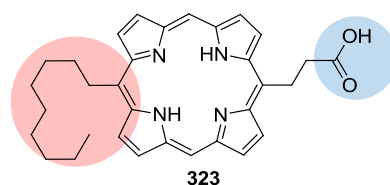
Na widmie MS mieszaniny poreakcyjnej obserwowałam pik o masie 450,3 Da, który odpowiadał produktowi dekarboksylacji **322**. Obniżenie temperatury reakcji do 4 °C wpłynęło pozytywnie na wynik reakcji i pożądaný produkt **314** otrzymałam z wydajnością 70%. Niestety porfiryna ta była bardzo wrażliwa na światło, wilgoć i tlen z powietrza. Pod

<sup>145</sup> El-Zaria, M.E.; Ban, H.S.; Nakamura, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1543-1552.

wpływem tych czynników rozkładała się głównie do porfiryny **322**, co uniemożliwiło jej pełną analizę oraz przeprowadzenie do badań biologicznych.

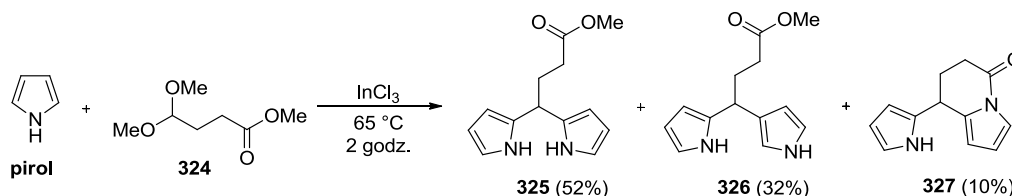
### 3.2.2. Synteza 5-(karboksyoetylo)-15-nonyloporfiryny

5-(Karboksylometylo)-15-nonyloporfiryna (**314**) okazała się być nietrwałą cząsteczką, dlatego postanowiłam zsyntetyzować jej homolog **323** (Rysunek 26), którego łańcuch łączący makrocykliczny pierścień z grupą karboksylową będzie posiadał dodatkową, w stosunku do **314**, grupę metylenową. W założeniu, zmiana ta powinna wpłynąć na wyeliminowanie procesu dekarboksylacji porfiryny **323**.



Rysunek 26. 5-(Karboksyoetylo)-15-nonyloporfiryna (**323**).

Syntezę rozpoczęłam, jak poprzednio, od przygotowania odpowiednich dipirometanów. Hydrofobowy blok budulcowy **319** otrzymałam w dwóch etapach, obejmujących syntezę dipirometanu **315**, a następnie jego reakcję z solą Eschenmosera. Syntezę 5-(metoksykarbonyloetylo)-dipirometanu **325** opisano w literaturze,<sup>146</sup> postanowiłam jednak ten blok budulcowy otrzymać analogicznie do **317**, w katalizowanej chlorkiem indu(III) kondensacji odpowiedniego acetalu **324** z pirolem (Schemat 56).



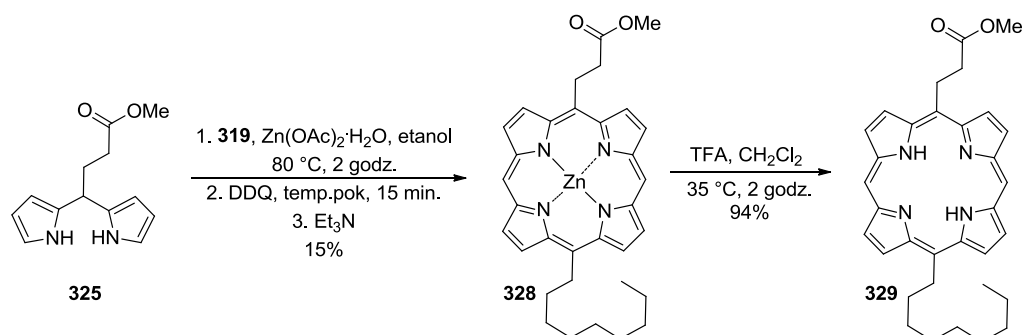
Schemat 56. Synteza 5-(metoksykarbonyloetylo)-dipirometanu **325**.

Pożądaný dipirometan **325** otrzymałam z wydajnością 52%. Ponadto z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłam jego regioizomer **326** oraz produkt **327** o bardzo zbliżonej do **325**

<sup>146</sup> a) Ohashi, A.; Satake, A.; Kobuke, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 365- 374. b) Beyzavi, M.H.; Nietzold, C.; Reissig, H.-U.; Wiehe, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1409-1422.

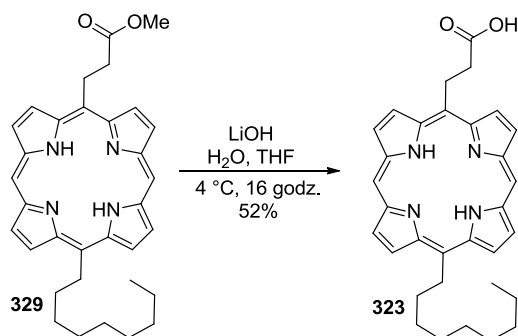
i **326** polarności. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR tego związku w zakresie 5,97-7,39 ppm zaobserwowałam sześć sygnałów pochodzących od nierównocennych protonów pierścieni pirolowych, przy  $\delta$  8,15 ppm widoczny był tylko szeroki singlet o intensywności integralnej odpowiadającej jednemu protonowi grupy NH. Ponadto, nie obserwowałam charakterystycznego dla grupy metoksyowej sygnału przy 3,64 ppm. Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR przy 168,4 ppm widoczny był sygnał pochodzący od atomu węgla grupy karbonylowej. W rejonie 106-135 ppm widocznych było osiem sygnałów pochodzących od atomów węgla pierścieni pirolowych, zaś w rejonie 29-34 ppm trzy sygnały pochodzące od atomów węgla znajdujących się w podstawniku alifatycznym. Na podstawie tych danych ustaliłam, że otrzymany dodatkowy związek **327** to produkt wewnątrzcząsteczkowej aminolizy związku **325**.

W kolejnym etapie pracy otrzymałam metaloporfirynę **328**, w warunkach analogicznych do syntezy porfiryny **320**, z wydajnością 15% (Schemat 57). Następnie, stosując opracowaną dla związku **321** metodę, efektywnie usunęłam jon cynku z luki makrocyclicznej związku **328** otrzymując porfirynę **329** z wydajnością 94% (Schemat 57).



**Schemat 57.** Synteza metaloporfiryny **328** oraz jej demetalowanie do **329**.

Hydrolizę estru przeprowadziłam w obecności wodorotlenku litu. Kwas **323** otrzymałam z dobrą wydajnością 52% (Schemat 58). Zgodnie z założeniem porfiryna **323**, charakteryzowała się większą niż **314** trwałością i nie ulegała tak łatwo dekarboksylacji.

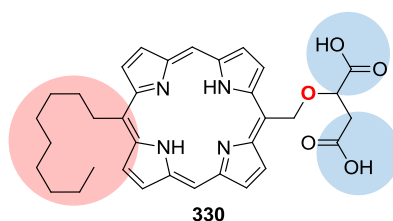


**Schemat 58.** Hydroliza estru **329** do 5-(arboksyloetylo)-15-nonylporfiryny **323**.

Na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **323** nie obserwowałam piku charakterystycznego dla grupy metoksylowej, natomiast na widmie mas obserwowałam jedynie pik molekularny  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509,3$ , który opowiadał masie pożądanego kwasu. Porfiryne **323** oraz jej sól litowa nie rozpuszczała się w wodzie. W przypadku, gdy związki nie rozpuszczają się w wodzie do badań biologicznych można zastosować ich roztwory w mieszaninach rozpuszczalników takich jak DMSO/woda czy etanol/woda. Porfiryne **323** bardzo dobrze rozpuszczała się w DMSO oraz w mieszaninach DMSO/woda, dlatego została przesłana do badań biologicznych, w celu sprawdzenia czy aktywuje enzym sGC.

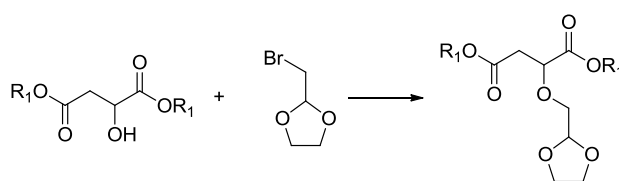
### 3.2.3. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu jabłkowego

Kolejnym celem mojej pracy była synteza *trans*-AB-porfiryn, które jak protoporfiryne IX będą posiadały dwie grupy karboksylowe. Ponadto postanowiłam do zaprojektowanych przeze mnie porfiryn wprowadzić dodatkowy heteroatom, którego obecność powinna zwiększyć hydrofilowy charakter podstawnika w pozycji 5 tej porfiryny. Za pierwszy cel mojej pracy obrałam *trans*-AB-podstawioną porfiryne **330** (Rysunek 27), która w pozycji 5 będzie posiadała fragment kwasu jabłkowego, zaś w pozycji 15 łańcuch nonylowy. Spośród kilku możliwych dróg syntezy wybrałam tę analogiczną do metody otrzymywania porfiryn **314** i **323**. Obejmuje ona przygotowanie hydrofilowego bloku budulcowego, w postaci dipirometanu posiadającego dwie zabezpieczone grupy karboksylowe oraz hydrofobowego - bis(*N,N*-dimetyloaminylo) pochodną 5-nonylodipirometanu (**319**).



**Rysunek 27.** *Trans*-AB-podstawiona porfiryra pochodna kwasu jabłkowego.

Pracę nad hydrofilowym blokiem budulcowym rozpoczęłam od próby otrzymania odpowiedniego acetalu na drodze reakcji alkilowania grupy hydroksylowej estru kwasu jabłkowego 2-bromometylo-1,3-dioksolanem (Schemat 59).



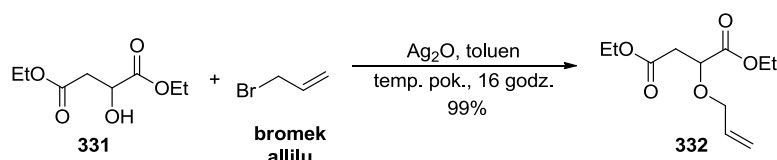
**Schemat 59.** Reakcja estru kwasu jabłkowego 2-bromometylo-1,3-dioksolanem.

Przetestowałam kilka warunków alkilowania, używałam wodoru sodu, wodorotlenku potasu, tlenku srebra(I), stosowałam dodatek jodku sodu oraz TBAI, jednak żadna z tych metod nie prowadziła do otrzymania nawet śladów pożądanego acetalu, w każdej odzyskiwałam substraty. Z powodu niepowodzeń w otrzymywaniu acetalu postanowiłam zmienić strategię i przygotować, na drodze kilkietapowej syntezy, ester kwasu 2-(2-oksoetoksy)bursztynowego **333**. Nilssonc i Samuelsson wraz ze współpracownikami opisali metodę otrzymywania takiego aldehydu w reakcji obejmującej *O*-allilowanie estru kwasu jabłkowego, a następnie utlenienie wiązania podwójnego za pomocą układu  $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ .<sup>147</sup> Alkilowanie estru dietylowego kwasu jabłkowego (**331**) bromkiem allilu przeprowadziłam według przepisu literaturowego (Schemat 60). Wydajność otrzymanego produktu **332** była różna, w zależności od użytego tlenku srebra(I) wynosiła 51% - 99%. Wykazałam, że najlepsze wyniki alkilowania otrzymuje się stosując świeżo strącony  $\text{Ag}_2\text{O}$ .<sup>148</sup>

<sup>147</sup> Dahlgren, A.; Johansson, P.-O.; Kvarnstrom, I.; Musil, D.; Nilssonc, I.; Samuelsson, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1829-1840.

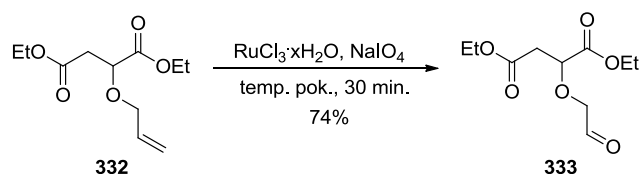
<sup>148</sup> Supniewski, J. *Preparatyka nieorganiczna*, **1958**, 697-698.





**Schemat 60.** Alkilowanie estru dietylowego kwasu jabłkowego.

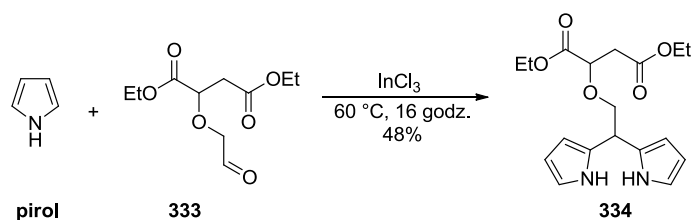
Otrzymany, zgodnie z przepisem literaturowym, alken **332** poddałam reakcji z tlenkiem osmu(VIII) w obecności *N*-tlenku-*N*-metylomorforliny, w celu otrzymania odpowiedniego diolu, który bez wydzielania miał zostać poddany utleniającemu rozszczepieniu za pomocą nadjodanu sodu. Niestety, mimo kilku prób udało mi się otrzymać tylko ślady pożądanego aldehydu **333**. W 2001 Yang i Zhang opisali metodę otrzymywania aldehydów z alkenów w reakcji analogicznej do wyżej opisanej, przy czym diol generowany był przy udziale katalitycznej ilości chlorku rutenu(III).<sup>149</sup> Postanowiłam przetestować te warunki w reakcji utlenienia alkenu **332**. Zmiana metody okazała się trafna, ponieważ pożądan aldehyd **333** otrzymałam z wydajnością 74% (Schemat 61). Przeprowadzona reakcja była bardzo szybka, pełną konwersję substratu obserwowałam już po 30 minutach. Dodatkową zaletą stosowania chlorku rutenu(III) jest jego mniejsza w stosunku do tlenku osmu(VIII) toksyczność. Na widmie <sup>1</sup>H NMR związku **333** przy 9,74 ppm obserwowałam tryplet, charakterystyczny dla protonu grupy –CHO, zaś na widmie <sup>13</sup>C NMR przy 200,6 ppm widoczny był sygnał odpowiadający karbonylowemu atomowi węgla grupy -CHO.



**Schemat 61.** Reakcja utlenienia alkenu **332** do aldehydu **333**.

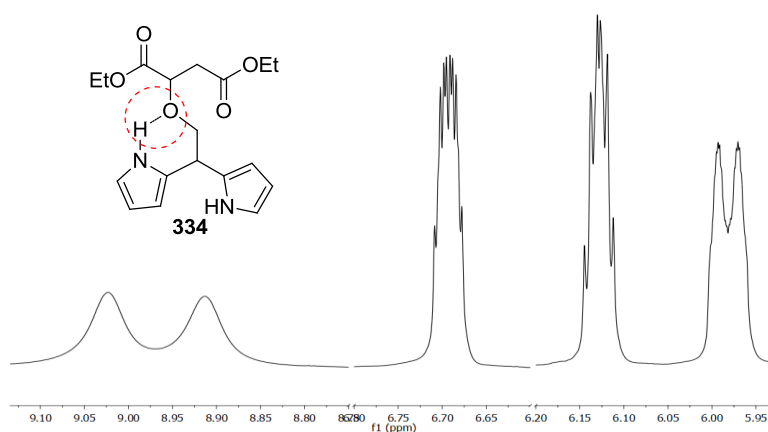
Następnym etapem była synteza dipirometanu. Jeśli katalizowaną chlorkiem indu(III) kondensację aldehydu **333** z pirolem prowadziłam przez 4 godziny w temperaturze pokojowej otrzymałam jedynie ślady pożądanego dipirometanu **334**. Wydłużenie czasu reakcji do 16 godzin, a temperatury do 60 °C znacznie poprawiło efektywność reakcji, dipirometan **334** otrzymałam wówczas z dobrą wydajnością 48% (Schemat 62).

<sup>149</sup> Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.



**Schemat 62.** Synteza dipirometanu **334**.

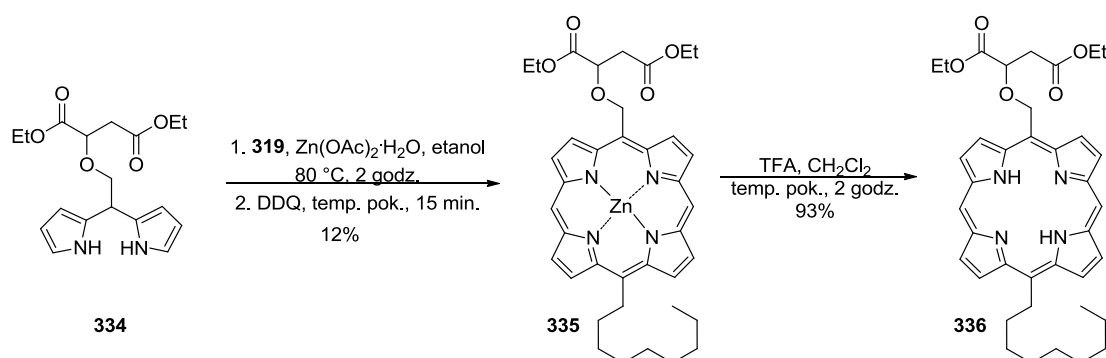
Na widmie  $^1\text{H}$  NMR otrzymanego dipirometanu **334** zaobserwowałam ciekawe zjawisko (Rysunek 28). W obszarze 5,97-6,71 ppm widoczne były trzy multiplety, odpowiadające sześciu protonom pierścieni pirolowych. Taki układ sugeruje symetryczne podstawienie pierścieni pirolowych. Jednakże w zakresie odpowiadającym protonom NH pirolu obserwowałam dwa poszerzone sygnały, co z kolei wskazywało na niesymetryczne podstawienie. Najprawdopodobniej, zjawisko to spowodowane jest tworzeniem się wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego typu N-H $\cdots$ O. Budowa dipirometanu **334** sprzyja tworzeniu się sześciocząłowego pierścienia z udziałem eterowego atomu tlenu oraz grupy NH jednego pierścienia pirolu (**334**, Rysunek 1), czego wynikiem może być obserwowane zróżnicowanie sygnałów odpowiadających NH protonom na widmie  $^1\text{H}$  NMR.



**Rysunek 28.** Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR dipirometanu **334**.

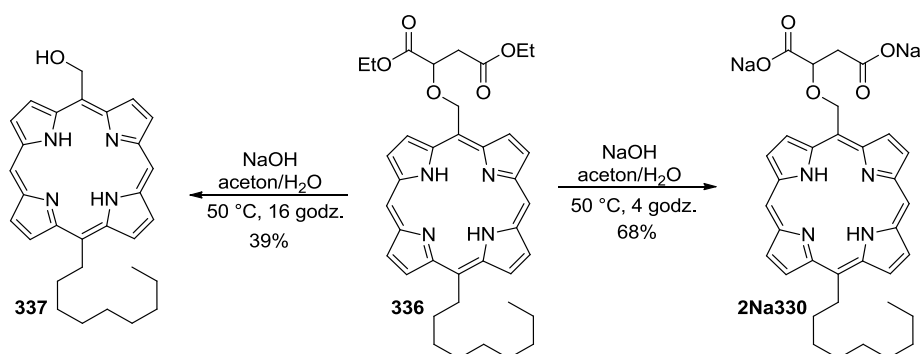
Dipirometan **334** oraz przygotowaną według wcześniej opisanej procedury bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319** użyłam do syntezy metaloporfiryny **335**. Reakcję prowadziłam w standardowych warunkach: katalizowana octanem cynku [2+2] kondensacja dipirometnów **334** i **319**, połączona z utlenieniem otrzymanego porfirynogenu za pomocą DDQ (Schemat 63). Tworzenie się

wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w związku **334** nie miało znaczącego wpływu na przebieg reakcji, gdyż metaloporfirynę **335** otrzymałam ze stosunkowo dobrą wydajnością 12%. Niestety otrzymany związek **335** był niestabilny. Już po 24 godzinach przetrzymywania go w temperaturze  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  obserwowałam tworzenie się licznych produktów rozkładu. Usunięcie z luki makrocyclicznej porfiryny **335** jonu  $\text{Zn}^{2+}$  przeprowadziłam używając kwasu trifluoroctowego (Schemat 63). Ze względu na niestabilność porfiryny **335** reakcję demetalowania postanowiłam prowadzić w temperaturze pokojowej, już po 2 godzinach obserwowałam pełną konwersję substratu. Porfirynę **336** otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością – 93%. W przeciwieństwie do kompleksu **335** produkt reakcji, porfiryne **336** charakteryzowała się znacznie większą stabilnością. Co ciekawe, na widmie  $^1\text{H}$  NMR tego związku przy  $-3,42$  i  $-3,35$  ppm obserwowałam dwa singlety pochodzące od grup NH, co wskazuje na powolny, w skali NMR, w temperaturze pokojowej proces NH-tautomerii. Szczegółowy opis badań tego zjawiska dla porfiryny **336** umieściłam w kolejnym rozdziale mojej rozprawy doktorskiej.



Schemat 63. Synteza porfiryny **336**.

Ostatnim etapem syntezy porfiryny posiadającej fragment kwasu jabłkowego była hydroliza diestru **336**. Warunki, które pozwoliły na otrzymanie porfiryn **314** i **323**, w przypadku diestru okazały się nieskuteczne, obserwowałam powstawanie jedynie śladowych ilości pożądanego produktu **2Na330**. Znacznie lepszy wynik (68%) uzyskałam, gdy do hydrolizy użyłam wodorotlenek sodu, reakcję prowadziłam przez 4 godziny w temperaturze  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schemat 64).

Schemat 64. Hydroliza diestru **336**.

Wydłużenie czasu reakcji do 16 godzin prowadziło głównie do rozkładu porfiryn, przy czym głównym, wydzielonym z mieszaniny reakcyjnym produktem była 5-hydroksymetylo-15-nonyloporfiryra **337** (Schemat 62). Struktura porfiryn **2Na330** i **337** została potwierdzona m.in. w oparciu o widma spektrometrii mas. Niestety, pomimo obecności dwóch grup karboksylowych oraz dodatkowego atomu tlenu, porfiryra **333** nie rozpuszczała się w wodzie.

#### 3.2.4. Badanie procesu NH-tautomeryzacji porfiryny **336**

Od czasu ustalenia struktury porfiryn trwa dyskusja na temat procesu NH-tautomeryzacji zachodzącego wewnątrz pierścienia tetrapirolowego. Pomimo przeprowadzonych licznych teoretycznych<sup>150</sup> oraz eksperymentalnych<sup>151</sup> badań, jak dotąd nie ustalono ogólnych reguł rządzących tym procesem. Do badania NH-tautomerii porfiryn wykorzystywane są różne techniki pomiarowe, szczególnie ważną jest magnetyczny rezonans jądrowy (NMR).<sup>152</sup> Migracja protonów pomiędzy atomami azotu we wnętrzu pierścienia makrocyklicznego jest, w przeważającej części przypadków,

<sup>150</sup> a) Merz, K. M., Jr.; Reynolds C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 90-92. b) Smedarchina Z.; Siebrand W.; Wildman T. A. *Chem. Phys. Lett.*, **1988**, *143*, 395-399. c) Ghosh A.; Almlöf J. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1073-1075. d) Reimers J. R.; Lü T. X.; Crossley M. J.; Hush N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2855-2861. e) Ghosh A.; Jynge, K. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 5459-5462. f) Maity D. K.; Mell R. L.; Truong T. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 897-906. g) Maity D. K.; Truong T. N. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 289-299.

<sup>151</sup> a) Braun, J.; Limbach, H.H.; Williams P.G.; Marimot H.; Wemmer, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7231-7232. b) Eaton, S.S.; Eaton, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1601-1604. c) Frydman, L.; Olivieri, A.C.; Diaz, L.E.; Valasinas, A., Frydman, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5651-5661. d) Shaw, S.J.; Shanmugathan, S., Clarke, O.J.; Boyle, R.W.; Osborne, A.; Edwards, C. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 575-581.

<sup>152</sup> a) Vestling, G.S.; Downing, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3511-3513. b) Erdman, J.G.; Corwin, A.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1885-1889. c) Dorough, G.D.; Shen, K.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3939-3944. d) Buttenhoff, T.J.; Moore, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8336-8341.

procesem bardzo szybkim w skali NMR, a widoczne na widmie  $^1\text{H}$  NMR sygnały odpowiadające poszczególnym tautomerom są uśrednione. Sygnały protonów grup NH obserwuje się jako jeden poszerzony singlet. Obniżenie temperatury prowadzi do spowolnienia procesu wymiany protonów, co najczęściej powoduje pojawienie się dwóch sygnałów pochodzących od protonów NH. Równowaga zostaje przesunięta w kierunku tworzenia jednego z tautomerów. Znanych jest niewiele przykładów porfiryn, dla których w temperaturze pokojowej wymiana protonów pomiędzy tautomerami jest wolna w skali NMR. Ogoshi i współpracownicy opisali kilka *mezo*-podstawionych pochodnych oktaetyloporfiryn, dla których obserwowano spowolniony proces NH-tautomerii. W widmach  $^1\text{H}$  NMR tych porfiryn, mierzonych w temperaturze 40 °C, w zakresie około -3 ppm widoczne były dwa sygnały o równej intensywności integralnej, odpowiadające protonom NH. Obserwowane zjawisko powiązano ze strukturą podstawnika w pozycji *mezo*. Rozbudowany podstawnik w tej pozycji oraz grupa etylowa w pozycji  $\beta$  powodują duże zatłoczenie steryczne, którego wynikiem jest zahamowanie wymiany i przewaga jednego z tautomerów.<sup>153</sup> Tohara i Sato zsyntetyzowali serię *trans*-AB-podstawionych porfiryn, dla których wymiana protonów pomiędzy tautomerami, już w temperaturze pokojowej, była wolna w skali NMR. Jednakże tym razem przyczyn tego zjawiska szukano w zmianach konformacji pierścienia tetrapirolowego.<sup>154</sup>

W trakcie badań nad nowymi, porfirynoidowymi aktywatorami sGC dla porfiryny **336** zaobserwowałam ciekawe zjawisko. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR przy -3,36 ppm i -3,44 ppm widoczne były dwa sygnały o równej intensywności integralnej, co wskazywałoby na powolny, w skali NMR lub nawet zahamowany proces wymiany protonów NH. Ester kwasu jabłkowego czy nierozgałęziony łańcuch nonylowy nie są sterycznie dużymi podstawnikami. Wydawałoby się więc, że nie powinny mieć znaczącego wpływu na strukturę pierścienia tetrapirolowego, a już na pewno nie w stopniu, który mógłby skutkować zahamowaniem wymiany protonów NH. W celu wyjaśnienia tego rzadko obserwowanego w temperaturze pokojowej zjawiska, postanowiłam przeprowadzić dla porfiryny **336** kilka eksperymentów NMR.

Na początku postanowiłam sprawdzić, czy obserwowane na widmie  $^1\text{H}$  NMR

---

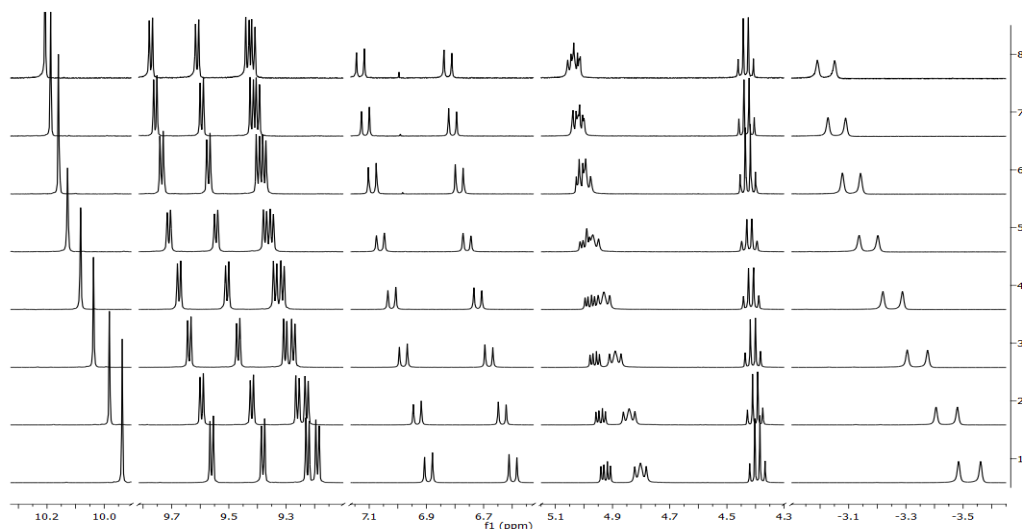
<sup>153</sup> Asakawa, M.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5796-5798.

<sup>154</sup> Tohara, A.; Sato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1041-1046.

rozszczepienie sygnałów nie jest spowodowane tworzeniem się, poprzez wiązania wodorowe, agregatów. W tym celu przeprowadziłam serię  $^1\text{H}$  NMR eksperymentów przy różnych stężeniach porfiryny **336**. Przygotowałam roztwór porfiryny **336** w  $\text{CDCl}_3$  o stężeniu  $9 \cdot 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$ , który następnie rozcieńczałam  $\text{CDCl}_3$  do odpowiednich wartości stężeń (Tabela 11). Porównując otrzymane widma 1-8 zauważyłam, że zarówno sygnały pochodzące od grup NH (-3,48 i -3,57 ppm), jak i sygnały protonów pierścienia makrocyklicznego (9,17-9,98 ppm) oraz protonów grup alkilowych przyłączonych w pozycji *mezo* – (4,80 i 6,59-6,91 ppm) wraz z rozcieńczaniem wyraźnie przesuwały się w dół pola (Rysunek 29). Jednocześnie sygnały odpowiadające protonom pozostałych grup, jak  $-\text{OCH}_2-$  przy 4,4 ppm pozostają niezmienione. Wraz z rozcieńczaniem nie obserwowałam koalescencji sygnałów pochodzących od protonów NH. Taki wynik eksperymentu pozwala stwierdzić, że oddziaływania międzycząsteczkowe nie mają widocznego wpływu na obserwowane na widmie  $^1\text{H}$  NMR porfiryny **336** zjawisko spowolnionej wymiany protonów NH. Obserwowane przesunięcie części sygnałów jest najprawdopodobniej związane ze słabnięciem/zanikaniem wraz z rozcieńczaniem, międzycząsteczkowych oddziaływań pomiędzy pierścieniami makrocyklicznymi cząsteczek porfiryn.

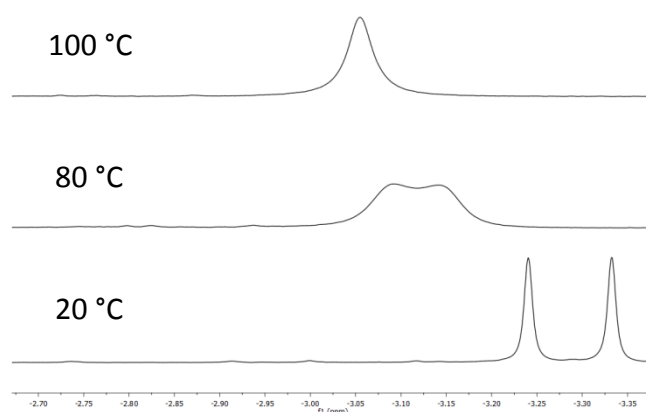
**Tabela 11.** Eksperymenty  $^1\text{H}$  NMR dla porfiryny **332** rejestrowanych przy różnych stężeniach ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Numer widma	Stężenie porfiryny [ $\text{mol/dm}^3$ ]	$\delta_{\text{NH}_a}$ [ppm]	$\delta_{\text{NH}_b}$ [ppm]
1.	$9,4 \cdot 10^{-2}$	-3,56	-3,48
2.	$7,5 \cdot 10^{-2}$	-3,48	-3,41
3.	$5,3 \cdot 10^{-2}$	-3,38	-3,30
4.	$3,7 \cdot 10^{-2}$	-3,29	-3,22
5.	$2,2 \cdot 10^{-2}$	-3,20	-3,14
6.	$1,3 \cdot 10^{-2}$	-3,14	-3,08
7.	$0,7 \cdot 10^{-2}$	-3,09	-3,03
8.	$0,2 \cdot 10^{-2}$	-3,05	-2,99



**Rysunek 29.** Fragmenty widm 1-8 <sup>1</sup>H NMR porfiryny **336** rejestrowanych przy różnych stężeniach.

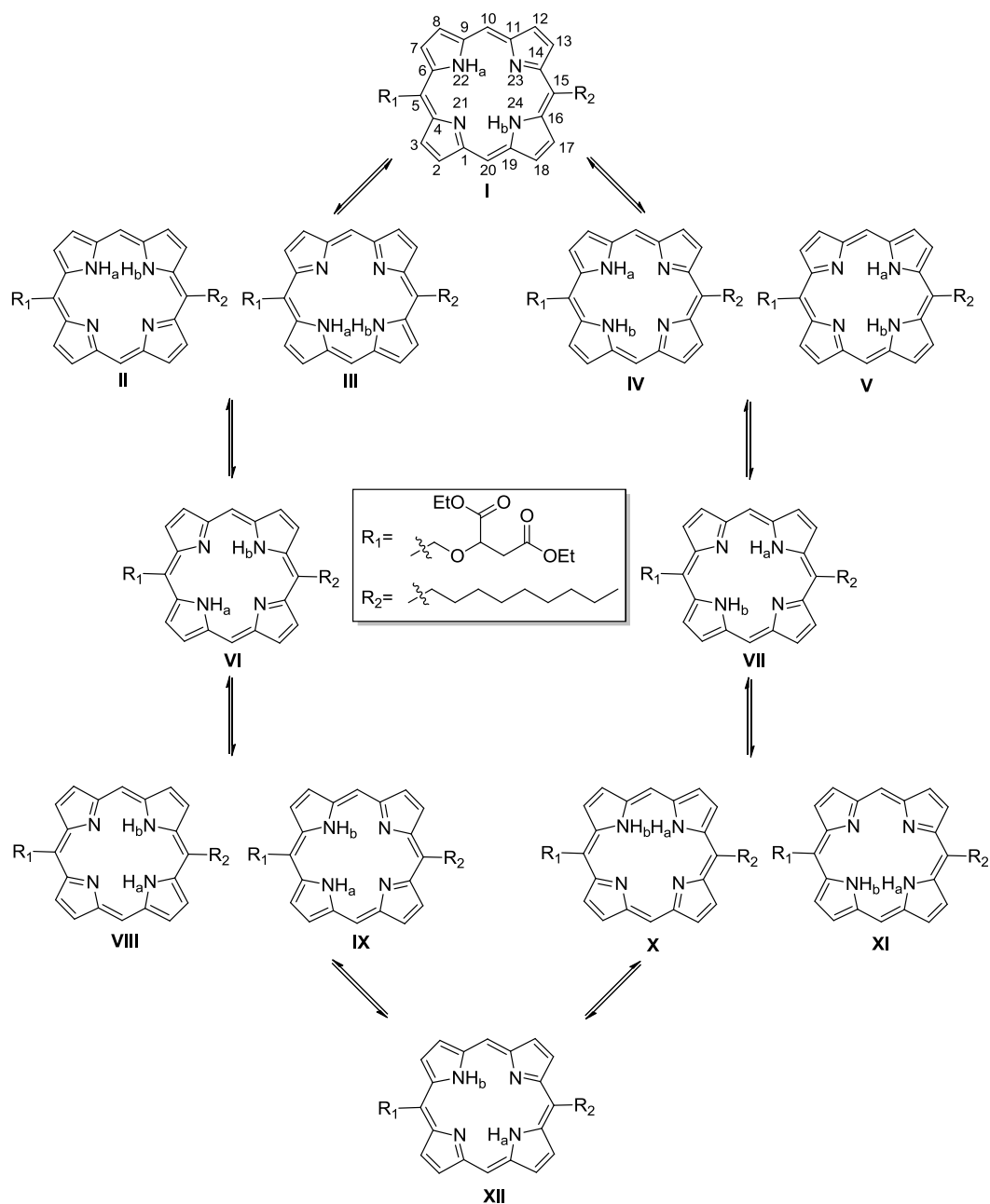
Następnie postanowiłam sprawdzić, jaki wpływ na obserwowane zjawisko rozszczepienia sygnałów NH na widmie <sup>1</sup>H NMR porfiryny **336** ma temperatura pomiaru. W tym celu wykonałam serię widm porfiryny **336** w DMSO-d<sub>6</sub> (obraz widma w temperaturze pokojowej nie różnił się znacząco od wykonanego w CDCl<sub>3</sub>) w zakresie temperatur 20-100 °C (Rysunek 30). Zgodnie z oczekiwaniem, w podwyższonej temperaturze (powyżej 80 °C) obserwowałam koalescencję sygnałów odpowiadających protonom NH.



**Rysunek 30.** Widma <sup>1</sup>H NMR porfiryny **336** rejestrowane w różnych temperaturach – zakres sygnałów odpowiadających protonom NH.

Wyniki tego eksperymentu pozwoliły mi udowodnić, że obserwowane zjawisko rozszczepienia sygnałów NH związane jest ze spowolnionym lub zahamowanym

procesem NH-tautomerii. W temperaturze 100 °C następuje szybka wymiana protonów NH pomiędzy tautomerami, dlatego na widmie  $^1\text{H}$  NMR dla tych protonów obserwowaliśmy tylko uśredniony sygnał, singlet przy -3,07 ppm.



**Schemat 64.** Schemat wymiany protonów NH we wnętrzu luki makrocyklicznej porfiryny **336**.

Z danych literaturowych wynika, że najtrwalszymi tautomerami porfiryn są izomery *trans* – oraz, że mechanizm procesu NH-tautomerizacji przebiega dwuetapowo



poprzez metastabilny izomer *cis* – <sup>155</sup> Mając na uwadze te fakty, sporządziłam schemat przedstawiający możliwe dla *trans*-AB-podstawionej porfiryny **336** drogi wymiany protonów wewnątrz luki makrocyklicznej pomiędzy tautomerami (Schemat 64). Można zauważyć, że istnieją dwie możliwe drogi przemiany. Pierwsza obejmuje wymianę protonów pomiędzy atomami N21 a N24 oraz N22 a N23, a druga N21 a N22 oraz N23 a N24.

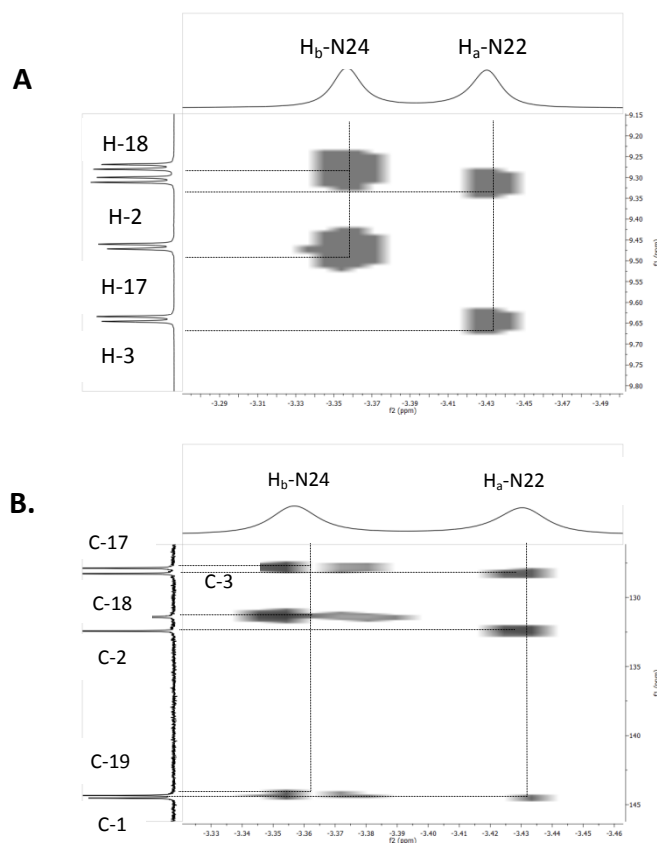
Według badań Ribó i współpracowników pojawienie się na widmie <sup>1</sup>H NMR dwóch sygnałów o równej intensywności integralnej, pochodzących od protonów NH niekoniecznie musi być wynikiem wolnej, w skali NMR, wymiany protonów. Zmiany konformacji pierścienia, będące wynikiem np. niesymetrycznego podstawienia porfiryn, mogą spowodować sytuację, w której szybkości wymiany protonu pomiędzy poszczególnymi parami atomów azotu będą się znacznie różniły. Całkowita szybkość wymiany jest sumą poszczególnych szybkości, więc pomimo, że jedna z przemian jest utrudniona, nie oznacza to że całkowity proces wymiany jest wolny.<sup>156</sup> Mając te fakty na uwadze postanowiłam sprawdzić, czy w przypadku porfiryny **336** nie zaistniała taka sytuacja. Na widmie <sup>13</sup>C NMR, wykonanym w temperaturze pokojowej dla porfiryny **336**, w CDCl<sub>3</sub> w rejonie 127,8-148,7 ppm obserwowałam osiem ostrych sygnałów odpowiadających α- i β-pirolowym atomom węgla. Dzięki analizie widm korelacyjnych (<sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C HSQC oraz <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C HMBC) przyporządkowałam wszystkie sygnały do poszczególnych atomów węgla. Z badań przeprowadzonych przez Edwardsa wraz ze współpracownikami nad zależnością pomiędzy obrazem widm <sup>13</sup>C NMR porfiryn a procesem NH-tautomerii wynika, że obecność ostrych sygnałów odpowiadających α- i β-pirolowym atomom węgla, podobnie jak w przypadku omawianej porfiryny **336**, można powiązać z szybką wymianą protonów NH we wnętrzu pierścienia makrocyklicznego. Informacje, które otrzymałam analizując widma <sup>13</sup>C NMR wydają się być niezgodne z otrzymanymi po analizie widm <sup>1</sup>H NMR, które wskazywały na wolną w skali NMR wymianę protonów. W wyjaśnieniu tego paradoksu pomocna okazała się analiza widma COSY. Dzięki analizie widm korelacyjnych <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, w tym widma NOESY

---

<sup>155</sup> a) Maity, D.K.; Bell, R.L.; Truong, T.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 897-906. b) Reimers, J.R.; Lu, T.X.; Crossley, M.J.; Hush N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2855-2861. c) Braun, J.; Schlabach, M.; Vehrle, B.; Köcher, M.; Vogel, E.; Limbach, H H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6593-6604. d) Braun, J.; Limbach, H.-H.; Williams, P.J.; Morimoto, H.; Wemmer, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7231-7232.

<sup>156</sup> García-Ortega, H.; Crusats, J.; Feliz, M.; Ribó, J.M. *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 4170-4176.

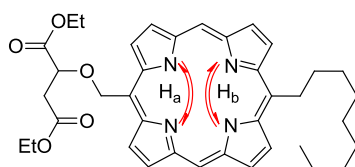
dopasowałam wszystkie widoczne na widmie  $^1\text{H}$  NMR sygnały do poszczególnych protonów porfiryny **336**. Co najważniejsze udało mi się przyporządkować każdy z protonów NH do określonej grupy protonów  $\beta$ -pirolowych (Rysunek 3). Podobnie na widmie  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HMBC obserwowałam korelacje poszczególnych protonów NH tylko z wybraną grupą  $\alpha$ -pirolowych atomów węgla (Rysunek 31).



**Rysunek 31.** Fragmenty widm korelacyjnych związku **336** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 400 MHz): A. COSY, B.  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HMBC.

Taki obraz widm dla porfiryny **336** wskazuje, że każdy z protonów NH jest związany z konkretną połową pierścienia tetrapirolowego. To pozwala sądzić, że w przypadku porfiryny **336**, we wnętrzu pierścienia makrocyklicznego, wymiana protonów następuje tylko pomiędzy atomami N21 a N22 oraz N23 a N24 (Rysunek 32). Podsumowując przemiana pomiędzy tautomerami **I** a **VI** lub **VII** a **XII** w temperaturze pokojowej, w skali NMR, jest procesem szybkim, co jest zgodne z wynikiem analizy widma  $^{13}\text{C}$  NMR. Jednocześnie przemiana tautomerów **I** w **VII** oraz **VI** w **XII**, jest w temperaturze pokojowej najprawdopodobniej zahamowana, czego wynikiem jest widoczne na widmie

$^1\text{H}$  NMR rozszczępienie sygnałów pochodzących od protonów NH. Ostatecznie tę hipotezę mogłabym potwierdzić wykonując widma korelacyjne  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  HSQC oraz  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  HMBC, niestety dla porfiryny **336**, w większości rozpuszczalników organicznych niemożliwym było przygotowanie roztworu o stężeniu powyżej  $9,4 \cdot 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$ , które nie było wystarczające do wykonania tego typu widm korelacyjnych.



**Rysunek 32.** Droga wymiany protonów NH we wnętrzu pierścienia makrocyklicznego porfiryny **336**.

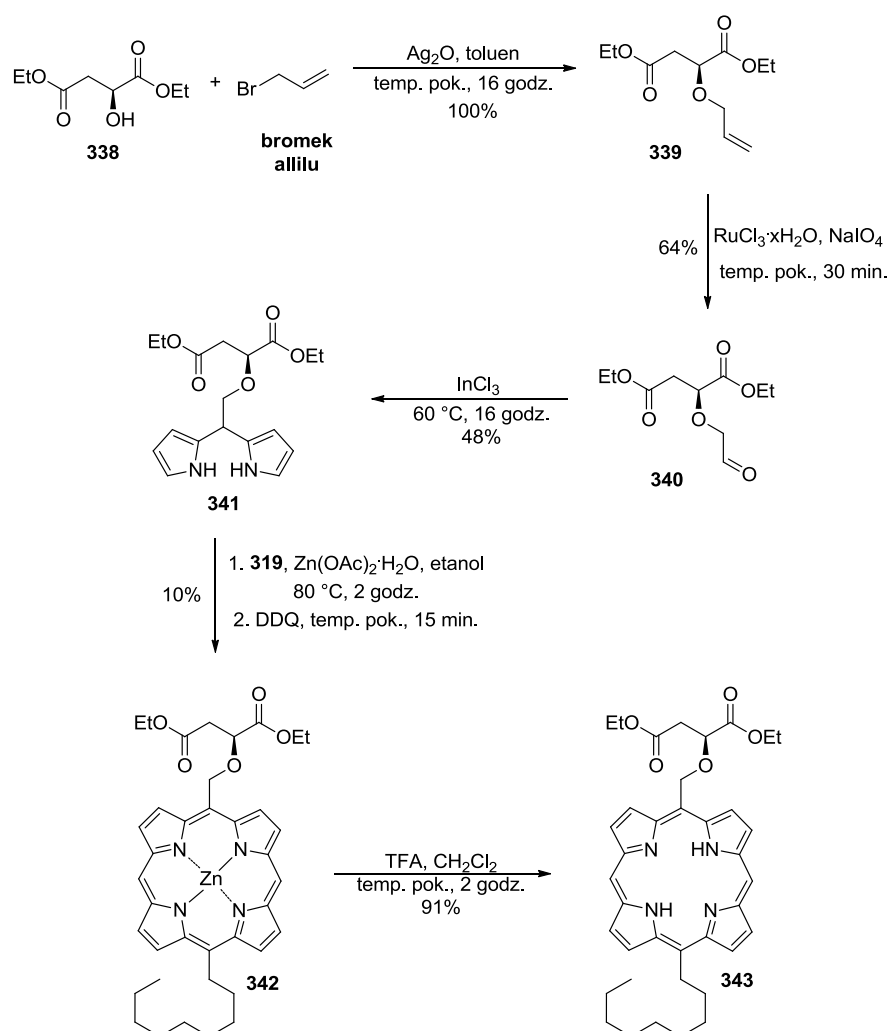
Przyczyn zaobserwowanego zjawiska doszukuję się w zmianach konformacji pierścienia spowodowanych wprowadzeniem dodatkowej grupy karboksylowej. Na widmie NOESY obserwowałam intensywny sygnał korelacyjny pomiędzy protonami NH a protonami jednej grupy estrowej, co sugeruje, że łańcuch podstawnika w pozycji 5 zajmuje położenie nad lub pod pierścieniem makrocyklicznym. Taka struktura może wymuszać zmiany w konformacji pierścienia, powodując zmiany w energii poszczególnych *cis*-tautomerów, a konsekwencji prowadzi do zahamowanego procesu wymiany protonów pomiędzy atomami azotu N21 a N23 oraz N22 a N24.

### 3.2.5. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu L-jabłkowego

W chemii leków chiralność substancji aktywnej stanowi bardzo ważne zagadnienie. Można wymienić co najmniej kilkanaście przykładów chiralnych leków, których poszczególne enancjomery mają różne działanie terapeutyczne. Dzieje się tak, gdyż białka, będące receptorami dla tych substancji aktywnych są chiralne.<sup>107b</sup> Easson i Stedman postulowali, że różnice w aktywności enancjomerów spowodowane są zdolnością receptora do selektywnego wiązania izomerów optycznych. Jeśli receptor posiada co najmniej trzy miejsca wiążące wówczas jest w stanie odróżnić enancjomery.<sup>157</sup>

<sup>157</sup> Easson, L.H.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1993**, 27, 1257-1266.

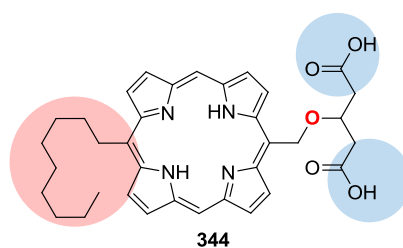
Porfiryne **330** otrzymałam wychodząc z racematu diestru kwasu jabłkowego. Wiedząc że chiralność jest ważnym czynnikiem wpływającym na aktywność biologiczną, postanowiłam zsyntetyzować enancjomerycznie czystą porfiryne **343**, wychodząc z enancjomerycznie czystego estru kwasu L-jabłkowego. Porfiryne **343** otrzymałam na drodze wieloetapowej syntezy analogicznej do metody syntezy porfiryne **330** (Schemat 65). Czystość oraz strukturę związków, na poszczególnych etapach określiłam na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR. Dla porfiryne **343**, przy -3,15 i -3,17 obserwowałam dwa singlety odpowiadające protonom NH we wnętrzu pierścienia makrocyklicznego, co pozwala stwierdzić, że również w tym przypadku, już w temperaturze pokojowej proces NH-tautomeryzacji jest zahamowany.



**Schemat 65.** Schemat wieloetapowej syntezy porfiryne **343**, pochodnej kwasu L-jabłkowego.

### 3.2.6. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu 3-hydroksyglutarowego

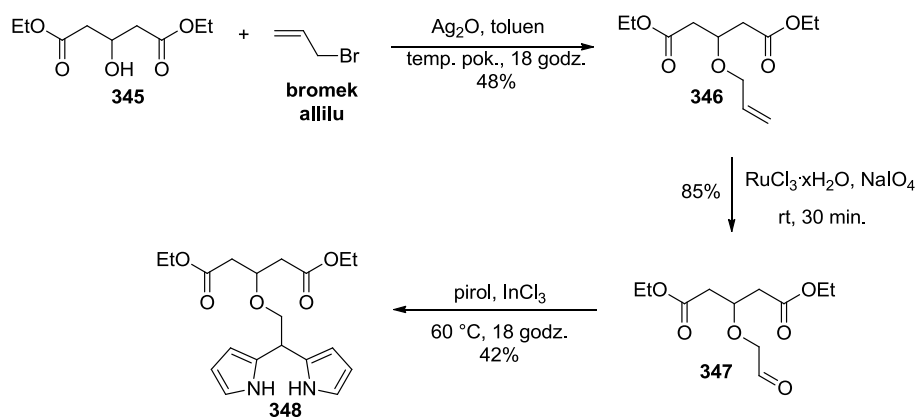
W toku dalszych badań nad syntetycznymi *trans*-AB-podstawionymi analogami protoporfiryny IX postanowiłam przygotować porfirynę **344**, która będzie posiadała fragment kwasu 3-hydroksyglutarowego (Rysunek 33). Zaprojektowana przeze mnie molekula, w przeciwieństwie do porfiryny **330** nie posiada centrum stereogenicznego, jest symetryczna. Taka niewielka zmiana może mieć ogromny wpływ na aktywność biologiczną cząsteczki. Ponadto analiza widma  $^1\text{H}$  NMR estru porfiryny **344** dostarczy informacji, które przybliżą mnie do wyjaśnienia zaobserwowanego dla związku **336** zjawiska powolnego, w skali NMR, procesu NH-tautomerii.



**Rysunek 33.** *Trans*-AB-podstawiona porfiryna, pochodna kwasu 3-hydroksyglutarowego.

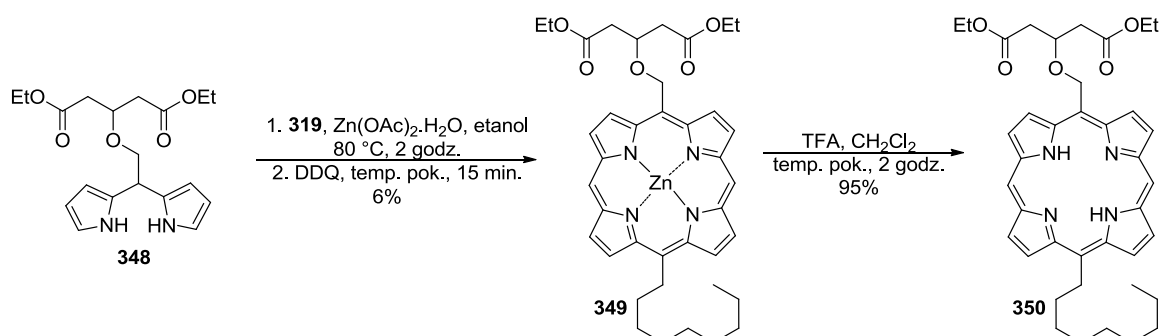
Hydrofilowy blok budulcowy, dipirometan **348** otrzymałam na drodze kilkuetapowej syntezy, wychodząc z estru dietylowego kwasu 3-hydroksyglutarowego (**345**). Używając świeżo przygotowanego  $\text{Ag}_2\text{O}$ , *O*-allilową pochodną **346** otrzymałam z 48% wydajnością (Schemat 66). Wydłużenie czasu reakcji do 72 godzin, czy zwiększenie temperatury do 110 °C nie wpłynęło znacząco na wydajność produktu **346**. Ravis i Bercot, używając tlenku srebra(I) i bromku benzylu, otrzymali diester kwasu 3-benzylloksy-glutarowego z wydajnością 24%.<sup>158</sup> Związek **346** otrzymałam z wydajnością poniżej 50%, co na pierwszym etapie wieloetapowej syntezy nie jest dobrym wynikiem. Jednakże, w przypadku reakcji alkilowania estru kwasu 3-hydroksyglutarowego jest to wynik zadowalający. Następnie alken **346** utleniłam, stosując jak poprzednio układ chlorek rutenu(III)/nadjodan sodu, otrzymując aldehyd **347** z wydajnością 85% (Schemat 66). Dipirometan **348** otrzymałam w wyniku katalizowanej chlorkiem indu(III) reakcji aldehydu **347** z pirolem (Schemat 66).

<sup>158</sup> Bercot, E.A.; Ravis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 247-254.

Schemat 66. Synteza dipirometanu **348**.

Na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR potwierdziłam strukturę związku **348**, przykładowo w zakresie 5,94 do 6,68 ppm obserwowałam trzy multiplety, co sugeruje symetryczne podstawienie dipirometanu, przy 1,24 ppm obserwowałam tryplet odpowiadający sześciu protonom dwóch równocennych grup  $-\text{CH}_3$ . Co ciekawe, przy 8,68 ppm obserwowałam jeden szeroki singlet, odpowiadający dwóm protonom NH, a nie jak dla związku **336** dwa poszerzone singlety.

Dalej przeprowadziłam katalizowaną octanem cynku kondensację dipirometanu **348** z przygotowaną, według opisanej wcześniej bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319**, w wyniku której metaloporfirynę **349** otrzymałam z niską wydajnością jedynie 6% (Schemat 67). Zabserwowałam, że porfiryne **349**, podobnie jak związek **335**, jest bardzo nietrwała, co może tłumaczyć tak niską wydajność jej otrzymywania. Po usunięciu jonu cynku z luki makrocyklicznej, przy użyciu kwasu trifluoroctowego, otrzymałam znacznie trwalszą porfiryne **350** (Schemat 67).

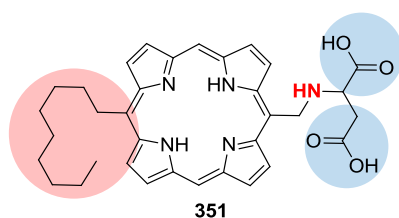
Schemat 67. Synteza porfiryne **350**.

Strukturę oraz czystość związku **350** potwierdziłam między innymi na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR, na którym przy 6,83 ppm obserwowałam singlet odpowiadający grupie metylenowej łączącej pierścień makrocykliczny z fragmentem estru kwasu 3-hydroksyglutaminowego, a przy 4,96 ppm widoczny był tryplet, który odpowiada grupie metylenowej łańcucha nonyloвого, bezpośrednio związanej z pierścieniem porfiryny. Co ciekawe, pomimo, że porfiryna **350** jest symetryczna, to na widmie  $^1\text{H}$  NMR przy 4,12 i 4,07 ppm obserwowałam wyraźnie rozdzielone sygnały pochodzące od estrowych grup metylenowych ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). Także w przypadku omawianej porfiryny obserwowałam zjawisko spowolnionej w skali NMR NH-tautomerii, gdyż przy -3,12 i -3,18 ppm widoczne były dwa singlety pochodzące od grup NH.

Niestety próby hydrolizy porfiryny **350** zakończyły się niepowodzeniem. Zastosowane warunków opracowanych dla porfiryny **336** prowadziły do rozkładu substratu, przy czym głównym otrzymywanym produktem była 5-hydroksymetylo-15-nonyloporfiryna (**337**), której strukturę, jak poprzednio, potwierdzono za pomocą spektrometrii mas. Gdy reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej oraz gdy zmniejszyłam stężenie używanego wodorotlenku sodu, obserwowałam niepełną konwersję substratu, przy czym również w tych przypadkach głównym produktem który powstawał była porfiryna **337**.

### 3.2.7. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu asparaginowego

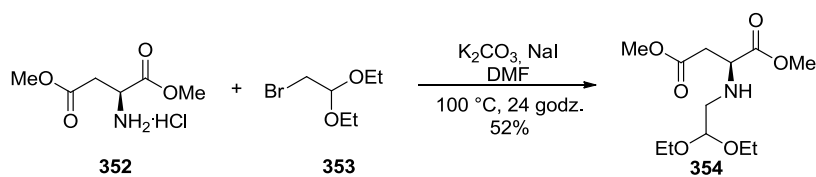
Dotychczas otrzymane przeze mnie syntetyczne porfiryny słabo rozpuszczały się w wodzie. Zaprojektowałam porfirynę **351**, posiadającą podstawnik aminokwasowy, mający silniejsze właściwości hydrofilowe niż pochodna kwasu bursztynowego czy jabłkowego (Rysunek 34).



**Rysunek 34.** *Trans*-AB-podstawiona porfiryna pochodna kwasu asparaginowego.

Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny, posiadającej cząsteczkę aminokwasu stanowi duże wyzwanie, gdyż dwa główne etapy reakcji: tworzenie dipirometanu oraz kondensacja dipirometanów do porfiryny katalizowane są kwasami Lewisa lub Brønsteda, które reagując z atomem azotu aminy mogą hamować tę reakcję. Ponadto jednym z substratów jest aldehyd, który może reagować z drugorzędową aminą tworząc enaminę i tym samym uniemożliwiać powstawanie dipirometanu. Zatem, bardzo ważne było dobranie odpowiedniego zabezpieczenia grupy aminowej, które mogłoby być usunięte na jednym z końcowych etapów. Grupa *tert*-butoksykarbonylowa wydawała się być najlepszym wyborem, gdyż odbezpieczenie grupy aminowej oraz usunięcie jonu cynku z luki makrocyclicznej może być przeprowadzone w jednym etapie, pod wpływem kwasu trifluorooctowego.

Pracę nad syntezą dipirometanu posiadającego fragment aminokwasu rozpoczęłam od przygotowania acetalu **354**. W reakcji estru dimetylowego kwasu L-aspraginowego (**352**) z 2-bromo-1,1-dietoksyetanem (**353**) otrzymałam pożądany produkt **354** z wydajnością 52% (Schemat 68).



**Schemat 68.** Synteza acetalu **354**.

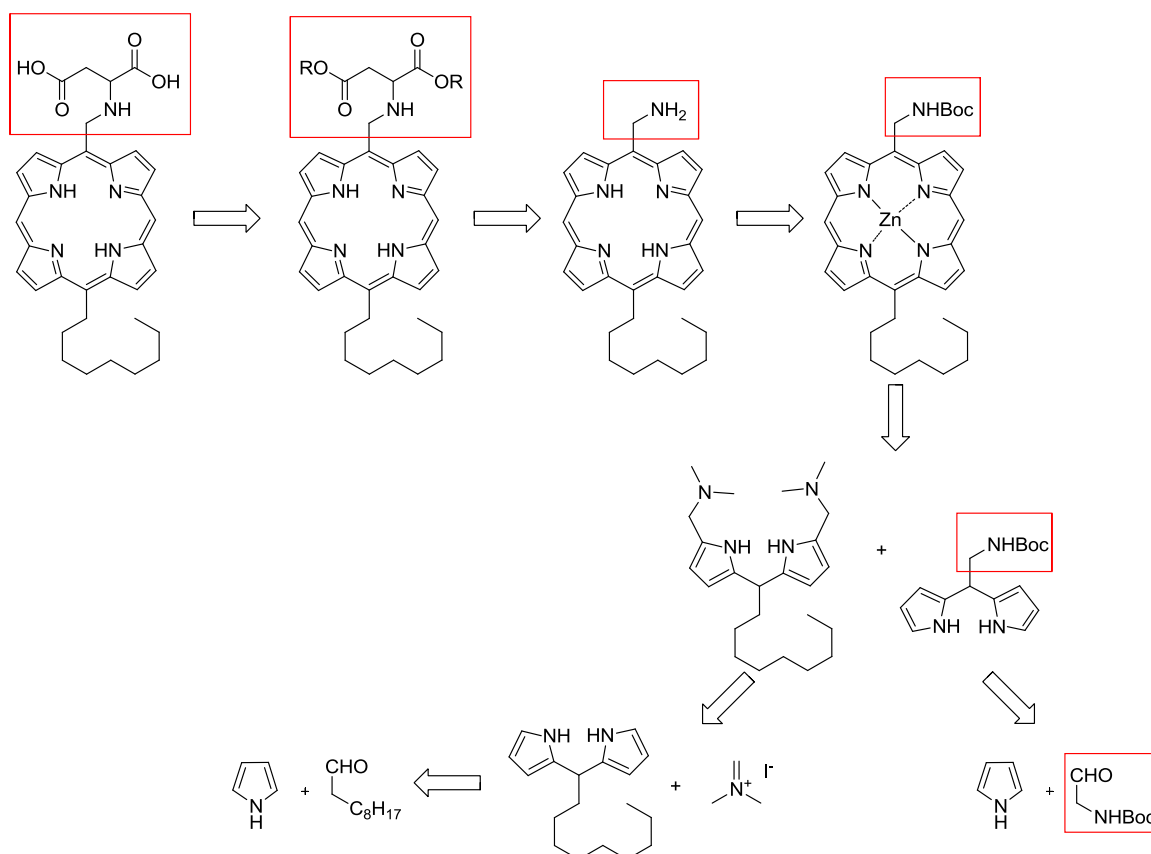
Następnie planowałam zabezpieczyć aminę grupą *tert*-butoksykarbonylową. Przeprowadziłam liczne próby reakcji związku **354** z bezwodnikiem *tert*-butoksykarbonylowym w obecności różnych zasad: węgla potasu, NaOH czy trietyloaminy, w czasie nawet do 72 godzin i temperaturze do 100 °C.<sup>159</sup> Wydawałoby się, że ten etap nie powinien sprawiać trudności, niestety nie udało mi się otrzymać *N*-Boc-zabezpieczonej pochodnej aminokwasu **355**, w każdej reakcji odzyskiwałam substrat. W związku z tym postanowiłam sprawdzić czy związek **354**, bez zabezpieczenia grupy aminowej, będzie reagował z pirolem dając dipirometan. Kondensacja acetalu **354** z pirolem prowadzona w obecności 1,1 ekwiwalentu chlorku indu(III), w temperaturze

<sup>159</sup> a) Kuehne, M.E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7950-7960. b) Huang, D.; Jiang, H.; Nakanishi, K.; Usherwood, P.N.R. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 37, 12391-12404. c) Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 778-779.



pokojej przez noc nie dała dipirometanu, odzyskiwałam tylko substrat. Zwiększenie temperatury do 60 °C nie wpłynęło pozytywnie na wynik otrzymywania dipirometanu, zaobserwowałam jednak pełną konwersję substratu. Najprawdopodobniej w warunkach reakcji acetal uległ konwersji do aldehydu, który następnie reagował z grupą aminową drugiej cząsteczki dając enaminę. W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam powstanie bardzo dużej ilości produktów ubocznych, głównie autokondensacji pirolu. Wyizolowanie jakiegokolwiek czystego związku było niemożliwe, dlatego nie udało mi się potwierdzić mojej hipotezy dotyczącej tworzenia enaminy.

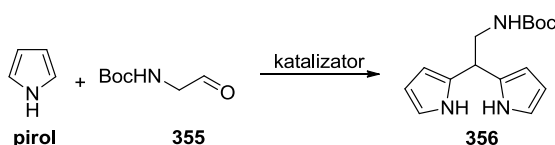
Niepowodzenia w otrzymaniu dipirometanu zawierającego fragment aminokwasu zmusiły mnie do obrania innej strategii syntezy porfiryny **351**. Analiza retrosyntetyczna wskazała, że *trans*-AB-podstawioną porfiryne, pochodną kwasu asparaginowego można otrzymać także na drodze kilkietapowej syntezy obejmującej przygotowanie porfiryny z terminalną grupą aminową, a następnie użycie jej w reakcji aminowania redukcyjnego (Schemat 69).



**Schemat 69.** Analiza retrosyntetyczna *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu asparaginowego.

Reakcja *N*-Boc-2-aminoacetaldehydu (**355**) z pirolem w obecności chlorku indu(III), prowadzona w 65 °C, pozwoliła na otrzymanie pożądanego dipirometanu **356**, ale z niską wydajnością – 31% (Tabela 12, pozycja 1). Reakcję przerwałam po 2 godzinach, gdyż na płycie TCL wraz z upływem czasu obserwowałam powstawanie licznych produktów ubocznych oraz ubytek pożądanego dipirometanu. Najprawdopodobniej w kwaśnych warunkach reakcji grupa *tert*-butoksykarbonylowa ulegała odbezpieczeniu. W celu opracowania wydajniejszych warunków otrzymywania 5-(*N*-Boc-2-aminometylo)-dipirometanu (**356**) przeprowadziłam optymalizację tego procesu. Zmiana katalizatora na inny kwas np. trifluoroctowy nie powinna mieć pozytywnego wpływu na wydajność tej reakcji, wręcz przeciwnie zastosowanie mocniejszego kwasu mogłoby zwiększyć szybkość odbezpieczania aminy. Dlatego też postanowiłam przetestować łagodniejsze, niż w pierwszej próbie, warunki. Jako katalizatora również użyłam chlorku indu(III), ale reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej. Zmniejszenie temperatury okazało się dobrym wyborem, gdyż pożądaný produkt **356** otrzymałam z wydajnością 47% (pozycja 2).

**Tabela 12.** Optymalizacja warunków reakcji otrzymywania 5-(*N*-Boc-2-aminometylo)-dipirometanu **356**.



L.p.	Katalizator	Czas [godz.]	Temperatura [°C]	Wydajność [%]
1	InCl <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	2	65	31
2	InCl <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	2	temp. pok.	47
3	InCl <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	18	temp. pok.	32
4	InCl <sub>3</sub> <sup>[b]</sup>	2	temp. pok.	36
5	-	4	140	46

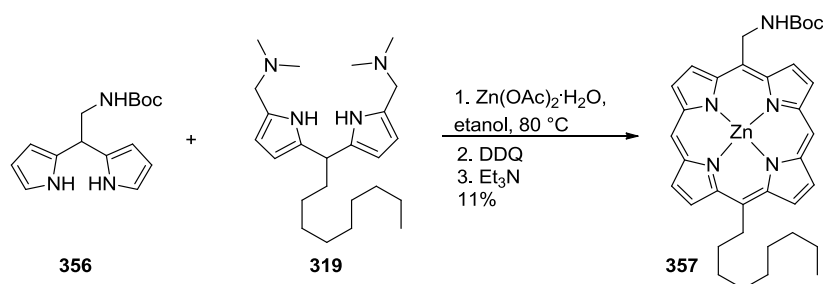
<sup>[a]</sup> 0,1 ekwiw.

<sup>[b]</sup> 1,1 ekwiw.

Wydłużenie czasu reakcji do 18 godzin, podobnie jak zwiększenie ilości chlorku indu(III) do 1,1 ekwiwalentu prowadziło do otrzymania dipirometanu z wydajnością około 30%, podobną do uzyskanej w pierwszej próbie (pozycje 3 i 4). Następnie postanowiłam

sprawdzić, czy opracowane przez Lindsey'a i współpracowników warunki otrzymywania dipirometanów z aldehydów posiadających atom azotu (ogrzewanie w wysokiej temperaturze aldehydów z pirolem bez dodatku katalizatora), będą skuteczne także w tym przypadku.<sup>8e</sup> Ogrzewanie N-Boc-2-aminoacetaldehydu (**355**) z pirolem w temperaturze 140 °C przez dwie godziny prowadziło do otrzymania dipirometanu **356** z dobrą wydajnością – 46% (pozycja 5). W tych warunkach obserwowałam powstanie dużej ilości produktów ubocznych, głównie produktów kondensacji pirolu, co znacznie utrudniało oczyszczanie. Zatem za najlepszą metodę otrzymywania 5-(N-Boc-2-aminometylo)dipirometanu (**356**) uznałam reakcję prowadzoną w temperaturze pokojowej katalizowaną chlorkiem indu(III) (pozycja 2).

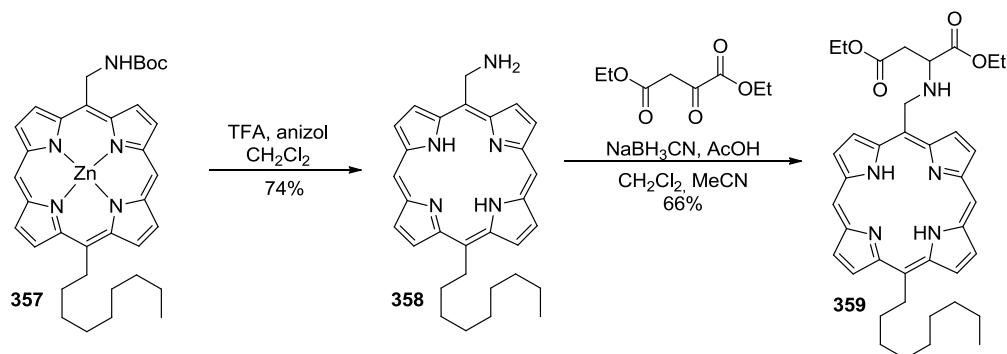
Metaloporfirynę **357** otrzymałam w wyniku katalizowanej octanem cynku kondensacji dipirometanu **356** z bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319**. Powstały w reakcji porfiryngen utleniłam DDQ do porfiryny **357** z wydajnością 11% (Schemat 70). Na widmie <sup>1</sup>H NMR związku **357** przy 8,20 ppm obserwowałam szeroki singlet pochodzący od protonu grupy NH zabezpieczonej aminy, przy 6,63 ppm dublet odpowiadający protonom grupy metylenowej łączącej pierścień makrocykliczny z grupą -NHBoc, a przy 1,46 ppm charakterystyczny dla protonów grupy *tert*-butoksykarbonylowej intensywny singlet.



Schemat 70. Synteza metaloporfiryny **357**.

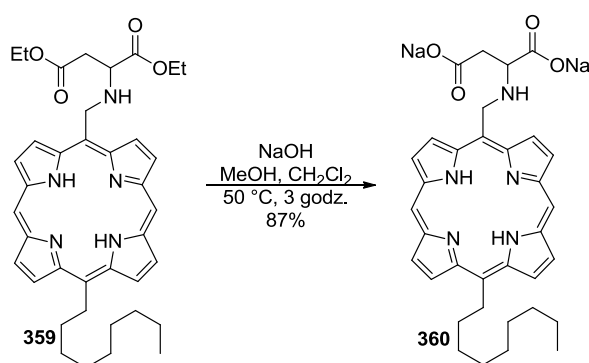
Następnie, w celu otrzymania porfiryny z fragmentem estru kwasu asparaginowego przeprowadziłam dwuetapową syntezę obejmującą: 1) jednoczesne usunięcie jonu Zn<sup>2+</sup> z luki makrocyklicznej kompleksu **357** oraz odbezpieczenie grupy aminowej kwasem trifluorooctowym, 2) aminowanie redukcyjne z udziałem estru kwasu szczawiooctowego (Schemat 71). Zaobserwovałam, że porfiryna **358**, posiadająca terminalną grupę

aminową jest bardzo nietrwała, dlatego przygotowywałam ją bezpośrednio przed reakcją aminowania redukcyjnego.



**Schemat 71.** Synteza porfiryny **359**, posiadającej fragment estru kwasu asparaginowego.

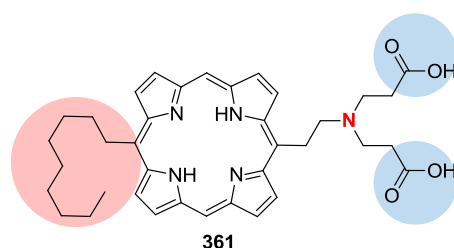
Ostatnim etapem była hydroliza estru porfiryny **359** (Schemat 72). Reakcję prowadziłam używając wodorotlenku sodu w mieszaninie woda/acetone. Po 3 godzinach prowadzenia reakcji zaobserwowałam pełną konwersję substratu **359**. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowałam metanol oraz chlorek metylenu, co spowodowało wytrącenie się kryształów, które odwirowałam usunęłam supernatant, a osad przemyłam otrzymując czysty produkt z wydajnością 87%. Oczekiwałam, że porfiryna **360**, posiadająca fragment aminokwasu, będzie charakteryzowała się dużą hydrofilowością, jednak otrzymana przeze mnie sól nie rozpuszczała się w wodzie. Jej strukturę potwierdziłam na podstawie widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości, na którym obserwowałam pik  $[\text{M}-2\text{Na}+\text{H}]^+ = 580,2924$ , odpowiadający związkowi **360**.



**Schemat 72.** Hydroliza estru **359**.

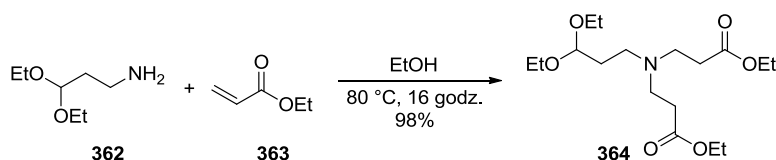
### 3.2.8. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny posiadającej podstawnik typu aminokwasu

Chcąc sprawdzić czy rzędowość aminy, wprowadzanej do hydrofilowego podstawnika *trans*-AB-podstawionej porfiryny ma wpływ na właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczną, postanowiłam zsyntetyzować porfiryne o strukturze podobnej do związku **360** posiadającą trzeciorzędową grupę aminową (Rysunek 35).



**Rysunek 35.** *Trans*-AB-podstawiona porfiryne posiadająca podstawnik typu aminokwasu.

Syntezę zaprojektowanej przeze mnie porfiryny **361** rozpoczęłam od przygotowania acetalu **364**, który otrzymałam z doskonałą wydajnością w reakcji Michaela 3,3-dietoksypropano-1-aminy (**362**) z akrylanem etylu (**363**) (Schemat 73).<sup>160</sup>

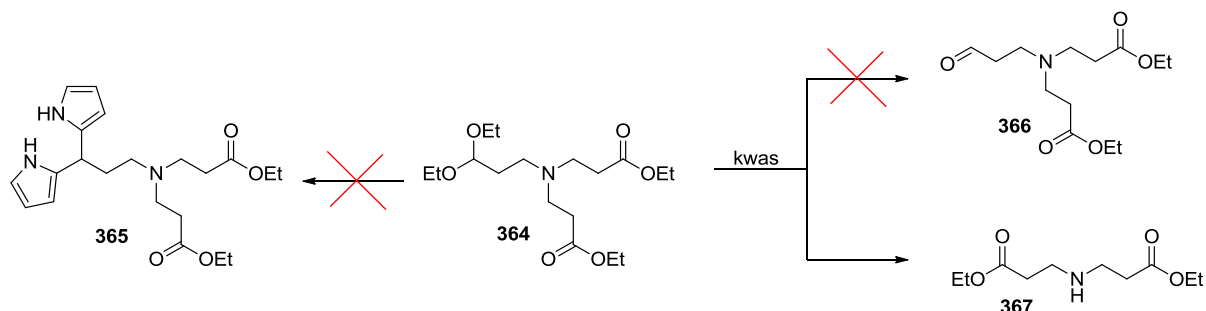


**Schemat 73.** Reakcja 3,3-dietoksypropano-1-aminy (**362**) z akrylanem etylu (**363**).

Następnym etapem było przygotowanie odpowiedniego dipirometanu. W tym przypadku nie było ryzyka utworzenia się enaminy, jednak do reakcji należało użyć 1,1 ekwiw.alentu kwaśnego katalizatora, biorąc pod uwagę fakt tworzenia się soli amoniowej. Niestety pomimo kilku prób, obejmujących zmianę katalizatora ( $\text{InCl}_3$ , TFA) oraz temperatury reakcji nie otrzymałam pożądanego dipirometanu **364**. Postanowiłam przeprowadzić hydrolizę acetalu do odpowiedniego aldehydu, który powinien znacznie łatwiej reagować z pirolem. Jednak w reakcji z różnymi kwasami (TsOH, TFA, HCOOH) nie

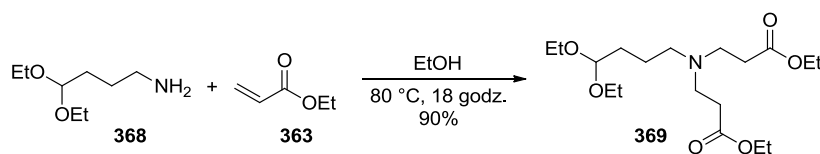
<sup>160</sup> Barker, D.; Lin, D.H.-S.; Carland, J.E.; Chu, C.P.-Y.; Chebib, M.; Brimbl, M.A.; Savage, G.P.; McLeod M.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4565-4575.

tworzył się pożądany aldehyd **366**, lecz produkt reakcji następczej, amina **367** (Schemat 74).



**Schemat 74.** Próby otrzymania dipirometanu posiadającego podstawnik typu aminokwasu.

Problem eliminacji nie powinien występować dla homologu związku **364**, dlatego też postanowiłam zsyntetyzować acetal **369** (Schemat 75). W reakcji typu Michaela 4,4-dietoksybutano-1-aminy (**368**) z akrylanem etylu (**363**) otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością pożądany produkt **369**.



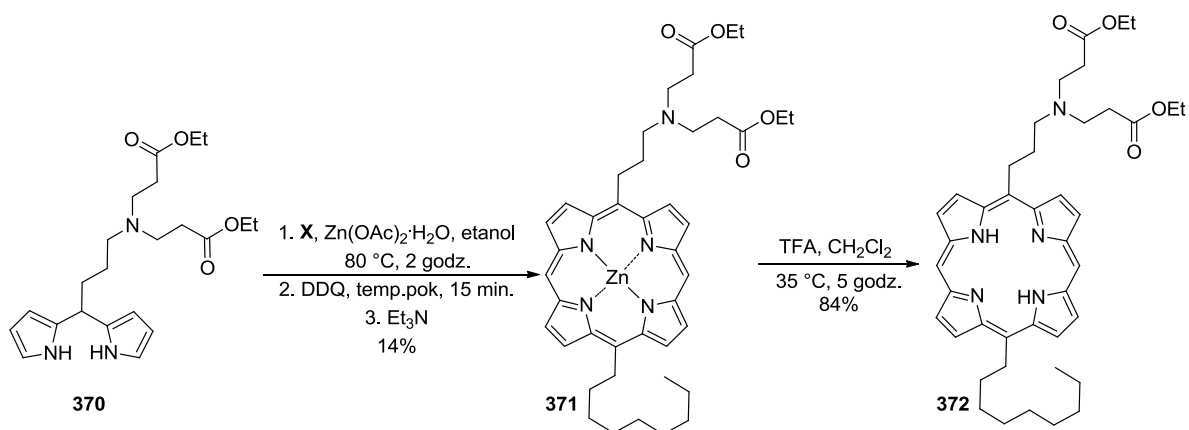
**Schemat 75.** Reakcja 4,4-dietoksybutano-1-aminy (**368**) z akrylanem etylu (**363**).

Reakcja kondensacji acetalu **369** z pirolem, katalizowana chlorkiem indu(III) prowadziła do otrzymania dipirometanu **370**, ale ze stosunkowo niską wydajnością – 15% (Tabela 13, pozycja 1). Przeprowadziłam krótką optymalizację warunków reakcji. Zmieniałam czas, temperaturę oraz typu katalizatora (pozycje 2-4). Najlepszy wynik, wydajność 72%, uzyskałam dla reakcji prowadzonej w obecności 1,1 ekwiw. alentu kwasu trifluorooctowego. W reakcji otrzymywania dipirometanu z acetalu **369** nie obserwowałam powstawania produktów eliminacji. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **370** oprócz sygnałów charakterystycznych dla dipirometanów: singlet przy 8,21 ppm, trzy multiplety w rejonie 6,0-6,7 ppm oraz tryplet przy 4,02 ppm, obserwowałam m.in. kwartet przy 4,11 ppm i tryplet przy  $\delta$  1,24 ppm, odpowiadające dwóm grupom  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , co potwierdziło obecność grup estrowych.

**Tabela 13.** Optymalizacja warunków reakcji kondensacji acetalu **369** z pirolem.

L.p.	Katalizator	Czas [godz.]	Temperatura [°C]	Wydajność [%]
1	InCl <sub>3</sub>	16	65	15
2	-	48	85	ślady
3	Montmoryllonit K-10 <sup>161</sup>	16	80	12
4	TFA	16	65	72

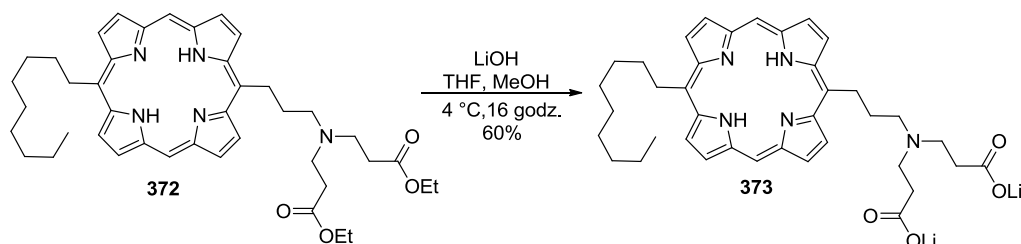
Otrzymany dipirometan **370** użyłam do syntezy porfiryny **371**. Hydrofobowy blok budulcowy, bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319** otrzymałam według wcześniej opisanej procedury. W wyniku katalizowanej octanem cynku [2+2] kondensacji otrzymałam porfirynę **371** z wydajnością 14%. Następnie stosując kwas trifluorooctowy usunęłam jon Zn<sup>2+</sup> z luki makrocyclicznej, otrzymując porfirynę **372** z wydajnością 84% (Schemat 76).

**Schemat 76.** Synteza porfiryny posiadającej fragment aminokwasu.

Ostatnim etapem była hydroliza estru **372**, którą przeprowadziłam stosując wodorotlenek litu (Schemat 77). Otrzymana porfiryna **373** rozpuszczała się w wodzie,

<sup>161</sup> Lahaye, D., Muthukumar, K., Hung, C.-H.; Gryko, D.; Reboucas, J.S.; Spasojević, I.; Batinić-Haberle, I.; Lindsey J.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7066-7086.

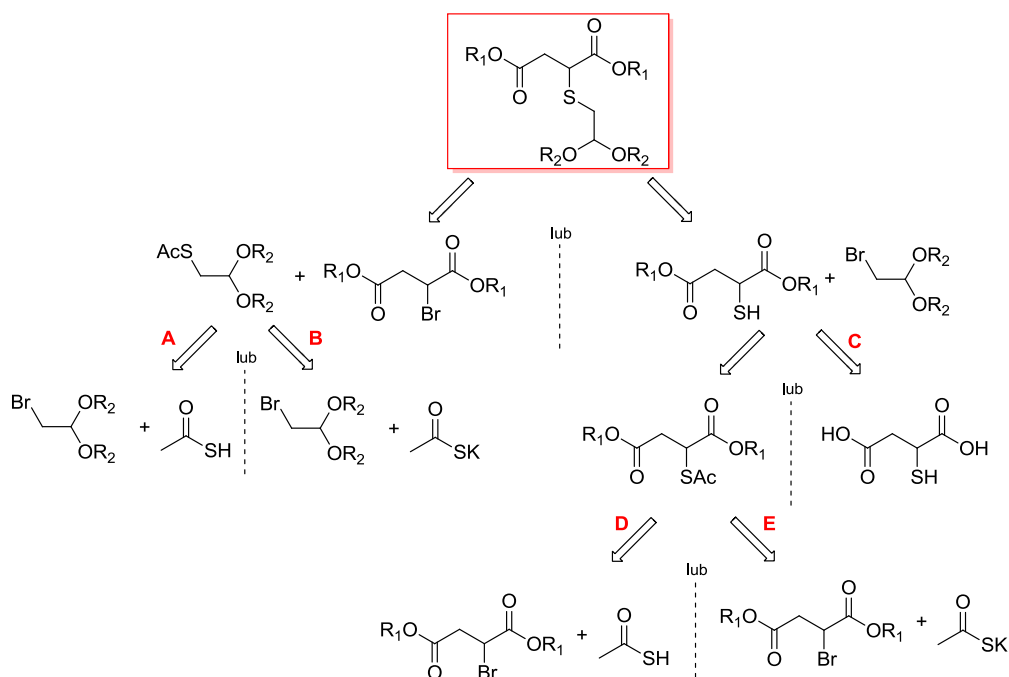
co utrudniło jej oczyszczanie przez krystalizację, problemem było usunięcie nadmiaru LiOH. Sól **373** oczyściłam ostatecznie za pomocą chromatografii na żywicy jonowymiennej. Na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR wykonanego w  $\text{D}_2\text{O}$ , na którym widoczne były bardzo poszerzone sygnały, stwierdziłam, że porfiryna ta w środowisku wodnym tworzy agregaty.



Schemat 77. Hydroliza porfiryny **372**.

### 3.2.9. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu merkaptobursztynowego

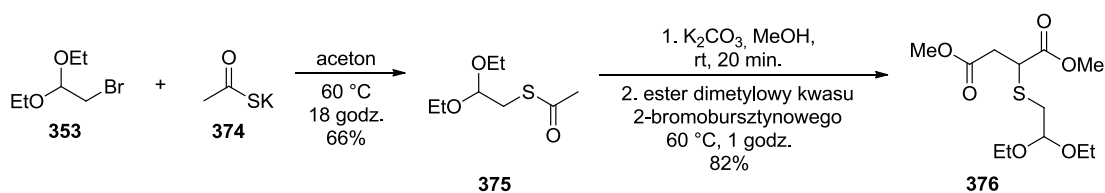
Syntezę porfiryny posiadającej w swej strukturze cząsteczkę kwasu merkaptobursztynowego rozpocząłam od przygotowania odpowiedniego acetalu. Spośród kilku potencjalnych metod otrzymywania (Schemat 78) acetalu wybrałam ścieżkę B, która nie wymagała stosowania związków toksycznych lub/i o szczególnie silnym, nieprzyjemnym zapachu (kwas tiooctowy czy kwas merkaptobursztynowy).



Schemat 78. Analiza retrosyntetyczna estru 2-(2,2-dialkoksyletylotio)bursztynowego.

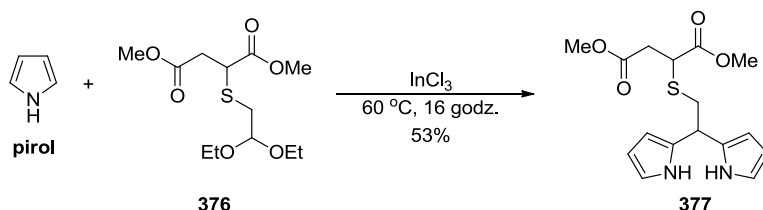


W pierwszym etapie syntezy acetalu **376** wykorzystałam opisaną przez Lindsey'a i współpracowników reakcję 2-bromo-1,1-dietoksyetanu (**353**) z tiooctanu potasu (**374**) (Schemat 80).<sup>162</sup> Następnie, w wyniku reakcji typu „one pot” obejmującej usunięcie grupy acetylowej za pomocą węglanu potasu w metanolu oraz substytucję nukleofilową otrzymanego *in situ* tiolu do estru kwasu bromobursztynowego z acetylotioacetalu **375** otrzymałam acetal **376** z bardzo dobrą wydajnością (82%) (Schemat 79). W tym przypadku generowanie tiolu *in situ* pozwoliło nie tylko na szybsze, skrócone o jeden etap otrzymanie pożądanego acetalu **376**, ale także pozwoliło na uniknięcie pracy z substancją o bardzo przykrym zapachu. Struktura oraz czystość acetalu **376** została potwierdzona m.in. w oparciu o zarejestrowane widma <sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR. Na widmie <sup>1</sup>H NMR prócz sygnałów pochodzących od protonów estru dimetylowego kwasu merkaptobursztynowego obserwowałam charakterystyczny dla grupy 1,1-dietoksyetanowej tryplet przy 4,59 ppm, a na widmie <sup>13</sup>C NMR odpowiadający acetalowemu atomowi węgla sygnał przy 102,3 ppm.



Schemat 79. Dwuetapowa synteza acetalu **376**.

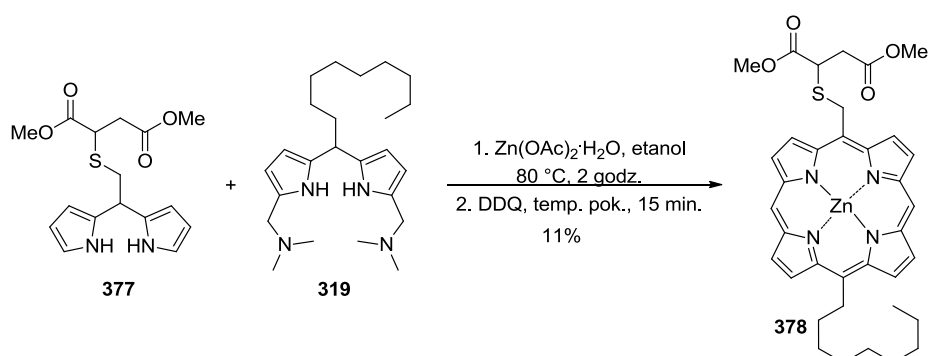
Następnie, w wyniku katalizowanej chlorkiem indu(III) kondensacji acetalu **376** z pirolem otrzymałam dipirometan **377** (Schemat 80). Prowadzona przez 16 godzin w temperaturze 60 °C reakcja przebiegła bardzo wydajnie (53%), dlatego nie podjęłam próby hydrolizy acetalu i powtórzenia reakcji z użyciem odpowiedniego aldehydu.



Schemat 80. Synteza dipirometanu posiadającego atom siarki w podstawniku.

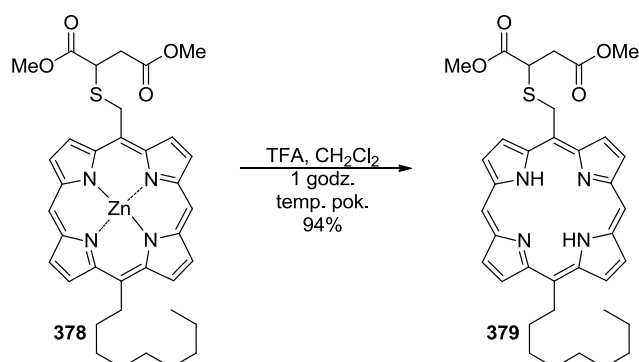
<sup>162</sup> Carcel, C.M.; Laha, J.K.; Loewe, R.S.; Thamyongkit, P.; Schweikart, K.-H.; Misra, V.; Bocian, D.F.; Lindsey, J.S. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6739-6750.

Kolejnym etapem badań była synteza porfiryny, którą przeprowadziłam poddając dipirometan **377** katalizowanej octanem cynku kondensacji z przygotowaną według wcześniej opisanej procedury bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319** (Schemat 81). Powstały w reakcji porfirylogen utleniałam DDQ. Oprócz pożądanej porfiryny **378** nie obserwowałam innych, porfirynowych produktów ubocznych, dlatego też mogę sądzić, że otrzymany tioeter nie uległ utlenieniu DDQ.



**Schemat 81.** Synteza porfiryny pochodnej kwasu merkaptobursztynowego **378**.

Kation cynku z luki makrocyklicznej kompleksu **378** postanowiłam usunąć kwasem trifluoroctowym w chlorku metylenu (Schemat 82). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej, a jej postęp monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po godzinie substrat uległ pełnej konwersji do pożądanego produktu **379**.

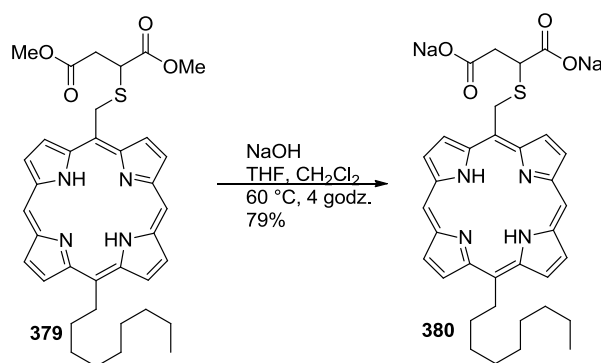


**Schemat 82.** Synteza porfiryny pochodnej kwasu merkaptobursztynowego **379**.

Widmo  $^1\text{H}$  NMR porfiryny **376** potwierdziło jej strukturę, obserwowałam m.in. charakterystyczne dwa sprzężone ze sobą dublety ( $J = 13$  Hz) odpowiadające dwóm

diastereotopowym protonom grupy  $-\text{CH}_2\text{S}-$  oraz tryplet ( $J = 4.9 \text{ Hz}$ ) pochodzący od protonów grupy metylenowej,  $n$ -nonylowego łańcucha, bezpośrednio związanej z pierścieniem makrocyklicznym. Co ciekawe, podobnie jak w przypadku porfiryny posiadającej w łączniku atom tlenu przy  $-3,13 \text{ ppm}$  i  $-3,06 \text{ ppm}$  obserwowałam dwa singlety odpowiadające protonom grup NH pierścienia makrocyklicznego.

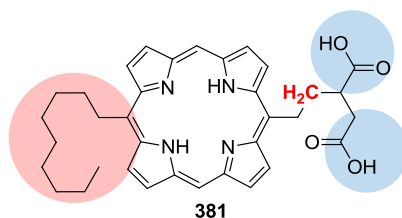
Ostatnim etapem była hydroliza estru porfiryny **379** (Schemat 83). Reakcję prowadziłam stosując wodorotlenek sodu w mieszaninie woda/THF. Po 4 godzinach prowadzenia reakcji zaobserwowałam pełną konwersję substratu **379**. Sól **380** podobnie jak jej analog **2Na330** nie rozpuszczała się w wodzie, a na widmie  $^1\text{H}$  NMR wykonanym w TFA-d obserwowałam poszerzone sygnały, co świadczy o tworzeniu agregatów.



Schemat 83. Hydroliza estru **380**.

### 3.2.10. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu bursztynowego

W toku dalszych badań nad syntetycznymi analogami PPIX podjęłam próbę otrzymania *trans*-AB-*mezo*-podstawionej porfiryny, której pierścień makrocykliczny będzie połączony z cząsteczką kwasu bursztynowego prostym łańcuchem alkilowym (Rysunek 36).

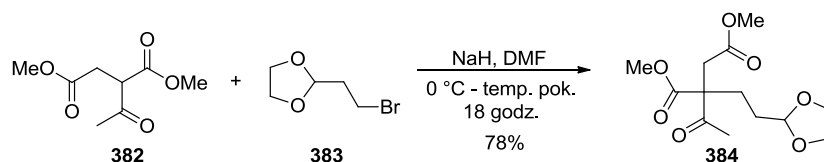


Rysunek 36.

Analiza retrosyntetyczna wykazała, że porfiryne **381** można otrzymać w sposób analogiczny do porfiryny **314**, metodą [2+2] kondensacji bis( $N,N$ -dimetyloamino-

metylowej) pochodnej 5-nonylodipirometanu **319** oraz dipirometanu, który posiada jako podstawnik pochodną kwasu bursztynowego.

Syntezę hydrofilowego bloku budulcowego rozpoczęłam od przygotowania odpowiedniego aldehydu. Long i Rathke opisali metodę mono-alkilowania estrów kwasu bursztynowego obejmującą generowanie dienolanu, który następnie reagował z halogenkiem alkilu.<sup>163</sup> Próba zastosowania tych warunków w reakcji estru dimetylowego kwasu bursztynowego z 2-(2-bromoetylo)-1,3-dioksolanem (**383**) zakończyła się niepowodzeniem. Z mieszaniny reakcyjnej nie wyizolowałam nawet śladów pożądanego produktu, odzyskałam jedynie substraty. Acetylobursztyniany ulegają reakcjom monoalkilowania znacznie łatwiej i w łagodniejszych warunkach.<sup>164</sup> Grupę COCH<sub>3</sub> acetylobursztynianu można łatwo usunąć przez prowadzoną w zasadowym środowisku deacetylację.<sup>165,164c</sup> Mając na uwadze te fakty, postanowiłam wykorzystać acetylobursztynian dimetylu (**382**) do reakcji z bromoacetalem **383** (Schemat 84). Karboanion generowałam wodorem sodu. Zmiana substratu wpłynęła korzystnie na wynik reakcji. Acetal **384**, posiadający fragment kwasu acetylobursztynowego, otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością (78%).



**Schemat 84.** Mono-alkilowanie acetylobursztynianu dimetylu.

Z analizy retrosyntezy wynika, że ostatnim etapem otrzymywania porfiryny **381** jest hydroliza estrów metylowych. W przypadku porfiryny **336** reakcja usuwania zabezpieczenia przebiegła pomyślnie w roztworze wodorotlenku, w podwyższonej temperaturze. Deacylację prowadzi się w identycznych warunkach, dlatego też postanowiłam do dalszych syntez użyć acetalu **384**, zaś grupę COCH<sub>3</sub> zaplanowałam usunąć w ostatnim etapie.

<sup>163</sup> Long, N.R.; Rathke, M.W. *Synthetic Commun.* **1981**, *11*, 687-696.

<sup>164</sup> a) Noguchi, T.; Onodera, A.; Tomisawa, K; Yokomori, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 1407-1412. b) Sizov, A. Yu.; Dombrovskii, V. A.; Yanovskaya, L. A. *B. Acad. Sci. USSR CH+* **1991**, *5*, 1073- 1079. c) Bloomer, J. L.; Brosz, C.S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3241-3252.

<sup>165</sup> Doetz, K.H.; Popall, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5797-5802.

Dipirometany mogą być otrzymywane poprzez kondensację pirolu nie tylko z aldehydami, lecz także z ich pochodnymi: hemiacetalami<sup>166</sup> oraz acetalami.<sup>167</sup> Reakcja z tymi pochodnymi zachodzi dwuetapowo. Najpierw, w kwaśnym środowisku reakcji *in situ* usuwana jest grupa zabezpieczająca, a następnie tak otrzymany aldehyd reaguje z pirolem dając dipirometan. Reakcje tego typu zachodzą w obecności katalitycznej ilości kwasów (InCl<sub>3</sub>, TFA), jednak często wymagają podwyższonej temperatury (60 °C). Niestety próba otrzymania dipirometanu w reakcji acetalu **384** z pirolem, prowadzona w obecności katalitycznych ilości chlorku indu(III), w temperaturze 60 °C, zakończyła się niepowodzeniem. Z mieszaniny reakcyjnej nie wyizolowałam pożądanego produktu. Zmiana InCl<sub>3</sub> na kwas trifluorooctowy, użycie kwasu w ilości stechiometrycznej czy też wydłużenie czasu reakcji do 72 godzin nie wpłynęło na wynik reakcji. Cykliczne acetale charakteryzują się dużą trwałością, zaś ich odbezpieczanie jest znacznie trudniejsze niż ich acyklicznych analogów.<sup>168</sup> Te cechy 1,3-dioksoanów mogły być przyczyną niepowodzenia reakcji kondensacji z pirolem. Dlatego też postanowiłam przeprowadzić syntezę dwuetapowo, najpierw odbezpieczyć acetal, a następnie otrzymany aldehyd poddać reakcji z pirolem. Hydroliza 1,3-dioksoanów najczęściej prowadzona jest w środowisku kwaśnym (HCl, AcOH, TsOH).<sup>169</sup> Można je też odbezpieczyć w reakcji utlenienia np. DDQ, przy czym metoda ta, najczęściej jest wykorzystywana do otrzymywania odpowiednich estrów rzadziej aldehydów.<sup>170</sup> Do odbezpieczenia acetalu **384** wybrałam metodę hydrolizy w wodnym roztworze kwasu octowego. Reakcja prowadzona w temperaturze 60 °C przez 6 godzin pozwoliła na otrzymanie aldehydu **385** z wydajnością 74% (Schemat 85). Strukturę oraz czystość aldehydu **385** potwierdziłam m.in. na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR oraz <sup>13</sup>C NMR. Na widmie <sup>1</sup>H NMR związku **385** nie obserwowałam sygnałów charakterystycznych dla acetalu: trypletu przy 4,84 ppm pochodzącego od protonu grupy –CH(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oraz multipletu przy 3,94 ppm odpowiadającego protonom grup –CH(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Widoczny był natomiast tryplet przy 9,73

<sup>166</sup> Wijesekera, T.P. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1868-1871.

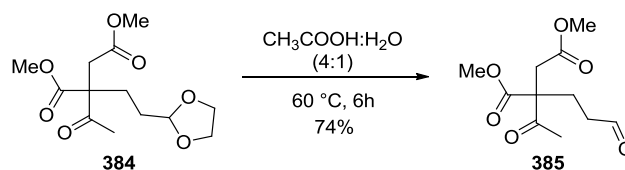
<sup>167</sup> Hong, S.-J.; Jeong, S.-D.; Yoo, J.; Kim, J.S.; Yoon, J.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4138-4141.

<sup>168</sup> Kocienski, P. J. w *Protecting Groups*; 3rd ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2005**, Rozdział 2.2.3., 71-77.

<sup>169</sup> a) Sterzycki, R. *Synthesis*, **1979**, 724-725. b) Bauduin, G.; Bondon, D.; Pietrasanta, Y.; Pucci, B. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 3269-3274. c) Grieco, P.A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S.D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5773-5780. d) Babler, J.H.; Malek, N.C.; Coghlan, M.J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1821-1823.

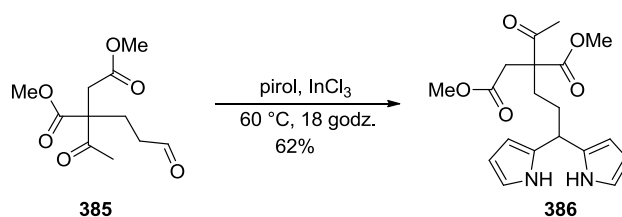
<sup>170</sup> Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 979-980.

ppm odpowiadający protonowi grupy aldehydowej –CHO. Obecność grupy –CHO potwierdziło również na widmo  $^{13}\text{C}$  NMR, pojawił się sygnał przy 200 ppm.



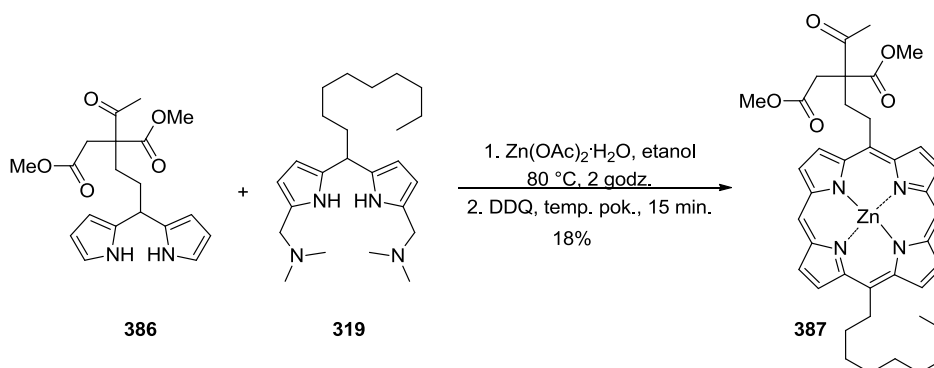
**Schemat 85.** Hydroliza acetalu **384**.

Otrzymany aldehyd **385** użyłam do katalizowanej chlorkiem indu(III) kondensacji z pirolem. Jak się okazało hydroliza acetalu była dobrym pomysłem, gdyż w reakcji tej dipirometan **386** tworzył się z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 86). Reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej dała produkt z wydajnością 42%, podwyższenie temperatury do  $60\text{ }^\circ\text{C}$  pozwoliło zwiększyć jej wydajność do 62%.



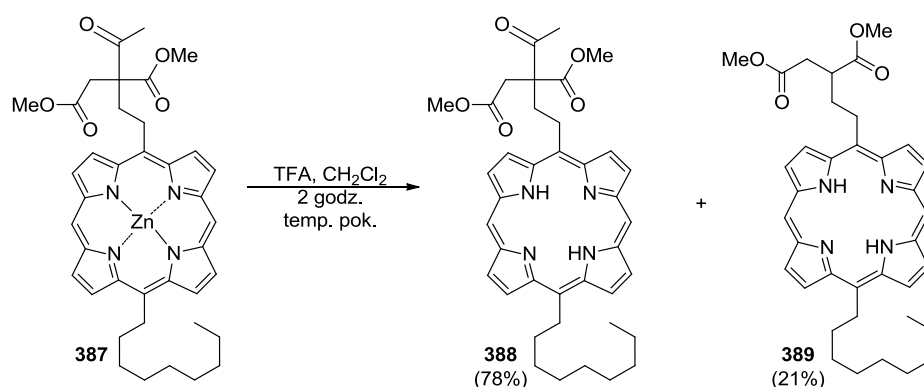
**Schemat 86.** Synteza dipirometanu **386**.

Drugi, niezbędny do syntezy porfiryny **381** blok budulcowy, zawierający długi łańcuch alkilowy przygotowałam według wcześniej opisanej procedury. Następnie na drodze katalizowanej octanem cynku [2+2] kondensacji dipirometanu **386** z bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną 5-nonylodipirometanu **319**, otrzymałam porfirynogen, który utleniałam DDQ. Kompleks cynku z porfiryną **387** zsyntetyzowałam z wydajnością 18% (Schemat 87).

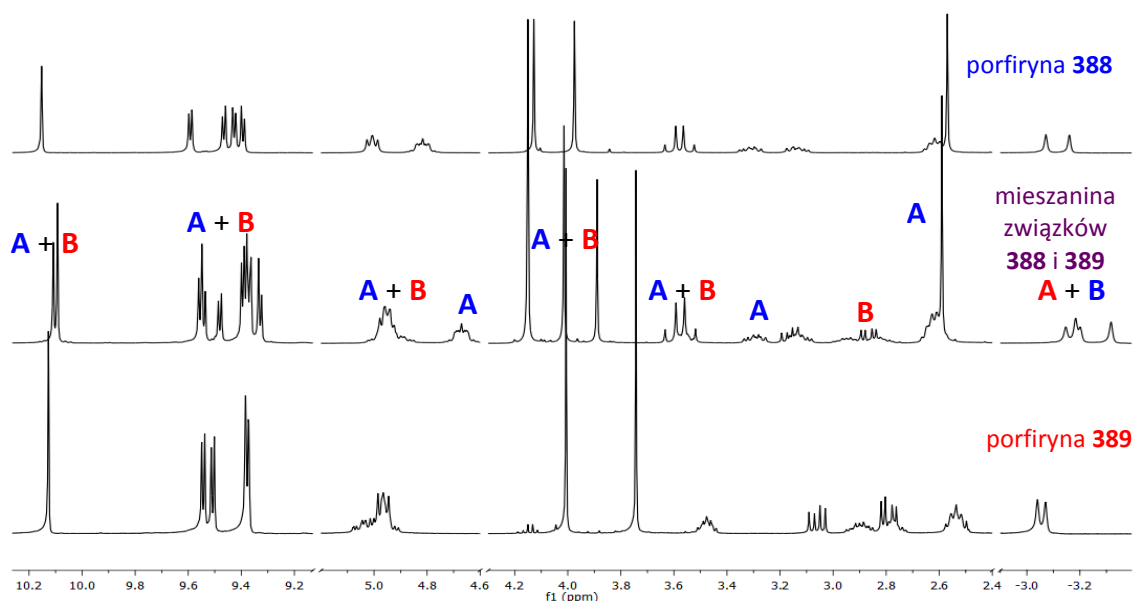


**Schemat 87.** Synteza porfiryny **387**, pochodnej kwasu bursztynowego.

Następnie, stosując kwas trifluoroctowy usunęłam  $Zn^{2+}$  z luki makrocyklicznej. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej ( $SiO_2$ , 3% MeOH w  $CH_2Cl_2$ ). Po 2 godzinach nastąpiła pełna konwersja substratu, przy czym obserwowałam (na podstawie TLC) powstanie tylko jednego, bardziej polarnego niż kompleks **387** produktu ( $R_f = 0,8$  vs.  $R_f = 0,7$  dla  $SiO_2$ , 3% MeOH w  $CH_2Cl_2$ ). Jednak widmo  $^1H$  NMR, wykonane dla oczyszczonej porfiryny wykazało, że otrzymałam mieszaninę dwóch porfiryn (Rysunek 37, widmo 2). Powtórna kolumna wykonana w układzie heksan/octan etylu w stosunku 9:1, pozwoliła na rozdzielnie produktów. Na podstawie analizy widm  $^1H$  NMR oraz spektrometrii mas ustaliłam strukturę otrzymanych porfiryn. Na widmie mas mniej polarnego związku ( $R_f = 0,7$ ,  $SiO_2$ , 30% AcOEt w heksanie) obserwowałam pik molekularny  $M(m/z) = 651,3544$  opowiadający masie porfiryny **388**, był to oczekiwany produkt usunięcia jonu cynku z **387** (Schemat 88). Strukturę tej porfiryny potwierdziło także widmo  $^1H$  NMR (Rysunek 37, widmo 1). Masa drugiego związku,  $M(m/z) = 609,3441$ , odpowiadała porfirynie **389**, będącej produktem jednoczesnej demetalowania oraz deacetylowania (Schemat 89). Na widmie  $^1H$  NMR związku **389** widoczne są wyraźne, w stosunku do widma związku **388** zmiany, takie jak pojawienie się sygnału przy 2,9 ppm ( $-CH_2CHCOOCH_3$ ) oraz brak singletu przy 2,5 ppm, co świadczy o utracie grupy  $-COCH_3$ , (Rysunek 37, widmo 3). Ze względu na różnice w stężeniu przygotowanych próbek, sygnały na poszczególnych widmach  $^1H$  NMR są przesunięte. Ponadto, podobnie jak w przypadku porfiryny **336** w zakresie od -3,0 ppm do -3,3 ppm, zarówno dla produktu **388** jak i porfiryny **389** obserwowałam dwa singlety odpowiadające protonom grup NH pierścienia makrocyklicznego, co wskazuje na wolną, w skali NMR, wymianę protonów pomiędzy tautomerami.



**Schemat 88.** Schemat reakcji usuwania  $Zn^{2+}$  porfiryny **387**.



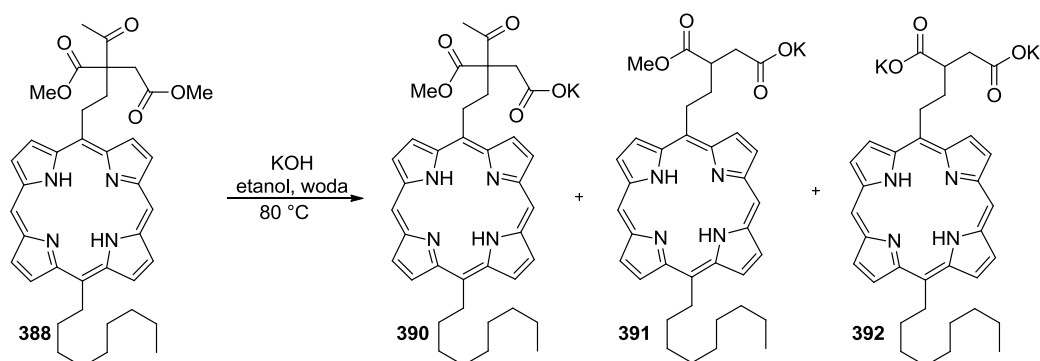
**Rysunek 37.** Porównanie widm porfiryń **388** (widmo 1), **389** (widmo 3) oraz ich mieszaniny (widmo 2). A - sygnały pochodzące od związku **388**, B - sygnały pochodzące od związku **389**.

Wydłużenie czasu reakcji do 18 godzin nie wpłynęło znacząco na stosunek ilości otrzymanych produktów (**388**-60%, **389**-13%), ponadto obserwowałam powstanie kilku produktów ubocznych. W reakcji prowadzonej przez 2 godziny, w temperaturze 40 °C zauważyłam wzrost ilości produktu **389** (33%) w stosunku do **388** (54%). Podobnie jak w poprzednim przypadku również i tutaj obserwowałam powstanie dodatkowych produktów ubocznych. Postanowiłam także sprawdzić, czy stosując warunki reakcji (kwas trifluorooctowy, chlorek metylenu) można przeprowadzić reakcję deacetylowania wyizolowanej porfiryne **388**. Pomimo wydłużenia czasu reakcji do 18 godzin, czy podwyższenia temperatury do 40 °C, nie obserwowałam tworzenia się nawet śladowych ilości porfiryne **389**. Otrzymane wyniki pozwalają przypuszczać, że deacetylowanie, obserwowane w trakcie usuwania cynku z kompleksu **387**, może być wynikiem procesu katalizowanego przez metaloporfiryne, której ubytek w trakcie reakcji limituje powstanie produktu **389**.

Ostatnim etapem syntezy porfiryne posiadającej fragment kwasu bursztynowego była hydroliza oraz jednoczesne deacetylowanie, które przeprowadziłam używając wodno-etanolowego roztworu wodorotlenku potasu. W reakcji prowadzonej



w temperaturze wrzenia etanolu przez 3 godziny otrzymałam mieszaninę produktów **390-392** (Schemat 89). Na widmie spektrometrii mas mieszaniny poreakcyjnej obserwowałam pik molekularny o masie 635,30 odpowiadający związkowi **390**, produktowi hydrolizy jednej grupy estrowej, pik molekularny o masie 593,29 odpowiadający porfirynie **391**, produktowi deacetylowania i hydrolizy jednej grupy estrowej, oraz pik molekularny o masie 577,30, odpowiadający pożądanemu produktowi **392**. Wydłużenie czasu reakcji do 18 godzin pozwoliło na otrzymanie soli **392** z wydajnością 62%, przy czym w mieszaninie poreakcyjnej nie obserwowałam produktów **390** i **391**. Porfiryna **392** nie rozpuszczała się w wodzie, słabo rozpuszczała się w DMSO. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR, wykonanym w deuterowanym kwasie trifluorooctowym obserwowałam poszerzone sygnały świadczące o tworzeniu się agregatów. Strukturę porfiryny **392** potwierdziłam dodatkowo za pomocą spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości, na widmie MS obserwowałam pik o masie  $[\text{M}-2\text{K}+\text{H}]^- = 581,3137$  odpowiadającej związkowi **392**.



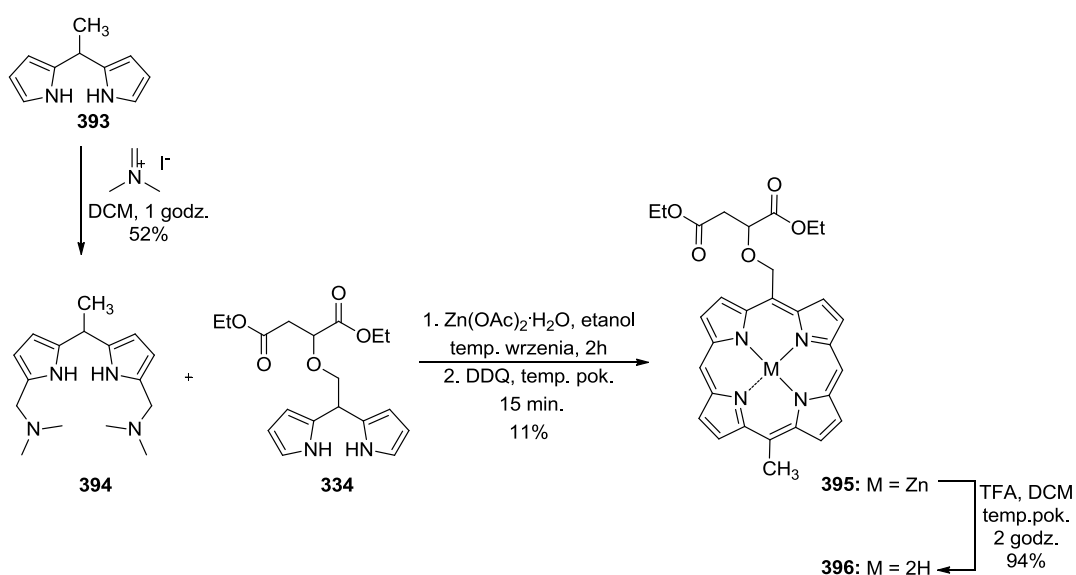
**Schemat 89.** Hydroliza oraz deacetylowanie porfiryny **388**.

### 3.2.11. Synteza *trans*-AB-podstawionej porfiryny pochodnej kwasu jabłkowego, posiadającej w pozycji 15 krótki łańcuch alkilowy.

Dotychczas otrzymane przeze mnie analogi PPIX posiadały w pozycji 15 długi łańcuch alkilowy. Istnieje pewne prawdopodobieństwo, że łańcuch nonylowy, będąc obszerną grupą, może utrudniać dochodzenie porfiryny do miejsca aktywnego receptora – domeny regulatorowej enzymu sGC. Wprowadzenie grupy metylowej w miejsce nonylowej powinno znacząco wpłynąć na właściwości fizykochemiczne porfiryny, zwłaszcza jej soli, której charakter amfifilowy wraz ze skróceniem długości łańcucha alkilowego powinien osłabnąć. Drastyczna zmiana długości łańcucha do grupy

-CH<sub>3</sub> pozwoli ocenić czy długość łańcucha, stanowiącego podstawnik hydrofobowy wpływa na zdolność aktywowania sGC przez syntetyczną porfiryne.

Postanowiłam otrzymać analog porfiryne **314**, który w pozycji 5 także będzie posiadał fragment kwasu jabłkowego, ale w pozycji 15 grupę metylową, zamiast nonylowej. Potrzebny do syntezy porfiryne hydrofilowy blok budulcowy, dipirometan **334** otrzymałam według wcześniej opisanej metody (Rozdział 3.2.3). Hydrofobowy blok budulcowy, 5-metylodipirometan (**393**) oraz jego bis(*N,N*-dimetyloaminometylową) pochodną **394**, przygotowałam według przepisu literaturowego.<sup>171</sup> Następnie przeprowadziłam katalizowaną octanem cynku kondensację dipirometanów **334** i **394**, w wyniku której z wydajnością 11% otrzymałam bardzo niestabilną metaloporfiryne **395** (Schemat 90). Podobnie jak w przypadku porfiryne **336**, usunięcie jonu cynku z luki makrocyklicznej **395**, w środowisku kwaśnym pozwoliło na otrzymanie znacznie trwalszej porfiryne **396** z bardzo dobrą wydajnością 94% (Schemat 90). Zgodnie z oczekiwaniami, obserwowałam, że porfiryne **393** rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych słabiej niż analogiczna porfiryne **336**.



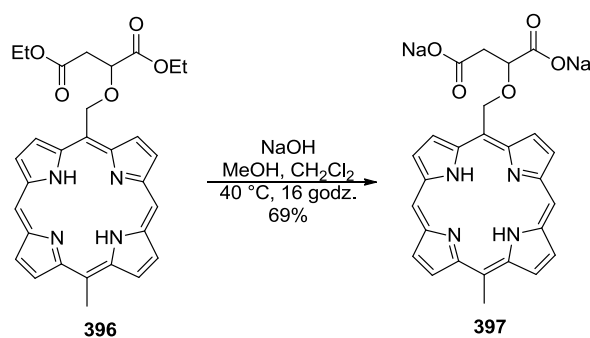
Schemat 90. Synteza porfiryne **396**.

Widmo <sup>1</sup>H NMR, wykonane w DMSO-d<sub>6</sub>, pozwala potwierdzić strukturę związku **396**. Oprócz sygnałów charakterystycznych dla pochodnej kwasu jabłkowego, m.in. dwóch dubletów przy 6,96 i 6,74 ppm odpowiadających grupie metylenowej łączącej

<sup>171</sup> Fan, D.; Taniguchi, M.; Yao, Z.; Dhanalekshmi, S.; Lindsey, J.S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10291-10302.

porfirynę z estrem kwasu jabłkowego oraz dubletu dubletów przy 5,05 ppm odpowiadającego grupie -CH-, przy 4,66 ppm obserwowałam singlet odpowiadający grupie metylowej przyłączonej bezpośrednio do pierścienia makrocyklicznego. Co ciekawe, również w przypadku porfiryny **396** obserwowałam wyraźnie rozdzielone, dwa singlety przy -3,22 i -3,34 ppm, odpowiadające protonom NH. Pozwala mi to sformułować wniosek, że hydrofobowa grupa w pozycji 15 zaprojektowanych przeze mnie *trans*-AB-podstawionych porfiryn nie ma wpływu na zaobserwowane zjawisko spowolnionej NH tautomerii.

Hydrolizę estru **396** przeprowadziłam stosując wodorotlenek sodu w mieszaninie woda/MeOH (Schemat 92). Produkt **397** otrzymałam z wydajnością 69%. Otrzymana sól była praktycznie nierozpuszczalna w większości rozpuszczalników polarnych i niepolarnych, co utrudniło jej analizę.

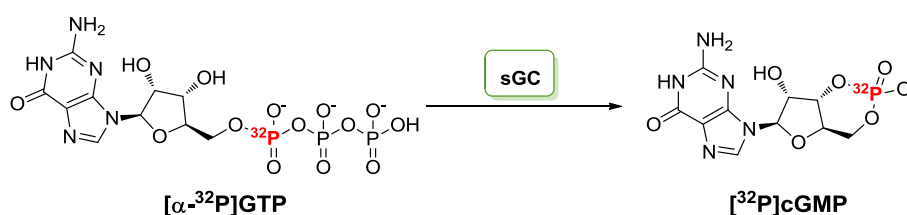


**Schemat 92.** Hydroliza estru **397**.

### 3.3. Badania biologiczne zsyntetyzowanych porfiryn

Otrzymane przeze mnie estry, monoestry oraz amidowe pochodne protoporfiryny IX oraz amfifilowe *trans* – AB-podstawione porfiryny zostały poddane badaniom biologicznym w celu określenia ich zdolności do aktywowania sGC. Badania te przeprowadzone zostały w grupie prof. Emila Martina z *The University of Texas, Medicinal School at Houston*. W okresie 15.04.-23.04.2012 r. odbyłam staż w tym laboratorium, podczas którego zapoznałam się z technikami badania aktywności sGC oraz przebadalam większość zsyntetyzowanych przeze mnie pochodnych protoporfiryny IX.

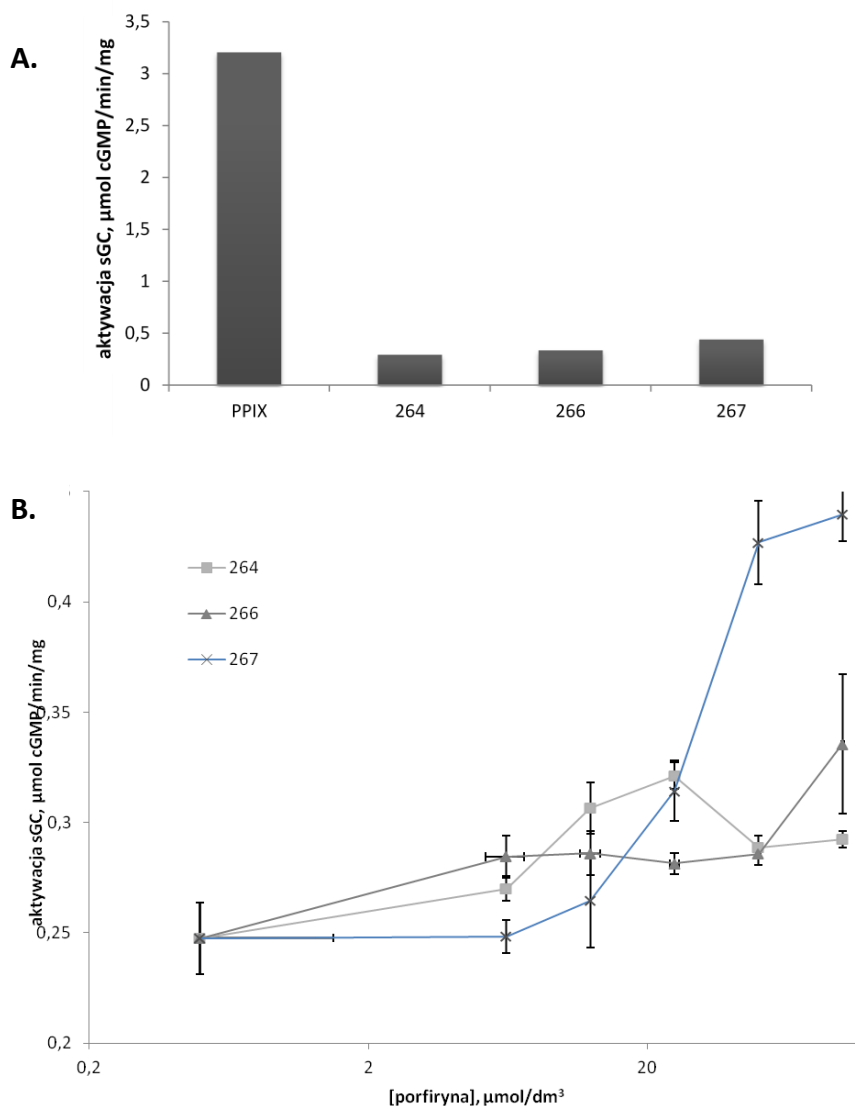
Do badania zdolności aktywowania sGC przez wybrany związek wykorzystuje się oczyszczony enzym oraz znakowany radioizotopem  $^{32}\text{P}$  guanozyno-5'-trifosforan ( $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$ ). Do enzymu w buforze, w temperaturze  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dodaje się odpowiednią ilość badanego związku, a następnie roztwór  $\text{GTP}/[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$  o znanym stężeniu. Od tego czasu zachodzi katalizowana przez sGC przemiana  $\text{GTP}/[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$  w  $\text{cGMP}/[^{32}\text{P}]\text{cGMP}$  (Schemat 93). Po 5 minutach reakcja jest przerywana poprzez dodanie do roztworu octanu cynku. Mieszaninę reakcyjną sączy się przez warstwę tlenku glinu, co pozwala oddzielić  $\text{cGMP}/[^{32}\text{P}]\text{cGMP}$  od substratu. Następnie za pomocą spektrometru scyntylicyjnego mierzy się ilość otrzymanego  $[^{32}\text{P}]\text{cGMP}$  (pośrednio cGMP). Miarą zdolności badanego związku do aktywowania enzymu jest porównanie ilości cGMP, jaką można uzyskać z GTP w reakcji katalizowanej przez enzym bez i z dodatkiem tego związku.



**Schemat 93.** Katalizowana sGC przemiana  $\text{GTP}/[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$  w  $\text{cGMP}/[^{32}\text{P}]\text{cGMP}$ .

Zsyntetyzowane przeze mnie porfiryny badane były w niewielkim zakresie stężeń ( $0\text{-}100\text{ }\mu\text{mol}/\text{dm}^3$  porfiryny), używając holoenzymu (kompletny enzym składający się z koenzymu i apoenzymu). W przypadku *mezo* podstawionych porfiryn pomiar aktywności wykonano także używając apoenzymu, sGC z usuniętą cząsteczką hemu.

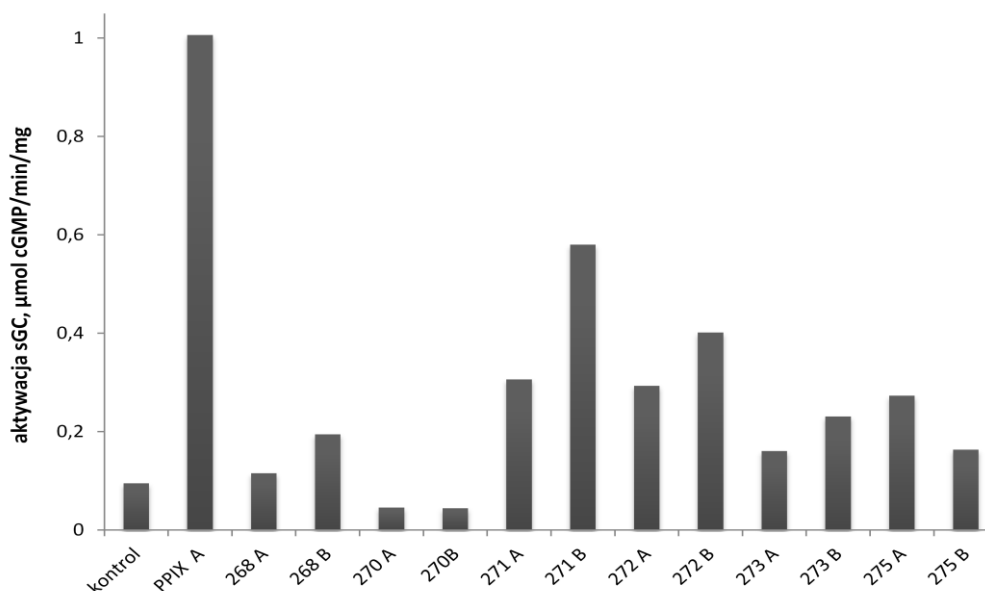
Badania przeprowadzone dla estrów protoporfiryny IX i krótkich łańcuchów glikoli oligoetylenowych **264**, **266** i **267**, pokazały, że w porównaniu do PPIX słabo aktywują sGC (Rysunek 94A). Spośród badanej grupy estrów, związek **267**, posiadający dodatkowe odbezpieczone grupy karboksylowe, przy stężeniu  $100 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$  aktywował enzym lepiej niż związki **264** i **266** (Rysunek 94B, Tabela 14).



**Rysunek 94.** A. Porównanie zdolności aktywowania sGC przez **264**, **266**, **267** i **PPIX** ( $C_{\text{porfiryne}} = 100 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$ ). B. Porównanie zdolności aktywowania sGC przez **264**, **265**, **267** i **PPIX** w zakresie stężeń do  $100 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$ .

Monoestry protoporfiryny IX również charakteryzowały się mniejszą, niż PPIX zdolnością aktywowania sGC. Spośród monoestrów, najniższą aktywność wykazywała pochodna 2-metoksyetanolu **270**, a najwyższą pochodna dodekanolu **271**. Co

zaskakujące, związek **273**, posiadający dodatkową grupę karboksylową, był mniej aktywny niż jego analog **272**, z zabezpieczoną grupą karboksylową. Wśród monoestrów posiadających przyłączone łańcuchy o zbliżonej długości, zaobserwowałam pewną ogólną tendencję, porfiryny, posiadające lipofilowy podstawnik – **271** i **272**, aktywowały sGC lepiej niż te, z hydrofilowymi podstawnikami – **268** i **273**.



**Rysunek 95.** Aktywacja sGC przez zsyntetyzowane monoestry PPIX (A:  $c_{\text{porfiryny}} = 10 \mu\text{mol/dm}^3$ ; B:  $c_{\text{porfiryny}} = 100 \mu\text{mol/dm}^3$ ).

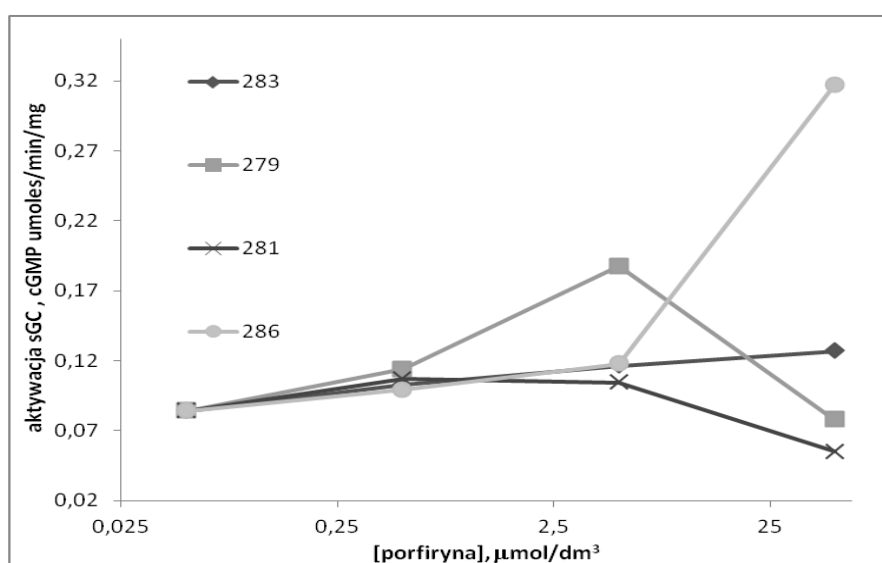
Porównując ilość cGMP otrzymaną w reakcji katalizowanej sGC z dodatkiem pochodnych protoporfiryny IX, do ilości uzyskanej w reakcji kontrolnej można wysnuć ogólny wniosek, że monoestry aktywują enzym lepiej, niż odpowiadające im diestry (Tabela 14, pozycja 1 vs. 4, 2 vs. 7 oraz 3 vs. 8).

**Tabela 14.** Zdolność aktywowania sGC przez diestry i monoestry PPIX.

L.p.	Numer związku	Zdolność aktywowania sGC <sup>[a]</sup>
1	264	1,2
2	266	1,4
3	267	1,8
4	268	2,1
5	270	0,4
6	271	6,4
7	272	4,4
8	273	2,6
9	275	1,8

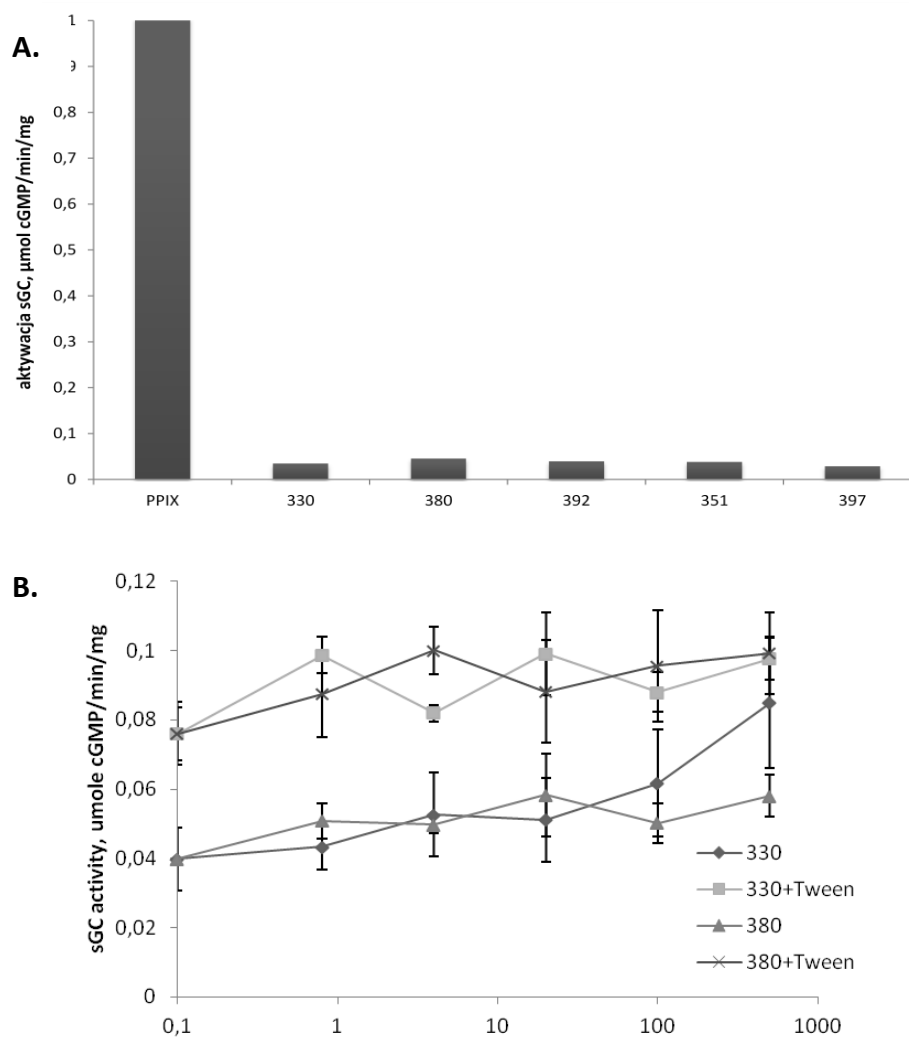
<sup>[a]</sup> porównanie ilości cGMP otrzymanej w reakcji katalizowanej sGC z dodatkiem porfiryny, do ilości uzyskanej w reakcji z sGC bez aktywatora

Przeprowadzono także badania aktywności wybranych pochodnych połączeń protoporfiryny IX z aminokwasami – **284**, **286**, **288**, **291**. (Rysunek 96). Żadana z pochodnych nie aktywowała enzymu lepiej niż PPIX. Zaobserwowałam jednak, że pochodna L-lizyny, z odbezpieczonymi grupami, zarówno aminową, jak i karboksylową aktywowała sGC najefektywniej, lepiej niż pochodna leucyny **284**, zawierająca lipofilową grupę izobutyłową, czy pochodna kwasu asparaginowego **286**, posiadająca dodatkową grupę karboksylową.



**Rysunek 96.** Porównanie zdolności aktywowania sGC przez zsyntetyzowane amidowe pochodne PPIX w zakresie stężeń do  $50 \mu\text{mol/dm}^3$ .

Otrzymane syntetyczne analogi protoporfiryny IX **330**, **361**, **380**, **392**, **397** nie aktywowały enzymu (Rysunek 97A). Usunięcie grupy prostetycznej z sGC przez dodatek surfaktantu, powinno ułatwić wejście porfiryny do domeny regulatorowej, a przez to zwiększyć jej zdolność aktywowania sGC, niestety również wobec apoenzymu otrzymane *trans*-AB-podstawione porfiryny były nieaktywne (Rysunek 97B). Żaden z czynników takich jak: długość łańcucha alkilowego, stanowiącego część hydrofobową czy zmiana heteroatomu stanowiącego łącznik pomiędzy grupą hydrofilową a pierścieniem makrocyclicznym nie miała wpływu na zdolność aktywowania sGC przez te porfiryny. Wydaje się, że czynnikiem, który ma decydujące jest bardzo słaba rozpuszczalność otrzymanych amfifilowych porfiryn w roztworach wodnych, oraz zdolność tworzenia przez nie w środowisku wodnym agregatów.



**Rysunek 97.** A. Porównanie zdolności aktywowania sGC przez amfifilowe *trans*-AB-podstawione porfiryny ( $c_{\text{porfiryny}} = 10 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$ ). B. Porównanie zdolności aktywowania holoenzymu i apoenzymu przez **330** i **380** w zakresie stężeń do  $500 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$ .

Podsumowując, chociaż otrzymane przeze mnie estry i monoestry protoporfiryny IX są słabymi aktywatorami sGC, a amfifilowe *trans* – AB-podstawione porfiryny nie wykazują żadnej zdolności aktywowania enzymu to na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że pochodne protoporfiryny IX, posiadające grupy karboksylowe (monoestry, lub diestery z dodatkowymi grupami karboksylowymi) są na ogół lepszymi aktywatorami sGC niż pochodne nieposiadające tych grup. Ponadto czynnikiem, który także ma znaczenie jest hydrofilowo/hydrofobowy balans pochodnych; porfiryny posiadające podstawniki charakteryzujące się większą



lipofilowością okazały się być lepszymi aktywatorami, ale jednocześnie, czynnikiem limitującym zdolność aktywowania sGC jest ich rozpuszczalność w wodzie.

## 4. Podsumowanie i wnioski

Celem mojej pracy doktorskiej było zaprojektowanie oraz opracowanie metod syntezy pochodnych protoporfiryny IX oraz amfifilowych *trans*-AB-podstawionych porfiryn.

W pierwszej części swojej pracy skupiłam się na modyfikacji grup karboksylowych protoporfiryny IX. **Opracowałam skuteczną metodę syntezy estrów PPIX z glikolami oligoetylenowymi.** Otrzymane z dobrymi wydajnościami (40-64%) diestry protoporfiryny IX charakteryzowały się znacznie lepszą niż wyjściowa molekula rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych takich jak aceton, chlorek metylenu czy toluen. **W toku dalszych badań ustaliłam warunki reakcji odpowiednie do syntezy monoestrów protoporfiryny IX,** które pozwoliły na otrzymanie tych pochodnych z bardzo dobrymi wydajnościami (44-93%). Monoestry protoporfiryny IX oraz jej acyloksyalkilowa pochodna nie rozpuszczały się w wodzie, ale pomimo posiadania grupy karboksylowej bardzo dobrze rozpuszczały się w większości rozpuszczalników organicznych.

**Wynikiem pracy nad połączeniami protoporfiryny IX z aminokwasami jest opracowana skuteczna i niezawodna metoda ich syntezy.** Stosując protokół HBTU/HOBt/DIPEA otrzymałam serię amidowych pochodnych protoporfiryny IX z odpowiednio zabezpieczonymi aminokwasami z wydajnościami 75-97%. Metoda ta pozwala również na przyłączanie do PPIX di-, tri- i tetrapeptydów. Hydroliza grup estrowych w amidowych pochodnych prowadziła do otrzymania odpowiednich soli, z których większość rozpuszczała się w wodzie.

**Sukcesem zakończyły się próby syntezy estrów fosforanowych protoporfiryny IX.** Z wydajnościami przekraczającymi 95% otrzymałam nieznane dotąd pochodne PPIX **1** i **2**. Opracowana metoda, polegająca na zastosowaniu odpowiedniego chlorofosfonianu i DABCO w THF-ie, okazała się efektywną w syntezie nie tylko pochodnych porfiryn ale również estrów fosforanowych różnej alkoholi rzędowości i fenoli (wydajności 85-97%). Podjęłam także próbę hydrolizy estrów fosforanowych PPIX, która zakończyła się otrzymaniem jedynie produktów częściowej hydrolizy.

**Zaprojektowałam i otrzymałam serię *trans*-AB-podstawionych porfiryn, syntetycznych analogów protoporfiryny IX, posiadających w pozycji *mezo* alkilowe podstawniki.** Ich wieloetapowa synteza wiązała się z przygotowaniem odpowiednich bloków budulcowych: aldehydów lub acetałów oraz dipirometanów. Na uwagę zasługuje m.in. fakt, że wszystkie dipirometany, posiadające w pozycji 5 alkilowe podstawniki, otrzymałam z bardzo wysokimi wydajnościami, w wielu przypadkach przekraczających 50%. **Wykazałam, że 5-nonylodipirometan można otrzymać z bardzo dobrą wydajnością (65%), poprzez ucieranie w moździerzu dekanalu z stechiometryczną ilością pirolu oraz katalityczną ilością jodu.** Ta metoda, w stosunku do dotychczas znanych posiada wiele zalet: jest szybka, wydajna, nie wymaga stosowania nadmiaru pirolu (2 ekwiw. vs. 100 ekwiw.) oraz zakłada użycie taniego i nietoksycznego katalizatora – jodu. Następnie, w wyniku kilkietapowych syntez obejmujących: katalizowaną octanem cynku kondensację dipirometanów z odpowiednich aldehydów lub acetałów, usunięcie jonu cynku z luki makrocyklicznej i hydrolizę estrów, otrzymałam serię *trans*-AB-podstawionych porfiryn z dobrymi wydajnościami, w większości przypadków powyżej 10%. **W literaturze brak jest doniesień o tego typu syntetycznych analogach protoporfiryny IX, posiadających w pozycjach *mezo* wyłącznie alkilowe podstawniki, dlatego otrzymane przeze mnie pochodne są atrakcyjnymi związkami modelowymi do badań procesów zachodzących z udziałem hemoprotein.** Na szczególną uwagę zasługują porfiryny posiadające fragment aminokwasu. Jak dotąd opisano jedynie aminokwasowe pochodne porfiryn posiadających w pozycjach *mezo* podstawniki aromatyczne.

Proces NH-tautomerii pomimo wielu lat badań, ciągle nie jest do końca poznany. **Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty** mające na celu wyjaśnienie tego rzadko spotykanego zjawiska - spowolnionej w temperaturze pokojowej wymiany protonów NH we wnętrzu luki makrocyklicznej **przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat porfiryn i pozwolą w przyszłości na racjonalne planowanie syntez porfiryn o ściśle określonych właściwościach.**

Analiza wyników badań biologicznych przeprowadzonych dla zsyntetyzowanych przeze mnie związków porfiryńowych pozwoli w przyszłości na projektowanie efektywniejszych aktywatorów sGC.

Ponadto, w zespole dr Trytka z UMCS w Lublinie dla amidowej pochodnej PPIX z zabezpieczoną L-lizyną przeprowadzono dodatkowe badania. Sprawdzano jego skuteczność jako katalizatora w reakcji fotoutlenienia  $\alpha$ -pinenu. Badania te przede wszystkim wykazały, że pochodna PPIX z zabezpieczoną L-lizyną jest znacznie stabilniejsza niż protoporfiryna IX i jest ona dobrym fotosensybilizatorem wspomnianej reakcji.<sup>172</sup>

Podsumowując, opracowane przeze mnie metody syntezy pochodnych protoporfiryny IX oraz *trans*-AB-podstawionych porfiryn posiadających w pozycji *mezo* alkilowe podstawniki stanowią duży wkład nie tylko w dziedzinę chemii związków tetrapirolowych, ale często mogą być stosowane do syntezy nieporfirynowych pochodnych. Moja praca wymagała opracowania metod otrzymywania licznych acetalii, aldehydów, dipirometanów, związków, które są bardzo ważnymi blokami budulcowymi w syntezie organicznej.

---

<sup>172</sup> Trytek, M.; Lipke, A.; Majdan, M.; Pisarek, S.; Gryko, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1653-1658.



## 5. Część eksperymentalna

### 5.1. Uwagi ogólne

- Dostępne handlowo związki chemiczne zostały użyte bez uprzedniego oczyszczania. Używane do syntez rozpuszczalniki oczyszczałam według metod opisanych w literaturze.<sup>173</sup>
- Reakcje w warunkach bezwodnych prowadzono w atmosferze argonu.
- Postęp reakcji kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) przy użyciu płytek chromatograficznych *Merck Kieselgel aluplates 60/F<sub>254</sub>*, *Merck Aluminiumoxid 60/F<sub>254</sub> Neutral* lub *Silica gel – C18 60/F<sub>254</sub>*. Do detekcji związków na płytkach TLC używano głównie lampy UV, ale także a także różnego typu mieszanin wywołujących: KMnO<sub>4</sub>/aceton, Anispray (aldehyd anyżowy/etanol/stężony kwas siarkowy), roztwór ninhydryny w etanolu, a do detekcji dipirometanów odczynnik Ehrlicha (aldehyd *p*-dimetyloaminobenzoowego/kwas solny).
- Do chromatografii kolumnowej wykonywanej techniką *flash* stosowano żel krzemionkowy *Merck Kieselgel 60 (mesh 230–400)* lub tlenek glinu (Merck Type E). Pochodne protoporfiryny IX oczyszczano, stosując bardzo drobny żel krzemionkowy (Silicagel Type D 5F) umieszczony na lejku Schotta (ang. *dry column vacuum chromatography*, DCVC). Do oczyszczania polarnych pochodnych porfiryn stosowano chromatografię w układzie faz odwróconych stosując żel krzemionkowy RP-18 (*Fluka Reversed phase silica gel 100 C<sub>18</sub>*).
- Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonano przy użyciu aparatów Bruker AM 500 MHz, Varian 600 MHz, Varian 500 MHz, Varian 400 MHz lub Varian 200 MHz.

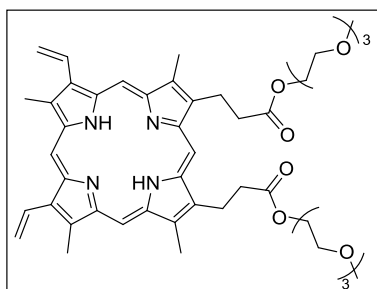
Wartość przesunięć chemicznych podano względem tetrametylosilanu (TMS). W opisie widm używano następujących skrótów: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, quint. – kwintet, m – multiplet, br – sygnał poszerzony.

<sup>173</sup> Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L. *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, 2009.

- Widma masowe zostały otrzymane stosując metody jonizacji: elektrorozpylanie (ESI), jonizacji elektronowej połączonej z desorpcją polem (FD).
- Widma UV-Vis zostały zmierzone przy użyciu aparatu Perkin Elmer  $\lambda 25$ .  $\lambda$  - długość fali [nm],  $\epsilon$  - molowy współczynnik absorpcji [ $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ].
- Związki: **1**, **263**, **265**, **316**, **324**, **331**, **338**, **345**, **352**, **353**, **362**, **363**, **368**, **374**, **382**, **383** oraz alkohole, chlorowodorki estrów aminokwasów, bromek allilu były dostępne handlowo.
- Związki: **293**,<sup>102d</sup> **294**,<sup>119</sup> **393**,<sup>170</sup> oraz **394**<sup>170</sup> zostały otrzymane według procedur literaturowych.
- Widma  $^1\text{H}$  NMR związków **301-308** były zgodne z opisanymi w literaturze.<sup>174</sup>

## 5.2. Opis syntezy i charakterystyka otrzymanych związków

### Porfiryne 264

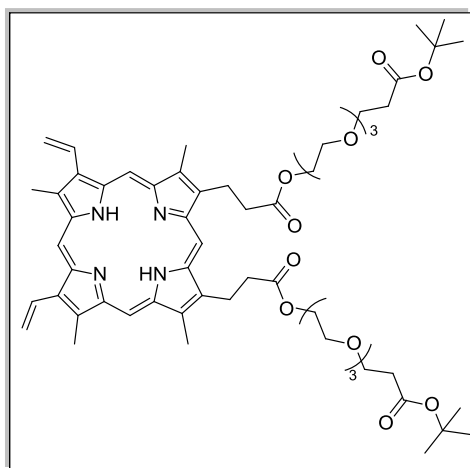


Protoporfirynę IX (**1**) (100 mg, 0,18 mmol) i eter monometylowy glikolu trietylenowego (**263**) (145  $\mu\text{l}$ , 0,90 mmol) rozpuszczono w suchym DMF-ie (10 ml). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, po czym dodano DMAP (110 mg, 0,90 mmol) i EDC-HCl (220 mg, 1,15 mmol). Roztwór mieszano przez 30 minut w 0 °C, a następnie w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Mieszaninę rozcieńczono chlorkiem metylenu. Ekstrahowano dwa razy 5% wodnym roztworem kwasu mrówkowego i dwa razy nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu (VI) sodu. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10-20%). Produkt krystalizowano z układu toluen/heksan, otrzymując związek **264** w postaci ciemnobrązowego osadu (62 mg, 40%).  $R_f = 0,35$  ( $\text{SiO}_2$ , 20% acetonu w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4,32 (br s, 2H, 2x NH), 2,99-3,03 (m, 4H), 3,12-3,19 (m, 8H), 3,20 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,21 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,21-3,24 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,51 (s, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ), 3,53 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,54 (s, 3H,

<sup>174</sup> a) Zwierzak, A. *Synthesis* **1976**, 305-306. b) Szajnman, S.H.; Linares, G.G.; Moro, P., Rodriguez, J.B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3687-3696. c) Bartlett, P.D.; Lonsetta, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1984-1988. d) Badet, B.; Julia, M.; Rolando, C. *Synthesis* **1982**, 291-294. e) Bracha, P.; O'Brien, R.D. *Biochemistry* **1968**, *7*, 1545.

-CH<sub>3</sub>), 4,20 (m, 4H), 4,35 (m, 4H), 6,13 (t,  $J = 12,8$  Hz, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,27 (t,  $J = 17,9$  Hz, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 8,06 (dd,  $J = 17,8$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 8,13 (dd,  $J = 17,8$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 9,72 (s, 1H, *mezo*), 9,81 (s, 1H, *mezo*), 9,85 (s, 1H, *mezo*), 9,89 (s, 1H, *mezo*) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,5; 11,6; 12,5; 21,7; 36,9; 58,8; 63,6; 68,8; 70,0; 70,1; 71,6; 96,0; 96,1; 96,7; 97,0; 97,5; 120,4; 130,1; 130,2; 173,1 ppm. HRMS ESI (m/z): obliczono dla C<sub>48</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 877,43582; otrzymano: 877,4392. UV-VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ): 406 (56900), 505 (4930), 540 (4000), 575 (2380), 630 (1840). Anal. elem. obliczono dla C<sub>48</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: C, 67,43; H, 7,31; N, 6,55; otrzymano: C, 67,18; H, 7,13; N, 6,50.

### Porfiryne 266



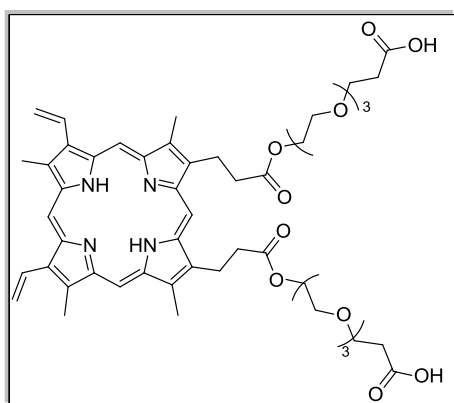
Protoporfirynę IX (**1**) (100 mg, 0,18 mmol) i 12-hydroksy-4,7,10-trioksadodekanaan *tert*-butylu (**265**) (141  $\mu$ l, 0,54 mmol) w suchym DMF-ie (10 ml). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, po czym dodano DMAP (44 mg, 0,36 mmol) i EDC·HCl (165 mg, 0,85 mmol). Roztwór mieszano przez 30 minut w temperaturze 0 °C, a następnie w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.

Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ekstrahowano dwa razy 5% wodnym roztworem kwasu mrówkowego i dwa razy nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu(VI) sodu. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, aceton w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10-20%). Produkt krystalizowano z etanolu. Otrzymano 125 mg (64%) diestru **266** w postaci ciemnobrązowego osadu.  $R_f = 0,60$  (SiO<sub>2</sub>, 20% acetonu w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4,25 (br s, 2H, 2x NH), 1,41 (s, 18H, 2x -<sup>t</sup>Bu), 2,40 (t,  $J = 6,5$  Hz, 4H), 3,03-3,06 (m, 4H), 3,14-3,17 (m, 4H), 3,19-3,22 (m, 4H), 3,27-3,34 (m, 8H), 3,41-3,43 (m, 4H), 3,53 (s, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>), 3,54 (m, 4H), 3,55 (s, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>), 4,20 (m, 4H), 4,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 6,14 (t,  $J = 12,0$ , 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,29 (t,  $J = 16,6$ , 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 8,08 (dd,  $J = 17,8$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 8,15 (dd,  $J = 17,8$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 9,77 (s, 1H, *mezo*), 9,85 (s, 1H, *mezo*), 9,88 (s, 1H, *mezo*), 9,93



(s, 1H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,5; 11,6; 12,5; 18,4; 21,7; 28,0; 36,1; 36,9; 58,3; 63,6; 66,7; 68,8; 69,9; 70,0; 70,1; 80,4; 96,0; 96,7; 97,0; 97,6; 120,5; 130,1; 130,2; 170,8; 173,1 ppm. LRMS ESI ( $m/z$ ): obliczono dla  $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_{14}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1105,58; otrzymano: 1105,70. UV-VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 406 (163000), 505 (14100), 540 (14800), 575 (6730), 630 (5280). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_{14}$ : C, 66,52; H, 7,63; N, 5,17; otrzymano: C, 66,57; H, 7,73; N, 5,08.

### Porfiryne 267

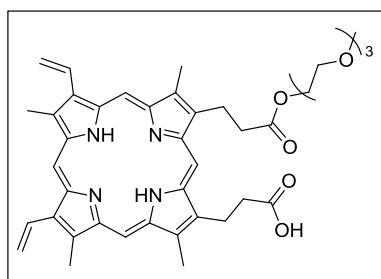


Diester **266** (108 mg, 0,10 mmol) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (15 ml). Roztwór ochłodzono do 0 °C, dodano TFA (1,5 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 3,5 godziny. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu i ekstrahowano wodnym roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę wodną zakwaszono za pomocą rozcieńczonego roztworu

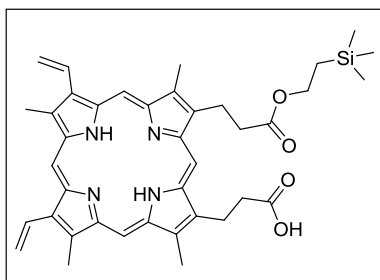
kwasu solnego i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu(VI) sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt krystalizowano z układu aceton/pentan (1:1), otrzymując związek **267** w postaci ciemnobrązowego osadu (90 mg, 93%).  $R_f = 0,20$  ( $\text{SiO}_2$ , 10% MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  -4,85 (br s, 1H, NH), 2,31 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 2,90 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 3,00-3,06 (m, 8H), 3,15 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 3,32-3,34 (m, 4H), 3,41 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 3,51 (s, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ), 3,55 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,58 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 4,05 (m, 4H), 4,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 6,18 (dd,  $J = 11,4$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,36 (dd,  $J = 17,8$  Hz,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 8,30 (t,  $J = 18,6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 8,33 (t,  $J = 18,5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 9,87 (s, 1H, *mezo*), 9,90 (s, 1H, *mezo*), 9,93 (s, 2H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  11,2; 12,3; 12,4; 21,0; 34,6; 36,3; 39,0; 63,3; 66,0; 68,0; 69,1; 69,2; 69,3; 96,5; 96,7; 97,0; 97,3; 120,9; 129,8; 172,4; 172,5 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ): obliczono dla  $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{14}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 993,44678; otrzymano 993,4503. UV-VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 406 (135000), 505 (11600), 540 (9700), 575 (6200), 630 (4310). Anal. elem. obliczono dla:  $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{14} + 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,01; H, 7,01; N, 5,56; otrzymano: C, 62,36; H, 6,77; N, 5,46.

**Ogólna metoda otrzymywania monoestrów PPIX:** Protoporfirynę IX (50 mg, 0,09 mmol,  $c = 0,01 \text{ mol/dm}^3$ ) rozpuszczono w suchym DMF-ie (9 ml), roztwór ochłodzono do temperatury  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ , dodano EDC·HCl (5,0 ekwiw., 85 mg, 0,45 mmol) oraz DMAP (4,3 ekwiw., 46 mg, 0,38 mmol), następnie kroplami dodano roztwór odpowiedniego alkoholu (1,1 ekwiw., 0,1 mmol) w suchym DMF-ie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w atmosferze argonu przez 18 godzin w  $4 \text{ }^\circ\text{C}$ . Następnie roztwór rozcieńczono octanem etylu i przemyto kolejno wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , wodą oraz solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość poddano oczyszczaniu metodą chromatograficzną.

### Porfiryna 268

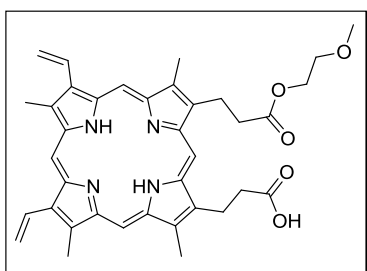


Związek **268** otrzymano z PPIX (**1**, 50 mg, 0,09 mmol) oraz eteru monometylowego glikolu trietylenowego (**263**) (16  $\mu\text{l}$ , 0,1 mmol) według ogólnej procedury syntezy monoestrów. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , MeOH w  $\text{CHCl}_3$ , 3-20%), następnie krystalizowano z mieszaniny  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan, otrzymując czysty związek **268** w postaci czerwonego osadu (49 mg, 78%).  $R_f = 0,55$  ( $\text{SiO}_2$ , 10% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (s, 1H), 10,27 – 9,96 (m, 4H), 8,57 – 8,25 (m, 2H), 6,41 (d,  $J = 17,8 \text{ Hz}$ , 2H), 6,20 (d,  $J = 11,5 \text{ Hz}$ , 2H), 4,42 – 4,24 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 12H), 3,39 – 3,22 (m, 4H), 3,16 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 2H), 3,10 – 2,98 (m, 9H), 2,87 (m, 2H), -4,21 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173,9; 172,5; 130,0; 121,0; 97,5; 97,2; 96,9; 96,8; 70,8; 69,3; 69,1; 69,0; 67,9; 63,3; 57,7; 36,8; 36,4; 21,2; 21,1; 12,5; 11,2. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  709,3591; otrzymano 709,3601. UV/vis (DMSO)  $\lambda_{\text{max}}$ , ( $\epsilon$ ) 668 (2270), 630 (6360), 574 (7270), 541 (11800), 505 (14800), 406 (160000). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 69,47; H, 6,83; N, 7,90; otrzymano: C, 69,21; H, 6,92; N, 7,61.

**Porfiryna 269**<sup>105</sup>

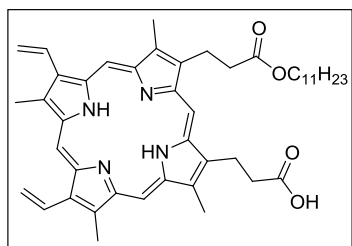
Związek **269** otrzymano z PPIX (**1**, 50 mg, 0,09 mmol) oraz 2-(trimetylosililo)etanolu (14  $\mu$ l, 0,1 mmol) według ogólnej procedury syntezy monoestrów. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, MeOH w CHCl<sub>3</sub>, 3-20%), następnie krystalizowano z

mieszany CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, otrzymując czysty związek **269** w postaci czerwonego osadu (26 mg, 44%).  $R_f = 0,55$  (5% MeOH in DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,98-9,83 (m, 4H), 8,26-8,19 (m, 2H), 6,31 (dd,  $J = 9,9$  and  $14,3$  Hz, 2H), 6,15 (dd,  $J = 3,2$  and  $9,6$  Hz, 2H), 4,34-4,21 (m, 6H), 3,66-3,52 (m, 6H), 3,49 and 3,48 (s, s, 3H), 3,49-3,34 (m, 3H), 3,26 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,14 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 0,91 (t,  $J = 9,1$  Hz, 2H), -0,05 (s, 9H), -4,17 (s, 2H), wartości zgodne z literaturowymi.<sup>105</sup>

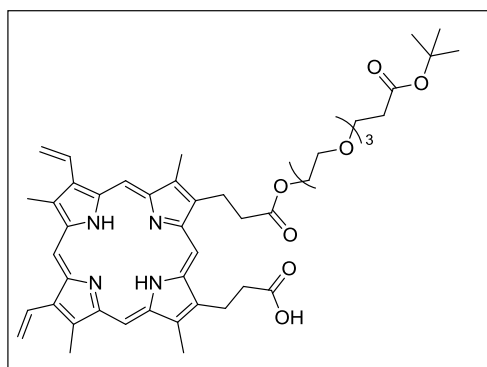
**Porfiryna 270**

Związek **270** otrzymano z PPIX (**1**) (50 mg, 0,09 mmol) oraz 2-metoksyetanolu (8  $\mu$ l, 0,1 mmol) według ogólnej procedury syntezy monoestrów. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, MeOH w CHCl<sub>3</sub>, 2-20%), następnie krystalizowano z mieszany

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, otrzymując czysty związek **270** w postaci czerwonego osadu (36 mg, 65%).  $R_f = 0,6$  (SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH w DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,26 (s, 1H), 10,02 (dd,  $J = 26,7$ ; 4,2 Hz, 4H), 8,37 (dt,  $J = 17,4$ ; 11,1 Hz, 2H), 6,38 (d,  $J = 17,5$  Hz, 2H), 6,22 – 6,12 (m, 2H), 4,29 (m, 4H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,65 – 3,51 (m, 12H), 3,38 – 3,11 (m, 9H), -4,36 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  173,9; 172,4; 129,9; 120,9; 97,4; 97,1; 96,8; 96,6; 69,5; 63,1; 57,7; 36,7; 36,4; 21,2; 21,1; 12,4; 11,2. HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 621,3080; otrzymano 621,3077. UV/vis (DMSO)  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 668 (1450), 629 (4240), 574 (7190), 541 (10600), 505 (12200), 406 (159000). Anal. elem. obliczono dla C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+H<sub>2</sub>O: C, 66,52; H, 7,51; N, 10,7; otrzymano C, 66,50; H, 7,50; N, 10,52.

**Porfiryne 271**

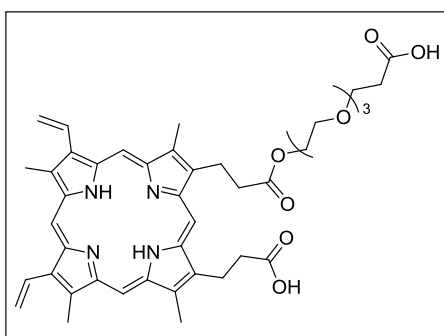
Związek **271** otrzymano z PPIX (**1**) (50 mg, 0,09 mmol) oraz 1-undekanol (22  $\mu$ l, 0,1 mmol) według ogólnej procedury syntezy monoestrów. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , MeOH w  $\text{CHCl}_3$ , 1-5%), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty związek **271** w postaci czerwonego osadu (52 mg, 81%).  $R_f = 0,76$  ( $\text{SiO}_2$ , 10% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,28 (s, 1H), 10,29 – 9,95 (m, 4H), 8,44 (dd,  $J = 17,6$ ; 11,7 Hz, 2H), 6,31 (dd,  $J = 108,4$ ; 14,7 Hz, 4H), 4,31 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,70 – 3,51 (m, 12H), 3,24 – 3,10 (m, 4H), 1,07 (dt,  $J = 14,3$ ; 7,1 Hz, 2H), 0,94 (m, 4H), 0,77 (m, 5H), 0,52 – 0,43 (m, 2H), 0,31 (m, 6H), 0,08 (m, 2H), -4,09 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  173,9; 172,6; 130,0; 120,9; 97,5; 97,2; 96,9; 96,8; 63,8; 36,7; 36,6; 31,0; 28,4; 28,3; 28,0; 27,9; 27,6; 24,7; 21,9; 21,4; 21,2; 13,8; 12,5; 11,2. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  717,4380; otrzymano: 717,4377. 621,3077. UV/vis ( $\text{DMSO}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 408 (100600), 507 (8828), 542 (6621), 576 (4256), 631 (2680), 668 (946). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 75,39; H, 7,87; N, 7,81; otrzymano C, 75,35; H, 7,72; N, 7,70.

**Porfiryne 272**

Związek **272** otrzymano z PPIX (**1**) (50 mg, 0,09 mmol) oraz 12-hydrokso-4,7,10-trioksadodekanaan *tert*-butylu (**265**) (26  $\mu$ l, 0,54 mmol) według ogólnej procedury syntezy monoestrów. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , MeOH w  $\text{CHCl}_3$ , 1-20%), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty związek **272** w postaci czerwonego osadu (68 mg, 93%).  $R_f = 0,63$  ( $\text{SiO}_2$ , 10% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,98 – 9,74 (m, 4H), 8,38 – 8,17 (m, 2H), 6,33 (ddd,  $J = 23,6$ ; 12,8; 5,6 Hz, 2H), 6,20 – 6,10 (m, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,59 – 2,92 (m, 27H), 2,84 (m, 2H), 2,22 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), -4,63 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172,4; 170,2; 129,9; 129,8;

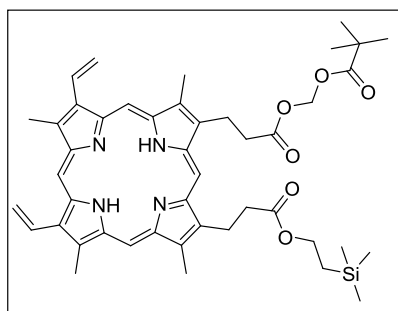
120,6; 97,1; 96,8; 96,5; 96,4; 79,5; 69,3; 69,2; 69,1; 67,9; 65,9; 63,2; 37,6; 36,4; 35,6; 27,6; 21,5; 21,1; 12,3; 11,2; 11,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{47}H_{58}N_4O_9$   $[M+H]^+$  823,4280; otrzymano 823,4282. UV/vis (DMSO)  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 666 (192), 630 (5500), 577 (7070), 542 (12800), 505 (15300), 406 (176000). Anal. elem. obliczono dla  $C_{47}H_{58}N_4O_9 + 2H_2O$ : C, 65,72; H, 7,27; N, 6,52; otrzymano C, 65,44; H, 7,31; N, 6,48.

### Porfiryna 273

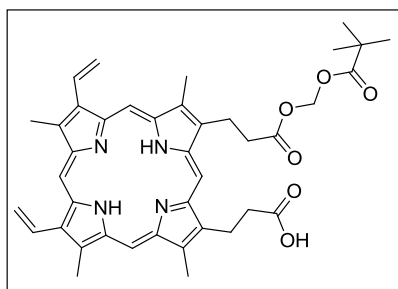


Monoester **272** (60 mg, 0,08 mmol) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (0,3 ml), następnie dodano kwasu trifluorooctowego (3 ml) oraz anizol (1,6 mmol, 0,18 ml). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu przez 30 minut. Po tym czasie mieszaninę zubożytniono za pomocą nasyconego roztworu

$NaHCO_3$ . Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie faz odwróconych (RP-C18, MeOH w  $H_2O$ , 0-60%). Produkt krystalizowano z układu aceton/woda, otrzymując związek **275** w postaci czerwono-brunatnego osadu (56 mg, 96%).  $R_f = 0,42$  (RP-C18, MeOH).  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,37 – 10,12 (m, 4H), 8,57 – 8,41 (m, 2H), 6,49–6,40 (m, 2H), 6,25–6,19 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,75–3,69 (m, 6H), 3,66 – 3,52 (m, 8H), 3,42 – 3,21 (m, 8H), 2,80 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), -3,92 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H). Ze względu na słabą rozpuszczalność nie było możliwym wykonanie dobrej jakości widma  $^{13}C$  NMR. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{43}H_{50}N_4O_9$   $[M + H]^+$  767,3651; otrzymano 767,3656. UV/vis ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 406 (225400), 506 (19609), 542 (13836), 575 (8536), 630 (3588).

**Porfiryna 274**

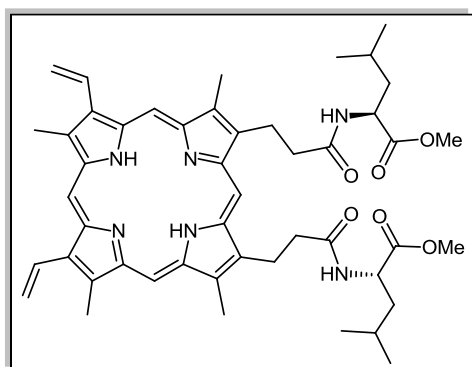
Monoester **269** (80 mg, 0,12 mmol,  $c = 0,024$  M) rozpuszczono w suchym DMF-ie (5 ml), następnie w 0 °C dodano suchą trietyloaminę (12 ekwiw., 200  $\mu$ l, 1,44 mmol) oraz powoli wkroplono piwalonian chlorometylu (12 ekwiw., 210  $\mu$ l, 1,44 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano w atmosferze argonu przez 18 godzin. Następnie roztwór rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, wodą oraz solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>), następnie krystalizowano z mieszaną CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan otrzymując czysty związek **274** w postaci czerwonego osadu (89 mg, 93%).  $R_f = 0,85$  (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH w DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,93 – 9,72 (m, 4H), 8,21 – 8,00 (m, 2H), 6,36 – 6,22 (m, 2H), 6,20 – 6,08 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,34 (t,  $J = 6,5$  Hz, 4H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,52 (m, 12H), 3,31 (m,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,89 – 0,82 (m, 2H), -0,07 (s, 9H), -4,27 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177,8; 173,3; 171,8; 130,1; 130,1; 130,1; 130,1; 120,5; 120,5; 120,4; 120,4; 97,6; 97,1; 96,7; 95,8; 79,6; 62,8; 38,6; 37,1; 36,7; 26,8; 21,7; 21,3; 17,1; 12,6; 12,5; 11,6; 11,6; 11,6; -1,8. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> 777,4039; otrzymano 777,4047. UV/vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 666 (192), 630 (5500), 577 (7070), 542 (12800), 505 (15300), 406 (176000). Anal. elem. obliczono dla C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 69,56; H, 7,26; N, 7,21; otrzymano: C, 69,53; H, 7,26; N, 7,25.

**Porfiryna 275**

Diester **274** (36 mg, 0,046 mmol) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (2 ml), następnie dodano kwas trifluoroctowy (0,5 ml). Roztwór mieszano w temperaturze, w atmosferze argonu przez 1 godzinę. Po tym czasie mieszaninę zobojętniono za

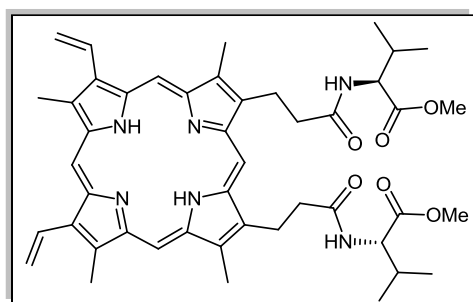
pomocą nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ , a następnie rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodą i solanką. Warstwę organiczną suszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-5%), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty związek **275** w postaci czerwonego osadu (20 mg, 63%).  $R_f = 0,4$  ( $\text{SiO}_2$ , 10%  $\text{MeOH}$  w  $\text{DCM}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 9,92 – 9,75 (m, 4H), 8,36 – 8,18 (m, 2H), 6,40 – 6,24 (m, 2H), 6,20 – 6,09 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,25 (d,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 3,55 – 3,44 (m, 6H), 3,35 – 3,25 (m, 4H), 3,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 0,89 (d,  $J = 4,0$  Hz, 9H), -4,69 (s, 2H),  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  176,05, 173,90, 171,39, 135,96, 129,94, 129,88, 120,68, 120,60, 120,56, 97,12, 96,84, 96,57, 96,36, 79,45, 37,92, 36,66, 36,15, 26,17, 21,12, 20,71, 12,34, 12,32, 11,14, HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  677,3351; otrzymano 677,3339. UV/vis ( $\text{DMSO}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 407 (307200), 506 (53800), 540 (49460), 576 (41220), 631 (3731). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$ : C, 70,99; H, 6,55; N, 8,28; otrzymano: C, 70,79; H, 6,50; N, 8,01.

**Ogólna metoda sprzęgania protoporfiryny IX z aminokwasami i peptydami:** Do roztworu protoporfiryny IX (30 mg, 0,05 mmol) oraz chlorowodoru estru aminokwasu lub peptydu (6 ekwiw., 0,30 mmol) w suchym DMF-ie (4 ml) dodano HBTU (3.0 ekwiw., 60 mg, 0,16 mmol), HOBt (4.0 ekwiw., 29 mg, 0,21 mmol) oraz DIPEA (4.0 ekwiw., 37  $\mu\text{l}$ , 0,21 mmol). Roztwór mieszało w temperaturze pokojowej, w atmosferze argonu przez 18 godzin. Po tym czasie mieszaninę rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemyto wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , wodą oraz solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

**Porfiryna 276**

Związek **276** otrzymano z PPIX (**1**) (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty amid **276** w postaci czerwonego osadu (42 mg, 97%).  $R_f = 0,48$  ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH w

DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,00 (s, 1H, *mezo*), 9,93 (s, 1H, *mezo*), 9,89 (s, 1H, *mezo*), 9,79 (s, 1H, *mezo*), 8,23 – 8,17 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,73 (dd,  $J = 7,9; 23,4$  Hz, 2H,  $-\text{NH}-$ ), 6,33 (d,  $J = 17,8$ ; 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,16 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,38 – 4,24 (m, 6H,  $\text{por}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}-$ ), 3,63-3,61 (m, 6H,  $\text{por}-\text{CH}_3$ ), 3,52 – 3,51 (m, 6H,  $\text{por}-\text{CH}_3$ ), 3,15 – 3,03 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 2,96 (m, 6H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 1,06 – 0,99 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,96 – 0,92 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,79 – 0,69 (m, 2H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,11 – 0,03 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ ),  $-4,29$  (s, 2H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,9; 172,8; 172,7; 172,6; 136,2; 130,2; 120,3; 97,3; 96,7; 96,5; 96,4; 51,5; 50,5; 40,7; 39,6; 24,0; 23,9; 22,9; 22,0; 21,9; 21,1; 21,0; 12,6; 12,5; 11,5; 11,4 ppm. HRMS ESI (m/z)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_6\text{Na}$ : 839,4498; otrzymano: 839,4467. UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] ( $\epsilon$ ): 406 (161000), 504 (13400), 540 (10400), 574 (6590), 630 (4940). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O}$ : C, 69,04; H, 7,48; N, 10,06; otrzymano: C, 69,16; H, 7,35; N, 9,98.

**Porfiryna 277**

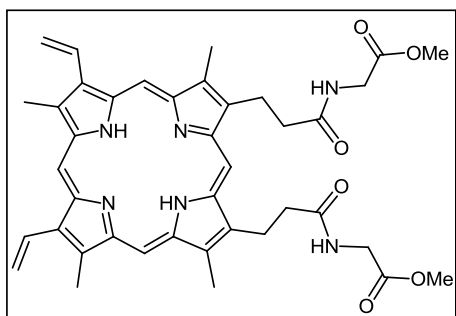
Związek **277** otrzymano z PPIX (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty amid **277** w postaci

czerwonego osadu (34 mg, 81%).  $R_f = 0,52$  ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,11 (s, 1H, *mezo*), 10,04 (s, 1H, *mezo*), 10,01 (s, 1H, *mezo*), 9,94 (s, 1H, *mezo*), 8,28 – 8,22 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,79 – 6,77 (m, 2H,  $-\text{NH}-$ ), 6,36 (d,  $J = 17,8$  Hz, 2H,-

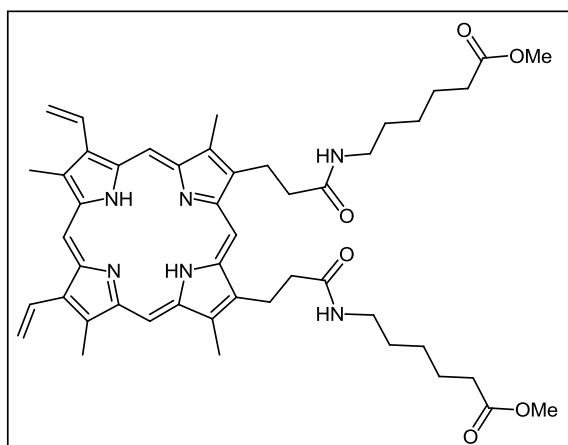


CH=CH<sub>2</sub>), 6,18 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 4,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 4,25 – 4,22 (m, 2H, -CH-), 3,67 (m, 6H, por-CH<sub>3</sub>), 3,58 (s, 6H, por-CH<sub>3</sub>), 3,20 – 3,10 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,77 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 1,66 – 1,59 (m, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,45 (dd, *J* = 2,1; 6,7 Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>), 0,31 (t, *J* = 5,9 Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>), -4,08 (s, 2H, NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,8; 171,7; 130,2; 120,7; 97,6; 97,0; 96,8; 96,7; 57,3; 51,2; 39,6; 30,6; 23,1; 18,3; 17,6; 12,7; 11,6; 11,5 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [M + Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Na: 811,4176; otrzymano 811,4154. UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> (ε) = 406 (1260000), 505 (10900), 540 (8900), 574 (5090), 629 nm (4490). Anal. elem. obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> + H<sub>2</sub>O: C, 69,24; H, 7,24; N, 10,53; otrzymano C, 69,37; H, 7,40; N, 10,61.

### Porfiryna 278

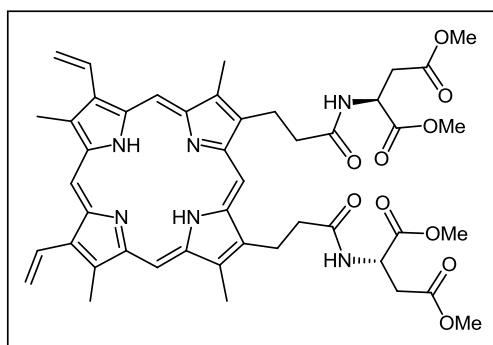


Związek **278** otrzymano z PPIX (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (5% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan otrzymując czysty amid **278** w postaci czerwonego osadu (28 mg, 74%). *R<sub>f</sub>* = 0,57 (SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH w DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,24 – 10,19 (m, 3H, *mezo*), 10,11 (s, 1H, *mezo*), 8,34 – 8,26 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 7,01 (bs, 2H, -NH-), 6,41 – 6,38 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,21-6,20 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,44 (bs, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 3,87 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,73 – 3,65 (m, 12H, por-CH<sub>3</sub>), 3,36 (s, 6H, -COCH<sub>3</sub>), 3,20 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), -3,69 (s, 2H, NH) ppm. Związek słabo rozpuszczał się w rozpuszczalnikach deuterowanych, co uniemożliwiło wykonanie dobrej jakości widma <sup>13</sup>C NMR. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 705,3395; otrzymano 705,3373. UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> (ε) 406 (145000), 505 (12000), 541 (5890), 576 (6000), 630 nm (4500). Anal. elem. obliczono dla C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub> + H<sub>2</sub>O: C, 66,46; H, 6,41; N, 11,63; otrzymano: C, 66,78; H, 6,36; N, 11,54.

**Porfiryra 279**

Związek **279** otrzymano z PPIX (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $\text{SiO}_2$ , 2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszanym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty amid **279** w postaci czerwonego osadu (34 mg, 79%):  $R_f = 0,46$  ( $\text{SiO}_2$ , 5%

MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,66 (s, 1H, *mezo*), 9,62 (s, 1H, *mezo*), 9,50 (m, 2H, *mezo*), 8,09 – 8,03 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,91-7,85 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,88 (bs, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 6,81 (bs, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 6,26 – 6,04 (m, 4H,  $=\text{CH}_2$  (winył)), 4,09 (bs, 4H,  $\text{por}-\text{CH}_2-$ ), 3,46 – 3,45 (m, 9H,  $\text{por}-\text{CH}_3$ ), 3,35-3,34 (m, 6H,  $\text{por}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3,30 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 2,96-2,89 (m, 8H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,56 – 1,48 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,97 – 0,85 (m, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,72 – 0,61 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), -4,90 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,67, 173,65, 172,7; 138,9; 136,0; 129,8; 129,6; 120,6; 120,5; 96,9; 96,4; 96,3; 96,1; 51,23, 51,22, 39,7; 39,1; 33,24, 33,20, 28,6; 28,5; 25,9; 25,8; 23,94, 23,90, 23,0; 22,9; 12,4; 12,3; 11,3; 11,2 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_6$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 817,4663; otrzymano 817,4647. V/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 406 (140000), 505 (11900), 540 (89000), 577 (5300), 630 nm (3890). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_6$ : C, 70,56; H, 7,40; N, 10,26; otrzymano: C, 70,53; H, 7,39; N, 10,08.

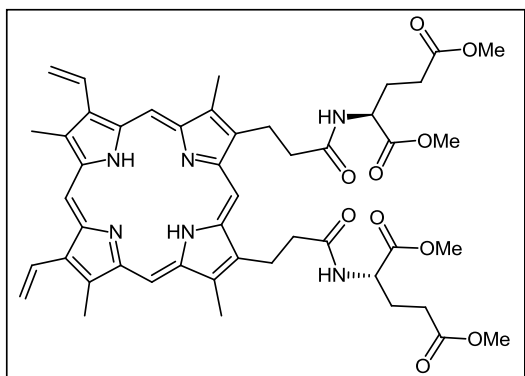
**Porfiryra 280**

Związek **280** otrzymano z PPIX (**1**) (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszanym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty amid **280** w postaci czerwonego osadu (36 mg, 79%).  $R_f = 0,57$  ( $\text{SiO}_2$ ,

10% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H, *mezo*), 9,85 (s, 1H, *mezo*),

9,79 (s, 1H, *mezo*), 9,69 (s, 1H, *mezo*), 8,20 – 8,13 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 7,08-7,05 (m, 2H, -NH-), 6,32 (dd, *J* = 17,8; 2,8 Hz, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,15 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 4,60 – 4,56 (m, 2H, -CH-), 4,39 – 4,31 (m, 2H, *por*-CH<sub>2</sub>-), 4,27 – 4,20 (m, 2H, *por*-CH<sub>2</sub>-), 3,59 (s, 3H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,49 (s, 3H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,47 (s, 3H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,19-3,15 (m, 8H, -COOCH<sub>3</sub> -CH<sub>2</sub>-CONH-), 3,07-3,01 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,24 – 2,19 (m, 8H, -COOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1,66-1,59 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), -4,52 (s, 2H, NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,5; 170,8; 170,49, 170,47, 138,2; 136,2; 130,2; 130,1; 120,5; 97,37, 97,36, 96,89, 96,88, 96,6; 96,51, 96,50, 52,1; 50,6; 50,5; 48,06, 48,05, 39,2; 35,1; 22,8; 12,7; 12,6; 11,5; 11,4 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [*M* + *H*]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>: 849,3817; otrzymano 849,3809. UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub> (ε) 406 (120000), 505 (10500), 541 (7500), 574 (4500), 630 (3000). Anal. elem. obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> + 0,5H<sub>2</sub>O: C, 64,40; H, 6,23; N, 9,80; otrzymano C, 64,36; H, 6,33; N, 9,71.

### Porfiryne 281

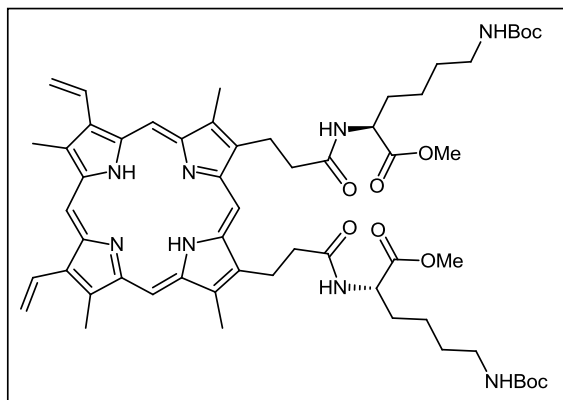


Związek **281** otrzymano z PPIX (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan otrzymując czysty amid **281** w postaci czerwonego osadu (36 mg, 77%). *R<sub>f</sub>* = 0,62

(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH w DCM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,79 (s, 1H, *mezo*), 9,75 (s, 1H, *mezo*), 9,69 (s, 1H, *mezo*), 9,57 (s, 1H, *mezo*), 8,15 – 8,06 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, -NH-), 6,32 – 6,26 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,16 – 6,12 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,28-4,22 (m, 6H, -CH-, *por*-CH<sub>2</sub>-), 3,53 – 3,52 (m, 6H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,45 – 3,41 (s, 3H, *por*-CH<sub>3</sub>), 3,11 – 3,02 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-CONH-, -COOCH<sub>3</sub>), 2,97 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 1,67 – 1,41 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), -4,81 (bs, 1H, NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,9; 172,6; 172,5; 171,7; 130,0; 138,2; 136,1; 120,4; 97,2; 96,6; 96,3; 96,2; 51,7; 51,52, 51,50, 51,02, 51,00, 39,3; 29,18, 29,16, 26,5; 26,4; 22,8; 12,6; 12,5; 11,4; 11,3 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [*M* + *Na*]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>48</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>Na: 899,3954; otrzymano 899,3950. UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> (ε) = 406 (153000), 505 (13500), 541 (10500), 576 (6140), 629 nm (46400). Anal.

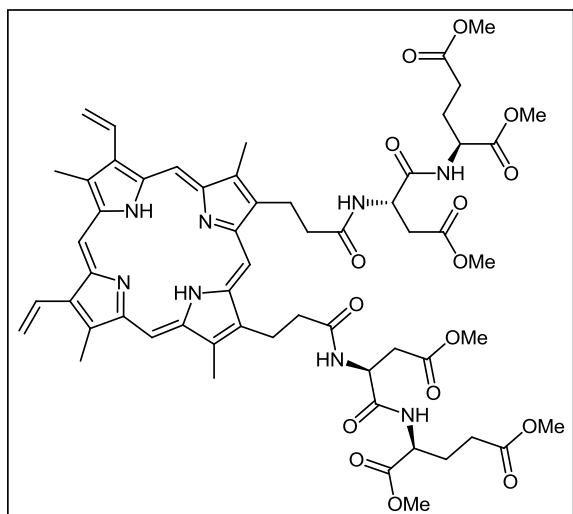
elem. obliczono dla  $C_{48}H_{56}N_6O_{10}$ : C, 65,74; H, 6,44; N, 9,58; otrzymano: C, 65,81; H, 6,46; N, 9,47.

### Porfiryna 282



Związek **282** otrzymano z PPIX (**1**) (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $SiO_2$ , 2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną  $CH_2Cl_2$ /heksan otrzymując czysty amid **282** w postaci czerwonego osadu (49 mg, 87%):  $R_f = 0,75$  ( $SiO_2$ , 5%

MeOH w DCM).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,86 (s, 1H, mezo), 9,78 (s, 1H, mezo), 9,74 (s, 1H, mezo), 9,62 (s, 1H, mezo), 8,18 – 8,11 (m, 2 H,  $-CH=CH_2$ ), 6,90 (bs, 2H,  $-NH-$ ), 6,33 (d,  $J = 17,5$  Hz, 2H,  $=CH_2$  (winył)), 6,17 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H,  $=CH_2$  (winył)), 4,39 (bs, 2H,  $-CH-$ ), 4,22 (bs, 4H, por- $CH_2-$ ), 3,59 – 3,56 (m, 6H, por- $CH_3$ ), 3,49 – 3,47 (m, 6H, por- $CH_3$ ), 3,34 (s, 6H,  $-COOCH_3$ ), 3,19 (bs, 2H,  $-CH_2-CONH-$ ), 2,96 – 2,89 (m, 2H,  $-CH_2-CONH-$ ), 2,42 (bs, 1H,  $-CHH-$ ), 1,71 (bs, 1H,  $-CH_2-$ ), 1,48 (bs, 2H,  $-CH_2-$ ), 1,22 (bs, 20H,  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_3$ ), 0,79 (bs, 3H,  $-CH_2-$ ), 0,57 (bs, 2H,  $-CH_2-$ ), 0,12 (bs, 3H,  $-CH_2-$ ), 0,39 (bs, 1H,  $-CHH-$ ), 0,95 (bs, 1H,  $-CHH-$ ), -4,90 (bs, 2H, NH) ppm.  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,5; 172,4; 155,1; 138,5; 135,9; 130,2; 130,1; 120,6; 97,2; 96,8; 96,7; 96,3; 78,3; 51,9; 51,7; 39,4; 38,4; 30,8; 28,2; 28,0; 23,1; 20,8; 12,7; 12,6; 11,5; 11,4 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $C_{58}H_{78}N_8O_{10}Na$   $[M + Na]^+$ : 1069,5746; otrzymano 1069,5733. UV/Vis ( $CH_2Cl_2$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 406 (159000), 504 (12200), 541 (10600), 574 (7190), 630 (4240), 667 nm (1450). Anal. elem. obliczono dla  $C_{58}H_{78}N_8O_{10}$ : C, 66,52; H, 7,51; N, 10,7; Otrzymano C, 66,50; H, 7,50; N, 10,52.

Porfiryna **283**

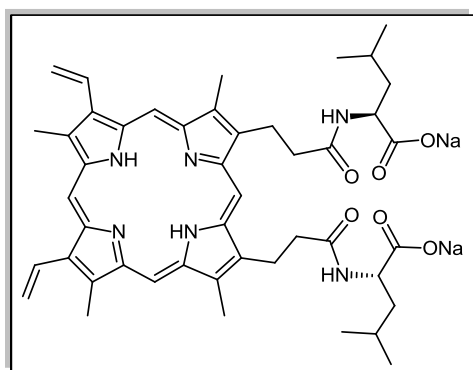
Związek **283** otrzymano z PPIX (30 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury sprzęgania. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $\text{SiO}_2$ , 2% MeOH w DCM), następnie krystalizowano z mieszaną  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty amid **283** w postaci czerwonego osadu (36,5 mg, 60%):  $R_f = 0,62$  ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,94 (m, 2H, *mezo*), 9,91 (s, 1H, *mezo*), 9,78 (s, 1H, *mezo*), 8,21 – 8,14 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,29-7,27 (m, 2H,  $-\text{NH}-$ ), 7,02 (d,  $J = 7,8$ ; 2H,  $-\text{NH}-$ ), 6,33 (dd,  $J = 6,3$ ; 1,8 Hz, 2H,  $=\text{CH}_2$  (winył)), 6,17 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2H,  $=\text{CH}_2$  (winył)), 4,67 – 4,62 (m, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 4,45 – 4,38 (m, 2H, *por*- $\text{CH}_2$ -), 4,34 – 4,29 (m, 2H, *por*- $\text{CH}_2$ -), 4,09 – 4,04 (m, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 3,60 (s, 6H, *por*- $\text{CH}_3$ ), 3,55-3,54 (m, 6H, *por*- $\text{CH}_3$ ), 3,46 – 3,41 (m, 12H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3,28 – 3,22 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 3,08 – 3,02 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ ), 2,72 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 2,70 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 2,16 – 2,11 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,05 – 1,93 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,79 – 1,68 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,57 – 1,50 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), -4,08 (bs, 1H, NH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,0; 172,99, 172,96, 171,3; 171,2; 170,1; 136,4; 130,0; 120,8; 97,6; 97,1; 96,7; 96,4; 52,1; 51,5; 51,09, 51,06, 49,0; 39,3; 35,1; 35,0; 31,5; 29,6; 26,4; 22,7; 22,6; 14,0; 12,64, 12,61, 11,59, 11,56 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{58}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}_{16}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 1135,4988; otrzymano 1135,4987. UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 405 (265000), 506 (22400), 540 (16700), 577 (10400), 629 nm (8050).

Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{58}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{16}$ : C, 61,36; H, 6,22; N, 9,87; otrzymano: C, 61,31; H, 6,48; N, 9,68.

### Ogólna metoda hydrolizy estrów metylowych aminokwasowych pochodnych protoporfiryny IX:

Roztwór estru dimetylowego **276-283** (0,03 mmol) w chlorku metylenu (2 ml) ogrzano do temperatury 40 °C, następnie dodano metanol (2 ml) oraz 4N NaOH (1 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 40 °C do czasu pełnej konwersji (około 3 godzin). Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Roztwór zatężono. Po ochłodzeniu wytrącał się osad, który przemyto kilkakrotnie wodą oraz eterem.

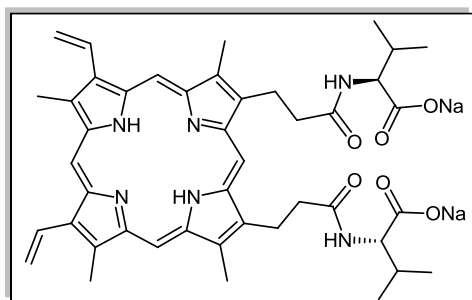
#### Porfiryna 284



Związek **284** został otrzymany z diamidu **276** (50 mg, 0,06 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Otrzymano produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (48 mg, 95%). t.t. > 400 °C;  $R_f = 0,67$  ( $\text{SiO}_2\text{-C}_{18}$ , MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  11,17-11,06 (m, 4H, *mezo*), 8,42-8,31 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,72-6,66 (m, 2H,

=CH<sub>2</sub> (winyli)), 6,51-6,45 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winyli)), 4,84 (bs, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 4,56 (bs, 2H, -CH-), 3,94 – 3,84 (m, 12H, por-CH<sub>3</sub>), 3,44 – 3,33 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1,52-1,40 (m, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 0,90-0,82 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  177,8; 176,4; 142,6; 142,3; 142,2; 142,1; 141,7; 141,6; 141,23, 141,20, 140,9; 140,1; 140,0; 139,7; 128,2; 126,9; 100,9; 100,1; 99,9; 98,1; 51,9; 39,2; 37,0; 29,3; 24,5; 22,1; 20,9; 19,6; 11,0; 10,7 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 789,4334; otrzymano 789,4347. UV/Vis (DMSO):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 408 (153000), 506 (14000), 541 (11200), 575 (7060), 630 (5050), 669 nm (701).

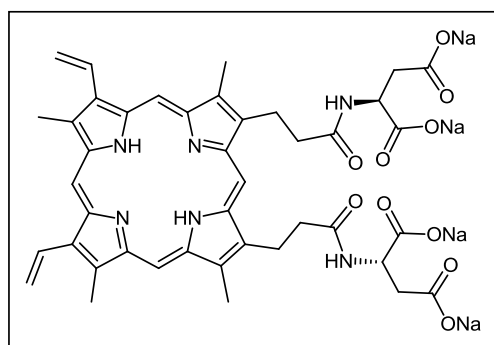
## Porfiryna 285



Związek **285** został otrzymany z diamidu **277** (20 mg, 0,02 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Otrzymano produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (18 mg, 88%). t.t. > 400 °C;  $R_f = 0,73$  (MeOH),  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  11,01 (m, 2H, *mezo*), 10,95 – 10,94 (m,

2H, *mezo*), 8,26 – 8,16 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,56 – 6,52 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,36 – 6,30 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,68 (bs, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 4,35 (bs, 2H, -CH-), 3,78-3,68 (m, 12H, por-CH<sub>3</sub>), 3,27-3,23 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 1,95 (bs, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,78-0,70 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  176,6; 176,4; 142,5; 142,3; 142,1; 141,7; 141,6; 141,1; 140,9; 140,24, 142,20, 140,1; 139,8; 139,7; 128,3; 128,2; 126,9; 126,8; 100,9; 99,9; 99,8; 98,3; 58,9; 36,8; 30,2; 22,2; 17,1; 16,2; 11,0; 10,6 ppm. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 761,4021; otrzymano 761,4020. UV/Vis (DMSO):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 408 (141000), 505 (12800), 541 (10400), 575 (6610), 630 (4630), 669 nm (1040).

## Porfiryna 286

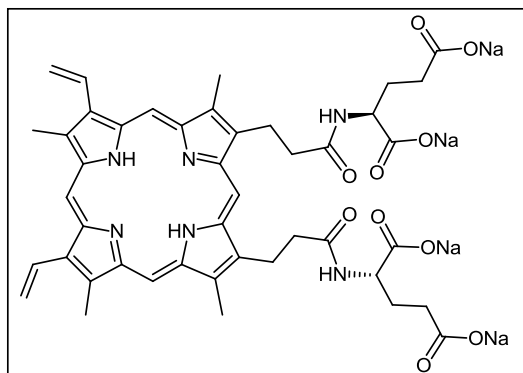


Związek **286** został otrzymany z diamidu **280** (30 mg, 0,03 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Krystalizacja w układzie H<sub>2</sub>O/MeOH pozwoliła na otrzymanie produktu w postaci czerwono-brunatnego (30 mg, 96%). t.t. > 400 °C;  $R_f = 0,78$  (MeOH-H<sub>2</sub>O-Et<sub>3</sub>N, 3:1:1 (v/v/v)).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  11,11 (s, 2H,

*mezo*), 11,05-11,04 (m, 2H, *mezo*), 8,33-8,26 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,63 (dd,  $J = 11,5; 8,4$  Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,43 (dd,  $J = 17,7; 5,3$  Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,77 (bs, 6H, por-CH<sub>2</sub>-, -CH-), 3,87 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,84 – 3,83 (m, 6H, por-CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,32 – 3,26 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,77-2,69 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,59-2,46 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  177,9; 177,8; 177,7; 176,9; 144,7; 144,5; 144,3; 144,2; 143,7; 143,6; 143,3; 143,2; 143,1; 142,34, 142,31, 142,2; 142,1; 142,0; 141,9; 130,4; 130,3; 129,1; 129,0; 102,9; 102,1; 101,9; 100,6; 68,3; 50,8; 38,8; 38,7; 36,5; 24,24, 24,22, 14,7; 13,19, 13,18, 12,74, 12,74 ppm. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>O<sub>10</sub>N<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>:

793,3197; otrzymano 793,3190. UV/Vis (10% HCl w H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 411 (245000), 557 (1500), 603 nm (5000).

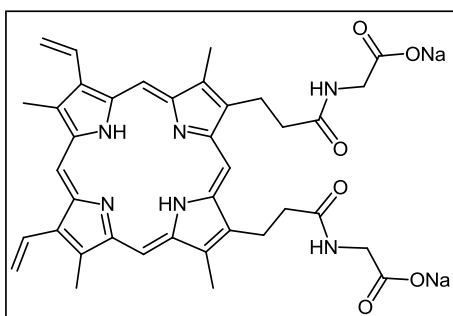
### Porfiryna 287



Związek **287** został otrzymany z diamidu **281** (60 mg, 0,06 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Krystalizacja w układzie H<sub>2</sub>O/MeOH pozwoliła na otrzymanie produktu w postaci czerwobrunatnego (49 mg, 79%). t.t. > 400 °C;  $R_f$  = 0,81 (MeOH:H<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N = 3:1:1 (v/v/v)), <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  11,22 – 11,15 (m, 4H, *mezo*), 8,45 – 8,37 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,74 (dd,  $J$  = 11,3; 9,7 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,53 (dd,  $J$  = 17,4; 4,8 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,90 – 4,80 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-, -CH-), 4,74 – 4,70 (m, 2H, por-CH<sub>2</sub>-), 3,99 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,52 – 3,32 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,60-2,50 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2,28 – 2,19 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,00 – 1,89 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  181,4; 178,2; 144,7; 144,5; 144,3; 144,2; 143,8; 143,7; 143,3; 143,2; 143,2; 143,1; 142,4; 142,3; 142,2; 142,0; 141,9; 141,8; 130,4; 130,3; 129,05; 129,00; 102,9; 102,1; 101,9; 100,3; 54,2; 39,1; 39,0; 31,3; 27,5; 27,4; 24,1; 13,1; 12,8; 12,7 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 821,3510; otrzymano 821,3506. UV/Vis (10% HCl w H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 411 (380000), 557 (24400), 604 nm (9250).

### Porfiryna 288

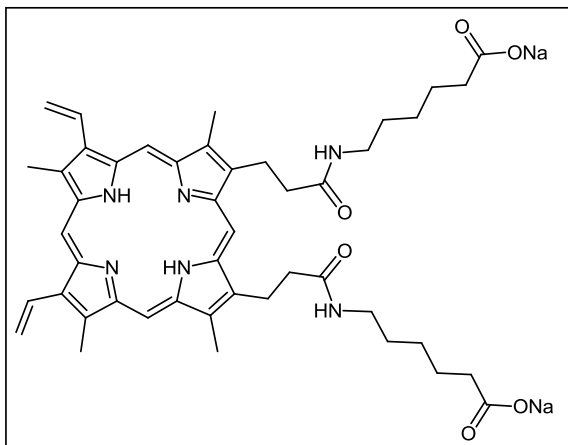


Związek **288** został otrzymany z diamidu **278** (34 mg, 0,05 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Otrzymano produkt w postaci czerwobrunatnego osadu (32 mg, 91%). t.t. > 400 °C;  $R_f$  = 0,54 (MeOH:H<sub>2</sub>O:-Et<sub>3</sub>N, 3:1:1 (v/v/v)). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  11,01-11,00 (m, 2H, *mezo*), 10,95 (s, 1H, *mezo*), 10,94 (s, 1H, *mezo*), 8,24 – 8,16 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,55 (dd,  $J$



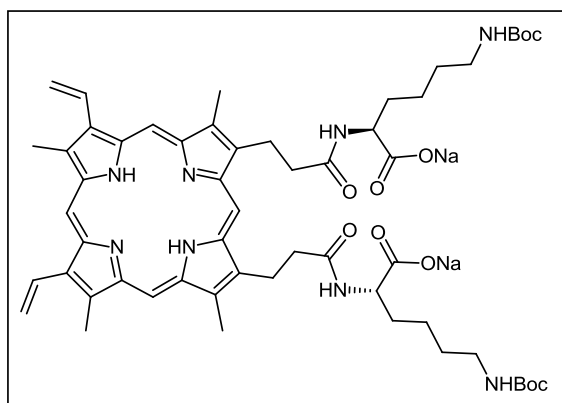
= 11,5; 8,2 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,33 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,70 – 4,66 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 3,83 – 3,81 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,78 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,23 – 3,17 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-*d*): δ 178,7; 176,8; 144,7; 144,4; 144,2; 143,9; 143,8; 143,34, 143,31, 143,2; 143,0; 142,3; 142,2; 142,0; 141,9; 141,8; 130,4; 130,3; 129,1; 129,0; 102,9; 102,1; 101,9; 100,4; 43,0; 39,0; 38,9; 24,1; 13,1; 12,74, 12,73 ppm. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 677,3082; otrzymano: 677,3103. UV/Vis (10% HCl w H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub> (ε): 410 (270000), 556 (12000), 592 (3500).

### Porfiryne 289



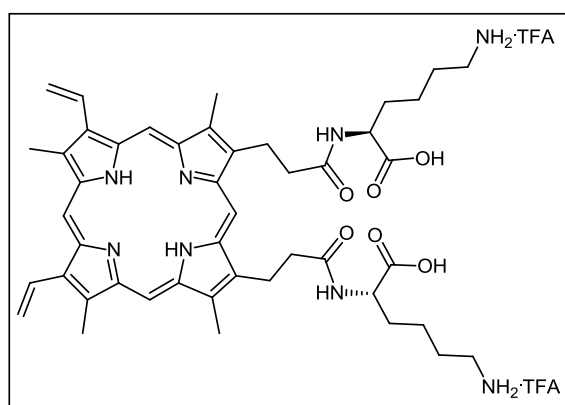
Związek **289** został otrzymany z diamidu **279** (60 mg, 0,07 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Otrzymano produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (61 mg, 99%), czerwony osad. t.t. > 400 °C; R<sub>f</sub> = 0,65 (MeOH:H<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N, 3:1:1 (v/v/v)). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-*d*): δ 11,26 (s, 1H, *mezo*), 11,16 (s, 1H, *mezo*),

11,09 (s, 1H, *mezo*), 11,07 (s, 1H, *mezo*), 8,38 – 8,29 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,68 (dd, *J* = 11,2; 8,3 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,47 (dd, *J* = 17,6; 9,2 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,85 – 4,81 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 3,91 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,38 – 3,31 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-, por-CH<sub>2</sub>-), 2,47 – 2,44 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,71 – 1,64 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,62 – 1,55 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,37 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-*d*): δ 184,0; 178,7; 144,8; 144,7; 144,4; 144,1; 143,5; 143,4; 142,84, 142,80, 142,4; 142,2; 142,0; 141,3; 141,2; 130,5; 130,4; 129,0; 128,9; 103,1; 102,2; 102,0; 100,1; 43,6; 38,2; 38,1 35,1; 29,4; 27,5; 25,6; 24,3; 13,2; 12,6 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 789,4340; otrzymano 789,4329. UV/Vis (10% HCl w H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub> (ε): 410 (162000), 556 (9440), 601 nm (3590).

**Porfiryna 290**

Związek **290** został otrzymany z diamidu **282** (50 mg, 0,04 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Otrzymano produkt w postaci czerwonobrunatnego osadu (49 mg, 96%). t.t. > 400 °C;  $R_f = 0,78$  (MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,97 (s, 1H, *mezo*), 9,86-9,82 (m, 3H, *mezo*), 8,49-8,37 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,29-

6,25 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 5,97 – 5,95 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,20 – 4,12 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 3,90 (bs, 2H, -CH-), 3,65 (m, 6H, por-CH<sub>3</sub>), 3,50 – 3,48 (m, 6H, por-CH<sub>3</sub>), 3,04 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,73 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,60 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,46 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,35 – 1,23 (m, 24H, -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,15 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, TFA-*d*):  $\delta$  176,7; 176,1; 142,6; 142,3; 142,1; 141,7; 141,5; 141,1; 140,9; 140,0; 139,9; 139,6; 128,3; 128,2; 126,9; 126,8; 125,0; 100,8; 100,0; 99,9; 97,8; 54,4; 52,5; 40,6; 37,0; 29,7; 26,0; 25,8; 21,9; 21,7; 11,0; 10,6 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>56</sub>H<sub>75</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>: 1019,5600; otrzymano: 1019,5635. UV/Vis (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 371 (32500), 522 (4500), 586 (2760), 640 (1620).

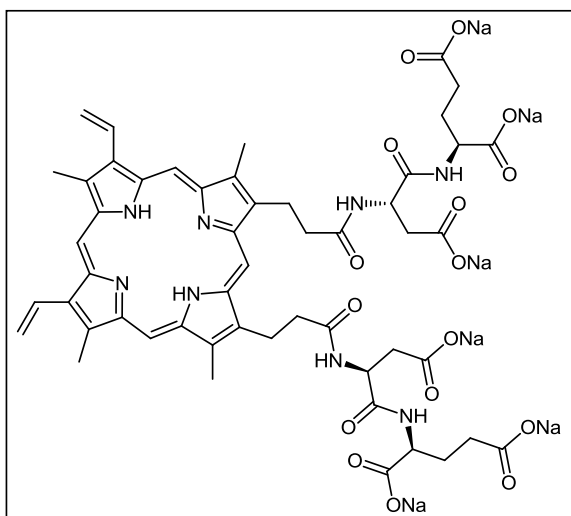
**Porfiryna 291**

Mieszaninę: TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-anizol (1,18 ml) (85:10:5 (v/v/v)) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano roztworu związku **290** (35 mg, 0,03 mmol) w chlorku metylenu (0,2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Kolbę z roztworem umieszczono w lodzie, do roztworu

dodano eter dietylowy o temperaturze 4 °C. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad czterokrotnie przemyto eterem dietylowym, otrzymując czysty produkt w postaci czerwonobrunatnego osadu (34 mg, 99%). t.t. > 400 °C;  $R_f = 0,38$

(MeOH:CH<sub>3</sub>COOH:H<sub>2</sub>O, 3:1:1 (v/v/v)). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-*d*): δ 11,03 (s, 1H, *mezo*), 10,98 (s, 1H, *mezo*), 10,96 (s, 1H, *mezo*), 10,94 (s, 1H, *mezo*), 8,27 – 8,20 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,57 (dd, *J* = 11,5; 9,0 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,35 (dd, *J* = 17,5; 3,7 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,78 – 4,63 (m, 4H, por-CH<sub>2</sub>-), 4,40 – 4,33 (m, 2H, -CH-), 3,81 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, por-CH<sub>3</sub>), 3,25 – 3,16 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 3,13 – 3,05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,99 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,65 – 1,52 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-), 1,40 – 1,22 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-*d*): δ 178,8; 178,2; 178,1; 144,7; 144,4; 144,3; 144,2; 143,8; 143,7; 143,4; 143,3; 143,0; 142,2; 142,1; 142,0; 141,8; 141,8; 141,7; 130,4; 130,3; 129,0; 129,0; 102,9; 102,2; 102,0; 99,9; 99,8; 54,6; 42,7; 39,3; 39,2; 31,9; 31,8; 28,0; 24,1; 13,13, 13,12, 12,79, 12,77 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>59</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 819,4558; otrzymano 819,4548. UV/Vis (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub> (ε): 373 (2000).

### Porfiryna 292



Związek **292** został otrzymany z diamidu **283** (30 mg, 0,03 mmol) według ogólnej procedury hydrolizy. Krystalizacja w układzie H<sub>2</sub>O/MeOH pozwoliła na otrzymanie produktu w postaci czerwono-brunatnego osadu (27 mg, 86%). t.t. > 400 °C; R<sub>f</sub> = 0,9 (MeOH:H<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N, 3:1:1 (v/v/v)). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-*d*): δ 11,05-11,02 (m, 2H, *mezo*), 10,96 (s, 2H, *mezo*), 8,26 – 8,19

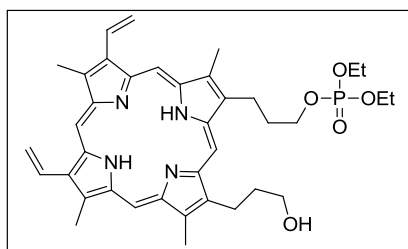
(m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 6,58 – 6,54 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 6,42 – 6,36 (m, 2H, =CH<sub>2</sub> (winył)), 4,86 – 4,56 (m, 8H, por-CH<sub>2</sub>-, CH-), 3,80 – 3,73 (m, 12H, por-CH<sub>3</sub>), 3,30 (bs, 4H, -CH<sub>2</sub>-CONH-), 2,74 – 2,47 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-), 2,25 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,98 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-*d*): δ 178,8; 175,4; 174,4; 174,3; 172,0; 141,9; 141,73, 141,70, 141,5; 141,4; 141,1; 141,0; 140,6; 140,4; 140,3; 139,8; 139,7; 139,5; 139,3; 139,2; 139,1; 127,7; 127,6; 126,3; 126,2; 124,4; 100,2; 99,3; 99,1; 97,8; 65,5; 53,7; 51,5; 51,4; 48,9; 48,8; 36,2; 35,6; 28,6; 25,0; 21,5; 11,9; 10,4; 10,0 ppm. HRMS ESI (*m/z*) [M + H]<sup>+</sup>

obliczono dla  $C_{52}H_{59}N_8O_{16}$ : 1051,4053; otrzymano 1051,4049. UV/Vis ( $H_2O$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ): 398 (53700), 507 (2940), 544 (3460), 566 (2890), 617 (1090).

#### Ogólna metoda otrzymywania estrów fosforanowych porfiryn:

Do roztworu diolu (0,056 mmol,  $c = 0,014$  M) oraz DABCO (12,0 ekwiw., 0,67 mmol, 75 mg) w suchym THF-ie (4 ml) dodano chlorofosfonian dialkilu (12,0 ekwiw., 0,672 mmol). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym wodnym roztworem  $NaHCO_3$  oraz solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ , odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

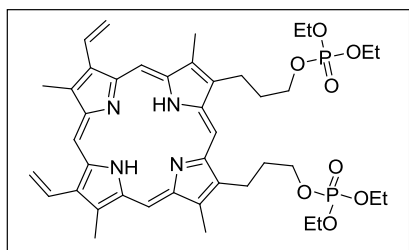
#### Porfiryna 296



Do roztworu diolu **294** (30 mg, 0,056 mmol) w suchej trietyloaminie (1,5 ml) dodano, w temperaturze pokojowej, chlorofosfonianu dietylu (30,0 ekwiw., 1,68 mmol, 243  $\mu$ L). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 18 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym wodnym roztworem  $NaHCO_3$  oraz solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ , odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $SiO_2$ , 20% acetonu w toluenie), następnie krystalizowano z mieszaną  $CH_2Cl_2$ /heksan otrzymując czysty monoester **296** w postaci czerwonego osadu (24 mg, 64%). t.t. 251  $^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,95$  ( $Al_2O_3$ , 3% MeOH w DCM).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,12 – 9,96 (m, 4 H), 8,29 – 8,29 (m, 2 H), 6,38 – 6,14 (m, 4 H), 4,39 – 4,34 (m, 2 H), 4,16 – 3,98 (m, 10 H), 3,86 – 3,84 (m, 1 H), 3,67 – 3,65 (m, 6 H), 3,58 – 3,54 (m, 6 H), 2,61 (q,  $J = 2,5$  Hz, 2 H), 2,49 (q,  $J = 2,6$  Hz, 2 H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 12 H), -3,87 (bs, 2 H) ppm,  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  130,4; 130,3; 120,7; 120,5; 97,8; 97,7; 97,2; 96,8; 96,7; 96,5; 67,6 (d,  $J_{CP} = 5,9$  Hz), 63,8 (d,  $J_{CP} = 5,7$  Hz), 62,1; 35,9; 33,4 (d,  $J_{CP} = 6,4$  Hz), 31,9; 22,7; 22,1; 16,1 (d,  $J_{CP} = 6,7$  Hz), 12,7; 12,6; 11,7; 11,5 ppm. HRMS ESI (m/z)

obliczono dla  $C_{38}H_{47}N_4O_5P$   $[M + H]^+$  671,3359; otrzymano 671,3357. UV/vis ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$ , ( $\epsilon$ ) 406 (151000), 505 (12800), 540 (10900), 574 (6810), 629 (4950), 669 (1230).

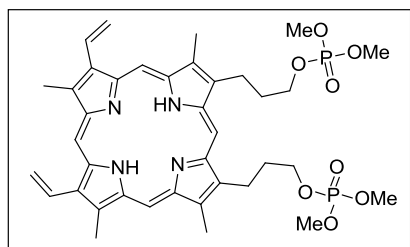
### Porfiryna 295



Związek **295** otrzymano z diolu **294** (30 mg, 0,056 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $SiO_2$ , 25% acetonu w toluenie), następnie krystalizowano z mieszaną

$CH_2Cl_2$ /heksan otrzymując czysty związek **295** w postaci czerwonego (42 mg, 97%). t.t.  $128^\circ C$ ,  $R_f = 0,85$  ( $Al_2O_3$ , 3% MeOH w DCM).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,00 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,19-8,08 (m, 2 H), 6,32 – 6,26 (dd,  $J = 17,7$ ,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 6,14 – 6,10 (dd,  $J = 11,4$ ,  $J = 10,7$ ; 2 H), 4,34-4,31 (m, 4 H), 4,16-4,1 (m, 12 H), 3,58 – 3,54 (m, 12 H), 2,66 – 2,61 (m, 4 H), 1,3 (t,  $J = 7,1$  Hz, 12 H), -3,99 (bs, 2 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  130,2; 130,2; 120,6; 97,9; 97,2; 96,9; 96,9; 95,8; 67,0 (d,  $J_{CP} = 6,3$  Hz), 63,7 (d,  $J_{CP} = 4,8$  Hz), 33,4; 33,3; 22,2; 16,1 (d,  $J_{CP} = 6,3$  Hz), 12,6; 11,7; 11,6 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $C_{42}H_{56}N_4O_8P_2$   $[M + Na]^+$  829,3470; otrzymano 829,3466. UV/vis ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$ , ( $\epsilon$ ) 406 (149000), 505 (12200), 540 (10300), 575 (6340), 629 (4800), 669 (1720), 775 (260), 821 (463). Anal. elem. obliczono dla  $C_{42}H_{56}N_4O_8P_2$ : C, 62,52; H, 7,00; N, 6,94; otrzymano: C, 62,41; H, 7,03; N, 7,04.

### Porfiryna 297

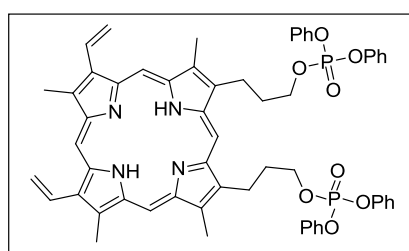


Związek **297** otrzymano z diolu **294** (30 mg, 0,056 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $SiO_2$ , 25% acetonu w toluenie), następnie krystalizowano z mieszaną

$CH_2Cl_2$ /heksan otrzymując czysty związek **297** w postaci czerwonego (39 mg, 92%). t.t.  $243^\circ C$ ,  $R_f = 0,80$  ( $Al_2O_3$ , 3% MeOH w DCM).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,18 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 8,31 – 8,23 (m, 2 H), 6,37 (dd,  $J = 17,8$ ; 1,4 Hz, 2 H), 6,18 (dd,  $J = 11,5$ ; 1,3 Hz; 2 H), 4,38 – 4,33 (m, 4 H), 4,19 (t,  $J = 7,4$  Hz, 4 H), 3,8 (d,

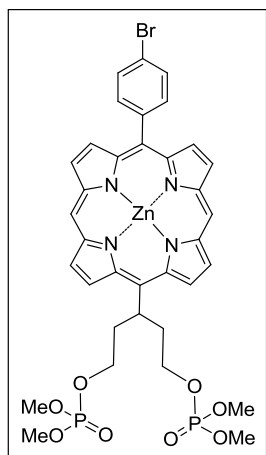
$J_{HP} = 11,1$  Hz, 12 H), 3,70 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,66 (tt,  $J = 6,6$  and 6,9 Hz, 4 H), -3,77 (bs, 2 H) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  130,2; 120,8; 98,1; 97,4; 97,1; 95,8; 67,3 (d,  $J_{CP} = 5,8$  Hz), 53,3 (d,  $J_{CP} = 5,9$  Hz), 33,4; 33,3; 22,1; 12,6; 11,7 ppm, HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  773,2839; otrzymano: 773,2875. UV/vis  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ , ( $\epsilon$ ) 408 (150000), 506 (12200), 541 (11000), 576 (6820), 630 (4780), 669 (522). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2 + \text{H}_2\text{O}$ : C, 59,37; H, 6,56; N, 7,29; otrzymano: C, 59,64; H, 6,54; N, 7,50.

### Porfiryna 298

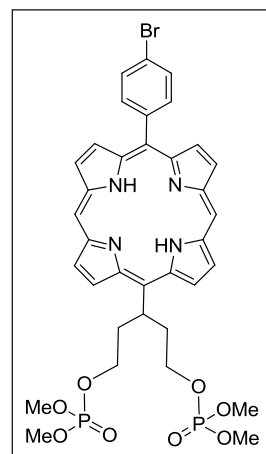


Związek **298** otrzymano z diolu **294** (30 mg, 0,056 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC ( $\text{SiO}_2$ , 0-2% MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), następnie krystalizowano z mieszaną

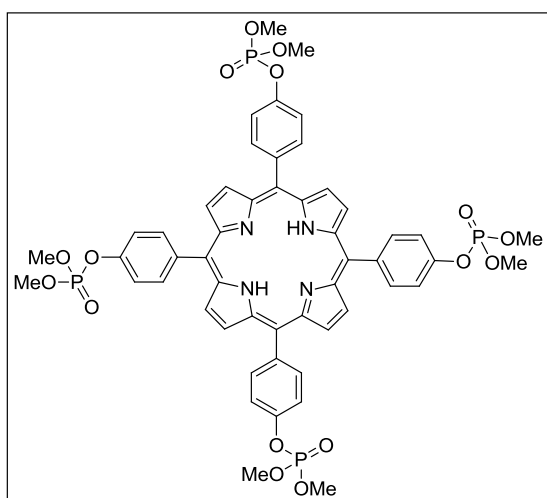
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan otrzymując czysty związek **298** w postaci czerwonego (51 mg, 93%).  $R_f = 0,75$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 1% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,00-9,97 (m, 2H), 9,85-9,83 (m, 2H), 8,23-8,10 (m, 2H), 7,39 – 7,08 (m, 20H), 6,43 – 6,08 (m, 4H), 4,67 – 4,45 (m, 4H), 4,19 – 4,02 (m, 4H), 3,66 – 3,45 (m, 12H), 2,75 – 2,60 (m, 4H), -4,05 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,54 (d,  $J_{CP} = 7,0$  Hz); 120,00 (d,  $J_{CP} = 4,9$  Hz); 68,58 (d,  $J_{CP} = 6,3$  Hz); 11,56 (d,  $J_{CP} = 2,4$  Hz). LRMS ESI (m/z) obliczono dla  $\text{C}_{58}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  1000;04; otrzymano 999;87. UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$ , ( $\epsilon$ ) 406 (163000), 505 (12210), 541 (10590), 575 (6605), 630 (4376), 669 (372). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{58}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$ : C, 69,73; H, 5,65; N, 5,86; otrzymano: C, 69,78; H, 5,43; N, 5,60.

**Porfiryna Zn299<sup>118b</sup>**

Związek **Zn299** otrzymano z Zn(II) 5-(4-bromofenylo)-15-(1,5-dihydroksypent-3-ylo)porfiryny<sup>118b</sup> (30 mg, 0,048 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych. Produkt oczyszczono metodą chromatografii DCVC (25% acetonu w toluenie), następnie krystalizowano z mieszaną CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan otrzymując czysty związek **Zn299** w postaci karminowego osadu (36 mg, 88%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,45 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 9,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,22 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 9,00 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,70 (m, 14H) ppm, <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,1; 149,8; 149,7; 149,7; 149,4; 148,9; 148,4; 147,1; 141,9; 135,9; 132,0; 131,8; 131,7; 129,7; 129,5; 121,9; 118,4; 117,7; 105,9; 105,4; 65,9; 65,9; 53,3; 53,3; 53,2; 41,6; 41,5; 37,9 ppm.

**Porfiryna 299<sup>118b</sup>**

Związek **299** otrzymano według procedury literaturowej z **Zn299<sup>118b</sup>** (21 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 9,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 9,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 9,50 (m, 2H), 9,40 (m, 2H), 9,11-8,98 (m, 2H), 8,18-8,07 (m, 2H), 8,02-7,89 (m, 2H), 5,90- 5,73 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,00- 3,85 (m, 2H), 3,66- 3,35 (m, 14H), 3,28-3,17 (m, 2H), -2,88 (d, *J* = 25,9 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,1; 147,8; 147,08; 146,3; 145,9; 144,5; 143,7; 143,6; 139,9; 136,1; 133,1; 132,6; 132,1; 131,8; 131,1; 130,3; 130,0; 128,6; 128,4; 122,6; 118,6; 117,3; 105,6; 105,0; 66,46; 66,4; 54,1; 54,0; 53,9; 41,8; 41,7; 37,8 ppm. Związek znany.

**Porfiryna 300**

Związek **300** otrzymano z 5,10,15,20-tetrakis(4-hydroksyphenylo)porfiryny<sup>25b</sup> (25 mg, 0,037 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych, przy czym do reakcji użyto odpowiednio 24 ekwiw. DABCO oraz 24 ekwiw. chlorofosfonianu dimetylu. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 2% MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),

następnie krystalizowano z mieszaną CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan otrzymując czysty związek **300** w postaci czerwonego osadu (35 mg, 85%). t.t. rozkład > 280 °C, *R<sub>f</sub>* = 0,70 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 2% MeOH w DCM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 8 H), 8,19 (d, *J* = 8,2; 8 H), 7,73 (dd, *J* = 8,6; *J<sub>CP</sub>* = 1,0 Hz, 8 H), 4,08 (d, *J<sub>CP</sub>* = 11,3 Hz, 24 H), -2,84 (bs, 2 H) ppm, <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150,7 (d, *J<sub>CP</sub>*=6,7 Hz), 138,9; 135,6; 119,1; 118,2 (d, *J<sub>CP</sub>* = 5 Hz), 55,2 (d, *J<sub>CP</sub>* = 6,2) ppm. UV/vis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ<sub>max</sub> (ε) 418 (597000), 447 (14000), 514 (23200), 549 (10000), 590 (6880), 645 (5320) (Lxmol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>). HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub>P<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 1133,2041; otrzymano 1133,2065. Anal. elem. obliczono dla C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub>P<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O: C, 55,33; H, 4,64; N, 4,96; otrzymano: C, 55,33; H, 4,76; N, 5,14.

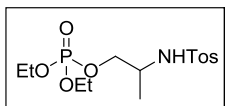
**Ogólna metoda otrzymywania estrów fosforanowych alkoholi:**

Do roztworu diolu **394** (0,65 mmol, *c* = 0,014 M) oraz DABCO (1,5 ekwiw., 0,98 mmol) w suchym THF-ie (2 ml) dodano chlorofosfonian dialkilu (1,5 ekwiw., 0,98 mmol). Roztwór mieszało w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto wodnym roztworem kwasu solnego (5%), nasyconym wodnym roztworem NaHCO<sub>3</sub> oraz solanką. Warstwę organiczną osuszone bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odsączono od środka suszącego, a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.



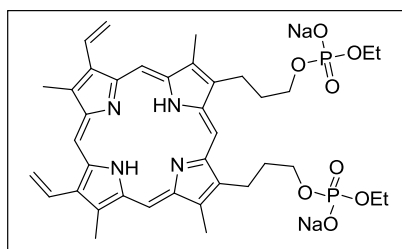
Wykonane dla związków **301-308** widma  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.<sup>175</sup>

### Związek 309



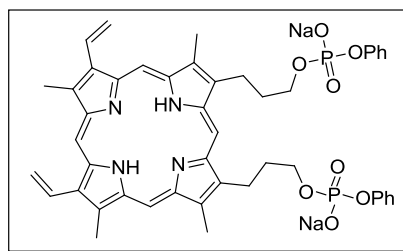
Związek **309** otrzymano z *N*-tosyl-alaninu (150 mg, 0,65 mmol) według ogólnej procedury otrzymywania fosforanowych pochodnych alkoholi. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 10% AcOEt w heksanie), otrzymując czysty związek **309** w bezbarwnego oleju (225 mg, 94%).  $R_f = 0,6$  ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH w DCM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,30 (dd,  $J = 8,5; 0,6$  Hz, 2 H), 5,28 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 4,09 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4 H), 3,91 - 3,88 (m, 2 H), 3,61-3,31 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,35 - 1,31 (m, 6 H), 1,13 (d  $J = 6,8$  Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143,4; 137,9; 129,7; 127,1; 127,0; 70,1 (d,  $J_{\text{CP}} = 5,8$  Hz), 64,1 (d,  $J_{\text{CP}} = 5,7$  Hz), 64,0 (d,  $J_{\text{CP}} = 5,7$  Hz), 49,5; 49,4; 21,5; 17,9; 16,1; 16,0 ppm. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{PS}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> 388,0954; otrzymano 388,0936. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{PS}$ : C, 46,02; H, 6,62; N, 3,83; otrzymano C, 46,25; H, 6,43; N, 3,73.

### Porfiryna 312

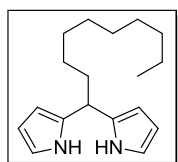


Do roztworu związku **295** (45 mg, 0,06 mmol) w etanolu (10 ml) dodano wodnego roztworu NaOH (1 ml, 4 mol/dm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 3 godziny. Po ochłodzeniu roztwór zatężono, wytrącił się osad, który przemyto kilkakrotnie wodą oraz pentanem. Otrzymano produkt **312** w postaci brunatnego osadu (11 mg, 26%). HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}_2\text{P}_2$  [ $\text{M} - 2\text{Na}$ ]<sup>2-</sup> 374,1412; otrzymano 374,1400. Słaba rozpuszczalność **312** w rozpuszczalnikach polarnych i niepolarnych uniemożliwiła w pełni zanalizowanie związku.

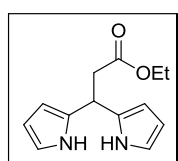
<sup>175</sup> a) Zwierzak, A. *Synthesis* **1976**, 305-306. b) Szajnman, S.H.; Linares, G.G.; Moro, P.; Rodriguez, J.B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3687-3696. c) Bartlett, P.D.; Lonsetta, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1984-1988. d) Badet, B.; Julia M.; Rolando C. *Synthesis* **1982**, 291. e) Bracha, P.; O'Brien, R.D. *Biochemistry* **1968**, *7*, 1545.

**Porfiryna 313**

Do roztworu związku **298** (20 mg, 0,02 mmol) w etanolu (6 ml) dodano wodnego roztworu NaOH (0,55 ml, 4 mol/dm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Po ochłodzeniu roztwór zatężono, wytrącił się osad, który przemyto kilkakrotnie wodą oraz pentanem. Otrzymano produkt **313** w postaci brunatnego osadu (13 mg, 71%). HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M-Na+2H]<sup>+</sup> 869,2837; otrzymano 869,2845. Słaba rozpuszczalność **313** w rozpuszczalnikach polarnych i niepolarnych uniemożliwiła w pełni zanalizowanie związku.

**5-nonylodipirometan (315)**

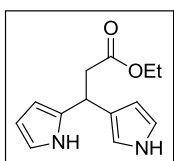
Dekanal (4,0 ml, 21,2 mmol) oraz chlorek indu(III) (470 mg, 2,1 mmol) rozpuszczono w pirolu (144 ml, 2,0 mol). Roztwór mieszano przez 2 godziny w atmosferze argonu, po czym dodano sproszkowany wodorotlenek sodu (2,5 g, 63,1 mmol). Po 45 minutach, osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, w układzie heksan/octan etylu, 19:1). Otrzymano produkt **315** w postaci żółtego oleju (4,6 g, 78%). R<sub>f</sub> = 0,50 (heksan/octan etylu, 4:1). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H, –CH<sub>3</sub>), 1,22-1,29 (m, 14H), 1,90 (m, 2H), 3,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H, –CH), 6,05 (s, 2H, pirol), 6,13 (m, 2H, pirol), 6,57 (m, 2H, pirol), 7,61 (br s, 2H, 2x NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,1; 22,7; 27,6; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6; 31,9; 34,5; 37,6; 105,4; 107,9; 117,0; 133,7 ppm. HRMS (ESI): Obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 271,2180; otrzymano 271,2189. Anal. elem. obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>: C 79,36; H 10,36; N 10,28; otrzymano: C 79,37; H 10,14; N 10,34.

**Dipirometan 317<sup>167</sup>**

3,3-Dietoksypropionian etylu (**316**) (2,0 ml, 10,3 mmol) oraz chlorek indu (III) (228 mg, 1,03 mmol) rozpuszczono w pirolu (67 ml, 1,0 mol). Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem literaturowym.<sup>167</sup> Produkt

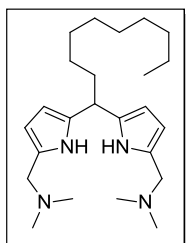
oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , w układzie heksan/chlorek metylenu/octan etylu, od 36:3:1 do 6:3:1). Otrzymano produkt **317** w postaci żółtego oleju (0,98 g, 41%).  $R_f = 0,60$  (heksan/chlorek metylenu/octan etylu, 3:3:1).  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,22$  (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 2,98 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ ); 4,12 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,57 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH-); 5,97-6,00 (m, 2H, pirol); 6,10-6,15 (m, 2H, pirol); 6,62-6,66 (m, 2H, pirol); 8,22 (br s, 2H, 2x NH) ppm. Związek znany.

### Dipirometan **318**<sup>167</sup>

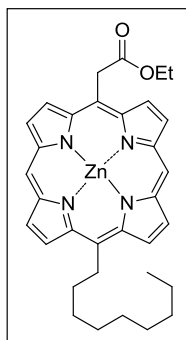


$R_f = 0,45$  ( $\text{SiO}_2$ , heksan/chlorek metylenu/octan etylu, 3:3:1).  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,19$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 2,66 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ ); 4,10 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,57 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH-); 5,94-5,96 (m, 1H, pirol); 6,08-6,13 (m, 2H, pirol); 6,60-6,64 (m, 2H, pirol); 6,71-6,75 (m, 1H, pirol); 8,13 (br s, 1H, NH) 8,21 (br s, 1H, NH) ppm. Związek znany.

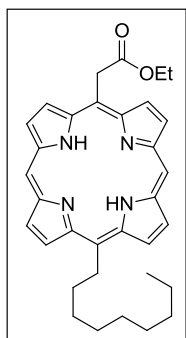
### Dipirometan **319**



Do roztworu 5-nonylodipirometanu (**315**) (520 mg, 1,90 mmol) w suchym chlorku metylenu (20 ml) dodano jodek *N,N*-dimetylometylenoiminiowy (odczynniki Eschenmoser'a) (750 mg, 4,00 mmol). Po godzinie, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu i ekstrahowano roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu(VI) sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek **319** otrzymano w postaci jasnobrażowego oleju (703 mg, 96%). Surowy produkt **319** był używany do dalszych syntez.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,22-1,29 (m, 14H), 1,86-1,93 (m, 2H), 2,16 (s, 12H, 4x  $-\text{NCH}_3$ ), 3,33 (m, 4H, 2x  $-\text{NCH}_2-$ ), 3,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ), 5,89 (m, 4H, pirol), 8,19 (br s, 2H, 2x NH) ppm. Związek nietrwały.

**Porfiryna 320**

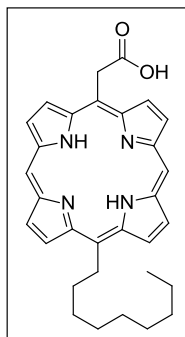
Dipirometan **317** (380 mg, 1,60 mmol) i dipirometan **319** (680 mg, 1,60 mmol) rozpuszczono w etanolu (160 ml). W temperaturze pokojowej dodano octan cynku (3,5 g, 16 mmol), po czym mieszaninę ogrzewano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (1,1 g, 4,8 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Po czym, dodano trietyloaminę (1,1 ml, 8,0 mmol) i mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu ( $\text{SiO}_2$ , chloroform). Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , chloroform). Produkt krystalizowano z chloroformu. Otrzymano 138 mg, 230  $\mu\text{mol}$  (14%) porfiryny **320** w postaci czerwonych kryształów.  $R_f = 0,50$  ( $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $d_8$ -THF):  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,07 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1,26-1,38 (m, 8H), 1,54 (kw,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,84 (quint.,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,57 (quint.,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,10 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 5,13 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6,11 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ ), 9,36 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,37 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,66 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,67 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 10,07 (s, 2H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $d_8$ -THF):  $\delta$  14,4; 14,5; 23,5; 30,3; 30,7; 30,8; 31,5; 32,9; 36,2; 40,3; 41,1; 61,1; 97,1; 105,7; 110,0; 120,5; 129,8; 130,1; 132,4; 132,6; 149,8; 150,9; 151,7; 173,2 ppm. HRMS (FD): obliczono dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$   $[\text{M}]^+$  584,2130; otrzymano 584,2109. UV-VIS (THF)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 407 (620000), 539 (62600) 574 (45200). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$ : C 67,63; H 6,19; N 9,56; otrzymano: C 67,50; H 6,32; N 9,31.

**Porfiryna 321**

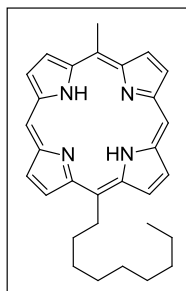
Porfirynę **320** (85 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (10 ml). W temperaturze pokojowej dodano kwas trifluoroctowy (10 ml), po czym mieszaninę ogrzewano w 35 °C przez 5 godzin. Roztwór ochłodzono, rozcieńczono chlorkiem metylenu i ekstrahowano wodnym roztworem węgla sodu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu (VI) sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii

kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu). Produkt krystalizowano z układu chloroform/heksan (1:1), otrzymując 70 mg, 134 μmol (92%) porfiryny **321** w postaci ciemnoczerwonych kryształów. R<sub>f</sub> = 0,50 (SiO<sub>2</sub>, toluen/chlorek metylenu, 1:1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3,10 (br s, 2H, 2x NH), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,25-1,36 (m, 8H), 1,52 (quint., J = 7,4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,79 (quint., J = 7,6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,52 (quint., J = 7,6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,95 (t, J = 8,1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,93 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-), 9,34 (d, J = 4,5 Hz, 2H, β), 9,36 (d, J = 4,6 Hz, 2H, β), 9,52 (d, J = 4,5 Hz, 2H, β), 9,55 (d, J = 4,6 Hz, 2H, β), 10,10 (s, 2H, mezo) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,1; 22,7; 29,4; 29,6; 29,7; 30,6; 31,9; 34,7; 38,7; 40,0; 61,3; 104,7; 108,1; 119,9; 127,9; 128,0; 131,8; 132,4; 144,4; 147,2; 147,8; 172,4 ppm. HRMS (FD): obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 522,2995; otrzymano 522,3016. UV-VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub> (ε): 404 (312000), 503 (16000) 534 (4080), 576 (5230), 630 (1450). Anal. elem. obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C 73,30; H 7,46; N 10,36; otrzymano: C 73,47; H 7,43; N 10,30.

#### Porfiryna 314



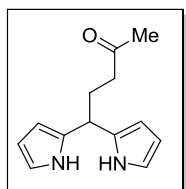
Porfirynę **321** (21 mg, 40 μmol) w suchym THF-ie (1,0 ml). W temperaturze pokojowej dodano roztwór wodorotlenku litu (210 mg LiOH·H<sub>2</sub>O, 5,00 mmol, rozpuszczono w 2 ml wody destylowanej). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i mieszano intensywnie w temperaturze 4 °C przez 3 dni. Następnie roztwór rozcieńczono chlorkiem metylenu i ekstrahowano wodnym roztworem kwasu solnego. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu (VI) sodu i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, w układzie chloroform/THF, 1:4). Produkt krystalizowano z chloroformu, otrzymując porfirynę **314** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (14 mg, 70%). R<sub>f</sub> = 0,60 (SiO<sub>2</sub>, chloroform/THF, 1:1). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ -3,12 (d, J = 3,8 Hz, 2H, 2x NH), 0,87 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,26-1,36 (m, 8H), 1,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,82 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6,07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-), 9,70 (d, J = 4,6 Hz, 4H, β), 9,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H, β), 9,88 (d, J = 5,2 Hz, 2H, β), 10,51 (s, 2H, mezo) ppm. LRMS (ESI): Obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 495,27; otrzymano: 495,30. Związek nietrwały.

**Porfiryna 322**

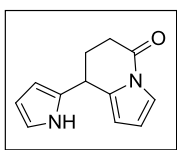
R<sub>f</sub>: 0,80 (SiO<sub>2</sub>, chloroform/THF, 1:1)

LRMS (FD) obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 450,28; otrzymano: 450,30.

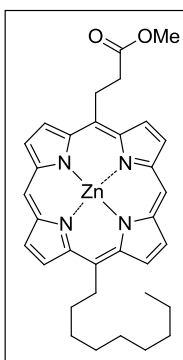
Produkt rozpadu związku **314**.

**Dipirometan 325**

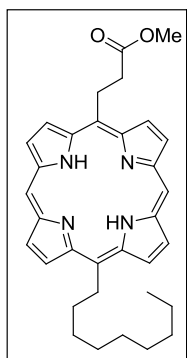
4,4-Dimetoksymaślan metylu (**324**) (0,30 ml, 1,95 mmol) oraz chlorek indu(III) (44 mg, 0,20 mmol) rozpuszczono w pirolu (14,0 ml, 200 mmol). Roztwór ogrzewano w temperaturze 65 °C przez 2 godziny w atmosferze argonu, po czym dodano sproszkowany wodorotlenek sodu (240 mg, 6,00 mmol). Po 45 minutach, osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, w układzie heksan/chlorek metylenu/octan etylu, gradient od 16:3:1 do 4:3:1). Otrzymano 235 mg, 1,01 mmol (52%) produktu **325** w postaci żółtego oleju, 147 mg. R<sub>f</sub> = 0,30 (heksan/chlorek metylenu/octan etylu, 6:3:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,20-2,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,30-2,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,64 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH-), 6,05-6,08 (m, 2H, pirol), 6,12-6,15 (m, 2H, pirol), 6,62-6,64 (m, 2H, pirol), 7,83 (br s, 2H, 2x NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29,4; 31,8; 36,8; 51,6; 105,8; 107,9; 117,4; 132,3; 173,9 ppm. HRMS (EI): obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 232,12118; otrzymano: 232,12064. Anal. elem. obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 67,22; H 6,94; N 12,06; otrzymano: C 67,06; H 7,12; N 11,89.

**Dipirometan 327**

Produkt **327** otrzymano w postaci białych kryształów (38 mg, 10%).  $R_f = 0,40$  ( $\text{SiO}_2$ , heksan/chlorek metylenu/octan etylu, 6:3:1,).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,15-2,36 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,62-2,82 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4,26 (m, 1H, CH-), 5,97-5,99 (m, 1H, pirol), 6,04-6,07 (m, 1H, pirol), 6,15-6,19 (m, 1H, pirol), 6,22-6,25 (m, 1H, pirol), 6,69-6,72 (m, 1H, pirol), 7,37-7,39 (m, 1H, pirol), 8,15 (br s, 1H, NH) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29,5; 32,0; 33,5; 106,2; 108,9; 110,8; 112,9; 116,9; 117,4; 131,0; 134,6; 168,4 ppm. Pordukt uboczny syntezy związku **325**.

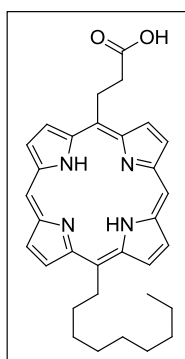
**Porfiryna 329**

Dipirometan **325** (230 mg, 1,00 mmol) i dipirometan **319** (420 mg, 1,00 mmol) rozpuszczono w etanolu (100 ml). W temperaturze pokojowej dodano octan cynku (2,2 g, 10 mmol), po czym mieszaninę ogrzewano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (0,68 g, 3,0 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Po czym, dodano trietyloaminę (0,67 ml, 4,8 mmol) i mieszaninę reakcyjną zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $\text{SiO}_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu). Produkt krystalizowano z chloroformu. Otrzymano 87 mg, 150  $\mu\text{mol}$  (15%) porfiryny **329** w postaci czerwonych kryształów.  $R_f = 0,60$  ( $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,24-1,38 (m, 8H), 1,53 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,84 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,57 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,72 (s, 3H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_3$ ), 5,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 9,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,77 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,78 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 10,20 (s, 2H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  14,9; 23,1; 29,8; 30,1; 30,2; 30,9; 32,3; 35,6; 43,1; 52,5; 105,9; 116,7; 120,2; 130,0; 130,4; 133,1; 133,3; 149,2; 150,4; 150,6; 173,6 ppm. HRMS (ESI): obliczono dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$   $[\text{M}]^+$ : 584,21242; otrzymano: 584,21355. UV-VIS (THF)  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 411 (525000), 546 (17000) 579 (2220). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$ : C 67,63; H 6,19; N 9,56; otrzymano: C 67,28; H 6,23; N 9,28.

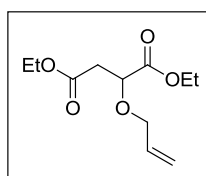
Porfiryne **329**

Porfiryne **328** (80 mg, 137  $\mu\text{mol}$ ) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (12 ml). W temperaturze pokojowej dodano kwas trifluorooctowy (6 ml), po czym mieszaninę ogrzewano w 35 °C przez 5 godzin. Roztwór ochłodzono, rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemywano wodnym roztworem węgla sodu. Warstwę organiczną wysuszono za pomocą siarczanu (VI) sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , chloroform). Produkt krystalizowano z układu chloroform/heksan (1:1), otrzymując 67 mg, 130  $\mu\text{mol}$  (94%) porfiryne **329** w postaci ciemnoczerwonych kryształów.  $R_f = 0,40$  ( $\text{SiO}_2$ , toluen/chlorek metylenu, 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  - 3,13 (br s, 2H, 2x NH), 0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,25-1,36 (m, 8H), 1,50 (quint.,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,77 (quint.,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,50 (quint.,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,49 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,73 (s, 3H,  $-\text{CO}_2-\text{CH}_3$ ), 4,92 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 9,32 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,33 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,49 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,51 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 10,07 (s, 2H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,7; 29,4; 29,6; 29,7; 30,6; 31,9; 34,6; 38,7; 41,7; 51,8; 104,4; 115,2; 119,4; 127,4; 127,9; 131,9; 132,2; 144,3; 147,0; 147,4; 173,2 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla:  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 545,2887; otrzymano: 545,2901. UV-VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 404 (312000) 503 (15800), 534 (3830), 577 (5050), 632 (1540). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C 74,55; H 7,39; N 10,54; otrzymano: C 74,47; H 7,17; N 10,57.



**Porfiryne 323**

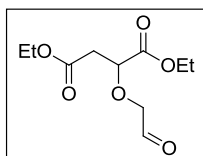
Porfiryne **329** (54 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) w suchym THF-ie (2,0 ml). W temperaturze pokojowej dodano roztwór wodorotlenku litu (420 mg  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 10 mmol, rozpuszczono w 4 ml wody destylowanej). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i mieszano intensywnie w temperaturze 4°C przez 16 godzin. Następnie roztwór rozcieńczono chloroformem i przemywano wodnym roztworem buforu fosforanowego o pH 7,2. Warstwę organiczną wysuszone za pomocą siarczanu (VI) sodu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii (DCVC). Eluowano chloroformem, by odzyskać nieprzereagowany substrat, a następnie układem aceton/metanol/THF (3:1:1), drugie pasmo zawierało pożądaną produkt, który następnie przekrystalizowano z układu chloroform/heksan (1:1), otrzymując 27 mg, 53  $\mu\text{mol}$  (52%) porfiryne 3.24 w postaci ciemnoczerwonych kryształów.  $R_f = 0,55$  ( $\text{SiO}_2$ , chloroform/metanol, 9:1).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -3,15 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H, 2x NH), 0,80 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,19-1,28 (m, 8H), 1,45 (quint.,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1,76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,44 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3,49 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,05 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5,32 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 9,63 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,64 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,80 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 9,81 (d,  $J = 4,1$  Hz, 2H,  $\beta$ ), 10,43 (s, 2H, *mezo*) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  14,3; 22,5; 29,1; 29,4; 29,6; 30,1; 31,7; 34,0; 39,9; 42,6; 105,0; 116,9; 119,6; 128,9; 129,1; 133,0; 133,2; 144,4; 147,3; 147,4; 174,0 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 509,2911. Otrzymano 509,28998. UV-VIS (DMSO)  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 405 (258000), 503 (12900) 534 (3030) 576 (3900) 631 (1500).

**Ester dietylowy kwasu 2-alliloksybursztynowego (332)**

Do roztworu estru dimetylowego kwasu jabłkowego (**331**) (3 ml, 17,8 mmol,  $c = 0,59$  mol/dm<sup>3</sup>) w suchym toluenie (30 ml) dodano bromku allilu (14 ml, 9 ekwiw., 0,16 mol) oraz tlenku srebra(I) (4,12 g, 1 ekwiw., 17,8 mmol). Reakcję prowadzono 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit®. Rozpuszczalnik oraz nadmiar bromku allilu odparowano. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% AcOEt w heksanie). Produkt otrzymano w postaci

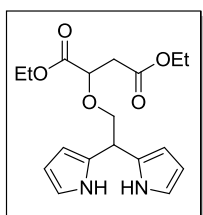
bezbarwnego oleju (4,06 g, 100%).  $R_f = 0,55$  ( $\text{SiO}_2$ , 30% AcOEt heksanie).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 – 5,85 (m, 1H), 5,24 (ddq,  $J = 38,1, 10,3, 1,4$  Hz, 2H), 4,34 – 4,00 (m, 7H), 2,76 (qd,  $J = 16,0, 6,5$  Hz, 2H), 1,27 (2t,  $J = 7,1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,4; 170,0; 133,9; 117,9; 74,4; 72,0; 61,2; 60,8; 38,0; 14,2; 14,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla:  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  253,1056, otrzymano: 253,1047. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : C, 57,38; H, 7,88; otrzymano: C, 57,17; H, 8,00.

### Ester dietylowy kwasu 2-(2-oksoetoksy)bursztynowego (**333**)



Do roztworu związku **332** (1 g, 4,3 mmol) w mieszaninie acetonitryl/woda 6:1 (70 ml) dodano chlorkek rutenu(III) (70 mg  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (45-55%Ru), 3,5mol%), po czym w kilku porcjach, w czasie około 10 minut dodano  $\text{NaIO}_4$  (1,8 g, 2 ekwiw., 8,6 mmol). Po dodaniu ostatniej porcji mieszaninę reakcyjną mieszano przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano nasycony roztworu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (60 ml) i octan etylu (100 ml). Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3x100 ml). Połączone ekstrakty osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1-20%). Produkt **333** otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,75 g, 74%).  $R_f = 0,35$  ( $\text{SiO}_2$ , 4% MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,74 (t, 1H), 4,40 – 4,15 (m, 7H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 1,32 – 1,26 (2t,  $J = 8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (10 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,5; 170,83; 170,11; 76,6; 76,4; 61,9; 61,4; 38,1; 14,5. HRMS ESI (m/z) obliczono dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  255,0844; otrzymano 255,0845. Anal. elem. obliczono dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ : C, 51,72; H, 6,94; otrzymano: C, 51,51; H, 6,80.

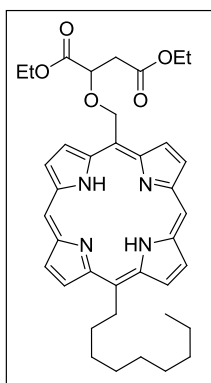
### Dipirometan **334**



Do roztworu aldehydu **333** (1,2 g, 3,44 mmol) w pirolu (24 ml, 100 ekwiw., 0,344 mol) dodano chlorku indu(III) (0,076 g, 0,1 equiv., 0,344 mmol). Roztwór ogrzewano w temperaturze 60 °C przez 16 godzin w atmosferze argonu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, dodano sproszkowany wodorotlenek sodu (55 mg, 0,4 ekwiw., 1,34 mmol) i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Powstały osad odsączono pod próżnią

przemycając niewielką ilością pirolu. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 0-35% AcOEt w heksanie). Dipirometan **334** otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,86 g, 48%). R<sub>f</sub> = 0,50 (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (d, J = 44,0 Hz, 2H), 6,69 (ddd, J = 5,4, 4,2, 2,6 Hz, 2H), 6,13 (td, J = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 6,04 – 5,88 (m, 2H), 4,44 – 3,93 (m, 8H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 1,28 (2t, J = 7,1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,6; 170,1; 131,2; 130,8; 116,9; 116,8; 107,9; 107,7; 106,1; 105,7; 75,6; 74,3; 61,0; 61,1; 37,8; 37,7; 14,1; 14,0. HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 371,1581, otrzymano: 371,1583.

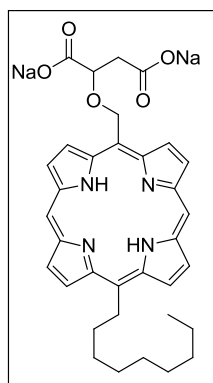
### Porfiryne 336



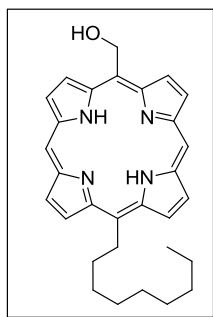
Do roztworu dipirometanu **334** (600 mg, 1,72 mmol) oraz **319** (670 mg, 1 ekwiw., 1,72 mmol) w etanolu (170 ml) dodano Zn(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (3,77 g, 10 ekwiw., 17,2 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (1,56g, 3 ekwiw., 6,88 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano Et<sub>3</sub>N (3 ml). Mieszaninę reakcyjną zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu SiO<sub>2</sub>. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 0-1% MeOH w CHCl<sub>3</sub>) otrzymując związek **335** w postaci czerwonego osadu (145 mg, 12%). R<sub>f</sub> = 0,65 (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), LRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Zn [M + Na]<sup>+</sup> 723,25; otrzymano 723,22. Związek **335** był niestabilny, dlatego bez dalszego oczyszczania, był użyty do następnej reakcji. Porfiryne **335** rozpuszczono w suchym CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwasu trifluorooctowego (4 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu NaHCO<sub>3</sub>. Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą oraz solanką, a następnie osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (0-1% MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfiryne **336** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (130 g, 93%). R<sub>f</sub> = 0,65 (SiO<sub>2</sub>, 3%

MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (s, 2H), 9,65 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 9,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 9,30 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 4H), 6,99 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (dq, *J* = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 25,3, 16,2, 6,6 Hz, 2H), 2,51 (dt, *J* = 15,6, 7,9 Hz, 2H), 1,80 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 1,61 – 1,24 (m, 12H), 0,94-0,88 (m, 6H), -3,35 (s, 1H), -3,42 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,9; 170,4; 148,6; 146,5; 144,4; 144,2; 132,3; 131,3; 128,2; 127,8; 120,6; 108,7; 104,6; 74,6; 70,7; 61,5; 60,8; 38,7; 38,4; 34,7; 31,9; 30,6; 29,8; 29,7; 29,6; 29,4; 22,7; 14,3; 14,1; 13,8; HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 639,3544; otrzymano: 639,3546. UV-VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ (ε): 404 (298500), 503 (15100), 535 (3540), 576 (4750), 634 (1450). Anal. elem. obliczono dla: C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> + ½ H<sub>2</sub>O: C, 70,45; H, 7,31; N, 8,65; otrzymano: C, 70,63; H, 7,25; N, 8,66.

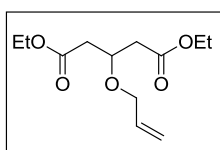
### Porfiryna 2Na330



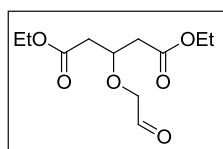
Do roztworu estru **336** (75 mg, 0,12 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu/aceton (1/12 ml) dodano wodny roztwór NaOH (6 ml, *c* = 4 mol/dm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 50 °C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu roztwór zatężono. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad przemyto wodą, acetonem i heksanem, otrzymując czysty produkt w postaci czerwonobrunatnego osadu (50 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-d) δ 10,86 (s, 2H), 9,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 9,65 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 9,58 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 9,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,19 – 5,01 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 48,1, 10,8 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 19,2 Hz, 2H), 1,73 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,26 – 1,07 (m, 10H), 0,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; TFA-d) δ 182,25; 181,69; 151,54; 149,92; 148,07; 147,86; 137,10; 135,55; 133,66; 133,31; 111,21; 79,87; 76,58; 43,62; 41,84; 40,70; 36,37; 35,15; 33,99; 33,96; 33,77; 26,97; 17,25. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 581,2769; otrzymano: 581,2764. UV/vis (DMSO) λ<sub>max</sub> (ε) 404 (294600), 501 (16160), 532 (4515), 573 (5643), 627 (1634).

**5-hydroksymetylo-15-nonyloporfiryra (337)**

LRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{30}H_{34}N_4O$   $[M+H]^+$ : 467,62; otrzymano: 467,28. Produkt uboczny hydrolizy związku **336**.

**Ester dietylowy kwasu 3-alliloksypentanodiowego (346)**

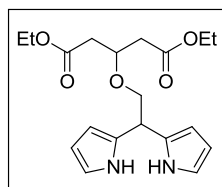
Do roztworu estru dietylowego kwasu 3-hydroksyglutaminowego (**345**) (1,5 ml, 8,1 mmol) w suchym toluenie (15 ml) dodano bromku allilu (6,3 ml, 9 ekwiw., 0,07 mol) oraz tlenku srebra(I) (1,88 g, 1 ekwiw., 8,1 mmol). Reakcję prowadzono 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit<sup>®</sup>. Rozpuszczalnik oraz nadmiar bromku allilu odparowano. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $SiO_2$ , 0-10% AcOEt w heksanie). Produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,95 g, 48%).  $R_f = 0,60$  ( $SiO_2$ , 30% AcOEt w heksanie).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,86 (ddt,  $J = 17,2, 10,4, 5,7$  Hz, 1H), 5,27 – 5,12 (m, 2H), 4,27 – 3,98 (m, 8H), 2,59 (qd,  $J = 15,4, 6,3$  Hz, 4H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,8; 134,5; 116,9; 72,4; 70,9; 60,5; 39,7; 14,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{12}H_{20}O_5$   $[M + Na]^+$ : 267,1213, otrzymano: 267,1203. Anal. elem. obliczono dla:  $C_{12}H_{20}O_5$ : C, 59,00; H, 8,25; otrzymano: C, 59,08; H, 8,47.

**Ester dietylowy kwasu 3-(2-oksoetoksy)pentanodiowego (347)**

Do roztworu związku **346** (0,7 g, 2,9 mmol) w mieszaninie acetonitryl/woda 6:1 (50 ml) dodano chlorku rutenu(III) (50 mg  $RuCl_3 \cdot xH_2O$  (45-55% Ru), 3,5 mol%), po czym w kilku porcjach, w czasie około 10 minut dodano  $NaIO_4$  (1,2 g, 2 ekwiw., 5,8 mmol). Po dodaniu ostatniej porcji mieszaninę reakcyjną mieszano przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano nasycony roztworu  $Na_2S_2O_3$  (50 ml) i octan etylu (100 ml). Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3x100 ml). Połączone ekstrakty osuszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ , a następnie usunięto

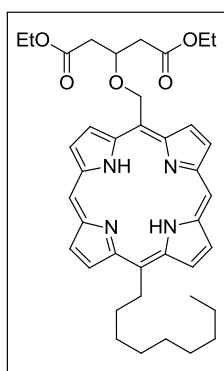
rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1-20%). Produkt **347** otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,6 g, 85%). R<sub>f</sub> = 0,35 (SiO<sub>2</sub>, 4% MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,23 (dt, *J* = 40,2, 8,7 Hz, 7H), 2,65 (ddd, *J* = 21,1, 16,0, 6,3 Hz, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,6; 170,9; 76,4; 74,6; 61,0; 39,9; 14,4. LRMS ESI (m/z) obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> [3M+Na]<sup>+</sup> 761,76, otrzymano: 761,32. Anal. elem. obliczono dla C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: C, 53,65; H, 7,37; otrzymano: C, 53,65; H, 7,57.

### Dipirometan **348**



Do roztworu aldehydu **347** (0,5 g, 2,03 mmol) w pirolu (14 ml, 100 ekwiw., 0,20 mol) dodano chlorku indu(III) (0,045 g, 0,1 ekwiw., 0,2 mmol). Roztwór ogrzewano w temperaturze 60 °C przez 18 godzin w atmosferze argonu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, dodano sproszkowany wodorotlenek sodu (32 mg, 0,4 ekwiw., 0,816 mmol) i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Powstały osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 0-20% AcOEt w heksanie). Dipirometan **348** otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,31 g, 42%). R<sub>f</sub> = 0,45 (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 6,67 (td, *J* = 2,6, 1,6 Hz, 2H), 6,11 (dd, *J* = 5,9, 2,7 Hz, 2H), 6,01 – 5,88 (m, 2H), 4,33 – 4,07 (m, 6H), 3,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,1; 131,2; 116,9; 107,8; 105,7; 73,3; 72,8; 60,8; 38,9; 37,8; 14,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 385,1741; otrzymano: 385,1734. Anal. elem. obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,97; H, 7,23; N, 7,73; otrzymano: C, 62,95; H, 7,43; N, 7,81.

## Porfiryna 350



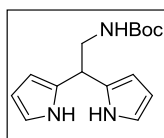
Do roztworu dipirometanu **348** (0,25 mg, 0,70 mmol) oraz **319** (270 mg, 1 ekwiw., 0,7 mmol) w etanolu (80 ml) dodano  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,53 g, 10 ekwiw., 7,0 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano

w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (0,63 g, 3 ekwiw., 2,1 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,5 ml).

Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $\text{SiO}_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 0-1% MeOH w  $\text{CHCl}_3$ ) otrzymując związek **349** w postaci czerwonego osadu (30 mg, 6%).  $R_f = 0,7$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,25 (s, 2H), 9,10 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 8,98 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 8,82 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,73 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 4H), 2,69 (ddd,  $J = 20,9, 15,4, 6,3$  Hz, 4H), 2,46 – 2,33 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 8H), 1,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H), 0,93 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,2; 149,9; 148,3; 147,6; 147,5; 131,3; 130,6; 128,4; 128,3; 120,4; 109,4; 104,5; 72,9; 70,2; 60,6; 39,9; 39,1; 35,2; 31,9; 30,8; 29,7; 29,4; 22,7; 14,2; 14,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla:  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{Zn}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  737,2648, otrzymano: 737,2657. Związek **349** był niestabilny, dlatego bez dalszego oczyszczania, był użyty do następnej reakcji. Porfiryne **349** rozpuszczono w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwasu trifluorooctowego (1,5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ . Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, a następnie osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (0-1% MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfiryne **350** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (26 g, 95%).  $R_f = 0,45$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 10% AcOEt w toluenie).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,12 (s, 2H), 9,64 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 9,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 9,35 (dd,  $J = 12,0, 4,5$  Hz, 4H), 6,83 (s, 2H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 5,01 – 4,92 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 4H),

2,81 (ddd,  $J = 20,9, 15,6, 6,3$  Hz, 4H), 2,58 – 2,47 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 2H), 1,39 – 1,24 (m, 8H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H), 0,87 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), -3,12 (s, 1H), -3,18 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,3; 148,6; 146,8; 146,8; 144,6; 144,4; 132,4; 131,5; 128,3; 127,9; 120,6; 109,9; 104,6; 73,2; 70,2; 60,7; 40,3; 38,8; 34,8; 31,9; 30,6; 29,7; 29,7; 29,4; 22,7; 14,1; 14,0. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla:  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  653,3703, otrzymano: 653,3703. UV-VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 404 (315000), 503 (17000), 535 (3760), 576 (4980), 634 (1800). Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 71,75; H, 7,41; N, 8,58; otrzymano: C, 71,67; H, 7,18; N, 8,52.

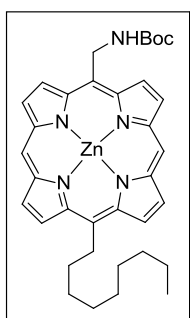
### Dipirometan 356



Do roztworu *N*-Boc-2-aminoacetaldehydu **357** (1 g, 6,3 mmol) w pirolu (42 ml, 100 ekwiw., 12,6 mol) dodano chlorku indu(III) (140 mg, 0,1 ekwiw., 0,63 mmol). Roztwór mieszyano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny w atmosferze argonu. Po tym czasie dodano sproszkowany wodorotlenek sodu (98 mg, 0,4 ekwiw., 2,52 mmol) i mieszało przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Powstały osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatażono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 0-20% AcOEt w heksanie). Dipirometan X otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (0,81 g, 47%).  $R_f = 0,5$  ( $\text{SiO}_2$ , 30% AcOEt w heksanie).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 2H), 6,67 (td,  $J = 2,7, 1,5$  Hz, 2H), 6,17 (dd,  $J = 5,9, 2,7$  Hz, 2H), 6,09 – 6,02 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,24 (dd,  $J = 9,0, 4,3$  Hz, 1H), 3,64 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,10; 130,51; 117,37; 108,38; 105,84; 79,64; 44,28; 38,42; 28,33. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  298,1533; otrzymano: 298,1531. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$ : C, 64,74; H, 7,73; N, 15,06; otrzymano: C, 64,97; H, 7,96; S, 14,82.

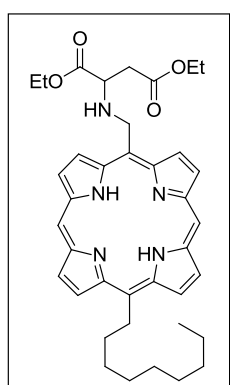


## Porfiryra 357



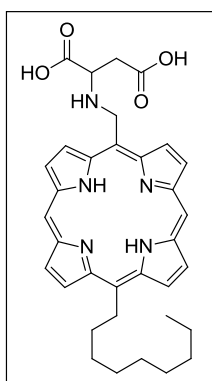
Do roztworu dipirometanu **356** (0,50 g, 1,8 mmol) oraz **319** (0,695g, 1 ekwiw., 1,8 mmol) w etanolu (200 ml) dodano  $Zn(OAc)_2 \cdot H_2O$  (3,85 g, 10 ekwiw., 18 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (1,62 g, 3 ekwiw., 5,4 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano  $Et_3N$  (1,5 ml). Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $SiO_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3$ ) otrzymując związek **357** w postaci czerwonego osadu (125 mg, 11%).  $R_f = 0,6$  ( $SiO_2$ , 3% MeOH w  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,36 – 9,40 (m, 10 H), 8,19 (s, 1H), 6,62 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 5,28 – 4,92 (m, 2H), 1,88 – 1,20 (m, 21H), 0,85 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  155,8; 151,2; 149,9; 149,2; 148,9; 132,8; 132,6; 130,8; 130,2; 120,6; 113,8; 105,7; 78,5; 43,7; 35,4; 32,0; 30,6; 29,9; 29,8; 29,5; 29,1; 22,8; 14,6. HRMS ESI (m/z) obliczono dla:  $C_{35}H_{41}N_5O_2Zn$   $[M]^+$  627,2548, otrzymano: 627,2552. UV/vis  $CH_2Cl_2$ ,  $\lambda_{max}$ , ( $\epsilon$ ) 414 (236500), 395 (21030), 312 (9127). Anal. elem. obliczono dla:  $C_{35}H_{41}N_5O_2Zn$ : C, 66,82; H, 6,57; N, 11,13; otrzymano: C, 66,48; H, 6,35; N, 11,10.

## Porfiryra 359



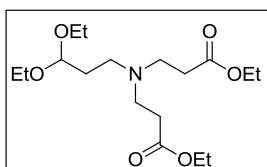
Porfiryne **357** (100 mg, 0,16 mmol) rozpuszczono w suchym  $CH_2Cl_2$  (5 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwas trifluorooctowy (4,5 ml) oraz anizol (0,5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu  $NaHCO_3$ . Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, a następnie osuszone bezwodnym  $Na_2SO_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/hrksan, otrzymując porfiryne **358** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (50 g, 74%).  $R_f = 0,60$  ( $SiO_2$ , 15% MeOH w toluenie).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,48 (s, 2H), 9,91-9,81 (m, 4H), 9,68-9,63 (m, 4H), 6,15 (s, 2H), 5,05 (t,  $J = 4,1$ , 2H), 1,76 (bs, 2H), 1,45 (bs, 2H), 1,40-1,10 (m, 10H), 0,79 (bs, 3H),

-3,16 (bs, 2H). HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{30}H_{35}N_5$   $[M+H]^+$  466,2974; otrzymano: 466,2971. Związek **358** był niestabilny, dlatego bez dalszego oczyszczania, był użyty do następnej reakcji. Porfiryne **358** (35 mg, 0,075 mmol) rozpuszczono w MeCN (15 ml), w temperaturze pokojowej dodano kwas octowy (60  $\mu$ l), a następnie dodano ester dietylowy kwasu szczawiooctowego (170 mg w 1ml MeOH) oraz kolejną porcję kwasu octowego (60  $\mu$ l). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Po tym czasie porcjami dodano  $NaBH_3CN$  (170 mg, 36 ekwiw., 2,7 mmol) i mieszano przez dodatkową godzinę. Dodano chlorku metylenu (75 ml) oraz wodę (75 ml). Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą oraz solanką, a następnie osuszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (0-5% aceton w  $CH_2Cl_2$ ). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfiryne **359** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (32 g, 66%).  $R_f = 0,65$  ( $SiO_2$ , 3% MeOH w  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,14 (s, 2H), 9,70 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 9,56 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 9,40-9,36 (m, 4H), 6,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,08 – 4,90 (m, 2H), 4,46 – 4,27 (m, 3H), 4,22 – 3,97 (m, 2H), 3,03 – 2,73 (m, 2H), 2,64 – 2,44 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 2H), 1,68 – 1,47 (m, 2H), 1,45 – 1,18 (m, 18H), 1,14 – 1,01 (m, 3H), 0,90 (td, J = 6,9, 3,4 Hz, 6H), -3,08 (s, 1H), -3,14 (s, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174,3; 171,3; 148,4; 147,2; 144,7; 144,6; 132,6; 131,8; 128,4; 128,1; 120,3; 112,9; 104,7; 61,6; 61,1; 58,5; 50,5; 39,0; 38,89; 34,9; 32,2; 30,9; 30,0; 29,9; 29,6; 22,9; 14,6; 14,4; 14,4. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{38}H_{47}N_5O_4$   $[M+H]^+$ : 638,3695; otrzymano: 638,3706. UV-VIS ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 403 (274000), 504 (13500), 536 (3140), 578 (4560), 633 (1100).

**Porfiryna 360**

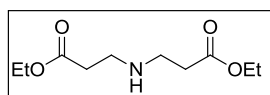
Do roztworu estru **359** (60 mg, 0,01 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu/MeOH (2/12 ml) dodano wodny roztwór NaOH (2 ml,  $c = 4 \text{ mol/dm}^3$ ). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 60 °C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu roztwór zatężono. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad przemyto wodą, acetonem i heksanem, otrzymując czysty produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (51 mg, 87%). Związek słabo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach polarnych

i niepolarnych. Wykonane w TFA-d widmo  $^1\text{H}$  NMR nieczytele – bardzo poszerzone sygnały. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_4$  [ $\text{M}-2\text{Na}+\text{H}$ ]: 580,2927; otrzymano: 580,2924. UV/vis (DMSO)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 404 (225400), 501 (12614), 532 (4587), 573 (4610).

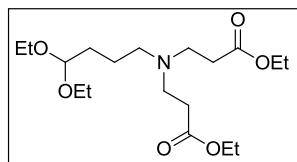
**Acetal 364**

3,3-Dietoksypropano-1-aminę (**362**) (1,0 ml, 6,18 mmol) w bezwodnym etanolu (3,0 ml). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, po czym dodano akrylan etylu (**363**) (2,0 ml, 18,36 mmol). Całość

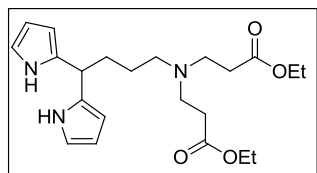
ogrzewano w temperaturze 80 °C, mieszając przez 16 godzin. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF 1:1). Otrzymano 2,10 g, 6,04 mmol (98%) produktu **364** w postaci żółtego oleju.  $R_f = 0,7$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ); 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ); 1,74-1,76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,43 (br s, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-$ ); 2,50 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,73 (br s, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-$ ); 3,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,50 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,63 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,67 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,12 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,53 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}-$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,2; 15,3; 31,4; 32,7; 49,2; 49,3; 60,3; 61,1; 101,3; 172,6 ppm. HRMS (ESI): obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 348,23807; otrzymano: 348,23733. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ : C, 58,77; H, 9,57; N, 4,03; otrzymano: C, 58,74; H, 9,76; N, 4,02.

**Amina 367**

$R_f = 0,3$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ); 2,43 (br m, 1H,  $-\text{NH}$ ); 2,51 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 4,13 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ppm.

**Acetal 369**

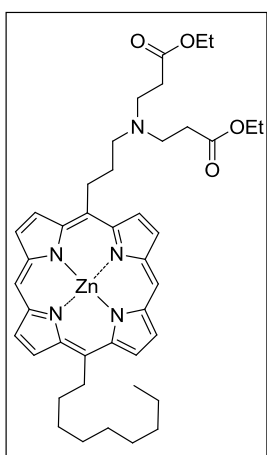
4,4-Dietoksybutano-1-aminę (**368**) (1,1 ml, 6,18 mmol) rozpuszczono w bezwodnym etanolu (3,0 ml). Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, po czym dodano akrylan etylu (**363**) (2,0 ml, 18,36 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 80 °C, mieszając przez 16 godzin. Po ochłodzeniu rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , heksan/ $\text{AcOEt}$  7:3 do 1:1). Otrzymano 2,01 g, 5,57 mmol (90%) produktu **369** w postaci żółtego oleju.  $R_f = 0,6$  ( $\text{SiO}_2$ , heksan / $\text{AcOEt}$  1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ); 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H, 2x  $-\text{CH}_3$ ); 1,43-1,54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,54-1,63 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H, 3x  $-\text{CH}_2-$ ); 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-$ ); 3,47 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,50 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,63 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,65 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,12 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 4,48 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}-$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,2; 15,3; 22,4; 31,3; 32,7; 49,2; 53,4; 60,3; 60,9; 102,8; 172,7 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  384,23566; otrzymano: 384,23586. Anal. elem. obliczono dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ : C, 59,81; H, 9,76; N, 3,87; otrzymano : C, 59,90; H, 9,70; N, 3,94.

**Dipirometan 370**

Do acetal **369** (1,05 g, 2,90 mmol) dodano TFA (230  $\mu\text{l}$ , 3,10 mmol). Roztwór mieszano przez kilka minut, po czym dodano pirol (30 ml, 430 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 65 °C przez 16 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńczono chlorkiem metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto nasyconym wodnym roztworem węgla sodu, a następnie osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej

(SiO<sub>2</sub>, heksan/AcOEt 2:1 do 1:1). Otrzymano 840 mg, 2,08 mmol (72%) produktu głównego **370** w postaci żółtego oleju. R<sub>f</sub> = 0,70 (SiO<sub>2</sub>, heksan/AcOEt 1:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, 2x -CH<sub>3</sub>); 1,43 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,96 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2,37-2,44 (m, 6H, 3x -CH<sub>2</sub>-); 2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H, 2x -CH<sub>2</sub>-); 4,02 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH-); 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, 2x -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6,00-6,02 (m, 2H, pirol); 6,11-6,13 (m, 2H, pirol); 6,64-6,66 (m, 2H, pirol); 8,21 (br s, 2H, 2x NH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,2; 25,0; 31,8; 32,7; 37,4; 49,1; 53,3; 60,4; 105,3; 107,9; 116,8; 133,6; 172,9 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 403,24711; otrzymano: 403,24781. Anal. elem. obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,4822; H, 8,24; N, 10,41; otrzymano: C, 65,35; H, 8,26; N, 10,21.

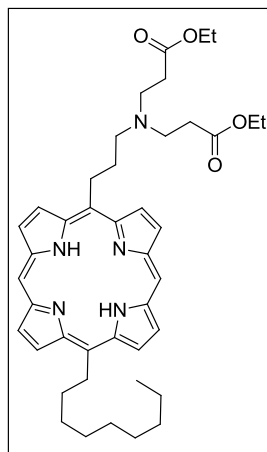
### Porfiryna **371**



Dipirometany **370** (500 mg, 1,24 mmol) oraz **319** (520 mg, 1,24 mmol) rozpuszczono w etanolu (125 ml). Dodano octan cynku (2,70 g, 12,4 mmol), a następnie ogrzewano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (0,84 g, 3,7 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 15 minut. Po czym, dodano trietyloaminę (0,84 ml, 6,0 mmol) i mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na zasadowym tlenku glinu. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, aceton w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2-10%). Produkt krystalizowano z układu eter dietylowy/heksan (1:1), otrzymując produkt **371** w postaci czerwonych kryształów (130 mg, 14%). R<sub>f</sub> = 0,35 (SiO<sub>2</sub>, 5% aceton w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, 2x -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,24-1,38 (m, 8H); 1,52 (quint., *J* = 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,78 (quint., *J* = 7,5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2,40 (quint., *J* = 7,7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2,47-2,53 (m, 6H, 3x -CH<sub>2</sub>-); 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H, 2x -CH<sub>2</sub>-); 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, 2x -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 4,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H, β); 8,99 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H, β); 9,21 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H, β); 9,24 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H, β); 9,54 (s, 2H, mezo) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,1; 14,2; 22,7; 29,4; 29,7; 30,7; 31,9; 32,7; 35,1; 36,1; 38,9; 49,2; 54,1; 60,4; 104,5; 119,1; 128,5; 131,2; 131,3; 147,9; 149,3; 172,7 ppm.

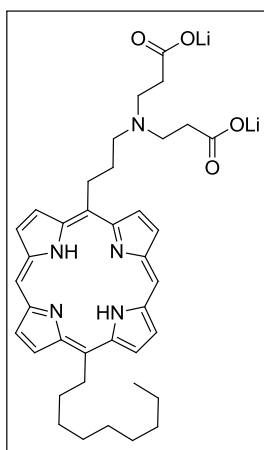
HRMS (ESI) obliczono dla  $C_{42}H_{53}N_5O_4Zn$   $[M+H]^+$ : 756,34618; otrzymano: 756,34435. UV-VIS ( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 407 (484000); 539 (16200). Anal. elem. obliczono dla  $C_{42}H_{53}N_5O_4Zn$ : C, 66,61; H, 7,05; N, 9,25; otrzymano: C, 66,55; H, 7,16; N, 9,19.

### Porfiryne 372



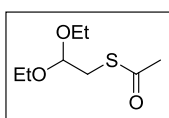
Porfiryne **371** (95 mg, 125  $\mu$ mol) w suchym chlorku metylenu (15 ml). Dodano kwas trifluoroctowy (7 ml), po czym mieszaninę ogrzewano w temperaturze 35 °C przez 5 godzin. Roztwór ochłodzono, rozcieńczono chlorkiem metylenu i przemywano wodnym roztworem węgla sodu. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym  $Na_2SO_4$ , a następnie zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $SiO_2$ , aceton w  $CH_2Cl_2$ , 2-4%). Produkt

krystalizowano z układu eter dietylowy/heksan (1:1), otrzymując związek **372** w postaci czerwonych kryształów (73 mg, 84%).  $R_f = 0,40$  ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  -2,96 (s, 2H, 2x NH); 0,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ); 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H, 2x  $-CO_2-CH_2-CH_3$ ); 1,25-1,36 (m, 8H); 1,48-1,54 (m, 2H,  $-CH_2-$ ); 1,79 (quint.,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ); 2,49-2,53 (m, 2H,  $-CH_2-$ ); 2,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H, 2x  $-CH_2-$ ); 2,63-2,70 (m, 2H,  $-CH_2-$ ); 2,87 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ); 2,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H, 2x  $-CH_2-$ ); 4,13 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H, 2x  $-CO_2-CH_2-CH_3$ ); 4,97 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ); 5,00 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ); 9,37 (d,  $J = 4,2$  Hz, 2H,  $\beta$ ); 9,38 (d,  $J = 4,1$  Hz, 2H,  $\beta$ ); 9,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H,  $\beta$ ); 9,57 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H,  $\beta$ ); 10,12 (s, 2H, mezo) ppm.  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,1; 14,2; 22,7; 29,4; 29,6; 29,7; 30,6; 31,9; 32,2; 32,7; 34,7; 36,0; 38,7; 49,3; 54,1; 60,4; 104,3; 118,2; 118,9; 127,8; 131,8; 132,0; 144,2; 147,4; 172,7 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla  $C_{42}H_{55}N_5O_4$   $[M+H]^+$ : 694,43268; otrzymano: 694,43249. UV-VIS ( $CH_2Cl_2$ ),  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 404 (335000); 504 (15900) 535 (3860) 577 (4800). 636 (1610). Anal. elem. obliczono dla  $C_{42}H_{55}N_5O_4$ : C 72,70; H 7,99; N 10,09; otrzymano: C 72,60; H 7,95; N 10,03.

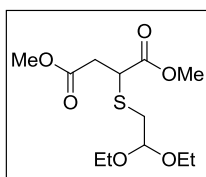
**Porfiryna 373**

Porfiryne **372** (43 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ) rozpuszczono w THF-ie (0,7 ml). Dodano roztwór LiOH (70 mg LiOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O, 1,7 mmol rozpuszczono w 0,7 ml wody destylowanej) oraz metanol (0,7 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i mieszano w temperaturze 4 °C przez 16 godzin. Produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej jonowymiennej (kationit Amberlyst-15, objętość jonitu ok. 50 ml, H<sub>2</sub>O). Połączone roztwory wodne liofilizowano. Produkt otrzymano w postaci ciemnoczerwonego proszku (24 mg, 60%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, TFA-d):  $\delta$  0,33 (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 0,76-0,78 (m, 4H); 0,82-0,92 (m, 4H); 1,10 (quint.,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,40 (quint.,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,17 (quint.,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,64 (br s, 4H, 2x  $-\text{CH}_2-$ ); 2,76 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,18 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,23 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,59 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 4,73 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 4,88 (br s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 9,21-9,25 (br m, 4H,  $\beta$ ); 9,31-9,33 (br m, 4H,  $\beta$ ); 10,92 (s, 2H, mezo) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, TFA-d):  $\delta$  11,6; 21,3; 26,1; 28,3; 29,4; 29,9; 30,6; 34,8; 37,8; 49,3; 53,6; 94,9; 105,3; 124,6; 126,7; 127,5; 130,4; 131,0; 141,9; 142,1; 144,1; 145,0; 176,1 ppm. HRMS (ESI) obliczono dla C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 638,37008; otrzymano: 638,37156.

**Acetal 375**

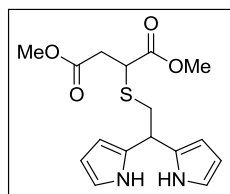
Związek **375** otrzymano według przepisu literaturowego.<sup>162</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,43 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,60 (dq,  $J = 9,3, 7,1$  Hz, 2H), 3,48 (dq,  $J = 9,4, 7,0$  Hz, 2H), 3,04 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  195,2; 101,1; 62,2; 32,1; 30,3; 15,0.

**Acetal 376**

Do roztworu acetalu **375** (2 g, 10,6 mmol,  $c=0,1$  mol/dm<sup>3</sup>) w metanolu (100 ml) dodano węglan potasu (0,29 g, 0,2 ekwiw., 2,12 mmol). Zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 min, następnie dodano ester dimetylowy kwasu 2-bromobursztynowego (3,6 g, 1,5 ekwiw., 15,9 mmol) oraz drugą porcję węglanu potasu (1,46 g, 1 ekwiw., 10,6 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia metanolu przez godzinę. Po ochłodzeniu

odsączono powstały osad, przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 0-20% AcOEt w heksanie) otrzymując czysty związek **376** w postaci jasnożółtego oleju (2.5 g, 81%) R<sub>f</sub> = 0,75 (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,59 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,87 – 3,45 (m, 11H), 2,84 (m, 4H), 1,20 (2xt, *J* = 7,0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2; 171,0; 102,3; 62,3; 62,0; 52,5; 51,9; 41,5; 36,3; 34,6; 15,2. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 317,1030; otrzymano: 317,1035. Anal. elem. obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S: C, 48,96; H, 7,53; S, 10,89; otrzymano: C, 48,81; H, 7,52; S, 10,69.

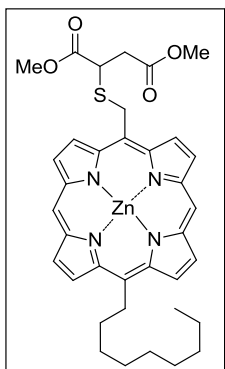
### Dipirometan **377**



Do roztworu acetalu **376** (1,6 g, 5,4 mmol) w pirolu (37 ml, 100 ekwiw., 0,54 mol) dodano InCl<sub>3</sub> (0,12 g, 0,1 ekwiw., 0,54 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 60 °C przez 16 godzin. Po ochłodzeniu do roztworu dodano sproszkowanego NaOH (86 mg, 0,4 ekwiw., 2,16 mmol), mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 30 minut. Powstały osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, 0-25% AcOEt w heksanie) otrzymując czysty związek **377** w postaci bezbarwnego oleju (0,97 g, 53%). R<sub>f</sub> = 0,35 (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 2H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 6,16 (dt, *J* = 5,5, 2,8 Hz, 2H), 6,10 – 6,02 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,71 (2xs, 6H), 3,53 (dd, *J* = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 3,25 (ddd, *J* = 32,5, 13,3, 7,1 Hz, 2H), 2,94 (dd, *J* = 17,1, 9,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 17,1, 6,1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,4; 171,4; 131,6; 117,7; 117,6; 108,6; 106,4; 106,2; 52,9; 52,3; 41,9; 38,3; 37,2; 36,2. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 359,1045; otrzymano: 359,1041. Anal. elem. obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57,12; H, 5,99; N, 8,33; S, 9,53; otrzymano: C, 57,49; H, 5,99; N, 7,88; S, 9,01.



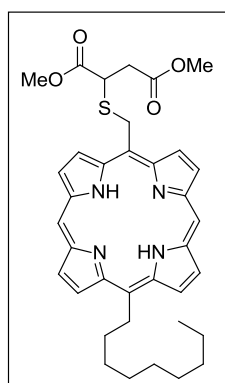
## Porfiryne 378



Do roztworu dipirometanu **377** (0,8 g, 2,4 mmol) oraz **319** (0,9 g, 1 ekwiw., 2,4 mmol) w etanolu (270 ml) dodano  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5,2 g, 10 ekwiw., 24,0 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (2,16 g, 3 ekwiw., 7,2 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 ml). Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty

uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $\text{SiO}_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) otrzymując związek **378** w postaci czerwonego osadu (175 mg, 11%).  $R_f = 0,45$  ( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{AcOEt}$  w heksanie).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 2H), 8,46 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,28 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,23 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 8,16 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,90 (dd,  $J = 23,6, 12,5$  Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,98 – 3,84 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,12 (dd,  $J = 16,8, 10,0$  Hz, 1H), 2,73 (dd,  $J = 16,8, 6,0$  Hz, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,53 – 1,31 (m, 6H), 0,95 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,2; 171,2; 147,7; 147,6; 146,6; 146,5; 130,6; 130,0; 127,4; 126,7; 119,2; 107,9; 103,8; 52,9; 52,1; 43,4; 38,7; 36,1; 34,5; 33,9; 31,9; 30,7; 29,7; 29,6; 29,4; 22,7; 14,2. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{SZn}$  [ $\text{M}^+$ ] 688,2057; otrzymano: 688,2062. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{SZn}$ : C, 62,65; H, 5,84; N, 8,12; S, 4,65; otrzymano: C, 62,71; H, 5,72; N, 8,05; S, 4,54.

## Porfiryne 379

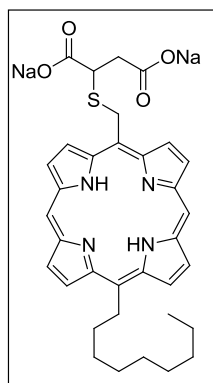


Porfiryne **378** (55 mg, 0,8 mmol) rozpuszczono w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwas trifluoroctowy (4 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ . Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, a następnie osuszono

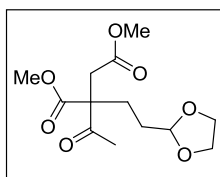
bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (0-1%  $\text{MeOH}$  w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfiryne **379**

w postaci ciemnoczerwonych kryształów (50 g, 94%).  $R_f = 0,40$  (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (s, 2H), 9,36 (m, 8H), 6,17 (dd,  $J = 25,5, 12,7$  Hz, 2H), 5,00 – 4,73 (m, 2H), 4,17 (dd,  $J = 9,5, 6,2$  Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,26 – 3,11 (m, 1H), 2,79 (dd,  $J = 16,9, 6,2$  Hz, 1H), 2,57 – 2,39 (m, 2H), 1,78 (dd,  $J = 11,2, 3,9$  Hz, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,34 (m, 8H), 0,93 – 0,86 (m, 3H), -3,26 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,4; 171,0; 147,4; 147,0; 144,3; 144,2; 132,4; 131,6; 127,9; 127,4; 120,3; 109,6; 104,7; 52,9; 51,9; 43,3; 38,7; 36,2; 34,6; 34,5; 31,9; 30,6; 29,7; 29,6; 29,4; 22,7; 14,1. HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 627,2992; otrzymano: 627,3005. UV-VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (ε): 403 (314000); 505 (14500), 537 (3680), 578 (4100), 638 (1480). Anal. elem. obliczono dla C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 68,98; H, 6,75; N, 8,93; S, 5,12; otrzymano: C, 68,95; H, 6,63; N, 8,93; S, 5,29.

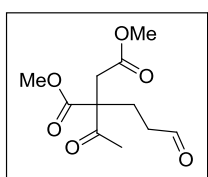
### Porfiryna 379



Do roztworu estru **378** (35 mg, 0,06 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu/THF (1/6 ml) dodano wodny roztwór NaOH (1 ml,  $c = 4$  mol/dm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 60 °C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu roztwór zatężono. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad przemyto wodą, acetonem i heksanem, otrzymując czysty produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (28 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-d) δ 11,01 (bs, 2H), 9,95 (bs, 2H), 9,85 – 9,66 (m, 6H), 6,60 (bs, 2H), 5,24 (bs, 2H), 4,28 (bs, 1H), 3,21 (bs, 1H), 2,95 (bs, 1H), 2,69 (bs, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,50 – 1,22 (m, 8H), 0,86 (t,  $J = 6,3$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; TFA-d) δ 177.60, 176.58, 145.61, 145.34, 142.90, 142.66, 131.83, 131.79, 130.88, 130.83, 128.30, 128.25, 128.18, 126.04, 106.16, 42.40, 38.52, 35.53, 35.42, 34.65, 31.34, 30.11, 28.96, 28.93, 28.73, 21.93, 12.21. HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M-Na+2H]<sup>+</sup>: 621,2502; otrzymano: 621,2511. UV/vis (DMSO) λ<sub>max</sub> (ε) 403 (137600), 501 (6571), 535 (2480), 574 (2404).

**Acetal 384**

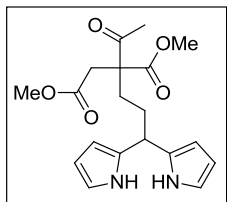
Do roztworu acetylobursztynianu dimetylu (**382**) (3 ml, 18,5 mmol) w suchym DMF-ie (36 ml) w 0 °C dodano NaH (0,75 g - 60% w oleju, 1 ekwiw., 18,5 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 0 °C przez 30 minut, następnie dodano bromoacetal **383** (2,2 ml, 1 ekwiw., 18,5 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej, a następnie mieszano przez 18 godzin. Do mieszaniny dodano wodę (20 ml), rozcieńczono octanem etylu (100 ml). Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodnym roztworem kwasu solnego, następnie nasyconym wodnym roztworem węgla sodu. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, heksan/AcOEt 8:2) otrzymując związek **384** w postaci bezbarwnego oleju (4,16 g, 78%). R<sub>f</sub> = 0,26 (SiO<sub>2</sub>, 30% AcOEt w heksanie). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,84 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,79 (m, 4H), 3,70 (2s, 6H), 2,91 (q, *J* = 16,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 2H), 1,61 – 1,37 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204,2; 171,7; 171,3; 103,4; 64,9; 60,8; 52,7; 51,8; 36,8; 28,5; 27,1; 26,8. HRMS ESI (*m/z*) obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 311,1112; otrzymano: 311,1107. Anal. elem. obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>: C, 54,16; H, 6,99; otrzymano: C, 54,28; H, 6,91.

**Aldehyd 385**

Acetal **384** (2,5 g; 8,7 mmol) rozpuszczono w mieszaninie kwasu octowego (32 ml) z wodą (8 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 60 °C przez 6 godzin. Po ochłodzeniu roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu NaHCO<sub>3</sub>, dodano octanu etylu (100 ml). Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20-40% AcOEt w heksanie). Związek **385** otrzymano w postaci bezbarwnego oleju (1,56 g, 74%). R<sub>f</sub> = 0,43 (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,73 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,46 – 2,24 (m, 7H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,7; 199,9; 171,4; 170,9; 60,2; 52,9; 51,9; 38,8; 37,2; 26,9; 25,1.

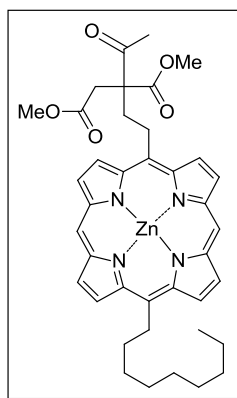
HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{11}H_{16}O_6$   $[M + Na]^+$ : 267,0839; otrzymano: 267,0845. Anal. elem. obliczono dla  $C_{11}H_{16}O_6$ : C; 54,01; H; 6,60; otrzymano: C; 54,11; H; 6,52.

### Dipirometan 386



Do roztworu aldehydu **385** (1,0 g, 4,09 mmol) w pirolu (28 ml, 100 ekwiw., 0,409 mol) dodano  $InCl_3$  (0,09 g, 0,1 ekwiw., 0,409 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 60 °C przez 18 godzin. Po ochłodzeniu do roztworu dodano sproszkowanego NaOH (65 mg, 0,4 ekwiw., 2,16 mmol), mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 30 minut. Powstały osad odsączono pod próżnią przemywając niewielką ilością pirolu. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $SiO_2$ , 0-25% AcOEt w heksanie) otrzymując czysty związek **386** w postaci bezbarwnego oleju (0,92 g, 62%).  $R_f = 0,35$  ( $SiO_2$ , 30% AcOEt w heksanie),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81 (s, 2H), 6,56 (ddd,  $J = 5,0, 2,5, 1,6$  Hz, 2H), 6,22 – 5,93 (m, 4H), 3,89 (dd,  $J = 9,7, 4,9$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,92 (q,  $J = 16,5$  Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04 – 1,66 (m, 4H),  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  204,1; 171,7; 171,3; 132,4; 132,3; 117,2; 117,2; 108,1; 108,0; 105,7; 105,4; 61,2; 52,6; 51,8; 37,5; 36,7; 30,9; 29,2; 26,5. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{19}H_{24}N_2O_5$   $[M + Na]^+$  383,1575; otrzymano: 383,1575. Anal. elem. obliczono dla  $C_{19}H_{24}N_2O_5 + \frac{1}{2}H_2O$ : C;61,77; H;6,82; N;7,58; otrzymano: C;61,96; H;6,89; N;7,25.

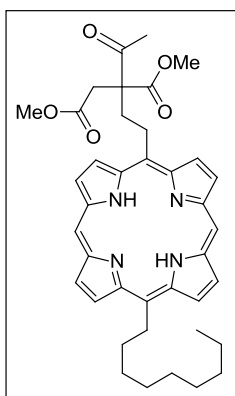
### Porfiryna 387



Do roztworu **386** (500 mg, 1,39 mmol) i **319** (540 mg, 1 ekwiw., 1,39 mmol) w etanolu (140 ml) dodano  $Zn(OAc)_2 \cdot H_2O$  (3,05 g, 10 ekwiw., 13,90 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (0,95 g, 3 ekwiw., 4,2 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano  $Et_3N$  (4 ml). Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $SiO_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ) otrzymując związek **387** w postaci czerwonego osadu (180

mg, 18%).  $R_f = 0,61$  ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 – 8,88 (m, 4H), 8,69 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,37 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,30 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,58 – 3,31 (m, 4H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 5H), 1,79 (dt,  $J = 14,8, 7,5$  Hz, 2H), 1,54 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 1,38 (dd,  $J = 27,2, 8,6$  Hz, 10H), 1,00 – 0,85 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,2; 171,9; 171,5; 148,7; 147,7; 147,2; 146,9; 130,8; 130,7; 128,2; 126,7; 118,9; 114,5; 103,9; 61,9; 52,9; 52,2; 40,4; 38,9; 37,5; 34,9; 31,9; 30,8; 29,8; 29,7; 29,5; 28,9; 27,3; 22,7; 14,2. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla:  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{Zn}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  735,2469; otrzymano: 735,2501. Anal. elem. obliczono dla  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{Zn} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ : C; 64,77; H; 6,27; N; 7,75; otrzymano: C; 64,76; H; 6,34; N; 7,63.

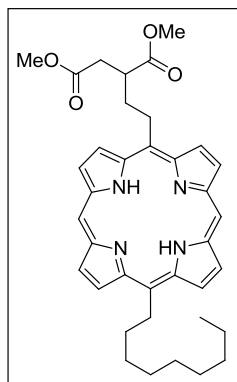
### Porfiryna 388



Porfiryne **387** (120 mg, 0,17 mmol) rozpuszczono w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwas trifluorooctowy (4 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ . Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, a następnie osuszone bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/heksan 1:1). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfiryne **388** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (85 g, 78%).  $R_f = 0,7$  ( $\text{SiO}_2$ , 30% AcOEt w heksanie).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,05 (s, 2H), 9,49 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 9,38 – 9,25 (m, 6H), 4,97 – 4,84 (m, 2H), 4,82 – 4,57 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (q,  $J = 16,3$  Hz, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 1H), 2,58 – 2,42 (m, 5H), 1,80 (dt,  $J = 15,1, 7,6$  Hz, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,43 – 1,23 (m, 8H), 0,93 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), -3,24 (2s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,2; 172,0; 171,5; 147,3; 146,8; 144,2; 144,1; 132,1; 131,8; 127,8; 127,0; 119,2; 115,4; 104,3; 62,1; 53,0; 52,2; 40,8; 38,7; 37,7; 34,6; 31,9; 30,6; 29,7; 29,6; 29,4; 27,4; 22,7; 14,1. HRMS ESI ( $m/z$ ) obliczono dla  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  651,3546, otrzymano: 651,3546. UV/vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 404 (337100), 503

(16140), 534 (4476), 577 (5430), 632 (1651), 688 (477). Anal. elem. obliczono dla  $C_{39}H_{46}N_4O_5$ : C, 71,97; H, 7,12; N, 8,61; otrzymano: C, 71,92; H, 6,88; N; 8,62.

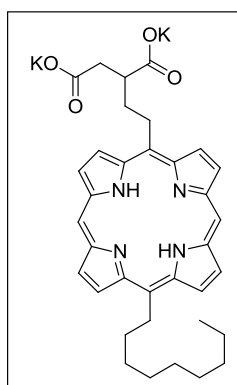
### Porfiryne 389



Produkt **389** otrzymano w postaci ciemnoczerwonych kryształów (21 g, 21%).  $R_f = 0,6$  ( $SiO_2$ , 30% AcOEt w heksanie).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,13 (s, 2H), 9,65 – 9,47 (m, 4H), 9,39 (m, 4H), 5,14 – 4,85 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,15 – 2,68 (m, 4H), 2,68 – 2,45 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,68 – 1,47 (m, 4H), 1,47 – 1,22 (m, 6H), 0,89 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H), -3,04 (s, 1H), -3,07 (s, 1H). HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{37}H_{44}N_4O_4$   $[M+H]^+$  609,3439;

otrzymano: 609,3441.

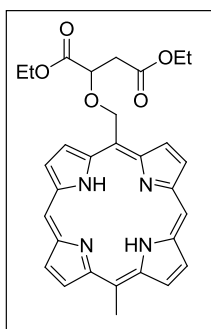
### Porfiryne 392



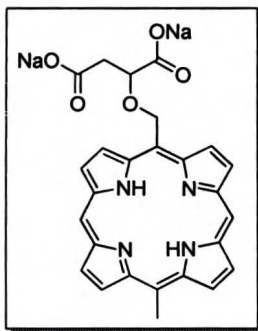
Do roztworu estru **388** (70 mg, 0,1 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu/etanol (2/12 ml) dodano wodny roztwór KOH (1,3 g KOH w 2 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 80 °C przez 16 godzin. Po ochłodzeniu roztwór zatężono. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad przemyto wodą, acetonem i pentanem, otrzymując czysty produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (43 mg, 63%).  $^1H$  NMR (500 MHz, TFA-d)

$\delta$  11,02 (bs, 2H), 9,93-9,76 (m, 8H), 5,72 – 5,10 (m, 4H), 4,23 – 3,74 (m, 2H), 3,53 – 2,95 (m, 3H), 2,76 (bs, 2H), 1,99 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H), 1,50 – 1,31 (m, 8H), 0,91 (bs, 3H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz, TFA-d)  $\delta$  180,8; 178,5; 145,6; 145,3; 142,7; 142,6; 131,6; 131,0; 128,2; 127,9; 124,8; 120,4; 105,9; 52,8; 41,7; 41,3; 38,6; 36,1; 35,6; 35,4; 33,0; 31,4; 30,2; 29,0; 28,9; 28,8; 22,0; 12,3. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $C_{35}H_{38}K_2N_4O_4$   $[M-2K+3H]^+$ : 581,3137; otrzymano: 581,3128. UV/vis (DMSO)  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) 405 (140300), 503 (7068), 532 (1870).

## Porfiryna 396



Do roztworu dipirometanu **334** (670 mg, 1,9 mmol) oraz **319** (530 mg, 1 ekwiw., 1,9 mmol) w etanolu (150 ml) dodano  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4,1 g, 10 ekwiw., 19,0 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia etanolu przez 2 godziny. Roztwór ochłodzono, dodano DDQ (1,72 g, 3 ekwiw., 7,6 mmol) i mieszano przez dodatkowe 15 minut, po czym dodano  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 ml). Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Polarne produkty uboczne oddzielono poprzez sączenie na żelu  $\text{SiO}_2$ . Następnie produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 5-10% AcOEt w heksanie) otrzymując związek **395** w postaci czerwonego osadu (120 mg, 11%).  $R_f = 0,35$  ( $\text{SiO}_2$ , 30% AcOEt w heksanie). Związek **395** był bardzo niestabilny, dlatego bez dalszego oczyszczania, był użyty do następnej reakcji. Porfirynę **395** rozpuszczono w suchym  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml), a następnie w temperaturze pokojowej dodano kwasu trifluoroctowego (4 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie roztwór zobojętniono używając nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ . Dodano chlorku metylenu. Rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną przemyto wodą i solanką, a następnie osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , 5-10% AcOEt w heksanie). Produkt krystalizowano z układu chlorek metylenu/heptan, otrzymując porfirynę X w postaci ciemnoczerwonych kryształów (106 g, 94%).  $R_f = 0,30$  ( $\text{SiO}_2$ , 30% AcOEt w heksanie).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,43 (s, 2H), 9,82 (dd,  $J = 17,6, 4,6$  Hz, 4H), 9,62 (dd,  $J = 17,8, 4,6$  Hz, 4H), 6,97 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 5,10 (dd,  $J = 8,6, 4,5$  Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,04 – 3,77 (m, 2H), 2,89 (ddd,  $J = 24,7, 16,1, 6,6$  Hz, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,90 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), -3,22 (s, 1H), -3,34 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  171,27; 169,68; 148,28; 146,48; 146,47; 144,26; 144,14; 132,86; 131,96; 128,99; 128,80; 115,39; 109,43; 104,99; 104,98; 74,90; 69,90; 61,00; 60,17; 37,88; 19,72; 14,08; 13,66. HRMS ESI (m/z) obliczono dla  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 527;2297; otrzymano: 527;2294. UV-VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\lambda$  ( $\epsilon$ ): 404 (297000), 504 (13700), 535 (3250), 577 (4100), 636 (1300).

**Porfiryra 397**

Do roztworu estru **396** (40 mg, 0,075 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu/etanol (2,5/5 ml) dodano wodny roztwór NaOH (3 ml, 4 mol/dm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną mieszano w 40 °C przez 16 godzin. Po ochłodzeniu roztwór zatężono. Wytrącone kryształy odwirowano, usunięto supernatant, a osad przemyto wodą, acetonem i heksanem, otrzymując czysty produkt w postaci czerwono-brunatnego osadu (27 mg, 69%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, TFA-d) δ 11,06 (bs, 2H), 10,11 – 9,64 (m, 8H), 7,47 – 6,98 (m, 2H), 5,49 – 5,10 (m, 4H), 3,44 – 2,98 (m, 2H) ppm. HRMS ESI (m/z) obliczono dla C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Na<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M-2Na+3H]<sup>+</sup>: 471,1668; otrzymano: 471,1668.

B. Org. 356/13





